



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
SEDE DI RIMINI

Luigi Barbieri

Lezioni di Patologia generale

in collaborazione con Enrico Strocchi



II EDIZIONE
2012

Luigi Barbieri, Enrico Strocchi
Lezioni di Patologia generale, II edizione digitale
Rimini, Polo Scientifico Didattico di Rimini, 2012.
pubblicata in: <<http://amsacta.cib.unibo.it>>
ISBN 9788897617020



Licenza Creative Commons <<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>>
Lezioni di patologia generale II edizione by Luigi Barbieri, Enrico Strocchi
<<http://amsacta.cib.unibo.it/0000/>>
is licensed under a Creative Commons Attribution - Non commerciale 3.0 Unported License
<<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>>

*Dedicato alle mie Signore
Paola, Rossana e Gaia*



AVVERTENZE

La medicina è una scienza in continuo cambiamento. Gli autori hanno controllato il contenuto presso le fonti ritenute più attendibili con la massima cura, tuttavia, tenendo conto della possibilità sempre presente di errori od incomprensioni, e delle novità che in medicina si susseguono ogni giorno, non possono affermare che quanto contenuto sia esente da affermazioni che possano risultare ora od in futuro non corrette. Gli studenti che intendono utilizzare questo ausilio didattico sono perciò invitati a controllare presso i loro docenti e presso le fonti autorevoli ufficialmente riconosciute ogni volta che insorga loro un dubbio

Il materiale didattico contenuto in quest'opera va utilizzato in congiunzione con le lezioni e non rappresenta una esauriente descrizione degli argomenti oggetto della trattazione, e non può essere considerato in alcun modo sostituto di un trattato

I simboli indicano a quali corsi i singoli capitoli primariamente appartengono:



CORSI DI PATOLOGIA GENERALE E IMMUNOLOGIA
corso di laurea in Infermieristica



CORSI DI PATOLOGIA GENERALE, IMMUNOLOGIA, FISIOPATOLOGIA GENERALE
corso di laurea in Farmacia



CORSI DI PATOLOGIA GENERALE
corso di laurea in Controllo di Qualità dei Prodotti per la Salute



CORSI DI PATOLOGIA GENERALE, IMMUNOLOGIA E FISIOPATOLOGIA GENERALE
corso di laurea in Ostetricia



CORSI DI FISIOPATOLOGIA GENERALE
corso di laurea in Infermieristica

La connotazione utilizzata per i numeri segue il modello internazionale: il punto per i decimali, la virgola per le migliaia

La bibliografia riportata alla fine di ogni capitolo rispecchia unicamente le più importanti fonti utilizzate e non ha carattere di completezza

I siti riportati sono quelli da cui è stato attinto materiale e non rappresentano i siti di riferimento dell'argomento trattato. Un controllo della utilizzabilità dei *link* è stato effettuato nelle date riportate: *link* non più funzionanti sono stati resi "non cliccabili"

LUIGI BARBIERI

Nato a Bologna il 27 gennaio 1954. Laureato in Medicina e Chirurgia. Professore ordinario di Patologia generale nell'Alma Mater Università di Bologna. Già presidente del corso di studi in Infermieristica nell'Alma Mater Università di Bologna sede di Rimini. Le ricerche scientifiche a cui ha partecipato sono state svolte in collaborazione con numerosi Istituti italiani ed esteri ed hanno portato a più di 80 pubblicazioni su riviste internazionali (citate oltre 3000 volte) nel campo delle tossine vegetali

ENRICO STROCCHI

Nato a Forlì l'11 Settembre 1952. Laureato in Medicina e Chirurgia. Ricercatore di Medicina interna nell'Alma Mater Università di Bologna. Titolare di numerosi corsi di insegnamento nei corsi di laurea in Infermieristica nell'Alma Mater Università di Bologna. Membro del comitato etico dell'Area Vasta Romagna. È autore di oltre 180 lavori scientifici e comunicazioni a Congressi nel campo delle malattie cardiovascolari

ALTRI COLLABORATORI

ANTONELLA FRASSETTO. Dirigente medico, Azienda U.S.L. di Cesena; professore a contratto di Ustioni e assistenza intensiva in dermatologia nell'Alma Mater Università di Bologna

LORIS GROSSI. Professore associato di Metodi fisici in Chimica organica nell'Alma Mater Università di Bologna

PAOLA LONGHI. Psicologo e Psicoterapeuta, Azienda U.S.L. di Forlì

ANNALISA PESSION. Professore associato di Patologia generale nell'Alma Mater Università di Bologna

ROBERTO RIMONDINI-GIORGINI. Ricercatore di Farmacologia nell'Alma Mater Università di Bologna

PAOLO ROMAGNOLI. Ordinario di Istologia nella Facoltà di Medicina e chirurgia dell'Università di Firenze

GIOVANNA TESTA. Dirigente medico, Azienda U.S.L. di Rimini; professore a contratto di Microbiologia e Microbiologia clinica nell'Alma Mater Università di Bologna

LUCA VALGIMIGLI. Ricercatore di Chimica organica nell'Alma Mater Università di Bologna

RICONOSCIMENTI

Gli autori si scusano per le eventuali mancate citazioni della provenienza di alcuni materiali utilizzati, della cui origine si è persa traccia

Ringrazio per avermi messo a disposizione i loro appunti di lezione le studentesse Roberta Andreatini, Letizia Gasperoni e Melania Minghelli, corso di laurea in Farmacia presso il Polo scientifico-didattico di Rimini, che mi hanno consentito di correggere argomenti che solo la lezione aveva reso affrontabili

Questo lavoro è stato preparato in massima parte con programmi *open source* ed in particolare con: fontforge[®], gimp[®], inkscape[®], libreoffice[®], Jmol[®], molscrip[®], PovRay[®], raster3D[®], ed inoltre Xcode[®] (Apple[®]), Acrobat[®] (Adobe[®]) su sistemi operativi kubuntu[®], (Canonical[®]) Mac osX[®] (Apple[®]) e Virtualbox[®] (Oracle)[®]. Sono stati utilizzati font della famiglia DejaVu[®]. Alcune figure provengono da precedenti versioni realizzate in Corel Draw[®]

Indice generale

1. Generalia.....	1
1.1. AMBITI DISCIPLINARI	3
1.2. OMEOSTASI	6
1.3. RISERVA FUNZIONALE, INSUFFICIENZA, COMPENSO, SCOMPENSO	17
1.4. TESTI GENERALI DI RIFERIMENTO.....	19
1.5. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	20
2. Etiologia generale.....	21
2.1. DANNO BIOLOGICO	23
2.2. PRINCIPALI CLASSI DI AGENTI PATOGENI	24
2.3. AGENTI FISICI	27
2.4. COMPOSTI CHIMICI (INCLUSI I FARMACI)	38
2.5. I PRIONI	39
2.6. AGENTI BIOLOGICI VIVENTI	47
2.7. MECCANISMI FLOGISTICI ED IMMUNITARI	53
2.8. ALTERAZIONI DELLA NUTRIZIONE	54
2.9. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	57
3. Patologia genetica.....	61
3.1. GENERALIA GENETICA	63
3.2. MUTAZIONI E PATOLOGIE GENETICHE	66
3.3. MALATTIE A CARATTERE AUTOSOMICO DOMINANTE	71
3.4. MALATTIE A CARATTERE AUTOSOMICO RECESSIVO	72
3.5. ANOMALIE NEL NUMERO E NELLA STRUTTURA DEI CROMOSOMI	73
3.6. MALATTIE DA SINGOLO GENE	78
3.7. MALATTIE AD EZIOLOGIA MULTIFATTORIALE	82
3.8. INDAGINI GENETICHE PRENATALI	83
3.9. CHI DOVREBBE ESAMINARE I PROPRI GENI?	85
3.10. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	87
4. Adattamento.....	90
4.1. ADATTAMENTO E DANNO REVERSIBILE	92
4.2. IPERTROFIA	97
4.3. IPOTROFIA/ATROFIA	98
4.4. GLI ADATTAMENTI CON NEOFORMAZIONE DI TESSUTO	99
4.5. RIGENERAZIONE TISSUTALE E TESSUTO DI RIPARAZIONE	100
4.6. IPERPLASIA	101
4.7. METAPLASIA	103
4.8. DISPLASIA	106
4.9. ADATTAMENTO E MALADATTAMENTO NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE	108
4.10. IPOPLASIA/APLASIA	110
4.11. ADATTAMENTO D'ORGANO	111
4.12. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	114
5. Morte cellulare.....	118
5.1. MODALITÀ PRINCIPALI DI MORTE CELLULARE	120
5.2. LA MORTE CELLULARE ACCIDENTALE SUBITA E LA NECROSI	121
5.3. LA MORTE CELLULARE PROGRAMMATA: APOPTOSI	125
5.4. MITOCONDRIO ED APOPTOSI	135
5.5. CITOSCHELETRO ED APOPTOSI	138
5.6. CARATTERISTICHE BIOCHIMICHE E MOLECOLARI	139
5.7. REGOLAZIONE DEL PROCESSO APOPTOTICO	147
5.8. DISREGOLAZIONE DELL'APOPTOSI	151
5.9. MORTE CELLULARE PROGRAMMATA NON APOPTOTICA	156
5.10. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	161
6. Citopatologia.....	162
6.1. IL DANNO STRUTTURALE	164
6.2. DANNO CELLULARE MEDIATO DA RADICALI LIBERI	165
6.3. RADICALI OSSIDANTI E MACROMOLECOLE	170
6.4. IL RUOLO DEL CALCIO	176
6.5. RUOLO CRITICO DELL'OSSIGENO	177
6.6. ENZIMI INDICATORI	185
6.7. DANNO INDOTTO DA VIRUS CITOPATICI	186
6.8. ACCUMULI INTRA-CELLULARI	187
6.9. ALTERAZIONI EXTRA-CELLULARI	204
6.10. ALTERAZIONI SUB-CELLULARI	208
6.11. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	214

7. Flogosi acuta.....	218
7.1. GENERALIA FLOGISTICA.....	220
7.2. GENERALIA SULLA FLOGOSI ACUTA.....	224
7.3. CLASSIFICAZIONE DELLE FLOGOSI ACUTE IN BASE ALL'ESSUDATO.....	226
7.4. ALTERAZIONI DEL CALIBRO DEI VASI E DEL FLUSSO SANGUIGNO.....	230
7.5. ALTERAZIONI DELLA PERMEABILITÀ VASCOLARE, ESSUDAZIONE.....	232
7.6. FENOMENI CELLULARI NELLA FLOGOSI ACUTA.....	236
7.7. METASTASI FLOGOSI E CITOCHINE.....	251
7.8. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	254
8. Mediatori della flogosi.....	255
8.1. IL SEGNALE FLOGISTICO.....	257
8.2. MECCANISMI NEURO-DIPENDENTI.....	258
8.3. MEDIATORI CHIMICI DELLA FLOGOSI.....	260
8.4. AMMINE VASOATTIVE.....	262
8.5. PROTEASI PLASMATICHE.....	264
8.6. I METABOLITI DELL'ACIDO ARACHIDONICO.....	271
8.7. PRODOTTI DEI LEUCOCITI.....	274
8.8. ALTRI MEDIATORI.....	276
8.9. MEDIATORI E MODIFICAZIONI SISTEMICHE NELLA FLOGOSI ACUTA.....	279
8.10. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	283
9. Complemento.....	287
9.1. GENERALIA SUL COMPLEMENTO.....	289
9.2. ATTIVAZIONE DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO.....	291
9.3. EFFETTI BIOLOGICI DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO.....	296
9.4. MALATTIE LEGATE AL SISTEMA DEL COMPLEMENTO.....	305
9.5. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	307
10. Fagocitosi.....	311
10.1. BIOLOGIA DELLA FAGOCITOSI.....	313
10.2. I FAGOCITI MONONUCLEATI.....	319
10.3. ATTIVAZIONE E FUNZIONI DEI FAGOCITI MONONUCLEATI.....	322
10.4. IL PROCESSO DELLA FAGOCITOSI.....	328
10.5. MACROFAGI E INFLAMMASOMI.....	332
10.6. INGLOBAMENTO ED EVENTI INTRA-CELLULARI SUSSEGUENTI.....	334
10.7. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	338
11. Generalia immunologica.....	339
11.1. INQUADRAMENTO TERMINOLOGICO.....	341
11.2. IMMUNITÀ NATURALE ED ACQUISITA.....	344
11.3. LOCALIZZAZIONE ANATOMICO-FUNZIONALE DEL SISTEMA IMMUNITARIO.....	354
11.4. I LINFOCITI.....	357
11.5. LINFOCITI B.....	359
11.6. LINFOCITI T.....	360
11.7. LE CITOCHINE: I MESSAGGERI INTER-CELLULARI.....	365
11.8. ANATOMIA FUNZIONALE DEL SISTEMA IMMUNITARIO.....	367
11.9. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	377
12. La risposta immunitaria.....	379
12.1. PRINCIPALI CARATTERISTICHE DELLE RISPOSTE IMMUNITARIE.....	381
12.2. FASI DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA.....	388
12.3. IL COMPLESSO MAGGIORE DI ISTOCOMPATIBILITÀ (MHC).....	393
12.4. RUOLO DELL'HLA NELL'IMMUNITÀ: ANTIGENI DI CLASSE I.....	396
12.5. ANTIGENI DI CLASSE II.....	398
12.6. HLA ED ASSOCIAZIONE CON LE MALATTIE.....	400
12.7. GENERAZIONE DELLA DIVERSITÀ: IL MECCANISMO DELLA SELEZIONE CLONALE.....	402
12.8. MECCANISMI DI REGOLAZIONE DELLA RISPOSTA T.....	404
12.9. PRODUZIONE DI CITOCHINE.....	411
12.10. RISPOSTE IMMUNITARIE CELLULARI NON ADATTATIVE.....	415
12.11. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	418
13. Anticorpi.....	419
13.1. STRUTTURA DEGLI ANTICORPI ED I GENI DELLE IMMUNOGLOBULINE.....	421
13.2. LA STRUTTURA TIPICA DELL'ANTICORPO.....	423
13.3. STRUTTURA DELLE REGIONI COSTANTI DELLE IMMUNOGLOBULINE.....	430
13.4. LE IMMUNOGLOBULINE DI MEMBRANA.....	435
13.5. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	439
14. Immunopatologia.....	443
14.1. IPERSENSIBILITÀ.....	445
14.2. IPERSENSIBILITÀ DI TIPO I.....	446
14.3. IPERSENSIBILITÀ DI TIPO II.....	450
14.4. IPERSENSIBILITÀ DI TIPO III.....	453
14.5. IPERSENSIBILITÀ DI TIPO IV.....	455
14.6. IMMUNITÀ E FARMACI.....	457
14.7. ROTTURA DELLA TOLLERANZA VERSO SE STESSI: AUTOIMMUNITÀ.....	458
14.8. IMMUNITÀ CANCRO E TRAPIANTI.....	466
14.9. IMMUNITÀ E CANCRO.....	467
14.10. IMMUNITÀ E TRAPIANTI.....	471
14.11. REGOLAZIONE ESTRINSECA DI RISPOSTE IMMUNITARIE NON DESIDERATE.....	474
14.12. PSICO-NEURO-ENDOCRINO-IMMUNOLOGIA.....	476
14.13. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	480
15. Flogosi cronica.....	483
15.1. FLOGOSI: CRONICITÀ E RIPARAZIONE.....	485
15.2. LE CELLULE DELL'INFIAMMAZIONE CRONICA.....	490

15.3. GRANULOMI.....	492
15.4. MALATTIE DEGENERATIVE DELL'ETÀ AVANZATA LEGATE ALLA FLOGOSI CRONICA.....	495
15.5. ALTERAZIONI DELLE FUNZIONI DEI LEUCOCITI.....	496
15.6. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	497
16. Riparazione delle lesioni.....	499
16.1. CARATTERISTICHE GENERALI DELLA RIPARAZIONE.....	501
16.2. RIGENERAZIONE DEI PARENCHIMI.....	502
16.3. CELLULE LABILI.....	503
16.4. CELLULE STABILI.....	504
16.5. CELLULE PERENNI.....	506
16.6. CONSERVAZIONE DEL TESSUTO DI SOSTEGNO.....	512
16.7. RIPARAZIONE PER MEZZO DEL TESSUTO CONNETTIVO.....	515
16.8. RIPARAZIONE DELL'OSSO.....	521
16.9. FATTORI CHE INFLUENZANO LA RIPARAZIONE DEI TESSUTI.....	522
16.10. COMPLICANZE DEI PROCESSI RIPARATIVI.....	525
16.11. RIPARAZIONE E CELLULE STAMINALI.....	527
16.12. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	532
17. Fisiopatologia delle infezioni.....	535
17.1. CONSIDERAZIONI GENERALI	537
17.2. RISPOSTE GENERALI VERSO MICRORGANISMI VIVENTI	538
17.3. FASI TEMPORALI DELLA RISPOSTA ALLE INFEZIONI.....	539
17.4. BARRIERE INNATE	544
17.5. OCCHIO	547
17.6. TRATTO RESPIRATORIO	548
17.7. TRATTO GASTROENTERICO	552
17.8. CUTE	554
17.9. L'UOMO COME COMUNITÀ ECOLOGICA	555
17.10. FATTORI CHE INFLUENZANO LA QUALITÀ DEI MECCANISMI DI DIFESA	558
17.11. RISPOSTA NON-ADATTATIVA DELL'OSPITE ALL'INFEZIONE	559
17.12. MECCANISMI DELL'INTERAZIONE OSPITE-VIRUS.....	564
17.13. IMMUNITÀ INNATA CONTRO I VIRUS	568
17.14. RISPOSTE IMMUNI SPECIFICHE AI VIRUS (IMMUNITÀ ADATTATIVA)	570
17.15. MICRORGANISMI INTRA-CELLULARI	578
17.16. RISPOSTE NON ADATTATIVE AI BATTERI INTRA-CELLULARI	579
17.17. RISPOSTE ADATTATIVE AI BATTERI INTRA-CELLULARI	580
17.18. BATTERI EXTRA-CELLULARI	587
17.19. IMMUNITÀ NATURALE VERSO I BATTERI EXTRA-CELLULARI	588
17.20. RISPOSTE ADATTATIVE CONTRO I BATTERI EXTRA-CELLULARI	592
17.21. TOSSINE BATTERICHE	600
17.22. ENDOTOSSINE	610
17.23. MICOSI	612
17.24. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	616
18. Immunità ai parassiti.....	619
18.1. GENERALIA PARASSITOLOGICA.....	621
18.2. EQUILIBRIO IMMUNITÀ-PATOGENICITÀ.....	624
18.3. RISPOSTE IMMUNI SPECIFICHE CONTRO I PARASSITI.....	625
18.4. EVASIONE DELLA RISPOSTA IMMUNE.....	628
18.5. MALARIA.....	637
18.6. CICLI BIOLOGICI DEI PARASSITI.....	639
18.7. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	643
19. Ustioni.....	647
19.1. CLASSIFICAZIONE DELLE USTIONI.....	649
19.2. SIGNIFICATO CLINICO.....	651
19.3. USTIONI: LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO.....	655
19.4. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	662
20. Danno da irradiazione.....	663
20.1. IRRADIAZIONE.....	665
20.2. RADIAZIONI ECCITANTI: LE RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE.....	667
20.3. RADIAZIONI IONIZZANTI.....	669
20.4. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	680
21. Generalia neoplastica.....	683
21.1. DEFINIZIONI.....	685
21.2. CARATTERISTICHE DI MALIGNITÀ.....	694
21.3. MORFOLOGIA.....	695
21.4. FUNZIONE.....	699
21.5. ETEROGENEITÀ E VARIABILITÀ.....	701
21.6. TESSUTO DI SOSTEGNO.....	702
21.7. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	704
22. Oncogenesi.....	707
22.1. AGENTI ONCOGENI	709
22.2. ONCOGENESI VIRALE	711
22.3. TUMORI ED EVOLUZIONE	715
22.4. GRUPPI DI GENI STRETTAMENTE LEGATI ALL'ONCOGENESI	717
22.5. GLI ONCOGENI	718
22.6. I GENI ONCO-SOPPRESSORI TS	726
22.7. I GENI MUTATORI	730
22.8. LA PROGRESSIONE TUMORALE	733
22.9. TELOMERASI E CANCRO	734
22.10. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	738
23. Storia naturale delle neoplasie.....	739

23.1. GENETICA E TUMORI.....	741
23.2. CELLULE STAMINALI NEOPLASTICHE.....	743
23.3. ACCRESCIMENTO DELLE NEOPLASIE.....	745
23.4. IL DOLORE NEOPLASTICO.....	751
23.5. PERCHÉ SI MUORE DI TUMORE?.....	755
23.6. VALUTAZIONE CLINICA DELLA NEOPLASIA.....	756
23.7. METODOLOGIE DIAGNOSTICHE PER LE NEOPLASIE.....	759
23.8. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	761
24. Senescenza.....	763
24.1. INVECCHIAMENTO E LONGEVITÀ.....	765
24.2. INVECCHIAMENTO ED EVOLUZIONE DELL'UOMO.....	766
24.3. INVECCHIAMENTO DI TESSUTO E CELLULARE.....	768
24.4. TEORIE SULLA SENESCENZA.....	769
24.5. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	785
25. La malattia mentale.....	787
25.1. LA MALATTIA MENTALE: INQUADRAMENTO CULTURALE.....	789
25.2. CLASSIFICAZIONE DELLE PATOLOGIE PSICHIATRICHE.....	797
25.3. BASI BIOLOGICHE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA E PSICOTERAPICA.....	805
25.4. MALATTIE NEUROLOGICHE COMUNI CON RIFLESSI SULL'ATTIVITÀ MENTALE.....	808
25.5. EPILESSIA.....	809
25.6. DISTURBI DEL SONNO.....	811
25.7. LE MALATTIE NEURODEGENERATIVE.....	815
25.8. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	824
26. Fisiopatologia del ricambio di acqua e sodio.....	827
26.1. FISIOLOGIA DEL RICAMBIO DELL'ACQUA E DEL SODIO.....	829
26.2. SODIO.....	835
26.3. RUOLO DELL'ORMONE ANTI-DIURETICO ADH.....	837
26.4. CLASSIFICAZIONE DELLE ALTERAZIONI DEL SODIO E DELL'ACQUA.....	840
26.5. EDEMA.....	841
26.6. DEPLEZIONE DI VOLUME.....	844
26.7. IPO-NATRIEMIA.....	848
26.8. IPER-NATRIEMIA.....	854
26.9. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	856
27. Fisiopatologia del ricambio del potassio.....	859
27.1. FISIOLOGIA.....	861
27.2. DEPLEZIONE DI POTASSIO ED IPO-KALIEMIA.....	870
27.3. IPER-KALIEMIA.....	875
27.4. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	881
28. Fisiopatologia dell'equilibrio acido-base.....	883
28.1. VALUTAZIONE DELL'EQUILIBRIO ACIDO-BASE.....	885
28.2. ACIDOSI METABOLICA E RESPIRATORIA.....	892
28.3. ACIDOSI METABOLICA.....	893
28.4. ACIDOSI RESPIRATORIA.....	900
28.5. ALCALOSI METABOLICA.....	902
28.6. ALCALOSI RESPIRATORIA.....	905
28.7. DISTURBI MISTI DELL'EQUILIBRIO ACIDO-BASE.....	909
28.8. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	912
29. Fisiopatologia del ricambio di calcio e fosforo.....	915
29.1. FISIOLOGIA DELL'OMEOSTASI DEL CALCIO.....	917
29.2. PARATORMONE.....	921
29.3. LA VITAMINA D.....	922
29.4. ALTRI ORMONI.....	925
29.5. ALTERAZIONI DELLA CALCEMIA.....	926
29.6. FISIOLOGIA DEL RICAMBIO OSSEO DI CALCIO.....	929
29.7. PATOLOGIA ORTOPEDICA.....	934
29.8. FOSFORO.....	939
29.9. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	943
30. Fisiopatologia del sistema eritrocitario.....	947
30.1. EMOPOIESI MIDOLLARE.....	949
30.2. GLI ERITROCITI.....	953
30.3. FISIOLOGIA DEL RICAMBIO DEL FERRO.....	959
30.4. MALATTIE ERITROCITARIE.....	969
30.5. I GRUPPI SANGUIGNI.....	1000
30.6. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1003
31. Fisiopatologia cardiaca.....	1007
31.1. INSUFFICIENZA CARDIACA.....	1009
31.2. FISIOLOGIA DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA.....	1011
31.3. LE ARITMIE CARDIACHE.....	1026
31.4. PRINCIPALI ARITMIE.....	1028
31.5. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1034
32. Fisiopatologia dell'apparato digerente.....	1035
32.1. GENERALIA.....	1037
32.2. MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA INTESTINALE.....	1038
32.3. SINDROME DEL COLON IRRITABILE.....	1041
32.4. SINDROME DA MALASSORBIMENTO.....	1042
32.5. DIARREA E STIPSI.....	1045
32.6. ANATOMIA FUNZIONALE DEL FEGATO.....	1047
32.7. BILIRUBINA ED ITTERO.....	1048
32.8. COLESTASI.....	1054

32.9. INSUFFICIENZA EPATICA.....	1055
32.10. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1058
33. Fisiopatologia renale.....	1059
33.1. ANATOMIA FUNZIONALE DELL'APPARATO URINARIO.....	1061
33.2. DANNI RENALI.....	1064
33.3. L'INSUFFICIENZA RENALE ACUTA.....	1067
33.4. L'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA.....	1069
33.5. FARMACI E VELOCITÀ DI FILTRAZIONE GLOMERULARE.....	1072
33.6. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1073
34. Fisiopatologia endocrina.....	1075
34.1. VALUTAZIONE DELLO STATUS ORMONALE.....	1077
34.2. DISFUNZIONI DELL'ASSE IPOTALAMO-ENDOCRINO.....	1080
34.3. PANCREAS ENDOCRINO.....	1092
34.4. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1093
35. Obesità e diabete mellito.....	1095
35.1. OBESITÀ.....	1097
35.2. COMPLICANZE MULTI-SISTEMICHE DELL'OBESITÀ.....	1110
35.3. LA RESISTENZA ALL'INSULINA E LA SINDROME METABOLICA.....	1112
35.4. DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DEL DIABETE MELLITO.....	1115
35.5. PATOGENESI DEL DIABETE PRIMITIVO.....	1117
35.6. PATOGENESI DEL DIABETE MELLITO DI TIPO II (NON INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS, NIDDM).....	1123
35.7. PATOGENESI DELLE COMPLICANZE DEL DIABETE.....	1128
35.8. ESITO DA DIABETE.....	1137
35.9. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1138
36. Fisiopatologia dell'emostasi.....	1139
36.1. EMOSTASI.....	1141
36.2. FISILOGIA DELLA COAGULAZIONE.....	1143
36.3. FORMAZIONE DEL TAPPO EMOSTATICO.....	1147
36.4. PATOLOGIA DELLA COAGULAZIONE.....	1153
36.5. TROMBOSI.....	1155
36.6. EMBOLIA.....	1160
36.7. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1170
37. Fisiopatologia della pressione sanguigna.....	1171
37.1. INQUADRAMENTO NOSOLOGICO.....	1173
37.2. IPERTENSIONE ARTERIOSA.....	1174
37.3. PATOGENESI DELL'IPERTENSIONE.....	1183
37.4. PATOLOGIA VASCOLARE.....	1191
37.5. SHOCK E COLLASSO CARDIO-CIRCOLATORIO.....	1193
37.6. LO SHOCK SETTICO.....	1200
37.7. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1203
38. Aterosclerosi.....	1207
38.1. ARTERIOSCLEROSI.....	1209
38.2. ATROSCLEROSI.....	1210
38.3. FORMAZIONE DI UNA LESIONE AVANZATA, COMPLICATA.....	1230
38.4. LIPO-PROTEINE E PROGRESSIONE DELL'ATEROSCLEROSI.....	1232
38.5. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1234
39. Fisiopatologia respiratoria.....	1235
39.1. ANATOMIA MORFO-FUNZIONALE DEL POLMONE.....	1237
39.2. INSUFFICIENZA RESPIRATORIA.....	1238
39.3. EDEMA POLMONARE.....	1244
39.4. ENFISEMA.....	1247
39.5. ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME, ARDS.....	1248
39.6. IPOSSIA.....	1256
39.7. LA CIANOSI.....	1260
39.8. DANNI DA FUMO.....	1262
39.9. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1269
40. Fisiopatologia della termoregolazione.....	1271
40.1. LA TEMPERATURA CORPOREA.....	1273
40.2. TERMOREGOLAZIONE FISIOLÓGICA.....	1274
40.3. PATOLOGIA DELLA TERMOREGOLAZIONE.....	1279
40.4. IPERTERMIE NON FEBBRILI ED IPOTERMIE.....	1280
40.5. AZIONE LOCALE E GENERALE DELLE BASSE TEMPERATURE.....	1285
40.6. LA FEBBRE.....	1287
40.7. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1296
41. Appendice 1: immunologia in laboratorio.....	1299
41.1. IMPIEGO DEGLI ANTICORPI IN LABORATORIO.....	1301
41.2. BLOTTING.....	1307
41.3. MARCATURA DI SUPERFICIE E SEPARAZIONE CELLULARE.....	1309
41.4. IBRIDOMI ED ANTICORPI MONOCLONALI.....	1312
41.5. APPLICAZIONI DEGLI ANTICORPI MONOCLONALI.....	1316
41.6. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1317
42. Appendice 2: anticorpi catalitici.....	1319
42.1. ANTICORPI CATALITICI NATURALI ED ARTIFICIALI.....	1321
42.2. GENERAZIONE DI CATALIZZATORI.....	1323
42.3. PRINCIPALI APPROCCI UTILIZZATI NEL DISEGNARE ANTICORPI CATALITICI.....	1325
42.4. INDUZIONE DELLA FORMAZIONE DI GRUPPI CATALITICI.....	1328
42.5. REAZIONI PER CUI NON SI CONOSCONO ENZIMI.....	1346
42.6. REAZIONI BI-MOLECOLARI.....	1348
42.7. UTILIZZO DI COFATTORI.....	1351

42.8. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1354
43. Appendice 3: i micobatteri.....	1355
43.1. I MICOBATTERI	1357
43.2. LA TUBERCOLOSI	1359
43.3. PATOGENESI	1363
43.4. PATOGENESI E SISTEMA IMMUNITARIO.....	1368
43.5. DIAGNOSI MICROBIOLOGICA	1378
43.6. PROCEDURE PER LA DIAGNOSI MICROBIOLOGICA.....	1385
43.7. TERAPIA ANTIBIOTICA	1387
43.8. LEBBRA (OPZIONALE).....	1390
43.9. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1393
44. Appendice 4: la malaria.....	1395
44.1. EZIOLOGIA DELLA MALARIA.....	1397
44.2. CICLO VITALE DELLA MALARIA.....	1399
44.3. IMMUNITÀ ALLA MALARIA.....	1408
44.4. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1410
45. Appendice 5: fisiologia dell'equilibrio acido-base.....	1411
45.1. LA PRODUZIONE DI ACIDI E IL SISTEMA TAMPONE CO ₂ -BICARBONATO.....	1413
45.2. RISPOSTA RESPIRATORIA.....	1422
45.3. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1425
46. Appendice 6: la gotta.....	1427
46.1. LA MALATTIA GOTTOSA.....	1429
46.2. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1438
47. Appendice 7: plasticità del sistema nervoso centrale.....	1439
47.1. COMPLESSITÀ E RIGIDITÀ.....	1441
47.2. MECCANISMI EMBRIONALI RESIDUALI NELL'ADULTO.....	1446
47.3. POSSIBILI APPLICAZIONI IN TERAPIA UMANA.....	1454
47.4. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1462
48. Appendice 8: etimologia dei termini medici.....	1463
48.1. TERMINOLOGIA MEDICA COMPOSITA.....	1465
48.2. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1470

1. Generalia

II edizione



1. Generalia.....	1	1.2.7. Plasma e siero.....	12
1.1. AMBITI DISCIPLINARI	3	1.2.8. Il contenuto del plasma.....	13
1.1.1. Curva della distribuzione normale.....	4	1.2.9. Componenti organici principali del plasma non proteici.....	13
1.1.2. Il concetto di normalità e la medicina di genere.....	5	1.2.10. Come circola la parte liquida?.....	14
1.2. OMEOSTASI	6	1.2.11. Le proteine plasmatiche.....	15
1.2.1. Distribuzione ed omeostasi.....	6	1.2.12. Gli elettroliti.....	15
1.2.2. Dinamica delle concentrazioni.....	7	1.2.13. La componente corpuscolata del sangue: la formula leucocitaria.....	16
1.2.3. Depositi.....	7	1.3. RISERVA FUNZIONALE, INSUFFICIENZA, COMPENSO, SCOMPENSO	17
1.2.4. Destino delle proteine intra-citoplasmatiche.....	8	1.3.1. Emorragie: riserva funzionale, insufficienza, compenso, scompenso.....	18
1.2.5. Formazione e destino delle proteine extra-citoplasmatiche.....	9	1.4. TESTI GENERALI DI RIFERIMENTO.....	19
1.2.6. Liquidi: distribuzione e movimenti.....	11	1.5. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	20




1.1. Ambiti disciplinari

Definizione di patologia


*Il termine patologia viene dal greco: **πάθος** e **λόγος** e significa conoscenza/studio della sofferenza/malattia*

La patologia si può suddividere in:

- eziologia
- patogenesi
- modificazioni morfologiche
- alterazioni funzionali
- significato clinico

 La patologia generale studia le cause e i meccanismi delle malattie:

- la parte che studia le cause è detta **eziologia**
- la parte che studia i meccanismi è detta **patogenesi**

 La fisiopatologia generale studia a livello integrato di organismo gli adattamenti a condizioni di *stress* o di danno

1.1.1. CURVA DELLA DISTRIBUZIONE NORMALE

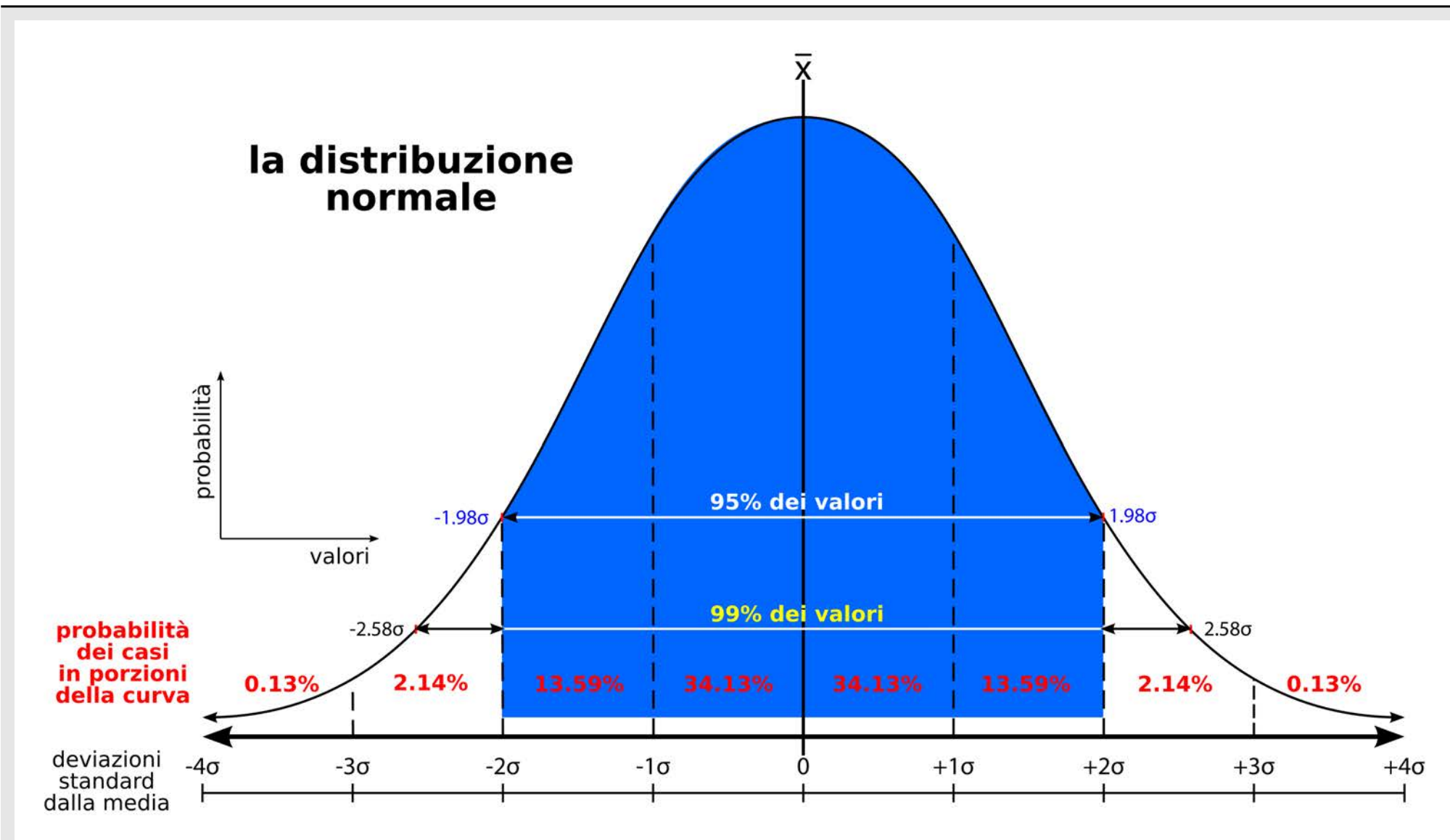



Figura 1.1. Curva della distribuzione normale. In blu i valori normali (95%)


1.1.2. IL CONCETTO DI NORMALITÀ E LA MEDICINA DI GENERE

 Tutti i valori riscontrati con una analisi clinica o chimico-clinica devono essere paragonati a valori di riferimento considerati normali

Il concetto di normalità in medicina è ancora ancorato troppo spesso a generalizzazioni che indicano nel soggetto normale di riferimento il maschio di 20-25 anni, anglosassone

La moderna medicina di genere indica invece una serie diversa di soggetti normali oltre a quelli ovvii dovuti agli estremi delle età:

- maschio
- femmina prepubere
- femmina fertile
- femmina in gravidanza
- femmina in allattamento
- femmina in menopausa



 Benché scientificamente **esista una sola razza umana**, sottogruppi geneticamente affini possono avere caratteristiche a volte significativamente diverse: la normalità dovrebbe quindi anche essere correlata all'appartenenza etnica

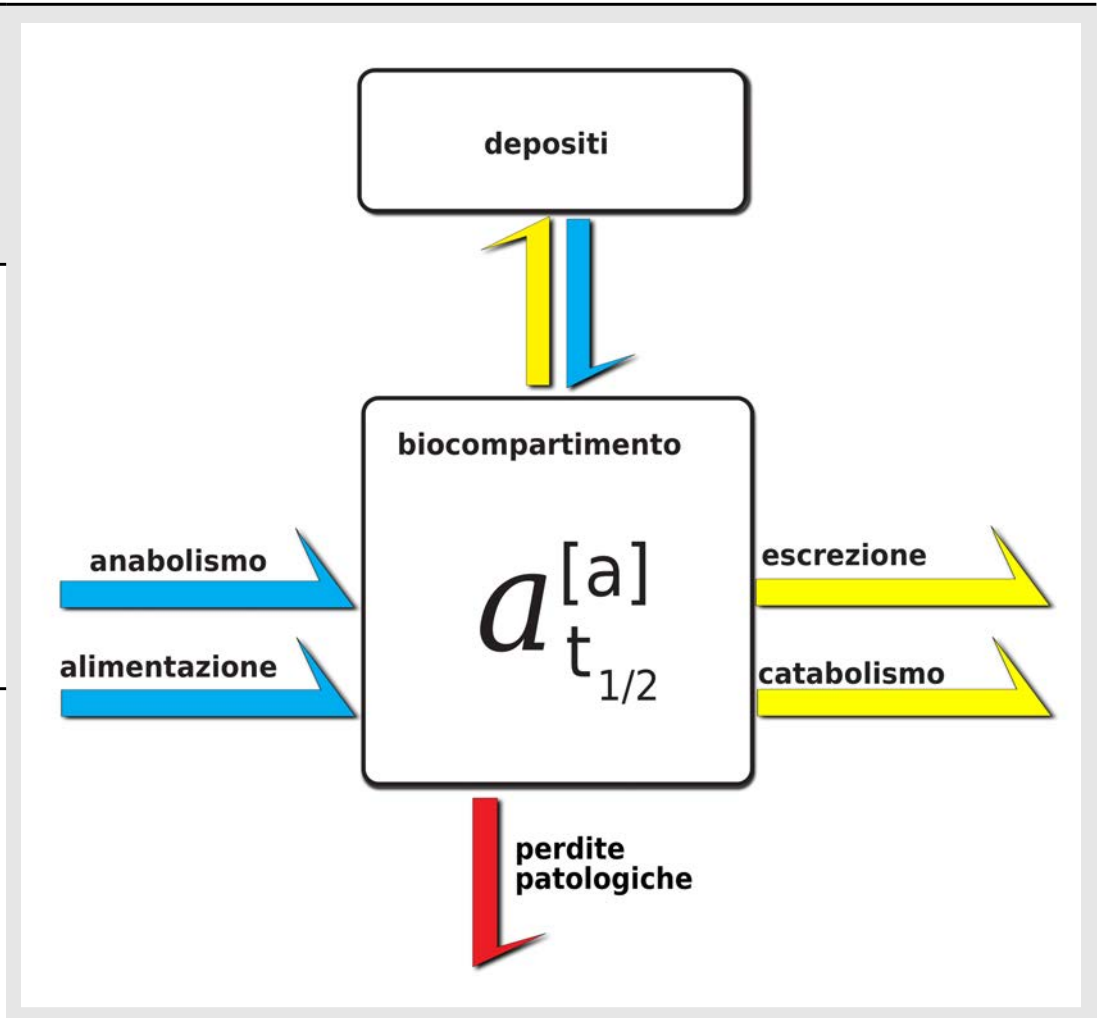
1.2. Omeostasi

1.2.1. DISTRIBUZIONE ED OMEOSTASI


Figura 1.2. Distribuzione ed omeostasi

Schema generale in cui per “a” si intende qualunque sostanza, per [a] la sua concentrazione nel biocompartimento in esame, per $t_{1/2}$ la sua emivita, cioè il tempo necessario perché il 50% delle molecole presenti in un certo istante escano dal compartimento

-  Escrezione e metabolismo possono o no essere regolati, mentre le perdite per definizione non sono controllabili
-  Gli scambi non avvengono solo con l'esterno, ma anche con altri compartimenti, tra cui particolarmente significativi sono i depositi che fungono da “tampone”, contribuendo a mantenere il livello di concentrazione ottimale



1.2.2. DINAMICA DELLE CONCENTRAZIONI

-  Considerando una sostanza **a** qualunque si deve sempre considerare da quale biocompartimento proviene:
- es.: nel plasma ci devono essere anticorpi mentre nel liquido cefalo-rachidiano questi devono essere totalmente assenti

Si deve misurare la sua concentrazione e la velocità del suo ricambio ($t_{1/2}$), nonché le variazioni cicliche della sua concentrazione


- es.: ormoni femminili

La concentrazione istantanea a prescindere da un contesto temporale raramente è significativa

La stessa concentrazione si può raggiungere con un ricambio lento o veloce:

- es.: una anemia con ricambio dei globuli rossi lento o normale sarà da diminuita produzione midollare, mentre un'anemia con accelerato ricambio dei globuli rossi sarà da aumentata perdita o distruzione degli stessi. Va da sé che il significato clinico e l'approccio terapeutico sono completamente diversi nei due casi sopra elencati, anche in presenza della stessa concentrazione di emoglobina

1.2.3. DEPOSITI

-  La concentrazione di determinate sostanze viene mantenuta costante utilizzando dei depositi che funzionano da “tampone”

- es.: il glucosio viene assorbito in modo assai discontinuo con la dieta, mentre la sua concentrazione ematica deve rimanere il più possibile costante e non scendere mai al di sotto di determinati livelli. Questo si ottiene con la rimozione del glucosio assorbito dall'intestino da parte del fegato che viene raggiunto attraverso il circolo portale prima che il glucosio possa raggiungere direttamente il circolo generale; il fegato poi provvede ad immagazzinare sotto forma di deposito (glicogeno) il glucosio in eccesso e a rilasciarlo quando la concentrazione ematica dello stesso scende

1.2.4. DESTINO DELLE PROTEINE INTRA-CITOPLASMATICHE

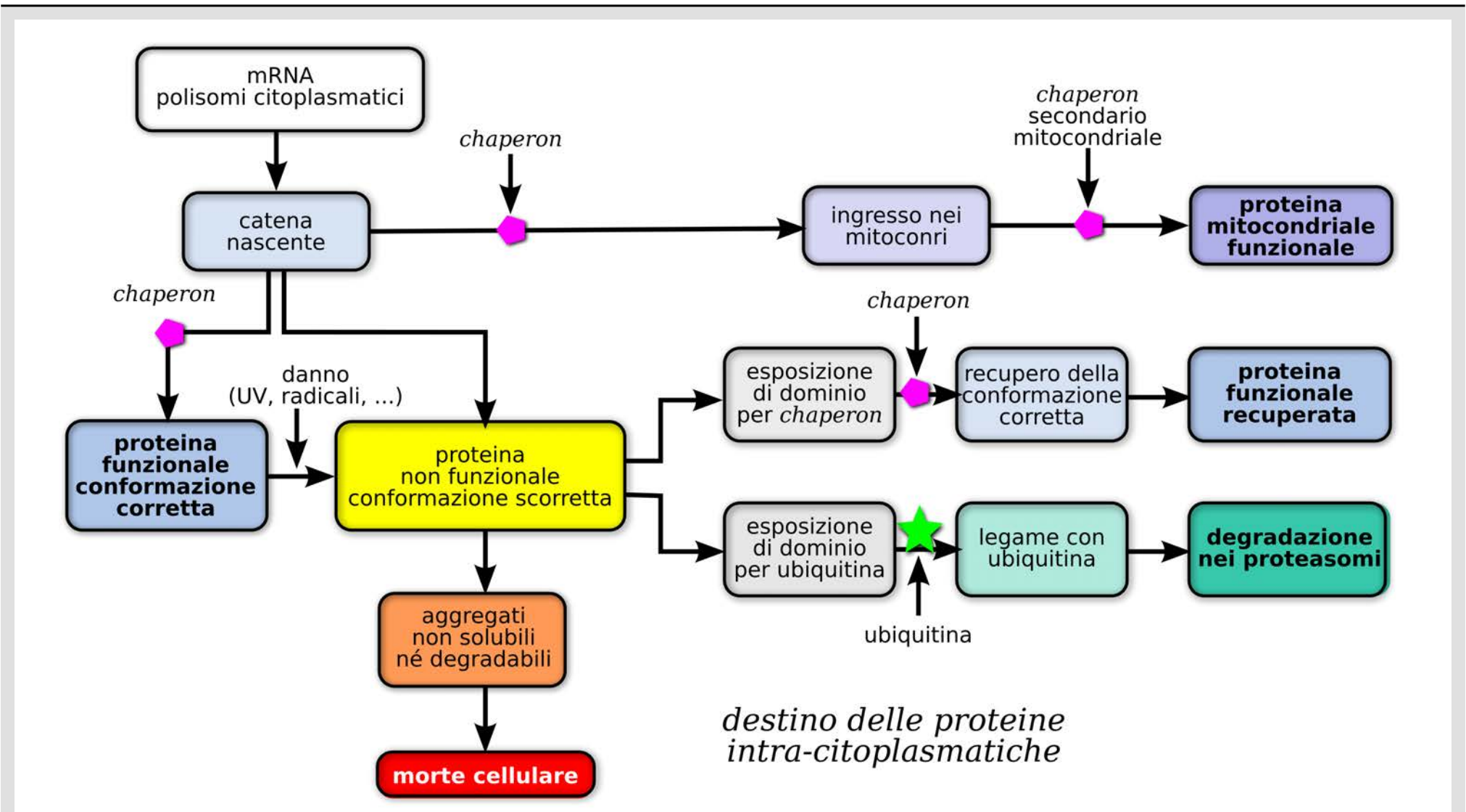


Figura 1.3. Destino delle proteine intra-citoplasmatiche: chaperon, folding, degradazione

1.2.5. FORMAZIONE E DESTINO DELLE PROTEINE EXTRA-CITOPLASMATICHE

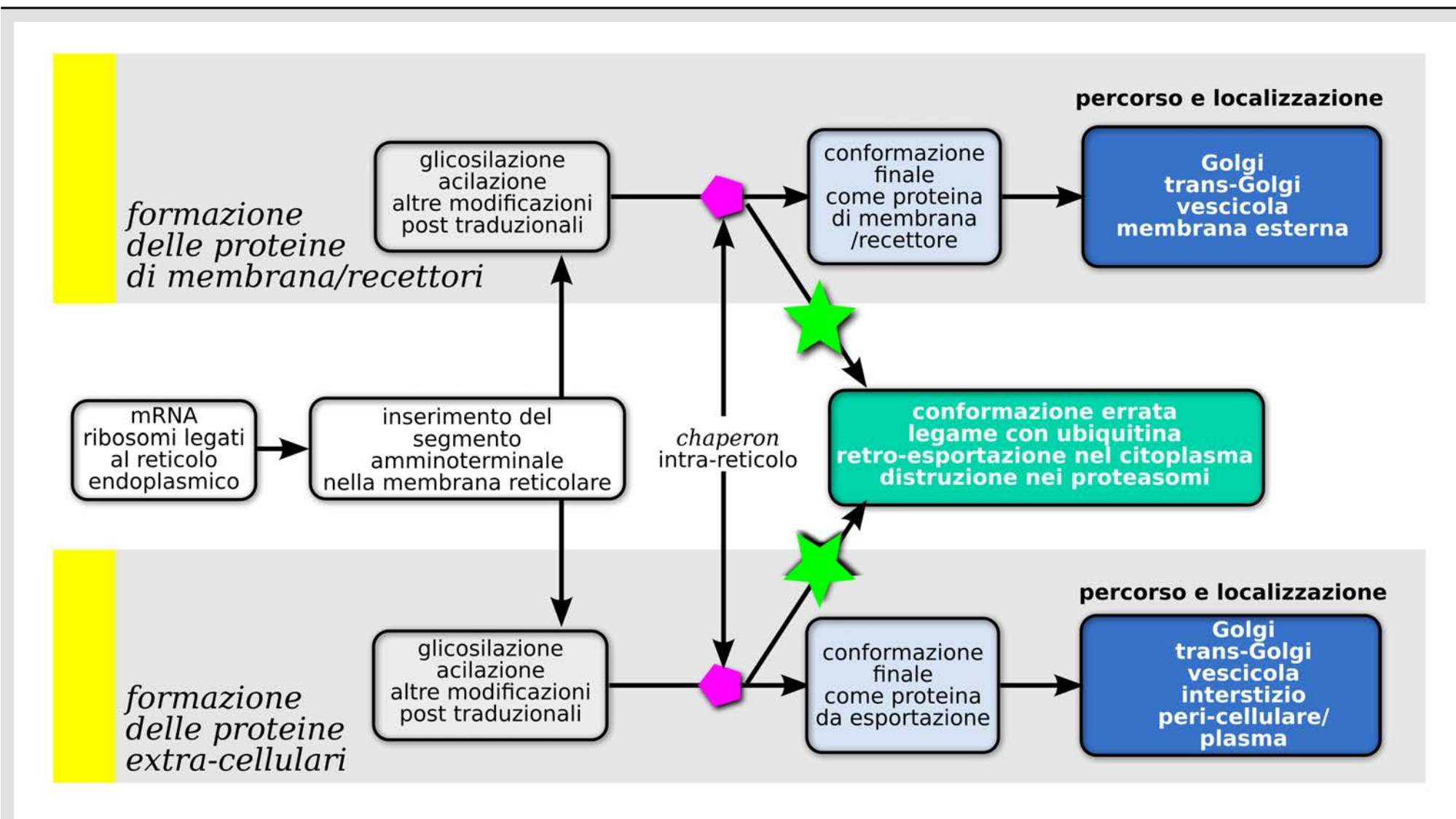


Figura 1.4. Formazione delle proteine extra-citoplasmatiche. Chaperon: pentagono; ubiquitina: stella

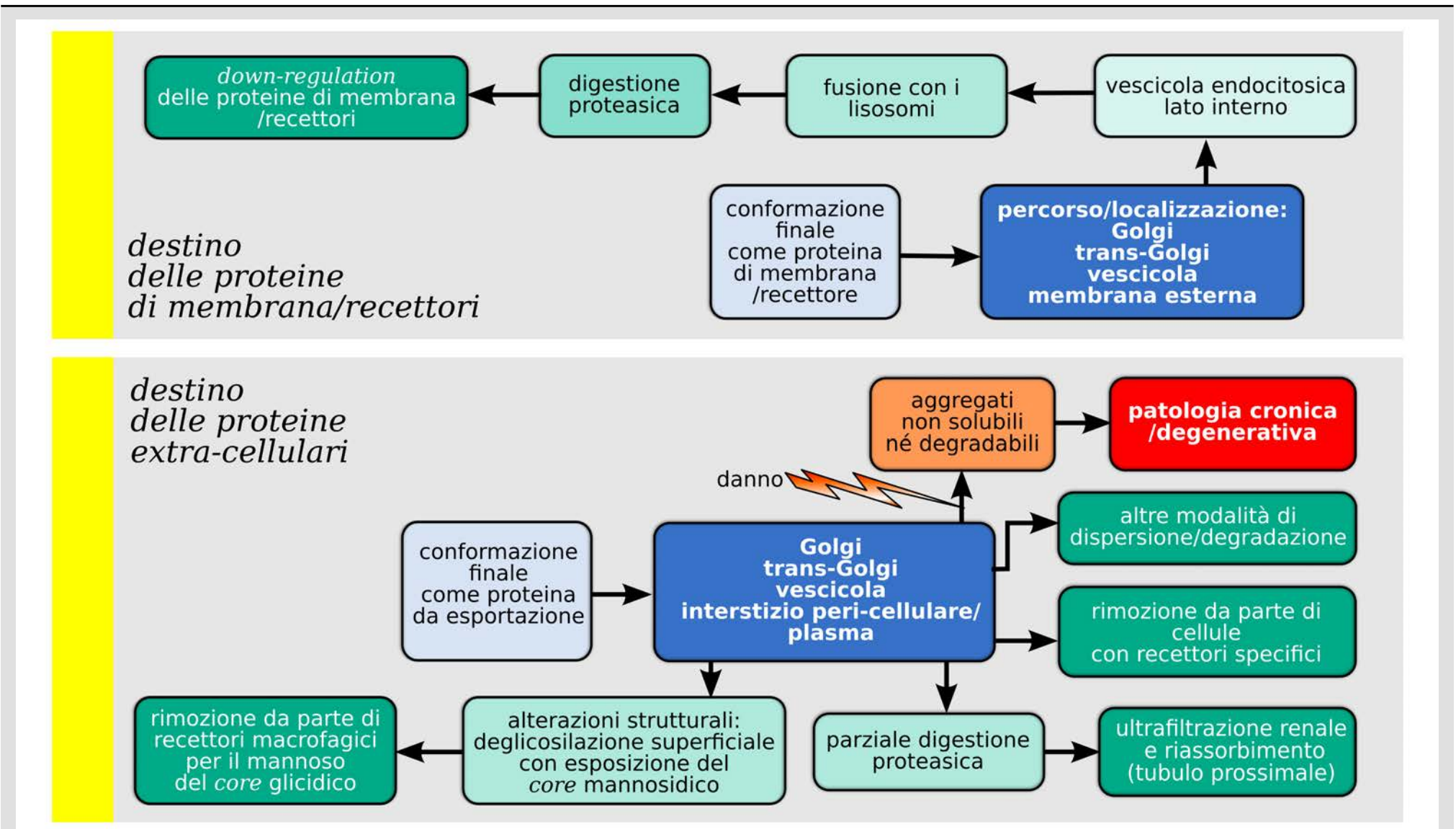


Figura 1.5. Destino delle proteine extra-citoplasmatiche

1.2.6. LIQUIDI: DISTRIBUZIONE E MOVIMENTI

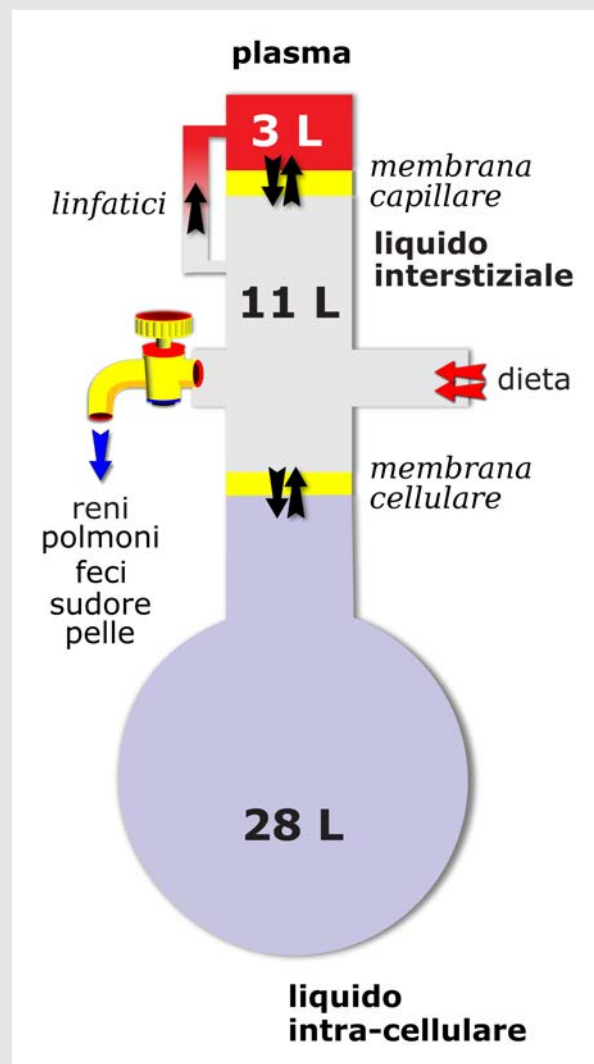


Figura 1.7. Liquidi: compartimenti

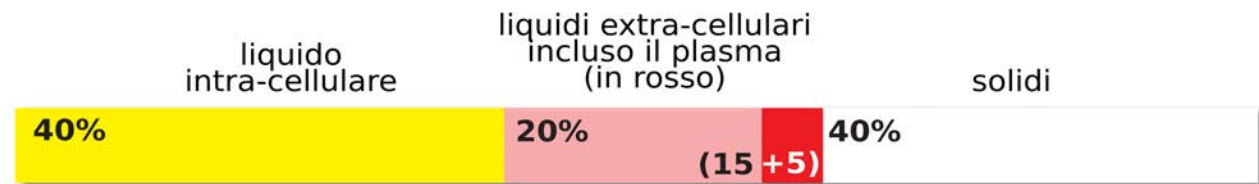


Figura 1.6. Liquidi e solidi

Movimenti dei liquidi

- il liquido intra-cellulare comunica con l'esterno attraverso il liquido interstiziale da cui è separato dalla membrana cellulare
- ciò che entra ed esce dal nostro corpo passa attraverso il liquido interstiziale, che è in comunicazione con il plasma
- il plasma e, di conseguenza, il liquido interstiziale, vengono tenuti in continuo ricircolo dalla pompa cardiaca: gli spazi inter-cellulari sono percorsi da una corrente di fluido

Movimenti cellulari:

- le cellule di tutti i tessuti (con l'eccezione di quelle di derivazione ematica) sono ancorate alla matrice interstiziale e non si muovono
- le cellule che non sono in grado di ancorarsi (di derivazione ematica, tumorali) vengono trascinate dal fluido interstiziale
- a parte gli spermatozoi, le cellule umane non sono dotate di sistemi di movimento autonomo su distanze superiori al millimetro: tutto il movimento cellulare è dovuto alla circolazione dei fluidi

1.2.7. PLASMA E SIERO

☞ Il plasma è un sistema estremamente dinamico anche dal punto di vista biochimico

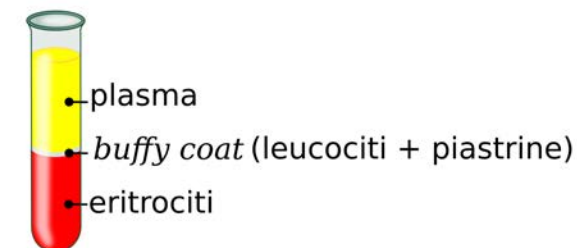
Nel plasma sono presenti sistemi enzimatici a cascata che si attivano e si amplificano, mentre nel contempo attivano i propri inibitori

Le cascate enzimatiche *in vivo* sono attive in condizioni basali, anche se a bassa velocità. Questo fa sì che molti fattori plasmatici abbiano una vita media relativamente breve, in alcuni casi solo di ore

Al bisogno l'equilibrio basale può essere rapidamente e sostanzialmente modificato variando la velocità delle reazioni implicate

☞ Il plasma può essere considerato alla stregua di un "vivente" di difficile conservazione, mentre il siero è "morto", stabile, avendo portato a compimento tutti i processi disponibili, e quindi di più facile conservazione

- il siero non esiste *in vivo*
- la sua composizione è diversa dal plasma: manca di fattori ed è ricco in prodotti secondari dell'attivazione delle proteasi
- molti fattori esistono solo nel plasma



composizione del plasma

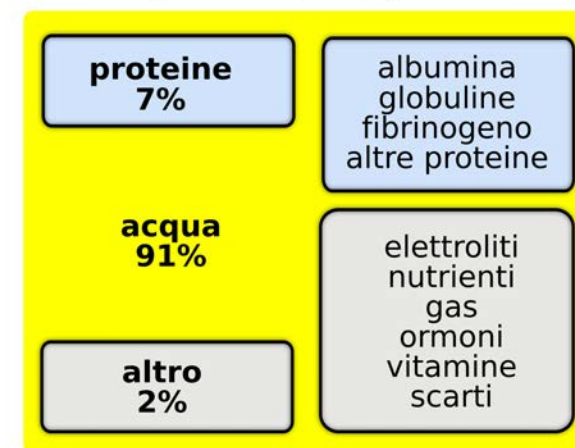


Figura 1.8. Plasma: composizione essenziale

Definizioni di plasma e siero

Il plasma è la parte liquida del sangue

Il siero è il liquido che resta dopo la coagulazione del sangue

1.2.8. IL CONTENUTO DEL PLASMA

☞ Il solvente del plasma è l'acqua

Nell'acqua, oltre a numerosissime molecole di natura e funzioni disparate, sono disciolti:

- ioni che determinano il pH e la forza osmotica
- una grande varietà di proteine: in transito tra un sistema cellulare ed un altro o che svolgono la loro funzione nel plasma stesso

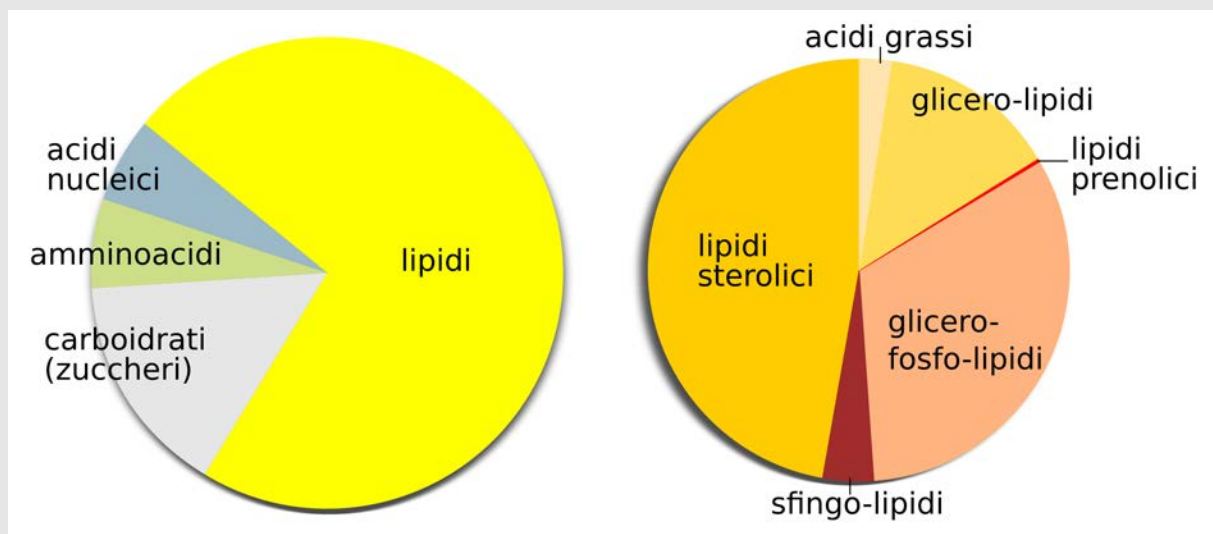
1.2.9. COMPONENTI ORGANICI PRINCIPALI DEL PLASMA NON PROTEICI

Figura 1.9. Plasma: composti organici, con particolare riguardo ai lipidi


Quadro sn. Amminoacidi e acidi nucleici sono indicati senza considerare il contributo di proteine e DNA o RNA. Adattato da Lenter (1981), Wishart (2009) e Quehenberger (2011)

Quadro a dx. Distribuzione relativa dei lipidi nel plasma umano. La lipidomica ha caratterizzato quasi 600 differenti molecole lipidiche nel plasma umano.

La distribuzione relativa riportata è su base molare. La nomenclatura dei lipidi segue il sistema classificativo LIPID MAPS. Adattato da Fahy (2009) e Quehenberger (2011)



1.2.10. COME CIRCOLA LA PARTE LIQUIDA?

 Il plasma ricircola in un tempo molto rapido: una sostanza iniettata endovena, si mescola e raggiunge una diffusione uniforme nel plasma nel giro di pochissimi minuti


Il plasma inoltre viene ultrafiltrato dal rene molte volte ogni giorno: 3 L è il volume plasmatico, 150 L/d il filtrato glomerulare, quindi il plasma è filtrato da 30 a 50 al giorno

Il ricambio di acqua è poi di più di 2 L al giorno

Tabella 1.1: Organi e flusso ematico

tessuto	frazione della gittata cardiaca	flusso ematico	frazione di peso corporeo	indice di perfusione tissutale
	(%)	L/min	(%)	(mL/min/100g)
reni	20	1.23	0.5	350
cervello	12	0.75	2.0	55
polmoni	100	5.40	1.5	400
fegato	24	1.55	2.8	85
cuore	4	0.25	0.5	84
muscoli	23	0.80	40.0	5
pelle	6	0.40	10.0	5
tessuto adiposo	10	0.25	19.0	3

1.2.11. LE PROTEINE PLASMATICHE

 Le proteine caratteristicamente plasmatiche sono prodotte essenzialmente dal fegato, con una sola eccezione quantitativamente significativa: gli anticorpi prodotti dalle plasmacellule


La vita media delle proteine plasmatiche è molto variabile: da poche ore (es.: alcuni fattori della coagulazione) ad alcuni mesi (es.: alcuni tipi di anticorpo)

La permanenza delle proteine nel plasma dipende anche dalla loro dimensione:

- più piccole dell'albumina escono dai filtri capillari diffondendosi nel volume extra-cellulare
- più grandi dell'albumina tendono a rimanere all'interno del plasma in quanto non sono liberamente filtrabili attraverso il filtro capillare
- l'albumina (quantitativamente la proteina più rappresentata nel plasma) è diffusa sia nel plasma (50%), sia nel fluido interstiziale (il restante 50%). Si rammenta che essendo il volume del fluido interstiziale 4 volte maggiore di quello plasmatico, la concentrazione di albumina è in esso proporzionalmente inferiore

Le proteine piccole vengono ultrafiltrate dal glomerulo, riassorbite dal tubulo contorto prossimale ed ivi distrutte

1.2.12. GLI ELETTROLITI

 Tutti gli elettroliti principali sono distribuiti asimmetricamente ai due lati delle membrane cellulari

I principali elettroliti del liquido extra-cellulare: I più importanti elettroliti del liquido intra-cellulare

- | | | |
|---------------|------------|---------------------|
| ● sodio | ● potassio | ● anioni inorganici |
| ● cloro | ● magnesio | ● proteine |
| ● bicarbonato | ● calcio | |


La distribuzione asimmetrica del sodio e del potassio ai due lati delle membrane cellulari viene mantenuta dal consumo di una rilevante frazione dell'energia prodotta dalla cellula

1.2.13. LA COMPONENTE CORPUSCOLATA DEL SANGUE: LA FORMULA LEUCOCITARIA

Tabella 1.2: Formula leucocitaria. I valori indicati sono normali per un individuo adulto di sesso maschile. I valori normali variano per età e sesso. In particolare nei bambini i valori normali sono significativamente differenti

	numero per mm ³ (media ± SD)	Percentuali relative dei leucociti		emivita
		media	Intervallo di confidenza	
		(%)	(95%)	
globuli bianchi (leucociti)	7,250 ± 1,700			
granulociti neutrofili		55	34.6-71.4	da ore a giorni
granulociti eosinofili		3	0.0-7.8	5 d
granulociti basofili		0.5	0.0-1.8	da ore a giorni
linfociti		35	19.6-52.7	da ore ad anni
monociti		6.5	2.4-11.8	mesi
globuli rossi (emazie)	5,000,000 ± 350,000			100-120 d
piastrine	248,000 ± 50,000			5-10 d


1.3. Riserva funzionale, insufficienza, compenso, scompenso


 **Riserva funzionale** è la capacità morfologico-funzionale in eccesso rispetto alle necessità basali

Una diminuzione della riserva funzionale non si riflette immediatamente in un deficit funzionale, perciò il portatore di questa differenza può presentare tutti i parametri biochimici e fisiologici di riferimento perfettamente in ordine: tuttavia ella/egli non è uguale ad un soggetto con riserva funzionale intatta:

- es.: un soggetto con un solo rene ha una funzionalità renale possibilmente adeguata (si può donare un rene da vivente). Tuttavia, se noi somministriamo un farmaco nefro-tossico ad un soggetto con un rene solo procureremo molto più facilmente dei danni gravi, in quanto la funzionalità renale residua diventerà insufficiente prima

 **Insufficienza funzionale** è l'incapacità di far fronte alle necessità basali per la funzione di riferimento

 **Compenso** è la capacità dell'organismo di compensare una insufficienza con adattamenti morfo-funzionali che consentono di far fronte alle necessità basali

 **Scompenso** è una situazione di insufficienza che non viene corretta completamente anche dopo l'attivazione dei meccanismi di compenso

1.3.1. EMORRAGIE: RISERVA FUNZIONALE, INSUFFICIENZA, COMPENSO, SCOMPENSO

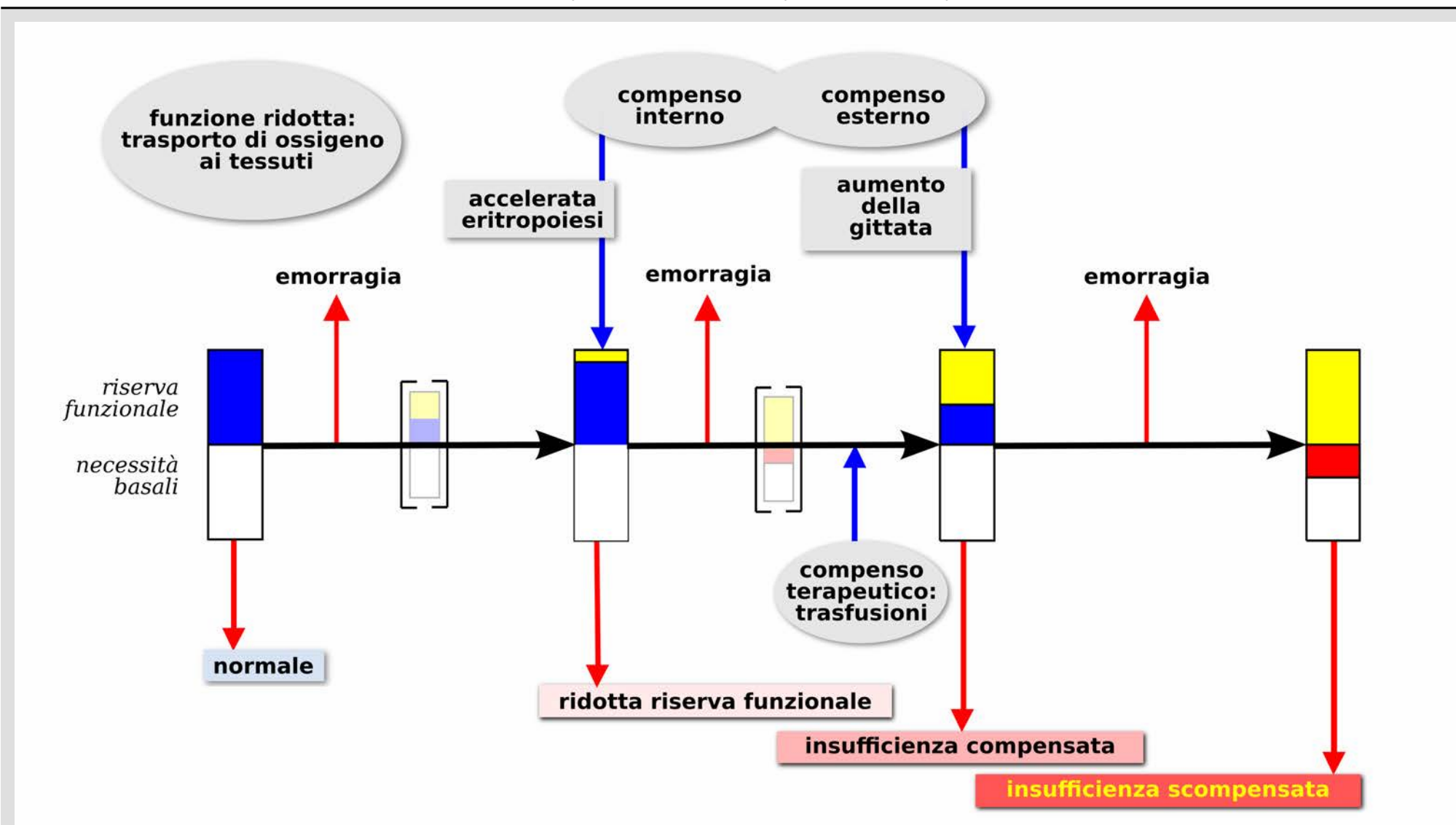


Figura 1.10. Riserva funzionale, insufficienza, compenso, scompenso. Tra parentesi quadre valori tendenziali che non vengono raggiunti per l'attivazione dei meccanismi di compenso

1.4. Testi generali di riferimento

Longo, D.L., Kasper, D.L., Jameson, J.L., Fauci, A.S. (2011) *Harrison's Principles of internal medicine*. XVIII ed. Mc Graw Hill, New York

- La "bibbia" della medicina: vi si trovano non solo informazioni cliniche aggiornate, ma anche eziopatogenesi e fisiopatologia. Viene regolarmente tradotto in italiano con qualche mese (anno) di ritardo

Kumar, V., Fausto, N., Abbas, A.K., Aster, J. (2009) *Robbins and Cotran Pathologic basis of disease*. VIII ed. Elsevier Saunders, Philadelphia

- Contiene Patologia generale, Immunologia e Anatomia Patologica, con accento sulla morfologia: è il perfetto complemento al sopraddetto Harrison. Viene regolarmente tradotto in italiano con qualche mese (anno) di ritardo. Testo di consultazione e riferimento

Kumar, V., Abbas, A.K., Aster, J. (2012) *Robbins Basic pathology*. IX ed. Elsevier Saunders, Philadelphia

- Versione rivolta agli studenti delle scienze patologiche di base, senza anatomia patologica

Lakhani, S.R., Dilly, S.A., Finlayson, C.J. (2009) *Basic pathology. An introduction to the mechanisms of disease*. IV ed. Arnold, London

- Testo rapido di utilizzo pronto per gli studenti dei corsi sanitari e farmacia. Non ha esattamente il taglio dei nostri programmi ma è veramente ben fatto. Sino ad ora non tradotto in italiano

Rubin, R., Stryer, D.S. (2008) *Rubin's Pathology: clinicopathological foundations of medicine*. V ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

Stevens, A., Lowe, J., Scott, I. (2009) *Core Pathology*. III ed. Elsevier Saunders, Philadelphia

1.5. Principali fonti utilizzate

Braunwald, E., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L. (2001) *Harrison's principles of internal medicine. XV ed.* Mc Graw Hill, New York

Fahy, E., Subramaniam, S., Murphy, R.C., Nishijima, M., Raetz, C.R.H., Shimizu, T., Spener, F., van Meer, G., Wakelam, M.J.O., Dennis, E.A. (2009) *Update of the LIPID MAPS comprehensive classification system for lipids.* J. Lipid Res. 50 Suppl, S9-S14

Federman, D.D. (2006) *The biology of sex difference.* N. Engl. J. Med. 354, 1507-1514

Lentner, C. (ed.) (1984) *Geigy scientific tables. Vol. 3. Physical chemistry, composition of blood, hematology, somatometric data.* Ciba-Geigy, Basel

Mader, S.S. (2002) *Human Biology.* Mc Graw Hill, New York

Quehenberger, O., Dennis, E.A. (2011) *The Human Plasma Lipidome.* N. Engl. J. Med. 365, 1812-1823

Wishart, D.S., Knox, C., Guo, A.C., Eisner, R., Young, N., Gautam, B., Hau, D.D., Psychogios, N., Dong, E., Bouatra, S., Mandal, R., Sinelnikov, I., Xia, J., Jia, L., Cruz, J.A., Lim, E., Sobsey, C.A., Shrivastava, S., Huang, P., Liu, P., Fang, L., Peng, J., Fradette, R., Cheng, D., Tzur, D., Clements, M., Lewis, A., De Souza, A., Zuniga, A., Dawe, M., Xiong, Y., Clive, D., Greiner, R., Nazyrova, A., Shaykhtudinov, R., Li, L., Vogel, H.J., Forsythe, I. (2009) *HMDB: a knowledgebase for the human metabolome.* Nucleic Acids Res. 37: D603-D610

Siti web

nar.oxfordjournals.org_wishart-2009

visitato il 31/05/2012

accessibile il 31/05/2012



2. Eziologia generale




II edizione



2. Eziologia generale.....	21	2.5.1. Storia della individuazione delle malattie prioniche e della loro eziologia e patogenesi.....	40
2.1. DANNO BIOLOGICO	23	2.5.2. Prioni "normali" e prioni patologici.....	41
2.2. PRINCIPALI CLASSI DI AGENTI PATOGENI	24	2.5.3. Formazione di molecole con conformazione patogena.....	42
2.2.1. Genetica e ambiente.....	25	2.5.4. Formazione di aggregati di proteine prioniche.....	42
2.2.2. Genetica ed epigenetica.....	25	2.5.5. Struttura della proteina prionica.....	43
2.2.3. Difetti congeniti e teratogenesi.....	26	2.5.6. Le encefalopatie spongiformi.....	44
2.3. AGENTI FISICI	27	2.5.7. Le encefalopatie spongiformi: aspetto morfologico.....	44
2.3.1. Danno e morte cellulare.....	27	2.5.8. Trasmissione delle malattie prioniche.....	45
2.3.2. Basse temperature.....	28	2.6. AGENTI BIOLOGICI VIVENTI	47
2.3.3. Alte temperature.....	30	2.6.1. Virus.....	48
2.3.4. Repentini cambiamenti della pressione atmosferica.....	31	2.6.2. Danni cellulari indotti da virus.....	49
2.3.5. Radiazioni ionizzanti.....	32	2.6.3. Batteri.....	50
2.3.6. Radiazioni eccitanti.....	32	2.6.4. Endotossine.....	51
2.3.7. Raggi ultravioletti (UV).....	33	2.6.5. Funghi.....	51
2.3.8. Raggi infrarossi.....	36	2.6.6. Protozoi.....	52
2.3.9. Microonde.....	36	2.6.7. Metazoi.....	52
2.3.10. Onde radio.....	36	2.7. MECCANISMI FLOGISTICI ED IMMUNITARI	53
2.3.11. Energia elettrica.....	37	2.8. ALTERAZIONI DELLA NUTRIZIONE	54
2.3.12. Campi magnetici.....	37	2.8.1. Fisiopatologia della perdita di peso.....	55
2.4. COMPOSTI CHIMICI (INCLUSI I FARMACI)	38	2.8.2. Desequilibri nutrizionali.....	56
2.5. I PRIONI	39	2.9. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	57



2.1. Danno biologico

-
-  **Danno:** quando avviene un evento che va a perturbare l'equilibrio omeostatico
Può aversi a livello molecolare, cellulare, di organo, di intero organismo, di gruppo di individui, di biosfera
Da un punto di vista scientifico non c'è tuttavia distinzione tra tutti questi livelli che vanno visti come un *continuum* senza interruzione)
-
-  **Morte:** non è un concetto positivo e si definisce come mancanza di vita
Conseguentemente la definizione scientifica di morte è indiretta e si basa sulla definizione di vita
La morte può essere vista a vari livelli di complessità: cellulare, di organo, di individuo, di ecosistema
-
-  La scienza non può dimostrare qualcosa di negativo per la sua stessa natura: può solo dimostrare qualcosa di positivo (può dire c'è un danno, ma non può dire non c'è un danno)
Si può tuttavia dire di non essere in grado di dimostrare la presenza di un danno, se correttamente si indicano contestualmente anche i limiti dell'osservazione (es.: "... con gli strumenti ad oggi disponibili ..." ovvero "... con i dati sino ad ora raccolti ...")
L'unica dimostrazione di assenza di danno è forse data dal seguente esempio, in cui tuttavia l'assenza viene dimostrata misurando un valore positivo: le proprietà di una radiazione
- es.: le onde radio non provocano alcun danno: infatti hanno lunghezza d'onda talmente grande che superano il corpo umano senza cedere alcuna forma di energia (sono identiche prima e dopo aver attraversato il corpo umano). Se non c'è nessuna cessione di energia e nessuna modificazione, non ci può essere nessuna interferenza e quindi nessun danno per le leggi della termodinamica
-

2.2. *Principali classi di agenti patogeni*

I principali agenti patogeni per l'uomo sono:

- agenti fisici
- agenti chimici (inclusi i farmaci)
- agenti infettivi (prioni e agenti biologici viventi)
- sostanze di derivazione biologica
- reazioni flogistiche e immunitarie
- cause genetiche
- cause nutrizionali
- invecchiamento

2.2.1. GENETICA E AMBIENTE

☞ A seconda che la causa della malattia appartenga all'organismo o dipenda dall'ambiente esterno, essa può essere definita:

- intrinseca
- estrinseca

Genetica ed ambiente collaborano nello sviluppo degli eventi patologici

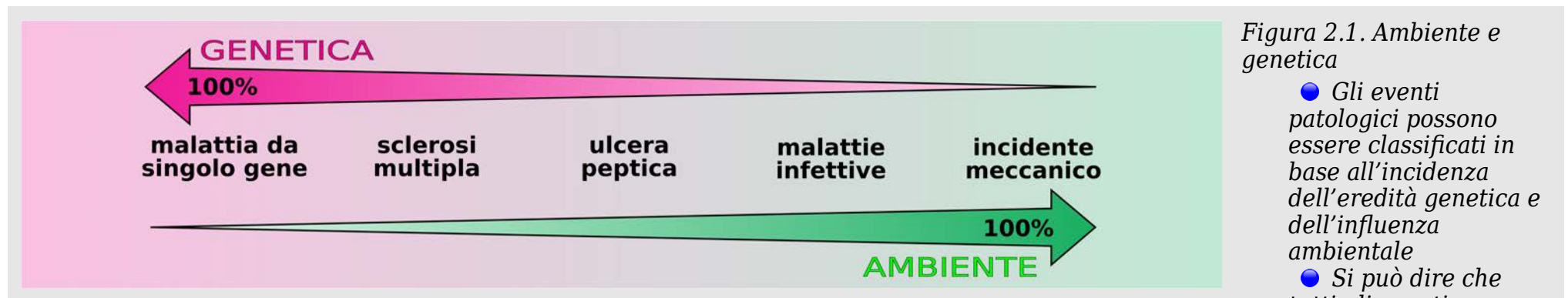


Figura 2.1. Ambiente e genetica

- Gli eventi patologici possono essere classificati in base all'incidenza dell'eredità genetica e dell'influenza ambientale
- Si può dire che tutti gli eventi patologici sono influenzati in misura variabile sia da eventi ambientali che dal substrato genetico del soggetto

☞ I quadri clinici di una stessa patologia si presentano in modo diverso a causa

- dell'ambiente esterno
- della situazione genetica propria dell'individuo

2.2.2. GENETICA ED EPIGENETICA

☞ Meno del 2% di tutta la patologia umana da causa non infettiva dipende da un singolo gene. Il resto (98%) ha una eziologia poligenica dovuta all'interazione concorrente di molti geni o è **epigenetica**, cioè dovuta ad alterazioni non-genetiche o post-genetiche nelle molecole cellulari

2.2.3. DIFETTI CONGENITI E TERATOGENESI

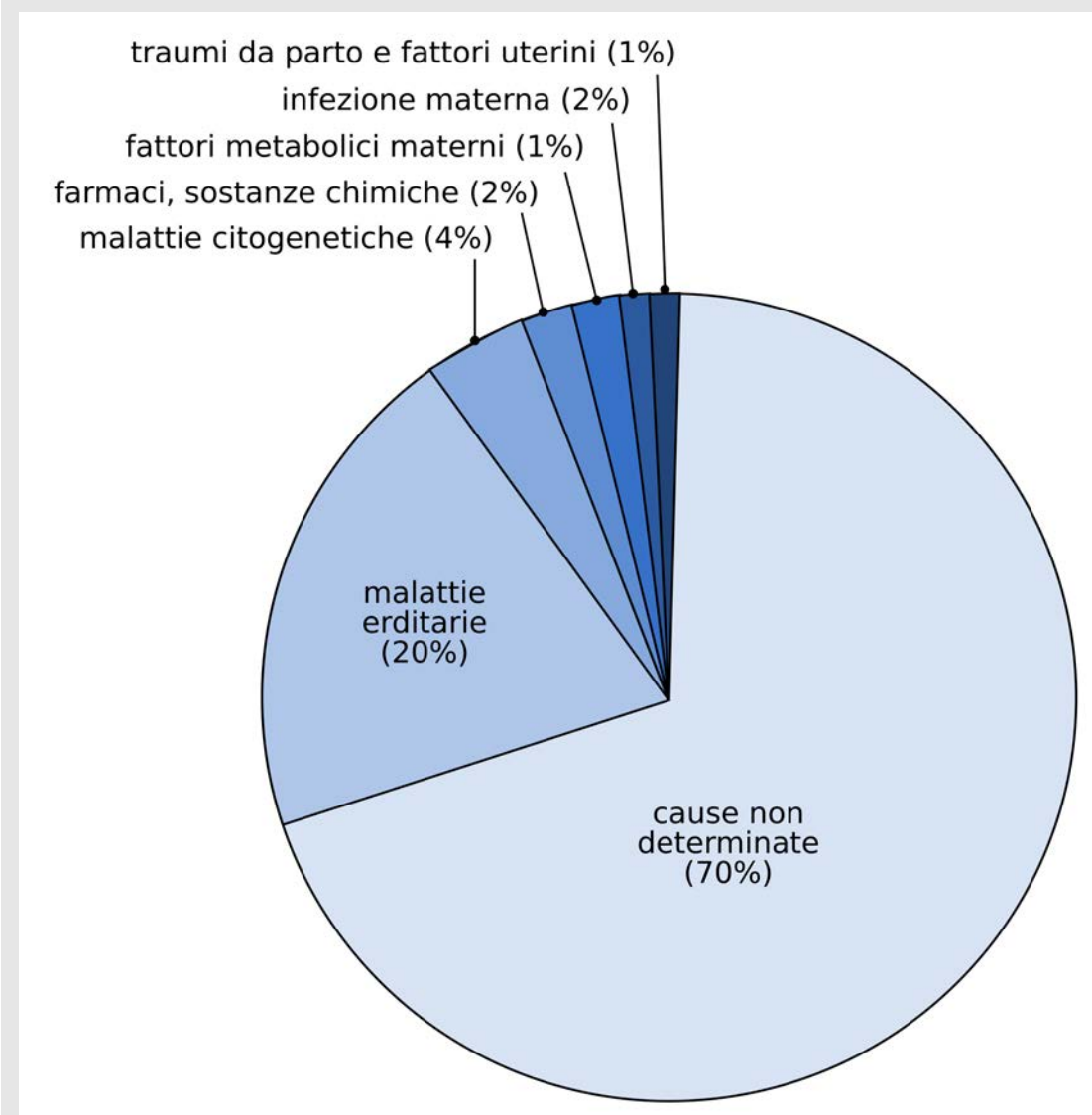


Figura 2.2. Eziologia dei difetti congeniti. Dati da Rubin (2008)

I difetti congeniti possono essere dovuti a

- cause genetiche
- agenti teratogeni

La teratologia studia i meccanismi che portano ai danni intra-uterini che provocano malformazioni nel feto

L'eziologia della teratogenesi è assai varia:

- infezioni
- cause chimiche
- fisiche (radiazioni)
- iatrogene (farmaci, radiazioni)

La patogenesi può avvenire tramite:

- citotossicità (morte cellulare)
- genotossicità (danno al genoma)

Gli effetti di un danno al feto dipendono dall'età gestazionale in cui avviene l'evento.

I danni al concepito possono provocare:

- se precoci, aborto
- se entro il primo trimestre, malformazioni
- se più tardivi, lesioni simili a quelle riscontrabili nell'adulto

2.3. Agenti fisici

Un agente fisico per portare danno (o beneficio) ad una struttura biologica deve cedere energia ad essa o riceverne

Gli agenti fisici che potenzialmente interferiscono con le strutture biologiche sono:

- traumi meccanici
- basse temperature
- alte temperature
- repentini cambiamenti di pressione atmosferica
- radiazioni ionizzanti
- radiazioni eccitanti
- corrente elettrica
- campi magnetici
- microonde e onde radar


2.3.1. DANNO E MORTE CELLULARE



Un agente patogeno per l'organismo intero, direttamente o indirettamente, finisce per danneggiare almeno alcune delle sue cellule

Le *noxae* capaci di alterare le normali funzioni cellulari fino alla uccisione della cellula stessa possono essere raggruppate nelle stesse categorie degli agenti patogeni per l'intero organismo

2.3.2. BASSE TEMPERATURE

 La moltitudine di reazioni chimiche del nostro organismo risponde ad un abbassamento di temperatura con un rallentamento

Le conseguenze sono diverse a livello:

- cellulare
 - tissutale
 - di organismo
-

A livello cellulare

- Le cellule singole sopportano abbastanza bene l'abbassamento della temperatura purché al disopra del punto di congelamento
 - Si rallenta il metabolismo e non si innescano meccanismi distruttivi
 - Al ripristino della temperatura questa si innalza contemporaneamente in tutto il corpo cellulare per le sue ridotte dimensioni. La cellula riprende quindi bene le sue funzioni
 - Quando la temperatura si abbassa al di sotto del punto di fusione dell'acqua, si ha la cristallizzazione del liquido intra-cellulare con rottura delle membrane cellulari e morte della cellula
 - La formazione di cristalli si può evitare con congelamenti programmati in presenza di agenti anti-cristalli come il glicerolo ed il dimetilsolfossido
 - Le cellule possono venire quindi conservate a -190°C e scongelate in seguito. Una elevata percentuale di cellule subisce in questo modo solo danni riparabili e sopravvive
-

A livello tissutale

- Le maggiori dimensioni dei tessuti rispetto alle cellule fanno sì che le modificazioni di temperatura non possano avvenire contemporaneamente in tutte le cellule. L'integrità tissutale è quindi più difficilmente mantenuta
- I tessuti possono essere preservati, e solo a temperature superiori al punto di fusione dell'acqua, se le variazioni di temperatura avvengono per perfusione di liquidi attraverso i vasi

Con il progresso tecnologico aumentano le dimensioni del tessuto congelabili e scongelabili con successo

- es.: pelle acellulare, importante per trapianti nelle lesioni cutanee estese in cui essa funziona da substrato per le cellule rigeneranti dell'ospite, accelerando la guarigione


A livello di organismo

- L'abbassamento di temperatura induce inizialmente vasocostrizione, riducendo così l'apporto ematico ai tessuti
- Un'ulteriore raffreddamento danneggia il controllo della vasomotilità provocando una marcata vasodilatazione
- Ne consegue stagnazione del flusso sanguigno che favorisce la formazione di occlusioni intra-vascolari
- Una temperatura cerebrale al di sotto di 33°C porta al blocco della funzione cardio-respiratoria

Ipotermia iatrogena

- Poiché il blocco della funzione cardio-respiratoria dovuto all'abbassamento della temperatura non provoca di per sé danni strutturali, se la funzione viene sostenuta artificialmente il paziente sopravvive
- Si sfrutta questa situazione per determinate operazioni chirurgiche: a basse temperature il consumo di ossigeno diminuisce e si sopporta meglio l'ipossia
- Il freddo rallenta anche le reazioni infiammatorie: l'applicazione di freddo può ridurre lo sviluppo di una infiammazione auto-alimentantesi (come in molti infortuni osteo-articolari) riducendo quindi anche il danno da flogosi ed il dolore che vi si accompagna

2.3.3. ALTE TEMPERATURE

-  Le temperature elevate subite non sono mai un evento favorevole a differenza della febbre che ha degli effetti favorevoli, portando l'organismo a condizioni sfavorevoli per lo sviluppo di virus e batteri
- Temperature molto elevate possono provocare l'incenerimento del tessuto
 - L'eccessivo calore anche se non sufficiente ad incenerire, può provocare la denaturazione selettiva delle proteine cellulari
 - Temperature più basse delle precedenti, non sufficienti a denaturare significativamente le proteine, ma superiori alla temperatura fisiologica (incluse le temperature febbrili) inducono una accelerazione delle reazioni metaboliche con possibile superamento delle capacità di un sufficiente apporto nutritivo da parte del flusso ematico: **iper-metabolismo**
- L'iper-metabolismo porta all'accumulo di metaboliti acidi con conseguente abbassamento del pH intracellulare a valori critici per la sopravvivenza della cellula
-

2.3.4. REPENTINI CAMBIAMENTI DELLA PRESSIONE ATMOSFERICA



Vi sono due tipi di variazione di pressione atmosferica potenzialmente dannosi:

- abbassamento brusco della pressione (es.: depressurizzazione di un aereo ad alta quota)
- innalzamento prolungato seguito da ritorno brusco alla pressione normale (es.: improvviso ritorno in superficie dopo una immersione subacquea)


In entrambi i casi il danno è dovuto alla rapida gassificazione dell'azoto disciolto, in particolare nei lipidi.

L'azoto, essendo poco miscibile con il solvente biologico (acqua), provoca la formazione di bolle con potenziale distruttivo sulle strutture e possibile formazione di emboli gassosi con blocco della circolazione


L'unico rimedio possibile è sottoporre al più presto il paziente ad una pressione superiore, che provochi il risciogliersi dell'azoto nei nostri tessuti, seguita da lenta decompressione necessaria per eliminare tramite i polmoni il poco azoto che il plasma riesce a portare sino agli scambi gassosi

- es.: i palombari o i minatori, quando lavorano a profondità notevoli hanno, a causa della aumentata pressione, più elevate quantità di gas atmosferici disciolti nel sangue
Se essi si riportano troppo rapidamente alla normale pressione di superficie, i gas disciolti nel sangue, tornando allo stato gassoso, provocano la formazione di bolle d'aria nella circolazione ematica
L'ossigeno si ridissolve prontamente, ma l'azoto, data la sua minore solubilità, può persistere sotto forma di piccole bolle che intrappolate nei vasi di più piccolo calibro, bloccano il normale flusso ematico (malattia dei cassoni)

2.3.5. RADIAZIONI IONIZZANTI

-  Le radiazioni ionizzanti sono quelle con energia sufficiente a strappare un elettrone dal nucleo
- una esposizione non drammatica alle radiazioni ionizzanti può comunque avere effetti dannosi sull'organismo per la diretta ionizzazione con eventuale rottura dei legami molecolari sia dei composti chimici sia dell'acqua intra-cellulare
 - le radiazioni ionizzanti provocano la formazione di radicali liberi altamente reattivi in grado successivamente di interagire con vari costituenti cellulari
 - le radiazioni ionizzanti sono causa di mutazioni genetiche che possono danneggiare o uccidere la cellula
-

2.3.6. RADIAZIONI ECCITANTI

 Qualunque radiazione che abbia una λ (lunghezza d'onda) sufficientemente piccola da interagire con l'atomo, è in grado di cedergli energia

Se l'energia ceduta non è sufficiente a strappare un elettrone dal nucleo, lo sposta verso uno stato quantico di energia più elevato: **radiazioni eccitanti**

L'elettrone tende quindi a ritornare allo stato quantico fondamentale liberando energia che può diventare energia di legame molecolare

La molecola eccitata tende perciò a formare legami con molecole vicine molto più facilmente

- es.: due molecole di timina nel DNA formeranno dei dimeri covalenti, introducendo una mutazione.

Le radiazioni eccitanti:

- sono in grado di dare modificazioni chimiche tramite cessione di energia
 - le lesioni più gravi sono quelle dovute a modificazioni del DNA a seguito di radiazioni ultraviolette assorbite (gli acidi nucleici hanno un picco di assorbimento a $\lambda = 260$ nm)
-

2.3.7. RAGGI ULTRAVIOLETTI (UV)

☞ Nella radiazione solare c'è una quota di raggi ultravioletti (UV) che hanno una lunghezza d'onda corrispondente al picco di assorbimento del DNA (260 nm). Cioè il DNA assorbe molto efficientemente le radiazioni di 260 nm di lunghezza d'onda, ricevendone quindi l'energia

☞ La quantità di raggi UV che raggiunge il suolo dipende dallo spessore dell'atmosfera e dall'angolo di incidenza, cioè dallo spessore del filtro di aria che la radiazione deve attraversare

Le radiazioni UV sono perciò massime:

- in alta quota
- nelle ore intorno a mezzogiorno

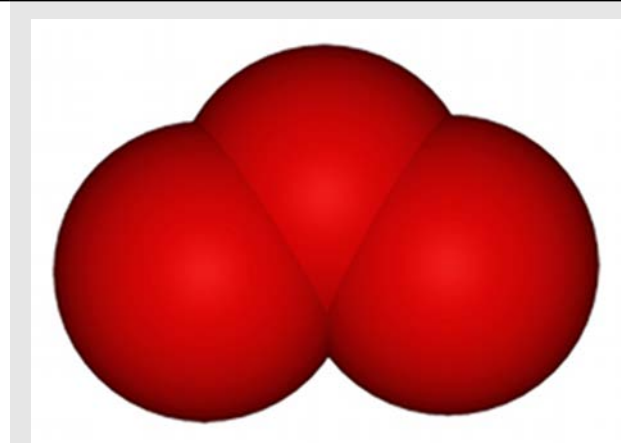
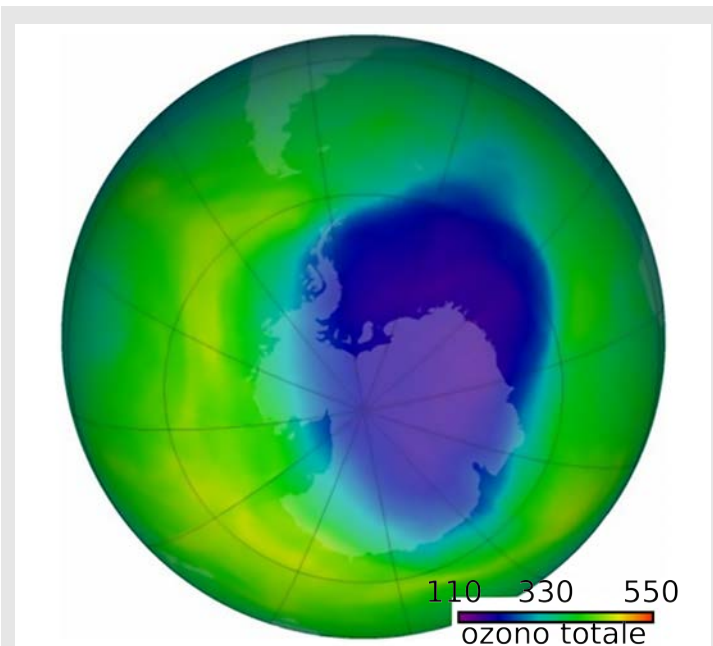


Figura 2.3. Ozono: O_3 . L'ozono è relativamente instabile



Nelle zone interessate dal "**buco dell'ozono**" il filtro dell'atmosfera è fortemente indebolito

- l'ozono è uno stato allotropico dell'ossigeno, O_3 invece di O_2 , assorbe particolarmente bene i raggi UV
- al momento zone di assottigliamento dello strato di ozono sono presenti nelle aree polari in particolare a sud

L'effetto della residua radiazione UV sull'uomo dipende poi dall'ultimo filtro: la melanina

- soggetti di pelle scura assorbono con la melanina in maniera inoffensiva una quantità maggiore di raggi UV

Figura 2.4. Buco dell'ozono. Modificata da wildweather.com/forecastblog

Radiazioni UV e tumori

Le alterazioni chimiche del DNA conducono a mutazioni

Le conseguenze più gravi delle mutazioni sono:

- la morte cellulare
- la trasformazione neoplastica (tumori benigni e/o maligni)

La frequenza di tumori cutanei è correlata all'esposizione ai raggi UV

I tumori cutanei sono molto più frequenti con pelli chiare (con minor protezione melaninica)

La mutazione più frequente indotta dai raggi UV è la dimerizzazione della timina

Esiste tuttavia un enzima in grado di rimuovere i dimeri di timina che ci consente di vivere alla luce del sole

- bambini che geneticamente sono carenti (*xeroderma pigmentosum*) devono vivere di notte per evitare l'insorgere di multiple neoplasie maligne della cute con morte precoce

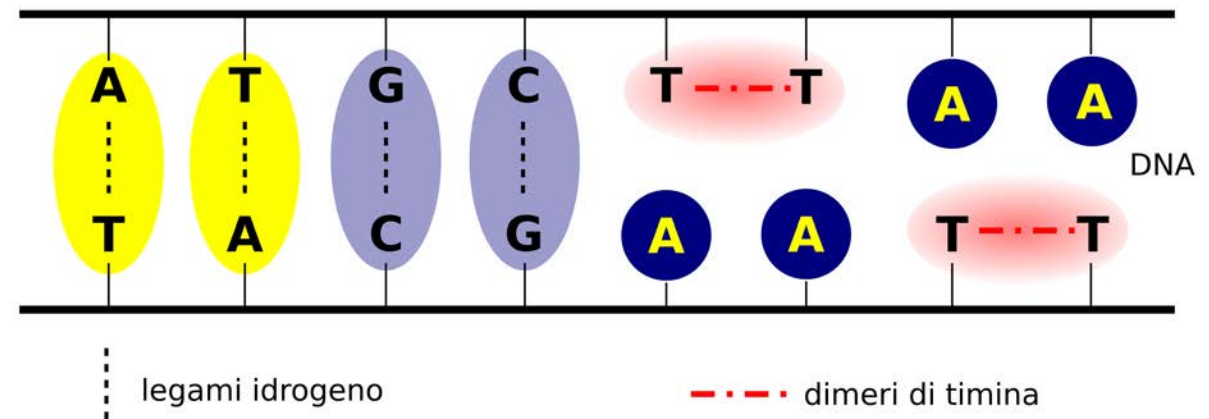







Figura 2.5. Dimeri di timina

Utilizzo delle radiazioni UV


-  Il potente effetto mutageno delle radiazioni solari ha costituito una delle condizioni fondamentali per la formazione della vita sulla terra, consentendo l'introduzione di varianti genetiche e la speciazione
-  L'effetto di danneggiamento irreversibile degli acidi nucleici prodotto da elevate dosi di raggi UV (e in certi casi radiazioni ionizzanti γ) viene utilizzato per la sterilizzazione laddove l'utilizzo di aggressivi chimici sia improprio
- cappe sterili in laboratorio, sale chirurgiche, presidi chirurgici e strumentazioni
 - Si ricorda che sterilizzare non significa eliminare i residui di virus e batteri morti, che possono anche da morti essere altamente tossici (es.: endotossine)
-  Nei locali dove sono accese lampade UV l'accesso è vietato. La prima conseguenza di una esposizione accidentale riguarda la congiuntiva che rappresenta la parte più delicata del nostro rivestimento esterno
- Quando noi osserviamo da un vetro di una porta un locale irradiato con UV notiamo una luce azzurrina. Questa luce non è fatta da raggi UV ma da una frangia di radiazioni visibili che formano l'estremità dello spettro di emissione delle lampade UV. La massima parte delle radiazioni viene emessa nell'ultravioletto ed è invisibile ed è probabilmente 1000 volte maggiore di ciò che vediamo
- Osservare una lampada UV attraverso un vetro è sicuro in quanto il vetro è impermeabile ai raggi UV
-  I raggi UV vengono utilizzati anche a scopo estetico nelle lampade abbronzanti: le lunghezze d'onda più dannose (UV-C e UV-B) sono schermate, mentre si utilizzano quelle meno dannose (UV-A, a lunghezza d'onda maggiore, pochissimo assorbite dal DNA)
- Nonostante la loro scarsa pericolosità, un eccesso di trattamenti prolungati negli anni comporta un accertato aumento dell'incidenza di tumori cutanei, per superamento della capacità di riparo del DNA

2.3.8. RAGGI INFRAROSSI


 I raggi infrarossi hanno una lunghezza d'onda relativamente lunga, tale non essere più apprezzabile dall'occhio umano (come per i raggi uv il chiarore rossastro di una lampada ad infrarossi è dovuto alla frangia estrema dell'emissione della lampada, mentre la maggior parte della radiazione è a noi invisibile)

A causa della lunghezza d'onda relativamente lunga queste radiazioni cedono energia non ai singoli atomi, ma alle molecole che la ricevono sotto forma di energia cinetica (calore)

2.3.9. MICROONDE


 Le microonde prodotte da forni, radar, apparecchi per diatermia, sono onde elettromagnetiche relativamente lunghe che penetrano nei tessuti senza provocare ionizzazioni

L'energia di attivazione dell'irraggiamento con microonde è troppo bassa per spezzare legami chimici od alterare la struttura del DNA


 Le microonde cedono alle molecole energia sotto forma di energia cinetica (calore) ma avendo lunghezza d'onda piuttosto lunga hanno anche un grande potere di penetrazione (cioè cedono la loro energia poco per volta mano a mano che attraversano un mezzo)

Per questo si dice che un forno a microonde cuoce dall'interno

2.3.10. ONDE RADIO

 Radioonde: in condizioni ordinarie il nostro organismo è trasparente alle onde radio, quindi non si ha cessione di energia dalla radiazione alla sostanza vivente, cosa che le rende inoffensive

2.3.11. ENERGIA ELETTRICA

 L'energia elettrica è presente nel nostro organismo a tutti i livelli, basta pensare alle membrane cellulari, alla conduzione neuro-muscolare, all'attività elettrica di cuore e cervello


Campi elettrici applicati dall'esterno provocano danni all'organismo:

- producendo calore durante il passaggio della corrente attraverso il corpo umano (ustioni)
- interferendo con le vie di conduzione neuro-muscolari, così da causare morte per sopraggiunta aritmia cardiaca

L'intensità del danno indotto dalla corrente elettrica dipende

- dal suo voltaggio e amperaggio
 - dalla resistenza dei tessuti che essa attraversa (dove se ne ricava la quantità di calore generato)
 - dalla via seguita dalla corrente dal punto d'entrata a quello d'uscita
-

2.3.12. CAMPI MAGNETICI

 Ogni campo elettrico in movimento genera un campo magnetico ortogonale ad esso


I campi magnetici come causa di malattia sono ancora sotto esame

Ciò che appare dalle più recenti osservazioni è che campi magnetici relativamente forti possono essere dannosi solo per una ristretta percentuale della popolazione particolarmente predisposta a causa di alterazioni particolari

Se si considera la popolazione in toto, invece, non si registrano aumenti significativi dal punto di vista statistico d'incidenza o di gravità di patologie specifiche

Altro elemento di riflessione è rappresentato dal fatto che le indagini di NMR (*nuclear magnetic resonance*, risonanza magnetica nucleare) che fanno uso di campi magnetici formidabili, non provocano apparentemente nessuna alterazione nei soggetti che vi si sottopongono

2.4. Composti chimici (inclusi i farmaci)


 Ogni agente chimico o farmacologico (inclusi gli alimenti), in funzione dell'intensità e della qualità dell'interazione può essere causa di:

- adattamento
- danno
- morte cellulare

Es.:


- il glucosio, ad alta concentrazione, può sconvolgere a tal punto l'equilibrio osmotico della cellula da provocarle seri danni o persino la morte per lisi
- l'uso abituale di barbiturici induce alterazioni adattative negli epatociti, che alterano il metabolismo intermedio di molte sostanze anche endogene (iperplasia del reticolo endoplasmico liscio)
- agenti comunemente noti come velenosi possono essere causa di gravi lesioni cellulari e addirittura della morte dell'intero organismo
- i farmaci in particolare, poiché per definizione interagiscono con le nostre attività biologiche, sono sempre dannosi. Il loro utilizzo deve perciò essere sempre legato ad un beneficio che sia superiore al danno provocato


2.5. I prioni

 Al confine tra agenti viventi ed agenti non viventi stanno i prioni

Questi agenti sono proteine che:

- hanno assunto una configurazione anomala che le rende non più digeribili dalle proteasi
- sono in grado di indurre un cambio conformazionale in proteine con conformazione corretta omologhe (cioè prodotte dalla stessa cellula/tessuto/organismo) od eterologhe (cioè prodotta da cellule/tessuti/organismi diversi) di sequenza identica o con mutazioni minori
- funzionano quindi da stampo o “nucleo di cristallizzazione”

 Le proteine che assumono questa nuova configurazione a loro volta non sono più digeribili dalle proteasi

 L'accumulo di proteine non degradabili diviene esponenziale con induzione di degenerazione cellulare e tissutale

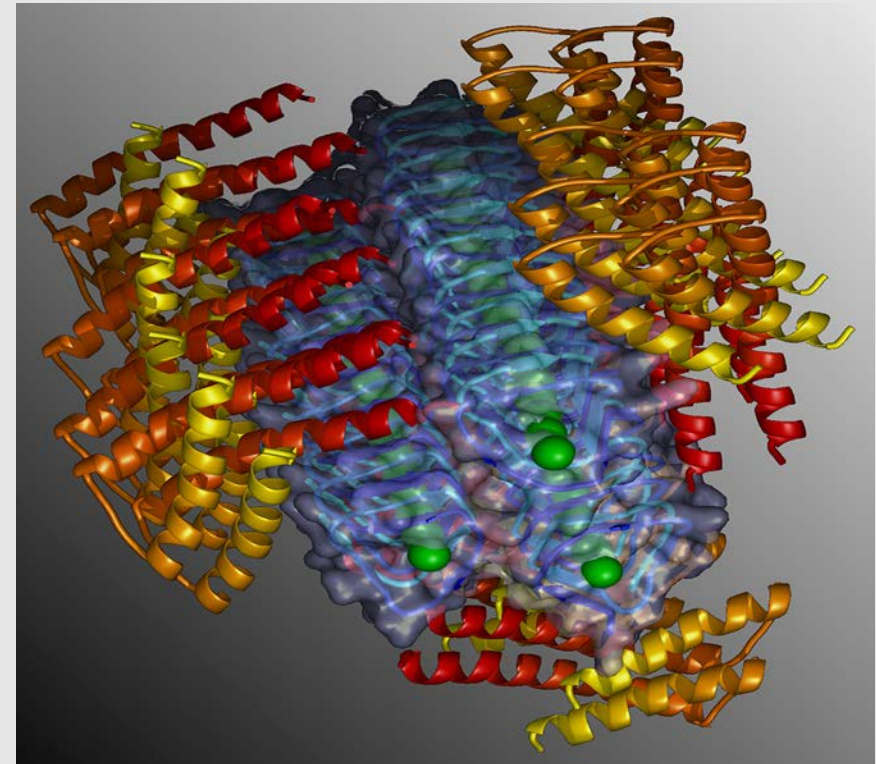


Figura 2.6. Struttura tridimensionale di un ammasso di proteine prioniche. Da: nmr.chem.uu.nl, originariamente da Langedijk (2006), modificato

2.5.1. STORIA DELLA INDIVIDUAZIONE DELLE MALATTIE PRIONICHE E DELLA LORO EZIOLOGIA E PATOGENESI

- ☞ Nel 1883, in Inghilterra, fu identificata una forma di encefalopatia spongiforme trasmissibile nelle pecore denominata **scrapie** (dal termine anglosassone *to scrape*, raschiare)
- Gli animali, si ammalavano di una patologia nervosa che le portava ad episodi di demenza, anche collettiva, nei quali gli animali raschiavano via freneticamente brandelli del vello, sino alla morte
-
- ☞ Nel 1957 Shirley Lindenbaum, Vincent Zigas e Daniel C. Gajdusek, osservarono presso popolazioni autoctone della Nuova Guinea, una forma letale di demenza che gli indigeni chiamavano “**la morte ridente**”; durante il corso della malattia i contagiati morivano scaraventandosi violentemente contro alberi e massi, contraendo il volto in una specie di sarcastico sorriso
- I due ricercatori accertarono che la trasmissione della strana forma di infezione avveniva attraverso riti di cannibalismo: gli indigeni onoravano il ricordo dei defunti mangiandone i cervelli
-
- ☞ Nel 1982 Stanley Prusiner definì dal punto di vista patologico, **prioni**, ovvero capaci di “infettare” in assenza di acidi nucleici, particolari proteine costituenti normali di alcuni tipi di cellule neuronali, del midollo osseo e della retina di tutti i mammiferi
- Prioni alterati generano l'ampio raggio delle encefalopatie spongiformi trasmissibili, tra cui quelle che giornalmente vengono definite “**la malattia della mucca pazza**”
- Nel termine di prione: “pr” sta per proteina, “i” per infettiva e “one” per unicità della particella
-
- ☞ I prioni rappresentano l'unico caso conosciuto di trasmissione di malattia sia verticale che orizzontale



Figura 2.7. Il premio Nobel Stanley Prusiner. Modificato da hbi.ucalgary.ca

2.5.2. PRIONI "NORMALI" E PRIONI PATOLOGICI



Negli ultimi anni sono state definite le differenze tra i prioni normali e quelli alterati:

- i prioni normali vengono definiti con la sigla **PrPc** (proteina prionica cellulare)
- i prioni patogeni vengono definiti con la sigla **PrPsc** (proteina prionica *scrapie*)

All'analisi cristallografica le due forme proteiche si presentano in modi alquanto differenti:

- i prioni PrPc hanno la forma di una spirale regolare
- i prioni PrPsc hanno la forma di una spirale stirata che non riesce più a riprendere la forma primitiva

La proteina alterata PrPsc non può più essere digerita dalle proteasi e alla lunga provoca la degenerazione irreversibile della cellula

2.5.3. FORMAZIONE DI MOLECOLE CON CONFORMAZIONE PATOGENA

☞ L'isoforma fisiologica (PrP^c) è presente sulla superficie di tutte le cellule nucleate, ma è maggiormente espressa nei neuroni e viene codificata da un gene situato sul braccio corto del cromosoma 20 dell'uomo

Le due isoforme fisiologica PrP^c e patologica PrP^{sc}:

- possono avere peso molecolare e sequenza amminoacidica identici
- differiscono nella struttura terziaria e quaternaria
- PrP^c è sensibile a detergenti e proteasi, e PrP^{sc} resistente a detergenti e proteasi

☞ Le PrP^{sc} sono correlate con le TSE (*transmissible spongiform encephalopathies*, encefalopatie spongiformi trasmissibili)

L'isoforma PrP^{sc} funge da stampo (*chaperon*) per l'isoforma PrP^c, provocandone una modificazione conformazionale

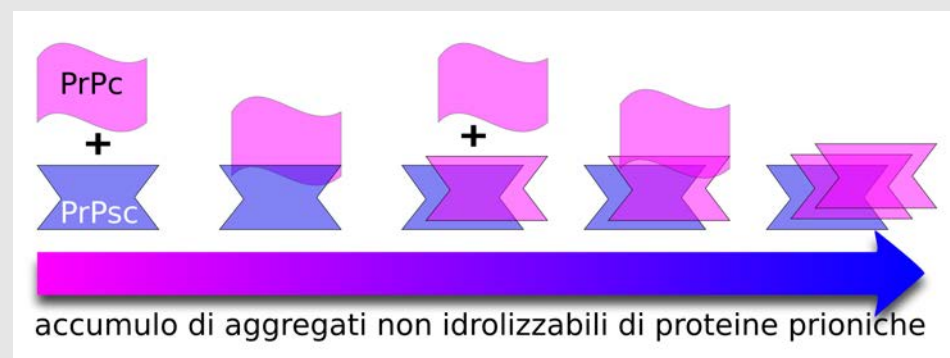
Questa modificazione conformazionale conferisce resistenza alle proteasi trasformando quindi le molecole prioniche endogene in molecole patologiche che si accumulano e provocano il danno esattamente come quelle PrP^{sc}

2.5.4. FORMAZIONE DI AGGREGATI DI PROTEINE PRIONICHE

☞ La conversione da PrP^c a PrP^{sc} procede con una reazione a catena

Quando raggiungono una concentrazione sufficiente le proteine PrP^{sc}, si aggregano a formare un lungo filamento che danneggia i neuroni

Figura 2.8. Pseudo-cristallizzazione della proteina prionica: formazione di filamenti di proteina prionica



2.5.5. STRUTTURA DELLA PROTEINA PRIONICA

☞ La proteina prionica (PrP^c) è un costituente normale. Nella forma fisiologica, si ripiega formando diverse eliche. Ha un *turnover* simile a quello di altre proteine di membrana

☞ La PrP^c si converte nella forma infettiva (PrP^{sc}) quando gran parte dello scheletro si distende, formando i cosiddetti filamenti β (rappresentati come frecce nella struttura ipotetica a dx. nella figura)

☞ E' stata dimostrata l'esistenza, all'interno della proteina prionica, di una struttura con notevole stabilità se disposta a quattro α -eliche, che però è pure molto stabile in conformazione β -sheet. Inoltre è probabile che nella transizione da PrP^c (α -elica) verso PrP^{sc} (β -sheet) sia essenziale l'azione di altre proteine cellulari, probabilmente tipo chaperonine

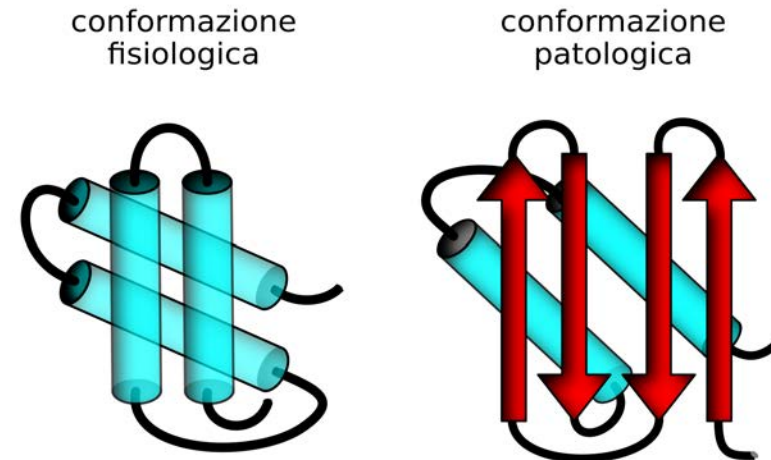



Figura 2.9. Conformazione della proteina prionica
Strutture: α -eliche in azzurro; β -sheet in rosso

2.5.6. LE ENCEFALOPATIE SPONGIFORMI

-  Le encefalopatie spongiformi sono patologie tossi-infettive e genetiche dovute all'accumulo di prioni
- Si distinguono per:
- la presenza di vacuoli nei neuroni dei soggetti deceduti, che danno al tessuto un aspetto spugnoso da cui proviene il nome
 - il decorso progressivo con esito sempre mortale
 - il lungo periodo di incubazione

2.5.7. LE ENCEFALOPATIE SPONGIFORMI: ASPETTO MORFOLOGICO

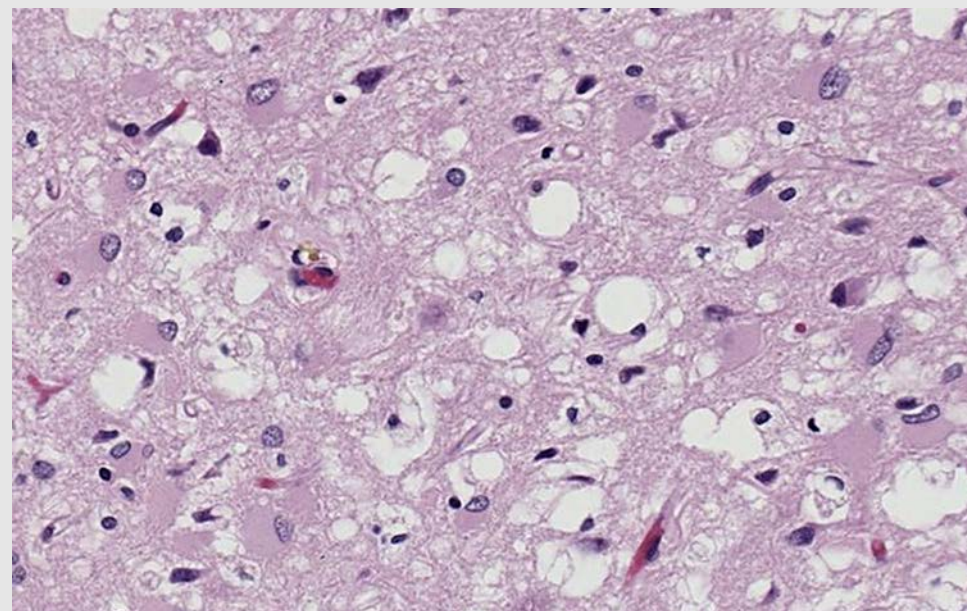
Figura 2.10. Aspetto spongiforme del cervello di paziente morto per variante di Creutzfeldt-Jacob (encefalopatia spongiforme bovina)

Immagine di public domain da: CDC/ Teresa Hammett Public Health Image Library (PHIL) ID#: 10131 in wikipedia_vCJD

Ingrandimento 100x, colorazione con ematossilina eosina

Corteccia cerebrale post mortem. Si osserva la presenza una modificazione spongiforme prominente con perdita neuronale

Immagine marginalmente modificata



2.5.8. TRASMISSIONE DELLE MALATTIE PRIONICHE



- La prima trasmissione sperimentale fu realizzata accidentalmente nel 1943, quando si usò un estratto di tessuto linfoide di pecora malata di scrapie per vaccinare altre pecore; si dimostrò allora l'infezione per via parenterale e anche per via orale utilizzando estratti di cervello, di midollo spinale e di retina
 - In alcuni casi è nota da tempo la trasmissione inter-specifica delle encefalopatie spongiformi, che si possono diffondere sperimentalmente fra specie diverse
 - Già nei primi anni sessanta, si erano osservate le strette affinità con un morbo, il *Kuru*, diffuso epidemicamente in una popolazione della Nuova Guinea: quest'ultimo apparve essere affine alla **sindrome di Creutzfeldt-Jakob** (CJ)
 - La sindrome di Creutzfeldt-Jakob è una rara demenza presenile descritta agli inizi del secolo che si presenta in varie forme: sporadica, familiare, ereditabile e iatrogena
 - Queste sindromi hanno fondato lo studio delle patologie umane da prioni, che possiedono molte affinità con quelle animali, soprattutto per quanto riguarda ereditarietà, modalità di incubazione e decorso, presenza di una proteina prionica in forma patologica nel cervello, infettività
-

Tabella 2.3: Malattie da prioni

malattia	sintomi tipici	via di acquisizione	distribuzione	durata tipica della malattia conclamata
Kuru	Perdita di coordinazione, demenza	Tossi-infezione (probabilmente tramite cannibalismo)	Papua Nuova Guinea	Da tre mesi ad un anno
Malattia di Creutzfeldt-Jacob	Demenza perdita di coordinazione	Sporadica (85 %) Mutazione ereditaria del gene che codifica per la proteina prionica (PrP) (15 %) Raramente iatrogena	Forma sporadica: 1:100,000 p Forma ereditaria: identificate circa 100 famiglie Forma infettiva: sono stati identificati circa 80 casi	1 anno (da un mese a oltre 10 anni)
Malattia di Gerstmann-Sträussler-Scheinker	Perdita di coordinazione, spesso seguita da demenza	Mutazione ereditaria del gene per la PrP	Sono state identificate circa 50 famiglie	Da 2 a 6 anni
Insonnia familiare fatale	Disturbi del sonno e del sistema nervoso autonomo, seguiti da insonnia e demenza	Mutazione ereditaria nel gene per la PrP	Sono state identificate 9 famiglie	1 anno

2.6. Agenti biologici viventi



- virus
- batteri
- funghi
- piante
- protozoi
- metazoi

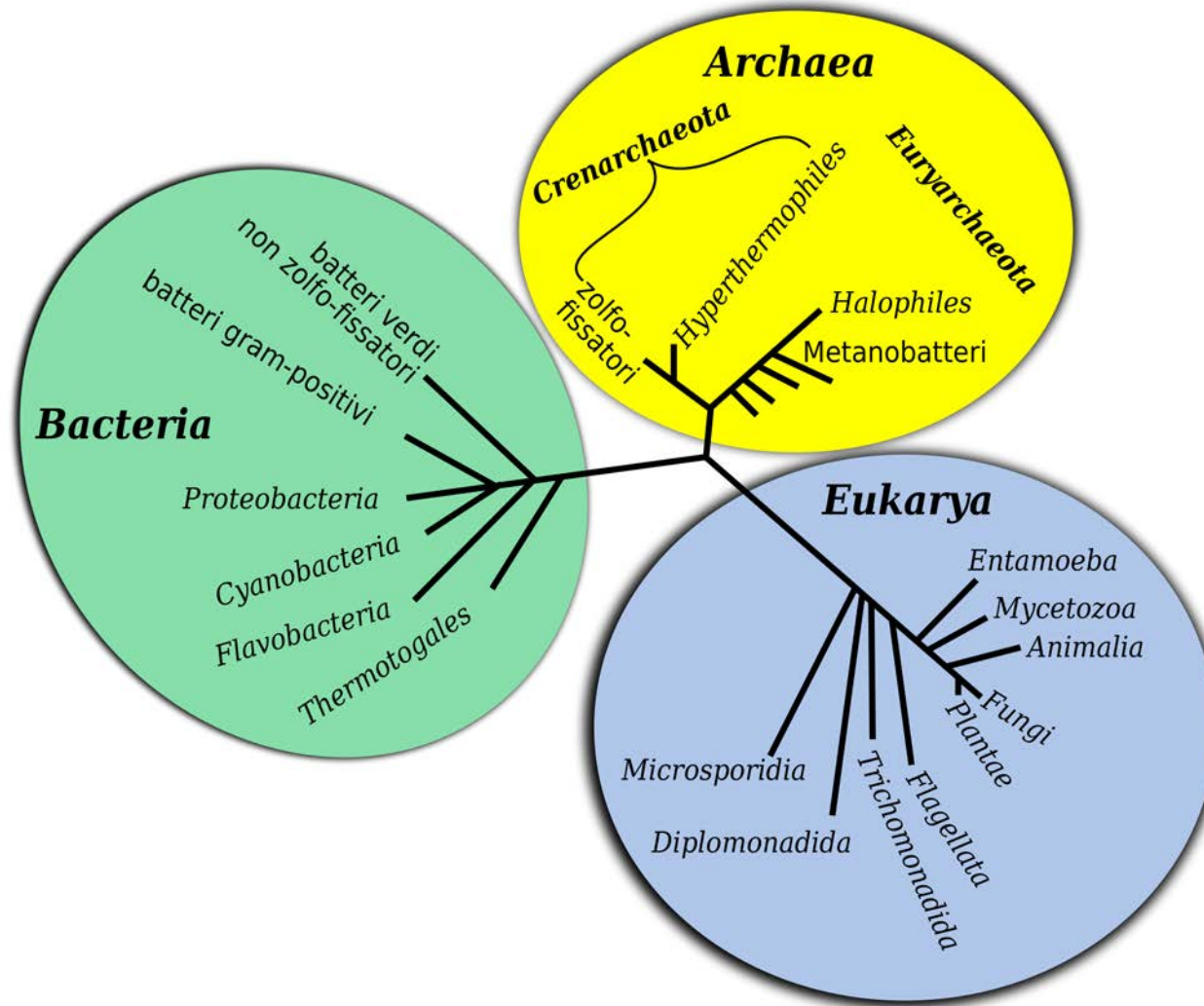


Figura 2.11. Albero della vita

● I virus derivano dalle specie ospite e quindi la seguono e si evolvono insieme ad essa durante la speciazione

● Le piante sono gli unici organismi viventi che, apparentemente, non possano vivere in simbiosi o parassitismo, interno od esterno, con l'uomo

● Le piante possono però essere potenti agenti patogeni con i loro prodotti: veleni e tossine, irritanti, sostanze allergizzanti

2.6.1. VIRUS

Parassitismo

- i virus sono parassiti intra-cellulari obbligati

Virus passeggeri

- alcuni virus sono in grado di introdursi all'interno della cellula senza danneggiarla manifestamente

Virus citolitici e virus oncogeni

- citolitici: virus capaci di causare la morte della cellula
- oncogeni: invece di causare la morte della cellula, la stimolano a liberarsi dal controllo della replicazione inducendo inoltre cambiamenti sia nel loro genotipo sia nel fenotipo (trasformazione)

Cito-tropismo

- molti virus possiedono un alto grado di specificità verso alcuni tipi cellulari, riflettendo la presenza di appropriati recettori di membrana (es.: il virus della poliomielite)

Latenza

- alcuni virus possono permanere nella cellula in forma latente anche durante l'intero arco di vita dell'organismo, salvo manifestarsi non appena venga ridotta la resistenza dell'ospite (es.: herpes simplex)

Virus lenti

- alcuni virus citolitici manifestano la loro azione rapidamente (es.: virus dell'influenza)
- altri virus richiedono mesi o anni per determinare l'insorgenza e la manifestazione di modificazioni cellulari

Antigenicità

- i virus possono essere riconosciuti quali antigeni dal sistema immunitario
 - la risposta immunitaria rivolta contro antigeni virali o cellule alterate dal virus finisce per distruggere la cellula ospite stessa
-

2.6.2. DANNI CELLULARI INDOTTI DA VIRUS

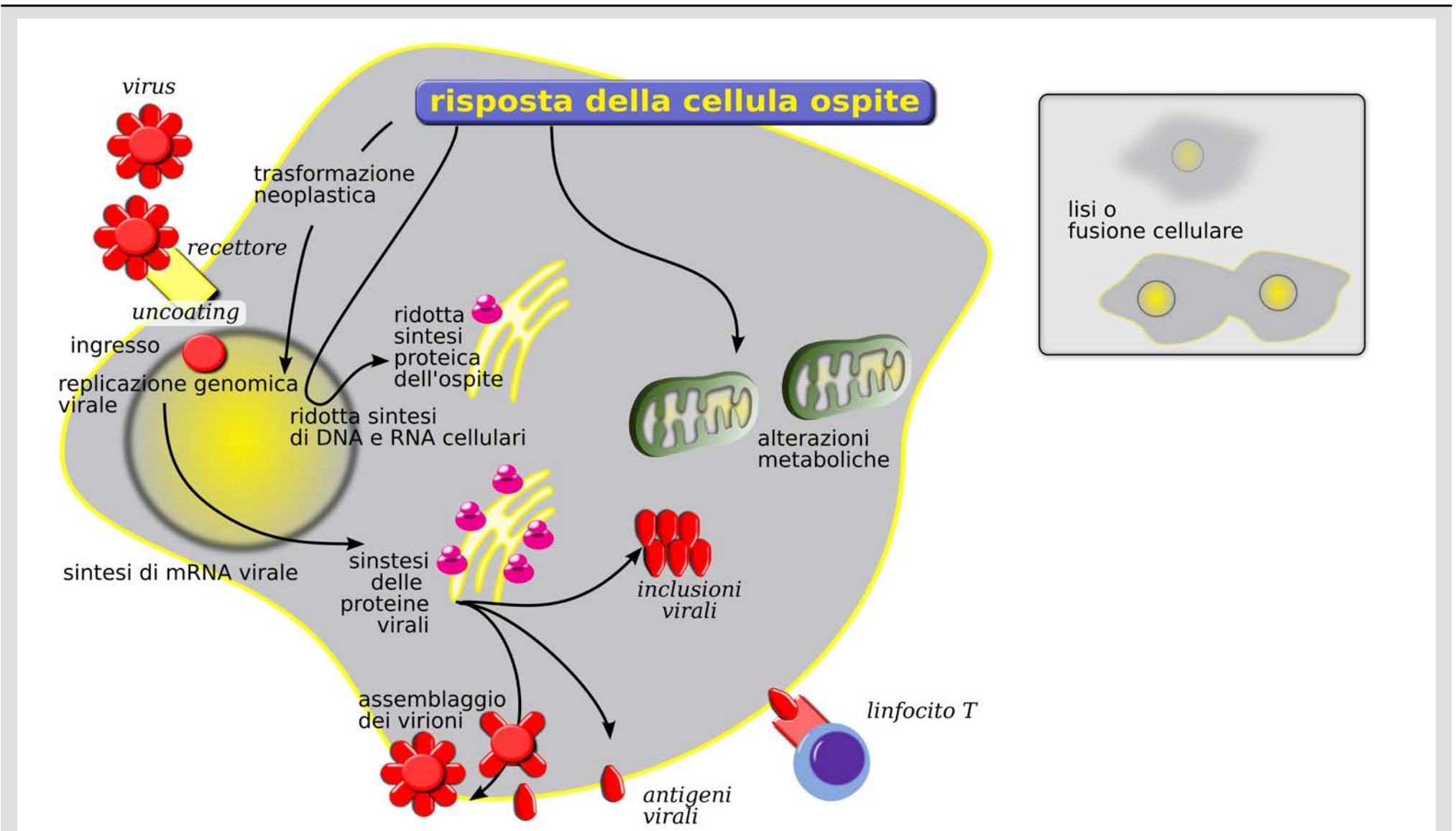


Figura 2.12. Danni cellulari indotti da virus. Liberamente tratto da Cotran (1999)

2.6.3. BATTERI

Batteri commensali ed opportunisti

- *Alcuni batteri sono semplici commensali mentre altri contribuiscono in modo determinante alla sopravvivenza dell'uomo*
- es.: la presenza nella flora intestinale di *Escherichia coli* costituisce una fonte di vitamina K
- *E. coli* può essere anche causa di malattie in individui debilitati o con ridotta immuno-competenza, o qualora colonizzi compartimenti diversi da quelli naturali
- *Molti individui danno asilo nel loro tratto oro-faringeo a batteri potenzialmente patogeni, i quali però sviluppano un'infezione clinicamente significativa solo in seguito ad insorgenza di stati debilitanti l'organismo*
- *La somministrazione di antibiotici a largo spettro può avere come conseguenza la distruzione della normale flora coliforme intestinale, favorendo così il moltiplicarsi all'interno del tratto intestinale di stafilococchi ed altri microrganismi patogeni*

Batteri sempre patogeni

- Alcuni batteri, quali gli agenti della sifilide, della gonorrea o della peste sono causa di malattia ogni qualvolta riescono a penetrare all'interno dell'organismo
- Altri batteri liberano esotossine in grado di provocare lesioni cellulari anche a distanza dal focus infettivo
- Altri producono endotossine che vengono rilasciate, esercitando quindi i loro effetti, solo in seguito a lisi degli organismi che le producono
- Alcuni hanno la capacità di danneggiare le cellule mediante particolari enzimi quali la lecitinasi (*Clostridium perfringens*) o l'emolisina (streptococchi β -emolitici), enzimi capaci di distruggere le membrane cellulari

2.6.4. ENDOTOSSINE



Le endotossine (parte integrante della parete batterica) od altre sostanze ad azione endotossica hanno effetti molto simili

- le endotossine sono attive a concentrazioni piccolissime, per cui devono essere assolutamente assenti in tutte le preparazioni somministrabili per via parenterale e in tutti i presidi che devono entrare in contatto con i nostri tessuti interni
- l'intestino e tutte le nostre superfici sono abitate da batteri e funghi che formano la nostra flora saprofitica e sono una possibile sorgente di endotossine: va evitata quindi la contaminazione endogena che viene normalmente bloccata da meccanismi difensivi di grande efficacia nell'impedire che le endossine vengano assorbite

2.6.5. FUNGHI




Le micosi si distinguono in **micosi superficiali** e **micosi profonde**, queste ultime sono in genere molto gravi

Le micosi sono assai difficili da combattere in quanto i funghi sono eucarioti e perciò gli antibiotici antibatterici su di essi non funzionano: la maggior parte dei farmaci anti-fungini sono molto tossici per le cellule umane


I funghi possono essere patogeni in modi diversi dalla semplice infezione; es.:

- lo *Histoplasma*, i Coccidioidi e i Blastomiceti, inducono reazioni di sensibilizzazione
 - alcuni funghi sia perfetti che imperfetti producono tossine molto pericolose: es.: amanitina ed aflatossina
-

2.6.6. PROTOZOI

-  I protozoi sono organismi unicellulari eucarioti animali
Hanno un metabolismo cellulare assai simile a quello dell'uomo
Le relativamente poche specie patogene per l'uomo hanno modalità di azione patogena assai varia. Es.:
- l'amebiasi è causata da un protozoo in grado di elaborare potenti enzimi capaci di distruggere qualsiasi tipo di tessuto con cui essi vengono a contatto
 - il plasmodio della malaria invade e successivamente distrugge gli eritrociti liberando metaboliti tossici e un particolare pigmento derivato dall'emoglobina
 - l'agente eziologico della toxoplasmosi è invece un protozoo incapace di vivere al di fuori della cellula infettata, ed in grado di causare danni tissutali nella sede di infezione

2.6.7. METAZOI

-  I metazoi sono organismi animali pluricellulari: possono infestare la superficie del nostro corpo (es.: pidocchi, acari, zecche), le nostre cavità interne (es.: certi elminti nel lume intestinale), i nostri organi (es.: le filarie)


Si tratta di infestazione ad andamento cronico che possono protrarsi per anni o per tutta la vita, oppure essere ingravescenti e, se non curate uccidere l'ospite

La terapia contro i metazoi è solitamente difficile e legata a poche sostanze, in quanto anche noi siamo metazoi e la nostra biochimica cellulare non differisce molto da quella degli agenti infestanti

Figura 2.13. Ossiuri. Preparato della prof. Giovanna Testa, AUSL di Rimini



2.7. Meccanismi flogistici ed immunitari

 L'immunità e la flogosi sono meccanismi che sono stati mantenuti nell'evoluzione perché offrono protezione dalle *noxae* e capacità di riparazione







Quando questi meccanismi vengono attivati, tuttavia, hanno degli effetti morfo-funzionali significativi che possono essere essi stessi fonte di gravi patologie

L'immunità e la flogosi possono provocare danno essenzialmente in tre modi:

- effetti collaterali della risposta normale
- reazioni di ipersensibilità (allergie)
- reazioni autoimmuni ed attivazioni improprie

L'agente flogogeno/antigenico in grado di attivare tali meccanismi può essere sia di natura esogena sia di origine endogena

2.8. Alterazioni della nutrizione

-  La nutrizione riveste notevole importanza quale causa di danno cellulare. Si possono avere:
 - eccessi nutrizionali
 - carenze nutrizionali
 - disequilibri nutrizionali
-  Casi di alimentazione ipocalorica e povera di proteine sono riscontrabili in popolazioni di paesi in via di sviluppo e nelle zone degradate delle grandi metropoli del mondo cosiddetto civilizzato
-  Le avitaminosi incidono sulla salute di popolazioni provate da prolungata malnutrizione e risultano comuni persino in nazioni industrializzate
-  La supernutrizione, privilegio di società economicamente favorite, è causa importante di morbosità e mortalità fra la popolazione
-  Una dieta ricca in calorie e grassi animali è fortemente implicata quale causa di sviluppo dell'aterosclerosi, mentre di per sé l'obesità rende l'organismo più vulnerabile ad alcune malattie
-  Sia l'aterosclerosi che l'obesità sono divenute virtualmente epidemiche

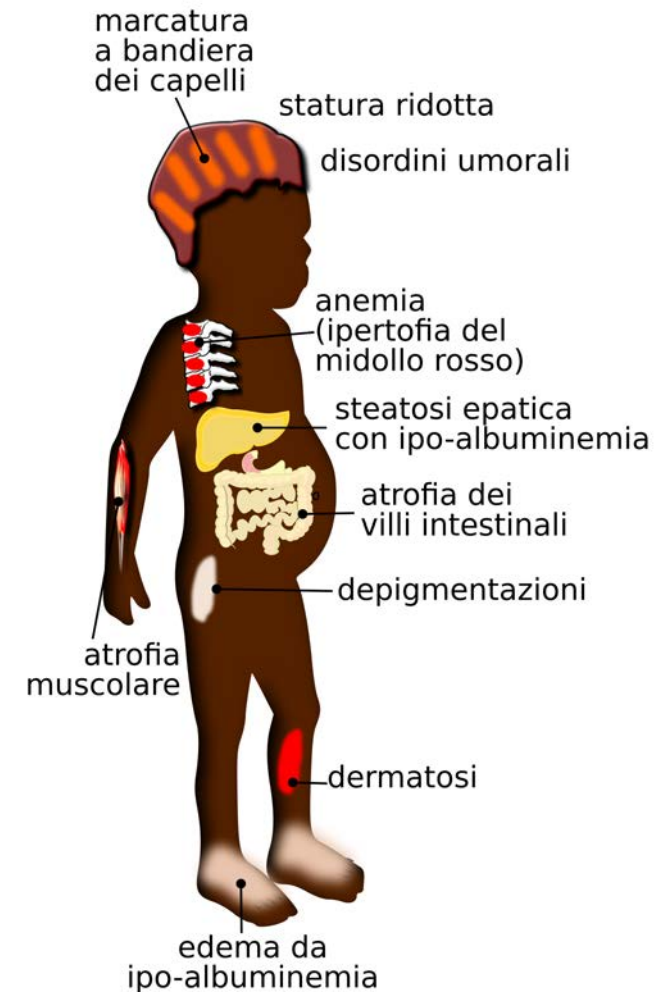


Figura 2.14. Kwashiorkor: la malattia del penultimo nato quando nasce l'ultimogenito. Liberamente tratto da Rubin (1994)

2.8.1. FISIOPATOLOGIA DELLA PERDITA DI PESO

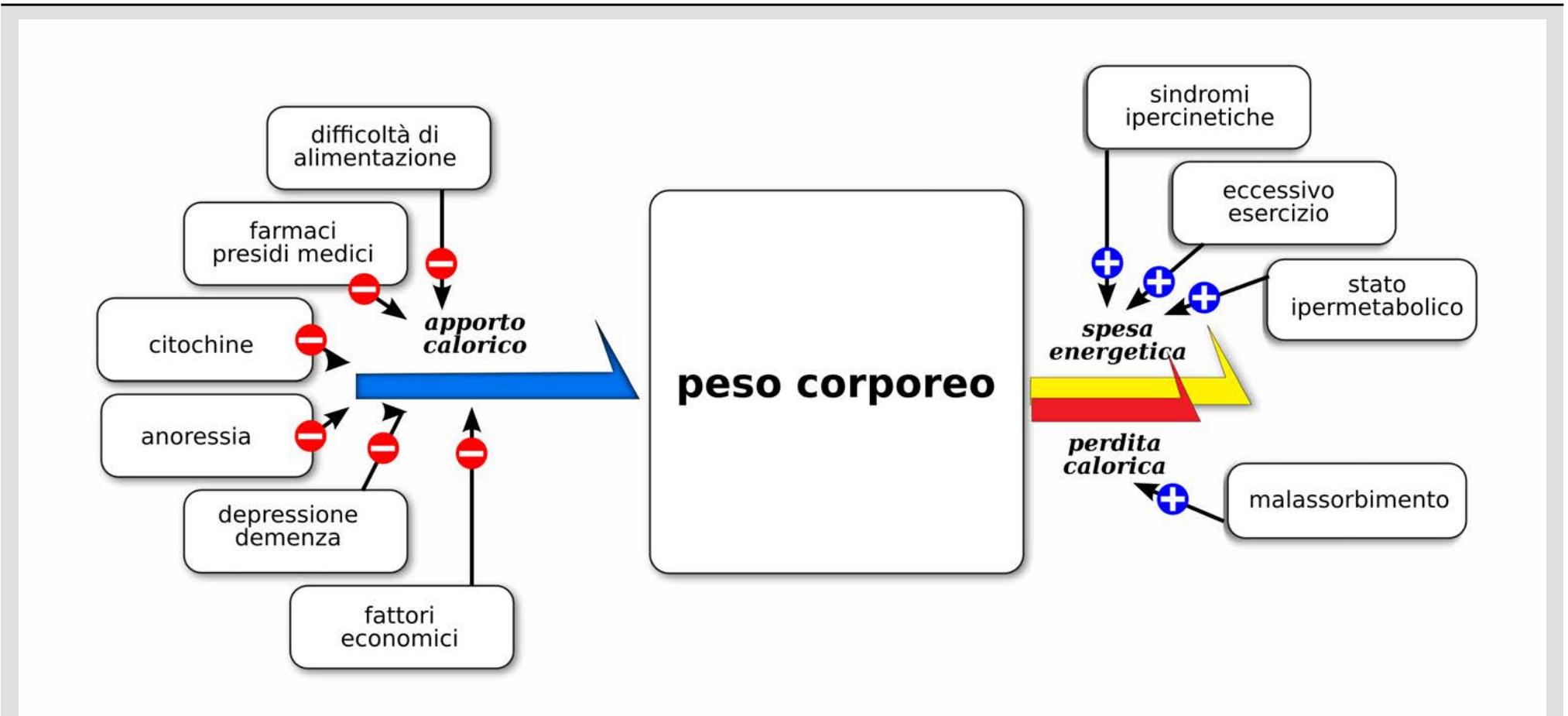



Figura 2.15. Bilancio energetico e fisiopatologia della perdita di peso. Liberamente modificato da Reife (2008)

2.8.2. DISEQUILIBRI NUTRIZIONALI

-  In una società a standard socio-sanitario elevato i disequilibri nutrizionali non derivano da impossibilità di accesso alle sorgenti di componenti essenziali per l'alimentazione, ma da:
- problemi psichiatrici. Es.: **sindrome del cappuccino** (la vecchietta che si nutre solo di caffè e latte, e che afferma di sapere lei di cosa ha bisogno il suo corpo) o **anoressia** (visione distorta del proprio corpo che porta ad un deperimento organico progressivo, sino ad uno stadio irreversibile con morte del paziente)
 - problemi organici. Es.: **sindrome da malassorbimento**
 - problemi comportamentali. Es.: **junk food**
-

2.9. Principali fonti utilizzate

Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (1999) *Robbins Pathologic Basis of disease*. VI ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia

Gajdusek, D.C, Zigas, V. (1957) *Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea; the endemic occurrence of kuru in the native population*. *N. Engl. J. Med.* 257, 974-978

Hunter, J.J., Chien, K.R. (1999) *Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure*. *N. Engl. J. Med.* 341, 1276-1283

Langedijk, J.P.M., G. Fuentes, G., Boshuizen, R., Bonvin A.M.J.J (2006) *Two-rung model of a left-handed β -helix for prions explains species barrier and strain variation in transmissible spongiform encephalopathies*. *J. Mol. Biol.* 360, 907-920

Liotta, L.A., Belluco, C., Petricoin, E.F. III (2008) *Genomics and proteomics*. In: Devita, Hellman & Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. DeVita, V.T., Lawrence, T.S., Rosenberg, S.A. (eds.). VIII ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. Pp. 13-34

Reife, C.M. (2008) *Weight loss*. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 255-257

Rubin, R., Farber, J.L. (1994) *Pathology*. II ed. Lippincott, Philadelphia

Rubin, R., Stryer, D.S. (2008) *Rubin's Pathology: clinicopathological foundations of medicine*. V ed. Lippincott - Williams & Wilkins, Philadelphia

Siti web

hbi.ucalgary.ca_prusiner

visitato il 19/10/2011

accessibile il 31/05/2012

mun.ca/biology/desmid

visitato il 18/12/2007

accessibile il 31/05/2012

nmr.chem.uu.nl

visitato il 03/09/2009

accessibile il 31/05/2012

osulibrary.oregonstate.edu

visitato il 18/12/2007

accessibile il 31/05/2012

teachers.henrico.k12.va.u

visitato il 20/12/2007

accessibile il 31/05/2012

wildweather.com/forecastblog

visitato il 21/10/2009

accessibile il 31/05/2012

[wikipedia_Variant_Creutzfeldt-Jakob_disease_\(vCJD\)](http://wikipedia_Variant_Creutzfeldt-Jakob_disease_(vCJD))

visitato il 19/10/2011

accessibile il 31/05/2012







3. Patologia genetica

II edizione

In collaborazione con Annalisa Pession




(vedi singoli sottocapitoli)

3. Patologia genetica.....	61	3.5.5. Età materna.....	74
3.1. GENERALIA GENETICA	63	3.5.6. Anomalie del numero e della struttura del cromosoma X e Y.....	75
3.1.1. I padri della genetica.....	64	3.5.7. Sindrome di Down.....	76
3.1.2. Eredità mendeliana dominante.....	65	3.6. MALATTIE DA SINGOLO GENE	77
3.2. MUTAZIONI E PATOLOGIE GENETICHE	66	3.6.1. Mutazioni dei geni dell'emoglobina.....	77
3.2.1. Effetti delle mutazioni.....	67	3.6.2. Anemia falciforme o drepanocitica.....	78
3.2.2. Suddivisione delle malattie genetiche più comuni.....	68	3.6.3. Talassemie.....	80
3.3. MALATTIE A CARATTERE AUTOSOMICO DOMINANTE	70	3.7. MALATTIE AD EZIOLOGIA MULTIFATTORIALE	81
3.3.1. Iper-colesterolemia familiare.....	70	3.8. INDAGINI GENETICHE PRENATALI	82
3.3.2. Rene policistico.....	70	3.8.1. Test di massa e test mirati.....	82
3.4. MALATTIE A CARATTERE AUTOSOMICO RECESSIVO	71	3.8.2. Metodi di analisi genetica.....	82
3.4.1. Fibrosi cistica o mucoviscidosi.....	71	3.8.3. Test non invasivi per il complesso feto-placentare.....	83
3.5. ANOMALIE NEL NUMERO E NELLA STRUTTURA DEI CROMOSOMI	72	3.8.4. Test invasivi per il complesso feto-placentare.....	83
3.5.1. Aneuploidia, poliploidia.....	72	3.9. CHI DOVREBBE ESAMINARE I PROPRI GENI?	84
3.5.2. Poliploidia.....	72	3.9.1. Pianificazione familiare su base molecolare.....	84
3.5.3. Non disgiunzione cromosomica.....	72	3.9.2. Storia familiare del cancro.....	85
3.5.4. Anomalie strutturali dei cromosomi.....	73	3.10. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	86




3.1. Generalia genetica

 Si parla di malattie genetiche quando la causa determinante è insita in una variazione genomica (cioè è dovuta ad una mutazione del DNA)


Abbiamo 3 gruppi distinti di DNA che formano la comunità biologica detta uomo


- Il DNA nucleare umano propriamente detto
- Il DNA mitocondriale
- Il DNA dei batteri e dei miceti che formano l'ecosistema corpo umano e che sono indispensabili per la vita dell'individuo

Quando il DNA interessato è quello mitocondriale si parla di **malattie mitocondriali**

 Le malattie genetiche possono essere ereditarie quando consentono all'individuo malato di riprodursi

 Le malattie genetiche possono interessare un singolo gene, un intero cromosoma od un frammento di esso

 Poiché abbiamo due copie dello stesso gene una malattia genetica per presentarsi deve o colpire entrambi gli alleli, o colpire un allele dominante (che quindi viene espresso anche in presenza dell'altro allele sano)

 Le malattie genetiche non sempre sono **congenite** (cioè presenti sin dalla nascita): es.: la corea di Huntington, in cui il difetto genetico è presente sin dal concepimento, ma da segno di sé solo in età adulta

Le malattie congenite non sono sempre a causa genetica: es.: la focomelia a seguito di assunzione da parte della madre di talidomide durante la gravidanza, con effetti tossici sul feto

Le malattie congenite dovute ad una *noxa* in utero costituiscono la **teratogenesi**

3.1.1. I PADRI DELLA GENETICA

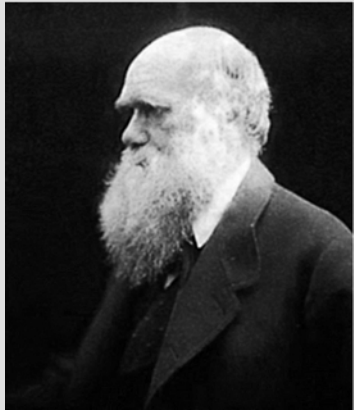


Figura 3.1. Charles Darwin

Charles Darwin, naturalista inglese (Shrewsbury, 1809 - Down, 1882), è l'autore che per primo dimostrò che l'evoluzione delle specie è una realtà e che "l'uomo e la scimmia sono cugini", cioè discendono da antenati comuni. Sul piano filosofico, la portata dell'opera di Darwin è stata immensa, poiché ha costituito una rivoluzione nella concezione del posto occupato dall'uomo nell'universo. Darwin ha completato il movimento iniziato da Copernico, tre secoli prima, consistente nel "detronizzare" l'uomo dalla sua posizione dominante nell'universo.

La teoria dell'evoluzione di Darwin

Secondo Darwin, l'uomo è apparso sulla terra obbedendo allo stesso meccanismo delle altre specie animali, cioè discendendo da specie ancestrali in comune con le attuali scimmie antropomorfe, e non dalla volontà creatrice di Dio. Il lavoro fondamentale di Darwin, «Dell'origine delle specie mediante selezione naturale» (1859), suscitò nel mondo intero polemiche appassionante. Darwin non era tuttavia il primo ad avere avanzato una teoria evoluzionista: all'inizio del XIX secolo, lo zoologo francese Jean-Baptiste Lamarck aveva proposto la sua, ma senza riuscire a convincere i suoi colleghi. Fino al 1859, la Comunità scientifica, tra cui Darwin all'inizio della sua carriera, considerava ogni specie vivente come un'entità fissa ed immutabile (teoria del fissismo)

Modificato da una fotografia originale di Julia Margaret Cameron; immagine public domain



Figura 3.2. Gregor Mendel

Nacque nel 1822 a Heizendorff, Moravia. Si fece monaco nel 1843 e dieci anni più tardi, dopo aver studiato all'Università di Vienna entrò nel monastero di Brunn. Il suo famoso lavoro con i piselli iniziò nel 1856. Anche se i risultati furono comunicati alla Società di Scienze Naturali di Brunn nel 1865 il suo lavoro rimase nascosto alla comunità scientifica internazionale sino al 1900, quando altri scienziati ottennero risultati analoghi e si accorsero del lavoro fatto in precedenza dal monaco moravo che era morto nel 1884

Modificato da una fotografia originale di autore sconosciuto; immagine di public domain

3.1.2. EREDITÀ MENDELIANA DOMINANTE

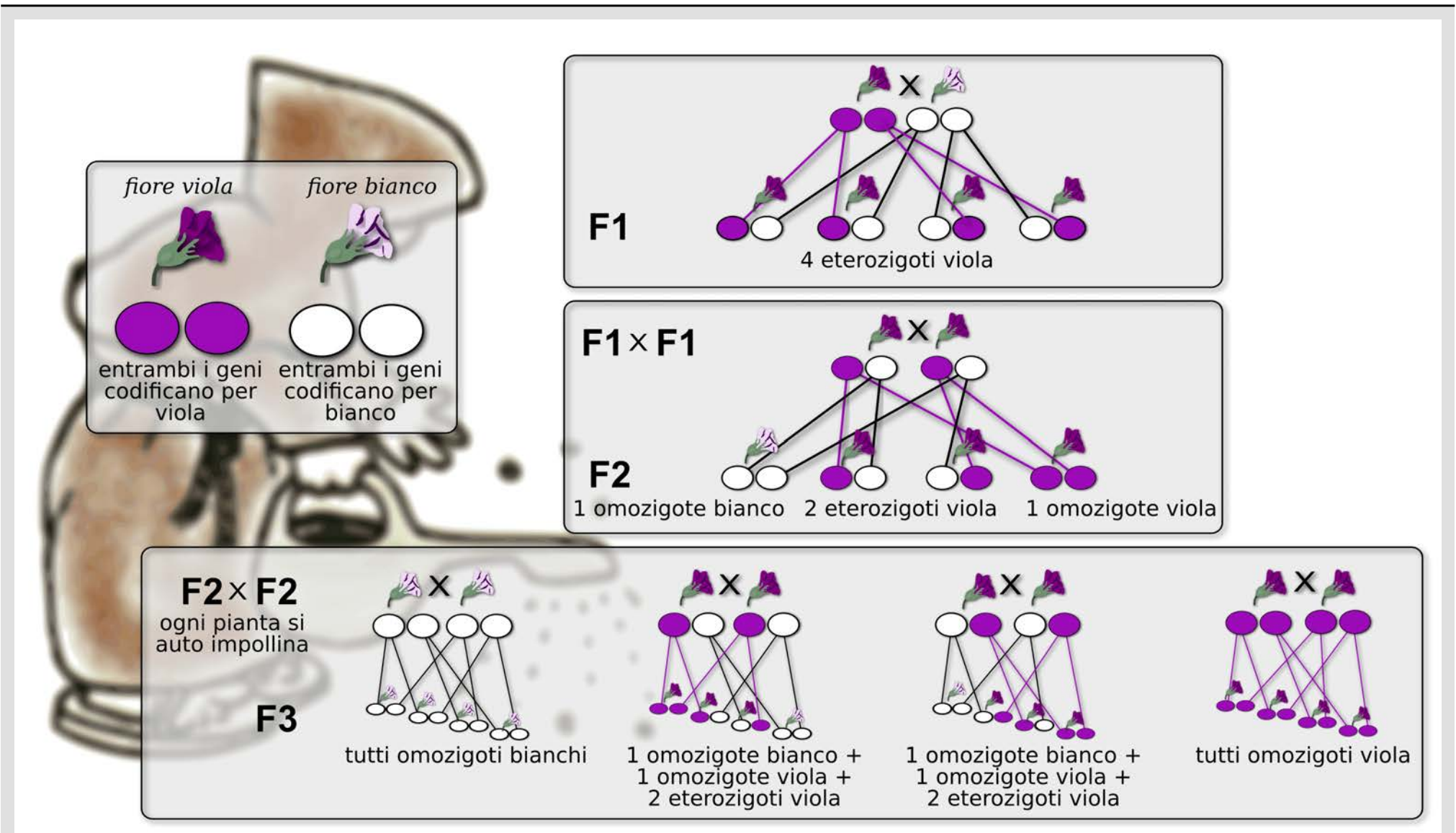


Figura 3.3. Eredità mendeliana, carattere dominante. Adattato da: Lakhani (2003)

3.2. Mutazioni e patologie genetiche

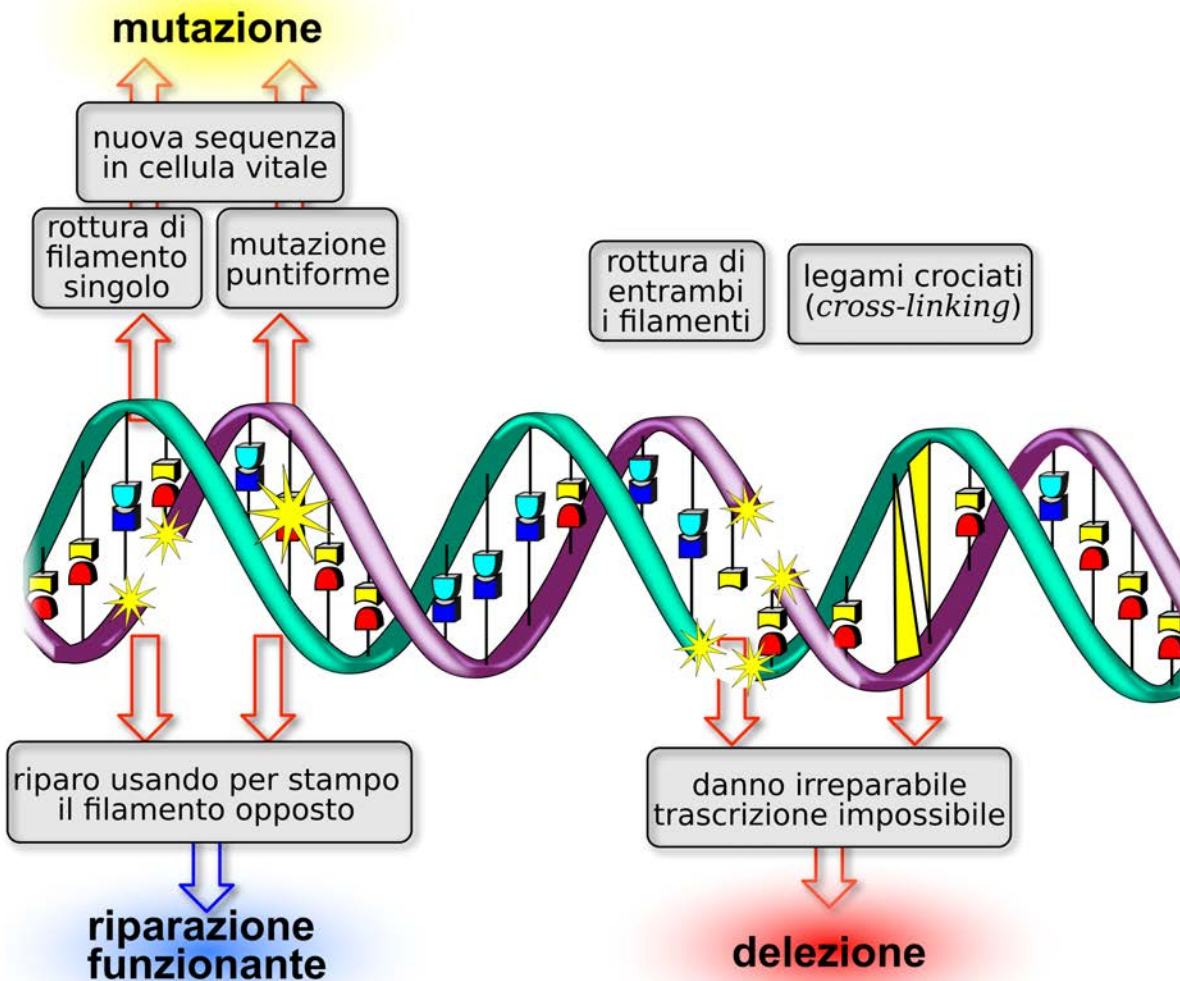


Figura 3.4. Cause e tipi di mutazioni al DNA e loro conseguenze

Da Lakhani, (2003), modificato e ridisegnato





A seconda di:

- tipo di danno
- efficienza del sistema di riparazione

si possono avere conseguenze diverse:

- riparazione funzionante
- mutazione silente
- mutazione efficace
- delezione

3.2.1. EFFETTI DELLE MUTAZIONI

-  La comparsa di una mutazione nel DNA può avere tre distinti effetti:
- non apportare alcun riconoscibile cambiamento
 - provocare un danno strutturale alle nucleo-proteine tale da portare ad un blocco mitotico qualora la cellula vada in divisione, con conseguente morte cellulare
 - privare la cellula di un singolo enzima o ridurne la disponibilità (errore metabolico congenito)
 - essere talmente dannosa da indurre morte cellulare
-  La mutazione può comparire durante la gametogenesi, nei primi stadi di sviluppo dello zigote oppure nelle cellule adulte: in quest'ultimo caso essa viene definita mutazione somatica
-  Sono le mutazioni somatiche ad essere alla base della trasformazione cancerosa di una cellula
-  Alcune alterazioni genetiche vengono trasmesse ereditariamente lungo l'asse genealogico (es.: anemia falciforme); in questo caso si parla di malattia genetica ereditabile
-

3.2.2. SUDDIVISIONE DELLE MALATTIE GENETICHE PIÙ COMUNI


 Le malattie genetiche vengono suddivise in:

● *malattie da singolo gene, ereditabili*

- autosomiche dominanti
- autosomiche recessive
- legate ai cromosomi sessuali: X e Y

● *anomalie cromosomiche generalmente non ereditabili*

- alterazioni del numero
- alterazioni della struttura

 L'incidenza delle malattie genetiche si esprime in funzione dei nati vivi: in questo modo le anomalie genetiche che causano morte intra-uterina del feto od aborto vengono sottostimate

- l'incidenza di malattie cromosomiche è del 50% circa in caso di nati morti e/o aborti, mentre quella calcolata sui nati vivi è dello 0.6%
- negli aborti spontanei con anomalie cromosomiche circa il 50% sono trisomici, 18% con sindrome di Turner (X0) ed il 17% con patrimonio cromosomico triploide

Tabella 3.4: Malattie genetiche più frequenti

Malattia	Frequenza per 1000 nati vivi	Difetto genetico
daltonia rosso-verde	80	legato al cromosoma X
otosclerosi dominante	3	autosomico dominante
sindrome di Klinefelter (XXY)	2	numero dei cromosomi
iper-colesterolemia familiare	2	autosomico dominante
trisomia 21 (sindrome di Down)	1.5	numero dei cromosomi
sindrome della X fragile	1.5	numero dei cromosomi
rene policistico dell'adulto	1.0	autosomico dominante
ritardo mentale legato all'X (X-fragile + altri difetti)	1.0	legato al cromosoma X
sindrome della tripla X	0.6	numero dei cromosomi
fibrosi cistica	0.5	autosomico recessivo
ritardo mentale a trasmissione recessiva	0.5	autosomico recessivo
neurofibromatosi	0.4	autosomico recessivo
sindrome di Turner (XO)	0.4	numero dei cromosomi
distrofia muscolare di Duchenne	0.3	legato al cromosoma X
emofilia A	0.2	legato al cromosoma X
altre trisomie (18, Edward e 13, Patau)	0.2	numero dei cromosomi

3.3. Malattie a carattere autosomico dominante



3.3.1. IPER-COLESTEROLEMIA FAMILIARE



Nella iper-colesterolemia familiare si ha un aumento delle LDL (*low density lipoproteins*, lipo-proteine a bassa densità, cariche di colesterolo): da qui una predisposizione a lesioni aterosclerotiche accelerate e gravi con un rischio di malattia ischemica coronarica pari a 8 volte il normale

Il difetto primario è una deficienza nel recettore per le LDL che provoca una riduzione dell'*uptake* epatico di LDL che raggiungono livelli plasmatici elevati

- negli eterozigoti il colesterolo LDL è fra 200 e 400 mg/100 mL, negli omozigoti >500 mg/100 mL

Sono state identificate almeno 30 mutazioni diverse in questa sindrome; collettivamente circa 1:500 è eterozigote per uno di questi geni mutati e presenta livelli di recettori pari al 50% rispetto al normale; 1:1,000,000 è omozigote e solitamente muore per malattia cardiovascolare nell'infanzia

3.3.2. RENE POLICISTICO

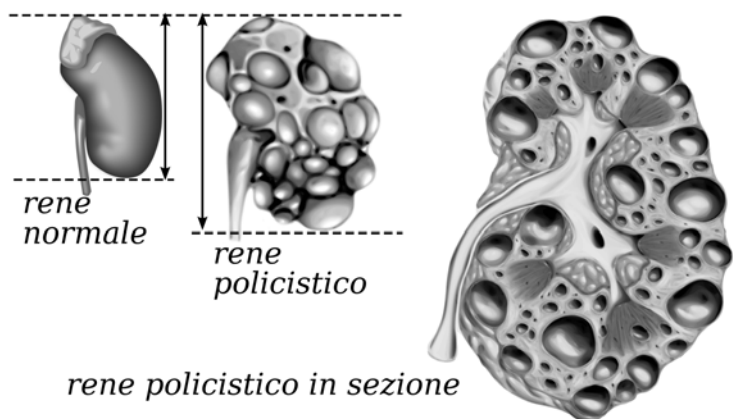


Figura 3.5. Rene policistico dovuto a gene dominante. Liberamente tratto da Grantham (2008)

La malattia da rene policistico dell'adulto è conseguenza di un difetto sul braccio corto del cromosoma 16 che viene ereditato come un carattere autosomico dominante

Entrambi i reni sono ingrossati e presentano numerose cisti ripiene di liquido (possono arrivare a pesare 1000 g invece di 150 g)

I pazienti presentano ipertensione nella terza o nella quarta decade, ed una progressiva insufficienza renale

Si noti che la malattia si manifesta quando l'attività riproduttiva è spesso già stata effettuata, consentendo quindi il mantenimento del carattere nella popolazione

3.4. Malattie a carattere autosomico recessivo

3.4.1. FIBROSI CISTICA O MUCOVISCIDOSI



I pazienti con fibrosi cistica manifestano durante l'infanzia

- insufficienza pancreatica
- sindrome da malassorbimento
- lesioni polmonari

La fibrosi cistica è una malattia autosomica recessiva con una incidenza molto alta di circa 1 su 2000 nati vivi

Se ne deduce che circa 1 su 25 è portatore sano eterozigote

Le manifestazioni patologiche sono la conseguenza di secrezioni molto viscosi che conducono ad ostruzione, infiammazione e cicatrizzazione


L'eccessiva viscosità delle secrezioni è dovuta ad un difetto nell'elaborazione della parte liquida: un difetto nei canali del cloro che riduce la normale quantità di acqua ed elettroliti nelle secrezioni

Il difetto genetico è sul braccio lungo del cromosoma 7 (7q31) in un gene chiamato *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*)


La proteina anormale prodotta da questo gene è incapace di rispondere alla regolazione indotta da AMP ciclico producendo una ridotta secrezione di cloro e acqua con un conseguente ispessimento delle secrezioni

3.5. Anomalie nel numero e nella struttura dei cromosomi


3.5.1. ANEUPLOIDIA, POLIPLOIDIA

-  L'**aneuploidia** (numero di cromosomi $46 \pm n$) si deve ad errori nella fase dell'anafase della meiosi, in cui non avviene una divisione equipartita dei cromosomi:
- es.: una cellula figlia ha un cromosoma in più (**trisomia**) mentre l'altra ne ha uno in meno (**monosomia**)
- L'aneuploidia può insorgere in cloni cellulari di cellule somatiche tumorali maligne, rappresentando un chiaro segno di malignità

3.5.2. POLIPLOIDIA

-  Si ha **poliploidia** quando una cellula contiene almeno un corredo aploide completo (23 cromosomi) in più
- nello zigote il caso più comune è la **triploidia** (69 cromosomi): i feti poliploidi muoiono in utero o vanno incontro ad aborto precoce
 - quando la poliploidia (in genere tetraploidia) è presente in una cellula somatica è compatibile con la vita della cellula stessa ed a volte fa parte di un meccanismo di adattamento fisiologico

3.5.3. NON DISGIUNZIONE CROMOSOMICA

-  Un numero di cromosomi abnorme può comparire a seguito di una non disgiunzione durante la meiosi portando a cellule figlie una con un cromosoma in meno ed una con un cromosoma in più

3.5.4. ANOMALIE STRUTTURALI DEI CROMOSOMI

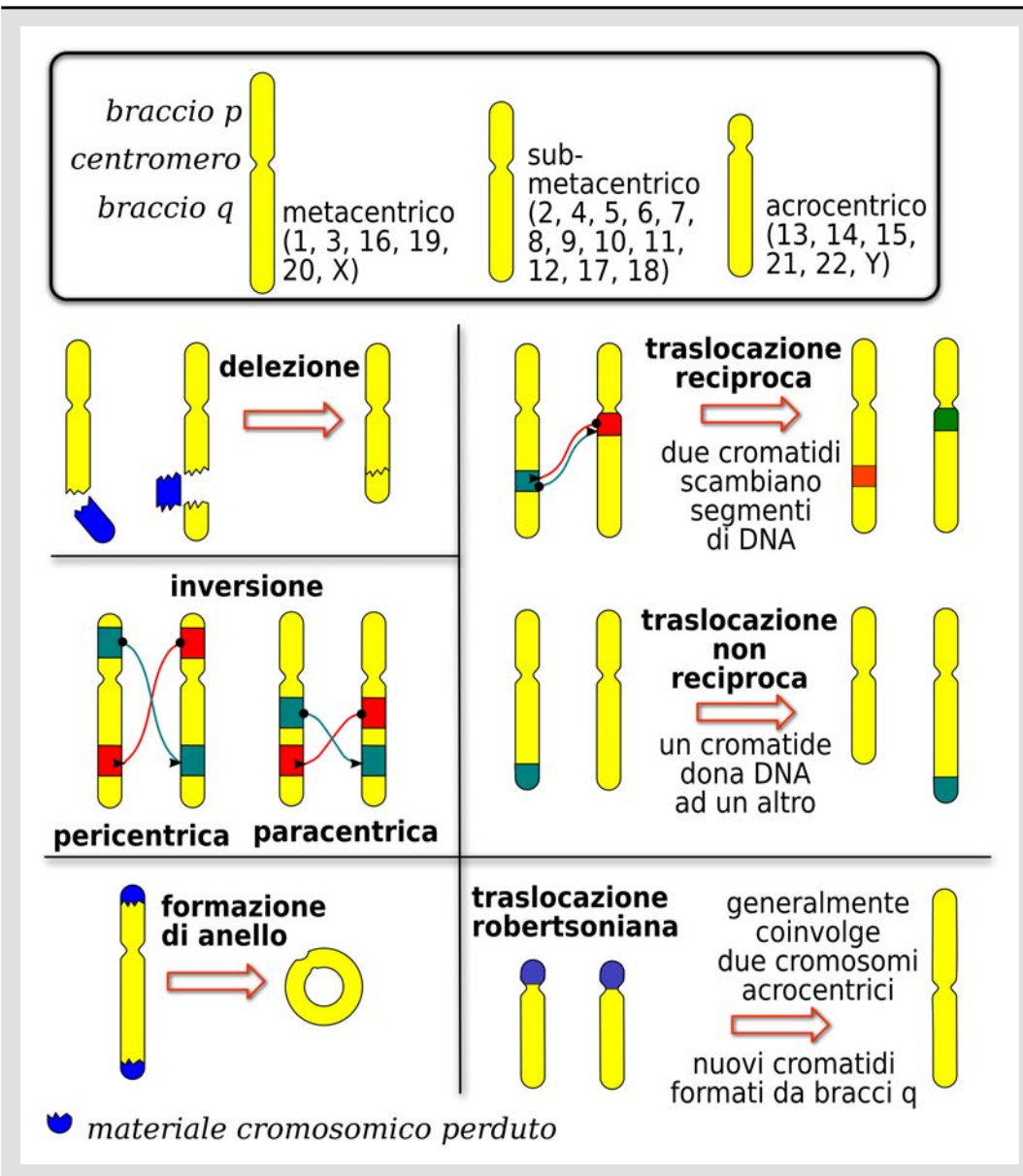


Figura 3.6. Anomalie strutturali dei cromosomi

I cromosomi che si formano dopo la replicazione del DNA sono fatti da due identici cromatidi, uniti per il centromero

Liberamente tratto da Lakhani (2003)

Anomalie nella struttura dei cromosomi insorgono qualora il DNA non sia riparato in modo perfetto dopo che si siano avute delle rotture dei filamenti

La rottura dei cromosomi può occorrere nell'ambito di qualunque sequenza, anche se vi sono alcune aree che ne sono maggiormente soggette

La frequenza delle rotture cromosomiche è marcatamente aumentata dalle radiazioni ionizzanti, da alcune sostanze chimiche e in presenza di determinate alterazioni genetiche

Due punti di rottura permettono il trasferimento ad un altro cromosoma e/o la perdita od il riarrangiamento all'interno dello stesso cromosoma di parte dei cromosomi stessi

Le principali anomalie cromosomiche sono:

- traslocazioni
- delezioni
- duplicazioni

3.5.5. ETÀ MATERNA

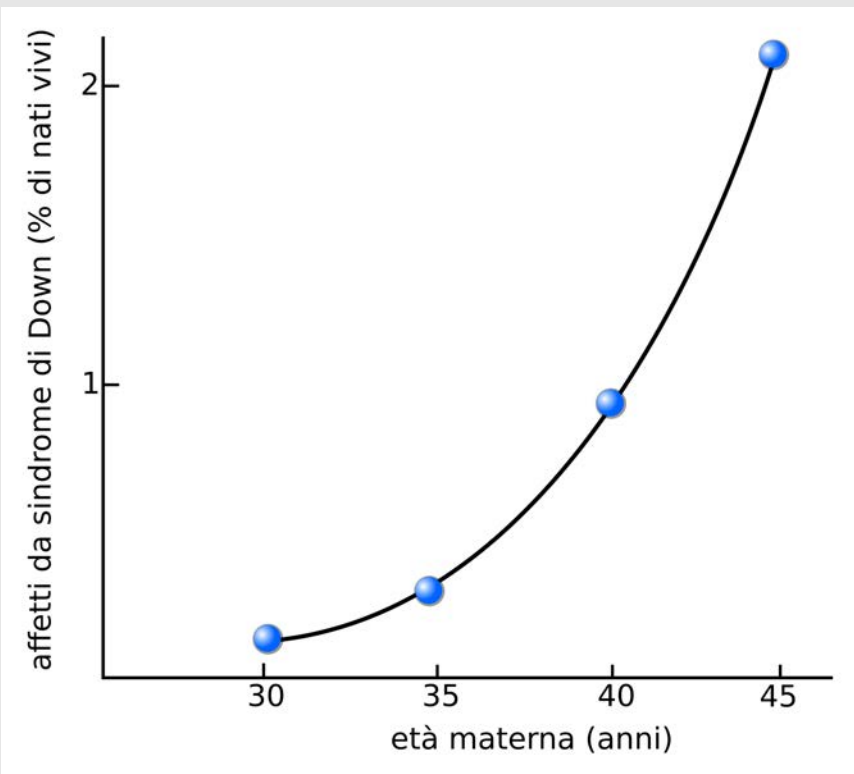
☞ Si riscontra un drammatico aumento nel numero di feti con anomalie cromosomiche nelle donne con oltre 35 anni di età

Questo problema si riflette in molti tipi di anomalie diverse
L'anomalia più frequente è rappresentata dalla sindrome di Down dovuta ad una trisomia del cromosoma 21


☞ La connessione con l'età paterna è invece pressoché assente in quanto gli spermatozoi subiscono durante tutta la vita una fortissima selezione, al contrario degli ovociti, il cui numero rimane costante

Figura 3.7. Età materna ed incidenza della sindrome di Down

I valori sono indicati per nati vivi. Diversi sono i valori assoluti: poiché ci sono molti più nati vivi nelle fasce di età più basse in numeri assoluti non si ha questa curva esponenziale



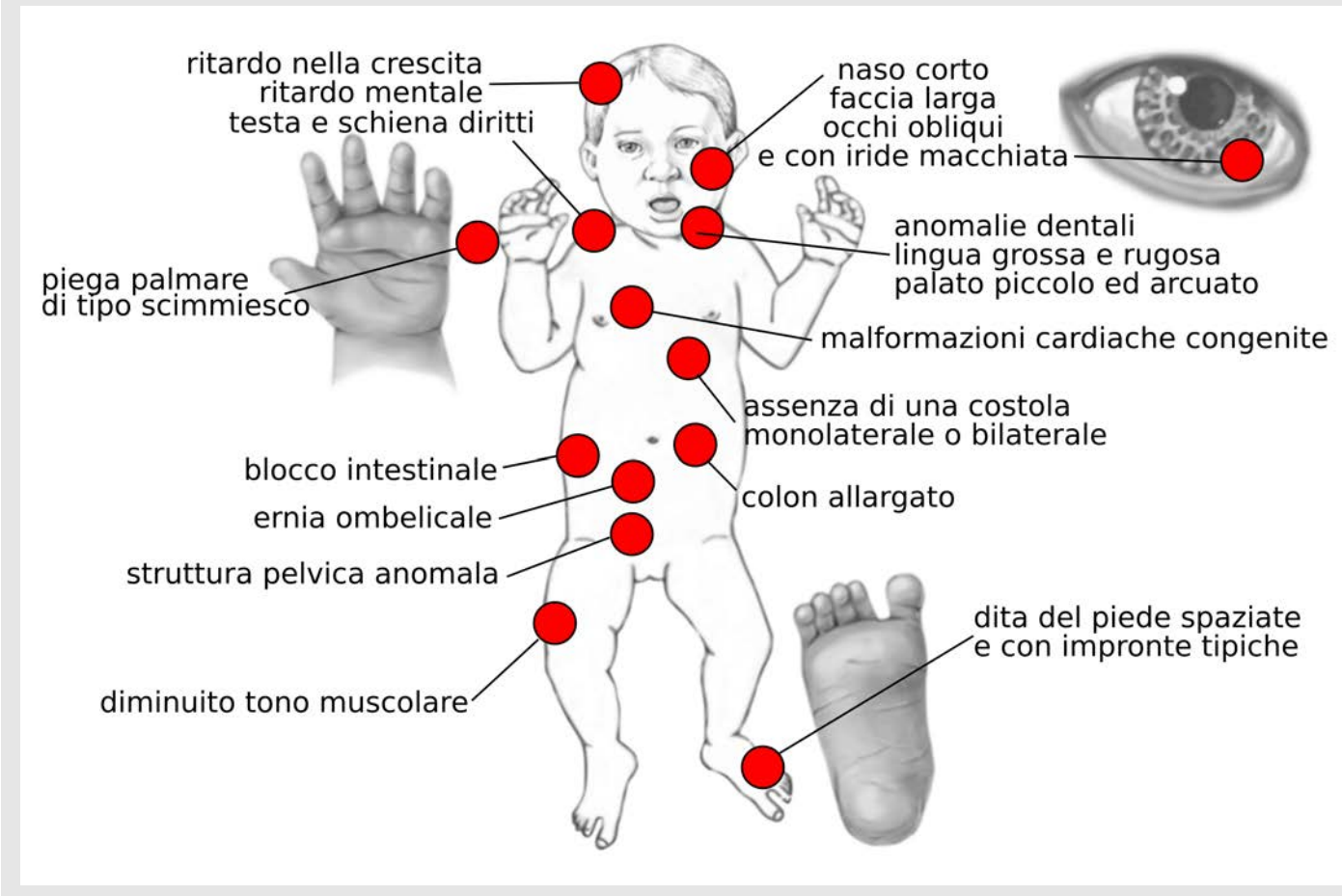
3.5.6. ANOMALIE DEL NUMERO E DELLA STRUTTURA DEL CROMOSOMA X E Y

 Le anomalie nel numero e nella struttura del cromosoma X sono meglio tollerate di analoghe variazioni in altri cromosomi, perché evolutivamente si è sviluppato il fenomeno della inattivazione del cromosoma X soprannumerario, come avviene fisiologicamente nel sesso femminile

- La **sindrome di Klinefelter** è dovuta alla presenza di un cromosoma X soprannumerario nei maschi (47,XXY). Gli individui colpiti mostrano intelligenza normale, sono di alta statura, presentano ipogonadismo ed infertilità
- La **sindrome XYY** produce pure maschi di alta statura, con possibili problemi comportamentali e comportamento impulsivo
- La **sindrome del triplo cromosoma X** produce ragazze di statura elevata, con livello intellettivo tendenzialmente ridotto e benché la funzione gonadica sia conservata, spesso ha una durata temporale breve
- La **sindrome del cromosoma "X fragile"** è la seconda causa riconosciuta di deficienza mentale grave dopo la sindrome di Down. I maschi colpiti hanno una intelligenza ridotta, presentano macro-orchidismo, fronte e mandibola prominenti. Le femmine eterozigoti possono mostrare un lieve ritardo mentale e a volte sono difficili da individuare in quanto non presentano le caratteristiche anomalie cromosomiche
- La **sindrome di Turner** (monosomia X, cioè 45,X: manca quindi o un cromosoma X o un cromosoma Y) è una delle frequenti cause di idrope fetale ed aborto spontaneo (circa il 95% delle gravidanze 45, X0 finisce in aborto spontaneo). Coloro che giungono al termine della gravidanza mostrano: intelligenza normale, coartazione dell'aorta, e cubitus valgus (alterata angolazione dell'articolazione del gomito)

3.5.7. SINDROME DI DOWN

Figura 3.8. Caratteristiche morfologiche della sindrome di Down



I pazienti Down presentano:

- ritardo mentale
- spesso malattie congenite cardiache
- aumentata incidenza di malattie infettive
- aumentata incidenza di leucemie

Nel 1959 Lejeune dimostrò che questi pazienti hanno un cromosoma 21 soprannumerario. Questo avviene per non disgiunzione meiotica, cosicché un gamete porta 2 copie del cromosoma 21 invece di una sola

Nel 5 % dei casi la sindrome è associata ad una anomalia cromosomica diversa: traslocazioni $t(21;14)$ $t(21;22)$ o $t(21;21)$

Circa il 50% di tutti i feti con trisomia del 21 abortiscono spontaneamente, come avviene nella quasi totalità delle alterazioni di numero degli autosomi, tuttavia in molti riescono a giungere alla nascita in quanto il cromosoma 21 è il più piccolo e quindi l'alterazione quantitativa portata dalla trisomia del 21 è minore

L'incidenza tra i nati vivi è di 1 su 650, in diminuzione a causa degli aborti terapeutici

3.6. Malattie da singolo gene

3.6.1. MUTAZIONI DEI GENI DELL'EMOGLOBINA

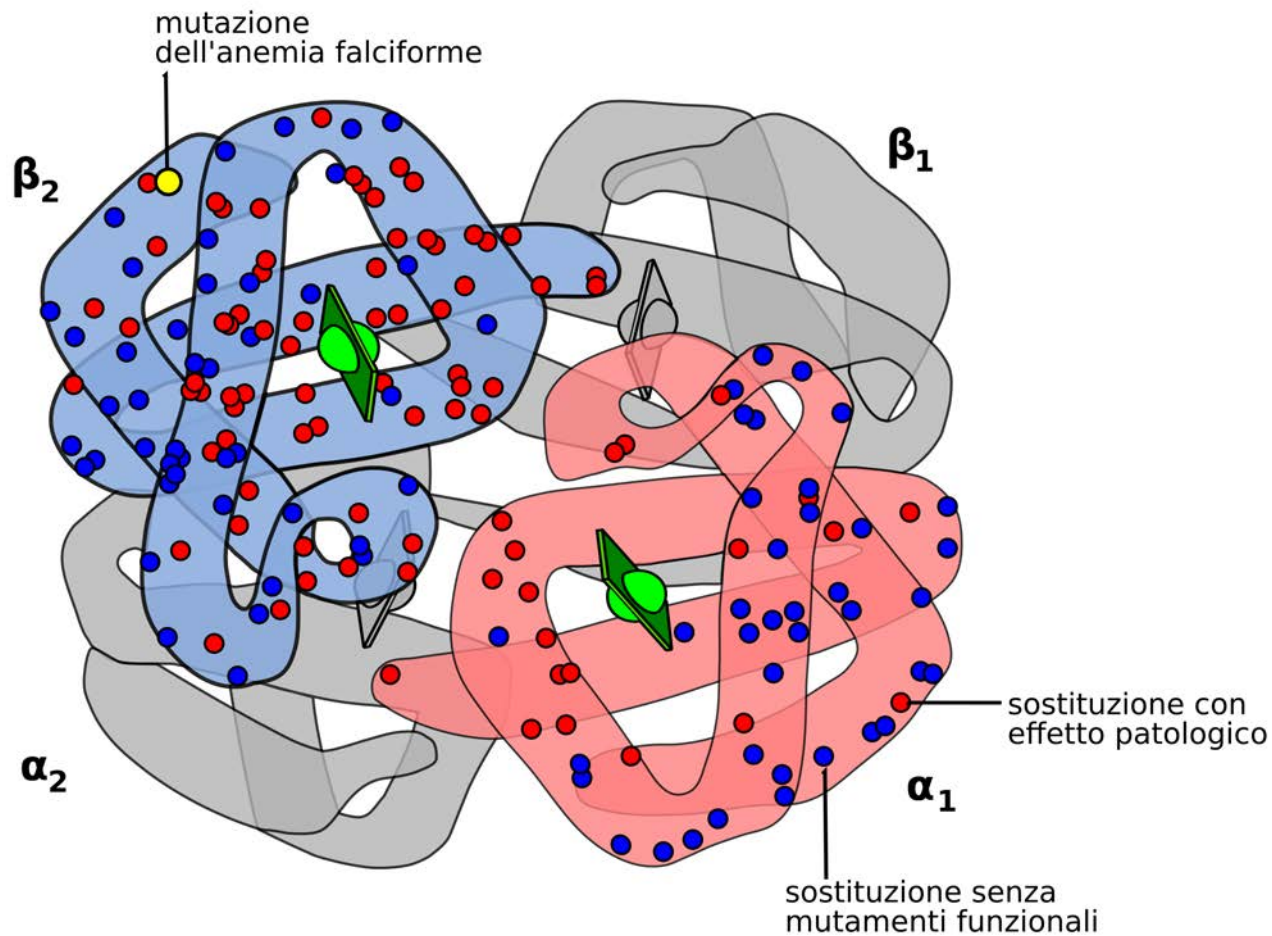


Figura 3.9. Mutazioni nella molecola dell'emoglobina umana

Adattato da: www.med.unibs.it

In rosso le mutazioni con effetti patogeni, in blu mutazioni "neutre", in verde i gruppi emici

Esistono centinaia di diverse emoglobine mutanti in tutta la popolazione umana:

- alcune forme mutanti sono dannose e danno origine a patologie
- alcune forme mutanti sono "neutre" e non arrecano ai portatori né vantaggi né svantaggi

La maggior parte delle mutazioni patologiche sono situate nella tasca idrofobica e nella regione di contatto tra le catene α e β

3.6.2. ANEMIA FALCIFORME O DREPANOCITICA



Pazienti con questa emoglobina patologica dovuta ad un allele autosomico recessivo, quando in stato di omozigosi, possono esordire clinicamente con dolori addominali, dolori articolari, sintomi cerebrali, insufficienza renale, insufficienza cardiaca, dovuti a danni ischemici e trombotici

La causa dell'anemia drepanocitica è la presenza di emoglobina S che ha la caratteristica, quando de-ossigenata, di gelificare con facilità

Nei portatori di un solo allele malato per la emoglobina S la contemporanea presenza di emoglobina A ostacola la gelificazione dell'emoglobina S e non si ha malattia: questo conferisce lo *status* di **portatore sano**

Quando i soggetti malati si trovano in ambienti poveri di ossigeno:

- l'emoglobina S cambia di stato e gelifica
- i globuli rossi perdono la forma biconcava per assumere quella a falce
- i globuli rossi falcizzati perdono flessibilità e divengono rigidi



Figura 3.10. Eritrocita a forma di falce: drepanocita. Disegno da immagini prese al microscopio elettronico a scansione

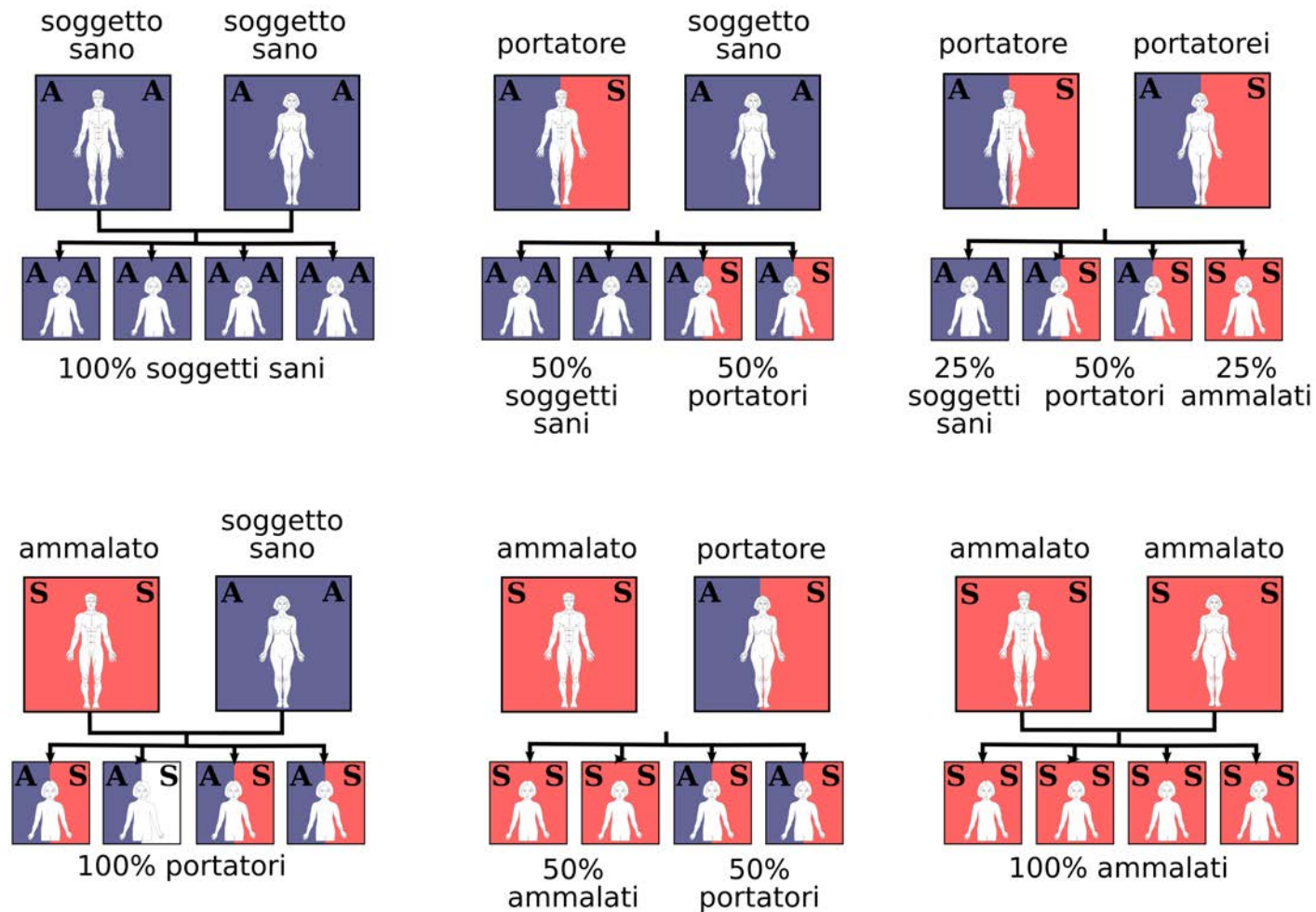
Destino degli eritrociti falcizzati



Il destino di questi globuli rossi falcizzati è duplice:

- provocare microtrombi nel microcircolo: **ischemia**
- essere rimossi precocemente: **anemia**

Trasmissione ereditaria della anemia falciforme



● Nel caso in cui un portatore sano abbia un partner normale ci sono il 50% delle probabilità che il figlio sia sano ed il 50% che sia portatore sano, mai malato

● Nel caso in cui entrambi i genitori siano portatori sani c'è la possibilità che un figlio su quattro nasca ammalato:

● il bambino eredita un gene A da entrambi i genitori: combinazione AA (emoglobina A), e quindi sarà normale e sano (25%)

● il bambino eredita il gene A da un genitore ed il gene S dall'altro: combinazione AS: sarà portatore sano (50%)


● il bambino eredita il gene S da entrambi i genitori: combinazione SS (emoglobina S): sarà ammalato (25%)


● Nel caso in cui un soggetto drepanocitico abbia un partner sano i loro figli saranno al 100% portatori

● Nel caso in cui un soggetto drepanocitico abbia un partner portatore sano ci sono il 50% delle probabilità che il figlio sia malato ed il 50% che sia portatore sano

Figura 3.11. Trasmissione ereditaria della drepanocitosi. Adattato da: unict.it/deo

3.6.3. TALASSEMIE

 I difetti genici riguardanti l'emoglobina, in cui una o più catene globiniche con sequenza normale non sono prodotte o lo sono in quantità insufficiente, danno origine a condizioni patologiche dette talassemie

 ● *β-talassemia*

- gli eterozigoti, avendo un gene per le catene β producono emoglobina A (dell'adulto) in quantità normali; tuttavia anche nell'adulto sono presenti tracce di emoglobina F (fetale)
- nell'omozigote non si ha produzione di catene β che vengono sostituite dalle catene γ , per cui l'emoglobina presente è quella fetale. I β -talassemici omozigoti non raggiungono di norma la maturità sessuale

● *α-talassemia*

- eterozigoti: nel cromosoma umano sono presenti due copie di geni per la catena α , per cui un individuo può avere 4,3,2,1 o 0 copie del gene α . Solo quando almeno tre geni non siano funzionali si ha l' α -talassemia. I bassi livelli di emoglobina A sono in parte compensati dalla formazione di emoglobine anomale quali l'emoglobina H (β_4) e l'emoglobina di Bart (γ_4), che però non rilasciano sufficiente ossigeno ai tessuti
- nell'omozigote quando tutte e 4 le copie di geni α non sono funzionanti il feto produce solo l'emoglobina di Bart (γ_4), che però diminuisce verso la nascita: la carenza di emoglobina porta alla morte in utero

3.7. Malattie ad eziologia multifattoriale


Tabella 3.5: Malattie genetiche più frequenti

Malattia	stima di ereditabilità
schizofrenia	85%
asma	80%
palatoschisi e labbro leporino	76%
coronaropatia	65%
ipertensione	62%
difetti del tubo neurale	60%
ulcera peptica	35%


- Nella maggior parte delle malattie l'influenza genetica non è legata ad un singolo carattere o modificazione strutturale del patrimonio genetico, ma è multifattoriale con molti geni che interagiscono con fattori ambientali
- Il contributo genetico in questi casi si chiama ereditabilità
- Aplotipi HLA sono associati con una maggior frequenza di comparsa di certe malattie.
Es.: in una famiglia in cui ci sia un caso di spondilite anchilosante il rischio di sviluppare la malattia è del 9 % se HLA-B27 positivo, contro 1% se HLA-B27 negativo

3.8. Indagini genetiche prenatali


3.8.1. TEST DI MASSA E TEST MIRATI

-  I test genetici si dividono concettualmente in due categorie:
- **test di screening di massa**: non devono essere invasivi, non devono mettere a rischio neppur minimo la madre od il concepito:
sono ammissibili falsi positivi, non sono ammissibili falsi negativi
 - **test mirati**: possono essere invasivi, possono comportare un rischio per la madre od il concepito. Il rischio accettabile dipende dall'indicazione della gravità della malattia sotto ricerca e dalla volontà della madre:
non sono ammessi falsi positivi
-


3.8.2. METODI DI ANALISI GENETICA

-  Le analisi possono essere fatte con materiale fetale prelevato in varia maniera: amniocentesi, villi coriali, sangue del feto.
- A volte il materiale fetale può essere rintracciato nel sangue della madre, rendendo questo esame molto meno pericoloso
-

3.8.3. TEST NON INVASIVI PER IL COMPLESSO FETO-PLACENTARE


 L'**ecografia** è un metodo innocuo per la madre e per il feto che permette di mettere in evidenza alcuni dei difetti più gravi come anencefalia e spina bifida

Analisi sierologiche sulla madre


 Uno dei test più semplici consiste nel misurare il livello sierico di una proteina fetale (MP) nella madre
Questi test sono in grado di mettere in evidenza difetti più sottili di quelli che vengono mostrati dall'ecografia alla stessa settimana di gestazione, anche se non danno la certezza al 100%

3.8.4. TEST INVASIVI PER IL COMPLESSO FETO-PLACENTARE


Amniocentesi

 L'amniocentesi può essere condotta tra la 15a e la 16a settimana di gestazione. Richiede la rimozione di circa 20 mL di liquido amniotico, contenente un piccolo numero di cellule amniotiche che vengono messe in cultura
Le cellule vengono coltivate ed usate per l'analisi dei cromosomi (cariotipizzazione)
Il liquido amniotico può essere saggiato per la presenza di marcatori di errori del metabolismo anche rari

Analisi dei villi coriali


 Questo esame fornisce anche materiale adatto per l'analisi del DNA del feto, per la ricerca di difetti più sottili
L'analisi dei villi coriali offre alcuni vantaggi rispetto all'amniocentesi in quanto può essere condotta tra le settimane 8 e 12 di gestazione in modo che il risultato sia disponibile prima della 14a settimana quando un eventuale aborto è meno traumatico
L'analisi dei villi tuttavia ha un rischio di induzione di aborto superiore a quello delle altre metodiche, e va riservata alle situazioni a rischio grave

3.9. Chi dovrebbe esaminare i propri geni?

 Tutti coloro che hanno una evidente storia familiare per una malattia potrebbero trarre vantaggio da un'analisi genetica con alcune problematiche:

- essere sicuri di questa “evidente” storia familiare
- non sempre la paternità ufficiale corrisponde con la paternità reale, e ciò non è sempre noto al paziente ed ai familiari: potrebbero doversi dare spiegazioni “difficili”
- spesso i fattori ambientali (comuni in una famiglia) si mescolano con i fattori genetici nel determinare la malattia

3.9.1. PIANIFICAZIONE FAMILIARE SU BASE MOLECOLARE

 Con l'avvento delle moderne tecniche di biologia molecolare combinate con le procedure di fecondazione *in vitro*, è diventato possibile disegnare entro qualche misura il nuovo bambino


Ci sono organizzazioni commerciali che propagandano una supposta capacità di selezione del sesso del nascituro, attraverso la selezione degli spermatozoi

Gli spermatozoi con il gene X differiscono da quelli con il gene Y e possono essere separati attraverso metodiche come il FISH e la citometria di flusso. Negli animali si è raggiunta una efficienza del 90 %

Al momento nelle nazioni occidentali la selezione del sesso è ammessa solo in alcuni casi di patologie legate all'X, gravi, intrattabili e che portano a morte precoce come la distrofia muscolare di Duchenne


Esiste la possibilità tecnica di selezionare i concepiti per altri caratteri, suscitando moltissimi interrogativi etici

3.9.2. STORIA FAMILIARE DEL CANCRO

 Nei casi in cui si presenti una evidente storia familiare di cancro potrebbe essere importante fare uno *screening* per mutazioni in specifici geni noti essere spesso coinvolti nei casi di neoplasia maligna come la mutazione BRCA (*breast cancer common antigen*) nei tumori della mammella e dell'ovaio

I geni conosciuti implicati nella predisposizione ai vari tipi di neoplasia sono in continuo aumento, quindi il *counselling* genetico oncologico preventivo sta per diventare una pratica essenziale nella prevenzione delle neoplasie

Inoltre sta diventando disponibile a costi accessibili una tipizzazione dei propri geni generalizzata, che consentirà in un futuro molto prossimo di formare un profilo di rischio per la maggior parte delle malattie, non solo strettamente genetiche o neoplastiche, anche in assenza di una storia familiare evidente

 Poiché allo stato attuale delle conoscenze l'analisi genetica non ci offre altro che la conoscenza di una aumentata o diminuita probabilità di ammalarsi di un dato tumore, non offrendoci altresì, né una certezza di prevenzione né una chiave terapeutica, l'opportunità di affrontare le difficoltà psicologiche insite in questo tipo di indagine è da valutarsi caso per caso

3.10. Principali fonti utilizzate

Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (1999) *Robbins Pathologic basis of disease*. VI ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia

Grantham, J.J. (2008) Autosomal dominant polycystic renal disease. *N. Engl. J. Med.* 359, 1477-1485

Lakhani, S.R., Dilly, S.A., Finlayson, C.J., Dogan, A. (2003) *Basic pathology. An introduction to the mechanisms of disease*. III ed. Arnold, London

Rubin, R., Farber, J.L. (1994) *Pathology*. II ed. Lippincott, Philadelphia

Siti web

med.unibs.it

visitato il 18/12/2007

contenuto non più disponibile il 31/05/2012

telethon.it/informagene

visitato il 14/06/2008

contenuto non più disponibile il 31/05/2012

unict.it/deop

visitato il 18/12/2007

contenuto non più disponibile il 31/05/2012





4. Adattamento

II edizione




(vedi singoli sottocapitoli)


4. Adattamento.....	89	4.6.1. Iperplasia patologica.....	100
4.1. ADATTAMENTO E DANNO REVERSIBILE	91	4.6.2. Meccanismo patogenetico dell'iperplasia patologica.....	101
4.1.1. Caratteristiche generali.....	91	4.7. METAPLASIA	102
4.1.2. Adattamento versus danno.....	92	4.7.1. Epiteli.....	102
4.1.3. Livelli di adattamento.....	92	4.7.2. Connettivi.....	104
4.1.4. Adattamento molecolare, sub-cellulare, cellulare.....	93	4.7.3. Metaplasia atipica.....	104
4.1.5. Induzione (ipertrofia) del reticolo endoplasmatico liscio.....	93	4.8. DISPLASIA	105
4.1.6. Adattamento di tessuto.....	94	4.8.1. Caratteristiche generali della displasia.....	105
4.2. IPERTROFIA	96	4.9. ADATTAMENTO E MALADATTAMENTO NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE	107
4.3. IPOTROFIA/ATROFIA	97	4.9.1. Adattamento nel sistema nervoso centrale.....	107
4.3.1. Classificazione delle ipotrofie/atrofie.....	97	4.9.2. Maladattamento nel sistema nervoso centrale.....	108
4.4. GLI ADATTAMENTI CON NEOFORMAZIONE DI TESSUTO	98	4.10. IPOPLASIA/APLASIA	109
4.5. RIGENERAZIONE TISSUTALE E TESSUTO DI RIPARAZIONE	99	4.11. ADATTAMENTO D'ORGANO	110
4.6. IPERPLASIA	100	4.11.1. Ipossia.....	110
		4.12. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	113




4.1. Adattamento e danno reversibile

4.1.1. CARATTERISTICHE GENERALI


-  **Adattamento** significa raggiungere uno stato morfo-funzionale diverso da quello fisiologico basale
- consente di far fronte a mutate situazioni ambientali
 - richiede più risorse e comporta un calo di efficienza
 - può fornire a volte *performance* maggiori di quelle dello stato fisiologico basale anche se con una resa unitaria inferiore

-  **Danno** significa diminuzione delle risorse morfo-funzionali
- un danno è **reversibile** quando, cessata la *noxa*, si può tornare allo status morfo-funzionale quo ante
 - un danno è **irreversibile** quando anche cessata la *noxa* lo status morfo-funzionale rimane permanentemente compromesso
 - un danno è **stabile** quando non si evolve più
 - un danno è **progressivo** quando continua ad evolversi aggravandosi
 - un danno è **acuto** quando le risposte dell'organismo non si sono completate
un danno acuto può guarire spontaneamente
 - un danno è **cronico** quando le risposte dell'organismo si sono tutte attivate e non non si ha risoluzione:
una condizione di danno cronico non può guarire spontaneamente
 - la **gravità** di un danno non dipende dallo stato di acuzie o di cronicità




4.1.2. ADATTAMENTO VERSUS DANNO

-  Dipendentemente dalla gravità della *noxa* patogena, le cellule possono adattarsi oppure subire un danno reversibile o irreversibile:
- se si restringe il lume dell'arteria femorale, l'ipossia tissutale che ne consegue provoca una riduzione nelle dimensioni delle cellule muscolari striate della gamba (ipotrofia/atrofia)
 - la riduzione della massa cellulare è la conseguenza del raggiungimento di un nuovo equilibrio fra il fabbisogno metabolico delle cellule e la quantità di ossigeno disponibile
 - l'ipossia è in grado d'indurre danni gravi a carico della cellula reversibili o irreversibili; questi ultimi potrebbero essere anche causa della sua morte
-


4.1.3. LIVELLI DI ADATTAMENTO

-  L'adattamento esiste a livello:
- molecolare/sub-cellulare
 - cellulare
 - tissutale
 - di organo
-


4.1.4. ADATTAMENTO MOLECOLARE, SUB-CELLULARE, CELLULARE

-  Lo stato normale di una cellula fluttua entro un ambito di struttura e funzione mutevoli e riflette il modificarsi delle esigenze
 -  Gli organuli cellulari divenuti progressivamente senescenti vengono sostituiti da altri, le proteine enzimatiche e strutturali e gli acidi nucleici citoplasmatici vengono degradati e sostituiti
Il DNA, non potendo essere degradato e sostituito, viene continuamente controllato per la presenza di difetti, e gli errori riscontrati vengono riparati
 -  Quando stimoli capaci di produrre danno o *stress* interessano la cellula, essa tende ad adattarsi, acquisendo un diverso *habitus* che le permetta di sopravvivere nell'ambiente modificato
Viene così raggiunto un nuovo, diverso equilibrio, meno conveniente ma che consente la sopravvivenza
-

4.1.5. INDUZIONE (IPERTROFIA) DEL RETICOLO ENDOPLASMICO LISCIO

-  L'esempio tipico è rappresentato dall'uso protratto di barbiturici che porta uno stato di aumentata tolleranza attraverso l'induzione (ipertrofia) del reticolo endoplasmico liscio degli epatociti
I barbiturati sono detossificati nel fegato dalla demetilazione ossidativa, tramite enzimi reticolari inducibili
I barbiturati inducono la sintesi di enzimi e l'ipertrofia del reticolo endoplasmico liscio che li contiene
In questo modo, la cellula aumenta la propria capacità di detossificare i farmaci e quindi si adatta ad un ambiente alterato
I sistemi ossidativi del reticolo endoplasmico liscio sono coinvolti nel metabolismo di altri composti esogeni (idrocarburi carcinogeni, steroidi, tetracloruro di carbonio, alcool, insetticidi, farmaci, etc.) e endogeni
Le cellule epatiche che presentano ipertrofia indotta del reticolo endoplasmico liscio sono capaci di metabolizzare queste sostanze più rapidamente
-

4.1.6. ADATTAMENTO DI TESSUTO

 I principali tipi di adattamento di tessuto sono:

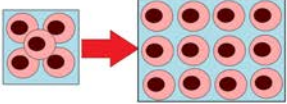

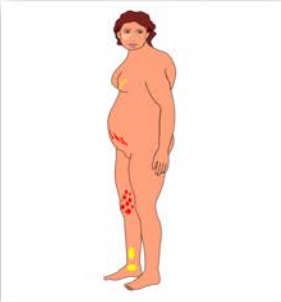
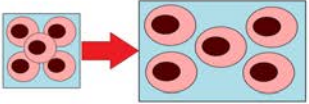
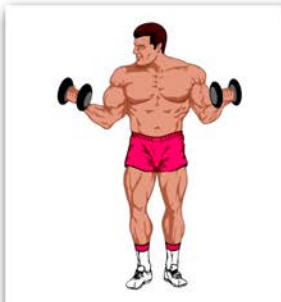
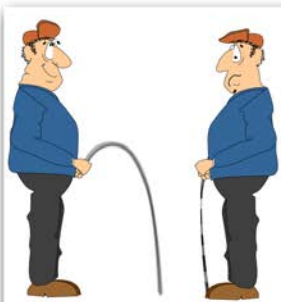
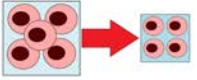


- ipertrofia
 - ipotrofia/atrofia (termini semanticamente differenti, ma usati in modo intercambiabile)
 - iperplasia
 - ipoplasia/aplasia (termini semanticamente differenti, ma usati in modo intercambiabile)
 - metaplasia
 - displasia (maladattamento, se lieve reversibile, se grave maladattamento irreversibile proprio delle neoplasie maligne)
-

Figura 4.1. Iperplasia, ipertrofia, atrofia, aplasia. Ginecomastia: ipertrofia mammaria nel maschio. Adattato da Lakhani (1998)




Iperplasia: aumento del volume di un organo per aumento del numero delle cellule

Ipertrofia: aumento del volume di un organo per aumento delle dimensioni delle cellule che lo compongono

Ipoplasia-ipotrofia: rispettivamente diminuzione di volume di un organo per diminuzione del numero delle cellule che lo compongono e per diminuzione del loro volume. Spesso ipoplasia ed atrofia sono presenti contemporaneamente, in particolare nei casi più gravi dove si può giungere ad atrofia/aplasia: assenza di cellule

	fisiologia	patologia
<p>iperplasia</p>  <p><i>aumento del numero delle cellule</i></p> <p>iperplasia della mammella in gravidanza</p>		 <p>iperplasia delle surrenali nel morbo di Cushing con ginecomastia secondaria</p>
<p>ipertrofia</p>  <p><i>aumento del volume delle cellule</i></p> <p>ipertrofia muscolare dovuta ad esercizio fisico costante</p>		 <p>ipertrofia prostatica da testosterone</p>
<p>atrofia/aplasia</p>  <p><i>diminuzione di numero e volume delle cellule</i></p> <p>atrofia del timo alla pubertà</p>		 <p>atrofia muscolare dopo immobilizzazione</p>

4.2. Ipertrofia

-  La crescita delle dimensioni cellulari è dovuta all'incremento della sintesi di componenti ultrastrutturali
Una ipertrofia adattativa implica la sintesi di enzimi, mitocondri, reticolo endoplasmatico e miofilamenti, si raggiunge così un nuovo equilibrio che consente un sufficiente livello di attività metabolica per unità di volume cellulare
Come conseguenza si avrà una crescita dell'intero organo o tessuto di cui quelle cellule fanno parte
-  Cellule muscolari striate
 - un aumento del carico di lavoro induce una marcata ipertrofia delle cellule muscolari scheletriche come visibilmente evidenziato dalle grandi dimensioni dei bicipiti di addetti a lavori manuali pesanti o dai muscoli delle gambe di atleti
 - un'elevata pressione sanguigna (ipertensione) induce un'ipertrofia delle cellule muscolari cardiache che devono lavorare con un post-carico aumentato
-  L'ipertrofia può essere osservata in molti tipi cellulari
 - es.: l'epatocita o la cellula epiteliale del tubulo renale, qualora venga in qualche modo chiamata ad incrementare la propria attività metabolica

4.3. Ipotrofia/atrofia

4.3.1. CLASSIFICAZIONE DELLE IPOTROFIE/ATROFIE



● *Atrofia da disuso*

- l'ipatrofia/atrofia si sviluppa in muscoli scheletrici di arti a lungo immobilizzati da una ingessatura
- atrofia neurogena: l'ipatrofia/atrofia si sviluppa in muscoli scheletrici di arti paralizzati a causa di una interruzione nell'innervazione motoria

● *Atrofia vascolare*

- una riduzione nella vascolarizzazione, anche se non sufficiente a provocare la morte delle cellule, può essere causa di una progressiva atrofia
- il cervello va incontro negli anni ad atrofia (come del resto molti studenti sospettano nei loro professori) a causa della progressiva aterosclerosi (con progressiva riduzione dell'afflusso ematico) e delle degenerazioni senili

● *Atrofia endocrina*

- l'atrofia delle ovaie, dei testicoli e degli organi sessuali secondari, che si instaura con la progressiva senescenza dell'organismo, è dovuta alla perdita di stimolazione ormonale

4.4. Gli adattamenti con neoformazione di tessuto

 Le neoformazioni tissutali si distinguono in due gruppi:

● *con controllo replicativo mantenuto:*


- di tipo riparativo reattivo
- iperplasie

● *con perdita del controllo replicativo*


- neoplasie

 La neoformazione tissutale non neoplastica può avvenire in diversi contesti:

- rigenerazione
- tessuto di riparazione
- iperplasia
- metaplasia
- displasia lieve (quella grave è caratteristica delle neoplasie maligne ed è irreversibile)


 Si tratta di proliferazioni tutte controllate e reversibili quando lo stimolo che le determina viene a mancare

4.5. Rigenerazione tissutale e tessuto di riparazione

 Il tessuto di riparazione rappresenta una neoformazione: quando cioè si sostituisce ad un tessuto nobile non in grado di ricostituirsi

Il tessuto di riparazione va costituire un ponte tra due lembi di tessuto separati da una ferita, per mantenere la continuità anatomica, necessaria per mantener l'integrità della struttura generale del corpo

Il tessuto di riparazione può essere associato alla reazione infiammatoria e serve per circoscrivere e delimitare zone di infiammazione cronica: ascessi, granulomi, etc.

 La rigenerazione dei tessuti dipende dalla presenza di un compartimento germinativo funzionante. Es.:

- la rigenerazione del fegato dopo epatectomia
- la rigenerazione della cute

La rigenerazione dei tessuti è impossibile in quegli organi in cui i compartimenti germinativi dei tessuti che li compongono non sono attivabili. Es.:

- il cervello che ha un residuo di compartimento germinativo nello strato sub-ependimale quiescente

La rigenerazione tissutale porta alla rigenerazione della massa cellulare, ma la struttura anatomica potrebbe differire da quella originaria. Es.:

- lobature assenti nel fegato rigenerato
- assenza di annessi nella cute

4.6. Iperplasia

4.6.1. IPERPLASIA PATOLOGICA



● *L'iperplasia dell'endometrio è di solito conseguenza di una eccessiva stimolazione estrogenica:*

- disfunzione ovarica con squilibrio fra sintesi di estrogeni e di progesterone
- neoplasia ovarica che elabori estrogeni
- uso cronico di farmaci estrogenici (diethylstilbestrol)

● *L'iperplasia tiroidea è tipica dell'ipertiroidismo primario, indicato anche come malattia di Graves*

- compaiono anticorpi che si legano ai recettori per l'ormone tireotropo (TSH) sulle cellule degli follicoli tiroidei, simulando l'azione trofica stimolatrice del TSH. Il processo proliferativo causa un aumento del volume della tiroide ed una eccessiva liberazione di ormone tiroideo

● *L'iperplasia epidermica si reperta nelle irritazioni croniche o nelle abrasioni cutanee e sfocia nella formazione di una callosità*




Queste forme di iperplasia patologica sono proliferazioni controllate, che cessano quando scompare lo stimolo che le ha determinate: un tessuto iperplastico non ha perduto la capacità di rispondere al controllo della crescita



L'iperplasia costituisce comunque un terreno fertile su cui può svilupparsi una neoplasia

- es.: si calcola che sino al 20% dei pazienti con spiccata iperplasia endometriale (iperplasia adenomatosa) sviluppino più tardi il carcinoma endometriale

4.6.2. MECCANISMO PATOGENETICO DELL'IPERPLASIA PATOLOGICA

 Anche l'aumento numerico patologico di cellule in un organo o tessuto deve interessare uno o più dei seguenti tre processi:

- un aumento in numero delle cellule in via di replicazione
 - un ritmo mitotico accelerato, senza aumento del compartimento germinativo
 - un incremento di sopravvivenza delle cellule interessate (riduzione dell'apoptosi)
-

Ormoni

 Gli ormoni sono una delle principali cause di iperplasia patologica

Es.: gli ormoni steroidei:




- le cellule bersaglio di ormoni steroidei, quali quelle della mammella e dell'endometrio, possiedono specifici recettori citoplasmatici per gli steroidi; una volta legato ai recettori, il complesso steroide-recettore viene trasferito nel nucleo, dove esso promuove la trascrizione di specifici gruppi di geni
 - tali eventi possono indurre cellule che si trovino nella fase di riposo, ad entrare nel ciclo cellulare replicativo, aumentando così la quantità media di cellule in divisione
-

4.7. Metaplasia

Definizione

La metaplasia è una forma di accrescimento cellulare patologico controllato caratterizzato da una sostituzione adattativa di un tipo di cellula adulta ben differenziata, da parte di un altro tipo di cellula adulta

4.7.1. EPITELI

-  La metaplasia rappresenta una risposta adattativa/protettiva
In condizioni di irritazione cronica, il delicato epitelio bronchiale e bronchiolare cilindrico pseudo-stratificato ciliato può venire sostituito dal più robusto epitelio squamoso pluri-stratificato
 - non sono le cellule pseudo-stratificate cilindriche a convertirsi in cellule squamose, ma sono le cellule germinative a differenziarsi in modo differente in un microambiente alterato
-  Nelle mucose quella squamosa è la metaplasia più comune
 - la metaplasia squamosa si ritrova nella colecisti, nella trachea, nei bronchi e bronchioli, nelle ghiandole endocervicali e nei dotti escretori di qualunque ghiandola in presenza di infiammazione o irritazione cronica
-  La variazione di differenziamento si associa a perdita di funzioni specifiche;
 - es.: nelle vie respiratorie si ha una perdita delle funzioni protettive delle cilia e del muco sulla superficie dell'epitelio cilindrico

Metaplasia in tessuto normale e tumorale

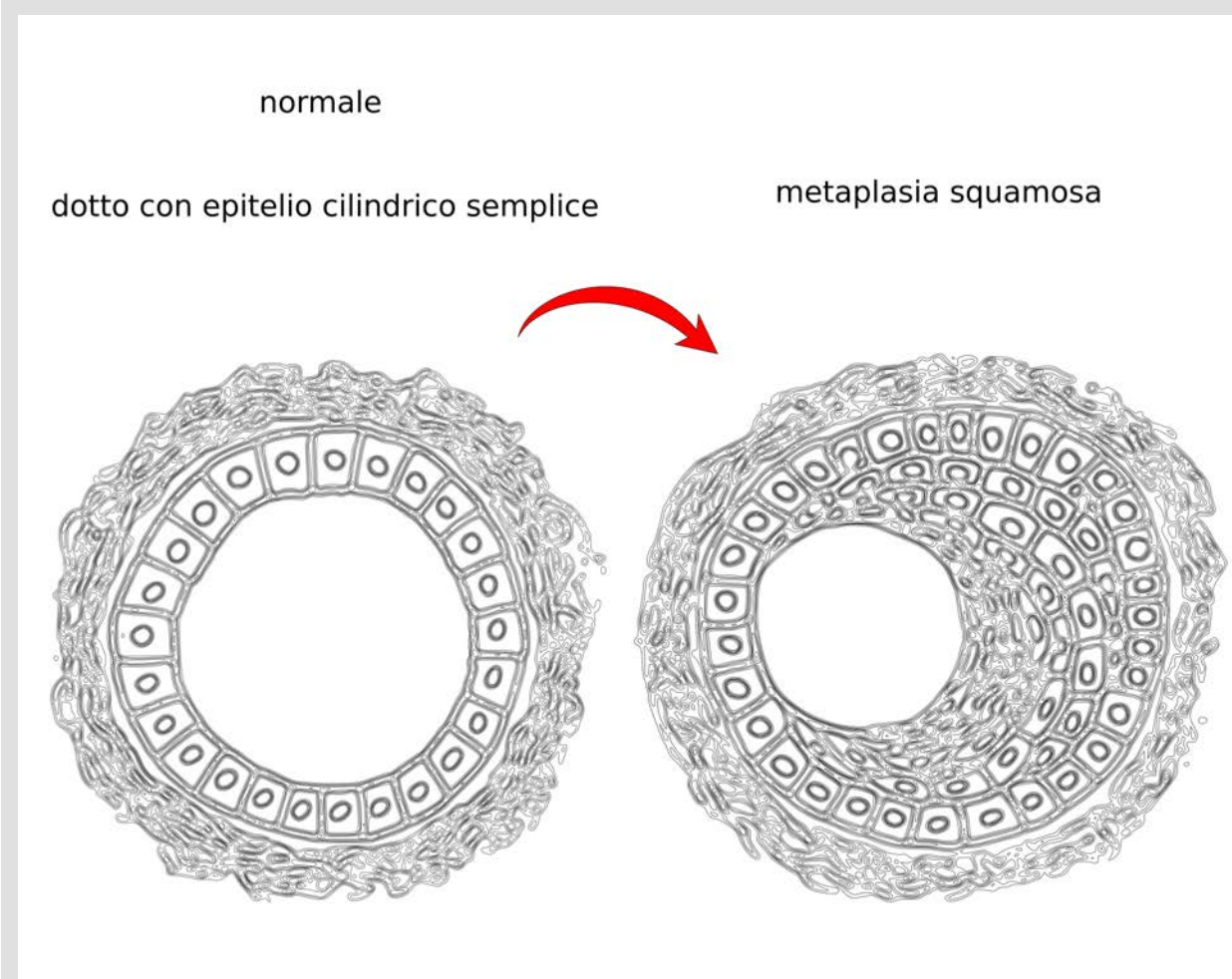


Figura 4.2. Metaplasia squamosa della mucosa dell'endocervice. Adattato da: ocw.tufts.edu

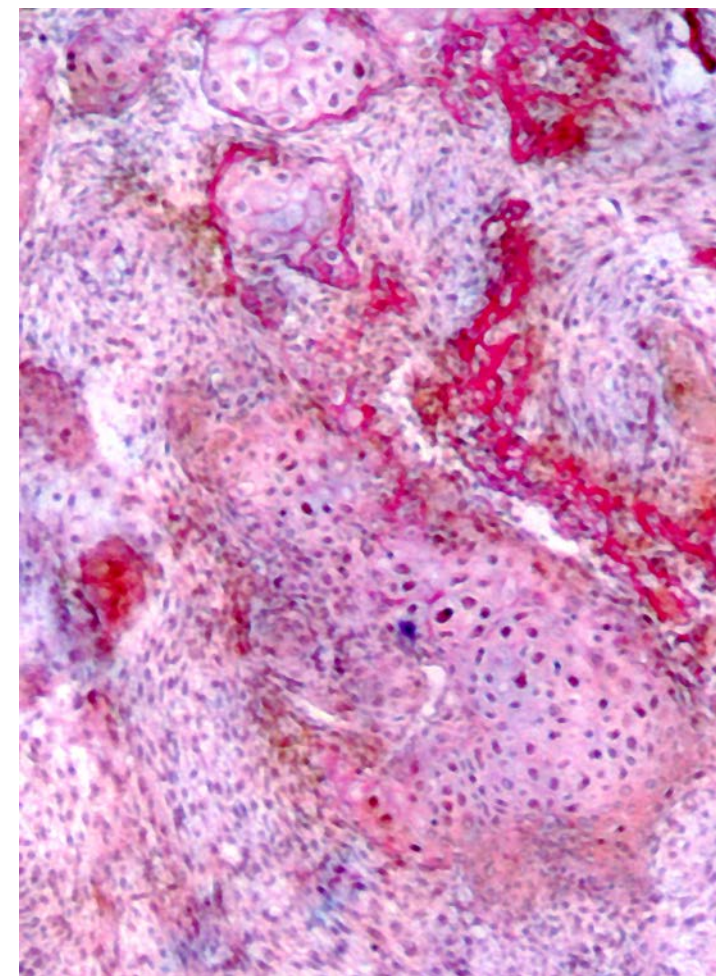




Figura 4.3. Metaplasia cartilaginea in sarcoma renale. Dalla Collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

4.7.2. CONNETTIVI

-  La metaplasia di tessuti connettivali può reperirsi dopo una lesione di tessuti molli
- una cicatrice viene talora seguita da metaplasia di fibroblasti verso osteoblasti e può quindi venire a formarsi dell'osso nella sede di una precedente lesione
-

4.7.3. METAPLASIA ATIPICA

-  Spesso la trasformazione metaplasica è del tutto ben ordinata:
- es.: si riproduce fedelmente l'architettura di un epitelio in tutto simile ad un normale epitelio squamoso pluri-stratificato

In presenza di una irritazione cronica o di una flogosi persistenti, il tessuto metaplasico può presentare segni di disorganizzazione:

- es.: le cellule variano per forma e dimensione, non conservano l'orientamento e possono mostrare modeste variazioni del volume e dello stato di condensazione della cromatina nucleare

Queste alterazioni vengono indicate come **metaplasia atipica** e costituiscono un anello di transizione fra i caratteri ordinati dalla metaplasia e quelli disordinati della displasia

- la metaplasia squamosa atipica dell'epitelio bronchiale nei fumatori di sigarette è un frequente precursore di carcinomi
-

4.8. Displasia

Definizione di displasia

La displasia è una proliferazione cellulare caratterizzata da eterogeneità cellulare ed aumentato numero di mitosi anche ectopiche

4.8.1. CARATTERISTICHE GENERALI DELLA DISPLASIA



Tra le proliferazioni non neoplastiche (cioè sotto controllo proliferativo) la displasia

- è la più disordinata
- ha un'alta probabilità di trasformazione maligna
- può essere associata a insulti cronici

Associazione con infiammazione cronica



La displasia appare caratteristicamente associata a irritazione od infiammazione cronica

Si ha caratteristicamente a livello della cervice uterina, delle vie respiratorie, della cavità orale e della colecisti

- una cervicite cronica precede di solito la displasia cervicale
- la displasia delle vie respiratorie si trova nelle bronchiti croniche o nelle bronchiectasie, soprattutto presente nelle vie aeree dei fumatori abituali di sigaretta
- nella colecisti le deviazioni displasiche sono spesso precedute da colelitiasi e colecistiti

Gradi di displasia: lieve, media, grave

- ☞ La **displasia lieve e media** è una proliferazione cellulare reversibile controllata
Quando viene rimossa la spina irritativa sottostante le alterazioni displasiche regrediscono sino alla norma
La displasia grave è un'alterazione clinicamente importante perché è associata alla **trasformazione maligna**
L'estremo grado di displasia, l'**anaplasia**, è caratteristica esclusiva delle neoplasie maligne

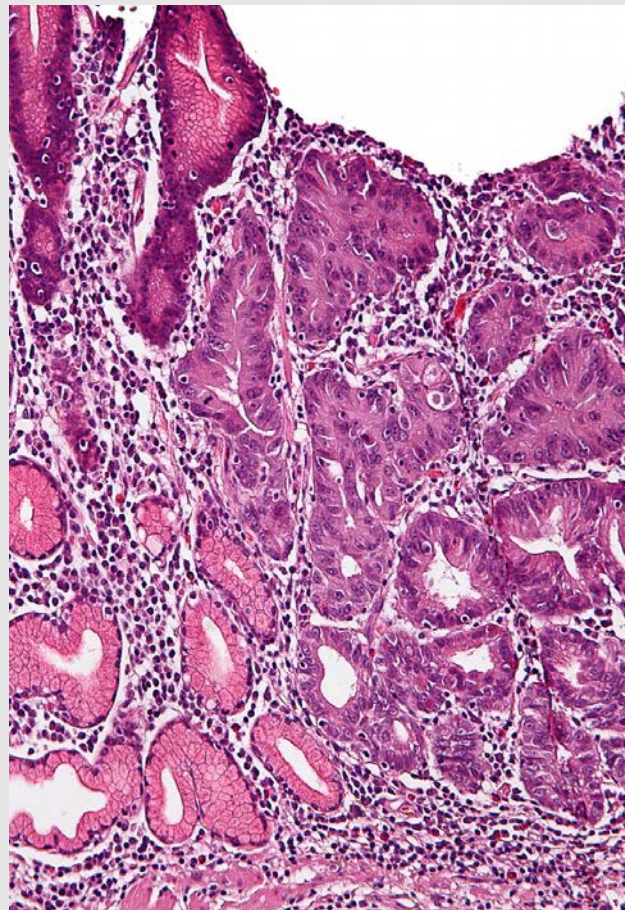
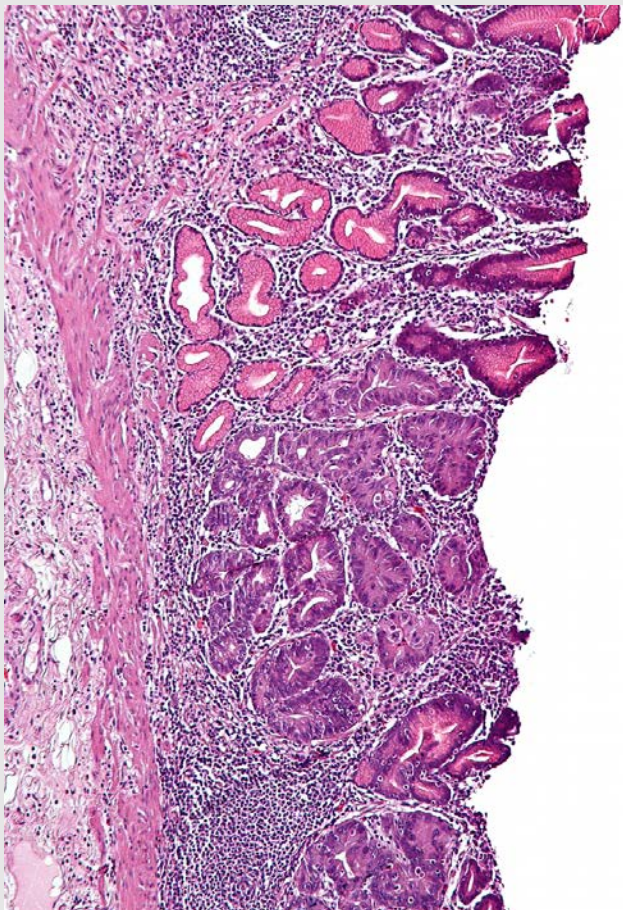
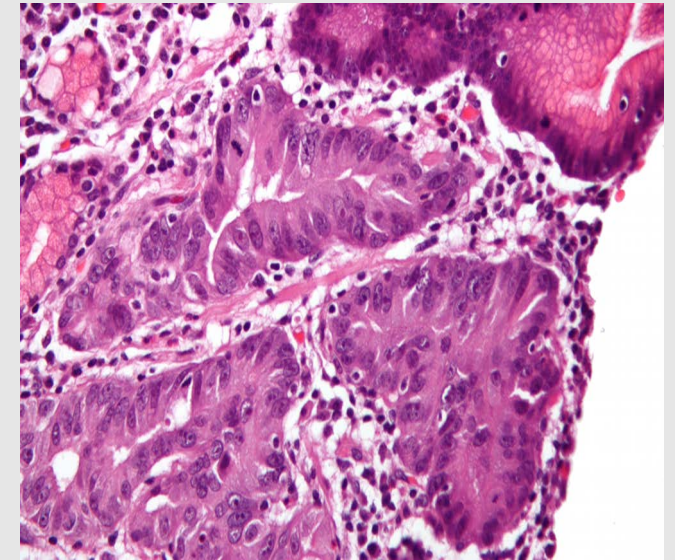



Figura 4.4. Displasia di grado elevato della mucosa gastrica: lesione pre-maligna. Piccolo ingrandimento (dx.), medio ingrandimento (centro), forte ingrandimento (sn.). Colorazione con ematossilina/eosina. Immagini con licenza CCA-SA 3.0 U da [commons displasia gastrica piccolo ingr](#), [commons displasia gastrica medio ingr](#), [commons displasia gastrica forte ingr](#)



4.9. Adattamento e maladattamento nel sistema nervoso centrale

4.9.1. ADATTAMENTO NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE


 Il cervello ha una capacità di adattamento che dura tutta la vita, anche se i suoi neuroni non possono per lo più andare incontro a proliferazione e se le connessioni a distanza, se perdute, non si riformano:

- singoli neuroni e singoli circuiti neuronali possono mutare il loro compito ed il loro modo di rispondere ad uno stimolo

I meccanismi che sottostanno a questi fenomeni sono complessi e richiedono da millisecondi a mesi per essere attuati

Includono modificazioni ne:

- forza sinaptica
- gemmazione e crescita di nuove connessioni nervose
- introduzione di nuovi neuroni in determinati circuiti

 La plasticità del cervello offre dei vantaggi evolutivi significativi. Nuove capacità si associano a riorganizzazione di intere aree cerebrali. Es.:

- la rappresentazione corticale della mano del pianista
- l'aumento di volume dell'ippocampo in persone che sono divenute guidatori di taxi in una grande città

La plasticità del sistema nervoso centrale ha anche un ruolo significativo nel recupero funzionale che segue ad un infarto od altro danno cerebrale

- aree sane acquisiscono nuove capacità per far fronte, almeno parzialmente, alla mancata funzione delle aree danneggiate

4.9.2. MALADATTAMENTO NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE




-  La plasticità del cervello a volte assume aspetti patologici
 Un nuovo *pattern* di di attivazione neuronale può condurre a un adattamento che non solo manca di effetti positivi ma che induce ulteriori danni

Tabella 4.6: Malattie associate a neuroplasticità maladattativa. Adattato da Lozano (2011)

Sindrome	Esempi
distonia	crampo dello scrittore, distonia del musicista, distonia post-ictus
discinesia indotta da farmaci	deficit che richiedono trattamenti di lunga durata con levodopa nel morbo di Parkinson
deficit motorio progressivo	peggioramento della debolezza dopo ictus di area motoria (“disuso imparato”)
epilessia	“ <i>kindling</i> ” (attività convulsiva ripetitiva in un'area del cervello ne induce una simile spontanea in un'altra area correlata)
dipendenza	dipendenza dalla cocaina
dolore ed alterazioni sensitive associate a deafferentazione	dolore nell'arto fantasma, tinnito
malattie psichiatriche	ansietà, disturbi bipolari, schizofrenia, disturbi di deficit di attenzione associato a iperattività


4.10. Ipoplasia/aplasia

 L'aplasia è compatibile con la sopravvivenza dell'organismo solo quando essa interessa strutture di non vitale importanza


 La presenza di organi a dimensioni ridotte non implica necessariamente l'esistenza di atrofia
Anche l'**ipogenesia** (incapacità di completo sviluppo) comporta la formazione di un organo abnormemente piccolo

L'**agenesia** (totale incapacità della struttura a svilupparsi) porta alla quasi totale assenza dell'organo
Ipopogenesia e agenesia non sono adattamenti tissutali, ma difetti di sviluppo

4.11. Adattamento d'organo

 Gli adattamenti che partono a livello molecolare si estrinsecano spesso in alterazioni complessive della struttura di un organo, con variazioni che coinvolgono i vari tessuti che lo costituiscono

4.11.1. IPOSSIA

 L'ipossia gioca un ruolo critico nella fisiopatologia di malattie cardiache, cancro, ictus, e malattie croniche polmonari, che collettivamente sono responsabili del 60 % dei decessi nelle Nazioni con elevato standard socio-sanitario

L'ipossia gioca poi un ruolo molto importante nella flogosi

 L'ipossia genera un adattamento complessivo attraverso un sistema composto da

- sensori
- espressione genica
- modificazioni strutturali e metaboliche multi-sistemiche

HF-1, il fattore inducibile dall'ipossia è un sensore dell'ossigeno

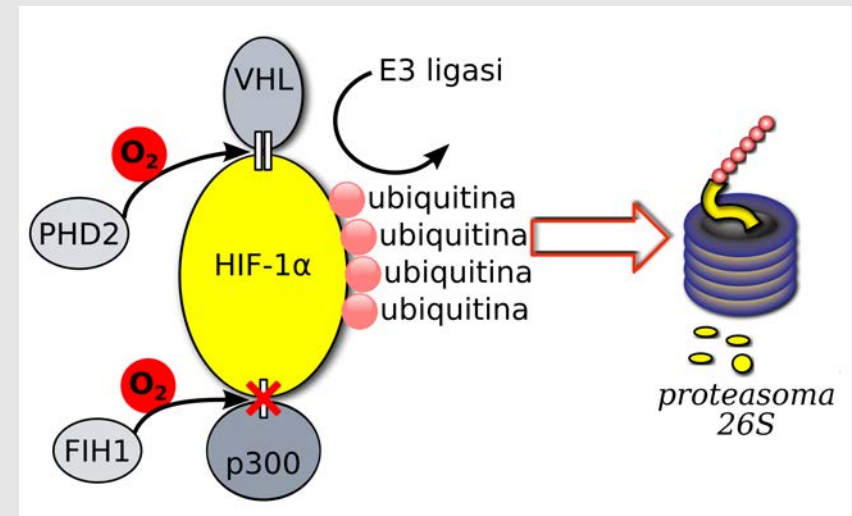
Figura 4.5. I sensori per l'ossigeno.

HF-1 (hypoxia-inducibile factor 1, *fattore inducibile dall'ipossia-1*); VHL (von Hippel-Lindau protein); PHD2 (prolyl hydroxylase domain 2); FIH1 (factor inhibiting HIF-1)

Adattato da Semenza (2011)

L'ossigeno blocca l'azione del fattore HF-1 α costitutivamente presente

- l'ossigeno induce la stabilizzazione del complesso HIF-1 α - VHL attraverso l'attività di PHD2
- l'ossigeno induce la rottura del legame di HIF-1 α con la proteina co-attivatrice p300
- così complessato HIF-1 α viene ubiquitinato da E3 ligasi
- HF-1 α ubiquitinato viene degradato nei proteasomi



Effetti di HF-1, il fattore inducibile dall'ipossia

HIF-1 (*fattore inducibile dall'ipossia*) agisce come segue:

- HIF- α legata p300 si accumula e si dimerizza con HIF-1 β
- il complesso si lega ad elementi della risposta all'ipossia del DNA
- attivando la trascrizione di centinaia di geni da parte della Pol II (RNA polymerase II)

Tra i geni attivati:

- EPO: *codifica per l'eritropoietina*
- VEGF: *codifica per il vascular endothelial growth factor, fattore angio-genetico che stimola la formazione di nuovi vasi*
- PDK1: *codifica per la pyruvate dehydrogenase kinase 1, che modifica il metabolismo mitocondriale rendendolo più adatto al funzionamento in condizioni ipossiche*

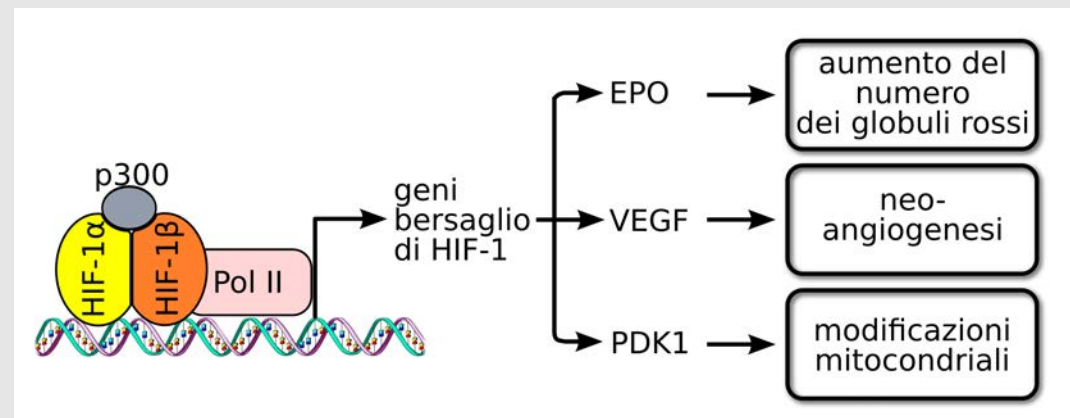


Figura 4.6. Effetti di HF-1.

Liberamente tratto da Semenza (2011)

HIF: *fattore inducibile dall'ipossia*; Pol II: *RNA polimerasi II*

Sviluppo di un circolo collaterale nel cuore

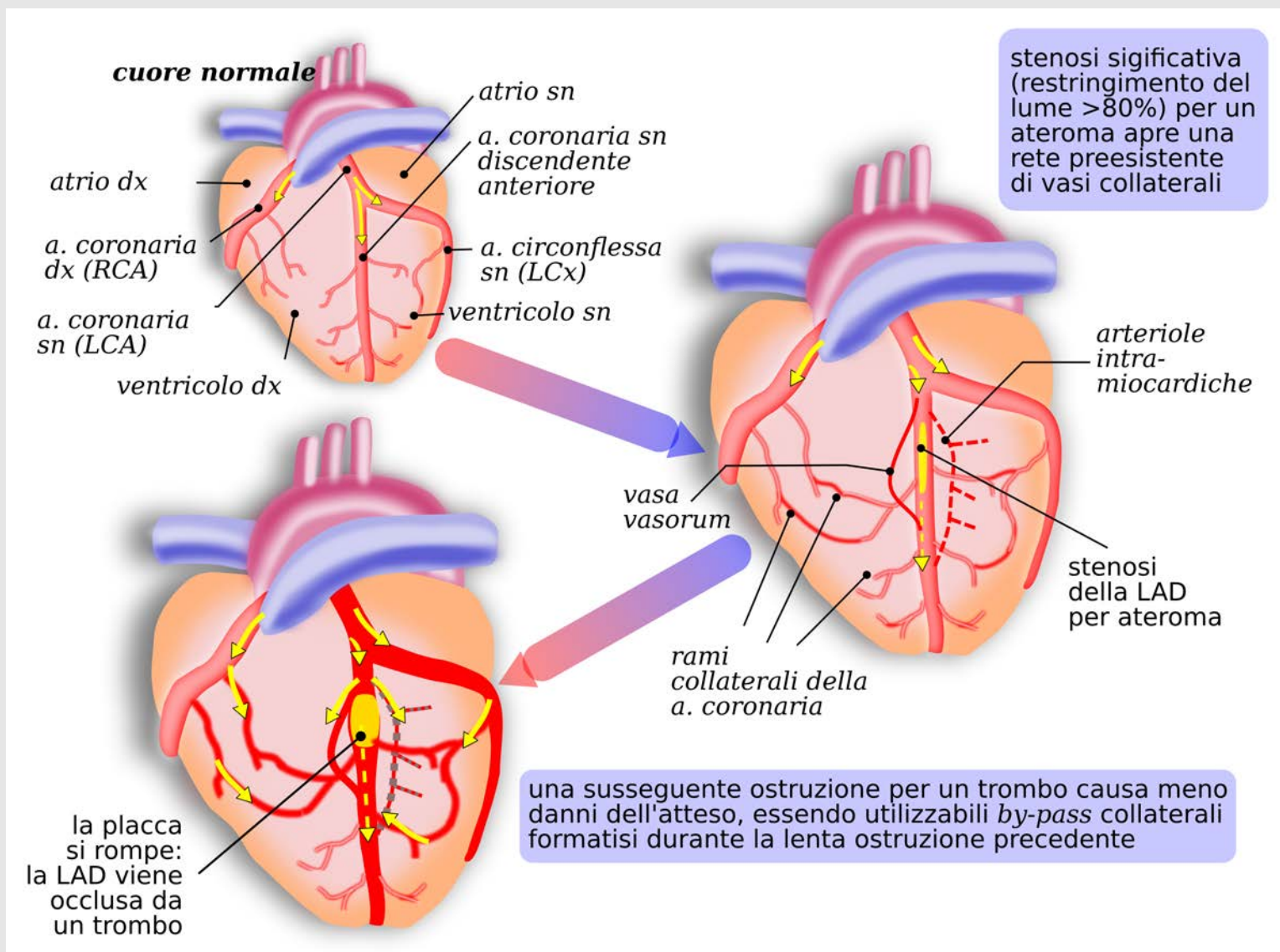
Figura 4.7. Sviluppo di una circolazione collaterale nel cuore

LAD: left arterial descending (discendente anteriore, ramo principale della coronaria sinistra)

Liberamente tratto da Lakhani (2003)

- In molti pazienti con arteriosclerosi di una arteria coronaria, il restringimento del lume avviene con gradualità sufficiente perché il cuore si adatti, aprendo percorsi circolatori alternativi

- Il danno quindi provocato da una improvvisa occlusione del segmento by-passato è spesso assai minore dell'atteso



4.12. Principali fonti utilizzate

Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (1999) *Robbins pathologic basis of disease*. VI ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia

Hunter, J.J., Chien, K.R. (1999) *Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure*. *N. Engl. J. Med.* 341, 1276-1283

Jessup, M., Brozena, S. (2003) *Heart failure*. *N. Engl. J. Med.* 348, 2007-2018

Kumar, V., Fausto, N, Abbas, A. (2005) *Robbins and Cotran's Pathologic basis of disease*. VII ed. Elsevier Saunders, Philadelphia

Lakhani, S.R., Dilly, S.A., Finlayson (1998) *Basic pathology. An introduction to the mechanisms of disease*. I ed. Arnold, London

Lakhani, S.R., Dilly, S.A., Finlayson, C.J., Dogan, A. (2003) *Basic pathology. An introduction to the mechanisms of disease*. III ed. Arnold, London

Lozano, A.M. (2011) *Harnessing plasticity to reset dysfunctional neurones*. *N. Engl. J. Med.* 364, 1366-1367

Rubin, R., Farber, J.L. (1999) *Pathology*. III ed. Lippincott-Raven, Philadelphia

Semenza, G.L. (2011) *Oxygen sensing, homeostasis, and disease*. *N. Engl. J. Med.* 365, 537-547

Siti web

mor.aichi-gakuin.ac.jp

visitato il 8/12/2008

contenuto non più disponibile il 22/06/2011

ocw.tufts.edu

visitato il 29/4/2010

accessibile il 11/06/2012

teaching.path.cam.ac.uk

visitato il 27/08/2008

contenuto non più disponibile il 23/06/2011

commons.wikimedia.org/high_grade_gastric_dysplasia

visitato il 08/11/2011

accessibile il 11/06/2012









5. Morte cellulare

II edizione




(vedi singoli sottocapitoli)

5. Morte cellulare.....	117	5.4.3. Megachannels e fuoriuscita di macromolecole induttrici dell'apoptosi	135
5.1. MODALITÀ PRINCIPALI DI MORTE CELLULARE	119	5.4.4. ATP ed apoptosi	136
5.2. LA MORTE CELLULARE ACCIDENTALE SUBITA E LA NECROSI	120	5.5. CITOSCHELETRO ED APOPTOSI	137
5.2.1. La morte cellulare precede l'aspetto morfologico della stessa.....	120	5.5.1. Distacco dal substrato.....	137
5.2.2. Caratteristiche generali della necrosi.....	121	5.6. CARATTERISTICHE BIOCHIMICHE E MOLECOLARI	138
5.2.3. Necrosi coagulativa.....	122	5.6.1. Le ceramidi.....	138
5.2.4. Altri tipi di necrosi.....	123	5.6.2. Il calcio.....	139
5.3. LA MORTE CELLULARE PROGRAMMATA: APOPTOSI	124	5.6.3. Lo stress ossidativo.....	139
5.3.1. Filogenesi dell'apoptosi	125	5.6.4. Le proteasi.....	140
5.3.2. Relazione tra apoptosi e mitosi nel mantenimento della stabilità della massa tissutale.....	126	5.6.5. Caspasi	142
Segnali e relative vie verso la mitosi e l'apoptosi.....	127	5.6.6. Funzioni e struttura delle caspasi.....	143
5.3.3. Eventi fisiologici in cui è implicata l'apoptosi.....	128	5.6.7. Caspasi inizianti e caspasi effettrici.....	143
5.3.4. Apoptosi e sistema immunitario.....	129	5.6.8. Attivatori ed inibitori delle caspasi.....	144
5.3.5. Confronto tra aspetti morfologici dell'apoptosi e della necrosi.....	130	5.6.9. La trans-glutaminasi.....	144
5.3.6. Alterazioni di forma e di volume della cellula.....	131	5.6.10. La frammentazione del DNA nucleare durante l'apoptosi.....	145
5.3.7. Fagocitosi.....	132	5.7. REGOLAZIONE DEL PROCESSO APOPTOTICO	146
5.3.8. L'apoptosi è un fenomeno relativamente rapido.....	132	5.7.1. I geni della famiglia bcl-2 arbitri della sopravvivenza cellulare	147
5.3.9. Schema generale degli eventi apoptotici.....	133	5.7.2. p53: mediatore chiave della risposta cellulare al danno sul DNA	148
5.4. MITOCONDRI ED APOPTOSI	134	5.7.3. Danno al DNA ed apoptosi.....	149
5.4.1. Produzione di radicali.....	134	5.8. DISREGOLAZIONE DELL'APOPTOSI	150
5.4.2. Mitocondri e calcio.....	134	5.8.1. Danno cellulare, neoplasie maligne ed apoptosi.....	151
		5.8.2. Relazioni reciproche tra le oncoproteine Ras, Myc e Bcl-2.....	151
		5.8.3. Relazione tra oncogeni e segnali death	152


5.8.4. Farmaco-resistenza, apoptosi e p53	153	5.9.4. Cornificazione.....	158
5.8.5. Attivazione delle caspasi nelle cellule cancerose farmaco-resistenti	154	5.9.5. Eccito-tossicità.....	159
5.9. MORTE CELLULARE PROGRAMMATA NON APOPTOTICA	155	5.9.6. Degenerazione walleriana.....	159
5.9.1. Anoikis.....	155	5.9.7. Frammentazione dei megacariociti.....	159
5.9.2. Piroptosi.....	156	5.10. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	160
5.9.3. Auto-fagocitosi.....	158		




5.1. Modalità principali di morte cellulare

 Le modalità di morte cellulare possono essere ricondotte a due modelli:

- *morte subita: il cui aspetto morfologico è la **necrosi***
- *morte procurata o suicidio cellulare: la cui forma tipica (anche fisiologica) è l'**apoptosi***

 La forma meglio studiata e forse la più frequente di morte accidentale è quella dovuta a carenza di ossigeno.

Poiché nella morte ischemica la cellula presenta rigonfiamento Friedrich Daniel von Recklinghausen già nel 1910 propose per questa modalità il nome di **oncosi** (dal greco da *ὄγκος*, gonfiore)

 Le modalità principali di morte cellulare programmata sono

- apoptosi propriamente detta
- anoikis
- piroptosi
- auto-fagocitosi
- cornificazione
- eccito-tossicità
- degenerazione walleriana
- frammentazione dei megacariociti in piastrine
- eritrogenesi (formazione dei globuli rossi)



*Figura 5.1.
Friedrich Daniel
von
Recklinghausen.
Immagine di public
domain da
ihm.nlm.nih.gov*

5.2. La morte cellulare accidentale subita e la necrosi

5.2.1. LA MORTE CELLULARE PRECEDE L'ASPETTO MORFOLOGICO DELLA STESSA

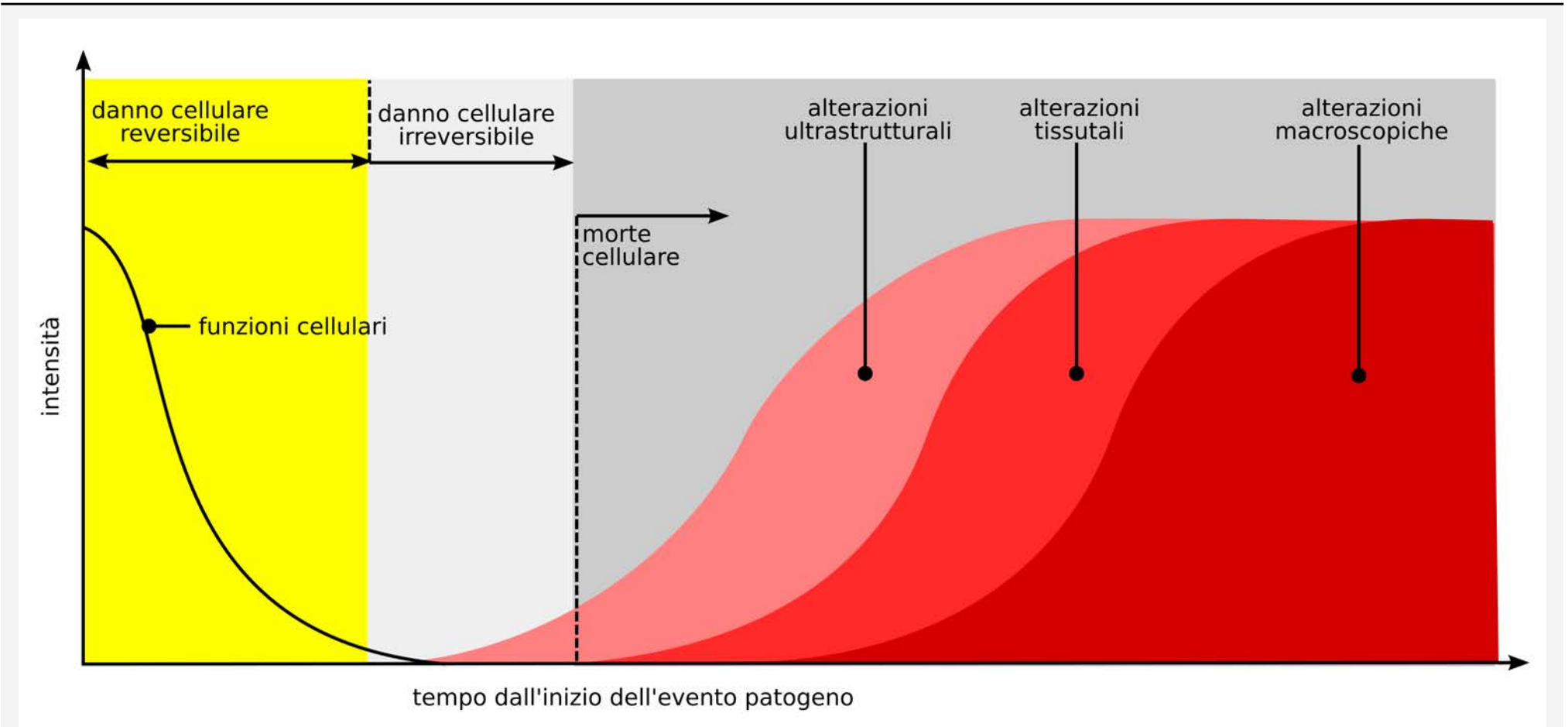



Figura 5.2. Relazione temporale tra danno irreversibile, morte cellulare (intesa come cessazione irreversibile delle funzionalità cellulari) e manifestazioni morfologiche a livello ultrastrutturale, tissutale e macroscopico

Definizione

Si definisce **necrosi** uno spettro di modificazioni morfologiche che segue la morte cellulare in organismi viventi; provoca coinvolgimento delle strutture circostanti con flogosi

5.2.2. CARATTERISTICHE GENERALI DELLA NECROSI

 La necrosi è dovuta in gran parte alla progressiva azione degradativa degli enzimi sulle strutture della cellula morta in un essere vivente

- cellule messe immediatamente in fissativo per analisi istologica sono morte ma non necrotiche

 Due sono gli eventi che concorrono contemporaneamente alla formazione della necrosi:

- digestione enzimatica della cellula
- denaturazione delle proteine

 Gli enzimi litici possono provenire:

- dai lisosomi delle cellule morte stesse (autolisi)
- dai lisosomi di leucociti che infiltrano la lesione (eterolisi)

 Due quadri di necrosi possono essere individuati a seconda che prevalga

- la denaturazione delle proteine: **necrosi coagulativa**
- la digestione enzimatica: **necrosi colliquativa**

Entrambi questi fenomeni richiedono ore per svilupparsi: Nell'infarto del miocardio ad es.:

- non si sviluppa necrosi se un infarto (necrosi ischemica) del miocardio porta a morte immediata
- l'indizio istologico più precoce della necrosi del miocardio si manifesta non prima di 8-12 ore, mentre la perdita di enzimi dal muscolo, indice di danno irreversibile si manifesta già dopo 4-6 ore

5.2.3. NECROSI COAGULATIVA

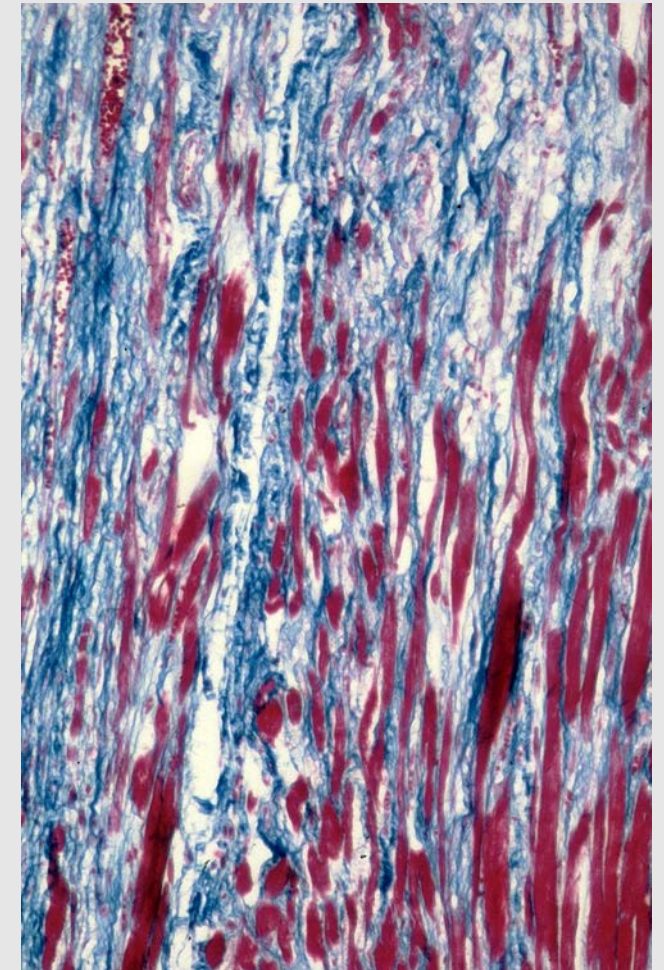
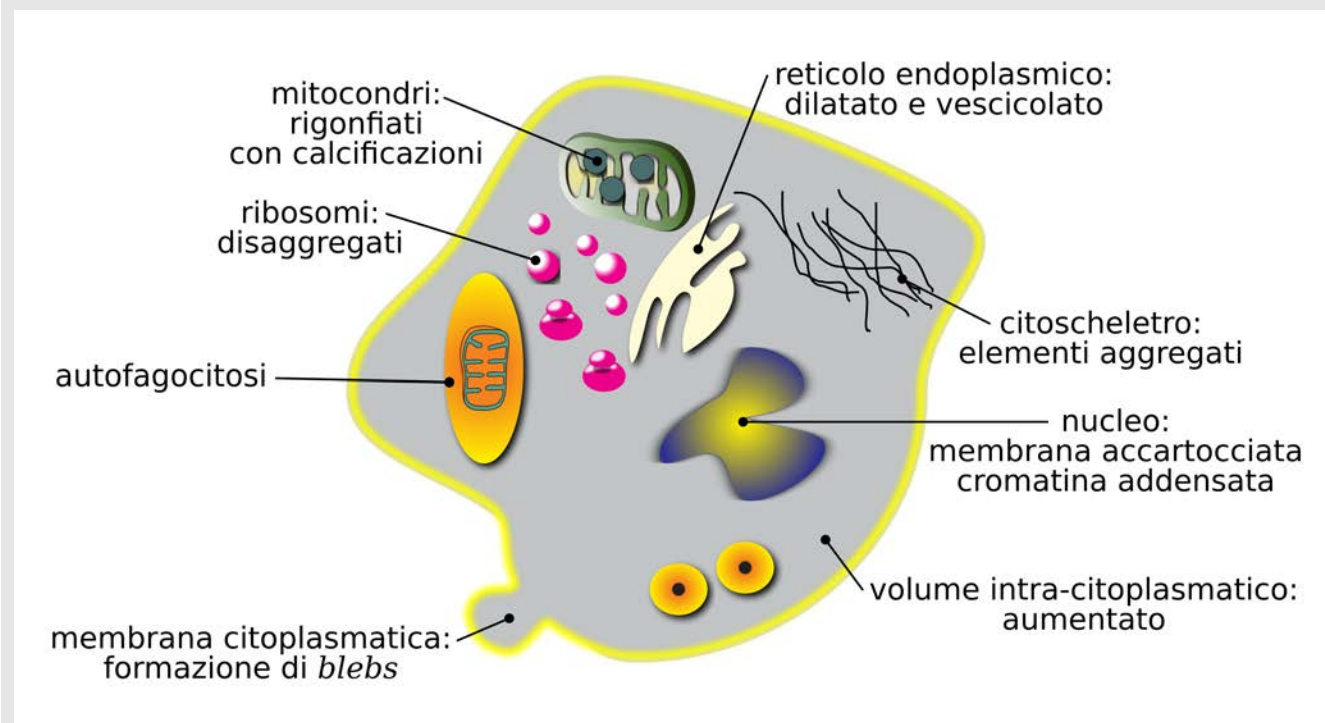
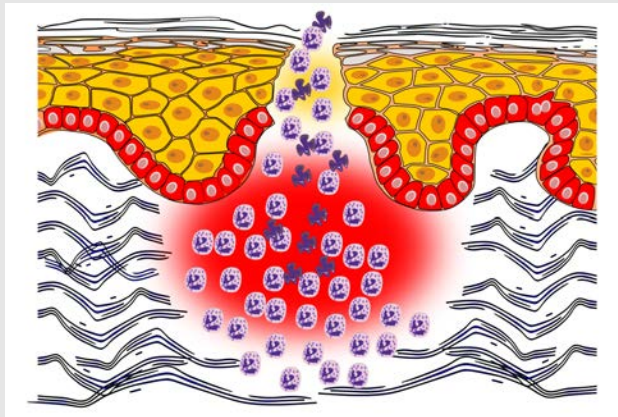


Figura 5.3. (in alto) Necrosi coagulativa. Liberamente tratto da Rubin (1994)

Figura 5.4. (a dx.) Infarto acuto del miocardio. L'ostruzione di una arteria coronarica provoca la necrosi coagulativa dell'area ischemica del miocardio. Colorazione Azan-Mallory per il connettivo. Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

5.2.4. ALTRI TIPI DI NECROSI

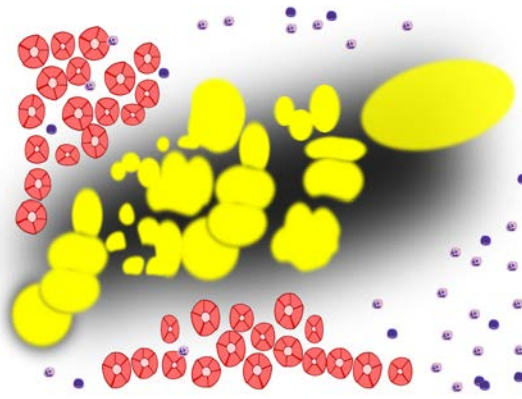


Necrosi colliquativa

Adattato da Rubin (1994)

Risulta da autolisi od eterolisi ed è caratteristica

- *delle infezioni batteriche focali in grado di richiamare grandi numeri di leucociti neutrofilo polimorfonucleati*
- *del tessuto nervoso (a causa della elevata percentuale di lipidi)*
- *della gangrena umida (a causa degli enzimi litici batterici)*

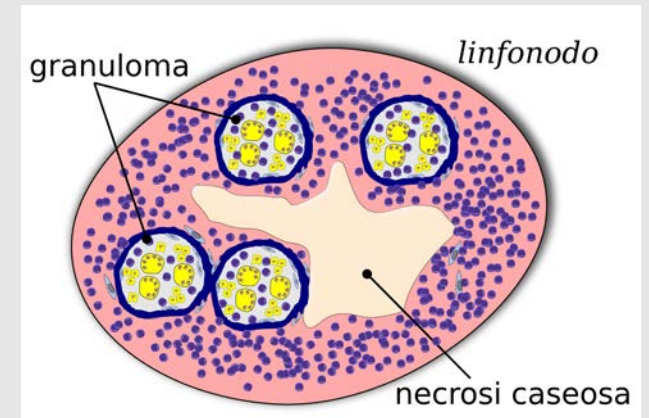


Necrosi grassa enzimatica o steatonecrosi nella pancreatite acuta

Adattato da Rubin (1994)

Il rilascio e l'attivazione di enzimi pancreatici lipolitici dà luogo alla necrosi del circostante tessuto adiposo

L'idrolisi dei trigliceridi rilascia acidi grassi liberi, che precipitano come saponi di calcio nei frammenti necrotici



Necrosi caseosa di un linfonodo tubercolare

Adattato da medic.usm.my

Tipico centro necrotico amorfo, granuloso ed eosinofilo, circondato da tessuto infiammatorio granulomatoso

Si chiama caseosa perché macroscopicamente ha l'aspetto di ricotta

Figura 5.5. Alcuni tipi di necrosi con caratteristiche particolari

5.3. La morte cellulare programmata: apoptosi

*L'**apoptosi** è una forma di morte cellulare programmata la cui funzione è nell'eliminazione di cellule durante il normale sviluppo embrionale, l'organogenesi, la funzione immunitaria, e la crescita tissutale, ma che può anche essere indotta da stimoli patogeni; non induce flogosi e contribuisce a mantenere stabile il numero delle cellule*

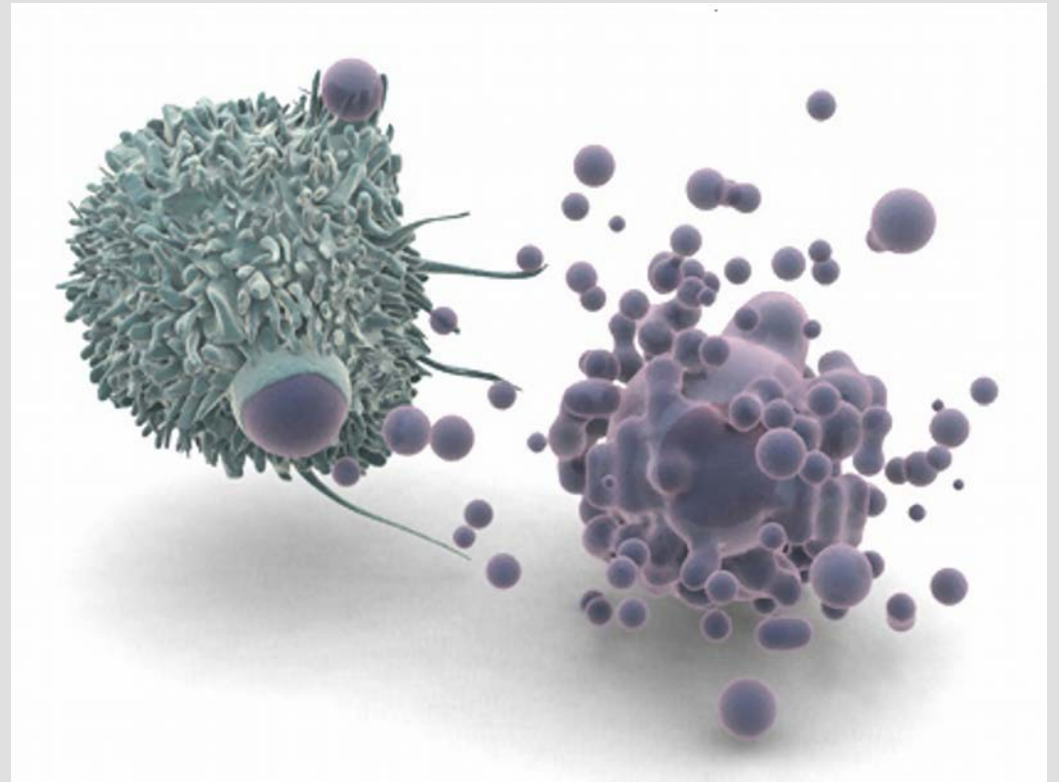


L'apoptosi (dal greco *ἀπο πτόσις*, riferito originariamente alla caduta delle foglie) è già da tempo ben conosciuta dai patologi come quadro morfologico di morte cellulare, ma solo recentemente se ne è riconosciuta l'importanza come modalità distinta di morte cellulare

L'apoptosi viene regolata con la stessa complessità con cui viene regolata la mitosi ed è uno dei due aspetti della regolazione della massa cellulare insieme alla mitosi

Figura 5.6. Leucocita che fagocita corpi apoptotici. Libera elaborazione da una immagine al microscopio elettronico a scansione. Adattato da: ocw.mit.edu/OcwWeb (da un originale da U.S. National Library of Medicine)

Il linfocita a dx è in apoptosi e si frammenta in un numero di corpi apoptotici circondati da membrana cellulare che vengono fagocitati dal leucocita sulla sn, il tutto senza rilasciare contenuto intra-cellulare, e senza attivare la flogosi



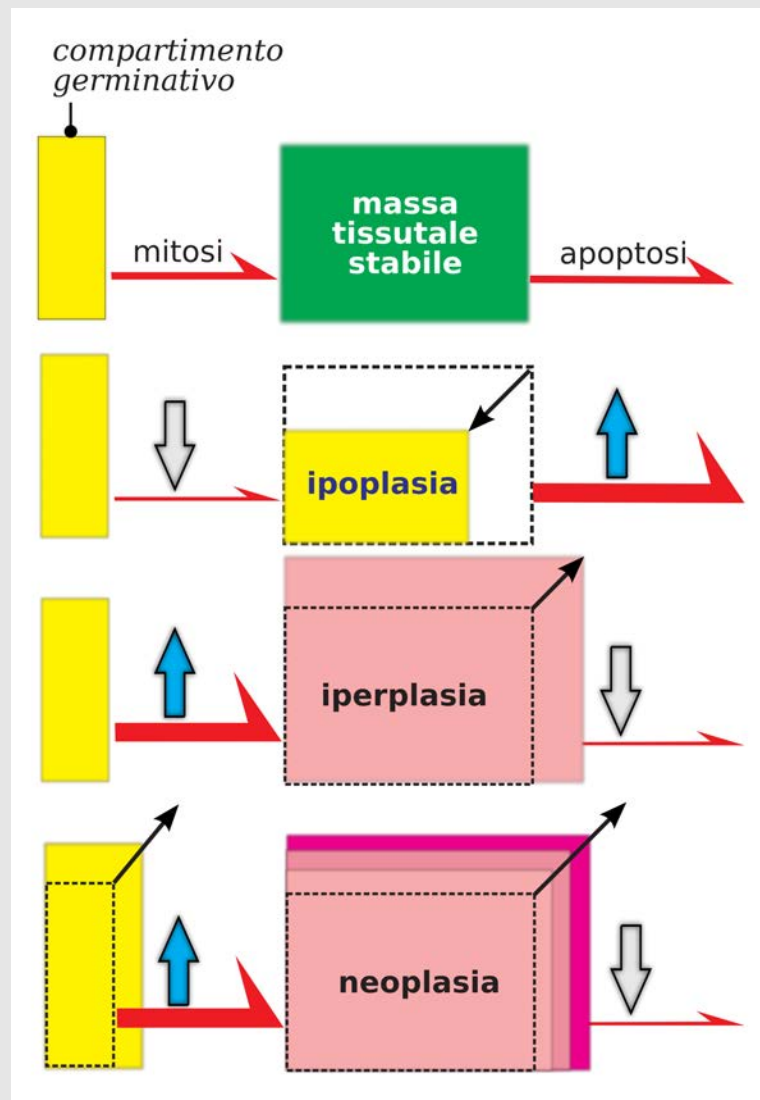
5.3.1. FILOGENESI DELL'APOPTOSI



L'apoptosi è un processo filogeneticamente molto antico: si ritrova anche in organismi unicellulari come i protozoi

- la maggior parte delle nozioni riguardanti i geni fondamentali del processo apoptotico sono state ricavate da studi compiuti nel nematode *Caenorhabditis elegans*
- i geni critici per la regolazione e l'esecuzione del processo apoptotico sono risultati essere simili a quelli di *C. elegans* anche negli organismi superiori
- i meccanismi di base del processo apoptotico sono perciò fundamentalmente conservati lungo tutta l'evoluzione pur diventando più complessi nei vertebrati superiori
- negli organismi più complessi si diversificano i meccanismi che regolano l'innesco del processo stesso: l'apoptosi è un processo sociale
- l'equilibrio tra la vita e la morte è molto delicato e la scelta tra l'una e l'altra avviene in conseguenza di una serie di interazioni e scambi di messaggi fra cellule vicine ed anche fra tipi cellulari diversi
- all'aumentare della complessità dei tessuti e degli organismi aumenta perciò anche il grado di complessità dei meccanismi che regolano l'innesco del processo apoptotico
- nei vertebrati, l'apoptosi svolge un ruolo chiave in molti processi fisiologici (es.: il rimodellamento dei tessuti durante lo sviluppo embrionale e la delezione cellulare) come pure nella fisiologia del compartimento ematopoietico dove molti fattori di crescita promuovono la sopravvivenza dei precursori midollari ed il loro differenziamento sopprimendo il processo apoptotico

5.3.2. RELAZIONE TRA APOPTOSI E MITOSI NEL MANTENIMENTO DELLA STABILITÀ DELLA MASSA TISSUTALE



☞ Mitosi ed apoptosi sono i due meccanismi regolatori della massa tissutale

L'equilibrio della massa tissutale può spostarsi sia fisiologicamente che patologicamente

☞ Variazioni nell'equilibrio della massa tissutale possono avvenire per:

- modificazioni della frequenza delle mitosi
- modificazioni della frequenza dell'apoptosi
- variazioni della numerosità del compartimento germinativo

☞ L'equilibrio tra mitosi, stato stazionario ed apoptosi è strettamente controllato attraverso meccanismi

- multipli
- ridondanti
- interlacciati tra loro

Figura 5.7. Relazione tra apoptosi e mitosi

Segnali e relative vie verso la mitosi e l'apoptosi

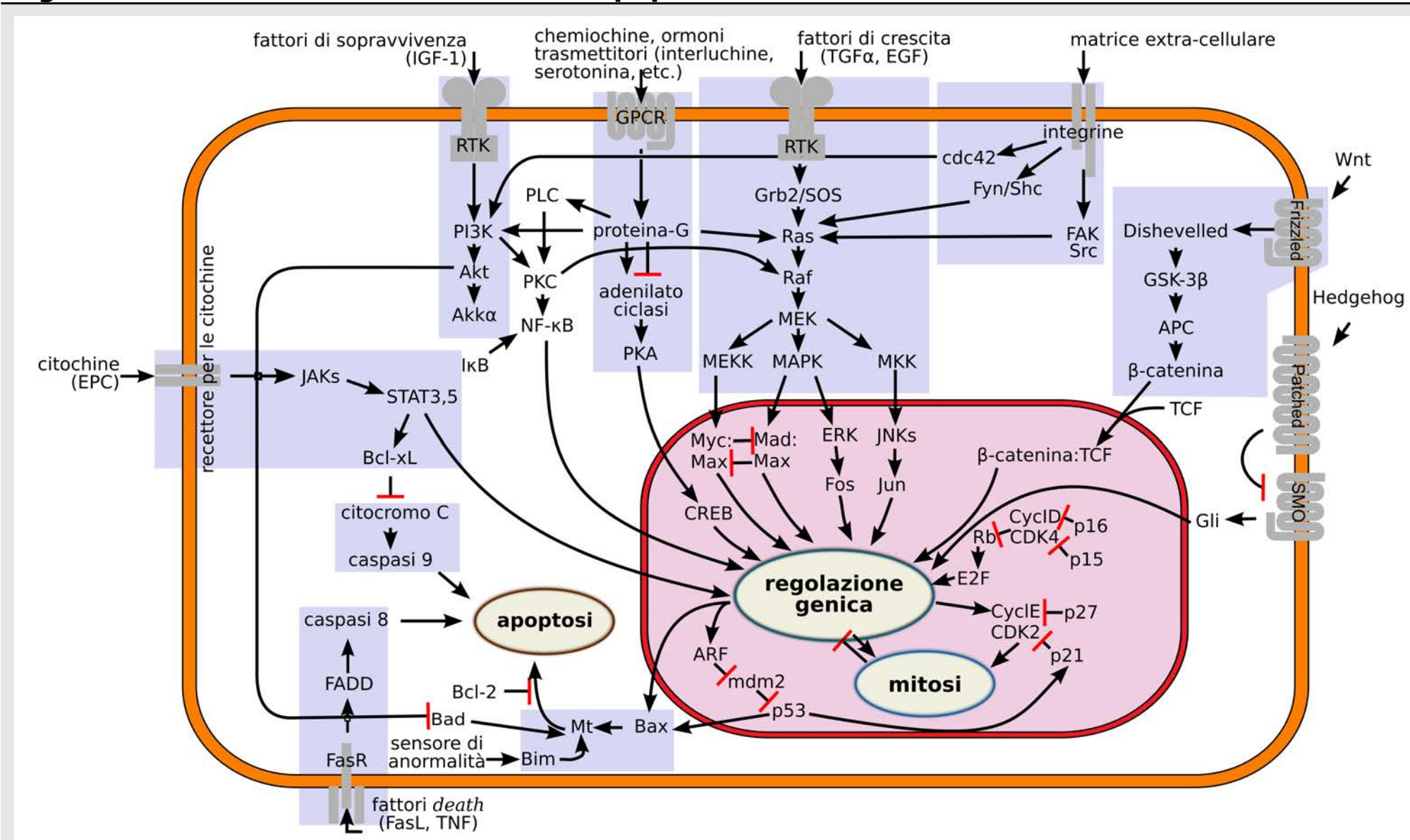


Figura 5.8. Vie di segnale verso la mitosi o l'apoptosi. Modificato da [wikipedia commons: signal transduction pathways](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Signal_transduction_pathways)

5.3.3. EVENTI FISIOLÓGICI IN CUI È IMPLICATA L' APOPTOSI



● *Embriogenesi e metamorfosi*

- durante l'organogenesi
- nell' involuzione durante lo sviluppo di alcune strutture

● *Involuzione ormono-dipendente*

- la distruzione delle cellule dell' endometrio durante il ciclo mestruale
- l' atresia follicolare ovarica nella menopausa
- la regressione della mammella dopo la fine dell' allattamento

● *Regolazione della risposta immune*

● *Fisiologia del compartimento ematopoietico: molti fattori di crescita promuovono la sopravvivenza dei precursori midollari ed il loro differenziamento sopprimendo il processo apoptotico*

● *Delezione cellulare nelle popolazioni in attiva proliferazione per mantenere la massa cellulare in equilibrio*

- gli epitelii delle cripte intestinali



Molti fattori di crescita, più che esercitare un ruolo trofico, agiscono prima di tutto inibendo il programma apoptotico

5.3.4. APOPTOSI E SISTEMA IMMUNITARIO



La morte di tipo apoptotico assolve un compito particolarmente importante nel sistema immunitario, dove è implicata nei processi che garantiscono una corretta risposta:

- la delezione dei timociti immaturi e dei linfociti B eccessivamente auto-reattivi (selezione negativa) durante la loro maturazione, in modo da ottenere un repertorio compatibile con la tolleranza verso il *self*
 - la delezione delle cellule auto-reattive in periferia
 - l'eliminazione delle cellule bersaglio ad opera delle cellule effettrici dell'immunità cellulo-mediata (linfociti T citotossici, o CTL e cellule *natural killer*, o NK)
 - lo spegnimento della risposta immune: le cellule effettrici della risposta immunitaria (sia linfociti T che linfociti B e plasmacellule) una volta eliminato l'antigene perdono la stimolazione dovuta all'antigene stesso e vanno in apoptosi, ad eccezione di poche cellule di memoria
-

5.3.5. CONFRONTO TRA ASPETTI MORFOLOGICI DELL' APOPTOSI E DELLA NECROSI

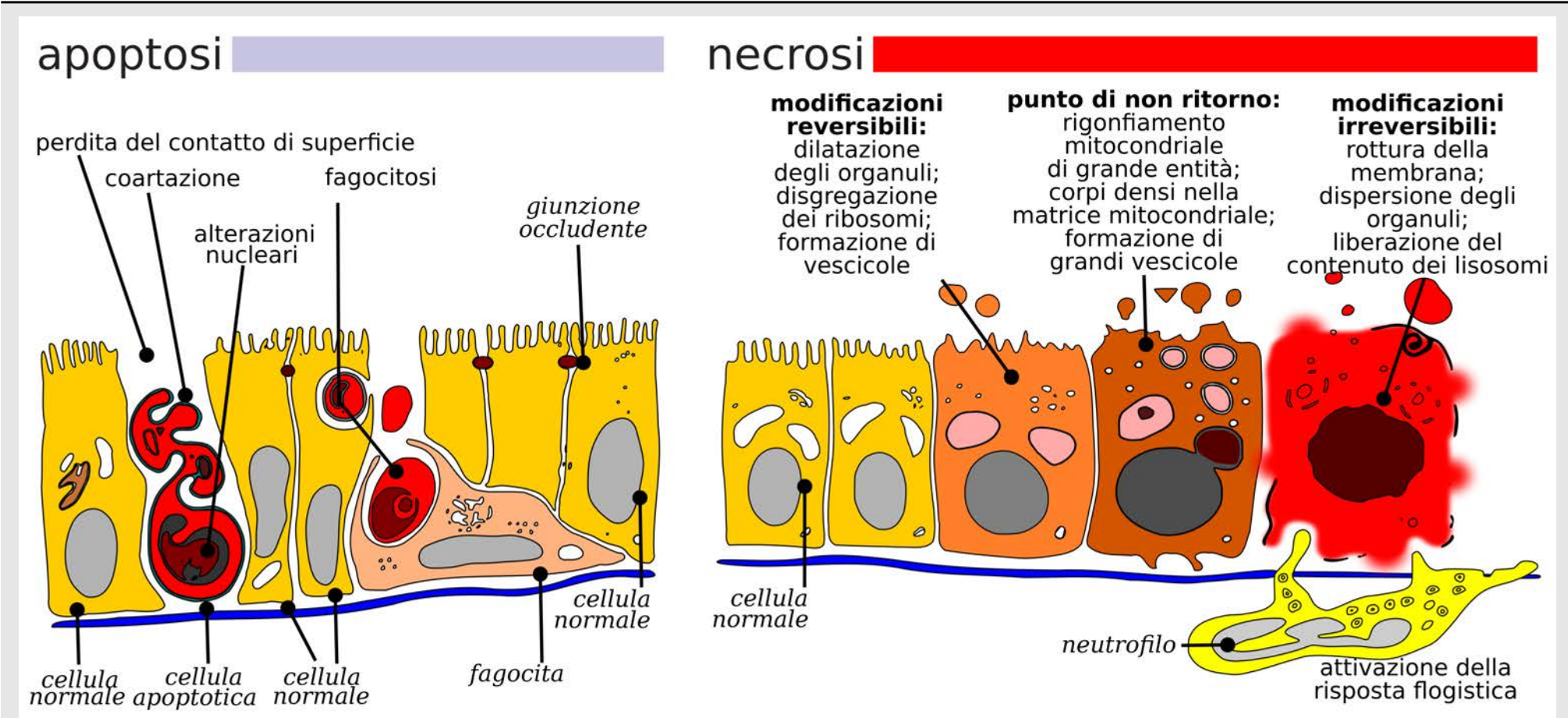


Figura 5.9. Necrosi ed apoptosi nell'epitelio intestinale. Liberamente tratto da Rubin (1994)

☞ La differenza più significativa consiste nell'assenza di flogosi nella morte cellulare per apoptosi, fatto che è coerente con la funzione fisiologica dell'apoptosi

5.3.6. ALTERAZIONI DI FORMA E DI VOLUME DELLA CELLULA

- Le alterazioni di forma e di volume della cellula sono state in parte addebitate ad attività trans-glutamminasica
- Le trans-glutamminasi causano un esteso *cross-linking* delle proteine citoplasmatiche, formando un guscio a ridosso della membrana plasmatica che ricorda quello delle cellule cheratinizzate squamose

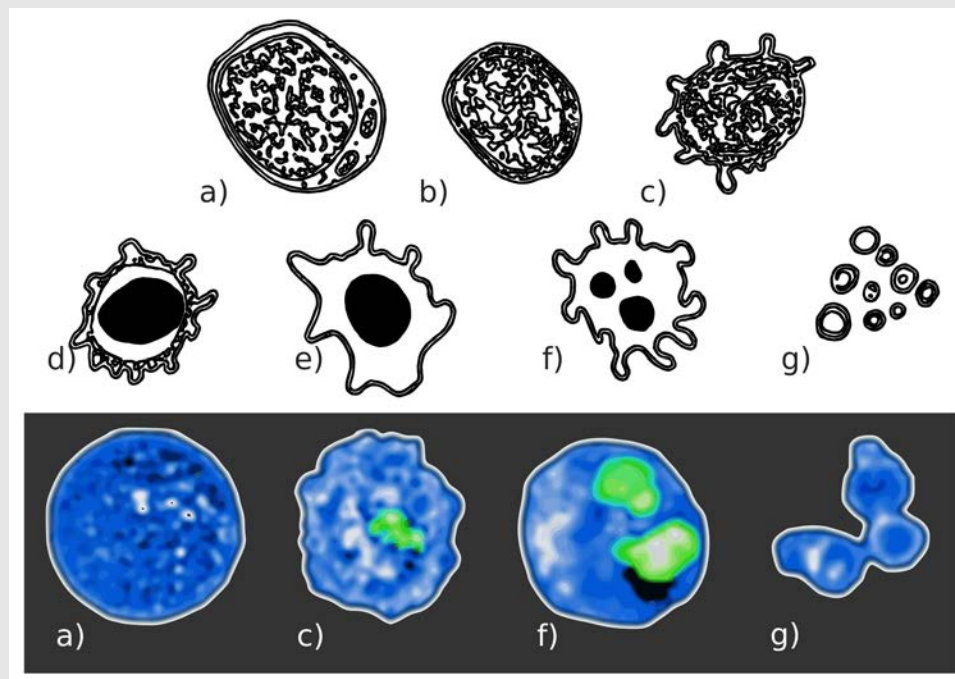



Figura 5.10. Stadi sequenziali dell'apoptosi nei linfociti. Adattato da Cohen (1993) e da *bmt.tue.nl*.

- a) linfocita normale con citoplasma sparso e cromatina nucleare dall'aspetto eterogeneo
- b) il volume cellulare comincia a ridursi e gli organuli si ammassano; la cromatina inizia a compattarsi
- c) continua il compattamento della cromatina in parallelo alla condensazione citoplasmatica; compaiono estroflessioni della membrana citoplasmatica
- d) la cromatina super-aggregata collassa a ridosso della membrana nucleare
- e) il nucleo raggiunge il massimo grado di condensazione diventando picnotico
- f) il nucleo picnotico si frammenta
- g) frammenti nucleari e organuli intatti sono inglobati nelle estroflessioni della membrana plasmatica e danno origine ai corpi apoptotici, frammentando la cellula

5.3.7. FAGOCITOSI

 La fagocitosi dei corpi apoptotici da parte dei macrofagi e di altri tipi cellulari è mediata da recettori presenti sulla superficie di dette cellule per ligandi specificamente espressi sui corpi apoptotici

Nei tessuti i corpi apoptotici sono rapidamente fagocitati dalle cellule circostanti e/o dai macrofagi e vengono degradati all'interno dei lisosomi

Il riconoscimento di questi corpi apoptotici da parte dei fagociti avviene mediante diversi sistemi recettoriali. Il risultato finale è sempre quello di un'eliminazione "pulita", senza sconvolgimento dell'architettura strutturale del tessuto senza fuoriuscita del contenuto intra-cellulare e senza il conseguente innesco di un processo flogistico

5.3.8. L'APOPTOSI È UN FENOMENO RELATIVAMENTE RAPIDO

 Gli eventi cellulari caratterizzanti l'apoptosi sono piuttosto rapidi

L'intervallo di tempo che intercorre dall'inizio del processo di condensazione alla fagocitosi e digestione dei corpi apoptotici è assai più breve dei tempi di sviluppo dei processi necrotici e post-necrotici: è stato calcolato che i corpi apoptotici rimangono visibili al microscopio ottico solo per alcune ore

Di conseguenza spesso il processo apoptotico è difficile da rilevare dal punto di vista istologico se non è massiccio

5.3.9. SCHEMA GENERALE DEGLI EVENTI APOPTOTICI

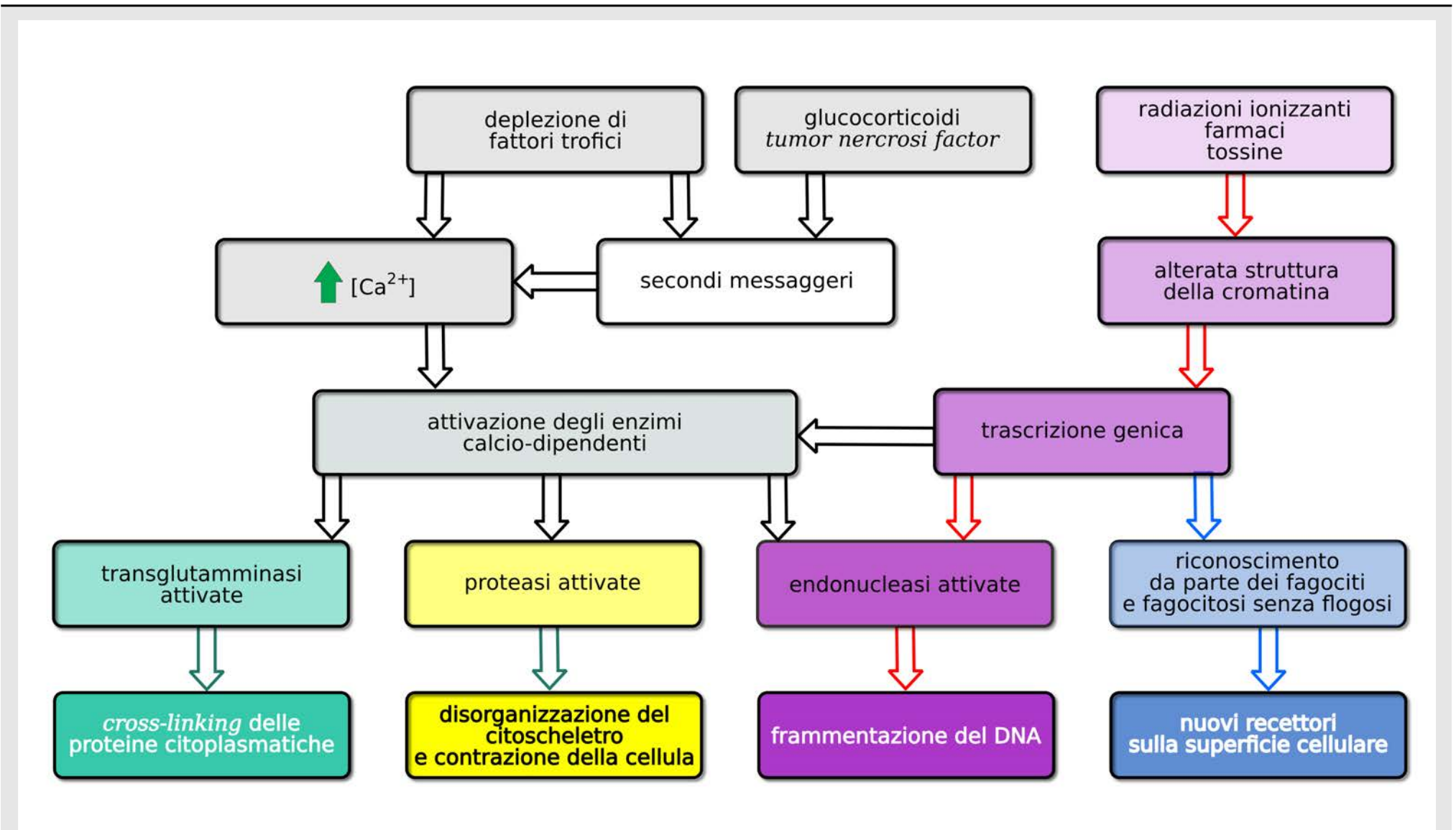



Figura 5.11. Schema generale degli eventi apoptotici

5.4. Mitocondrio ed apoptosi

 Il mitocondrio gioca un ruolo determinante in fondamentali aspetti del metabolismo legati all'apoptosi. Il mitocondrio è un punto di convergenza di molte, se non tutte, le vie d'innescamento dell'apoptosi e rappresenta il punto di passaggio tra la fase di induzione e la fase di esecuzione del processo apoptotico.


Gli eventi mitocondriali coinvolti sono:

- produzione di radicali
- regolazione del calcio intra-citoplasmatico
- formazione di *megachannels* (pori che consentono la fuoriuscita di proteine mitocondriali)

5.4.1. PRODUZIONE DI RADICALI

 Il mitocondrio è la sede ove viene prodotta la maggior quantità di radicali dell'ossigeno come sottoprodotti del metabolismo aerobio: i radicali sono alcuni fra i principali induttori di apoptosi.

5.4.2. MITOCONDRI E CALCIO

 Il mitocondrio interviene anche nella regolazione dei livelli di calcio intra-cellulare. Durante le prime fasi dell'apoptosi si ha un aumentato rilascio di calcio da parte del mitocondrio, e una sua successiva riassunzione da parte dello stesso organulo (*recycling*).

Il *recycling* del calcio determina:

- una perdita del potenziale di membrana
- un conseguente calo del contenuto cellulare di ATP

5.4.3. MEGACHANNELS E FUORIUSCITA DI MACROMOLECOLE INDUTTRICI DELL' APOPTOSI



Una diminuzione del potenziale di membrana, un'eccessiva produzione di radicali, la presenza di ioni Ca^{2+} ed altri stimoli, possono determinare l'apertura di pori della membrana mitocondriale detti ***megachannels*** o ***mitochondrial pores***, con conseguente alterazione della sua permeabilità

Ciò provoca la fuoriuscita di fattori normalmente sequestrati, quali il **citocromo c** o l'**AIF** (***apoptosis inducing factor***) che sono in grado di innescare l'apoptosi se a contatto con cofattori citoplasmatici

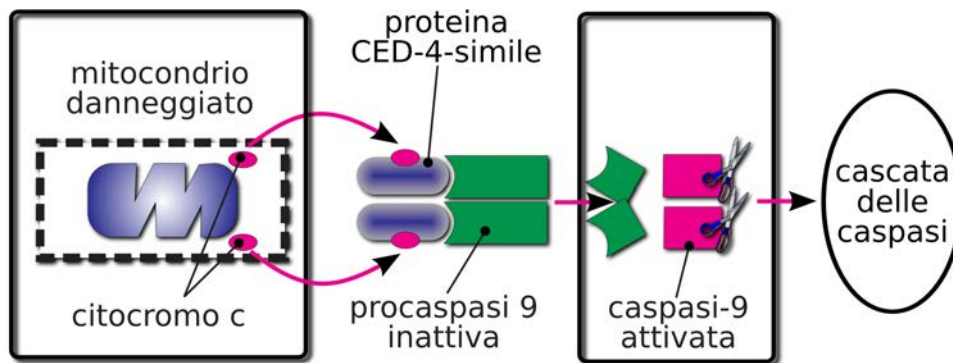


Figura 5.12. Citocromo c ed apoptosi.


Le molecole di citocromo c rilasciate si legano a proteine adaptor simili a CED-4 (analogo in *C. elegans*)

Le proteine adaptor quindi si aggregano e legano le molecole di pro-caspasi 9

Le molecole raggruppate di pro-caspasi 9 si attivano l'un l'altra

Le molecole attivate di caspasi 9 attivano le altre caspasi dando avvio alla cascata delle caspasi

5.4.4. ATP ED APOPTOSI


 I livelli di ATP sono cruciali nel determinare il tipo di morte cellulare

L'apoptosi è un processo attivo, che richiede energia


La disponibilità di ATP è fondamentale per la determinazione della strada che la cellula sceglierà per morire:

- quando l'ATP scende sotto una certa concentrazione-soglia, la cellula muore per apoptosi
- quando il calo è massiccio e rapido, la cellula va incontro a necrosi

Il processo di apoptosi può avvenire soltanto se c'è abbastanza ATP da permettere fenomeni attivi quali l'idrolisi enzimatica delle macromolecole, la condensazione nucleare e la formazione di *blebs*, fenomeni che non avvengono invece in corso di necrosi

 Considerando che il mitocondrio svolge un ruolo fondamentale nel metabolismo energetico cellulare, ed in particolare nella biosintesi di ATP, l'alterazione della sua funzionalità può condizionare non solo lo svolgimento del processo apoptotico ma anche la scelta cellulare tra apoptosi e necrosi


5.5. Citoscheletro ed apoptosi

 Durante il processo apoptotico avviene un profondo rimaneggiamento dell'impalcatura del citoscheletro in parte responsabile delle alterazioni morfologiche che la cellula subisce

Eventi principali correlati al citoscheletro sono:

- Il taglio della proteina del citoscheletro caspasi ad opera di una caspasi: la proteolisi parziale di tale proteina rappresenta un evento regolatorio che induce la riorganizzazione dell'impalcatura cellulare
- la disorganizzazione della rete dei filamenti di actina con successiva degradazione della stessa
- la redistribuzione dell' α -actinina
- la perdita dei filamenti di vinculina (proteine responsabili dell'ancoraggio) a livello delle placche di adesione focale


5.5.1. DISTACCO DAL SUBSTRATO

 Il danneggiamento del citoscheletro che si innesca nell'apoptosi causa il distacco della cellula dalla membrana basale o dalle altre strutture interstiziali di sostegno

Particolarmente implicata in questi processi è una famiglia di molecole complessivamente indicate come **integrine**, che mediano l'interazione delle cellule con i vari componenti della matrice extra-cellulare


Bloccando l'interazione delle integrine con i substrati specifici, o il relativo segnale trasmesso, è possibile indurre apoptosi

5.6. Caratteristiche biochimiche e molecolari

 Sono stati individuati parecchi eventi molecolari che coinvolgono:

- ceramidi
- calcio
- *stress* ossidativo
- proteasi

5.6.1. LE CERAMIDI

 Le ceramidi sono molecole idrofobiche che possono essere sintetizzate *de novo*, oppure derivare dall'idrolisi degli sfingolipidi di membrana, in seguito all'attivazione di vari tipi di sfingomielinasi (ciclo della sfingomielina)



L'aumento della loro concentrazione intra-cellulare avvia una serie di reazioni a cascata come secondi messaggeri nella trasduzione di vari tipi di segnale (inibizione della crescita, differenziamento)

Un aumento consistente della concentrazione intra-cellulare di ceramidi è un evento precoce caratteristico di molti modelli di apoptosi


In questi casi la produzione di ceramidi avviene per attivazione di una specifica sfingomielinasi acida, associata a membrane sub-cellulari (ma non a quella plasmatica), che si attiva a pH acido

L'inibizione della produzione di ceramidi blocca l'innesco del processo apoptotico, facendo ritenere che tali molecole svolgano un ruolo centrale nella trasduzione del segnale apoptotico

5.6.2. IL CALCIO

-  Un aumento del calcio citoplasmatico avviene molto precocemente, quando la cellula è ancora vitale, e può derivare dall'ingresso di Ca^{2+} proveniente
- dall'ambiente extra-cellulare
 - dal suo rilascio dai siti di sequestro intra-cellulari (mitocondri, reticolo)
-  L'aumento di ioni calcio è implicato nel processo apoptotico a due livelli:
- nella trasduzione del segnale durante il processo di regolazione e induzione
 - in un momento più tardivo, quando è responsabile dell'attivazione di enzimi, proteasi ed endonucleasi, implicati nel meccanismo di morte cellulare
-

5.6.3. LO STRESS OSSIDATIVO

-  Molti degli induttori di apoptosi sono intrinsecamente degli ossidanti o sono capaci di indurre uno stress ossidativo nella cellula
- Viceversa, molte sostanze anti-apoptotiche sono direttamente degli anti-ossidanti, oppure sono in grado di stimolare i meccanismi anti-ossidanti cellulari
- Infatti:
- uno dei mediatori comuni del segnale apoptotico è lo stress ossidativo
 - lo stato (potenziale) ossido-riduttivo della cellula e/o l'equilibrio tra la generazione di specie radicaliche e la loro detossificazione sono dei "sensori cellulari" determinanti nella fase di integrazione che porta all'innesco dell'apoptosi
-

5.6.4. LE PROTEASI



Vari enzimi ad attività proteolitica, molti dei quali specifici per i processi apoptotici chiamati caspasi, sono attivati durante lo svolgimento del processo apoptotico



L'attivazione può avvenire auto-cataliticamente oppure ad opera di una caspasi diversa; in molti modelli si verificano attivazioni a cascata in cui una caspasi diventa il substrato di quella successiva: la cellula infatti non si auto-digerisce aspecificamente

Nonostante l'attivazione di un gran numero di proteasi, durante il processo apoptotico il livello di proteolisi totale complessivo resta invariata rispetto ad altri momenti della vita cellulare

Quello che caratterizza l'apoptosi è invece l'incremento della proteolisi solo (o prevalentemente) di substrati specifici. Ciascuna proteasi agisce su gruppi di substrati diversi:

- proteine del citoscheletro fodrina, actina e gas2 (prodotto del gene *growth arrest specific 2*)
- istone H1 (proteina chiave nella formazione della struttura cromatinica)
- laminine nucleari
- topoisomerasi I e II (enzimi che agiscono sulla struttura del DNA)
- poli(ADP-riboso) polimerasi (PARP), enzima coinvolto nei sistemi di riparo del DNA: la sua inattivazione precede e si accompagna agli eventi degradativi della cromatina

Regolazione delle proteasi

-  Le proteasi regolano reciprocamente la propria attività
- Anche le caspasi (proteasi intra-cellulari specifiche dei processi apoptotici) si auto-regolano
- Le caspasi possono essere distinte in due gruppi funzionali:
- le caspasi inizianti, che innescano ed amplificano il processo apoptotico: agiscono su altre caspasi
 - le caspasi effettrici, che digeriscono i substrati cellulari realizzando il processo apoptotico
-  Inibitori endogeni delle caspasi (omologhi a quelli virali) sembrano essere molto conservati dal punto di vista evolutivo: sono stati isolati in *Drosophila* ed anche in cellule di mammifero (tra cui l'uomo)
- è stato dimostrato che il gene mutato nelle atrofie muscolo-spinali (malattie caratterizzate da degenerazione dei motoneuroni spinali) codifica per una proteina strettamente omologa a IAP (*inhibitor of apoptosis protein*, proteina che inibisce l'apoptosi)
 - i regolatori negativi dell'apoptosi sono quindi necessari per il corretto trofismo dei tessuti, e, in loro carenza, si possono avere patologie degenerative irreversibili
- La corretta regolazione delle caspasi è cruciale per lo svolgimento del processo apoptotico: tali proteasi svolgono infatti la funzione di effettori "chiave"
- Nella quasi totalità dei modelli sperimentali l'inibizione delle caspasi protegge le cellule dalla morte per apoptosi

5.6.5. CASPASI

Il componente centrale del meccanismo effettore della distruzione cellulare nell'apoptosi è rappresentato da un sistema proteolitico composto da un insieme di proteasi chiamate caspasi

- le caspasi formano una cascata proteolitica innescata in risposta a segnali pro-apoptotici che culmina nella frammentazione di un set di proteine strutturali, che ha come risultato finale la disgregazione della cellula
- le caspasi sono tra le proteasi più specifiche conosciute, con una specificità assoluta per un residuo di acido aspartico prima del sito di taglio che le accomuna
- comune a tutte le caspasi è anche il riconoscimento di almeno un tetrapeptide dal lato NH₂-terminale del sito di taglio necessario per una catalisi efficiente
- il *motif* di riconoscimento invece varia molto da una caspasi all'altra e da spiegazione della diversa funzione biologica di queste proteine
- La specificità delle caspasi è ancora più stringente: non tutte le proteine che contengono il *motif* di sequenza ottimale vengono idrolizzate, lasciando capire che sono importanti anche motivi strutturali tridimensionali
- l'idrolisi non è solo specifica ma anche efficiente con un numero di **turnover** molto elevato
- la stretta specificità delle caspasi va d'accordo con la mancanza di digestione proteica generalizzata che si osserva nell'apoptosi

5.6.6. FUNZIONI E STRUTTURA DELLE CASPASI

Le caspasi sono presenti in organismi della più diversa complessità dal verme *Caenorhabditis elegans* all'uomo. Le 13 caspasi identificate nell'uomo (caspasi 1-13) hanno ruoli distinti nell'apoptosi e nell'infiammazione. Nell'apoptosi, le caspasi

- sono responsabili della proteolisi che conduce alla disgregazione della cellula (**caspasi effettrici**)
- sono coinvolte negli eventi regolatori a monte (**caspasi inizianti**)

5.6.7. CASPASI INIZIANTI E CASPASI EFFETTRICI

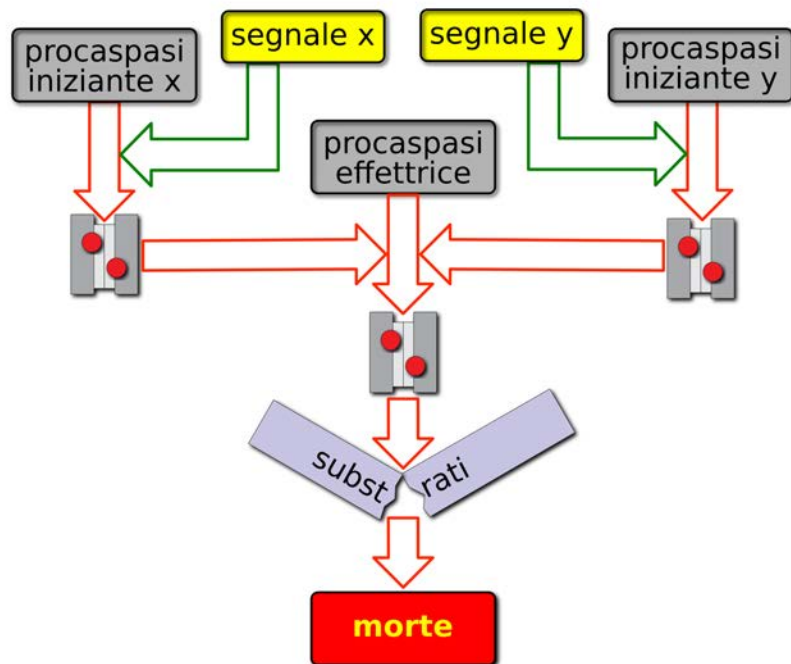
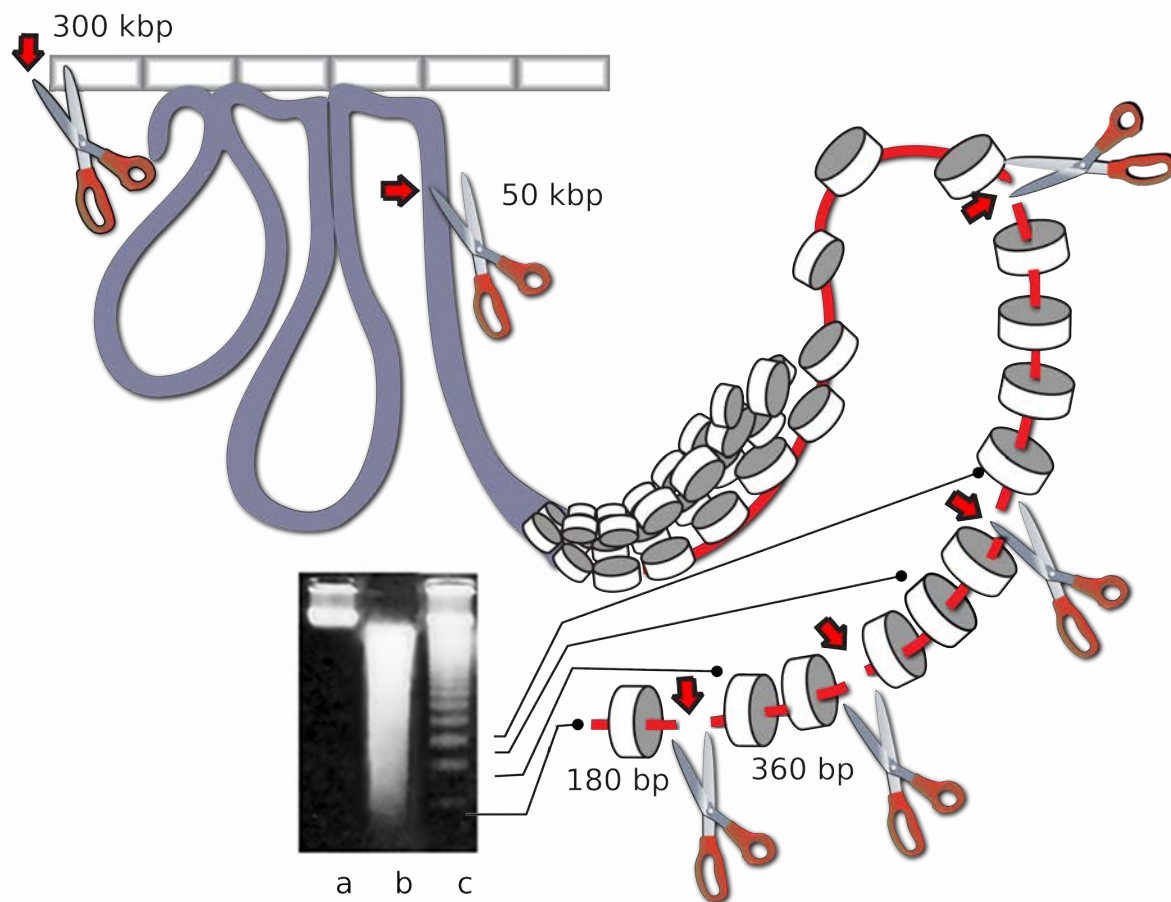


Figura 5.13. Caspasi iniziatriche e caspasi effettrici

- L'osservazione che segnali di morte distinti danno origine alle stesse manifestazioni di apoptosi si spiega con il fatto che le caspasi effettrici sono attivate da differenti caspasi inizianti, ciascuna delle quali è a sua volta attivata da segnali diversi
- La cascata delle caspasi, come tutte le cascate di proteasi, non è mai completamente ferma: infatti le caspasi hanno vita media breve
- Durante l'attivazione dell'apoptosi la velocità di attivazione delle caspasi viene accelerata al massimo

5.6.10. LA FRAMMENTAZIONE DEL DNA NUCLEARE DURANTE L'APOPTOSI



In corso di apoptosi il materiale genetico nucleare va incontro ad una progressiva frammentazione del DNA (misurata dalla lunghezza dei frammenti in bp (*base pairs*, paia di basi) con formazione di:


- frammenti di 300 kbp
- frammenti di 50 kbp
- frammenti di 0.18 kbp

Figura 5.15. Effetti dell'attivazione delle endonucleasi nell'apoptosi. Liberamente tratto da Kerr (1991) e Wyllie (1993).


Nell'insero elettroforesi di DNA: (a) DNA estratto da cellule sane; (b) DNA estratto da cellule in necrosi con caratteristico aspetto a smear (striscio) dovuto a frammentazione casuale del DNA con formazione di frammenti di lunghezza variabile; (c) DNA estratto da cellule in apoptosi: si noti l'aspetto a ladder (scala) dovuto alla formazione di frammenti di dimensioni precise.

bp: base pairs (paia di basi)

5.7. Regolazione del processo apoptotico


 Mentre l'induzione dell'apoptosi è un fenomeno cellulo-specifico, le vie biochimiche coinvolte nell'esecuzione e nella successiva eliminazione delle cellule possono essere comuni a stimoli e cellule diverse

Induzione del processo apoptotico

 Comprende l'invio del segnale alla cellula e le vie primarie di trasduzione da esso innescate

Esiste un numero relativamente esiguo di vie biochimiche che portano all'apoptosi. La ridondanza del sistema fa sì che un singolo induttore possa innescare vie multiple in modo da assicurare che il processo apoptotico avvenga anche in caso di difetti o di blocco di una delle sequenze biochimiche


Integrazione del processo apoptotico

 Rappresenta la fase in cui la cellula "decide" di andare o meno in apoptosi

Ciò dipende in parte dalla presenza o assenza di una serie di molecole a funzione repressiva e dalla natura della risposta cellulare a quel dato segnale

La decisione di intraprendere il processo di morte è perciò il risultato dell'integrazione di differenti vie biochimiche che possono essere considerate come sensori cellulari in grado di riconoscere il segnale apoptotico come tale o, al contrario, di opporvisi





Esecuzione del processo apoptotico

 E' il meccanismo centrale del processo apoptotico comprendente tutti quegli eventi che sono responsabili dal punto di vista operativo del processo stesso


La via attivata è unica, anche se caratterizzata da una certa ridondanza di elementi che eseguono lo stesso compito

5.7.1. I GENI DELLA FAMIGLIA BCL-2 ARBITRI DELLA SOPRAVVIVENZA CELLULARE



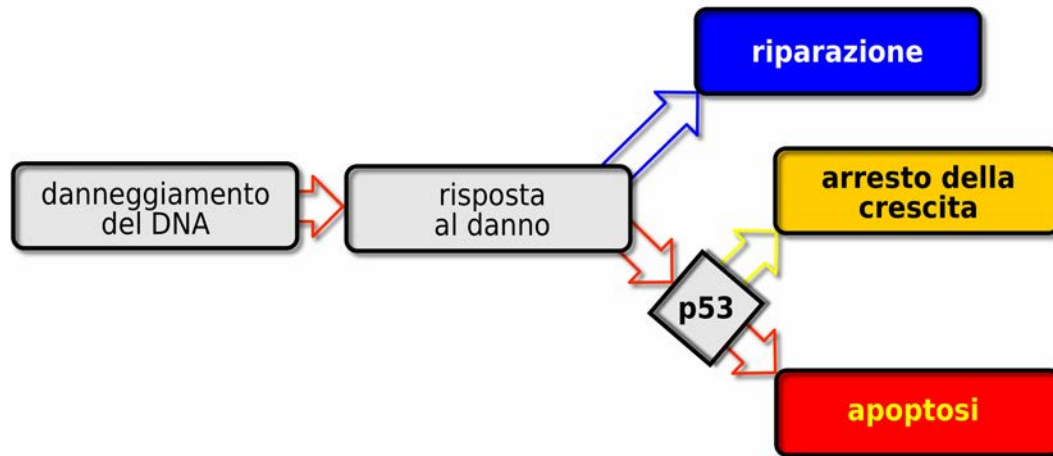
-  I geni della famiglia *bcl-2* codificano per proteine coinvolte nella regolazione, in senso positivo o negativo, del processo apoptotico
- I vari membri della famiglia, grazie alla presenza di domini altamente conservati, sono in grado di interagire formando omo- ed eterodimeri, che rappresentano la forma attiva delle proteine stesse
- I membri della famiglia *bcl-2* sono essenziali per il mantenimento dell'omeostasi cellulare dei principali organi e sistemi, e mutazioni che li interessano sono implicate nelle neoplasie maligne
- La famiglia *bcl-2* è composta da tre membri principali:
- *bcl-2*
 - *bax*
 - *bcl-x*
-  *bcl-2*, è un proto-oncogene dotato di attività **anti-apoptotica**, sovra-espresso in seguito a traslocazione
- bcl-2* codifica per una proteina integrale di membrana, localizzata prevalentemente sulla membrana mitocondriale esterna, sul reticolo endoplasmico e sulla membrana nucleare
-  *bax*, è invece dotato di **attività pro-apoptotica**: antagonizza l'azione di *bcl-2*
- bax* permette alle cellule che lo esprimono di andare incontro ad apoptosi nonostante la presenza del prodotto di *bcl-2*
-  *Bcl-x*, tramite *splicing* alternativo, produce due proteine, *bcl-xl* (ad azione anti-apoptotica) e *bcl-xs* (ad azione pro-apoptotica)

5.7.2. p53: MEDIATORE CHIAVE DELLA RISPOSTA CELLULARE AL DANNO SUL DNA

 Il gene codificante per la proteina p53 è un gene onco-soppressore il cui ruolo principale è di regolare in senso negativo la proliferazione cellulare

- danni diretti al DNA ad opera di farmaci anti-tumorali, agenti alchilanti e intercalanti, radiazioni ionizzanti, ecc., inducono un accumulo di p53
 - segue l'arresto nella fase G1 del ciclo cellulare per permettere la riparazione del danno stesso ed evitare così la trasmissione di lesioni geniche alla progenie
 - nel caso che il danno sia troppo ingente per essere riparato, p53 promuove invece l'eliminazione della cellula danneggiata mediante l'induzione di apoptosi
 - il segnale specifico stimolante l'espressione di p53 risulta essere la presenza di rotture nella molecola del DNA, indotte direttamente dall'agente danneggiante o indirettamente nei tentativi di riparazione.
 - l'attività pro-apoptotica di p53 è legata alla sua azione come fattore di trascrizione: p53 stimola l'espressione di bax, gene ad azione pro-apoptotica
- p53 è, a livello della fase di integrazione, un "sensore cellulare" di importanza critica nel determinare la risposta della cellula a tutti gli agenti che inducono danni al DNA
- cellule in cui p53 sia mutata (come accade nel 50% dei tumori umani) non sono più in grado di riconoscere il danneggiamento del DNA come uno stimolo pro-apoptotico, pur mantenendo la capacità di innescare l'apoptosi in risposta a stimoli di diversa natura (es. in caso di stimolazione del *death receptor*, CD95)

5.7.3. DANNO AL DNA ED APOPTOSI



Il modo di pensare alla morte cellulare come conseguenza di un danneggiamento cellulare è cambiato nel tempo

In particolare oggi è riconosciuto un modello in cui p53 ha un ruolo chiave

- se il danno al DNA è lieve: riparazione
- se il danno al DNA non è riparabile ma non compromette le funzioni cellulari: arresto della crescita
- se il danno al DNA compromette la funzionalità cellulare: induzione dell'apoptosi

Figura 5.16. Risposte al danno al DNA e ruolo di p53

5.8. Disregolazione dell'apoptosi


 La disregolazione dell'apoptosi è alla base dell'inizio e/o della progressione di molte malattie umane

Tabella 5.7: Disregolazione dell'apoptosi

Inibizione apoptosi

Neoplasie maligne

- linfomi follicolari
- carcinomi con mutazioni di p53
- tumori ormono-dipendenti (mammella, prostata, ovaio)

Malattie autoimmuni

- lupus eritematoso sistemico
- glomerulonefrite immuno-mediata

Infezioni virali

- adenovirus, poxvirus

Aumento apoptosi

Malattie neurodegenerative

- morbo di Alzheimer
- morbo di Parkinson
- sclerosi laterale amiotrofica
- retinite pigmentosa
- sindromi mielo-displasiche

Danni ischemici


- infarto miocardico
- ictus
- danno da riperfusione

AIDS


Anemia aplastica

Danno epatico da alcool

5.8.1. DANNO CELLULARE, NEOPLASIE MALIGNI ED APOPTOSI

-  Negli organismi pluricellulari, mutazioni nelle cellule somatiche che interessino geni critici nella regolazione della proliferazione e della sopravvivenza cellulare, causano neoplasie anche fatali
- La riparazione del danno è una delle opzioni, tuttavia la relativa non essenzialità di singole cellule nei metazoi fa sì che l'ablazione della cellula offesa (e offesa) sia una strategia più sicura
- Il danneggiamento del sistema che verifica i danni al DNA o che li ripara predispone in maniera molto grave alle neoplasie maligne
- Anche quando si abbia una mutazione oncogenica, esistono potenti meccanismi che limitano l'espansione delle cellule colpite sopprimendo la loro proliferazione od innescando il loro suicidio: apoptosi
-

5.8.2. RELAZIONI RECIPROCHE TRA LE ONCOPROTEINE RAS, MYC E BCL-2

-  ● le proprietà intrinseche di inibizione della crescita delle singole oncoproteine indicano che solo in combinazione possono dare origine ad una proliferazione cellulare produttiva
- quando le proteine sono attivate in un modo coordinato le loro attività di inibizione della crescita (morte o arresto) sono bloccate dalle attività di promozione della crescita delle altre
- tuttavia quando innescate unilateralmente, come avviene dopo una mutazione oncogenica, le funzioni di inibizione della crescita generalmente predominano e bloccano la cellula danneggiata
- Questo significa che, nella maggior parte dei casi, una mutazione potenzialmente oncogenica porta la cellula all'apoptosi, prevenendo lo sviluppo di un tumore
-

5.8.3. RELAZIONE TRA ONCOGENI E SEGNALI DEATH

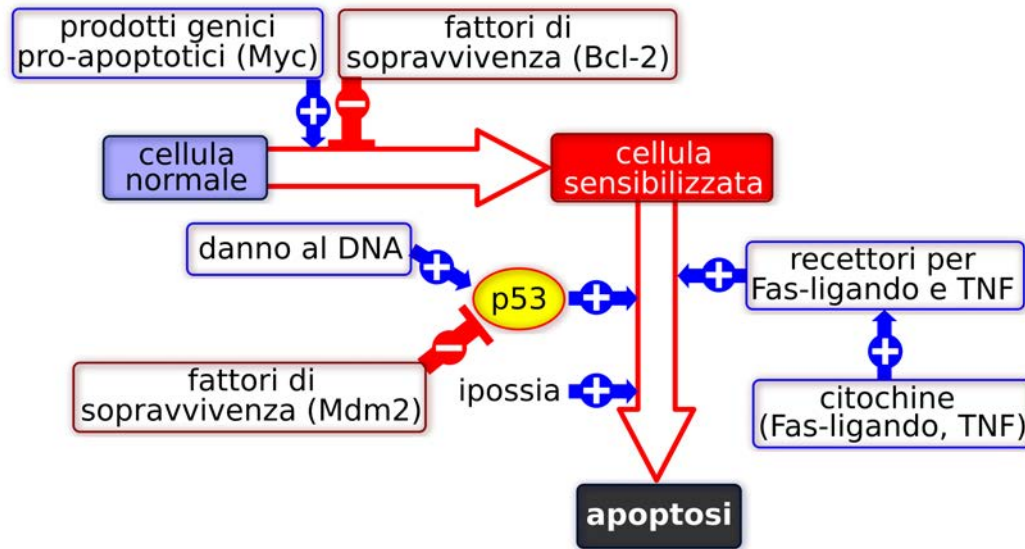



Figura 5.17. Apoptosi e p53. Modello di relazione tra oncogeni e vari segnali death in cui le mutazioni che alterano la regolazione della crescita sensibilizzano le cellule ai segnali pro-apoptotici

La regolazione dell'apoptosi è un fenomeno molto complesso che prevede l'integrazione di molti segnali pro-apoptotici ed anti-apoptotici

La complessità e la molteplicità dei segnali fa sì che un singolo segnale sbagliato possa essere assorbito nell'insieme senza dare obbligatoriamente origine al processo apoptotico

Si ricorda che complessità e molteplicità sono sempre presenti in tutti i meccanismi regolatori

5.8.4. FARMACO-RESISTENZA, APOPTOSI E p53

 Il principale limite delle terapie anti-tumorali è la comparsa all'interno della popolazione neoplastica di cellule resistenti a molti farmaci

I meccanismi principali di resistenza multipla ai farmaci chemioterapici antitumorali sono

- sovra-espressione di una glicoproteina di membrana (glicoproteina P) avente funzione di pompa che estrude il farmaco assunto e impedisce il raggiungimento di concentrazioni intra-cellulari ottimali per l'azione del farmaco stesso (meccanismo più comune)
- acquisizione della resistenza all'induzione di apoptosi

 Molti dei farmaci anti-neoplastici agiscono provocando danni al DNA

Affinché una cellula con il DNA pesantemente danneggiato possa morire per apoptosi è necessaria la presenza della **proteina p53**, che funge da "sensore" del danno al DNA

La proteina p53 risulta essere mutata nel 50% dei tumori umani

Le mutazioni di p53 sono:

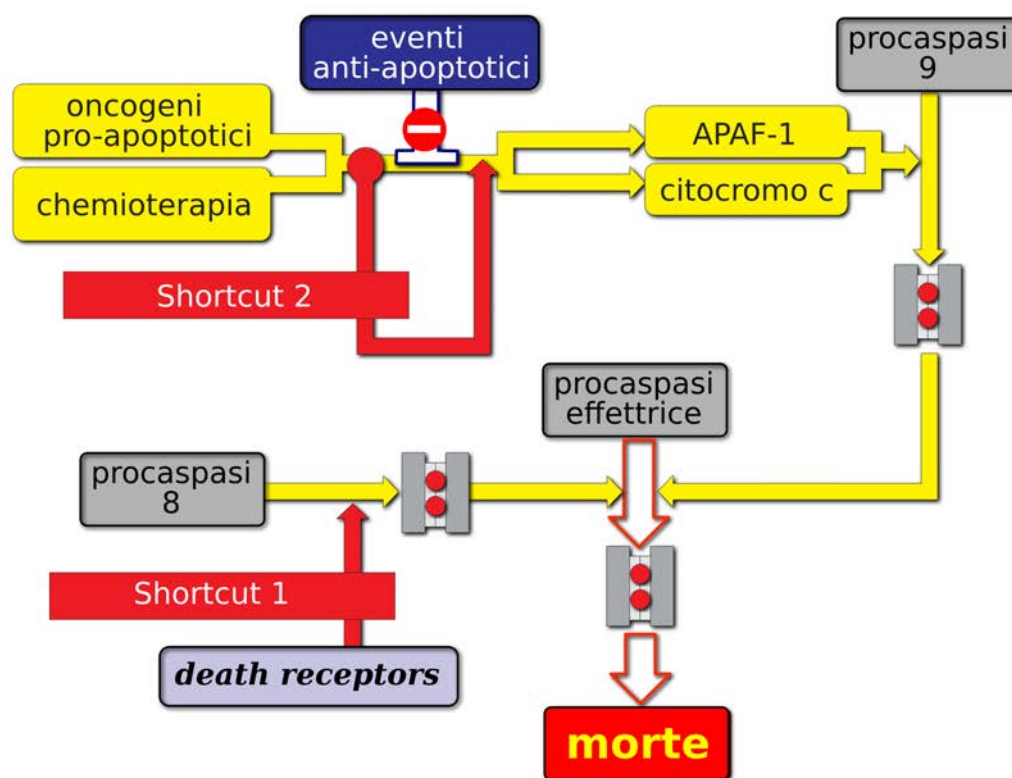
- in molti casi una lesione genetica primaria nella storia naturale del tumore
- in altri casi possono insorgere in seguito, come lesione secondaria

In quest'ultimo caso l'inattivazione di p53 può rappresentare un meccanismo di resistenza in quanto rende insensibili le cellule tumorali a tutti quegli agenti che agiscono provocando danni al DNA

5.8.5. ATTIVAZIONE DELLE CASPASI NELLE CELLULE CANCEROSE FARMACO-RESISTENTI



La maggior parte dei farmaci chemioterapici inducono apoptosi indirettamente: infliggono un danno cellulare trasdotto in una attivazione delle caspasi



Nelle cellule resistenti alla chemioterapia il meccanismo apoptotico fallisce a causa di un difetto nelle vie di trasmissione dei segnali che conducono all'attivazione delle caspasi (eventi anti-apoptotici).

Es.:

- mutazione di p53
- sovra-espressione di bcl-2

Per superare questa resistenza si possono impostare due strategie:

- attivare i complessi dei recettori *death*, con conseguente attivazione della loro caspasi iniziante corrispondente (caspasi-8) (*shortcut 1*)
- *by-pass* della parte difettiva della via per ripristinare il segnale innescato dai farmaci chemioterapici (*shortcut 2*)

Figura 5.18. Caspasi e cellule neoplastiche farmaco-resistenti

5.9. Morte cellulare programmata non apoptotica

 Sono molteplici le forme di morte cellulare programmata non apoptotica, alcune delle quali tipicamente fisiologiche altre legate a processi fisiopatologici

- anoikis
- piroptosi
- auto-fagocitosi
- cornificazione
- eccito-tossicità
- degenerazione walleriana
- frammentazione dei megacariociti


5.9.1. ANOIKIS

 L'anoikis (Frisch 2001) è un processo di morte cellulare programmata indotta dal distacco dalla matrice extra-cellulare di cellule che normalmente sono saldamente ancorate alla matrice stessa


- solitamente le cellule in tessuto rimangono ancorate per garantire quella prossimità che è necessaria per la funzione
- la matrice extra-cellulare fornisce a queste cellule segnali essenziali per la crescita e la sopravvivenza
- quando le cellule si staccano dalla matrice extra-cellulare si ha una perdita delle normali interazioni membrana-matrice che può innescare l'anoikis

Tuttavia le cellule neoplastiche maligne possono sfuggire a questo meccanismo di controllo e invadere altri organi

5.9.2. PIROPTOSI

 La piroptosi (Bergsbaken 2007) è una forma morte cellulare programmata associata a risposte antimicrobiche durante l'infiammazione

- in ciascun macrofago entro alcuni minuti dall'infezione si forma un singolo grande piroptosoma (formazione supra-molecolare composta da proteine in grado di attivare la caspasi-1)
- il piroptosoma attiva la caspasi-1
- la caspasi-1 inizia i processi della morte cellulare programmata con effetti dissimili dall'apoptosi propriamente detta in quanto attiva la flogosi

 La piroptosi è morfologicamente e meccanicisticamente diversa dalle altre forme di morte cellulare
La dipendenza dall'attivazione della caspasi 1 ne è l'aspetto distintivo

- la caspasi 1 non è coinvolta nel processo apoptotico
- le caspasi 3, 6, 8 ed i loro substrati non sono coinvolti nella piroptosi
- la perdita di integrità mitocondriale ed il rilascio di citocromo c non hanno luogo nella piroptosi

La formazione di pori dipendente dall'attivazione della caspasi 1

- dissipa i gradienti ionici cellulari
 - produce un aumento della pressione osmotica con ingresso di acqua e rigonfiamento cellulare
 - produce la conseguente lisi cellulare
 - produce il rilascio di contenuti intra-cellulari pro-infiammatori
-

Schema generale della piroptosi

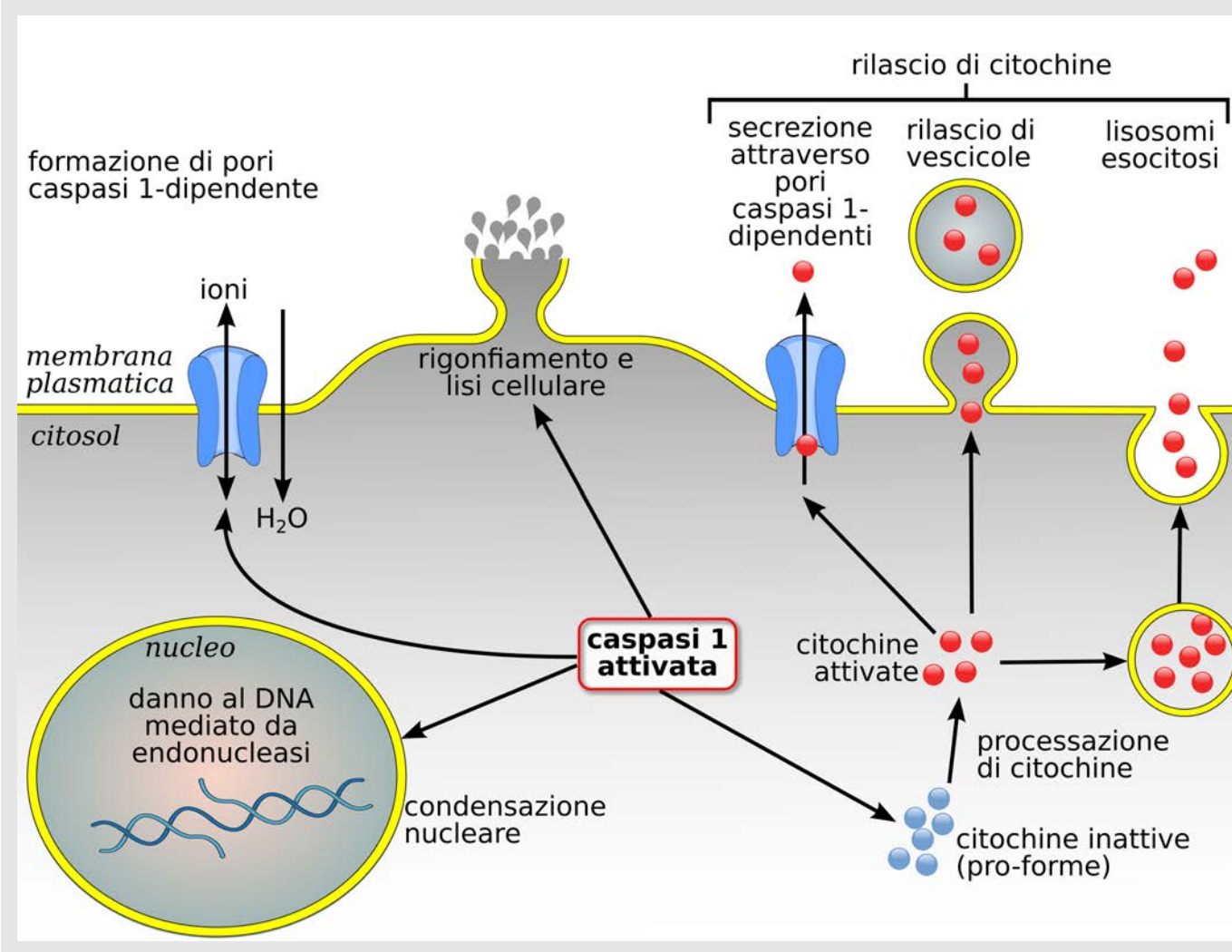



Figura 5.19. Schema generale della piroptosi: rilascio di citochine infiammatorie

Liberamente tratto da Bergsbaken (2004)

La caspasi 1 viene attivata in risposta a stimoli diversi ma produce un'unica risposta di morte cellulare programmata chiamata piroptosi


- l'attivazione della caspasi 1 porta alla formazione rapida di pori nella membrana plasmatica che dissipano i gradienti ionici trans-membrana, inducendo rigonfiamento e lisi osmotica
- la caspasi 1 processa le pro-forme di alcune citochine e ne induce la secrezione sotto forma attivata
- la caspasi 1 induce la rottura del DNA cromosomico, senza un pattern discreto come avviene nell'apoptosi
- si osserva anche condensazione della cromatina nucleare, senza frammentazione del nucleo

5.9.3. AUTO-FAGOCITOSI

 L'auto-fagocitosi (Kundu 2008) può non solo essere implicata nel mantenimento dell'omeostasi delle strutture intra-cellulari, rappresentando il modo attraverso cui strutture invecchiate o danneggiate possono essere rimosse, lasciando spazio a strutture neo-sintetizzate, ma essere anche un modalità di morte cellulare:

- l'auto-fagocitosi che porta alla morte cellulare è caratterizzata dalla formazione di vacuoli giganti che inglobano gli organuli cellulari con una sequenza specifica che porta infine alla distruzione nucleare
-

5.9.4. CORNIFICAZIONE

 La cornificazione è il processo attraverso il quale si forma la barriera epidermica nell'epitelio pavimentoso pluri-stratificato della cute

A livello cellulare la cornificazione è caratterizzata da:

- produzione di cheratina
 - produzione piccole proteine ricche di prolina e di transglutamminasi che producono un guscio cornificato al sotto della membrana citoplasmatica
 - differenziamento terminale
 - perdita di nuclei ed organuli, nelle fasi finali della cornificazione il metabolismo si ferma e le cellule si riempiono di cheratina
-

5.9.5. ECCITO-TOSSICITÀ



La eccito-tossicità (Baylock 1994) è il processo patologico attraverso cui le cellule nervose vengono danneggiate ed uccise da una eccessiva stimolazione da parte di neuro-trasmittitori

Es.:

- alti livelli di glutammato causano eccito-tossicità attraverso l'influsso di alti livelli di Ca^{2+}
- alti livelli di calcio citoplasmatico attivano una serie di enzimi catabolici come proteasi, fosfolipasi, endonucleasi
- gli enzimi attivati danneggiano le strutture cellulari citoscheletriche, le membrane, il DNA

L'eccito-tossicità è coinvolta in

- perdita dell'udito da sovra-esposizione sonora
- una serie di malattie neurodegenerative

5.9.6. DEGENERAZIONE WALLERIANA



La degenerazione walleriana (Waller 1850) è un processo che si verifica quando una fibra nervosa viene tagliata o schiacciata, nel corso del quale la parte di assone che è separata dal nucleo degenera

La degenerazione walleriana si verifica sia nel sistema nervoso periferico che nel sistema nervoso centrale

Rappresenta la morte di una sola parte della cellula, fenomeno unico

5.9.7. FRAMMENTAZIONE DEI MEGACARIOCITI



I megacariociti si frammentano dando origine alla piastrine con un meccanismo programmato del tutto simile all'apoptosi con l'eccezione della mancanza di espressione sulla superficie cellulare dei recettori per il riconoscimento e la fagocitosi da parte delle cellule adiacenti dei corpi apoptotici formati

5.10. Principali fonti utilizzate

Baylock, R.L. (1994) *Excitotoxins: The Taste That Kills*. Health Press, Albuquerque, NM

Bergsbaken, T., Fink, S.L., Cookson, B.T. (2007) *Pyroptosis: host cell death and inflammation*. *Nat. Rev. Microbiol.* 7, 99-109

Cohen, J.J. (1993) *Apoptosis*. *Immunol. Today* 14, 126-130

Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (1999) *Robbins pathologic basis of disease*. VI ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia

Croce, C.M. (2008) *Oncogenes and cancer*. *N. Engl. J. Med.* 358, 502-511

Frisch, S.M., Screaton, R.A. (2001). *Anoikis mechanisms*. *Cur. Op. Cell Biol.* 13, 555-562

Kerr, J.F.R., Harmon, B.V. (1991) *Definition and incidence of apoptosis: a historical perspective*. In: Tomei, L.D., Cope, F.O. (eds.) *Apoptosis: the molecular basis of cell death*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY

Kundu, M., Thompson, C.B. (2008). *Autophagy: Basic Principles and Relevance to Disease*. *Ann. Rev. Pathol.* 3, 427-455

Rubin, R., Farber, J.L. (1994) *Pathology*. II ed. Lippincott, Philadelphia

Waller A. (1850) *Experiments on the section of the glossopharyngeal and hypoglossal nerves of the frog, and observations of the alterations produced thereby in the structure of their primitive fibres*. *Philos. Trans. R. Soc. London*, 140, 423-429

Wyllie, A.H. (1993) *Apoptosis (the 1992 Frank Rose Memorial Lecture)*. *Br. J. Cancer* 67, 205-208

Siti web

bmt.tue.nl

visitato il 29/08/2008

accessibile il 29/06/2012

[ihm.nlm.nih.gov \(Recklinghausen\)](http://ihm.nlm.nih.gov)

visitato il 17/10/2011

accessibile il 29/06/2012

medic.usm.my

visitato il 29/08/2008

accessibile il 29/06/2012

ocw.mit.edu

visitato il 29/08/2008

accessibile il 29/06/2012

[wikipedia commons: signal transduction pathways](http://wikipedia.commons:signal_transduction_pathways)

visitato il 17/10/2011

accessibile il 29/06/2012



6. Citopatologia

II edizione

In collaborazione con Loris Grossi



(vedi singoli sottocapitoli)


6. Citopatologia.....	161	6.5. RUOLO CRITICO DELL'OSSIGENO	176
6.1. IL DANNO STRUTTURALE	163	6.5.1. Danno ischemico ed ipossico.....	177
6.1.1. Dinamica del danno cellulare.....	163	6.5.2. Lisosomi e morte cellulare.....	182
6.2. DANNO CELLULARE MEDIATO DA RADICALI LIBERI	164	6.5.3. Danno da riperfusione.....	183
6.2.1. Fisico-chimica dei radicali.....	164	6.6. ENZIMI INDICATORI	184
6.2.2. Radicali dell'ossigeno.....	165	6.7. DANNO INDOTTO DA VIRUS CITOPATICI	185
6.2.3. Ione superossido.....	166	6.8. ACCUMULI INTRA-CELLULARI	186
6.2.4. Perossido di idrogeno.....	166	6.8.1. Acqua	187
6.2.5. Radicale idrossile.....	167	6.8.2. Modificazione grassa dovuta ad accumulo di trigliceridi	188
6.2.6. Altri radicali liberi importanti in patologia.....	168	6.8.3. Modificazione grassa del fegato.....	189
6.3. RADICALI OSSIDANTI E MACROMOLECOLE	169	6.8.4. Glicogeno	192
6.3.1. Radicali liberi e lipidi.....	169	6.8.5. Lipidi (diversi dai trigliceridi)	193
6.3.2. Radicali liberi e proteine.....	170	6.8.6. Proteine	194
6.3.3. Radicali liberi ed acidi nucleici.....	170	6.8.7. Lipidi e carboidrati complessi	195
6.3.4. Tossicità da ossigeno.....	171	6.8.8. Sostanze non metabolizzabili endogene o esogene.....	197
6.3.5. Radicali e senescenza cellulare e dell'organismo.....	171	6.8.9. Pneumoconiosi: silicosi.....	200
6.3.6. Difese contro i radicali liberi	172	6.8.10. Asbestosi.....	201
6.3.7. Il giusto equilibrio delle specie reattive dell'ossigeno (ROS).....	174	6.9. ALTERAZIONI EXTRA-CELLULARI	203
6.4. IL RUOLO DEL CALCIO	175	6.9.1. Calcificazione.....	203


6.9.2. Modificazione ialina.....	204	6.10.2. Mitochondri	208
6.9.3. Patologia da misfolding proteico.....	205	6.10.3. Citoscheletro	209
6.9.4. Formazione di aggregati proteici indigeribili.....	206	6.10.4. Amiloidosi	210
6.10. ALTERAZIONI SUB-CELLULARI	207	6.11. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	213
6.10.1. Membrana e citoscheletro associato	207		





6.1. Il danno strutturale

6.1.1. DINAMICA DEL DANNO CELLULARE


-  Il danno cellulare, pur essendo conseguenza di molti eventi diversi tra loro, segue tuttavia alcune vie comuni

 -  I sistemi molecolari e gli organuli intra-cellulari sono talmente correlati tra loro che è difficile differenziare il bersaglio primario del danno dagli effetti secondari

 -  In alcuni casi il meccanismo di attacco di determinati agenti lesivi è invece chiaro.
Es.:
 - il cianuro (CN^-) determina asfissia intra-cellulare perché inattiva le citocromo-ossidasi
 - certi batteri anaerobi, come il *Clostridium perfringens*, elaborano fosfolipasi, con attacco ai fosfolipidi della membrana cellulare

 -  La cellula tende a riparare i danni minori, ma quando il danno supera una certa soglia (punto di danno irreversibile o punto di non ritorno) la cellula è destinata a morire
-


6.2. Danno cellulare mediato da radicali liberi

 È un meccanismo di danno terminale iniziato da molti eventi diversi: la produzione del danno avviene solo quando viene superata la capacità di riparazione della cellula


La formazione di radicali liberi entro la cellula è innescata da:


- assorbimento di energia radiante (luce ultravioletta, raggi X, raggi γ , etc.)
- reazioni endogene, solitamente ossido-riduttive, tipiche di qualsiasi normale metabolismo
- metabolismo secondario di composti chimici esogeni


6.2.1. FISICO-CHIMICA DEI RADICALI

 Le molecole sono caratterizzate da orbitali molecolari che contengono coppie di elettroni, ciascuno dei quali ruota in senso opposto all'altro (*spin* opposti), annullando la reattività fisico-chimica

Un radicale libero è caratterizzato dalla presenza, nell'orbitale più esterno, di un elettrone spaiato

 I radicali risultano essere instabili e reattivi, e possono reagire con proteine, lipidi, carboidrati

 I radicali liberi innescano reazioni a catena: le molecole che reagiscono con loro vengono convertite esse stesse in radicali liberi, amplificando così il danno

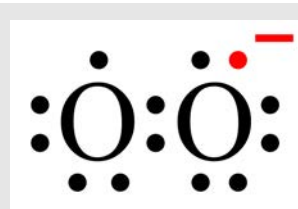
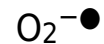
 Le specie più pericolose e dannose sono i radicali ossidanti

I radicali riducenti infatti vengono prontamente ossidati dall'ossigeno di cui sono permeate tutte le cellule

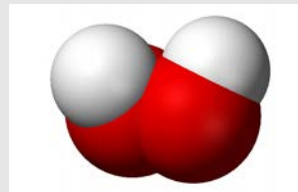
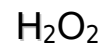
6.2.2. RADICALI DELL'OSSIGENO

- ☞ L'ossigeno normalmente va incontro ad una riduzione ad H₂O catalizzata dalla citocromo-ossidasi
- ☞ Questo processo porta alla produzione, come composti intermedi, di specie tossiche (radicali dell'ossigeno) parzialmente ridotte
- Le tre più importanti sono:

● ione superossido



● perossido di idrogeno o acqua ossigenata. Non è un vero radicale ma è molto reattivo ed è implicato in reazioni come ossidante



● radicale idrossile

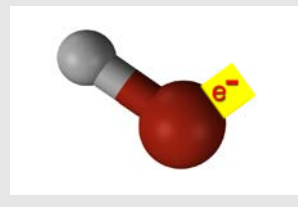

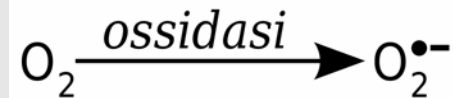



Figura 6.1. Composti reattivi dell'ossigeno: ione superossido (in alto), perossido di idrogeno (al centro), radicale idrossile (in basso)

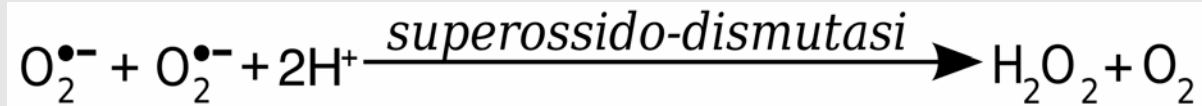
- ☞ Questi radicali possono essere prodotti dall'attività di numerosi enzimi in differenti compartimenti cellulari: tra cui: citosol, mitocondri, lisosomi, perossisomi e membrane plasmatiche

6.2.3. IONE SUPEROSSIDO


 Lo ione superossido viene generato o direttamente durante la auto-ossidazione nei mitocondri o enzimaticamente dagli enzimi citoplasmatici, come la xantina-ossidasi, citocromo P⁴⁵⁰, ed altre ossidasi



 Una volta prodotto, $\text{O}_2^{\bullet-}$ può essere inattivato sia spontaneamente sia, più velocemente, dall'enzima superossido dismutasi (SOD), formando H_2O_2



6.2.4. PEROSSIDO DI IDROGENO

 Il perossido di idrogeno viene prodotto o per dismutazione di $\text{O}_2^{\bullet-}$ o direttamente dalle perossidasi presenti nei perossisomi (organuli contenenti catalasi presenti in molti tipi cellulari)

6.2.5. RADICALE IDROSSILE



Il radicale idrossile viene generato da

- rottura della molecola dell'acqua dovuta a radiazioni ionizzanti



- per interazione con metalli di transizione quali Fe e Cu che sono in grado di cambiare stato di valenza accettando o donando elettroni



- attraverso la reazione di Haber-Weiss



6.2.6. ALTRI RADICALI LIBERI IMPORTANTI IN PATOLOGIA



Il ferro è importante nel danno da ossigeno insieme all'acqua ossigenata. Nei compartimenti organici è per lo più bloccato in tasche idrofobiche di proteine che lo legano e lo tengono lontano dall'acqua

La maggior parte del ferro libero si trova sotto la forma ferrica (Fe^{3+}) e deve essere ridotto alla forma ferrosa (Fe^{2+}) per poter essere attivo nella **reazione di Fenton**

Questa reazione può essere favorita dal superossido, e quindi per un danno cellulare ossidativo massimale sono necessarie sorgenti sia di ferro che di superossido

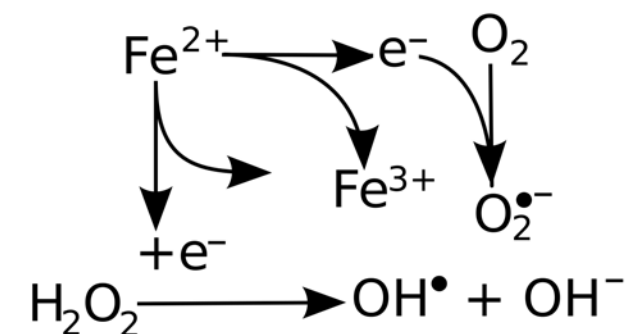
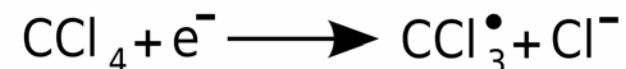


Figura 6.2. Reazione di Fenton

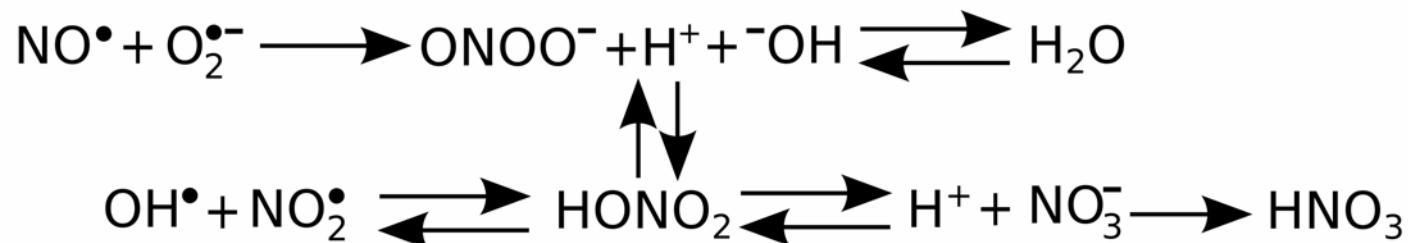


Un esempio di reazione radicalica incentrata sul carbonio è rappresentato dalla conversione enzimatica del tetracloruro di carbonio




L'ossido di azoto (NO^{\bullet}), un importante mediatore chimico, è di per sé un radicale, anche se meno reattivo di altri (es.: dei radicali dell'ossigeno)


L'ossido di azoto (NO^{\bullet}) può anche essere convertito nell'anione perossinitrito (ONOO^-) od in NO_2^{\bullet} e NO_3^-




6.3. Radicali ossidanti e macromolecole

 Tra i bersagli dei radicali ossidanti quelli che, se danneggiati, provocano le conseguenze più gravi sono le macromolecole: lipidi, proteine, acidi nucleici

6.3.1. RADICALI LIBERI E LIPIDI

 I radicali liberi, in presenza di ossigeno, possono causare la perossidazione della componente lipidica delle membrane che delimitano gli organuli citoplasmatici con conseguente alterazione strutturale e funzionale del reticolo endoplasmatico, dei mitocondri e degli altri componenti microsomiali (il termine microsomi si riferisce all'insieme delle strutture vescicolari e reticolari intra-cellulari)

 La perossidazione lipidica è il processo mediante il quale i grassi esposti all'aria ed inadeguatamente refrigerati divengono rancidi. Tale processo si può riscontrare anche all'interno di cellule viventi

Infatti:

- i lipidi poli-insaturi, quali quelli situati entro le strutture di membrana, sono caratterizzati dalla presenza di alcuni doppi legami fra gli atomi di carbonio costituenti l'ossatura della molecola: tali legami rendono più debole la forza con cui gli atomi di carbonio vicini legano a sé l'idrogeno
- questa riduzione nella forza del legame rende le molecole particolarmente sensibili all'attacco di radicali liberi
- l'interazione lipide-radicale porta alla formazione di perossidi a loro volta instabili, innescando una reazione a catena auto-alimentantesi che ha come risultato finale un esteso danno a livello di membrane e organuli cellulari

6.3.2. RADICALI LIBERI E PROTEINE



Inducono la formazione di legami fra molecole proteiche normalmente separate

- gli amminoacidi più sensibili alla formazione di tali legami sono metionina, istidina, cisteina e lisina



I radicali inducono l'inattivazione di alcuni enzimi, in particolare di quelli contenenti gruppi sulfidrilici

6.3.3. RADICALI LIBERI ED ACIDI NUCLEICI



Possono provocare mutazioni genetiche che, se non riparate, portano all'insorgenza di alterazioni cellulari



Gli effetti variano a seconda che la cellula colpita sia

- di una linea somatica
- di una linea germinale




Gli effetti si possono tradurre nelle linee germinali in

- non fertilità
- mutazioni nella prole




nelle linee somatiche in

- danno cellulare con conseguente perdita di funzione
- trasformazione neoplastica
- teratogenesi (embrione e feto, specie nei primi 3 mesi di gravidanza)

6.3.4. TOSSICITÀ DA OSSIGENO


-  La tossicità da ossigeno è dovuta ad un meccanismo basato sulla formazione di radicali liberi in quantità superiori alla capacità dei tessuti di disporne in modo sicuro
- i polmoni possono subire danno se esposti ad alte concentrazioni di ossigeno, come nella ossigenoterapia iperbarica
 - si può avere induzione di alcuni danni oculari (fibroplasia retrolentale) in neonati che abbiano trascorso periodi più o meno lunghi in incubatrici in cui sia introdotto ossigeno ad elevata pressione parziale (neonati con funzione polmonare insufficiente)
-

6.3.5. RADICALI E SENESCENZA CELLULARE E DELL'ORGANISMO


-  Il progressivo accumulo dei danni causati dall'azione dei radicali liberi può essere il responsabile ultimo di alcuni aspetti peculiari dell'invecchiamento sia cellulare che dell'individuo
-  La lipofuscina (risultato di una complessa azione fra lipidi e proteine indotta dalla perossidazione dei lipidi poli-insaturi presenti entro la struttura delle membrane sub-cellulari) si accumula in funzione dell'età in una ampia varietà di tessuti, in particolare nel cuore, nel fegato e nel cervello, essendo essa resistente alla degradazione enzimatica
-  I radicali liberi, formatisi durante il trascorrere degli anni sia da reazioni di ossido-riduzione fisiologiche che dalla lunga esposizione ad agenti ambientali esogeni, sono causa della perossidazione cumulativa dei lipidi di membrana e dell'accumulo di lipofuscina
-

6.3.6. DIFESE CONTRO I RADICALI LIBERI


Decadimento

 Il superossido, decade spontaneamente in ossigeno e perossido d'idrogeno. Il livello di tale decadimento viene incrementato dall'azione catalitica della superossido-dismutasi

Enzimi

 Molti enzimi forniscono una naturale difesa contro l'azione dei radicali liberi:

- glutatione-sintetasi
- glutatione-perossidasi
- glucoso-6 fosfatasi
- deidrogenasi
- dismutasi
- catalasi

 Le dismutasi catalizzano la scissione dei superossidi ad acqua ossigenata che viene decomposta in acqua e ossigeno dalle catalasi

Anti-ossidanti

☞ L'azione degli anti-ossidanti esogeni o endogeni (es.: vitamina E, cisteina e glutazione) svolge un ruolo importante nell'inibire la formazione di radicali liberi oppure nell'inattivare gli stessi

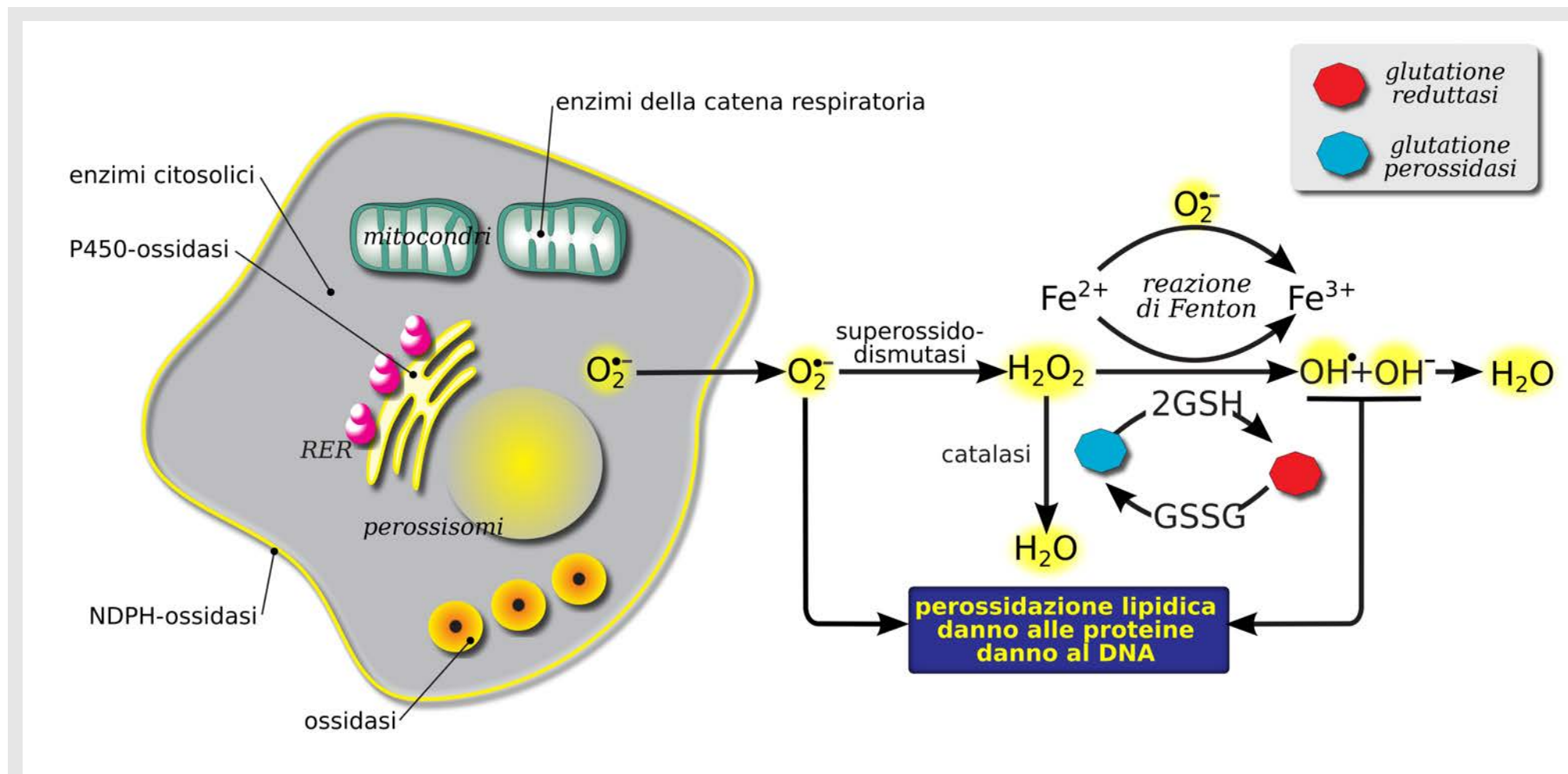


Figura 6.3. Meccanismi anti-ossidanti. Le reazioni indicate non sono descritte stechiometricamente, ma solo qualitativamente. RER: reticolo endoplasmico rugoso

6.3.7. IL GIUSTO EQUILIBRIO DELLE SPECIE REATTIVE DELL'OSSIGENO (ROS)

☞ Numerose sorgenti intrinseche (tra cui determinati oncogeni attivati) e fattori estrinseci (radiazioni, ipossia, carcinogeni e flogosi) possono aumentare il livello di ROS (*reactive oxygen species*; specie reattive dell'ossigeno)

L'aumentato livello di ROS media instabilità genomica e trasformazione neoplastica

Inoltre le cellule neoplastiche possono contestualmente innescare meccanismi protettivi controbilanciando gli effetti deleteri di livelli di ROS cronicamente elevati

La progressione tumorale dipende quindi in maniera critica dalla sinergia tra questi due attività

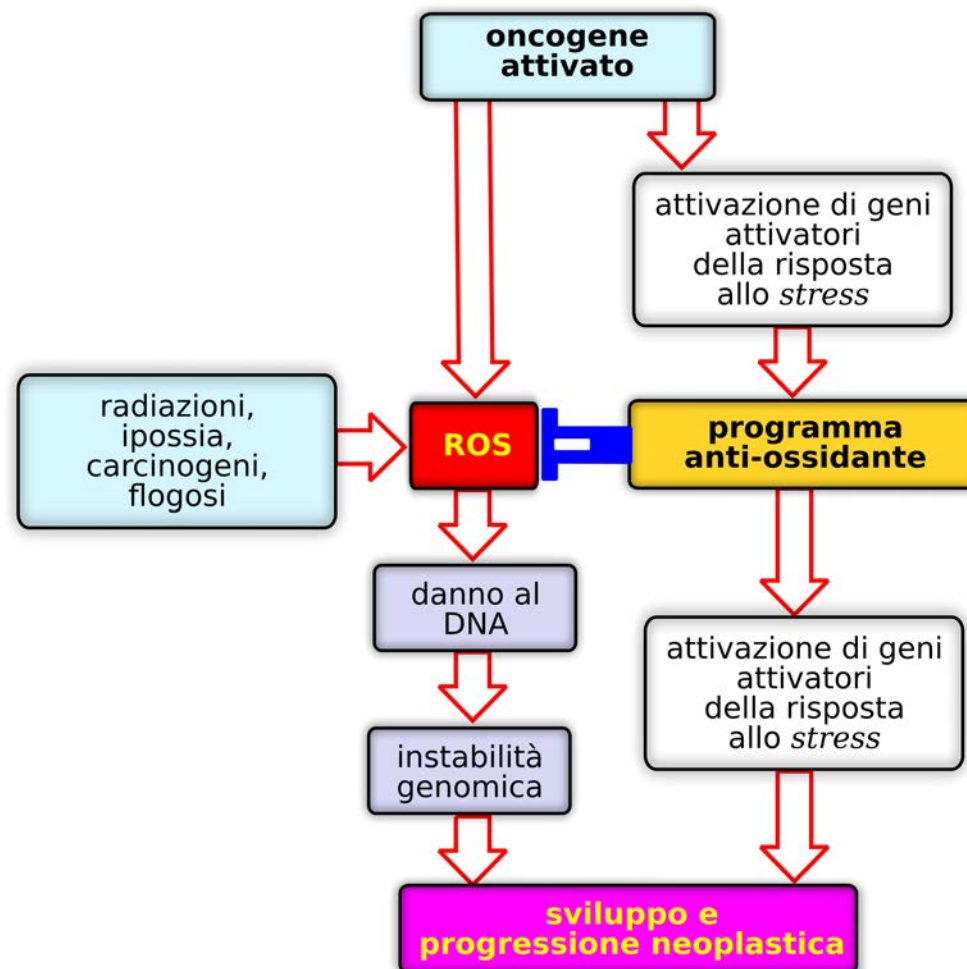

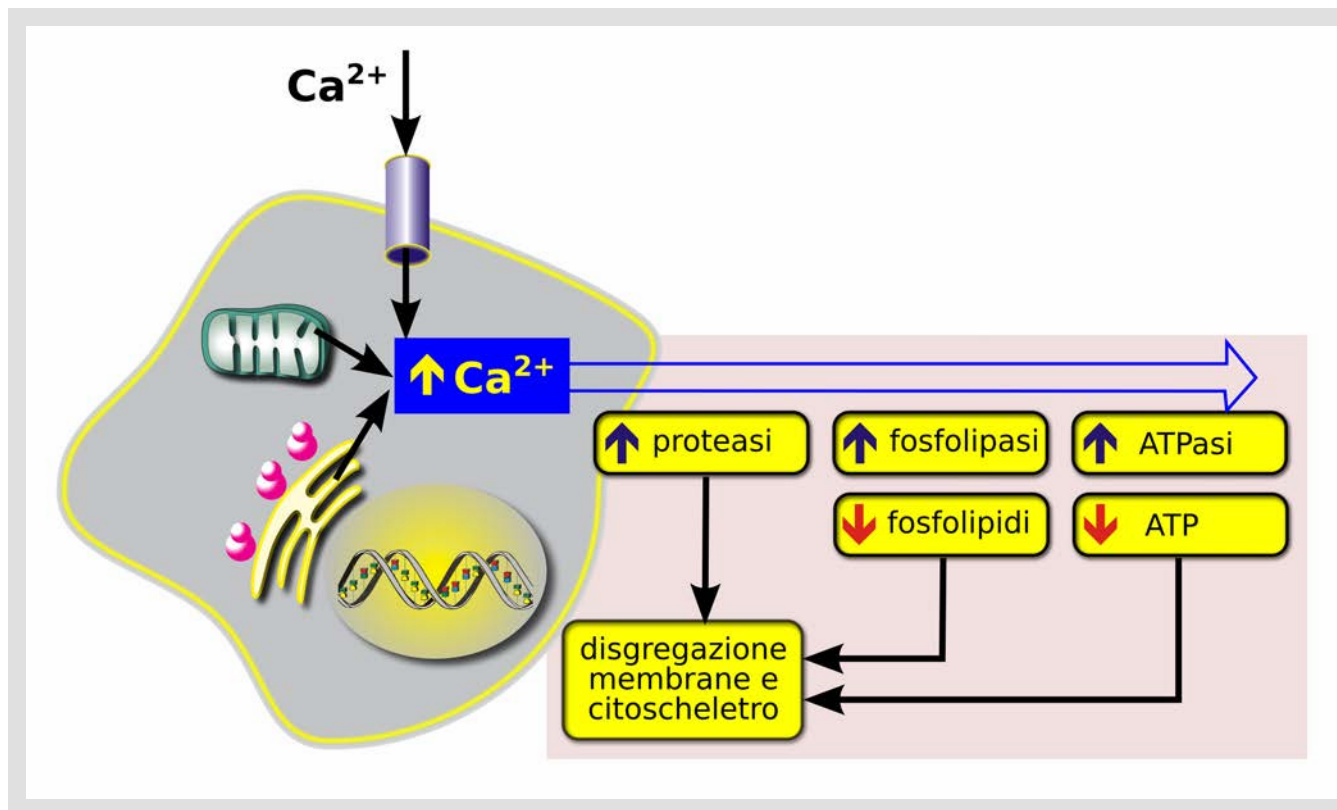


Figura 6.4. Tumori e radicali ossidanti. Da Perera (2011), ridisegnato

6.4. Il ruolo del calcio

-  Al danno non riparato seguono alterazioni della distribuzione del calcio che sono fatali:
- una modificazione nella sua distribuzione entro la cellula
 - un aumento nella concentrazione intra-cellulare del calcio che attiva molteplici attività enzimatiche



In presenza di un danno prolungato i mitocondri tendono ad accumulare calcio, subendo un disaccoppiamento dei meccanismi respiratori

Figura 6.5. Ruolo del calcio

Il calcio è un cofattore per l'attività di molti enzimi, tra cui le proteasi.

Per non far coagulare il sangue in provetta è sufficiente rendere indisponibile il calcio con l'aggiunta di un chelante. Il processo della coagulazione infatti è mediato da fattori della coagulazione proteasi calcio-dipendenti

L'attivazione da parte del calcio degli enzimi litici intra-citoplasmatici è una delle azioni più devastanti che una cellula possa subire

6.5. Ruolo critico dell'ossigeno

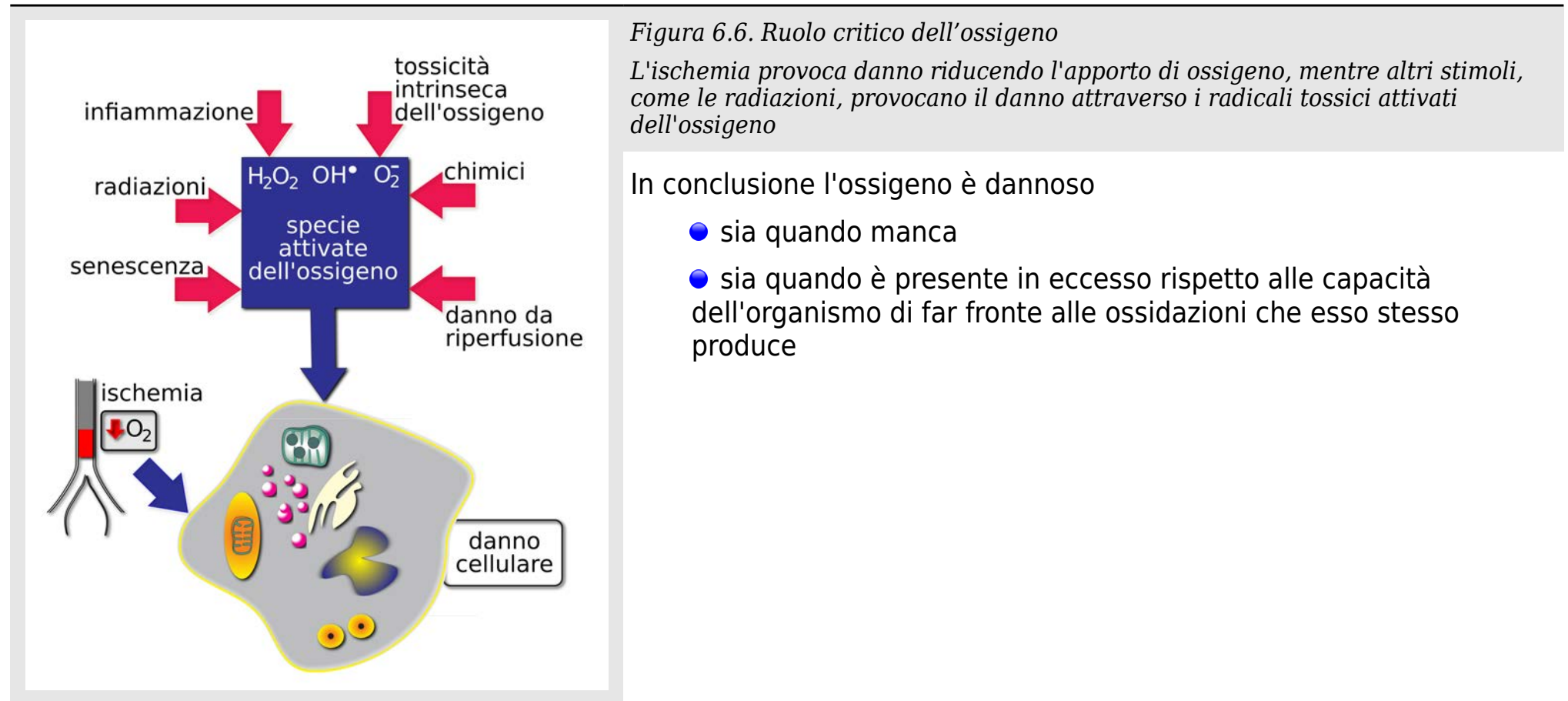



Figura 6.6. Ruolo critico dell'ossigeno


L'ischemia provoca danno riducendo l'apporto di ossigeno, mentre altri stimoli, come le radiazioni, provocano il danno attraverso i radicali tossici attivati dell'ossigeno


In conclusione l'ossigeno è dannoso


- sia quando manca
- sia quando è presente in eccesso rispetto alle capacità dell'organismo di far fronte alle ossidazioni che esso stesso produce


6.5.1. DANNO ISCHEMICO ED IPOSSICO

-  Il primo effetto della ipossia è sulla respirazione aerobica delle cellule, cioè la fosforilazione ossidativa da parte dei mitocondri
 - diminuisce l'ATP e la sua perdita ha effetti sui sistemi interni delle cellule
 - non c'è più ATP per la pompa sodio/potassio: accumulo di sodio intra-cellulare e diffusione del potassio fuori delle cellule

-  Entrata dell'acqua nella cellula con conseguente rigonfiamento acuto

-  Modificazione nella glicolisi
 - la diminuzione dell'ATP cellulare e l'aumento associato dell'AMP stimolano l'enzima fosfofruttosochinasi, che provoca un aumento della glicolisi anaerobica per mantenere le fonti di energia cellulare producendo ATP dal glicogeno che si consuma
 - la glicolisi anaerobica provoca un accumulo di acido lattico: riduzione del pH intra-cellulare

-  Distacco dei ribosomi dal reticolo endoplasmico e dissociazione dei polisomi in monosomi

-  Il danno è ancora reversibile se si ripristina l'ossigenazione normale: se persiste l'ischemia, si verificano danni irreversibili
 - es.: nel miocardio indici del danno irreversibile si apprezzano dopo 30-40 min dall'inizio dell'ischemia

Oltre il punto di non ritorno nel danno ischemico



Le alterazioni morfologiche che caratterizzano il punto di non ritorno sono:

- alterazioni mitocondriali
- esteso danno alla membrana plasmatica
- rigonfiamento dei lisosomi (entra calcio nella cellula)



Continua perdita di proteine e di acidi ribonucleici dalla membrana, divenuta permeabile



La diminuzione del pH danneggia le membrane lisosomiali con conseguente:

- passaggio dei loro enzimi nel citoplasma ed attivazione delle idrolasi acide
- perdita delle ribonucleoproteine, delle desossiribonucleoproteine e del glicogeno



Dopo la morte cellulare, le componenti della cellula vengono degradate progressivamente



Rottura della membrana cellulare

- passaggio degli enzimi cellulari nello spazio extra-cellulare
 - entrata di macromolecole extra-cellulari nelle cellule morte
-

Le vie al danno ischemico irreversibile

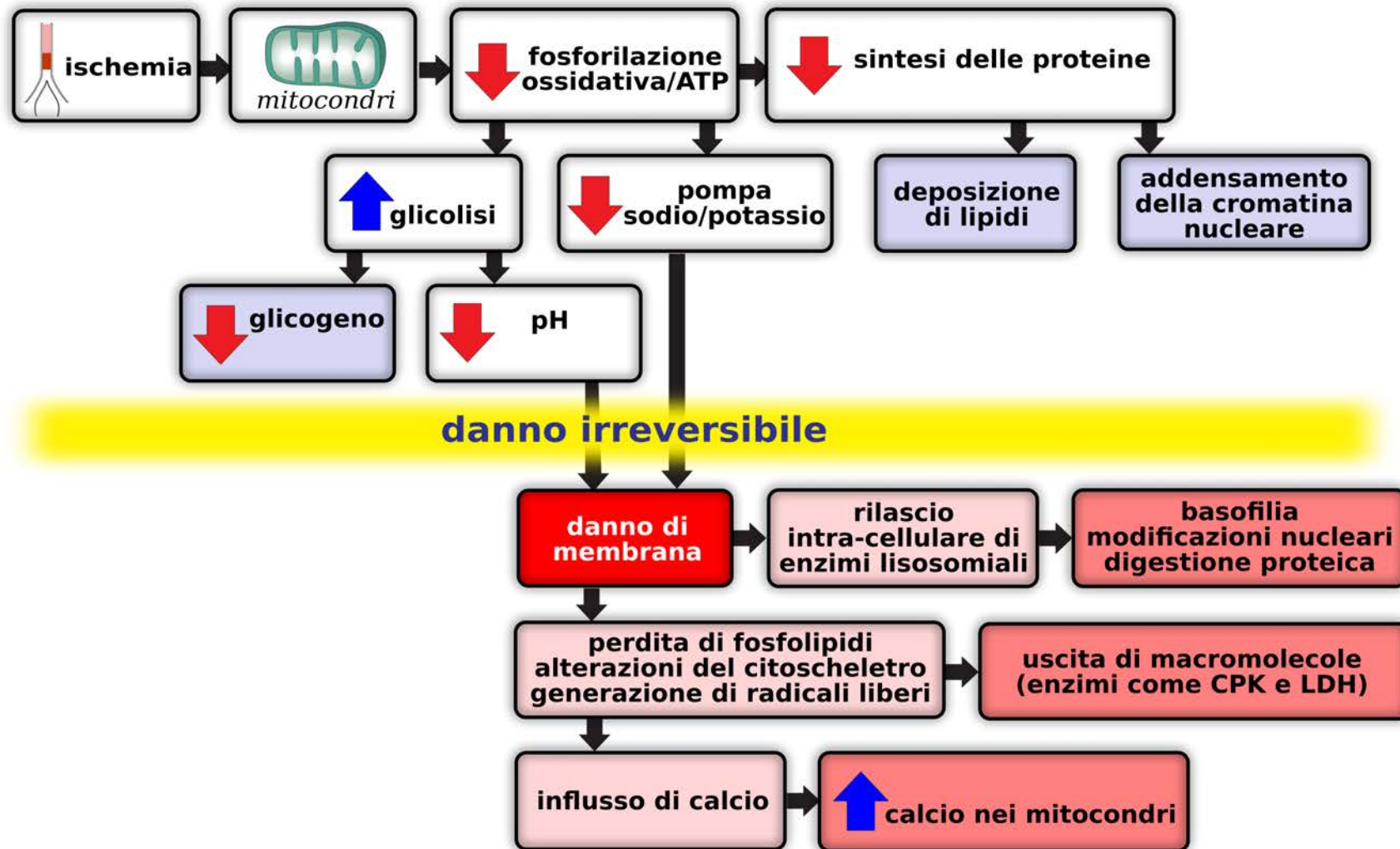






Figura 6.7. Danno irreversibile. CPK: creatin fosfochinasi; LDH: lattico deidrogenasi

Irreversibilità nel danno ipossico

-
-  Due fenomeni caratterizzano l'irreversibilità:
- mancato ripristino della funzione mitocondriale
 - perdita della funzione di membrana
-
-  Incapacità al ripristino della funzione mitocondriale con riperfusione o riossigenazione
- la progressiva deplezione di ATP costituisce di per sé un evento potenzialmente letale, tuttavia, la deplezione di ATP non porta inevitabilmente alla morte cellulare
-
-  Il realizzarsi di gravi disturbi della funzione della membrana
- la lesione della membrana cellulare è un fattore centrale nella patogenesi del danno irreversibile
 - una membrana cellulare plasmatica intatta è essenziale per il mantenimento della permeabilità e del volume della cellula normale
 - il primo aspetto morfologico di danno irreversibile è dimostrabile al microscopio elettronico a livello della membrana
-
-  Indipendentemente dal meccanismo di danno irreversibile:
- il danno di membrana causa un forte ulteriore ingresso di calcio dallo spazio intra-cellulare
 - Il massiccio ingresso del calcio da il colpo di grazia determinando l'irreversibilità del danno non soltanto da ischemia ma anche da agenti tossici
-

Da ischemia a danno alla membrana

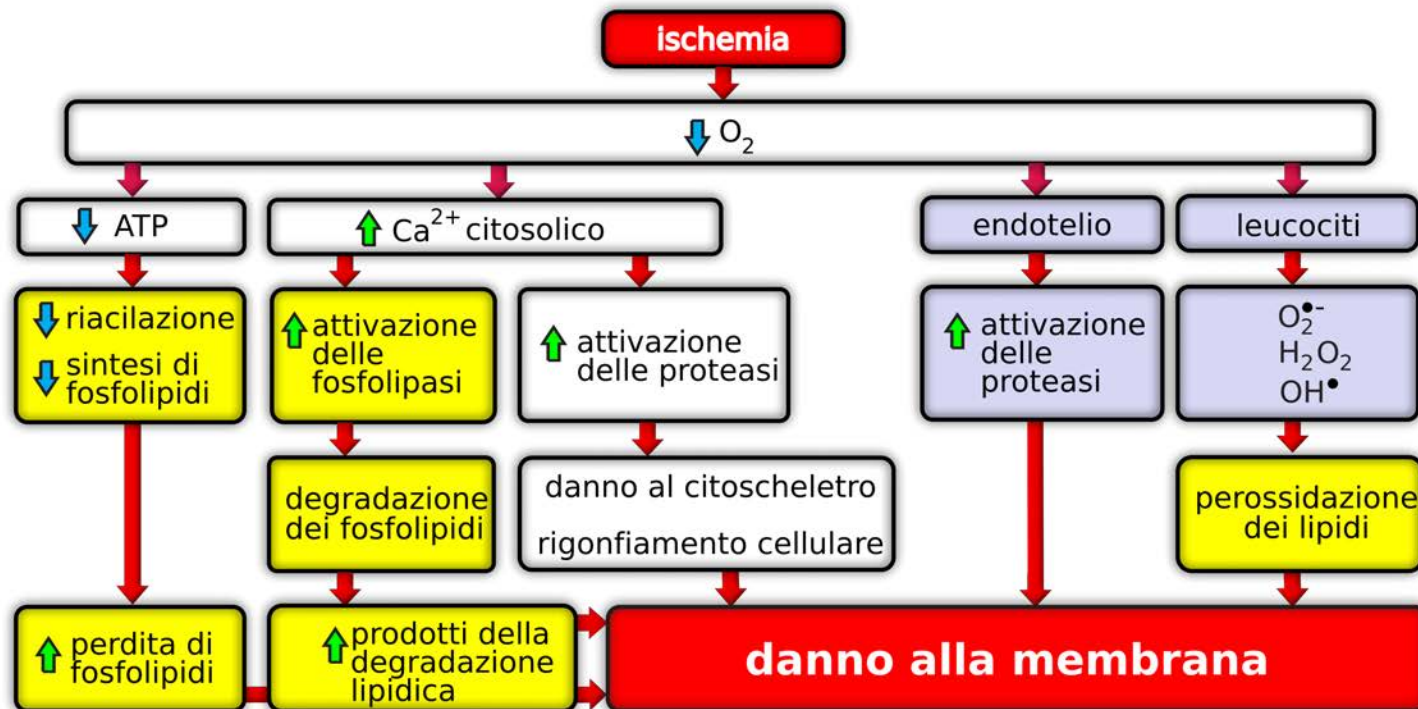








Figura 6.8. Danno alla membrana


In azzurro i danni indiretti dovuti ad un danno primario a cellule dei tessuti di sostegno (vasi, cellule ematiche, cellule dell'interstizio) e cellule della flogosi e dell'immunità locali


In giallo i fenomeni coinvolgenti i lipidi


6.5.2. LISOSOMI E MORTE CELLULARE


-  I lisosomi contengono una vasta gamma di enzimi idrolitici: RNasi, DNasi, proteasi, fosfatasi, glicosidasi e tanti altri
 -  Gli enzimi lisosomiali hanno un *optimum* di azione a pH acido
 -  Con l'insorgenza del danno cellulare si ha sempre una progressiva acidosi intra-cellulare, qualunque sia il meccanismo provocante,
 -  La liberazione degli enzimi lisosomiali o la rottura dei lisosomi permette l'attivazione degli enzimi stessi nel citoplasma acidificato
 -  I lisosomi solo raramente sono causa di morte cellulare: la loro azione distruttiva sulle strutture cellulari segue la morte cellulare e non la precede
Ora invece è ben chiaro che tali eventi compaiano generalmente solo in seguito a morte cellulare
 -  I lisosomi ed i loro enzimi sono coinvolti nelle alterazioni enzimatiche tipiche della necrosi e nella digestione e rimozione della cellula morta (autolisi)
-

6.5.3. DANNO DA RIPERFUSIONE


-  Durante la riperfusione di organi ischemici si ha un brusco aumento di fenomeni necrotici che coincide con un'esplosiva produzione di metaboliti intermedi reattivi dell'ossigeno


 -  Questo processo è attribuibile a:
 - accumulo di xantina proveniente dalla precedente degradazione dell'ATP in condizioni di ipossia (si consuma ATP producendo ADP che non viene riosforilato a causa dell'assenza di fosforilazione ossidativa e si avvia alla trasformazione in xantina)
 - scissione proteolitica della xantina-deidrogenasi che si trasforma in xantina-ossidasi

 -  Quando l'ossigenazione del tessuto viene ripristinata, si ha l'ossidazione massiccia della xantina da parte della xantina ossidasi con produzione di prodotti reattivi dell'ossigeno

 -  L'estensione della necrosi da riperfusione può essere bloccata o ridotta da:
 - superossido-dismutasi (diminuzione dei radicali tossici dell'ossigeno)
 - allopurinolo (inibitore della xantina-ossidasi)
 - inibitori delle proteasi (inibizione della trasformazione xantina-deidrogenasi/xantina-ossidasi)
-


6.6. Enzimi indicatori

 Dall'aumentata permeabilità di membrana, in conseguenza di gravi danni insorti nella cellula oppure della sua morte, scaturisce uno dei più utili test clinici comunemente utilizzati nella diagnosi di molte malattie

 La liberazione di enzimi citoplasmatici

- glutammico-ossalacetico transamminasi (GOT)
- glutammico-piruvico transamminasi (GPT)
- lattico deidrogenasi (LDH)
- creatin-fosfochinasi (CPK)

nel liquido interstiziale ed in seguito nel sangue, fornisce un test sierologico valido per poter verificare l'insorgenza di un danno cellulare

 Questi enzimi possono esistere in diverse forme iso-enzimatiche con espressione selettiva in diversi tessuti permettendo così la localizzazione del danno

- es.: la determinazione nel sangue dell'iso-enzima CPK-MB, essendo esso presente in quantità significativa solo nel cuore, fornisce una ben precisa indicazione sulla insorgenza di un danno miocardio

6.7. Danno indotto da virus citopatici



La risposta cellulare alla replicazione virale dipende dal tipo di virus e dal tipo di cellula ospite

Tabella 6.8: Effetti citopatici indotti da virus

Effetti citopatici

Esempi

effetto citopatico diretto: i virus che si riproducono rapidamente interferiscono in qualche modo con il metabolismo cellulare e causano lesioni cellulari

- i virus citolitici usano ATP, ribosomi, tRNA, enzimi ed altri processi della cellula per riprodursi, sovvertendo il metabolismo cellulare ed alterando delle sintesi macromolecolari della cellula ospite
- il poliovirus inibisce la formazione di complessi attivi che iniziano la sintesi proteica

induzione di una risposta immunitaria verso gli antigeni del virus o verso la cellula i cui costituenti antigenici sono stati alterati dal virus; comporta la distruzione della cellula attraverso reazioni immunitarie

- il danno agli epatociti causato dal virus dell'epatite B, per esempio, è mediato dalla citolisi indotta dai linfociti T


alterazioni del citoscheletro

- alcuni virus (poxvirus, reovirus) causano alterazioni del citoscheletro
- comuni virus respiratori causano aggiunte o delezioni del numero dei microtubuli nelle ciglia delle cellule epiteliali, interferendo così con la motilità ciliare

gli epiteli talora rispondono alle infezioni da virus con la **formazione di cellule giganti sinciziali plurinucleate**

- i virus del morbillo ed erpetico provocano la formazione di cellule giganti sinciziali plurinucleate, inducendo la fusione fra cellule
- la fusione richiede l'inserimento di glicoproteine virali nella membrana della cellula ospite e un effetto del virus sul citoscheletro

6.8. Accumuli intra-cellulari

 L'accumulo intra-cellulare può in qualche caso avere come conseguenza una menomazione della funzionalità cellulare

 Tale manifestazione implica:

- *il verificarsi dell'accumulo eccessivo entro la cellula di un qualche normale metabolita*

- es.: glicogeno in pazienti diabetici da lungo tempo con livelli elevati di glucosio ematico


- *l'accumulo di un qualsiasi componente anormale non metabolizzabile*

- accumulo intra-cellulare di un metabolita alterato in seguito ad un disturbo metabolico congenito (es.: glicogenosi e tesaurismosi)


- *l'eccessiva sintesi di un qualsiasi prodotto metabolico*

- sintesi eccessiva di melanina, come nel caso di alcune malattie tipo l'insufficienza surrenalica

6.8.1. ACQUA

 I due tipi principali di modificazioni dovute ad eccesso di volume intra-cellulare sono:

- rigonfiamento cellulare o rigonfiamento torbido
- degenerazione vacuolare

 Il rigonfiamento cellulare, è una forma lieve e reversibile di danno della cellula e per questo si ritrova solo raramente associata ad un significativo deterioramento funzionale

Cause tipiche di rigonfiamento cellulare con modificazione idropica

- alcune infezioni
- stati febbrili elevati
- ipo-kaliemia

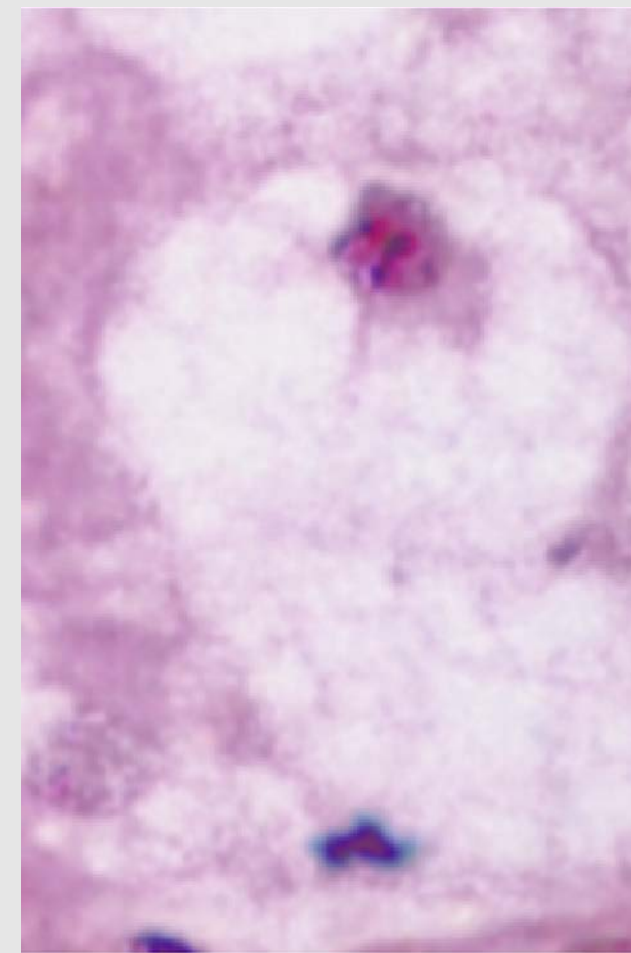
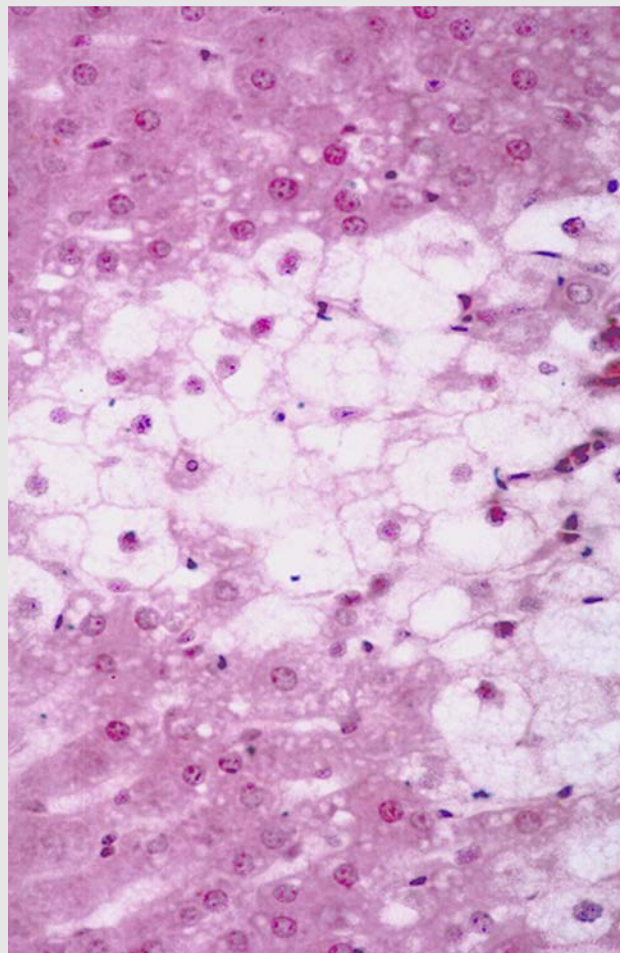






Figura 6.9. Degenerazione vacuolare, fegato. Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna. A dx.: piccolo ingrandimento; a sn.: particolare di una cellula in degenerazione a forte ingrandimento. Il citoplasma degli epatociti appare vacuolizzato. Le membrane cellulari ed i nuclei sono ben conservati

6.8.2. MODIFICAZIONE GRASSA DOVUTA AD ACCUMULO DI TRIGLICERIDI

-  La modificazione grassa o steatosi rappresenta un fenomeno dannoso, anche se:
 - raramente induce alterazioni funzionali significative per la cellula
 - è generalmente reversibile
-  È dovuta a squilibrio nel metabolismo dei lipidi e non a una trasformazione in lipidi di altri componenti cellulari
-  Poiché i trigliceridi sono scarsamente solubili in ambiente acquoso, tendono a riunirsi in goccioline (allo stato semi-solido alla temperatura corporea di 37°C) che non interferiscono con le reazioni metaboliche che avvengono per lo più in ambiente acquoso
-  Organi interessati comunemente
 - fegato. Si trova più facilmente nelle cellule epatiche, poiché le stesse rappresentano il sito principale del metabolismo dei grassi
 - cuore
 - rene
 - muscoli scheletrici

6.8.3. MODIFICAZIONE GRASSA DEL FEGATO

Metabolismo normale dei grassi nel fegato

I lipidi arrivano al fegato come:

- acidi grassi liberi, mobilizzati dai depositi grassi periferici mediante l'enzima lipoprotein-lipasi
- chilomicroni (particelle lipidiche composte di trigliceridi, fosfolipidi e proteine) provenienti dal tratto intestinale in seguito all'assorbimento dei grassi alimentari

Nella cellula epatica i chilomicroni subiscono una idrolisi liberando così acidi grassi e glicerolo

Gli acidi grassi possono essere sintetizzati dalle cellule epatiche partendo da acetato ed utilizzando il ciclo di Krebs

Gli acidi grassi vengono poi

- esterificati per la maggior parte a trigliceridi
- trasformati in colesterolo
- incorporati in fosfolipidi
- direttamente degradati con la β -ossidazione

I trigliceridi sono secreti dalla cellula epatica complessati con apo-proteine, formando lipoproteine

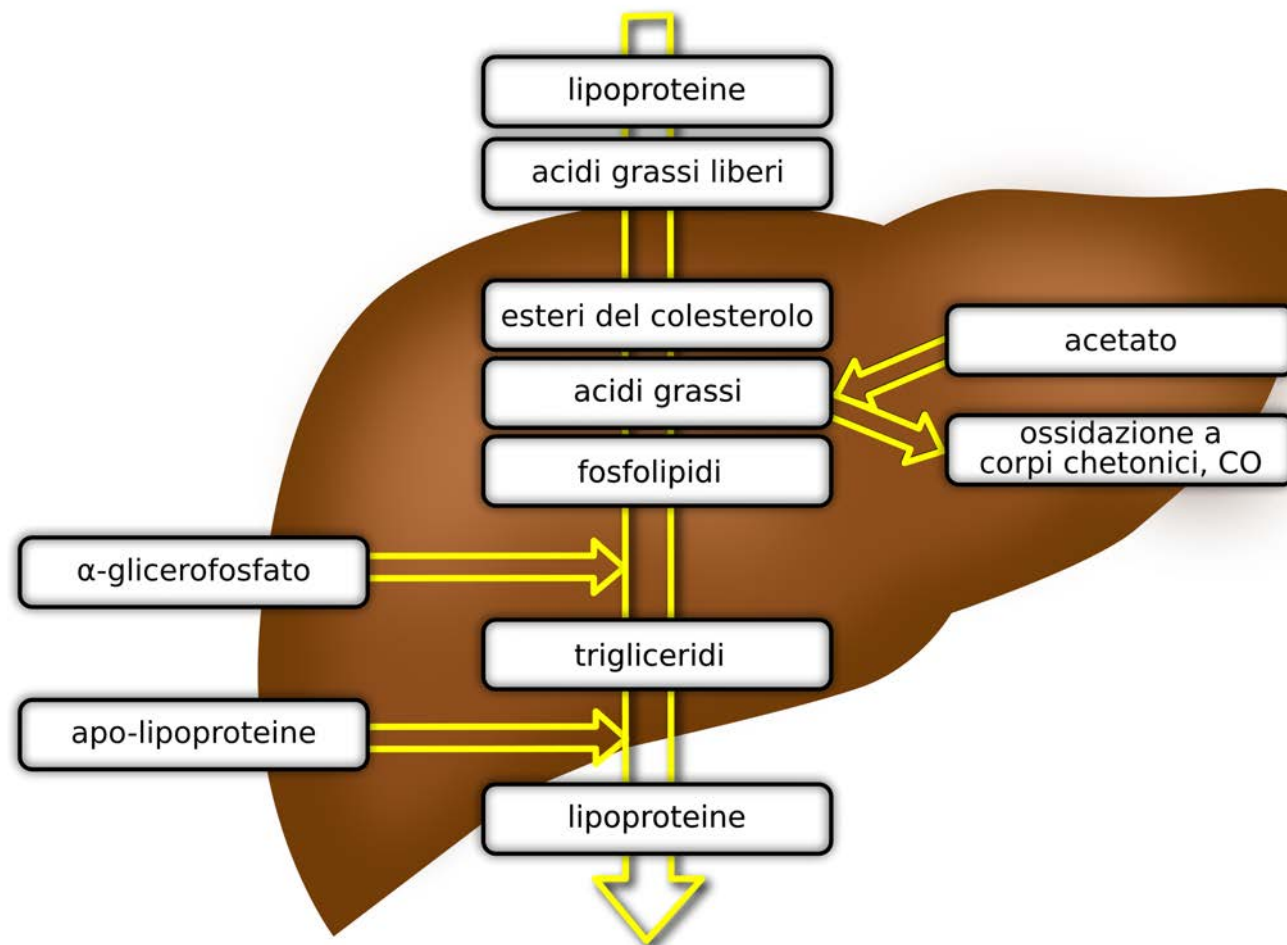




Figura 6.10. Schema sintetico del metabolismo degli acidi grassi nel fegato

Alterazioni del metabolismo epatico dei lipidi

- 
 - *arrivo di una quantità eccessiva di acidi grassi al fegato*
 - l'inedia e l'azione dei corticosteroidi hanno come azione comune l'aumento della mobilizzazione dai depositi grassi periferici
 - *interferenza nella conversione degli acidi grassi in fosfolipidi, che provoca la loro massiccia trasformazione in trigliceridi*
 - *aumento nella esterificazione degli acidi grassi a trigliceridi*
 - fenomeno che si manifesta in casi di alcolismo cronico
 - *deterioramento del meccanismo di sintesi delle apo-proteine richieste nella sintesi di lipoproteine di secrezione*
 - questo è il tipo di alterazione cui fanno capo tutte le modificazioni grasse che si verificano nel fegato in seguito ad avvelenamento da tetracloruro di carbonio, da cloroformio, da fosforo e da tetracicline
 - *interferenze nel meccanismo di accoppiamento dei lipidi con le proteine accettrici*

Condizioni cliniche con alterazione del metabolismo dei lipidi

- 
 - l'alcolismo cronico
 - il diabete mellito
 - l'inedia e il *kwashiorkor* (letteralmente: la malattia del penultimo quando nasce l'ultimo), dovuto al passaggio dall'allattamento al seno ad una dieta essenzialmente costituita da carboidrati e priva di proteine)

Morfologia della steatosi

☞ Un accumulo lipidico più marcato ha come conseguenza immediata il manifestarsi di una fusione progressiva dei piccoli numerosi vacuoli in uno solo o alcuni di grandi dimensioni, in grado frequentemente di dilatare la cellula e dislocare il nucleo comprimendolo a volte contro la membrana plasmatica

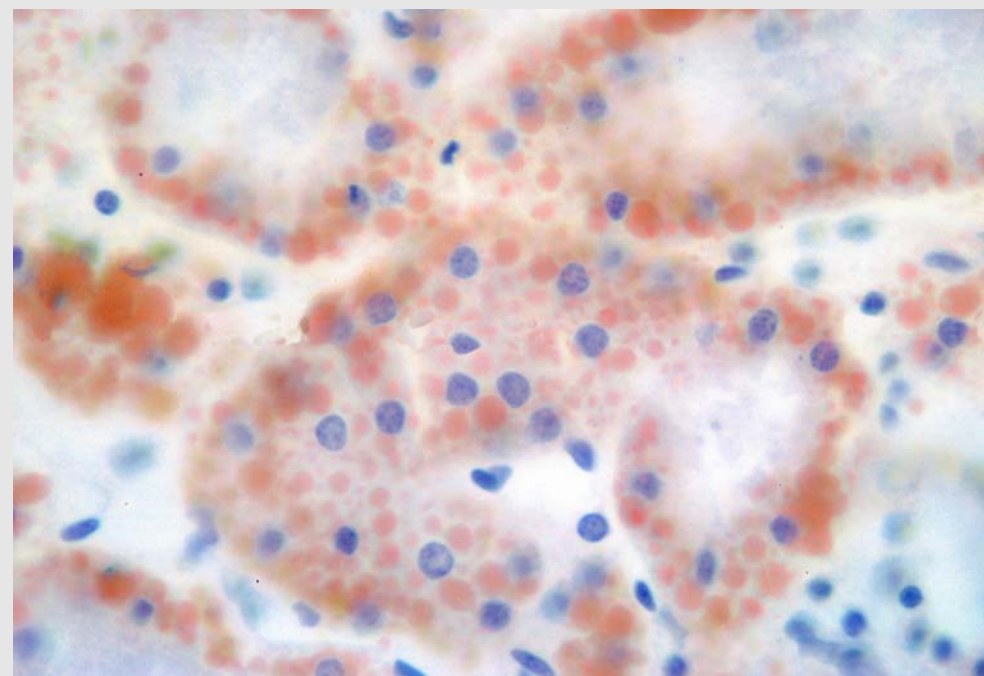
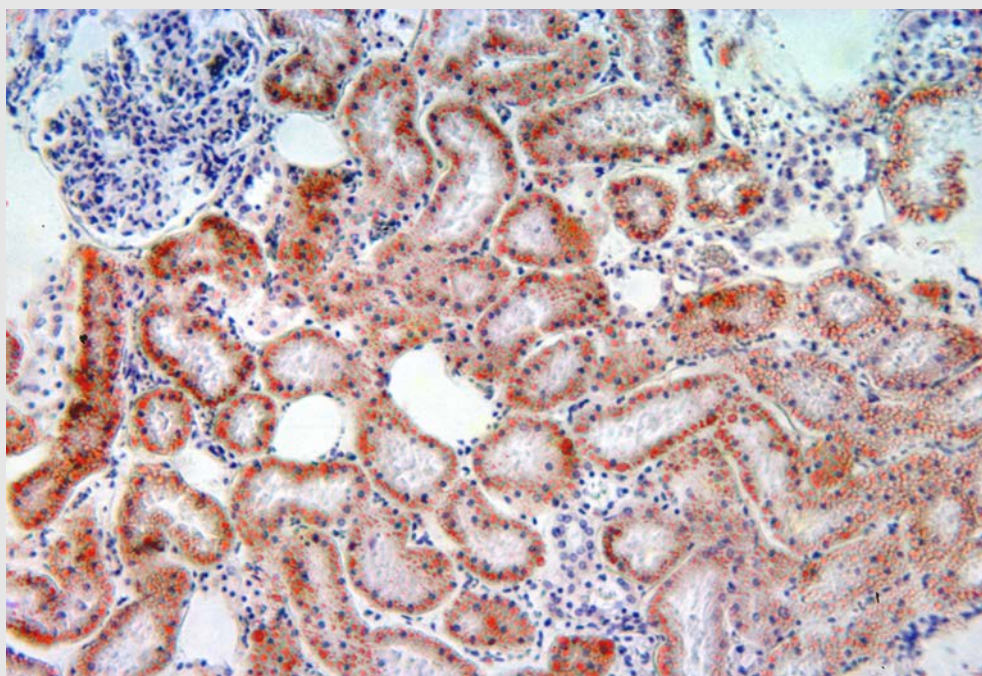



Figura 6.11. Modificazione grassa, rene. Colorazione con Sudan. Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna.

Piccolo ingrandimento. Le goccioline di lipidi intra-cellulari sono colorate in rosso. Si noti che le strutture istologiche sono ben preservate

Figura 6.12. Modificazione grassa, rene. Colorazione con Sudan. Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna.


Forte ingrandimento. Le goccioline di lipidi intra-cellulari sono colorate in rosso. Si noti che le strutture cellulari sono preservate

6.8.4. GLICOGENO

 L'accumulo di glicogeno è tipico dei pazienti in cui sia presente una alterazione del metabolismo del glicogeno o dei carboidrati

- diabete mellito
- glicogenosi (malattie da accumulo di glicogeno, complesso di disturbi metabolici congeniti)


Diabete mellito


 I diabetici presentano livelli elevati di glucosio ematico con glicosuria

- ne consegue un aumento del livello di riassorbimento di glucosio da parte delle cellule epiteliali del tubulo renale
- il riassorbimento interessa la porzione terminale rettilinea dei tubuli contorti prossimali e l'ansa di Henle
- il glucosio così riassorbito viene immagazzinato sotto forma di glicogeno in quantità tale da causare una netta vacuolizzazione del citoplasma di tali cellule

L'accumulo di glicogeno dovuto a diabete si manifesta nelle cellule β delle isole del pancreas e negli epatociti

Glicogenosi


 Alla base delle malattie dovute ad alterazioni del metabolismo del glicogeno vi è la perdita di uno o più enzimi che presiedono o alla mobilizzazione del glicogeno o alla sua sintesi. Si tratta di malattie genetiche ad ereditarietà generalmente autosomica recessiva

 Quando viene sintetizzata una forma anomala di glicogeno, essa non può venire mobilizzata e quindi tende ad accumularsi in diverse sedi quali le cellule cardiache, epatiche, renali o in altri organi

Il glicogeno viene tesaurizzato in quantità talmente grandi da provocare aumento del volume sia cellulare sia dell'intero organo interessato, provocando disfunzioni anche letali

6.8.5. LIPIDI (DIVERSI DAI TRIGLICERIDI)

Aterosclerosi

 Le cellule muscolari lisce, presenti entro l'intima delle arterie, si caricano di lipidi, soprattutto colesterolo e suoi esteri, provenienti dalla frazione lipidica plasmatica

Una frazione di questi lipidi possono essere ossidati o perossidati, e quando vengono riversati nell'interstizio danno luogo a fenomeni infiammatori cronici che, anche se deboli, hanno durata indefinita e conducono alla lesione elementare dell'aterosclerosi: l'ateroma

Accumuli a seguito di iper-colesterolemia



 Accumuli intra-cellulari di colesterolo possono localizzarsi in istiociti sub-epidermici e in posizione para-tendinea, ove essi producono masse pseudo-tumorali meglio note come **xantomi** e **xantelasmi**




Figura 6.13. Xantelasmi palpebrali in un paziente iper-colesterolemico.

Modificato da lennekeverdouw.info

6.8.6. PROTEINE

-  La formazione di accumuli proteici si manifesta a carico di cellule
- quando giunga una eccessiva quantità di proteine rispetto a quelle normalmente metabolizzate
 - quando siano le cellule stesse a sintetizzarne una abnorme quantità
 - per accumulo di proteine non idrolizzabili
 - per accumulo di proteine virus-indotte

Questi accumuli vengono spesso descritti come **ialini**

-  **Rene**
- in condizioni normali, lievissime quantità di albumina filtrate attraverso il glomerulo vengono riassorbite nei tubuli contorti prossimali
 - un qualsiasi tipo di malattia in grado di indurre una grave proteinuria ha come diretta conseguenza il riassorbimento della componente proteica tramite pinocitosi
 - se la proteinuria cessa, la cellula è in grado di metabolizzare e quindi eliminare tali depositi proteici

-  **Plasmacellule**
- l'accumulo di immunoglobuline nelle cisterne del reticolo endoplasmatico rugoso di plasmacellule provoca la formazione di inclusioni rotondeggianti, omogenee e acidofile, dette corpi di Russell

6.8.7. LIPIDI E CARBOIDRATI COMPLESSI




-  La formazione di accumuli intra-cellulari costituiti da metaboliti non usualmente presenti, per quantità o qualità, entro il citoplasma, contraddistingue un numero di alterazioni metaboliche congenite meglio note col termine di malattie da accumulo o **tesaurismosi**
Si tratta spesso di geni mutati disvitali, cioè tali da rendere possibile alcuni anni di vita ma non la riproduzione
-  I prodotti metabolici anomali vengono raccolti entro determinate cellule dell'organismo, in particolare quelle del sistema reticolo-endoteliale
-  La natura di tali sostanze varia dai lipidi complessi (nelle malattie di Gaucher, Tay-Sachs e Niemann-Pick) ai carboidrati complessi (tipici delle sindromi di Hurler e Hunter) sino a comprendere composti estremamente insoliti quali glicolipidi e mucolipidi

Figura 6.14. Malattie di Niemann-Pick e Gaucher: patogenesi. Liberamente tratto da AA vari (1998)

A causa della deficienza di β -glicosidasi o sfingomielinasi si ha un accumulo di lipidi non digeribili

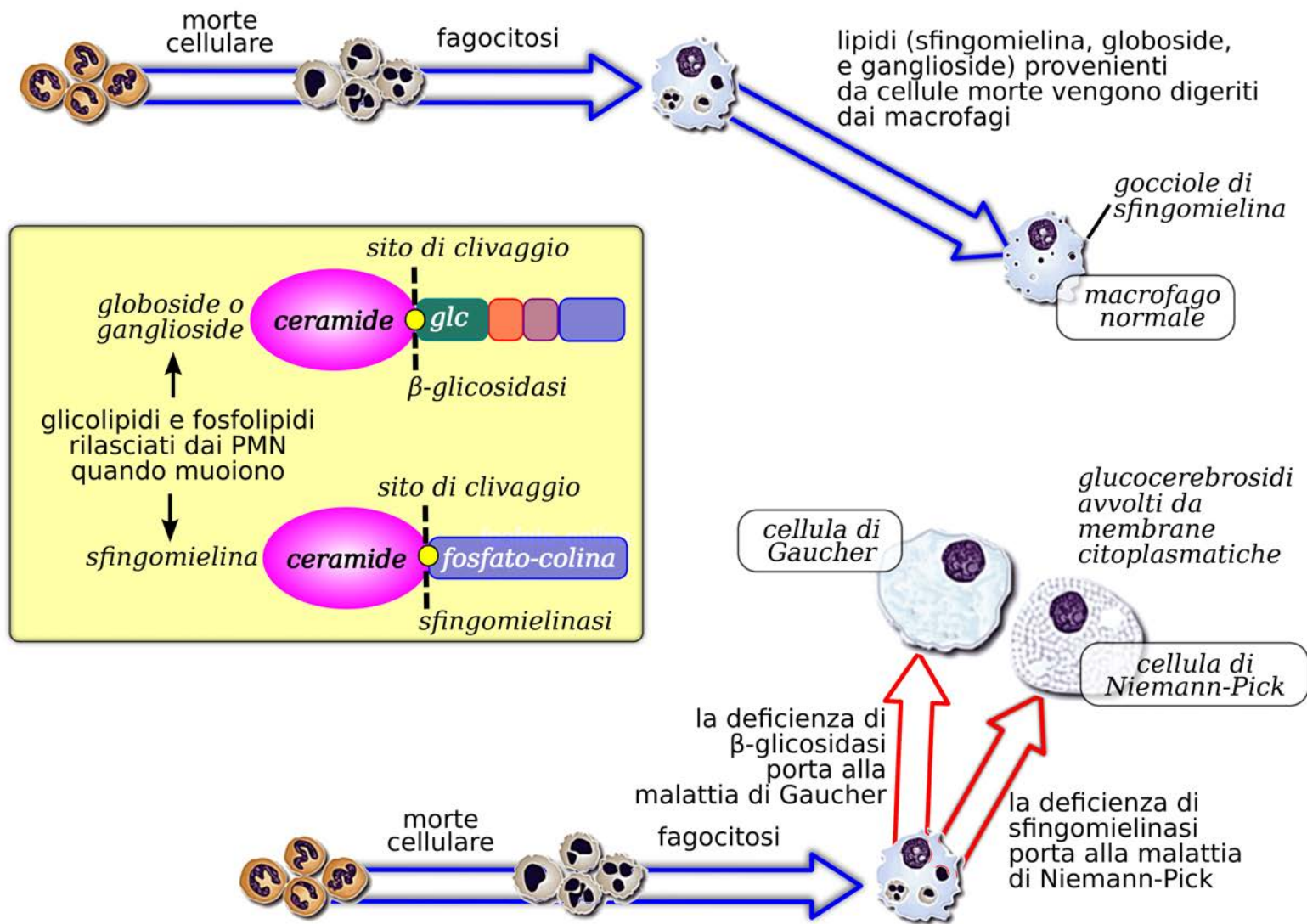
Questi due enzimi sono necessari per la degradazione lisosomiale dei glicolipidi e dei fosfolipidi rilasciati dalle cellule in via di distruzione

Gli enzimi tagliano la ceramide dal resto della molecola

Nella malattia di Gaucher, vari enzimi degradano tutto fatta eccezione per il legame glucoso-ceramide

Nella malattia di Niemann-Pick, la sfingomielina rimane intatta

I lipidi non digeriti si accumulano nei lisosomi dei macrofagi



6.8.8. SOSTANZE NON METABOLIZZABILI ENDOGENE O ESOGENE

Pigmenti

I pigmenti (sostanze colorate) che si possono accumulare nel nostro organismo sono divisibili per gli effetti che hanno in

- inerti
- reattivi

Sebbene un accumulo di pigmenti non abbia, nella maggior parte dei casi, alcuna implicazione funzionale, esso fornisce una indicazione sull'esistenza e natura di una qualche anomalia alla base di tale comparsa

La formazione entro le cellule di un accumulo di pigmenti può avere origine

- esogena
- endogena

Tabella 6.9: Pigmenti endogeni ed esogeni

Pigmenti di natura esogena inerti	Pigmenti di natura endogena
● tatuaggi	● emosiderina (ferro)
● polvere di carbone	● bilirubina
	● lipofuscina
	● melanina

Tatuaggi

➡ Più innocua natura ha invece la modificazione della pigmentazione indotta dal tatuaggio, potendo essa al massimo risultare imbarazzante, dato che il pigmento utilizzato ha la indelicata proprietà di persistere *in situ* entro i macrofagi del derma per tutta la vita, determinando un serio problema in chi desideri sposare “Guendalina” mentre il proprio seducente ornamento dermico risulti dedicato a “Vanessa”

- ➡ I possibili danni biologici da tatuaggio sono:
- sensibilizzazione ai pigmenti
 - pigmenti contaminati o di composizione non corretta
 - procedure di tatuaggio (sono invasive, effettuate da personale non sanitario, con possibile insufficienza igienica)
 - necessità di interventi anche cruenti per rimuovere il tatuaggio, qualora non più voluto

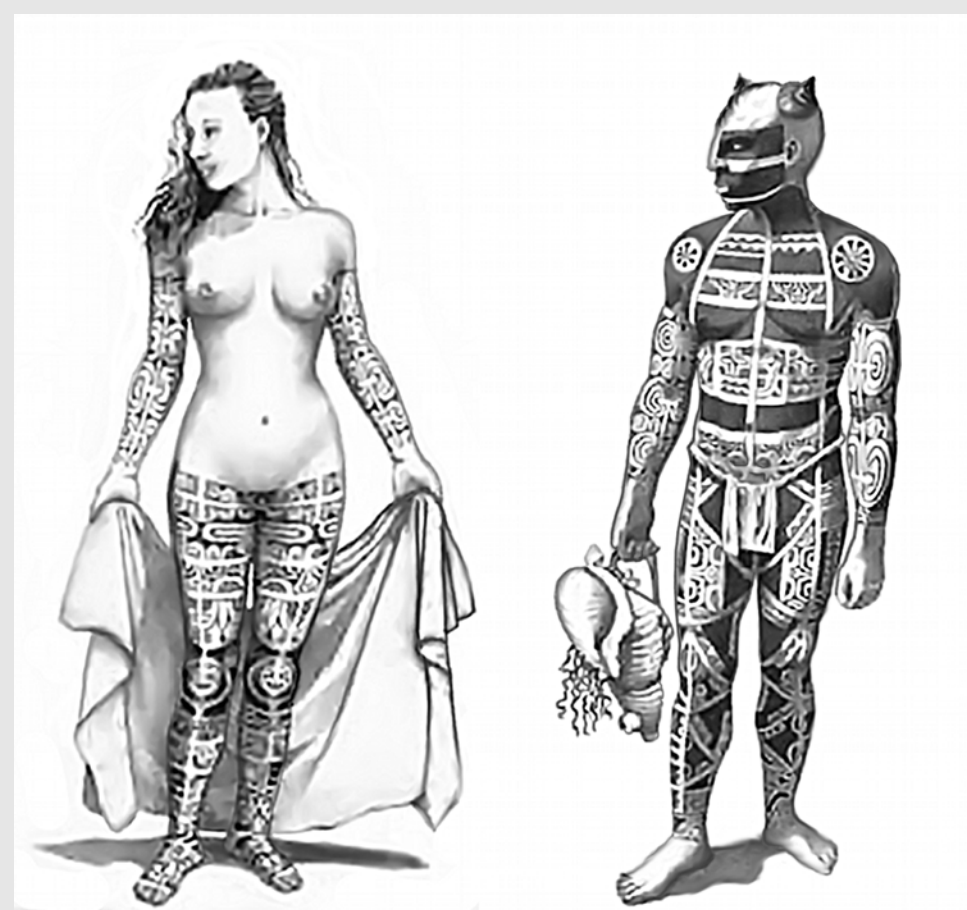


Figura 6.15. Tatuaggi di indigeni originari delle Isole Marchesi. Immagini di public domain da stampe del XIX secolo, modificate

Polvere di carbone



L'accumulo di polvere di carbone nei macrofagi presenti entro gli alveoli e nelle strutture linfatiche annerisce i tessuti polmonari (**antracosi**)

- tale condizione viene considerata indicatrice di inquinamento atmosferico, cui sono esposti sia il minatore che lavora in miniere di carbone che l'individuo residente in una grande città dove si sia utilizzato carbone (riscaldamento)
L'antracosi può essere associata anche a fumo
- nei minatori che estraggono carbone, un grande accumulo entro i polmoni di questo tipo di polvere può dare origine alla cosiddetta pneumoconiosi del lavoratore del carbone
- questa non interferisce con la funzionalità respiratoria, ad eccezione di casi estremi di fibrosi massiva progressiva polmonare

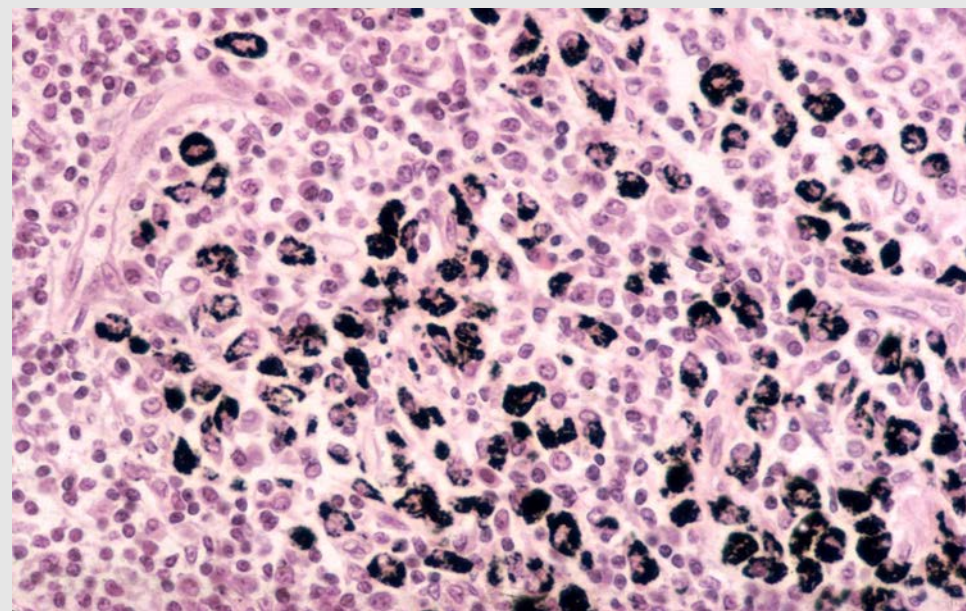


Figura 6.16. Antracosi linfonodale. Si osservino i macrofagi carichi di carbone (neri). Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

6.8.9. PNEUMOCONIOSI: SILICOSI

Un discorso a parte meritano le pneumoconiosi che sono correlate con l'antracosi da polvere di carbone ma che sono formate dalla presenza di sostanze reattive. Provocano **fibrosi polmonare progressiva**. Tra queste:

- silicosi
- asbestosi
- berillosi (rara)

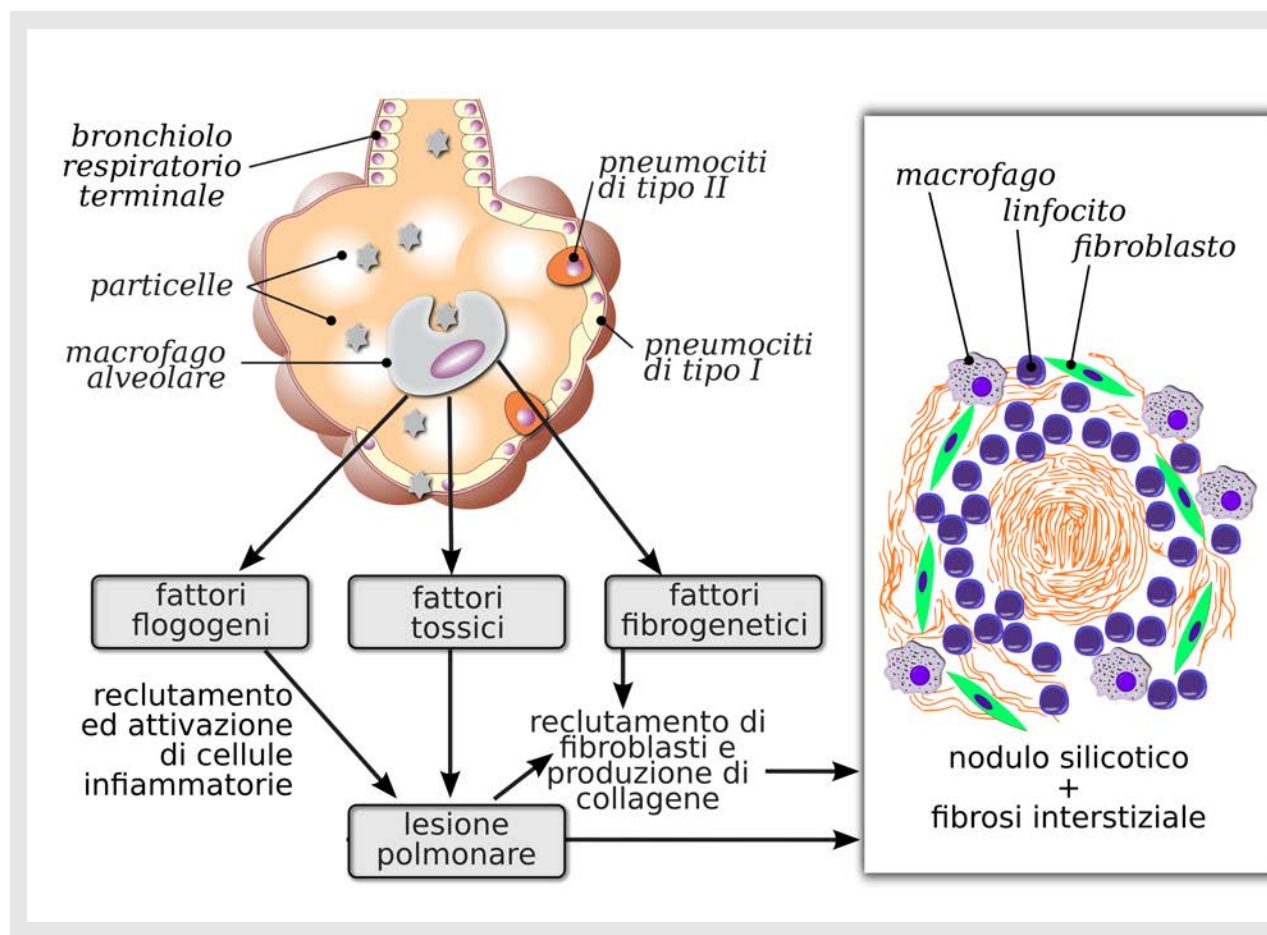


Figura 6.17. Patogenesi della silicosi

La silice è in grado di evocare una seria reazione fibrosante: la silicosi

L'introduzione di particelle di silice comporta la fagocitosi delle stesse da parte dei macrofagi alveolari

la silice libera piccole quantità di acido silicico che sono flogogene, non viene digerita dai macrofagi che morendo la rilasciano nell'interstizio

Questo provoca flogosi cronica interstiziale diffusa con sovvertimento della struttura polmonare e formazione di enfisema e granulomi

La silicosi è una malattia cronica progressiva che conduce ad invalidità permanente e morte per insufficienza respiratoria

6.8.10. ASBESTOSI



L'asbestosi è caratterizzata dalla cicatrizzazione del tessuto polmonare dovuta all'inalazione di fibre di asbesto

Quando le fibre di asbesto raggiungono i sacchi alveolari causano flogosi e l'attivazione del sistema immunitario locale

La risposta infiammatoria può essere definita cronica piuttosto che acuta, per una ragione temporale, anche se è sostenuta da una continua flogosi acuta non remittente di basso livello

L'infiammazione da asbesto è caratterizzata essenzialmente dal tentativo macrofagico di fagocitare le fibre e dalla stimolazione correlata dei fibroblasti che producono fibre collagene e matrice extra-cellulare

A causa della scarsa reattività delle fibre di asbesto che resistono quindi alla degradazione i macrofagi vengono danneggiati, rilasciano citochine, attraggono ulteriori macrofagi e fibroblasti: ne deriva lentamente una fibrosi massiva progressiva



Figura 6.18. Fibre di antofillite, una delle forme cristalline dell'amianto. Immagine di public domain modificata da usgsprobe.cr.usgs.gov_anthophyllite



Le masse fibrose possono essere viste al microscopio ottico. Presentano le fibre di asbesto ricoperte da un strato di materiale proteinaceo contenente ferro (corpi psammomatosi, o corpi dell'asbesto)

La cicatrice fibrotica provoca un ispessimento della parete alveolo capillare, che riduce l'elasticità polmonare e la capacità di diffusione dei gas, con conseguente ipossiemia ipercapnia (aumento della concentrazione di CO₂)



L'esposizione all'asbesto è causa quasi esclusiva di mesotelioma, un tumore altamente maligno di pleura e peritoneo, con un rapporto causa-effetto così stretto da essere causa di malattia professionale (vedi i lavoratori dell'Eternit ed i loro famigliari)

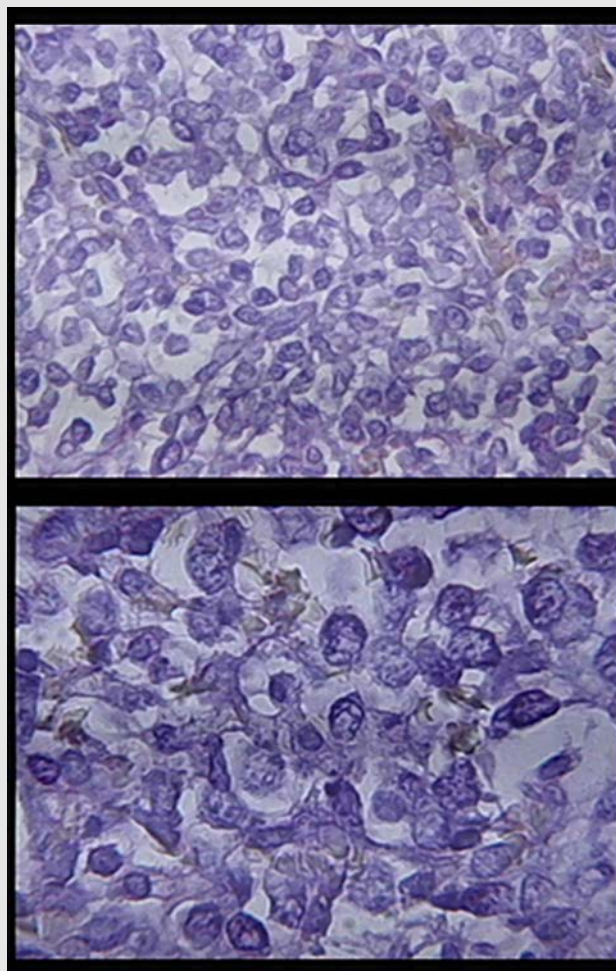


Figura 6.19. Mesotelioma. Elaborazione di un'immagine di public domain. Origine wikipedia.org_mesothelioma

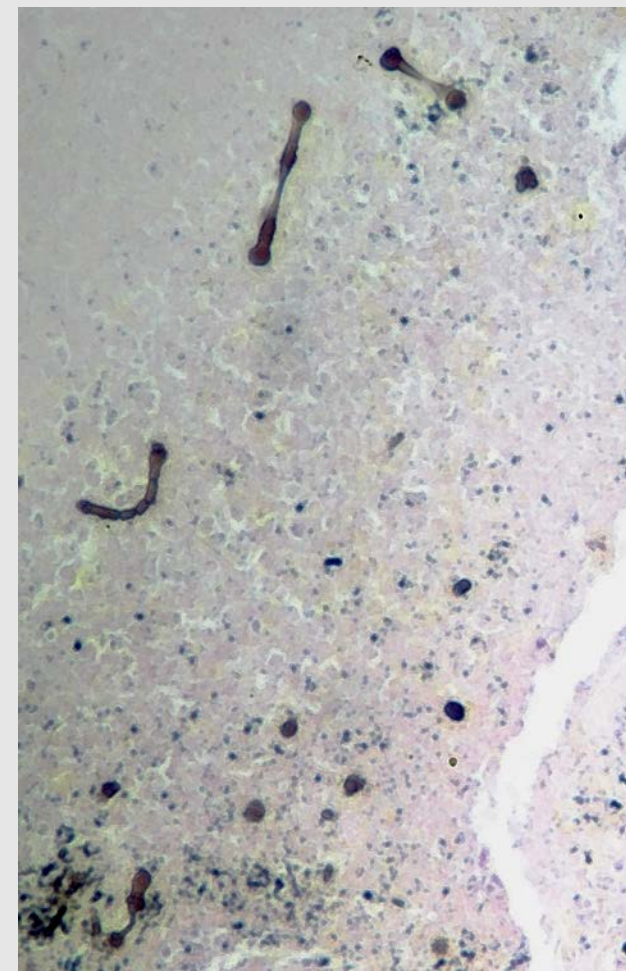



Figura 6.20. Corpuscoli dell'asbesto in granuloma in paziente con asbestosi polmonare avanzata. Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

6.9. Alterazioni extra-cellulari

6.9.1. CALCIFICAZIONE

-  La calcificazione tissutale impropria si verifica con due meccanismi distinti:
- calcificazione distrofica
 - calcificazione metastatica

Calcificazione distrofica

La calcificazione distrofica è costituita da depositi di calcio in tessuti necrotici in presenza di normali livelli ematici di calcio e di un suo regolare ricambio

I meccanismi biochimici che portano alla calcificazione distrofica sono molteplici. In generale:

- la denaturazione delle proteine determina l'esposizione di alcuni gruppi reattivi che legano i fosfati liberatisi a seguito della disgregazione della cellula
- i fosfati a loro volta si legano al calcio

Calcificazione metastatica

La calcificazione metastatica si manifesta in tessuti normali in associazione con squilibri nel ricambio del calcio

Le cause più importanti di iper-calcemia includono:

- iper-paratiroidismo
- intossicazione da vitamina D
- sarcoidosi sistemica
- sindrome latte/alcali

6.9.2. MODIFICAZIONE IALINA

Definizione

Ialino è un termine riferito a qualsiasi sostanza omogenea, trasparente, di aspetto roseo alla colorazione con ematossilina-eosina




Depositi ialini si possono verificare:

- dentro le cellule (vedi accumuli di proteine)
- fra le cellule


Il termine viene applicato ad una notevole varietà di modificazioni istologiche solo con intento descrittivo:

- cicatrici con presenza di collagene fibroso denso possono presentarsi con aspetto ialino
- l'ispessimento e la reduplicazione delle membrane basali, nelle arteriole soggette per lungo tempo a ipertensione, sono causa di arteriolosclerosi ialina
- gli anormali depositi proteici extra-cellulari tipici dell'amiloidosi

6.9.3. PATOLOGIA DA MISFOLDING PROTEICO

 La corretta sintesi, *foldin*g, assemblaggio, traslocazione ed eliminazione delle proteine sono essenziali per la salute della cellula e dell'organismo

Quando le proteine si ripiegano in modo scorretto possono innescare una cascata di eventi molecolari deleteri, che terminano in una disfunzione cellulare

 Quando la formazione di aggregati proteici modificati nella conformazione, si da non poter essere eliminati, avvengono nei neuroni, le conseguenze possono essere devastanti

Molte neuropatie coinvolgono la comparsa citopatologica di aggregati proteici intra- ed extra-cellulari nel cervello, tra cui:

- il morbo di Alzheimer
- il morbo di Parkinson
- la sclerosi laterale amiotrofica (SLA)
- la corea di Huntington

In queste ed in altre neuropatie è presente una mutazione in una proteina che causa la comparsa di oligomeri ed altri aggregati tossici, tra cui

- peptide β -amiloide (nell'amiloidosi)
 - α -sinucleina (nel morbo di Parkinson)
 - huntingtonina (nella corea di Huntington)
-

6.9.4. FORMAZIONE DI AGGREGATI PROTEICI INDIGERIBILI

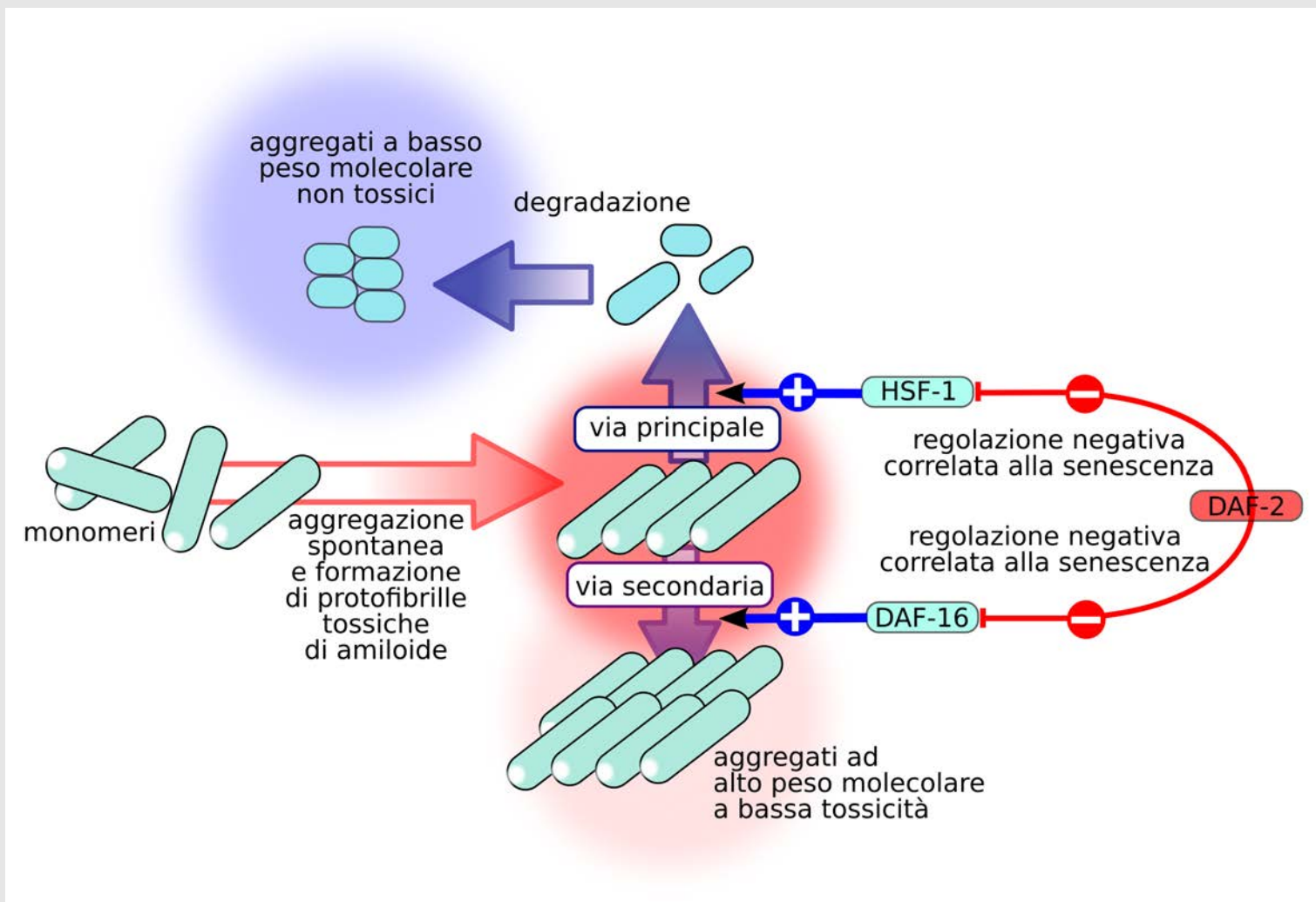
Figura 6.21. Invecchiamento e stress. Liberamente tratto da Morimoto (2007)

Il fattore HSF-1 accelera la degradazione degli oligomeri tossici a prodotti non tossici


Quando la capacità di questa via principale viene superata si attiva una via secondaria sotto il controllo di DAF-16

Nella senescenza DAF-2 blocca entrambe queste vie provocando l'accumulo degli oligomeri tossici

Lo stress può portare a condizioni per cui si accumulano aggregati proteici non digeribili con vario grado di citotossicità, contribuendo all'invecchiamento cerebrale




6.10. Alterazioni sub-cellulari

 Le principali alterazioni sub-cellulari sono a carico di:

- membrana e citoscheletro associato
- lisosomi
- reticolo endoplasmico
- mitocondri
- citoscheletro


6.10.1. MEMBRANA E CITOSCHELETRO ASSOCIATO

 Cause di danno alla membrana ed al citoscheletro associato sono:

- *ischemia e tossici: causano danni alla membrana, reversibili o irreversibili*
- *danni di origine genetica riguardanti il numero e le affinità dei recettori di membrana*
- es.: nella iper-colesterolemia familiare
- *danni dovuti ad anticorpi verso recettori di membrana*
- es.: il recettore della tireotropina nell'ipertiroidismo primario
- *difetti dello scheletro della membrana*
- le alterazioni dello scheletro della membrana sono responsabili di molte importanti malattie dei globuli rossi (es.: in alcuni pazienti con sferocitosi ereditaria, nei quali i globuli rossi sono sferoidi, il difetto nella forma dei globuli rossi è causato da molecole di spectrina anomale che sono incapaci di legare la proteina 4.1 e quindi di mantenere la stabilità della membrana eritrocitaria

6.10.2. MITOCONDRI



 La disfunzione mitocondriale gioca un ruolo importante nel danno cellulare acuto
Varie alterazioni numeriche, dimensionali e di forma dei mitocondri avvengono come conseguenza di condizioni patologiche

- nella ipertrofia e nella atrofia cellulare c'è un aumento o una diminuzione, rispettivamente, del numero dei mitocondri nelle cellule

I mitocondri possono assumere una forma estremamente ingrandita e anomala (mega-mitocondri)

- nel fegato nella malattia alcolica ed in certe deficienze nutrizionali
- nel muscolo scheletrico in alcune miopatie
- in altre cellule nelle quali c'è un'alterazione della crescita e della replicazione mitocondriale

Inoltre, mitocondri grandi e pleiomorfi sono documentabili nelle cellule neoplastiche

 Esistono rare malattie da alterazioni del genoma mitocondriale

Si ricorda che il genoma mitocondriale è tutto codificante e che quindi ogni mutazione viene espressa

Tuttavia ogni cellula possiede numerose copie di DNA mitocondriale, facendo sì che l'effetto finale fenotipico dipenda dalla somma delle attività di tutte le copie

Le mutazioni genetiche mitocondriali si ereditano con il genoma mitocondriale e quindi per via matrilineare

6.10.3. CITOSCHELETRO



Il citoscheletro consiste oltre a altre proteine contrattili non polimerizzate e non filamentose in

- microtubuli (20-25 nm di diametro)
- filamenti sottili di actina (6-8 nm)
- filamenti spessi di miosina (15 nm)
- varie classi di filamenti intermedi (10 nm)

Le anomalie del citoscheletro si riflettono in difetti di funzione cellulare, come la motilità degli organuli intracellulari

Miofilamenti e microtubuli funzionanti sono essenziali nei vari stadi della migrazione leucocitaria e della fagocitosi, e deficienze funzionali del citoscheletro stanno alla base dei difetti di motilità leucocitaria a fronte di uno stimolo chemiotattico, o determinano l'incapacità di tali cellule a fagocitare

Esempi di patologia da citoscheletro sono:

- un difetto di polimerizzazione dei microtubuli nella sindrome di Chediak-Higashi causa una ritardata o diminuita funzione dei lisosomi e quindi un ostacolo alla fagocitosi
- alcuni farmaci inibiscono la funzione dei microfilamenti e quindi interferiscono con la fagocitosi
- difetti nella organizzazione dei microtubuli impediscono la motilità degli spermatozoi determinando sterilità
- difetti microtubulari determinano immobilità delle ciglia dell'apparato respiratorio e quindi interferiscono con la capacità di liberarsi dei batteri inalati con la conseguenza di infezioni polmonari spesso fatali (sindrome da immobilità ciliare)

6.10.4. AMILOIDOSI



L'amiloide è una sostanza proteica, depositata tra le cellule in vari tessuti in diversi quadri clinici collettivamente chiamati amiloidosi

- l'amiloidosi non va considerata come una unica entità patologica ma come un gruppo di malattie che hanno in comune la deposizione di materiale con caratteristiche fisiche simili
- al microscopio ottico e con colorazioni tissutali standard l'amiloide appare come una sostanza eosinofila, amorfa, a localizzazione extra-cellulare
Assume una caratteristica birifrangenza verde quando viene colorata con rosso Congo ed il preparato viene analizzato con luce polarizzata
Questa caratteristica tintoriale non è dovuta ad una caratteristica chimica ma piuttosto fisica
- con il suo progressivo accumulo l'amiloide viene a schiacciare le cellule adiacenti producendo atrofia, o riduce la funzionalità del microcircolo

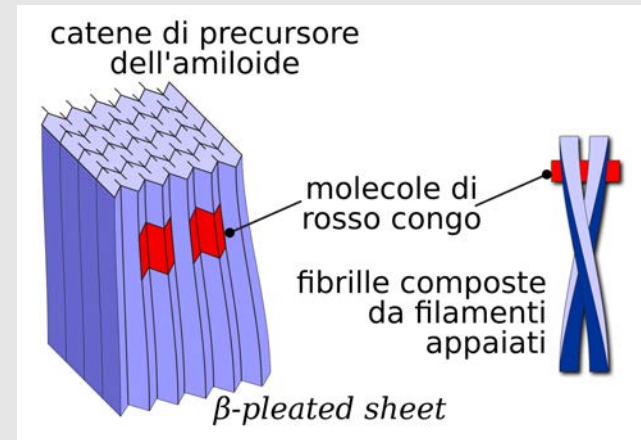



Figura 6.22. Amiloide: struttura.


Struttura di una fibrilla amiloide che mostra la struttura β -pleated sheet ed i siti di legame per il rosso Congo.

Liberamente tratto da Glenner (1980)

Natura fisica dell'amiloide

-  Al microscopio elettronico la componente principale dell'amiloide appare composto per lo più da fibrille non ramificate di lunghezza variabile e di diametro tra 7.5 e 10 nm
 - La struttura al microscopio elettronico è uguale per tutti i tipi di amiloide
 - La cristallografia ai raggi X e la spettroscopia ai raggi infrarossi mostrano la caratteristica conformazione β -*pleated sheet*
-

Natura chimica dell'amiloide

-  La componente proteica è composta da:
 - 95 % fibrille amiloide
 - 5 % componente P ed altre glicoproteine
 - 3 sono i tipi più comuni di amiloide (tra più di 15 identificati):
 - AL (amiloide da catena leggera) deriva da catene leggere delle immunoglobuline
 - AA (associata all'amiloide) è una particolare proteina non immunoglobulinica prodotta dal fegato
 - A β si trova nelle lesioni cerebrali del morbo di Alzheimer
 - Oltre alle fibrille altri componenti minori sono sempre presenti nell'amiloide:
 - la componente SAP (*serum amyloid P component*)
 - proteoglicani
 - glicosamminoglicani ricchi di gruppi solfato: sostanze non proteinacee connettivali
-

Il TURNOVER dell'amiloide A β



L'amiloide A β che si trova nelle lesioni del morbo di Alzheimer deriva dalla proteina APP (*amiloid precursor protein*)

- la funzione cellulare è ignota
- è costituita da un singolo dominio trans-membrana
- è espressa sulla superficie cellulare
- una forma solubile viene rilasciata dalla superficie cellulare per azione proteolitica dell'enzima α -secretase
- la forma secreta non da origine al frammento A β
- la APP di superficie può andare incontro ad endocitosi con conseguente processazione in diversi compartimenti cellulari

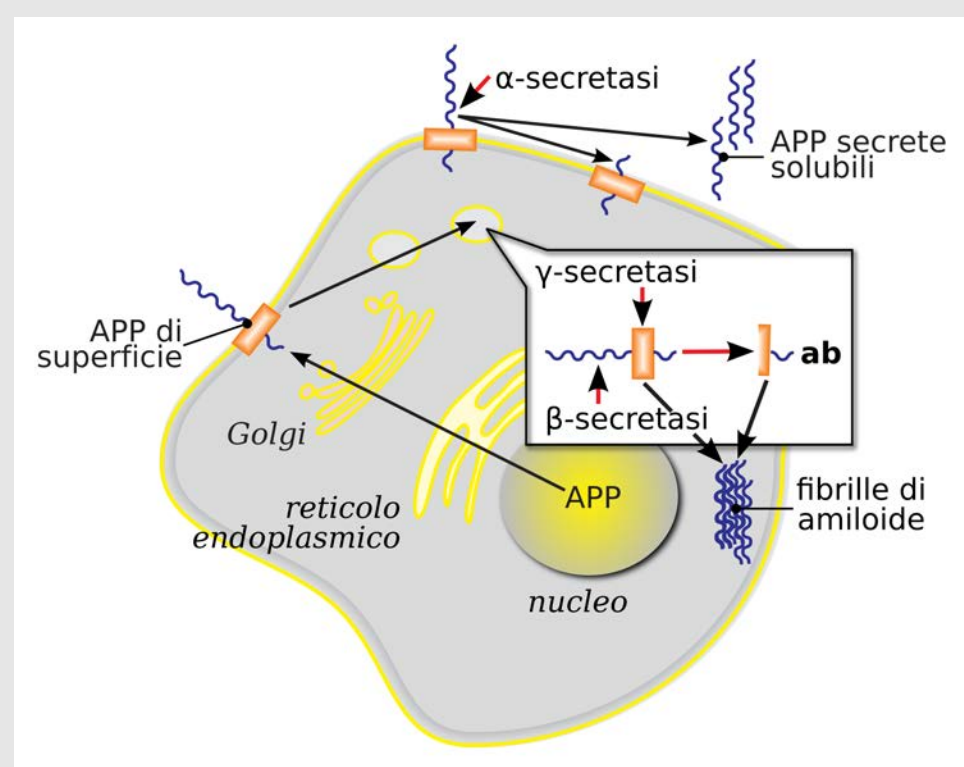


Figura 6.23. Precursori dell'amiloide. APP: amiloid precursor protein (*precursore della proteina amiloide*)

6.11. Principali fonti utilizzate

AA vari (1998) *Color Atlas of Hematology I ed.* College of American Pathologists pub., Washington

Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (1999) *Robbins pathologic basis of disease. VI ed.* W.B. Saunders Company, Philadelphia

Fawcett, D.W. (1986) *A textbook of histology. XI ed.* Saunders Company, Philadelphia

Glennner, G.G. (1980) *Amyloid deposits and amyloidosis - the beta fibrilloses 1.* N. Engl. J. Med. 302, 1283-1292

Kuznetsov, G., Nigam, S.K. (1998) *Folding of secretory and membrane proteins.* N. Engl. J. Med. 339, 1688-1695

Liotta, L.A., Belluco, C., Petricoin, E.F. III (2008) *Genomics and proteomics.* In: DeVita, V.T., Lawrence, T.S., Rosenberg, S.A. (eds.) *Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: principles & practice of oncology. VIII ed.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. Pp. 13-34

Martin, J.B. (1999) *Molecular basis of the neurodegenerative disorders.* N. Engl. J. Med. 340, 1970-1980

Morimoto, R.I. (2007) *Aging and neurodegenerative disease.* N. Engl. J. Med. 355, 2254-2255

Perera, R., Bardesy, N. (2011) *When antioxidants are bad.* Nature 475, 43-44

Querfurth, H.W., LaFerla, F.M. (2010) *Alzheimer's disease.* N. Engl. J. Med. 362, 329-344

Siti web

cdc.gov

visitato il 4/11/2007

accessibile il 26/06/2012

commons.wikipedia.org

visitato il 06/09/2008

accessibile il 26/06/2012

lennekeverdouw.info

visitato il 22/10/2009

contenuto non più disponibile il 23/06/2011

path.upmc.edu/cases/case478/images

visitato il 22-01-2008

contenuto non più disponibile il 23/06/2011

pathology.vcu.edu

visitato il 12/09/2008

accessibile il 26/06/2012

urbana_atlas_of_pathology

visitato il 31-12-2007

accessibile il 26/06/2012

usgsprobe.cr.usgs.gov_Anthophyllite

visitato il 20-10-2011

accessibile il 26-06-2012

wikipedia.org_mesothelioma

visitato il 20-10-2011

accessibile il 26-06-2012







7. *Flogosi acuta*

II edizione

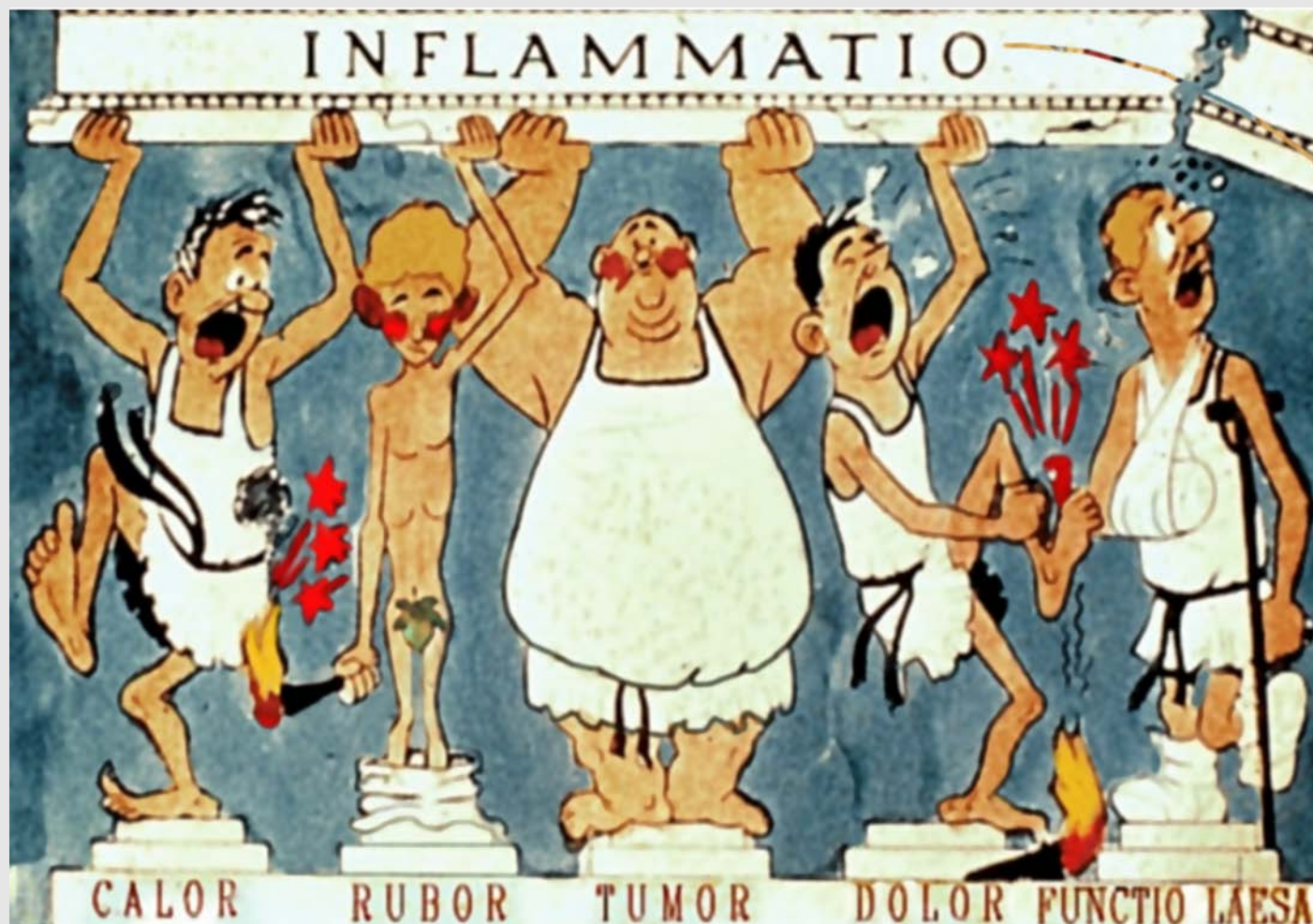


(vale per tutto il capitolo)

7. Flogosi acuta.....	217	7.5.5. Aspetti dell'aumento della permeabilità vascolare.....	233
7.1. GENERALIA FLOGISTICA.....	219	7.6. FENOMENI CELLULARI NELLA FLOGOSI ACUTA.....	234
7.1.1. Fenomeni propri della risposta flogistica (sintesi).....	221	7.6.1. La formula leucocitaria.....	234
7.2. GENERALIA SULLA FLOGOSI ACUTA.....	222	7.6.2. Granulociti.....	235
7.2.1. La risposta flogistica acuta è stereotipata.....	223	7.6.3. I leucociti polimorfonucleati neutrofili.....	236
7.2.2. Essudato.....	223	7.6.4. Granulociti eosinofili.....	237
7.3. CLASSIFICAZIONE DELLE FLOGOSI ACUTE IN BASE ALL'ESSUDATO.....	224	7.6.5. Granulociti basofili o cellule granulose basofile.....	238
7.3.1. Flogosi eritematosa.....	225	7.6.6. Flusso delle informazioni negli stadi precoci che seguono un trauma lieve con infezione.....	239
7.3.2. Flogosi sierosa.....	225	7.6.7. Sequenza degli eventi leucocitari.....	240
7.3.3. Flogosi fibrinosa.....	225	7.6.8. Marginazione e contatto.....	241
7.3.4. Flogosi necrotico-emorragica.....	226	7.6.9. Aderenza e rotolamento (rolling).....	242
7.3.5. Flogosi catarrale.....	226	7.6.10. Migrazione.....	243
7.3.6. Flogosi purulenta.....	227	7.6.11. Attivazione dei leucociti.....	244
7.4. ALTERAZIONI DEL CALIBRO DEI VASI E DEL FLUSSO SANGUIGNO.....	228	7.6.12. Chemiotassi.....	245
7.4.1. Iperemia.....	228	7.6.13. Sequenze nel processo della chemiotassi.....	246
7.4.2. Alterazioni vascolari seguenti all'iperemia.....	229	7.6.14. Flogosi: innesco-spegnimento.....	247
7.5. ALTERAZIONI DELLA PERMEABILITÀ VASCOLARE, ESSUDAZIONE.....	230	7.7. METASTASI FLOGOSI E CITOCHINE.....	249
7.5.1. Microcircolo.....	231	7.7.1. Flogosi e metastasi.....	250
7.5.2. Scambio di fluidi a livello capillare.....	231	7.7.2. Metastasi e chemiochine.....	251
7.5.3. Trasudato.....	232	7.8. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	252
7.5.4. Essudato.....	232		



7.1. Generalia flogistica




Definizione

L'infiammazione o flogosi costituisce la reazione di un organismo complesso ad ogni forma di azione lesiva: elimina, diluisce o contiene l'invasione degli agenti nocivi e prepara la via alla riparazione dei danni tissutali eventualmente avvenuti

Figura 7.1. I cinque segni cardinali della flogosi. Da: mef.hr/Patologija, modificata.

Calor (calore); rubor (arrossamento); tumor (gonfiore); dolor (dolore); functio laesa (danno funzionale)

 I termini di **flogosi** e **infiammazione** ed i loro derivati (flogistico e infiammatorio, etc.) sono completamente intercambiabili

Il coinvolgimento flogistico di un organo o di un tessuto viene definito dal suffisso **ite**:

- es.: rinite, laringite, pancreatite, dermatite, etc.

- *Attenzione non confondere infiammazione con infezione (invasione di microrganismi patogeni) anche se spesso una infiammazione è dovuta ad una infezione*

 All'infiammazione spesso segue la riparazione:

- la riparazione può coesistere con l'infiammazione

- il processo flogistico-riparativo contiene e neutralizza gli effetti della lesione e tende a ricostruire la continuità morfologica dei tessuti, anche se a scapito del ripristino della funzione specializzata del tessuto od organo coinvolto

 Il processo flogistico-riparativo può essere talvolta dannoso. Es.:

- una risposta flogistica eccessiva (ipersensibilità) ad una puntura d'ape può causare la morte

- la cicatrizzazione che talvolta segue ad una flogosi batterica del pericardio, provoca un permanente ostacolo alla funzione del cuore (pericardite costrittiva)

 L'infiammazione si divide principalmente su una base temporale in:

- infiammazione acuta

- infiammazione cronica

7.1.1. FENOMENI PROPRI DELLA RISPOSTA FLOGISTICA (SINTESI)



La strategia seguita dall'evoluzione per consentire la pronta disponibilità dei meccanismi di difesa, punta sulle seguenti caratteristiche incentrate sulla flogosi:


- difese locali sono sempre presenti in ogni tessuto in piccola quantità di per sé spesso non sufficienti, ma capaci di “dare l'allarme” e di innescare la flogosi
- la flogosi ha il compito di far giungere nel sito della lesione tutto ciò che serve per la difesa e concentrarlo ed attivarlo solo lì: es.: fagociti, anticorpi, etc.
- i meccanismi di difesa sono concentrati nel sangue, spesso inattivati, per maggiore sicurezza in quanto la loro entrata in funzione provoca danno: attraverso la circolazione in poche decine di secondi possono giungere ovunque
- la flogosi aumenta il flusso locale di sangue, facendo giungere in loco i fattori difensivi
- la flogosi aumenta la permeabilità locale dei vasi facendo uscire in loco i fattori difensivi ematici
- la flogosi attiva in loco i sistemi che viaggiano nel sangue inattivi. Es.: fagociti
- la flogosi aumenta la quantità di liquidi che passano nell'interstizio; questi dilavano l'interstizio e trascinano tutto ciò che vi è contenuto attraverso i linfatici sino ai linfonodi dove può partire una risposta immunitaria sistemica con produzione di cellule ed anticorpi specifici, molto efficaci nell'eliminazione della sostanza/virus/batterio verso cui hanno reagito
- qualora il processo flogistico non si risolve rapidamente la flogosi attiva i sistemi di riparazione e diventa cronica
- la flogosi si spegne solo con l'eliminazione della *noxa* flogistica

7.2. Generalia sulla flogosi acuta


Definizione di flogosi acuta

La flogosi acuta rappresenta la risposta precoce, o immediata, ad un agente lesivo: ha di solito breve durata, nei limiti di ore o giorni



Componenti della flogosi acuta


-  La flogosi acuta ha tre componenti fondamentali
- alterazioni nel calibro dei vasi, con aumento del flusso circolatorio
 - alterazioni strutturali della parete dei piccoli vasi con fuoriuscita delle proteine plasmatiche e dei leucociti dal torrente circolatorio
 - l'accumulo di leucociti nel focolaio della lesione

Manifestazioni locali e manifestazioni sistemiche della flogosi acuta


-  Una flogosi acuta può:
- restare localizzata nella zona dove si sia avuta l'applicazione della *noxa* ed evocare soltanto segni locali
 - suscitare manifestazioni sistemiche coinvolgendo la reazione di linee di difesa secondarie, quali quelle rappresentate dal tessuto linfatico o la febbre

7.2.1. LA RISPOSTA FLOGISTICA ACUTA È STEREOTIPATA

-  Gli eventi che si manifestano nel processo infiammatorio acuto sono in massima parte mediati da micro e macro-molecole: i **mediatori chimici della flogosi**
-  Nonostante che gli agenti lesivi siano diversi (infezioni, lesioni da calore, da freddo o da energia radiante, lesioni da stimoli elettrici, chimici, o meccanici), e che diversi siano i tessuti coinvolti nel processo flogistico, i mediatori chimici che vengono rilasciati sono fundamentalmente sempre gli stessi
- La risposta flogistica acuta dovuta alle cause più varie è quindi **stereotipata**
-

-  Quando non si ha una risoluzione rapida dello stato flogistico acuto e si raggiunge una forma di equilibrio tra azione ledente e processo riparativo-reattivo si parla di infiammazione cronica
- Per quanto sopraddetto ci possono essere aspetti di flogosi acuta protratta in una flogosi cronica
- L'infiammazione cronica non è stereotipata ma assume aspetti specifici dipendentemente dall'agente offendente e dall'interazione di questo con le difese dell'organismo
-

7.2.2. ESSUDATO

-  Il liquido ricco in proteine e in leucociti che si raccoglie nello spazio extra-vascolare a causa di una reazione infiammatoria costituisce l'**essudato**
- Per la formazione dell'essudato sono necessarie variazioni nella capacità di filtro della barriera capillare
- Ne consegue che:
- l'essudato si diversifica dal **trasudato** (normale filtrato capillare periferico) per la quantità di macromolecole e cellule di derivazione ematica presenti
 - la composizione in sali ed elettroliti tende ad essere uguale a quella del plasma sia nel trasudato che nell'essudato
-

7.3. Classificazione delle flogosi acute in base all'essudato

- eritematosa
- sierosa
- fibrinosa
- catarrale
- purulenta
- necrotico-emorragica

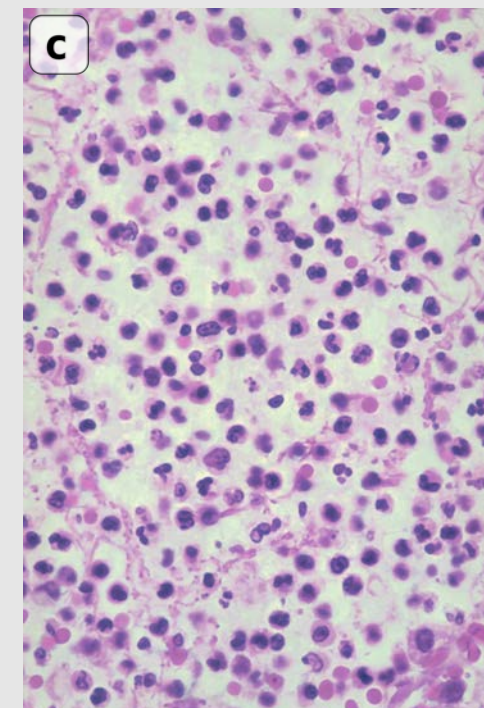
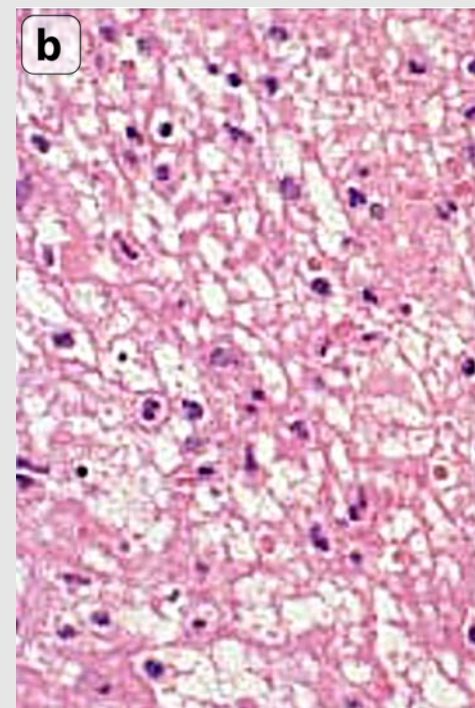
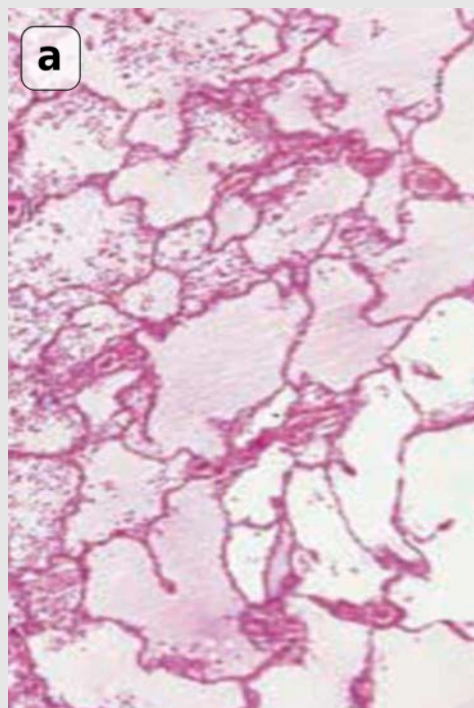



Figura 7.2. Polmone. a) essudato sieroso, b) essudato fibrinoso, c) essudato purulento. Collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna


☞ Possiamo considerare la sequenza eritematosa, sierosa, fibrinosa, necrotico-emorragica come ordinata secondo un gradiente di intensità della lesione dove:

- eritematosa = solo iperemia
- sierosa = alterazione della permeabilità modesta
- fibrinosa = alterazione della permeabilità grave, esce anche il fibrinogeno (500 kDa)
- necrotico-emorragica = danno diretto grave agli endoteli, escono anche gli eritrociti


7.3.1. FLOGOSI ERITEMATOSA

-  È la forma più leggera di flogosi acuta: non si ha edema, ma solo iperemia
- Pur essendo caratterizzata da una lesione elementare molto lieve, qualora la superficie epiteliale interessata sia molto ampia (es.: ustioni solari estese) si possono avere effetti generali come la febbre
-


7.3.2. FLOGOSI SIEROSA

-  Quando la forza ledente è maggiore oltre all'iperemia compare una alterazione della permeabilità
- L'alterazione della permeabilità di grado modesto comporta la fuoriuscita delle proteine più piccole: albumina (68 kDa) e IgG (150 kDa); non esce il fibrinogeno (500 kDa)
-


7.3.3. FLOGOSI FIBRINOSA

-  Quando l'alterazione della permeabilità è massimale escono anche le proteine più grandi tra cui il fibrinogeno
- L'uscita del fibrinogeno genera la produzione di fibrina nell'interstizio: questo è uno stimolo fortissimo alla riparazione. Arrivano i fibroblasti ed iniziano a deporre fibre collagene
- Questo tipo di essudato è molto utile per riparare danni gravi, ma è anche pericoloso:
- es.: si pensi alla deposizione di fibre collagene tra i due foglietti di pericardio in seguito ad infiammazione fibrinosa dello stesso, con formazione a lungo andare di una cotenna fibrosa inestensibile che impedirà la dilatazione del cuore con conseguenze emodinamiche disastrose: **pericardite costrittiva**
-

7.3.4. FLOGOSI NECROTICO-EMORRAGICA

-  Quando l'alterazione della permeabilità è totale, a seguito della rottura dell'endotelio per necrosi dello stesso l'essudato conterrà sangue intero: emorragia
- l'emorragia porta alla formazione del coagulo che serve per bloccare la fuoriuscita di sangue
 - dal coagulo poi partirà la riparazione
-

7.3.5. FLOGOSI CATARRALE

-  È caratteristica delle mucose
- l'essudato non è verso l'interstizio ma verso l'esterno
 - si ha una abbondante produzione di muco detto catarro nel lume (tratto digerente, tratto respiratorio, altri dotti e vie con epitelio muciparo)
 - il muco forma una formidabile barriera protettiva contro la colonizzazione della mucosa sottostante e viene continuamente rimosso dal movimento ciliare; questo processo allontana i patogeni in esso intrappolati
 - un aumento di muco comporta una migliore difesa, ma, oltre ad avere un costo energetico, può ostruire parzialmente o totalmente il lume
 - alcuni batteri possono colonizzare anche il muco dando origine ad **infiammazioni muco-purulente**
-

7.3.6. FLOGOSI PURULENTA



Alcuni agenti flogogeni (**piogeni**) sono in grado di innescare un accumulo di granulociti neutrofili nella sede della lesione

- gli agenti piogeni sono generalmente batteri: i batteri piogeni
- i granulociti neutrofili accumulati nell'interstizio hanno una vita breve e vanno in apoptosi e necrosi
- i granulociti necrotici rilasciano *in loco* enzimi litici che distruggono l'agente, ma anche il tessuto circostante
- si crea una zona di necrosi colliquativa riempita di essudato chiamato pus
- il pus è formato da granulociti neutrofili vivi e morti, residui del tessuto, ed eventualmente da residui dell'agente piogeno
- i granulociti necrotici liberano fattori di richiamo ed attivazione di altri neutrofili, creando un circolo vizioso che si interrompe solamente con l'allontanamento del pus. "*ubi pus ibi evacua*"
- alla periferia della zona necrotica si viene a creare una zona di basso livello infiammatorio di lunga durata: quanto necessario per il richiamo e l'attivazione dei fibroblasti
- l'azione concertata di granulociti e fibroblasti porta alla formazione dell'ascesso
- la capsula fibrosa dell'ascesso si apre su una cavità neo formata ripiena di pus con una membrana chiamata piogena, perché è da lì che gemono i nuovi neutrofili richiamati

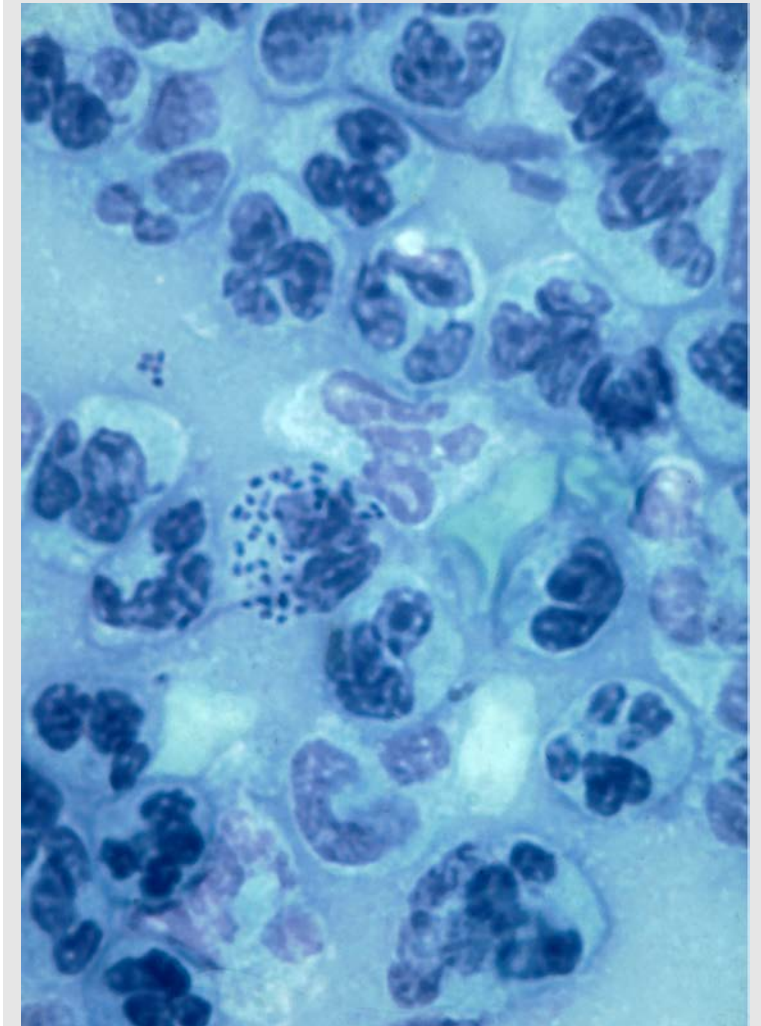
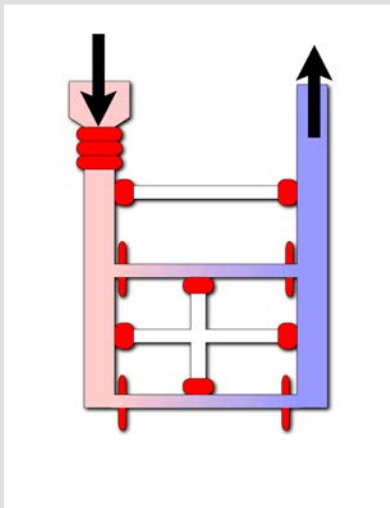


Figura 7.3. Pus gonococcico. Al centro un neutrofilo ripieno di gonococchi fagocitati. Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

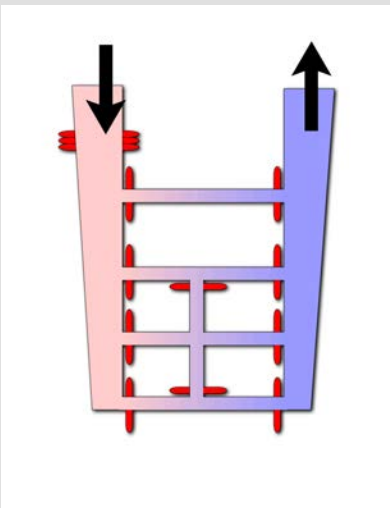
7.4. Alterazioni del calibro dei vasi e del flusso sanguigno

7.4.1. IPEREMIA



Il microcircolo in condizioni normali:

- il sistema del microcircolo consiste fundamentalmente in una serie di canalicoli ramificati, anastomizzati tra di loro, rivestiti di endotelio
- il flusso è regolato a livello arteriolare
- in ogni singolo istante, solo alcuni capillari sono aperti, gli altri rimangono chiusi
- quindi, per variare il flusso al tessuto, i capillari veri non si dilatano, ma si aprono in numero maggiore contemporaneamente




Dopo un'azione lesiva con flogosi nel microcircolo:

- si manifesta una dilatazione arteriolare, a volte preceduta da un brevissimo intervallo di vasocostrizione
- si aprono contemporaneamente tutti gli sfinteri pre-capillari
- contemporaneamente si dilatano le venule post-capillari e si riempiono rapidamente di sangue
- tutto il microcircolo locale si dilata e si riempie di sangue

Figura 7.4. Microcircolo

7.4.2. ALTERAZIONI VASCOLARI SEGUENTI ALL'IPEREMIA

-  L'aumento del flusso sanguigno (iperemia) è seguito rapidamente:
- dal rallentamento del flusso ematico
 - da un aumento della pressione intra-vascolare
 - il diminuito drenaggio del sangue che si associa ad un aumento del suo apporto da parte delle arteriole, provoca l'aumento della pressione idrostatica nei capillari e nelle venule del territorio
 - dalla modificazione della disposizione degli elementi corpuscolati in relazione alla parete del vaso: nel sangue che scorre lentamente le emazie tendono ad assumere una posizione centrale, mentre i leucociti, soprattutto i neutrofili, tendono a disporsi perifericamente al lume (fenomeno della **marginazione**)
 - dal conseguente ostacolo al drenaggio del sangue stesso dai distretti interessati (**stasi**)

7.5. Alterazioni della permeabilità vascolare, essudazione

Un aumento della permeabilità vascolare, con fuoriuscita di liquido contenente proteine plasmatiche e leucociti, viene definito col termine di essudazione

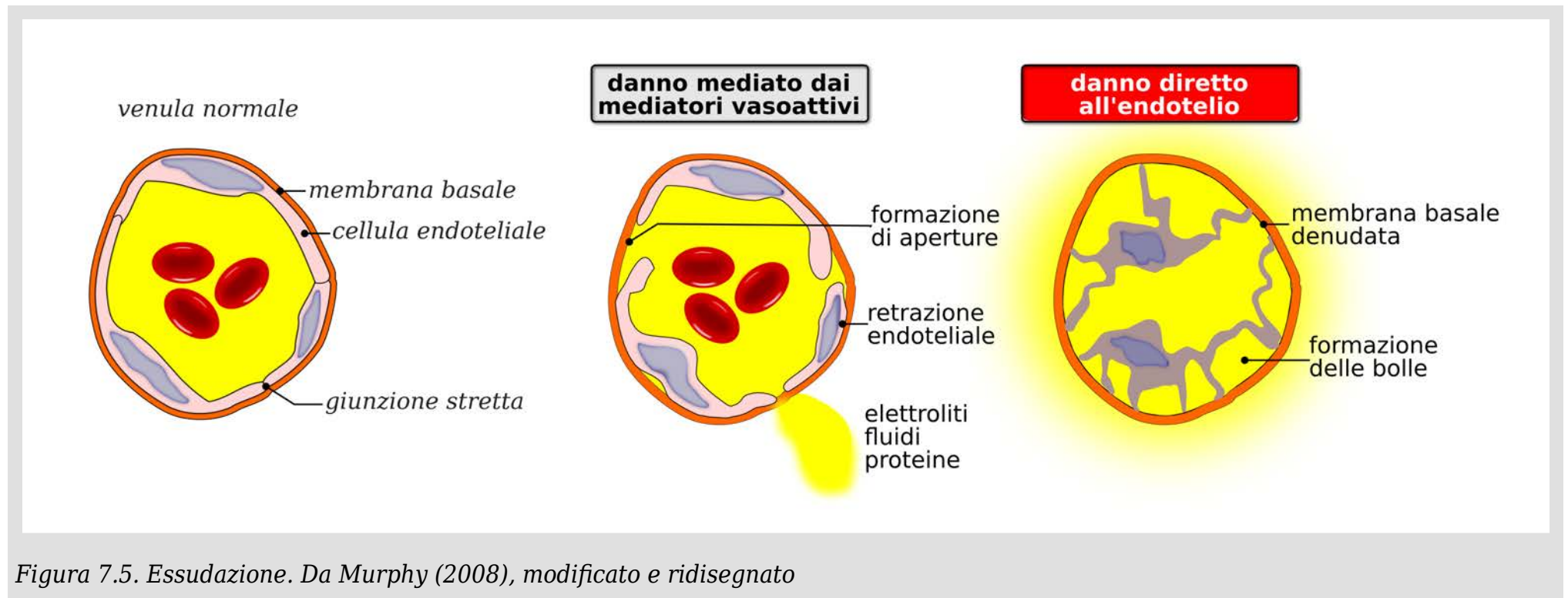


Figura 7.5. Essudazione. Da Murphy (2008), modificato e ridisegnato

7.5.1. MICROCIRCOLO



Per capillare si intende qui la parte del microcircolo in cui avvengono gli scambi: capillare funzionale, e non il capillare anatomicamente definito. Considerazioni anatomiche:

- lo strato delle cellule endoteliali poggia sopra una membrana basale endoteliale continua (manca nei sinusoidi epatici, è molto sottile in quelli polmonari, è molto diversa nell'encefalo)
- la cellula endoteliale è stata paragonata ad un uovo fritto, in quanto la porzione centrale, che racchiude il nucleo, è spessa, mentre alla periferia il citoplasma si assottiglia estendendosi in tutte le direzioni
- il rivestimento endoteliale di tutte le venule e della massima parte dei capillari è continuo: uno strato di citoplasma non interrotto, con giunzioni inter-cellulari strettamente chiuse

7.5.2. SCAMBIO DI FLUIDI A LIVELLO CAPILLARE



Nel microcircolo si verifica lo scambio di fluidi tra sangue e tessuti, regolato dagli effetti contrapposti di:

- pressione idrostatica
- pressione colloidale-osmotica

All'inizio dei capillari dal lato dell'arteria le alte pressioni idrostatiche forzano i fluidi fuori dal capillare, per mezzo di una specie di ultrafiltrazione

ciò comporta un aumento della concentrazione intra-vascolare delle proteine plasmatiche con un aumento della pressione colloidale-osmotica, che riporta liquidi all'interno del capillare la dove esso diviene venula

tale scambio normalmente comporta una modesta perdita di fluidi, che vengono drenati fuori dal tessuto attraverso i linfatici

normalmente i capillari consentono un libero movimento dell'acqua, dei sali e dei soluti che abbiano peso molecolare sotto i 10 kDa mentre il movimento attraverso la parete capillare delle proteine plasmatiche di peso molecolare superiore ai 10 kDa diviene sempre minore mano mano che aumentano le dimensioni della molecola proteica

7.5.3. TRASUDATO

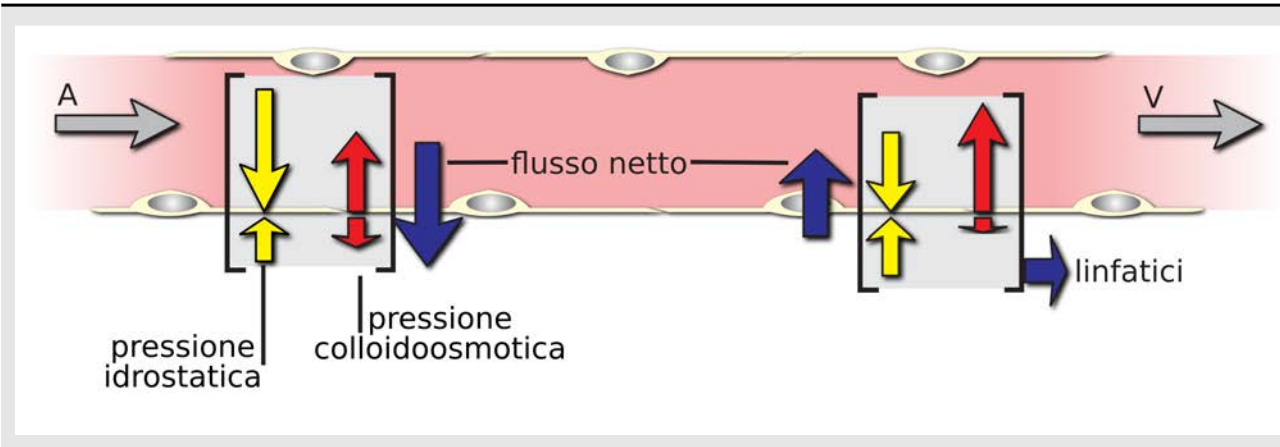


Figura 7.6. Formazione del trasudato: scambio di fluidi a livello capillare

Il trasudato è il liquido che attraversa una parete capillare con permeabilità intatta: peso specifico < 1012 , poche proteine, soprattutto albumina, e poche cellule

7.5.4. ESSUDATO

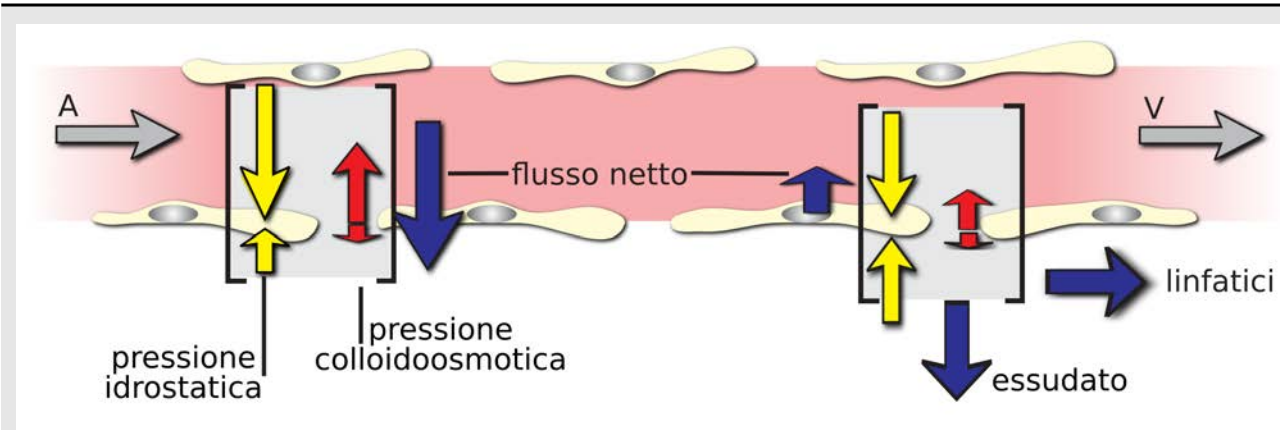



Figura 7.7. Formazione dell'essudato

L'essudato è un fluido extra-vascolare di origine flogistica (peso specifico > 1020) e contenente dai 2 ai 4 grammi per cento di proteine. Può contenere leucociti fuoriusciti dai vasi


Si accumula per

- aumento della permeabilità dei vasi (con fuoriuscita di proteine plasmatiche)
- aumento della pressione idrostatica per la vasodilatazione
- eventi riguardanti i leucociti che portano alla loro fuoriuscita dai vasi


7.5.5. ASPETTI DELL'AUMENTO DELLA PERMEABILITÀ VASCOLARE

 La quantità di essudato e la sua velocità di formazione nella sede di un processo flogistico acuto, variano con la gravità della lesione


Insulti lievi

- 
- Inducono una immediata, transitoria, permeabilizzazione della membrana capillare mediata soprattutto dall'istamina e dalla bradichinina
 - Le cellule endoteliali delle piccole venule sono contratte (istamina)
 - In questa fase i capillari veri non sono interessati
-

Insulti di media intensità

- 
- Insulti di media intensità inducono una reazione ritardata e prolungata
 - un tipico esempio è costituito dalle scottature solari che si manifestano dopo che i bagnanti ritornano dalla spiaggia
 - La comparsa ritardata dell'aumento della permeabilità causa fuoriuscita di liquidi sia dalle venule che dai capillari attraverso le giunzioni inter-endoteliali
 - Gli spazi inter-cellulari sono dovuti a lesione dell'endotelio seguita da retrazione passiva
-

Insulti di grave entità

- 
- Inducono una risposta immediata e prolungata
 - la maggiore intensità della causa ledente causa la morte delle cellule endoteliali, con abnormi perdite di liquido sia da capillari che da venule
-

7.6. Fenomeni cellulari nella flogosi acuta



Molti leucociti sono capaci di fagocitare particelle estranee, batteri e frammenti di cellule necrotiche


I loro enzimi lisosomiali contribuiscono in vario modo alla risposta difensiva: molti prodotti leucocitari sono di per sé flogogeni


I linfociti ed i monociti sono i principali elementi coinvolti nelle reazioni flogistiche croniche, o di lunga durata, ed in quelle di origine immunitaria

7.6.1. LA FORMULA LEUCOCITARIA

granulociti neutrofili	50-65%	La formula leucocitaria varia normalmente con età, stato fisiologico ed in molti stati patologici, specialmente quelli in cui si abbiano fenomeni infiammatori significativi
granulociti eosinofili	1-4%	
granulociti basofili	0.5-1%	La formula leucocitaria indicata è quella normale per un adulto giovane
monociti	1-8%	La formula normale cambia con l'età, in particolar modo in età pediatrica è maggiore il numero di linfociti con conseguente inversione del rapporto granulociti/linfociti
linfociti	25-40%	

7.6.2. GRANULOCITI

-  I granulociti sono leucociti, chiamati così a causa del loro abbondante contenuto citoplasmatico di granuli. Partecipano alle fasi effettrici delle risposte immuni specifiche. Questi leucociti sono spesso catalogati come cellule infiammatorie, dal momento che essi svolgono un ruolo importante nella infiammazione e nell'immunità naturale, e servono ad eliminare i microrganismi e i tessuti morti. Tuttavia, analogamente ai macrofagi, i granulociti sono stimolati dalle citochine prodotte dai linfociti T e fagocitano particelle opsonizzate, svolgendo così importanti funzioni effettrici anche nell'ambito delle risposte immunitarie specifiche.
-

-  Il sangue periferico contiene tre diversi tipi di granulociti, classificati a seconda delle caratteristiche di colorazione dei loro granuli:
- granulociti neutrofili
 - granulociti eosinofili
 - granulociti basofili
-

7.6.3. I LEUCOCITI POLIMORFONUCLEATI NEUTROFILI



Figura 7.8. Granulocito polimorfonucleato neutrofilo. Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

Sangue periferico, colorazione di Giemsa

☞ I granulociti polimorfonucleati neutrofili:

- costituiscono la popolazione più numerosa di granulociti
- sono in grado di rispondere rapidamente agli stimoli chemiotattici e di fagocitare e distruggere antigeni particolati
- possono essere attivati da citochine soprattutto di derivazione macrofagica
- sono le cellule più numerose durante la risposta infiammatoria acuta
- possiedono un recettore per le IgG e per alcune proteine complementari
- migrano e si accumulano in corrispondenza dei siti di attivazione complementare, sono quindi in grado di fagocitare avidamente particelle opsonizzate, e di funzionare come cellule effettrici dell'immunità umorale

☞ La flogosi acuta è caratterizzata spesso da un gran numero di neutrofili

- i fattori che agiscono sui neutrofili vengono attivati nelle fasi precoci
- il neutrofilo esce per primo dai vasi a causa della sua maggiore mobilità
- per la loro breve emivita, i neutrofili usciti dal letto vascolare non sopravvivono per più di 24-48 ore
- i monociti cominciano a rimpiazzare i neutrofili dopo circa 48 ore. I fattori che causano il loro "reclutamento" hanno una durata più lunga: il tempo di sopravvivenza varia da settimane a mesi

7.6.4. GRANULOCITI EOSINOFILI

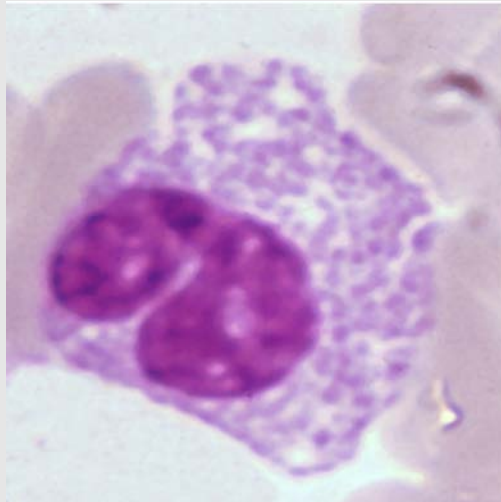


Figura 7.9. Polimorfonucleato eosinofilo in striscio di sangue periferico. Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna.

Colorazione di Giemsa

I granulociti polimorfonucleati (PMN) eosinofili:

- svolgono la loro funzione principalmente nella difesa verso particolari agenti infettivi
- esprimono recettori ad alta affinità per il frammento Fc delle IgE, dopo complessazione con l'antigene
- costituiscono importanti cellule effettrici nelle reazioni immunologiche ad antigeni che inducono alti tassi di anticorpi IgE, come i parassiti
- sono efficaci nel distruggere parassiti quali gli elminti, resistenti agli enzimi lisosomiali di neutrofili e macrofagi, ma molto sensibili alle proteine contenute nei granuli degli eosinofili
- sono abbondanti anche nei siti dove si verificano reazioni di ipersensibilità immediata (reazioni allergiche), dovute alla produzione inappropriata di anticorpi di tipo IgE
- nel corso delle reazioni allergiche prendono parte ai fenomeni infiammatori ed al conseguente danno
- la loro crescita e differenziazione sono stimulate da una citochina prodotta dalle cellule T denominata interleuchina-5 (IL-5)
- l'attivazione di linfociti T contribuisce all'accumulo degli eosinofili nei siti di infestazione parassitaria o di reazione allergica

7.6.5. GRANULOCITI BASOFILI O CELLULE GRANULOSE BASOFILE

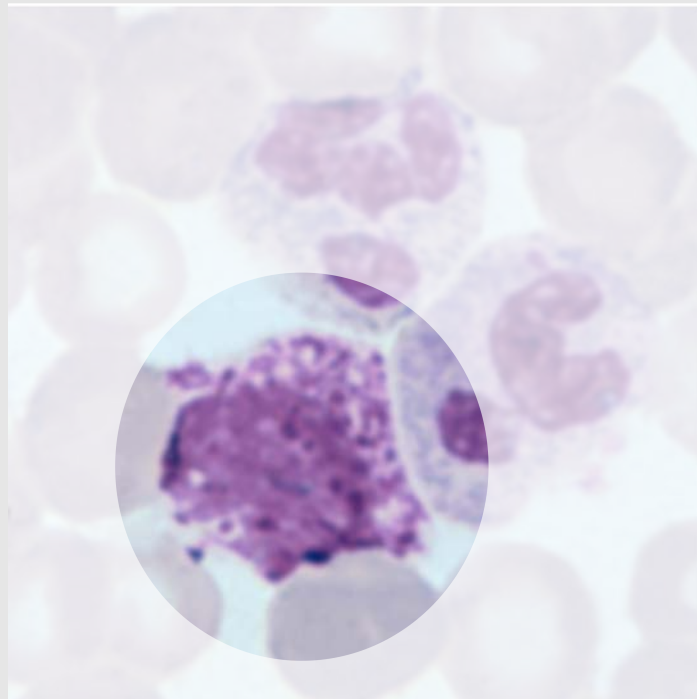
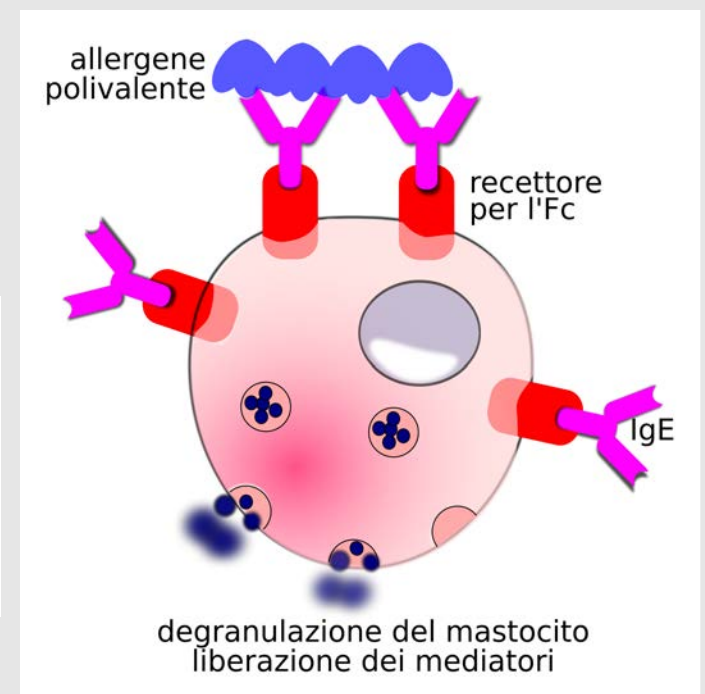


Figura 7.10. Polimorfonucleato basofilo in striscio di sangue periferico (a sn.)

Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di patologia generale dell'Università di Bologna.

Colorazione di Giemsa

Figura 7.11. Polimorfonucleato basofilo: degranulazione (a dx.)



- I PMN basofili costituiscono la controparte circolante dei mastociti tissutali: collettivamente si chiamano cellule granulose basofile
- Sia i basofili che i mastociti esprimono recettori ad alta affinità per le IgE non complessate ad antigeni: la maggior parte delle IgE si trovano legate a queste cellule
- La successiva interazione degli antigeni con le molecole di IgE presenti sulla superficie cellulare stimola le cellule granulose basofile a secernere il contenuto dei loro granuli citoplasmatici
- I prodotti contenuti nei granuli sono i mediatori chimici dell'ipersensibilità immediata
- Le cellule granulose basofile possono considerarsi come cellule effettrici dell'ipersensibilità mediata da IgE

7.6.6. FLUSSO DELLE INFORMAZIONI NEGLI STADI PRECOCI CHE SEGUONO UN TRAUMA LIEVE CON INFEZIONE

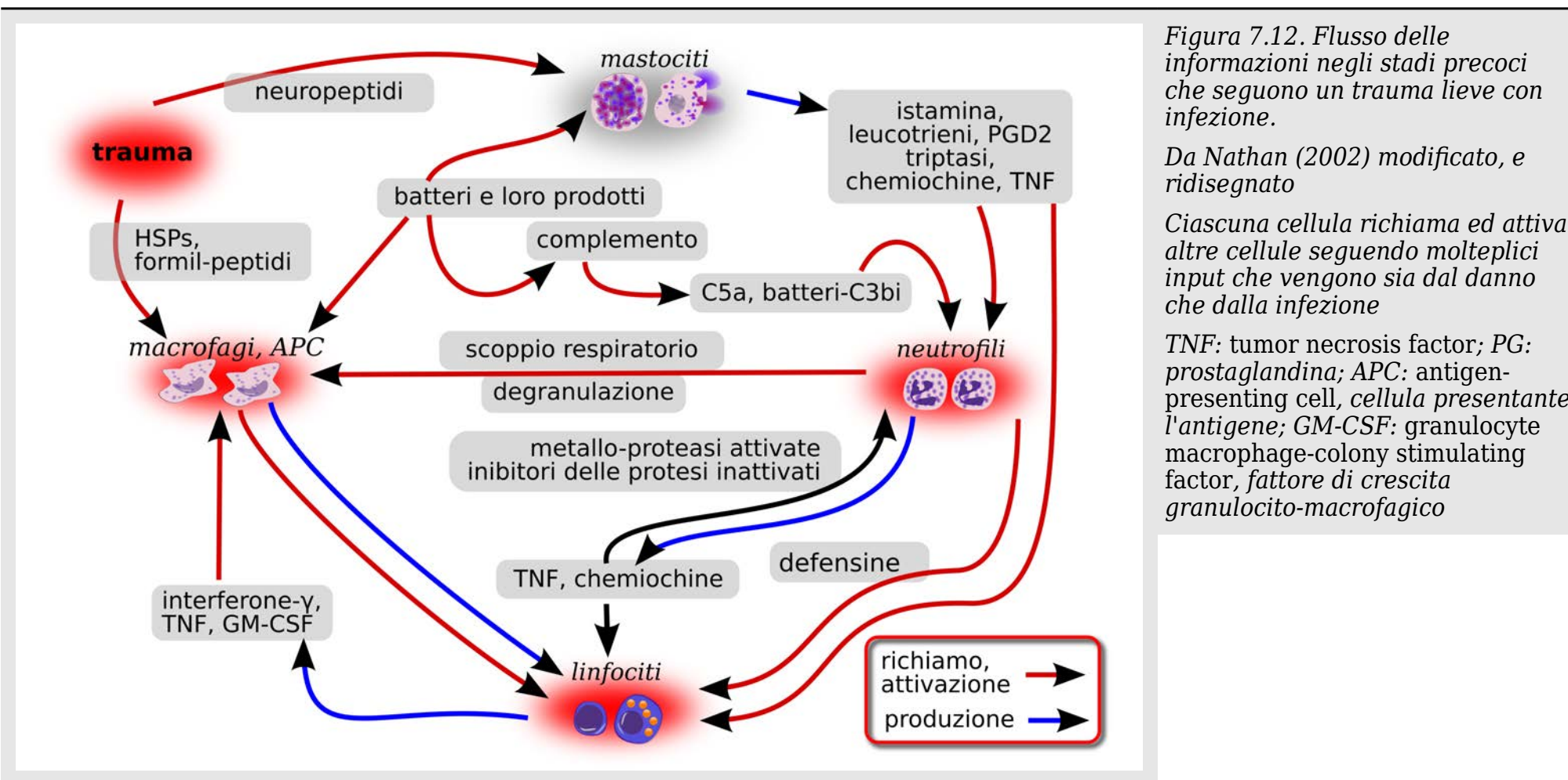


Figura 7.12. Flusso delle informazioni negli stadi precoci che seguono un trauma lieve con infezione.
 Da Nathan (2002) modificato, e ridisegnato

Ciascuna cellula richiama ed attiva altre cellule seguendo molteplici input che vengono sia dal danno che dalla infezione

TNF: tumor necrosis factor; PG: prostaglandina; APC: antigen-presenting cell, cellula presentante l'antigene; GM-CSF: granulocyte macrophage-colony stimulating factor, fattore di crescita granulocito-macrofagico

7.6.7. SEQUENZA DEGLI EVENTI LEUCOCITARI



I fenomeni a carico dei leucociti nei processi flogistici sono:

- marginazione e aderenza (pavimentazione)
- migrazione
- chemiotassi
- fagocitosi

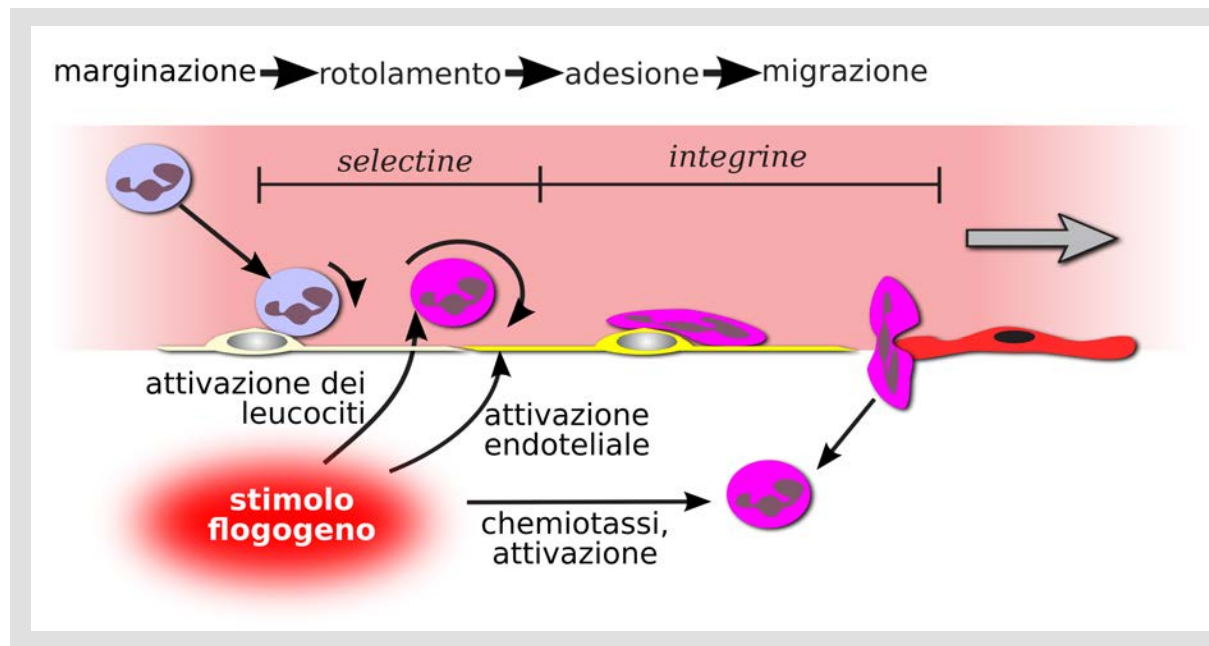
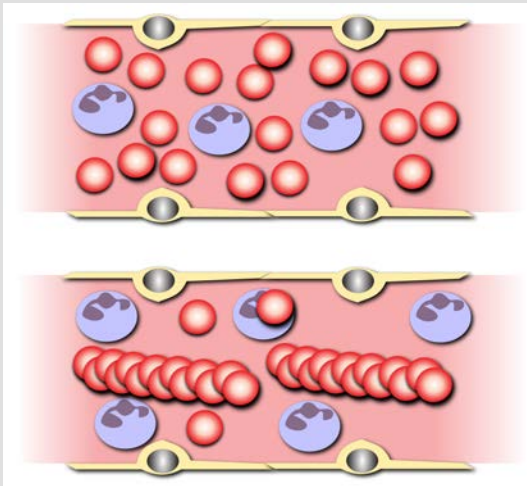


Figura 7.13. Stravasamento dei granulociti neutrofilici

I leucociti:

- rotolano
- si arrestano
- aderiscono all'endotelio
- attraversano una giunzione intercellulare, penetrando attraverso la membrana basale (**diapedesi**)
- migrano verso la sorgente di fattori chemiotattici

7.6.8. MARGINAZIONE E CONTATTO



La marginazione ed il contatto vengono favoriti da:

- una stasi nel microcircolo che provoca l'aggregazione degli eritrociti a formare gruppi cellulari più grandi di un leucocita
- queste masserelle si dispongono nell'asse della corrente, mentre i leucociti si spostano alla periferia (marginazione)
- i leucociti entrano in contatto con le superfici endoteliali con maggiore frequenza (contatto)

Figura 7.14. Marginazione dei granulociti neutrofili

7.6.9. ADERENZA E ROTOLAMENTO (ROLLING)

Legame debole

La prima fase coinvolge un legame debole dei leucociti all'endotelio vascolare attraverso interazioni tra selectine indotte sull'endotelio e i loro ligandi carboidrati sul leucocita, qui mostrato nel caso della selectina-E e del suo ligando, la componente sialil-Lewis x ($s\text{-Le}^x$)

Rotolamento

Questo legame debole non è in grado di ancorare le cellule in presenza del flusso ematico: le cellule quindi rotolano lungo l'endotelio, formando e rompendo legami in continuazione

Legame forte

I legami deboli, tuttavia, permettono il formarsi di interazioni più forti, dovuti all'induzione di ICAM-1 sull'endotelio ed all'attivazione dei suoi ligandi LFA-1 e Mac-1 (non mostrato)

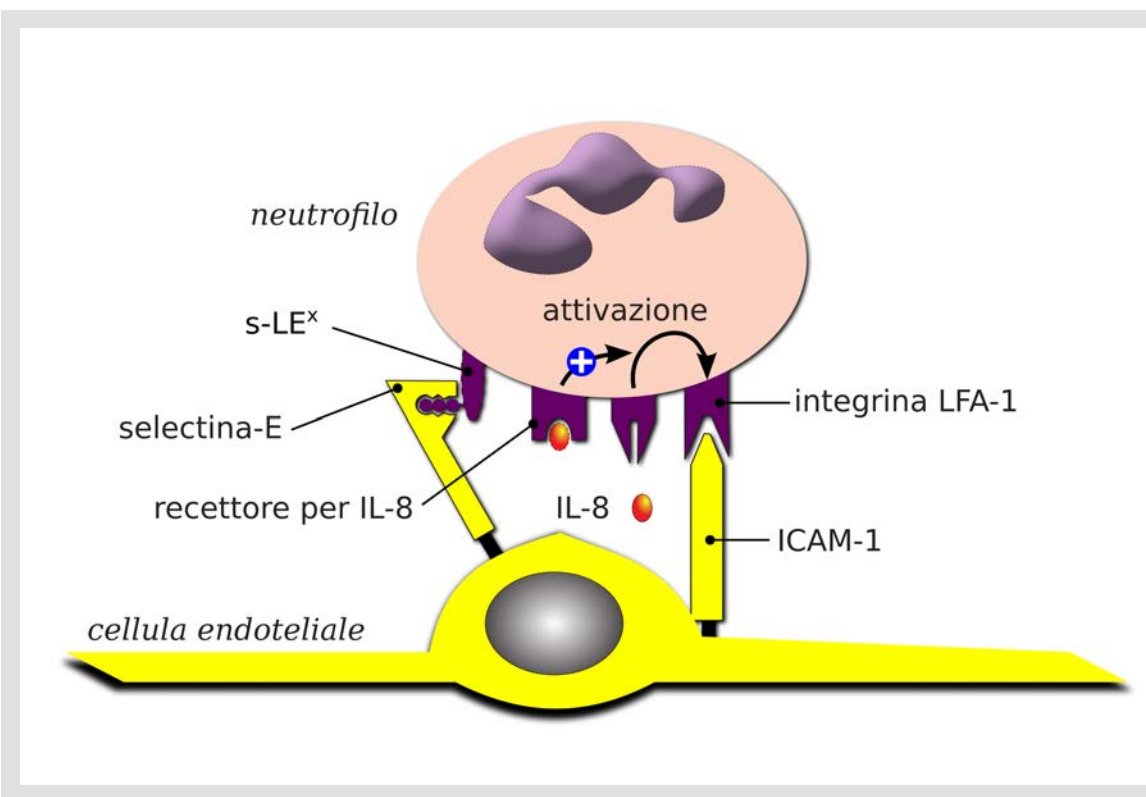



Figura 7.15. Aderenza di un neutrofilo

s-LE^x: molecola sialil-Lewis^x; IL: interleuchina; ICAM: inter-cellular adhesion molecule, molecola di adesione inter-cellulare; LFA: leucocyte factor of adhesion, fattore di adesione leucocitario

7.6.10. MIGRAZIONE

-  Migrazione è il processo attraverso il quale i leucociti escono dai vasi sanguigni nell'interstizio
- il forte legame tra ICAM (*inter-cellular adhesion molecule*, molecola di adesione inter-cellulare) ed i suoi ligandi arresta il rotolamento permettendo al leucocita di incunearsi tra le cellule endoteliali che formano la parete del vaso (migrazione negli spazi extra-vascolari)
 - i leucociti migrano lungo un gradiente di concentrazione di citochine secrete dalle cellule nel sito di infezione
 - i leucociti fuoriescono principalmente dalle giunzioni inter-endoteliali
 - i leucociti attraversano giunzioni inter-cellulari anche normali, apparentemente chiuse
 - le prime cellule a comparire negli spazi peri-vascolari sono i neutrofili, seguiti dai monociti mentre i più lenti sono i linfociti
-

7.6.11. ATTIVAZIONE DEI LEUCOCITI

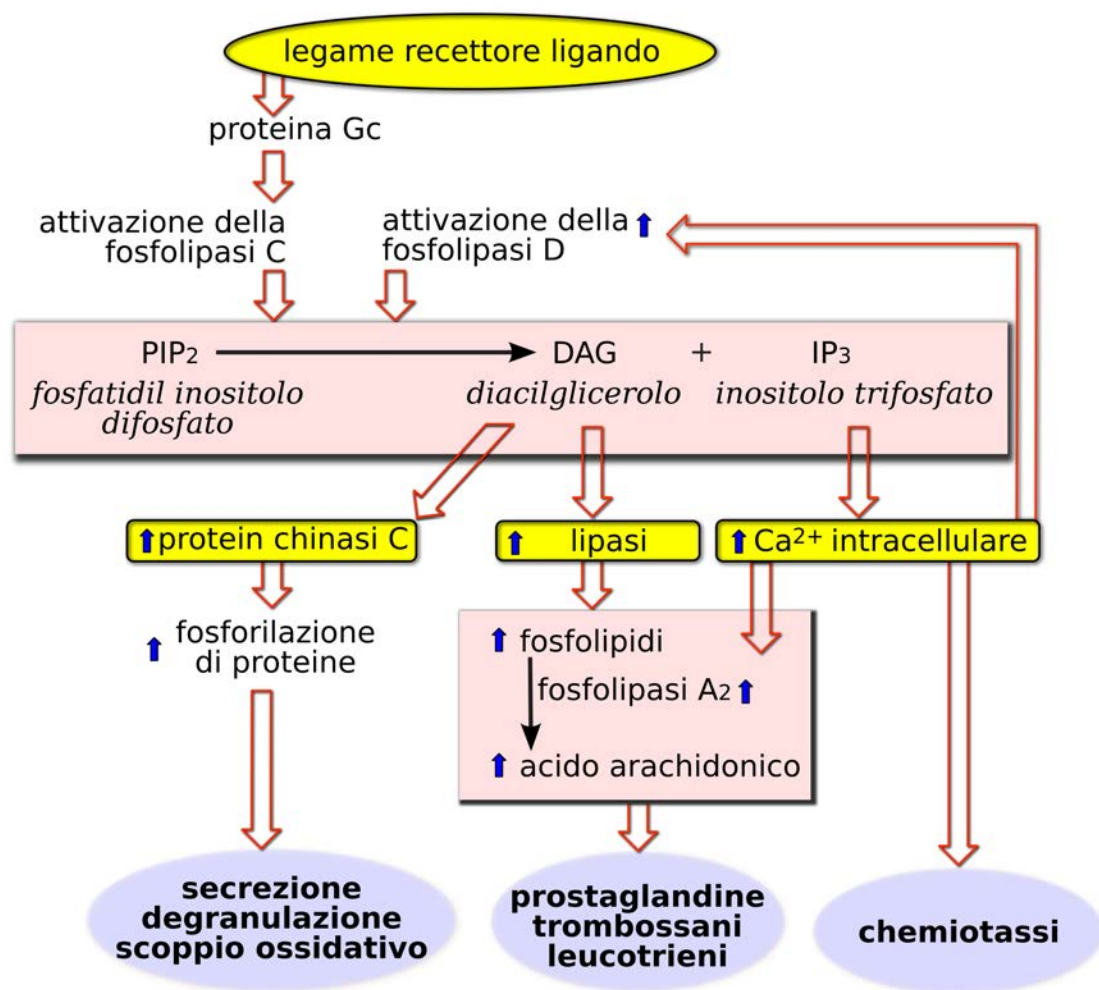


Figura 7.16. Eventi biochimici nell'attivazione leucocitaria

Eventi principali nell'attivazione leucocitaria:

- legame recettore ligando
- attivazione della fosfolipasi 2
- aumento del calcio intra-cellulare
- attivazione della proteina chinasi C

7.6.12. CHEMIOTASSI



La migrazione direzionale dei leucociti è mediata da sostanze chimiche che diffondendosi generano un gradiente di concentrazione lungo il quale si muovono i leucociti: chemiotassi

Fattori chemiotattici per i neutrofilii



- C5a, un componente del sistema del complemento
 - leucotriene B₄, un prodotto del metabolismo dell'acido arachidonico
 - prodotti di derivazione batterica
-

Fattori chemiotattici per macrofagi



- C5a, il leucotriene B₄, fattori batterici
 - frazioni di neutrofilii: i neutrofilii stessi attraverso l'azione di peptidi basici contenuti nei loro granuli lisosomiali formano agenti chemiotattici per i macrofagi
 - linfocine
 - frammenti di fibronectina
-

Fattori chemiotattici per gli eosinofili



- ECF-A (*eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis*, fattori chemiotattici dell'anafilassi liberati dai mastociti)
 - PGD₂ (prostaglandina, prodotto del metabolismo dell'acido arachidonico)
-

7.6.13. SEQUENZE NEL PROCESSO DELLA CHEMIOTASSI



- Gli iniziali fenomeni di interazione tra i fattori chemiotattici ed i leucociti sono costituiti dai legami con i recettori
 - Il legame dei fattori chemiotattici ai propri recettori cellulari di superficie provoca l'ingresso di calcio il quale riveste un ruolo chiave nel provocare i successivi fenomeni di locomozione
 - L'avanzamento ameboide avviene verso la direzione del legame dei fattori chemiotattici. In questo modo se un lato della cellula è esposto ad una concentrazione maggiore di fattori chemiotattici (gradiente) la maggior parte dei movimenti ameboidi verrà orientato verso il gradiente crescente. La cellula quindi si muoverà lungo il gradiente
 - Il movimento ameboide necessario alla locomozione è mediato dai microfilamenti di actina e miosina presenti nel citosol
 - La capacità di muoversi in una direzione specifica richiede il coinvolgimento dei microtubuli. Infatti se si distruggono i microtubuli con la colchicina i movimenti divengono casuali ed incapaci di seguire una direzione specifica
-

7.6.14. FLOGOSI: INNESCO-SPEGNIMENTO

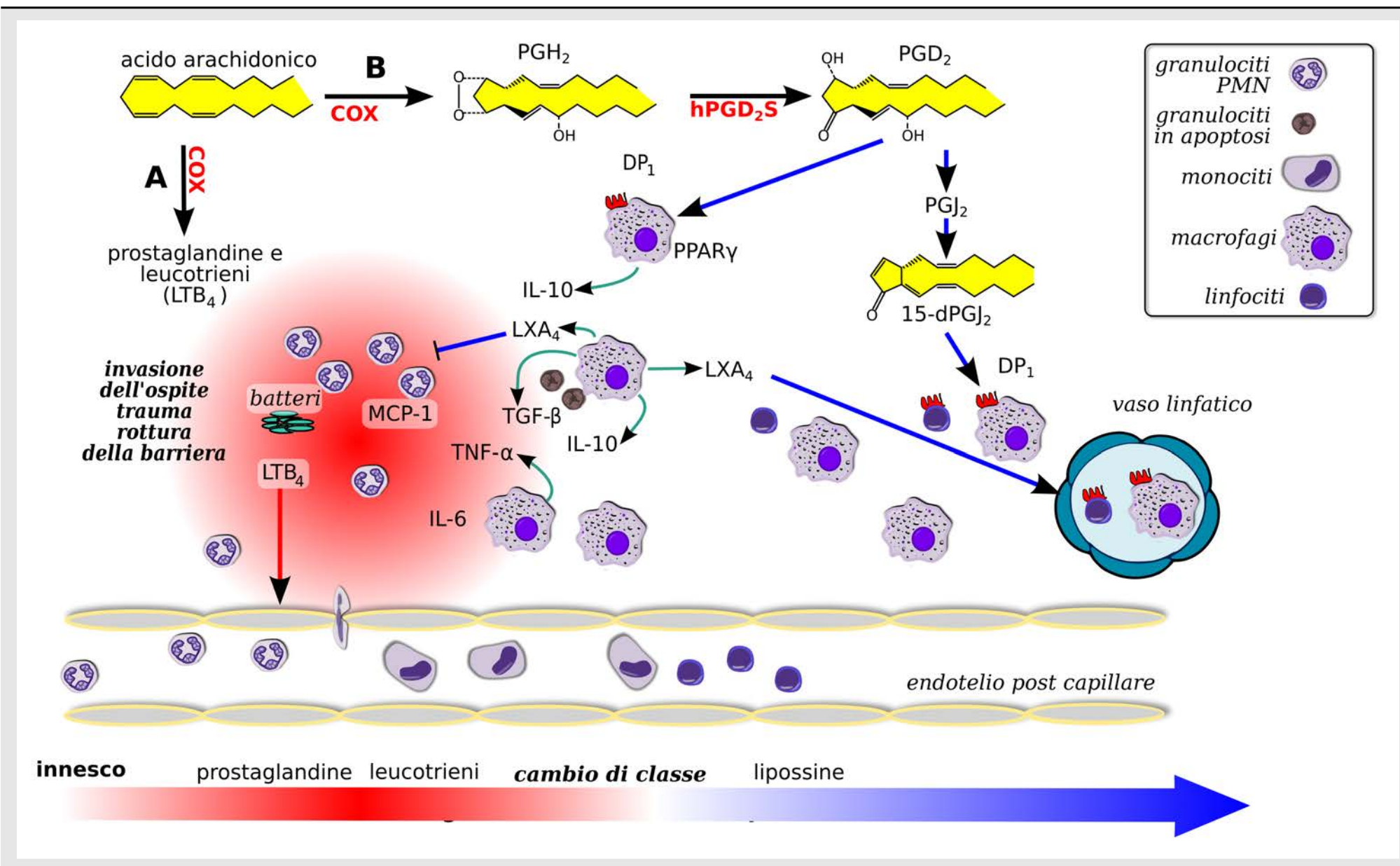



Figura 7.17. Flogosi innesco spegnimento. Da: Haworth (2007) modificato. Legenda del quadro precedente

Un cambio nella produzione di derivati dell'acido arachidonico e di alcune citochine provoca il passaggio da una fase di innesco della flogosi acuta ad una fase di spegnimento

- *Rotture nelle difese dell'ospite come l'invasione da parte di un patogeno, trauma o perdita della barriera, innescano la risposta infiammatoria con*
 - *(A) la rapida conversione di AA a PG e LT (LTB₄) attraverso gli enzimi COX. LTB₄ è un potente agente chemiotattico per i neutrofilo (freccia rossa)*
 - *(B) inoltre PGD₂ viene generata da AA per azione di COX via PGH₂ a PGD₂ per azione di hPGD₂S*
- *Con la progressione della risposta infiammatoria, avviene il passaggio dall'innescamento alla risoluzione con la generazione di LX (LXA₄) che inibisce l'ulteriore reclutamento di granulociti neutrofilo (linea bloccata blu)*
- *Con il continuare della risposta infiammatoria, vengono reclutati monociti tramite il rilascio di MCP-1. I macrofagi a loro volta rilasciano citochine pro-infiammatorie IL-6 e TNF α , tuttavia la fagocitosi dei granulociti neutrofilo apoptotici induce una modifica al fenotipo dei macrofagi: acquistano un fenotipo non flogistico e secernono TGF- β , IL-10 e LX (freccia blu)*
- *Alla fine di una risposta infiammatoria acuta, macrofagi e linfociti lasciano il sito di infiammazione attraverso il drenaggio linfatico, stimolati da LX (freccie blu)*


Sigle: AA: acido arachidonico; COX: ciclo-ossigenasi; hPGD₂S: human PGD₂ sintasi; IL: interleuchine; LT: leucotrieni; LX: lipossine; MCP-1: monocyte chemotactic protein; PG: prostaglandine; TGF: tissue growth factor; TNF: tumour necrosis factor

7.7. *Metastasi flogosi e citochine*

 Lo sviluppo delle metastasi è legato ai processi flogistici ed alla produzione di specifiche coppie citochine-recettori


Le neoplasie hanno bisogno dello stesso supporto per crescere di cui necessita qualunque tessuto in rigenerazione:

- la massa tissutale non può eccedere 1 mm in diametro senza neo-angiogenesi e neo-linfangiogenesi
- sono necessari fattori di crescita (o prodotti del microambiente del tumore stesso)

 Cellule epiteliali iniziate vanno incontro a promozione neoplastica a causa di un processo flogistico, un processo che richiede rimodellamento della matrice extra-cellulare, richiamo di cellule infiammatorie, angiogenesi e linfangiogenesi

- I carcinomi si sviluppano in questo micro-ambiente. Le cellule neoplastiche incominciano ad esprimere i recettori per le chemiochine (come CXCR4, recettore 4 per le chemiochine a struttura CXC)
 - La produzione di ligandi chemiochinici per questi recettori in siti come linfonodi, midollo osseo, fegato e polmone, facilita quindi l'infiltrazione e la migrazione in siti a distanza dove le cellule maligne formano foci metastatici potenzialmente espansivi
 - Il blocco dei recettori per le chemiochine attenua la diffusione metastatica in sistemi sperimentali
-

7.7.1. FLOGOSI E METASTASI

 I meccanismi che consentono la crescita dei tumori sono gli stessi che vediamo in azione nella riparazione connessi alla flogosi ed alla conseguente induzione di neo-angiogenesi

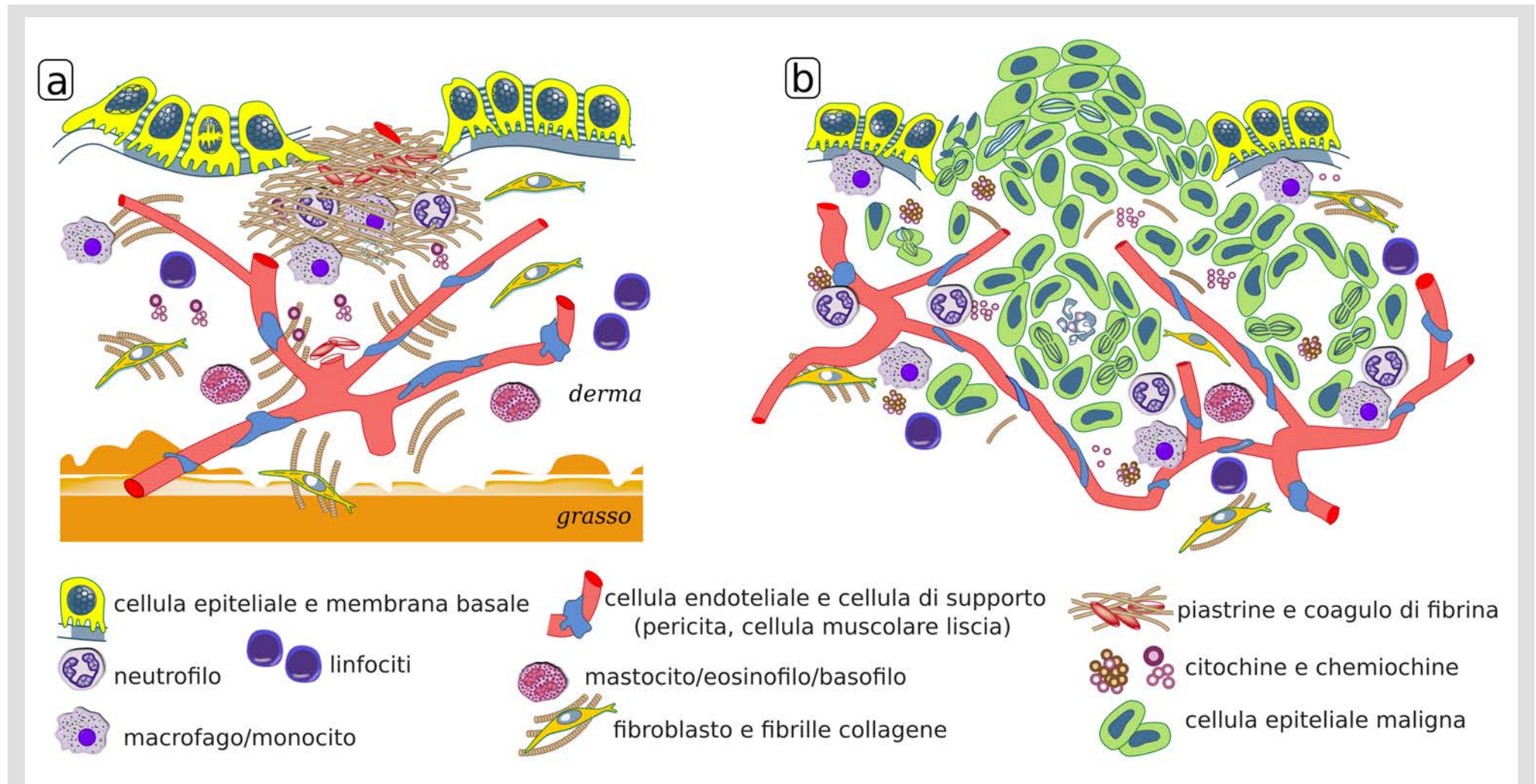


Figura 7.18. Flogosi e metastasi. Modificato da Coussens (2002). a) normale riparazione di una ferita, b) carcinoma invasivo

7.7.2. METASTASI E CHEMIOCHINE

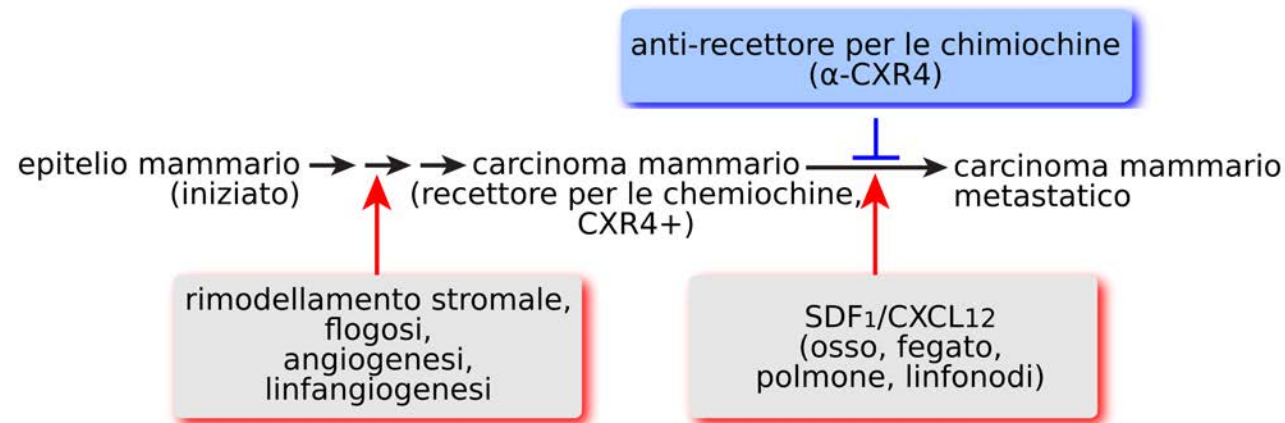


Figura 7.19. Citochine infiammatorie e metastasi. Coussens (2002), modificato

CX: chemiochina; *CXR*: recettore per le chemiochine; *SDF*: stromal cell derived factor, fattore derivato dalle cellule stromali

- Il bilancio di citochine e chemiochine ad attività contrapposta determina la modalità di crescita tumorale
- L'effetto di chemiochine e citochine è critico nella regolazione del tipo e dell'intensità dell'infiltrato infiammatorio che si forma nel tessuto neoplastico in formazione
- Tumori che producono poche citochine o una preponderanza di citochine anti-infiammatorie limitano la risposta infiammatoria e vascolare, con una conseguente scarsa crescita tumorale
- Tumori che producono citochine pro-infiammatorie in abbondanza inducono uno stato infiammatorio accentuato che favorisce la neo-angiogenesi e quindi la crescita espansiva del tumore

7.8. Principali fonti utilizzate

Coussens, L.M., Werb, Z. (2002) *Inflammation and cancer. Nature 420, 860-867*

Haworth, O., Buckley, C.D. (2007) *Resolving the problem of persistence in the switch from acute to chronic inflammation. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 104, 20647-20648*

Murphy, H.S. (2008) *Inflammation. In: Rubin, R., Stryer, D.S. (eds.) Rubin's Pathology: clinicopathological foundations of medicine. V ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia*

Nathan, C. (2002) *Points of control in inflammation. Nature 420, 846-852*

Siti web

mef.hr.Patologia

visitato il 20/01/2008

contenuto non più disponibile il 22/06/2011



8. Mediatori della flogosi

II edizione



(vedi singoli sottocapitoli)

8. Mediatori della flogosi.....	1	8.5.5. Complemento e mediatori della flogosi.....	15
8.1. IL SEGNALE FLOGISTICO	3	8.5.6. C3, C5 e flogosi.....	15
8.2. MECCANISMI NEURO-DIPENDENTI	4	8.5.7. Attività biologiche delle anafilotossine.....	16
8.2.1. La triplice risposta locale di Lewis	4	8.6. I METABOLITI DELL'ACIDO ARACHIDONICO	17
8.2.2. Flogosi e dolore	5	8.6.1. Acido arachidonico.....	17
8.3. MEDIATORI CHIMICI DELLA FLOGOSI	6	8.6.2. Metaboliti dell'acido arachidonico: prostaglandine, trombossani e leucotrieni	17
8.3.1. Classificazione dei mediatori della flogosi.....	6	8.6.3. Metaboliti dell'acido arachidonico e flogosi.....	19
8.3.2. Flogosi e mediatori.....	7	8.7. PRODOTTI DEI LEUCOCITI	20
8.4. AMMINE VASOATTIVE	8	8.7.1. Granulociti polimorfonucleati neutrofili.....	20
8.4.1. Istamina.....	8	8.7.2. Macrofagi.....	21
8.4.2. Istamina nell'uomo.....	9	8.7.3. Linfociti e linfocchine.....	21
8.5. PROTEASI PLASMATICHE	10	8.7.4. Chemiochine.....	21
8.5.1. Tangled web.....	11	8.8. ALTRI MEDIATORI	22
8.5.2. Il sistema delle chinine.....	12	8.8.1. Composti reattivi dell'ossigeno.....	22
8.5.3. Coagulazione e flogosi.....	13	8.8.2. PAF-acetil-etero.....	22
8.5.4. Complemento e flogosi.....	14		

8.8.3. Ossido d'azoto: NO.....	23	8.9.3. Modificazioni neuroendocrine.....	28
8.9. MEDIATORI E MODIFICAZIONI SISTEMICHE NELLA FLOGOSI ACUTA	25	8.9.4. Modificazioni ematologiche.....	28
8.9.1. Proteine di fase acuta.....	26	8.9.5. Modificazioni metaboliche.....	28
8.9.2. Esempi di proteine di fase acuta.....	27	8.10. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	29



8.1. Il segnale flogistico

 I mediatori della flogosi sono le sostanze che consentono la trasmissione dell'informazione tra cellula e cellula per l'innescò, lo sviluppo e lo spegnimento della flogosi

Ricordiamo che le cellule hanno come unici organi di senso i recettori di membrana, e che quindi ogni segnale deve essere mediato da un ligando di ben precisa specificità

Fa parziale eccezione la trasmissione del segnale elettrico lungo le vie nervose, anche se, alla fin fine, il passaggio del segnale elettrico tra cellula e cellula è quasi sempre mediato dai mediatori chimici sinaptici

Il segnale elettrico passa da cellula a cellula direttamente forse soltanto nel miocardio ed in qualche altro muscolo liscio

I mediatori possono avere origine:


- umorale (fattori solubili)
- cellulare
- nervosa

8.2. Meccanismi neuro-dipendenti

 I meccanismi nervosi implicati nella flogosi sono di due tipi:

- locali (vedi risposta triplice di Lewis)
- associati alla sensazione di dolore

8.2.1. LA TRIPLICE RISPOSTA LOCALE DI LEWIS

 Alle primissime fasi di un evento flogogeno partecipano meccanismi mediati dal sistema nervoso. Subito dopo la lesione iniziale vi è una fase, molto transitoria, di vasocostrizione arteriolare, subito seguita dalla dilatazione delle arteriole coinvolte: **triplice risposta di Lewis**

- I. quando venga colpita fortemente la cute con uno strumento ottuso, (es.: la punta smussa di una matita) si forma in corrispondenza della linea di pressione esercitata una stria rossa (circa 1 minuto)
- II. segue un alone rosso chiaro che circonda l'impronta lasciata dal corpo contundente
- III. segue un rigonfiamento (edema) lungo la linea segnata dal corpo contundente

Il secondo evento è mediato da vasodilatazione neuro-dipendente. Ciò si verifica attraverso un arco riflesso comprendente assoni antidromici che interessano l'innervazione vasomotoria delle arteriole

Il primo e il terzo evento vanno attribuiti alla liberazione nei tessuti lesi di un mediatore chimico: istamina

8.2.2. FLOGOSI E DOLORE



L'innesco della sensazione dolorosa avviene per mezzo di:

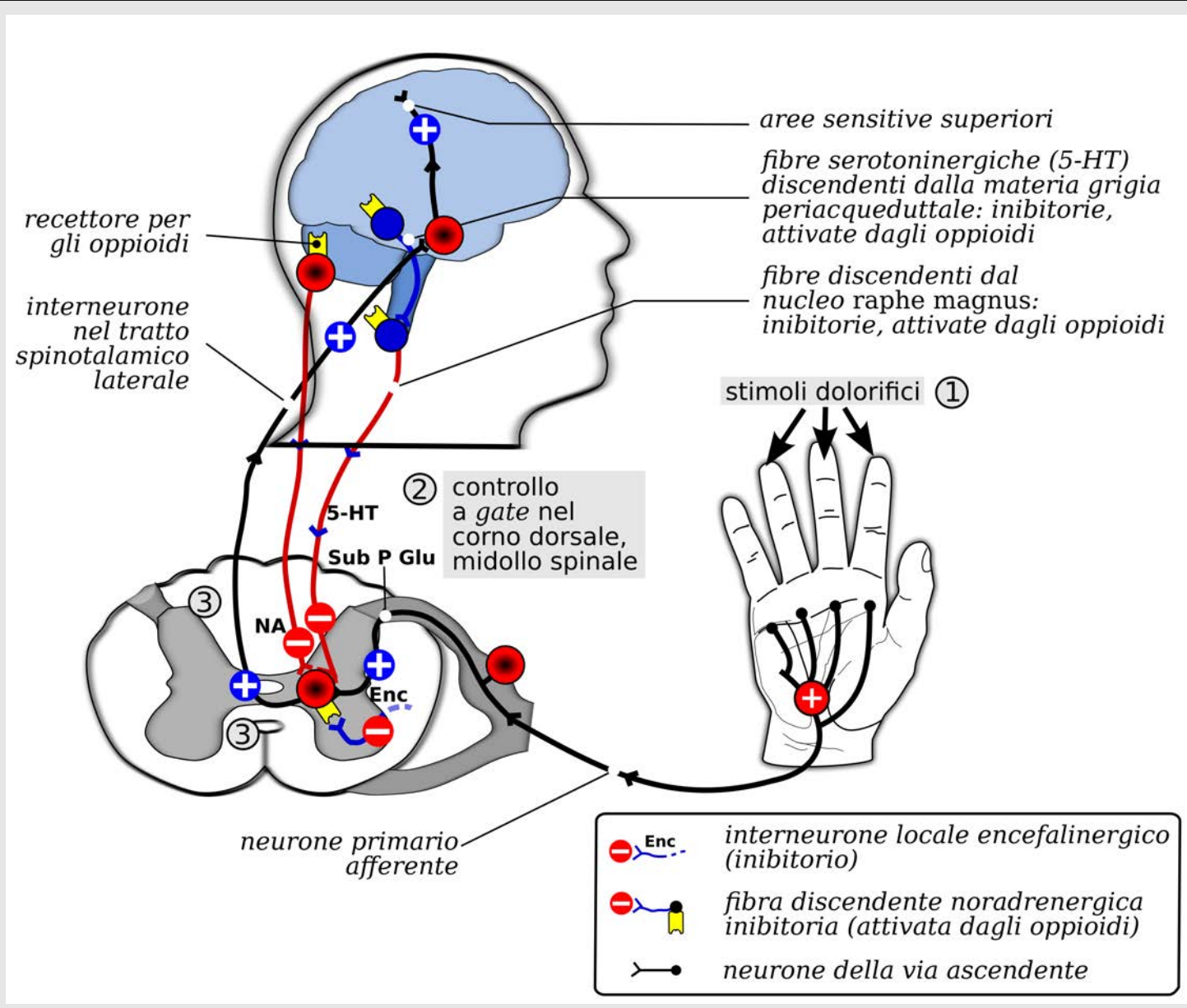
- mediatori chimici che stimolano le terminazioni nervose locali
- stimolazione diretta delle fibre nocicettive da parte dell'agente flogogeno

Figura 8.1. Vie nervose del dolore e punti di controllo da parte dei recettori oppioidi


1. Attivazione dei nocicettori nei tessuti periferici
2. Trasmissione dell'informazione dolorosa
3. Passaggio dell'informazione dolorosa ai centri superiori

(Glu, glutammato; 5-HT, 5-hydroxytryptamine (serotonina);

NA, noradrenalina; Sub P, sostanza P)



8.3. Mediatori chimici della flogosi

-  I mediatori della flogosi sono sostanze chimiche semplici (es. NO) o complesse (es.: proteine):
- derivano sia dal plasma che dalle cellule circolanti o dai tessuti lesi
 - sono il principale tramite tra un'azione lesiva e l'insorgenza dei fenomeni che costituiscono l'infiammazione
 - mediatori diversi possono interagire tra loro amplificando la loro azione

8.3.1. CLASSIFICAZIONE DEI MEDIATORI DELLA FLOGOSI

● *ammine vasoattive*

- istamina e serotonina

● *proteasi plasmatiche*

- il sistema delle chinine
- il sistema del complemento
- il sistema della coagulazione
- il sistema della fibrinolisi

● *metaboliti dell'acido arachidonico*

- prostaglandine, leucotrieni, e trombossani

● *prodotti dei leucociti*

- enzimi lisosomiali
- chemiochine

● *miscellanea*

- radicali liberi dell'ossigeno
- fattori attivanti le piastrine (PAF)
- ossido di azoto (NO)

8.3.2. FLOGOSI E MEDIATORI

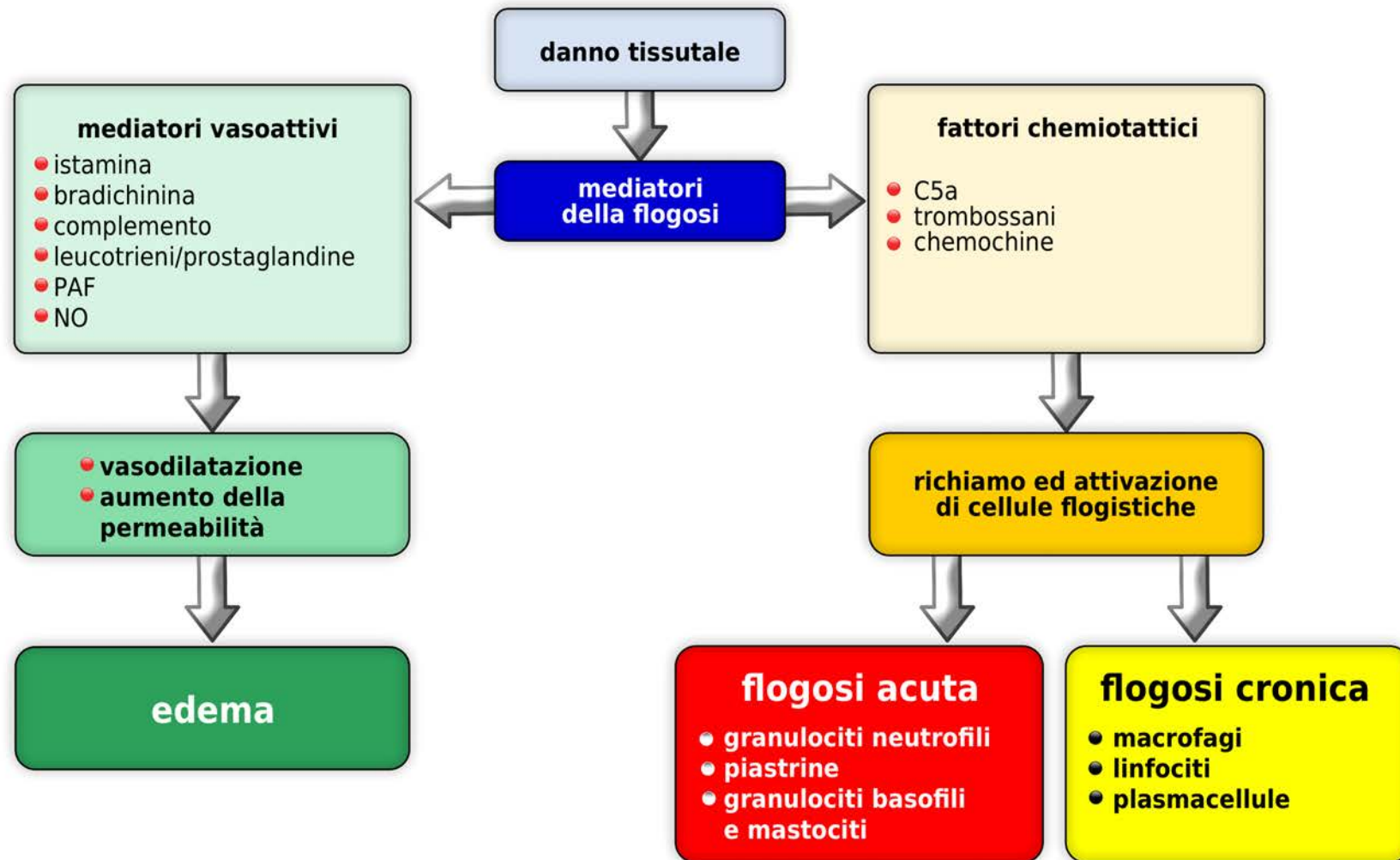


Figura 8.2. Flogosi e mediatori. Liberamente tratto da Rubin (2008). C5a: anafilotossina frammento del complemento

8.4. Ammine vasoattive

8.4.1. ISTAMINA



L'istamina è ampiamente distribuita nei tessuti

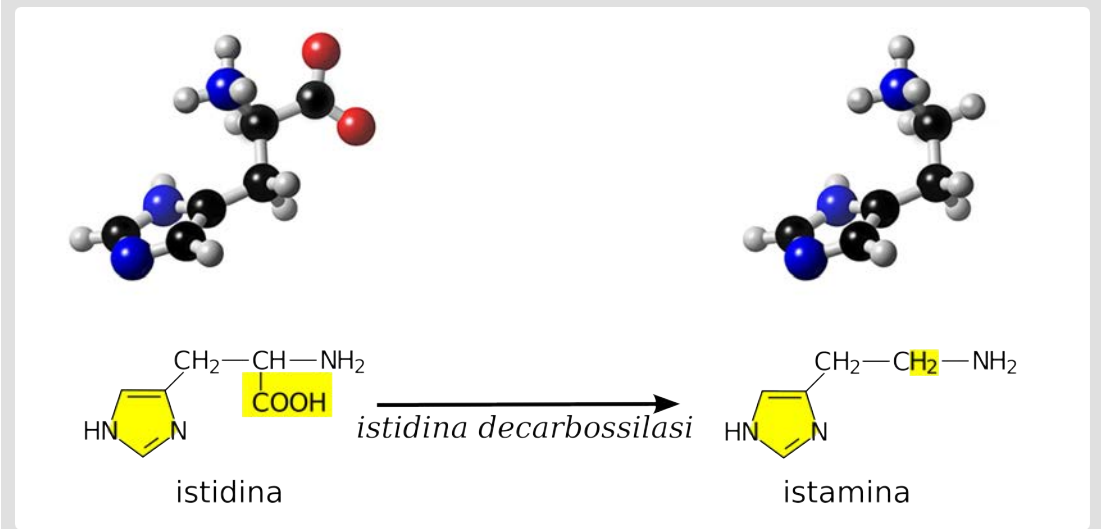
- nelle cellule granulose basofile (mastociti e basofili circolanti)
- nelle piastrine

L'istamina preformata è presente nei granuli delle cellule granulose basofile e viene rilasciata dalla degranolazione che si ha in risposta ad una ampia varietà di stimoli:



- lesioni di origine fisica; per esempio traumi e calore
- reazioni immunitarie che coinvolgano il legame di anticorpi IgE sui mastociti
- frammenti del complemento (anafilotossine)
- proteine lisosomiali cationiche (prodotte dai neutrofili)

Figura 8.3. Sintesi e struttura dell'istamina



8.4.2. ISTAMINA NELL'UOMO

L'istamina nell'uomo:




- causa dilatazione delle arteriole ed aumento della permeabilità vascolare a livello delle venule (le venule sono parte integrante della struttura morfo-funzionale chiamata rete capillare)
- è il mediatore principale della fase immediata dell'aumento della permeabilità vascolare
- causa la contrazione degli endoteli venulari e l'allargamento delle giunzioni tra le cellule endoteliali
- è specificamente chemiotattica per i granulociti eosinofili
- viene rapidamente inattivata da una istaminasi poco dopo il suo rilascio

Figura 8.4. *Urtica dioica*. Da Thomé (1885)

Istamina viene inoculata con la punture delle micro-spine delle ortiche: la lesione da ortica è un esempio di flogosi da istamina pura



8.5. *Proteasi plasmatiche*

-
-  Si tratta di serie di proteasi che si attivano per proteolisi da parte del fattore precedente e che attivano il fattore seguente: si ottiene così un'amplificazione molto rapida (es.: fattori della coagulazione).
L'ultimo fattore è il substrato del prodotto attivo (es.: substrato fibrinogeno, prodotto fibrina)
Anche frammenti generati durante la proteolisi possono essere attivi (es.: fibrinopeptidi)
-
-  Di regola ogni fattore è una proteasi specifica per il substrato seguente che è a sua volta una proteasi
I prodotti di queste proteolisi attivano anche sistemi di proteasi che vanno ad inattivare i fattori attivi per ulteriore proteolisi
Si realizza quindi un equilibrio tra attivazione ed inibizione
In condizioni di riposo queste cascate sono sempre attive a basso livello in equilibrio con i fattori inattivanti
A causa di questa continua attività la vita media dei fattori che costituiscono le proteasi plasmatiche è assai breve, a volte solo di ore
-
-  Quando il sistema viene attivato si ha una forte accelerazione prima del sistema effettore e solamente in un secondo tempo dei fattori inibitori
L'attivazione dei fattori inibitori è essenziale per far terminare la reazione, sia temporalmente, sia spazialmente (es.: quando si forma un coagulo per la rottura di un vaso la reazione si ferma e non coinvolge tutto il sangue circolante)
-

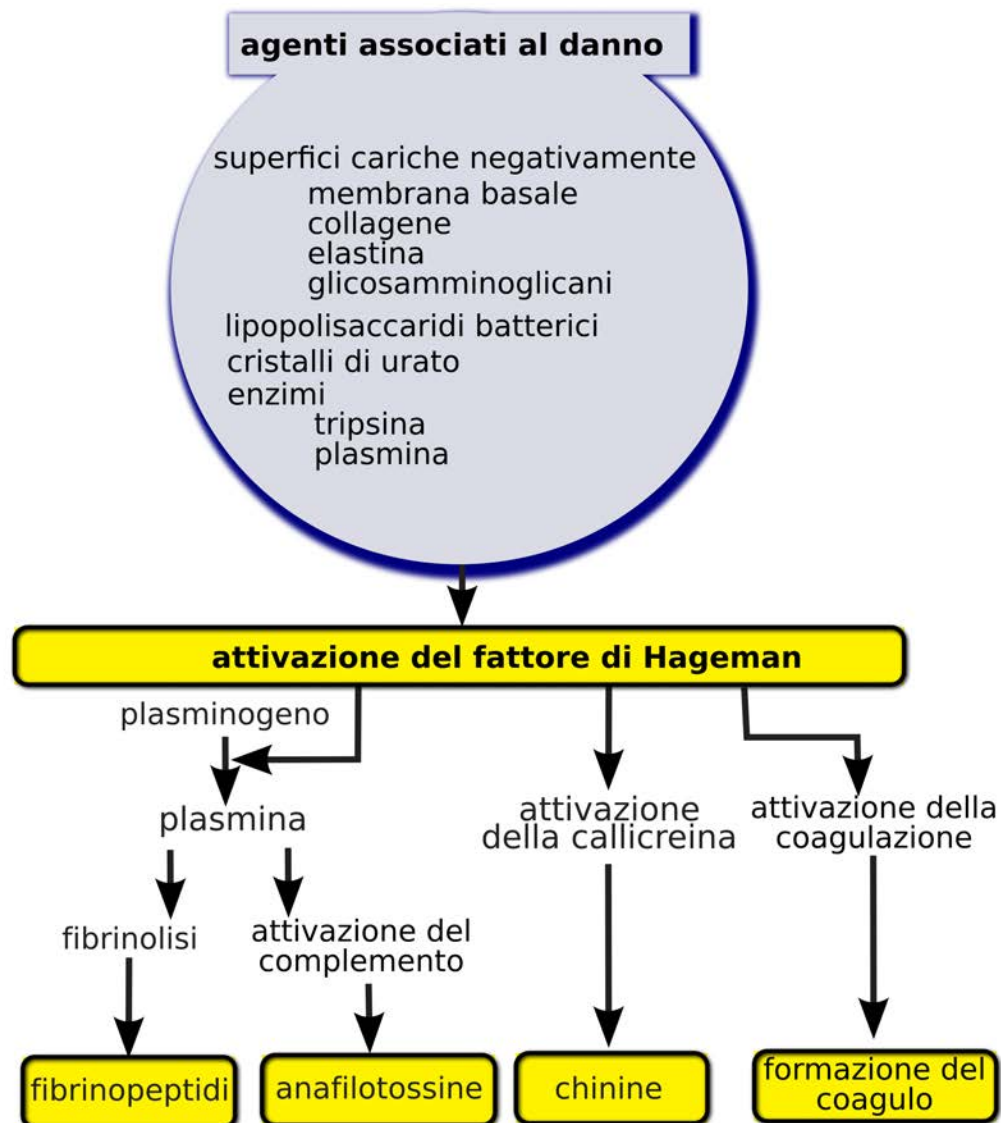
8.5.1. *TANGLED WEB*

☞ Molti fenomeni della risposta infiammatoria vengono mediati da sistemi di proteasi plasmatiche interagenti tra loro e con altri sistemi proteasici minori:

- il sistema delle chinine
- il sistema del complemento
- il sistema della coagulazione
- il sistema della fibrinolisi o plasmina

Queste interazioni vengono chiamate per la loro complessità *tangled web*, ovvero ragnatela intricata

Figura 8.5. Tangled web o ragnatela intricata



8.5.2. IL SISTEMA DELLE CHININE

Quando viene attivato il sistema delle chinine, esso porta alla formazione della bradichinina

Come l'istamina, la bradichinina causa:

- dilatazione arteriolare
- aumento della permeabilità delle venule
- contrazione della muscolatura liscia extra-vascolare
- la bradichinina agisce sulla cellula endoteliale aumentando gli spazi tra le cellule

Diversamente dall'istamina

- non ha azione chemiotattica sui leucociti
- è algogena

La bradichinina viene rapidamente inattivata dalle chininasi presenti nel plasma e nei tessuti ed il suo ruolo è limitato alla prima fase dell'aumento della permeabilità vascolare

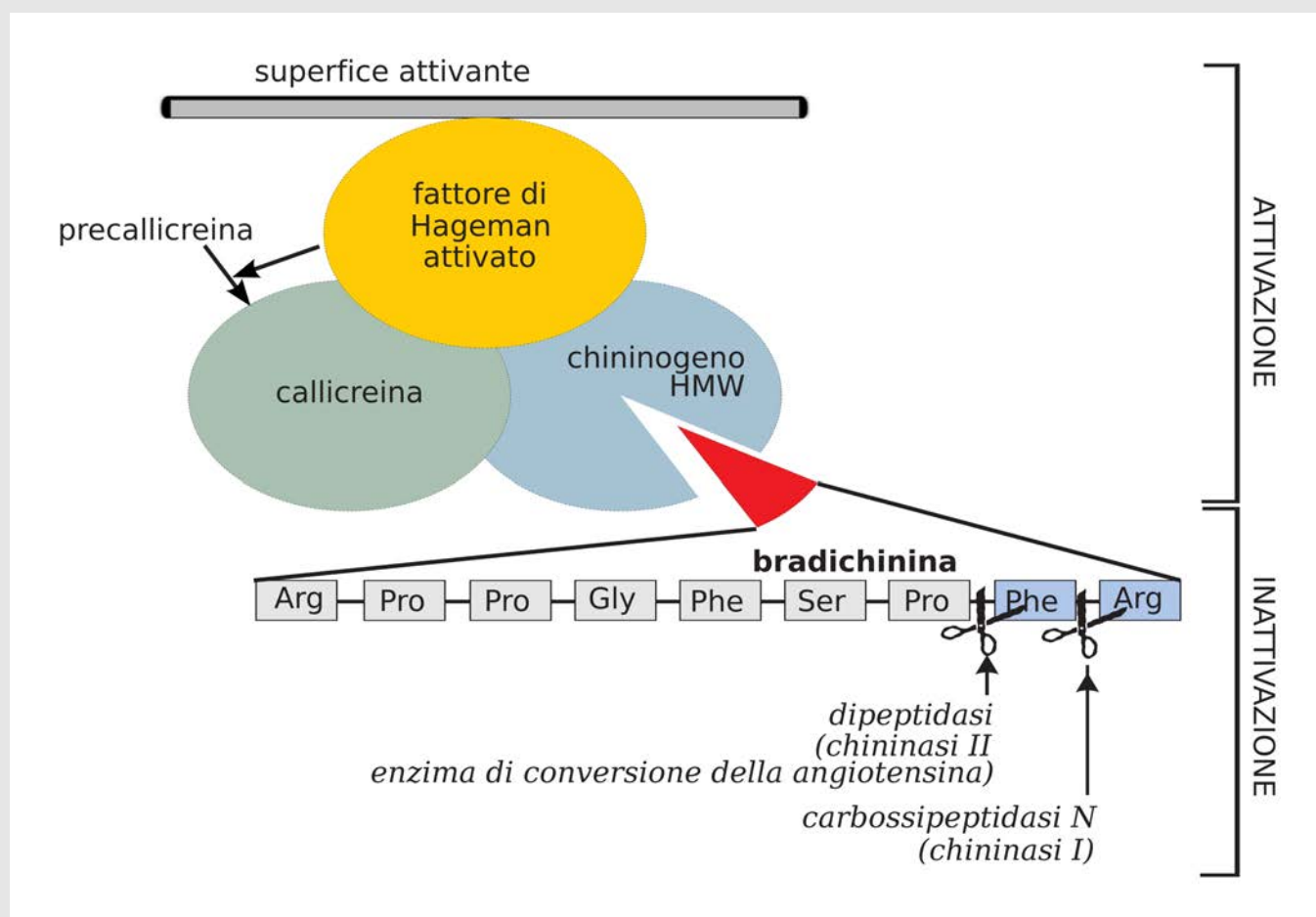


Figura 8.6. Formazione della bradichinina

- Il chininogeno, precursore della bradichinina, interagisce con la callicreina ed il fattore di Hageman attivato formando un complesso tri-molecolare
- La callicreina rilascia bradichinina dal chininogeno per taglio proteolitico
- La bradichinina è a sua volta inattivata dalle chininasi per ulteriore taglio proteolitico

8.5.3. COAGULAZIONE E FLOGOSI



Molte sono le connessioni tra coagulazione e flogosi

- la coagulazione viene correttamente attivata nel momento di un danno vascolare
- ogni situazione di danno innesca la flogosi
- la flogosi è necessaria per dare avvio ai sistemi riparativi



Tra i punti di contatto tra flogosi e coagulazione vi è la *tangled web* delle proteasi plasmatiche

Di seguito è riportata al connessione tra coagulazione, flogosi e riparazione (angiogenesi)

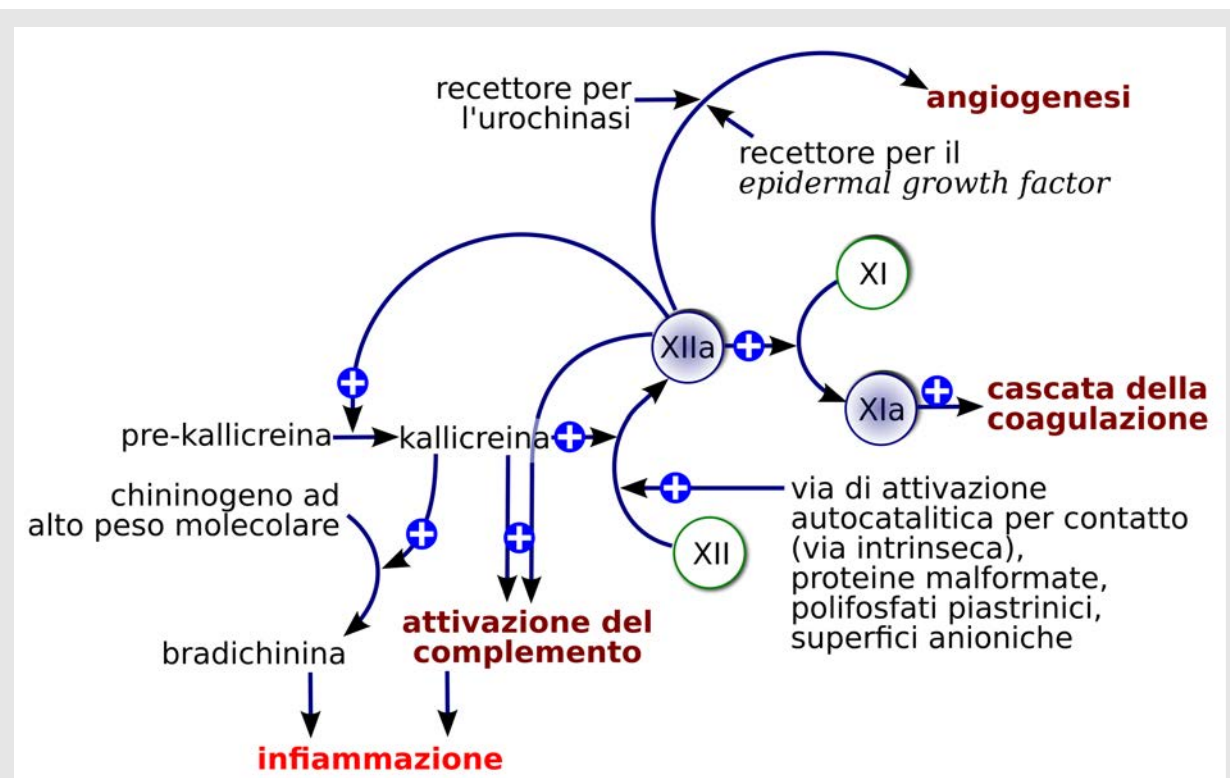


Figura 8.7. Connessione tra sistema della coagulazione e sistema delle chinine

Liberamente tratto da Borissoff (2011)

XII sta per fattore XII di Hageman (a: attivato); XI: fattore XI (a: attivato)

8.5.4. COMPLEMENTO E FLOGOSI

Il sistema del complemento

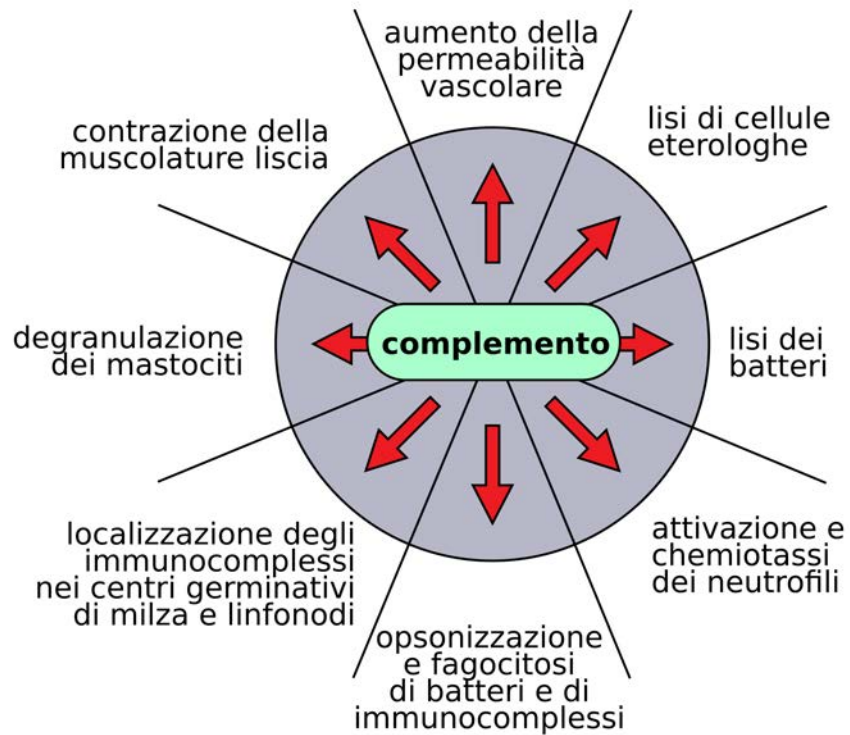



Figura 8.8. Effetti flogistici del complemento

Liberamente tratto da Roitt (1993)


Il complemento ha due ruoli biologici generali:

- *come iniziante dell'infiammazione*
- *come effettore dell'immunità specifica*

8.5.5. COMPLEMENTO E MEDIATORI DELLA FLOGOSI

-  Il sistema del complemento produce importanti mediatori dell'infiammazione
- I mediatori derivati dal complemento sono importanti non solo nell'infiammazione immunitaria ma anche in quella non immunitaria
- I fattori che derivano dal complemento hanno un ruolo in molti eventi della flogosi inducendo:
- **fenomeni vascolari.** Il C3a e il C5a (chiamate anche anafilotossine), sono i prodotti della scissione dei corrispondenti componenti del complemento, aumentano la permeabilità vascolare e causano vasodilatazione attraverso il rilascio di istamina dai mastociti. Il C5a attiva anche la via delle lipo-ossigenasi dell'acido arachidonico nei neutrofili e nei monociti
 - **chemiotassi.** Il C5a causa adesione dei neutrofili all'endotelio ed è chemiotattico per i monociti ed i neutrofili
 - **fagocitosi.** Il C3b quando si fissa alle pareti di una cellula batterica agisce come una opsonina (sostanza che facilita la fagocitosi) favorendo la fagocitosi da parte dei neutrofili e dei macrofagi che portano sulla superficie cellulare recettori per il C3b

8.5.6. C3, C5 E FLOGOSI

-  Tra i componenti del complemento il C3 ed il C5 sono i mediatori più importanti
- Il C3 e il C5 possono essere attivati anche da diversi enzimi proteolitici presenti nell'essudato infiammatorio tra cui la plasmina ed enzimi lisosomiali rilasciati dai neutrofili
 - L'effetto chemiotattico del complemento e gli effetti dell'attivazione complementare da parte dei neutrofili possono quindi suscitare un ciclo auto-mantenentesi di migrazione dei neutrofili stessi
-

8.5.7. ATTIVITÀ BIOLOGICHE DELLE ANAFILOTOSINE

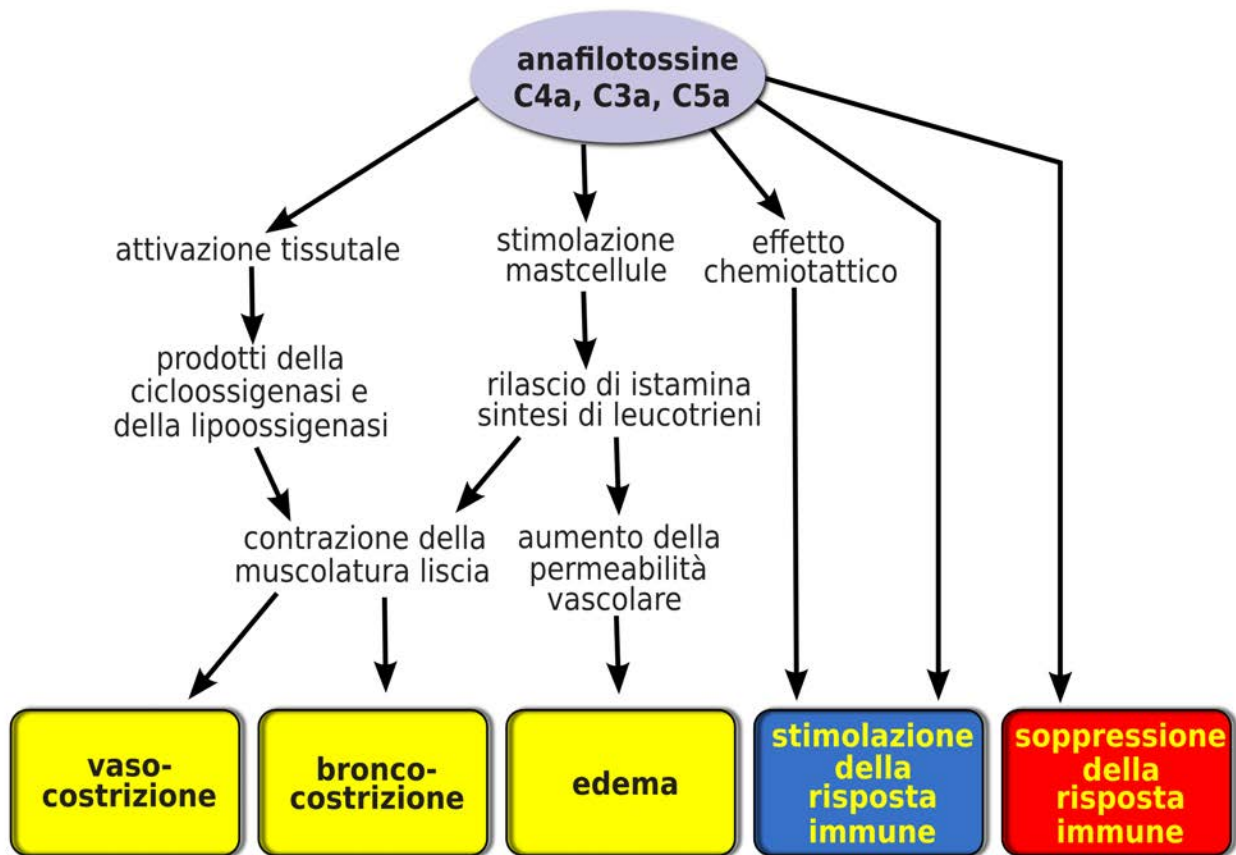


Figura 8.9. Attività biologiche delle anafilotossine

Si noti che a seconda del contesto si possono avere effetti contrastanti sulle risposte immunitarie

8.6. I metaboliti dell'acido arachidonico

8.6.1. ACIDO ARACHIDONICO



L'acido arachidonico è un acido grasso poli-insaturo che è presente in grandi quantità nei fosfolipidi delle membrane cellulari

Per poter essere utilizzato dalla cellula nella generazione dei mediatori, l'acido arachidonico deve essere rilasciato dai fosfolipidi di membrana dall'attivazione di fosfolipasi cellulari

Nell'infiammazione i lisosomi dei neutrofilii sono un'importante fonte di fosfolipasi

Altri mediatori chimici come il C5a possono anch'essi attivare le fosfolipasi e scatenare la cascata dell'acido arachidonico

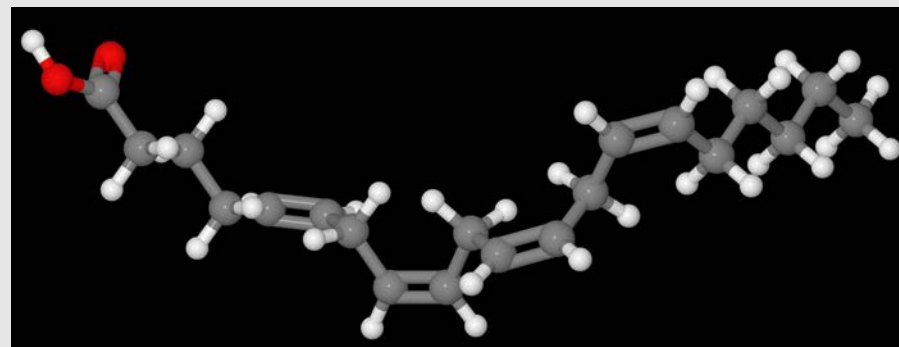


Figura 8.10. Acido arachidonico. Rendering ottenuto con [Jmol](#) e [Pov-Ray](#)

8.6.2. METABOLITI DELL'ACIDO ARACHIDONICO: PROSTAGLANDINE, TROMBOSSANI E LEUCOTRIENI



I prodotti derivati dal metabolismo dell'acido arachidonico sono ubiquitari nei tessuti ed intervengono nella:

- regolazione fisiologica della funzione renale
- regolazione fisiologica della funzione polmonare
- regolazione fisiologica della funzione cardiocircolatoria
- emostasi
- flogosi

Derivati dell'acido arachidonico e farmaci anti-infiammatori

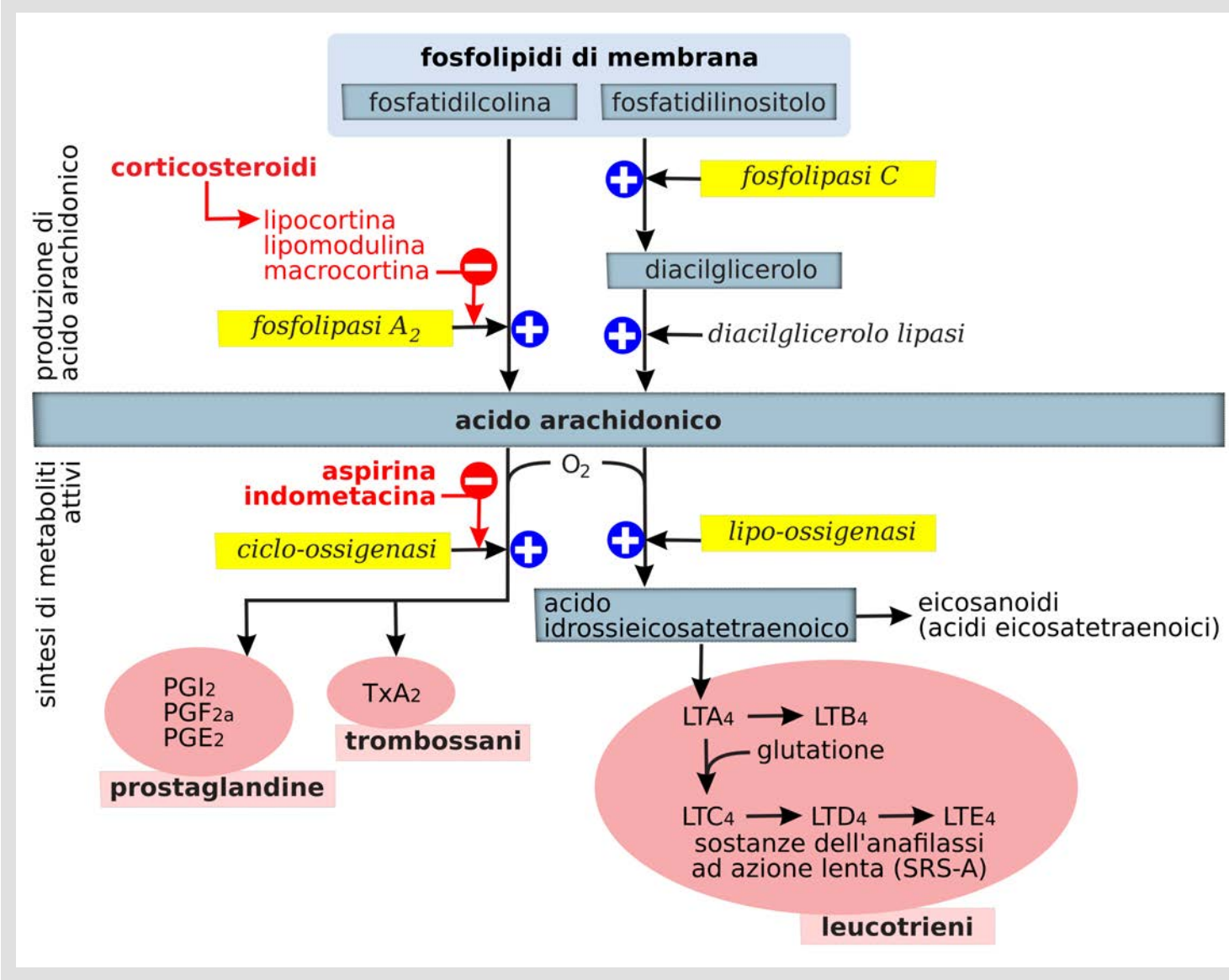


Figura 8.11. Derivati dell'acido arachidonico

PG: prostaglandina; LT: leucotriene; Tx: trombossano

Il metabolismo dell'acido arachidonico procede lungo vie che prendono il nome dall'enzima iniziante:


- **via ciclo-ossigenasica**
- **via lipo-ossigenasica**

Si noti che i corticosteroidi agiscono rallentando entrambe le vie metaboliche (ciclo- e lipo-ossigenasi) mentre l'aspirina e farmaci correlati agiscono solo sulla via ciclo-ossigenasica.


L'aspirina difatti non ha azione sulla flogosi provocata dalle reazioni allergiche immediate mediate dai leucotrieni, al contrario del cortisone

8.6.3. METABOLITI DELL'ACIDO ARACHIDONICO E FLOGOSI


Fenomeni vascolari

-  ● La prostaglandina PGE₂ e la prostaciclina sono potenti vasodilatatori. Il loro effetto è fondamentalmente sulle arteriole, è lento nella sua insorgenza e dura per parecchie ore
- PGD₂, un prodotto dei mastociti, causa vasodilatazione
- PGE₂ e prostaciclina potenziano la formazione di edema attraverso l'aumento di altri mediatori che sono capaci di aumentare la permeabilità. Ciò è dovuto alla loro capacità di aumentare il flusso sanguigno nelle aree infiammate. L'aumento del flusso sanguigno non potenzia soltanto la formazione dell'edema ma favorisce anche l'afflusso di leucociti nell'area dell'infiammazione
- I leucotrieni LTC₄ e LTD₄ generati attraverso la via della 5-lipo-ossigenasi sono estremamente potenti nell'aumentare la permeabilità vascolare. La loro potenza è approssimativamente mille volte più grande di quella dell'istamina stessa. Essi causano anche vasocostrizione e broncospasmo. LTC₄ e LTD₄ collettivamente possono dar conto di quella attività biologica che un tempo era nota come *slow reacting substance of anaphylaxis*, (SRS-A, sostanza ad azione lenta dell'anafilassi)

Chemiotassi



-  ● LTB₄ è un potente agente chemiotattico per i neutrofilo e i monociti. Favorisce l'adesione dei neutrofilo all'endotelio vascolare con formazione di aggregati all'interno del microcircolo. La sua attività come agente chemiotattico è paragonabile a quella del componente C5a del complemento

Dolore, febbre


-  ● PGE₂ produce dolore e potenzia gli effetti inducenti dolore della bradichinina ed è coinvolta nella genesi della febbre

8.7. Prodotti dei leucociti

8.7.1. GRANULOCITI POLIMORFONUCLEATI NEUTROFILI

-  Enzimi e altre proteine vengono rilasciati dai neutrofili:
- in seguito alla loro morte
 - per diretta liberazione durante la formazione del vacuolo di fagocitosi per endocitosi inversa
-  ● *Le proteasi neutre comprendono:*
- elastasi, collagenasi, catepsina che degradano l'elastina, il collagene ed altre proteine tissutali
 - proteasi che frammentano il C3 ed il C5 formando direttamente anafilotossine
 - la callicreina che scinde il chininogeno formando bradichinina
- *Le proteine cationiche includono parecchi fattori biologicamente attivi che*
- causano aumento della permeabilità vascolare attraverso la degranolazione dei mastociti
 - possiedono attività chemiotattiche per i monociti
 - immobilizzano i neutrofili nel focolaio d'infiammazione
- *Le fosfolipasi liberano acido arachidonico mettendolo a disposizione degli enzimi cellulari come substrato*
- la stimolazione della superficie del neutrofilo anche in assenza di fagocitosi, può “iniziare” la cascata dell'acido arachidonico e la successiva liberazione dei suoi mediatori


8.7.2. MACROFAGI

 I monociti ed i macrofagi, come i neutrofili, contengono nei loro lisosomi numerose sostanze biologicamente attive nel favorire l'infiammazione

Il loro rilascio può essere importante non solo nelle fasi acute ma anche in quelle dell'infiammazione cronica


Le citochine rilasciate dai macrofagi vengono chiamate anche **monochine**

8.7.3. LINFOCITI E LINFOCHINE

 I linfociti, se sensibilizzati da un antigene, rilasciano un'altra notevole quantità e varietà di messaggeri, noti come **linfocchine** (citochine linfocitarie) che costituiscono il fondamento delle comunicazioni inter-cellulari immunitarie

Tra le linfocchine sono compresi fattori che mediano l'accumulo e l'attivazione dei macrofagi nei focolai flogistici; questi ultimi sono particolarmente importanti nell'infiammazione cronica


8.7.4. CHEMIOCHINE

 Sono state identificate più di 40 chemiochine (proteine di 8-10 kDa con omologie di sequenza tra 20 e 70 %) prodotte essenzialmente dai leucociti e strutturalmente correlate tra loro

 Le chemiochine sono state suddivise in 4 famiglie sulla base della posizione dei residui di cisteina:


- | | |
|-----------------------|---|
| α -chemiochine | <ul style="list-style-type: none">● la famiglia di quelle che possiedono la sequenza glu-leu-arg: chemiotattiche per i neutrofili● la famiglia di quelle che non la possiedono: chemiotattiche per i linfociti |
| β -chemiochine | <ul style="list-style-type: none">● la famiglia MCP-eotassina● un'altra famiglia contenente tutte le altre |

8.8. Altri mediatori

 Un altro notevole numero di sostanze potrebbero agire quali mediatori della flogosi, in base ad azioni dimostrate *in vitro*, mentre *in vivo*, rispetto ad altri mediatori, la loro azione è meno evidente. Fanno eccezione in questo gruppo avendo un ruolo ben identificato:

- radicali liberi dell'ossigeno e derivati
- PAF-acetil-etero (estere)
- NO (ossido d'azoto)


8.8.1. COMPOSTI REATTIVI DELL'OSSIGENO

 Composti reattivi dell'ossigeno vengono prodotti nei macrofagi durante la fagocitosi e possono liberarsi nell'ambiente extra-cellulare

- I radicali liberi causano un aumento della permeabilità capillare per azione lesiva diretta sull'endotelio
- Ioni superossidi ed idrossili possono causare la perossidazione non enzimatiche dell'acido arachidonico, con formazione di lipidi chemiotattici

Il siero, i liquidi tissutali e le cellule dispongono di vari, efficaci meccanismi anti-ossidanti; pertanto il danno reale inflitto dai radicali dipende dall'equilibrio tra generazione e spegnimento

8.8.2. PAF-ACETIL-ETERE

 Il PAF-acetil-etero è una aggiunta relativamente recente alla famiglia dei mediatori lipidici. Il suo effetto principale è l'attivazione delle piastrine, da cui il nome (PAF, *platelet activating factor*). Viene sintetizzato da mastociti, neutrofili e macrofagi. La sua azione aumenta inoltre la permeabilità dei vasi, causa adesione leucocitaria e stimola sia i neutrofili che i macrofagi

8.8.3. OSSIDO D'AZOTO: NO



NO è un composto gassoso, altamente reattivo, solubile che viene prodotto da

- cellule endoteliali
- macrofagi
- alcuni neuroni specifici nel SNC



NO si lega all'eme della guanilico-ciclastasi ed attiva l'enzima. L'aumento di cGMP che si ottiene attraverso la cascata delle chinasi, media il rilassamento dei miociti e conseguentemente produce vasodilatazione

NO sintetasi (NOS)



NO viene sintetizzato a partire dalla L-arginina, ossigeno molecolare e NADPH dall'enzima *nitric oxide synthase* (NOS)

Esistono due tipi di enzima NOS:

- **costitutivo**: nelle cellule endoteliali e nei neuroni l'enzima NOS è presente costitutivamente e può essere rapidamente attivato da un aumento di ioni calcio citoplasmatici in presenza di calmodulina. L'influsso di calcio in queste cellule conduce ad una rapida produzione di NO
- **indotto**: il l'enzima NOS macrofagico viene invece indotto quando i macrofagi vengono attivati dalle citochine (IFN- γ) o da altri agenti: nessun aumento del calcio intra-cellulare è richiesto

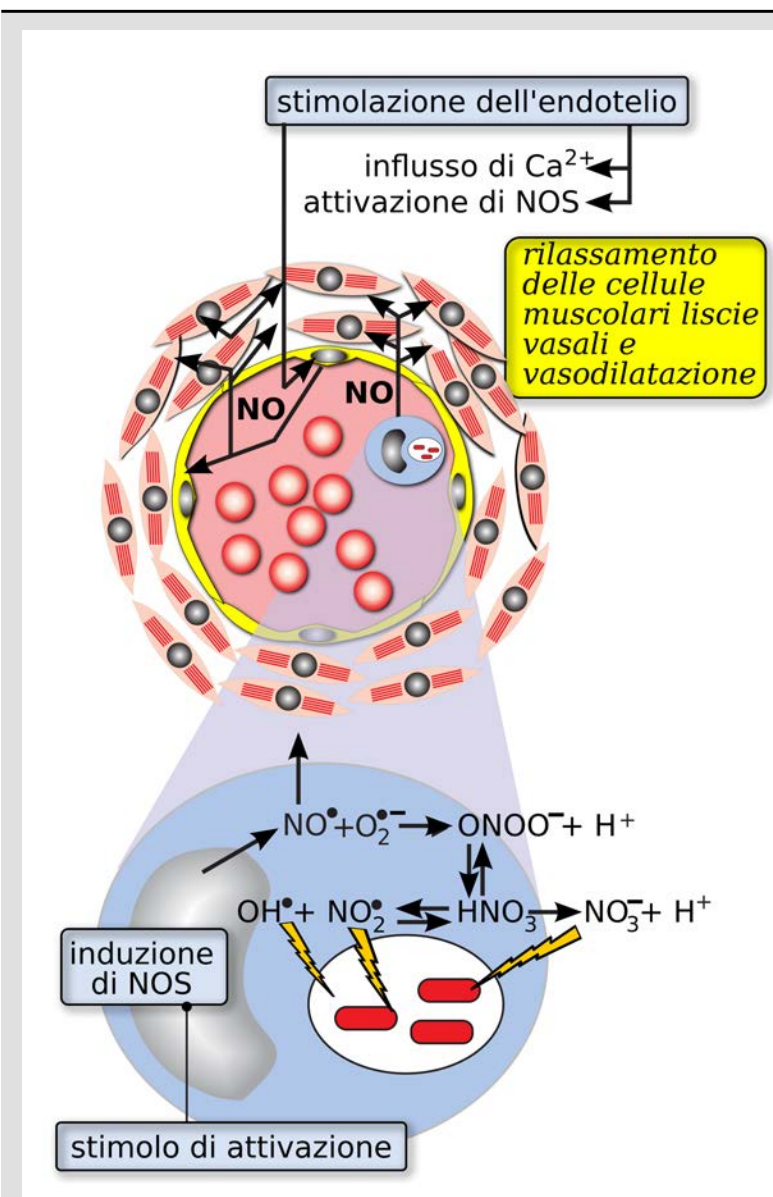


Figura 8.12. Vasi batteri ed NO

Attività biologica di NO



- Dato che l'emivita *in vivo* di NO è solo una questione di secondi, il gas agisce solo sulle cellule viciniori
- L'attività così localizzata rende conto della specificità



- NO induce rilassamento delle cellule muscolari lisce
- NO riduce l'adesione e l'aggregazione piastrinica
- NO sotto forma radicalica è citotossico per batteri e cellule tumorali. Ossida gruppi sulfidrilici delle proteine, provoca la deplezione del glutathione ridotto citosolico, reagisce con l'anione superossido formando il potente ossidante biossido di azoto ed il radicale altamente reattivo idrossile

Patologie da produzione di NO







- NO è implicato in molte malattie a base infiammatoria
- Nello *shock* settico, la produzione massiva di NO da parte dei macrofagi attivati conduce ad una vasodilatazione periferica generalizzata e *shock*
- Inibitori della produzione di NO sono in grado di ridurre la dimensione dell'area necrotica nell'infarto miocardico



La trinitrina, farmaco d'elezione nell'*angina pectoris*, esplica la sua potente azione vasodilatatrice tramite la produzione di NO

8.9. Mediatori e modificazioni sistemiche nella flogosi acuta

-
-  I mediatori della flogosi hanno anche la funzione di attivare le risposte sistemiche
-
-  Modificazioni sistemiche si associano ai fenomeni flogistici quando questi sono quantitativamente rilevanti: una flogosi eritematosa estesa può avere effetti sistemici, mentre una flogosi necrotico emorragica localizzata può non avere effetti generali
-
-  Le principali manifestazioni sistemiche della flogosi sono
- modificazioni nell'assetto proteico plasmatico: proteine di fase acuta
 - modificazioni neuroendocrine
 - modificazioni ematologiche
 - modificazioni metaboliche
 - attivazione del sistema immunitario
-
-  L'andamento delle concentrazioni plasmatiche della proteina C-reattiva e di altre proteine di fase acuta è usato in clinica per determinare la presenza di una patologia flogistica e per seguirne l'evoluzione
-

8.9.1. PROTEINE DI FASE ACUTA

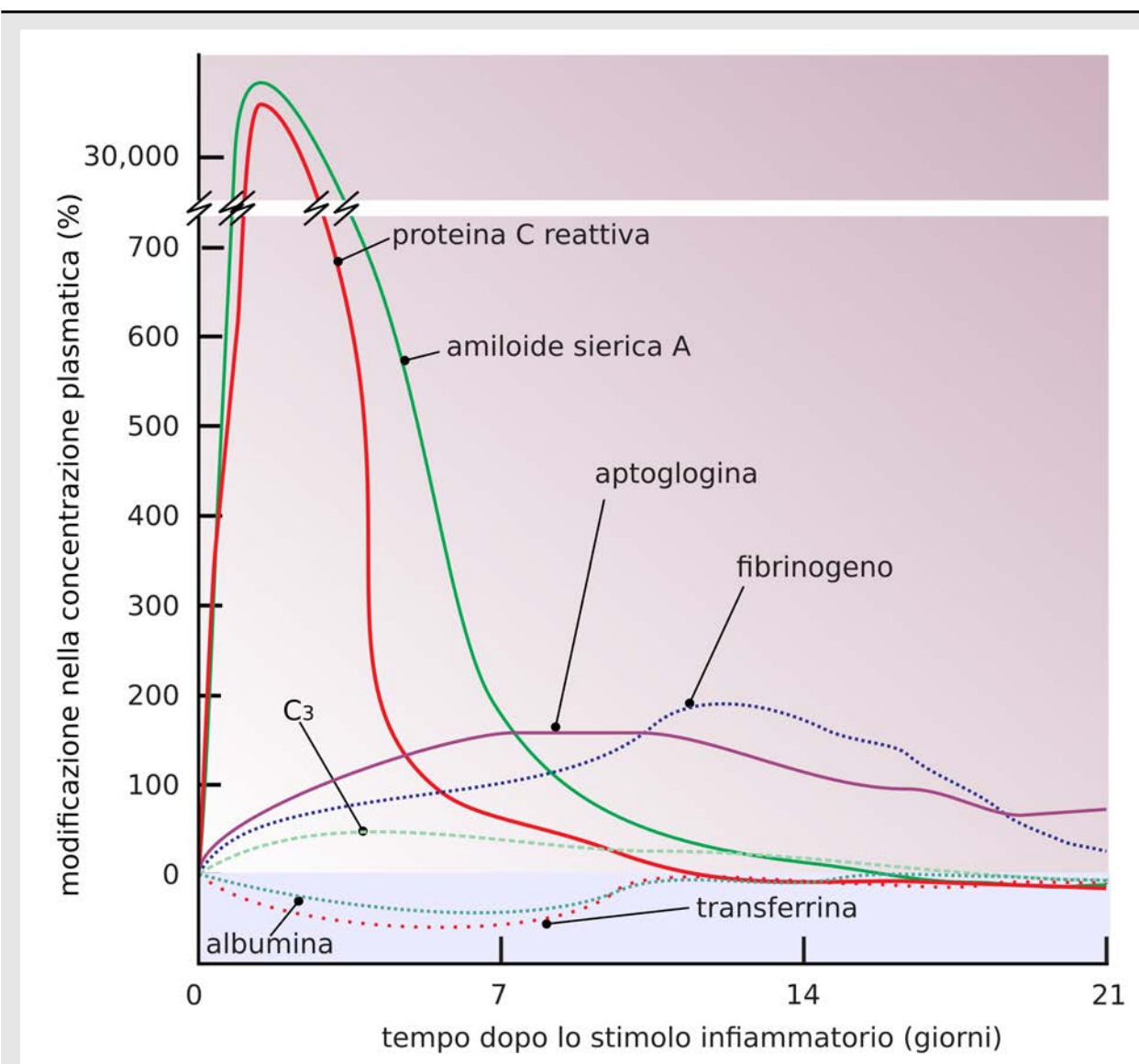


Figura 8.13. Caratteristiche modificazioni nelle concentrazioni plasmatiche di alcune proteine di fase acuta dopo un moderato stimolo infiammatorio

Dati da Gitlin (1987)

Le concentrazioni di molti fattori plasmatici possono subire variazioni significative rispetto ai valori basali raggiungendo un altro livello che offre maggiore protezione in caso di stress acuto. Es.:

- il livello basale di fibrinogeno garantisce un compromesso ideale tra capacità di formare fibrina quando dovuto, e controllo della coagulazione non propria (trombosi)
- in condizioni di stress la concentrazione di fibrinogeno nel plasma aumenta offrendo una maggiore capacità di formare coaguli e quindi di far fronte a lesioni più massicce: questo offre un vantaggio evolutivo in termini di sopravvivenza a breve

Se tuttavia la produzione di fibrinogeno fosse costantemente più alta allora le probabilità di una coagulazione intra-vascolare non desiderata aumenterebbero con uno svantaggio evolutivo

Ed ecco che l'evoluzione ha premiato la capacità di modificare temporaneamente la concentrazione di fattori plasmatici (proteine di fase acuta) nel breve periodo in presenza di uno stress

8.9.2. ESEMPI DI PROTEINE DI FASE ACUTA

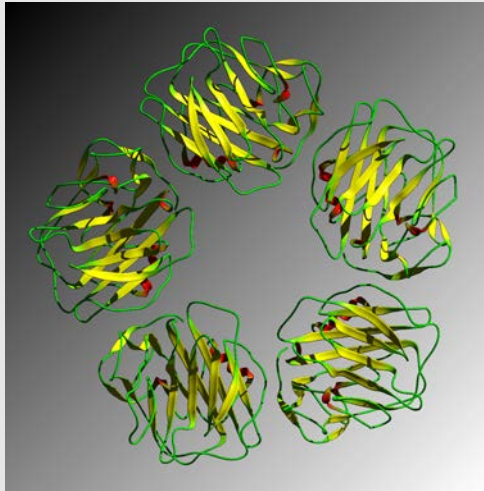


Figura 8.14. Proteina C reattiva. Rendering della struttura [pdb 1GNH](#) (Shrive, 1996) ottenuto con i programmi [Avogadro](#) e [Pov-Ray](#)

☞ L'**aptoglobina**, nel plasma lega l'emoglobina libera rilasciata in circolo dagli eritrociti con alta affinità, con i conseguenti effetti protettivi:

- blocco della filtrazione glomerulare dell'emoglobina per aumento delle dimensioni
- blocco dell'attività ossido-riduttiva dell'eme

L'aptoglobina:

- viene prodotta dal fegato
- viene eliminata come complesso aptoglobina-emoglobina nella milza

☞ La **proteina C reattiva** ha come ruolo fisiologico di legarsi alla fosforil-colina espressa sulla superficie di cellule morenti o morte oltre che sulla superficie di alcuni batteri, attivando *in loco* il complemento

La proteina C reattiva viene sintetizzata dal fegato anche in risposta a fattori rilasciati dagli adipociti

È un *pattern recognition receptor* (recettore che riconosce strutture comuni)

☞ L'**amiloide sierica A** (*serum amyloid A*, SAA) è costituita da una famiglia di apo-lipoproteine prodotte dal fegato associate alle HDL (*high-density lipoprotein*, lipo-proteine ad alta densità). Diverse forme di SAA sono prodotte o costitutivamente o in risposta a stimoli infiammatori

Le SAA hanno più un ruolo biologico: trasporto del colesterolo al fegato, reclutamento di cellule infiammatorie nei siti di flogosi, induzione di enzimi per la degradazione della matrice extra-cellulare

Le SAA sono implicate nella patogenesi di malattie infiammatorie croniche (es.: amiloidosi, aterosclerosi, artrite reumatoide)

8.9.3. MODIFICAZIONI NEUROENDOCRINE



- febbre, sonnolenza, anoressia
 - aumentata secrezione di *corticotropin-releasing hormone*, corticotropina (ACTH), cortisolo
 - aumentata secrezione di Arg-vasopressina
 - diminuita produzione di *insulin-like growth factor I*
 - aumentata secrezione surrenalica di catecolamine
-

8.9.4. MODIFICAZIONI EMATOLOGICHE



- anemia tipica della malattia cronica
 - leucocitosi
 - trombocitosi
-

8.9.5. MODIFICAZIONI METABOLICHE



Le principali modificazioni metaboliche nella flogosi acuta sono:

- perdita di massa muscolare, bilancio dell'azoto negativo
 - diminuita gluconeogenesi
 - osteoporosi
 - aumentata lipogenesi epatica, aumentata lipolisi nel tessuto adiposo, diminuita attività lipoprotein-lipasica nel muscolo e nel tessuto adiposo
 - cachessia
-

8.10. Principali fonti utilizzate

Borissoff, J.I., Spronk, H.M.H., Cate, H. (2011) *The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis*. *N. Engl. J. Med.* 364, 1746-1760

Gitlin, J.D., Colten, H.R. (1987) *Molecular biology of the acute phase plasma proteins*. In: Pick, E., Landis, M. (eds) *Lymphokines*. Academic Press, Los Angeles, 14, 123-153

Ryan, G.B., Majno, G. (1977) *Acute inflammation. A review*. *Am. J. Pathol.* 86, 183-276

Roitt, I. M., Brostoff, J., Male, D. K. (1993) *Immunology*. III ed. Mosby, Edinburgh

Rubin, R., Stryer, D.S. (2008) *Rubin's Pathology: clinicopathological foundations of medicine*. V ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

Shrive, A.K., Cheetham, G.M., Holden, D., Myles, D.A., Turnell, W.G., Volanakis, J.E., Pepys, M.B., Bloomer, A.C., Greenhough, T.J. (1996) *Nat. Struct. Biol.* 3, 346-354

Thomè, O.W. (1885) *Flora von Deutschland Österreich und der Schweiz*. Gera-Untermhaus, Deutschland

Siti web

avogadro.openmolecules.net

visitato il 22/11/2011

accessibile il 29/06/2012

jmol.org

visitato il 29/10/2011

accessibile il 29/06/2012

pdb.rcsb.org

visitato il 22/11/2011

accessibile il 29/06/2012

povray.org

visitato il 22/11/2011

accessibile il 29/06/2012









9. Complemento

II edizione



(vale per tutto il capitolo)

9. Complemento.....	285	9.3.1. Recettori cellulari per il complemento.....	294
9.1. GENERALIA SUL COMPLEMENTO.....	287	9.3.2. Opsonizzazione e fagocitosi.....	295
9.1.1. Le tre maggiori attività biologiche del sistema complementare.....	288	9.3.3. Effetti biologici del C5a.....	296
9.2. ATTIVAZIONE DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO.....	289	9.3.4. Effetti del C5.....	297
9.2.1. Attivatori del complemento.....	289	9.3.5. Effetti del C3B e C4B.....	297
9.2.2. Confronto tra la via classica e la via alternativa del complemento.....	290	9.3.6. Effetti del complemento e suo ruolo nella flogosi acuta.....	298
9.2.3. Azioni simili della via classica, della via classica-lectinica e della via alternativa.....	291	9.3.7. Il complemento e gli Immuno-complessi.....	299
9.2.4. La via litica.....	292	9.3.8. Genetica e biosintesi delle proteine complementari.....	301
9.2.5. Formazione delle anafilotossine.....	293	9.3.9. Regolazione del complemento.....	302
9.3. EFFETTI BIOLOGICI DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO.....	294	9.4. MALATTIE LEGATE AL SISTEMA DEL COMPLEMENTO.....	303
		9.4.1. Attivazione impropria del complemento.....	304
		9.5. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	305





9.1. Generalia sul complemento

Definizione del sistema del complemento

Il sistema del complemento è costituito da una dozzina di proteine circolanti, per lo più prodotte dal fegato, e dai loro recettori di membrana, capaci di interagire reciprocamente e con le membrane cellulari

Storia

-  Il termine complemento fu usato per la prima volta nel 1898 da J. Bordet
- Egli aveva notato che incubando una miscela di batteri con siero contenente anticorpi rivolti contro i batteri stessi, questi venivano lisati
- Quando invece il siero veniva preventivamente riscaldato ad una temperatura di 56° per 30 min la lisi non avveniva
- Essendo già noto che gli anticorpi resistevano al riscaldamento, Bordet ipotizzò la presenza nel siero di un componente termolabile che completava l'azione degli anticorpi battezzandolo **complemento**
-
-  ● Il sistema del complemento fa parte delle cascate di proteasi plasmatiche (C seguito da un numero arabo in sigla)
- Altri componenti attivi sono rappresentati dai recettori cellulari (CR in sigla)
- Il complemento è al crocevia tra infiammazione ed immunità

9.1.1. LE TRE MAGGIORI ATTIVITÀ BIOLOGICHE DEL SISTEMA COMPLEMENTARE

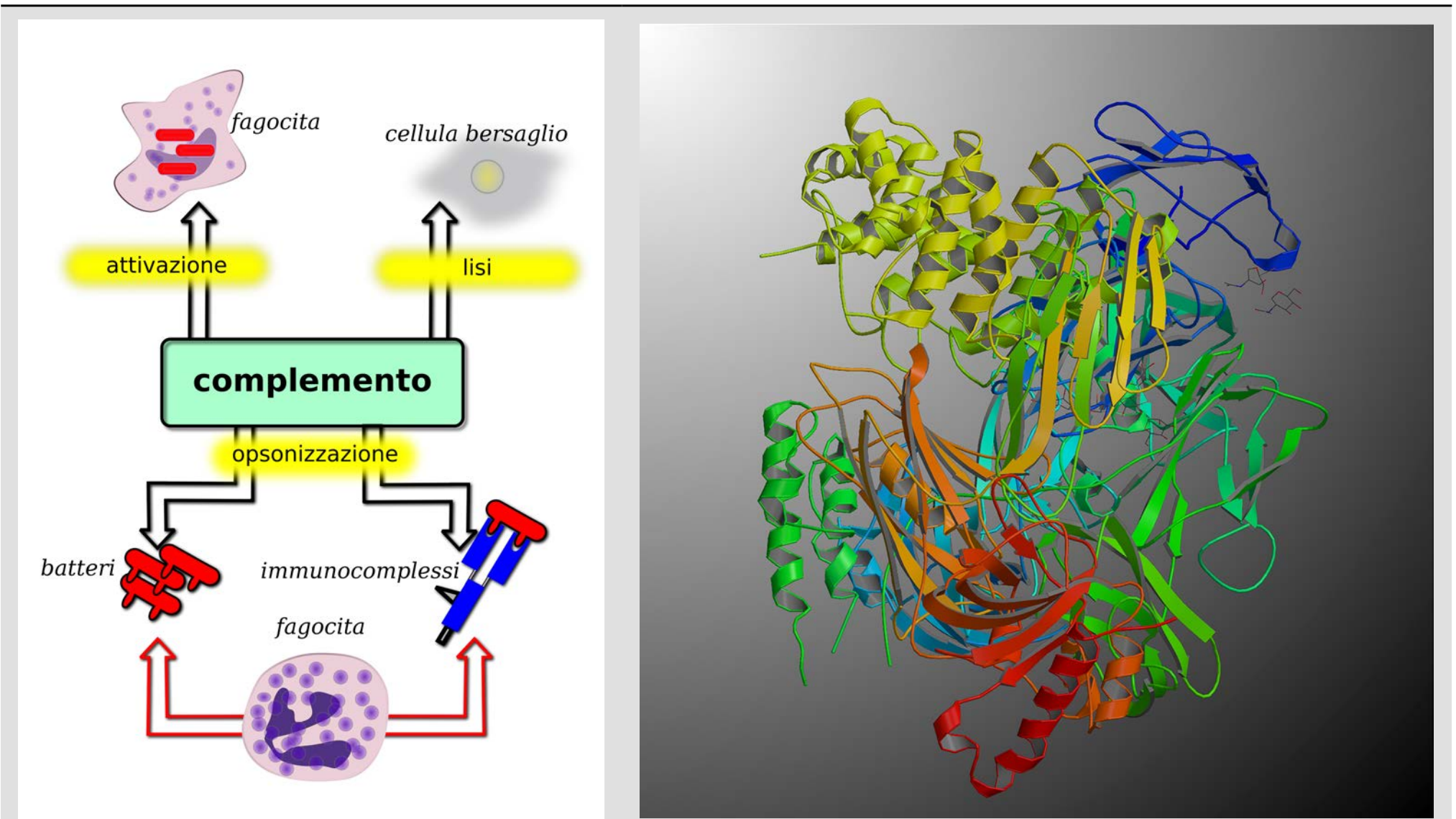


Figura 9.1. Le tre maggiori attività biologiche del complemento. Da Roitt (1993), ridisegnato.

Figura 9.2. Componente C3 del complemento. 1iga.pdb (Janssen, 2005) render con Molscrip (Kraulis, 1991) e Raster3D (Merrit, 1997)

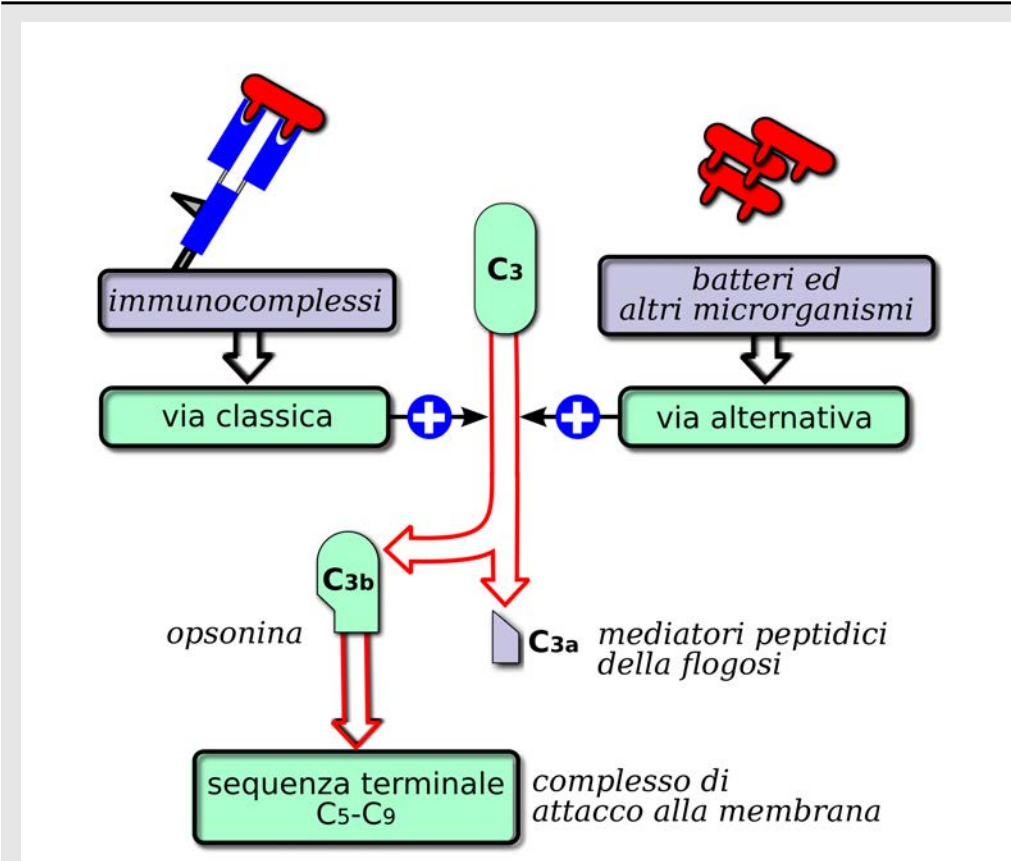
9.2. Attivazione del sistema del complemento

9.2.1. ATTIVATORI DEL COMPLEMENTO

Tabella 9.10: Attivazione del complemento. MBP: mannose-binding protein (proteina legante il mannosio), si trova sulla membrana macrofagi e rimuove glicoproteine umane invecchiate e microrganismi che presentino strutture mannosidiche

	complessi contenenti:	microrganismi			altri
		virus	batteri	altri	
via classica	IgM, IgG1, IgG2, IgG3	virus della stomatite vescicolare	-	<i>Mycoplasma</i>	PO ₄ ³⁻ (DNA, lipide A, cardiolipina), SO ₄ ²⁻ (eparina, condroitin-solfato)
via classica-lectinica	MBP				
via alternativa	-	alcune cellule infettate da virus (Epstein-Barr)	molti Gram-positivi e Gram-negativi	protozoi (tripanosomi, <i>Leishmania</i>), molti funghi	eritrociti eterologhi, carboidrati

9.2.2. CONFRONTO TRA LA VIA CLASSICA E LA VIA ALTERNATIVA DEL COMPLEMENTO



Entrambe le vie, classica ed alternativa, generano una C3 convertasi, che converte il C3 a C3a, l'evento fondamentale dell'attivazione del sistema complementare

Il C3b attiva la via terminale litica C5-C9 che porta alla formazione del complesso di attacco alla membrana

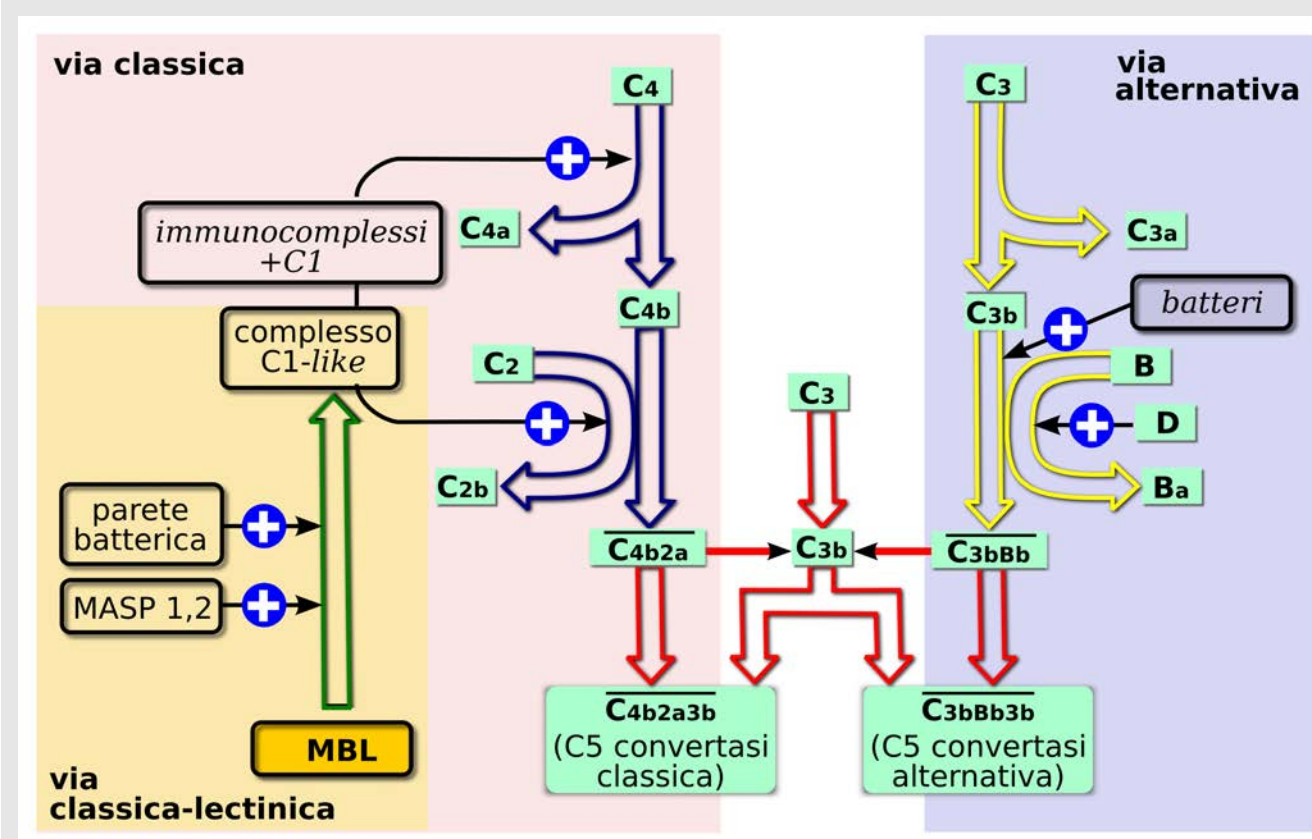
Il primo stadio che porta alla fissazione del C3 nella via classica è il legame tra antigene ed anticorpo

La via alternativa non necessita di anticorpi: può essere indotta dai componenti glucidici della membrana cellulare dei microrganismi

- La via alternativa conferisce una protezione immunitaria non specifica, innata
- La via classica rappresenta un meccanismo acquisito evolutosi più recentemente

Figura 9.3. Via classica e via alternativa dell'attivazione del complemento. Da Roitt (1993), ridisegnato

9.2.3. AZIONI SIMILI DELLA VIA CLASSICA, DELLA VIA CLASSICA-LECTINICA E DELLA VIA ALTERNATIVA



- Nella via classica il C1 viene attivato da anticorpi complessati (nella via classica-lectinica un complesso C1-like) che scinde sia il C4 che il C2
- I frammenti più piccoli, C4a e C2b, vengono perduti, mentre quelli più grandi formano il complesso C4b2a
- Nella via alternativa, il C3b preesistente si lega la Fattore B, che viene scisso in un frammento piccolo Ba, che viene perso, ed in frammento grande Bb che si lega al C3b a formare C3bBb. C3bBb converte dell'altro C3, creando un feed-back positivo
- Entrambe le attività facilitano la via alternativa. La C3 convertasi di entrambe le vie può scindere ulteriore C3 per formare la C5 convertasi
- La C5 convertasi attiva il successivo componente del complemento, il C5. La C5 convertasi classica è il C4b2a3b, mentre la C5 convertasi alternativa è il C3bBb3b

Figura 9.4. Vie classica, classica-lectinica ed alternativa. MBL: mannosio-binding protein; MASP: MBL-associated serine proteases



- Una parte dei fattori che fanno parte del sistema del complemento hanno la funzione di regolare ed inibire l'infinita attivazione del sistema stesso
- Questi fattori sono anche importanti nello spegnimento dell'attivazione

9.2.4. LA VIA LITICA

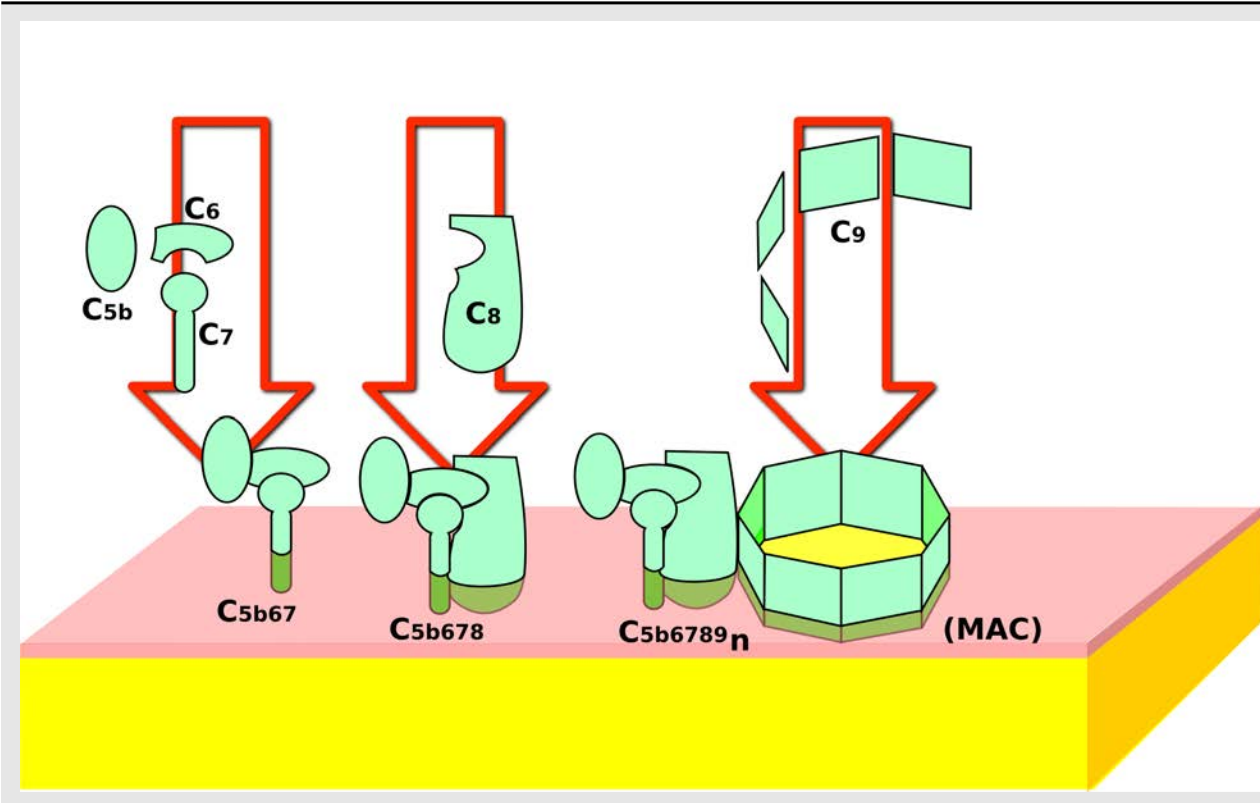


Figura 9.5. Generazione del complesso di attacco alla membrana

- Il C5b lega il C6 e il C7 per formare C5b67, che è idrofobico e possiede un sito di legame per la membrana che gli permette di legarsi vicino alla sede di reazione
- Il C8 si lega al C5b e penetra nella membrana dove catalizza la polimerizzazione della molecole di C9 per generare il complesso di attacco alla membrana (membrane attack component, MAC)

Da Roitt (1993), ridisegnato.



- Se la formazione di pori supera la capacità di riparazione cellulare il liquido extra-cellulare entra per gradiente osmotico e fa "scoppiare" la cellula
- Si ha quindi lisi cellulare con necrosi e rilascio del contenuto intra-cellulare nell'interstizio e flogosi

9.2.5. FORMAZIONE DELLE ANAFILOTOSINE

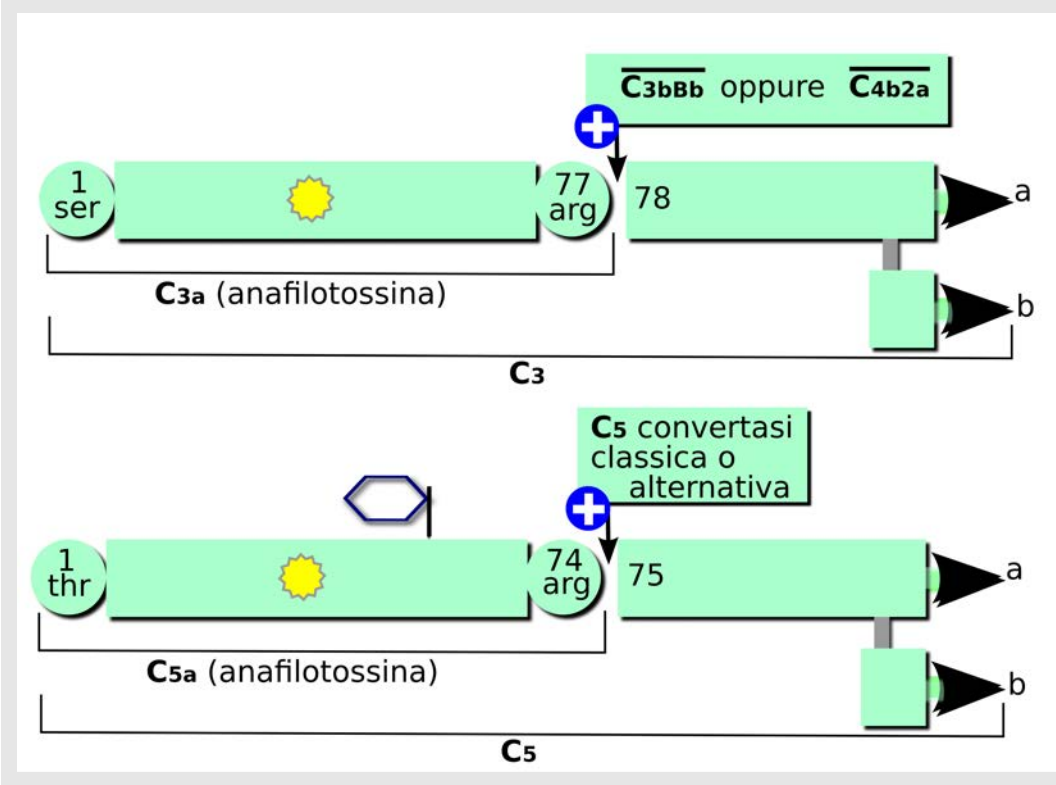


Figura 9.6. Formazione delle anafilotosine.

- Estremità N-terminale del C3 e del C5. Il C3a, un peptide di 77 amminoacidi viene scisso dalla molecola C3, in maniera tale da formare un residuo di arginina terminale, da parte di C4b2a (via classica) o da parte di C3bBb (via alternativa)
- Il C5a, un frammento di 74 amminoacidi, viene scisso dal C5 da parte della C5 convertasi classica Cab2a3b o dalla C5 convertasi alternativa C3bBb3b

Da Roitt (1993), ridisegnato.



- La divisione proteolitica di fattori del complemento porta alla generazione di frammenti entrambi attivi biologicamente
- Le anafilotosine sono un ponte tra complemento e flogosi molto efficiente

9.3. Effetti biologici del sistema del complemento

9.3.1. RECETTORI CELLULARI PER IL COMPLEMENTO

Tabella 9.11: Principali recettori e relativi ligandi del sistema del complemento

recettore	ligando	distribuzione cellulare
CR1	C3 > iC3b C4	linfociti B neutrofil monociti, macrofagi cellule dendritiche follicolari eritrociti cellule epiteliali glomerulari
CR2	iC3b C3dg virus di Epstein Barr	linfociti B cellule dendritiche follicolari cellule epiteliali (cervice, naso-faringe)
CR3	iC3b enzimi alcuni batteri	monociti, macrofagi neutrofil cellule NK cellule dendritiche follicolari
CR4	iC3b	neutrofil monociti, macrofagi tissutali

9.3.2. OPSONIZZAZIONE E FAGOCITOSI

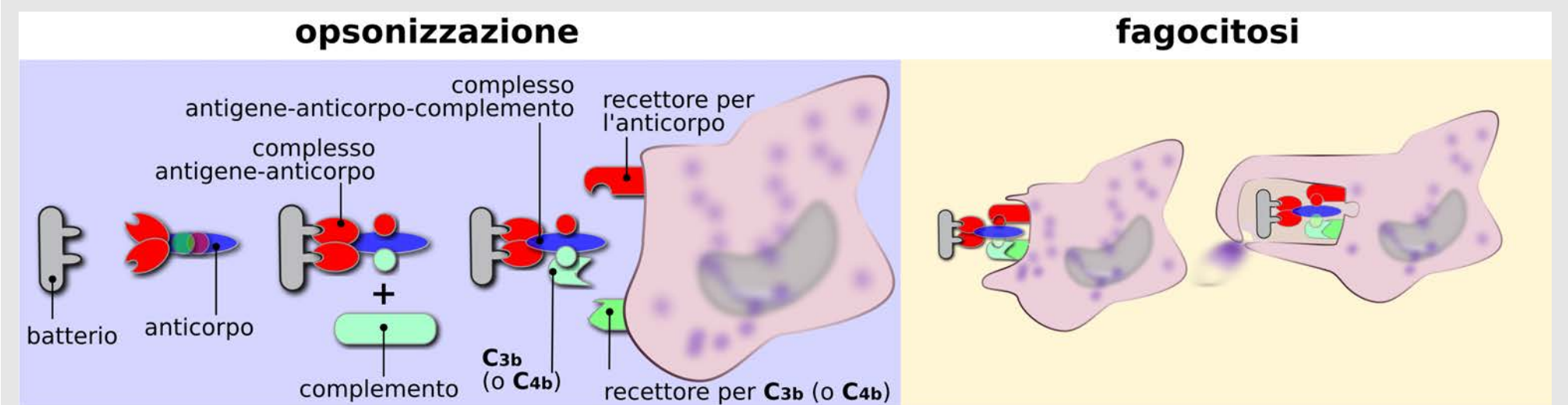


Figura 9.7. Captazione di una particella (batterio) opsonizzata da C3b o da C4b. Adattato da Roitt (1993)

- ☞ Quando l'anticorpo si lega all'antigene subisce una modificazione conformazionale che espone dei domini riconosciuti dai recettori cellulari e dal complemento che quindi si attacca al complesso immune attivandosi
- I componenti del complemento attivato presenti sui complessi immuni espongono dei domini riconosciuti dai recettori cellulari
- Il fenomeno di rendere riconoscibili dai recettori cellulari i complessi immuni si chiama **opsonizzazione**

9.3.3. EFFETTI BIOLOGICI DEL C5A

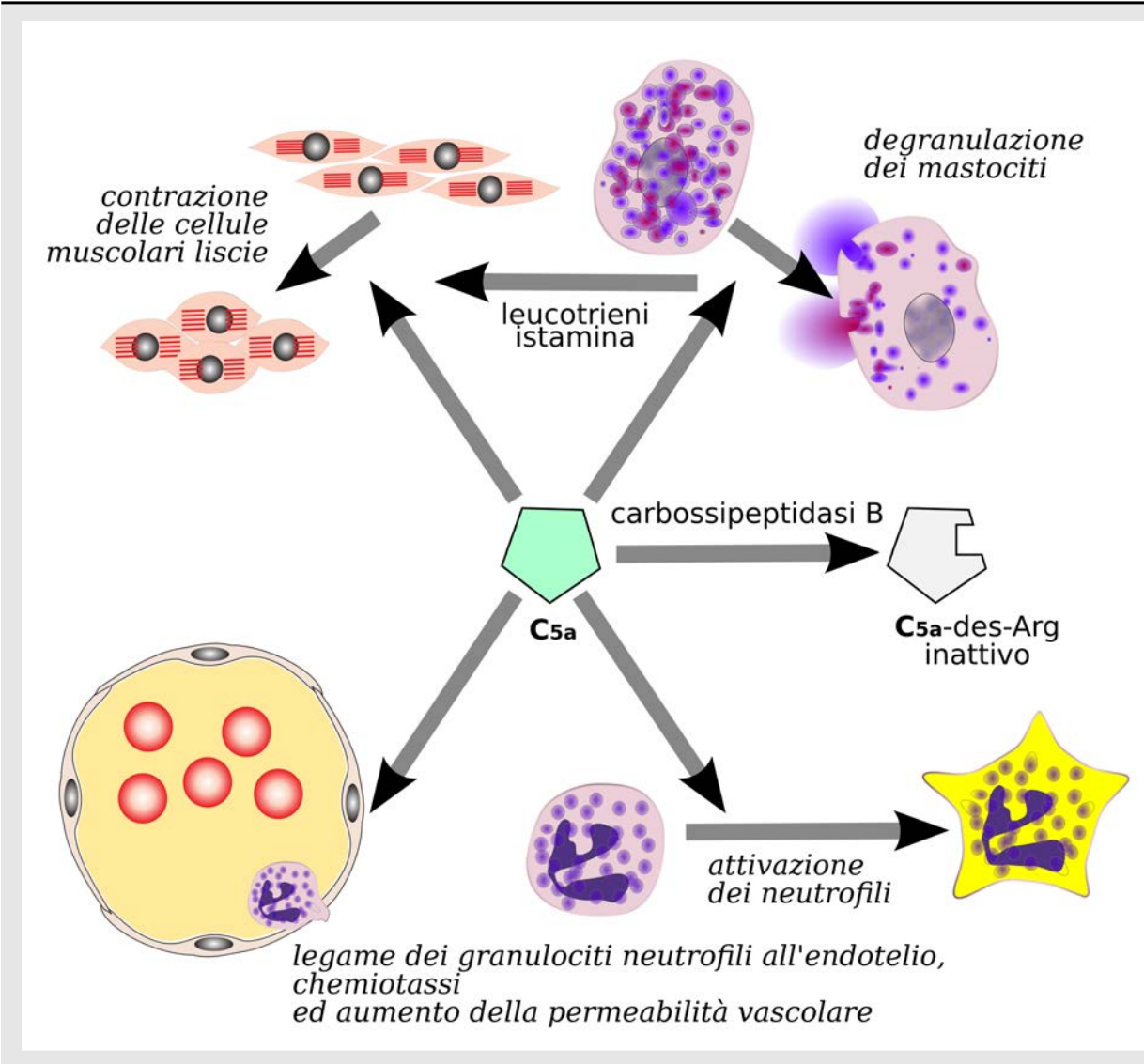


Figura 9.8. Effetti biologici del C5a


Il C5a insieme al C3a costituiscono le cosiddette anafilossine complementari perché possono avere grande ruolo nello scatenare la reazione anafilattica, cioè un'allergia immediata (ipersensibilità di tipo I) mediata da IgE generalizzata

Gli effetti finali del C5a sono

- rapidi (mediati dai mastociti)
- lenti (mediati dai granulociti neutrofil)

Il C5a viene inattivato per proteolisi dalla carbossi-peptidasi B che è ubiquitaria: ha quindi vita media breve

9.3.4. EFFETTI DEL C5


 Il C5 provoca:

- contrazione della muscolatura liscia
- degranolazione dei mastociti
- attivazione dei neutrofilii
- marginazione e chemiotassi dei neutrofilii

La muscolatura liscia viene ulteriormente stimolata dall'istamina e dai leucotrieni liberati in conseguenza della degranolazione dei mastociti

La perdita del residuo C-terminale di arginina conseguente alla scissione da parte della carbossi-peptidasi B, produce il C5a-des-Arg, che perde attività

9.3.5. EFFETTI DEL C3B E C4B

 Il C3B ed il C4B facilitano:

- il legame di batteri, virus e immuno-complessi a neutrofilii monociti e macrofagi
 - l'endocitosi, la fagocitosi e l'attivazione metabolica, mediante attivazione dei recettori per il complemento
 - il legame al CR1 (recettore per il complemento) degli eritrociti per la *clearance* degli immuno-complessi
 - la localizzazione degli immuno-complessi e delle APC (*antigene presenting cells*, cellule presentanti l'antigene)
 - la solubilizzazione degli immuno-complessi mediante rottura dei reticoli macromolecolari
-

9.3.6. EFFETTI DEL COMPLEMENTO E SUO RUOLO NELLA FLOGOSI ACUTA

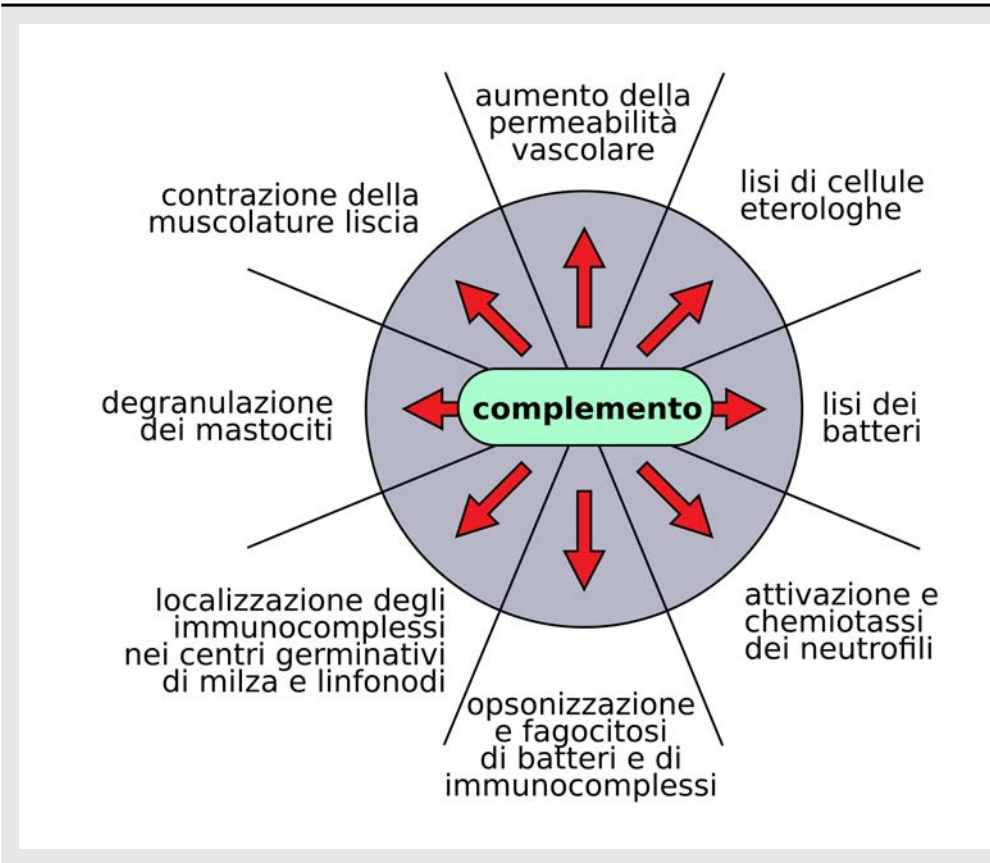



Figura 9.9. Complemento e flogosi acuta


Il complemento ha un ruolo centrale sia nell'immunità naturale che nell'immunità acquisita

Il complemento ha sia funzione di innesco della risposta protettiva sia funzione effettrice nella rimozione della *noxa* patogena

9.3.7. IL COMPLEMENTO E GLI IMMUNO-COMPLESSI

-  Una piccola quantità di complessi immuni si forma in continuazione
- Quando si sviluppa una vigorosa risposta anticorpale verso un antigene circolante presente in quantità elevate, gli Immuno-complessi circolanti possono aumentare in maniera drammatica
- Gli Immuno-complessi sono potenzialmente dannosi: possono depositarsi a livello delle pareti vasali, attivare il complemento, con reazioni infiammatorie che danneggiano i tessuti circostanti
-

Solubilizzazione ed eliminazione dei complessi immuni

-  Il legame del complemento alle immunoglobuline può inibire stericamente le interazioni tra i frammenti Fc (porzione costante degli anticorpi che contiene i domini funzionali), limitando quindi la formazione di nuovi complessi immuni o disaggregando quelli già formati
- Il sistema del complemento può favorire l'eliminazione dei complessi circolanti da parte dei fagociti
- Questa funzione è in gran parte mediata dai recettori per il complemento CR1 presenti sulla membrana dei globuli rossi, che costituiscono, in virtù del numero degli eritrociti, la grande maggioranza dei recettori CR1 dell'organismo
- I complessi antigene-anticorpo circolanti attivano il complemento, il C3b generato forma legami covalenti con le molecole di anticorpo; i complessi possono essere quindi adsorbiti dai globuli rossi, data l'alta affinità di CR1 per C3b
- Le cellule fagocitarie presenti nel fegato e nella milza sono responsabili della rimozione dei complessi immuni dalla membrana degli eritrociti, durante il transito di questi ultimi nei sinusoidi di tali organi
-

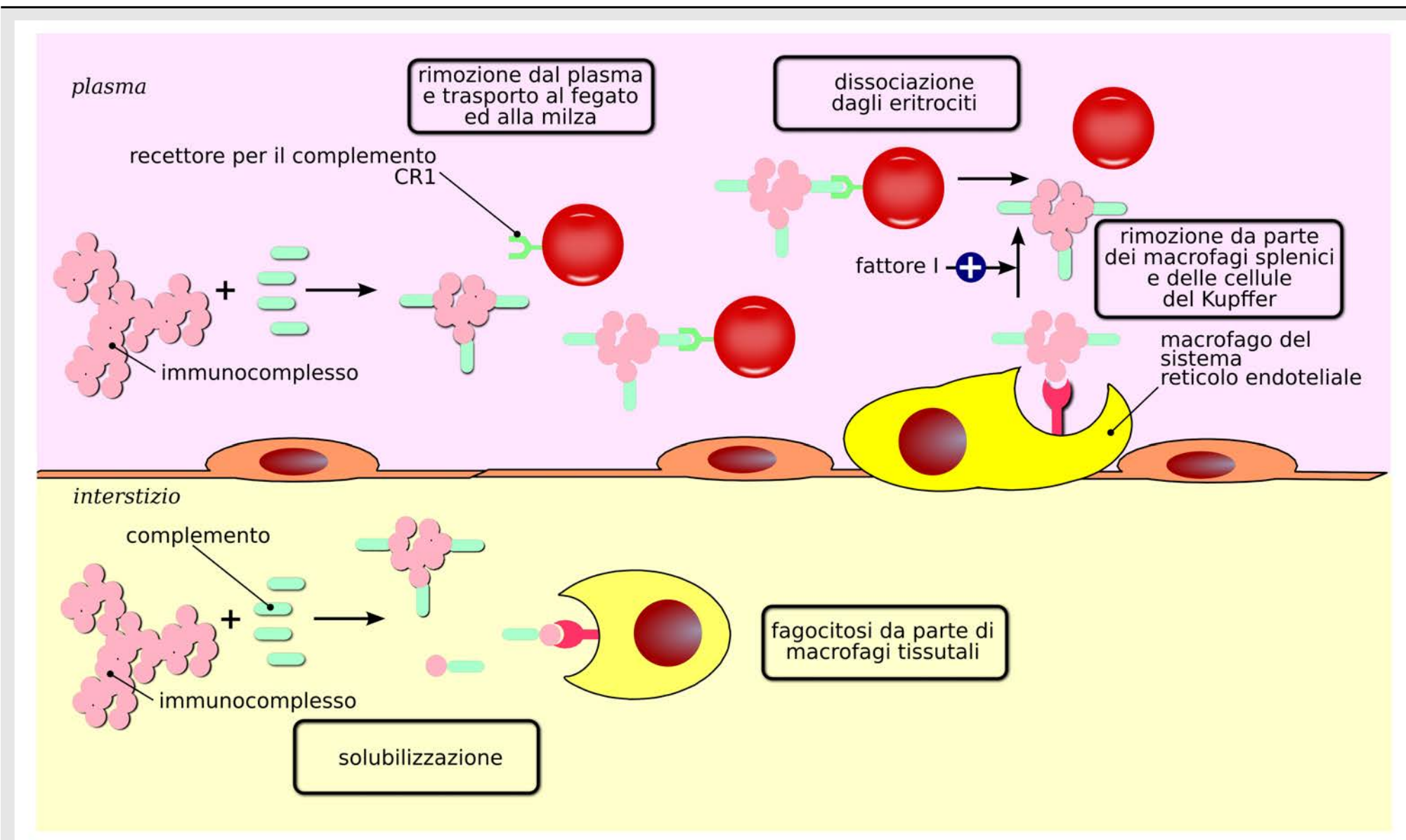
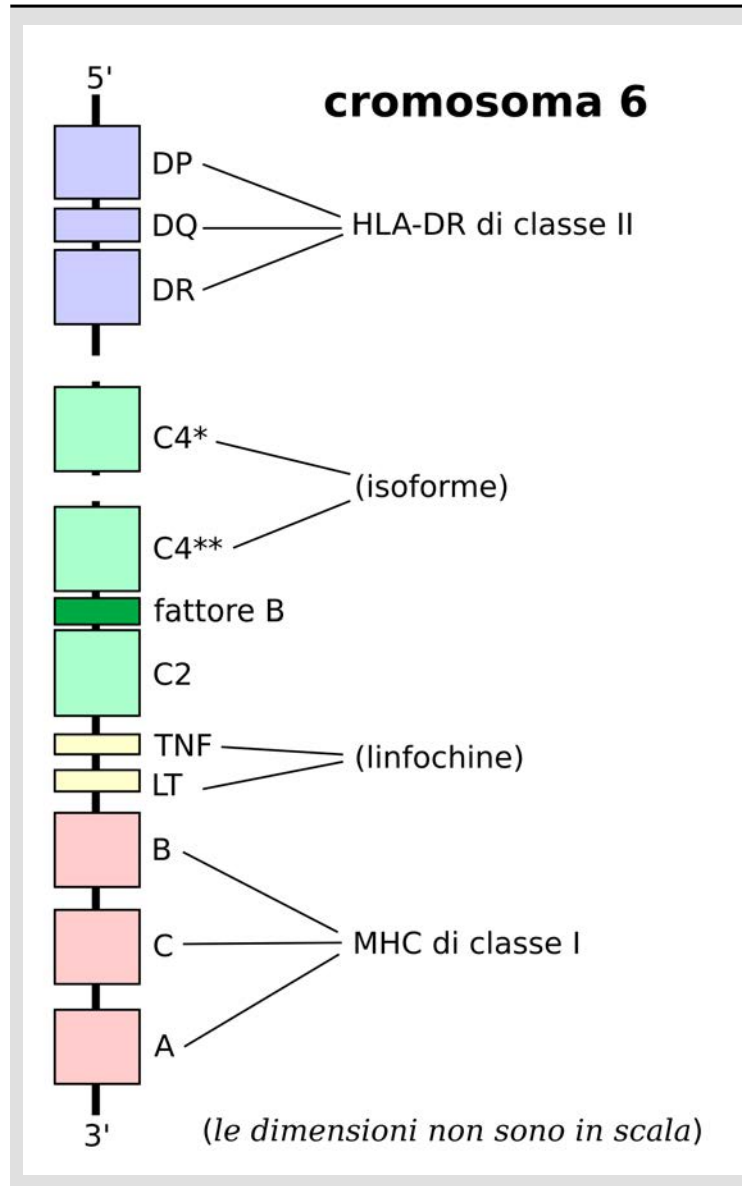


Figura 9.10. Rimozione degli immuno-complessi: ruolo del complemento

9.3.8. GENETICA E BIOSINTESI DELLE PROTEINE COMPLEMENTARI



Genetica

- immunità infiammazione e complemento sono legati anche da un punto di vista genetico-evoluzionistico, come si evidenzia dalla distribuzione dei geni sul cromosoma 6

Biosintesi

- sia gli epatociti che i fagociti mononucleati possono sintetizzare la maggior parte delle componenti complementari presenti nel siero
- il fegato produce la maggior quantità di proteine complementari
- la sintesi da parte dei fagociti mononucleati è probabilmente più importante a livello dei siti di infiammazione
- anche numerosi altri tipi cellulari sono in grado di sintetizzare una o più proteine del complemento
- molte proteine del complemento costituiscono le cosiddette **proteine di fase acuta**, sintetizzate in risposta a citochine circolanti come l'interleuchina IL-1, IL-6 e TNF (*tumor necrosis factor*)

Figura 9.11. Cromosoma 6. I geni per il complemento sono in stretta vicinanza con altri geni legati alla risposta immunitaria

HLA: human leucocyte antigen; TNF: tumor necrosis factor; MHC: major histocompatibility complex

9.3.9. REGOLAZIONE DEL COMPLEMENTO

☞ Il sistema del complemento è in grado di essere potenzialmente assai dannoso per i tessuti dell'ospite, perciò la sua attivazione deve essere attentamente regolata

☞ Il sistema del complemento è regolato da **proteine di controllo del complemento**

Le proteine di controllo del complemento plasmatiche hanno una attività, in condizioni normali, più elevata di quella del complemento stesso, assicurandone di norma il blocco dell'attività

Alcune proteine di controllo sono presenti sulla superficie delle cellule, ed ivi impediscono la formazione del complesso di attacco alla membrana

Le proteine di controllo alla superficie cellulare sono legate al riconoscimento del *self*: funzionano sulle cellule *self* inalterate


☞ Esempi di proteine di controllo sono:

- **CD59** conosciuta anche come protectina, che inibisce la polimerizzazione di C9 bloccando così la formazione di un complesso di attacco alla membrana funzionale
- **inibitore di C1**, che si lega a C1 impedendone l'attivazione



Figura 9.12. Proteina regolatoria del complemento CD59. Immagine della struttura 1CDQ (PDB, protein data bank), Fletcher (1994) ottenuta con [Jmol](#) e [Pov-Ray](#)

9.4. Malattie legate al sistema del complemento

 Nell'uomo, il sistema del complemento è legato all'instaurarsi di condizioni morbose dovute ad iper- od ipo-attività complementare:

- deficit di un componente
 - attivazione impropria
-


Deficit di un componente

- Un deficit di una qualsiasi delle componenti è solitamente dovuto ad un'alterazione strutturale dei relativi geni
 - Può portare ad una anormale attivazione complementare
 - Se sono assenti fattori di regolazione, può verificarsi un'eccessiva attivazione complementare, nel momento sbagliato o in un sito improprio
 - L'assenza di una componente integrale della via classica, alternativa, o della sequenza terminale può invece tradursi in una scarsa attivazione del complemento, e nella mancanza delle funzioni biologiche ad essa connesse
-

Attivazione impropria

- Un sistema del complemento intatto e normalmente funzionante può essere attivato in risposta a stimoli abnormi, come un microrganismo persistente o risposte umorali autoimmuni verso costituenti autologhi
 - L'effetto infiammatorio o litico del complemento può contribuire in maniera significativa all'instaurarsi del quadro patologico
-

9.4.1. ATTIVAZIONE IMPROPRIA DEL COMPLEMENTO

 Anche quando è correttamente regolato e normalmente attivato, il sistema del complemento può provocare significativi danni tissutali

Questi effetti patologici comprendono la distruzione delle cellule "spettatrici" (cellule viciniori non direttamente interessate dalla reazione) nel corso delle risposte infiammatorie dovute agli agenti infettivi

Es.:

- un'infezione batterica può stimolare una risposta immune umorale, e l'anticorpo legato al batterio può attivare il complemento; in assenza anticorpi, può anche verificarsi l'attivazione diretta della via alternativa a livello della superficie cellulare
- la generazione di C3a e di C5a stimola l'accumulo di neutrofilo nel sito di infezione. I neutrofilo aderiscono all'agente patogeno e lo fagocitano; nel far questo essi rilasciano radicali liberi e proteasi che distruggono i microbi, ma possono danneggiare anche le cellule normali nelle immediate vicinanze
- l'istamina rilasciata dai mastociti in risposta a 5a può amplificare la reazione infiammatoria aumentando la permeabilità vasale

L'esempio più chiaro di patologia mediata da complemento è forse rappresentato dalle **malattie da immuno-complexi** (vedi reazioni di ipersensibilità)

9.5. Principali fonti utilizzate

Abbas, A.K., Lichtman, A.H. (2003). *Cellular and Molecular Immunology*. V ed. Saunders, Philadelphia

Janssen, B.J., Huizinga, E.G., Raaijmakers, H.C., Roos, A., Daha, M.R., Nilsson-Ekdahl, K., Nilsson, B., Gros, P. (2005) Structures of complement component C3 provide insights into the function and evolution of immunity. *Nature* 437, 505-511

Roitt, I. M., Brostoff, J., Male, D. K. (1993) *Immunology*. III ed. Mosby, Edinburgh

Siti web

jmol.org

visitato il 29/10/2011

accessibile il 29/06/2012

pdb.org_protein_data_bank

visitato il 29/10/2011

accessibile il 29/06/2012

povray.org

visitato il 29/10/2011

accessibile il 29/06/2012









10. Fagocitosi

II edizione



(vale per tutto il capitolo)

10. Fagocitosi.....	309	10.3.2. Prodotti secreti dai macrofagi ad attività locale.....	320
10.1. BIOLOGIA DELLA FAGOCITOSI.....	311	10.3.3. Prodotti secreti dai macrofagi con attività a distanza (sistemica).....	320
10.1.1. Classificazione.....	311	10.3.4. Funzioni dei fagociti mononucleati nella risposta immunitaria specifica..	321
10.1.2. Auto-fagocitosi.....	311	10.3.5. Attivazione dei macrofagi.....	322
10.1.3. Funzioni della membrana esterna.....	312	10.3.6. Macrofagi nei focolai di flogosi cronica.....	325
10.1.4. Recettori e ligandi.....	313	10.4. IL PROCESSO DELLA FAGOCITOSI.....	326
10.1.5. Ripulitura della membrana.....	314	10.4.1. Aderenza e riconoscimento: opsonizzazione.....	327
10.1.6. Manutenzione della membrana.....	314	10.5. MACROFAGI E INFLAMMASOMI.....	330
10.1.7. Auto-fagocitosi.....	314	10.5.1. Stimoli che innescano l'assemblaggio di inflammasomi.....	331
10.1.8. Destino delle particelle fagocitate.....	315	10.5.2. Inflammasomi e immunità innata.....	331
10.1.9. Fagociti professionali.....	316	10.5.3. Inflammasomi e malattie auto-infiammatorie.....	331
10.2. I FAGOCITI MONONUCLEATI.....	317	10.6. INGLOBAMENTO ED EVENTI INTRA-CELLULARI SUSSEGUENTI.....	332
10.2.1. Sviluppo dei fagociti mononucleati.....	318	10.6.1. Degranolazione (nel caso dei granulociti neutrofili).....	332
10.3. ATTIVAZIONE E FUNZIONI DEI FAGOCITI MONONUCLEATI.....	320	10.6.2. Fagocitosi e metabolismo cellulare.....	333
10.3.1. Principali funzioni dei fagociti mononucleati nell'immunità naturale.....	320	10.6.3. Uccisione e degradazione.....	333
		10.7. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	336




10.1. Biologia della fagocitosi


Definizione

La fagocitosi è il meccanismo attraverso il quale una cellula introflette la membrana cellulare esterna formando una vescicola intra-cellulare. Viene generalmente innescata dal legame di recettori sulla superficie cellulare con ligandi di provenienza extra-cellulare


10.1.1. CLASSIFICAZIONE

-  Si possono individuare a scopo didattico vari tipi di fagocitosi:
- **fagocitosi** nella sua accezione più ristretta è innescata da particelle esogene
 - **auto-fagocitosi**: è innescata da particelle endogene
 - **endocitosi** o **pinocitosi**: fagocitosi in fase liquida (liquidi e molecole solubili)
 - **trans-citosi**: endocitosi ad un polo di una cellula polarizzata associata a trasporto intra-cellulare del vacuolo fagocitosico e esocitosi all'altro polo (es.: lipoproteine attraverso le cellule endoteliali)

10.1.2. AUTO-FAGOCITOSI

-  L'auto-fagocitosi è un processo catabolico che riguarda la degradazione dei componenti cellulari propri di ciascuna cellula attraverso l'utilizzo dei lisosomi. L'auto-fagocitosi:
- è un meccanismo strettamente regolato che gioca un ruolo essenziale fisiologico nella crescita cellulare, sviluppo cellulare, omeostasi
 - contribuisce al corretto bilanciamento tra sintesi degradazione e riciclo dei componenti cellulari strutturati
 - costituisce il meccanismo attraverso il quale, nelle carenze nutrizionali cellulari, la cellula è in grado di riallocare le risorse verso i costituenti essenziali per la sopravvivenza della cellula stessa

10.1.3. FUNZIONI DELLA MEMBRANA ESTERNA


 La cellula ha una superficie enorme di membrana esterna, con una gran quantità di prolungamenti citoplasmatici (fanno eccezione le cellule epiteliali nella porzione che è a contatto con le cellule adiacenti e gli eritrociti)

La membrana cellulare esterna non ha solo la funzione di compartimentalizzare la cellula delimitando l'ambiente intra-cellulare a composizione assai differente da quella del fluido interstiziale: tutte le comunicazioni della cellula con l'esterno avvengono attraverso la membrana cellulare

La cellula comunica per due vie:

- via elettrica (anche se le sinapsi o le giunzioni neuro-muscolari o muscolo-muscolari spesso utilizzano un mediatore chimico)
 - via chimica
-

10.1.4. RECETTORI E LIGANDI

 La superficie della cellula è interamente ricoperta da recettori, diversi tra di loro per composizione chimica, per specificità, e per affinità

Questi recettori rendono la cellula molto “appiccicosa”: continuamente molecole si fissano ai recettori cellulari a volte con alta affinità, a volte con bassa affinità o del tutto casualmente


Facendo un esempio estremo:

- una cellula ha due molecole di recettore per cui sono presenti due tipi di ligandi nel fluido interstiziale. Il primo ha una affinità di 10^6 , il secondo di $10^0 (= 1)$
- del primo, il ligando specifico, ce ne sono 2×10^0 molecole (= 2), del secondo tipo ce ne sono moltissime diverse tra loro, ciascuna delle quali in minima quantità e con minima affinità (10^6 volte inferiore), ma il loro numero complessivo è per ipotesi è 2×10^6
- in queste condizioni ad ogni istante avremo che 1 recettore sarà accoppiato al suo specifico ligando, mentre l'altro recettore sarà accoppiato casualmente ad un altro ligando a bassa affinità


Questa situazione comporta che la cellula veda i suoi recettori inevitabilmente prima o poi occupati da molecole pertinenti o non: viene **accecata**

● *Risulta necessario ripulire i recettori*


10.1.5. RIPULITURA DELLA MEMBRANA

-  La ripulitura della membrana esterna è compito della fagocitosi
- La membrana viene invaginata e si forma un vacuolo in cui quella che era la superficie esterna diviene quella rivolta all'interno del vacuolo
 - Il vacuolo viene fuso con organuli contenenti enzimi litici (es.: lisosomi). Gli enzimi litici digeriscono quanto si è legato ai recettori ripulendoli
 - Il vacuolo ripulito viene ricondotto alla membrana esterna e fuso con essa: i recettori ripuliti sono di nuovo a disposizione
-

10.1.6. MANUTENZIONE DELLA MEMBRANA

-  La fagocitosi viene utilizzata per la sostituzione di parti di membrana danneggiati o per sostituire i recettori
In particolare nel vacuolo di fusione
- gli enzimi litici possono digerire anche il recettore, operando quindi una *down regulation* dei recettori
 - può unirsi al vacuolo una vescicola di provenienza dal reticolo endoplasmico che porta recettori nuovi: *up regulation* dei recettori
- In conclusione, attraverso la fagocitosi la membrana
- viene mantenuta pulita
 - ha le parti danneggiate sostituite
 - ha i propri recettori regolati quantitativamente e qualitativamente
-

10.1.7. AUTO-FAGOCITOSI

-  La fagocitosi ha anche un ruolo determinante nel *turnover* e nella regolazione del numero degli organuli intracitoplasmatici: **auto-fagocitosi**
-

10.1.8. DESTINO DELLE PARTICELLE FAGOCITATE

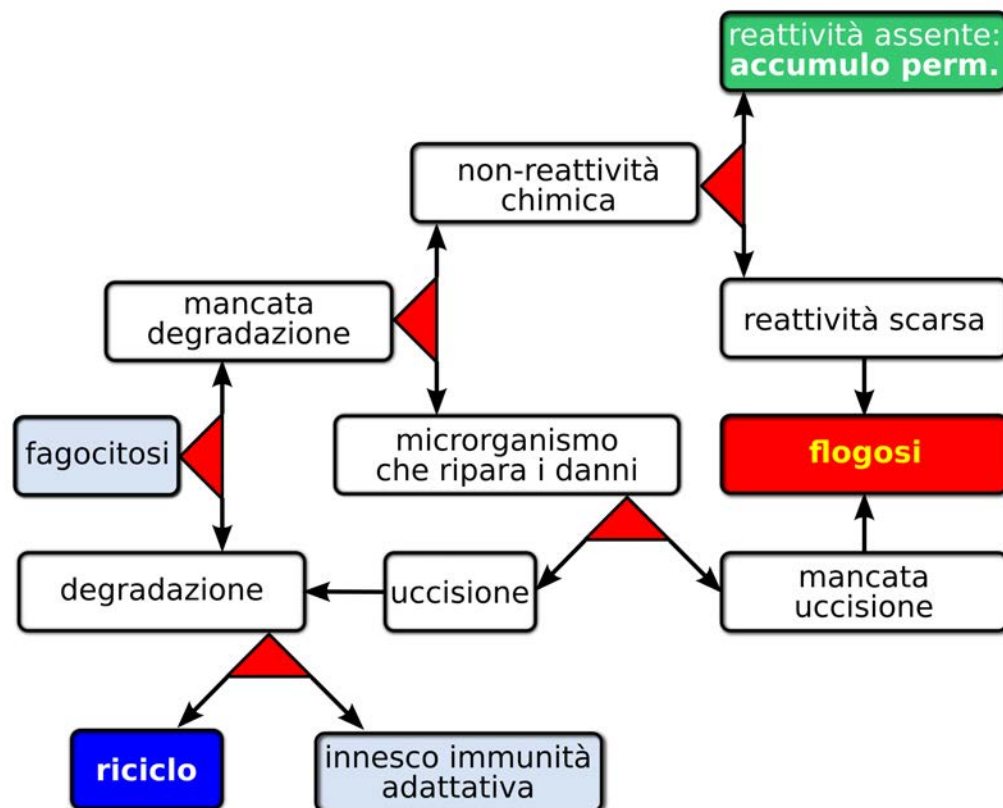


Figura 10.1. Il destino delle particelle fagocitate

Il destino normale delle particelle fagocitate è rappresentato da degradazione, seguita da riciclo dei componenti, ed eventuale presentazione antigenica di componenti della particella stessa


Quando la reattività chimica della particella fagocitata è così scarsa da non consentirne la degradazione si aprono due possibilità:

- reattività nulla (es.: carbone) che porta ad accumulo permanente senza ulteriori conseguenze
- reattività scarsa che porta a flogosi cronica

Qualora la particella fagocitata sia dotata di proprie capacità riparative (es.: batteri) si aprono due possibilità:


- il batterio viene ucciso, non ripara più e viene degradato
- il batterio non viene ucciso e innesca la flogosi

10.1.9. FAGOCITI PROFESSIONALI

 Benché tutte le cellule possiedano questa proprietà, esistono dei *professional phagocytes* (fagociti professionali)

Queste cellule hanno:

- un citoplasma ampio in modo da poter fagocitare particelle di dimensioni proporzionalmente maggiori
- una struttura citoscheletrica (e conseguente forma) non rigida in modo da accomodare all'interno vacuoli di grandi dimensioni senza distruggere il proprio citoscheletro

 I fagociti professionali hanno ruoli importanti nell'immunità

- come cellule in grado di innescare il processo flogistico-immunitario
- come effettori dell'immunità innata
- come effettori dell'immunità specifica acquisita


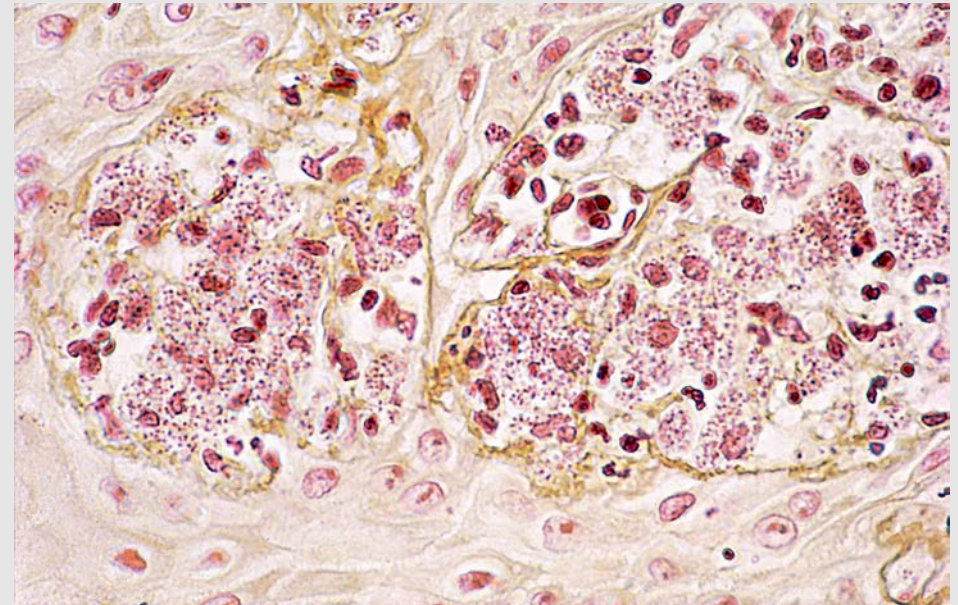
 Per la loro capacità di inglobare strutture di dimensioni relativamente ampie e di distorcere il proprio citoscheletro senza subire danni eccessivi, i macrofagi professionali sono la sede delle principali infezioni da parassiti intra-cellulari (batteri e protozoi)

Figura 10.2. Leishmaniosi della mucosa del naso. Si osservino le strutture granulomatose formate da ammassi di macrofagi ripieni di Leishmanie

Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna



10.2. I fagociti mononucleati


 Il sistema dei fagociti mononucleati rappresenta per numerosità la seconda popolazione cellulare del sistema immunitario ed è formato da cellule derivanti da una linea ontogenetica comune

Figura 10.3. Karl Albert Ludwig Aschoff. Immagine di public domain da: en.wikipedia.org

All'inizio del '900, i morfologi osservarono che alcune cellule assumevano coloranti iniettati per via endovenosa (chiamati "coloranti vitali" perché coloravano le cellule vive)


Aschoff identificò queste cellule come:

- macrofagi nel tessuto connettivo
- microglia nel sistema nervoso centrale
- cellule endoteliali nel pavimento dei sinusoidi vascolari
- cellule reticolari negli organi linfoidi

Aschoff suggerì che questi diversi tipi cellulari funzionassero nella difesa dell'ospite tramite la fagocitosi di agenti estranei quali i microbi, e li raggruppò nel cosiddetto: **sistema reticolo-endoteliale (reticuloendothelial system, RES)**



Macrofagi tissutali

 I macrofagi sono reperibili in tutti gli organi e nei tessuti connettivi

Le morfologie assunte dai macrofagi nei vari tessuti corrispondono a funzioni differenziate, es.:

- mantenere pulite le sierose in modo che possano scorrere tra di loro senza attrito
- rimuovere nel fegato componenti assimilati dal tratto digerente, mantenendo l'omeostasi
- rimuovere i globuli rossi senescenti nella milza

rimuovere tutte le particelle inalate che giungono sino agli alveoli

10.2.1. SVILUPPO DEI FAGOCITI MONONUCLEATI

☞ Tutte le cellule appartenenti al sistema dei fagociti mononucleati originano nel midollo osseo e passano nel sangue come monociti con una emivita nel sangue da 1 a 3 d

Dopo maturazione e successiva attivazione, possono assumere aspetti morfologici diversi

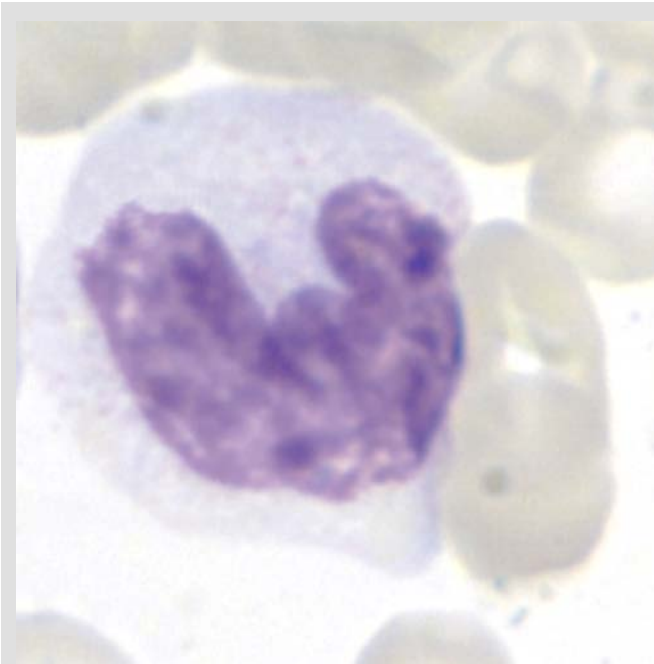


Figura 10.4. Monocito nel sangue periferico. Colorazione di Giemsa.

Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

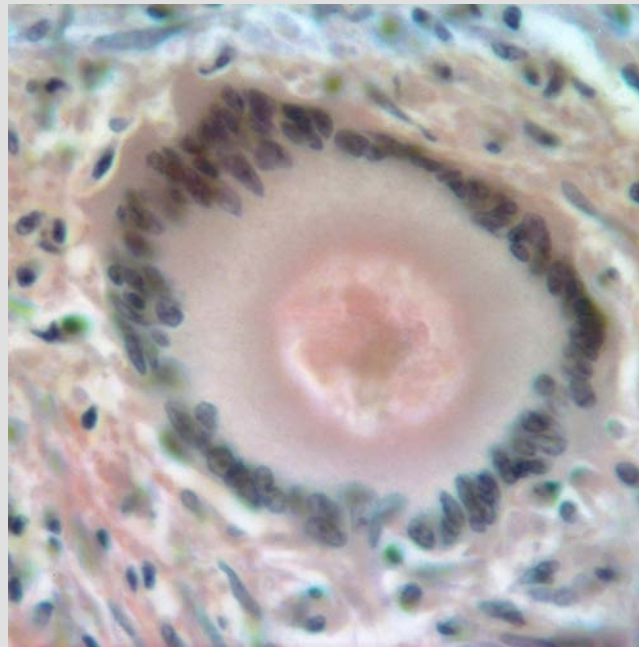
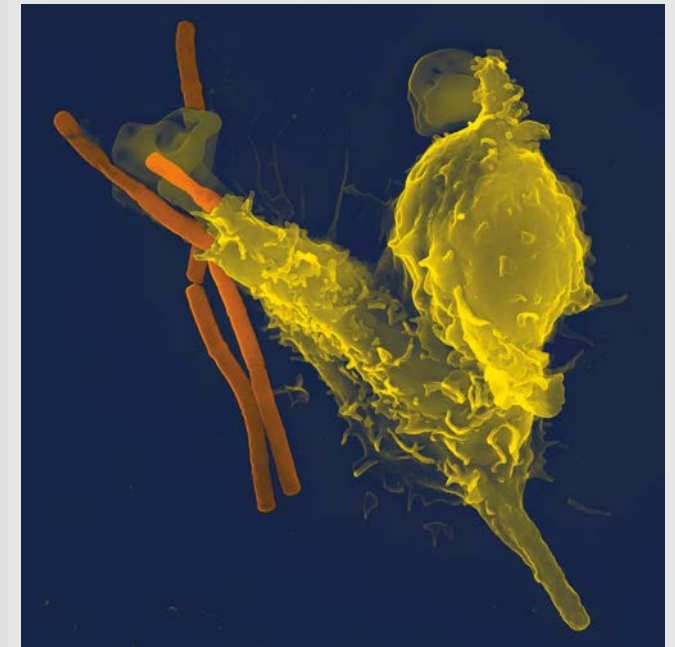


Figura 10.5. Cellula gigante di Langhans derivata dalla fusione di macrofagi in un granuloma tubercolare. Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna



*Figura 10.6. Neutrofilo che fagocita bacilli di Bacillus anthracis. Micrografia al microscopio elettronico a scansione
Immagine Creative Commons Attribution da Brinkmann (2005)*

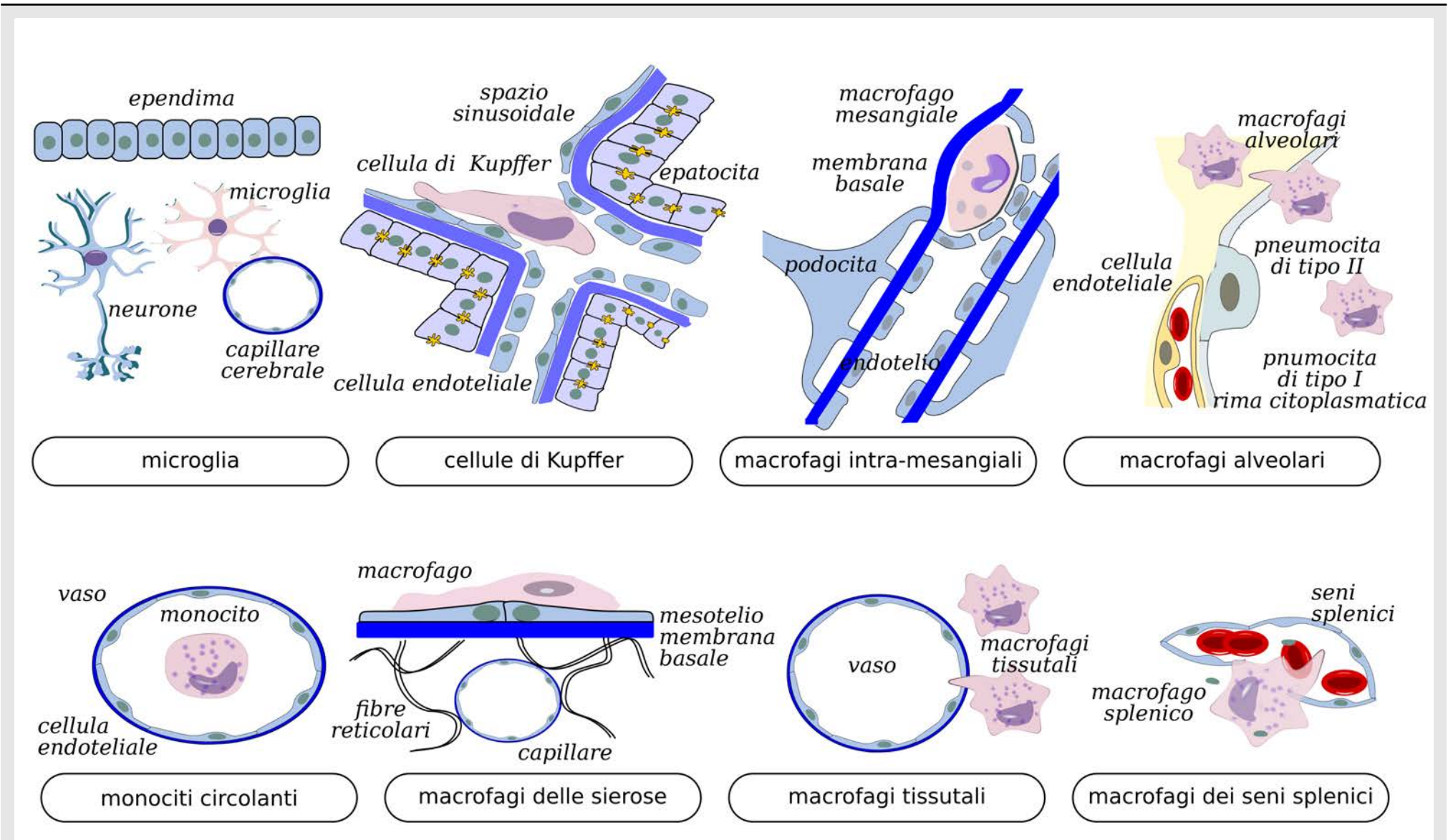




Figura 10.7. Vari tipi di fagociti. Liberamente tratto da Roitt (1993), ridisegnato. A questi vanno aggiunte le cellule dendritiche mieloidi e plasmacitoidi, gli osteoclasti ed altre forme di differenziamento secondario

10.3. Attivazione e funzioni dei fagociti mononucleati


10.3.1. PRINCIPALI FUNZIONI DEI FAGOCITI MONONUCLEATI NELL'IMMUNITÀ NATURALE

-  I macrofagi svolgono molte funzioni nella difesa dell'ospite prima che si sviluppi un'immunità specifica. Queste stesse funzioni divengono molto più efficienti nelle sedi dove si sviluppa una risposta immune. La risposta immune potenzia e conferisce specificità a meccanismi di difesa operativi anche in assenza di un riconoscimento antigenico specifico da parte dei linfociti.

10.3.2. PRODOTTI SECRETI DAI MACROFAGI AD ATTIVITÀ LOCALE

-  I macrofagi sono inoltre in grado di secernere
- enzimi
 - forme attive dell'ossigeno
 - ossido nitrico
 - mediatori derivati dal metabolismo lipidico quali le prostaglandine

10.3.3. PRODOTTI SECRETI DAI MACROFAGI CON ATTIVITÀ A DISTANZA (SISTEMICA)

-  Tra i prodotti dei macrofagi:
- citochine, che reclutano altre cellule infiammatorie (ed in particolare neutrofili), e sono responsabili di molti effetti sistemici della infiammazione, quali la febbre
 - fattori di crescita per i fibroblasti e per gli endoteli, che favoriscono la riparazione dei tessuti danneggiati

10.3.4. FUNZIONI DEI FAGOCITI MONONUCLEATI NELLA RISPOSTA IMMUNITARIA SPECIFICA



I macrofagi funzionano sia come cellule accessorie che come cellule effettrici nelle risposte immuni:

- collaborano nella presentazione dell'antigene e nella attivazione dei linfociti T
- sono effettori dell'immunità cellulo-mediata
- sono effettori dell'immunità umorale

La capacità dei macrofagi e dei linfociti di stimolare reciprocamente le rispettive funzioni costituisce un meccanismo di amplificazione dell'immunità specifica

Presentazione dell'antigene ed attivazione dei linfociti T



I macrofagi espongono gli antigeni estranei sulla loro superficie in una forma riconoscibile dai linfociti T antigene-specifici: cellule presentanti l'antigene (*antigen presenting cells*, APC)

I macrofagi esprimono proteine che promuovono l'attivazione dei linfociti T: i macrofagi funzionano quindi come cellule accessorie nell'attivazione linfocitaria

Effettori dell'immunità cellulo-mediata



Nella fase effettrice delle risposte immuni cellulo-mediate, i linfociti T stimolati dall'antigene secernono citochine che attivano i macrofagi rendendoli più efficienti

I macrofagi sono tra i principali effettori dell'immunità cellulo-mediata

Effettori dell'immunità umorale



Nella fase effettrice della risposta immune umorale, gli antigeni estranei quali i batteri vengono rivestiti (opsonizzati) da molecole di anticorpi e complemento

I macrofagi esprimono recettori di superficie per gli anticorpi e per alcune proteine complementari, legando e fagocitando le particelle opsonizzate con avidità assai maggiore che non le particelle non rivestite

I macrofagi contribuiscono all'eliminazione degli antigeni riconosciuti nelle risposte immunitarie umorali

10.3.5. ATTIVAZIONE DEI MACROFAGI



L'efficienza della funzione effettrice dei macrofagi influisce grandemente sulla qualità, durata, ed ampiezza della maggior parte delle reazioni flogistiche

I macrofagi sono un gruppo di cellule caratterizzate da fenotipi multipli che esercitano funzioni ed effetti assai differenti sia per via sistemica sia sul microambiente

Si possono identificare due modelli principali di attivazione macrofagica:

via classica di attivazione dei macrofagi

● *fenotipo tipo T_H1 che promuove:*

- flogosi
- distruzione della matrice extra-cellulare
- apoptosi

via alternativa di attivazione dei macrofagi

● *fenotipo tipo T_H2 che promuove:*

- angiogenesi
- costruzione della matrice extra-cellulare
- proliferazione cellulare

Entrambi i fenotipi sono componenti importanti sia dell'immunità innata che dell'immunità adattativa, tuttavia:

- i macrofagi attivati per la via classica tendono a suscitare una risposta flogistica cronica con danno tissutale
- i macrofagi attivati per la via alternativa tendono a portare la flogosi a risoluzione e a facilitare la riparazione delle ferite

Effetti dell'attivazione classica dei macrofagi



I fagociti mononucleati attivati; per la via classica:

- aumentano il volume cellulare
- aumentano il livello di enzimi lisosomiali
- rendono più attivo il loro metabolismo

potenziando così la capacità di fagocitare e di uccisione dei batteri



I macrofagi attivati sono fagociti molto più efficaci ma anche più dannosi: la loro entrata in funzione provoca spesso danno tissutale anche severo (vedi tubercolosi), per cui è importante che i macrofagi si attivino solo in presenza di uno stimolo molto forte


Segnali di attivazione dei macrofagi



Segnali di attivazione per i macrofagi sono:


- le linfochine (come l'interferone γ) secrete dai linfociti T sensibilizzati
 - alcune endotossine batteriche
 - il contatto con superfici rivestite di fibronectina
 - una quantità di altri agenti chimici, alcuni dei quali aumentano durante l'infiammazione acuta
-

Mediatori prodotti dai macrofagi

 A seguito dell'attivazione, il macrofago secerne a sua volta una varietà di prodotti biologicamente attivi, molti dei quali intimamente correlati al loro ruolo nell'infiammazione e nella riparazione

Sono già stati identificati più di 50 prodotti bioattivi

Questo arsenale di mediatori può causare considerevoli danni tissutali e, se prodotti in quantità massicce, anche sistemici:

-  ● *enzimi. Es.:*
- proteasi come l'elastasi e la collagenasi (mediatori del danno alle strutture interstiziali)
 - l'attivatore del plasminogeno, che scatena l'attivazione della plasmina ed ha come prodotto finale la produzione di fibrinopeptidi (potenti agenti flogogeni)
 - *metaboliti attivi dell'ossigeno*
 - *mediatori lipidici: inclusi i prodotti del metabolismo dell'acido arachidonico ed il PAF-acetil-etero*
 - *fattori regolanti la funzione e la proliferazione di altre cellule (citochine e fattori di crescita), tra cui:*
 - interferoni
 - fattori di crescita dei fibroblasti, delle cellule endoteliali, e dei precursori mieloidi
 - interleuchine (tra cui IL-1)

10.3.6. MACROFAGI NEI FOCOLAI DI FLOGOSI CRONICA



I macrofagi presenti nei focolai di flogosi cronica:

- derivano dai monociti circolanti
- fuoriescono dai vasi sotto l'influenza di fattori chemiotattici



La liberazione dei fattori derivati dai linfociti specifici

- è un importante meccanismo grazie al quale i macrofagi continuano ad affluire ed accumularsi nei focolai dell'infiammazione cronica
- conferisce specificità di luogo alla loro azione



Una volta nei tessuti, i macrofagi

- hanno la capacità di sopravvivere per tempi lunghissimi
- hanno scarsa capacità di dividersi
- se non riescono a portare a termine con successo la fagocitosi si fondono tra loro a formare sincizi: cellule giganti plurinucleate

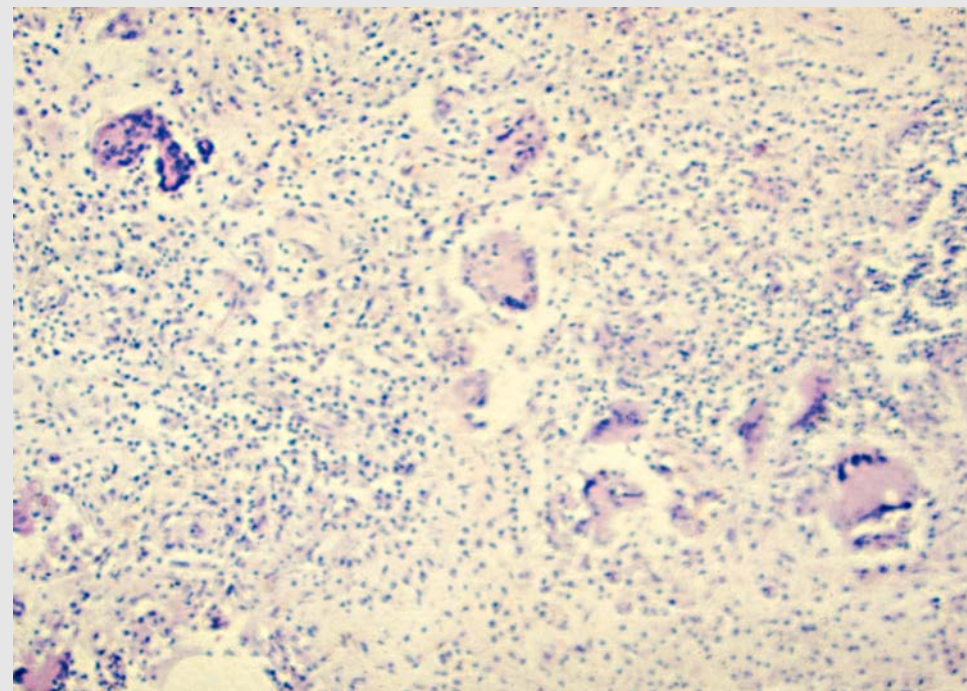


Figura 10.8. Cellule giganti da corpo estraneo. Da: collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale, Alma Mater Università di Bologna

Il vantaggio evolutivo di questo meccanismo sta nella capacità di fagocitare particelle di dimensioni maggiori allo stesso singolo fagocita; questo meccanismo però, essendo innescato dalla difficoltà di portare a termine il processo di fagocitosi, si innesca anche nel caso di particelle relativamente piccole non digeribili; es.: i micobatteri

10.4. Il processo della fagocitosi



Il fenomeno della fagocitosi può essere distinto in tre fasi:

- adesione delle particelle alla superficie del fagocita
- inglobamento
- degradazione (preceduta dall'uccisione degli eventuali batteri, miceti o protozoi) della particella inglobata

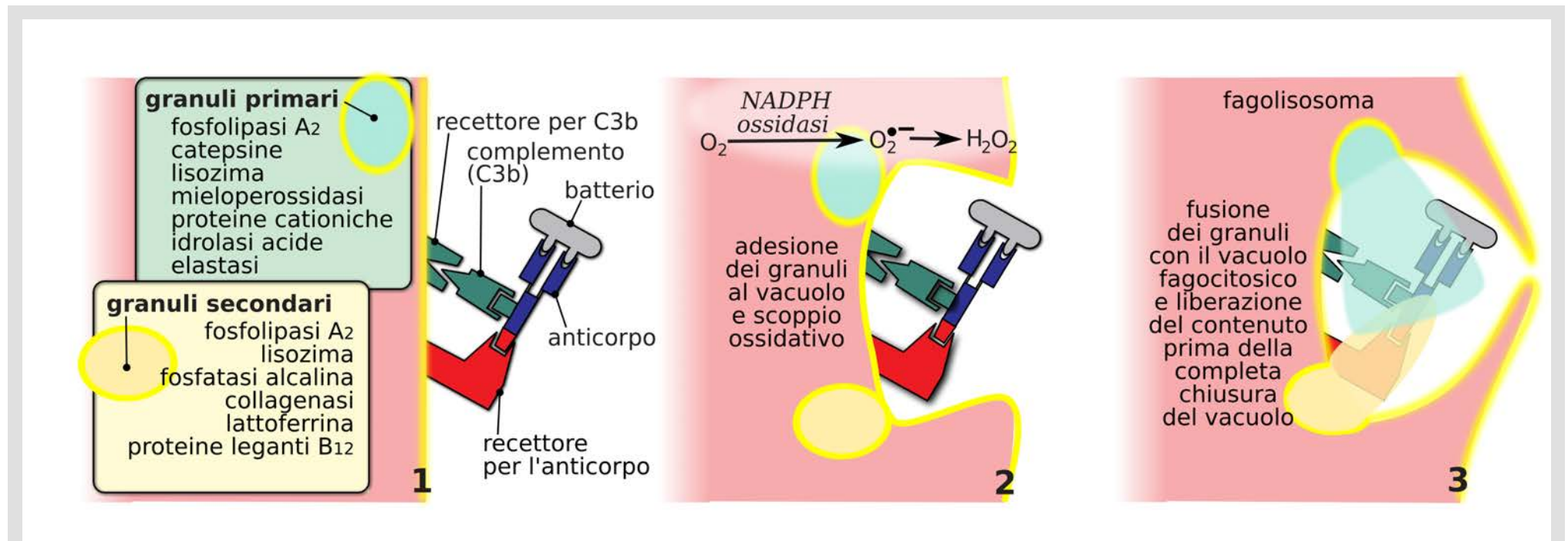




Figura 10.9. Fasi della fagocitosi: (1) legame, (2) invaginazione ed attivazione, (3) digestione del fagocitato

10.4.1. ADERENZA E RICONOSCIMENTO: OPSONIZZAZIONE

 Benché i fagociti possano aderire a particelle inerti ed a batteri senza alcun precedente, specifico processo di riconoscimento, la fagocitosi dei microrganismi è molto facilitata se questi vengono rivestiti dalle opsonine sieriche. Es.:

- immunoglobuline G (IgG)
- componenti del complemento

Recettori per IgG e complemento

 Le superfici cellulari dei granulociti polimorfonucleati neutrofilo e dei macrofagi possiedono recettori per il frammento Fc (frammento cristallizzabile, lo *stem*) delle immunoglobuline IgG e per il terzo componente del complemento (C3b)

Quando un microrganismo è ricoperto da anticorpi IgG presenti nel siero, la porzione Fc della molecola immunoglobulinica fornisce un punto di attacco per il fagocita

La presenza di recettori per il C3b sui fagociti favorisce l'aderenza e la fagocitosi se il C3b viene fissato sulla superficie del microrganismo

Il frammento C3b può essere prodotto sia da reazioni anticorpo-dipendenti, che per vie alternative dell'attivazione del complemento

Recettori *PATTERN RECOGNITION* (PRR) dei macrofagi

☞ I macrofagi portano parecchi recettori differenti tra loro in grado di riconoscere componenti microbici comuni (*pattern*) e di indurre fagocitosi e rilascio di citochine (interleuchine, IL; interferoni, IFN)

Tabella 10.12: Pattern recognition receptors (PRRs). HIV: virus dell'immunodeficienza umana, HCV: virus dell'epatite C

Famiglia di recettori	ligandi	citochine prodotte in risposta
Toll-like receptors	lipo-peptide batterico, LPS di <i>E. coli</i> , ssRNA, CpGDNA	IL-6, -10, -12, IFN- α
Lectine di tipo C	env di HIV, proteina <i>core</i> di HCV, <i>M. tuberculosis</i>	soppressione di IL-12
NOD	muramil dipeptide	IL-10
Recettore per il mannosio	strutture batteriche e fungine esponenti mannosio	opsonizzazione

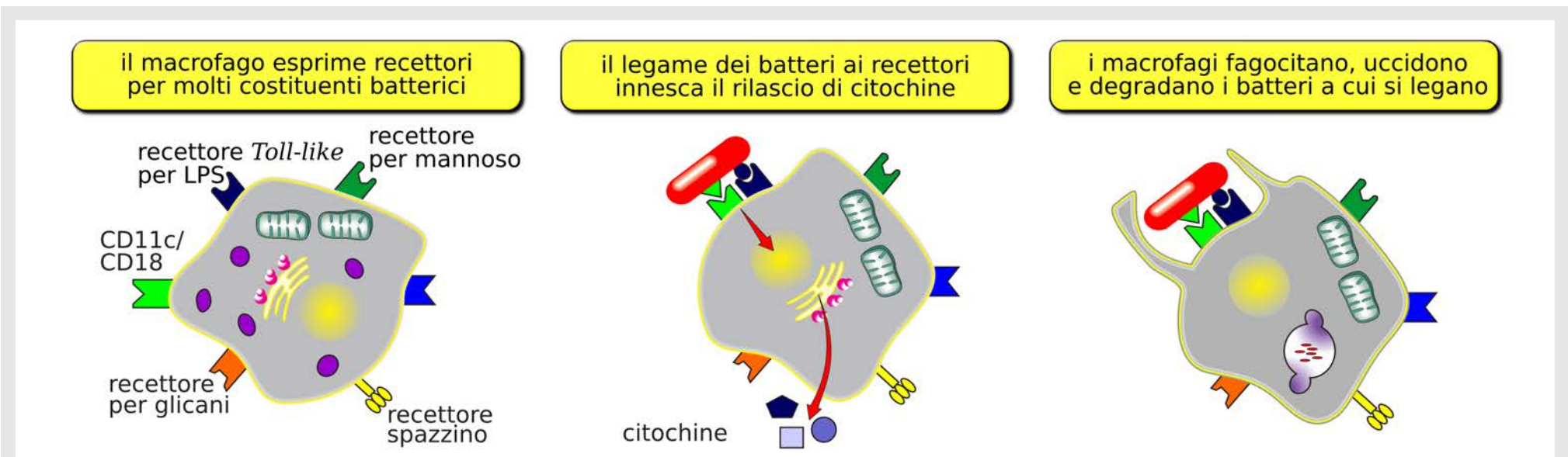







Figura 10.10. Recettori dei macrofagi. La figura illustra il fenomeno per il recettore specifico per il lipopolisaccaride batterico (LPS)


Vari tipi di recettori macrofagici

-  I recettori **scavenger** (spazzini) o *pattern specific* (specifici per strutture ampiamente diffuse) sono recettori che reagiscono con una varietà di ligandi diversi, da qui il nome
-  Il **mannoso** è molto comune nelle strutture glucidiche delle glicoproteine umane, ma, costituendo il *core* delle molecole, non è normalmente esposto, come invece lo è su pareti e capsule batteriche e fungine
- I recettori per il mannosio hanno due funzioni:
- rimuovere le glicoproteine circolanti invecchiate che, avendo perso gli zuccheri terminali, vengono legate per il *core* mannosidico così esposto, fagocitate e degradate
 - rimuovere tutte le strutture batteriche e micetiche contenenti mannosio: strutture ampiamente diffuse
- Si afferma che il recettore per il mannosio (come altri recettori dei macrofagi)
- sia dotato di grande specificità chimica (distingue il mannosio dagli altri epimeri del glucosio)
 - mentre non sia specifico biologicamente, perché sono molti i microrganismi e le sostanze di derivazione biologica che lo contengono
-  I **recettori Toll-like (TLRs)** per il lipopolisaccaride LPS sono il tipico esempio di recettore dotato di grande specificità chimica, che è in grado tuttavia di legarsi ad innumerevoli specie batteriche caratterizzate dalla presenza del lipopolisaccaride sulla parete cellulare:
- *un solo recettore quindi rimuove con grandissima efficienza un vasto numero di batteri*
-  I **recettori NOD-like** (NLRs, *nucleotide oligomerisation domain like receptors*) sono proteine citoplasmatiche che funzionano da *pattern recognition receptors* (PRRs) per prodotti microbici nel citoplasma, giocando un ruolo importante nell'immunità innata innescando:
- flogosi
 - apoptosi

10.5. Macrofagi e inflammasomi

 Gli **inflammasomi** sono complessi multi-proteici citoplasmatici che, attraverso l'attivazione di caspasi, portano a:

- processazione e secrezione di citochine pro-infiammatorie, tra cui IL-1
- pyroptosi, una forma di morte cellulare programmata

 L'assemblaggio di un inflammasoma dipende da vari inneschi, tra cui:

- recettori *Nod-like*
- DNA a doppio filamento nel citoplasma (AIM2, *absent in melanoma*)

Questi recettori si possono trovare

- sulle membrane cellulari (recettori *Toll-like* o TLRs, recettori lectinici tipo-C, o CLR) o CLR))
- nel citoplasma (recettori *Nod-like* o NLRs, recettori per le elicasi *RIG-like* o RLRs)

 Esistono vari tipi di inflammasomi; i più comuni sono:

- inflammasoma NALP1
- inflammasoma NALP3
- inflammasoma AIM2

I recettori sopra indicati si oligomerizzano con altri costituenti a formare gli inflammasomi innescando così la risposta flogistica

10.5.1. STIMOLI CHE INNESCANO L'ASSEMBLAGGIO DI INFLAMMASOMI



Gli inflammasomi cooperano con i recettori *Toll-like* nel mediare risposte adeguate a

- *noxae* patogene
- *stress* metabolico
- eventi geno-tossici

Gli inflammasomi collegano segnali provenienti da questi eventi alla processazione proteolitica delle interleuchine, che a loro volta innescano e promuovono la risposta flogistica

10.5.2. INFLAMMASOMI E IMMUNITÀ INNATA



Durante una infezione, una delle prime forme di difesa attuate dall'immunità innata è rappresentata da un gruppo di *pattern recognition receptors* (PRRs) codificate nella linea germinale per riconoscere *pattern* molecolari altamente conservati nei patogeni

10.5.3. INFLAMMASOMI E MALATTIE AUTO-INFIAMMATORIE



Disregolazione o mutazioni dei componenti degli inflammasomi sono associate a malattie auto-infiammatorie

10.6. Inglobamento ed eventi intra-cellulari susseguenti



- Quando una particella opsonizzata od altrimenti legata alla superficie abbia aderito alla superficie di un fagocita, la membrana citoplasmatica di questo scorre attorno alla particella fino ad inglobarla in una invaginazione della membrana stessa
- La bocca della sacca della invaginazione si chiude per la movimentazione di microfilamenti del citoscheletro che agiscono in modo simile al laccio che chiude una borsa di tabacco
- La particella si trova quindi racchiusa in una vescicola citoplasmatica rivestita da una membrana, che prende il nome di fagosoma

Definizione di opsonizzazione

Si chiama opsonizzazione (letteralmente rendere appetibile) il processo attraverso il quale una particella viene resa fagocitabile attraverso l'unione con una molecola per la quale il fagocita possiede recettori

10.6.1. DEGRANULAZIONE (NEL CASO DEI GRANULOCITI NEUTROFILI)






Prima che il fagosoma sia completamente chiuso, i granuli citoplasmatici dei neutrofili si fondono con il fagosoma e scaricando il loro contenuto: degranulazione



Nel citoplasma dei neutrofili sono contenuti due tipi di granuli che sono:

- azzurrofilo (primario) formati da lisosomi che contengono idrolasi acide, proteasi neutre, proteine cationiche, mieloperossidasi e lisozima
- granuli detti specifici (secondari) che contengono, tra l'altro, lisozima (enzima ad attività litica per strutture virali e batteriche) e lattoferrina (capace di sequestrare il ferro sottraendolo al metabolismo batterico)

10.6.2. FAGOCITOSI E METABOLISMO CELLULARE

-  Nelle cellule in seguito al processo di fagocitosi si verificano alterazioni metaboliche:
- ↑ della glicolisi
 - ↑ del consumo di ossigeno
-
-  L'aumentato consumo di ossigeno non ha alcun rapporto con l'aumentata produzione di energia tramite i mitocondri: l'aumentato consumo di ossigeno è dovuto alla produzione di potenti agenti anti-microbici
-
-  Gli enzimi e metaboliti reattivi ossidanti possono spargersi nell'ambiente extra-cellulare, dato che i granuli scaricano il contenuto prima che il fagosoma si sia chiuso. I prodotti rilasciati all'esterno della cellula possono:
- avere proprietà di mediatori dell'infiammazione
 - danneggiare il tessuto circostante
-

10.6.3. UCCISIONE E DEGRADAZIONE

-  Benché la maggior parte dei microrganismi siano efficacemente distrutti dal fagocita, alcuni, particolarmente virulenti, possono invece resistere ed eventualmente essere loro a distruggere il leucocita
- Infatti alcuni microrganismi patogeni (es.: i micobatteri) possono sopravvivere all'interno dei fagociti
-
-  I meccanismi microbicidi all'interno delle cellule fagocitanti si possono classificare come:
- *ossigeno-dipendenti*
 - *ossigeno-indipendenti*
-

Meccanismi microbicidi ossigeno-dipendenti



Il contatto tra il neutrofilo e lo stimolo rappresentato dalle particelle legate sulla membrana comporta:

- la rapida attivazione della NADPH-ossidasi (enzima legato alla membrana)
 - ossidazione del NADPH a $\text{NADP}^+ \text{H}^+$
 - formazione di ione superossido $\text{O}_2^{\bullet-}$
-

Meccanismi microbicidi ossigeno-indipendenti



Questi includono i seguenti agenti lisosomiali:

- proteine cationiche ricche di arginina
- enzimi quali il lisozima, l'elastasi
- lattoferrina (una proteina legante ferro)
- il pH esistente nei fagosomi (da 3.4 a 4.0)

Gli enzimi lisosomiali sono di solito più importanti per la digestione e la degradazione dei germi già uccisi, che non per la loro diretta uccisione; infatti un germe vivo ripara con efficienza i danni avendo un metabolismo generalmente assai più veloce di quello della cellula ospite

Meccanismi ossigeno-dipendenti nei neutrofili

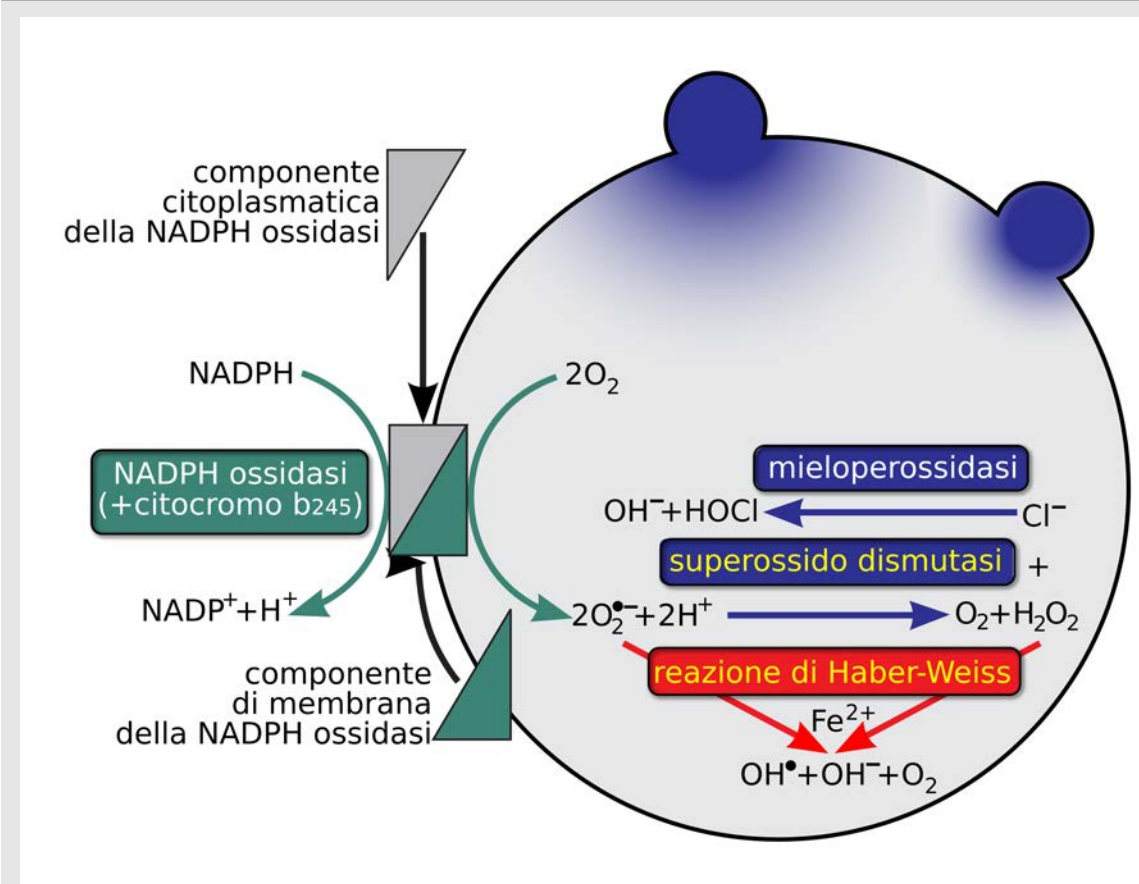


Figura 10.11. Meccanismi microbici ossigeno-dipendenti

- Nel fagosoma la maggior parte del O₂^{•-} è convertita in H₂O₂ per scambio spontaneo
- O₂^{•-} e H₂O₂ hanno di per sé solo un modesto potere microbica, però permettono la produzione di fattori ossidanti con maggiore attività microbica
- L'enzima mieloperossidasi, presente nei granuli dei neutrofili, fa reagire H₂O₂ con uno ione negativo (es.: cloro, Cl⁻, a formare ipoclorito). Questo è un potente agente microbica (si usa comunemente la clorazione per la potabilizzazione dell'acqua e nelle piscine)
- In altre reazioni l'anione superossido O₂^{•-} agisce come precursore di radicali liberi potenti quali il radicale ossidrilico OH[•]
- Il sistema H₂O₂-alogenuro-mieloperossidasi viene considerato il principale sistema microbica all'interno dei neutrofili



● Riassumendo si può dire che i granulociti neutrofili usano acqua ossigenata e varechina per uccidere i batteri

10.7. Principali fonti utilizzate

Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (1999) *Robbins pathologic basis of disease*. VI ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia

Brinkmann, V. (2005) *Neutrophil engulfing Bacillus anthracis*. *PLoS Pathogens* 1 (3), cover page

Gordon, S. (2003) *Alternative activation of macrophages*. *Nat. Rev. Immunol.* 3, 23-35

Roitt, I. M., Brostoff, J., Male, D. K. (1993) *Immunology*. III ed. Mosby, Edinburgh

Stutz, A., Golenbock, D.T., Latz, E. (2009) *Inflammasomes: too big to miss*. *J. Clin. Invest.* 119, 3502-3511

Siti web

cellsalive.com

visitato il 10/06/2010

accessibile il 29/06/2012)

neutrophil_engulfing_bacillus_anthraxis

visitato il 23/10/2011

accessibile il 29/06/2012

en.wikipedia.org_aschoff

visitato il 23/10/2011

accessibile il 29/06/2012



11. Generalia immunologica

II edizione








(vedi singoli sottocapitoli)

11. Generalia immunologica.....	337		
11.1. INQUADRAMENTO TERMINOLOGICO	339		
11.1.1. Definizioni principali.....	340		
11.1.1. Vaiolo e concetto di vaccinazione.....	341		
11.2. IMMUNITÀ NATURALE ED ACQUISITA	342		
11.2.1. Immunità naturale.....	342		
11.2.2. Immunità acquisita o specifica.....	343		
11.2.3. Modello essenziale delle interazioni cellulari nella risposta immunitaria adattativa.....	344		
11.2.4. Differenziamento leucocitario.....	345		
11.2.5. Differenziamento linfocitario.....	346		
11.2.6. Filogenesi dei meccanismi di difesa.....	347		
11.2.7. Immunità specifica attiva e passiva.....	347		
11.2.8. Risposta umorale e cellulo-mediata.....	348		
11.2.9. Risposta umorale	349		
11.2.10. Immunità cellulo-mediata	350		
		11.2.11. Valutazione clinica dello stato di immunità	351
		11.2.12. Cellule ed immunità	351
		11.2.13. Diverse funzioni di immunità umorale ed immunità cellulare	351
		11.3. LOCALIZZAZIONE ANATOMICO-FUNZIONALE DEL SISTEMA IMMUNITARIO	352
		11.3.1. Midollo Osseo.....	353
		11.3.2. Tessuto midollare differenziato.....	353
		11.3.3. Linfociti e cellule accessorie.....	354
		11.3.4. Meccanismi effettori.....	354
		11.4. I LINFOCITI	355
		11.4.1. Sviluppo ed eterogeneità linfocitaria.....	355
		11.4.2. Le molecole CD.....	356
		11.5. LINFOCITI B	357
		11.6. LINFOCITI T	358
		11.6.1. Linfociti T e MHC.....	358
		11.6.2. Meccanismo di uccisione da parte dei linfociti killer.....	359

11.6.3. Linfociti T helper: citochine, cellule attivate ed infezioni.....	360	11.8.1. Ricircolo linfocitario.....	366
11.6.4. Linfociti T regolatori (Treg).....	361	11.8.2. Organi linfoidi primari e secondari.....	368
11.6.5. Linfociti T citotossici.....	361	11.8.3. Immunità d'organo o di sistema.....	369
11.6.6. Cellule accessorie dell'immunità innata: ruolo nell'innescò dell'immunità adattativa.....	362	11.8.4. Il Timo.....	370
11.7. LE CITOCINE: I MESSAGGERI INTER-CELLULARI.....	363	11.8.5. Timociti.....	371
11.7.1. Le principali interleuchine.....	363	11.8.6. Linfonodi.....	372
11.8. ANATOMIA FUNZIONALE DEL SISTEMA IMMUNITARIO	365	11.8.7. Milza.....	373
		11.8.8. Altri tessuti linfoidi periferici.....	374
		11.9. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	375



11.1. Inquadramento terminologico

-
-  Il termine **immunità** deriva dalla parola latina **immunitas**, che stava ad indicare l'esenzione da alcuni obblighi civili e dalla perseguibilità legale, che veniva attribuita ai senatori romani in carica
Storicamente in medicina immunità ha significato protezione dalle malattie, ed in particolare dalle malattie infettive
 -  Le cellule e le molecole coinvolte nell'immunità costituiscono il **sistema immunitario**, e la loro risposta organica rappresenta la **risposta immunitaria**
 -  I meccanismi implicati nel mantenimento della composizione interna dell'organismo umano sono unici indipendentemente dal fatto che la variazione abbia origine esogena o endogena
 -  Il mantenimento della identità strutturale comprende anche la rimozione di strutture endogene invecchiate e modificate
 -  Gli stessi meccanismi che proteggono normalmente l'individuo dalle infezioni e provvedono ad eliminare gli agenti esogeni sono in grado di causare a volte un danno tissutale e la comparsa di malattie
-

11.1.1. DEFINIZIONI PRINCIPALI

 Le definizioni riguardanti l'immunologia sono varie e riflettono la storia delle conoscenze scientifiche nel campo

Definizioni di immunologia

L'immunologia costituisce la scienza che si occupa dell'immunità nel suo senso più lato, e degli eventi molecolari e cellulari che avvengono in seguito all'incontro con agenti microbici o macromolecole endogene od estranee

L'immunologia è la scienza che studia l'immunità nei confronti degli agenti patogeni (definizione comune ma parziale)

Definizione di sistema immunitario

Il sistema immunitario è il senso chimico che verifica la composizione chimica (sotto forma di strutture complesse) dell'organismo, rispondendo di norma con la tolleranza o, più raramente, con il tentativo di eliminazione della struttura riconosciuta

Definizioni di antigene ed anticorpo

Gli **anticorpi** sono le proteine sieriche che mediano l'immunità umorale (cioè dovuta a prodotti solubili presenti nei fluidi corporei)

Gli **antigeni** sono molecole che vengono riconosciute dal sistema immunitario (sia innato che adattativo) tramite gli anticorpi od i recettori specifici dei linfociti

11.1.1. VAIOLO E CONCETTO DI VACCINAZIONE

☞ La vaccinazione era già praticata dai medici arabi, durante l'età d'oro dell'Islam. Voltaire si domandava perché nei paesi cristiani non si praticasse questo efficace sistema utilizzato "dai mori" per combattere le epidemie

Nel 1718, Lady Wortley Montague, moglie dell'ambasciatore inglese ad Istanbul, fece conoscere la vaccinazione all'Inghilterra ed agli altri paesi europei

Gli antichi testi Jaina alludono già alla presenza dei batteri e i sistemi di igiene adottati da diverse popolazioni islamiche nel medioevo servivano appunto ad evitare il contagio



Figura 11.1.
Edward Jenner. Da
nndb.com/people




- Edward Jenner, un medico inglese vissuto nella seconda metà del '700, notò che le mungitrici che avevano contratto e superato il vaiolo vaccino non si ammalavano mai della forma, molto più grave, di vaiolo umano
- Basandosi su questa osservazione, Jenner iniettò il materiale ricavato da una pustola di vaiolo vaccino nel braccio di un bambino di 8 anni; quando al ragazzo fu più tardi inoculato il virus del vaiolo, la malattia non si sviluppò, confermando la sua teoria: un esperimento del tutto inaccettabile in base ai criteri etici attuali

☞ Un eloquente attestato dell'importanza e dei progressi dell'immunologia è rappresentato dall'annuncio, nel 1980, che il vaiolo è stata la prima malattia infettiva completamente eradicata in tutto il mondo grazie ad un processo di vaccinazione

Infatti il virus del vaiolo umano è specifico per il genere *homo*, e, poiché l'uomo infetto malato costituisce l'unico serbatoio di infezione, in assenza accertata di casi di malattia, si può affermare che il virus si è estinto


11.2. Immunità naturale ed acquisita

11.2.1. IMMUNITÀ NATURALE

 L'immunità naturale è quantitativamente il sistema di gran lunga più importante nel neutralizzare potenziali agenti dannosi: è stato detto che il 99.9% dei contatti con organismi potenzialmente patogeni vengono neutralizzati da questo sistema



Componenti dell'**immunità naturale** (chiamata anche nativa o innata) sono:

- barriere fisiche
- cellule fagocitarie (macrofagi, leucociti polimorfonucleati neutrofilo)
- leucociti polimorfonucleati eosinofili
- cellule *natural killer* (NK) e linfociti TNK
- linfociti B1 e T γ δ
- numerose molecole solubili


 I meccanismi di difesa innati (**immunità innata**):

- sono preesistenti all'esposizione agli agenti microbici o alle macromolecole estranee
- non vengono potenziati da questa esposizione
- possono essere altamente specifici per strutture molecolari molto diffuse in natura, indipendentemente dalla natura del microrganismo o della macromolecola che presenta le strutture sopraddette

11.2.2. IMMUNITÀ ACQUISITA O SPECIFICA

-  L'**immunità acquisita** o **specifica** è costituita da meccanismi di difesa che:
- vengono indotti o stimolati dall'esposizione qualitativamente o quantitativamente diversa a strutture molecolari per lo più esogene
 - sono strettamente specifici per le singole strutture molecolari
 - aumentano in intensità e in efficacia ad ogni successiva esposizione a quella particolare struttura
-  La risposta immunitaria specifica rappresenta una componente di un sistema integrato di difesa, in cui numerose cellule e molecole agiscono di concerto per garantire la difesa dell'ospite
- Il sistema immunitario specifico ha due importanti caratteristiche proprie:
- **la memoria**
 - **l'amplificazione**
-

Memoria immunologica

-  Il sistema immunitario specifico "ricorda" ogni incontro con la molecola antigenica, così che incontri successivi stimolano meccanismi difensivi sempre più efficaci
- Questa proprietà viene chiamata **memoria immunologica**, e costituisce la base della vaccinazione contro le malattie infettive
-

Amplificazione della risposta immunologica

-  Il sistema immunitario specifico amplifica i meccanismi dell'immunità, e li focalizza a livello del sito di presentazione della molecola antigenica, aumentando la capacità di neutralizzare ed eliminare l'antigene
-

11.2.3. MODELLO ESSENZIALE DELLE INTERAZIONI CELLULARI NELLA RISPOSTA IMMUNITARIA ADATTATIVA



Le cellule staminali si differenziano in

- linfociti B
- linfociti T
- cellule dendritiche presentanti gli antigeni (*dendritic antigen presenting cells, APC*)
- cellule *natural killer* (NK)
- macrofagi
- granulociti



Gli antigeni vengono processati dalle cellule dendritiche, e frammenti peptidici vengono presentati ai linfociti T CD4⁺ e/o T CD8⁺

L'attivazione dei linfociti CD8⁺ induce la generazione di linfociti T citotossici (*cytotoxic T lymphocytes, CTL*) o linfociti T *killer*, oltre all'induzione di linfociti T citotossici CD8⁺ citochine-produttori

La produzione di anticorpi nei confronti dello stesso antigene parte con il legame dell'antigene stesso al complesso del recettore del linfocito B che viene indotto a maturare in plasmacellula secernente anticorpi

I linfociti CD4⁺ TH1 o TH2 attraverso la produzione di interleuchine IL-4, IL-5 o interferone- γ (IFN- γ) determinano la classe di anticorpi prodotta

Le cellule T regolatorie producono interleuchina-10 (IL-10) ed inducono la *down-regulation* dei linfociti T e B dopo l'eliminazione dell'antigene

11.2.4. DIFFERENZIAMENTO LEUCOCITARIO

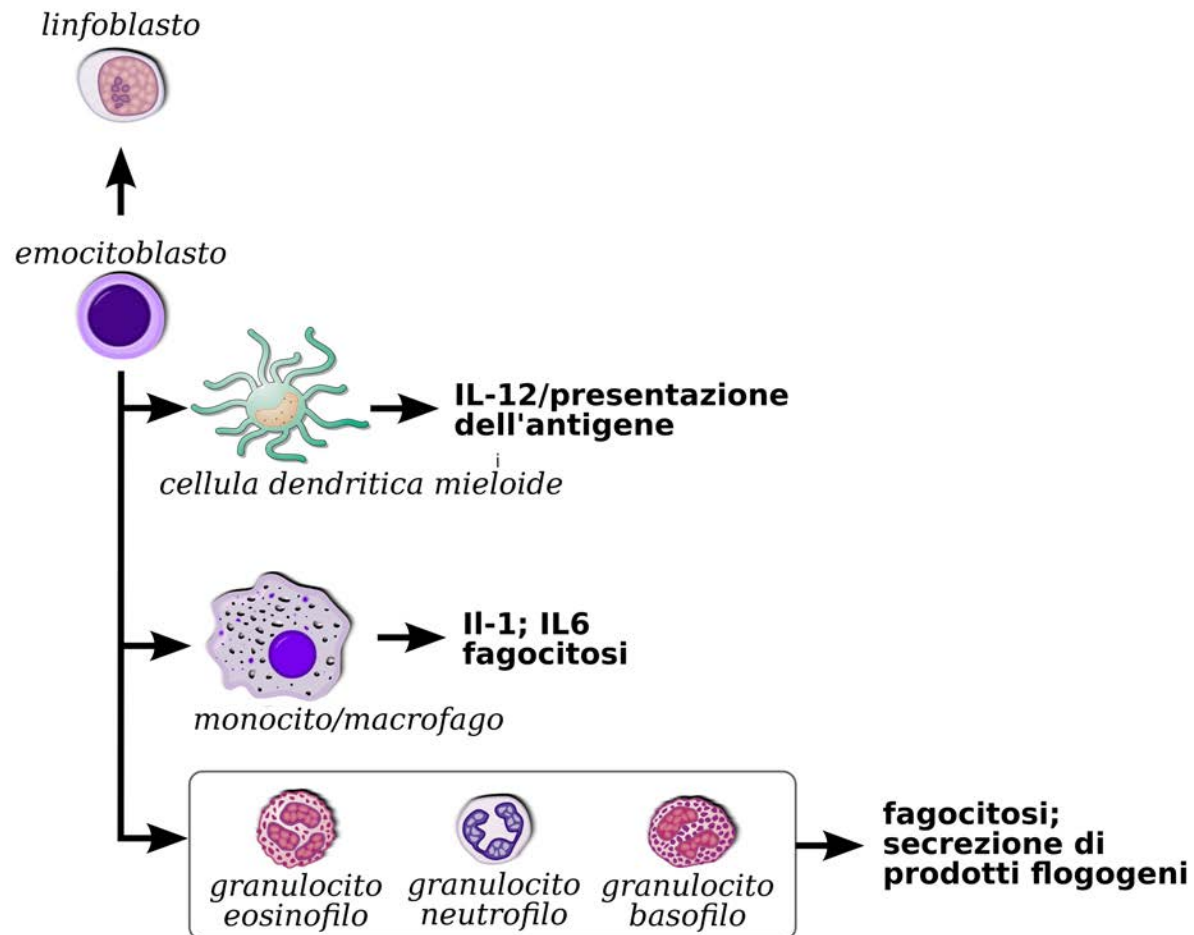


Figura 11.2. Modificato da Haynes (2008)

IL: interleuchina; *IFN*: interferone; *CTL*: cytotoxic T lymphocyte; *GM-CSF*: granulocyte- macrophage colony stimulating factor; *TNF*, tumor necrosis factor

11.2.5. DIFFERENZIAMENTO LINFOCITARIO

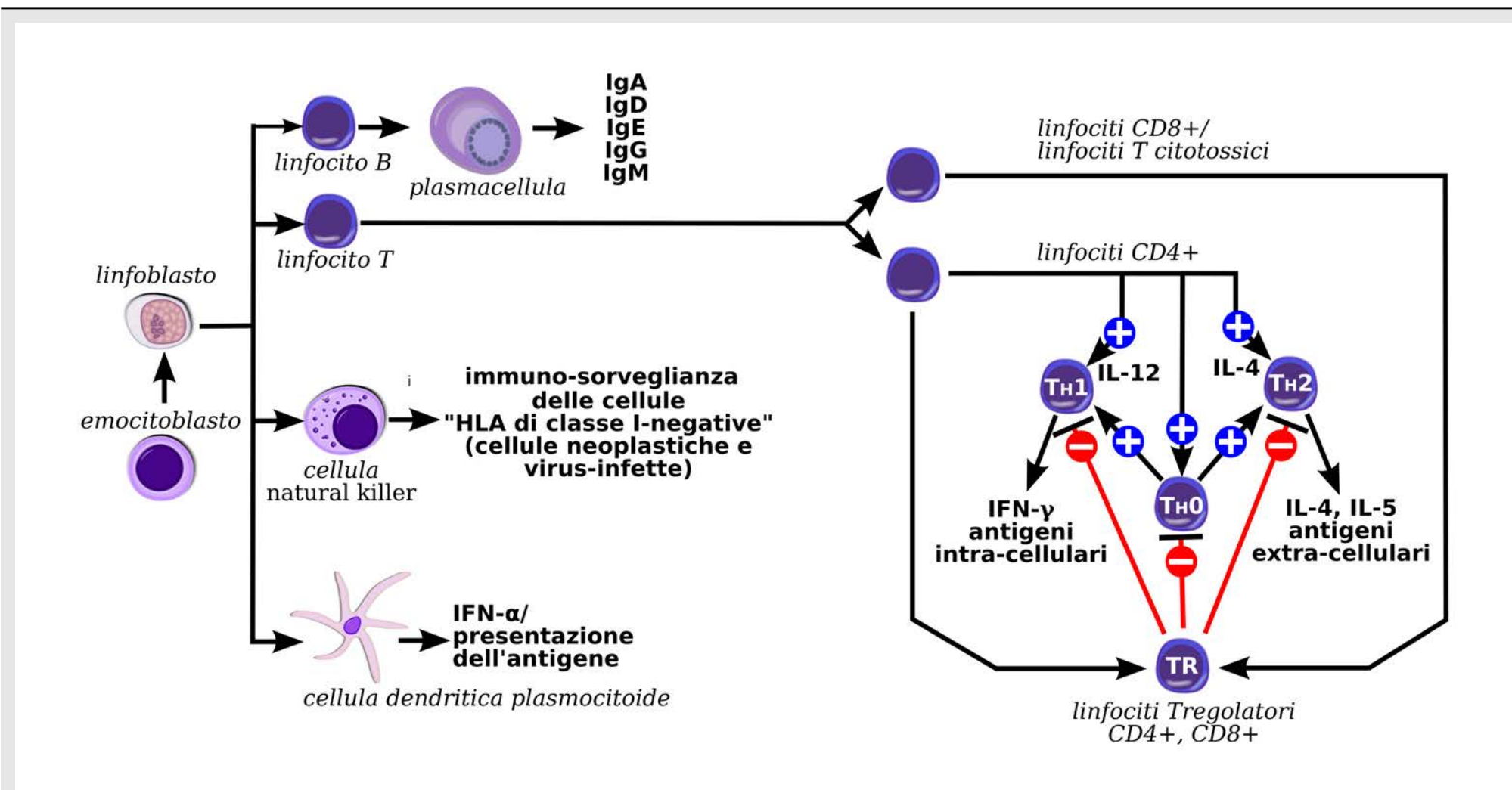



Figura 11.3. Liberamente tratto da Haynes (2008)

IL: interleuchina; IFN: interferone; HLA: human leucocyte antigen

11.2.6. FILOGENESI DEI MECCANISMI DI DIFESA


 Prima dell'evoluzione dei vertebrati, le difese dell'ospite verso gli agenti esogeni erano affidate ai meccanismi dell'immunità naturale, tra cui i fagociti e alcune macromolecole solubili che presentano strette analogie con le componenti del sistema del complemento dei mammiferi

L'immunità specifica rappresentata dai linfociti e dagli anticorpi, compare solo nei vertebrati

11.2.7. IMMUNITÀ SPECIFICA ATTIVA E PASSIVA


 **Immunità attiva:** indurre in un soggetto un'immunità che il soggetto stesso crea:

- le risposte immuni specifiche sono innescate quando un individuo si trova esposto ad una variazione antigenica quantitativa o qualitativa
- la forma di immunità indotta da questo processo di immunizzazione è denominata **attiva** perché l'individuo immunizzato partecipa attivamente alla risposta verso l'antigene, con **tentativo di eliminazione** dell'antigene stesso
- le vaccinazioni sfruttano questo processo

 **Immunità passiva:** conferimento di immunità specifica trasferendo in un individuo cellule o siero di soggetti specificamente immunizzati

- il ricevente di questo trasferimento adottivo diviene resistente (o immune) verso un particolare antigene, benché ad esso non sia mai stato esposto
 - l'immunizzazione passiva costituisce un utile metodo per conferire resistenza rapidamente, senza dover attendere l'instaurarsi di una risposta immunitaria attiva
 - la **sieroprofilassi** e la **sieroterapia** fanno parte di questo processo
-

11.2.8. RISPOSTA UMORALE E CELLULO-MEDIATA


 Le risposte immuni specifiche possono essere classificate in due tipi:


- *immunità umorale*

gli effettori dell'immunità umorale sono sostanze solubili nei liquidi organici (anticamente umori): anticorpi ed altre sostanze solubili

- *immunità cellulo-mediata*

necessita della presenza di cellule effettrici

 Entrambe le risposte dipendono per il loro sviluppo dalla cooperazione di molti tipi cellulari diversi che nel loro insieme costituiscono l'unità morfo-funzionale chiamata sistema immunitario

 Entrambe le risposte di immunità specifica attiva hanno bisogno della collaborazione dei fenomeni legati all'immunità naturale nelle fasi in cui il processo può essere temporalmente e funzionalmente diviso:

- fase di innesco
 - fase effettrice
 - fase di spegnimento
-

11.2.9. RISPOSTA UMORALE



L'immunità umorale è mediata da molecole circolanti responsabili del riconoscimento specifico e dell'eliminazione dell'oggetto del riconoscimento (antigene), chiamate anticorpi



Figura 11.4. I principali attori della storia degli studi sugli anticorpi: da sn. verso dx. Emil von Behring, Shibasaburo Kitasato, Paul Ehrlich, Karl Landsteiner

Da: nobelprize.org, kajipon.sakura.ne.jp, National Library of Medicine, Bethesda, Maryland, usuarios.cultura.com.br

La definitiva dimostrazione sperimentale dell'esistenza dell'immunità umorale venne nel 1890 per opera di Emil von Behring e Shibasaburo Kitasato: il trasferimento di siero da animali che avevano superato l'infezione difterica in animali vergini rendeva questi ultimi resistenti all'infezione

Le componenti sieriche responsabili di questo fenomeno furono chiamate antitossine, dal momento che erano in grado di neutralizzare l'effetto patologico della tossina batterica

Nel 1900, Paul Ehrlich prospettò un modello della specificità delle reazioni antigene-anticorpo

La conferma sperimentale venne nei successivi 50 anni grazie al lavoro di Landsteiner e di altri ricercatori, impiegando come antigeni dei composti chimici semplici

All'inizio del '900, Karl Landsteiner dimostrò che non solo le tossine, ma anche altre sostanze non batteriche erano in grado di indurre un'immunità umorale

11.2.10. IMMUNITÀ CELLULO-MEDIATA



L'immunità cellulo-mediata, chiamata anche immunità cellulare, è mediata dai linfociti; può essere trasferita in individui vergini mediante cellule prelevate da un individuo immunizzato, ma non con siero

La specificità dell'immunità cellulo-mediata è dovuta ai linfociti, che spesso funzionano di concerto con altre cellule come i fagociti per controllare la crescita o determinare l'eliminazione dell'oggetto del riconoscimento



Figura 11.5. Gli attori principali della storia degli studi sull'immunità cellulare: da sn. verso dx. Elie Metchnikoff, Almroth Wright, Merrill Chase, George Mackaness

Da: organelas.com, jamd.com, lifeinlegacy.com, nature.com

La teoria cellulare dell'immunità, che poneva le cellule dell'ospite come principale mediatore dell'immunità, fu sostenuta da Elie Metchnikoff (1893) la sua dimostrazione di fagociti attorno ad una spina infilata in una larva translucida di stella marina è la prima dimostrazione di una risposta cellulare

Ai primi del '900, Almroth Wright osservò che alcuni fattori presenti nel siero immune potenziavano la fagocitosi di batteri: opsonizzazione

Nel 1942, Landsteiner e Merrill Chase dimostrarono che reazioni cutanee verso diversi composti chimici (un particolare tipo di sensibilizzazione) potevano essere ottenute in animali vergini mediante trasferimento di cellule, ma non di siero, da animali precedentemente immunizzati verso quegli antigeni

*La teoria cellulare dell'immunità si consolidò definitivamente negli anni '50, quando George Mackaness dimostrò che anche la resistenza ad un batterio intra-cellulare, la *Listeria monocytogenes*, poteva essere trasferita con cellule ma non con siero*

11.2.11. VALUTAZIONE CLINICA DELLO STATO DI IMMUNITÀ



Lo stato di immunità viene saggiato valutando se un individuo potenzialmente esposto ad una certa sostanza mostra una risposta misurabile quando viene riesposto a (o saggiato con) quella data sostanza

Una reazione positiva (reazione misurabile) è indice di **sensibilità** al test, e gli individui che siano stati già esposti verso una data sostanza e ad essa rispondono con una reazione misurabile sono definiti **sensibilizzati**

Sono definiti **ipersensibili** ad un antigene quegli individui che rispondono in modo così violento da provocare un danno significativo con la risposta stessa

11.2.12. CELLULE ED IMMUNITÀ



L'immunità umorale e cellulare sono mediate dalla risposta di tipi diversi di **linfociti** che spesso funzionano di concerto con altre cellule come i fagociti per controllare la presenza o determinare l'eliminazione degli antigeni:



- i **linfociti B** rispondono agli antigeni differenziandosi in cellule produttrici anticorpi
- i **linfociti T** sono i mediatori delle risposte cellulo-mediate ed i regolatori delle risposte immuni

11.2.13. DIVERSE FUNZIONI DI IMMUNITÀ UMORALE ED IMMUNITÀ CELLULARE




- L'immunità umorale costituisce il primo meccanismo di difesa nei confronti dei microbi extra-cellulari e delle loro tossine accessibili agli anticorpi
- L'immunità cellulare costituisce la difesa contro i microrganismi intra-cellulari, come i virus ed alcuni batteri, che proliferano all'interno delle cellule dell'ospite, rendendosi inaccessibili agli anticorpi circolanti
- L'immunità cellulare induce e promuove la distruzione intra-cellulare dei microbi o la lisi delle cellule infettate, prima che in esse si producano nuovi agenti infettanti


11.3. Localizzazione anatomico-funzionale del sistema immunitario

-
-  Le cellule che compongono il sistema immunitario sono di norma presenti come:
- cellule circolanti nel sangue e nella linfa
 - agglomerati anatomicamente definiti negli organi linfoidi
 - cellule disseminate praticamente in tutti i tessuti, ad eccezione del sistema nervoso centrale dove non sono presenti linfociti e macrofagi ma solo cellule gliali
-
-  L'organizzazione anatomica delle cellule del sistema immunitario e la loro capacità di circolare tra sangue, linfa e tessuti sono funzionali allo sviluppo delle risposte immuni
- il sistema immunitario deve essere in grado di rispondere ad una miriade di antigeni estranei che possono affacciarsi in qualsiasi punto del corpo, mentre solo un piccolo numero di linfociti è capace di rispondere specificamente ad ogni singolo antigene
 - le cellule del sistema immune si concentrano in organi definiti, che rappresentano la sede ottimale per la crescita e la differenziazione linfocitaria indotta dall'antigene
 - i linfociti migrano tra circolo generale e tessuti, si localizzano nei siti di esposizione agli antigeni, ed in queste sedi possono permanere a lungo
 - le interazioni bidirezionali fra i linfociti antigene-specifici e le altre cellule coinvolte nelle fasi di riconoscimento ed effettrice delle risposte immuni sono favorite dalla co-localizzazione attivando circuiti di amplificazione che potenziano gli effetti della stimolazione di quei pochi linfociti specifici per un dato singolo antigene
-


11.3.1. MIDOLLO OSSEO

-  Il midollo osseo è la sede del compartimento germinativo delle cellule del sistema immunitario
- durante la vita fetale, la produzione di tutte le cellule ematiche, incluse le cellule linfatiche, chiamata ematopoiesi, o emopoiesi avviene inizialmente nel sacco vitellino, e successivamente nel fegato e nella milza
 - la funzione emopoietica (e linfopoietica) è gradualmente assunta dal midollo osseo, ed in particolare dal midollo delle ossa piatte, cosicché alla pubertà l'emopoiesi (e la linfopoiesi) si realizza soprattutto nello sterno, nelle vertebre, nelle ali iliache e nelle coste
-


11.3.2. TESSUTO MIDOLLARE DIFFERENZIATO

-  Il midollo osseo contiene anche tessuto linfatico maturo funzionale o parzialmente differenziato:
- linfociti B maturi, sviluppatasi dalle cellule progenitrici
 - plasmacellule anticorpo-secerenti, che si sviluppano nei tessuti linfoidei periferici a seguito della stimolazione antigenica dei linfociti B che poi migrano nel midollo
 - linfociti T *uncommitted* si formano nel midollo osseo prima della loro maturazione e selezione finale nel timo
-

11.3.3. LINFOCITI E CELLULE ACCESSORIE

-  I linfociti sono le cellule che specificamente riconoscono e rispondono agli antigeni endogeni o esogeni
- sia la fase di riconoscimento che quella di attivazione della risposta immune presuppongono l'intervento di cellule non linfoidi, chiamate **cellule accessorie**, che non sono specifiche per i diversi antigeni
 - tutti questi tipi cellulari sono presenti nel torrente circolatorio, da cui possono migrare in periferia nei siti di esposizione antigenica
 - I linfociti e le cellule accessorie sono anche organizzati in organi linfoidi anatomicamente definiti, dove possono interagire reciprocamente per avviare ed amplificare la risposta immune
-

11.3.4. MECCANISMI EFFETTORI

-  L'attivazione dei linfociti porta alla generazione di numerosi meccanismi effettori
- molti di essi richiedono la partecipazione di cellule effettrici non linfocitarie, come i fagociti mononucleati ed altri leucociti
 - in alcune situazioni, gli stessi linfociti stimolati dall'antigene si comportano come cellule effettrici
-

11.4. I linfociti

 La specificità delle risposte immuni è dovuta ai linfociti, che sono le uniche cellule dell'organismo in grado di riconoscere specificamente e discriminare determinanti antigenici diversi

E difatti recettori ad alta affinità specifici per l'antigene sono espressi esclusivamente dai linfociti

11.4.1. SVILUPPO ED ETEROGENEITÀ LINFOCITARIA

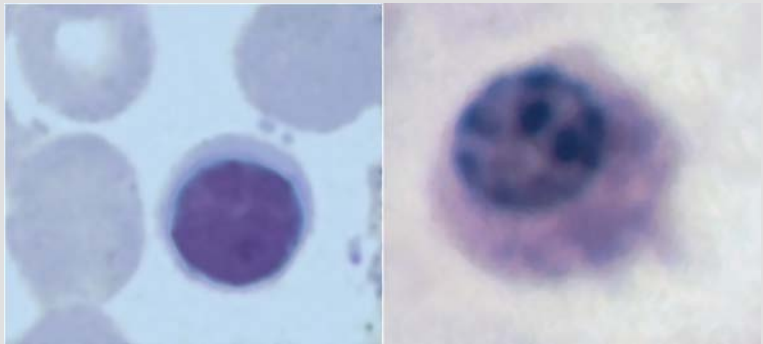





Figura 11.6. A dx. un piccolo linfocita. Osservare la presenza di solamente una sottile rima citoplasmatica. A sn.: una plasmacellula. Osservare la cromatina a ruota di carro e la basofilia del citoplasma

Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

 I linfociti derivano dal midollo osseo come tutte le cellule ematiche

Il piccolo linfocita ha un diametro di 8-10 μm , con un grande nucleo mentre il citoplasma costituisce un sottile orlo. Non è quindi adatto né alla fagocitosi né alla produzione di grandi quantità di proteine (anticorpi)

 I linfociti si compongono di sotto-popolazioni distinte, molto diverse nelle loro funzioni e nei loro prodotti proteici, anche se appaiono tutti morfologicamente simili

 Oltre alla prima suddivisione in linfociti B e T la classificazione dei linfociti (e di tutti i leucociti) è fatta basandosi sulla presenza sulla superficie cellulare di antigeni chiamati **cluster of differentiation antigens (CD)**

Questa è una classificazione funzionale, perché a ciascun antigene CD è associata una molecola di superficie con specifiche proprietà e ruoli funzionali

11.4.2. LE MOLECOLE CD

Tabella 11.13: Antigeni di superficie dei leucociti umani: la classificazione CD (cluster differentiation). Sono riportati alcuni esempi di molecole CD con le loro caratteristiche. L'elenco è parziale e solo a scopo esemplificativo: didattico. CDF: cellule dendritiche follicolari; NK cellule natural killer; LPS: lipopolisaccaride; PAMP: pathogen-associated molecular pattern, MHC: major histocompatibility complex

Antigene	distribuzione	ligandi	funzioni prevalenti
CD1	timociti, cellule dendritiche, enterociti	TCR dei linfociti T $\gamma\delta$	presentano gli antigeni lipidici dei batteri intra-cellulari (<i>Mycobacterium leprae</i> e <i>M. tuberculosis</i>) ai linfociti T $\gamma\delta$
CD2	linfociti T e NK		produzione di citochine, citolisi mediata da T o NK, apoptosi dei linfociti T
CD3	linfociti T		attivazione e funzione dei linfociti T
CD4	linfociti T, cellule mieloidi	MHC-II, HIV	selezione ed attivazione dei linfociti T, recettore per HIV
CD8	linfociti T	MHC-I	selezione ed attivazione dei linfociti T
CD14 (recettore per LPS)	macrofagi, granulociti	LPS	attivazione della risposta innata mediata da LPS ed altri PAMP
CD19	linfociti B		sviluppo, attivazione e differenziamento dei linfociti B
CD21	linfociti B maturi		sviluppo, attivazione e differenziamento dei linfociti B
CD23	linfociti B, macrofagi, CDF		sintesi di IgE, rilascio di citochine macrofagiche
CD40	vari tipi cellulari, cellule neoplastiche		attivazione, proliferazione e differenziamento dei linfociti B, blocco dell'apoptosi
CD45	tutti i leucociti		attivazione dei linfociti T e B, apoptosi
CD95 (Fas)	linfociti B e T attivati	ligando di Fas	media l'apoptosi

11.5. Linfociti B

I linfociti B:

- sono così chiamati in quanto negli uccelli la maturazione avviene in un organo denominato borsa (da cui B) di Fabrizio
- nei mammiferi non esiste un equivalente anatomico della borsa, e le fasi precoci di maturazione delle cellule B si verificano nel midollo osseo; così la denominazione linfociti B si riferisce a linfociti maturati nella borsa o nel midollo osseo (*bone marrow*)
- i linfociti B (e le plasmacellule che da questi derivano) sono le uniche cellule capaci di produrre anticorpi
- il loro recettore per l'antigene è rappresentato da anticorpi fissati alla membrana cellulare
- l'interazione dell'antigene con questi anticorpi di superficie dà l'avvio alla sequenza di attivazione dei linfociti B che culmina nello sviluppo di cellule effettrici che secernono attivamente molecole di anticorpi (plasmacellule)
- rappresentano una popolazione eterogenea per specificità antigenica e stadio differenziativo e funzionale

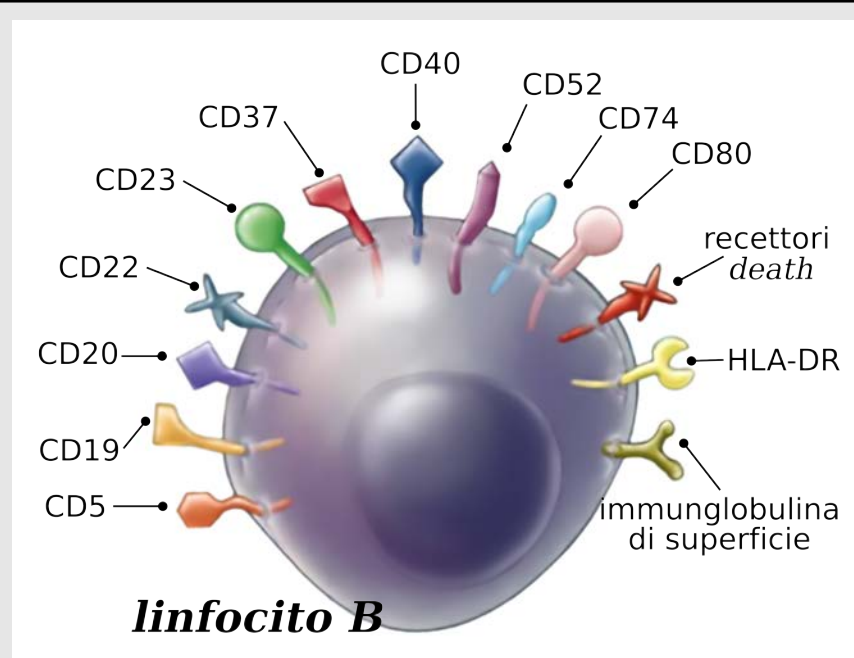



Figura 11.7. Antigeni di superficie di un linfocita B

I linfociti B hanno un gran numero di antigeni associati alla membrana cellulare che sono legati alle varie funzioni ed ai vari stadi differenziativi

La presenza di questi antigeni consente una complessa classificazione dei linfociti B e dei tumori da essi derivati

Liberamente tratto da Cheson (2008)

11.6. Linfociti T

 I precursori dei linfociti T originano dal midollo osseo, per poi migrare nel timo, dove vanno incontro a maturazione (la lettera "T" si riferisce appunto alla loro derivazione timica)


I linfociti T sono a loro volta suddivisi in sotto-popolazioni funzionalmente distinte; tra esse:

***linfociti T helper:** inducono il superamento della tolleranza verso un antigene spostando la risposta da tolleranza a tentativo di eliminazione dell'antigene stesso*

● ***linfociti T regolatori:** inducono il mantenimento della tolleranza e sono normalmente dominanti sui linfociti helper ed hanno un ruolo determinante nel regolare l'ampiezza della risposta ed il suo spegnimento*

● ***linfociti T citotossici** (o citolitici)*

11.6.1. LINFOCITI T E MHC

 Le cellule T non producono anticorpi; il loro recettore per l'antigene è costituito da molecole di superficie diverse dagli anticorpi ma ad essi strutturalmente correlate

I linfociti T *helper* e citotossici riconoscono solo peptidi legati a proteine codificate dai geni del cosiddetto complesso maggiore di istocompatibilità (**major histocompatibility complex**, MHC), espresse sulla membrana di cellule accessorie

● L'MHC rappresenta la "targa" di ciascuna nostra cellula ed è praticamente univoca per ogni individuo

11.6.2. MECCANISMO DI UCCISIONE DA PARTE DEI LINFOCITI KILLER

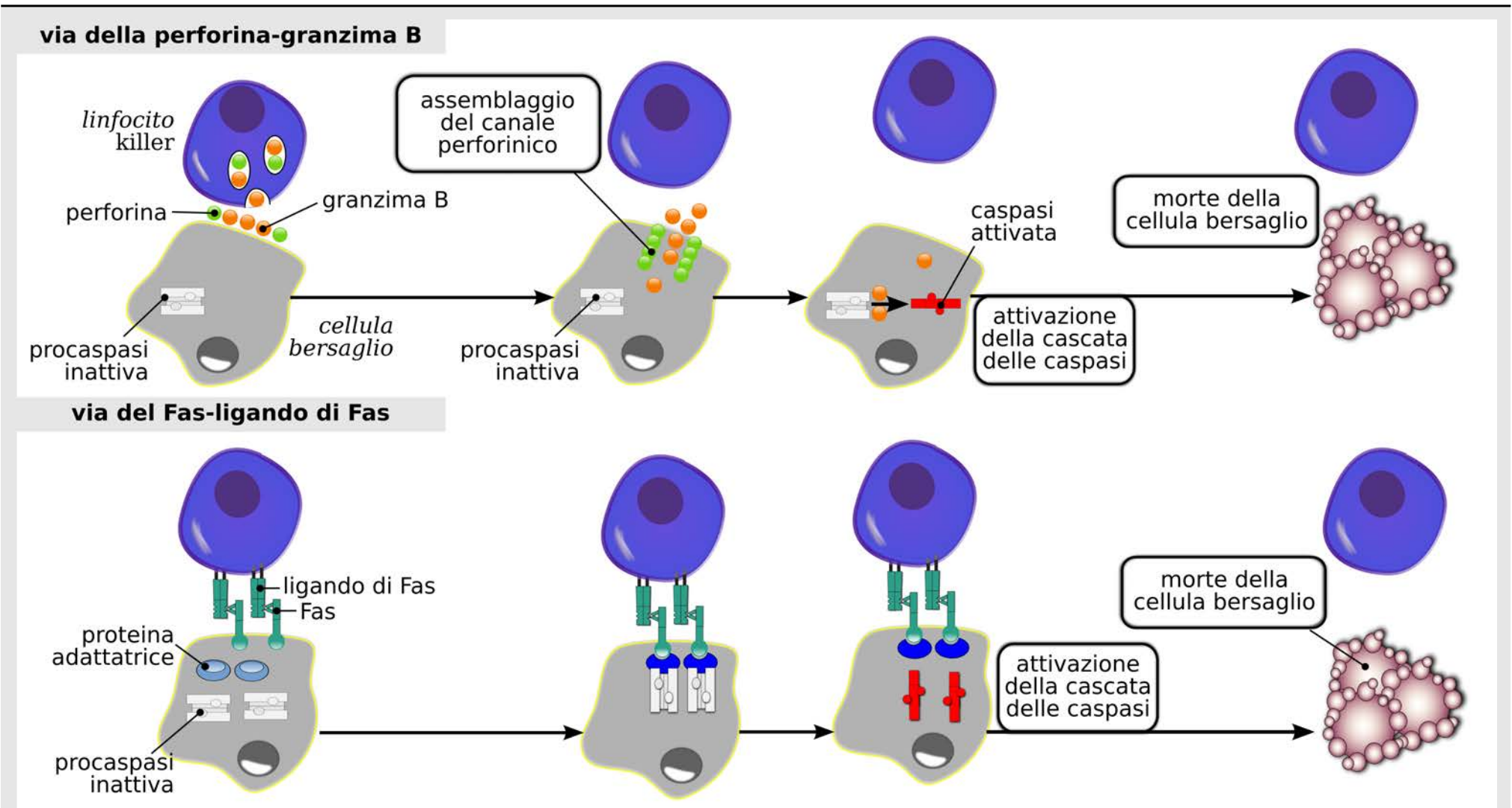
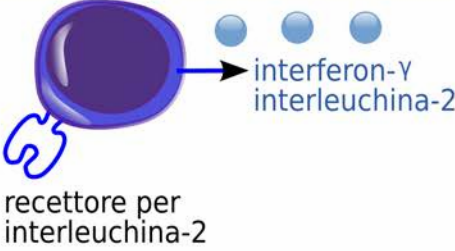
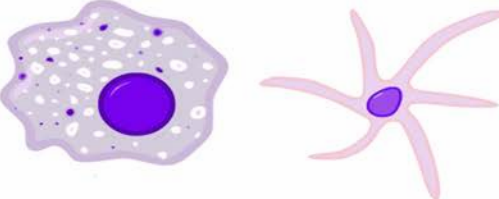
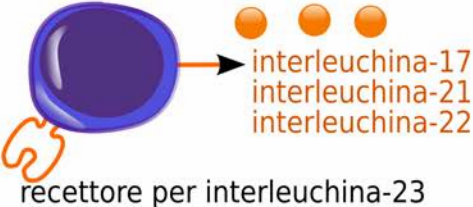

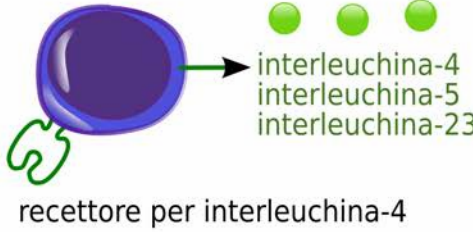



Figura 11.8. Meccanismo di uccisione di una cellula bersaglio da parte dei linfociti T citotossici. Ci sono due vie attraverso le quali un linfocito può uccidere una cellula. In entrambi i casi vengono attivate le caspasi, provocando il suicidio cellulare per apoptosi

11.6.3. LINFOCITI T HELPER: CITOCHINE, CELLULE ATTIVATE ED INFEZIONI

gruppo Th	prodotti cellulari	cellula bersaglio	agente infettivo
Th1	 recettore per interleuchina-2 interferon- γ interleuchina-2	 macrofago cellula dendritica	batteri intra-cellulari funghi virus
Th17	 recettore per interleuchina-23 interleuchina-17 interleuchina-21 interleuchina-22	 neutrofilo	batteri extra-cellulari funghi
Th2	 recettore per interleuchina-4 interleuchina-4 interleuchina-5 interleuchina-23	 eosinofilo basofilo	parassiti

In risposta alla stimolazione antigenica, i linfociti T *helper* secernono citochine attivatorie


Queste citochine promuovono la proliferazione e la differenziazione dei linfociti B e T stessi, nonché di altri tipi cellulari

Le citochine sono in grado di reclutare ed attivare i leucociti infiammatori costituendo un anello di congiunzione tra l'immunità specifica e l'immunità naturale

Figura 11.9. Sottogruppi dei linfociti T helper e funzioni effettrici, il profilo citochinico (e dei relativi recettori), le cellule effettrici attivate, ed i corrispondenti tipi di infezione

Liberamente tratto da Miossec (2009)


11.6.4. LINFOCITI T REGOLATORI (TREG)

 I linfociti T regolatori (Treg) CD4⁺ e CD8⁺ esprimono il recettore per IL-2 (CD25) e producono grandi quantità di IL-1

Costituiscono un gruppo importante di cellule che controllano la risposta immunitaria

I linfociti Treg svolgono un'attività inibitoria nei confronti delle risposte immuni: la loro funzione è:


- essenziale nel mantenimento della tolleranza immunitaria a livello periferico
- normalmente prevalente sulla risposta *helper*
- nel blocco dell'amplificazione della risposta immune ad un dato antigene e nel suo spegnimento

 Dopo che la normale risposta immunitaria ad un microbo lo abbia eliminato, vengono attivati i linfociti Treg che sopprimono la risposta antimicrobica riducendo il danno per l'ospite che questa inevitabilmente produce

Alcuni microbi hanno sviluppato meccanismi per l'induzione della risposta Treg nel sito di infezione con l'effetto di promuovere l'infezione e la sopravvivenza del microbo stesso

- Es.: nelle infezioni da *Leishmania* il parassita induce localmente nel sito di invasione cutanea l'accumulo di linfociti Treg che riduce la risposta immunitaria contro il parassita e ne previene l'eliminazione

11.6.5. LINFOCITI T CITOTOSSICI

 I linfociti T citotossici (*cytotoxic T lymphocytes*, CTL) sono capaci di lisare cellule che esprimono antigeni estranei od alterati quali-quantitativamente, quali le cellule infettate da virus o da altri microrganismi intracellulari

Questa forma di citotossicità è funzionale alla eliminazione di una singola cellula modificata prima che il danno si diffonda ulteriormente ad altre cellule, con evidente vantaggio evolutivo per i soggetti che hanno sviluppato questo sistema

11.6.6. CELLULE ACCESSORIE DELL'IMMUNITÀ INNATA: RUOLO NELL'INNESCO DELL'IMMUNITÀ ADATTATIVA

Tabella 11.14: Cellule del sistema immunitario innato e loro ruolo nell'immunità naturale (innata non-adattativa) e adattativa

CD: cellule dendritiche; NK cellule natural killer; LPS: lipopolisaccaride; PAMP: pathogen-associated molecular pattern, MHC: major histocompatibility complex; IFN: interferone; APC: antigen presenting cell

Cellule	ruolo nell'immunità innata	ruolo nell'immunità adattativa
macrofagi	fagocitosi e uccisione dei batteri; produzione di citochine pro-flogosi e di peptidi antibatterici	<i>Up-regulation</i> di molecole di adesione linfocitaria; chemiotassi per i linfociti; e attivazione della risposta T <i>helper</i> TH1 e della risposta B
CD plasmacitoiti	produzione di IFN- α (anti-tumorale ed anti-virale)	IFN- α è un potente attivatore di macrofagi e APC
CD mieloidi	produzione di IL-10 e IL-12	potente attivazione dell'attività di fagocitosi e di presentazione dell'antigene
NK	uccisione di cellule estranee e proprie che abbiano perso le molecole MHC di classe I proprie	producono TNF- α e IFN- γ che innescano i T <i>helper</i> TH1
cellule NK-T	linfociti che presentano sia i marcatori dei linfociti T che quelli delle cellule NK, riconoscono antigeni dei batteri intra-cellulari attraverso CD1 ed uccidono le cellule infette con batteri intra-cellulari	producono IL-4 per attivare i T <i>helper</i> TH2 e la risposta a IgE
neutrofili	fagocitosi e uccisione dei batteri; produzione di peptidi antibatterici	produzione di NO (che ha attività anti apoptotica sui linfociti)
eosinofili	uccisione di parassiti (pluricellulari)	produzione di IL-5 che attiva una risposta specifica
basofili e mastociti	rilascio di TNF- α , IL-6, IFN- γ in risposta a PAMPs	producono IL-4 per attivare i T <i>helper</i> TH2 e la risposta a IgE
cellule epiteliali	produzione di peptidi anti microbici; produzione di specifiche sostanze (es.: surfattanti che facilitano l'eliminazione di batteri nei polmoni)	producono TGF- β che innesca la risposta a IgA

11.7. Le citochine: i messaggeri inter-cellulari

11.7.1. LE PRINCIPALI INTERLEUCHINE

Tabella 11.15: Esempi di citochine leucocitarie (interleuchine) coinvolte nella dinamica immunitaria. L'elenco non è completo ed ha solo scopo esemplificativo-didattico. IL: interleuchina (citochina leucocitaria), NK cellule natural killer; linf.: linfocito; IFN: interferone; CTL: cytotoxic T lymphocytes; mφ: monociti/macrofagi

citochina	cellula produttrice	cellula bersaglio	attività biologica
IL-1	mφ, linf. B, fibroblasti, cell. epiteliali ed endoteliali	tutti i tipi cellulari	<i>up-regulation</i> delle molecole di adesione; diapedesi di macrofagi e neutrofilii, febbre, induzione delle proteine di fase acuta; favorisce l'emopoiesi
IL-2	linf. T	linf. T e B, NK, mφ	attivazione e proliferazione di linf. T e B, NK
IL-4	linf. T, basofili, mastociti	linf. T e B, NK, mφ, neutrofilii, eosinofili, cell. endoteliali, fibroblasti	stimolano Th2 <i>helper</i> e la produzione di IgE
IL-5	linf. T, mastociti, eosinofili	eosinofili, basofili	regola la migrazione e l'attivazione degli eosinofili
IL-6	mφ, linf. B, fibroblasti, cell. epiteliali ed endoteliali	linf. T e B, cell. epiteliali, epatociti, mφ	induzione delle proteine di fase acuta; differenziamento e crescita dei linf. T e B e degli osteoclasti
IL-10	mφ, linf. T e B, mastociti, cheratinociti	linf. T e B, NK, mφ, mastociti	inibizione della produzione di citochine pro-flogosi, inibizione di linf. T <i>helper</i> Th1 e di NK, stimolazione della proliferazione dei mastociti
IL-12	mφ attivati, cellule dendritiche, neutrofilii	linf. T, NK	induzione di linf. T <i>helper</i> , ed attivazione delle cellule <i>killer</i> attivate dalle linfocine, aumento dei linf CD8+ CTL
IL-17	linf. T CD4 ⁺	fibroblasti, cell. endoteliali ed epiteliali	aumentata secrezione di citochine

Altre citochine

Tabella 11.16: Esempi di citochine leucocitarie (interferoni, fattori di crescita etc.) coinvolte nella dinamica immunitaria. L'elenco non è completo ed ha solo scopo esemplificativo-didattico. NK cellule natural killer; linf.: linfocito; IFN: interferone; mφ: monociti/macrofagi; TNF: tumor necrosis factor; IL: interleuchina; TGF: transforming growth factor; MCP: monocyte chemotactic protein; G-, GM-, M-CSF: granulocyte-, granulocyte-macrophage-, macrophage-colony stimulating factor. MCP ed eotaxin sono chemiochine, citochine polipeptidiche a basso peso molecolare (<10,000) con forti somiglianze strutturali

citochina	cellula produttrice	cellula bersaglio	attività biologica
IFN- α e- β	tutte le cell.	tutte le cell. nucleate	anti-virale, stimola linf. T mφ e NK, effetti anti-tumorali diretti, <i>up-regulation</i> dell'espressione di MHC II
IFN- γ	linf. T, NK	tutte le cell. nucleate	regola attivazione di mφ e NK, etc.
TNF- α	mφ, basofili, eosinofili, linf. T e B, NK, cheratinociti, fibroblasti, epitelio timico	tutte le cell. nucleate	febbre, anoressia, <i>shock</i> , induzione/attivazione di proteine di fase acuta, NK, citochine pro-flogosi
TNF- β	linf. T e B	tutte le cell. nucleate	
G-CSF, GM-CSF, M-CSF	mφ, basofili, eosinofili, linf. T e B, NK, endotelio, fibroblasti, epitelio timico, cell. stromali	cell. mieloidi, mφ, endotelio, fibroblasti	<i>up-regulation</i> della mielopoiesi, aumento dell'attività NK, etc.
TGF β	gran parte delle cell.	gran parte delle cell.	<i>down-regulation</i> di linf. T, mφ; stimola l'angiogenesi
MCP-1,-2, -3	fibroblasti, cell. mononucleate del sangue periferico	mφ, basofili, eosinofili, linf. T, cell. dendritiche	chemiotassi e attivazione di eosinofili e basofili
MCP-4	epitelio polmonare, intestinale, endotelio attivato	mφ, basofili, eosinofili	chemiotassi
eotaxin	Epitelio polmonare, cuore	eosinofili, basofili	chemiotassi per eosinofili e basofili, induce la risposta allergica immediata nelle vie aeree insieme a IL-5

11.8. Anatomia funzionale del sistema immunitario

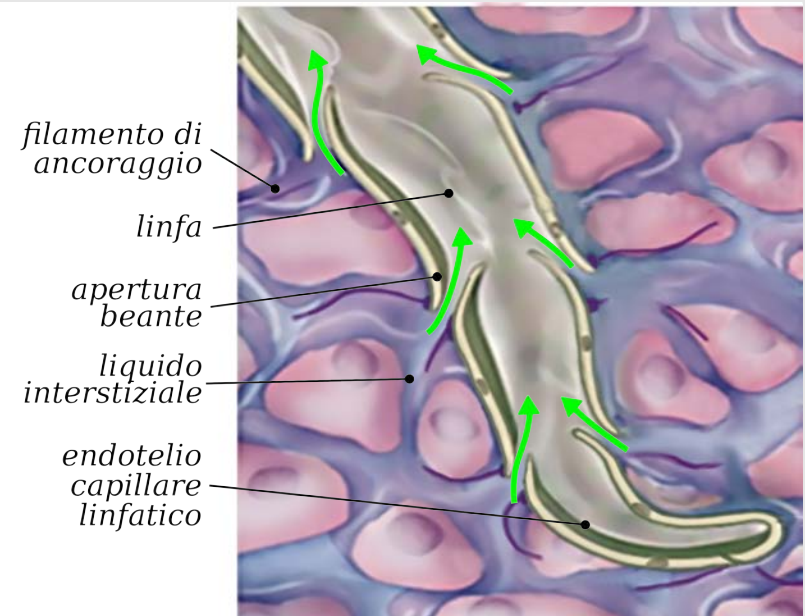
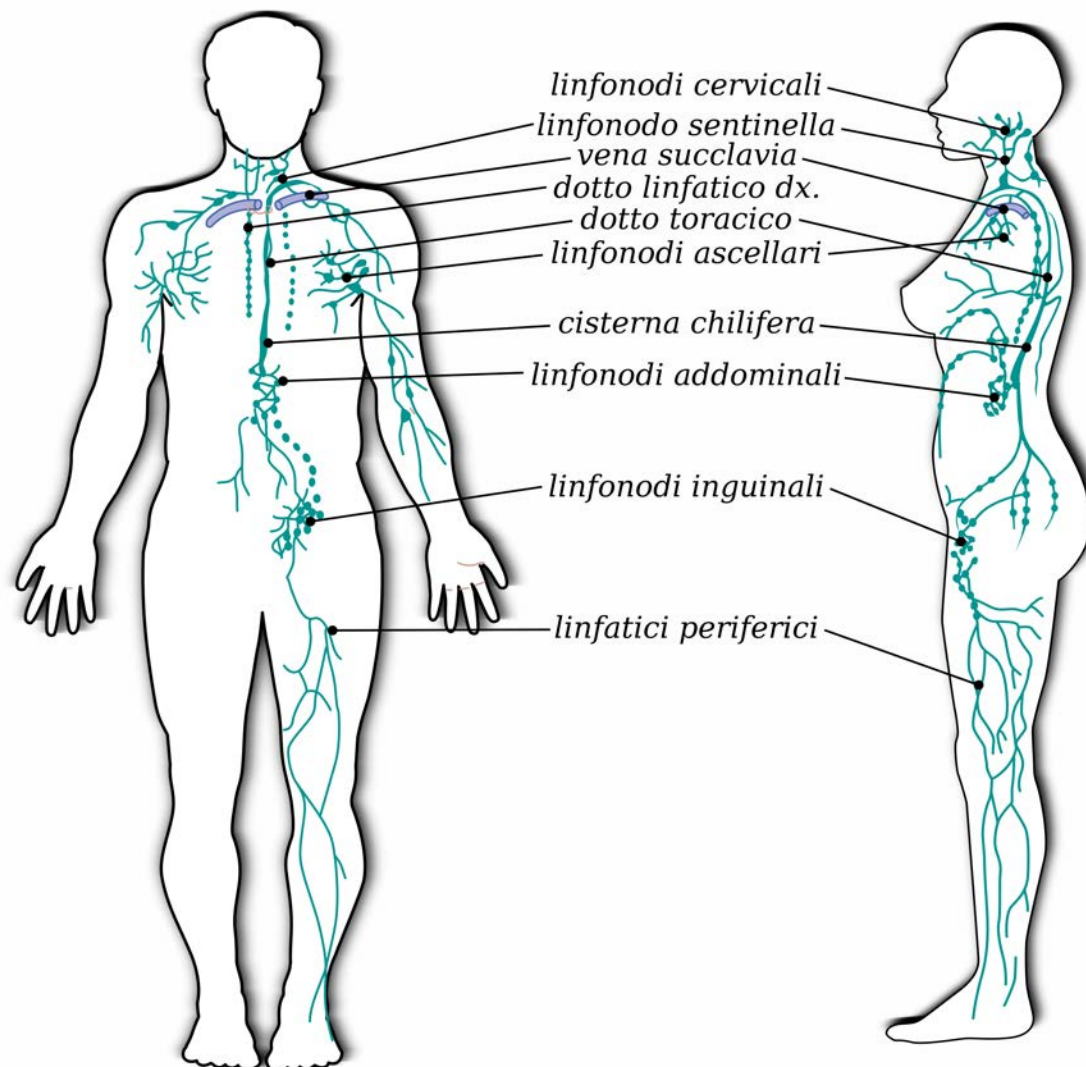




Figura 11.10. Il sistema dei vasi linfatici.

La disposizione dei vasi e delle strutture linfatiche presenta variazioni individuali molto pronunciate, con variazioni assai maggiori di quelle che si osservano nei vasi arteriosi e venosi

Il riquadro superiore da:
academic.kellogg.cc.mi.us/herbrandsonc, modificato

11.8.1. RICIRCOLO LINFOCITARIO

 La maggioranza dei linfociti, dei fagociti mononucleati (distinti tradizionalmente dai polimorfonucleati, che tuttavia sono ad un unico nucleo anch'essi) e delle altre cellule accessorie è localizzata in organi e tessuti anatomicamente definiti dove gli antigeni che sono entrati nell'interstizio vengono trasportati e concentrati. Il risultato è l'ottimizzazione delle interazioni cellulari necessarie per le fasi di riconoscimento e di attivazione delle risposte immuni specifiche.

 Perché il sistema immunitario funzioni è quindi indispensabile la mobilità dei suoi componenti. La maggior parte dei linfociti ricircola, scambiando localizzazione continuamente tra il torrente circolatorio e i diversi tessuti.

- la variabilità di specificità è altissima (valutata sino a 10^{11} strutture differenti), mentre ciascun linfocita ne esprime solo una
- per ottenere che i linfociti più affini incontrino l'antigene là dove viene presentato, è quindi necessario che i linfociti stessi ricircolino rapidamente, creando l'occasione di incontro con una sufficiente probabilità in un tempo utile (nei fatti la risposta immunitaria primaria, ad esempio, impiega dai 5 ai sette giorni per manifestarsi, e parte di questo tempo è necessario affinché i linfociti più affini finiscano per incontrare l'antigene)

11.8.2. ORGANI LINFODI PRIMARI E SECONDARI

☞ I tessuti linfoidei possono essere classificati in due gruppi:

- **organi linfoidei primari**, dove i linfociti si originano e maturano:
 - midollo osseo, da cui originano tutti i linfociti
 - timo, in cui le cellule T maturano e raggiungono lo stato di competenza funzionale
- **organi linfoidei secondari** (o periferici), dove i linfociti già maturi rispondono agli antigeni affini ai loro recettori
 - linfonodi
 - milza
 - tessuto linfoide associato alle mucose (MALT, *mucosal associated lymphoid tissue*)
 - sistema immunitario cutaneo
 - aggregati di linfociti scarsamente definiti anatomicamente sono inoltre reperibili nei tessuti connettivi e praticamente in tutti gli organi, ad eccezione del sistema nervoso centrale

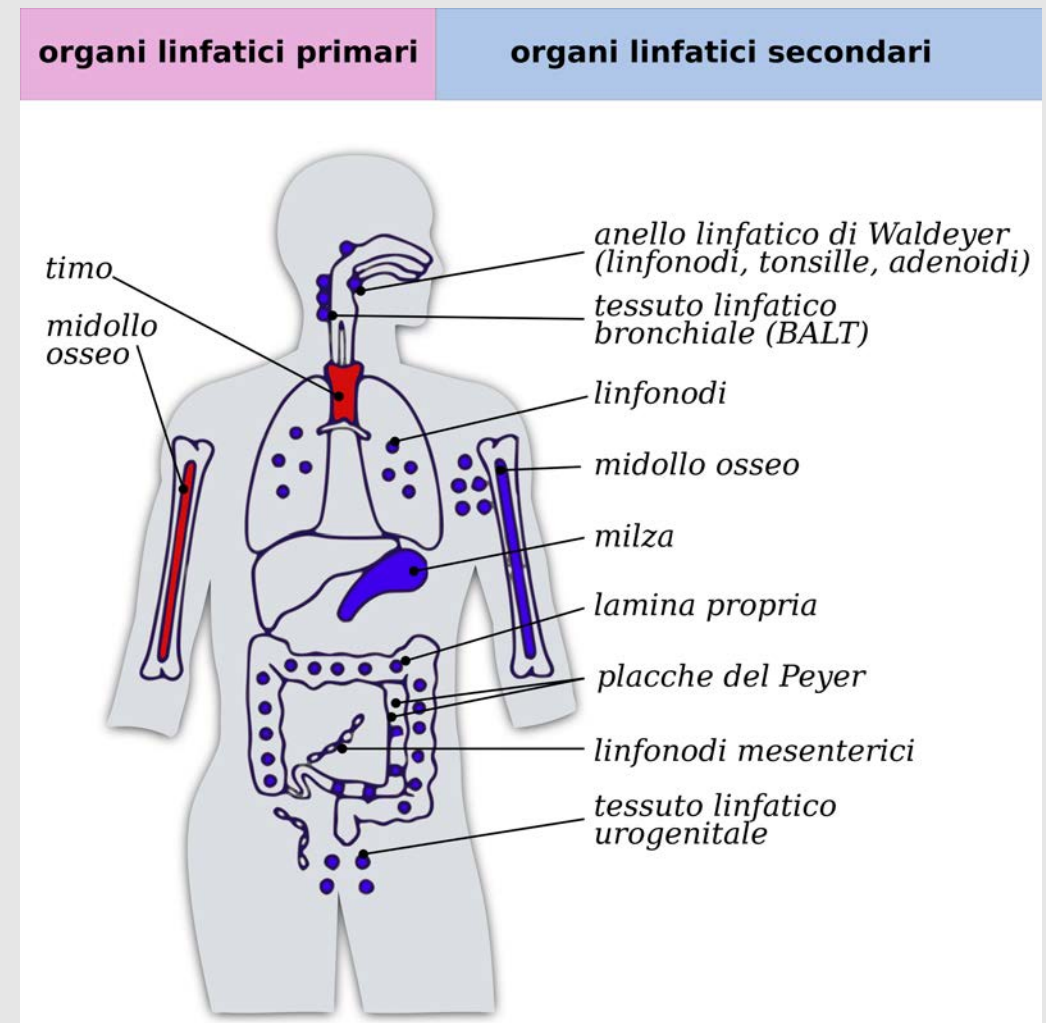


Figura 11.12. Organi linfoidei primari e secondari
Liberamente tratto da Roitt (1993)

11.8.3. IMMUNITÀ D'ORGANO O DI SISTEMA



Funzionalmente il sistema immunitario può essere inquadrato come un insieme unico (unici gli organi linfatici primari) formato tuttavia da un gruppo di sotto-insiemi capaci di operare indipendentemente e differentemente l'uno dall'altro:

- **Il sistema immunitario sistemico** (incentrato sul sangue): deve intervenire quando l'antigene ha superato le barriere verso l'esterno, cute e mucose; è in grado di raggiungere qualunque parte del corpo attraverso la circolazione, ed è in grado, nei processi flogistici, di raggiungere elevate concentrazioni locali
- **il sistema immunitario intestinale** (incentrato sulla sotto-mucosa intestinale), è quello quantitativamente maggiore. Deve affrontare una massa intestinale a composizione assai variabile e separata dall'interstizio solo per mezzo di una mucosa molto delicata, oltretutto specializzata nell'assorbimento delle sostanze nutritive. È in grado di secernere anticorpi nel lume
- **il sistema immunitario dell'albero respiratorio**, che deve affrontare gli antigeni di piccole dimensioni trasportati dall'aria che in grandissimi volumi giornalieri vi transita. È in grado di secernere anticorpi nel lume
- **il sistema immunitario cutaneo**, che deve affrontare ogni tipo di antigeni provenienti dall'esterno, è tuttavia protetto dall'epitelio cutaneo, assai più resistente e selettivo delle mucose

Il sistema immunitario alle superfici mucose (*mucosal associated lymphoid tissue, MALT*)



La mucosa che ricopre i tratti respiratorio, digestivo ed urogenitale, l'orecchio interno e ed i dotti di tutte le ghiandole esocrine contiene cellule dei sistemi immunitari innato ed adattativo per la protezione contro i microbi patogeni

Nel giovane adulto, il sistema MALT (*mucosal associated lymphoid tissue*) contiene l'80% di tutte le cellule immunitarie costituendo nel suo insieme l'organo linfatico più grande dell'organismo

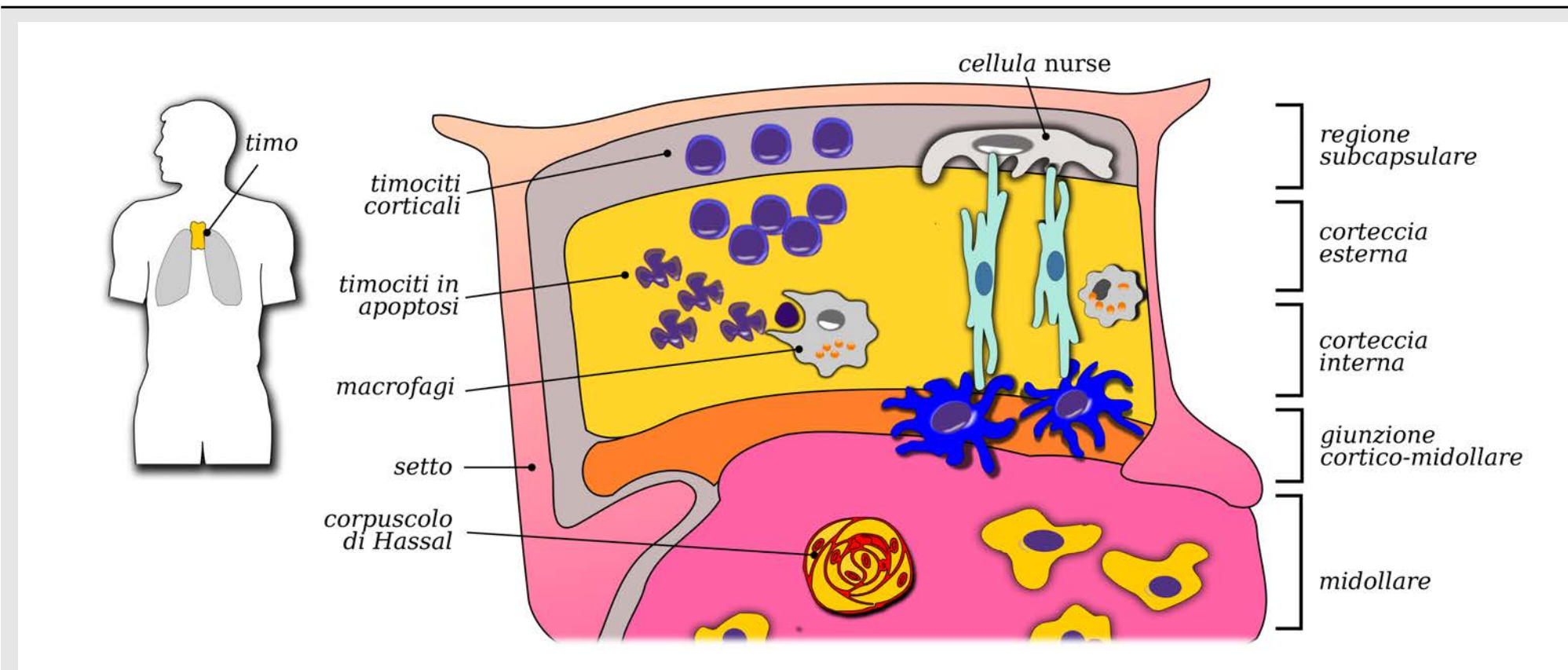

11.8.4. IL TIMO


Figura 11.13. Struttura del timo. Liberamente tratto da Roitt (1993)

Il timo è un organo bilobato situato nel mediastino anteriore. Ogni lobo è suddiviso da setti fibrosi in lobuli, formati da una zona corticale esterna ed una zona midollare interna. La zona corticale è composta da un agglomerato di linfociti T. La zona midollare è meno popolata da linfociti. Disseminate in tutto il tessuto timico si trovano cellule non linfoidi di tipo epiteliale, con abbondante citoplasma, e cellule dendritiche e macrofagi derivati dal midollo osseo

Nella zona midollare sono osservabili particolari strutture denominate corpuscoli di Hassal, formate da spirali di cellule epiteliali strettamente impacchettate, che rappresentano residui di cellule in degenerazione. Il timo possiede una ricca rete vascolare e vasi linfatici efferenti che si scaricano nei linfonodi mediastinici

11.8.5. TIMOCITI

-  I linfociti timici, chiamati timociti, sono linfociti T in vario stadio di maturazione:
- i precursori destinati a differenziarsi lungo la linea linfocitaria T entrano nel timo, provenienti dal midollo osseo, tramite il circolo
 - le cellule immature migrano dalla zona corticale verso la midollare timica, venendo in contatto con cellule epiteliali, macrofagi e cellule dendritiche
 - una interazione efficiente avviene nei complessi linfo-epiteliali, in cui i linfociti si trovano in intimo contatto con le invaginazioni della membrana plasmatica delle cellule epiteliali, chiamate per questo motivo appunto cellule nutrici
 - sulla via che li porterà alla zona midollare, i timociti cominciano ad esprimere i recettori per l'antigene ed i marcatori di superficie tipici dei linfociti T maturi periferici
 - la zona midollare contiene quindi prevalentemente linfociti T maturi; soltanto linfociti T maturi CD4⁺ o CD8⁺ possono uscire dal timo ed entrare nel torrente circolatorio, nella linfa e nei tessuti linfoidei periferici

-  Del gran numero di linfociti T immaturi che entrano nel timo, molti linfociti troppo reattivi con gli antigeni autologhi vengono mandati in apoptosi, mentre tutti gli altri linfociti che rispondono con tolleranza agli antigeni autologhi vengono stimolati a maturare

Questi processi di selezione sono indispensabili perché il sistema immunitario possa mantenere lo stato di tolleranza verso il *self*

11.8.6. LINFONODI

- ☞ I linfonodi sono piccoli aggregati nodulari di tessuto linfoide situati lungo i vasi linfatici in tutto il corpo
- La maggior parte delle strutture anatomiche possiede vasi linfatici attraverso cui defluisce il liquido interstiziale proveniente dai capillari, assicurando così un continuo “lavaggio” di tutto l'interstizio. Tutto ciò che raggiunge l'interstizio, quindi, finisce nei vasi linfatici e viene trasportato ai linfonodi dove viene confrontato con il sistema immunitario
- In questo modo, il sistema linfatico garantisce un meccanismo per raccogliere gli antigeni, e le cellule presenti nei linfonodi semplicemente “ispezionano” la linfa per la presenza di materiale antigenico

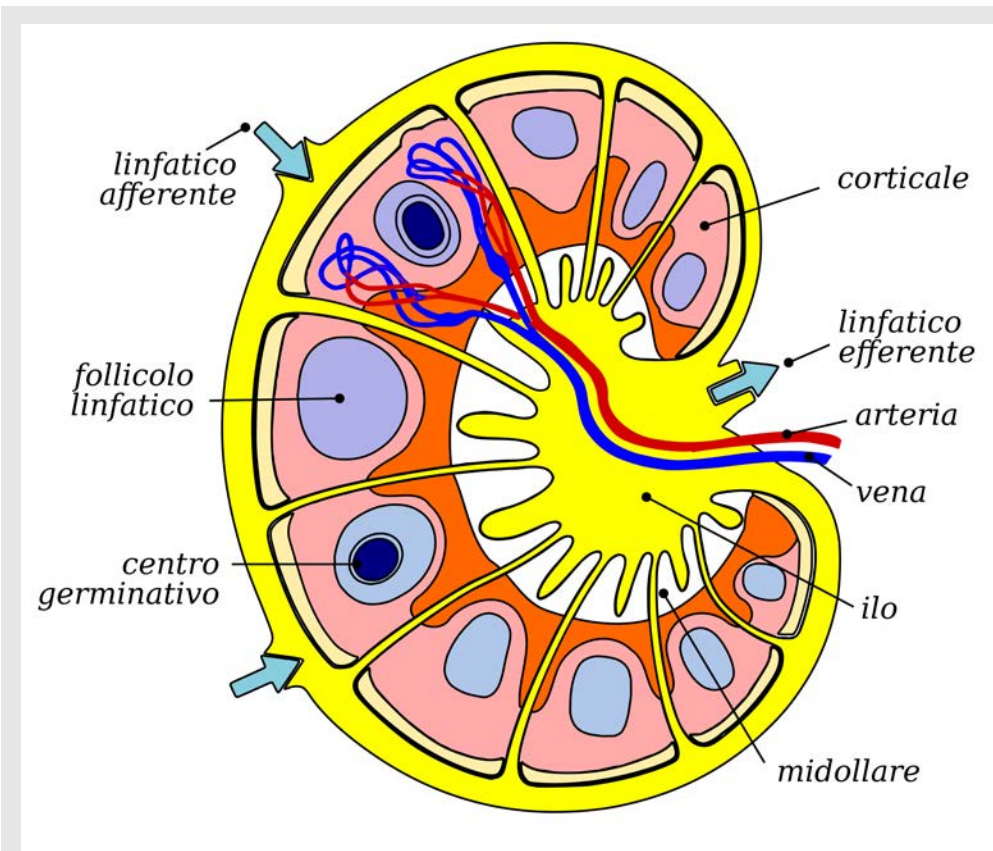


Figura 11.14. Struttura di un linfonodo. Liberamente tratto da Roitt (1993)

- Ogni linfonodo è delimitato da una **capsula fibrosa** perforata da numerosi **linfatici afferenti**, che svuotano la linfa nel **seno sotto-capsulare**
- Il linfonodo consiste di una **zona corticale esterna** in cui si ritrovano aggregati di cellule che costituiscono i **follicoli**, alcuni dei quali contengono un'area centrale detta **centro germinativo**, e una regione esterna detta **zona mantellare**
- I follicoli privi di centro germinativo vengono definiti **follicoli primari**, mentre quelli dotati di centro germinativo prendono il nome di **follicoli secondari**
- La zona **midollare interna** contiene una popolazione meno densa di linfociti e fagociti mononucleati disseminata tra i sinusoidi linfatici e vascolari
- La linfa che entra nel seno sotto-capsulare filtra attraverso la zona corticale e midollare, ed esce dal linfonodo attraverso un vaso linfatico efferente in corrispondenza dell'ilo linfonodale

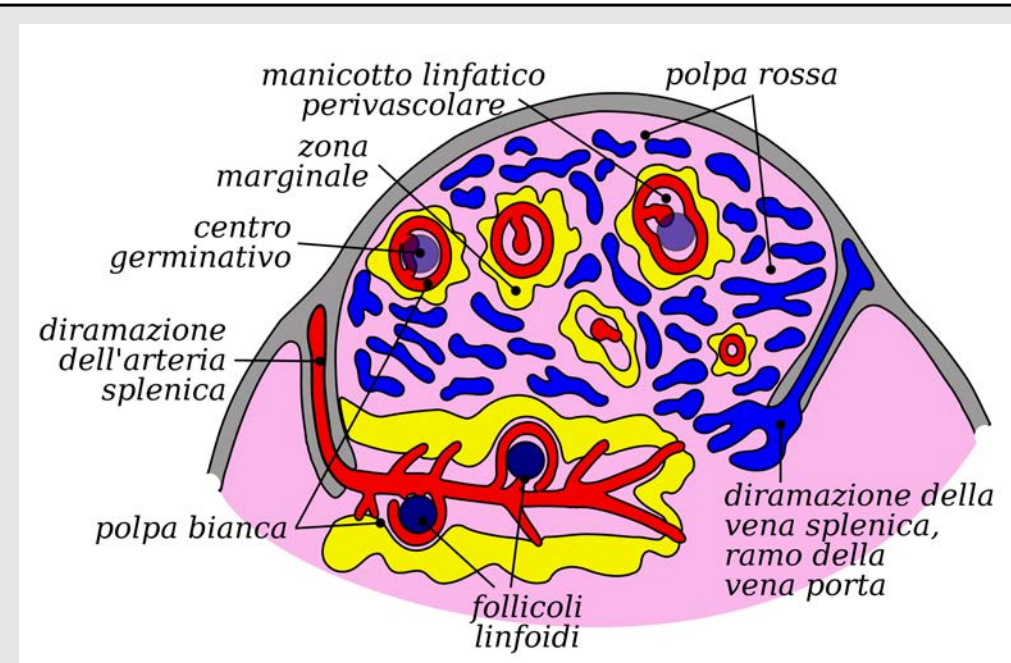
11.8.7. MILZA

Figura 11.15. Milza: struttura. Liberamente tratto da Roitt (1993)

- La milza è un organo del peso di circa 150 g nell'adulto, localizzato nel quadrante superiore sinistro dell'addome
- Le arteriole spleniche (rami dell'arteria splenica) sono avvolte da manicotti di linfociti, denominati **manicotti linfoidi peri-arteriolarari**, a cui sono collegati i **follicoli linfoidi**, alcuni dei quali contengono un centro germinativo
- I gusci linfoidi peri-arteriolarari e i follicoli sono circondati da un sottile orlo, costituito da linfociti e macrofagi e denominato **zona marginale**
- L'insieme del tessuto linfatico costituisce la **polpa bianca** della milza
- Le arteriole si riversano in sinusoidi vascolari, tra i quali è disseminato un gran numero di macrofagi, cellule dendritiche, rari linfociti e plasmacellule; questa costituisce la **polpa rossa**
- I sinusoidi sboccano in venule drenanti nella vena splenica, che trasporta il sangue alla circolazione portale




La funzione della milza e la sua risposta agli antigeni sono molto simili a quelle dei linfonodi


- **Differenza essenziale:** la milza è il sito principale delle risposte immuni verso antigeni presenti nel torrente circolatorio, mentre i linfonodi sono coinvolti nella risposta ad antigeni che si ritrovano nella linfa

La milza rappresenta anche un importante "filtro" per il sangue: i macrofagi della polpa rossa sono infatti responsabili della rimozione di globuli rossi invecchiati e di svariati complessi macromolecolari e proteine

La milza non è un organo indispensabile. Le sue funzioni possono venire vicariate dagli altri organi linfatici secondari (che in assenza della milza divengono ipertrofici) e dal sistema reticolo-endoteliale presente in altri organi (fegato e midollo osseo) per quanto riguarda la rimozione dei globuli rossi invecchiati

11.8.8. ALTRI TESSUTI LINFOIDI PERIFERICI

-  Linfociti si ritrovano, disseminati o riuniti a costituire aggregati, in molti tessuti dell'organismo
- Alcuni di questi agglomerati sono anatomicamente ben organizzati, e mostrano caratteristiche del tutto particolari
- Al di sotto della mucosa del tratto gastro-intestinale e respiratorio sono localizzati aggregati di linfociti e di cellule a funzione accessoria, che richiamano strutturalmente e funzionalmente i linfonodi
- Tra questi aggregati si annoverano:
- le placche di Peyer nella lamina propria dell'intestino tenue
 - le tonsille faringee
 - i follicoli linfoidei sottomucosi dell'appendice e delle vie aeree superiori
 - il sistema immune associato alla cute è composto di linfociti e cellule accessorie presenti a livello dell'epidermide e del derma
-

-  Tessuti linfoidei ectopici possono organizzarsi a livello delle sedi di intensa risposta immunologica
- Es.: l' **artrite reumatoide**, in cui la risposta immune che si sviluppa a livello sinoviale porta alla distruzione dei capi articolari; in molti casi, i tessuti sinoviali contengono follicoli linfatici ben sviluppati, con centri germinativi molto evidenti
-

11.9. Principali fonti utilizzate

Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pillai, S. (2009) *Cellular and molecular immunology*. VI ed. Elsevier Saunders, Philadelphia

Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pober, J.S. (2000). *Cellular and molecular immunology*. IV ed. W.B. Saunders, Philadelphia

Cheson, B.D., Leonard, J.P. (2008) *Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma*. *N. Engl. J. Med.* 359, 613-626

Haynes, B.F., Soderberg, K.A., Fauci, A.S. (2008) *Introduction to the immune system*. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 2019-2045

Janeway, C.A., Travers, O. (1994) *Immunobiology: the immune system in health and disease*. Garland, New York

Lakhani, S.R., Dilly, S.A., Finlayson, C.J., Dogan, A. (2003) *Basic pathology. An introduction to the mechanisms of disease*. III ed. Arnold, London

Mossieck, P., Korn, T., Kuchroo, V.K. (2009). *Interleukin-17 and type 17 helper T cells*. *New. Engl. J. Med.* 361, 888-898

Murphy, K.M., Travers, P., Walport, M. (2008) *Janeway's immunobiology*. VII ed. Garland Science, New York

National Library of Medicine, Bethesda, Maryland

Roitt, I. M., Brostoff, J., Male, D. K. (1993) *Immunology*. III ed. Mosby, Edinburgh

Rubin, R., Farber, J.L. (1988) *Pathology*. I ed. Lippincott, Philadelphia

Siti web

academic.kellogg.cc.mi.us/herbrandsonc

visitato il 18/06/2008

contenuto non più disponibile il 21/06/2011

kajipon.sakura.ne.jp

visitato il 30/07/2008

contenuto non più disponibile il 29/06/2012

med.umich.edu

visitato il 28/10/2009

accessibile il 29/06/2012

nndb.com/people

visitato il 01/07/2007

contenuto non più disponibile il 22/06/2011

nobelprize.org

visitato il 30/07/2008

accessibile il 29/06/2012

usuarios.cultura.com.br

visitato il 30-07-2008

contenuto non più disponibile il 22/06/2011



12. La risposta immunitaria

II edizione



(vale per tutto il capitolo)

12. La risposta immunitaria.....	377	12.4.1. Interazione con le cellule T citotossiche CD8+.....	394
12.1. PRINCIPALI CARATTERISTICHE DELLE RISPOSTE IMMUNITARIE.....	379	12.4.2. Antigeni di derivazione intra- o extra-cellulari e MHC.....	395
12.1.1. Caratteristiche funzionali del sistema immunitario.....	380	12.5. ANTIGENI DI CLASSE II.....	396
12.1.2. Specificità.....	381	12.5.1. Meccanismo d'azione delle molecole MHC di classe II.....	396
12.1.3. Diversità antigenica.....	382	12.5.2. Il ruolo degli antigeni di classe II nell'induzione delle cellule T helper....	397
12.1.4. Memoria.....	383	12.6. HLA ED ASSOCIAZIONE CON LE MALATTIE.....	398
12.1.5. Auto-limitazione.....	384	12.6.1. Associazioni più comuni tra HLA e malattie e rischio relativo.....	399
12.1.6. Discriminazione del self dal non-self.....	385	12.7. GENERAZIONE DELLA DIVERSITÀ: IL MECCANISMO DELLA SELEZIONE CLONALE.....	400
12.2. FASI DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA.....	386	12.7.1. Evoluzione di una risposta B ad un agente infettivo.....	401
12.2.1. Fase di riconoscimento.....	387	12.8. MECCANISMI DI REGOLAZIONE DELLA RISPOSTA T.....	402
12.2.2. Fase di attivazione.....	388	12.8.1. Meccanismi periferici di regolazione.....	402
12.2.3. Fase effettrice.....	390	12.8.2. Meccanismi intrinseci di controllo dell'attivazione dei linfociti T indotta dall'antigene.....	403
12.3. IL COMPLESSO MAGGIORE DI ISTOCOMPATIBILITÀ (MHC).....	391	12.8.3. Controllo dei linfociti T attivati da parte dei linfociti T suppressor.....	405
12.3.1. Antigeni e geni di istocompatibilità.....	392	12.8.4. Via regolatoria mediata dalle cellule CD8+ dipendenti da HLA-E.....	407
12.3.2. La restrizione MHC.....	393		
12.4. RUOLO DELL'HLA NELL'IMMUNITÀ: ANTIGENI DI CLASSE I.....	394		

12.9. PRODUZIONE DI CITOCHINE.....	409	12.10.1. Le cellule B 1.....	413
12.9.1. Induzione di risposte non immunitarie.....	409	12.10.2. Le cellule T $\gamma\delta$	414
12.9.2. Attività delle interleuchine IL-1 e IL-6.....	410	12.10.3. Cellule natural killer.....	415
12.9.3. Citochine particolari: gli interferoni.....	412	12.11. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	416
12.10. RISPOSTE IMMUNITARIE CELLULARI NON ADATTATIVE.....	413		



12.1. Principali caratteristiche delle risposte immunitarie



Le risposte immunitarie con tentativo di eliminazione dell'antigene prevedono due modalità principali:

- la risposta umorale, basata sulla produzione di molecole solubili, gli anticorpi
- la risposta cellulo-mediata: basata sulla azione diretta da parte di cellule effettrici immunitarie e non; queste ultime reclutate ed attivate dalle cellule immunitarie stesse

In riferimento al fatto che le risposte siano rivolte verso antigeni accessibili al liquido interstiziale (umorale) o antigeni che siano intra-cellulari (risposta cellulo-mediata)


Infatti gli anticorpi non sono in grado di passare la membrana citoplasmatica e le cellule possono aggredire antigeni intra-citoplasmatici eliminando la cellula portatrice dell'antigene



Le risposte umorali e cellulo-mediate nei confronti degli antigeni hanno alcune caratteristiche fondamentali

- **Specificità:** *le risposte immuni sono specifiche per i diversi antigeni*
- **Diversità:** *il numero totale delle specificità antigeniche dei linfociti in un singolo individuo*
- **Memoria:** *l'esposizione del sistema immunitario ad un antigene estraneo aumenta la sua capacità di rispondere a quel particolare antigene in una seconda occasione*
- **Auto-limitazione:** *tutte le risposte immunologiche normali si esauriscono progressivamente dopo la cessazione della stimolazione antigenica dovuta all'eliminazione dell'antigene*
- **Discriminazione del self dal non-self:** *capacità di rispondere con tolleranza agli antigeni propri presenti in maniera geograficamente e quantitativamente corretta (self) e di rispondere con tentativo di eliminazione ad ogni variazione endogena o esogena (non self)*

12.1.1. CARATTERISTICHE FUNZIONALI DEL SISTEMA IMMUNITARIO

-  Caratteristiche fondamentali dell'immunità specifica necessarie perché il sistema immunitario sia in grado di svolgere la sua normale funzione di difesa dell'individuo sono:
- la specificità e la memoria che rendono il sistema immune capace di generare risposte immuni più intense verso stimolazioni persistenti o ricorrenti da parte dello stesso antigene, così da combattere efficacemente infezioni prolungate o ripetute
 - la diversificazione è essenziale per la difesa degli individui nei confronti della miriade di possibili patogeni ambientali e delle possibili alterazioni patologiche del *self* (es.: i tumori)
 - l'auto-limitazione consente al sistema di ritornare ad uno stato di riposo dopo aver eliminato l'agente estraneo, rendendo quindi possibile una risposta ottimale ad altri antigeni che eventualmente si presentino
 - la tolleranza al *self*, è essenziale per prevenire risposte verso i propri costituenti cellulari e tissutali, pur mantenendo la ricchezza del repertorio di diversi cloni di linfociti
-

12.1.2. SPECIFICITÀ

☞ Le risposte immuni sono specifiche per i diversi antigeni

- le risposte immuni sono specifiche per i differenti componenti strutturali: ciò che viene riconosciuto è la superficie di contatto fisica, cioè la nuvola elettronica e di cariche, indipendentemente dalla natura chimica (come avviene per tutti i riconoscimenti ligando/recettore)
- le porzioni degli antigeni riconosciute dai singoli linfociti sono denominate **determinanti** o **epitopi**
- un antigene macromolecolare può contenere molti determinanti uguali o diversi tra loro
- i linfociti antigene-specifici si sviluppano senza stimolazione antigenica: cloni di linfociti con differenti recettori per l'antigene e diversa specificità sono già presenti in soggetti non immunizzati

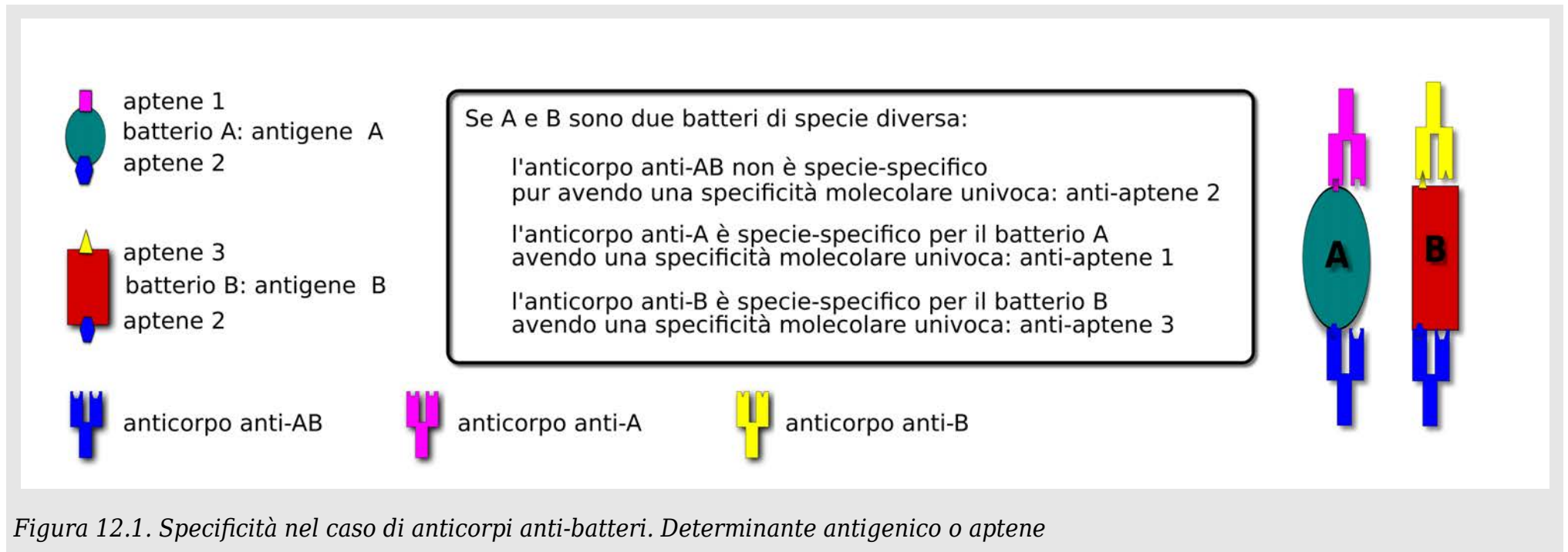


Figura 12.1. Specificità nel caso di anticorpi anti-batteri. Determinante antigenico o aptene

12.1.3. DIVERSITÀ ANTIGENICA

Il numero totale delle specificità antigeniche dei linfociti in un singolo individuo, chiamato **repertorio linfocitario**, è estremamente ampio: oltre 10^{10} diversi determinanti antigenici

Ogni singolo linfocita ha una sola specificità: quindi il numero potenziale di linfociti con specificità diverse è pari a quello dei determinanti riconosciuti

La specificità è un fenomeno quantitativo misurato dall'affinità

Ogni linfocita reagisce con l'antigene specifico con la massima affinità, ma anche con le altre strutture fisicamente simili, anche se con minore affinità

L'affinità immunitaria può raggiungere livelli altissimi, tanto da produrre un legame difficilmente dissociabile

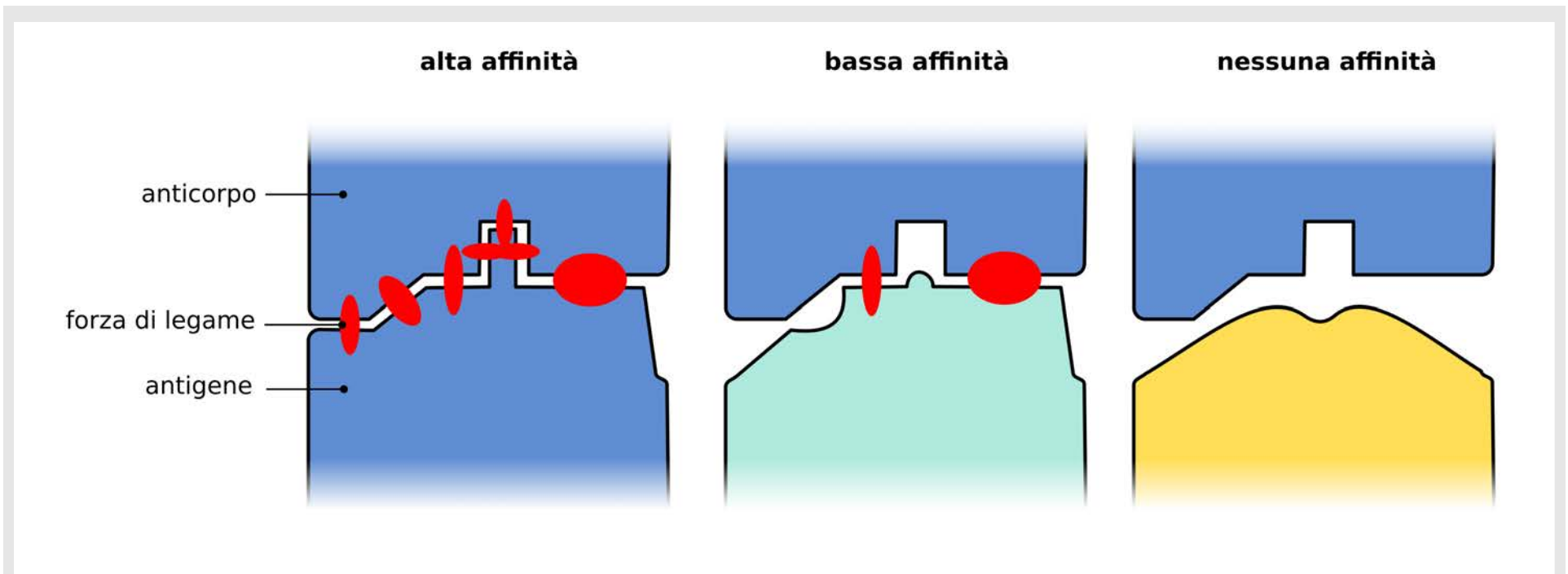




Figura 12.2. Diversa affinità dello stesso anticorpo per differenti antigeni


12.1.4. MEMORIA


 Memoria immunologica: le risposte ad una seconda o a successive esposizioni allo stesso antigene, risposte secondarie, sono più rapide, più intense, e anche qualitativamente diverse dalla risposta originale (o risposta primaria)

- i linfociti proliferano in risposta alla stimolazione antigenica, e la progenie di un singolo linfocita antigene-specifico possiede lo stesso recettore per l'antigene e quindi la stessa specificità della cellula progenitrice. Di conseguenza, ogni successiva esposizione espande numericamente i cloni di linfociti specifici per quel dato antigene
 - poiché hanno massima probabilità di legarsi all'antigene (ed essere così stimolati) i cloni a più alta affinità, ad ogni successiva esposizione i cloni amplificati sono sempre più affini (specifici)
 - le cellule di memoria, rappresentate da linfociti che hanno già risposto alla stimolazione antigenica, sopravvivono per periodi prolungati anche in assenza dell'antigene
 - i linfociti B di memoria sono in grado di rispondere a concentrazioni più basse di antigene e di produrre anticorpi dotati di affinità maggiore per l'antigene stesso di quanto non facciano i linfociti B non precedentemente stimolati
-


12.1.5. AUTO-LIMITAZIONE

-  Da un punto di vista evolutivo, il fatto che la risposta immune si spegnesse dopo il raggiungimento del suo scopo, cioè l'eliminazione dell'antigene, è stato premiante:
- per ragioni di economia biologica (una risposta immune costa molto all'organismo ed ha effetti collaterali dannosi)
 - per ragioni di spazio (non c'è sufficiente spazio fisico per conservare molti cloni espansi)
-

-  I meccanismi della auto-limitazione sono:
- le risposte immuni sono indotte dall'antigene, e sono strutturate per eliminarlo; questo si traduce ovviamente nell'eliminazione dello stimolo per l'attivazione linfocitaria
 - alla scomparsa dell'antigene i linfociti perdono il principale stimolo attivatorio e quindi o vanno in apoptosi (maggioranza) o si trasformano in cellule quiescenti di memoria (piccoli numeri)
 - gli antigeni e le risposte immunologiche verso di essi avviano un gran numero di meccanismi, la cui principale funzione è il *feedback* negativo sulla risposta stessa
-

-  Altro aspetto di questa economia evolutiva è il fatto che contro un antigene complesso generalmente prevale la risposta contro uno solo (o molto pochi) tra i molti determinanti antigenici presenti sull'antigene stesso
-

12.1.6. DISCRIMINAZIONE DEL *SELF* DAL *NON-SELF*

 I linfociti di ogni individuo sono in grado di riconoscere e rispondere con reazione di eliminazione a un gran numero di antigeni, mentre la risposta non porta all'eliminazione delle sostanze antigeniche proprie di quello stesso individuo

Questa non responsività immunologica è chiamata **tolleranza**

- la tolleranza al *self* costituisce un processo attivo, e presuppone l'istruzione dei linfociti di ogni singolo individuo
- questo processo si verifica grazie al fatto che i linfociti, nel corso del loro sviluppo, passano attraverso una fase in cui l'incontro con l'antigene si traduce o nella loro morte o nella sospensione delle loro attività
- alterazioni nei processi di induzione o di mantenimento della tolleranza al *self* possono portare a risposte immunologiche verso componenti autologhi, e potenzialmente a gravi malattie, chiamate malattie autoimmuni

Durante la vita del sistema immunitario la norma è rappresentata dall'incontro con antigeni *self* verso cui c'è tolleranza, mentre rappresenta una eccezione l'innescamento di una reazione di eliminazione (risposta immunitaria propriamente detta)

12.2. Fasi della risposta immunitaria



- Fase di riconoscimento
- Fase di attivazione
- Fase effettrice
- Fase di spegnimento

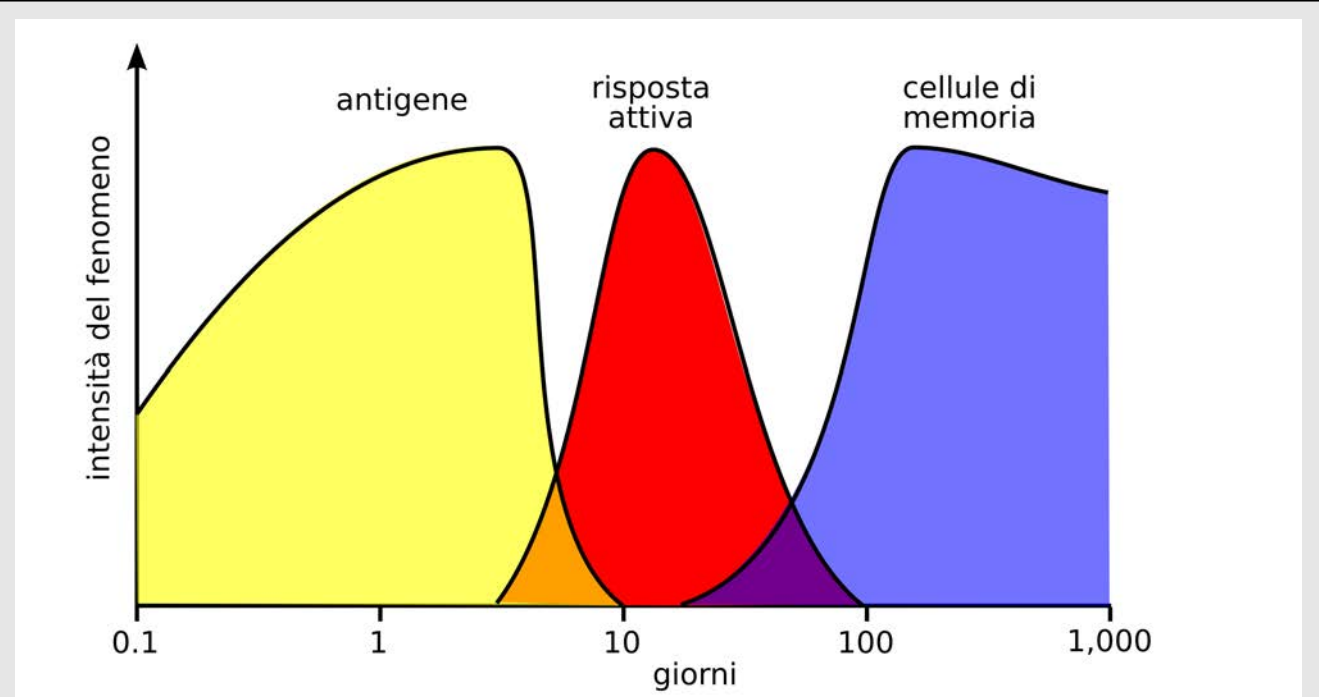




Figura 12.3. Fasi della risposta immunitaria

12.2.1. FASE DI RICONOSCIMENTO

 La fase di riconoscimento dell'antigene consiste nel legame degli antigeni a recettori specifici presenti su linfociti maturi, già esistenti prima della stimolazione antigenica

Il riconoscimento necessita quindi di un contatto fisico diretto tra antigene e linfocita

 Il riconoscimento può essere mediato da due tipi di linfociti:

- **linfociti B**

- **linfociti T**

 I **linfociti B** sono le cellule cardine dell'immunità umorale (anticorpi)


I **linfociti T** sono responsabili dell'immunità cellulo-mediata e della regolazione della risposta

I **linfociti B** esprimono sulla loro superficie molecole di anticorpi che possono legare proteine, polisaccaridi o lipidi esogeni in fase fluida

I **linfociti T** esprimono invece recettori che riconoscono solo brevi sequenze peptidiche nell'ambito di antigeni proteici presenti sulla superficie di altre cellule


 Nella maggior parte dei casi è necessaria la presentazione dell'antigene da parte di cellule specializzate

12.2.2. FASE DI ATTIVAZIONE

 La fase di attivazione della risposta immune costituisce la sequenza degli eventi che si verificano nei linfociti a seguito del riconoscimento antigenico specifico


 I linfociti vanno incontro a modificazioni sostanziali in risposta all'antigene:

- *proliferazione*
 - *differenziamento*
-


 Fenomeni collegati sono:

- *cooperazione cellulare*
 - *amplificazione e localizzazione*
-

Proliferazione

- 
- I linfociti proliferano, provocando l'amplificazione della risposta protettiva
 - Hanno la massima probabilità di essere indotti in proliferazione quelli con maggiore affinità verso l'antigene
 - Di conseguenza la risposta col tempo tende a divenire complessivamente sempre più affine
-

Differenziamento


 I linfociti si differenziano da cellule la cui funzione primaria è il riconoscimento, a cellule che devono funzionare per eliminare l'antigene:

● *i linfociti B si differenziano in cellule produttrici anticorpi (**plasmacellule**)*

● gli anticorpi secreti vanno a legarsi all'antigene solubile (extra-cellulare) opsonizzandolo, o neutralizzandolo (cioè impedendone la funzione a causa dell'ingombro sterico dell'anticorpo stesso) o attivando cellule che inneschino meccanismi di citotossicità aspecifica (antigeni di superficie cellulare)


● *i linfociti T effettori acquisiscono la capacità di lisare direttamente le cellule che producono antigeni estranei (es.: proteine virali). Questo rende l'immunità cellulo-mediata efficace verso i parassiti intracellulari*

Cooperazione cellulare

 Sia la tolleranza che l'attivazione richiedono segnali provenienti anche da altre cellule:


- linfociti T *helper*
- linfociti T *suppressor*, linfociti T regolatori Treg
- cellule accessorie non linfocitarie, es.: APC (*antigen presenting cells*, cellule presentanti l'antigene)

Amplificazione e localizzazione


 Due aspetti dell'attivazione linfocitaria consentono alle poche cellule in grado di rispondere ad ogni singolo antigene di svolgere le numerose funzioni che portano all'eliminazione dell'antigene stesso:

- il riconoscimento antigenico scatena una serie di meccanismi di amplificazione che espande rapidamente il numero delle cellule specificamente responsive all'antigene in questione
- i linfociti circolando vengono immobilizzati là dove si trova l'antigene, localizzando la risposta immune nel sito di maggior presenza dell'antigene e nelle strutture linfatiche dipendenti

12.2.3. FASE EFFETTRICE

 La fase effettrice della risposta immune rappresenta lo stadio in cui i linfociti che sono stati specificamente attivati dall'antigene svolgono le funzioni che porteranno all'eliminazione dell'antigene stesso


Operatori della fase effettrice

 I linfociti che operano nella fase effettrice della risposta immune sono denominati cellule effettrici

Molte funzioni effettrici richiedono l'intervento di altre cellule non linfoidi (chiamate spesso anch'esse cellule effettrici), nonché di meccanismi di difesa che intervengono anche nei processi dell'immunità naturale

- gli anticorpi si legano agli antigeni, e di conseguenza ne potenziano la fagocitosi da parte di granulociti neutrofili e di fagociti mononucleati ematici che possiedono recettori per gli immuno-complessi
- gli anticorpi attivano il sistema del complemento, che partecipa alla lisi e alla fagocitosi dei microrganismi
- altri anticorpi (IgE) sono in grado di stimolare la degranolazione dei mastociti ed il conseguente rilascio di mediatori, che sono responsabili della componente vascolare dell'infiammazione acuta
- i linfociti T attivati secernono delle proteine, chiamate citochine, che potenziano la funzione dei fagociti e stimolano la risposta infiammatoria


Infiammazione e immunità

 I fagociti, il complemento, i mastociti, le citochine ed i leucociti che mediano l'infiammazione sono tutti componenti dell'immunità naturale, dal momento che

- non hanno capacità di riconoscimento specifico
- sono coinvolti nella difesa contro i microrganismi anche in assenza di una risposta immune specifica

Le risposte immunologiche specifiche servono ad amplificare e a concentrare sugli antigeni estranei una serie di meccanismi effettori che funzionano anche in assenza di attivazione linfocitaria

12.3. Il complesso maggiore di istocompatibilità (MHC)


 Il nome istocompatibilità (compatibilità tra tessuti) deriva da un gruppo di antigeni originariamente identificati come antigeni che evocano il rigetto degli organi trapiantati


I trapianti tuttavia sono avulsi dall'evoluzione e difatti la ragion d'essere degli antigeni di istocompatibilità è diversa: il rigetto dei trapianti, infatti, è un epifenomeno che si verifica in condizioni artificiali prodotte dalla tecnologia medica


 Le molecole di istocompatibilità in una normale situazione biologica naturale esplicano la loro funzione ne:

- *l'induzione della risposta immunitaria (presentazione dell'antigene ai linfociti T)*
 - *la regolazione della risposta immunitaria (costituiscono la struttura di riconoscimento del self cellulare)*
 - *la regolazione di alcune funzioni non immunitarie (diversi alleli danno luogo a diversa qualità della risposta)*
-


12.3.1. ANTIGENI E GENI DI ISTOCOMPATIBILITÀ

-  Le molecole di istocompatibilità ed i geni corrispondenti hanno una struttura molto complessa
- I geni che codificano per gli antigeni di istocompatibilità sono in un unico *cluster* genico posto sul cromosoma 6
- Il *cluster* costituisce il: complesso maggiore di istocompatibilità (*major histocompatibility complex*, **MHC**)
- le proteine codificate sono: gli antigeni **HLA** (*human leukocyte antigen complex*, complesso antigenico associato ai linfociti umani): questi antigeni furono dapprima identificati sui leucociti



-  Il sistema di istocompatibilità MHC è stato suddiviso in tre classi:
- MHC di classe I: codifica per glicoproteine di superficie di membrana
 - MHC di classe II: codifica per glicoproteine di superficie di membrana
 - MHC di classe III: codifica per altre proteine implicate a vario titolo nella risposta immunitaria tra cui componenti del complemento, alcune citochine (TNF- α e TNF- β), componenti dei proteasomi

-  Il sistema HLA è altamente polimorfico:
- 3 paia di geni codificano per la catena α delle molecole HLA I (MHC-I): HLA-A, HLA-B, HLA-C
 - 3 paia di geni codificano per la catena α e la catena β delle molecole HLA II (MHC-II): HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP



HLA identico lo possiedono solo i gemelli mono-ovulari ed il 25% dei fratelli

-  La presenza di diversi geni polimorfici per ciascuna molecola HLA implica che ogni individuo ha un profilo genico proprio, che definisce la sua capacità di presentazione antigenica di diverse categorie di peptidi

12.3.2. LA RESTRIZIONE MHC

-  I linfociti T, oltre a riconoscere l'antigene, interagiscono e riconoscono anche le molecole MHC
Questa particolare caratteristica viene definita **restrizione MHC**
In presenza di un trapianto **allogeneico** (tra individui diversi della stessa specie), i linfociti, non riconoscendo le molecole MHC presenti sulle cellule del tessuto trapiantato come molecole *self* o autologhe, attaccano le cellule del tessuto trapiantato e le uccidono
-
-  Un linfocito, durante l'ontogenesi intra-timica, viene selezionato verso le molecole MHC o HLA autologhe e reagirà al peptide antigenico non-*self* solo se questo viene presentato dallo stesso MHC autologo e non da altri tipi allogeneici di MHC
Il concetto fondamentale da ricordare di questo fenomeno è quindi quello che la specificità del recettore del linfocito T viene definita sia dal peptide che dalla molecola MHC che lo presenta
-

12.4. Ruolo dell'HLA nell'immunità: antigeni di classe I


-  Gli antigeni di classe I sono espressi su tutte le cellule nucleate e sulle piastrine, costituendo la base del riconoscimento delle cellule *self*
-  Nelle cellule presentanti l'antigene, le molecole MHC di classe I si legano a quei peptidi che sono derivati da proteine intra-cellulari, (es.: antigeni virali)

Queste proteine:

- sono digerite a corti peptidi dai proteasomi
- che si uniscono a molecole MHC di classe I
- per essere esposti alla superficie cellulare

Inducono una risposta cellulo-mediata adatta ad eliminare le cellule portatrici dell'antigene. Una risposta anticorpale verso antigeni intra-cellulari non avrebbe effetto: gli anticorpi non passano la membrana cellulare

12.4.1. INTERAZIONE CON LE CELLULE T CITOTOSSICHE CD8⁺

-  Nella interazione con le cellule CD8⁺ citotossiche il recettore della cellula T (*T cell receptor*, TCR) riconosce il complesso MHC-peptide

12.4.2. ANTIGENI DI DERIVAZIONE INTRA- O EXTRA-CELLULARI E MHC

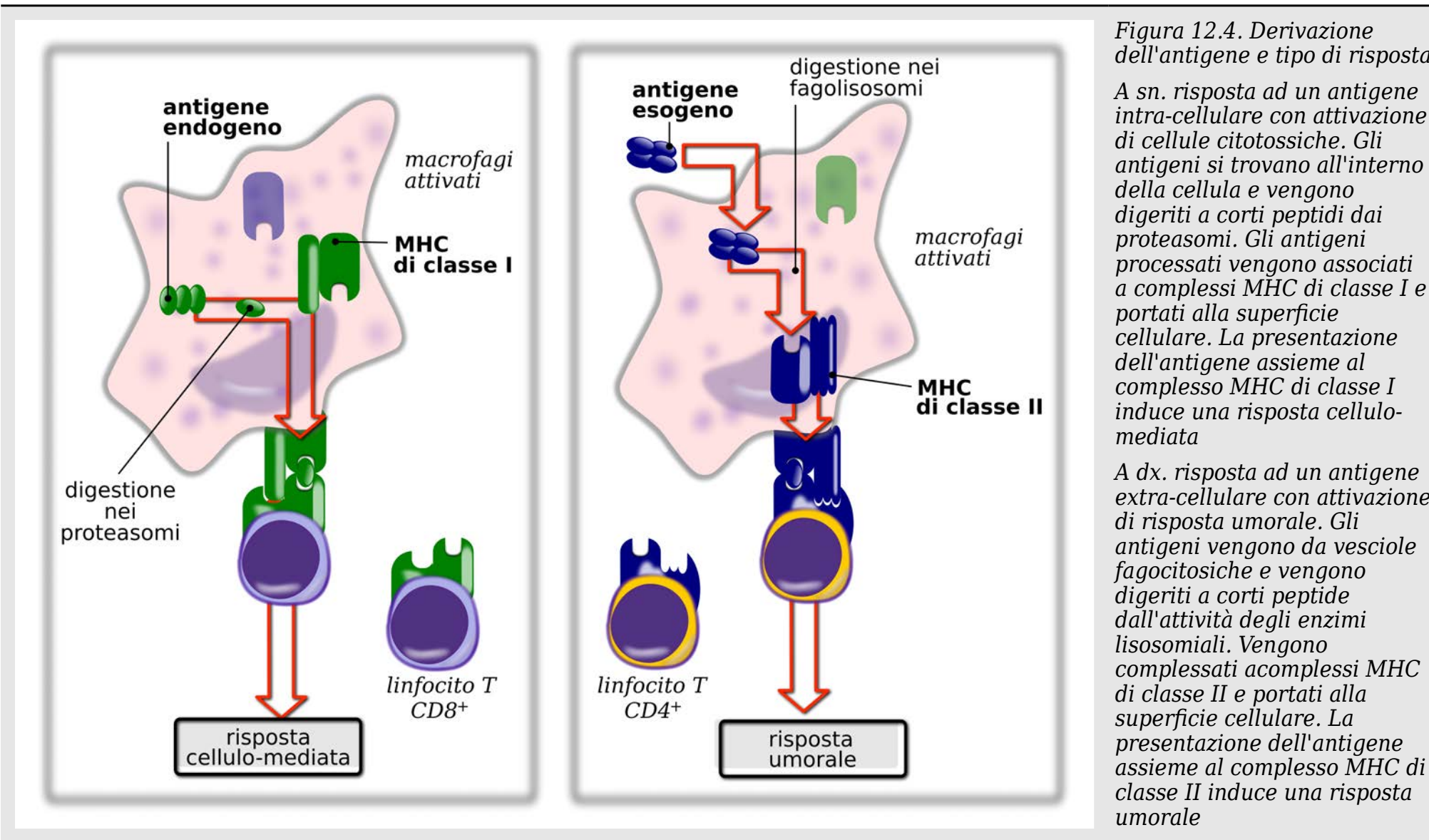



Figura 12.4. Derivazione dell'antigene e tipo di risposta

A sn. risposta ad un antigene intra-cellulare con attivazione di cellule citotossiche. Gli antigeni si trovano all'interno della cellula e vengono digeriti a corti peptidi dai proteasomi. Gli antigeni processati vengono associati a complessi MHC di classe I e portati alla superficie cellulare. La presentazione dell'antigene assieme al complesso MHC di classe I induce una risposta cellulo-mediata


A dx. risposta ad un antigene extra-cellulare con attivazione di risposta umorale. Gli antigeni vengono da vescicole fagocitiche e vengono digeriti a corti peptide dall'attività degli enzimi lisosomiali. Vengono complessati a complessi MHC di classe II e portati alla superficie cellulare. La presentazione dell'antigene assieme al complesso MHC di classe II induce una risposta umorale

12.5. Antigeni di classe II


12.5.1. MECCANISMO D'AZIONE DELLE MOLECOLE MHC DI CLASSE II

-  Nelle cellule presentanti l'antigene le molecole di classe II presentano antigeni di provenienza esogena (microrganismi extra-cellulari, proteine solubili) che vengono prima internalizzati e processati negli endosomi e nei lisosomi
- peptidi che risultano dalla rottura proteolitica si associano a eterodimeri di classe II assemblati nel reticolo
 - il complesso peptide MHC di classe II viene trasportato alla superficie cellulare dove può venire riconosciuto dalle cellule T *helper* CD4⁺
 - poiché le cellule CD4⁺ possono riconoscere gli antigeni solo nel contesto di molecole di classe II *self* vengono definiti *class II restricted*


12.5.2. IL RUOLO DEGLI ANTIGENI DI CLASSE II NELL'INDUZIONE DELLE CELLULE T HELPER

-  Il ruolo degli antigeni di classe II nell'induzione delle cellule T *helper* è strettamente legato alla genetica della risposta immunitaria attraverso due meccanismi
- differenti peptidi antigenici si legano a differenti prodotti genici di classe II
 - le molecole di classe II hanno un ruolo nella formazione del repertorio delle cellule T nel differenziamento timico
-


I meccanismo


-  Differenti peptidi antigenici si legano a differenti prodotti genici di classe II
- Ne consegue che un individuo risponderà in maniera vigorosa ad un dato antigene solo se avrà ereditato il gene o i geni per gli antigeni di classe II in grado di legare l'antigene dato e di presentarlo alle cellule T *helper*
-

II meccanismo

-  Le molecole di classe II hanno un ruolo nella formazione del repertorio delle cellule T nel differenziamento timico
- Durante il differenziamento intra-timico, solamente le cellule T in grado di riconoscere le molecole MHC *self* sono selezionate per l'esportazione in periferia
- Perciò il tipo di molecole MHC che le cellule T incontrano durante il loro differenziamento influenza la capacità funzionale delle cellule T mature periferiche
-

12.6. HLA ed associazione con le malattie

 Un gran numero di malattie sono risultate essere in associazione con determinati alleli HLA
Associazione non significa rapporto causa-effetto, ma co-presenza statisticamente significativa: un rapporto causale può essere o non essere presente

 Le malattie in associazione con l'HLA possono essere divise in tre categorie

- malattie infiammatorie
- errori ereditari del metabolismo
- malattie autoimmuni

I meccanismi di questa associazione sono ancora poco chiari, anche se l'associazione con malattie autoimmuni in qualche modo può essere ricondotta alla funzione dell'HLA nella risposta immunitaria e nel riconoscimento del *self*

12.6.1. ASSOCIAZIONI PIÙ COMUNI TRA HLA E MALATTIE E RISCHIO RELATIVO

Per rischio relativo si intende di quante volte è maggiore la frequenza della patologia in esame tra i portatori del *marker* associato rispetto alla popolazione generale

Perciò se una malattia è molto rara nella popolazione anche un incremento di dozzine di volte non renderà la probabilità complessiva di ammalarsi da parte del portatore del *marker* molto elevata

Al contrario un aumento anche piccolo della frequenza di una malattia comune nella popolazione generale, può significare un aumento molto significativo della probabilità di ammalarsi per i portatori del *marker*

Tabella 12.17: Associazione HLA e malattie

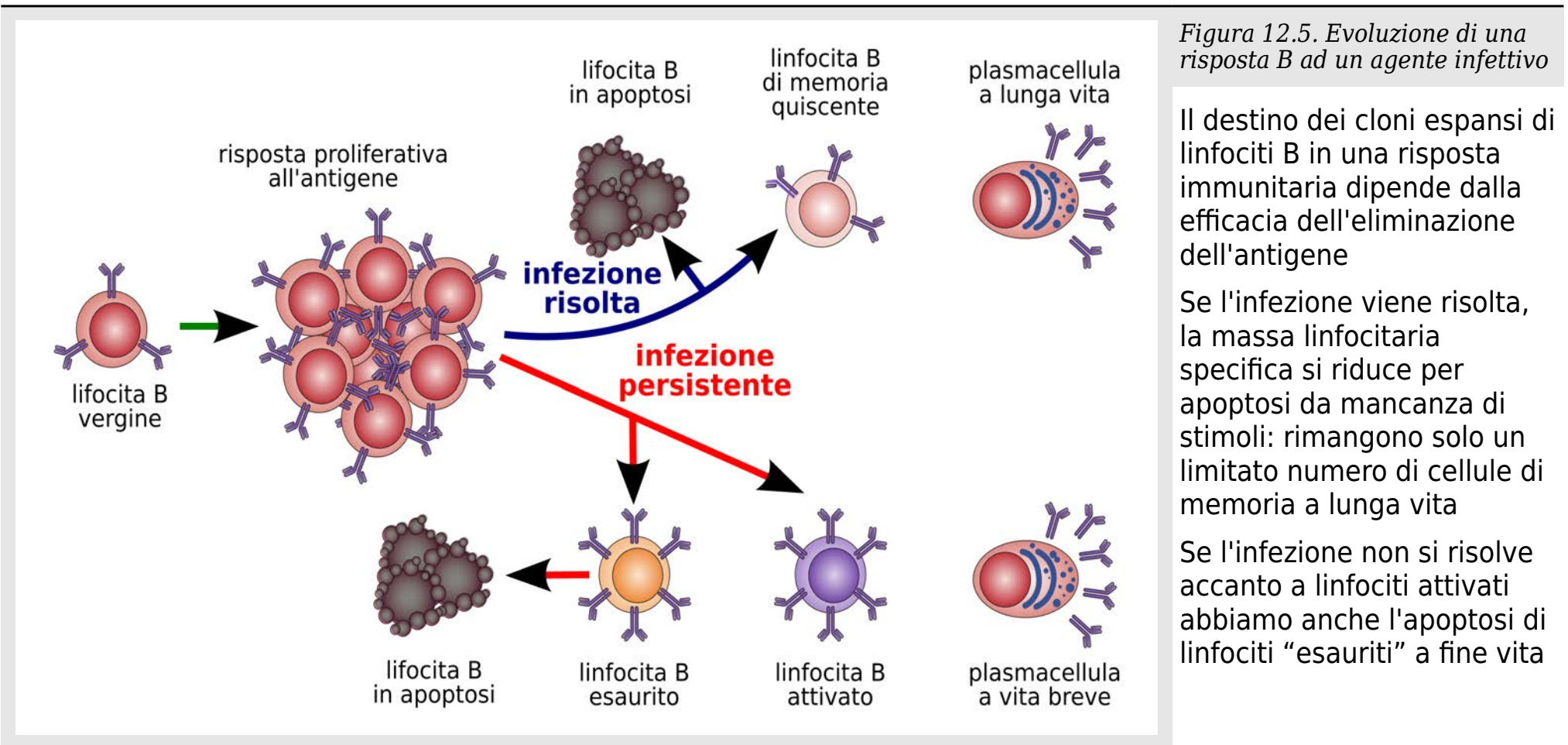
Malattia	Allele HLA associato	Rischio relativo
Spondilite anchilosante	B27	87.4
Artrite post-gonococcica	B27	14.0
Uveite anteriore acuta	B27	14.6
Artrite reumatoide	DR4	5.8
Epatite cronica attiva	DR3	13.9
Sindrome di Sjögren primaria	DR3	9.7
Diabete insulino-dipendente	DR3, DR4, DR3/DR4	5.0, 6.9, 14.3
Emocromatosi	A3	8.2

12.7. Generazione della diversità: il meccanismo della selezione clonale



- *Ogni individuo possiede un numero elevatissimo di cloni linfocitari, ciascuno dei quali derivato da un singolo precursore e capace di riconoscere e rispondere in modo ottimale ad un singolo determinante antigenico*
- *L'espansione di cloni linfocitari antigene-specifici si verifica prima dell'esposizione all'antigene, ed in maniera del tutto indipendente da esso*
- *Le cellule che compongono un determinato clone hanno un identico recettore per l'antigene, diverso dai recettori presenti sulle cellule di tutti gli altri cloni*
- *Sebbene sia difficile definire il numero di determinanti antigenici che possono essere riconosciuti dal sistema immunitario dei mammiferi, una stima attendibile si aggira nell'ordine di 10^{11} ; è questa un'approssimazione ragionevole del numero potenziale di proteine recettoriali che possono essere prodotte, e riflette quindi probabilmente il numero di cloni linfocitari diversi presenti in ogni individuo*
- *L'antigene seleziona un clone specifico preesistente e lo attiva, provocandone la proliferazione e la differenziazione in cellule effettrici e della memoria*
- *Cloni di specificità diversa sono attivati in maniera selettiva dai differenti antigeni*
- *antigeni diversi si legano a linfociti diversi, e due antigeni estranei strutturalmente diversi non si legano ad una medesima cellula*
- *in linfociti con specificità diverse, i recettori per l'antigene hanno siti combinatori differenti*
- *ogni tumore linfoide (o linea cellulare) monoclonale contiene geni per il recettore dell'antigene, ed esprime recettori assolutamente unici, diversi rispetto a tutte le altre popolazioni monoclonali*

12.7.1. EVOLUZIONE DI UNA RISPOSTA B AD UN AGENTE INFETTIVO



Definizione di superantigene

Superantigeni si definiscono antigeni in grado di provocare una risposta policlonale in quanto si legano al recettore linfocitario non nella tasca di legame per l'antigene ma ad una parte costante della struttura del recettore stesso e quindi presente su molti recettori indipendentemente dalla loro specificità

12.8. Meccanismi di regolazione della risposta T

12.8.1. MECCANISMI PERIFERICI DI REGOLAZIONE

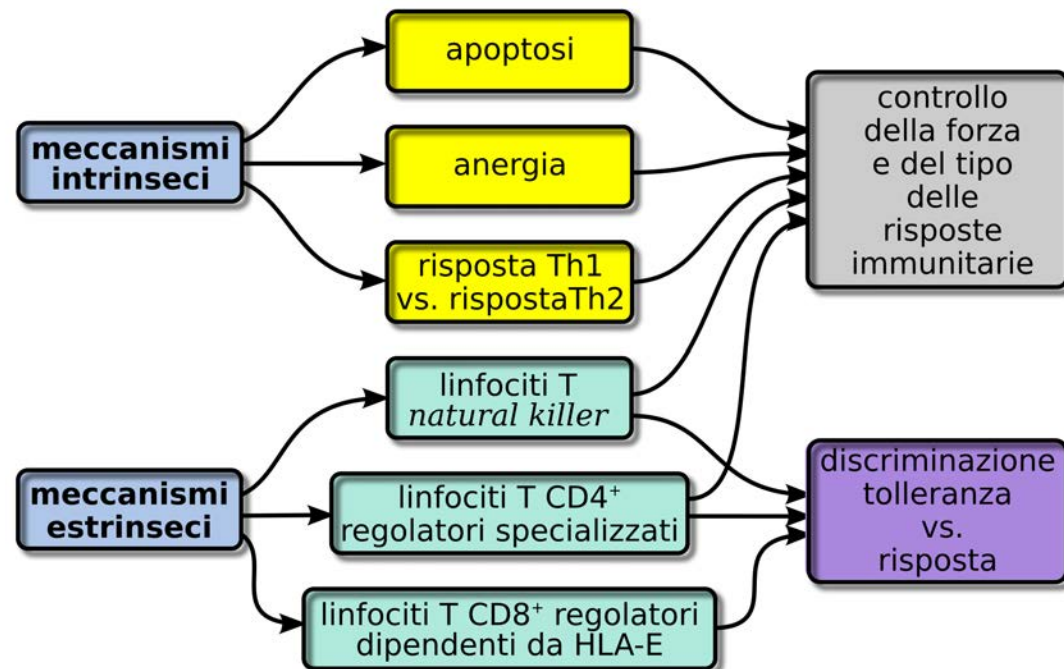


Meccanismi regolatori periferici controllano la dimensione e la classe delle risposte immuni e discriminano il *self* dal *non-self*

Meccanismi omeostatici (nell'attivazione dei linfociti T indotta dall'antigene) controllano la dimensione e la classe delle risposte immuni:

- linfociti T *helper* tipo 1 (Th1)
- linfociti T *helper* tipo 2 (Th2)
- linfociti T regolatori tipo 1 (Tr1)
- linfociti T regolatori tipo 3 (Tr3)


Figura 12.6. Meccanismi di regolazione.
Liberamente tratto da Jiang (2006)



I meccanismi regolatori periferici includono:

- morte cellulare indotta dall'antigene (apoptosi)
- anergia (totale mancanza di risposta anche sotto stimolazione specifica)
- secrezione di citochine

12.8.2. MECCANISMI INTRINSECI DI CONTROLLO DELL'ATTIVAZIONE DEI LINFOCITI T INDOTTA DALL'ANTIGENE

 Meccanismi di controllo omeostatici vengono indotti durante l'attivazione iniziale dei linfociti T quando i recettori delle cellule T entrano in contatto con l'MHC (*major histocompatibility complex*, sistema maggiore di istocompatibilità) ed il peptide antigenico

L'attivazione dei linfociti T dipende dal legame del recettore a

- complessi MHC
- molecole costimolatorie

Questi eventi iniziali influenzano

- espansione
- funzione
- morte
- differenziamento in sottogruppi di linfociti T *helper* (Th) o T regolatori (Treg) che secernono diversi spettri di linfocine regolatorie

Questi meccanismi funzionano in assenza di linfociti T *suppressor*

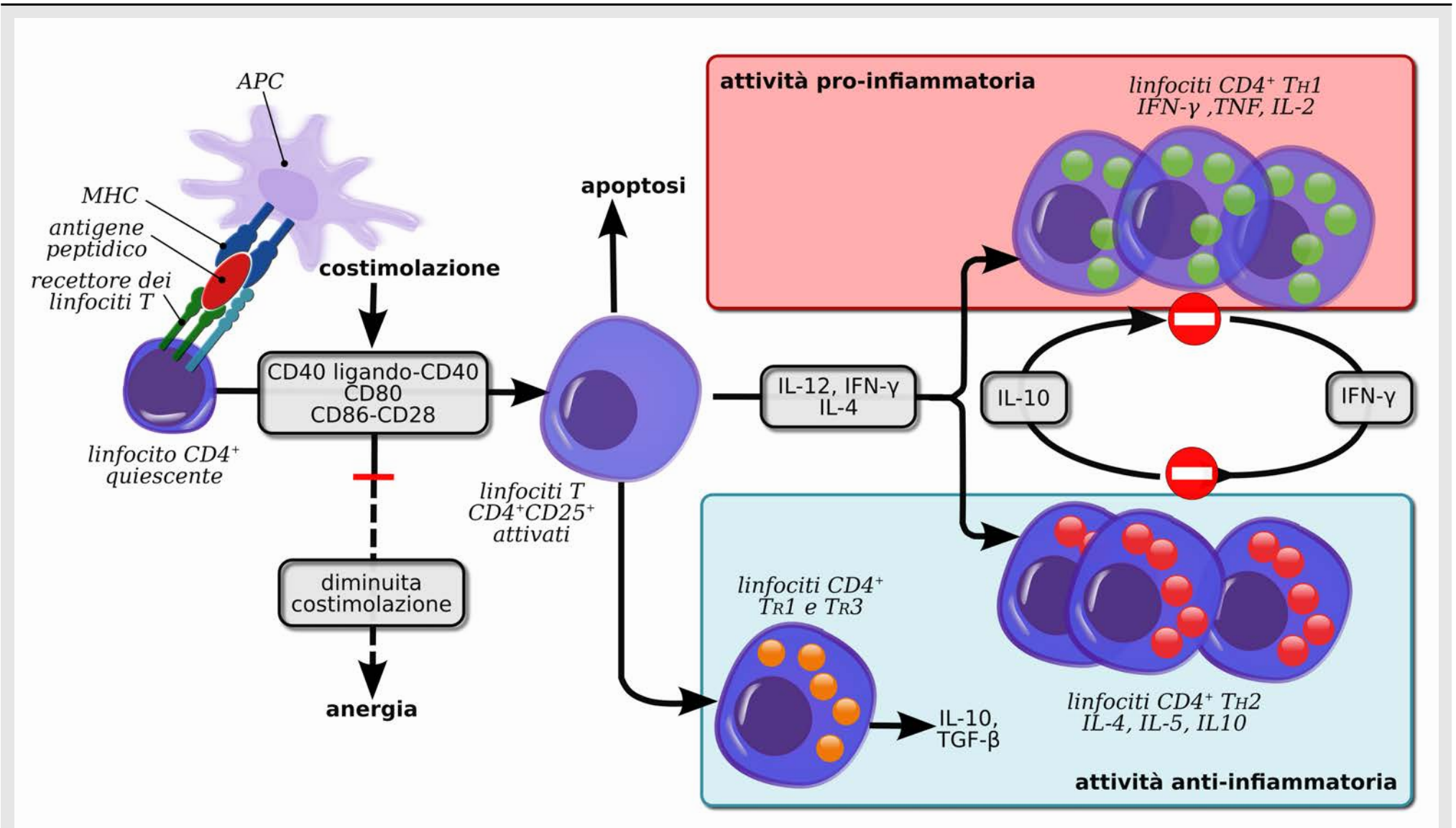



Figura 12.7. Meccanismi intrinseci di controllo dell'attivazione dei linfociti T indotta dall'antigene. Modificato da Jiang (2006). APC: antigen presenting cell (cellula presentante l'antigene); TGF: transforming growth factor; IFN: interferone; IL: interleuchina

12.8.3. CONTROLLO DEI LINFOCITI T ATTIVATI DA PARTE DEI LINFOCITI T SUPPRESSOR

 Sovrapposti ai meccanismi omeostatici intrinseci ci sono le vie di immuno-regolazione mediate da sottogruppi di linfociti T *suppressor*, tra cui

- cellule *natural killer* (NK)
- linfociti CD4⁺
- linfociti CD8⁺

Ciascuno di questi sottogruppi di cellule T regolatorie esprime recettori diversi, usa meccanismi effettori differenti, ed esercita la sua funzione in modo predominante in tempi diversi durante la risposta immunitaria

- le cellule NK ed i linfociti CD4⁺ regolatori sono coinvolti nel controllo dell'ampiezza e della classe della risposta immunitaria
 - i linfociti CD8⁺ sono coinvolti nella discriminazione *self/non-self*
-

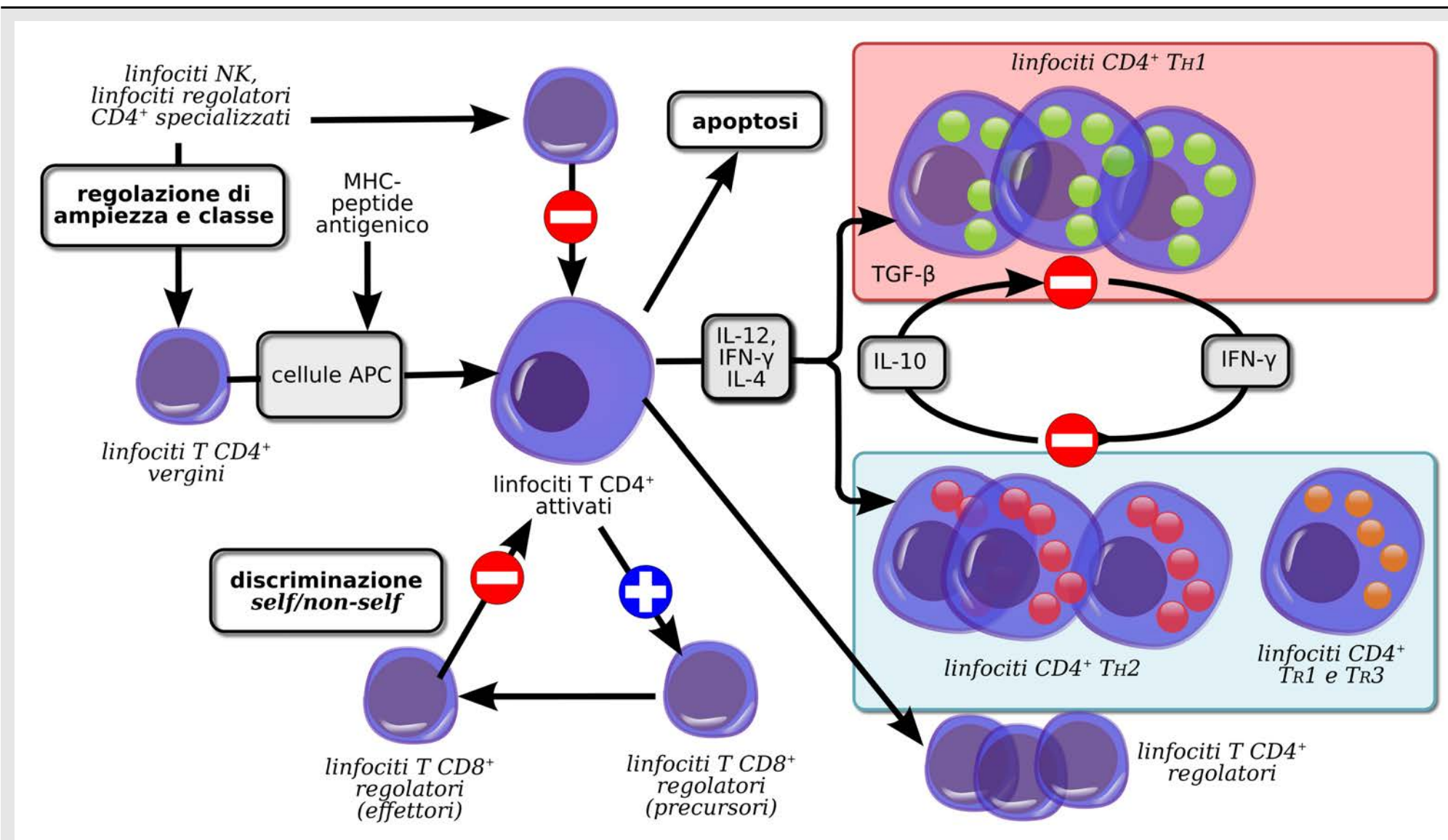


Figura 12.8. Controllo dei linfociti T attivati da parte dei linfociti Treg. Liberamente tratto da Jiang (2006). APC: antigen presenting cell (cellula presentante l'antigene); MHC: major histocompatibility complex (complesso maggiore di istocompatibilità); IFN: interferone, TGF: transforming growth factor (fattore di trasformazione dei fibroblasti); TH linfociti T helper; TR: linfociti T regolatori

12.8.4. VIA REGOLATORIA MEDIATA DALLE CELLULE CD8⁺ DIPENDENTI DA HLA-E

 La via regolatoria mediata dalle cellule CD8⁺ dipendenti da HLA-E viene innescata dall'attivazione dei linfociti T indotta dall'antigene durante la risposta immunitaria primaria

Una delle conseguenze dell'attivazione iniziale dei linfociti T è rappresentata dall'espressione differenziale di determinati peptidi *self* HLA-E espressi in funzione dell'avidità delle cellule T durante l'attivazione iniziale

Questi complessi con peptidi *self*, che sono espressi preferenzialmente sui linfociti con avidità intermedia, servono come bersaglio riconosciuto dai linfociti CD8⁺ regolatori

Queste strutture bersaglio innescano il differenziamento in linfociti ad attività *suppressor* dei linfociti CD8⁺

I linfociti CD8⁺ regolatori ad attività *suppressor* operano una *down regulation* specifica sui linfociti T con avidità intermedia che esprimono la stessa struttura bersaglio durante la risposta secondaria

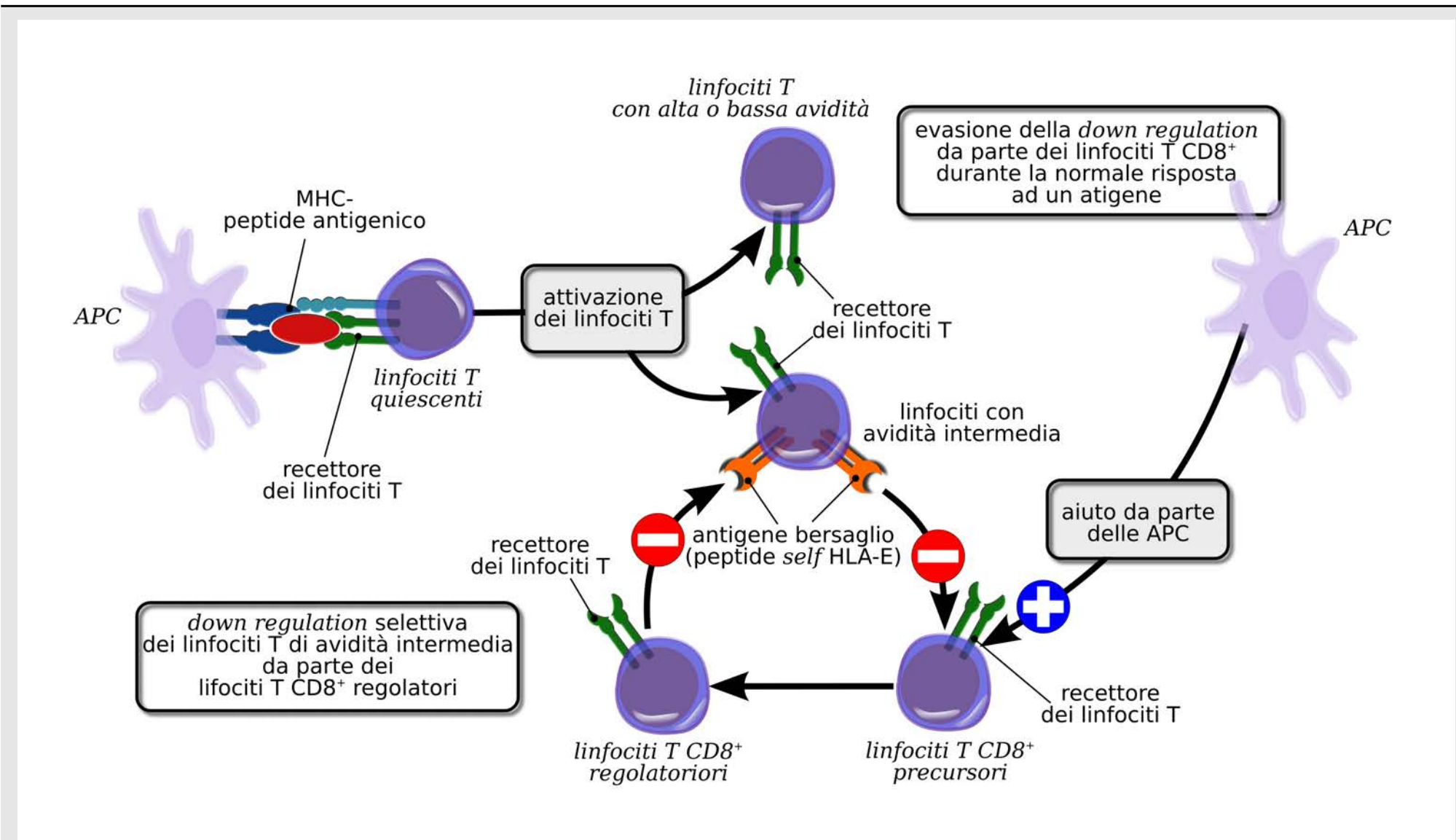




Figura 12.9. Via regolatoria mediata dalle cellule CD8⁺ dipendenti da HLA-E. Liberamente tratto da Jiang (2006). APC: antigen presenting cell (cellula presentante l'antigene)

12.9. Produzione di citochine


 Il passaggio di informazione tra le cellule della risposta immunitaria può avvenire per contatto diretto (raro) o più frequentemente attraverso il rilascio di citochine (definite interleuchine) verso le quali ogni tipo cellulare presenta un diverso spettro di recettori

12.9.1. INDUZIONE DI RISPOSTE NON IMMUNITARIE





 Le citochine immunitarie sono responsabili del coinvolgimento di altri organi e sistemi non immunitari, predisponendo l'intero organismo alla difesa contro la potenziale *noxa* scatenante

 Le proteine di fase acuta prodotte dalle cellule epatiche in risposta al rilascio di IL-6 da parte dei macrofagi in presenza di batteri includono:

- la proteina amiloide sierica (*serum amyloid protein*, SAP)
 - la proteina C-reattiva (*C-reactive protein*, CRP)
 - la proteina legante il mannosio (*mannose-binding protein*, MBP)
 - il fibrinogeno
-

 Il *tumor necrosis factor* (TNF) è responsabile insieme ad altre citochine della sindrome cachettica, quando venga prodotto massicciamente per periodi di tempo prolungato come avviene nelle fasi terminali di molti tumori maligni o dell'AIDS

12.9.2. ATTIVITÀ DELLE INTERLEUCINE IL-1 E IL-6

-  Le interleuchine IL-1 e IL-6 hanno un ampio spettro di attività biologiche che aiutano a coordinare ed amplificare le risposte all'infezione
L'amplificazione della risposta serve per eliminare l'infezione, ma inevitabilmente provoca danno all'ospite
 -  IL-6 attiva gli epatociti a sintetizzare proteine di fase acuta, IL-1 coopera inducendo la produzione di IL-6 da parte delle cellule del Kupffer (macrofagi tissutali epatici)
Alcune proteine di fase acuta agiscono come opsonine, ed il livello della fagocitosi viene innalzato ulteriormente da un aumentato richiamo di neutrofili dal midollo osseo
 -  IL-1 e IL-6 sono pirogeni endogeni: aumentano cioè la temperatura corporea
 - IL-1 e IL-6 agiscono sull'ipotalamo alterando la regolazione della temperatura corporea
 - IL-1 e IL-6 agiscono sui tessuti muscolare ed adiposo, con la mobilitazione di energia per l'innalzamento della temperatura corporea stessa (ad elevate temperature la replicazione batterica e quella virale sono rallentate, mentre la processazione dell'antigene viene accelerata)
 -  IL-1 e IL-6 aiutano l'attivazione dei linfociti B e T, la quale, insieme con l'accresciuta processazione dell'antigene, innesca ed accelera la risposta immunitaria adattativa
-

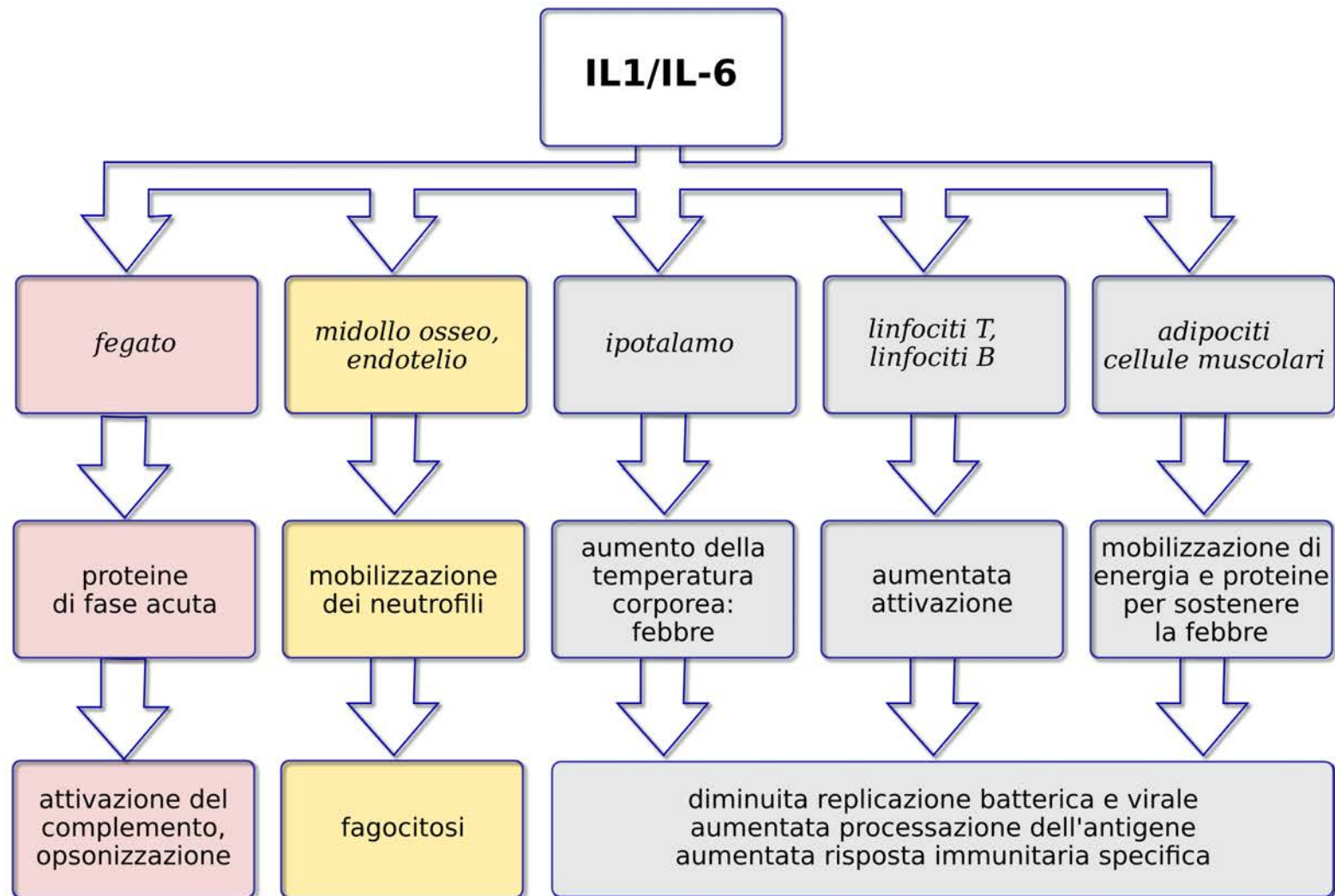



Figura 12.10. IL-1 e IL-6 . Gli effetti pleiotropici delle interleuchine inducono sinergisticamente un potenziamento molto significativo delle capacità di difesa. Liberamente tratto da Jenaway (1994)

12.9.3. CITOCINE PARTICOLARI: GLI INTERFERONI

Tabella 12.18: Classificazione semplificata degli interferoni (IFN)

IFN di tipo I	recettore	cellula secernente	azione
IFN- α	IFN- α recettore (IFNAR)	primariamente leucociti	
IFN- β		cellule non immuni	
altri interferoni: IFN- κ , IFN- δ , IFN- ϵ , IFN- τ , IFN- ω , IFN- ζ		cellule dendritiche, macrofagi, linfociti, cellule NK, fibroblasti, osteoclasti	
IFN di tipo II			
isotipo unico: IFN- γ	IFN- γ recettore (IFNGR)	linfociti T attivati linfociti Th1 cellule NK	<ul style="list-style-type: none"> ● potenzia gli effetti degli IFN tipo I ● stimola i macrofagi a uccidere i batteri fagocitati ● regolazione della risposta immune
IFN di tipo III			
IFN- λ (vari sottotipi) MAF <i>macrophage-activating factor</i>	IFNLR1 (alias CRF2-12)	gli IFN- λ sono prodotti da cellule dendritiche sono indotti da altri interferoni	<ul style="list-style-type: none"> ● hanno azione antivirale
IFN specifici			
IFN- β 1a, IFN- β 1b			<ul style="list-style-type: none"> ● trattamento della sclerosi multipla

12.10. Risposte immunitarie cellulari non adattative


 Le risposte cellulari non adattative sono molto simili alle risposte adattative fatta eccezione per il fatto che non vengono indotte dalla variazione antigenica e sono rivolte contro strutture comuni a molte cellule, organismi, o prodotti di questi ultimi

Sono quindi chimicamente specifiche, ma non biologicamente specifiche

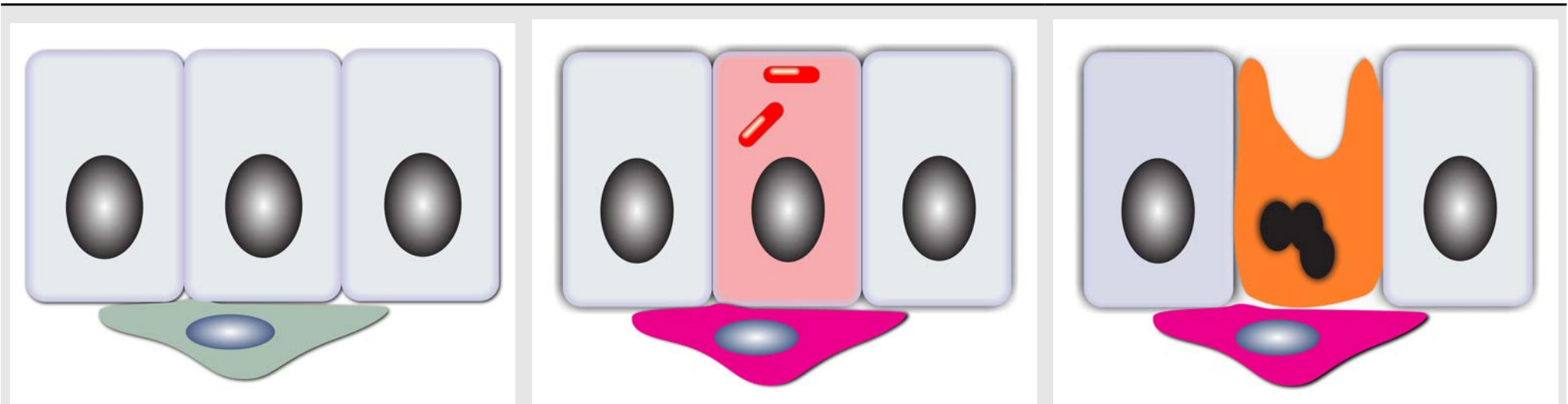
La presenza di questa risposta preformata si giustifica evolutivamente con la frequenza della struttura attivante la risposta: se tutti i soggetti prima o poi vengono in contatto con questa struttura è più economico ed efficiente prevedere una risposta già preformata

- le **cellule B1** formano una popolazione di linfociti B specifiche per prodotti batterici comuni
- nella maggior parte degli epiteli si trovano cellule T che presentano i recettori **T γ : δ** che contribuiscono alla difesa dell'ospite alla superficie del corpo
- le cellule **natural killer** servono come una difesa precoce contro alcune infezioni intra-cellulari

12.10.1. LE CELLULE B 1

 Le cellule B 1 che hanno una variabilità del recettore per l'antigene estremamente limitata sono importanti nella risposta agli antigeni carboidrati comuni come i polisaccaridi batterici

- queste risposte sono rapide, con anticorpi che compaiono entro 24 ore, presumibilmente perché c'è una alta frequenza di precursori tutti uguali, così che è richiesta poca espansione clonale
- in assenza di un aiuto da parte delle cellule T antigene-specifiche, si producono solo IgM e queste risposte perciò operano attraverso l'attivazione del complemento

12.10.2. LE CELLULE T $\gamma\delta$ 

Le cellule T $\gamma\delta$ che si repertano nell'epidermide sono linfociti a specificità unica. I loro processi entrano in contatto direttamente con la singola cellula epiteliale

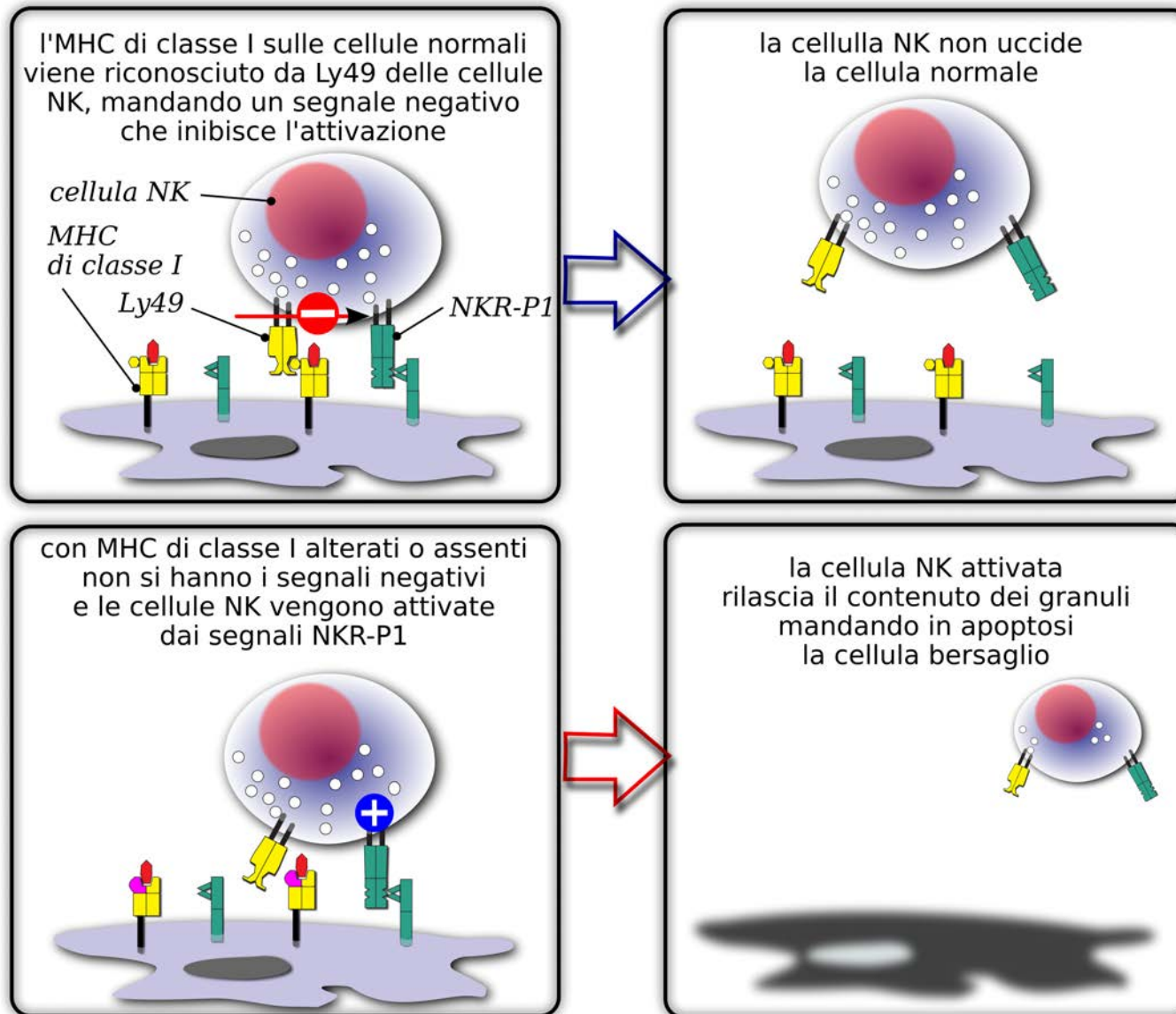
L'infezione delle cellule epiteliali attiva le cellule T $\gamma\delta$ tramite l'espressione di proteine di membrana legate allo stress e a recettori per le stesse proteine presenti sulle cellule T $\gamma\delta$

Le cellule epiteliali infette vengono mandate in apoptosi dalle cellule T $\gamma\delta$ senza reazione flogistica, con danno ridotto e blocco della diffusione dell'agente patogeno o dell'infezione

Figura 12.11. Cellule T $\gamma\delta$

12.10.3. CELLULE NATURAL KILLER

Figura 12.12. Cellule natural killer, NK



- La cellula NK non attacca le cellule che riconosce autologhe
- Perché la cellula *natural killer* si attivi è necessario che si leghi alla superficie di una cellula senza che avvenga un corretto riconoscimento del self
- Le cellule che non sono in grado di esprimere un *self* corretto sono generalmente infette da virus o hanno subito una trasformazione neoplastica
- In entrambe queste situazioni si ha spesso una alterazione dell'esposizione delle molecole del MHC

12.11. Principali fonti utilizzate

Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pober, J.S. (2000). *Cellular and molecular immunology. IV ed.* W.B. Saunders, Philadelphia

Haynes, B.F., Soderberg, K.A., Fauci, A.S. (2008) *Introduction to the immune system. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) Harrison's principles of internal medicine. XVII ed.* Mc Graw Hill, New York. Pp. 2019-2045

Janeway, C.A., Travers, O. (1994) *Immunobiology: the immune system in health and disease.* Garland, New York

Jiang, H., Chess, L. (2006) *Regulation of Immune Responses by T Cells.* N. Engl. J. Med. 354, 1166-1176

Lakhani, S.R., Dilly, S.A., Finlayson, C.J. (2009) *Basic pathology. An introduction to the mechanisms of disease. IV ed.* Arnold, London

Lakhani, S.R., Dilly, S.A., Finlayson, C.J., Dogan, A. (2003) *Basic pathology. An introduction to the mechanisms of disease. III ed.* Arnold, London

Licastro, F., Chiappelli, M. (2008) *Quick review: immunologia.* EdiSES, Napoli

Nepom, G.T. (2008) *The major histocompatibility complex. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) Harrison's principles of internal medicine. XVII ed.* Mc Graw Hill, New York. Pp. 2045-2053



13. Anticorpi

II edizione



(vedi singoli sottocapitoli)

13. Anticorpi	417		
13.1. STRUTTURA DEGLI ANTICORPI ED I GENI DELLE IMMUNOGLOBULINE ..	419		
13.1.1. <i>Struttura/funzione degli anticorpi</i>	420		
13.1.2. <i>Domini strutturali delle molecole anticorpali</i>	420		
13.2. LA STRUTTURA TIPICA DELL'ANTICORPO	421		
13.2.1. <i>Siti di legame e determinanti antigenici</i>	421		
13.2.2. <i>Idiotipi e rete idiotipica</i>	421		
13.2.3. <i>Isotipi</i>	422		
13.2.4. <i>La generazione della diversità durante la risposta umorale</i>	424		
13.2.5. <i>Teoria attuale: mutazione somatica e selezione clonale</i>	425		
13.2.6. <i>Generazione della diversità dei siti di legame per l'antigene delle molecole anticorpali</i>	427		
13.3. STRUTTURA DELLE REGIONI COSTANTI DELLE IMMUNOGLOBULINE ...	428		
13.3.1. <i>Proprietà fisiche più importanti dei diversi isotipi umani</i>	429		
		13.3.2. <i>Funzioni biologiche più importanti dei diversi isotipi umani</i>	430
		13.3.3. <i>Localizzazione dei diversi isotipi umani</i>	430
		13.3.4. <i>Diverse catene pesanti equivalgono a diverse proprietà</i>	431
		13.3.5. <i>Legame con il complemento</i>	431
		13.3.6. <i>Le IgM e le IgA possono formare polimeri</i>	432
		13.3.7. <i>IgM e complemento</i>	432
		13.4. LE IMMUNOGLOBULINE DI MEMBRANA	433
		13.4.1. <i>Il BCR (recettore dei linfociti B) e l'attivazione dei linfociti B</i>	433
		13.4.2. <i>Attivazione dei linfociti B</i>	434
		13.4.3. <i>Attivazione dei linfociti T</i>	435
		13.4.4. <i>I linfociti T helper sono necessari per le risposte dei linfociti B verso la maggior parte degli antigeni</i>	435
		13.4.5. <i>Funzione del BCR nell'interazione con i linfociti T helper</i>	435
		13.4.6. <i>Le cellule dendritiche follicolari</i>	436
		13.5. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE	437



13.1. Struttura degli anticorpi ed i geni delle immunoglobuline



- Gli anticorpi sono le proteine antigene-specifiche delle cellule B: linfociti B e plasmacellule
- Gli anticorpi costituiscono una famiglia di proteine plasmatiche conosciuta col nome di immunoglobuline
- Gli anticorpi sono costituiti da una unità strutturale di base presente sotto forme diverse in svariate molecole appartenenti sia al sistema immunitario che ad altri sistemi biologici di riconoscimento

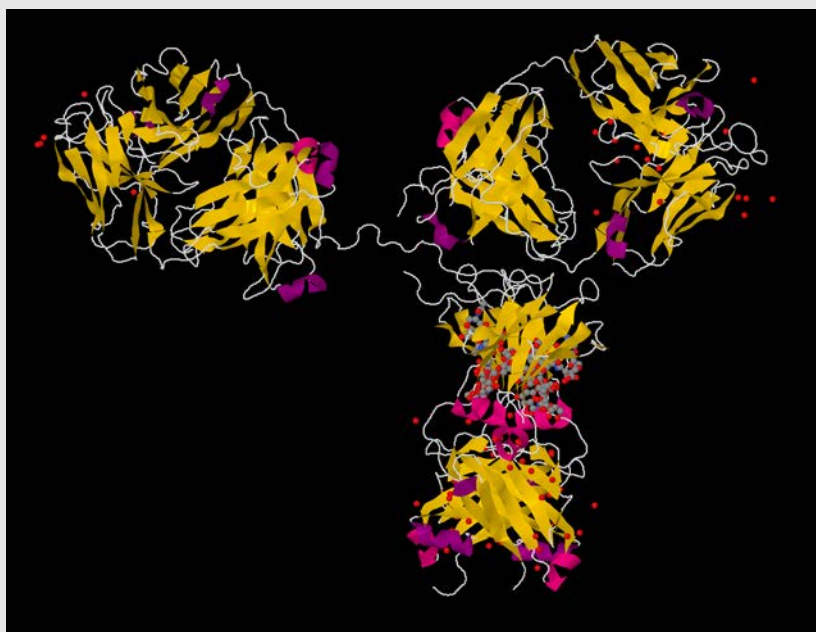


Figura 13.1. Struttura tridimensionale di una immunoglobulina G

Immagine della struttura [pdb_1HZH](#) (PDB, protein data bank), Saphire (2001) ottenuta con [Jmol](#) e [PovRay](#)

- Ciascuna immunoglobulina è formata da due catene pesanti e due leggere: ponti disolfuro uniscono la catena pesante e quella leggera e le due catene pesanti fra loro
- L'anticorpo è formato da due coppie di catene polipeptidiche differenti chiamate catena pesante e catena leggera

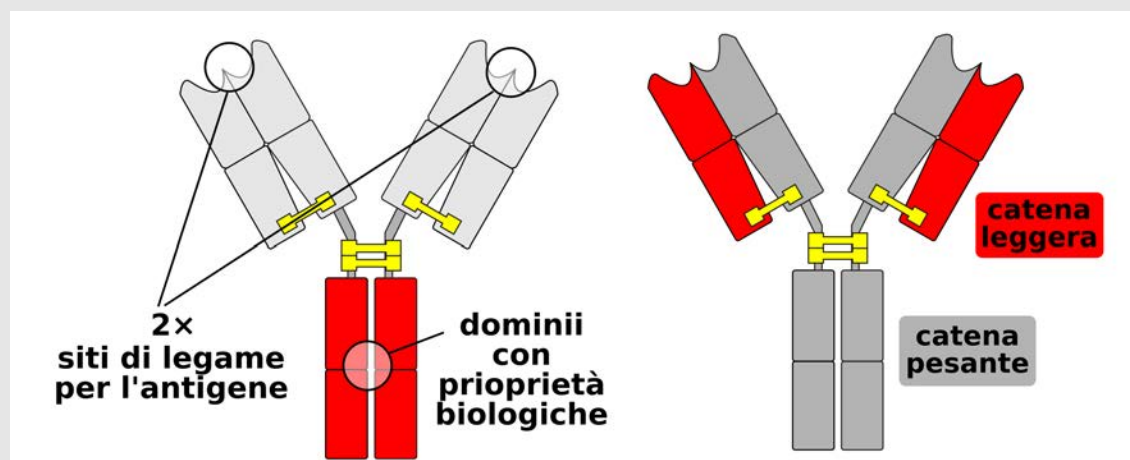


Figura 13.1. Struttura di base di un anticorpo. In giallo i ponti disolfuro

13.1.1. STRUTTURA/FUNZIONE DEGLI ANTICORPI



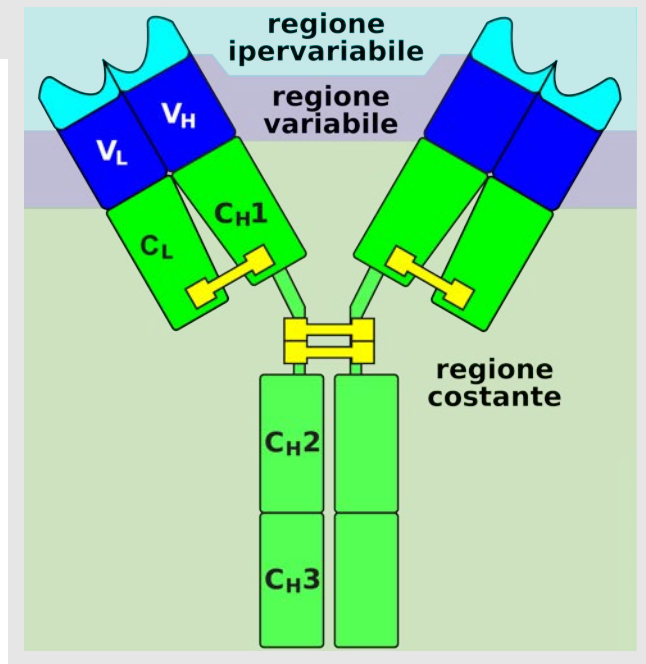
Figura 13.2. Regioni iper-variabili, variabili e costanti della molecola anticorpale

La molecola anticorpale ha due funzioni distinte:

- legare specificamente le molecole di antigene che hanno indotto la risposta immunitaria
- reclutare altre cellule ed altre molecole per eliminare l'antigene una volta che l'anticorpo lo abbia legato

Queste funzioni sono strutturalmente separate:

- una parte riconosce specificamente l'antigene (regione variabile, diversa per ogni antigene)
- l'altra attiva i meccanismi effettori che favoriscono l'eliminazione dell'antigene legato (regione costante, indipendente dalla specificità antigenica)



13.1.2. DOMINII STRUTTURALI DELLE MOLECOLE ANTICORPALI



Le catene pesanti (H per *heavy*) e quelle leggere (L per *light*) di una immunoglobulina possono essere divise in sotto-regioni, o domini, sulla base di caratteristiche strutturali dipendenti dalle omologie di sequenza

- il dominio ammino-terminale (N-terminale) di ciascuna catena ha una sequenza differente nelle diverse molecole di anticorpo; gli altri domini sono costanti
- i due domini della catena leggera sono denominati V_L e C_L (V per variabile, C per costante)
- i quattro domini della catena pesante sono chiamati V_H , C_{H1} , 2, n

13.2. La struttura tipica dell'anticorpo


13.2.1. SITI DI LEGAME E DETERMINANTI ANTIGENICI

 Gli anticorpi legano gli antigeni in una tasca formata dalle regioni variabili delle catene pesanti e leggere: due tasche quindi per ogni unità strutturale base di anticorpo

La tasca di legame è relativamente piccola e quindi lega piccoli domini strutturali:

- nel caso di antigeni piccoli tutto l'antigene vien legato nella tasca
- nel caso di antigeni grandi, come batteri o proteine, solo una struttura delle tante che costituiscono la molecola antigenica complessa viene legata (**determinante antigenico** o **epitopo**)
- un antigene grande può avere molti determinanti antigenici, anche diversi tra loro

13.2.2. IDIOTIPI E RETE IDIOTIPICA

 Un caso speciale di riconoscimento è dato dal legarne di un anticorpo specifico per la regione variabile di un altro anticorpo


Questi sono definiti **idiotipi**

- ciascun individuo produce una risposta immunitaria tollerante contro i propri idiotipi, dato che ciascun idiotipo costituisce una nuova specificità antigenica che il sistema immunitario non ha mai incontrato
- gli anticorpi anti-idiotipo così prodotti sono portatori dei propri idiotipi che possono indurre la produzione di altri anticorpi


Questo fenomeno è stato definito il *network* degli idiotipi

Il problema di chi sia l'antigene e chi l'anticorpo è di pertinenza più di un filosofo che di un immunologo

13.2.3. ISOTIPI

 5 classi (**isotipi**) degli anticorpi (**immunoglobuline**, Ig) possono essere distinte fra di loro biochimicamente e funzionalmente

- *IgA*
- *IgD*
- *IgE*
- *IgG*
- *IgM*

-
- 
- le classi di anticorpi si differenziano per la presenza di distinte regioni costanti delle catene pesanti
 - la parte costante delle catene pesanti è unica all'interno di ogni singola classe
 - le proprietà biologiche sono diverse per ogni singola classe
 - le differenze nella regione variabile sono responsabili per la specificità del legame antigenico e non influiscono sulle proprietà biologiche
 - le differenti classi conferiscono diverse proprietà biologiche ad anticorpi con la stessa specificità antigenica: proprietà biologiche e specificità antigenica sono due variabili indipendenti
-

- ☞ Vi sono cinque classi principali di catene pesanti, o isotipi, che determinano l'attività funzionale di un anticorpo
- Le catene pesanti delle cinque classi funzionali di immunoglobuline (IgM, IgD, IgG, IgA, IgE) sono designate con la corrispondente lettera minuscola greca (μ , δ , γ , α , ed ϵ , rispettivamente)
- Le loro distinte proprietà funzionali derivano dalla metà carbossi-terminale della catena pesante, parte costante non associata alla catena leggera

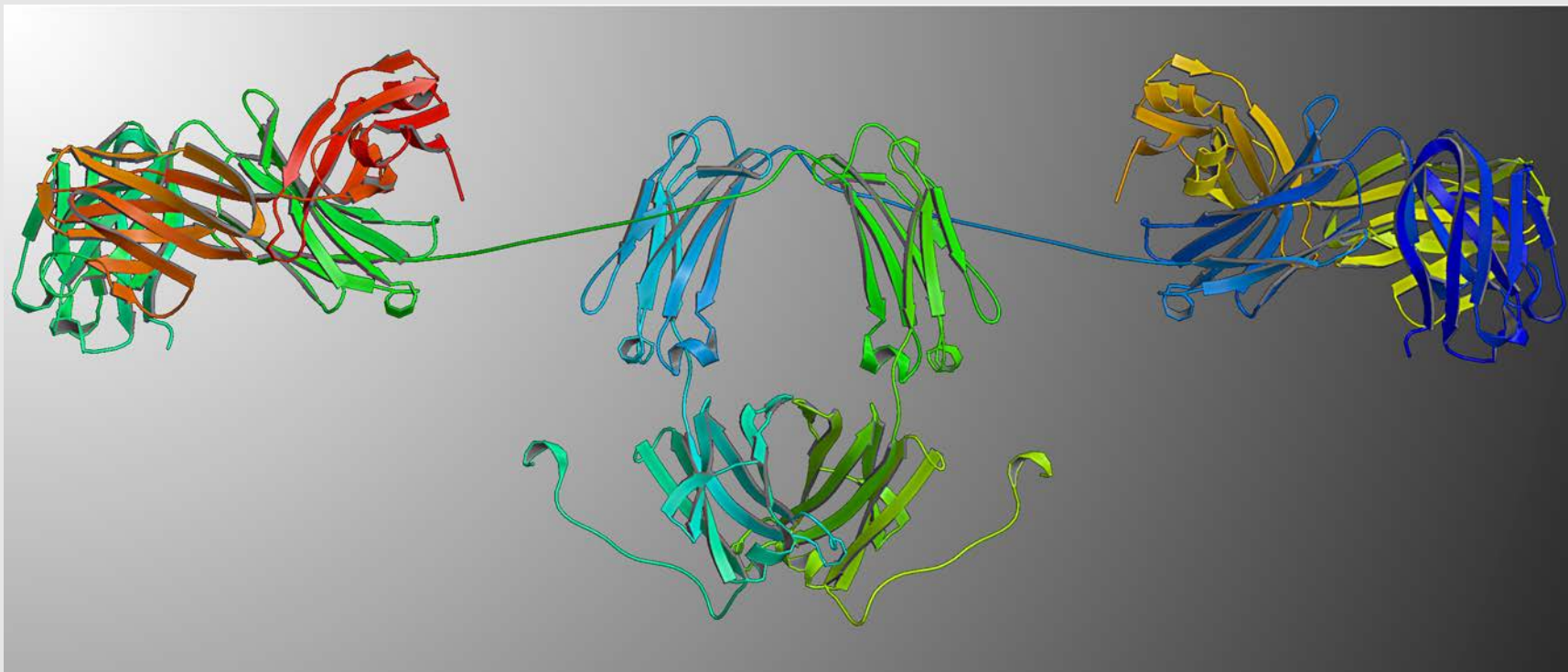



Figura 13.3.
Struttura di una
IgA.

Rendering di
1IGA.pdb
(Bohem, 1999)
ottenuto con
molscrip[®]
(Kraulis, 1991)
e Raster3D[®]
(Merrit, 1997)

I tratti di catena peptidica non strutturati tra un dominio e l'altro garantiscono grande mobilità alla molecola di anticorpo. Questa capacità di cambiare conformazione permette di celare o mostrare regioni con capacità di riconoscimento verso altre molecole e di legare due determinanti antigenici a distanza variabile uno dall'altro


13.2.4. LA GENERAZIONE DELLA DIVERSITÀ DURANTE LA RISPOSTA UMORALE

 L'insieme degli anticorpi con diversa specificità (e delle relative cellule che li producono) presenti in un singolo individuo è definita **repertorio anticorpale** e può assommare a più di 10^{10} molecole con distinte sequenze amminoacidiche

Ipotesi storiche principali che cercavano di spiegare l'origine della diversità anticorpale:


- *teoria della linea germinale*
 - *teoria della mutazione somatica*
-

Teoria della linea germinale


 Vi è un gene per ciascuna molecola di anticorpo e il repertorio è acquisito per eredità

- non tiene conto del fatto che il numero di diversi anticorpi è tale da non poter essere contenuto nel genoma umano che codifica apparentemente per meno di 30,000 geni

Teoria della mutazione somatica

 Si basava sull'assunto che un numero limitato di geni andasse incontro a mutazione durante la maturazione del linfocito B onde generare il repertorio osservato in ciascun individuo

13.2.5. TEORIA ATTUALE: MUTAZIONE SOMATICA E SELEZIONE CLONALE

 Una teoria accettabile deve rendere conto della variabilità (repertorio) anticorpale e della capacità del sistema di produrre una risposta con sempre maggiore affinità (dinamica)

- il clonaggio dei geni che codificano per le immunoglobuline mostrò che il repertorio anticorpale è generato dalla presenza di un numero elevato ma comunque limitato di geni originari che subiscono un riarrangiamento
- la diversità fra le molecole anticorpali è aumentata grazie a fenomeni di iper-mutazione somatica che avvengono nelle cellule B

Queste modalità sono in grado di generare la diversità osservata

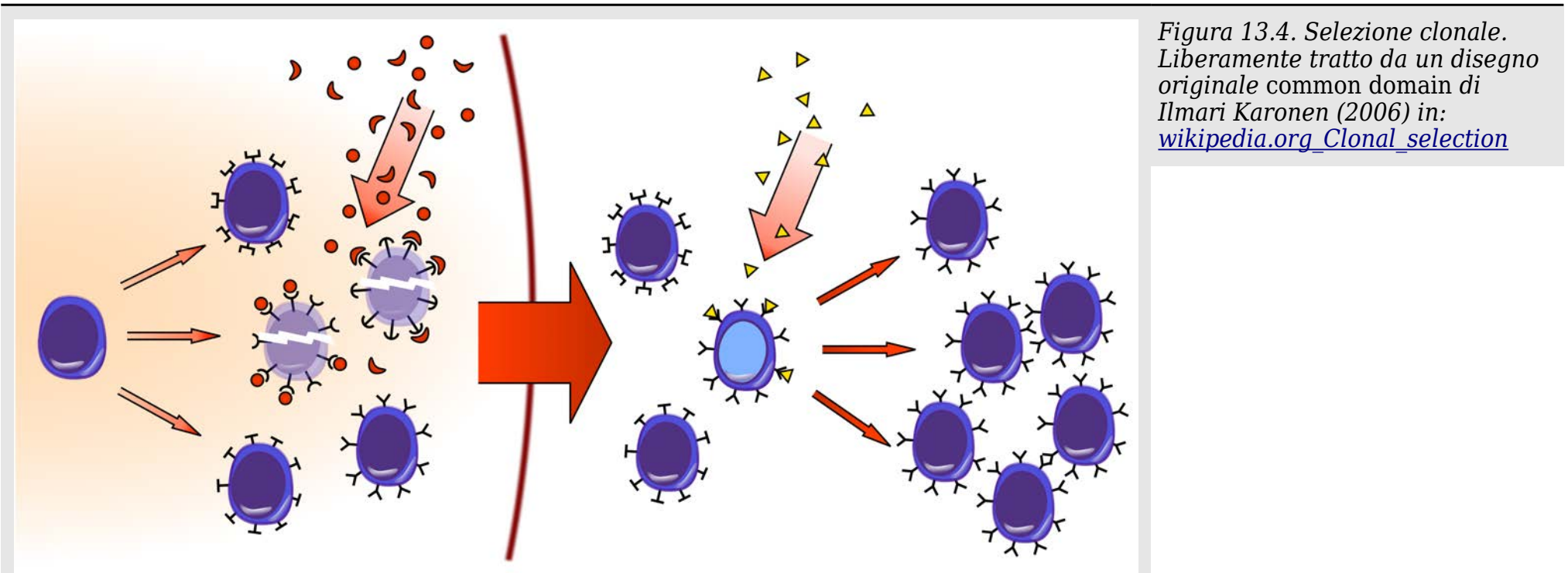


Figura 13.4. Selezione clonale. Liberamente tratto da un disegno originale common domain di Ilmari Karonen (2006) in: wikipedia.org/Clonal_selection

- La cellula staminale linfocitaria non possiede recettore per l'antigene
- Durante la maturazione negli organi linfatici primari acquisisce un recettore con specificità determinata dal riarrangiamento casuale
- Il passaggio successivo è rappresentato dall'induzione all'apoptosi di cloni eccessivamente auto-reattivi: solo cloni potenzialmente non autodistruttivi maturano ed escono dagli organi linfatici primari
- I cloni iniziali sono rappresentati da pochissime cellule circolanti (vergini)
- Quando un linfocito vergine incontra il suo antigene viene stimolato alla moltiplicazione, raggiungendo una numerosità che gli consente di avviare la risposta con tentativo di eliminazione dell'antigene
- Molti sono i cloni che con varia affinità possono reagire con un dato antigene con espansione clonale: risposta policlonale
- Ad un secondo incontro con lo stesso antigene avrà maggiore probabilità di essere stimolato il clone più affine
- La risposta secondaria quindi è rappresentata da cloni selezionati con maggiore affinità

13.2.6. GENERAZIONE DELLA DIVERSITÀ DEI SITI DI LEGAME PER L'ANTIGENE DELLE MOLECOLE ANTICORPALI

La diversità nelle molecole anticorpali deriva da fonti diverse

- la variabilità ereditabile è dovuta alla presenza nel genoma di segmenti genici multipli che codificano per le regioni variabili
 - una variabilità aggiuntiva deriva dalla formazione del gene completo della regione variabile causata dalla ricombinazione casuale di frammenti genici
 - la saldatura dei diversi segmenti è essa stessa una fonte di variabilità a causa dell'imprecisione dei punti di saldatura fra i segmenti genici
 - una terza fonte di variabilità è data dalla associazione delle regioni variabili della catena pesante e di quella leggera per formare il sito di combinazione per l'antigene
 - allorché un anticorpo è stato espresso viene sottoposto ad un'ulteriore diversificazione causata da iper-mutazione somatica
 - la combinazione di queste fonti di variabilità genera un repertorio di specificità anticorpali molto vasto partendo da un numero relativamente ristretto di geni
 - il gene finale nel linfocito maturo è stabile e non muta più
-

13.3. Struttura delle regioni costanti delle immunoglobuline

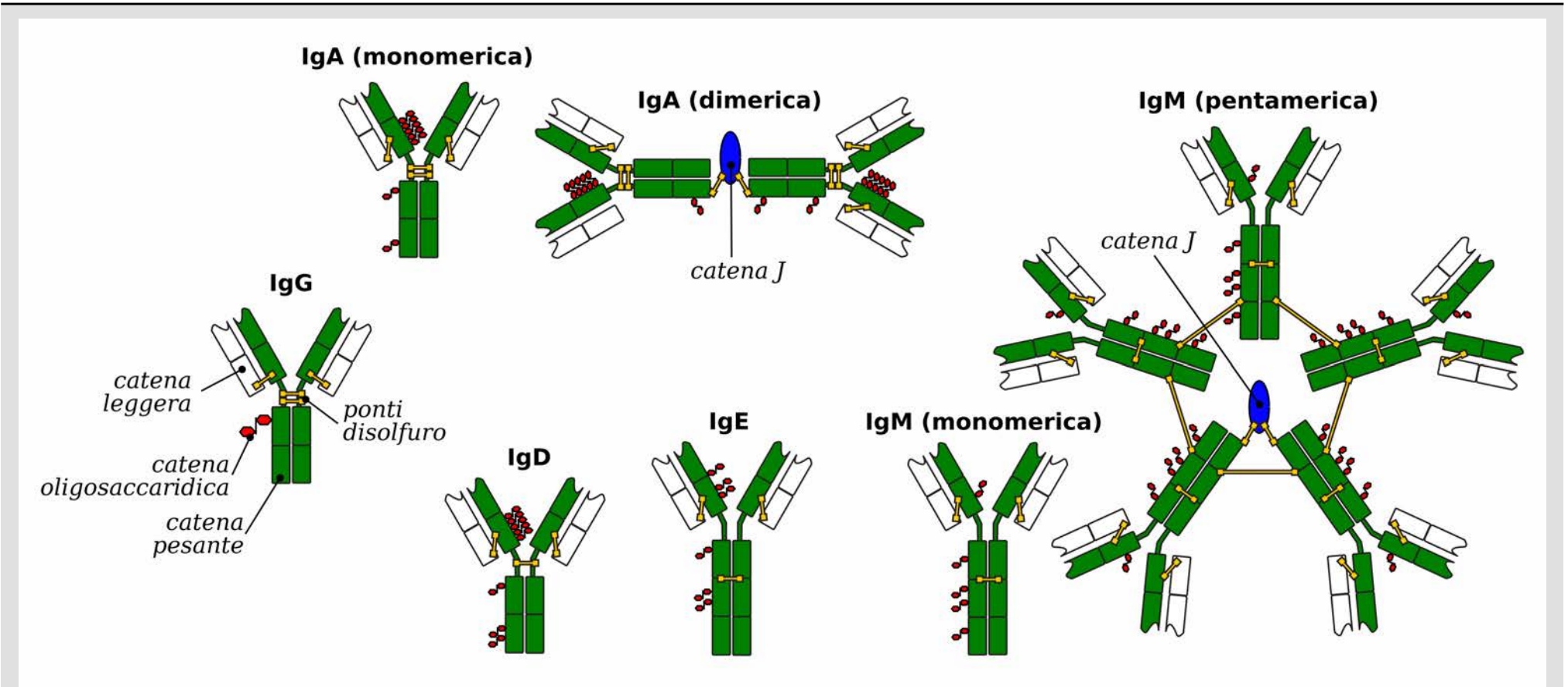



Figura 13.5. Schema della struttura delle diverse classi di anticorpi. In bianco le catene leggere, in verde le catene pesanti. Liberamente tratto da Jenaway (1994)

13.3.1. PROPRIETÀ FISICHE PIÙ IMPORTANTI DEI DIVERSI ISOTIPI UMANI

Tabella 13.19: Anticorpi: proprietà fisiche dei vari isotipi umani

	Anticorpo (isotipo)								
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgM	IgA1	IgA2	IgD	IgE
catena pesante	$\gamma 1$	$\gamma 2$	$\gamma 3$	$\gamma 4$	μ	$\alpha 1$	$\alpha 1$	δ	ϵ
peso molecolare (kDa)	146	146	165	146	970	160	160	184	188
concentrazione serica (mg ml ⁻¹)	9	3	1	0.5	1.5	3.0	0.5	0.03	5×10^{-5}
emivita nel sangue (d)	21	20	7	21	10	6	6	3	2

 Oltre alle cinque classi principali, esistono quattro sottoclassi di IgG: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 e due sottoclassi di IgA monomeriche: IgA1 e IgA2

13.3.2. FUNZIONI BIOLOGICHE PIÙ IMPORTANTI DEI DIVERSI ISOTIPI UMANI

Tabella 13.20: Anticorpi: funzione e distribuzione dei vari isotipi umani

Funzione	Anticorpo (isotipo)							
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgM	IgA	IgD	IgE
neutralizzazione	++	++	++	++	+	++	-	-
opsonizzazione	+++	-	++	+	-	+	-	-
sensibilizzazione all'attacco delle NK	++	-	++	-	-	-	-	-
sensibilizzazione dei mastociti	-	-	-	-	-	-	-	+++
attivazione del complemento	++	+	++	-	+++	+	-	-

13.3.3. LOCALIZZAZIONE DEI DIVERSI ISOTIPI UMANI

Tabella 13.21: Anticorpi: distribuzione dei vari isotipi umani

Distribuzione	Anticorpo (isotipo)							
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgM	IgA	IgD	IgE
Trasporto attraverso gli epitelii	-	-	-	-	+	+++	-	-
Trasporto trans-placentare	+++	+++	+++	+++	-	-	-	-
Diffusione extra-vascolare	+++	+++	+++	+++	-	++	-	++
Concentrazione serica (mg ml ⁻¹)	9	3	1	0.5	1.5	3.5	0.03	3x10 ⁻⁵

13.3.4. DIVERSE CATENE PESANTI EQUIVALGONO A DIVERSE PROPRIETÀ



I diversi isotipi e sottoclassi legano diversi recettori e hanno proprietà funzionali diverse

Le funzioni effettrici dei diversi isotipi immunoglobulinici sono svolte dalle porzioni Fc (frammento cristallizzabile, in quanto a composizione costante)

Il legame con l'antigene avviene tramite due identici Fab (*antigen binding fragment*, frammento legante l'antigene)

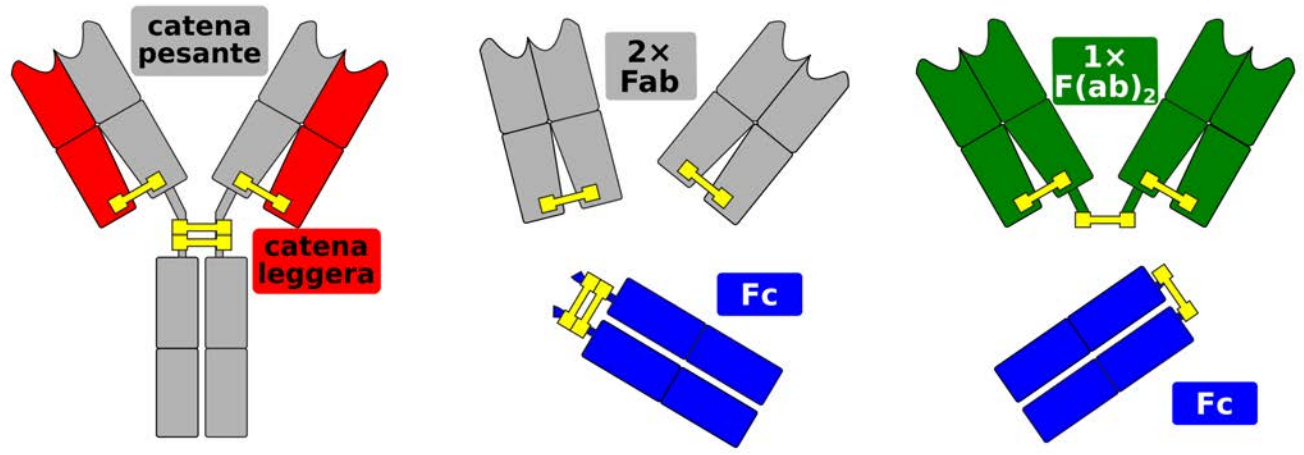


Figura 13.6. Frammenti Fab (antigen binding) e Fc (constant). A seconda della posizione del taglio rispetto ai legami disolfuro possiamo avere un frammento legante l'antigene bivalente o due frammenti leganti l'antigene divisi tra loro



Si hanno:

- più classi di anticorpi con diverse proprietà biologiche ma con la stessa specificità antigenica
- più specificità antigeniche diverse nella stessa classe di anticorpo

13.3.5. LEGAME CON IL COMPLEMENTO




Le immunoglobuline sono capaci di legare ed attivare il sistema del complemento che contribuisce al reclutamento e all'attivazione dei fagociti e che può distruggere in modo diretto alcuni microrganismi

Il primo componente del sistema del complemento è la proteina denominata C1q che lega le IgM e le IgG in una regione ricca di amminoacidi con carica elettrica presente sul lato del dominio CH2

13.3.6. LE IgM E LE IgA POSSONO FORMARE POLIMERI


- Le IgM e le IgA formano aggregati più grandi
- Le IgM formano soprattutto dei pentameri, mentre le IgA dei dimeri
- La polimerizzazione delle molecole di anticorpi è indotta da una catena di 15 kDa: catena J (*joining*)

 La polimerizzazione delle immunoglobuline sembra essere importante per il legame di antigeni con epitopi polimerici

Il tasso di dissociazione di un antigene dal sito di legame dipende dalla forza del legame e dall'affinità del sito

Le IgM spesso interagiscono con epitopi ripetitivi, quali quelli espressi dai polisaccaridi della parete batterica; però il legame del singolo sito di legame è spesso di bassa affinità

L'aumento dell'avidità che si ottiene per la polimerizzazione delle molecole anticorpali è importante per aumentare l'efficienza di legame delle IgM

 La polimerizzazione è necessaria per il trasporto delle IgA attraverso gli epitelii da cui ricevono un ulteriore peptide che le protegge dalla degradazione proteolitica

13.3.7. IgM E COMPLEMENTO

 Le IgM pentameriche dopo aver legato un microrganismo attivano il sistema del complemento


L'attivazione del complemento è innescata dal legame della proteina plasmatica C1q alla porzione Fc dell'IgM

Il C1q possiede sei siti di legame per le immunoglobuline

Almeno due siti di legame devono essere occupati per determinare l'attivazione di componenti successivi


La IgM pentamerica ha cinque siti di legame per il C1q: basta una sola molecola di IgM per attivarlo

13.4. Le immunoglobuline di membrana


 Gli anticorpi di ciascun isotipo possono essere prodotti sia nella forma secretoria che in quella di recettore di membrana

- nella forma molecolare che funge da recettore di membrana, la molecola possiede un dominio idrofobico trans-membrana che la ancora alla superficie del linfocito B, assente nella forma molecolare secreta
- le immunoglobuline di superficie sono sempre monomeriche
- quale delle due forme sia prodotta dipende da *alternate splicing* dell'mRNA per la catena pesante

13.4.1. IL BCR (RECETTORE DEI LINFOCITI B) E L'ATTIVAZIONE DEI LINFOCITI B

 Prima di essere secreta, l'immunoglobulina matura svolge la funzione di recettore per l'antigene sulla superficie del linfocito B: **BCR** (*B cell receptor*)

Il BCR di un dato linfocito è identico alla immunoglobulina che potrà produrre e secernere quando maturato a plasmacellula con l'unica differenza nella regione costante che presenta un dominio idrofobico che ne consente l'ancoraggio alla membrana

 Il legame dell'antigene a queste immunoglobuline trans-membrana induce l'espansione clonale e la maturazione dei linfociti B in plasmacellule

Il fenomeno viene definito attivazione dei linfociti B

Alcuni antigeni multi-valenti (rispetto all'epitopo verso cui i BCR del linfocito sono specifici) sono in grado di attivare i linfociti B con il semplice legame ai BCR

Tuttavia, la maggior parte degli antigeni per indurre l'attivazione delle cellule B richiede l'intervento di altre cellule che forniscono segnali aggiuntivi (linfociti T *helper* in particolare, citochine e fattori di crescita)

13.4.2. ATTIVAZIONE DEI LINFOCITI B

☞ La trasmissione del segnale che parte dal legame dell'antigene con il recettore di superficie dipende da due catene associate alle immunoglobuline di membrana dei linfociti B chiamate $Ig\alpha$ e $Ig\beta$

Queste catene accessorie permettono l'interazione della immunoglobulina di membrana con enzimi citoplasmatici che trasducono il segnale quando si lega l'antigene alla immunoglobulina stessa

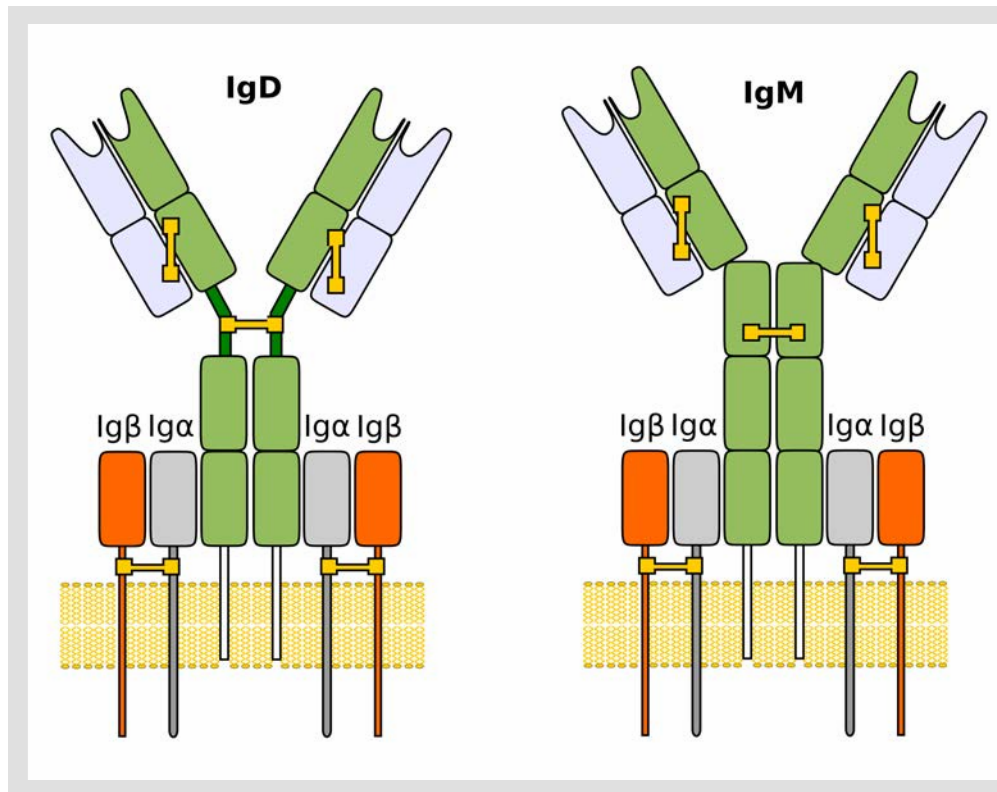



Figura 13.7. Immunoglobuline di membrana, proteine associate. Liberamente tratto da Jenaway (1994)


☞ La cascata di reazioni intra-cellulari che fa seguito all'attivazione della tirosina-chinasi causa cambiamenti nell'espressione dei geni e induce la proliferazione e la maturazione dei linfociti B

Questa sequenza che nel linfocito B unisce il legame del recettore all'attivazione dei regolatori della trascrizione specifici del linfocito B, viene impiegata da altre cellule per accoppiare ad un segnale di membrana i cambiamenti nell'espressione genica che saranno diversi a seconda del tipo di cellula attivata


13.4.3. ATTIVAZIONE DEI LINFOCITI T

 L'attivazione della cellula T segue meccanismi molto simili

13.4.4. I LINFOCITI T HELPER SONO NECESSARI PER LE RISPOSTE DEI LINFOCITI B VERSO LA MAGGIOR PARTE DEGLI ANTIGENI


 La grande maggioranza degli antigeni non possiede epitopi identici multipli, oppure la loro densità non è sufficiente, e quindi non può attivare le cellule B per il legame contemporaneo e diretto di più recettori immunoglobulinici

Le risposte delle cellule B verso questi antigeni dipendono da una sotto-popolazione specializzata di linfociti T, le cellule T *helper*

 I linfociti T *helper* (TH2):


- riconoscono l'antigene presentato sulla superficie dei linfociti B
- producono segnali capaci di indurre l'attivazione dei linfociti B

13.4.5. FUNZIONE DEL BCR NELL'INTERAZIONE CON I LINFOCITI T HELPER

 La funzione del BCR è di

- catturare l'antigene per presentarlo alla cellula T *helper* antigene-specifica
 - promuovere cambiamenti di membrana del linfocito B che favoriscono l'interazione col linfocito T
-

13.4.6. LE CELLULE DENDRITICHE FOLLICOLARI

 L'amplificazione della risposta anticorpale sembra dipendere da una seconda interazione fra cellule che avviene nei follicoli linfatici

Nei follicoli linfoidi vi sono cellule denominate cellule dendritiche follicolari specializzate nel trattenere l'antigene sulla loro superficie

I linfociti B attivati possono legare l'antigene esposto dalle cellule dendritiche e stabilire legami recettoriali multipli, con conseguente attivazione metabolica

13.5. Principali fonti utilizzate

Boehm, M.K., Woof, J.M., Kerr, M.A., Perkins, S.J. (1999) *The Fab and Fc fragments of IgA1 exhibit a different arrangement from that in IgG: a study by X-ray and neutron solution scattering and homology modelling.* *J. Mol. Biol.* 286, 1421-1447

Harris, L.J., Larson, S.B., Hasel, K.W., McPherson, A. (1997). *Refined structure of an intact IgG2a monoclonal antibody.* *Biochemistry* 36, 1581-1597

Haynes, B.F., Soderberg, K.A., Fauci, A.S. (2008) *Introduction to the immune system.* In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine.* XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 2019-2045

Janeway, C.A., Travers, O. (1994) *Immunobiology: the immune system in health and disease.* Garland, New York

Kraulis, P.J. (1991) *MOLSCRIPT: a program to produce both detailed and schematic plots of protein structures.* *J. Appl. Cryst.* 24, 946-950

Licastro, F., Chiappelli, M. (2008) *Quick review: immunologia.* EdiSES, Napoli

Merritt, E.A., Bacon, D.J. (1997) *Raster3D photorealistic molecular graphics.* *Meth. Enzymol.* 277, 505-524

Saphire, E.O., Parren, P.W., Pantophlet, R., Zwick, M.B., Morris, G.M., Rudd, P.M., Dwek, R.A., Stanfield, R.L., Burton, D.R., Wilson, I.A. (2001) *Crystal structure of a neutralizing human IGG against HIV-1: a template for vaccine design.* *Science* 293, 1155-1159

Siti web

wikipedia.org/clonal_selection

jmol.org

pdb.org/protein_data_bank_1HZH

povray.org

visitato il 3/12/2007

accessibile il 30/06/2012

visitato il 29/10/2011

accessibile il 30/06/2012

visitato il 29/10/2011

accessibile il 30/06/2012

visitato il 29/10/2011

accessibile il 30/06/2012









14. Immunopatologia

II edizione



(vale per tutto il capitolo)

14. Immunopatologia.....	441	14.7.7. L'artrite reumatoide.....	459
14.1. IPERSENSIBILITÀ.....	443	14.7.8. Patogenesi dell'autoimmunità.....	460
14.1.1. Ipersensibilità: classificazione.....	443	14.7.9. Possibili meccanismi di autoimmunità.....	460
14.2. IPERSENSIBILITÀ DI TIPO I.....	444	14.7.10. Depressione dell'attività soppressoria dei linfociti T.....	460
14.2.1. Cellule granulose basofile ed i loro mediatori.....	444	14.7.11. Mimetismo di antigeni ambientali.....	461
14.2.2. Fasi della risposta IgE/basofili/eosinofili.....	445	14.7.12. L'infezione virale.....	462
14.2.3. Ipersensibilità di tipo I.....	446	14.7.13. Autoimmunità multifattoriale: il diabete mellito insulino-dipendente (IDDM).....	462
14.2.4. Ipersensibilità di tipo I: risposta infiammatoria nell'asma bronchiale.....	447	14.7.14. Patogenesi autoimmune del diabete mellito insulino-dipendente (IDDM).....	463
14.3. IPERSENSIBILITÀ DI TIPO II.....	448	14.8. IMMUNITÀ CANCRO E TRAPIANTI.....	464
14.3.1. Malattia emolitica del neonato.....	449	14.8.1. Cellule e tessuti divenuti diversi.....	464
14.4. IPERSENSIBILITÀ DI TIPO III.....	451	14.9. IMMUNITÀ E CANCRO.....	465
14.4.1. Glomerulonefrite da immuno-complessi.....	452	14.9.1. Meccanismi cellulari.....	466
14.5. IPERSENSIBILITÀ DI TIPO IV.....	453	14.9.2. Antigenicità, variabilità e selezione.....	467
14.5.1. Ipersensibilità di tipo tubercolinico.....	454	14.9.3. Evasione della risposta immune da parte dei tumori.....	467
14.6. IMMUNITÀ E FARMACI.....	455	14.9.4. Immunità e cancro al colon.....	468
14.7. ROTTURA DELLA TOLLERANZA VERSO SE STESSI: AUTOIMMUNITÀ.....	456	14.10. IMMUNITÀ E TRAPIANTI.....	469
14.7.1. Stato autoimmune.....	456	14.10.1. Tipologie di rigetto.....	470
14.7.2. Autoimmunità e genere.....	456	14.11. REGOLAZIONE ESTRINSECA DI RISPOSTE IMMUNITARIE NON DESIDERATE.....	472
14.7.3. Autoimmunità organo-specifica: malattie tiroidee.....	457	14.11.1. Farmaci immuno-soppressori.....	472
14.7.4. Myasthenia gravis.....	457	14.11.2. La pan-irradiazione consente il trasferimento adottivo dell'immunità.....	472
14.7.5. Auto-anticorpi: causa od effetto di una patologia.....	458		
14.7.6. Autoimmunità multi-sistemica: il lupus eritematoso sistemico.....	459		

14.11.3. Somministrazione di anticorpi citotossici.....	473	14.12.2. Il riflesso infiammatorio vagale.....	476
14.12. PSICO-NEURO-ENDOCRINO-IMMUNOLOGIA.....	474	14.12.3. Asse ipotalamico-pituitario-gonadico.....	477
14.12.1. Anello di controllo a feedback ormonale che coinvolge l'asse ipotalamo- ipofisi-surreni.....	475	14.13. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	478




14.1. Ipersensibilità

Definizione di ipersensibilità

Si utilizza il termine di ipersensibilità quando una risposta immunitaria comporta un danno secondario significativo

14.1.1. IPERSENSIBILITÀ: CLASSIFICAZIONE

 L'ipersensibilità non compare al primo contatto con l'antigene che produce la risposta di ipersensibilità, ma solo ad un successivo contatto: è sempre quindi un fenomeno di immunità acquisita

Si distinguono quattro principali tipi di ipersensibilità:

- *ipersensibilità immediata di I tipo, o allergia immediata o anafilassi, mediata da IgE*
- *ipersensibilità di II tipo mediata da anticorpi citotossici*
- *ipersensibilità di III tipo mediata da immuno-complessi*
- *ipersensibilità di IV tipo ritardata o cellulo-mediata*

I primi tre tipi sono anticorpo-mediati, il quarto è mediato soprattutto da macrofagi e linfociti e si dice per questo cellulo-mediato

14.2. Ipersensibilità di tipo I

14.2.1. CELLULE GRANULOSE BASOFILE ED I LORO MEDIATORI

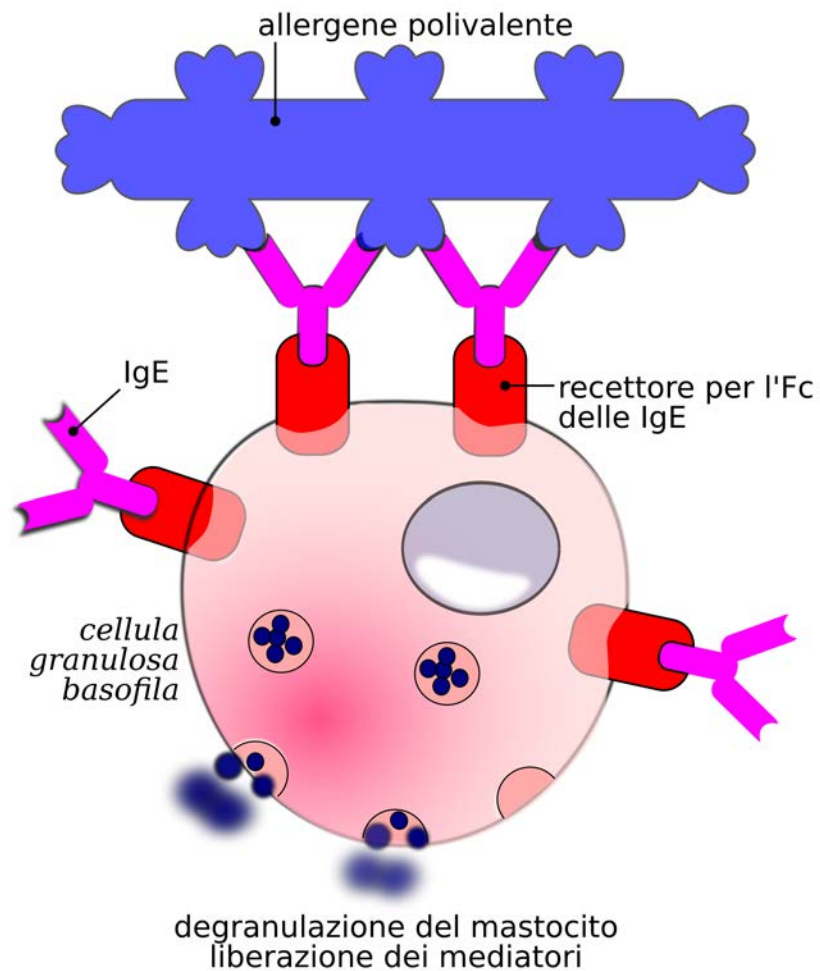


Figura 14.1. Ipersensibilità di tipo I.

Le cellule granulose basofile circolanti (granulociti basofili) e tissutali (mastociti) legano le IgE mediante il loro recettore per l'Fc

Dopo l'incontro con l'allergene, le IgE si aggregano ed inducono la degranulazione e la liberazione dei mediatori

Mediatori delle cellule granulose basofile preformati:

- proteasi seriniche
- istamina
- eparina (anticoagulante)

Mediatori sintetizzati dalle cellule granulose basofile dopo attivazione:

- prostaglandina D2
- leucotriene C4 (SRS-A, *slow reacting substance of anaphylaxis*, fattore ad azione lenta dell'anafilassi)
- PAF (*platelet-activating factor*, fattore attivante le piastrine)
- citochine
- ECF (*eosinophil chemotactic factor*, fattore chemiotattico per gli eosinofili)

14.2.2. FASI DELLA RISPOSTA IgE/BASOFILI/EOSINOFILI



- La risposta a IgE è particolare essendosi sviluppata durante l'evoluzione avendo come premio una efficace difesa contro i parassiti pluricellulari.
- Quando si attiva contro antigeni non appropriati come pollini o penicillina provoca danni anche letali
- Gli anticorpi ed il complemento nulla possono contro le strutture della maggior parte dei metazoi parassiti in quanto questi hanno una struttura esterna particolarmente resistente (cuticole)
- Anche la fagocitosi è inefficace sia per questioni meramente dimensionali (un elminto parassita può essere lungo più di 1 m) sia perché il contenuto dei granuli di macrofagi e granulociti neutrofilo è scarsamente efficace contro questi bersagli
- La risposta a IgE coinvolge altri tipi cellulari ed in particolare le cellule granulose basofile ed i granulociti eosinofili
- Le cellule granulose basofile (mastociti e granulociti basofili) sono dei potenti mediatori dell'infiammazione ed attivano gli eosinofili
- Gli eosinofili possiedono nei loro granuli potenti sostanze tossiche specificamente per i metazoi parassiti
- Gli eosinofili vengono attivati *in situ* e rilasciano in prossimità della parte del parassita il contenuto dei loro granuli, con un effetto tossico molto efficace
- Non facciamoci trarre in inganno dal fatto che nelle infestazioni metazoarie spesso abbiamo una intensa eosinofilia che non risolve l'infestazione: questi sono i rari casi in cui il sistema non ha avuto il sopravvento, mentre nella quasi totalità delle occasioni il sistema IgE/basofili/eosinofili funziona e noi non veniamo infestati

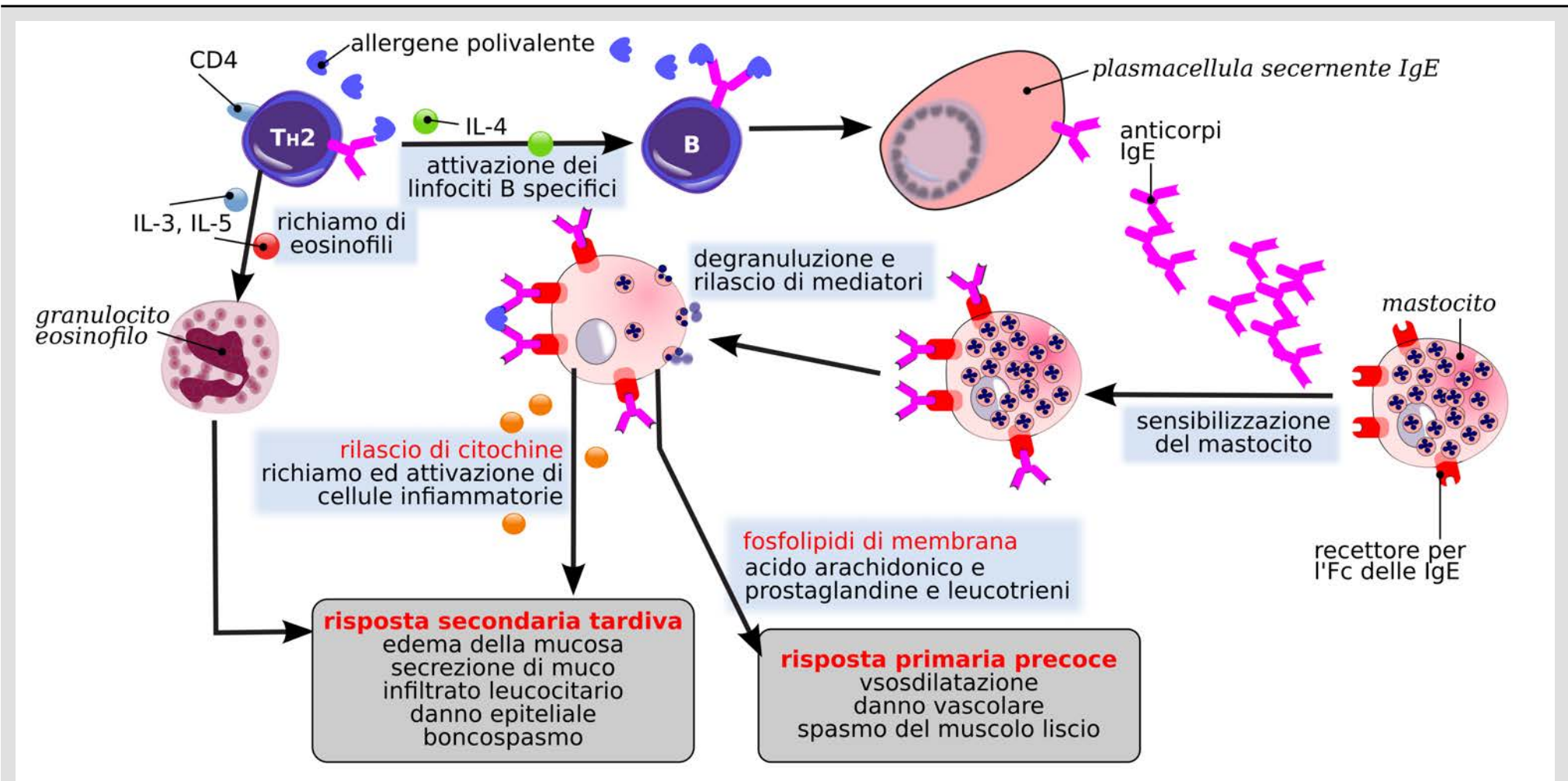
14.2.3. IPERSENSIBILITÀ DI TIPO I

Figura 14.2. Ipersensibilità di tipo I mediata da IgE. La stimolazione del differenziamento dei linfociti B da parte di linfociti TH2 conduce alla produzione di plasmacellule secernenti IgE, con conseguente sensibilizzazione delle cellule granulose basofile (mastociti). Il susseguente legame con l'antigene polivalente (allergene) produce la degranulazione dei mastociti con il rilascio di mediatori preformati che provocano la risposta primaria precoce, il reclutamento di eosinofili assieme al rilascio di citochine e fosfolipidi di membrana da parte dei mastociti provoca la risposta secondaria tardiva

14.2.4. IPERSENSIBILITÀ DI TIPO I: RISPOSTA INFIAMMATORIA NELL'ASMA BRONCHIALE

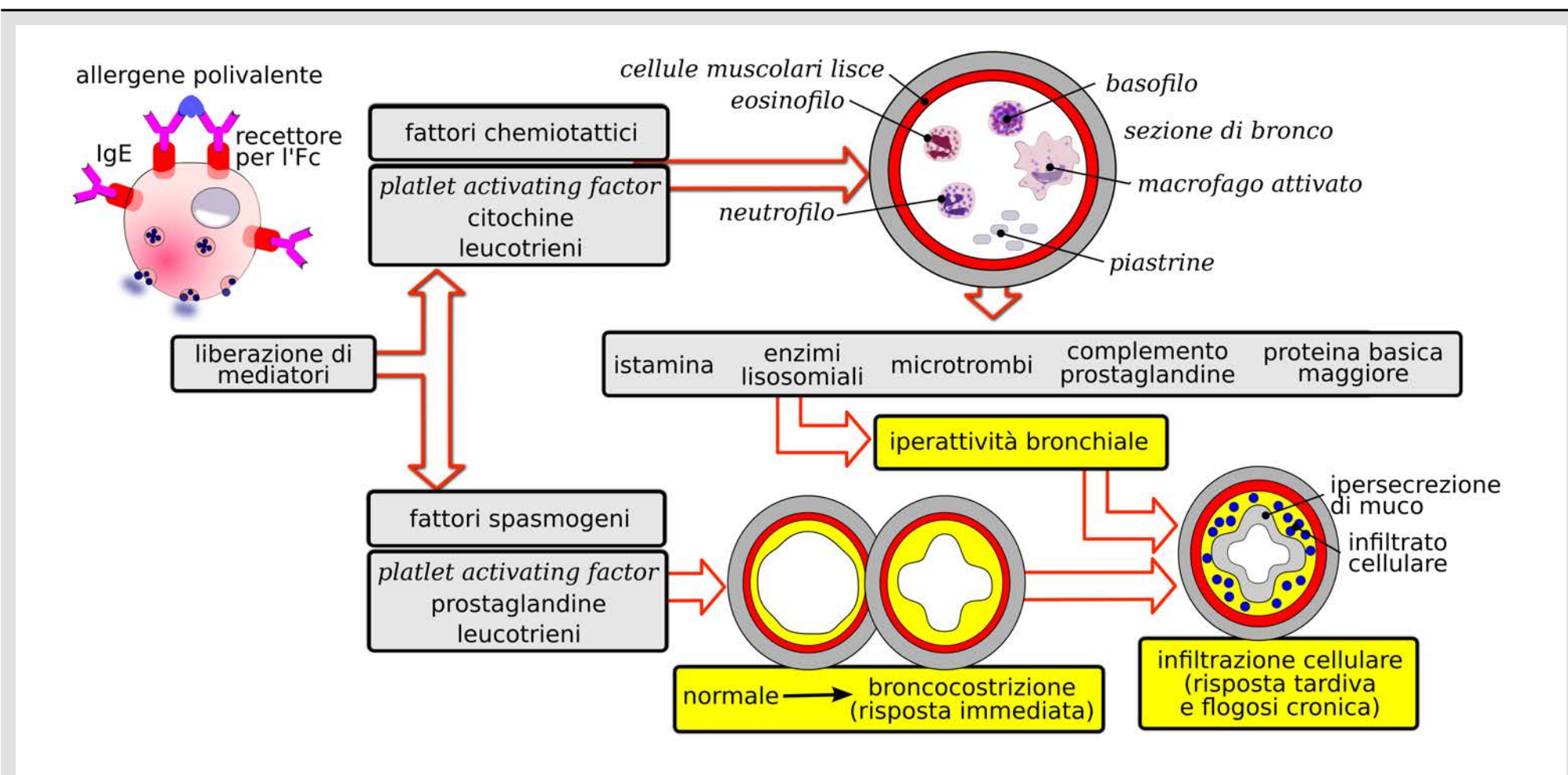


Figura 14.3. Ipersensibilità di tipo I: risposta infiammatoria nell'asma bronchiale. Liberamente tratto da Roitt (1993)

I mediatori dei mastociti includono fattori chemiotattici e spasmogenici. Questi ultimi inducono una risposta immediata broncocostrittrice ed una aumentata permeabilità vasale, edema e migrazione cellulare

Diversi fattori tra cui iper-secrezione di muco, ipertrofia del muscolo liscio ed infiltrazione cellulare in associazione all'iperattività bronchiale contribuiscono alle manifestazioni dell'asma subacuta e cronica

14.3. Ipersensibilità di tipo II

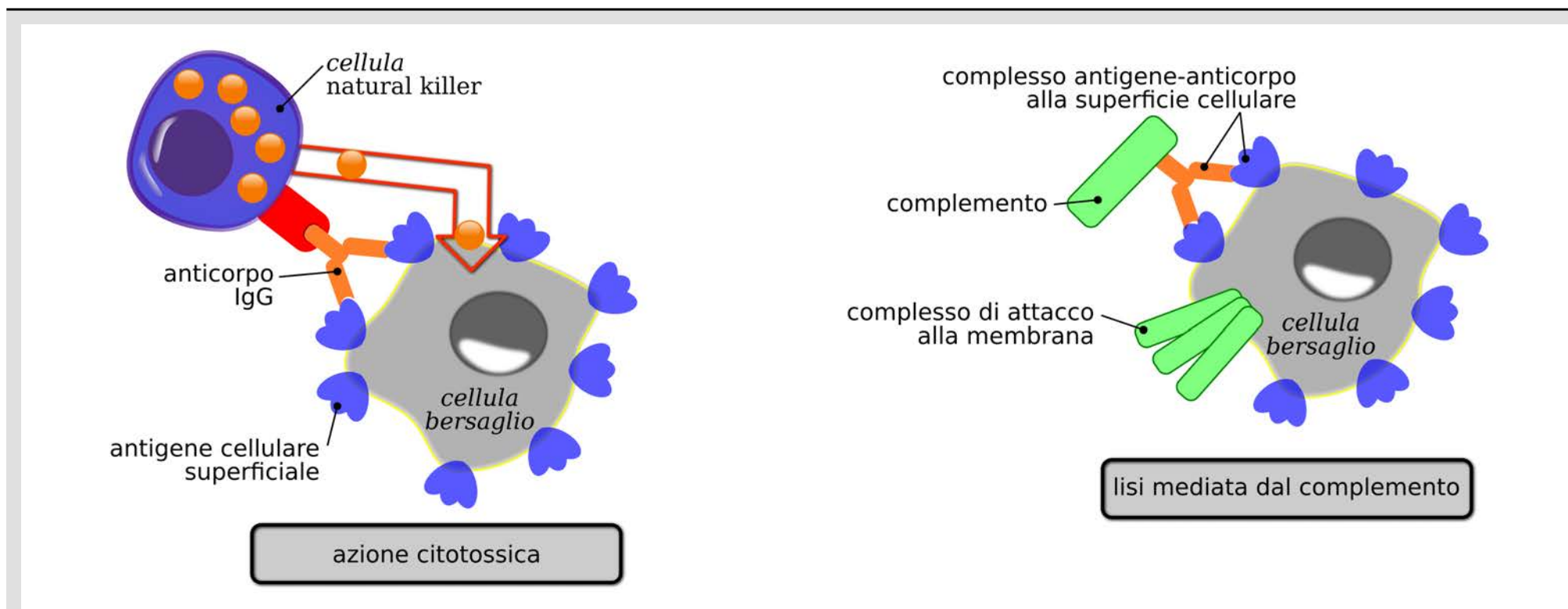


Figura 14.4. Ipersensibilità di tipo II

L'anticorpo è diretto verso un antigene espresso da una propria cellula (cellula bersaglio) o verso antigeni estranei, come quelli espressi dai globuli rossi trasfusi

Ciò può portare ad una reazione citotossica mediata da cellule NK (natural killer) o ad una lisi mediata dal complemento

Liberamente tratto da Roitt (1993)

14.3.1. MALATTIA EMOLITICA DEL NEONATO

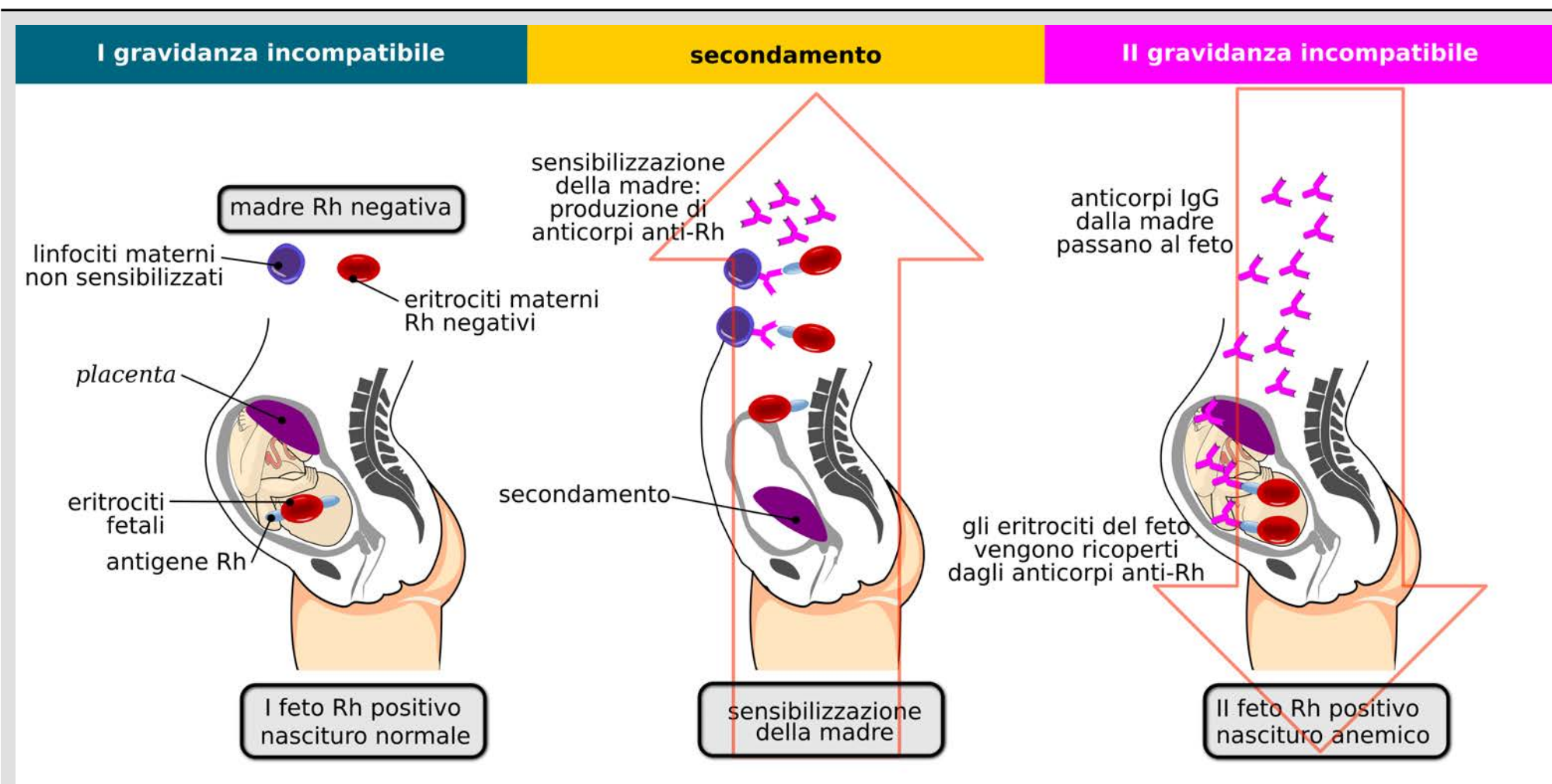


Figura 14.5. La malattia emolitica del neonato (MEN) o eritroblastosi fetale. L'antigene Rh (in realtà un gruppo di antigeni) si trova sulla superficie dei globuli rossi. Nella popolazione caucasica:

- il 90 % esprime l'antigene ed è Rh-positivo e non ha anticorpi anti-Rh
- il 10 % non esprime l'antigene Rh ed è Rh-negativo: non ha anticorpi anti-Rh naturali, ma può venire sensibilizzato e produrli

Patogenesi della malattia emolitica del neonato (MEN)

- **Prima gravidanza** madre Rh-negativa, feto Rh-positivo il numero di eritrociti del feto che raggiunge la circolazione materna è (in condizioni normali) troppo piccolo per suscitare una risposta primaria in una madre non sensibilizzata. Durante il secondamento un numero significativo di eritrociti del feto Rh-positivi può entrare nel circolo materno sensibilizzando la madre (risposta primaria essenzialmente composta da IgM che non passano la placenta)
- **Seconda gravidanza** in madre Rh-negativa sensibilizzata e feto Rh-positivo: i pochi eritrociti del feto che passano anche in condizioni normali nella circolazione materna stimolano una risposta secondaria con produzione abbondante di anticorpi IgG che attraversano la placenta
- **Conseguenze per il feto**: gli eritrociti fetali ricoperti di anticorpi materni vengono rapidamente rimossi dal sistema emocateretico del feto. La conseguente vita media eritrocitaria ridotta provoca **anemia** (sino alla morte fetale), ipertrofia compensatoria del sistema emopoietico e deformazioni ossee associate (l'osso è ancora in formazione e la sua struttura è influenzata dalla massa midollare accresciuta), immissione in circolo di forme immature (eritroblasti, da cui eritroblastosi), aumento di produzione di **bilirubina** che non produce tuttavia **ittero** in quanto viene eliminata efficacemente tramite la madre
- **Conseguenze per il neonato**: grande quantità di bilirubina non coniugata liposolubile in circolo (la madre non la elimina più dopo la rescissione del cordone ombelicale, ed in concomitanza il sistema epatico di coniugazione ed eliminazione epatica del feto ancora immaturo, ed incapace di far fronte al carico). Qualora la bilirubina superi i 20 mg/100 mL si deposita anche nei nuclei della base del cervello (barriera emato-encefalica ancora incompleta) con conseguenti danni neurologici permanenti lungo l'*extrapiramidium*: **spasticità**

14.4. Ipersensibilità di tipo III

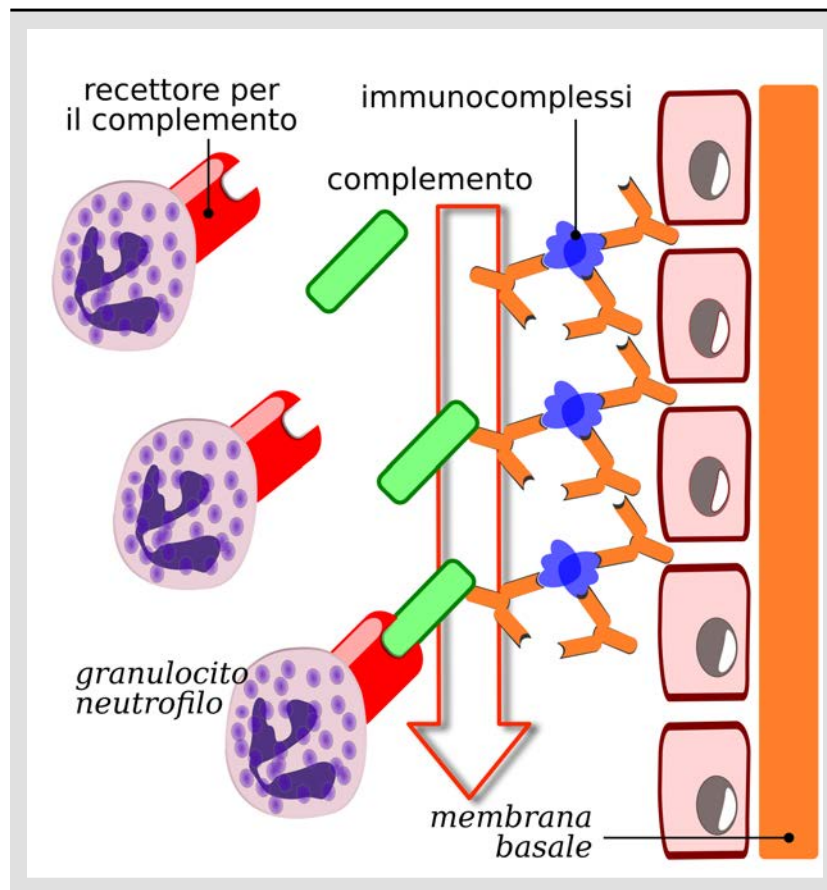


Figura 14.6. Ipersensibilità di tipo III.

Deposizione di immuno-complessi nei tessuti

Viene attivato il complemento ed i polimorfonucleati vengono attratti nella sede della deposizione, provocando danni locali

Liberamente tratto da Roitt, (1993)

- Quando la produzione di immuno-complessi è massiva, ed il sistema di eliminazione mediato dall'azione del complemento e dal trasporto eritrocitario è insufficiente, gli immuno-complessi tendono a depositarsi nella parete dei piccoli vasi e sulle sinovie
- La deposizione di immuno-complessi è particolarmente importante nei glomeruli renali, per l'afflusso ad elevata pressione che ne rende più probabile la deposizione
- L'attivazione del complemento in presenza di immuno-complessi non più solubili provoca l'innescò della flogosi

14.4.1. GLOMERULONEFRITE DA IMMUNO-COMPLESSI

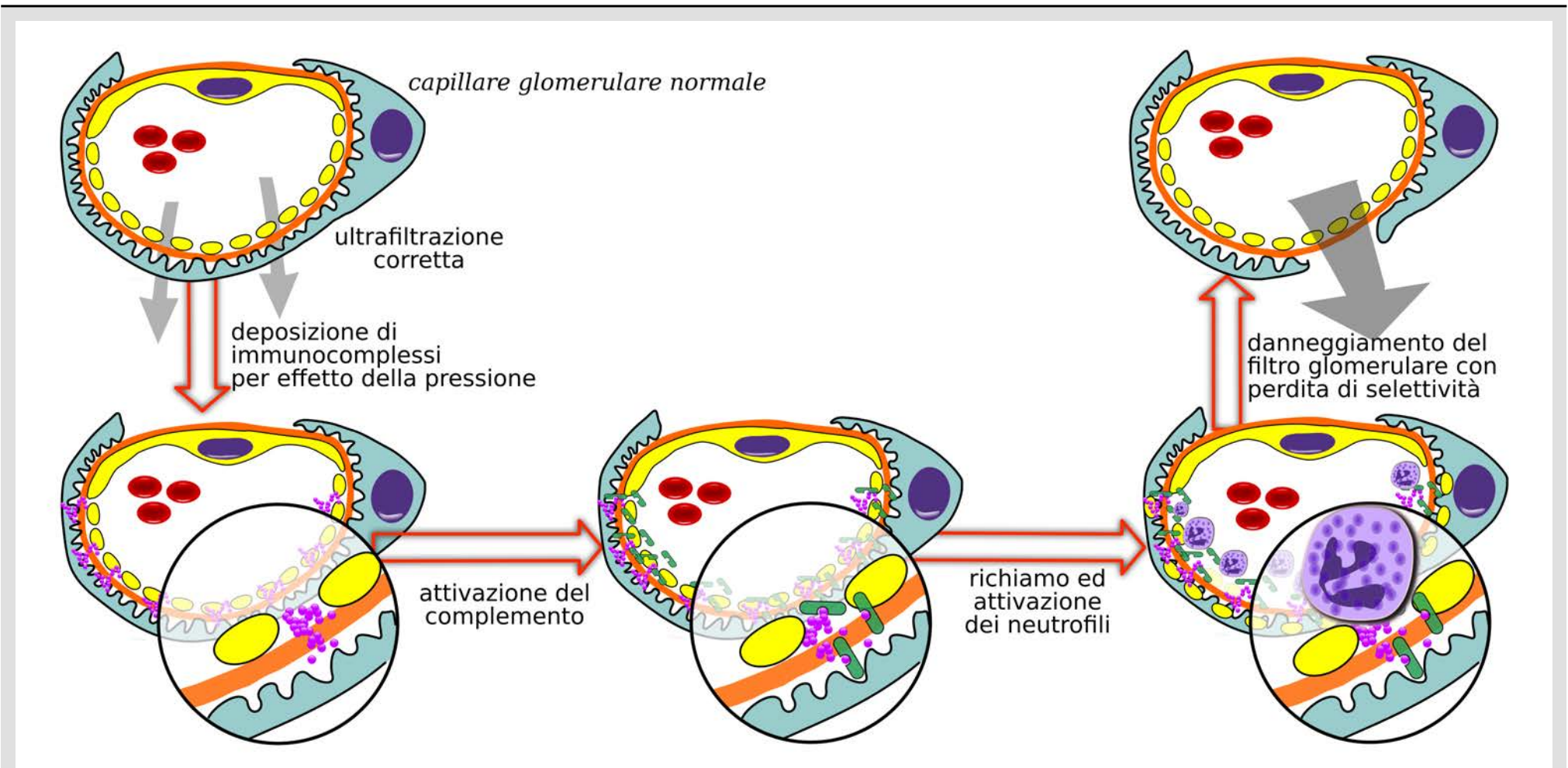


Figura 14.7. Glomerulonefrite da immuno-complessi.

Una vasculite sistemica e una glomerulonefrite da complessi possono essere il risultato della deposizione di complessi immuni a livello delle pareti vasali e dei glomeruli renali; il complemento attivato dalle immunoglobuline che compongono tali complessi può infatti scatenare una risposta infiammatoria acuta che porta al danneggiamento delle pareti vasali o dei glomeruli, con conseguente trombosi, danno ischemico e formazione di tessuto cicatriziale

14.5. Ipersensibilità di tipo IV

L'ipersensibilità di tipo IV è anche detta ipersensibilità ritardata in quanto le sue manifestazioni non si evidenziano se non dopo 1 o 2 giorni dopo l'incontro con l'agente che l'ha innescata

Il tempo necessario per il suo manifestarsi è dovuto al fatto che è mediata da cellule che necessitano di tempo per riprodursi, attivarsi, ed agire

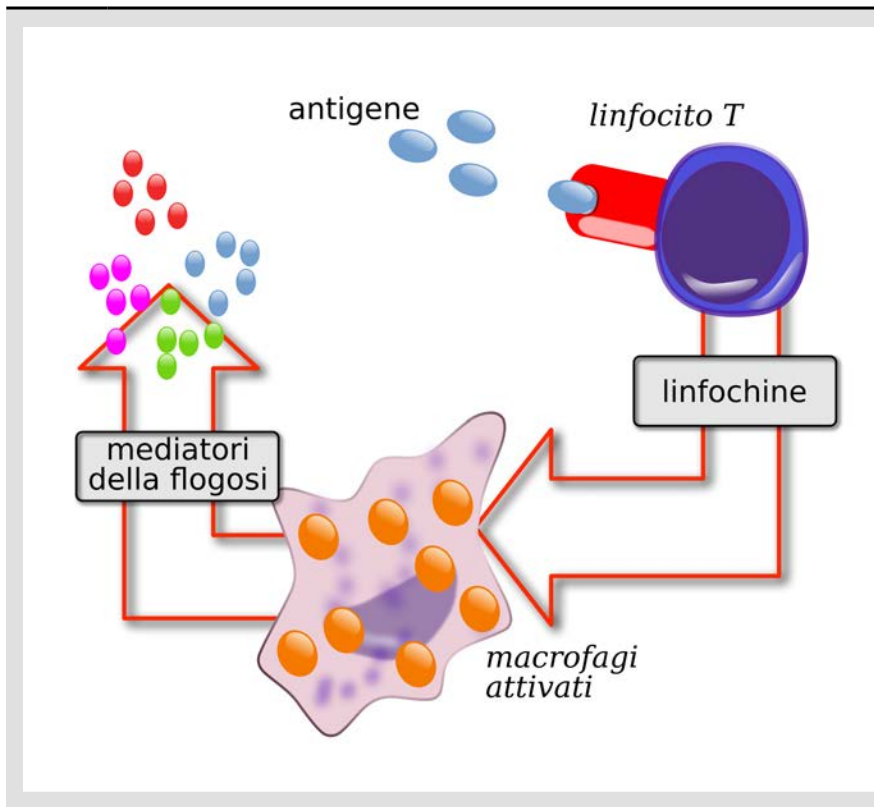


Figura 14.8. Ipersensibilità di tipo IV.

I linfociti T sensibilizzati liberano linfocine dopo un secondo contatto con lo stesso antigene

Le linfocine inducono reazioni infiammatorie ed attivano ed attraggono i macrofagi che rilasciano i loro mediatori

Tipica della tubercolosi

Liberamente tratto da Roitt (1993)

14.5.1. IPERSENSIBILITÀ DI TIPO TUBERCOLINICO

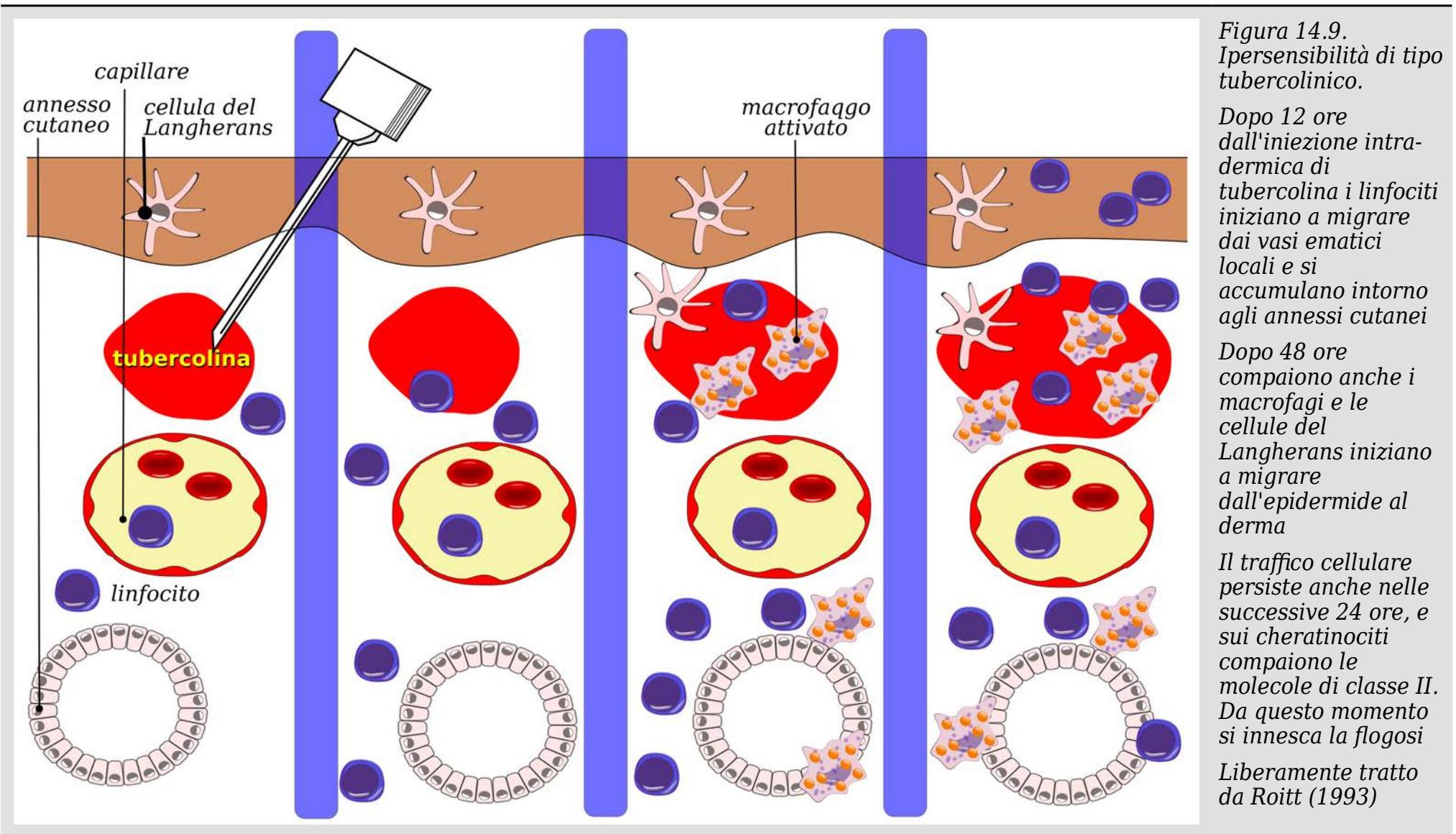


Figura 14.9. Ipersensibilità di tipo tubercolinico.

Dopo 12 ore dall'iniezione intradermica di tuberculina i linfociti iniziano a migrare dai vasi ematici locali e si accumulano intorno agli annessi cutanei

Dopo 48 ore compaiono anche i macrofagi e le cellule del Langherans iniziano a migrare dall'epidermide al derma

Il traffico cellulare persiste anche nelle successive 24 ore, e sui cheratinociti compaiono le molecole di classe II. Da questo momento si innesca la flogosi

Liberamente tratto da Roitt (1993)

14.6. Immunità e farmaci

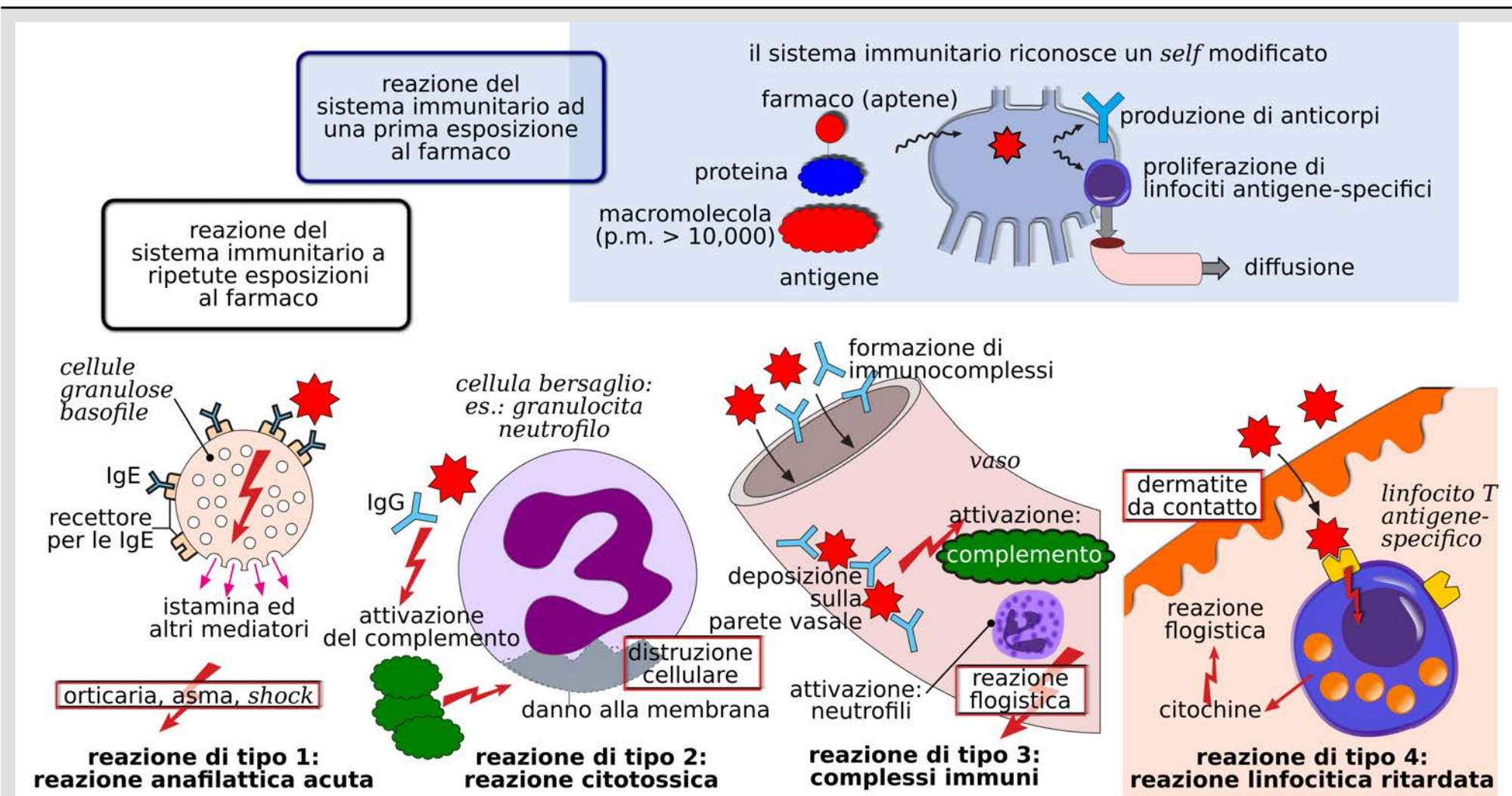



Figura 14.10. Reazioni immuni indotte da farmaci

14.7. Rottura della tolleranza verso se stessi: autoimmunità

14.7.1. STATO AUTOIMMUNE

 L'autoimmunità è una condizione che si manifesta quando l'ospite perde la normale tolleranza verso gli auto-antigeni e, reagendo con tentativo di eliminazione, danneggia i propri tessuti

L'autoimmunità è una condizione abbastanza frequente che non porta necessariamente a una malattia clinicamente manifesta, in particolare nell'anziano, in cui la comparsa di auto-anticorpi tende ad aumentare


Possono essere prodotti contro un gran numero di tessuti dell'ospite ed essere diretti sia contro componenti intra-cellulari sia contro proteine della superficie cellulare che contro molecole extra-cellulari

Se l'antigene si manifesta in un solo organo si ha una reazione autoimmune organo-specifica; se l'antigene è più diffuso, come il DNA nucleare, si ha un'autoimmunità più diffusa o autoimmunità multi sistemica

Nell'autoimmunità organo-specifica la malattia colpisce principalmente gli organi endocrini

Il danno tissutale in corso di malattie autoimmunitarie dipende dalle reazioni di ipersensibilità di tipo II e di tipo III; anche le reazioni di tipo IV sono state implicate in alcune malattie

14.7.2. AUTOIMMUNITÀ E GENERE

 Le malattie autoimmuni sono molto più comuni nel genere femminile

Occorre osservare che la regolazione del sistema immunitario femminile è diversa da quella del genere maschile, dovendo essere in grado di mantenere una assoluta tolleranza verso il feto durante la gravidanza. Il feto infatti presenta antigeni differenti da quelli materni provenienti dall'emigenoma ereditato dal padre. Una donna è in grado inoltre di tollerare feti generati con padri diversi

14.7.3. AUTOIMMUNITÀ ORGANO-SPECIFICA: MALATTIE TIROIDEE



Nell'autoimmunità organo-specifica la perdita di tolleranza e la conseguente reazione con tentativo di eliminazione sono dirette specificamente contro componenti dell'organo in oggetto, dando luogo a manifestazioni cliniche anche diverse

Nel caso della tiroide ad es.:

- la **tiroidite di Hashimoto**, in cui si formano anticorpi contro le cellule della tiroide e contro l'ormone tireoglobulina da esse prodotto
Questa malattia generalmente porta alla distruzione della ghiandola tiroide e alla comparsa di sintomatologie caratteristiche dell'ipo-tiroidismo
- nella **malattia di Graves** (o **malattia di Basedow**) è causata dalla comparsa di anticorpi della classe IgG (chiamati LATS, dall'inglese *Long-Acting Thyroid Stimulator*) contro il recettore dell'ormone tireotropo (TSH) presente sulle cellule epiteliali della tiroide
Questi auto-anticorpi mimano l'azione del TSH e, una volta legati al loro recettore, stimolano una iper-produzione di ormoni tiroidei causando un'iper-funzione dell'organo con sintomi clinici dell'iper-tiroidismo

14.7.4. MYASTHENIA GRAVIS




La **myasthenia gravis** è una malattia in cui sono prodotti anticorpi diretti contro i recettori dell'acetilcolina della placca motrice del muscolo striato (giunzione neuro-muscolare)

- gli effetti di quest'interazione portano alla riduzione del numero dei recettori funzionali della placca motrice con conseguente perdita progressiva della forza muscolare: i pazienti lamentano debolezza muscolare e facile faticabilità. Classicamente la sintomatologia si aggrava durante la giornata
- l'interessamento dei muscoli respiratori può compromettere la ventilazione

Con le terapie attuali, anti-colinergici e immunosoppressori e/o la timectomia i pazienti possono avere un marcato miglioramento dei sintomi e condurre una vita praticamente normale

14.7.5. AUTO-ANTICORPI: CAUSA OD EFFETTO DI UNA PATOLOGIA

 Esistono malattie **organo-specifiche** in cui vengono prodotti anticorpi non-specifici per l'organo di insorgenza della malattia

Es.:

- gli anticorpi contro il muscolo liscio prodotti in corso di epatite cronica attiva
- gli anticorpi contro i mitocondri in corso di cirrosi biliare


Questi esempi dimostrano come in alcuni casi sia evidente il legame patogenetico tra l'anticorpo e la malattia

In altri casi, in particolare quando si formano auto-anticorpi contro componenti intra-cellulari, non è chiaro il meccanismo con cui la malattia è evocata

Es.:


- a seguito di infarto del miocardio, in settima giornata possono comparire anticorpi anti-muscolo cardiaco. Questi anticorpi non indicano che l'infarto sia una malattia autoimmune, ma sono una conseguenza della necrosi miocardica stessa. Infatti a seguito della necrosi antigeni miocardici vengo presentati al sistema immunitario in maniera qualitativa e quantitativa diversa, potendo quindi far modificare la risposta del sistema immunitario stesso da tolleranza a tentativo di eliminazione. Il fenomeno ha di regola breve vita e non ha alcuna implicazione patogenetica
- lo stesso fenomeno è alla base di malattie auto immuni verso antigeni normalmente nascosti come quelli dei cosiddetti siti privilegiati: cervello, gonadi, occhio. Per ragioni diverse questi siti non sono normalmente perlustrati dal sistema immunitario. Se a causa di una infiammazione il sistema immunitario viene a contatto con gli antigeni presenti in questi siti, si trova in una condizione nuova di non-equilibrio e spesso risponde con tentativo di eliminazione e relativa malattia autoimmune

14.7.6. AUTOIMMUNITÀ MULTI-SISTEMICA: IL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

-  Un esempio di malattia autoimmune non organo-specifica è il **lupus eritematoso sistemico** (LES), caratterizzato dalla presenza di numerosi auto-anticorpi diretti contro antigeni nucleari, in particolare anticorpi contro il DNA a doppia elica
- La malattia può interessare diversi organi ed apparati: la cute, le articolazioni, il rene, il sistema nervoso centrale e periferico, i muscoli, ecc...

La gran parte delle manifestazioni del LES sono dovute alla deposizione, nei piccoli vasi sanguigni di diversi distretti dell'organismo, di immuno-complessi con innesco di reazioni di ipersensibilità di tipo III

14.7.7. L'ARTRITE REUMATOIDE

-  L'artrite reumatoide è una malattia autoimmune multi-sistemica; è presente in circa l'1% della popolazione ed è tre volte più frequente nelle donne

L'artrite reumatoide è caratterizzata principalmente da edema infiammatorio cronico a carico delle articolazioni, soprattutto della mano, dei polsi e delle ginocchia e talvolta, come nel lupus eritematoso sistemico (LES), da interessamento di altri organi e tessuti non articolari, come polmoni, cute, cuore, reni e occhio


Nella maggior parte dei pazienti è dimostrabile un auto-anticorpo della classe IgM, noto come **fattore reumatoide**, rivolto contro le IgG dello stesso paziente

Si formano grossi complessi costituiti da queste immunoglobuline che producono una reazione infiammatoria, con attivazione del complemento e afflusso di neutrofili a livello delle articolazioni, che distruggono la cartilagine articolare


Non è ancora chiaro tuttavia se l'auto-anticorpo sia realmente coinvolto nel processo patologico o sia solo un *marker*

Tuttavia, gli auto-anticorpi, qualunque sia la loro esatta funzione, sono un utile ausilio diagnostico e prognostico della malattia


14.7.8. PATOGENESI DELL'AUTOIMMUNITÀ

-  L'autoimmunità si verifica quando i meccanismi alla base dell'auto-tolleranza si alterano o sono elusi
- La formazione di auto-anticorpi non è il meccanismo primario per tutte le malattie autoimmuni; possono essere proposti altri meccanismi non immunologici (genetici, virali, ormonali, ambientali) capaci di interagire tra loro e di partecipare allo sviluppo di questo tipo di malattie
-

14.7.9. POSSIBILI MECCANISMI DI AUTOIMMUNITÀ

-  Diverse ipotesi attuali spiegano la patogenesi dell'autoimmunità in base a due processi fondamentali:
- *Depressione dell'attività soppressoria dei linfociti T*
 - *Alterazione della presentazione dell'antigene*
 - antigeni HLA di Classe II
 - stimolazione di un antigene in siti immuni privilegiati
 - farmaci immunogenici (es. metildopa)
 - mimetismo antigenico da parte di antigeni ambientali
 - infezioni virali
-

14.7.10. DEPRESSIONE DELL'ATTIVITÀ SOPPRESSORIA DEI LINFOCITI T

-  La tolleranza è un meccanismo attivo, ed è il risultato di interazioni di segno contrario sul bilancio tolleranza/risposta eliminatoria
- Il mantenimento di una prevalenza della tolleranza è fortemente condizionato dall'attività dei linfociti T *suppressor*. Una loro *défaillance* quindi ha un forte impatto sull'equilibrio sopraddetto
-

14.7.11. MIMETISMO DI ANTIGENI AMBIENTALI



Gli antigeni dell'ospite possono somigliare ad antigeni ambientali inducendo così da parte dei linfociti T normalmente auto-tolleranti una reazione autolesiva contro l'ospite

Un tipico esempio è la **febbre reumatica** o **reumatismo articolare acuto**: dopo un episodio di infezione streptococcica (spesso una semplice angina) alcuni individui sviluppano auto-anticorpi contro il tessuto cardiaco, in particolare gli apparati valvolari

In questa malattia, un antigene glucidico della superficie streptococcica presenta una reattività crociata con le cellule del tessuto cardiaco dell'ospite

Questi antigeni di provenienza streptococcica alterano quali/quantitativamente il rapporto antigene/linfociti specifici provocando una rottura della tolleranza: si ha risposta sia contro l'antigene esterno portatore del determinante antigenico in questione, sia contro gli antigeni *self* che lo presentano

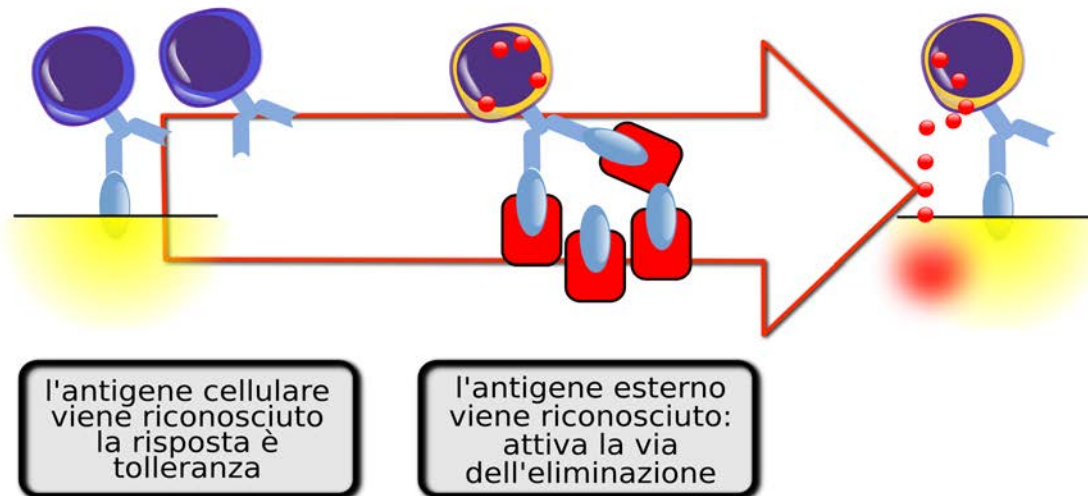


Figura 14.11. Mimetismo di antigeni ambientali

14.7.12. L'INFEZIONE VIRALE



L'infezione virale per molto tempo è stata ritenuta un fattore eziologico comune nell'innescare della malattia autoimmune

I virus stabiliscono strette relazioni con le cellule ospiti e possono alterare il modo di presentare l'antigene da parte di queste, producendo una forte risposta immunitaria anche contro le cellule stesse

Anche gli antigeni HLA possono avere un ruolo nella predisposizione genetica a infezioni virali persistenti

14.7.13. AUTOIMMUNITÀ MULTIFATTORIALE: IL DIABETE MELLITO INSULINO-DIPENDENTE (IDDM)




La maggior parte delle malattie autoimmuni ha eziologia multifattoriale in quanto fattori genetici e ambientali sono responsabili della malattia

Un tipico esempio delle complesse relazioni tra geni e ambiente è il diabete mellito insulino-dipendente (IDDM) in cui si riconoscono fattori eziologici:


- genetici
 - ambientali
 - virali
-

14.7.14. PATOGENESI AUTOIMMUNE DEL DIABETE MELLITO INSULINO-DIPENDENTE (IDDM)


-  Il diabete è una malattia comune che colpisce il 2% della popolazione
- Il diabete si può definire come un deficit assoluto o relativo di insulina che produce una cattiva utilizzazione dei carboidrati, con un aumento della concentrazione ematica di glucosio
- Per la diagnosi la glicemia a digiuno deve essere ≥ 126 mg/dl in almeno due occasioni o la glicemia casuale o due ore dopo carico orale di zucchero (75 mg) ≥ 200 mg/dl
- Nel diabete insulino-dipendente la produzione di insulina è praticamente assente a causa della distruzione delle cellule β delle isole pancreatiche, probabilmente causata da un meccanismo autoimmune
- La presenza di antigeni HLA caratteristici correla con la presenza di anticorpi contro le cellule delle isole pancreatiche nel 90% dei pazienti
- L'anticorpo più conosciuto associato all'IDDM è l'auto-anticorpo anti citoplasma delle cellule insulari che ha due principali antigeni bersaglio, un glicolipide e l'enzima glutammato decarbossilasi delle cellule β
- Sono stati trovati altri anticorpi contro l'insulina, la pro-insulina, e varie proteine delle cellule insulari
- È interessante il fatto che una proteina del virus Coxsackie (P2-C) somiglia alla glutammato decarbossilasi, suggerendo l'ipotesi che il virus possa indurre mimetismo molecolare e anticorpi contro le cellule insulari

14.8. Immunità cancro e trapianti


14.8.1. CELLULE E TESSUTI DIVENUTI DIVERSI

 Non solo proteine, virus e batteri possono essere vissuti come perturbamento dello *status quo* chimico dell'organismo ma anche cellule e tessuti in qualche modo divenuti diversi





Da un punto di vista evolutivo questo consente il mantenimento dell'individualità e la costanza della composizione cellulare

 Oltre alle cellule infettate da virus, due sono i casi più comuni:

- cellule trasformate: neoplasie
- cellule provenienti da un altro individuo: trapianti

 Mentre nel caso delle neoplasie lo sviluppo di un meccanismo di eliminazione offre un vantaggio evolutivo evidente, nel caso dei trapianti siamo di fronte ad una situazione meramente iatrogena ed è dubbio che abbia avuto un significato evolutivo nel mantenimento dell'individualità del soggetto

14.9. Immunità e cancro

-  Le neoplasie (in particolare quelle maligne) esprimono antigeni, che possono stimolare l'immunità nei confronti della neoplasia stessa, e rappresentarne il bersaglio elettivo
-  Gli antigeni tumore-specifici possono essere:
 - *antigeni unici per singoli tumori, che stimolano risposte specifiche di rigetto a seguito del trapianto in animali singenici, sono stati dimostrati soltanto nel caso dei tumori sperimentali degli animali*
 - *antigeni tumorali che possono stimolare una risposta immune sono condivisi da tumori diversi:*
 - antigeni virali
 - prodotti di oncogéni e geni onco-soppressori mutati o riarrangiati
 - prodotti di geni de-repressi
-  Da pazienti portatori di tumore sono stati isolati cloni di linfociti T citotossici CTL (*cytotoxic T lymphocytes*) specifici per gli antigeni tumorali; è stato anche possibile isolare e caratterizzare i peptidi antigenici riconosciuti, nonché i geni che per essi codificano
-  I tumori possono anche esprimere antigeni tissutali di differenziamento od antigeni embrionali, verso cui l'ospite è tollerante; queste molecole rappresentano comunque utili marcatori diagnostici o prognostici.

14.9.1. MECCANISMI CELLULARI

☞ Molti meccanismi effettori dell'immunità possono operare contro le cellule neoplastiche

Meccanismi diversi possono essere attivi su tumori differenti

I principali effettori dell'immunità anti-tumorale sono:

- linfociti T citotossici (CTL)

sono coinvolti anche:

- macrofagi
- cellule NK
- granulociti neutrofili (tramite reazione mediata da anticorpi anti-cellule neoplastiche e complemento)

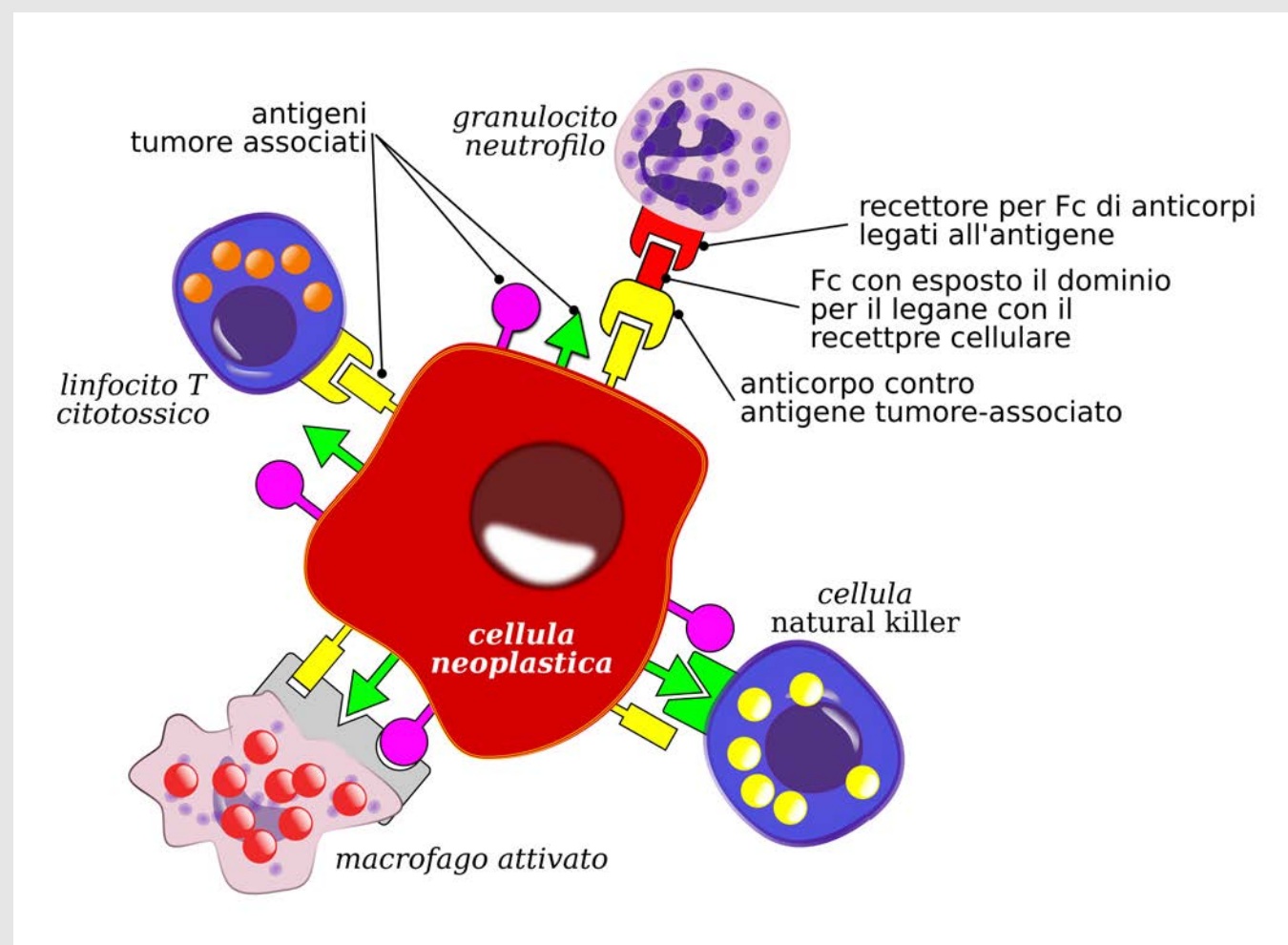




Figura 14.12. Vari meccanismi di attacco alle cellule tumorali da parte dell'immunità cellulare

14.9.2. ANTIGENICITÀ, VARIABILITÀ E SELEZIONE

-  La maggior parte delle cellule tumorali è talmente mutata dal punto di vista dell'espressione antigenica da provocare una pronta reazione da parte dei meccanismi immunitari con la loro conseguente eliminazione
- Se un tumore riesce a crescere, questo significa che l'equilibrio tra la capacità del sistema immunitario di eliminare le cellule tumorali e la capacità del tumore stesso di sfuggire è a favore del tumore stesso
- Quando quindi andiamo a valutare la risposta immunitaria contro un tumore noi vediamo solo situazioni "perdenti"
- Perdente non significa assente: infatti tumori con una evidente risposta immunitaria spesso hanno una prognosi migliore
- Es.: il melanoma: in rari casi un melanoma anche in metastasi può regredire e finanche guarire dopo asportazione della massa principale: probabilmente così facendo si sposta l'equilibrio tra tumore ed immunità e si dà una ulteriore *chance* a quest'ultima

14.9.3. EVASIONE DELLA RISPOSTA IMMUNE DA PARTE DEI TUMORI

-  Per spiegare come cellule tumorali potenzialmente immunogeniche possano sfuggire alla distruzione da parte del sistema immune sono state avanzate numerose ipotesi
- la scarsa immunogenicità dei tumori, legata alla mancata espressione di molecole di co-stimolazione e/o all'incapacità di stimolare linfociti T *helper* ristretti per MHC di classe II
 - la modulazione dell'espressione dell'MHC sulle cellule neoplastiche
 - l'induzione di tolleranza verso gli antigeni tumorali
 - la perdita di espressione di proteine immunogeniche a seguito di mutazioni
 - lo stato di immuno-soppressione dell'ospite
-

14.9.4. IMMUNITÀ E CANCRO AL COLON

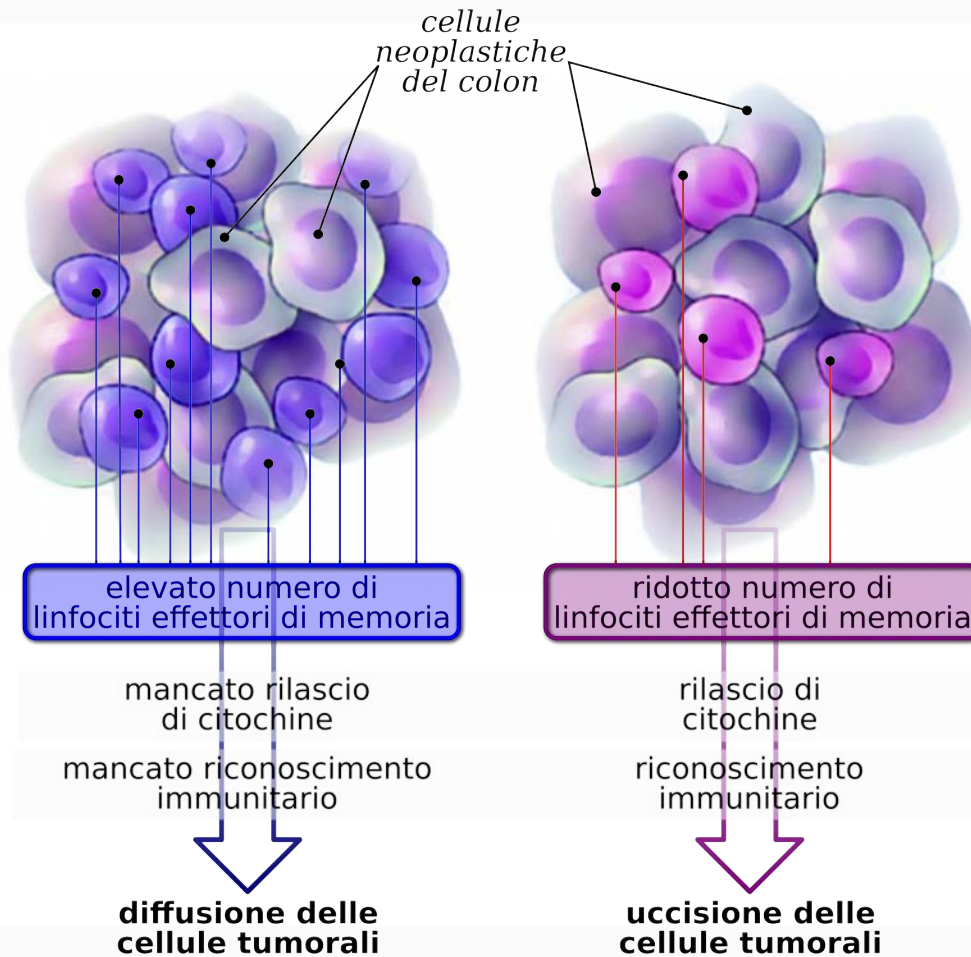


Figura 14.13. Immunità e cancro al colon







Diverso destino di micro-masse tumorali in funzione della risposta linfocitaria

Liberamente tratto da Parmiani (2005)

Le micromasse qui indicate sono una buona rappresentazione delle micrometastasi:

- presenza di infiltrato linfocitario: prognosi migliore
- assenza di infiltrato linfocitario: prognosi peggiore

14.10. Immunità e trapianti

-  La capacità di attecchimento dei tessuti trapiantati non è dovuta ad un semplice sistema di antigeni
La responsabilità del rapido rigetto dei tessuti trapiantati è dovuto ad un sistema geneticamente variabile di antigeni di istocompatibilità presenti su tutte le cellule nucleate
-  I linfociti T rispondono fortemente ad un gruppo di antigeni di istocompatibilità eterologhi sui tessuti estranei: **antigeni maggiori di istocompatibilità**
-  Gli antigeni maggiori di istocompatibilità sono codificati nell'**MHC** (*major histocompatibility complex*) che ha come funzione fisiologica quella di presentare gli antigeni peptidici al recettore delle cellule T
-  La risposta verso le molecole MHC eterologhe presenti sui tessuti trapiantati dipende dalla natura del riconoscimento antigenico. I recettori delle cellule T riconoscono le molecole MHC di un altro individuo come estranee e reagiscono contro le cellule che portano queste molecole
-  È una risposta essenzialmente identica a quella effettuata dalle cellule T *killer* verso le proprie cellule infettate da virus
La risposta verso organi trapiantati porta al rigetto dell'organo stesso da parte del ricevente
-  Essendo le cellule endoteliali dei vasi del trapianto le prime cellule che entrano in contatto con i linfociti circolanti dell'ospite, spesso il rigetto dei trapianti è conseguenza del danno endoteliale con conseguente trombosi e necrosi ischemica del tessuto trapiantato

14.10.1. TIPOLOGIE DI RIGETTO



Vi sono varie tipologie di rigetto ciascuna con le se caratteristiche:

- iperacuto
- acuto
- cronico
- GVHD (*graft versus host disease*, malattia generata dal rigetto dell'ospite da parte del trapianto)



● *Rigetto iperacuto*

- é innescato da una pregressa immunità umorale e si manifesta entro pochi minuti dal trapianto


● *Rigetto acuto*

- si sviluppa a seguito della attivazione di immunità cellulare in vario grado in tutti i trapianti non autologhi
- inizia dopo non prima di una settimana dal trapianto, ma può rendersi clinicamente evidente per lo più entro 3 mesi. Ha una incidenza elevata sino al 50% nel caso di trapianto di fegato
- può essere controllato con terapia immunosoppressiva, ma ripetuti attacchi portano a rigetto cronico

● *Rigetto cronico*

- descrive una situazione di perdita progressiva di funzione dell'organo trapiantato nel lungo periodo (da mesi ad anni) associata fibrosi ed infiltrato linfocitario. È tipica del polmone dove colpisce primariamente i vasi dell'organo trapiantato

Graft-versus-host disease (GVHD)

 La GVHD è una complicazione comune di un trapianto di midollo osseo allogenico, anche se formato da sole cellule staminali

Un trapianto di midollo viene preceduto da una terapia di condizionamento con radio- e chemio-terapia sistemica che porta fortissima riduzione del sistema immunitario del ricevente

Se il trapianto attecchisce, il nuovo sistema immunitario si sviluppa a partire dalle cellule staminali del donatore


I linfociti allogenici che si sono sviluppati non riconoscono il *self* sulle cellule del ricevente e le attaccano

Esistono vari gradi di GVHD. Una lieve GVHD può essere correlata con una migliore prognosi in caso di trapianto di midollo nel corso di trattamento di una leucemia (*graft versus leukaemia*) in quanto i linfociti allogenici sono più efficaci nel rimuovere la malattia minima residua che resta dopo i trattamenti anti-leucemici



Una forma di GVHD può a volte verificarsi anche a seguito di emotrasfusioni con sangue intero (che contiene cioè numerosi linfociti allogenici)

14.11. Regolazione estrinseca di risposte immunitarie non desiderate




14.11.1. FARMACI IMMUNO-SOPPRESSORI

-  I farmaci correntemente disponibili hanno meccanismi d'azione molto diversi l'uno dall'altro ma in comune hanno la proprietà di colpire tutte le attività del sistema immunitario, comprese quelle utili e protettive
- Questi farmaci non sono in grado di sfruttare il grande vantaggio offerto dalla specificità della risposta immunitaria: la loro efficacia di solito è policlonale e non è in grado di colpire specificamente i cloni responsabili della patologia in trattamento
- La speranza è di poter usare il sistema immunitario stesso con la sua specificità nella terapia dei disordini a base immunologica
- Per i primi 30 anni della storia dei trapianti di organo, i farmaci immuno-soppressori che ne hanno permesso l'effettuazione sono stati essenzialmente farmaci citostatici o immuno-soppressori aspecifici





14.11.2. LA PAN-IRRADIAZIONE CONSENTE IL TRASFERIMENTO ADOTTIVO DELL'IMMUNITÀ

-  Dosi alte di radiazioni eliminano tutte le cellule di origine emopoietica, consentendo la sostituzione dell'intero sistema emopoietico, compresi i linfociti, con le cellule staminali del midollo osseo del donatore.
- I soggetti così trattati sono detti **chimere midollari indotte con radiazione**, dal termine greco *χίμαιρα* (chimera), il mitico animale con la testa di leone, la coda di serpente ed il corpo di capra
-  Questa tecnica viene usata per sostituire il midollo osseo qualora non funzioni, come ad esempio nell'anemia anaplastica o dopo incidenti nucleari, o qualora, in seguito a certe forme tumorali, si renda indispensabile la sua sostituzione con un midollo non compromesso dalla malattia

14.11.3. SOMMINISTRAZIONE DI ANTICORPI CITOTOSSICI

-  L'iniezione nell'uomo di anticorpi monoclonali diretti contro particolari molecole della superficie cellulare può condurre o all'eliminazione del tipo cellulare che presenta tali molecole o all'inibizione della funzione di dette molecole di superficie
- Il risultato dipende dalle caratteristiche "depletive" o "non depletive" dell'anticorpo, una distinzione che dipende soprattutto dall'isotipo a cui esso appartiene, che a sua volta determina il tipo di funzioni effettrici accessorie che può suscitare
- Anticorpi che provocano la morte delle cellule a cui si legano sono detti depletivi
-  Gli anticorpi monoclonali sono stati impiegati in questa maniera per scopi terapeutici nell'uomo
-  Per un effetto sostenuto è indispensabile il trattamento cronico con anticorpi monoclonali
- Ciò crea problemi nell'uomo, il quale normalmente produce anticorpi contro le immunoglobuline murine utilizzate a questo scopo
- Il problema è stato affrontato **umanizzando** gli anticorpi monoclonali murini, sostituendo cioè con sequenze immunoglobuliniche umane tutte le sequenze murine tranne quelle del sito di legame per l'antigene, in modo che il sistema immunitario umano non le riconosca come estranee
- L'impiego di anticorpi monoclonali è entrato nel trattamento del rigetto dei trapianti, delle malattie autoimmuni e dei tumori, dimostrando un buon potenziale terapeutico
-

14.12. Psico-neuro-endocrino-immunologia

-
-  Un rapido declino nello stato di salute di una persona anziana dopo la perdita dello sposo/a è esperienza comune
- Si può inoltre notare che molti individui più giovani sembrano essere più sensibili alle malattie infettive durante periodi di intenso *stress*
- Riconoscendo gli effetti deleteri dello *stress* i *caregivers* cercano di sostenere i loro assistiti creando situazioni ambientali per quanto possibile poco stressogene
-  La spiegazione meccanicistica di queste osservazioni della vita reale può essere reperita nella connessione anatomica e funzionale tra
- il sistema nervoso centrale
 - il sistema nervoso autonomo
 - il sistema endocrino
 - il sistema immunitario
-
-  Lo stress sembra essere un singolo stimolo capace di suscitare una risposta integrata da parte dei quattro sistemi sopra citati
- Una difficoltà nella interpretazione univoca delle osservazioni sta nel fatto che lo stimolo stressogeno ha una definizione e molti aspetti strettamente soggettivi:
- es.: condizioni percepite come oppressive da alcuni soggetti non hanno alcun effetto per altri
-
-  Offrire ad un assistito la possibilità di evitare o di sfuggire allo *stress* può essere un potenziale mezzo per una assistenza migliore
-

14.12.1. ANELLO DI CONTROLLO A FEEDBACK ORMONALE CHE COINVOLGE L'ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-SURRENI

La depressione di alcune funzioni immunitarie nello stress può essere ricondotta a:

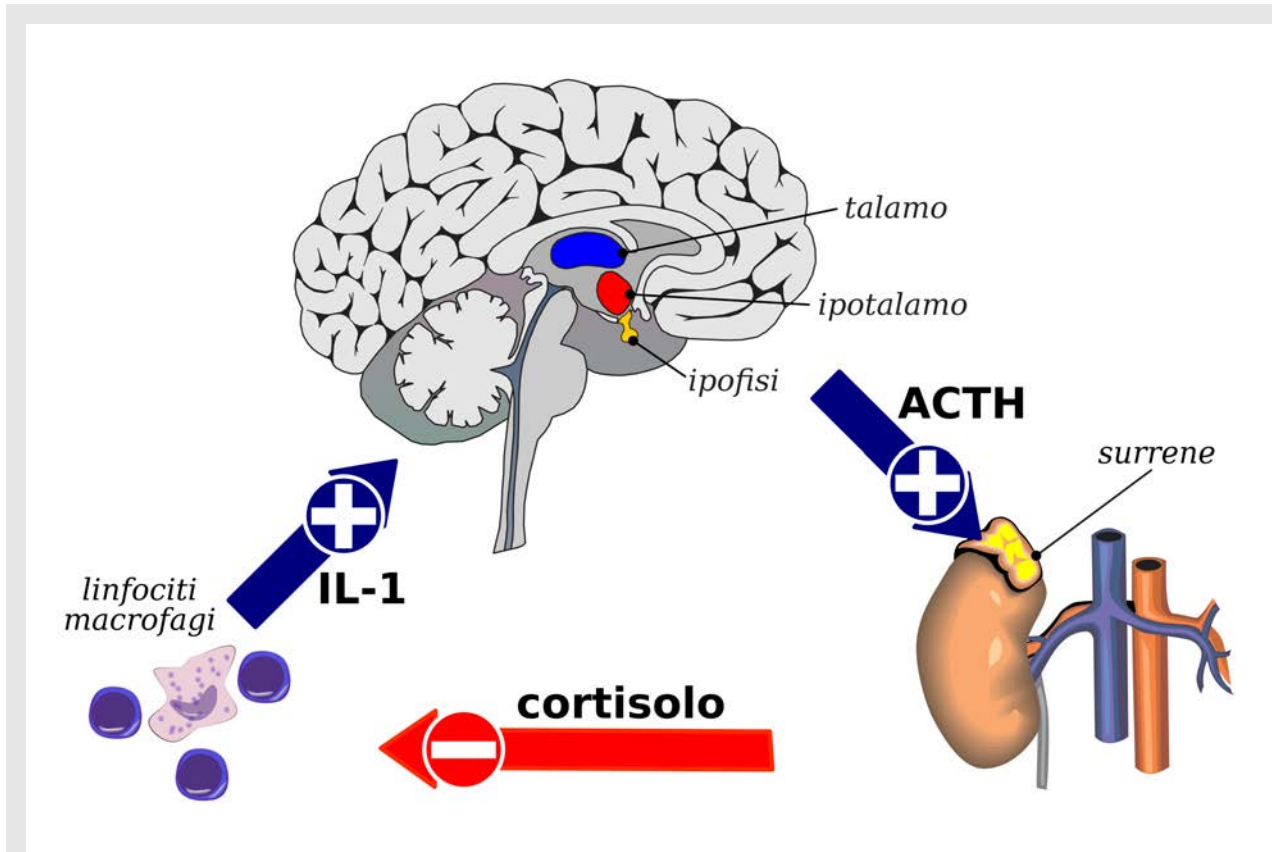


Figura 14.14. Anello di controllo a feedback ormonale che coinvolge l'asse ipotalamo-ipofisario e le surrenali. Liberamente tratto da Cannon (2008)

- percezione dello *stress* ed attivazione centrale dei meccanismi di messa in stato difensivo
- tra i meccanismi di messa in stato difensivo c'è l'aumento della produzione di *releasing factors* ipotalamici per l'ACTH
- aumento conseguente di produzione ipofisaria di ACTH
- aumentata produzione di cortisolo surrenalico
- effetto immuno-soppressore del cortisolo attraverso una aumentata apoptosi linfocitaria
- aumentata produzione di IL-1 da parte dei linfociti stimolati dal cortisolo
- IL-1 ha noti effetti sulle funzioni ipotalamiche

14.12.2. IL RIFLESSO INFIAMMATORIO VAGALE

☞ Il nervo vago è un nervo contenente una combinazione di fibre afferenti sensitive ed efferenti parasimpatiche

Le sue ramificazioni raggiungono cuore, polmoni, tratto gastroenterico, fegato, milza e reni

Con l'eccezione del cuore, questi organi costituiscono la maggior parte del sistema reticolo-endoteliale: contengono cioè un elevato numero di cellule ad attività fagocitica/macrofagica

L'informazione sensoriale viene trasmessa al tronco encefalico, dove stimola i centri che controllano il sistema nervoso parasimpatico

Le fibre efferenti parasimpatiche post-gangliari (incluso il vago) rilasciano acetilcolina che si lega ai recettori nicotinici sui macrofagi distribuiti in tutto il sistema reticolo-endoteliale

Il legame dell'acetilcolina ai macrofagi inibisce la secrezione di citochine pro-infiammatorie come interleuchina-1 (IL-1) e *tumor necrosis factor* (TNF), mentre non ha influenza sulle citochine anti-infiammatorie, come IL-10

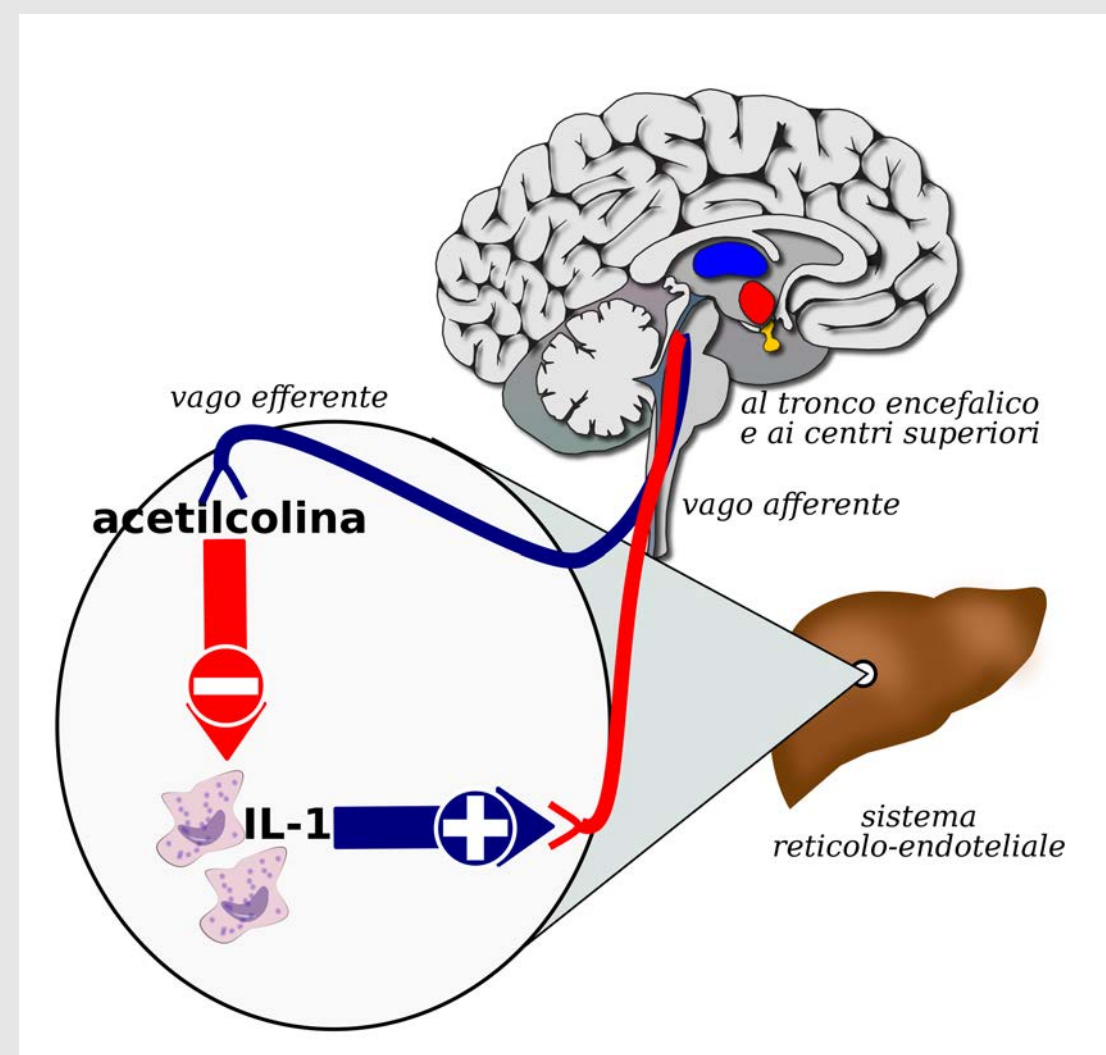


Figura 14.15. Anello di controllo a feedback neuronale che coinvolge il nervo vago. Liberamente tratto da Cannon (2008)

14.13. Principali fonti utilizzate

Austen, K.F. (2008) Allergies, anaphylaxis, and systemic mastocytosis . In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 2061-2070

Cannon, J. (2008) Neuroendocrine-immune interaction. In: *Handbook of Pathophysiology*. III ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

Lakhani, S.R., Dilly, S.A., Finlayson, C.J., Dogan, A. (2003) *Basic pathology. An introduction to the mechanisms of disease*. III ed. Arnold, London

Parmiani, G. (2005) Tumor infiltrating T cells. Friend or foe of neoplastic cells? *N. Engl. J. Med.* 353, 2640-2641

Roitt, I. M., Brostoff, J., Male, D. K. (1993) *Immunology*. III ed. Mosby, Edinburgh

Siti web

anticancer.net

visitato il 20/06/2008

contenuto non più disponibile il 21/06/2011







15. Flogosi cronica

II edizione



(vale per tutto il capitolo)

15. Flogosi cronica.....	481	15.2.2. Eosinofili.....	489
15.1. FLOGOSI: CRONICITÀ E RIPARAZIONE.....	483	15.2.3. Linfociti.....	489
15.1.1. Flogosi cronica e cellule.....	484	15.3. GRANULOMI.....	490
15.1.2. Flogosi cronica e infiammazione.....	484	15.3.1. Patogenesi del danno tissutale.....	491
15.1.3. Insorgenza di una flogosi cronica.....	484	15.3.2. Patogenesi dei granulomi.....	492
15.1.4. Flogosi cronica ab initio.....	485	15.4. MALATTIE DEGENERATIVE DELL'ETÀ AVANZATA LEGATE ALLA FLOGOSI	
15.1.5. Flogosi acuta versus cronica.....	485	CRONICA.....	493
15.1.6. Ulcera.....	486	15.5. ALTERAZIONI DELLE FUNZIONI DEI LEUCOCITI.....	494
15.1.7. Patogenesi dell'ulcera peptica.....	487	15.5.1. Classificazione.....	494
15.2. LE CELLULE DELL'INFIAMMAZIONE CRONICA.....	488	15.6. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	495
15.2.1. Macrofagi nei focolai di flogosi cronica.....	488		



15.1. Flogosi: cronicità e riparazione

Definizione

L'infiammazione cronica è l'effetto di uno stimolo lesivo persistente, spesso per settimane o mesi, che comporta un'infiltrazione di elementi mononucleati o una proliferazione di fibroblasti

Un danno tissutale compatibile con la sopravvivenza del paziente può evolversi in tre modi:

- risoluzione
 - cicatrizzazione
 - flogosi cronica
- *La flogosi cronica convive sempre con i processi di riparazione*

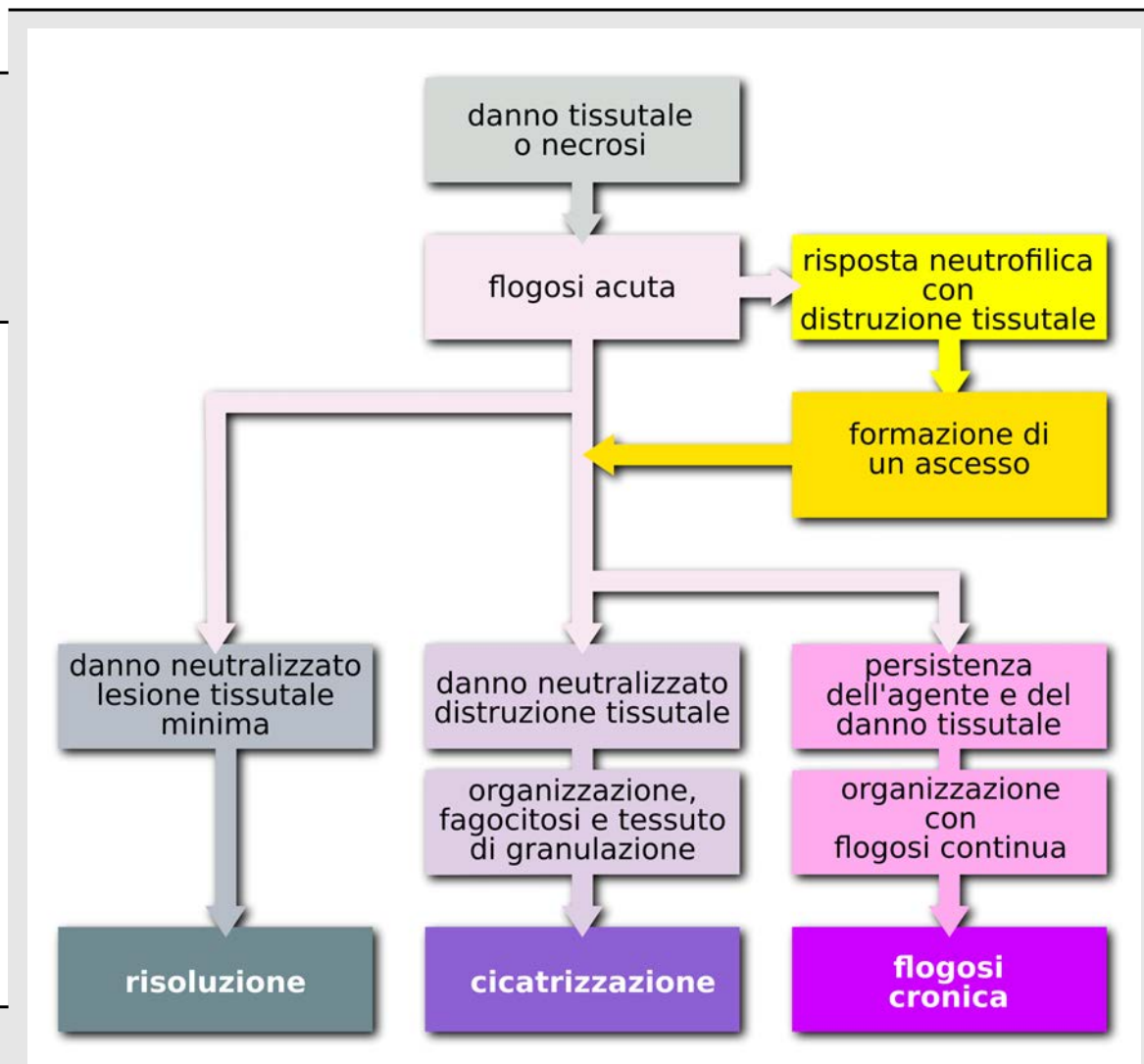




Figura 15.1. Flogosi e risoluzione

15.1.1. FLOGOSI CRONICA E CELLULE


 Le cellule che vi intervengono sono soprattutto linfociti, macrofagi e, talvolta, plasmacellule; e quindi l'essudato leucocitario nella flogosi cronica viene definito come mononucleato in contrasto al termine di polinucleato col quale si indica quello della flogosi acuta

15.1.2. FLOGOSI CRONICA E INFIAMMAZIONE


 La flogosi cronica si estende per un tempo sufficiente all'attivazione del sistema immunitario, e spesso comporta la modificazioni dei tessuti, con sia variazioni degli antigeni propri sia con la presenza di antigeni estranei:

- *reazione immunitaria e flogistica cronica sono quindi spesso aspetti di un unico fenomeno*
-

15.1.3. INSORGENZA DI UNA FLOGOSI CRONICA

 Una flogosi cronica può verificarsi in due modi

- essere la conseguenza di una situazione di acuzie
- manifestarsi come tale ab initio

 Il passaggio dalla forma acuta alla forma cronica si verifica nei casi nei quali la forma acuta non riesce a risolversi

Ciò può essere dovuto

- alla azione di un agente lesivo che non può essere eliminato
- ad una qualsiasi anomalia nei processi di guarigione

Per esempio, un focolaio di flogosi batterica nel polmone iniziata come infiammazione acuta, nel caso non si risolva può dar luogo ad una grave distruzione parenchimale, con formazione di una cavità nella quale il processo infiammatorio resta attivo, sino ad evolvere in ascesso polmonare cronico

15.1.4. FLOGOSI CRONICA AB INITIO



Una flogosi cronica può iniziare come tale

● *flogosi persistenti causate da alcuni microrganismi intra-cellulari*

● il *Mycobacterium tuberculosis*, o il *Treponema pallidum* (agente eziologico della sifilide) ed alcuni funghi sono a bassa “tossicità” ma evocano una risposta infiammatoria cronica di tipo “allergia ritardata” che assume degli aspetti morfologici particolari, detti di reazione granulomatosa

● *prolungato contatto con materiali non degradabili*

● particelle di silice inalate per prolungati periodi, inducono nel polmone una reazione flogistica. Le particelle di silice possono agire o come blandi irritanti chimici o meccanici e sono ineliminabili una volta introdotte

● grossolani corpi estranei, come punti di sutura, o schegge, possono causare flogosi cronica soprattutto mediante irritazione fisica o meccanica. La risposta in questi casi viene opportunamente definita da corpo estraneo e coinvolge cellule giganti formate dalla fusione di macrofagi

● *malattie autoimmuni*

● in queste, auto-antigeni evocano una reazione immunitaria auto-perpetuantesi che è causa di varie gravi malattie infiammatorie croniche quali, ad esempio l'artrite reumatoide

15.1.5. FLOGOSI ACUTA VERSUS CRONICA



Non si hanno limiti netti tra le due condizioni

● si dice arbitrariamente che quando una infiammazione dura più di 4 o 6 settimane è cronica

● la distinzione tra una flogosi acuta ed una cronica deve essere fatta anche tenendo conto degli aspetti morfologici della lesione

15.1.6. ULCERA



Un esempio di infiammazione cronica associata al permanere di acuzie è l'ulcera peptica (duodenale o gastrica)

Una ulcera è una escavazione locale della superficie di un organo o di un tessuto risultante dalla eliminazione di tessuto necrotico

La possiamo immaginare come una "scucchiata su un budino"

Le ulcere peptiche possono durare per anni:

- la loro base è in genere coperta da un materiale essudatizio, composto di fibrina e invaso da neutrofili
- al disotto di questo strato si trovano grandi quantità di linfociti e macrofagi, e qualche plasmacellula
- ancora più in profondità si apprezza una densa fibrosi, che è il segno della cronicità dell'ulcera

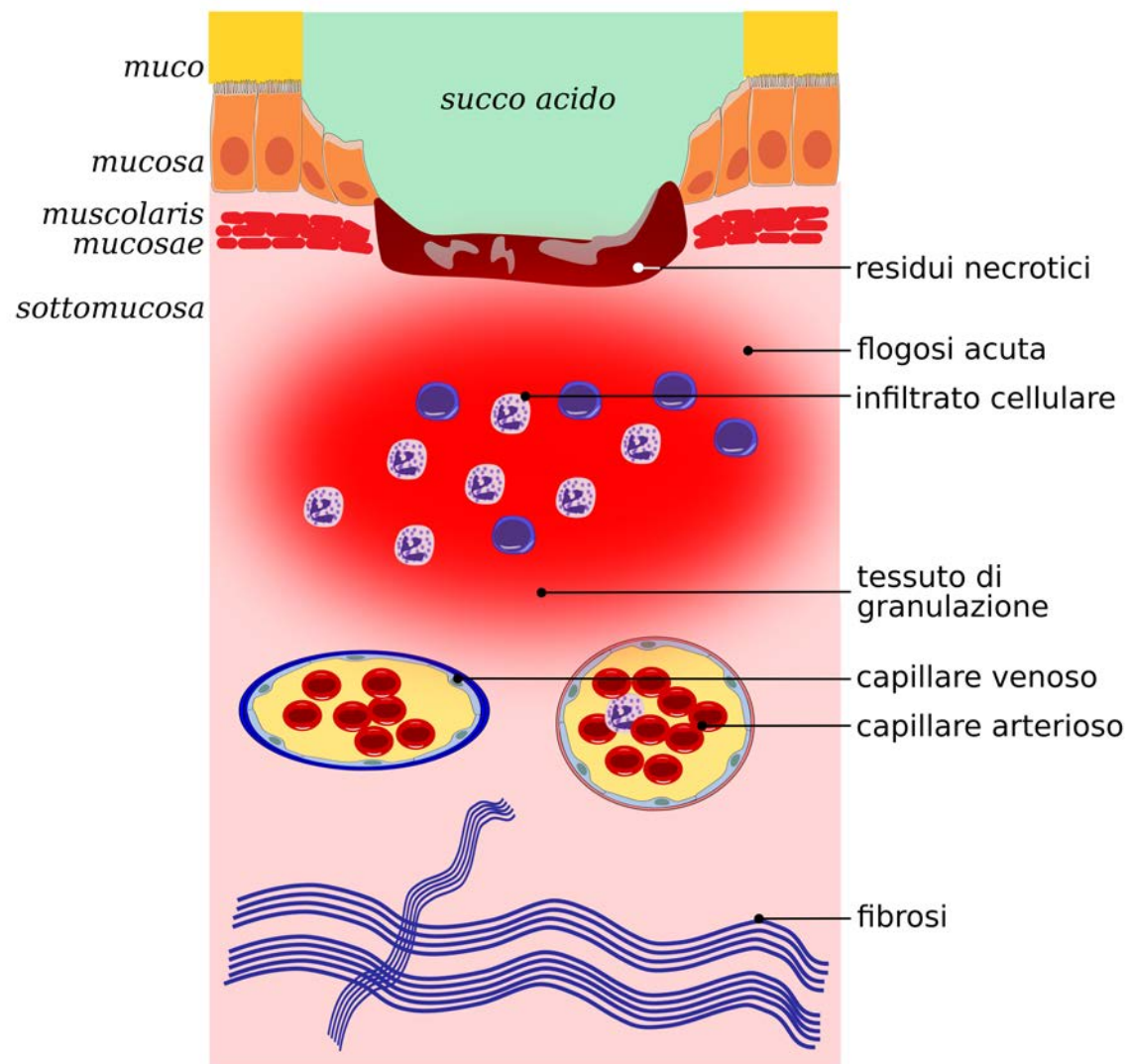


Figura 15.2. Ulcera: schema. Liberamente tratto da Cotran (1999)

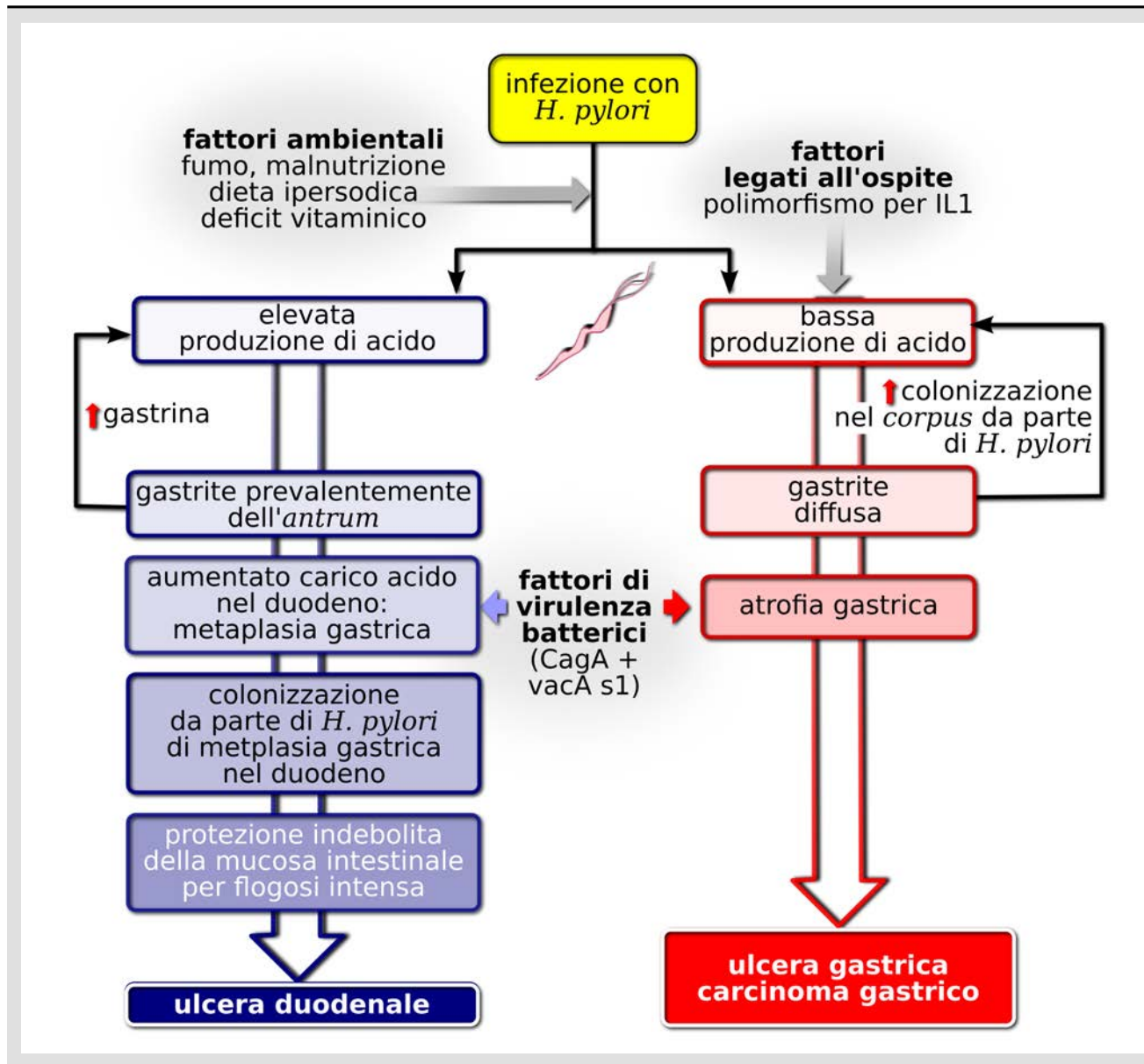

15.1.7. PATOGENESI DELL'ULCERA PEPTICA


Figura 15.3. Patogenesi dell'ulcera peptica. Liberamente tratto da Chan (2000)

- L'ulcera peptica è una lesione dello stomaco o del duodeno provocata dalla digestione della parete da parte dei succhi gastrici
- L'ulcera peptica è una malattia multifattoriale in cui un ruolo prevalente viene esercitato da una infezione con *Helicobacter pylori*
- L'*Helicobacter pylori* è un commensale comune nello stomaco e solo in casi particolari (cofattori) colonizza in modo massiccio la mucosa dando luogo ad un vero focus infettivo
- L'ulcera peptica è una lesione cronica in cui convivono riparazione e flogosi senza che ci sia normalmente guarigione
- L'ulcera peptica può evolvere benignamente con cicatrizzazione, può diventare perforante con evento clinico di emergenza
- Può sanguinare in modo non massiccio ma protratto nel tempo e dare anemia, oppure sanguinare in modo massivo per corrosione di un vaso importante dando luogo ad una emergenza medica

15.2. Le cellule dell'infiammazione cronica


 La flogosi cronica è caratterizzata dalla presenza di cellule “mononucleate”:

- *macrofagi*
- *linfociti*
- *plasmacellule*
- *fibroblasti*

 Quadri riparativi accompagnano spesso la flogosi cronica, e quindi fibroblasti e collagene sono continuamente frammisti con le cellule della flogosi cronica

Spesso la riparazione comporta anche la presenza di neo-angiogenesi

15.2.1. MACROFAGI NEI FOCOLAI DI FLOGOSI CRONICA

- 
- I macrofagi nei focolai di flogosi cronica derivano dai monociti circolanti e fuoriescono dai vasi sotto l'influenza di fattori chemiotattici
 - La presenza di fattori derivati dai linfociti, è un importante meccanismo grazie al quale i macrofagi continuano ad affluire ed accumularsi nei focolai dell'infiammazione cronica
 - Una volta nei tessuti, i macrofagi hanno la capacità di sopravvivere per tempi lunghissimi
 - I macrofagi hanno scarsa capacità di dividersi
 - I macrofagi tendono a fondersi tra loro (sincizi) e la loro fusione può portare alla formazione di cellule multi-nucleate, dette giganti

15.2.2. EOSINOFILI



Gli eosinofili, che si vedono in alcuni casi di flogosi cronica, sono elementi caratteristici della risposta infiammatoria causata da parassiti multicellulari

15.2.3. LINFOCITI

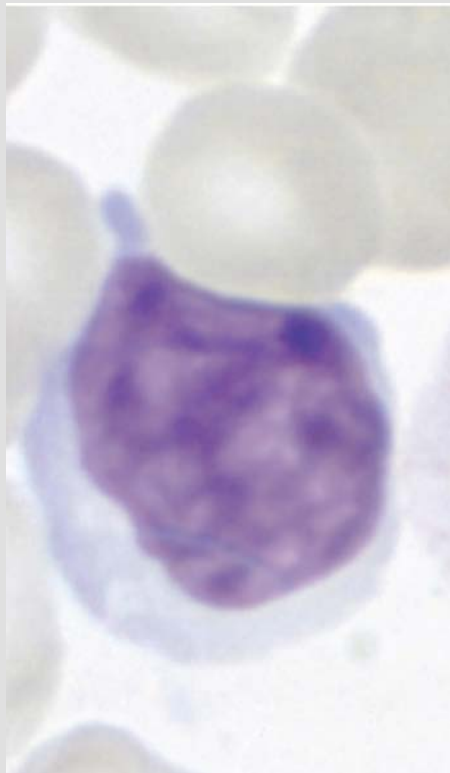




Figura 15.4. Linfocita nel sangue periferico. Colorazione Giemsa. Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

- I linfociti presenti nell'infiammazione cronica sono coinvolti in risposte immunitarie umorali e soprattutto cellulo-mediate
- Molti stimoli capaci di suscitare una flogosi cronica, come i micobatteri, sono anche antigeni e quindi in grado di evocare una risposta immune
- Si osservano linfociti anche in focolai di flogosi cronica senza apparente coinvolgimento immunitario, come nel caso di flogosi da corpi estranei
- In tutte le flogosi con danno tissutale vengono liberati antigeni cellulari che provvedono così ad una componente (auto?)immune che sarà presente in ogni caso

15.3. Granulomi

 I granulomi sono neoformazioni di tessuto costituiti essenzialmente da cellule infiammatorie e da loro derivati e da tentativi di riparazione rappresentati da fibroblasti e fibre collagene ed altri componenti della matrice interstiziale

Generalmente sono associati alla persistenza *in loco* della *noxa* patogena per un periodo di tempo prolungato.

 La persistenza dei microrganismi fornisce una sorgente di stimolazione antigenica cronica
Questo fenomeno può portare all'accumulo localizzato di macrofagi attivati, con la formazione di un granuloma
Il granuloma è una struttura che tende a circoscrivere i microrganismi impedendone la disseminazione
La caratteristica istologica saliente di molte infezioni micobatteriche e fungine è proprio la presenza di granulomi

Questo tipo di infiammazione si accompagna spesso a necrosi tissutale e fibrosi anche imponente, con conseguente menomazione morfo-funzionale

15.3.1. PATOGENESI DEL DANNO TISSUTALE



Nel corso delle infezioni da parte di alcuni batteri intra-cellulari, la risposta immune dell'ospite è quindi la principale causa del danno tissutale e della malattia

I micobatteri, ad es.:

- non producono alcuna tossina nota, né enzimi che danneggino direttamente i tessuti infettati
- la prima esposizione a *Mycobacterium tuberculosis* induce un'inflammatione cellulare locale, ed i batteri iniziano a proliferare nei fagociti, all'interno dei quali possono morire o rimanere in uno stato di quiescenza
- nel frattempo, l'individuo sviluppa una risposta immune adattativa specifica, anche a causa dell'attività adiuvante di derivati batterici
- dopo l'instaurazione di uno stato di immunità, possono verificarsi gravi reazioni granulomatose nei siti di persistenza dei micobatteri, o a seguito di successive esposizioni ad essi

L'immunità protettiva e la reazione di ipersensibilità responsabile del danno dei tessuti autologhi sono quindi due facce della stessa medaglia

Definizione

Gli adiuvanti sono sostanze che modificano la presentazione di un antigene rendendolo più immunogeno: ad es. allume, etc.

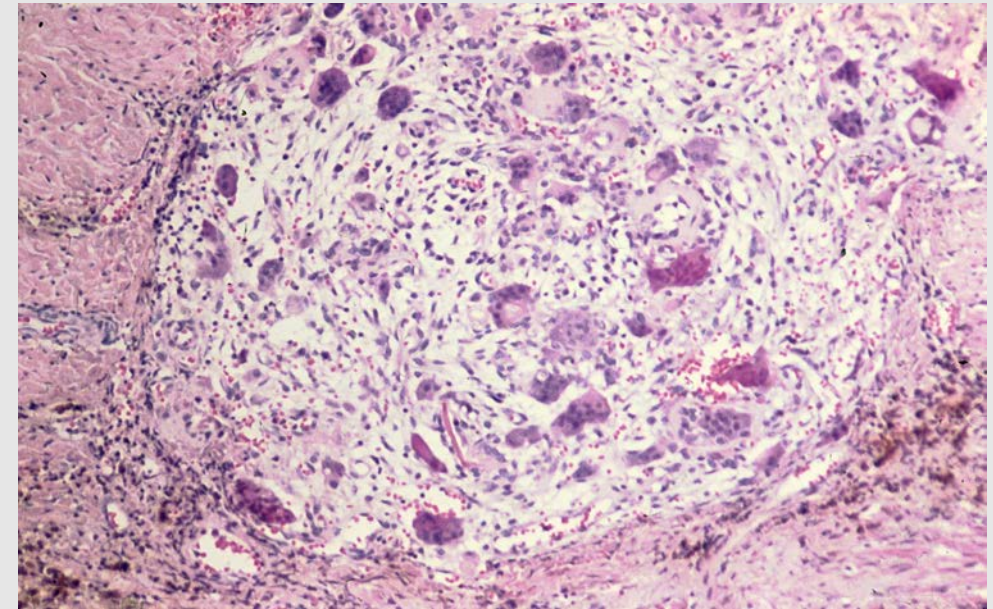
15.3.2. PATOGENESI DEI GRANULOMI

Figura 15.5. Granuloma da corpo estraneo. Sono evidenti cellule giganti da corpo estraneo che sono "molto numerose, molto grandi, con molti nuclei, molto sparpagliati"

Da: collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

Figura 15.6. Schema generale della formazione di un granuloma

15.4. Malattie degenerative dell'età avanzata legate alla flogosi cronica

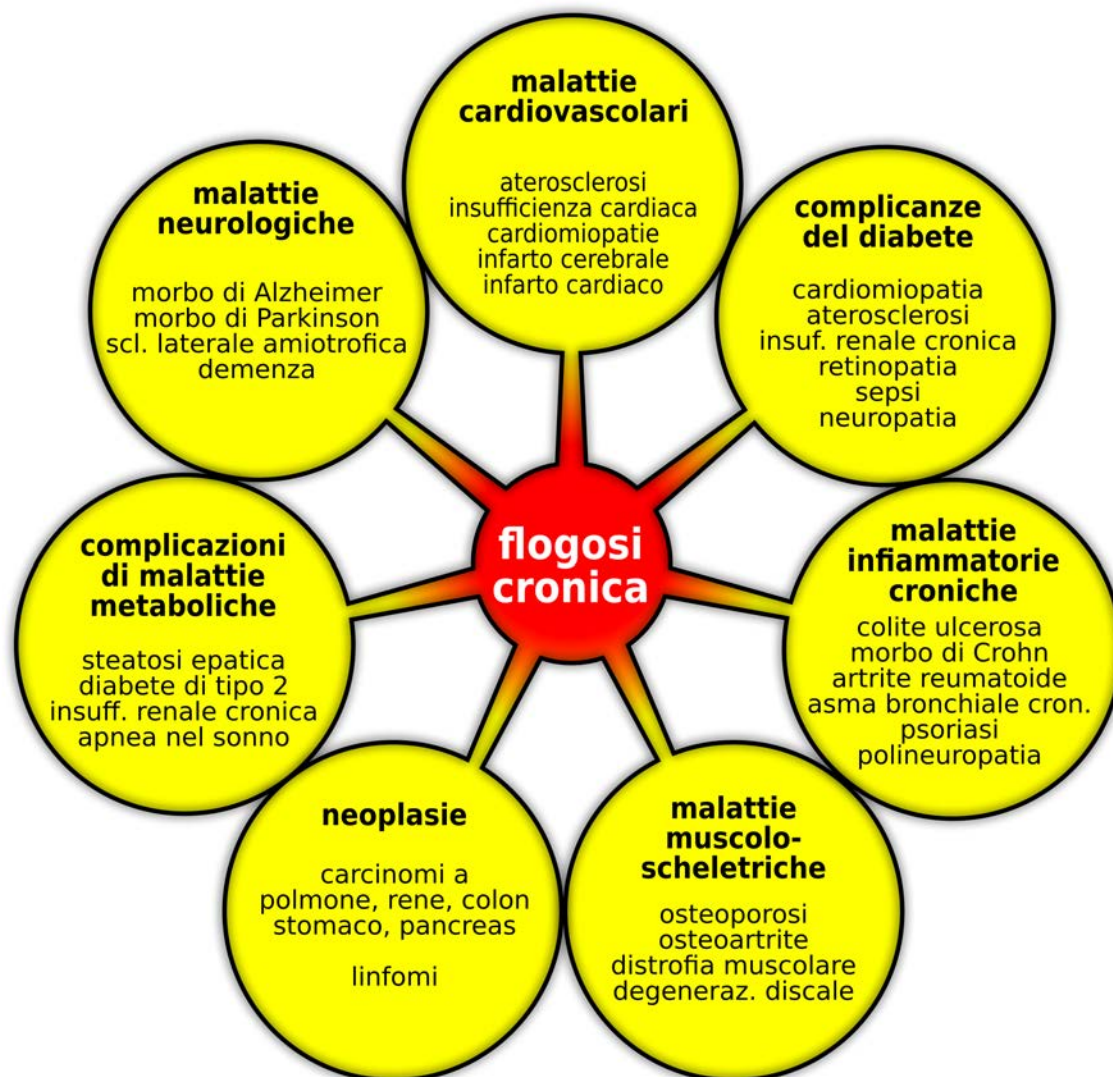


Figura 15.7. Principali patologie dell'età media ed avanzata legate alla flogosi cronica

Liberamente tratto da flameez.com

La flogosi cronica è implicata nello sviluppo di numerose patologie croniche e progressive dell'età matura o avanzata

15.5. Alterazioni delle funzioni dei leucociti



I leucociti costituiscono uno dei principali fattori di difesa dell'organismo, sia nell'immunità naturale, sia nell'immunità acquisita

La presenza di alterazioni, sia congenite che acquisite, della funzione leucocitaria ha per conseguenza una maggiore vulnerabilità nei confronti delle infezioni

Sono stati descritti difetti praticamente a carico di ognuna delle funzioni leucocitarie, dalla aderenza all'endotelio vascolare all'attività microbica

Queste alterazioni sono a volte dovute ad alterazioni genetiche e sono al momento tra i candidati per una terapia genica essendo a carico di cellule mobili, quindi rimovibili, trattabili *in vitro*, e reintroducibili *in vivo* (strategia terapeutica *ex vivo*)

15.5.1. CLASSIFICAZIONE



Le alterazioni della funzione leucocitaria generalmente si dividono in:

- difetti della chemiotassi
 - difetti della fagocitosi
 - difetti dell'attività microbica
 - difetti misti
-

15.6. Principali fonti utilizzate

Chan, F.K.L., Leung, W.K. (2000) Peptic-ulcer disease. *The Lancet* 360, 933-941

Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (1999) *Robbins Pathologic basis of disease*. VI ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia

Janeway, C.A., Travers, O. (1994) *Immunobiology: the immune system in health and disease*. Garland, New York

Rubin, R., Farber, J.L. (1994) *Pathology*. II ed. Lippincott, Philadelphia

Roitt, I. M., Brostoff, J., Male, D. K. (1993). *Immunology*. III ed. Mosby, Edinburgh

World Health Organization (2010) *Global tuberculosis control: WHO report 2010*. WHO press, Geneva

Siti web

flameez.com

visitato il 27-10-2009

accessibile il 24/06/2011





16. Riparazione delle lesioni

II edizione



(vale per tutto il capitolo)

16. Riparazione delle lesioni.....	497	16.5.5. Gliosi.....	506
16.1. CARATTERISTICHE GENERALI DELLA RIPARAZIONE.....	499	16.5.6. Rigenerazione assonica.....	507
16.1.1. Cicatrice.....	499	16.5.7. Rigenerazione di un nervo periferico.....	508
16.2. RIGENERAZIONE DEI PARENCHIMI.....	500	16.5.8. Trapianto di nervo periferico.....	509
16.2.1. Tessuti labili, stabili, perenni.....	500	16.6. CONSERVAZIONE DEL TESSUTO DI SOSTEGNO.....	510
16.3. CELLULE LABILI.....	501	16.6.1. Rene.....	510
16.4. CELLULE STABILI.....	502	16.6.2. Fegato.....	511
16.4.1. Tessuti ghiandolari.....	502	16.6.3. Cirrosi.....	512
16.4.2. Fegato.....	502	16.7. RIPARAZIONE PER MEZZO DEL TESSUTO CONNETTIVO.....	513
16.4.3. Cellule mesenchimali.....	503	16.7.1. Guarigione delle ferite.....	514
16.4.4. Endoteli.....	503	16.7.2. Tessuto di granulazione.....	514
16.5. CELLULE PERENNI.....	504	16.7.3. Guarigione per prima e per seconda intenzione.....	515
16.5.1. Muscolo striato volontario e cardiaco.....	504	16.7.4. Neo-angiogenesi.....	516
16.5.2. Neuroni.....	505	16.7.5. Fasi dell'angiogenesi.....	516
16.5.3. Morte cellulare nel sistema nervoso centrale.....	505	16.7.6. Angiogenesi e fattori di crescita.....	517
16.5.4. Necrosi versus apoptosi.....	506	16.7.7. Fibroblasti.....	518
		16.7.8. Tempistica della riparazione delle ferite.....	518

16.8. RIPARAZIONE DELL'OSSO.....	519	16.10.1. Fibrosi o sclerosi.....	523
16.9. FATTORI CHE INFLUENZANO LA RIPARAZIONE DEI TESSUTI.....	520	16.10.2. Inibizione della sintesi di mielina nella sclerosi multipla.....	524
16.9.1. I fattori di crescita.....	520	16.11. RIPARAZIONE E CELLULE STAMINALI.....	525
16.9.2. Apporto ematico.....	521	16.11.1. Strategie per ottenere nuovi tessuti da cellule staminali dell'adulto.....	525
16.9.3. Infezione o concorrente presenza di materiale estraneo.....	521	16.11.2. Plasticità potenziale delle cellule staminali.....	526
16.9.4. Mobilità.....	521	16.11.3. Cambiamento di lineage indotto con modificazione genica.....	527
16.9.5. Nutrizione.....	522	16.11.4. Cellule staminali muscolari.....	528
16.9.6. Steroidi, chemioterapia e radioterapia.....	522	16.11.5. Ipotesi chemiotattica per lo homing delle cellule staminali.....	529
16.10. COMPLICANZE DEI PROCESSI RIPARATIVI.....	523	16.12. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	530




16.1. Caratteristiche generali della riparazione

La riparazione

- inizia entro brevissimo tempo dal verificarsi della lesione, mentre la risposta flogistica acuta è in pieno svolgimento
- non può essere completata fino a che l'agente lesivo non sia stato distrutto o neutralizzato
- consiste nella sostituzione di cellule morte con cellule viventi e/o tessuto connettivo
- origina sia da cellule parenchimali sia dalle cellule stromali connettivali del tessuto leso o adiacente la lesione

16.1.1. CICATRICE

 Il ristabilimento della continuità anatomica dei tessuti lesi ha rappresentato un vantaggio evolutivo importante, in quanto impedisce il rischio di un allargamento della lesione per ragioni meccaniche

Tuttavia le capacità riparative sono limitate: gli esseri umani sono capaci di rigenerare solo alcune delle loro cellule

- la sostituzione di cellule distrutte comporta spesso una proliferazione da parte del tessuto connettivo con formazione di cicatrici fibrose

La cicatrice fibrosa

- garantisce la continuità anatomica del tessuto, anche se una riparazione di questo tipo è imperfetta rimpiazzando a volte cellule di un parenchima funzionante con tessuto connettivo di sostegno non specializzato
- diminuisce le riserve funzionali dell'organo o del tessuto che ne viene interessato

16.2. Rigenerazione dei parenchimi

☞ La sostituzione di cellule parenchimali perdute per mezzo della proliferazione di eventuali cellule del compartimento germinativo può verificarsi soltanto in quei tessuti nei quali le cellule abbiano conservato la capacità di moltiplicarsi

16.2.1. TESSUTI LABILI, STABILI, PERENNI

☞ Le cellule degli organismi adulti sono state distinte in tre tipi in base alle loro capacità rigenerative così come proposto da Giulio Bizzozero (Bizzozero 1894)

- *tessuto a cellule labili: compartimento germinativo sempre attivo*
- *tessuto a cellule stabili: compartimento germinativo presente , ma attivo solo al bisogno*
- *tessuto a cellule perenni: compartimento germinativo funzionalmente se non anatomicamente assente*

☞ Le cellule dei primi due gruppi di tessuti sono capaci di proliferare anche durante la vita adulta, mentre i tessuti formati da cellule perenni non possono riprodurre le cellule perdute

Lesioni che distruggano cellule perenni non potranno mai essere riparate dalla proliferazione degli elementi parenchimali risparmiati

Le cellule labili continuano a moltiplicarsi per tutta l'esistenza per rimpiazzare quelle che desquamano o che vengono distrutte in normali processi fisiologici



Figura 16.1. Giulio Bizzozero. Immagine di public domain da un originale dell'Autore

16.3. Cellule labili



Tra queste sono comprese

- le cellule di tutte le superfici epiteliali
- le cellule linfoidi ed emopoietiche

Tra le superfici epiteliali, sono incluse


- l'epidermide
- il rivestimento della cavità orale e del tratto gastrointestinale
- il rivestimento dell'apparato respiratorio
- il rivestimento degli apparati genitali maschile e femminile
- il rivestimento di vari dotti e canalicoli

Tutte le cellule di superficie hanno una vita programmata breve che termina per apoptosi e sono rimpiazzate dalla continua proliferazione dei compartimenti germinativi


Es.:

- il rivestimento cellulare dell'intestino tenue viene totalmente rimpiazzato ogni pochi giorni; la capacità rigenerativa di tali cellule è enorme
- le cellule del midollo osseo e degli organi linfoidi inclusa la milza sono cellule labili con una vita media variabile da pochi giorni a, forse, qualche anno


16.4. Cellule stabili

-  Le cellule stabili mantengono la possibilità di rigenerarsi; ma in condizioni normali non proliferano, dato che la loro vita prevista è di molti anni e probabilmente è quella stessa dell'organismo di cui fanno parte
- Il compartimento germinativo induce riproduzione solo in seguito a diminuzione della massa tissutale differenziata
-


16.4.1. TESSUTI ghiandolari

-  Le cellule parenchimali degli organi ghiandolari sono tutte cellule stabili, inclusi:
- fegato e pancreas esocrino
 - ghiandole salivari e sudoripare
 - ghiandole e tessuti endocrini
 - cellule tubulari del rene
-


16.4.2. FEGATO

-  Nel fegato adulto le mitosi sono rare (1-2%)
- Il fegato, se amputato, ha la possibilità di rigenerare gran parte del suo parenchima: è possibile resecarne l'80% ad un animale da esperimento, e trovare in capo ad una settimana un fegato di peso quasi normale
- Anche gli uomini possono rigenerare un fegato resecato come è documentato in pazienti ampiamente epatectomizzati per carcinomi primitivi o secondari
- Questo consente il trapianto di fegato tra viventi
-

16.4.3. CELLULE MESENCHIMALI

-  Le cellule mesenchimali, e quelle che ne derivano, sono cellule stabili: i fibroblasti, ed altri elementi mesenchimali meno differenziati, mantengono ottime capacità rigenerative
- Molte cellule mesenchimali sono capaci di differenziarsi lungo più vie, così da rendere possibile la sostituzione di varie strutture specializzate:
- lesioni dell'osso si accompagnano spesso a differenziazione di cellule mesenchimali in senso condro-, o osteoblastico
 - nel tessuto adiposo queste stesse cellule mesenchimali divengono deposito di lipidi e così si trasformano in adipociti
-

16.4.4. ENDOTELI

-  Le cellule endoteliali dell'adulto sono cellule stabili
- L'endotelio vascolare dell'adulto ha un basso indice di ricambio
- Tuttavia, una lesione delle cellule endoteliali che venga prodotta, per esempio, da trauma è seguita immediatamente da una rigenerazione a partire dalle cellule vicine
-

16.5. Cellule perenni



Le cellule perenni comprendono

- *le cellule muscolari scheletriche*
- *le cellule muscolari cardiache*
- *i neuroni*

16.5.1. MUSCOLO STRIATO VOLONTARIO E CARDIACO




Le cellule muscolari cardiache e scheletriche possono in qualche caso rigenerare

Anche se tale capacità esiste, essa ha uno scarsissimo significato in condizioni normali nei processi riparativi in quanto la perdita del muscolo viene sempre rimpiazzata da un tessuto connettivo con formazione di una cicatrice

La cicatrice è l'inevitabile seguito di un infarto miocardico mentre ai margini della zona infartuata non si riesce praticamente mai ad osservare un'attività replicativa a carico delle cellule miocardiche che siano ancora vitali

16.5.2. NEURONI


 La distruzione di un neurone, sia che esso si trovi nel sistema nervoso centrale o in uno dei gangli, rappresenta una perdita definitiva

Questo fenomeno non si riferisce alla capacità della cellula nervosa di rimpiazzare i suoi processi assonici eventualmente amputati

Al di fuori del sistema nervoso centrale i neuroni conservano una capacità unica tra tutte le cellule dell'organismo: sono in grado di rigenerare i processi citoplasmatici (assoni, dendriti), se amputati in modo da non portare al contemporaneo danneggiamento del pirenoforo (corpo cellulare, sede del nucleo e della maggior parte delle attività neuronali)

Questa capacità esiste solo dove le fibre nervose siano associate alla presenza delle cellule di Schwann (nervi periferici), mentre è inibita dalla presenza di gliosi (sistema nervoso centrale)


16.5.3. MORTE CELLULARE NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

 Quando nel sistema nervoso centrale (snc) muore un neurone degenerano permanentemente anche le sue proiezioni: dendriti ed assoni

Se una proiezione viene danneggiata e degenera una sua proiezione, essa non viene sostituita anche se il neurone (pirenoforo) sopravvive, a differenza con quanto accade nel caso di lesioni simili in periferia

Questo perché la sostanza bianca cerebrale inibisce la ricrescita dei prolungamenti. Il vantaggio evolutivo di questa situazione di blocco sta nella scarsa probabilità di riprodurre l'afferentazione neuronale perduta: afferentazioni non corrette possono portare a danni anche gravi (epilessia). Quindi il rapporto danno/beneficio sta per un blocco totale della riafferentazione a distanza nel snc

16.5.4. NECROSI VERSUS APOPTOSI


 I neuroni delle zone colpite più gravemente da ischemia cerebrale muoiono disintegrandosi per carenza di ossigeno nel giro di qualche minuto

Il danno necrotico colpisce anche le strutture di sostegno amplificando l'effetto patologico

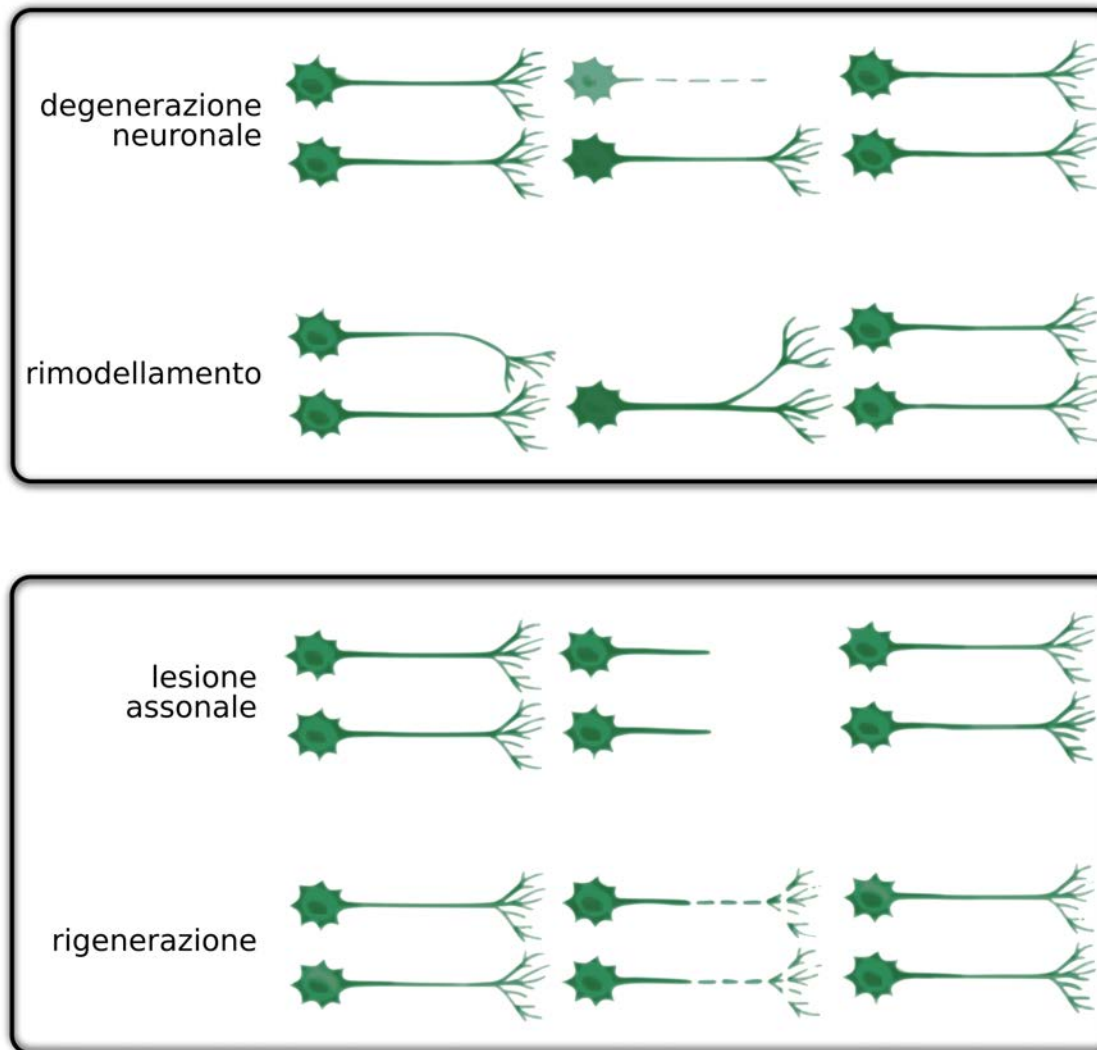
Cellule neuronali solo parzialmente colpite dall'ischemia muoiono più lentamente per apoptosi, limitando il danno alla perdita della funzione sostenuta dal neurone colpito, senza ulteriore allargamento della lesione dovuto alla flogosi

Lo stesso meccanismo di suicidio cellulare è implicato nella perdita neuronale nel morbo di Alzheimer

16.5.5. GLIOSI

 Ogni danno al cervello od al midollo spinale è seguito da una proliferazione dei capillari e da gliosi (proliferazione degli astrociti e della microglia)

- la gliosi nel sistema nervoso centrale è l'equivalente della formazione di una cicatrice in altri tessuti
 - la gliosi, una volta formata, rimane permanentemente
-

16.5.6. RIGENERAZIONE ASSONICA

La sostanza bianca centrale ha un ruolo di inibizione della formazione di nuove connessioni assoniche:

- nel caso di danni al midollo spinale, la rigenerazione assonica può avviarsi molto parzialmente nelle prime due settimane, poi con la formazione della gliosi la rigenerazione cessa
- nel sistema nervoso centrale la rigenerazione assonica si ha solo nella regione ipotalamo-ipofisaria, dove le barriere gliali e capillari non interferiscono

Questa rigidità, necessaria per la formazione di cervelli estremamente complessi, impedisce però la riparazione

Esistono alcune modalità che consentono un parziale recupero funzionale:

- il rimodellamento somatico
- la rigenerazione assonica (specie in periferia) nel caso di lesione assonale

Figura 16.2. Rigenerazione neuronale. Da Rossi (1998), modificato

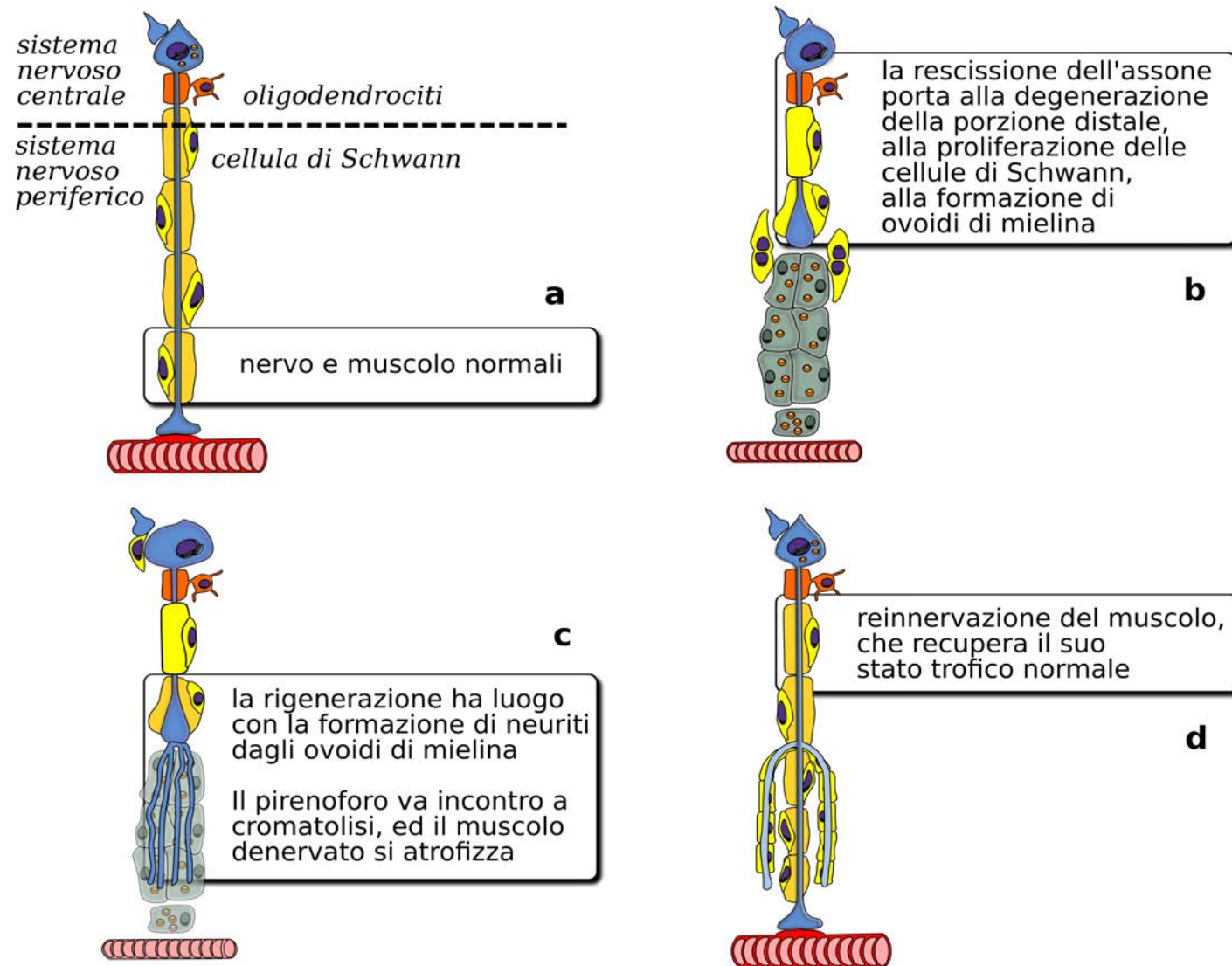
16.5.7. RIGENERAZIONE DI UN NERVO PERIFERICO

Figura 16.3. Rigenerazione di un nervo periferico

- I nuovi assoni crescono ad una velocità che può raggiungere i 3 o 4 mm al giorno ma in tale accrescimento essi devono seguire una via preesistente tracciata dal residuo dell'assone degenerante
- Se ciò non facessero, la rigenerazione avverrebbe in modo aggrovigliato, perderebbe l'orientamento verso l'effettore da connettere, restando priva di funzione
- La crescita disorientata dei processi assonici può dare luogo a degli intrecci di fibrille più o meno dense che talvolta terminano nel cosiddetto neuroma d'amputazione o traumatico
- È per questo motivo che la stretta ricongiunzione di un nervo tagliato è di estrema importanza nella sua riparazione chirurgica; essa fornisce un'appropriata traccia per le fibre assoniche rigeneranti

16.5.8. TRAPIANTO DI NERVO PERIFERICO

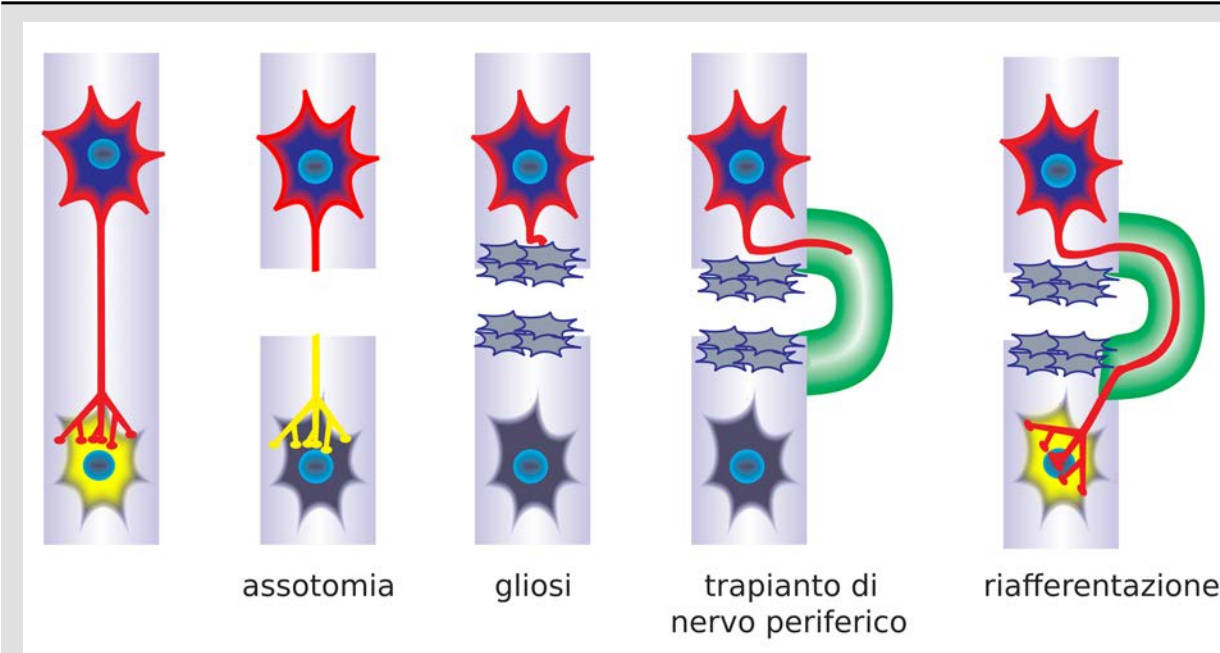




Figura 16.4. Trapianto di nervo periferico

- Nella sezione completa del midollo spinale non si riformano gli assoni verso la periferia ed i neuroni de-assonati degenerano in breve tempo
- Questo è dovuto alla sostanza bianca centrale ed alla gliosi che bloccano la rigenerazione assonica
- Con un trapianto di nervo periferico si tenta di indurre gli assoni a rigenerare in un ambiente favorevole
- In sistemi sperimentali murini si è ottenuta una parziale remissione della paralisi (10%), che per l'uomo sarebbe sufficiente a ridare autosufficienza ai midollo-lesi


16.6. Conservazione del tessuto di sostegno

-  La perfezione nella riparazione dei parenchimi lesi è in relazione
- *alla capacità delle cellule di rigenerare*
 - *alla conservazione dell'architettura stromale o comunque della struttura reticolare nei tessuti lesi*
-

16.6.1. RENE

-  Se il rene viene esposto ad un agente tossico che ne distrugga le cellule tubulari senza interessare le membrane basali del tubulo o lo stroma interstiziale, si potrà avere una rigenerazione delle cellule tubulari così completa da ristabilire la normale funzione dell'organo
- Se invece il sostegno reticolare stromale dei tubuli va perduto, come per esempio negli infarti renali, la ricostruzione completa non sarà più possibile, e si andrà invece incontro alla formazione di tessuto cicatriziale non funzionante
-

16.6.2. FEGATO

 Nelle lesioni del fegato, se il reticolo stromale di sostegno si salva, vi sarà una ordinata rigenerazione delle cellule epatiche e si recupererà completamente la normale architettura del lobulo con la sua funzione

Questo è ciò che avviene nelle epatiti virali di modesta entità

Nelle epatiti gravi la massiva necrosi a carico del parenchima epatico comporta il collasso e la distruzione degli elementi stromali. Se l'individuo sopravvive, la rigenerazione del fegato sarà disordinata e non di rado porterà alla formazione di grossolane cicatrici; in questi casi il recupero funzionale non sarà completo

Una rigenerazione funzionale del fegato richiede la corretta induzione della struttura di sostegno, con la realizzazione della doppia vascolarizzazione portale e sistemica, e la corretta disposizione degli epatociti in rapporto all'albero biliare: ogni epatocita deve avere una polarità multipla: verso gli altri epatociti adiacenti, verso lo spazio vascolare e verso lo spazio biliare

Questa crescita ordinata funziona nelle condizioni embrionali/fetali durante l'organogenesi, funziona a seguito di lesioni con infiammazione minima (epatectomia parziale in un donatore di fegato, o nel ricevente un trapianto). Non funziona in presenza di una forte infiammazione, come si verifica a seguito di un danno necrotico massiccio: la conseguenza più probabile sarà una cirrosi

Definizione di cirrosi

Si definisce cirrosi epatica una condizione in cui sono presenti fibrosi massiccia e noduli rigeneranti atipici

16.6.3. CIRROSI

☞ Nel caso delle condizioni infiammatorie che portano a cirrosi, gli epatociti tendono a rigenerare mantenendo ed inducendo il polo vascolare, senza riuscire ad indurre correttamente il polo biliare

I capillari ed i dotti biliari proliferano indipendentemente perdendo la connessione con gli epatociti. Ciuffi di capillari biliari possono essere trovati in caso di cirrosi all'interno delle ampie zone fibrotiche

I noduli epatici rigeneranti di epatociti che hanno perso la polarità biliare si definiscono atipici. La loro funzionalità è limitata dall'incapacità di riversare nella bile i prodotti destinati alla escrezione

Nel caso della cirrosi, i noduli epatici rigeneranti tendono a comprimere le radici delle vene sovra-epatiche generando così un significativo aumento della pressione a monte: ipertensione portale

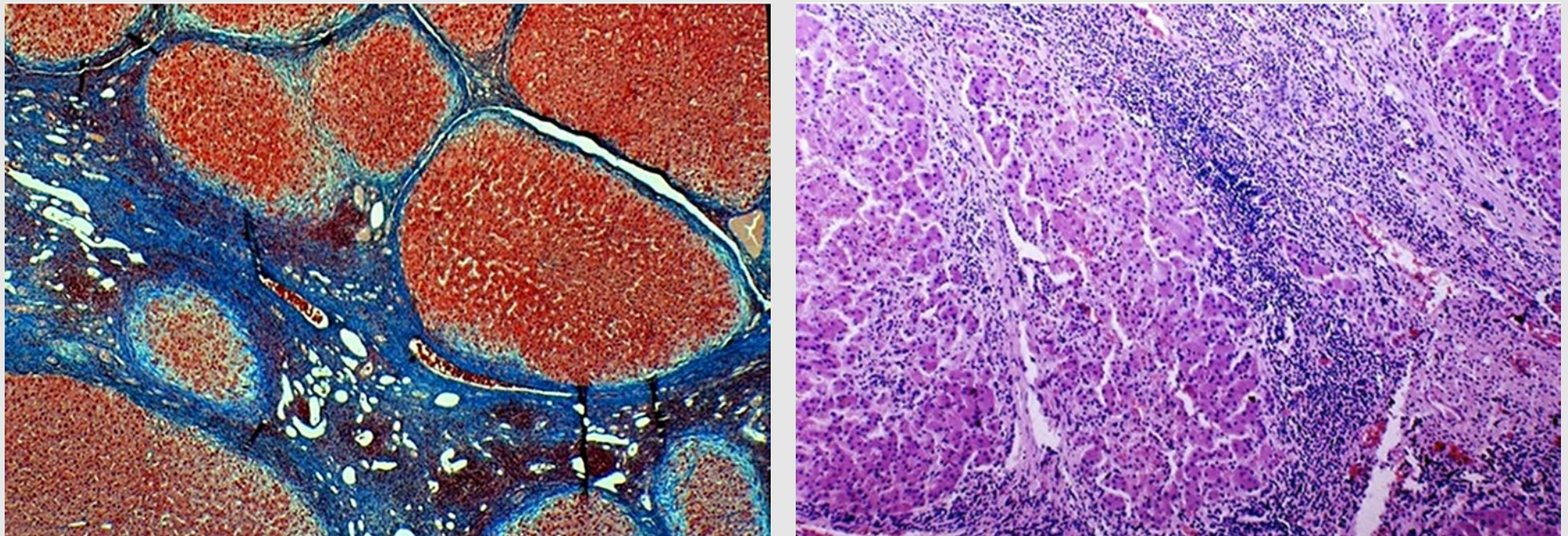


Figura 16.5. Cirrosi. A dx in tricromia, in blu il connettivo. A sn. 25x. Da: Collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

16.7. Riparazione per mezzo del tessuto connettivo

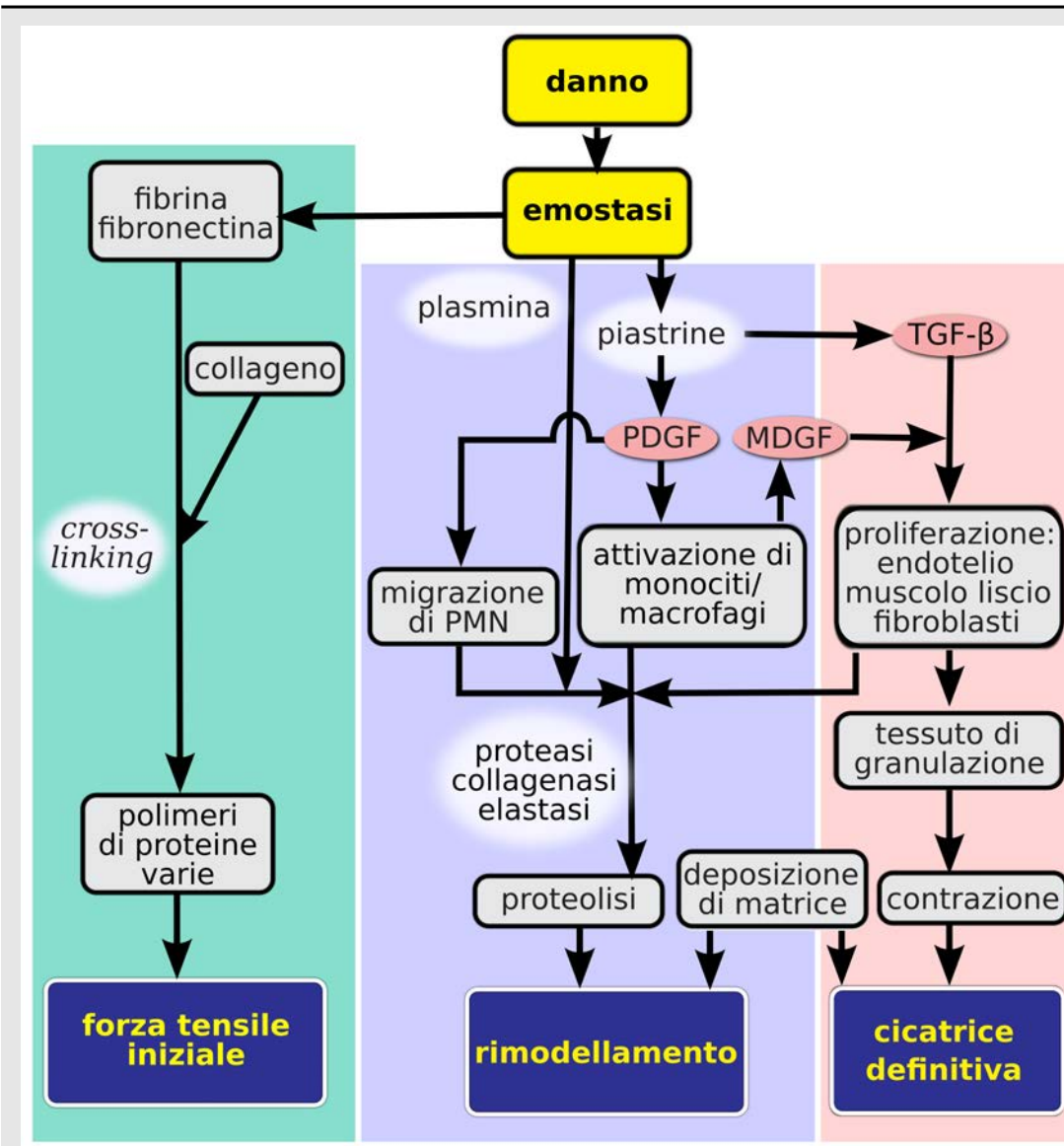


Figura 16.6. Guarigione delle ferite

La normale conseguenza di quasi tutte le lesioni tissutali massicce è la proliferazione di fibroblasti e di gettoni capillari con conseguente deposizione di collagene a formare una **cicatrice**



La cicatrizzazione per mezzo di connettivo è un metodo ubiquitario ed efficiente di riparazione: Essa:

- comporta la perdita delle strutture parenchimali specializzate
- garantisce la continuità tissutale
- mantiene una buona resistenza tensile
- maturando si retrae provocando deformazioni permanenti

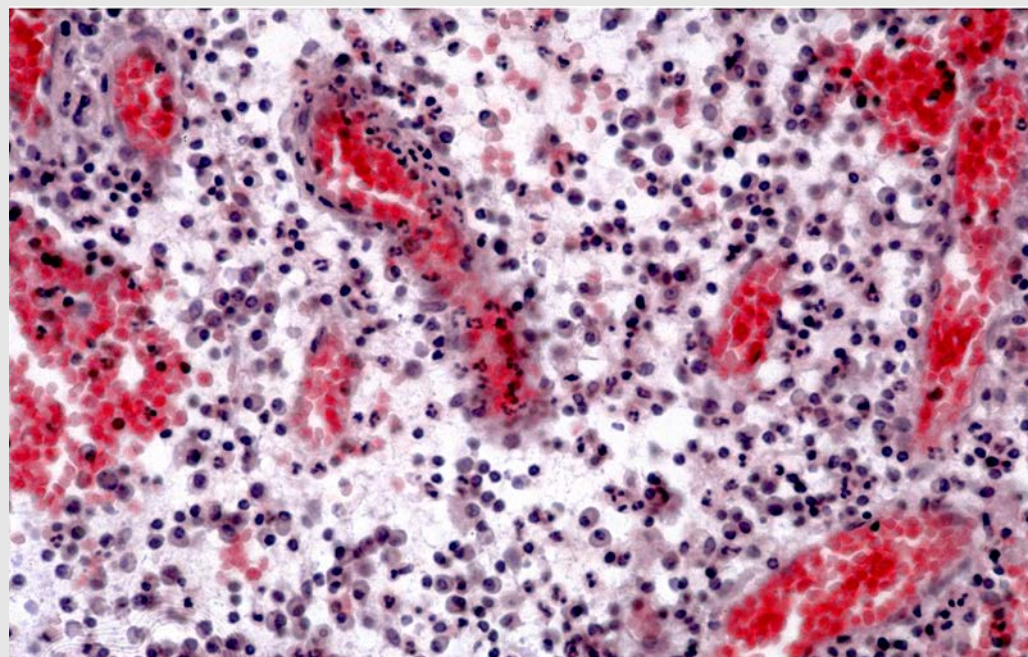
Poiché nel SNC il mantenimento della resistenza tissutale non è importante a causa della presenza della scatola cranica, mentre retrazioni con deformazioni aggiuntive sarebbero perniciose, nel SNC stesso non si ha una cicatrizzazione simile a quella periferica. Si ha invece:

- gliosi (proliferazione della glia)
- formazione di cavità (cisti malaciche)

16.7.1. GUARIGIONE DELLE FERITE

-  Il difetto tissutale, sia grande o sia piccolo, verrà inizialmente riempito da una proliferazione di tessuto connettivale altamente vascolarizzato che prende nome di **tessuto di granulazione**
-  La formazione del tessuto di granulazione inizia precocemente nel processo di guarigione
- I macrofagi cominciano ad accumularsi nei focolai infiammatori entro circa 48 ore e iniziano a ripulire la zona dai tessuti morti, inclusi i neutrofili morti o morenti
- Benché i macrofagi formino la maggior parte dei leucociti di un tessuto di granulazione vi è sempre una variabile commistione di altre cellule infiammatorie che include linfociti, eosinofili, mastcellule e qualche neutrofilo che sopravvive

16.7.2. TESSUTO DI GRANULAZIONE



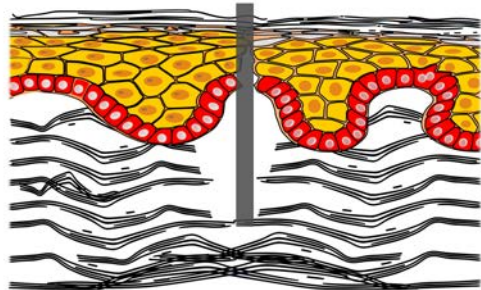
Il termine tessuto di granulazione deriva dal suo aspetto macroscopico, che appare infatti roseo, piuttosto molliccio e con un aspetto finemente granulare

Microscopicamente esso è formato da vasi neoformati che si accrescono in una sostanza fondamentale estremamente lassa (edematosa) nella quale si apprezzano dei fibroblasti sparsi e delle cellule infiammatorie

Figura 16.7. Tessuto di granulazione giovane: edema, leucociti in diapedesi, plasmacellule. Si osservano molti vasellini neoformati

Da: collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

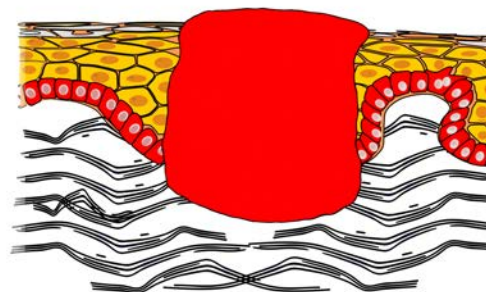
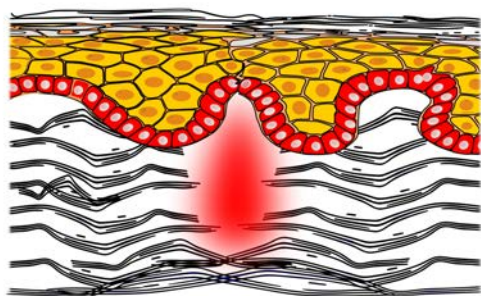
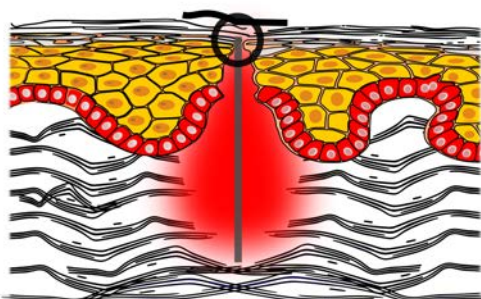
16.7.3. GUARIGIONE PER PRIMA E PER SECONDA INTENZIONE



Per prima intenzione

Si verifica quando i margini di una ferita sono perfettamente affrontati

Vi è una scarsissima perdita di sostanza; l'essudato e i residui del materiale necrotico sono minimi e la riparazione avviene rapidamente



Per seconda intenzione

Si verifica quando vi sia una perdita tissutale che impedisce il perfetto affrontarsi dei margini di una ferita

Quando vi sia stata una significativa perdita di tessuto, come in una ferita aperta, e quindi vi sia anche una considerevole quantità di essudato o di materiale necrotico da rimuoversi, la guarigione avrà luogo molto più lentamente

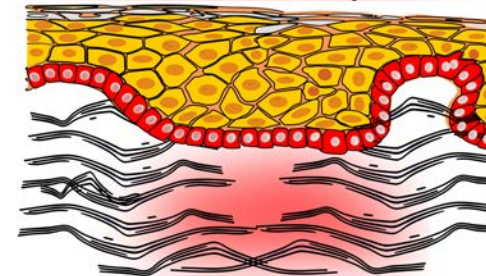
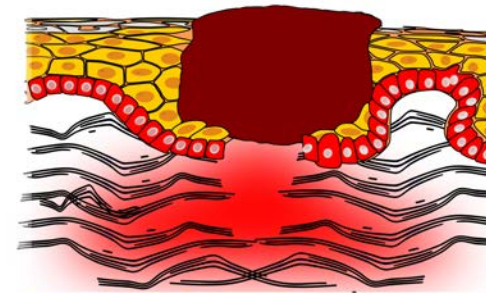
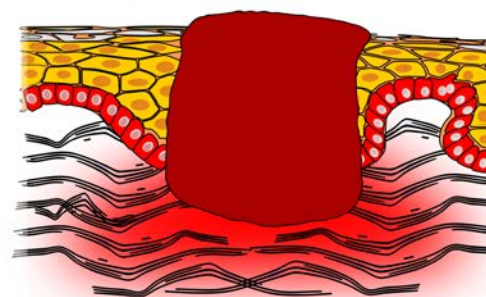


Figura 16.8. Guarigione per prima intenzione (a sn.) e per seconda intenzione (a dx.)

Liberamente tratto da Rubin (1994)

16.7.4. NEO-ANGIOGENESI

- L'angiogenesi è importante non solo nella riparazione delle ferite, ma anche fisiologicamente nell'organogenesi e patologicamente nelle neoplasie

16.7.5. FASI DELL'ANGIOGENESI

- I macrofagi secernono fattori che promuovono la neo-angiogenesi
- I capillari penetrano nella zona per gemmazione da vasi sanguigni sani presenti ai margini della ferita
- Si formano gettoncini solidi di cellule endoteliali che rapidamente si cavitano dando luogo ad un lume nel quale comincia a scorrere il sangue
- I vasi sanguigni neoformati sono lassi e consentono la filtrazione di proteine e leucociti nello spazio extra-vascolare. Pertanto il tessuto di granulazione neo-formato è edematoso e molle
- La permeabilità dei capillari consente la fuoriuscita di sostanze nutritive per i fibroblasti che in queste condizioni producono più sostanza fondamentale che collagene

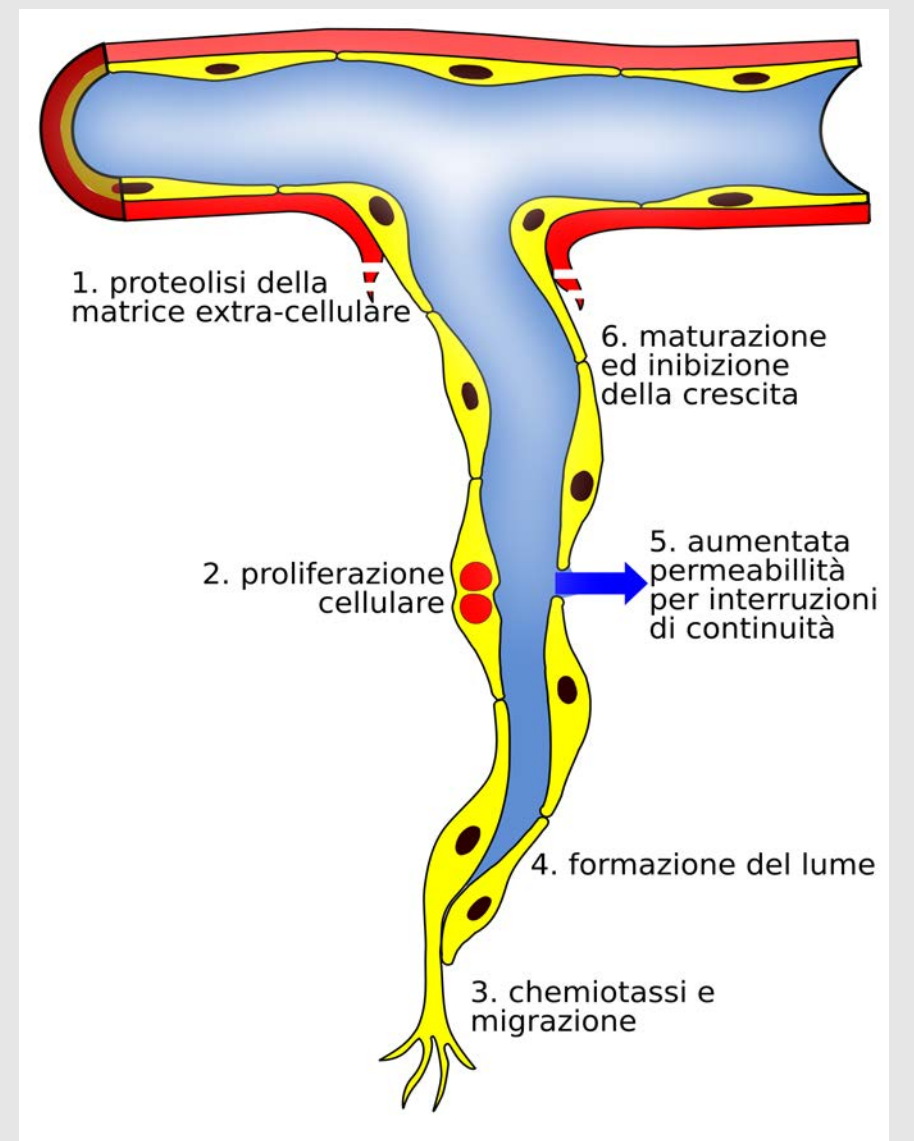


Figura 16.9. Neo-angiogenesi- Liberamente tratto da Motamed (1997)

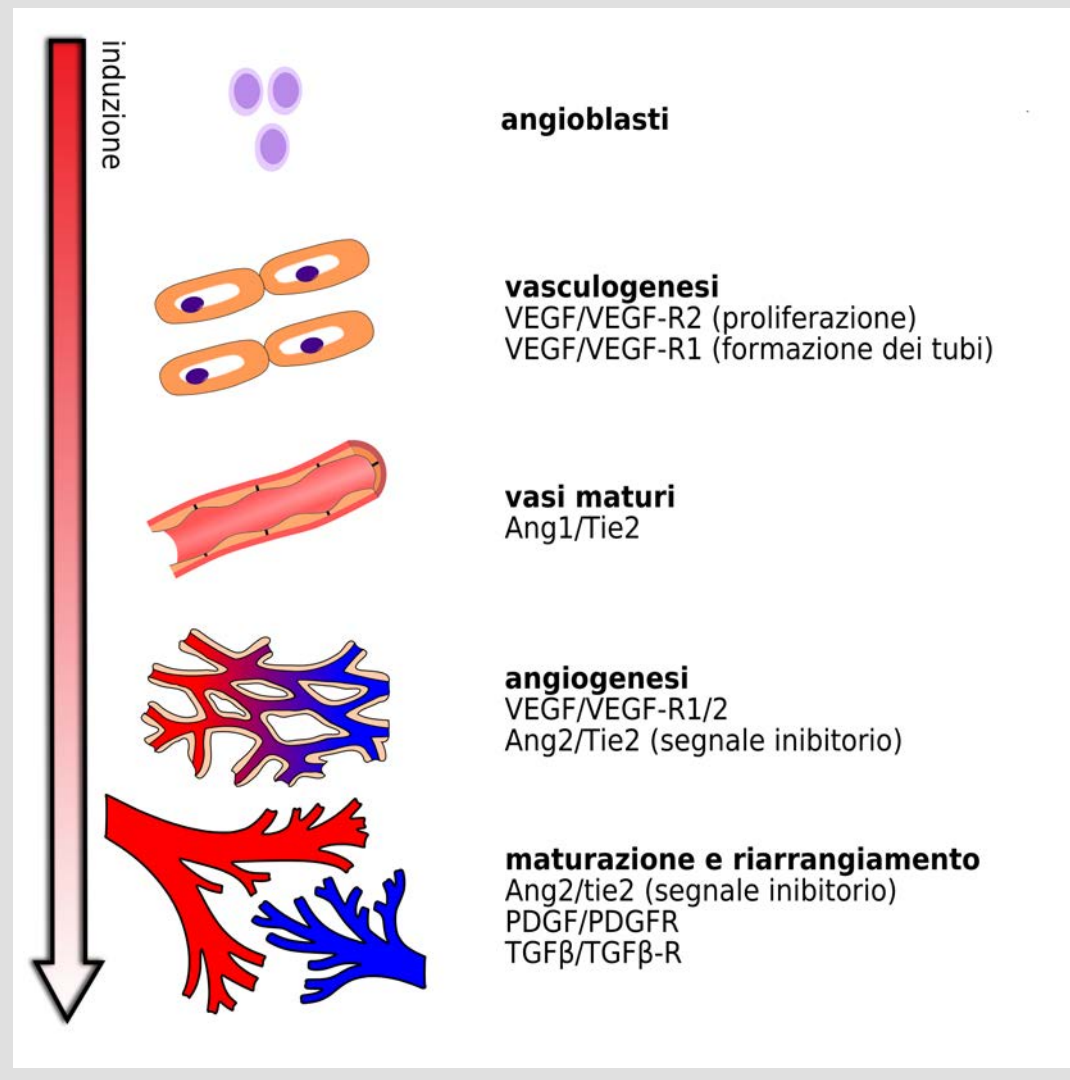
16.7.6. ANGIOGENESI E FATTORI DI CRESCITA

Figura 16.10. Angiogenesi: recettori tirosina-chinasici e ligandi relativi.

VEGF: vascular endothelial growth factor, Ang: angiopoietina, Tie: un recettore sulle cellule endoteliali, PDGF: platelet derived growth factor, TGF: transforming growth factor

Liberamente tratto da Risau (1997) e Hanahan (1997)

Le varie fasi dell'angiogenesi sono indotte da mediatori differenti per lo più di tipo citochinico



16.7.7. FIBROBLASTI



Le condizioni per la migrazione dei fibroblasti sono rappresentabili sostanzialmente come:

- *uno stato infiammatorio di basso livello e di lunga durata*

Questo stato può verificarsi

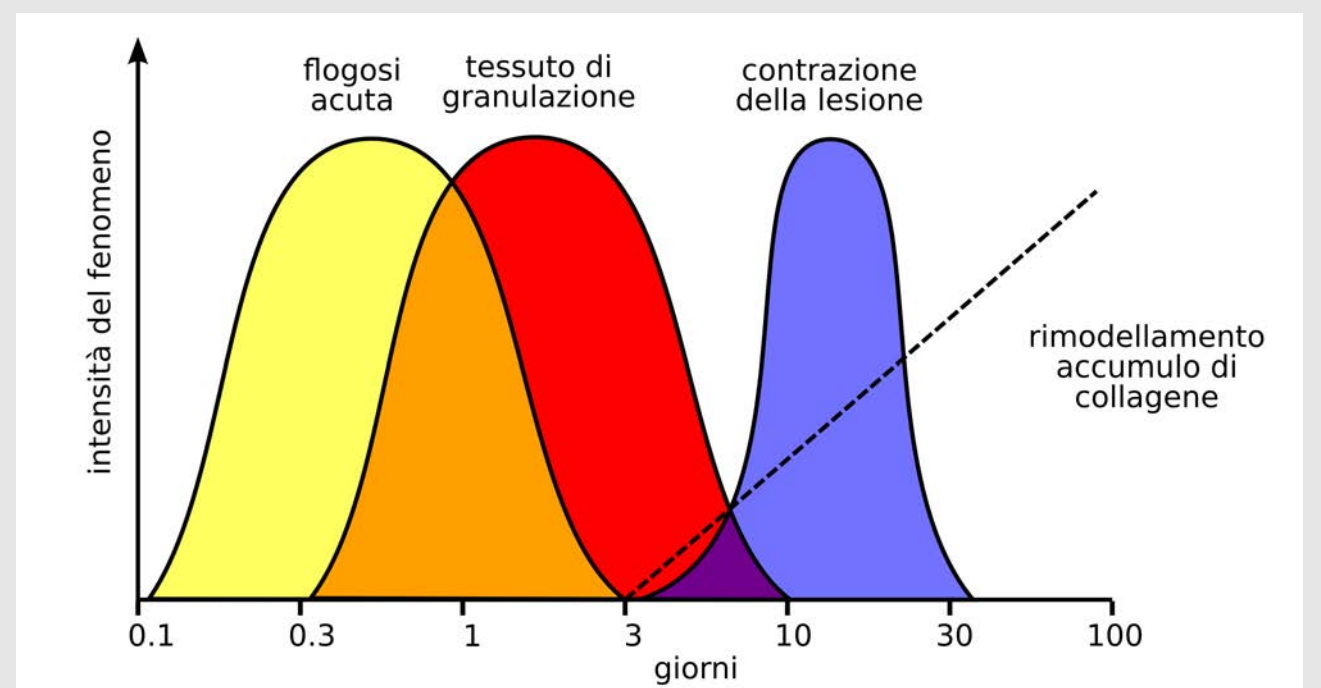
- nella lesione stessa
- alla periferia di una lesione più grave dove i fattori flogistici sono diluiti

16.7.8. TEMPISTICA DELLA RIPARAZIONE DELLE FERITE



- Mano a mano che l'infiammazione grave recede fibroblasti migrano nel letto della ferita per chemiotassi
- Mano a mano che il tessuto di granulazione matura le cellule flogistiche diminuiscono, i fibroblasti rilasciano collagene ed i capillari diventano sempre meno

Figura 16.11. Tempistica della riparazione delle ferite. Liberamente tratto da Clark (1996)



16.8. Riparazione dell'osso

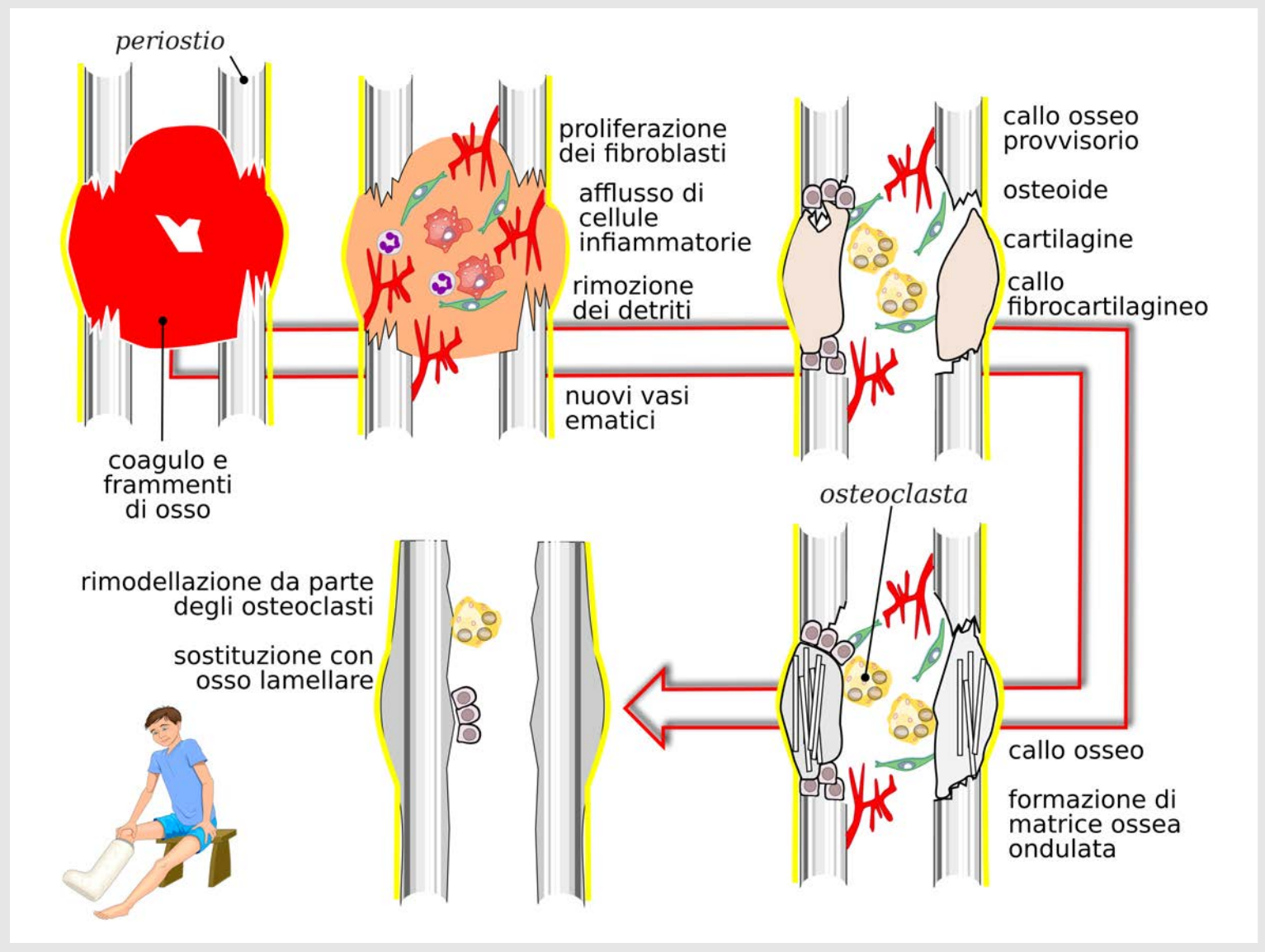
Figura 16.12. Riparazione dell'osso.

Liberamente tratto da Lakhani (2003)


I passi per la riparazione di un osso fratturato sono:

- la digestione della zona lesa
- la riparazione con tessuto di riparazione
- la calcificazione con ossificazione

Quest'ultima può avvenire solo se la parti fratturate sono immobilizzate, altrimenti rimane tessuto relativamente molle fibrotico con possibile formazione di pseudo-articolazioni




16.9. Fattori che influenzano la riparazione dei tessuti

 Fattori generali che influenzano la riparazione dei tessuti sono


- fattori di crescita
- apporto ematico
- infezione e concorrente presenza di materiale estraneo
- mobilità
- nutrizione
- steroidi, chemioterapia e radioterapia

16.9.1. I FATTORI DI CRESCITA


 I fattori di crescita non operano solo durante la crescita normale, ma anche nelle proliferazioni neoplastiche sia benigne che maligne e nella infiammazione-riparazione-guarigione

- PDGF (*platelet derived growth factor*) rilasciato da piastrine, macrofagi, cellule muscolari lisce, endotelio e da alcune cellule tumorali, stimola macrofagi fibroblasti e cellule muscolari lisce
- FGF (*fibroblast growth factors*) e VEGF (*vascular endothelial growth factor*) sono prodotti dai macrofagi attivati e svolgono un ruolo cruciale nella neo-angiogenesi
- TGF- β (*transforming growth factor- β*) viene rilasciato dai macrofagi nelle lesioni e stimola la produzione di collagene e proteine della matrice da parte dei fibroblasti
- KGF (*keratinocyte growth factor*) viene rilasciato dalle cellule del derma e stimola la riepitelizzazione


16.9.2. APPORTO EMATICO

-  Senza una adeguata perfusione ematica, un piccolo danno può condurre ad una distruzione tissutale massiva
L'inadeguato apporto ematico causa un ritardo nella riparazione nelle persone molto anziane
Le ulcere da decubito negli allettati sono anch'esse dovute alla mancata guarigione per deficit di apporto ematico dovuto a ragioni emodinamiche ed edema da stasi
-

16.9.3. INFEZIONE O CONCORRENTE PRESENZA DI MATERIALE ESTRANEO

-  La presenza di infezione e corpi estranei ritarda la guarigione stimolando processi infiammatori
Il corpo estraneo non è necessariamente di origine esogena: detriti endogeni possono comportarsi nello stesso modo
I punti di sutura sono un esempio particolare: essi sono necessari per ricomporre i tessuti lacerati ma sono essi stessi corpi estranei, per questo si cerca di usare materiali che si riassorbono
-

16.9.4. MOBILITÀ

-  L'esempio più tipico dell'importanza della mobilità della ferita è data dalla riparazione dell'osso: se non si ottiene immobilità per alcune settimane l'osso non si forma
Lo stesso vale per tutte le altre ferite in vario grado: senza immobilità dei tessuti tra loro la riparazione non va a buon fine
-

16.9.5. NUTRIZIONE



Difetti di nutrizione portano a ritardata guarigione delle ferite. In particolare:

- malnutrizione generale
 - deficienza di vitamina C (scorbuto)
 - deficienza di zinco
-

16.9.6. STEROIDI, CHEMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA



Gli steroidi riducono la risposta infiammatoria e sono molto utili in quei casi in cui il danno principale è dovuto ad una eccessiva risposta flogistica.

Contemporaneamente però si riduce l'efficienza del processo riparativo per effetti inibitori su macrofagi ed altre cellule che sono attivamente coinvolte nella riparazione

Anche chemioterapia e radioterapia (non nella zona della ferita) aumentano i tempi di guarigione riducendo il numero di monociti a disposizione

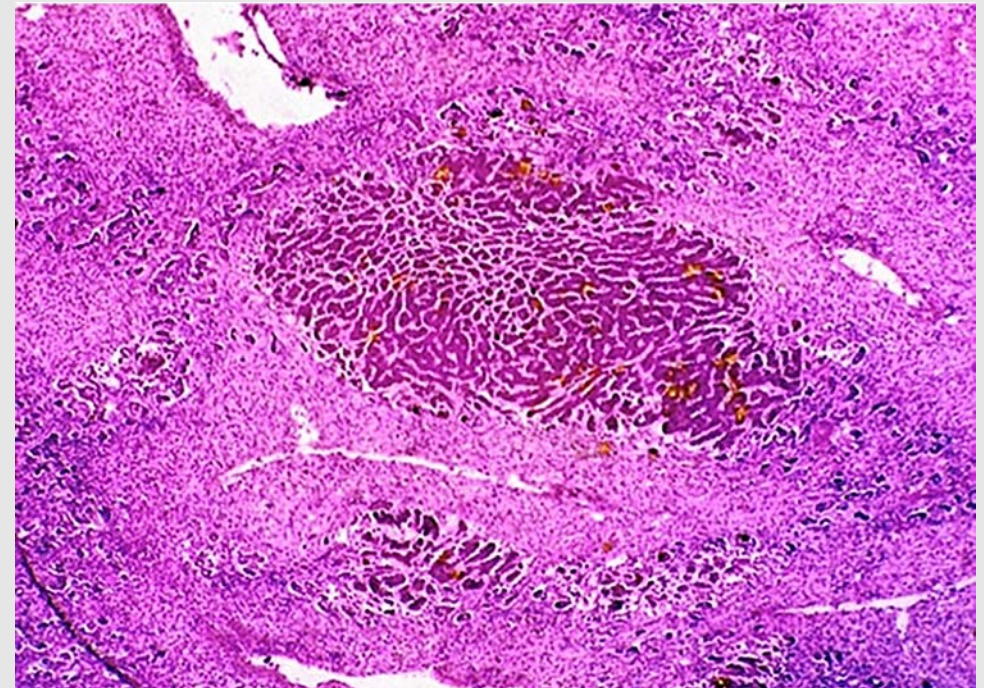
16.10. Complicanze dei processi riparativi

16.10.1. FIBROSI O SCLEROSI

- ☞ Fibrosi e sclerosi sono due termini la cui accezione è generalmente identica
- ☞
 - Il fenomeno della cicatrizzazione si porta dietro sempre l'ultimo atto: la retrazione della cicatrice
 - Questo fatto può portare ad insufficienze funzionali di movimento, alla formazione di stenosi in organi cavi, alla disorganizzazione di un organo parenchimoso, alla deturpazione nel caso di estese ferite superficiali

Figura 16.13. Sclerosi del fegato

Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna



16.10.2. INIBIZIONE DELLA SINTESI DI MIELINA NELLA SCLEROSI MULTIPLA

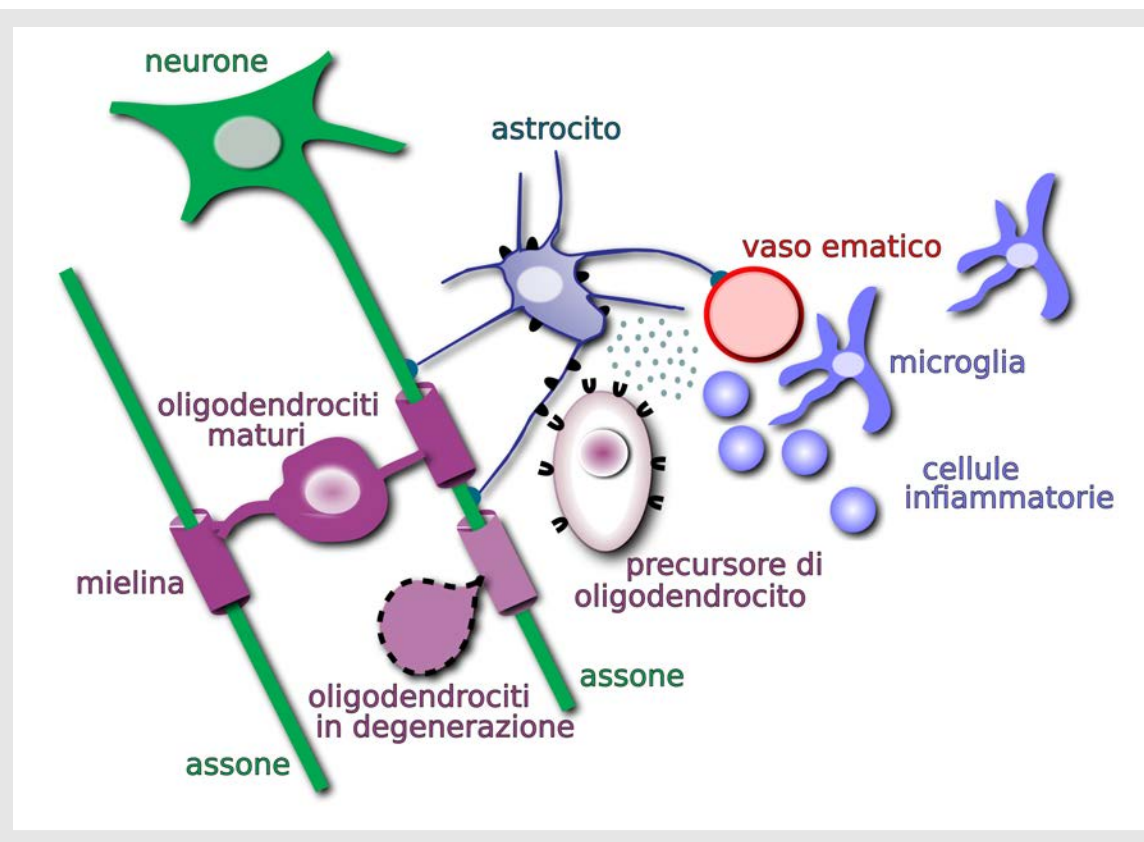
☞ La perdita della mielina rappresenta un indice della sclerosi multipla. Le lesioni caratteristiche della sclerosi multipla si possono avere ovunque nel SNC

☞ *Figura 16.14. Inibizione della sintesi di mielina nella sclerosi multipla.*

Liberamente tratto da Hohfeld (2002)

La cascata di segnale che inibisce la mielinizzazione in una lesione di sclerosi multipla nel SNC

- 1. le cellule infiammatorie secernono TGF- β 1 nella matrice inter-cellulare
- 2. TGF- β 1 attiva gli astrociti che esprimono Jagged1
- 3. Jagged1 si lega al recettore per Notch1 espresso sui precursori degli oligodendrociti
- 4. gli oligodendrociti come conseguenza dei segnali mediati da Notch1 non rimpiazzano la mielina degenerante



16.11. Riparazione e cellule staminali

16.11.1. STRATEGIE PER OTTENERE NUOVI TESSUTI DA CELLULE STAMINALI DELL'ADULTO

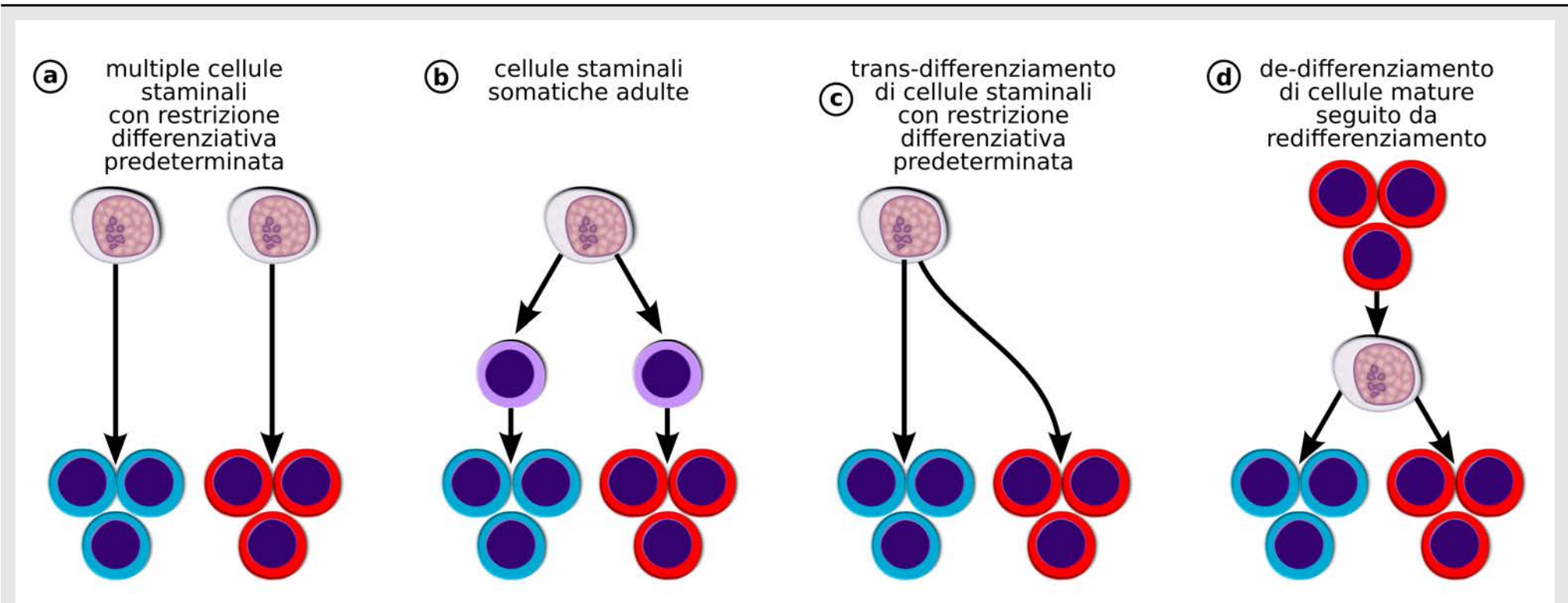


Figura 16.15. Strategie per ottenere nuovi tessuti da cellule staminali midollari o circolanti dell'adulto. Nel modello a) singole cellule staminali si differenziano unicamente lungo una via predeterminata; nel modello b) cellule staminali somatiche primitive si differenziano in varie cellule organo-specifiche; nel modello c) cellule staminali con differenziamento ristretto, mutano linea differenziativa in seguito a stimolo patologico o fisiopatologico (danno, infiammazione): evento spontaneamente assai raro; nel modello d) cellule differenziate, perdono il differenziamento, e poi ne riacquistano un'altro uguale o diverso da quello di origine. Liberamente tratto da Körbling (2003)

16.11.2. PLASTICITÀ POTENZIALE DELLE CELLULE STAMINALI

Tabella 16.22: Potenziale plasticità delle cellule staminali. Questo elenco è limitato ed in continua evoluzione. Ha solo valore indicativo

Localizzazione della cellula staminale	Tipo di cellule generate
cervello	neuroni, oligodendrociti, miociti scheletrici, cellule ematiche
midollo osseo	cellule endoteliali, cellule ematiche, cartilagine, osso, adipociti, miociti cardiaci e scheletrici, neuroni, pelle, enterociti, timociti, pneumociti
muscolo scheletrico	muscolo scheletrico, osso, cartilagine, grasso, muscolo liscio
miocardio	miociti, cellule endoteliali
pelle	cheratinociti
fegato	epatociti
testicoli ed ovaie	cellule gonadiche
dotti pancreatici	cellule delle <i>insulae</i>
tessuto adiposo	grasso, muscolo, osso, cartilagine

16.11.3. CAMBIAMENTO DI *LINEAGE* INDOTTO CON MODIFICAZIONE GENICA

☞ Recentemente si è potuto dimostrare che il differenziamento non è unidirezionale, ma che si possono avere dei mutamenti di *lineage* con induzione di un differenziamento parallelo

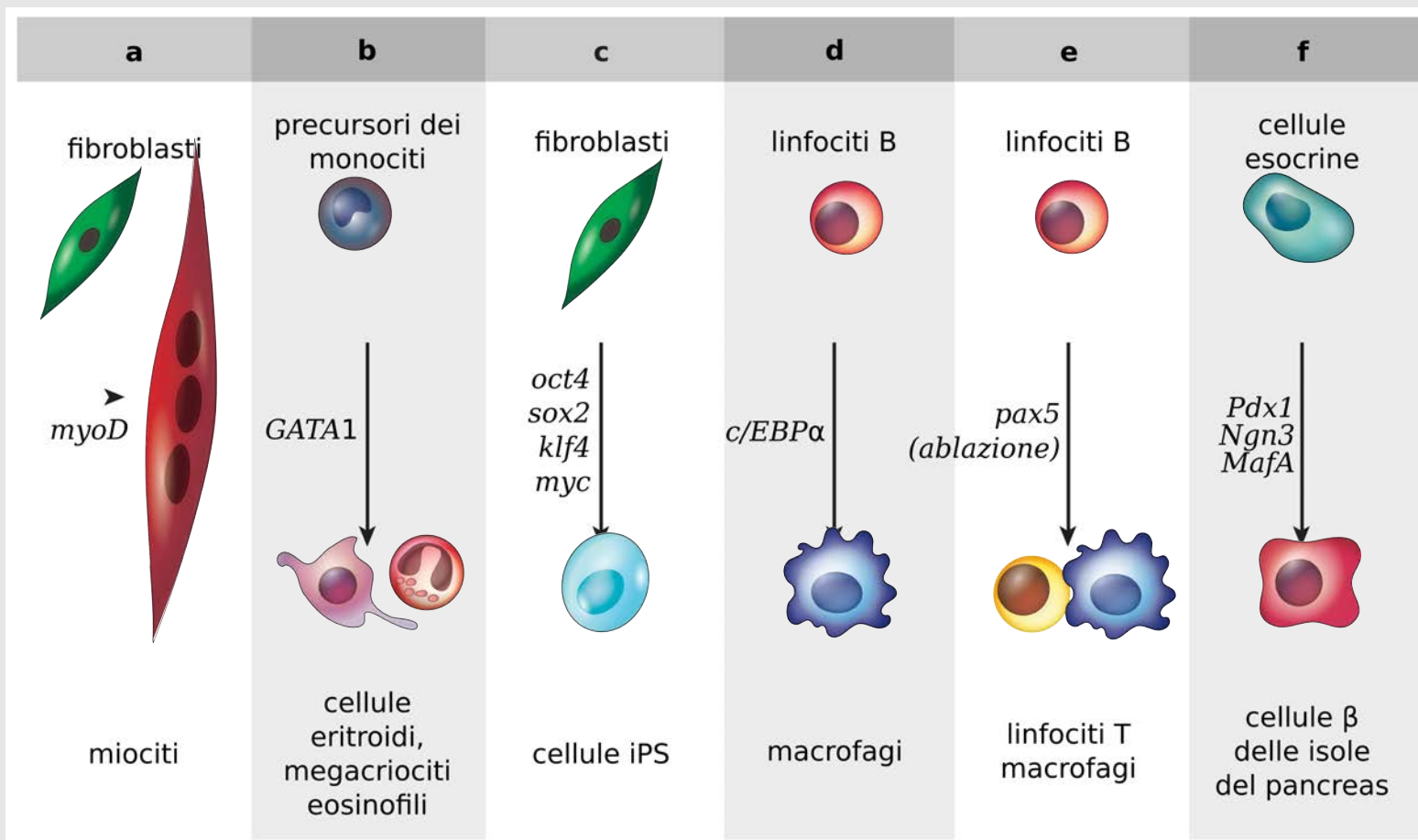
Figura 16.16.
Cambiamento di lineage indotto con sovra-espressione o ablazione genica

La capacità di convertire cellule specializzate in cellule di altro lineage inducendo la trasformazione tramite una diversa espressione di fattori di trascrizione apre nuove vie all'uso di queste cellule nella riparazione


I dati proposti sono in continua evoluzione e la loro presentazione ha solo valore indicativo

iPS: induced pluripotent stem cells (cellule staminali pluripotenti indotte)

Adattato da Graf (2009)



16.11.4. CELLULE STAMINALI MUSCOLARI

 La scoperta che anche *in vivo* le cellule staminali sono in grado in certe condizioni di differenziarsi anche in cellule muscolari ha aperto nuove prospettive

L'inserimento di cellule staminali in zone di miocardio infartuate dopo adeguata riperfusione ha consentito il ripopolamento della zona necrotica con cellule capaci di attività contrattile, in grado di assicurare una performance migliore di quanto non sia in grado di fare la semplice cicatrice fibrosa

 Perché un trapianto di cellule staminali possa funzionare è necessario che si abbia

- lo *homing*: le cellule staminali devono localizzarsi là dove richiesto
- il differenziamento nella cellula finale
- la cessazione della moltiplicazione: se le cellule staminali, o le loro immediate derivate, non cessano di moltiplicarsi avremo indotto la formazione di un tessuto in moltiplicazione non controllata cioè una neoplasia

Nel caso del miocardio questi presupposti sono stati raggiunti con sufficiente certezza da consentire il passaggio alla pratica clinica, anche se sperimentale

16.11.5. IPOTESI CHEMIOTATTICA PER LO HOMING DELLE CELLULE STAMINALI



- Cellule staminali con recettori per le chemiochine circolano sino ai vari tessuti che producono molecole ad attività chemiochinica
- In questo caso l'area di danno secerne chemiochine in grande quantità, richiamando cellule staminali
- Altre citochine prodotte dal tessuto adiacente alla lesione inducono al differenziamento corretto
- Con il differenziamento cessa la proliferazione
- Il tessuto viene ripristinato nelle sue connessioni fisiche e funzioni

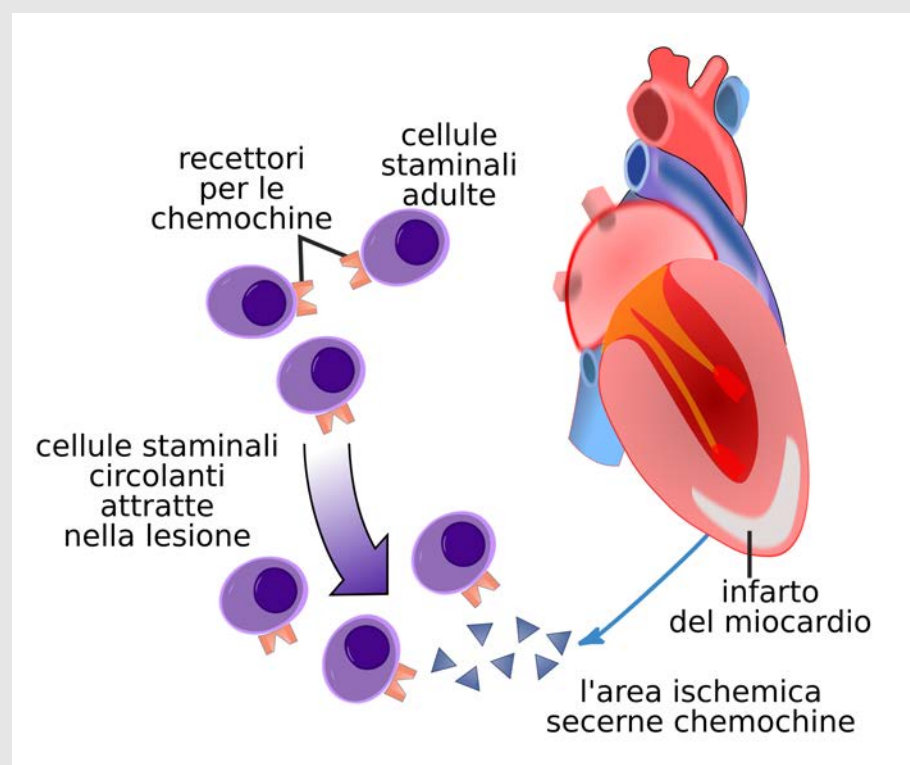


Figura 16.17. Ipotesi chemiotattica per lo homing delle cellule staminali. Liberamente tratto da Rosenthal (2003)

16.12. Principali fonti utilizzate

Bizzozzero, G. (1894) *An address on the growth and regeneration of the organism. Br. Med. J.* 38, 78-732

Clark, R.A.F. (1996) *Wound repair. In: Clark, R.A.F. (ed.) The molecular and cellular biology of wound repair. II ed. Plenum Press, New York. P. 3*

Graf, T., Enver, T. (2009) *Forcing cells to change lineage. Nature* 462, 587-594

Hanahan, D. (1997) *Signaling vascular morphogenesis and maintenance. Science* 277, 48-50

Hohlfeld, R. (2002) *Myelin failure in multiple sclerosis: breaking the spell of Notch. Nature Med.* 8, 1075-1076

Lakhani, S.R., Dilly, S.A., Finlayson, C.J., Dogan, A. (2003) *Basic pathology. An introduction to the mechanisms of disease. III ed. Arnold, London*

Körbling, M., Estrov, Z. (2003) *Adult stem cell for tissue repair - A new therapeutic concept? N. Engl. J. Med.* 349-570-582

Motamed, K., Sage, E.H. (1997) *Regulation of vascular morphogenesis by the matricellular protein SPARC. Kidney Int.* 51, 1383-1387

Risau, W. (1997) *Mechanisms of angiogenesis. Nature*, 386, 671-674

Rosenthal, N. (2003) *Prometheus's vulture and the stem cell promise. N. Engl. J. Med.* 349, 267-274

Rossi, F., Strata, P. (1998) *Trapianto di cellule nervose nel cervello adulto. Le Scienze* 358, 48-56

Rubin, R., Farber, J.L. (1994) *Pathology. II ed. Lippincott, Philadelphia*







17. Fisiopatologia delle infezioni

II edizione

In collaborazione con Giovanna Testa



(vedi singoli sottocapitoli)

17. Fisiopatologia delle infezioni.....	533	17.4.3. Meccanismi di difesa innati.....	544
17.1. CONSIDERAZIONI GENERALI	535	17.5. OCCHIO	545
17.2. RISPOSTE GENERALI VERSO MICRORGANISMI VIVENTI	536	17.5.1. Liquido lacrimale.....	545
17.3. FASI TEMPORALI DELLA RISPOSTA ALLE INFEZIONI.....	537	17.6. TRATTO RESPIRATORIO	546
17.3.1. Immunità innata (0-4 ore).....	538	17.6.1. Eliminazione nasale.....	547
17.3.2. Risposta indotta precoce - immunità non adattativa (4-96 ore).....	539	17.6.2. Eliminazione tracheo-bronchiale.....	548
17.3.3. Risposta adattativa tardiva - immunità indotta adattativa (>96 ore).....	540	17.6.3. Eliminazione alveolare.....	549
17.3.4. Immunità protettiva.....	541	17.7. TRATTO GASTROENTERICO	550
17.3.5. Memoria immunologica.....	541	17.8. CUTE	552
17.4. BARRIERE INNATE	542	17.9. L'UOMO COME COMUNITÀ ECOLOGICA	553
17.4.1. Meccanismi di virulenza.....	542	17.9.1. Infezioni opportunistiche.....	553
17.4.2. Vie di infezione.....	543	17.10. FATTORI CHE INFLUENZANO LA QUALITÀ DEI MECCANISMI DI DIFESA	

.....	556	17.18. BATTERI EXTRA-CELLULARI	585
17.11. RISPOSTA NON-ADATTATIVA DELL'OSPITE ALL'INFEZIONE	557	17.19. IMMUNITÀ NATURALE VERSO I BATTERI EXTRA-CELLULARI	586
17.11.1. Lipopolisaccaride e produzione di monochine.....	558	17.19.1. Le citochine nella difesa contro i batteri extra-cellulari.....	589
17.11.2. La risposta di fase acuta indotta dalla interleuchina IL-6.....	559	17.20. RISPOSTE ADATTATIVE CONTRO I BATTERI EXTRA-CELLULARI	590
17.11.3. Interferoni ed infezioni virali.....	561	17.20.1. Risposta anticorpale.....	590
17.12. MECCANISMI DELL'INTERAZIONE OSPITE-VIRUS.....	562	17.20.2. Risposta cellulo-mediata.....	591
17.12.1. Tropismo dei virus.....	562	17.20.3. Conseguenze della difesa contro i batteri extra-cellulari.....	592
17.12.2. Esempi di recettori utilizzati dai virus.....	563	17.20.4. Superantigeni.....	593
17.12.3. Meccanismi di uccisione cellulare da parte dei virus.....	564	17.20.5. Evasione della risposta immune.....	593
17.13. IMMUNITÀ INNATA CONTRO I VIRUS	566	17.20.6. Patogenesi dell'infezione gonococcica.....	594
17.13.1. Effetti intra-cellulari degli interferoni nelle infezioni virali	567	17.21. TOSSINE BATTERICHE	598
17.14. RISPOSTE IMMUNI SPECIFICHE AI VIRUS (IMMUNITÀ ADATTATIVA) ..	568	17.21.1. Differenze tra endotossine ed esotossine batteriche.....	598
17.14.1. Anticorpi.....	568	17.21.2. Le esotossine batteriche.....	599
17.14.2. Linfociti T citotossici (cytotoxic T lymphocytes, CTL).....	569	17.21.3. Struttura generale	601
17.14.3. Evasione della risposta immune da parte dei virus.....	570	17.21.4. Meccanismo d'azione della tossina difterica.....	602
17.14.4. Evasione della risposta immune da parte del virus dell'influenza.....	571	17.21.5. Il meccanismo d'azione della tossina tetanica.....	603
17.14.5. Persistenza e riattivazione dell'infezione con virus herpes simplex.....	574	17.21.6. Il meccanismo d'azione della tossina botulinica.....	604
17.14.6. Immunità protettiva nei confronti di virus.....	575	17.21.7. Tossine che hanno attività enzimatica di ADP-ribosilazione.....	605
17.15. MICRORGANISMI INTRA-CELLULARI	576	17.21.8. Esempi di quadri clinico-patologici delle tossine di importanza in patologia umana.....	606
17.16. RISPOSTE NON ADATTATIVE AI BATTERI INTRA-CELLULARI	577	17.22. ENDOTOSSINE	608
17.16.1. Fagocitosi.....	577	17.22.1. Il ruolo del lipopolisaccaride (LPS) nello shock endotossico (shock settico)	609
17.16.2. Equilibrio ospite-patogeno.....	577	17.23. MICOSI	610
17.17. RISPOSTE ADATTATIVE AI BATTERI INTRA-CELLULARI	578	17.23.1. Micosi ed immuno-competenza.....	610
17.17.1. Immunità cellulo-mediata.....	578	17.23.2. Eziologia delle micosi.....	610
17.17.2. Adjuvanti.....	578	17.23.3. Classificazione delle micosi.....	611
17.17.3. Cellule CD4+ e cellule CD8+.....	579	17.23.4. Micosi superficiali.....	611
17.17.4. Interferone- γ (IFN- γ).....	579	17.23.5. Micosi cutanee.....	612
17.17.5. Resistenza.....	580	17.23.6. Micosi sottocutanee.....	612
17.17.6. Flogosi croniche e granulomi.....	580	17.23.7. Micosi dovute a miceti intrinsecamente patogeni.....	612
17.17.7. Patogenesi del danno tissutale.....	581	17.23.8. Micosi sistemiche dovute a miceti opportunisti.....	613
17.17.8. Evasione della risposta immune da parte dei batteri intra-cellulari.....	582	17.24. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	614
17.17.9. Tifo petecchiale.....	583		



17.1. Considerazioni generali




Definizione di infezione

Colonizzazione dell'organismo umano da parte di virus, batteri, miceti, protozoi non appartenenti alla flora saprofitica o da parte di normali saprofiti ma in posizioni e numero diverse da quelle di equilibrio

Tabella 17.23: Classificazione degli agenti eziologici di origine biologica capaci di colonizzazione

strutture sub-cellulari ad origine post-speciazione	prioni virus	incapaci di replicarsi, ma capaci di indurre la formazione di copie uguali a se stessi
batteri	batteri endo-cellulari batteri extra-cellulari endotossine esotossine	tossine botulinica, colerica, difterica, tetanica
vegetali	sostanze irritanti, veleni allergeni	
miceti	micosi profonde micosi superficiali	
protozoi	intra-cellulari extra-cellulari	
metazoi (colonizzazioni definite infestazioni)	endo-parassiti (nei lumi delle cavità o nei tessuti) ecto-parassiti (sulla superficie esterna) veleni animali	nematodi, cestodi, trematodi acari, pidocchi, zecche enzimi digestivi, neurotossine, sostanze algogene

17.2. Risposte generali verso microrganismi viventi

-  I rapporti dell'organismo umano con gli altri esseri viventi possono essere:
- **assenti**: i micro-ambienti sono reciprocamente incompatibili (es.: uomo e *Sulfolobus solfataricus* che cresce nelle solfatare in presenza di zolfo a 70°C)
 - **formazione di una comunità**: condivisione di micro-ambiente e necessità l'uno dell'altro per la sopravvivenza (es.: flora batterica intestinale che compie una serie di processi biochimici necessari alla vita dell'uomo non codificati dal DNA dell'uomo stesso)
 - **colonizzazione accidentale**: condivisione dell'ambiente umano con potenziale danno (infezioni ed infestazioni)
-
-  Per regolare tutti i casi di condivisione di micro-ambiente abbiamo 3 ordini di risposte che si attivano in successione ogniqualvolta la precedente non sia risolutiva:
- *immunità innata*
 - *immunità indotta non adattativa*
 - *immunità indotta adattativa*
-
-  I meccanismi effettori che rimuovono l'agente infettivo sono simili o identici in ciascuna fase, mentre differiscono i meccanismi di riconoscimento e di attivazione
- L'immunità adattativa interviene tardivamente, perché le rare cellule antigene-specifiche devono essere attivate ed andare incontro ad espansione clonale prima di potersi differenziare in cellule effettrici
 - La risposta alla re-infezione è molto più rapida; anticorpi preformati e cellule effettrici già selezionate agiscono immediatamente sull'agente patogeno

17.3. Fasi temporali della risposta alle infezioni..

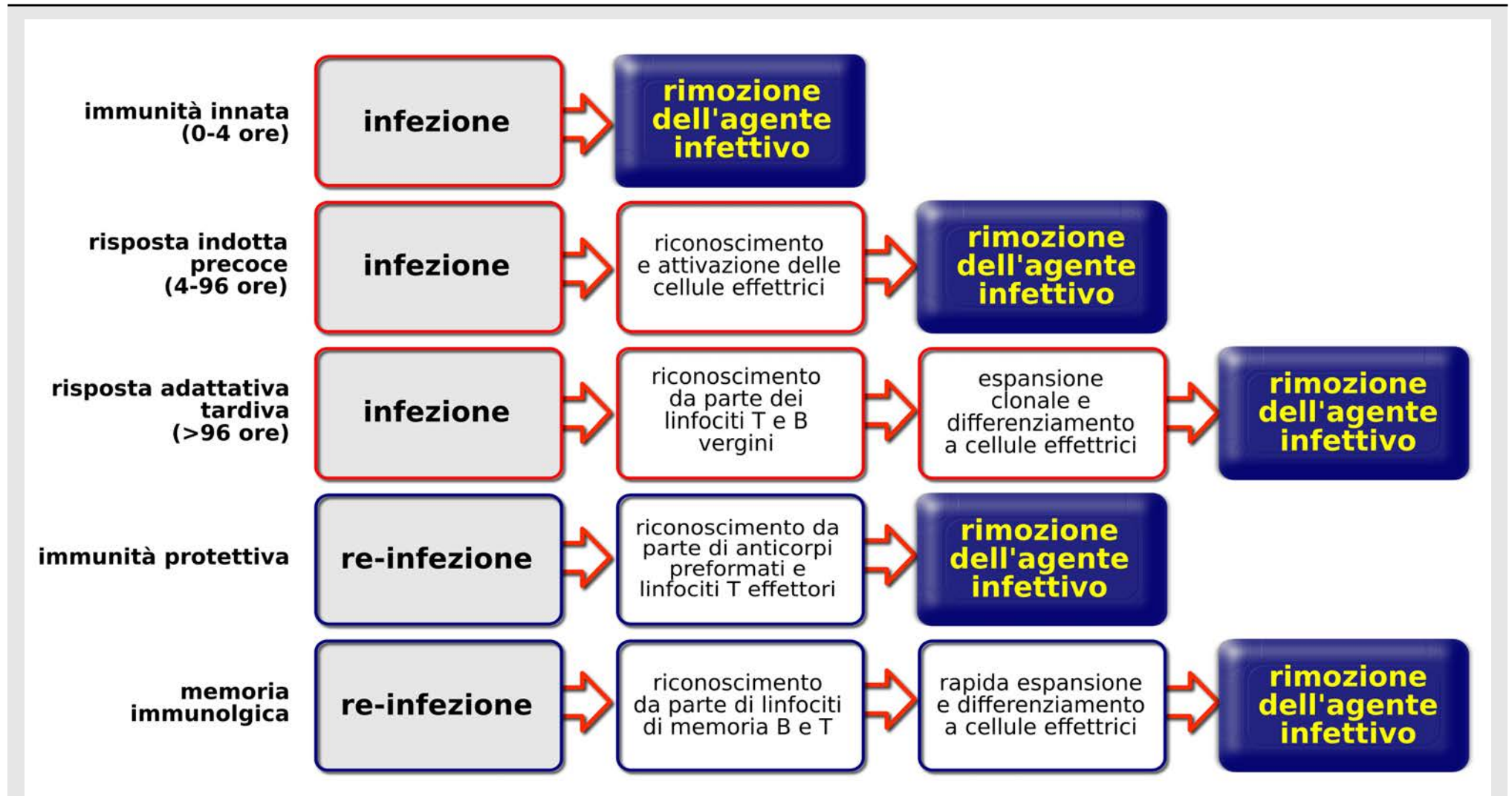








Figura 17.1. Tempistica della risposta alle infezioni

17.3.1. IMMUNITÀ INNATA (0-4 ORE)

-  Gli agenti patogeni per provocare una malattia devono anzitutto entrare in contatto con l'ospite e quindi stabilire un **focus di infezione**
 -  L'immunità innata è costituita da meccanismi presenti e pronti ad attaccare un invasore in ogni momento: tende ad impedire l'instaurarsi di un *focus* di infezione
 -  Le superfici epiteliali del corpo impediscono un contatto efficace con all'esterno gli agenti patogeni, e costituiscono la prima linea di difesa, in quanto molti patogeni possono iniziare una colonizzazione solo attraverso interazioni dirette con la superficie del corpo
 -  I batteri che superano questa barriera si trovano ad affrontare due linee di difesa immediata
 - attacco umorale attraverso l'attivazione della via alternativa del complemento, che è spontaneamente attivo nel plasma e può opsonizzare o distruggere i batteri risparmiando le cellule dell'ospite, che sono protette dalle proteine regolatrici del complemento
 - fagocitosi da parte dei macrofagi con legame a recettori per componenti batterici comuni
 -  L'immunità innata implica
 - il diretto coinvolgimento da parte dell'agente patogeno di un meccanismo effettore
 - agisce immediatamente al contatto con esso
 - risponde in modo costante a una stimolazione susseguente
-

17.3.2. RISPOSTA INDOTTA PRECOCE - IMMUNITÀ NON ADATTATIVA (4-96 ORE)

 La risposta precoce, indotta ma non-adattativa, coinvolge una varietà di meccanismi effettori diretti verso una classe distinta di patogeni

È innescata da recettori non-clonali o di diversità molto limitata (*pattern recognition receptors*)

 La risposta indotta precoce si distingue dall'immunità adattativa per la sua

- incapacità di produrre immunità di lunga durata ed una memoria immunitaria

La risposta indotta precoce gioca due ruoli importanti nel percorso dell'immunità adattativa:


- di per sé nel tenere sotto controllo l'infezione nelle fasi precoci dando tempo alla risposta immunitaria adattativa di svilupparsi (5-7 d)
- innescando ed orientando la risposta immunitaria adattativa stessa: risposta cellulare versus umorale

Macrofagi e risposte indotte





 I macrofagi sono responsabili di alcune risposte indotte:

- inducono la produzione di proteine di fase acuta da parte del fegato, si legano a molecole sulla superficie dei batteri ed attivano il complemento
- producono interleuchine IL-1 e IL-6 che inducono la febbre (deleteria per i microrganismi, mentre dall'altra parte accresce la velocità della risposta immunitaria) ed altre citochine pro-infiammatorie

Linfociti e risposte indotte


 ● Le cellule *natural killer*, i linfociti B 1, ed i linfociti T $\gamma:\delta$ hanno recettori di diversità limitata, che procurano una protezione precoce nei confronti di un ristretto numero di agenti patogeni, senza generare un'immunità di lunga durata

17.3.3. RISPOSTA ADATTATIVA TARDIVA - IMMUNITÀ INDOTTA ADATTATIVA (>96 ORE)

-  La risposta immunitaria adattativa è necessaria per l'efficiente difesa dell'ospite da quei patogeni che sono sfuggiti all'immunità innata ed all'immunità indotta non adattativa
-  Questa risposta generalmente elimina l'agente infettivo e fornisce all'ospite uno stato di immunità protettiva contro la re-infezione con lo stesso agente patogeno
-  L'immunità adattativa si ha quando gli agenti patogeni hanno superato o evaso i meccanismi di difesa non adattativi dell'ospite ed hanno stabilito un *focus* di infezione: è un evento relativamente molto raro
-  Gli antigeni dell'agente patogeno sono trasportati agli organi linfatici periferici da APC (*antigen presenting cells*, cellule presentanti l'antigene, della famiglia dei monociti-macrofagi) migranti o sono ivi intrappolati da cellule APC residenti. L'antigene viene processato e presentato a cellule T antigene-specifiche vergini che ricircolano continuamente

La sensibilizzazione primaria ed il differenziamento dei linfociti T effettori armati avviene qui

Questi linfociti T o lasciano gli organi linfoidi per andare a far parte della risposta cellulo-mediata nei siti di infezione nei tessuti, o rimangono nei tessuti linfatici per attivare le cellule B che legano l'antigene

-  Quale risposta prevalga è fortemente influenzato da:
 - produzione di citochine che avviene nella fase non adattativa
 - modalità di presentazione dell'antigene (MHC di classe I o II)

La produzione non-adattativa di citochine e la dose di antigene influenzano il differenziamento in:

- cellule T CD4+ *helper*
- cellule T CD4+ infiammatorie


17.3.4. IMMUNITÀ PROTETTIVA

 Una volta che la risposta immunitaria adattativa si sia sviluppata, l'infezione può essere messa sotto controllo o eliminata, e si instaura uno stato di immunità protettiva

Questa condizione consiste in:


- molecole e cellule effettrici prodotte nella risposta iniziale
- uno stato di memoria immunologica

17.3.5. MEMORIA IMMUNOLOGICA


 La memoria immunologica (proprietà dei linfociti di memoria T e B) si manifesta sotto forma di una aumentata capacità di:

- rispondere agli agenti patogeni incontrati in precedenza
- eliminarli con successo dall'ospite




questa è la risposta immunitaria secondaria

 L'induzione artificiale di immunità protettiva, inclusa la memoria immunologica, rappresenta il più notevole risultato dell'immunologia nel campo della medicina (sieroterapia e vaccini)

17.4. Barriere innate

-  ● Le barriere innate hanno la funzione di impedire l'insorgere di foci infettivi, e quindi di prevenire le infezioni
- Sono il meccanismo quantitativamente più importante per mantenere l'omeostasi "ecologica"
- Sono diverse a seconda della potenziale via di infezione
- I microrganismi patogeni hanno sviluppato fattori di virulenza che consentono loro di superare le barriere innate, ciascuno attraverso una particolare via di infezione
- Quando le barriere sono insufficienti si ha colonizzazione ectopica patologica anche da parte di saprofiti

17.4.1. MECCANISMI DI VIRULENZA

-  **Adesione** Interazione specifica tra il batterio e recettori dell'ospite
-  **Colonizzazione** Dopo l'adesione i batteri sopravvivono, e si moltiplicano
-  **Penetrazione** Le cellule batteriche penetrano nel tessuto di rivestimento e o lo colonizzano o lo attraversano per dare infezioni profonde

17.4.2. VIE DI INFEZIONE

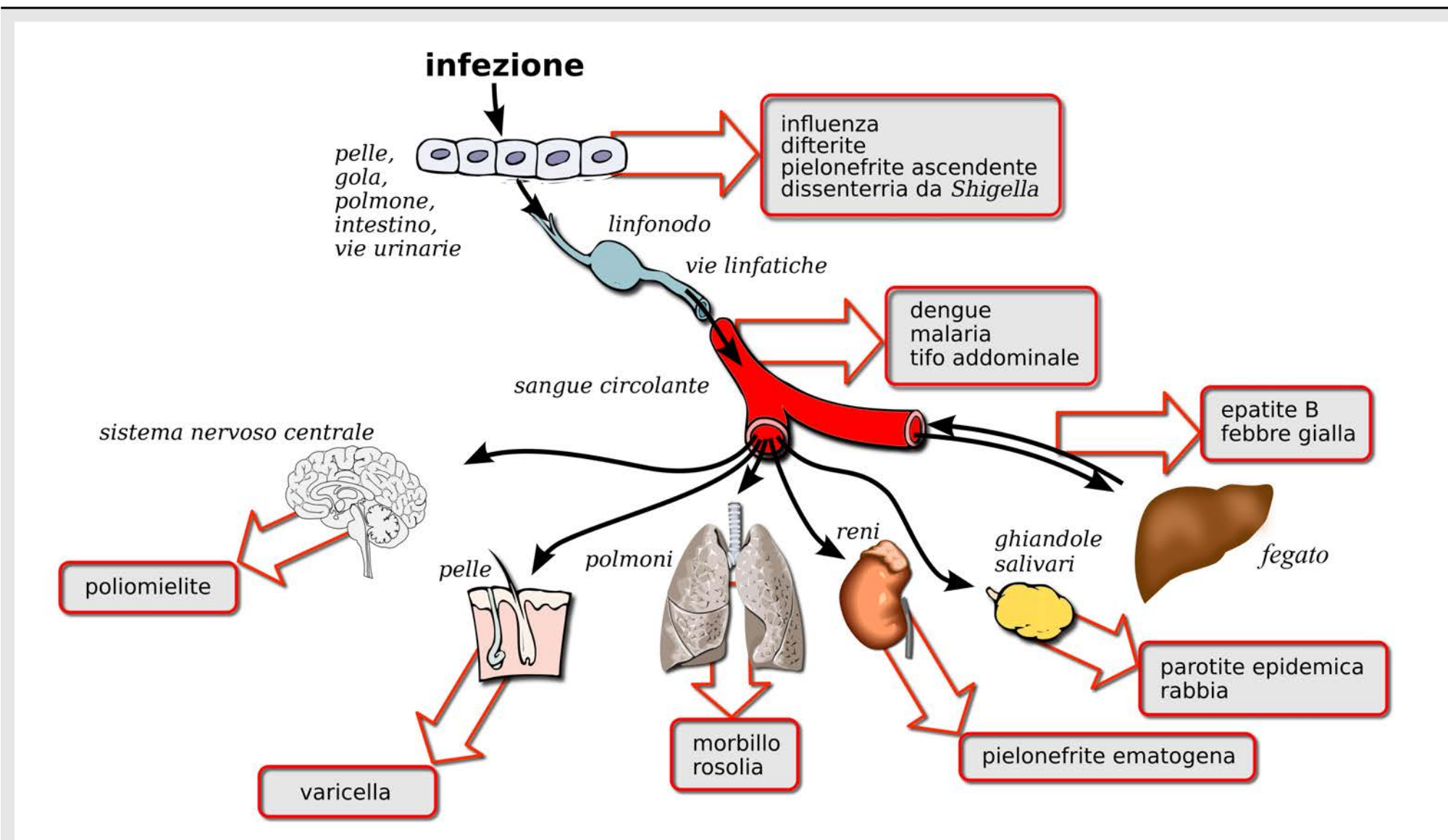


Figura 17.2. Vie d'infezione. Liberamente tratto da Mims (1988)

17.4.3. MECCANISMI DI DIFESA INNATI*Tabella 17.24: Meccanismi di difesa innati*

Occhio	movimento palpebrale liquido lacrimale: lisozima	tiene pulita la congiuntiva distrugge la parete batterica
Tratto respiratorio	strato muco-ciliare macrofagi alveolari anticorpi IgA secreti	
Tratto gastroenterico	succo gastrico acido strato viscoso mucoso detergenti biliari enzimi litici pancreatici peristalsi intestinale anticorpi IgA secreti batteri commensali	contiene anche enzimi tende ad allontanare la massa batterica
Tratto urogenitale	liquido prostatico flusso urinario giunzione vescico-ureterale pH vaginale	batteriostatico deterge fondamentale per mantenere la sterilità basso
Pelle	flora cutanea normale rinnovo costante dello strato cheratinico sebo	batteriostatico
Orecchio esterno	cerume	batteriostatico

17.5. Occhio

17.5.1. LIQUIDO LACRIMALE



Il liquido lacrimale viene secreto dalle ghiandole lacrimali e, dopo essere transitato sulla superficie dell'occhio, viene drenato nel canale lacrimo-nasale

Il liquido lacrimale ha il compito di

- umidificare la superficie del sacco congiuntivale
- asportare dalla congiuntiva, assieme al movimento delle palpebre, corpi estranei (polvere, germi)

Il liquido lacrimale contiene

- cloruro e bicarbonato di sodio
- albumina
- mucina
- lisozima
- immunoglobuline A (IgA)

Il film lacrimale è la principale difesa dalle infezioni batteriche corneali e congiuntivali, assieme al movimento palpebrale



Il lisozima è un enzima basico dotato di attività battericida. Liso la parete batterica di alcuni batteri (Gram+) catalizzando l'idrolisi del peptidoglicano

Il lisozima funziona anche come opsonina, legandosi alla superficie batterica, ne riduce la carica elettrica negativa superficiale, prima che intervengano le opsonine del sistema immunitario

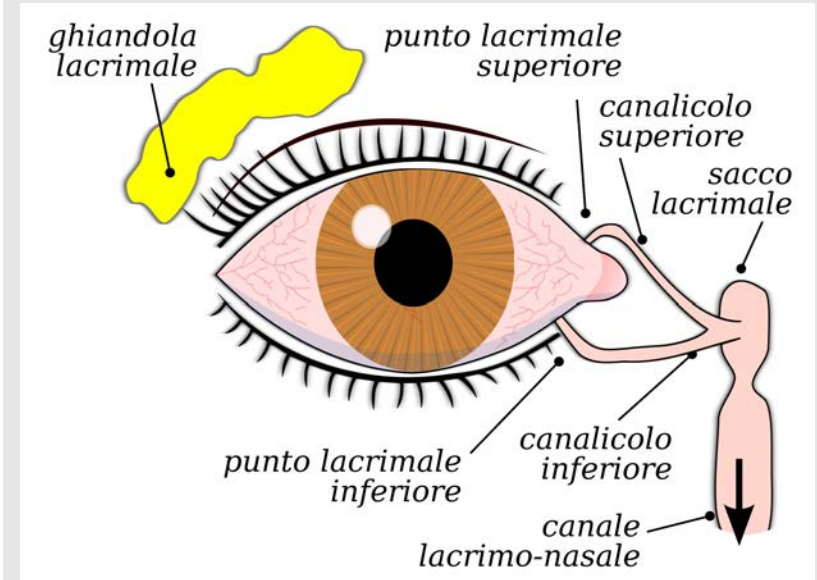


Figura 17.3. Apparato lacrimale

17.6. Tratto respiratorio

Polveri inalate

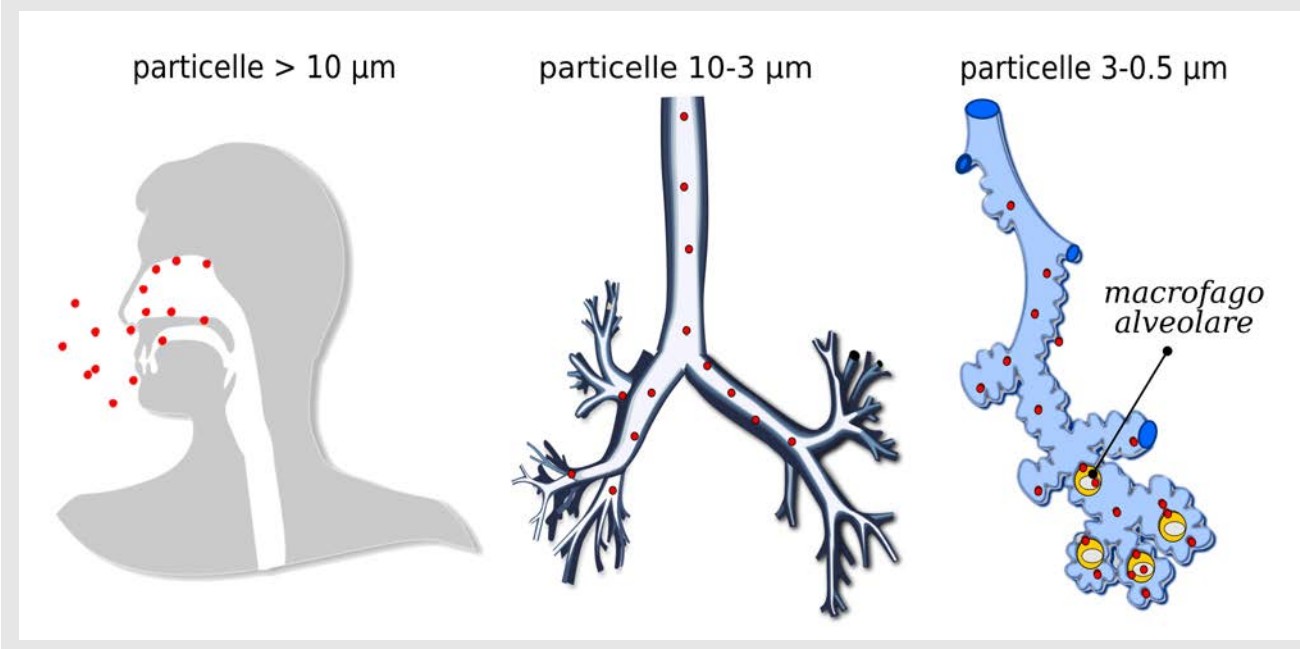


Figura 17.4. Polveri inalate.

Liberamente tratto da Rubin (1988)

Ogni giorno, le vie aeree e gli alveoli sono esposti a più di 10,000 L di aria contenente polveri, sostanze chimiche e microrganismi potenzialmente pericolosi



Il destino delle particelle inalate dipende dalle loro dimensioni e dalla loro forma

- > 10 µm rimangono per lo più nel flusso turbolento del naso e delle vie aeree superiori
- 10-3 µm si fermano nella trachea e nei bronchi
- 3-0.5 µm (la dimensione dei batteri) si depositano nelle vie aeree inferiori e negli alveoli
- < 0.5-1 µm rimangono sospese nell'aria e vengono eliminate con l'espiazione

Nonostante ciò, il polmone normale non contiene flora microbica: alcuni potenti meccanismi di difesa eliminano o distruggono tutti i batteri inalati con l'aria o depositati fortuitamente nei passaggi aerei

17.6.1. ELIMINAZIONE NASALE

L'eliminazione nasale agisce con varie modalità:

- le particelle contenenti microrganismi che si depositano vicino all'ingresso delle vie aeree sull'epitelio non ciliato, sono eliminate con gli starnuti ed il flusso di aria
- lo starnuto è innescato dalle vibrisse nasali
- il naso possiede una abbondante vascolarizzazione molto superficiale che consente di riscaldare l'aria in ingresso (da qui la facilità di emorragie nasali, epistassi)
- il riscaldamento dell'aria è importante per il corretto funzionamento dei movimenti ciliari delle mucose dei tratti tracheo-bronchiali, movimento rallentato dall'aria fredda
- le particelle depositate posteriormente rimangono intrappolate nel muco che ricopre l'epitelio ciliato e con il muco sono trasportate fino al rinofaringe e poi inghiottite

La respirazione nasale perciò è molto più protettiva della respirazione orale

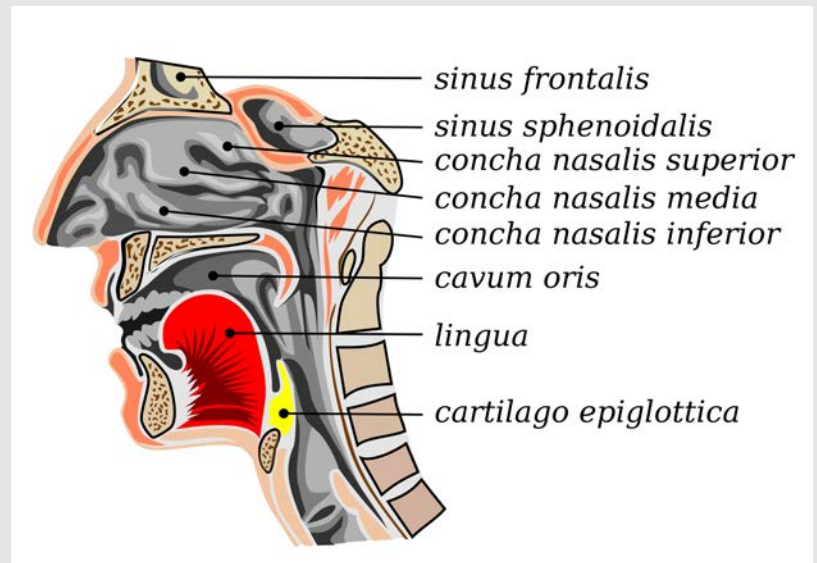


Figura 17.5. Anatomia delle prime vie aeree

17.6.2. ELIMINAZIONE TRACHEO-BRONCHIALE

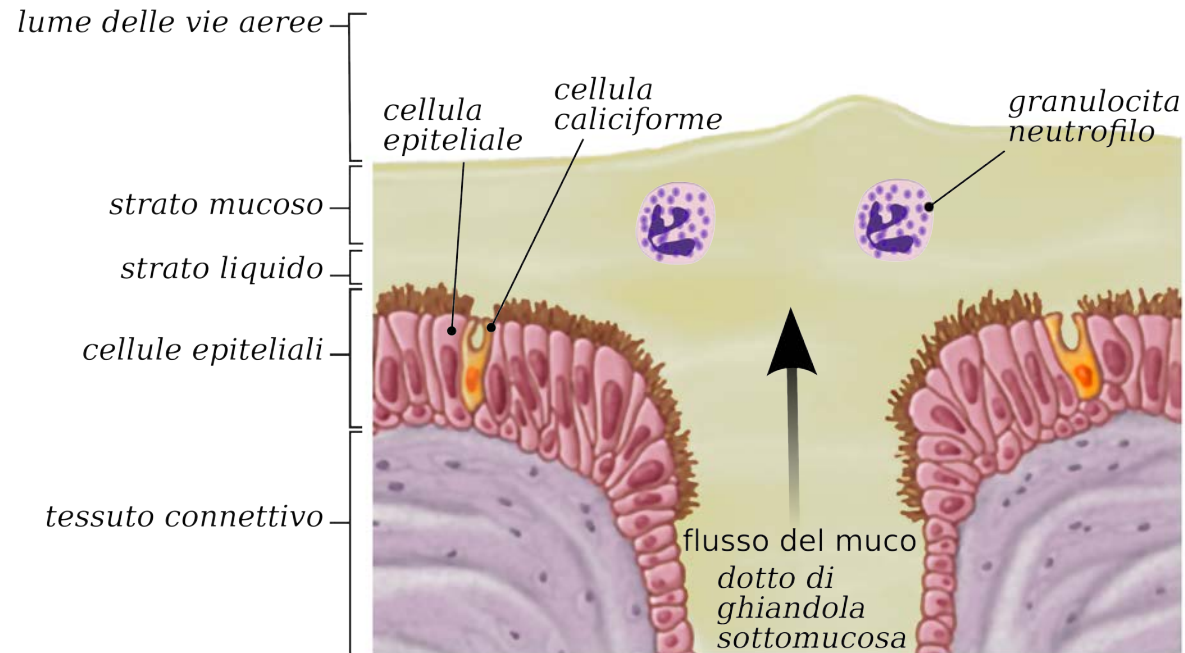


Figura 17.6. Strato mucoso. Liberamente tratto da Rowe (2005)

L'eliminazione tracheo-bronchiale si basa sull'azione muco-ciliare:

- l'azione delle ciglia muove continuamente un sottile film di muco dal polmone verso l'orofaringe
- le particelle depositate su questo film vengono da ultimo o inghiottite o espettorate

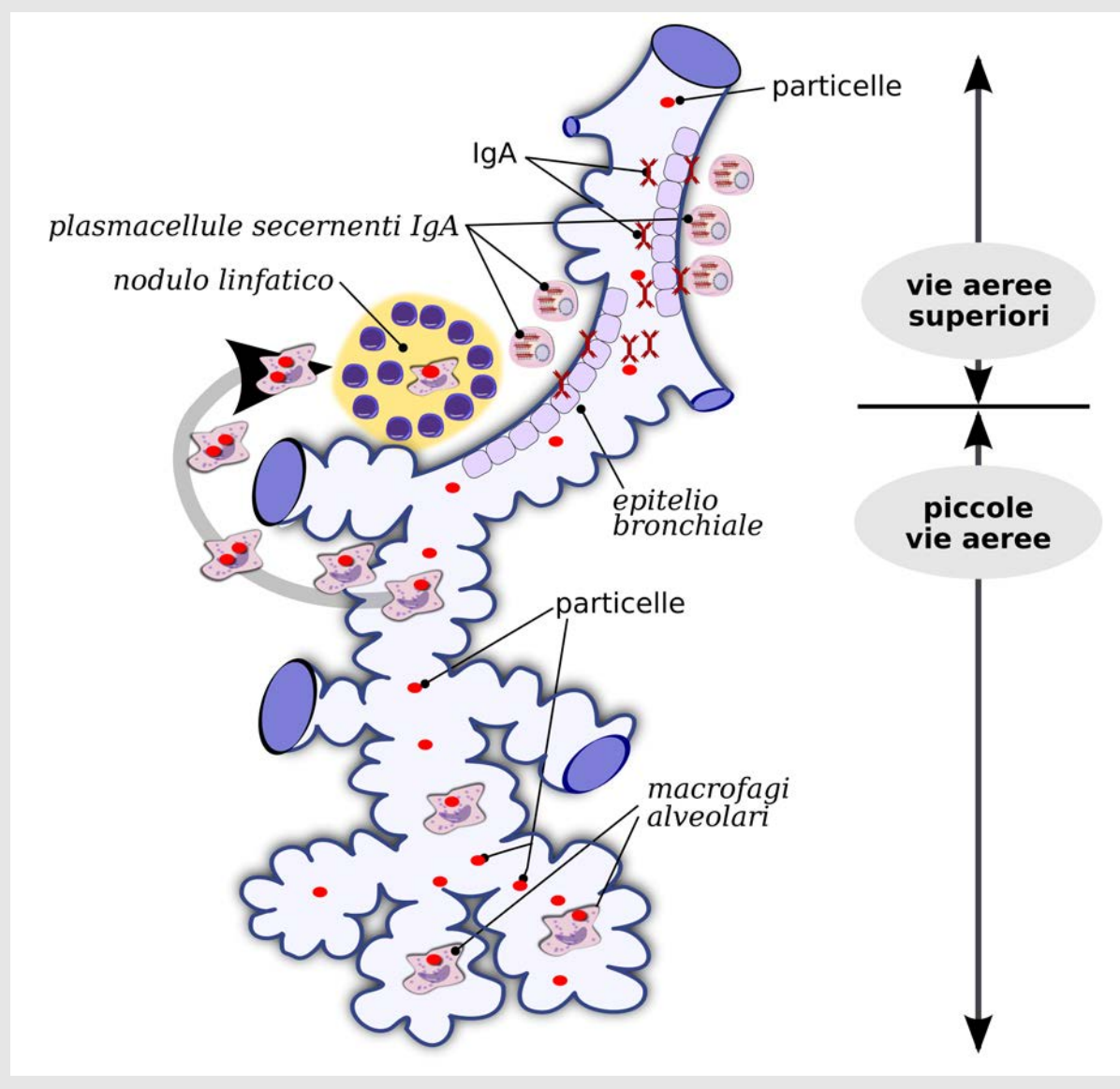
17.6.3. ELIMINAZIONE ALVEOLARE

Figura 17.7. Eliminazione alveolare


Batteri e particelle solide depositate negli alveoli vengono fagocitate dai macrofagi alveolari

Una particella in questo modo può essere:

- digerita
- trasportata ai bronchioli ciliati (da qui il macrofago viene spinto verso l'orofaringe per essere inghiottito)
- trasportata dal macrofago nel tessuto interstiziale seguendo il flusso rapido del liquido alveolare verso l'interstizio, drenata dai linfatici arrivando, anche trasportata dal macrofago, ai noduli linfatici/linfonodi loco-regionali
- nei noduli linfatici sottomucosi e nei linfonodi loco-regionali gli antigeni legati alla particella vengono processati e presentati al sistema immunitario per una eventuale risposta adattativa specifica



17.7. Tratto gastroenterico

 La maggior parte dei patogeni gastroenterici sono trasmessi attraverso cibi o bevande contaminati con materiale fecale (**circuito oro-fecale**)

L'esposizione può perciò essere ridotta con una appropriata eliminazione dei rifiuti organici, con l'assunzione di acqua pulita, il lavaggio delle mani, e la cottura degli alimenti. Dove l'igiene è carente le malattie gastroenteriche divengono incontrollabili

 Le normali difese contro i patogeni ingeriti includono


- il succo gastrico acido
- lo strato di muco viscoso che ricopre l'intestino
- gli enzimi litici pancreatici
- gli anticorpi IgA secreti
- la competizione per i nutrienti da parte dell'abbondante flora commensale residente nell'intestino inferiore
- peristalsi ed espulsione ad intermittenza con le feci


Indebolimento delle difese gastroenteriche


 Le difese dell'ospite sono indebolite da:


- una scarsa acidità gastrica
- terapie antibiotiche che sbilancino la normale flora intestinale
- la presenza di una peristalsi intestinale insufficiente o di diverticoli (senza peristalsi)
- una ostruzione meccanica

Meccanismi costitutivi di difesa del tratto gastroenterico






-  La maggior parte dei virus capsulati vengono degradati dai succhi digestivi
Quelli non capsulati possono essere molto più resistenti (es.: il virus dell'epatite A, i rotavirus, i reovirus):
 - i rotavirus danneggiano direttamente le cellule della mucosa intestinale che infettano
 - i reovirus passano attraverso le cellule della mucosa raggiungendo il circolo ematico senza nessun segno di lesione apparente alla mucosa

-  Il succo acido gastrico è letale per alcuni batteri entero-patogeni:
 - volontari normali non contrassero infezione colerica quando la carica infettante era inferiore a 10^{11} vibroniAl contrario
 - microrganismi dei generi *Shigella* e *Giardia* sono relativamente resistenti all'acido, e meno di 100 organismi di ciascuna specie sono sufficienti a provocare infezione


-  Molti patogeni sono specie-specifici: sono cioè patogeni solo per una o poche specie, il pericolo maggiore dunque per l'uomo viene da contaminazioni organiche di origine umana, più che di altri animali


-  Liquidi freddi bloccano l'azione degli enzimi, diluiscono l'acido ed accelerano il transito gastrico


17.8. Cute

-  La pelle umana è normalmente abitata da una varietà di specie batteriche e fungine, incluse alcune potenzialmente opportunistiche come lo *Staphylococcus epidermidis* e la *Candida albicans*
Questa ricca flora cutanea si mantiene in equilibrio ecologico, impedendo la crescita di una singola specie residente a scapito delle altre o di una specie patogena virulenta di nuova introduzione
-  Lo strato esterno della cute denso e cheratinizzato ricoperto della flora commensale viene continuamente sfaldato e rinnovato
-  Il pH basso, il contenuto di zolfo cheratinico, la presenza di acidi grassi della cute normale favoriscono i batteri commensali, adattati a questa nicchia ecologica ostile meglio dei batteri patogeni
-  Il caldo e l'umidità possono diminuire la resistenza a funghi dermatofiti e opportunisti
Quando la cute è umida e viene scarificata o traumatizzata più facilmente, come avviene durante un rapporto sessuale, essa può essere attraversata da una varietà di patogeni, inclusi il *Treponema pallidum*, l'agente della sifilide, e cocchi Gram-positivi
-  Le larve di alcuni elminti patogeni (es.: certi schistosomi) hanno evoluto meccanismi che consentono loro di attraversare la cute integra attraverso la secrezione di proteasi litiche

17.9. L'uomo come comunità ecologica


-  Da un punto di vista ecologico si può affermare che
- l'uomo non è un organismo metabolicamente e biochimicamente autosufficiente (il DNA umano non codifica per tutto ciò che è necessario)
 - la vita umana è legata alla cooperazione di più specie (cioè alla dipendenza da altri DNA non umani, ed in particolare DNA batterici, che ci assicurano la produzione di alcuni metaboliti essenziali)
 - la difesa della nicchia ecologica è legata alla presenza indispensabile della flora commensale che impedisce la colonizzazione da parte di organismi incompatibili

 ● *l'uomo vitale quindi è biologicamente una comunità e non un unico individuo caratterizzato da un unico DNA*

 Tutto ciò ha un riflesso molto importante in medicina: dobbiamo assicurare la salute a tutta la comunità e non solo a quella parte della comunità stessa che discende dal DNA umano

Senza la salute di tutta la comunità si perde anche la salute dell'uomo; es.: la distruzione della flora batterica intestinale in caso di uso di antibiotici a largo spettro

17.9.1. INFEZIONI OPPORTUNISTICHE

 Vi sono microrganismi molto diffusi normalmente poco o nulla patogeni perché non sono in grado di provocare infezioni attive nei tessuti normali (scarsa virulenza)

Una breccia nei normali meccanismi di difesa, come un trauma, una ferita chirurgica, il punto di inserzione di un ago o di una cannula, l'impianto di un corpo estraneo come un'articolazione artificiale, possono facilitare infezioni causate da microrganismi altrimenti scarsamente virulenti (**infezioni opportunistiche**)

Altra causa predisponente è una **immunodeficienza** congenita od acquisita

Meccanismi protettivi prodotti dalla flora commensale

Tabella 17.25: Meccanismi attraverso i quali la flora commensale normale impedisce l'azione di batteri potenzialmente patogeni

Competizione per sostanze nutritive

Competizione per recettori cellulari di superficie

occupazione fisica dei siti necessari per l'ancoraggio dei batteri, evento necessario per l'induzione della moltiplicazione di molti patogeni

Produzione di batteriocine

batteriocine: sostanze che inibiscono la crescita di altri batteri

- es.: lo *Streptococcus mutans* presente nell'orofaringe, produce una batteriocina chiamata viridicina che agisce sugli streptococchi di gruppo A (batteri patogeni)

Stimolazione di anticorpi a reattività crociata (naturali)

antigeni molto diffusi (vedi risposte immunitarie non adattative)

Stimolazione di meccanismi di *clearance*

flora intestinale

Specie commensali prevalenti nell'uomo

Tabella 17.26: Microrganismi predominanti nei vari distretti di un soggetto sano

Cute, canale uditivo esterno	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Corynebacterium spp.</i> <i>Candida spp.</i>
Congiuntiva	Stafilococchi <i>Haemophilus spp.</i>	Difteroidi
Orofaringe	<i>Streptococcus viridans</i> <i>Neisseria spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Bacteroides spp.</i> <i>Fusobacterium spp.</i> Cocchi anaerobi
Intestino crasso	<i>Bacteroides spp.</i> <i>Clostridium spp.</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella spp.</i> Stafilococchi Lieviti
Nasofaringe	Stafilococchi Streptococchi (incluso <i>S. pneumoniae</i>)	<i>Haemophilus spp.</i> <i>Neisseria spp.</i>
Tratto uro-genitale inferiore	Stafilococchi Streptococchi Cocchi anaerobi	<i>Corynebacterium spp.</i> Lattobacilli (vagina)

17.10. Fattori che influenzano la qualità dei meccanismi di difesa



Tabella 17.27: Fattori che influenzano la qualità dei meccanismi di difesa

Età	estremi della vita	<p>neonati: ferita ombelicale, barriera emato-encefalica incompleta Incompleta maturazione di vari sistemi</p> <p>età senile: la cute è atrofica e poco elastica, facilmente soggetta ad infezioni. L'anziano può essere disidratato, malnutrito, maggiormente soggetto a malattie che alterano la capacità immunitaria, ed è spesso portatore di poli-patologie ed è poli-trattato</p>
Stato nutrizionale		malnutrizione proteica e calorica grave nei paesi in via di sviluppo, aggravata da scarsa igiene personale ed ambientale
Fattori genetici		il tipo di decorso clinico della lebbra (lepromatosa o tubercoloide) è associato all'HLA
Malattie che influenzano le difese naturali	diabete mellito	chetoacidosi interferisce con l'attività dei neutrofili lesioni cutanee frequenti, da terapia e da vasculopatia periferica associazione con infezioni rare (otite esterna da <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)
	alcolismo	carenze vitaminiche multiple, malnutrizione. Aspirazione del contenuto gastrico nel polmone
	insufficienza renale cronica	emodialisi o dialisi peritoneale
	neoplasie maligne	cachessia, terapia anti-tumorale
	infezioni	infezioni da virus e parassiti: influenza, HIV morbillo
	farmaci	citostatici, antibiotici, anti-acidi

17.11. Risposta non-adattativa dell'ospite all'infezione



● Citochine

- le citochine rilasciate dai macrofagi agiscono sull'endotelio amplificando la risposta locale all'infezione (risposta infiammatoria)
- piccole proteine chiamate **chemochine** reclutano nuovi fagociti nei siti di infezione localizzata
- le citochine rilasciate dai macrofagi attivano anche la risposta di fase acuta migliorando la reattività dell'ospite

● Interferoni

- gli interferoni inibiscono la replicazione virale ed attivano risposte difensive sistemiche dell'ospite

● Risposte cellulari

- le cellule **natural killer** servono come una difesa precoce contro alcune infezioni intra-cellulari
- nella maggior parte degli epitelii si trovano cellule T che presentano i recettori **T $\gamma\delta$** che contribuiscono alla difesa dell'ospite alla superficie del corpo
- le **cellule B1** formano una popolazione separata di cellule B che producono anticorpi contro prodotti batterici comuni

17.11.1. LIPOPOLISACCARIDE E PRODUZIONE DI MONOCINE

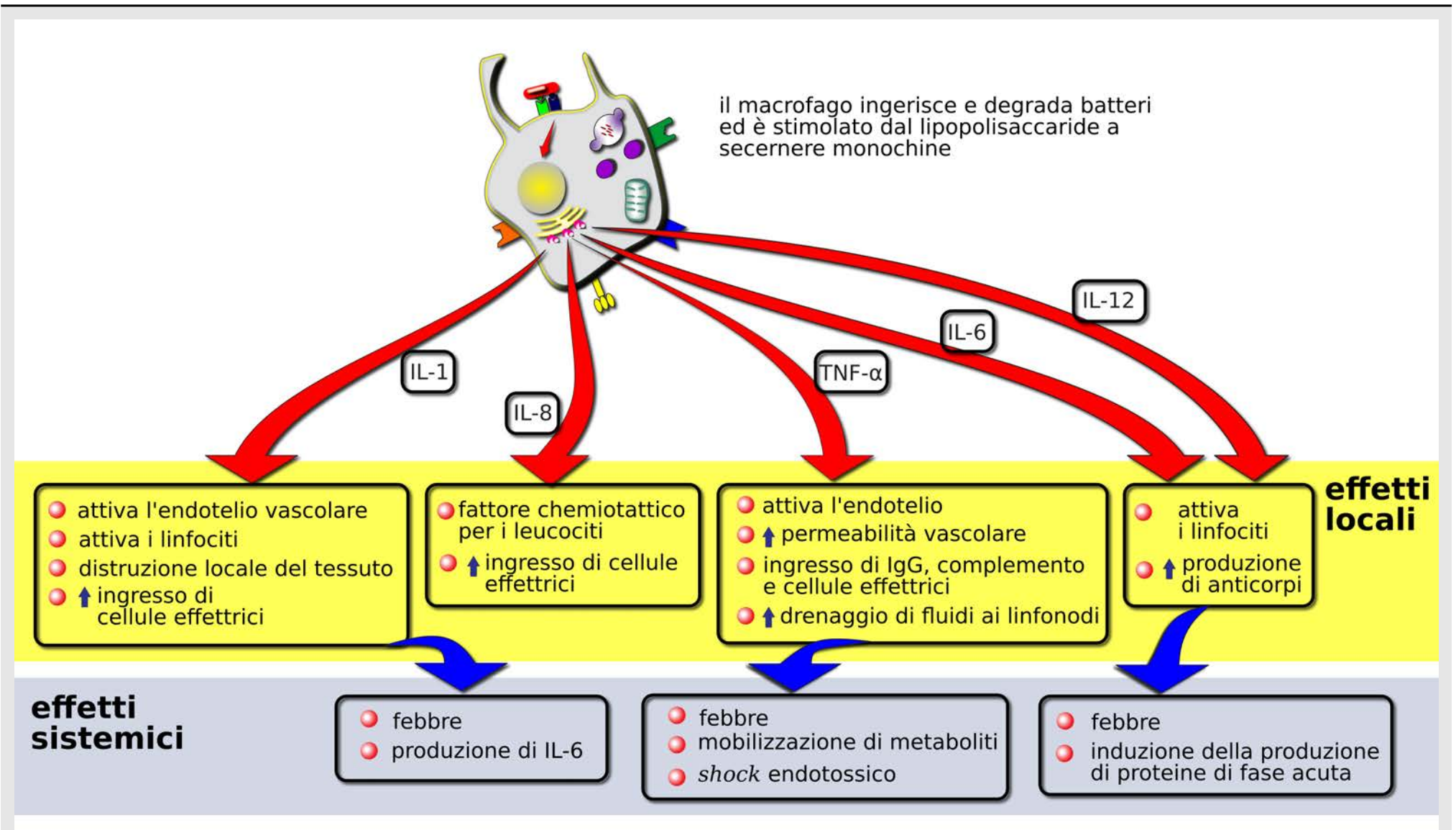




Figura 17.8. Produzione di monochine (i.e. citochine prodotte dai macrofagi). Sono indicate solo alcune citochine macrofagiche

 Le monochine (citochine prodotte dai macrofagi) più importanti secrete in risposta a prodotti batterici includono:


IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 e TNF- α

- TNF- α è un induttore della risposta infiammatoria locale che aiuta a contenere le infezioni
- TNF- α ha inoltre effetti sistemici, molti dei quali sono dannosi
- IL-6, IL-12 e IL-1 giocano un ruolo critico nell'indurre la risposta di fase acuta nel fegato
- IL-1 e IL-6 inducono febbre
- IL-8 è particolarmente importante nel dirigere la migrazione dei neutrofili verso i siti di infezione.

La febbre

 Un aumento di temperatura accelera tutte le reazioni metaboliche, inclusi i meccanismi di difesa
La temperatura è un fattore critico nella replicazione sia di batteri che di virus patogeni, la maggior parte dei quali si replica male a temperature differenti da 37°C

17.11.2. LA RISPOSTA DI FASE ACUTA INDOTTA DALLA INTERLEUCHINA IL-6

 Le proteine di fase acuta prodotte dalle cellule epatiche in risposta al rilascio di IL-6 da parte dei macrofagi in presenza di batteri includono:

- la proteina amiloide sierica (*serum amyloid protein, SAP*)
- la proteina C-reattiva (*C-reactive protein, CRP*)
- la proteina legante il mannosio (*mannose-binding protein, MBP*)
- il fibrinogeno

La mannose binding protein e la proteina C reattiva

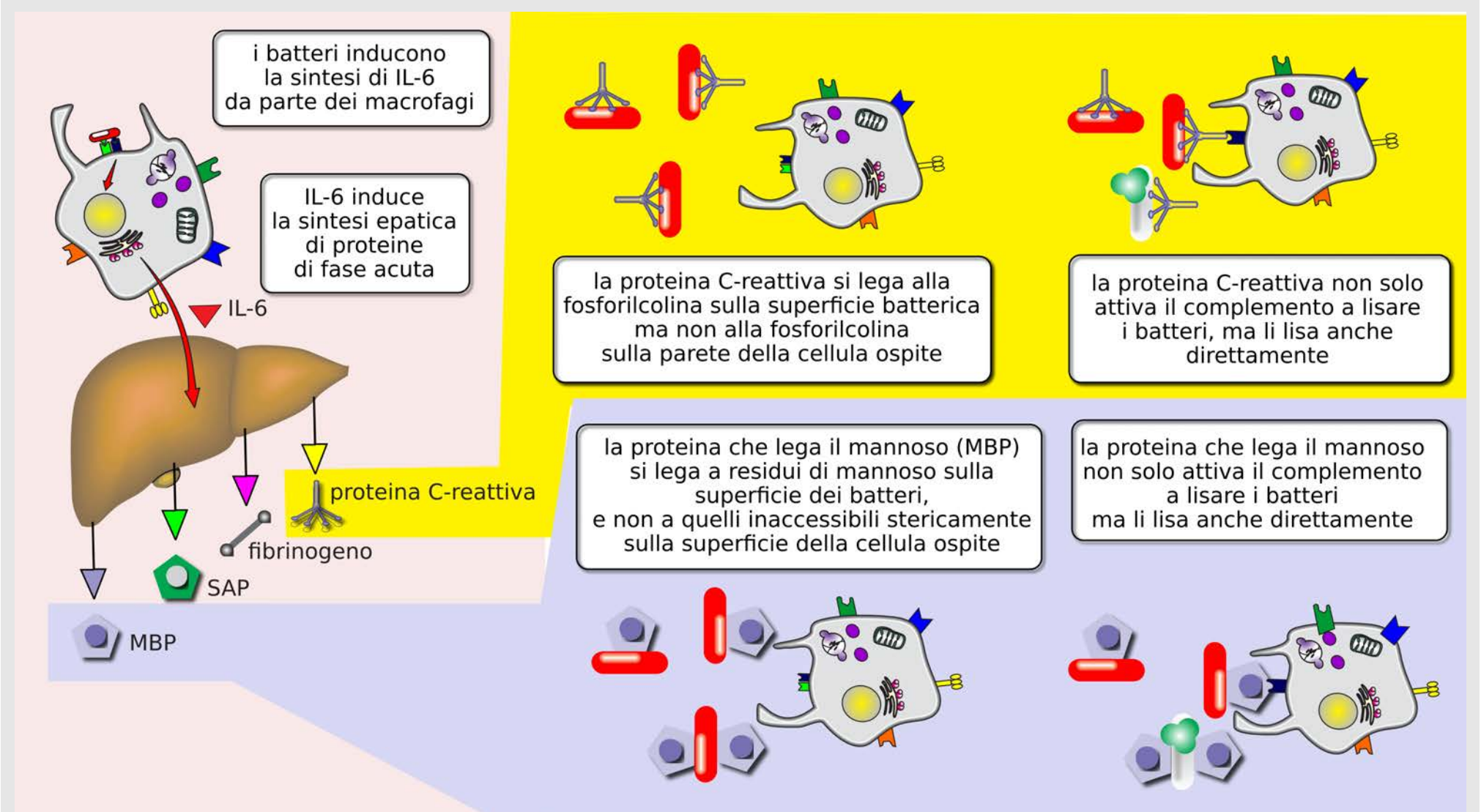


Figura.17.9. L'interleuchina IL-6 ed alcune proteine di fase acuta: qui sono illustrati i meccanismi d'azione di due proteine: la proteina C reattiva e la proteina legante il mannosio (mannose-binding protein, MBP); SAP: serum amyloid precursor

17.11.3. INTERFERONI ED INFEZIONI VIRALI


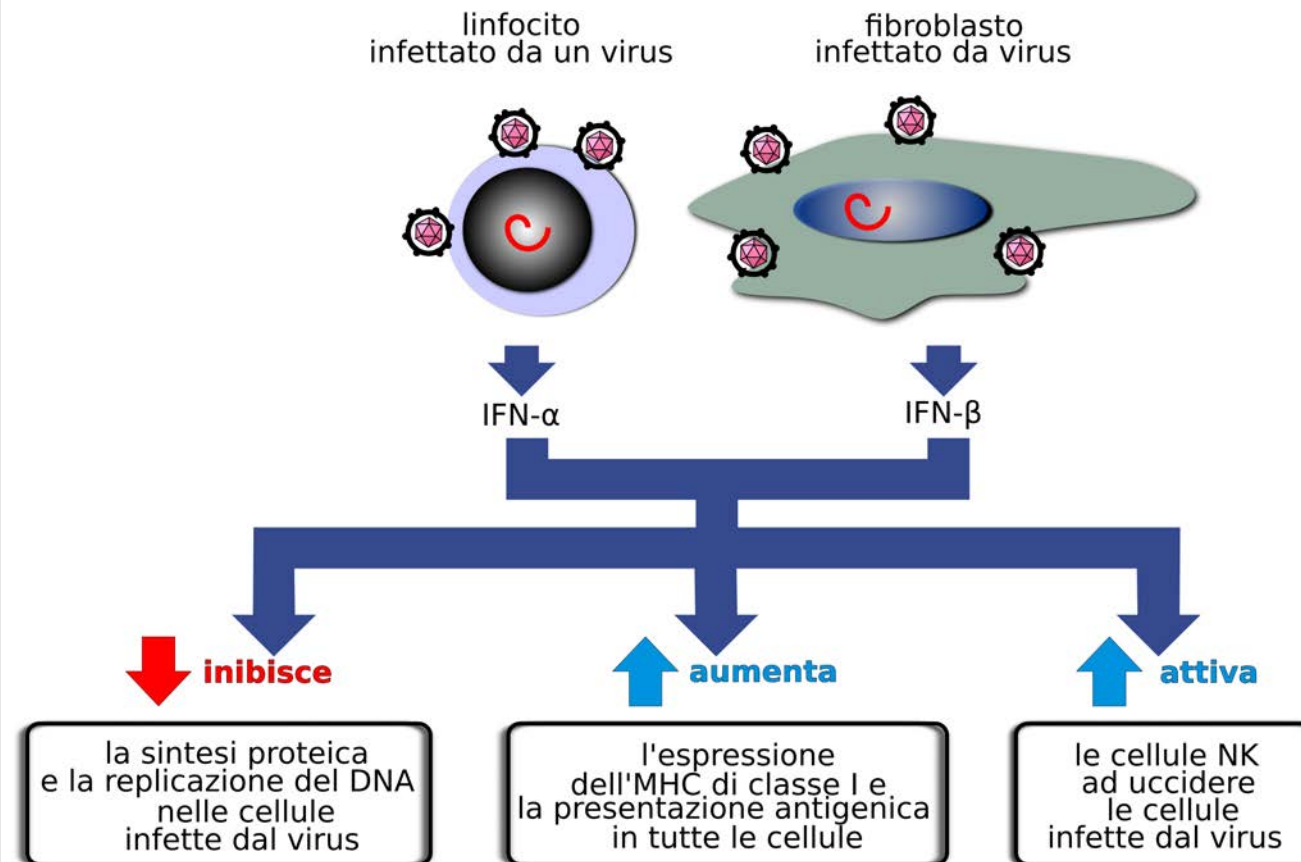




 Gli interferoni sono stati inizialmente individuati come proteine antivirali prodotte dai leucociti e dai fibroblasti in risposta ad una infezione virale

Figura 17.10. Interferoni





- Gli interferoni α e β compaiono per primi seguiti da una ondata di cellule *natural killer* (NK), e insieme controllano la replicazione virale, senza però eliminare il virus
- L'eliminazione del virus si realizza quando si producono le cellule T CD8⁺ specifiche. Senza cellule NK, i livelli di certi virus sono molto più alti nei primi giorni dell'infezione

17.12. Meccanismi dell'interazione ospite-virus

-
-  I virus da un punto di vista evolutivo discendono dal DNA dell'ospite, da qui la loro ampia specie-specificità
Possono essere considerati una degenerazione dei normali meccanismi di mobilità del DNA (es.: trasposoni)
 -  I virus sono dei microrganismi intra-cellulari obbligati, che si replicano all'interno della cellula, usando l'apparato di sintesi di acidi nucleici e proteine dell'ospite
-
-  I virus passando di cellula in cellula trasportano materiale genetico provocando variazioni nel genoma della cellula ospite
 -  I virus omospecifici possono essere:
 - sempre patogeni (anche se a patogenicità variabile, spesso legata a fattori genetici)
 - mai patogeni
 - patogeni solo in individui immuno-depressi
-

17.12.1. TROPISMO DEI VIRUS

-
-  Recettori molti virus entrano nelle cellule legandosi a normali molecole di superficie, che variano da specie a specie e da cellula a cellula
 -  Capacità di replicarsi solo in dati tipi cellulari es.: il papova virus JC, che causa leuco-encefalopatia, è ristretto alla oligodendroglia nel sistema nervoso centrale, perché le sequenze *promoter* ed *enhancer* del DNA virale sono attive nelle cellule gliali e non nei neuroni o nelle cellule endoteliali
-

17.12.2. ESEMPI DI RECETTORI UTILIZZATI DAI VIRUS


-  I virus entrano nelle cellule sfruttando recettori cellulari con funzioni biologiche diverse
- Alcuni virus sono in grado di passare da cellula a cellula attraverso la fusione delle membrane cellulari, creando dei sincizi

Tabella 17.28: Esempi di recettori per virus umani

Virus	recettore cellulare
HIV-1 (<i>human immunodeficiency virus type 1</i>)	antigene CD4 presente sui linfociti T
EBV (Epstein Barr virus)	recettore per il complemento di tipo 2 (CR2) presente sui linfociti B umani
Rinovirus	molecola di adesione inter-cellulare ICAM-1 (<i>inter cellular adhesion molecule</i>) espressa su cellule epiteliali, compreso l'epitelio delle vie aeree
Virus della rabbia	recettore per l'acetilcolina sui neuroni, presente in varie specie: ed infatti questo virus ha ospiti di specie diverse

17.12.3. MECCANISMI DI UCCISIONE CELLULARE DA PARTE DEI VIRUS



I virus possono uccidere la cellula che infettano:

- danneggiandola direttamente
- provocando danni che inducono l'apoptosi della cellula stessa
- inducendo risposte citotociche da parte dei sistemi di difesa dell'ospite

Tabella 17.29: Meccanismi citopatologici virus-diretti

Inibizione delle sintesi macromolecolari

Inibizione selettiva delle sintesi macromolecolari della cellula ospite

- es.: il poliovirus inattiva la proteina che si lega al *cap*, la quale è essenziale per la sintesi proteica diretta dagli mRNA *capped* (con una estremità ripiegata su sé stessa a formare un piccolo tratto a doppia elica) della cellula ospite, permettendo però la sintesi proteica diretta dagli mRNA del poliovirus che sono *non-capped*

Inserzione di proteine virali nella membrana plasmatica

proteine virali inserite nella membrana plasmatica della cellula ospite possono danneggiare direttamente la membrana stessa e/o promuovere la fusione delle membrane di cellule adiacenti con la creazione di cellule giganti

- es.: citomegalovirus, HIV, virus del morbillo, e virus erpetici

Lisi cellulare

virus si replicano efficientemente e lisano la cellula ospite:

- es.: epatociti infettati dal virus della febbre gialla, neuroni infettati da poliovirus

Infezioni lente

le infezioni lente culminano in malattie severe e progressive dopo lunghi periodi di latenza biologica o clinica

sono dovute ad un equilibrio virus-ospite solo lievemente spostato a favore del virus

- es.: la panencefalite sclerosante subacuta causata dal virus del morbillo

Tabella 17.30: Danni indiretti indotti da virus

Attacco da parte dei linfociti dell'ospite

Il danno cellulare è una conseguenza diretta della risposta immune fisiologica al virus

Le cellule infettate vengono riconosciute e lisate da CTL (*cytotoxic T lymphocytes*) specifici per gli antigeni virali espressi sulla superficie cellulare

- es.: epatociti infettati con HBV, *hepatitis B virus*

proteine virali rilasciate nel liquido interstiziale possono anche provocare la comparsa di una ipersensibilità ritardata (*delayed type hyper-sensitivity*, DTH)

Danno a cellule implicate nelle difese anti-microbiche

danni indotti da virus a queste cellule conducono ad infezioni secondarie

- es.: un danno virale all'epitelio respiratorio favorisce una susseguente polmonite causata da pneumococco od *Haemophilus*
- es.: HIV riduce il numero di cellule CD4⁺ *helper*, che normalmente bloccano le infezioni opportunistiche

L'uccisione di un tipo cellulare causa la morte di un altro


- es.: la degenerazione delle cellule muscolari denervate da un attacco del poliovirus ai motoneuroni


Trasformazione neoplastica




alcuni virus inducono trasformazione neoplastica della cellula ospite

- es.: HTLV-1 (*human T-cell lymphotropic virus*): leucemia
- es.: *human papilloma virus*: papilomi e carcinomi
- es.: virus di Epstein Barr: carcinoma nasofaringeo, linfoma di Burkitt

17.13. Immunità innata contro i virus

-  La principale sorgente di immunità innata ai virus è rappresentata dalla mancanza di compatibilità di specie:
- incompatibilità dei recettori
 - incompatibilità di sequenza nei casi in cui è richiesta l'inserzione nel DNA dell'ospite
 - incompatibilità di substrato per gli enzimi virus indotti

 Nel caso in cui il virus sia specie compatibile con l'uomo i principali mezzi di difesa innata sono:

-  **Interferone** L'infezione virale stimola direttamente la produzione da parte delle cellule infettate di interferone, la cui funzione è quella di inibire la replicazione virale nelle cellule vicine (azione paracrina)
-  **Cellule *natural killer*** Le cellule NK sono in grado di lisare una vasta gamma di cellule infettate da virus riconoscendo una diversità del *self* sulla superficie cellulare
-  **Complemento e fagocitosi** Eliminano i virioni dagli spazi inter-cellulari e dal circolo generale

17.13.1. EFFETTI INTRA-CELLULARI DEGLI INTERFERONI NELLE INFEZIONI VIRALI

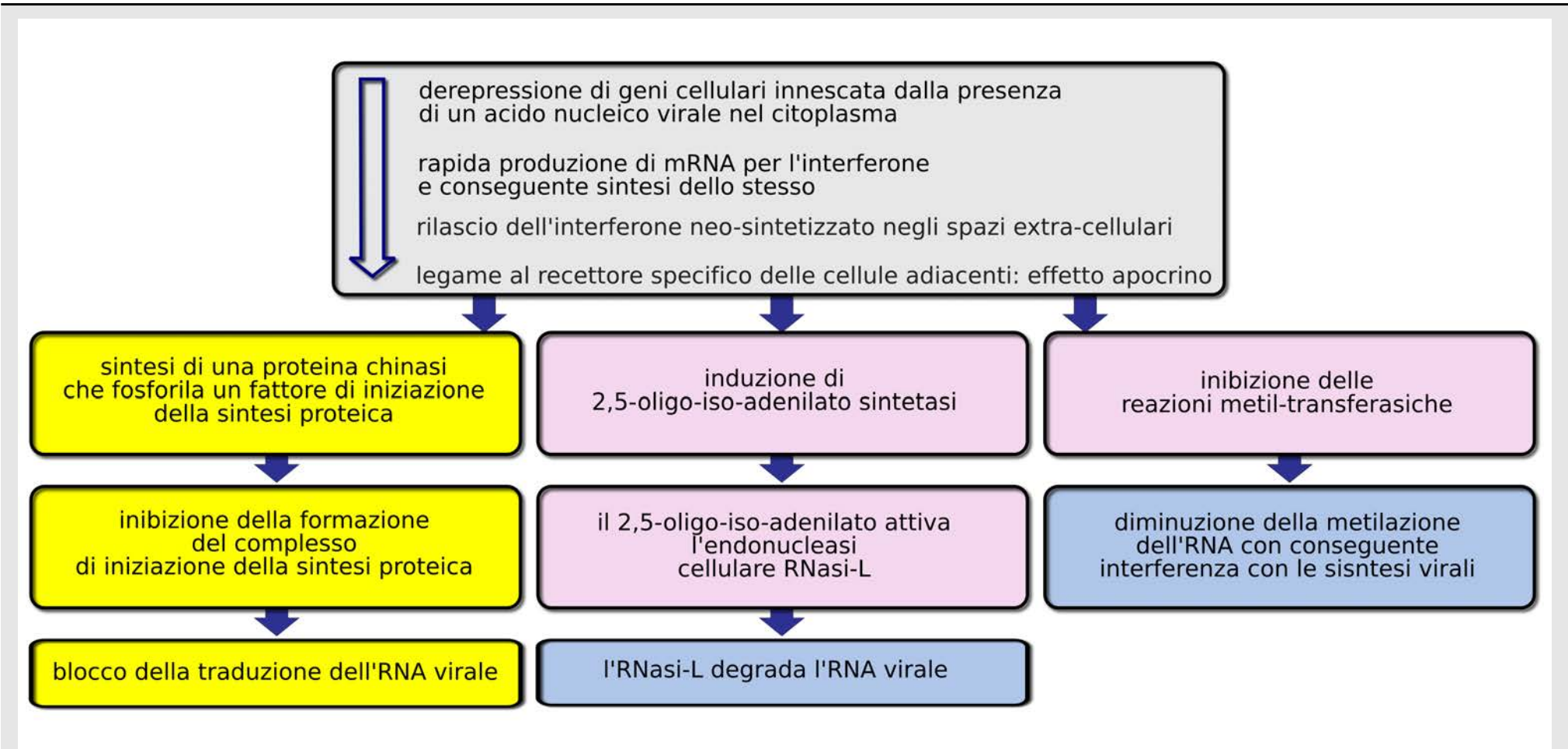



Figura 17.11. Effetti intra-cellulari degli interferoni. I vari effetti molecolari descritti portano a:

- inibizione della replicazione cellulare
- aumento del potenziale litico delle cellule NK
- modulazione dell'espressione delle molecole del MHC


17.14. Risposte immuni specifiche ai virus (immunità adattativa)

 L'immunità antivirale specifica adattativa è mediata da una combinazione di meccanismi umorali e cellulari


17.14.1. ANTICORPI

 Gli anticorpi specifici sono importanti nella difesa contro i virus durante le prime fasi dell'infezione quando il virus è ancora a localizzazione extra-cellulare


- gli anticorpi neutralizzanti rivolti verso il virus si legano alle proteine del capsido o del pericapsido virale, prevenendone l'adesione alla superficie cellulare e quindi l'entrata nelle cellule
- gli anticorpi opsonizzanti possono potenziare l'eliminazione delle particelle virali per fagocitosi
- le IgA sono importanti per la neutralizzazione dei virus che si diffondono per via respiratoria o digerente (vaccino anti-poliomielite)
- Il complemento legato al complesso antigene-anticorpo opsonizza e a volte lisa involucri virali contenenti lipidi

 Gli anticorpi possono favorire l'invasione da parte del virus di cellule che recano il recettore per l'Fc (HIV e macrofagi)

17.14.2. LINFOCITI T CITOTOSSICI (*CYTOTOXIC T LYMPHOCYTES, CTL*)

 Per una corretta reazione CTL (*cytotoxic T lymphocytes*, linfociti T citotossici) è necessaria una cooperazione tra linfociti CD4⁺ e CD8⁺

- cellule CD8⁺ riconoscono antigeni virali sintetizzati endogenamente in associazione a molecole MHC di classe I su tutti i tipi cellulari
- cellule CD4⁺ riconoscono antigeni virali in associazione con antigeni MHC di classe II
- il differenziamento completo delle cellule CD8⁺ richiede l'intervento delle cellule *helper* CD4⁺

 L'effetto antivirale dei CTL è dovuto alla lisi delle cellule infettate, all'attivazione degli enzimi endo-cellulari (endonucleasi) che provocano la degradazione del genoma virale ed alla secrezione di citochine ad attività interferone

- in alcune infezioni da virus non dotati di attività citopatica, i CTL possono essere i soli responsabili del danno tissutale: LCMV (*lymphocytic choriomeningitis virus*)

17.14.3. EVASIONE DELLA RISPOSTA IMMUNE DA PARTE DEI VIRUS



Variabilità antigenica

È stato identificato in più casi un gran numero di ceppi dello stesso virus dalle diverse caratteristiche sierologiche:

- es.: le grandi epidemie influenzali verificatesi nel 1917, nel 1957 e nel 1968 erano, ad esempio, dovute a ceppi differenti di virus, ma varianti più limitate si originano ancora più frequentemente

Di conseguenza i virus diventano insensibili o meno sensibili all'immunità creata nella popolazione da una precedente infezione in funzione dell'importanza della variazione strutturale (antigenica)






Soppressione della risposta immune

Una soppressione della funzione immunitaria è presente nel corso di infezioni da retrovirus, da virus di Epstein Barr (EBV) e da numerosi altri virus



- es.: è stato osservato recentemente che un gene dell'EBV è omologo al gene che nei mammiferi codifica per una citochina denominata CSIF (*cytokine synthesis inhibitory factor*). Il CSIF inibisce la produzione tra le altre di IL-2 e IFN- γ

I virus patogeni possono pertanto contenere, o avere acquisito nel corso della filogenesi, alcuni geni i cui prodotti inibiscono le risposte immuni anti-virali



17.14.4. EVASIONE DELLA RISPOSTA IMMUNE DA PARTE DEL VIRUS DELL'INFLUENZA

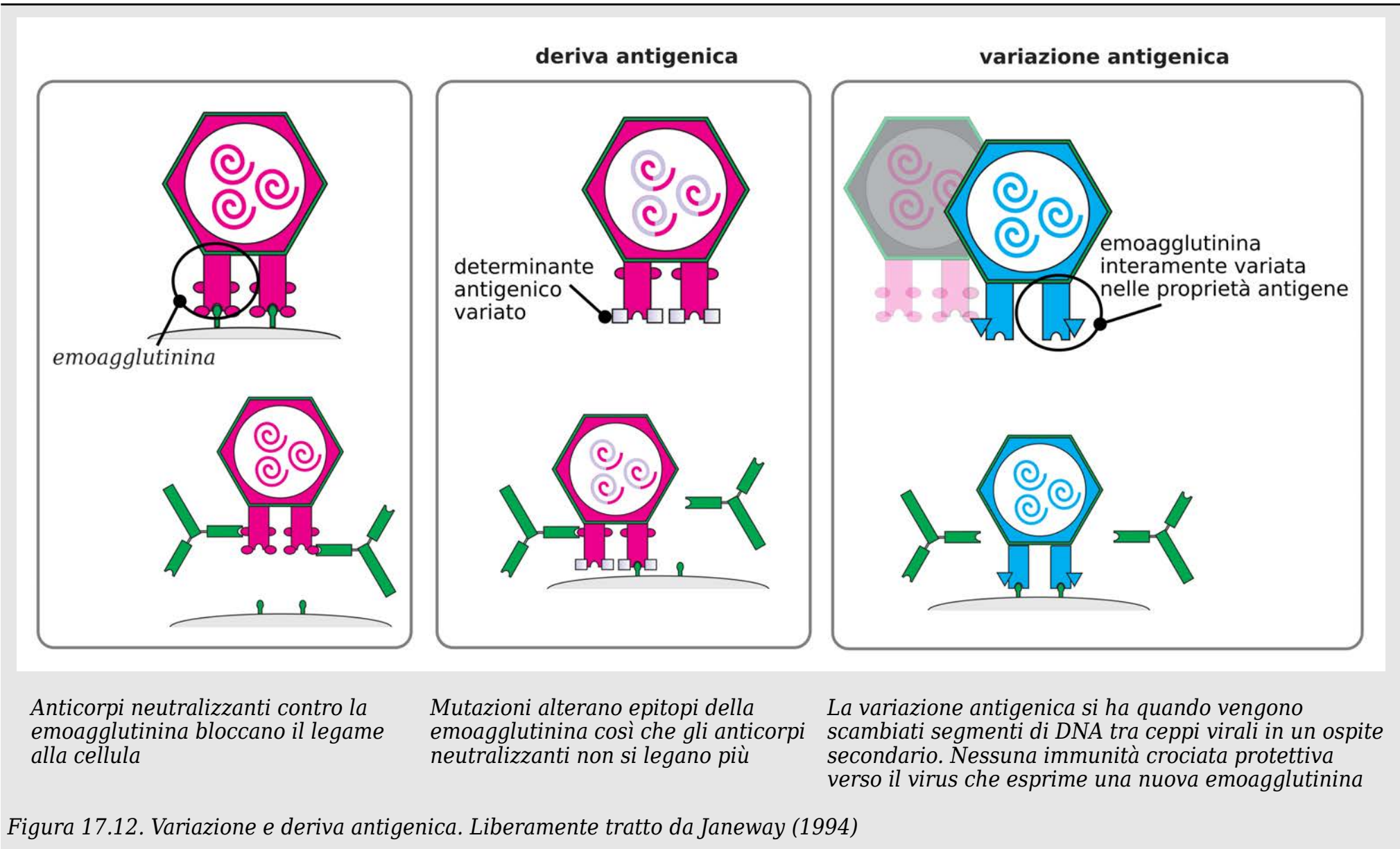
-  Un meccanismo dinamico di variazione antigenica si può osservare nel caso del virus dell'influenza. In un determinato periodo di tempo, è lo stesso unico tipo di virus che è responsabile dell'infezione in tutto il mondo
 -  La popolazione umana sviluppa gradualmente un'immunità protettiva contro questo tipo di virus, per lo più sotto forma di anticorpi neutralizzanti diretti contro la principale proteina di superficie del virus dell'influenza, **l'emoagglutinina**
 -  Poiché l'influenza si diffonde così velocemente, finirebbe per esaurire tutti i possibili ospiti se non potesse cambiare il proprio tipo antigenico. Il virus dell'influenza può infettare lo stesso soggetto molte volte modificando i propri antigeni di superficie secondo due modalità distinte:
 - **deriva antigenica**
 - **variazione antigenica**
-

Deriva antigenica

-  La deriva antigenica (*antigenic drift*) è causata da mutazioni puntiformi nei geni che codificano per l'emoagglutinina e per una seconda proteina di superficie, l'enzima neuroamminidasi
 -  Ogni due o tre anni spunta una variante con mutazioni che permettono al virus di evadere la neutralizzazione da parte degli anticorpi presenti nella popolazione, cosicché individui che erano stati precedentemente infettati con la vecchia variante, e quindi immuni ad essa, sono ora suscettibili alla nuova variante
- Questo causa un'epidemia relativamente lieve, perché c'è ancora una debole reattività crociata con gli anticorpi e le cellule T prodotte nel corso della precedente infezione con la vecchia variante del virus, reattività che offre alla popolazione un sia pur basso livello di immunità
-

Variazione antigenica

-  Le principali pandemie di influenza con malattia diffusa e a volte fatale si hanno come risultato di un processo diverso dal precedente, chiamato variazione antigenica (*antigenic shift*)
 -  Questo avviene quando c'è una ricombinazione tra i geni del virus dell'influenza e quelli dei virus correlati di altri ospiti animali. Questo processo di ricombinazione provoca modificazioni importanti nella proteina emoagglutinina sulla superficie del virus
- Il virus che ne risulta è poco o niente riconoscibile dagli anticorpi e dalle cellule T dirette contro la precedente variante; perciò la maggior parte della popolazione è altamente suscettibile al nuovo virus con una conseguente grave infezione
-



17.14.5. PERSISTENZA E RIATTIVAZIONE DELL'INFEZIONE CON VIRUS HERPES SIMPLEX

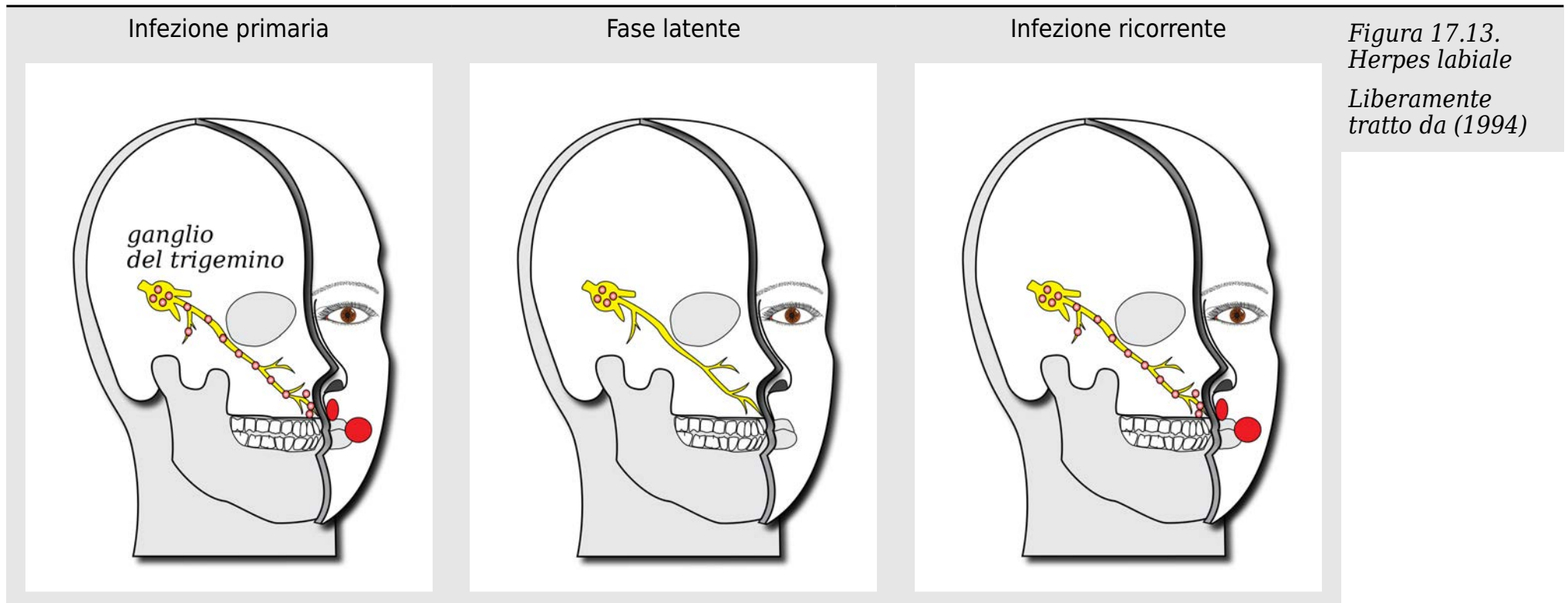





Figura 17.13.
Herpes labiale

Liberamente
tratto da (1994)

- ☞ L'infezione cutanea iniziale viene eliminata dalla risposta immunitaria, ma una infezione residua persiste nei neuroni sensitivi, come quelli del ganglio del trigemino le cui terminazioni innervano le labbra
- ☞ Quando il virus viene riattivato (da *stress* ambientale e/o da un'alterazione dello stato immunitario) la cute nell'area innervata viene re-infettata: nuova lesione cutanea. Il processo si può ripetere molte volte
- ☞ L'**herpes zoster** (varicella) può diventare latente nei gangli delle radici dorsali dopo l'infezione iniziale, e può essere riattivato a causare il "fuoco di Sant'Antonio", una eruzione a distribuzione metamERICA. La riattivazione dell'herpes simplex è frequente, mentre l'herpes zoster si riattiva solo una volta nella vita


17.14.6. IMMUNITÀ PROTETTIVA NEI CONFRONTI DI VIRUS

-  L'immunità protettiva nei confronti dei virus opera a due livelli distinti:
- nella fase iniziale dell'infezione, prima cioè che il virus abbia invaso le cellule dell'ospite
 - dopo l'invasione cellulare, quando il virus è divenuto inaccessibile a cellule e anticorpi
- Quest'ultima è una difesa più difficile e costosa per l'ospite e che comporta sempre un danno
-  Una volta entrato nel compartimento intra-cellulare il virus può infettare cellule adiacenti passando direttamente da una cellula all'altra, senza quindi divenire mai accessibile alla difesa anticorpale
-  Inoltre, dal momento che diversi virus possono infettare molteplici bersagli cellulari, l'immunità antivirale deve essere in grado di agire su differenti popolazioni di cellule infettate

Es.:


- Il **poliovirus** è un enterovirus molto diffuso che normalmente (99%) causa una gastroenterite a cui segue uno stato di immunità protettiva
In rari casi il virus acquisisce neurotropismo, raggiunge il motoneurone α , dove attiva un ciclo litico
Alla morte del motoneurone segue l'atrofia delle cellule muscolari innervate. Il quadro clinico è quello della paralisi flaccida
La protezione da vaccino si ottiene con un ceppo, che, pur dando una gastroenterite, ha perduto definitivamente il neurotropismo; il sistema immunitario risponde ad una infezione con caratteristiche naturali con produzione di IgA che proteggono il vaccinato neutralizzando nel lume un eventuale ceppo patogeno


17.15. Microrganismi intra-cellulari


 Numerosi batteri ed alcuni protozoi oltre a tutti i virus, sopravvivono e si replicano solo in cellule ospite. Due sono le localizzazioni possibili:

- intra-citoplasmatica
- vacuolare

Nel caso di batteri o protozoi, le cellule interessate sono di regola quelle con citoplasma più voluminoso e maggior capacità fagocitaria intrinseca per ragioni fisiche di volume e di sopravvivenza all'inserimento di un corpo relativamente voluminoso: in particolare macrofagi

 La maggior parte dei batteri intra-cellulari patogeni sono resistenti alla degradazione nei macrofagi, e quindi in grado di sopravvivere all'interno dei fagociti: due tra gli esempi più rappresentativi sono i micobatteri e la *Listeria monocytogenes*

 Dal momento che questi batteri sono in grado di ricavarsi una nicchia in cui si rendono inaccessibili all'azione degli anticorpi circolanti, la loro eliminazione richiede l'intervento di meccanismi immunitari diversi dai meccanismi di difesa operanti nei confronti dei batteri extra-cellulari

 Anche molti miceti sono in grado di sopravvivere nelle cellule dell'ospite: la difesa contro di essi è mediata da meccanismi simili a quelli operanti nei confronti dei batteri endo-cellulari


Definizione di Batteri endo- ed extra-cellulari

Batteri endo-cellulari: devono parassitare una cellula per potersi replicare


Batteri extra-cellulari: si replicano autonomamente fuori dalle cellule dell'ospite

17.16. Risposte non adattative ai batteri intra-cellulari

17.16.1. FAGOCITOSI



-  Il principale meccanismo di immunità naturale nei confronti dei microrganismi endo-cellulari è la fagocitosi. Tuttavia, i batteri patogeni intra-cellulari sono relativamente resistenti alla degradazione all'interno dei fagociti mononucleati; non è pertanto sorprendente che di solito l'immunità naturale sia pressoché inefficace nel controllarne la diffusione.
- La resistenza alla fagocitosi è anche la ragione per cui tali batteri tendono a provocare infezioni croniche che possono prolungarsi per anni, recidivare frequentemente o andare incontro a recrudescenza dopo un'apparente eradicazione (guarigione clinica, non biologica), e per cui sono molto difficili da stroncare (es.: tubercolosi).

17.16.2. EQUILIBRIO OSPITE-PATOGENO


-  Il rapporto tra batteri endo-cellulari e ospite è caratterizzato da un delicato equilibrio tra scarsa virulenza e difficili difese dell'ospite, equilibrio necessario per la co-evoluzione delle due specie.

17.17. Risposte adattative ai batteri intra-cellulari


17.17.1. IMMUNITÀ CELLULO-MEDIATA

-  La principale risposta protettiva nei confronti dei batteri intra-cellulari è rappresentata dalla immunità cellulo-mediata
-  La risposta immune verso questi batteri è analoga alle reazioni DTH (*delayed type hypersensitivity*, ipersensibilità ritardata o di tipo IV) verso antigeni proteici solubili
Gli antigeni proteici dei batteri intra-cellulari stimolano vigorose risposte da parte dei linfociti T

17.17.2. ADIUVANTI

-  Molti dei microrganismi intra-cellulari contengono nella loro parete componenti che attivano direttamente i macrofagi, funzionando così come **adiuvanti**
 - es.: il muramil-dipeptide, presente nella parete cellulare dei micobatteri

17.17.3. CELLULE CD4⁺ E CELLULE CD8⁺

 Sia le cellule CD4⁺ che le cellule CD8⁺ contribuiscono all'immunità protettiva nei confronti dei batteri endocellulari


Le due sotto-popolazioni T riconoscono probabilmente tipi diversi di antigeni

- es.: nelle infezioni da micobatteri, antigeni come il PPD (*protein purified derivative*) stimolano le cellule CD4⁺, che mediano la reazione DTH al test cutaneo con PPD (Mantoux) in soggetti sensibilizzati da una precedente infezione

Le cellule CD8⁺ possono riconoscere antigeni batterici prodotti dalle cellule infettate

La principale funzione di entrambe le sotto-popolazioni cellulari dell'immunità cellulo-mediata è comunque quella di produrre citochine, ed in particolare IFN- γ


17.17.4. INTERFERONE- γ (IFN- γ)

 La produzione di IFN- γ da parte delle cellule T specifiche porta all'attivazione dei macrofagi, compresi quelli infettati


L'IFN- γ stimola le funzioni fagocitiche e degradative dei macrofagi, potenziando l'attività battericida

A seguito dell'attivazione macrofagica, il numero di batteri vivi all'interno delle cellule può essere drasticamente ridotto, e a volte l'infezione viene completamente eradicata


17.17.5. RESISTENZA


 I microrganismi intra-cellulari hanno evoluto mezzi di resistenza ai fagociti, che permettono loro di resistere per lunghi periodi, anche in soggetti dotati di una normale risposta immunitaria adattativa

17.17.6. FLOGOSI CRONICHE E GRANULOMI

 La persistenza dei microrganismi fornisce una sorgente di stimolazione antigenica cronica
Questo fenomeno può portare all'accumulo localizzato di macrofagi attivati, con la formazione di un granuloma
Il granuloma è una struttura che tende a circoscrivere i microrganismi impedendone la disseminazione
La caratteristica istologica saliente di molte infezioni micobatteriche e fungine è proprio la presenza di granulomi
Questo tipo di infiammazione si accompagna spesso a necrosi tissutale e fibrosi anche imponente, con conseguente menomazione funzionale

17.17.7. PATOGENESI DEL DANNO TISSUTALE

 Nel corso delle infezioni da parte di alcuni batteri intra-cellulari, la risposta immune dell'ospite è la principale causa del danno tissutale e della malattia

 Nel caso di micobatteri

- i micobatteri non producono alcuna tossina nota, né enzimi che danneggino direttamente i tessuti infettati
- la prima esposizione a *Mycobacterium tuberculosis* induce un'inflammation cellulare locale, ed i batteri iniziano a proliferare nei fagociti, all'interno dei quali possono morire o rimanere in uno stato di quiescenza
- nel frattempo, l'individuo sviluppa una risposta immune adattativa specifica
- dopo l'instaurazione di uno stato di immunità, possono verificarsi gravi reazioni granulomatose nei siti di persistenza dei micobatteri, o a seguito di successive esposizioni ad essi

L'immunità protettiva e la reazione di ipersensibilità responsabile del danno dei tessuti autologhi sono quindi due facce della stessa medaglia

Definizioni

Gli adiuvanti sono sostanze che modificano la presentazione di un antigene rendendolo più immunogeno: ad es. allume, etc.

I granulomi sono neoformazioni di tessuto formati essenzialmente da cellule infiammatorie e da loro derivati. Generalmente sono associati alla persistenza in loco della noxa patogena per un periodo di tempo prolungato

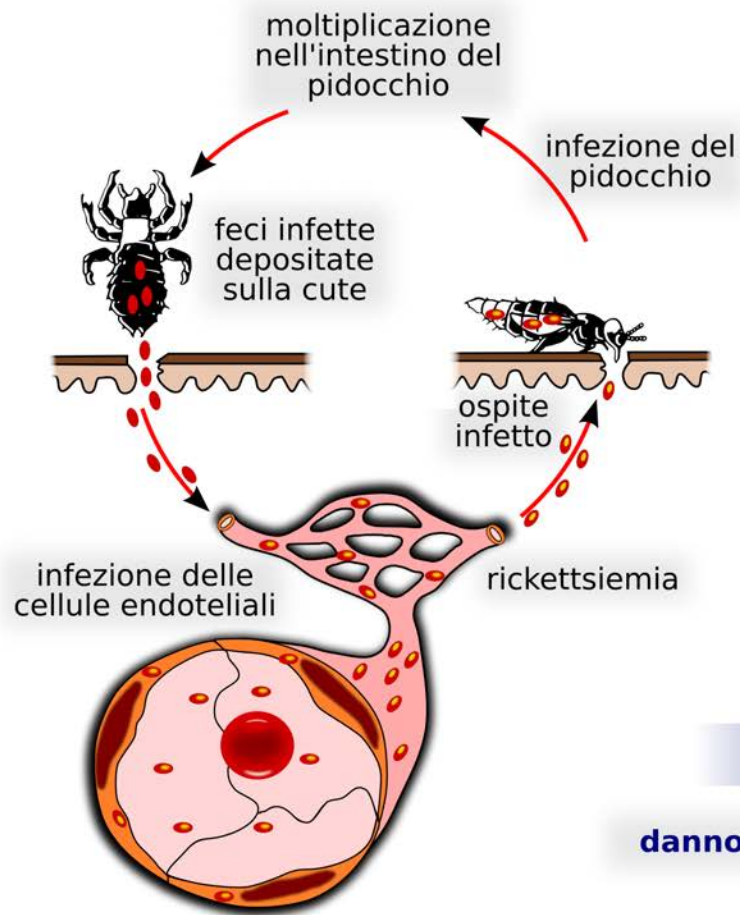
17.17.8. EVASIONE DELLA RISPOSTA IMMUNE DA PARTE DEI BATTERI INTRA-CELLULARI



La capacità di resistere all'eliminazione da parte dei fagociti costituisce un importante meccanismo per la sopravvivenza dei batteri intra-cellulari

- i micobatteri raggiungono questo scopo grazie all'inibizione della formazione di fago-lisosomi, interferendo forse con il trasporto dei lisosomi
- il glicolipide fenolico del *Mycobacterium leprae* funziona come *scavenger* (spazzino) dei radicali dell'ossigeno
- i ceppi virulenti di *Listeria monocytogenes* producono una proteina chiamata emolisina, che crea dei pori nella membrana dei fagosomi, causando il rilascio dei batteri direttamente nel citoplasma e prevenendone quindi la degradazione
L'emolisina può anche bloccare la processazione dell'antigene da parte dei macrofagi, inibendo la risposta specifica T
- ceppi mutanti di *Legionella pneumophila* (batterio intra-cellulare che provoca l'insorgenza della cosiddetta "malattia del legionario") privi della capacità di inibire la fusione dei fago-lisosomi perdono anche la virulenza

17.17.9. TIFO PETECCHIALE



danno al microcircolo

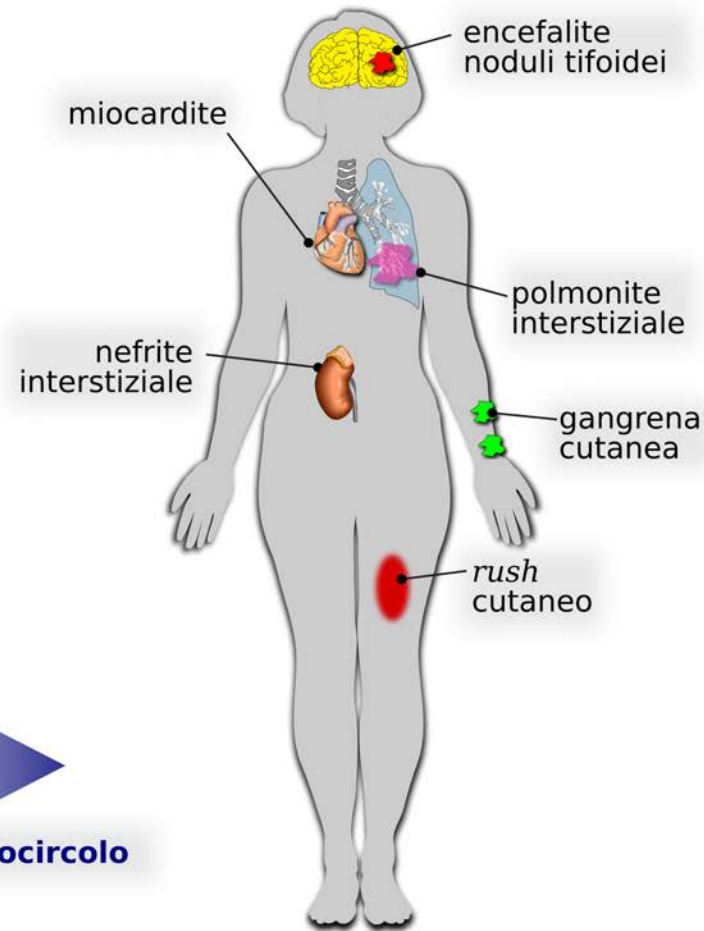



Figura 17.14. Tifo petecchiale. Liberamente tratto da Rubin (1994)

Il tifo petecchiale uccise milioni di soldati durante la prima guerra mondiale

L'agente eziologico è la *Rickettsia prowazekii*






L'agente che la trasmette è il pidocchio (*Pediculus corporis*)

Patogenesi del tifo petecchiale


 Il tifo petecchiale (trasmesso dal pidocchio) è causato dalla *Rickettsia prowazekii* che possiede un ciclo uomo-pidocchio-uomo

- il microrganismo si moltiplica nelle cellule endoteliali, le quali si distaccano, si rompono e rilasciano i microrganismi nel circolo sanguigno (rickettsiemia)
 - un pidocchio che si nutre con un pasto di sangue si infetta con le rickettsie, le quali entrano nelle cellule epiteliali del suo intestino, si moltiplicano e rompono le cellule, causando così il rilascio di rickettsie nel lume intestinale del pidocchio
 - le feci contaminate vengono deposte sulla cute o sui vestiti di un altro ospite e penetrano attraverso un'abrasione. Le rickettsie poi penetrano nelle cellule endoteliali, si moltiplicano e rompono le cellule, completando quindi il ciclo
-

17.18. Batteri extra-cellulari


-  I batteri extra-cellulari sono in grado di replicarsi all'esterno delle cellule, cioè nel circolo ematico, nei tessuti connettivali, ed in vari spazi extra-tissutali come le vie aeree od il lume intestinale
-  Possono essere a volte anche intra-cellulari facoltativi (possono vivere dentro le cellule ma sono in grado di replicarsi anche all'esterno)
-  Esempi di questi batteri sono:
 - cocchi Gram-positivi piogeni (stafilococchi, streptococchi)
 - bacilli Gram-positivi (*Clostridia*)
 - cocchi Gram-negativi (*Neisseriae*)
 - bacilli Gram-negativi (enterobatteri)
-  I batteri extra-cellulari causano malattia essenzialmente attraverso due meccanismi
 - induzione di un **processo infiammatorio** con conseguente distruzione dei tessuti sede di infezione (ad es. i cocchi piogeni sono causa di numerose comunissime infezioni suppurative nell'uomo)
 - **produzione di tossine**. Si possono distinguere due categorie principali di tossine: endotossine (componenti della parete batterica) ed esotossine (molecole prodotte dai batteri, di solito enzimi), rilasciati durante la vita del batterio od a seguito di lisi cellulare batterica
-  Le risposte immuni contro i batteri extra-cellulari sono volte ad eliminare i batteri ed a neutralizzare gli effetti delle tossine da essi prodotte

17.19. Immunità naturale verso i batteri extra-cellulari

 I principali meccanismi dell'immunità naturale verso i batteri extra-cellulari sono:


- fagocitosi (il più importante)
- attivazione del complemento in assenza di anticorpi
- citochine

Fagocitosi


 I batteri extra-cellulari vengono rapidamente uccisi dall'apparato microbicida dei fagociti dopo fagocitosi da parte dei neutrofilii, dei monociti e dei macrofagi tissutali

La resistenza eventuale dei batteri alla fagocitosi ed alla uccisione e distruzione da parte dei fagociti rappresenta di converso un fattore molto importante di virulenza

Attivazione del complemento in assenza di anticorpi


 La parete cellulare dei batteri Gram-positivi contiene un peptidoglicano in grado di attivare la via alternativa del complemento, promuovendo la generazione della C3 convertasi della via alternativa

- il LPS (lipopolisaccaride) presente nella parete cellulare dei batteri Gram-negativi è uno dei più potenti attivatori della via alternativa del complemento in assenza di anticorpi
- il LPS rappresenta un accettore ottimale per la deposizione di C3b
- in congiunzione con questo accettore C3b è protetto dalla inattivazione da parte del fattore H e del Fattore I
- il LPS può anche legare direttamente C1q, attivando così la via classica del complemento, senza l'intervento di anticorpi

 Il risultato dell'attivazione del complemento è

- la formazione di C3b, che opsonizza i batteri favorendone la fagocitosi
- la formazione del complesso di attacco alla membrana (MAC, *membrane attack component*) che provoca la lisi dei batteri
- la formazione dei prodotti collaterali della attivazione complementare partecipano alla risposta infiammatoria reclutando ed attivando i fagociti

Citochine

 Le endotossine come il LPS stimolano la produzione di citochine da parte dei macrofagi, cellule endoteliali etc. (TNF, IL-1, IL-6, IL-8)

Il recettore macrofagico per il lipopolisaccaride

👉 I macrofagi portano parecchi recettori differenti tra loro in grado di riconoscere componenti microbici e di indurre fagocitosi e rilascio di citochine

La figura illustra il fenomeno per il recettore specifico per il lipopolisaccaride batterico (LPS)

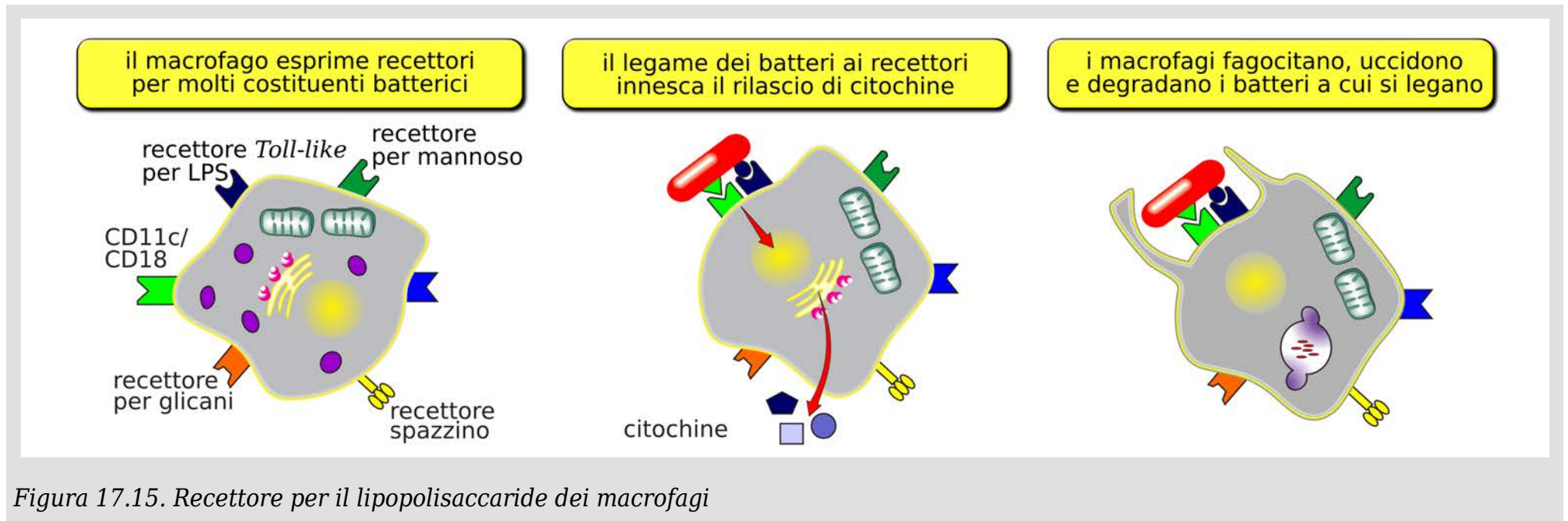






Figura 17.15. Recettore per il lipopolisaccaride dei macrofagi


17.19.1. LE CITOCHINE NELLA DIFESA CONTRO I BATTERI EXTRA-CELLULARI


-  Le citochine di derivazione macrofagica stimolano l'infiammazione non specifica, ed il potenziamento dell'attivazione dei linfociti specifici verso gli antigeni batterici

 -  Le citochine sono in grado di promuovere l'adesione di monociti e neutrofilii all'endotelio vascolare nel sito di infiammazione con conseguente migrazione, accumulo locale ed attivazione di queste cellule. Le cellule infiammatorie servono ad eliminare i batteri: il danneggiamento dei tessuti circostanti è un effetto patologico collaterale di questo meccanismo di difesa

 -  Le citochine inducono febbre e stimolano la sintesi delle proteine di fase acuta

 -  Alcune citochine funzionano come co-stimolatori delle cellule B e T, con conseguente amplificazione della risposta adattativa


 -  Una eccessiva produzione di citochine, può essere pericolosa e causare alcune delle manifestazioni cliniche delle malattie da batteri extra-cellulari: la coagulazione intra-vascolare disseminata (CID) e lo *shock* settico

 -  Il *tumor necrosis factor* TNF- α è il principale mediatore dello *shock* da endotossine
-


17.20. Risposte adattative contro i batteri extra-cellulari

17.20.1. RISPOSTA ANTICORPALE

 L'immunità umorale è la principale risposta immune specifica protettiva nei confronti delle infezioni da batteri extra-cellulari

 I polisaccaridi della parete e della capsula sono i prototipi degli antigeni che stimolano direttamente le cellule B, dando luogo ad una risposta anticorpale specifica ad IgM

A volte può essere indotto anche uno scambio di classe di anticorpi, come nel caso dell'antigene capsulare del pneumococco, verso cui si ha una prevalenza di IgG₂

 Le funzioni anti batteri extra-cellulari degli anticorpi possono essere elencate come segue:

- gli anticorpi IgG opsonizzano i batteri e ne favoriscono la fagocitosi
- sia le IgG che le IgM neutralizzano le tossine batteriche
- sia le IgG che le IgM attivano il sistema del complemento
- le IgA neutralizzano batteri e tossine nel lume dei tratti digerente e respiratorio, oltre ad essere anche opsonine

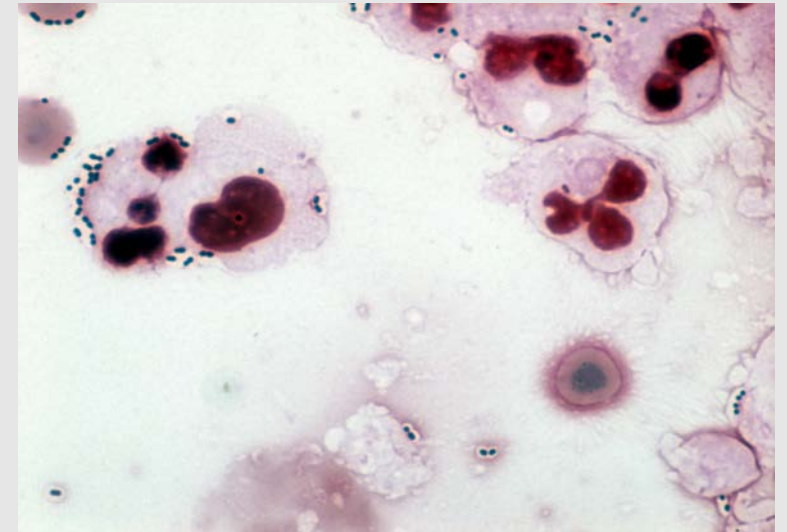






Figura 17.16. *Streptococcus pneumoniae* in liquor. Preparato da Giovanna Testa, AUSL di Rimini

17.20.2. RISPOSTA CELLULO-MEDIATA

-  La principale risposta dei linfociti T ai batteri extra-cellulari consiste in cellule CD4⁺ che rispondono ad antigeni presentati in congiunzione con molecole MHC di classe II
 -  I batteri extra-cellulari ed i loro antigeni solubili vengono fagocitati dalle cellule APC (*antigen presenting cells*); vengono processati, ed i frammenti peptidici vengono presentati sulla superficie per lo più in associazione con molecole MHC di classe II
 -  I linfociti T CD4⁺ funzionano come cellule *helper* nella stimolazione della produzione anticorpale e nell'attivazione delle funzioni fagocitiche e microbicide dei macrofagi
-
-  I linfociti T quindi hanno la funzione di promuovere e regolare la produzione di anticorpi da parte delle cellule B, linfociti e plasmacellule
-

17.20.3. CONSEGUENZE DELLA DIFESA CONTRO I BATTERI EXTRA-CELLULARI



- Infiammazione acuta
 - *Shock* da endotossine
 - Generazione di anticorpi patogeni
-

Generazione di anticorpi patogeni




Febbre reumatica o **reumatismo articolare acuto**. L'infezione della faringe da parte di alcuni tipi sierologici di streptococchi β -emolitici porta alla produzione di anticorpi contro un costituente della parete batterica, la proteina M

Alcuni di questi anticorpi presentano una reattività crociata con le proteine del sarcolemma e la miosina del miocardio, portando alla fissazione degli anticorpi a livello cardiaco e a conseguente infiammazione (miocardite)

Glomerulonefrite post-streptococcica. L'infezione della cute o del cavo oro-faringeo da parte di alcuni tipi sierologici di streptococchi β -emolitici porta alla formazione di immuno-complessi, composti da antigeni batterici e dai relativi anticorpi; i complessi vanno a depositarsi a livello dei glomeruli renali, causando glomerulo-nefrite

Malattie autoimmuni. L'attivazione policlonale indotta dalle endotossine e dai superantigeni batterici può contribuire all'instaurarsi di malattie autoimmuni. Tali risposte possono portare alla stimolazione anche di cloni normalmente anergici specifici per antigeni autologhi

17.20.4. SUPERANTIGENI


 Alcune tossine batteriche stimolano un gran numero di linfociti T CD4⁺, indipendentemente dalla loro specificità antigenica

Ognuna di esse può stimolare in un individuo tutte le cellule T che esprimono un particolare set di geni V_α del TCR (recettore per l'antigene dei linfociti T), cioè si legano alla parte costante della struttura del recettore, provocando tuttavia la stessa trasmissione di segnale di un ligando specifico

Tali tossine sono state denominate superantigeni


La loro importanza risiede nella capacità di attivare un gran numero di linfociti T, con conseguente produzione di quantità elevatissime di citochine, a cui seguono alterazioni clinico-patologiche simili a quelle che si riscontrano nello *shock* settico

17.20.5. EVASIONE DELLA RISPOSTA IMMUNE



 Varie sono le proprietà a cui si deve l'evasione della risposta immune

- proprietà anti-adesive delle proteine della superficie batterica
 - prevenzione della fagocitosi
es.: batteri dotati di capsula resistono alla fagocitosi perché ostacolano il contatto diretto tra fagocita e batterio
 - inibizione dell'attivazione del complemento e inattivazione dei suoi prodotti
es.: la capsula di molti batteri contiene acido sialico che inibisce l'attivazione del complemento per la via alternativa
 - variazione genetica degli antigeni di superficie
es.: la variazione dei geni per le proteine dei pili di *Escherichia coli* e gonococchi
-


17.20.6. PATOGENESI DELL'INFEZIONE GONOCOCCICA

-  L'infezione gonococcica o gonorrea è dovuta a *Neisseria gonorrhoeae*
- Le *Neisserie* sono patogeni intra-cellulari facoltativi in grado di legarsi alle cellule epiteliali dell'ospite e di invaderle. Il legame è mediato dalle adesine o piline
-

Piline

-  Il principale antigene dei pili è costituito da una proteina di circa 35 kDa denominata pilina
- Le piline mostrano una variazione antigenica basata su:
- ricombinazione intra-genomica
 - ricombinazione a seguito di incorporazione di DNA esogeno proveniente da gonococchi lisati
-  La variabilità antigenica della pilina ha l'effetto di:
- rendere più difficoltosa la neutralizzazione da parte della risposta anticorpale
 - selezionare i pili con una maggiore adesività, quindi in grado di conferire maggiore virulenza
-

Adesine

-  La internalizzazione è basata su un secondo set di adesine (proteina II) che a loro volta mostrano una variabilità antigenica con meccanismi diversi da quella relativa ai pili
- Queste proteine ora chiamate OPAs (*opacity associated outer membrane proteins*, proteine della membrana esterna associate all'opacità) possono o no essere espresse su un singolo ceppo di gonococco
- Fino a 7 o 8 diversi sierotipi possono essere espressi in successione temporale dallo stesso ceppo e da 0 a 3 possono essere espressi su una singola cellula
-

Fattori di resistenza dell'ospite: resistenza all'attacco

- (i) Componenti della flora uretrale e vaginale: *Candida albicans*, *Staphylococcus epidermidis*, lattobacilli, altri batteri sia anaerobi che aerobi inibiscono la *N. gonorrhoeae*, con meccanismo di competizione
- (ii) Il ferro è un elemento critico nello sviluppo della infezione gonococcica:
 - sulle superfici mucose è presente la lattoferrina che compete con i gonococchi per il ferro, che è necessario per la replicazione del microrganismo
 - tuttavia in condizioni di scarsità di ferro i gonococchi producono proteine che sono normalmente repressate in presenza di ferro: FeRPs (*iron repressible proteins*)
 - le FeRPs sono in grado di catturare ferro dalla lattoferrina e dalla transferrina

Alcuni ceppi di gonococchi sono FeRPs-deficienti, dando luogo a colonizzazioni asintomatiche

- (iii) L'attacco di gonococchi alle cellule mucose è mediato in parte dai pili e dalla proteina II (proteina di membrana dotata di variabilità antigenica nell'ambito dello stesso ceppo). Anticorpi locali diretti verso i pili o la proteina II possono bloccare l'adesione
- (iv) I pili:
 - da una parte impediscono la fagocitosi da parte dei neutrofili
 - dall'altra consentono l'opsonizzazione da parte di anticorpi diretti contro i pili stessi
- (v) La proteasi secreta dalle *Neisserie* patogene inattiva le IgGA solubili, interferendo con l'effetto anti-adesione degli anticorpi

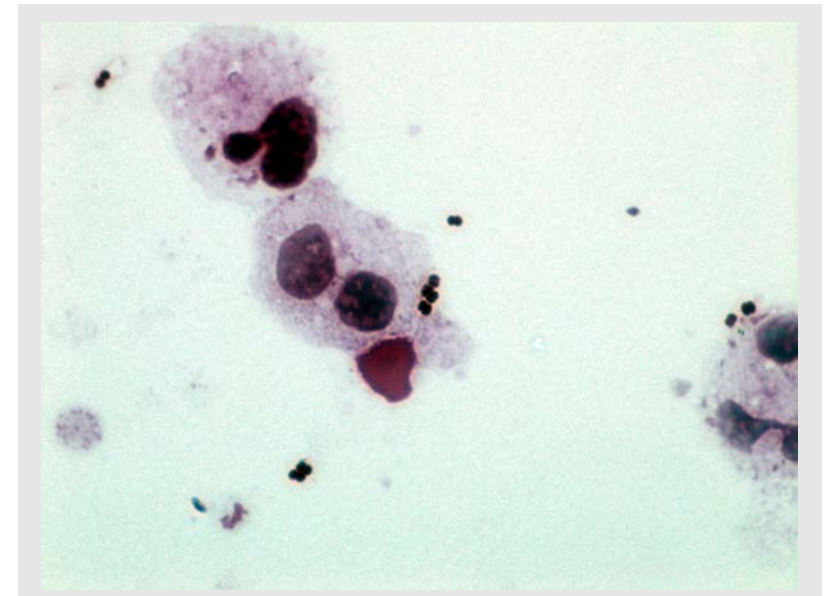




Figura 17.17. *Neisseria gonorrhoeae*, essudato uretrale. Preparato da Giovanna Testa

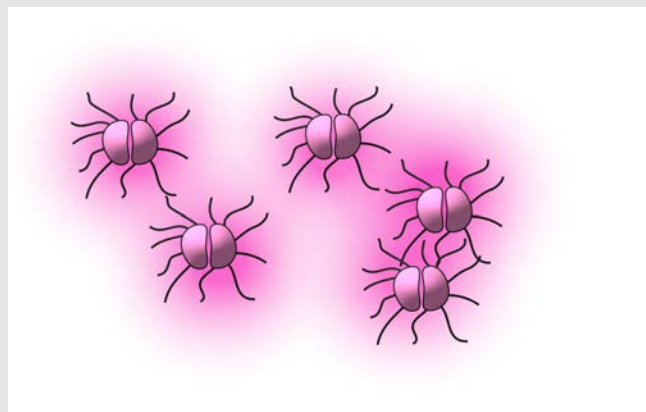
Fattori di resistenza dell'ospite: resistenza alla penetrazione

-  Dopo l'attacco all'epitelio cilindrico o di transizione, i gonococchi penetrano attraverso o tra le cellule per raggiungere i tessuti sub-epiteliali
- il trasferimento della proteina I gonococcica alla cellula ospite può dare inizio all'endocitosi da parte della cellula epiteliale
 - il lipopolisaccaride ed il peptidoglicano gonococcici sono tossici per i tessuti delle tube del Falloppio
 - i gonococchi producono proteasi, peptidasi, fosfolipasi, ed elastasi, che ne favoriscono la diffusione
-

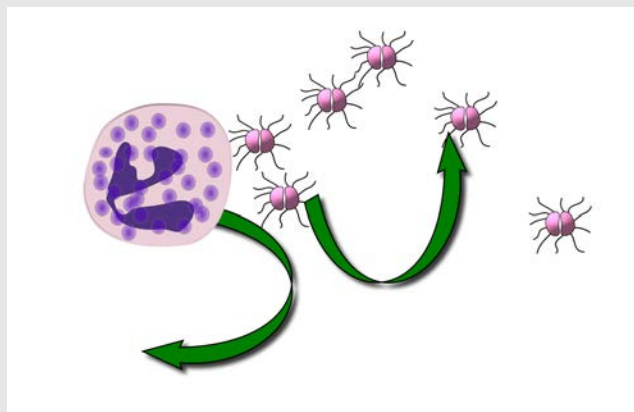
Fattori di resistenza dell'ospite: resistenza da parte del tessuto sub-epiteliale e del sangue

-  I gonococchi interagiscono con IgM naturali contro antigeni lipopolisaccaridici, con attivazione del complemento: fattore chemiotattico C5a e complesso di attacco battericida C5b-C9. L'inserimento del complesso di attacco nella membrana esterna dei gonococchi sierio-sensibili porta alla lisi batterica
- nel caso di ceppi sierio-resistenti, il complesso di attacco si forma, ma con una configurazione anomala che non assicura una rapida lisi batterica
 - il siero umano contiene anche anticorpi IgG non fissanti il complemento diretti contro la proteina III della parete gonococcica. Questi anticorpi hanno un effetto paradossale perché bloccano l'attività battericida delle IgM anche nel caso di ceppi sierio-sensibili
 - durante la crescita *in vivo* i gonococchi sviluppano una resistenza fenotipica al siero ed alla uccisione mediata dai neutrofili
-

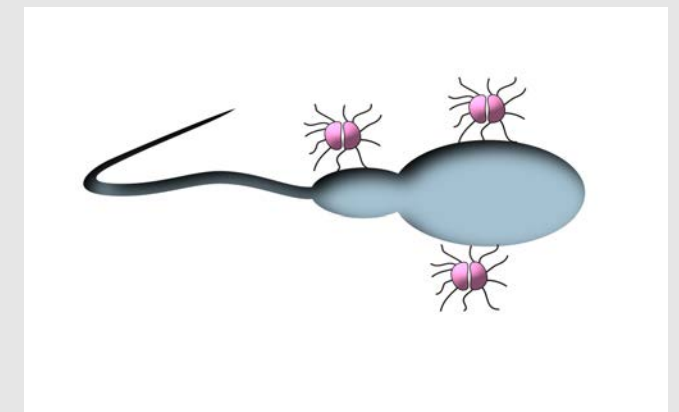
Storia naturale della gonorrea



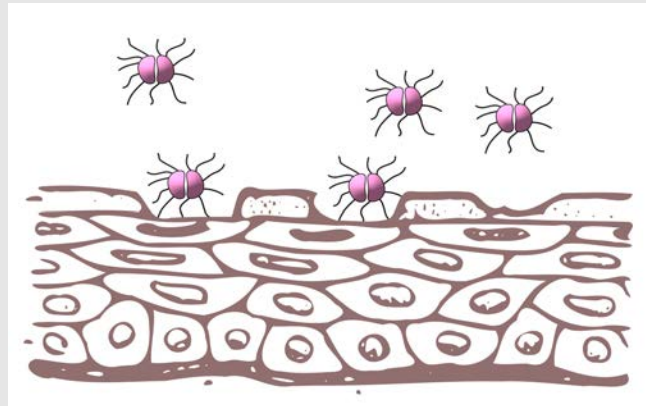
Le ciglia della *Neisseria gonorrhoeae* contengono una proteasi specifica per le IgA



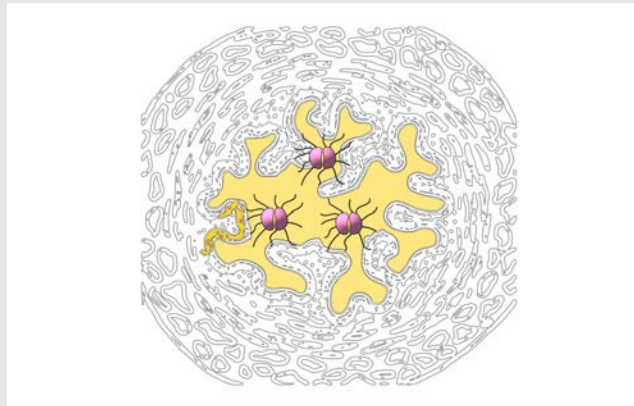
I pili prevengono la fagocitosi da parte dei polimorfonucleati neutrofili



I gonococchi possono anche aderire alla testa degli spermatozoi ed essere trasportati nelle tube di Falloppio



La proteasi del gonococco digerisce le IgA presenti sulla superficie luminale delle cellule dell'uretra, dell'endocervice e delle tube di Falloppio



I gonococchi causano infezioni delle mucose: uretrite (uomo), cervicite (donna). Se l'infezione non è trattata efficacemente può complicarsi con epididimiti e stenosi uretrali (uomo), salpingiti, stenosi delle tube di Falloppio, malattia pelvica infiammatoria e ascesso tubo-ovarico (donna). I neonati infettati al parto sviluppano una infezione oculare

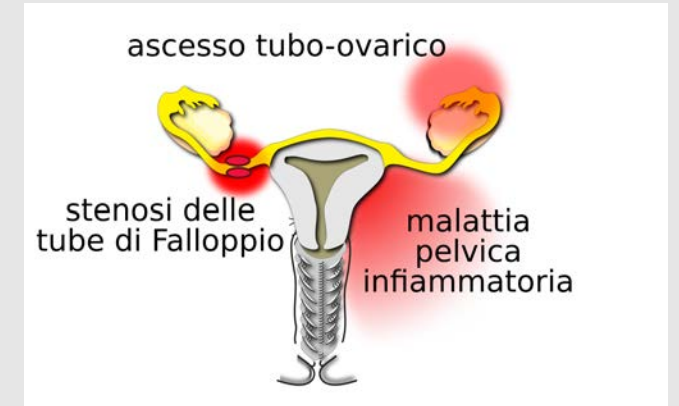


Figura 17.18. *Neisseria gonorrhoeae*. Liberamente tratto da Rubin (1988)

17.21. Tossine batteriche

17.21.1. DIFFERENZE TRA ENDOTOSSINE ED ESOTOSSINE BATTERICHE

Tabella 17.31: Differenze tra endotossine ed esotossine

Endotossine	⇔	Esotossine
lipopolisaccaridi	⇔	polipeptidi
localizzate sulla membrana esterna della parete dei batteri Gram-negativi	⇔	secreti dal batterio
rilasciate sotto forma di vescicole per autolisi o distruzione del batterio	⇔	diffusibili nei tessuti dell'ospite
termostabili	⇔	quasi tutte termolabili
separazione tra componente tossica e componente antigenica		
la tossicità è dovuta al lipide A, non possono essere convertite in tossoidi	⇔	alcune possono essere convertite in tossoidi che perdono il potere tossico mentre conservano quello antigenico
l'antigenicità è dovuta alla componente oligosaccaridica		

17.21.2. LE ESOTOSSINE BATTERICHE

Le esotossine batteriche (e non) possono essere divise in 4 principali gruppi

● *Veleni della struttura*

- tossine di membrana Le tossine di membrana sono enzimi litici che indeboliscono le difese locali e a preparano i tessuti alla crescita della colonia batterica. Provocano danni locali generalmente riparabili
- citotossine Le citotossine ledono una funzione vitale della cellula provocandone la morte. Il danno all'organismo è dovuto alla morte delle cellule colpite. Se il soggetto sopravvive possono esserci danni residui permanenti
 - es.: tossina difterica, esotossina A della pertosse e Shiga-tossina che bloccano la sintesi proteica

● *Veleni della funzione*

- neurotossine Le neurotossine sono veleni della funzione fisiologica neuromuscolare: non provocano direttamente danno morfologico ai tessuti. Il danno è dovuto alla sospensione o alterazione di una funzione. Se il soggetto sopravvive possono non esserci danni residui
 - es.: tossina tetanica e tossina botulinica che provocano rispettivamente paralisi spastica e paralisi flaccida
- enterotossine Le tossine intestinali agiscono alterando una funzione dell'epitelio intestinale senza per questo uccidere le cellule. Se il soggetto sopravvive non ci sono danni residui
 - es.: tossina LT di *E. Coli* e la tossina colerica
 - Altre tossine che agiscono a livello intestinale, come la tossina della *Shigella dysenteriae*, sono in realtà delle citotossine in quanto il danno provocato è dovuto primariamente al danneggiamento con infiammazione e necrosi delle cellule intestinali

Tossine di membrana citolitiche



Le tossine di membrana o citolitiche possono essere classificate secondo il loro meccanismo d'azione

- degradazione enzimatica dei fosfolipidi di membrana

- α -tossina di *Clostridium perfringens*

- β -lisina di *Staphylococcus aureus*

- azione simile ad un detergente

- β -lisina stafilococcica. Provoca la disorganizzazione di una varietà di membrane differenti, con fuoriuscita dalle cellule colpite di micro e macromolecole

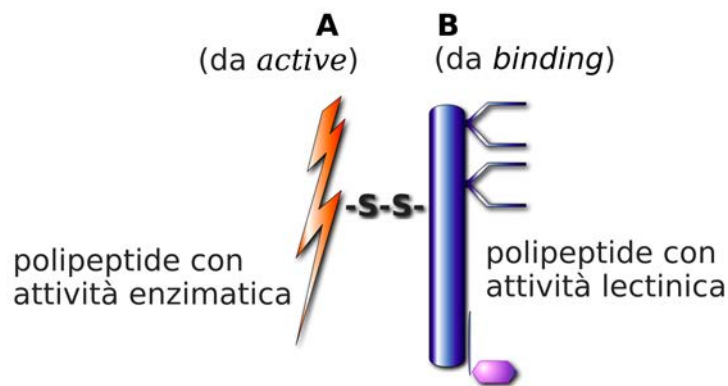
- formazione di pori trans-membrana

- δ -lisina stafilococcica. Interagisce con la membrana bersaglio, polimerizza formando strutture ad anello che penetrano nello strato idrofobico della membrana cellulare originando pori trans-membrana di 2-3 nm di diametro sufficienti al passaggio di microsoluti

- Streptolisina O. Meccanismo simile alla δ -lisina ma con formazione di pori più grandi (15 nm)

17.21.3. STRUTTURA GENERALE

- Molte tossine proteiche sia di derivazione batterica che vegetale presentano una struttura composta da due unità strutturali/funzionali. Per convenzione le due unità si chiamano subunità A da attiva e subunità B da *binding* legame. Le due funzioni risiedono su due polipeptidi uniti tra loro da uno o più ponti disolfuro
- I polipeptidi sono solitamente sintetizzati sotto forma di un precursore unico che viene poi tagliato ad opera di proteasi più o meno specifiche. Questo tipo di struttura è molto diffuso in natura e si può trovare presente anche in certi ormoni umani (es.: ormone lattogeno placentare)



Questa struttura offre i seguenti vantaggi:

- solidità del legame nel plasma
- relativa inattività della subunità A finché rimane legata
- alta specificità della proteina di legame (costanti di affinità per il recettore dello stesso ordine di grandezza di quelle degli anticorpi verso l'antigene)
- dimensionamento della proteina attiva al di sopra del limite di filtrazione glomerulare renale
- facilità di liberazione della subunità A all'interno del citoplasma a causa della presenza di enzimi proteina disolfuro ossido reduttasi che rapidamente riducono il ponte disolfuro tra le due subunità, liberando la subunità A in forma attiva

Figura 17.19. Struttura generale di molecole ibride biologicamente attive

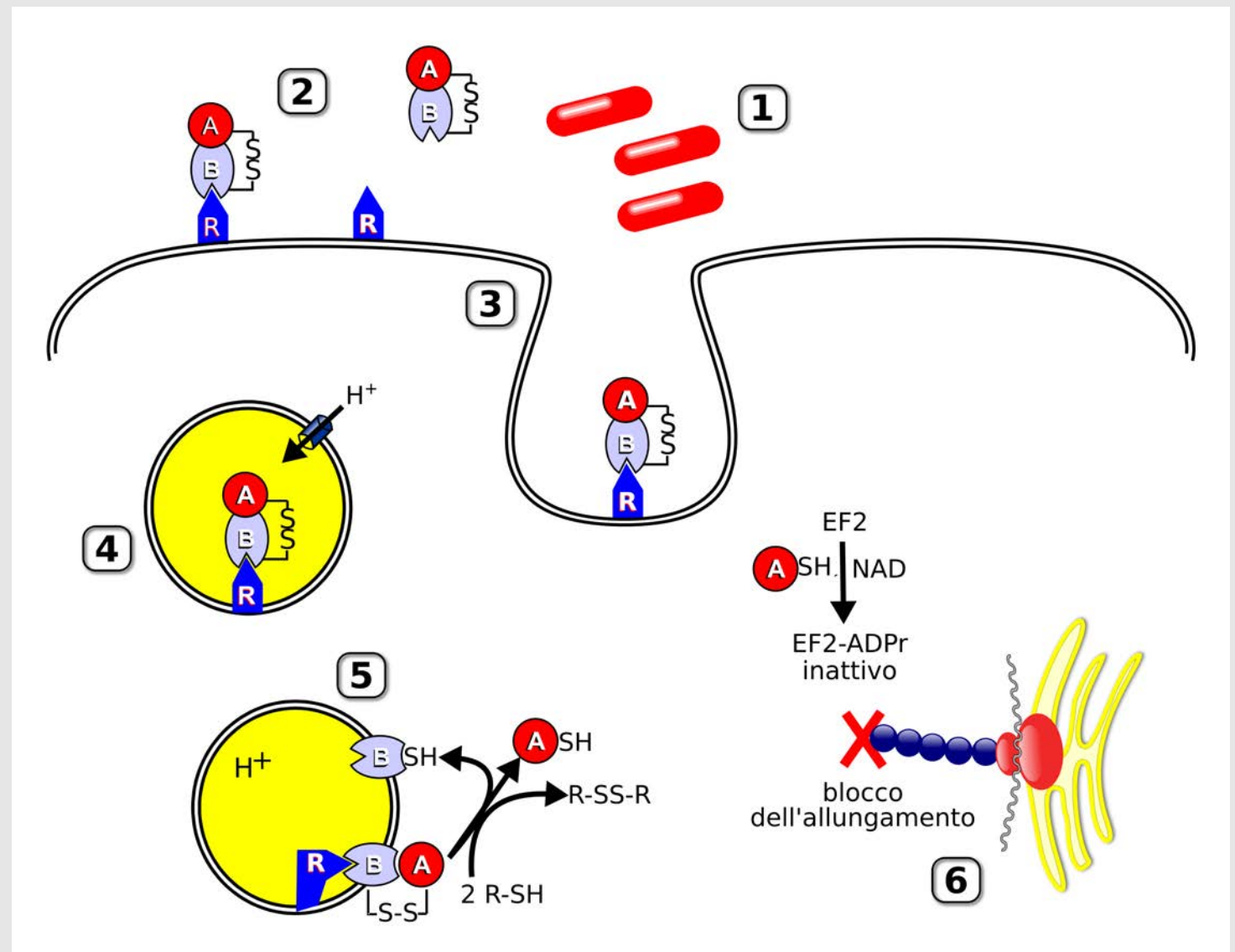
Liberamente tratto da Barbieri (1993)

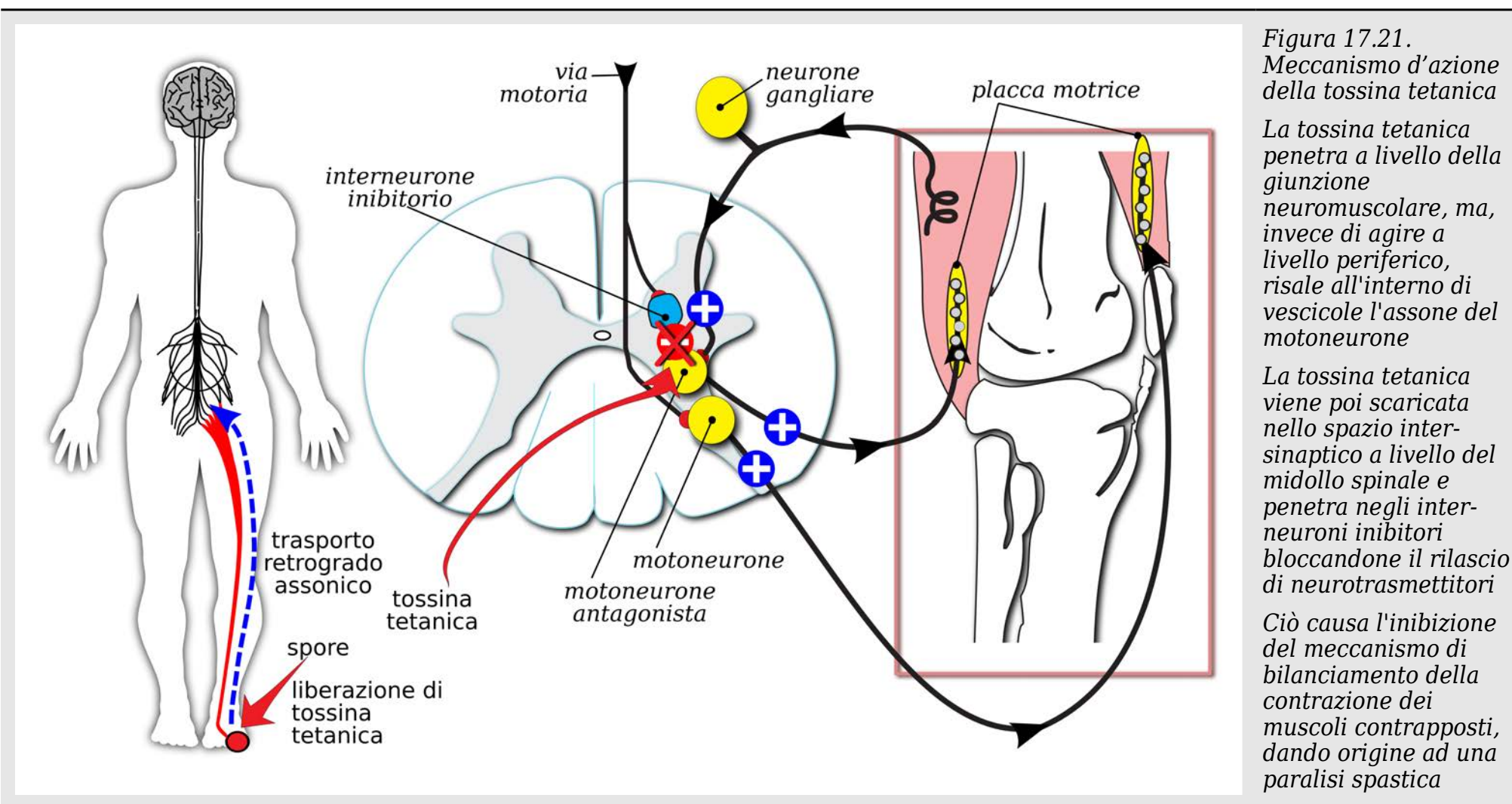
Questo tipo di struttura viene utilizzato anche in terapia sperimentale creando delle tossine artificiali con una parte tossica e un subunità B costituita da un anticorpo che garantisca la specificità verso le cellule da eliminare

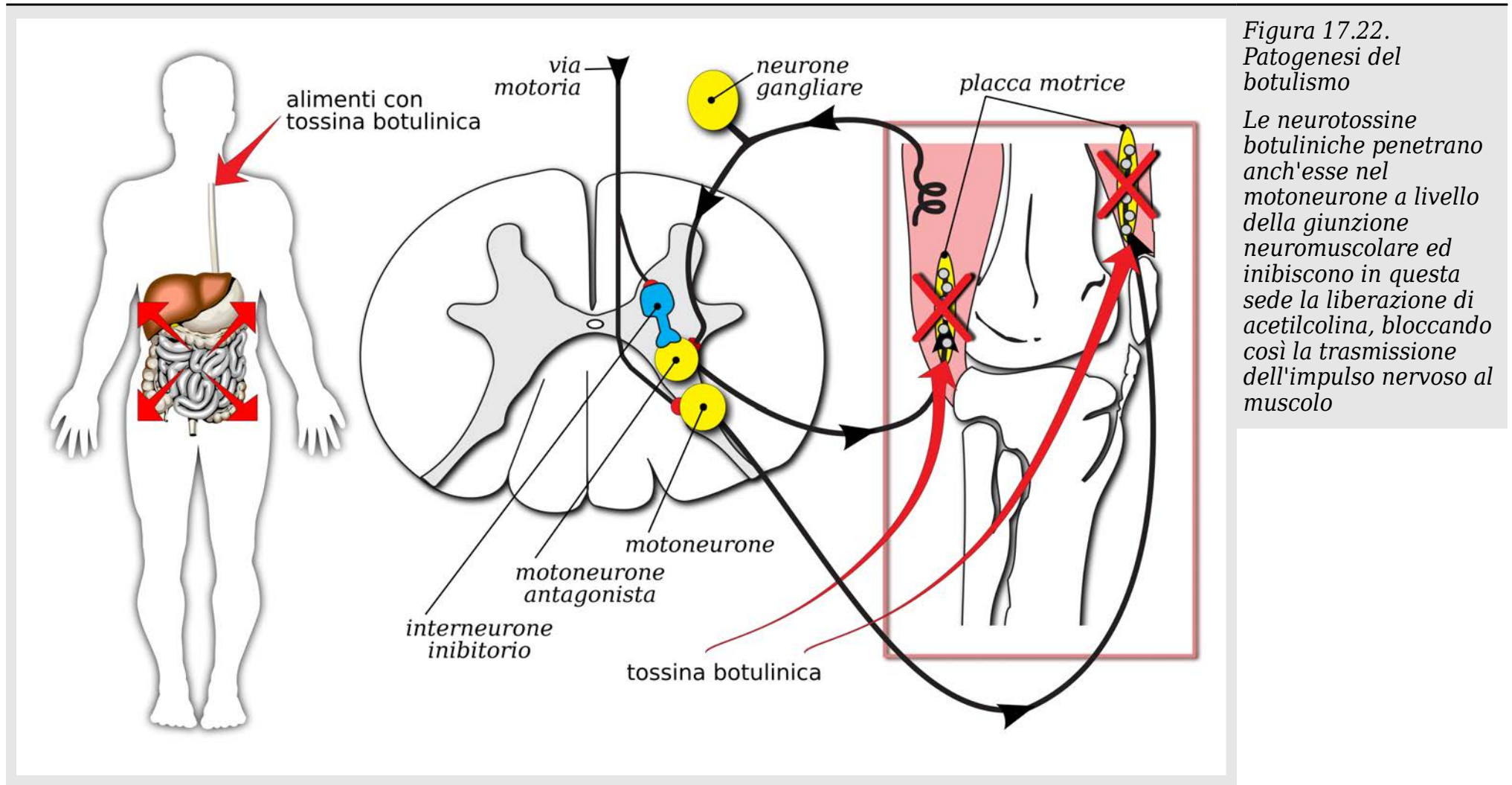
17.21.4. MECCANISMO D'AZIONE DELLA TOSSINA DIFTERICA

Figura 17.20. Meccanismo d'azione della tossina difterica

- 1 Il *Corynebacterium diphtheriae* produce la tossina
- 2 La tossina si lega a recettori sulla superficie cellulare attraverso la catena B
- 3 La tossina viene introdotta per endocitosi
- 4 La vescicola viene acidificata
- 5 In ambiente acido la catena B si inserisce nella membrana portando all'esterno la catena A. Il ponte disolfuro viene rotto liberando la subunità enzimatica in forma attiva
- 6 ADP-ribosilazione di EF2 (elongation factor 2, fattore di allungamento 2) con blocco dell'allungamento. La cellula non ha più sintesi proteica e muore

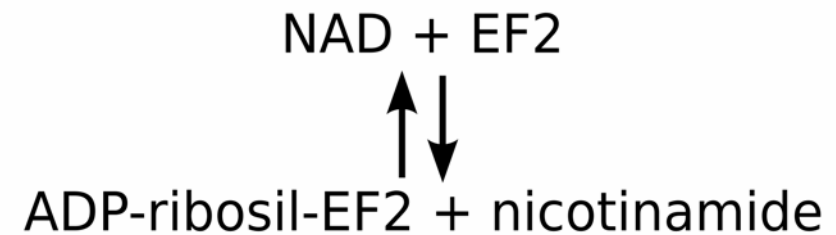


17.21.5. IL MECCANISMO D'AZIONE DELLA TOSSINA TETANICA

17.21.6. IL MECCANISMO D'AZIONE DELLA TOSSINA BOTULINICA

17.21.7. TOSSINE CHE HANNO ATTIVITÀ ENZIMATICA DI ADP-RIBOSILAZIONE**Tossina difterica**

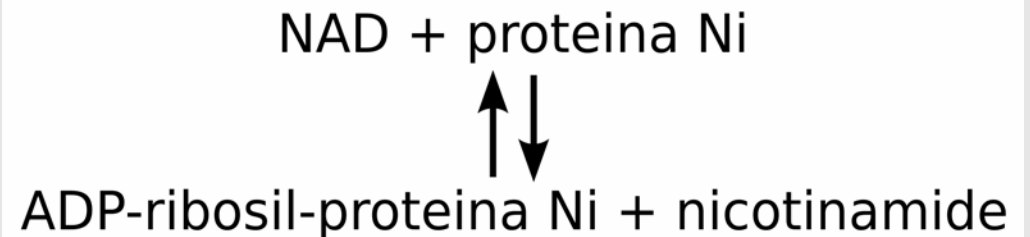
Questa reazione causa inibizione delle sintesi proteiche con morte della cellula bersaglio

**Tossina colerica**

Questa reazione provoca un aumento della produzione di cAMP da cui deriva un'alterazione del bilancio idrico-salino delle cellule che rivestono l'intestino tenue: si determina così diarrea





**Esotossina della pertosse**

Questa reazione libera la ciclasi dal controllo inibitorio ed ha l'effetto di aumentare il livello di cAMP. L'effetto tossico dipende dalle cellule bersaglio



17.21.8. ESEMPI DI QUADRI CLINICO-PATOLOGICI DELLE TOSSINE DI IMPORTANZA IN PATOLOGIA UMANA

Tetano: *Clostridium tetani*

 Aspetti batteriologici	<ul style="list-style-type: none">● l'ambiente anaerobio è necessario per la proliferazione del microrganismo e per la produzione della tossina tetanica
 Modalità di trasmissione	<ul style="list-style-type: none">● spore ubiquitarie nel suolo. Ogni ferita grande o piccola, oppure aree infette chiuse possono costituire un focus d'infezione
 Aspetti clinici	<ul style="list-style-type: none">● infezione locale: a livello di una ferita lacero-contusa, anche di scarsa entità● tossicità sistemica: dovuta alla neurotossina tetanica. Indolenzimento locale e generalizzato. Crescente rigidità muscolare con trisma e spasmi riflessi, contrazioni toniche (opistotono, <i>risus sardonicus</i>, laringospasmo). Alterazioni del sistema nervoso autonomo
 Trattamento e prevenzione	<ul style="list-style-type: none">● trattamento: monitoraggio intensivo con sostegno cardio-respiratorio. Immunoglobuline antitetaniche umane; sedativi e miorilassanti, antibiotici per controllare l'infezione e prevenire l'ulteriore rilascio di tossina● prevenzione: immunizzazione con tossoide assorbito su allume

Botulismo: *Clostridium botulinum*

Aspetti batteriologici

- i sierotipi tossigenici sono sette. I sierotipi A, B ed E sono i principali
- le spore di *C. botulinum* sono molto resistenti al calore: resistono a 100°C per 22 h a secco. L'inattivazione si ottiene in acqua 10 min a 100°C o per 30 min a 80°C
- molti fattori determinano la sopravvivenza e la moltiplicazione del *C. botulinum* e la produzione di tossine nel cibo: notevole contaminazione con spore, insufficiente riscaldamento, pH alcalino, pochi sali, condizioni di anaerobiosi

Modalità di trasmissione

- spore ubiquitarie nel suolo. I tipi A e B sono spesso associati alla preparazione casalinga di cibi conservati. Il tipo E è solitamente associato con il pesce. Il miele è implicato in alcuni casi di botulismo infantile
- i cibi non adeguatamente salati, affumicati o seccati o messi sotto aceto costituiscono le fonti più probabili

Aspetti clinici

- intossicazione a seguito di consumo di cibo contaminato: vomito, costipazione, senso di debolezza, apatia, xerostomia. Paresi dei nervi cranici (diplopia, vista offuscata, disfonia, disfagia). Indebolimento dei muscoli respiratori e periferici. La morte avviene per asfissia
- botulismo infantile: *C. botulinum* proveniente da fonti ambientali colonizza il tratto gastroenterico e la produzione di tossine avviene *in vivo*. Il bambino diviene ipototonico, mostra problemi di crescita e presenta un grado variabile di paralisi flaccida

Trattamento e prevenzione

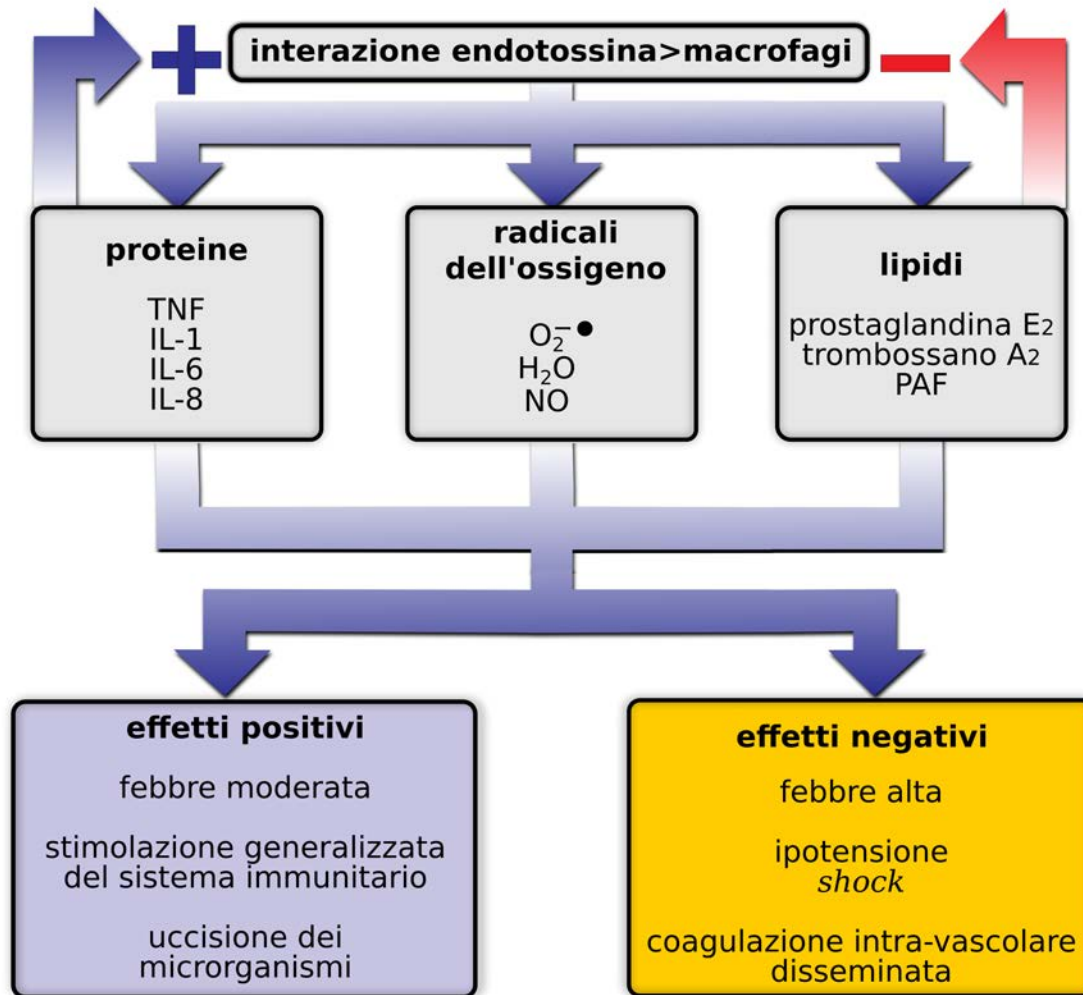
- trattamento: sostegno cardio-respiratorio. Immunoglobuline polivalenti (anti-A, -B, -E).
- prevenzione: controllo della conservazione dei cibi

17.22. Endotossine












Figura 17.23. Aspetti favorevoli e sfavorevoli dell'interazione endotossine - macrofagi

L'interazione endotossina macrofagi produce una serie di eventi che, dipendentemente dalla loro intensità portano a conseguenze favorevoli o sfavorevoli


- la produzione moderata di mediatori sia micro- che macro-molecolari produce uno stato alterato che consente una migliore difesa contro le infezioni
- la produzione massiccia di mediatori porta invece ad una alterazione fisiopatologica profonda che rappresenta essa stessa una patologia, a volte letale come nel caso dello shock settico



17.22.1. IL RUOLO DEL LIPOPOLISACCARIDE (LPS) NELLO SHOCK ENDOTOSSICO (SHOCK SETTICO)


-  Batteri Gram-negativi entrano in circolo
-  Lisi dei batteri Gram-negativi: autolisi, antibiotici, complemento-mediata
-  Liberazione di LPS dalla membrana esterna (endotossiemia)
-  Il LPS agisce su leucociti, piastrine e complemento
-  Aumento di fattori ematici proteolitici e vasoattivi (istamina, chinine, serotonina)
-  Vasodilatazione ed aumento della permeabilità capillare
-  Accumulo periferico di sangue, stravasamento di fluidi, diminuzione del ritorno venoso e della gittata cardiaca
-  Ipotensione, rilascio ulteriore di catecolamine, acidosi tissutale, anossia
-  Congestione e dilatazione dei capillari, ulteriore diminuzione della gittata cardiaca
-  Danno ipossico ai centri nervosi cardio-regolatori
-  **Shock**

17.23. Micosi

 La micosi è una condizione nella quale funghi (miceti) passano le barriere di resistenza del corpo e stabiliscono foci infettivi


I miceti potenzialmente patogeni per l'uomo si trasmettono o per contatto diretto o attraverso la diffusione di spore

17.23.1. MICOSI ED IMMUNO-COMPETENZA

 In soggetti immuno-competenti i siti di accesso preferiti sono la cute macerata in climi caldo umidi ed i polmoni
In soggetti immuno-compromessi possiamo avere frequentemente infezioni delle mucose che sono direttamente esposte all'ambiente


In soggetti immuno-competenti raramente le micosi da superficiali diventano sistemiche, mentre è alto il rischio di questa evoluzione in soggetti immuno-compromessi

17.23.2. EZIOLOGIA DELLE MICOSI

 Il rischio di contrarre micosi aumenta nelle seguenti condizioni:


- somministrazione di antibiotici per periodi prolungati che indeboliscono la flora commensale in particolare in bocca nell'intestino e nella vagina
- immuno-soppressione in cui aumenta il rischio non solo di infezioni superficiali ma anche di infezioni sistemiche: portatori di HIV, soggetti in chemioterapia anti-neoplastica, soggetti in terapia immuno-soppressiva per trapianti od altro, soggetti in terapia cronica con corticosteroidi ad alte dosi
- estremi della vita

17.23.3. CLASSIFICAZIONE DELLE MICOSI

 Le micosi si classificano in base alla loro localizzazione in:

- micosi superficiali
- micosi cutanee
- micosi subcutanee
- micosi sistemiche

17.23.4. MICOSI SUPERFICIALI


 Le micosi superficiali sono limitate agli strati esterni della cute e dei peli


- es.: *Tinea versicolor*, che infetta comunemente giovani su petto, schiena, gambe e braccia. L'agente eziologico si trova come saprofita di parte della popolazione adulta

L'impatto è generalmente solo estetico con macchie che possono essere o scolorite o rosso brune


Non si hanno risposte difensive da parte dell'ospite

17.23.5. MICOSI CUTANEE


-  Le micosi cutanee si espandono profondamente nell'epidermide e coinvolgono gli strati cheratinici degli annessi: peli e unghie
- Si possono avere risposte immuni da parte dell'ospite con conseguenti reazioni che coinvolgono il derma
- Gli agenti eziologici di queste micosi, collettivamente chiamati dermatofiti, sono *Microsporum*, *Trichophyton*, e *Epidermophyton* (collettivamente circa 40 specie)
-

-  L'affezione più frequente è il “piede dell'atleta”
- I soggetti a rischio, frequentatori di piscine, atleti possono ridurre il rischio di contrarre queste infezioni con una attenta igiene, usando ciabatte in piscina, lavando le scarpe e le calze usate durante l'attività fisica frequentemente
- L'uso frequente di saponi aggressivi aumenta di molto il rischio di contrarre una micosi superficiale
-

17.23.6. MICOSI SOTTOCUTANEE

-  Le micosi sottocutanee coinvolgono il derma, i tessuti sottocutanei, i muscoli e le fasce tendinee
- Queste infezioni sono croniche e difficili da trattare: a volte richiedono un intervento chirurgico di ripulitura (toiletta chirurgica)
- Queste micosi sono frequentemente indotte dal *piercing*
-

17.23.7. MICOSI DOVUTE A MICETI INTRINSECAMENTE PATOGENI

-  Le micosi sistemiche generalmente originano dai polmoni e poi si diffondono ad altri organi
- I miceti che le causano sono intrinsecamente virulenti e sono per lo più dimorfici, cioè crescono sia come lieviti che come muffe
-

17.23.8. MICOSI SISTEMICHE DOVUTE A MICETI OPPORTUNISTI

☞ Le micosi sistemiche dovute a patogeni opportunisti possono svilupparsi solo in soggetti immuno-compromessi
Gli agenti eziologici più comuni sono: *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*

Le micosi sistemiche sono malattie molto gravi che sono accompagnate dall'incapacità del paziente a contenere l'infezione e dalla scarsità di mezzi terapeutici: i farmaci antimicotici per via generale sono molto tossici essendo rivolti contro organismi eucariotici, simili alle nostre cellule per quanto riguarda l'apparato metabolico

☞ Pazienti a rischio di micosi opportunistiche:

- serio stato di debilitazione organica
- tumore o leucemia
- terapia antibiotica ad ampio spettro
- diabete mellito
- terapia immuno-soppressiva (trapianti, gravi malattie autoimmuni)
- nutrizione parenterale o CVC (catetere venoso centrale)
- infezione da HIV

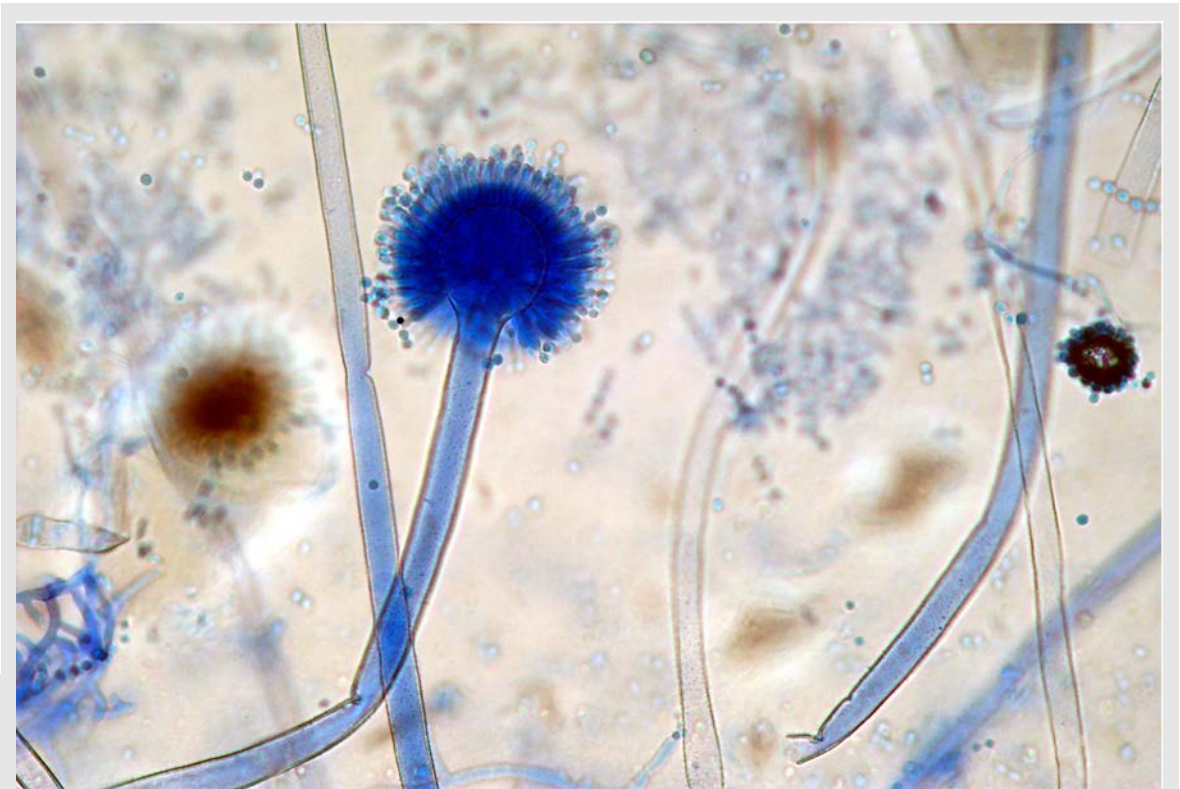


Figura 17.24. *Aspergillus niger*. Per gentile concessione di Anna Nanetti, Alma Mater Università di Bologna

17.24. Principali fonti utilizzate

Barbieri, L., Battelli, M.G., Stirpe, F. (1993) Ribosome-inactivating proteins from plants. *Biochim. Biophys. Acta* 1154, 237-282

Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (1999) *Robbins pathologic basis of disease*. VI ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia

Dixon, T.C., Meselson, M., Guillemin, J., Hanna, P.C. (1999) Anthrax. *N. Engl. J. Med.* 341, 815-825

Janeway, C.A., Travers, O. (1994) *Immunobiology: the immune system in health and disease*. Garland, New York

Mims, C. A. (1988) *The pathogenesis of infectious disease*. Academic, Orlando

Rowe, S.M., Miller, S., Sorscher, E.J. (2005) Cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 352, 1992-2001

Rubin, R., Farber, J.L. (1988) *Pathology*. I ed. Lippincott, Philadelphia

Schiavo, G., Benfenati, F., Poulain, B., Rossetto, O., Polverino de Laureto, P., DasGupta, B.R., Montecucco, C. (1992) Tetanus and botulinum B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. *Nature* 359, 832-835







18. Immunità ai parassiti

II edizione

In collaborazione con Giovanna Testa



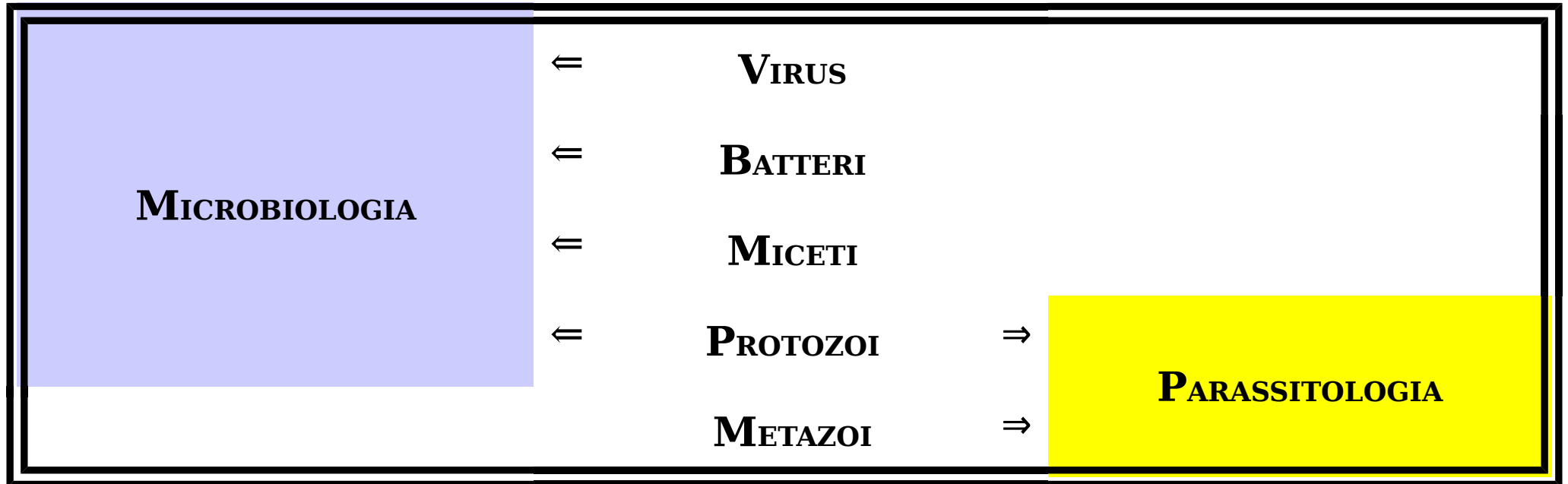
(vale per tutto il capitolo)

18. Immunità ai parassiti.....	617	18.3.5. Reazioni autoimmuni.....	625
18.1. GENERALIA PARASSITOLOGICA.....	619	18.3.6. Immuno-depressione.....	625
18.1.1. Cronicità.....	621	18.4. EVASIONE DELLA RISPOSTA IMMUNE.....	626
18.1.2. Sensibilità ai farmaci.....	621	18.4.1. Principali meccanismi di evasione della risposta immunitaria.....	626
18.2. EQUILIBRIO IMMUNITÀ-PATOGENICITÀ.....	622	18.4.2. Sequestro anatomico.....	627
18.2.1. Immunità naturale.....	622	18.4.3. Mascheramento antigenico.....	627
18.2.2. Complemento.....	622	18.4.4. Acquisizione di resistenza ai meccanismi effettori.....	628
18.2.3. Fagocitosi.....	622	18.4.5. Modificazione degli antigeni di membrana.....	629
18.3. RISPOSTE IMMUNI SPECIFICHE CONTRO I PARASSITI.....	623	18.4.6. Geni VSG dei tripanosomi.....	631
18.3.1. Produzione di anticorpi IgE specifici ed eosinofilia.....	624	18.4.7. Rilascio di antigeni.....	632
18.3.2. Induzione di risposte granulomatose accompagnate da fibrosi.....	624	18.4.8. Modificazione della risposta immune.....	632
18.3.3. Linfociti T citotossici (CTL) specifici.....	625	18.4.9. Ciclo biologico del protozoo Babesia.....	633
18.3.4. Formazione di immuno-complessi.....	625	18.4.10. Ciclo del protozoo Toxoplasma gondii.....	634

18.5. MALARIA.....	635	18.6.1. Morbo di Chagas: tripanosomiasi americana da <i>Trypanosoma cruzi</i>	637
18.5.1. Agente eziologico: quattro le specie di <i>Plasmodium</i> che infettano l'uomo.....	635	18.6.2. Idatidosi.....	638
18.5.2. Distribuzione della malaria nel mondo.....	636	18.6.3. Filariasi.....	639
18.6. CICLI BIOLOGICI DEI PARASSITI.....	637	18.6.4. Tenie.....	640
		18.7. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	641



18.1. Generalia parassitologica




 La parassitologia e la microbiologia si dividono le patologie da protozoi, mentre quelle da metazoi fanno parte solamente della parassitologia



Figura 18.1. *Giardia intestinalis*. Per gentile concessione di Anna Nanetti, Università di Bologna

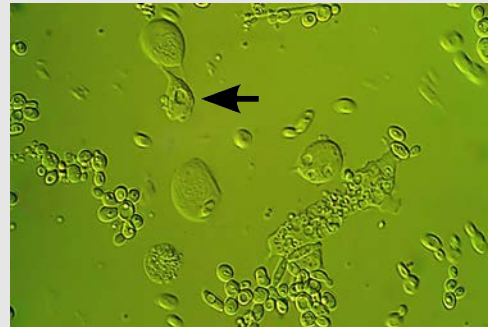


Figura 18.2. *Trichomonas vaginalis*. Per gentile concessione di Anna Nanetti, Università di Bologna



Figura 18.3. Uncino di *Tenia echinococco* (100×). Per gentile concessione della di Anna Nanetti, Università di Bologna



Figura 18.4. *Strongyloides stercoralis*. Per gentile concessione di Anna Nanetti, Università di Bologna

- ☞ I parassiti sono responsabili di un numero di malattie e di decessi assai superiore a quello provocato dai microrganismi propriamente detti in particolare nei paesi con un basso sviluppo igienico-sanitario


Circa un terzo della popolazione mondiale è ad ogni momento soggetto ad una malattia parassitaria, la malaria da sola interessa 300 milioni di persone e causa un milione di morti all'anno
- ☞ La maggior parte dei parassiti presenta un complesso ciclo vitale, una sola parte del quale si svolge nell'ospite umano (o vertebrato); un'altra parte si svolge in ospiti intermedi quali mosche, zecche e gasteropodi


L'uomo viene infettato direttamente (es.: puntura) od indirettamente da un mezzo inquinato (es.: acqua)
- ☞ Nematodi, vermi cilindrici: sono in grado di superare la mucosa intestinale o la cute e di colonizzare i tessuti e gli organi profondi (es.: *Trichinella*)

Cestodi: o vermi piatti sono metazoi ermafroditi a forma di nastro che abitano il tratto intestinale (es.: *Tenia*)



Trematodi: sono vermi parassiti dalla vita molto lunga (es.: *Fasciola*)

18.1.1. CRONICITÀ

-  Una caratteristica fondamentale delle infezioni parassitarie è la loro cronicità. questo fenomeno si spiega con
- scarsa virulenza dei parassiti
 - immunità naturale debole
 - meccanismi di evasione
 - resistenza alla risposta adattativa da parte del parassita

-  La persistenza dei parassiti nell'uomo porta a reazioni immunologiche croniche, che possono tradursi in un danno a carico dei tessuti o anche in alterazioni della risposta immune
- Ne consegue che alcuni aspetti clinico-patologici delle infestazioni parassitarie (a volte le più significative) sono dovute alla risposta dell'ospite e non all'infezione in sé

18.1.2. SENSIBILITÀ AI FARMACI

-  Molti farmaci attivi nei confronti dei parassiti hanno una forte tossicità, essendo il metabolismo di protozoi e metazoi parassiti (eucarioti) molto più simile a quello dei mammiferi di quanto non lo sia quello dei batteri (procarioti)
-  A motivo della continua esposizione, i soggetti che vivono in aree endemiche necessiterebbero di ripetuti cicli di terapia, cosa spesso impossibile per:
- il costo economico
 - la tossicità intrinseca
 - lo sviluppo di forme resistenti
-

18.2. Equilibrio immunità-patogenicità

18.2.1. IMMUNITÀ NATURALE


Di tutte le specie di protozoi ed elminti con cui entriamo in contatto, solo un numero esiguo è in grado di colonizzare il nostro corpo

 Le specie che colonizzano il nostro corpo hanno sviluppato meccanismi per resistere ai nostri sistemi di difesa immunitaria naturale e specifica

I parassiti protozoari ed elmintici a localizzazione parenchimale sono quelli meglio adattati a superare le difese naturali dell'ospite e a resistere all'immunità adattativa


18.2.2. COMPLEMENTO

In molti casi lo stadio isolato dall'ospite invertebrato intermedio attiva la via alternativa del complemento, e viene liso dal MAC (componente di attacco alla membrana), mentre i parassiti derivati dall'ospite vertebrato sono di solito resistenti alla lisi complemento-dipendente


 Varie sono le cause di questo fenomeno: la perdita di molecole di superficie capaci di legare il complemento, o l'acquisizione di proteine regolatorie dell'ospite quali il DAF (*decay accelerating factor*, proteina di membrana che è in grado di accelerare il decadimento della C3 convertasi complementare nei pressi della membrana cellulare, proteggendo così la cellula)

18.2.3. FAGOCITOSI

I macrofagi possono fagocitare i protozoi, ma molti organismi patogeni sono resistenti alla uccisione ed alla digestione intra-cellulare, replicandosi all'interno dei macrofagi

 Alcuni parassiti sono di dimensioni non idonee alla fagocitosi e presentano tegumenti resistenti agli enzimi litici delle cellule macrofagiche, (es.: elminti)

18.3. Risposte immuni specifiche contro i parassiti

 I protozoi e gli elminti si differenziano notevolmente nelle loro caratteristiche strutturali e biochimiche. I diversi parassiti di conseguenza evocano risposte adattative completamente diverse, differenti anche da quelle evocate da virus e batteri

I meccanismi che possono essere innescati dai parassiti comprendono praticamente tutti quelli noti

Tabella 18.32: Risposte immuni ai parassiti

IgE ed eosinofilia	Nelle infezioni elmintiche viene osservata di frequente un'intensa produzione di anticorpi IgE specifici per il parassita, accompagnata da eosinofilia spiccata La risposta IgE-basofili + eosinofili si è sviluppata nell'evoluzione come difesa contro i parassiti ed ha come effetto collaterale lo sviluppo delle allergie immediate
Granulomi e fibrosi	Alcuni parassiti ed i loro prodotti inducono risposte granulomatose accompagnate da processi fibrotici, tipici delle flogosi croniche
Cellule T helper CD4⁺	Le cellule T <i>helper</i> CD4 ⁺ e le citochine possono essere responsabili della guarigione o dell'aggravamento di alcune infezioni parassitarie
CTL specifici	I protozoi che si replicano all'interno delle cellule possono stimolare la generazione di linfociti citotossici specifici
Immuno-complessi	Le infestazioni parassitarie croniche e persistenti si accompagnano spesso a formazione di complessi immuni costituiti da antigeni parassitari e dai relativi anticorpi che favoriscono l'insorgenza di malattie da immuno-complessi
Reazioni autoimmuni	La produzione di auto-anticorpi è possibile come in tutte le manifestazioni patologiche croniche con distruzione di tessuti autologhi
Immuno-depressione	In alcuni casi la produzione sbilanciata di citochine può condurre ad anergia piuttosto che ad iperergia

18.3.1. PRODUZIONE DI ANTICORPI IgE SPECIFICI ED EOSINOFILIA

- ☞ L'azione citotossica degli eosinofili IgE-mediata è particolarmente efficace nel controllare le infezioni elmintiche
- La proteina basica maggiore dei granuli degli eosinofili è molto tossica per gli elminti, più dei radicali dell'ossigeno e degli enzimi proteolitici prodotti dai macrofagi e dai neutrofili
- Le IgE si legano agli elminti: gli eosinofili a loro volta si legano ai parassiti opsonizzati attraverso recettori per l'Fc delle IgE, inducendo la degranolazione degli eosinofili che riversano all'esterno in vicinanza del parassita il contenuto dei granuli, inclusa la proteina basica, con conseguente lisi del parassita

18.3.2. INDUZIONE DI RISPOSTE GRANULOMATOSE ACCOMPAGNATE DA FIBROSI

- ☞ A volte l'infiammazione cronica legata a parassitosi interna si associa a lesioni granulomatose, con fibrosi
- Es.: nella **schistosomiasi**
- le uova di *Schistosoma mansoni* annidate nel fegato stimolano i linfociti T CD4⁺, che a loro volta attivano i macrofagi, analogamente a quanto avviene nelle reazioni di ipersensibilità ritardata (DTH) con formazione di granulomi intorno alle uova
- i granulomi servono a circoscrivere le uova di *Schistosoma*, tuttavia la grave reazione fibrosa suscitata porta a cirrosi ed ipertensione portale

- ☞ Es.: nella **filariosi linfatica**:
- i parassiti si annidano nei vasi linfatici
 - le reazioni sono infiammatorie croniche con fibrosi. Portano al sovvertimento della struttura linfonodale con conseguente blocco del drenaggio linfatico e linfedema cronico grave

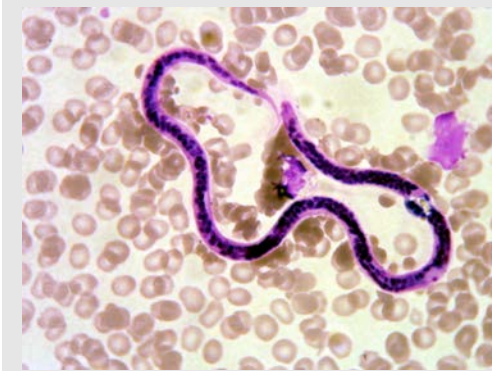




Figura 18.5. *Microfilaria*.
Per gentile concessione di
Anna Nanetti, Università di
Bologna


18.3.3. LINFOCITI T CITOTOSSICI (CTL) SPECIFICI

-  I protozoi che si replicano all'interno della cellula stimolano a volte una risposta CTL (*cytotoxic T lymphocytes*)
- es.: la risposta CTL nella malaria rappresenta un imprescindibile meccanismo di difesa. La scarsa efficacia dei vaccini anti-malarici è dovuta anche alla difficoltà di indurre una risposta CTL
-


18.3.4. FORMAZIONE DI IMMUNO-COMPLESSI

-  I complessi antigene-anticorpo che si formano in grande quantità in caso di infestazioni croniche e persistenti possono depositarsi a livello delle pareti vasali e nei glomeruli renali, causando vasculite e glomerulonefrite
- es.: malattie da immuno-complessi sono state descritte nella malaria e nella schistosomiasi
-

18.3.5. REAZIONI AUTOIMMUNI


-  Danni cronici ai tessuti comportano variazioni quali-quantitative della presentazione degli antigeni *self*: ciò porta ad una possibile rottura della tolleranza con innesco di una reazione autoimmune
- La produzione di auto-anticorpi può inoltre essere dovuta dall'attivazione policlonale dei linfociti B scatenata da alcuni parassiti
- es.: l'infezione malarica e la tripanosomiasi africana si accompagnano a produzione di auto-anticorpi
 - es.: la miocardite e la neuropatia osservate nel corso della **malattia di Chagas**, causata dal *Trypanosoma cruzi*, sono dovute a reazioni autoimmuni
-

18.3.6. IMMUNO-DEPRESSIONE

-  A differenza di quanto descritto sopra, nelle parassitosi croniche si può osservare una profonda immuno-depressione generalizzata, riconducibile alla produzione di citochine
- es.: in molti casi di malaria e tripanosomiasi avanzati
-

18.4. Evasione della risposta immune

18.4.1. PRINCIPALI MECCANISMI DI EVASIONE DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA

 L'evasione della risposta immunitaria impedisce al sistema immunitario stesso di riconoscere in tempo e con modalità utili gli antigeni parassitari

Questo avviene con molteplici meccanismi

Tabella 18.33: Evasione della risposta immune da parte dei parassiti

Sequestro anatomico	Isolamento fisico dal sistema immunitario che non raggiunge quindi il parassita
Mascheramento antigenico	Durante il soggiorno nell'ospite il parassita acquisisce un rivestimento costituito da proteine dell'ospite che nasconde gli antigeni parassitari
Resistenza acquisita	Durante la loro permanenza nell'ospite vertebrato, i parassiti divengono resistenti ai meccanismi effettori dell'immunità
Modificazione antigenica	I parassiti hanno sviluppato efficaci meccanismi per modificare i loro antigeni di superficie durante il ciclo vitale negli ospiti vertebrati in maniera ciclica o continua
Rilascio di antigeni	I parassiti liberano in soluzione antigeni del loro rivestimento, spontaneamente o a seguito del legame con gli anticorpi specifici
Modificazione della risposta immune	I parassiti modificano la risposta immune dell'ospite attraverso numerosi meccanismi

18.4.2. SEQUESTRO ANATOMICO



Sequestro anatomico significa che i parassiti non sono accessibili ai sistemi di difesa a causa di barriere strutturali o di localizzazioni non raggiungibili dai sistema di difesa stessi

- es.: alcuni protozoi (quali i parassiti della malaria ed il *Toxoplasma*) sopravvivono e si replicano all'interno delle cellule
- es.: altri protozoi (*Entamoeba* e *Trichinella spiralis*) sviluppano cisti impermeabili ai meccanismi effettori immunitari
- es.: alcuni elminti si localizzano nel lume intestinale al riparo dai meccanismi effettori dell'immunità cellulo-mediata

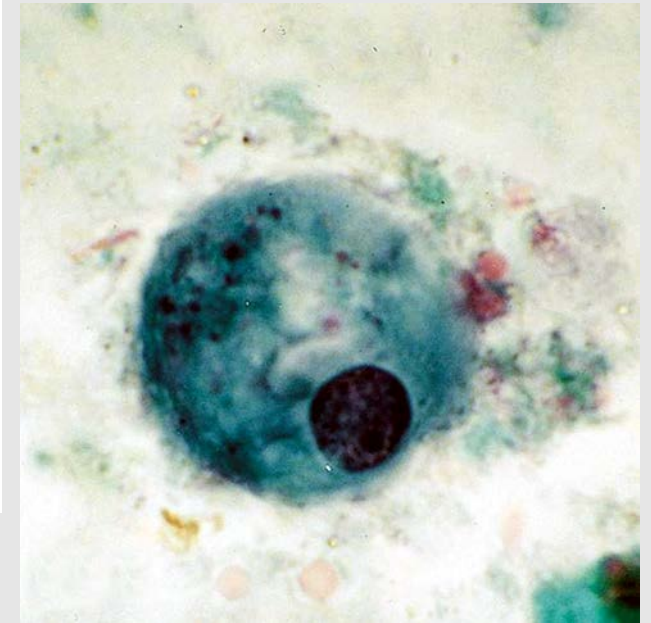


Figura 18.6. Cisti di *Entamoeba coli*. Colorazione tricromica

Per gentile concessione di Anna Nanetti, Alma Mater Università di Bologna

18.4.3. MASCHERAMENTO ANTIGENICO



- L'esempio tipico di mascheramento antigenico si verifica nella infestazione da *Schistosoma mansoni*
- le larve di *Schistosoma mansoni* entrano attraverso la cute e migrano fino ai polmoni, e da qui nel circolo
- nel polmone esse sono rivestite da glicolipidi del gruppo ABO e da molecole MHC dell'ospite
- anche molte altre molecole dell'ospite possono legarsi alla superficie delle larve di *Schistosoma*
- grazie a questo rivestimento gli antigeni parassitari vengono mascherati

18.4.4. ACQUISIZIONE DI RESISTENZA AI MECCANISMI EFFETTORI



La resistenza a meccanismi effettori immunitari è dovuta a meccanismi diversi tra loro:

modificazione biochimica del rivestimento; es.:

- le larve di *Schistosoma* durante la fase di migrazione polmonare sintesi di glicoproteine di membrana simili al DAF (*decay accelerating factor*), che inibiscono l'attivazione del complemento; es.:

- le forme virulente di *Trypanosoma cruzi*

Induzione di un rapido decadimento o addirittura il rilascio del MAC (*membrane attack component*) del complemento, prevenendo la lisi mediata dal complemento; es.:

- i promastigoti di *Leishmania major*

Inibizione della fusione dei fago-lisosomi, con protezione dall'azione degli enzimi litici e del pH acido lisosomiale; es.:

- il *Toxoplasma gondii*

Lisi della membrana dei fagosomi prima della fusione con i lisosomi consentendo l'accesso al citoplasma; es.:

- il *Trypanosoma cruzi*

enzimi capaci di degradare gli anticorpi legati al parassita, che diviene resistente ai meccanismi effettori mediati dagli anticorpi

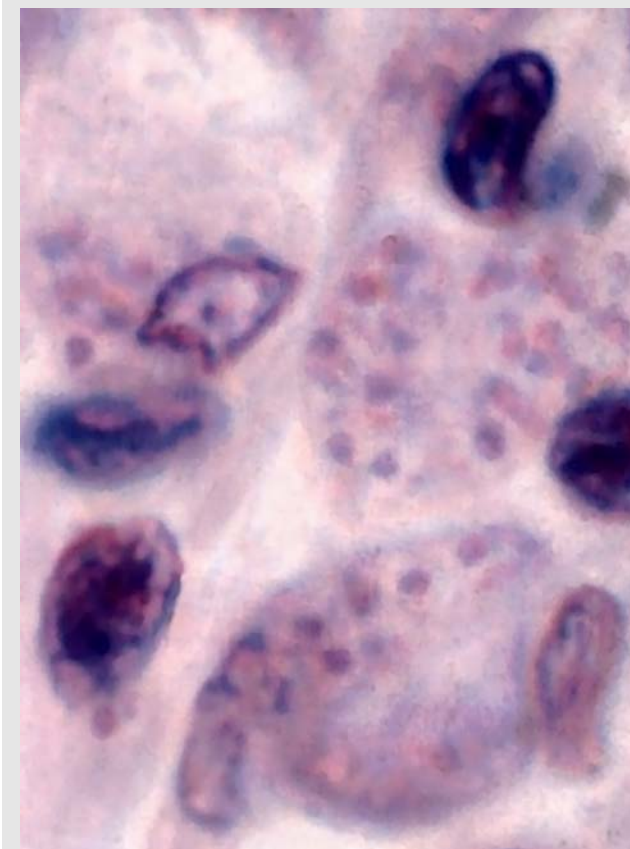



Figura 18.7. Leishmanie in macrofagi tissutali, 100×. Leishmaniosi cutanea. Da: collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna


18.4.5. MODIFICAZIONE DEGLI ANTIGENI DI MEMBRANA

 La variabilità antigenica dei parassiti crea molte difficoltà nella ricerca di un vaccino efficace: l'immunizzazione profilattica può infatti di per sé stimolare una ulteriore variazione antigenica, come dimostrato per l'infezione sperimentale con il parassita della malaria

Due sono i meccanismi principali:

- modificazione dell'espressione antigenica in funzione dello stadio evolutivo del parassita
 - modulazione degli antigeni di superficie
-



Modificazione nell'espressione antigenica in funzione dello stadio

 Lo stadio maturo tissutale dei parassiti produce antigeni diversi da quelli dello stadio infettivo

Es.: nel caso della malaria:

- i protozoi della malaria in stadio sporozoitico infettante sono antigenicamente diversi dai merozoiti che si annidano nell'ospite e sono responsabili dell'infezione cronica
 - quando il sistema immune incomincia a sviluppare una risposta contro l'infezione, il parassita già esprime nuovi antigeni, e non rappresenta più un bersaglio per l'eliminazione immunologica
-

Modulazione degli antigeni di superficie

-  La modulazione continua è tipica dei tripanosomi africani *Trypanosoma brucei* e *Trypanosoma rhodesiense*
- gli individui infettati mostrano ondate successive di parassitemia, ognuna delle quali dovuta ad un parassita lievemente diverso dal punto di vista antigenico
 - quando l'ospite è riuscito a produrre anticorpi verso il parassita, è già in fase di replicazione un parassita antigenicamente diverso
 - durante la storia naturale dell'infezione possono verificarsi più di un centinaio di queste ondate successive di parassitemia
-
-  Il principale antigene di superficie dei tripanosomi africani è rappresentato da una glicoproteina dimerica di circa 50 kDa, chiamata VSG (*variable surface glycoprotein*)
- i tripanosomi possiedono più di 1000 geni diversi VSG, che variano notevolmente nella sequenza, eccettuati 50 aminoacidi C-terminali (che codificano per la porzione di legame con la superficie del parassita)
 - in ogni particolare stadio dell'infezione viene espresso un particolare gene VSG. L'espressione di un nuovo gene comporta la duplicazione e la trasposizione di quel gene in un *locus* cromosomico più telomerico, dove si verifica la trascrizione attiva
 - la continua variazione nella composizione antigenica dei tripanosomi non è indotta, né dipende dalla risposta anticorpale specifica, è dovuta ad una variabilità programmata dell'espressione dei geni VSG

18.4.6. GENI VSG DEI TRIPANOSOMI

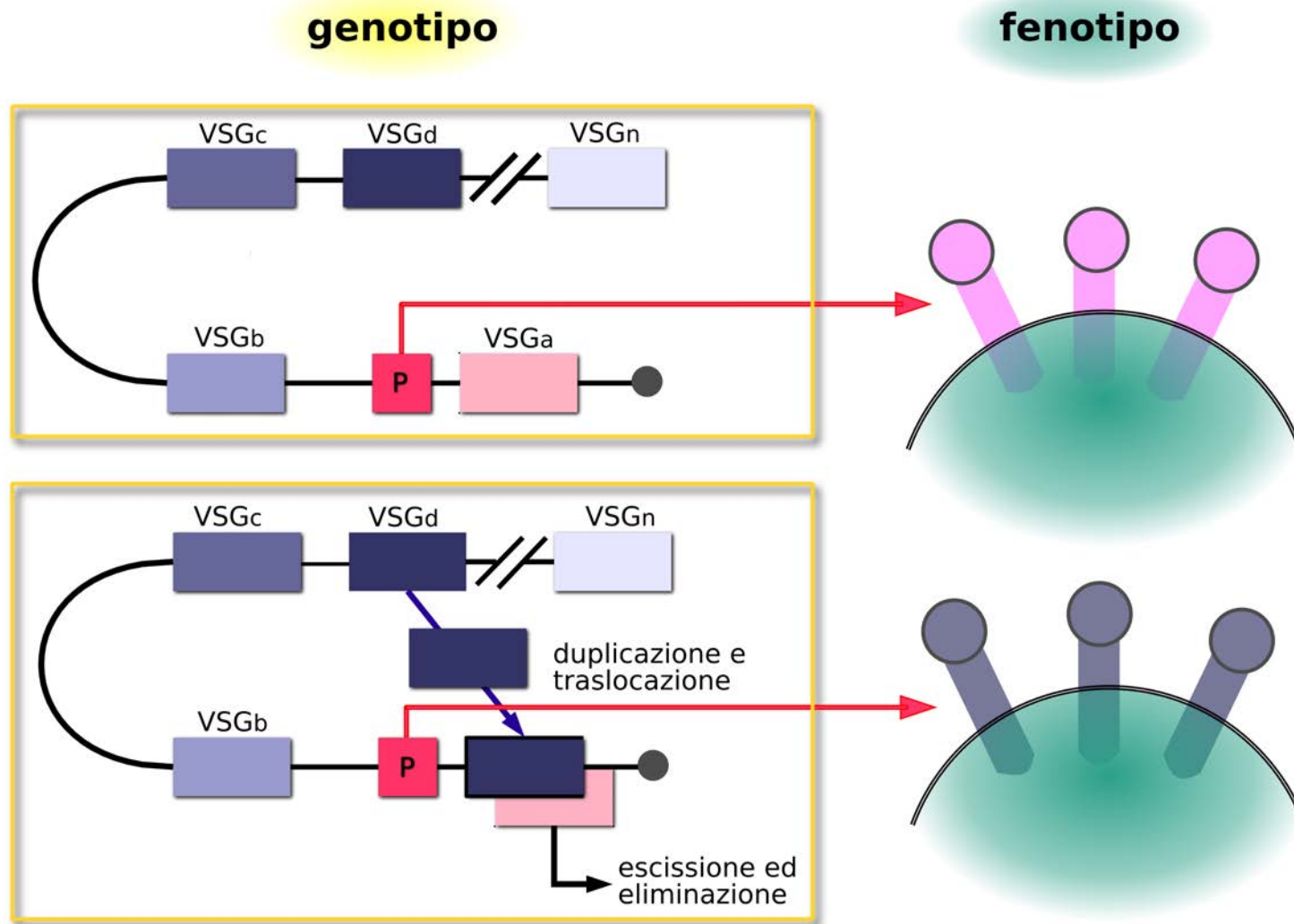


Figura 18.8. Modulazione degli antigeni di superficie nei Trypanosomi. VSG: variable surface glycoprotein

I geni VSG esprimono gli antigeni principali oggetto della risposta dell'ospite

I trypanosomi posseggono molti geni per le VSG, ma ne esprimono uno solo per volta: quello che si trova a valle del promotore (P) che è unico

Attraverso meccanismi di duplicazione e traslocazione la sequenza a valle del promotore viene cambiata

Il cambio di VSG alla superficie cellulare cambia la natura antigenica del trypanosoma, rendendo inefficace la risposta immunitaria dell'ospite

Perché l'ospite sia in grado di rispondere efficacemente è necessario sviluppare ex novo una risposta immunitaria contro i nuovi antigeni

18.4.7. RILASCIO DI ANTIGENI



Il rilascio di antigeni solubili blocca gli anticorpi specifici impedendone l'attacco alla superficie del parassita. In questo modo vengono inibite le reazioni anticorpo-mediate

- es.: la *Entamoeba histolytica*, le larve di schistosomi ed i tripanosomi

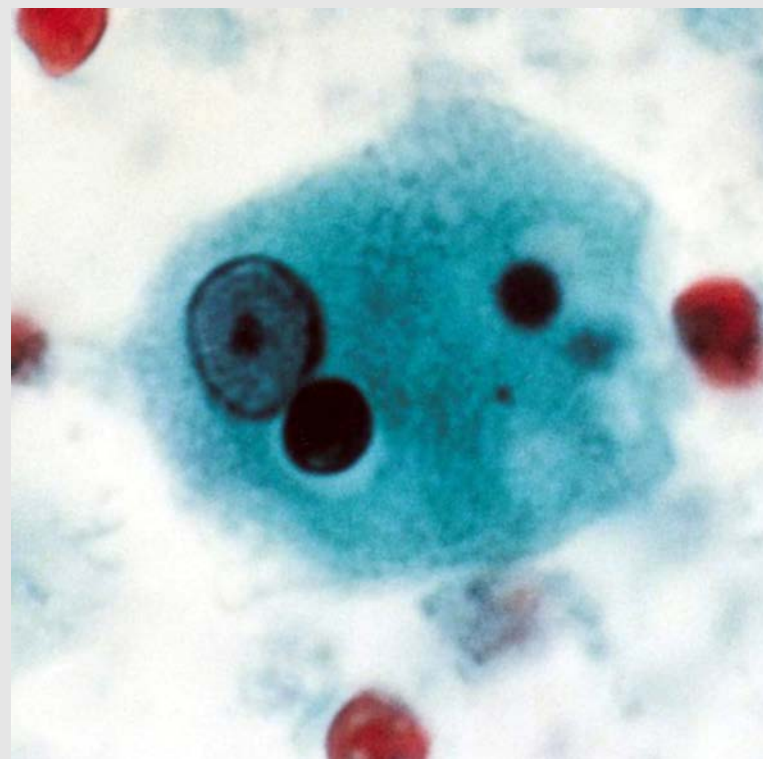


Figura 18.9. *Entamoeba histolytica*. Per gentile concessione di Anna Nanetti, Alma Mater Università di Bologna

18.4.8. MODIFICAZIONE DELLA RISPOSTA IMMUNE



In parassitosi che coinvolgono il fegato e la milza è stato descritto uno stato di anergia selettiva nei confronti degli antigeni parassitari

- es.: nelle forme gravi di schistosomiasi

La colonizzazione dei linfonodi ed il conseguente sovvertimento della struttura anatomica dei linfonodi contribuiscono al deficit immunitario

- es.: nella filariosi linfatica con elefantiasi degli arti inferiori o dello scroto dovuti a blocco linfatico

18.4.9. CICLO BIOLOGICO DEL PROTOZOO *BABESIA*

Figura 18.10. Ciclo vitale della *Babesia*

Il ciclo vitale del parassita ruota principalmente tra il pidocchio ed il topo

(1) gli sporozoiti entrano nel pidocchio attraverso il pasto ematico consumato su un animale infetto, generalmente un topo od altro piccolo mammifero

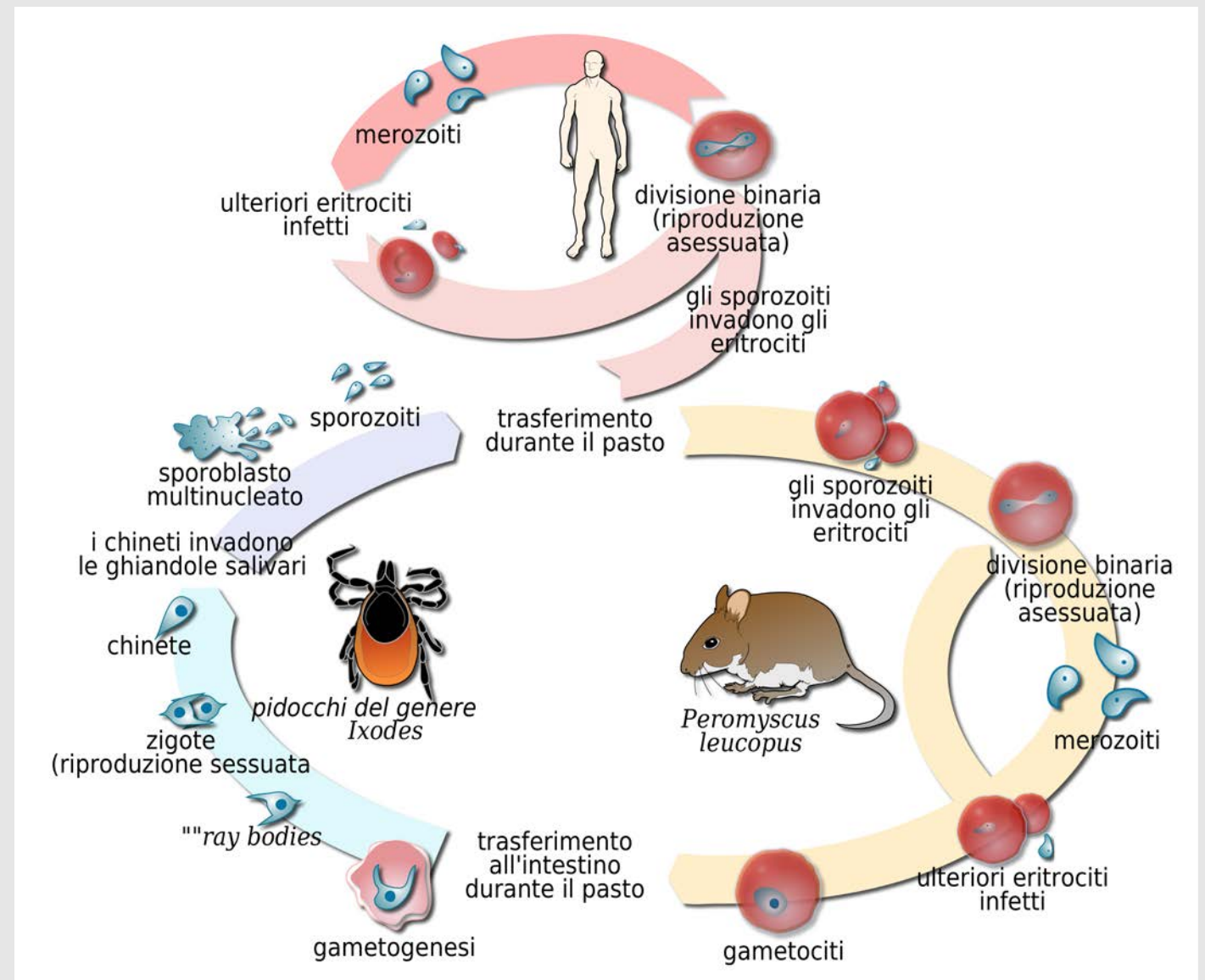
(2) le babesie vanno incontro ad un ciclo riproduttivo asessuato durante il quale prende la forma di merozoiti e trofozoiti; quindi

(3) di gametociti

(4) poiché la riproduzione asessuata può avvenire nei topi, questi rappresentano il serbatoio di infezione

(5) le babesie vanno incontro a riproduzione sessuata nel pidocchio. Perciò anche il pidocchio può essere considerato un ospite definitivo

(6) se il pidocchio punge un'ampia varietà di animali (tra cui l'uomo) può trasferire con il pasto ematico sporozoiti al nuovo ospite e causare la malattia babeiosi



18.4.10. CICLO DEL PROTOZOO *TOXOPLASMA GONDII*

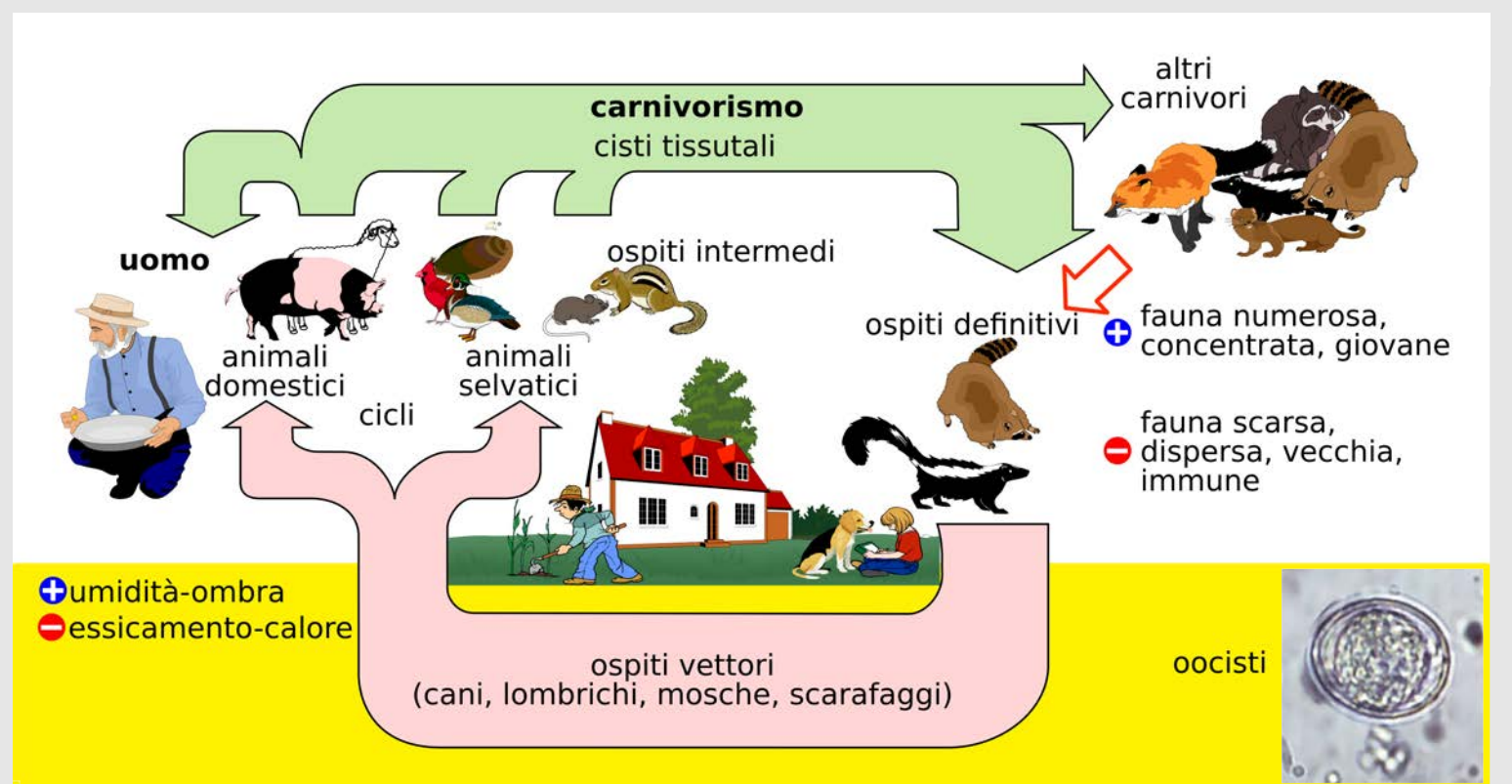
Figura 18.11. Ciclo vitale del *Toxoplasma gondii*. Liberamente tratto da *mef.hr.Patologia*; immagine oocisti; per gentile concessione della Prof.ssa Anna Nanetti, Università di Bologna

Oocisti e cisti tissutali si trasformano in tachizoiti poco dopo l'ingestione

I tachizoiti si localizzano nei tessuti nervoso e muscolare e si sviluppano in bradizoiti nelle cisti tissutali


Se una donna gravida si infetta, i tachizoiti possono infettare il feto attraverso la circolazione placentare

Il feto infetto può riportare danni gravissimi



18.5. Malaria

Vedi capitolo 44 appendice 4

-  La malaria è causata dal plasmodio trasmesso dalla zanzara anofele
- E' la malattia parassitaria più importante con oltre un miliardo di persone colpite e da 1 a 3 milioni di morti ogni anno
 - Caratteristica della malattia è la febbre con andamento intermittente (puntate febbrili ogni terzo o quarto giorno, intervallate da periodi di apiressia); nei pazienti infetti può comparire anemia e splenomegalia
 - Per la terapia sono disponibili diversi farmaci ma occorre tener conto oltre che del tipo di plasmodio della presenza di resistenze

18.5.1. AGENTE EZIOLOGICO: QUATTRO LE SPECIE DI *PLASMODIUM* CHE INFETTANO L'UOMO

Tabella 18.34: Le specie patogene di Plasmodium

	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>
Fase intra-epatica	5.5 d	8 d	9 d	15 d
Ciclo eritrocitario	48 h	48 h	50 h	72 h
Ricadute	no	si	si	si
Eritrociti preferiti	giovani, ma anche gli altri	reticolociti	reticolociti	cellule più vecchie
Febbre	terzana maligna	terzana benigna		quartana

18.5.2. DISTRIBUZIONE DELLA MALARIA NEL MONDO

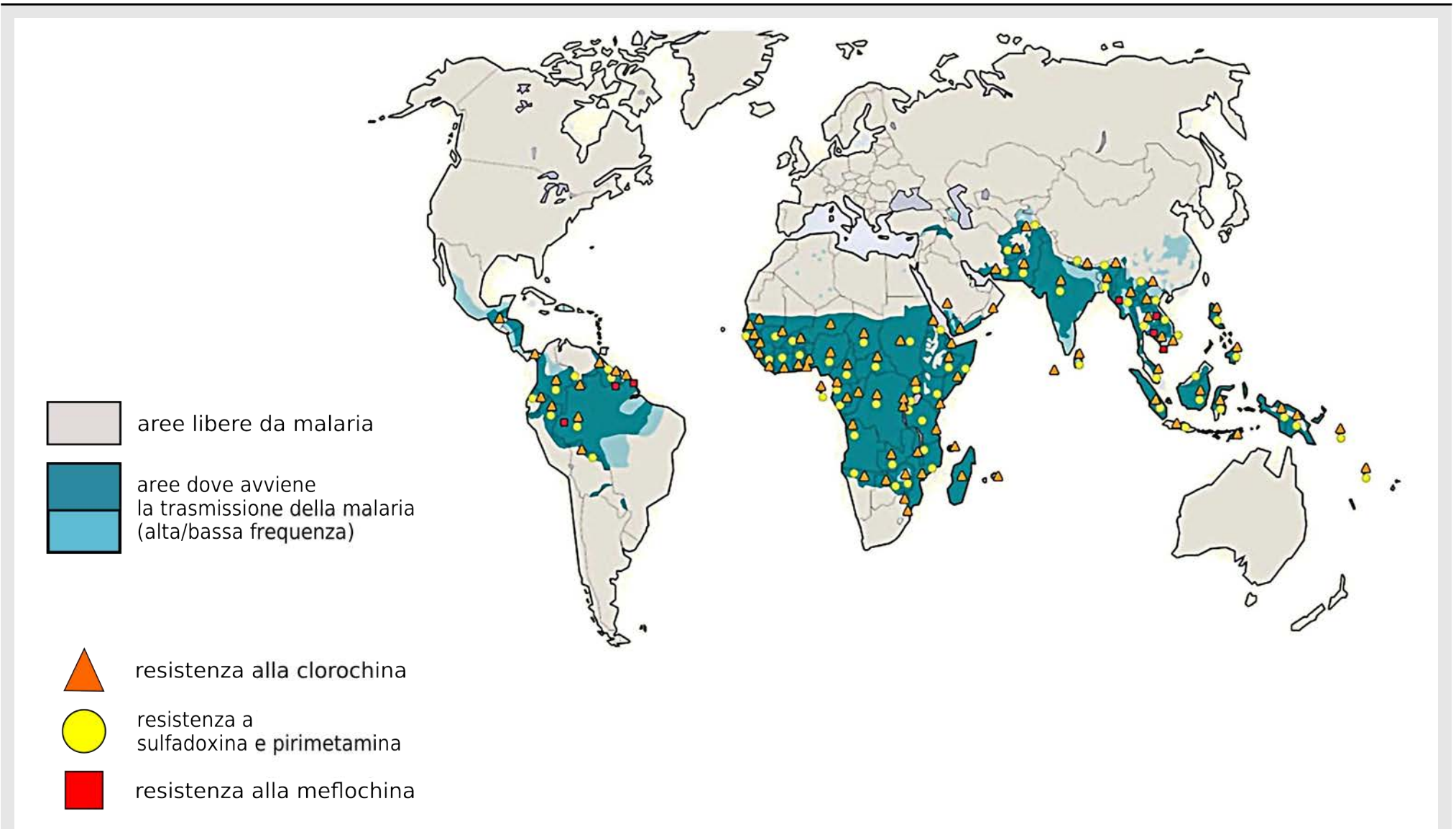


Figura 18.12. Distribuzione della malaria e della resistenza ai farmaci. Liberamente tratto da Okie (2008)

18.6. Cicli biologici dei parassiti

18.6.1. MORBO DI CHAGAS: TRIPANOSOMIASI AMERICANA DA *TRYPANOSOMA CRUZI*

Figura 18.13. Morbo di Chagas. Da: *mef.hr.Patologgia e Maguire (2006), modificato, e da dpd.cdc.gov*

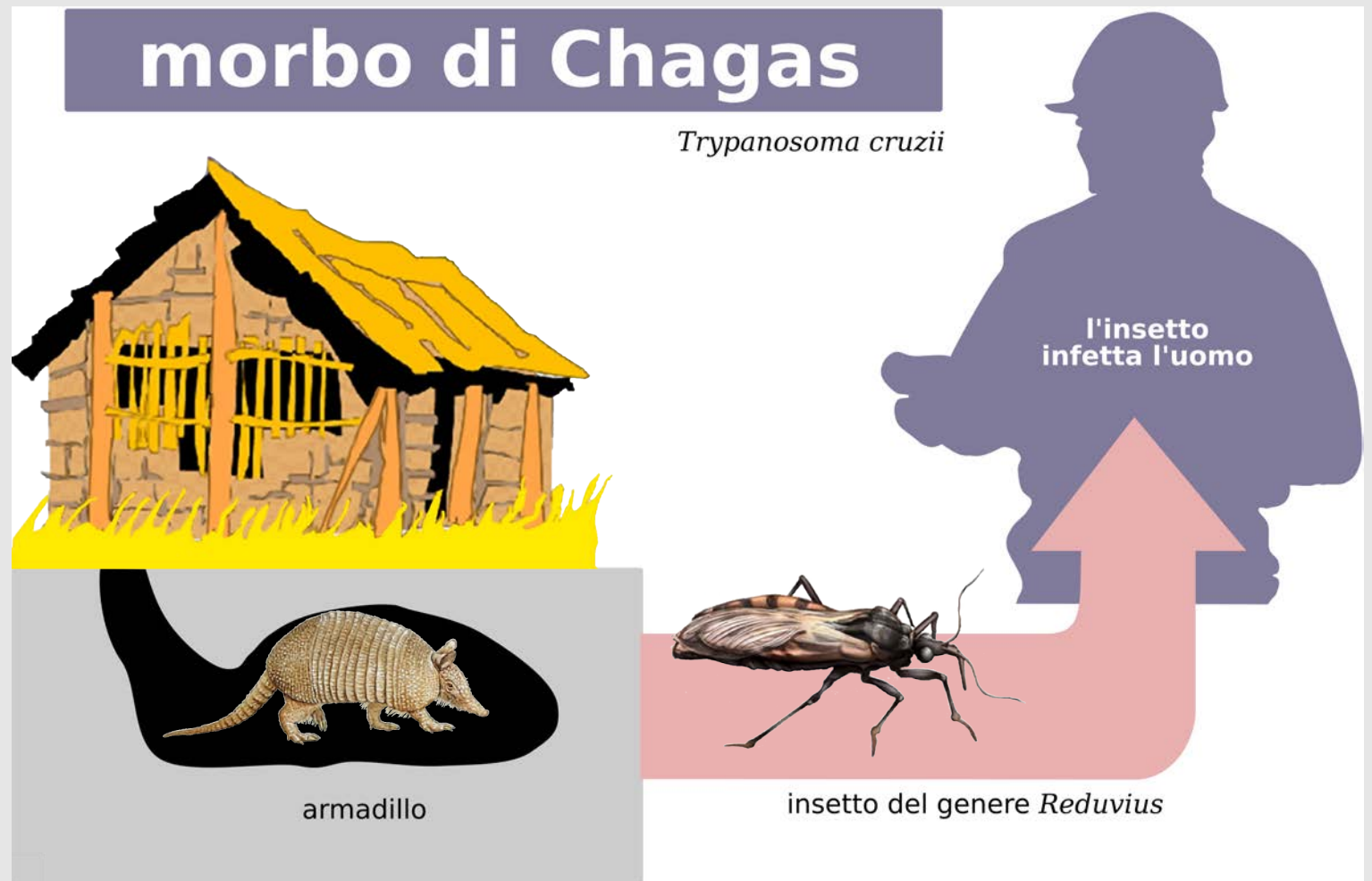
Solo i mammiferi sono suscettibili all'infezione da *Trypanosoma cruzi* e sono ospiti definitivi.

Il ciclo selvatico è mantenuto da circa 150 specie di mammiferi, tra i quali il bradipo, il formichiere gigante, l'armadillo, i pipistrelli

Nel ciclo domestico possono essere serbatoio cani, gatti, topi, criceti e conigli

Insetti del genere *Reduvius*, abitano nel tetto di paglia delle abitazioni rurali. Di notte mordono, di solito in faccia. Dopo il morso defecano, e la vittima si gratta introducendo le feci nella ferita

La prevenzione prevede la sostituzione dei tetti di paglia con tetti di lamiera, oltre alla stuccatura delle pareti in modo da non lasciare crepe in cui possano annidarsi gli insetti



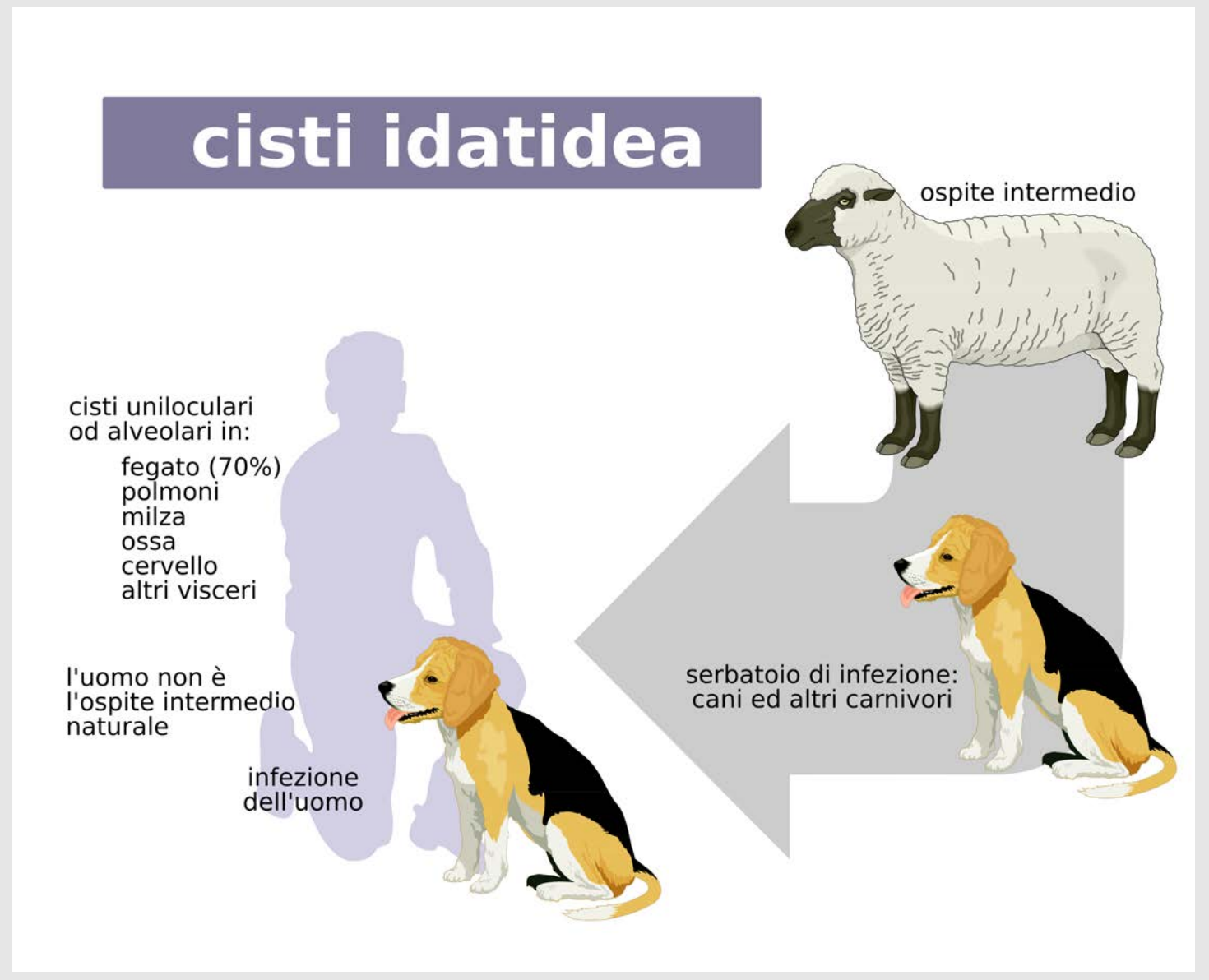
18.6.2. IDATIDOSI

Figura 18.14. Idatidosi

Sono dovute a *Tenia echinococcus granulosus*, o *tenia del cane*

- l'uomo e la pecora si infettano tramite le cisti nel cibo contaminato
- le cisti liberano nello stomaco le uova
- l'uomo si può però infettare anche dal cane, toccando il pelo che contiene le uova della tenia
- i cani ingeriscono i visceri delle pecore morte infette, emettono le uova della tenia con le feci e chiudono il ciclo, mentre l'uomo, che ingerisce casualmente le uova, è un ospite intermedio
- una volta nel tubo digerente, le uova si schiudono, liberano le larve e queste si portano nell'intestino e, tramite il circolo portale, giungono al fegato, dove generalmente si localizzano con produzione di cisti
- le cisti possono morire e calcificare ma possono accrescersi fino a comprimere le vie biliari e causare ittero da compressione

Liberamente tratto da mef.hr.Patologia



18.6.3. FILARIASI



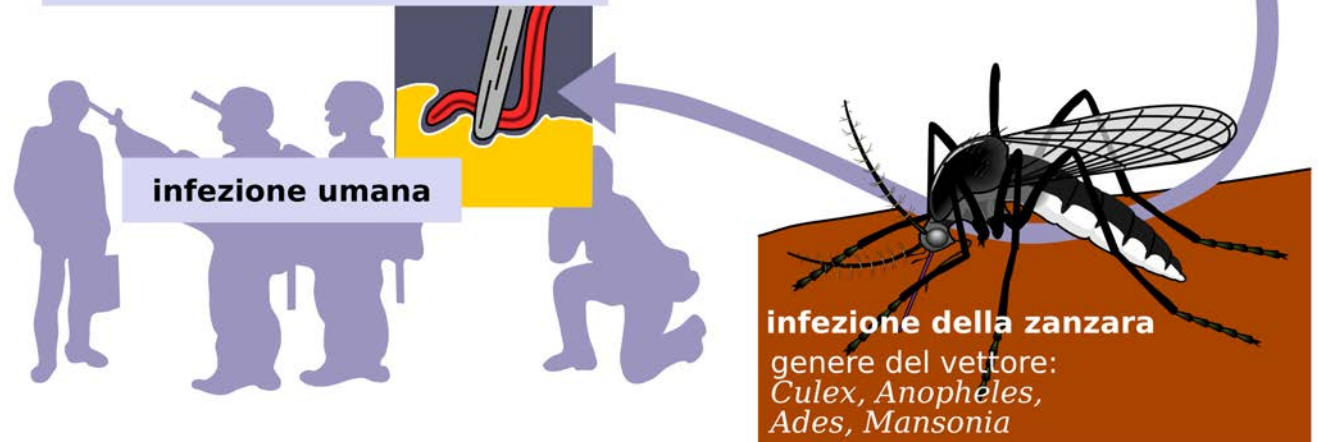
18.15. *Microfilaria a fresco*. Per gentile concessione di Anna Nanetti, Università di Bologna

fase infiammatoria della malattia umana

linfangite e linfoadenite
orchite, epididimite
ascessi di filarie
infezioni secondarie

fase ostruttiva della malattia umana

varici linfatiche
idrocele
elefantiasi



filariasi

infezione umana

infezione della zanzara
genere del vettore:
Culex, Anopheles,
Aedes, Mansonia

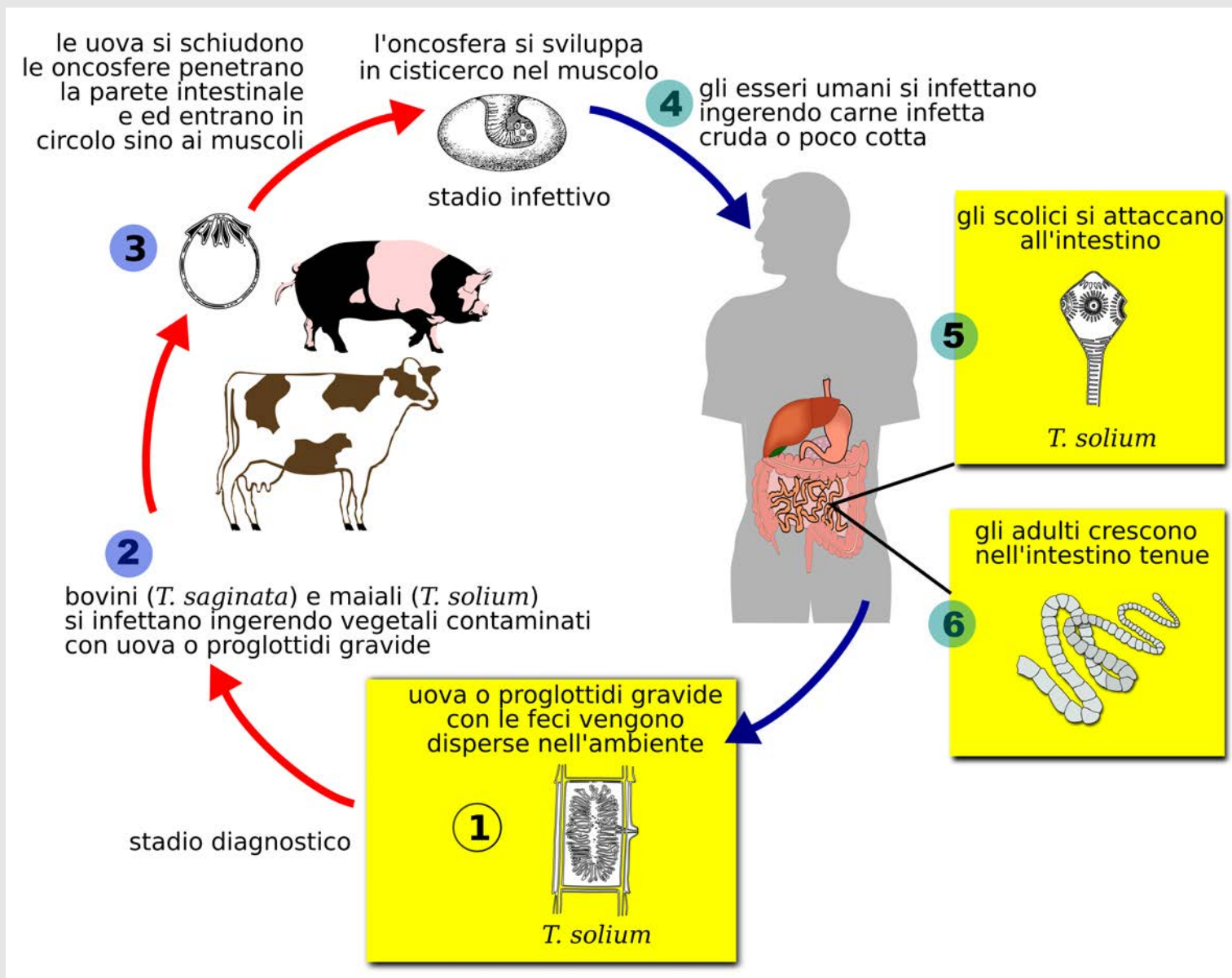
Figura 18.16. Filariasi. Liberamente tratto da mef.hr.Patologia

18.6.4. TENIE

Figura 18.17. Teniasi

Ciclo delle tenie *Tenia solium* e *Tenia saginata*

Liberamente tratto da hu.wikipedia.org/wiki/Galandf; e da pathmicro.med.sc.edu/parasitology



18.7. Principali fonti utilizzate

Ludwig, H. (1891) *Schuk-Naturgeschichte*

Maguire, J.H. (2006) *Chagas' Disease — Can We Stop the Deaths?* *N. Engl. J. Med.* 355, 760-761

Okie, S. (2008) *New attack on malaria.* *N. Engl. J. Med.* 358, 2425-2428

Pantsari, M.W., Coleman, T.A. (2003) *Kala-Azar.* *N. Engl. J. Med.* 349, e13

Rubin, R., Farber, J.L. (1994) *Pathology. II ed.* Lippincott, Philadelphia

Siti web

dpd.cdc.gov

visitato il 24/06/2011

contenuto non più disponibile il 01/07/2012

hu.wikipedia.org/wiki/Galandf

visitato il 19/01/2008

accessibile il 22/06/2011

mef.hr.Patologjia

visitato il 20/01/2008

contenuto non più disponibile il 22/06/2011

pathmicro.med.sc.edu/parasitology

visitato il 19-01-2008

contenuto non più disponibile il 23/06/2011

ucm.es/info/parasitol

visitato il 21/12/2007

contenuto non più disponibile il 22/06/2011

workforce.cup.edu/buckelew

visitato il 21/12/2007

contenuto non più disponibile il 22/06/2011

stanford.edu/class/_Babesia

visitato il 01/07/2012







19. Ustioni

II edizione

In collaborazione con Antonella Frassetto



(vale per tutto il capitolo)


19. Ustioni.....	645	19.2.6. Effetto iper-metabolico.....	652
19.1. CLASSIFICAZIONE DELLE USTIONI.....	647	19.3. USTIONI: LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO.....	653
19.1.1. Eziologia.....	647	19.3.1. Primo soccorso.....	653
19.1.2. La lesione elementare.....	647	19.3.2. Valutazione e trattamento in emergenza.....	654
19.1.3. Tipi di ustioni cutanee.....	647	19.3.3. Primo soccorso in condizioni di ustione non termiche.....	655
19.1.4. Aspetto delle lesioni da ustione.....	648	19.3.4. Danni non accidentali.....	656
19.2. SIGNIFICATO CLINICO.....	649	19.3.5. Gestione delle lesioni lievi.....	656
19.2.1. Cute ed ustioni cutanee.....	649	19.3.6. Gestione del dolore.....	657
19.2.2. Lesioni cutanee: profondità.....	650	19.3.7. Guarigione della ferita.....	658
19.2.3. Ustioni estese.....	651	19.3.8. Complicanze infettive.....	659
19.2.4. Lesioni delle vie aeree e dei polmoni.....	651	19.3.9. Conseguenze psicologiche delle ustioni.....	659
19.2.5. Infezioni secondarie.....	652	19.4. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	660






19.1. Classificazione delle ustioni


19.1.1. EZIOLOGIA

-  Le ustioni sono lesioni cutanee dovute ad un eccesso di calore applicato ai tessuti
- Tuttavia vengono chiamate ustioni anche le lesioni dovute ad agenti chimici aggressivi (*chemical burns*) o radiazioni (*radiation burns*)

19.1.2. LA LESIONE ELEMENTARE

-  Si riferisce al tipo di lesione e non è correlata direttamente con il significato clinico:
- flogosi eritematosa
 - flittene o bolla con raccolta di essudato tra derma ed epidermide
 - necrosi

19.1.3. TIPI DI USTIONI CUTANEE

-  Le lesioni si classificano in base all'ammontare dello spessore della pelle coinvolto
- **Ustioni di 1° grado (o superficiali)**: danneggiamento limitato allo strato esterno della cute
 - **Ustioni di 2° grado (o a spessore parziale)**: il danneggiamento si estende agli strati interni della cute: si formano flittene e sono dolorose. Le ustioni meno gravi guariscono nel giro di qualche settimana, generalmente senza risultare in cicatrici (se non complicate)
 - **Ustioni di 3° grado (o a pieno spessore)**: sono caratterizzate dalla presenza di necrosi a tutto spessore; coinvolgono anche le terminazioni nervose. Riparazione lenta; lasciano cicatrice
 - **Ustioni di 4° grado**: si estendono sino ai tessuti sottocutanei ed ai muscoli

19.1.4. ASPETTO DELLE LESIONI DA USTIONE



Figura 19.1. Ustioni 1° grado: eritema



Figura 19.2. Ustioni 2° grado: voluminose flittene



Figura 19.3. Ustioni 2° grado: rottura delle flittene



Figura 19.4. Ustioni 2° grado (dermica intermedia): esposizione dermica




Figura 19.5. Ustioni 3° grado: escara. Incisioni detensive (escarotomie)




Figura 19.6. Ustioni profonde: carbonizzazione

Le immagini proposte nelle figure 19.1-6 vengono dal Centro Grandi Ustionati, Ospedale Bufalini di Cesena, per gentile concessione di Antonella Frassetto

19.2. Significato clinico

-  Il significato clinico delle ustioni dipende dai seguenti importanti fattori:
- profondità dell'ustione
 - percentuale della superficie corporea coinvolta
 - possibile presenza di lesioni interne da inalazione di fumi caldi o tossici
 - prontezza ed efficacia della terapia, specialmente nel ripristino dei liquidi e degli elettroliti e nel controllo delle infezioni delle ferite
-

19.2.1. CUTE ED USTIONI CUTANEE

-  La cute è l'organo più esposto alle ustioni. In caso di lesioni estese vengono a mancare le funzioni dell'organo cute:
- barriera contro le infezioni in collaborazione con la flora saprofita
 - contenimento dei liquidi interni, che sono a pressione positiva
 - impermeabilizzazione nei confronti dell'ambiente esterno
 - organo effettore principale della termoregolazione
 - organo di senso nei confronti dell'ambiente: dolore, caldo, freddo
-

19.2.2. LESIONI CUTANEE: PROFONDITÀ

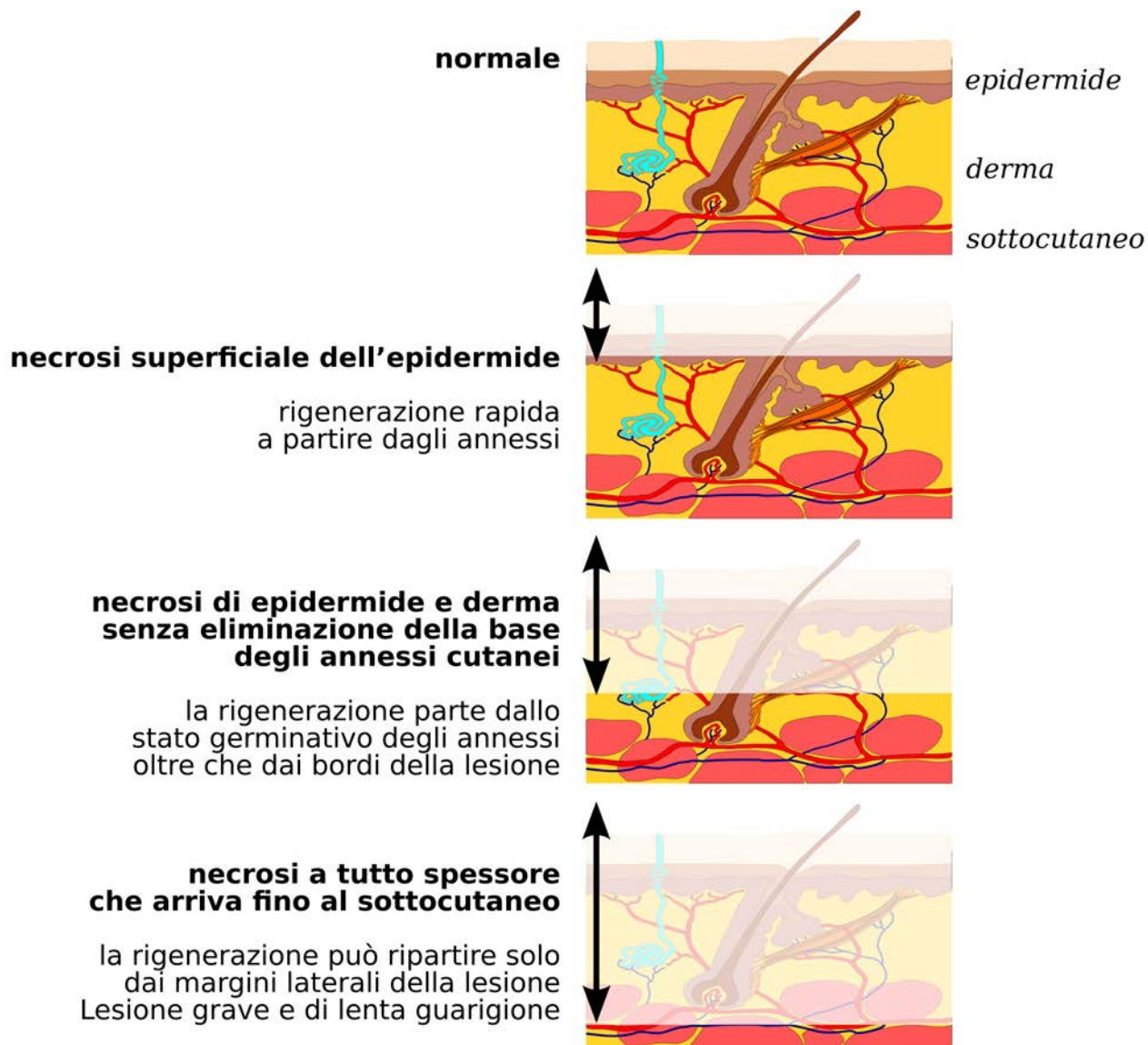
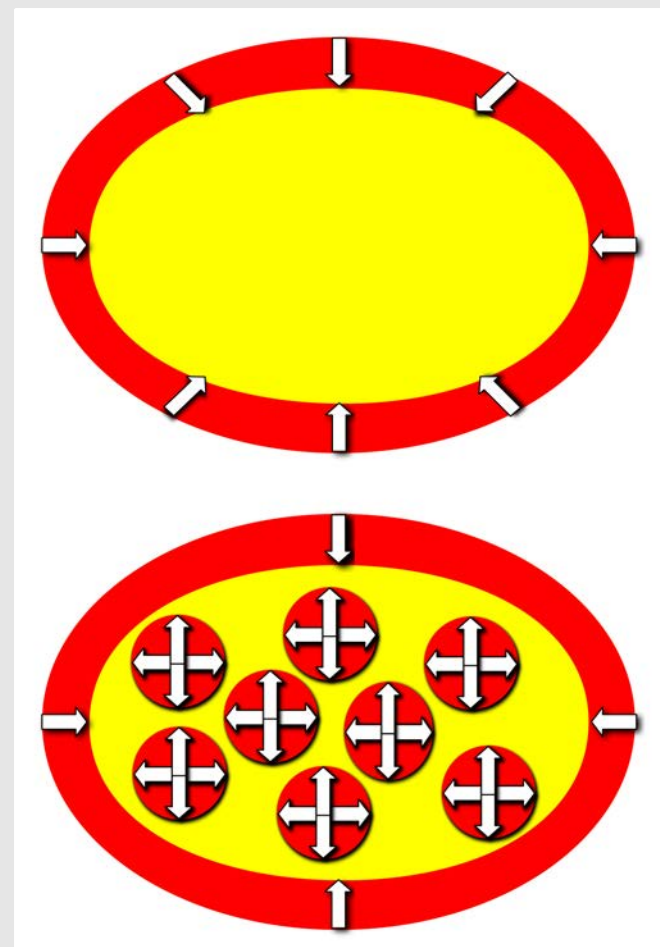




Figura 19.7. Ustioni cutanee: effetto dello spessore della lesione. La velocità a cui si completa la riepitelizzazione dipende dalla presenza di foci rigenerativi. Nella figura in basso in giallo la zona lesa e in rosso il processo di riepitelizzazione




19.2.3. USTIONI ESTESE

-  Ustioni che interessano più del 50% della superficie corporea sono gravi e potenzialmente fatali
- Se le ustioni interessano più del 20% della superficie corporea si può avere uno **shock ipovolemico** per il passaggio dei liquidi nei compartimenti interstiziali sia a livello locale che generale
- per aumento locale della pressione osmotica interstiziale (rilascio di costituenti osmoticamente attivi dalle cellule morte)
 - per aumentata permeabilità vascolare di origine neurogenica o indotta da mediatori
 - per la perdita contestuale di proteine che provoca un edema generalizzato, compreso un edema polmonare
 - per la perdita della funzione contenitiva della cute in presenza di un gradiente pressorio verso l'esterno che provoca l'incontenibile fuoriuscita di liquidi

19.2.4. LESIONI DELLE VIE AREE E DEI POLMONI

-  Lesioni da inalazioni sono frequenti in persone intrappolate in ambienti chiusi durante un incendio
- Si dividono in
- effetti diretti del calore sulla bocca, naso e vie respiratorie superiori
 - inalazioni di componenti tossiche nel fumo
 - gas idrosolubili (cloro, ossido di zolfo, ammonio): possono reagire nelle vie aeree superiori con l'acqua e formare acidi e alcali causando flogosi e rigonfiamenti con conseguente ostruzione delle vie aeree
 - gas liposolubili (ossidi di rame) e prodotti della combustione di sostanze plastiche: raggiungono le vie aeree più basse causando polmoniti

19.2.5. INFEZIONI SECONDARIE

 Le infezioni sono un'importante complicazione secondaria in tutti gli ustionati che presentino una distruzione dell'epidermide: può provocare un quadro settico intrattabile e condurre a morte

La regione ustionata è sede ideale per la crescita dei microrganismi: il siero e i detriti forniscono sostanze nutritive e l'ustione compromette il flusso ematico con conseguente blocco di una ottimale risposta infiammatoria


I principali microrganismi coinvolti sono

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Staphylococcus aureus*
- funghi, specie *Candida albicans*

Sono inoltre compromessi i meccanismi di difesa umorali e cellulari per diminuzione della funzione fagocitica leucocitaria

Le disseminazioni batteriche e la liberazione di sostanze tossiche (in particolar modo endotossine) provocano gravi conseguenze tra cui, polmoniti, *shock* settici con insufficienza renale e/o la sindrome da *stress* respiratorio acuto (ARDS)

19.2.6. EFFETTO IPER-METABOLICO

 Si sviluppa uno **stato iper-metabolico** per eccessiva perdita di calore ed aumentata necessità nutrizionale
Quando più del 40% della superficie corporea è ustionata la velocità del metabolismo raddoppia





La conseguenza è un collasso tissutale con perdita delle riserve proteiche che può essere letale

È necessario pertanto mantenere elevata la temperatura della stanza per ridurre la perdita di calore corporeo e fornire un appropriato apporto nutritivo




19.3. Ustioni: linee guida per il trattamento

Elaborato dalle linee guida di Australian and New Zealand Burn Association, American Burn Association, International Society for Burn Association (ameriburn.org, anzba.org.au, worldburn.org)



19.3.1. PRIMO SOCCORSO

-  Garantire la propria incolumità
-  Fermare l'ustione
 - nelle ustioni elettriche, allontanare la persona dalla fonte elettrica
 - raffreddare l'ustione
 - raffreddare con acqua corrente del rubinetto (8-15 C°) per almeno 20 minuti (non utilizzare ghiaccio!)
 - l'irrigazione delle ustioni chimiche deve proseguire per 1 h
 - evitare l'ipotermia
-  Rimuovere vestiti e gioielli coprire l'ustione
 - coprire l'ustione con un film di copertura o una medicazione asciutta e pulita
 - evitare trattamenti topici fino a quando la profondità dell'ustione non è stata valutata
-  Somministrare analgesia

19.3.2. VALUTAZIONE E TRATTAMENTO IN EMERGENZA

 Sorveglianza primaria	<ul style="list-style-type: none">● mantenimento della pervietà delle vie aeree con controllo dell'integrità della spina dorsale cervicale● valutazione del respiro● circolazione ed eventuale controllo dell'emorragia● controllo neurologico● controllo ambientale● ripristino dei fluidi in base all'estensione dell'ustione
 Somministrazione dei fluidi	<p>Ustioni che interessano una superficie corporea (s.c.) >10% nei bambini e >15% negli adulti giustificano il ripristino dei fluidi (<i>fluid resuscitation</i>)</p> <ul style="list-style-type: none">● fabbisogno delle 24 ore: 3-4 mL di soluzione cristalloide (es.: soluzione Ringer) per kg per % di ustione● somministrare la metà dei fluidi nelle prime otto ore e il resto nelle successive 16 h
 Prevenzione del tetano	<p>Vi è rischio di tetano dopo un'ustione</p> <ul style="list-style-type: none">● vedi linee guida sulla prevenzione del tetano dopo traumi (Ministero della Sanità, 1996; World Health Organization, 2006)


19.3.3. PRIMO SOCCORSO IN CONDIZIONI DI USTIONE NON TERMICHE

-  Ustioni chimiche
- irrigazione copiosa e continua per un'ora
 - non tentare di neutralizzare le ustioni chimiche (pericolose reazioni esotermiche!)
 - tutte le ustioni chimiche devono essere valutate nelle unità per il trattamento delle ustioni
 - danni chimici agli occhi: trattare tutte le ustioni chimiche degli occhi con copiose irrigazioni di acqua
 - controllare che vengano rimosse le lenti a contatto
 - tutti i pazienti con danni significativi agli occhi devono essere inviati urgentemente presso i servizi oculistici
-
-  Ustioni elettriche
- piccole ferite in entrata o in uscita possono essere associate a danno tissutale grave e profondo
 - effettuare un elettrocardiogramma per escludere aritmie
 - tutte le ustioni elettriche devono essere valutate nelle unità per il trattamento delle ustioni
-


19.3.4. DANNI NON ACCIDENTALI

 Indicatori di possibili ustioni non-accidentali includono:


- ritardo nel ricercare il soccorso
- le ragioni della motivazione per il differimento nel tempo dell'incidente
- storia illogica rispetto al danno presente o in base alla capacità di sviluppo di un bambino
- passati abusi o famiglia violenta
- inappropriata interazione/comportamentale di bambini
- ustione a guanto e da stampo
- ustione con chiare linee di immersione
- ustione simmetrica di profondità uniforme
- danni limitati agli arti superiori
- altri segni di abusi o negligenza

 Se si sospettano ustioni non accidentali rivolgersi ai centri ustioni regionali

19.3.5. GESTIONE DELLE LESIONI LIEVI




 Flittene

- è preferibile lasciare intatte le vesciche a meno che possano scoppiare o interferiscano con il movimento articolare
- drenare il fluido incidendo la bolla per la fuoriuscita del siero utilizzando strumentario sterile (bisturi o ago di siringa)
- lasciare il tetto della flittene in sede per le prime 72 h


 Edema

- quando è possibile elevare l'arto edematoso
- rimuovere gioielli o abbigliamento stretti

19.3.6. GESTIONE DEL DOLORE

- | | |
|---|---|
|  Dolore negli adulti e bambini
Immediatamente dopo il danno | <ul style="list-style-type: none">● raffreddare e coprire l'ustione (con film di copertura o una medicazione secca pulita) |
|  Dolore di fondo | <ul style="list-style-type: none">● paracetamolo e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) da soli o in combinazioni con oppiacei● dovrebbero essere evitati prodotti a base di aspirina |
|  Dolore intermittente o procedurale (medicazioni) | <ul style="list-style-type: none">● valutare se non sono sufficienti FANS, di somministrare oppioidi ad azione rapida● ansiolitici supplementari se indicati● utilizzare un supplemento non farmacologico in abbinamento alla terapia farmacologica● inviare il paziente in un centro per le cure di secondo livello se non si riesce a gestire il dolore associato alle medicazioni |
-

19.3.7. GUARIGIONE DELLA FERITA

-  Indicazioni per ustioni superficiali:
- una medicazione protettiva o una crema possono essere usate per aumentare il comfort nelle ustioni e nelle scottature epidermiche
 - rivedere le ustioni dopo 48 ore. Se l'epidermide è lesionata, impiegare un prodotto che mantenga umida la ferita (o in alternativa impiegare un doppio strato di garze in paraffina)
 - prodotti ad azione antimicrobica (come la sulfadiazina d'argento in crema) sono consigliati su tutte le ustioni nelle prime 72 h, tuttavia nelle ustioni superficiali ed essudanti è utile una medicazione con impacco di lievemente antisettico (tipo clorexedina o ipoclorito di sodio allo 0.05%)
 - la convenienza all'uso, la diminuzione del dolore o la diminuita sostituzione delle medicazioni fan sì che i prodotti per la guarigione delle ferite in ambiente umido siano preferibili
 - vi è un'insufficiente evidenza per raccomandare un prodotto per la cura delle ferite in ambiente umido rispetto ad un altro
 - l'uso prolungato di sulfadiazina d'argento crema (più di sette giorni) può ritardare la guarigione
 - vi è mancanza di evidenze che qualsiasi prodotto di medicazione sia superiore alle garze di paraffina nel ridurre il tempo complessivo della guarigione
 - i prodotti a base di idro-colloidi possono essere cambiati ogni tre, fino a un massimo di cinque giorni nelle ferite che non sono infette o non hanno una forte essudazione
-

19.3.8. COMPLICANZE INFETTIVE

La maggior parte delle ferite causate dalle ustioni è inizialmente sterile



Gestione suggerita:

- effettuare il tampone sulla ferita
 - considerare la possibilità di utilizzare la sulfadiazina
 - considerare di iniziare una terapia antibiotica
 - per infezioni più serie rivolgersi immediatamente alle cure di secondo livello
-



Segni di infezione:

- rossore intorno alla ferita
 - aumento del dolore
 - aumento dell'essudato/pus
 - gonfiore
 - febbre o aumento della temperatura locale della ferita
 - linfangite o aumento dell'irritabilità nel bambino
-

19.3.9. CONSEGUENZE PSICOLOGICHE DELLE USTIONI



- valutare i disordini da *stress* e la depressione
 - essere consapevoli dei rischi dei disturbi del sonno
 - prendere in considerazione i servizi che sono in grado di sostenere le famiglie affette da disturbi psicologici causati dalle ustioni
-

19.4. Principali fonti utilizzate

Kane, A.B., Kumar, V. (1999) *Environmental and nutrition pathology*. In: Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (eds.) *Robbins Pathologic basis of disease*. VI ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia. Pp. 403-457

Ministero della Sanità (1996) *Tetano: misure di profilassi*. Circolare n. 16 del 11 novembre 1996

Torpy, J.M., Lynn, C., Glass, R.M. (2009) *Burn injuries*. *J. Am. Med. Ass.* 302, 1828

World Health Organization (2006) *Tetanus vaccine*. *Weekly epidemiological record* 20, 198-204

siti web

ameriburn.org

visitato il 20/05/2011

accessibile il 01/07/2012

anzba.org.au

visitato il 20/05/2011

contenuto non più accessibile il 01/07/2012

nlm.nih.gov/medlineplus/burns

visitato il 20/04/2011

accessibile il 01/07/2012

saninforma.it

visitato il 20/04/2011

accessibile il 01/07/2012

worldburn.org

visitato il 20/05/2011

accessibile il 01/07/2012



20. Danno da irradiazione

II edizione



(vale per tutto il capitolo)

20. Danno da irradiazione.....	661	20.3.3. Patogenesi a livello cellulare.....	669
20.1. IRRADIAZIONE.....	663	20.3.4. Sensibilità differenziale dei diversi tessuti alle radiazioni.....	671
20.1.1. Radiazione elettromagnetica.....	663	20.3.5. Effetti complessivi dell'esposizione a radiazioni.....	672
20.1.2. Assorbimento atmosferico della radiazione solare e cosmica.....	664	20.3.6. Modalità di esposizione.....	672
20.2. RADIAZIONI ECCITANTI: LE RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE.....	665	20.3.7. Contaminazione con radionuclidi.....	673
20.2.1. Radiazioni ultraviolette e tumori.....	666	20.3.8. Contaminazione della biomassa da parte di fallout nucleare: 14C.....	674
20.3. RADIAZIONI IONIZZANTI.....	667	20.3.9. Panirradiazione.....	675
20.3.1. Unità di misura delle radiazioni ionizzanti.....	668	20.3.10. Effetti ritardati delle radiazioni ionizzanti.....	676
20.3.2. Patogenesi del danno da radiazioni ionizzanti.....	669	20.3.11. Localizzazione dei più frequenti tumori da radiazioni.....	677
		20.4. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	678



20.1. Irradiazione


Definizione di irradiazione

L'irradiazione è definita come l'emissione di energia da parte di un altro corpo, la sua trasmissione attraverso un mezzo, ed il suo assorbimento da parte di un corpo: comprende l'intero spettro elettromagnetico nonché particelle cariche e non emesse da elementi radioattivi

20.1.1. RADIAZIONE ELETTROMAGNETICA

 La radiazione elettromagnetica è l'insieme delle onde prodotte dall'oscillazione o dall'accelerazione di cariche elettriche

Tali onde sono costituite da due componenti, una elettrica e una magnetica, e costituiscono il cosiddetto spettro elettromagnetico, di cui la regione della luce visibile è solo una parte

 Classificando la radiazione in base a frequenze decrescenti (che equivale ad andare da lunghezze d'onda molto piccole a lunghezze d'onda più grandi) si riconoscono:

- raggi gamma
- raggi X duri e molli (rispettivamente più e meno energetici)
- radiazione ultravioletta
- luce visibile
- radiazione infrarossa
- microonde
- onde radio

20.1.2. ASSORBIMENTO ATMOSFERICO DELLA RADIAZIONE SOLARE E COSMICA

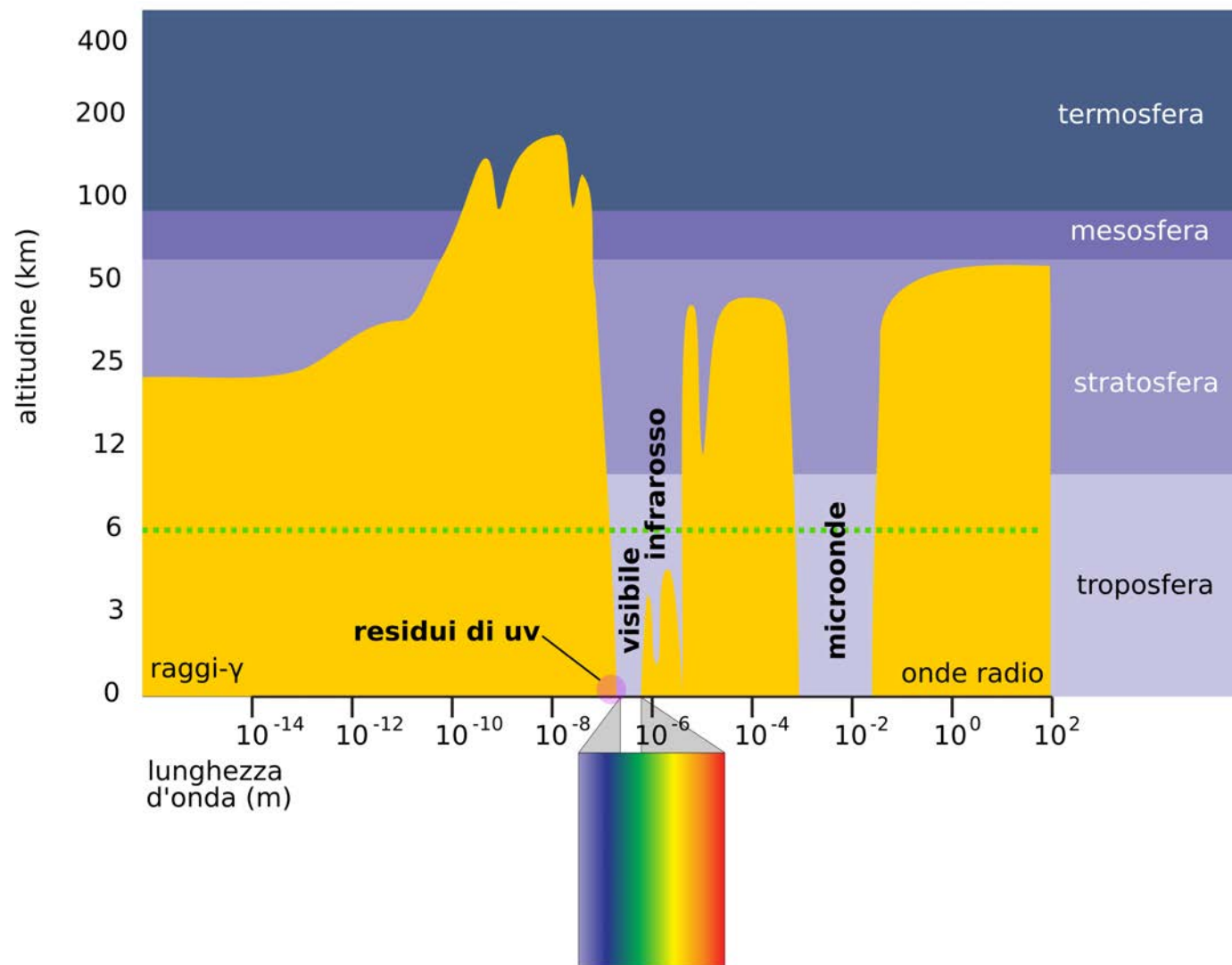





Figura 20.1. Capacità di penetrazione delle radiazioni attraverso l'atmosfera terrestre

La capacità di penetrazione delle radiazioni elettromagnetiche attraverso l'atmosfera terrestre dipende dalla lunghezza d'onda



Il grafico rappresenta l'altitudine a cui si ha l'assorbimento massimale delle radiazioni al variare della lunghezza d'onda: le uniche onde elettromagnetiche che penetrano fino al livello della troposfera (biosfera) sono:

- i raggi uv (in minima parte)
- la luce visibile
- i raggi infrarossi
- le microonde


20.2. Radiazioni eccitanti: le radiazioni ultraviolette


-  Le radiazioni ultraviolette causano patologie cutanee acute o croniche, e/o lesioni oculari come le cherato-congiuntiviti
Il pigmento melaninico degli strati cellulari di cheratinociti della cute ha una funzione protettiva contro gli effetti delle radiazioni ultraviolette (UV). Perciò le popolazioni caucasiche (di razza bianca) risultano più sensibili ai danni cutanei indotti dalle radiazioni ultraviolette, rispetto alle popolazioni con pelle scura
 -  Il tipo più frequente di danno è l'ustione solare, che provoca dilatazione capillare e che può, se molto intensa, giungere alla vescicolazione ed alla desquamazione con possibili esiti necrotici
La guarigione avviene per riformazione dell'epidermide da parte dei cheratinociti che proliferano a partire dallo strato basale non danneggiato
 -  L'esposizione alle radiazioni UV è uno dei fattori più comuni responsabili di danno cutaneo (foto-dermatite) insieme ad altri fattori, quali l'esposizione ad allergeni vegetali, o malattie quali il lupus eritematoso sistemico
-

20.2.1. RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE E TUMORI


-  Le radiazioni UV sono un fattore predisponente allo sviluppo di neoplasia cutanea
- La radiazione UV può danneggiare il DNA delle cellule dell'epidermide. Altri tipi cellulari non sono raggiunti dalla radiazione UV a causa dello scarso potere di penetrazione di questa radiazione
- Il danno caratteristico delle radiazioni ultraviolette è costituito dalla dimerizzazione di due timine adiacenti. Per difenderci da questi danni con la specie umana si sono evoluti due sistemi:
- la pigmentazione cutanea che assorbe i raggi UV, riducendone l'impatto
 - un sistema enzimatico capace di riconoscere e riparare specificamente i dimeri di timina
- Parecchi tumori cutanei maligni dei soggetti di razza caucasica sono causati dall'esposizione a questo tipo di radiazioni, in particolare il melanoma, il carcinoma basocellulare ed il carcinoma spinocellulare
-  In una rara malattia ereditaria autosomica recessiva, lo *xeroderma pigmentosum*, c'è un difetto su base genetica di una endonucleasi, necessaria per la escissione dei dimeri di timina del DNA danneggiato
- I bambini con questa malattia sviluppano gravi anomalie dell'epidermide, e poi carcinomi spinocellulari multipli. La protezione della cute dai raggi solari ritarda l'insorgenza di questi tumori
-

20.3. Radiazioni ionizzanti

 Le radiazioni ionizzanti sono presenti normalmente nell'ambiente; provengono dalla radiazione solare e dalla radioattività insita nella crosta terrestre dovuta agli elementi radioattivi che ne fanno parte
Gli esseri umani sono esposti a circa 2 millisievert all'anno da radiazione naturale nel suolo e nei raggi cosmici

 Gli individui possono essere esposti anche a sorgenti artificiali di radioattività:

- diagnostica per immagini
- radioterapia
- incidenti nucleari


 Le radiazioni ionizzanti di interesse medico sono:

- raggi X e raggi gamma
- particelle alfa, beta e neutroni

20.3.1. UNITÀ DI MISURA DELLE RADIAZIONI IONIZZANTI

Tabella 20.35: Unità di misura delle radiazioni ionizzanti

unità	definizione
roentgen	Un roentgen è l'unità di misura dell'energia radiante da una sorgente. L'unità si riferisce alla quantità di ionizzazione che si produce nell'aria
rad	Un rad misura l'assorbimento di energia radiante. Definisce l'energia espressa in erg assorbita da un tessuto: 1 rad = 100 erg/g
gray	Corrisponde a 100 rad oppure a 1 joule/Kg di tessuto
rem	Unità introdotta per quantificare gli effetti biologici prodotti da un rad di una radiazione ad alta energia. Infatti particelle a bassa energia producono più danni di una uguale dose assorbita di radiazioni X, e questa unità di misura basata sugli effetti è più direttamente utile in biomedicina
sievert	Rappresenta una dose in gray moltiplicata per un fattore di qualità Q, in modo che gli effetti di un sievert di una irradiazione siano paragonabili a quelli di un gray di raggi gamma

 Poiché le diverse radiazioni hanno un diverso potere di penetrazione nei tessuti, e i diversi tessuti hanno diversa sensibilità alle radiazioni, le dosi sono corrette matematicamente come dosi-equivalenti espresse in sievert (Sv)

20.3.2. PATOGENESI DEL DANNO DA RADIAZIONI IONIZZANTI



Per produrre danno, le radiazioni ionizzanti devono essere assorbite dai tessuti

Il loro effetto consiste nel rimuovere elettroni da molecole del tessuto da loro attraversato

La patogenesi del danno da radiazione va considerata

- a livello cellulare
- a livello di tessuto



Gli effetti complessivi sono molto diversi dipendendo dalle modalità di irradiazione:

- irradiazione *total body*
- irradiazione locale


20.3.3. PATOGENESI A LIVELLO CELLULARE



Le radiazioni hanno due effetti principali a livello cellulare:

- effetto somatico acuto, associato con possibile uccisione cellulare acuta per apoptosi o necrosi dipendentemente dalla gravità del danno indotto
 - induzione di danno genetico
-


Effetto somatico acuto: radiolisi dell'acqua

 La morte cellulare acuta indotta dalle radiazioni è causata dagli effetti acuti della radiolisi dell'acqua, di gran lunga il bersaglio più probabile delle radiazioni

La produzione di specie attivate dell'ossigeno dalla radiolisi dell'acqua da origine a:

- perossidazione lipidica
- danno di membrana
- interazione con altre molecole cellulari

Danno genetico

 Il danno genetico alla cellula può essere causato

- dall'assorbimento diretto di energia da parte del DNA
- dall'interazione del DNA con le specie di radicali provenienti dalla radiolisi dell'acqua

 Il danno genetico si esprime come:

- mutazione
- incapacità di replicazione

Le mutazioni sono implicate nella morte cellulare ritardata e nello sviluppo di neoplasie

L'incapacità di replicazione conduce alla morte mitotica: la cellula sopravvive sino a che non va incontro a mitosi, a questo punto i danni non consentono un corretto sviluppo dei processi replicativi portando la cellula a morte

20.3.4. SENSIBILITÀ DIFFERENZIALE DEI DIVERSI TESSUTI ALLE RADIAZIONI


-  Molti danni al DNA, pur consentendo la sopravvivenza di una cellula che non si replica, impediscono una corretta mitosi, uccidendo quindi le cellule nel momento in cui entrano in replicazione
- In generale, i tipi cellulari a elevata velocità di rinnovamento (con mitosi frequenti) sono i più sensibili, e quelli con basso ricambio i meno sensibili
- Le cellule dei tumori maligni sono in replicazione ed inoltre hanno capacità di riparo del DNA ridotte: sono quindi spesso molto sensibili alla terapia radiante

Tabella 20.36: Sensibilità dei tessuti alle radiazioni ionizzanti

Molto sensibili	<ul style="list-style-type: none"> ● cellule emopoietiche ● tessuto linfatico 	<ul style="list-style-type: none"> ● spermatogoni ● follicoli ovarici
Sensibili	<ul style="list-style-type: none"> ● mucosa gastrointestinale ● cellule endoteliali ● follicoli piliferi ● mammella 	<ul style="list-style-type: none"> ● pancreas ● vescica ● cuore e polmoni
Relativamente resistenti	<ul style="list-style-type: none"> ● osso e cartilagine ● muscolo scheletrico 	<ul style="list-style-type: none"> ● tessuto nervoso

20.3.5. EFFETTI COMPLESSIVI DELL'ESPOSIZIONE A RADIAZIONI



L'estensione e la gravità del danno dipendono

- dalla dose
 - dalla durata dell'esposizione
 - dalla sensibilità dei singoli tipi cellulari all'irradiazione
-

20.3.6. MODALITÀ DI ESPOSIZIONE



Ci sono tre tipi principali di esposizione alle radiazioni ionizzanti:

- esposizione lenta, cumulativa di tutto il corpo. È quanto accade con l'esposizione alla radioattività naturale, o a basse emissioni industriali o a sorgenti medicali. Una sorgente radioattiva naturale assai importante è il **radon**, un gas radioattivo che diffonde naturalmente da rocce dure quali il granito, e può raggiungere concentrazioni elevate in alcuni edifici ipogei (da qui l'obbligo di ventilazione per le cantine)
- esposizioni improvvise di tutto il corpo. Accade per esposizioni a sorgenti industriali o militari
- esposizioni localizzate ad alto dosaggio. Di solito è la conseguenza di esposizioni terapeutiche a radiazioni ionizzanti per la terapia dei tumori
- esposizioni conseguenti all'ingestione di alimenti contaminati da radioisotopi (es.: I^{131} , che, concentrandosi nella tiroide, favorisce lo sviluppo di neoplasie di questa ghiandola)



Circa il 10% della radioattività deriva da uso medico delle radiazioni

20.3.7. CONTAMINAZIONE CON RADIONUCLIDI



L' effetto della contaminazione con radionuclidi dipende essenzialmente da:

- destino biologico del radionuclide una volta entrato nel corpo

La pericolosità ambientale di una contaminazione dipende da

- ingresso nella catena alimentare
- vita media del radionuclide



I principali radionuclidi per quantità e qualità che contaminano la popolazione e l'ambiente in caso di incidente nucleare sono:

- **iodio I^{131}** : la sua pericolosità deriva dal fatto che viene concentrato nella tiroide sino a 1,000 volte. Ha vita media breve (8 d) e quindi scompare completamente nel giro di 1 anno
- **cesio Cs^{137}** : ha una emivita di 30,17 y e quindi persiste nell'ambiente per secoli prima di decadere a livelli di radioattività comparabili con la radiazione di fondo. La sua pericolosità sta nel fatto che viene concentrato da alcuni esseri viventi (es.: funghi) e può entrare nella catena alimentare. Nel corpo umano ha una distribuzione simile a quella del potassio
- **stronzio Sr^{90}** : ha una emivita di 28.8 y e quindi persiste nell'ambiente per secoli prima di decadere a livelli di radioattività comparabili con la radiazione di fondo. La sua pericolosità sta nel fatto che viene concentrato nelle ossa essendo dello stesso gruppo chimico del calcio. La sua mobilizzazione dalle ossa è molto lenta (anni) per cui una contaminazione con stronzio è particolarmente dannosa
- **plutonio Pu^{239}** : ha una vita media lunghissima 24,200 y, il che significa che continuerà ad essere radioattivo per un milione di anni: una contaminazione è quindi permanente



In caso di contaminazione ambientale la somministrazione di ioduro di potassio (KI) saturando la tiroide di iodio, e accelerandone il ricambio permette una discreta protezione

20.3.8. CONTAMINAZIONE DELLA BIOMASSA DA PARTE DI *FALLOUT* NUCLEARE: ^{14}C

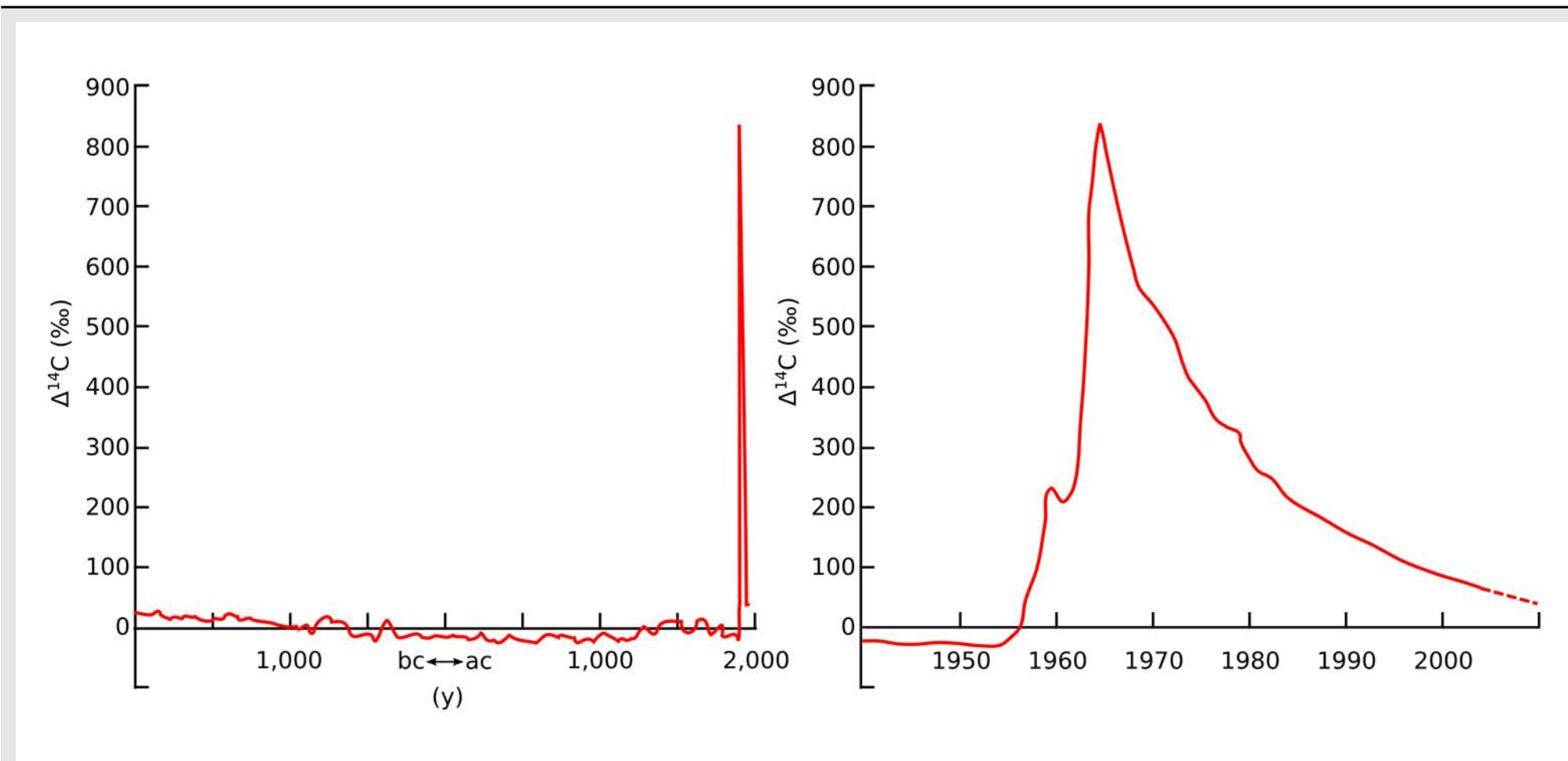


Figura 20.2. Livelli di ^{14}C nella biomassa. Dati originali da Levin (2004) e Stuiver (1977). bc: prima di Cristo; ac: dopo Cristo

I livelli di ^{14}C nell'atmosfera sono rimasti stabili per lunghi periodi di tempo, con l'eccezione di una ampia aggiunta di ^{14}C negli anni 1955-1963 per effetto dei test atomici militari di superficie. I valori riportati danno indicazione della permanenza nella biomassa di un isotopo stabile (emivita >5,300 y). Il carbonio nel suo ciclo entra a far parte di pool non bio-disponibili (mineralizzazione, etc.), riducendo quindi la quota che rimane nel ciclo biologico

20.3.9. PANIRRADIAZIONE

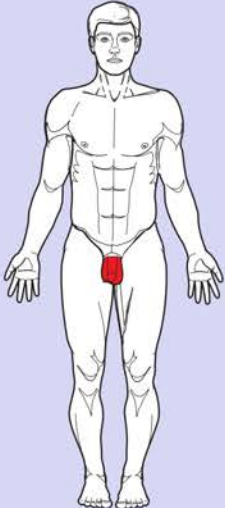
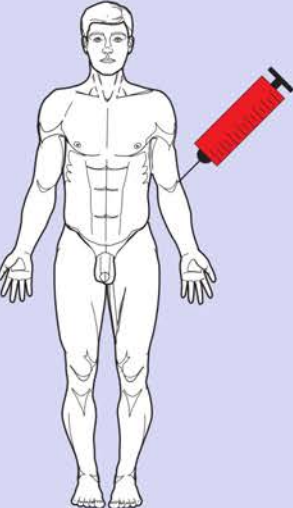

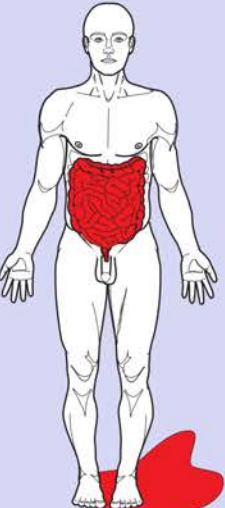


>0.5 Gy	0.5-2 Gy	2-6 Gy	3-10 Gy	>10 Gy
				
mutazioni	mal da raggi	sindrome emopoietica	sindrome gastro-intestinale	sindrome cerebrale
danni genetici alla linea germinale, neoplasie	letargia, nausea, anoressia leucopenia transitoria	ipoplasia del midollo osseo, leucopenia, trombocitopenia, anemia caduta dei capelli	necrosi dell'epitelio intestinale: nausea, diarrea	necrosi emorragica cerebrale, convulsioni, delirio e coma
nessun effetto generale	non è mortale	morte nel 50% dei casi per infezione	esito dose-dipendente: <3 Gy: guarigione (mesi) <5 Gy: morte (settimane) >8 Gy: morte (giorni)	morte (ore)

Figura 20.3. Effetti della panirradiazione. Liberamente tratto da Stevens (1995). Gy: Gray

20.3.10. EFFETTI RITARDATI DELLE RADIAZIONI IONIZZANTI

 Nel medio periodo:

- danno ai vasi sanguigni, che mostrano proliferazione intimale, ialinizzazione e talora necrosi fibrinoide a parecchia distanza di tempo dall'irradiazione
- queste modificazioni causano danno ischemico secondario in molti tessuti
- quindi i fibroblasti proliferano e si ha cicatrizzazione

 Nel lungo periodo:

- neoplasie
- sterilità o danni genetici alla prole

Queste conseguenze sono state studiate accuratamente nei sopravvissuti alle esplosioni nucleari di Hiroshima e Nagasaki e nelle persone trattate per tumori (leucemie dei bambini soprattutto) dove sono insorti tumori secondari nel 20 % dei casi

20.3.11. LOCALIZZAZIONE DEI PIÙ FREQUENTI TUMORI DA RADIAZIONI

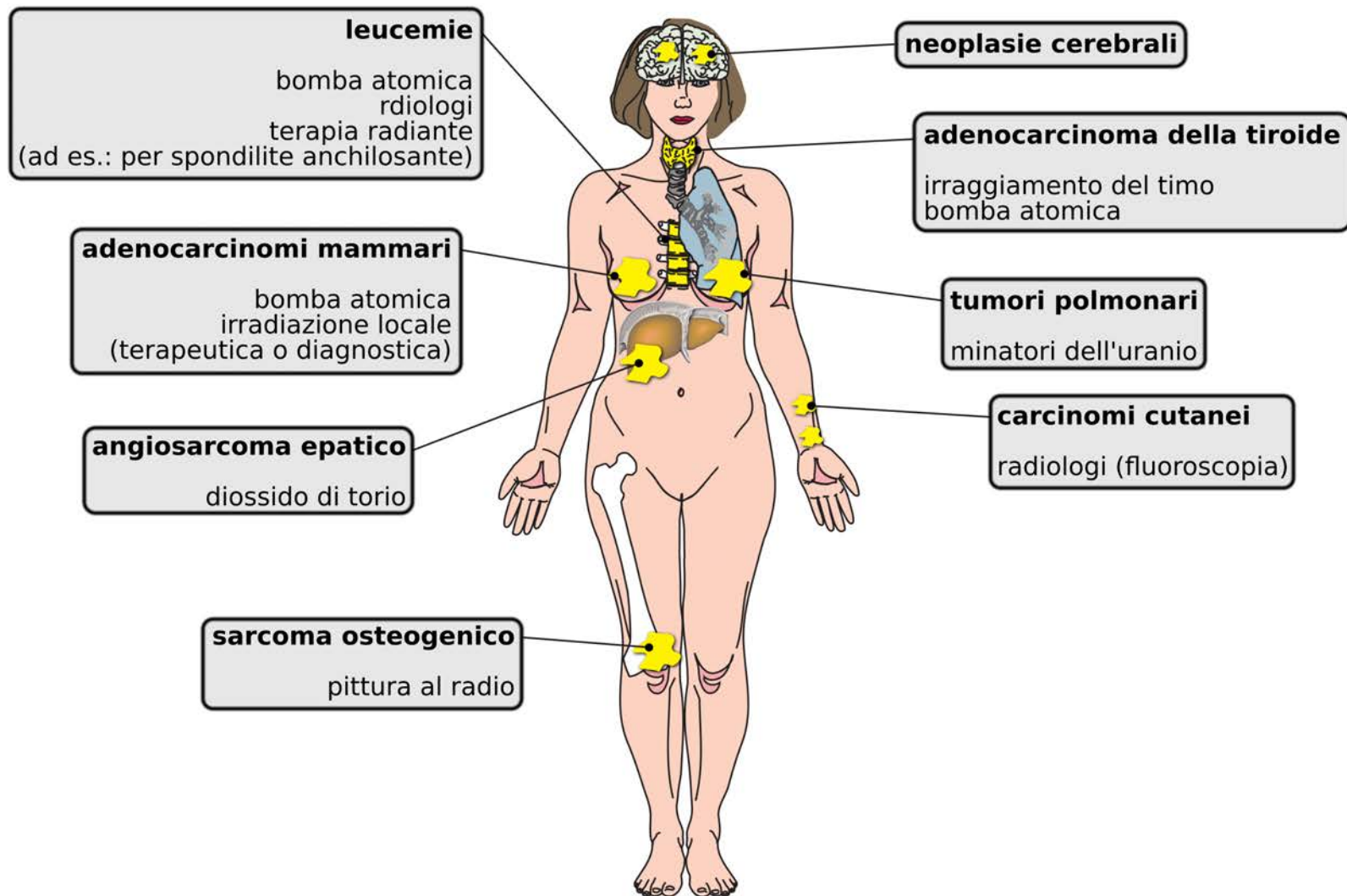


Figura 20.4. Radiazioni e tumori. I più frequenti tumori maligni indotti da radiazioni ionizzanti

20.4. *Principali fonti utilizzate*

Coggle, J. E. (1983) *Biological effects of radiation. II ed. International Publications Service, Taylor & Francis, New York. Pp. 247*

Hahn, S.M., Glatstein, E. (2001) *Radiation injury. In: Braunwald, E, Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L. (eds.) Harrison's principles of internal medicine. XV ed. McGraw-Hill, New York. Pp. 2585-2590*

Levin, I., Kromer, B. (2004) *The tropospheric $^{14}\text{CO}_2$ level in mid latitudes of the northern hemisphere (1959-2003). Radiocarbon 46, 1261-1272*

Stevens, A., Lowe, J., Scott, I. (2009) *Core pathology. III ed. Elsevier Saunders, Philadelphia*

Stuiver, M., Polach, H. (1977) *Discussion: reporting of ^{14}C data. Radiocarbon 19, 355-363*







21. Generalia neoplastica

II edizione

In collaborazione con Annalisa Pession



(vale per tutto il capitolo)

21. Generalia neoplastica.....	681	21.3.2. Differenziamento e neoplasie benigne.....	693
21.1. DEFINIZIONI.....	683	21.3.3. Differenziamento e neoplasie maligne: anaplasia.....	694
21.1.1. Autonomia delle neoplasie.....	684	21.3.4. Pleiomorfismo.....	695
21.1.2. Nome.....	684	21.3.5. Mitosi tipiche e atipiche.....	696
21.1.3. Tumori maligni e tumori benigni.....	685	21.3.6. Struttura tissutale.....	696
21.1.4. Benignità, malignità e prognosi.....	685	21.4. FUNZIONE.....	697
21.1.5. Tassonomia.....	686	21.4.1. Differenziamento funzionale.....	697
21.1.6. Tassonomia dei tumori benigni.....	687	21.4.2. Sindromi paraneoplastiche.....	698
21.1.7. Tassonomia dei tumori maligni.....	688	21.5. ETEROGENEITÀ E VARIABILITÀ.....	699
21.1.8. Classificazione delle neoplasie.....	690	21.5.1. Antigenicità delle cellule neoplastiche.....	699
21.2. CARATTERISTICHE DI MALIGNITÀ.....	692	21.5.2. Antigenicità ed eterogeneità delle cellule neoplastiche.....	699
21.3. MORFOLOGIA.....	693	21.6. TESSUTO DI SOSTEGNO.....	700
21.3.1. Differenziamento ed anaplasia.....	693	21.6.1. Stroma e vascolarizzazione delle neoplasie.....	700




21.7. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE..... 702



21.1. Definizioni

Definizione di neoplasia

Una neoplasia è una massa abnorme di tessuto il cui accrescimento è esorbitante ed incoordinato con quello dei tessuti normali e progredisce nella stessa maniera eccessiva dopo la cessazione degli stimoli che lo hanno evocato

-  Le alterazioni neoplastiche possono insorgere teoricamente in ogni cellula nucleata, poiché tutte le cellule del nostro corpo possiedono un programma genetico per la loro replicazione
-  La perdita della risposta ai controlli della crescita normale è l'elemento fondamentale per l'origine di tutte le neoplasie
 - Le cellule neoplastiche riescono a riprodursi in modo parzialmente o totalmente indipendente dalle influenze regolatrici che presiedono all'omeostasi dei tessuti
-  Le neoplasie dipendono dalle risorse dell'organismo come le altre cellule ed i tessuti normali per quanto riguarda le loro esigenze metaboliche
 - Le neoplasie si accrescono in volume, potenzialmente danneggiando l'ambiente locale che le circonda, anche se dipendono dallo stato nutrizionale dell'ospite
 - Le neoplasie rallentano la loro crescita ma non la fermano anche in pazienti che sono peraltro cachettici

Definizione di cachessia

Cachessia: *stato di gravissimo e progressivo deperimento generale dell'organismo*

21.1.1. AUTONOMIA DELLE NEOPLASIE



L'autonomia delle neoplasie non è completa

- alcune neoplasie necessitano di un contributo endocrino (ormono-dipendenza)
- le neoplasie dipendono criticamente dall'organismo che le ospita per la loro nutrizione e vascolarizzazione

21.1.2. NOME




Nell'uso medico comune una neoplasia è spesso indicata come "tumore" e lo studio dei tumori è denominato "oncologia" (da **όνκος**, tumore, e **λόγος** studio)

A stretto rigor di termini, un tumore è essenzialmente una tumefazione, che potrebbe essere prodotta tra l'altro da edema o da emorragia all'interno di un tessuto

Tuttavia il termine tumore viene oggi usato esclusivamente per indicare masse neoplastiche che possono determinare ingrossamento di una superficie corporea; l'uso di tale termine per lesioni non neoplastiche è praticamente scomparso




I tumori maligni sono cumulativamente indicati come cancro, derivando la parola dal latino granchio (*cancrum*) anche se per cancro originariamente si intendeva una neoplasia maligna di origine epiteliale

21.1.3. TUMORI MALIGNI E TUMORI BENIGNI

-  In campo oncologico appare di particolare importanza la suddivisione fra tumori benigni e maligni
- si definiscono **tumori benigni** quei tumori la cui crescita non comporta infiltrazione dei tessuti circostanti e non da origine a metastasi
 - si definiscono **tumori maligni** quei tumori che invadono i tessuti circostanti (invasione) e sono in grado di diffondersi a distanza (metastatizzazione)

Poiché l'infiltrazione dei tessuti e la diffusione a distanza comportano notevoli difficoltà per una terapia radicale, la distinzione fra tumori "benigni" e "maligni" è spesso in accordo con il comportamento clinico di un tumore, anche se non sempre

21.1.4. BENIGNITÀ, MALIGNITÀ E PROGNOSI

-  Tumori benigni sono talora responsabili di gravi malattie e possono anche essere clinicamente non benigni
- es.: un tumore benigno ipofisario che causa atrofia da compressione e distruzione della circostante ghiandola
 - es.: un tumore benigno delle isole di Langerhans che produca eccessiva quantità di insulina
-  L'aggettivo "maligno", applicato ad una neoplasia, implica che essa può invadere e distruggere le strutture anatomiche adiacenti e diffondersi a sedi lontane (metastasi) sviluppandosi sino a determinare direttamente od indirettamente la morte del portatore
-
-  Non tutte le neoplasie maligne tuttavia decorrono in modo così maligno
- Alcune neoplasie, diagnosticate precocemente, possono essere trattate con successo: complessivamente il 50% dei pazienti colpiti da neoplasia maligna clinicamente evidente oggi muore per cause non correlate
-

21.1.5. TASSONOMIA



Tutti i tumori benigni e maligni hanno due componenti fondamentali:

- il **parenchima**, costituito dalle cellule neoplastiche in proliferazione non controllata
- la **impalcatura stromale**, costituita da tessuto connettivo, vasi sanguigni e linfatici



È il parenchima della neoplasia che determina il suo comportamento biologico ed è questa la componente da cui il tumore prende nome

Lo stroma, tuttavia, fornisce il supporto per la crescita delle cellule parenchimali ed è perciò indispensabile per la crescita delle masse tumorali solide

Stroma e classificazione



Lo stroma di una neoplasia o tessuto di sostegno di una neoplasia, viene indotto esattamente come viene indotto durante l'organogenesi normale

Lo stroma neoplastico viene però indotto da cellule con un genoma alterato (neoplasie maligne in particolare) e quindi presenta spesso alterazioni morfo-funzionali ed insufficienze od eccessi, caratteristiche che vengono utilizzate anche per la classificazione delle neoplasie

- es.: lo scirro è un adenocarcinoma mammario con induzione di una quantità notevole di tessuto connettivo denso che conferisce al tessuto la particolare consistenza dura
-

21.1.6. TASSONOMIA DEI TUMORI BENIGNI

- Sono designati attaccando il suffisso “-oma” al tipo cellulare da cui insorge il tumore
- **Adenoma** è il termine usato per le neoplasie epiteliali benigne derivato da tessuto ghiandolare (anche le mucose sono considerate tessuto ghiandolare)
- Le neoplasie benigne da epitelio di rivestimento che producono isolate formazioni aggettanti nel lume o sulla superficie vengono designate **papillomi** (struttura “a cavolfiore”) e **polipi** (struttura “a fungo”)

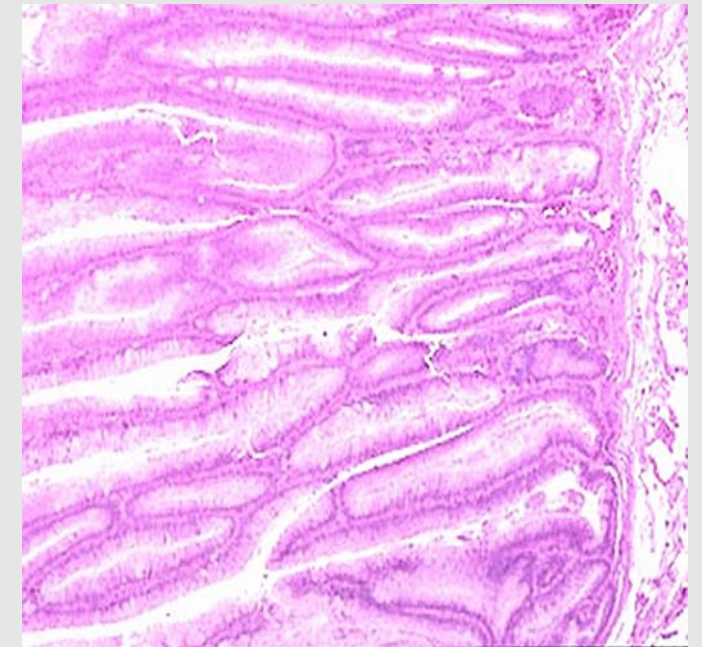
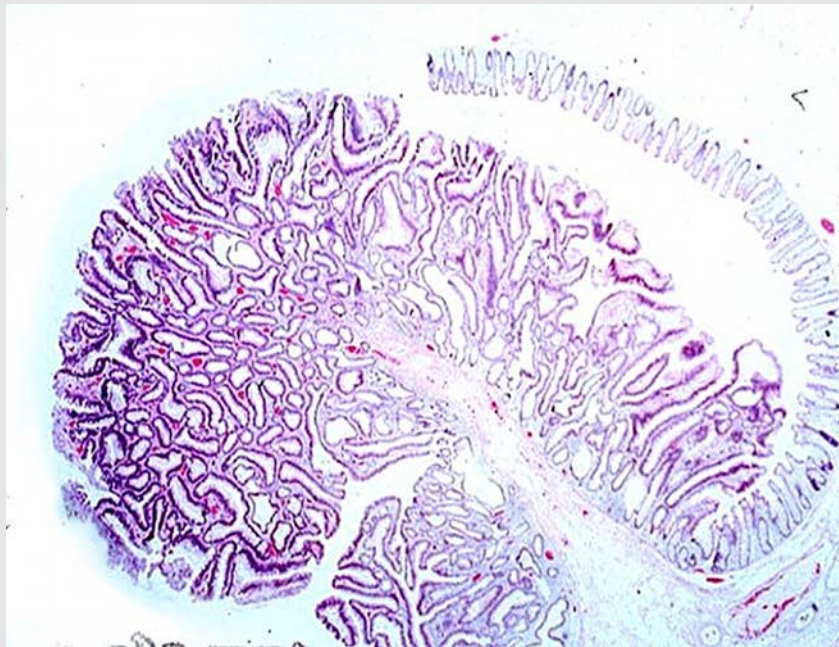


Figura 21.1. Polipo adenomatoso del colon. Da: WebPath at library.med.utah.edu

Questo piccolo polipo adenomatoso su un peduncolo corto presenta ghiandole più affastellate e meno organizzate della sottostante mucosa normale. È una lesione ben differenziata e circoscritta, senza invasione del peduncolo, ed è benigna. A dx macrofotografia della stessa neoplasia

Figura 21.2. Papilloma del colon. Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

21.1.7. TASSONOMIA DEI TUMORI MALIGNI

- ☞ La nomenclatura dei tumori maligni segue essenzialmente quella dei tumori benigni con qualche aggiunta
- I tumori maligni insorgenti nel tessuto mesenchimale o nei suoi derivati sono indicati come **sarcomi**
 - Le neoplasie maligne originanti dalle cellule epiteliali sono indicate come **carcinomi**

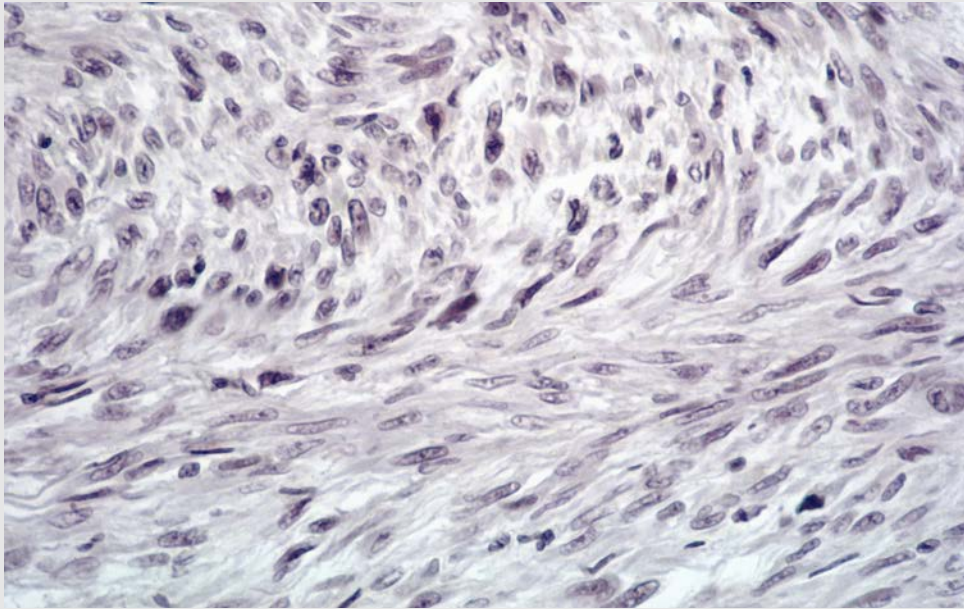


Figura 21.3. Sarcoma indifferenziato a cellule fusate. Dalla collezione Eugenio Bonetti Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

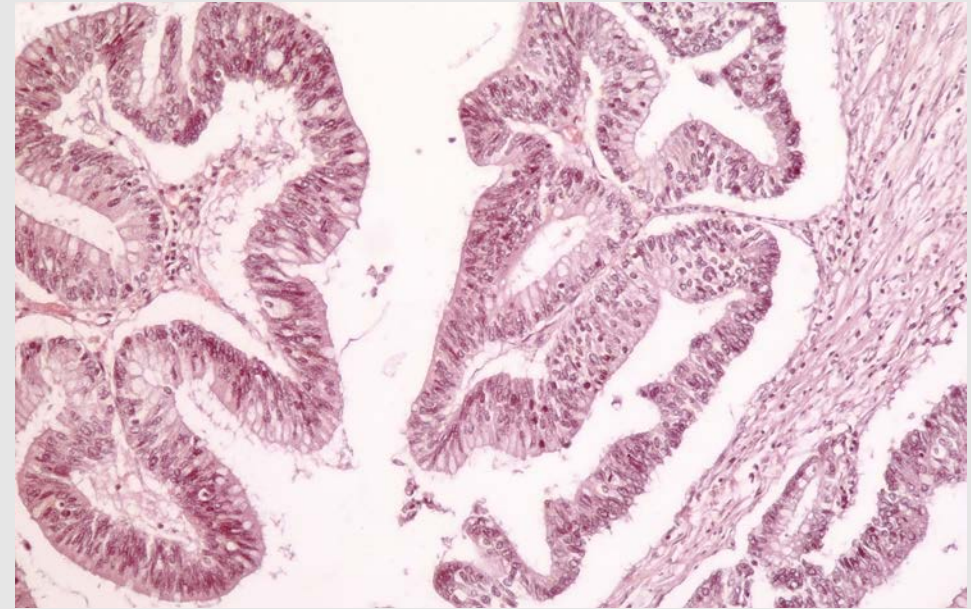


Figura 21.4. Adenocarcinoma del colon. Dalla collezione Eugenio Bonetti Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna


 I carcinomi a loro volta possono essere ulteriormente definiti:

- **carcinoma squamo-cellulare** viene a designare un cancro in cui le cellule tumorali assomigliano all'epitelio pavimentoso pluri-stratificato
- **adenocarcinoma** è una lesione in cui le cellule epiteliali neoplastiche crescono riproducendo strutture ghiandolari o mucose

Talora è possibile identificare il tessuto o l'organo di partenza

es.: adenocarcinoma a cellule renali, o colangio-carcinoma, il quale ultimo implica un'origine dai dotti biliari

Qualche volta il tumore si accresce con atteggiamenti embrionali ed indifferenziati e va allora designato come **carcinoma indifferenziato od anaplastico**


 La stragrande maggioranza delle neoplasie è composta da un solo citotipo

Poche hanno più di un tipo di cellula neoplastica. Queste neoplasie vengono indicate come miste

- es.: l'estremamente maligno nefroblastoma embrionale del rene (tumore di Wilms) nell'infanzia. Questa neoplasia può contenere strutture tubulari ed epiteliali come pure evidenti elementi di tipo connettivale, poiché tutti derivano da un solo foglietto embrionale

Le neoplasie costituite da cellule derivate da più di un foglietto embrionale, sono indicate come **teratomi**.

- presumibilmente il teratoma insorge da cellule toti- o multi-potenti che hanno la capacità di differenziarsi lungo diverse linee germinali
- in tali neoplasie si repertano cellule o strutture organoidi che richiamano i derivati di due o tre delle linee germinali di base

 Tra i tumori maligni di origine mesenchimale sono annoverati il sinovioma ed il mesotelioma

- le corrispondenti lesioni benigne non esistono, e tutti i tumori insorgenti da tali tessuti e cellule sono da considerarsi maligni, per quanto differenziati essi possano apparire

21.1.8. CLASSIFICAZIONE DELLE NEOPLASIE

Tabella 21.37: Classificazione delle neoplasie

Tessuto	Benigno	Maligno
Epiteli		
pavimentoso stratificato	verruca papilloma	carcinoma spino-cellulare carcinoma baso-cellulare
ghiandola	adenoma polipo	adenocarcinoma
altri epiteli		carcinoma
melanociti	nevo	melanoma
placenta	mole idatidea	corion-carcinoma
resti embrionali	teratoma maturo	teratoma immaturo
Mesoteli		
pleura, peritoneo, sinovia, vaginale del testicolo		mesotelioma pleurico, peritoneale sinovioma

(continua)

(Tabella 21.1, classificazione delle neoplasie, continua)

Tessuto	Benigno	Maligno
Mesenchimi		
connettivo	fibroma	sarcoma
tessuto adiposo	lipoma	liposarcoma
cartilagine	condroma	condro-sarcoma
osso	osteoma	osteo-sarcoma
muscolo liscio	leiomioma	leiomio-sarcoma
muscolo striato	rabdo-mioma	rabdomio-sarcoma
vasi ematici	emangioma	angiosarcoma
vasi linfatici	linfangioma	linfangiosarcoma
Tessuto emopoietico		
eritrociti		leucemia eritroblastica
granulociti		leucemia mieloide
monociti		leucemia monocitica
linfociti		leucemia linfoide, linfomi
plasmacellule		plasmocitoma

21.2. Caratteristiche di malignità


 Tutte le neoplasie, dalle più innocenti ed invariabilmente benigne sino a quelle più anaplastiche e sicuramente maligne, costituiscono una gamma di crescita cellulare abnorme. La linea di demarcazione tra forme del tutto benigne e maligne non è nettamente definita

Tabella 21.38: caratteristiche di malignità

Alterazione della crescita	Caratteristiche
iperplasia	<ul style="list-style-type: none"> ↓ tempo di replicazione cellulare ↑ percentuale di cellule in replicazione ↓ differenziamento ↓ morte cellulare
anaplasia	<ul style="list-style-type: none"> anomala architettura dell'organo e del tessuto aumento del rapporto nucleo/citoplasma polimorfismo nucleare perdita dell'attività funzionale specifica
invasività	<ul style="list-style-type: none"> accrescimento infiltrativo produzione di fattori angiogenetici e linfangio-genetici superamento della membrana basale
metastasi	<ul style="list-style-type: none"> massa tumorale secondaria in altri organi

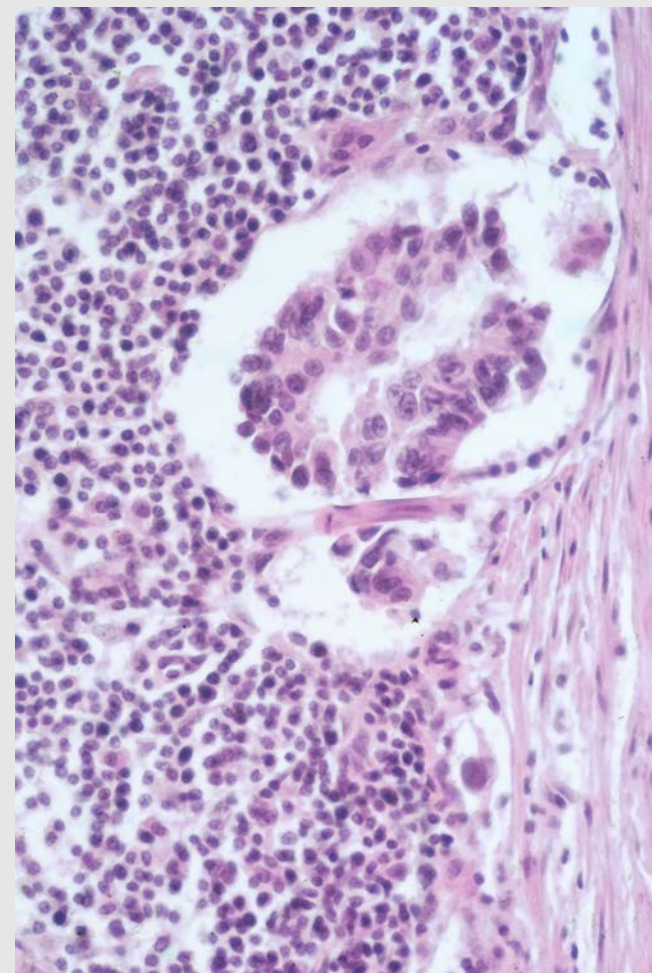


Figura 21.5. Metastasi di carcinoma in linfonodo. Cellule neoplasiche nel seno marginale
Dalla Collezione Eugenio Bonetti, Dipartimento di Patologia sperimentale, Università di Bologna

22. Oncogenesi

II edizione

In collaborazione con Annalisa Pession



(vedi singoli sottocapitoli)

22. Oncogenesi.....	705	22.5.3. L'attivazione dei proto-oncogeni.....	719
22.1. AGENTI ONCOGENI	707	22.5.4. Amplificazione genica come meccanismo di attivazione.....	719
22.1.1. Agenti oncogeni fisici.....	707	22.5.5. Alcuni oncogeni sono attivati da mutazioni puntiformi.....	720
22.1.2. Principali agenti oncogeni chimici.....	707	22.5.6. Le traslocazioni cromosomiche possono creare nuovi geni chimerici.....	721
22.1.3. Patogenesi.....	708	22.5.7. esempi di geni chimerici prodotti mediante riarrangiamenti cromosomici specifici.....	722
22.2. ONCOGENESI VIRALE	709	22.5.8. Gli oncogéni possono attivarsi per trasposizione in un dominio di cromatina attiva.....	723
22.2.1. Tumori umani a sicura eziologia virale diretta.....	709	22.6. I GENI ONCO-SOPPRESSORI TS	724
22.2.2. Il virus di Epstein Barr.....	709	22.6.1. Il retinoblastoma esemplifica l'ipotesi dei due stadi di Knudson.....	724
22.2.3. Patogenesi della oncogenesi virale.....	710	22.6.2. Tumori familiari causati da mutazioni di geni TS.....	725
22.2.4. Virus a DNA.....	711	22.6.3. La funzione dei geni TS.....	726
22.2.5. I retrovirus.....	711	22.6.4. p53, l'apoptosi e le neoplasie.....	726
22.2.6. Retrovirus a trasformazione acuta.....	712	22.6.5. p53: guardiano del genoma.....	726
22.3. TUMORI ED EVOLUZIONE	713	22.6.6. Apoptosi ed oncogenesi.....	727
22.3.1. Successo della cellula tumorale.....	713	22.7. I GENI MUTATORI	728
22.3.2. Trasformazione e mutazioni.....	714	22.7.1. Instabilità genetica.....	728
22.4. GRUPPI DI GENI STRETTAMENTE LEGATI ALL'ONCOGENESI	715	22.7.2. Il carcinoma del colon.....	729
22.5. GLI ONCOGÉNI	716	22.7.3. Atassia teleangectasia.....	730
22.5.1. Oncogeni: versioni mutate di geni coinvolti in normali funzioni cellulari.....	716	22.8. LA PROGRESSIONE TUMORALE	731
22.5.2. Oncogéni in patologia umana.....	718		

22.8.1. La progressione tumorale: il modello di Fearon e Vogelstein per lo sviluppo dell'adenocarcinoma del colon-retto.....	731	22.9.1. Telomerasi: biologia.....	733
22.9. TELOMERASI E CANCRO	732	22.9.2. Telomerasi e sopravvivenza cellulare.....	734
		22.10. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	736



22.1. Agenti oncogeni

22.1.1. AGENTI ONCOGENI FISICI

Tabella 22.40: Agenti oncogeni fisici: esempi




	Danno al DNA	Effetto
radiazioni ultraviolette	formazione di dimeri di timidina	errore di lettura durante la replicazione
radiazioni ionizzanti	azione diretta	delezione, traslocazione
	azione indiretta tramite i radicali derivati dall'ossigeno	mutazione

22.1.2. PRINCIPALI AGENTI ONCOGENI CHIMICI

Tabella 22.41: Agenti oncogeni chimici: esempi

	Categoria	Provenienza
Sostanze capaci di azione diretta	agenti alchilanti e acilanti	farmaci anti-neoplastici
Sostanze che richiedono attivazione metabolica	idrocarburi aromatici	fumo di sigaretta
	ammine aromatiche	precursori della sintesi dell'anilina
Altri		aflatossina B nitrosammine cloruro di vinile asbesto nichel, cromo

22.1.3. PATOGENESI

-  Lo studio delle cause e delle modalità di insorgenza delle neoplasie è essenziale per individuare strategie di prevenzione e dovrebbe essere condotto in ogni singolo caso
-
-  L'elettrofilia è una delle proprietà dei cancerogeni ad azione diretta e dei prodotti dell'attivazione metabolica di altri agenti oncogeni
- i composti elettrofilici inducono la formazione di addotti (dovuti a legami covalenti con il DNA):
iniziazione
 - se la cellula è stimolata ad entrare in mitosi (**promozione**)
 - gli addotti fanno copiare erroneamente il DNA (**mutazione**)
-  Le sostanze oncogene possono agire tal quali sono introdotte o dopo attivazione metabolica
- L'attivazione metabolica avviene attraverso meccanismi enzimatici che trasformano un composto poco o non reattivo in un prodotto altamente reattivo
- es.: citocromo P450 ossidasi, perossidazione, varie ossido-riduzioni
-


22.2. Oncogenesi virale

22.2.1. TUMORI UMANI A SICURA EZIOLOGIA VIRALE DIRETTA

Tabella 22.42: Genesi virale delle neoplasie umane: esempi

Virus		Neoplasia associata
Virus a DNA	virus del papilloma umano	verruche carcinoma della cervice
	virus di Epstein-Barr	linfoma di Burkitt (in Africa) carcinoma naso-faringeo (in Cina) (mononucleosi infettiva) (in Europa)
	virus dell'epatite: HBV, HCV, HDV	epato-carcinoma
Virus a RNA (retrovirus)	HTLV-1	linfoma/leucemia a cellule T

22.2.2. IL VIRUS DI EPSTEIN BARR


 Il virus di Epstein Barr (Epstein 1964) è praticamente ubiquitario: il 90% della popolazione è portatore sano. Solo raramente è causa di malattia clinicamente significativa. L'infezione iniziale è asintomatica nei bambini, mentre è clinicamente apparente nel 50% dei casi negli adulti.

Il virus di Epstein Barr è presente nei soggetti infetti portatori sani in circa 1 linfocito per milione e coabita senza dare segno di sé in equilibrio con una risposta immunitaria specifica.

Solo quando l'equilibrio tra virus e risposta dell'ospite si rompe compare la malattia.



Il tipo di patologia dipende da una associazione tra fattori ambientali (comorbidità?) e genetici dell'ospite.

22.2.3. PATOGENESI DELLA ONCOGENESI VIRALE


 Si conoscono alcuni casi di tumori umani a certa origine virale
Ci sono tre classi principali di virus oncogeni:

- virus a DNA
 - retrovirus
 - retrovirus a trasformazione acuta
-


I passaggi principali della via di trasformazione indotta da virus

-  **Virus a DNA**
- ingresso del virus nella cellula tramite un recettore specifico
 - liberazione del genoma dal capsido
 - integrazione del DNA virale col genoma della cellula
 - i geni precoci codificano per le proteine trasformanti (fattori di crescita o proteine che antagonizzano l'azione degli anti-oncogeni)
-
-  **Virus a RNA**
- ingresso del virus nella cellula tramite un recettore specifico
 - liberazione del genoma dal capsido
 - trascrizione inversa dell'RNA virale a DNA a doppia elica
 - integrazione del provirus nel DNA cellulare
 - i geni virali precoci codificano per le proteine trasformanti (fattori di crescita o proteine che antagonizzano l'azione degli anti-oncogeni)
-


22.2.4. VIRUS A DNA

-  Normalmente infettano le cellule con modalità litiche
- Sono in grado di causare tumori mediante rare ed anomale integrazioni nel DNA di cellule ospiti non permissive (cellule che non sostengono l'infezione litica)
- L'integrazione del genoma virale innesca i segnali di attivazione della trascrizione o di replicazione del virus nel genoma dell'ospite e scatena la proliferazione cellulare
- Alcuni dei geni virali sono stati identificati:
- il gene per l'antigene T di SV40, il gene per E1A e E1B degli adenovirus
- A differenza degli analoghi retrovirali questi geni sono virus-specifici e non sono state identificate controparti cellulari
-

22.2.5. I RETROVIRUS


-  I retrovirus:
- hanno il genoma a RNA
 - si replicano mediante un DNA "intermedio", che viene prodotto usando una trascrittasi inversa codificata dallo stesso virus
 - normalmente non uccidono la cellula ospite (fa eccezione HIV) e solo raramente la trasformano
 - il genoma tipico è costituito da tre geni: *gag*, *pol* ed *env*
-

22.2.6. RETROVIRUS A TRASFORMAZIONE ACUTA

-  I retrovirus a trasformazione acuta
- trasformano rapidamente la cellula ospite e con elevata efficienza
 - i loro genomi contengono un gene aggiuntivo: l'oncogéne
 - l'oncogéne sostituisce uno o più geni virali essenziali, per cui questi virus hanno una replicazione difettiva
 - per propagarsi hanno bisogno di un virus *helper* in grado di replicarsi, che svolga le funzioni mancanti


Anche le cellule tumorali umane che non derivano da tumori virali, contengono oncogéni attivati. Questi oncogéni sono essenzialmente sovrapponibili al gruppo di oncogéni trovati nei retrovirus a trasformazione acuta

22.3. Tumori ed evoluzione



 L'evoluzione per mezzo della selezione si applica non solo all'organismo nel suo complesso, ma anche alle cellule che lo costituiscono

- i tumori possono essere considerati una popolazione in evoluzione
- la cooperazione cellulare, con il susseguente differenziamento funzionale ed anatomico ha costituito un potente fattore di sopravvivenza, premiato dall'evoluzione, che ha consentito la formazione di organismi complessi costituiti da tessuti diversi
- la neoplasia è il risultato finale della selezione tra cellule somatiche quando questa avvenga al di fuori del programma di cooperazione tra i tessuti


22.3.1. SUCCESSO DELLA CELLULA TUMORALE

- 
- Probabilmente il tumore è lo stadio finale normale di ogni organismo pluricellulare che viva sufficientemente a lungo
 - Nel corso della loro evoluzione, gli organismi pluricellulari hanno evoluto molti e sofisticati livelli di controllo: si arriva alla neoplasia conclamata solo dopo che siano stati sopraffatti o perduti molti di essi
 - Tra i livelli di controllo integrati il più importante è l'induzione dell'apoptosi
 - Le cellule cancerose che hanno successo devono aver trovato il modo di disinnescare questo meccanismo di controllo


22.3.2. TRASFORMAZIONE E MUTAZIONI

-  La trasformazione di una cellula normale in una cellula maligna richiede circa **sei mutazioni specifiche** in quella stessa cellula
- con i tipici tassi di mutazione di 10^{-6} per gene per cellula, è estremamente improbabile che una stessa cellula possa subire così tante precise singole mutazioni: per 6 specifiche mutazioni la probabilità sarebbe di 10^{-36}
 - la probabilità che ciò avvenga a carico di una delle nostre circa 10^{14} cellule è di circa $10^{14} \times 10^{-36}$ ovvero $1:10^{22}$: Ciò nonostante la neoplasia si verifica
 - le cellule cancerose che hanno successo devono aver trovato il modo di moltiplicare il tasso di mutazioni
-
-  La generazione di una neoplasia si verifica tramite la combinazione di due modalità le quali moltiplicano le probabilità che si verifichino in una stessa cellula le 6 esatte mutazioni necessarie per lo sviluppo di una neoplasia maligna
- alcune mutazioni aumentano la proliferazione cellulare, creando una popolazione espansa di cellule bersaglio per la mutazione successiva
 - altre mutazioni intaccano la stabilità dell'intero genoma, facendo aumentare il tasso di mutazione complessivo


22.4. Gruppi di geni strettamente legati all'oncogenesi

-  I geni legati all'oncogenesi possono essere divisi in tre categorie, secondo le modalità dell'oncogenesi stessa
- *oncogéni*
 - *geni onco-soppressori (TS, **tumour suppressor**)*
 - *geni mutatori*


Oncogéni

- 
- La loro azione promuove positivamente la proliferazione cellulare.
 - Le versioni normali, non mutate sono chiamate proto-oncogéni
 - Gli oncogéni sono caratterizzati da mutazioni attivanti e da espressione impropria
 - Un singolo gene mutante può influenzare il fenotipo cellulare, comportandosi da gene dominante

Geni soppressori di tumore (TUMOUR SUPPRESSOR, TS)

- 
- I prodotti dei geni TS inibiscono la proliferazione cellulare
 - Le versioni mutanti nelle cellule tumorali non sono funzionali
 - Per cambiare il comportamento di una cellula devono essere inattivati entrambi gli alleli, quindi la mutazione è recessiva

Geni mutatori

- 
- Sono responsabili del mantenimento dell'integrità del genoma e della fedeltà della trascrizione
 - La perdita di entrambi gli alleli espone la cellula alla possibilità di commettere numerosi errori
 - Tra i possibili geni bersaglio ci sono gli oncogéni ed i geni TS

22.5. Gli oncogeni

22.5.1. ONCOGENI: VERSIONI MUTATE DI GENI COINVOLTI IN NORMALI FUNZIONI CELLULARI



-  Le cellule normali possiedono degli equivalenti (*c-onc*) degli oncogeni retrovirali (*v-onc*): i geni *v-onc* sono originariamente quindi geni cellulari.
- Con poche eccezioni i geni *v-onc* differiscono dai geni *c-onc* per mutazioni relativamente semplici, che provocano l'attivazione del proto-oncogene.
-  Il primo oncogene di cui si è capito il funzionamento è stato il gene *v-sis*
- deriva dal gene cellulare per il PDGF- β (*platelet-derived growth factor*, fattore di crescita derivato dalle piastrine)
 - la sovra-espressione incontrollata di questo fattore di crescita rappresenta una causa diretta di iperproliferazione cellulare
-

Tabella 22.43: Meccanismi genetici di trasformazione: esempi

Meccanismo	Azione	Esempio
Promozione della crescita	iper-espressione di recettori per fattori di crescita (es.: EGF, <i>epidermal growth factor</i>)	<i>ERB-B2</i>
	aumentata trasduzione del segnale che diviene indipendente dal fattore di crescita	<i>RAS</i>
	iper-espressione di un prodotto genico per stimolazione di un oncogéne	<i>SIS</i>
	mancaza di regolazione per traslocazione di un gene in un sito dove non sia più inibito	<i>c-MYC</i>
	legame di un prodotto di un oncogéne al nucleo con conseguenti attivazione trascrizionale del DNA e promozione dell'ingresso della cellula in ciclo	<i>c-MYC</i>
	Formazione di proteine ibride per traslocazione genica	<i>ABL</i>
Perdita di funzione genica soppressoria	Perdita della normale inibizione alla crescita	<i>BCRA-1</i>
	Perdita della regolazione della adesione cellulare, con conseguente perdita del controllo della crescita dovuta ad interazioni inter-cellulari	<i>APC</i>
	Perdita della regolazione negativa della trasduzione di segnali pro-crescita cellulare	<i>NF1</i>
	Perdita della regolazione dell'attivazione del ciclo per sequestro di fattori trascrizionali	<i>Rb</i>
	Perdita della regolazione dell'attivazione del ciclo cellulare attraverso l'inibizione della proliferazione cellulare che permette la riparazione del danno al DNA	<i>P53</i>
Prevenzione dell'apoptosi	Per espressione di un gene, che previene l'apoptosi	<i>BCL-2</i>

22.5.2. ONCOGENI IN PATOLOGIA UMANA

Tabella 22.44: Oncogeni implicati nella genesi di tumori umani: esempi. La lista dei geni implicati è in continua evoluzione, per cui la scelta di esempi è meramente didattica

Oncogene Neoplasia associata

<i>ERB-B2</i>	carcinomi della mammella e dell'ovaio
<i>K-RAS</i>	molti carcinomi e leucemie
<i>SIS</i>	gliomi
<i>ABL</i>	leucemia mielocitica cronica, leucemia linfocitica acuta
<i>c-MYC</i>	linfomi
<i>BCRA-1</i>	carcinomi della mammella e dell'ovaio
<i>APC</i>	adenocarcinomi del colon
<i>NF-1</i>	neurofibromi e neurofibrosarcomi
<i>Rb</i>	retinoblastomi, osteosarcomi, microcitomi polmonari
<i>P53</i>	molti carcinomi
<i>BCL-2</i>	leucemia linfocitica cronica, linfomi

22.5.3. L'ATTIVAZIONE DEI PROTO-ONCOGENI



L'attivazione degli oncogeni avviene per lo più in seguito a:

- mutazioni puntiformi
- traslocazioni cromosomiche che possono creare nuovi geni chimerici
- trasposizione in un dominio di cromatina attiva
- amplificazione

22.5.4. AMPLIFICAZIONE GENICA COME MECCANISMO DI ATTIVAZIONE



Molte cellule cancerose contengono più copie (amplificazione) di oncogeni strutturalmente normali

- nei tumori del seno spesso si trova amplificato *erb-b* e talvolta *myc*
- *EGFR* di solito è amplificato nei carcinomi non a piccole cellule del polmone

Centinaia di copie soprannumerarie possono essere presenti come:

- piccoli cromosomi indipendenti: (*double minutes*)
- inserzioni nei cromosomi normali (*HSRs, homogeneously staining regions*). Simili amplificazioni si vedono anche in cellule non cancerose sottoposte a condizioni fortemente selettive

es.: l'amplificazione della diidrofolato reduttasi in cellule selezionate per la resistenza al metotrexate. In ogni caso il risultato consiste in un elevato aumento dell'espressione genica

22.5.5. ALCUNI ONCOGENI SONO ATTIVATI DA MUTAZIONI PUNTIFORMI




● Funzione di *K-RAS*

- il gene appartiene alla famiglia dei geni *RAS* che codificano le proteine p21 coinvolte nella trasduzione del segnale da recettori accoppiati alla proteina G
- un segnale che parte dal recettore innesca il legame del GTP alla proteina RAS
- il complesso GTP-RAS inoltra il segnale
- le proteine RAS hanno attività GTPasica ed il complesso GTP-RAS viene convertito rapidamente in GDP-RAS inattivo

● *K-RAS* nella cellula neoplastica


- specifiche mutazioni puntiformi nei geni *ras* si trovano frequentemente nelle cellule di neoplasie quali i carcinomi del colon, polmone, mammella e vescica
- queste mutazioni determinano sostituzioni amminoacidiche che fanno diminuire l'attività GTPasica della proteina RAS
- il segnale GTP-RAS viene inattivato più lentamente determinando da parte della cellula un'eccessiva risposta al segnale proveniente dal recettore

22.5.6. LE TRASLOCAZIONI CROMOSOMICHE POSSONO CREARE NUOVI GENI CHIMERICI

 Le cellule tumorali possono avere cariotipi grossolanamente alterati con diversi cromosomi in più od in meno, molte traslocazioni, etc.

La maggior parte di queste alterazioni sono casuali e riflettono una generica instabilità del genoma

Sono stati riconosciuti più di 150 punti di rottura tumore-specifici, che hanno rivelato un importante meccanismo comune nella oncogenesi: il riarrangiamento con produzione di geni chimerici, cioè formati da pezzi di geni originariamente distinti

-  ● **Cromosoma Philadelphia (Ph1)**
- il riarrangiamento tumore specifico produce un piccolissimo cromosoma 22 nel 90% dei pazienti con leucemia mieloide cronica
 - questo cromosoma è il prodotto di una traslocazione reciproca bilanciata $t(9;22)$
 - il punto di rottura sul cromosoma 9 si trova dentro un introne dell'oncogene *ABL*.
 - la maggior parte della sequenza genomica di *ABL* è traslocata ad un gene chiamato *BCR* (*breakpoint cluster region*) sul cromosoma 22, creando un nuovo gene di fusione
 - questo gene viene espresso e produce una tirosina-chinasi correlata al prodotto di *ABL*, ma con anomale proprietà trasformanti: non risponde ai normali controlli

Sono noti molti altri riarrangiamenti che producono geni chimerici

22.5.7. ESEMPI DI GENI CHIMERICI PRODOTTI MEDIANTE RIARRANGIAMENTI CROMOSOMICI SPECIFICI


Tabella 22.45: Geni chimerici implicati nella genesi delle neoplasie: esempi. La lista dei geni implicati è in continua evoluzione, per cui la scelta di esempi è meramente didattica

Neoplasia	Riarrangiamento	Gene chimerico	prodotto
Leucemia mieloide cronica	t(9;22)(q34;q11)	<i>BCR-ABL</i>	tirosina-chinasi
Sarcoma di Ewing	t(11;22)(q24;q12)	<i>EWS-FLI1</i>	fattore di trascrizione
Liposarcoma	t(12;16)(q13;p11)	<i>FUS-CHOP</i>	fattore di trascrizione
Leucemia mielocitica acuta	t(16;21)(p11;q22)	<i>FUS-ERG</i>	fattore di trascrizione
Carcinoma papillifero della tiroide	inv(1)(q21;q31)	<i>NTRK1-TMP3</i>	tirosina-chinasi
Leucemia linfatica acuta	t(4;11)(q21;q23)	<i>MLL-AF4</i>	fattore di trascrizione

22.5.8. GLI ONCOGENI POSSONO ATTIVARSI PER TRASPOSIZIONE IN UN DOMINIO DI CROMATINA ATTIVA


Linfoma di Burkitt e MYC

- il linfoma di Burkitt è un tumore infantile comune nelle regioni malariche dell'Africa centrale e della Papua-Nuova Guinea
- si pensa che zanzare e virus di Epstein-Barr giochino un ruolo nella eziologia
- l'attivazione dell'oncogene *MYC* costituisce l'evento centrale
- una caratteristica traslocazione cromosomica $t(8;14)(q24;q32)$ è visibile nell'80% dei pazienti, i rimanenti presentano altre due traslocazioni tipiche
- ciascuna di queste traslocazioni pone l'oncogene *myc* vicino ad un locus delle immunoglobuline IgG: *IGH* (per le catene pesanti), *IGK* o *IGL* (per le catene leggere)
- le trasformazioni del linfoma di Burkitt portano l'oncogene in un contesto cromatinico attivamente trascritto nei linfociti B
- privato dei suoi normali elementi di controllo e posto in un dominio di cromatina attiva, *myc* viene espresso a livelli esageratamente elevati

 Molti altri riarrangiamenti pongono un oncogene in vicinanza di un gene per le immunoglobuline o per un recettore dei linfociti T (TCR)

Probabilmente i riarrangiamenti derivano da malfunzionamenti casuali delle ricombinasi che riarrangiano i geni delle immunoglobuline e dei recettori delle cellule T durante la maturazione linfocitaria

22.6. I geni onco-soppressori TS

 Esperimenti di fusione cellulare dimostrano che il fenotipo trasformato può spesso essere corretto *in vitro* fondendo la cellula trasformata con una cellula normale

Ciò dimostra che l'oncogenesi non coinvolge solo oncogeni attivati dominanti, ma anche mutazioni recessive con perdita di funzione in altri tipi di geni: i geni TS (*tumour suppressor*)

22.6.1. IL RETINOBLASTOMA ESEMPLIFICA L'IPOTESI DEI DUE STADI DI KNUDSON

 Il retinoblastoma è un tumore aggressivo dell'infanzia che colpisce la retina

- Il 60% è rappresentato da casi sporadici e unilaterali
- Il 40% è costituito da casi ereditari. Il carattere è autosomico dominante a penetranza incompleta. Sono frequenti i casi bilaterali.

Si è dimostrata la necessità di almeno due mutazioni per avere una cellula tumorale (ipotesi di Knudson)

Le cellule dei pazienti sono costituzionalmente eterozigoti per alcuni marcatori, mentre le cellule tumorali sono omozigoti

22.6.2. TUMORI FAMILIARI CAUSATI DA MUTAZIONI DI GENI TS

Tabella 22.46: Geni chimerici implicati nella genesi delle neoplasie: esempi. La lista delle malattie implicate è in continua evoluzione, per cui la scelta di esempi è meramente didattica

Malattia	Gene
Malattia di von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>
Poliposi adenomatosa familiare del colon	<i>APC</i>
Melanoma familiare	<i>CDKN2</i>
Neoplasia endocrina multipla 1	<i>MEN1</i>
Neoplasia endocrina multipla 2	<i>RET</i>
Tumore di Wilms	<i>WT1</i>
Atassia teleangectasia	<i>ATM</i>
Carcinoma della mammella ad esordio precoce	<i>BRCA2</i>
Carcinoma della mammella e dell'ovaio	<i>BRCA1</i>
Sindrome di Li-Fraumeni	<i>TP53</i>
Neurofibromatosi 1 di von Recklinghausen	<i>NF1</i>
Carcinoma del colon ereditario senza polipi	<i>hMLH1, hMSH2</i>

22.6.3. LA FUNZIONE DEI GENI TS



Alcuni hanno ruoli semplici come *APC* e *DCC* che codificano per molecole di adesione tra le cellule
Altri sono coinvolti nel controllo della progressione del ciclo cellulare, spesso come regolatori negativi

22.6.4. p53, L'APOPTOSI E LE NEOPLASIE



Il gene corrispondente alla proteina p53 (*TP53*) si comporta come un gene trasformante dominante, classificato quindi come oncogene

Successivamente si è osservato che la p53 ottenuta da cellule normali sopprime l'oncogenesi, mentre quella derivata da alcune cellule tumorali induce l'oncogenesi

Il gene *TP53* è in realtà un gene TS

22.6.5. p53: guardiano del genoma



La perdita o la mutazione di *TP53* costituiscono il più comune singolo cambiamento genetico coinvolto nella genesi delle neoplasie

Si pensa che p53 abbia un ruolo molto ampio nella cellula: un ruolo da guardiano del genoma


Una delle funzioni "guardiano" è quella di bloccare la replicazione di una cellula che presenti alterazioni del DNA

p53 è coinvolta in un *check point* nello stadio G1/S del ciclo cellulare


Le cellule normali con DNA danneggiato si fermano in questo punto sino a che il DNA non sia stato riparato, mentre le cellule che sono prive di p53 che ne hanno una forma mutata, non si arrestano in G1

La replicazione del DNA danneggiato presumibilmente porta a cambiamenti genetici casuali, alcuni potenzialmente oncogeni, analogamente a quanto succede nelle cellule con difetto nel meccanismo di riparazione degli accoppiamenti errati

22.6.6. APOPTOSI ED ONCOGENESI

-  Correlato al controllo della replicazione in presenza di DNA danneggiato c'è un ruolo cruciale svolto da p53 nella morte programmata della cellula
- Infatti, in risposta a stimoli oncògeni le cellule vanno normalmente in apoptosi
- L'apoptosi occupa un ruolo centrale nella oncogenesi
- Un evento comune nella oncogenesi è la perdita di questo controllo: le cellule prive di p53 funzionale difficilmente vanno incontro ad apoptosi
- p53 può essere eliminata in seguito a delezione, mutazione, o per azione di un inibitore come il prodotto del gene *MDM2* o la proteina E6 di papilloma virus
-

22.7. I geni mutatori

 La neoplasia maligna insorge solo se viene neutralizzata quell'apparente impossibilità che si accumulino una mezza dozzina di mutazioni specifiche in un'unica cellula

Le mutazioni degli oncogeni e dei geni TS creano cloni espansi di cellule, che fungono da bersagli per successive mutazioni

I geni mutatori hanno un ruolo generale nell'assicurare l'integrità genetica

Mutazioni di questi geni conducono a:

- una inefficiente replicazione del DNA
- una inefficiente riparazione del DNA

22.7.1. INSTABILITÀ GENETICA

 Le cellule neoplastiche presentano:

- una instabilità genetica generalizzata
- cariotipi fortemente anomali, con delezioni, espansioni e riarrangiamenti cromosomici

Solo alcune di queste modificazioni sembrano essere associate in modo causale con la neoplasia

Il carcinoma del colon e l'atassia teleangectasia hanno fornito indicazioni su possibili geni responsabili dell'instabilità genetica

22.7.2. IL CARCINOMA DEL COLON



Nella maggior parte dei casi il carcinoma del colon è sporadico.

I casi familiari appartengono a due categorie:

● *la poliposi adenomatosa familiare (APC)*

- è una condizione autosomica dominante in cui il colon è tappezzato da migliaia di polipi
- i polipi sono tumori benigni, ma se lasciati alla loro storia naturale è certo che uno o più di loro evolverà in un carcinoma invasivo.
- la patologia è stata mappata in 5q21
- il gene responsabile, chiamato *APC*, è stato identificato

● *il carcinoma ereditario del colon senza poliposi (HNPCC)*

- è una malattia con un carattere ereditario autosomico dominante a penetranza incompleta
- non è preceduto da poliposi
- i geni responsabili di questa patologia sono stati mappati in 2p

22.7.3. ATASSIA TELEANGECTASIA



L'atassia teleangectasia è una patologia recessiva rara caratterizzata da

- disturbi neurologici (atassia cerebellare progressiva)
- dilatazione dei vasi sanguigni nella congiuntiva e nei bulbi oculari
- marcata immunodeficienza
- ritardo di crescita
- immaturità sessuale
- forte predisposizione al cancro

Gli omozigoti muoiono per neoplasie maligne entro il 25° anno di età

Gli eterozigoti hanno un aumentato rischio di contrarre neoplasie: tumore della mammella femminile (3.9x)


La atassia teleangectasia colpisce 1 su 100,000 per cui per la legge di Hardy-Wienberg 1:258 dovrebbe essere eterozigote

Se la predisposizione al cancro è reale, ciò rappresenta un rischio concreto per la salute a livello di popolazione

Benché con una notevole eterogeneità tutti i pazienti di questa malattia hanno mostrato mutazioni e traslocazioni nello stesso gene: *ATM*

22.8. La progressione tumorale

22.8.1. LA PROGRESSIONE TUMORALE: IL MODELLO DI FEARON E VOGELSTEIN PER LO SVILUPPO DELL'ADENOCARCINOMA DEL COLON-RETTO

 La progressione tumorale è stata approfondita in modo particolare nel caso dell'adenocarcinoma del colon-retto. Ogni neoplasia di questo tipo in uno stadio precoce si sviluppa seguendo la stessa progressione. Le mutazioni in MSH2, MLH1 ed in altri geni mutatori non giocano un ruolo diretto, ma, aumentando il tasso di mutazione complessivo, rendono più probabile il verificarsi di ciascuna transizione.

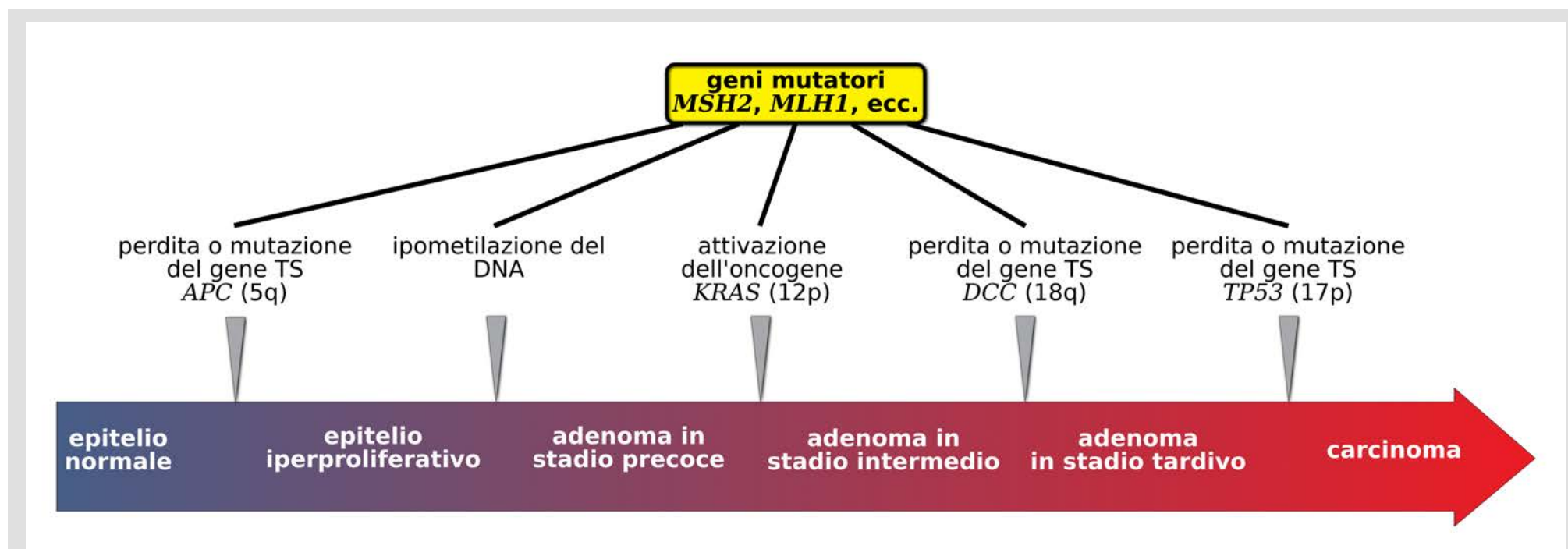



Figura 22.1. Geni mutatori: ruolo nel modello del carcinoma del colon-retto

22.9. Telomerasi e cancro

-  Telomero deriva da due parole greche: **τελός** (fine) e **μερός** (parte): sono le terminazioni cromosomiche
- I telomeri sono assai mutevoli: si accorciano e si allungano continuamente
- La telomerasi, sintetizza i telomeri e la sua attivazione è indispensabile per lo sviluppo del cancro nell'uomo

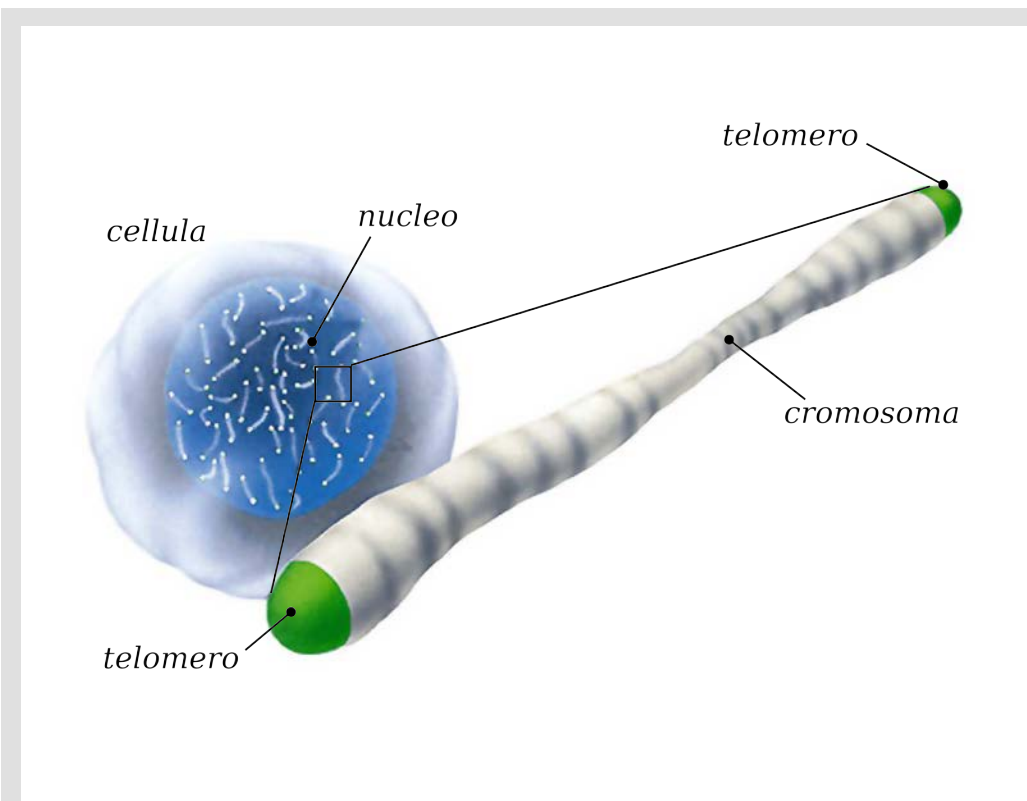


Figura.22.2. Telomeri. Liberamente tratto da Greider (1997)

- Cambiamenti di lunghezza dei telomeri nel corso del tempo hanno un ruolo nella senescenza delle cellule umane
- I cromosomi sono dotati alle estremità di una componente speciale che conferisce loro stabilità
- I telomeri, ossia le calotte terminali dei cromosomi, impediscono a questi ultimi di aderire l'uno all'altro o comunque di interagire in modi che ne minaccerebbero la stabilità
- I telomeri contengono corte subunità ripetute, spesso ricche di nucleotidi T e G: i telomeri dell'uomo presentano la sequenza TTAGGG
- Il numero di subunità ripetitive nei telomeri è diverso da organismo a organismo e perfino da cellula a cellula di uno stesso organismo, e può fluttuare nel corso del tempo all'interno di una stessa cellula. Nell'uomo i telomeri hanno in media 2000 unità ripetute

22.9.1. TELOMERASI: BIOLOGIA



- Le DNA-polimerasi quando copiano i due filamenti parentali, lasciano ogni nuovo filamento «figlio» accorciato all'estremità 5'
- Se le cellule non compensassero questo difetto nel meccanismo di duplicazione, i cromosomi si accorcerebbero a ogni divisione cellulare, finendo per perdere geni localizzati alle loro estremità
- La telomerasi è capace di costruire prolungamenti dei singoli filamenti di DNA senza un preesistente stampo, allungando i telomeri
- La telomerasi è, in effetti, il mezzo principale con il quale le cellule nucleate della maggior parte degli animali proteggono i propri segmenti cromosomici terminali

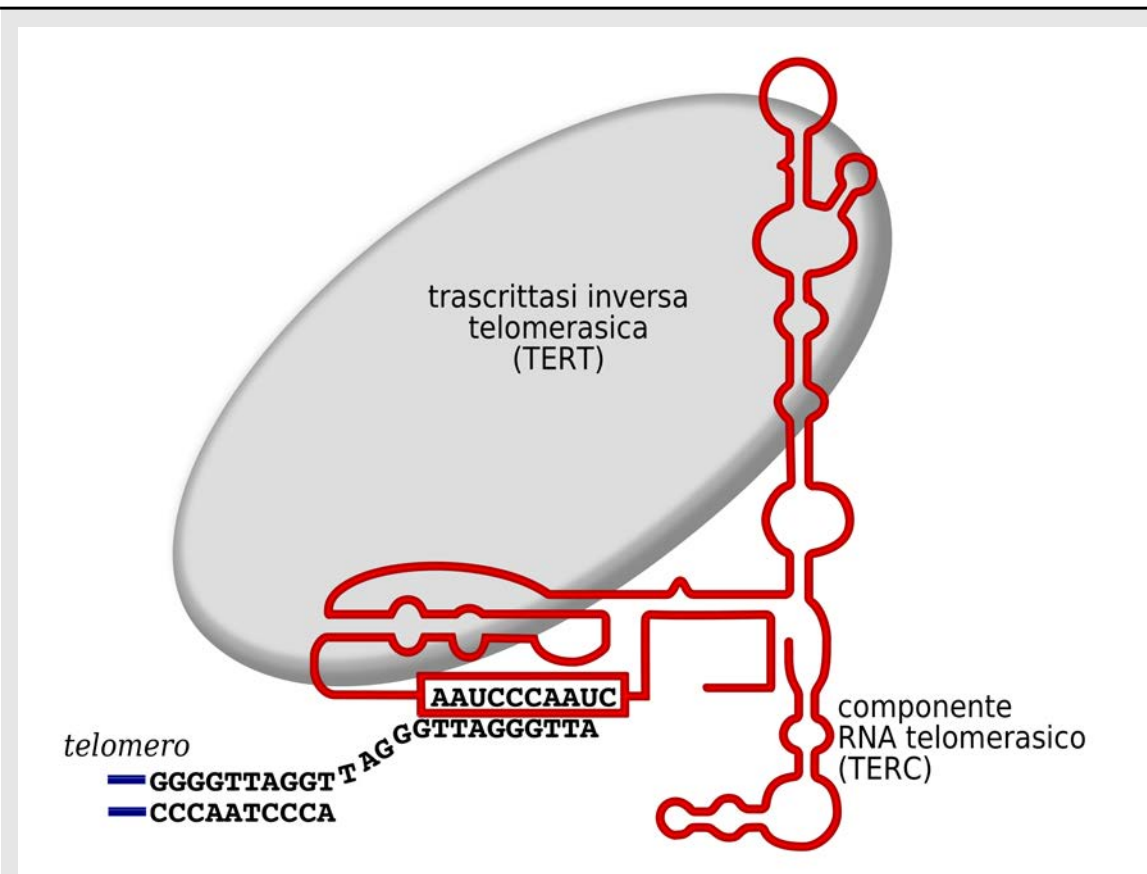


Figura 22.3. Telomerasi: struttura. La telomerasi contiene un RNA stampo (in viola) per la sintesi del DNA dei telomeri. Liberamente tratto da Artandi (2006)

22.9.2. TELOMERASI E SOPRAVVIVENZA CELLULARE



- La perdita di capacità proliferativa, che si osserva nelle cellule umane prive di telomerasi, può essersi evoluta non per renderci decrepiti, ma come fattore di resistenza all'insorgenza delle neoplasie
- Facendo perdere telomeri alle cellule che si riproducono ininterrottamente se ne provoca così la morte. Se le cellule tumorali producessero telomerasi, conserverebbero i propri telomeri e potrebbero teoricamente moltiplicarsi all'infinito
- L'enzima probabilmente diventa attivo quando una cellula non è più soggetta a controlli sulla proliferazione.
- Nei tumori umani i telomeri si conservavano, anche se con una lunghezza sorprendentemente ridotta, ed è presente la telomerasi
- Nelle cellule neoplastiche i telomeri sono corti perché la telomerasi comincia a essere sintetizzata solo dopo che le cellule hanno cominciato a riprodursi in modo incontrollabile
- a questo punto esse hanno presumibilmente già perduto un numero cospicuo di subunità telomeriche.
- Quando finalmente l'enzima si attiva, la sua funzione è quella di stabilizzare i telomeri accorciati, consentendo alle cellule proliferanti di diventare immortali

Telomerasi ed oncogenesi

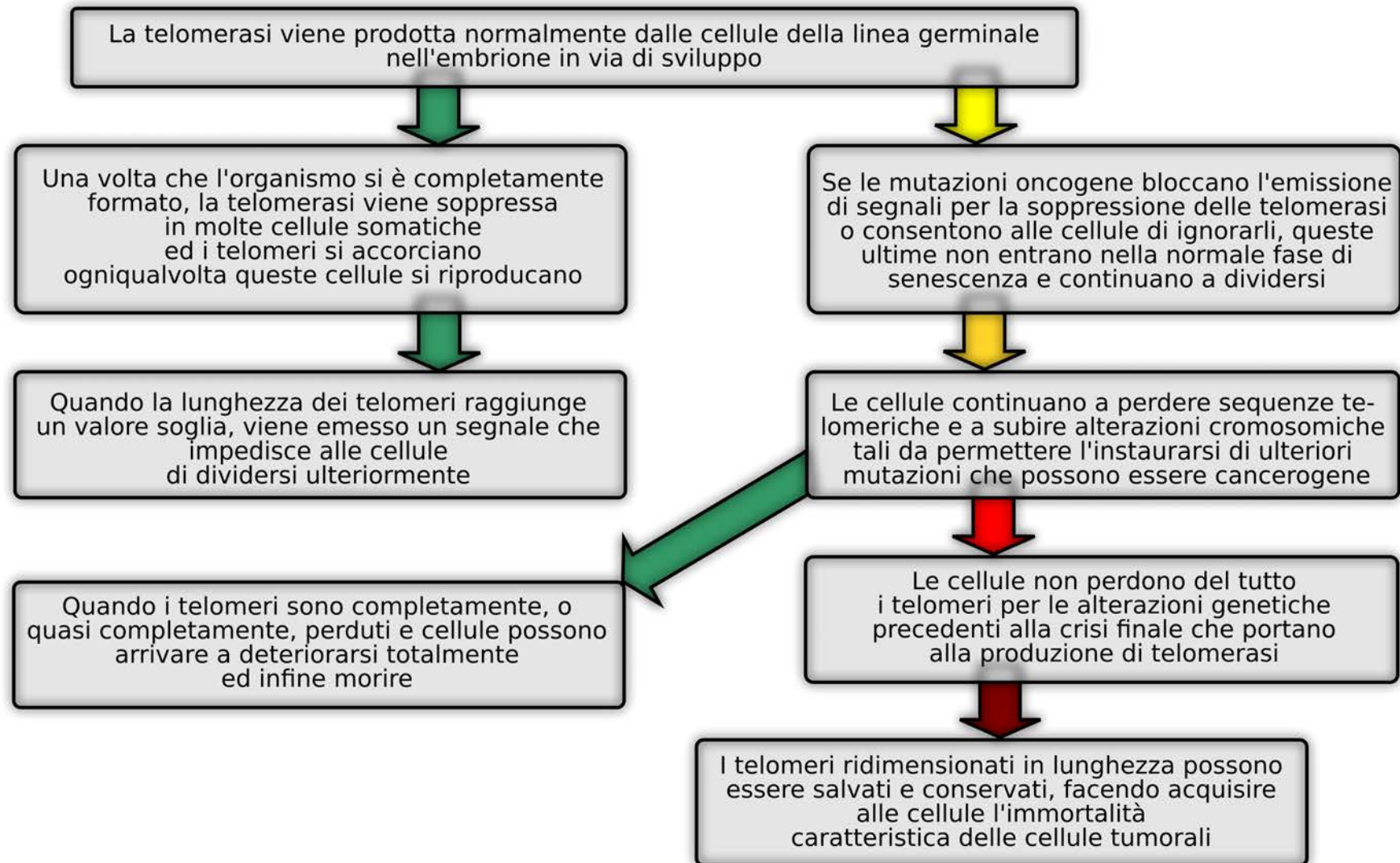


Figura 22.4. Telomerasi e cancro

22.10. Principali fonti utilizzate

Artandi, S.E. (2006) *Telomere, telomerases and human disease*. *N. Engl. J. Med.* 355, 1195-1197

Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (1999) *Robbins pathologic basis of disease*. VI ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia

Epstein, M.A., Anong, B.G., Barr, Y.M. (1964) *Virus particles in cultured fibroblasts from Burkitt's lymphoma*. *The Lancet* 283, 702-703

Greider, C.W., Blackburn, E.H. (1997) *Telomere, telomerase and cancer*. *Sci. Am.* 274, 92-97

Lane, D., Levine, A. (2010) *p53 research: the past thirty years and the next thirty years*. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* (epub) cshperspect a00893



23. Storia naturale delle neoplasie

II edizione

In collaborazione con Annalisa Pession



(vale per tutto il capitolo)

23. Storia naturale delle neoplasie.....	737	23.3.6. Cascata di eventi nel processo della metastatizzazione ematogena.....	748
23.1. GENETICA E TUMORI.....	739	23.4. IL DOLORE NEOPLASTICO.....	749
23.1.1. Multifasicità della trasformazione neoplastica.....	739	23.4.1. Generazione e trasmissione del dolore neoplastico.....	750
23.1.2. Ereditarietà delle neoplasie.....	739	23.5. PERCHÉ SI MUORE DI TUMORE?.....	753
23.1.3. Origine monoclonale.....	740	23.6. VALUTAZIONE CLINICA DELLA NEOPLASIA.....	754
23.2. CELLULE STAMINALI NEOPLASTICHE.....	741	23.6.1. Staging (stadiazione).....	754
23.2.1. Cellule staminali neoplastiche: resistenza e metastasi.....	742	23.6.2. Staging (stadiazione) del carcinoma polmonare.....	755
23.3. ACCRESCIMENTO DELLE NEOPLASIE.....	743	23.6.3. Grading (graduazione).....	756
23.3.1. Velocità di accrescimento del tessuto neoplastico: variabilità.....	743	23.6.4. Grading di un adenocarcinoma.....	756
23.3.2. Fattori legati all'ospite.....	744	23.7. METODOLOGIE DIAGNOSTICHE PER LE NEOPLASIE.....	757
23.3.3. Lesioni in situ.....	745	23.7.1. Diagnosi genomica e proteomica.....	758
23.3.4. Meccanismi di invasione neoplastica e metastatizzazione.....	746	23.8. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	759
23.3.5. Metastatizzazione.....	747		




23.1. Genetica e tumori

23.1.1. MULTIFASICITÀ DELLA TRASFORMAZIONE NEOPLASTICA

Tabella 23.47: Multifasicità della trasformazione neoplastica

	effetto	causa
Iniziazione	alterazione iniziale con svincolo dal controllo di replicazione e apoptosi	agente iniziante, cancerogeno primario, causa genetica
Promozione	induzione alla proliferazione	co-cancerogeno
Progressione	eterogeneità e selezione progressiva di cloni meglio adattati, più maligni	instabilità genetica

23.1.2. EREDITARIETÀ DELLE NEOPLASIE

 La maggior parte delle neoplasie deriva da un evento sporadico, nella cui genesi la predisposizione genetica può essere o assente o assai poco influente

In alcuni casi, tuttavia abbiamo una distribuzione familiare

La predisposizione ereditaria alle neoplasie può essere:

- autosomica dominante: è di solito legata ad una mutazione in un gene TS (*tumor suppressor*)
- autosomica recessiva: è per lo più legata a difetti nei sistemi di riparazione del DNA

Le neoplasie con distribuzione familiare tendono ad essere bilaterali ed a sorgere più precocemente nel corso della vita rispetto alle analoghe neoplasie ad insorgenza sporadica

23.1.3. ORIGINE MONOCLONALE



La maggioranza dei tumori ha origine monoclonale, cioè insorge da una singola cellula

L'origine monoclonale è ben esemplificata da due fenomeni

● *i mielomi multipli*

● i mielomi multipli sono neoplasie maligne delle plasmacellule. Tutti questi tumori sintetizzano una singola specifica immunoglobulina od un frammento immunoglobulinico, indicando così che tutte le plasmacellule hanno identica programmazione genetica e sono derivate da un unico precursore

● *il cariotipo femminile*

● cariotipicamente le donne sono mosaici di geni legati alla X; esiste una casuale inattivazione di un cromosoma X in tutte le cellule dell'embrione a circa 16 giorni di sviluppo

● così nella femmina esistono due popolazioni di cellule rispetto al cromosoma X; ciascuna di esse esprime i prodotti genetici di un solo cromosoma X attivo, dei due di origine materna o paterna

● nelle donne sono comuni forme varianti dell'enzima glucoso-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), che è governato da un gene legato all'X. In queste donne si può dimostrare che la maggioranza delle neoplasie possiedono una sola variante G6PD. Se le neoplasie fossero originariamente policlonali, la sorte imporrebbe due forme varianti di G6PD

23.2. Cellule staminali neoplastiche

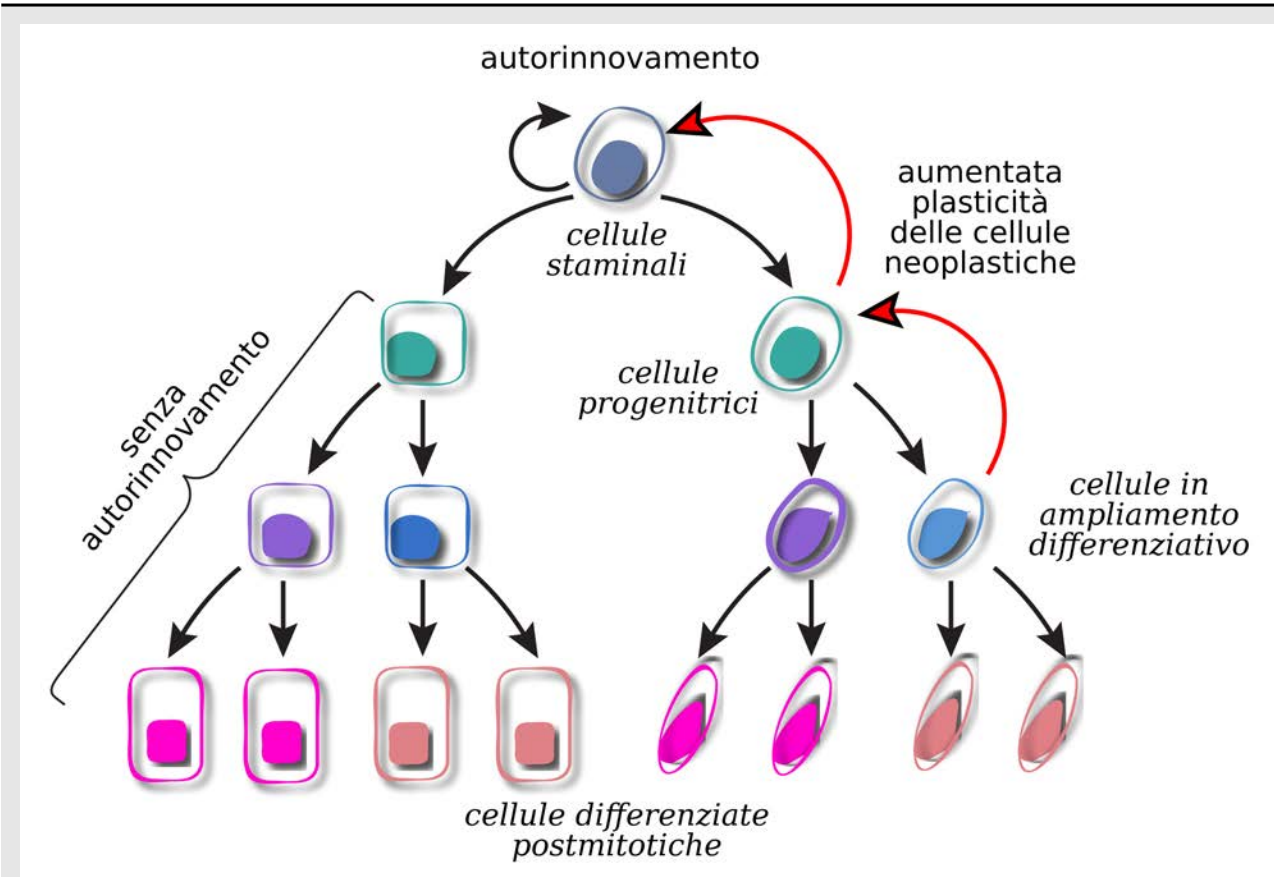


Figura 23.1. Cellule staminali neoplastiche

I tumori hanno un compartimento germinativo, anche se meno definito rispetto ai tessuti normali. Ne deriva che:

- per bloccare la crescita neoplastica è necessario eliminare le cellule staminali: l'eliminazione delle cellule differenziate post-mitotiche non porta al blocco

Il tessuto normale si forma a partire da una cellula staminale che cresce e si differenzia a creare popolazioni cellulari progenitrici intermedie e popolazioni cellulari mature. Le proprietà chiave delle cellule staminali normali sono:

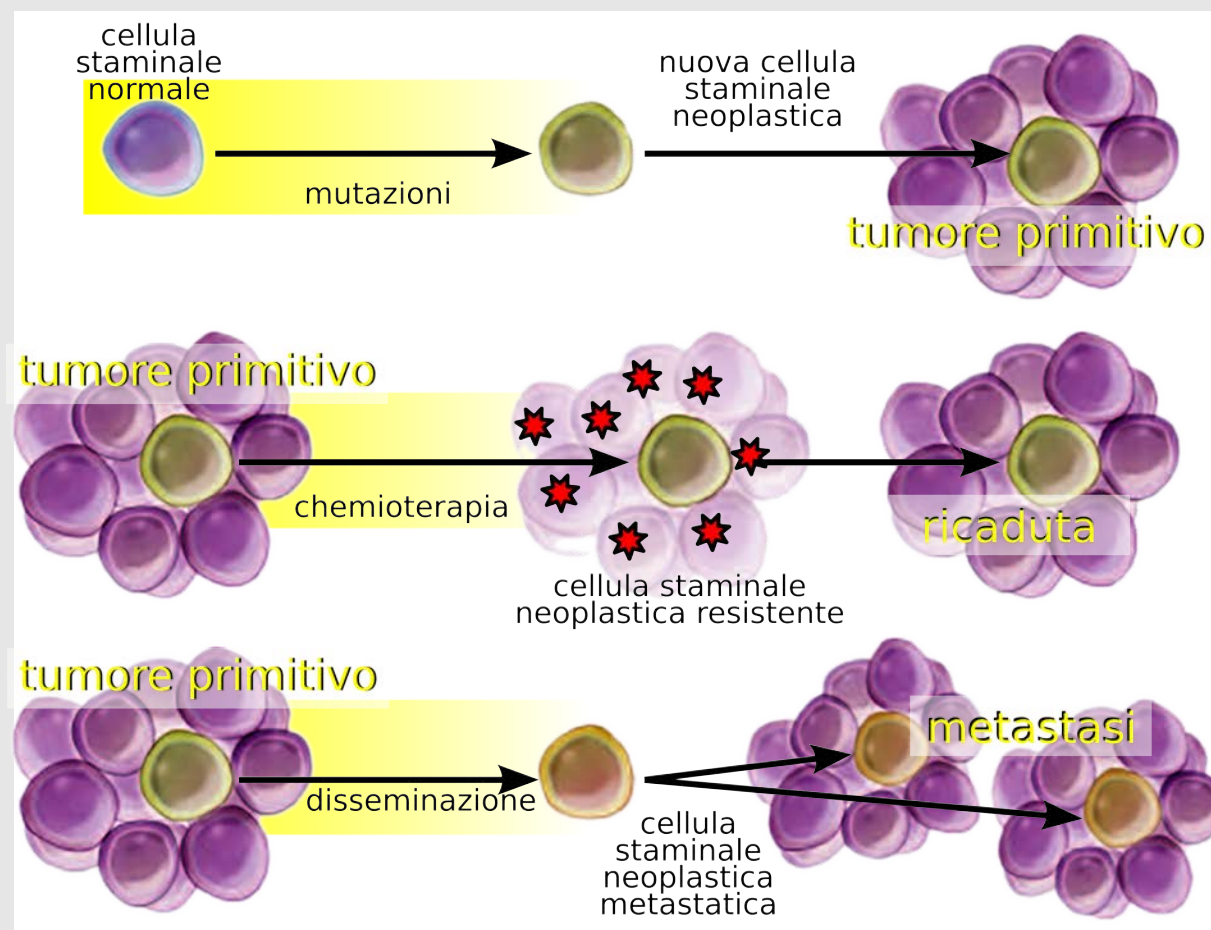
- la capacità di auto rinnovamento
- la potenzialità di dare origine a cellule di linee diverse (vedi diversi colori nella figura)
- la grande capacità proliferativa

Le cellule staminali neoplastiche provengono da mutazioni nelle cellule staminali o nelle cellule progenitrici intermedie e successivamente crescono a formare tumori primari

Come le cellule staminali normali, le cellule cancerose possono

- auto rinnovarsi
- dare origine a popolazioni eterogenee di cellule figlie
- proliferare estensivamente

23.2.1. CELLULE STAMINALI NEOPLASTICHE: RESISTENZA E METASTASI



Nella storia naturale di una neoplasia le cellule staminali neoplastiche possono essere all'origine di almeno tre scenari:

- la mutazione di una cellula staminale normale può creare una cellula staminale neoplastica che a sua volta genera un tumore primitivo
- durante il trattamento con chemioterapia la maggior parte delle cellule di un tumore primario può venire distrutta, ma se non vengono eradicati le cellule staminali neoplastiche, il tumore darà origine ad una recidiva
- cellule staminali neoplastiche di un tumore primitivo possono migrare a distanza e dare origine a metastasi

Figura 23.2. Scenari coinvolgenti le cellule staminali neoplastiche. Liberamente tratto da Jordan (2006)

23.3. Accrescimento delle neoplasie

 La velocità a cui le neoplasie aumentano di volume implica fattori correlati sia al tumore che all'ospite


L'accumulo di cellule può dipendere da uno dei seguenti tre fenomeni:


- un'espansione della quota di cellule in replicazione
- una riduzione dell'intervallo tra una duplicazione e l'altra
- un prolungamento del tempo di sopravvivenza delle cellule (inibizione dell'apoptosi)

23.3.1. VELOCITÀ DI ACCRESCIMENTO DEL TESSUTO NEOPLASTICO: VARIABILITÀ

 L'accrescimento dei tumori maligni è assai vario e imprevedibile

- molti vanno progressivamente aumentando di dimensioni
- alcuni possono improvvisamente ridursi di volume, perché essendo cresciuti troppo in fretta rispetto al rifornimento sanguigno (neo-angiogenesi **tumorale**) e vanno incontro a necrosi ischemica
- altri ancora possono andare incontro a fasi di espansione esplosiva

 La velocità di crescita di una neoplasia, è di solito inversamente proporzionale al livello di differenziamento parenchimale

 La velocità di accrescimento di un tessuto neoplastico non raggiunge mai la velocità di accrescimento del tessuto normale di origine, perché la cellula neoplastica è comunque una cellula con genoma mutato, non certo ottimale, ma è caratterizzata da una crescita continua

- es.: nessun epatoma o epato-carcinoma cresce con la stessa velocità del fegato rigenerante

23.3.2. FATTORI LEGATI ALL'OSPITE



Alcuni fattori legati all'individuo ospite influenzano la velocità di crescita delle neoplasie:

- *rifornimento sanguigno*
- es.: la lenta crescita espansiva della massa del leiomioma uterino (neoplasia benigna della muscolatura liscia che è assai comune durante la vita fertile) comprime il rifornimento vascolare nel circostante miometrio e ciò può essere responsabile dell'apparente arresto della crescita dei leiomiomi stessi
- *nutrizione*
- *vulnerabilità verso le difese immunitarie*
- *influenze endocrine*
- es.: il leiomioma uterino può lentamente crescere di volume in un arco di tempo di anni o decenni, e, dopo la menopausa, può subire una parziale regressione
durante la gravidanza, queste masse possono improvvisamente aumentare di volume e per converso dopo la menopausa, quando si ha una caduta del livello ormonale steroideo, esse possono coartarsi ed andare incontro ad una atrofia
- es.: molti carcinomi mammari sono composti di cellule provviste di recettori steroidei. Tali tumori possono essere stimolati a rapida crescita quando i livelli di estrogeni aumentano, come si verifica in gravidanza, mentre al contrario possono essere frenati nella loro crescita da ovariectomia in età fertile e da surrenectomia

23.3.3. LESIONI IN SITU



Tutte le neoplasie iniziano come lesioni microscopiche

- *Le lesioni microscopiche che non hanno ancora superato la membrana basale sono dette in situ*

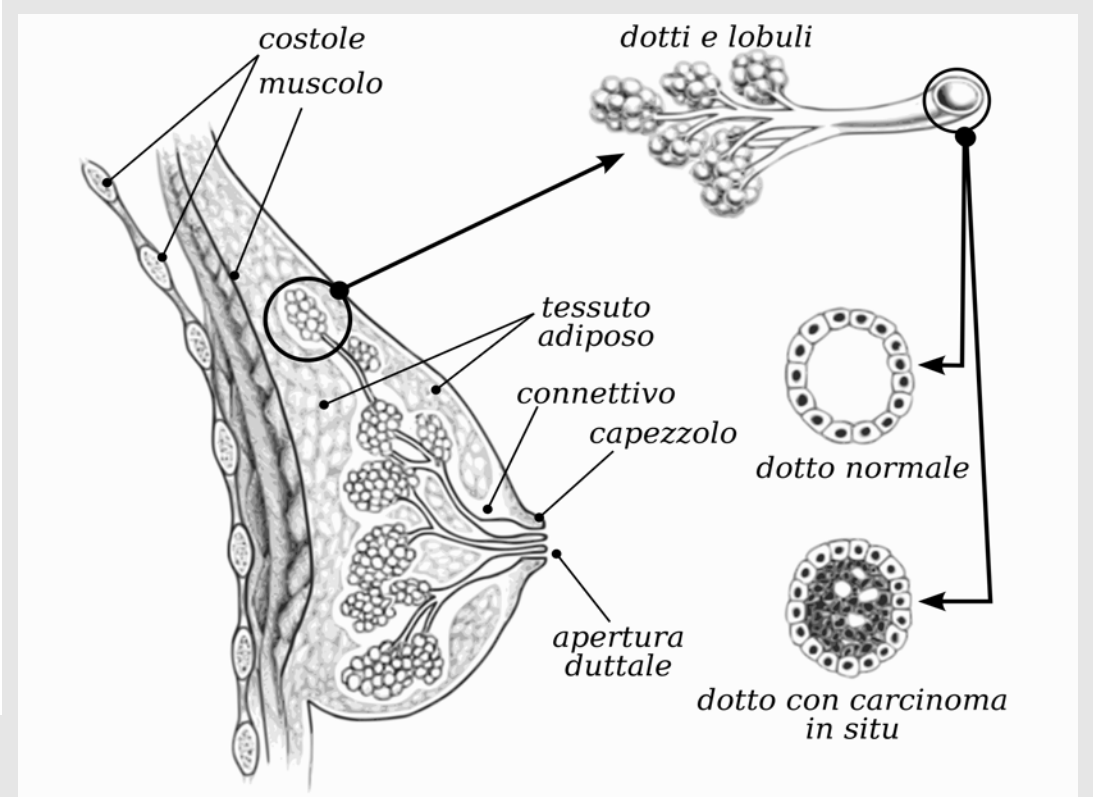


Figura 23.3. Carcinoma alveolare in situ. Liberamente tratto da Modena (2006) e www.nevdgp.org.au

23.3.4. MECCANISMI DI INVASIONE NEOPLASTICA E METASTATIZZAZIONE

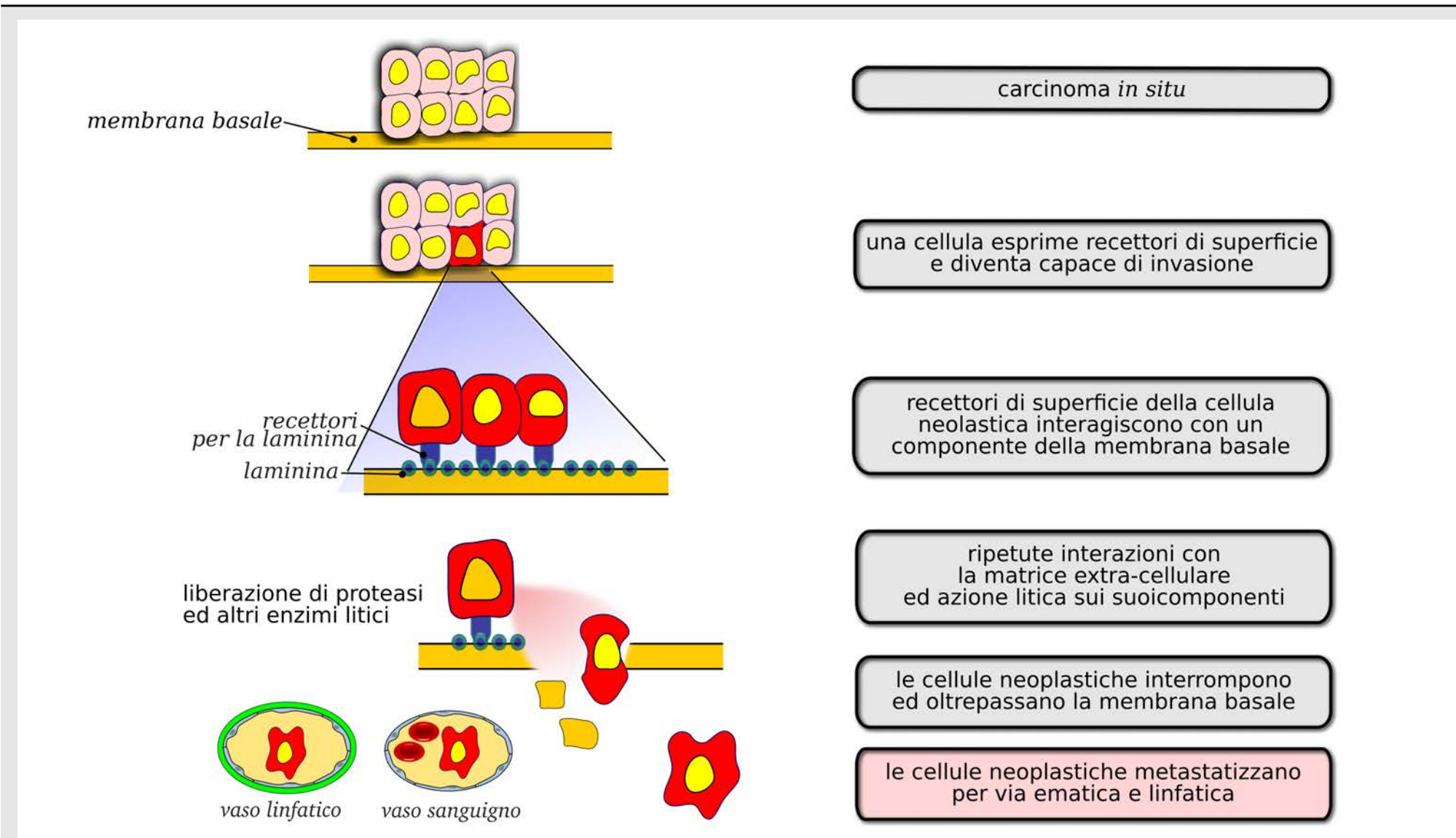


Figura 23.4. Metastatizzazione: processo di invasione e disseminazione. Liberamente tratto da Rubin (1994)

23.3.5. METASTATIZZAZIONE

Tabella 23.48: Fasi della genesi delle metastasi

Fase

distacco	<ul style="list-style-type: none"> ● minore coesività e maggiore mobilità ● secrezione di proteasi e di attivatore del plasminogeno ● recettori per la laminina
disseminazione	<ul style="list-style-type: none"> ● per via ematica (sarcomi e carcinomi) ● per via linfatica (carcinomi) ● per contiguità ● intra-cavitaria ● iatrogena
impianto	<ul style="list-style-type: none"> ● fegato (filtro capillare dell'area splancnica) ● polmone (filtro capillare sistemico) ● rene (filtro capillare sistemico) ● linfonodi (filtro linfatico) ● cervello, midollo osseo, etc.

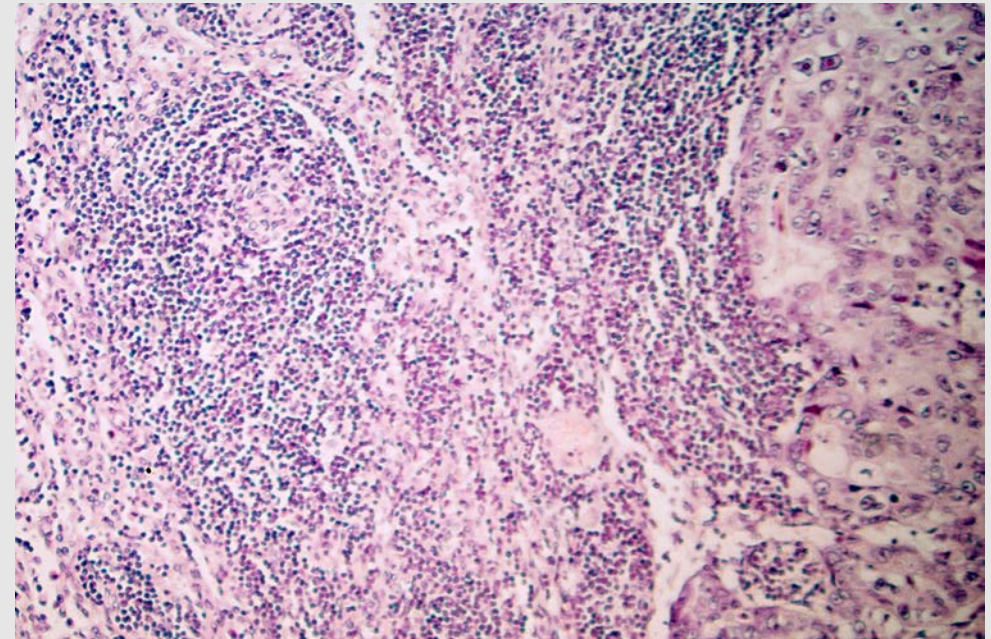


Figura.23.5. Metastasi di carcinoma in un linfonodo. Si osservino le cellule epiteliali sulla dx. che non possono essere native di un linfonodo, e perciò sono necessariamente dovute ad una invasione metastatica

Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

23.3.6. CASCATA DI EVENTI NEL PROCESSO DELLA METASTATIZZAZIONE EMATOGENA

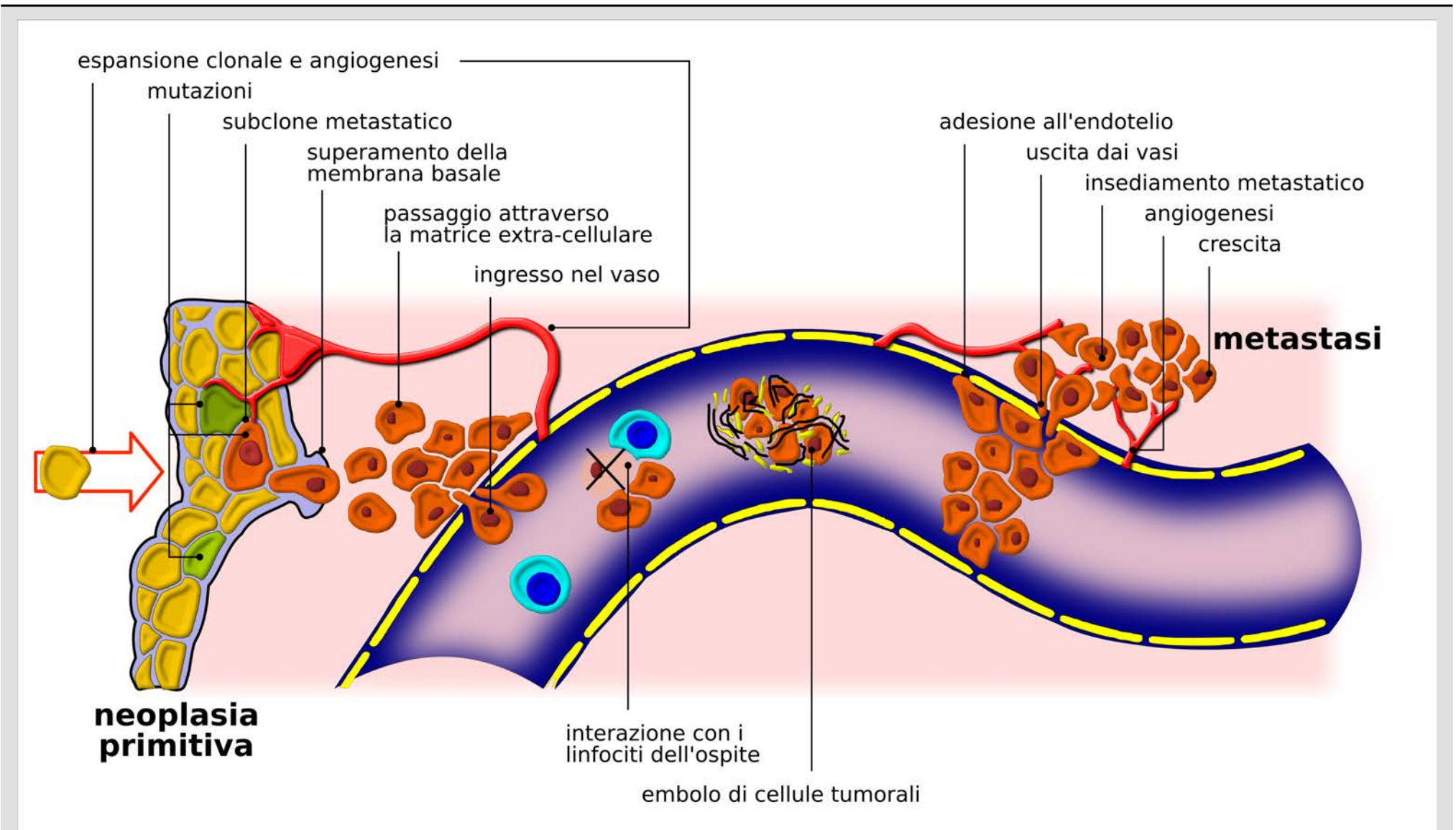




Figura 23.6. Eventi nel processo di metastasi ematogena. Liberamente tratto da Rubin (1994)

23.4. Il dolore neoplastico

-  L'impatto negativo che il dolore neoplastico ha sulla qualità della vita non può essere sottostimato
- All'avanzare delle capacità di individuare i tumori e di prolungare la vita dei portatori della malattia, si impone una maggiore attenzione sulla qualità della vita dei pazienti
- per molti pazienti il dolore è il primo segno di cancro, il 30-50% di tutti i pazienti cancerosi sono destinati a sperimentare dolore da forte ad intensissimo
 - il cancro può causare dolore ad ogni stadio della malattia, ma la frequenza e l'intensità del dolore tendono ad aumentare negli stadi più avanzati: il 75-95% dei pazienti con cancro metastatico o in stadio avanzato devono affrontare dolore profondo e continuativo
-

-  **Terapia antalgica**
- Oggi l'uso razionale di analgesici oppiacei e non per via orale, sistemica o loco-regionale permette un controllo efficace della sintomatologia dolorosa anche nei pazienti con neoplasie avanzate
-

23.4.1. GENERAZIONE E TRASMISSIONE DEL DOLORE NEOPLASTICO



L'informazione sensoriale dai tessuti periferici viene trasmessa al midollo spinale ed al cervello dai neuroni afferenti primari

Neuroni sensitivi specializzati (nocicettori) rilevano e convertono stimoli ambientali che sono percepiti come dannosi in segnali elettrochimici che vengono trasmessi al sistema nervoso centrale

Il dolore neoplastico si caratterizza come segue:

- le neoplasie secernono una varietà di fattori che sensibilizzano od eccitano direttamente i neuroni primari afferenti, causando la sensazione di dolore. Recettori per molti di questi fattori sono espressi dai neuroni afferenti primari
- sia il fluido intra-cellulare che quello extra-cellulare dei tumori solidi presentano un pH più acido di quello dei tessuti normali circostanti, fatto che attiva i neuroni sensoriali
- la crescita tumorale ingloba e danneggia direttamente i nervi, causando dolore neuropatico
- il midollo spinale ed il tronco encefalico vanno incontro a modificazioni neurochimiche e strutturali quando si instaura uno stato di dolore cronico
- l'intensità del dolore è altamente variabile da paziente a paziente e da sito a sito

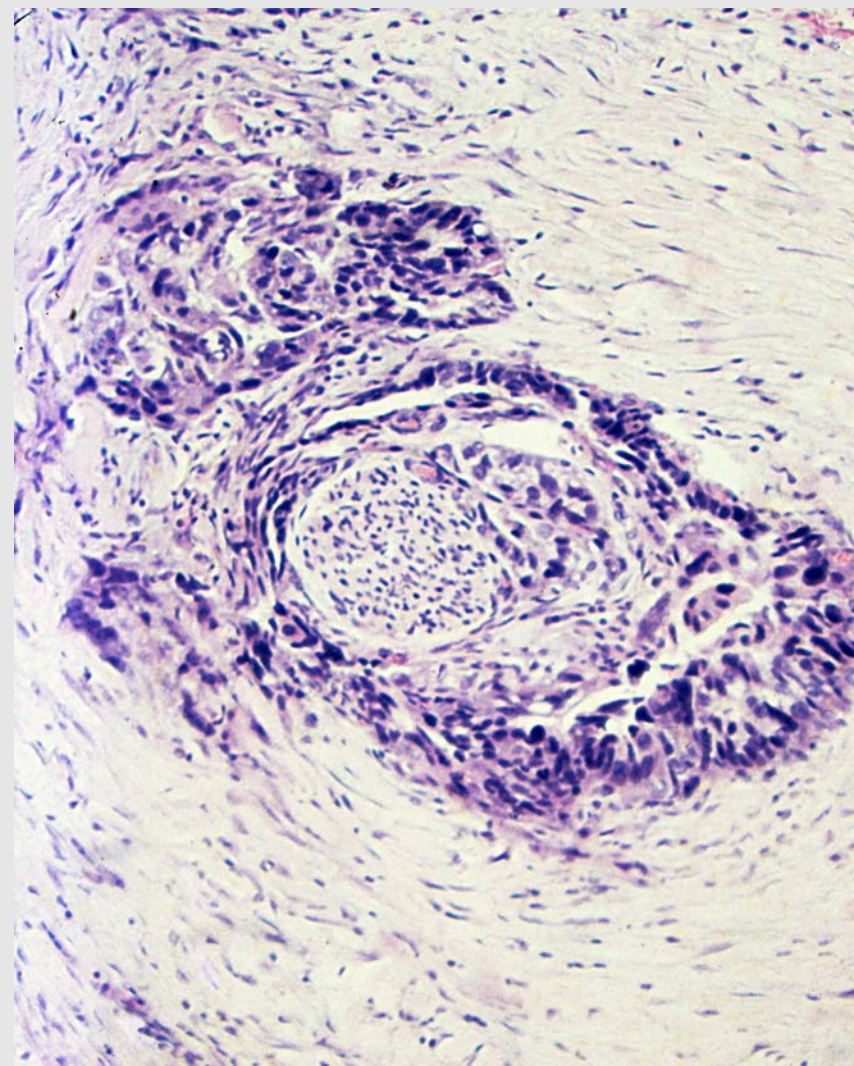


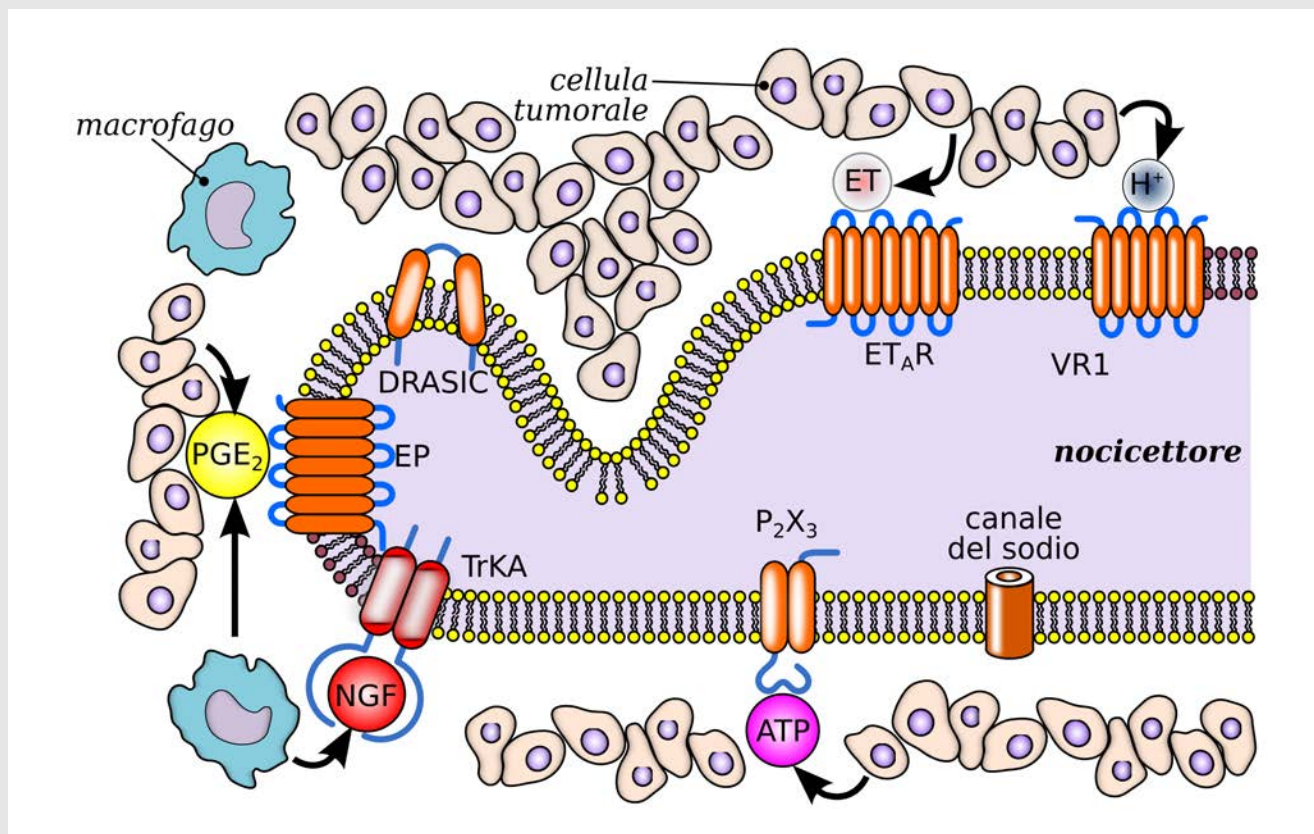
Figura 23.7. Infiltrazione metastatica di perinervio. Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

Nocicettori e dolore neoplastico

Figura 23.8. Il rilevamento da parte dei neuroni sensitivi degli stimoli dolorosi prodotti dai tumori. Liberamente tratto da Julius (2001) e Manthyh (2002)

I nocicettori usano recettori di diversa natura per rilevare e trasmettere segnali dannosi prodotti dalle cellule neoplastiche od altri aspetti del microambiente tumore-modificato

- il recettore vanilloide-1 (vanilloid receptor-1, VR1) rileva protoni (H^+) extra-cellulari e il recettori per l'endotelina-A (ET_A -R) rileva le endoteline, rilasciate dalle cellule cancerose
- i "canali ionici delle radici dorsali sensibili agli acidi" (dorsal-root-acid-sensing ion channels, DRASIC) rilevano gli stimoli meccanici che si producono quando la crescita neoplastica stira le fibre nervose sensitive
- recettori per le prostaglandine (EP) che rilevano la prostaglandina E2 (PGE_2) che viene prodotta sia dalle cellule cancerose che dalle cellule infiammatorie (macrofagi)
- il nerve growth factor (NGF) rilasciato dai macrofagi si lega al recettore tirosin-chinasico TrkA
- l'ATP extra-cellulare si lega al recettore purinergico P_2X_3



L'attivazione di questi recettori aumenta l'eccitabilità del nocicettore, inducendo la fosforilazione dei canali per il sodio e diminuendo la soglia richiesta per l'eccitazione del nocicettore stesso

Interfaccia tumore nocicettore e trasmissione centripeta del dolore neoplastico

La massa tumorale è costituita anche da cellule infiammatorie e vasi sanguigni, che sono spesso adiacenti ai nocicettori

Le cellule cancerose ed infiammatorie rilasciano una serie di prodotti: ATP, bradichinina, H^+ , nerve growth factor (NGF), prostaglandine, e vascular endothelial growth factor (VEGF), che o eccitano o sensibilizzano il nocicettore

Gli stimoli dolorosi vengono rilevati dai nocicettori, i pirenofori dei quali si trovano nei gangli delle radici dorsali, e vengono trasmessi ai neuroni del midollo spinale

Il segnale è quindi trasmesso ai centri superiori del cervello

I segnali del dolore associato al cancro ascendono al cervello attraverso almeno due vie separate: il tratto spino-talamico e la colonna dorsale

L'attivazione dei nocicettori da origine al rilascio di neurotrasmettitori come il "peptide correlato alla calcitonina" (calcitonin gene-related peptide, CGRP), endotelina, istamina, glutammato e sostanza P

L'attivazione del nocicettore provoca il rilascio di prostaglandine dai terminali periferici delle fibre sensitive, le quali possono indurre edema, richiamo ed attivazione di cellule immunitarie e vasodilatazione

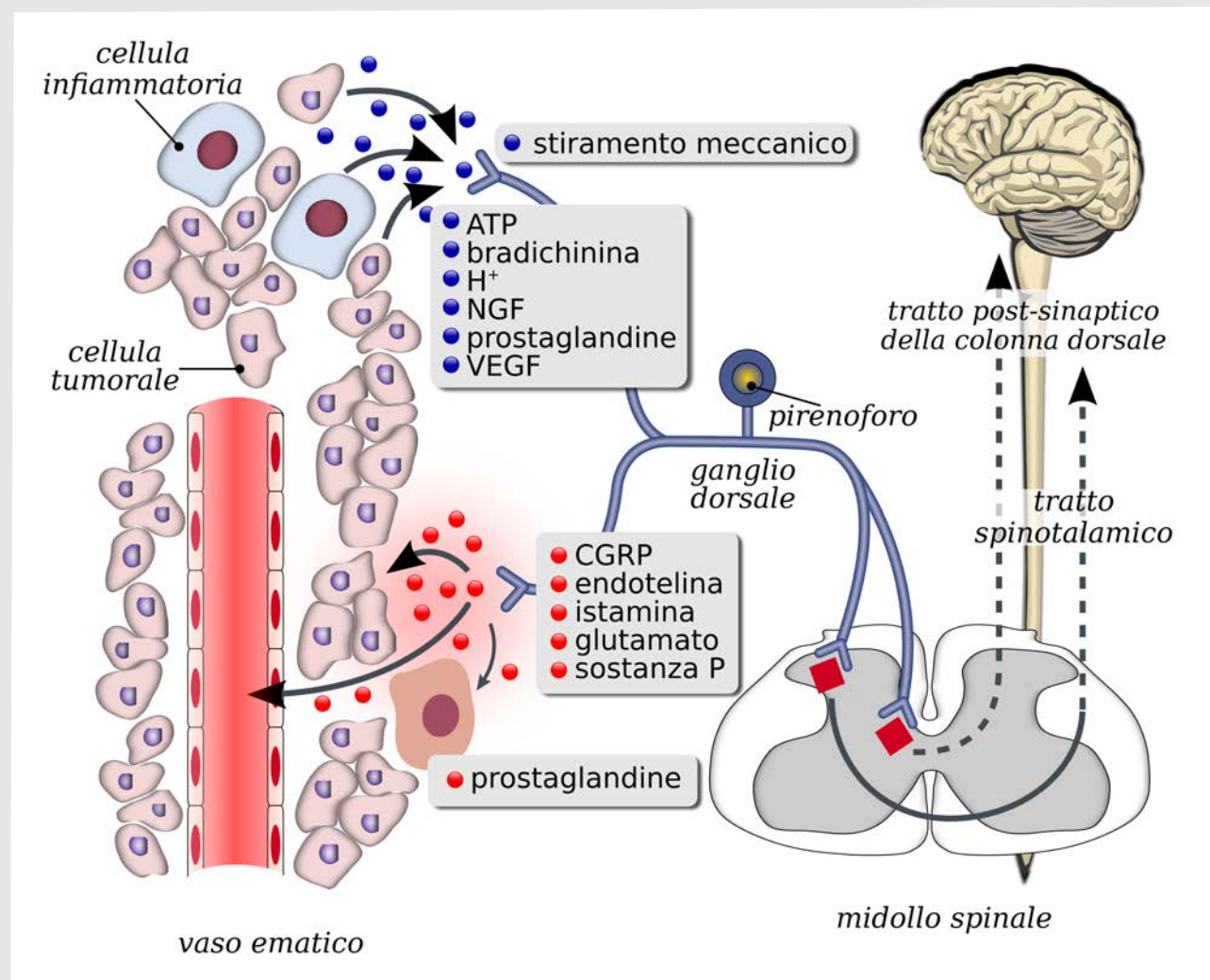


Figura 23.9. L'interfaccia tumore-nocicettore. Liberamente tratto da Lembeck (1982), Fields (1987), Julius (2001) e Manthyh (2002)


23.5. Perché si muore di tumore?




La causa ultima di morte causata da una neoplasia può essere molto diversa da caso a caso

- **Massa:** non si muore per la massa tumorale di per sé: la competizione per le riserve energetiche e metaboliche non giustifica una incompatibilità con la vita: pensiamo alle enormi masse muscolari dei culturisti che consumano moltissimo anche perché devono essere continuamente usate per mantenere l'ipertrofia
- **Cachessia:** in una patologia neoplastica avanzata si presenta uno stato cachettico. La cachessia è uno stato di deperimento organico generalizzato che può portare a morte di per sé od attraverso una riduzione conseguente delle capacità di difesa e riparazione del soggetto cachettico. Nei tumori la cachessia è spesso innescata dalla produzione di **tumour necrosis factor** (TNF) ed altre citochine anti-tumorali
- **Compressione:** un tumore può comprimere crescendo un organo vitale od il suo apporto vascolare: un tumore anche benigno dell'encefalo può uccidere per compressione di una zona vitale del cervello, poiché a fronte della sua crescita non ci può essere una espansione verso l'esterno, preclusa dalla scatola cranica
- **Invasione:** un tumore maligno può invadere un organo vitale compromettendone il funzionamento
- **Sostituzione:** progressiva sostituzione della massa tissutale normale con tessuto neoplastico non funzionante: mancanza di ormoni vitali in una neoplasia endocrina
- **Produzione di sostanze biologicamente attive:** tumori spesso benigni del sistema endocrino possono produrre in maniera inappropriata ormoni che causano squilibri potenzialmente letali
- **Produzione ectopica di sostanze biologicamente attive:** tumori come il microcitoma polmonare possono produrre sostanze che non sono prodotte dal tessuto di origine (es.: ACTH, nel caso del microcitoma polmonare) a causa di una disregolazione dell'espressione genica
- **Coagulazione:** i tumori spesso producono proteasi che provocano una attivazione non propria del sistema coagulativo con conseguenti trombosi e trombo-embolia
- **Cause iatrogene:** la terapia anti-neoplastica è frequentemente causa di effetti collaterali gravissimi

23.6. Valutazione clinica della neoplasia

-  La valutazione clinica e biologica della malattia tumorale è essenziale per la definizione del protocollo terapeutico più efficace
- Ogni singolo tumore per la serie di mutazioni che lo caratterizza e per la sua singola storia di progressione e selezione è in realtà una malattia a sé
- Risulta quindi essenziale classificare ciascuna neoplasia con il massimo della precisione in modo da poter applicare il protocollo terapeutico che statisticamente ha dato il massimo successo: va da sé che più accurata è la classificazione più omogeneo è il gruppo di riferimento statistico e meno incerto l'effetto della terapia
- Staging** (stadiazione) e **grading** (graduazione) sono stati introdotti nella classificazione nosologica delle neoplasie maligne, per poter impostare la terapia in funzione delle caratteristiche biologiche e della prognosi della malattia

23.6.1. STAGING (STADIAZIONE)

-  In generale più alto è lo stadio più grande è la neoplasia e maggiore è la sua diffusione
- Il sistema più comune di stadiazione è quello chiamato **TNM** (*tumour, node, metastasis*)
- il valore di T indica la dimensione e la diffusione della massa primitiva
 - il valore di N indica il coinvolgimento linfonodale
 - il valore di M indica la presenza di metastasi a distanza

Per ogni tipo di neoplasia i comitati internazionali hanno messo a punto una diversa classificazione TNM, che permette oltre al resto una accurata classificazione a scopi comparativi e statistici

23.6.2. STAGING (STADIAZIONE) DEL CARCINOMA POLMONARE

Tabella 23.49: staging del carcinoma polmonare non a piccole cellule

Tis	<i>in situ</i> , non-invasivo (confinato all'epitelio)	
T1A	la neoplasia è confinata al polmone con un diametro inferiore ai 3 cm	
T1B	si verifica una delle seguenti condizioni:	<ul style="list-style-type: none"> ● dimensione superiore ai 3 cm ● diffusione al bronco principale ed è a più di 2 cm dalla biforcazione tracheale ● diffusione alla pleura viscerale ● blocco parziale del bronco principale o dei bronchioli con collasso del polmone e flogosi
T2	più grande, più invasiva all'interno del luogo primitivo di insorgenza	
T3	più grande e/o invasiva al di là dell'organo primitivo di insorgenza	
T4	molto grande e/o molto invasiva, diffusione agli organi vicini	
N0	nessun linfonodo coinvolto	
N1	coinvolgimento dei linfonodi loco-regionali	
N2	esteso coinvolgimento linfonodale	
N3	coinvolgimento linfonodale a distanza	
M0	nessuna metastasi	
M1	metastasi a distanza	

23.6.3. GRADING (GRADUAZIONE)



- Il *grading* è basato sull'aspetto microscopico della neoplasia sia morfologico che genetico
- In una neoplasia non omogenea (la norma) cioè con parti a *grading* diverso, correla con la prognosi e con la terapia quello più alto: il *grading* di un tumore non omogeneo è quello della sua parte con *grading* più alto (peggiore)
- In generale un grado più alto significa che c'è un minore differenziamento ed un comportamento biologico più maligno
- Una neoplasia ben differenziata è composta da cellule che assomigliano da vicino alle cellule di origine
- Uno schema di *grading* è stato messo a punto per moltissimi tumori. La maggior parte di essi sono formati da 4 gradi designati con numeri romani

23.6.4. GRADING DI UN ADENOCARCINOMA

Tabella 23.50: Grading di un adenocarcinoma

Grado	Definizione
I	ben differenziato
II	abbastanza differenziato
III	poco differenziato
IV	anaplastico

23.7. Metodologie diagnostiche per le neoplasie

Tabella 23.51: principali indagini cliniche, di laboratorio, e patologiche classiche per l'accertamento diagnostico in oncologia

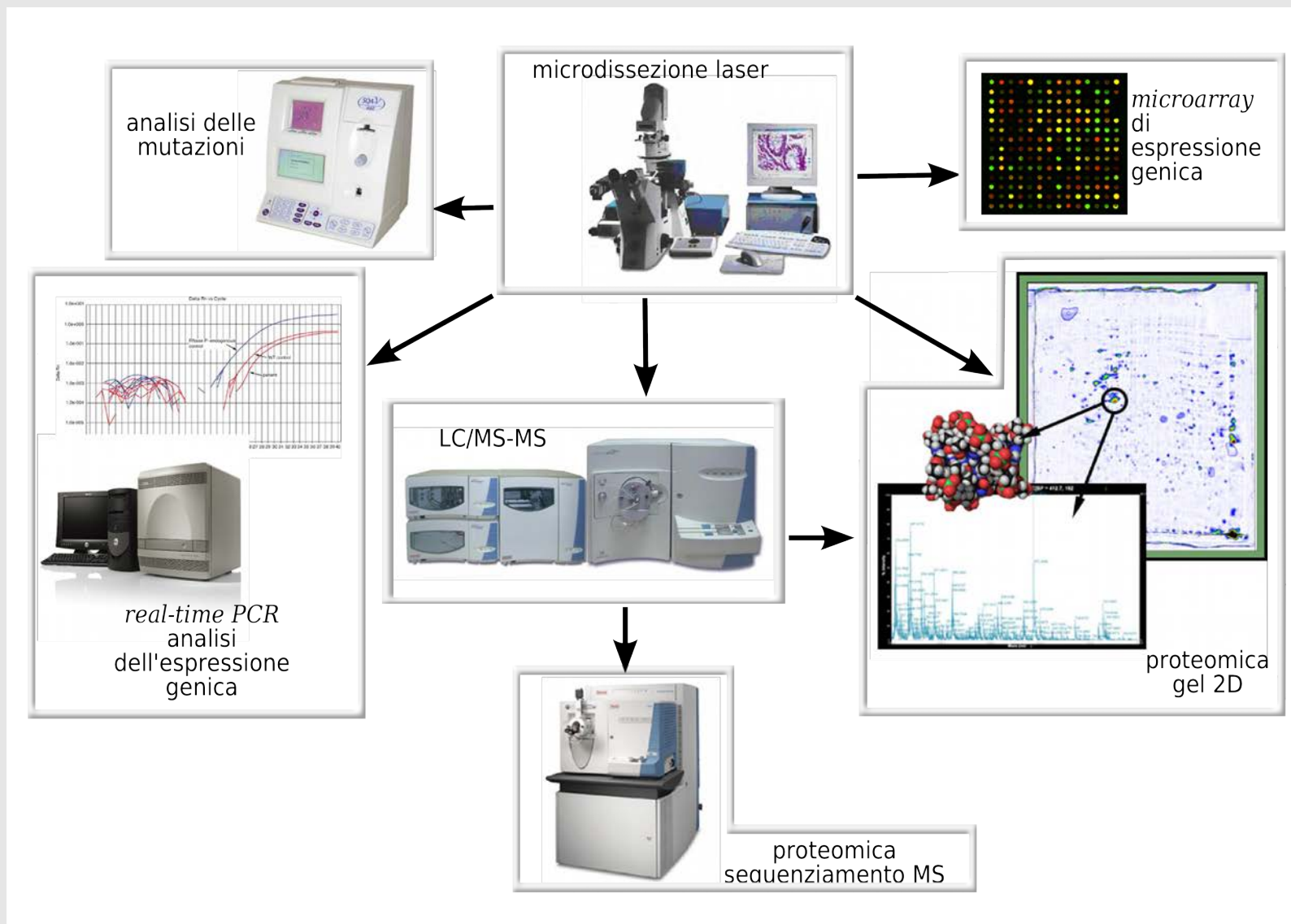
Metodo	Applicazione
Anamnesi ed esame fisico	segni e sintomi come perdita di peso, affaticamento, e dolore possono essere presenti. Dalla storia possono venire suggerimenti diagnostici molto importanti. Una massa può essere visibile e/o palpabile
Tecniche radiografiche	si usano immagini 2d tradizionali (raggi x), tomografia computerizzata (CT), risonanza magnetica nucleare (NMR), mammografia ed ultrasonografia (ecografia), PET (<i>positive electron emission tomography</i>) per localizzare masse primitive e metastatiche
Analisi di laboratorio	reperiti generici come anemia, anormalità enzimatiche (aumento della fosfatasi alcalina, ad es.) ematuria e sangue occulto nelle feci sono di grande utilità anche se non patognomonici. Test più specifici come la misura di antigeni prostatici possono aiutare in uno <i>screening</i> mirato a confermare la presenza di una specifica neoplasia
Citologia	metodi che consentono di campionare piccoli numeri di cellule sono poco invasivi ed economici. Un buon esempio è l'esame dello striscio secondo Papanicolau (PAP test)
Istologia	metodi (endoscopia, etc.) che permettono di campionare piccoli frammenti della massa sospetta consentono spesso di formulare una diagnosi specifica. Il campionamento può avvenire anche durante un intervento chirurgico, permettendo spesso di orientare l'intervento stesso
Autopsia	a volte la diagnosi ultima non può essere fatta che all'esame autoptico. L'importanza di tale diagnosi è per la statistica e per la correlazione con la terapia. Queste statistiche orientano i protocolli terapeutici

23.7.1. DIAGNOSI GENOMICA E PROTEOMICA

Figura.23.10. Analisi genomica e proteomica. Liberamente tratto da Liotta (2008)

- La mutazione somatica di geni associati con la genesi e la progressione tumorale (sn., alto)
- misura di livelli di espressione genica mediante real time polymerase chain reaction (sn., in mezzo) o array di trascritti (dx., alto)
- frazionamento di proteine in gel 2D (dx., in mezzo), e sequenziamento di proteine per spettrometria di massa.

LC/MS-MS: cromatografia liquida ad alta pressione associata a spettrometria di massa; PCR: (polymerase chain reaction, reazione polimerasica a catena)



23.8. Principali fonti utilizzate

Fields, H. (1987) *Pain*. McGraw-Hill, New York

Jordan, C.T., Guzman, M.L., Noble, M. (2006) *Cancer stem cells*. *N. Engl. J. Med.* 355, 1253-1261

Julius, D., Basbaum, A.I. (2001) *Molecular mechanisms of nociception*. *Nature* 413, 203-210

Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N., Mitchell, R. (2007) *Basic pathology*. VIII ed. Elsevier Saunders, Philadelphia

Lembeck, F., Gamse, R. (1982) *Substance P in peripheral sensory processes*. *Ciba Found. Symp.* 91, 35-54

Liotta, L.A., Belluco, C., Petricoin, E.F. III (2008) *Genomics and proteomics*. In: DeVita, V.T., Lawrence, T.S., Rosenberg, S.A. (eds.) *Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: principles & practice of oncology*. VIII ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. Pp. 13-34

Manthyh, P.W., Clohisy, D.R., Koltzenburg, M., Hunt, S.P. (2002) *Molecular mechanisms of cancer pain*. *Nat. Rev. Cancer* 2, 201-209

Rubin, R., Farber, J.L. (1994) *Pathology*. II ed. Lippincott, Philadelphia

siti web

meb.uni-bonn.de/cancer.gov

visitato il 24/03/2008

accessibile il 01/07/2012

nevdgp.org.au


visitato il 18/05/2010

accessibile il 01/07/2012



24. Senescenza

II edizione

 (vale per tutto il capitolo)

24. Senescenza.....	761	24.4.6. Telomeri e vita proliferativa.....	771
24.1. INVECCHIAMENTO E LONGEVITÀ.....	763	24.4.7. Telomeri: checkpoint.....	772
24.2. INVECCHIAMENTO ED EVOLUZIONE DELL'UOMO.....	764	24.4.8. Teoria della mutagenesi intrinseca.....	773
24.2.1. Invecchiamento, appeal sessuale ed evoluzione.....	765	24.4.9. Influenza ambientale.....	774
24.3. INVECCHIAMENTO DI TESSUTO E CELLULARE.....	766	24.4.10. Teoria di Martin.....	776
24.3.1. Modificazioni funzionali nella senescenza.....	766	24.4.11. Autoimmunità.....	776
24.3.2. Modificazioni morfologiche nella senescenza.....	766	24.4.12. Teoria di Denkla: orologio neuroendocrino.....	777
24.4. TEORIE SULLA SENESCENZA.....	767	24.4.13. Modificazioni post-traduzionali.....	777
24.4.1. Teoria di Hayflick: senescenza replicativa.....	768	24.4.14. Stress: heat shock proteins.....	778
24.4.2. Contare le replicazioni.....	769	24.4.15. Schema riassuntivo sulla senescenza cellulare.....	779
24.4.3. I geni orologio.....	769	24.4.16. Invecchiamento a livello biomolecolare.....	780
24.4.4. Espressione genica nelle cellule senescenti.....	770	24.4.17. Cromosoma 1: la senescenza è dominante sull'immortalità.....	781
24.4.5. Accorciamento telomerico.....	770	24.4.18. Dolly e la senescenza.....	782
		24.5. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	783





24.1. Invecchiamento e longevità



“L'invecchiamento sembra essere l'unico modo disponibile per vivere una lunga vita” (Auber, D.F.E. come citato in Mckenzie 2006)

L'invecchiamento inizia con il concepimento, implica il differenziamento e la maturazione dell'organismo e delle sue cellule, porta alla perdita progressiva delle capacità caratteristica della vecchiaia, e termina con la morte



L'invecchiamento nei singoli individui è in gran parte condizionato da fattori genetici, dalla dieta, dalle condizioni sociali, dal verificarsi di patologie legate all'età, come l'aterosclerosi, il diabete e l'osteoartrite

Con l'età si verificano alterazioni fisiologiche e strutturali in quasi tutti gli organi

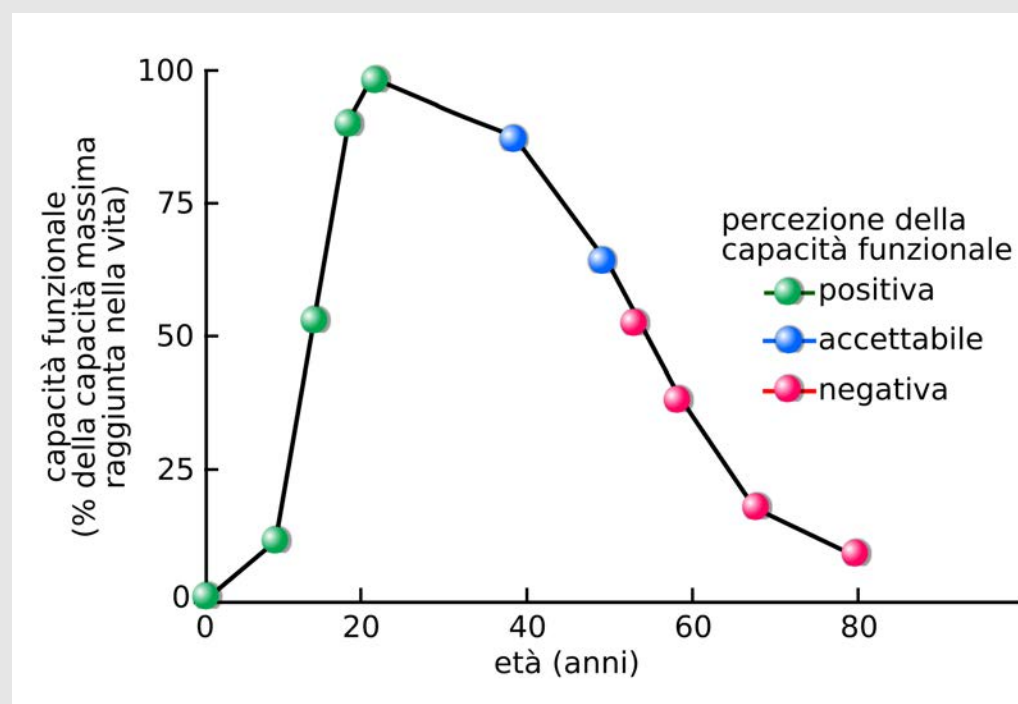


Figura 24.1. Percezione delle capacità funzionali in funzione dell'età

Definizione di Invecchiamento e longevità

L'invecchiamento non va confuso con la **longevità**:

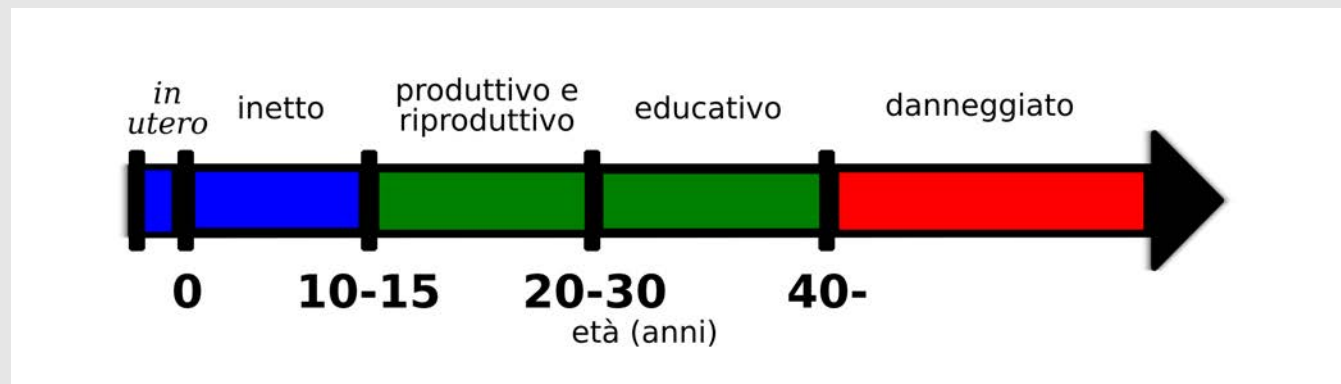
per **invecchiamento** o senescenza si intende l'insieme dei processi che portano a una riduzione funzionale legata all'età

per **longevità** si intende la durata della vita, che è sì legata all'invecchiamento, ma che non corrisponde ad esso

24.2. Invecchiamento ed evoluzione dell'uomo

- ☞ Da un punto di vista evolutivo, la decadenza delle funzioni, e quindi della capacità di sopravvivere, non rappresenta un evento negativo se avviene ad una età in cui siano già state completate riproduzione e accudimento della prole sino all'età adulta, anzi la morte di un soggetto anziano costituisce un vantaggio in quanto la sua nicchia ecologica può essere occupata da un soggetto giovane in grado di assicurare migliore efficienza, e quindi maggiori prospettive di sopravvivenza a tutto il gruppo
- ☞ Tutte le alterazioni che presumibilmente sarebbero comparse dopo la fine probabile della vita durante la nostra evoluzione (40 anni ?) non hanno influito sulla capacità di riprodursi e di sopravvivere del genere umano


Figura 24.2. Età dell'uomo dal punto di vista evolutivo




- **I. Inizio.** Pressione evolutiva: solo chi ha un genoma valido sfugge ai meccanismi abortivi (vedi sindrome di Down)
- **II. Investimento.** Pressione evolutiva: entra in questo gruppo un numero di soggetti più numeroso di quello che entrerà nel periodo III, solo una parte dei meglio adattati alla situazione contingente sopravvive
- **III. Produzione e riproduzione.** Pressione evolutiva: competizione tra i maschi per le femmine, si riproducono i più forti. Rappresenta il periodo che costituisce la forza del gruppo

- **IV. Educazione.** Allevamento della prole e trasmissione culturale
- **V. Danneggiamento.** Tutti i compiti primari sono esauriti. Il soggetto è probabilmente danneggiato dagli accadimenti di una vita dura. Occupa uno spazio meglio utilizzabile da uno più giovane. Pressione evolutiva: liberare lo spazio al più presto, non c'è vantaggio nella capacità di resistere alle malattie degenerative che compaiono in questo periodo. Apoptosi a livello di individui in un tessuto sociale, in analogia all'apoptosi programmata delle cellule vecchie in un tessuto (vedi mucosa intestinale)

24.2.1. INVECCHIAMENTO, APPEAL SESSUALE ED EVOLUZIONE


-  Un particolare aspetto dell'invecchiamento è rappresentato dalla perdita dell'*appeal* sessuale personale
- Un accoppiamento con una donna non fertile non è evolutivamente vantaggioso: è una occasione perduta per la riproduzione.
 - D'altra parte il particolare processo meiotico dei gameti femminili li rende suscettibili all'accumulo di danni nel corso degli anni sino a che la probabilità di avere una progenie sana si riduce sensibilmente
 - Qui interviene il meccanismo della menopausa femminile che difende la specie da questa situazione svantaggiosa
 - Il maschio invece continua a sostituire i suoi gameti, che quindi sono meno soggetti all'accumulo di danni. Inoltre dovendo gli spermatozoi subire una selezione fortissima per fecondare la cellula uovo, solo cellule in perfetta salute riescono a sopravvivere
 - Come corollario di questa situazione l'evoluzione ha premiato una caduta dell'*appeal* sessuale femminile con la menopausa assai più marcata della equivalente caduta maschile a parità di età, in modo da preservare le attenzioni sessuali dei maschi verso le femmine più giovani, con maggiori probabilità di successo riproduttivo
 - Analogamente il giovane maschio ha un *appeal* più forte dell'anziano, e questo corrisponde ad una maggiore capacità di occupare la nicchia ecologica con successo

24.3. Invecchiamento di tessuto e cellulare

 Le alterazioni cellulari legate all'età correlano con l'invecchiamento dell'intero organismo. Si dividono in:

- modificazioni funzionali
- modificazioni morfologiche


24.3.1. MODIFICAZIONI FUNZIONALI NELLA SENESCENZA

 La senescenza può essere vista come un deterioramento progressivo delle capacità funzionali dell'organismo, dovuto alla incapacitazione cellulare a far fronte pienamente alle richieste metaboliche fisiologiche




Molte funzioni cellulari progressivamente rallentano con l'età, tra cui:

- ↓ fosforilazione ossidativa
- ↓ sintesi di DNA, sintesi RNA-mediata di proteine e recettori cellulari
- ↓ riparazione dei danni cromosomiali
- ↓ *uptake* dei nutrienti


24.3.2. MODIFICAZIONI MORFOLOGICHE NELLA SENESCENZA

- 
- nuclei irregolari con lobature anomale
 - mitocondri vacuolati e pleiomorfi
 - riduzione del reticolo endoplasmatico
 - accumulo di lipofusina, un prodotto della perossidazione lipidica, che è espressione di danno ossidativo
 - accumulo di prodotti finali della glicosilazione non enzimatica delle proteine

24.4. Teorie sulla senescenza

-  Esistono moltissime teorie sulla senescenza: ognuna di esse spesso rende conto di un solo specifico aspetto del fenomeno
 -  Non possono essere viste come mutualmente esclusive, anzi spesso sono complementari
 -  Quello che segue è un elenco assolutamente incompleto di alcune teorie che storicamente hanno rappresentato un approccio particolarmente interessante
 - *Teoria di Hayflick*
 - *Teoria della mutagenesi intrinseca*
 - *Influenza ambientale*
 - *Teoria di Martin*
 - *Autoimmunità*
 - *Teoria di Denkla*
 - *Modificazioni post-traduzionali*
 - *Stress: **heat shock proteins***
-

24.4.1. TEORIA DI HAYFLICK: SENESCENZA REPLICATIVA

 Le cellule sono programmate per maturare, differenziarsi e morire dopo un certo numero finito di duplicazioni (teoria di Hayflick)


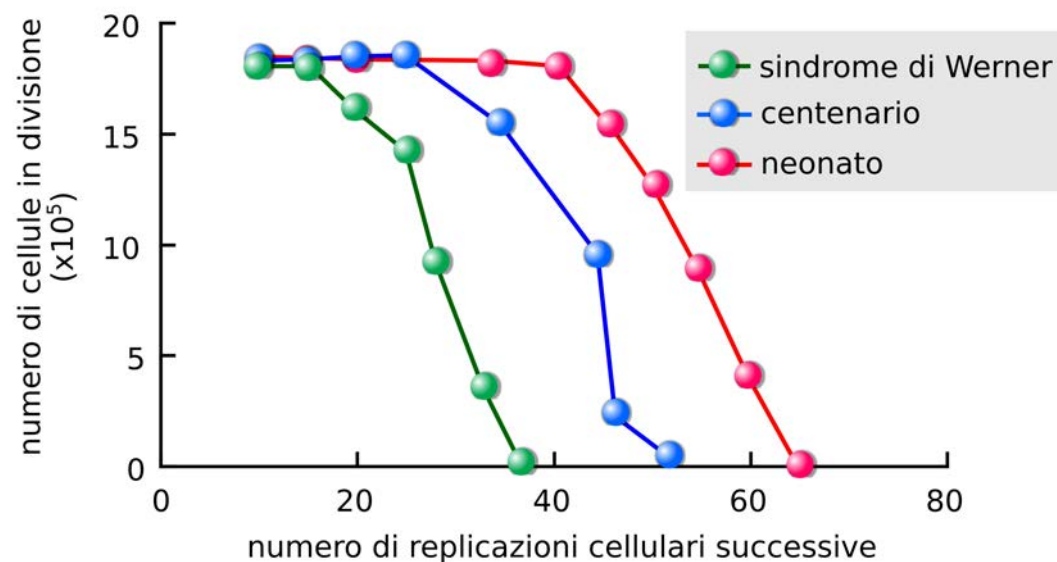
 Tale teoria si basa sull'osservazione secondo cui i fibroblasti coltivati in vitro subiscono 50 +/- 10 duplicazioni e quindi cessano di replicarsi

Figura 24.3. Divisioni cellulari in culture primarie di fibroblasti umani


Modificato da Dice (1993)

I pazienti con la sindrome di Werner mostrano invecchiamento precoce: il prodotto del gene mancante è una elicasi, una proteina coinvolta nella duplicazione e riparazione del DNA e in altre funzioni che ne richiedono lo srotolamento

Difetti a carico di questo enzima provocano il rapido accumularsi di alterazioni cromosomiche simili a quelle che si verificano durante l'invecchiamento cellulare




24.4.2. CONTARE LE REPLICAZIONI

 Sono stati proposti vari meccanismi per come le cellule possano “contare” le proprie divisioni:

- attivazione di geni senescenza-specifici (*c-fos* e *Rb*)
- induzione di inibitori della crescita
- accorciamento telomerico dei cromosomi
- altri meccanismi cromosomiali

24.4.3. I GENI OROLOGIO


 Orologi biologici geneticamente programmati paiono controllare il grado e la velocità dell'invecchiamento:

clk-1, un gene del nematode *Caenorhabditis elegans*, modifica la velocità di crescita e la durata del processo di sviluppo. I nematodi che hanno una particolare forma mutata del gene hanno:


- una vita del 50% più lunga
- una velocità di sviluppo inferiore
- un rallentamento di comportamenti ritmici

Probabilmente quindi il nematode mutante vive più di prima ma più lentamente: è dubitabile che soggettivamente in un essere senziente questo si trasformi in una percezione di vita più lunga

24.4.4. ESPRESSIONE GENICA NELLE CELLULE SENESCENTI

-  Dopo un numero determinato di divisioni, tutte le cellule si arrestano in uno stadio finale di quiescenza genetica, conosciuto come senescenza cellulare
- Le cellule senescenti presentano molte modificazioni dell'espressione genica, ma il problema chiave è capire quali modificazioni sono cause e quali sono effetti della senescenza cellulare
- es.: alcune delle proteine che inibiscono la progressione nel ciclo cellulare (prodotti dei geni che codificano gli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti (es.: p21), sono espressi ad un livello maggiore nelle cellule senescenti
-

24.4.5. ACCORCIAMENTO TELOMERICICO

-  I telomeri svolgono una funzione critica nella stabilizzazione della porzione terminale dei cromosomi e nell'ancoraggio di questi ultimi alla matrice nucleare
- i telomeri sono ridotti in lunghezza nelle cellule provenienti da colture primarie terminali o provenienti da soggetti in età avanzata
 - i telomeri più lunghi si trovano nello sperma, e sono più lunghi nelle cellule fetali che in quelle adulte
 - la loro de novo sintesi è regolata dall'enzima telomerasi
 - c'è correlazione tra la lunghezza dei telomeri ed il contenuto cellulare di telomerasi
- È stato quindi proposto che la perdita delle porzioni terminali dei cromosomi porti ad una perdita genica a cui corrisponde una diminuita capacità vitale
-

24.4.6. TELOMERI E VITA PROLIFERATIVA

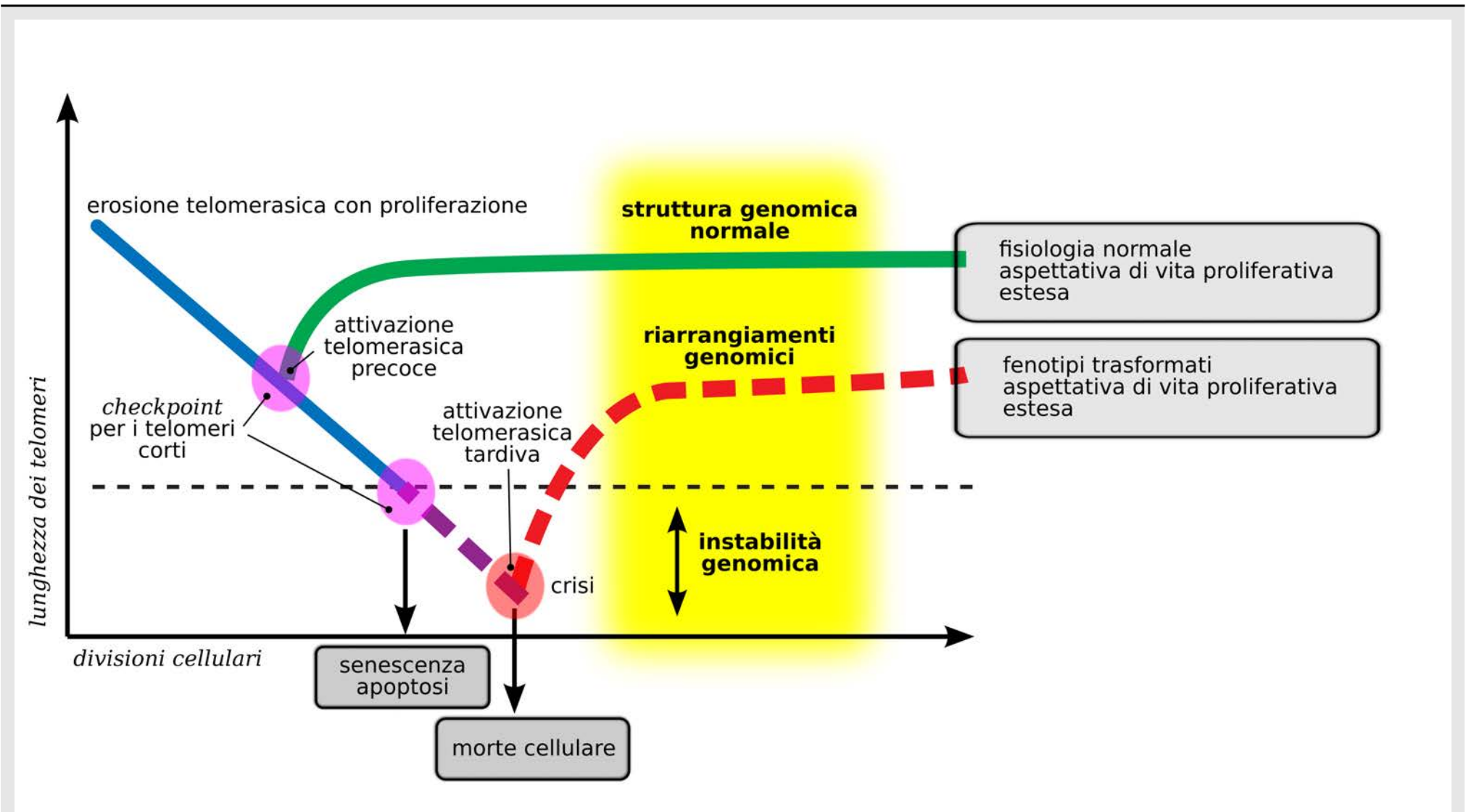


Figura 24.4. Telomeri: effetto sull'aspettativa di vita proliferativa. Liberamente tratto da Wong (2003)

24.4.7. TELOMERI: CHECKPOINT

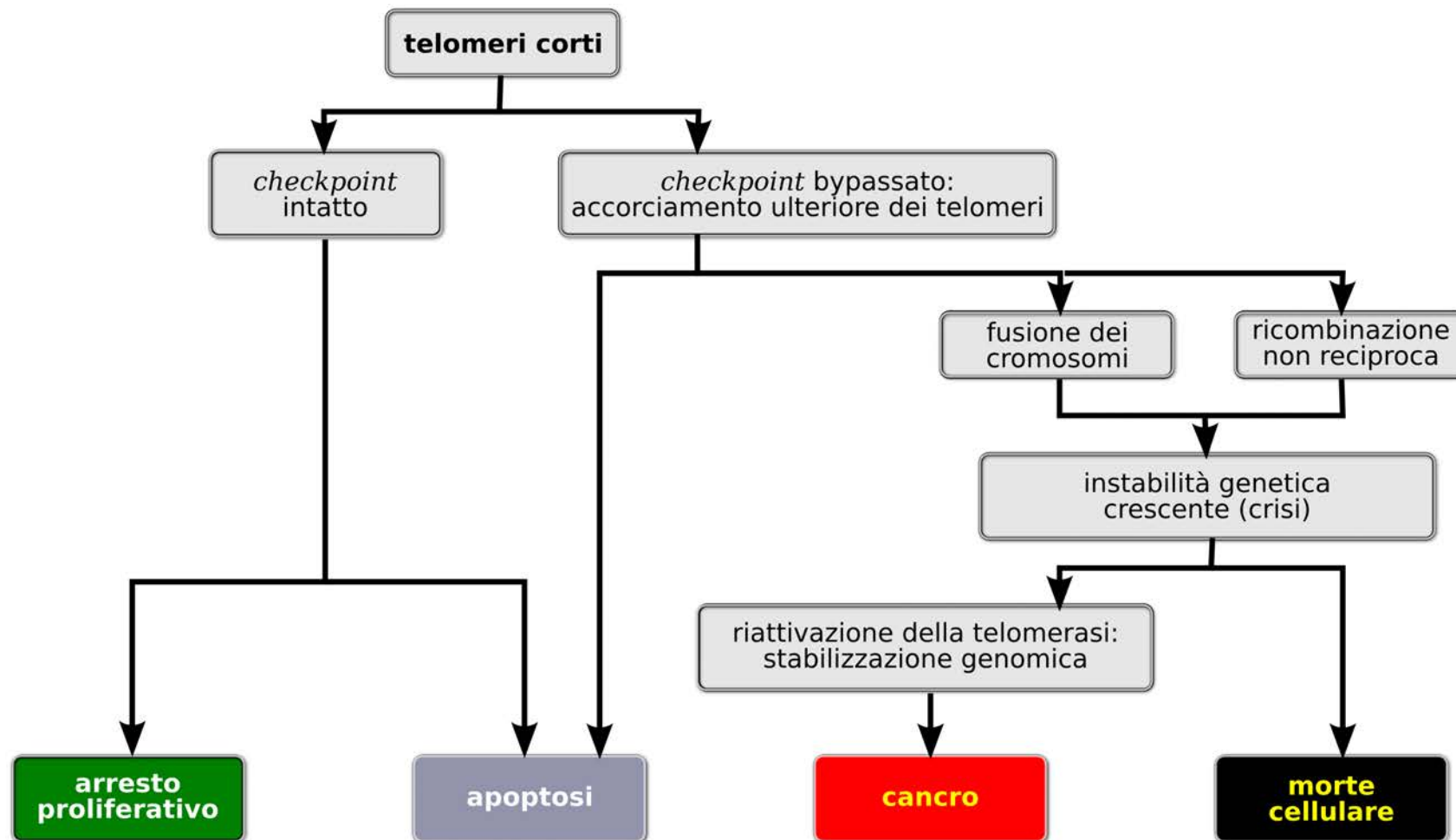




Figura 24.5: Telomeri: checkpoint. Liberamente tratto da Wong (2003)


24.4.8. TEORIA DELLA MUTAGENESI INTRINSECA


Definizione di senescenza cellulare derivata dalla teoria della mutagenesi intrinseca

La senescenza cellulare è la conseguenza dell'acquisizione progressiva, durante l'arco di vita dell'individuo, di inappropriate informazioni genetiche in grado di ostacolare la normale funzionalità cellulare e la sua sopravvivenza, o, in alternativa, di privare la cellula di programmi genetici ad essa necessari


-  Le cellule sarebbero potenzialmente immortali; alcune però vedono modificato il loro arco vitale da infinito a finito in seguito a insorgenza di errori mitotici
- Le cellule con errori mitotici, sostituiscono completamente le precedenti, rendendo possibile il manifestarsi del processo d'invecchiamento cellulare
-  La teoria della mutagenesi intrinseca, come altre teorie peraltro, non spiega perché la linea germinale sia immune dall'accumulo di errori, e, generazione dopo generazione, il suo orologio biologico riparta sempre da zero, senza provocare un accumulo di errori trans-generazionale


24.4.9. INFLUENZA AMBIENTALE

-  L'influenza ambientale esercita un ruolo importante

 -  Nell'animale da esperimento si può dimostrare un rallentamento nel processo dell'invecchiamento dovuto a:
 - restrizioni nell'alimentazione
 - somministrazione di anti-ossidanti
 - abbassamento della temperatura corporea
 - attraverso opportuni presidi, l'applicazione delle condizioni sopra riportate allunga la vita media di ratti da 24 a 36 mesi (+50%)
-

Radicali ossidanti

-  Il loro accumulo dipende prevalentemente da:
 - ripetute esposizioni ambientali a radiazioni ionizzanti
 - forme ridotte dell'ossigeno sono responsabili di circa 10,000 modificazioni di basi nel DNA per singola cellula/giorno, ed alla lunga superano la capacità di riparazione della cellula

 -  Si realizzano quindi le seguenti condizioni:
 - l'accumulo di pigmenti di lipofuscina (derivati dalla perossidazione dei lipidi), anche se questi residui non sono di per sé tossici.
 - mutazioni e delezioni nel DNA mitocondriale che aumentano significativamente con l'età
 - i radicali dell'ossigeno favoriscono l'ossidazione di proteine, inclusi enzimi, riducendone la emivita
-

Stress ossidativo e invecchiamento

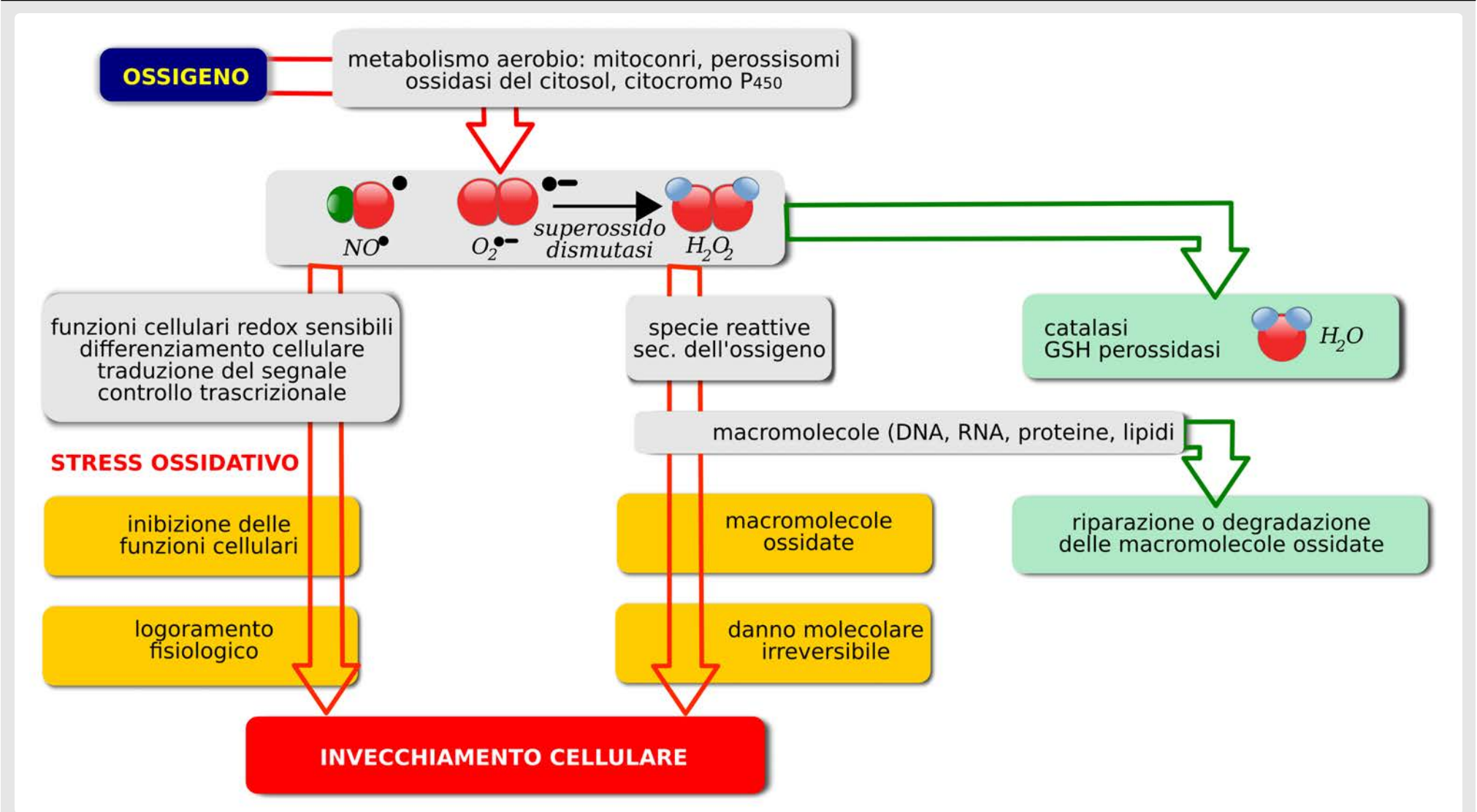






Figura 24.6. Stress ossidativo ed invecchiamento. SOD: superossido dismutasi. Liberamente tratto da (1997)


24.4.10. TEORIA DI MARTIN

-  Le influenze nocive per la cellula possono favorire:
- una maggior incidenza di errori nella trascrizione e traduzione dei programmi genetici
 - una riduzione nella efficienza dei meccanismi in grado di riparare le alterazioni insorte nel DNA
-  L'ambiente esercita la sua massima influenza sui tessuti le cui cellule hanno una ridotta capacità di rinnovamento per replicazione mitotica
-  Partendo da queste considerazioni Martin pone l'accento su due elementi in grado di indurre senescenza cellulare
- una limitazione nella capacità replicativa di varie cellule somatiche normali (senescenza clonale)
 - la progressiva acquisizione di un danno cellulare (senescenza post-replicativa)
-


24.4.11. AUTOIMMUNITÀ

-  Una variante alla teoria di Martin propone invece che siano gli errori genetici che insorgono, contemporaneamente o separatamente, in cellule bersaglio o effettrici del sistema immunitario a indurre una qualche forma di autoimmunità, a sua volta causa della progressiva senescenza cellulare e dell'intero organismo
-


24.4.12. TEORIA DI DENKLA: OROLOGIO NEUROENDOCRINO

 Denkla ha proposto l'esistenza di una sorta di orologio neuroendocrino responsabile dell'invecchiamento cellulare ed organico

Esso sarebbe basato sulla produzione da parte dell'ipofisi, sotto il diretto controllo dell'ipotalamo, di un cosiddetto ormone letale il quale indurrebbe la perdita della immuno-competenza e la progressiva senescenza dell'organismo


 L'alterazione nella produzione di melatonina che si osserva nell'età avanzata, con la correlata alterazione del ciclo sonno-veglia può essere riportata ad un'alterazione dell'orologio neuroendocrino

24.4.13. MODIFICAZIONI POST-TRADUZIONALI

 La glicosilazione non enzimatica delle proteine conduce alla formazione di prodotti terminali glicosilati capaci di *cross-linking* con le proteine adiacenti:


- questi prodotti aumentano fortemente con l'età perché difficilmente degradabili
 - le proteine glicosilate sono alla base di lesioni a carico del microcircolo che si osservano nel diabete mellito
 - la glicosilazione correlata all'età delle proteine del cristallino porta alla cataratta senile
-

24.4.14. STRESS: HEAT SHOCK PROTEINS

 Le *heat shock proteins* (HSP, letteralmente proteine da *shock* termico) sono proteine espresse sulla superficie di cellule sottoposte a stress

Il loro nome deriva dal fatto di essere state individuate in una situazione di stress termico: in realtà vengono prodotte a seguito di moltissime situazioni che pongano la cellula in uno stato di stress

Possono essere incluse tra le proteine di fase acuta

 Alterazioni nella induzione della produzione di *heat shock proteins*, particolarmente di HSP70, sono state dimostrate in cellule senescenti *in vitro* ed *in vivo* in animali da esperimento

Poiché la produzione di *heat shock proteins* rappresenta un importante meccanismo di risposta a molti stress, la loro diminuzione può diminuire la capacità di sopravvivenza cellulare

Al contrario, uno stato di stress prolungato può mantenere le cellule ed i tessuti in uno stato omeostatico non ottimale a lungo termine (es.: una prolungata permanenza di proteine di fase acuta)

24.4.15. SCHEMA RIASSUNTIVO SULLA SENESCENZA CELLULARE

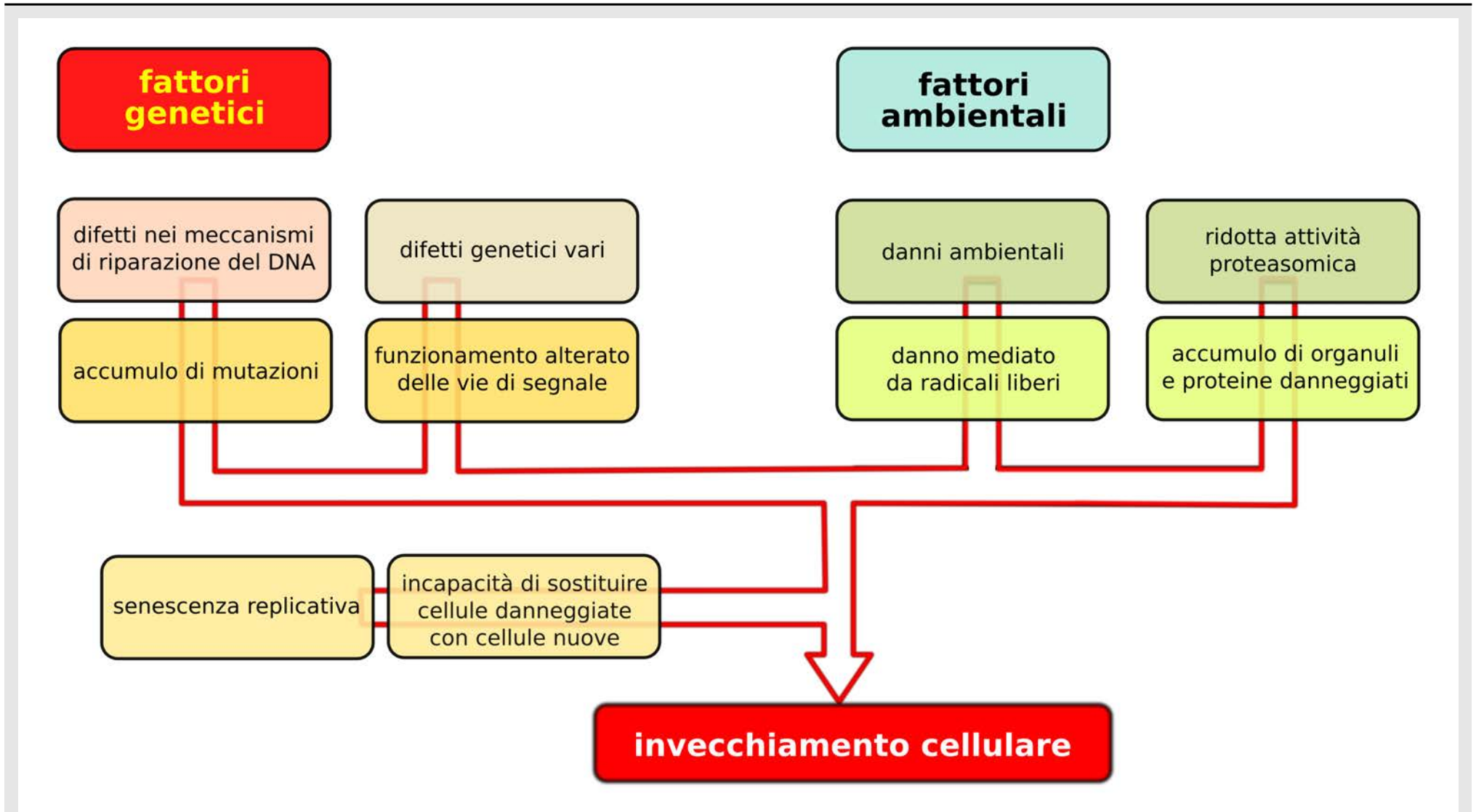



Figura 24.7: Schema riassuntivo sulla senescenza cellulare. Liberamente tratto da Kumar (2005)

24.4.16. INVECCHIAMENTO A LIVELLO BIOMOLECOLARE

 Seguono alcuni esempi delle molteplici alterazioni nella senescenza osservate a livello biomolecolare. L'elenco dei meccanismi biomolecolari coinvolti è in continua evoluzione: gli esempi sotto riportati hanno mero valore didattico

Mutazioni
specifiche

- non si conosce alcuna mutazione specifica singolarmente correlata con la senescenza

c-fos ed il
blocco in G₁
tardiva

- l'incapacità di duplicarsi delle cellule in senescenza, è associata alla mancata espressione del gene *c-fos* ed a un blocco del ciclo cellulare nella fase G₁ tardiva. Il blocco del ciclo cellulare nella fase G₁ tardiva può essere superato unendo *in vitro* cellule senescenti con cellule immortalizzate

Statina

- il blocco del ciclo cellulare è associato all'espressione di una proteina di 57 kDa, denominata statina, localizzata sulla superficie esterna della membrana plasmatica. Se aggiunte a proteine più giovani queste proteine bloccano la sintesi di DNA e la mitosi nella fase G₁ tardiva

Il prodotto del
gene del
retino-
blastoma

- il prodotto del gene del retinoblastoma è un inibitore della proliferazione cellulare che viene attivato per fosforilazione. L'incapacità di attivare alcune chinasi è caratteristica delle cellule invecchiate. Ne consegue l'incapacità di inattivare per fosforilazione i prodotti di geni che inibiscono la proliferazione

La telomerasi

- una diminuzione dell'attività telomerasica è stata strettamente associata all'aspettativa di vita non solo delle cellule ma anche dei singoli individui

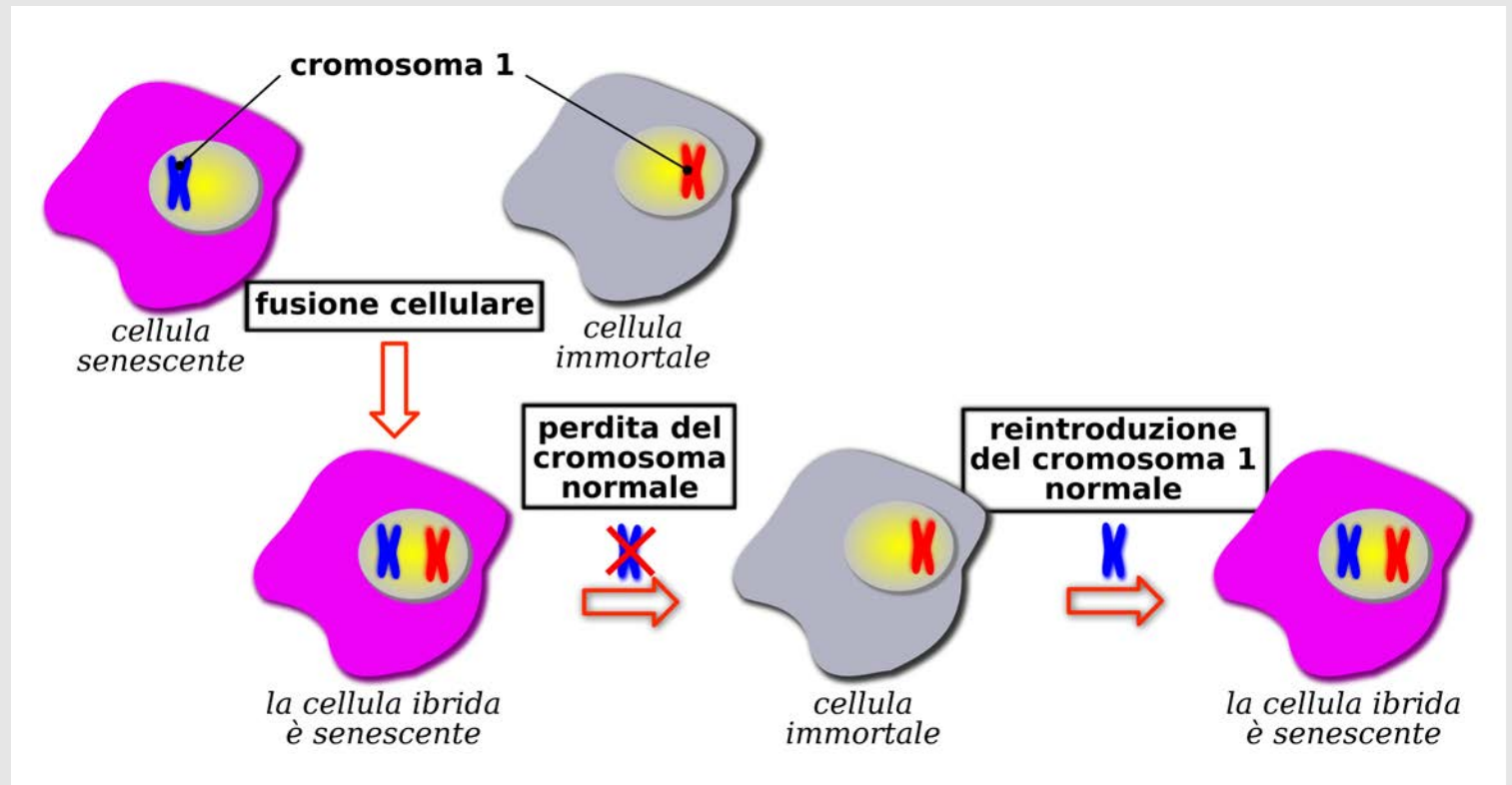
24.4.17. CROMOSOMA 1: LA SENESCENZA È DOMINANTE SULL'IMMORTALITÀ

Figura 24.8: Il ruolo del cromosoma 1 umano nella senescenza cellulare in vitro

Quando un fibroblasto umano normale con una aspettativa di vita limitata viene fuso con una cellula di criceto trasformata, la cellula ibrida che ne risulta va incontro a senescenza, dimostrando che la senescenza è dominante sull'immortalità

- La perdita del cromosoma 1 umano ristabilisce l'immortalità della cellula
- La reintroduzione di un cromosoma 1 umano normale conduce di nuovo a senescenza

Liberamente tratto da:
Sugawara (1990)



24.4.18. DOLLY E LA SENESCENZA



Che le nostre conoscenze sulla senescenza siano ancora scarse lo evidenzia la pecora Dolly:

- molte delle sue cellule mostravano un livello di senescenza pari non alla sua età ma a quella delle cellule da cui è stata clonata
- i suoi tessuti avevano una età apparente diversa tra loro

Il passaggio attraverso i gameti potrebbe essere quindi necessario per riportare a zero l'orologio biologico



La pecora Dolly è stata il risultato di uno dei primi esperimenti di clonazione di un mammifero che abbiano avuto successo

La clonazione somatica, partendo dal nucleo di una cellula somatica adulta inserito in una cellula uovo deprivata del proprio nucleo, fa nascere il nuovo individuo senza che il suo orologio biologico sia riportato a zero dai processi della gametogenesi e della selezione dei gameti

Presumibilmente il livello di senescenza di partenza viene influenzato dal tipo di cellula somatica da cui proviene il nucleo

24.5. *Principali fonti utilizzate*

Dice, J.F. (1993) Cellular and molecular mechanism of aging. Physiol. Rev. 73, 149-159

Kumar, V., Fausto, N, Abbas, A. (2005) Robbins and Cotran's Pathologic basis of disease. VII ed. Elsevier Saunders, Philadelphia

Mackenzie, E.R., Rakel, B. (eds.) (2006). Complementary and Alternative Medicine for Older Adults: A Guide to Holistic Approaches to Healthy Aging. Springer, New York, p. 136

Shore, D. (1997) Telomeres. Different means to common ends. Nature 385, 676-677

Sugawara, O., Oshimura, M., Koi, M., Annab, L.A., Barrett, J.C. (1990) Induction of cellular senescence in immortalized cells by human chromosome 1. Science, 247, 707-710

Weindruch, R, Sohal, R.S. (1997) Caloric intake and aging. N. Engl. J. Med 337, 986-994

Wong, J.M.Y, Collins, K. (2003) Telomere maintenance and disease. The Lancet 362, 983-988



25. *La malattia mentale*

II edizione

In collaborazione con Paola Longhi



(vale per tutto il capitolo)

25. La malattia mentale.....	785	25.2.4. Disturbi dell'umore.....	798
25.1. LA MALATTIA MENTALE: INQUADRAMENTO CULTURALE.....	787	25.2.5. Disturbi d'ansia.....	799
25.1.1. La classificazione diagnostica del disagio/malattia mentale.....	788	25.2.6. Disturbi somatoformi.....	800
25.1.2. Cronicità della malattia mentale.....	788	25.2.7. Disturbi sessuali e dell'identità di genere.....	800
25.1.3. Esordio ed evoluzione della malattia mentale.....	789	25.2.8. Disturbi dell'alimentazione.....	800
25.1.4. Patogenesi dell'autismo.....	790	25.2.9. Disturbi di personalità.....	801
25.1.5. Anatomia funzionale legata alla schizofrenia.....	791	25.3. BASI BIOLOGICHE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA E PSICOTERAPICA...803	
25.1.6. Dopamina, farmaci e sintomi psicotici.....	792	25.3.1. Farmaci e schizofrenia.....	803
25.1.7. Genetica.....	793	25.3.2. Terapia farmacologica della depressione.....	804
25.2. CLASSIFICAZIONE DELLE PATOLOGIE PSICHIATRICHE.....	795	25.3.3. Elettroshock.....	804
25.2.1. Fenotipi.....	795	25.3.4. Lito.....	804
25.2.2. Gli assi secondo il DSM IV.....	795	25.3.5. Psicoterapia cognitivo-comportamentale.....	805
25.2.3. Schizofrenia.....	797	25.3.6. Psicoterapia breve.....	805

25.4. MALATTIE NEUROLOGICHE COMUNI CON RIFLESSI SULL'ATTIVITÀ MENTALE	806
25.5. EPILESSIA.....	807
25.6. DISTURBI DEL SONNO.....	809
25.6.1. Narcolessia.....	809
25.6.2. Insonnia.....	810
25.7. LE MALATTIE NEURODEGENERATIVE	813
25.7.1. Caratteristiche fondamentali comuni.....	813
25.7.2. Patologia da misfolding proteico.....	814
25.7.3. Morbo di Alzheimer.....	816
25.7.4. Morbo di Parkinson.....	821
25.8. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	822



25.1. La malattia mentale: inquadramento culturale



La malattia psichiatrica è sempre stata in bilico tra essere considerata:

- malattia/disagio sociale (incluse interpretazioni religiose come possessione, ecc.)
- malattia della mente
- malattia del cervello



Nella nostra cultura occidentale moderna viene generalmente, ma non unanimemente, accettata la seguente impostazione:

Le malattie psichiatriche sono un gruppo eterogeneo di malattie del cervello con sintomi che coinvolgono

- *emozioni*
- *funzioni cognitive superiori*
- *capacità di controllare comportamenti complessi*

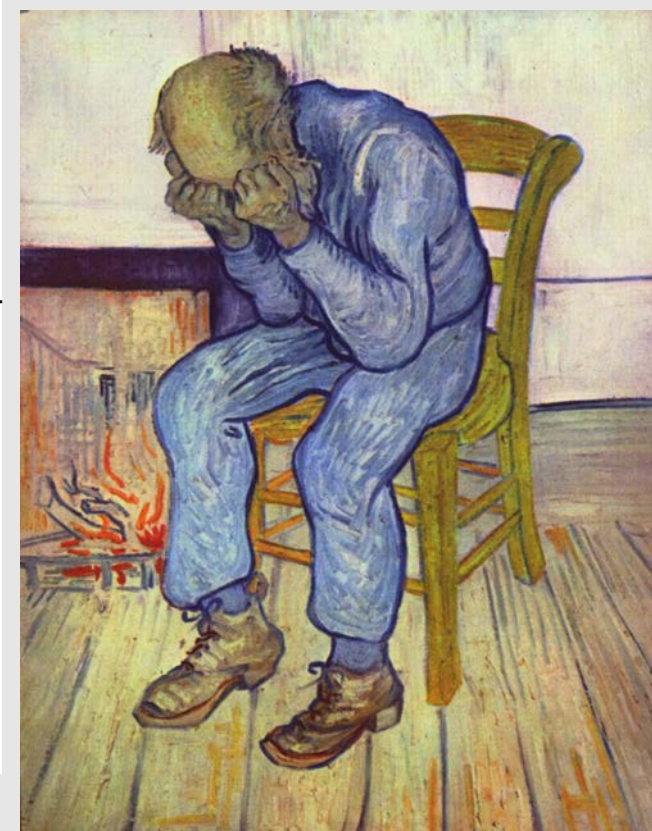


Figura 25.1. Vincent Van Gogh: ritratto di Vincent Willem

25.1.1. LA CLASSIFICAZIONE DIAGNOSTICA DEL DISAGIO/MALATTIA MENTALE

 La classificazione in uso è codificata nel **DSM-IV** (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders of the American Psychiatric Association, IV edizione*)

Il confine tra malattie psichiatriche e neurologiche (malattie del sistema nervoso su base organica riconosciuta) è arbitrario ed in continua evoluzione

Nelle aree di sovrapposizione come **autismo**, **morbo di Tourette**, e **morbo di Alzheimer** la patologia viene trattata alternativamente da psichiatri o neurologi

Il termine di malattia mentale, ancorché ampiamente in uso, non rende conto del substrato neuronale di questa patologia e degli effetti delle variazioni strutturali anatomiche e fisiologiche sul comportamento

25.1.2. CRONICITÀ DELLA MALATTIA MENTALE

 Le principali malattie psichiatriche seguono un decorso cronico


- ansietà
- deficit di attenzione associato all'iperattività
- autismo
- sindromi ossessivo-compulsive
- schizofrenia


Alcune sono ricorrenti


- depressioni


anche se spesso perfino le depressioni bipolari (definite con decorso episodico) assumono aspetti di cronicità

25.1.3. ESORDIO ED EVOLUZIONE DELLA MALATTIA MENTALE

-  I sintomi della malattia psichiatrica esordiscono spesso in giovane età, riducendo la capacità dei bambini e degli adolescenti che ne sono colpiti di imparare, e compromettendo la loro capacità di comportamento adulto nel lavoro ed in altri ruoli fondamentali della vita

 -  A causa della loro elevata prevalenza, precoce esordio, e persistenza, le malattie psichiatriche contribuiscono in modo molto significativo al carico assistenziale

 -  Le malattie mentali rappresentano una significativa causa di morte: la malattia psichiatrica costituisce il principale fattore di rischio nel suicidio, l'anoressia è una causa di morte tra le più frequenti tra le giovani donne

 -  Le malattie psichiatriche più comuni coinvolgono reti nervose ampiamente distribuite nel sistema nervoso centrale e mancano di una evidente localizzazione neuro-patologica, rendendo molto difficile individuare variazioni specifiche della malattia
-

25.1.4. PATOGENESI DELL'AUTISMO



Nell'autismo

- la predisposizione genetica e le influenze ambientali alterano i tipici *pattern* dell'espressione genica
- i *pattern* alterati di espressione genica modificano lo sviluppo cerebrale
- alterazioni nello *splicing* dell'RNA messaggero e alterazioni sinaptiche sono controllate primariamente dalla genetica
- le risposte immunitarie nel cervello autistico sono o ambientali o adattative
- i deficit genetici ed ambientali insieme provocano insufficienze nelle connessioni cerebrali

Insufficienti connessioni cerebrali hanno come conseguenza ultima

- alterazioni comportamentali
- alterazioni cognitive
- alterazioni emotive

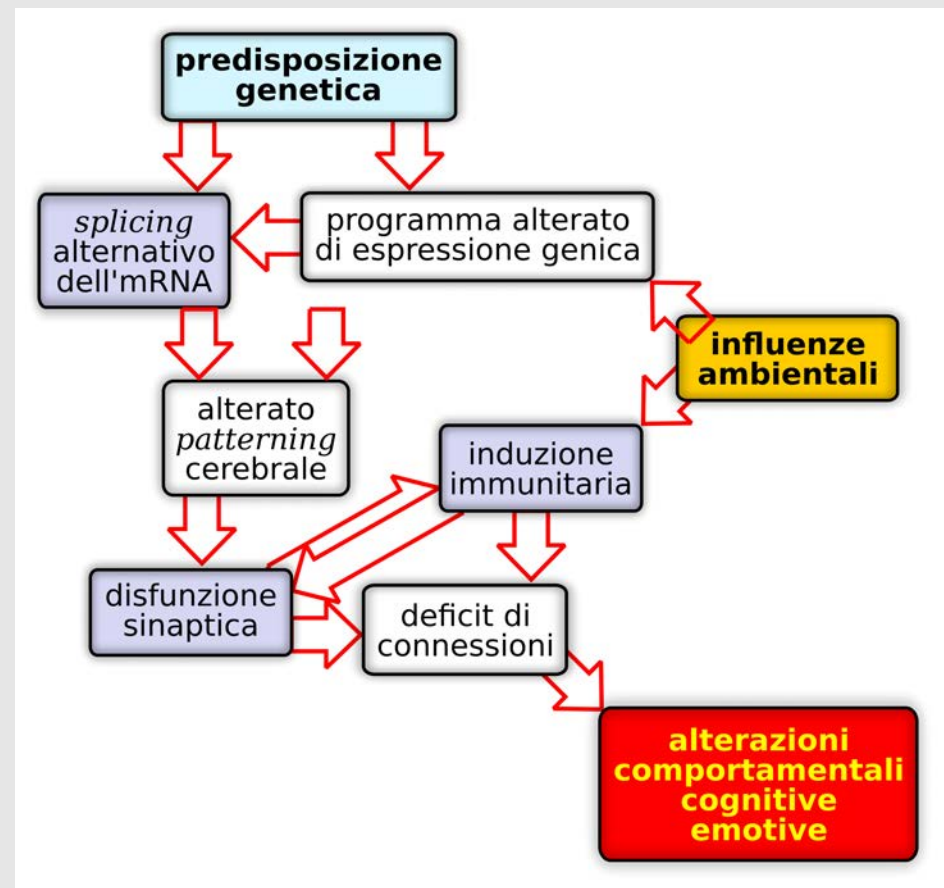


Figura 25.2. La complessità dell'autismo. Ridisegnato da Korade (2011)

25.1.5. ANATOMIA FUNZIONALE LEGATA ALLA SCHIZOFRENIA

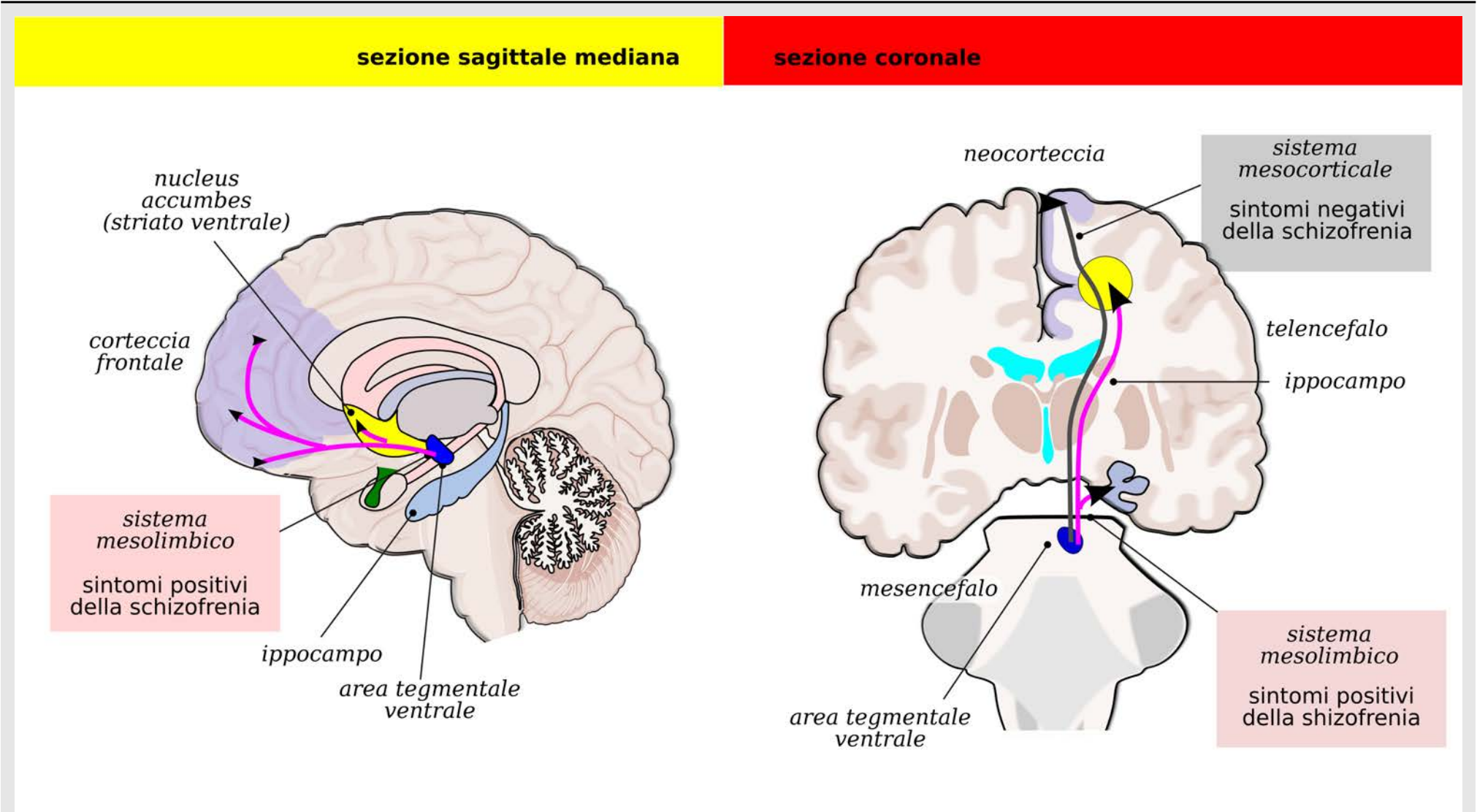


Figura 25.3. Le principali vie dopaminergiche cerebrali implicate nelle manifestazioni cliniche della schizofrenia. Da Kandel (2000) ridisegnato

25.1.6. DOPAMINA, FARMACI E SINTOMI PSICOTICI

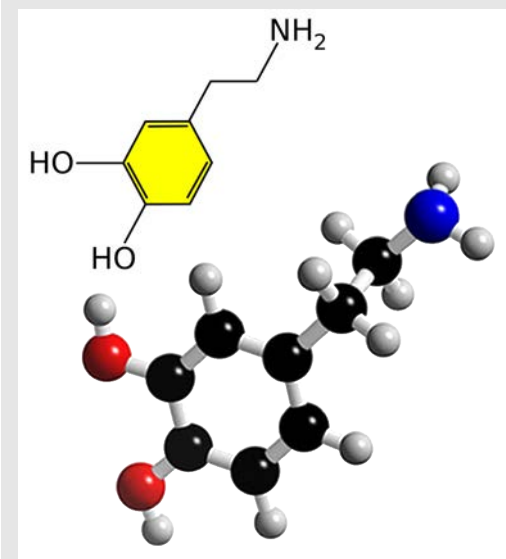


Figura 25.4. Dopamina: struttura

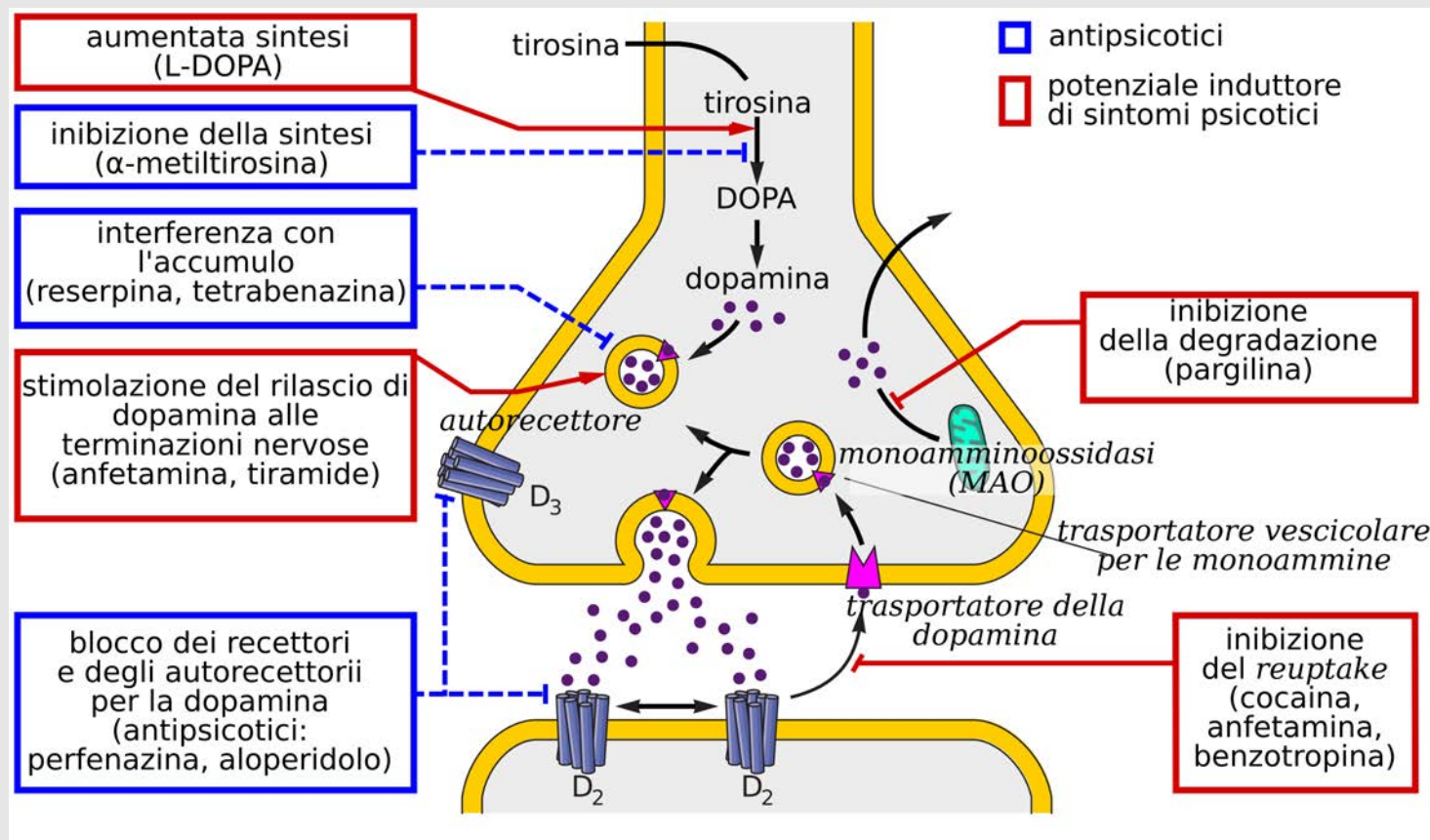


Figura 25.5. Relazione tra dopamina, farmaci e sintomi psicotici. Adattato da Reus (2008). Tra parentesi i nomi dei principi attivi farmacologici più comuni per i quali si conosce una interazione con le vie dopaminergiche

25.1.7. GENETICA




Viste le difficoltà di affrontare le basi morfo-funzionali delle malattie psichiatriche (a partire dalla localizzazione di un difetto morfo-funzionale apparente), la ricerca si è rivolta alle basi genetiche della malattia mentale

La speranza è di individuare varianti genetiche connesse con un aumentato rischio di patologia, e conseguentemente di individuare anche le basi neurologiche della malattia mentale

Vi sono infatti numerosi studi derivati dall'osservazione di famiglie, figli gemelli e adottivi che dimostrano come la genetica giochi un ruolo significativo nelle malattie psichiatriche maggiori incluse schizofrenia, disturbi bipolari, e depressivi

- la frequenza della schizofrenia nella popolazione generale è circa 1%, tuttavia quando uno di due gemelli ha avuto una diagnosi di schizofrenia, la probabilità che l'altro gemello sviluppi la malattia è pari al 50%
 - un parente di primo grado (DNA uguale per circa il 50%) di un paziente schizofrenico ha il 9% di probabilità di ammalarsi anch'egli/ella di schizofrenia
 - in uno studio scandinavo, figli di madre schizofrenica adottati alla nascita hanno sviluppato la patologia nel 25% dei casi
-

Geni candidati

 Al momento nessun gene certamente correlato alla patogenesi delle malattie mentali è stato identificato

I candidati più forti sono:


- *disrupted in schizophrenia* (DISC1): un gene che è stato trovato interrotto da una traslocazione in una famiglia con sintomi schizofrenici presenti in tutti i portatori
- *distrobrevin-binding protein 1* (DTNBP1)
- *neuregulin 1* (NRG1): che codifica per una proteina coinvolta nella migrazione neuronale e nell'espressione di recettori per N-metil-D-aspartato (NMDA) glutammato

Candidati più incerti sono:

- attivatore della D-ammino-ossidasi (DAOA)
- regolatore della trasmissione del segnale da parte della proteina G-4 (RGS4)
- omologo di un oncogene murino (AKT1)

Sino ad ora non è stata identificata trasmissione mendeliana nelle malattie psichiatriche comuni

Influenze non direttamente genetiche

 Nella schizofrenia i geni non sono di per sé causa sufficiente di innesco della malattia: è necessario un secondo cofattore eziopatogenetico ambientale: candidati plausibili, anche se non certi sono

- denutrizione materna durante la gestazione
 - luogo di nascita urbano
 - migrazione
 - età paterna elevata
 - esposizione intra-uterina a malattie virali
-

25.2. Classificazione delle patologie psichiatriche

25.2.1. FENOTIPI

 Un ulteriore ostacolo alla determinazione del substrato genetico nella malattia psichiatrica è rappresentato dal fatto che:

- *non vi sono al momento misure diagnostiche obiettive delle malattie psichiatriche, né vi sono marker biologici identificativi*

La classificazione diagnostica (DSM-IV) deriva dal **consenso esperto** basato sui gruppi di sintomi e segni (*cluster*) e sul decorso della malattia






Questo spesso impedisce una attribuzione diagnostica certa dei pazienti e quindi l'elaborazione di un *link* solido con le evidenze genetiche

25.2.2. GLI ASSI SECONDO IL DSM IV


Tabella 25.52: Assi secondo il DSM IV

Asse	caratteristica
I	presenza o assenza di una malattia psichiatrica maggiore
II	disturbi di personalità
III	condizione clinica generale
IV	presenza di problemi psico-sociali ed ambientali
V	valutazione generale della funzionalità psico-sociale

Tabella 25.53: Quadri clinici della malattia mentale


Raggruppamenti primari principali	quadri clinici	
 schizofrenia	<ul style="list-style-type: none"> ● catatonico ● paranoidi 	<ul style="list-style-type: none"> ● disorganizzato ● residuo
 disturbi dell'umore	<ul style="list-style-type: none"> ● depressione maggiore ● disturbi bipolari 	<ul style="list-style-type: none"> ● disturbi dell'umore dovuti ad una condizione medica generale
 disturbi d'ansia	<ul style="list-style-type: none"> ● disturbi di panico ● disturbi d'ansia generalizzati ● fobie 	<ul style="list-style-type: none"> ● disturbi da stress ● disturbi ossessivo-compulsivi
 disturbi somatoformi	<ul style="list-style-type: none"> ● disturbo di somatizzazione (già isteria o sindrome di Briquet) 	<ul style="list-style-type: none"> ● ipocondria
 disturbi sessuali e dell'identità di genere	<ul style="list-style-type: none"> ● disfunzioni sessuali 	<ul style="list-style-type: none"> ● parafilie
 disturbi dell'alimentazione	<ul style="list-style-type: none"> ● anoressia nervosa 	<ul style="list-style-type: none"> ● bulimia nervosa
 disturbi di personalità	<ul style="list-style-type: none"> ● cluster A ● cluster B 	<ul style="list-style-type: none"> ● cluster C


25.2.3. SCHIZOFRENIA

 La schizofrenia è una sindrome eterogenea caratterizzata da sintomi di alterazione del linguaggio, della percezione, del pensiero, dell'attività sociale, dell'affettività e della volontà presente in circa lo 0.85% della popolazione mondiale

Nessun sintomo è patognomonico di schizofrenia:


- *la diagnosi comporta il riconoscimento di una costellazione di segni e sintomi associati a menomazione del funzionamento sociale e lavorativo*

 La patologia si instaura generalmente nella tarda adolescenza, ha una insorgenza insidiosa (assai meno comunemente acuta) e spesso una prognosi infausta, che progredisce dall'isolamento sociale e da presenza di percezioni distorte sino a ricorrenti deliri ed allucinazioni

 I pazienti possono presentare sintomi “positivi” o “negativi”

- **sintomi positivi:** disorganizzazione concettuale, deliri, allucinazioni
- **sintomi negativi:** perdita di funzione, anedonia, diminuita espressività emotiva, diminuita capacità di concentrazione, diminuito legame sociale


I quattro sottotipi principali di schizofrenia sono: **catatonico**, **paranoide**, **disorganizzato** e **residuo**

 La prognosi dipende non dalla severità dei sintomi ma dalla risposta ai farmaci antipsicotici, che è scarsamente prevedibile

Raramente si può avere una remissione permanente senza ricadute

Il suicidio è la conclusione per circa il 10% dei soggetti schizofrenici

25.2.4. DISTURBI DELL'UMORE

-  Sono disturbi che hanno come caratteristica predominante un'alterazione dell'umore
- **depressione maggiore**
È definita come una flessione dell'umore che si presenta quotidianamente per almeno due settimane consecutive
 - **disturbi bipolari**
È caratterizzata da imprevedibili mutamenti di umore dalla mania alla depressione. Alcuni pazienti soffrono solo di attacchi ricorrenti di mania, che nella sua forma pura è associata con aumentata attività psicomotoria, eccessiva estroversione sociale, diminuito bisogno di sonno, impulsività ed incapacitazione di giudizio con un atteggiamento grandioso, espansivo e qualche volta irritabile
 - **disturbo dell'umore dovuto ad una condizione medica generale**
La depressione che si presenta nel contesto di una malattia fisica è di difficile valutazione. La sintomatologia depressiva può riflettere lo *stress* psicologico causato dalla malattia, o alla malattia stessa, o alla terapia, o essere preesistente e coesistere con la malattia
-

25.2.5. DISTURBI D'ANSIA



- **disturbi di panico**

Sono definiti dalla presenza di ricorrenti e improvvisi attacchi di panico, che sono episodi distinti di intensa paura e disagio accompagnati da numerosi sintomi fisici, tra cui: palpitazioni, sudorazione, tremori, dolore toracico, dispnea, vertigini, e paura di morte imminente

- **disturbi d'ansia generalizzati**

Sono definiti dalla presenza di preoccupazioni persistenti, eccessive e/o non realistiche associate con elevata tensione muscolare, incapacità di concentrazione, elevato livello di attivazione del sistema nervoso simpatico, irrequietezza ed insonnia

- **fobie**

sono caratterizzate dalla presenza di marcata e persistente paura nei confronti di oggetti o situazioni, che dà origine ad immediate reazioni di ansietà


- **disturbi da stress**

sono caratterizzati dallo sviluppo di sintomi ansiosi dopo eventi traumatici estremi, come la minaccia della propria morte, o la morte della persona amata. La reazione può essere immediata subito dopo l'evento o ritardata e ricorrente


- **disturbi ossessivo-compulsivi**

sono caratterizzati da idee, pensieri, impulsi, o immagini persistenti e comportamenti ripetitivi che interferiscono negativamente con la vita quotidiana; come la paura di contaminazione o della presenza di germi


25.2.6. DISTURBI SOMATOFORMI

-  ● Nei disturbi somatoformi il paziente lamenta disturbi fisici multipli riferibili ad organi e sistemi diversi
 - Pazienti che lamentano disturbi somatici multipli che non possono essere ascritti ad una comune condizione clinica o all'effetto dell'alcool o di altra droga sono comuni nella pratica medica: circa il 5% di tutti i pazienti
-

25.2.7. DISTURBI SESSUALI E DELL'IDENTITÀ DI GENERE

-  ● **disfunzioni sessuali**. Es.: disturbi del desiderio sessuale, disturbo maschile dell'erezione, disturbo dell'orgasmo, da dolore sessuale come dispareunia e vaginismo, etc.
 - **parafilie**. Es.: esibizionismo, feticismo, pedofilia, masochismo, sadismo, etc.
-

25.2.8. DISTURBI DELL'ALIMENTAZIONE

-  I disturbi dell'alimentazione sono caratterizzati da grossolane alterazioni del comportamento alimentare
Caratteristica essenziale comune è la presenza di una alterata percezione del peso e della propria immagine corporea
 - **anoressia nervosa**. Le manifestazioni essenziali sono il rifiuto di mantenere il peso corporeo al di sopra del peso minimo normale, intenso timore di acquistare peso, alterazione dell'immagine corporea. Nelle femmine, dopo il menarca, amenorrea. Sta diventando la forma più comune di morte nelle giovani donne (12-24 anni) in Italia. L'anoressia sta aumentando di frequenza anche nei maschi
 - **bulimia nervosa**. Le manifestazioni principali sono: presenza di abbuffate e di inappropriati metodi di compensazione per prevenire il conseguente aumento di peso: uso improprio di lassativi e diuretici, vomito procurato, attività fisica compulsiva
-

25.2.9. DISTURBI DI PERSONALITÀ



I disturbi di personalità sono caratterizzati da modalità particolari di pensare, sentire e di gestire i rapporti interpersonali, connotati da rigidità e che conducono ad una significativa riduzione di performance sociale e a *stress* soggettivo


I comportamenti che si osservano nei disturbi di personalità non sono secondari ad altra patologia psichiatrica, non sono precipitati da assunzione di droghe o da altre condizioni cliniche patologiche


Soggetti con disordini di personalità vengono spesso considerati come “pazienti difficili” in quanto richiedono attenzione molto elevata e non seguono facilmente i piani terapeutici

Il rischio di comorbilità con una patologia psichiatrica maggiore è aumentato nei pazienti con disturbi di personalità

I disordini di personalità sono stati raggruppati in 3 diversi *cluster* che si sovrappongono tra di loro (parecchi pazienti soddisfano criteri presenti in più *cluster* diversi)


I cluster dei disturbi di personalità

-  **cluster A:** include i disordini di personalità **paranoide, schizoide e schizotipico**. Include:
- soggetti che sono strani ed eccentrici e che mantengono una distanza emotiva tra sé e gli altri. Questi soggetti presentano una ristretta emotività e rimangono socialmente isolati
 - pazienti con disturbi schizotipici hanno esperienze percettive inusuali, ed esprimono una interpretazione magica del mondo esterno
 - l'aspetto essenziale del disturbo paranoide consiste in una profonda mancanza di fiducia e sospettosità verso gli altri tale da essere ingiustificata dalle evidenze disponibili


-
-  **cluster B:** include tipi **antisociali, borderline, istrionici e narcisistici**. Descrive individui il cui comportamento è impulsivo, eccessivamente emotivo ed erratico, caratterizzato da ricerca di attenzione

-
-  **cluster C:** include i tipi di personalità **evitanti, dipendenti**, ed **ossessivo-compulsivi**: i tratti comportamentali tipici sono ansietà e paura
-

25.3. Basi biologiche della terapia farmacologica e psicoterapica

 Al momento abbiamo a disposizione un armamentario di trattamenti utili per molte delle affezioni psichiatriche più comuni, anche se non ci sono cure per le malattie psichiatriche: sintomi residui sono comuni così come ricadute e la presenza di effetti collaterali a volte molto importanti

25.3.1. FARMACI E SCHIZOFRENIA

 A esempio della situazione odierna della terapia farmacologica della malattia mentale possiamo prendere la schizofrenia, per il cui trattamento sono stati messi a punto numerosi farmaci

In ogni dato singolo soggetto l'efficacia di una specifica terapia farmacologica è al momento largamente imprevedibile. Spesso si deve trovare un equilibrio tra effetto e sintomi collaterali per tentativi

Nella schizofrenia abbiamo:

- sintomi psicotici come allucinazioni e deliri (sintomi “positivi”)
- isolamento sociale, impoverimento del linguaggio, mancanza di motivazioni (sintomi “negativi”)
- incapacitazione nell'eseguire compiti (sintomi cognitivi)

Sia i sintomi positivi che i sintomi negativi si pensa siano legati al sistema dopaminergico del cervello


L'effetto primario dei farmaci antipsicotici è essenzialmente un miglioramento dei sintomi psicotici positivi

Tutti i farmaci antipsicotici ad eccezione della clozapina hanno una efficacia simile, differendo significativamente però negli effetti collaterali

La clozapina ed alcuni altri farmaci si pensa abbiano un modesto effetto sui sintomi negativi della schizofrenia

Nessuno dei farmaci utilizzati correntemente ha alcun effetto purtroppo sui sintomi cognitivi che sono centrali nello sviluppo della malattia


25.3.2. TERAPIA FARMACOLOGICA DELLA DEPRESSIONE

 I farmaci che agiscono nella depressione lo fanno aumentando i livelli sinaptici di serotonina, noradrenalina e, più raramente, di dopamina

Il termine di antidepressivi è confondente in quanto lo spettro di condizioni mentali su cui sono attivi è molto più vasto della depressione e comprende anche gli stati ansiosi, stati di panico, etc...


La sensibilità dei pazienti alla terapia è variabile, e circa un paziente su tre non risponde affatto

25.3.3. ELETTROSHOCK

 Quando nelle depressioni gravi ogni altro trattamento fallisce continua ad essere possibile la terapia elettroconvulsivante, o **elettroshock**




Di fronte ad una sofferenza di vivere così alta da indurre al suicidio, il rapporto costo/beneficio consente eticamente l'uso anche di mezzi invasivi: l'elettroshock quando appropriato ha effetti collaterali minori di taluni approcci farmacologici pesanti

25.3.4. LITIO


 Il litio ed alcuni dei farmaci anti-convulsivanti riducono le variazioni di umore nei disordini bipolari e sono in grado di bloccare episodi maniacali anche se non mancano ricadute, residui sintomi depressivi e gravi effetti collaterali

A concentrazioni farmacologiche il litio interagisce con almeno due diverse vie di segnale, anche se il suo esatto meccanismo di azione non è ancora definito

25.3.5. PSICOTERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTALE

-  La psicoterapia cognitivo-comportamentale è strutturata per focalizzare il trattamento di specifici sintomi
Ha dimostrato efficacia nella depressione da lieve a moderata, negli stati di ansia e nei disturbi ossessivo-compulsivi
-
-  La terapia cognitiva è risultata efficace anche nei pazienti a rischio di suicidio.
Gli strumenti di diagnosi psicologica permettono di identificare i soggetti a rischio, mentre la psicoterapia cognitiva è in grado di ridurre la frequenza di secondi tentativi di suicidio da parte di pazienti sopravvissuti ad un primo tentativo
-
-  Questo tipo di terapia è stato esteso al trattamento di altre condizioni di disagio mentale:
- stati ansiosi
 - disturbi dell'alimentazione
 - disturbi ossessivo-compulsivi
 - disturbi della personalità (*borderline*)
-

25.3.6. PSICOTERAPIA BREVE

-  La terapia cognitiva ha rimpiazzato l'approccio psicoanalitico dinamico come trattamento psicoterapico prioritario
Il suo successo ha stimolato lo sviluppo di altre forme di psicoterapia breve
Forme di psicoterapia breve si sono dimostrate efficaci in una varietà di situazioni cliniche in *trial* controllati
Perciò paradossalmente uno degli effetti della nuova psichiatria biologicamente orientata è stata la dimostrazione basata su evidenze biologiche dell'efficacia di terapie psicologiche, di cui si è potuto dimostrare una capacità di modificare il funzionamento e forse anche la struttura del cervello
-

25.4. Malattie neurologiche comuni con riflessi sull'attività mentale



Molte malattie neurologiche, ed in particolare quelle che colpiscono il sistema nervoso centrale hanno dei riflessi sulla salute mentale del paziente

Anche una necrosi ischemica cerebrale, se colpisce determinate aree, può danneggiare la sfera di relazione, e la capacità di interagire correttamente a livello cognitivo-comportamentale

Tuttavia ci sono alcune patologie neurologiche che più di altre si estrinsecano anche con quadri di disagio o malattia mentale

Tra i più comuni ricordiamo:

- epilessie
- disturbi del sonno
- morbo di Alzheimer
- morbo di Parkinson
- cefalee ed emicranie

25.5. Epilessia

☞ L'epilessia (dal greco *ἐπιληψία*) è una condizione cronica neurologica caratterizzata da ricorrenti e improvvise crisi epilettiche

La crisi epilettica è la scarica improvvisa, eccessiva e rapida di una popolazione più o meno estesa di neuroni che fanno parte della sostanza grigia dell'encefalo (definizione di Jackson, 1863)

I neuroni interessati dalla scarica formano il **focolaio epilettogeno**

☞ L'epilessia è caratterizzata dalla presenza di convulsioni

L'accertata presenza di episodi convulsivi non occasionali, e quindi associata alla previsione del ripetersi di episodi simili, ha conseguenze molto gravi sulla vita sociale del paziente: sospensione della patente di guida, impossibilità a svolgere molte mansioni lavorative, etc.

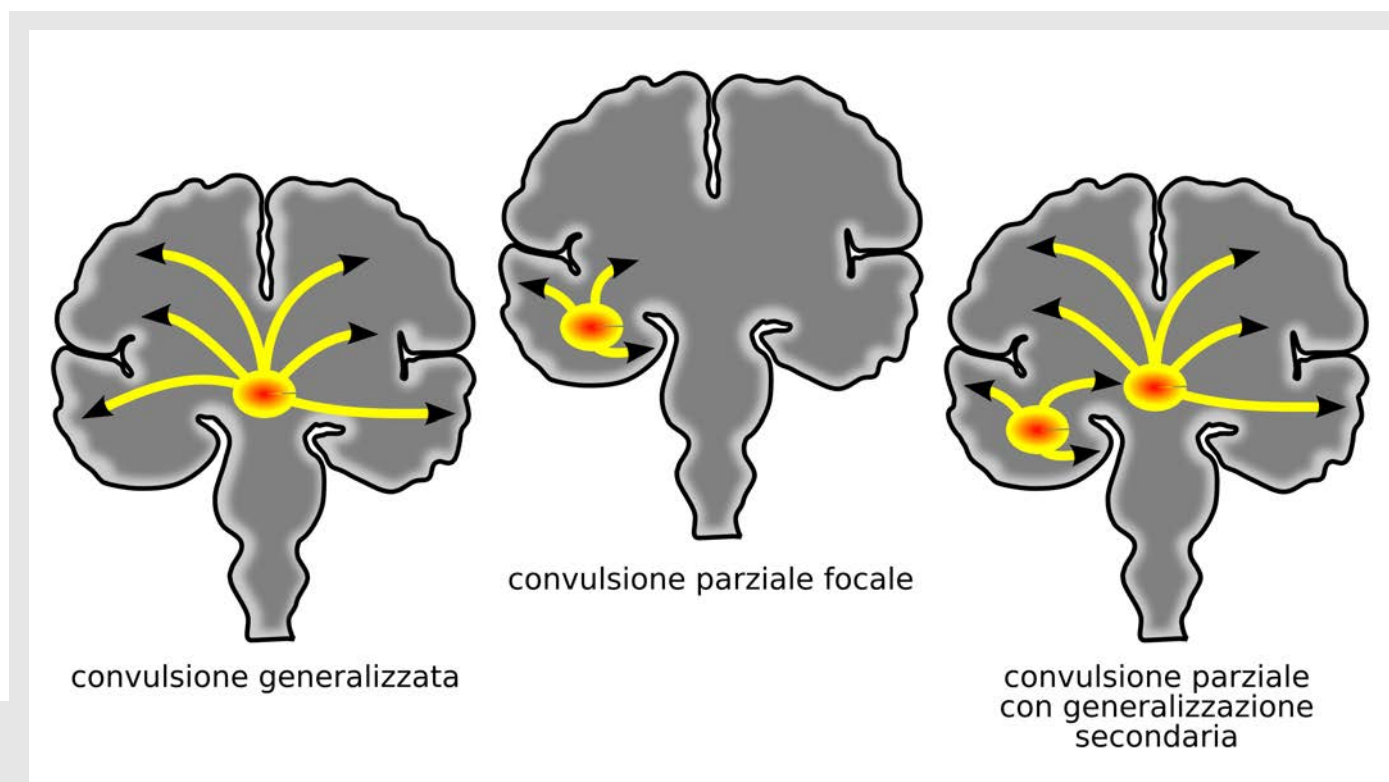







Figura 25.6. Diversi tipi di convulsioni

Classificazione degli episodi convulsivi

Tabella 25.54: Principali tipi di convulsioni (modificato a Brawne (2001))


Tipi di convulsioni	quadri clinici
Parziali	
 convulsioni parziali semplici (focali)	Segni e sintomi possono essere motori, sensitivi, autonomi o psichici La coscienza non è compromessa
 convulsioni parziali complesse (lobo temporale o psicomotorie)	Segni e sintomi sono improvvisi e possono essere motori, sensitivi, autonomi o psichici La coscienza è compromessa L'episodio è seguito da un periodo di confusione
 convulsioni parziali progredite in generalizzate (tonico cloniche o "grande male")	L'episodio esordisce con segni e sintomi motori, sensitivi, autonomi o psichici Perdita di coscienza Aumento tonico del tono muscolare seguito da contrazioni cloniche che recedono lentamente Al termine dell'attacco il paziente è comatoso: può presentare morso della lingua e incontinenza
Generalizzate	
 assenze (piccolo male)	L'episodio ha una insorgenza rapida con un periodo di non responsività di alcuni secondi (in media 10) Il recupero è rapido: il tono muscolare può essere sia aumentato che diminuito, le contrazioni tonico-cloniche sono limitate L'accesso può essere scatenato da iper-ventilazione (ipo-capnia). Insorgenza del primo episodio: 3-30 anni
 convulsioni generalizzate tonico-cloniche <i>ab initio</i> (" grande male ")	La perdita di coscienza è improvvisa I segni clinici sono identici a quelli delle convulsioni generalizzate parziali

25.6. Disturbi del sonno

 I disturbi del sonno si classificano in:


- narcolessia
- insonnia

25.6.1. NARCOLESSIA

 La narcolessia è un disordine neurologico cronico associato a grave e significativa disabilità caratterizzato da incontrollabile ed improvvisa sonnolenza diurna

Gli attacchi di sonno sono indipendenti dalle ore dormite durante la notte dal paziente

Sintomi della narcolessia


 **Eccessiva sonnolenza diurna.** Irrefrenabile voglia di dormire in condizioni di scarso stimolo ambientale

Cataplessia. La cataplessia è caratterizzata da perdita improvvisa del tono muscolare in seguito ad una forte emozione, ad uno sforzo fisico o ad una attività sessuale. Rappresenta il sintomo più comune in ambito pediatrico. Gli episodi possono durare da qualche secondo a qualche minuto con una completa risoluzione dopo la crisi


Allucinazioni ipnagogiche/ipnopompiche. Allucinazioni uditive e visive descritte come sogni che si verificano durante le fasi di passaggio sonno/veglia all'inizio del sonno (allucinazioni ipnagogiche) ed alla fine del sonno (allucinazioni ipnopompiche)

Paralisi ipnagogica. Incapacità di muoversi o parlare, sia durante le fasi di addormentamento che durante la fase di sonno REM. La durata del fenomeno può variare da alcuni secondi a diversi minuti. Le paralisi regrediscono spontaneamente

25.6.2. INSONNIA

-  L'insonnia è il disturbo del sonno più diffuso: interessa oltre il 25% della popolazione
- Il 10% della popolazione soffre di una forma di insonnia può indurre ad un intervento farmacologico
- La maggior parte degli stati gravi di insonnia non viene tuttavia riconosciuto con conseguente riduzione delle *performance* occupazionali e con riduzione della qualità della vita
-

Soggetti a rischio insonnia

- 
- Lavoratori turnisti
 - Anziani. (La maggiore prevalenza tra gli anziani non è solo dovuta all'età, ma anche a possibili comorbidità per condizioni mediche associate)
 - Sesso femminile, con particolare riguardo ai periodi di passaggio fisiologico del menarca e della menopausa
 - Malattie psichiatriche (soprattutto la depressione), neurodegenerative e in pazienti affetti da sindromi dolorose croniche
 - Situazioni di disagio familiare (divorzi, separazioni, vedovanze) associate a depressione reattiva
-

Sintomi legati al periodo della giornata dedicato al sonno



L'insonnia definisce uno stato soggettivo riferito a un sonno insufficiente per quantità o qualità

L'insonnia si caratterizza per

- difficoltà ad addormentarsi
- difficoltà a mantenere la continuità del sonno
- risveglio precoce
- sonno non riposante

nonostante un ambiente adatto al dormire

Sintomi durante il periodo della giornata dedicato alla veglia



L'insonnia determina alterazioni negative durante lo stato di veglia

- sensazione di affaticamento generico accompagnata a volte da cefalee
 - sonnolenza diurna
 - difficoltà di attenzione, concentrazione o deficit di memoria con conseguente facilità a compiere errori sul lavoro o incidenti stradali
 - disturbi del tono dell'umore ed irritabilità
-


Qualità del sonno



La qualità del sonno si basa su 4 fattori fondamentali

- durata (tempo totale di sonno, comunque inferiore alla 6 ore/d)
 - intensità (quantità di sonno profondo)
 - continuità (risvegli notturni)
-

Tipi di insonnia

-  L'insonnia può essere classificata come:
- insonnia iniziale**, quando si ha difficoltà di addormentamento, associata a:
- errate abitudini di vita che contrastano il sonno
 - insonnia psico-fisiologica o condizionata (preoccupazione di non riuscire a dormire e delle ripercussioni sull'attività diurna)
 - *restless leg syndrome* (sindrome delle gambe senza riposo)
 - ansia
 - abuso di sostanze stimolanti (caffeine)
 - stress psicosociale
- insonnia centrale**, quando il sonno è frammentato, associata a:
- sindromi dolorose
 - russamento abituale e apnee notturne
 - farmaci (es.: diuretici)
 - situazione ambientale non idonea
- insonnia terminale** (risveglio precoce al mattino) associata a:
- sintomi in comune con l'insonnia centrale
 - depressione endogena o reattiva
 - altre patologie psichiatriche

 La terapia deve essere specifica per il tipo di insonnia sofferto

25.7. Le malattie neurodegenerative

25.7.1. CARATTERISTICHE FONDAMENTALI COMUNI




- *Le malattie neurodegenerative sono croniche e progressive*
- *Sono caratterizzate da perdita di neuroni selettiva e simmetrica*
- *Possono riguardare i sistemi motori, sensitivi o cognitivi*

Tabella 25.55: Principali sindromi neurodegenerative

Sindrome	Struttura patologica
● Morbo di Alzheimer	placche senili, intrecci neurofibrillari, perdita neuronale, deficit di acetilcolina
● Morbo di Parkinson	corpi di Lewy, deplezione di dopamina
● Sclerosi laterale amiotrofica	inclusioni cellulari, assoni motori rigonfi
● Corea di Huntington	perdita dei neuroni contenenti acido γ -amminobutirrico nel nucleo neostriato
● Malattie da prioni	encefalopatia spongiforme

25.7.2. PATOLOGIA DA MISFOLDING PROTEICO

 Quando la formazione di aggregati proteici modificati nella conformazione, sì da non poter essere eliminati, avvengono nei neuroni, le conseguenze possono essere devastanti

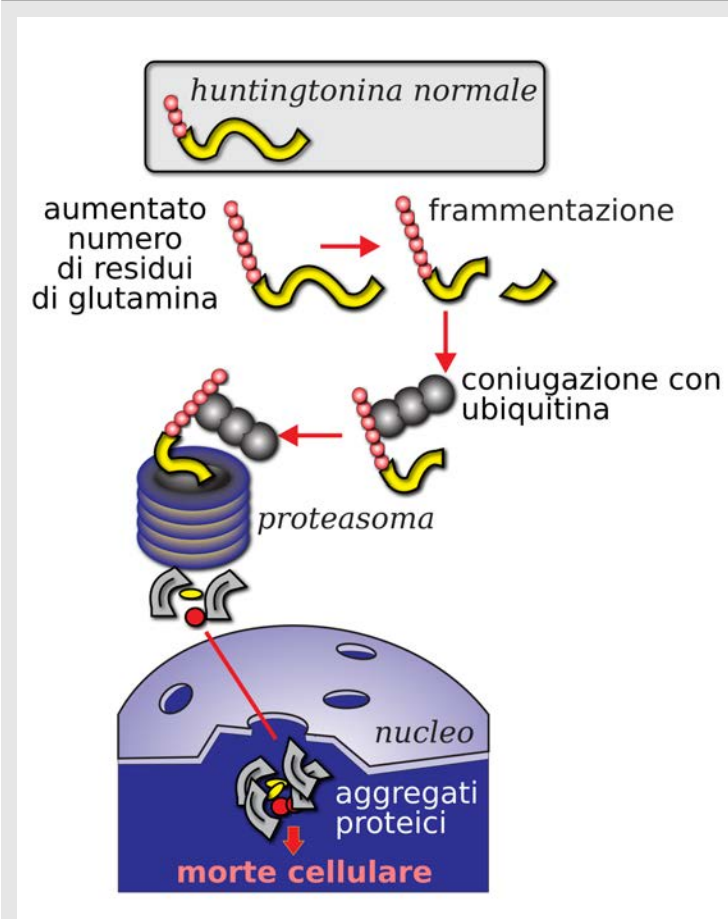
Molte neuropatie coinvolgono la comparsa citopatologica di aggregati proteici intra- ed extra-cellulari nel cervello, tra cui:

- il morbo di Alzheimer
- il morbo di Parkinson
- la sclerosi laterale amiotrofica
- la corea di Huntington

In queste ed in altre neuropatie è presente una mutazione in una proteina che causa la comparsa di oligomeri ed altri aggregati tossici, tra cui

- peptide β -amiloide (nell'amiloidosi)
 - α -sinucleina (nel morbo di Parkinson)
 - huntingtonina (nella corea di Huntington)
-

Corea di Huntington: meccanismo della morte neuronale indotta da huntingtonina



- La proteina huntingtonina mutante che si produce a causa dell'aumento nel numero di triplette ripetute CAG nel gene *HD* viene scissa in frammenti che conservano il numero di residui di glutamina
- Questi frammenti vengono coniugati con ubiquitina e trasportati nel complesso proteasomico
- La susseguente scissione è incompleta. Componenti sia della huntingtonina sia dei proteasomi stessi vengono trasportati nel nucleo
- Nel nucleo si formano aggregati che danno origine alle inclusioni nucleari che si osservano al microscopio
- Nel tempo questo processo conduce a morte

☞ Dal punto di vista clinico la Corea di Huntington (malattia autosomica dominante) si caratterizza per la presenza di movimenti involontari che interessano in sequenza più parti del corpo (corea = danza)

La sintomatologia si aggrava progressivamente e porta a morte in 10-20 anni

Figura 25.7. Huntingtonina. Ridisegnato da Martin (1999)

25.7.3. MORBO DI ALZHEIMER



Il morbo di Alzheimer è la più comune forma di malattia degenerativa della corteccia

- la sindrome clinica che ne deriva è la demenza di Alzheimer
- la demenza non è mai parte dell'invecchiamento fisiologico anche se è presente in un terzo degli ultra ottantacinquenni

Figura 25.8. Aloysius Alzheimer. Immagine di public domain da: neurophilosophy.wordpress.com

Nel 1901, il dottor Alzheimer, uno psichiatra tedesco (1864-1915), intervistò una sua paziente, la signora Auguste D., di 51 anni. Le mostrò parecchi oggetti e successivamente le chiese che cosa le era stato indicato. Lei non riusciva a ricordare. Inizialmente registrò il suo comportamento come "disordine da amnesia di scrittura", in realtà la signora A.D. fu la prima a cui sia stata fatta una diagnosi di morbo di Alzheimer



Aspetti clinico-patologici



Il morbo di Alzheimer è una demenza progressivamente invalidante. Prende il nome di suo scopritore.

In Italia ne soffrono circa 800.000 persone, nel mondo 35 milioni, con una netta prevalenza di donne


Definita anche come demenza di Alzheimer, viene catalogata tra le demenze in quanto presenta un deterioramento cognitivo cronico progressivo. Tra tutte le demenze è quella più comune: 80-85% dei casi

Le persone affette iniziano con un deficit di memoria quotidiana, dimenticando piccole cose, progredendo poi con la perdita della memoria episodica retrograda

Una persona colpita dal morbo ha un'aspettativa di vita da 3 a 9 anni dall'esordio conclamato della malattia

Con il progredire della malattia le persone affette presentano deficit delle funzioni mediate dalla corteccia associativa (afasia, aprassia), sino disturbi neurologici ed internistici

Patogenesi del morbo di Alzheimer

 Sono state individuate molte lesioni molecolari nel morbo di Alzheimer ma il quadro complessivo può essere ricondotto a:

- *accumulo di proteine con conformazione difettosa nel cervello senescente che danno origine ad un danno ossidativo ed infiammatorio, che sua volta conduce il neurone ad insufficienza energetica e disfunzione sinaptica*

 Gli aspetti patogenetici possono essere suddivisi in:

- *misfolding* proteico
 - insufficienza sinaptica
 - disfunzione energetica
 - danno vascolare
 - flogosi
 - alterato metabolismo del colesterolo
-

Misfolding proteico



- amiloide β (forma accumuli extra-cellulari di frammenti $A\beta$)
- la proteina tau (forma ammassi neuro-fibrillari intra-cellulari)

Insufficienza sinaptica



- Insufficienza sinaptica offre la migliore correlazione con il declino cognitivo nel morbo di Alzheimer ed è dovuta agli effetti pleiotropici dell'accumulo del peptide $A\beta$ della β -amiloide
- Associate alla disfunzione sinaptica si osservano deplezione di neurotrofine e neurotrasmettitori

Disfunzione energetica



Il frammento $A\beta$ è un potente veleno per i mitocondri, e colpisce in modo particolare il pool mitocondriale sinaptico

I mitocondri danneggiati rilasciano radicali liberi causando un significativo stress ossidativo

Danno vascolare



Il danno vascolare e la flogosi parenchimale che derivano direttamente sia dall'accumulo di proteine non digeribili sia dallo stress ossidativo, perpetuano il ciclo di aggregazione proteica ed ossidazione nel cervello

Danni da microinfarti e lesioni della sostanza bianca contribuiscono significativamente al declino cognitivo

Flogosi



Microglia attivata e astrociti attivati sono presenti nelle localizzazioni di placche fibrillari

Marker biochimici di attivazione flogistica sono presenti nei cervelli di ammalati di morbo di Alzheimer

Metabolismo del colesterolo



Il metabolismo del colesterolo è legato al rischio genetico di insorgenza del morbo di Alzheimer correlato alla presenza di una particolare isoforma di apo-lipoproteina E (APOE) ed alla vasculopatia

Una iper-colesterolemia nelle decadi centrali della vita aumenta il rischio di morbo di Alzheimer

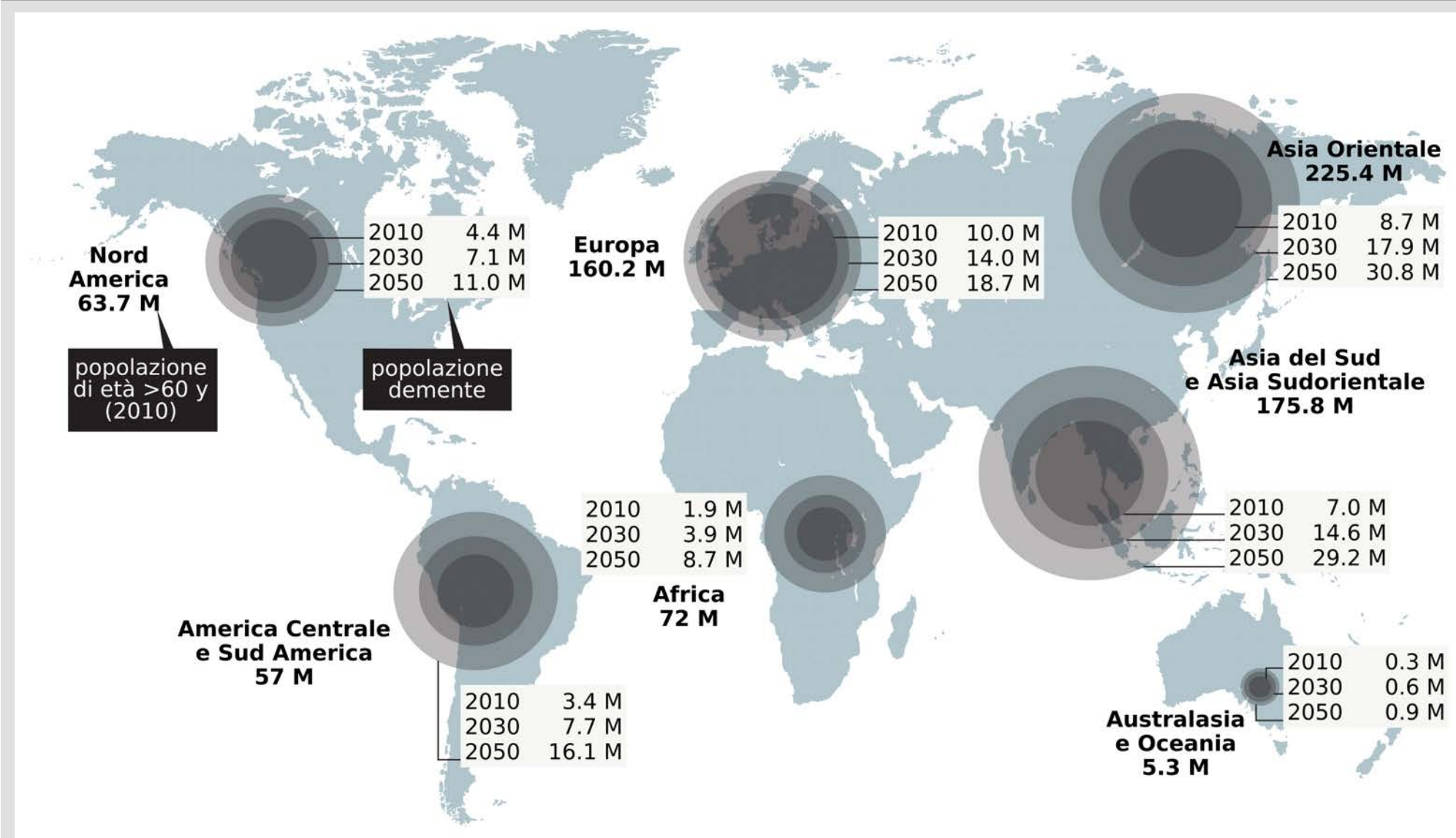
Diffusione delle demenze

Figura 25.9. Diffusione della demenza. Da: Abbot (2011) su dati provenienti da World Alzheimer Report (2009). Il numero di persone con demenza raddoppia circa ogni 20 anni, con l'incremento maggiore nelle nazioni in via di sviluppo

Vie patogenetiche concorrenti nello sviluppo della demenza nel morbo di Alzheimer

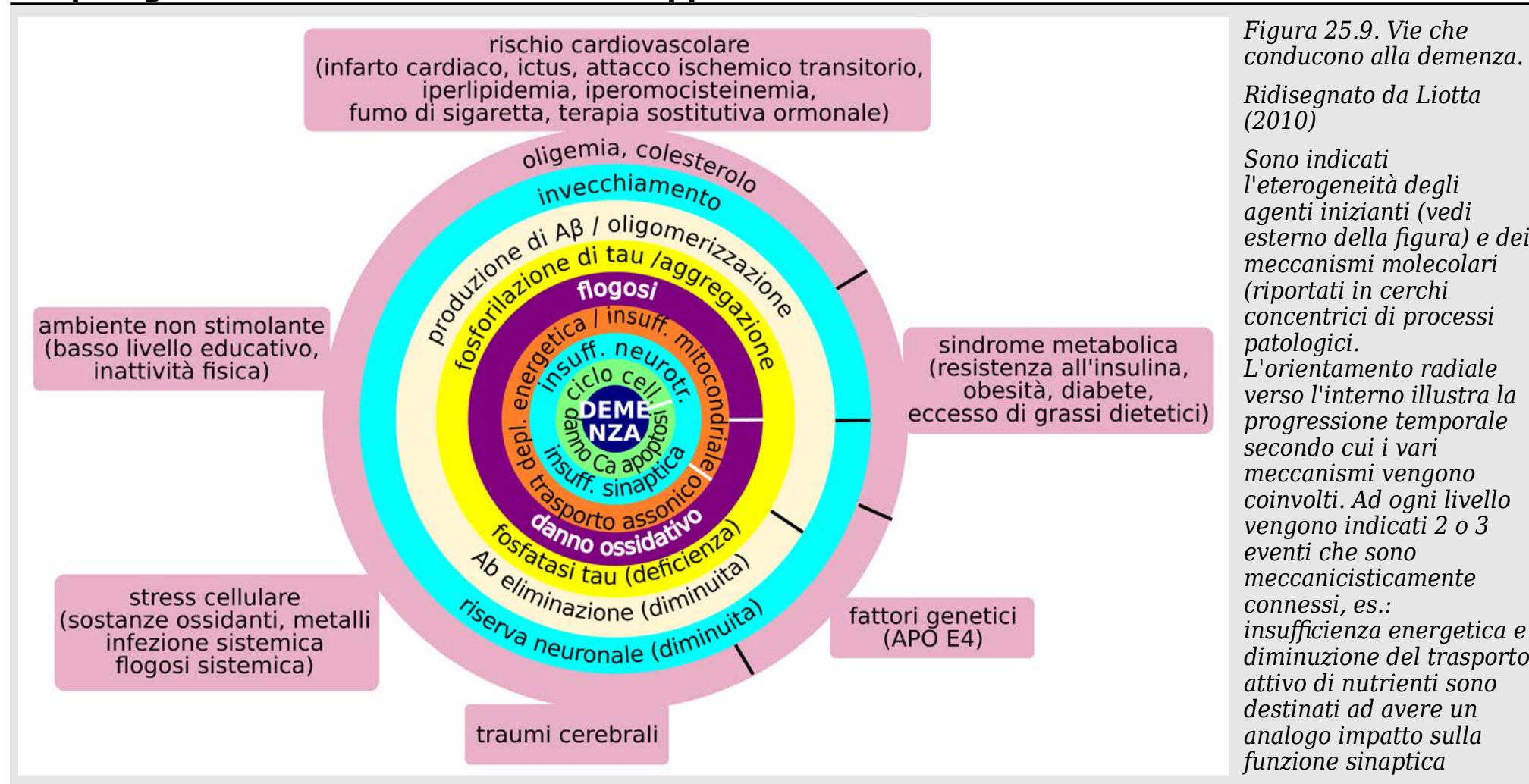


Figura 25.9. Vie che conducono alla demenza.

Ridisegnato da Liotta (2010)

Sono indicati l'eterogeneità degli agenti iniziatori (vedi esterno della figura) e dei meccanismi molecolari (riportati in cerchi concentrici di processi patologici).

L'orientamento radiale verso l'interno illustra la progressione temporale secondo cui i vari meccanismi vengono coinvolti. Ad ogni livello vengono indicati 2 o 3 eventi che sono meccanicisticamente connessi, es.: insufficienza energetica e diminuzione del trasporto attivo di nutrienti sono destinati ad avere un analogo impatto sulla funzione sinaptica

I fattori di rischio cardiovascolare vanno a interessare il cervello ed il metabolismo di A β e tau è rappresentato da ischemia, distruzione della barriera emato-encefalica, angiopatia

Perdita della vascolarizzazione cerebrale e alterazioni nel metabolismo cerebrale di glucosio e colesterolo. I fattori di rischio convergono nel comune denominatore: il cervello senescente con il connesso declino della capacità neurale

25.7.4. MORBO DI PARKINSON

☞ Il morbo di Parkinson è caratterizzato dalla perdita di neuroni dopaminergici nella *pars compacta* della *substantia nigra*, l'origine del tratto dopaminergico nigro-striatale che va al nucleo caudato ed al putamen

Molte altre vie sono interessate amplificando il quadro clinico

La formazione di fibrille formate dalla proteina α -sinucleina è probabilmente l'evento determinante la patogenesi del quadro patologico e causa la formazione di corpi di Lewy, inclusioni intra-neuronali fibrillari formati da ammassi di fibrille di α -sinucleina



Figura 25.10. Morbo di Parkinson: istologia.

Neuroni dopaminergici nella substantia nigra con le inclusioni tipiche (corpi di Lewy). Da: iu.edu_chris_rochet

Il morbo di Parkinson è la forma più comune di malattia neurodegenerativa

Si caratterizza per una riduzione e rallentamento dei movimenti (bradicinesia), tremore a riposo e rigidità

25.8. Principali fonti utilizzate

Abbott, A. (2011) A problem for our age. As the number of Alzheimer case rises rapidly in an aging global population, the need to understand this puzzling disease is growing. *Nature* 475, S2-S4

Alzheimer Disease International (2010) *World Alzheimer Report 2009*, (alz.co.uk)

American Psychiatric Association (2000) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV: international version with icd-10 codes*. American Psychiatric Publishing, Inc. pub.

Browne, T.R., Holmes, G.L. (2001) Epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 344, 1145-1151

Korade, Ž., Mirnics, K. (2011) The autism disconnect. *Nature* 474, 294-295

Hyman, S.E., Kandel, E. (2008) *Biology of psychiatric disorders*. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York

Jackson, J. H. (1863) Unilateral epileptiform seizures, attended by temporary defect of sight. *Medical Times and Gazette*, London 1, 588-589

Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessel, T.M. (2000) *Principles of neural science*. IV ed. MacGraw Hill, New York

Liotta, L.A., Belluco, C., Petricoin, E.F. III (2008) Genomics and proteomics. In: DeVita, V.T., Lawrence, T.S., Rosenberg, S.A. (eds.) *Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: principles & practice of oncology*. VIII ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. Pp. 13-34

Martin, J.B. (1999) Molecular basis of the neurodegenerative disorders. *N. Engl. J. Med.* 340, 1970-1980

Mignot, E., Shahrada Taheri, S., Nishino, S. (2002) Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders. *Nat. Neurosci.* 5, 1071-1075

Reus, V. (2008) Mental disorders. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York

Siti web

alz.co.uk

visitato il 18/07/2011

accessibile il 01/07/2012

neurophilosophy.wordpress.com_aloysius_alzheimer

visitato il 06/09/2008

accessibile il 01/07/2012

MedMaps.co.uk

visitato il 05-03-2011

contenuto non più disponibile il 01/07/2012

pathology.vcu.edu

visitato il 12/09/2008

accessibile il 01/07/2012

iu.edu_chris_rochet_Lewybody

visitato il 24/10/2011

accessibile il 01/07/2012





26. Fisiopatologia del ricambio di acqua e sodio

II edizione



(vedi singoli sottocapitoli)

26. Fisiopatologia del ricambio di acqua e sodio.....	825	Concentrazione e contenuto di sodio.....	833
26.1. FISILOGIA DEL RICAMBIO DELL'ACQUA E DEL SODIO	827	26.2.1. Equilibrio osmotico.....	834
26.1.1. Bilancio dell'acqua.....	828	26.3. RUOLO DELL'ORMONE ANTI-DIURETICO ADH	835
26.1.2. Bilancio del sodio.....	829	26.3.1. Variazioni di osmolalità e volume.....	836
26.1.3. L'asse rene-surrene-ipotalamo.....	830	26.3.2. Osmolalità.....	836
26.1.4. Il sistema renina-angiotensina-aldosterone.....	831	26.3.3. Variazioni di volume.....	837
26.1.5. Trasudato.....	831	26.3.4. Natriemia.....	837
26.1.6. Espansione di volume.....	832	26.4. CLASSIFICAZIONE DELLE ALTERAZIONI DEL SODIO E DELL'ACQUA	838
26.2. SODIO	833	26.5. EDEMA	839
		26.5.1. Vari aspetti di edema.....	841

26.6. DEPLEZIONE DI VOLUME	842	<i>26.7.4. Compartimenti fluidi nell'ipo-natriemia.....</i>	<i>848</i>
26.6.1. <i>Patogenesi.....</i>	<i>842</i>	<i>26.7.5. Insufficienza corticosurrenalica.....</i>	<i>849</i>
26.6.2. <i>Perdite extra-renali.....</i>	<i>843</i>	<i>26.7.6. Ipo-natriemia da diuretici.....</i>	<i>850</i>
26.6.3. <i>Perdite renali anomale.....</i>	<i>844</i>	<i>26.7.7. Effetti dell'ipo-natriemia e della sua correzione sul cervello.....</i>	<i>851</i>
26.7. IPO-NATRIEMIA	846	26.8. IPER-NATRIEMIA	852
26.7.1. <i>Fattori per una normale escrezione urinaria di acqua.....</i>	<i>846</i>	26.8.1. <i>Compartimenti fluidi nell'iper-natriemia.....</i>	<i>852</i>
26.7.2. <i>Secrezione inappropriata di ADH.....</i>	<i>847</i>	26.8.2. <i>Effetti dell'iper-natriemia sul cervello ed adattamento.....</i>	<i>853</i>
26.7.3. <i>Principali sindromi con ipo-natriemia.....</i>	<i>847</i>	26.9. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	854



26.1. Fisiologia del ricambio dell'acqua e del sodio



Sia fisiologicamente sia clinicamente il sodio e l'acqua sono intimamente correlati nel loro metabolismo/ricambio

- mentre il metabolismo di una sostanza data prevede che la sua molecola sia variamente modificata dalle reazioni chimiche cellulari, il ricambio parla invece di ingressi e uscite dal sistema senza modificazioni molecolari

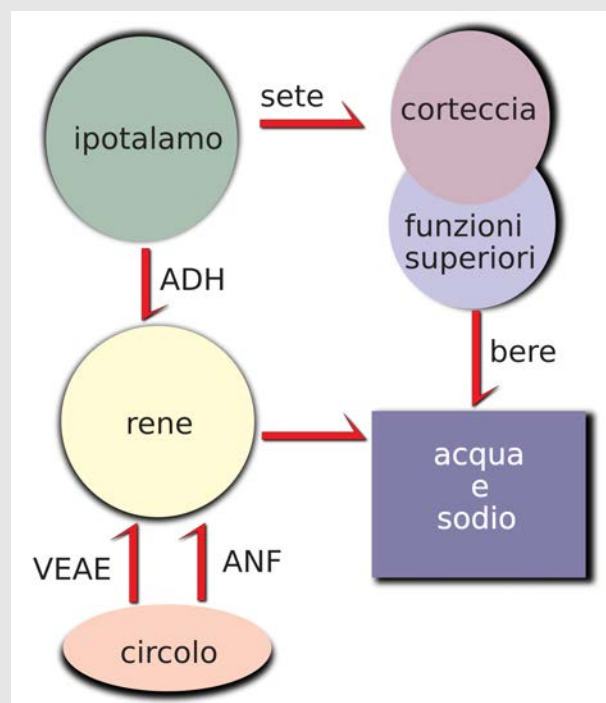


Figura 26.1. Regolazione dell'acqua a livello integrato
ADH: anti diuretic hormone (ormone antidiuretico)
VEAE: volume ematico arterioso efficace; ANF: atrial natriuretic factors (fattori natriuretici atriali o peptidi natriuretici atriali)

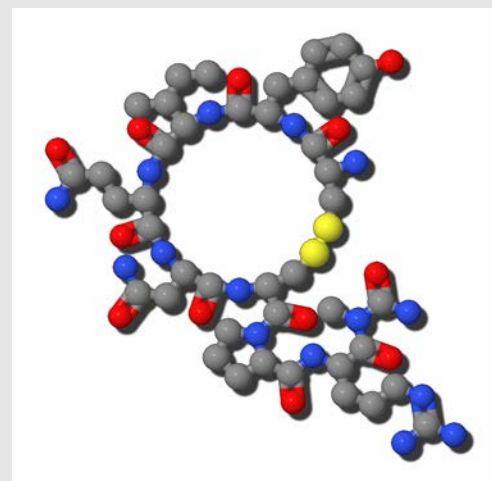


Figura 26.2. ADH: struttura

Definizioni

Volume ematico centrale è il volume ematico nel cuore e nei grossi vasi intorno al cuore dove si trovano una serie di sensori allo stiramento

Volume ematico arterioso efficace è il volume ematico che viene avvertito dai vari sensori (centrali, renali, cerebrali): può non corrispondere al volume ematico reale

26.1.1. BILANCIO DELL'ACQUA

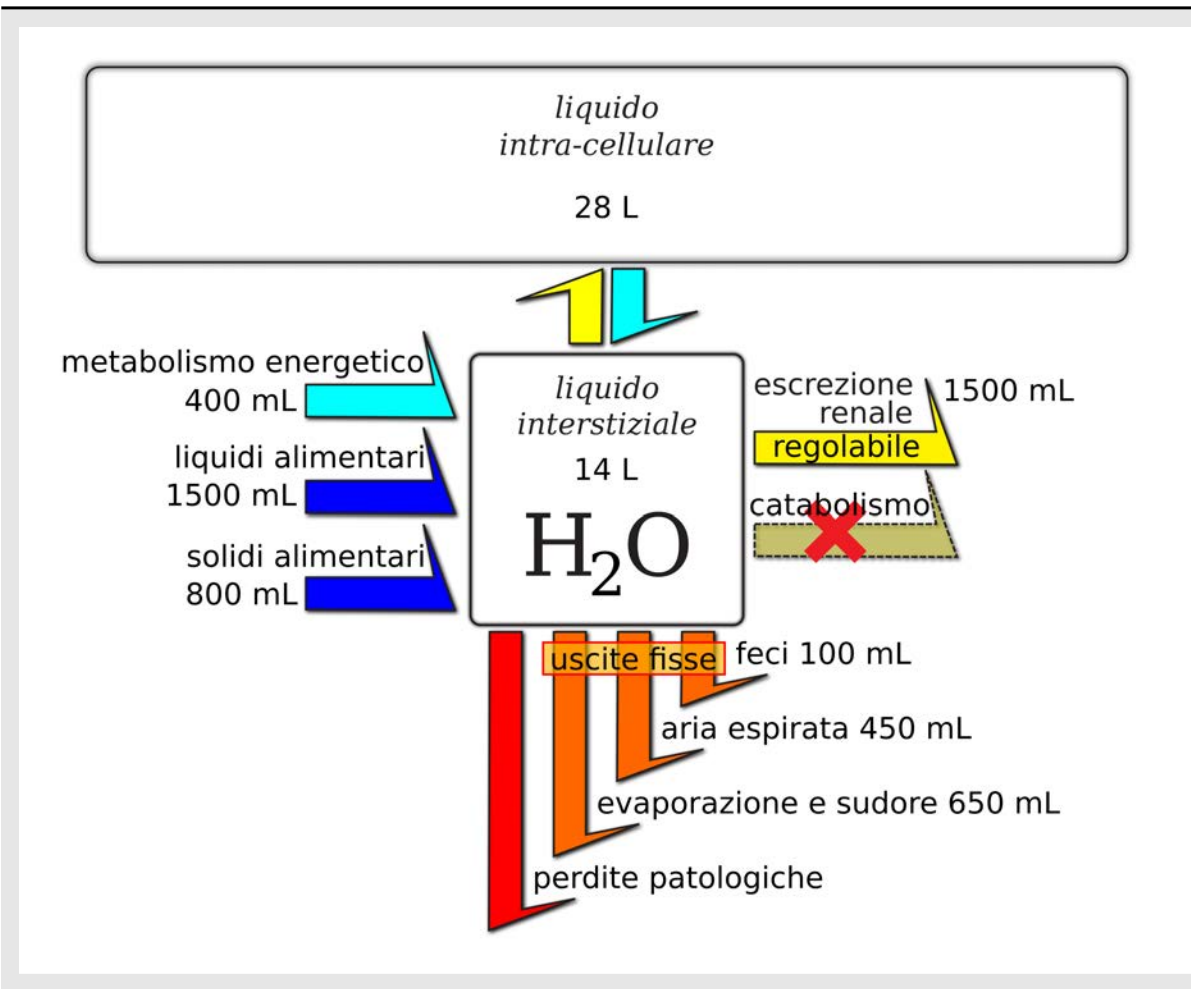



Figura 26.3. Bilancio di ingressi e uscite dell'acqua. Valori riferiti a condizioni standard di temperatura e umidità per un soggetto normale a riposo


Il ricambio giornaliero di acqua è complessivamente del 8-9%


26.1.2. BILANCIO DEL SODIO


-  Il contenuto di sodio dell'organismo dipende dall'equilibrio tra
- introduzione di sodio con l'alimentazione
 - escrezione renale di sodio

In condizioni normali, le perdite di sodio extra-renali sono trascurabili


Escrezione renale del sodio

-  L'escrezione renale di sodio è strettamente regolata per adeguarla all'apporto sodico alimentare
- Nell'individuo sano il contenuto di sodio dell'organismo rimane quasi costante, anche in presenza di grandi variazioni di apporto alimentare di sodio
-

-  L'escrezione renale di sodio è regolata da:
- eccessi o deficit di sodio che tendono a produrre variazioni nel volume ematico centrale
 - recettori negli atri, nelle grosse arterie e nell'apparato iuxta-glomerulare, sono stimolati da variazioni locali della pressione che esprimono il volume ematico arterioso efficace
 - ridotto volume efficace che induce ritenzione di sodio
-

-  ● Deplezione di volume: il flusso ematico renale si riduce a causa della diminuita gittata cardiaca
- Espansione del volume: innesca una serie di meccanismi che favoriscono la natriuresi
-

Riassorbimento del sodio

-  Il riassorbimento tubulare distale è favorito dall'aldosterone che viene secreto in misura maggiore in risposta alla stimolazione della ghiandola surrenale da parte dell'angiotensina
-

26.1.3. L'ASSE RENE-SURRENE-IPOTALAMO

Figura 26.4. Apparato iuxta-glomerulare.
Modificato da Guyton 2006

L'apparato iuxta-glomerulare è formato da:

- cellule iuxta-glomerulari che si affacciano sull'arteriola afferente
- cellule iuxta-glomerulari che si affacciano sull'arteriola efferente
- macula densa che si affaccia sul tubulo distale

La sua localizzazione anatomica consente una integrazione tra i dati su

- volume/pressione ed i dati su
- osmolarità / rapporto tra le concentrazioni $[K^+/Na^+]$ nel tubulo/interstizio

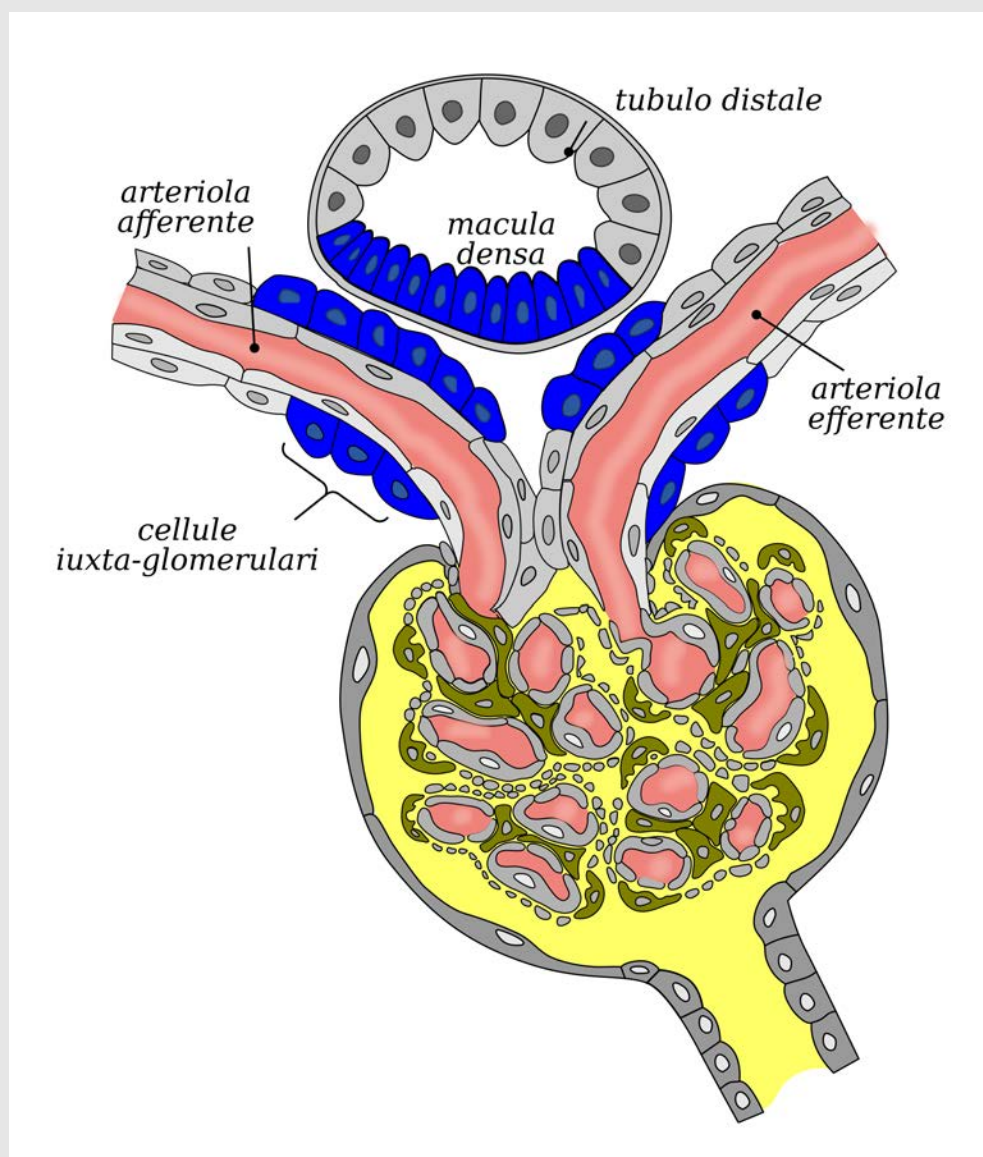


Figura 26.5. Schema anatomico di reni e surrenali. Le surrenali sono formate da una midollare (sistema nervoso autonomo) e da una corticale (sistema endocrino, asse ipotalamo-ipofisi-surreni)

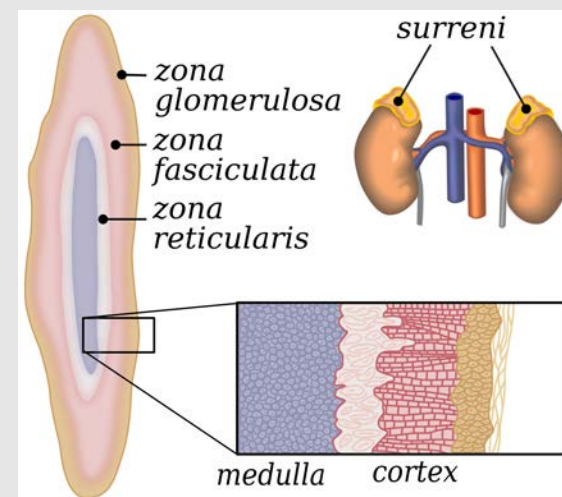
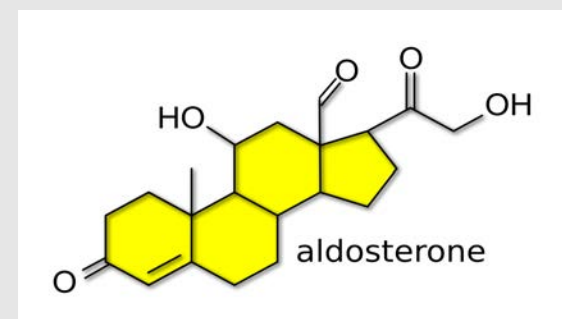


Figura 26.6. Aldosterone

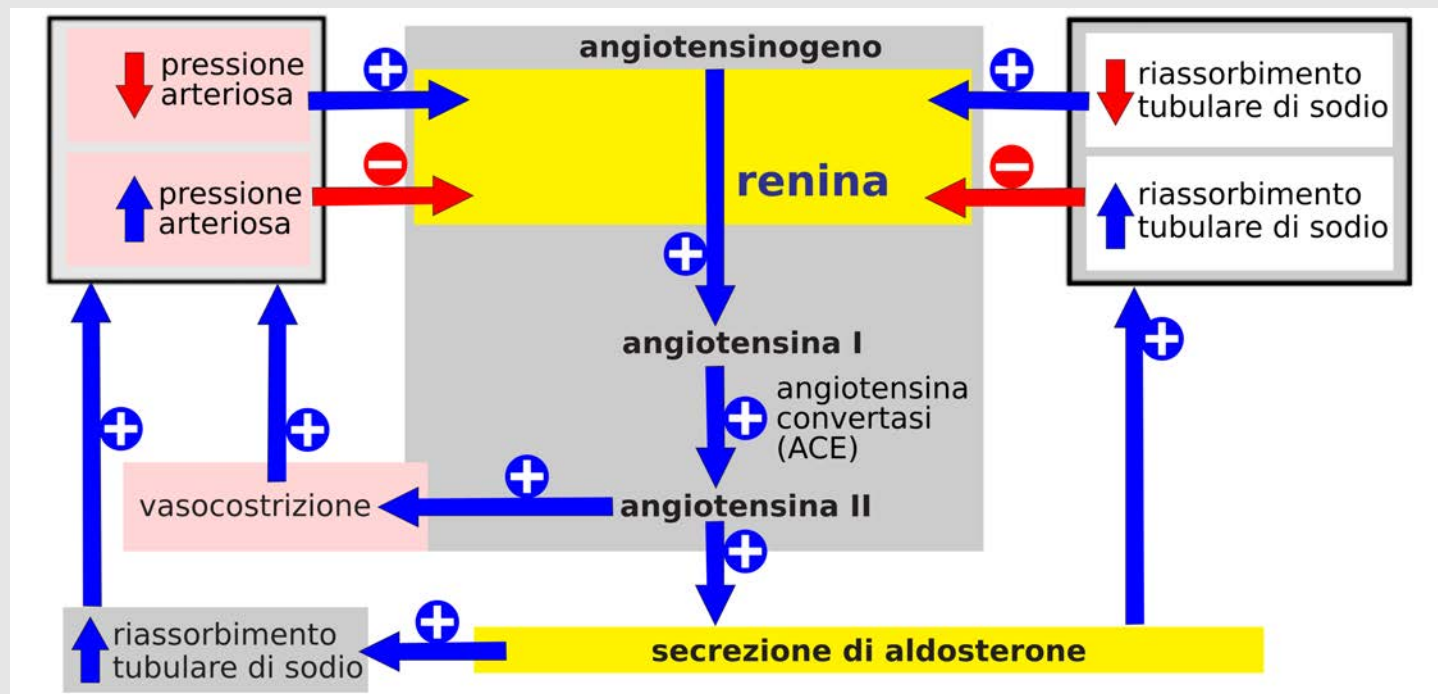


26.1.4. IL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE

Figura 26.7. Sistema renina-angiotensina-aldosterone

Il controllo sulla produzione di renina avviene a feed-back su

- pressione
- riassorbimento di sodio



26.1.5. TRASUDATO

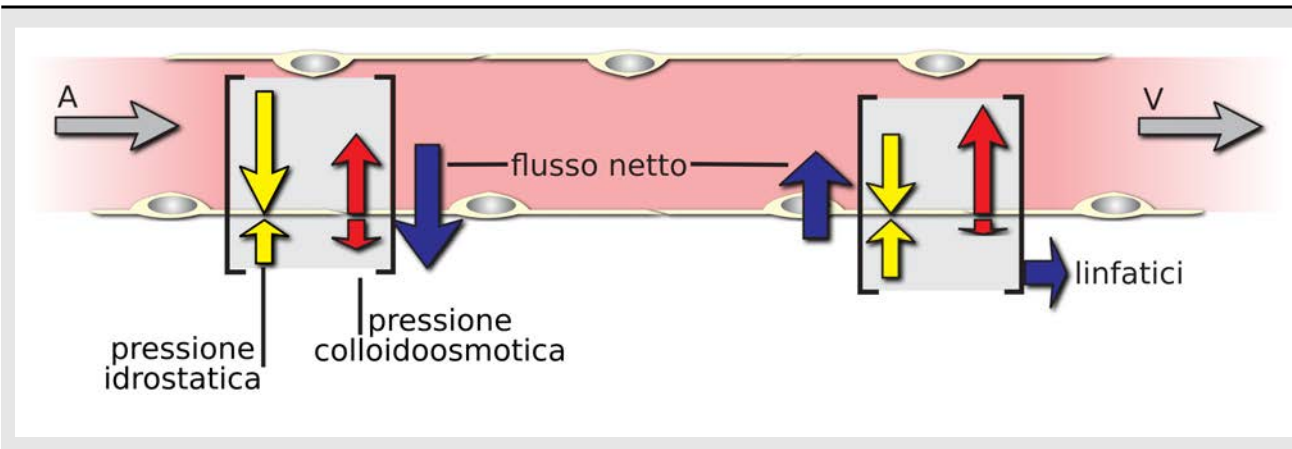






Figura 26.8. Formazione del trasudato: scambio di fluidi a livello capillare

Il trasudato è il liquido che attraversa una parete capillare con permeabilità intatta: peso specifico < 1012, poche proteine, soprattutto albumina, e poche cellule

26.1.6. ESPANSIONE DI VOLUME

-  L'espansione di volume extra-cellulare genera:
- variazioni nell'emodinamica renale
 - diverse regolazioni del trasporto tubulare
 - secrezione di uno o più ormoni natriuretici
-  Ormoni (peptidici) natriuretici sono presenti in:
- atri cardiaci
 - cervello
-  Le prostaglandine e le chinine secrete dal rene riducono il riassorbimento di sodio nei segmenti distali del nefrone
-  La molteplicità dei meccanismi di regolazione evita che alterazioni di un singolo meccanismo modifichino in misura rilevante la regolazione dell'escrezione di sodio
- es.: l'aumentata secrezione di aldosterone determina solo una ritenzione di sodio limitata e transitoria, poiché l'accumulo iniziale di sodio tende a provocare un aumento della filtrazione glomerulare e innesca l'azione antagonista di fattori natriuretici che riducono il riassorbimento tubulare di sodio
-

26.2. Sodio

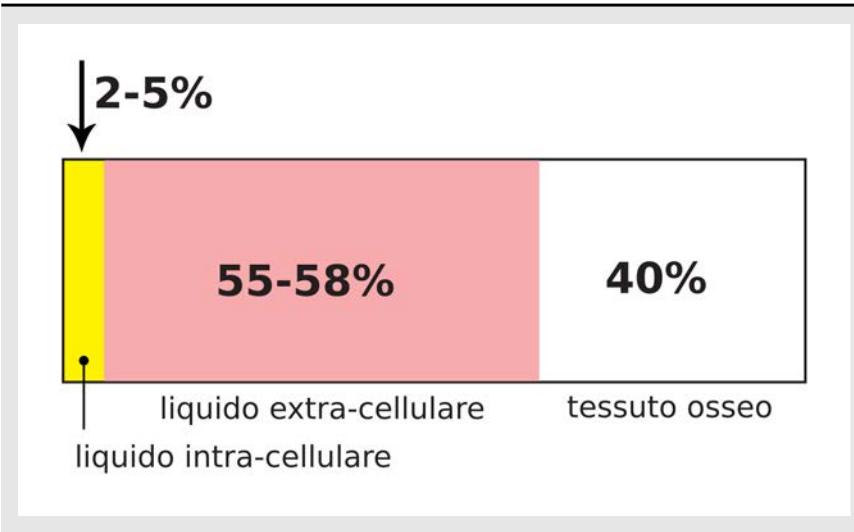


Figura 26.9. Distribuzione del sodio

- La composizione del plasma può essere considerata rappresentativa dell'intero compartimento extra-cellulare
- Circa il 40% del sodio totale è localizzato nel tessuto osseo e non partecipa alla maggior parte dei processi fisiologici: viene quindi considerato non disponibile

CONCENTRAZIONE E CONTENUTO DI SODIO



Tabella 26.56: concentrazione e contenuto di sodio. Considerando in un individuo di 70 kg

volume extra-cellulare

- il volume extra-cellulare totale: 20% del peso
- volume plasmatico: 5%
- volume dei liquidi interstiziali: 15%

ne deriva:

- concentrazione plasmatica di sodio: 140 mmol/L
- sodio extra-cellulare: 2000 mmol totali




volume intra-cellulare

- il volume del liquido intra-cellulare: 40% del peso

ne deriva:

- concentrazione intra-cell. di sodio < 5 mmol/L
- sodio intra-cellulare: 100-150 mmol totali

26.2.1. EQUILIBRIO OSMOTICO


-  I sali di sodio sono responsabili di più del 90% della osmolalità del liquido extra-cellulare
Le variazioni nella concentrazione plasmatica di sodio si traducono quindi in variazioni equivalenti della osmolalità plasmatica
Eccezioni a questa regola sono dovute ad accumulo di altri soluti osmoticamente attivi nel plasma
-  Sebbene le composizioni in elettroliti dei liquidi intra-cellulare ed extra-cellulare siano marcatamente differenti, essi si trovano sempre in equilibrio osmotico, perché l'acqua si muove rapidamente attraverso le membrane cellulari fino ad annullare ogni gradiente osmotico
-  Di conseguenza, la concentrazione plasmatica di sodio è un indice del rapporto tra soluti totali dell'organismo e acqua totale corporea

Definizioni

Osmolarità: moli di soluto per litro di soluzione

Osmolalità: moli di soluto per Kg di solvente

26.3. Ruolo dell'ormone anti-diuretico ADH

 L'osmolalità plasmatica viene regolata da un meccanismo molto efficace che coinvolge vari organi distanti tra loro:

- ipotalamo
- neuroipofisi
- rene
- surrene

Il ruolo effettore centrale viene svolto dall'ormone antidiuretico ADH

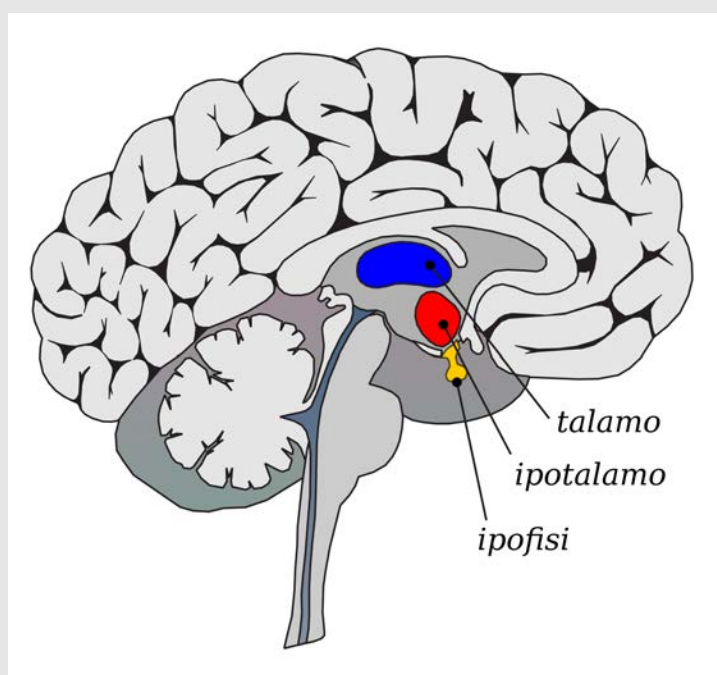





Figura 26.10. Schema anatomico di ipotalamo e talamo



26.3.1. VARIAZIONI DI OSMOLALITÀ E VOLUME

-  Osmolalità e volume: i due parametri sono regolati l'uno a scapito dell'altro
- *l'osmolalità è il parametro dominante sino a variazioni di volume pari al 10 %*
 - *quando le variazioni di volume superano il 10 %, è il volume il parametro dominante, anche a scapito dell'osmolalità*
-



26.3.2. OSMOLALITÀ

-  Gli osmocettori ipotalamici possono avvertire variazioni dell'osmolalità plasmatica del 2% o meno
Piccoli incrementi dell'osmolalità stimolano la secrezione di ormone anti-diuretico (ADH) da parte della neuroipofisi, mentre piccole diminuzioni riducono la secrezione dell'ormone
-  L'osmolalità plasmatica normale varia tra 280 e 300 mosmol/kg di acqua; il livello preciso viene determinato dalla soglia degli osmocettori in un dato individuo
- Quando la secrezione di ADH è massima il volume urinario sarà di circa 500 mL/die e l'osmolalità urinaria sarà compresa tra 800 e 1400 mosmol/kg
- In assenza di ADH l'osmolalità urinaria minima è di 40-80 mosmol/kg e la diuresi acquosa massima può raggiungere 15-20 L/die o più
- La capacità di questo sistema è sufficiente a mantenere l'osmolalità plasmatica entro limiti stretti nonostante le ampie variazioni di volume e di concentrazione dei liquidi alimentari
-






26.3.3. VARIAZIONI DI VOLUME

-  La secrezione di ADH viene regolata anche da variazioni del volume extra-cellulare
- Una riduzione del 10% o più può stimolare la liberazione di ADH anche in assenza di variazioni della osmolalità plasmatica
- Se la riduzione di volume è sufficientemente marcata (>10%), la stimolazione del ADH può sopraffare i segnali osmotici e provocare ritenzione di acqua nonostante la diluizione dei liquidi corporei
- All'opposto, l'espansione di volume extra-cellulare tende a sopprimere la secrezione di ADH anche se i liquidi corporei sono ipertonici
-  Il contenuto di sodio del liquido extra-cellulare determina il volume extra-cellulare anche attraverso il cloro che segue il sodio in un equilibrio di cariche
-


26.3.4. NATRIEMIA


-  Variazioni della concentrazione plasmatica di sodio (natriemia) riflettono un'alterata regolazione dell'escrezione di acqua e non solo variazioni del contenuto totale di sodio corporeo
-  Dal punto di vista clinico, la natriemia non dà informazioni sul contenuto di sodio dell'organismo
- il contenuto totale di sodio dell'organismo è determinato dal volume extra-cellulare e dalla sua concentrazione di sodio
 - si può avere iper-natriemia oppure ipo-natriemia in presenza di contenuto totale di sodio ridotto, normale e aumentato
-

26.4. Classificazione delle alterazioni del sodio e dell'acqua

-  Deficit ed eccessi di sodio e acqua si verificano in una grande varietà di condizioni cliniche
-  In teoria, le alterazioni del metabolismo di sodio e acqua possono essere classificate in 4 categorie.
- *edema*
 - *deplezione di volume extra-cellulare*
 - *ipo-natriemia*
 - *iper-natriemia*
- In pratica queste alterazioni raramente si presentano isolate
-  Il primitivo eccesso di sodio dà luogo a edema. Generalmente non è considerato un'alterazione elettrolitica ma una manifestazione di malattie di base come:
- insufficienza cardiaca congestizia
 - cirrosi epatica
 - sindrome nefrosica
-  Il primitivo deficit di sodio è quasi sempre accompagnato da deplezione di acqua, inducendo così la sindrome clinica di deplezione di volume extra-cellulare
-  ● L'aumento assoluto o relativo di acqua produce ipo-natriemia
- La deplezione assoluta o relativa di acqua produce iper-natriemia

26.5. Edema

-  La formazione dell'edema richiede due meccanismi:
- periferico dove avvengono gli scambi tra interstizio e plasma
 - centrale per la ritenzione idrico-salina che deve fornire il liquido necessario per l'accumulo

-  Nella formazione dell'edema intervengono vari distretti
- circolo
 - rene
 - periferia
 - sistema nervoso centrale


-  Il parametro centrale di questa regolazione è il **volume ematico arterioso efficace**
- Attenzione a cattive traduzioni in effettivo dall'equivalente inglese effective. In italiano il significato di effettivo è molto diverso e non corrisponde all'inglese effective*



Figura 26.11. Il cosiddetto pitting oedema. Immagine con licenza CCASA Heilman (2010) in [wikipedia commons](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pitting_Oedema.jpg)

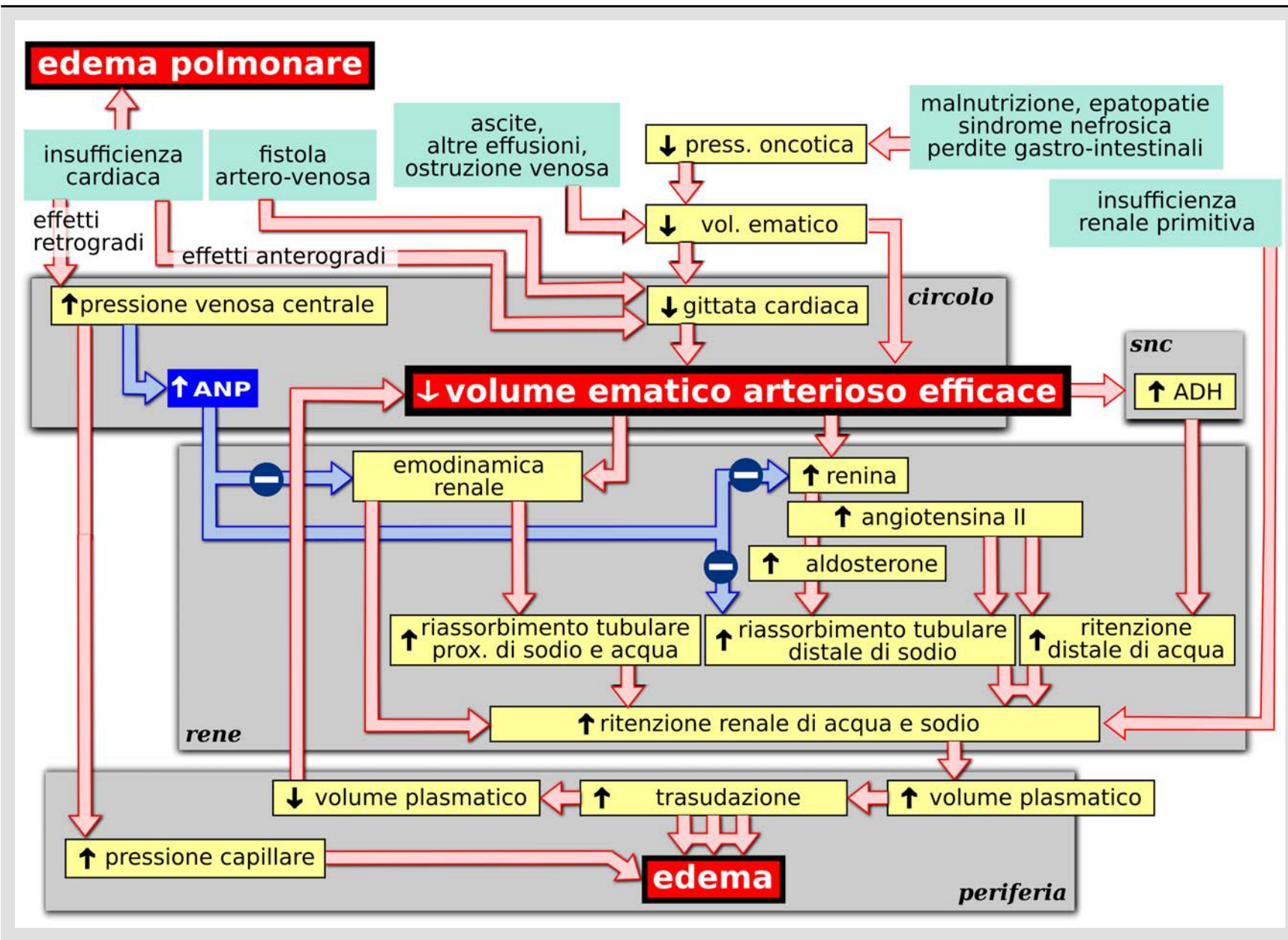



Figura 26.12. Patogenesi della ritenzione idrica nell'edema: schema integrato Liberamente adattato da Braunwald (1991)

26.5.1. VARI ASPETTI DI EDEMA




Figura 26.13. Ascite con ittero
Da: liverinfo.org.uk

26.6. Deplezione di volume

 Nella deplezione di volume i deficit combinati di sodio e acqua sono molto più frequenti dei deficit isolati di uno solo dei due costituenti

26.6.1. PATOGENESI

 L'eliminazione del sodio dalla dieta non dà luogo da sola a deplezione di sodio se la funzione renale è normale, perché l'escrezione renale di sodio cadrà rapidamente a livelli molto bassi

Infatti, la deplezione di sodio è dovuta a:

- *perdite extra-renali*


- gastrointestinali
- cutanee

- *perdite renali anormali*

- malattia renale
- causa extra renale

26.6.2. PERDITE EXTRA-RENALI

Perdite gastrointestinali

 La causa più comune di deplezione di volume è la perdita di buona parte dei liquidi gastrointestinali secreti giornalmente (di norma 8-10 litri)

Poiché la concentrazione di sodio di questi liquidi è elevata, la loro perdita provoca deficit associati di sodio e acqua

Dato che i secreti più cospicui contengono in grande quantità

- potassio
- ioni idrogeno o bicarbonato

la deplezione di volume dovuta a perdite gastrointestinali è spesso associata a:

- deplezione di potassio
- acidosi o alcalosi

 Una deplezione notevole di volume può essere causata dal sequestro di secreti gastrointestinali all'interno di un tratto ostruito o nel cavo peritoneale in caso di peritonite

Il rapido riaccumulo di ascite dopo paracentesi può ridurre il volume ematico circolante effettivo

Perdite cutanee

 La concentrazione di sodio nel sudore varia da 5 a 50 mmol/l, aumentando in caso di maggiore sudorazione e nell'insufficienza surrenale

Poiché il sudore è sempre una soluzione ipotonica, una sudorazione profusa porta a un deficit di acqua sproporzionato alle perdite di sodio

Nelle ustioni la perdita della funzione contenitiva ed il danno dei capillari può produrre un sequestro di grandi quantità di sodio e acqua nell'area di cute colpita

26.6.3. PERDITE RENALI ANOMALE



Perdite eccessive di sodio e acqua con l'urina possono verificarsi in:

- malattie renali acute
- malattie renali croniche



Malattie acute

All'inizio della fase di guarigione (fase diuretica) dell'insufficienza renale acuta, la concentrazione urinaria di sodio tende a essere elevata (da 50 a 100 mmol/l) e possono conseguire deficit notevoli di sodio e di acqua

Perdite combinate di sodio e di acqua acute dovute a danno tubulare si possono verificare subito dopo risoluzione di un'ostruzione prolungata delle vie urinarie



Insufficienza renale cronica

I pazienti con insufficienza renale cronica hanno una limitata capacità di ridurre l'escrezione di sodio e di acqua in risposta a un diminuito apporto


Sviluppano progressivamente deplezione di volume se l'apporto è ridotto a causa di

- anoressia, nausea, vomito caratteristico dell'uremia
- per prescrizione da parte del medico

Possono crearsi insidiosamente deficit importanti nel giro di molti giorni o mesi

Ne può risultare un "circolo vizioso" in cui la deplezione di volume tende a peggiorare ulteriormente la funzione renale

Perdite con funzione renale normale

 Si possono avere perdite renali di sodio con normale funzione renale:

- somministrazione continua di potenti diuretici
- diuresi osmotica obbligata
- ipo-aldosteronismo

Deplezione di sodio dovuta a somministrazione continua di diuretici

È la deplezione di sodio dovuta a somministrazione continua di diuretici a dosi elevate anche dopo la risoluzione degli edemi, o in pazienti i cui edemi sono "sequestrati" e non possono essere mobilizzati

Es.: il tentativo terapeutico in pazienti cirrotici con ascite di ridurre il volume di liquido ascitico (paracentesi) può dare luogo a deplezione del volume extra-cellulare più che mobilizzare il liquido ascitico stesso

Diuresi osmotica obbligata

L'esempio clinico più comune è la glicosuria marcata nel diabete mellito non controllato dalla terapia


Una frequente causa iatrogena è la somministrazione di diuretici osmotici come il mannitolo

In pazienti che assumono un'alimentazione enterale o parenterale a elevato contenuto di proteine la deplezione di volume può essere dovuta a diuresi osmotica dell'urea formatasi nel metabolismo proteico

Ipo-aldosteronismo


Si verificano nel morbo di Addison e nell'ipo-aldosteronismo dovuto a deficit di mineralcorticoidi

26.7. Ipo-natriemia

 L'ipo-natriemia indica che liquidi dell'organismo contengono una quantità di acqua in eccesso rispetto alla quantità di soluti

- ipo-natriemia non significa deplezione di sodio, anche se è una delle condizioni il cui può presentarsi
- la maggior parte dei tipi di ipo-natriemia sono il risultato di un'insufficiente diluizione dell'urina

26.7.1. FATTORI PER UNA NORMALE ESCREZIONE URINARIA DI ACQUA


 La risposta a un'eccessiva diluizione dei liquidi è l'aumento dell'escrezione urinaria di acqua
Perché si abbia una normale escrezione urinaria di acqua è necessario l'intervento di 3 fattori:

- deve essere ridotta la secrezione di ADH
- una sufficiente quantità di acqua e di sodio deve raggiungere i segmenti di diluizione del nefrone, nel tratto ascendente dell'ansa di Henle e nel tubulo contorto distale
- questi segmenti del nefrone devono funzionare, riassorbendo sodio e restando impermeabili all'acqua

 3 meccanismi possono rendere insufficienti l'escrezione urinaria di acqua nei pazienti con ipo-natriemia:


- increzione inappropriata di ADH
- apporto insufficiente di liquido tubulare al nefrone distale
- insufficienti trasporto del sodio od impermeabilità all'acqua

26.7.2. SECREZIONE INAPPROPRIATA DI ADH

 Malgrado l'ipotonicità del liquido extra-cellulare la secrezione di ADH può continuare "inappropriatamente". Questo può essere dovuto a:

- una incontrollata liberazione di ADH da parte di neoplasie
- stimolazione non osmotica della secrezione di ADH (es.: farmaci neurolettici)
- deplezione di volume
- fattori nervosi come il dolore e le emozioni

26.7.3. PRINCIPALI SINDROMI CON IPO-NATRIEMIA

 L'ipo-natriemia è presente in molte condizioni cliniche diverse:

- insufficienza corticosurrenale
 - ipo-natriemia da diuretici
 - polidipsia psicogena
 - ipo-natriemia essenziale
 - ipo-natriemia dovuta ad accumulo di soluti osmoticamente attivi
 - artefatti
-

26.7.4. COMPARTIMENTI FLUIDI NELL'IPO-NATRIEMIA

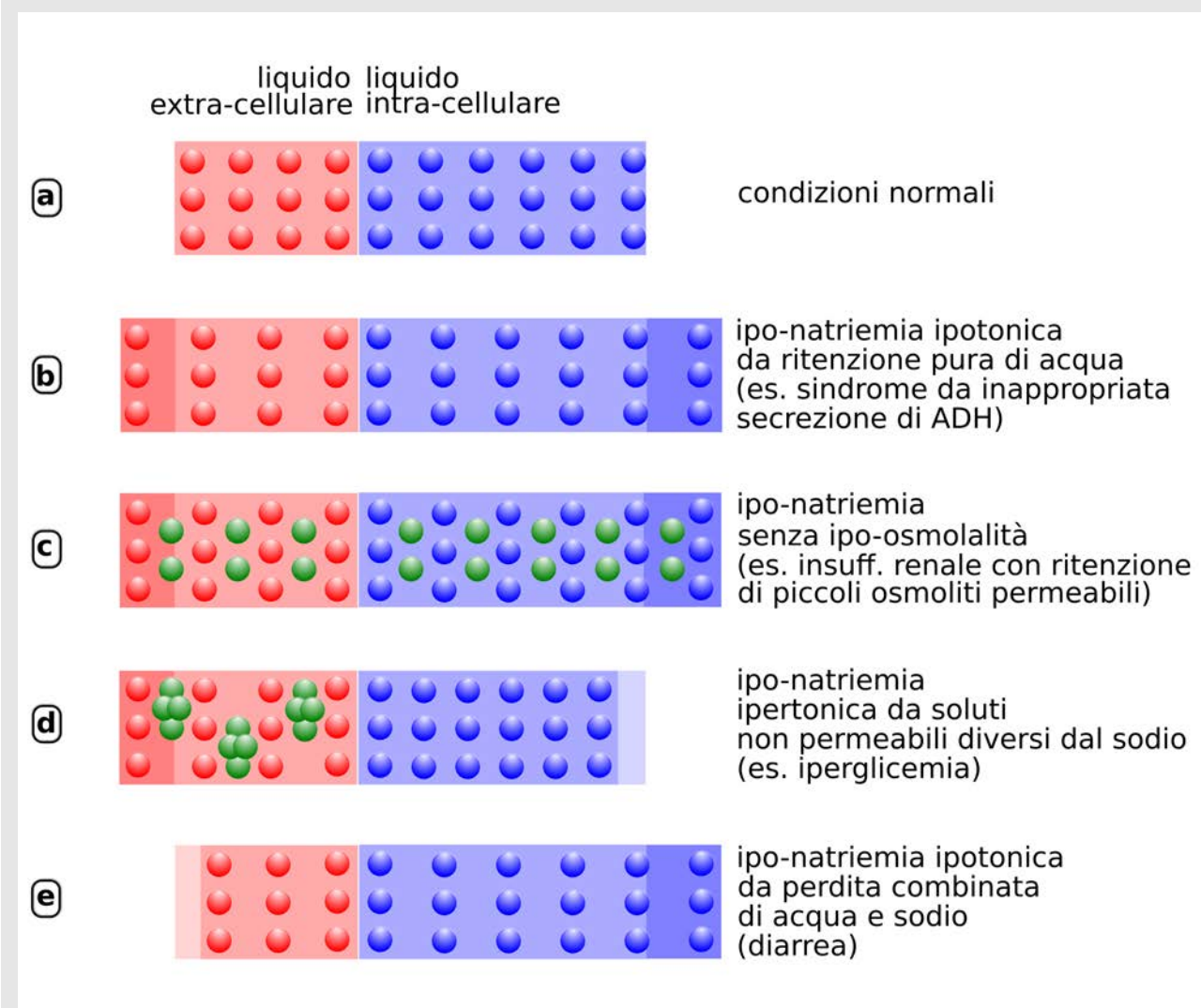


Figura 26.14. Compartimenti fluidi nell'iponatriemia

Nella sindrome da inappropriata secrezione di ADH si espandono i volumi sia del liquido extra-cellulare, sia quello intra-cellulare (b)

La ritenzione di acqua può condurre a iponatriemia ipotonica senza la attesa ipo-osmolalità in pazienti che hanno accumulato altre osmoli (urea) (c)

Uno shift dell'acqua dal compartimento intra-cellulare al compartimento extra-cellulare, dovuto ai soluti confinati nello spazio extra-cellulare, da origine ad una iponatriemia ipertonica (d)

La deplezione di sodio (con ritenzione secondaria di acqua) induce una contrazione del volume extra-cellulare ed una espansione del volume intra-cellulare (e)

I pallini rossi rappresentano il sodio, quelli blu il potassio. I pallini verdi indicano piccoli soluti permeabili, le forme verdi più grandi rappresentano soluti impermeabili

Da Adroguè (2000b), modificato e ridisegnato

26.7.5. INSUFFICIENZA CORTICOSURRENALICA

☞ Ci sono tre classi di ormoni surrenalici:

- mineralcorticoidi (aldosterone)
- glucocorticoidi (cortisolo)
- ormoni ad attività sessuale (androgeni, estrogeni, progestinici)

Sono simili strutturalmente: ogni classe ha un poco dell'attività delle altre

☞ Durante la sintesi e nella degradazione si formano composti intermedi ad attività differente:

- es.: per produrre estrogeni si passa attraverso composti ad attività progestinica, poi androgenica, ed infine estrogenica

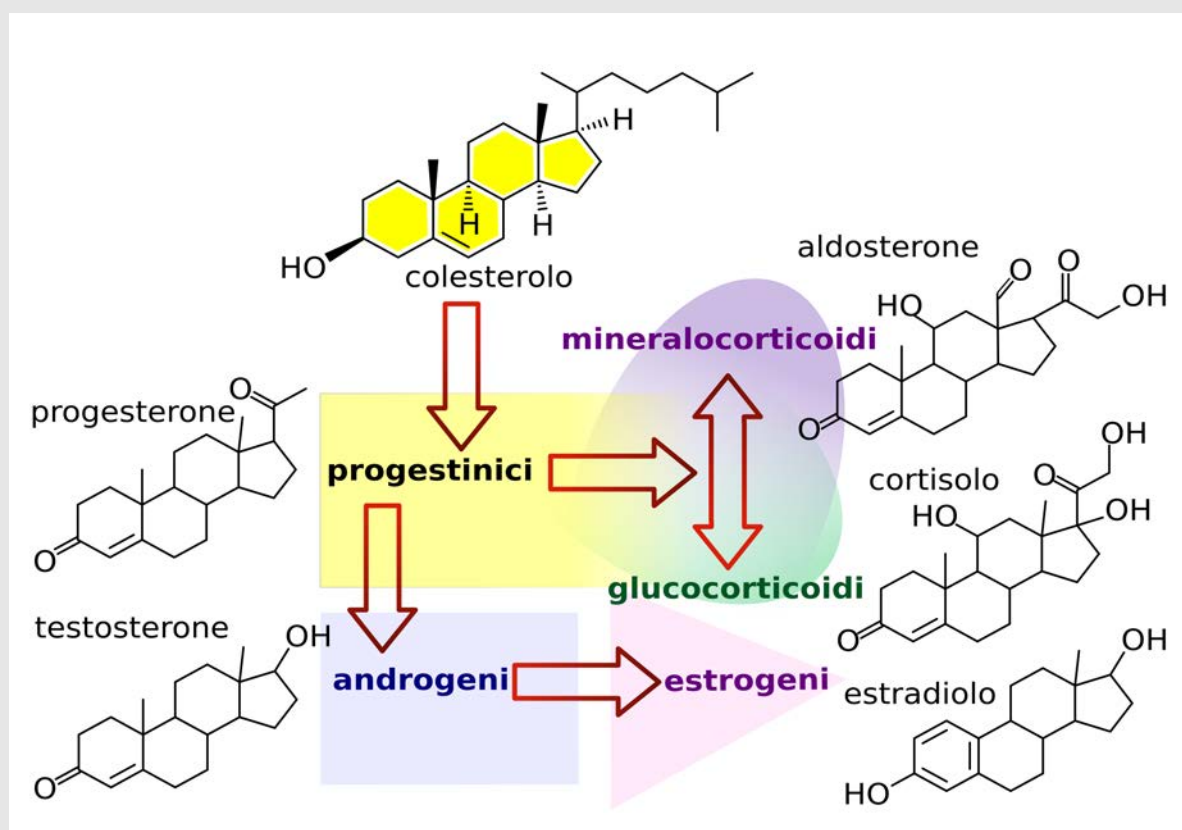



Figura 26.15. Principali classi di ormoni surrenalici

☞ L'insufficiente secrezione di ormoni mineralcorticoidi può generare deplezione di sodio per riduzione del riassorbimento tubulare, che si accompagna a:

- iper-kaliemia (deficit di escrezione renale dipendente da aldosterone)
- pigmentazione (da eventuale eccesso di ACTH)
- ipoglicemia (da deficit di glucocorticoidi)

26.7.6. IPO-NATRIEMIA DA DIURETICI

-  Una molteplicità di fattori contribuisce alla genesi dell'ipo-natriemia da diuretici
- la perdita di sale può causare deplezione di volume che limita la diuresi acquosa per i meccanismi già descritti e stimola la sete
 - i tiazidi e i diuretici che agiscono a livello dell'ansa di Henle (furosemide, bumetanide e acido etacrinico) inibiscono il riassorbimento di sodio nei segmenti diluenti del nefrone e, di conseguenza, limitano direttamente l'escrezione urinaria di acqua libera
 - i tiazidi sembrano essere i diuretici più comunemente responsabili di ipo-natriemia, forse perché interferiscono con l'elaborazione di una urina ipotonica

 L'ipo-natriemia dovuta a terapia diuretica è frequente, ma solitamente di scarsa gravità

26.7.7. EFFETTI DELL'IPONATRIEMIA E DELLA SUA CORREZIONE SUL CERVELLO

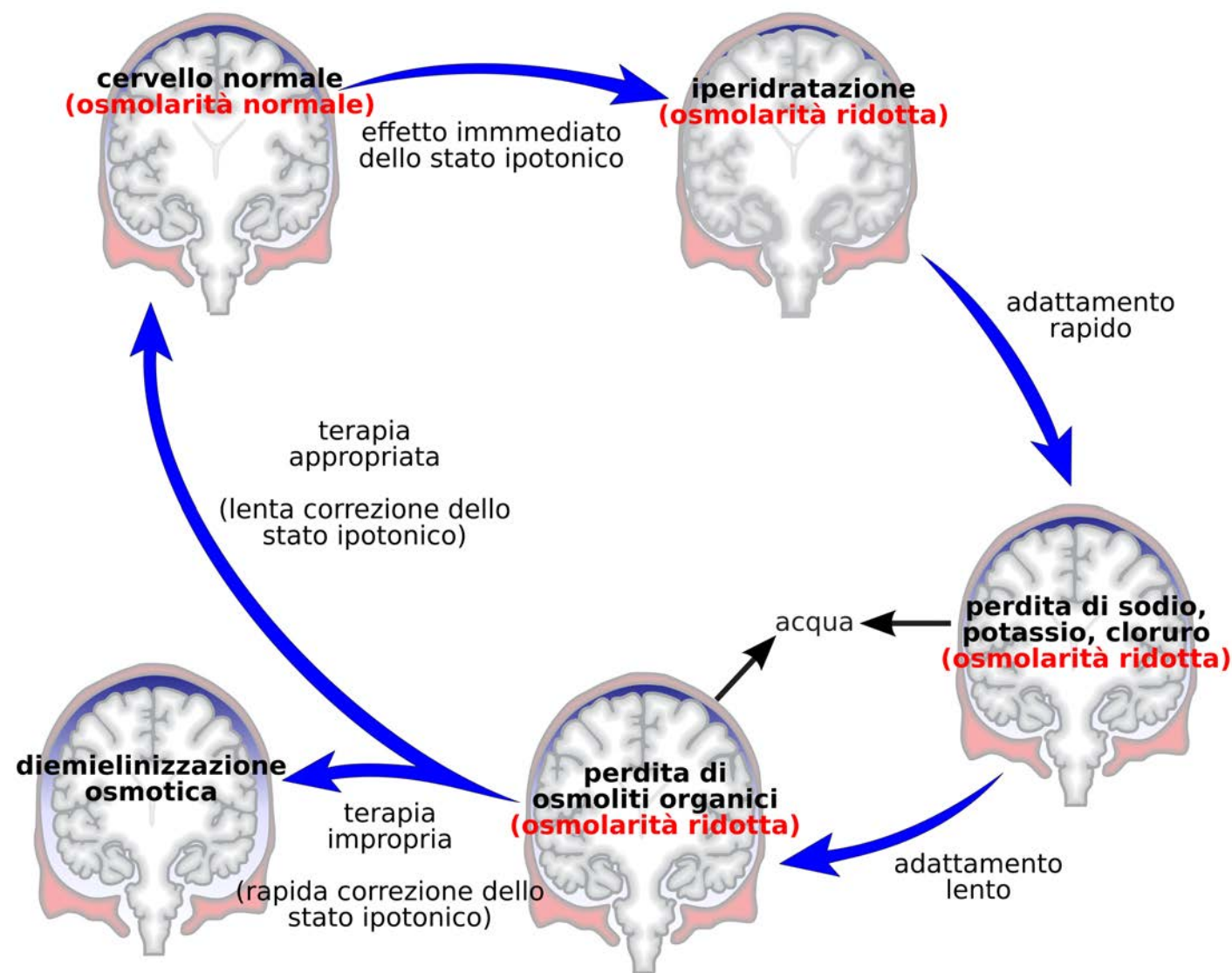


Figura 26.16. Effetti dell'iponatriemia e della sua correzione sul cervello

Entro alcuni minuti dallo sviluppo di una ipotonicità, l'accumulo di acqua causa il rigonfiamento del cervello ed una diminuzione dell'osmolalità cerebrale

In alcune ore si ha una parziale riduzione del volume cerebrale per una perdita cellulare di elettroliti (adattamento rapido)

La normalizzazione del volume cerebrale si completa in alcuni giorni attraverso la perdita di osmoliti organici dalle cellule cerebrali (adattamento lento)

Una bassa osmolalità cerebrale persiste nonostante il recupero del normale volume cerebrale

Un correzione appropriata (lenta) dell'ipotonicità ristabilisce la normale osmolalità senza rischiare danno al cervello. Una correzione troppo rapida della iponatriemia può condurre a danno cerebrale irreversibile

Da Adrogue (2000b), ridisegnato

26.8. Iper-natriemia

26.8.1. COMPARTIMENTI FLUIDI NELL'IPER-NATRIEMIA

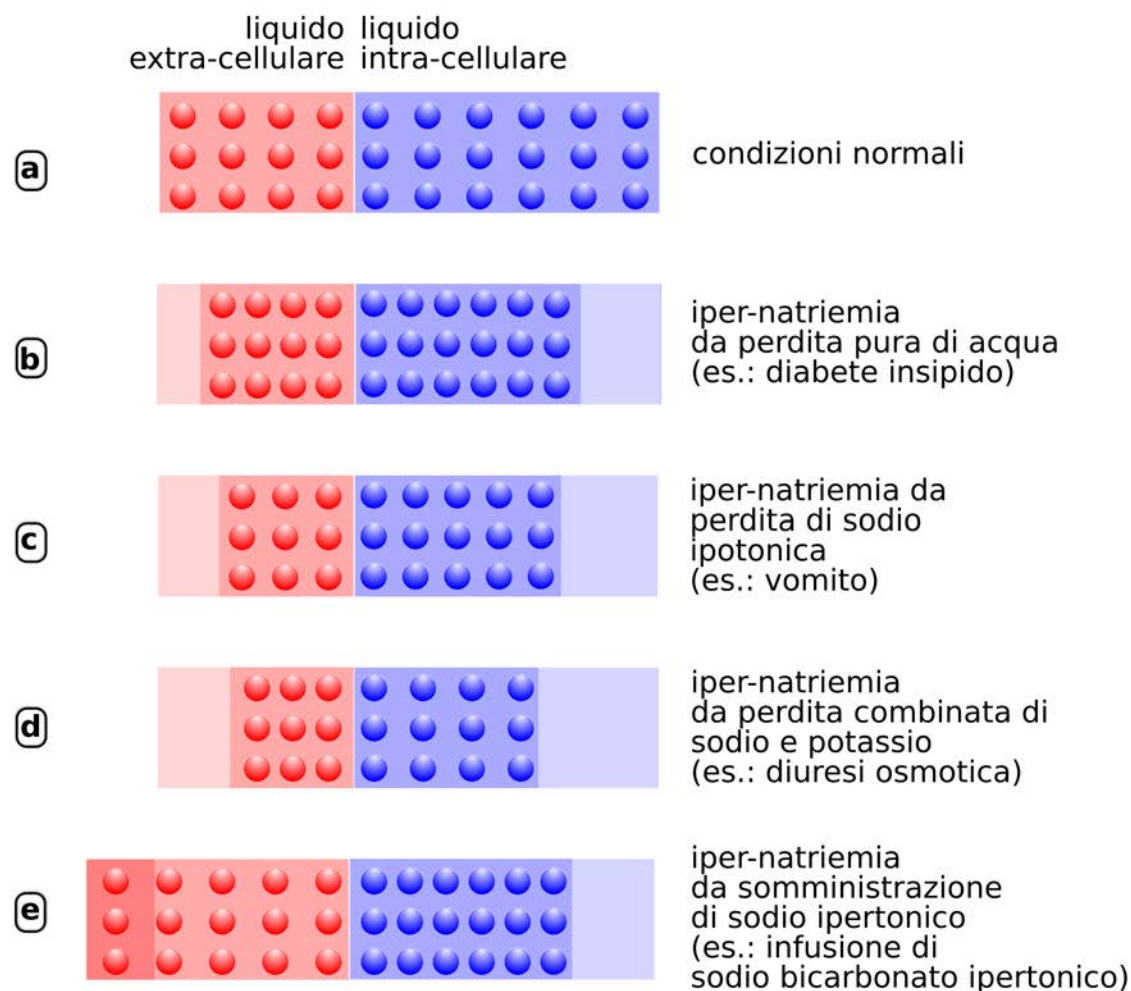


Figura 26.17. Compartimenti fluidi nell'iper-natriemia

Una perdita pura di acqua riduce proporzionalmente i compartimenti intra- ed extra-cellulare (b)

Il contenuto di sodio può rimanere normale per una perdita sino a 2 L di acqua

Una perdita ipotonica di sodio provoca una riduzione di volume prevalentemente a carico sia del compartimento extra-cellulare che di quello intra-cellulare (c)

Quando si aggiunge perdita di potassio alla perdita di sodio ipo-osmotica si ha una ulteriore riduzione del volume intra-cellulare (d)

L'aggiunta di sodio ipertonico da origine ad un aumento del liquido extra-cellulare, e ad una diminuzione di quello intra-cellulare (e)

I pallini rossi rappresentano il sodio, quelli blu il potassio. Le linee spezzate rappresentano la membrana cellulare

Da Adroguè (2000a), ridisegnato

26.8.2. EFFETTI DELL'IPER-NATRIEMIA SUL CERVELLO ED ADATTAMENTO

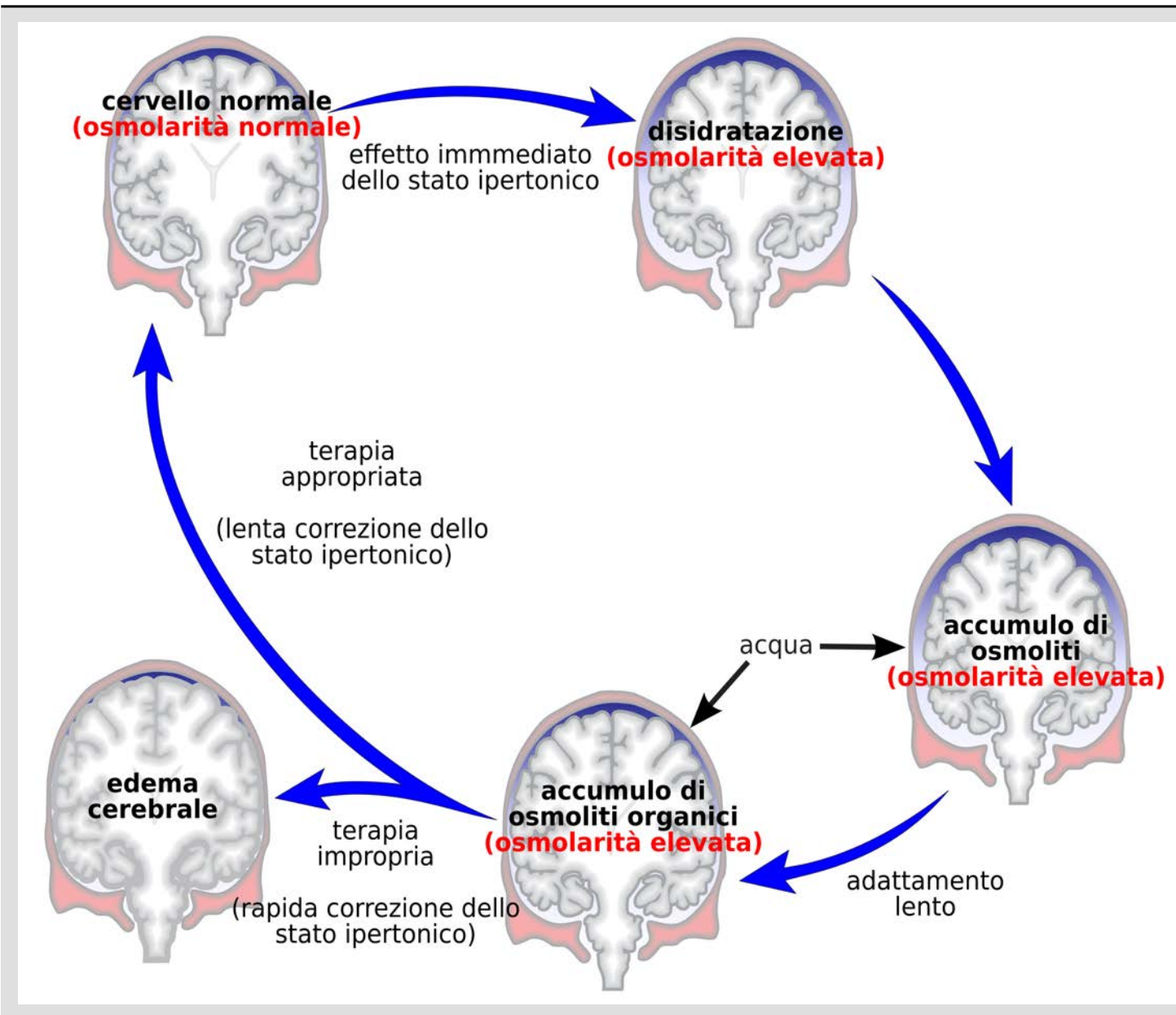


Figura 26.18. Effetti dell'iper-natriemia sul cervello ed adattamento

Entro pochi minuti dallo sviluppo di ipertonicità, la perdita di acqua dalle cellule cerebrali provoca una contrazione del loro volume. Un parziale recupero del volume si ha in poche ore per l'ingresso di elettroliti nelle cellule (adattamento rapido)

La normalizzazione del volume cerebrale si completa in alcuni giorni come effetto dell'accumulo di osmoliti organici (adattamento lento)

L'alta osmolalità persiste nonostante la normalizzazione del volume cerebrale

Una correzione lenta dello stato ipertonico ristabilisce la normale osmolalità plasmatica senza ulteriori danni

Una correzione rapida da origine ad edema cerebrale perché l'assorbimento di acqua è più veloce della dissipazione degli elettroliti e degli osmoliti organici

Da Adroguè (2000a), ridisegnato

26.9. Principali fonti utilizzate

Adroguè, H.J., Madias, N.E. (2000a) Hyponatremia. *N. Engl. J. Med.* 342, 1493-1499

Adroguè, H.J., Madias, N.E. (2000b) Hyponatremia. *N. Engl. J. Med.* 342, 1581-1589

Braunwald, E. (1991) Edema. In: Wilson, J.D., Braunwald, E., Fauci, A.S., Isselbacher, K.J., Petersdorf, R.G., Martin, J.B., Fauci, A.S., Roop, R.K. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 228-232

Guyton, A.C., Hall, J. E. (2006) *Textbook of medical physiology*. XI ed. Elsevier Saunders, Philadelphia

Singer, G.G., Brenner, G.M. (2001) Fluid and electrolyte disturbances. In: Braunwald, E., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XV ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 271-283

Siti web

liverinfo.org.uk

visitato il 12/09/2008

contenuto non più disponibile il 22/06/2011

pathology.vcu.edu

visitato il 12/09/2008

accessibile il 04/07/2012

wikipedia_commons_pitting_edema

visitato il 28/10/2011

accessibile il 04/07/2012





27. Fisiopatologia del ricambio del potassio

II edizione



(vedi singoli sottocapitoli)

27. Fisiopatologia del ricambio del potassio.....	857	27.2. DEPLEZIONE DI POTASSIO ED IPO-KALIEMIA	868
27.1. FISILOGIA	859	27.2.1. Patogenesi (riassunto).....	868
27.1.1. Funzioni del potassio.....	859	27.2.2. Cause Gastrointestinali.....	869
27.1.2. Ricambio del potassio.....	860	27.2.3. Cause renali.....	870
27.1.3. Distribuzione del potassio.....	861	27.2.4. Ipo-kaliemia dovuta a spostamento all'interno delle cellule	872
27.1.4. Meccanismi renali che regolano l'escrezione di potassio.....	862	27.2.5. Considerazioni cliniche.....	872
27.1.5. Fattori che influenzano la secrezione di potassio.....	863	27.3. IPER-KALIEMIA	873
27.1.6. Potassio ed ormoni.....	864	27.3.1. Patogenesi.....	873
27.1.7. Potassio ed equilibrio acido-base.....	866	27.3.2. Ridotta escrezione.....	874
27.1.8. Regolazione del contenuto di potassio.....	867	27.3.3. Fuoriuscita del potassio dai tessuti.....	876


27.3.4. Insulina e iper-kaliemia.....	876	27.3.7. Considerazioni cliniche nell'iper-kaliemia.....	878
27.3.5. Apporto eccessivo di potassio.....	877	27.4. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	879
27.3.6. Pseudo-iper-kaliemia.....	877		

27.1. Fisiologia

27.1.1. FUNZIONI DEL POTASSIO

 Il potassio è il principale catione intra-cellulare:

- Il potassio rappresenta un fattore importante nella regolazione del volume cellulare
- Il potassio è un importante co-fattore in diversi processi metabolici

 Il potassio extra-cellulare

- pur essendo una piccola frazione del totale, influenza notevolmente la funzione neuromuscolare
- il rapporto tra potassio intra-cellulare ed extra-cellulare è il fattore principale nel determinare il potenziale di membrana nei tessuti suscettibili di stimolazione

Definizioni

Iper-kaliemia: aumento della concentrazione plasmatica di potassio (kalium, K)

Ipo-kaliemia: diminuzione della concentrazione plasmatica di potassio

27.1.2. RICAMBIO DEL POTASSIO

Il potassio extra-cellulare:
60 mmol totali
≈4 mmol/L

Il potassio intra-cellulare:
2500-3000 mmol totali
≈160 mmol/L

Introduzione:
● da 50 a 150 mmol/die

Escrezione:
● la maggior parte è escreta con le urine
● normalmente le feci e il sudore contengono solo circa 5 mmol/die

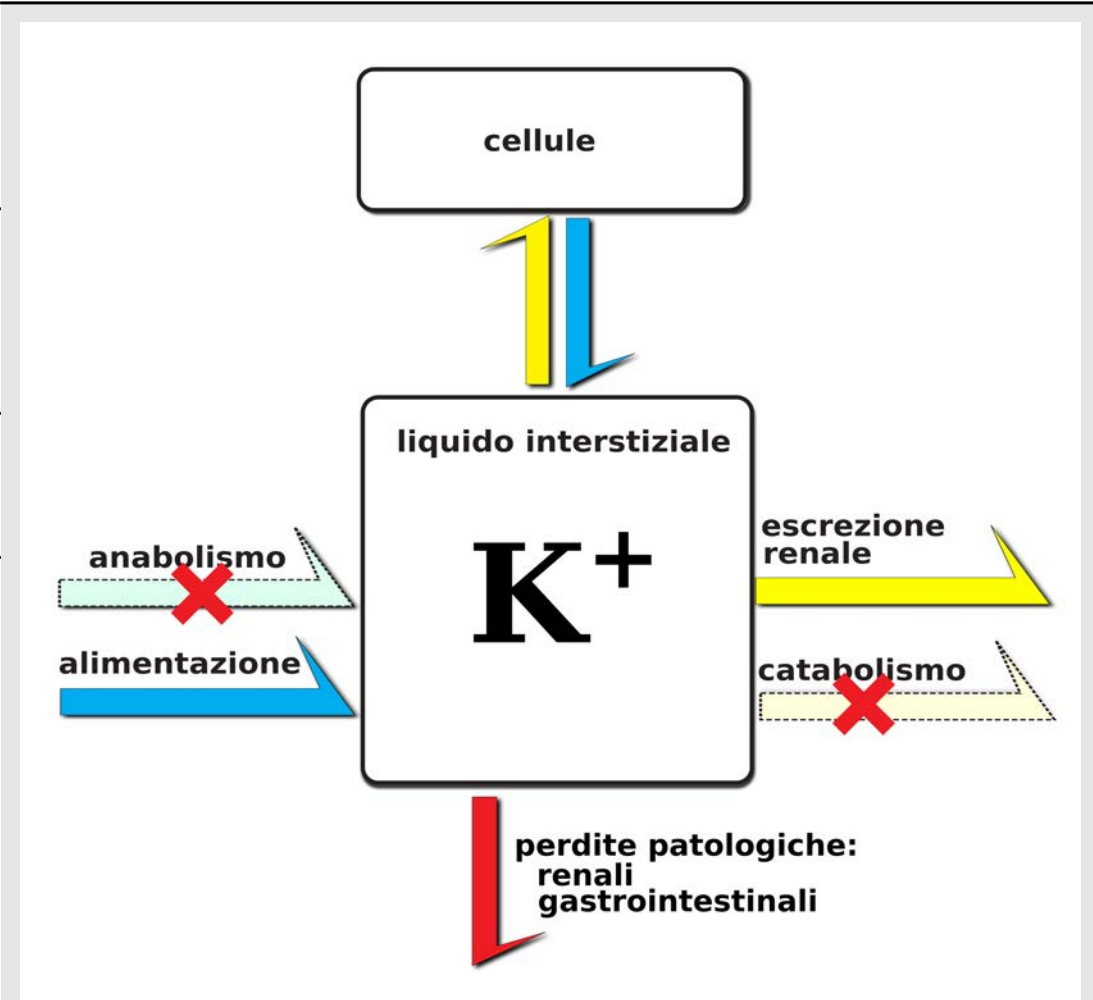


Figura 27.1. Bio-distribuzione del potassio

27.1.3. DISTRIBUZIONE DEL POTASSIO

Il 98% di tutto il potassio dell'organismo è contenuto all'interno delle cellule.

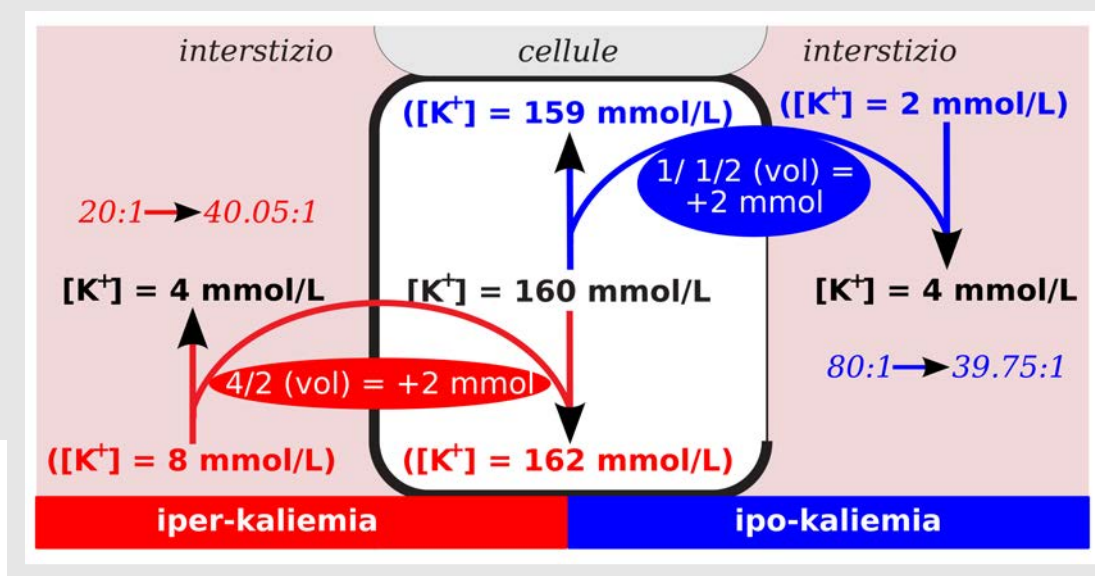
Il trasporto attivo, mediato dalla Na^+/K^+ -ATPasi presente nelle membrane cellulari, mantiene una concentrazione intra-cellulare 40 volte quella del liquido extra-cellulare: 160:4 (approx.)

Figura 27.2. Ridistribuzione del potassio tra cellula ed interstizio

Ricordare che il volume intra-cellulare è il doppio del volume extra-cellulare

Dato che la concentrazione di potassio extra-cellulare è bassa:

- piccole variazioni nella concentrazione extra-cellulare producono grandi variazioni del rapporto tra potassio extra- ed intra-cellulare
- solo grandi variazioni, invece, del potassio intra-cellulare modificano il rapporto in misura significativa



Questa interdipendenza ha conseguenze pratiche, tra cui:

- gli effetti tossici dell'iper-kaliemia possono essere ridotti provocando uno spostamento del potassio dal liquido extra-cellulare all'interno delle cellule
- gli effetti tossici dell'ipo-kaliemia possono essere ridotti provocando uno spostamento del potassio dall'interno delle cellule al liquido extra-cellulare

27.1.4. MECCANISMI RENALI CHE REGOLANO L'ESCREZIONE DI POTASSIO

I meccanismi renali che regolano l'escrezione di potassio sono complessi

- il potassio filtrato è quasi completamente riassorbito nei segmenti prossimali
- il potassio nelle urine deriva quasi interamente dal potassio secreto a livello del tubulo contorto distale e del tubulo collettore

Da un punto di vista operativo si può considerare che tutto il potassio ultrafiltrato dal rene o secreto con i liquidi gastro-intestinali venga riassorbito, e che la quantità in eccesso venga secreta in modo regolato dal tratto distale del nefrone

Secrezione di potassio da parte del tubulo distale

Figura 27.3. Riassorbimento e susseguente secrezione renale del potassio

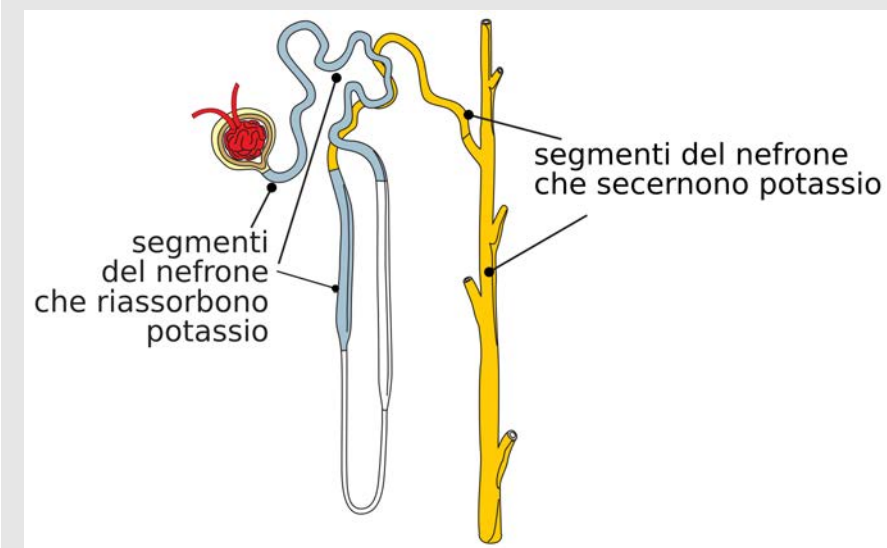
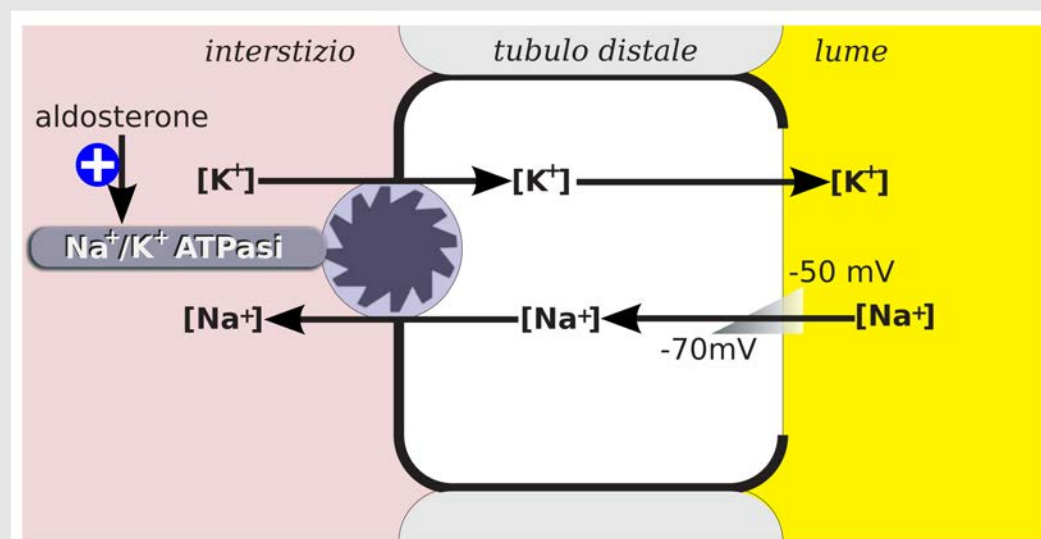


Figura 27.4. Meccanismi di secrezione tubulare del potassio nel tubulo distale



27.1.5. FATTORI CHE INFLUENZANO LA SECREZIONE DI POTASSIO



La secrezione di potassio è influenzata da

- concentrazione di potassio nelle cellule tubulari

L'aumento del K^+ nelle cellule tubulari distali genera un'aumentata secrezione perché queste cellule sono liberamente permeabili a questo ione dal lato tubulare (è come se, per il potassio, fossero "bucate": più le riempi più K^+ esce)

- aldosterone

L'aldosterone stimola la secrezione tubulare di K^+ , e l'incremento di aldosterone è stimolato dalla kaliemia: maggiore la concentrazione di potassio plasmatico, maggiore l'incremento di aldosterone

- entità del flusso tubulare

la secrezione di K^+ nel tubulo distale è flusso-dipendente; l'aumentato apporto distale di liquido tubulare favorisce l'escrezione di K^+ , "lavando via" il potassio secreto dalle cellule tubulari; si mantiene così alta la differenza di concentrazione tra K^+ cellulare e potassio nella preurina, accelerando l'uscita di K^+ . I diuretici dell'ansa, per esempio, che aumentano l'apporto distale di volume, aumentano l'escrezione di K^+

- equilibrio acido-base

La secrezione renale di K^+ è favorita dall'alcalosi e inibita dall'acidosi attraverso variazioni corrispondenti nel K^+ contenuto nelle cellule tubulari dovute all'alterazione dell'equilibrio acido-base

- fattori che modificano l'elettronegatività del tubulo distale

Se è aumentato l'apporto ai segmenti distali di anioni (molecole cariche negativamente) non riassorbibili, come un eccesso di bicarbonato, il potenziale elettronegativo tubulare aumenterà a mano a mano che il sodio verrà riassorbito. L'aumentato numero di cariche negative favorirà l'escrezione di K^+

27.1.6. POTASSIO ED ORMONI


 Il rapporto tra potassio plasmatico e potassio intra-cellulare è influenzata da alcuni ormoni


● Favoriscono l'ingresso del potassio nelle cellule:

- insulina
- catecolamine β -adrenergiche. L'effetto delle catecolamine può spiegare la riduzione della kaliemia che si può riscontrare in condizioni di *stress* (ipo-kaliemia da *stress*)
- aldosterone

● Inibiscono la captazione cellulare del potassio


- agonisti α -adrenergici

 **Insulina** e **catecolamine β -adrenergiche** promuovono l'ingresso di potassio nella cellula muscolare (massa cellulare maggiore dell'organismo) stimolando la pompa sodio/potassio ATP dipendente

 L'**aldosterone** promuove l'escrezione di potassio attraverso i suoi effetti sulla pompa sodio potassio ATP-dipendente ed attraverso gli effetti sui canali del sodio e del potassio nelle cellule dei dotti collettori

 Esiste per insulina ed aldosterone una regolazione a *feedback*:

- un aumento della concentrazione di potassio extra-cellulare stimola la secrezione di entrambi gli ormoni
- una diminuzione della concentrazione del potassio extra-cellulare inibisce la loro secrezione

 L'**angiotensina II** ha un effetto sinergico sulla produzione di aldosterone indotta dalla iper-kaliemia

Relazione insulina-aldosterone-potassio

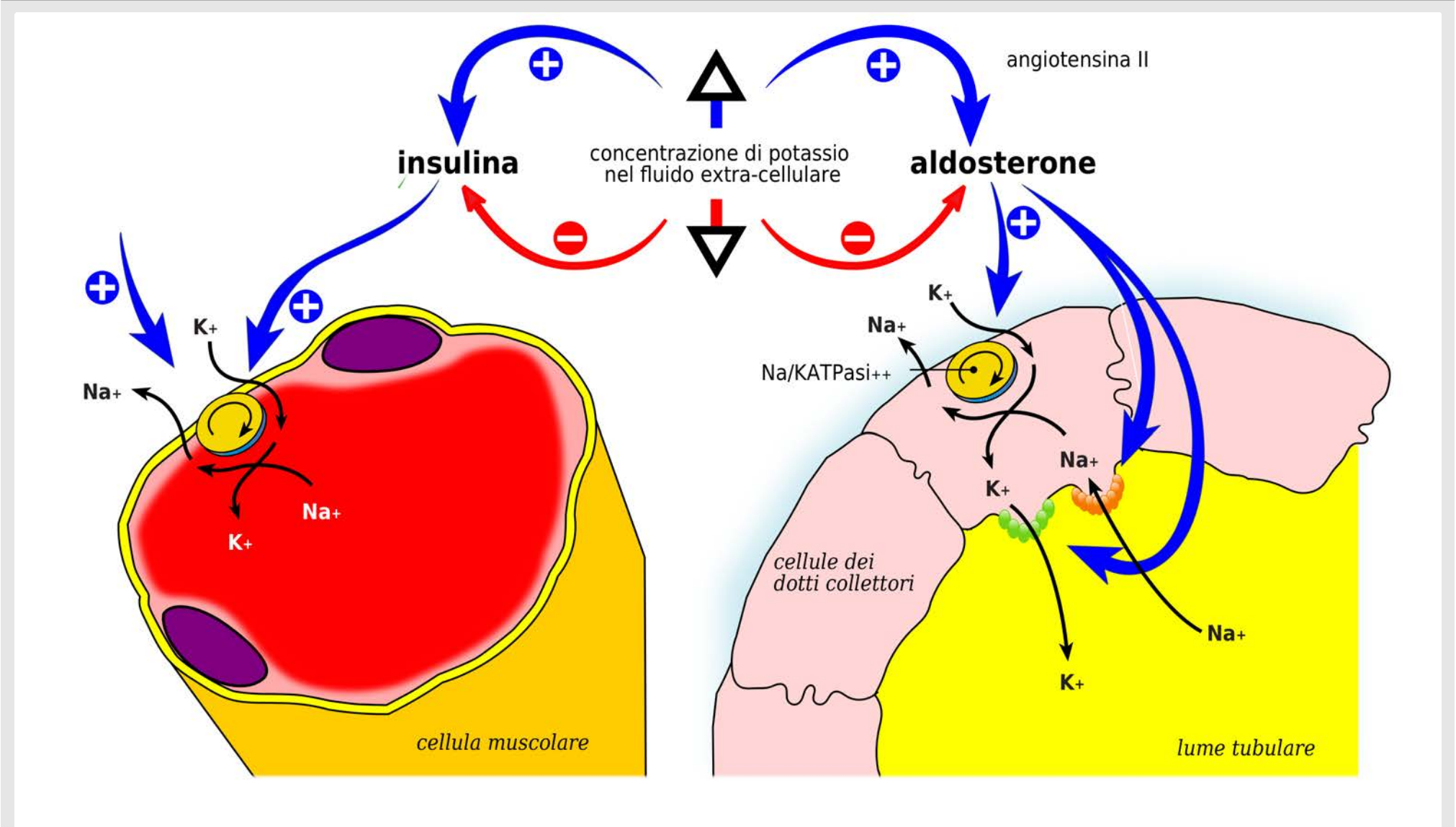


Figura 27.5. Potassio ed ormoni. Da Gennari (1998) ridisegnato

27.1.7. POTASSIO ED EQUILIBRIO ACIDO-BASE

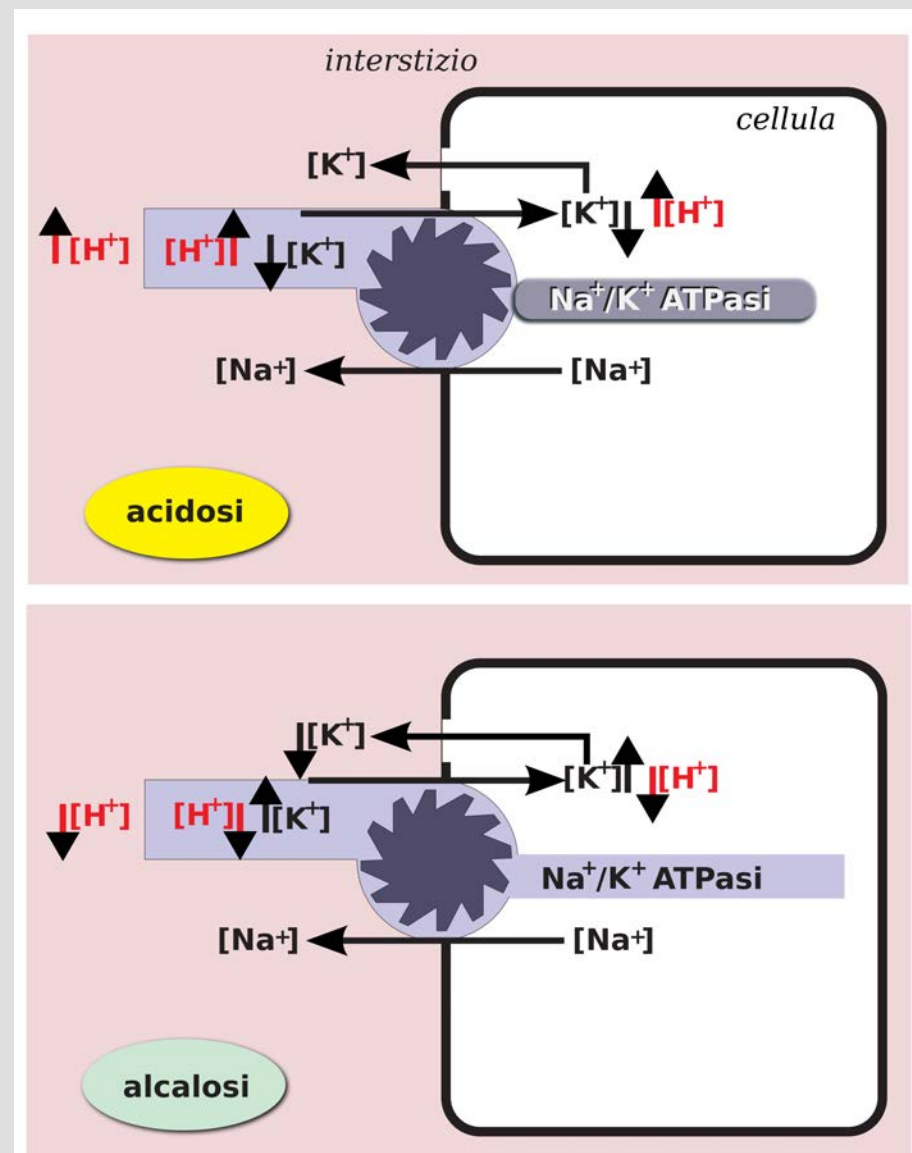
Figura 27.6. La relazione tra potassio plasmatico e potassio intracellulare è influenzata dall'equilibrio acido-base

- L'acidosi tende a far uscire il potassio dalle cellule
- L'alcalosi tende a far entrare il potassio nelle cellule


Un paziente con normale contenuto totale di potassio tende a essere:


- iper-kaliemico in caso di acidosi
- ipo-kaliemico se in stato di alcalosi

Da un punto di vista mnemonico possiamo pensare che potassio e idrogeno competano per la pompa. In realtà la situazione è complessa in quanto la concentrazione di idrogenioni non è comparabile con quella del potassio: a pH 7 la concentrazione di idrogenioni è 0.0001 mM




27.1.8. REGOLAZIONE DEL CONTENUTO DI POTASSIO


-  I reni rispondono ai cambiamenti nell'apporto di potassio con corrispondenti variazioni nell'escrezione:
- un eccesso di potassio viene eliminato prontamente: emivita 12 ore
 - la risposta renale alla deplezione di potassio è più lenta. L'escrezione non scende ai livelli minimali se non dopo 7 o 14 giorni. Durante questo periodo si può sviluppare un deficit di 200 mmol o più in un individuo sottoposto a dieta a basso contenuto di potassio

-  Le alterazioni della kaliemia sono indicative delle alterazioni del contenuto corporeo totale di potassio con l'eccezione di gravi stati di ipo-kaliemia

In caso di deplezione di potassio

-  Durante la deplezione di potassio, il potassio plasmatico scende inizialmente di circa 1 mmol/L ogni 100-200 mmol perduti, ma quando ha raggiunto la concentrazione di 2 mmol/L scende più lentamente
- Quindi, una concentrazione plasmatica di potassio tra 2 e 3,5 mmol/L è un indice relativamente accurato dell'importanza del deficit, mentre una kaliemia minore di 2 mmol/L può riflettere un vasto ambito di deficit

In caso di eccesso di potassio

-  Destino del potassio ingerito:
- la frazione maggiore del potassio nella dieta o somministrato finisce rapidamente nelle cellule
- Dopo somministrazione acuta di 100-200 mmol di potassio la concentrazione plasmatica aumenta di circa 1 mmol/L. Considerando un volume extra-cellulare di 15 L, ci si aspetterebbe invece che 150 mmol di potassio alzino la concentrazione plasmatica di circa 10 mmol/L: le 9 mmol/L mancanti sono state:
- immediatamente portate dentro le cellule
 - ed anche prontamente escrete dal rene

27.2. Deplezione di potassio ed ipo-kaliemia

27.2.1. PATOGENESI (RIASSUNTO)



Le cause principali della deplezione di potassio sono:

● *gastrointestinali*

- scarso apporto alimentare
- perdite gastrointestinali (vomito, diarrea, adenomi villosi, fistole, uretero-sigmoido-stomia)

● *renali*

- alcalosi metabolica
- diuretici, diuresi osmotica
- eccessivi effetti mineralcorticoidi (iper-aldosteronismo primario, secondario ed ingestione di liquirizia)
- eccesso di glucocorticoidi (morbo di Cushing, steroidi esogeni, produzione ectopica di ACTH)
- malattie tubulari renali
- deplezione di magnesio

● *ipo-kaliemia dovuta a spostamento all'interno delle cellule*

- effetto insulinico
- paralisi periodica ipo-kaliemica
- alcalosi
- aumento attività β -adrenergica

27.2.2. CAUSE GASTROINTESTINALI

Scarso apporto alimentare

L'escrezione renale di potassio in persone sottoposte a diete povere di K^+ si riduce lentamente

Durante i 10-14 giorni che precedono il raggiungimento dell'equilibrio si possono verificare deficit significativi: deplezioni modeste di K^+ possono derivare semplicemente da un ridotto apporto

Perdite gastrointestinali

Nei disturbi con vomito, diarrea o perdita di secreti enterici, è frequente la deplezione di K^+

La concentrazione di K^+ nelle feci varia tra 40 e 60 mmol/L, quindi episodi diarroici ripetuti possono causare gravi deplezioni di K^+

La perdita di secrezioni gastriche è un'altra frequente causa di deplezione di K^+

La concentrazione di potassio del secreto gastrico è solo di 5-10 mmol/L e perdite dirette contribuiscono solo modestamente a un bilancio negativo del K^+

Il deficit di K^+ si deve ad aumentata escrezione renale di K^+ stimolata da tre meccanismi:

- la perdita di secreto acido gastrico produce alcalosi metabolica che provoca aumento della concentrazione di K^+ nelle cellule tubulari
- l'elevato tasso di bicarbonati plasmatici porta ad aumentato apporto di liquido e di bicarbonati ai segmenti distali del nefrone: il bicarbonato in eccesso funge da anione non riassorbibile nell'aumentare l'escrezione di K^+
- l'iper-aldosteronismo secondario dovuto ad associata deplezione di volume extra-cellulare può giocare un ruolo nel mantenere l'escrezione di K^+ a livelli elevati nonostante il deficit di K^+

27.2.3. CAUSE RENALI

La terapia diuretica

Rappresenta la causa più frequente di ipo-kaliemia e deplezione di potassio

I tiazidi, i diuretici dell'ansa e gli inibitori dell'anidraasi carbonica fanno aumentare l'escrezione di potassio

Aumentano il carico di sodio e di liquidi a livello dei siti distali di secrezione per il potassio inibendone il riassorbimento nei segmenti più prossimali del nefrone

Gli inibitori dell'anidraasi carbonica, inibendo il riassorbimento prossimale di bicarbonato, variano anche l'escrezione di potassio aumentando il carico distale di bicarbonato non riassorbibile

Diuresi osmotica


Nei pazienti con chetoacidosi diabetica la diuresi osmotica è dovuta a:


- glicosuria
- aumentata escrezione di chetoacidi


Questo meccanismo porta a deplezione di potassio. Tuttavia, nonostante questa deplezione, la kaliemia può essere normale o perfino aumentata, a causa di:


- uscita del potassio dai tessuti determinata dall'acidosi diabetica
- carenza di insulina

Quando viene corretta l'acidosi con insulina o alcali, il mancato riconoscimento del deficit di potassio può portare a grave cardio-tossicità da improvvisa ipo-kaliemia, perché sia insulina che alcali provocano uno spostamento di potassio immediato dentro le cellule quando il potassio intra-cellulare sia scarso


-
-  **Eccessiva attività mineralcorticoide**
- L'ipo-kaliemia è caratteristica dell'iper-aldosteronismo primario
Essa può essere minima in pazienti con apporto sodico ridotto poiché l'escrezione di potassio è limitata da un diminuito apporto distale di sali e di liquidi
 - L'iper-aldosteronismo secondario è la causa di perdite renali di potassio e di ipo-kaliemia in pazienti con ipertensione maligna, e con tumori renali renino-secernenti
Tuttavia, i pazienti con scompenso cardiaco, cirrosi epatica e sindrome nefrosica di solito non presentano ipo-kaliemia, nonostante l'aldosteronismo secondario
La riduzione del volume ematico in questi pazienti riduce il carico distale di sodio e di liquidi e quindi anche l'escrezione di potassio
La terapia diuretica, che invece aumenta il carico distale di sodio e di liquidi, è spesso responsabile, in questi pazienti, dello sviluppo di ipo-kaliemia
 - Pazienti che consumano quantità eccessive di liquirizia possono sviluppare ipo-kaliemia, favorendo l'attività degli ormoni steroidi ad attività mineralcorticoide
-

-  **Eccessiva attività glucocorticoide** nei pazienti con sindrome di Cushing e in quelli che ricevono una terapia corticosteroidica stimolano
- la secrezione renale di potassio
 - la secrezione renale di ioni idrogeno
- portando a ipo-kaliemia e alcalosi
-

-  **Malattie tubulari renali:** la perdita di potassio da parte del tubulo renale è una caratteristica dell'acidosi tubulare renale
-

-  Il **deficit di magnesio** può causare deplezione di potassio per cause renali
-

27.2.4. IPO-KALIEMIA DOVUTA A SPOSTAMENTO ALL'INTERNO DELLE CELLULE

-  Una ipo-kaliemia si può verificare in assenza di deplezione di potassio in diverse condizioni caratterizzate da uno spostamento del potassio all'interno delle cellule
- i pazienti con paralisi periodica manifestano ricorrenti episodi di ipostenia muscolare, che può essere grave e perfino comportare rischio di morte qualora vengano coinvolti i muscoli respiratori. Questi episodi sono dovuti a un rapido spostamento del potassio all'interno delle cellule con conseguente ipo-kaliemia
 - l'insulina favorisce lo spostamento del potassio all'interno delle cellule. La somministrazione endovenosa di alte dosi di glucosio, stimolando la secrezione di insulina, può provocare una lieve ipo-kaliemia
 - l'ipo-kaliemia in pazienti alcalotici può essere legata a una perdita di potassio in seguito a vomito, all'uso di diuretici o a una eccessiva attività mineralcorticoide
-


27.2.5. CONSIDERAZIONI CLINICHE

Le manifestazioni più evidenti dell'ipo-kaliemia e della deplezione di potassio sono:

- aritmie ed arresto cardiaco
 - l'ipo-kaliemia si accompagna ad alterazioni caratteristiche dell'ECG (elettrocardiogramma): sottoslivellamento del tratto ST, dell'onda T, comparsa dell'onda U
 - alterazioni neuromuscolari fino alla paralisi ipo-kaliemica
 - compromissione della funzione del tubulo renale
-

27.3. Iper-kaliemia

27.3.1. PATOGENESI

 Le cause principali della iper-kaliemia sono:

● *ridotta escrezione*

- insufficienza renale acuta
- insufficienza renale cronica avanzata
- riduzione del volume ematico efficace
- ipo-aldosteronismo
- ipo-reninemia
- diuretici risparmiatori di potassio

● *fuoriuscita del potassio dai tessuti*

- danno tissutale
- farmaci
- acidosi
- iper-osmolalità
- deficit di insulina
- paralisi periodica iper-kaliemica


● *apporto eccessivo*

● *pseudo-iper-kaliemia*

- trombocitosi
- leucocitosi
- tecniche errate di prelievo

27.3.2. RIDOTTA ESCREZIONE

Oliguria-anuria


 Quando è presente oliguria o anuria, come nell'insufficienza renale acuta, di solito si sviluppa progressivamente iper-kaliemia; il potassio plasmatico sale ogni giorno di circa 0.5 mmol/L se l'apporto resta nei limiti normali, perché il potassio assorbito con la dieta può essere eliminato solo dal rene

L'insufficienza renale cronica non produce iper-kaliemia significativa a meno che non sopravvenga oliguria

Modificazioni adattative aumentano l'escrezione di potassio di ogni nefrone residuo man mano che l'insufficienza renale cronica progredisce

Comunque i pazienti con insufficienza renale cronica hanno reni che funzionano ai limiti della loro capacità escretoria, quindi si può sviluppare rapidamente iper-kaliemia se l'apporto di potassio viene aumentato o se la capacità di eliminazione viene ulteriormente limitata


Malattie tubulo-interstiziali

 Deficit della secrezione tubulare di potassio sono stati descritti in diverse malattie tubulo-interstiziali


- lupus eritematoso sistemico
- anemia falciforme
- rigetto di un rene trapiantato
- uropatia ostruttiva
- amiloidosi

Spesso anche la secrezione tubulare di H^+ è ridotta, così da indurre una combinazione di iper-kaliemia e acidosi


Cause emodinamiche

-  Una riduzione del **volume ematico arterioso efficace** tende a ridurre l'escrezione di potassio.
- il tasso di filtrazione glomerulare si riduce, ed è potenziato il riassorbimento prossimale di liquido
 - ciò comporta una riduzione del carico di liquido a livello del tubulo distale
 - il che limita la secrezione di potassio nelle urine
- Alcuni pazienti possono sviluppare iper-kaliemia, che solitamente è di grado modesto ma può aggravarsi se il carico di potassio è elevato


Cause endocrine

-  L'iper-kaliemia è una delle manifestazioni principali dell'insufficienza surrenale (morbo di Addison)
- Nell'adulto, l'ipo-aldosteronismo ipo-reninamico è una causa frequente di iper-kaliemia
- I pazienti con questa malattia presentano un'insufficiente secrezione di renina e aldosterone
- L'ipo-aldosteronismo è dovuto ad una riduzione dell'angiotensina, che rappresenta lo stimolo principale alla secrezione di aldosterone

Farmaci

-  Farmaci come
- anti-infiammatori non steroidei
 - ACE-inibitori (*angiotensin-converting-enzyme inhibitors*), sartani (antagonisti del recettore per l'angiotensina II)
 - bloccanti β -adrenergici
 - anti-aldosteronici
- inibendo l'attività del sistema renina-angiotensina, possono provocare iper-kaliemia da ipo-aldosteronismo ipo-reninamico (i bloccanti β -adrenergici inibiscono inoltre lo spostamento del potassio all'interno delle cellule)
-

27.3.3. FUORIUSCITA DEL POTASSIO DAI TESSUTI

 Un kg di tessuto, come il muscolo o gli eritrociti, contiene circa 80 mmol di potassio, che in caso di danneggiamento cellulare si riversano nel plasma

Di conseguenza si può osservare iper-kaliemia quando vi sia:

- sindrome da schiacciamento muscolare
- emolisi intra-vascolare
- emorragia interna

L'iper-kaliemia grave e progressiva non è la conseguenza soltanto dell'aumentata liberazione di potassio da tessuti danneggiati o in acidosi


Peraltro, acidosi e danno tissutale si presentano spesso insieme con insufficienza renale acuta; in queste condizioni si può sviluppare rapidamente un'iper-kaliemia grave

 Diversi farmaci possono causare iper-kaliemia alterando la captazione tissutale di potassio

Gravi intossicazioni da digitale possono causare grave iper-kaliemia; il potassio esce dalle cellule perché la Na^+/K^+ -ATPasi è inibita dal farmaco


I bloccanti β -adrenergici possono provocare iper-kaliemia interferendo con l'azione delle β -catecolamine endogene, la quale favorisce l'ingresso del potassio nelle cellule

27.3.4. INSULINA E IPER-KALIEMIA


 La carenza insulinica è causa di iper-kaliemia poiché viene a mancare l'azione dell'insulina che favorisce lo spostamento del potassio verso l'interno delle cellule

Nella chetoacidosi diabetica acuta i principali meccanismi che provocano iper-kaliemia sembrano essere iper-osmolalità, il deficit di insulina e la concomitanza di insufficienza renale acuta


27.3.5. APPORTO ECCESSIVO DI POTASSIO


-  La gravità dell'iper-kaliemia causata da eccessivo apporto di potassio, per via orale o endovenosa, è influenzata da fattori che modulano la captazione tissutale e l'escrezione renale del potassio
- es.: la carenza di insulina e il trattamento con bloccanti β -adrenergici tende ad aumentare la kaliemia limitando la captazione tissutale
 - es.: la deplezione di volume e la somministrazione di ACE-inibitori o di anti-infiammatori non steroidei potenziano l'iper-kaliemia riducendo la possibilità del rene di eliminare l'eccesso di potassio
-

27.3.6. PSEUDO-IPER-KALIEMIA


-  Pazienti con elevata trombocitosi (aumento del numero delle piastrine o trombociti) o, più raramente, elevata leucocitosi (aumento del numero di leucociti) in corso di leucemia possono mostrare il fenomeno della pseudo-iper-kaliemia


Il fenomeno è più probabile in corso di terapia citotossica anti-leucemica a causa dell'elevato numero di leucociti neoplastici che vanno incontro a lisi intra-vascolare

-  Le piastrine o i leucociti liberano potassio durante il processo della coagulazione *in vitro*
- il potassio serico può essere notevolmente elevato
 - il potassio plasmatico non è aumentato
-

-  Una tecnica inadatta durante il prelievo o la preparazione dei campioni può causare emolisi e quindi iper-kaliemia *in vitro*
- un'elevazione fittizia del potassio plasmatico può determinarsi se il sangue viene prelevato dopo una ripetuta chiusura del pugno della mano fatta eseguire per rendere prominenti i vasi venosi durante l'applicazione del laccio emostatico; ciò è dovuto alla perdita di potassio dal muscolo in esercizio
-

27.3.7. CONSIDERAZIONI CLINICHE NELL'IPER-KALIEMIA

-  Gli effetti tossici più importanti dell'iper-kaliemia sono le aritmie cardiache:
- nelle fasi finali si può avere fibrillazione atriale e arresto cardiaco
 - l'iper-kaliemia determina alterazioni caratteristiche dell'ECG (elettrocardiogramma): onde T alte ed aguzze, accorciamento del tratto QT
- Talvolta l'iper-kaliemia moderata o grave ha effetti diretti sui muscoli periferici:
- ci può essere astenia muscolare ascendente che può arrivare alla quadriplegia flaccida e alla paralisi respiratoria
- La funzione cerebrale e la funzione dei nervi cranici sono normali, come normale è il sensorio
-

-  Si ricorda la correlazione tra kaliemia, funzione insulinica ed equilibrio acido-base
- Ogni correzione brusca di uno di questi parametri in emergenza può avere ripercussioni gravi sugli altri due, con possibile esito infausto
-

27.4. Principali fonti utilizzate

Gennari, F.J. (1998) Hypokaliemia. *N. Engl. J. Med.* 339, 451-458

Singer, G.G., Brenner, G.M. (2001) Fluid and electrolytes disturbances. In: Braunwald, E., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XV ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 271-283





28. Fisiopatologia dell'equilibrio acido-base

II edizione



(vedi i singoli sottocapitoli)

28. Fisiopatologia dell'equilibrio acido-base.....	881	28.3. ACIDOSI METABOLICA	891
28.1. VALUTAZIONE DELL'EQUILIBRIO ACIDO-BASE	883	28.3.1. <i>Compenso respiratorio dell'acidosi metabolica</i>	892
28.1.1. <i>Acidosi-alcalosi versus acidemia-alcalemia</i>	883	28.3.2. <i>Effetti renali dell'acidosi metabolica</i>	893
28.1.2. <i>Acidosi</i>	884	28.3.3. <i>Gap anionico: gli anioni non misurati</i>	894
28.1.3. <i>Alcalosi</i>	884	28.3.4. <i>Classificazione delle acidosi metaboliche</i>	895
28.1.4. <i>Classificazione</i>	885	28.3.5. <i>Compenso nell'acidosi metabolica da causa non renale</i>	896
28.1.5. <i>Risposte compensatorie</i>	886	28.3.6. <i>Chetoacidosi</i>	897
28.1.6. <i>Bilancio degli ioni idrogeno</i>	887	28.3.7. <i>Acidosi lattica</i>	897
28.2. ACIDOSI METABOLICA E RESPIRATORIA	890	28.4. ACIDOSI RESPIRATORIA	898
		28.4.1. <i>Patogenesi dell'acidosi respiratoria</i>	899

28.5. ALCALOSI METABOLICA	900	28.7. DISTURBI MISTI DELL'EQUILIBRIO ACIDO-BASE	907
28.5.1. <i>Patogenesi dell'alcalosi metabolica</i>	901	28.7.1. <i>Acidosi metabolica e acidosi respiratoria</i>	908
28.5.2. <i>Alcalosi metabolica da vomito protratto</i>	902	28.7.2. <i>Acidosi metabolica e alcalosi respiratoria</i>	908
28.6. ALCALOSI RESPIRATORIA	903	28.7.3. <i>Alcalosi metabolica e acidosi respiratoria</i>	909
28.6.1. <i>Patogenesi dell'alcalosi respiratoria</i>	904	28.7.4. <i>Alcalosi metabolica e alcalosi respiratoria</i>	909
28.6.2. <i>Cause di alcalosi respiratoria</i>	904	28.8. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE	910



28.1. Valutazione dell'equilibrio acido-base


Definizione di acidosi

L'acidosi è un disturbo che tende ad aggiungere acidi o a rimuovere basi dai liquidi dell'organismo

Definizione di alcalosi

L'alcalosi un disturbo che tende a rimuovere acidi o aggiungere basi dai liquidi dell'organismo

28.1.1. ACIDOSI-ALCALOSI VERSUS ACIDEMIA-ALCALEMIA

 Dato che processi compensatori (sistemi tampone, etc.) possono minimizzare o prevenire una variazione della concentrazione di ioni idrogeno del plasma in presenza di una variazione importante di acidi o basi, alcuni autori preferiscono usare i termini **acidemia** e **alcalemia** per indicare quelle situazioni in cui il pH plasmatico è alterato in modo apprezzabile

28.1.2. ACIDOSI


 Alterazioni del pH dei liquidi corporei provocano risposte regolatorie da parte del rene mediate da modificazioni parallele del pH delle cellule tubulari renali

L'acidosi stimola la secrezione renale di ioni idrogeno

La produzione di ammoniaca aumenta e più protoni possono essere escreti come ioni ammonio portando così alla formazione di nuovi bicarbonati extra-cellulari.

In condizioni estreme di acidosi, la produzione di ammoniaca può aumentare di 10 volte o più rispetto al normale livello di 40-50 mmol/die

28.1.3. ALCALOSI

 L'alcalosi inibisce la secrezione renale di protoni e quindi riduce il riassorbimento e la formazione di bicarbonati nei tubuli renali

Il rene può secernere bicarbonati nel liquido tubulare distale attraverso uno scambiatore $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$, in un processo stimolato dall'alcalosi

Se i livelli plasmatici dei bicarbonati aumentano, questi ioni vengono rapidamente escreti

- perché l'aumento del carico filtrato non trova corrispondenza in un aumento della capacità di riassorbimento tubulare
- perché i bicarbonati vengono secreti

Attraverso questi due meccanismi, la concentrazione plasmatica dei bicarbonati è prontamente riportata alla normalità. Per esempio, l'ingestione cronica anche di grandi quantità di bicarbonato di sodio di norma provoca soltanto una minima elevazione del bicarbonato plasmatico

28.1.4. CLASSIFICAZIONE

☞ La classificazione delle alterazioni dell'equilibrio acido-base si basa sulla misurazione delle variazioni a carico del sistema bicarbonato-acido carbonico, il sistema tampone più importante sia perché quantitativamente il più significativo, sia perché ha una componente volatile eliminabile in grandi quantità per far fronte alla produzione di acidi da parte del nostro metabolismo (20,000 meq al giorno)

Poiché i sistemi tampone intra- ed extra-cellulari sono funzionalmente collegati, la misurazione del sistema del bicarbonato plasmatico fornisce utili informazioni su tutti i sistemi tampone dell'organismo

La relazione tra i vari elementi del sistema dei bicarbonati viene descritta dall'equazione



☞ Le alterazioni respiratorie sono quelle in cui la primitiva alterazione è a carico della CO_2

Le alterazioni metaboliche dell'equilibrio acido-base sono quelle in cui la primitiva alterazione riguarda la concentrazione del bicarbonato

- *alterazioni metaboliche sono quelle in cui l'alterazione primitiva è nei parametri a dx. nella reazione*
- *alterazioni respiratorie sono quella in cui l'alterazione primitiva è nella CO_2 (parametro a sn.)*

- ☞
- acidosi metabolica
 - alcalosi metabolica
 - acidosi respiratoria
 - alcalosi respiratoria
 - disturbi misti

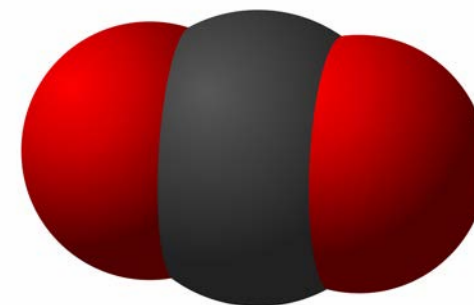



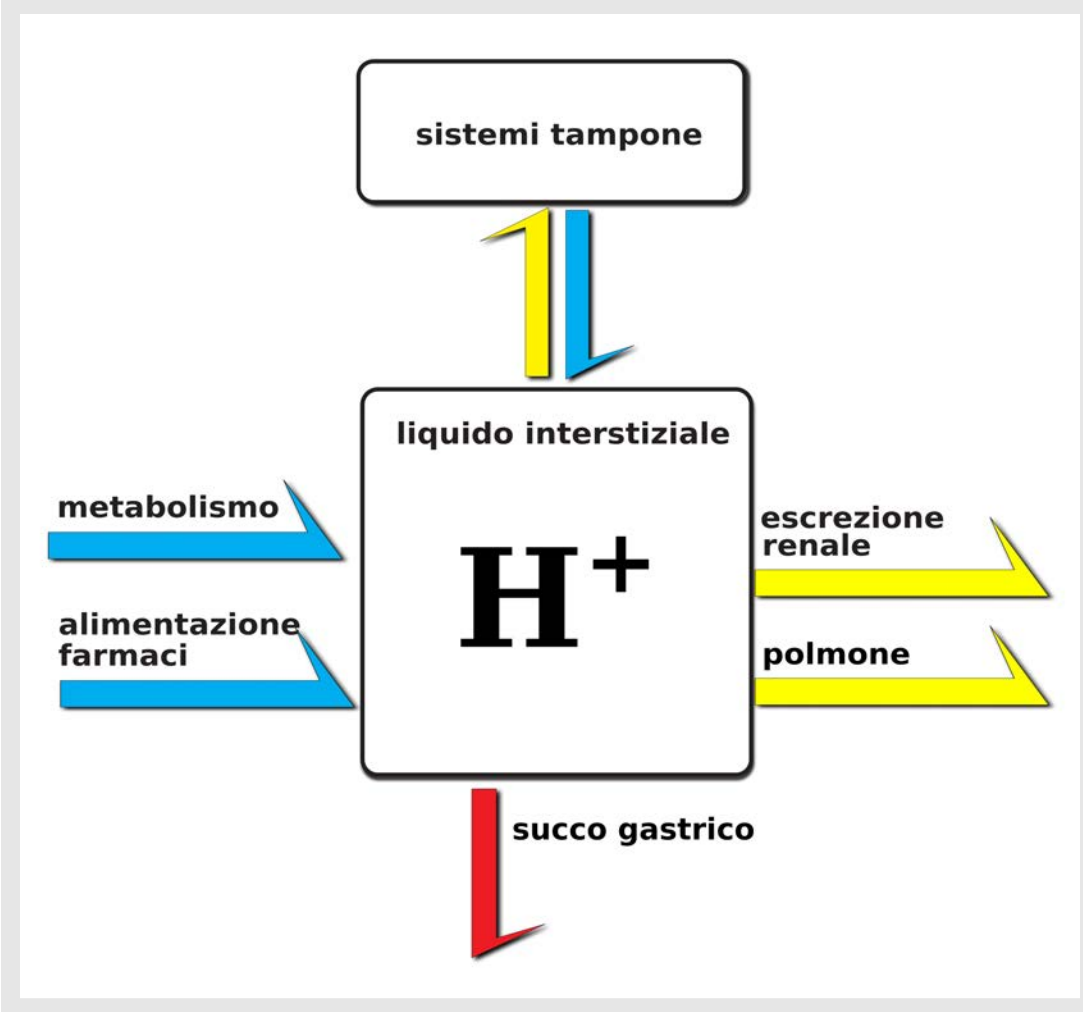
Figura 28.1. Anidride carbonica o biossido di carbonio: CO_2

28.1.5. RISPOSTE COMPENSATORIE

-  Uno dei maggiori problemi nella valutazione delle alterazioni dell'equilibrio acido-base deriva dalle risposte compensatorie polmonari e renali
- Il rene ed il polmone sono deputati alla regolazione dell'equilibrio acido-base e ciascuno può compensare eventuali insufficienze dell'altro o squilibri metabolici con aumentata o diminuita produzione di acidi o basi
- Il tratto digerente rappresenta il terzo eliminatore di acidi o basi, ma solamente in caso di malfunzionamento: le grandi quantità di acidi (stomaco) e di basi (pancreas) che vengono secreti nel lume ogni giorno vengono in condizioni normali completamente riassorbite
- L'eliminazione intestinale di acidi o basi va vista quindi come una perdita patologica non regolata
-

28.1.6. BILANCIO DEGLI IONI IDROGENO

Figura 28.2. Bilancio dell'idrogeno



- Sebbene la concentrazione di ioni idrogeno liberi nei liquidi corporei sia bassa, i protoni sono così reattivi che anche minime variazioni di concentrazione influenzano reazioni enzimatiche e processi fisiologici
- Una difesa immediata nei confronti di cambiamenti del pH è rappresentata dai sistemi tampone che possono accettare o donare protoni istantaneamente in risposta a cambiamenti dell'acidità dei liquidi corporei
- La regolazione del pH dipende in ultima istanza dai polmoni e dai reni

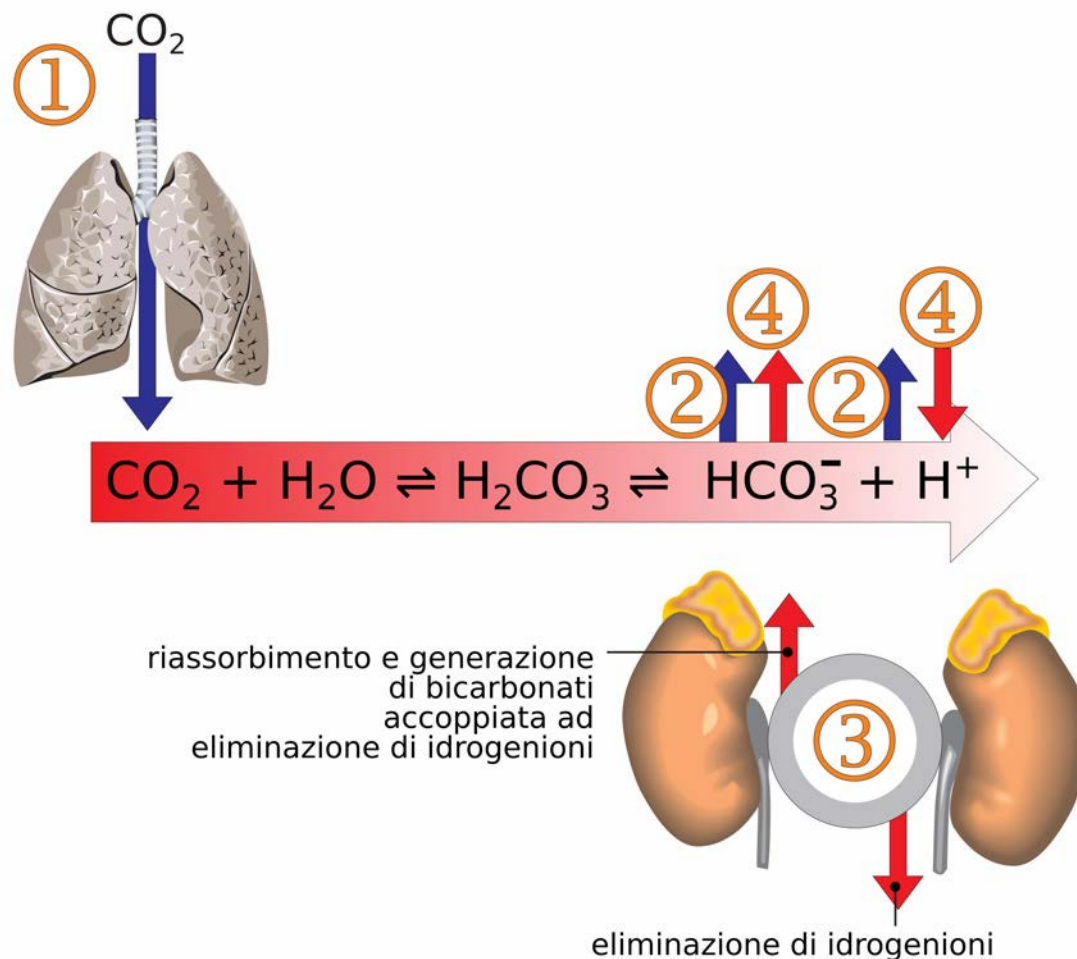
Il rene compensa un deficit di eliminazione di CO₂ da parte del polmone

Figura 28.3. Aumento della pCO₂: compenso renale

Si ricorda che la reazione indicata si sposta sempre verso l'eliminazione polmonare di CO₂, che, in questo caso, diminuisce

Una primitiva variazione della concentrazione della CO₂, dovuta ad una diminuzione della sua eliminazione, induce una risposta compensatoria renale che modifica il bicarbonato plasmatico nella stessa direzione

- 1. ridotta eliminazione di CO₂
- 2. aumento di HCO₃⁻ e H⁺
- 3. aumento della eliminazione renale di idrogenioni, con collegato aumento di produzione di ioni bicarbonato (uno ione bicarbonato generato ogni idrogenione eliminato)
- 4. aumento ulteriore di HCO₃⁻ e diminuzione di H⁺ (compenso del pH a scapito di una aumentata concentrazione di ioni bicarbonato)



Il polmone compensa un primitivo aumento di bicarbonato

Una primitiva alterazione del bicarbonato plasmatico provoca una risposta compensatoria respiratoria

- l'aumento del bicarbonato provoca uno spostamento della reazione verso sn. (reazione in rosso) con diminuzione di ioni H^+
- la diminuzione di ioni H^+ provoca una diminuzione dello stimolo alla ventilazione da parte del centro respiratorio
- il polmone ventila di meno ed elimina meno CO_2 (la reazione si sposta verso dx, freccia blu) provocando un aumento degli ioni H^+ (pH tamponato) a scapito di un'ulteriore aumento di ioni bicarbonato

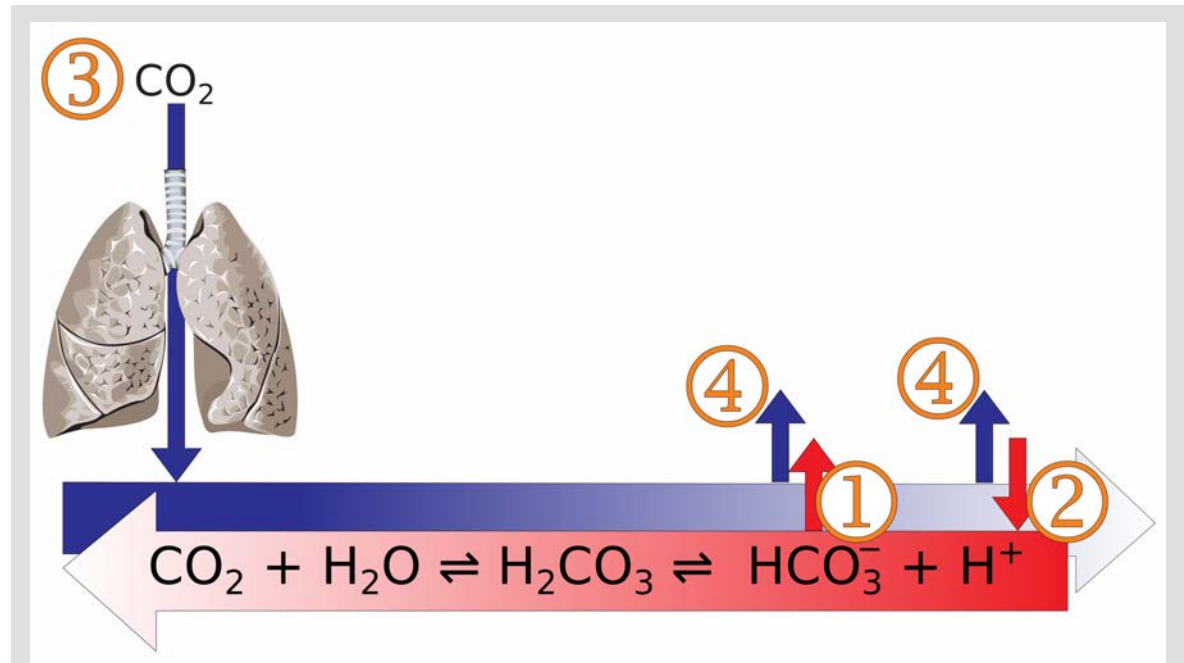


Figura 28.4. Aumento del bicarbonato

Si ricorda che la reazione procede sempre da dx. verso sn. E che si continua ad eliminare CO_2 . Ciò che cambia è la velocità

28.2. Acidosi metabolica e respiratoria

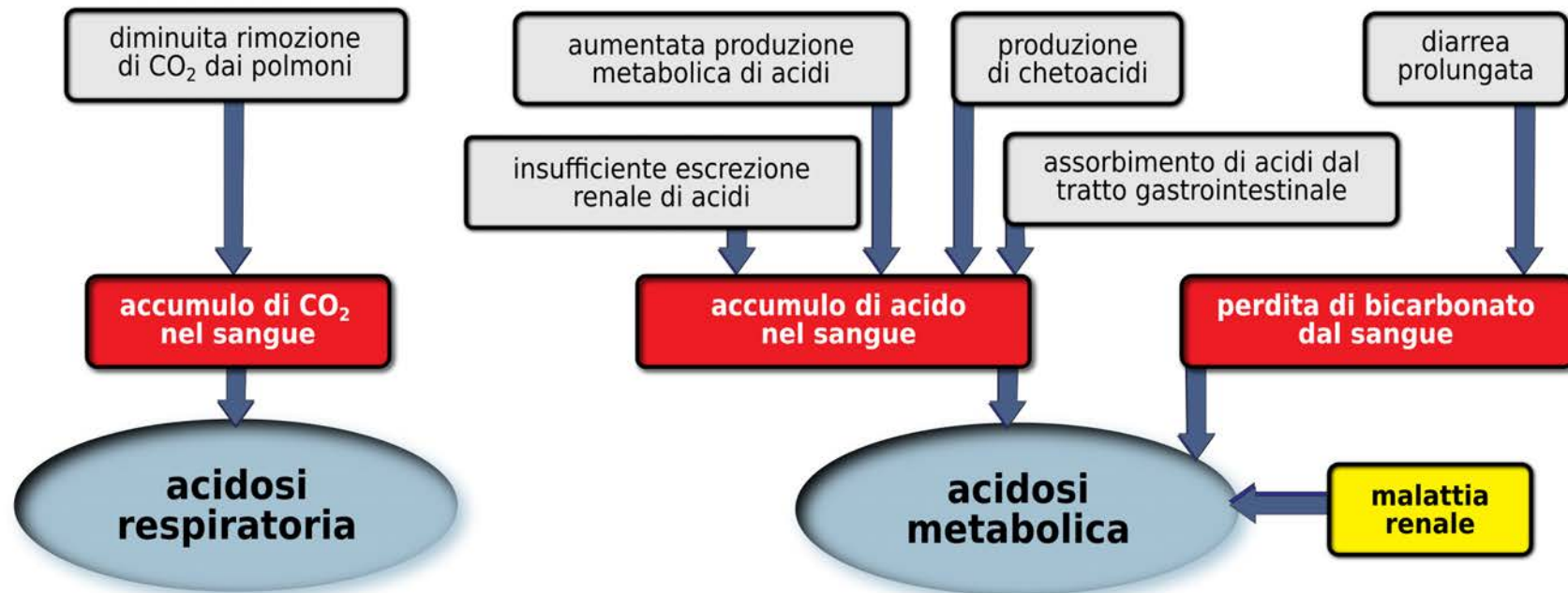


Figura 28.5. Acidosi metabolica e respiratoria

Mentre l'acidosi respiratoria ha una patogenesi unica, l'acidosi metabolica ha molte vie patogenetiche che conducono o ad accumulo primario di acidi o a perdita primaria di alcali

28.3. Acidosi metabolica



L'acidosi metabolica è causata da uno dei tre successivi meccanismi:

- aumentata produzione di acidi non volatili
- diminuita escrezione renale di sostanze acide
- perdita di alcali



Il pool extra-cellulare di bicarbonato è ridotto

- per reazione con gli ioni idrogeno
- in pazienti che perdono alcali dalla perdita di bicarbonato con le urine o con le feci

28.3.1. COMPENSO RESPIRATORIO DELL'ACIDOSI METABOLICA

☞ La diminuzione del pH stimola la respirazione e la $p\text{CO}_2$ viene abbassata proporzionalmente

In caso di acidosi metabolica primitiva non si verifica la compensazione respiratoria completa

La compensazione respiratoria per l'acidosi acuta tende a essere relativamente maggiore di quella che si realizza nell'acidosi metabolica cronica

Il livello minimo di $p\text{CO}_2$ che può essere ottenuto è approx. di 1,3 kPa (10 mm Hg); livelli inferiori a 2-2,7 kPa (15-20 mm Hg) raramente vengono raggiunti nell'acidosi metabolica cronica

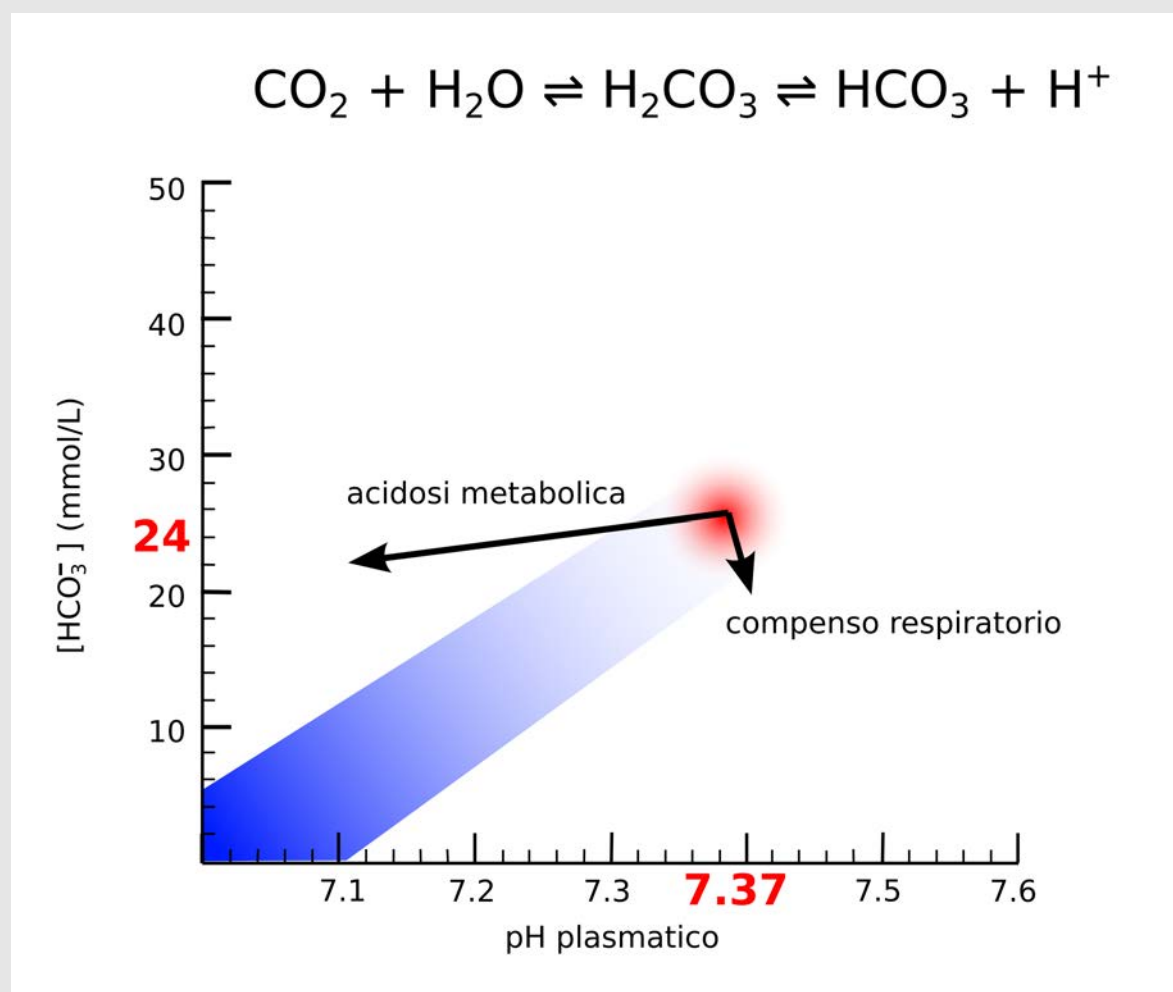



Figura 28.6. Acidosi metabolica: compenso respiratorio. In rosso i valori normali, in blu i valori reali osservabili, mentre i vettori indicano la direzione tendenziale di ciascun evento singolo. Da: Davenport (1963), modificato e ridisegnato

28.3.2. EFFETTI RENALI DELL'ACIDOSI METABOLICA

-  Quando la funzione renale è normale, l'escrezione di sostanze acide aumenta prontamente in risposta all'acidosi metabolica
- Si ricorda che la concentrazione di idrogenioni liberi (pH) anche al pH minimo di 4.5 rimane quantitativamente trascurabile: circa 0.05 mmol/L
- L'abbassamento del pH, tuttavia, è necessario per sfruttare i tamponi urinari fosfato ed ammonio che consentono di eliminare idrogenioni legati alle loro basi in quantità utili
- La maggior parte dell'aumento iniziale quando il pH urinario cade al di sotto di 5.2, è dovuta ad aumento dell'acidità titolabile del fosfato urinario
- Nel giro di alcuni giorni, la produzione di ammoniaca da parte del rene aumenta e diviene il meccanismo più importante per l'escrezione dell'eccesso di protoni
- L'escrezione di sostanze acide può aumentare di 5-10 volte oltre il normale, raggiungendo un massimo di alcune centinaia di mmol al giorno
-

28.3.3. GAP ANIONICO: GLI ANIONI NON MISURATI

Gli anioni non misurati (*gap anionico*) vengono calcolati sottraendo la somma delle concentrazioni di bicarbonato e di cloruro dalla concentrazione del sodio e del potassio; il valore normale è di 8-16 mmol/L

$$([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-]) = \text{gap anionico}$$

Le proteine plasmatiche con cariche elettriche negative, soprattutto l'albumina, contribuiscono per la maggior parte al *gap anionico*

In condizioni normali gli anioni fosfato, solfato e gli acidi organici contribuiscono in grado minore agli anioni non misurati

Quando l'acidosi metabolica è dovuta ad aumentata produzione acida o a insufficienza renale, il *gap anionico* è di solito aumentato

Nell'acidosi da aumentata produzione di acidi, l'aumentato *gap anionico* è dovuto all'accumulo nel plasma delle forme anioniche dei vari acidi (acido acetoacetico o acido lattico) che vengono prodotti più velocemente di quanto non possano essere metabolizzati o escreti

Nell'insufficienza renale, il *gap anionico* aumenta poiché gli anioni fosfato, solfato e gli acidi organici non sono escreti efficacemente

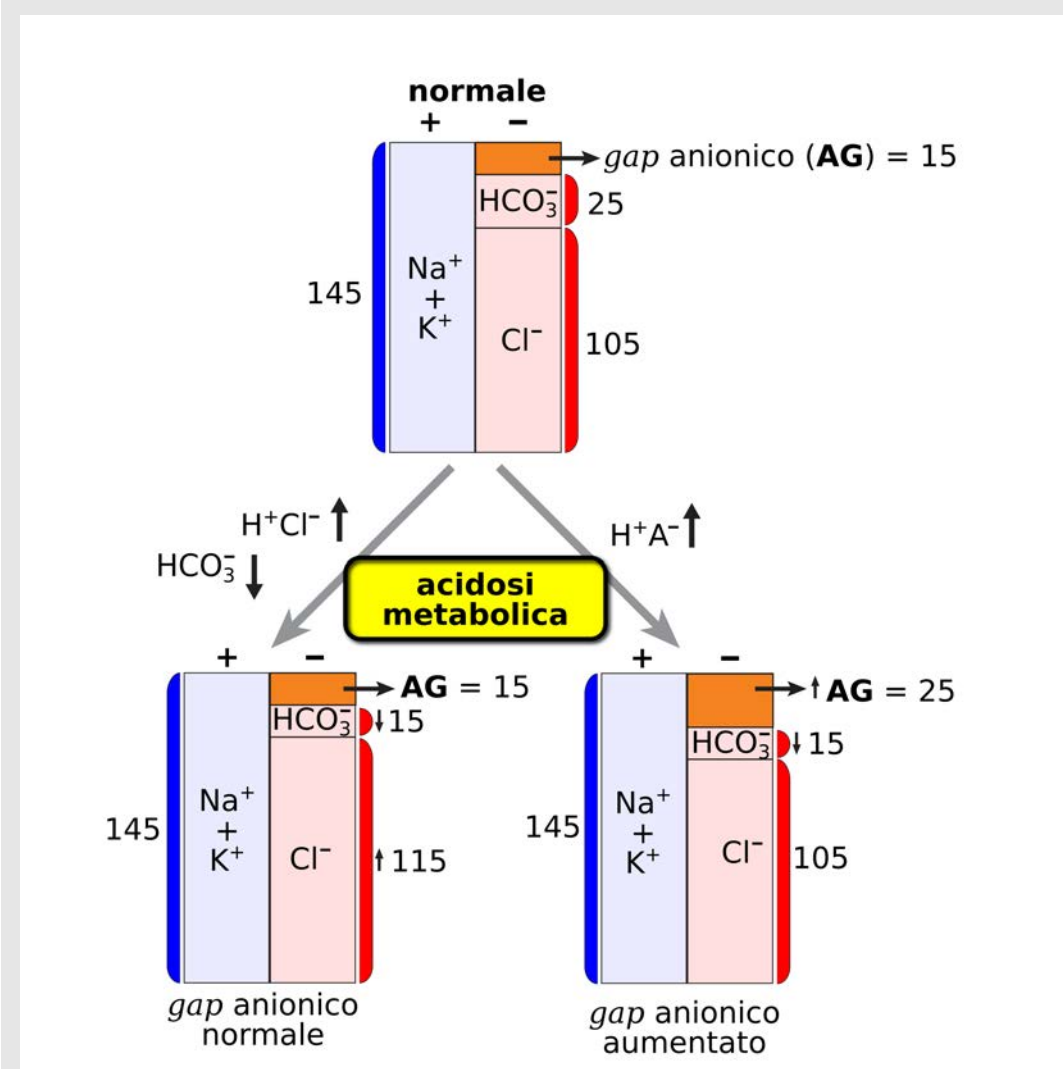


Figura 28.7. Gap anionico. Colonne grigie a sn. i cationi, colonne rosa a dx. gli anioni, gap anionico in arancione. I valori indicati si intendono in mmol/L

28.3.4. CLASSIFICAZIONE DELLE ACIDOSI METABOLICHE

Tabella 28.57: Acidosi metaboliche: classificazione in base al gap anionico

Aumentato gap anionico

aumentata produzione di acidi

chetoacidosi	chetoacidosi diabetica chetoacidosi alcolica chetoacidosi dovuta al digiuno
--------------	---

acidosi lattica secondaria a insufficienza circolatoria o respiratoria	associata disturbi complessi farmaci e tossine difetti enzimatici agenti tossici: (salicilati, glicole etilenico, metanolo)
---	--

insufficienza renale

Normale gap anionico (iper-cloremico)

disfunzione renale tubulare	acidosi tubulare renale ipo-aldosteronismo diuretici "risparmiatori di potassio"
-----------------------------	--

perdita di alcali	diarrea inibitori dell'anidrasi carbonica produzione di HCl (cloruro di ammonio, amminoacidi cationici)
-------------------	---

28.3.5. COMPENSO NELL'ACIDOSI METABOLICA DA CAUSA NON RENALE

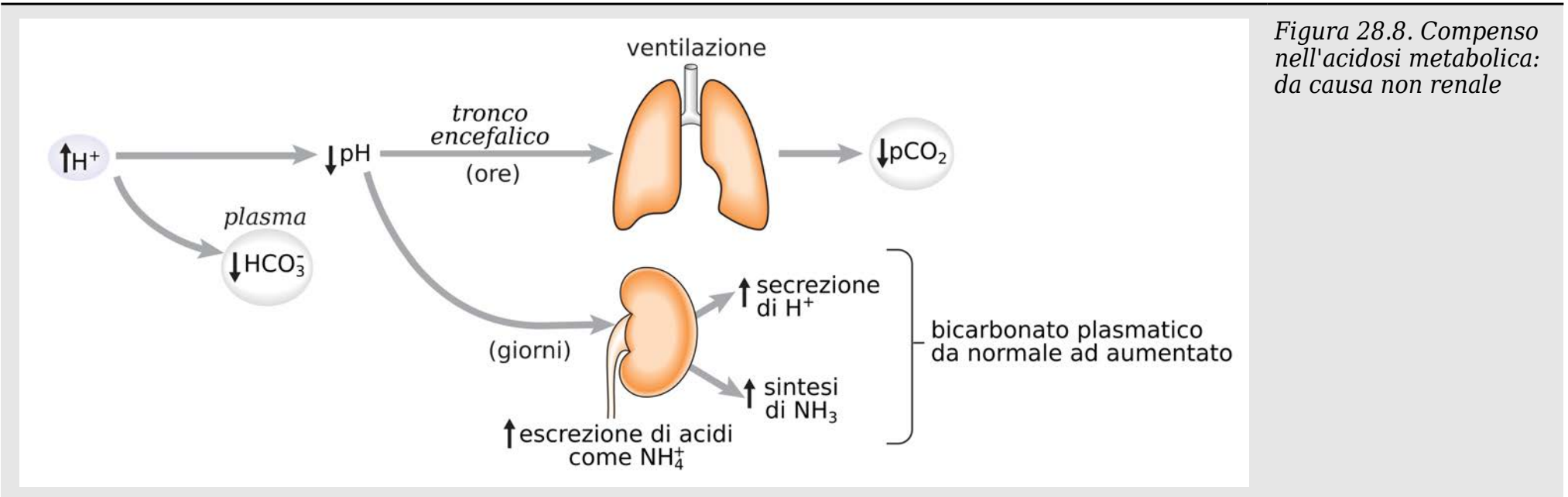



Figura 28.8. Compenso nell'acidosi metabolica: da causa non renale

- Se reni e polmoni non sono danneggiati, il compenso sarà sia renale sia respiratorio
- Il rene compensa nell'arco di giorni: interviene soprattutto nella fase cronica
- Il polmone interviene immediatamente: è importante nella anche nella fase acuta

28.3.6. CHETOACIDOSI


 Sia nella denutrizione sia nella chetosi alcolica, l'insufficiente assunzione di carboidrati porta alla diminuzione dei livelli di insulina e all'aumento di quelli del glucagone, modificazioni ormonali che favoriscono la glicolisi e la chetogenesi

Nella chetoacidosi diabetica, gli acidi acetoacetico e γ -idrossibutirrico vengono prodotti più rapidamente di quanto non possano essere metabolizzati

Gli acidi γ -idrossibutirrico, acetoacetico e lattico si accumulano nel plasma

Si può verificare chetoacidosi grave in associazione ad alcolismo acuto e cronico


28.3.7. ACIDOSI LATTICA

 La produzione metabolica e il consumo di lattato sono normalmente in equilibrio

In condizioni basali il fegato e il rene eliminano il lattato prodotto da tessuti quali gli eritrociti, la cute, l'intestino e il muscolo

Se la disponibilità di ossigeno non è adeguata alle richieste energetiche, ogni tessuto produce lattato

28.4. Acidosi respiratoria

 La caduta della ventilazione provoca un immediato aumento della $p\text{CO}_2$ a causa della continua produzione metabolica di CO_2 .

L'immediato tamponamento tissutale produce solo minime elevazioni del bicarbonato plasmatico

Se l'iper-capnia dura più a lungo, l'escrezione renale acida aumenta e si stimola il riassorbimento di bicarbonato. In alcuni giorni, il bicarbonato plasmatico aumenta minimizzando il grado di acidemia

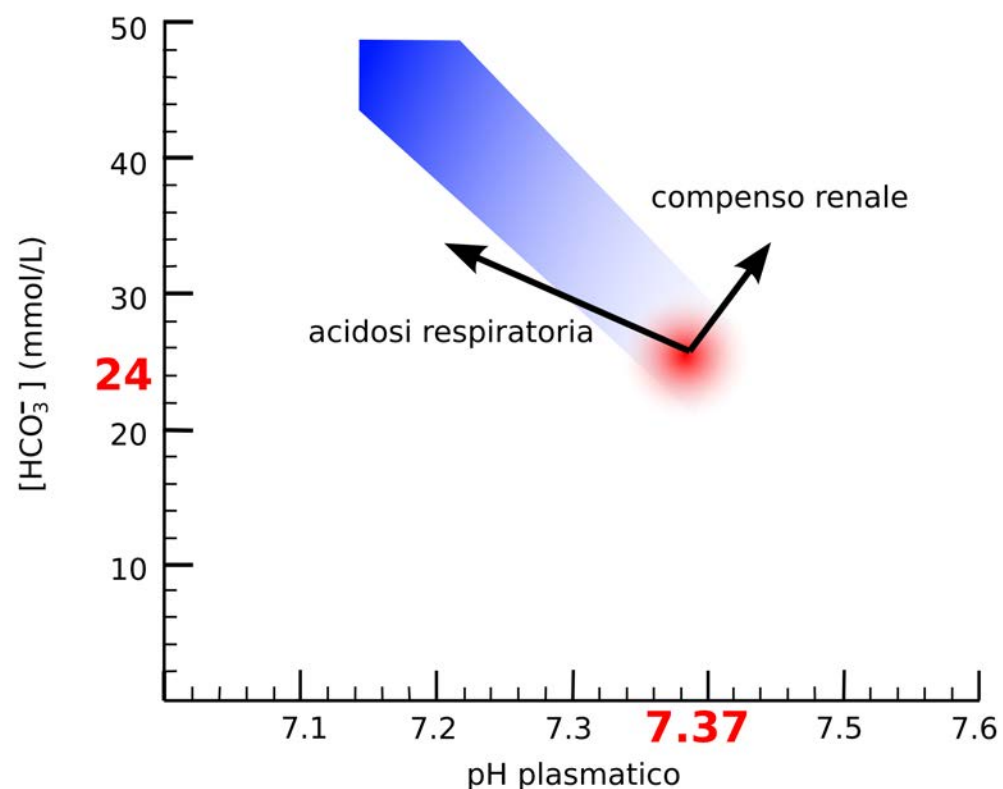






Figura 28.9. Acidosi respiratoria: compenso renale. In rosso i valori normali, in blu i valori reali osservabili, mentre i vettori indicano la direzione tendenziale di ciascun evento singolo. Da: Davenport (1963), modificato e ridisegnato

28.4.1. PATOGENESI DELL'ACIDOSI RESPIRATORIA

-  L'acidosi respiratoria acuta si presenta tutte le volte in cui vi sia una rapida caduta della ventilazione
Tra le cause comuni vi sono:
- depressione dei centri respiratori da parte di malattie cerebrali o farmaci
 - disturbi neuromuscolari
 - arresto cardio-polmonare
-  L'acidosi respiratoria cronica si presenta in malattie polmonari come l'enfisema cronico e la bronchite cronica, in cui vi è un'alterazione del rapporto ventilazione/perfusione polmonare e la ventilazione alveolare effettiva è diminuita
-  Malattie acute e croniche caratterizzate principalmente da interferenze con lo scambio alveolare dei gas, come la fibrosi polmonare cronica, la polmonite e l'edema polmonare, causano di solito ipo-capnia piuttosto che iper-capnia
- In queste condizioni, l'ipossia stimola un aumento della ventilazione; dato che la CO₂ è molto più diffusibile dell'ossigeno, l'escrezione di CO₂ è aumentata nonostante l'ostacolato scambio dei gas
- Si verifica iper-capnia solo nei casi di dispnea o malattia estremamente grave
-

28.5. Alcalosi metabolica

 L'alcalosi metabolica è di solito iniziata da una aumentata perdita di acidi dallo stomaco o dal rene

Tuttavia l'escrezione di bicarbonato ad alte concentrazioni plasmatiche è normalmente così rapida che alcalosi non verrà mantenuta a meno che il riassorbimento dei bicarbonati venga stimolato o sostanze alcaline vengano continuamente generate in quantità elevata

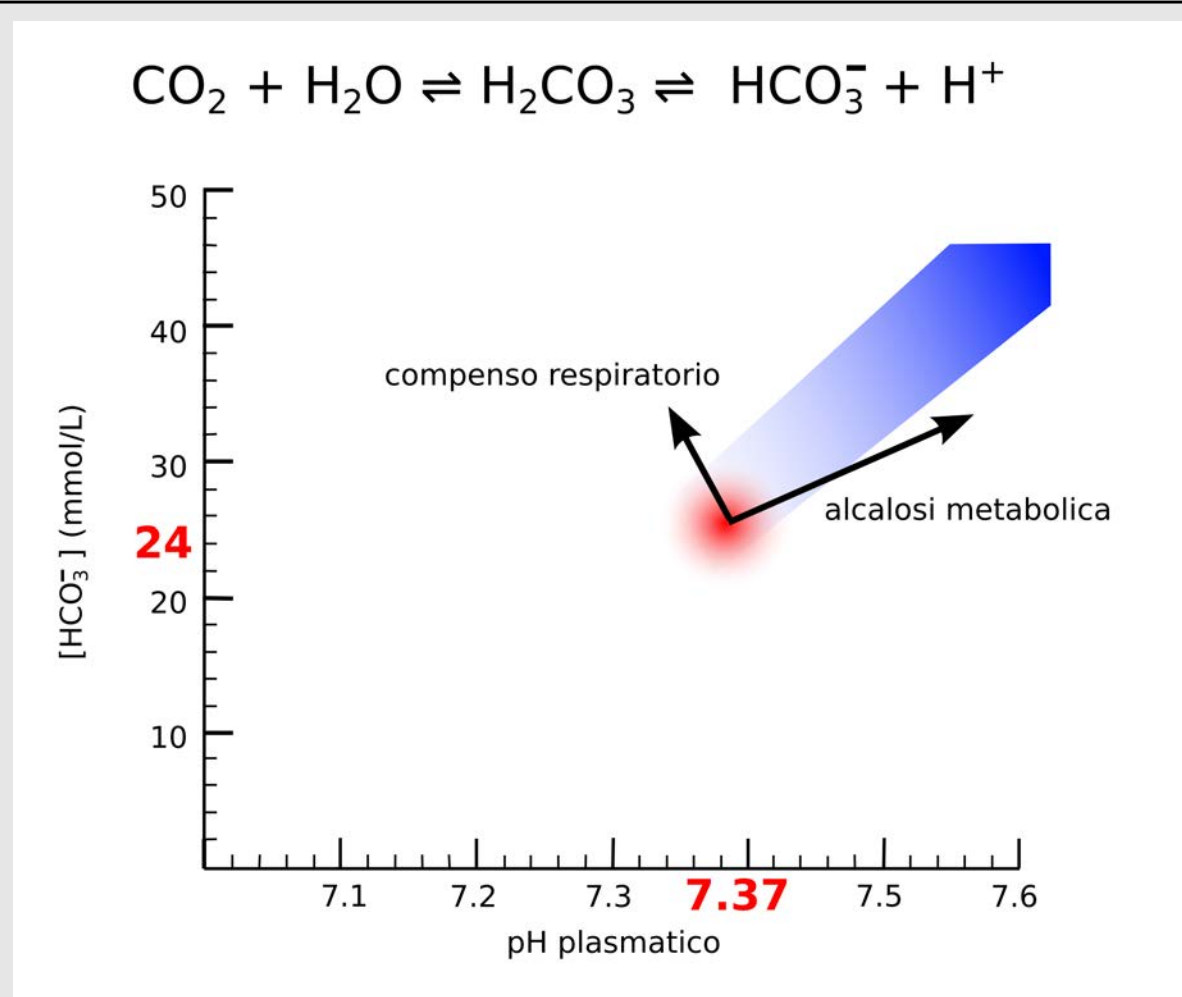


Figura 28.10. Alcalosi metabolica: compenso respiratorio. In rosso i valori normali, in blu i valori reali osservabili, mentre i vettori indicano la direzione tendenziale di ciascun evento singolo. Da Davenport (1963), ridisegnato e modificato

28.5.1. PATOGENESI DELL'ALCALOSI METABOLICA



L'alcalosi metabolica è frequente soprattutto come effetto collaterale di interventi medici

Di seguito una classificazione essenziale dell'alcalosi metabolica non complicata

- | | |
|--|--|
| ● associata a deplezione di volume (cloro) | vomito o drenaggio gastrico
terapia diuretica |
| ● alcalosi post-ipercapnica | |
| ● associata a iper-corticosurrenalismo | sindrome di Cushing
iper-aldosteronismo primitivo |
| ● grave deplezione di potassio | |
| ● introduzione eccessiva di alcali | acuta
sindrome " <i>milk-alkali</i> " (assunzione eccessiva di presidi anti-acidi associati a latte in persone sofferenti di gastriti croniche iper-acidosiche) |

28.5.2. ALCALOSI METABOLICA DA VOMITO PROTRATTO

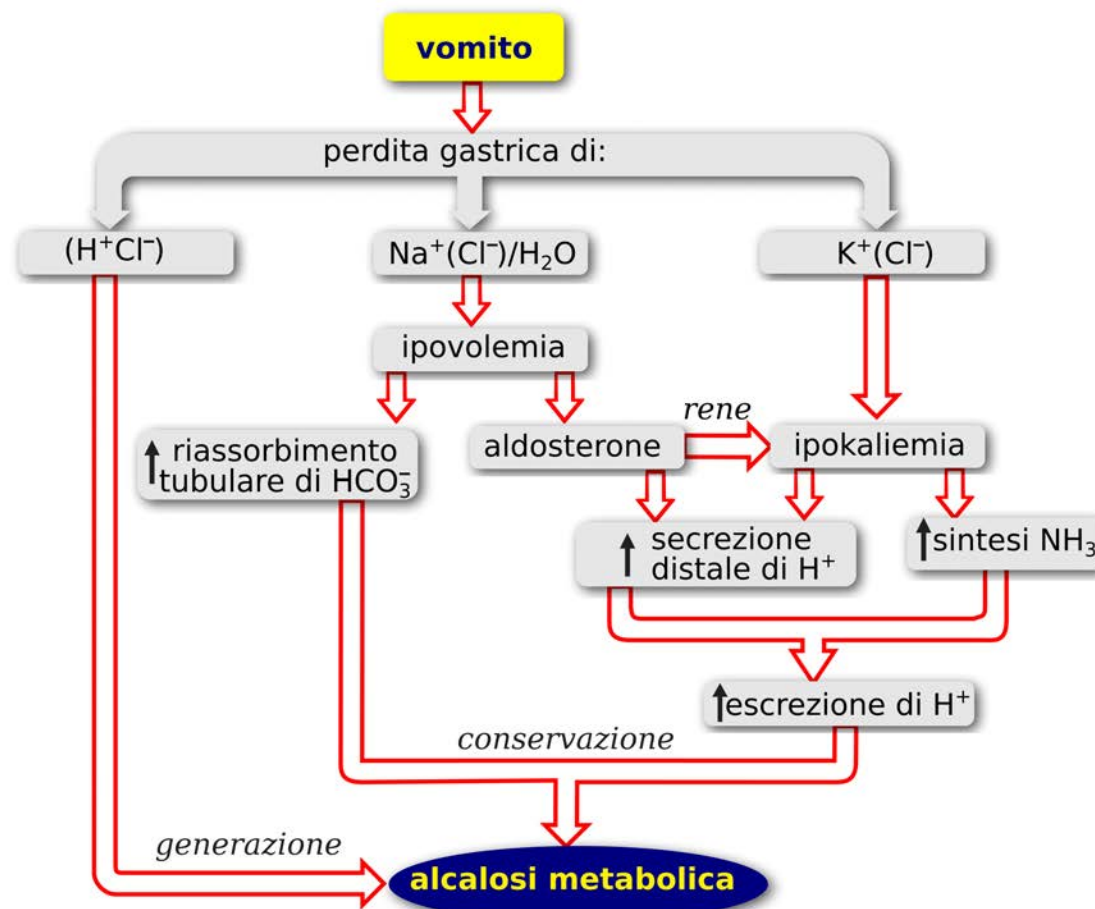
Figura 28.11. Patogenesi dell'alcalosi respiratoria da vomito

Nel vomito protratto si hanno perdite di tre tipi:


- volume
- idrogenioni
- potassio ioni

Ciascuno di questi eventi ha una importanza nella patogenesi dell'alcalosi metabolica conseguente a vomito protratto

Speso una semplice reidratazione può essere sufficiente a dare avvio ad un efficace compenso



28.6. Alcalosi respiratoria

 L'improvvisa riduzione della concentrazione di CO₂ libera ioni idrogeno dai tamponi tissutali che minimizzano l'alcaemia riducendo il bicarbonato plasmatico

L'alcalosi acuta stimola anche la glicolisi

L'aumentata produzione di acido lattico e di acido piruvico abbassa il bicarbonato serico ed eleva la concentrazione plasmatica dei corrispondenti anioni

Nell'ipo-capnia cronica il bicarbonato plasmatico è ulteriormente ridotto, poiché la riduzione della pCO₂ inibisce il riassorbimento tubulare e la rigenerazione di bicarbonato

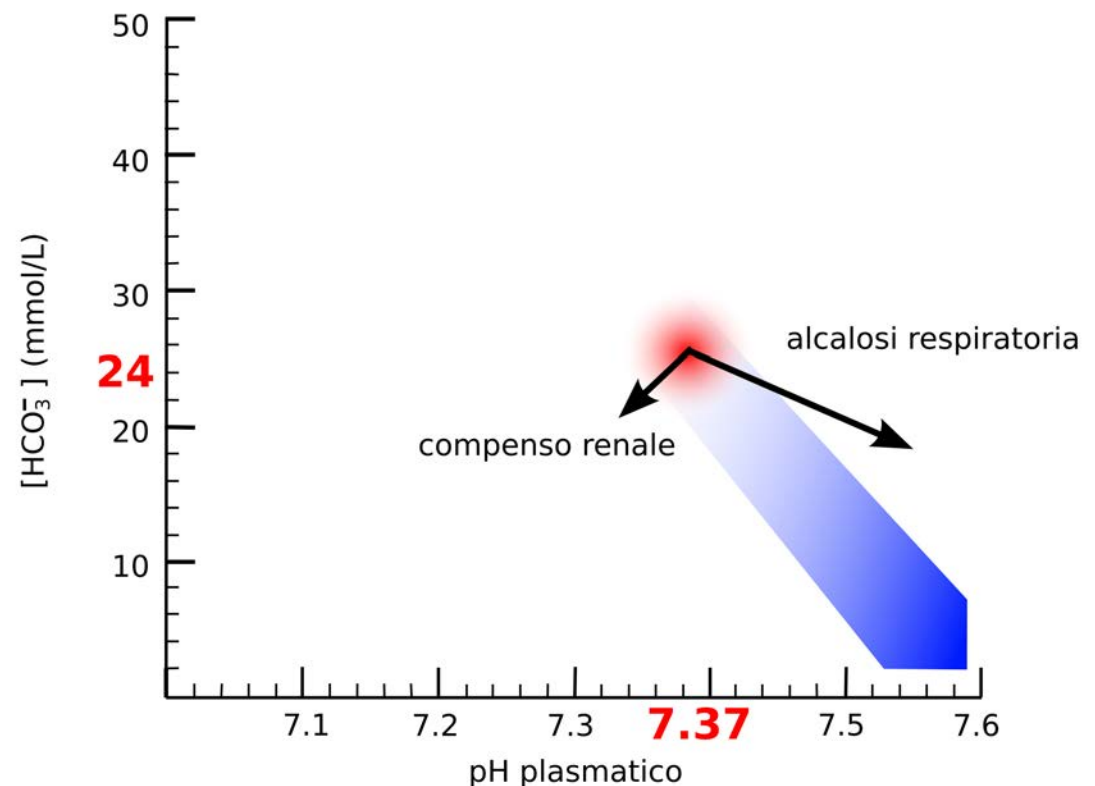


Figura 28.12. Alcalosi respiratoria: compenso renale. In rosso i valori normali, in blu i valori reali osservabili, mentre i vettori indicano la direzione tendenziale di ciascun evento singolo. Da: Davenport (1963), modificato e ridisegnato

28.6.1. PATOGENESI DELL'ALCALOSI RESPIRATORIA



L'alcalosi respiratoria è dovuta a iper-ventilazione acuta o cronica che abbassa la $p\text{CO}_2$

28.6.2. CAUSE DI ALCALOSI RESPIRATORIA



● *Ipossia*

● acuta (polmonite, asma, edema polmonare, ipotensione)

● cronica (fibrosi polmonare, malattie cardiache che provocano cianosi, elevate altitudini, anemia)

● *Stimolazione del centro della respirazione*

● ansia

● febbre

● sepsi da Gram-negativi

● intossicazione da salicilati

● malattie cerebrali (tumori, encefalite, ecc.)




● cirrosi epatica

● gravidanza

● dopo correzione dell'acidosi metabolica

● *Eccessiva ventilazione assistita*

Ipossia ed alcalosi

-  L'ipossia derivante da qualsiasi processo che riduca la pO_2 arteriosa a circa 60 mm Hg o meno tende a provocare iper-ventilazione e alcalosi respiratoria
- Nelle pneumopatie, iper-ventilazione sembra dovuta a:
- ipossiemia
 - attivazione di recettori intra-polmonari che stimolano il centro respiratorio attraverso connessioni nervose
-  Iper-ventilazione si manifesta anche in pazienti con ipotensione o anemia grave, per effetto della diminuzione della disponibilità di ossigeno a livello dei chemocettori dei grossi vasi
-  Molti processi patologici e terapeutici diversi stimolano di rettamente il centro respiratorio midollare
- Una situazione di acidosi persistente del liquido cefalorachidiano può stimolare iper-ventilazione dopo interventi di correzione dell'acidosi metabolica

28.7. Disturbi misti dell'equilibrio acido-base

● *acidosi metabolica e acidosi respiratoria*

- arresto cardio-polmonare
- edema polmonare grave
- intossicazione da sovra-dosaggio di salicilati e sedativi
- malattia polmonare con insufficienza renale o sepsi

● *acidosi metabolica e alcalosi respiratoria*

- intossicazione da sovra-dosaggio di salicilati
- sepsi
- associazione di insufficienza epatica e renale
- intossicazione alcolica acuta

● *alcalosi metabolica e acidosi respiratoria*

- malattia polmonare cronica complicata da: terapia diuretica, terapia steroidea, vomito protratto, correzione dell'iper-capnia mediante ventilazione assistita


● *alcalosi metabolica e alcalosi respiratoria*

- iperemesi gravidica
- malattia epatica cronica trattata con diuretici
- arresto cardio-polmonare trattato con bicarbonati e ventilazione assistita


● *acidosi metabolica e alcalosi*

- vomito in corso di: insufficienza renale, acidosi diabetica, chetoacidosi da intossicazione alcolica


28.7.1. ACIDOSI METABOLICA E ACIDOSI RESPIRATORIA

-  È la tipica alterazione dei pazienti con arresto cardio-respiratorio o edema polmonare grave
- L'insufficienza cardiocircolatoria provoca acidosi lattica, e l'insufficienza respiratoria porta a iper-capnia
- I pazienti, spesso anziani, che sviluppano un'intossicazione da salicilati, assunti per trattare patologie croniche come quella artritica, possono nel contempo essere sottoposti a terapia con sedativi o ipnotici; tutti questi farmaci possono indurre depressione dei centri respiratori, portando ad acidosi respiratoria e acidosi metabolica, anziché all'alcalosi respiratoria e all'acidosi metabolica tipiche della sola intossicazione da salicilati
- Una acidosi mista metabolica e respiratoria può manifestarsi anche in pazienti pneumopatici che sviluppano insufficienza renale o sepsi
-


28.7.2. ACIDOSI METABOLICA E ALCALOSI RESPIRATORIA

-  L'intossicazione da salicilati causa frequentemente questa alterazione mista
- Questa alterazione mista si riscontra in pazienti in stato settico; l'insufficienza cardio-vascolare provoca acidosi lattica, mentre la febbre e l'endotossiemia stimolano il centro respiratorio inducendo ipo-capnia
- Spesso, nei pazienti affetti da cirrosi epatica si riscontra alcalosi respiratoria cronica. L'insufficienza renale acuta, complicanza frequente in questi pazienti, aggiungerà un quadro di acidosi metabolica
- I pazienti che indulgono all'alcool possono sviluppare chetoacidosi e, in caso di *delirium tremens*, anche iper-ventilazione; inoltre, in quelli in cui si è manifestato un vomito protratto, si può aggiungere una componente di alcalosi metabolica che porta a una triplice alterazione
-

28.7.3. ALCALOSI METABOLICA E ACIDOSI RESPIRATORIA

-  Nei pazienti con acidosi respiratoria cronica da pneumopatie, spesso si sovrappone alcalosi metabolica per effetto del trattamento con diuretici, steroidi o per il ricorso alla ventilazione assistita
- È molto importante individuare questa alterazione nei pazienti pneumopatici cronici, perché una situazione di alcalosi metabolica riduce lo stimolo acidemico alla ventilazione
-

28.7.4. ALCALOSI METABOLICA E ALCALOSI RESPIRATORIA

-  L'iperemesi gravidica dà luogo a un'alcalosi metabolica che si sovrappone all'ipo-capnia cronica caratteristica dello stato di gravidanza
- La terapia diuretica o il vomito protratto possono provocare un'alcalosi combinata (metabolica e respiratoria) in pazienti con alcalosi respiratoria cronica, tipica della cirrosi epatica
- Il trattamento dell'arresto cardio-polmonare sfocia spesso in un'alcalosi combinata. L'ipo-capnia è provocata dalla ventilazione assistita
- L'aumento del livello di bicarbonato nel plasma può essere legato sia alla trasformazione metabolica a bicarbonato dell'acido lattico, accumulatosi durante l'arresto cardiaco, sia alla somministrazione terapeutica del bicarbonato
- In questa condizione si realizza una triplice alterazione dell'equilibrio acido-base: infatti nel caso in cui la funzione circolatoria non venga adeguatamente ripristinata, persiste uno stato di acidosi lattica che determina l'associazione di acidosi metabolica (dovuta all'accumulo di acido lattico), alcalosi respiratoria (dovuta alla ventilazione assistita) e alcalosi metabolica (dovuta all'infusione di bicarbonato)
-

28.8. Principali fonti utilizzate

Davenport H. W. (1963) *The abc of acid/base chemistry*. IV ed. Chicago University, Chicago

DuBose, T.D.Jr. (2008) *Acidosis and alkalosis*. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 287-296

Laffey J.G., Kavanagh, B.P. (2002) *Hypocapnia*. *N. Engl. J. Med.* 347, 43-53

Levinsky, N.J. (1991) *Acidosis and alkalosis*. In: Wilson, J.D., Braunwald, E., Isselbacher, K.J., Petersdorf, R.G., Martin, J.B., Fauci, A.S., Root, R.K. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XII ed. McGraw Hill, New York. Pp. 289-295





29. Fisiopatologia del ricambio di calcio e fosforo

II edizione




(vedi singoli sottocapitoli)

29. Fisiopatologia del ricambio di calcio e fosforo.....	913	29.3. LA VITAMINA D	920
29.1. FISILOGIA DELL'OMEOSTASI DEL CALCIO	915	29.3.1. Regolazione della produzione della vitamina D.....	920
29.1.1. Funzioni del calcio.....	915	29.3.2. Attività della vitamina D.....	921
29.1.2. Turnover del calcio.....	916	29.3.3. Correlazione tra metabolismo della vitamina D e suoi effetti principali...	922
29.1.3. Ormoni che regolano la calcemia.....	917	29.4. ALTRI ORMONI	923
29.1.4. Controllo ormonale dell'omeostasi del calcio e del fosforo.....	918	29.4.1. Peptide correlato al paratormone.....	923
29.2. PARATORMONE	919	29.4.2. calcitonina (calcitonina).....	923
29.2.1. Attività renali del paratormone.....	919	29.5. ALTERAZIONI DELLA CALCEMIA	924
29.2.2. Azioni sullo scheletro del paratormone.....	919	29.5.1. Iper-calcemia.....	924
		29.5.2. Patologie da iper-calcemia.....	925

29.5.3. Ipo-calcemia.....	926	29.7.2. Fattori coinvolti nella regolazione del ricambio osseo.....	933
29.6. FISIOPATOLOGIA DEL RICAMBIO OSSEO DI CALCIO	927	29.7.3. Malattie metaboliche dell'osso.....	934
29.6.1. Mediatori del riassorbimento osseo.....	927	29.7.4. Osteoporosi.....	935
29.6.2. Implicazioni cliniche delle alterazioni dell'omeostasi dell'osso e del calcio	928	29.7.5. Osteoporosi e densitometria ossea.....	936
29.6.3. Iper-paratiroidismo: alterazioni nel ricambio di minerali ossei.....	929	29.8. FOSFORO	937
29.6.4. Calcio e fattori di crescita.....	930	29.8.1. Funzioni del fosfato.....	937
29.6.5. Calcio e malattie granulomatose.....	931	29.8.2. Regolazione del fosfato extra-cellulare.....	938
29.7. PATOLOGIA ORTOPEDICA	932	29.8.3. Regolazione della secrezione renale di fosfato.....	939
29.7.1. Fisiologia dell'osso.....	932	29.9. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	941

29.1. Fisiologia dell'omeostasi del calcio

29.1.1. FUNZIONI DEL CALCIO

 La concentrazione del calcio nel liquido sia intra- che extra-cellulare viene mantenuta entro limiti molto stretti a causa dell'importanza degli ioni calcio in molte funzioni cellulari, tra cui:

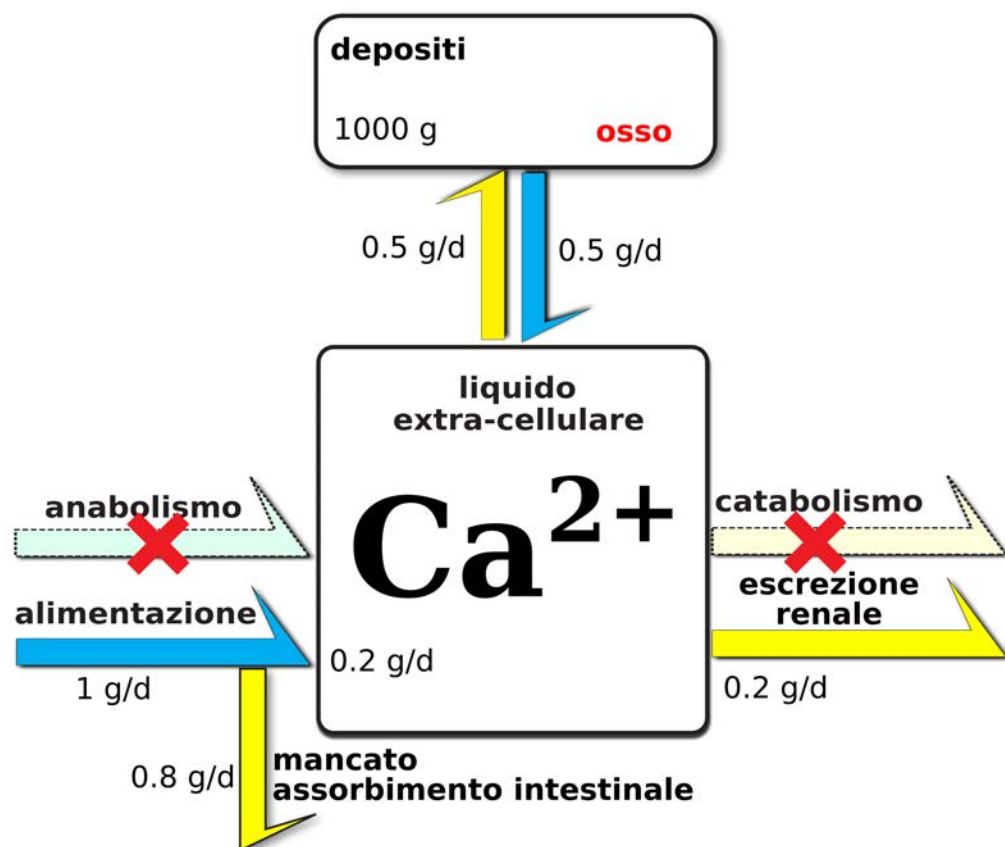
- divisione cellulare
- adesione cellulare
- integrità della membrana plasmatica
- secrezione delle proteine
- contrazione muscolare
- eccitabilità neuronale
- metabolismo del glicogeno
- attività proteolitiche intra-citoplasmatiche
- coagulazione ed altre attività proteolitiche plasmatiche
- regolazione dell'attività di enzimi nei liquidi interstiziali

29.1.2. **TURNOVER DEL CALCIO**




L'intestino (assorbimento), lo scheletro (deposito) ed il rene (escrezione) giocano un ruolo essenziale nell'assicurare l'omeostasi del calcio

Figura 29.1. Ricambio e distribuzione del calcio. Adattato da: Drueke (2006)



- **Ingresso.** In media viene introdotto con la dieta circa 1 g di calcio al giorno sotto forma di Ca^{2+} . Di questo ne vengono assorbiti circa 200 mg mentre 800 vengono eliminati con le feci
- **Depositi.** Nelle ossa è depositato circa 1000 g di calcio, di cui ne viene mobilizzato e ridepositato circa 0.5 g/d
- **Escrezione.** I reni filtrano circa 10 g di calcio al giorno, lo riassorbono quasi tutto, e ne eliminano 200 mg nelle urine (in equilibrio con l'assorbimento intestinale)

29.1.3. ORMONI CHE REGOLANO LA CALCEMIA


 Il calcio nel plasma è in equilibrio con il calcio nel liquido interstiziale e viene accuratamente controllato da:

- paratormone (PTH)
- vitamina D
- calcitonina


Gli ormoni in questione agiscono su specifiche cellule di:

- osso
- rene
- intestino

L'azione combinata di PTH e vitamina D mantiene il livello di calcio extra-cellulare assai costante

 Una riduzione del calcio extra-cellulare (calcemia)

- stimola il rilascio di ormone paratiroideo (PTH) che favorisce il rilascio di calcio e fosforo dalle ossa
 - il PTH favorisce anche il riassorbimento di calcio nel rene e l'escrezione di fosfato, aumentando così la quota di calcio libero (non legato al fosfato in composti non solubili)
 - ipo-calcemia ed il PTH favoriscono la formazione del metabolita attivo della vitamina D a partire dal suo precursore inattivo: la vitamina D favorisce il riassorbimento di calcio e di fosfato dall'intestino
-

 Quando la calcemia sale lo stimolo alla secrezione di PTH ed alla attivazione della vitamina D scende, e di conseguenza diminuiscono

- riassorbimento intestinale
 - riassorbimento renale
 - liberazione dall'osso
-

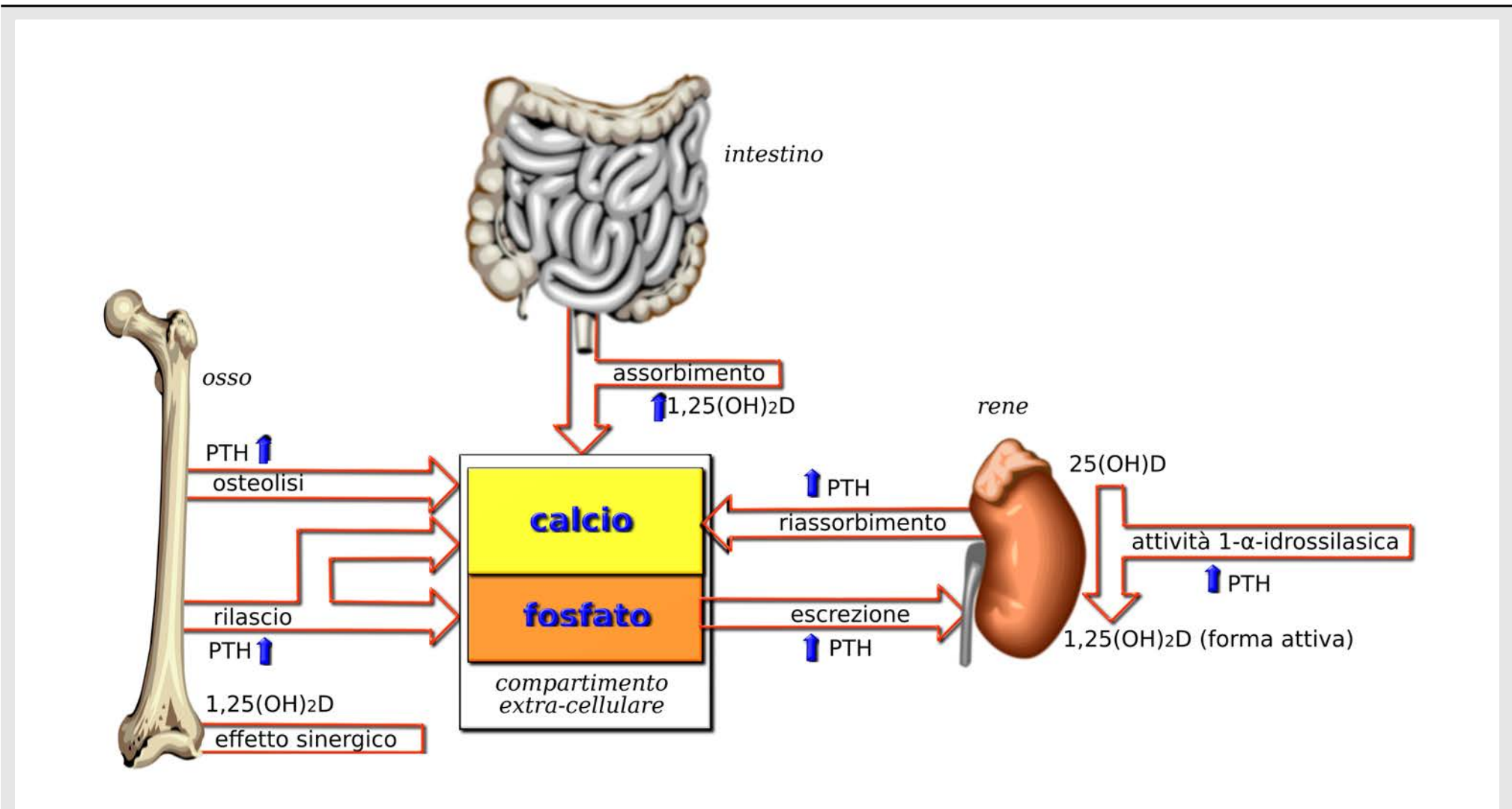

29.1.4. CONTROLLO ORMONALE DELL'OMEOSTASI DEL CALCIO E DEL FOSFORO

Figura 29.2. Calcio e fosforo: controllo ormonale dell'omeostasi. Adattato da Nussey (2001)

Effetti del paratormone e della vitamina D sul ricambio e sulla concentrazione nel liquido extra-cellulare di calcio e fosforo, inteso come fosfato inorganico


29.2. Paratormone

 Il paratormone (PTH) è un peptide di 84 amminoacidi, la parte biologicamente attiva sta nei 34 amminoacidi terminali

Viene prodotto dalle paratiroidi che sono quattro piccole ghiandole endocrine localizzate sulla faccia posteriore della tiroide


La sua secrezione risponde alla concentrazione di calcio extra-cellulare

29.2.1. ATTIVITÀ RENALI DEL PARATORMONE

 Il rene è un organo centrale nella regolazione del calcio ed il PTH determina la regolazione fine di questa funzione renale

- il 65 % del calcio filtrato viene riassorbito nel tubulo prossimale in maniera sostanzialmente non regolata insieme a sodio e acqua
- circa il 20 % del calcio filtrato viene riassorbito nel tratto ascendente dell'ansa dello Henle
- circa il 15 % del calcio filtrato viene riassorbito nel tubulo contorto distale sotto il controllo del PTH
- la quota escreta è quantitativamente minimale: circa 0.2 g/die su 10 g/die ultrafiltrati (circa il 2%)


29.2.2. AZIONI SULLO SCHELETRO DEL PARATORMONE

 Il principale ruolo fisiologico del paratormone (PTH) nell'osso adulto consiste nel mantenere la normale omeostasi del calcio attraverso il riassorbimento dell'osso da parte degli osteoclasti e la conseguente liberazione di calcio nel liquido interstiziale

Tuttavia il PTH ha anche effetti trofici ed anti-apoptotici sugli osteoblasti

29.3. La vitamina D

29.3.1. REGOLAZIONE DELLA PRODUZIONE DELLA VITAMINA D

 La vitamina D è uno steroide biologicamente inattivo prodotto nella cute sotto l'effetto della luce
La vitamina D viene quindi trasportata in circolo legata ad una proteina plasmatica trasportatrice: la *vitamin D binding protein* (VDBP)

Vitamina D (vitamina D₂ e D₃) può anche essere assorbita dall'intestino provenendo da cibi grassi ed in particolare dall'olio di pesce

Nel fegato la vitamina D viene convertita a 25(OH)D che rappresenta il metabolita più importante nel siero e viene usato come indice di carenza o intossicazione anche se inattivo biologicamente

25(OH)D viene trasportata al rene (ed altri organi) dove viene convertita nella forma attiva, 1,25(OH)₂D: la forma attiva)

La produzione renale di 1,25(OH)₂D è stimolata da


- ipo-calcemia
- ipo-fosfatemia
- elevati livelli di PTH


La produzione renale di 1,25(OH)₂D è inibita da

- un loop a *feed-back* negativo sulla produzione renale stessa

 Il prodotto della degradazione della vitamina D è l'acido calcitriolo che è completamente inattivo

29.3.2. ATTIVITÀ DELLA VITAMINA D

-  La forma libera attiva della vitamina D
- entra nelle cellule
 - interagisce con un recettore nucleare
 - media l'attivazione o la soppressione della trascrizione dei geni bersaglio con effetti diversi in funzione della cellula interessata

-  Funzioni della vitamina D
- una funzione primaria della vitamina D circolante è quella di aumentare l'efficienza dell'assorbimento intestinale di calcio
 - riduzioni nell'apporto alimentare di calcio conducono ad un aumento del PTH e ad un'aumentata produzione di vitamina D, che aumentano la frazione assorbita (normalmente non superiore al 10-15%), a scopo compensatorio
 - il fosfato invece può essere assorbito nella misura del 50% anche in assenza di vitamina D
 - la vitamina D è essenziale per una corretta mineralizzazione dell'osso, ma il suo effetto è principalmente indiretto: facilitando l'assorbimento intestinale, mette a disposizione il calcio necessario
 - al contrario, l'effetto diretto della vitamina D sull'osso è di favorire la liberazione di calcio quando il livello nel liquido interstiziale scende
-

29.3.3. CORRELAZIONE TRA METABOLISMO DELLA VITAMINA D E SUOI EFFETTI PRINCIPALI

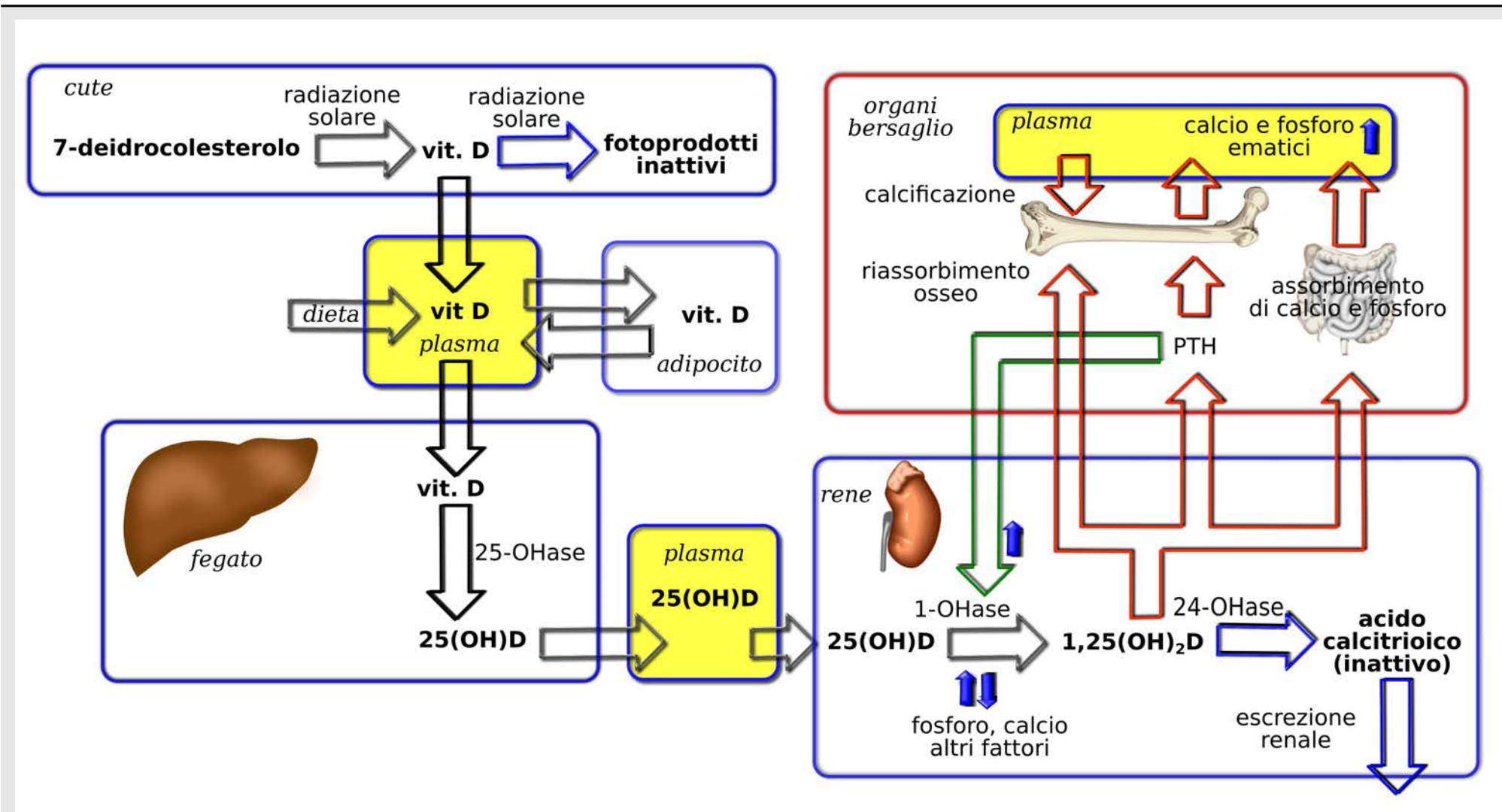



Figura 29.3. Calcio e fosforo: controllo ormonale dell'omeostasi. Adattato da Holick (2007).

Correlazione tra metabolismo della vitamina D ed i suoi effetti sul ricambio del calcio e del fosforo

29.4. Altri ormoni

29.4.1. PEPTIDE CORRELATO AL PARATORMONE

 Il PTHrP (*parathyroid hormone related peptide*, peptide correlato al paratormone) è il mediatore di una sindrome paraneoplastica associata a numerosi tumori diversi conosciuta come iper-calcemia neoplastica (*humoral hypercalcemia of malignancy, HHM*)

Il ruolo fisiologico del gene del PTHrP e del suo prodotto non sono noti, anche se PTHrP viene prodotto in molti tessuti fetali ed adulti

29.4.2. CALCITONINA (CALCITONINA)


 La calcitonina, un ormone prodotto dalle cellule parafollicolari della tiroide, è secreto in risposta a un aumento del calcio plasmatico e ha un effetto opposto al PTH

La calcitonina deprime l'attività degli osteoclasti, riducendo così il riassorbimento dell'osso


La calcitonina non è un ormone indispensabile e nei pazienti tiroidectomizzati (senza calcitonina) non è necessaria una terapia ormonale sostitutiva

- Nel morbo di Paget (abnorme attività degli osteoclasti con riassorbimento e rimaneggiamento dell'osso) la calcitonina potrebbe essere utilizzata per deprimere l'attività degli osteoclasti, ma generalmente vengono preferiti i bifosfonati per la maggiore efficacia e praticità di impiego
-

29.5. Alterazioni della calcemia

 Le patologie legate alla calcemia possono essere dovute ad eccesso di calcio (iper-calcemia) o a carenza di calcio (ipo-calcemia)

29.5.1. IPER-CALCEMIA

 Il calcio nel sangue viene trasportato:

- legato (55%) alle proteine plasmatiche (soprattutto albumina) 45%, a piccoli anioni (fosfato, citrato) 10%
- allo stato libero (ionizzato) 45%

Solo il calcio libero è attivo biologicamente, quindi valutazioni complessive del calcio devono tener conto di alterazioni nei leganti del calcio che ne modifichino la quota libera

- le concentrazioni normali di calcio plasmatico totale variano da 8.5 a 10.5 mg/100 mL

Quando le concentrazioni di proteine cambiano significativamente (es.: ipo-albuminemia) le concentrazioni di calcio totale variano di conseguenza, non così il calcio libero che tende a rimanere costante

Alterazioni nel pH possono cambiare la costante di equilibrio tra Ca^{++} e albumina^{n-}

Perciò possiamo avere valori di calcio plasmatico totale non indicativi del calcio libero in caso di:

- disidratazione: può dare dei falsi positivi per iper-calcemia
- acidosi: si riduce l'associazione con le proteine falso positivo per ipo-calcemia (calcio libero costante)
- alcalosi: aumenta l'associazione con le proteine, falso positivo per iper-calcemia (calcio libero costante)

29.5.2. PATOLOGIE DA IPER-CALCEMIA

Tabella 29.58. Patologie da iper-calcemia

Disordini endocrini associati all'iper-calcemia

Iper-calcemia associata a neoplasia (*malignancy associated hypercalcemia*, MAH)

Disordini flogistici causanti iper-calcemia

- malattie granulomatose
- AIDS

Disordini ad eziologia sconosciuta


Danni iatrogeni da somministrazione o assunzione di:


- tiazidi
- litio
- vitamine A e D in eccesso
- estrogeni ed anti-estrogeni
- intossicazione da alluminio

Tabella 29.59: Iper-calcemia: sintomi clinici

	Acuti	Cronici
Cardiaci	bradicardia, blocco atrio-ventricolare di primo grado	ipertensione, blocco di conduzione, ipersensibilità alla digitale
Gastrointestinali	anoressia, nausea, vomito	dispepsia, costipazione, pancreatite
Renali	poliuria, polidipsia	nefrolitiasi, nefrocalinosi
Neuro-muscolari	depressione, stato confusionale, stato stuporoso, coma	debolezza

29.5.3. IPO-CALCEMIA

-  Si riscontra ipo-calcemia quando il valore si attesta o è inferiore a 2.1 mmol/L (8.5 mg/100mL)
- Eziologia:
- le forme transitorie sono generalmente associate ad ustioni, sepsi, insufficienza renale acuta
 - le forme stabili sono associate a malassorbimento (specie di vitamina D), insufficienza renale cronica, ipo-magnesemia, neoplasia maligna
- Da un punto vista terapeutico si dividono a seconda se il paratormone sia
- sufficiente
 - insufficiente
 - assente
- per poter impostare una eventuale terapia sostitutiva
-

-  I sintomi e i segni clinici riflettono per la maggioranza
- alterazioni della psiche (depressione, irritabilità, sintomi psicotici)
 - spasmi muscolari sino alle convulsioni
 - parestesie periferiche
 - aritmie cardiache
-

29.6. Fisiopatologia del ricambio osseo di calcio

29.6.1. MEDIATORI DEL RIASSORBIMENTO OSSEO

 Il normale osso adulto va incontro a un rimodellamento continuo caratterizzato da una sequenza di:


- attivazione degli osteoclasti con conseguente riassorbimento osseo

seguita da


- neoformazione ossea da parte degli osteoblasti

Queste attività cellulari sequenziali si verificano in foci discreti chiamati unità di rimodellamento

Numerosi fattori locali e sistemici regolano il processo di rimodellamento osseo e agiscono sia sulla velocità delle unità di deposizione e di riassorbimento sia aumentandone il numero


 Ormoni sistemici (PTH, PTHrP e $1,25(\text{OH})_2\text{D}$) avviano il riassorbimento osteoclastico ed aumentano la velocità di rimodellamento osseo

Un elevato *turnover* osseo può essere mantenuto anche dalla triiodotironina e dalla vitamina A


 Numerose citochine, fattori di crescita e derivati dell'acido arachidonico prodotti nel microambiente osseo mediano il rimodellamento

La inappropriata produzione di questi mediatori in numerose condizioni patologiche come le neoplasie maligne possono contribuire ad alterare queste dinamiche

29.6.2. IMPLICAZIONI CLINICHE DELLE ALTERAZIONI DELL'OMEOSTASI DELL'OSSO E DEL CALCIO

 Si può considerare uno schema semplificato quando ci si confronti con un paziente che presenti alterazioni dell'omeostasi scheletrica e del calcio:

- calcio serico e urinario alto o basso
- densità ossea aumentata o ridotta

 In termini operativi le patologie più probabili sono:

quando il livello del calcio serico è alto

- iper-paratiroidismo primario
- neoplasie

quando il livello di calcio serico è basso

- malattie renali
- ipo-paratiroidismo

quando il livello di calcio urinario è alto

- iper-calciuria da difetti tubulari

quando il livello di calcio urinario è basso

- iper-calcemia ipo-calciurica familiare

quando la densità ossea è diminuita

- osteoporosi
- osteomalacia

quando la densità ossea è aumentata

- osteopetrosi

29.6.3. IPER-PARATIROIDISMO: ALTERAZIONI NEL RICAMBIO DI MINERALI OSSEI

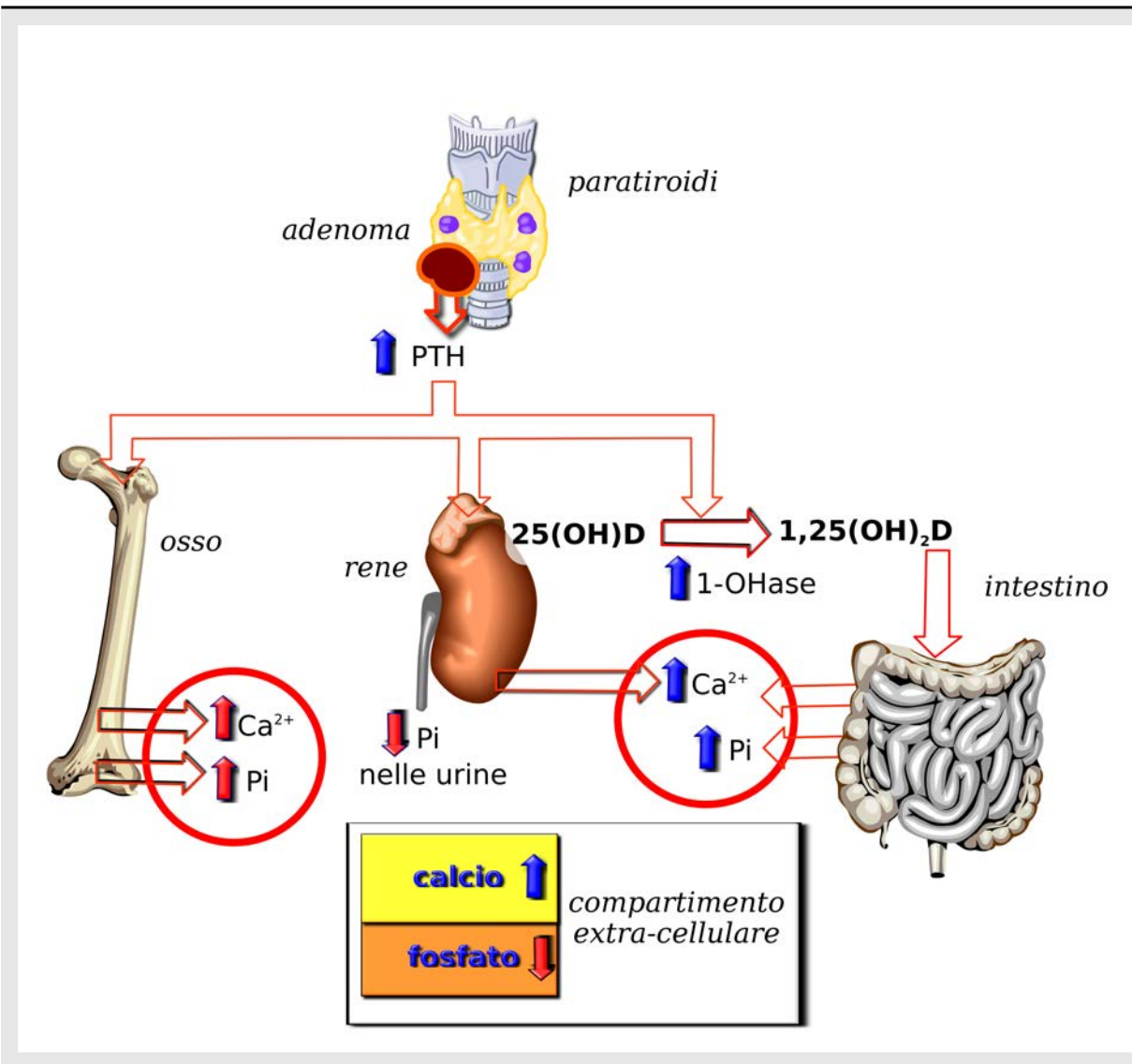


Figura 29.4. Alterazioni dell'omeostasi del calcio nell'iper-paratiroidismo

Pi: fosfato inorganico; PTH: paratormone; $25(\text{OH})\text{D}$: vitamina D inattiva; $1,25(\text{OH})_2\text{D}$: vitamina D attiva

Adattato da Goltzman (2008)

- Nell'iper-paratiroidismo primario sporadico la iperproduzione di PTH è dovuta più frequentemente alla presenza di un singolo adenoma delle paratiroidi
- Un aumento nella secrezione di PTH conduce ad un netto aumento del riassorbimento osseo con rilascio di calcio e fosforo inorganico dall'osso stesso
- Il PTH aumenta anche l'attività $1\alpha(\text{OH})\text{asi}$ renale con aumentata produzione di $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ed aumentato assorbimento di calcio e fosfato inorganico da parte dell'intestino tenue
- Il PTH aumenta anche il riassorbimento renale di calcio associato ad una inibizione del riassorbimento renale del fosfato, con conseguente eliminazione urinaria di fosfato
- Il risultato netto è un aumento nel liquido extra-cellulare di calcio accompagnato da una diminuzione di fosfato

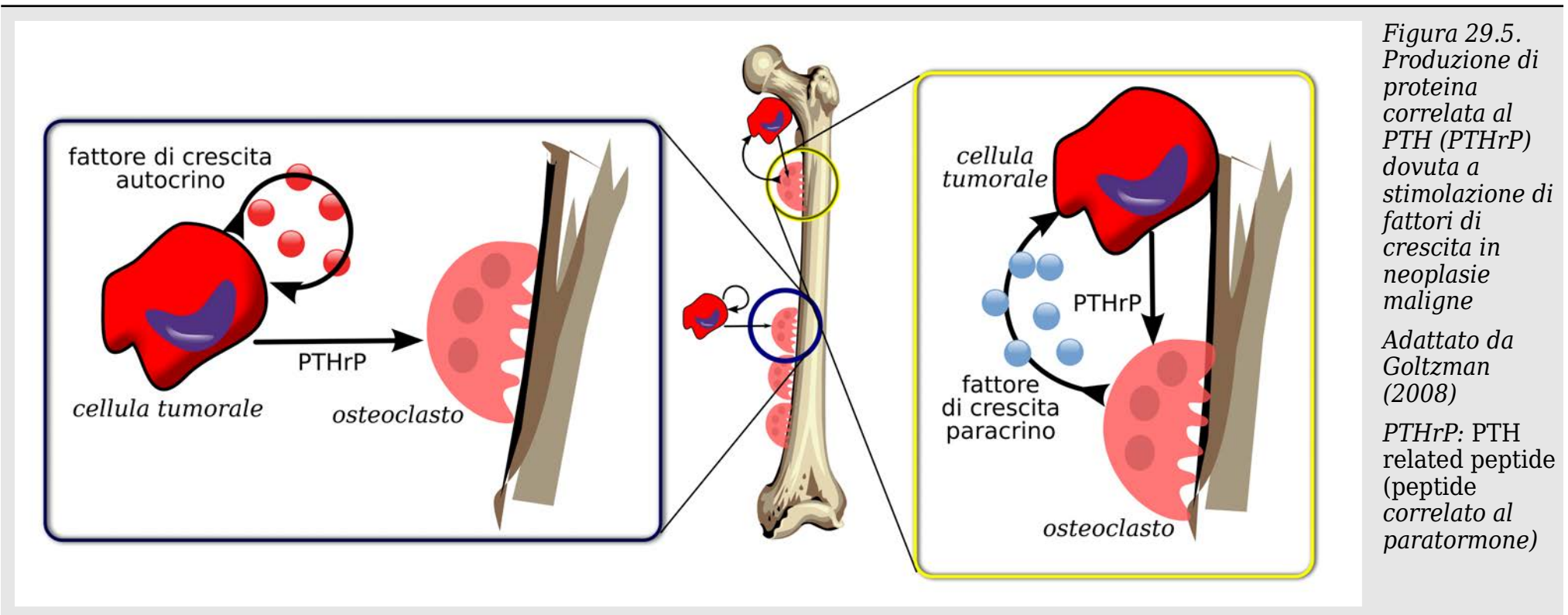
29.6.4. CALCIO E FATTORI DI CRESCITA

Figura 29.5.
Produzione di
proteina
correlata al
PTH (PTHrP)
dovuta a
stimolazione di
fattori di
crescita in
neoplasie
maligne

Adattato da
Goltzman
(2008)

PTHrP: PTH
related peptide
(peptide
correlato al
paratormone)

☞ Cellule neoplastiche a localizzazione anche distante dall'osso possono essere stimulate da fattori di crescita autocrini ad aumentare la produzione di PTHrP (*PTH related peptide*, peptide correlato al paratormone)

La PTHrP diffusa per via ematica va ad aumentare il riassorbimento osseo

In alternativa cellule neoplastiche metastatiche nel midollo osseo possono produrre localmente PTHrP che

- (i) provoca il riassorbimento dell'osso
- (ii) induce la produzione di fattori di crescita paracrini con effetto di *feed-back* positivo sulla produzione di PTHrP

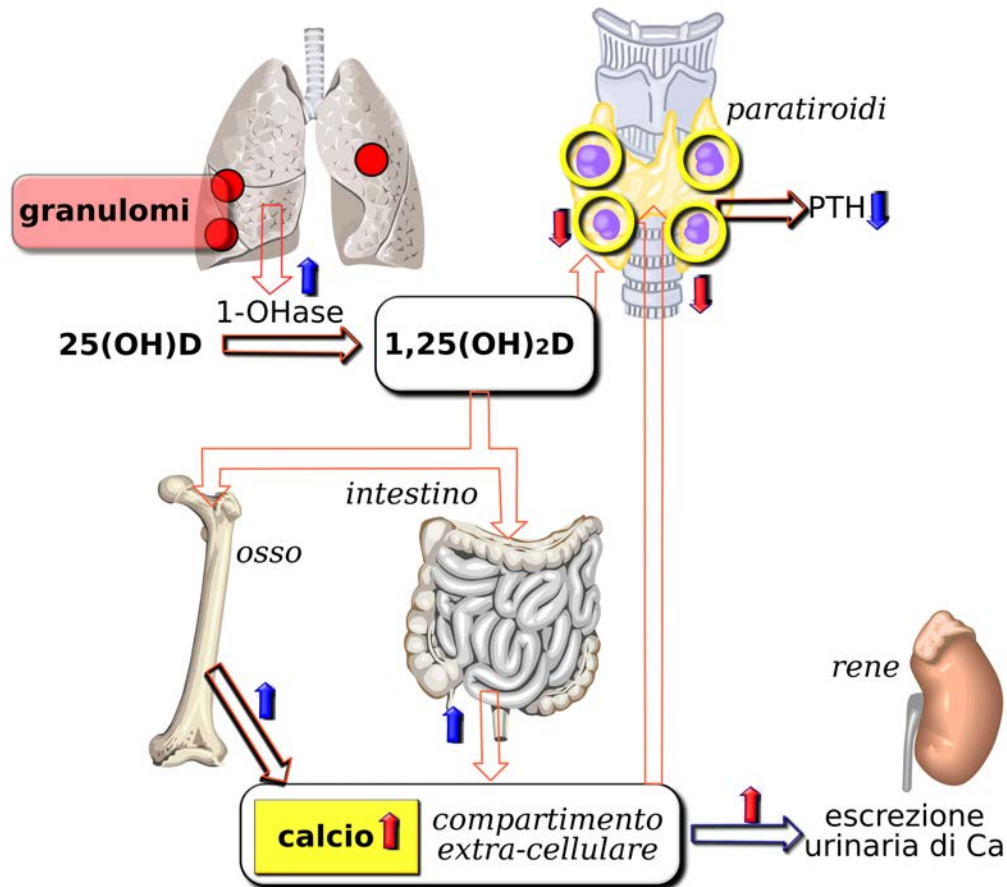
29.6.5. CALCIO E MALATTIE GRANULOMATOSE

Figura 29.6. Alterazioni dell'omeostasi del calcio nelle malattie granulomatose

Adattato da Goltzman (2008)

Le malattie granulomatose croniche (tubercolosi, sarcoidosi, etc.) sono spesso associate a disturbi dell'omeostasi del calcio

- la produzione extra-renale di $1\alpha(\text{OH})\text{asi}$ da parte dei macrofagi nei granulomi aumenta la conversione di $25(\text{OH})\text{D}$ in $1,25(\text{OH})_2\text{D}$
- questo secosteroide aumenta l'assorbimento intestinale ed il riassorbimento dall'osso di Ca^{2+}
- l'aumento di Ca^{2+} e $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inibisce la produzione di PTH da parte delle ghiandole paratiroidi
- l'aumentato carico di calcio ultrafiltrato e la soppressione del PTH conducono all'ipercalcemia



29.7. Patologia ortopedica

29.7.1. FISIOLOGIA DELL'OSSO



L'osso è composto da collagene specializzato (osteoidi) che è mineralizzato con idrossiapatite

L'osso è costituito da una matrice extra-cellulare contenente collagene (osteoidi), sintetizzato da osteoblasti, che è mineralizzata da sali contenenti calcio

Ci sono due modalità principali di deposizione di osso:

- nell'osso lamellare normale, il collagene osteoide è depositato con un andamento stratificato parallelo, forte da un punto di vista meccanico, in una direzione che dipende dallo stress cui l'osso verrà esposto, in modo tale da conferire il massimo di resistenza con un minimo di massa ossea
- nell'osso fibroso, anormale, gli osteoblasti depositano il collagene osteoide senza direzionalità. L'orientamento casuale delle fibre, con andamento intrecciato, rende l'osso fibroso meno efficiente e molto più debole dell'osso lamellare, con una tendenza maggiore a fratturarsi sotto stress

L'osso è costantemente rimodellato per neoformazione da parte degli osteoblasti e per degradazione dell'osso vecchio da parte degli osteoclasti

Gli osteoclasti sono cellule altamente specializzate capaci di rimuovere l'osso; sono cellule multi-nucleate derivate dalle serie monocito-macrofagica

L'attività combinata di osteoblasti e osteoclasti può rimodellare l'osso in modo da far fronte a cambiamenti delle linee di maggior sollecitazione meccanica


29.7.2. FATTORI COINVOLTI NELLA REGOLAZIONE DEL RICAMBIO OSSEO



Parecchi fattori sono coinvolti nella formazione e nella distruzione dell'osso:

- **paratormone (PTH)**
 - è secreto dalle paratiroidi in risposta a una caduta della calcemia, e ripristina i livelli del calcio nel plasma stimolando direttamente o indirettamente il riassorbimento dell'osso da parte degli osteoclasti
 - Il PTH, inoltre, stimola il riassorbimento del calcio e l'escrezione del fosfato a livello renale
- **vitamina D**
 - agisce come un ormone, promuovendo la mineralizzazione dell'osso
 - la deficienza di vitamina D provoca **osteomalacia** (**rachitismo** nei bambini)
- **calcitonina**
 - ormone prodotto dalle cellule parafollicolari della tiroide, è secreto in risposta a un aumento del calcio plasmatico e ha un effetto opposto al PTH
 - la calcitonina deprime l'attività degli osteoclasti, riducendo così il riassorbimento dell'osso
 - può essere usata per deprimere l'attività degli osteoclasti aumentata in modo anormale in malattie quali il morbo di Paget
- **altri fattori che esercitano qualche influenza sulla formazione dell'osso**
 - ormone della crescita
 - corticosteroidi
 - androgeni ed estrogeni
 - insulina e alcune vitamine
 - fattori di crescita locali
 - citochine e prostaglandine

29.7.3. MALATTIE METABOLICHE DELL'OSSE

-  Le malattie metaboliche dell'osso comprendono quattro condizioni piuttosto comuni. in cui c'è uno sbilanciamento tra l'attività degli osteoblasti (che formano l'osso) e degli osteoclasti (che lo distruggono)
- l'**osteoporosi** presenta un aumento lentamente progressivo dell'erosione dell'osso, non compensato dalla formazione di nuovo osso. La corticale dell'osso si assottiglia e le trabecole sono sottili e ridotte di numero. Ciò provoca una riduzione complessiva della massa dell'osso senza distorsioni dell'architettura
 - l'**osteomalacia (rachitismo** nel bambino) presenta una produzione di collagene osseo da parte degli osteoblasti normale ma senza mineralizzazione adeguata. Ciò porta alla presenza di un osso trabecolare che è mineralizzato solo in parte, e che perciò è molle e debole
 - il **morbo di Paget** dell'osso è caratterizzata da una distruzione eccessiva, incontrollata, dell'osso da parte di osteoclasti grandi e attivi. I contemporanei tentativi degli osteoblasti di produzione di nuovo osso sono inadeguati e formano nuovo osso fibroso, fisicamente debole
 - l'**insufficienza renale cronica** è accompagnata da una malattia ossea nota come **osteodistrofia renale**, che è il frutto di un disturbo metabolico misto dovuto al combinarsi degli effetti dell'osteomalacia e dell'iper-paratiroidismo
-

29.7.4. OSTEOPOROSI



L'osteoporosi provoca riduzione della massa ossea ed è la più comune malattia metabolica dell'osso


- l'osteoporosi è caratterizzata da una riduzione generalizzata della massa dell'osso, che risulta costituito da trabecole abnormemente sottili. Nell'anziano l'osteoporosi è diffusa ed è una causa importante di morbosità e anche di mortalità, per la fragilità ossea che comporta
 - il dolore dell'osso, particolarmente della schiena, è un sintomo frequente
 - le compressioni multiple delle vertebre possono provocare una perdita significativa di altezza, che si aggiunge agli effetti della diseguale compressione delle vertebre, che portano alla piegatura della colonna in senso antero-posteriore (cifosi)
 - le fratture del collo del femore e del polso sono complicazioni frequenti dell'osteoporosi nell'anziano; spesso le cause sono banali (una caduta). Le persone anziane con la frattura del collo del femore rappresentano un carico importante per il servizio sanitario, per la lentezza e la difficoltà del recupero
-



Diversi fattori predispongono all'osteoporosi. Le correlazioni più frequenti sono:

- l'osteoporosi è molto frequente nelle donne in post-menopausa (osteoporosi senile). Si ritiene che la perdita di osso più importante si verifichi nei primi dieci anni dopo la menopausa. Ciò fa ritenere che gli estrogeni abbiano un ruolo importante nel mantenimento della massa ossea
 - un'osteoporosi localizzata a uno o a entrambi gli arti inferiori è un reperto frequente negli individui con paralisi da malattie neurologiche. In questi casi la forma è considerata un'atrofia da immobilità. La riduzione generale della mobilità e dell'attività fisica può contribuire all'osteoporosi senile
 - l'osteoporosi è una complicazione frequente delle terapie corticosteroidi di lunga durata
-

29.7.5. OSTEOPOROSI E DENSITOMETRIA OSSEA

 La Mineralometria Ossea Computerizzata a raggi X (MOC) rappresenta oggi la metodica di riferimento nella diagnosi dell'osteoporosi

La MOC si basa sul principio dell'assorbimetria fotonica:


- un sottile fascio di raggi X attraversando i tessuti viene assorbito in misura proporzionale alla densità dei componenti
- tramite algoritmi matematici si calcola la densità di questi tessuti, distinguendo tra tessuti molli e tessuto osseo

La MOC:

- misura il patrimonio minerale dello scheletro, prevalentemente costituito da cristalli di idrossiapatite di calcio
- consente di valutare nel tempo piccole variazioni della densità minerale ossea


La MOC presenta rischi da radiazione trascurabili per il paziente:

- 10 MOC corrispondono alla normale esposizione giornaliera alla radiazione di fondo
- una settimana bianca a 2000 metri corrisponde a 84 MOC
- una TAC per densitometria corrisponde a più di 30 MOC


 La densitometria ossea può essere quindi un eccellente *test* di *screening* di massa da consigliare di *routine*, in particolare con la comparsa della menopausa

29.8. Fosforo

29.8.1. FUNZIONI DEL FOSFATO

-  Il fosfato conduce due vite una intra-cellulare ed una extra-cellulare
- dentro le cellule**, il fosfato
- ha un ruolo strutturale negli acidi nucleici e nei fosfolipidi
 - forma esteri ad alta energia (ATP e GTP)
 - partecipa alle vie di segnale con la fosforilazione covalente delle proteine e dei lipidi
- all'esterno delle cellule**,
- negli animali con scheletro osseo le funzioni sono essenzialmente legate alla mineralizzazione dell'osso
-

Prodotto di solubilità calcio:fosforo

-  Le concentrazioni di calcio e fosfato ionici nel liquido extra-cellulare sono pari od in eccesso al loro prodotto di solubilità
- Perciò si sono sviluppati complessi sistemi di controllo per impedire la precipitazione di sali di fosfato di calcio nei tessuti, pur consentendo la deposizione di fosfato di calcio ed idrossiapatite nell'osso
-

29.8.2. REGOLAZIONE DEL FOSFATO EXTRA-CELLULARE



Proteine come la proteina della matrice G1a (che possiede residui di acido γ -carbossigluttammico che legano il calcio) impediscono la precipitazione di sali di calcio nei vasi, mentre la fosfatasi alcalina sulla superficie delle cellule dell'osso consente la deposizione dei minerali nell'osso, ed è regolata in molto accurato

Sistemi altrettanto elaborati si sono evoluti per mantenere appropriati livelli di fosfato nel sangue

Il fosfato è abbondante nella dieta, e l'assorbimento intestinale del fosfato è efficiente e regolato. Il movimento del fosfato dentro e fuori dall'osso è regolato dall'ormone paratiroideo e dalla 1,25-(OH)₂D, la forma attiva della vitamina D

Il fosfato si sposta nelle cellule "al bisogno"; es.:

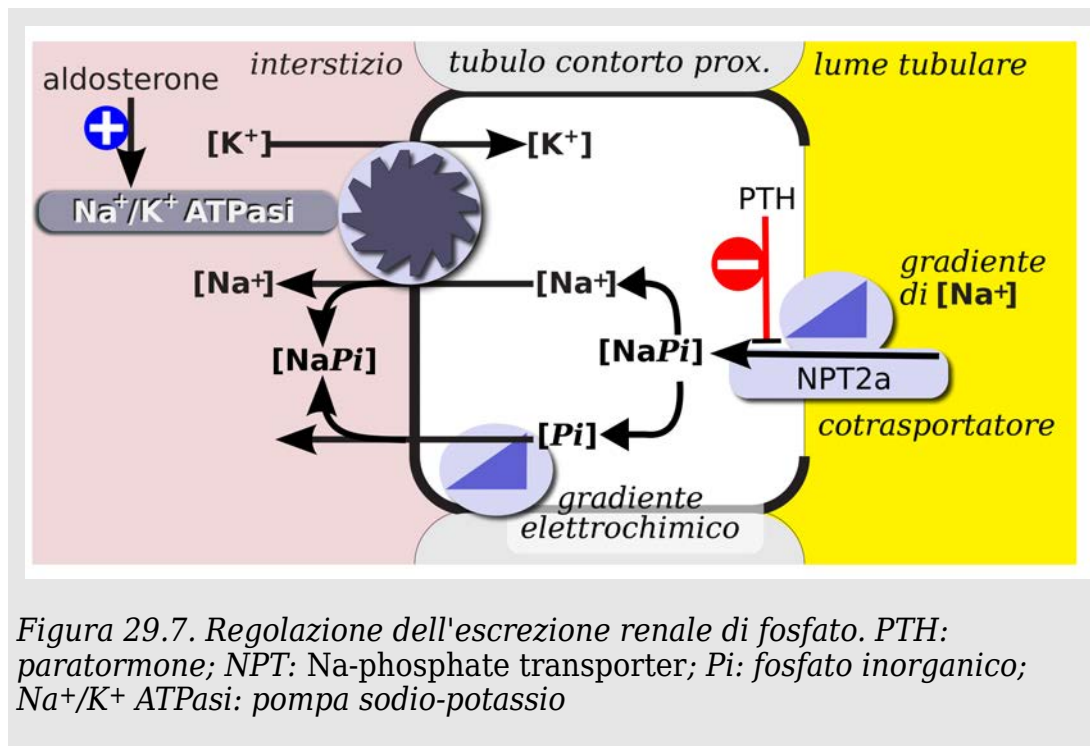
- una infusione endovenosa di glucosio
- aumenta la secrezione di insulina
- che aumenta l'ingresso di glucosio nella cellula
- quindi la aumenta la glicolisi
- aumenta la sintesi di ATP che richiede Pi

29.8.3. REGOLAZIONE DELLA SECREZIONE RENALE DI FOSFATO

☞ Gli spostamenti di fosfato dentro e fuori dall'osso e dalle cellule non cambiano il contenuto totale dello stesso
 Calcio e fosforo sono strettamente legati nella loro regolazione
 È compito del rene regolare la quantità complessiva di calcio dell'organismo

☞ Un passaggio di regolazione dell'omeostasi del calcio associato al trasporto del fosfato attraverso il tubulo contorto prossimale renale

- Il sodio si sposta lungo un gradiente di concentrazione portandosi appresso il fosfato attraverso un co-transportatore sodio-fosfato: NPT2a (*Na phosphate transporter*)
- Il successivo trasporto del fosfato dalla cellula all'interstizio avviene con l'ausilio di un trasportatore, ma si svolge lungo un gradiente elettrochimico e non è regolato
- Il PTH provoca la perdita di fosfato attraverso la regolazione di NPT2a sulla cellula renale



☞ il blocco del trasportatore NPT2a riduce il riassorbimento di fosfato e quindi ne aumenta l'escrezione renale

Regolazione genica

Figura 29.8. La regolazione di NPT2a e la sintesi di $1,25-(OH)_2D$ nel tubulo prossimale renale. Da Kronenberg (2002) modificato

NPT: Na-phosphate transporter (trasportatore di Na-fosfato); FGF: fibroblast growth factor (fattore di crescita dei fibroblasti); PTH: paratormone



- Il PTH ed il fattore di crescita per i fibroblasti FGF-23 conducono entrambi ad una rapida internalizzazione e susseguente distruzione nei lisosomi di NPT2a (co-trasportatore per sodio-fosfato)
- Una dieta povera di fosfati provoca l'inserzione NPT2a nella membrana plasmatica
- PTH ed una dieta povera di fosfati stimolano la produzione di mRNA per la $1,25-(OH)_2 D$ 1α -idrossilasi
- FGF-23 abbassa i livelli di mRNA per lo stesso enzima

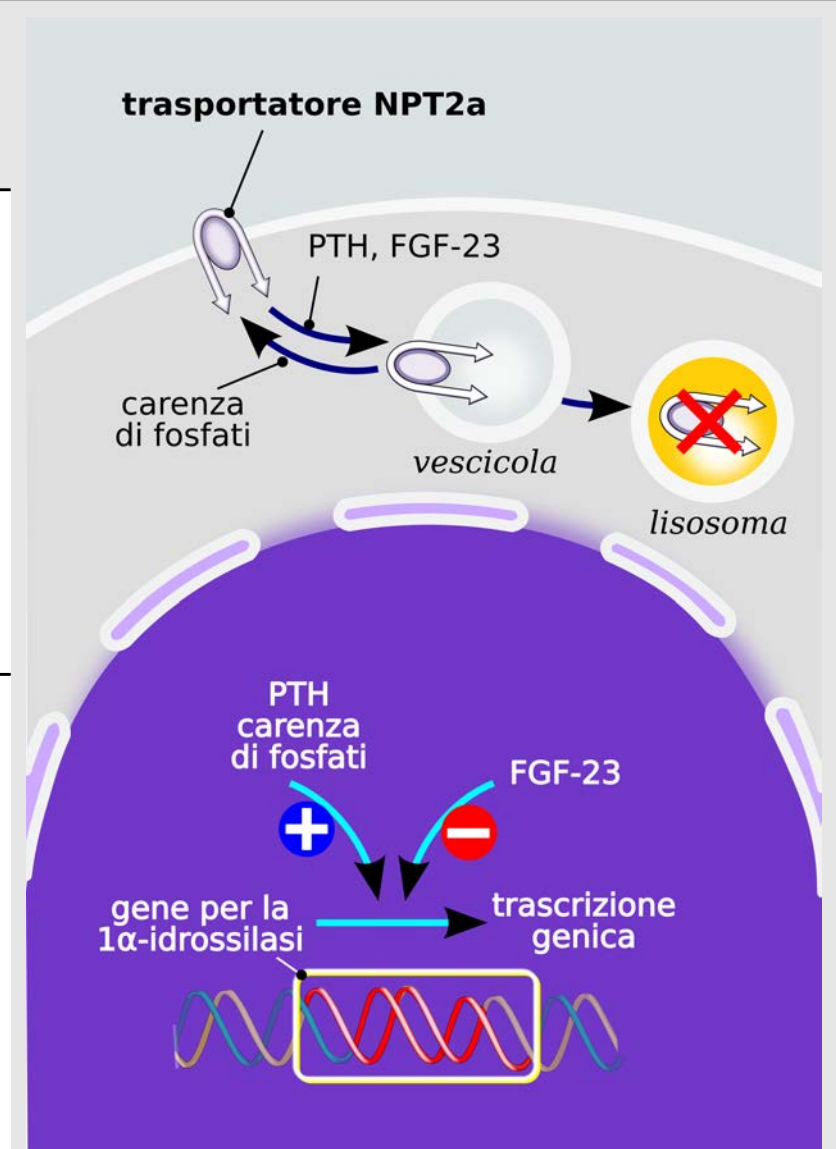


Implicazioni cliniche

Si sono osservate svariate situazioni di mutazioni in FGF-23 e NPT2a associate a

- disturbi nella mineralizzazione dell'osso
- disturbi nella deposizione renale di fosfati di calcio (nefrocalcinosi)

Importanti variazioni nell'attività FGF-23 sono probabilmente alla base dell'osteomalacia (de-mineralizzazione ossea) che si osserva in parecchi tumori maligni



29.9. Principali fonti utilizzate

Brandi, M.L., De Feo, M.L. (2001) *L'iperparatiroidismo nella pratica clinica*. SEE editrice, Firenze

Deftos, L.J. (2006) *Calcium and phosphate homeostasis*. In: Singer, F. (ed.) *Diseases of bone and mineral metabolism*. Da: Endotext.org

Drueke, T. (2006) *Hyperparathyroidism in chronic kidney disease*. In: Singer, F. (ed.) *Diseases of bone and mineral metabolism*. Da: Endotext.org

Goltzman, D. (2008) *Approach to hypercalcemia*. In: Singer, F. (ed.) *Diseases of bone and mineral metabolism*. Da: Endotext.org

Khosla, S. (2008) *Hypercalcemia and hypocalcemia*. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 285-287

Kronenberg, H.M. (2002) *NPT2a-the key to phosphate homeostasis*. *N. Engl. J. Med.* 347, 1022-1024

Nussey, S.S., Whitehead, S.A. (2001) *Endocrinology: an integrated approach*. Taylor & Francis, London

Siti web

endotext.org

visitato il 11/11/2008

accessibile il 04/07/2012

mdtext.com/parathyroid

visitato il 30/12/2007

accessibile il 04/07/2012









30. Fisiopatologia del sistema eritrocitario

II edizione



(vedi singoli sottocapitoli)


30. Fisiopatologia del sistema eritrocitario.....	945	30.2.2. Eritropoiesi midollare ed eritrone.....	952
30.1. EMOPOIESI MIDOLLARE	947	30.2.3. Eritropoietina.....	952
30.1.1. Midollo Osseo.....	947	30.2.4. Fattori dietetici critici per l'eritropoiesi.....	953
30.1.2. Linee differenziative ematiche.....	947	30.2.5. Emoglobina.....	953
30.1.3. Fattori di crescita e di differenziamento.....	948	30.2.6. Emocateresi.....	956
30.1.4. Le principali tappe differenziative delle cellule midollari.....	949	30.3. FISIOPATOLOGIA DEL RICAMBIO DEL FERRO	957
30.1.5. Cellule ematiche: la formula leucocitaria.....	950	30.3.1. Bilancio del ferro.....	957
30.2. GLI ERITROCITI	951	30.3.2. Eliminazione del ferro (perdita di ferro).....	958
30.2.1. La vita dell'eritrocito.....	951	30.3.3. Riciclo del ferro.....	959
		30.3.4. Assorbimento intestinale del ferro.....	960

30.3.5. Trasporto del ferro nel plasma.....	962	30.4.12. Anemie emolitiche da cause intra-globulari.....	983
30.3.6. La saturazione della transferrina.....	962	Deficit enzimatici.....	983
30.3.7. Capacità plasmatica di legare il ferro e diagnosi.....	963	30.4.13. Mutazioni dei geni dell'emoglobina.....	985
30.3.8. Total iron binding capacity e diagnosi differenziale.....	964	30.4.14. Anemia falciforme o drepanocitica.....	986
30.3.9. Depositi di ferro.....	965	30.4.15. Destino degli eritrociti falcizzati.....	986
30.3.10. Eccesso di ferro: emosiderosi.....	965	30.4.16. Microinfarti da anemia falciforme.....	987
30.3.11. Emocromatosi.....	966	30.4.17. Anemia da drepanocitosi.....	988
30.4. MALATTIE ERITROCITARIE	967	30.4.18. Trasmissione ereditaria della anemia falciforme.....	989
30.4.1. Valori normali di riferimento per l'eritrone.....	967	30.4.19. Talassemie.....	990
30.4.2. Classificazione delle patologie legate al sistema eritrocitario.....	968	30.4.20. Emoglobinuria parossistica notturna (EPN).....	992
30.4.3. Policitemie.....	968	30.4.21. Anemie emolitiche da cause extra-globulari.....	992
30.4.4. Anemie: definizione.....	968	30.4.22. Malattia emolitica del neonato.....	993
30.4.5. Porfirie.....	969	30.4.23. Anemie emorragiche: emorragie acute.....	996
30.4.6. Manifestazioni cliniche delle anemie.....	970	30.5. I GRUPPI SANGUIGNI	998
30.4.7. Classificazione delle anemie.....	971	30.5.1. Gruppi sanguigni eritrocitari.....	998
30.4.8. anemie da ridotta produzione.....	973	30.5.2. Il sistema ABO.....	999
30.4.9. Anemie da difetti di maturazione: anemia sideropenica.....	976	30.5.3. Il sistema Rhesus (Rh).....	1000
30.4.10. Anemie da difetti di maturazione: da carenza di vitamine.....	978	30.5.4. Gruppi sanguigni eritrocitari di minore significato clinico.....	1000
30.4.11. Anemie da riduzione della vita media del globulo rosso per aumentata distruzione (anemie emolitiche).....	982	30.6. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1001




30.1. Emopoiesi midollare

30.1.1. MIDOLLO OSSEO

-  Il midollo osseo è la sede del compartimento germinativo delle cellule ematiche
- durante la vita fetale, la produzione di tutte le cellule ematiche, chiamata ematopoiesi, o emopoiesi avviene inizialmente nel sacco vitellino, e successivamente nel fegato e nella milza
 - questa funzione è gradualmente assunta dal midollo osseo, ed in particolare dal midollo delle ossa piatte, cosicché alla pubertà l'ematopoiesi si realizza soprattutto nello sterno, nelle vertebre, nelle ali iliache e nelle coste
 - il midollo rosso che si trova all'interno di queste ossa consiste di una intelaiatura reticolare spugnosa, posta tra le trabecole ossee: gli spazi di questa intelaiatura sono riempiti da adipociti e dai precursori delle cellule ematiche, che maturano e infine migrano nel torrente circolatorio

30.1.2. LINEE DIFFERENZIALI EMATICHE

-  Tutte le cellule ematiche originano da una cellula staminale comune che progressivamente si evolve lungo particolari linee differenziali
- eritroide
 - megacariocitica
 - granulocitica
 - monocitica
 - linfoide

Le ultime tre sono a diverso titolo coinvolte nella risposta immunitaria

30.1.3. FATTORI DI CRESCITA E DI DIFFERENZIAMENTO



Le citochine stimolano la proliferazione bloccando l'apoptosi delle cellule staminali ed indirizzandone il differenziamento e la maturazione

Molti di questi fattori prendono il nome di fattori stimolanti la crescita di colonie (*colony-stimulating factors*, CSF), dal momento che sono saggiati *in vitro* in base alla loro capacità di stimolare lo sviluppo dal midollo osseo di differenti tipi di colonie leucocitarie

Le citochine ad azione emopoietica vengono prodotte da:

- cellule stromali
- macrofagi midollari
- linfociti T attivati
- oltre che da altri organi e sistemi (es.: eritropoietina prodotta dal rene)

Le citochine forniscono il microambiente necessario per l'emopoiesi

30.1.4. LE PRINCIPALI TAPPE DIFFERENZIALE DELLE CELLULE MIDOLLARI

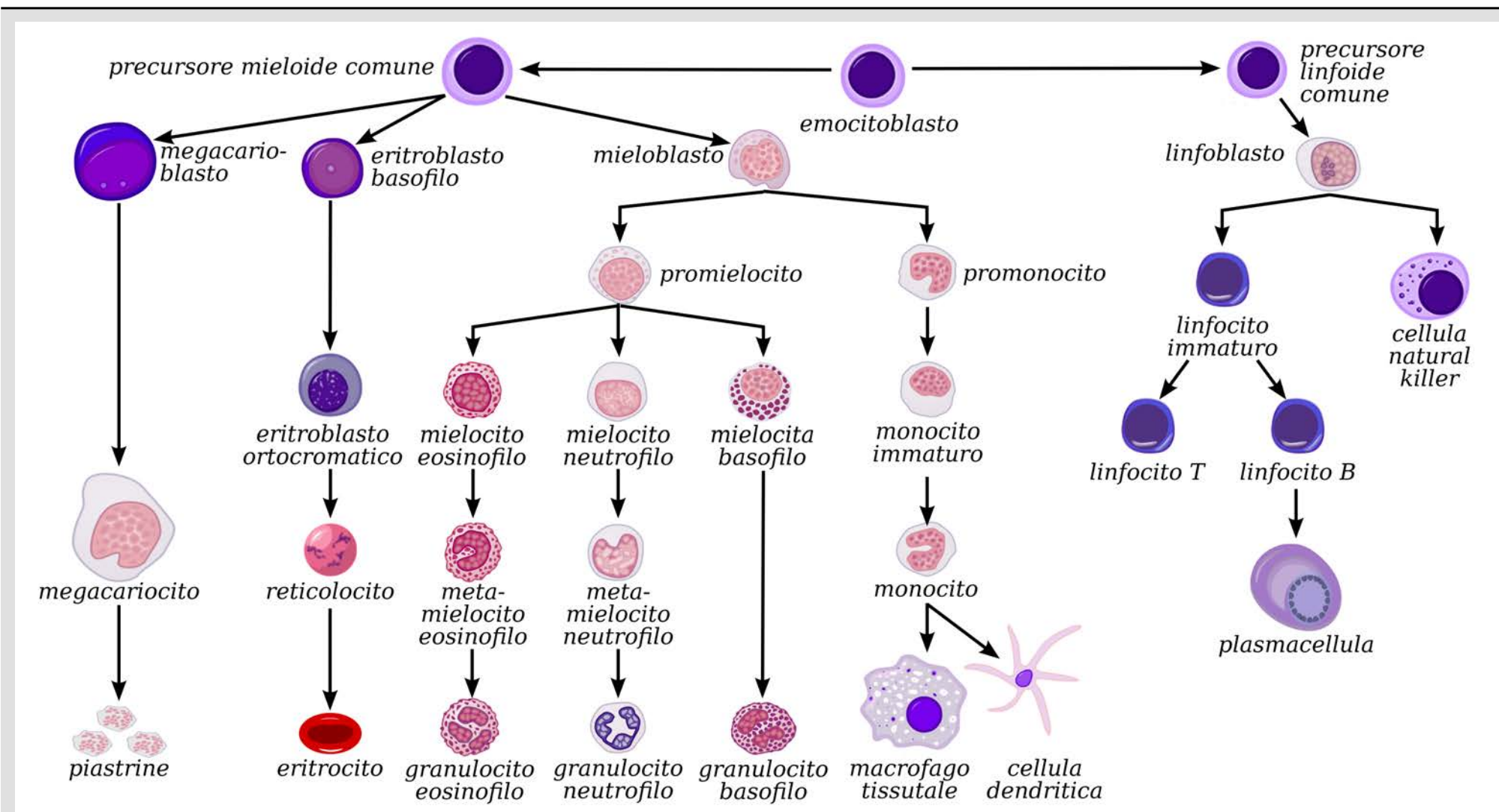


Figura 30.1. Emopoiesi midollare

30.1.5. CELLULE EMATICHE: LA FORMULA LEUCOCITARIA

Tabella 30.60: Formula leucocitaria. I valori indicati sono normali per un individuo adulto di sesso maschile. I valori normali variano per età e sesso. In particolare nei bambini i valori normali sono significativamente differenti

	numero per mm ³ (media ± SD)	Percentuali relative dei leucociti		emivita
		media	Intervallo di confidenza	
		(%)	(95%)	
globuli bianchi (leucociti)	7,250 ± 1,700			
granulociti neutrofil		55	34.6-71.4	da ore a giorni
granulociti eosinofili		3	0.0-7.8	5 d
granulociti basofili		0.5	0.0-1.8	da ore a giorni
linfociti		35	19.6-52.7	da ore ad anni
monociti		6.5	2.4-11.8	mesi
globuli rossi (emazie)	5,000,000 ± 350,000			100-120 d
piastrine	248,000 ± 50,000			5-10 d

30.2. Gli eritrociti

Definizione di eritropoiesi

L'eritropoiesi rappresenta l'insieme dei meccanismi che portano alla formazione di un numero di eritrociti tale da garantire un'appropriata massa di emoglobina funzionale

Definizione di emoglobina

L'emoglobina è una proteina deputata al trasporto dell'ossigeno e di una parte dell'anidride carbonica

30.2.1. LA VITA DELL'ERITROCITO



Gli eritrociti vengono prodotti nell'adulto nel midollo osseo emopoietico

La vita media degli eritrociti è di 120 giorni:


- ogni giorno viene perduto 1/120esimo degli eritrociti (emocateresi fisiologica nel sistema reticolo-istiocitario, soprattutto splenico) e ogni giorno l'eritropoiesi midollare ne compensa la perdita

Nel caso in cui la vita media degli eritrociti sia ridotta, una eritropoiesi accelerata tende a compensare le maggiori perdite



La riserva funzionale eritropoietica è molto ampia: sino a 7 volte i livelli fisiologici

30.2.2. ERITROPOIESI MIDOLLARE ED ERITRONE

 L'unità anatomo-funzionale dell'eritropoiesi, rappresentata dall'intera popolazione cellulare che va dalle cellule staminali orientate in senso eritroide fino agli eritrociti circolanti, è definita **eritrone**

Le cellule staminali emopoietiche del midollo osseo rosso rappresentano il compartimento germinativo (o staminale) degli eritrociti

La maturazione degli eritrociti impiega 3 -7 giorni e prevede due principali ordini di fenomeni:

- la moltiplicazione cellulare dei precursori (associata a sintesi del DNA)
- l'accumulo nel citoplasma di emoglobina

Quando il contenuto di emoglobina raggiunge una concentrazione elevata, la sintesi di DNA si arresta e inizia la rimozione degli organuli citoplasmatici, nucleo incluso

30.2.3. ERITROPOIETINA

 L'eritropoietina è una glicoproteina prodotta dalle cellule iuxta-glomerulari del rene

L'eritropoietina stimola la proliferazione dei precursori eritroidi e la loro maturazione

La sintesi di eritropoietina è controllata da un sensore renale che risponde alla riduzione della pO_2


Una riduzione della tensione parziale di ossigeno a livello renale può dipendere da

- condizioni generalizzate: ridotta disponibilità di ossigeno nell'ambiente, patologie polmonari e cardiache, emoglobinopatie
 - da cause locali, in seguito a malattie del parenchima o dei vasi renali
-

 Gli androgeni e l'ormone somatotropo stimolano la sintesi dell'eritropoietina

l'effetto degli androgeni è uno dei motivi per cui il genere maschile ha un numero degli eritrociti superiore a quello del genere femminile

30.2.4. FATTORI DIETETICI CRITICI PER L'ERITROPOIESI

 I fattori dietetici critici per l'eritropoiesi sono:

- vitamina B₆ (per la sintesi dell'eme)
- acido folico (per la sintesi del DNA)
- vitamina B₁₂ (per la sintesi del DNA)
- il ferro (per la sintesi dell'emoglobina)

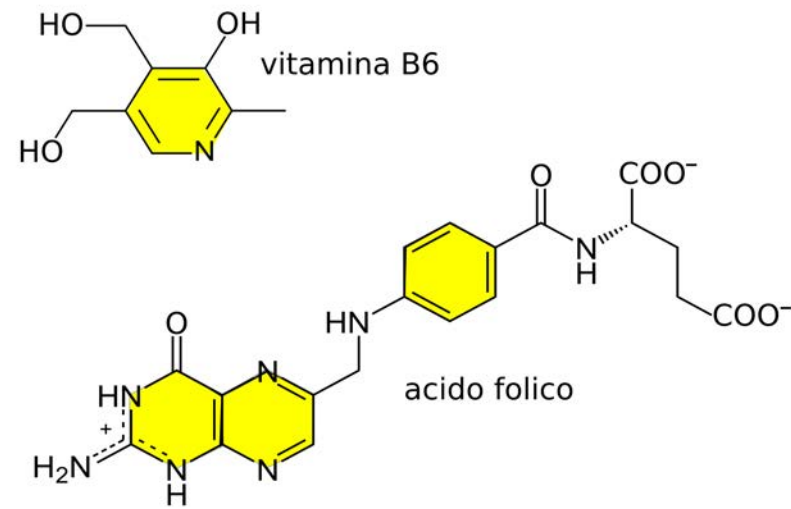



Figura 30.2.
Acido folico e
vitamina B₆

30.2.5. EMOGLOBINA

-  L'emoglobina è composta da 2 coppie di catene globiniche uguali due a due e da quattro molecole di eme
- l'eme è una porfirina contenente una molecola di ferro divalente, situata in un ripiegamento della catena globinica
 - il ferro, fissato ai quattro atomi di azoto dei nuclei pirrolici dell'eme, dispone di due ulteriori valenze libere indispensabili per la sua fissazione a una catena globinica e a una molecola di ossigeno

La funzione principale dell'emoglobina è il trasporto dell'ossigeno dai polmoni ai tessuti: l'ossigeno sciolto nel plasma è limitato e non sarebbe sufficiente per le richieste metaboliche

Meta-emoglobina

☞ Nell'eritrocita la tendenza spontanea a formare meta-emoglobina o emiglobina (emoglobina con con ferro trivalente) è sotto il controllo di enzimi che riducono la meta-emoglobina utilizzando glucosio per il mantenimento del ferro nella forma divalente

Il legame tra eme ed ossigeno

☞ Alcune condizioni micro-ambientali e biochimiche regolano il legame dell'emoglobina con l'ossigeno:

- presenza di ferro divalente nell'eme
- pH
- la pressione parziale di CO₂
- acido 2,3-difosfoglicerico (2,3-DPG)

Una riduzione del pH o un aumento della concentrazione di CO₂ riducono l'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno consentendo una maggiore estrazione di ossigeno là dove vi sia una maggiore attività metabolica che si caratterizza con pH tendente al basso e produzione di CO₂

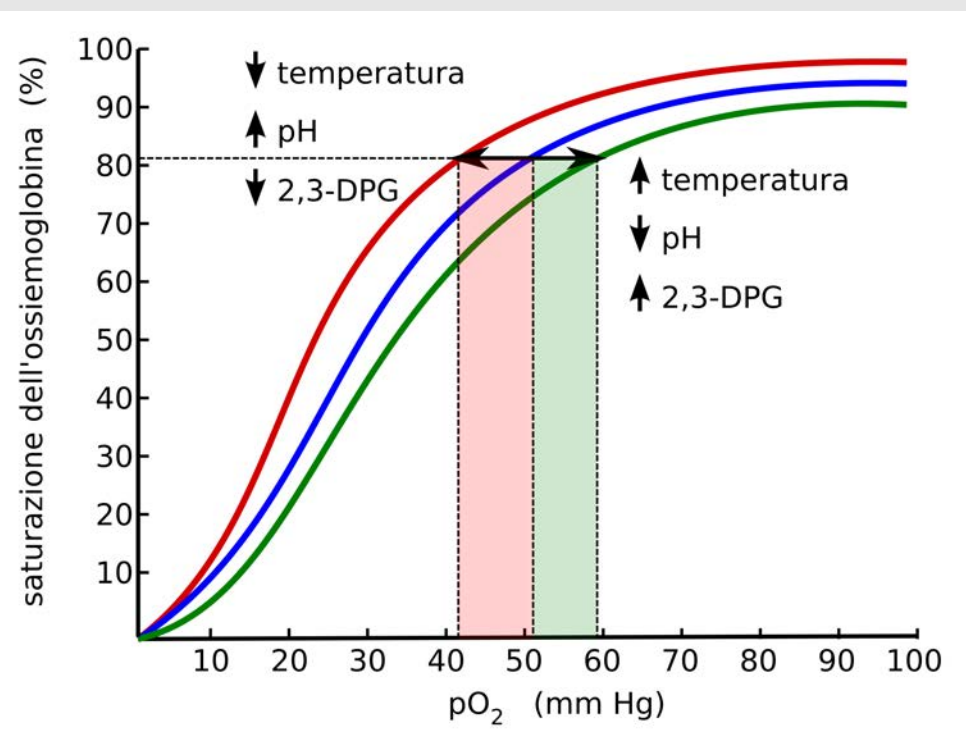



Figura 30.3. Curva di dissociazione dell'ossi-emoglobina

Trasporto di CO₂

-  Una ulteriore funzione dell'emoglobina è la possibilità di trasportare CO₂ dai tessuti ai polmoni
- L'emoglobina fissa la CO₂, non sul ferro, ma su gruppi amminici laterali della globina (carbammino-emoglobina)
- La maggior parte del trasporto della CO₂, tuttavia, dipende dalla sua trasformazione in acido carbonico e ione carbonato disciolti nel plasma

Tipi di emoglobina


-  L'emoglobina trascritta cambia durante lo sviluppo:
- l'emoglobina fetale (HbF) possiede un'affinità per l'ossigeno maggiore di quella dell'emoglobina dell'adulto (HbA)
- Per questo motivo l'ossigeno si sposta dalla ossiemoglobina della madre alla desossi-emoglobina del feto (HbF)

Tabella 30.61: Emoglobine presenti nei vari stadi dello sviluppo. Hb: emoglobina

stadio di sviluppo	emoglobina presente		catene
embrione	Gower 1	(100 %)	$\zeta_2\varepsilon_2$
	Portland		$\zeta_2\gamma_2$
	Gower 2		$\alpha_2\varepsilon_2$
feto	HbF	(100 %)	$\alpha_2\gamma_2$
adulto	HbA ₁	(98 %)	$\alpha_2\beta_2$
	HbA ₂	(2 %)	$\alpha_2\delta_2$
	HbF	(tracce)	$\alpha_2\gamma_2$

30.2.6. EMOCATERESI



L'emocateresi avviene principalmente nella milza, con un contributo di fegato e midollo osseo

- in assenza della milza (es.: splenectomia) fegato e midollo suppliscono a questa funzione

Gli eritrociti essendo cellule anucleate non possono rinnovare il corredo di enzimi necessari alla riparazione dei danni ossidativi provocati dall'ossigeno trasportato e di altri danni ambientali

Dopo 120 giorni di vita, l'emocateresi è favorita dall'accumulo di alterazioni dei componenti, lipidici e proteici, della membrana plasmatica

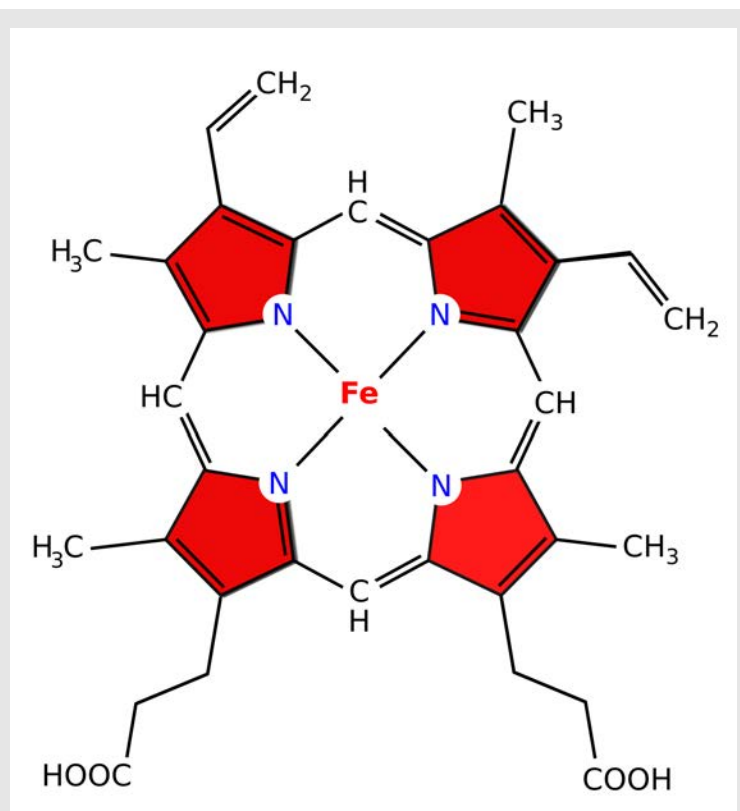


Figura 30.4. Struttura dell'eme

Dei prodotti del catabolismo dell'emoglobina (90% del contenuto di soluti dell'eritrocito) vengono riciclati:

- ferro
- amminoacidi

si trasformano in una forma eliminabile:

- nuclei pirrolici (da eme a bilirubina)

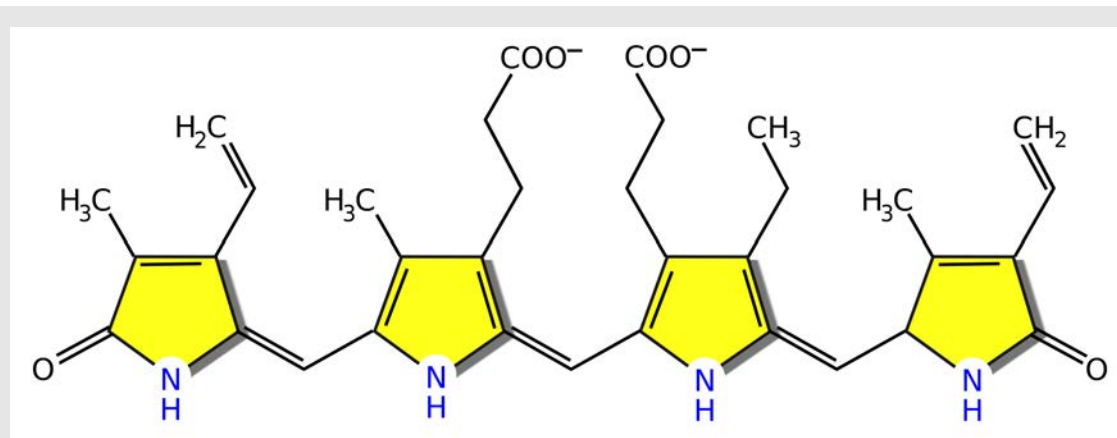
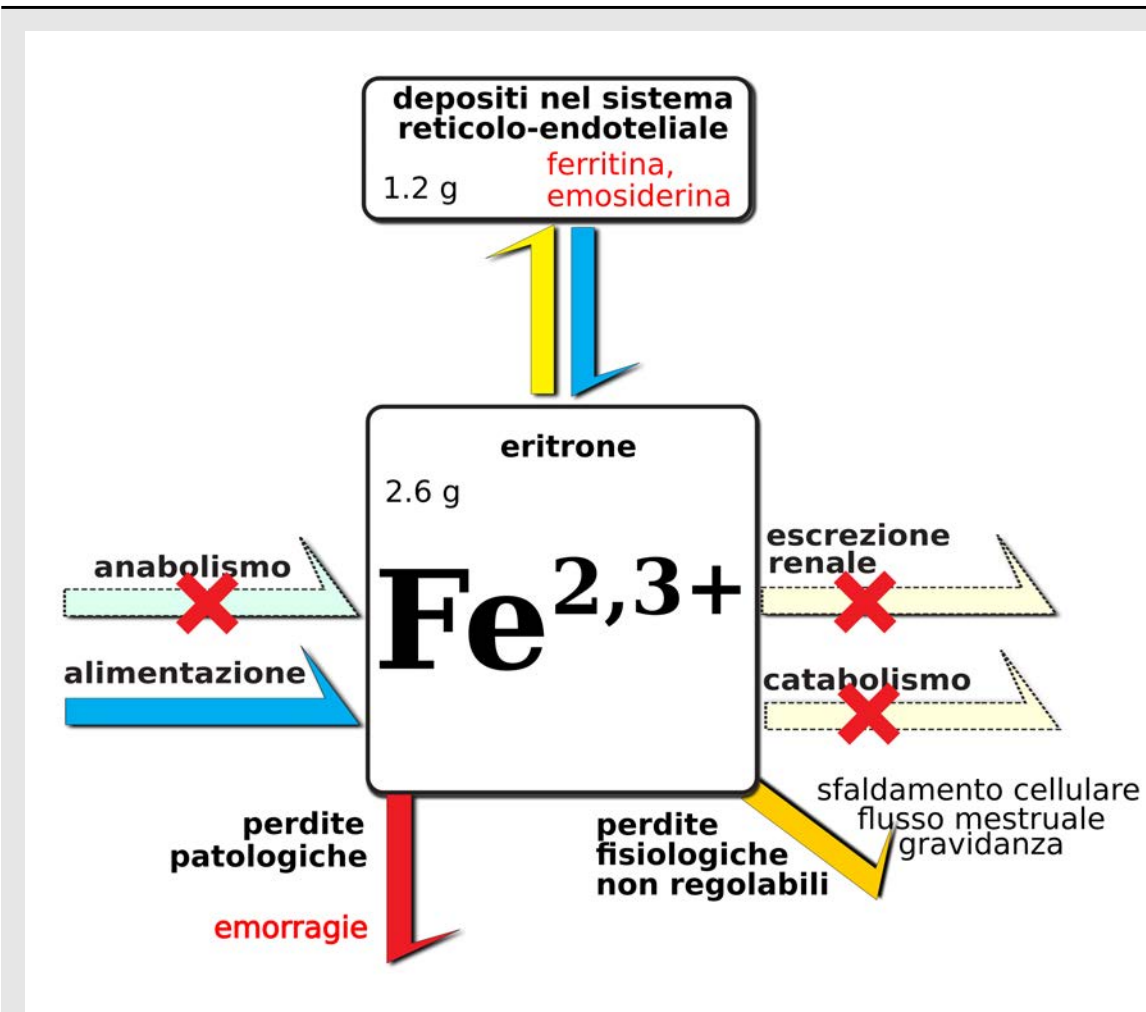


Figura 30.5. Struttura della bilirubina

30.3. Fisiopatologia del ricambio del ferro



30.3.1. BILANCIO DEL FERRO







Il ricambio del ferro è dominato dal fatto che non esistono mezzi per secernere il ferro accumulato in eccesso

Un uomo di 70 kg contiene circa 3.7 g di ferro

- la maggior parte del ferro si trova nell'emoglobina (70%)
- quasi tutto il resto (30%) è conservato sotto forma di ferritina
- il rimanente si trova nella mioglobina, nei citocromi, in altre emoproteine ed altri metallo-enzimi e metallo-proteine

Figura 30.6. Bilancio del ferro

30.3.2. ELIMINAZIONE DEL FERRO (PERDITA DI FERRO)

-  Il ferro è molto attivo chimicamente
- si lega in maniera non specifica a molte proteine, con effetti deleteri per la loro struttura
 - agisce cataliticamente in svariate reazioni di ossidazione, come la perossidazione dei lipidi insaturi di membrana aumentando la produzione di radicali ossidanti
- A causa di questo si trova sempre sequestrato in strutture che lo isolano dall'acqua e dagli altri componenti biologici suscettibili di ossido-riduzione
-
-  La quota libera è minima, ma è quella che consente lo scambio tra i depositi, i trasportatori e le cellule utilizzatrici
- in minima quantità tutte le cellule necessitano di ferro per la formazione dei citocromi e di altri metallo-enzimi
-
-  Non c'è quindi ferro disponibile per una escrezione regolata
- *il ferro quindi può venire solo perduto*
-
-  Il ferro viene perduto solo attraverso i seguenti processi fisiologici:
- sfaldamento cellulare
 - flusso mestruale
 - trasferimento al feto
- e i seguenti processi patologici
- emorragie acute e croniche
-

30.3.3. RICICLO DEL FERRO

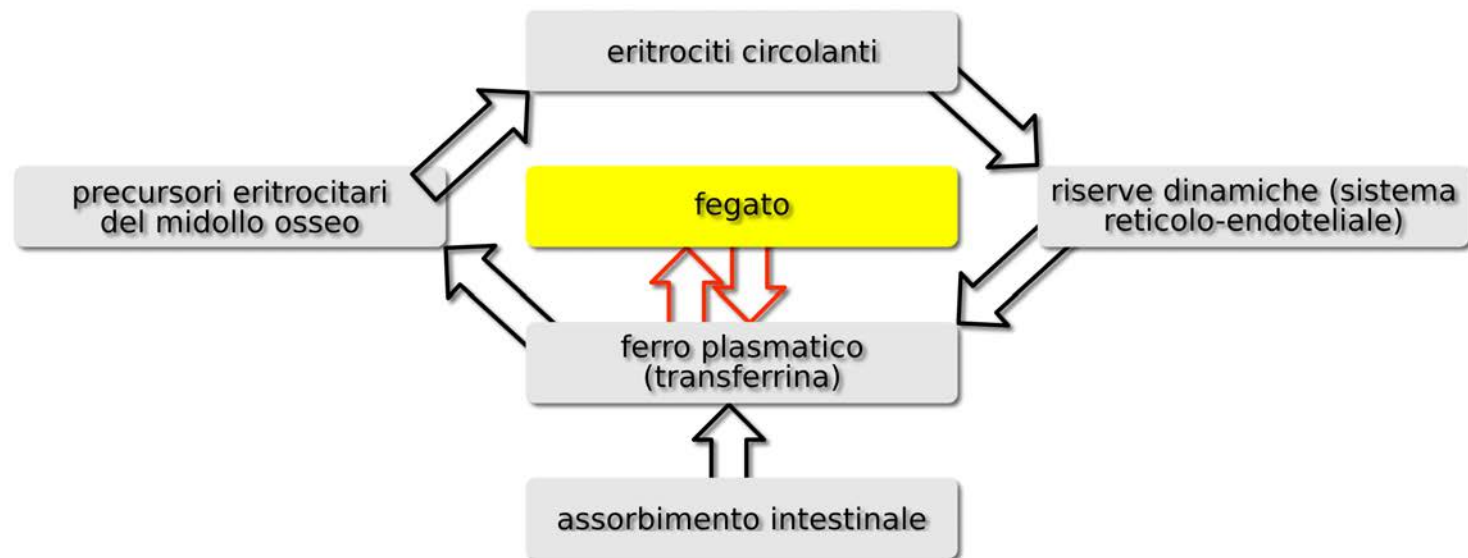
 Solo una piccola parte del ferro utilizzato ogni giorno viene dal ricambio: la maggior parte del ferro viene riciclato: la vita media del ferro si misura in anni


Il ricambio del ferro in condizioni fisiologiche nel maschio è di circa 1-2 mg al giorno quindi meno di un millesimo del ferro totale (3.7g circa)

Figura 30.7.
Circolazione
interna del ferro

Il ferro viene
assorbito
dall'intestino per
una quota che,
all'equilibrio,
corrisponde alle
perdite

La maggior parte
del ferro circolante
viene dal riciclo del
ferro di derivazione
emica proveniente
dalla distruzione
degli eritrociti



 Esistono due riserve in equilibrio tra loro una dinamica (operativa) nel midollo osseo ed una di deposito nel fegato

30.3.4. ASSORBIMENTO INTESTINALE DEL FERRO

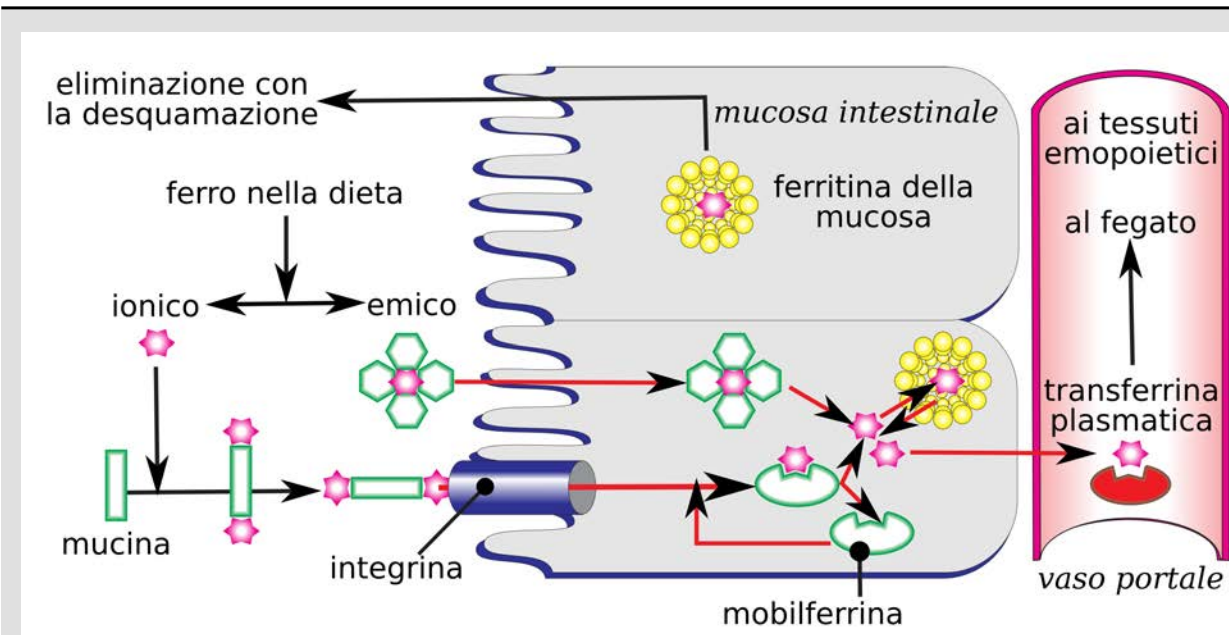


Figura 30.8. Assorbimento intestinale del ferro

Non essendoci una secrezione regolabile, il contenuto corporeo di ferro viene mantenuto costante controllandone strettamente l'assorbimento

Il ferro viene assorbito dall'enterocita sotto due forme: ionico ed emico

Entrambe contribuiscono al pool di ferro libero citoplasmatico che è in equilibrio con il ferro di deposito (ferritina dell'enterocita) e con il ferro plasmatico (transferrina)

In ultima istanza la quantità di ferro assorbita dipende dalla saturazione della transferrina ed ha un trasporto massimo complessivo tra lume intestinale e plasma determinato dal gate enterocitico (non più di 10 mg/die)

Ferro nella dieta



Ci sono due categorie di forme di ferro nella dieta:

- ferro emico, che si trova per lo più nelle carni rosse, ed è la forma più facilmente assorbibile
- altre forme di ferro legate ad altro costituente organico. La cottura tende a rompere queste interazioni e ad aumentare la disponibilità di ferro

Alcuni cibi ricchi di ferro sono in realtà sorgenti di ferro molto povere perché la presenza di complessi stabili rende il ferro non disponibile per l'assorbimento

- es.: gli spinaci: contengono ferro, ma anche quantità considerevoli di ossalato che chela il ferro e lo rende non assorbibile
- i fitati presenti nei prodotti con farina integrale che non sono stati oggetto di fermentazione con lieviti (es.: durante la preparazione del pane) hanno un effetto simile

Regolazione dell'assorbimento del ferro



La regolazione dell'assorbimento di ferro si ha a livello della membrana basale delle cellule della mucosa intestinale



● *In caso di deplezione di ferro*




- viene sintetizzata poca apo-ferritina nelle cellule della mucosa
- che viene quindi rapidamente saturata
- creando un forte gradiente di ferro con la transferrina plasmatica
- il ferro quindi si muove verso il plasma




● *In caso di depositi di ferro pieni*

- viene sintetizzata più apo-ferritina nelle cellule della mucosa
- l'apoferritina è quindi meno saturata
- diminuendo il gradiente di ferro con la transferrina plasmatica
- il ferro viene intrappolato nelle cellule sotto forma di ferritina che può legare 4,500 atomi di ferro per molecola di proteina
- quando le cellule muoiono e si sfaldano, il ferro viene perso nel lume intestinale

30.3.5. TRASPORTO DEL FERRO NEL PLASMA

-  Il ferro presente nelle cellule della mucosa intestinale o nei depositi epatici è in equilibrio con quello ematico, consentendone il trasferimento verso altri tessuti
- Il ferro viene depositato, per lo più nel fegato, sotto forma di ferritina e emosiderina
-  Il ferro nelle cellule della mucosa intestinale o depositato nel fegato può essere trasferito nel sangue per essere trasportato agli altri tessuti
-  il ferro viene trasportato dalla proteina sierica transferrina

30.3.6. LA SATURAZIONE DELLA TRANSFERRINA

-  La transferrina contiene due siti che legano il ferro (trivalente) saldamente
- Normalmente:
- circa 1/9 delle molecole di transferrina hanno ferro legato in entrambi i siti
 - circa 4/9 hanno ferro legato ad un solo sito
 - e circa 4/9 non hanno ferro legato
- Questo significa che:
- la transferrina è normalmente saturata solo per un terzo (la somma della lista sopra riportata indica che circa 6 siti su 18 sono occupati)
 - c'è una significativa capacità residua di legare il ferro
- Un afflusso di ferro improvviso può quindi essere affrontato con facilità
-

30.3.7. CAPACITÀ PLASMATICA DI LEGARE IL FERRO E DIAGNOSI

☞ La capacità del plasma (o del siero, da questo punto di vista non cambia) di legare ferro è un parametro di grande significato clinico-diagnostico

Essa dipende quasi interamente dalla transferrina

☞ Misure della capacità di legare il ferro plasmatica

- il SI (*serum iron*, ferro serico) è la concentrazione di ferro presente nel siero (circa 100 µg per 100 mL)
- la TIBC (*total iron binding capacity*, capacità totale di legare il ferro) è la massima quantità di ferro che può essere legata (300 µg per 100 mL)
- la UIBC (*unsaturated iron binding capacity*, capacità di legare il ferro disponibile, non saturata) è la differenza tra la TIBC ed il ferro serico (circa 200 µg per 100 mL)

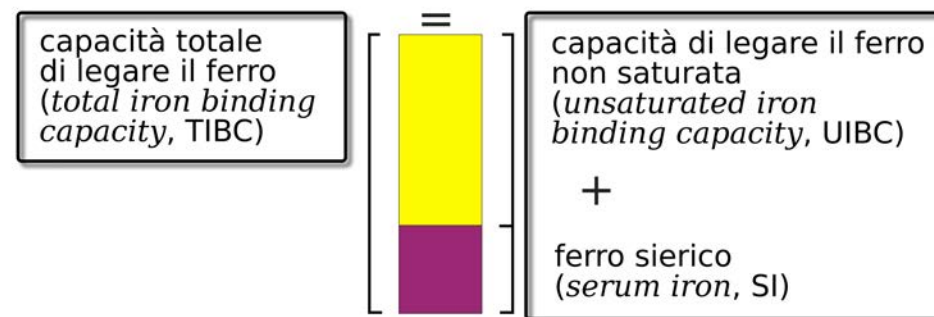


Figura 30.9. Ferro e capacità di legame per il ferro nel siero

30.3.8. *TOTAL IRON BINDING CAPACITY* E DIAGNOSI DIFFERENZIALE



La capacità di legare il ferro viene usata nella diagnosi differenziale:

- in condizioni associate con una aumentata richiesta di ferro (carenza di ferro o gravidanza avanzata) la *total iron binding capacity* è aumentata, ma la saturazione è diminuita
- nell'**emocromatosi**, la *total iron binding capacity* è bassa, ma è saturata
- altre condizioni cliniche sono associate con caratteristici quadri di *total iron binding capacity* e saturazione percentuale

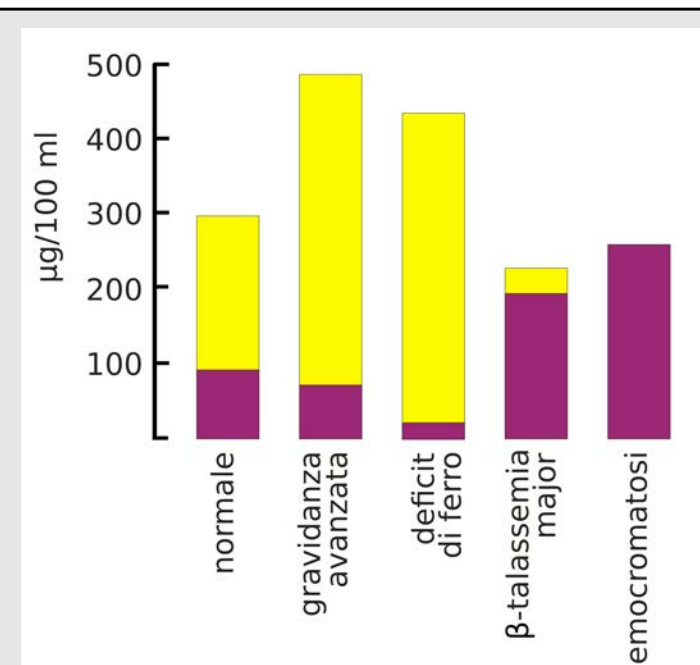


Figura 30.10. Ferro e capacità di legame per il ferro serici in fisiologia e patologia

30.3.9. DEPOSITI DI FERRO

- ☞ Il ferro è depositato, per lo più nel fegato come ferritina o emosiderina
- La ferritina è una proteina con una capacità di circa 4,500 ioni di ferro (trivalente) per molecola proteica. Questa è la forma principale di deposito di ferro
- ☞ Se la capacità di deposito di ferro nella ferritina viene superata, si formano complessi di ferro con fosfati ed idrossidi. Questa si chiama emosiderina ed è fisiologicamente disponibile

30.3.10. ECCESSO DI FERRO: EMOSIDEROSI

- ☞ Si è in presenza di **emosiderosi** sistemica ogni qual volta vi sia un manifesto eccesso di ferro entro l'organismo
- il ferro si deposita inizialmente nelle cellule reticolo-endoteliali di tutto l'organismo
 - nella gran parte dei casi, l'accumulo intra-cellulare di emosiderina non danneggia la cellula in quanto il ferro è legato in una tasca idrofobica che lo isola, evitando in questo modo reazioni ossidoreducenti ferro-dirette nocive per la cellula stessa
 - se scompare la causa che ha provocato l'eccesso di ferro nell'organismo, quello contenuto nell'emosiderina può essere mobilizzato

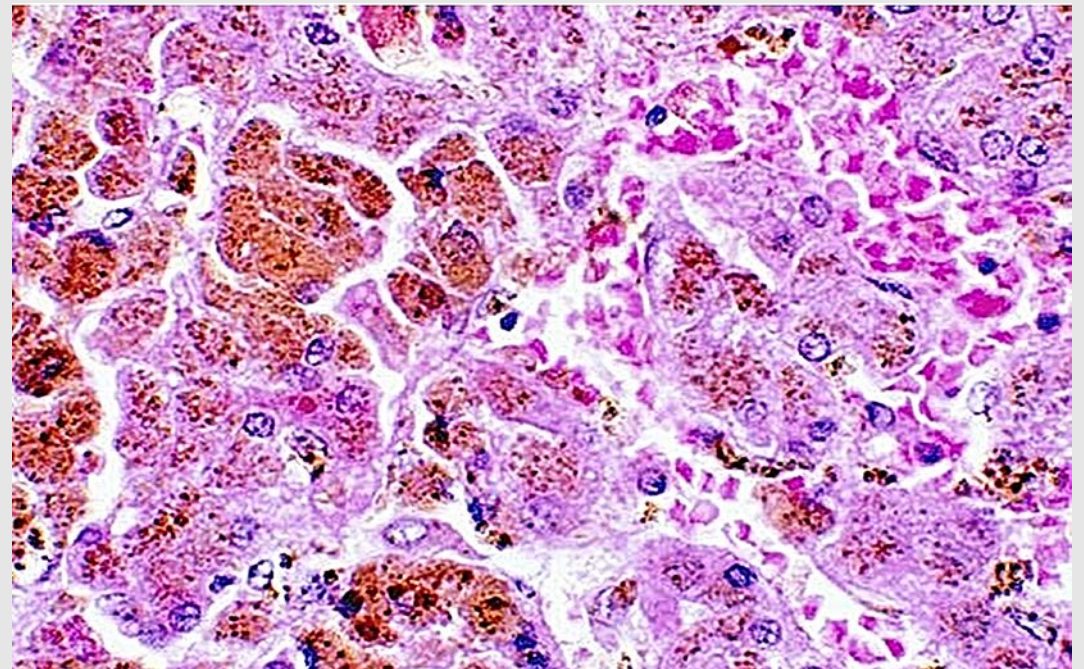
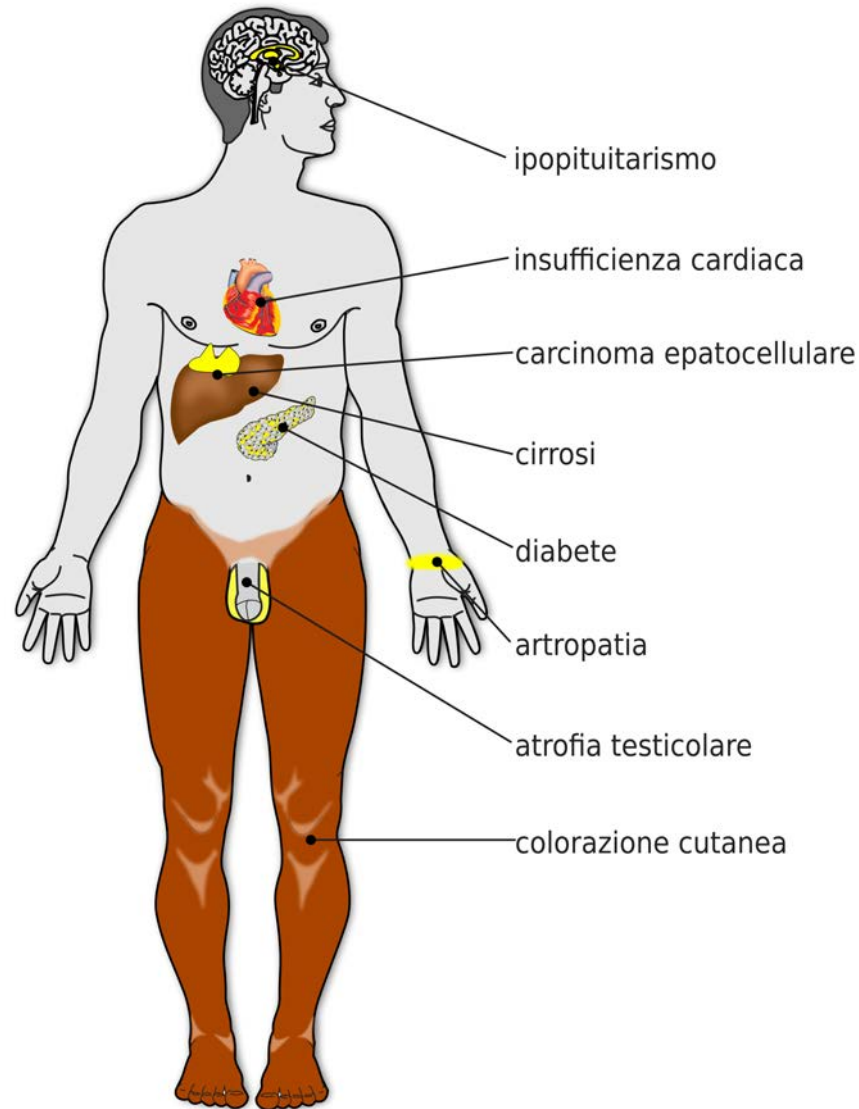


Figura 30.11. Emosiderosi del fegato. In rosso bruno i depositi di ferro. Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

30.3.11. EMOCROMATOSI*Figura 30.12. Conseguenze dell'emocromatosi*

Il manifestarsi di un più massivo deposito di ferro non solo nel reticolo endotelio ma anche nei parenchimi di molti organi, costituisce una condizione patologica chiamata **emocromatosi**

- l'emocromatosi costituisce il caso estremo cui può portare un eccesso sistemico di ferro
- l'emocromatosi è una malattia cronica progressiva, spesso mortale
- la quantità di ferro presente supera la capacità delle cellule di tenerlo "nascosto" in tasche di legame idrofobiche, consentendo un significativo aumento del ferro ionico libero
- il ferro ionico partecipa alla formazione di radicali liberi che danno conto dell'effetto tossico

L'emocromatosi è dovuta a:

- trasfusioni multiple
- cause primitive (genetiche)

es.: rappresenta un problema molto serio per persone affette da β -talassemia major (morbo di Cooley), una malattia genetica nella quale sono necessarie continue trasfusioni di sangue a causa del ridotto numero di eritrociti prodotti per la mancanza di un gene per la catena β dell'emoglobina

30.4. Malattie eritrocitarie

30.4.1. VALORI NORMALI DI RIFERIMENTO PER L'ERITRONE

Tabella 30.62: Parametri eritrocitari normali. MCV: mean corpuscular volume, volume cellulare eritrocitario medio; MHC: mean haemoglobin content, contenuto eritrocitario medio di emoglobina; MCHC: mean corpuscular haemoglobin concentration, concentrazione eritrocitaria media di emoglobina

Parametro			maschio	femmina
ematocrito		(% del volume del sangue occupato dagli eritrociti)	39-49	35-45
emoglobina	adulto	(g/100 mL di sangue)	13.5-17.5	11.5-15.5
		(% di oscillazione individ.)	2.7	2.7
	neonato		17	
	bambino 3-12 mesi		9.5-12.5	
	bambino 1 anno-pubertà		11.0-13.5	
eritrociti	numero	(numero/ μ L)	$4.3-5.7 \times 10^6$	$3.8-4.8 \times 10^6$
	MCV (volume corpuscolare medio)	(fL/cellula)	80-98	81-99
	MCH (emoglobina media per eritrocita)	(pg)	26-32	26-32
	MCHC (concentrazione media di emoglobina per eritrocita)	(%)	32-36	32-36
reticolociti	percentuale degli eritrociti	(%)	0.5-1.8	0.5-2.2

30.4.2. CLASSIFICAZIONE DELLE PATOLOGIE LEGATE AL SISTEMA ERITROCITARIO



Le alterazioni del sistema eritrocitario si riassumono in:

- aumento del numero degli eritrociti: policitemie o eritrocitosi
- diminuzione della funzione eritrocitaria: anemie
- alterazioni della sintesi dell'eme: porfirie

30.4.3. POLICITEMIE

Classificazione delle policitemie

policitemie relative		da emo-concentrazione dovute a riduzione del volume plasmatico
policitemie assolute	primarie	proliferazione anomala di cellule staminali mieloidi con livelli normali o bassi di eritropoietina (policitemia vera)
	secondarie con appropriati livelli di eritropoietina	malattia polmonare, permanenza ad altitudini elevate, cardiopatia con cianosi
	secondarie con inappropriata secrezione di eritropoietina	carcinoma renale, carcinoma epato-cellulare, emangioblastoma cerebellare, etc.
	pratiche "dopanti"	Uso inappropriato di eritropoietina (EPO), auto-emotrasfusioni

30.4.4. ANEMIE: DEFINIZIONE

Per anemia si intende una riduzione della quantità di emoglobina indipendentemente dal numero degli eritrociti, che può essere ridotto (anemie normocitiche e macrocitiche) ma pure aumentato (anemie microcitiche)

Il parametro principale per la valutazione di uno stato anemico, se il volume di sangue totale (volemia) è normale e la molecola dell'emoglobina è funzionante, è la concentrazione di emoglobina (mg/dL)

30.4.5. PORFIRIE

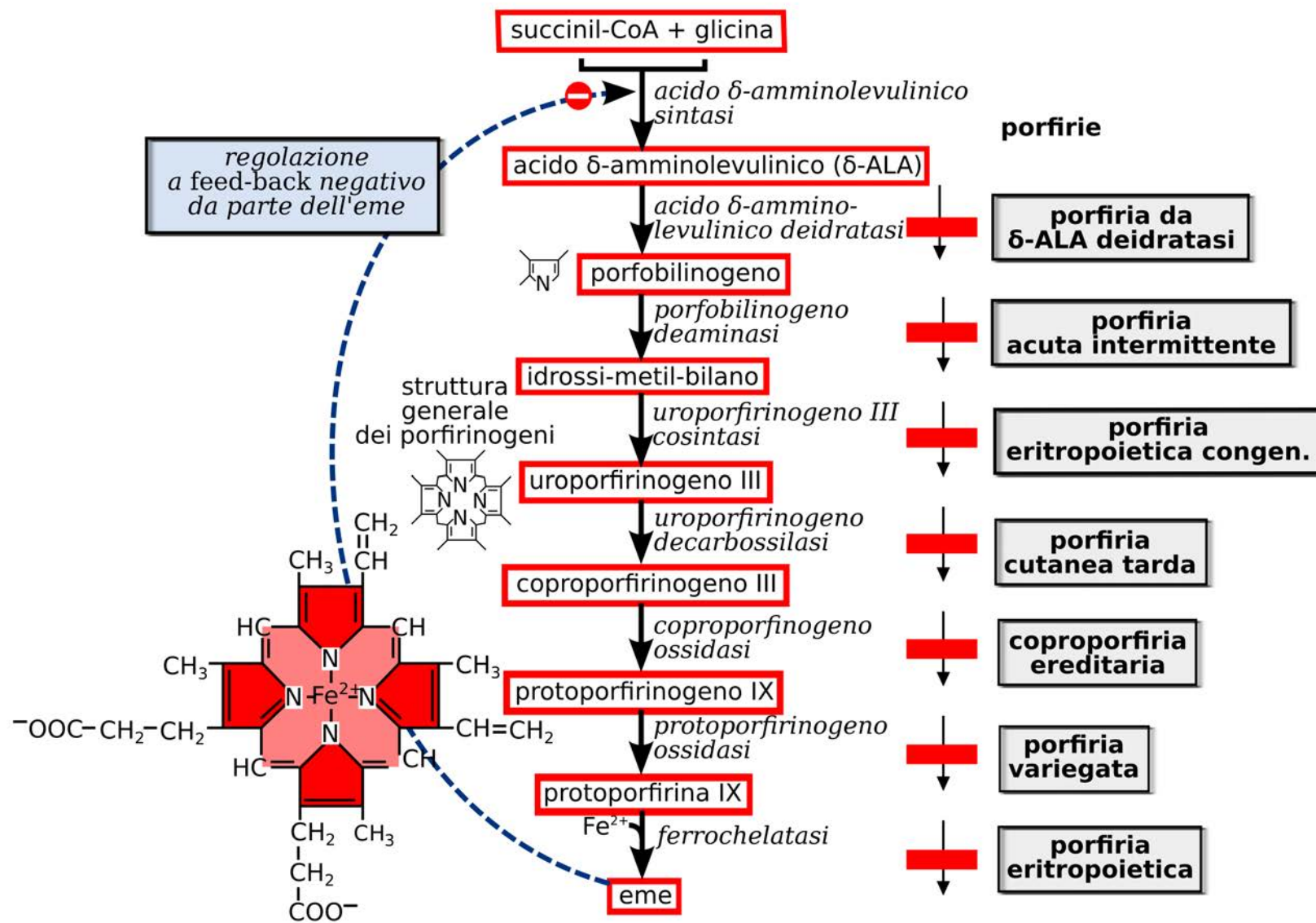



Figura 30.13. La sintesi dell'eme e le porfirie

Liberamente tratto da Smith (2005)

I sintomi clinici delle porfirie sono legati da un lato alla carente produzione di eme e dall'altro all'accumulo di precursori difficilmente eliminabili

30.4.6. MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLE ANEMIE

 Le principali manifestazioni cliniche delle anemie sono legate al grado e alla rapidità di insorgenza dello stato anemico:


l'anemia che si instaura in breve tempo determina una sintomatologia più drammatica di una anemia dello stesso grado ma che si stabilisce in tempi lunghi

Qualunque sia la causa che determina uno stato anemico, la sintomatologia risulta simile e riflette

- la ridotta capacità di trasporto dell'ossigeno
 - i meccanismi di compenso dell'ipossia tissutale
-


 In corso di anemia sono frequenti:

- cute e mucose pallide
 - polipnea
 - tachicardia da sforzo
 - astenia (facile affaticabilità)
-

 In presenza di anemia severa e/o di condizioni favorevoli si può avere:

- angina pectoris (ischemia miocardica da sforzo)
 - scompenso cardiaco
 - claudicatio intermittens (ischemia della muscolatura delle gambe, da sforzo)
 - insufficienza cerebrovascolare (attacco ischemico transitorio, cefalea, vertigini, acufeni)
-

30.4.7. CLASSIFICAZIONE DELLE ANEMIE

 Considerando che la massa degli eritrociti circolanti è determinata dal bilancio tra produzione e perdite degli eritrociti, l'anemia può risultare da tre meccanismi patogenetici fondamentali:

- ridotta produzione di eritrociti
 - difetti di maturazione degli eritrociti
 - riduzione della vita media degli eritrociti (incluse le emorragie acute)
-

 Le anemie vengono anche descritte in base alle dimensioni degli eritrociti:

- microcitiche
- normocitiche
- macrocitiche

in base al contenuto di emoglobina negli eritrociti:

- ipo-cromiche
- normocromiche
- ipercromiche

In base alla forma degli eritrociti (in caso di difetti qualitativi dello scheletro eritrocitario primitivi o dovuti alla presenza di ammassi di emoglobine patologiche)

Tabella 30.63: Classificazione delle anemie

da ridotta produzione	anomalie staminali	anemia aplastica
	patologia midollare	radiazioni/tossine fibrosi metastasi
	ridotta stimolazione della eritrogenesi	endocrinopatie patologie renali denutrizione flogosi cronica
da maturazione difettosa	difetti della sintesi dell'emoglobina	carenza di ferro (anemia sideropenica) carenza di catene globiniche (talassemie) difetti dell'eme (anemia sideroblastica)
	carenze vitaminiche	deficit di vitamina B ₁₂ (anemia megaloblastica) deficit di folati
da aumentata distruzione	cause intra-globulari	deficit enzimatici (glucoso-6-fosfato deidrogenasi) difetti di membrana (sferocitosi ereditaria) globine anomale (anemia falciforme) emoglobinuria parossistica notturna
	cause extra-globulari	da anticorpi meccaniche (valvulopatie, protesi) fisiche, chimiche, infettive iper-splenismo
	emorragie acute	

30.4.8. ANEMIE DA RIDOTTA PRODUZIONE



Le anemie da ridotta produzione degli eritrociti possono dipendere da:


- danno generalizzato al midollo osseo emopoietico
 - anomalie nella differenziazione in senso emopoietico
 - ridotta stimolazione dei precursori eritroidi da cause extra-midollari
-

Ipoplasia acquisita del midollo osseo da cause renali



Una causa comune di depressione tossica del midollo osseo è l'iperazotemia in corso di insufficienza renale cronica spesso associata a diminuita produzione di eritropoietina


Anemia aplastica

 L'anemia aplastica è una sindrome grave con una sintomatologia dovuta a eritro-granulo-piastrinopenia combinata (pancitopenia) che porta rispettivamente a:

- grave anemia normocitica, normocromica (carenza di eritrociti)
- complicanze emorragiche (carenza di piastrine)
- facilità a contrarre infezioni (carenza di granulociti)


 I meccanismi patogenetici dell'anemia aplastica sono:


- anomalie delle cellule staminali
- danni del micro-ambiente midollare
- immuno-soppressione delle cellule staminali


 Eziologia dell'anemia aplastica

- chemioterapici antiblastici
 - sostanze specificamente mielotossiche (benzene)
 - stati di ipersensibilità individuale a farmaci (cloramfenicolo, sali d'oro, etc.)
 - radiazioni ionizzanti
 - infiltrazioni metastatiche massive
 - fibrosi del midollo osseo (mielofibrosi)
-

30.4.9. ANEMIE DA DIFETTI DI MATURAZIONE: ANEMIA SIDEROPENICA


 Per anemia da carenza di ferro o anemia sideropenica si intende una diminuzione dell'emoglobina nel sangue circolante causata da mancata sintesi di eme, e quindi di emoglobina, per una carenza di ferro

 Essendo il ferro non solo parte dei gruppi emici utilizzati dall'emoglobina e dalle altre molecole che legano l'ossigeno (pigmenti respiratori), ma anche cofattore in molti processi enzimatici, la sideropenia si presenta come una **malattia multi-sistemica**

 Gli effetti della carenza di ferro su cellule e tessuti non eritroidi è responsabile dell'insorgenza di una sintomatologia complessa che può precedere il quadro anemico

Possono essere compromessi:

- funzioni muscolari
 - funzioni intestinali
 - attività mentali
 - accrescimento corporeo
 - termogenesi
-

 Processi infettivi intercorrenti possono complicare il quadro dell'anemia sideropenica e rendere inefficace una terapia a base di ferro

- ☞ Quando le riserve di ferro si esauriscono (transferrina satura < 16%) la quantità di ferro disponibile non sostiene più la sintesi delle quantità fisiologiche di emoglobina
- ☞ Il rallentamento della sintesi di emoglobina nel citoplasma dei precursori eritroidi consente una divisione mitotica sovranumeraria che produce eritrociti più piccoli del normale e a ridotto contenuto di emoglobina (**anemia microcitica ipo-cromica**)

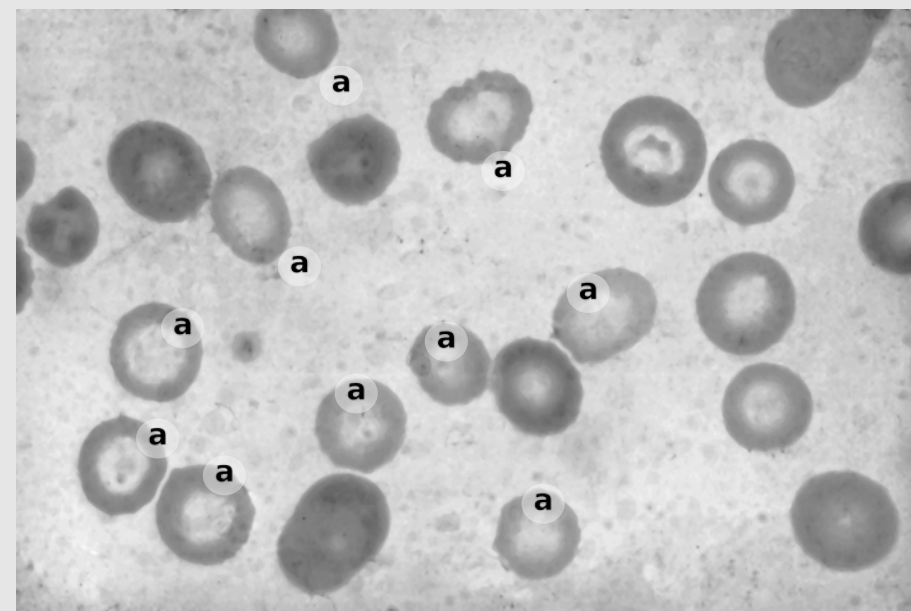



Figura 30.15. Anulociti in anemia ipo-cromica Dalla Collezione Eugenio Bonetti, Istituto di patologia generale dell'Università di Bologna

30.4.10. ANEMIE DA DIFETTI DI MATURAZIONE: DA CARENZA DI VITAMINE

Anemie megaloblastiche

 In presenza di un rallentamento nella sintesi del DNA la divisione cellulare è ritardata con conseguente aumento del volume cellulare: quindi poche cellule grandi

Le anemie che hanno in comune una ridotta sintesi di DNA sono note come anemie megaloblastiche

Le anemie megaloblastiche sono il risultato, nella gran parte dei casi, di una deficienza di vitamina B₁₂ o di folati

- la deficienza di uno o entrambi i fattori ritarda la sintesi di DNA in tutte le cellule, compresi i precursori eritroidi
- le divisioni cellulari dei precursori eritroidi sono rallentate mentre la maturazione del citoplasma, cioè l'accumulo di emoglobina procede normalmente grazie alla immodificata sintesi di RNA
- I precursori eritroidi vanno incontro a una divisione mitotica "in meno", rimangono più grandi e vengono chiamati megaloblasti

I megaloblasti risultano particolarmente fragili e possono andare incontro a morte intra-midollare

I megaloblasti che vanno incontro a una maturazione completa danno origine a eritrociti di dimensioni maggiori della norma, noti come macrociti (MCV, volume eritrocitario medio >100 fL)

L'anemia da difetti della maturazione del globulo rosso in corso di deficienza di vitamina B₁₂ o folati è resa più grave dalla riduzione della vita media dei macrociti, che per le loro dimensioni sono precocemente rimossi dal circolo

Deficit di vitamina B₁₂

La vitamina B₁₂ o **cianocobalamina**, è costituita da tre componenti molecolari

- da una struttura, simile alle porfirine, contenente quattro anelli pirrolici tenuti insieme da un atomo di cobalto
- da un nucleotide
- da un gruppo cianato CN

La vitamina B₁₂ è assunta esclusivamente con la dieta (carne, fegato), latte, uova

Il fabbisogno giornaliero di vitamina B₁₂ è modesto, ed il contenuto di vitamina B₁₂ delle riserve consente una eritropoiesi normale per un periodo molto lungo (4 anni)

L'assorbimento della vitamina B₁₂ ha luogo nell'ileo e richiede la presenza del **fattore intrinseco**, una glicoproteina secreta dalle cellule parietali del corpo e del fondo dello stomaco

Nel sangue la vitamina B₁₂ è trasportata da due proteine: **transcobalamina** I e II

La vitamina B₁₂ interviene in una serie di tappe metaboliche interessanti l'unità mono-carboniosa (-CH₃)

Gli effetti della carenza di B₁₂ sono sovrapponibili a quelli della carenza di folato, fatta eccezione per la neuropatia che è presente solo nel deficit di B₁₂

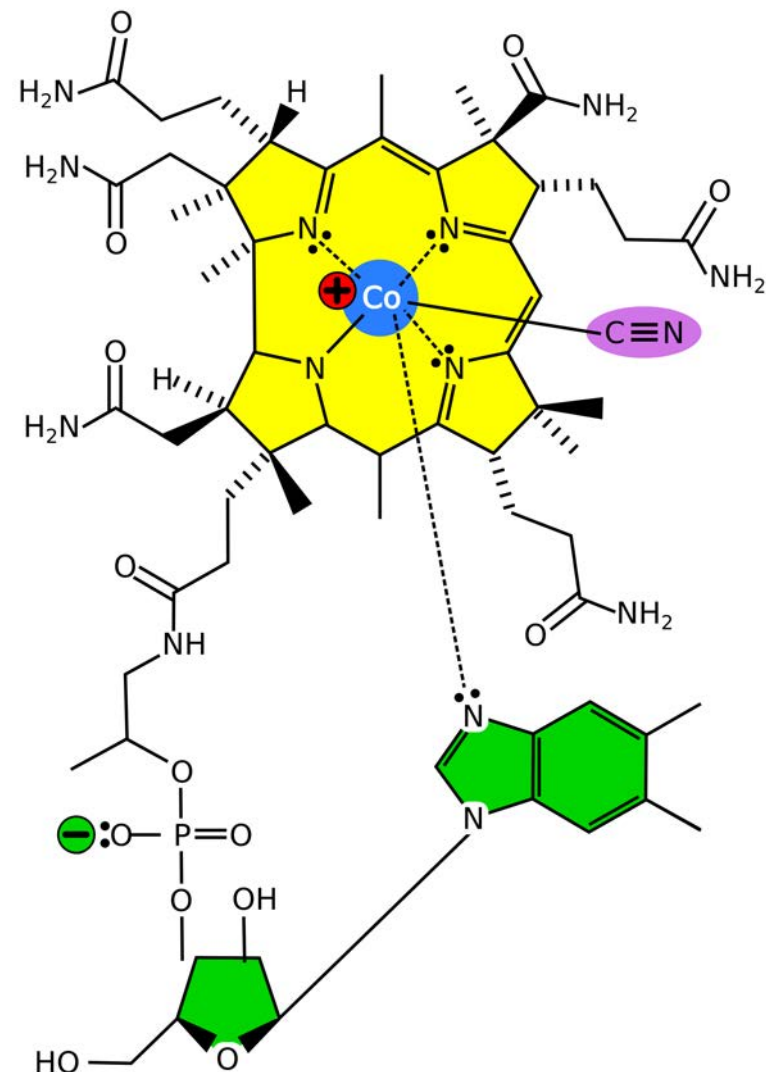


Figura 30.16. Vitamina B₁₂ o cianocobalamina

Anemia perniciosa

- ☞ L'**anemia perniciosa** è una anemia megaloblastica autoimmune in cui l'atrofia della mucosa gastrica porta alla carenza del fattore intrinseco, essenziale per l'assorbimento della vitamina B₁₂
- L'assorbimento della vitamina B₁₂ viene inibito dalla presenza di anticorpi diretti contro il complesso vitamina B₁₂-fattore intrinseco
- La malattia si stabilisce con decorso lento e il paziente giunge all'attenzione del medico con un quadro clinico caratterizzato dai sintomi dell'anemia cronica e dall'interessamento a carico dei nervi periferici
- Tra i sintomi più frequenti sono presenti: astenia, colorito pallido della cute, disturbi gastroenterici vari, segni di interessamento del midollo spinale, disturbi della memoria

- ☞ Sono note altre condizioni patologiche che si associano al difetto dell'assorbimento della vitamina B₁₂ (**anemie perniciosiformi**). In base ai meccanismi con cui si stabiliscono vengono suddivise in:
- da mancata produzione di fattore intrinseco (gastrectomia totale e parziale, ingestione di materiali corrosivi)
 - da distruzione della vitamina B₁₂ da parte della flora batterica intestinale (diverticolosi del tenue, parassitosi intestinale)
 - da danni dell'ileo (ileite terminale, resezione dell'ileo)

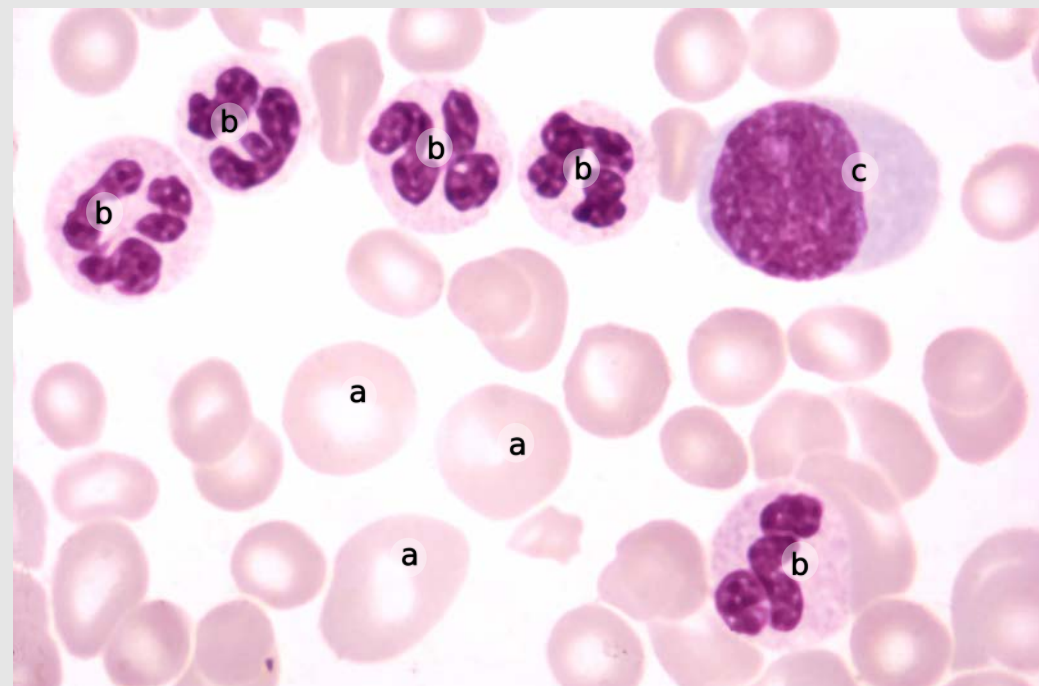




Figura 30.17. Anemia perniciosa: striscio di sangue periferico (100×). Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna. Megalociti (a); neutrofili iper-segmentati (b), megaloblasto policromatofilo (c)

Deficit di folati

-  Con il termine di **acido folico** si intende l'acido pteroilglutammico
- L'uomo non è in grado di sintetizzare i folati per cui dipende totalmente dall'apporto alimentare
- L'acido folico è presente nella frutta e nei vegetali freschi
- I folati sono altamente termolabili e vengono distrutti dalla cottura
- In caso di carenza completa, le riserve in acido folico assicurano una normale eritropoiesi per alcuni mesi
- L'assorbimento di acido folico ha luogo nel duodeno e nel primo tratto del digiuno
- L'acido folico è indispensabile per la sintesi di DNA, in quanto, sotto forma di acido tetraidrofolico, trasporta unità monocarboniose necessarie per la sintesi degli acidi nucleici

-  Deficit di folati si possono realizzare per:
- carenze nutrizionali (malnutrizione, alcolismo)
 - malassorbimento (morbo celiaco, linfomi intestinali)
 - aumentato fabbisogno e alterazioni del suo utilizzo
 - farmaci

30.4.11. ANEMIE DA RIDUZIONE DELLA VITA MEDIA DEL GLOBULO ROSSO PER AUMENTATA DISTRUZIONE (ANEMIE EMOLITICHE)

☞ Si definiscono anemie emolitiche un gruppo di condizioni patologiche caratterizzate da una riduzione della vita media degli eritrociti in circolo a causa di una loro precoce distruzione

La distruzione avviene

- in circolo (**emolisi intra-vascolare**)
- nel parenchima splenico o epatico (**emolisi extra-vascolare**)

Quando l'accelerazione dell'emolisi è di entità tale da superare la capacità di compenso del midollo osseo, si sviluppa uno stato anemico

La accelerata eritropoiesi porta a un incremento delle percentuali dei reticolociti (ultime forme immature) spesso superiore al 5 %

Le anemie emolitiche sono divise in due grandi gruppi:

- da cause intra-globulari
- da cause extra-globulari

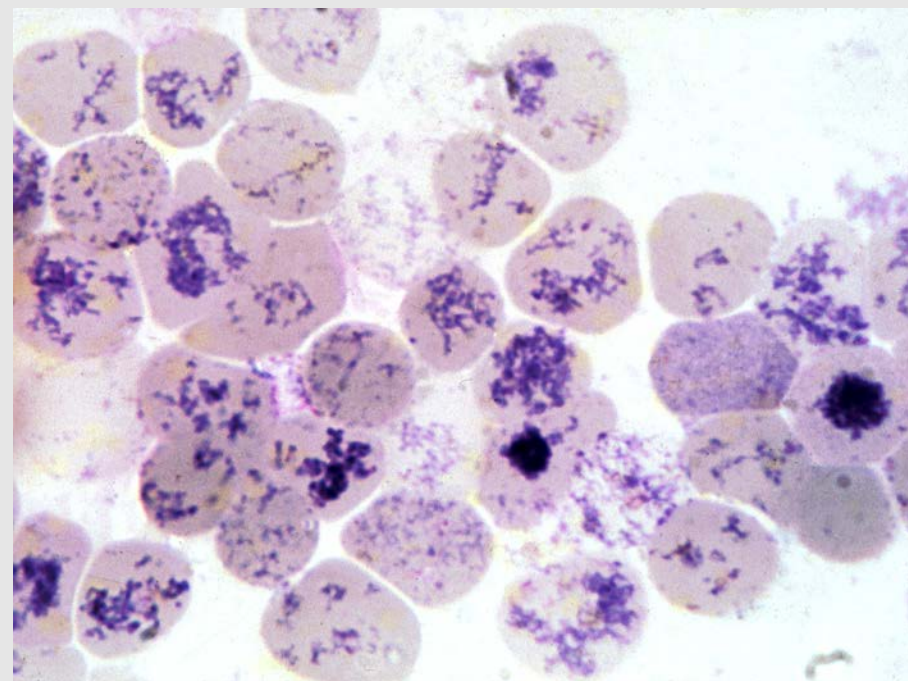


Figura 30.18. Reticolociti: striscio di sangue periferico (100×). Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

30.4.12. ANEMIE EMOLITICHE DA CAUSE INTRA-GLOBULARI

Deficit enzimatici



Glucoso-6 fosfato-deidrogenasi

L'alterazione enzimatica più frequentemente responsabile di una sindrome emolitica è la carenza dell'enzima glucoso-6-fosfato deidrogenasi (G6PD)

Il gene che codifica per la G6PD si trova sul cromosoma X, ed il difetto enzimatico è espresso nella sua totalità nei maschi e nelle femmine omozigoti

L'emolisi da deficit di G6PD è dovuta alla ossidazione della emoglobina a metaemoglobina con formazione di corpi inclusi costituiti da emoglobina denaturata (**corpi di Heinz**) che provocano danni alla membrana eritrocitaria

Le crisi emolitiche acute sono frequentemente scatenate dalla assunzione di agenti ossidanti (antimalarici, sulfamidici, cloramfenicolo, fenacetina, fave, aspirina, etc). In questa occasione la gran parte dei radicali liberi prodotti non vengono eliminati per la mancanza dell'enzima G6PD e danneggiano le strutture del globulo rosso fino a provocarne l'emolisi intra-vascolare




Piruvato chinasi

Un difetto enzimatico meno comune è rappresentato dall'alterazione di una delle tappe della via glicolitica, quella dovuta all'attività della piruvato chinasi

Il deficit di questo enzima determina una riduzione della produzione di ATP necessaria a mantenere una adeguata pompa sodio-potassio

Il gene è recessivo e la malattia si manifesta solo in omozigosi

Difetti di membrana

-  L'anomalia ereditaria più frequente della membrana degli eritrociti è la **sferocitosi ereditaria** o malattia di Minkowski-Chauffard
- la sferocitosi è dovuta a carenza di spectrina, che ha il compito di mantenere la membrana ancorata alle strutture citoscheletriche
 - nella sferocitosi gli eritrociti da dischi biconcavi, molto flessibili, assumono una forma sferica, rigida
 - gli eritrociti sferici trasportano normalmente l'ossigeno e lo cedono ai tessuti, ma vengono intrappolati molto precocemente nel microcircolo splenico

In questa malattia, l'asportazione della milza consente agli eritrociti di sopravvivere per un tempo quasi normale

30.4.13. MUTAZIONI DEI GENI DELL'EMOGLOBINA

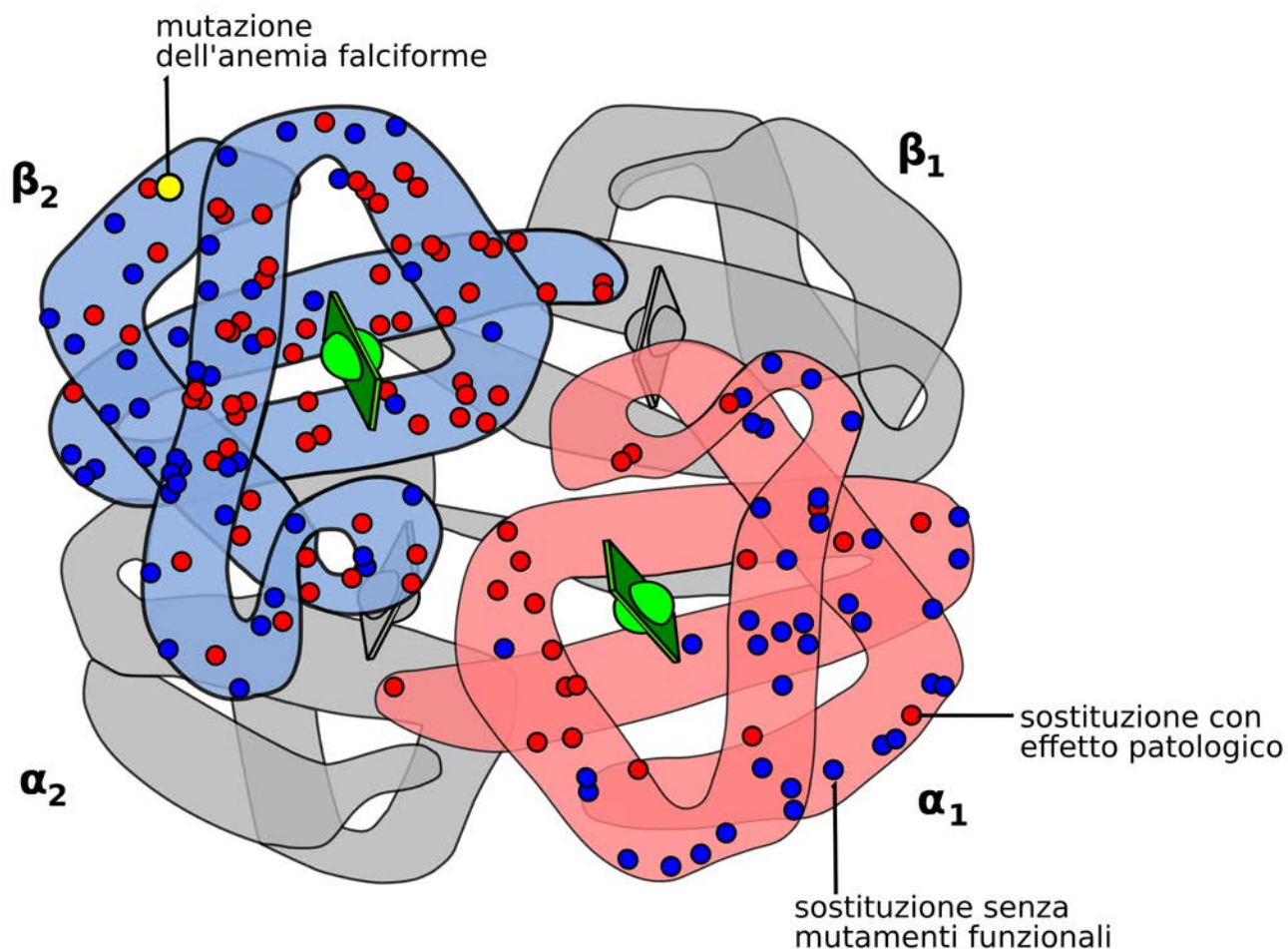


Figura 30.19. Mutazioni nella molecola dell'emoglobina umana

Adattato da: www.med.unibs.it

In rosso le mutazioni con effetti patogeni, in blu mutazioni "neutre", in verde i gruppi emici

Esistono centinaia di diverse emoglobine mutanti in tutta la popolazione umana:

- alcune forme mutanti sono dannose e danno origine a patologie
- alcune forme mutanti sono "neutre" e non arrecano ai portatori né vantaggi né svantaggi

La maggior parte delle mutazioni patologiche sono situate nella tasca idrofobica e nella regione di contatto tra le catene α e β

30.4.14. ANEMIA FALCIFORME O DREPANOCITICA

☞ Pazienti con l'emoglobina patologica HbS (legata ad una mutazione puntiforme con sostituzione di un singolo amminoacido) dovuta ad un allele autosomico recessivo, quando in stato di omozigosi, possono esordire clinicamente con dolori addominali, dolori articolari, sintomi cerebrali, insufficienza renale, insufficienza cardiaca, dovuti a danni ischemici e trombotici

La causa dell'anemia drepanocitica è la presenza di emoglobina S che ha la caratteristica, quando de-ossigenata, di gelificare con facilità (es.: nell'esposizione a basse concentrazioni di O₂ in alta montagna)

Nei portatori di un solo allele malato per la emoglobina S la contemporanea presenza di emoglobina A ostacola la gelificazione dell'emoglobina S e non si ha malattia: questo conferisce lo *status* di **portatore sano**

Quando i soggetti malati si trovano in ambienti poveri di ossigeno:

- l'emoglobina S cambia di stato all'interno dei globuli rossi e gelifica
- i globuli rossi, perdono la tipica forma biconcava per assumere quella a falce
- i globuli rossi falcizzati perdono la loro flessibilità e divengono rigidi

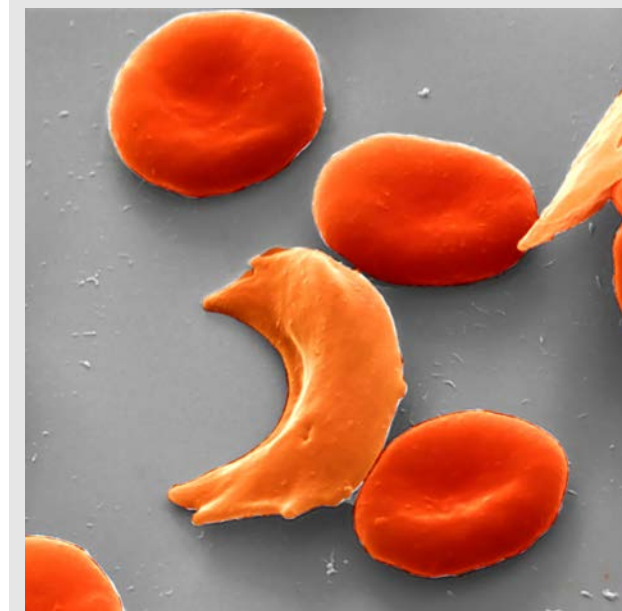


Figura 30.20. Eritrocita a forma di falce: drepanocita. Disegno liberamente tratto da immagine in microscopia elettronica a scansione, Shakespeare (2010)

30.4.15. DESTINO DEGLI ERITROCITI FALCIZZATI

☞ Il destino di questi globuli rossi falcizzati è duplice:

- provocare microtrombi nel microcircolo: **ischemia**
- essere rimossi precocemente: **anemia**

30.4.16. MICROINFARTI DA ANEMIA FALCIFORME

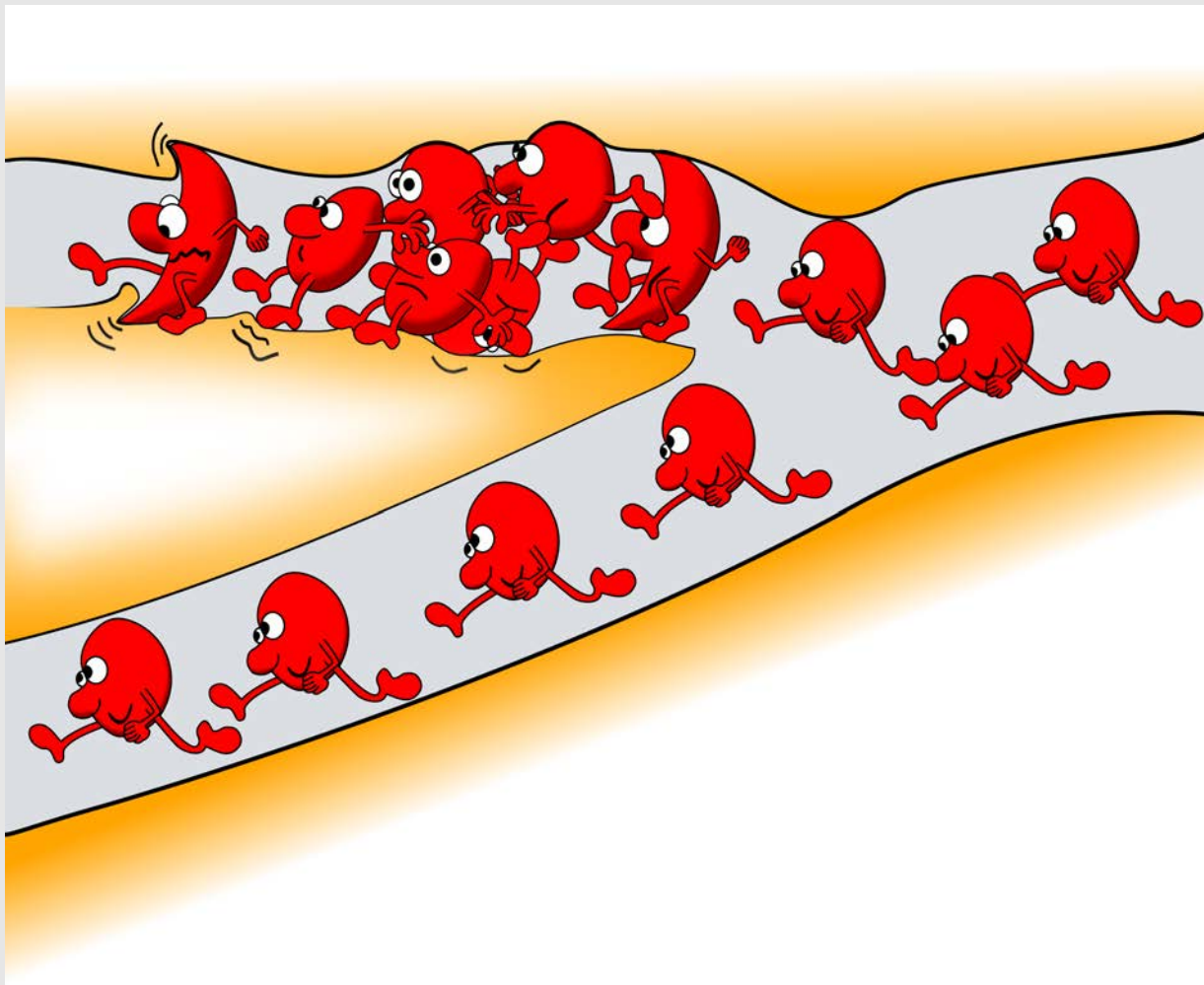



Figura 30.21. Ostruzione del microcircolo da parte dei drepanociti (eritrociti falcizzati). Ridisegnato da: unict.it/deo

- Il sangue ricco di globuli rossi falcizzati diventa più vischioso e rallenta la sua corsa soprattutto nei distretti periferici dell'organismo, dove il piccolo diametro dei vasi rende difficile il passaggio degli eritrociti falcizzati, rigidi
- Ciò provoca un'ulteriore estrazione di ossigeno, con conseguente ulteriore gelificazione dell'emoglobina S e falcizzazione massiva
- I globuli rossi falcizzati aderiscono facilmente alle pareti dei vasi, favorendo la formazione di microtrombi nell'organo colpito, con conseguente ischemia e relativi microinfarti, spesso assai dolorosi
- Gli organi più colpiti sono quelli dove il flusso di sangue è più lento e quindi dove più facilmente si può avere mancanza di ossigeno: ossa, fegato, rene, milza, polmone; o in quelli dove c'è una maggiore estrazione di ossigeno: muscoli, cervello

30.4.17. ANEMIA DA DREPANOCITOSI

 I globuli rossi falcizzati vengono precocemente distrutti soprattutto dalla milza, con conseguente anemia

Sottoposta ad un lavoro eccessivo, la milza in un primo tempo si ingrossa: splenomegalia

Successivamente, a causa delle frequenti ostruzioni del flusso di sangue con conseguenti microinfarti, si trasforma (di solito dopo il 10° anno di età) in tessuto cicatriziale: sclerosi ed atrofia splenica

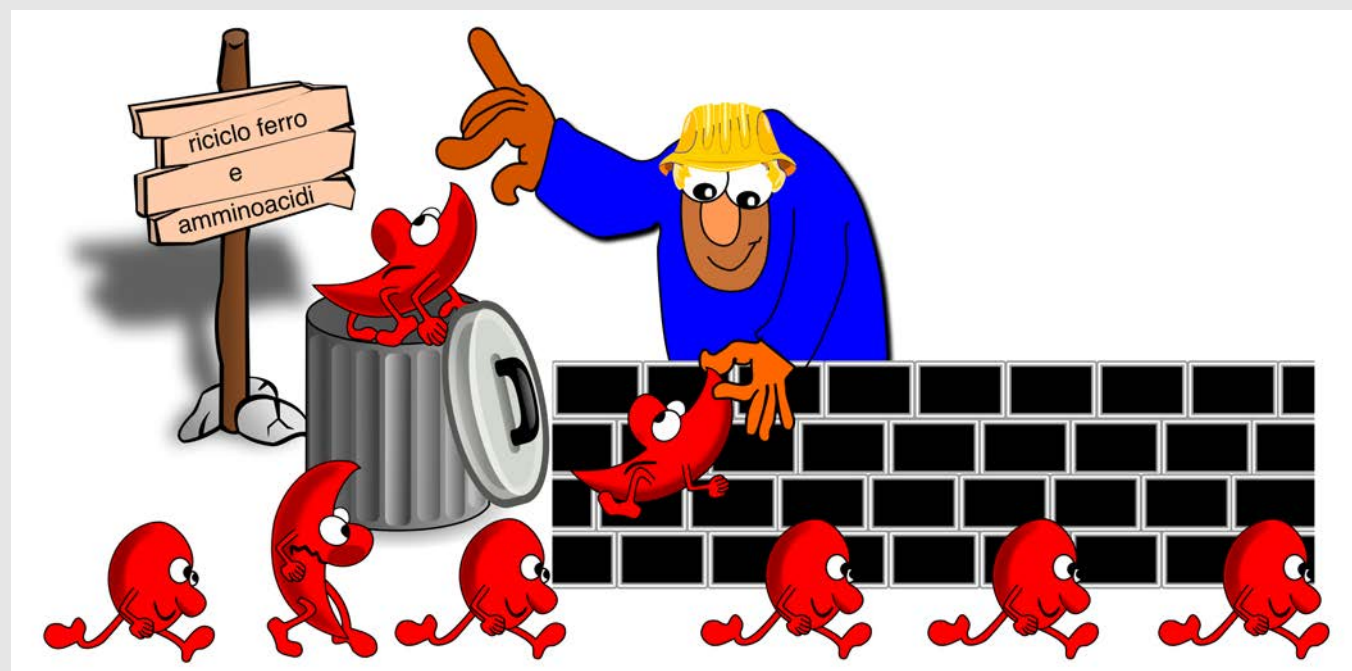
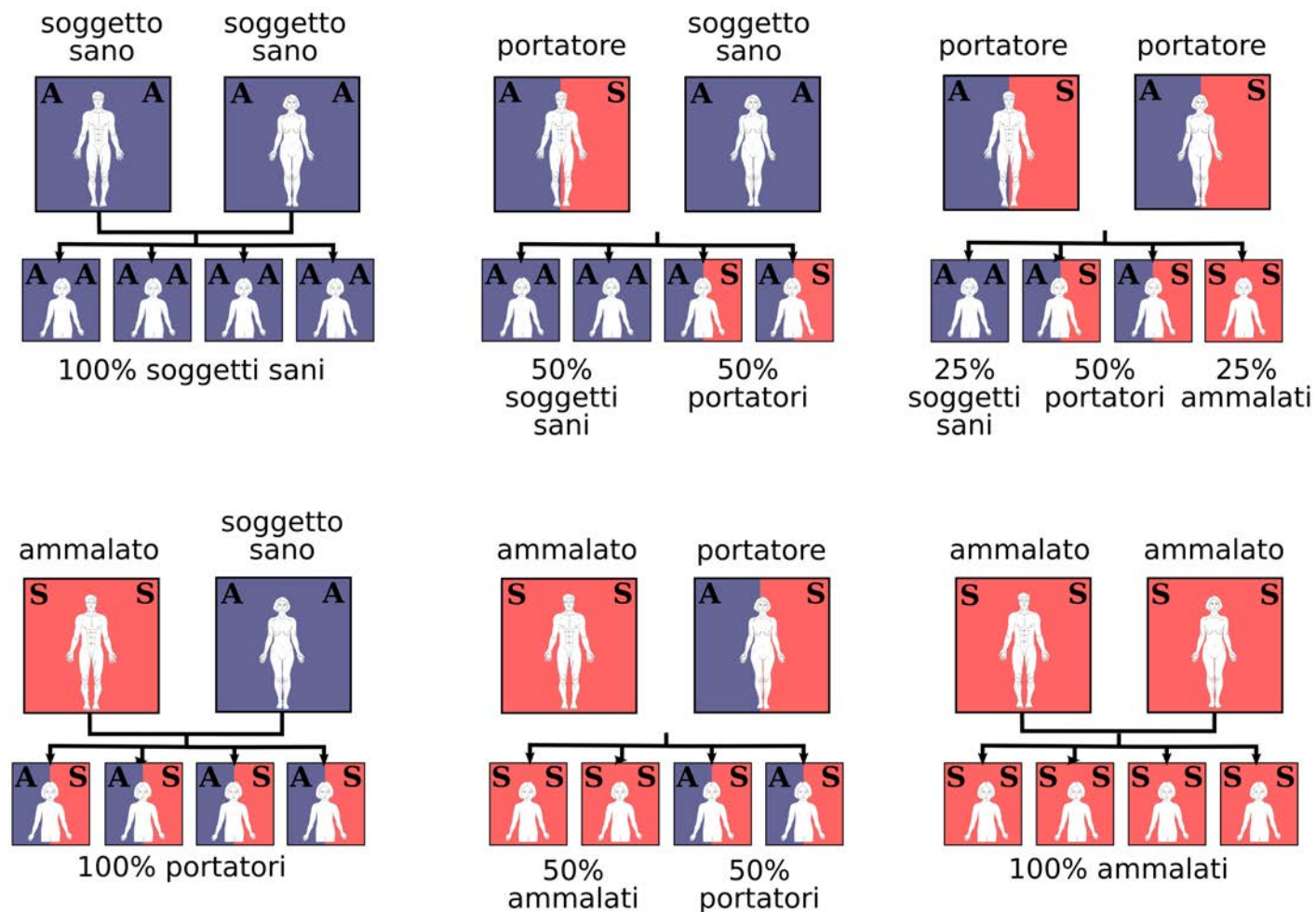


Figura 30.22. Rimozione di eritrociti falcizzati da parte della milza.

Adattato e ridisegnato da: unict.it/deo

30.4.18. TRASMISSIONE EREDITARIA DELLA ANEMIA FALCIFORME

● Nel caso in cui un portatore sano abbia un partner normale ci sono il 50% delle probabilità che il figlio sia sano ed il 50% che sia portatore sano, mai malato

● Nel caso in cui entrambi i genitori siano portatori sani c'è la possibilità che un figlio su quattro nasca ammalato:

● il bambino eredita un gene A da entrambi i genitori: combinazione AA (emoglobina A), e quindi sarà normale e sano (25%)

● il bambino eredita il gene A da un genitore ed il gene S dall'altro: combinazione AS: sarà portatore sano (50%)


● il bambino eredita il gene S da entrambi i genitori: combinazione SS (emoglobina S): sarà ammalato (25%)

● Nel caso in cui un soggetto drepanocitico abbia un partner sano i loro figli saranno al 100% portatori

● Nel caso in cui un soggetto drepanocitico abbia un partner portatore sano ci sono il 50% delle probabilità che il figlio sia malato ed il 50% che sia portatore sano

Figura 30.23. Trasmissione ereditaria della drepanocitosi. Adattato da: unict.it/deo

30.4.19. TALASSEMIE

 I difetti genici riguardanti l'emoglobina, in cui una o più catene globiniche con sequenza normale non sono prodotte o lo sono in quantità insufficiente, danno origine a condizioni patologiche dette **talassemie**

● *β-talassemia*

- gli eterozigoti, avendo un gene per le catene β producono emoglobina A (isoforma dell'adulto) in quantità quasi normali; tuttavia anche nell'adulto sono presenti tracce di emoglobina F (isoforma fetale)
- nell'omozigote non si ha produzione di catene β che vengono sostituite dalle catene γ , per cui l'emoglobina presente è quella fetale. I β -talassemici omozigoti non raggiungono di norma la maturità sessuale

● *α-talassemia*

- eterozigoti: nel cromosoma umano sono presenti due copie di geni per la catena α , per cui un individuo può avere 4, 3, 2, 1 ovvero 0 copie del gene α . Solo quando almeno tre geni non siano funzionali si ha l' α -talassemia. I bassi livelli di emoglobina A sono in parte compensati dalla formazione di emoglobine anomale quali l'emoglobina H (β_4) e l'emoglobina di Bart (γ_4), che però non rilasciano sufficiente ossigeno ai tessuti
- nell'omozigote quando tutte e 4 le copie di geni α non sono funzionanti il feto produce solo l'emoglobina di Bart (γ_4), che però diminuisce verso la fine della gravidanza: la carenza di emoglobina porta alla morte in utero

Fisiopatologia dell'emolisi talassemica

β-Talassemia major (morbo di Cooley): i principali problemi clinici derivano dall'emolisi degli eritrociti con emoglobine anomale

Questi eritrociti hanno una vita media ridotta e sono precocemente rimossi dal sistema reticolo-endoteliale nella milza e nel midollo osseo

Qui i componenti cellulari vengono degradati per il riutilizzo o l'escrezione

- *il ferro viene immagazzinato nei tessuti come ferritina e emosiderina: se in eccesso (es.: per effetto di emotrasfusioni ripetute) rispetto alla capacità di immagazzinaggio sicuro all'interno delle proteine apposite, rimane libero e provoca l'emocromatosi, malattia potenzialmente fatale*
- *le protoporfirine vengono degradate a pigmenti biliari: il loro eccesso provoca ittero*

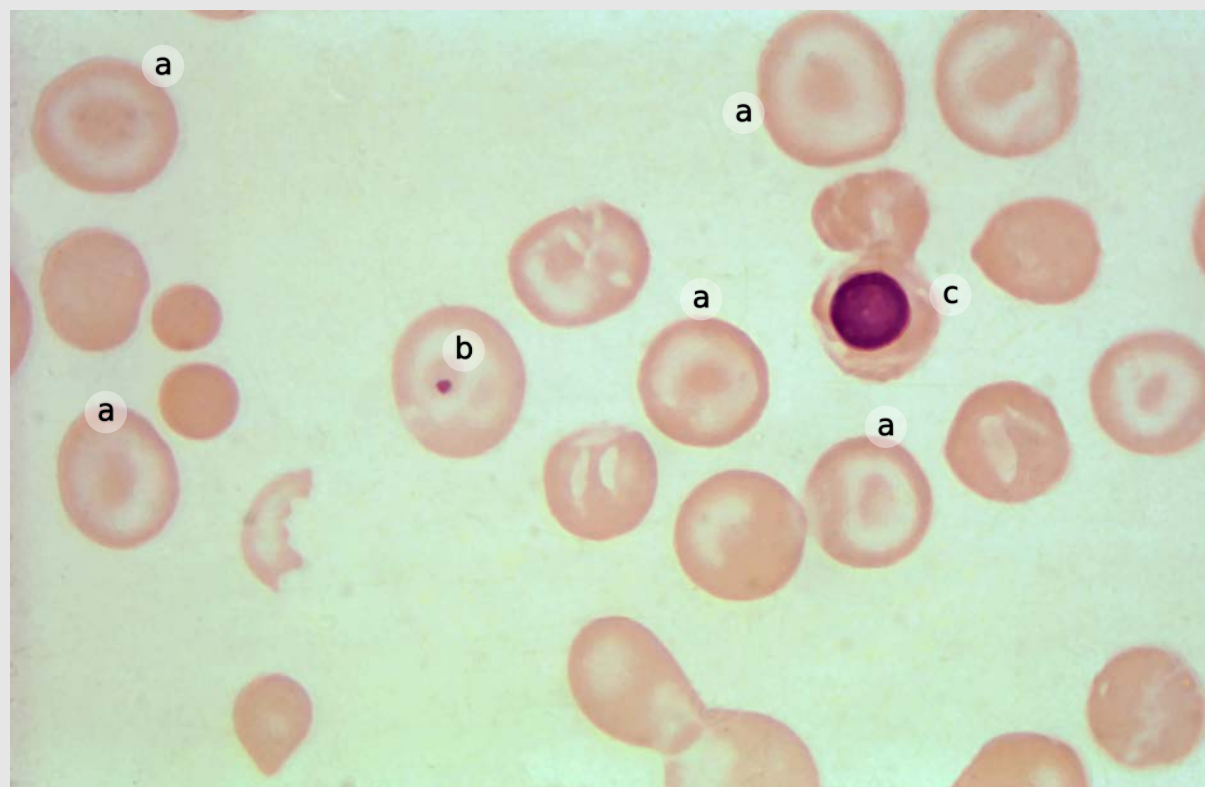



Figura 30.24. Morbo di Cooley (talassemia major): striscio di sangue. Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna (a) eritrociti a bersaglio; (b) inclusione (corpo di Jolly); (c) eritroblasto policromatofilo

β-Talassemia minor (anemia mediterranea)

Lieve anemia microcitica, generalmente asintomatica, che non richiede alcuna cura (non esistono terapie efficaci!)

30.4.20. EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA (EPN)


 L'emoglobinuria parossistica notturna (EPN) si accompagna a una tendenza all'emolisi intra-vascolare a opera delle proteine del complemento.

La EPN è innescata da una riduzione del pH ematico, una lieve acidosi si instaura in modo fisiologico durante il sonno e causa l'attivazione del complemento da cui deriva la emoglobinuria notturna

Durante la fase emoglobinurica, le urine sono di colore bruno

30.4.21. ANEMIE EMOLITICHE DA CAUSE EXTRA-GLOBULARI

Anemie emolitiche autoimmuni indotte da farmaci

 Un farmaco, come la penicillina, può comportarsi come aptene, e acquisire potere immunogeno una volta legato a una proteina della membrana eritrocitaria

Ciò comporta lo sviluppo della risposta immune, la comparsa di anticorpi e la loro fissazione sulla membrana degli eritrociti, l'attivazione del complemento e la lisi del globulo rosso

30.4.22. MALATTIA EMOLITICA DEL NEONATO

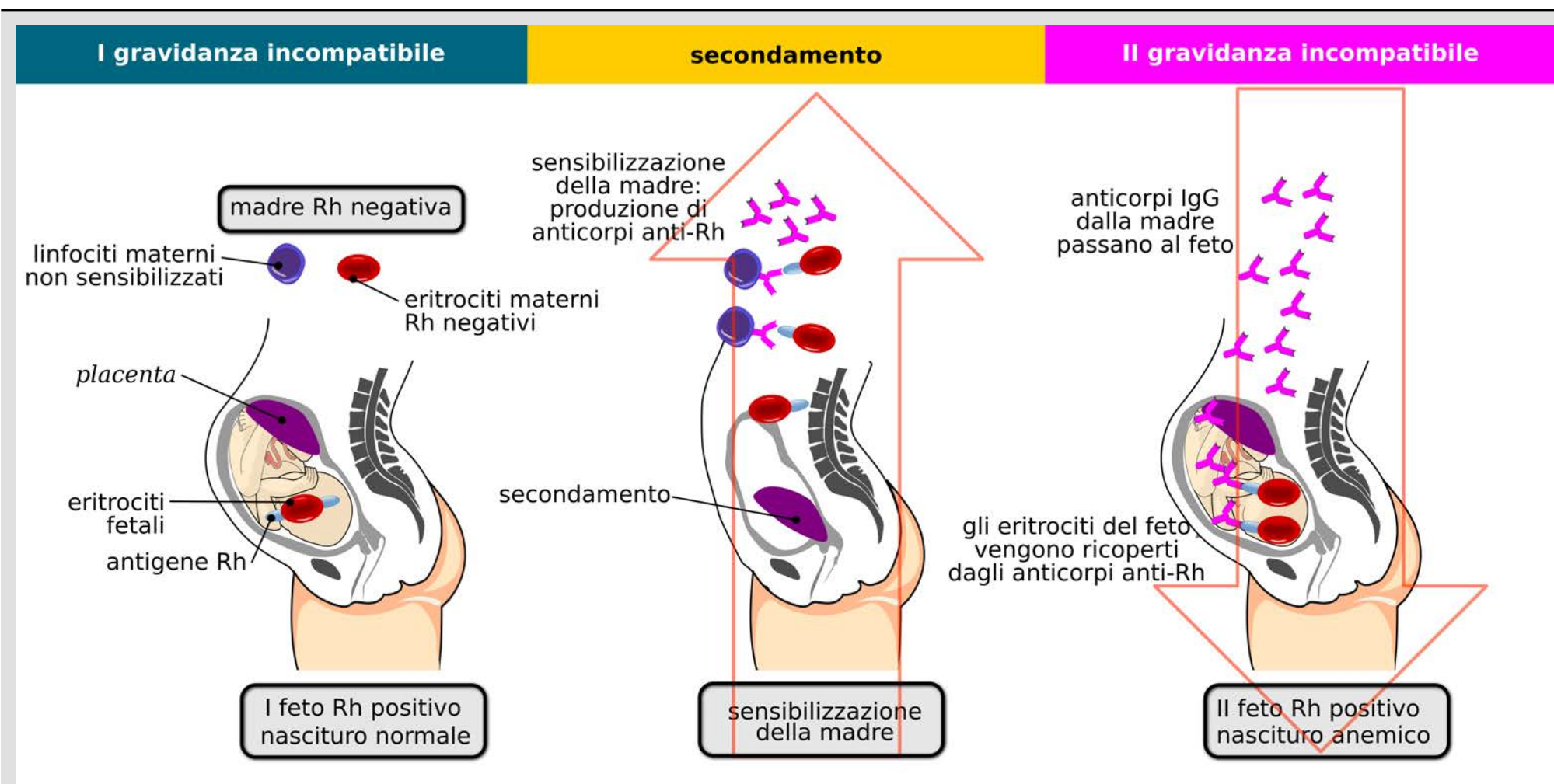



Figura 30.25. La malattia emolitica del neonato. L'antigene Rh (in realtà un gruppo di antigeni) sulla superficie dei globuli rossi. Nella popolazione caucasica:

- il 90 % è Rh-positivo: non ha anticorpi anti-Rh e non ne farà se confrontato con eritrociti Rh-positivi
- il 10% è Rh-negativo: non ha anticorpi anti-Rh naturali, ma può venire sensibilizzato

- **Prima gravidanza** madre Rh-negativo feto Rh-positivo il numero di eritrociti del feto che raggiunge la circolazione materna è (in condizioni normali) troppo piccolo per suscitare una risposta primaria in una madre non sensibilizzata. Durante il secondamento un numero significativo di eritrociti del feto Rh-positivi può entrare nel circolo materno sensibilizzando la madre (risposta primaria essenzialmente composta da IgM che non passano la placenta)
- **Seconda gravidanza** in madre Rh-negativa sensibilizzata, feto Rh-positivo: i pochi eritrociti del feto che passano anche in condizioni normali nella circolazione materna stimolano una risposta secondaria con produzione abbondante di anticorpi IgG che attraversano la placenta
- **Conseguenze per il feto:** gli eritrociti fetali ricoperti di anticorpi materni vengono rapidamente rimossi dal sistema emocateretico del feto. La conseguente vita media eritrocitaria ridotta provoca **anemia** (sino alla morte fetale), ipertrofia compensatoria del sistema emopoietico e deformazioni ossee associate (l'osso è ancora in formazione e la sua struttura è influenzata dalla massa midollare accresciuta), immissione in circolo di forme immature (eritroblasti, da cui eritroblastosi), aumento di produzione di **bilirubina** che non produce tuttavia **ittero** in quanto viene eliminata efficacemente tramite la madre
- **Conseguenze per il neonato:** grande quantità di bilirubina non coniugata liposolubile in circolo (la madre non la elimina più dopo la rescissione del cordone ombelicale, ed in concomitanza il sistema epatico di coniugazione ed eliminazione epatica del feto (ancora immaturo ed incapace di far fronte al carico). Qualora la bilirubina superi i 20 mg/100 mL, si deposita anche nei nuclei della base del cervello (barriera emato-encefalica ancora incompleta) con conseguenti danni neurologici permanenti lungo l'*extrapiramidium*: **spasticità**

Anemie emolitiche autoimmuni


 L'anemia emolitica autoimmune è un' evenienza rara, e la sua causa è spesso ignota. L'attività emolitica degli auto-anticorpi può essere:

- complemento-mediata con emolisi intra-vascolare, è il caso degli auto-anticorpi IgM
- mediata dai macrofagi tissutali con emolisi extra-vascolare, è il caso degli anticorpi IgG

Le anemie emolitiche autoimmuni possono insorgere:

- senza causa apparente (idiopatica)
- nelle neoplasie maligne (morbo di Hodgkin, linfomi non Hodgkin, carcinomi)
- malattie autoimmuni generalizzate (lupus eritematoso sistemico)



Anemie da cause traumatiche

 Sono caratterizzate da emolisi intra-vascolare associata ad anomalie morfologiche degli eritrociti, cellule frammentate definite schistociti.

Danni agli eritrociti sono causati da:

- splenomegalie
 - protesi valvolari cardiache
 - vasculiti
 - ipertensione maligna
 - coagulopatia intra-vascolare disseminata
 - ustioni gravi
-

30.4.23. ANEMIE EMORRAGICHE: EMORRAGIE ACUTE

-  La perdita acuta di quantità clinicamente significative sangue può aver luogo per:
- traumi
 - lesioni vascolari
 - lesioni di organi parenchimatosi (milza, fegato)
 - rottura di varici esofagee
 - ulcere gastriche o intestinali
 - tumori del tratto digerente, malattie emorragiche primitive o secondarie
-
-  Piccole perdite ematiche ripetute nel tempo, costituiscono una causa di anemia solo nel caso in cui vengano superati i meccanismi di compenso affidati alla conservazione dell'integrità dell'**eritrone** o siano causa di carenza marziale (di ferro)
-

Manifestazioni fisiopatologiche dell'emorragia acuta



La conseguenza immediata clinicamente significativa e potenzialmente fatale è l'**ipovolemia**

Il compenso vascolare e renale tende ad un rapido (poche ore) ripristino della volemia

Il quadro clinico delle emorragie acute è quello tipico dello **shock**:

- pallore
- dispnea
- sudorazione fredda
- tachicardia
- ipotensione
- polso piccolo
- astenia
- abolizione della diuresi (oligo- anuria)

I reperti ematologici sono, nella fase di *shock* emorragico acuto, poco significativi

Soltanto, dopo diverse ore dall'emorragia, ristabilita una normale volemia, può essere apprezzata l'entità dell'anemia




- l'anemia è di tipo normocromico, normocitico
- il midollo osseo mostra una importante iperplasia eritroblastica

La normalizzazione dei livelli degli eritrociti circolanti ha luogo, in genere, entro qualche settimana, in presenza di normali disponibilità di ferro


L'esistenza di una ridotta capacità eritropoietica midollare può compromettere il recupero post-emorragico

30.5. I gruppi sanguigni

30.5.1. GRUPPI SANGUIGNI ERITROCITARI

-
-  Gli antigeni eritrocitari che sono il prodotto di alleli di un singolo *locus* genico o di un gruppo di *loci* strettamente correlati costituiscono il sistema antigenico di un **gruppo sanguigno**
- La maggior parte dei geni dei gruppi sanguigni, salvo poche eccezioni, si trovano sugli autosomi e vengono trasmessi con eredità mendeliana, una condizione che li rende *marker* genetici di facile interpretazione
- Molti alleli dei gruppi sanguigni sono co-dominanti e in eterozigosi esprimono i prodotti di entrambi i geni
-
-  La capacità degli antigeni eritrocitari di evocare una risposta immunitaria è assai varia:
- gli antigeni più potenti sono quelli che appartengono al sistema ABO seguiti dall'antigene D del sistema Rh
 - gli antigeni eritrocitari di natura polisaccaridica inducono la comparsa di anticorpi della classe IgM, che non attraversano la placenta
 - gli antigeni eritrocitari di natura proteica sono in grado di indurre la produzione di anticorpi della classe IgG, che possono attraversare la placenta
-
-  L'appartenenza a un determinato gruppo sanguigno viene determinata in base all'antigene eritrocitario espresso sugli eritrociti e dagli eventuali anticorpi anti-gruppo presenti
- È possibile che nel siero siano presenti tipi diversi di anticorpi indotti da precedenti immunizzazioni dovute all'esposizione a sangue incompatibile (antigeni eritrocitari estranei). Questi anticorpi appartengono alla classe delle IgG e possono attraversare la placenta
-

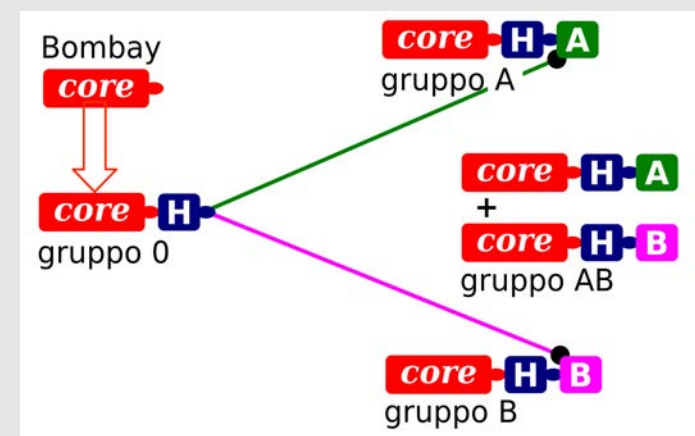
30.5.2. IL SISTEMA ABO

 Il gruppo sanguigno ABO (il più importante clinicamente) è caratterizzato dal complesso antigenico ABH


L'espressione fenotipica è sotto la dipendenza di tre geni:

- il gene H (transferasi H), presente in alta percentuale nell'uomo che, mediante il legame di un fucoso a un polisaccaride *core*, forma la molecola dell'antigene H
- gli individui che hanno sul secondo gene l'allele A (transferasi A) aggiungono alla sostanza H, la N-acetilgalattosammina, dando origine all'antigene A
- gli individui che hanno sul secondo gene l'allele B (transferasi B) aggiungono alla sostanza H, il galattoso dando origine all'antigene B
- gli individui che non hanno né l'allele A né l'allele B non possono modificare la sostanza H e appartengono al gruppo O
- gli individui che non possiedono il gene H, non esprimono né l'antigene A né l'antigene B, sia in presenza di un allele A, B, o ambedue (fenotipo Bombay). Il siero di questi individui contiene anticorpi anti-A, anti-B e anti-H
- soggetti che non esprimono l'antigene A possiedono nel plasma anticorpi anti-A, soggetti che non esprimono l'antigene B possiedono anticorpi-anti-B. Questi anticorpi sono IgM e sono rivolti verso strutture presenti comunemente in natura e non sono prodotti a seguito di un precedente contatto con antigeni eritrocitari


Figura 30.26. La struttura del sistema ABH



Il carattere Se (secretore)

 Gli antigeni ABH possono essere presenti anche nelle secrezioni (saliva, muco, succo gastrico, sudore, lacrime). La presenza di antigeni Rh nelle secrezioni è dovuta all'attività di un gene cosiddetto secretore, *Se* (genotipo *Se/Se* o *Se/se*), presente nell'80% della popolazione.

30.5.3. IL SISTEMA RHESUS (Rh)

 Il sistema Rh è un sistema di antigeni eritrocitari proteici complesso, rappresentato da 50 antigeni e da diverse varianti fenotipiche

Tra questi antigeni il più potente, da un punto di vista immunogenico, è l'**antigene D**

L'85 % degli individui di etnia caucasica è portatore dell'antigene D e viene definito Rh-positivo (Rh+)

I soggetti i cui eritrociti non presentano l'antigene D vengono indicati come Rh-negativi (Rh-)


Altri antigeni del sistema Rh prendono il nome di C, c, E, e. L'insieme degli antigeni codominanti D, C, c, E, e, sono responsabili dei più comuni fenotipi Rh

Gli anticorpi naturali, cioè presenti senza che ci sia stata una pregressa immunizzazione primaria, anti-Rh sono rari

Gli anticorpi anti-Rh appartengono alla classe delle IgG

Gli anticorpi anti-Rh possono essere prodotti in seguito a trasfusioni incompatibili o in casi di incompatibilità materno fetale con l'ingresso di eritrociti fetali nella circolazione materna

30.5.4. GRUPPI SANGUIGNI ERITROCITARI DI MINORE SIGNIFICATO CLINICO

 Altri sistemi che danno luogo meno frequentemente a problemi clinici sono:

- sistema Lewis
- sistema Li
- sistema P
- sistema K

Hanno un ruolo solo marginale nella patologia da trasfusioni e nel rigetto dei trapianti

30.6. Principali fonti utilizzate

Adamson, J.W., Longo, D.L. (2008) Anemia and polycythemia. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 355-363

Calorini, L. (2007) *Insufficienza del sistema eritrocitario*. In: Spector, T.D., Axford, J.S. (trad. it. Calorini, L., Tombaccini, D.) *Introduzione alla patologia generale*. II ed. Casa editrice Ambrosiana, Milano. Pp 248-268

Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (1999) *Robbins pathologic basis of disease*. VI ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia

Lakhani, S.R., Dilly, S.A., Finlayson, C.J. (2009) *Basic pathology. An introduction to the mechanisms of disease*. IV ed. Arnold, London

Rubin, R., Farber, J.L. (1994) *Pathology*. II ed. Lippincott, Philadelphia

Shakespeare, J. (2010) Antenatal haemoglobinopathy screening. *Br. Med. J.* 341, c5243

Smith, C.M., Marks, A.D., Lieberman, M.A. (2005) *Marks' Basic Medical Biochemistry*. II ed. Lippincott Philadelphia

Tombaccini, D. (2007) *Immunoematologia: i gruppi sanguigni e le reazioni trasfusionali*. In: Spector, T.D., Axford, J.S. (trad. it. Calorini, L., Tombaccini, D.) *Introduzione alla patologia generale*. II ed. Casa editrice Ambrosiana, Milano. Pp 269-285

Siti web

med.unibs.it

visitato il 18/12/2007

contenuto non disponibile il 04/07/2012

unict.it/deop

visitato il 18/12/2007

contenuto non disponibile il 04/07/2012









31. Fisiopatologia cardiaca

II edizione

In collaborazione con Enrico Strocchi



(vale per tutto il capitolo)

31. Fisiopatologia cardiaca.....	1005	31.2.10. Patogenesi dell'ipertrofia miocardica nello scompenso congestizio.....	1018
31.1. INSUFFICIENZA CARDIACA.....	1007	31.2.11. Adattamento del ventricolo sinistro a situazioni patologiche: infarto...1021	
31.1.1. Classificazione dell'insufficienza cardiaca ventricolare.....	1008	31.2.12. Adattamento vascolare coronarico.....	1022
31.2. FISIOPATOLOGIA DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA.....	1009	31.2.13. Adattamento del ventricolo sinistro a situazioni patologiche: insufficienza.....	1023
31.2.1. Vasocostrizione simpatica.....	1009	31.3. LE ARITMIE CARDIACHE.....	1024
31.2.2. Attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone.....	1010	31.3.1. Alterazioni dell'attività elettrica del cuore.....	1025
31.2.3. Insufficienza cardiaca sinistra.....	1011	31.4. PRINCIPALI ARITMIE.....	1026
31.2.4. Patogenesi dell'edema nell'insufficienza cardiaca.....	1012	31.4.1. Bradicardia.....	1026
31.2.5. Edema polmonare.....	1013	31.4.2. Blocco della conduzione dell'impulso elettrico.....	1026
31.2.6. L'insufficienza cardiaca congestizia.....	1014	31.4.3. Extra-sistoli.....	1027
31.2.7. Insufficienza cardiaca destra.....	1015	31.4.4. Sindrome di Wolff Parkinson White (WPW).....	1027
31.2.8. Cuore polmonare.....	1015	31.4.5. Fibrillazione atriale.....	1028
31.2.9. Trattamento dell'insufficienza cardiaca.....	1016		

31.4.6. Aritmie secondarie.....	1029	31.4.9. Altre aritmie ventricolari di interesse clinico.....	1031
31.4.7. Flutter atriale.....	1030	31.5. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1032
31.4.8. Fibrillazione ventricolare.....	1031		



31.1. Insufficienza cardiaca

 Il cuore è costituito da quattro camere che si contraggono in maniera coordinata, funzionando come pompe che permettono la circolazione del sangue

In condizioni di equilibrio la gittata di ciascuna pompa è uguale a quella di tutte le altre e questo evita l'accumulo di sangue in settori del sistema circolatorio

Il ventricolo sinistro spinge il sangue nella grande circolazione contro un post-carico più elevato e quindi deve svolgere il maggior lavoro

Poiché la sezione destra e sinistra del cuore lavorano in serie, inevitabilmente l'insufficienza di una pompa finisce per riflettersi sul lavoro delle altre

La perdita della funzione contrattile atriale è compatibile con la vita ma espone al rischio di complicanze tromboemboliche

La perdita della funzione ventricolare è incompatibile con la vita se ha una durata superiore a qualche minuto

Definizione

Si definisce insufficienza cardiaca una condizione in cui la gittata cardiaca non è sufficiente a soddisfare i bisogni dell'organismo

31.1.1. CLASSIFICAZIONE DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA VENTRICOLARE


 L'insufficienza cardiaca può essere a carico:

- del cuore di sinistra
- del cuore di destra
- di entrambi i ventricoli

In ragione della durata, si può classificare in


- acuta
- cronica

Il termine insufficienza cardiaca congestizia si riferisce alla condizione in cui coesistono insufficienza cronica del cuore sinistro e del cuore destro

 Il quadro clinico dello scompenso cardiaco dipende dall'insufficiente gittata cardiaca e dagli effetti dell'attivazione neuro-ormonale


31.2. Fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca

31.2.1. VASOCOSTRIZIONE SIMPATICA


 Quando si ha una riduzione della gittata cardiaca:

- aumenta l'attività del sistema simpatico che provoca una vasocostrizione periferica (i pazienti sono spesso pallidi, freddi, sudati e presentano uno stato ansioso)
- la vasocostrizione periferica ha la funzione di ridistribuire il sangue da aree che sopportano meglio una ridotta perfusione (cute, muscoli scheletrici, rene) verso quelle aree che invece necessitano di una perfusione costante e ottimale (cuore e cervello)
- tuttavia, l'attivazione del sistema simpatico comporta un aumento delle resistenze periferiche (post-carico) e quindi del lavoro del ventricolo sinistro; le conseguenze negative di un aumento delle resistenze periferiche sono confermate dall'efficacia dei farmaci vasodilatatori
- la vasocostrizione a livello renale comporta l'attivazione del sistema renina-angiotensina, che potenzia la vaso costrizione periferica (mediante l'angiotensina II) e stimola la produzione di aldosterone

31.2.2. ATTIVAZIONE DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE

-  Viene attivato il sistema renina-angiotensina-aldosterone
- la renina è un enzima proteolitico secreto da cellule specializzate del rene e rilasciato nel plasma, dove converte l'angiotensinogeno in angiotensina I, una catena polipeptidica di 9 amminoacidi
 - l'angiotensina I è convertita nel peptide di 8 amminoacidi angiotensina II, dall'azione dell'**enzima convertitore dell'angiotensina** (*angiotensin converting enzyme, ACE*), che si trova sulla superficie delle cellule endoteliali del sistema dei piccoli vasi polmonari
 - L'angiotensina II è un potente vasocostrittore diretto e potenzia anche l'effetto dell'attivazione simpatica
 - l'angiotensina II stimola il rilascio di aldosterone da parte delle cellule della zona glomerulare della ghiandola surrenale
 - l'aldosterone è un ormone steroideo che favorisce il riassorbimento di sodio a livello del tubulo contorto distale, favorendo così la ritenzione di acqua


La riduzione della pressione di perfusione glomerulare prodotta dalla vaso-costrizione renale contribuisce all'aumento della ritenzione di sale

-  L'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone mira al ripristino di una normale gittata cardiaca ma determina una ritenzione idro-salina che aggrava i sintomi dell'insufficienza cardiaca

Entra quindi in gioco un sistema in grado di opporsi a questo circolo vizioso mediato da ormoni secreti dagli atri cardiaci

I peptidi natriuretici atriali (*atrial natriuretic peptide, ANP* e *brain natriuretic peptide, BNP*) sono ormoni peptidici secreti dalle cellule degli atri e dei ventricoli, in presenza di un sovraccarico pressorio, con effetto natriuretico (si oppongono all'azione sodio-ritentiva dell'aldosterone)

31.2.3. INSUFFICIENZA CARDIACA SINISTRA

 Il quadro clinico dell'insufficienza acuta del ventricolo sinistro è il quadro drammatico dell'**edema polmonare acuto (EPA)**

- il paziente è gravemente dispnoico, presenta rantoli all'ascoltazione polmonare e, talvolta, escreato roseo e schiumoso
 - per l'attivazione simpatica presenta una vasocostrizione massiva che lo rende freddo, sudato e pallido
-

 L'insufficienza acuta del ventricolo sinistro può essere causata da:

- ischemia miocardica o infarto miocardico acuto
 - infezione del muscolo cardiaco (miocardite)
 - crisi ipertensiva (aumento acuto del post-carico)
 - depressione della funzione cardiaca causata dalla tossina difterica
 - sovraccarico emodinamico per la presenza di vizi valvolari ingravescenti (ad es. stenosi mitralica) o sviluppatasi acutamente (ad es. insufficienza mitralica da rottura di corda tendinea)
-

31.2.4. PATOGENESI DELL'EDEMA NELL'INSUFFICIENZA CARDIACA

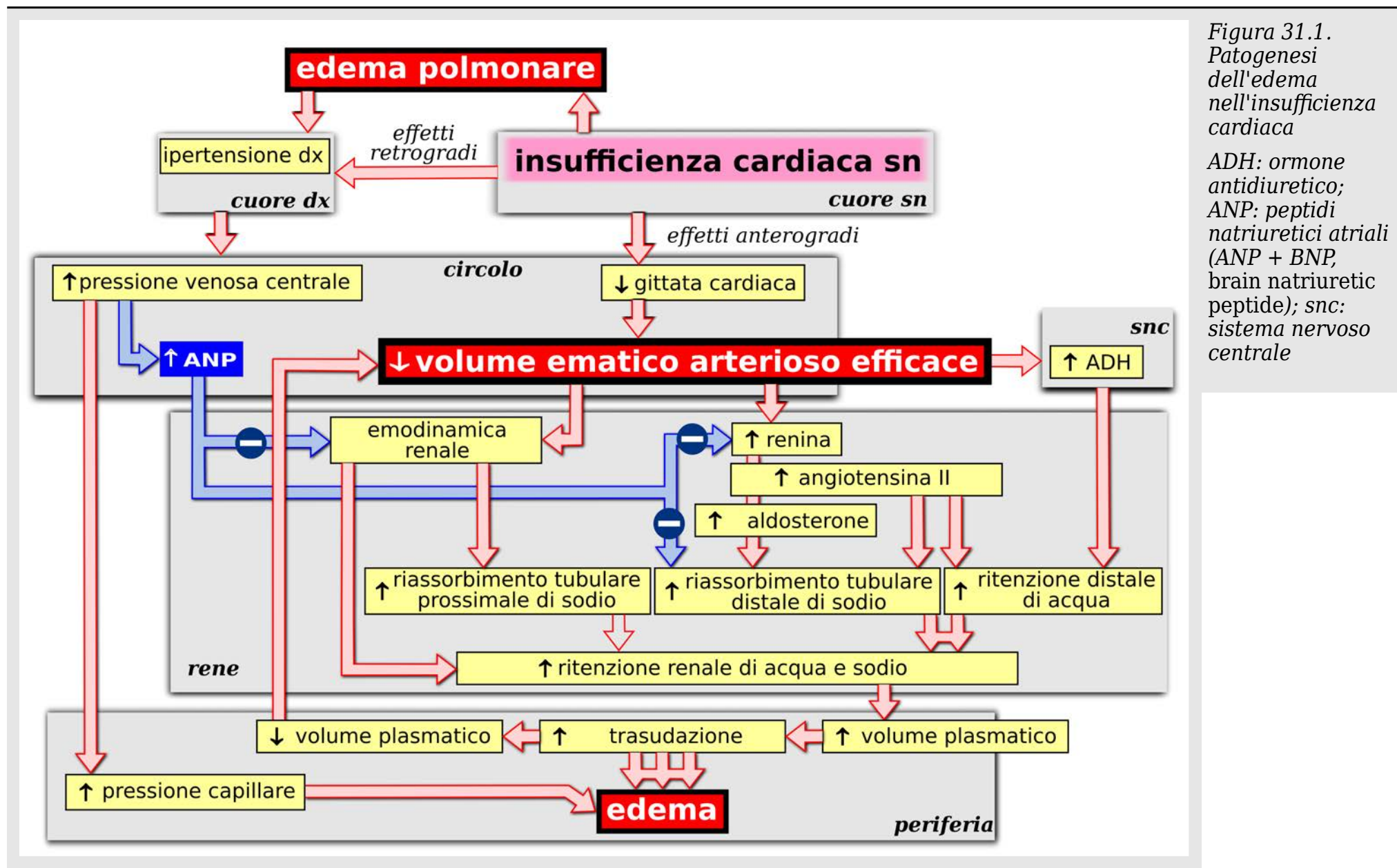


Figura 31.1. Patogenesi dell'edema nell'insufficienza cardiaca
 ADH: ormone antidiuretico; ANP: peptidi natriuretici atriali (ANP + BNP, brain natriuretic peptide); snc: sistema nervoso centrale

31.2.5. EDEMA POLMONARE




Nell'insufficienza ventricolare sinistra:

- l'aumento della pressione tele-diastolica ventricolare comporta un aumento della pressione nell'atrio sinistro
- questo aumento si riflette in un aumento della pressione capillare polmonare
- l'aumento della pressione idrostatica polmonare provoca edema dapprima interstiziale e poi alveolare superando la capacità di drenaggio linfatico
- l'edema polmonare generalmente si verifica quando la pressione atriale sinistra supera 30 mm Hg
- l'edema polmonare consiste in un trasudato che riempie gli alveoli, causando dispnea e ipossia acuta
- l'ipossia a sua volta provoca ulteriore deficit funzionale cardiaco
- se non si interrompe tempestivamente il circolo vizioso, si va rapidamente verso un esito infausto

L'edema polmonare acuto è una comune causa finale di morte nell'insufficienza cardiaca sinistra grave

31.2.6. L'INSUFFICIENZA CARDIACA CONGESTIZIA

-  L'insufficienza cardiaca congestizia è una patologia cronica che interessa ambedue i ventricoli del cuore o primariamente il ventricolo destro
- una persistente insufficienza del ventricolo sinistro porta a ipertensione polmonare con conseguente congestione polmonare
 - in presenza di un'ipertensione polmonare, il ventricolo destro tende a ipertrofizzarsi e se l'ipertensione persiste si dilata
 - queste alterazioni morfologiche si associano allo stabilirsi di un'insufficienza ventricolare destra
 - compare spesso come conseguenza un'insufficienza della valvola tricuspide (rigurgito della tricuspide)
 - l'aumento della quantità di sangue nell'atrio destro comporta un aumento di pressione, che ostacola il ritorno venoso, e contribuisce alla formazione di una congestione venosa periferica con edemi nelle parti declivi del corpo (in un paziente che non sia allettato, le caviglie): effetto retrogrado
 - la congestione venosa può interessare il fegato causando un suo ingrossamento. Se la congestione venosa perdura, si può avere fibrosi dei lobuli epatici, una condizione conosciuta come cirrosi cardiaca. Quest'alterazione morfologica modifica profondamente la funzionalità epatica
 - in corso di insufficienza cardiaca congestizia, l'aumento della pressione e la stasi venosa possono interessare anche l'intestino con la conseguenza di una alterazione dell'assorbimento di nutrienti e farmaci

31.2.7. INSUFFICIENZA CARDIACA DESTRA



Una insufficienza primaria del ventricolo destro si può presentare in due situazioni:

- embolia polmonare massiva
- infarto ventricolare destro (molto più raro del sinistro)

Il paziente è generalmente dispnoico, soprattutto a causa dell'ipossia. Quando la funzionalità del ventricolo destro è gravemente compromessa il paziente muore per insufficiente gittata cardiaca anziché per congestione.

La gittata cardiaca di un ventricolo destro compromesso può essere migliorata solo aumentando il ritorno venoso (es.: con dei liquidi), e non riducendolo con la somministrazione di diuretici (terapia elettiva nell'insufficienza sinistra), somministrazione quest'ultima che può aggravare la situazione

31.2.8. CUORE POLMONARE



Il cuore polmonare è una condizione cronica di sovraccarico pressorio del ventricolo destro secondario ad una patologia polmonare:

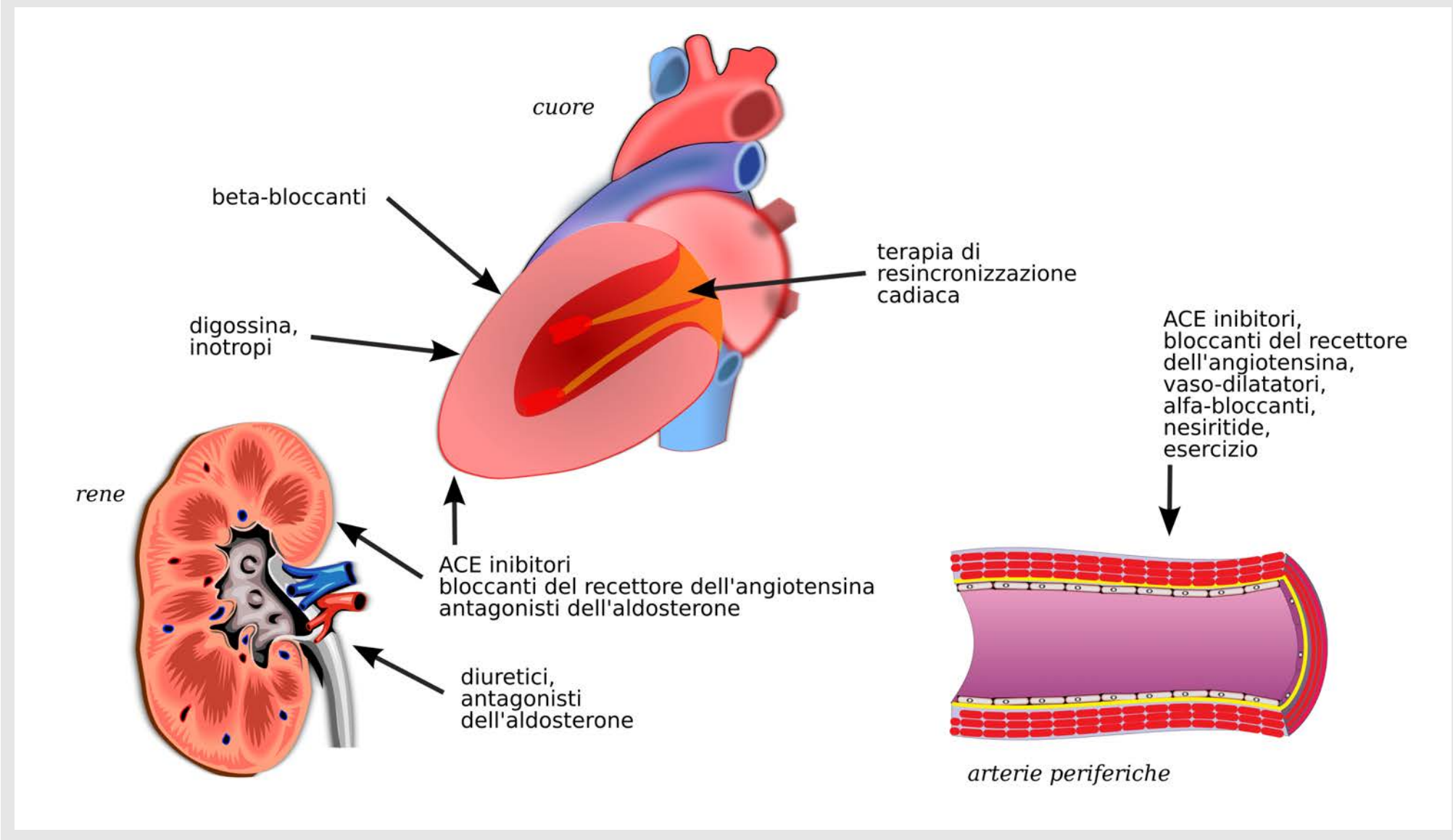
- una patologia polmonare che alteri gli scambi gassosi (es.: enfisema o alveolite sclerosante) con conseguente ipossia, vasocostrizione polmonare ed ipertensione arteriosa polmonare
- una ipertensione arteriosa polmonare può dipendere anche da una riduzione del letto vascolare per effetto di episodi ripetuti di trombo embolia polmonare;
- esistono anche forme di ipertensione arteriosa polmonare primitiva

A differenza del paziente con scompenso cardiaco congestizio, il paziente con cuore polmonare presenterà:

- edemi di minore entità
 - dispnea e tachipnea
 - estremità spesso cianotiche e calde (per l'iper-capnia)
-

31.2.9. TRATTAMENTO DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA

Figura 31.2. Trattamento dell'insufficienza cardiaca. Da Jessup (2003), modificato. ACE: angiotensin converting enzyme



I trattamenti più efficaci nei pazienti con scompenso cardiaco sono quelli che interferiscono con i meccanismi fisiopatologici coinvolti nel mantenimento/aggravamento dello scompenso

Per ACE-inibitori, sartani, beta-bloccanti e anti-aldosteronici, oltre agli effetti favorevoli sui sintomi è stata dimostrata l'efficacia sulla prognosi dei pazienti con scompenso (vivono più a lungo)



● *Trattamenti farmacologici*

- gli **ACE-inibitori** e i bloccanti del recettore per l'angiotensina II (**sartani**) diminuiscono il post-carico per una interferenza diretta con il sistema renina-angiotensina-aldosterone
- i **beta-bloccanti**, somministrati a dosi inizialmente molto basse, aumentabili con gradualità, antagonizzano gli effetti delle catecolamine, riducono la frequenza cardiaca e possono ripristinare la normale sensibilità del miocardio alla stimolazione simpatica con rimodellamento inverso (regressione della dilatazione ventricolare)
- gli **anti-aldosteronici** interferiscono con gli effetti (sodio-ritenzione e stimolo all'ipertrofia vascolare e cardiaca) dell'aldosterone, aumentato nei pazienti con scompenso cardiaco sodio-ritentivi
- i **diuretici** promuovono la natriuresi e quindi riducono la congestione venosa e la sintomatologia; i vasodilatatori favoriscono l'azione del ventricolo sinistro diminuendo il post-carico; il nesiride (*brain natriuretic peptide*) diminuisce il pre-carico stimolando la diuresi e il post-carico per l'effetto vaso dilatante
- la **digossina** interferisce con la pompa sodio/potassio della cellula cardiaca, aumentandone la contrattilità (effetto inotropo); già a basse dosi potrebbe avere anche un effetto favorevole sull'equilibrio neuro-ormonale. E' indicata soprattutto nei pazienti con scompenso cardiaco e fibrillazione atriale

● *Trattamenti non farmacologici:*

- l'esercizio fisico migliora il flusso periferico producendo maggiore tolleranza allo sforzo
- in casi particolari (marcato difetto di conduzione intra-ventricolare) può essere presa in considerazione una terapia di re-sincronizzazione (mediante l'impianto di **pace maker**) che migliora l'efficienza contrattile del ventricolo sinistro e favorisce il rimodellamento inverso.

31.2.10. PATOGENESI DELL'IPERTROFIA MIOCARDICA NELLO SCOMPENSO CONGESTIZIO

-  L'ipertrofia del miocardio è una risposta adattativa ad un sovraccarico emodinamico (di volume e/o di pressione) quale può verificarsi per la presenza di:
- ipertensione arteriosa
 - infarto del miocardio
 - valvulopatie (insufficienza valvolare = sovraccarico di volume; stenosi valvolare = sovraccarico di pressione)
- Accanto allo stimolo meccanico (sovraccarico di volume e/o di pressione), nella genesi dell'ipertrofia cardiaca, giocano un ruolo importante anche fattori genetici e neuro-ormonali
-  La presenza di ipertrofia/dilatazione del ventricolo sinistro determina una riduzione dell'efficienza contrattile e favorisce un progressivo aggravamento dell'insufficienza cardiaca
-

Patogenesi dell'ipertrofia cardiaca a livello cellulare

- ☞ A livello cellulare i miociti cardiaci rispondono ad uno stress bio-meccanico con diversi adattamenti:
- ipertrofia fisiologica: tipica degli atleti, caratterizzata da aumenti proporzionali di lunghezza e larghezza dei miociti cardiaci (migliora sempre la performance)
 - ipertrofia eccentrica: tipica della cardiopatia dilatativa, caratterizzata dall'assemblaggio di unità contrattili in serie con aumento relativo della lunghezza dei miociti (peggiora la performance)
 - ipertrofia concentrica: tipica dell'ipertensione, caratterizzata dall'assemblaggio in parallelo di nuove unità contrattili all'interno di ciascun miocita (migliora parzialmente la performance)
 - ipertrofia da fibre patologiche: tipica della cardiomiopatia ipertrofica, con accumulo di proteine contrattili mutanti con disorganizzazione e ipertrofia secondaria (peggiora la performance)

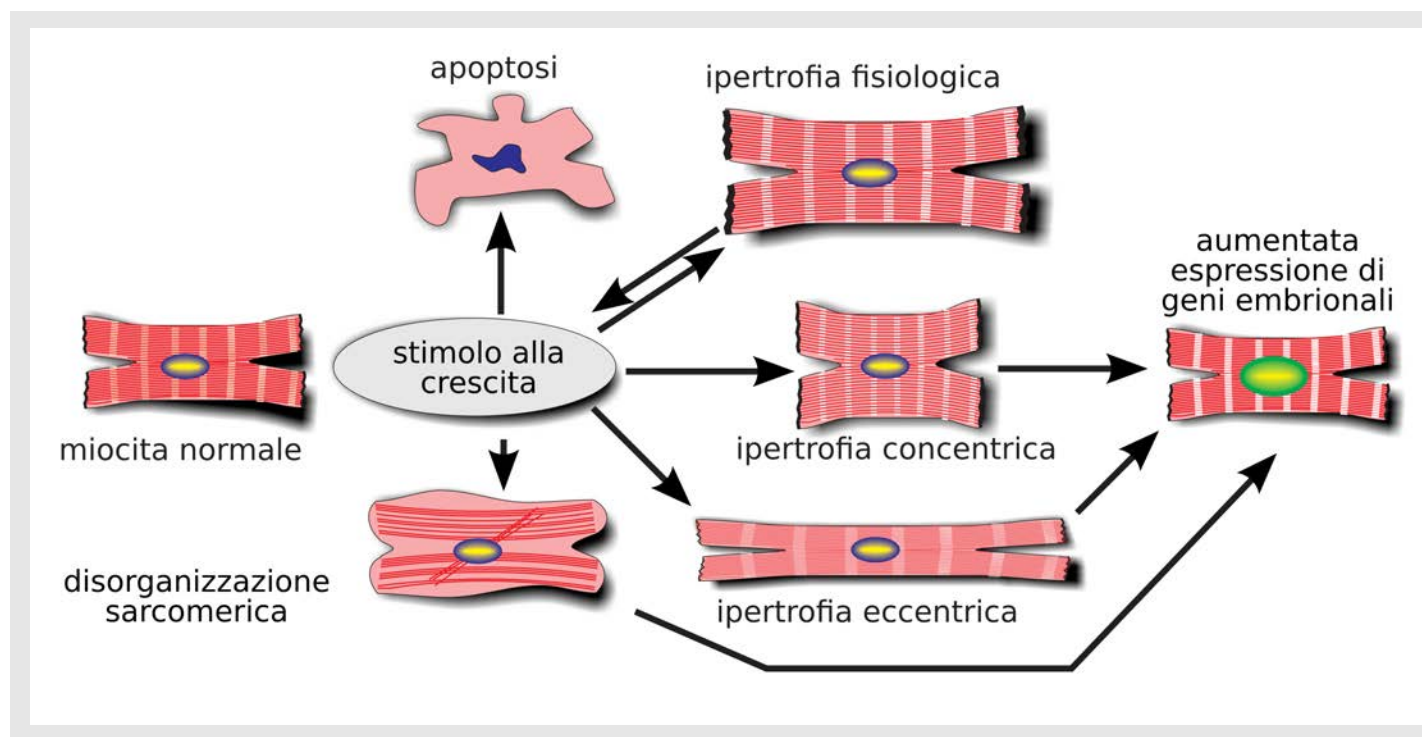


Figura 31.3. Risposta ad uno stress biomeccanico. Liberamente tratto da Hunter (1999)

A livello cellulare i miociti cardiaci rispondono ad uno stress bio-meccanico con diversi adattamenti:

- ipertrofia fisiologica: tipica degli atleti, caratterizzata da aumenti proporzionali di lunghezza e larghezza dei miociti cardiaci (migliora sempre la performance)
- ipertrofia eccentrica: tipica della cardiopatia dilatativa, caratterizzata dall'assemblaggio di unità contrattili in serie con aumento relativo della lunghezza dei miociti (peggiora la performance)

Adattamento del miocita cardiaco nell'ipertrofia

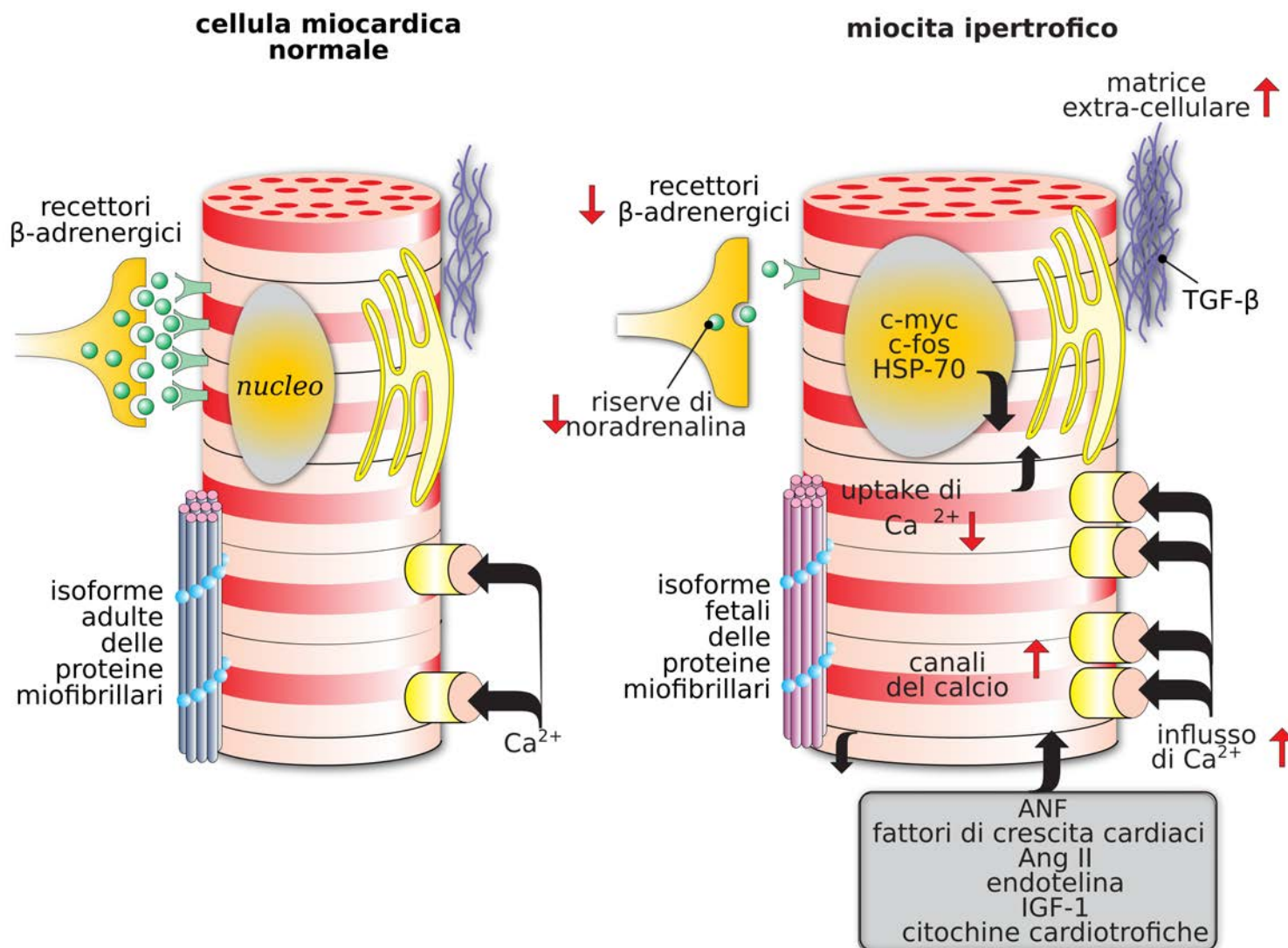


Figura 31.4. Caratteristiche dell'ipertrofia miocardica.

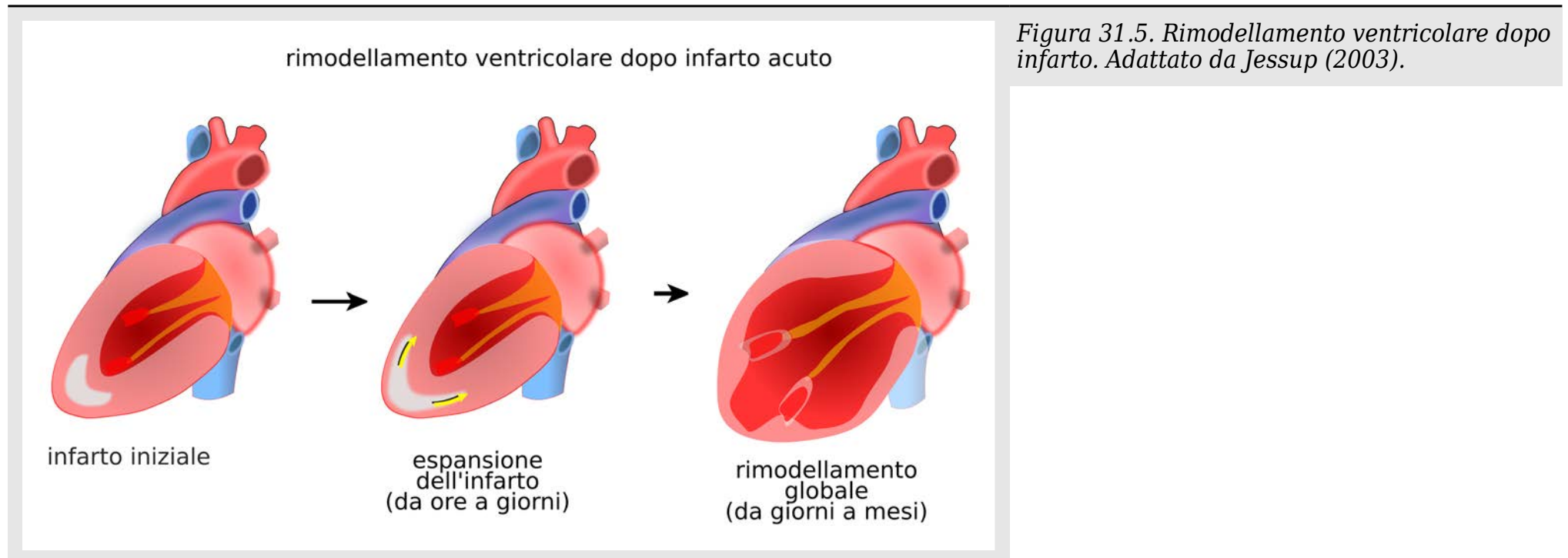
Adattato da Rubin (1999)

L'adattamento è un fenomeno complesso. Nel caso del miocardio i fattori molecolari più importanti sono:

- citochine e fattori di crescita: angiotensina II, endotelina-1, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), cardiotrofina-1
- espressione di geni fetali
- desensibilizzazione β -adrenergica
- modificazione della matrice extra-cellulare (aumento)
- variazione nella numerosità dei canali ionici (es.: per il calcio)

Molti farmaci che si usano nelle disfunzioni cardiache agiscono sui canali ionici o sull'innervazione simpatica: il loro effetto è diverso su un miocardio normale o su un miocardio adattato

31.2.11. ADATTAMENTO DEL VENTRICOLO SINISTRO A SITUAZIONI PATOLOGICHE: INFARTO



☞ Successione temporale degli eventi nell'infarto del miocardio:

- al momento di un infarto (viene mostrato un infarto apicale) non si ha un cambiamento della geometria ventricolare
- dopo un tempo variabile da ore a giorni l'area interessata dall'infarto incomincia ad espandersi e diventa più sottile
- dopo un periodo che varia da giorni a mesi si può avere un rimodellamento globale, con una generalizzata dilatazione ventricolare, diminuita funzionalità sistolica, disfunzione della valvola mitrale con la possibile formazione di un aneurisma

31.2.12. ADATTAMENTO VASCOLARE CORONARICO

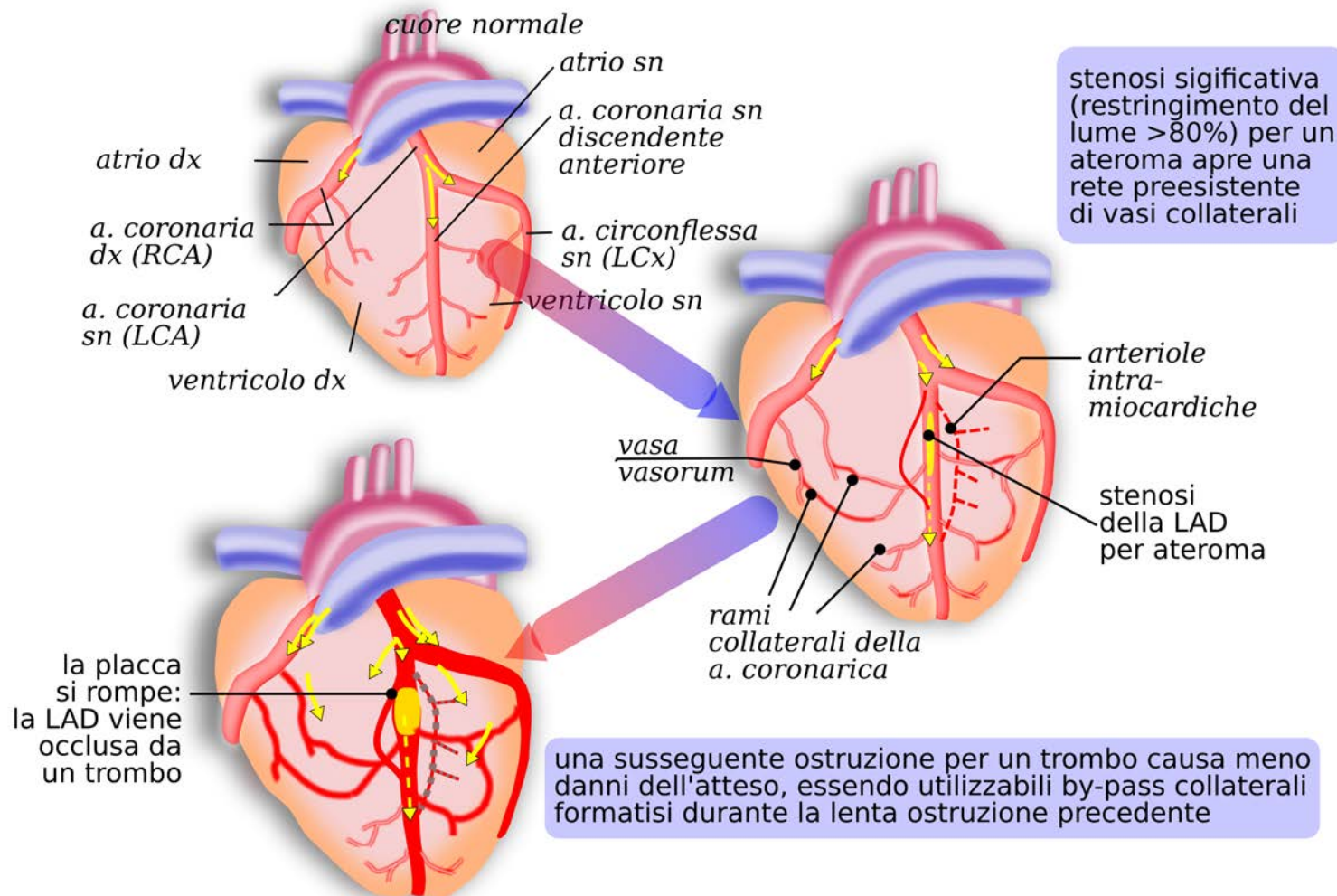
Figura 31.6. Sviluppo di una circolazione collaterale nel cuore

LAD: left arterial descending (discendente anteriore, ramo principale della coronaria sinistra)

Liberamente tratto da Lakhani (2003)

- In molti pazienti con aterosclerosi di una arteria coronaria, il restringimento del lume avviene con gradualità sufficiente perché il cuore si adatti, aprendo percorsi circolatori alternativi

- Il danno quindi provocato da una improvvisa occlusione del segmento by-passato è spesso assai minore dell'atteso



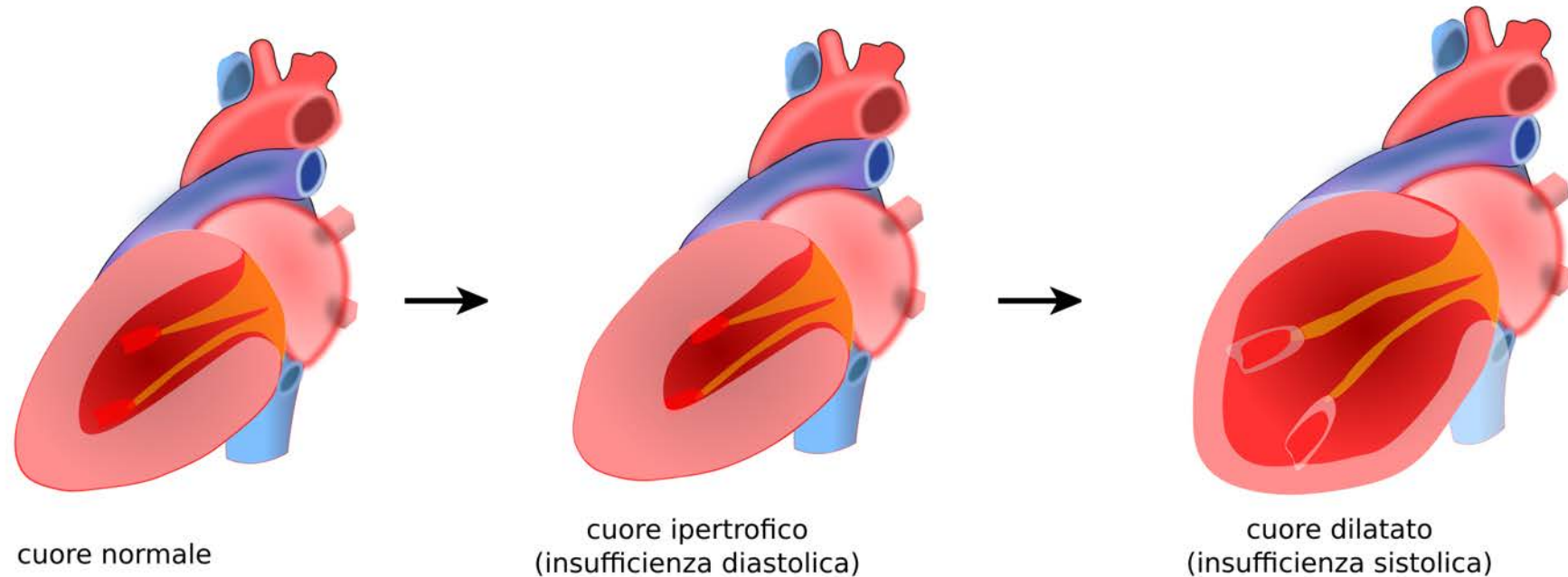
31.2.13. ADATTAMENTO DEL VENTRICOLO SINISTRO A SITUAZIONI PATOLOGICHE: INSUFFICIENZA**rimodellamento ventricolare nell'insufficienza cardiaca diastolica e sistolica**

Figura 31.7. Rimodellamento ventricolare nell'insufficienza diastolica e sistolica. Liberamente tratto da: Jessup (2003)

Il classico rimodellamento ventricolare che si ha nella malattia ipertensiva da origine ad una cavità ventricolare sinistra:

- di dimensioni normali con una parete ispessita (ipertrofia ventricolare sinistra concentrica)
- con funzione sistolica preservata e funzione diastolica alterata (alterato riempimento diastolico per ridotta distensibilità)

Nella cardiomiopatia dilatativa il rimodellamento è dovuto alla presenza di difetti genetici nelle componenti strutturali del legame fra citoscheletro e matrice extra-cellulare con una diminuzione complessiva della funzione sistolica

- ad un cuore di forma globosa con un assottigliamento delle pareti ventricolari
- ad una distorsione dell'apparato della valvola mitralica con rigurgito mitralico

31.3. Le aritmie cardiache

Definizione

Si definisce aritmia un ritmo cardiaco più veloce, o più lento o irregolarmente anomalo, rispetto al ritmo cardiaco normale



Le aritmie accompagnano spesso le cardiopatie, ma il riscontro di una aritmia non è indice di patologia cardiovascolare

Le aritmie possono riconoscere numerose cause:

- aritmia secondaria ad altre malattie del cuore
- aritmia secondaria ad altre malattie che nulla hanno a che vedere con il cuore (es.: le aritmie possono essere secondarie a patologie dello stomaco, delle ghiandole endocrine come la tiroide)
- aritmia che si verifica in un cuore apparentemente sano

sistema di conduzione cardiaco

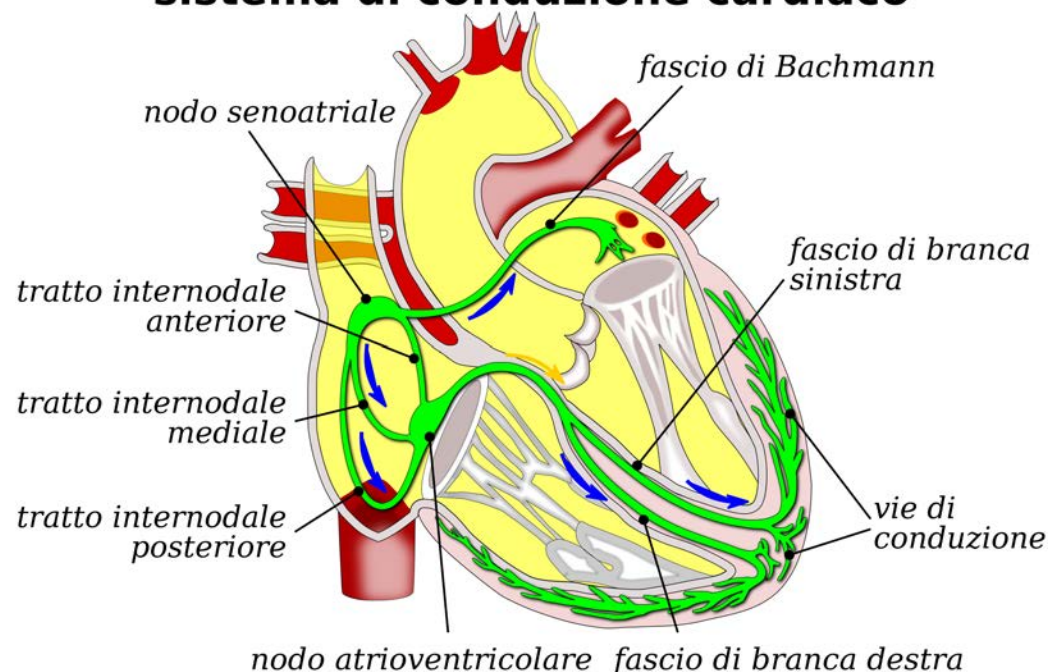


Figura 31.8. Sistema di conduzione cardiaca. Liberamente tratto da: childrenhospital.com

31.3.1. ALTERAZIONI DELL'ATTIVITÀ ELETTRICA DEL CUORE

Una alterazione della attività elettrica del cuore può verificarsi:

- a livello della sorgente principale degli impulsi (nodo seno-atriale)
- a livello del sistema di conduzione
- a livello di singole cellule che acquisendo una maggiore velocità di depolarizzazione diventano capaci di anticipare lo stimolo proveniente dal nodo seno-atriale e di causare battiti anticipati (extra-sistoli)

Il nodo seno-atriale, in condizioni fisiologiche, controlla la frequenza di contrazione del cuore e in condizioni patologiche può causare accelerazione (tachicardia) o di rallentamento (bradicardia) della frequenza cardiaca

Se la frequenza delle contrazioni del cuore è troppo alta o troppo bassa, l'efficienza dell'attività cardiaca può risultare compromessa con riduzione della portata

Le principali aritmie sono:

- bradicardia
- tachicardia
- extra-sistolia
- blocchi della conduzione
- sindrome di Wolff Parkinson White (WPW)

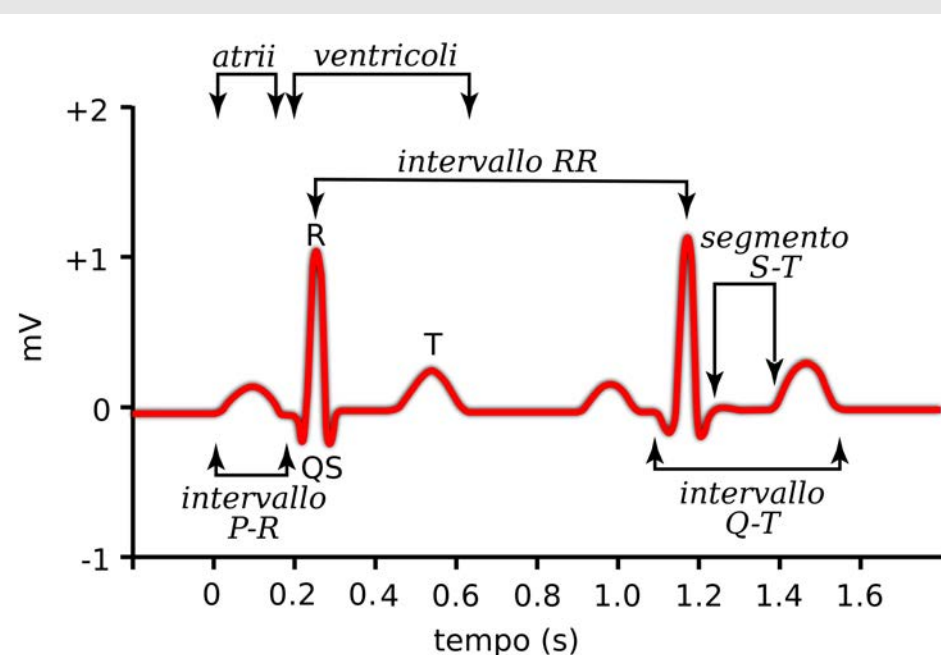




Figura 31.9. L'attività elettrica del cuore si misura con l'elettrocardiogramma (ecg). Qui è evidenziato un aspetto di un ecg normale con le sue componenti principali

31.4. Principali aritmie

31.4.1. BRADICARDIA

-  Quando la frequenza cardiaca è inferiore a 60 battiti/min si parla di **bradicardia**
- questa aritmia può essere asintomatica e caratteristica di individui sani e ben allenati
 - in altri casi la bradicardia è la conseguenza di una malattia del nodo seno-atriale e la riduzione di frequenza cardiaca, riducendo la portata, è causa di astenia e ridotta tolleranza allo sforzo; in questi casi può essere indicato l'impianto di un elettro-stimolatore (*pace-maker*)

31.4.2. BLOCCO DELLA CONDUZIONE DELL'IMPULSO ELETTRICO

-  In condizioni normali la depolarizzazione delle cellule del nodo seno-atriale si trasmette a tutte le cellule degli atri e, tramite il nodo atrio-ventricolare e il tessuto specializzato di conduzione (fascio di His, branca destra e branca sinistra, fibre del Purkinjje) a tutte le cellule dei ventricoli
- In presenza di un **difetto di conduzione** la trasmissione dell'impulso può essere rallentata o bloccata a livello:
- del nodo seno-atriale (blocco seno-atriale)
 - del nodo atrio-ventricolare e fascio di His (blocco atrio-ventricolare)
 - della conduzione intra-ventricolare (blocco di branca destra o blocco di branca sinistra)
- In presenza di un blocco seno-atriale o atrio-ventricolare la frequenza cardiaca può risultare molto ridotta
- In questi casi emergono generalmente degli stimoli a partenza da cellule ventricolari che garantiscono la contrazione del cuore
- Tuttavia la frequenza di contrazione è spesso molto bassa e risulta indicato il posizionamento di un elettro-stimolatore (*pace-maker*)

31.4.3. EXTRA-SISTOLI



Una extra-sistole è un battito cardiaco anticipato, al di fuori del ritmo normale

In funzione della sede anatomica dove si origina il battito extra-sistolico distinguiamo:

- extra-sistoli atriali (a partenza da una cellula degli atri)
 - extra-sistoli ventricolari (a partenza da una cellula dei ventricoli)
-



Relativamente al loro significato clinico le extra-sistoli possono:

- essere oligosintomatiche e di scarsa/nulla rilevanza;
 - essere la spia di una patologia cardiaca;
 - essere secondarie all'assunzione di determinate sostanze e/o ad altre patologie (es.: iper-tiroidismo)
 - essere l'anticipazione di aritmie più gravi (tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare, etc.)
 - essere così frequenti da risultare fastidiose e/o da compromettere la normale attività cardiaca
-

31.4.4. SINDROME DI WOLFF PARKINSON WHITE (WPW)




E' caratterizzata dalla presenza di una via anomala (accessoria) che conduce l'impulso dagli atri ai ventricoli con maggiore velocità rispetto alla conduzione che avviene come di norma attraverso il nodo atrio-ventricolare

Ne risulta un accorciamento dell'intervallo P-R sull'ECG

La presenza di una via accessoria favorisce la comparsa di tachiaritmie da rientro (TPSV = tachicardia parossistica sopra-ventricolare) e, in presenza di fibrillazione atriale, potrebbe permettere una frequenza molto elevata di risposta ventricolare (pericolosa perché rischia di trasformarsi in fibrillazione ventricolare)

In casi selezionati può essere indicata l'ablazione della via anomala

31.4.5. FIBRILLAZIONE ATRIALE

 E' l'aritmia più frequente

E' caratterizzata dalla contrazione irregolare, rapida e scoordinata delle mio cellule atriali, priva di efficacia emodinamica; ne consegue che viene a mancare il contributo atriale al riempimento dei ventricoli


La comparsa di fibrillazione atriale può dipendere:

- dalla presenza di altre malattie cardiache (valvulopatia mitralica, cardiopatia ischemica)
- dalla presenza di malattie extra-cardiache (ipertiroidismo)
- ma può verificarsi anche in cuori sani

 La fibrillazione atriale può essere asintomatica e riscontrata ad un controllo occasionale o, più spesso, essere causa di:

- palpitazioni
- affanno
- vertigini
- svenimenti
- stanchezza
- dolore al petto

Fibrillazione atriale e malattia tromboembolica


 La conseguenza più temibile della fibrillazione atriale è un aumentato rischio di malattia trombo-embolica.

La contrazione inefficace degli atri causa il ristagno del sangue (soprattutto nelle auricole) con il rischio che si formino dei trombi; questi possono essere adesi alla parete atriale o liberi nella cavità (**trombi a palla**)

Piccoli trombi o frammenti di trombi più grandi danno origine ad emboli che andranno:

- nella circolazione polmonare dove causano degli infarti polmonari, se partono dall'atrio destro
- nella circolazione sistemica se partono dall'atrio sinistro; in questo caso l'ostruzione acuta di un vaso arterioso può interessare la circolazione degli arti, del rene o del cervello (ictus)

31.4.6. ARITMIE SECONDARIE

 Talvolta l'aritmia è secondaria ad altre malattie del cuore o altre malattie che nulla hanno a che vedere con il cuore, ma spesso l'aritmia si verifica in un cuore apparentemente sano. Di solito comunque è presente una "predisposizione" delle cellule del cuore

La fibrillazione atriale può essere scatenata nei soggetti predisposti da eventi quali:

- l'assunzione di farmaci
 - le infezioni, eventi gastro-intestinali
 - le mestruazioni
 - eventi fisici
 - movimenti improvvisi
 - la gravidanza
 - l'esercizio fisico prolungato
-

31.4.7. FLUTTER ATRIALE


E' una aritmia abbastanza comune caratterizzata da:

- contrazioni atriali coordinate ma ad alta frequenza (250-300 battiti/min)
- per effetto dell'azione di filtro operata dal nodo atrio-ventricolare, la contrazione dei ventricoli avviene con frequenze (FV) che sono sottomultipli della frequenza atriale (FA)

es.:

FA = 300/min + conduzione 2:1 = FV 150/min

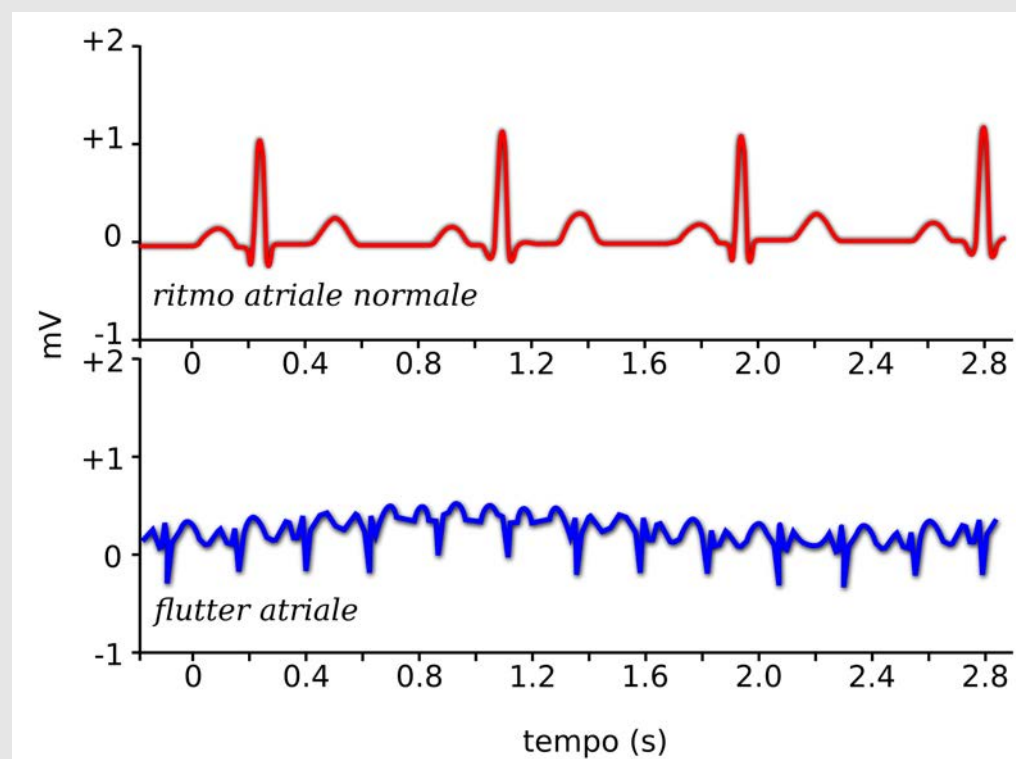
FA = 300/min + conduzione 3:1 = FV 100/min


 Può essere:

- secondario ad altre malattie cardiache o extra-cardiache
- è frequente nell'immediato post-operatorio di un intervento cardio-chirurgico
- raramente si manifesta in un cuore sano


Figura 31.10. Elettrocardiogramma: flutter atriale

Modificato da: arrhythmia.morefocus.com e phc.org.au



 La terapia mira a rallentare la frequenza di risposta ventricolare e all'interruzione dell'aritmia; si possono usare farmaci che agiscono sul nodo A-V e, in casi selezionati, la cardioversione elettrica


31.4.8. FIBRILLAZIONE VENTRICOLARE

 E'una aritmia caratterizzata da contrazioni rapide e scoordinate delle singole fibre muscolari dei ventricoli con perdita dell'azione di pompa e arresto della circolazione ematica

L'arresto della circolazione causa la rapida perdita di coscienza (per mancanza di ossigeno al cervello)

- richiede l'immediata attivazione di manovre rianimatorie (massaggio cardiaco + ventilazione) pena la morte dell'individuo colpito da fibrillazione ventricolare
 - una rianimazione tardiva o solo parzialmente efficace può causare danni ischemici permanenti al cervello.
 - le manovre rianimatorie permettono il mantenimento del circolo fino alla risoluzione dell'aritmia che può avvenire mediante *shock* elettrico (defibrillatore)
-

31.4.9. ALTRE ARITMIE VENTRICOLARI DI INTERESSE CLINICO

 **Tachicardia parossistica sopra-ventricolare** è un termine generico utilizzato per identificare delle tachicardie che originano con diversi meccanismi a livello atriale (circuito di rientro anomalo; zone a diversa velocità di conduzione che favoriscono il formarsi di circuiti di rientro; etc.). La frequenza cardiaca può variare fra 100 e 200 battiti al minuto

 **La tachicardia ventricolare** è una tachicardia (frequenza cardiaca > 100 battiti/min) che origina nel miocardio ventricolare e che, pertanto, è caratterizzata da complessi "larghi" e "bizzarri" all'ECG

Questi sono causati dal fatto che la depolarizzazione non procede lungo il sistema di conduzione intra-ventricolare come di norma; all'anomalia elettrica consegue anche una contrazione atipica e meno efficace dei ventricoli

31.5. Principali fonti utilizzate

Hunter, J.J., Chien, K.R. (1999) Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N. Engl. J. Med.* 341, 1276-1283

Jessup, M., Brozena, S. (2003) Heart failure. *N. Engl. J. Med.* 348, 2007-2018

Lakhani, S.R., Dilly, S.A., Finlayson, C.J., Dogan, A. (2003) Basic pathology. An introduction to the mechanisms of disease. III ed. Arnold, London

Loscalzo, J., Libby, P., Braunwald, E. (2008) Basic biology of the cardiovascular system. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 1365-1375

Rubin, R., Farber, J.L. (1994) *Pathology*. II ed. Lippincott, Philadelphia

Spector, T.D., Axford, J.S. (1999) *An introduction to general pathology*. IV ed. Churchill Livingstone, Edinburgh

Siti web

aiac.it	visitato il 09/11/2007	accessibile il 04/07/2012
arrhythmia.morefocus.com	visitato il 14/02/2007	contenuto non più disponibile il 21/06/2011
books.google.de	visitato il 22/06/2011	accessibile il 04/07/2012
childrenhospital.org	visitato il 18/05/2008	contenuto non più disponibile il 21/06/2011
medicine.ucsd.edu	visitato il 09/11/2007	accessibile il 04/07/2012
phc.org.au	visitato il 30/05/2011	accessibile il 04/07/2012



32. *Fisiopatologia dell'apparato digerente*

II edizione



(vale per tutto il capitolo)

32. Fisiopatologia dell'apparato digerente.....	1033	32.3.1. <i>Sindrome del colon irritabile</i>	1039
32.1. GENERALIA.....	1035	32.4. SINDROME DA MALASSORBIMENTO.....	1040
32.1.1. <i>Patologie dell'apparato digerente</i>	1035	32.4.1. <i>Morbo celiaco</i>	1040
32.2. MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA INTESTINALE.....	1036	32.5. DIARREA E STIPSI.....	1043
32.2.1. <i>Aspetti comuni</i>	1036	32.5.1. <i>Diarrea</i>	1043
32.2.2. <i>Colite ulcerosa</i>	1037	32.5.2. <i>Stipsi</i>	1044
32.2.3. <i>Morbo di Crohn</i>	1037	32.6. ANATOMIA FUNZIONALE DEL FEGATO.....	1045
32.2.4. <i>Patogenesi della malattia infiammatoria cronica intestinale</i>	1038	32.7. BILIRUBINA ED ITTERO.....	1046
32.3. SINDROME DEL COLON IRRITABILE.....	1039	32.7.1. <i>Cause di ittero</i>	1047

32.7.2. Difetti nel metabolismo della bilirubina e dei suoi derivati.....	1048	32.9. INSUFFICIENZA EPATICA.....	1053
32.7.3. Cirrosi epatica: ipertensione portale e ascite.....	1050	32.9.1. Quadri fisiopatologici associati all'insufficienza epatica.....	1054
32.7.4. Ipertensione portale.....	1051	32.9.2. Conseguenze dell'alcolismo cronico.....	1055
32.8. COLESTASI.....	1052	32.10. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1056



32.1. Generalia



Le più comuni sindromi fisiopatologiche a carico dell'apparato-digerente riguardano:

- il tratto superiore pre-digestivo (bocca, faringe, esofago)
- il tratto gastro-intestinale
- il fegato
- il pancreas esocrino

Qui si accennerà solo alle principali sindromi fisiopatologiche correlate con il tratto gastro-enterico e con il fegato

32.1.1. PATOLOGIE DELL'APPARATO DIGERENTE



Le più comuni sindromi fisiopatologiche a carico dell'apparato gastro-intestinale sono:

- la malattia infiammatoria cronica intestinale
 - la sindrome da malassorbimento
 - le condizioni di accelerato o ridotto transito (diarrea e stipsi)
-



Le più comuni sindromi fisiopatologiche a carico del fegato sono:

- ittero
 - colestasi
 - insufficienza epatica
-

32.2. Malattia infiammatoria cronica intestinale

32.2.1. ASPETTI COMUNI

☞ Quasi 200,000 mila italiani soffrono delle cosiddette malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) tra le quali si annoverano, fra le altre, il **morbo di Crohn** e la **colite ulcerosa**: si tratta solo di una stima poiché manca un registro epidemiologico regionale e nazionale

☞ La causa dell'infiammazione cronica dell'intestino è tutt'ora sconosciuta. Per spiegare l'origine delle MICI sono state avanzate diverse ipotesi

- una reazione immunologica abnorme da parte dell'intestino verso antigeni ivi normalmente presenti
- una componente genetica: si riscontra un certo grado di familiarità anche se le MICI non appaiono malattie ereditarie

☞ La colite ulcerosa ed il morbo di Crohn possono manifestarsi a tutte le età, tuttavia l'insorgenza si osserva più frequentemente

- tra i 20 e i 40 anni per il morbo di Crohn
- tra i 15 e i 35 per la colite ulcerosa

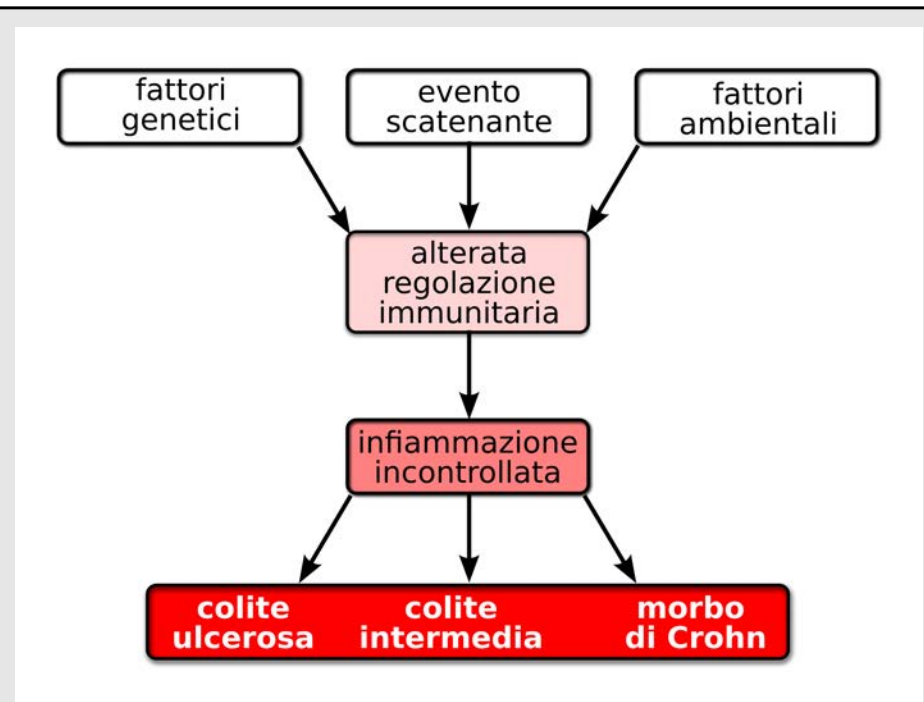




Figura 32.1. Schema generale della malattia cronica intestinale

32.2.2. COLITE ULCEROSA


 La colite ulcerosa colpisce il retto, e può estendersi al colon, mentre non interessa mai altre parti dell'intestino
I sintomi dipendono dall'infiammazione e dalla ulcerazione della mucosa colpita

 La colite ulcerosa di solito ha un andamento benigno e permette una vita abbastanza normale; in alcuni casi più gravi possono comparire complicanze serie come l'anemia grave, perforazione, colon tossico che richiedono il ricovero ospedaliero ed una terapia intensiva


Con una colite ulcerosa estesa presente per più di 10 anni aumenta sensibilmente il rischio di cancro del colon; rischio che diminuisce se il paziente segue una terapia cronica a base di farmaci anti-infiammatori

Se la terapia farmacologica non risulta efficace si deve ricorrere all'intervento chirurgico che può eliminare totalmente la malattia conservando l'evacuazione naturale, senza necessità di una colostomia

32.2.3. MORBO DI CROHN

 Il morbo di Crohn può manifestarsi dalla bocca fino all'ano: nella maggior parte dei casi interessa:

- la parte finale dell'intestino tenue (ileite)
- tratti variabili del colon (colite)
- entrambe le zone (ileo-colite)

 La progressione è lenta ma costante

I segmenti intestinali colpiti risultano ispessiti, infiammati, edematosi ed ulcerati

Sono frequenti le complicanze: ascessi, fistole addominali e peri-anali, perforazioni, emorragie intestinali

Non esistono cure definitive, infatti anche l'intervento chirurgico di rimozione del tratto di intestino malato, necessario nei casi più gravi, è seguito nell'80% dei casi da una recidiva entro l'anno

32.2.4. PATOGENESI DELLA MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA INTESTINALE

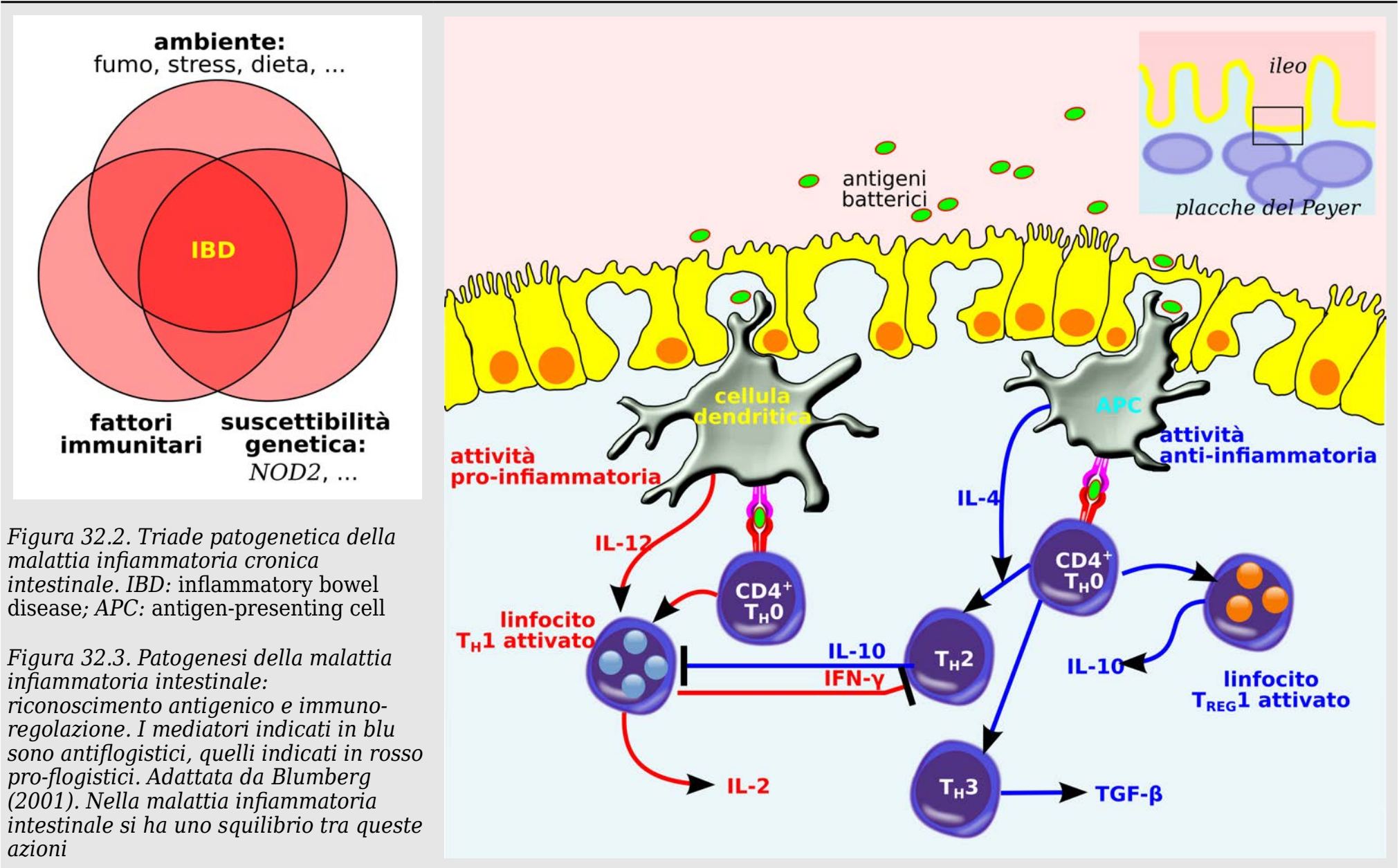



Figura 32.2. Triade patogenetica della malattia infiammatoria cronica intestinale. IBD: inflammatory bowel disease; APC: antigen-presenting cell

Figura 32.3. Patogenesi della malattia infiammatoria intestinale: riconoscimento antigenico e immunoregolazione. I mediatori indicati in blu sono antiflogistici, quelli indicati in rosso pro-flogistici. Adattata da Blumberg (2001). Nella malattia infiammatoria intestinale si ha uno squilibrio tra queste azioni

32.3. *Sindrome del colon irritabile*

32.3.1. SINDROME DEL COLON IRRITABILE

 La sindrome da colon irritabile (IBS, *irritable bowel syndrome*) è una patologia della funzione gastrointestinale caratterizzata da dolore addominale o senso di malessere associato ad alterata modalità di defecazione

L'eziologia non è unica e comprende un insieme variabile di:

- iper-algesia viscerale
- alterata reattività intestinale
- disregolazione dell'asse encefalo-intestinale
- predisposizione genetica
- alterazione immunitaria post-infettiva
- stress psico-sociale

 Le caratteristiche essenziali della sindrome del colon irritabile sono:

- IBS è una disfunzione gastrointestinale molto comune
- IBS si sovrappone frequentemente ad altre patologie enteriche
- IBS spesso coesiste con patologie psichiatriche e con altri sintomi psico-somatici extra-intestinali
- una malfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene spesso fornisce la base fisiopatologica che lega IBS a varie altre patologie (disordini psico-neuro-endocrino-immunologici)

 Da un punto di vista patogenetico va ricordata la stretta correlazione con la produzione di quantità eccessive di citochine pro-infiammatorie

32.4. *Sindrome da malassorbimento*


 Il malassorbimento o **sindrome da malassorbimento** è caratterizzato da insufficiente assorbimento di grassi, vitamine liposolubili e non, proteine, carboidrati, elettroliti, sali minerali, e acqua

Il sintomo più comune è la diarrea cronica, spesso associata a steatorrea (eccessivo contenuto di grassi nelle feci)

 Le patologie che causano malassorbimento più frequenti sono

- il morbo celiaco (celiachia)
- l'insufficienza pancreatica esocrina (mancanza di enzimi che consentono la degradazione delle macromolecole non assimilabili in molecole semplici assimilabili)
- la malattia infiammatoria cronica intestinale

32.4.1. **MORBO CELIACO**

 Il disturbo primario della celiachia è l'**intolleranza al glutine**, una componente proteica (gliadina) presente nel grano e nei cereali affini (avena, orzo, segale, farro)

La malattia consiste in una **flogosi cronica** con una **componente immunitaria**: il sistema immunitario intestinale reagisce violentemente contro la gliadina inducendo una flogosi cronica, che danneggia le cellule dell'epitelio intestinale causando degenerazione progressiva dell'epitelio con conseguente malassorbimento

 La patogenesi della celiachia è incentrata sull'interrelazione tra:

- fattori genetici predisponenti (associazione stretta con gli aplotipi HLA-DQ2 o HLA-DQ8)
- risposta immunitaria
- fattori ambientali

Fisiopatologia dell'intolleranza al glutine

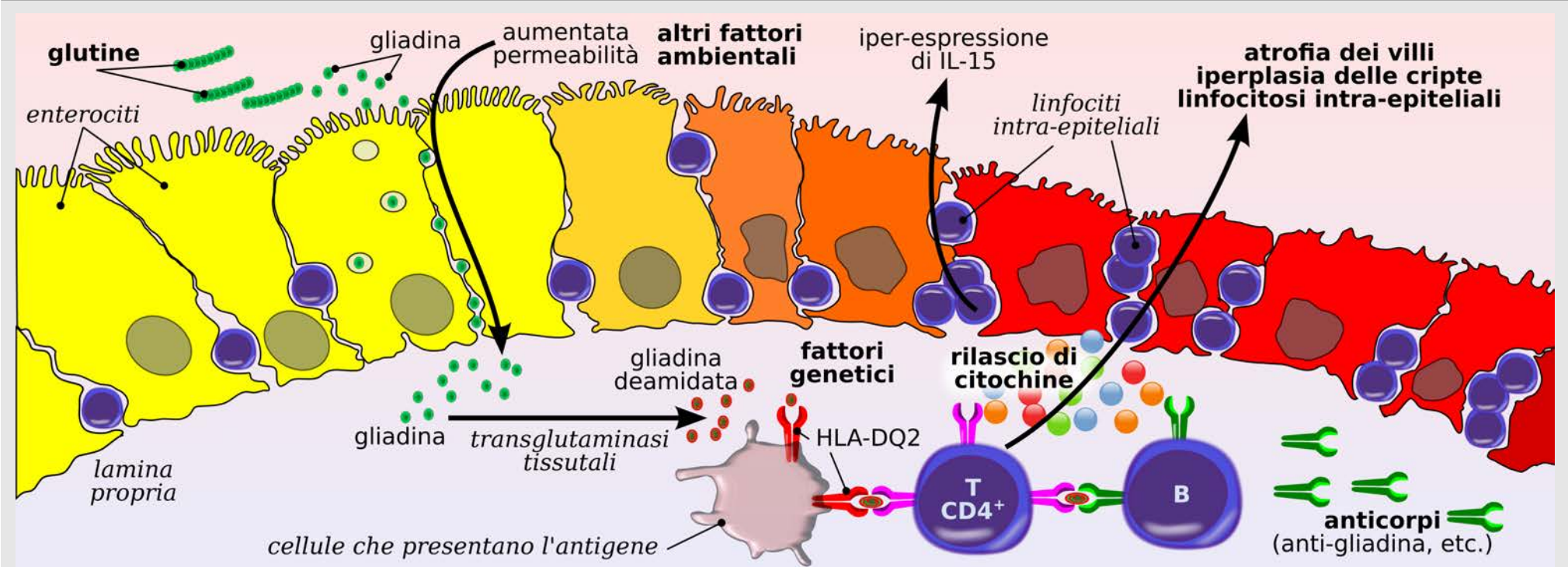


Figura 32.4. Interazione del glutine con i fattori ambientali, immunitari e genetici nella malattia celiaca. Modificato da Green (2007)

Il glutine viene digerito dagli enzimi luminari e dell'orletto a spazzola in amminoacidi e peptidi. I peptidi di gliadina inducono modificazioni epiteliali attraverso il sistema immune non-adattativo e adattativo

La gliadina danneggia le cellule epiteliali con conseguente espressione di una quantità aumentata di interleuchina 15 che a sua volta attiva linfociti intra-epiteliali

Questi linfociti divengono citotossici ed uccidono gli enterociti che esprimono MIC-A (una proteina da stress) sulla loro superficie

Durante processi infettivi o come risultato di una alterazione di permeabilità, la gliadina riesce a raggiungere la lamina propria, dove viene deamidata da parte di enzimi tissutali consentendo così l'interazione con le molecole HLA-DQ2 (o HLA-DQ8) sulla superficie delle cellule che presentano l'antigene

La gliadina viene presentata alle cellule CD4+ gliadina-reattive con conseguente produzione di citochine che danneggiano il tessuto

Questo conduce ad atrofia dei villi ed iperplasia delle cripte con espansione di cloni di linfociti B che producono anticorpi

Effetti del malassorbimento cronico*Tabella 32.64: Sindrome da malassorbimento*

Apparato o sistema colpito	sintomi tipici
tratto gastrointestinale	diarrea, flatulenza, dolore addominale, perdita di peso
apparato emopoietico	anemia da deficit di ferro, di piridossina, di folati e vitamina B12, emorragie da deficit di vitamina K
sistema muscolo scheletrico	osteopenia (definita come quella condizione ossea per cui vi è una densità minerale al di sotto dei valori di normalità) e tetania da deficit di vitamina K
sistema endocrino	amenorrea, impotenza e sterilità, iper-paratiroidismo
epidermide	porpora e petecchie per deficit di vitamina K, edema da deficit di proteine, dermatite e ipercheratosi da deficit di vitamina A, zinco, acidi grassi essenziali e niacina
sistema nervoso	neuropatia periferica da deficit di vitamine A e B12

32.5. Diarrea e stipsi



Diarrea e stipsi sono condizioni patologiche tra le più comuni

Nel mondo ogni anno più di un miliardo di persone passa attraverso un episodio di diarrea acuta

32.5.1. DIARREA

Si definisce diarrea la produzione di feci eccessivamente liquide o malformate con una frequenza accelerata



La diarrea quindi si caratterizza per due aspetti:

- la qualità delle feci
- la quantità e la frequenza delle evacuazioni



Per le importanti connessioni cliniche la diarrea si classifica anche su base temporale in:

- acuta (durata inferiore alle 2 settimane)
- cronica (durata superiore alle due settimane)



Le diarree acute presentano un quadro di pericolosità legato soprattutto alla perdita massiccia di liquidi ed alla disidratazione conseguente accompagnata o non da squilibri elettrolitici e dell'equilibrio acido-base

Le diarree croniche sono caratterizzate soprattutto dalle conseguenze del malassorbimento correlato

32.5.2. STIPSI

Stipsi la condizione in cui la defecazione è difficile, infrequente ed apparentemente incompleta

Tabella 32.65: Cause di stipsi

A insorgenza recente	Esempi di patologia associata
ostruzione del colon	neoplasia
spasmo sfinterico anale	emorroidi dolorose, fissura anale
farmaci	effetti collaterali attesi o da sovradosaggio
Stipsi cronica	
sindrome da colon irritabile	predominante od alternata a episodi diarroici
farmaci	calcio bloccanti, antidepressivi
endocrinopatie	gravidanza, ipotiroidismo, iper-calcemia
malattie psichiatriche	depressione, disordini alimentari
malattie neurologiche	morbo di Parkinson, sclerosi multipla, lesioni midollari

32.6. Anatomia funzionale del fegato

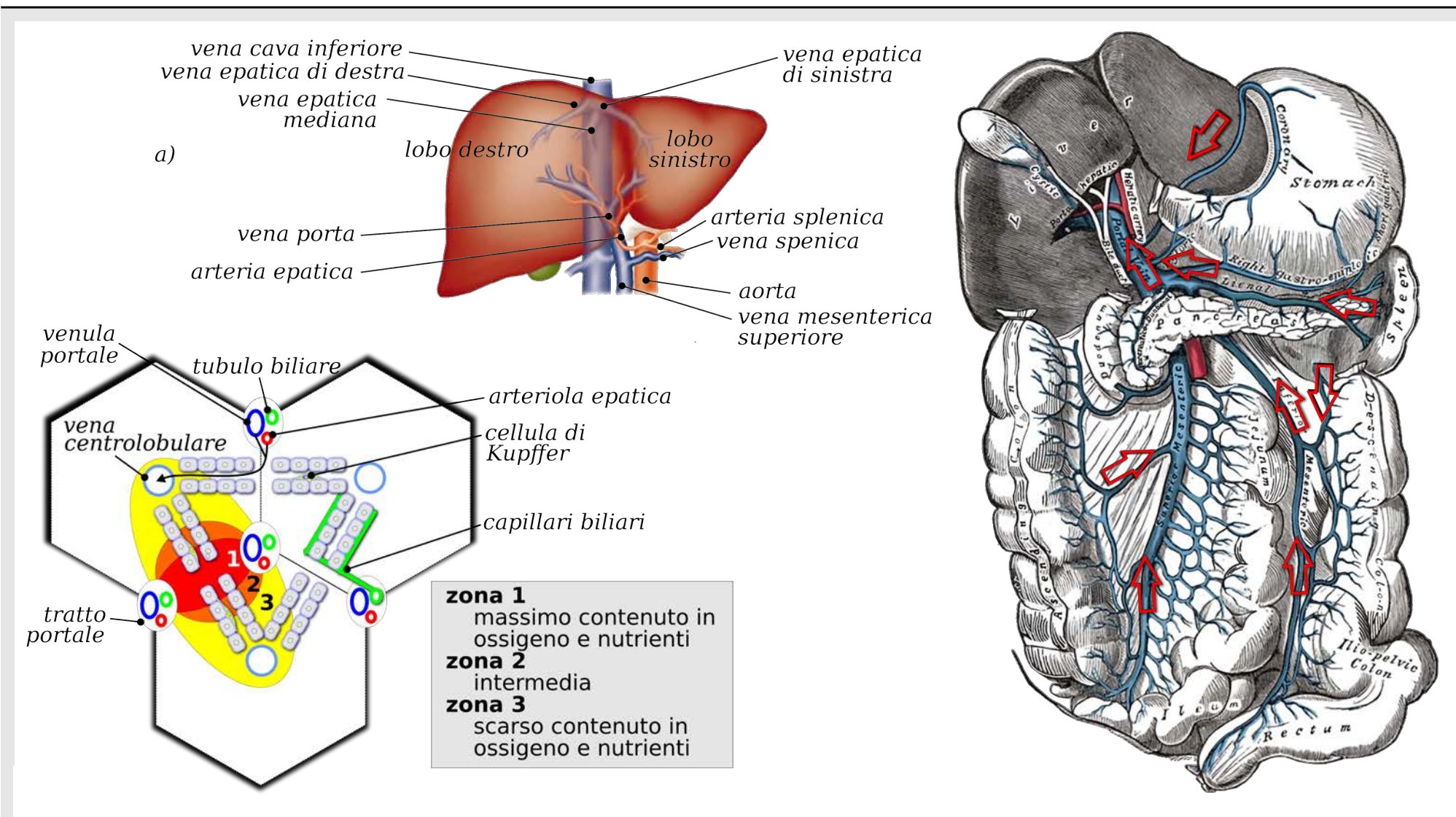


Figura 32.5. Anatomia funzionale del fegato e circolo portale. Immagine a dx. da Gray (1918), modificata

32.7. Bilirubina ed ittero

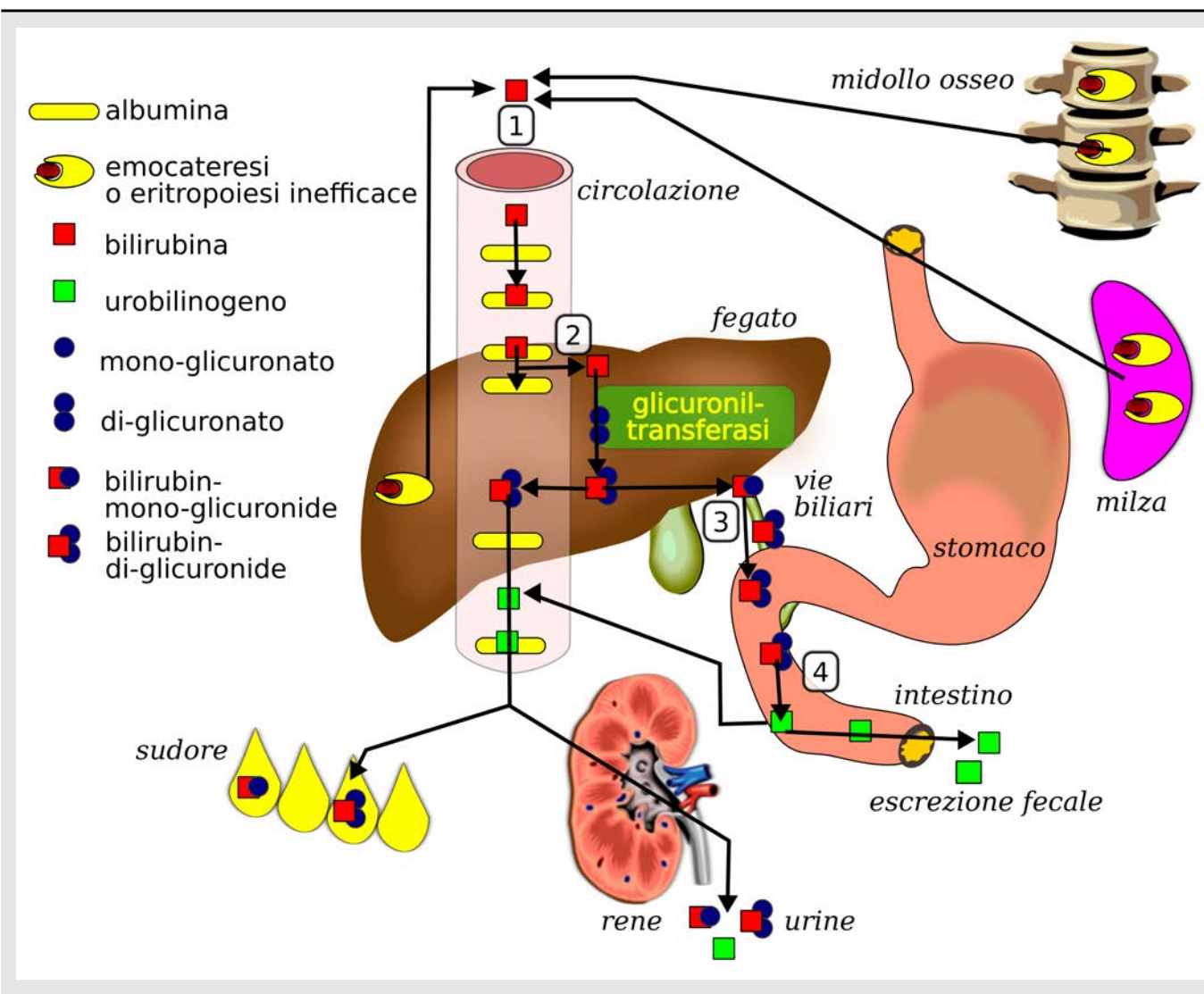


Figura 32.6. Circolazione della bilirubina

- 1. produzione di bilirubina a partire dall'eme deriva per lo più dalla eritro-cateresi. La bilirubina viene legata dall'albumina e trasportata al fegato
- 2. la captazione epatica e la glicuronazione nel reticolo endoplasmico generano bilirubin mono- e di-glicuronide, idrosolubili e facilmente secernibili nella bile
- 3. secrezione nella bile
- 4. i batteri nell'intestino deconiugano la bilirubina e la trasformano in urobilinogeni. Gli urobilinogeni insieme con residui intatti vengono escreti con le feci. Una piccola quota viene riassorbita ed escreta con le urine

Definizione di ittero

Si definisce ittero la colorazione giallastra della cute e delle mucose dovuta ad accumulo di bilirubina

Si chiama sub-ittero un aumento della bilirubina plasmatica a cui corrisponde una variazione della colorazione solo delle sclere e non ancora della cute e delle mucose apprezzabile ad occhio nudo

32.7.1. CAUSE DI ITTERO

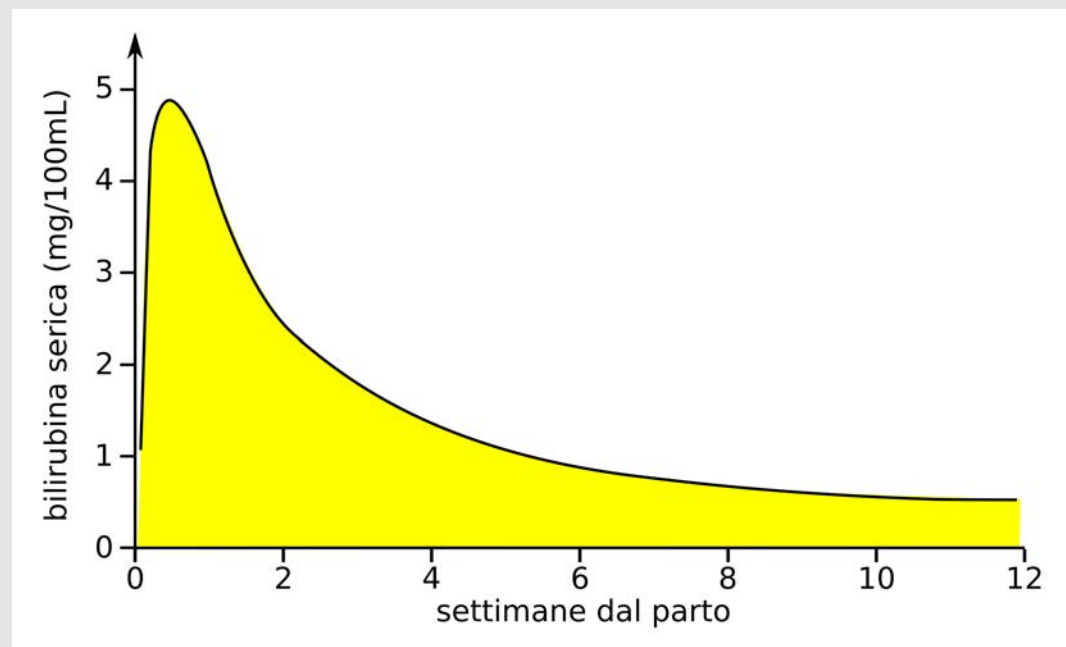


L'ittero si classifica in:

- **ittero pre-epatico** da cause non inerenti il fegato che provocano un aumento di bilirubina tale da superare le capacità di captazione e/o escrezione da parte di un fegato normalmente funzionante
- **ittero epatico** la cui causa è da ricercarsi in una epatopatia che non consente al fegato un corretto trattamento della bilirubina prodotta normalmente
- **ittero post-epatico** la cui causa è da ascrivere ad un ostacolo nel deflusso della bile, con accumulo a monte di bilirubina solubile
- **ittero post-epatico fisiologico del neonato** dovuto alla non induzione dei microsomi epatici alla nascita

Figura 32.7. Iittero fisiologico del neonato.

È dovuto alla carenza iniziale nel neonato di glicuronil-transferasi microsomiale che deve essere indotta dal substrato, la bilirubina



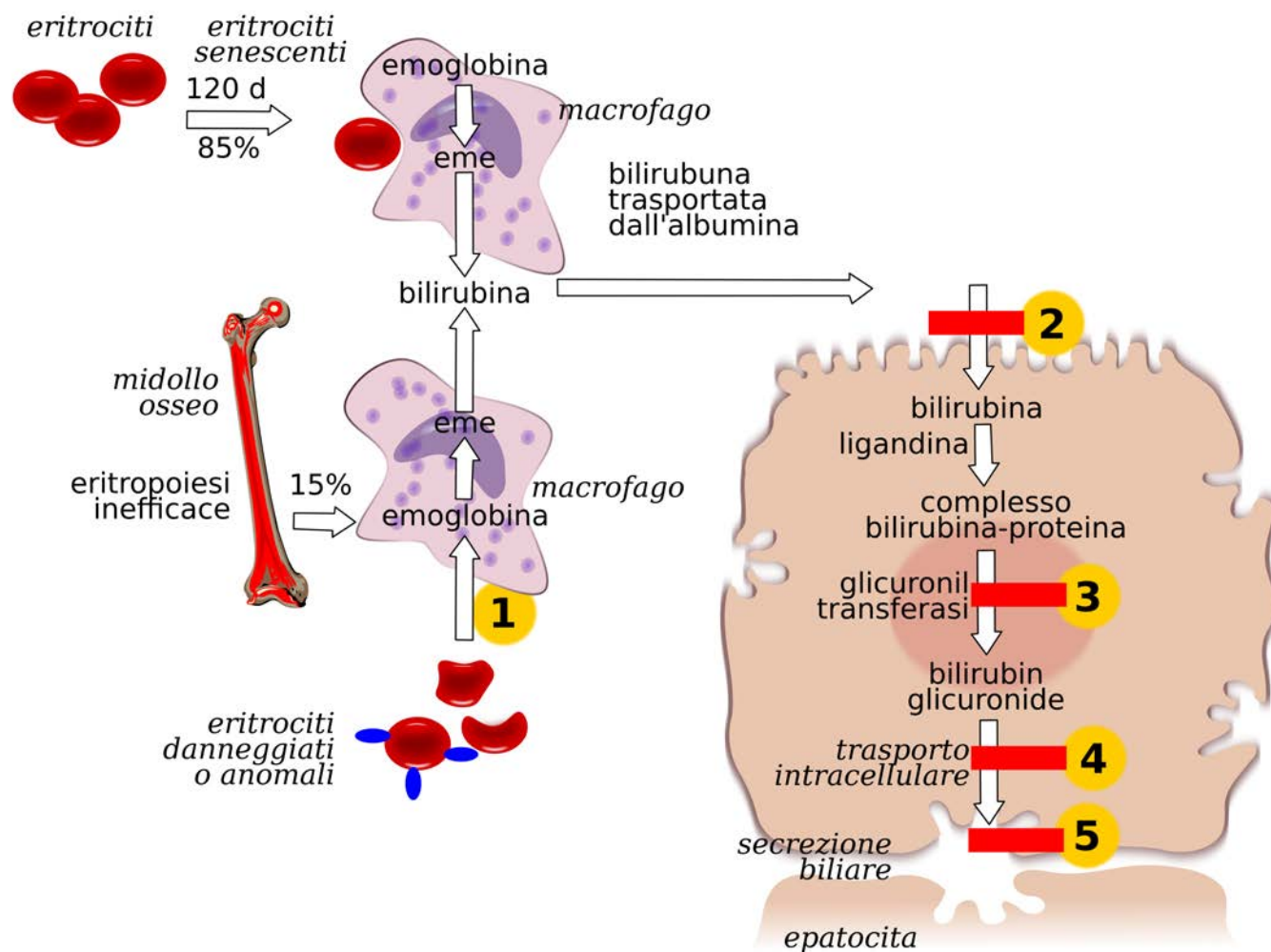


32.7.2. DIFETTI NEL METABOLISMO DELLA BILIRUBINA E DEI SUOI DERIVATI


Figura 32.8. Cause di ittero


- 1. aumentata produzione (anemia emolitica: eritroblastosi fetale)
- 2. diminuita captazione epatocellulare: epatite, farmaci, neonatale
- 3. ridotta attività glicuronil-transferasica: neonato, sindromi genetiche
- 4. diminuito trasporto nei canalicoli biliari: epatite, sindromi genetiche
- 5. colestasi: epatite, farmaci, gravidanza, colestasi extra-epatica

Patogenesi dell'ittero

-  La bilirubina non coniugata è liposolubile
La bilirubina coniugata è idrosolubile

 -  Livelli maggiori di bilirubina nel plasma (iper-bilirubinemia) sono riconducibili a:
 - malattie che provocano un'alterazione nel normale metabolismo bilirubinico (ad esempio un aumento della lisi eritrocitaria)
 - malattie intra-epatiche in grado di danneggiare gli epatociti e quindi di alterare la coniugazione e l'escrezione della bilirubina (colestasi intra-epatica)
 - malattie che in qualche modo ostacolano la secrezione della bile (colestasi extra-epatica o post-epatica)

 -  In presenza di iper-bilirubinemia, i tessuti e i fluidi dell'organismo iniziano ad assumere il tipico colore biliare ed è proprio l'ingiallimento della pelle e della sclera che rende clinicamente evidente l'ittero (colorazione giallastra della cute e delle mucose dovuta ad eccesso di bilirubina)

 -  Un accumulo moderato di bilirubina è ben tollerato nell'adulto, non così da un neonato la cui barriera emato-encefalica incompleta è permeabile alla bilirubina non coniugata liposolubile, con possibilità di danni cerebrali anche molto gravi (nella eritroblastosi fetale un danno ai nuclei della base può essere causa di spasticità permanente)
-

32.7.3. CIRROSI EPATICA: IPERTENSIONE PORTALE E ASCITE

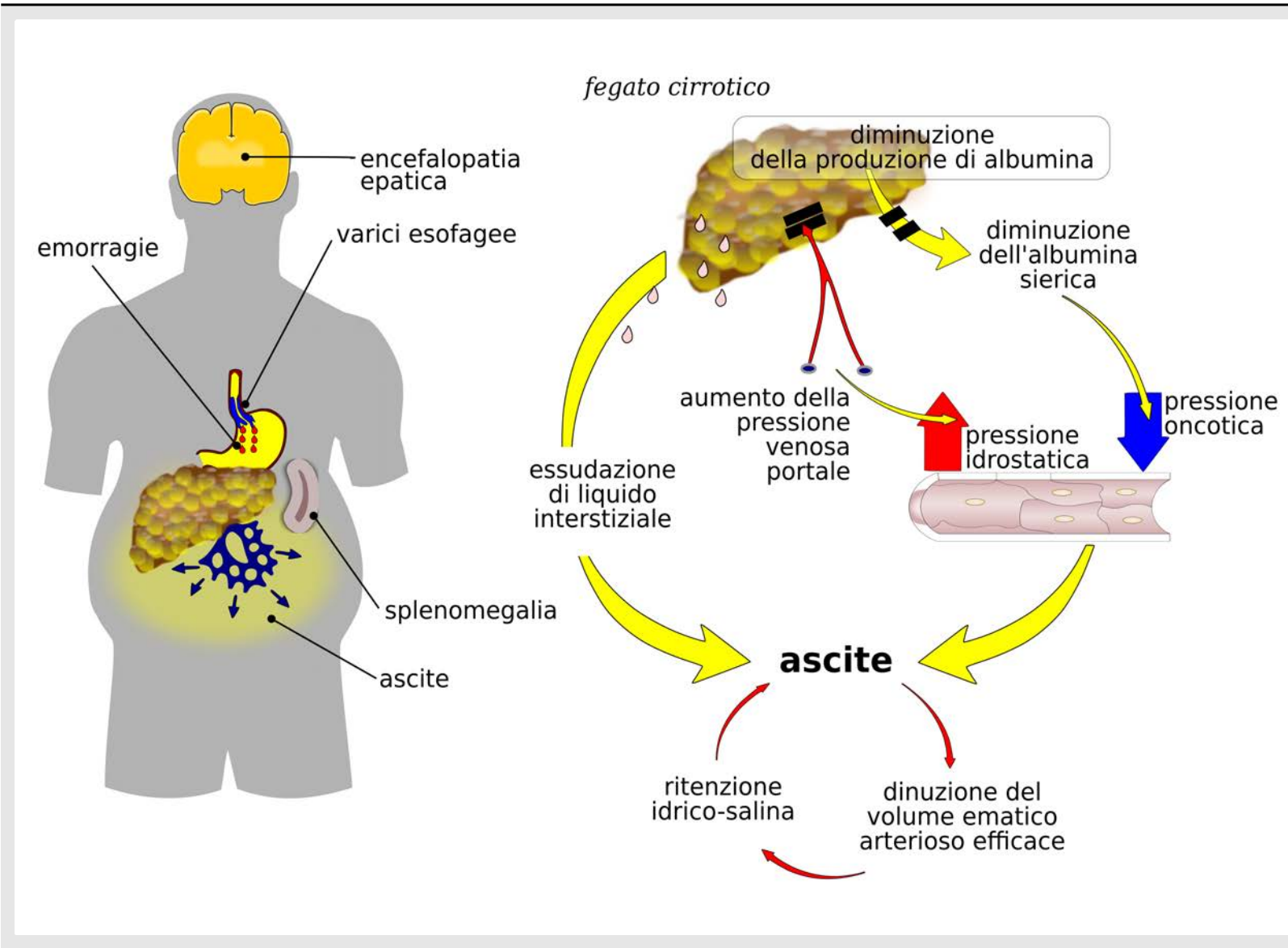


Figura 32.9. Patogenesi dell'ascite

Liberamente tratto da Rubin (1994)

La cirrosi epatica si caratterizza per:

- insufficienza epatica
- ipertensione portale
- ascite

32.7.4. IPERTENSIONE PORTALE

Definizione di ipertensione portale

L'ipertensione portale è definita come un incremento sostanziale della pressione venosa portale (>10 mm Hg) e deriva dall'ostruzione al flusso sanguigno in qualche punto del circolo portale

Classificazione patogenetica

- Ipertensione portale pre-epatica: è spesso causata da trombosi della vena porta
- Ipertensione portale intra-epatica: è generalmente causata da cirrosi
- Ipertensione portale post-epatica: deriva da un'ostruzione al deflusso sanguigno epatico venoso (vene sovra-epatiche)

Quadri fisiopatologici associati all'ipertensione portale

- **Varici esofagee**: derivano dall'apertura di rami collaterali portali e sistemici. La rottura delle varici esofagee determina una grave emorragia (una delle più comuni cause di morte nell'ipertensione portale). Altri punti minori di comunicazione porto-cavale sono il plesso emorroidario inferiore, e la vena ombelicale
- **Encefalopatia porto-sistemica**: è dovuta all'immissione nel circolo sistemico di sostanze di provenienza intestinale non filtrate da un passaggio attraverso il fegato. Infatti il sangue refluo dall'intestino ha concentrazioni molto variabili, dipendenti dall'assorbimento, di molte sostanze. Il fegato ha la funzione di rimuoverne una parte e di mantenere costante la concentrazione di altre. Quando il sangue refluo intestinale sfugge al controllo epatico andando direttamente in circolo si avranno grossi deficit di omeostasi con effetti sulla funzione cerebrale
- **Splenomegalia**: aumento di volume della milza. Il sangue staziona più a lungo nella milza dove possono avvenire quindi una emocateresi anomala ed un sequestro di cellule e piastrine
- **Ascite**: accumulo di liquidi nella cavità peritoneale

32.8. Colestasi

Definizione di colestasi

Colestasi è una sindrome caratterizzata da un blocco nella produzione o nel trasporto della bile all'intestino con ristagno a monte di contenuti biliari



La **bile** contiene caratteristicamente:

- sali biliari
- bilirubina coniugata
- proteine
- colesterolo
- fosfolipidi

La bile facilita sia l'assorbimento dei grassi alimentari e delle vitamine liposolubili sia l'eliminazione di sostanze tossiche e di farmaci

La bile viene concentrata nella colecisti prima di venire riversata nel duodeno



Nella **colestasi** il flusso di bile dal fegato al duodeno è ridotto o bloccato come conseguenza di un'ostruzione meccanica dei dotti biliari, pertanto la bilirubina si accumula nel sangue

- i sintomi caratteristici della colestasi derivano principalmente dagli effetti diretti e indiretti delle alte concentrazioni di bilirubina e sali biliari nel plasma (ittero, urine scure, feci ipo-cromiche e prurito a livello cutaneo)
- le feci possono anche contenere alte concentrazioni di grassi (steatorrea), vista la carenza di bile nell'intestino, che non consente l'emulsione dei grassi alimentari, condizione necessaria per la loro digestione ed assorbimento
- una colestasi prolungata può portare al ridotto assorbimento di vitamina D e K, provocando danni a livello del tessuto osseo e diatesi emorragica

32.9. Insufficienza epatica




Lo scompenso epatico può portare a un'insufficienza multi-organo, inclusa quella renale

La mortalità supera il 50%

Può manifestarsi in assenza di una patologia epatica preesistente, oppure può sovrapporsi a un'epatopatia cronica. I segni e i sintomi di insufficienza epatica includono:

- ittero
- diatesi emorragica ed alterazioni ematologiche
- ascite
- encefalopatia epatica
- alterazioni ormonali

32.9.1. QUADRI FISIOPATOLOGICI ASSOCIATI ALL'INSUFFICIENZA EPATICA

 **Diatesi emorragica:** i disturbi della coagulazione sono comuni e complessi, si associano ad un maggior rischio di sanguinamento. Fattori patogenetici principali:

- l'inadeguato assorbimento della vitamina K (dovuto a malassorbimento da deficit biliare)
- la ridotta sintesi dei fattori della coagulazione da parte del fegato

 Le **alterazioni ematologiche** più comuni sono:

- anemia (es.: in presenza di varici sanguinanti) o da emolisi accelerata
- trombocitopenia
- leucopenia

 **Alterazioni nervose** nell'insufficienza epatica:

- negli stadi iniziali si ha diminuita funzione cerebrale e alterazioni della personalità e del comportamento. Il paziente può anche accusare alterazione del ritmo sonno-veglia, moderata confusione mentale
- negli stadi avanzati i pazienti possono manifestare sonnolenza, stordimento, rallentamento nel linguaggio e nei movimenti, perdita di conoscenza fino al coma (coma epatico)
- negli stadi finali l'encefalopatia epatica può essere letale

 **Alterazioni ormonali:**

- il genere femminile può presentare amenorrea secondaria e ridotta fertilità
- il genere maschile può presentare atrofia dei testicoli, impotenza e femminilizzazione causata da una mancata degradazione dell'aldosterone, e dall'aumento della conversione del testosterone in estrogeni
- in pazienti cirrotici spesso si osserva resistenza all'insulina e una ridotta tolleranza al glucosio

32.9.2. CONSEGUENZE DELL'ALCOLISMO CRONICO

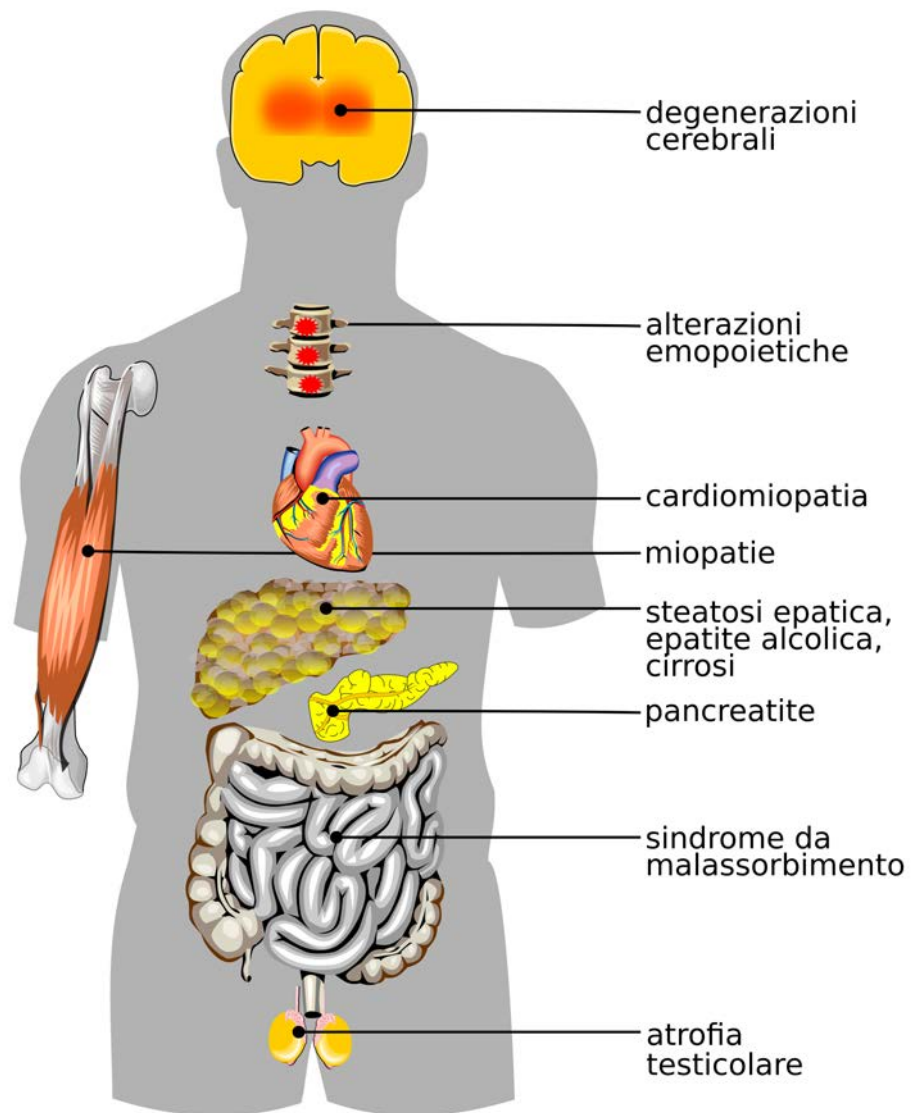


Figura 32.10. Conseguenze dell'alcolismo cronico.

Adattato da Rubin (1994), ridisegnato

L'alcolismo cronico ha conseguenze multi-sistemiche in parte dovute direttamente alla tossicità dell'alcool, in parte dovute alle profonde alterazioni dietetiche che spesso si accompagnano, a causa dell'alterato *status* mentale del paziente

L'alcolismo cronico presenta anche tutti gli aspetti comportamentali e socio-patologici delle dipendenze da sostanze che agiscono sulle capacità fisiche, cognitive e di relazione

32.10. Principali fonti utilizzate

Ahlquist, D.A., Camilleri, M. (2001) Diarrhea and costipation. In: Braunwald, E, Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XV ed. McGraw-Hill, New York. Pp. 241-250

Blumberg, R.S., Stroberg, W. (2001) Prospect for research in inflammatory bowel disease. *J. Am. Med. Ass.* 2001, 285, 643-647

Goddard, E.R., Barth, K.S, Lydiard, R.B. (2007) Disorders which frequently overlap with irritable bowel syndrome: can a shared neurobiology explain their frequent association? *Prim. Psyc.* 14, 69-73

Gray, H. (1918) *Anatomy of the human body* (Lewis, W.H. ed.). XX ed. Lea & Febiger, Philadelphia

Green, P.H., Cellier, C. (2007) Celiac disease. *N. Engl. J. Med.* 357, 1731-1743

Kaser, A., Zeissig, S., Blumberg, R.S. (2010) Inflammatory bowel disease. *Annu. Rev. Immunol.* 28, 573-621

Rubin, R., Farber, J.L. (1994) *Pathology*. II ed. Lippincott, Philadelphia

Trauner, M., Meier, P.J., Boyer, J.L. (1998) Molecular pathogenesis of cholestasis. *N. Engl. J. Med.* 339, 1217-1227

Wolkoff, A.W. (2008) The hyperbilirubinemias. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 1927-1931

Siti web

bartleby.com_sistema_portale

visitato il 06/03/2011

accessibile il 04/07/2012

medicine.ucsd.edu

visitato il 09/11/2007

accessibile il 04/07/2012

schering-plough.it

visitato il 24/09/2008

contenuto non più disponibile il 23/06/2011



33. *Fisiopatologia renale*

II edizione

In collaborazione con Enrico Strocchi



(vale per tutto il capitolo)

33. Fisiopatologia renale.....	1057	33.3. L'INSUFFICIENZA RENALE ACUTA.....	1065
33.1. ANATOMIA FUNZIONALE DELL'APPARATO URINARIO.....	1059	33.3.1. Esiti dell'insufficienza renale acuta.....	1065
33.1.1. Schema funzionale del rene.....	1059	33.3.2. Cause dell'insufficienza renale acuta (IRA).....	1066
33.1.2. Sistema urinario.....	1060	33.4. L'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA.....	1067
33.1.3. Il nefrone.....	1060	33.4.1. Classificazione dell'insufficienza renale cronica.....	1067
33.1.4. Attività di elaborazione dell'urina.....	1061	33.4.2. Conseguenze dell'insufficienza renale cronica.....	1068
33.1.5. Attività metabolica del rene.....	1061	33.4.3. Alterazioni metaboliche dell'insufficienza renale cronica.....	1068
33.2. DANNI RENALI.....	1062	33.4.4. Principali cause dell'insufficienza renale cronica.....	1069
33.2.1. Principali sindromi di insufficienza renale.....	1063	33.5. FARMACI E VELOCITÀ DI FILTRAZIONE GLOMERULARE.....	1070
33.2.2. Le sindromi da insufficienza renale parziale.....	1064	33.6. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1071



33.1. Anatomia funzionale dell'apparato urinario

33.1.1. SCHEMA FUNZIONALE DEL RENE

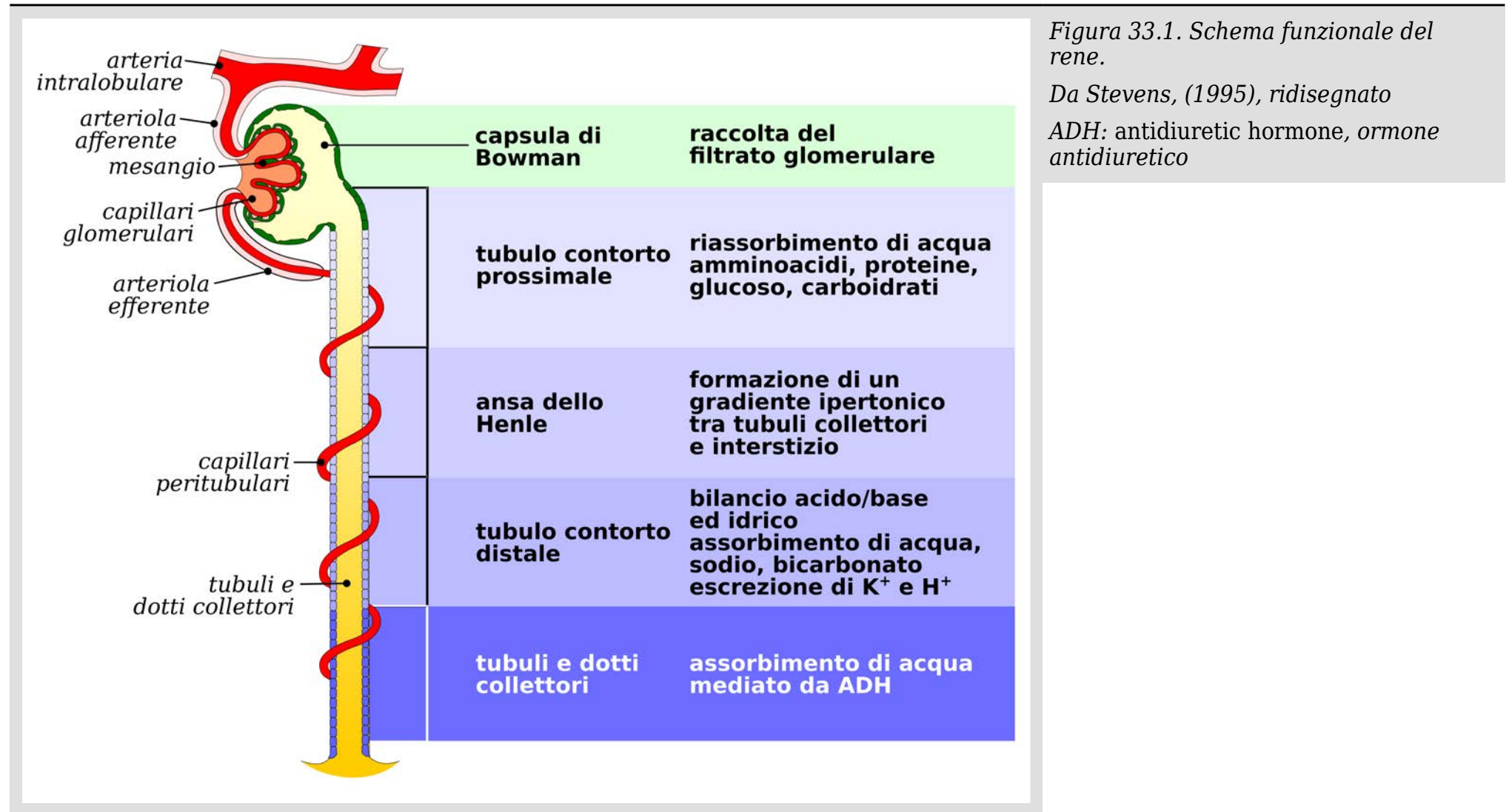



Figura 33.1. Schema funzionale del rene.


Da Stevens, (1995), ridisegnato

ADH: antidiuretic hormone, ormone antidiuretico

33.1.2. SISTEMA URINARIO

-  Il sistema urinario può essere suddiviso in vie urinarie superiori e vie urinarie inferiori
- le vie urinarie superiori comprendono il rene, che è responsabile dell'ultrafiltrazione del sangue e del mantenimento dell'omeostasi idrica ed elettrolitica
 - le vie urinarie inferiori comprendono il sistema pelvi-caliceale, gli ureteri, la vescica e l'uretra, che sono responsabili della raccolta, del trasporto, della conservazione e dell'eliminazione finale delle urine
-


33.1.3. IL NEFRONE

-  Il rene è composto da numerose unità morfo-funzionali che lavorano in parallelo: i **nefroni**. Il prodotto finale è dato perciò dalla somma dell'attività delle singole unità


Le componenti principali del nefrone sono:

- i vasi sanguigni pre-glomerulari, che hanno la responsabilità di fornire sangue al glomerulo
 - il glomerulo, che è un sistema capillare altamente specializzato. La membrana basale dell'epitelio di rivestimento è fusa a quella dell'endotelio e costituisce il filtro renale
 - i tubuli contorti prossimali riassorbono selettivamente varie componenti del filtrato glomerulare
 - l'ansa di Henle contribuisce a creare un gradiente di concentrazione ionica nella midollare del rene
 - il tubulo distale è responsabile del bilancio acido-base e del riassorbimento del sodio e del potassio
 - i tubuli e i dotti collettori, che sono responsabili del riassorbimento finale di acqua tramite l'ADH
 - i vasi post-glomerulari hanno due funzioni principali: riforniscono di sangue ossigenato l'epitelio tubulare e prendono parte al mantenimento dell'omeostasi. Ioni, acqua e altre piccole molecole attraversano le parti tubulari e duttali del nefrone e dei vasi post-glomerulari. I capillari post-glomerulari (peri-tubulari) sono quindi in stretta associazione con il sistema tubulare e duttare
-


33.1.4. ATTIVITÀ DI ELABORAZIONE DELL'URINA

 Il glomerulo è responsabile della funzione di filtrazione dell'urina, e trattiene le proteine e le altre macromolecole presenti nel sangue. La proprietà di filtrare selettivamente deriva dalla struttura e dalla carica ionica della membrana basale glomerulare (*glomerular basement membrane*, GBM)

La neutralizzazione dei siti anionici della membrana provoca perdita di selettività, anche se la struttura delle membrane è sostanzialmente conservata

 I sistemi tubulare e duttulare sono responsabili del riassorbimento del glucosio e degli amminoacidi filtrati dal glomerulo, del riassorbimento selettivo dell'acqua sotto il controllo dell'ADH (*antidiuretic hormone*, ormone antidiuretico), e del riassorbimento e della secrezione di sodio, potassio, calcio, fosfato e ioni idrogeno


33.1.5. ATTIVITÀ METABOLICA DEL RENE

 L'**eritropoietina** è secreta dal rene ed è essenziale per la normale produzione di eritrociti da parte del midollo







 La **renina** è secreta dall'apparato iuxta-glomerulare ed è responsabile dell'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. L'aumento dell'angiotensina II causa:

- vasocostrizione e aumento della pressione arteriosa
 - aumento della secrezione di aldosterone da parte della corticale della surrene
-

 Trasformazione ed attivazione della **vitamina D**

 Il rene produce anche altri metaboliti (prostaglandine etc.) che regolano la funzione renale e circolatoria

33.2. Danni renali


-  Le malattie glomerulari sono provocate da alterazioni della struttura, mentre le malattie tubulari sono causate da alterazioni metaboliche
-  Dal punto di vista funzionale:
 - l'attività del glomerulo è condizionata principalmente dall'integrità della sua struttura
 - l'attività del tubulo renale dipende soprattutto dall'attività metabolica delle cellule epiteliali di rivestimento
-  La funzione glomerulare tende a essere alterata da malattie che danneggiano l'architettura strutturale (la struttura della membrana basale, dell'endotelio, dell'epitelio e del mesangio); la funzione tubulare invece è compromessa da danni metabolici alle cellule tubulari (es.: ipossia o tossine)
-  Dato che sia le funzioni glomerulari sia quelle tubulari dipendono da un adeguato afflusso di sangue, l'alterazione del flusso danneggia entrambe le funzioni
-  Se è alterata la funzione di una parte del nefrone, compaiono alterazioni secondarie in altre parti, a causa delle strette correlazioni strutturali e funzionali che legano tra loro tutte le componenti
-  I reni hanno considerevoli riserve funzionali, purché i nefroni danneggiati vengano esclusi dalla filtrazione
L'insufficienza renale si manifesta quando il processo ha escluso un numero di nefroni tale da compromettere la capacità compensatoria dei nefroni residui

33.2.1. PRINCIPALI SINDROMI DI INSUFFICIENZA RENALE

Tabella 33.66: Sindromi da insufficienza renale

Forma	Parziale/totale: meccanismo	Effetti
Sindrome nefrosica	parziale: aumento della permeabilità glomerulare	grave perdita di proteine con le urine, con conseguente ipo-albuminemia ed edema
Sindrome nefritica	parziale: insufficienza della perfusione glomerulare (di solito transitoria)	aumento della pressione sanguigna e dell'azotemia, ematuria, edema modesto
Insufficienza renale acuta	totale: insufficienza acuta della perfusione glomerulare e insufficienza dell'epitelio tubulare (spesso reversibile)	oliguria/anuria, ritenzione di azoto (uremia), acidosi, ritenzione di potassio
Insufficienza renale cronica	totale: insufficienza cronica irreversibile del nefrone con insufficienza sia glomerulare sia tubulare	ritenzione di azoto (uremia), ritenzione di idrogenioni (acidosi), ritenzione di potassio, riduzione dell'eritropoietina, alterazione del metabolismo della vitamina D

33.2.2. LE SINDROMI DA INSUFFICIENZA RENALE PARZIALE

 L'insufficienza renale parziale colpisce solo alcune componenti della funzione renale. Ci sono due tipi principali di insufficienza renale parziale:


● *la sindrome nefritica*

- la sindrome nefritica è frutto di un'alterazione della struttura glomerulare dovuta a una proliferazione cellulare reattiva. Ne seguono:
- una riduzione del flusso ematico glomerulare (che provoca una riduzione della produzione di urina o **oliguria**)
- la perdita con le urine di eritrociti dai glomeruli danneggiati (**ematuria**) e la ritenzione di prodotti di rifiuto (**uremia**)
- la riduzione del flusso ematico attiva il sistema renina-angiotensina, con ritenzione di fluido e modica ipertensione

● *la sindrome nefrosica*


- la sindrome nefrosica è frutto di alterazioni della membrana basale glomerulare, o mesangio
- Il glomerulo perde la capacità di trattenere selettivamente le proteine plasmatiche
- ne consegue la perdita con le urine di grandi quantità di proteine, soprattutto di albumina (**proteinuria**) e la riduzione della concentrazione delle proteine del plasma (**ipo-albuminemia**), con formazione di **edema**
- suscettibilità alle infezioni per i bassi livelli di immunoglobuline e di complemento
- tendenza alla trombosi per l'aumento dei livelli di fibrinogeno nel sangue
- iper-lipidemia per la riduzione dei livelli delle apo-lipoproteine del siero

33.3. *L'insufficienza renale acuta*

 L'insufficienza renale acuta è una forma di insufficienza renale totale in cui la maggior parte dei nefroni cessa contemporaneamente di funzionare. Clinicamente:

- si osserva una grave riduzione della produzione di urina (oliguria), o addirittura la cessazione (anuria)
- si manifestano rapidamente squilibri del bilancio idro-elettrolitico e insufficienze di eliminazione delle scorie, essendo ben poca la capacità di compenso metabolico
- aumento della kaliemia, acidosi metabolica e ritenzione di materiali azotati con uremia

33.3.1. ESITI DELL'INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

 Spesso l'insufficienza renale acuta è reversibile, purché la causa del danno venga rimossa. La normale struttura del rene può essere ripristinata per rigenerazione degli elementi danneggiati, e in particolare per rigenerazione delle cellule epiteliali tubulari

Nei casi in cui la necrosi renale sia stata grave e generalizzata il recupero può risultare impossibile

33.3.2. CAUSE DELL'INSUFFICIENZA RENALE ACUTA (IRA)



L'IRA (insufficienza renale acuta) si distingue in:

- pre-renale, caratterizzata da una riduzione del flusso ematico al rene
 - renale, da malattia del rene
 - post-renale, da blocco al deflusso dell'urina
-



L'IRA **pre-renale** è determinata più comunemente da:

- *shock*
 - disidratazione
 - ustioni
-



L'IRA **renale** è causata più comunemente da:

- malattie glomerulari: un danno immuno-mediato dei glomeruli è una causa di glomerulonefriti
 - malattie tubulari o interstiziali da danno ipossico, tossico e infettivo dell'epitelio tubulare
 - disturbi vascolari che causano insufficienza della perfusione dei reni (es.: lo *shock* ipo-volemico)
-



L'IRA **post-renale** è causata più comunemente da:

- ostruzioni ureterali
 - ipertrofia prostatica
-

33.4. L'insufficienza renale cronica



L'insufficienza renale cronica (IRC) è una forma di insufficienza renale totale causata dalla progressiva distruzione di singoli nefroni su un lungo arco di tempo

Mano a mano che i nefroni vengono distrutti la funzione renale è progressivamente alterata. Tuttavia, diversamente da quanto accade nell'insufficienza renale acuta, in questo caso può esserci un compenso metabolico

33.4.1. CLASSIFICAZIONE DELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

Tabella 33.67: Classificazione dell'insufficienza renale cronica. VFG: volume del filtrato glomerulare


stadio	descrizione	VFG (mL/min/1.73 m ²)
2	lieve riduzione del VFG	60-89
3	moderata riduzione del VFG	30-59
4	severa riduzione del VFG	15-29
5	insufficienza renale terminale	<15 o dialisi



La classificazione dell'insufficienza renale cronica è basata sui valori di VFG (volume di filtrato glomerulare)

Considerato che il calcolo diretto del VFG mediante la *clearance* della creatinina è poco pratico e spesso impreciso, nella pratica clinica si ricorre a metodi indiretti che utilizzano delle formule matematiche per stimare il VFG

33.4.2. CONSEGUENZE DELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

 Tra le principali conseguenze dell'insufficienza renale cronica vanno ricordate

- la ritenzione progressiva di metaboliti azotati (uremia)
- l'insufficienza progressiva della funzione tubulare

L'insufficienza tubulare provoca una precoce incapacità di concentrare l'urina (poliuria) e altera l'omeostasi biochimica (con ritenzione di sale e di acqua, acidosi metabolica compensata, e altri disturbi elettrolitici e, in particolare, l'iper-kaliemia). La ritenzione di sodio e di acqua possono causare ipertensione


33.4.3. ALTERAZIONI METABOLICHE DELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

 L'insufficienza dell'attivazione renale della vitamina D causa un iper-paratiroidismo secondario e alterazioni dell'osso (osteodistrofia renale)

La distruzione del parenchima renale causa anemia per riduzione dei livelli di eritropoietina e per un effetto soppressivo diretto dell'uremia sul midollo osseo eritropoietico


L'uremia può alterare anche la funzione delle piastrine e causare tendenza all'emorragia

33.4.4. PRINCIPALI CAUSE DELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

 Parecchie malattie possono causare insufficienza renale cronica. Tutte provocano una distruzione lenta, progressiva, irreversibile e generalizzata di nefroni (glomeruli e tubuli)

Le cause principali dell'insufficienza renale cronica sono

- rene policistico
- le malattie vascolari (ipertensione di lunga durata, diabete mellito)
- le malattie dei glomeruli (glomerulonefrite e malattia glomerulare diabetica)
- le malattie dei tubuli e dell'interstizio (alterazioni infettive, tossiche e ostruttive dei tubuli e delle papille renali)

 Diversamente da molti casi di insufficienza renale acuta, l'insufficienza renale cronica non è reversibile, perché c'è stata distruzione di nefroni

33.5. Farmaci e velocità di filtrazione glomerulare


 I farmaci non solo sono influenzati nella loro efficacia dalla funzionalità renale, ma spesso la modificano, provocando una diversa e non voluta funzionalità renale

Figura 33.2. Meccanismi intra-renali di autoregolazione del GFR (glomerulare filtration rate, velocità di filtrazione glomerulare) in presenza di diminuita perfusione causata da farmaci

In alto a sn.: condizioni normali

In alto a dx.: risposta auto-regolatoria ad una diminuita pressione di perfusione nell'ambito delle variazioni fisiologiche

- una pressione di filtrazione normale viene mantenuta con un vasodilatazione afferente ed una vasocostrizione efferente: il filtrato glomerulare viene mantenuto

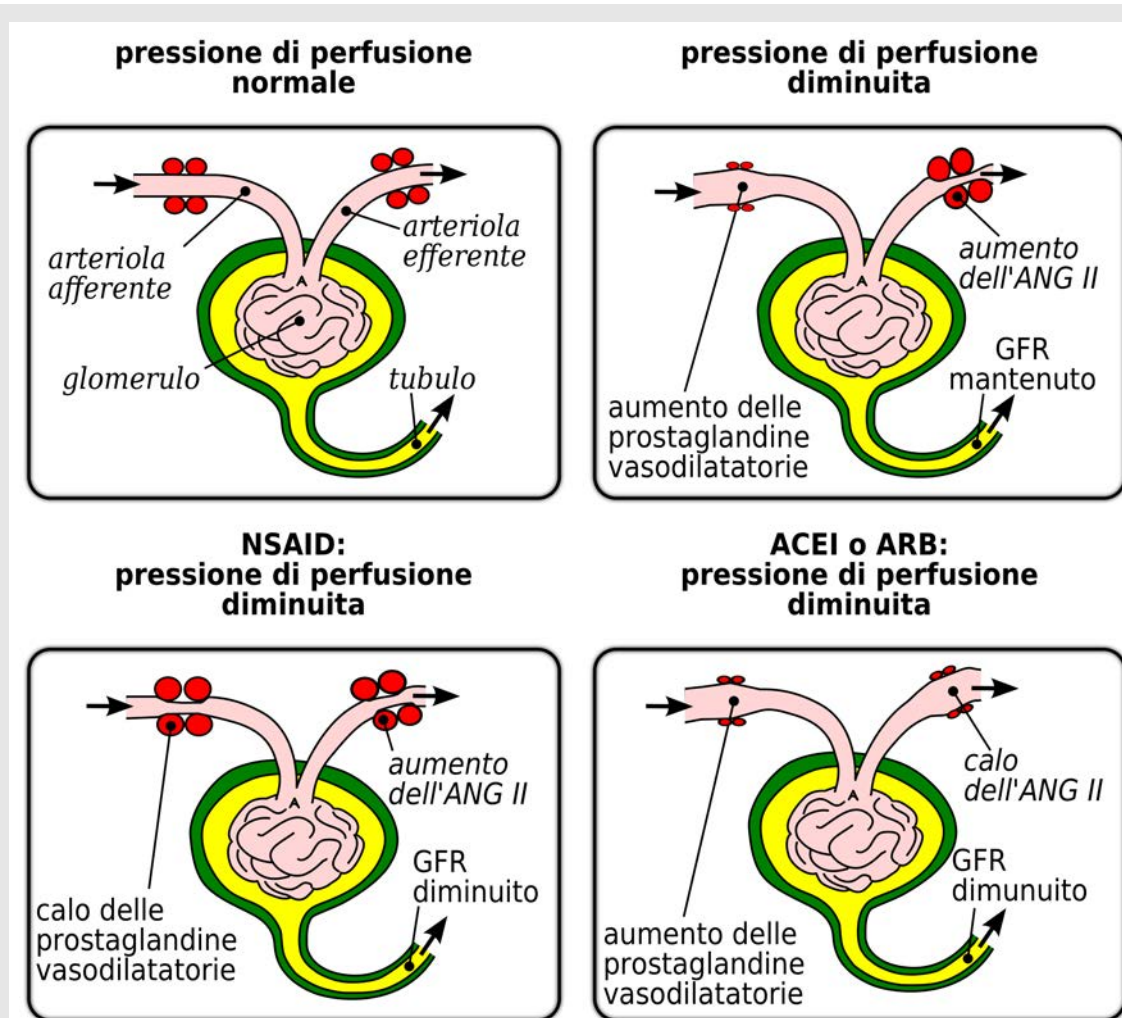
In basso a sn.: ridotta pressione di perfusione in presenza di NSAID (non steroidal anti-inflammatory drugs)

- la perdita di prostaglandine vasodilatorie aumenta la resistenza afferente con conseguente calo della pressione di filtrazione glomerulare e diminuzione del filtrato

In basso a dx.: ridotta pressione di perfusione in presenza di ACEI (angiotensin-converting-enzyme inhibitor) o ARB (angiotensin-receptor blocker)

- la perdita di ANG II (angiotensin II) riduce la resistenza efferente con calo della pressione di filtrazione glomerulare e diminuzione del filtrato

Liberamente tratto da: Abuelo (2007)



33.6. Principali fonti utilizzate

Abuelo, J.D.(2007) Normotensive ischemic acute renal failure. *N. Engl. J. Med.* 357, 797-805

Bargman, J.M., Skorecki, k. (2008) Chronic kidney disease. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 1761-1771

George, A.L. Jr, Neilson, E.G. (2008) Cellular and molecular biology of the kidney. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 1741-1748

Harris, R.C., Neilson, E.G. (2008) Adaptation of the kidney to renal injury. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 1748-1752

Lui, K.D., Chertow, G.M. (2008) Acute renal failure. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp.1752-1761

Stevens, A., Lowe, J. (1995) *Pathology*. Times Mirror Intl. Pub., London





34. Fisiopatologia endocrina

II edizione



(vale per tutto il capitolo)

34. Fisiopatologia endocrina.....	1073	34.2.2. Disfunzioni ipotalamiche.....	1078
34.1. VALUTAZIONE DELLO STATUS ORMONALE.....	1075	34.2.3. Insufficienza ipofisaria.....	1079
34.1.1. Classificazione delle alterazioni endocrine.....	1075	34.2.4. ADH e diabete insipido.....	1080
34.1.2. Determinazione delle concentrazioni plasmatiche degli ormoni.....	1076	34.2.5. Ormone della crescita (growth hormone, GH).....	1081
34.1.3. Valutazione dell'asse ipotalamo-ipofisario.....	1077	34.2.6. Ormoni tiroidei.....	1083
34.2. DISFUNZIONI DELL'ASSE IPOTALAMO-ENDOCRINO.....	1078	34.2.7. Ormoni surrenalici.....	1086
34.2.1. Rapporti dell'ipotalamo con altre funzioni cerebrali.....	1078	34.3. PANCREAS ENDOCRINO.....	1090
		34.4. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1091



34.1. Valutazione dello status ormonale







Lo *status* ormonale viene valutato misurando:

- i livelli plasmatici di uno o più ormoni
 - l'escrezione urinaria dell'ormone stesso o di un suo metabolita
 - la velocità di increzione in circolo
 - percentuale di ormone legato ed ormone libero
 - i livelli di recettori
 - effetti particolari dell'azione dell'ormone su organi o tessuti bersaglio
-

34.1.1. CLASSIFICAZIONE DELLE ALTERAZIONI ENDOCRINE

- *Stati di deficienza*
 - *Eccesso di ormoni*
 - *Produzione di ormoni anomali*
 - *Resistenza agli ormoni*
 - *Malattie endocrine multi-sistemiche*
-

34.1.2. DETERMINAZIONE DELLE CONCENTRAZIONI PLASMATICHE DEGLI ORMONI

-  Solo in alcuni casi il livello ormonale è relativamente costante (es.: T3 e T4) e quindi la semplice misurazione di livelli plasmatici isolati fornisce un quadro attendibile del relativo *status* ormonale
-  In alcuni casi la struttura dell'ormone è particolarmente complessa e non tutte le forme presenti nel plasma sono ugualmente attive (es.: ormone luteinizzante, LH, ed ormone paratiroideo, PTH) e quindi è importante fare valutazioni che descrivano l'attività dell'ormone più che la sua mera quantità
-  Alcuni ormoni non sono liberi nel plasma ma legati ad un trasportatore: la frazione attiva (solitamente < 1%) è quella libera, spesso difficilmente misurabile direttamente. La concentrazione attiva viene quindi dedotta indirettamente dalla concentrazione totale dell'ormone e dalla concentrazione del trasportatore
-  In altri casi gli ormoni vengono secreti in maniera pulsante (testosterone ad esempio) perciò è necessario mediare i valori ottenuti da campioni prelevati in successione
-  Alcuni ormoni hanno una fluttuazione nel plasma circadiana (es.: cortisolo) od altrimenti ciclica (es.: ormoni sessuali nella donna) ed il loro livello deve essere valutato in funzione dell'orario o della fase del ciclo
Nel caso degli ormoni sessuali femminili occorre tener conto anche dell'età (pre-menopausa *versus* età fertile *versus* post-menopausa)
-  Lo spettro dei valori normali nella popolazione è spesso molto ampio. Quindi il valore misurato in dato individuo può essere ridotto della metà o raddoppiato rispetto al suo valore normale e pure rimanere nell'ambito dei valori normali per la popolazione. La valutazione contemporanea di altri ormoni correlati può ovviare al problema

34.1.3. VALUTAZIONE DELL'ASSE IPOTALAMO-IPOFISARIO



I livelli plasmatici degli ormoni steroidei e tiroidei variano tra:

- 1 nmol/L a 1 μ mol/L

I livelli plasmatici degli ormoni peptidici variano tra:


- 1 pmol/L a 1 nmol/L




Figura 34.1. Alterazioni primarie e secondarie

34.2. Disfunzioni dell'asse ipotalamo-endocrino

34.2.1. RAPPORTI DELL'IPOTALAMO CON ALTRE FUNZIONI CEREBRALI

-  La regolazione della funzione ipotalamo-ipofisaria è molto complessa, giacché, oltre che dalle lesioni sopra ricordate, la funzione ipotalamica può essere influenzata da impulsi derivanti da altre parti del cervello
- es.: l'assunzione della posizione eretta agisce sui barocettori che inviano impulsi all'ipotalamo e portano a secrezione di ormone antidiuretico (ADH), che causa ritenzione d'acqua e aumento del volume ematico
 - lo *stress* può inibire nei bambini la liberazione di ormone della crescita con ritardo di accrescimento
 - nelle giovani ragazze, lo *stress* può provocare iper-prolattinemia o amenorrea

34.2.2. DISFUNZIONI IPOTALAMICHE

-  L'ipotalamo può essere colpito da molti processi patologici e gli effetti possono essere molto diversi in dipendenza delle funzioni interessate:

- obesità dovuta a iperalimentazione
- sonnolenza o in alternativa, iperattività
- incapacità di mantenere la temperatura corporea; ci può essere tanto ipotermia quanto ipertermia
- diabete insipido dovuto a deficienza di ADH (ormone antidiuretico)
- ipo-gonadismo ipo-gonadotropico per deficiente formazione di ormone liberante gonadotropine (GnRH)
- iper-secrezione di prolattina da parte dell'ipofisi per deficiente formazione di fattore inibente la liberazione di prolattina (PIF). Ciò può causare amenorrea e galattorrea nella femmina, affievolimento della libido e talvolta impotenza nel maschio
- disturbi visivi dovuti a compressione del chiasma ottico
- ipo-tiroidismo e, raramente, ipo- o iper-corticalismo
- nanismo dovuto a difetto di ormone liberante l'ormone della crescita (GHRH)

34.2.3. INSUFFICIENZA IPOFISARIA

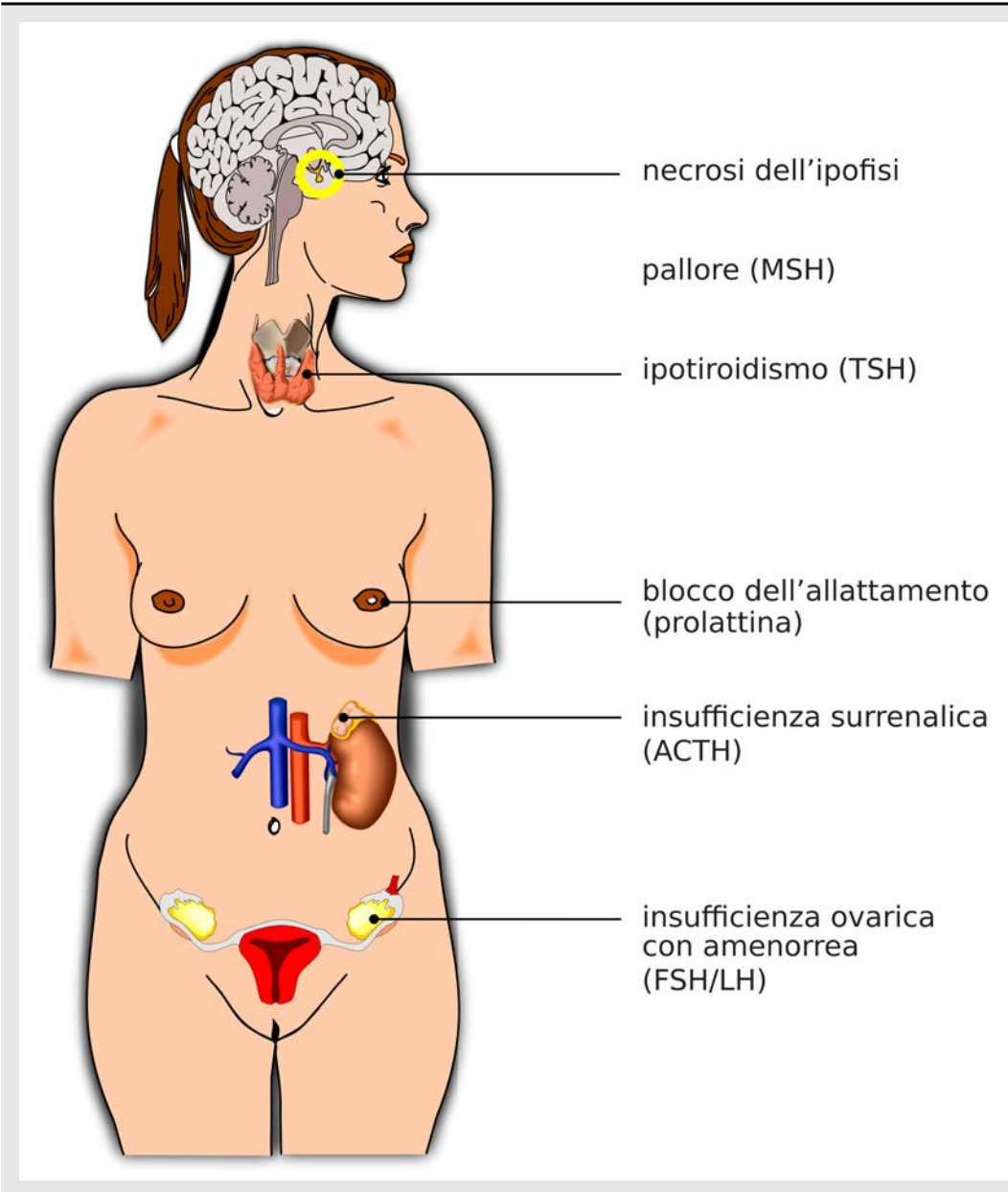
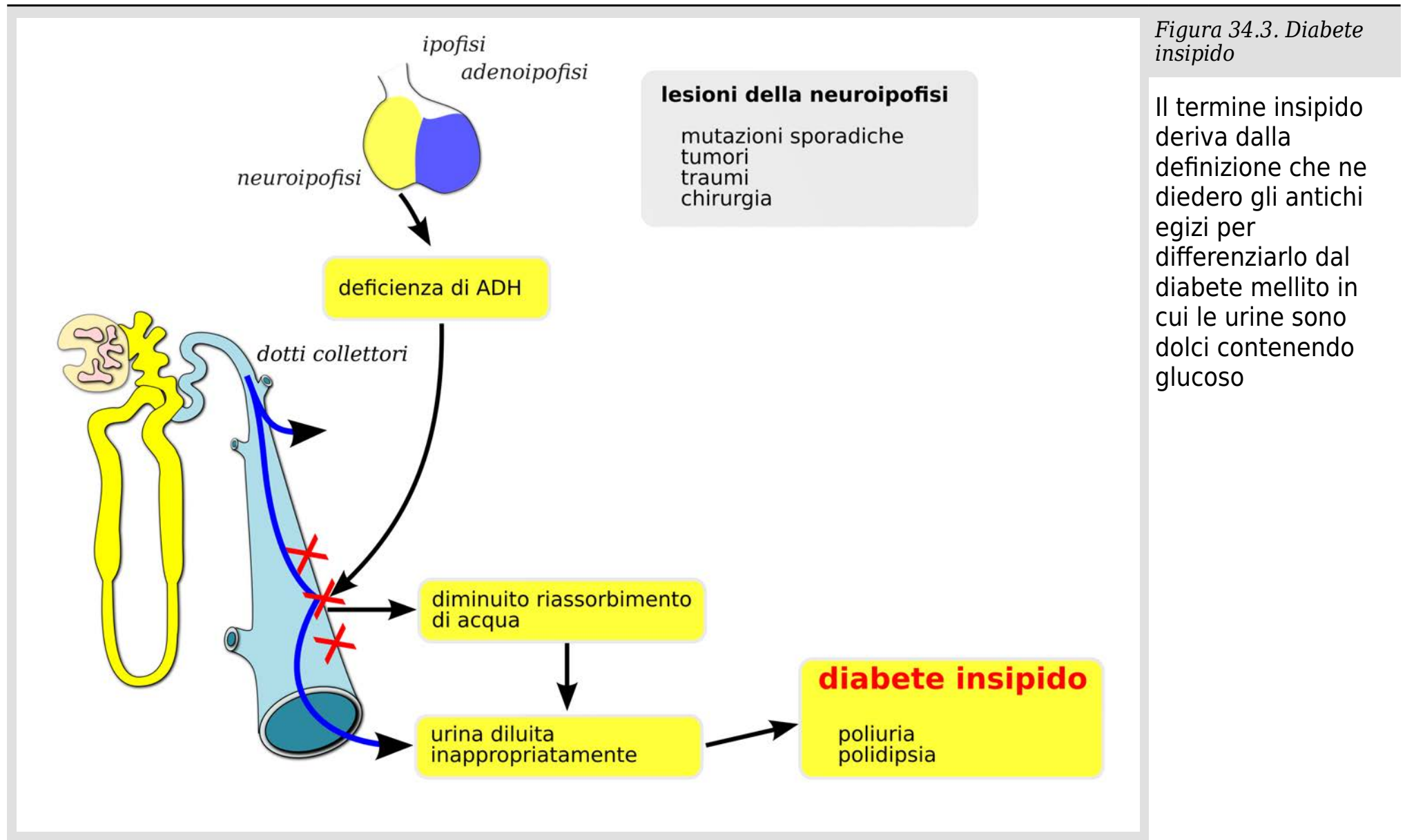


Figura 34.2. Ipo-pituitarismo, effetti clinici. MSH: melanocyte stimulating hormone, ormone melano-stimolante; TSH: thyroid stimulating hormone, tireotropina; ACTH: adrenocorticotropic hormone, corticotropina; FSH: follicle stimulating hormone, ormone follicolo-stimolante; LH: luteinizing hormone, ormone luteinizzante


La presenza di uno o più quadri clinici dipende dall'estensione del danno funzionale

I quadri clinici coinvolgendo l'asse degli ormoni gonadici sono assai diversi in maschi e femmine

34.2.4. ADH E DIABETE INSIPIDO

34.2.5. ORMONE DELLA CRESCITA (*GROWTH HORMONE, GH*)

Deficit di ormone della crescita (*growth hormone, GH*) nell'adulto


 La deficienza di GH ad insorgenza nell'adulto è quasi sempre dovuta ad una malattia ipofisaria

Questi pazienti presentano

- aumentato rischio di morte per malattia cardiovascolare
- aumentata massa grassa
- ridotta massa e forza muscolare
- ridotta densità ossea
- alti livelli di lipidi serici
- riduzione della libido ed altre disfunzioni sessuali
- emotività alterata

La terapia sostitutiva con GH ricombinante non ha tuttavia risolto tutti i problemi a fronte anche di effetti collaterali molto forti che spesso ne hanno imposto la sospensione

Variazioni di ormone della crescita (*growth hormone, GH*) nel bambino

 Il deficit di GH nel bambino porta a nanismo armonico. Può essere controllato con terapia sostitutiva con GH ricombinante

L'eccesso di GH nel bambino porta a gigantismo. Non può essere controllato

Eccesso di produzione di ormone GH nell'adulto

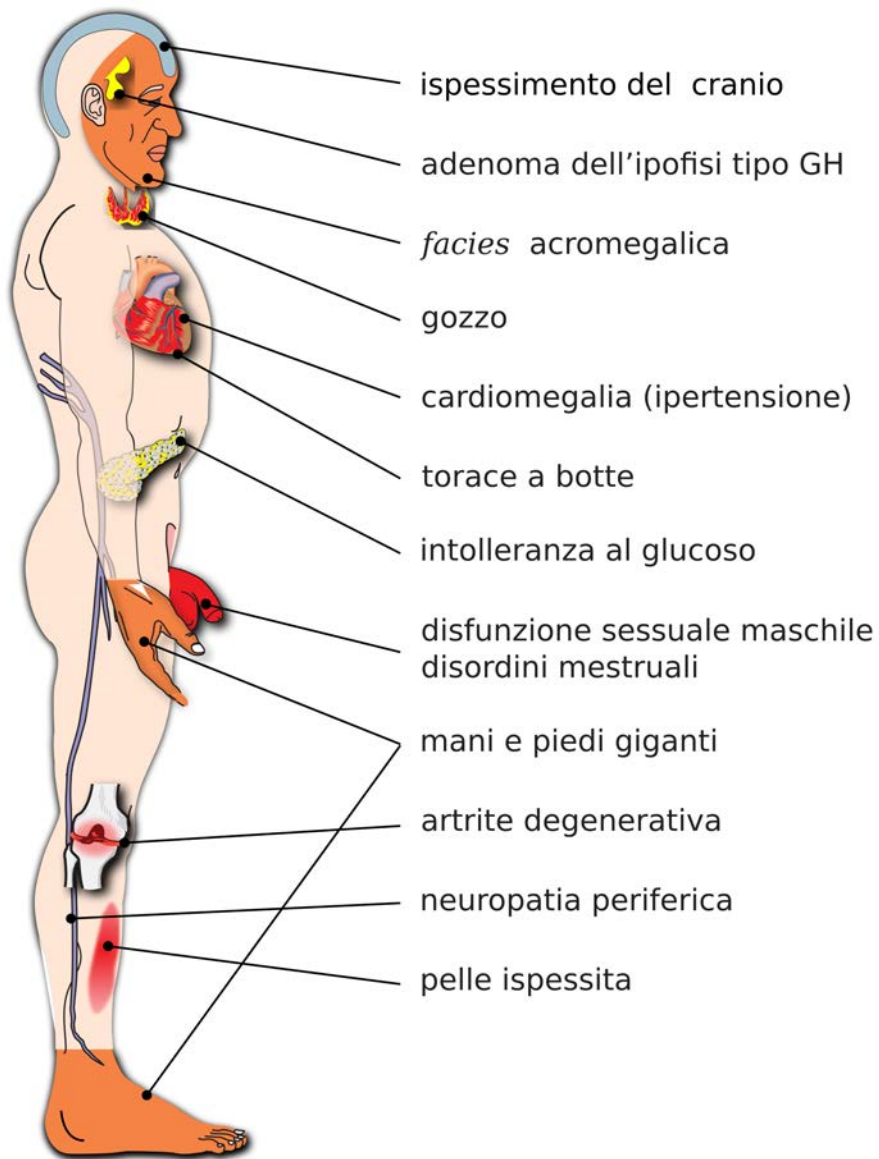
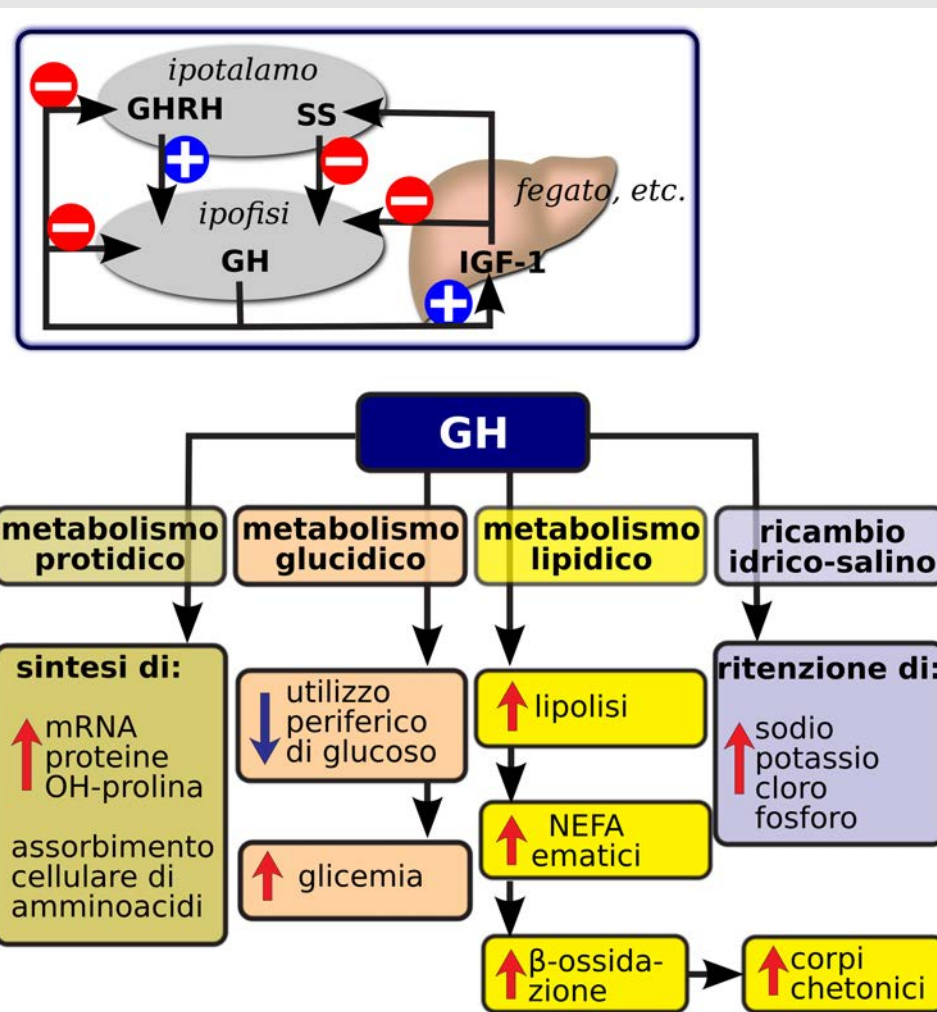


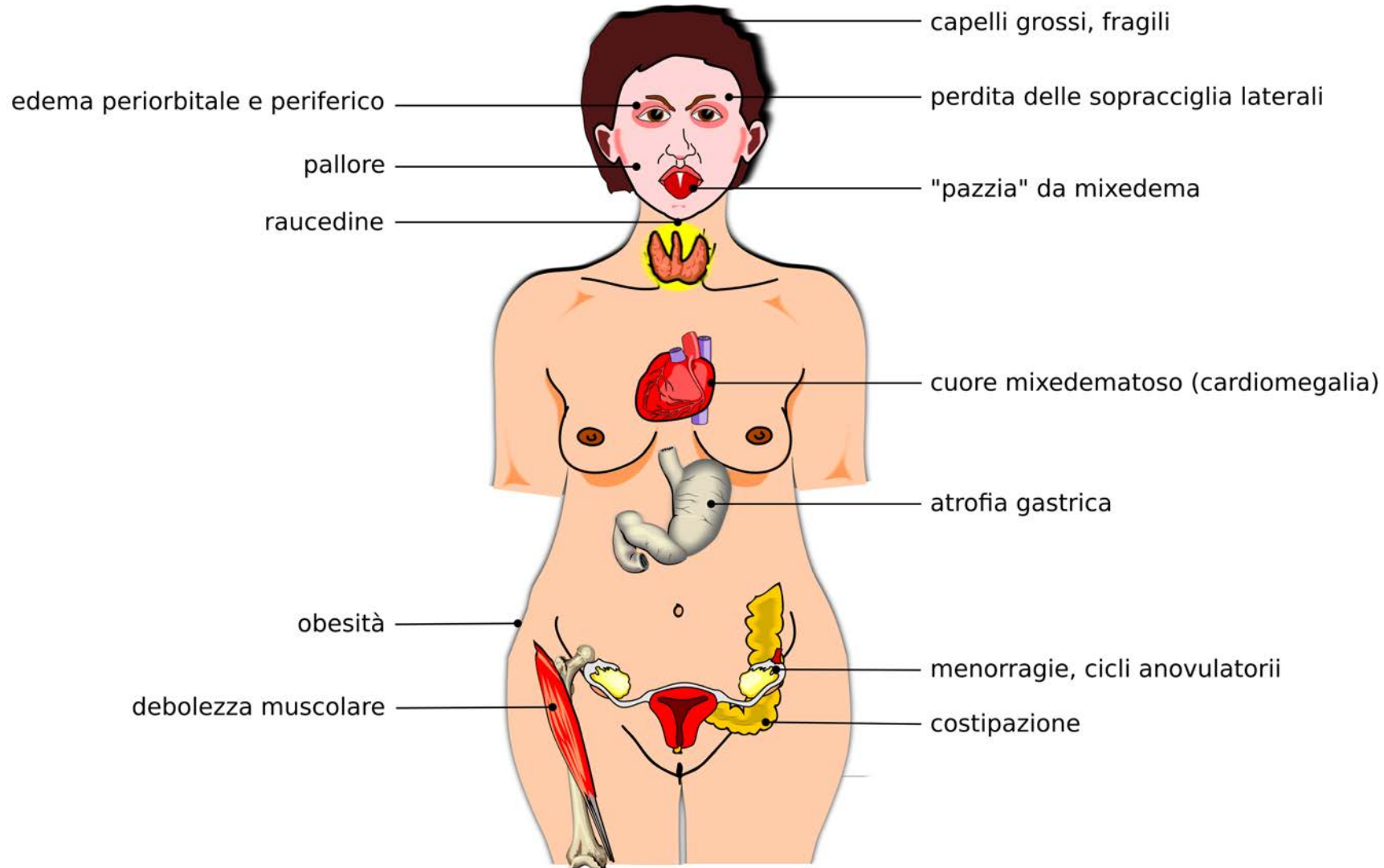
Figura 34.4. Acromegalia. Aspetti clinici (dx.)

Figura 34.5. Fisiopatologia dell'ormone della crescita (in basso).
 GH: growth hormone; SS: somatostatine; IGF: insulin like growth factor



34.2.6. ORMONI TIROIDEI

Ipo-tiroidismo



*Figura 34.6.
Ipo-tiroidismo,
sintomi clinici*

Iper-tiroidismo

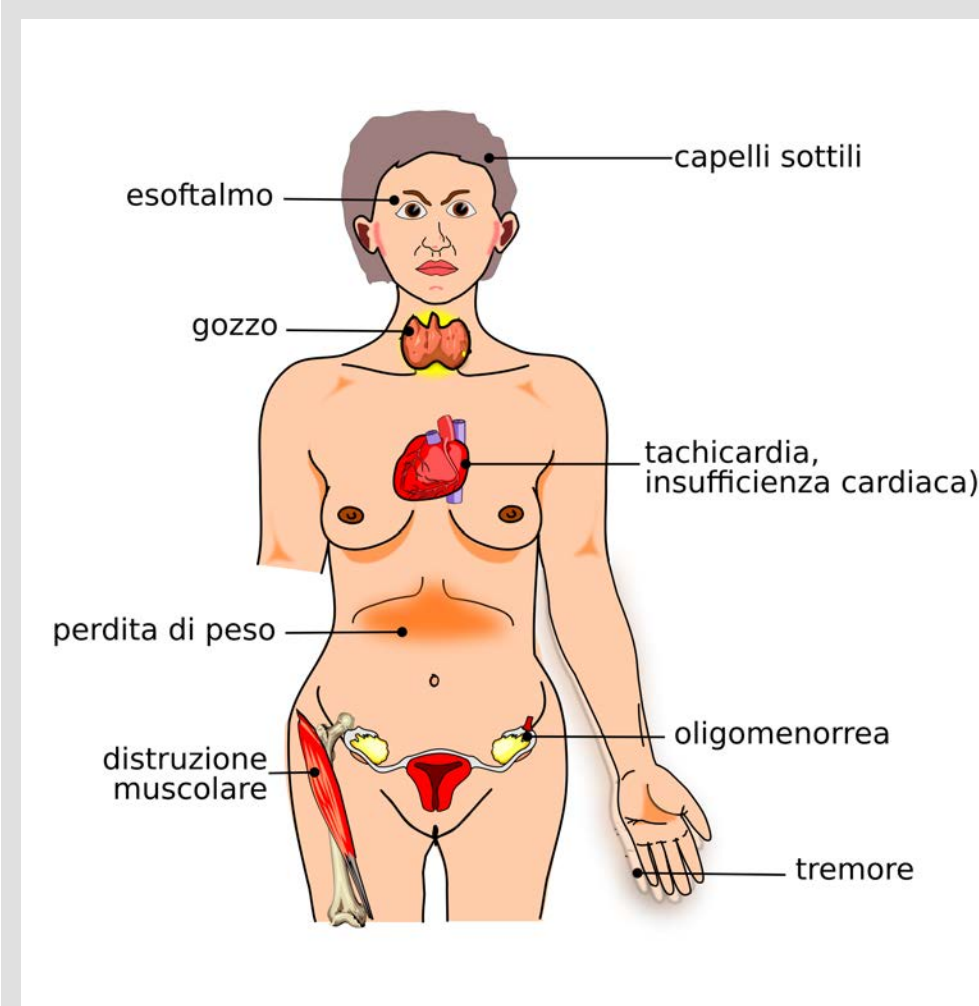
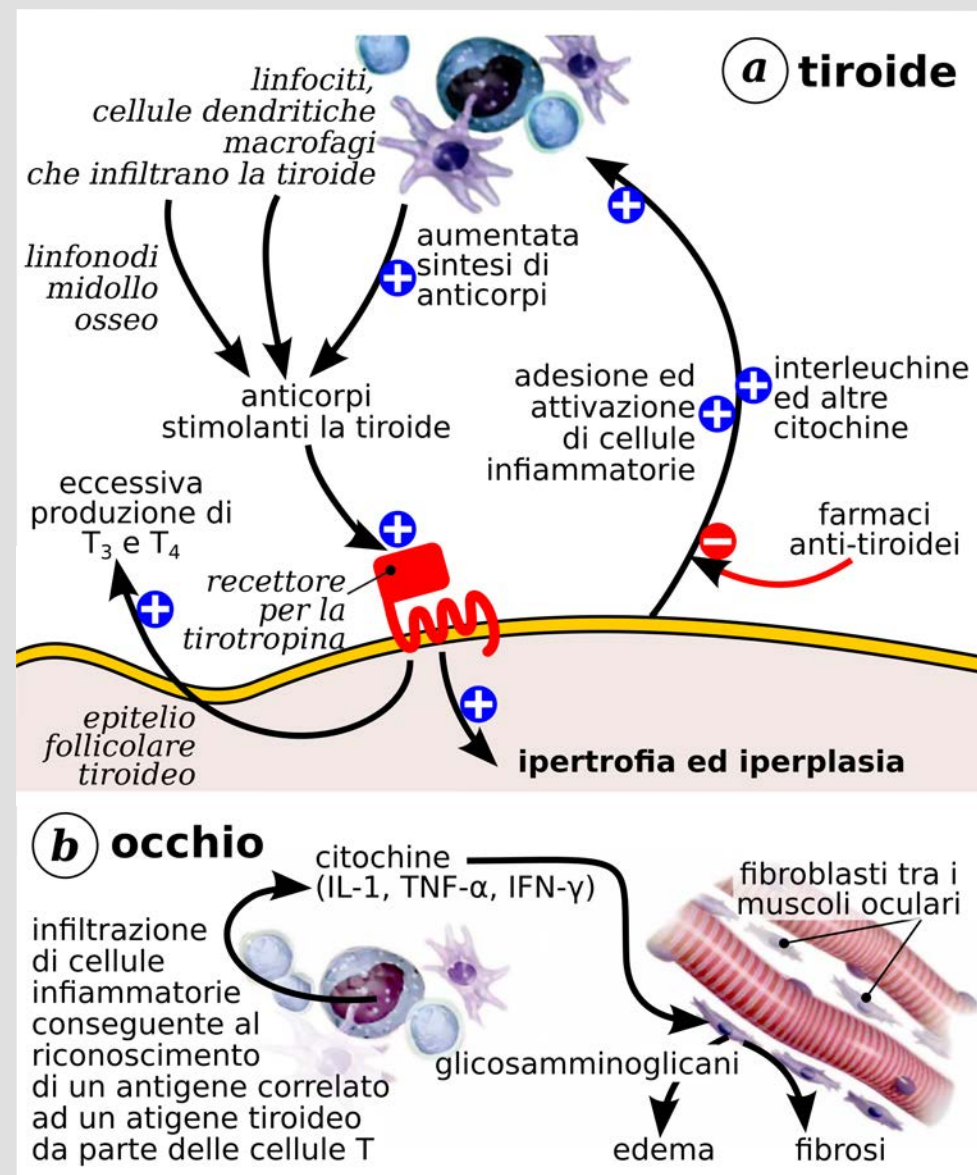


Figura 34.7. Iper-tiroidismo: morbo di Graves, clinica (in alto)
 Figura 34.8. Iper-tiroidismo: a) morbo di Graves, meccanismo patogenetico tiroideo; b) patogenesi delle lesioni oculari.
 Liberamente tratto da Weetman (2000) (a dx.)



Iper-paratiroidismo

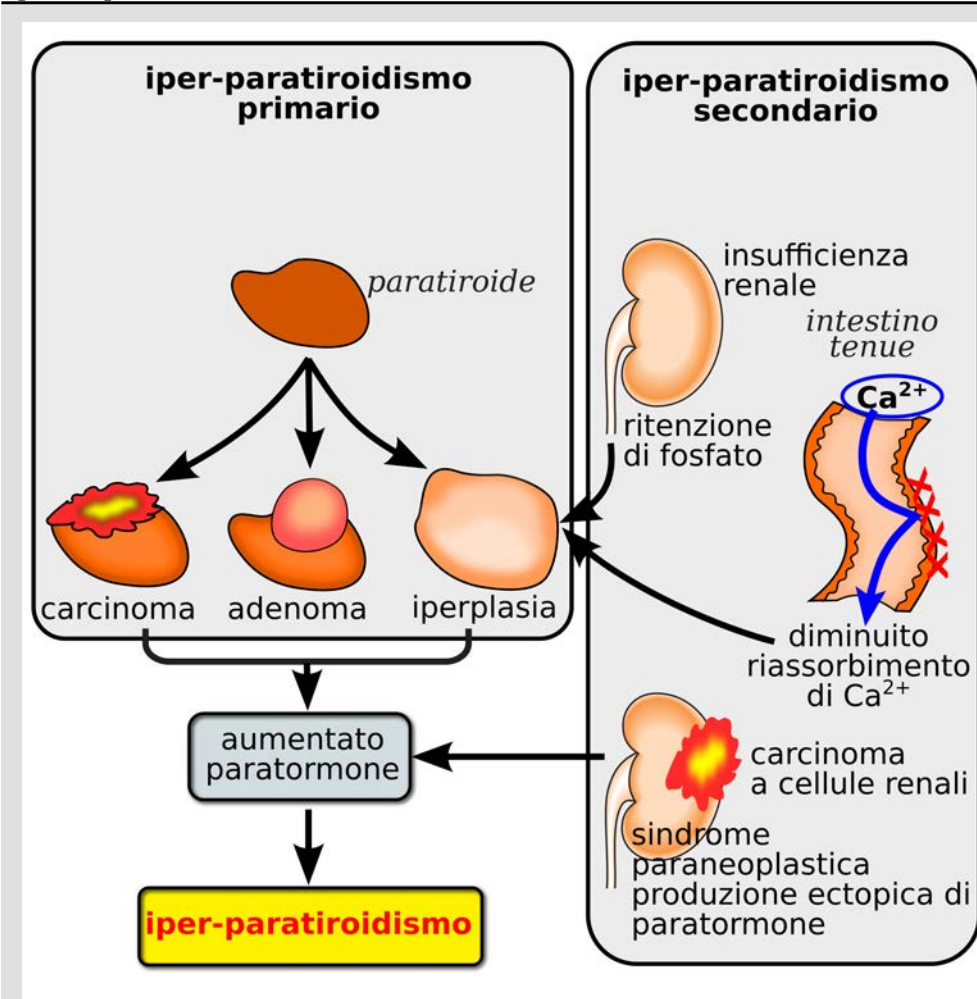


Figura 34.9. Ormone paratiroideo.
Liberamente tratto da: Rubin (1994)

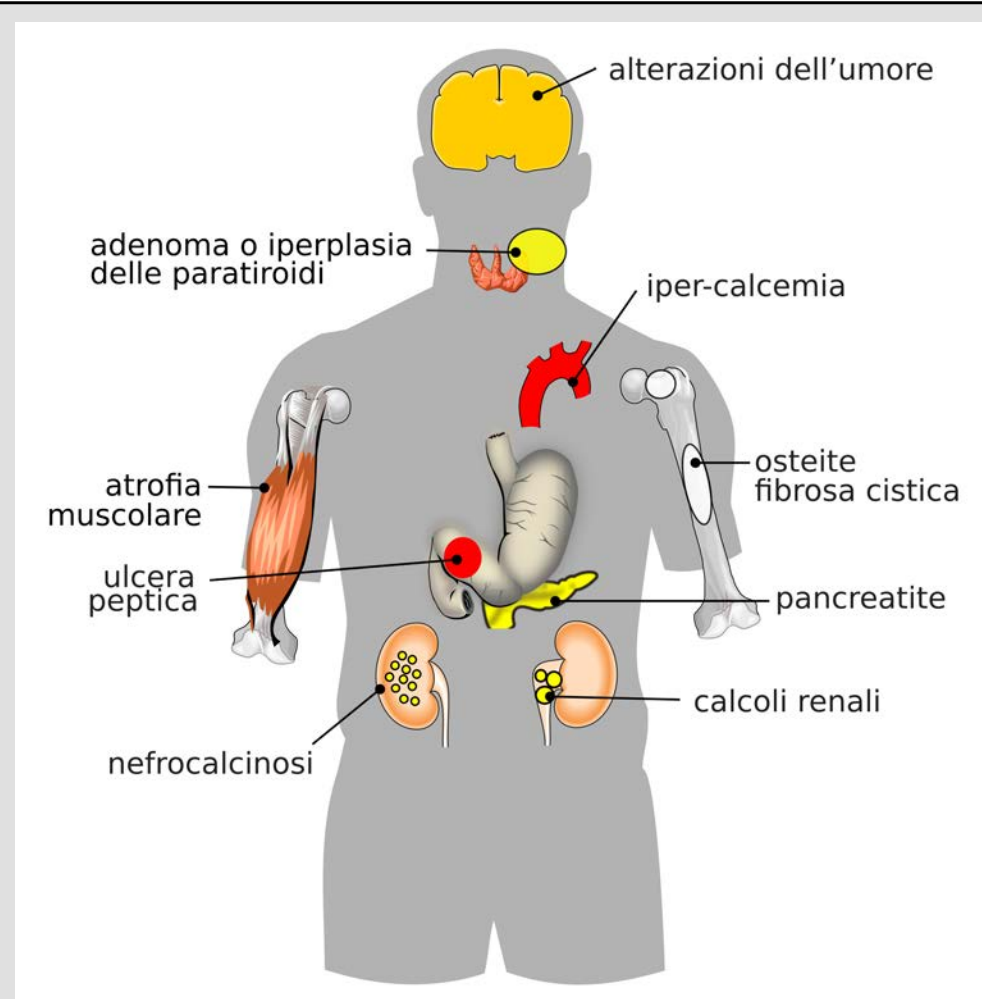


Figura 34.10. Aspetti principali dell'iper-paratiroidismo.
Liberamente tratto da: Rubin (1994)

34.2.7. ORMONI SURRENALICI

Iper-surrenalismo

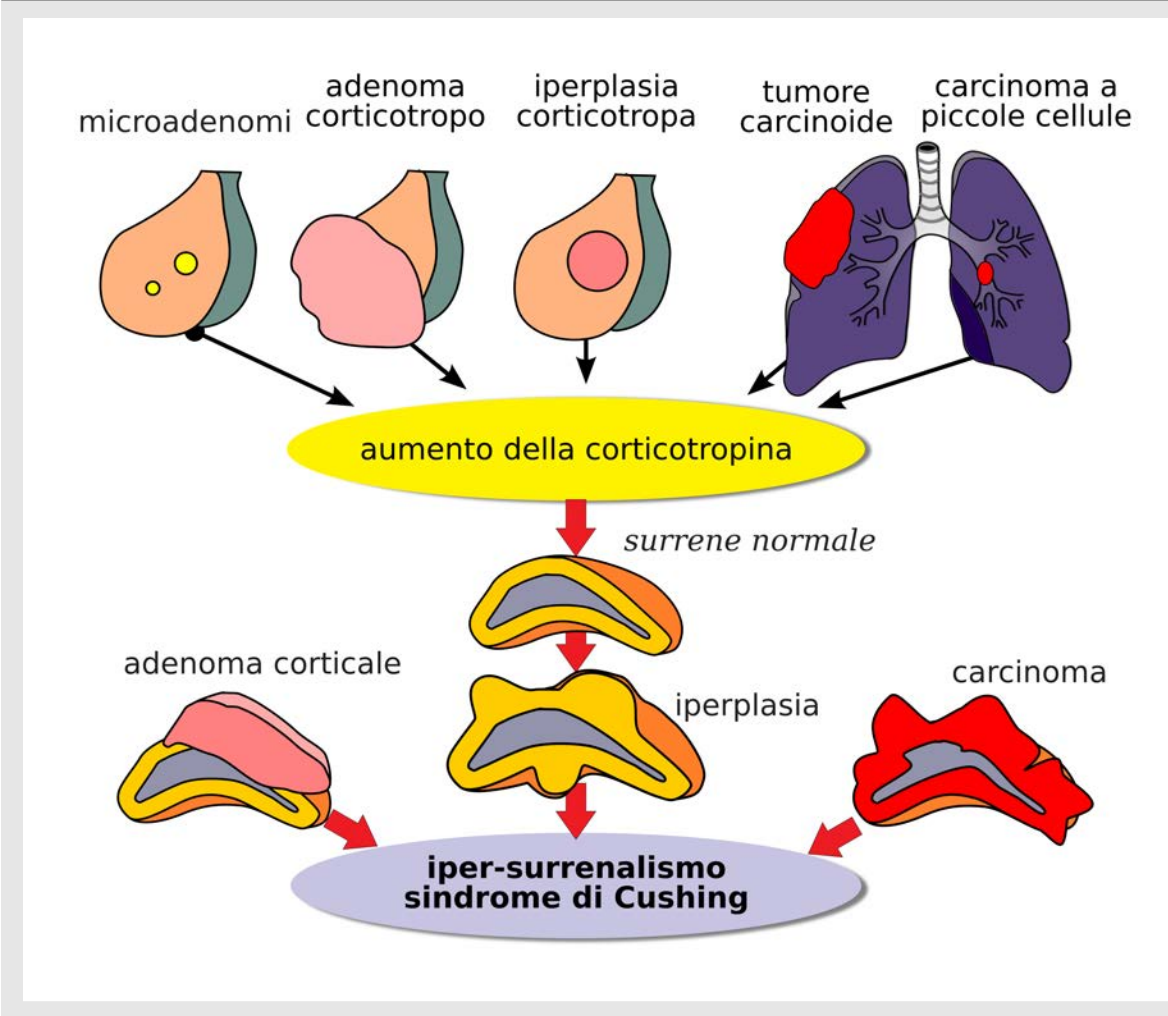


Figura 34.11. *Sindrome di Cushing: patogenesi*

Da Rubin (1994), modificato

Le due principali condizioni patologiche dell'iper-surrenalismo o sindrome di Cushing:

- corticotropina-dipendente (malattia di Cushing)
- corticotropina indipendente

Sindrome di Cushing: quadro clinico

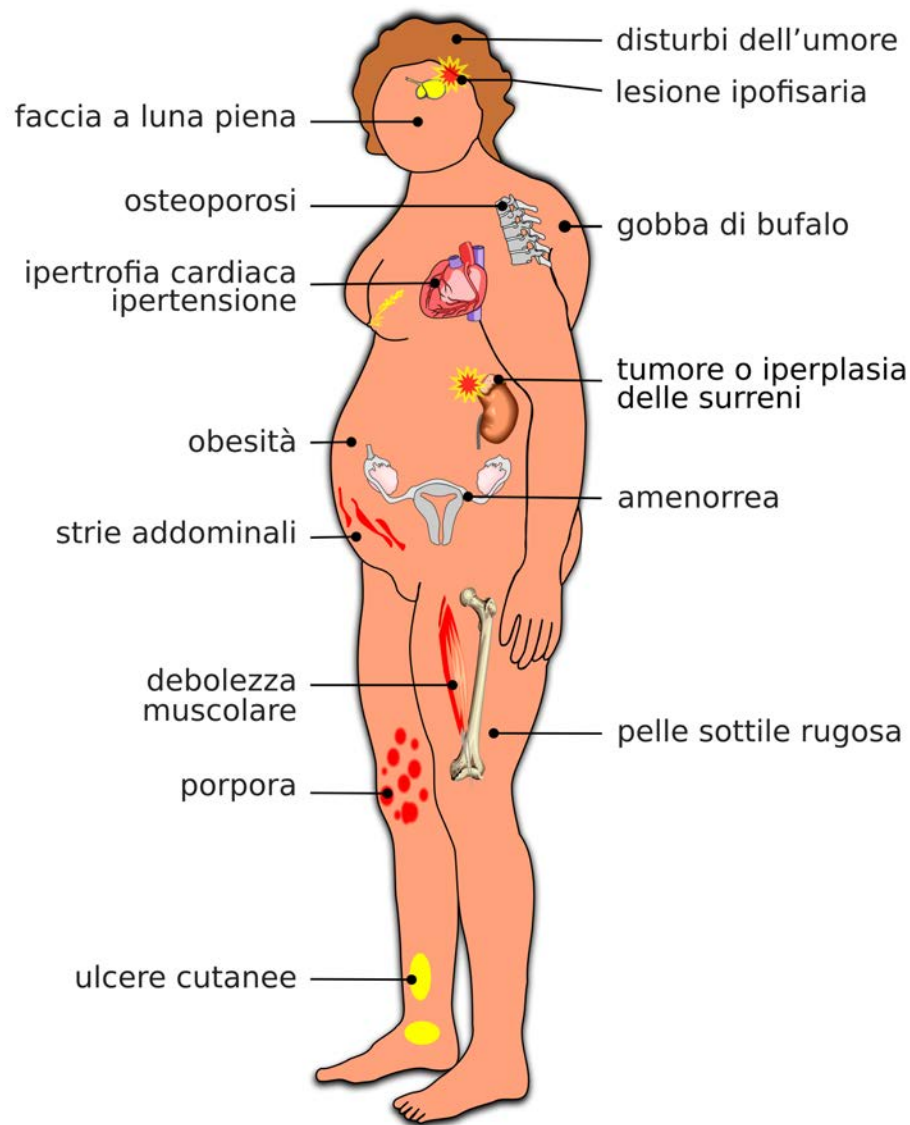


Figura 34.12. Aspetti clinici della sindrome di Cushing




La sindrome di Cushing è spesso iatrogena dovuta alla somministrazione di ormoni steroidei (cortisonici) a dosi farmacologiche assai superiori alle dosi fisiologiche ormonali

Tra gli altri effetti collaterali una terapia cortisonica di lunga durata provoca la soppressione della produzione endogena di ACTH con conseguente ipotrofia surrenalica


Se la terapia viene interrotta bruscamente il soggetto si trova nella incapacità di produrre livelli di ormoni surrenalici normali, con conseguente ipo-surrenalismo anche grave

Una interruzione lenta della terapia da tempo all'asse ipotalamo-ipofisi-surrene di riprendere il normale trofismo

iper-aldosteronismo

-  L'iper-aldosteronismo è una sindrome associata con iper-secrezione del principale ormone surrenalico mineralcorticoide: l'aldosterone
- L'iper-aldosteronismo primario più comune è dovuto ad un adenoma secernente del surrene (**sindrome di Conn**) o a iperplasia nodulare del surrene
- 
 - iper-aldosteronismo primario: stimolo per la eccessiva produzione dalla ghiandola surrenale stessa: non dipende da angiotensina II
 - iper-aldosteronismo secondario: lo stimolo per la iper-secrezione è extra-surrenalico: dipende da angiotensina II
-  La continua secrezione di aldosterone
- aumenta la secrezione di tubulare di potassio ed H^+ provoca deplezione di potassio ed Ipo-kaliemia
 - aumento della ritenzione di sodio provoca ipertensione
 - deplezione di potassio provoca alterazioni muscolari: debolezza
 - diminuzione della capacità di concentrazione delle urine: poliuria e polidipsia
 - danni cardiaci da ipertensione ed alterazioni elettrocardiografiche dovute alla diminuzione di potassio

Ipo-surrenalismo

 L'ipofunzione delle surrenali include tutte le situazioni nelle quali la secrezione di ormoni steroidei è al di sotto delle richieste del corpo


Si divide in:

● *primaria: incapacità primaria delle surreni di elaborare quantità sufficienti di ormone (**morbo di Addison**) causata da:*

- distruzione anatomica della ghiandola (autoimmune, chirurgica, da causa infettiva, emorragie metastasi)
- incapacità metabolica (congenita, da agenti citotossici)


● *secondaria: incapacità primaria di elaborare ACTH, con conseguente incapacità secondaria delle surreni di elaborare ormoni steroidi causata da:*

- ipo-pituitarismo
- soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisario (steroidi esogeni, steroidi endogeni ectopici da tumori)

 Morbo di Addison: effetti principali

- eccesso di ACTH (pigmentazione pelle e mucose)
- assenza di effetto anabolizzante (debolezza, perdita di peso)
- ipotensione

34.3. *Pancreas endocrino*

 Il pancreas endocrino è costituito da circa 1 milione di unità microscopiche, le isole di Langerhans, ciascuna delle quali è composta da diversi tipi di cellule

- le cellule α (15-20%) producono il glucagone
- le cellule β (70% circa delle cellule insulari) producono ed immagazzinano insulina
- le cellule δ (5-10%) contengono somatostatina, che inibisce il rilascio del glucagone e dell'insulina
- le cellule PP (1-2%), presenti anche nel pancreas esocrino, producono un polipeptide che svolge diverse funzioni in ambito gastro-intestinale: stimolazione della secrezione di enzimi, inibizione della motilità intestinale

 Le due principali condizioni patologiche che interessano le isole di Langerhans sono

- diabete mellito
- tumori delle cellule insulari

34.4. Principali fonti utilizzate

Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (1999) *Robbins pathologic basis of disease*. VI ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia

Jameson, J.L. (2008) *Principles of endocrinology*. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 2187-2195

Jameson, J.L., Weetman, A.P. (2008) *Disorders of the thyroid gland*. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 2224-2247

Melmed, S., Jameson, J.L. (2008) *Disorders of the anterior pituitary and hypothalamus*. In Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 2195-2216

Robertson, G.L. (2008) *Disorders of the neurohypophysis*. In Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 2217-2224

Rubin, R., Farber, J.L. (1994) *Pathology*. II ed. Lippincott, Philadelphia

Weetman, A.P. (2000) *Grave's disease*. *New Engl. J. Med.* 343, 1236-1248

Williams, G.H., Dluhy, R.G. (2008) *Disorders of the adrenal cortex*. In Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 2247-2269



35. *Obesità e diabete mellito*

II edizione



(vale per tutto il capitolo)

35. Obesità e diabete mellito.....	1093	35.2.1. Complicanze endocrine.....	1108
35.1. OBESITÀ.....	1095	35.2.2. Dislipidemia.....	1108
35.1.1. Indice di massa corporea (body mass index BMI).....	1095	35.2.3. Disfunzioni riproduttive.....	1109
35.1.2. Distribuzione regionale delle masse adipose.....	1096	35.2.4. Complicanze cardiovascolari.....	1109
35.1.3. Omeostasi del peso corporeo.....	1097	35.2.5. Ulteriori possibili complicanze.....	1109
35.1.4. Il cervello ed il controllo omeostatico del peso corporeo.....	1098	35.3. LA RESISTENZA ALL'INSULINA E LA SINDROME METABOLICA.....	1110
35.1.5. Leptina adipocitaria e regolazione della massa di tessuto adiposo.....	1099	35.3.1. Aspetti principali.....	1110
35.1.6. Risposte biologiche alla leptina.....	1100	35.3.2. Fisiopatologia della sindrome metabolica.....	1111
35.1.7. Endo-cannabinoidi.....	1101	35.3.3. Mediatori della sindrome metabolica.....	1112
35.1.8. Ormoni gastro-enterici.....	1101	35.4. DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DEL DIABETE MELLITO.....	1113
35.1.9. La spesa energetica dipende da diversi fattori.....	1102	35.4.1. I due tipi di diabete primitivo.....	1114
35.1.10. Obesità: patogenesi.....	1103	35.5. PATOGENESI DEL DIABETE PRIMITIVO.....	1115
35.1.11. Complicazioni cliniche dell'obesità.....	1105	35.5.1. Metabolismo normale dell'insulina.....	1115
35.1.12. Correlazioni cliniche.....	1106	35.5.2. Effetti metabolici dell'insulina.....	1116
35.1.13. Gli adipociti come organo endocrino.....	1107	35.5.3. Recettori cellulari per il glucosio ed azione insulinica.....	1116
35.2. COMPLICANZE MULTI-SISTEMICHE DELL'OBESITÀ.....	1108	35.5.4. Intolleranza al glucosio.....	1117

35.5.5. Patogenesi del diabete mellito di tipo I.....	1118	35.7.2. Prodotti della glicosilazione non enzimatica e patogenesi delle complicanze del diabete.....	1127
35.5.6. Distruzione delle cellule β del pancreas.....	1119	35.7.3. Iperglicemia intra-cellulare: alterazione del metabolismo degli alcali poliidrossilici.....	1128
35.6. PATOGENESI DEL DIABETE MELLITO DI TIPO II (NON INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS, NIDDM).....	1121	35.7.4. Morfologia del diabete mellito e delle sue complicanze tardive.....	1129
35.6.1. Patogenesi molecolare.....	1121	35.7.5. Sistema vascolare.....	1131
35.6.2. Alterazioni metaboliche caratterizzanti il diabete di tipo II.....	1123	35.7.6. Nefropatia diabetica.....	1133
35.6.3. Alterazione della secrezione insulinica.....	1123	35.7.7. Complicazioni oculari.....	1133
35.6.4. Insulino-resistenza.....	1124	35.7.8. Neuropatia diabetica.....	1133
35.6.5. Obesità.....	1125	35.7.9. Correlazioni cliniche.....	1134
35.6.6. Amilina.....	1125	35.8. ESITO DA DIABETE.....	1135
35.7. PATOGENESI DELLE COMPLICANZE DEL DIABETE.....	1126	35.8.1. Prospettive.....	1135
35.7.1. Glicosilazione non enzimatica.....	1126	35.9. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1136



35.1. Obesità

Definizione di obesità

Si definisce obesità un eccesso di tessuto adiposo rispetto alla massa corporea magra

35.1.1. INDICE DI MASSA CORPOREA (**BODY MASS INDEX BMI**)

Tabella 35.68: Rapporto tra BMI (body mass index, indice di massa corporea) e obesità

$$\text{BMI} = [\text{peso (kg)}] : A [\text{altezza (m)}]^2$$

BMI	classificazione
> 18.5	sottopeso
18.6-24.9	normale
25.0-29.9	sovrapeso
30.0-40.0	obeso
> 40.1	grande obeso (patologico)

 Benché accurata questa classificazione non tiene conto della differenza tra massa magra e massa grassa:

- es.: un individuo anziano con ridotta massa muscolare in presenza di un normale BMI, potrebbe comunque avere tessuto adiposo in eccesso

35.1.2. DISTRIBUZIONE REGIONALE DELLE MASSE ADIPOSE

☞ La distribuzione regionale della massa adiposa è correlata al rischio di conseguenze patologiche dell'obesità
 Masse adipose in differenti parti del corpo esercitano funzioni fisiologiche differenti:

- metabolismo energetico
- secrezione di proteine circolanti
- secrezione di metaboliti
- protezione fisica di organi
- morfologia esterna

☞ L'**obesità addominale** (o adiposità centrale o adiposità visceroadominale "a forma di mela") comporta un aumentato rischio di:

- diabete
- ipertensione
- cardiopatia
- aumentata incidenza di alcune neoplasie maligne

rispetto ai soggetti con **obesità gluteo-femorale** "a pera"

Figura 35.1. Obesità visceroadominale (a forma di mela) e obesità gluteo-femorale (a forma di pera)

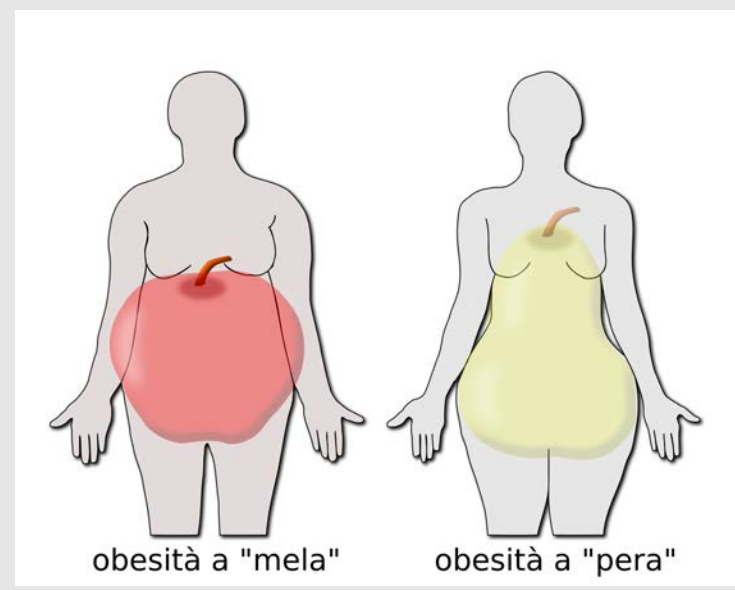


Tabella 35.69: i parametri del rischio da obesità addominale

parametro	uomo	donna
circonferenza addominale	> 102 cm	> 88 cm
rapp. circonferenza addominale/circonferenza anche	< 0.9	> 0.85

35.1.3. OMEOSTASI DEL PESO CORPOREO

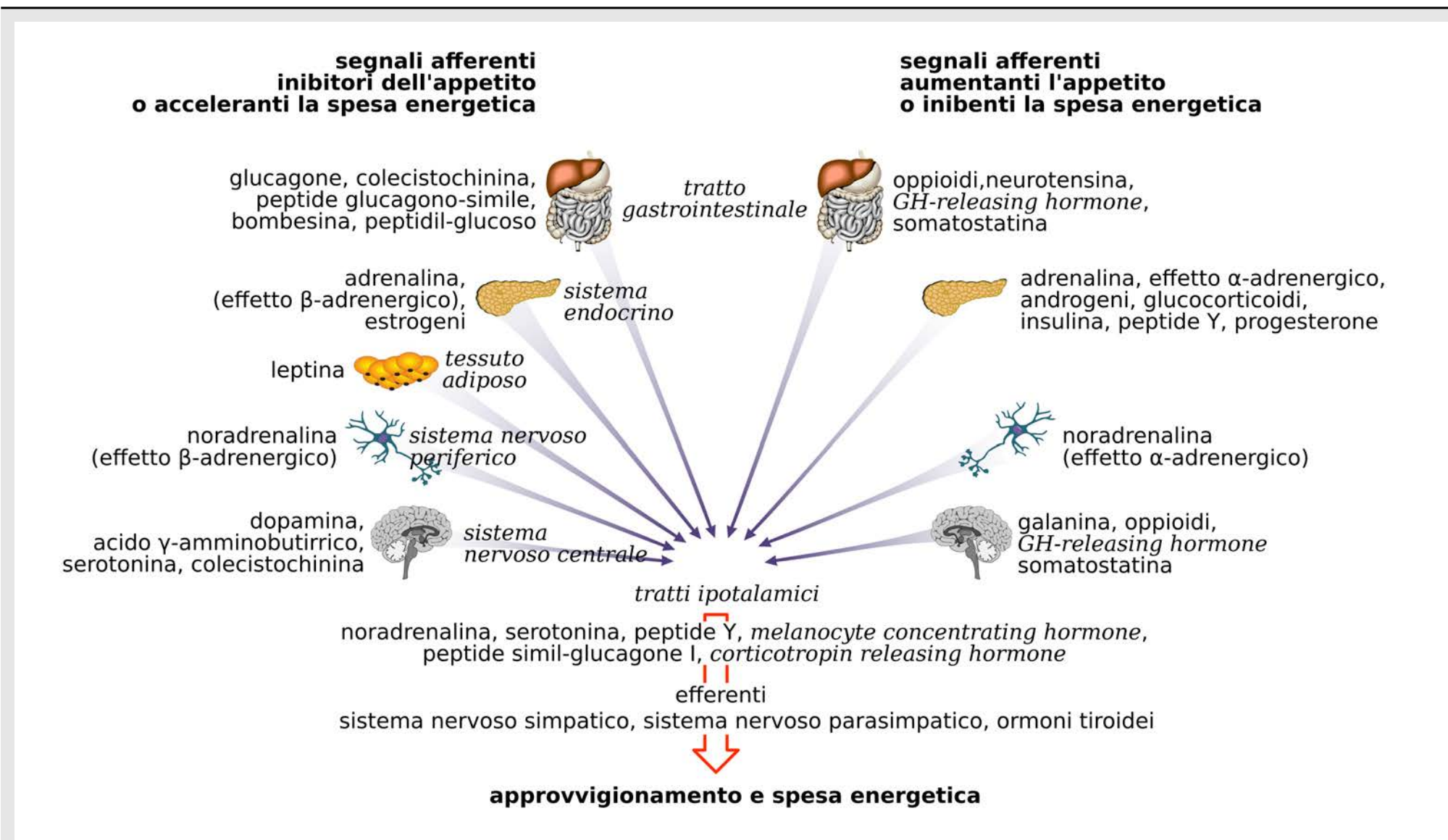


Figura 35.2. Mediatori chimici del bilancio energetico

35.1.4. IL CERVELLO ED IL CONTROLLO OMEOSTATICO DEL PESO CORPOREO

Figura 35.3. Leptina: regolazione del tessuto adiposo: la leptina

Da: Friedman (1998), ridisegnato



Qualunque sia la genesi dell'obesità il meccanismo imprescindibile è quello dell'assunzione di una quantità di calorie superiore a quelle consumate

Lo sbilanciamento tra calorie assunte e calorie consumate anche se lieve può condurre negli anni ad un significativo aumento di peso

- es.: 8 calorie in eccesso al giorno per 30 anni conducono ad un aumento di 10 kg



Il cervello riceve i segnali ormonali e neuronali dalla periferia su

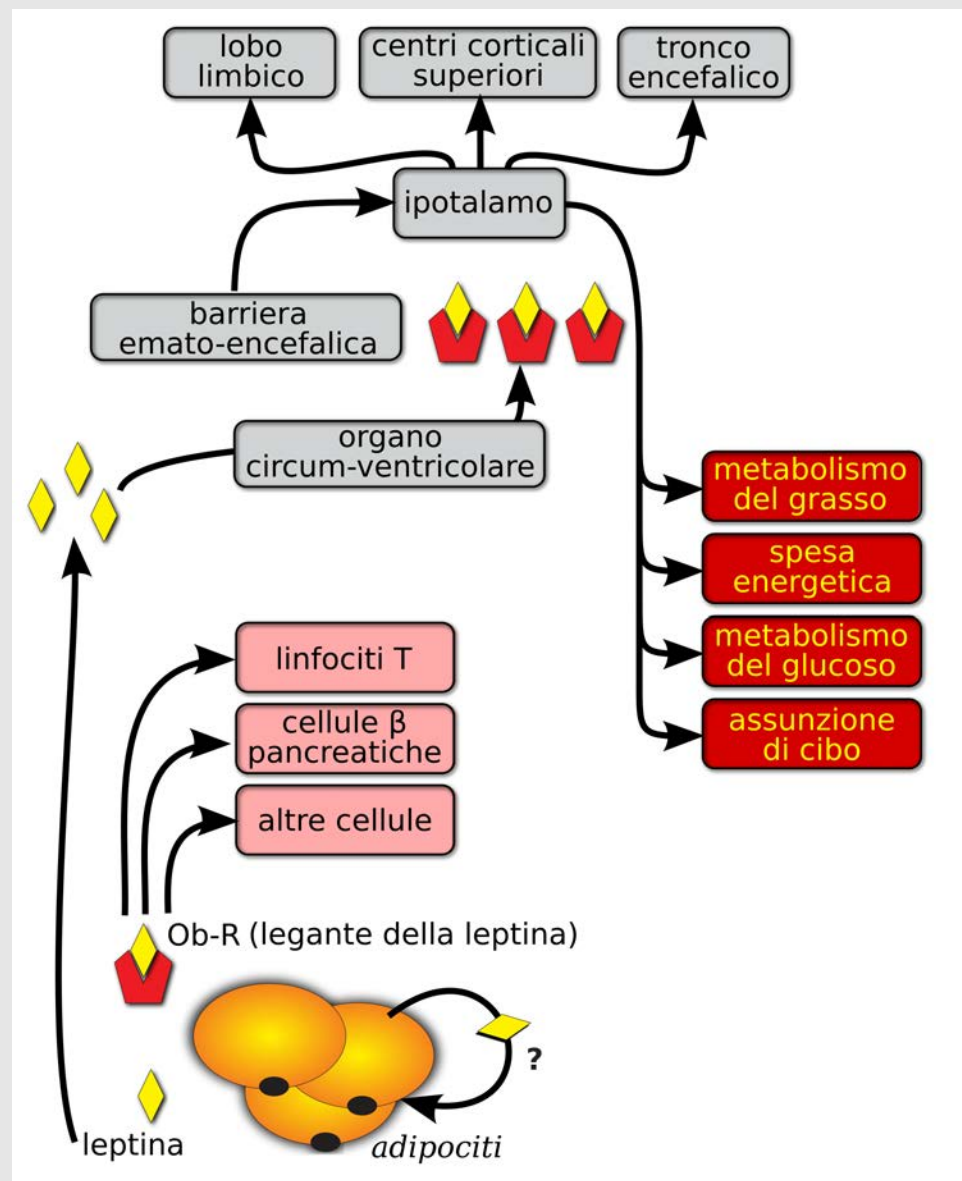
- deficit o surplus di cibo
- il tasso di consumo delle riserve energetiche

Il cervello risponde modulando:


- modelli comportamentali
- sistema endocrino
- sistema nervoso autonomo

cercando di mantenere l'omeostasi energetica

Il principale sistema ormonale coinvolto è rappresentato dalla leptina prodotta dal tessuto adiposo e dai suoi recettori



35.1.5. LEPTINA ADIPOCITARIA E REGOLAZIONE DELLA MASSA DI TESSUTO ADIPOSO

 Il clonaggio del gene *ob* e la caratterizzazione del suo prodotto genico, la leptina, indicano che il contenuto in grasso del corpo è sotto controllo omeostatico

I dati disponibili indicano che la leptina è il segnale afferente in un *loop a feed back* negativo che mantiene il livello della massa adiposa costante

La leptina viene secreta dagli adipociti sia come una proteina da 16 kDa sia legata ad una forma solubile del suo recettore (Ob-R)

 Il livello di leptina è correlato positivamente con le variazioni del grasso corporeo


- un incremento nel livello di leptina provoca un bilancio energetico negativo: spesa energetica > apporto calorico con la dieta

- un decremento nel livello di leptina provoca un bilancio energetico positivo: apporto calorico con la dieta > spesa energetica

 La leptina agisce fundamentalmente sull'ipotalamo

Esistono estese connessioni tra l'ipotalamo e le altre zone del cervello, perciò indirettamente la leptina agisce su altri centri

La leptina agisce centralmente diminuendo l'apporto dietetico e modulando il metabolismo del grasso e del glucosio

 La leptina agisce perifericamente sui linfociti T, sulle isole pancreatiche, ed altri tessuti

35.1.6. RISPOSTE BIOLOGICHE ALLA LEPTINA

Figura 35.4. Leptina: risposte biologiche. MC4-R: recettore per melanocortina; MSH: melanocyte stimulating hormone; CRH: corticotropin releasing hormone; NPY: neuropeptide Y; GnRH: gonadotropin releasing hormone; GHRH: growth hormone releasing hormone. Modificato da: Friedman (1998)

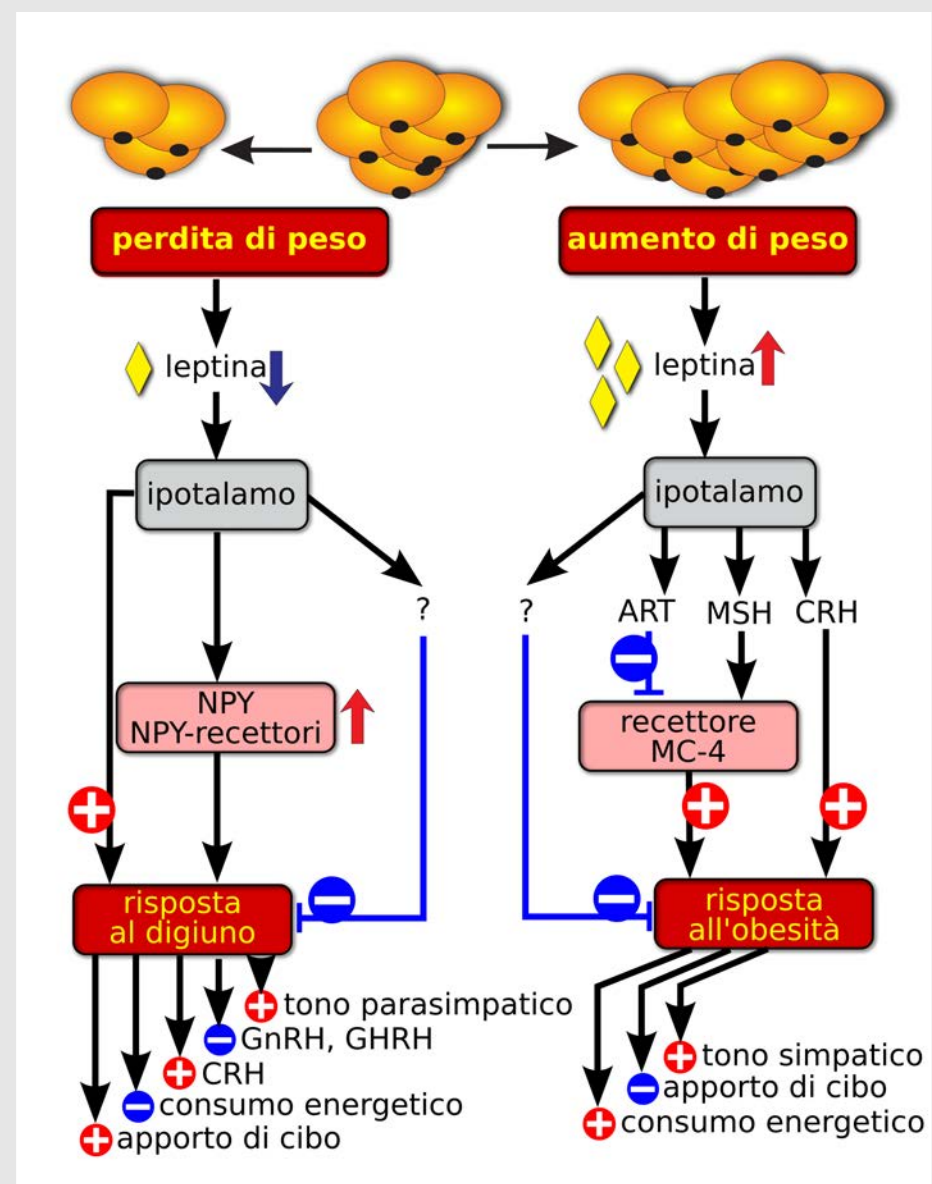
La leptina agisce come parte di un *loop a feedback* che tende a mantenere costanti i depositi adiposi

- una perdita di grasso corporeo (digiuno) provoca una diminuzione di leptina, che a sua volta provoca un bilancio energetico positivo in cui l'apporto di cibo è superiore al consumo energetico
- un aumento del grasso provoca un incremento dei livelli di leptina ed un bilancio energetico negativo

Vari peptidi ipotalamici mediano queste risposte. Tra questi:

- il recettore per la melanocortina (MC4-R) ed i suoi ligandi MSH e ART, sono probabilmente necessari per le risposte biologiche che si osservano a seguito di un aumento dei livelli di leptina
- il CRH (*corticotropin releasing hormone*) media alcuni degli effetti della leptina
- il NPY (neuropeptide Y) è un componente importante della risposta biologica a bassi livelli di leptina e al digiuno prolungato

L'importanza di altri fattori è certa anche se il ruolo preciso e meccanismi correlati non sono stati ancora precisati



35.1.7. ENDO-CANNABINOIDI

- ☞ Gli endo-cannabinoidi sono lipidi endogeni che si legano ai recettori per i cannabinoidi
- recettori per i cannabinoidi si trovano nei nuclei ipotalamici coinvolti nel controllo del bilancio energetico e della massa corporea ed inoltre nel tessuto adiposo e nel tratto gastroenterico

35.1.8. ORMONI GASTRO-ENTERICI

- ☞ Il tratto gastro-enterico gioca un ruolo centrale nell'omeostasi legata al consumo energetico:

● *contiene recettori che convogliano informazioni lungo le fibre vagali sino al nucleo tractus solitarius nel tronco encefalico*

- mecano-recettori
- recettori chemo-sensitivi

● *produce alcuni ormoni in grado di segnalare al sistema nervoso centrale e di regolare l'apporto energetico:*

- colecistochinina
- peptide Y
- peptide glucagono-simile
- exendina-4
- amilina
- ghrelina
- insulina
- altre sostanze

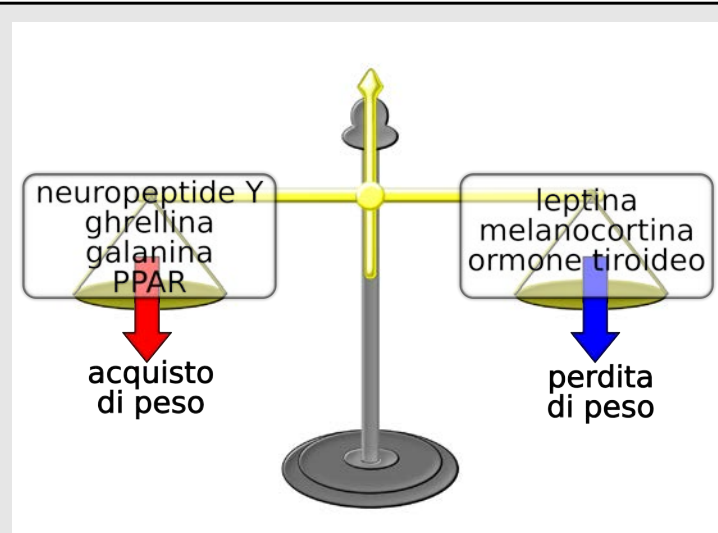


Figura 35.5. Bilancio del peso corporeo
Liberamente tratto da Goldstein (2008)

GLP: glucagon-like peptide (peptide glucagono-simile); PPAR: peroxisome proliferator-activated receptor (recettore dei peroxisomi attivato dalla proliferazione)

35.1.9. LA SPESA ENERGETICA DIPENDE DA DIVERSI FATTORI



La spesa energetica complessiva (*total daily energetic expenditure*, TEE) si compone di:

- consumo energetico a riposo: normale funzionamento delle cellule e degli organi (approx. 70%)
- effetto termico degli alimenti: aumento del consumo energetico per la digestione (approx. 10%)
- energia consumata per l'attività fisica: include l'attività fisica volontaria e non volontaria

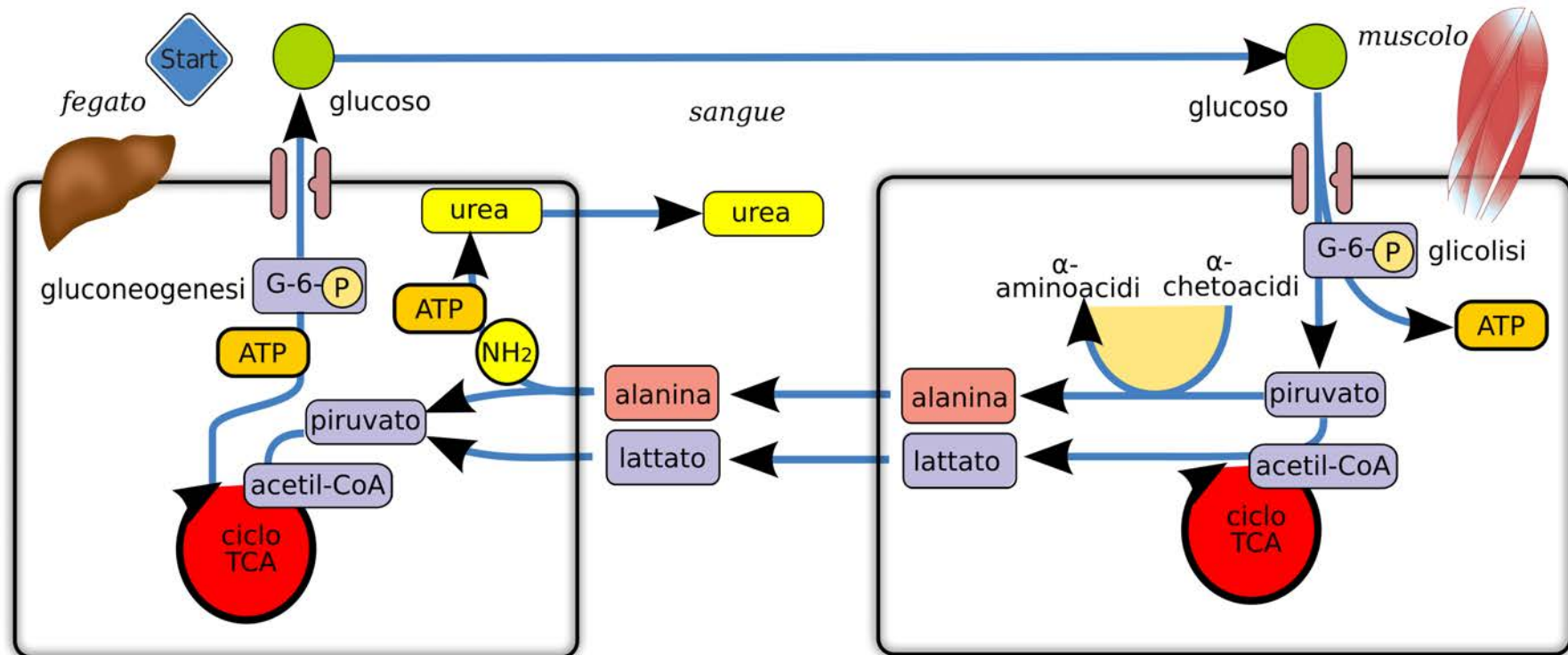


Figura 35.6. Il ciclo di Cori (glucoso-lattato) è associato al ciclo dell'alanina consentendo lo switch anabolismo/catabolismo muscolare in funzione della concentrazione ematica di glucoso

35.1.10. OBESITÀ: PATOGENESI

☞ L'obesità ha proporzioni epidemiche con una prevalenza in aumento nelle società ad alto tenore socio-economico:

- sovrappeso: 1 miliardo di adulti
- obesi: 300 milioni di adulti

Più preoccupante è la situazione dei giovani:

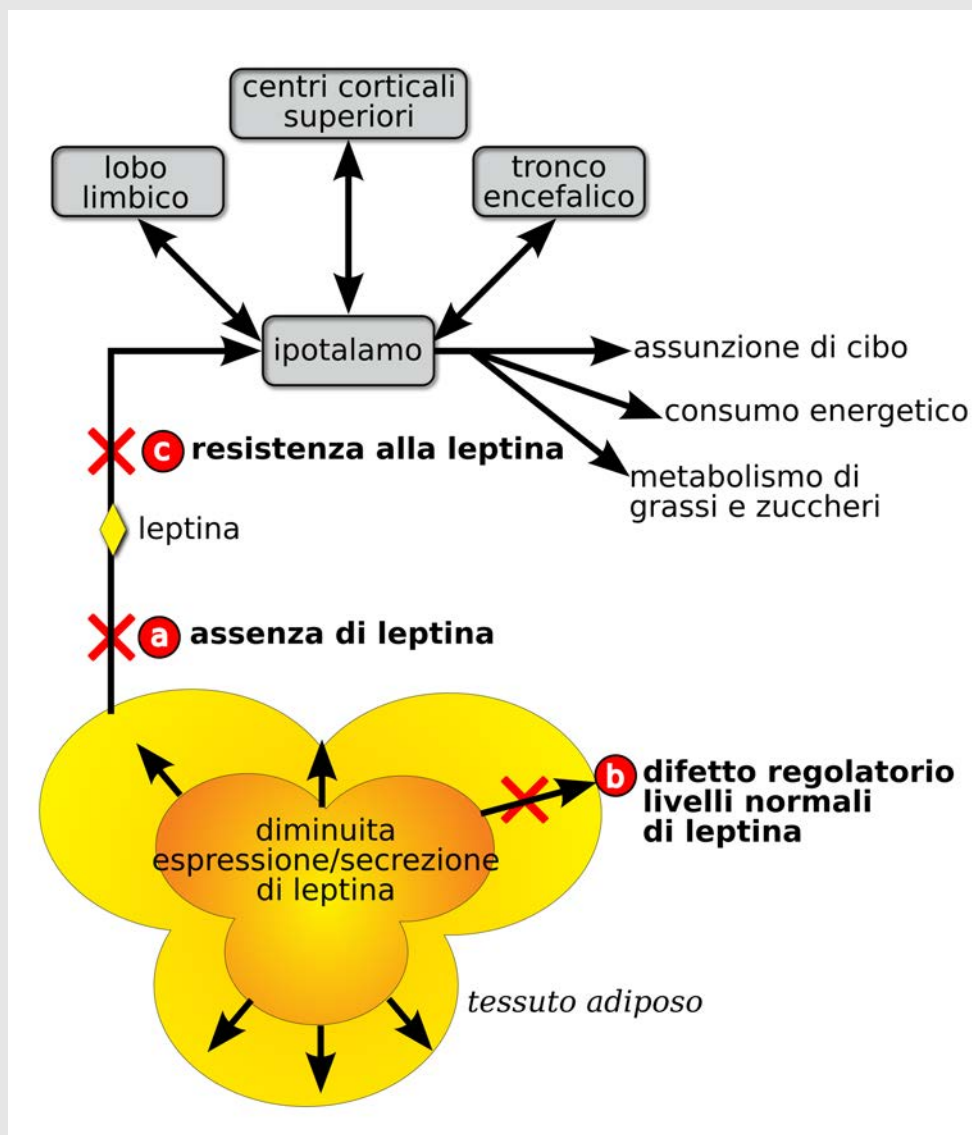
- obesi o al limite dell'obesità: 15% dei bambini e degli adolescenti

☞ L'obesità è una patologia multifattoriale. Fattori:

- genetici
- metabolici
- fisiologici
- sociali
- comportamentali

☞ Essendo causata da un apporto energetico superiore al consumo, difetti nel consumo potrebbero essere causa di obesità: tuttavia non si è trovata alcuna alterazione significativa in questo parametro che possa essere indicata come causa e non conseguenza dell'obesità

Figura 35.7. Patogenesi dell'obesità. Da: Friedman (1998), modif.



Fattori genetici



Sono stati individuati *link* con più di 250 geni e regioni cromosomiche, tra cui:

- mutazioni nel recettore per la melanocortina *melanocortin-4 receptor* (MC4R)
- mutazioni nel recettore per la leptina

Fattori ambientali



- Durante l'evoluzione si sono sviluppati meccanismi di controllo del peso per proteggere contro la perdita di peso in tempi di carestia, anche a scapito del controllo della obesità in tempi di abbondanza
 - Quindi la naturale tendenza all'accumulo di riserve in una società che non conosce carestie deve essere combattuta attivamente con comportamenti sociali e personali parzialmente contrari agli stimoli naturali
 - L'assunzione di cibo poi è da sempre legata ad abitudini sociali che non sempre sono in accordo con il mantenimento del bilanciamento dietetico
-

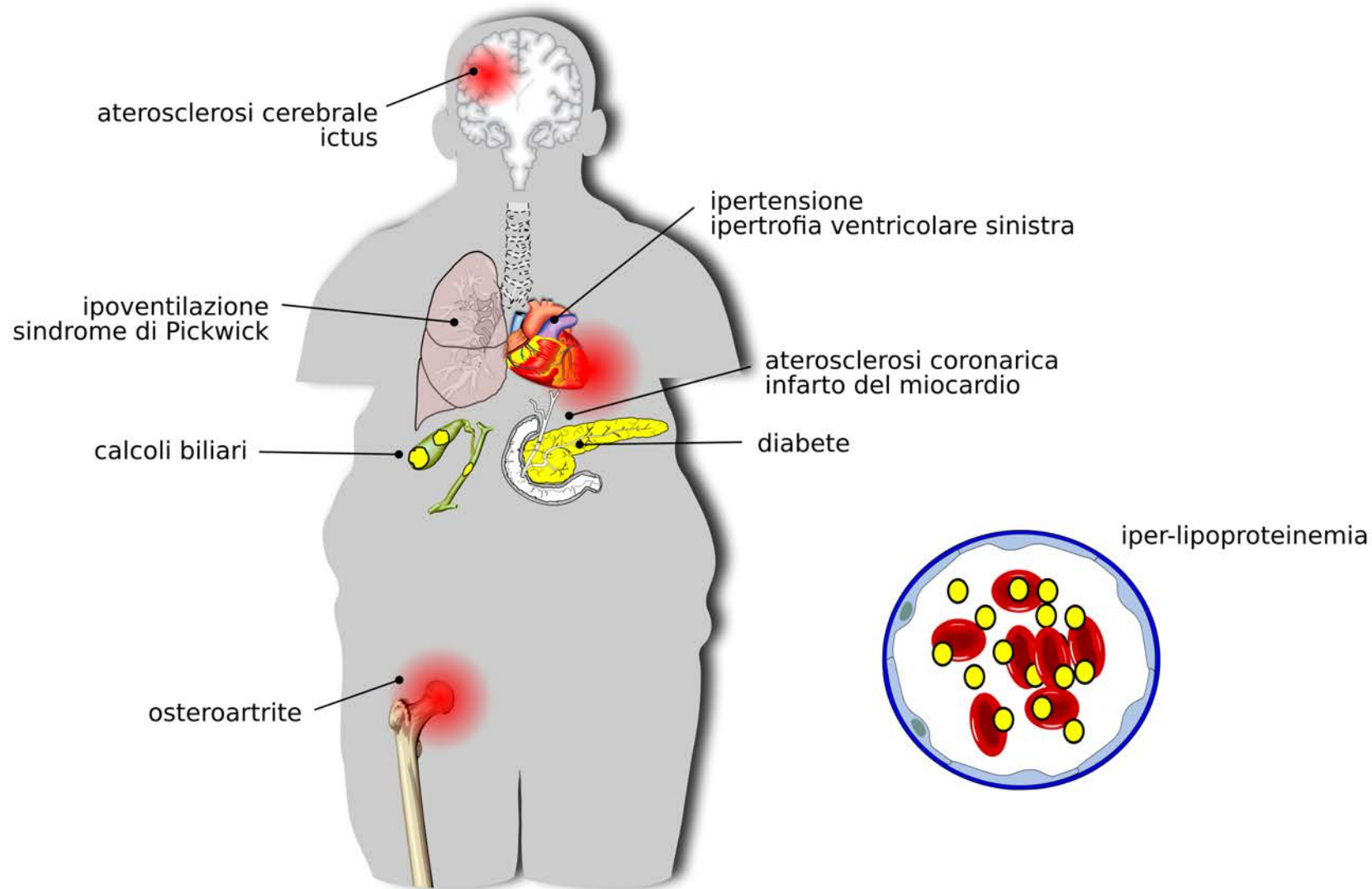

35.1.11. COMPLICAZIONI CLINICHE DELL'OBESITÀ

Figura 35.8. Complicazioni cliniche dell'obesità. Liberamente tratto da Goldstein (2008)

35.1.12. CORRELAZIONI CLINICHE

-  L'obesità ed in particolare l'obesità centrale sono associate con un aumento nella mortalità
- Tra le alterazioni anatomico-patologiche associate all'obesità ci sono l'iperplasia e l'ipertrofia delle cellule adipose
- Un obeso può avere sino a quattro volte il numero delle cellule adipose di un soggetto magro, ciascuna delle quali con un contenuto doppio di lipidi
- Sono state proposte diverse teorie per spiegare l'influenza di una eccessiva adiposità sulle regolazione del metabolismo dei lipidi e degli zuccheri
- **ipotesi porto/viscerale**. Una aumentata adiposità centrale aumenta il trasporto di acidi grassi liberi al fegato dove questi ultimi bloccano direttamente l'attività dell'insulina. La resistenza epatica all'insulina è implicata nello sviluppo del diabete
 - **l'ipotesi del deposito adiposo ectopico** propone che l'eccesso di lipidi nell'obesità venga immagazzinato nel fegato, nel muscolo scheletrico e nelle cellule β delle insulae pancreatiche che secernono insulina. Un aumento di lipidi nelle cellule β influenza il controllo della secrezione di insulina contribuendo allo sviluppo del diabete di tipo 2
 - **paradigma endocrino**. Il tessuto adiposo è un organo secretorio attivo che rilascia numerosi fattori nel sangue. Molti di questi fattori sono anche implicati nelle disfunzioni endoteliali e nelle modificazioni flogistiche nei vasi che precedono lo sviluppo dell'aterosclerosi, legando l'adiposità alle malattie cardiovascolari

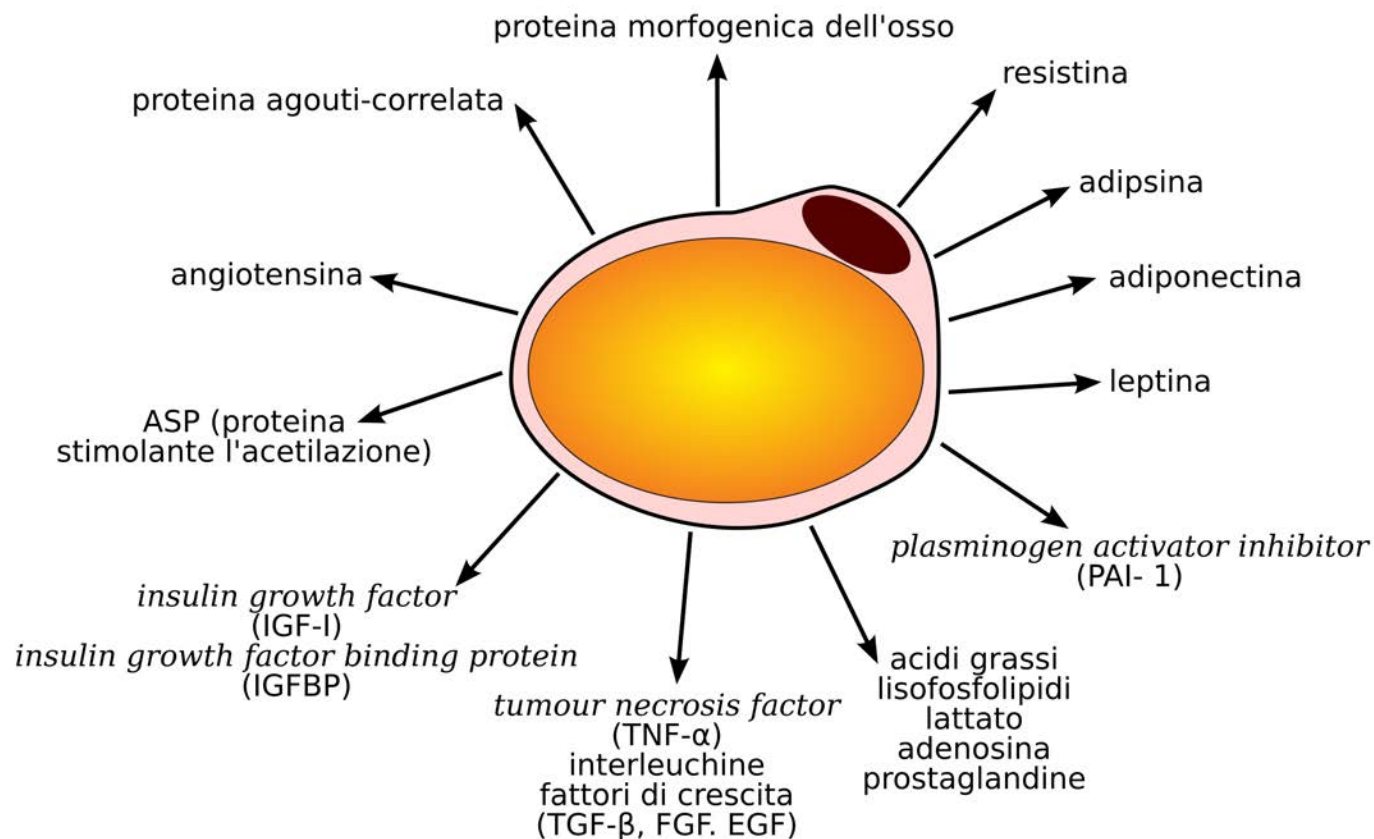
35.1.13. GLI ADIPOCITI COME ORGANO ENDOCRINO

Figura 35.9. Prodotti degli adipociti ad attività biologica a distanza

Modificato da Goldstein (2008)


Il tessuto adiposo secreta fattori che agiscono localmente e a distanza

Questi prodotti influenzano l'apporto alimentare, la spesa energetica, i mediatori indotti dall'insulina, la funzione vascolare, e altri processi omeostatici

ANG-II, angiotensin II (angiotensina II); ASP, acetylation-stimulating protein (proteina stimolante l'acetilazione); EGF, epidermal growth factor; FGF, fibroblast growth factor; IGF, insulin-like growth factor; IGFBP, insulin-like growth factor binding protein (proteina legante il fattore di crescita insulino-simile); PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1 (inibitore dell'attivatore del plasminogeno); TGF, transforming growth factor; TNF, tumour necrosis factor

35.2. Complicanze multi-sistemiche dell'obesità


35.2.1. COMPLICANZE ENDOCRINE

 La principale complicanza endocrino-patologica dell'obesità è il diabete di tipo 2

L'associazione obesità-diabete di tipo 2 è molto stretta

- l'80% dei casi di diabete di tipo 2 possono essere ricondotti ad obesità
- il rischio di diabete aumenta linearmente con l'aumento dell'indice della massa corporea (BMI) e con il crescere della massa grassa addominale
- all'opposto perdita di peso ed esercizio fisico diminuiscono la resistenza insulinica e riducono il rischio di insorgenza di diabete di tipo 2


35.2.2. DISLIPIDEMIA

 Obesità è associata a numerose anomalie dell'assetto lipidico, anche gravi:

- elevati livelli di trigliceridi plasmatici
- aumentate lipoproteine a bassa densità (LDL)
- ridotte lipoproteine ad alta densità (HDL)

Queste variazioni sono associate con aumentato rischio di malattia cardiovascolare

35.2.3. DISFUNZIONI RIPRODUTTIVE

 L'obesità è anche associata con numerose patologie legate al sistema riproduttivo sia maschile che femminile:


- sindrome dell'ovaio policistico
- irregolarità mestruali
- amenorrea
- infertilità
- ipo-gonadismo

35.2.4. COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI

 Le complicanze cardiovascolari più comuni sono:

- ipertensione arteriosa
- insufficienza coronarica
- insufficienza cardiaca congestizia
- malattia tromboembolica

35.2.5. ULTERIORI POSSIBILI COMPLICANZE

 L'obesità provoca conseguenze negative su praticamente tutti gli organi e sistemi con possibilità di complicanze:

- neurologiche
- polmonari
- epato-biliari
- gastro-intestinali
- tumorali
- muscolo-scheletriche
- dermatologiche
- con disagio psicologico e/o sociale

35.3. *La resistenza all'insulina e la sindrome metabolica*

Definizione di sindrome metabolica

La sindrome metabolica (sindrome-X, sindrome da resistenza all'insulina) consiste di una costellazione di anomalie metaboliche che conferiscono aumentato rischio di malattia cardiovascolare e diabete mellito

35.3.1. ASPETTI PRINCIPALI



Gli aspetti principali della sindrome metabolica sono:

- obesità centrale
- iper-trigliceridemia
- basso livello di colesterolo nelle HDL (*high density lipoproteins*, lipoproteine ad alta densità)
- iper-glicemia
- ipertensione

35.3.2. FISIOPATOLOGIA DELLA SINDROME METABOLICA

Figura 35.10.
Fisiopatologia della
sindrome metabolica

FFA: free fatty acids
(acidi grassi liberi)

HDL: high density
lipoproteins
(lipoproteine ad alta
densità)

IL-6: interleuchina-6

LDL: low density
lipoproteins
(lipoproteine a bassa
densità)

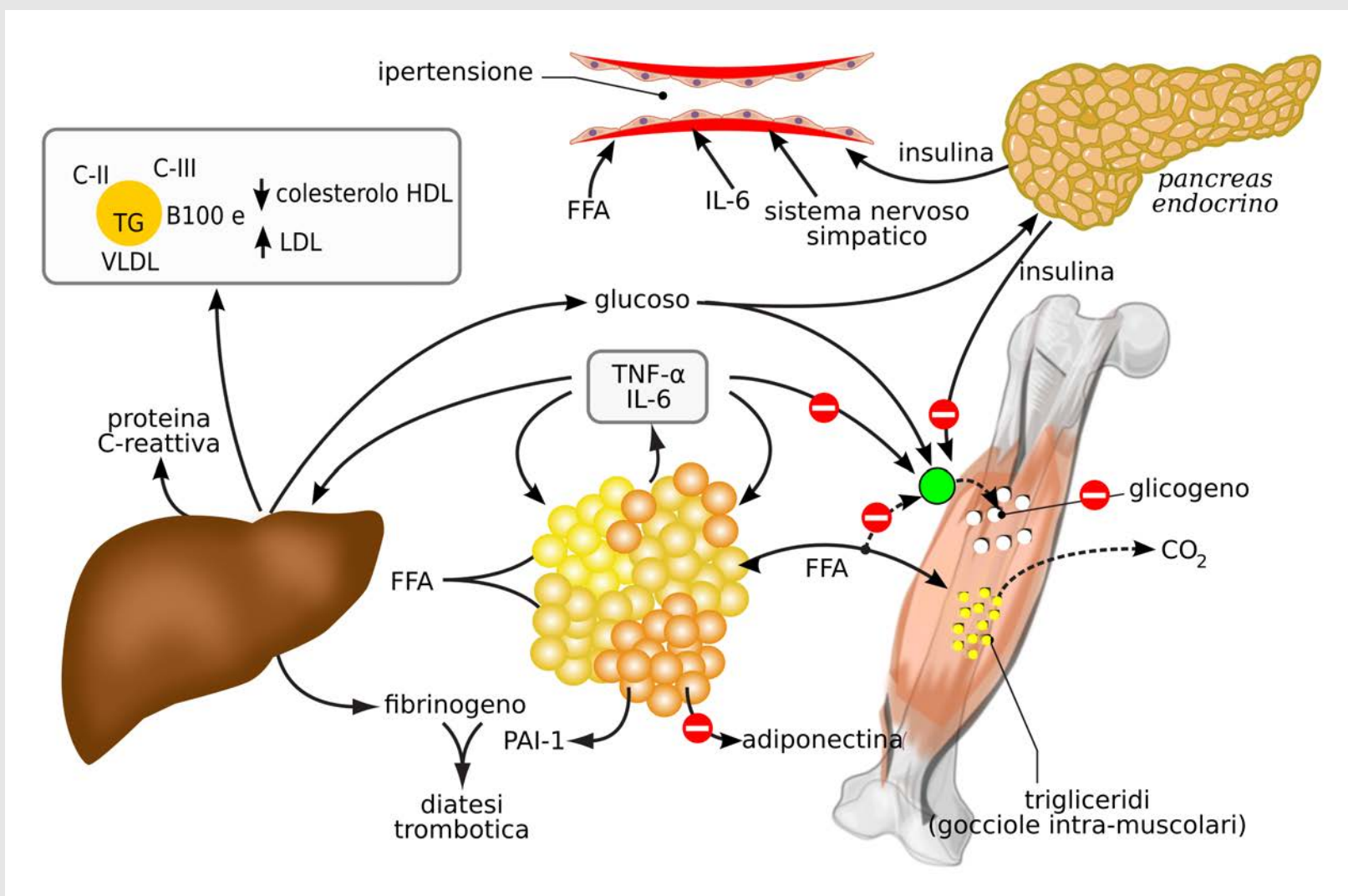
PAI-1: plasminogen
activator inhibitor-1
(inibitore dell'attivatore
del plasminogeno-1)

TG: trigliceridi

TNF- α : tumour necrosis
factor- α

VLDL: very low density
lipoproteins
(lipoproteine a
bassissima densità)

Modificato da Eckel
(2005)



35.3.3. MEDIATORI DELLA SINDROME METABOLICA



- La massa espansa di tessuto adiposo rilascia acidi grassi liberi in abbondanza
- Nel fegato gli acidi grassi liberi inducono neo-sintesi di glucosio e trigliceridi ed una aumentata secrezione di lipoproteine a bassissima densità (*very low density lipoproteins*, VLDL). Altre anomalie di lipidi/proteine spesso associate sono riduzione del colesterolo contenuto nelle HDL (*high density lipoproteins*, lipoproteine ad alta densità), e aumento del colesterolo nelle LDL (*low density lipoproteins*, lipoproteine a bassa densità)
- Nei muscoli gli acidi grassi liberi riducono la sensibilità all'insulina inibendo l'*uptake* di glucosio
- Un aumento del glucosio circolante e degli acidi grassi liberi aumentano la produzione pancreatica di insulina con risultante iper-insulinemia. L'iper-insulinemia può dare origine a riassorbimento di sodio ed aumentato tono nervoso simpatico contribuendo all'ipertensione
- Lo stato pro-infiammatorio che si sovrappone contribuisce alla resistenza all'insulina: l'aumentata secrezione di interleuchina-6 e di TNF- α prodotto da adipociti e macrofagi provoca una ulteriore resistenza all'insulina e lipolisi dei depositi di trigliceridi negli adipociti con rilascio di acidi grassi liberi. L'interleuchina-6 ed altre citochine aumentano la produzione epatica di glucosio
- Le citochine e gli acidi grassi liberi aumentano la produzione epatica di fibrinogeno e la produzione da parte degli adipociti di inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1), inducendo una diatesi trombotica
- Alti livelli di citochine incrementano la produzione epatica di proteina C-reattiva (una delle proteine di fase acuta)
- La ridotta produzione di adiponectina (una citochina con attività anti-infiammatoria e sensibilizzante all'insulina) dà un contributo ulteriore alla sindrome metabolica

35.4. Definizione e classificazione del diabete mellito

Il diabete mellito è una malattia cronica che interessa il metabolismo dei carboidrati, dei lipidi e delle proteine. È caratterizzato da una insufficiente o deficiente funzione insulinica, che comporta ridotta utilizzazione dei carboidrati (in particolare del glucosio) con conseguente iperglicemia.



Il diabete mellito comprende un gruppo eterogeneo di malattie, che hanno come carattere comune l'iperglicemia

● diabete primitivo (idiopatico)

- di tipo I (diabete mellito insulino-dipendente)
- di tipo II (diabete mellito non insulino-dipendente)

● diabete secondario

- pancreatiti
- tumori
- danno da farmaci
- accumulo di ferro (emocromatosi)
- malattie endocrine genetiche o acquisite
- interventi chirurgici

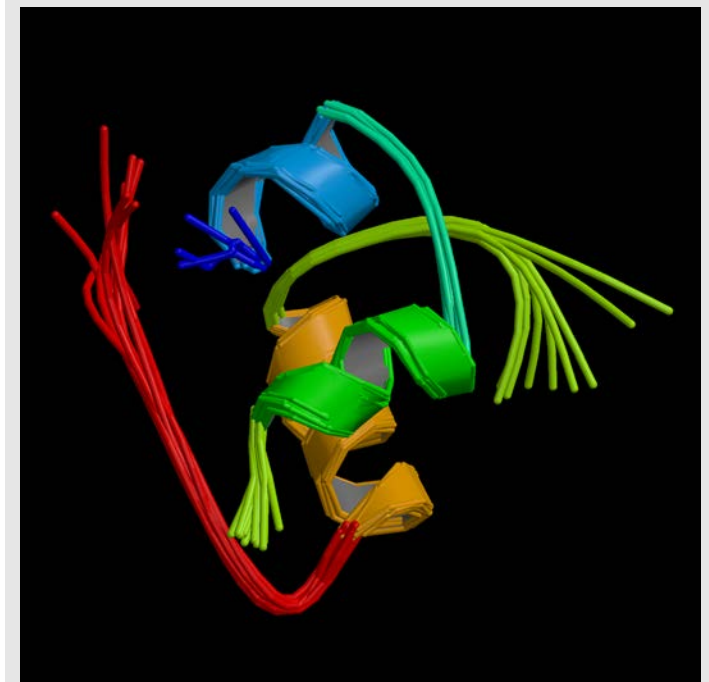



Figura 35.11. Struttura 3D dell'insulina
Rendering di 1g7a.pdb (Bohem, 1999) ottenuto con molscript (Kraulis, 1991) e Raster3D (Merrit, 1997)

35.4.1. I DUE TIPI DI DIABETE PRIMITIVO


Tabella 35.70: Differenze tra diabete di tipi I e di tipo II

	Tipo I	Tipo II
rischio	0.5% (10-20% dei casi)	5-6 % (80-90% dei casi)
insulina	insulino-dipendente	non-insulino-dipendente
clinica	insorgenza <20 anni peso normale insulinemia ↓ anticorpi anti-isole + chetoacidosi +++	insorgenza >30 anni obesità insulinemia ↑ anticorpi anti-isole - chetoacidosi +
genetica	concordanza gemelli + correlazione HLA-D	concordanza gemelli ++ non correlato HLA
patogenesi	autoimmunità, meccanismi immuno-patologici	resistenza periferica alla insulina
morfologia	cellule β ↓↓↓ insulite	cellule β ↓ non infiammazione

 In entrambi i tipi, nonostante le differenze patogenetiche e fisiopatologiche, si sviluppano le stesse complicanze a lungo termine a carico di vasi sanguigni, reni, occhi e nervi, complicanze che costituiscono le principali cause di morbilità e di mortalità

35.5. Patogenesi del diabete primitivo

35.5.1. METABOLISMO NORMALE DELL'INSULINA

-  L'insulina è un ormone peptidico ed ha una vita complessa:
- il gene dell'insulina viene espresso nelle cellule β delle isole pancreatiche
 - l'ormone, prima di essere immesso in circolo, viene immagazzinato in granuli citoplasmatici
 - il rilascio dell'ormone è un processo bifasico che interessa due diversi *pool* di insulina
 - l'aumento della glicemia determina la pronta liberazione dell'insulina accumulata nei granuli secretori
 - se lo stimolo persiste segue una risposta ritardata ma continua che implica una attiva sintesi dell'ormone
 - lo stimolo più importante per il rilascio e per la sintesi dell'insulina, è rappresentato dal glucosio
 - le modificazioni che esso induce nel metabolismo cellulare, unitamente alla stimolazione colinergica da parte del sistema nervoso autonomo, promuovono la secrezione insulinica
 - altri fattori, quali ormoni intestinali, alcuni amminoacidi (leucina, arginina), sulfaniluree, stimolano invece la liberazione dell'insulina, ma non la sua sintesi
 - l'insulina viene ultrafiltrata dal rene e riassorbita nei tubuli contorti prossimali dove viene distrutta. Altre vie di eliminazione dell'insulina dipendono da attività proteasiche specifiche e non specifiche

35.5.2. EFFETTI METABOLICI DELL'INSULINA



L'insulina è un importante ormone anabolizzante, che risulta necessario per

- il trasporto di glucosio e amminoacidi attraverso le membrane cellulari
 - la sintesi del glicogeno nel fegato e nei muscoli scheletrici
 - la conversione del glucosio in trigliceridi
 - la sintesi degli acidi nucleici
 - la sintesi proteica
-

35.5.3. RECETTORI CELLULARI PER IL GLUCOSO ED AZIONE INSULINICA



Poiché la membrana cellulare è impermeabile al glucosio sono necessari trasportatori per spostare il glucosio dal liquido extra-cellulare al citoplasma. Esiste una famiglia di trasportatori del glucosio tra cui:

- GLUT-4 è il trasportatore insulino-dipendente: costituisce il principale trasportatore nel muscolo scheletrico e nel tessuto adiposo (che costituiscono i 2/3 della massa cellulare complessiva) viene reso disponibile solo dopo il legame dell'insulina al recettore per l'insulina
 - GLUT-2 è il principale trasportatore di glucosio nelle cellule β del pancreas e nel fegato, non necessita di insulina e funziona solo ad elevate concentrazioni di glucosio
 - GLUT-1 è presente in tutti i tessuti, non richiede insulina ed è fondamentale nei neuroni del sistema nervoso centrale
-



- l'insulina interagisce con le sue cellule bersaglio fissandosi a specifici recettori di membrana
 - la loro disponibilità e il loro numero costituiscono quindi il presupposto indispensabile alla sua azione
 - il recettore per l'insulina è una tirosina-chinasi che attiva tutta una serie di risposte intra-cellulari
 - un importante effetto consiste nella traslocazione di proteine vettrici del glucosio dall'apparato di Golgi
-

35.5.4. INTOLLERANZA AL GLUCOSO



Una ridotta tolleranza al glucosio è una caratteristica del diabete mellito si evidenzia valutando la glicemia al mattino a digiuno e poi a tempi successivi dopo somministrazione di glucosio per via orale

- nei soggetti normali si osserva solo un lieve aumento della glicemia, in quanto la pronta secrezione pancreaticata di insulina riporta i valori alla norma entro 1 ora
- nei soggetti diabetici, anche se in fase di malattia preclinica, la glicemia aumenta in modo anormale e si mantiene a livelli elevati per un tempo più lungo

Ciò può dipendere da

- mancanza di insulina
- mancata risposta all'insulina nei tessuti bersaglio
- entrambi i fattori

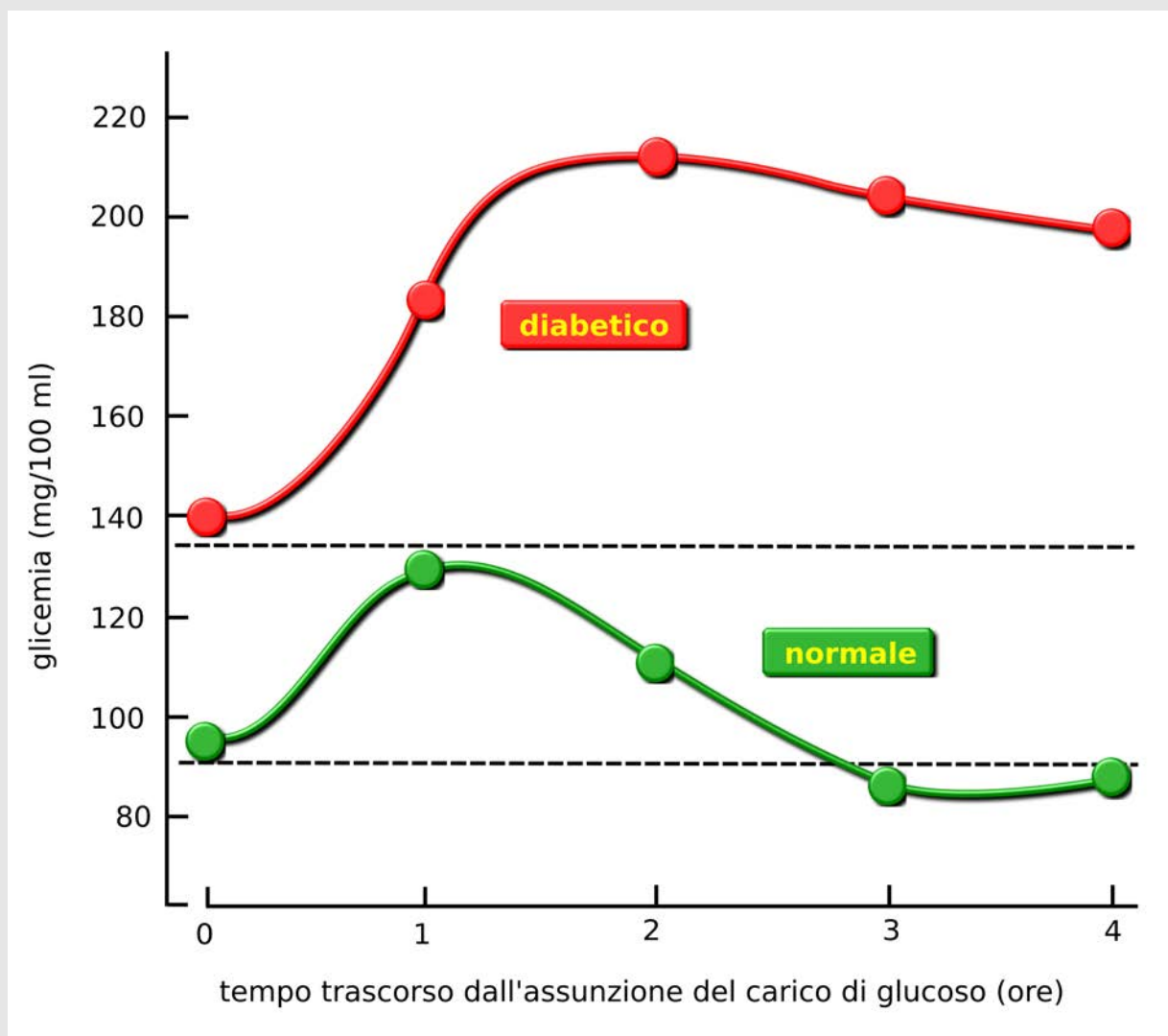


Figura 35.12. Curva da carico di glucosio

35.5.5. PATOGENESI DEL DIABETE MELLITO DI TIPO I



Il diabete mellito di tipo I:

- è il risultato di una carenza di insulina per riduzione delle cellule β nelle isole pancreatiche
- si sviluppa di solito nell'infanzia
- diabete mellito insulino-dipendente perché è indispensabile la somministrazione di insulina per la sopravvivenza



- il diabete di tipo I si rende clinicamente evidente solo dopo che si è avuta la distruzione della maggior parte di cellule β

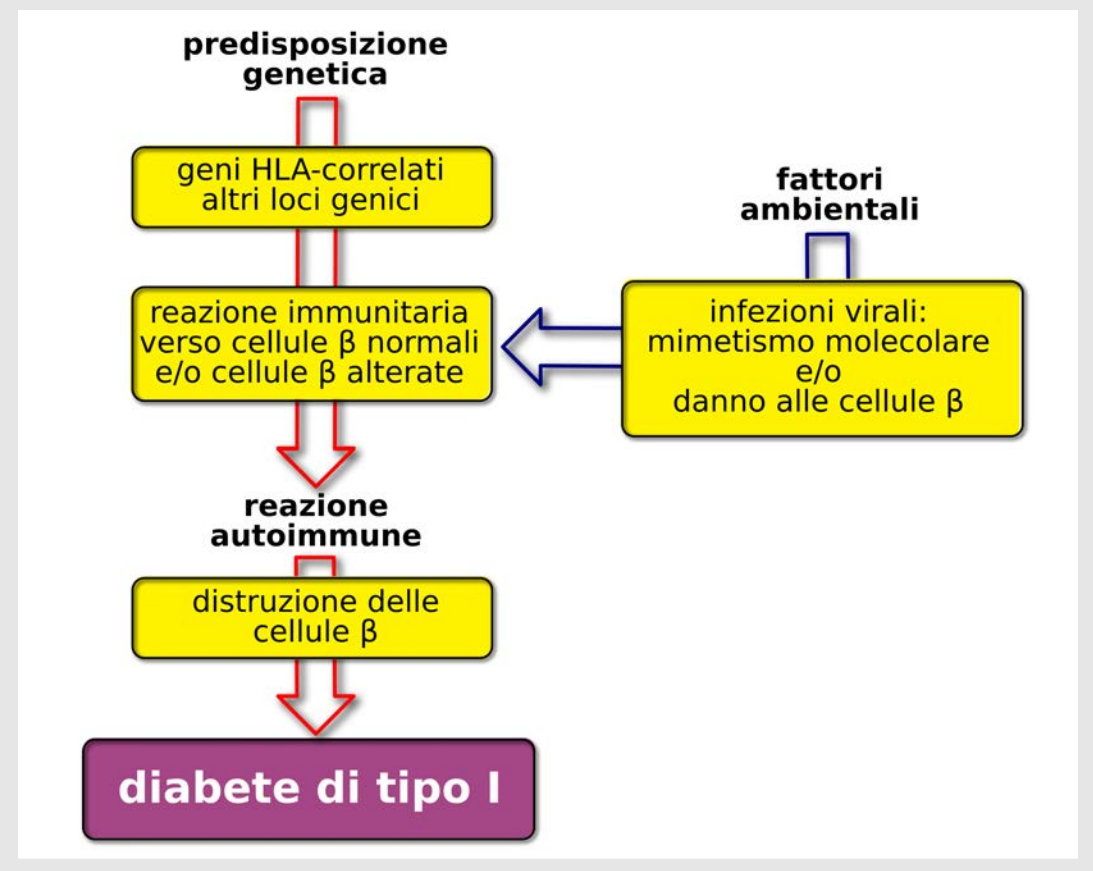


Figura 35.13. Patogenesi del diabete mellito di tipo I insulino-dipendente

35.5.6. DISTRUZIONE DELLE CELLULE β DEL PANCREAS



Tre fattori intervengono in modo associato nel determinare la distruzione delle cellule β nelle isole pancreatiche:

- predisposizione genetica
 - autoimmunità
 - fattori ambientali
-


Predisposizione genetica



Il diabete di tipo I ha una base genetica molto complessa:

- ha una diversa distribuzione razziale
 - può avere carattere familiare, tuttavia il tipo di trasmissione ereditaria della predisposizione alla malattia è ancora sconosciuto
 - dagli studi sui gemelli si evince che i fattori ambientali giocano un ruolo rilevante
 - l'associazione più importante è con i geni HLA
 - oltre all'influenza dei geni HLA, sono note circa 20 regioni cromosomiche indipendenti, i cui geni sono ancora da identificare, che si associano a una predisposizione al diabete di tipo I
-


Autoimmunità

-  L'esordio clinico del diabete di tipo I è di solito improvviso:
- in realtà la malattia è il risultato di una reazione autoimmunitaria cronica contro le cellule β , iniziata probabilmente diversi anni prima, ma che si manifesta solo quando la riserva funzionale di cellule β è stata consumata
 - i sintomi classici (iperglicemia e chetoacidosi) sono tardivi, e richiedono che vi sia stata la distruzione di più del 90% delle cellule β

In casi di diabete a esordio recente


- si osservano spesso infiltrati linfocitari nelle isole pancreatiche, talvolta cospicui (insulite)
- vengono distrutte selettivamente le cellule β , mentre gli altri tipi cellulari insulari rimangono inalterati
- circa il 70-80% dei pazienti con diabete di tipo I hanno in circolo anticorpi anti-isole, diretti contro la decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD) e contro diverse altre proteine citoplasmatiche

Fattori ambientali

-  In presenza di una predisposizione genetica il fattore che scatena la reazione autoimmune può essere
- una proteina virale con sequenze di amminoacidi uguali a quelle di proteine presenti nelle cellule β (es.: la GAD e una proteina dei virus Coxsackie hanno sequenze di amminoacidi simili)
 - in alternativa, un altro fattore ambientale potrebbe attivare la reazione autoimmunitaria danneggiando le cellule β primariamente, ed esponendo quindi secondariamente gli antigeni insulari in modo qualitativamente diverso così da indirizzare la risposta immunitaria da tolleranza ad eliminazione
-

35.6. Patogenesi del diabete mellito di tipo II (non insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM)

35.6.1. PATOGENESI MOLECOLARE

-  Nella cellula periferica normale (es.: un adipocita od una cellula muscolare scheletrica)
- il legame dell'insulina al suo recettore attiva il dominio tirosin-chinasico di quest'ultimo
 - la fosforilazione proteica conduce ad una serie di eventi intra-cellulari che permettono al glucosio di entrare nelle cellule
 - obesità, ipertensione ed altri fattori ambientali inducono una *down regulation* dei recettori per l'insulina
 - inibitori intra-cellulari possono in aggiunta interferire con le vie di segnale intra-cellulari

Si riduce quindi l'ingresso di glucosio nelle cellule: ne risulta iperglicemia

- in una persona normale viene controbilanciata da una aumentata produzione di insulina da parte delle cellule β
- in una persona geneticamente dotata di una limitata capacità di risposta delle cellule β all'iperglicemia, la secrezione di insulina è inadeguata all'aumentato carico di glucosio: si instaura un **NIDDM (non-insulin dependent diabetes mellitus)**

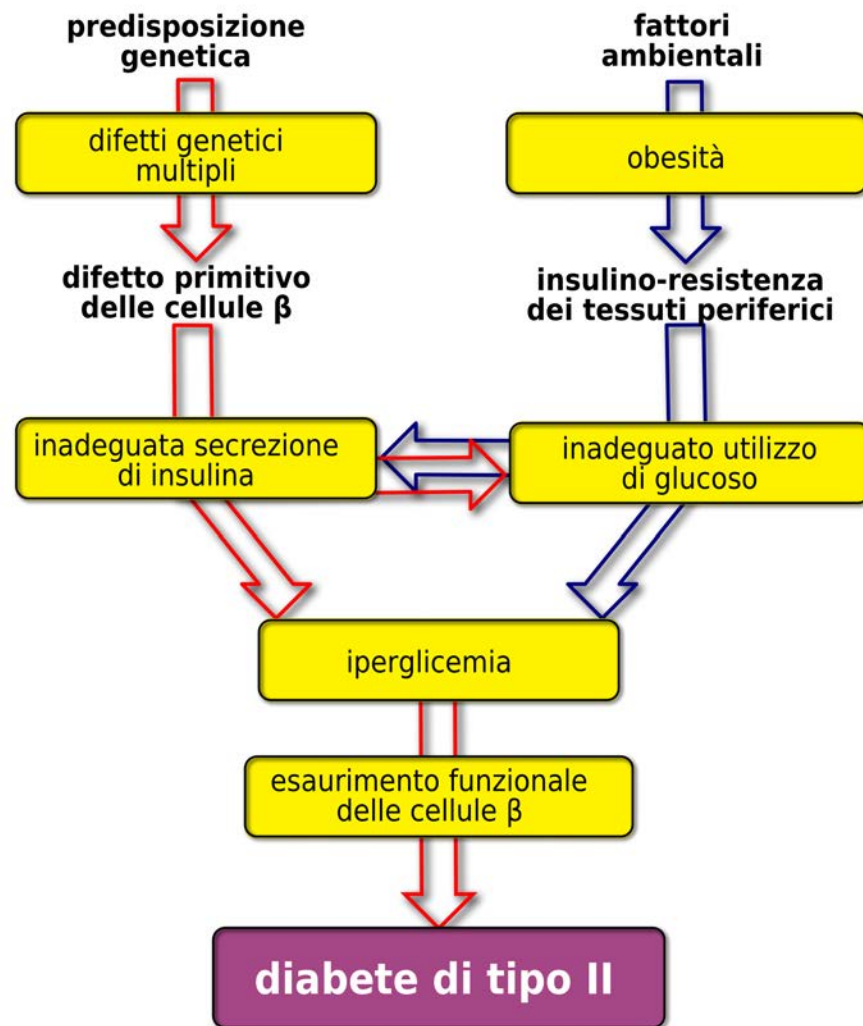
Figura 35.14. Patogenesi del diabete mellito di tipo II non insulino-indipendente (NIDDM, non insulin-dependent diabetes mellitus)

La malattia non è correlata a geni HLA, e non vi sono generalmente segni di meccanismi autoimmunitari

Sono significative le correlazioni con le abitudini di vita

La correlazione genetica però è più stretta che nel diabete di tipo I

A partire dai dati epidemiologici si può affermare che il diabete di tipo II sia il risultato di molteplici alterazioni genetiche, ciascuna con un suo proprio rischio, e ciascuna influenzabile da fattori ambientali



35.6.2. ALTERAZIONI METABOLICHE CARATTERIZZANTI IL DIABETE DI TIPO II



Due alterazioni metaboliche caratterizzano il diabete di tipo II:

- alterata secrezione di insulina
 - insulino-resistenza, cioè incapacità dei tessuti periferici ad utilizzare la stessa
-

35.6.3. ALTERAZIONE DELLA SECREZIONE INSULINICA



Nelle fasi iniziali la secrezione insulinica risulta normale e il suo livello plasmatico non è ridotto, ma non si osservano più le normali oscillazioni secretorie, e la fase secretoria rapida indotta dalla somministrazione di glucosio è inadeguata

Col tempo si ha un deficit di insulina dovuto ad un danno irreversibile delle cellule β , forse per l'iperglicemia cronica, con la conseguente continua stimolazione delle cellule β , fatto che può contribuire all'esaurimento funzionale di queste ultime

35.6.4. INSULINO-RESISTENZA

☞ Nella maggior parte dei pazienti con diabete di tipo II, il deficit di insulina non è di entità tale da spiegare i disturbi metabolici. Piuttosto sembra che l'**insulino-resistenza** sia un fattore di importanza primaria nello sviluppo della malattia

L'insulino-resistenza comporta un deficit della funzione insulinica aggravando l'iperglicemia, e producendo una stimolazione protratta delle cellule β

☞ Le basi molecolari dell'insulino-resistenza potrebbero essere:

- diminuzione del numero di recettori per l'insulina
- alterazione del sistema di trasduzione post-recettoriale del segnale

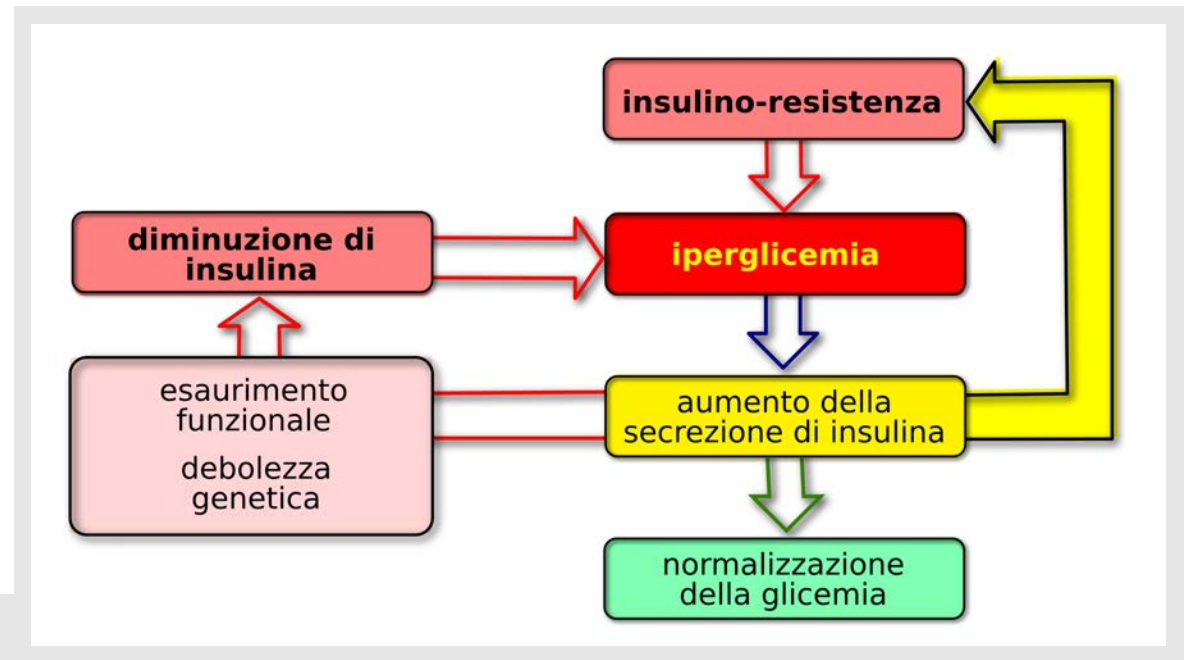




Figura 35.15. Insulino-resistenza

35.6.5. OBESITÀ

-  L'obesità costituisce un fattore diabetogeno molto importante: l'80% circa dei diabetici di tipo II sono obesi. Particolarmente grave come fattore di rischio risulta essere l'obesità giovanile.
-

35.6.6. AMILINA

-  L'amilina è una proteina prodotta dalle cellule β , assemblata e secreta insieme con l'insulina. Nei pazienti con diabete di tipo II l'amilina tende ad accumularsi all'esterno delle cellule β , a ridosso delle membrane cellulari, assumendo infine le caratteristiche tintoriali dell'amiloide. Non è noto se tali depositi extra-cellulari siano la causa o invece la conseguenza, del cattivo funzionamento delle cellule β .
-

35.7. Patogenesi delle complicanze del diabete

☞ La morbilità che si ha nel diabete di lunga data è non solo correlata con l'iperglicemia e con le alterazioni metaboliche dirette dovute all'alterata utilizzazione del glucosio, ma anche a complicanze multi-sistemiche:

- microangiopatia
- retinopatia
- nefropatia
- neuropatia

☞ Queste patologie sono la conseguenza dei disturbi metabolici, in particolare dell'iperglicemia che provocano:

- glicosilazione non enzimatica
- iperglicemia intra-cellulare con disturbo nel metabolismo degli alcali poliidrossilici

35.7.1. GLICOSILAZIONE NON ENZIMATICA

È il processo per il quale il glucosio si lega ai gruppi amminici delle proteine senza l'intervento di enzimi

Il grado di glicosilazione non enzimatica è in rapporto diretto con la concentrazione del glucosio nel sangue

Poiché questo processo avviene con continuità nel corso dei 120 giorni di vita dei globuli rossi, una singola misurazione del contenuto in emoglobina glicosilata fornisce un indice dei livelli medi glicemici nei 2-4 mesi precedenti ed è quindi un utile ausilio nella caratterizzazione diagnostica della malattia

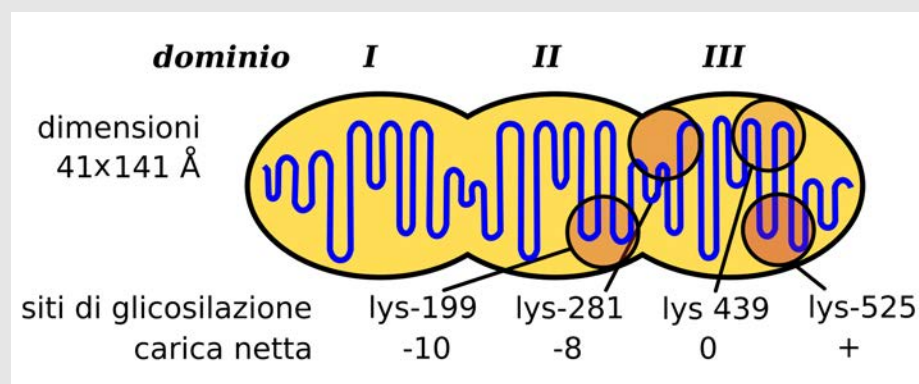



Figura 35.16. Albumina glicosilata

35.7.2. PRODOTTI DELLA GLICOSILAZIONE NON ENZIMATICA E PATOGENESI DELLE COMPLICANZE DEL DIABETE

 I prodotti di glicosilazione del collagene e di altre proteine a lunga emivita presenti nei tessuti interstiziali e nelle pareti dei vasi sanguigni vanno incontro a modificazioni irreversibili, e si accumulano in modo progressivo nelle pareti vascolari. Per le loro proprietà, si tratta di sostanze potenzialmente patogene

- la formazione di prodotti di glicosilazione irreversibili nelle proteine del collagene crea legami tra le catene polipeptidiche, tali da trattenere molecole proteiche plasmatiche o interstiziali non glicosilate
- l'efflusso dalla parete vasale delle lipoproteine ad alta densità risulterà ritardato favorendo la deposizione di colesterolo, e accelerato il processo di aterogenesi
- si alterano struttura e funzioni dei vasi capillari, ivi compresi quelli dei glomeruli renali, la cui membrana basale si ispessisce e diventa abnormemente permeabile

I prodotti di glicosilazione irreversibile si legano a recettori in diversi tipi di cellule provocando:

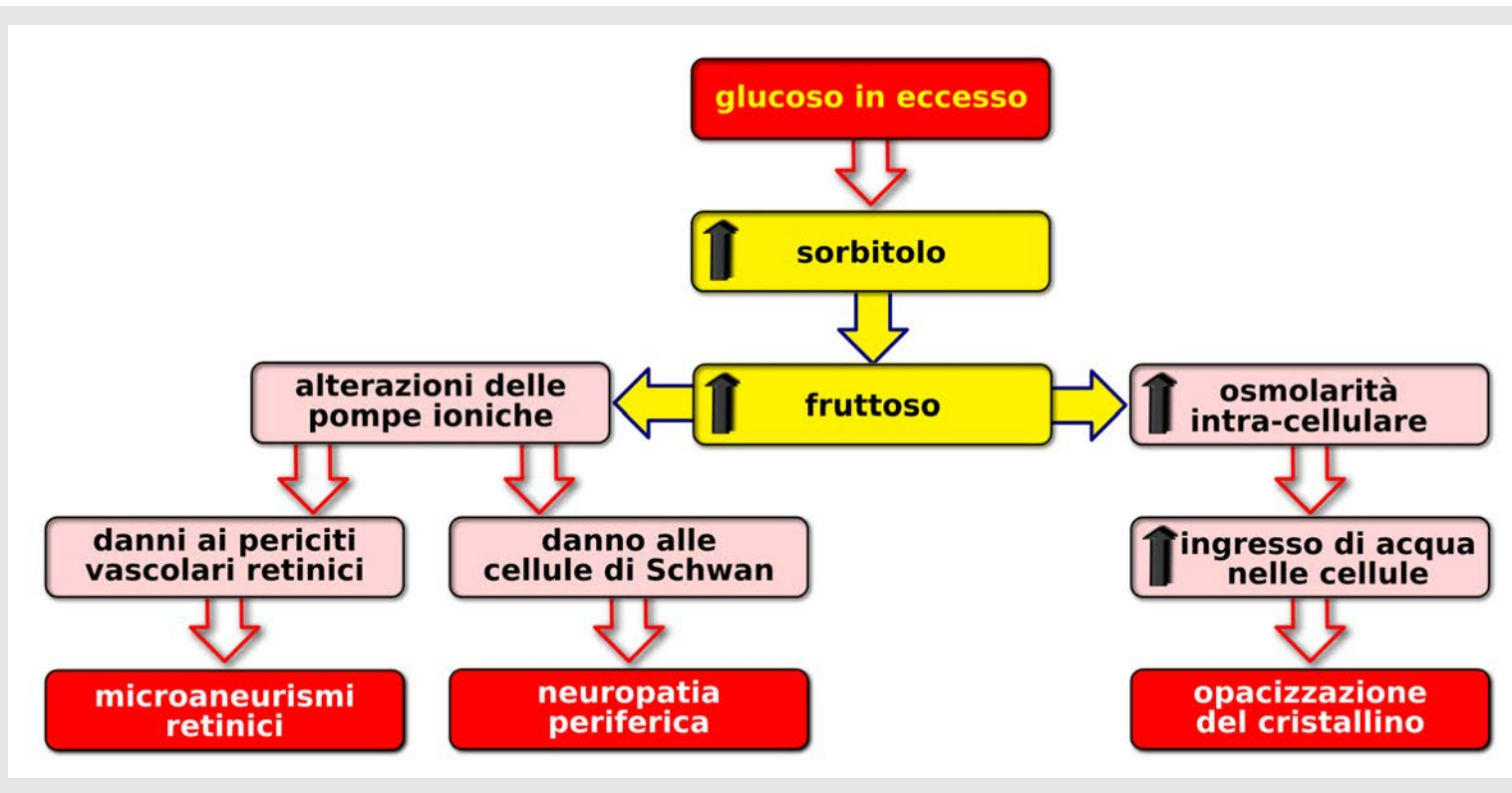
- migrazione di monociti
- secrezione di citochine e di fattori di crescita da parte di macrofagi
- aumento della permeabilità capillare
- proliferazione di fibroblasti e di cellule muscolari lisce
- sintesi di matrice extra-cellulare

35.7.3. IPERGLICEMIA INTRA-CELLULARE: ALTERAZIONE DEL METABOLISMO DEGLI ALCALI POLIIDROSSILICI


☞ L'iperglicemia comporta di per sé un aumento della concentrazione di glucosio intra-cellulare in quei tessuti che non richiedono la presenza di insulina per il suo trasporto: nervi, cristallino, reni, vasi sanguigni

- il glucosio in eccesso, viene metabolizzato a sorbitolo e poi a fruttosio
- l'accumulo di sorbitolo e di fruttosio comporta aumento della osmolarità intra-cellulare, con ingresso di acqua nella cellula e infine danno cellulare
- nel cristallino l'imbibizione acquosa causa rigonfiamento e opacità
- l'accumulo di sorbitolo altera la pompa degli ioni, e danneggia le cellule di Schwann e i periciti nei vasi capillari della retina, con conseguente neuropatia periferica e microaneurismi retinici

Figura 35.17. Effetti metabolici dell'iperglicemia intra-cellulare



35.7.4. MORFOLOGIA DEL DIABETE MELLITO E DELLE SUE COMPLICANZE TARDIVE

 Le alterazioni del pancreas sono variabili e non sempre gravi (a parte il danno alle cellule β), mentre sono molto più importanti le alterazioni patologiche determinate dalle complicanze sistemiche tardive, dalle quali dipendono morbilità e mortalità

La loro epoca di insorgenza, la gravità, e le sedi colpite sono molto variabili: con un controllo rigoroso della glicemia la loro comparsa può venire ritardata

Nella maggior parte dei casi tuttavia dopo 10-15 anni, in entrambi i tipi di diabete, sono presenti alterazioni

- delle arterie (aterosclerosi)
 - delle membrane basali dei piccoli vasi (microangiopatia)
 - dei reni (nefropatia diabetica)
 - della retina (retinopatia)
 - dei nervi (neuropatia)
 - di altri tessuti
-

Complicanze secondarie del diabete

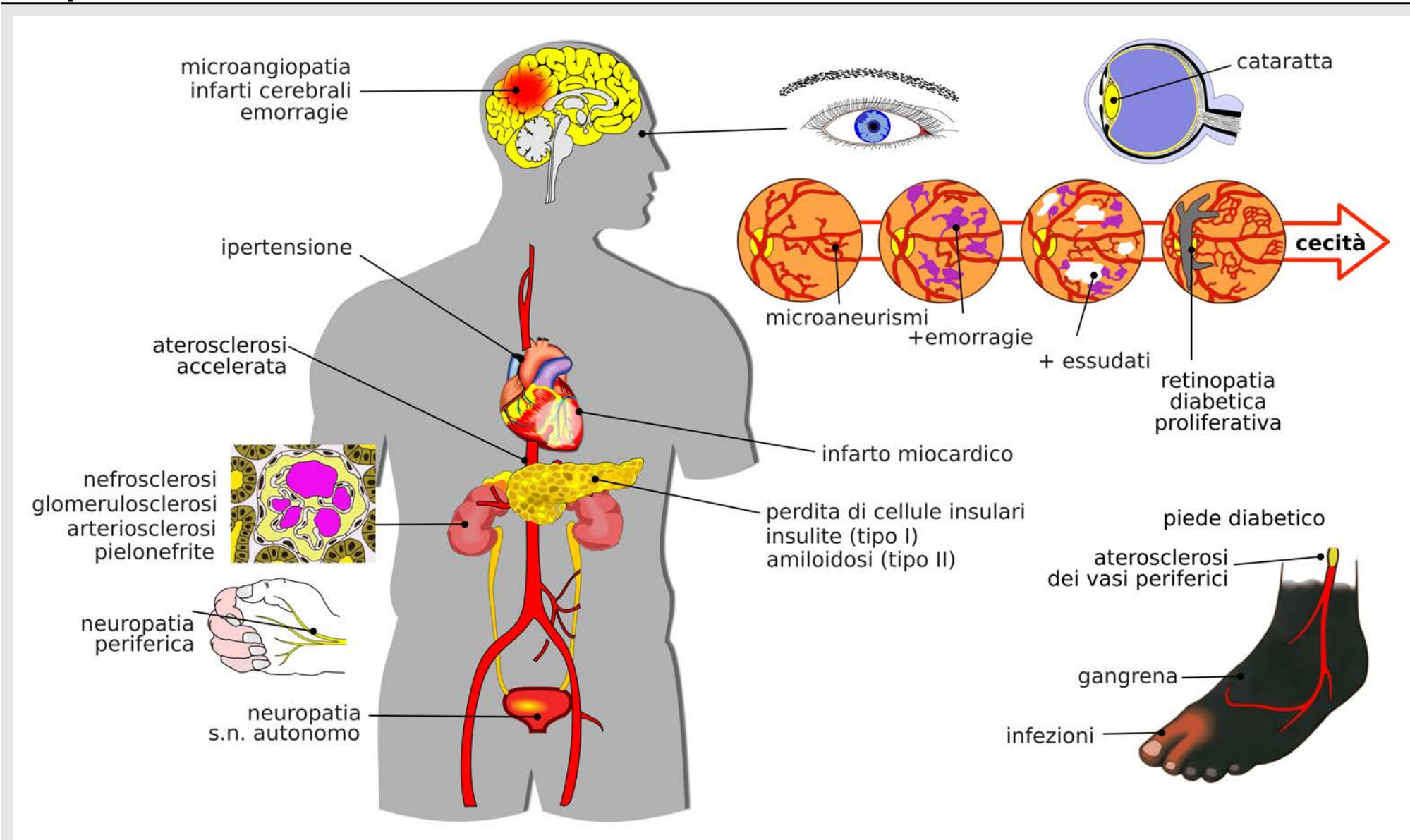



Figura 35.18. Complicanze secondarie del diabete

35.7.5. SISTEMA VASCOLARE

-  Vengono colpiti vasi di ogni dimensione, dall'aorta sino alle più fini arteriole e capillari
- l'aorta e le arterie di grosso e medio calibro vanno incontro ad aterosclerosi rapidamente ingravescente
 - le lesioni aterosclerotiche, a parte la precocità e maggiore gravità, non differiscono da quelle dei soggetti non diabetici
 - l'infarto miocardico da aterosclerosi coronarica è la più frequente causa di morte nei diabetici. La sua frequenza è praticamente la stessa nei maschi e nelle femmine, mentre al di fuori del diabete è raro nella donna in età fertile
 - la gangrena degli arti inferiori, conseguenza di lesioni vascolari avanzate, è 100 volte più frequente nei diabetici rispetto alla popolazione generale
 - anche le arterie renali di maggior calibro sono interessate da grave aterosclerosi, tuttavia gli effetti più lesivi del diabete sul rene si esplicano a livello dei glomeruli e del microcircolo (**arteriolosclerosi**)
-

Cause di accelerata aterosclerosi nei diabetici



Intervengano numerosi fattori:

- iper-lipidemia
 - alterazione qualitativa delle lipoproteine
 - aumento dell'adesività delle piastrine
 - aumento della pressione arteriosa
-


Micro-angiopatia diabetica



Una delle alterazioni morfologiche più caratteristiche del diabete è l'ispessimento diffuso delle membrane basali. L'alterazione è più evidente a livello dei capillari:

- della cute
 - della muscolatura scheletrica
 - della retina
 - dei glomeruli renali
 - della midollare renale
-


35.7.6. NEFROPATIA DIABETICA

 I reni costituiscono il principale bersaglio del diabete. L'insufficienza renale è infatti al secondo posto come causa di morte nei diabetici, dopo l'infarto del miocardio

Nei reni si hanno tre tipi di lesioni:

- alterazioni glomerulari
- alterazioni dei vasi renali, principalmente arteriosclerosi
- pielonefrite, ivi compresa la papillite necrotizzante

35.7.7. COMPLICAZIONI OCULARI

 Le alterazioni della vista, che possono portare alla cecità, sono fra le conseguenze più temibili del diabete di lunga durata

La compromissione oculare può presentarsi sotto forma di **retinopatia**, di **cataratta**, o di **glaucoma**

La retinopatia diabetica, è caratterizzata da un complesso di lesioni che nel loro insieme vengono considerate patognomiche (si ricorda che i vasi retinici sono facilmente osservabili dall'esterno senza interventi invasivi)

35.7.8. NEUROPATIA DIABETICA

 Il quadro clinico più frequente è la neuropatia simmetrica periferica degli arti inferiori, con compromissione sia della funzione motoria che di quella sensitiva

Altri quadri clinici di neuropatia periferica sono la neuropatia del sistema nervoso vegetativo, che causa disturbi della funzionalità intestinale e vescicale e impotenza sessuale

L'encefalo è colpito da una microangiopatia diffusa che può portare a degenerazione neuronale generalizzata

35.7.9. CORRELAZIONI CLINICHE

Figura 35.19.
Correlazioni
cliniche del diabete.

Le manifestazioni
cliniche del diabete
sono così variabili
che non si lasciano
facilmente
sintetizzare.

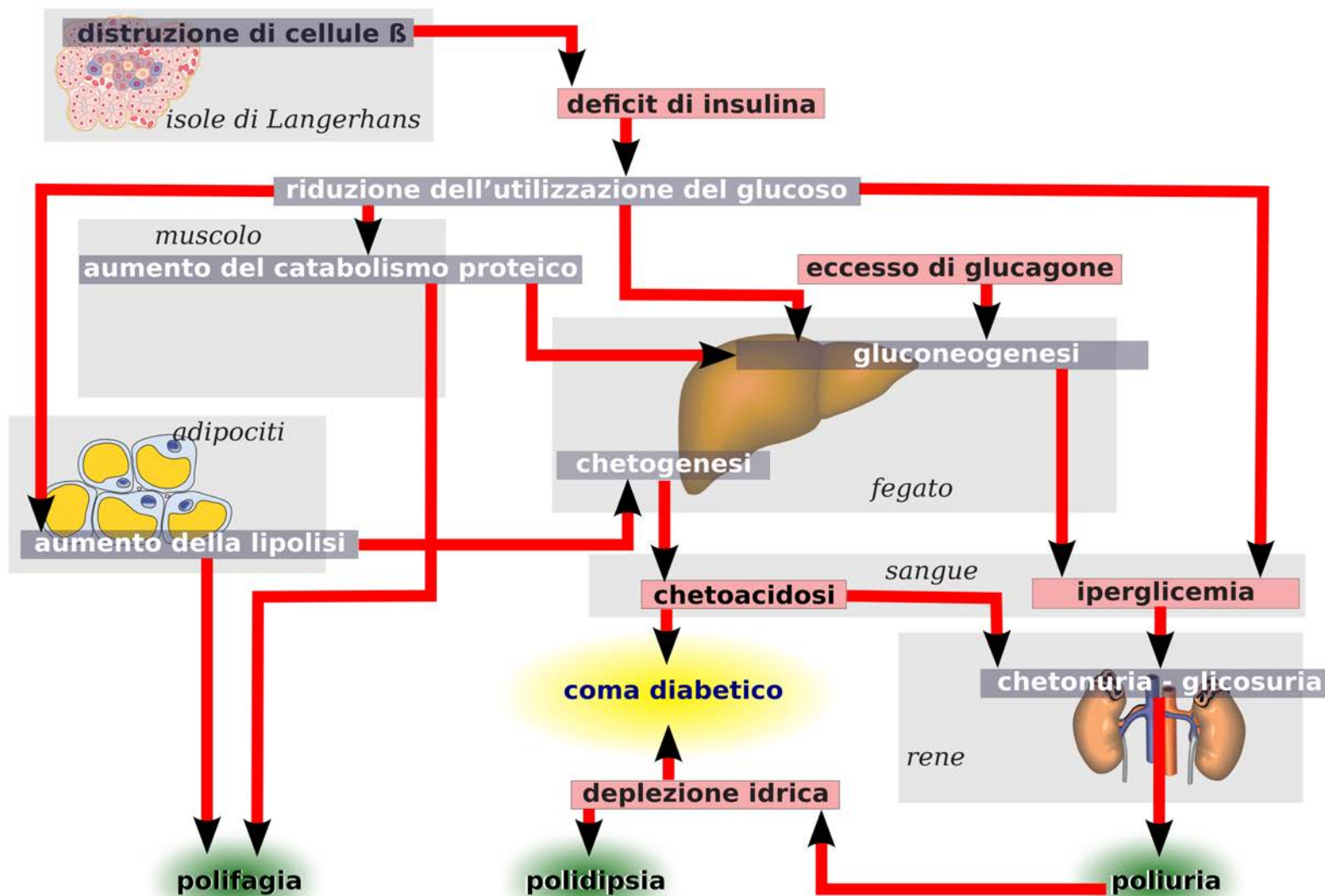
I sintomi soggettivi
classici nel diabete
scompensato sono:

- polifagia
- polidipsia
- poliuria

Nelle crisi
iperglicemiche più
gravi si arriva a:

- chetoacidosi
- coma diabetico

La somministra-
zione eccessiva di
insulina per
correggere
l'iperglicemia può
causare sintomi di
ipoglicemia, sino al
coma ipoglicemico



35.8. Esito da diabete



I pazienti con diabete di tipo I hanno un maggior rischio di morte rispetto a quelli con diabete di tipo II

Le cause di morte, in ordine di importanza, sono:

- infarto miocardico
- insufficienza renale
- ictus cerebrali
- insufficienza cardiaca da miocardiosclerosi
- infezioni intrattabili
- altre complicanze di varia natura, es. la gangrena di un arto

35.8.1. PROSPETTIVE



Il diabete è tra i primi dieci *killer* nella nostra società ad alto livello economico e socio-sanitario. Per ora l'unica possibilità terapeutica è rappresentata dalla prevenzione dello sviluppo delle complicazioni più gravi controllando scrupolosamente la glicemia

Terapie sperimentali:

- trapianto di cellule β
- terapia genica con inserimento di geni per l'insulina in cellule epatiche

35.9. Principali fonti utilizzate

Cryer, P.E. (2008) Hypoglycemia. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 2305-2310

Eckel, R.H., Grundy, S.M., Zimmet, P.Z. (2005) The metabolic syndrome. *The Lancet* 365, 1415-1428

Friedman, J. M., Halaas, J. L. (1998) Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395, 763-767

Goldstein, B.J., Jabbour, S., Furlong, K. (2008) Obesity, diabetes mellitus, and metabolic syndrome. In: Rubin, R., Strayer, D.S. (eds.) *Rubin's pathology: clinicopathologic foundations of medicine*. VII ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

Guyen, S., Kuenzi, J., Matfin, G. (2006) Diabetes mellitus and the metabolic syndrome. In: Munden, J. (ed.) *Pathophysiology*. VII ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. Pp. 987-1015

Kraulis, P.J. (1991) MOLSCRIPT: a program to produce both detailed and schematic plots of protein structures. *J. Appl. Cryst.* 24, 946-950

Liers, J.S.. (2001) Obesity. In: Braunwald, E., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XV ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 479-486

Merritt, E.A., Bacon, D.J. (1997) Raster3D photorealistic molecular graphics. *Meth. Enzymol.* 277, 505-524

Powers, A.C. (2008) Diabetes mellitus. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 2275-2304

Rubin, R., Farber, J.L. (1994) *Pathology*. II ed. Lippincott, Philadelphia



36. Fisiopatologia dell'emostasi

II edizione

In collaborazione con Enrico Strocchi



(vale per tutto il capitolo)

36. Fisiopatologia dell'emostasi.....	1137	36.3.4. Il sistema fibrinolitico.....	1150
36.1. EMOSTASI.....	1139	36.4. PATOLOGIA DELLA COAGULAZIONE.....	1151
36.1.1. Localizzazione della coagulazione.....	1140	36.4.1. Classificazione delle alterazioni della coagulazione.....	1151
36.1.2. Diatesi trombotica e diatesi emorragica.....	1140	36.4.2. Patologia genetica dei fattori della coagulazione.....	1152
36.2. FISILOGIA DELLA COAGULAZIONE.....	1141	36.5. TROMBOSI.....	1153
36.2.1. Formazione della fibrina polimerizzata.....	1142	36.5.1. Triade di Virchow.....	1153
36.2.2. Via intrinseca.....	1143	36.5.2. Danno all'endotelio.....	1154
36.2.3. Via estrinseca.....	1143	36.5.3. Alterazioni nel flusso ematico.....	1154
36.2.4. Via comune: la formazione della fibrina.....	1144	36.5.4. Iper-coagulabilità.....	1155
36.3. FORMAZIONE DEL TAPPO EMOSTATICO.....	1145	36.5.5. Trombofilie ereditarie.....	1156
36.3.1. Endotelio e coagulazione.....	1147	36.5.6. Destino del trombo.....	1157
36.3.2. Adesione ed aggregazione piastrinica.....	1148	36.6. EMBOLIA.....	1158
36.3.3. Ruolo della trombina.....	1149	36.6.1. Tipi di emboli.....	1158

36.6.2. Destino degli emboli.....	1159	36.6.8. Conseguenze dell'embolia arteriosa.....	1164
36.6.3. Trombo-embolia polmonare.....	1160	36.6.9. Embolia lipidica.....	1165
36.6.4. Storia naturale dei trombo-emboli polmonari.....	1161	36.6.10. Embolia gassosa.....	1165
36.6.5. Infarto ed emorragia polmonare.....	1161	36.6.11. Embolia di liquido amniotico.....	1166
36.6.6. Sorgenti degli emboli polmonari.....	1162	36.6.12. Coagulazione intra-vascolare disseminata.....	1167
36.6.7. Trombo-embolia sistemica.....	1163	36.7. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1168





36.1. Emostasi

Definizione di emostasi

L'emostasi è il processo che blocca lo stravasamento di sangue a seguito di un danno vascolare

Emostasi normale

-  L'emostasi normale è il risultato di una serie di processi controllati con precisione e svolge tre funzioni:
- mantenere **attivamente** il sangue in uno stato fluido senza coaguli nei vasi normali
 - riparare le continue fisiologiche micro-lesioni alla parete endoteliale dei vasi dovute allo scorrimento stesso del sangue senza provocare una coagulazione massiva con blocco della circolazione
 - indurre la formazione rapida di un tappo emostatico (coagulazione) localizzato nel sito di una rottura del vaso, bloccando la fuoriuscita del sangue (emorragia)
-  In caso di alterazione dell'omeostasi vasculo-ematica tre sono i fenomeni principali che avvengono nei vasi:
- la vasocostrizione reattiva
 - la formazione del coagulo (coagulazione)
 - l'attivazione del sistema di riparazione

36.1.1. LOCALIZZAZIONE DELLA COAGULAZIONE

- ☞ La coagulazione del sangue è un fenomeno che deve essere innescato da una emergenza Evolutivamente premia il fatto che il suo innesco non sia tanto dovuto ad una azione positiva, che richiede l'integrità del sistema di innesco stesso, ma dalla cessata funzione di un sistema inibitorio danneggiato
- Là dove si verifica un danno quindi cessa localmente di funzionare il sistema di blocco della coagulazione e questa si avvia, mentre dove il danno non c'è essa è inibita attivamente: la coagulazione è auto-limitata ai siti danneggiati

36.1.2. DIATESI TROMBOTICA E DIATESI EMORRAGICA

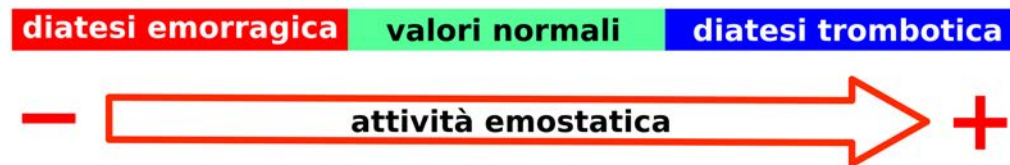


Figura 36.1. Rapporti emostasi/patologie correlate

I sistemi di innesco della coagulazione non sono mai bloccati completamente: hanno una velocità di base in equilibrio con i sistemi di eliminazione dei loro prodotti


Nel caso quindi di diatesi emorragica questa velocità è rallentata; nel caso di diatesi trombotica è aumentata

- ☞
- la **trombosi** può essere considerata l'attivazione per causa patologica dei processi emostatici normali, con conseguente formazione di un coagulo intra-vascolare che è esso stesso causa di patologia
 - la **diatesi emorragica** è la incapacità di attivare in modo adeguato i meccanismi dell'emostasi in seguito ad uno stimolo appropriato


36.2. Fisiologia della coagulazione


Definizione

La coagulazione è il processo attraverso il quale il sangue passa, in un organismo vivente, dallo stato liquido allo stato solido

 L'emostasi sia fisiologica che patologica dipende da tre componenti principali che insieme danno origine al fenomeno della coagulazione:


- *la parete vascolare*
- *le piastrine*
- *la cascata dei fattori plasmatici della coagulazione*

 La coagulazione segue rapidamente alla vasocostrizione reattiva del vaso danneggiato che tende a ridurre l'afflusso di sangue nella zona del danno, riducendo l'emorragia

 I fattori plasmatici della coagulazione (denominati con numeri romani da I a XIII) costituiscono una cascata di enzimi che si attivano e si inattivano in sequenza

In condizioni normali la velocità di questa cascata è relativamente ridotta ma non assente: quindi la vita media dei fattori della coagulazione è generalmente bassa (da alcune ore ad alcuni giorni)

La velocità di questa cascata di reazioni viene accelerata in modo esponenziale dal danno tissutale con produzione di forme attive dei fattori, denominate dalla lettera **a**

 Si possono distinguere due vie principali di attivazione della coagulazione: intrinseca ed estrinseca che innescano una via finale comune

36.2.1. FORMAZIONE DELLA FIBRINA POLIMERIZZATA

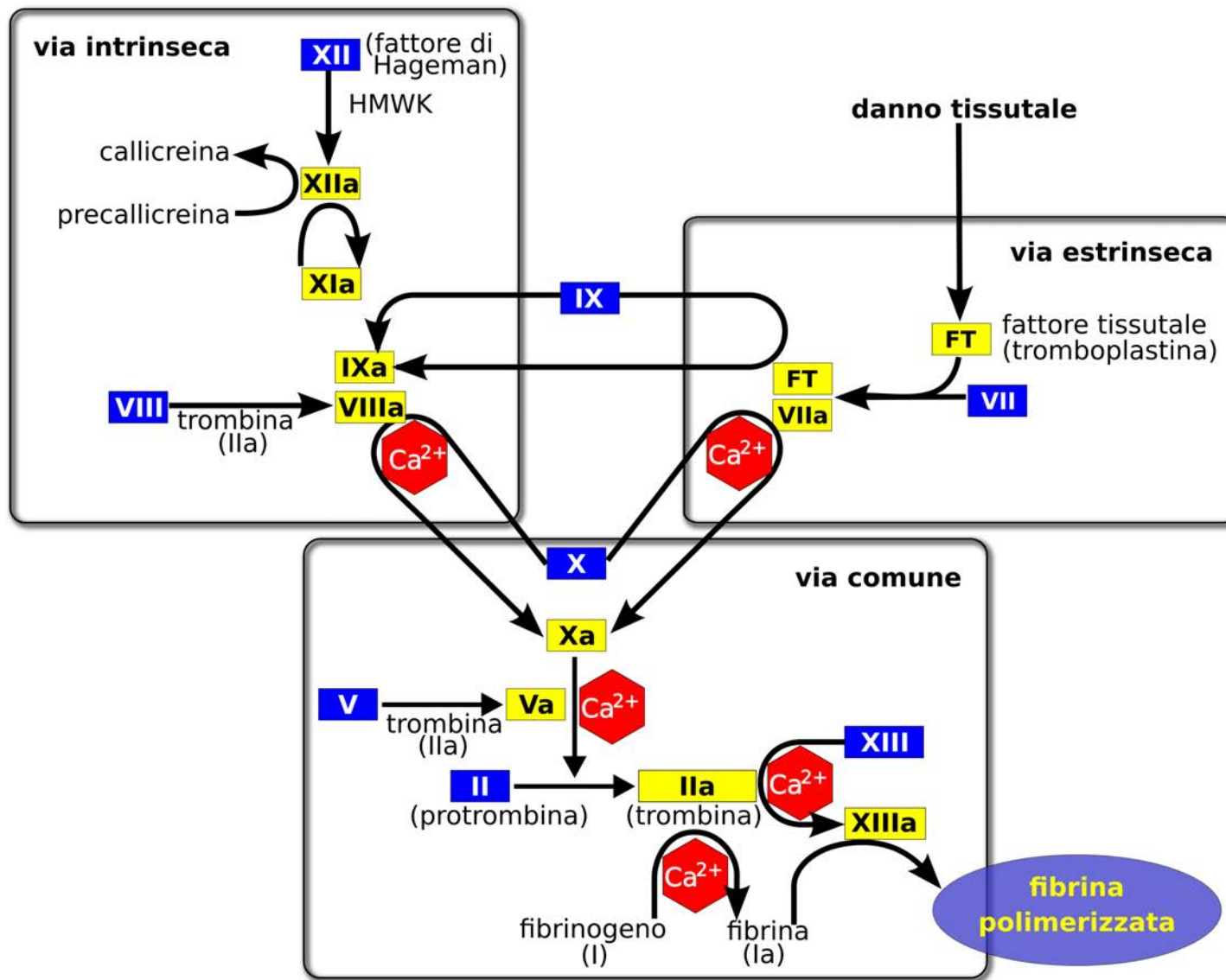
Figura 36.2. Schema della coagulazione

HMWK: high molecular weight kininogen, chininogeno ad alto peso molecolare

● Due sono le vie di attivazione della trombina, l'enzima finale della coagulazione, la via intrinseca e la via estrinseca che hanno una parte terminale in comune (via comune)

● Il substrato della trombina è il fibrinogeno

● Il prodotto finale della coagulazione è la fibrina



36.2.2. VIA INTRINSECA

 La via intrinseca della coagulazione

- è chiamata così perché i fattori che la compongono sono sempre circolanti nel sangue
- viene attivata quando il sangue incontra una superficie anomala diversa dalla membrana della cellula endoteliale (fanno eccezione alcuni distretti capillari fenestrati in cui cellule non epiteliali si affacciano direttamente sulla corrente ematica, come quello epatico, splenico, midollare osseo, ed anche distretti derivati dalla neo-angiogenesi nell'ambito di neoplasie maligne, particolarmente di origine connettivale, che hanno strutture anomale)
- la formazione del coagulo attraverso questa via richiede alcuni minuti
- questa via inizia con l'attivazione del fattore XII di Hageman

36.2.3. VIA ESTRINSECA

 La via estrinseca della coagulazione

- viene attivata dal danno tissutale con la liberazione di un **fattore tissutale** (componente strutturale dei tessuti, normalmente non in contatto con il plasma) che forma un complesso con il fattore VIIa attivando così il fattore X di Stuart
 - questa via conduce alla formazione del coagulo in un tempo valutabile in pochi secondi
-

36.2.4. VIA COMUNE: LA FORMAZIONE DELLA FIBRINA

☞ Dopo l'attivazione del fattore X (di Stuart), le vie intrinseca ed estrinseca convergono in una via comune che porta alla formazione della trombina, l'ultimo enzima della cascata che agisce sul fibrinogeno (substrato ultimo) producendo **fibrina** (prodotto ultimo)

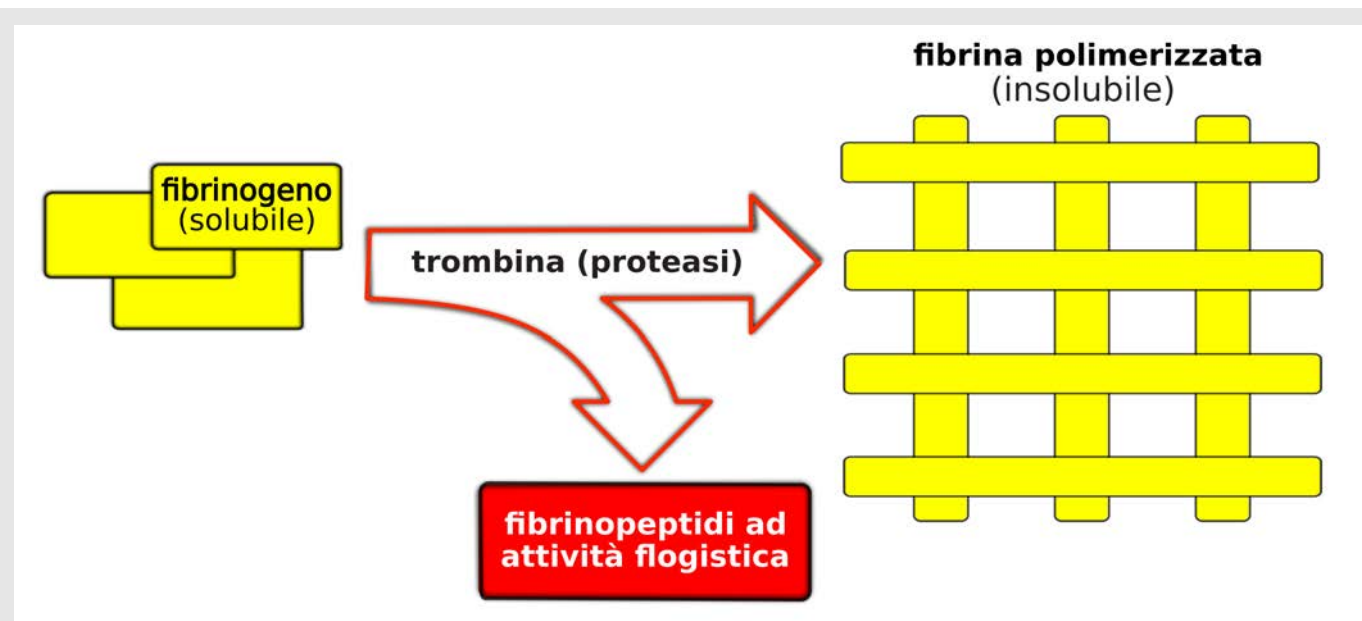


Figura 36.3. Formazione della fibrina. Il fibrinogeno (solubile) viene tagliato dalla trombina in monomeri di brina che si aggregano a formare la fibrina di dimensioni indefinite (insolubile). Nel processo si liberano piccoli frammenti peptidici ad attività flogistica: fibrinopeptidi

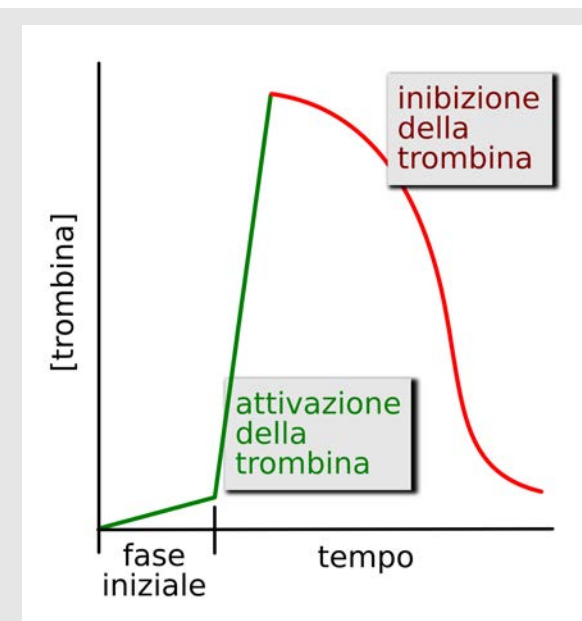


Figura 36.4. Autoregolazione del processo trombinico. Liberamente tratto da: Tripodi (2011)

La formazione di fibrina porta a due effetti:

- la formazione di un tappo emostatico
- l'attivazione della flogosi con conseguente avvio della riparazione

36.3. Formazione del tappo emostatico

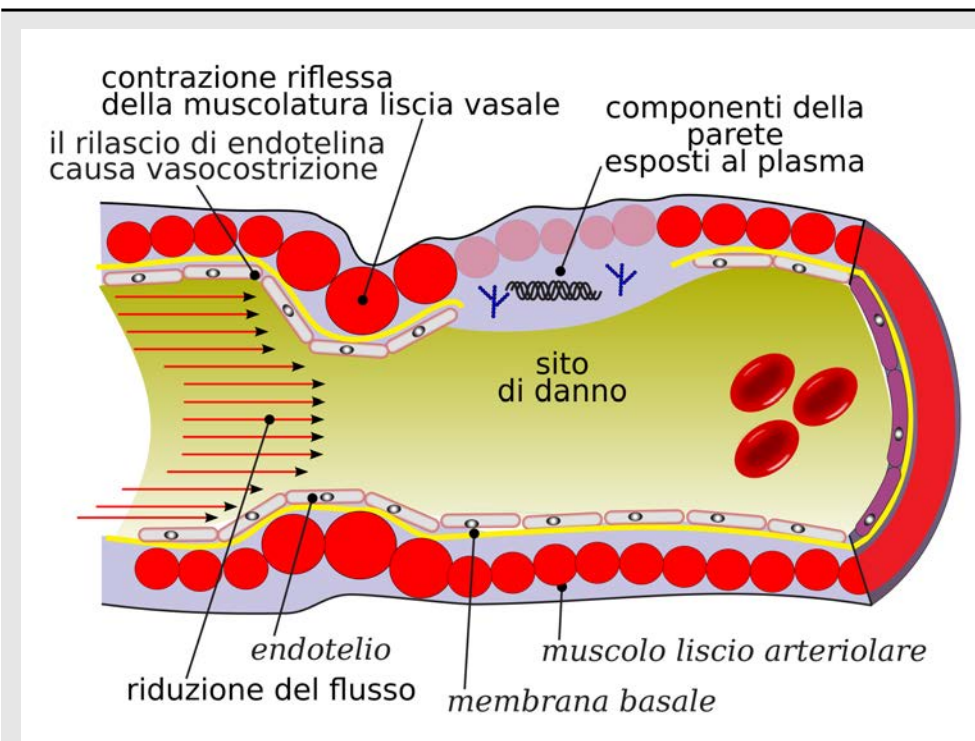


Figura 36.5. Vasocostrizione

Dopo un danno vascolare, fattori neuro-umoral locali inducono una vasocostrizione momentanea che riduce il flusso di sangue e la conseguente emorragia

Liberamente tratto da: Cotran (1999)

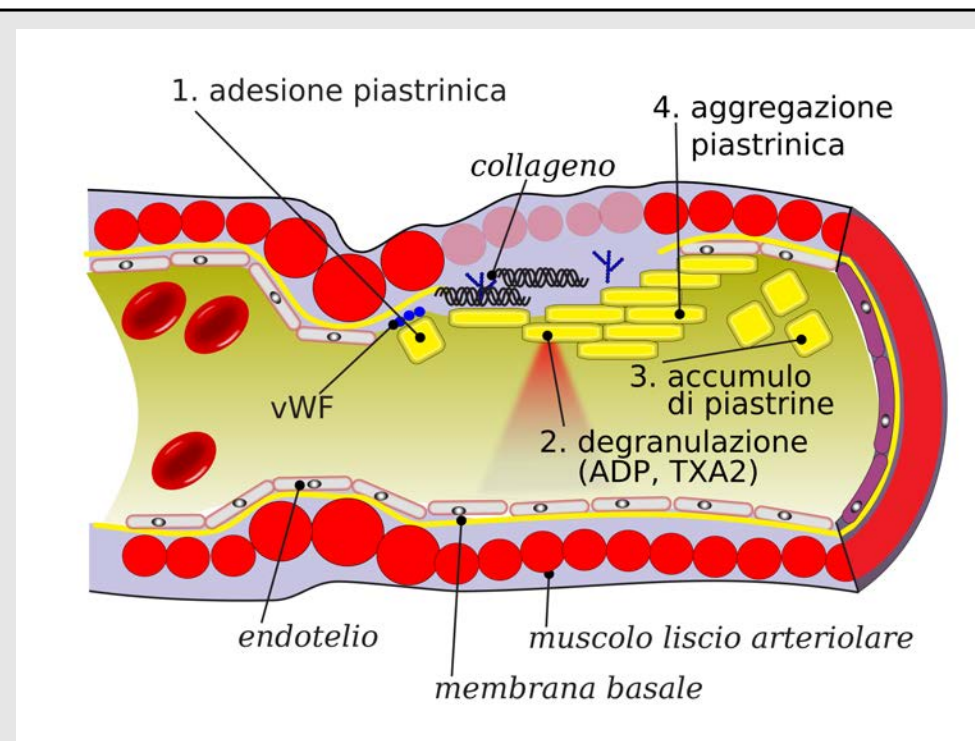


Figura 36.6. Emostasi primaria (piastrinica)

Le piastrine aderiscono alla matrice extra-cellulare esposta attraverso il vWF (fattore di von Willebrand); si attivano, si modificano e si degranulano. ADP (adenosina di fosfato) e trombassano (TX) A2 rilasciati provocano un'ulteriore aggregazione piastrinica con formazione del tappo emostatico primario

Liberamente tratto da: Cotran (1999)

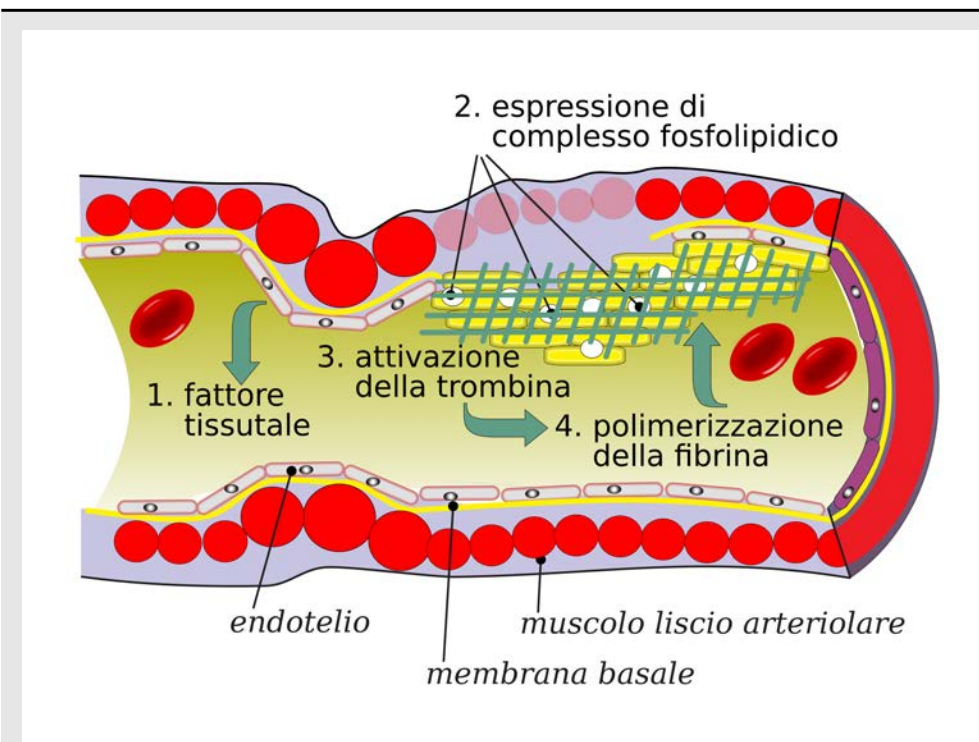


Figura 36.7. Emostasi secondaria

Attivazione locale della cascata della coagulazione con polimerizzazione della fibrina. Cementazione delle piastrine in un tappo emostatico secondario definitivo

Liberamente tratto da: Cotran (1999)

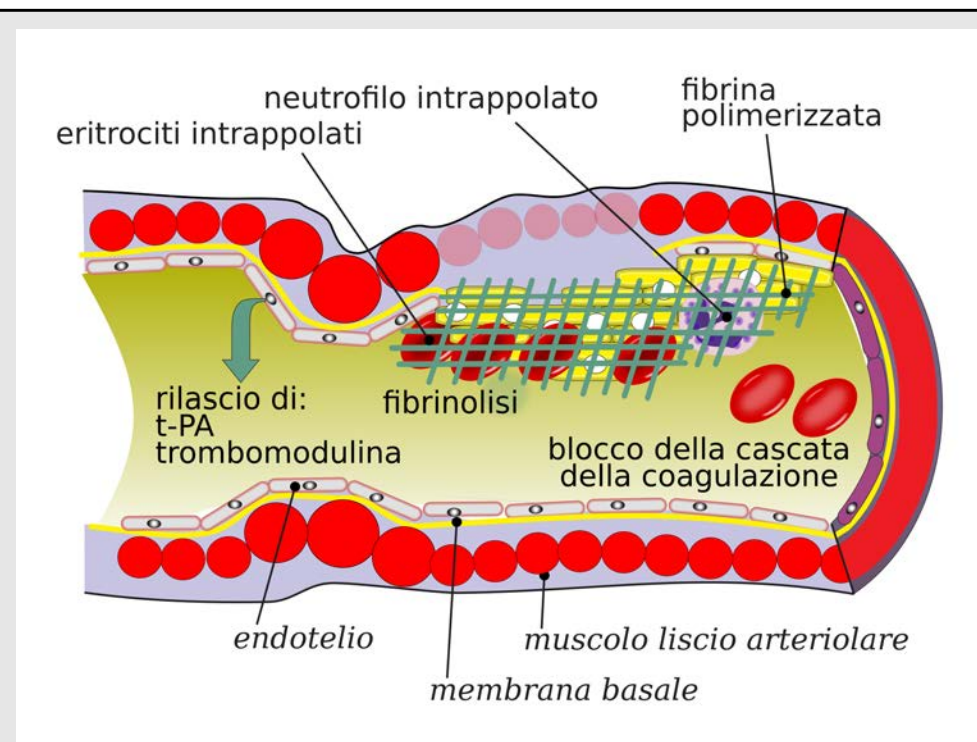


Figura 36.8. Trombo e fenomeni anti-trombotici

Meccanismi contro-regolatori come il rilascio di attivatore del plasminogeno (t-PA) (fibrinolitico) e di trombomodulina (che interferisce con la cascata della coagulazione) limitano il processo emostatico

Liberamente tratto da: (1999)

36.3.1. ENDOTELIO E COAGULAZIONE



Le cellule endoteliali modulano molti aspetti della coagulazione, spesso contrastanti tra loro

- possiedono in condizioni normali attività anti-piastrinica, anticoagulante, e fibrinolitica
- dopo danno od attivazione esercitano azioni pro-coagulanti

Un danno o la perdita locale dell'endotelio quindi attivano la coagulazione attraverso due meccanismi:

- mancanza di fattori inibenti
- produzione di fattori attivi qualora l'endotelio sia ancora vitale

Figura 36.9. Endotelio e trombosi

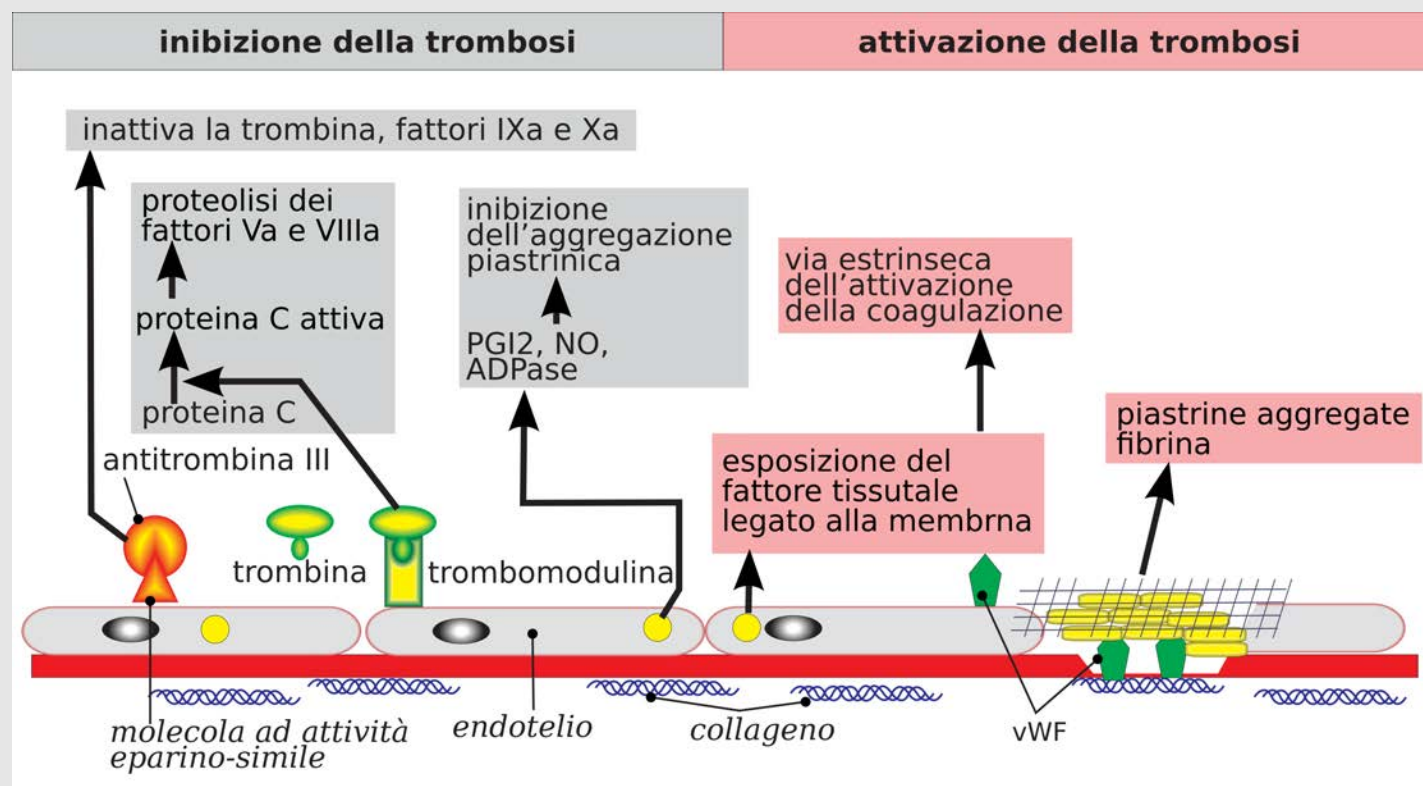
Il bilancio tra le attività anti-trombotiche e pro-trombotiche dell'endotelio è un fattore critico nel determinare la formazione del trombo, la sua propagazione, la sua dissoluzione

vWF: fattore di von Willebrand; PG: prostaglandina

Liberamente tratto da Cotran (1999)

L'endotelio può essere attivato da:

- agenti infettivi
- fattori emodinamici
- mediatori plasmatici
- citochine



36.3.2. ADESIONE ED AGGREGAZIONE PIASTRINICA

Le piastrine giocano un ruolo centrale nell'emostasi normale

Quando circolano normalmente sono dei discoidi lisci ricoperti da membrana ed esprimono un certo numero di recettori glicoproteici della famiglia delle integrine alla loro superficie

Le piastrine contengono due tipi di granuli specifici contenenti mediatori della coagulazione e dell'infiammazione

Dopo danno vascolare le piastrine incontrano i costituenti della matrice extra-cellulare: collagene, proteoglicani, fibronectina

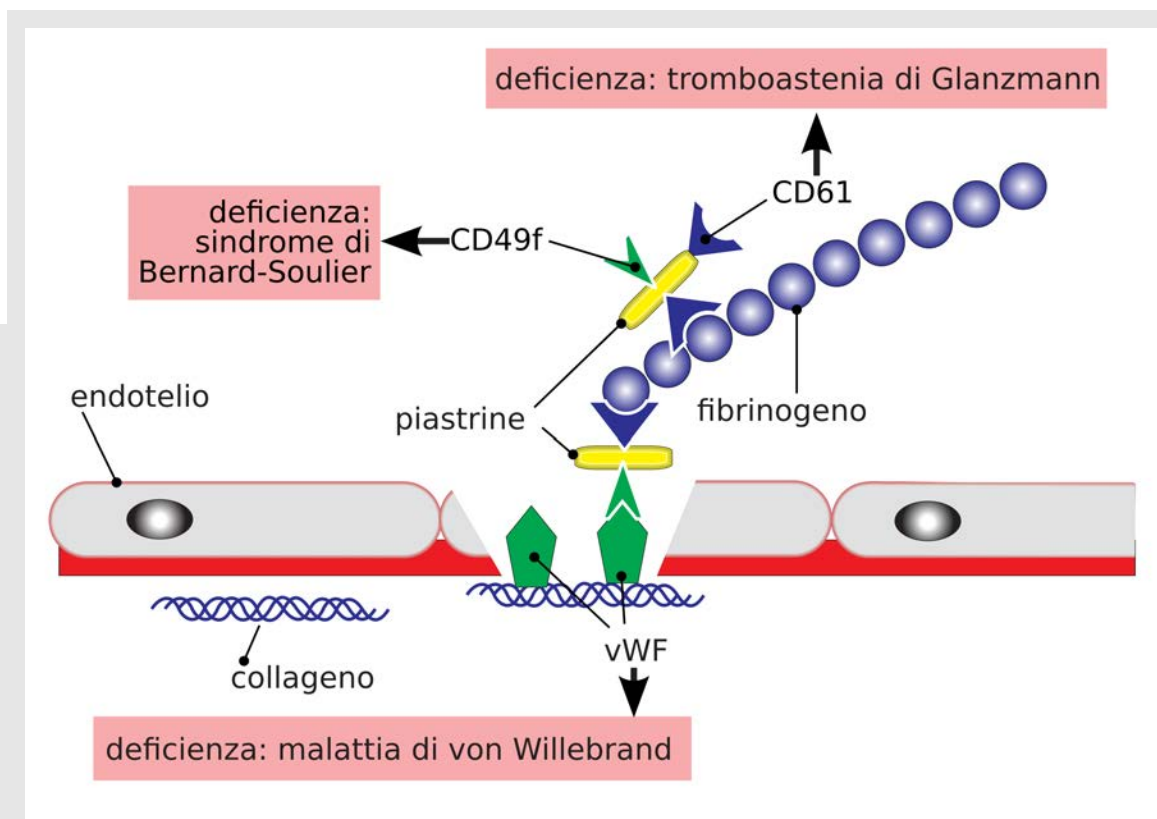
Ne conseguono tre reazioni principali:

- adesione e modificazione di forma
- secrezione
- aggregazione

Figura 36.10. Il fattore di von Willebrand. vWF: fattore di von Willebrand

La malattia di von Willebrand è una riduzione, geneticamente determinata, della quantità di fattore di von Willebrand con una conseguente diatesi emorragica la cui gravità dipende dall'entità della carenza. La trombo astenia di Glanzmann e la sindrome di Bernard-Soulier sono invece dei difetti ereditari della piastrine che mancano di alcuni dei recettori necessari per l'aggregazione; anche questi difetti, piuttosto rari, causano una diatesi emorragica

Liberamente tratto da Cotran (1999)



36.3.3. RUOLO DELLA TROMBINA

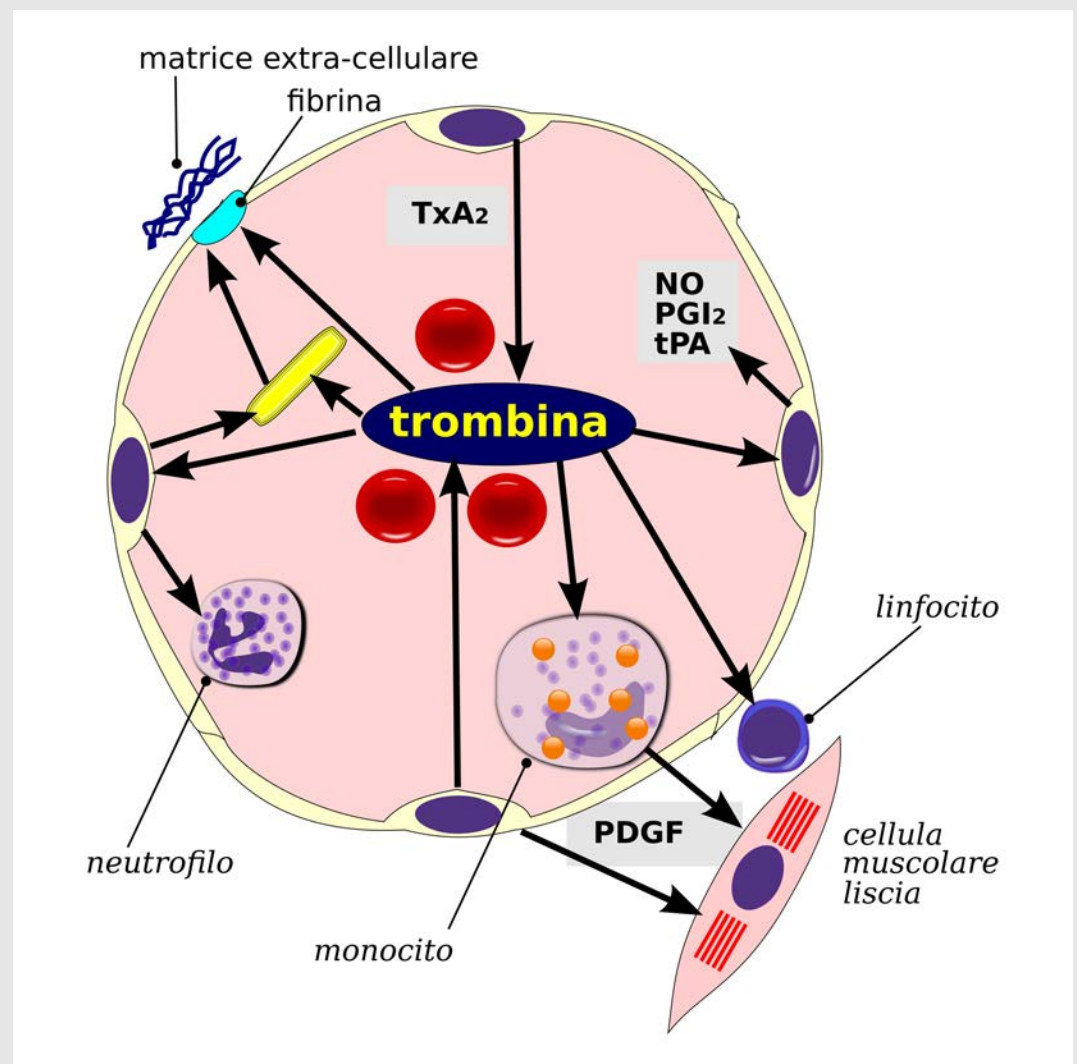
Figura 36.11. Ruolo della trombina nell'emostasi e nell'attivazione cellulare. Tx: trombossano; PG: prostaglandina; tPA: attivatore tissutale del plasminogeno; PDGF: platlet derived growth factor (fattore di crescita derivato dalle piastrine). Liberamente tratto da Cotran (1999)

Oltre ad un ruolo critico nel

- generare la fibrina polimerizzata

la trombina:

- induce direttamente l'aggregazione e la secrezione piastrinica
- attiva l'endotelio che a sua volta genera molecole di adesione leucocitaria, ed una varietà di mediatori:
 - fibrinolitici: tPA (attivatore del plasminogeno tissutale)
 - vasoattivi: NO, PGI₂
 - citochine: PDGF (platlet derived growth factor)
- attiva direttamente cellule infiammatorie mononucleate



36.3.4. IL SISTEMA FIBRINOLITICO

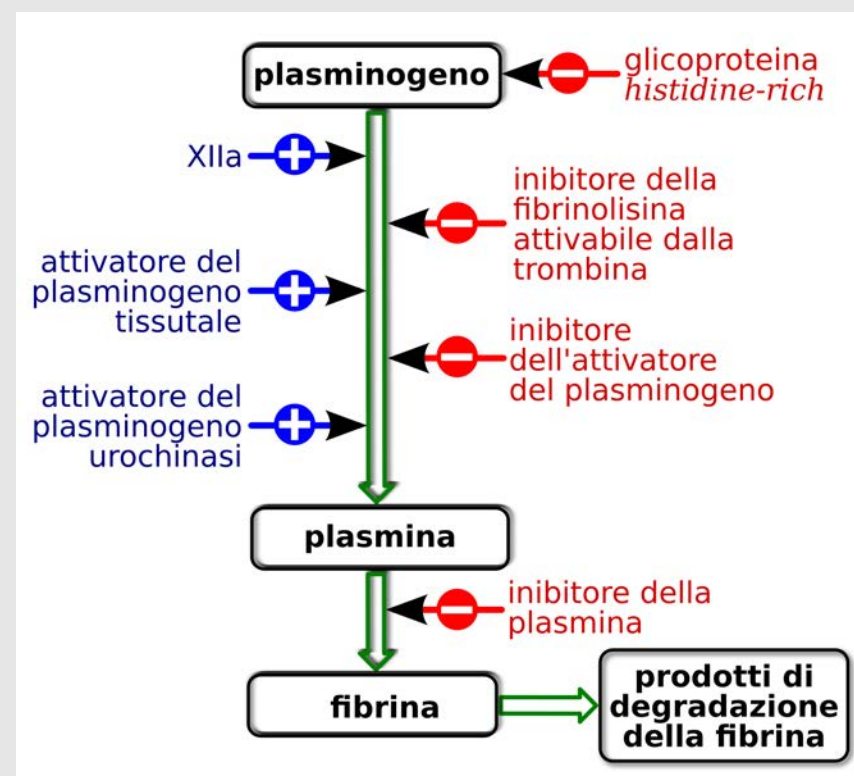
Il sistema fibrinolitico è una cascata che conduce alla formazione di plasmina (anche detta fibrinolisin)

Questa cascata è strettamente controllata da fattori che portano alla sua attivazione e fattori che ne rallentano la velocità

La funzione della plasmina è duplice:

- bloccare l'espansione indefinita dell'evento coagulativo
- sciogliere piccoli coaguli insorti senza una forte pressione pro-coagulativa limitando gli eventi coagulativi efficaci alle situazioni realmente significative

Figura 36.12. Il sistema fibrinolitico. In blu i fattori attivanti, in rosso i fattori inibenti. XIIa: fattore XII di Hageman attivato. Liberamente tratto da: Tripodi (2011)



L'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA)

L'affinità di t-PA (attivatore tissutale del plasminogeno) per la fibrina lo rende un efficientissimo agente terapeutico in quanto indirizza l'attività fibrinolitica sui coaguli di recente formazione

L'importanza del t-PA per la fibrinolisi è confermata dal successo delle terapie con t-PA ricombinante nell'infarto miocardico acuto, dove la somministrazione sistemica di questo composto è in grado di riaprire la coronaria occlusa dal trombo, riducendo l'estensione e la gravità dell'infarto

36.4. Patologia della coagulazione

36.4.1. CLASSIFICAZIONE DELLE ALTERAZIONI DELLA COAGULAZIONE



Le alterazioni della coagulazione si distinguono essenzialmente in:

● *condizioni con diatesi emorragica*

- alterazioni dell'attività piastrinica (numero e/o funzionalità)
- alterazioni della cascata dei fattori della coagulazione
- alterazioni delle cellule endoteliali (porpore vascolari)

● *condizioni con diatesi trombotica*

- danno all'endotelio (aterosclerosi in primis)
- stasi o turbolenza del flusso ematico
- iper-coagulabilità del sangue

● *alterazioni complesse (si hanno manifestazioni miste)*

- coagulazione intra-vascolare disseminata

36.4.2. PATOLOGIA GENETICA DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE*Tabella 36.71: principali difetti genetici nei fattori della coagulazione con diatesi emorragica*

Fattore deficiente	Incidenza	Cromosoma	Eredità
fibrinogeno	1:1 milione	4	autosomica recessiva
protrombina	1:2 milione	11	autosomica recessiva
fattore V	1:1 milione	1	autosomica recessiva
fattore VII	1:500,000	13	autosomica recessiva
fattore VIII	1:10,000	X	legata all'X recessiva
fattore IX	1:60,000	X	legata all'X recessiva
fattore X	1:1 milione	13	legata all'X recessiva
fattore XI	1:1 milione	4	legata all'X recessiva
fattore XIII	1:1 milione	6 (subunità A) 1 (subunità B)	autosomica recessiva

36.5. Trombosi

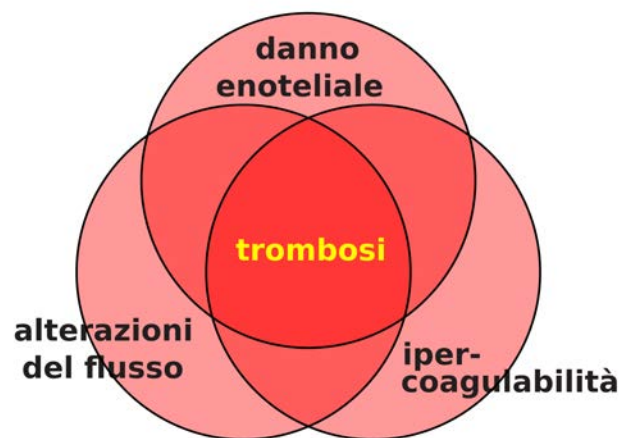
Definizione di trombosi

La trombosi è l'attivazione impropria della coagulazione in sede intra-vascolare

36.5.1. TRIADE DI VIRCHOW

Tre principali fattori (triade di Virchow) predispongono alla formazione della trombosi:

- danno all'endotelio
- stasi o turbolenza del flusso ematico
- iper-coagulabilità (trombofilia) del sangue (aumento della velocità di base della cascata proteasica della coagulazione)



*Figura 36.13.
Triade di Virchow*

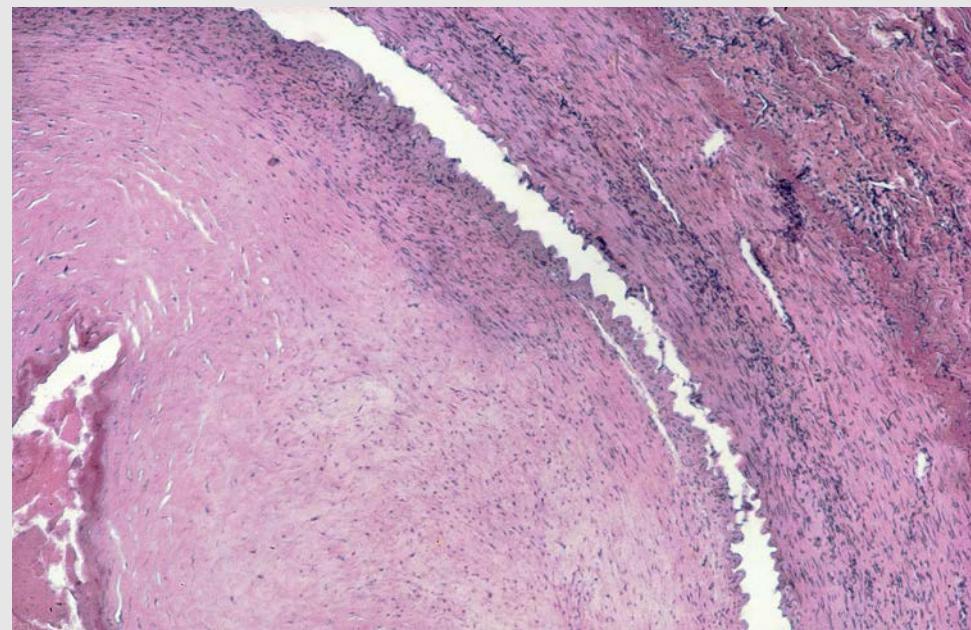




Figura 36.14. Trombosi in un'arteria. La parte esterna è già parzialmente organizzata. Verso il centro il trombo è ancora giovane

Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

36.5.2. DANNO ALL'ENDOTELIO

-  È l'influenza dominante e può da sola causare trombosi
- Indipendentemente dalla causa di danno endoteliale si ha esposizione del collagene sub-endoteliale, aderenza delle piastrine, esposizione del fattore tissutale e locale deplezione di prostaciclina ed attivatore del plasminogeno
-

36.5.3. ALTERAZIONI NEL FLUSSO EMATICO

-  La turbolenza contribuisce alla trombosi arteriosa e cardiaca causando disfunzione e danno endoteliale e sacche di stasi
- La stasi è il fattore principale nello sviluppo di trombi venosi
- Stasi e turbolenza alterano il normale flusso laminare concentrico del sangue provocando:
- contatto delle piastrine con l'endotelio
 - prevenzione della diluizione da parte del flusso normale dei fattori attivati della coagulazione
 - ritardato arrivo di fattori inibitori della coagulazione e permettono quindi l'innescò della formazione del coagulo
 - promozione dell'attivazione endo-cellulare
-

36.5.4. IPER-COAGULABILITÀ


 Contribuisce meno frequentemente agli stati trombotici. Può avere molte cause diverse: le principali sono elencate nella tabella sottostante

Tabella 36.72: principali cause di iper-coagulabilità

cause genetiche

fattore V mutato (10-15% della popolazione bianca caucasica)

deficienza di anti-trombina III

cause acquisite ad alto rischio

immobilizzazione prolungata a letto

infarto del miocardio

danno tissutale grave (fratture, ustioni, chirurgia)

neoplasie maligne

valvole cardiache artificiali

Cause acquisite a basso rischio

sindrome nefrosica

contraccettivi orali

fumo

36.5.5. TROMBOFILIE EREDITARIE

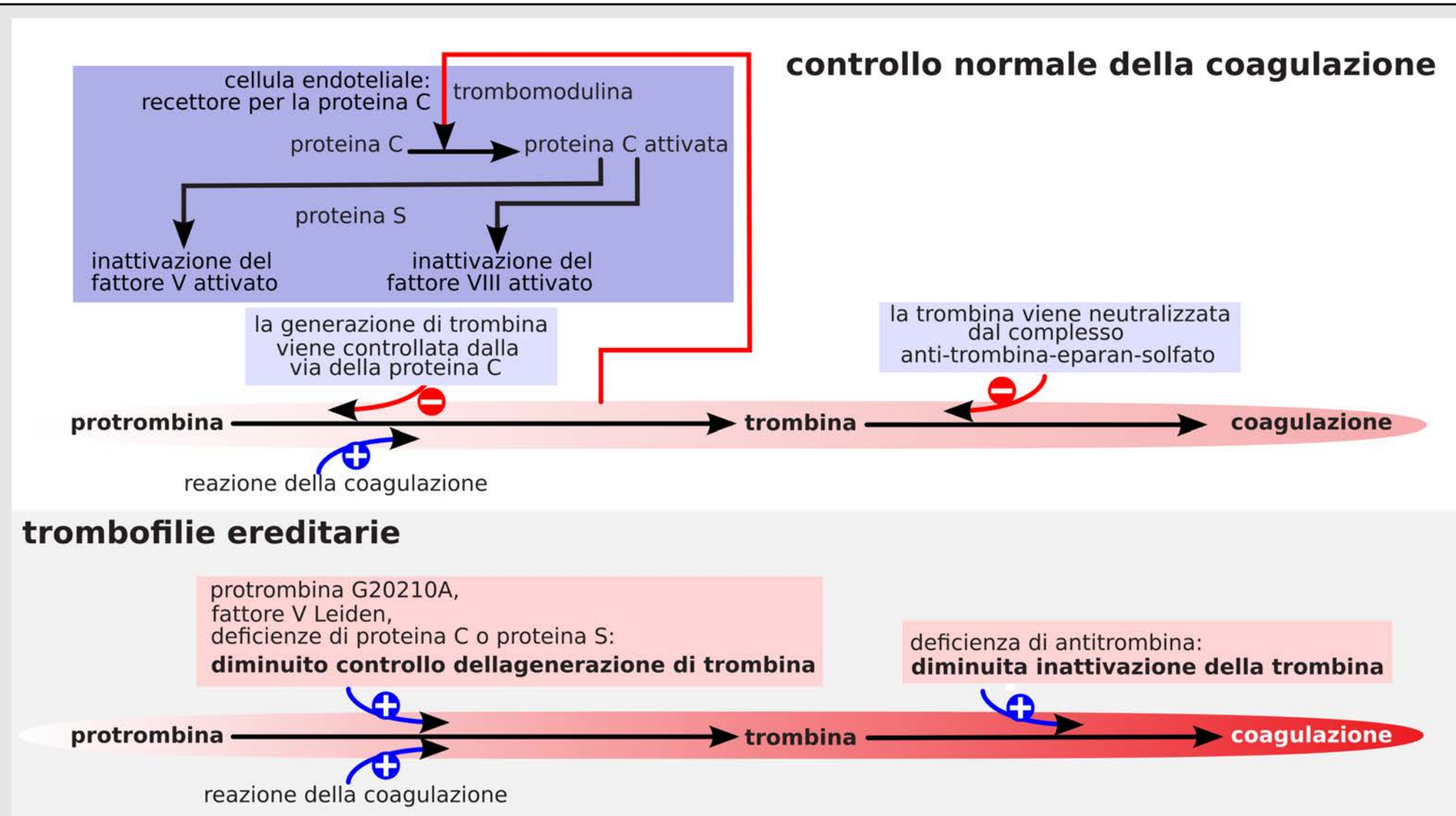


Figura 36.15. Trombofilie ereditarie. Liberamente tratto da Seugsohn (2001)

36.5.6. DESTINO DEL TROMBO

Se il paziente sopravvive agli effetti immediati dell'ostruzione trombotica vascolare il trombo va incontro a una combinazione dei 4 eventi seguenti:

- **dissoluzione**
- **propagazione:** il trombo cresce alle sue estremità
- **embolizzazione:** si stacca dalla parete e si muove seguendo la corrente circolatoria
- **organizzazione e ricanalizzazione** (frutto dell'attivazione del processo riparativo): neo-angiogenesi all'interno del trombo e possibile ricanalizzazione e/o trasformazione in tessuto cicatriziale fibroso

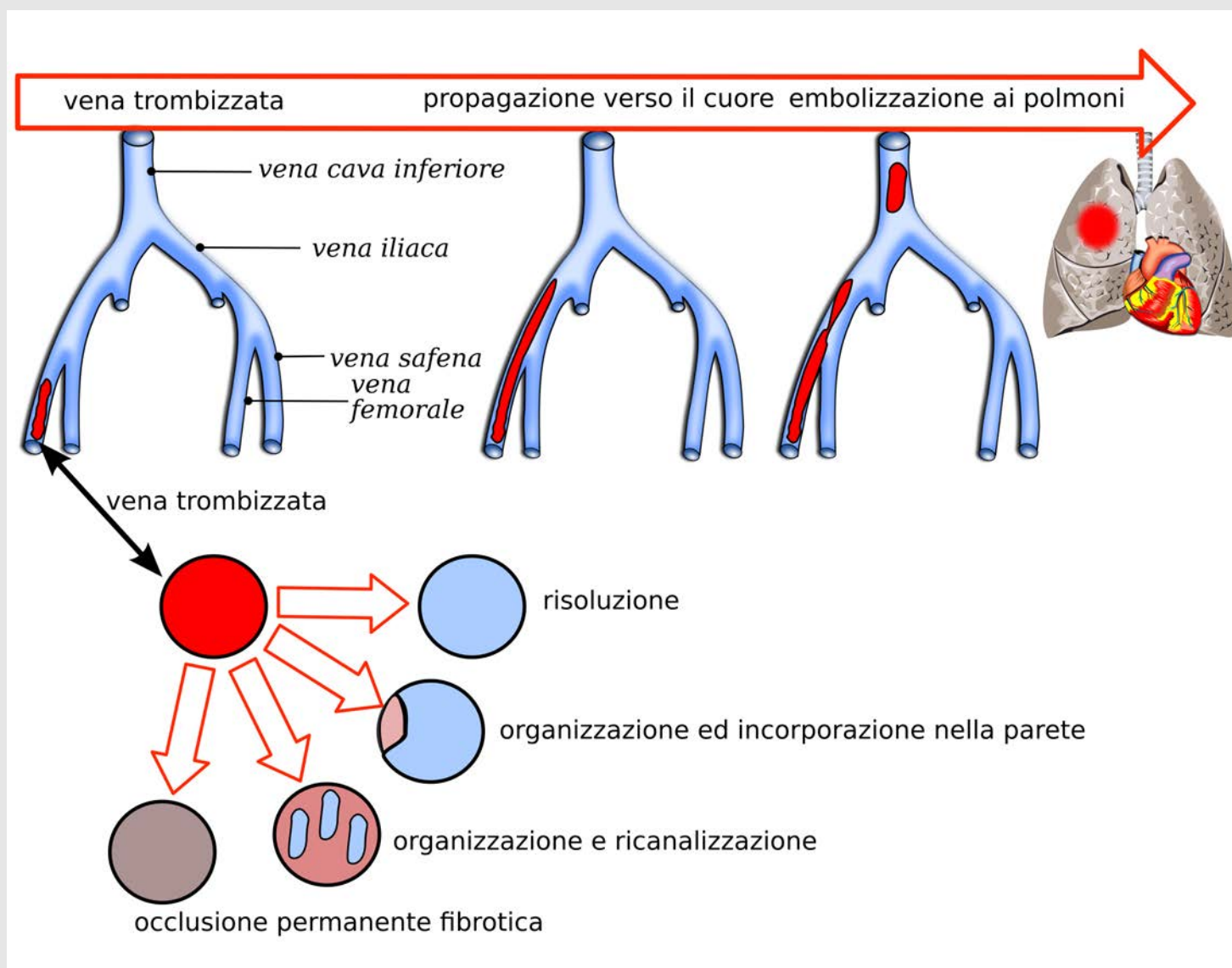



Figura 36.16. Conseguenze della trombosi venosa. Liberamente tratto da: Cotran (1999)

36.6. Embolia

Definizione

L'embolo è una massa intra-vascolare solida, liquida o gassosa, non miscibile con il plasma che viene trasportata dal sangue in una sede lontana dal suo punto di origine

36.6.1. TIPI DI EMBOLI

 Il 99% degli emboli è costituito da


- frammenti di trombi

da cui il termine di **trombo-embolia**

Rare forme di emboli sono rappresentati da

- goccioline di grasso (emboli di midollo osseo giallo in persone anziane a seguito di fratture)
- bolle di aria o di azoto
- detriti di placche aterosclerotiche (emboli di colesterolo)
- frammenti tumorali
- frustoli di midollo osseo
- corpi estranei

36.6.2. DESTINO DEGLI EMBOLI

 In base alla loro sede di origine gli emboli possono essere trasportati in qualunque punto dell'albero vascolare; le conseguenze cliniche dipendono dalla loro localizzazione nella circolazione polmonare o sistemica

Gli emboli bloccano i vasi di calibro troppo piccolo per permetterne il passaggio, determinando un'occlusione parziale o totale del vaso stesso

La conseguenza più seria di un episodio trombo-embolico è la necrosi ischemica (**infarto**) del tessuto irrorato dal vaso occluso

Gli infarti trombo-embolici dei polmoni (embolia polmonare) e dell'encefalo (ictus ischemico) sono tra le cause principali di morbidità e mortalità nei paesi industrializzati

Definizione di infarto

L'infarto è una zona di necrosi dovuta a blocco della circolazione locale

36.6.3. TROMBO-EMBOLIA POLMONARE

- ☞ La trombo-embolia polmonare costituisce il 10-15% delle morti in pazienti ospedalizzati
- In oltre il 95% dei casi, gli emboli originano dalle vene profonde della gamba al di sopra del ginocchio
- Essi vengono trasportati dal flusso ematico attraverso canali di calibro sempre maggiore alle sezioni cardiache di destra e da qui nel circolo polmonare
- Un paziente che ha già avuto una embolia polmonare ha un alto rischio di averne altre: questa è la ragione per istituire una terapia anticoagulante
- Raramente un embolo può passare attraverso un difetto inter-atriale o inter-ventricolare e raggiungere la circolazione sistemica (embolia paradossa)

In base alle dimensioni, un embolo può:

- *occludere l'arteria polmonare principale*
- *bloccarsi in un punto di biforcazione (embolo a sella)*
- *arrivare sino alle arteriole*
- *frammentarsi e dare origine ad embolie multiple*

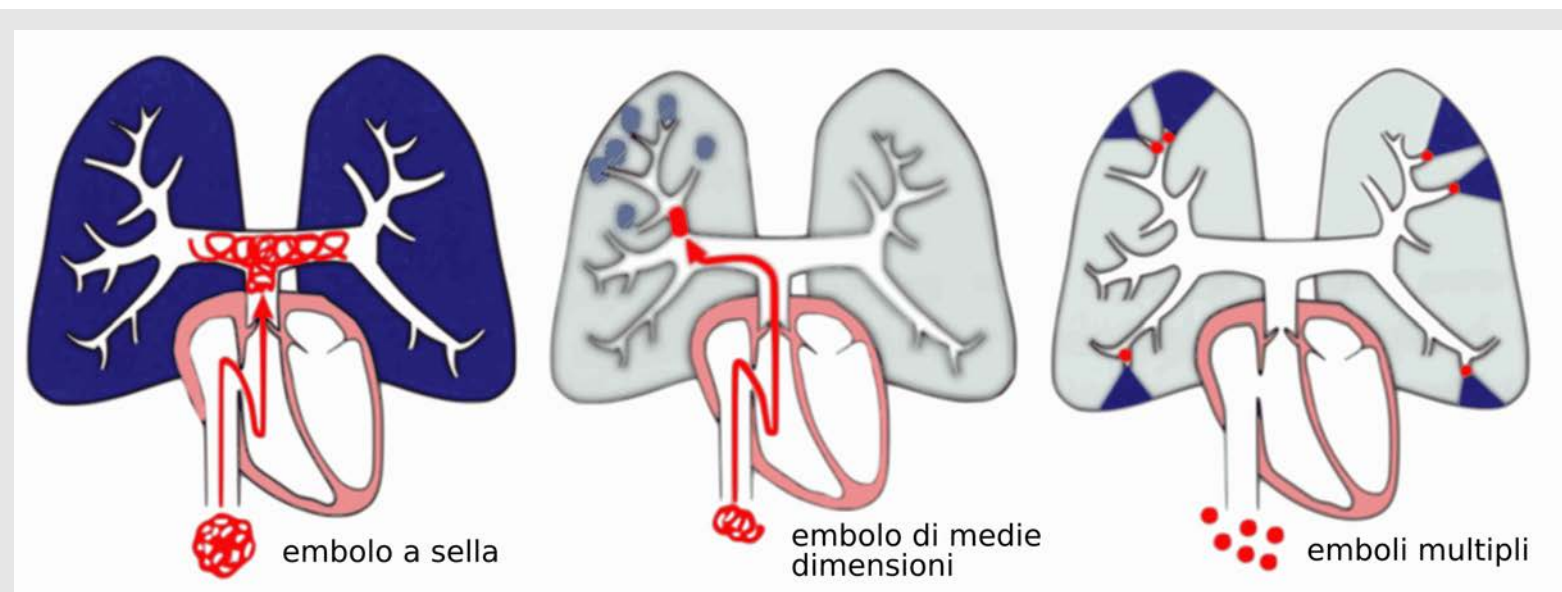







Figura 36.17. Trombo-emboli di varie dimensioni nei polmoni. Liberamente tratto da: Lakhani (2003)

36.6.4. STORIA NATURALE DEI TROMBO-EMBOLI POLMONARI

-  La maggior parte degli emboli polmonari (60-80%) sono clinicamente silenti grazie alle loro piccole dimensioni
Col tempo:
- vanno incontro ad organizzazione
 - vengono incorporati nella parete del vaso
-  Quando il 60%-70% o oltre del circolo polmonare è occluso da emboli si verificano:
- morte improvvisa
 - insufficienza acuta del ventricolo destro (cuore polmonare)
 - collasso cardiovascolare
-

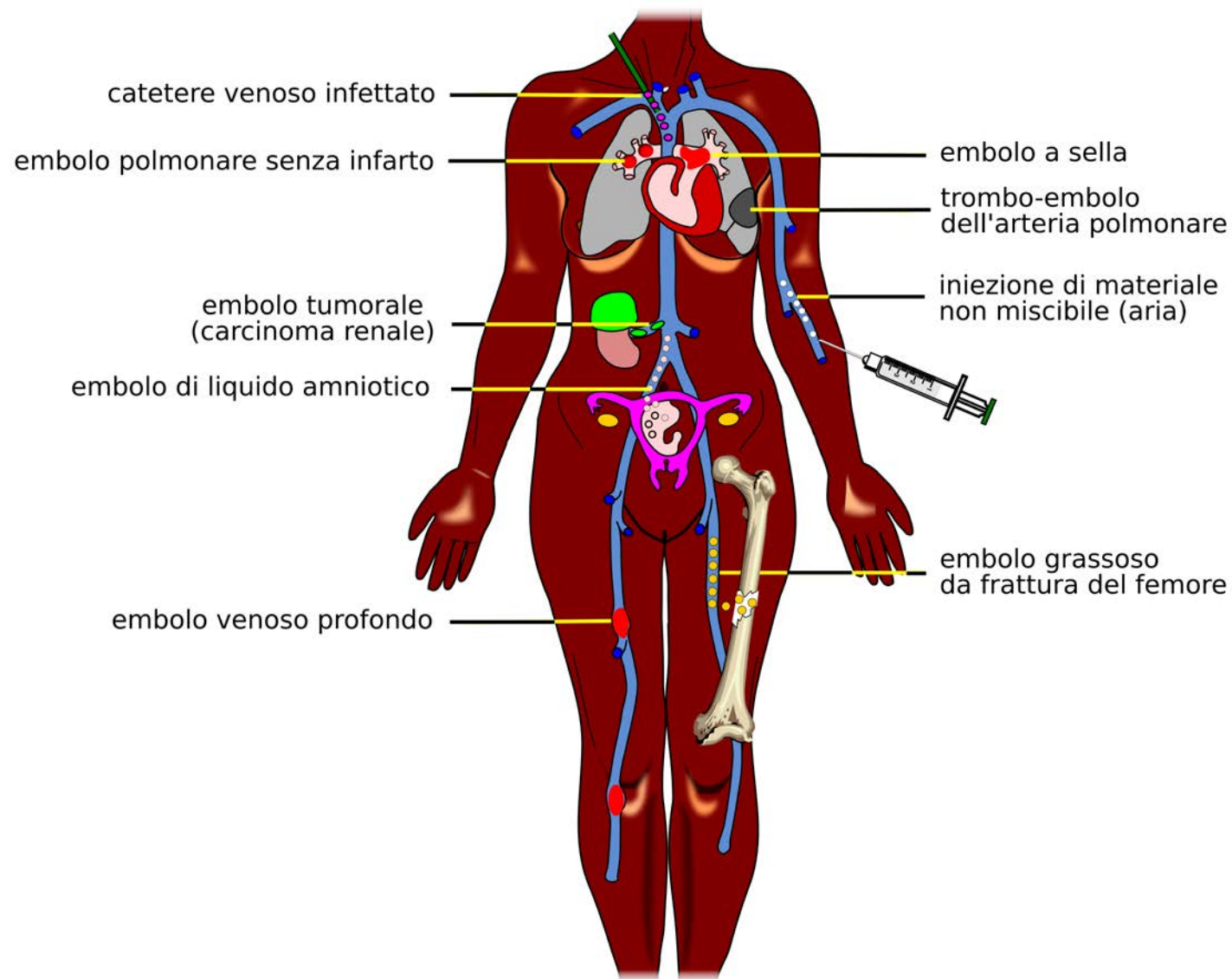
36.6.5. INFARTO ED EMORRAGIA POLMONARE

-  L'ostruzione di arterie di medio calibro può dar luogo ad emorragia polmonare e non ad infarto se la zona di parenchima colpito continua ad essere irrorata dalla circolazione bronchiale
Nel contesto di un'insufficienza ventricolare sinistra, con conseguente rallentamento del flusso dell'arteria bronchiale sinistra, tale situazione può provocare un vasto infarto
-  L'ostruzione delle arteriole polmonari terminali, invece, dà luogo ad infarto polmonare
-  L'instaurarsi di embolie multiple nel tempo, provoca:
- ipertensione polmonare
 - scompenso del cuore destro
-


36.6.6. SORGENTI DEGLI EMBOLI POLMONARI

Figura 36.18. Embolia venosa. Sorgenti più comuni degli emboli

Liberamente tratto da: Rubin (1994)



36.6.7. TROMBO-EMBOLIA SISTEMICA

 Questo termine si riferisce agli emboli trasportati dal circolo arterioso

La maggior parte (80%) prende origine dai trombi murali intra-cardiaci, mentre i rimanenti originano da trombi associati a placche aterosclerotiche ulcerate o ad aneurismi aortici, o dalla frammentazione di vegetazioni valvolari

Rari gli emboli paradossi (vedi 36.6.3)

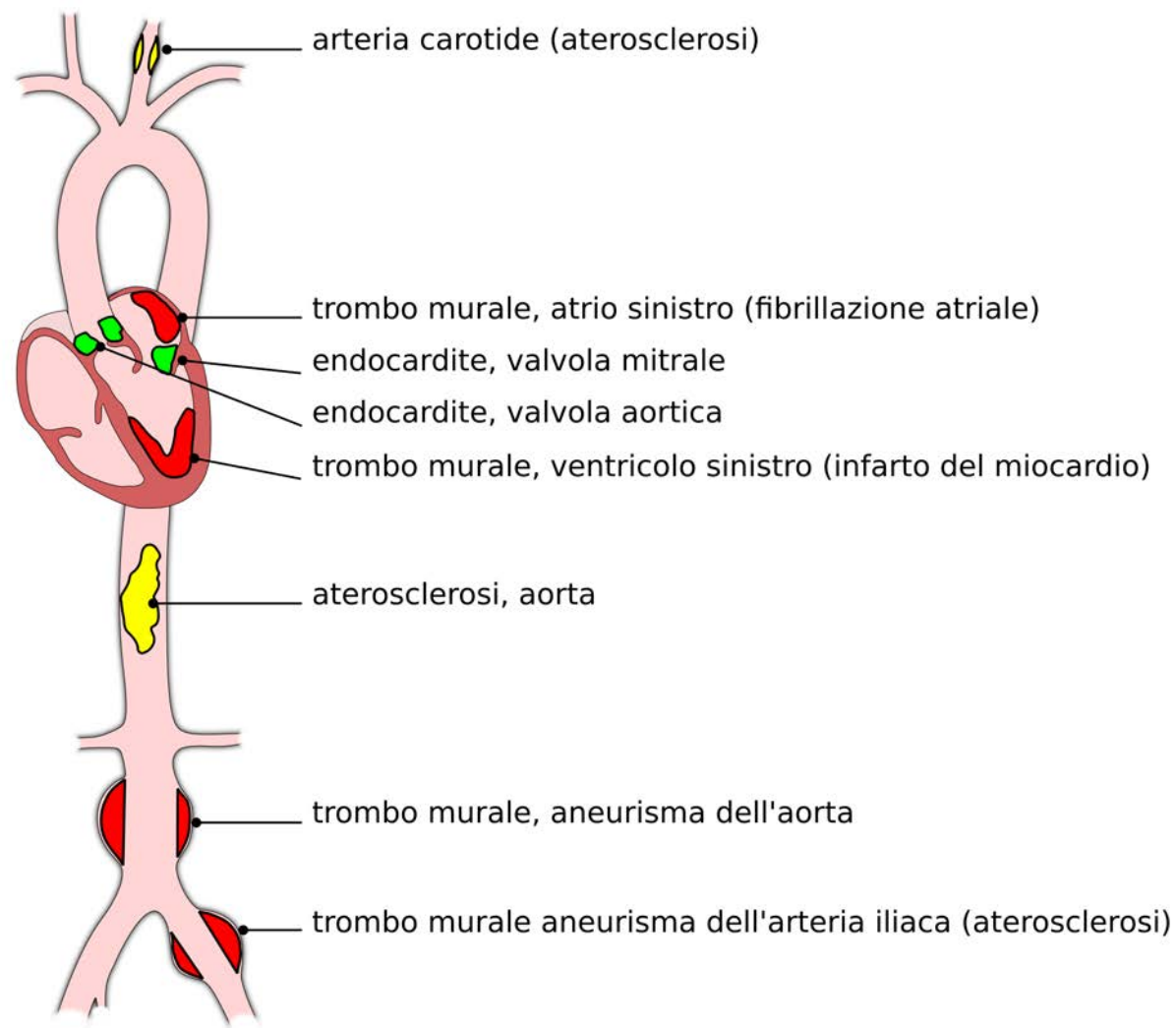



Figura 36.19. Embolia arteriosa: sorgenti degli emboli

Liberamente tratto da: Rubin, (1994)

36.6.8. CONSEGUENZE DELL'EMBOLIA ARTERIOSA

 Gli emboli arteriosi possono localizzarsi in sedi varie; il punto di arresto dipende dalla sede di origine del trombo e dall'anatomia dei vasi arteriosi

Le sedi più frequentemente interessate sono le estremità inferiori e l'encefalo e, in minore misura, l'intestino, i reni e la milza

Le conseguenze degli emboli sistemici dipendono

- dalla presenza e dalle condizioni di un circolo collaterale nel tessuto colpito
- dalla vulnerabilità del tessuto all'ischemia
- dal calibro del vaso occluso

Si noti che il fegato è raramente colpito in quanto riceve sangue dalla doppia vascolarizzazione portale ed arteriosa

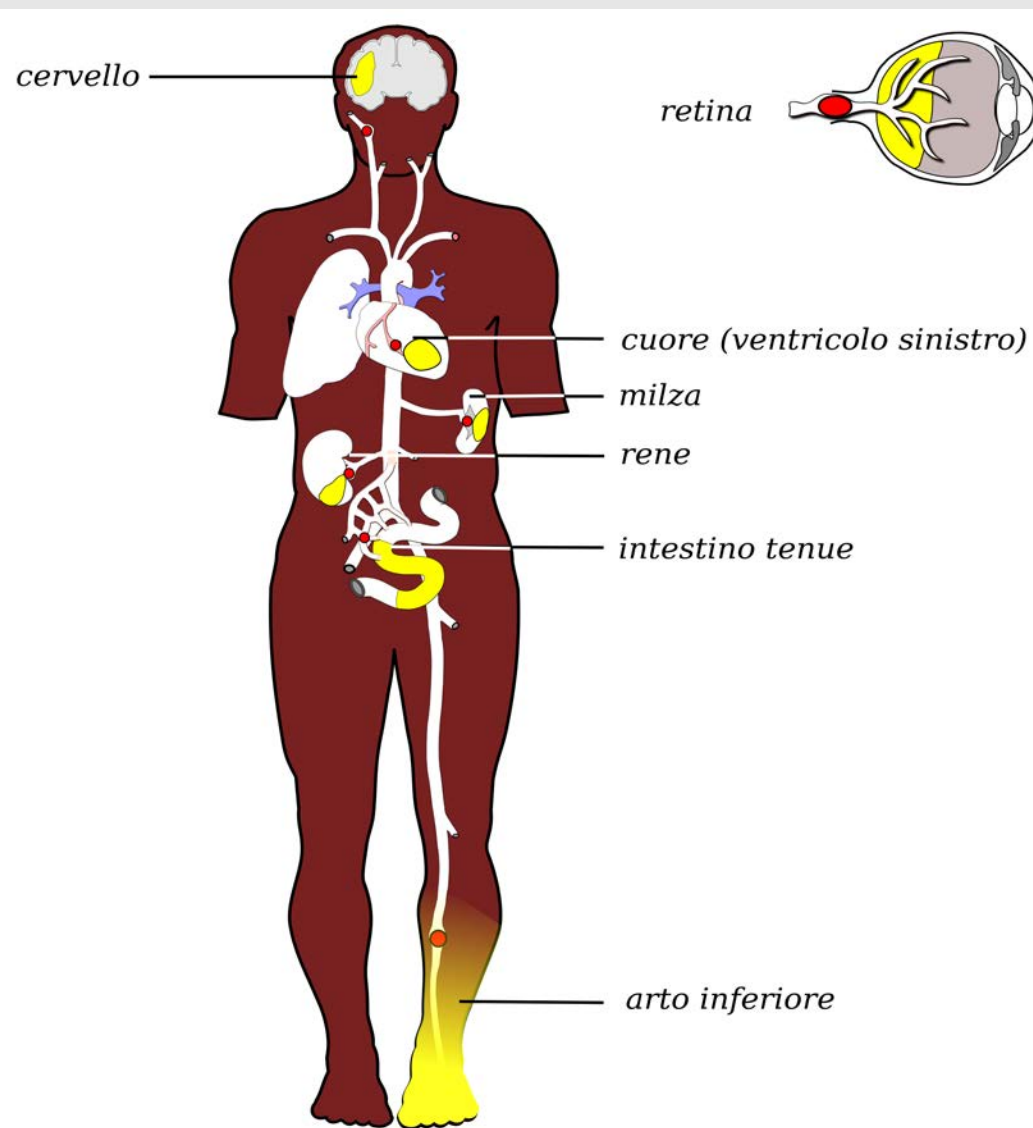




Figura 36.20. Embolia arteriosa: infarti
Liberamente tratto da: Rubin (1994)



36.6.9. EMBOLIA LIPIDICA

-  Microscopiche goccioline di grasso possono essere evidenziate nel sangue circolante in seguito a
- fratture delle ossa lunghe e delle ossa piatte che contengono midollo osseo (ricco di lipidi, specie nel paziente anziano)
 - traumi dei tessuti molli (es.: liposuzione)
 - sindrome da schiacciamento
-

36.6.10. EMBOLIA GASSOSA

-  La presenza di bolle di gas in circolo determina una ostruzione al flusso (con ischemia dei tessuti a valle) paragonabile a quella determinata da masse trombotiche
- Sono necessari almeno 100 mL di aria per provocare una sintomatologia clinica; le bolle gassose si comportano come masse fisiche, e possono fondersi tra loro per dare origine a masse gassose sufficientemente grandi da occludere un vaso principale
- L'aria può entrare in circolo in seguito a
- manovre ostetriche
 - traumi della parete toracica, dove si generano pressioni negative che possono risucchiare aria all'interno dell'albero venoso
 - malattia da decompressione rapida (malattia dei cassoni)
-

36.6.11. EMBOLIA DI LIQUIDO AMNIOTICO

-  L'embolia di liquido amniotico è una grave ma rara complicanza del travaglio e dell'immediato *post-partum*
- ha una frequenza di 1 su 50.000 nascite
 - presenta una mortalità di oltre l'80%
 - rappresenta una delle cause principali di mortalità materna gravidico/perinatale, dato che altre complicanze ostetriche, quali l'eclampsia (ipertensione e convulsioni) e l'embolia polmonare, sono oggi per lo più controllabili
-
-  Eventi fisiopatologici che rendono severa l'embolia da liquido amniotico
- la causa fondamentale è il passaggio di liquido amniotico, con tutti i suoi componenti, nella circolazione materna attraverso una lacerazione delle membrane placentari ed una rottura delle vene uterine
 - l'esordio è caratterizzato da dispnea grave e improvvisa, cianosi e shock ipotensivo, seguiti da convulsioni e coma
 - se la paziente sopravvive alla crisi iniziale, si sviluppa edema polmonare e, in circa la metà dei casi, coagulazione intra-vascolare disseminata (CID), dovuta al rilascio di sostanze trombogeniche dal liquido amniotico
-

36.6.12. COAGULAZIONE INTRA-VASCOLARE DISSEMINATA

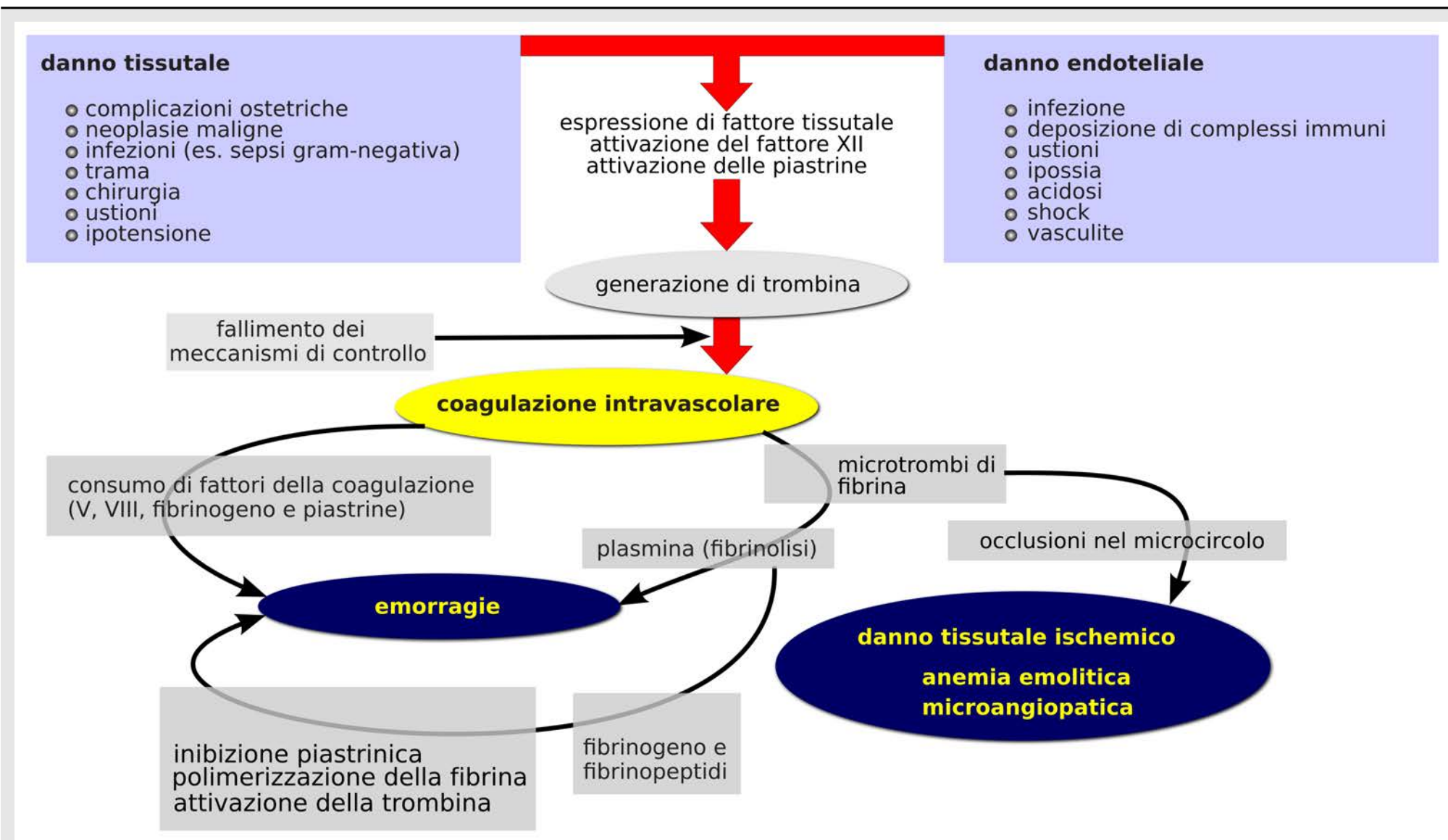


Figura 36.21. Patogenesi della coagulazione intra-vascolare disseminata (CID)

36.7. Principali fonti utilizzate

Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (1999) *Robbins pathologic basis of disease. VI ed.* W.B. Saunders Company, Philadelphia

Lakhani, S.R., Dilly, S.A., Finlayson, C.J., Dogan, A. (2003) *Basic pathology. An introduction to the mechanisms of disease. III ed.* Arnold, London

Mann, K.G. (1984) *The biochemistry of coagulation. Clin. Lab. Med. 4, 207-220*

Muth, C. M., Shank, E. (2000) *Gas embolism. N. Engl. J. Med. 342, 476-482*

Rubin, R., Farber, J.L. (1994) *Pathology. II ed.* Lippincott, Philadelphia

Seugsohn, U., Lubetsky, A. (2001) *Genetic susceptibility to venous thrombosis. N. Engl. J. Med. 244, 1222-1231*

Tripodi, A., Mannucci, P.M. (2011) *The coagulopathy of chronic liver disease. N. Engl. J. Med. 365, 147-156*



37. Fisiopatologia della pressione sanguigna

II edizione

In collaborazione con Enrico Strocchi




(vale per tutto il capitolo)

37. Fisiopatologia della pressione sanguigna.....	1169	37.2.3. Prevalenza.....	1174
37.1. INQUADRAMENTO NOSOLOGICO.....	1171	37.2.4. Classificazione eziopatogenetica.....	1174
37.1.1. <i>Ipertensione vascolare.....</i>	<i>1171</i>	37.2.5. Decorso.....	1176
37.2. IPERTENSIONE ARTERIOSA.....	1172	37.2.6. Regolazione della pressione sanguigna normale.....	1177
37.2.1. <i>L'ipertensione arteriosa costituisce un problema diffuso e grave.....</i>	<i>1172</i>	37.2.7. Ruolo del rene e del cuore.....	1178
37.2.2. <i>Valori di riferimento dell'ipertensione arteriosa sistemica.....</i>	<i>1173</i>	37.2.8. Resistenze periferiche.....	1179
		37.2.9. Effetto di prodotti metabolici.....	1180

37.2.10. Autoregolazione vasale.....	1180	37.5. SHOCK E COLLASSO CARDIO-CIRCOLATORIO.....	1191
37.2.11. Renina-angiotensina-aldosterone.....	1180	37.5.1. Tipi di shock.....	1191
37.3. PATOGENESI DELL'IPERTENSIONE.....	1181	37.5.2. Shock cardiogeno.....	1192
37.3.1. Ruolo del sistema renina-angiotensina.....	1182	37.5.3. Shock ipo-volemico.....	1192
37.3.2. Ipertensione essenziale.....	1183	37.5.4. Shock settico.....	1192
37.3.3. Fattori genetici.....	1183	37.5.5. Shock anafilattico.....	1192
37.3.4. Fattori ambientali.....	1184	37.5.6. Shock neurogeno.....	1192
37.3.5. Patogenesi dell'ipertensione essenziale.....	1185	37.5.7. Stadi dello shock.....	1195
37.3.6. Sodio e ipertensione.....	1186	37.5.8. Conseguenze dello shock.....	1196
37.3.7. Meccanismi: aumento delle resistenze periferiche.....	1186	37.5.9. Decorso clinico.....	1197
37.3.8. Fattori vasocostrittori.....	1187	37.5.10. Prognosi.....	1197
37.3.9. Aumento di sensibilità periferica alla vasocostrizione.....	1188	37.6. LO SHOCK SETTICO.....	1198
37.3.10. Cronicizzazione.....	1188	37.6.1. Patogenesi dello shock settico.....	1198
37.4. PATOLOGIA VASCOLARE.....	1189	37.6.2. Conseguenze dello shock settico.....	1200
37.4.1. Morfologia dell'arteriosclerosi ialina.....	1189	37.7. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1201
37.4.2. Morfologia dell'Arteriosclerosi iperplastica.....	1190		




37.1. Inquadramento nosologico


 La patologia legata ad alterazioni della pressione sanguigna può essere dovuta ad eccessi pressori o cadute della pressione stessa:

- ipertensione vascolare
- *shock*


37.1.1. IPERTENSIONE VASCOLARE

 Ipertensione vascolare significa aumento della pressione del sangue nei vasi
Si può classificare come

- *ipertensione arteriosa sistemica*
- *ipertensione arteriosa polmonare*
- *ipertensione venosa centrale*
- *ipertensione portale*




 L'ipertensione arteriosa può essere classificata come

- ipertensione sistolica: è aumentata la pressione massima
- ipertensione diastolica: è aumentata la pressione diastolica
- combinata (sistolica-diastolica): è aumentata sia la pressione sistolica sia quella diastolica


 Se non meglio specificato per ipertensione si intende comunemente **ipertensione arteriosa sistemica diastolica, sisto-diastolica** o **sistolica isolata**: quest'ultima è la forma più comune nel paziente anziano

37.2. Ipertensione arteriosa

37.2.1. L'IPERTENSIONE ARTERIOSA COSTITUISCE UN PROBLEMA DIFFUSO E GRAVE

-  La pressione sanguigna elevata nelle arterie costituisce un problema medico molto diffuso; le conseguenze sono spesso invalidanti anche perché può rimanere asintomatica fino a stadi tardivi del suo decorso quando il danno provocato non è più recuperabile
-  L'ipertensione provoca danni indiretti
 - viene considerata come uno dei più importanti fattori di rischio, per lo sviluppo di aterosclerosi e quindi per lo sviluppo sia della malattia coronarica che degli accidenti cerebrovascolari (ictus)
-  Direttamente può provocare:
 - cardiopatia ipertensiva sino a insufficienza cardiaca congestizia
 - aneurisma e dissezione aortica
 - insufficienza renale cronica

37.2.2. VALORI DI RIFERIMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA SISTEMICA


 Il rischio di sviluppare lesioni aterosclerotiche è proporzionale ai valori pressori anche quando questi sono inferiori a 140/90 mm di Hg, cioè nell'ambito dei valori pressori considerati "normali"

La stretta relazione fra valori pressori ed aterosclerosi è confermata:

- dalla mancanza di lesioni aterosclerotiche nella circolazione polmonare dove i valori pressori sono molto bassi;
- dalla comparsa di lesioni aterosclerotiche nell'arteria polmonare e nei suoi rami principali quando sia presente una ipertensione arteriosa polmonare

categoria	sistolica (mm Hg)	diastolica (mm Hg)	<i>Tabella 41-73. Classificazione della pressione sanguigna negli adulti</i>
Normale	< 130	< 85	Classificazione della pressione sanguigna negli adulti*
Normale alta	130-139	85-89	
Ipertensione			*Sulla base di almeno due misurazioni effettuate correttamente in almeno due diverse occasioni, in ambulatorio. Per la pressione auto misurata a domicilio o misurata con apparecchi portatili (monitoraggio pressorio o ABPM delle 24 ore) i valori "normali" sono più bassi
Stadio 1 (lieve)	140-159	90-99	
Stadio 2 (moderata)	160-179	100-109	
Stadio 3 (severa)	≥ 180	≥ 110	
Sistolica isolata	≥ 140	< 90	

37.2.3. PREVALENZA

 La prevalenza della malattia ipertensiva nella popolazione generale è pari al 30-40% delle persone incluse nei programmi di *screening*

- la prevalenza aumenta con l'età
 - la etnie nere africane ed afroamericane sono colpite con una frequenza all'incirca doppia rispetto a quelle caucasiche ed asiatiche, e sono apparentemente più vulnerabili alle complicanze
 - la riduzione della pressione sanguigna ha effetti diretti sull'incidenza e sulla mortalità per cardiopatia ischemica (infarto miocardico), insufficienza cardiaca e ictus cerebrale
-

37.2.4. CLASSIFICAZIONE EZIOPATOGENETICA


-  ● *Ipertensione essenziale o idiopatica (90-95%)*
- *Ipertensione secondaria (5-10%) da causa*
- renale
 - endocrina
 - cardiovascolare
 - neurologica
-

Tabella 37.74: Ipertensione secondaria

Cause renali

- glomerulonefrite acuta e cronica
- pielonefrite cronica
- rene policistico
- vasculiti renali
- tumori che producono renina

Cause endocrine

- iperfunzione surrenalica (sindrome di Cushing, iperaldosteronismo primario, iperplasia surrenalica)
- ormoni esogeni (glucocorticoidi, estrogeni, simpatico-mimetici, cibo contenente tiramina, inibitori delle monoammino-ossidasi, ingestione di liquirizia)
- feocromocitoma
- acromegalia
- ipo-tiroidismo (mixedema)
- iper-tiroidismo (tireotossicosi)

Cause cardiovascolari

- coartazione dell'aorta
- poliarterite nodosa
- rigidità dell'aorta
- aumento della gittata cardiaca
- aumento del volume intra-vascolare (policitemia vera, eccessive trasfusioni)

Cause neurologiche

- psicogene
- aumentata pressione intra-cranica
- sindrome delle apnee notturne (OASIS)
- *stress* acuti, compresi quelli chirurgici

37.2.5. DECORSO



L'ipertensione si divide in base al decorso in:

- ipertensione benigna
 - ipertensione accelerata o maligna
-

Iipertensione benigna



Nella maggior parte dei casi, l'ipertensione rimane contenuta entro livelli moderati ed ha un decorso piuttosto stabile, per anni o decenni, ed è compatibile con una lunga sopravvivenza, anche se espone ad un rischio aumentato di:

- infarto miocardico
 - insufficienza cardiaca
 - ictus (infarto cerebrovascolare)
-

Iipertensione maligna

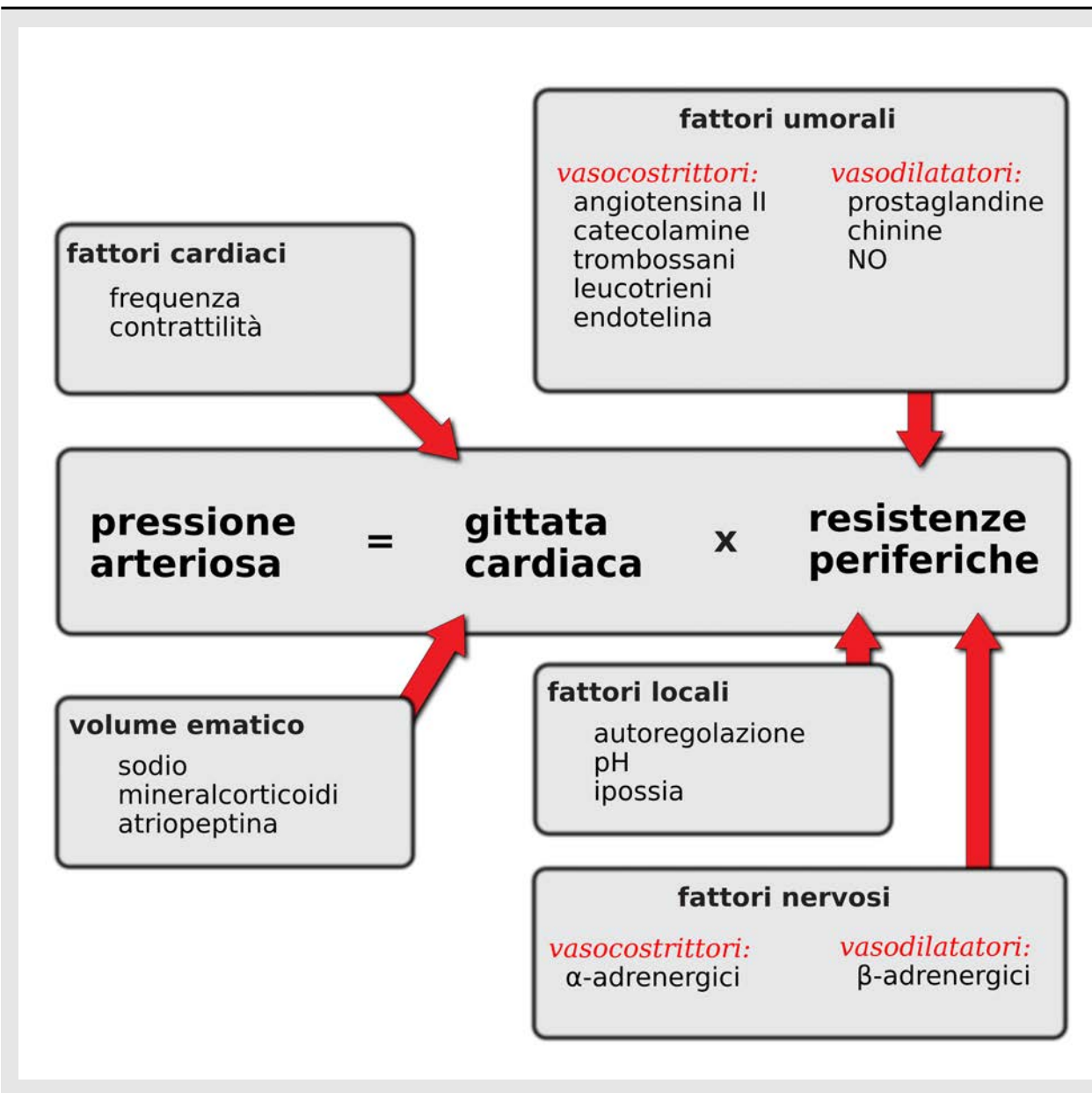


In meno del 5% dei soggetti ipertesi, la pressione ematica si eleva rapidamente e, se non trattata, porta a complicanze gravi/morte nel giro di 1-2 anni. Questa forma è definita ipertensione accelerata o maligna

Il quadro clinico manifesto dell'ipertensione maligna è costituito da

- ipertensione severa (con pressione diastolica superiore a 120 mm Hg)
- insufficienza renale
- encefalopatia ipertensiva
- emorragie ed essudati retinici, con o senza edema papillare

Questa forma di ipertensione può svilupparsi in persone precedentemente normotese ma, più frequentemente, si sovrappone ad un'ipertensione preesistente, sia essenziale che secondaria

37.2.6. REGOLAZIONE DELLA PRESSIONE SANGUIGNA NORMALE

La pressione sanguigna in ciascun individuo è un carattere complesso, determinato dall'interazione di molti fattori genetici, ambientali e demografici

Meccanismi multipli sono implicati nell'ipertensione


Tali meccanismi costituiscono un'alterazione dei normali processi che regolano la pressione sanguigna

Il livello della pressione arteriosa dipende da due variabili emodinamiche fondamentali:

- la gittata cardiaca
- le resistenze periferiche totali


Figura 37.1. Regolazione della pressione arteriosa

37.2.7. RUOLO DEL RENE E DEL CUORE

 Il rene è l'organo principale deputato a mantenere costante il volume ematico ed ha un ruolo importante nella genesi dell'ipertensione essenziale e di alcune forme secondarie

- Quando il volume ematico si riduce, la filtrazione glomerulare diminuisce e questo causa l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, cui consegue aumento delle resistenze periferiche e ritenzione di sodio e acqua (= espansione del volume)
 - Il rene produce anche numerose sostanze ad azione vasodilatatrice o anti-ipertensiva che controbilanciano gli effetti dell'angiotensina. Queste sostanze comprendono: le prostaglandine, un sistema chinina-callicreina urinario, il fattore attivante le piastrine e l'ossido nitrico
 - A parità di resistenze periferiche, la pressione dipende dalla gittata cardiaca che, a sua volta dipende dal volume ematico
 - In presenza di un sovraccarico di volume/pressione a livello cardiaco un aumento dei peptidi natriuretici atriali causa inibizione del riassorbimento di sodio a livello dei tubuli distali del rene (= riduzione del volume circolante) e vasodilatazione
-

37.2.8. RESISTENZE PERIFERICHE

 La resistenza periferica globale dipende dalle resistenze arteriolari, che sono correlate alle dimensioni del lume vasale

Questo, a sua volta, è determinato dallo spessore delle pareti arteriolari e dagli effetti degli stimoli ormonali e nervosi, che possono esercitare un'azione vasocostrittrice o vasodilatatrice


● *Il tono della parete vascolare dipende dalla competizione di agenti vasocostrittori*

- angiotensina II
- catecolamine
- trombossano
- leucotrieni
- endotelina


● *ed agenti vasodilatatori*

- chinine
- prostaglandine
- ossido d'azoto (NO)

37.2.9. EFFETTO DI PRODOTTI METABOLICI

 Anche alcuni prodotti metabolici (come l'acido lattico, gli ioni idrogeno e l'adenosina) e l'ipossia hanno azione vasodilatatrice locale


37.2.10. AUTOREGOLAZIONE VASALE

 Un'importante proprietà intrinseca dei vasi, che interviene nella regolazione delle resistenze vascolari è l'autoregolazione, un processo in cui l'aumento della pressione di perfusione provoca vasocostrizione. Si tratta essenzialmente di un meccanismo di adattamento, che ha lo scopo di evitare l'eccessiva perfusione dei tessuti

Per converso, quando la pressione di perfusione si riduce, la vasodilatazione indotta dal meccanismo di autoregolazione permette di mantenere costante l'apporto ematico all'interno di un intervallo abbastanza ampio di pressioni di perfusione

Il meccanismo dell'autoregolazione è indispensabile per il normale funzionamento di organi vitali come ad es. il cervello

37.2.11. RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE




 Il sistema renina-angiotensina-aldosterone influenza sia le resistenze periferiche che l'omeostasi del sodio

La renina elaborata dalle cellule iuxta-glomerulari del rene trasforma l'angiotensinogeno plasmatico in angiotensina I, e quest'ultima è trasformata in angiotensina II dall'enzima convertente l'angiotensina (ACE)

L'angiotensina II altera la pressione ematica, aumentando sia le resistenze periferiche che il volume sanguigno

- il primo effetto è ottenuto per mezzo della capacità di causare vasocostrizione attraverso l'azione diretta sul muscolo liscio vascolare
- il secondo effetto è mediato dalla stimolazione della secrezione di aldosterone che aumenta il riassorbimento tubulare distale del sodio e quindi dell'acqua

37.3. Patogenesi dell'ipertensione

-
-  L'ipertensione arteriosa insorge quando intervengono modificazioni che alterano le relazioni tra il volume ematico e le resistenze periferiche totali
-
-  La patogenesi dell'ipertensione essenziale è multifattoriale e non definita
-
-  La patogenesi delle forme secondarie di ipertensione è conosciuta nella maggior parte dei casi
- Es.:
- **ipertensione reno-vascolare**: la stenosi dell'arteria renale causa diminuzione del flusso glomerulare e della pressione nell'arteriola afferente al glomerulo e questo induce la secrezione di renina ad opera delle cellule iuxta-glomerulari ed all'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA). La vasocostrizione indotta dall'angiotensina II aumenta le resistenze periferiche e attraverso un meccanismo mediato dall'aldosterone, aumenta il riassorbimento di sodio e di conseguenza il volume ematico
 - **feocromocitoma**, (un tumore della midollare del surrene): le catecolamine prodotte dalle cellule tumorali causano episodi di vasocostrizione e pertanto inducono ipertensione stabile o più spesso a crisi
-

37.3.1. RUOLO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

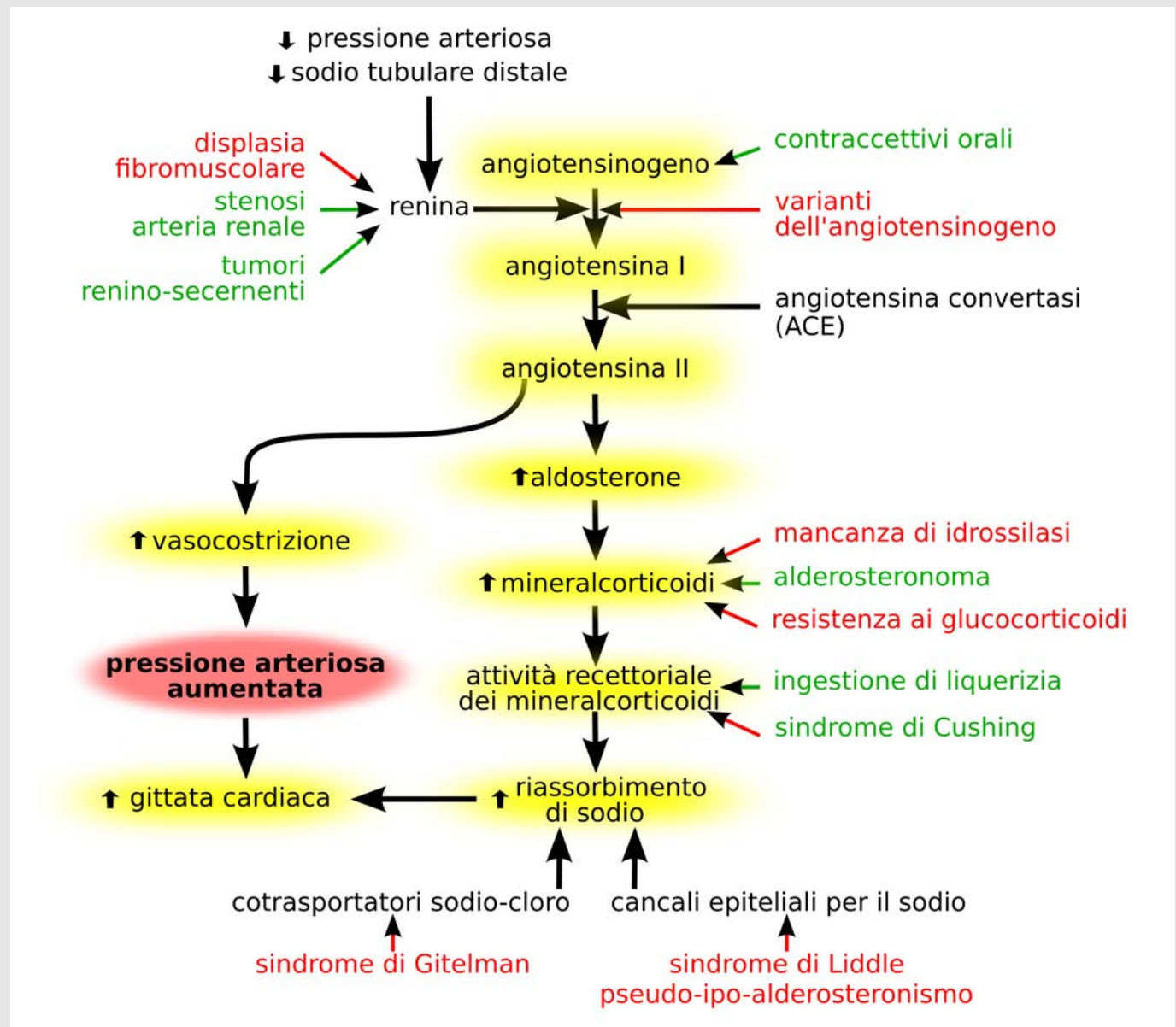
Figura 37.2. Ruolo del sistema renina-angiotensina nella regolazione della pressione sanguigna

Modificato da Lifton (1996)


I costituenti del sistema renina-angiotensina-aldosterone sono mostrati in nero

Le malattie genetiche che hanno effetti sulla pressione sanguigna sono in rosso, le frecce indicano il bersaglio della mutazione


I disordini acquisiti che alterano la pressione sanguigna attraverso questo meccanismo sono indicati in verde



37.3.2. IPERTENSIONE ESSENZIALE

 L'ipertensione essenziale deriva dall'interazione di fattori ambientali e genetici che interferiscono con la gittata cardiaca, le resistenze periferiche o entrambe


37.3.3. FATTORI GENETICI

 Nella genesi dell'ipertensione sono implicati fattori ereditari

Variazioni della pressione sanguigna possono dipendere da effetti cumulativi su più alleli di diversi geni che influenzano la pressione sanguigna sia nella norma che nell'ipertensione


- la pressione sanguigna ha una distribuzione continua: l'ipertensione rappresenta l'estremo della curva di distribuzione
- anche se alterazioni di un singolo gene possono essere responsabili dell'ipertensione in rari casi, è più probabile che essa sia un disordine poligenico ed eterogeneo con mutazioni e polimorfismo di diversi loci genici

Eterogeneità, geneticamente determinata, del sistema renina-angiotensina

 Esiste un'associazione fra la predisposizione all'ipertensione essenziale e varianti molecolari specifiche del gene che codifica per l'angiotensinogeno e per il recettore di tipo I dell'angiotensina

Variazioni genetiche del sistema renina-angiotensina possono anche contribuire alle differenze razziali della pressione sanguigna

37.3.4. FATTORI AMBIENTALI

 Fattori ambientali sono coinvolti nell'espressione delle anomalie genetiche in maniera determinante
La loro prevenzione è parte essenziale di ogni prevenzione e cura dell'ipertensione clinicamente significativa

I fattori ambientali che possono favorire lo sviluppo dell'ipertensione sono:

- *stress*
 - obesità
 - fumo
 - scarsa attività fisica
 - eccessivo consumo di sale
-

37.3.5. PATOGENESI DELL'IPERTENSIONE ESSENZIALE

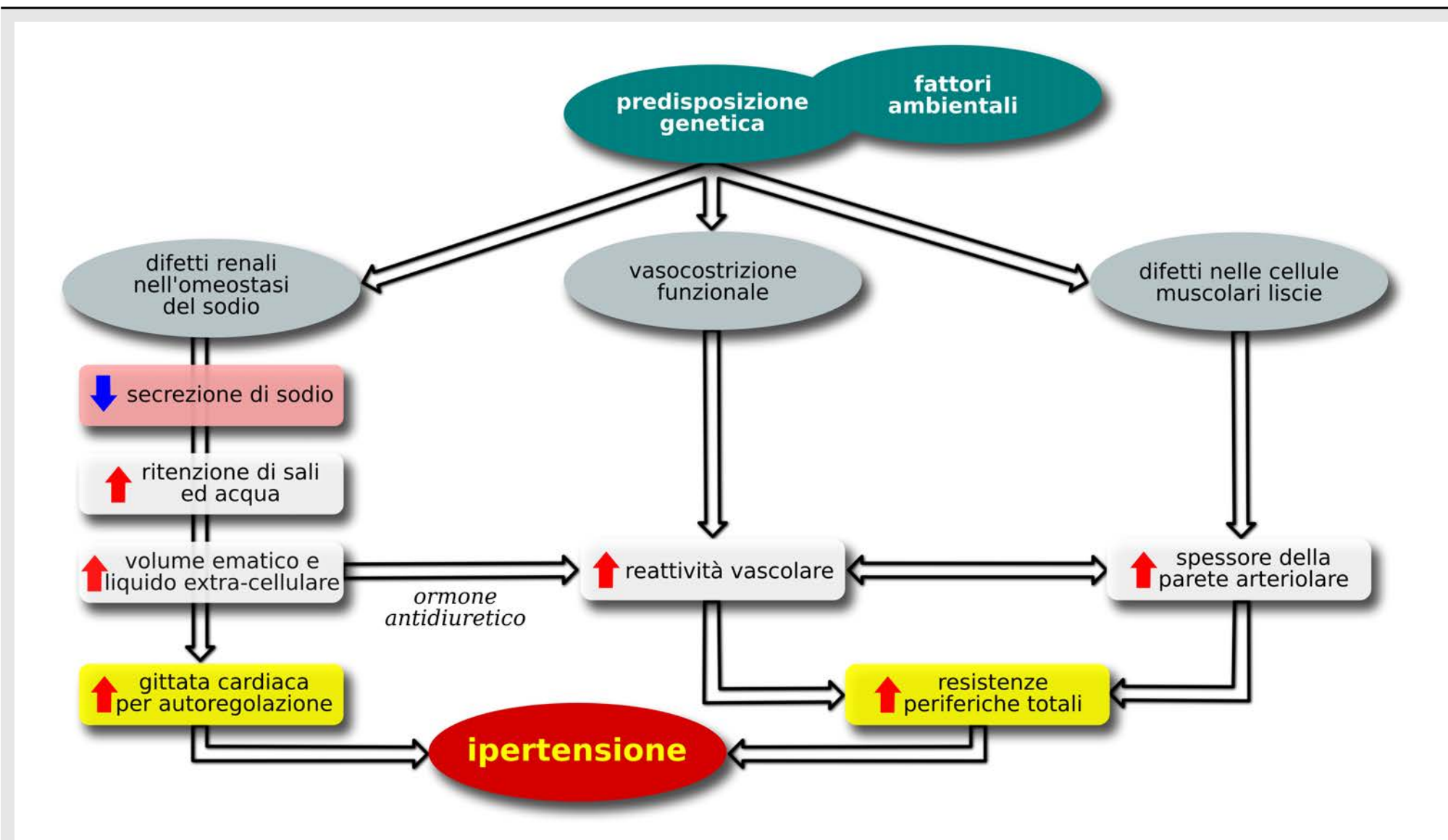




Figura 37.3. Patogenesi dell'ipertensione essenziale. Da Kumar (2005), modificato

37.3.6. SODIO E IPERTENSIONE

-  I dati che supportano l'importanza dell'omeostasi del sodio nell'ipertensione sono i seguenti:
- l'aumento della pressione con l'età è direttamente correlata con l'aumento del livello dell'assunzione del sodio
 - i soggetti che consumano poco sodio non presentano di solito ipertensione, ma quando gli stessi soggetti iniziano a consumarne di più l'ipertensione compare
 - alcuni individui con elevato consumo di sodio per un breve periodo di tempo sviluppano un aumento delle resistenze vascolari e della pressione sanguigna
 - la restrizione dell'utilizzo del sodio abbassa la pressione sanguigna nella maggior parte degli individui
 - i diuretici sono farmaci efficaci come anti-ipertensivi in quanto favoriscono l'escrezione del sodio
-

37.3.7. MECCANISMI: AUMENTO DELLE RESISTENZE PERIFERICHE

-  L'aumento delle resistenze è causato sia da:
- fattori che inducono una vasocostrizione funzionale (l'aumento del sodio intra-cellulare causa un aumento del calcio intra-cellulare e vaso-costrizione conseguente, per stimolazione della contrattilità)
 - da stimoli che determinano una modificazione strutturale della parete dei vasi (es.: ipertrofia, rimodellamento e iperplasia delle cellule muscolari lisce) che porta ad un ispessimento della parete, restringimento del lume o entrambi
-

37.3.8. FATTORI VASOCOSTRITTORI

☞ I fattori vasocostrittori sono rappresentati da:

- fattori comportamentali o neurogeni, come è dimostrato dalla riduzione della pressione ematica che viene ottenuta in seguito alla distensione (risposta da distensione)
- aumentato rilascio di sostanze vasocostrittrici (es.: renina, catecolamine, endotelina)
- una maggiore sensibilità della tonaca muscolare liscia dei vasi agli agenti vasocostrittori

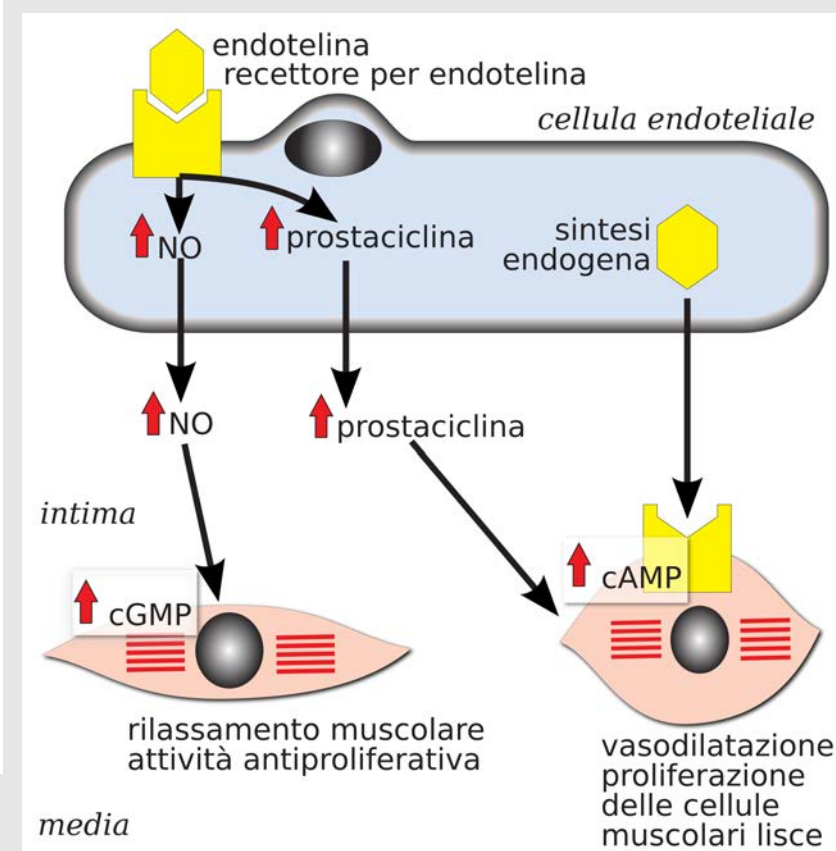





Figura 37.4. Endotelina: effetti multipli. Liberamente tratto da Kumar (2005)

37.3.9. AUMENTO DI SENSIBILITÀ PERIFERICA ALLA VASOCOSTRIZIONE

-  L' aumento della sensibilità è conseguente ad un'alterazione genetica del trasporto del sodio e del calcio attraverso la membrana cellulare, che causa un aumento della concentrazione di calcio intra-cellulare e la contrazione delle cellule muscolari lisce
-  Alcuni agenti vasocostrittori fungono anche da fattori di crescita per le cellule muscolari lisce e deposizione di matrice extra-cellulare
- I geni da cui dipendono questi agenti modulano
- la proliferazione delle cellule muscolari lisce
 - l'aumento del tono vascolare
- determinando
- un ispessimento della parete vascolare
 - vasocostrizione

37.3.10. CRONICIZZAZIONE

-  Le influenze vasocostrittive croniche causano esse stesse ispessimento della struttura dei vasi con conseguente perdurare dell'ipertensione arteriosa
-

37.4. Patologia vascolare

 L'ipertensione genera:

- **aterosclerosi** nei grossi vasi ad alta pressione


L'ipertensione accelera il processo aterogenetico e determina alterazioni strutturali nelle pareti dei vasi sanguigni, che aumentano il rischio di dissezione aortica e di emorragia cerebrale

- **arteriolosclerosi** nelle piccole arterie responsabili delle resistenze periferiche

In corso di ipertensione, si repertano lesioni dei piccoli vasi sanguigni:

- l'arteriolosclerosi ialina
- l'arteriolosclerosi iperplastica

37.4.1. MORFOLOGIA DELL'ARTERIOLOSCLEROSI IALINA

 È frequente nei soggetti anziani: le lesioni sono più severe e diffuse sono nei pazienti ipertesi

L'arteriolosclerosi ialina è presente anche nel diabete

Lo *stress* emodinamico cronico dell'ipertensione o quello di natura metabolica correlato al diabete accentuano il danno endoteliale, portando alla filtrazione delle sostanze plasmatiche, con conseguente deposizione di sostanza ialina

La stenosi del lume arteriolare determina un minor afflusso di sangue agli organi colpiti

37.4.2. MORFOLOGIA DELL'ARTERIOSCLEROSI IPERPLASTICA

☞ La forma iperplastica dell'arteriosclerosi è caratteristica dell'ipertensione maligna (pressione diastolica superiore a 110 mm Hg) ed è segno di prognosi infausta

È facilmente individuabile al microscopio ottico, sotto forma di un ispessimento a strati concentrici, detto a bulbo di cipolla, delle pareti arteriolari, accompagnato da un progressivo restringimento del lume

Le lesioni iperplastiche sono associate frequentemente a depositi di sostanza fibrinoide o a necrosi acuta delle pareti vasali, (**arteriolite necrotizzante**)

Possono essere interessate le arteriole di ogni distretto corporeo, anche se le più colpite sono quelle del rene

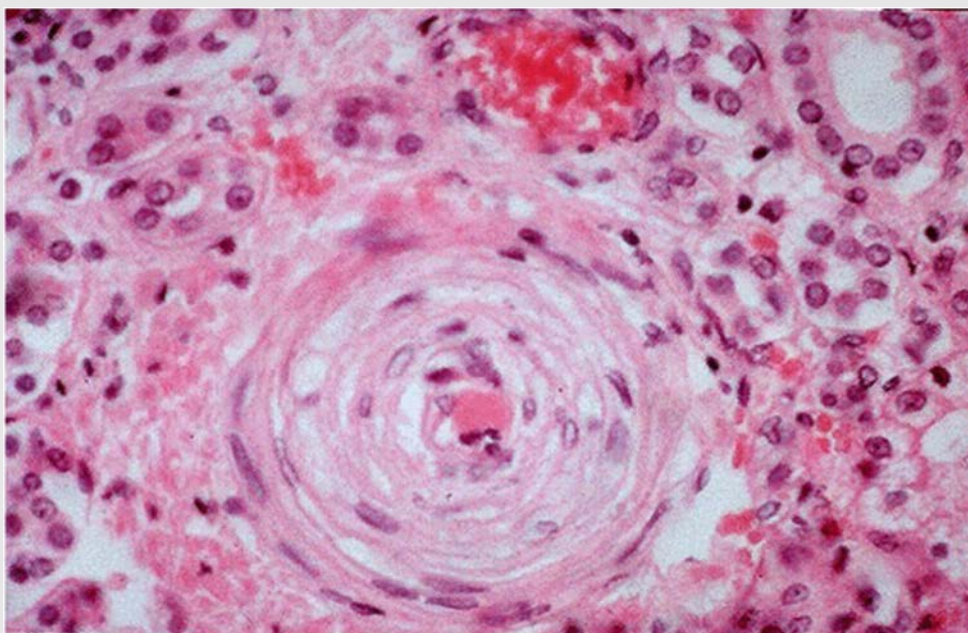


Figura 37.5. Arteriolosclerosi iperplastica. Rene di paziente con ipertensione maligna

Adattato da: library.med.utah.edu_WebPath

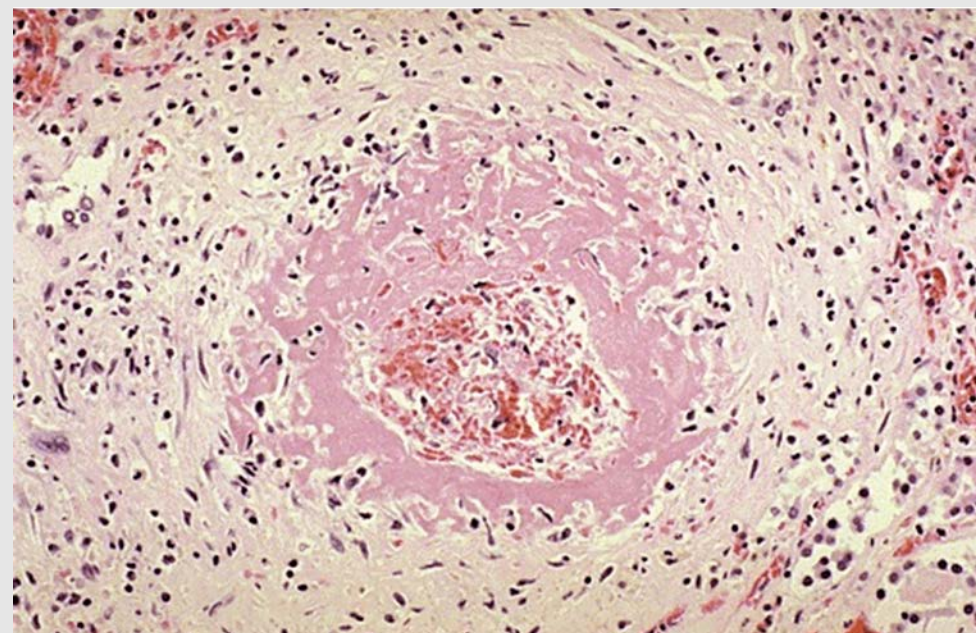



Figura 37.6. Arteriolosclerosi necrosi fibrinoide del glomerulo in ipertensione maligna avanzata

Adattato da: library.med.utah.edu_WebPath

37.5. Shock e collasso cardio-circolatorio

Definizione


Lo shock è la condizione in cui si ha ipo-perfusione degli organi e delle strutture deputati al controllo della perfusione stessa

 Indipendentemente dalla causa, lo *shock* è una ipo-perfusione sistemica dovuta a riduzione della gittata cardiaca o del volume di sangue effettivamente circolante

Il risultato finale è ipotensione, seguita da insufficiente perfusione tessutale e ipossia cellulare

 L'ipo-perfusione inizialmente causa solo danno cellulare reversibile, ma la persistenza dello stato di *shock* alla fine provoca danno irreversibile ai tessuti e può culminare nella morte del paziente


37.5.1. TIPI DI SHOCK

 Lo *shock*, detto anche **collasso cardio-circolatorio**, è la conseguenza comune ad una serie di eventi clinici potenzialmente mortali, che comprendono gravi emorragie, traumi o ustioni estese, infarti del miocardio di una certa entità, embolia polmonare massiva o sepsi microbica


Lo *shock* può essere classificato come:

- cardiogeno
- ipo-volemico
- settico
- anafilattico
- neurogeno

37.5.2. **SHOCK CARDIOGENO**

 Lo *shock* cardiogeno deriva dal mancato funzionamento del miocardio. Questo può essere causato da danno intrinseco al miocardio (infarto), aritmie ventricolari, compressione estrinseca (tamponamento cardiaco) o ostruzione del deflusso di sangue (es.: embolia polmonare)


37.5.3. **SHOCK IPO-VOLEMICO**

 Lo *shock* ipo-volemico è il risultato della perdita di volume ematico o plasmatico. Può essere dovuto ad emorragia, perdita di liquidi per gravi ustioni, o traumi

37.5.4. **SHOCK SETTICO**

 Lo *shock* settico è causato da infezione microbica sistemica. Comunemente si verifica nel corso di infezioni da Gram-negativi (*shock* endotossico) ma può anche verificarsi nelle infezioni da Gram-positivi o da funghi

37.5.5. **SHOCK ANAFILATTICO**

 Lo *shock* anafilattico, innescato da una risposta di ipersensibilità generalizzata mediata da IgE, è associato a vasodilatazione sistemica e aumento della permeabilità vascolare

La vasodilatazione generalizzata causa un aumento della capacità del letto vascolare, che non viene riempito dal normale volume di sangue circolante: ipotensione, ipo-perfusione tissutale, anossia cellulare

37.5.6. **SHOCK NEUROGENO**


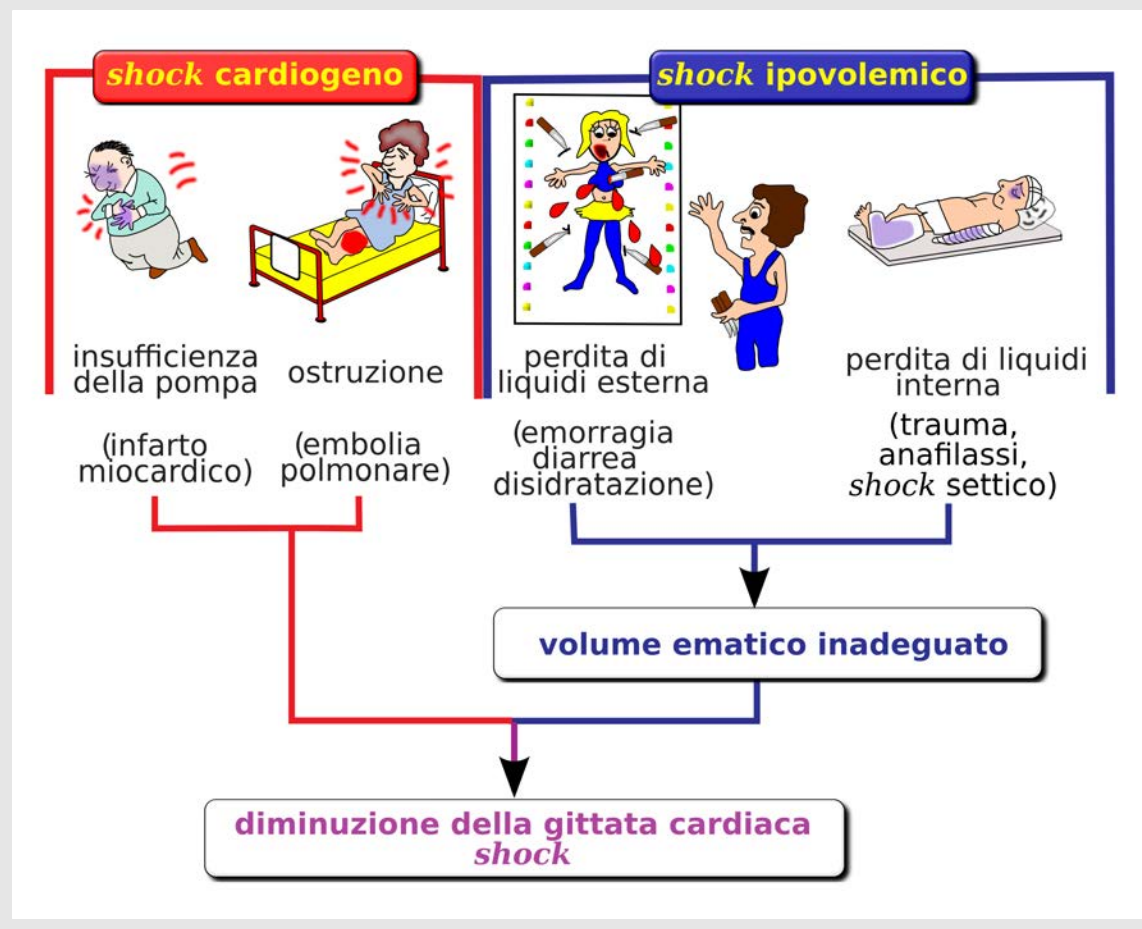
 Lo *shock* neurogeno può essere una complicazione dell'anestesia, di lesioni al midollo spinale, del dolore nelle ustioni gravi estese

Figura 37.7. I maggiori tipi di shock
Liberamente tratto da: Lakhani (2003)

A parte lo *shock* cardiogeno e l'embolia polmonare massiva, dove si ha un blocco acuto della circolazione del sangue, in tutti gli altri tipi di *shock* si ha una sproporzione tra il volume tendenziale dell'albero vascolare ed il volume del sangue circolante


Si può aver quindi *shock* per:

- blocco acuto della circolazione
- vasodilatazione massiva
- perdita di liquido plasmatico



Tipo	Esempi clinici	Meccanismi principali	Tabella 39.75. Tipi di shock.
Cardiogeno	<ul style="list-style-type: none"> ● infarto del miocardio ● rottura ventricolare ● aritmia ● tamponamento cardiaco ● embolia polmonare massiva 	mancato funzionamento della pompa miocardica dovuto a danno intrinseco, pressione esterna che ostacola il riempimento o ad ostruzione all'efflusso	<p><i>I superantigeni sono molecole che si legano ai recettori per gli antigeni dei linfociti attivandoli, ma non riconoscono l'idiotipo, bensì un'altra parte costante del recettore, avendo quindi la capacità di attivare un gran numero di linfociti indipendentemente dalla loro specificità</i></p>
Ipo-volemico	<ul style="list-style-type: none"> ● emorragia ● perdita di liquidi (vomito, diarrea, ustione o trauma) 	inadeguato volume plasmatico o sanguigno	
Settico	<ul style="list-style-type: none"> ● infezione microbica grave ● <i>shock</i> endotossico propriamente detto ● setticemia da Gram-positivi ● sepsi da miceti ● superantigeni 	vasodilatazione periferica e accumulo di sangue; attivazione/danno endoteliale; danno indotto da leucociti; coagulazione intra-vascolare disseminata; attivazione della cascata di citochine	

37.5.7. STADI DELLO SHOCK

-  Lo *shock* è una patologia progressiva, che, se non trattata, porta a morte
- Se il danno non è rapidamente letale (per esempio emorragia massiva da rottura di un aneurisma aortico), lo *shock* evolve attraverso tre stadi
- 1. **stadio iniziale** non progressivo durante il quale sono attivati meccanismi compensatori riflessi e la perfusione degli organi vitali è mantenuta
 - 2. **stadio progressivo** caratterizzato da ipo-perfusione tissutale e peggioramento delle alterazioni circolatorie e metaboliche, tra cui l'acidosi
 - 3. **stadio irreversibile** che si verifica dopo che nell'organismo si è avuto un danno cellulare e tissutale così severo che anche se le alterazioni emodinamiche vengono corrette, la sopravvivenza non è più possibile
-

37.5.8. CONSEGUENZE DELLO SHOCK

I danni tissutali più importanti si hanno a carico di

- cervello
- cuore
- polmoni
- surreni
- reni
- tratto gastroenterico

Le modificazioni cellulari e tissutali che si verificano nello *shock* sono essenzialmente quelle del danno ipossico

Lo *shock* è caratterizzato da scompenso multiplo di diversi organi

Con l'eccezione della perdita di neuroni e miociti, virtualmente tutte le modificazioni tissutali possono essere reversibili se il paziente sopravvive

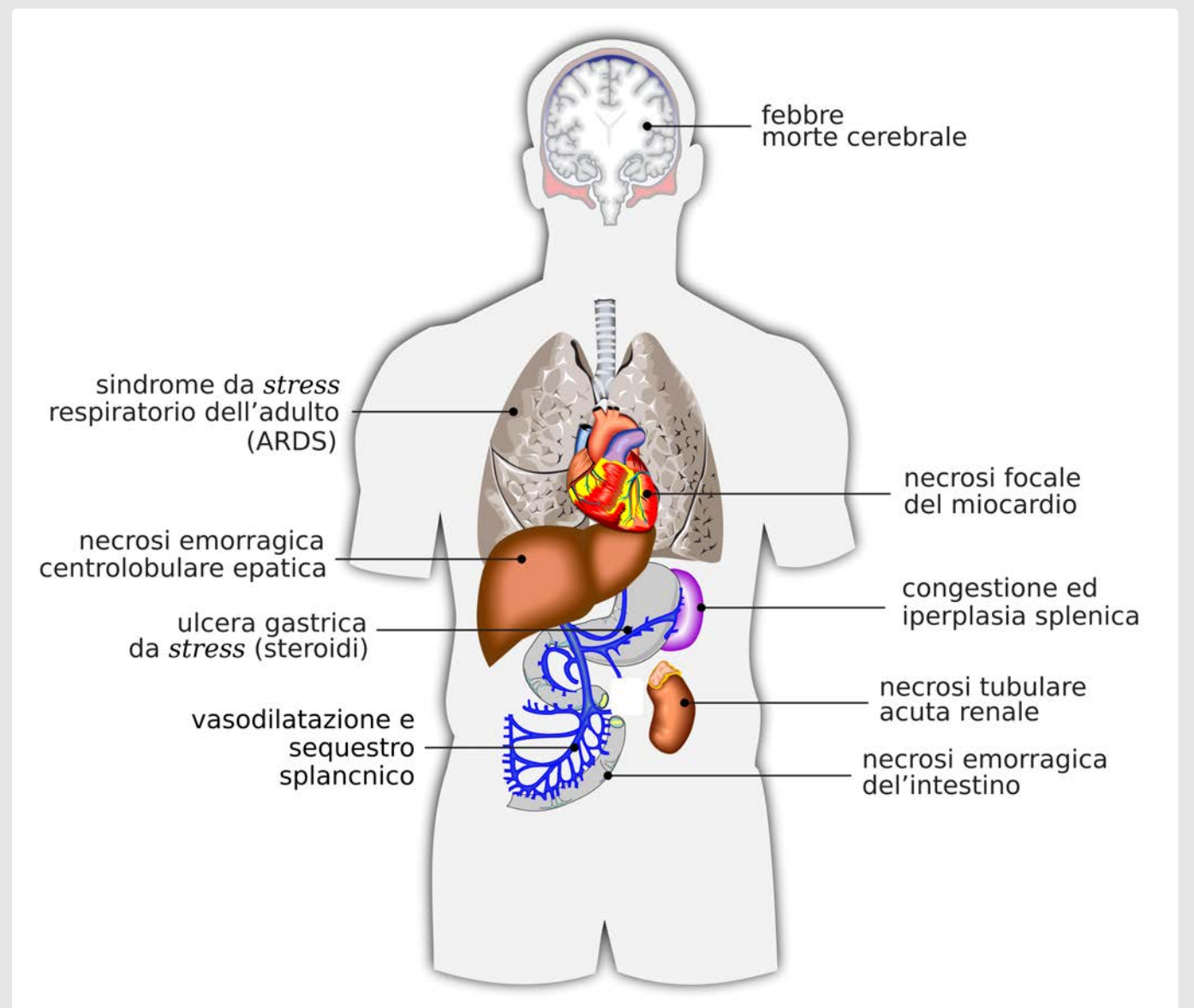




Figura 37.8. Conseguenze dello shock
Liberamente tratto da: Rubin (1994)


37.5.9. DECORSO CLINICO

-  Le manifestazioni cliniche dipendono dalla causa scatenante
- nello *shock* Ipo-volemico e cardiogeno, il paziente si presenta con ipotensione, polso rapido e molle, tachipnea, cute fredda, umida, cianotica
 - nello *shock* settico, la cute può essere calda, e arrossata a causa della vasodilatazione periferica
 - il pericolo di vita è legato alla causa che ha precipitato lo stato di *shock* (es.: l'infarto del miocardio, l'emorragia severa o l'infezione batterica incontrollata)
 - le modificazioni cerebrali, polmonari e cardiache secondarie allo *shock* provocano a loro volta un ulteriore aggravamento del quadro clinico
 - alla fine, anche i disturbi elettrolitici e l'acidosi metabolica contribuiscono a peggiorare la situazione
 - se il paziente sopravvive alle complicazioni iniziali, entra in una seconda fase dominata dall'insufficienza renale e marcata dal progressivo arresto della diuresi e dal grave squilibrio elettrolitico dei liquidi
-

37.5.10. PROGNOSI

-  La prognosi varia a seconda dell'origine dello *shock* e della sua durata
- L'80-90% dei pazienti in buona salute con *shock* Ipo-volemico sopravvive con un adeguato trattamento
- Lo *shock* cardiogeno associato ad esteso infarto del miocardio, e lo *shock* da Gram-negativi fanno salire la mortalità al 75%, anche nel caso si utilizzino le migliori terapie disponibili
-

37.6. *Lo shock settico*


 Lo *shock* settico è il risultato della diffusione e dell'estensione all'interno del flusso sanguigno di un'infezione inizialmente localizzata (es.: ascessi, peritoniti, polmoniti)

L'ipo-perfusione che deriva dagli effetti combinati della vasodilatazione generalizzata, dalla riduzione della funzionalità cardiaca, e dalla CID (coagulopatia intra-vascolare disseminata), provoca uno scompenso generalizzato d'organo che colpisce in particolare

- fegato
- reni
- sistema nervoso centrale

Se l'infezione in corso (e l'eccesso di lipopolisaccaride) non viene messa sotto controllo, lo *shock* settico ha un tasso di mortalità che va dal 25 al 75%, occupando il primo posto tra cause di morte nelle unità di terapia intensiva

37.6.1. **PATOGENESI DELLO SHOCK SETTICO**

 La maggior parte dei casi di *shock* settico (circa il 70%) è causata da bacilli grani-negativi che producono endotossine, da cui il termine *shock* endotossico

Le endotossine sono lipopolisaccaridi della parete batterica (LPS) che vengono rilasciate quando le pareti batteriche sono degradate (es.: in una risposta infiammatoria)

Altre molecole presenti sulla superficie di batteri grani-positivi e funghi possono innescare lo *shock* settico

- il LPS dopo essersi complessato ad una proteina del sangue circolante, si lega alle molecole di CD14 presenti sui leucociti (specialmente monociti e macrofagi), cellule endoteliali, e altri tipi di cellule
- a seconda della quantità, il complesso proteina legante-LPS può attivare direttamente i leucociti e le cellule delle pareti vasali o dare inizio ad una cascata di citochine, che amplificano la reazione

Effetto del dosaggio di LPS sulla risposta fisiopatologica dell'organismo

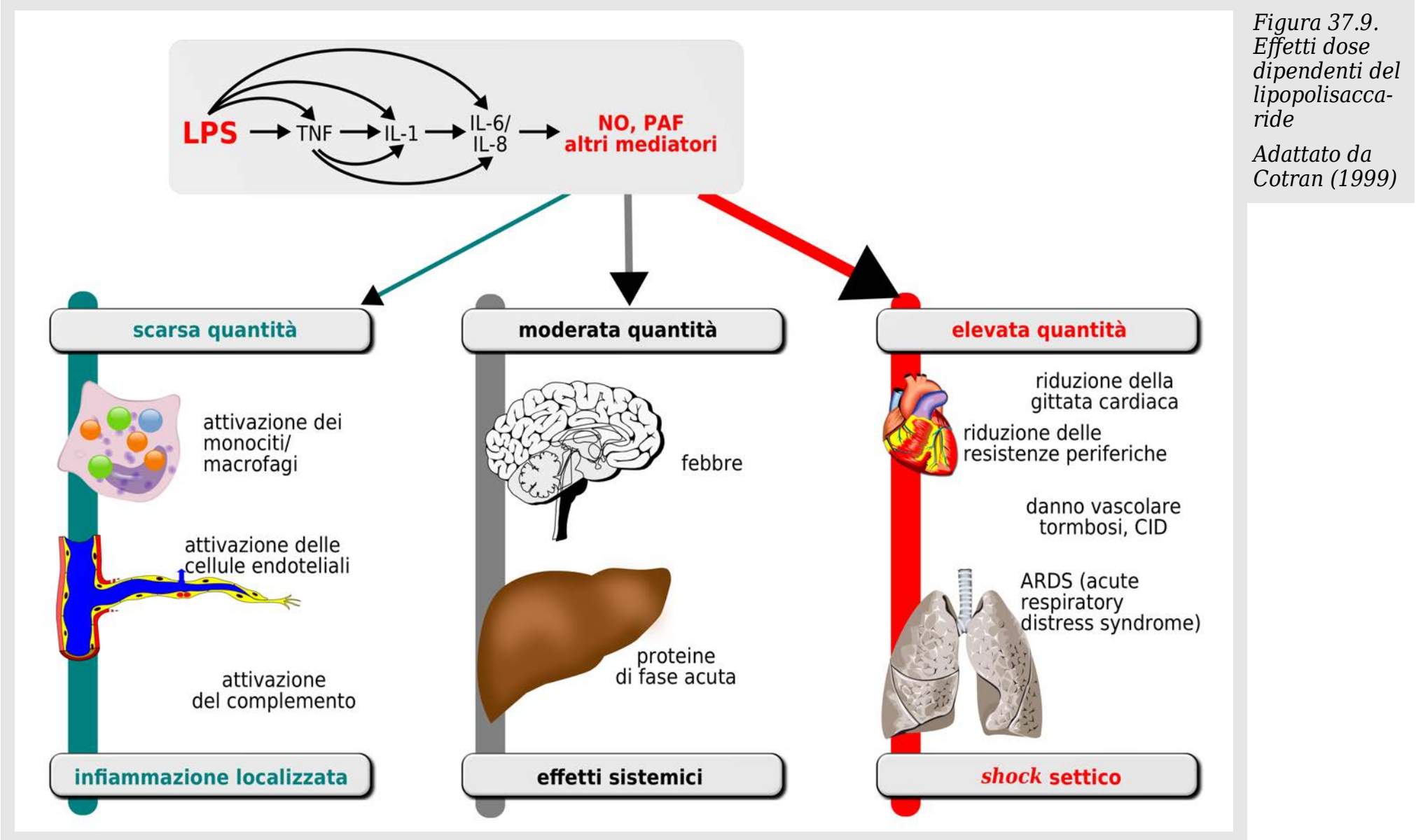



Figura 37.9. Effetti dose dipendenti del lipopolisaccaride
Adattato da Cotran (1999)

37.6.2. CONSEGUENZE DELLO SHOCK SETTICO

 L'ipo-perfusione che deriva dagli effetti combinati della vasodilatazione generalizzata, dalla riduzione della funzionalità della pompa cardiaca, e dalla CID, provoca uno scompenso generalizzato d'organo che colpisce

- fegato
- reni
- sistema nervoso centrale
- altri

A meno che l'infezione in corso (e l'eccesso di LPS) non venga rapidamente messa sotto controllo, il paziente muore

37.7. Principali fonti utilizzate

Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (1999) *Robbins pathologic basis of disease*. VI ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia

Kotchen, T.A. (2008) *Hypertensive vascular disease*. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 1549-1562

Lakhani, S.R., Dilly, S.A., Finlayson, C.J., Dogan, A. (2003) *Basic pathology. An introduction to the mechanisms of disease*. III ed. Arnold, London

Lifton, R.P. (1996) *Molecular genetics of human blood pressure variation*. *Science* 272, 676-680

Kumar, V., Fausto, N, Abbas, A. (2005) *Robbins and Cotran's Pathologic basis of disease*. VII ed. Elsevier Saunders, Philadelphia

Maier, R.V. (2008) *Approach to the patient with shock*. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 1689-1695

Rubin, R., Farber, J.L. (1994) *Pathology*. II ed. Lippincott, Philadelphia

Siti web

library.med.utah.edu/WebPath

visitato il 01/12/2009

accessibile il 04/07/2012









38. Aterosclerosi

II edizione

In collaborazione con Enrico Strocchi



(vale per tutto il capitolo)

38. Aterosclerosi.....	1205	38.2.13. La lesione elementare: l'ateroma.....	1220
38.1. ARTERIOSCLEROSI.....	1207	38.2.14. Le cellule dell'ateroma.....	1221
38.2. ATEROSCLEROSI.....	1208	38.2.15. Formazione dell'ateroma.....	1222
38.2.1. Aterosclerosi: normale evoluzione o malattia?.....	1208	38.2.16. Complicanze delle lesioni aterosclerotiche.....	1224
38.2.2. Valutazione statistica dell'aterosclerosi.....	1208	38.2.17. Alterazioni cellulari e complicanze.....	1224
38.2.3. Linea evolutiva dell'uomo.....	1209	38.2.18. Macrofagi e formazione dell'ateroma.....	1225
38.2.4. Morfologia.....	1210	38.2.19. Macrofagi ed evoluzione dell'ateroma.....	1225
38.2.5. Ateroma ed infiammazione.....	1211	38.2.20. Scambio di mediatori tra le cellule della lesione durante l'aterogenesi.....	1226
38.2.6. Localizzazione delle lesioni aterosclerotiche.....	1212	38.2.21. Linfociti.....	1227
38.2.7. Fattori di rischio.....	1213	38.2.22. Mediatori della fibrosi.....	1227
38.2.8. Conditiones sine qua non.....	1214	38.3. FORMAZIONE DI UNA LESIONE AVANZATA, COMPLICATA.....	1228
38.2.9. Ipertensione.....	1214	38.3.1. Placche fibrosi instabili.....	1228
38.2.10. Colesterolo: considerazioni fisiologiche.....	1215	38.3.2. Aspetto istologico di lesioni aterosclerotiche complicate.....	1229
38.2.11. Le inter-relazioni tra le varie classi di lipidi.....	1218	38.4. LIPO-PROTEINE E PROGRESSIONE DELL'ATEROSCLEROSI.....	1230
38.2.12. Quadro d'insieme del trasporto dei lipidi.....	1219	38.4.1. Effetti negativi dell'omocisteina.....	1231
		38.5. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1232



38.1. Arteriosclerosi



Il termine di **arteriosclerosi** (da non confondere con **aterosclerosi**) comprende tutte le patologie con “indurimento” (sclerosi significa letteralmente indurimento) delle arterie di ogni calibro

L'arteriosclerosi comprende tre entità patologiche principali:


- *aterosclerosi propriamente detta*
 - *arteriolosclerosi (le cui forme principali sono legate a ipertensione e diabete)*
 - *necrosi calcifica mediale di Moenckeberg*
-

38.2. Aterosclerosi

Definizione di aterosclerosi


L'aterosclerosi è una malattia infiammatoria delle arterie sottoposte a pressione elevata che conduce alla formazione di placche fibro-adipose con possibili stenosi od occlusione del lume

38.2.1. ATEROSCLEROSI: NORMALE EVOLUZIONE O MALATTIA?

 Poiché un certo grado di aterosclerosi è presente in tutti gli individui con più di 20 anni, non si può dire che l'aterosclerosi di per sé sia una malattia

Sono le eventuali complicanze patologiche dovute alla presenza di lesioni aterosclerotiche che costituiscono la malattia; queste sono tanto più probabili, quanto maggiore è il grado di aterosclerosi

38.2.2. VALUTAZIONE STATISTICA DELL'ATEROSCLEROSI

 Poiché il grado di aterosclerosi delle arterie di un singolo paziente si valuta con difficoltà e può richiedere indagini invasive, risulta più utile classificare i pazienti sulla base del rischio statistico di complicanze (infarto del miocardio e ictus in particolare)

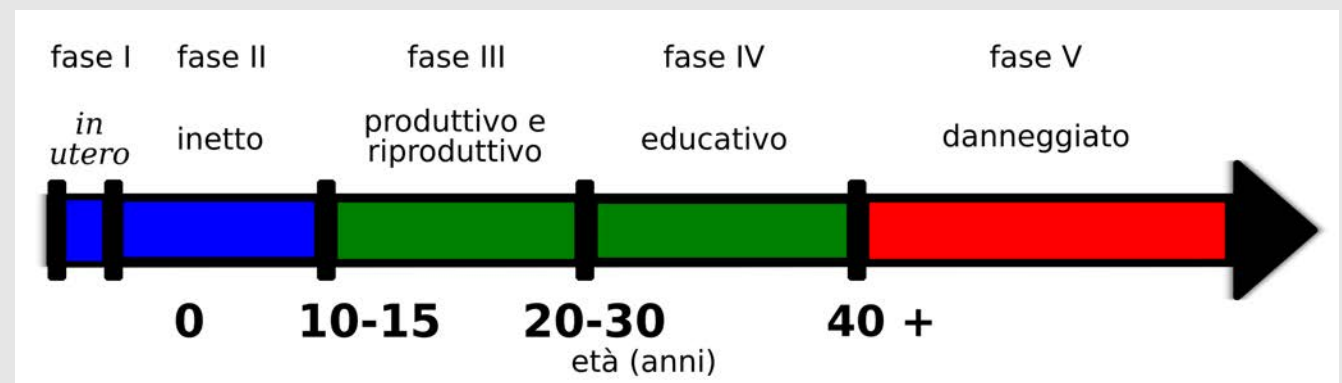
Da numerosi studi epidemiologici e di intervento, il rischio di eventi risulta correlato alla presenza di parametri fisiopatologici e/o comportamentali (pressione arteriosa, colesterolo, fumo, etc.) che pertanto vengono detti "fattori di rischio" per lo sviluppo di aterosclerosi e per il verificarsi degli "eventi" ad essa associati

38.2.3. LINEA EVOLUTIVA DELL'UOMO

☞ Da un punto di vista evoluzionistico, l'aterosclerosi fa parte di quelle alterazioni degenerative che non hanno subito una pressione evolutiva, in quanto le conseguenze della loro presenza si manifestano quasi esclusivamente ad una età relativamente avanzata

Secondo lo schema seguente i danni da aterosclerosi si manifestano nel periodo “rosso” quando le probabilità di essere ancora in vita durante il periodo evolutivo della nostra specie erano molto scarse. L'aver sviluppato quindi meccanismi di particolare resistenza non avrebbe offerto vantaggi evolutivi alla specie: l'aterosclerosi quindi è rimasta “insita nel nostro DNA”

Figura 38.1. Età dell'uomo dal punto di vista evolutivo



- **I. Inizio:** Pressione evolutiva: solo chi ha un genoma valido sfugge ai meccanismi abortivi (vedi sindrome di Down)
- **II. Investimento.** Pressione evolutiva: entra in questo gruppo un numero di soggetti più numeroso di quello che entrerà nel periodo III, solo una parte dei meglio adattati alla situazione contingente sopravvive
- **III. Produzione e riproduzione.** Pressione evolutiva: competizione tra i maschi per le femmine si riproducono i più forti. Rappresenta il periodo che costituisce la forza del gruppo
- **IV. Educazione.** Allevamento della prole e trasmissione culturale
- **V. Danneggiamento.** Tutti i compiti primari sono esauriti. Il soggetto è probabilmente danneggiato dagli accadimenti di una vita dura. Occupa uno spazio meglio utilizzabile da uno più giovane. Pressione evolutiva: liberare lo spazio al più presto, non c'è vantaggio nella capacità di resistere alle malattie degenerative che compaiano in questo periodo. Apoptosi a livello di individui in un tessuto sociale, in analogia all'apoptosi programmata delle cellule vecchie in un tessuto (vedi mucosa intestinale)

38.2.4. MORFOLOGIA

- ☞ Il processo dell'aterogenesi inizia con accumulo di lipidi nella parete delle arterie
- Le lesioni aterosclerotiche rappresentano una serie di risposte altamente specifiche sia cellulari sia molecolari che possono essere descritte come una malattia infiammatoria
- Le lesioni dell'aterosclerosi si verificano soprattutto nelle grosse e medie arterie elastiche e muscolari, dove la pressione arteriosa è elevata
- Queste lesioni possono portare ad ischemia del cuore, e/o del cervello, che, se critica, è causa di infarto

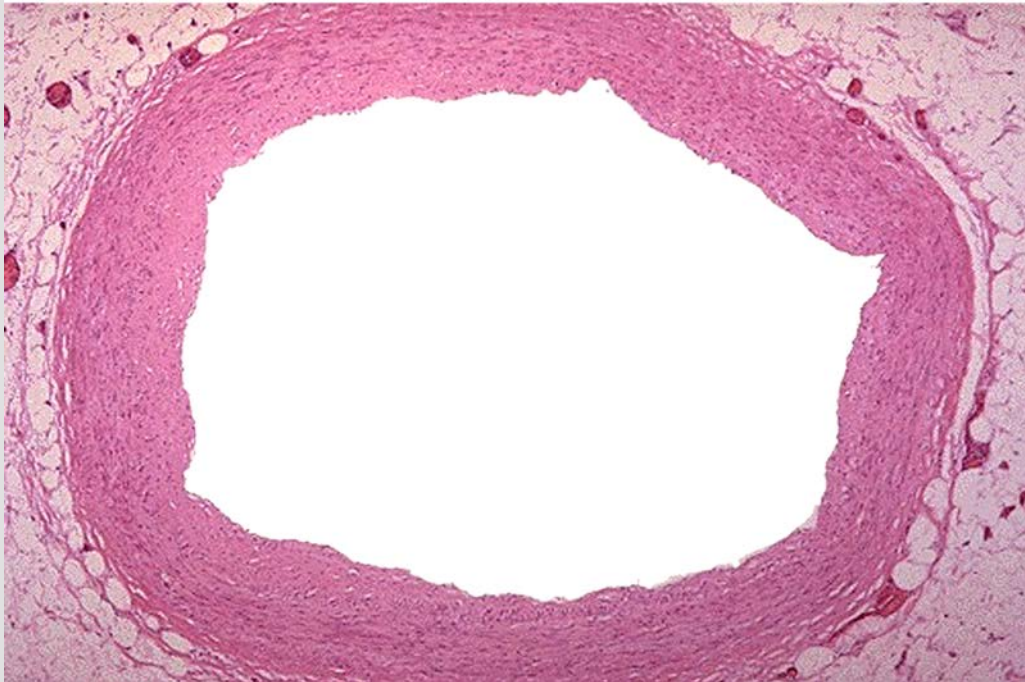


Figura 38.2. Arteria coronaria, normale.

Da: library.med.utah.edu/WebPath, modificato

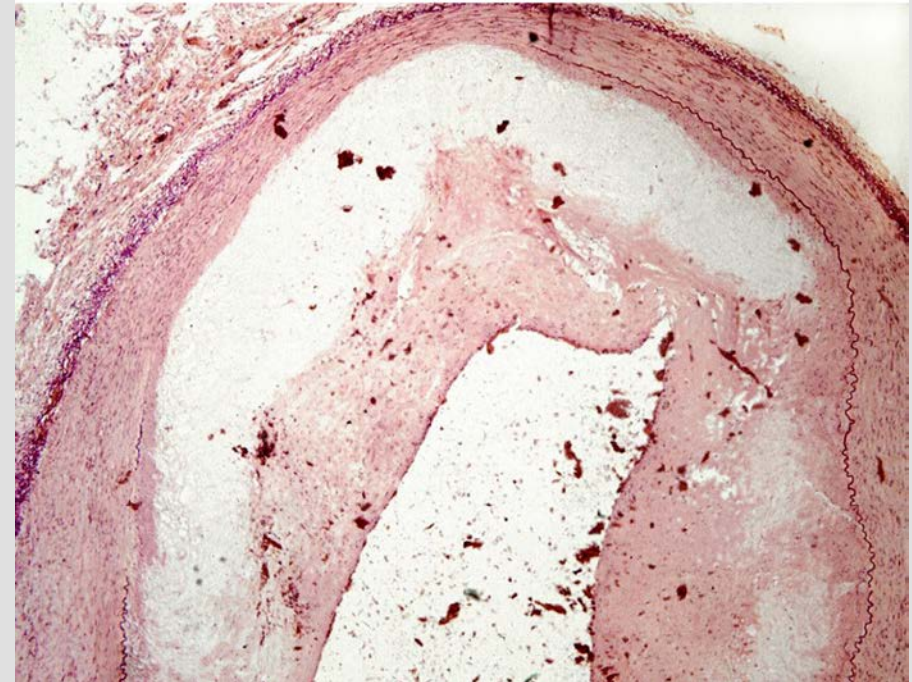



Figura 38.3. Aterosclerosi in arteria coronaria, istologia.

Collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

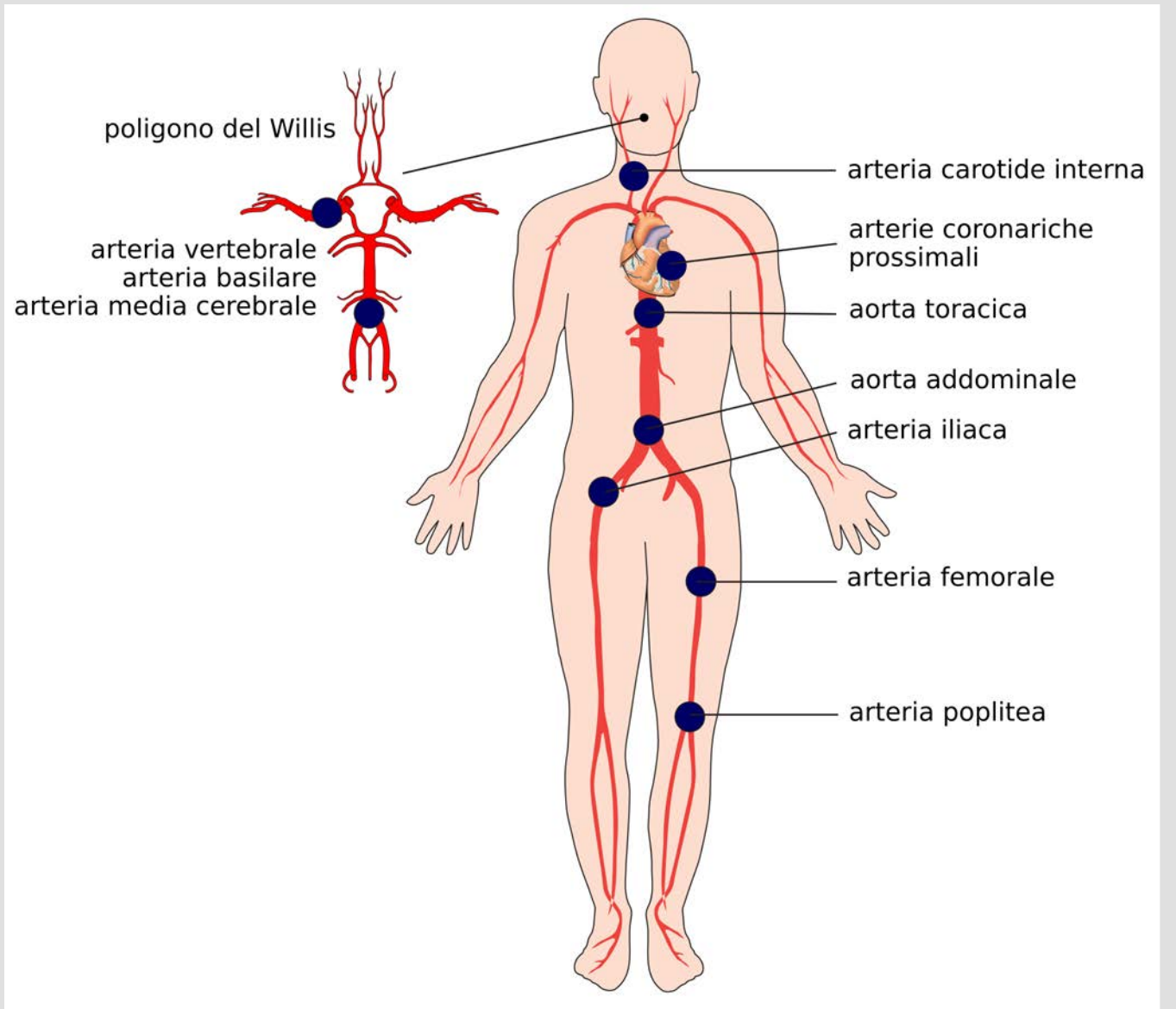
38.2.5. ATEROMA ED INFIAMMAZIONE

 Sotto molti aspetti l'aterosclerosi ricapitola la patologia generale dell'infiammazione cronica e della riparazione delle ferite


- un **ateroma** (lesione elementare dell'aterosclerosi) costituisce un caso speciale della risposta tissutale ad un danno o ad uno stimolo
 - lo stimolo dannoso nel caso dell'ateroma include derivati ossidati e/o perossidati delle lipo-proteine intrappolate nella lesione
 - una volta entrati nella lesione, le proteine ed i lipidi possono andare incontro entrambi a modificazioni chimiche
 - costituenti delle lipo-proteine modificate contribuiscono alla formazione e all'evoluzione della lesione
-

38.2.6. LOCALIZZAZIONE DELLE LESIONI ATEROSCLEROTICHE

Figura 38.4. Aterosclerosi: siti più frequenti



38.2.7. FATTORI DI RISCHIO

 I “fattori di rischio” associati ad un più rapido e/o marcato sviluppo dell’aterosclerosi e delle sue complicanze possono essere distinti in “modificabili” e “non modificabili”; ambedue concorrono ad aumentare la probabilità di complicanze, solo quelli “modificabili” possono essere oggetto di interventi di medicina preventiva

I principali fattori di rischio sono:


● *non-modificabili*

- età
- sesso
- familiarità per cardiopatia ischemica precoce
- etnia

● *modificabili*

- iper-colesterolemia
- fumo
- ipertensione arteriosa
- diabete mellito
- abitudini di vita (obesità, dieta aterogena, scarsa attività fisica)

38.2.8. *CONDITIONES SINE QUA NON*


 Tutti i fattori elencati concorrono allo sviluppo delle lesioni aterosclerotiche ma esistono due *conditiones sine qua non* per lo sviluppo delle lesioni aterosclerotiche:

- *pressione elevata*
- *livelli di colesterolo ematici significativi*






I livelli normali e compatibili con la fisiologia ed il metabolismo umano di questi due parametri sono già al di sopra del livello minimo aterogeno nelle arterie di grosso e medio calibro della circolazione sistemica e quindi lesioni aterosclerotiche ivi insorgono in tutti i soggetti

Nel caso delle arterie della circolazione polmonare dove uno dei due parametri (la pressione) è normalmente al di sotto del minimo aterogeno non si hanno lesioni aterosclerotiche nemmeno in soggetti che presentino elevati fattori di rischio ed avanzate lesioni nell'albero sistemico

38.2.9. IPERTENSIONE

- 
- L'aterosclerosi non si sviluppa nel circolo polmonare: lesioni aterosclerotiche dell'arteria polmonare si riscontrano solo nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare
 - La gravità delle lesioni aterosclerotiche e, soprattutto, il rischio di eventi cardiaci (infarto miocardico) o cerebrali (ictus), correla con i valori di pressione diastolica e sistolica
 - Ampi studi epidemiologici hanno dimostrato come il rischio di eventi (malattia ischemica coronarica o cerebrale) aumenti in modo continuo a partire da valori di pressione diastolica e/o sistolica al di sotto del limite di 140/90 mmHg identificato per la diagnosi di ipertensione arteriosa

38.2.10. COLESTEROLO: CONSIDERAZIONI FISILOGICHE

-  La concentrazione di colesterolo nel sangue ha una correlazione diretta con la malattia vascolare aterosclerotica
-  Il colesterolo viene trasportato nel sangue nelle lipoproteine a causa della sua insolubilità nell'acqua
- Rappresenta uno dei componenti lipidici principali delle lipoproteine ed è presente nelle forme
- libera
 - esterificata
-  Il colesterolo serve come:
- componente stabilizzatrice delle membrane cellulari
 - precursore degli acidi biliari
 - precursore degli ormoni steroidei
-  Il colesterolo proviene solo in parte dalla dieta; la maggior parte viene sintetizzato dal fegato o dall'intestino
- Altri tipi cellulari sono in grado di sintetizzarne piccole quantità, tra cui surrenali e gonadi per la produzione di ormoni steroidi
-  Il colesterolo viene eliminato nella bile sotto forma di sali biliari e di colesterolo come tale

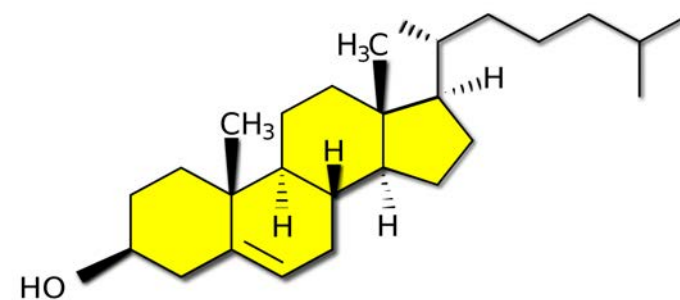



Figura 38.5. Colesterolo: struttura

Colesterolo nei chilomicroni e nelle VLDL

 Il colesterolo viene impaccato nei chilomicroni nell'intestino e nelle VLDL (*very low density lipoproteins*, lipoproteine a bassissima densità) nel fegato

Il colesterolo viene trasportato nel sangue in queste lipo-proteine insieme ai triacil-gliceroli (o trigliceridi)

Con la digestione dei trigliceridi nelle lipo-proteine da parte delle lipoprotein-lipasi.


- i chilomicroni si trovano ridotti a chilomicroni *remnants* (CMR)
- le VLDL sono convertite in IDL (*intermediate density lipoproteins*, lipo-proteine a densità intermedia) e poi in LDL (*low density lipoproteins*, lipo-proteine a bassa densità)

CMR e LDL tornano al fegato dove si legano a recettori di membrana, vengono endocitati e digeriti con l'ausilio dei lisosomi

Per le LDL esistono anche recettori nei tessuti periferici, che possono endocitarle ed utilizzarne il contenuto

Il fegato utilizza questo colesterolo riciclato assieme al colesterolo neo-sintetizzato per produrre VLDL ed acidi biliari


Colesterolo nelle HDL

 Benché le HDL (*high density lipoproteins*, lipo-proteine ad alta densità) contengano sia trigliceridi che colesterolo, la loro funzione è assai diversa da quella delle altre lipo-proteine: le HDL scambiano proteine e lipidi con le altre lipo-proteine nel sangue

Le HDL

- si caricano di colesterolo prelevato dalle altre lipo-proteine e dalle membrane cellulari
- trasformano il colesterolo in esteri tramite l'enzima lecitina:colesterolo aciltransferasi (LCAT)
- trasportano il colesterolo al fegato

Colesterolo "buono" e colesterolo "cattivo"

 Per le azioni sopra descritte

- il colesterolo legato alle HDL viene definito come **"buono"** perché lascia i tessuti per ritornare al fegato a differenza
- del colesterolo legato alle LDL che più facilmente si deposita nei tessuti e perciò viene designato come **"cattivo"**

38.2.11. LE INTER-RELAZIONI TRA LE VARIE CLASSI DI LIPIDI



Con la possibilità sempre maggiore di valutare l'assetto lipidico (lipidomica) in modo integrato e complessivo, diviene essenziale ricordare che le classi di lipidi sono strettamente correlate tra loro

Figura 38.6. Relazioni tra le principali categorie di lipidi

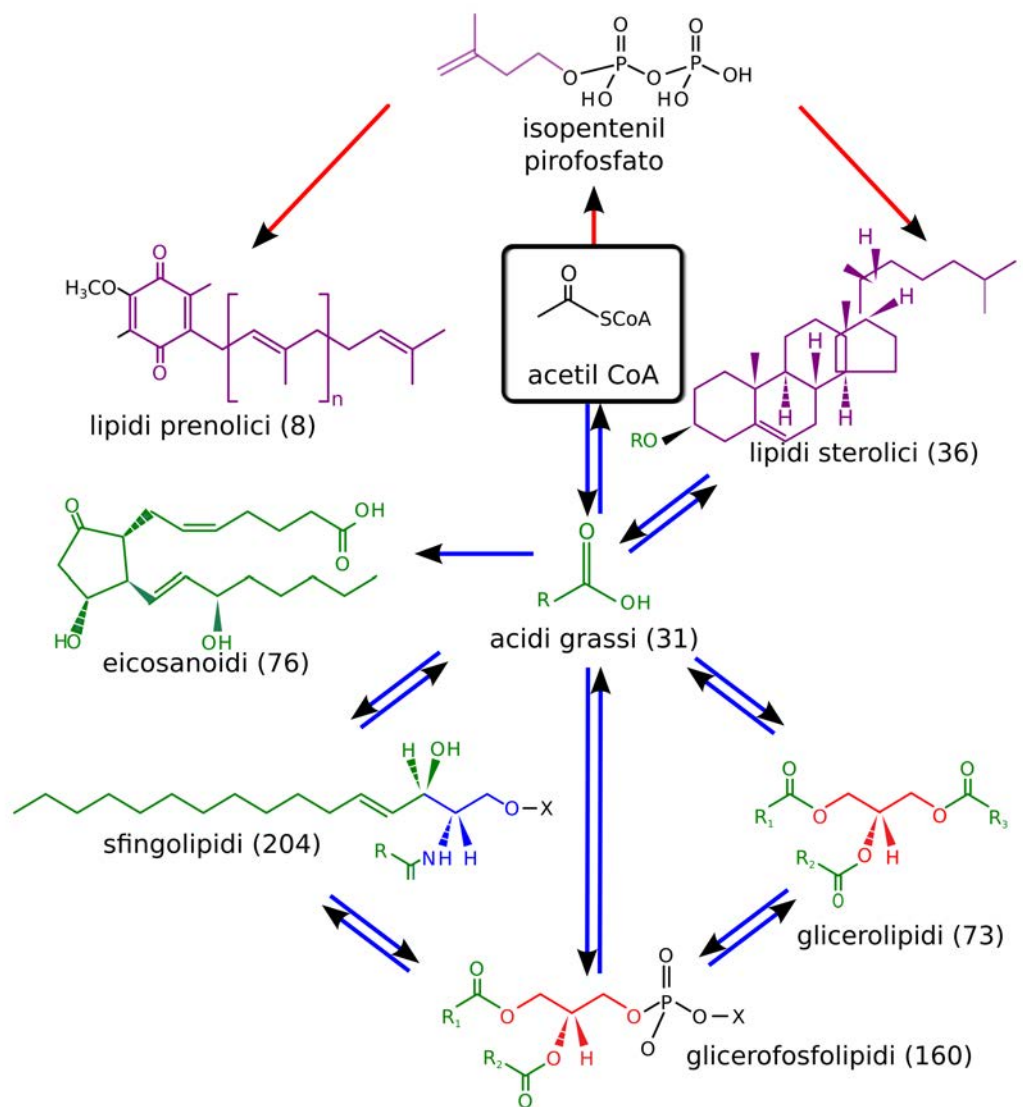
Le relazioni tra le principali categorie di lipidi sono qui esemplificate attraverso molecole rappresentative di ogni classe e due vie principali a partire dal precursore a 2 atomi di carbonio acetil-coenzima A (CoA)

- prima via (frecce rosse): a partire dall'acetil-CoA formazione del precursore isoprenico a 5 atomi di carbonio isopentenil-pirofosfato, il mattone per la sintesi di lipidi prenolici e sterolici (n indica il numero di unità isopreniche)
- seconda via (frecce blu): a partire dall'acetil-CoA biosintesi degli acidi grassi. Gli acidi grassi a loro volta entrano a far parte di lipidi complessi - glicero-lipidi, glicero-fosfo-lipidi, sfingo-lipidi e lipidi sterolici. Alcuni acidi grassi vengono convertiti ad eicosanoidi

Gruppi sostituenti derivati dagli acidi grassi sono indicati in verde, atomi derivati dall'isoprene sono indicati in viola, il backbone derivato dal glicerolo in rosso, mentre quello derivato dalla serina è indicato in blu

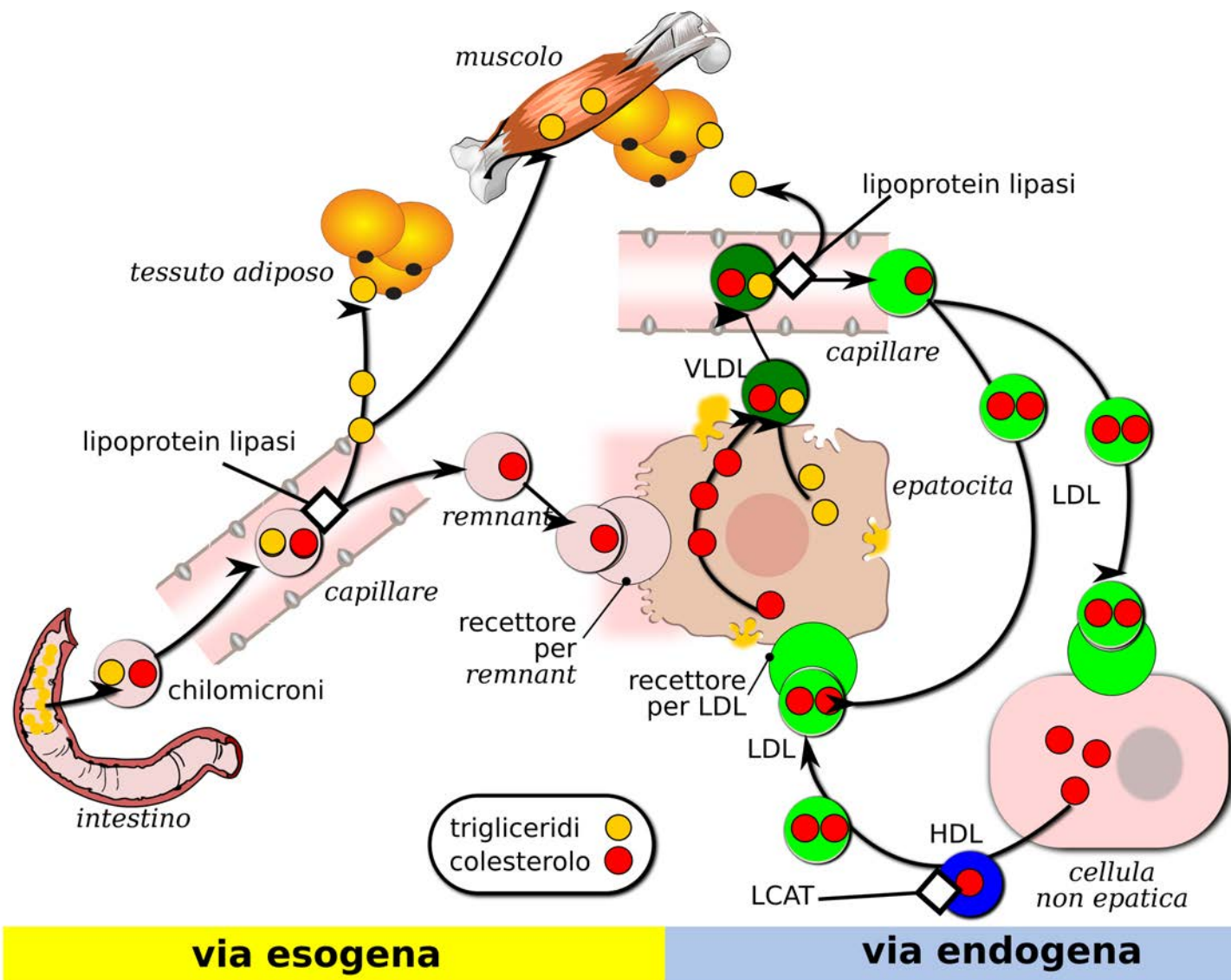
Le frecce indicano trasformazioni tra le principali categorie lipidiche. I valori tra parentesi indicano il numero di analiti diversi tra loro all'interno della singola categoria lipidica

Liberamente tratto da: Quehenberger (2010, 2011)




38.2.12. QUADRO D'INSIEME DEL TRASPORTO DEI LIPIDI


Figura 38.7. Trasporto dei lipidi
 Liberamente tratto da: Rubin (2005)



38.2.13. LA LESIONE ELEMENTARE: L'ATEROMA

-  La lesione elementare dell'aterosclerosi si chiama **ateroma**
- l'ateroma è una lesione che inizia nella tonaca intima: si presenta essenzialmente con una proliferazione di cellule muscolari lisce e accumulo di lipidi
 - gli ateromi si trovano sparsi nella parete delle arterie di grande e medio calibro (vasi ad alta pressione)
 - la localizzazione degli ateromi varia da soggetto a soggetto ma statisticamente sono privilegiate alcune sedi caratterizzate da flusso vorticoso: ad es.: la "esse" della carotide interna, le biforcazioni
 - la distribuzione casuale delle lesioni lascia intendere che lo stabilirsi di un ateroma è un fenomeno statistico, tutto sommato piuttosto raro, fenomeno tuttavia persistente per anni e che quindi diventa: certo per presenza, incerto per localizzazione
 - la presenza di fattori di rischio aumenta la probabilità che un ateroma si formi e ne accelera la crescita, nonché favorisce l'insorgere di complicanze clinicamente significative
-


38.2.14. LE CELLULE DELL'ATEROMA

 Non molto tempo fa, la maggior parte dei medici considerava l'ateroma come una raccolta inerte di colesterolo, calcio, e tessuto fibroso in costante ed ineluttabile crescita fino alla conclusiva ostruzione del vaso con conseguente interruzione del flusso ematico

Piuttosto che vedere l'ateroma come la progressiva chiusura di tubi con una poltiglia amorfa ora noi siamo in grado di valutare gli aspetti dinamici e vitali della lesione aterosclerotica

 Le cellule proprie della lesione aterosclerotica sono:

- cellule endoteliali
- cellule muscolari lisce fibrogeniche
- cellule estranee come leucociti infiltranti

 Questi vari tipi cellulari si scambiano attivamente messaggi che regolano funzioni critiche nell'induzione della lesione, e della sua progressione fino alle manifestazioni cliniche

38.2.15. FORMAZIONE DELL'ATEROMA

Fase 1

Danni cronici all'endotelio da:

- iper-lipidemia
- ipertensione
- fumo
- risposta immune

provocano un'aumentata permeabilità endoteliale mediata da NO, prostacicline, PDGF (*platelet derived growth factor*), angiotensina II ed endotelina

Le modificazioni più precoci avvengono nell'endotelio

- *up regulation* di molecole di adesione
- migrazione di leucociti nella parete arteriosa mediata dalle LDL ossidate, e varie citochine

Fase 2

- Migrazione delle cellule muscolari lisce dalla media all'intima sotto stimolo di PDGF (*platelet derived growth factor*), fattore di crescita dei fibroblasti FGF 2, TGF- β
 - Attivazione delle cellule T, mediato da TNF- α , IL-2 e fattore stimolante le colonie granulocito-macrofagiche GM-CSF
-

Fase 3

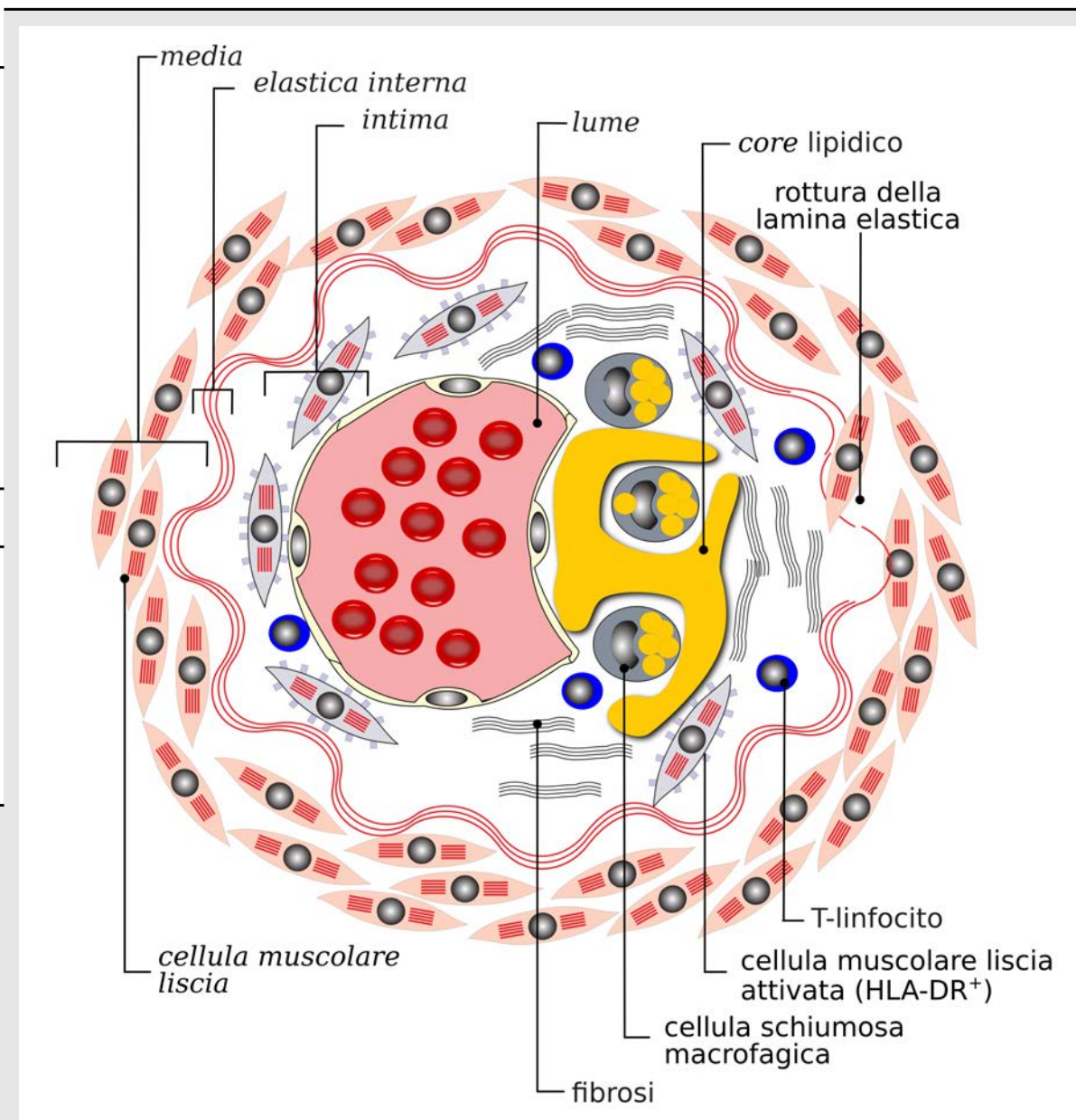
- I macrofagi e le cellule muscolari lisce fagocitano i lipidi
- Si formano strie lipidiche, consistenti inizialmente in monociti e macrofagi carichi di lipidi, soprattutto colesterolo (cellule schiumose) insieme a linfociti T
- In seguito giungono numerose cellule muscolari lisce capaci di attività fibrogenica

Fase 4


- Proliferazione delle cellule muscolari fibrogeniche
- Deposizione di collagene, matrice e accumuli extra-cellulari di lipidi in eccesso rispetto alle capacità di fagocitosi

Figura 38.8. Aterosclerosi: schema di lesione ateromatosa

Le cellule della tunica intima delle arterie spesso mostrano markers di attivazione di funzioni critiche nello sviluppo della lesione. I macrofagi esprimono il fattore pro-coagulante tissutale che favorisce la trombosi. Le cellule muscolari lisce intimali esprimono l'antigene di istocompatibilità HLA-DR, che normalmente manca




38.2.16. COMPLICANZE DELLE LESIONI ATEROSCLEROTICHE

 La lesione aterosclerotica, non complicata, solitamente non dà segno clinico di sé, a meno che non raggiunga dimensioni tali da ostruire il lume del vaso in modo significativo. Quest'ultimo caso costituisce l'eccezione e non la regola

- *anche lesioni che non provocano direttamente ostruzione delle arterie sono in grado di indurre la trombosi con ostruzione secondaria*
 - trombi a livello coronarico sub-occlusivi od evanescenti possono far precipitare episodi di **angina instabile**
 - se il coagulo diventa ostruttivo e persiste, si può avere infarto acuto

38.2.17. ALTERAZIONI CELLULARI E COMPLICANZE


 In aggiunta alla lesione aterosclerotica sopra descritta, la presenza di fattori di rischio (fumo, dislipidemia, ipertensione) può causare alterazioni funzionali delle cellule endoteliali anche quando queste appaiono morfologicamente indenni


Es.:


- in condizioni normali l'acetilcolina, agendo sulle cellule endoteliali, stimola la vasodilatazione arteriolare
- in presenza di una "disfunzione endoteliale", l'acetilcolina determina vasocostrizione

Questo effetto paradossale può contribuire, a livello coronarico, alla genesi della sindrome coronarica acuta


38.2.18. MACROFAGI E FORMAZIONE DELL'ATEROMA

 I monociti ematici richiamati nell'ateroma nascente si imbibiscono di lipidi e si trasformano in macrofagi
I macrofagi carichi di lipidi, chiamati cellule schiumose, hanno un ruolo importante nella formazione dell'ateroma nascente

 In risposta al carico di lipidi i macrofagi possono produrre apo-lipoproteina-E (apo-E)
Questa proteina va a costituire lipo-proteine ad alta densità (*high density lipoprotein*, HDL) e indirizza il colesterolo in esse contenuto (colesterolo "buono") al catabolismo periferico
In questo modo un prodotto dei macrofagi può promuovere un efflusso di colesterolo dalla lesione

 I macrofagi, o perché sovraccarichi di lipidi o in risposta a segnali infiammatori, possono morire all'interno della lesione
Le cellule schiumose danneggiate in modo irreparabile rilasciano il loro contenuto, dando origine alla porzione centrale della lesione conosciuta come *core* necrotico, che è altamente trombogenica se entra in contatto con il sangue

38.2.19. MACROFAGI ED EVOLUZIONE DELL'ATEROMA

 I macrofagi possono elaborare fattori di crescita, un'ampia serie di citochine, sostanze pro-coagulanti incluso il fattore pro-coagulante tissutale ed enzimi che possono contribuire al rimodellamento vascolare e all'instabilità della placca

Molte di queste funzioni macrofagiche a loro volta dipendono dalle citochine rilasciate dalle cellule vicine

- Es.: le cellule endoteliali e le cellule muscolari lisce nell'ateroma secernono molecole attivanti o stimolanti la crescita dei macrofagi come il *macrophage colony stimulating factor* (M-CSF)

Questo tipo di scambio di segnali tra cellule vicine costituisce un tipico esempio di controllo paracrino

38.2.20. SCAMBIO DI MEDIATORI TRA LE CELLULE DELLA LESIONE DURANTE L'ATEROGENESI

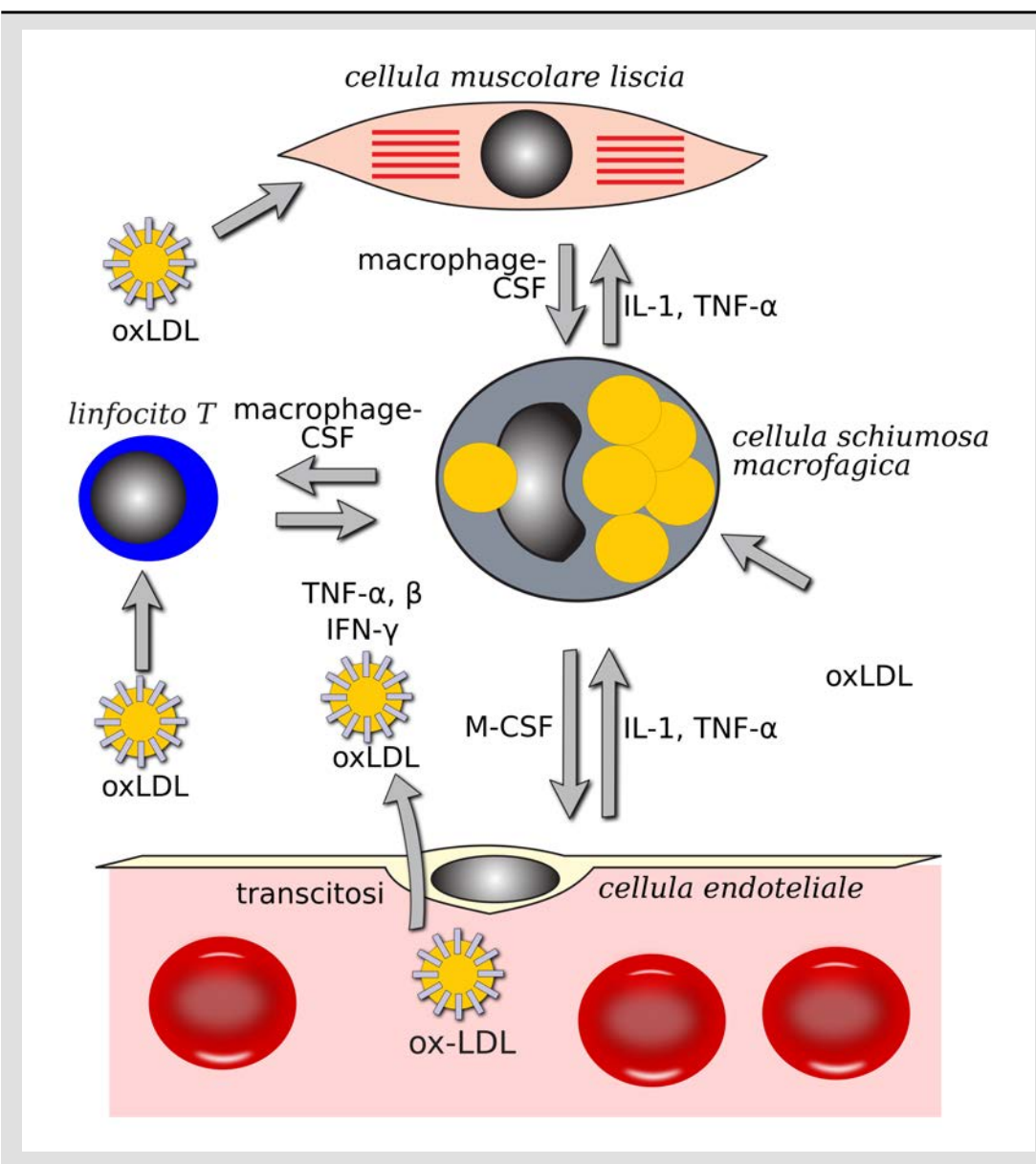



Figura 38.9. Aterosclerosi: mediatori cellulari

Stimoli presenti nell'ateroma come le lipo-proteine ossidate (ox-LDL) possono evocare l'espressione da parte di cellule vascolari e di linfociti di vari mediatori. Solo alcuni mediatori ed alcune possibile vie sono indicate nello schema

CSF: colony stimulating factor, *fattore stimolante le colonie*; IL: interleuchina; TNF: tumor necrosis factor; IFN: interferone; oxLDL: lipo-proteine a bassa densità ossidate

38.2.21. LINFOCITI

 L'infiammazione in corso nell'ateroma include una componente immunitaria dato che le cellule T appaiono cronicamente attivate come se avessero trovato nella lesione l'antigene corrispondente

Queste cellule T elaborano l'interferone- γ (IFN- γ) che rappresenta un indicatore della loro attivazione

Gli antigeni che possono stimolare le cellule T negli ateromi non sono ancora stati identificati con certezza, anche se validi candidati sono le lipo-proteine modificate e le *heat shock proteins*

38.2.22. MEDIATORI DELLA FIBROSI

 A mano a mano che l'ateroma evolve dalle strie lipidiche iniziali ricche di cellule schiumose in lesioni più fibrose, divengono più prominenti l'accumulo di cellule muscolari lisce e la sintesi di matrice extra-cellulare

I mediatori rilasciati sia dai macrofagi che dai linfociti influenzano la funzione delle cellule muscolari lisce che sono in grado di differenziarsi in cellule secernenti fibre e matrice extra-cellulare

 Tra i mediatori ha un ruolo importante il *platelet-derived growth factor* (PDGF)

Questa proteina stimola la migrazione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari, e la sintesi da parte di queste ultime di costituenti della matrice extra-cellulare

Deve il suo nome alle piastrine dove è stata individuata per la prima volta, ma può essere prodotta anche dalle cellule della parete dei vasi ed anche i macrofagi stessi sono in grado di produrne una forma particolare

Anche le cellule muscolari lisce sono in grado di sintetizzare una isoforma di PDGF

Questa modalità di produzione di un mediatore che agisce sulla medesima cellula che lo ha prodotto si chiama controllo autocrino

38.3. Formazione di una lesione avanzata, complicata

38.3.1. PLACCHE FIBROSI INSTABILI

- ☞ La rottura o l'ulcerazione della placca fibrosa può condurre rapidamente a trombosi
- Di solito avviene in siti di assottigliamento della capsula fibrosa dovuto a continuo arrivo ed attivazione di macrofagi che rilasciano metallo-proteinasi ed altri enzimi *in loco*
- Gli enzimi causano degradazione della matrice che può condurre ad emorragia dai *vasa vasorum* o dal lume dell'arteria con conseguente formazione di trombo ed occlusione dell'arteria

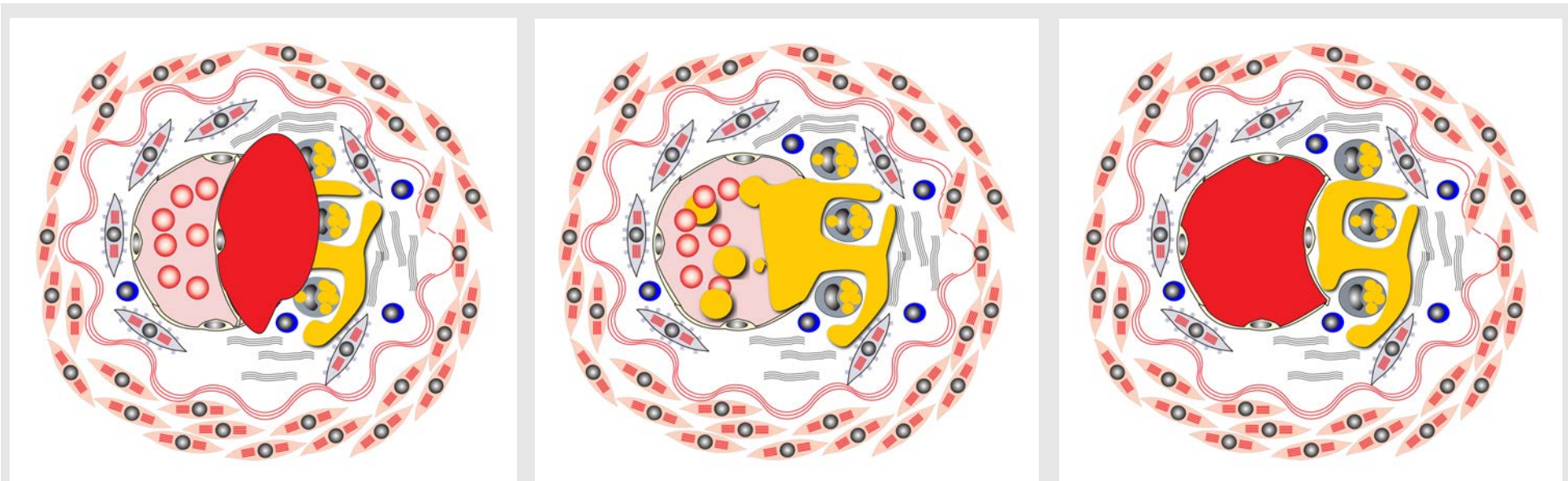


Figura 38.10. Ateroma: emorragia intra-placca

Figura 38.11. Ateroma: ulcerazione

Figura 38.12. Ateroma: trombo

38.3.2. ASPETTO ISTOLOGICO DI LESIONI ATEROSCLEROTICHE COMPLICATE

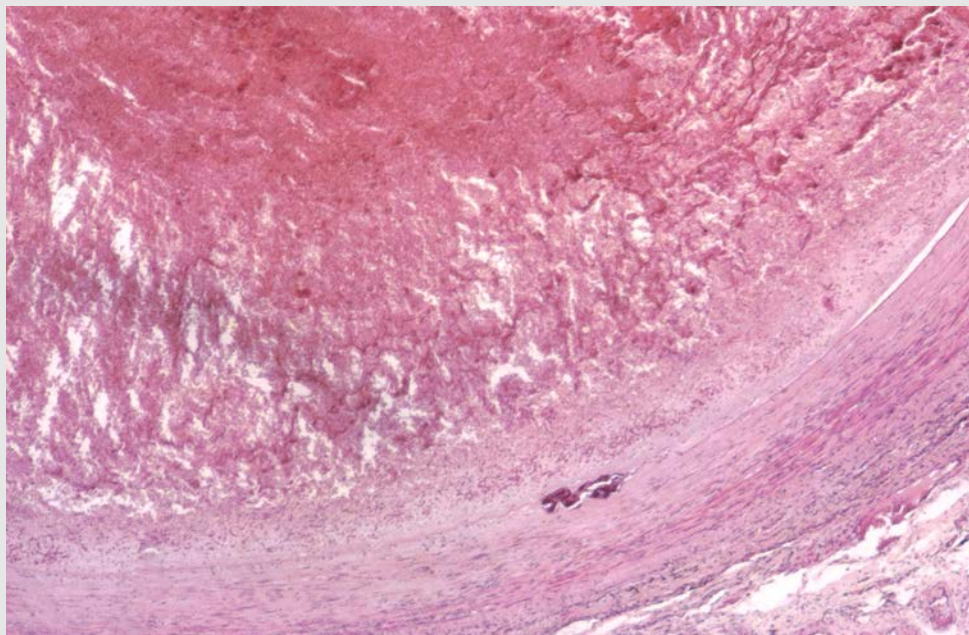


Figura 38.13. Arterie poplitea: aterosclerosi con calcificazione e trombosi a piccolo ingrandimento

Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

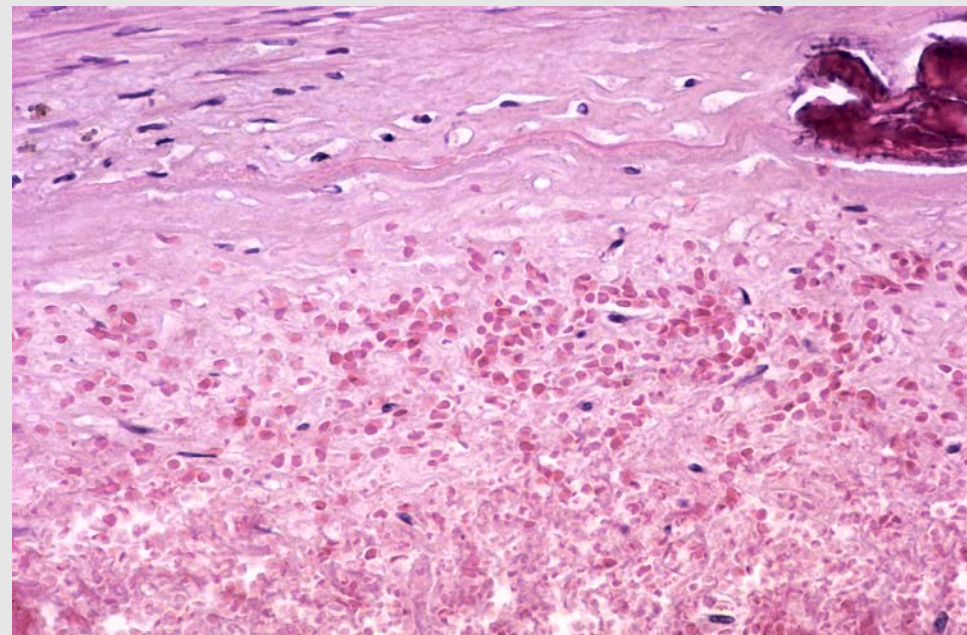



Figura 38.14. Arteria poplitea: aterosclerosi con calcificazione e trombosi a ingrandimento maggiore

Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

38.4. Lipo-proteine e progressione dell'aterosclerosi

 La gravità e la precocità delle lesioni aterosclerotiche sono legate all'assetto lipidico, ed in particolar al livello di colesterolo in lipo-proteine **a bassa densità** (LDL)

Il trattamento farmacologico di pazienti predisposti all'aterosclerosi precoce con agenti ipo-lipidemici riduce i rischi di malattia ischemica coronarica ed allunga la sopravvivenza

Tabella 38.76: Dislipoproteinemie e loro associazione con l'aterosclerosi

Difetti delle apo-lipoproteine	Aspetti clinici	Aterosclerosi
Deficienza di Apo A1	assenza di HDL	grave
Varianti di Apo A1	ridotte HDL	variabile
Abeta-lipoproteinemia (ApoB-100 + -48)	atassia, malassorbimento, anemia emolitica, disturbi della vista	assente
Assenza di ApoB-100	atassia moderata, malassorbimento	assente
Assenza di ApoCII	iper-lipidemia di tipo 1: iper-trigliceridemia grave	variabile
Difetti enzimatici		
Deficienza di lipoprotein lipasi	dislipidemia di tipo I: iper-trigliceridemia	minima
Deficienza di lipasi epatica	elevazione delle IDL e HDL	severa
Deficienza di lecitina:colesterolo acil transf.	opacità corneali, iper-trigliceridemia moderata, ridotte HDL	variabile
Deficienza di recettore		
Iper-colesterolemia familiare	dislipidemia di tipo II: elevazione grave delle LDL	prematura, grave

38.4.1. EFFETTI NEGATIVI DELL'OMOCISTEINA

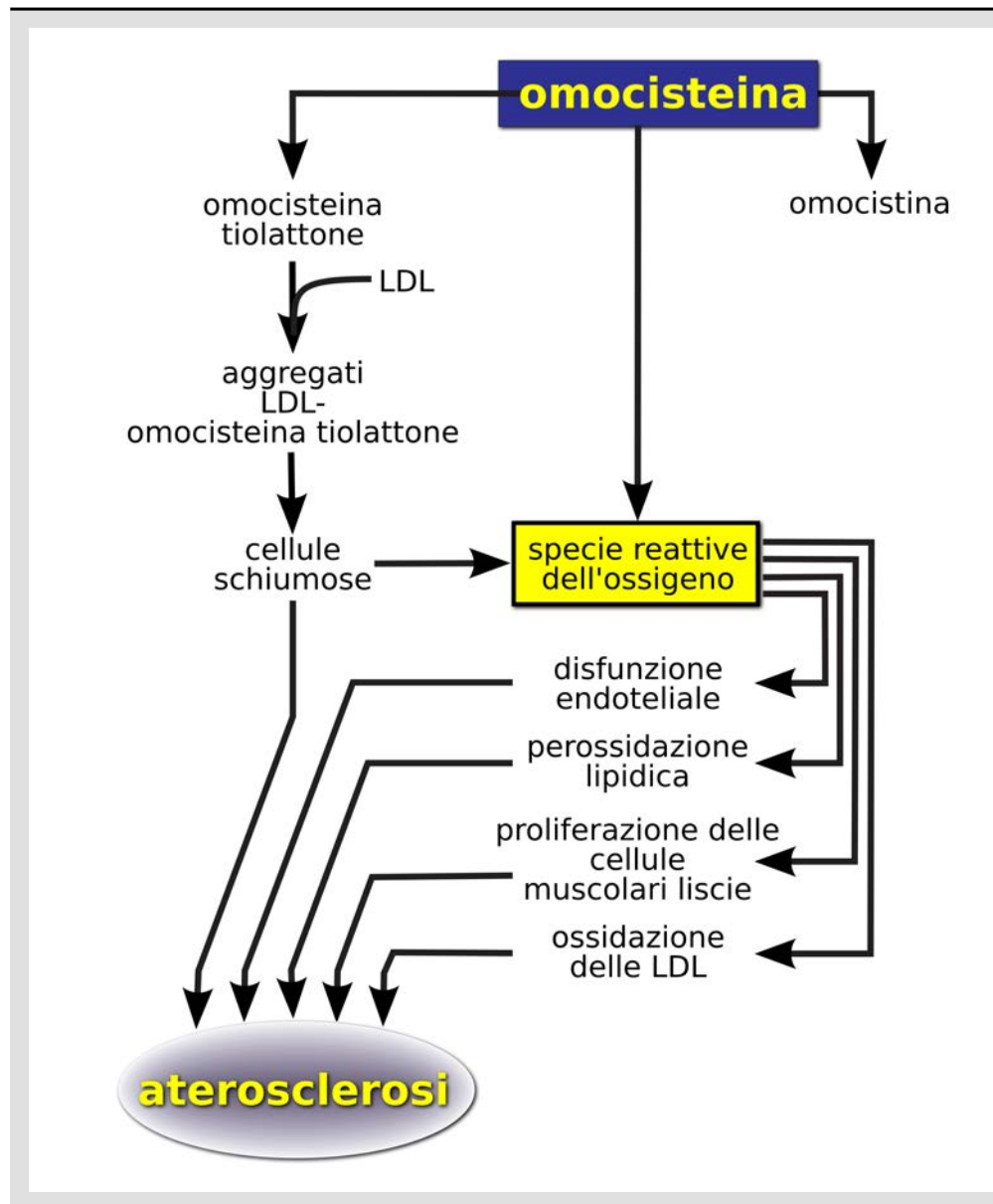


Figura 38.15. Omocisteina ed aterosclerosi

Liberamente tratto da (1999)

L'omocisteina è un amminoacido presente nel plasma

Studi epidemiologici hanno dimostrato che un eccesso di omocisteina rappresenta un fattore di rischio

Gli effetti avversi che sono stati imputati all'omocisteina implicano un danno ossidativo alle cellule endoteliali, ed una aumentata proliferazione delle cellule muscolari lisce dopo metabolismo dell'omocisteina ad omocistina ed omocistina-tiolattone.

Le modificazioni ossidative delle lipo-proteine a bassa densità (LDL) promuovono la formazione delle cellule schiumose, che a loro volta producono altre forme reattive dell'ossigeno

38.5. Principali fonti utilizzate

Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (1999) *Robbins pathologic basis of disease*. VI ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia

Libby, P. (2008) *Inflammation in atherosclerosis*. *Nature* 420, :868-874

Quehenberger, O., Armando, A.M., Brown, A.H., Stephen B. Milne, S.B., Myers, D.S., Alfred H. Merrill, A.H., Bandyopadhyay, S., Jones, K.N., Kelly, S., Shaner, R.L., Sullards, C.M., Wang, E., Murphy, R.C., Barkley, R.M., Leiker, T.J., Raetz, C.R.H., Guan, Z., Laird, G.M., Six, D.A., Russell, D.W., McDonald, J.G., Subramaniam, S., Fahy, E., Dennis, E.A. (2010) *Lipidomics reveals a remarkable diversity of lipids in human plasma*. *J. Lipid. Res.* 51, 3299-3305

Ross, R. (1999) *Atherosclerosis. an inflammatory disease*. *N. Engl. J. Med.* 340, 115-126

Quehenberger, O., Dennis, E.A. (2011) *The Human Plasma Lipidome*. *N. Engl. J. Med.* 365, 1812-1823

Rubin, R., Stryer, D.S. (2005) *Rubin's Pathology: clinicopathologic foundations of medicine*. V ed. Lippincott, Philadelphia

Smith, C.M., Marks, A.D., Lieberman, M.A. (2005) *Marks' Basic Medical Biochemistry*. II ed. Lippincott Philadelphia

Siti web

library.med.utah.edu/WebPath

visitato il 01/12/2009

accessibile il 04/07/2012



39. *Fisiopatologia respiratoria*

II edizione



(vedi singoli sottocapitoli)

39. Fisiopatologia respiratoria.....	1233	39.3.1. Produzione e rimozione del liquido alveolare.....	1242
39.1. ANATOMIA MORFO-FUNZIONALE DEL POLMONE	1235	39.3.2. Edema polmonare acuto.....	1243
39.2. INSUFFICIENZA RESPIRATORIA	1236	39.3.3. Edema polmonare non cardiaco.....	1244
39.2.1. Funzione respiratoria.....	1236	39.4. ENFISEMA	1245
39.2.2. Classificazione dell'insufficienza respiratoria.....	1236	39.5. ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME, ARDS	1246
39.2.3. Insufficienza di ventilazione (insufficienza ventilatoria).....	1237	39.5.1. Mortalità.....	1246
39.2.4. Insufficienza ventilatoria restrittiva.....	1237	39.5.2. Patogenesi.....	1246
39.2.5. Insufficienza respiratoria ostruttiva.....	1237	39.5.3. La barriera alveolo-capillare.....	1247
39.2.6. Insufficienza respiratoria da alterata composizione dell'aria inspirata.....	1238	39.5.4. Perdita di integrità epiteliale.....	1247
39.2.7. Insufficienza da alterazione della perfusione.....	1238	39.5.5. Aspetto microscopico dell'ARDS.....	1248
39.2.8. Insufficienza di perfusione relativa.....	1238	39.5.6. Eziologia.....	1249
39.2.9. Alterazione del rapporto ventilazione/perfusione.....	1239	39.5.7. Ruolo della ventilazione assistita.....	1249
39.2.10. Le insufficienze da alterazioni della membrana alveolo-capillare.....	1240	39.5.8. Fenomeni correlati alla fase acuta dell'ARDS.....	1250
39.2.11. Esito dell'insufficienza ventilatoria.....	1240	39.5.9. Modificazioni morfo-funzionali nell'ARDS.....	1251
39.2.12. Gradazione dell'insufficienza polmonare.....	1241	39.5.10. Risoluzione dell'ARDS.....	1252
39.3. EDEMA POLMONARE	1242	39.5.11. Fasi della risoluzione dell'ARDS.....	1253

39.6. IPOSSIA	1254	39.8.1. Danni da fumo di tabacco.....	1261
39.6.1. Ipossia ipossica.....	1255	39.8.2. Patogenesi del danno da fumo.....	1262
39.6.2. Ipossia anemica.....	1256	39.8.3. Fumo, flogosi, immunità nel polmone.....	1263
39.6.3. Ipossia ischemica e stagnante.....	1256	39.8.4. Fumo, flogosi, immunità, infezioni.....	1265
39.6.4. Ipossia istotossica.....	1257	39.8.5. Danni per il feto.....	1266
39.7. LA CIANOSI	1258	39.8.6. Persistenza del rischio dopo la cessazione del vizio.....	1266
39.7.1. Cause di cianosi.....	1259	39.8.7. Fumo passivo.....	1266
39.8. DANNI DA FUMO	1260	39.9. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1267



39.1. Anatomia morfo-funzionale del polmone

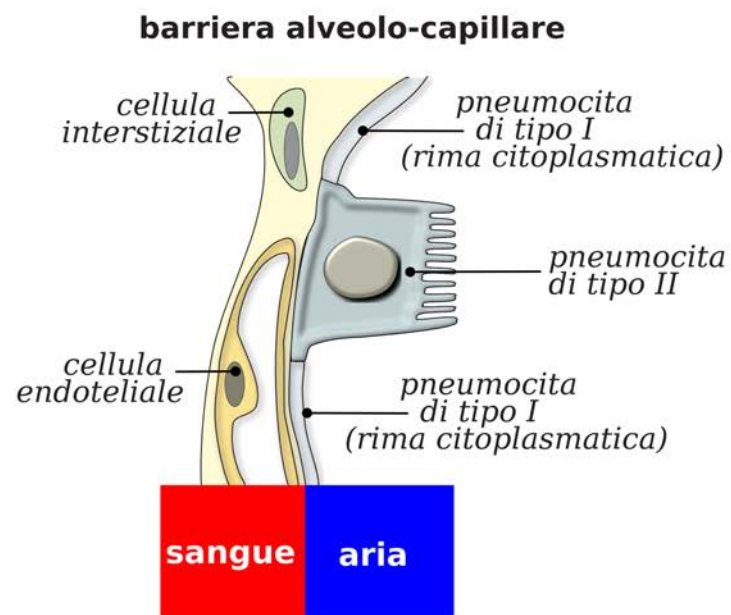


Figura 39.1. Anatomia morfo-funzionale del polmone

● Il polmone non solo è un organo deputato alla funzione respiratoria ma svolge anche funzioni metaboliche importanti: es.: convertire angiotensina I in angiotensina II tramite l'enzima angiotensina convertasi (ACE)


● La circolazione polmonare è caratterizzata da una doppia irrorazione: dall'arteria polmonare (sangue venoso) con ritorno nelle vene polmonari-atrio sn. (piccolo circolo) e dalle arterie bronchiali, (sangue arterioso dall'aorta) con ritorno nella vena cava superiore (grande circolo)

● A causa delle continue depressioni e compressioni dovute agli atti respiratori, grandi quantità di liquidi escono continuamente dal letto vascolare polmonare e si riversano attraverso l'interstizio negli alveoli. Da qui un efficiente sistema di drenaggio rimuove il liquido non utilizzato per umidificare l'aria in ingresso, liquido contenente tutto ciò che ha dilavato dagli alveoli (polveri fini, batteri, virus, etc), fagocitato o no dai macrofagi alveolari, e lo porta attraverso l'interstizio verso i linfatici

● I linfonodi loco-regionali polmonari (bronchiali, ilari) ricevono quindi costantemente tutti gli antigeni che abbiano raggiunto gli alveoli e sono in grado di montare, quando il caso, una opportuna risposta immunitaria

39.2. Insufficienza respiratoria


39.2.1. FUNZIONE RESPIRATORIA

 In condizioni normali gli atti respiratori assicurano un normale rifornimento di O_2 , e l'allontanamento dell'eccesso di CO_2 , quindi i parametri indicatori della funzione respiratoria sono la pO_2 e la pCO_2 , con il correlato pH

Definizione di insufficienza respiratoria

Si parla di insufficienza respiratoria quando in presenza di un deficit di O_2 (ipossia) con eventuale aumento nel sangue di CO_2 (iper-capnia), non controllabili attraverso le modificazioni del numero e della profondità degli atti respiratori

39.2.2. CLASSIFICAZIONE DELL'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA

-  Si può avere insufficienza respiratoria per:
- diminuzione della ventilazione
 - alterata composizione dell'aria inspirata
 - alterazione del rapporto ventilazione/perfusione polmonare
 - modificazione della membrana alveolo-capillare

39.2.3. INSUFFICIENZA DI VENTILAZIONE (INSUFFICIENZA VENTILATORIA)



L'insufficienza di ventilazione (insufficienza ventilatoria) può essere di due tipi:

- insufficienza ventilatoria restrittiva
 - insufficienza ventilatoria ostruttiva
-

39.2.4. INSUFFICIENZA VENTILATORIA RESTRITTIVA



Compromissione anatomica o funzionale della gabbia toracica o del cavo pleurico, per cui il polmone non può espandersi normalmente. Cause comuni:

- paralisi dei centri o dei muscoli inspiratori
 - compressione della gabbia toracica
 - alterazioni scheletriche congenite o acquisite
 - formazione di aderenze tra i due foglietti della pleura
 - ingresso di aria nelle cavità pleuriche (**pneumotorace**)
-


39.2.5. INSUFFICIENZA RESPIRATORIA OSTRUTTIVA




Nel tipo ostruttivo l'ipo-ventilazione dipende da un ostacolo all'ingresso dell'aria per:

- occlusione delle vie aeree esterne (da parte di corpi estranei, per tumori, per processi infiammatori: bronchiti, polmoniti)
 - contrazione spastica dei muscoli lisci bronchiali (asma bronchiale)
 - rientra nel tipo ostruttivo anche l'ipo-ventilazione da occlusione meccanica delle vie aeree esterne (soffocamento) e quella operata da liquidi (annegamento)
-

39.2.6. INSUFFICIENZA RESPIRATORIA DA ALTERATA COMPOSIZIONE DELL'ARIA INSPIRATA


 Si verifica quando la tensione di ossigeno nell'aria è scarsa ed insufficiente per assicurare una normale ossigenazione dell'emoglobina

39.2.7. INSUFFICIENZA DA ALTERAZIONE DELLA PERFUSIONE

 Si verifica:

- nello scompenso cardiaco
- nell'enfisema polmonare
- nelle lesioni ostruttive dei vasi polmonari per cause intrinseche (embolia, trombosi) o esterne (compressione da parte di versamenti pleurici, di tumori, di processi infiammatori, di aderenze cicatriziali)

39.2.8. INSUFFICIENZA DI PERFUSIONE RELATIVA

 La quantità di sangue che arriva è normale o aumentata, ma esiste carenza di emoglobina, per una reale diminuzione, oppure per una incapacità funzionale dell'emoglobina stessa che ostacola la fissazione dell'O₂

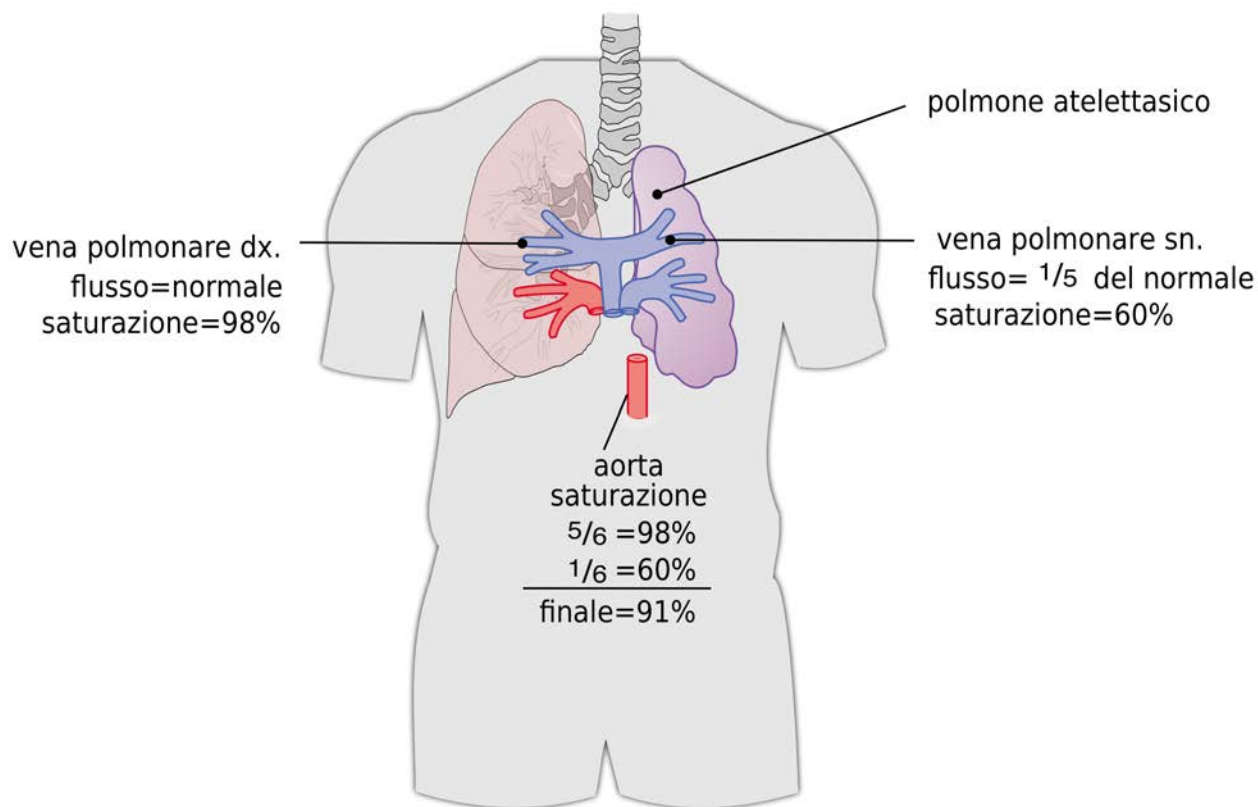

39.2.9. ALTERAZIONE DEL RAPPORTO VENTILAZIONE/PERFUSIONE

Figura 39.2. Alterazione del rapporto ventilazione/perfusione nell'atelettasia del polmone di sn.

Adattato da Guyton (2006)


- Quando in un polmone non ventilato continua a fluire il flusso ematico il sangue passa senza ossigenarsi.
- Il risultato complessivo è dato dalla mescolanza del sangue ossigenato proveniente dal polmone ventilato con quello non ossigenato proveniente dal polmone non ventilato
- Come meccanismo di compenso in un polmone atelettasico (collassato) si ha una notevole riduzione del flusso, riducendo così l'effetto sulla ossigenazione complessiva del sangue aortico

39.2.10. LE INSUFFICIENZE DA ALTERAZIONI DELLA MEMBRANA ALVEOLO-CAPILLARE



-  Le insufficienze da alterazioni della membrana alveolo-capillare (insufficienze alveolo-respiratorie) possono essere
- *congenite*
 - nella malattia delle membrane ialine (per mancata formazione della sostanza tensioattiva) caratteristica dei neonati prematuri
 - *acquisite*
 - processi infiammatori (polmonite, alveoliti)
 - stati congestizi acuti o cronici
 - fibrosi estese (carnificazione polmonare)
 - inalazione di sostanze lesive

Nell'enfisema cronico si ha una diminuzione della superficie respiratoria

39.2.11. ESITO DELL'INSUFFICIENZA VENTILATORIA

-  L'esito dell'insufficienza respiratoria è l'asfissia: per la difficoltà o per l'arresto della respirazione, diminuisce la tensione di O₂ nel sangue, mentre aumenta quella della CO₂
-

39.2.12. GRADAZIONE DELL'INSUFFICIENZA POLMONARE

-  L'insufficienza polmonare viene stadiata come segue:
- *stadio I: si rivela solo dopo sforzo (esaurimento della riserva funzionale). Si manifesta solo sotto sforzo*
 - *stadio II: si manifesta anche a riposo con persistente diminuzione della tensione di O₂ a livello dei tessuti (ipossia) e del sangue (ipossiemia)*
 - l'organismo reagisce con iper-ventilazione, ed anche con aumento del volume-minuto cardiaco e, a lungo andare, delle emazie circolanti (poliglobulia)
 - *stadio III: all'ipossiemia sempre più grave si accompagna un aumento della concentrazione della CO₂ nel sangue (iper-capnia)*
 - la CO₂ passa molto più facilmente dell'ossigeno la barriera alveolo capillare: la riserva funzionale dell'eliminazione della CO₂ è maggiore di quella dell'ossigeno. Quando si verifica ritenzione di CO₂ l'insufficienza è perciò assai grave
 - in questo stadio non si ha acidosi manifesta. Il rene riesce infatti a compensare l'eccesso di CO₂ attraverso un aumento del riassorbimento tubulare dei bicarbonati, in modo che la riserva alcalina può mantenersi entro i limiti normali. Si parla allora di acidosi respiratoria compensata
 - *stadio IV: compare anche l'acidosi vera*
 - il controllo renale diviene quantitativamente insufficiente. Inoltre il centro del respiro, che normalmente risponde all'iper-capnia inducendo un aumento della ventilazione, diviene insensibile alla CO₂. Si parla allora di acidosi scompensata con intossicazione cronica da CO₂. Il colorito dell'ammalato si fa sempre più bluastro (cianosi) per la scarsa ossigenazione dell'emoglobina. Questa fase evolve nel coma
-  Il quadro dell'insufficienza respiratoria non resta quasi mai isolato; si accompagna spesso ad insufficienza cardiocircolatoria e con le disfunzioni parenchimali di altri organi dovuta all'ipossia cronica

39.3. Edema polmonare

39.3.1. PRODUZIONE E RIMOZIONE DEL LIQUIDO ALVEOLARE



Le caratteristiche fondamentali della circolazione dei liquidi sono:

- nel polmone normale, liquido si muove continuamente dallo spazio vascolare verso lo spazio interstiziale secondo il gradiente complessivo di pressione dovuto agli effetti idrostatici e colloid-osmotici attraverso la membrana capillare
- le variazioni di pressione indotte dagli atti respiratori accentuano a livello polmonare gli scambi alveolari di liquidi
- quando nel microcircolo la pressione idrostatica cresce la velocità di formazione del liquido interstiziale cresce a sua volta e cresce la fuoriuscita attraverso l'epitelio polmonare verso il lume alveolare
- se la permeabilità dell'epitelio capillare non si modifica, il liquido alveolare che si forma ha le caratteristiche del trasudato (basso contenuto proteico)
- la rimozione del liquido alveolare dipende dal trasporto attivo del sodio e del cloro attraverso la barriera epiteliale alveolare
- i siti primari del riassorbimento del sodio e del cloro sono i canali ionici epiteliali localizzati sui pneumociti di tipo 1 e 2 e sull'epitelio delle vie aeree distali

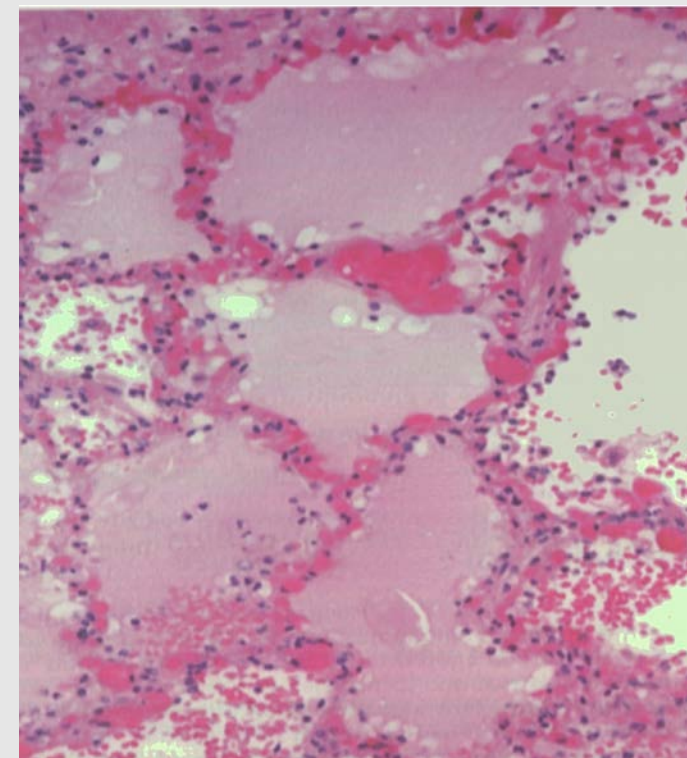


Figura 39.3. Edema polmonare acuto. Essudato che riempie gli alveoli. Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

39.3.2. EDEMA POLMONARE ACUTO

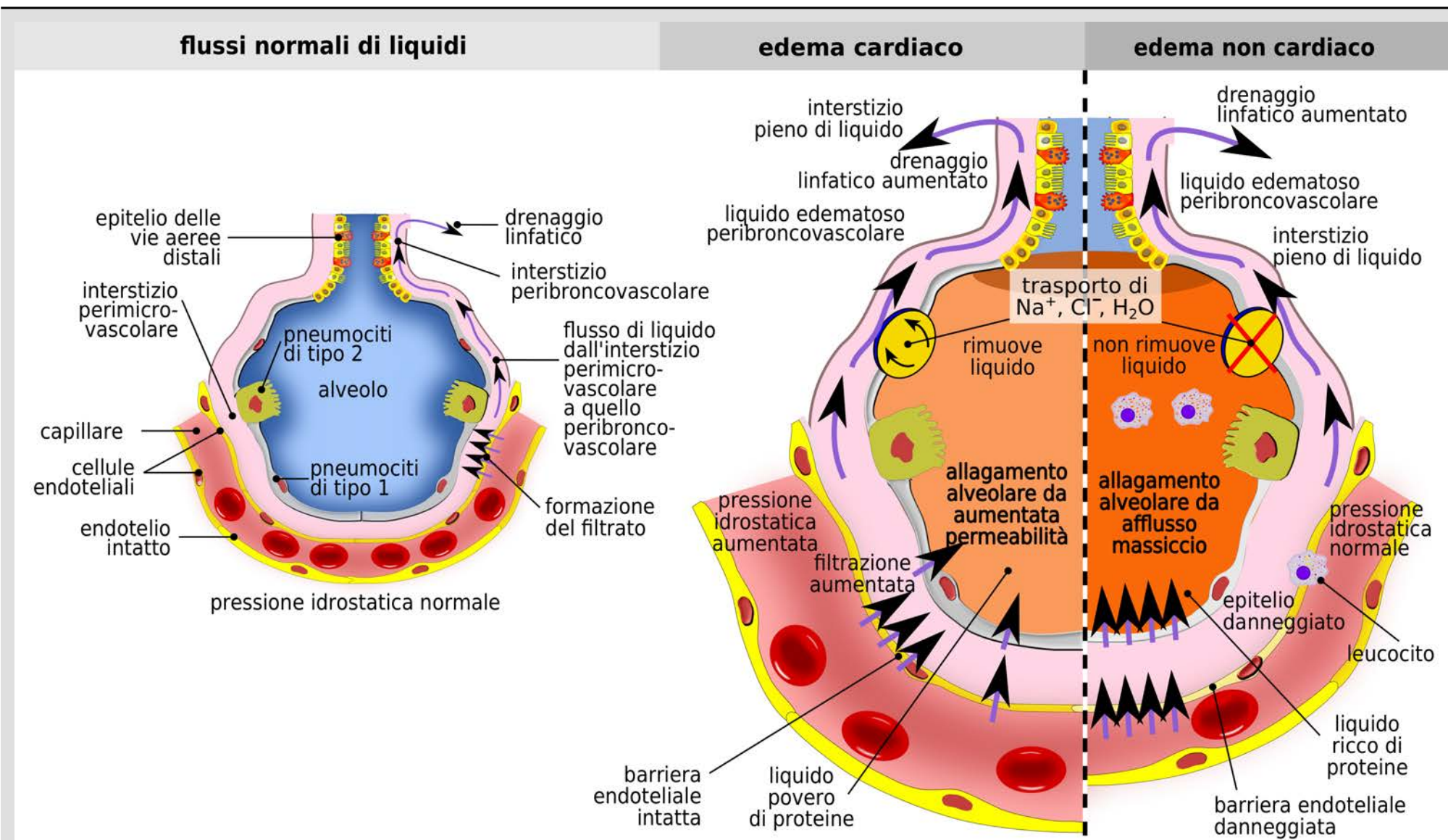



Figura 39.4. Edema polmonare acuto. Adattato da Ware (2005)

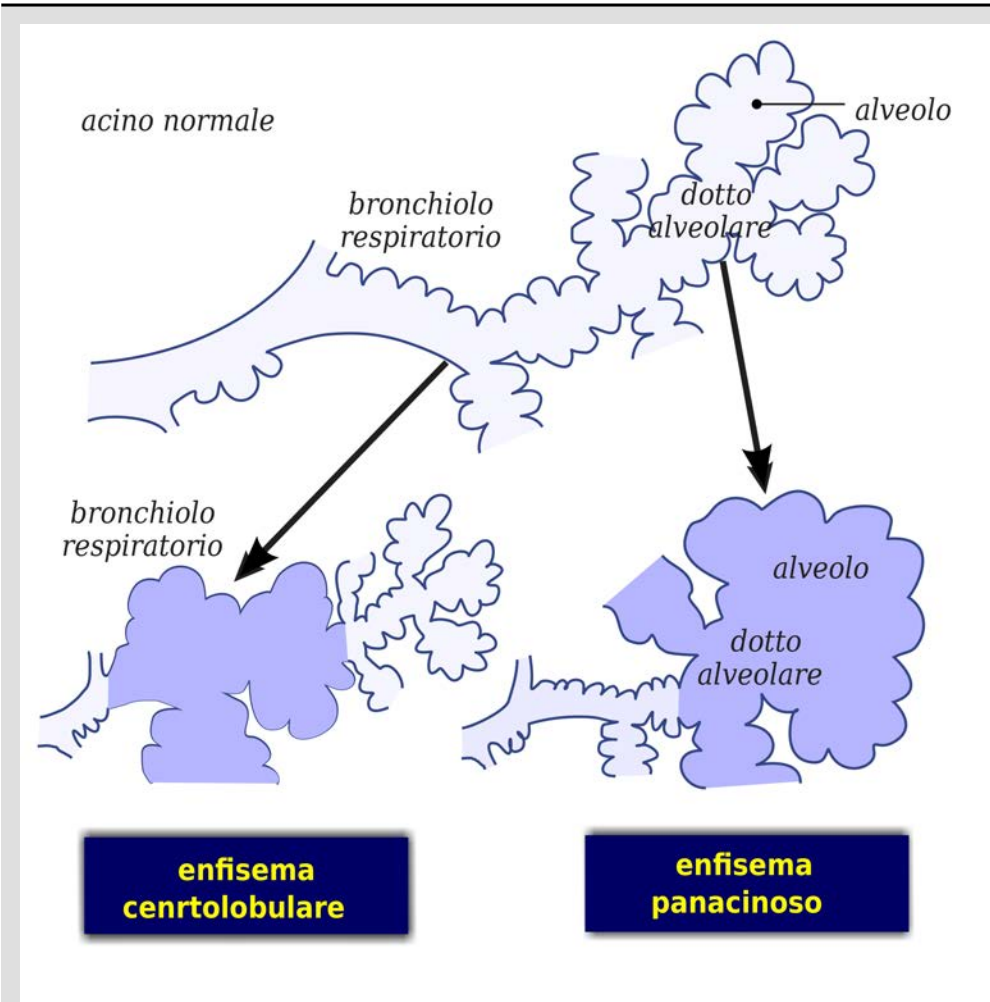
39.3.3. EDEMA POLMONARE NON CARDIACO

 La formazione dell'edema polmonare non cardiaco si ha quando aumenta la permeabilità capillare nel microcircolo polmonare a causa di danno diretto o indiretto (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*) al polmone

Presenta un marcato aumento della quantità di liquido e proteine che escono dagli spazi vascolari

Il grado di allagamento degli alveoli dipende dall'importanza dell'edema interstiziale, dalla presenza di danno all'epitelio polmonare, e dalla conseguente capacità dell'epitelio polmonare di rimuovere il liquido alveolare

39.4. Enfisema



Due sono i tipi anatomici principali di enfisema:

- l'enfisema centro-lobulare presenta una dilatazione che colpisce inizialmente i bronchioli respiratori
- l'enfisema panacinoso presenta una distensione iniziale delle strutture periferiche (alveoli e dotti alveolari); la malattia in seguito si estende in seguito sino ad interessare i bronchioli respiratori

L'insufficienza respiratoria nell'enfisema dipende dal volume residuo alveolare aumentato e dalla diminuita superficie di scambio

L'enfisema e la bronchite cronica costituiscono la bronco pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO); il fumo (attivo e passivo) è la causa principale ma bisogna ricordare anche l'esposizione professionale a polveri, l'inquinamento ambientale e cause genetiche come la carenza di alfa1-anti-tripsina


Figura 39.5. Enfisema. Da Cotran (1999), ridisegnato

39.5. Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS


Definizione di ARDS

La sindrome respiratoria acuta da stress (ARDS acronimo dall'inglese Acute Respiratory Distress Syndrome) è una comune devastante sindrome clinica di danno polmonare acuto su base infiammatoria sostenuta da un circolo vizioso che si automantiene



39.5.1. MORTALITÀ

 Indipendentemente dalla causa che l'ha generato, ha una mortalità che varia dal 60 % al 30% a seconda del livello socio-sanitario del contesto, in quanto spesso è necessaria per la sopravvivenza a breve del paziente una ventilazione assistita in un contesto di terapia intensiva


39.5.2. PATOGENESI

 L'ARDS è caratterizzato dall'influsso di un essudato carico di proteine nello spazio aereo come conseguenza di una aumentata permeabilità della barriera alveolo-capillare

39.5.3. LA BARRIERA ALVEOLO-CAPILLARE

-  Due barriere distinte formano la barriera alveolo-capillare:
- endotelio microvascolare
 - epitelio alveolare
-  Il normale epitelio alveolare è composto da due tipi di cellule:
- cellule piatte di I tipo che ricoprono il 90% della superficie alveolare e che sono facilmente soggette a danno
 - cellule cuboidali di tipo II, ricoprono il 10% della superficie alveolare, sono più resistenti al danno, producono surfactante, trasportano ioni, e proliferano dando origine anche alle cellule di tipo I che rimpiazzano quelle danneggiate
-

39.5.4. PERDITA DI INTEGRITÀ EPITELIALE

-  La perdita di integrità epiteliale provoca:
- allagamento della cavità alveolare perché l'epitelio è normalmente assai meno permeabile dell'endotelio
 - un danno combinato anche alle cellule di tipo II comporta un alterato trasporto dei fluidi, con rallentamento della rimozione del fluido edematoso dallo spazio alveolare
 - setticemia nel caso di polmonite batterica, in quanto i batteri hanno un più facile accesso al torrente circolatorio
 - danno alle cellule di tipo I che porta alla diminuzione della produzione di surfactante, modificando la *compliance* polmonare

Se il danno è grave ma il paziente sopravvive alla fase acuta, la riparazione è imperfetta ed esita in fibrosi interstiziale del polmone

39.5.5. ASPETTO MICROSCOPICO DELL'ARDS

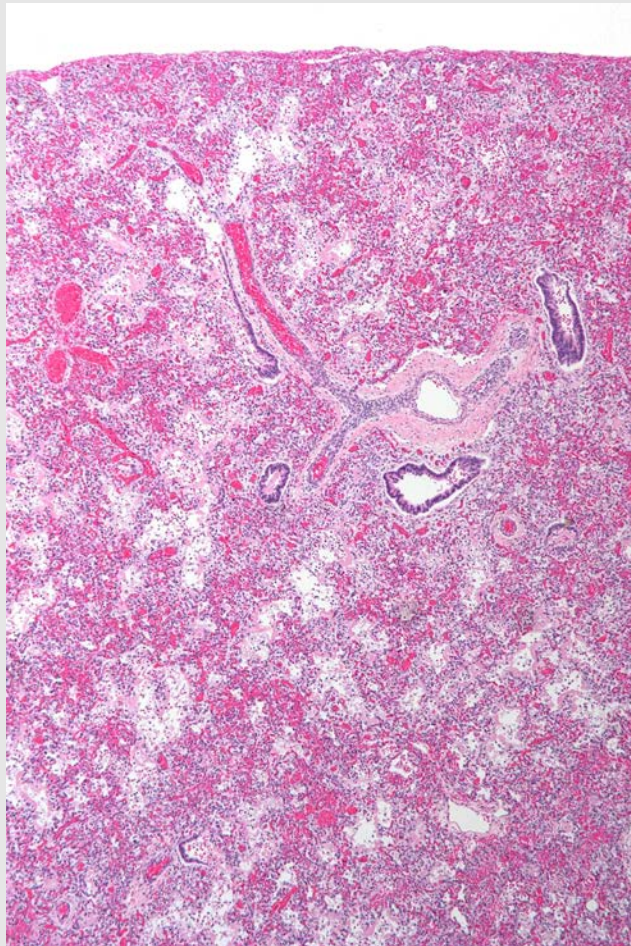


Figura 39.6. ARDS, aspetto morfologico del polmone a piccolo ingrandimento Sono evidenti membrane ialine in associazione con eritrociti e neutrofilii intra-alveolari

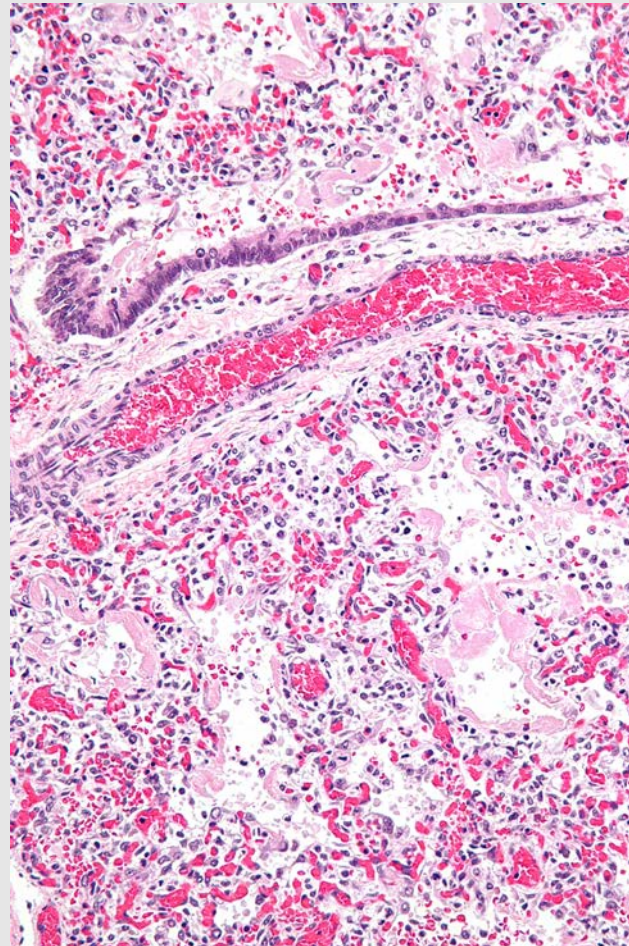


Figura 39.7. ARDS, aspetto morfologico del polmone ad ingrandimento medio

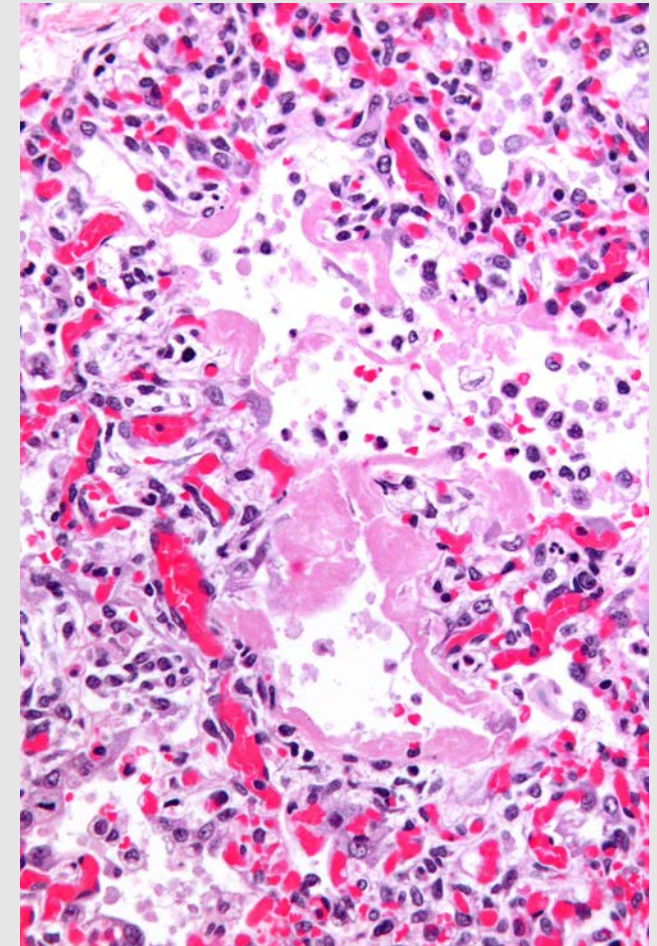


Figura 39.8. ARDS, aspetto morfologico del polmone ad ingrandimento molto forte

Figure 39.6-8. Immagini su licenza CCA-SA 3.0 U da [wikipedia.org_ARDS](https://www.wikipedia.org/wiki/ARDS)

39.5.6. EZIOLOGIA



Danno diretto al polmone

- polmonite
- aspirazione di contenuto gastrico
- emboli grassosi
- semi-annegamento
- danno da inalazione

Danno indiretto al polmone

- sepsi
- trauma grave con *shock* e trasfusioni
- pancreatite acuta
- *overdose* di farmaci

39.5.7. RUOLO DELLA VENTILAZIONE ASSISTITA





La ventilazione assistita può essere sia causa che conseguenza di ARDS

- attraverso una aumentata pressione parziale di ossigeno (danni da ossidazione)
- per ripetuti insulti meccanici alveolari dovuti alla dilatazione forzata (in particolare delle zone atelettasiche)

Definizione di atelettasia

Atelettasia polmonare: polmone collassato con spazi aerei virtuali

39.5.8. FENOMENI CORRELATI ALLA FASE ACUTA DELL'ARDS

-  Nella fase acuta dell'ARDS sono presenti:
- uno sfaldamento delle cellule epiteliali sia bronchiali che alveolari
 - la formazione di membrane ialine ricche di proteine sulla membrana basale denudata
 - migrazione dei neutrofili attraverso endoteli ed epiteli danneggiati sino allo spazio intra-alveolare
 - riempimento dello spazio intra-alveolare di liquido ricco in proteine
-  Da un punto di vista molecolare:
- nello spazio aereo i macrofagi secernono citochine (IL-1, 6, 8, e 10) e *tumour necrosis factor- α* (TNF- α)
 - IL-1 stimola la produzione di matrice extra-cellulare da parte dei fibroblasti
 - i neutrofili rilasciano ossidanti, proteasi, leucotrieni, *platelet-activating factor* (PAF) ad attività infiammatoria
 - nel fluido alveolare sono d'altra parte presenti molti fattori anti-flogistici (citochine, auto-anticorpi anti-fattori flogistici, etc.)
 - il flusso di fluido edematoso verso il lume alveolare porta alla inattivazione dello strato di surfactante
-

39.5.9. MODIFICAZIONI MORFO-FUNZIONALI NELL'ARDS

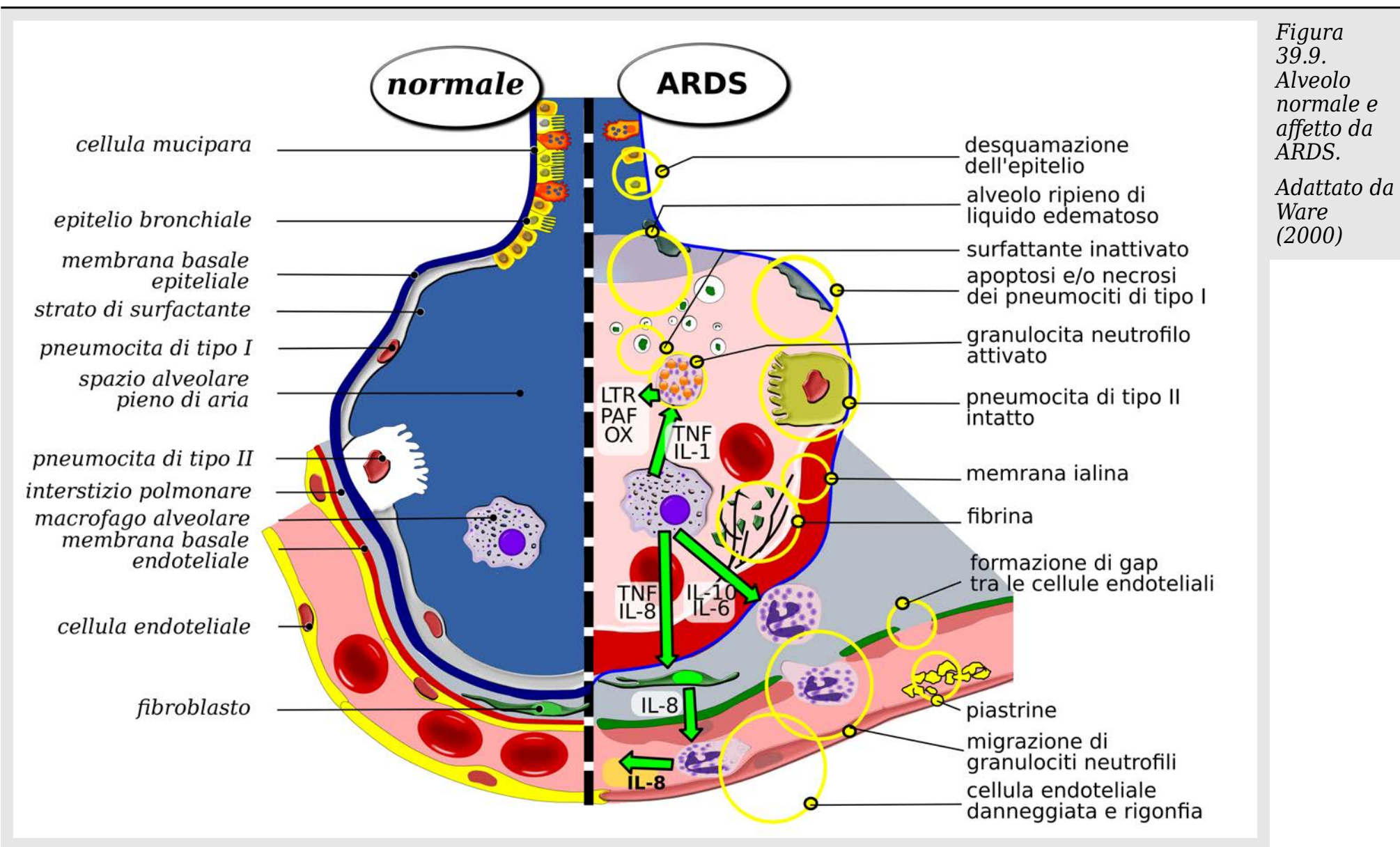


Figura 39.9. Alveolo normale e affetto da ARDS. Adattato da Ware (2000)

39.5.11. FASI DELLA RISOLUZIONE DELL'ARDS

Nel caso in cui il paziente sopravviva le alterazioni morfo-funzionali vanno verso una risoluzione attraverso le seguenti fasi:

- l'epitelio alveolare viene ripopolato dalla proliferazione e dal differenziamento delle cellule alveolari di tipo II
 - il riassorbimento del fluido edematoso alveolare avviene tramite il trasporto di sodio e cloro attraverso la membrana apicale delle cellule alveolari di tipo II
 - il sodio viene trasportato nell'interstizio attraverso (i) il canale epiteliale per il sodio e poi (ii) la pompa sodio/potassio dal lato basale della cellula
 - l'acqua si muove attraverso i canali per l'acqua le acquaporine, localizzate per lo più nelle cellule di tipo I
 - le proteine vengono riassorbite per transitosi o per endocitosi da parte delle cellule epiteliali
 - i macrofagi rimuovono per fagocitosi le proteine insolubili e i neutrofilii apoptotici
 - si può avere un graduale rimodellamento con fenomeni riparativi, tessuto di granulazione e fibrosi interstiziale negli spazi inter-alveolari
-

39.6. Ipossia

Definizioni

Ipossia è una diminuzione del contenuto e della utilizzazione dell'ossigeno nei tessuti

Ipossiemia è una diminuzione del contenuto di ossigeno nel sangue

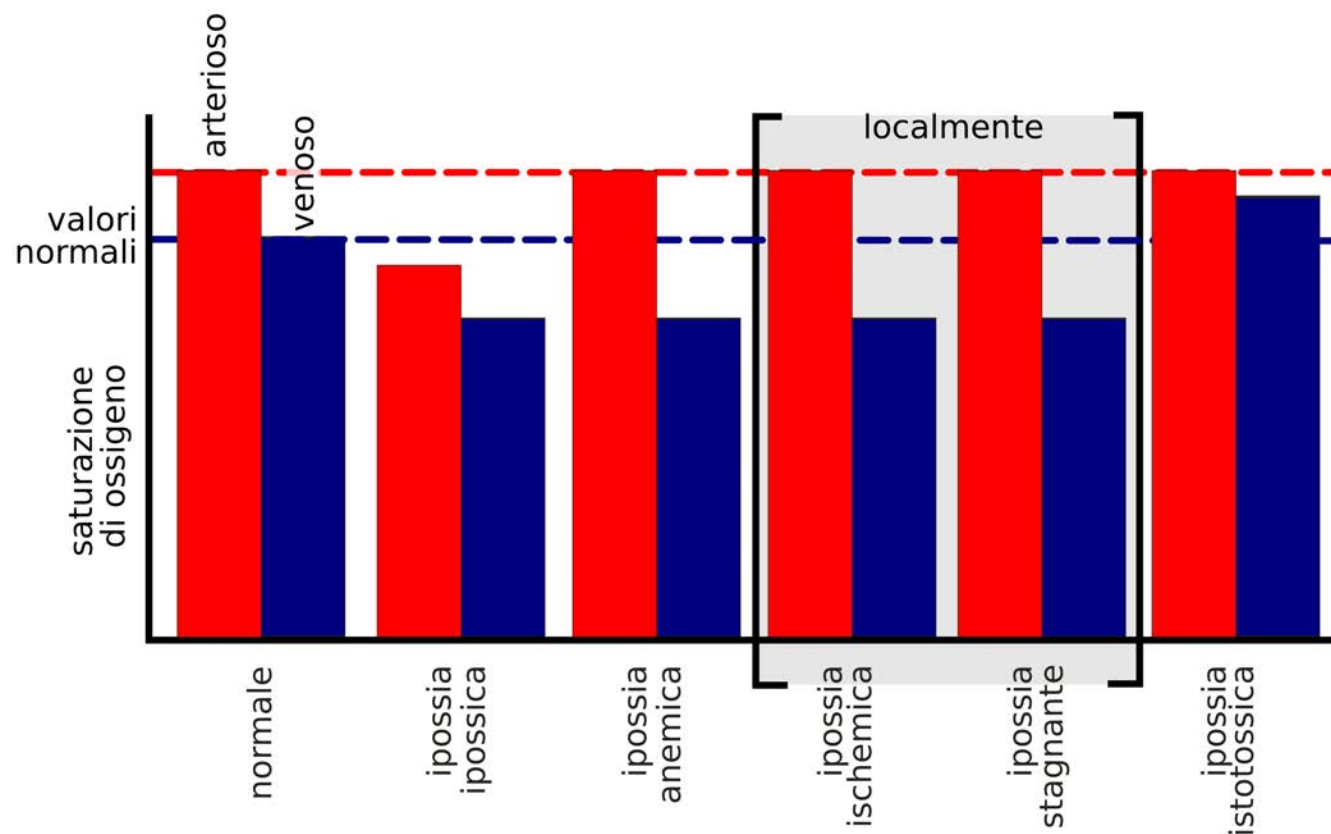


Forme di ipossia

A seconda della patogenesi, esistono cinque forme di ipossia

- ipossica o respiratoria
- anemica
- ischemica
- stagnante
- istotossica

Figura 39.11. Ipossie. La diagnosi differenziale si basa sulla misura della saturazione di ossigeno nel sangue arterioso e nel sangue venoso



39.6.1. IPOSSIA IPOSSICA



L'ipossia ipossica dipende da una diminuzione della quantità di ossigeno disponibile

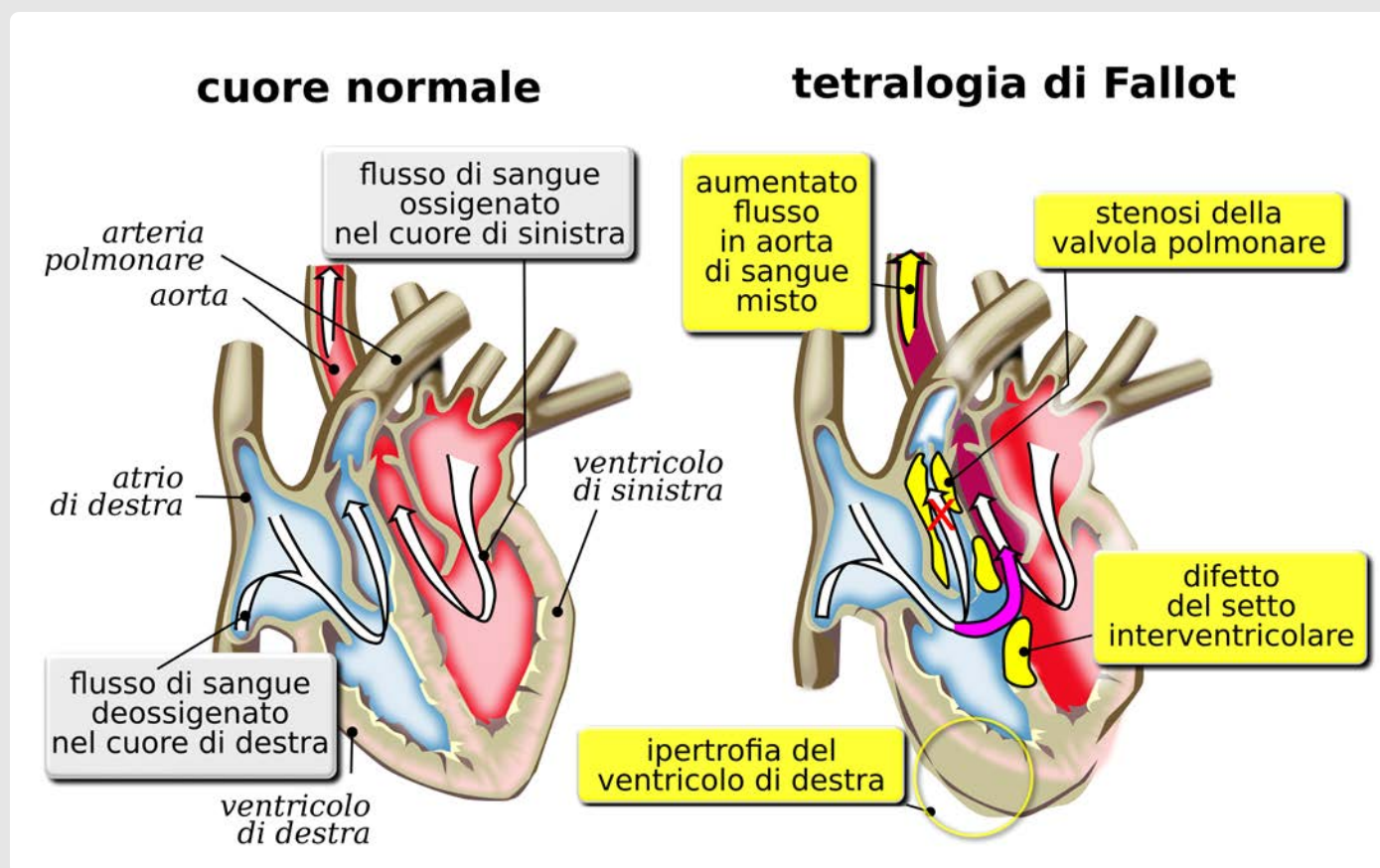
Nell'ipossia ipossica la tensione di O_2 è diminuita sia nel sangue arterioso che in quello venoso

Può essere causata da:


- una diminuzione della pressione parziale dell' O_2
- alterata composizione dell'aria, per diminuzione della pressione atmosferica
- ipo-ventilazione polmonare
- alterazioni della perfusione
- riduzione della superficie respiratoria, per polmoniti, tumori, enfisema, atelettasia, ostruzioni, e per alterazioni della membrana alveolo-capillare
- mescolamento del sangue arterioso con quello venoso (es.: difetti dei setti, pervietà del dotto di Botallo)

Figura 39.12. Tetralogia di Fallot. Adattato da: nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases.

La tetralogia di Fallot è un difetto multiplo congenito che ha come risultato ultimo una bassa ossigenazione del sangue arterioso in aorta ed un aumentato lavoro del cuore particolarmente di destra: di solito è correggibile con un intervento chirurgico






39.6.2. IPOSSIA ANEMICA

-  L'ipossia anemica dipende da una diminuzione del veicolo dell'ossigeno nel sangue, e cioè l'emoglobina
Può essere causata da:
- diminuzione numerica dei globuli rossi
 - abbassamento del valore globulare (quantità di emoglobina per globulo rosso)
 - trasformazione dell'emoglobina in composti difficilmente dissociabili ed inutilizzabili per le funzioni di trasporto dell'ossigeno: carbomonossi-emoglobina, solfo-emoglobina, meta-emoglobina (contenente ferro trivalente)

Nell'ipossia anemica non è diminuita la tensione di O_2 nel sangue arterioso ma la sua quantità complessiva mentre la pO_2 venosa è assai ridotta

39.6.3. IPOSSIA ISCHEMICA E STAGNANTE

-  L'ipossia ischemica è quella in cui la quantità di O_2 che si fissa alle emazie è normale, ma l' O_2 non arriva ai tessuti
Può essere causata da:
- ostacolo al flusso arterioso
-  Nell'ipossia stagnante le arterie sono pervie, ma
- esiste un ostacolo al deflusso venoso, per insufficienza del cuore destro o per causa locale
-  Sia nell'ipossia ischemica che in quella stagnante la tensione di O_2 nel sangue arterioso è normale, mentre è nettamente diminuita quella nel sangue venoso
-

39.6.4. IPOSSIA ISTOTOSSICA



L'ipossia istotossica è quella in cui, per alterazioni cellulari, l'ossigeno che giunge normalmente ai tessuti col sangue non viene utilizzato

Tipici esempi sono:

- intossicazione da cianuro, il quale blocca la citocromoossidasi e sopprime la respirazione cellulare
- intossicazione cronica da ossido di carbonio

Nell'ipossia istotossica i valori della tensione di O₂ nel sangue arterioso e venoso tendono a livellarsi, perché non c'è utilizzazione tissutale

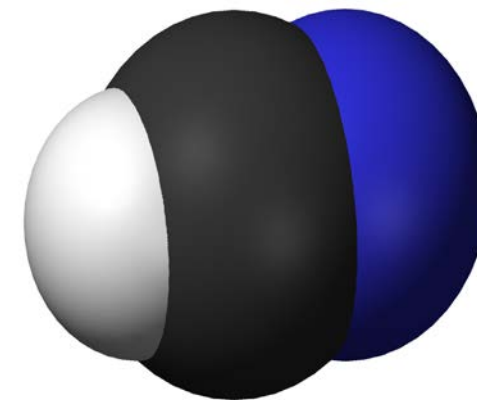


Figura 39.13. Acido cianidrico, struttura


39.7. La cianosi

Definizione

Per cianosi si intende una particolare colorazione bluastra della cute e delle mucose, evidente specialmente in queste ultime, dovuta alla presenza di emoglobina deossigenata

 Il colore bluastrò è talvolta mascherato dal vario spessore dei tegumenti, per cui può apparire anche violaceo, o grigiastro

La cianosi può essere locale, oppure diffusa a tutti gli organi

 Perché si abbia la cianosi, ha importanza la quantità assoluta dell'emoglobina ridotta, e non la sua percentuale rispetto al totale

- esistono forme di anemia in cui vi è nei tessuti un'ipossia marcata e gran parte dell'emoglobina è ridotta, ma la cianosi non si manifesta perché la quantità totale di emoglobina ridotta presente nel sangue capillare è comunque poca in valore assoluto
- nella policitemia rubra, per contro, si ha cianosi nonostante che la quantità di emoglobina ridotta rispetto a quella totale sia relativamente scarsa; infatti l'aumento complessivo dell'emoglobina fa sì che quella ridotta superi il valore assoluto di 5 g per 100 ml di sangue, limite per la comparsa della cianosi

39.7.1. CAUSE DI CIANOSI



Tutte le condizioni che riducono la saturazione dell'emoglobina nei polmoni, sia di origine ventilatoria, che perfusoria, che alveolo-respiratoria portano a cianosi

- i vizi cardiaci congeniti con corto circuito destra-sinistra. Essi stanno alla base della cianosi intensa dei bambini, detta anche morbo ceruleo

Predispongono alla cianosi tutte le cause che portano ad un rallentamento del circolo capillare e facilitano in tal modo l'estrazione massiccia locale dell'O₂.

Tra esse

- gli aumenti della viscosità del sangue
 - la iperemia passiva
-

39.8. Danni da fumo

 Il numero degli agenti potenzialmente dannosi presenti nel fumo di tabacco è molto elevato e la tipologia di danno variegata

Tabella 39.77: Agenti dannosi presenti nel fumo di sigaretta

Sostanza	Effetto
Benzopirene	carcinogenesi
Catrame	carcinogenesi
CO	riduzione del trasporto dell'ossigeno e della sua utilizzazione
Fenolo	irritazione e promozione tumorale
Formaldeide	tossicità per le cilia ed irritazione
Idrocarburi aromatici policiclici	carcinogenesi
Nicotina	stimolazione gangliare, depressione, azione promuovente sui tumori
Nitrosammine	carcinogenesi
Ossidi dell'azoto	tossicità per le cilia ed irritazione

39.8.1. DANNI DA FUMO DI TABACCO

Il cumulo degli effetti tossici delle molteplici sostanze dannose contenute nel fumo di tabacco sono alla base di molte patologie gravi

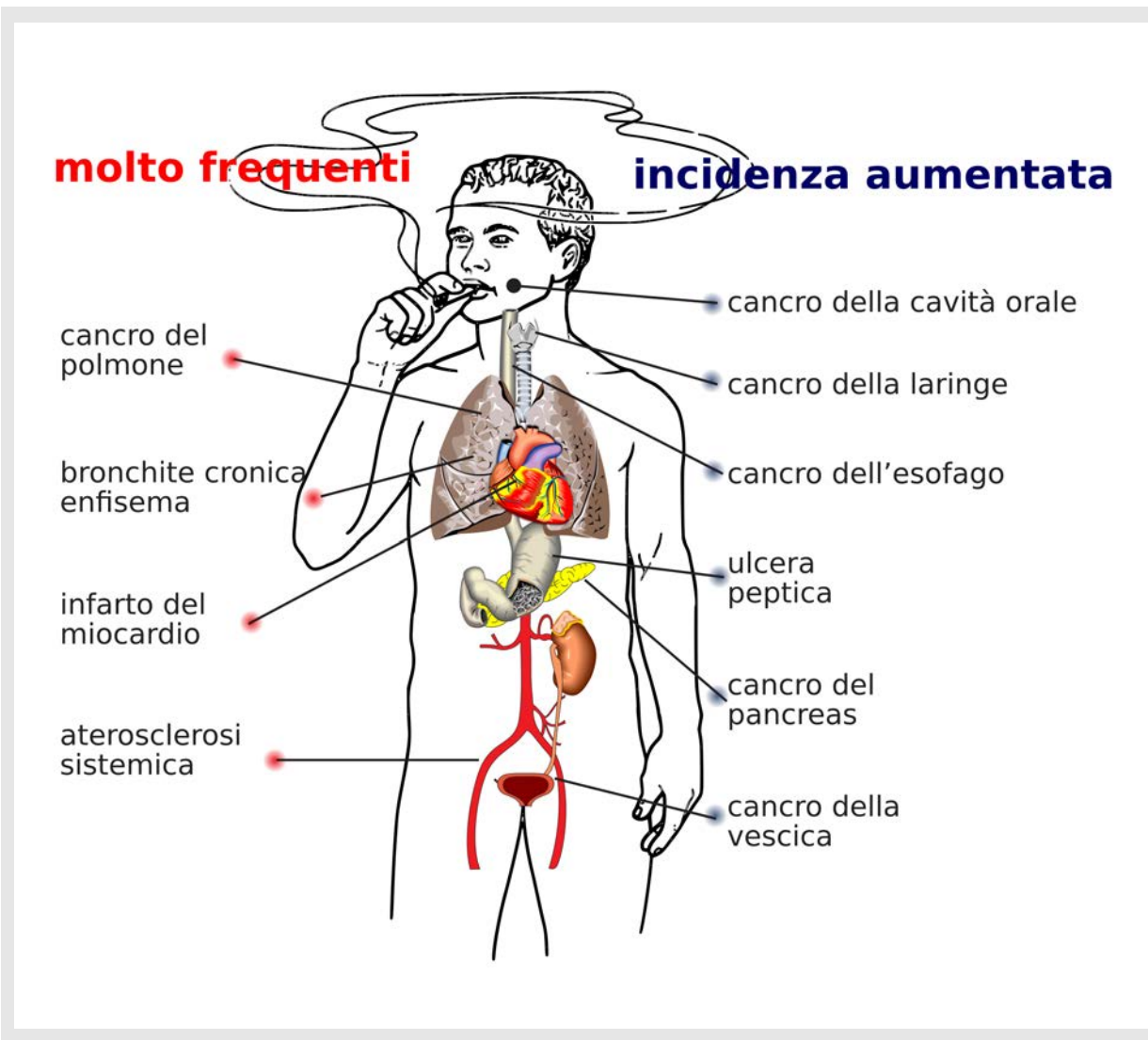



Figura 39.14. Danni da fumo di tabacco.

Da Cotran (1999), modificata

39.8.2. PATOGENESI DEL DANNO DA FUMO

-  Sostanze attive contenute nel fumo:
- hanno effetto irritante sulla mucosa tracheo-bronchiale, producendo infiammazione ed aumentata produzione di muco (**bronchite**)
 - provocano il richiamo di leucociti nel polmone, con aumentata produzione locale di elastasi e susseguente danno al tessuto polmonare, che conduce ad **enfisema**
 - in particolare i catrami ed i loro idrocarburi policiclici sono potenti cancerogeni e promotori tumorali e sono coinvolti nella genesi degli adenocarcinomi che sorgono dall'epitelio bronchiale (**carcinomi broncogeni**)
 - provocano accelerata aterosclerosi, ed un aumento della sua conseguenza più grave, l'**infarto miocardico**. Il meccanismo causale è legato a:
 - aumentata aggregazione piastrinica
 - diminuita disponibilità di ossigeno per il miocardio (patologia polmonare + CO)
 - aumentata richiesta di ossigeno
 - diminuita soglia di fibrillazione ventricolare

Circa un terzo degli infarti del miocardio possono essere attribuiti al fumo di sigaretta, che è sinergico (moltiplicativo) con ipertensione ed iper-colesterolemia

39.8.3. FUMO, FLOGOSI, IMMUNITÀ NEL POLMONE



Il fumo di sigaretta ha sia attività pro-infiammatoria sia immuno-soppressiva

- gli effetti acuti del fumo su macrofagi e cellule epiteliali promuovono flogosi inducendo il reclutamento di cellule dal microcircolo polmonare. Il fumo riduce i meccanismi innati di difesa che sono mediati da macrofagi, cellule epiteliali, cellule dendritiche (DC) e cellule *natural killer* (NK), aumentando la frequenza, la gravità e la durata delle infezioni.
- il passaggio a patologie legate al fumo più gravi è associato alla ridotta capacità dei macrofagi di uccidere microbi e virus, alla perdita della capacità di rimuovere cellule morte, alla modificazione chimica e degradazione della matrice extra-cellulare, alla variazione nella composizione della popolazione dei linfociti T
- dopo un periodo prolungato di esposizione al fumo di sigaretta, si possono formare aggregati linfoidi di linfociti B e T associati alla produzione di auto-anticorpi con conseguenti patologie autoimmuni
- la perdita di difese mucosali può condurre alla colonizzazione batterica (nel 30% dei casi da fumatori di lunga data, con la conseguente malattia cronica ostruttiva polmonare (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD)
- mutazioni nell'epitelio ed alterazioni del fenotipo dei macrofagi promuovono ulteriori mutazioni e l'induzione di neoplasie maligne (carcinoma *in situ*) che rapidamente si trasforma in carcinoma metastatico

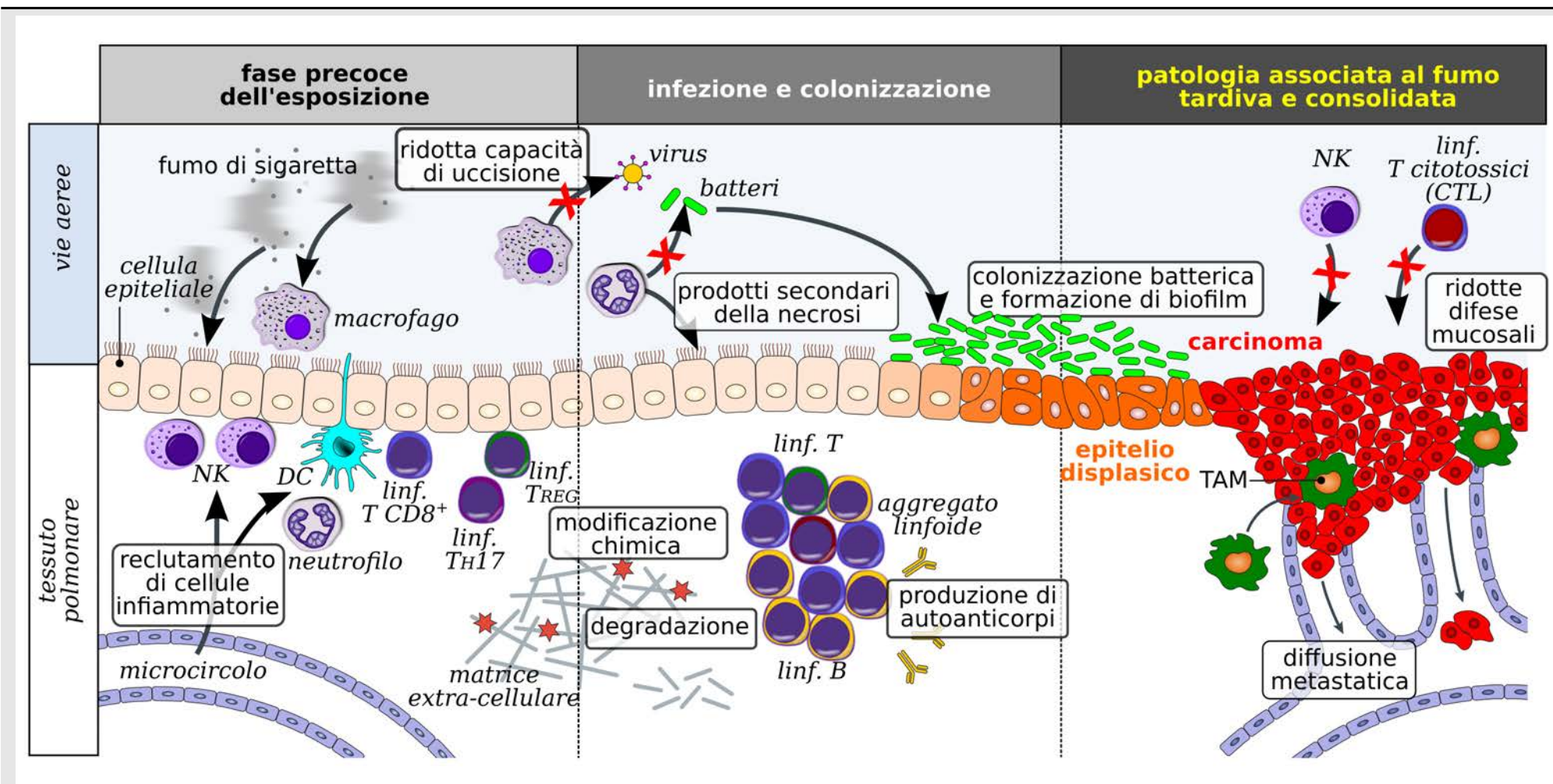


Figura 39.15. Fumo, flogosi, immunità, nel polmone.

Da Stämflì (2009), modificata

CTL: linfocita T citotossico; DC = cellula dendritica; TAM = macrofago tumore associato; NK: cellula natural killer

39.8.4. FUMO, FLOGOSI, IMMUNITÀ, INFEZIONI

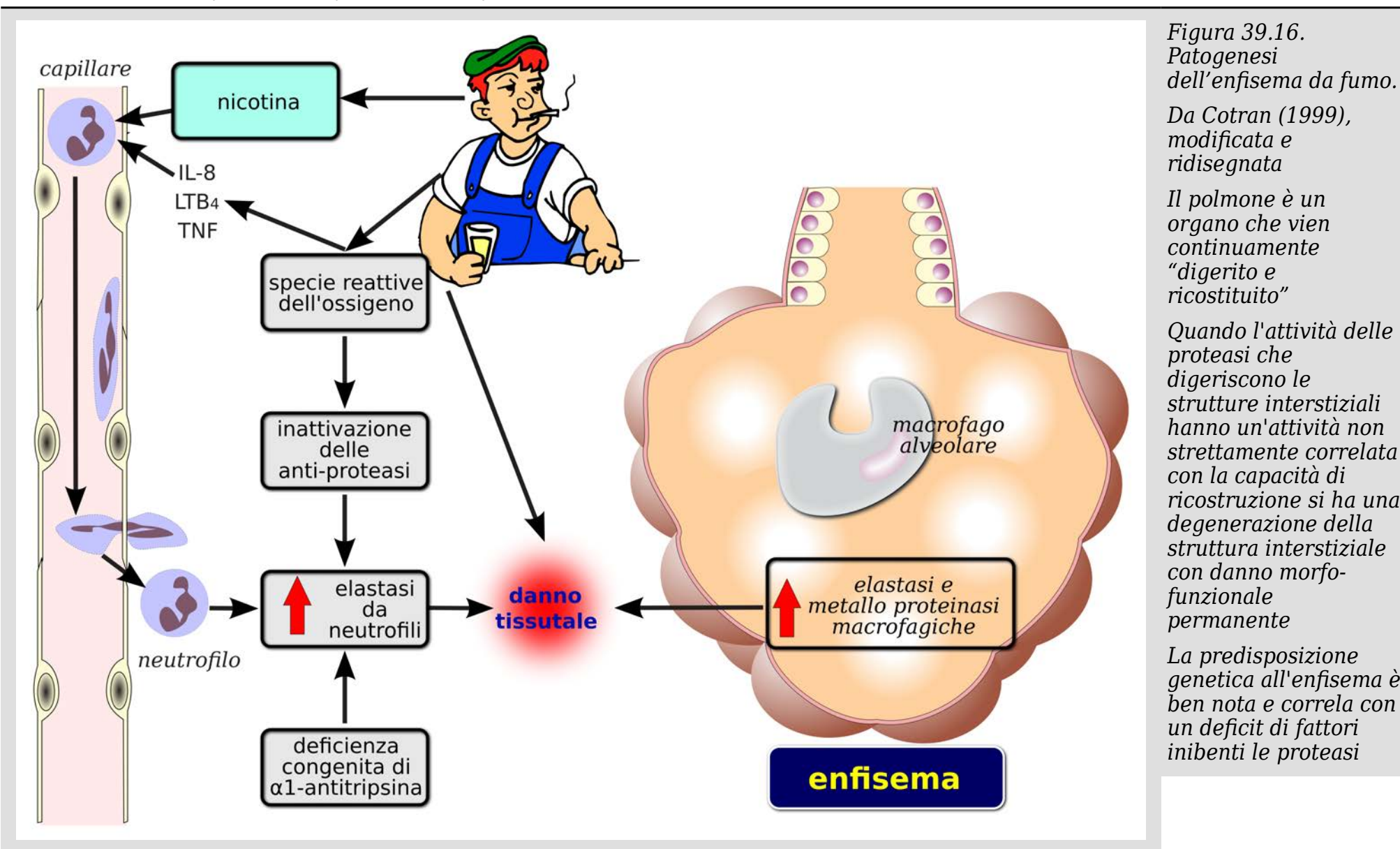


Figura 39.16. Patogenesi dell'enfisema da fumo.

Da Cotran (1999), modificata e ridisegnata

Il polmone è un organo che vien continuamente "digerito e ricostituito"

Quando l'attività delle proteasi che digeriscono le strutture interstiziali hanno un'attività non strettamente correlata con la capacità di ricostruzione si ha una degenerazione della struttura interstiziale con danno morfo-funzionale permanente

La predisposizione genetica all'enfisema è ben nota e correla con un deficit di fattori inibenti le proteasi

39.8.5. DANNI PER IL FETO



- Il fumo materno aumenta i rischi di aborto spontaneo e nascite pre-termine
 - I neonati di madri fumatrici durante la gestazione sono di solito sotto peso
 - Se la madre smette di fumare prima della gravidanza non ci sono conseguenze per il feto
-

39.8.6. PERSISTENZA DEL RISCHIO DOPO LA CESSAZIONE DEL VIZIO



Il rischio di morte complessivo dei fumatori di qualunque età è più alto rispetto ai non fumatori

Questo aumento di rischio si riduce dopo cinque anni di astinenza, ma non ritorna uguale ai non fumatori

- in particolare l'aumentato rischio di cancro si riduce progressivamente in 15 anni ma non torna mai ai livelli normali
 - le patologie legate all'enfisema invece sono irreversibili
-

39.8.7. FUMO PASSIVO



Anche l'inalazione di fumo prodotto da altri (fumo passivo) porta effetti negativi

Il rischio di cancro dei polmoni in persone non fumatrici che vivono in ambienti fumosi è di circa 1.3 volte superiore ai non fumatori che vivono in un ambiente privo di fumo

Ancora maggiore è l'aumento di rischio di aterosclerosi accelerata, con le sue conseguenze di malattia ischemica coronarica

Bambini che vivono in case in cui i genitori fumano presentano una aumentata incidenza di patologie respiratorie e di asma

L'enfisema, se presente, non regredisce più, anzi ha un andamento tendenzialmente progressivo

39.9. Principali fonti utilizzate

Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (1999) *Robbins pathologic basis of disease*. VI ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia

Guyton, A.C., Hall, J. E. (2006) *Textbook of medical physiology*. XI ed. Elsevier Saunders, Philadelphia

Rubin, R., Farber, J.L. (1994) *Pathology*. II ed. Lippincott, Philadelphia

Stämpfli, M.R., Anderson, G.P. (2009) How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. *Nat. Rev. Immunol.* 9, 377-384

Ware, L.B., Matthay, M.A. (2000) The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 342, 1334-1349

Ware, L.B., Matthay, M.A. (2005) Acute pulmonary edema. *N. Engl. J. Med.* 353, 2788-2796

siti web

nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases

visitato il 10/12/2008

accessibile il 04/07/2012

wikipedia.org_ARDS

visitato il 07/11/2011

accessibile il 04/07/2012





40. Fisiopatologia della termoregolazione

II edizione



(vale per tutto il capitolo)

40. Fisiopatologia della termoregolazione.....	1269	40.3.1. Limiti fisiologici e patologici delle temperatura corporea.....	1277
40.1. LA TEMPERATURA CORPOREA.....	1271	40.4. IPERTERMIE NON FEBBRILI ED IPOTERMIE.....	1278
40.2. TERMOREGOLAZIONE FISIOLÓGICA.....	1272	40.4.1. Patologie da elevata temperatura ambientale.....	1278
40.2.1. Temperatura corporea normale.....	1272	40.4.2. Colpo di sole o insolazione.....	1278
40.2.2. Meccanismi della termoregolazione.....	1273	40.4.3. Colpo di calore: fisiopatologia.....	1279
40.2.3. Termogenesi.....	1273	40.4.4. Colpo di calore: fisiopatologia cellulare.....	1280
40.2.4. Termo-dispersione.....	1275	40.4.5. Ipertermia di origine endocrina: il T3 (triiodotironina).....	1282
40.2.5. Quadro riassuntivo della termoregolazione.....	1276	40.4.6. Ipertermia maligna.....	1282
40.3. PATOLOGIA DELLA TERMOREGOLAZIONE.....	1277	40.5. AZIONE LOCALE E GENERALE DELLE BASSE TEMPERATURE.....	1283
		40.5.1. Congelamento locale.....	1283

40.5.2. Assideramento generale.....	1284	40.6.4. Tipi di febbre.....	1288
40.6. LA FEBBRE.....	1285	40.6.5. Alterazioni metaboliche nella febbre.....	1292
40.6.1. Eziopatogenesi della febbre.....	1285	40.6.6. Interferenze della febbre su organi ed apparati dell'organismo.....	1293
40.6.2. Cronologia della genesi della febbre.....	1286	40.7. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1294
40.6.3. Il decorso della febbre.....	1287		



40.1. La temperatura corporea

 La fisiologia della regolazione fisiologica della temperatura, chiamata termoregolazione, coinvolge molti dei sistemi e metabolismi corporei

i meccanismi termoregolatori possono essere suddivisi in due categorie funzionali:

- termogenesi
- termo-dispersione

 Le alterazioni della temperatura corporea si suddividono in:

● *alterazioni della regolazione*



- alterazioni parafisiologiche (es.: febbre)
- patologie della termoregolazione (es.: ipertermie maligne)

● *alterazioni della temperatura corporea in presenza di un sistema regolatorio funzionante*

- ipotermie
- ipertermie da esercizio fisico intenso prolungato

40.2. Termoregolazione fisiologica

40.2.1. TEMPERATURA CORPOREA NORMALE

-
-  La temperatura corporea centrale viene regolata con grande precisione indipendentemente dalle condizioni ambientali
- nell'uomo la temperatura corporea fisiologica centrale in condizioni di normalità è di 37.0°C
 - ci sono variazioni di qualche decimo di grado nel corso delle 24 ore con il minimo nelle ore mattutine, ed il massimo verso il termine del pomeriggio
 - in soggetti sottoposti ad un consistente sforzo fisico la temperatura può innalzarsi di 2 o 3 gradi e mantenersi a livello superiore alla norma per qualche ora dopo la cessazione dell'attività
-
-  Nella donna in età feconda si riscontrano variazioni della temperatura corporea in rapporto al ciclo mestruale:
- è più bassa di circa 0.5 °C nel periodo pre-ovulatorio (fase follicolare del ciclo)
 - si innalza sempre di circa 0.5 °C al momento dell'ovulazione (14° giorno del ciclo)
 - a tale livello si mantiene per tutta la seconda metà del ciclo (fase luteinica del ciclo) fino alla comparsa del flusso mestruale
-

40.2.2. MECCANISMI DELLA TERMOREGOLAZIONE



Il processo di termoregolazione mantiene l'equilibrio omeostatico tra la quantità di calore prodotta dall'organismo (**termogenesi**) e la quantità di calore da esso perduto (**termo-dispersione**)



La termoregolazione è sotto il controllo di centri termoregolatori situati nel sistema nervoso centrale. I centri termoregolatori ricevono segnali dai recettori per il calore sia centrali sia situati in periferia

- segnale centrale: temperatura del sangue circolante
 - segnale periferico: termorecettori superficiali e profondi, raggiungono il sistema nervoso centrale attraverso i nervi sensitivi
-

40.2.3. TERMOGENESI



Nell'organismo il calore è prodotto

- in tutte le cellule dall'attività metabolica
 - con la contrazione volontaria dei muscoli volontari: movimento e lavoro muscolare
 - con la contrazione involontaria dei muscoli volontari: brivido
-


Ormoni e termogenesi




La produzione di calore attraverso il metabolismo è un processo involontario regolato da alcuni ormoni

ormoni tiroidei	<ul style="list-style-type: none">● favoriscono la sintesi delle ATPasi● favoriscono la penetrazione di ioni (calcio, sodio, potassio) all'interno delle cellule● gli ioni attivano le ATPasi che, catalizzando l'idrolisi dell'ATP, inducono liberazione di energia termica dai legami fosforici
adrenalina	<ul style="list-style-type: none">● favorisce negli epatociti il catabolismo del glicogeno● favorisce nelle cellule adipose la mobilizzazione degli acidi grassi● l'ossidazione del glicogeno e degli acidi grassi produce calore
ormoni glucocorticoidi	<ul style="list-style-type: none">● favoriscono la trasformazione dei protidi in glucidi (gluconeogenesi, <i>shunt</i> degli amminoacidi ramificati)● l'ossidazione dei glucidi produce calore

40.2.4. TERMO-DISPERSIONE

-  Il calore prodotto dal metabolismo viene eliminato dall'organismo attraverso
- la via cutanea (regolabile)
 - la via respiratoria (non regolabile)
 - l'eliminazione di feci ed urine calde (37°C) (non regolabile)
 - l'introduzione di alimenti solidi e liquidi freddi (<37°C) (regolabile)

La via cutanea

-  La via cutanea è la più efficiente perché:
- è la più estesa
 - è modulabile: la capacità di dispersione del calore varia con la dilatazione dei vasi superficiali della cute
- Dalla superficie cutanea il calore viene eliminato anche per evaporazione del sudore che, in quantità minima, la riveste costantemente (*perspiratio insensibilis*)
- Se l'ambiente esterno è
- a temperatura elevata o se la termogenesi è aumentata (es.: in seguito ad uno sforzo muscolare), aumentano sia la sudorazione che la vasodilatazione in modo che l'eccesso di calore possa essere eliminato (questo adattamento si associa a rossore)
 - a bassa temperatura si ha la costrizione dei vasi superficiali cutanei, con conseguente minore dispersione del calore per via cutanea (questo adattamento si associa a pallore)
-

40.2.5. QUADRO RIASSUNTIVO DELLA TERMOREGOLAZIONE

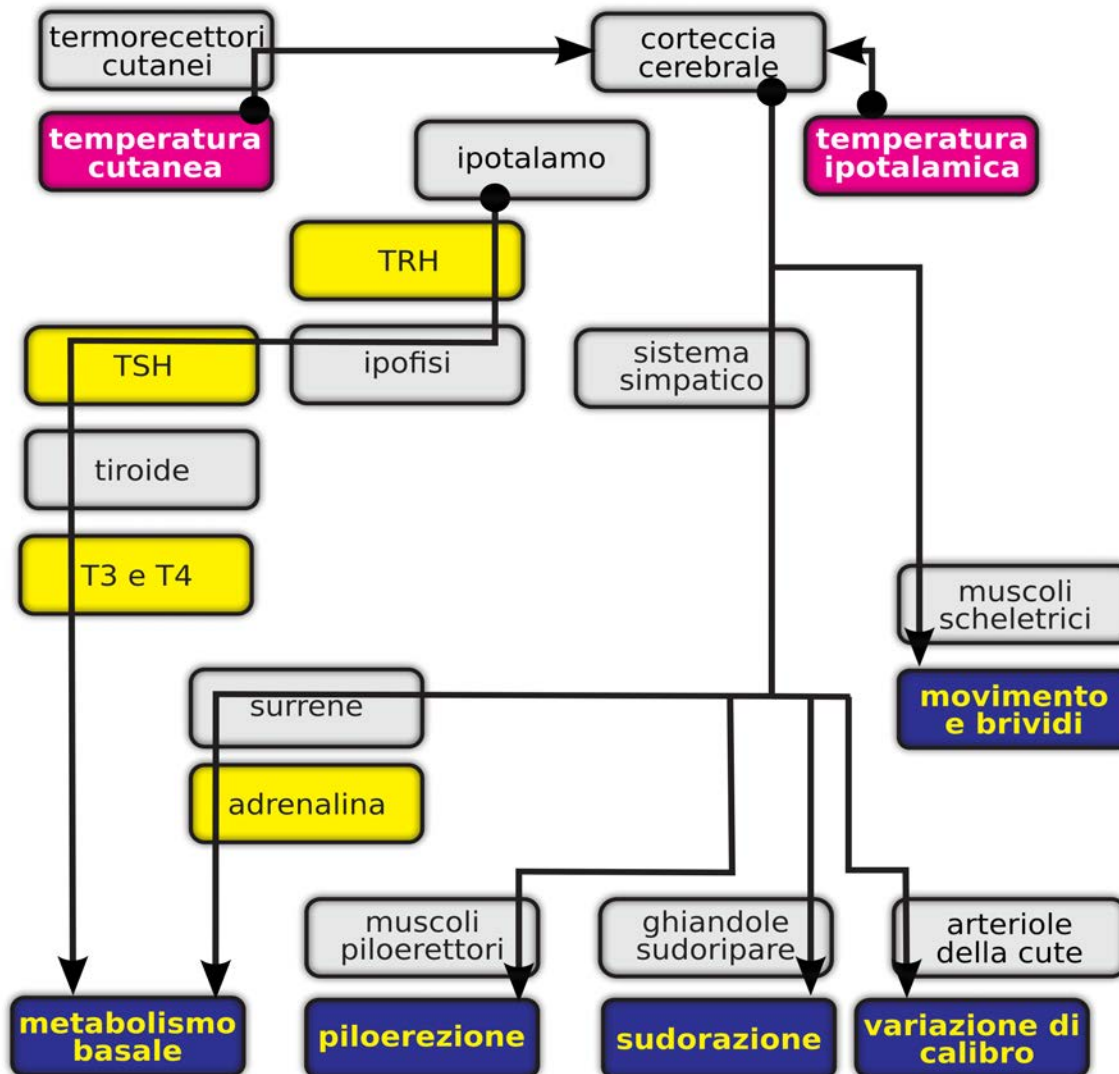


Figura 40.1. Regolazione della temperatura

I centri termoregolatori sono situati nella regione preottica dell'ipotalamo

Sono costituiti da neuroni sensibili alle variazioni positive e negative della temperatura corporea, cioè nell'uomo alle variazioni al di sopra ed al di sotto di 37°C

- Se i neuroni dei centri termoregolatori ricevono segnali termici superiori alla temperatura di riferimento (37°C), essi rispondono modulando la termogenesi (riduzione) e la termo-dispersione (incremento)
- Se i neuroni dei centri termoregolatori ricevono segnali termici inferiori a 37°C si avrà una risposta termo-conservativa (incremento dei processi di termogenesi e riduzione di quelli termo-dispersivi)

40.3. Patologia della termoregolazione

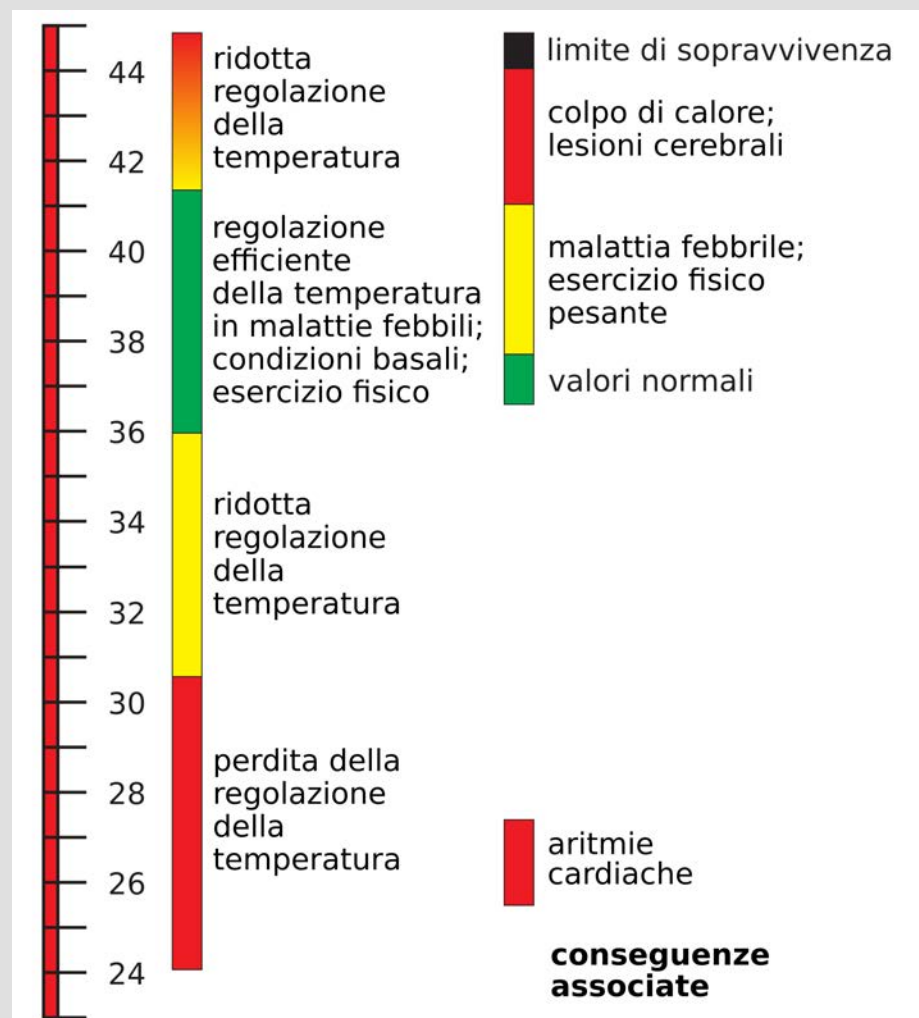
40.3.1. LIMITI FISIOLÓGICI E PATOLOGICI DELLE TEMPERATURA CORPOREA

Figura 40.2. Limiti fisiologici e patologici delle temperatura corporea

Liberamente tratto da: Pontieri (1998)

Si hanno quadri clinici di

- ipotermia
- ipertermia non febbrile, in cui si ha un funzionamento inadeguato della termoregolazione o per eccesso di produzione di calore (maratoneta), o per ambiente non adatto alla dispersione del calore prodotto (ambiente caldo umido), o per malfunzionamento del sistema di termoregolazione stesso
- ipertermia febbrile (febbre) in cui si ha una risposta fisiopatologica per innalzamento della temperatura di riferimento ($>37^{\circ}\text{C}$) in presenza di un sistema termoregolazione funzionante




40.4. Ipertermie non febbrili ed ipotermie


Definizione ipertermia e ipotermia

Per ipertermia ed ipotermia si intendono rispettivamente l'aumento al di sopra di 37°C e la diminuzione al di sotto di 37°C della temperatura corporea

40.4.1. PATOLOGIE DA ELEVATA TEMPERATURA AMBIENTALE

-  La permanenza dell'organismo per un periodo di tempo prolungato ad una temperatura ambientale elevata causa la comparsa di manifestazioni patologiche molto gravi e talora mortali
- colpo di sole o insolazione
 - colpo di calore tropicale
 - colpo di calore comune

40.4.2. COLPO DI SOLE O INSOLAZIONE

-  È causato dall'esposizione ai raggi solari a capo scoperto
- Sintomatologia:
- cefalea ed alterazioni psichiche
 - non di rado culmina in esito mortale.

All'esame autoptico si riscontrano alterazioni a carico delle meningi, che si presentano iperemiche, e dei ventricoli encefalici che risultano turgidi di *liquor*

40.4.3. COLPO DI CALORE: FISIOPATOLOGIA

Colpisce i soggetti esposti a temperatura ambientale elevata, (>40°C), associata ad un alto grado di umidità. Il rischio aumenta con gli sforzi muscolari che incrementano la produzione endogena di calore

Sintomatologia:

- innalzamento della temperatura corporea fino a oltre 42°C
- convulsioni
- perdita della coscienza
- coma ed eventuale morte

Patogenesi:

- alterazione dell'equilibrio idrico-salino dovuto alla stimolazione massimale della sudorazione, peraltro inefficace a causa dell'elevata umidità ambientale che non ne consente l'evaporazione
- ipovolemia (riduzione della massa di sangue circolante) donde la caduta della pressione sanguigna ed aumento della viscosità del sangue (*ispissatio sanguinis*)

Il **colpo di calore comune** si verifica in locali chiusi e poco ventilati ad elevata concentrazione di vapore acqueo (lavanderie, locali con caldaie) ed ha generalmente un decorso molto meno grave

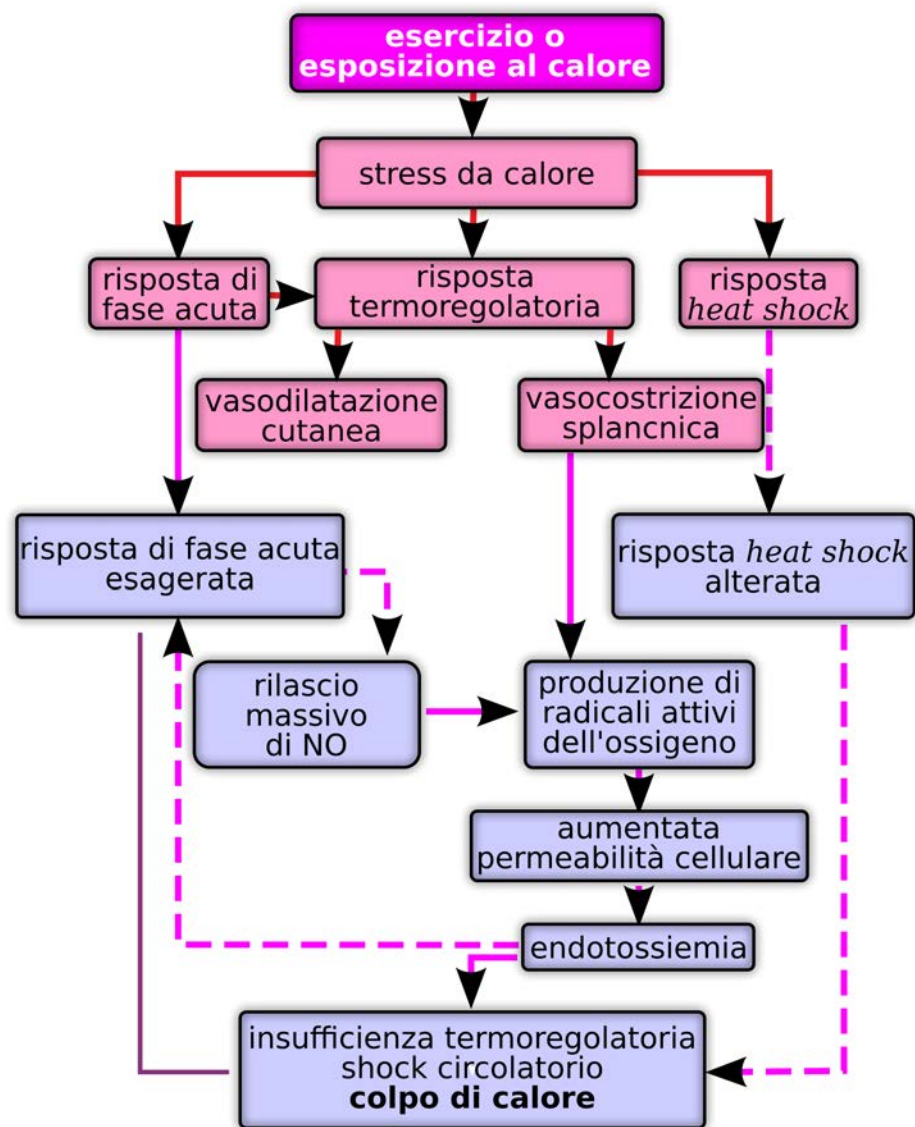


Figura 40.3. Progressione da stress da calore a colpo di calore. Da Bouchama (2002), modificato

40.4.4. COLPO DI CALORE: FISIOPATOLOGIA CELLULARE

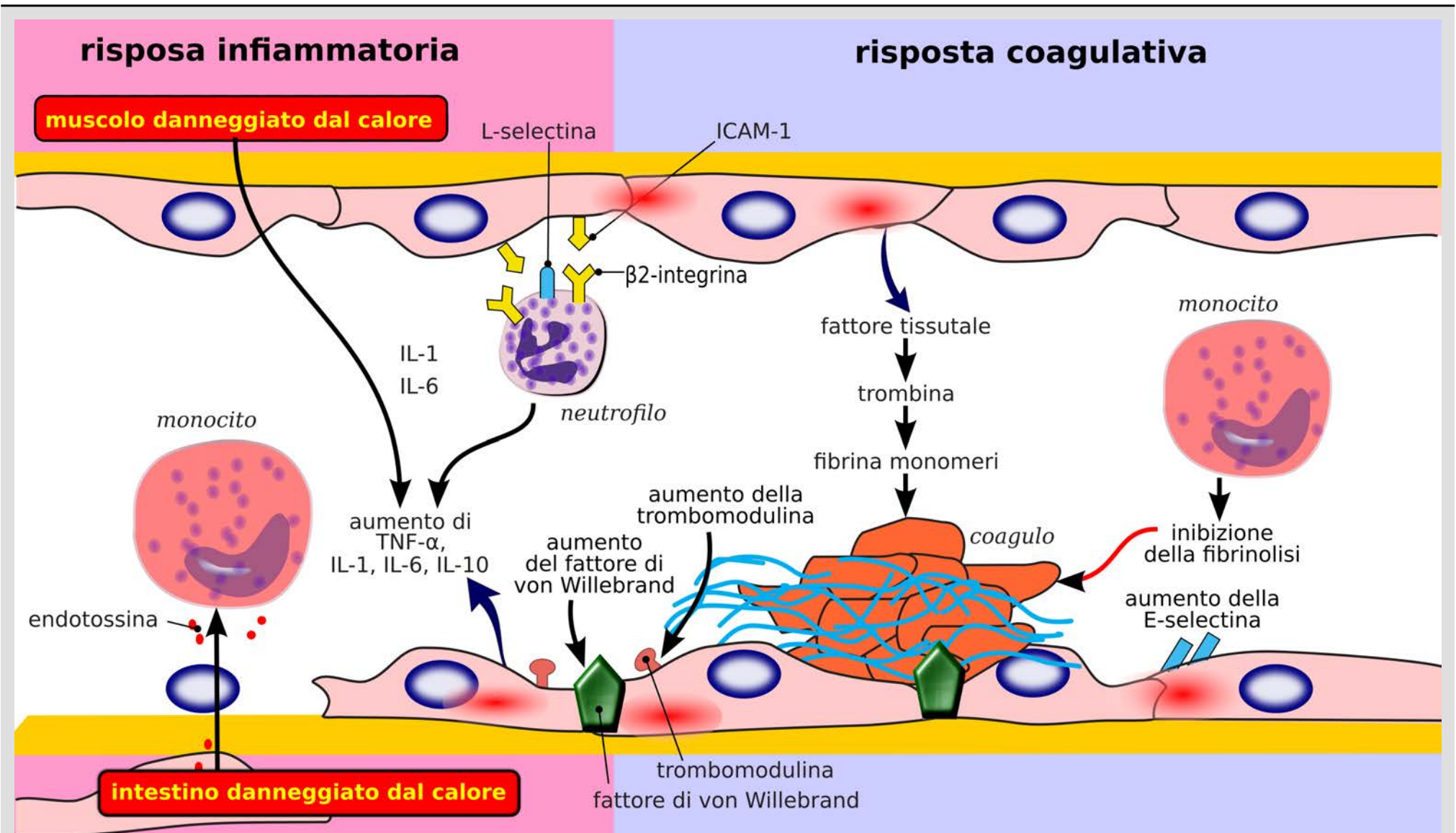



Figura 40.4. Meccanismi fisiopatologici del colpo di calore. Da Bouchama (2002), modificato e ridisegnato

Flogosi e ipertermia nel colpo di calore


 L'ipertermia dovuta ad esposizione passiva al calore e/o ad un intenso esercizio può facilitare il passaggio nella circolazione sistemica

- di endotossine dall'intestino
- di interleuchina-1 (IL-1) e/o interleuchina-6 (IL-6) dalle masse muscolari

con eccessiva attivazione leucocitaria ed endoteliale

Le conseguenti risposte infiammatorie e coagulative, insieme agli effetti citotossici diretti del calore provocano danno endoteliale e microtrombosi

Prevenzione del colpo di calore

 Si ottiene con l'acclimatamento


- nelle regioni tropicali con il soggiorno del soggetto per circa una settimana senza compiere sforzi muscolari e lavori faticosi

L'acclimatamento è una forma di risposta omeostatica dell'organismo, cioè di adattamento a condizioni ambientali precedentemente assenti


In particolare si ha un adattamento renale con

- ritenzione di cloruro di sodio che, associandosi a sensazione di sete, fa introdurre una maggiore quantità di acqua con la conseguenza che aumenta nell'organismo la disponibilità di acqua e di sali
-

40.4.5. IPERtermia di origine endocrina: il T3 (TRIiodotironina)


-  L'ipertiroidismo è spesso accompagnato da ipertermia
- La patogenesi dell'ipertermia ipertiroidica dipende dall'aumento di triiodotironina (T3), che è l'ormone tiroideo attivo a livello cellulare. Il T3:
- stimola nelle cellule la biosintesi di ATPasi con conseguente idrolisi dell'ATP
 - facilita la penetrazione intra-cellulare e la mobilizzazione dai depositi intra-cellulari di quei cationi che attivano le ATPasi.
 - favorisce la lipolisi, cioè la mobilizzazione dalle cellule adipose degli acidi grassi la cui ossidazione si svolge con produzione di calore
-

40.4.6. IPERtermia maligna

-  È una malattia ereditaria (mutazione di un gene presente nel cromosoma 19), trasmessa per via autosomica dominante
- determina la comparsa di gravi crisi ipertermiche nel corso delle quali la temperatura corporea si innalza di molto, talora fino a 46°C
 - le crisi, che vengono scatenate in occasione della somministrazione di anestetici nel corso di interventi chirurgici o, qualche volta, anche in occasione di eventi stressanti
 - le crisi culminano molto frequentemente con la morte
- Patogenesi delle crisi di ipertermia maligna:
- difetto ultrastrutturale dei canali del calcio del reticolo liscio che in occasione della perturbazione delle membrane indotte dagli anestetici, restano aperti determinando in sede intra-cellulare un incremento della mobilizzazione di questo catione divalente con conseguente incremento della termogenesi per attivazione delle ATPasi calcio-dipendenti
-

40.5. Azione locale e generale delle basse temperature

40.5.1. CONGELAMENTO LOCALE

 La gravità varia a seconda dell'intensità del freddo e della durata di esposizione
Interessa prevalentemente le estremità del corpo (mani, piedi, orecchie, naso) perché di solito sono meno riparate


La zona colpita

- impallidisce per vasocostrizione riflessa
- poi si arrossa per la sopravvenuta vaso-paralisi
- consegue stasi sanguigna (iperemia passiva)
- formazione di edema
- infine si colora in rosso bluastrò (cianosi) per difetto di ossigenazione dei tessuti (congelamento di 1° grado)

Continuando l'esposizione al freddo

- aumento dell'edema con formazione di bolle (dette anche flittene) tra il derma e l'epidermide (congelamento di 2° grado)
- necrosi tissutale (congelamento di 3° grado)

40.5.2. ASSIDERAMENTO GENERALE

 La permanenza di lunga durata in un ambiente a bassa temperatura provoca alterazioni generali chiamate assideramento


- nell'organismo diventano insufficienti sia la termogenesi, sia la termo-dispersione
- la temperatura corporea si abbassa progressivamente (ipotermia) fino alla soppressione di tutte le attività metaboliche e della funzione cardiocircolatoria
- la morte interviene quando la temperatura si abbassa al di sotto dei 25°C

Sintomi:





- forte sensazione di freddo
- stato di apatia
- sonnolenza che porta a completa incapacità reattiva

Terapia dell'assideramento: il riscaldamento dell'individuo deve avvenire molto lentamente, altrimenti si provoca vasodilatazione generalizzata che induce la comparsa di ipotensione e di *shock*

40.6. La febbre

-  La febbre è una forma di ipertermia che si distingue per il suo meccanismo patogenetico:
- *innalzamento reversibile del valore di soglia a cui viene regolata la temperatura corporea da parte dei neuroni dei centri regolatori*
 - in altri termini, mentre fisiologicamente l'innescio delle risposte termo-conservativa e termo-dispersiva avviene rispettivamente quando la temperatura corporea si abbassa al di sotto o si eleva al di sopra di 37°C, nella febbre esso si attua non più a 37°C ma ad una temperatura più elevata

40.6.1. EZIOPATOGENESI DELLA FEBBRE

-  La febbre si può manifestare in numerose condizioni patologiche e rappresenta un sintomo costante nel corso delle malattie infettive
-  Le sostanze in grado di produrre la febbre (pirogeni che significa generatori di fuoco) sono distinte in:
- pirogeni esogeni che si formano al di fuori dell'organismo
 - pirogeni endogeni che si formano all'interno dell'organismo
-  Oltre alle endotossine (parete dei Gram-negativi), si comportano da pirogeni esogeni anche altri costituenti batterici, e tutta una serie di altri composti
-  I pirogeni endogeni sono citochine:
- interleuchine 1 α , 1 β , 2, 6, 8 (IL-1 α , IL-1 β , ...)
 - *macrophage inflammatory protein* (MIP-1)
 - *tumour necrosis factor* α , β e γ (TNF- α , TNF- β , IFN- γ)
 - diversi peptidi rilasciati dai macrofagi

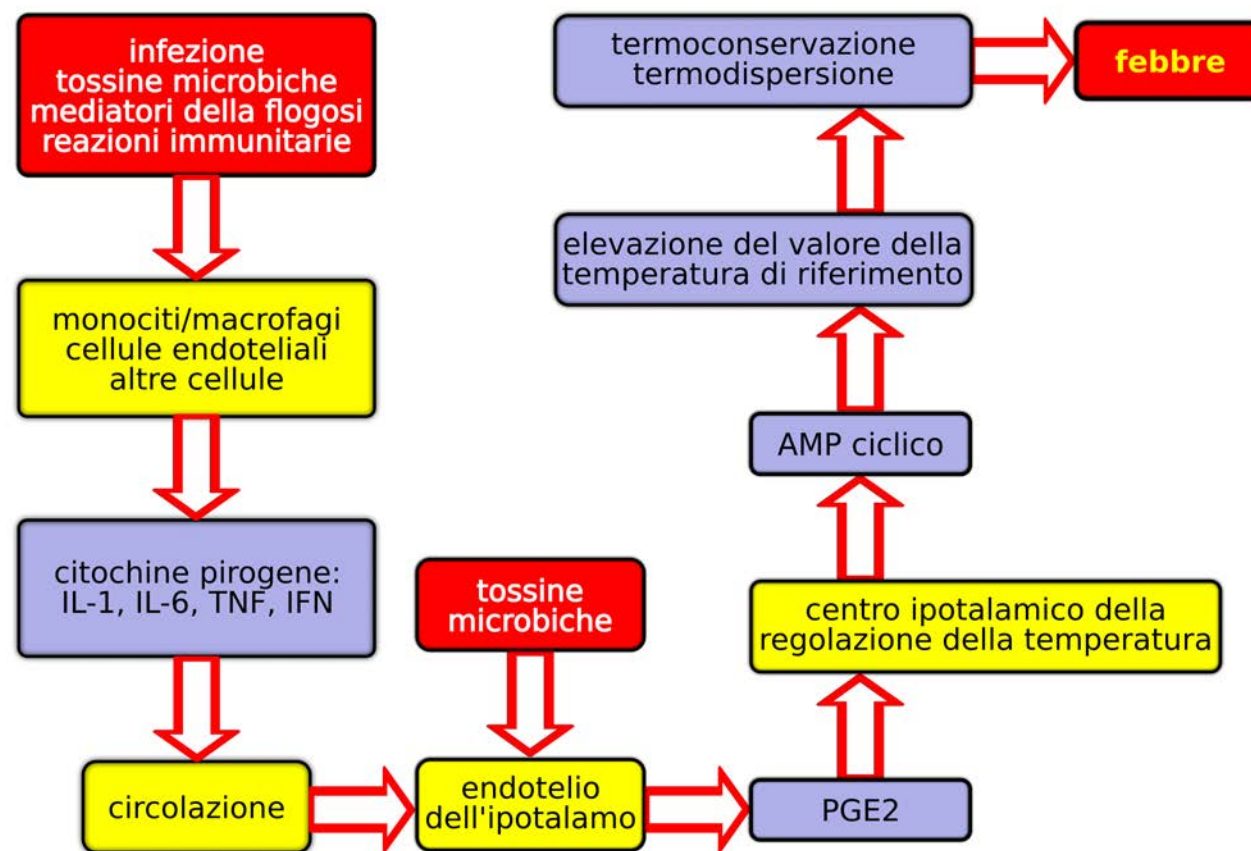
40.6.2. CRONOLOGIA DELLA GENESI DELLA FEBBRE


Figura 40.5. Cronologia degli eventi richiesti per l'induzione della febbre. AMP: adenosina-5'-monofosfato; IFN: interferone; IL: interleuchina; PG: prostaglandina, TNF: tumor necrosis factor


Le citochine pirogiche passano la barriera emato-encefalica nell'area cribrosa che circonda la regione preottica dell'ipotalamo, dove la barriera ha caratteristiche peculiari

- le citochine pirogiche interagiscono con recettori espressi sulla superficie delle cellule endoteliali ed attraversano il polo vascolare di queste
- una volta internalizzate, stimolano le cellule endoteliali a produrre esse stesse citochine pirogiche dello stesso tipo che vengono secrete direttamente nell'encefalo attraverso il polo encefalico


La maggior parte delle citochine pirogiche non agisce direttamente sui neuroni dei centri termoregolatori ma tramite la mediazione delle prostaglandine della serie E2 (PGE2) di cui favorisce biosintesi e rilascio da parte delle cellule con cui le citochine interagiscono

40.6.3. IL DECORSO DELLA FEBBRE


-  ● fase del rialzo termico o fase prodromica
 - fase del fastigio
 - fase della defervescenza o caduta della febbre
-

 La fase del **rialzo termico** corrisponde al momento in cui, per effetto dell'aumentata concentrazione intracellulare di cAMP determinata dalle prostaglandine, i neuroni dei centri termoregolatori innalzano la temperatura di riferimento. È caratterizzata da:

- sensazione soggettiva di freddo
 - eventuale comparsa del brivido
 - pallore cutaneo che consegue alla vasocostrizione che comporta riduzione della termo-dispersione
-

 La fase del **fastigio** è il periodo durante il quale la termoregolazione rimane regolata ad un livello di riferimento superiore a 37°C

- manca la sensazione di freddo
 - compare quella di caldo
-

 La **caduta della febbre** può avvenire gradualmente (per lisi) ovvero bruscamente (per crisi). Durante la defervescenza, nei neuroni dei centri termoregolatori si riduce la produzione di PGE2 e conseguentemente si abbassa la soglia di riferimento

- sensazione di caldo
 - la sudorazione favorisce la dispersione del calore
-

40.6.4. TIPI DI FEBBRE



La febbre assume andamenti temporali caratteristici a seconda della causa che la induce

Nei pazienti affetti da malattie infettive l'andamento della febbre ha a volte valore diagnostico

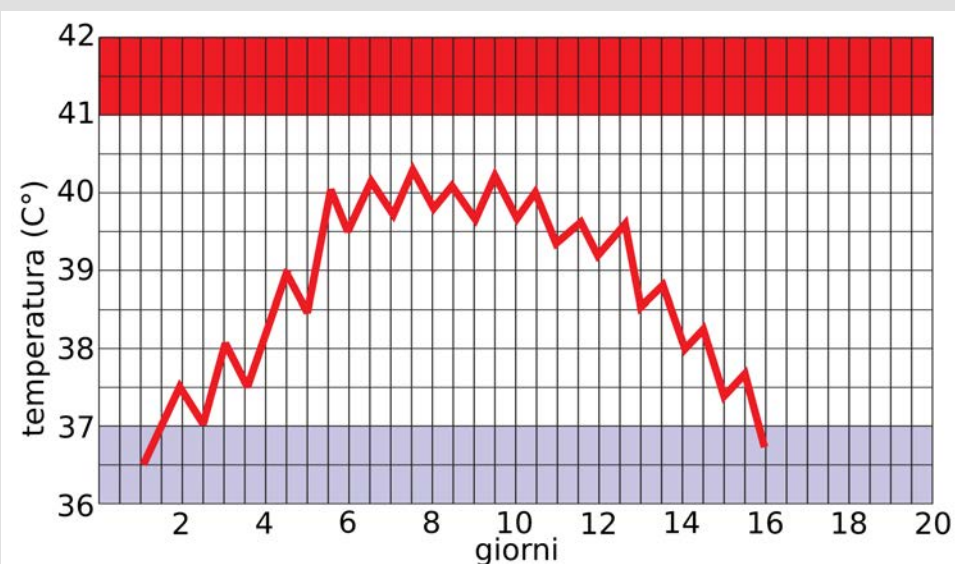
Sulla base delle oscillazioni temporali si distinguono vari tipi di febbre:

- febbre continua
- febbre remittente
- febbre intermittente (terzana, quartana, ricorrente, ondulante)

Febbre continua

Figura 40.6. Febbre continua. tifo addominale causato da Salmonella typhi

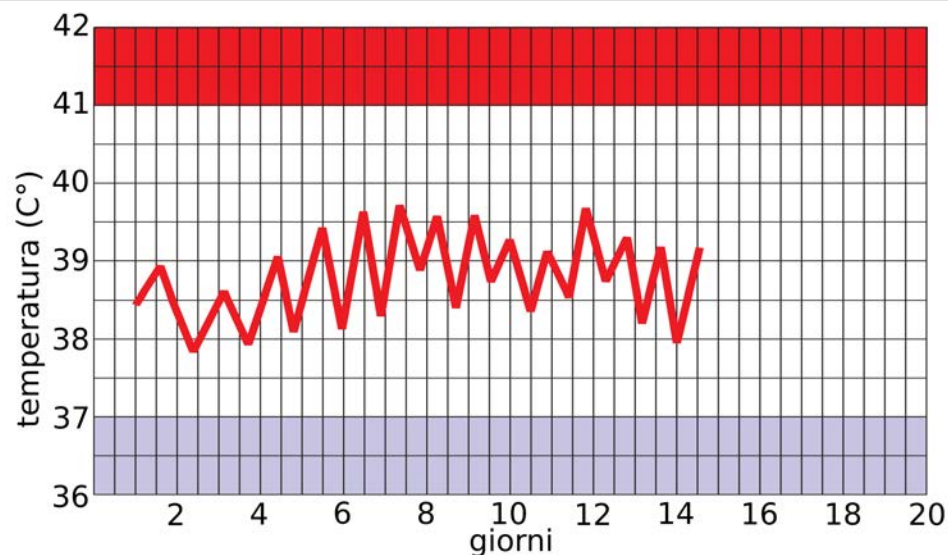
Il rialzo termico si mantiene costante durante il periodo del fastigio con oscillazioni giornaliere sempre inferiori ad un grado senza che mai si raggiunga la defervescenza



Febbre remittente

Figura 40.7. Febbre remittente. Setticemia

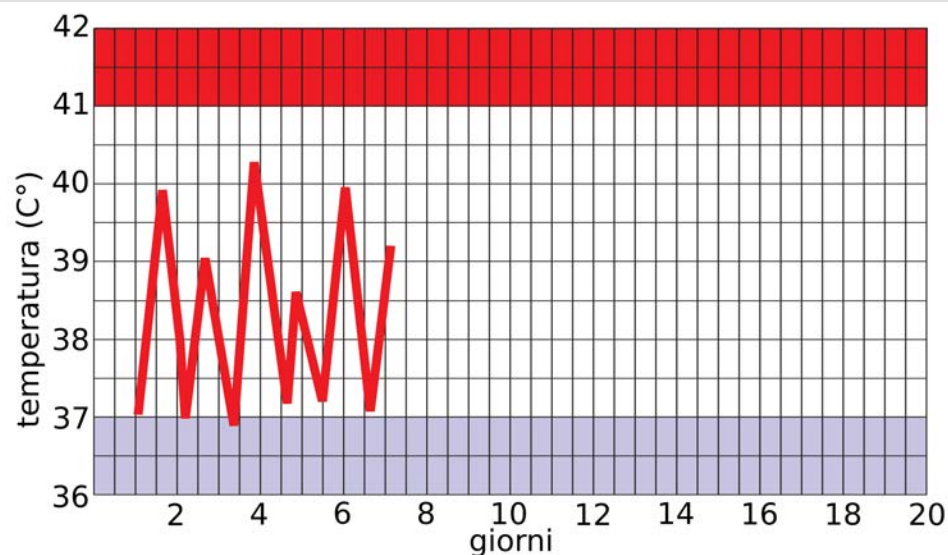
Il rialzo termico presenta durante il periodo del fastigio oscillazioni giornaliere superiori ad un grado centigrado senza che mai si raggiunga la defervescenza



Febbre intermittente

Figura 40.8. Febbre intermittente quotidiana

Periodi di ipertermia si alternano regolarmente o irregolarmente con periodi di apiressia (assenza di febbre)



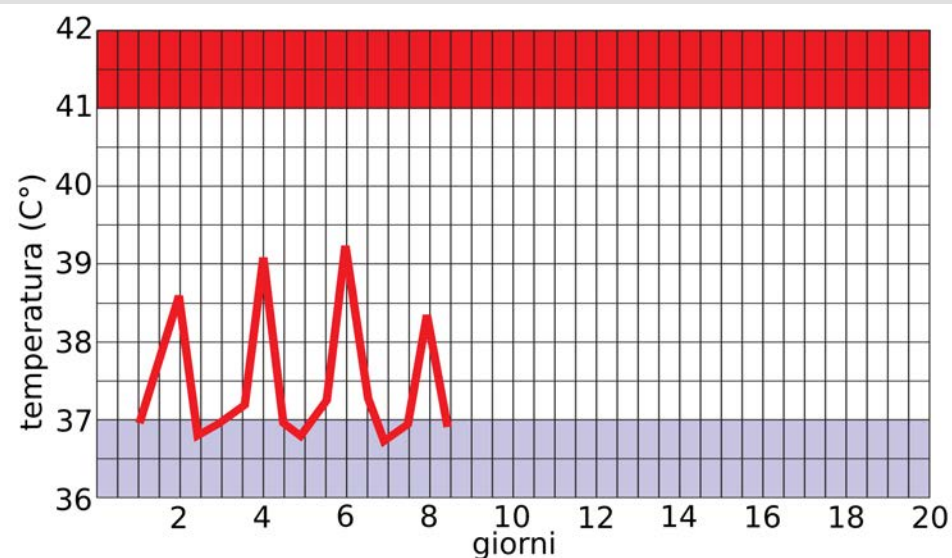
Casi particolari di febbre intermittente: febbre intermittente terzana

Figura 40.9. Febbre intermittente terzana

Nella terzana il rialzo termico si verifica a giorni alterni (febbre il primo giorno, apiressia il secondo, febbre il terzo giorno e così di seguito in assenza di terapia); nella quartana, invece, il rialzo termico si ha dopo due giorni di apiressia

Esistono degli andamenti particolari, a volte diagnostici di febbre intermittente

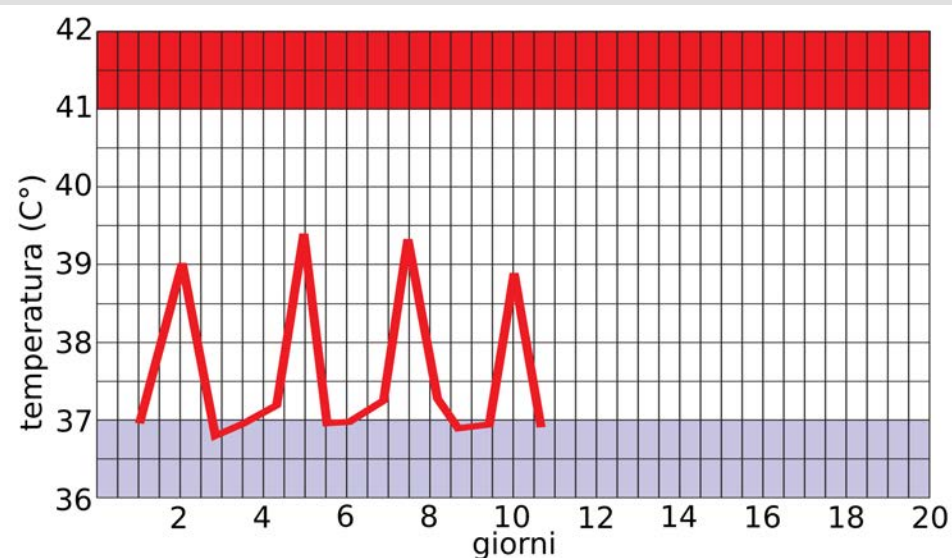
Nella malaria, si parla di febbre terzana e di febbre quartana in quanto i periodi di ipertermia si alternano regolarmente a seconda del ciclo riproduttivo dell'agente eziologico infettante (es.: *Plasmodium*)



Casi particolari di febbre intermittente: febbre intermittente quartana

Figura 40.10. Febbre intermittente quartana

Nella febbre quartana il rialzo termico si verifica dopo due giorni di apiressia, cioè ogni quarto giorno, ovvero ogni 72 ore



Febbre ricorrente e febbre ondulante

Altri tipi di febbre sono:

- la febbre ricorrente (tipica di molte treponematosi)
- la febbre ondulante (tipica della brucellosi)

Periodi di rialzo termico della durata di alcuni giorni si alternano con periodi di defervescenza sempre della durata di alcuni giorni.

La caduta della febbre avviene

- per crisi nel caso della febbre ricorrente
- per lisi nel caso della febbre ondulante

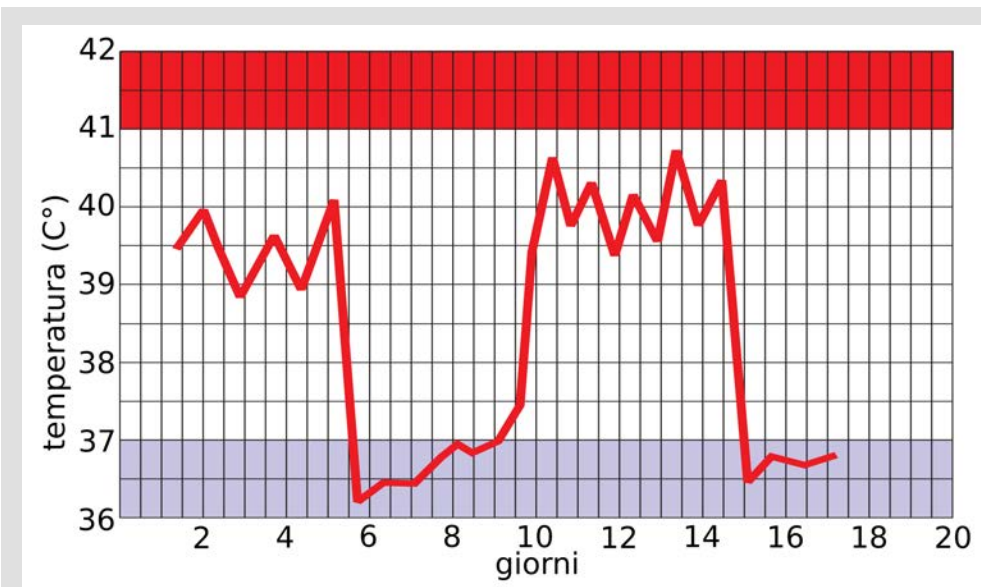


Figura 40.11. Febbre da treponematosi. Da Pontieri (1998) modificato

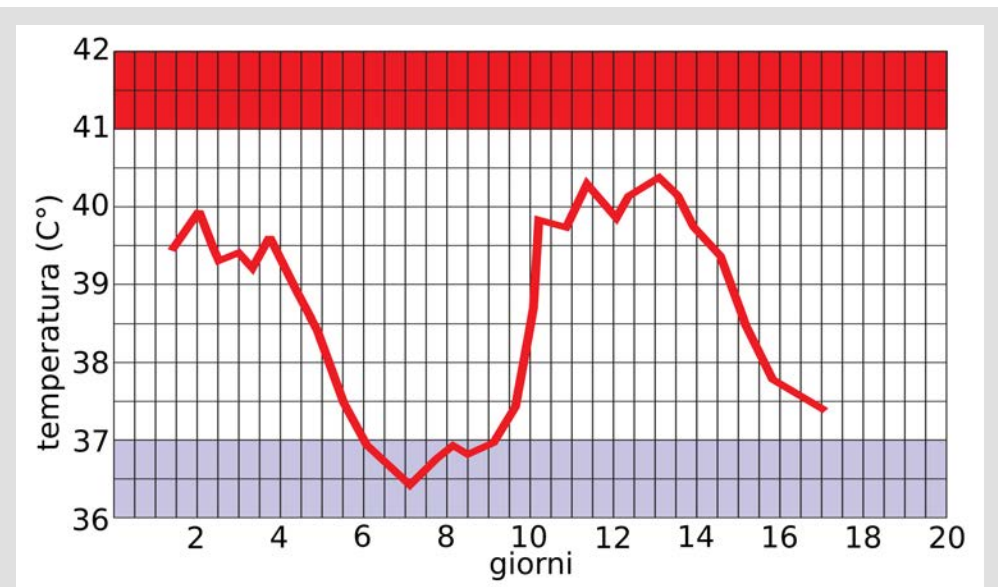


Figura 40.12. Febbre ondulante da brucellosi. Da Pontieri (1998) modificato

40.6.5. ALTERAZIONI METABOLICHE NELLA FEBBRE

 Nel corso della febbre aumentano nell'organismo tutti i processi ossidativi, con un aumento del metabolismo basale che si innalza di circa il 4% quando la temperatura raggiunge i 39°C

- dapprima vengono bruciati i carboidrati; si consuma il glicogeno
- poi vengono mobilizzati gli acidi grassi dei depositi che vengono ossidati in carenza di zuccheri (con carenza di componenti del ciclo di Krebs) per cui può manifestarsi chetonemia e chetonuria con associata acidosi
- il metabolismo delle proteine subisce un'alterazione in senso catabolico (gluco-neogenesi). Nelle febbri protratte, è causa di perdita di peso per distruzione delle proteine muscolari con bilancio dell'azoto negativo. Nei casi più gravi si può avere comparsa della creatina nell'urina

Per quanto riguarda il ricambio idrico-salino, si ha:

- oliguria (riduzione della quantità giornaliera di urina) causata dalla maggiore evaporazione di acqua con il sudore e con la respirazione
- ritenzione di cloruri
- aumentata eliminazione di potassio e di fosfati

40.6.6. INTERFERENZE DELLA FEBBRE SU ORGANI ED APPARATI DELL'ORGANISMO

 Altri effetti sistemici della febbre:

- **apparato cardio-circolatorio**. Si ha costantemente tachicardia (generalmente aumento di circa 8 pulsazioni/minuto per ogni grado centigrado di temperatura superiore a 37°C)
 - **apparato respiratorio**. Stimolazione con aumento della frequenza degli atti respiratori (polipnea)
 - **apparato digerente** è coinvolto con fenomeni di anoressia (mancanza di appetito) che possono associarsi a nausea ed a vomito
 - **sistema nervoso**. Quando la temperatura corporea raggiunge livelli molto elevati si possono avere alterazioni del sistema nervoso tra le quali la più comune è il delirio
-

40.7. *Principali fonti utilizzate*

Bouchama, A., Knochel, J.P. (2002) Heat stroke. N. Engl. J. Med. 346, 1978-1988

Dinarelli, D.A., Porat, R.. (2008) Fever and hyperthermia. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) Harrison's principles of internal medicine. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 117-121

Pontieri, G.M. (1998) Fisiopatologia generale. Piccin-Nuova Libreria, Padova





41. Appendice 1: immunologia in laboratorio

II edizione




(vale per tutto il capitolo)

41. Appendice 1: immunologia in laboratorio.....	1297	41.3. MARCATURA DI SUPERFICIE E SEPARAZIONE CELLULARE.....	1307
41.1. IMPIEGO DEGLI ANTICORPI IN LABORATORIO.....	1299	41.3.1. La citometria a flusso.....	1307
41.1.1. Tecniche di precipitazione.....	1299	41.3.2. Localizzazione dell'antigene nei tessuti e nelle cellule	1309
41.1.2. Immuno-elettroforesi.....	1301	41.4. IBRIDOMI ED ANTICORPI MONOCLONALI.....	1310
41.1.3. Emoagglutinazione.....	1302	41.4.1. Anticorpi policlonali versus monoclonali.....	1310
41.1.4. Quantificazione degli antigeni.....	1304	41.4.2. Produzione di anticorpi omogenei a specificità nota: anticorpi monoclonali	1310
41.2. BLOTTING.....	1305	1310
41.2.1. Western blot-immunoblot.....	1305	41.4.3. Metodo classico attraverso la produzione di ibridomi.....	1311
41.2.2. Immunoblotting.....	1306	41.4.4. Schema della formazione di un ibridoma.....	1312
		41.4.5. Anticorpi monoclonali umani ed umanizzati.....	1313


41.5. APPLICAZIONI DEGLI ANTICORPI MONOCLONALI..... 1314 41.6. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE..... 1315





41.1. Impiego degli anticorpi in laboratorio

-  Gli anticorpi costituiscono un formidabile strumento per la valutazione su base strutturale
- La loro capacità di discriminare tra strutture molto simili ne fa un insostituibile *tool* diagnostico
- Possono essere usati per valutare strutture in soluzione/sospensione o in preparati solidi (istologici)
- Possono dar luogo a misurazioni quantitative, semi-quantitative o a valutazioni qualitative, dipendentemente dalla metodica utilizzata
- Possono essere usati in procedure diagnostiche *in vitro* o per fini terapeutici anche *in vivo*

41.1.1. TECNICHE DI PRECIPITAZIONE

-  Storicamente, molti degli impieghi degli anticorpi poggiavano sulla capacità degli anticorpi e dei relativi antigeni di formare complessi di grosse dimensioni, che escono di soluzione
- Le metodiche principali che sfruttano questo principio sono:
 - precipitazione dell'immuno-complesso da una soluzione
 - precipitazione in agar per diffusione semplice secondo Outchelony
 - immuno-elettroforesi

Precipitazione da una soluzione

-  Gli studiosi di immuno-chimica hanno potuto identificare l'antigene osservando la formazione di questi complessi in soluzione mediante diffrazione della luce
-  È stato possibile purificare l'antigene da soluzioni contenenti miscele di molecole raccogliendo i complessi immuni specifici per centrifugazione o per precipitazione dell'anticorpo con agenti chimici

Precipitazione in agar secondo Outcherlony

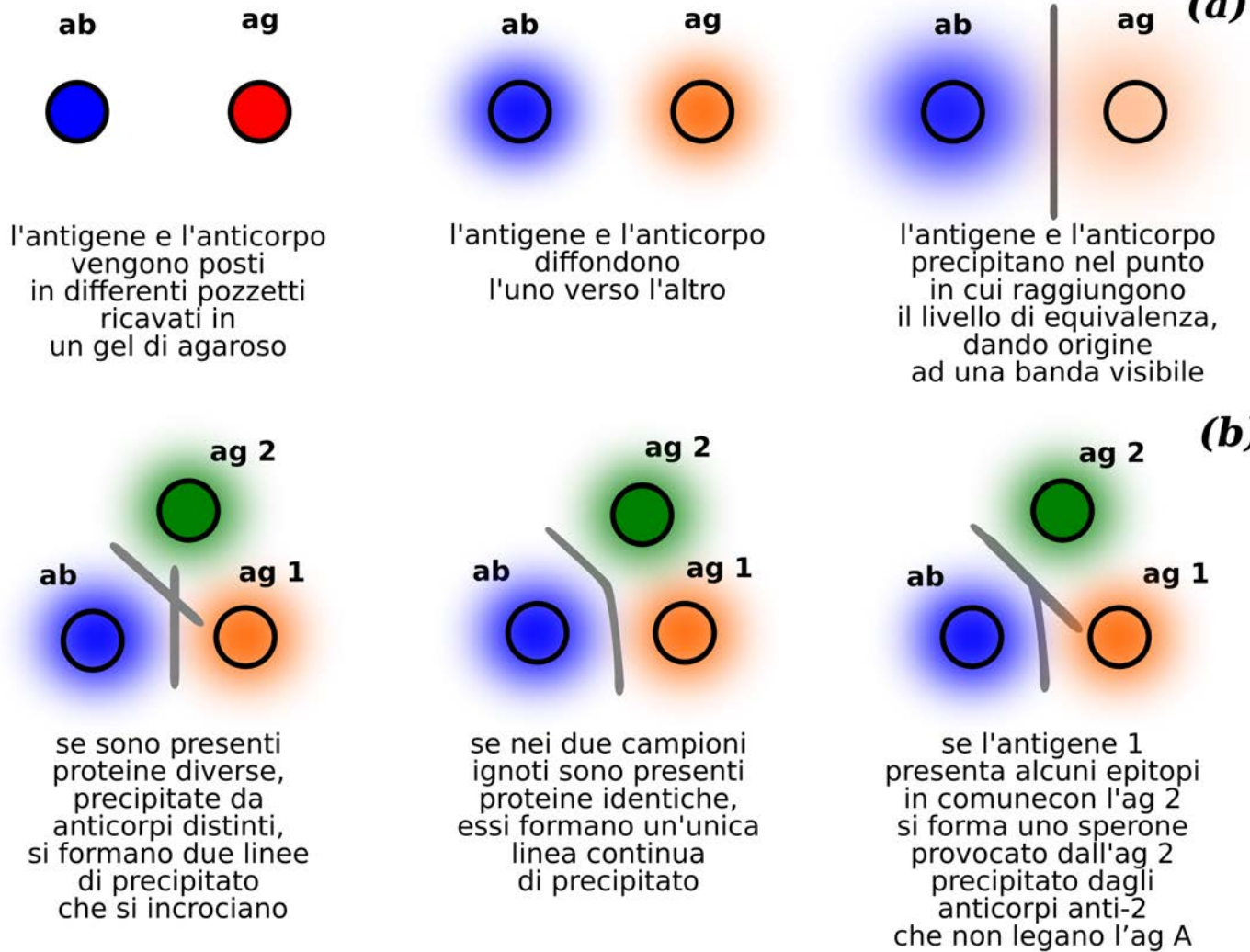
Figura 41.1. Doppia diffusione secondo Outcherlony

antigene (ag); anticorpo (ab)

Nel metodo classico di "doppia diffusione" secondo Outcherlony, gli antigeni e gli anticorpi sono lasciati diffondere in gel da pozzetti vicini ma separati, in modo da ottenere una "linea di precipitazione" di immuno-complexi insolubili nel punto in cui le concentrazioni dell'antigene e dell'anticorpo raggiungono l'equivalenza (grandi complessi reticolari)

(a) Utilizzo per verificare la presenza di un anticorpi contro un determinato antigene

(b) Utilizzo per la valutazione del grado di correlazione tra proteine sconosciute



41.1.2. IMMUNO-ELETTROFORESI

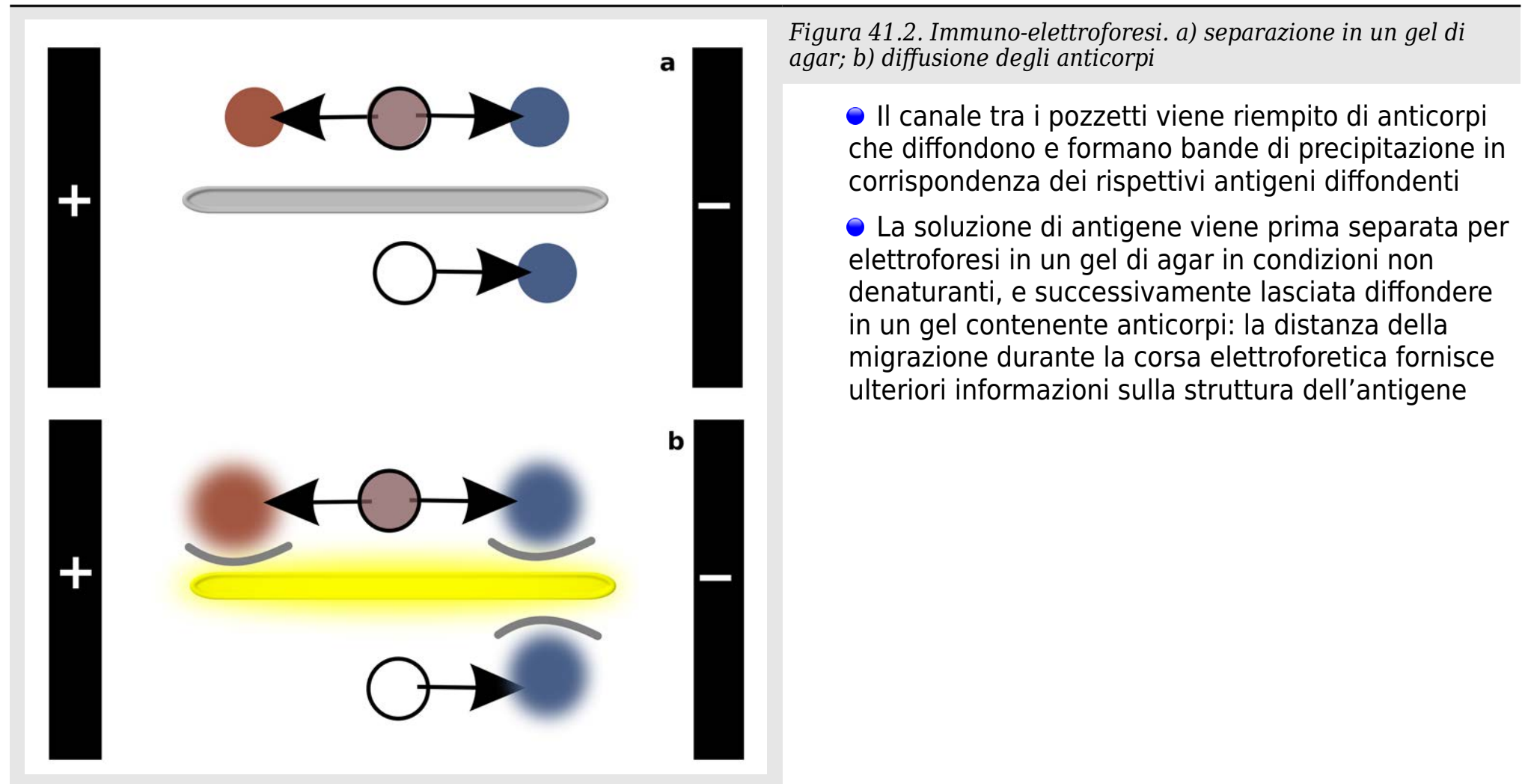


Figura 41.2. Immuno-elettroforesi. a) separazione in un gel di agar; b) diffusione degli anticorpi

- Il canale tra i pozzetti viene riempito di anticorpi che diffondono e formano bande di precipitazione in corrispondenza dei rispettivi antigeni diffondenti
- La soluzione di antigene viene prima separata per elettroforesi in un gel di agar in condizioni non denaturanti, e successivamente lasciata diffondere in un gel contenente anticorpi: la distanza della migrazione durante la corsa elettroforetica fornisce ulteriori informazioni sulla struttura dell'antigene

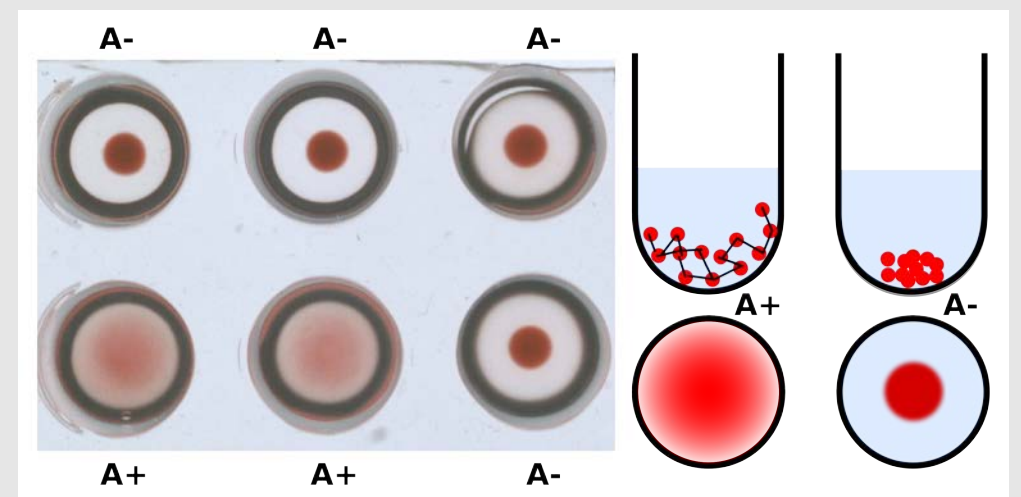
41.1.3. EMOAGGLUTINAZIONE

- ☞ L'emoagglutinazione è utilizzata per tipizzare i gruppi sanguigni e per identificare donatori e riceventi compatibili per le trasfusioni di sangue
- i gruppi antigenici A e B del sangue sono determinati grazie alla capacità degli anticorpi diretti contro di essi di agglutinare gli eritrociti che presentano i rispettivi antigeni
 - anticorpi specifici per i gruppi antigenici del sangue si trovano in tutti gli individui che non possiedono un determinato antigene, come mostrato nella colonna di sinistra; perciò gli individui di tipo O, che mancano degli antigeni A e B, hanno anticorpi sia anti-A che anti-B, mentre gli individui AB non ne hanno nessuno. Lo schema di agglutinazione degli eritrociti del donatore e del ricevente con anticorpi anti-A ed anti-B fornisce i gruppi sanguigni ABO individuali
 - prima di una trasfusione il siero del ricevente viene saggiato per la presenza di anticorpi che agglutinano gli eritrociti del donatore e viceversa, un procedimento detto esame crociato
 - anticorpi presenti nel sangue del donatore che si legano alle cellule del ricevente, o anticorpi del ricevente che si legano alle cellule del donatore, potrebbero danneggiare gli eritrociti nel ricevente e debbono perciò essere evitati

Figura 41.3. Emoagglutinazione

A+: agglutinato (gli anticorpi e gli antigeni polivalenti formano un reticolo che si appoggia sul fondo del pozzetto su una superficie ampia); A-: non agglutinato (gli eritrociti non trattenuti dagli anticorpi si accumulano nella parte più declive del pozzetto ammassati)

Liberamente tratto da: pages.usherbrooke.ca, e path.cam.ac.uk



Compatibilità AB0

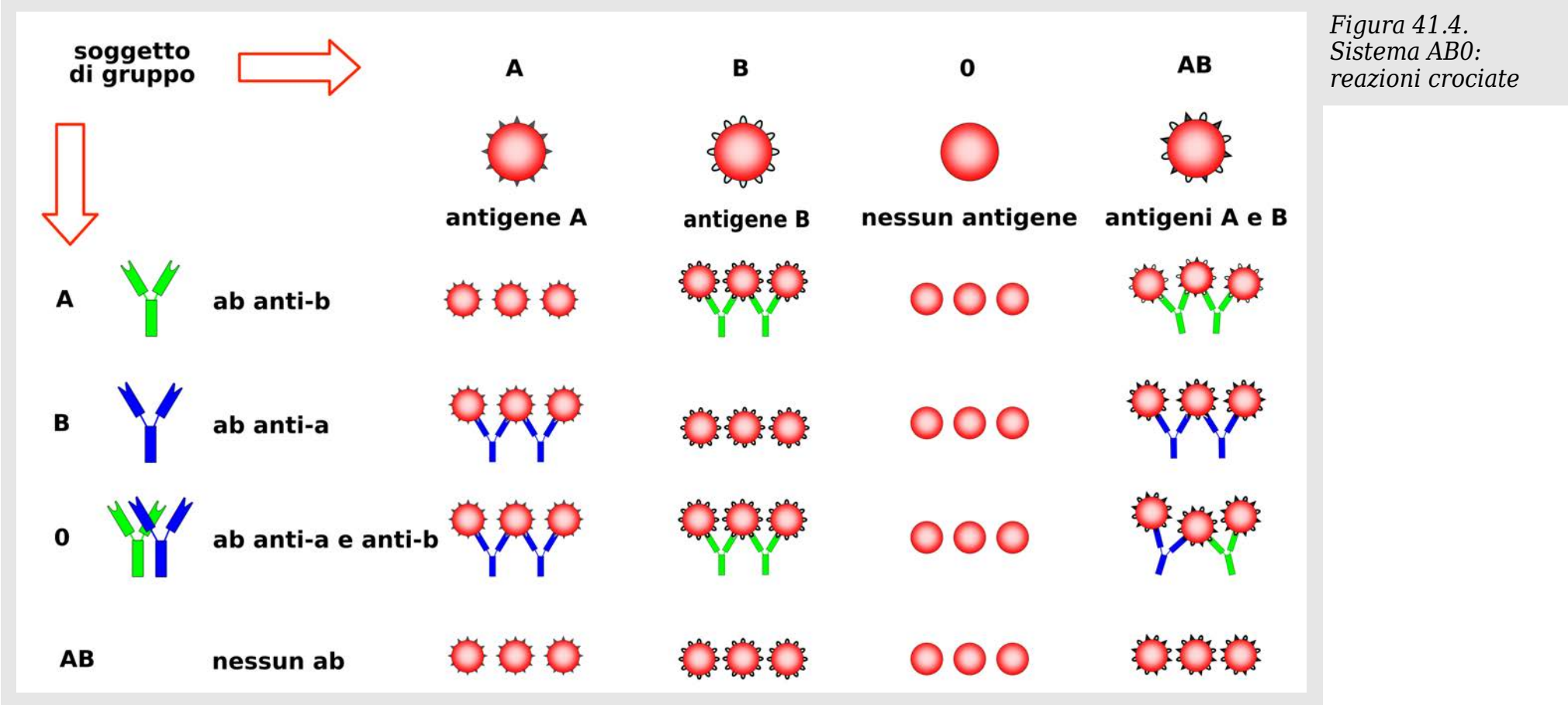




Figura 41.4.
Sistema AB0:
reazioni crociate

41.1.4. QUANTIFICAZIONE DEGLI ANTIGENI

 I metodi immunologici per quantificare la concentrazione degli antigeni garantiscono un'eccellente sensibilità e specificità, e sono diventate tecniche standard sia nella ricerca che per l'applicazione clinica

 Tutti i moderni metodi immuno-chimici sono basati su un semplice ed accurato metodo per misurare la quantità di molecole indicatrici

- Quando la molecola indicatrice è marcata con un radioisotopo, può essere misurata contando l'emissione radioattiva in un contatore gamma; questo metodo è denominato test radioimmunologico (**radio-immunoassay, RIA**)
- Quando la molecola indicatrice è accoppiata covalentemente con un enzima, può essere quantizzata determinando con uno spettrofotometro il tasso di conversione di un substrato incolore in un prodotto colorato da parte dell'enzima; questo metodo è chiamato test immunoenzimatico (**enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA**)
- quando la molecola indicatrice è accoppiata covalentemente ad un fluorocromo si parla di **immunofluorescenza**

 Questi saggi possono essere


- diretti
- indiretti


Nel caso di saggi diretti ad essere marcati sono gli antigeni o gli anticorpi specifici


Nel caso di saggi indiretti ad essere marcati sono anticorpi secondari rivolti contro gli anticorpi utilizzati nella reazione primaria con l'antigene


41.2. Blotting


41.2.1. WESTERN BLOT-IMMUNOBLOT

-
-  Se l'antigene proteico da caratterizzare è miscelato con altri antigeni, può essere per prima cosa sottoposto a separazione analitica, classicamente mediante elettroforesi in gel di acrilamide in presenza di sodio dodecilsolfato (SDS-PAGE, *polyacrylamide gel electrophoresis*), così che la posizione delle diverse proteine nel gel sia funzione delle dimensioni delle molecole

 -  Le diverse proteine separate vengono poi trasferite dal gel di separazione su di una membrana di supporto per capillarità (*blotting*, assorbimento) o mediante elettroforesi; sulla membrana è così rappresentata una copia della serie di macromolecole separate nel gel

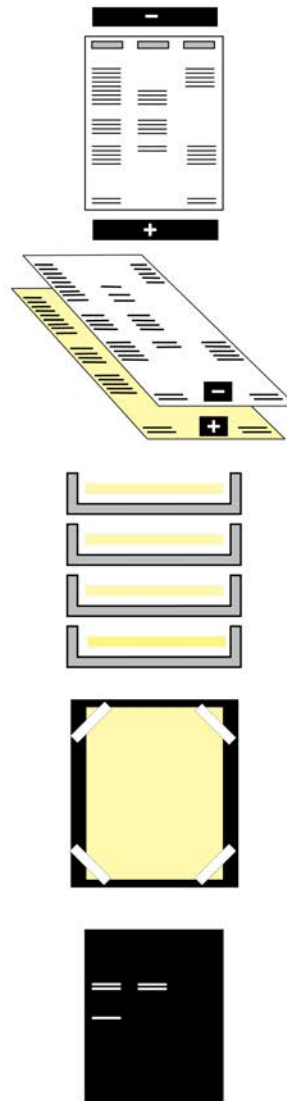
 -  L'SDS viene rimosso dalla proteina durante il processo di trasferimento, e i determinanti antigenici nativi vengono spesso ricostituiti quando la proteina si "rinatura"

 -  La posizione dell'antigene sulla membrana può essere infine visualizzata mediante legame di un anticorpo marcato, ottenendo così informazioni sulle dimensioni dell'antigene; sono comunemente usati a questo scopo sia anticorpi legati ad enzimi che radiomarcanti

 -  La tecnica di trasferire proteine da un gel ad una membrana è chiamata **Western blot** per un gioco di parole inventato dai biochimici. Southern è infatti il cognome dello scienziato che per primo trasferì l'acido desossiribonucleico (DNA) da un gel di separazione ad una membrana, una tecnica da allora chiamata **Southern blot**. Per analogia il nome **Northern blot** fu dato alla tecnica per trasferire acido ribonucleico (RNA) da un gel ad una membrana, mentre il trasferimento di proteine fu chiamato **Western blot**
-

41.2.2. IMMUNOBLOTTING

Figura 41.5. Immunoblotting



i campioni con l'antigene vengono separati in un gel analitico, per esempio in un gel di poliacrilamide/sodio dodecil solfato, oppure un gel di focalizzazione isoelettrica

le molecole separate vengono trasferite su una membrana di nitrocellulosa (*blot*) in un contenitore per blotting

il *blot* viene poi sequenzialmente

1. trattato con l'anticorpo specifico per l'antigene
2. lavato
3. trattato con anticorpo radiomarcato anti-anticorpo
4. lavato

la membrana viene posta in contatto con una pellicola sensibile alle radiazioni in una cassetta

l'autoradiografia viene sviluppata e le bande dell'antigene che si sono legate all'anticorpo specifico sono messe in evidenza

41.3. Marcatura di superficie e separazione cellulare

 Gli anticorpi sono comunemente impiegati per caratterizzare, identificare o separare popolazioni cellulari

L'anticorpo può essere

- radiomarcato
- legato ad enzimi
- marcato con sostanze fluorescenti

41.3.1. LA CITOMETRIA A FLUSSO

 La citometria a flusso consente di contare le cellule e di identificarle mediante i loro antigeni di superficie

- le cellule per essere analizzate in citometria a flusso devono essere marcate con fluorocromi, solitamente coniugati ad anticorpi specifici per antigeni della superficie cellulare
- le cellule vengono quindi forzate a passare attraverso un capillare, allo scopo di ottenere un flusso di cellule singole che scorre davanti ad un raggio laser
- tubi fotomoltiplicatori (PMT, *photomultiplier tubes*) rilevano la deviazione della luce, che dipende dalle dimensioni della cellula e dalla sua granulosità e l'emissione di luce fluorescente dai differenti fluorocromi
- misurando molte cellule si può avere una stima esatta del numero di cellule di una popolazione, con uno specifico quadro di caratteristiche consentendo di valutare su queste cellule il livello di espressione di varie molecole
- l'uso di un singolo anticorpo può fornire indicazioni sulla percentuale di una popolazione cellulare che presenta l'antigene riconosciuto da quell'anticorpo e la quantità di tale antigene espresso da ogni cellula
- l'impiego di due anticorpi può definire quattro popolazioni cellulari: quelle che esprimono una sola molecola (verde o rossa), quella che esprime entrambe le molecole e quella che non ne esprime nessuna

Citofluorimetria e *fluorescence activated cell sorter*, FACS

☞ Nel caso dei traccianti fluorescenti, la quantità di anticorpo legato ad ogni singola cellula di una popolazione può essere misurata facendo passare la sospensione cellulare, una cellula alla volta, attraverso un fluorimetro

☞ Le cellule che fluiscono attraverso il citofluorimetro possono anche essere deviate in maniera differenziale da campi elettromagnetici, la cui forza e direzione varia a seconda dell'intensità del segnale di fluorescenza, permettendo così di separare delle popolazioni di cellule a seconda del legame dell'anticorpo alla superficie cellulare

Lo strumento che compie questa operazione è chiamato separatore cellulare attivato dalla fluorescenza (*fluorescence activated cell sorter*, **FACS**)

☞ FACS moderni permettono di *routine* la risoluzione simultanea di tre o più segnali fluorescenti diversi, ognuno associato ad un diverso anticorpo, consentendo l'analisi e la separazione di cellule in base a qualsiasi combinazione di fenotipi di superficie diversi

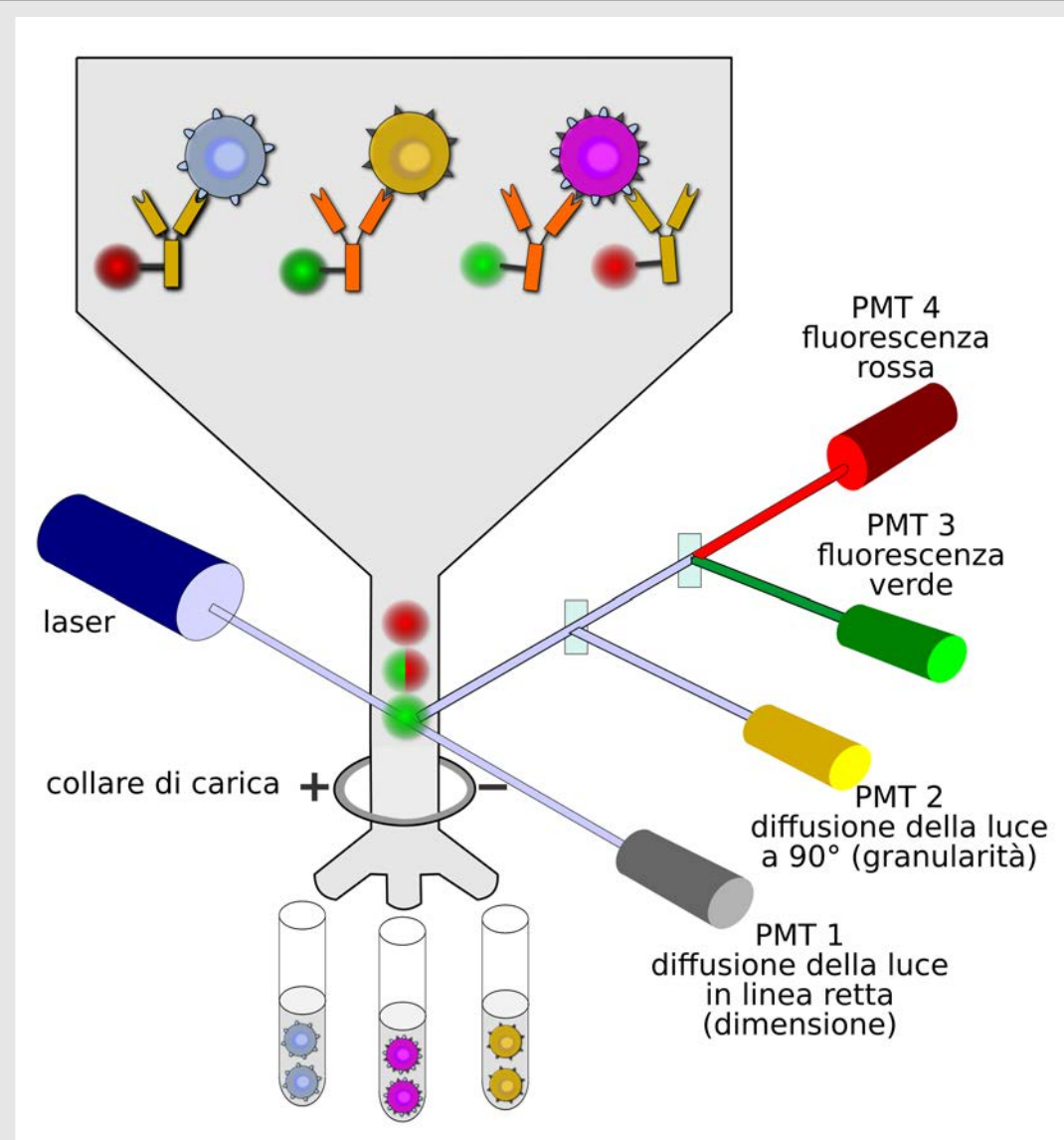


Figura 41.6. Fluorescence activated cell sorter. PMT: photomultiplier tube (*tubo fotomoltiplicatore*)

41.3.2. LOCALIZZAZIONE DELL'ANTIGENE NEI TESSUTI E NELLE CELLULE

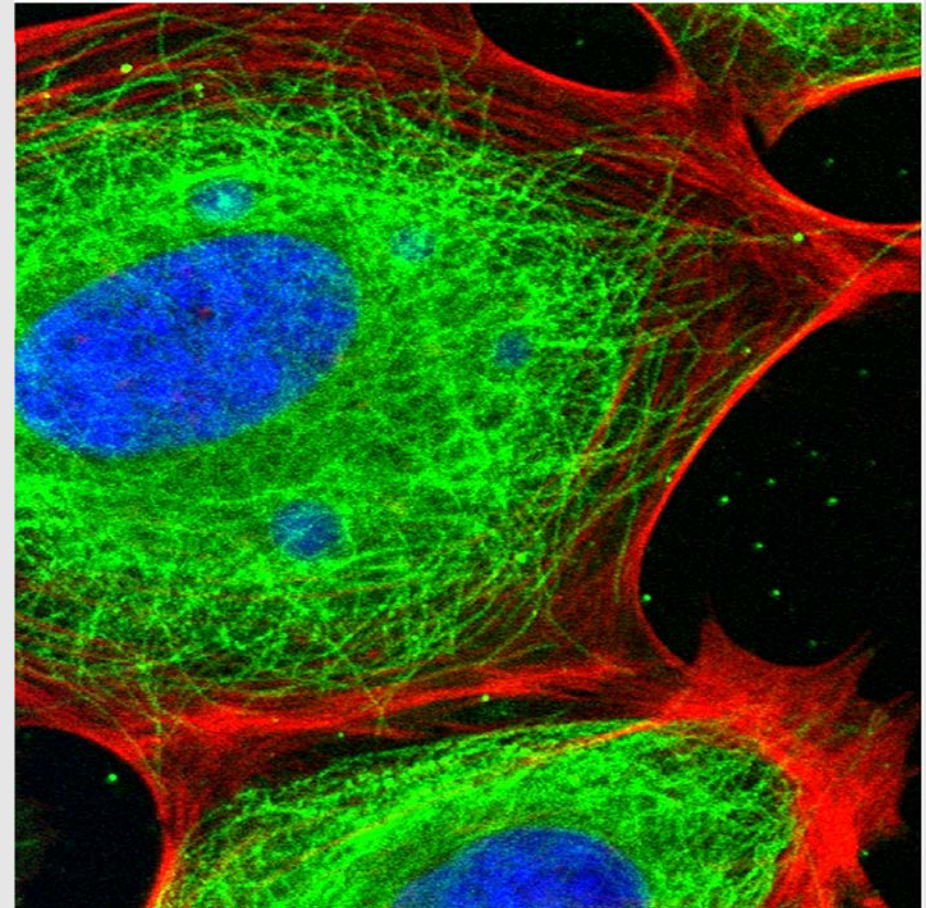
☞ Gli anticorpi possono essere usati per identificare la distribuzione anatomica di un antigene nell'ambito di un tessuto o di un compartimento cellulare

☞ Il principio comune alla base di queste tecniche è che un tracciante venga legato a un anticorpo specifico; la posizione del tracciante nel tessuto o nella cellula, stabilita con un opportuno microscopio, consente di ricavare la posizione dell'antigene

☞ I principali metodi sono:


- immunofluorescenza
- immuno-perossidasi e fosfatasi alcalina

*Figura 41.7. Immunoblotting. Da Traffick.dk, modificato.
Immunofluorescenza dei filamenti intracellulari*




41.4. Ibridomi ed anticorpi monoclonali


41.4.1. ANTICORPI POLICLONALI VERSUS MONOCLONALI


 I normali anticorpi prodotti *in vivo* verso un antigene sono prodotti da numerosi cloni cellulari diversi che sintetizzano molecole con specificità e affinità variabili: si definiscono pertanto policlonali


Gli anticorpi monoclonali provengono invece da un singolo clone e sono quindi il prodotto di un unico gene: si possono ottenere artificialmente. Unica eccezione sono le proteine mielomatose prodotte da tumori clonali di plasmacellule

41.4.2. PRODUZIONE DI ANTICORPI OMOGENEI A SPECIFICITÀ NOTA: ANTICORPI MONOCLONALI

 La tecnica di produzione di quantità praticamente illimitate di un singolo anticorpo specifico per un particolare determinante antigenico ha rivoluzionato l'immunologia ed ha avuto un impatto straordinario in diversi campi della ricerca e della pratica clinica



 Si possono isolare singoli linfociti B a specificità nota, che però hanno vita breve
Gli sforzi si sono quindi incentrati sulla possibilità di immortalizzare cellule B secernenti uno specifico anticorpo

 La tecnica iniziale per raggiungere questo scopo, ora applicata diffusamente, è stata descritta per la prima volta da **Georges Kohler** e **Cesar Milstein** nel 1975

 Il metodo comporta:

- la fusione cellulare, o ibridizzazione cellulare somatica, fra un linfocita B normale che secerne anticorpi ed una linea di mieloma: **ibridoma**
- la selezione delle cellule fuse, al fine di isolare linee che producano anticorpi della specificità desiderata, derivata dal linfocita B normale

41.4.3. METODO CLASSICO ATTRAVERSO LA PRODUZIONE DI IBRIDOMI

-  Reagenti:
- linfociti sensibilizzati per l'antigene verso cui si vogliono gli anticorpi monoclonali
 - linee di mieloma difettive nell'enzima ipoxantina-guanina fosforibosil-transferasi (HGPRT, *hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase*) la cui assenza impedisce loro di crescere in un terreno selettivo particolare (terreno HAT)
 - terreno selettivo HAT (*hypoxanthine-aminopterin-thymidine*) contenente aminopterin che blocca la produzione endogena dei nucleotidi stessi
-  Procedura:
- si espongono topi all'antigene di interesse cercando di ottenere una risposta intensa
 - si isolano i linfociti dalla milza dell'animale
 - i linfociti si fondono con cellule di mieloma HPRGT difettive con l'ausilio del virus di Sendai o di polietilenglicole
 - si coltiva *in vitro* il prodotto della fusione per 10-14 giorni in mezzo HAT
 - le cellule di mieloma non fuse muoiono perché incapaci di sintetizzare nucleotidi e coltivate in un mezzo carente di essi
 - i linfociti non fusi muoiono perché hanno una aspettativa di vita breve se privi di stimoli adeguati
 - le cellule fuse (ibridate) sopravvivono perché possono fabbricare nucleotidi (il gene viene dai linfociti immunizzati) e sono immortali (assetto genetico proveniente dal mieloma)
 - dalla miscela di cellule ibridate vengono selezionate quelle producenti anticorpi contro l'antigene voluto: attraverso diluizioni al limite si arriva ad avere singoli cloni producenti anticorpi formati da cellule derivate da un unico ibrido: ibridoma
 - L'ibridoma viene amplificato *in vitro* e utilizzato per la produzione di anticorpi monoclonali

41.4.4. SCHEMA DELLA FORMAZIONE DI UN IBRIDOMA

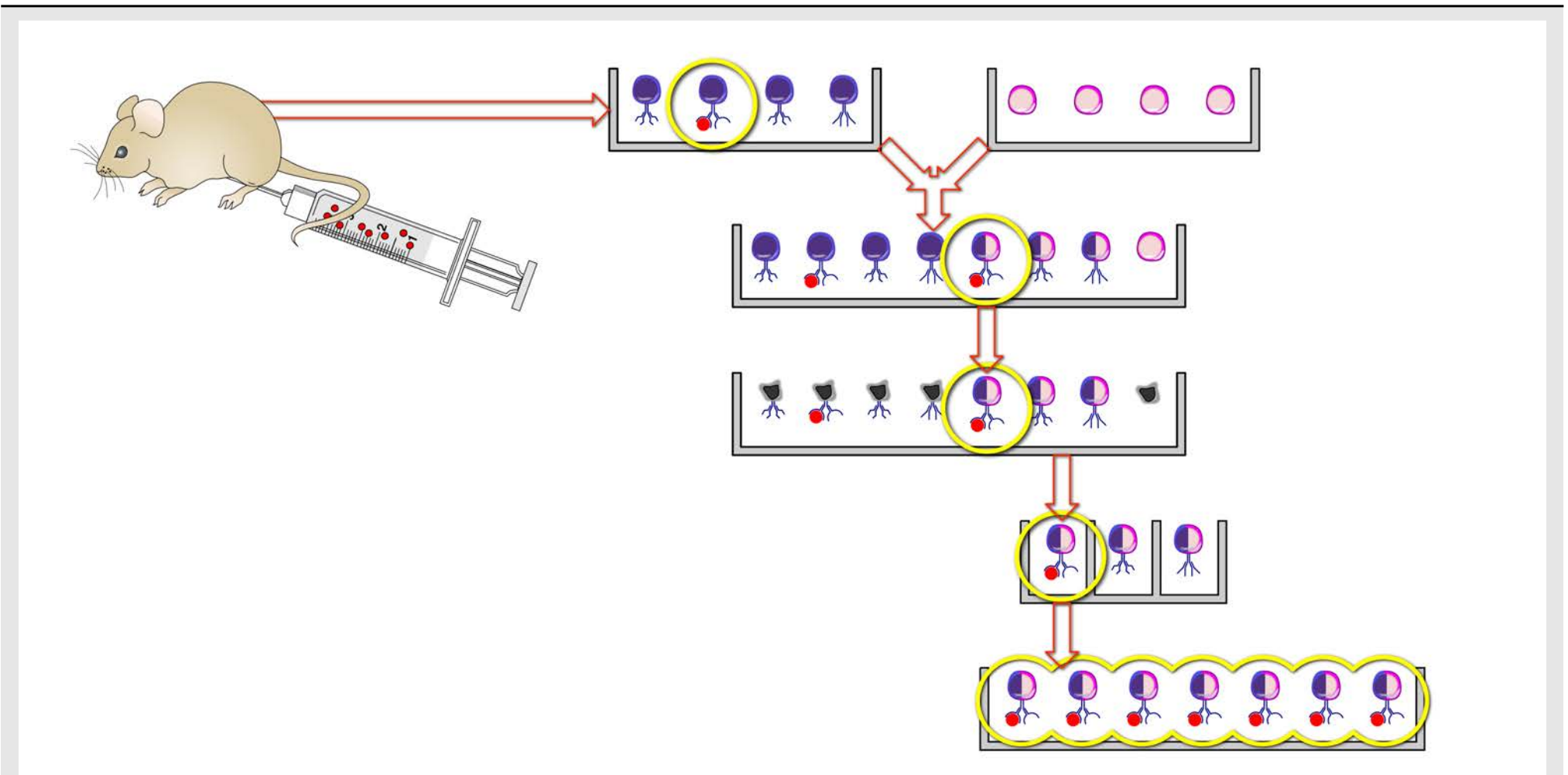













Figura 41.8. La formazione di un ibridoma secondo il metodo classico. Le linee cellulari derivate da questo processo di fusione sono immortalizzate, e sono chiamate **ibridomi**, e gli anticorpi da queste prodotti **anticorpi monoclonali**

41.4.5. ANTICORPI MONOCLONALI UMANI ED UMANIZZATI

-  Gli ibridomi sono prodotti prevalentemente fondendo mielomi murini HAT-sensibili con cellule B ottenute da topi, ratti o cavie immunizzati
 -  Si possono anche generare anticorpi monoclonali umani, soprattutto per la somministrazione *in vivo* a pazienti, sviluppando come *partner* di fusione linee di mielomi umani
 -  È regola generale che la stabilità degli ibridi è bassa se vengono fuse cellule distanti fra loro nella scala filogenetica, e questo è verosimilmente il motivo per cui linfociti B umani non generano con buona efficienza ibridomi con linee di mieloma murino
Anche gli ibridomi uomo-uomo sono piuttosto instabili
 -  solo una piccola parte della molecola anticorpale è responsabile del legame coll'antigene; il resto della molecola può esser pensata come una sorta di "intelaiatura"
 -  L'organizzazione strutturale degli anticorpi permette di "incastonare" i segmenti di DNA che codificano per la regione di legame coll'antigene di un anticorpo monoclonale in un cDNA che codifica per una proteina mielomatosa umana, così da creare un gene ibrido
 -  Quando viene espressa, la proteina ibrida che risulta dalla fusione dei due geni, e che mantiene la specificità antigenica, viene definita **anticorpo umanizzato**
 -  Gli anticorpi umanizzati costituiscono una strategia alternativa per produrre anticorpi monoclonali che possono essere somministrati senza effetti indesiderati ai pazienti
-

41.5. Applicazioni degli anticorpi monoclonali

-  **Identificazione di marcatori fenotipici specifici per particolari tipi cellulari.** Le basi della moderna classificazione dei linfociti e dei fagociti mononucleati poggiano sul legame di anticorpi monoclonali specifici per una determinata popolazione (classificazione CD)
Es.: se vengono generati ibridomi diversi che producono anticorpi diretti verso molecole di superficie di una particolare cellula, ciascun clone di ibridoma secernerà un anticorpo specifico per un solo determinante antigenico di membrana. Questi anticorpi monoclonali possono essere quindi utilizzati per purificare diverse molecole presenti sulla superficie cellulare, alcune delle quali possono essere già conosciute, mentre altre possono non essere ancora state identificate
-  **Immuno-diagnosi.** La diagnosi di numerose infezioni e malattie sistemiche si basa sulla dimostrazione di specifici antigeni e/o anticorpi in circolo o nei tessuti, usando anticorpi monoclonali in test immunologici
-  **Diagnosi e terapia dei tumori.** Anticorpi monoclonali tumore-specifici vengono utilizzati per evidenziare tumori mediante tecniche di *imaging*, e per l'immunoterapia delle neoplasie *in vivo* ed *ex-vivo*
-  **Analisi funzionale** delle molecole cellulari di superficie e di secrezione. Nella ricerca immunologica, gli anticorpi monoclonali che si legano a molecole cellulari di superficie stimolando o inibendo una particolare funzione cellulare costituiscono uno strumento insostituibile per definire le funzioni di tali molecole, compresi i recettori per gli antigeni. Anticorpi che neutralizzano le citochine sono routinariamente usati per evidenziare sia *in vitro* che *in vivo* la presenza ed il ruolo funzionale di questi ormoni proteici

41.6. Principali fonti utilizzate

Janeway, C.A., Travers, O. (1994) *Immunobiology: the immune system in health and disease*. Garland, New York

Köhler, G., Milstein, C. (1975) Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *J. Immunol.* 174, 2453-2455

Siti web

pages.usherbrooke.ca

path.cam.ac.uk

traffick.dk

visitato il 05-06-2010

contenuto non più disponibile il 23/06/2011

visitato il 05-06-2010

accessibile il 04/07/2012

visitato il 13/02/2011

contenuto non più disponibile il 22/06/2011





42. Appendice 2: anticorpi catalitici

II edizione

Luigi Barbieri e Luca Valgimigli



(argomento opzionale)

42. Appendice 2: anticorpi catalitici.....	1317	42.4. INDUZIONE DELLA FORMAZIONE DI GRUPPI CATALITICI.....	1326
42.1. ANTICORPI CATALITICI NATURALI ED ARTIFICIALI.....	1319	42.4.1. Introduzione di un sito di catalisi acida/basica generale.....	1327
42.1.1. Anticorpi catalitici in fisiologia ed in patologia.....	1319	42.4.2. Avvicinamento dei gruppi reattivi.....	1329
42.1.2. Anticorpi catalitici nelle malattie autoimmuni.....	1320	42.4.3. β -eliminazione.....	1330
42.2. GENERAZIONE DI CATALIZZATORI.....	1321	42.4.4. Scissione dei dimeri di timina.....	1333
42.2.1. Usi e vantaggi degli anticorpi catalitici.....	1322	42.4.5. Stabilizzazione dello stato di transizione.....	1335
42.3. PRINCIPALI APPROCCI UTILIZZATI NEL DISEGNARE ANTICORPI CATALITICI		42.4.6. La racemizzazione della prolina.....	1336
.....	1323	42.4.7. Disegno di un anticorpo che stabilizzi lo stato di transizione.....	1336
42.3.1. Complementarietà elettronica.....	1323	42.4.8. Idrolisi di legami esterici, carbonilici ed ammidici.....	1337
42.3.2. Introduzione diretta di siti catalitici.....	1323	42.4.9. Coppie di antigeni e relativi substrati.....	1338
42.3.3. Generazione degli anticorpi.....	1324	42.4.10. Substrati idrofobici.....	1339
42.3.4. Screening.....	1325	42.4.11. Idrolisi stereo-specifica di esteri non attivati.....	1340
		42.4.12. Trasposizione o riarrangiamento di Claisen.....	1342


42.5. REAZIONI PER CUI NON SI CONOSCONO ENZIMI.....	1344	42.6.1. Reazione bi-molecolare di formazione di un legame ammidico.....	1347
42.5.1. Formazione di macrolidi.....	1344	42.7. UTILIZZO DI COFATTORI.....	1349
42.5.2. Reazioni di trasferimento di un gruppo acilico.....	1345	42.7.1. Idrolisi del legame peptidico.....	1351
42.6. REAZIONI BI-MOLECOLARI.....	1346	42.8. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1352




42.1. Anticorpi catalitici naturali ed artificiali

Definizione di anticorpi catalitici

Gli anticorpi catalitici, riconoscono e si legano non-covalentemente al loro antigene complementare, quindi enzimaticamente ne catalizzano la rottura od altra modificazione chimica coinvolgente l'antigene

-  Gli anticorpi con attività catalitica sono importanti in vari campi della medicina e della chimica organica:
- anticorpi catalitici naturali fisiologici
 - anticorpi catalitici insorti nel corso di malattie autoimmuni con effetti patogenetici
 - anticorpi artificiali, o indotti con vaccini, in grado di metabolizzare in vivo sostanze esogene (es.: cocaina) o endogene patogenetiche
 - anticorpi catalitici artificiali per catalizzare in vitro reazioni chimiche altrimenti non catalizzabili

42.1.1. ANTICORPI CATALITICI IN FISIOLOGIA ED IN PATOLOGIA

 In condizioni normali la produzione di anticorpi che casualmente sono dotati di attività catalitica nel sito di legame con l'antigene viene tenuta sotto controllo avviando ad apoptosi i cloni che li producono.

Sono stati osservati anticorpi catalitici anche nelle reti idiotipiche/anti-idiotipiche.

La sopravvivenza di cloni produttori anticorpi catalitici aumenta nelle malattie auto-immuni e forse in gravidanza


- es.: anticorpi in grado di degradare proteoliticamente ammassi proteici extra-cellulari

Lo sviluppo di strategie per l'introduzione di attività catalitica nei siti combinatori di un anticorpo può produrre una nuova classe di catalizzatori enzima-simili con specificità predeterminate.


42.1.2. ANTICORPI CATALITICI NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI

Tabella 42.78. Auto-anticorpi catalitici associati a malattie. VIP, vaso-intestinal peptide (peptide vaso-attivo intestinale). Dati da Nevinsky (2003), Hanson (2005), Paul (2005)


malattia	attività prevalente (substrato)
asma	proteasi (VIP)
lupus eritematoso sistemico	proteasi (tireoglobulina), DNasi, RNasi
tiroidite di Hashimoto	proteasi (tiro globulina), DNasi
mieloma multiplo	proteasi (Arg-vasopressina, protrombina), DNasi
linfomi B	DNasi
artrite reumatoide	proteasi (HLA-DR)
sclerosi multipla	proteasi, amilasi, DNasi, RNasi
emofilia A	proteasi (fattore VIII)
epatite virale	RNasi


 In pazienti con malattie autoimmuni possono essere indotti spontaneamente anticorpi catalitici nei confronti di antigeni polisaccaridi, proteici/peptidici, nucleoproteici

● es: IgG capaci di idrolizzare i peptidi intestinali vasoattivi in pazienti con asma

 L'individuazione di auto-anticorpi catalitici è possibile assai precocemente nello sviluppo delle malattie autoimmuni


All'esordio il repertorio è assai limitato, ma tende ad ampliarsi con il progredire della malattia autoimmune


 Alcuni auto-anticorpi catalitici sono citotossici e giocano un ruolo negativo importante nella patogenesi di malattie autoimmuni

 Altri auto-anticorpi catalitici possono invece avere un ruolo positivo nel degradare ammassi di proteine amiloidotiche e, probabilmente, nella difesa contro determinate malattie virali e batteriche, degradando fattori di virulenza

42.2. Generazione di catalizzatori


 Lo sviluppo di strategie per l'introduzione di attività catalitica nei siti combinatori di un anticorpo può produrre una nuova classe di catalizzatori enzimatici con specificità predeterminate


 Un elemento chiave nella sintesi di catalizzatori con specificità ed attività catalitica predeterminate di tipo enzimatico è la generazione razionale di recettori capaci di discriminare con alta specificità i ligandi

 Sono stati fatti tentativi:


- sia con la sintesi che con la funzionalizzazione di strutture con una cavità relativamente piccola
- con l'alterazione della normale funzionalità degli enzimi per modificazioni chimiche, mutagenesi diretta da oligo-nucleotidi, selezioni genetiche

I risultati non sono stati all'altezza delle aspettative teoriche


 La tecnologia degli **ibridomi** permette di sfruttare la grandissima capacità di diversità della risposta umorale del sistema immunitario nel generare anticorpi monoclonali (10^8 - 10^{10} differenti specificità) verso virtualmente ogni polimero biologico, prodotto naturale o molecola sintetica


 I principi della catalisi enzimatica sono stati applicati alla generazione di anticorpi che catalizzano una grande varietà di reazioni chimiche:


- idrolisi di esteri
- idrolisi di ammidi
- reazioni di eliminazione
- separazione fotochimica dei dimeri della timina
- reazioni di ossido-riduzione
- reazioni di lattonizzazione
- formazione di legami ammidici bi-molecolari


 In tutti i casi l'alta specificità del riconoscimento antigenico si riflette in una alta selettività di substrato

42.2.1. USI E VANTAGGI DEGLI ANTICORPI CATALITICI

 Gli anticorpi catalitici possono trovare utilizzazione come agenti terapeutici per idrolizzare selettivamente involucri proteici o di carboidrati di virus, cellule cancerose, od altri bersagli fisiologici

 Può anche essere possibile scindere o legare bio-molecole complesse come poli-nucleotidi, carboidrati e proteine permettendo la sintesi di nuove bio-molecole con caratteristiche innovative

 La disponibilità di anticorpi monoclonali in grandi quantità, può permettere il loro uso come strumenti sintetici per la produzione di nuovi farmaci o nuovi materiali

 Lo sviluppo di regole generali per generare anticorpi catalitici potrà permettere di sfruttare a fondo la diversità propria del sistema immunitario offrendo questo enorme vantaggio alla catalisi delle reazioni chimiche

42.3. Principali approcci utilizzati nel disegnare anticorpi catalitici

42.3.1. COMPLEMENTARIETÀ ELETTRONICA



Sfruttamento della complementarità elettronica e sterica di un anticorpo per l'aptene corrispondente.

Questo approccio permette:


- la generazione di siti combinatori contenenti catene laterali amminoacidiche con funzioni catalitiche posizionate con precisione nel sito combinatorio stesso
- la stabilizzazione degli stati di transizione nelle reazioni che porta alla riduzione dell'energia di attivazione
- la riduzione dell'entropia di attivazione delle reazioni, orientando i partner di reazione nella conformazione di reazione
- l'introduzione di siti di legame per cofattori nei siti di legame degli anticorpi


42.3.2. INTRODUZIONE DIRETTA DI SITI CATALITICI





Introduzione diretta di siti catalitici nel sito combinatorio dell'anticorpo attraverso modificazioni chimiche selettive, *site-directed mutagenesis*, mutagenesi e selezione


42.3.3. GENERAZIONE DEGLI ANTICORPI

-
-  I protocolli usati per generare anticorpi monoclonali catalitici sono quelli comunemente usati per la produzione di anticorpi monoclonali per altri usi



 -  Gli apteni vengono coniugati ad un *carrier*, emocianina di un mollusco (*keyhole limpet hemocyanin*, KLH) per l'immunizzazione, e albumina serica bovina (*bovine serum albumin*, BSA) per l'uso in ELISA (*enzyme linked immunoassay*) durante l'identificazione degli anticorpi specifici

 -  Le strategie di coniugazione vengono disegnate in modo da essere compatibili con la struttura aptenica e la stabilità *in vivo*




 -  L'accoppiamento generalmente coinvolge la formazione di un legame ammidico tra i gruppi carbossilici sull'aptene e gli ϵ -ammino gruppi dei residui superficiali di lisina sulle proteine *carrier*
Tipicamente la lunghezza del legame tra l'aptene e la proteina è superiore a 6 Å, in modo da precludere ogni interferenza sterica da parte del *carrier*
La densità degli epitopi può variare tra 4 e 30 per molecola di *carrier*

 -  Protocolli di immunizzazione, generazione degli ibridomi e screening sono standard
-


42.3.4. SCREENING

-
-  Gli anticorpi con la specificità voluta sono quindi sottoposti a *screening* per l'attività catalitica
-
-  La purezza degli anticorpi è assolutamente fondamentale per la valutazione dell'attività catalitica, specialmente se esiste un enzima naturale con l'attività in questione
- es.: se il numero di turnover, k_{cat} , per un anticorpo catalitico è 1 min^{-1} ed un enzima naturale ha una k_{cat} di $5 \times 10^4 \text{ min}^{-1}$, una contaminazione con $1 \times 10^{-3} \%$ (su una base mol/mol) dell'enzima naturale potrebbe portare a credere che l'anticorpo sia catalitico mentre l'incremento di velocità della reazione osservata è dovuta all'enzima contaminante
- Analisi di cinetica, specificità ed inibizione non permettono di solito di discriminare tra anticorpo catalitico ed enzima naturale
- Alcune impurità (es.: ribonucleasi, adenosina deamminasi, glicosidasi) sono molto difficili da eliminare anche dopo *step* di purificazione che coinvolgono metodi per affinità
-


42.4. Induzione della formazione di gruppi catalitici

-
-  Le strategie per generare siti catalitici si basano sui principi di catalisi enzimatica tra cui:
- stabilizzazione degli stati di transizione
 - catalisi acida/basica generale
 - catalisi nucleofila
 - catalisi elettrofila
 - effetto di stiramento
 - effetto di prossimità
-
-  Gli enzimi naturali usano alcuni dei meccanismi sopraelencati contemporaneamente per ottenere degli incrementi di velocità della reazione considerevoli
-
-  Generalmente l'aumento di velocità catalizzato dagli anticorpi catalitici è dell'ordine di 10^2 - 10^6 volte rispetto alla velocità della reazione spontanea
- La generazione di anticorpi con accelerazioni della velocità di reazione dell'ordine di 10^8 (simile all'accelerazione prodotta dagli enzimi naturali) richiede l'introduzione di due o più strategie per la introduzione dell'attività catalitica negli anticorpi
-

42.4.1. INTRODUZIONE DI UN SITO DI CATALISI ACIDA/BASICA GENERALE

 L'introduzione di un gruppo acido o basico in un sito combinatorio per l'antigene dovrebbe essere un metodo efficace per catalizzare una varietà di reazioni

- condensazione
- isomerizzazione
- eliminazione
- idrolisi

 La elevata concentrazione effettiva del gruppo catalitico nel sito combinatorio dell'anticorpo ed un allineamento degli orbitali favorevole conducono ad una considerevole riduzione dell'entropia (ΔS^\ddagger) e dell'entalpia (ΔH^\ddagger) di attivazione della reazione

Idrolisi dell'aspirina



La velocità di idrolisi catalizzata dell'aspirina è 100 volte maggiore della velocità della reazione non catalizzata

Questa accelerazione della velocità viene ottenuta per catalisi basica generale da parte del gruppo carbossilico in posizione orto dell'aspirina

I due aspetti chiave in questa forma di catalisi sono

- la forza della base (pK_a dell'acido coniugato)
- la posizione della base relativa al gruppo che viene idrolizzato

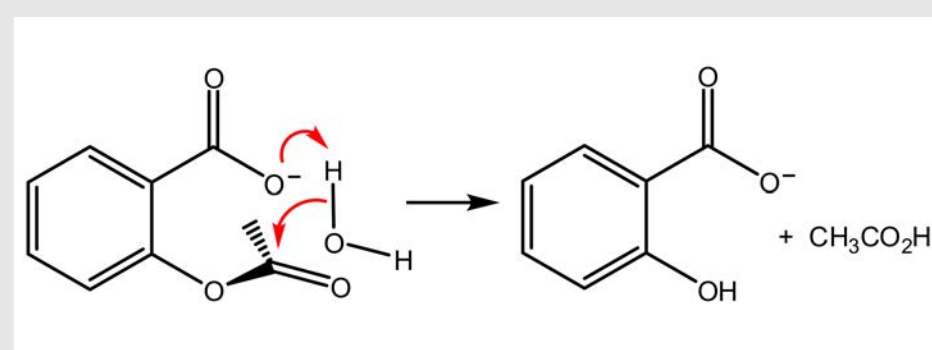


Figura 42.1. Idrolisi dell'aspirina



Se il gruppo catalitico (A) è libero in soluzione e non è legato covalentemente al gruppo da idrolizzare (B), allora la velocità della reazione è:

$$v_1 = k_1[A][B]$$

dove la costante di reazione k_1 è espressa come $M^{-1}s^{-1}$

Se (A) è unita covalentemente a (B) l'equazione della velocità diventa:

$$v_2 = k_2[AB]$$

dove le dimensioni della costante sono s^{-1}

Il rapporto tra le costanti k_2/k_1 per le rispettive equazioni mono-molecolare e bi-molecolare dà un valore (13 M) per la molarità effettiva del carbossile catalitico

Cioè sarebbe necessaria una concentrazione 13 M di carbossile esterno per dare lo stesso ordine di velocità di reazione dell'aspirina

42.4.2. AVVICINAMENTO DEI GRUPPI REATTIVI

Argomenti teorici suggeriscono che accelerazioni equivalenti a 10^8 M possono essere ottenuti per avvicinamento dei gruppi reattivi nei siti attivi degli enzimi

La **complementarietà elettrostatica** tra apteni ed antigeni può essere usata per introdurre un gruppo carbossilico catalitico nel sito combinatorio dell'anticorpo

Es.:

- residui carichi negativamente di aspartato o glutammato si trovano nei siti combinatori di anticorpi prodotti contro il catione *p*-azobenzene-N,N,N-trimetil-ammonio
- all'opposto residui di arginina e lisina carichi positivamente sono stati identificati nei siti combinatori degli anticorpi indotti contro il *p*-azobenzoato, che è carico negativamente

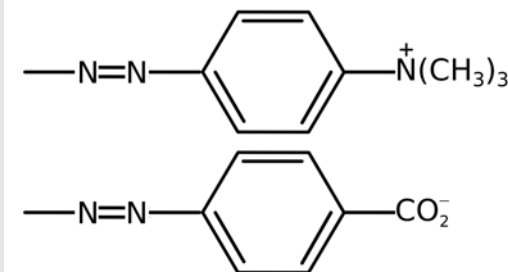



Figura 42.2.
p-azobenzene-trimetilammonio (in alto); *p*-azobenzoato (in basso)

Oltre a forze elettrostatiche, anche interazioni idrofobiche e legami idrogeno possono essere usati per indurre determinati aminoacidi nel sito combinatorio degli anticorpi; es.:


- un triptofano è stato osservato in stretta sovrapposizione π con l'anello arilico di apteni contenenti 2,4-dinitrofenile

Il poter predire la natura di queste interazioni complementari permette la generazione razionale di siti combinatori anticorpali con proprietà catalitiche

42.4.3. β -ELIMINAZIONE

 Le isomerizzazioni, le eliminazioni e molte reazioni di condensazione implicano la rimozione di un protone da un atomo di carbonio

Queste reazioni sono di grande importanza in molte trasformazioni biologiche

 In generale gli enzimi che catalizzano queste reazioni usano gruppi carbossilici o imidazolici come basi catalitiche per deprotonare il substrato

β -eliminazione di HF da β -fluorochetone

☞ L'aptene apt1 è stato usato come immunogeno per generare un anticorpo che catalizzasse la eliminazione di HF dal β -fluorochetone

La posizione del gruppo ammonio nell'aptene corrisponde alla posizione del protone allontanabile nel substrato e dovrebbe indurre un carbossile complementare catalitico a distanza di legame

L'anello *p*-nitrofenilico è stato incluso per fungere da elemento di riconoscimento comune tra l'aptene ed il substrato

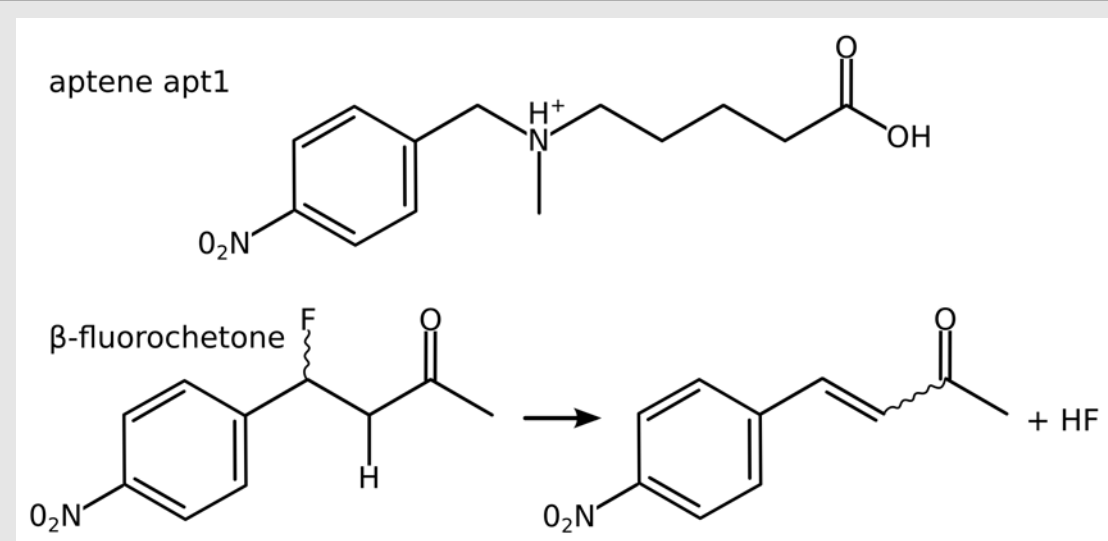



Figura 42.3. Aptene apt1 (sopra); reazione di eliminazione di HF da β -fluorochetone

☞ Inoltre la sostituzione dell'aptene con il substrato nel sito combinatorio dell'anticorpo intende produrre un aumento della pK_a del gruppo carbossilico catalitico (con incremento dell'attività catalitica) poiché viene persa una interazione salina a ponte

☞ Di sei anticorpi leganti l'antigene prodotti, quattro accelerarono la reazione sopra descritta e la loro azione era inibita dall'aptene

L'inibizione competitiva da parte dell'aptene indica che la reazione catalitica è avvenuta nel sito combinatorio dell'antigene

Cinetica della reazione di β -eliminazione di HF da β -fluoroacetone

 La cinetica della reazione catalizzata da uno di questi anticorpi obbediva alla legge di Michaelis-Menten, indicando un legame reversibile al substrato seguito da una catalisi mono-molecolare essenzialmente irreversibile

L'incremento di velocità di reazione dovuto all'anticorpo catalitico era di 8.8×10^4 rispetto alla velocità di fondo in presenza di ione acetato

Un incremento di tale ampiezza rappresenta il contributo apportato alla velocità di reazione della vicinanza del substrato e della presenza di un gruppo catalitico nel sito combinatorio dell'anticorpo

Questo valore è simile all'incremento di velocità attribuibile ai catalitici della nucleasi stafilococcica e della tripsina

L'anticorpo catalitico discriminava tra il substrato in forma *p*-nitro ed *m*-nitro per un fattore 10 espresso come velocità di reazione

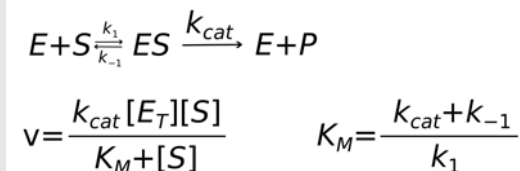


Figura 42.4. Costanti della reazione


K_M , la costante di Michaelis, è uguale alla concentrazione del substrato (S) che corrisponde alla metà della velocità massima ($k_{cat} [E_T]$)

E_T è la concentrazione totale dell'enzima

k_{cat} è la costante mono-molecolare della velocità dello step catalitico




La k_{cat} e la K_M per il substrato furono calcolate in 0.2 s^{-1} e $182 \text{ } \mu\text{M}$, rispettivamente

In generale i valori di K_M di anticorpi catalitici sono nello stesso range di quelli degli enzimi

 Studi di modificazione chimica hanno dimostrato che un gruppo carbossilico era responsabile della catalisi. In assenza dell'inibitore, la modificazione chimica selettiva con un reagente specifico per i gruppi carbossilici bloccava completamente l'attività catalitica dell'anticorpo.

Quando l'inibitore era presente, l'attività era conservata a causa della protezione del gruppo carbossilico da parte dell'inibitore stesso nel sito combinatorio dell'anticorpo.

42.4.4. SCISSIONE DEI DIMERI DI TIMINA

-  I dimeri di timina sono il danno primario di foto-lesione al DNA dovuto a raggi UV. L'enzima di riparazione, DNA fotoliasi, catalizza la reazione di ciclo-conversione luce-dipendente a timina
 -  Da sistemi modello è noto che composti come indoli, chinoni e flavine possono fotosensibilizzare la reazione (accelerare in presenza di luce), seppure con scarsa efficienza, accettando o donando reversibilmente un elettrone dal o al dimero generando un radicale anione e un radicale catione, rispettivamente, i quali ultimi possono andare incontro a facile apertura dell'anello
 -  Sono stati indotti anticorpi contro il derivato planare del dimero di timina (nella timina R=OH)
L'esteso sistema π dovrebbe consentire un appaiamento stretto π con gli aminoacidi aromatici (es.: triptofano, fenilalanina, etc.) nel sito combinatorio dell'anticorpo
-

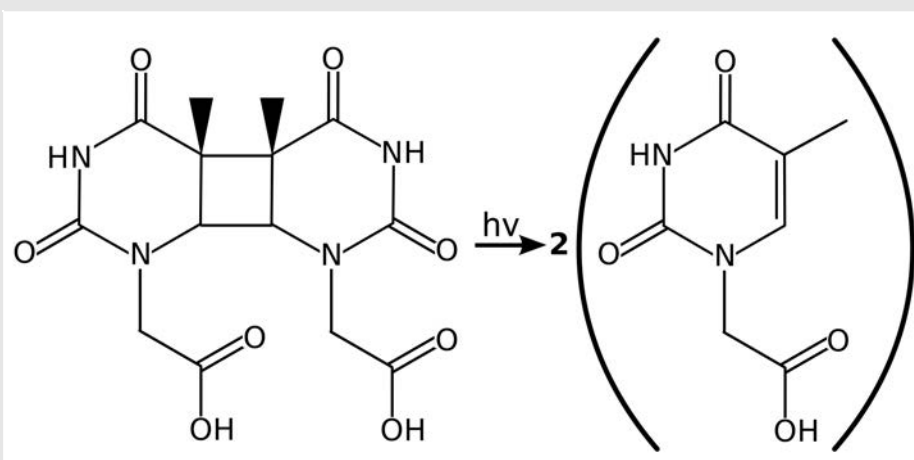


Figura 42.5. Ciclo-reversione da dimero di timina a 2 timine

Un triptofano appropriatamente posizionato dovrebbe accelerare sensibilmente la ciclo-reversione da dimero di timina a 2 timine

ed in effetti 5 su 6 anticorpi generati contro l'aptene sopra descritto incrementavano la velocità della reazione luce-dipendente



Un analogo metilato del substrato non veniva modificato anche a concentrazioni elevate, dimostrando l'alta specificità mantenuta

D'altra parte anticorpi contenenti triptofano nel sito combinatorio ma non prodotti contro l'aptene in questione non erano in grado di catalizzare la reazione

Ad intensità di luce non saturante i valori misurati di k_{cat} e K_M avevano valori simili a quelli misurati per la fotoliasi di *Escherichia coli*



L'alta frequenza di successi nel generare anticorpi catalitici sfruttando la complementarità π - π , suggerisce che questo approccio potrebbe essere facilmente generalizzabile

42.4.5. STABILIZZAZIONE DELLO STATO DI TRANSIZIONE



Si definisce stato di transizione la specie con più alta energia che si produce durante una reazione

Mentre le specie intermedie si trovano in buche di energia libera e corrispondono a strutture nelle quali i legami sono completamente formati o completamente rotti, la struttura ipotetica dello stato di transizione corrisponde a specie nelle quali i legami sono parzialmente formati e parzialmente rotti ed ha una vita media nell'ordine di quella della vibrazione di legame (10^{-13} sec)

Molti enzimi si sono evoluti fornendo un ambiente del sito attivo che è stericamente ed elettronicamente complementare allo stato di transizione, l'energia del quale determina la velocità di reazione

Il sito attivo stabilizza lo stato di transizione, riducendone l'energia e, di conseguenza, riducendo l'energia libera di attivazione (ΔG^\ddagger) per la reazione. Il risultato è un incremento della velocità della reazione

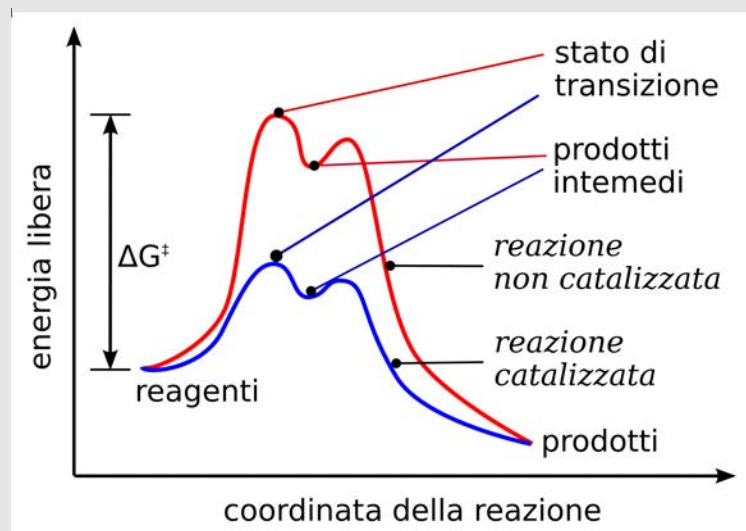


Figura 42.6. Stato di transizione

L'energia libera di attivazione (ΔG^\ddagger) è la differenza di energia tra i reattivi e lo stato di transizione

42.4.6. LA RACEMIZZAZIONE DELLA PROLINA



La racemizzazione della prolina da parte dell'enzima prolina racemasi procede attraverso uno stato di transizione che porta alla formazione di un intermedio carbocatione planare trigonale

Lo stato di transizione ha una geometria simile a tale intermedio (carbocatione planare trigonale)

I due analoghi planari dello stato di transizione sono legati dall'enzima 160 volte più strettamente della prolina, riflettendo la complementarità dell'enzima per la configurazione dello stato di transizione

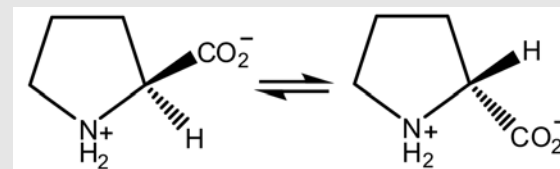


Figura 42.7.
Racemizzazione
della prolina

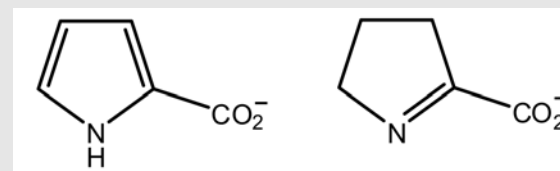


Figura 42.8.
Analoghi planari
dello stato di
transizione

42.4.7. DISEGNO DI UN ANTICORPO CHE STABILIZZI LO STATO DI TRANSIZIONE



Il disegno di un anticorpo che tragga vantaggio dalla stabilizzazione dello stato di transizione per accelerare una reazione richiede un immunogeno che assomigli strettamente allo stato di transizione per la reazione stessa

Poiché gli stati di transizione non sono specie chimiche definite ed isolabili, si devono usare analoghi stabili

Questi analoghi sono in molti casi derivati da classi note di inibitori enzimatici

Poiché gli anticorpi vengono prodotti verso analoghi geometrici ed elettronici degli stati di transizione, essi dovrebbero avere una minore affinità verso i reagenti ed i prodotti permettendo la libera diffusione di questi ultimi dal sito combinatorio

42.4.8. IDROLISI DI LEGAMI ESTERICI, CARBONILICI ED AMMIDICI

☞ La tappa limitante nelle reazioni di idrolisi di esteri e carbonati è la formazione di strutture di transizione tetraedriche cariche negativamente

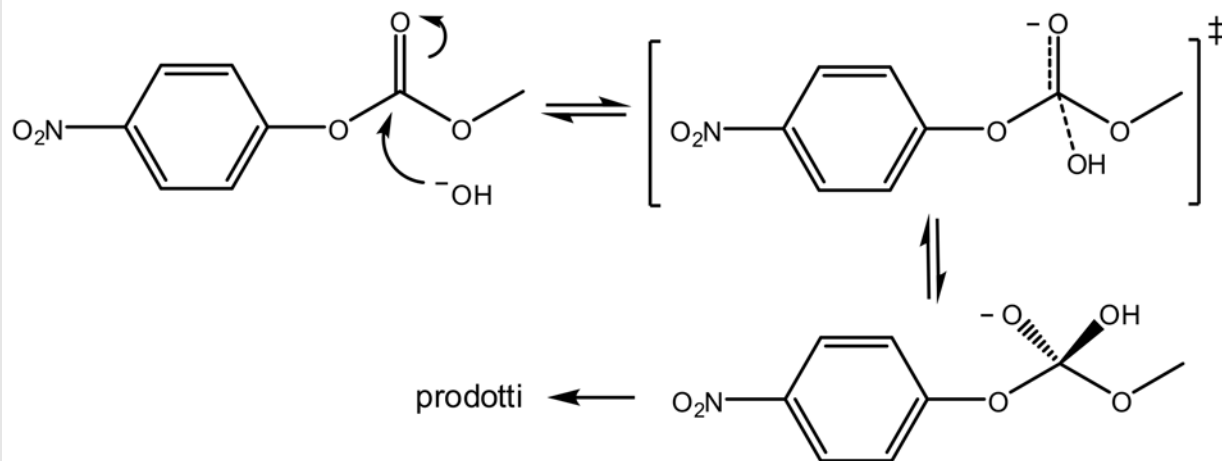


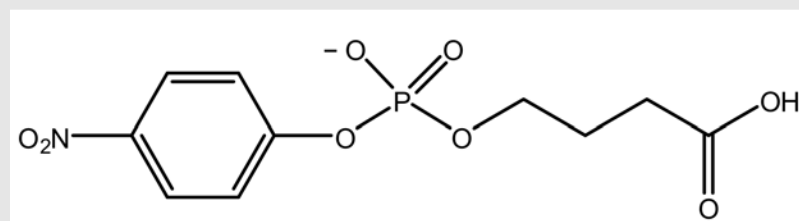
Figura 42.9. Idrolisi di esteri e carbonati

Un analogo stabile di questa struttura si forma per sostituzione del carbonio centrale tetraedrico con un fosforo centrale tetraedrico

Poiché un tipico legame singolo P-O è il 10-15 % più lungo di un singolo legame C-O, questi analoghi sono piuttosto simili allo stato di transizione che porta all'intermedio tetraedrico carico negativamente; più simili di quanto non lo siano all'intermedio stesso, poiché nello stato di transizione i legami sono più lunghi in quanto solo parzialmente formati

Questi composti sono potenti inibitori di enzimi proteolitici

Figura 42.10. Analogo stabile di struttura di transizione tetraedrica



42.4.9. COPPIE DI ANTIGENI E RELATIVI SUBSTRATI

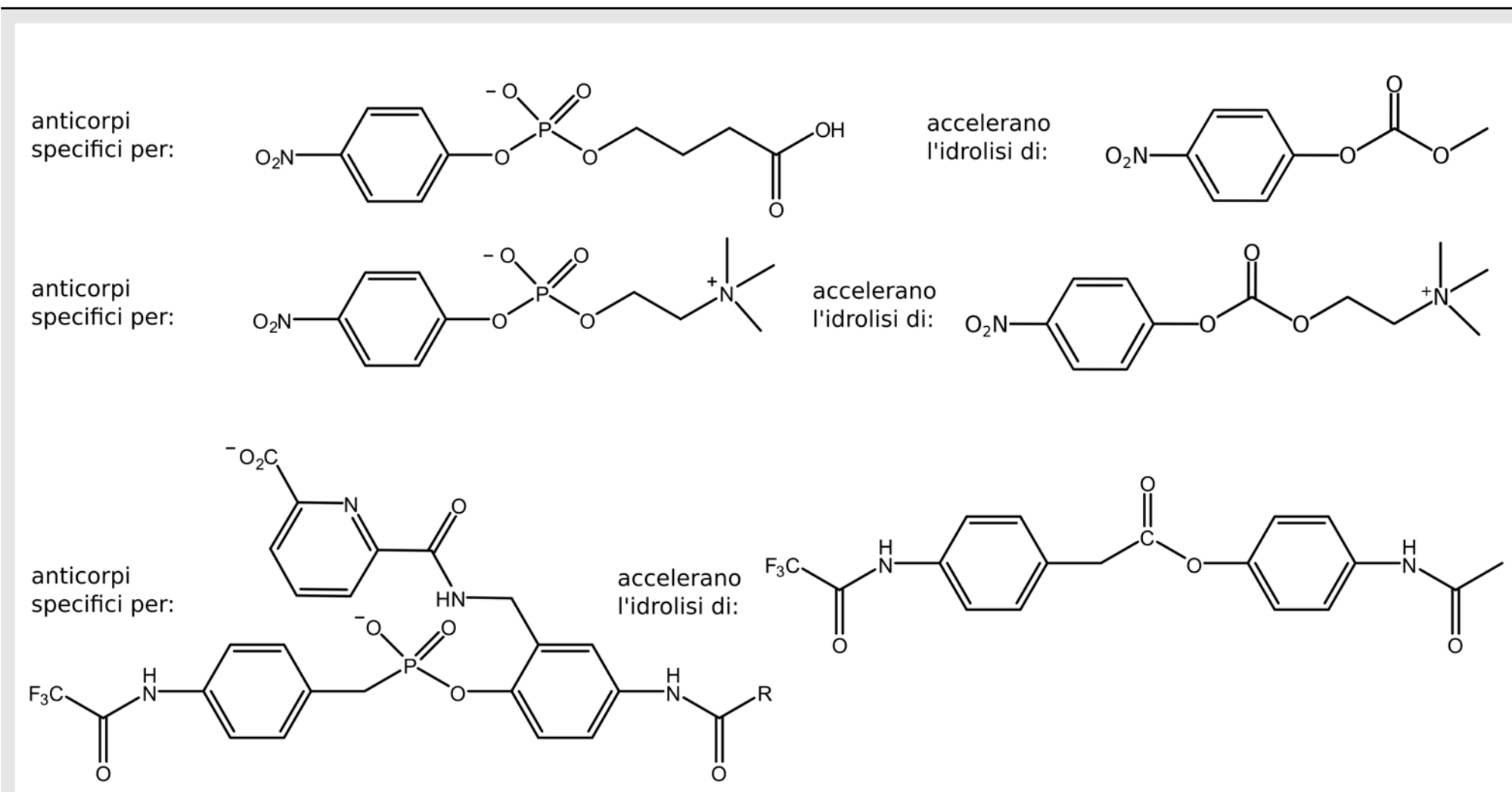


Figura 42.11. Coppie di antigeni e relativi substrati

In ciascun caso si osservò inibizione competitiva da parte dell'aptene specifico ed una grande specificità

La maggiore affinità di questi anticorpi verso l'aptene rispetto al substrato evidenzia che questi anticorpi effettivamente stabilizzano lo stato transizione

42.4.10. SUBSTRATI IDROFOBICI



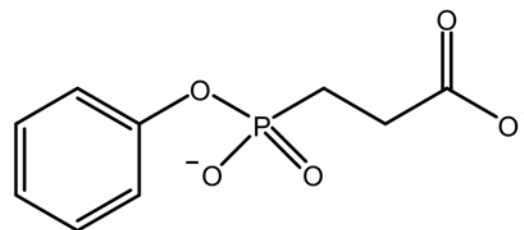
Anche substrati non solubili in acqua possono essere idrolizzati da anticorpi catalitici



I valori di k_{cat} e la K_M di un anticorpo solubilizzato in isoottano in micelle inverse (in presenza di un detergente) erano di 3.89 min^{-1} e $569 \mu\text{M}$, rispettivamente.

Il rapporto tra acqua e detergente (W_o) ottimale per la catalisi mediata da anticorpo è notevolmente più alto di quello generalmente ottimale per altri enzimi, in buon accordo con il maggior peso molecolare dell'anticorpo

anticorpi specifici per il fenil fosfonato



hanno accelerato l'idrolisi in micelle inverse di:

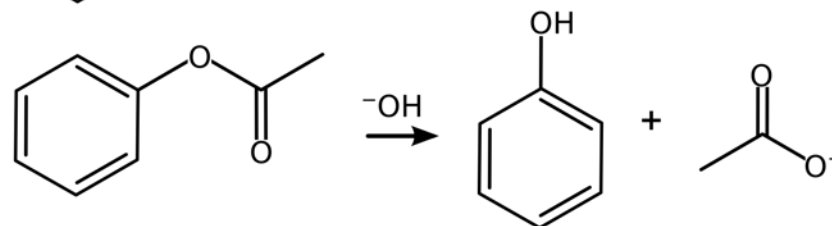


Figura 42.12. Reazione con un substrato idrofobica

Le micelle inverse si formano quando misture di acqua/surfactanti vengono dissolte in solventi non miscibili in acqua



La estensione della catalisi mediata da anticorpi a substrati insolubili in acqua con l'uso di micelle inverse è in grado di ampliare moltissimo i possibili utilizzi di questa strategia

42.4.11. IDROLISI STEREO-SPECIFICA DI ESTERI NON ATTIVATI

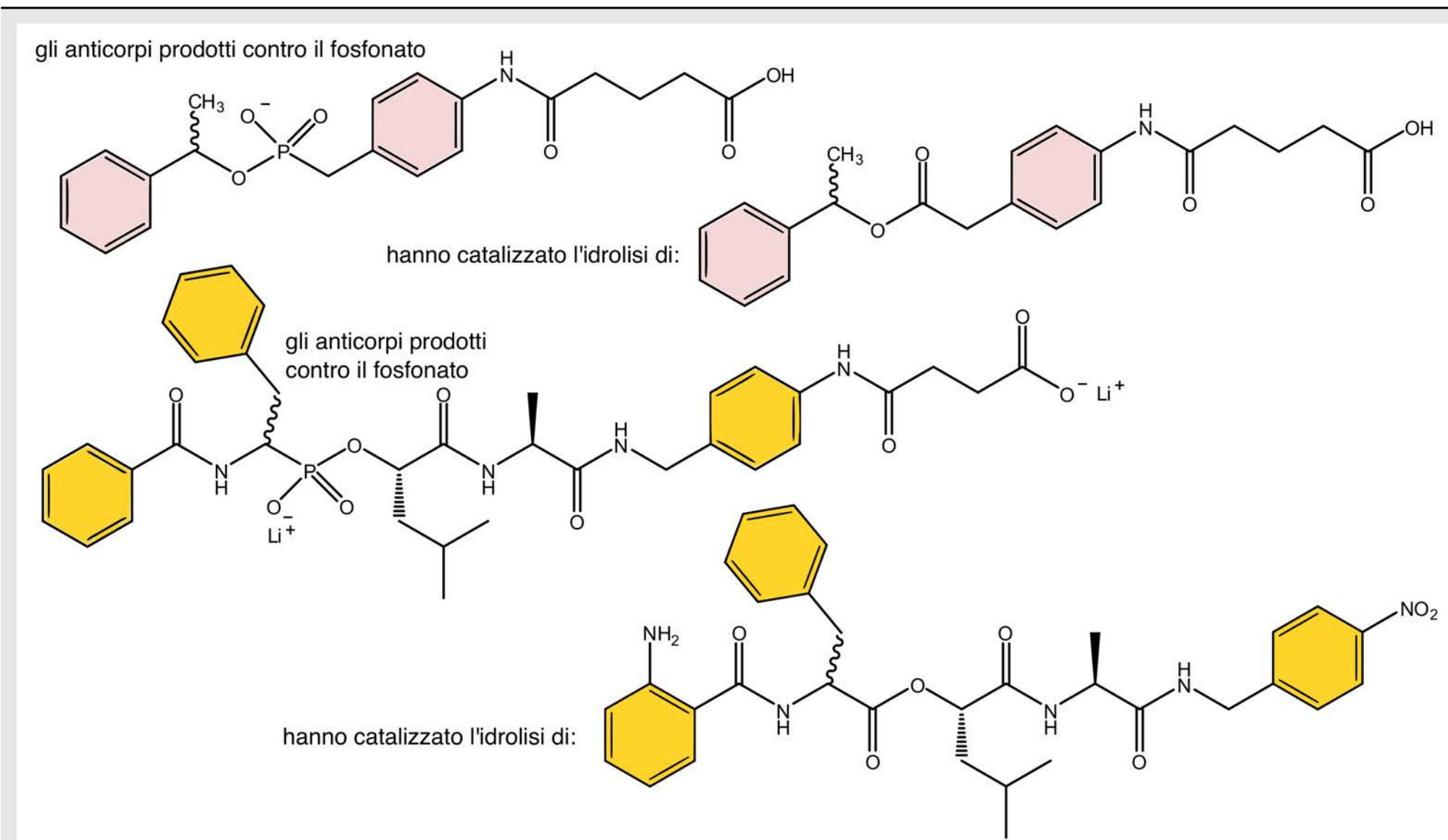


Figura 42.13. Coppie di antigeni e relativi substrati

- ☞ In entrambi i casi descritti nella figura precedente gli anticorpi erano stati generati contro una miscela 50/50 di entrambi gli stereoisomeri
- La specificità tra i due stereoisomeri era superiore al 98%

- ☞ Dei 25 anticorpi specifici per il tripeptide fosfonato, 18 hanno accelerato l'idrolisi del corrispondente substrato estere
- Tutti i 18 anticorpi catalitici hanno mostrato una assoluta preferenza per l'isomero D-fenilalanilico: la selettività tra D- e L-fenilalanina in questo substrato era superiore al 99.5%

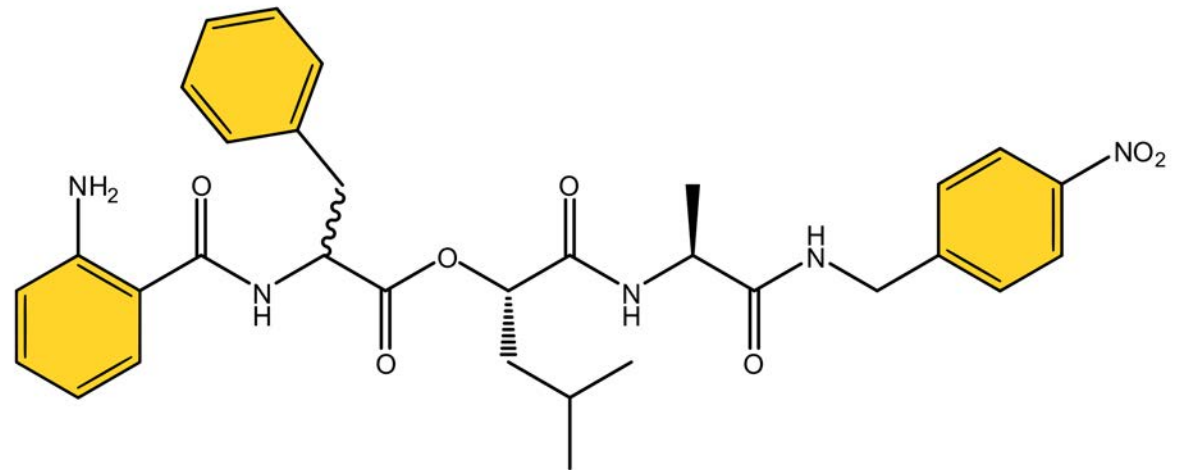


Figura 42.14. Tripeptide trifosfato

Si noti che l'aptene contiene anche gruppi fluorogenici e quenching all'estremità amminica e carbossilica, rispettivamente. Questi gruppi permettono di seguire l'idrolisi del substrato osservando l'aumento di fluorescenza che si ha quando il gruppo fluorescente 2-ammino benzoico viene separato dal gruppo 4-nitrobenzilammidico che è quenching.

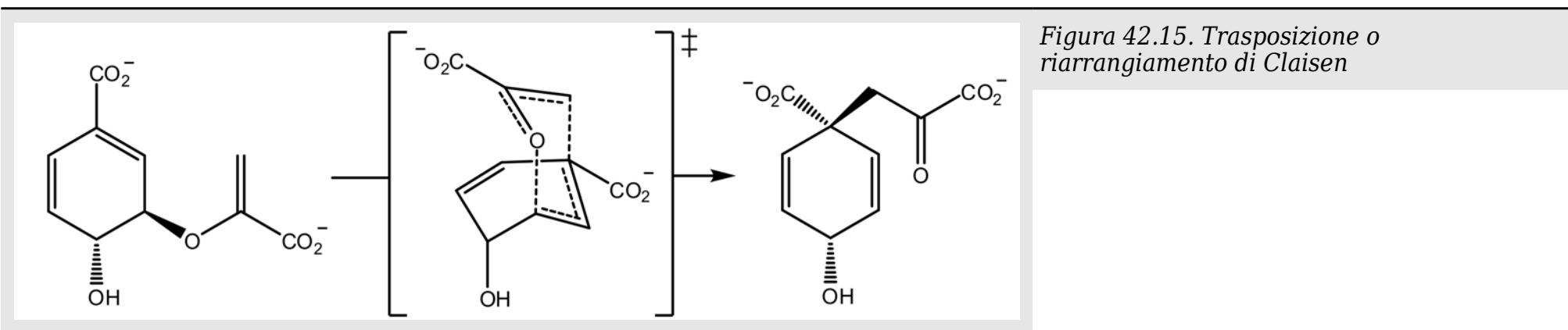
Questo saggio sensibile consente lo screening per l'attività catalitica di anticorpi simili direttamente nella piastra da ELISA.

☞ Si può quindi ottenere una eccellente stereo-specificità sia con substrati di piccole che di grandi dimensioni e centri chirali posizionati sia nella porzione alcolica del substrato che in quella del gruppo acilico

Questa strategia può essere applicata alla risoluzione di alcoli ed esteri racemici nella produzione di prodotti farmaceutici

42.4.12. TRASPOSIZIONE O RIARRANGIAMENTO DI CLAISEN

☞ Il riarrangiamento di Claisen del corismato a prefenato coinvolge la rottura coordinata di un legame carbonio-ossigeno e la formazione di un legame carbonio carbonio
L'enzima che catalizza la reazione, corismato mutasi, fa parte della via di biosintesi degli aminoacidi aromatici nelle piante e nei batteri





Il diacido biciclico (R=H) è il più potente inibitore della corismato mutasi (è un analogo dello stato di transizione)

Questo inibitore è stato modificato con due gruppi diversi (R1 ed R2) indipendentemente per ottenere anticorpi catalitici in grado di accelerare la reazione sopra descritta

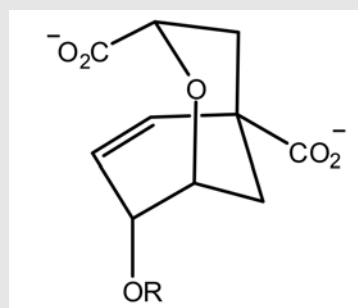
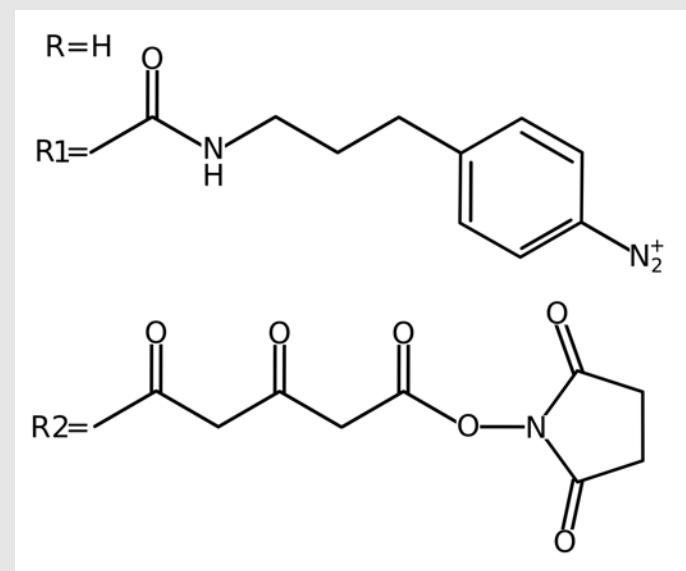


Figura 42.16. Diacido biciclico (in alto)

Figura 42.17. Gruppi laterali per il diacido biciclico (a dx)



- Utilizzando R1 (vedi fig. in alto a dx.) di otto anticorpi specifici uno solo risultò catalitico con una k_{cat} di 2.7 min^{-1} ed una K_M di 260 M che corrisponde ad un aumento di velocità di 10^4 rispetto alla reazione spontanea (10^6 è il fattore di accelerazione dell'enzima corismato mutasi di *E. coli* saggiato nelle medesime condizioni)

- Utilizzando R2 (vedi fig. in alto a dx.) solo 1 anticorpo su 15 specifici aveva una debole attività catalitica, anche se altamente stereo-specifica [90:1 isomero (-)/isomero (+)]



Nel primo caso il blocco del substrato in una conformazione obbligata è il meccanismo attraverso il quale l'anticorpo catalizza la reazione

Nel secondo caso invece il meccanismo sembra una semplice stabilizzazione entalpica

L'enorme capacità di diversità degli anticorpi apparentemente produce catalizzatori che operano con modalità fondamentalmente diverse anche se prodotti verso antigeni essenzialmente identici

42.5. Reazioni per cui non si conoscono enzimi



Questo approccio può essere applicato anche ad altre reazioni di formazione di legami carbonio-carbonio per cui non sono conosciuti catalizzatori enzimatici. Es.:

- la reazione di Diels-Alder
- la reazione di Cope

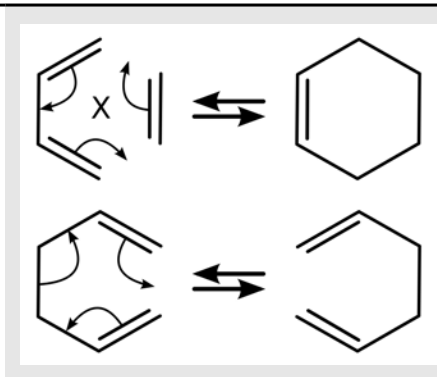


Figura 42.18. Reazione di Diels-Alder (in alto); reazione di Cope (in basso)

42.5.1. FORMAZIONE DI MACROLIDI



Tra le reazioni di cui non si conoscono enzimi figura una importante classe che include la formazione di macrolidi ad anelli a 12-16 atomi e peptidi ciclici

Queste reazioni costituiscono un problema considerevole nella sintesi di antibiotici come la eritromicina e di farmaci immuno-soppressori come FK506

Usando una strategia simile a quella descritta in seguito per reazioni di trasferimento di gruppi acilici, si potrebbero usare anticorpi per ridurre le necessità entropiche per portare i gruppi terminali reattivi di questi precursori lineari nell'orientamento richiesto per la chiusura dell'anello

42.5.2. REAZIONI DI TRASFERIMENTO DI UN GRUPPO ACILICO



Le forzature imposte dalla tasca di legame dell'anticorpo dovrebbero facilitare (cioè accelerare) le reazioni di trasferimento di un gruppo acilico o fosforilico riducendo l'entropia di rotazione e di traslazione dei reattivi

La catalisi del trasferimento intra-molecolare di un gruppo acilico per formare un estere ciclico o lattone (lattonizzazione) è stato il primo esempio dell'uso di questa strategia nel disegno di anticorpi catalitici

Anticorpi furono prodotti contro l'**estere fosfonato ciclico**

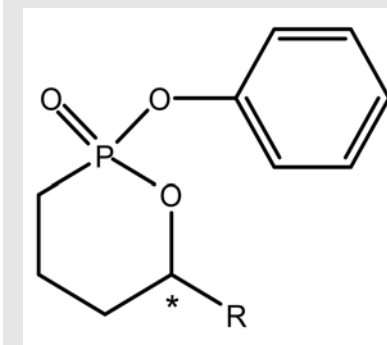


Figura 42.19. Estere fosfonato ciclico (dx.)



Questo aptene è un analogo dello stato di transizione della reazione di ciclizzazione a sei atomi

I parametri cinetici erano $k_{cat}=0.5 \text{ min}^{-1}$ e $K_M=76 \text{ }\mu\text{M}$; l'accelerazione prodotta da questo anticorpo era di 167 volte rispetto alla reazione spontanea

L'anticorpo era stereo-selettivo, producendo il 94 % di un singolo isomero del prodotto quando il substrato era formato da una miscela 50/50 di due isomeri

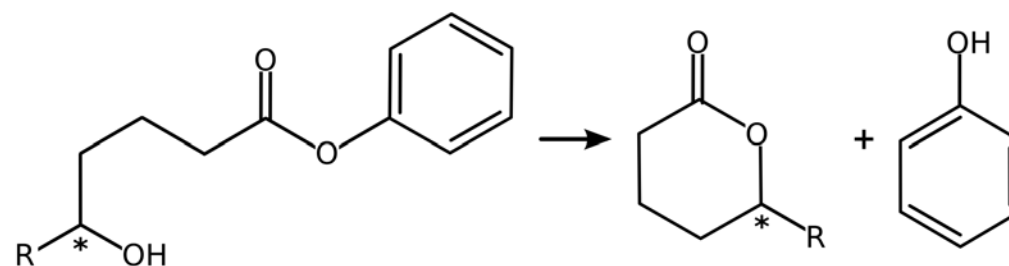


Figura 42.20. Reazione di ciclizzazione a sei atomi

42.6. Reazioni bi-molecolari



Un significativo sviluppo nella preparazione di anticorpi catalitici è stato l'utilizzo dell'energia di legame dell'anticorpo per superare le barriere entropiche delle reazioni bi-molecolari

L'anticorpo che ha catalizzato la reazione:

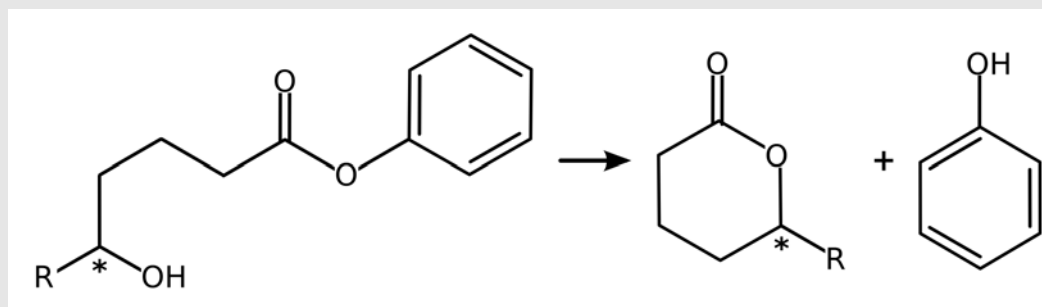


Figura 42.21.
Reazione di rottura

catalizza anche la formazione di un legame ammidico bi-molecolare (a dx)

L'anticorpo lega:

- *p*-fenilendiammina ($K_M=1.2$ mM)
- lattone ($K_M=4.9$ mM)

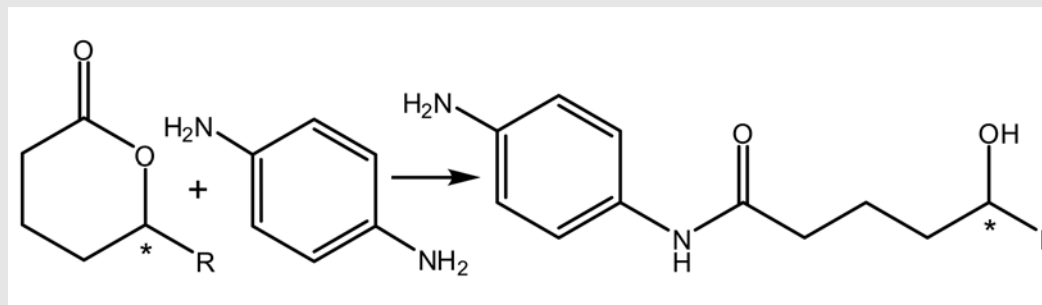


Figura 42.22.
formazione di un legame ammidico bi-molecolare

L'inibitore a fianco riprodotto era competitivo per entrambe le reazioni:

- condensazione bi-molecolare ($K_I=75$ nM)
- ciclizzazione ($K_I=250$ nM)

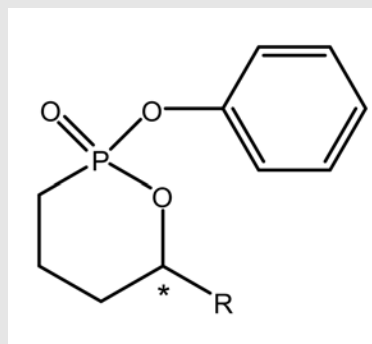


Figura 42.23. Estere fosfonato ciclico usato come aptene nella produzione di anticorpo, che è risultato un inibitore competitivo delle reazioni catalizzate dall'anticorpo stesso, dimostrando che la catalisi avviene nel sito di legame dell'estere fosfonato/inibitore

42.6.1. REAZIONE BI-MOLECOLARE DI FORMAZIONE DI UN LEGAME AMMIDICO



Figura 42.24. Fosfonamidato

Un anticorpo generato contro il fosfonamidato è stato in grado di catalizzare la reazione bi-molecolare di formazione di un legame ammidico

Questo anticorpo forniva una molarità effettiva di 10.5 M

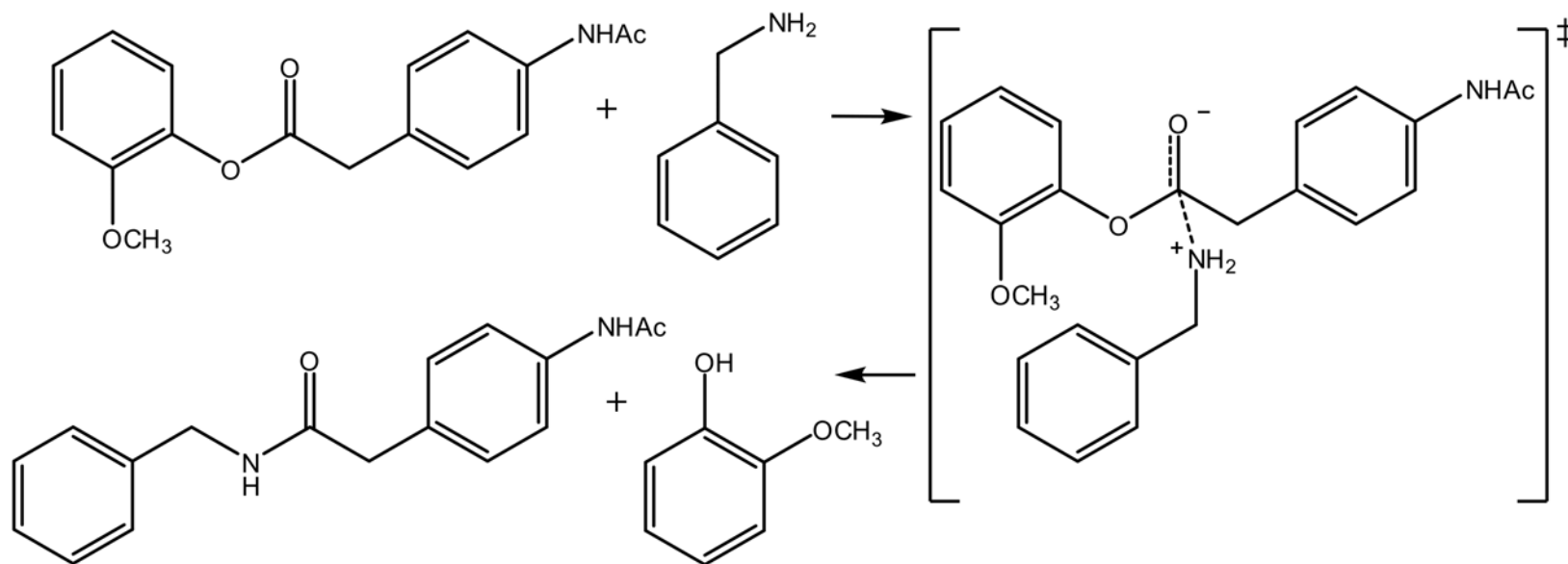
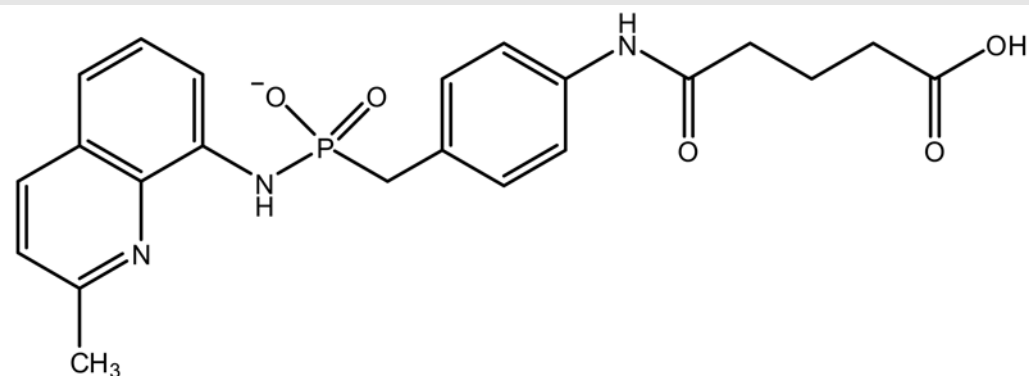



Figura 42.25. Reazione bi-molecolare di formazione di un legame ammidico


Condensazione di peptidi

 La condensazione di grandi frammenti peptidici provenienti da un sintetizzatore è lenta in soluzione e soggetta a molte reazioni collaterali non desiderate.

Perciò la reazione di ligasi di frammenti peptidici (> 50 amminoacidi) rappresenta un ostacolo alla sintesi *de novo* di grandi proteine


Gli anticorpi usando le strategie descritte possono essere disegnati per avvicinare gli appropriati gruppi terminali carbossilico ed amminico (gruppi di protezione non sarebbero necessari) nel sito combinatorio e per catalizzare la reazione di formazione del legame peptidico

Condensazione aldolica

 Un'altra classe di reazioni bi-molecolari che può essere catalizzata con questa strategia è la condensazione aldolica

- un esempio di questa classe di reazioni è la formazione di fruttosio 1,6 difosfato da diidrossiacetone-fosfato e gliceraldeide-3-fosfato che è catalizzata dall'enzima aconitasi

Transamminazione

 Recentemente anticorpi prodotti contro una base di Schiff formata tra *p*-nitro-fenilalanina e piridossale hanno catalizzato una reazione di transamminazione tra piridossamina ed il corrispondente α -chetoacido

42.7. Utilizzo di cofattori

Molti enzimi utilizzano cofattori non amminoacidici per catalizzare reazioni. Importanti membri di questa classe di enzimi includono:

- citocromo P450 (Fe-eme)
- α -chetoacido deidrogenasi (tiamina pirofosfato)
- D-amminoacido ossidasi (flavina)
- alanina racemasi (piridossal fosfato)

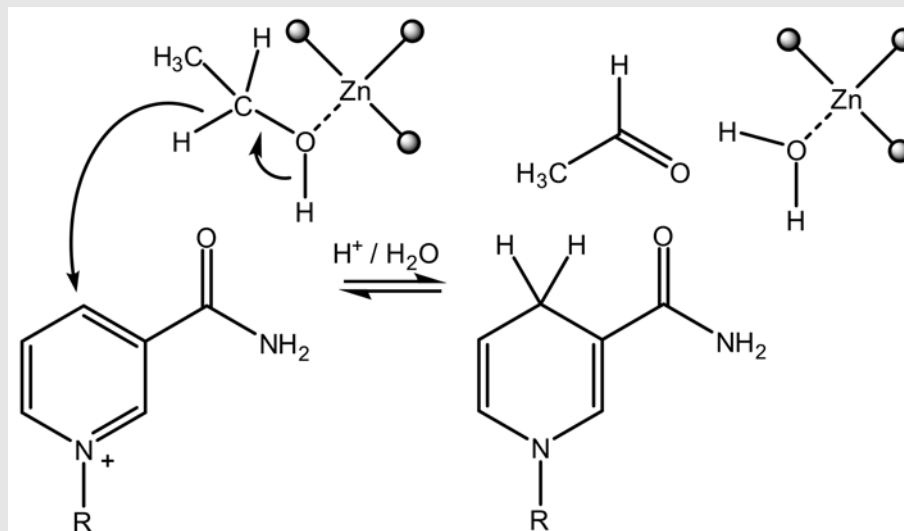


Figura 42.26. Esempio enzimatico: l'enzima alcool deidrogenasi usa un complesso dello zinco bivalente Zn(II) per polarizzare l'ossigeno alcolico allo scopo di facilitare il trasferimento dell'idruro dall'alcool ad un secondo cofattore, NAD⁺, che agisce come un accettore di elettroni



Per estendere la catalisi mediata da anticorpi a reazioni con alte richieste energetiche, si devono usare strategie che permettano l'incorporazione di cofattori nei siti di legame



Per estendere la catalisi mediata da anticorpi le reazioni di ossido-riduzione e le reazioni idrolitiche con alte richieste energetiche, possono essere catalizzate da cofattori flavinici

A questo scopo sono stati indotti anticorpi contro il cofattore flavinico

Gli anticorpi ottenuti contro la forma ossidata legano questa forma con una affinità 4×10^4 più alta rispetto alla forma ridotta

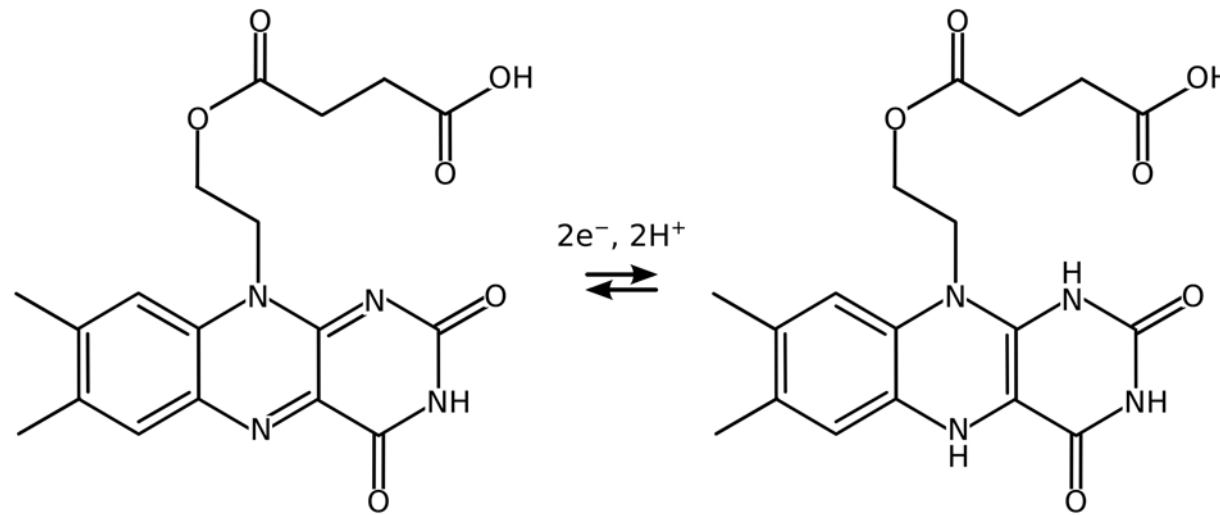


Figura 42.27. I tre anelli sono complanari nella forma ossidata di flavina (a sinistra)

La forma ridotta (a destra) ha una distribuzione di elettroni sostanzialmente differente ed ha anche una diversa conformazione. La forma ridotta, infatti, ha una forma a farfalla a causa della ibridazione sp^3 (a geometria tetraedrica) dei due atomi di azoto nell'anello centrale



Incorporando siti di legame per il substrato adiacenti alla flavina, si possono quindi fare riduzioni chimiche stereo-controllate

42.7.1. IDROLISI DEL LEGAME PEPTIDICO

☞ Sono stati generati anticorpi verso un complesso peptide-cofattore capaci di catalizzare l'idrolisi di un legame peptidico Gly-Phe

Benché sia stato usato come cofattore nella struttura immunogena un complesso trienico di Co (III) inerte, i 14 anticorpi ottenuti erano in grado di legare tutti e 13 i diversi complessi trienici provati

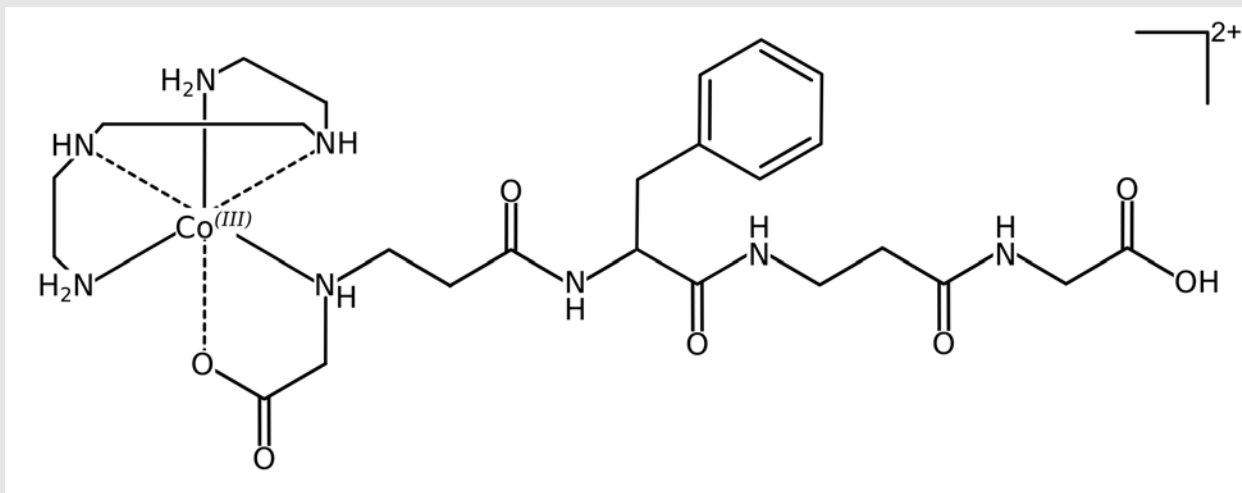


Figura 42.28. Complesso trienico di Co (III) inerte

☞ In presenza di una varietà di complessi metallici trienici due di questi anticorpi catalizzarono la rottura del legame peptidico Gly-Phe con un numero di *turnover* di $6 \times 10^{-4} \text{s}^{-1}$

Sorprendentemente il legame Gly-Phe idrolizzato è quello a fianco del legame maggiormente indicato come legame idrolizzabile secondo analisi chimica e strutturale

☞ Un esempio molto particolare di anticorpo catalitico in grado di rompere un legame peptidico è il caso di due auto-anticorpi umani IgG in VIP (*vasoactive intestinal peptide*) tra i residui Gln16 e Met17

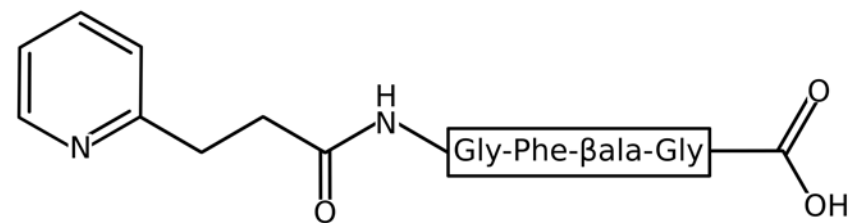


Figura 42.29. Peptide

42.8. Principali fonti utilizzate

Blackburn, G.M., Kang, A.S., Burton, D. (1989) Catalytic antibodies. *Biochem. J.* 262, 381-390

Benkovic, S.J., Napper, A.D., Lerner, R.A. (1988) Catalysis of a stereospecific bimolecular amide synthesis by an antibody. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85, 5355-5358

Deng, S.X., de Prada, P., Landry, D.W. (2002) Anticocaine catalytic antibodies. *J Immunol. Methods* 269, 299-310

Hanson, C.V., Nishiyama, Y., Paul, S. (2005) Catalytic antibodies and their applications. *Curr. Op. Biotech.* 16, 631-636

Hilvert, D., Nared, K.D. (1988) Stereospecific Claisen rearrangement catalyzed by an antibody. *J. Am. Chem. Soc.* 110, 5593-5594

Lacroix-Desmazes, S., Wootla, B., Delignat, S., Dasgupta, S., Nagaraja, V., Kazatchkine, M.D., Kaveri, S.V. (2006) Pathophysiology of catalytic antibodies. *Immunol. Lett.* 103, 3-7

Nevinsky, G.A. (2011) Natural catalytic antibodies in norm, autoimmune and viral diseases. *Recent Res. in Mod. Med.* 321-323 at www.wseas.us ISBN: 978-960-474-278-3

Nevinsky, G.A., Buneva, V.N. (2003) Catalytic antibodies in healthy humans and patients with autoimmune and viral diseases. *J. Cell. Mol. Med.* 7, 265-276

Paul, S., Nishiyama, Y., Planque, S., Karle, S., Taguchi, H., Hanson, C., Weksler, M.E. (2005) Antibodies as defensive enzymes. *Springer Semin. Immunopathol.* 26, 485-503

Stewart, J.D., Liotta, L.J., Benkovic, S.J. (1993) Reaction mechanisms displayed by catalytic antibodies. *Acc. Chem. Res.* 26, 396-404

Wentworth, P.Jr., Jandat, K.D. (1998) Catalytic antibodies. *Curr. Op. Chem. Biol.* 2, 138-144

Siti web

wseas.us/e-library

visitato il 28/09/2011

accessibile il 02/07/2012

chemistry.msu.edu/C_Frawley

visitato il 28/09/2011

accessibile il 02/07/2012



43. Appendice 3: i micobatteri

II edizione

Luigi Barbieri, Giovanna Testa e Roberto Rimondini-Giorgini



(vale per tutto il capitolo)

43. Appendice 3: i micobatteri.....	1353		
43.1. I MICOBATTERI	1355		
43.1.1. Classificazione clinica operativa dei micobatteri tubercolari.....	1355		
43.1.2. Caratteristiche generali.....	1356		
43.2. LA TUBERCOLOSI	1357		
43.2.1. Serbatoio d'infezione.....	1360		
43.2.2. Vie di trasmissione.....	1360		
43.3. PATOGENESI	1361		
43.3.1. Predisposizione genetica.....	1361		
43.3.2. Dall'infezione alla malattia.....	1361		
43.3.3. Infezione primaria.....	1362		
43.3.4. Tubercolosi secondaria.....	1363		
43.3.5. Evoluzione della malattia tubercolare.....	1364		
43.3.6. Storia naturale della malattia.....	1365		
43.4. PATOGENESI E SISTEMA IMMUNITARIO.....	1366		
43.4.1. Infezione e colonizzazione dei macrofagi.....	1366		
43.4.2. Virulenza dei bacilli tubercolari.....	1367		
43.4.3. Resistenza innata all'infezione.....	1367		
43.4.4. La risposta dell'ospite.....	1368		
43.4.5. Attivazione del sistema immunitario.....	1368		
43.4.6. La risposta immunitaria nella tubercolosi.....	1369		
43.4.7. La formazione dei granulomi: i tubercoli.....	1370		
43.4.8. La risposta di attivazione macrofagica.....	1372		
43.4.9. La reazione di ipersensibilità ritardata.....	1372		
43.4.10. Ruolo dei monociti/macrofagi.....	1374		
43.4.11. Ruolo dei linfociti T.....	1375		

43.4.12. Componenti lipidiche e proteiche dei micobatteri.....	1375	43.6.2. Raccolta dei campioni.....	1383
43.5. DIAGNOSI MICROBIOLOGICA	1376	43.6.3. Conservazione ed invio.....	1384
43.5.1. Ricerca microscopica di bacilli acido/alcool resistenti (BAAR).....	1377	43.6.4. Processazione (in laboratorio).....	1384
43.5.2. Esame colturale.....	1378	43.6.5. Referto.....	1384
43.5.3. Test alla tubercolina (TST, tuberculin skin test).....	1379	43.7. TERAPIA ANTIBIOTICA	1385
43.5.4. Amplificazione degli acidi nucleici.....	1382	43.7.1. Farmaco-resistenza.....	1387
43.6. PROCEDURE PER LA DIAGNOSI MICROBIOLOGICA.....	1383	43.8. LEBBRA (OPZIONALE).....	1388
43.6.1. Richiesta.....	1383	43.9. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1391



43.1. I micobatteri

43.1.1. CLASSIFICAZIONE CLINICA OPERATIVA DEI MICOBATTERI TUBERCOLARI

Tabella 44.79: Classificazione clinica operativa dei micobatteri tubercolari

Actinomycetales (ordine), **Mycobacteriaceae** (famiglia)

Responsabili delle varie forme di tubercolosi:

Mycobacterium tuberculosis complex

- *M. tuberculosis* (in passato *M. tuberculosis hominis* o bacillo di Koch)
- *M. bovis*
- altri più rari

Mycobacterium avium complex

- *M. avium*
- *M. intracellulare*
- altri più rari

Mycobacterium terrae complex

Mycobacterium fortuitum complex

Responsabili di altre malattie da micobatteri:

- *Mycobacterium leprae*
- altri più rari

43.1.2. CARATTERISTICHE GENERALI

☞ Il *Mycobacterium tuberculosis* è un batterio a forma di bastoncello, asporigeno, aerobio, $0.2-0.5 \times 2-4 \mu\text{m}$

Componenti caratteristiche:

- parete cellulare ricca di glicolipidi (lipo-arabino-mannani, LAM)
- proteine (PPD, *protein purified derivative*)

☞ La parete glico-lipidica conferisce una serie di proprietà:

- rende l'assorbimento di nutrienti lento con conseguente replicazione rallentata (mediamente 48 h)
- rende il batterio resistente all'ambiente esterno
- rende il batterio resistente alla fagocitosi ed alla uccisione da parte dei macrofagi
- rende il batterio impermeabile a molti antibiotici
- rende il batterio poco colorabile con il metodo di Gram (anche se appartiene per struttura ai Gram-positivi)
- rende il batterio resistente alla decolorazione con alcool-acido nel metodo di Ziehl-Nielsen

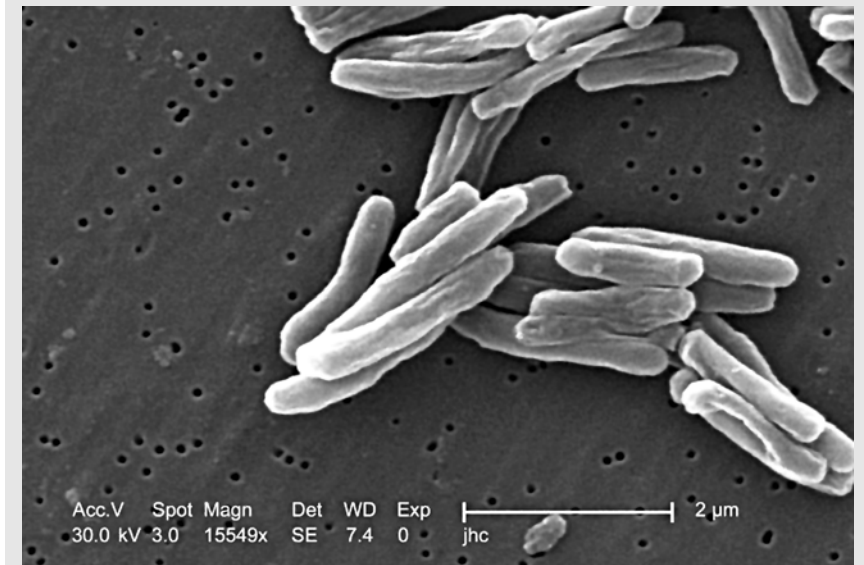


Figura 43.1. *Mycobacterium tuberculosis* al microscopio elettronico a scansione (in alto) e trasmissione (in basso). Immagini public domain fornite da CDC/Dr. Ray Butler (in alto); Janice Carr e CDC/Elisabeth "Libby" White (in basso)

43.2. La tubercolosi



La tubercolosi ha una lunga storia

Era presente già in periodi pre-storici

Ha lasciato il suo segno indelebile sulle attività umane creative, musicali, artistiche e letterarie

Ha segnato l'avanzamento delle scienze biomediche e della cura della salute

Il suo agente eziologico, il *Mycobacterium tuberculosis*, nelle sue varie specie e sottospecie si è co-evoluto con il genere umano e la sua presenza è stata osservata in gran parte delle popolazioni antiche e moderne

Il *M. tuberculosis* ha probabilmente ucciso più esseri umani di tutti gli altri patogeni (Daniel 2006)


La tubercolosi è stata oggetto di campagne intensissime di lotta, che hanno visto la sua prevalenza scemare nelle società ad elevato tenore socio-economico

Ma la tubercolosi non è stata vinta, è ancora presente e sta presentando aspetti di resistenza ai farmaci che la rendono un problema sanitario primario




Figura 43.2.
Simbolo della lotta alla tubercolosi sino agli anni '70 del secolo scorso


Epidemiologia

 La tubercolosi rappresenta una minaccia globale (i dati seguenti si riferiscono al 2009 e sono stati pubblicati nel 2010 dal WHO, *World Health Organization*):

- 2,000 milioni infetti - 13.7 milioni di ammalati
- 9.4 milioni di nuovi casi
- 1.7 milioni di morti

 AIDS e tubercolosi, una *liaison* pericolosa

- >1.37 milioni di co-infettati
- >0.38 milioni di morti aggiuntive

 Misure di controllo

● *chemioterapia:*

- funziona, ma con problemi
- sta aumentando l'incidenza di **tubercolosi MDR** (*multi drug resistance*)
> 0.5 milioni di infetti con tubercolosi MDR. (l'aumento dei costi della terapia di una infezione MDR è di 100 volte)
- sta comparando la forma di **tubercolosi XDR** (*extensively drug resistance*), caratterizzata da inefficacia della terapia sia con farmaci di prima scelta che con farmaci di seconda scelta: è frequentemente letale

● *vaccinazione:*

- i vaccini sino ad ora sperimentati non hanno dato risultati soddisfacenti, in particolare in aree a basso sviluppo socio-sanitario, dove la tubercolosi è maggiormente prevalente e dove sarebbero più utili
- sono in via di valutazione nuovi approcci

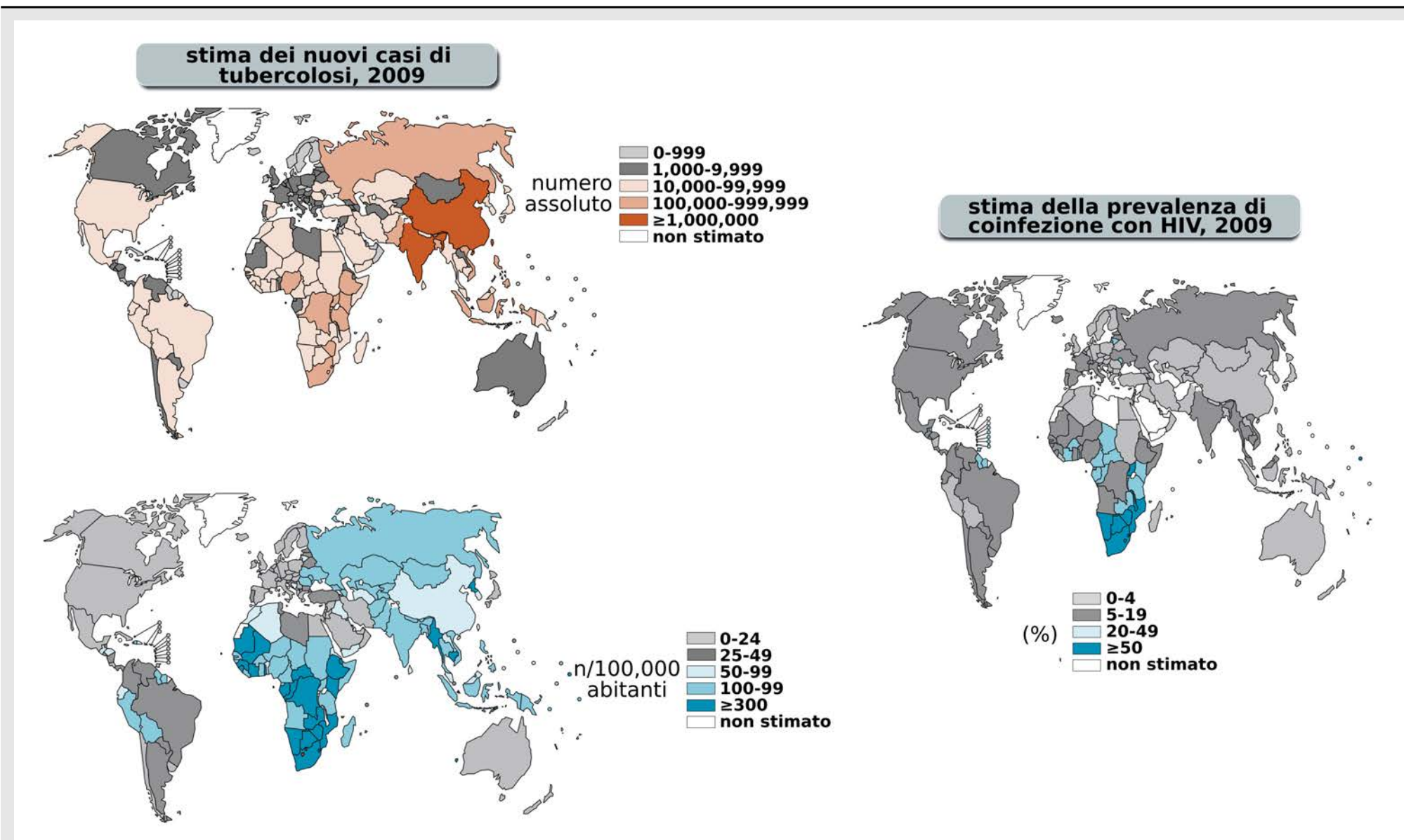




Figura 43.3. Variazione dell'incidenza della tubercolosi in Africa in rapporto con l'infezione concomitante con HIV. Dati da World Health Organization (2010)

43.2.1. SERBATOIO D'INFEZIONE

-  I pazienti a rischio di trasmettere l'infezione tubercolare (contagiosi) sono quelli con tubercolosi **aperta**
- Si parla tubercolosi aperta quando il paziente emette nell'ambiente bacilli BAAR (bacilli alcool-acido resistenti)
- i pazienti più contagiosi sono quelli con malattia polmonare cavernosa
 - i pazienti positivi all'esame colturale, ma con striscio dello sputo negativo, sono scarsamente contagiosi
 - i pazienti con tubercolosi polmonare, esame colturale negativo o con tubercolosi extra-polmonare sono essenzialmente non contagiosi
 - i pazienti co-infettati con HIV (*human immunodeficiency virus*) avendo una reazione cavitaria polmonare ridotta sono generalmente meno contagiosi dei pazienti non co-infettati
-

43.2.2. VIE DI TRASMISSIONE

-  Il *M. tuberculosis* viene comunemente trasmesso da una persona con tubercolosi aperta tramite nuclei infettivi sotto forma di aerosol che si formano durante la tosse, gli starnuti, od anche il semplice parlare
- si possono emettere sino a 3,000 nuclei infettivi per singolo colpo di tosse
 - le gocce di aerosol si seccano rapidamente
 - le gocce più piccole (<5-10 µm di diametro) possono rimanere sospese nell'aria per ore e possono raggiungere le vie aeree inferiori


Altre vie di trasmissione sono rare anche se possibili (vedi la via alimentare per il *M. bovis* e la via cutanea per il *M. marinum*)

-  Il rischio di contrarre la malattia **tubercolosi** è legato a fattori estrinseci come la presenza ambientale di aerosol infettanti, la frequenza di locali male aerati ed affollati, etc.



A causa del ritardo che si osserva normalmente nel fare diagnosi e nel ricorrere alla cure, si stima che prima che un caso indice venga confermato, siano state infettate almeno altre 20 persone

43.3. Patogenesi


43.3.1. PREDISPOSIZIONE GENETICA

-  Fattori genetici giocano un ruolo importante nell'immunità innata non adattativa al *M. tuberculosis*
- Questa resistenza è di natura poligenica ed è alla base della diversa suscettibilità alla tubercolosi da parte di diverse popolazioni
- es: è stato individuato il gene Nrampl come determinante nella suscettibilità all'infezione nelle popolazione dell'Africa occidentale
- Polimorfismi in geni multipli sono associati statisticamente con diversi gradi di suscettibilità

43.3.2. DALL'INFEZIONE ALLA MALATTIA

-  Il rischio di sviluppare tubercolosi franca dopo essere stati contagiati dipende largamente da fattori endogeni
- In particolare dal livello di:
- difese individuali innate non immunologiche ed immunologiche
 - funzione dell'immunità cellulo-mediata
-  Sono molte le condizioni cliniche che favoriscono l'insorgenza della tubercolosi
- C'è una buona correlazione tra efficienza del sistema immunitario e rischio di sviluppare la tubercolosi
- Il fattore di rischio principale è la co-infezione con HIV dovuta alla carenza di linfociti T CD4⁺

43.3.3. INFEZIONE PRIMARIA

 La malattia clinicamente evidente che fa seguito alla prima infezione con *M. tuberculosis* viene chiamata **tubercolosi primaria**

La tubercolosi primaria è più comune tra i bambini e tra gli adulti immuno-compromessi

La tubercolosi primaria può essere:

- raramente severa e disseminata
 - generalmente asintomatica
-

Evoluzione dell'infezione primaria

 Alla prima infezione si forma il **complesso primario di Ranke** costituito dal focolaio primario di infezione (generalmente polmonare, **nodulo di Gohn**), linfangite e linfo-adenite loco-regionale


L'infezione primaria da luogo:


- ad una guarigione clinica ma non biologica (90-95% dei casi): rimangono, in assenza di segni e sintomi di malattia, dei bacilli silenti
 - ad una **tubercolosi primaria progressiva**
-

 La tubercolosi primaria progressiva può evolvere in vari modi:

- estensione del complesso primario con massiva caseificazione e colliquazione del focolaio di Gohn e/o dei linfonodi loco-regionali
 - disseminazione per via linfo-ematogena a cui segue una **tubercolosi miliare polmonare** o un **tubercolosi miliare sistemica** (miliare dall'aspetto delle lesioni osservate al tavolo autoptico, moltissime e delle dimensioni di grani di miglio)
-

43.3.4. TUBERCOLOSI SECONDARIA

-  ● In caso di guarigione clinica ma non biologica esiste la possibilità di sviluppare una tubercolosi secondaria anche dopo molti anni per riattivazione endogena (senza nuovo contagio)
 - La re-infezione dovuta ad un nuovo contagio di un individuo già precedentemente infettato può essere una causa di sviluppo della tubercolosi secondaria, specialmente in condizioni socio-sanitarie contraddistinte da un elevato rischio di contagio
-

-  La tubercolosi secondaria può essere:
- diffusa (tubercolosi miliare)
 - sistemica (gli organi più colpiti sono oltre al polmone: osso, rene, surrene, cute, tratto digerente, organi sessuali femminili, meningi)
 - d'organo (limitata ad un singolo organo)
-

 La tubercolosi secondaria ha una evoluzione clinica simile a quella della tubercolosi primaria progressiva

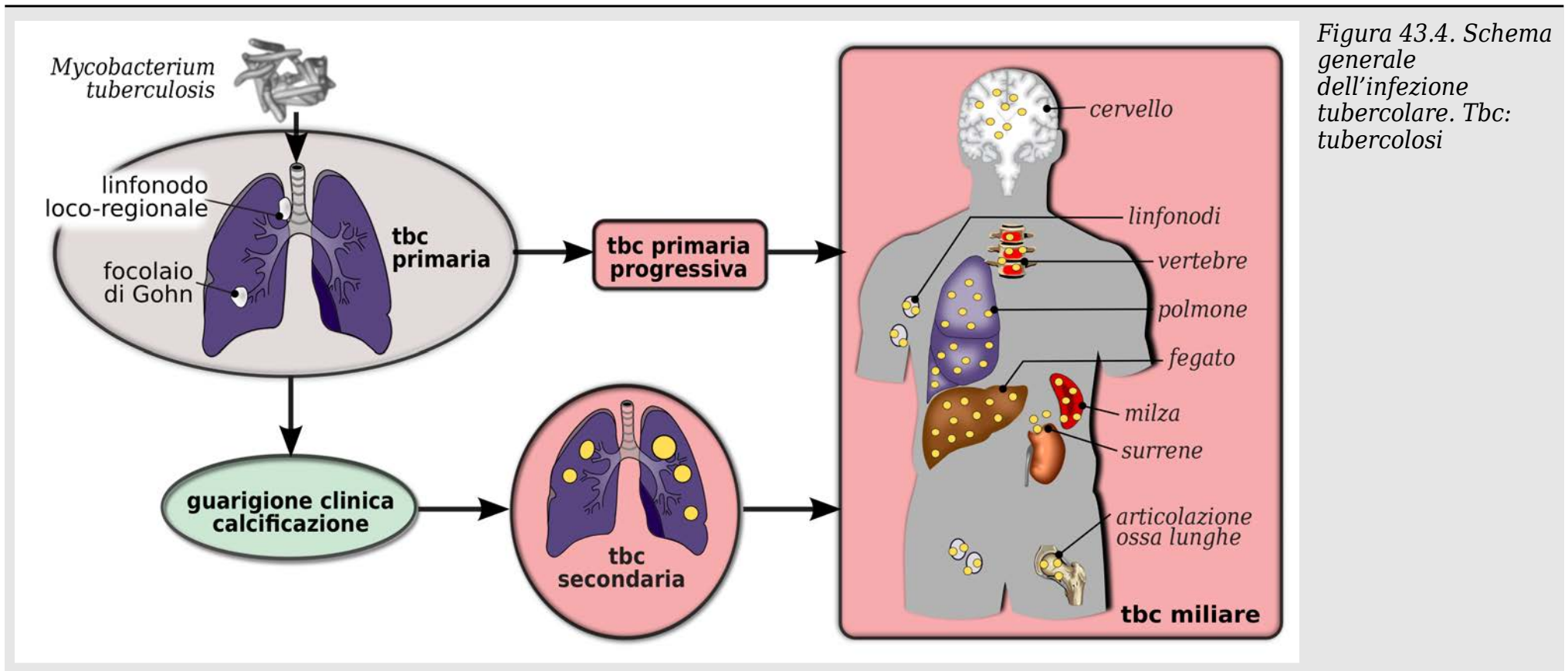
43.3.5. EVOLUZIONE DELLA MALATTIA TUBERCOLARE

Figura 43.4. Schema generale dell'infezione tubercolare. Tbc: tubercolosi

Evoluzione morfologica in caso di guarigione clinica:



- fibrosi nel sito della lesione parenchimale polmonare
- eventuale linfangio-sclerosi
- fibrosi dei linfonodi loco-regionali con eventuale calcificazione

43.3.6. STORIA NATURALE DELLA MALATTIA



Studi storici condotti prima dell'avvento della chemioterapia indicano che la tubercolosi non trattata è generalmente letale

- un terzo dei pazienti moriva entro un anno dalla diagnosi
- la metà dei pazienti moriva entro 5 anni
- tra i sopravvissuti oltre i 5 anni due terzi andavano incontro a remissione e non erano più infettivi, mentre il rimanente terzo continuava ad essere contagioso



Con l'avvento della chemioterapia la prospettiva generale è quella della cura (guarigione clinica e biologica)

Le eccezioni (frequenti) sono:

- immuno-depressione
- infezione con ceppi farmaco-resistenti (in forte crescita)

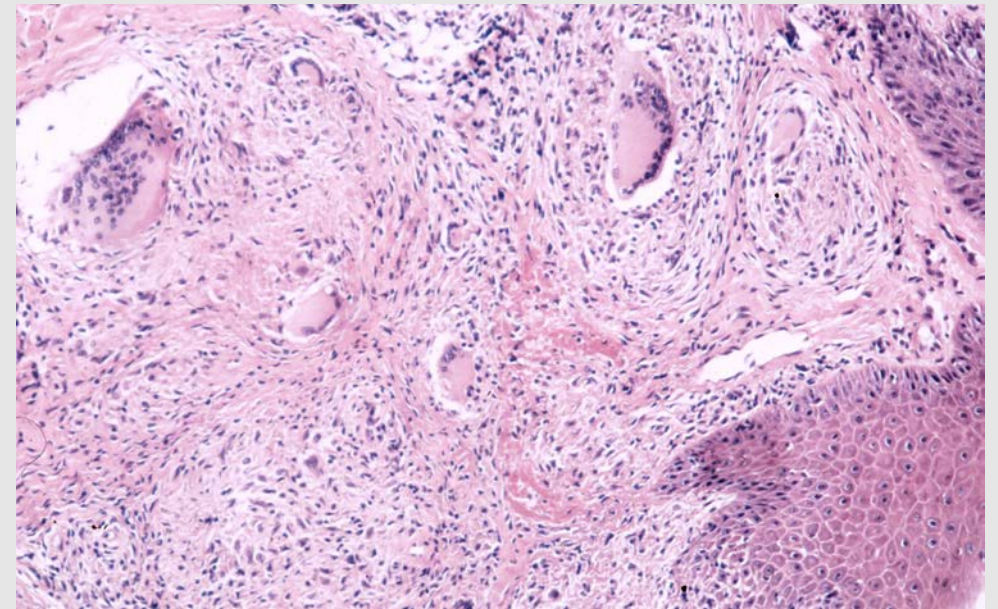







Figura 43.5. Tubercolosi cutanea (*lupus tuberculare*)

Da: collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale, Università di Bologna

43.4. Patogenesi e sistema immunitario

43.4.1. INFEZIONE E COLONIZZAZIONE DEI MACROFAGI

-  L'interazione del *M. tuberculosis* con l'ospite umano inizia con l'inalazione di goccioline contenenti i micobatteri
 - la maggior parte dei micobatteri inalati rimane intrappolata nelle vie aeree superiori nello strato di muco e viene espulsa dal movimento ciliare, solo una frazione (<10%) raggiunge gli alveoli
 -  Negli alveoli i macrofagi alveolari (non ancora attivati) fagocitano i bacilli
 - L'ingresso dei bacilli nei macrofagi viene indotto dal legame non specifico della cellula batterica con svariate diverse molecole della superficie cellulare
 -  Quando si forma il fagosoma, la sopravvivenza del micobatterio al suo interno dipende primariamente da ridotta acidificazione
 - la ridotta acidificazione è dovuta al mancato accumulo di proton-adenosina-trifosfatasi (enzima che pompa protoni all'interno del fagosoma)
 -  Si genera una serie di eventi innescati dalla componente della parete **lipo-arabino-mannano** (LAM), eventi protettivi per i micobatteri
 - LAM inibisce l'aumento di Ca^{2+} intra-cellulare
 - la via Ca^{2+} /calmodulina (che conduce alla fusione del fagosoma con i lisosomi) viene bloccata
 - i bacilli sopravvivono nei fagosomi
 - i bacilli iniziano a replicarsi nei fagosomi
 -  I macrofagi carichi di micobatteri vanno incontro a lisi e rilasciano la progenie di micobatteri
-

43.4.2. VIRULENZA DEI BACILLI TUBERCOLARI


 Sono stati identificati alcuni geni in grado di:

- conferire virulenza al *M. tuberculosis*
- conferire resistenza agli antibiotici

I principali geni sino ad ora identificati sono:


- gene *katG*: codifica per enzimi catalasi/perossidasi che proteggono contro lo stress ossidativo
- gene *rpoV*: inizia la trascrizione di molti geni implicati con la virulenza
- gene *erp A* codifica per una proteina richiesta per la moltiplicazione batterica
- gene della resistenza alla rifampicina

43.4.3. RESISTENZA INNATA ALL'INFEZIONE

 Fattori genetici dell'ospite giocano un ruolo chiave nella resistenza innata non immune all'infezione con *M. tuberculosis*

- gene *Nramp1* (*natural resistance-associated macrophage protein 1*) gioca un ruolo regolatorio nella resistenza/suscettibilità ai micobatteri tra le popolazioni dell'Africa occidentale
 - polimorfismi per HLA (*histocompatibility leukocyte antigen*), IFN- γ (interferone γ), TGF- β (*T cell growth factor β*), IL-10 (interleuchina-10), MBP (*mannose-binding protein*), IFN- γ R (recettore per IFN- γ), TLR-2 (*Toll-like receptor-2*), recettore per la vitamina D, e IL-1, sono stati variamente associati con aumentata suscettibilità allo sviluppo di tubercolosi
-


43.4.4. LA RISPOSTA DELL'OSPITE

-  Nello stadio iniziale dell'interazione ospite batterio si possono verificare due situazioni
- si ha la fusione tra fagosomi e lisosomi: i bacilli non sopravvivono
 - la fusione non avviene in maniera efficace: i bacilli iniziano a moltiplicarsi e la cellula infetta finisce con andare incontro a lisi

Iniziano quindi le risposte immuni umorale e cellulo-mediata

Questi stadi iniziali dell'infezione sono di norma asintomatici





43.4.5. ATTIVAZIONE DEL SISTEMA IMMUNITARIO

-  Con la lisi cellulare una serie di mediatori chimici vengono rilasciati, tra cui:
- componenti del complemento
 - molecole di origine batterica
 - citochine

I mediatori reclutano ulteriori macrofagi di derivazione monocitaria (incluse cellule dendritiche)

Dopo la fagocitosi di prodotti micobatterici i macrofagi migrano nei linfonodi e presentano gli antigeni micobatterici ai linfociti T

43.4.6. LA RISPOSTA IMMUNITARIA NELLA TUBERCOLOSI

-  Dopo 2-4 settimane dall'infezione, si sviluppano due risposte immunitarie verso il *M. tuberculosis*:
- una risposta cellulo-mediata che porta alla attivazione dei macrofagi
 - una risposta che conduce a lesione tissutale
-
-  La risposta di **attivazione macrofagica** è dovuta ai linfociti T che attraverso il rilascio di citochine attivano i macrofagi
- i macrofagi attivati acquistano una maggiore capacità di uccisione e degradazione dei micobatteri
-
-  La risposta con lesione tissutale porta a una **reazione DTH** (*delayed-type hypersensitivity*, ipersensibilità ritardata) verso componenti batterici
- Questa risposta
- distrugge i macrofagi non attivati che contengono i micobatteri in moltiplicazione
 - causa necrosi dei tessuti coinvolti
-
-  Benché entrambe queste risposte possano inibire la crescita dei micobatteri, il tipo di tubercolosi che si produrrà dipende dal loro bilanciamento
-

43.4.7. LA FORMAZIONE DEI GRANULOMI: I TUBERCOLI

Con lo sviluppo dell'immunità adattativa e l'accumulo di macrofagi attivati nel sito di lesione primaria, si formano granulomi: i **tubercoli**

I tubercoli sono formati da accumuli di linfociti e macrofagi attivati

I macrofagi attivati evolvono verso la formazione di cellule giganti e cellule epitelioidi (cellule così chiamate perché il loro essere molto vicine tra loro conferisce un aspetto istologico simil-epiteliale)

La risposta granulomatosa può limitare la crescita dei micobatteri

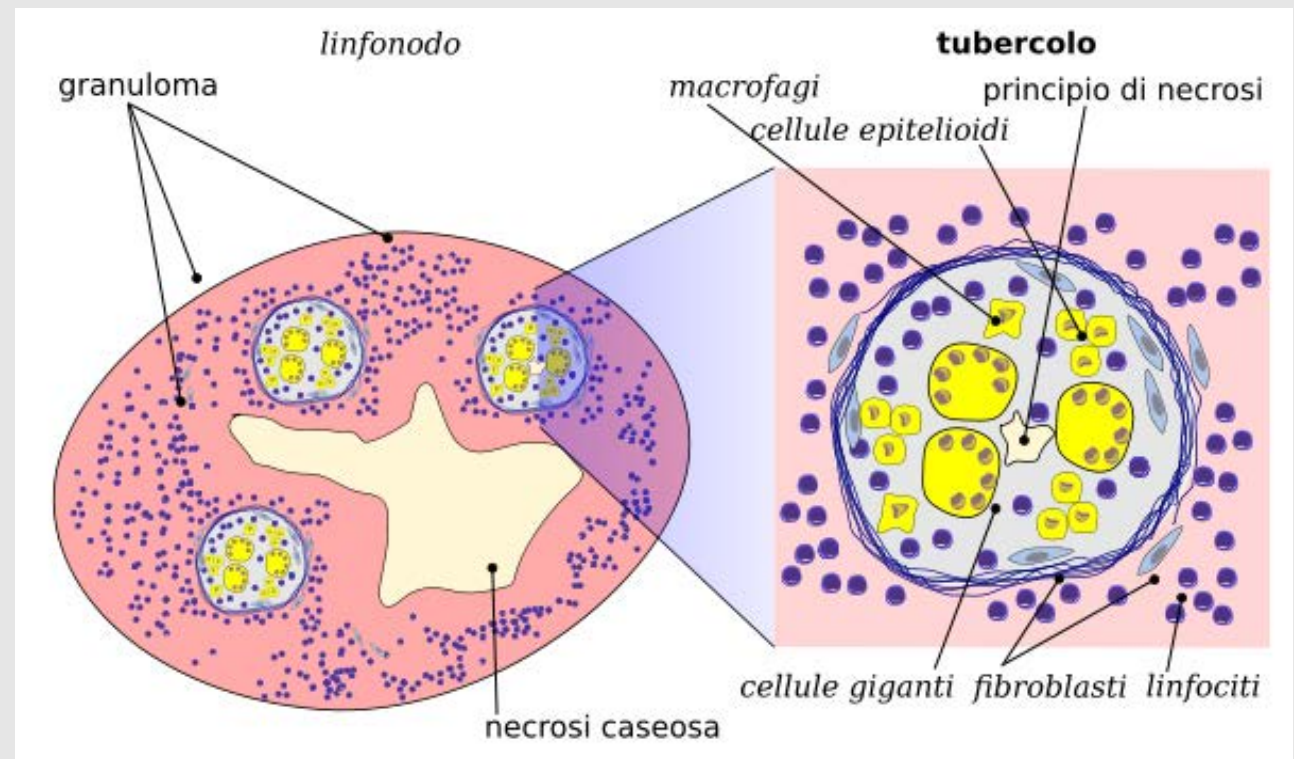


Figura 43.6. Schema generale dell'infezione tubercolare in un linfonodo

La risposta granulomatosa distrugge i macrofagi e produce a volte necrosi all'interno del tubercolo

Il *M. tuberculosis* può sopravvivere nel granuloma tubercolare, anche se la sua crescita è rallentata nell'ambiente necrotico ed in presenza di bassa tensione di ossigeno

Le lesioni possono alla stesso tempo:

- risolversi evolvendo in fibrosi con l'eventuale calcificazione delle zone di necrosi
- mantenere lo stato infiammatorio e presentare una necrosi in espansione

Granuloma tubercolare

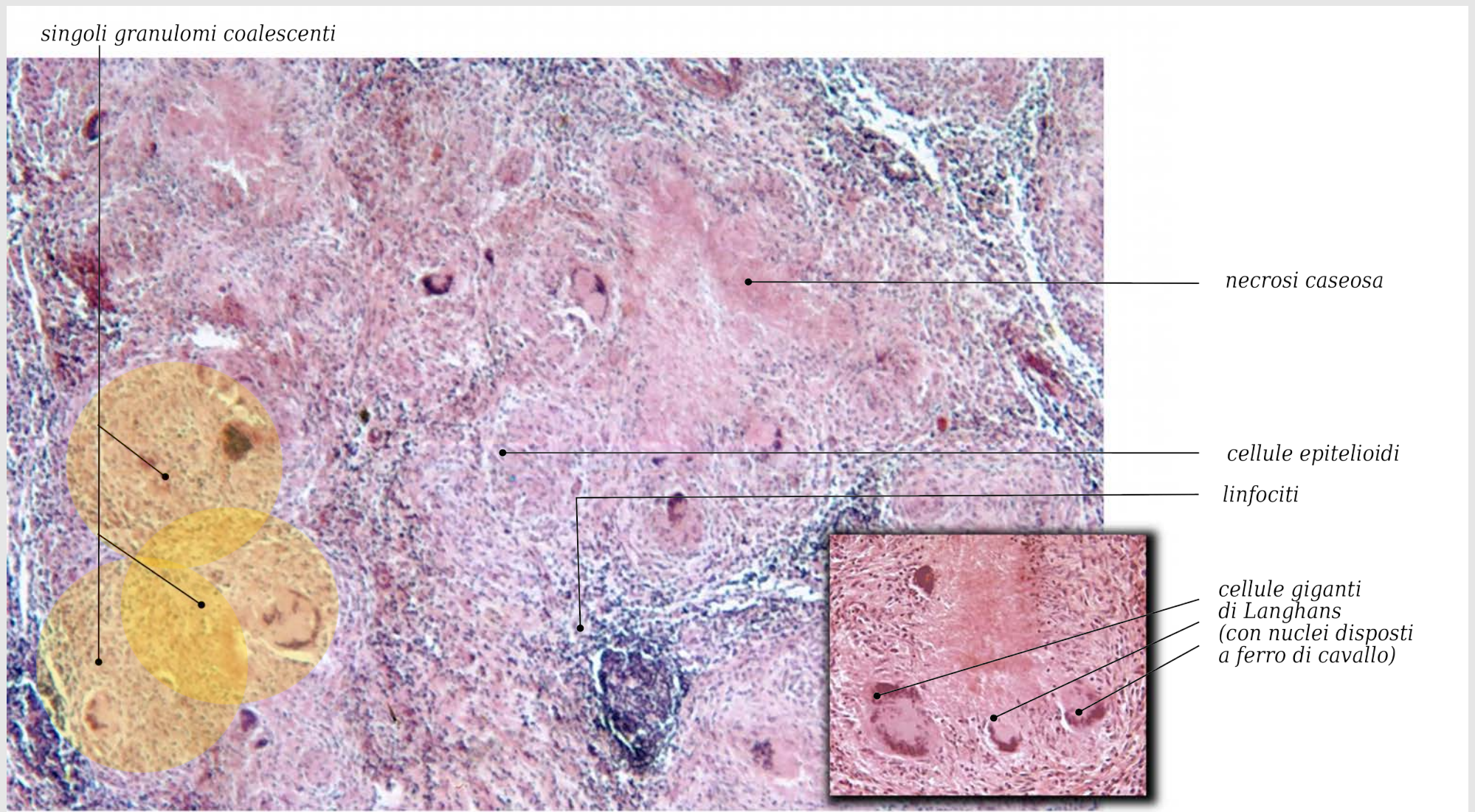





Figura 43.7. Tuberculosis linfonodale. Da: collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

43.4.8. LA RISPOSTA DI ATTIVAZIONE MACROFAGICA


-  La risposta cellulo-mediata è critica negli stadi iniziali della tubercolosi
- Nella maggior parte dei pazienti infetti i macrofagi locali vengono attivati quando gli antigeni micobatterici processati dai macrofagi stimolano i linfociti T al rilascio di numerose citochine
- I macrofagi attivati si accumulano attorno al centro della lesione e neutralizzano efficacemente i bacilli tubercolari senza causare ulteriore distruzione tissutale
- Nella parte centrale della lesione il materiale necrotico presente ha l'aspetto macroscopico simile a ricotta, da cui il nome di necrosi caseosa

-  Anche quando la lesione va incontro a riparazione/guarigione, bacilli vitali possono rimanere silenti all'interno dei macrofagi o nel materiale necrotico stesso per molti anni
- Queste lesioni con guarigione clinica ma non biologica presenti nel parenchima polmonare o nei linfonodi possono andare incontro a calcificazione


43.4.9. LA REAZIONE DI IPERSENSIBILITÀ RITARDATA

-  In una minoranza di casi la risposta di attivazione macrofagica è debole, e la crescita dei micobatteri può essere bloccata solo da una reazione di ipersensibilità ritardata intensa, che
- porta ad una vasta distruzione tissutale polmonare
 - queste lesioni tendono ad allargarsi progressivamente coinvolgendo il tessuto adiacente
 - al centro della lesione il materiale necrotico caseoso si liquefà
 - vengono invase le pareti bronchiali ed i vasi ematici che vengono distrutti con la formazione di caverne
-

Diffusione esterna

 Il materiale liquefatto, contenente un elevato numero di bacilli vitali raggiunge le vie aeree e viene riversato nell'ambiente attraverso la tosse od il parlare


Diffusione interna


 Negli stadi precoci dell'infezione i bacilli vengono trasportati dai macrofagi ai linfonodi da dove essi hanno accesso al torrente ematico disseminandosi così in tutto il corpo


Le lesioni diffuse seguono la stessa storia naturale di quelle primarie polmonari


Nei bambini con una immunità naturale scarsa, la disseminazione ematogena può esitare in tubercolosi miliare o meningite tubercolare, spesso fatali

43.4.10. RUOLO DEI MONOCITI/MACROFAGI

-  L'immunità cellulo-mediata gioca un ruolo centrale nella risposta difensiva contro il *M. tuberculosis*
Il ruolo dell'immunità umorale è incerto e probabilmente marginale
- es.: anticorpi anti LAM potrebbero prevenire la disseminazione dei micobatteri nei bambini
-

-  Nell'immunità cellulo-mediata due tipi di cellule sono essenziali:
- macrofagi che fagocitano direttamente i bacilli tubercolari
 - linfociti T che inducono protezione attraverso la produzione di citochine, in particolare IFN- γ
-

-  Dopo l'infezione con *M. tuberculosis* i macrofagi alveolari secernono diverse citochine che sono responsabili di
- eventi localizzati (es.: la formazione dei granulomi)
 - effetti sistemici (es.: febbre e perdita di peso)
-

-  Monociti e macrofagi accumulati nel sito di infezione rappresentano componenti chiave nella risposta immunitaria

Il meccanismo principale è probabilmente la produzione di NO che ha

- attività anti-micobatterica diretta
- aumenta la sintesi di citochine (es.: *tumour necrosis factor- α* , TNF- α , e interleuchina-1, IL-1) che a loro volta regolano il rilascio di composti reattivi dell'azoto

Inoltre i macrofagi possono andare incontro a apoptosi, un meccanismo difensivo che previene il rilascio di citochine e bacilli, che rimangono intrappolati nei corpi apoptotici

43.4.11. RUOLO DEI LINFOCITI T

 I macrofagi alveolari, i monociti e le cellule dendritiche rappresentano la chiave della processazione e della presentazione degli antigeni micobatterici ai linfociti T CD4⁺ e T CD8⁺


Ne risulta l'attivazione e la proliferazione dei linfociti T CD4⁺, cardini delle difese immunitarie contro il *M. tuberculosis*

Deficit quantitativi e qualitativi nella risposta CD4⁺ stanno alla base della elevatissima suscettibilità dei soggetti HIV-positivi ai micobatteri

I linfociti T CD4⁺ attivati si differenziano in linfociti produttori di citochine T_H1 o T_H2


- i linfociti T_H1 producono IFN- γ , un attivatore di macrofagi e monociti
- i linfociti T_H2 producono IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 e promuovono la risposta umorale
- l'interazione e regolazione reciproca tra le citochine determina la qualità della risposta dell'ospite

43.4.12. COMPONENTI LIPIDICHE E PROTEICHE DEI MICOBATTERI

 Composti micobatterici lipidici e proteici sono coinvolti nel riconoscimento da parte del sistema immunitario
Il *M. tuberculosis* presenta diversi antigeni proteici:

- alcuni antigeni sono presenti nel citoplasma e nella parete cellulare altri vengono secreti
 - gli antigeni secreti sono i più importanti nel determinare la risposta dei linfociti T
 - l'immunità protettiva è il risultato di reattività verso svariati antigeni micobatterici
-

43.5. Diagnosi microbiologica

-  La chiave per una diagnosi rapida di tubercolosi è il **sospetto diagnostico**
- Si parla di sospetto diagnostico perché la diagnosi non sempre è evidente
- Spesso la diagnosi di tubercolosi viene ipotizzata in presenza di un quadro radiologico anomalo in un paziente con sintomi respiratori
- in pazienti immuno-competenti sono presenti lesioni tipiche del lobo superiore maggiore è l'intervallo di tempo tra infezione e diagnosi maggiore è la probabilità di evidenziare la presenza di caverne tubercolari nel polmone
 - in pazienti immuno-compromessi si hanno spesso quadri atipici dovuti alla deficiente immunità cellulo-mediata

43.5.1. RICERCA MICROSCOPICA DI BACILLI ACIDO/ALCOOL RESISTENTI (BAAR)

☞ Una diagnosi presuntiva si basa comunemente sul reperto di bacilli alcool-acido resistenti (BAAR) all'esame microscopico di uno striscio di materiale biologico

Esame microscopico BAAR: aspetti positivi

- rapido
- economico
- non-invasivo

Esame microscopico BAAR: aspetti negativi

- sensibilità bassa (40-60%)
- specificità bassa (esistono BAAR non correlati con la tubercolosi)

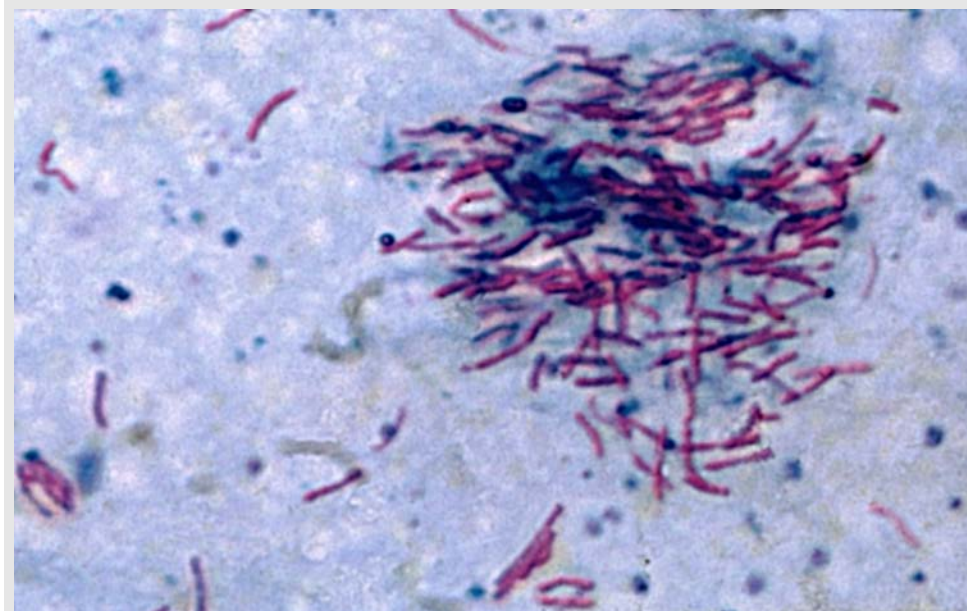



Figura 43.8. Cellule batteriche di Mycobacterium tuberculosis in sedimento urinario evidenziate con la colorazione di Ziehl-Neelsen per la alcool-acido resistenza. Questa colorazione è dovuta alla proprietà dei micobatteri di ritenere il colorante dopo trattamento con acido o alcool. Ingrandimento 100×

Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

☞ La presenza di BAAR (possibilmente confermata dalla positività ad un test di amplificazione degli acidi nucleici specifici) insieme ai segni clinici fornisce una ragionevole sicurezza diagnostica che consente di iniziare una terapia antibiotica prima del risultato dell'esame colturale che, per la lentezza di crescita dei micobatteri, può richiedere un tempo molto lungo, misurabile in settimane per il *M. tuberculosis complex*, e a volte in mesi per altri micobatteri atipici

43.5.2. ESAME CULTURALE

 La diagnosi definitiva dipende

- dall'isolamento e dall'identificazione del *M. tuberculosis* in un campione biologico

Poiché la maggior parte delle specie di micobatteri ha una crescita lenta occorrono da 1 a 8 settimane prima di osservare la crescita di colonie

Il *M. tuberculosis* può essere solo presuntivamente identificato sulla base delle caratteristiche di crescita, aspetto e colore della colonia

La genotipizzazione ci consente di avere una identificazione precisa e rapida

Test di suscettibilità ai farmaci

 Le colture di *M. tuberculosis complex* isolate dai campioni biologici devono essere saggiate per la sensibilità ai farmaci di primo livello (SIRE-P):

- streptomicina
- isoniazide
- rifampicina
- etambutolo
- pirazinamide

Per gli altri micobatteri l'eventuale antibiogramma è effettuato solo da centri di riferimento nazionali

Nel caso di resistenza ad uno o più dei farmaci sopraddetti si effettua un antibiogramma che includa i farmaci di secondo livello

I tempi necessari per la risposta all'antibiogramma sono di circa 3 settimane

43.5.3. TEST ALLA TUBERCOLINA (TST, TUBERCULIN SKIN TEST)



Nel 1891 Robert Koch scoprì che componenti del *M. tuberculosis* presenti in liquido di coltura concentrato (vecchia tubercolina) erano in grado di suscitare un risposta cutanea se iniettati sotto cute a pazienti con tubercolosi

I prodotti vennero poi parzialmente purificati per un uso più standardizzato: PPD (*protein purified derivative*)

I limiti maggiori del PPD sono rappresentati da:

- mancanza di specificità per le varie specie di micobatteri
- inconsistenza tra *batch* e *batch* di prodotto
- interpretazione soggettiva della reazione cutanea

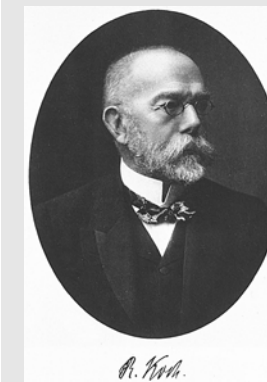


Figura 43.9.
Robert Koch.

Immagine di public domain




Il test cutaneo con la tubercolina viene usato diffusamente nello *screening* per infezioni latenti

Il saggio però ha un valore limitato nel caso di tubercolosi attiva in quanto:

- sensibilità bassa
- specificità limitata
- falsi negativi in caso di tubercolosi avanzata
- falsi negativi in caso di immuno-depressione
- falsi positivi per infezioni con micobatteri non tubercolari
- falsi positivi per precedente vaccinazione

Meccanismo della reazione alla tubercolina (reazione di Mantoux)

 Contemporaneamente allo stabilirsi di immunità contro il *M. tuberculosis*, compare uno stato di ipersensibilità ritardata a prodotti micobatterici

Questa reattività è alla base del test cutaneo alla tubercolina (TST, *tuberculin skin test*)

Il TST viene praticato per l'individuazione di tubercolosi in pazienti senza sintomi

Il meccanismo cellulare alla base del TST è legato ai linfociti CD4⁺ sensibilizzati che si accumulano nel sito cutaneo dove è stato introdotto l'antigene, e proliferano producendo citochine

 Se il test risulta negativo vale una delle seguenti:

- il soggetto non è mai entrato in contatto con il *M. tuberculosis*
 - il soggetto è immuno-depresso: potrebbe non essere mai entrato in contatto con *M. tuberculosis* o potrebbe avere una infezione da latente ad attiva
 - il soggetto è nella fase terminale della tubercolosi: paralisi immunitaria (si tratta della negativizzazione di un test in passato positivo)
-

 Se il test risulta positivo

- il soggetto è stato immunizzato in passato
 - il soggetto ha una tubercolosi in atto (specie a seguito di una positivizzazione di un test precedentemente negativo o ingravescente)
 - il soggetto è stato in passato infettato con *M. tuberculosis* (anche con malattia clinicamente silente) con guarigione clinica ma non biologica; permangono rischi di re-infezione
-

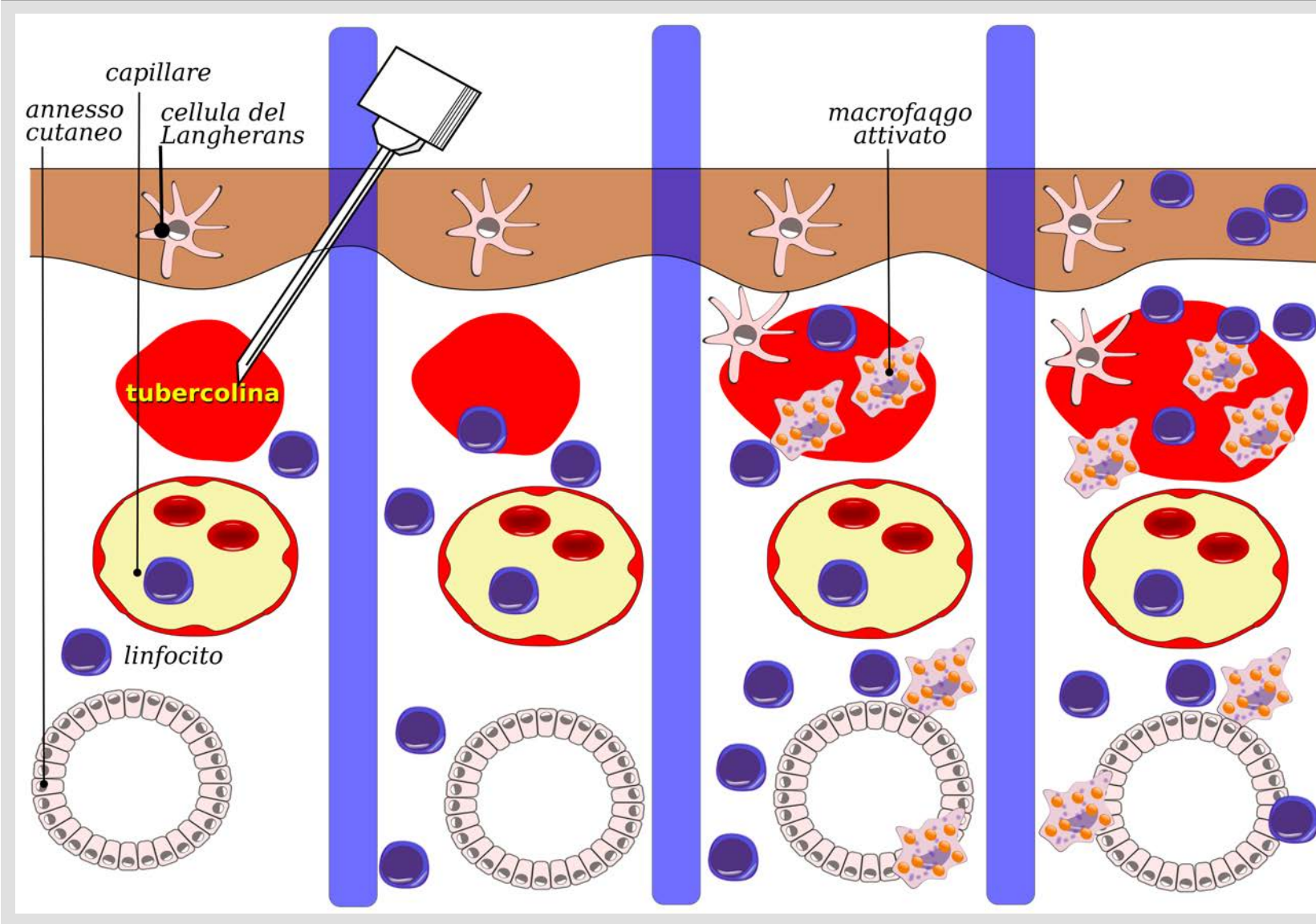
Intra-dermo reazione di Mantoux

Figura 43.10. Ipersensibilità di tipo tubercolinico

Dopo 12 ore dall'iniezione intra-dermica di tubercolina i linfociti iniziano a migrare dai vasi ematici locali e si accumulano intorno agli annessi cutanei


Dopo 48 ore compaiono i macrofagi e le cellule del Langherans migrano dall'epidermide al derma

Il traffico cellulare persiste anche nelle successive 24 ore, e sui cheratinociti compaiono le molecole di classe II

Da questo momento si innesca la flogosi


Liberamente tratto da Roitt (1993)

43.5.4. AMPLIFICAZIONE DEGLI ACIDI NUCLEICI

 Esistono alcuni saggi diagnostici per la tubercolosi basati sull'amplificazione di acidi nucleici sia da campione che da brodo/terreno di coltura

- permettono una diagnosi in tempi molto ristretti (meno di un giorno)
 - hanno una sensibilità e specificità di poco inferiore a quella dell'esame colturale
 - trovano la massima utilità nel confermare la diagnosi in caso di test microscopico positivo per BAAR
 - possono essere usati anche nella tubercolosi polmonare BAAR-negativa o tubercolosi extra-polmonare
 - possono essere utilizzati nella diagnosi di tubercolosi latente
-

Saggi per il rilascio di IFN- γ (*IFN- γ release assay, IGRA*)

 Sono disponibili comunemente due saggi *in vitro* che misurano il rilascio di IFN- γ (*IFN- γ release assay, IGRA*) in risposta alla stimolazione con gli antigeni altamente specifici per la tubercolosi ESAT-6 e CFP-10


- QuantiFERON-TB Gold® (Cellestis Ltd., Carnegie, Australia): è un saggio ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assays*) per la misurazione di IFN- γ
 - T-SPOT.TB® (Oxford Immunotec, Oxford, UK) utilizza la procedura ELISpot (*enzyme-linked immunospot assay*)
-

 Altri potenziali vantaggi dei saggi IGRA includono


- vantaggi logistici (meno interventi diretti sul paziente)
 - abolizione di valutazioni soggettive sull'aspetto della lesione cutanea indotta dal test cutaneo
 - possibilità di ripetere l'esame senza correre il rischio di indurre una amplificazione della risposta dovuta all'effetto immunogeno della tuberculina (la intra-dermo reazione di Mantoux può essere ripetuta solo a distanza di 6 mesi)
-

43.6. Procedure per la diagnosi microbiologica


43.6.1. RICHIESTA

-  ● La ricerca di micobatteri deve essere richiesta espressamente ed accompagnata dal sospetto clinico
- La bassa sensibilità e specificità (altri microrganismi sono BAAR) dell'esame microscopico impongono il costante abbinamento con l'esame colturale
- Nella richiesta devono essere segnalati il tipo di campione biologico, la sede del prelievo ed il recapito telefonico del richiedente


43.6.2. RACCOLTA DEI CAMPIONI

-  ● Raccogliere il materiale in contenitori sterili con tappo a vite e privi di conservante o fissativi. È consigliata l'aggiunta di pochi mL di soluzione fisiologica sterile per evitare l'essiccamento dei materiali biotici e del materiale prelevato con tampone (procedura quest'ultima sconsigliata)
- Rispettare il volume:
 - campioni respiratori >5 mL
 - urina della prima minzione >50 mL
 - feci 1 g
 - liquidi cavitari 10-15 mL
 - liquor >2-3 mL


43.6.3. CONSERVAZIONE ED INVIO

-  ● I campioni devono essere inviati al più presto e comunque entro 24 ore dal prelievo
 - I campioni vanno conservati a 4-8°C. Fanno eccezione le emo-colture che devono essere conservate a temperatura ambiente
 - L'aspirato gastrico deve essere neutralizzato al momento del prelievo aggiungendo carbonato di sodio
-

43.6.4. PROCESSAZIONE (IN LABORATORIO)

-  ● Campioni contaminati da flora residente (feci, urine, campioni respiratori, etc.) necessitano di decontaminazione, omogenizzazione, e concentrazione
 - I campioni respiratori devono essere fluidificati
 - I campioni privi di flora residente (definiti a volte “sterili”) (liquido cefalo-rachidiano, sangue, urina da puntura sovra-pubica, aspirato midollare) possono essere solo concentrati
-

43.6.5. REFERTO

-  ● Esame microscopico: referto entro 24 h dalla presa in carico del campione con segnalazione telefonica al richiedente e via fax al CIO (comitato infezioni ospedaliere), che a sua volta allerta il Servizio di Igiene Pubblica
 - Amplificazione genica da campione biologico: refertato in 24 h
 - Esame colturale: segnalazione della positivizzazione delle colture appena si rileva la crescita di BAAR
 - Identificazione mediante DNA-probe: 2-3 giorni
 - Antibiogramma: circa 10 giorni dalla positivizzazione della coltura
-

43.7. Terapia antibiotica



La terapia antibiotica è una terapia multi-farmaco per ridurre i rischi di induzione di resistenza

Consta di una serie di farmaci di prima scelta che si utilizzano in varie combinazioni anche a seconda del risultato dell'antibiogramma

Ci si rivolge ai farmaci di seconda scelta solo in caso di conclamata resistenza

● *Farmaci di prima scelta (acronimo SIRE-P)*

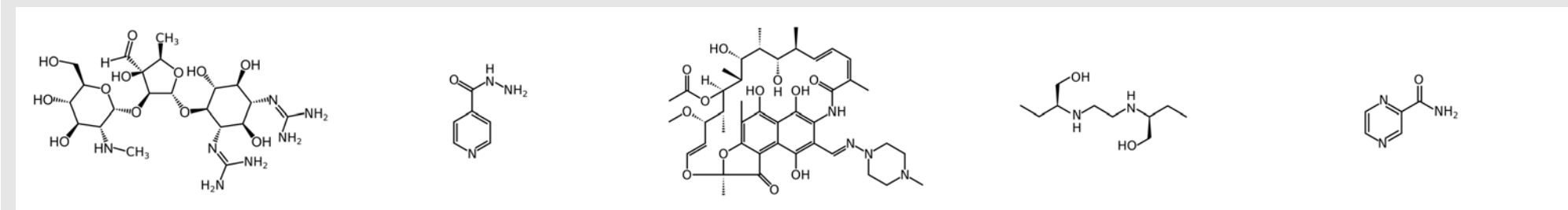
- streptomicina
- isoniazide
- rifampicina
- etanbutolo
- pirazinamide

● *Farmaci di seconda scelta*

- amikacina
- capreomicina
- kanamicina
- fluorochinoloni: ciprofloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, ofloxacina

Farmaci di prima scelta: caratteristiche generali

Figura 43.11. Strutture dei principali farmaci anti-tubercolari



streptomicina	isoniazide (pro-farmaco)	rifampicina	etanbutolo	pirazinamide pro-farmaco
inibitore della sintesi proteica batterica	blocca la sintesi degli acidi micolici	blocca la sintesi di RNA DNA-dipendente	altera la sintesi della parete batterica	blocca la sintesi degli acidi grassi
battericida	battericida solo per i bacilli in divisione	battericida	batteriostatico	battericida anche su bacilli a bassa attività
effetti collaterali				
oto-tossicità tossicità renale	neuropatia periferica neurite ottica epatite convulsioni	nausea e anoressia interazione con farmaci per induzione enzimatica epato-tossicità colorazione arancio di lacrime, urine, sudore	neurite ottica neurite periferica	epato-tossicità nausea e vomito artralgia anemia sideroblastica iper-uricemia

43.7.1. FARMACO-RESISTENZA



I bacilli *M. tuberculosis complex* sono naturalmente resistenti alla maggioranza dei farmaci anti-batterici

Sono sensibili solo ad un ristretto gruppo di molecole (acronimo SIRE-P)

Negli ultimi anni si è osservata la comparsa di:

- ceppi MDR (*multi drug resistance*, resistenza multipla a farmaci) resistenti a isoniazide e/o rifampicina
- ceppi XDR (*extensive drug resistance*, resistenza estesa ai farmaci) resistenti a rifampicina, isoniazide, ed almeno uno dei farmaci di seconda scelta



Figura 43.12. Comparsa di forme di tubercolosi XDR (extensively drug resistant). **Dati da** World Health Organization

43.8. Lebbra (opzionale)

- ☞ L'infezione con il *Mycobacterium leprae* mostra forme cliniche diverse e forme intermedie
- Lo sviluppo di una forma o dell'altra dipende non da varianti genetiche del microrganismo ma da varianti genetiche dell'ospite che portano ad una diversa risposta con patogenesi del danno e quadri clinici molto diversi tra loro

Tabella 44.80: Quadri clinici delle due forme di lebbra tipiche. Esistono anche forme intermedie

lebbra tubercoloide

microrganismi presenti a livello da basso a non dimostrabile

bassa infettività

granulomi, infiammazione locale

danno ai nervi periferici

livelli di immunoglobuline seriche normali

capacità di risposta normale dei linfociti T

risposta specifica agli antigeni del *M. leprae*



lebbra lepromatosa (classica)

microrganismi mostrano una crescita florida nei macrofagi



alta infettività



infezione disseminata



danni diffusi a ossa, cartilagine, e nervi con distruzione tissutale



iper-gammaglobulinemia. Le IgG non possono comunque aggredire il *Mycobacterium*



capacità di risposta dei linfociti T bassa o assente



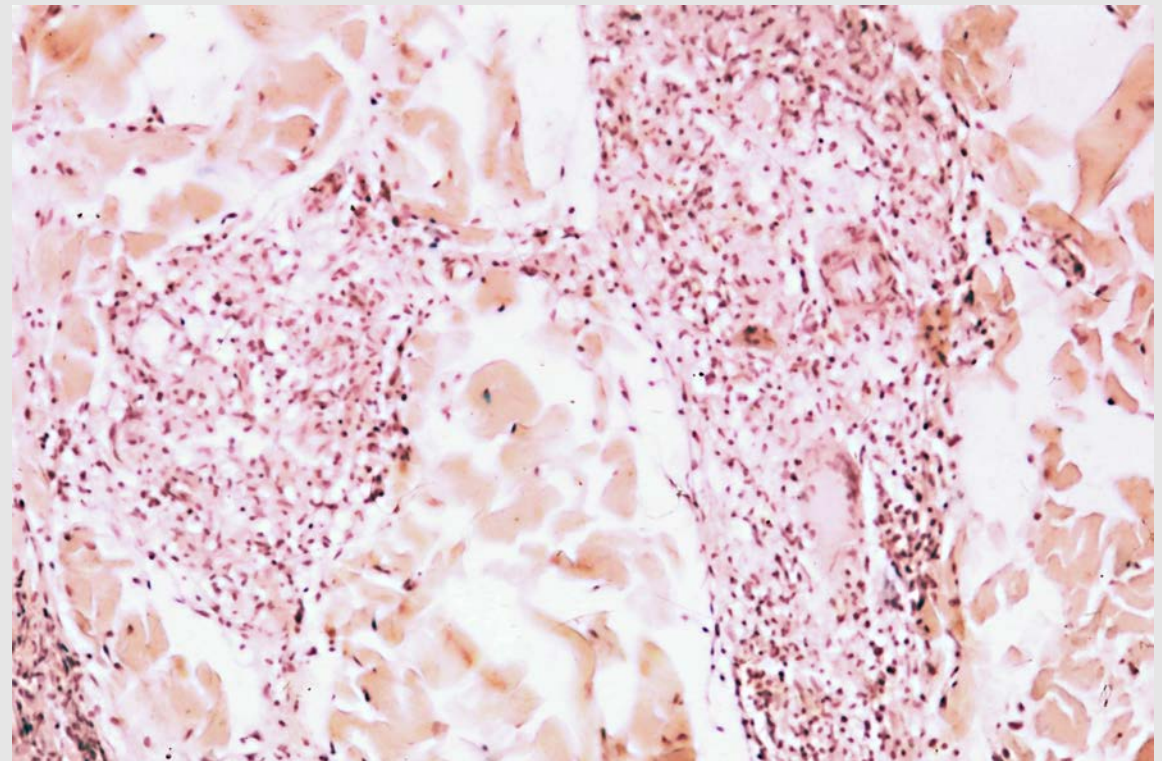
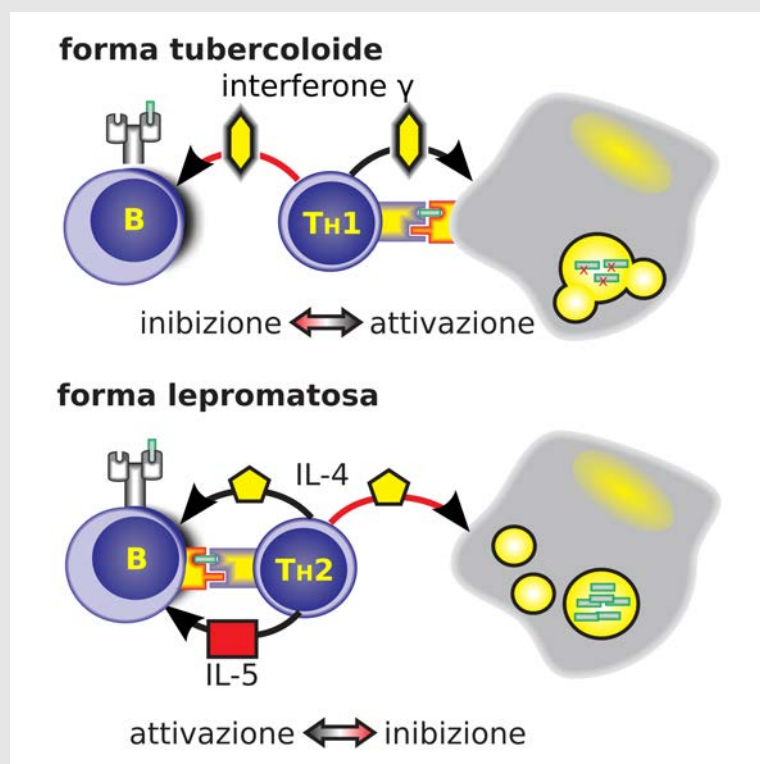
nessuna risposta specifica agli antigeni del *M. leprae*





Figura 43.13. Uomo di 24 anni, norvegese ammalato di lebbra lepromatosa. Immagine di public domain

Lebbra: meccanismo immunitario*Tabella 44.81: Distribuzione delle citochine nelle lesioni lepromatose. IL: interleuchina; IFN: interferone*


Citochine T _H 1	Forma tubercoloide	Forma lepromatosa	Citochine T _H 2	Forma tubercoloide	Forma lepromatosa
IL-2	■ ■ ■ ■ ■	-	IL-4	■ ■	■ ■ ■ ■ ■ ■
IFN- γ	■ ■	-	IL-5	-	■ ■ ■ ■ ■
Linfotossina	■ ■ ■ ■ ■ ■	■ ■	IL-10	-	■ ■ ■ ■ ■

*Figura 43.14. Meccanismo immunitario per le due forme di lebbra**Figura 43.15. Granulomi tipici della lebbra tubercoloide. Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna*


Risposte a cellule T e risposte dei macrofagi al *Mycobacterium leprae*

-  Nella lebbra tubercoloide la crescita del microrganismo viene ben controllata dalle cellule T_H1-simili che attivano i macrofagi infetti
- La lesione tubercoloide contiene granulomi ed è infiammata, ma la lesione è locale e causa solo effetti locali, come il danno ai nervi periferici
-  Nella lebbra lepromatosa, l'infezione è disseminata, e i bacilli crescono senza controllo nei macrofagi
- Negli stadi terminali della malattia sono presenti gravi danni ai tessuti connettivi ed ai nervi periferici
-

Citochine nella lebbra

-  Il quadro delle citochine nelle due forme di malattia è molto diverso
- le cellule e le citochine T_H2 (IL-4, IL-5 e IL-10) dominano nella forma lepromatosa
 - le cellule e le citochine T_H1 (IL-2, IFN- γ e linfotossina) dominano nella forma tubercoloide
-

Clinica della lebbra

-  Il *M. leprae* non è coltivabile e la diagnosi si basa sul referto microscopico di bacilli nelle lesioni, sulla base del sospetto clinico e anamnestico
- La terapia è con coloranti (clofazimina) e sulfamidici (dapsona)
-

43.9. Principali fonti utilizzate

Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (1999) *Robbins Pathologic basis of disease*. VI ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia

Daniel, T.M. (2006) *The history of tuberculosis*. *Respir. Med.* 100, 1862-1870

Janeway, C.A., Travers, O. (1994) *Immunobiology: the immune system in health and disease*. Garland, New York

Raviglione, M.C., O'Brian, R.J. (2008) *Tuberculosis*. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 1006-1038

Palomino, J.C., Cardoso Leao, S., Ritacco, V. (eds.) (2007) *Tuberculosis 2007*. Free electronic edition. Pp 686

Roitt, I. M., Brostoff, J., Male, D. K. (1993). *Immunology*. III ed. Mosby, Edinburgh

Rubin, E.J. (2009) *The Granuloma in Tuberculosis — Friend or Foe?* *N. Engl. J. Med.* 360, 2471-2473

Rubin, R., Farber, J.L. (1994) *Pathology*. II ed. Lippincott, Philadelphia

Tortoli, E., Piersimoni, C., Scarparo, C., Cirillo, D.M. (2008) *Micobatteriologia clinica*. *Selecta Medica*, Pavia

World Health Organization (2010) *Global tuberculosis control: WHO report 2010*. WHO press, Geneva

Siti web

phil.cdc.gov/phil/

visitato il 04/07/2011

accessibile il 04/07/2012

health.state.tu.us

visitato il 05/10/2011

non più accessibile il 13/10/2011

theunion.org_scientific-publications

visitato il 13/10/2011

visitato il 04/07/2012

phil.cdc.gov_ziehl-neelsen_stain

visitato il 13/10/2011

visitato il 04/07/2012





44. Appendice 4: la malaria

II edizione



(vale per tutto il capitolo)

44. Appendice 4: la malaria.....	1393	44.2.5. Riproduzione asessuata: schizogonia eso-eritrocitaria.....	1399
44.1. EZIOLOGIA DELLA MALARIA.....	1395	44.2.6. Penetrazione dei merozoiti nei globuli rossi.....	1399
44.1.1. Agente eziologico: sono quattro le specie di Plasmodium che infettano l'uomo:.....	1395	44.2.7. Fase intra-eritrocitaria: schizogonia intra-eritrocitaria.....	1400
44.1.2. Distribuzione della malaria nel mondo.....	1396	44.2.8. Knobs e sequestro degli eritrociti parassitati.....	1401
44.2. CICLO VITALE DELLA MALARIA.....	1397	44.2.9. Schizogonia e rottura degli eritrociti.....	1402
44.2.1. Infezione della zanzara.....	1397	44.2.10. Conseguenze dell'emolisi intra-vascolare.....	1403
44.2.2. Divisioni asessuate: sporozoiti.....	1397	44.2.11. Adesione all'endotelio e coinvolgimento di altri organi.....	1404
44.2.3. Inoculo degli sporozoiti nell'ospite vertebrato.....	1398	44.2.12. Sviluppo di forme sessuate: micro- e macro-gametociti.....	1405
44.2.4. Invasione degli epatociti.....	1398	44.3. IMMUNITÀ ALLA MALARIA.....	1406
		44.3.1. Modalità di resistenza alla malaria.....	1407
		44.4. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1408





44.1. Etiologia della malaria

44.1.1. AGENTE EZIOLOGICO: SONO QUATTRO LE SPECIE DI *PLASMODIUM* CHE INFETTANO L'UOMO:

Tabella 44.82: Caratteristiche delle specie di Plasmodium che infettano l'uomo

	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>
fase intra-epatica	5.5 d	8 d	9 d	15 d
ciclo eritrocitario	48 h	48 h	50 h	72 h
ricadute	no	si	si	si
eritrociti preferiti	giovani, ma anche gli altri	reticulociti	reticulociti	cellule più vecchie
febbre	terzana maligna	terzana benigna		quartana

44.1.2. DISTRIBUZIONE DELLA MALARIA NEL MONDO

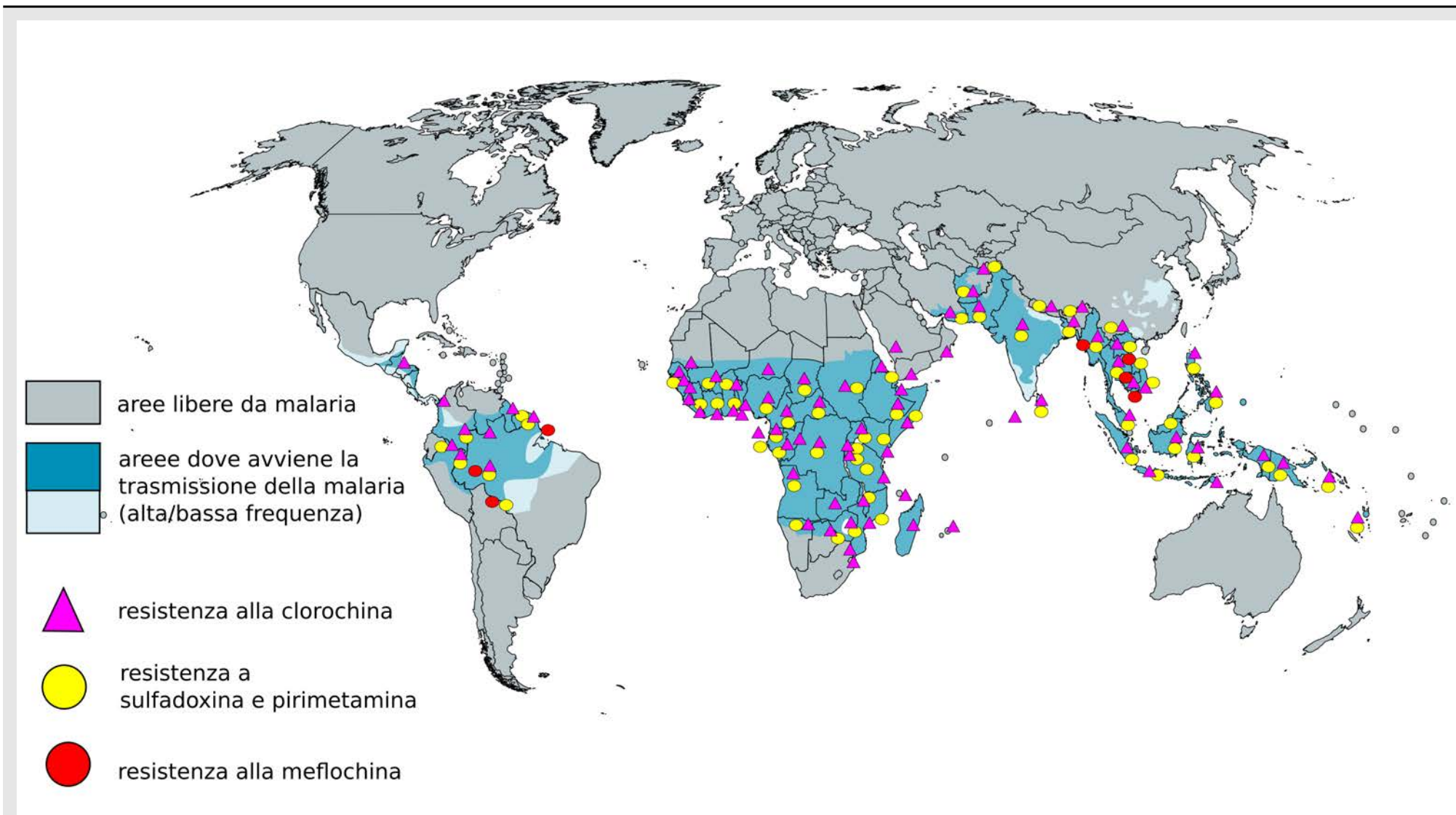


Figura 44.1. Distribuzione della malaria e della resistenza ai farmaci. Da: Okie (2008), modificato

44.2. Ciclo vitale della malaria

44.2.1. INFEZIONE DELLA ZANZARA

- Una zanzara femmina appartenente al genere *Anopheles* punge una persona infetta, succhiando il sangue che contiene **micro- e macro-gametociti** (forme sessuate)

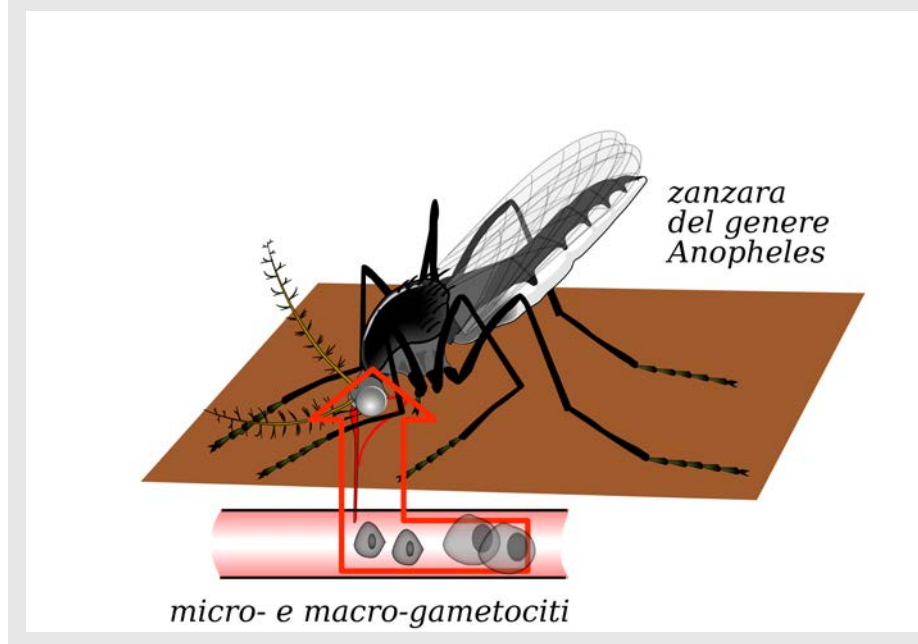


Figura 44.2. Infezione della zanzara

44.2.2. DIVISIONI ASESSUATE: SPOROZOITI

- I gametociti maschile e femminile si fondono in uno **zigote** nell'intestino della zanzara
- Dallo zigote si sviluppa per divisioni a sessuate una **oocisti** che rompendosi da origine ad un gran numero di **sporozoiti mobili (sporogonia)**
- Gli sporozoiti invadono le ghiandole salivari della zanzara. Il secreto infetto delle ghiandole salivari contagia un nuovo ospite al prossimo pasto ematico

44.2.3. INOCULO DEGLI SPOROZOITI NELL'OSPITE VERTEBRATO

- La puntura della zanzara femmina infetta inocula gli sporozoi nel circolo ematico dell'ospite vertebrato

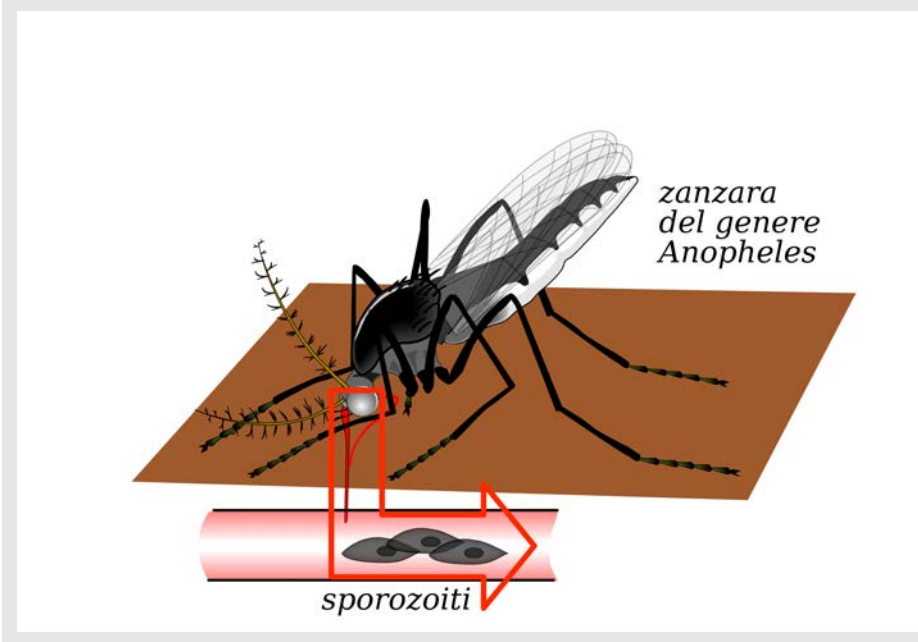


Figura 44.3. Inoculo degli sporozoi nell'ospite vertebrato

44.2.4. INVASIONE DEGLI EPATOCITI

- Entro pochi minuti alcuni sporozoi si attaccano alle cellule epatiche e le invadono
- L'attacco avviene attraverso il legame tra il recettore per trombospondina e properdina, che si trova sulla faccia basolaterale degli epatociti, e domini della proteina circumsporozoitica omologhi alla trombospondina

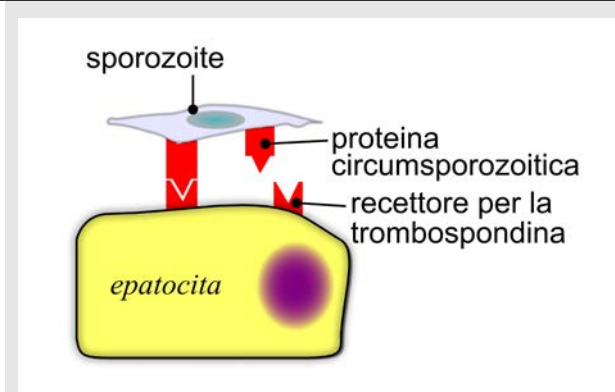


Figura 44.4. Invasione degli epatociti

La trombospondina è una glicoproteina avente peso molecolare di 450 kDa, contenuta nei granuli α delle piastrine del sangue; è coinvolta nel fenomeno della coagulazione del sangue

La properdina è una proteina ad attività opsonizzante

44.2.5. RIPRODUZIONE ASESSUATA: SCHIZOGONIA ESO-ERITROCITARIA

- Negli epatociti i plasmodi compiono la riproduzione a sessuata (**schizogonia eso-eritrocitaria**) dando origine a migliaia di **merozoiti** mononucleati (da 10,000 a 30,000 per cellula a seconda della specie di *Plasmodium*)
- La massa di merozoiti provoca la rottura degli epatociti dando luogo al loro rilascio in circolo

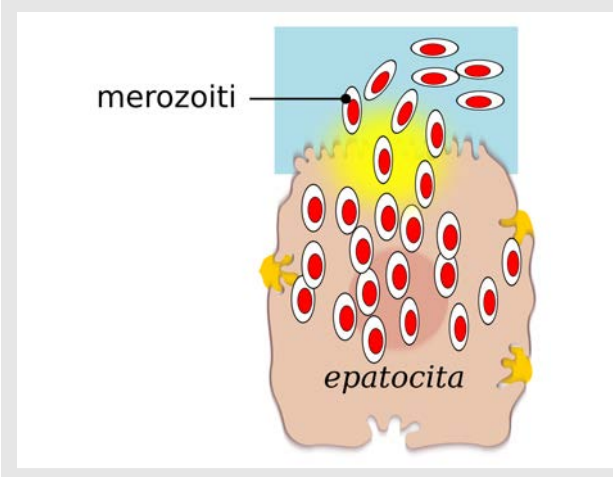


Figura 44.5. Riproduzione a sessuata: schizogonia eso-eritrocitaria

44.2.6. PENETRAZIONE DEI MEROZOITI NEI GLOBULI ROSSI

- Una volta nel sangue, i merozoiti del *Plasmodium falciparum* penetrano negli eritrociti
- Entrano attraverso il legame tra una lectina (proteina legante gli zuccheri di natura non enzimatica non anticorpale) parassitaria e l'acido sialico presente sulla glicoforina eritrocitaria

44.2.7. FASE INTRA-ERITROCITARIA: SCHIZOGONIA INTRA-ERITROCITARIA

- I merozoiti rilasciano svariate proteasi da un organulo chiamato *rhostry*. Questo speciale organulo è presente anche in altri parassiti: *Babesia*, *Cryptosporidium* e *Toxoplasma*
 - All'interno dei globuli rossi, i parassiti si moltiplicano in un vacuolo digestivo circondato da membrana, idrolizzando l'emoglobina attraverso gli enzimi secreti
 - Tra gli enzimi liberati dai plasmodi c'è l'**eme polimerasi** che neutralizza l'eme, potenzialmente tossico per i protozoi stessi, polimerizzandolo in un composto insolubile chiamato **emozoina** o pigmento malarico
 - I merozoiti si trasformano in **trofozoiti**, che in seguito si dividono per dare origine a numerosi **schizonti** (schizogonia intra-eritrocitaria)
 - Durante la maturazione dei parassiti nei globuli rossi, essi cambiano forma da forma ad anello (forma precoce) fino ad una forma irregolare ameboide verso la fine ciclo
 - Queste forme mature sono diverse nelle diverse specie e permettono di fare una diagnosi differenziale
 - Il parassita finisce per occupare quasi tutto il globulo rosso
-

44.2.8. **KNOBS** E SEQUESTRO DEGLI ERITROCITI PARASSITATI

- Quando i plasmiidi raggiungono la forma di schizonte secernono proteine che formano delle protuberanze di 100 nm sulla superficie dei globuli rossi, chiamate *knobs*
- Proteine malariche sulla superficie dei *knobs*, chiamate sequestrine, si legano alle cellule endoteliali attraverso ICAM-1, CD46 ed il recettore per la trombospodina
- Le cellule infette vengono immobilizzate e non circolano più (sequestrate)
- In questo modo circolano solo gli eritrociti infettati con le forme immature, che sono elastici e non restano intrappolati nella milza, mentre quelli che contengono gli schizonti molto più rigidi evitano il sequestro e la distruzione splenica, sfuggendo così anche alla processazione antigenica

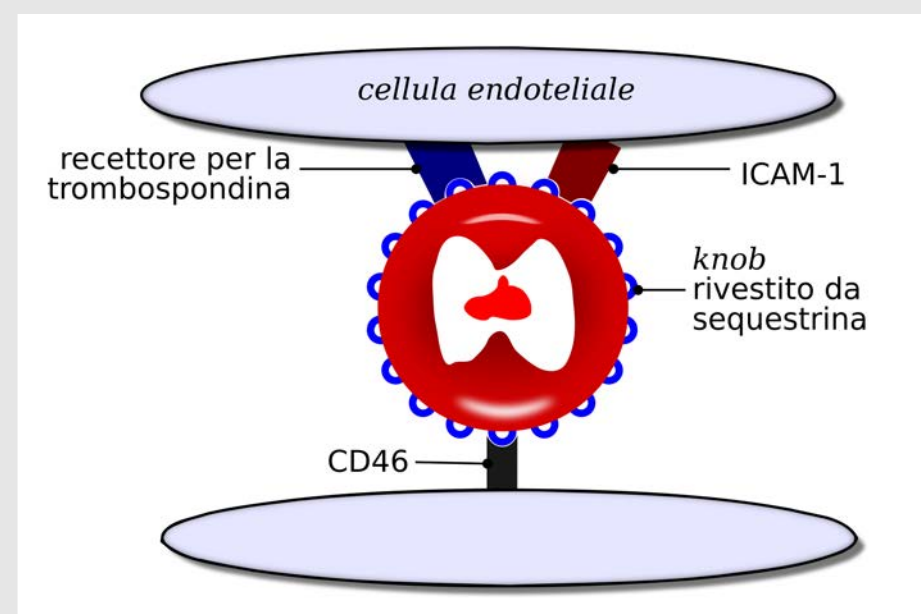


Figura 44.6. Sequestro degli eritrociti parassitati

44.2.9. SCHIZOGONIA E ROTTURA DEGLI ERITROCITI

- Gli schizonti vanno incontro a divisioni nucleari multiple (schizogonia) originando da 6 a 24 merozoiti che rompono il globulo rosso e si riversano nel plasma
- La maggior parte dei parassiti dentro il globulo rosso si sviluppano in merozoiti, lisano l'eritrocita e vanno ad infettare nuovi eritrociti, dando origine ai cicli febbrili tipici della malaria

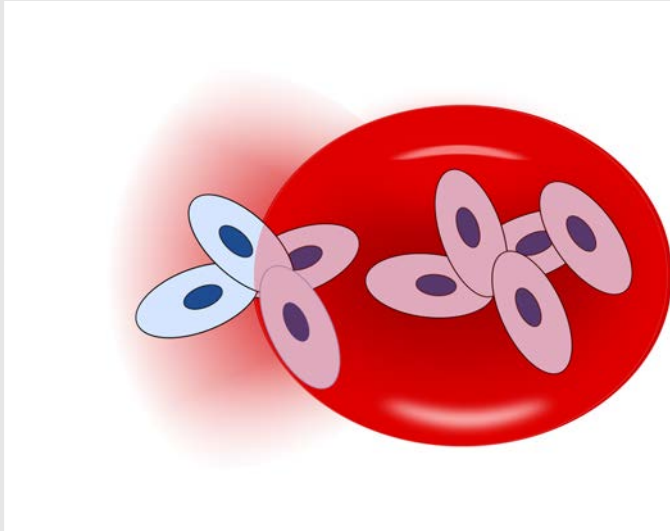


Figura 44.7. Schizogonia e rottura degli eritrociti

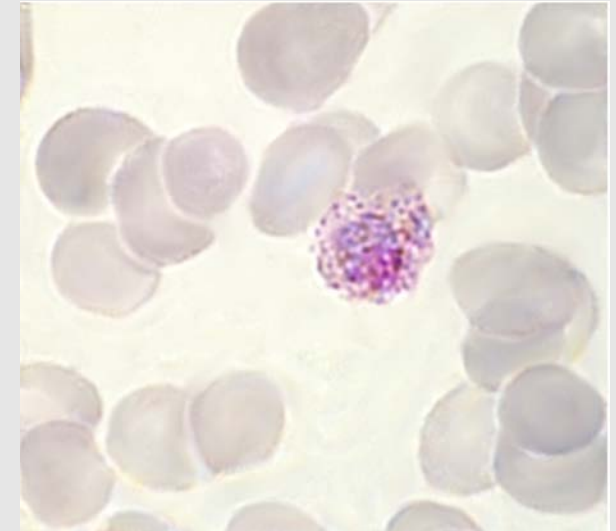


Figura 44.8. Plasmodium ovale: schizonte. Per gentile concessione di Anna Nanetti, Alma Mater Università di Bologna

44.2.10. CONSEGUENZE DELL'EMOLISI INTRA-VASCOLARE

Gli eritrociti rotti inoltre rilasciano emoglobina e detriti cellulari

L'emolisi intra-vascolare porta a

- iperplasia reticolo-endoteliale
- epatosplenomegalia
- nefrosi emoglobinurica che può essere fatale

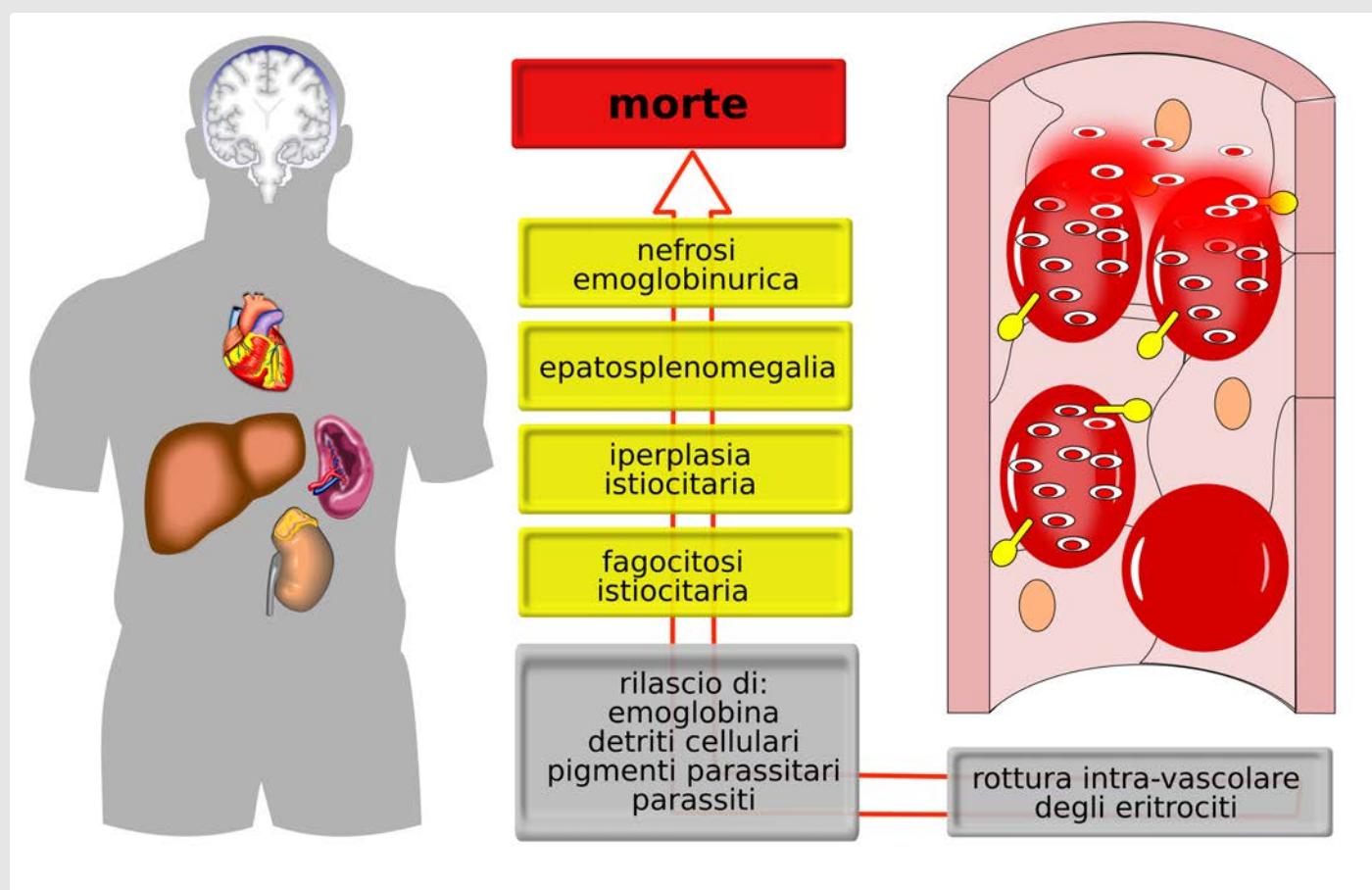


Figura 44.9. Conseguenze dell'emolisi intra-vascolare. Da Rubin (1994), modificato e ridisegnato

44.2.11. ADESIONE ALL'ENDOTELIO E COINVOLGIMENTO DI ALTRI ORGANI

- L'adesione degli eritrociti parassitati alle cellule endoteliali dei capillari causa trombi di fibrina, che a loro volta provocano microinfarti nel cervello, cuore, rene ed altri organi profondi
- Questi hanno come conseguenza encefalopatia, scompenso cardiaco congestizio, edema polmonare e frequentemente morte
- Il coinvolgimento cerebrale nel caso di infezione con *P. falciparum* è dovuta all'adesione dei parassiti alle cellule endoteliali del cervello

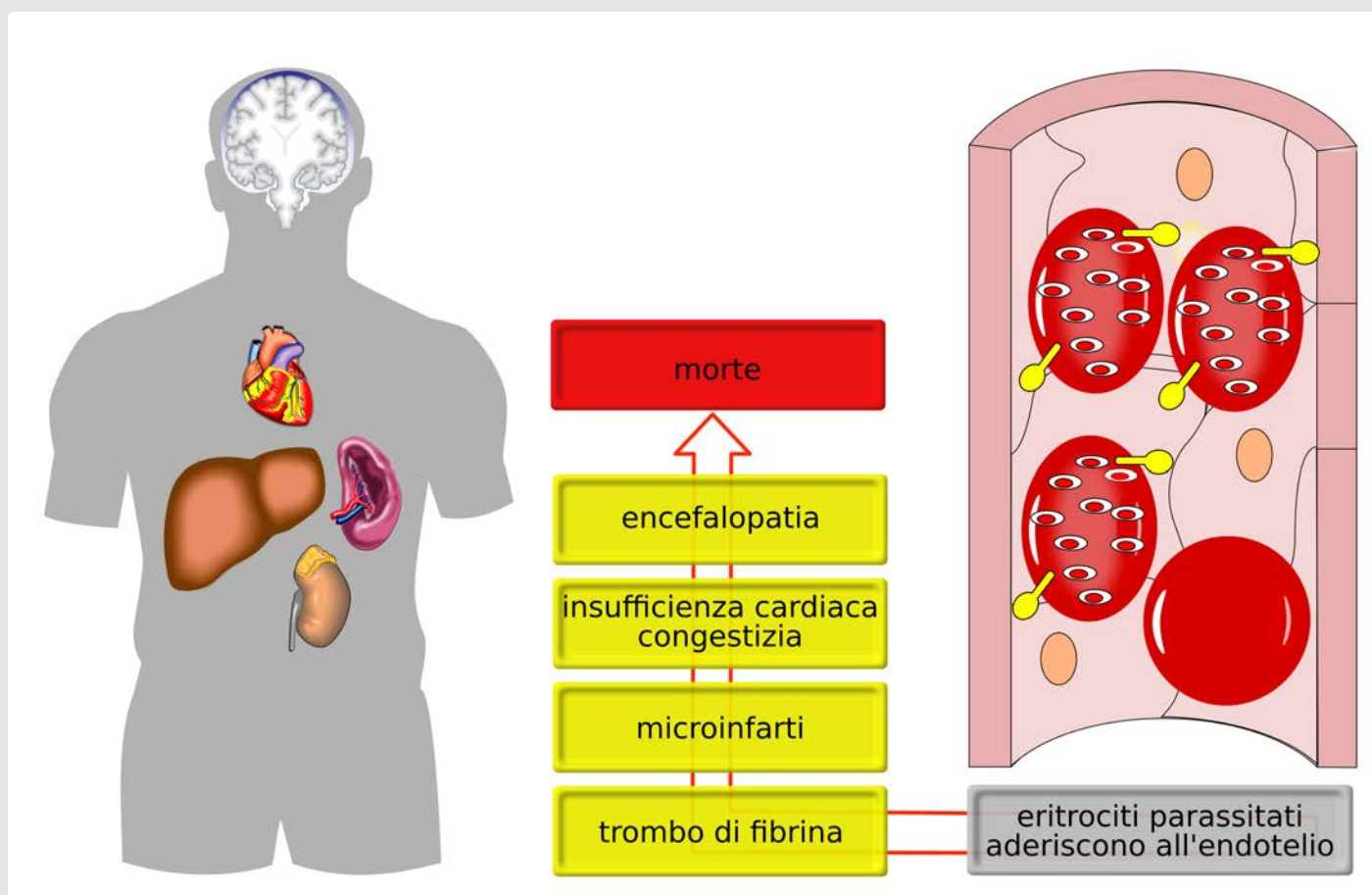


Figura 44.10. Adesione all'endotelio e coinvolgimento di altri organi.

Pazienti con malaria cerebrale presentano elevati livelli di ICAM-1, CD46 e recettore per la trombospondina. Liberamente tratto da Rubin (1994)

44.2.12. SVILUPPO DI FORME SESSUATE: MICRO- E MACRO-GAMETOCITI



- Dopo ripetuti cicli, sub-popolazioni di merozoiti si sviluppano in forme sessuate: i micro- e macro-gametociti
- i micro- ed i macro-gametociti vengono prelevati da altre zanzare, chiudendo così il ciclo

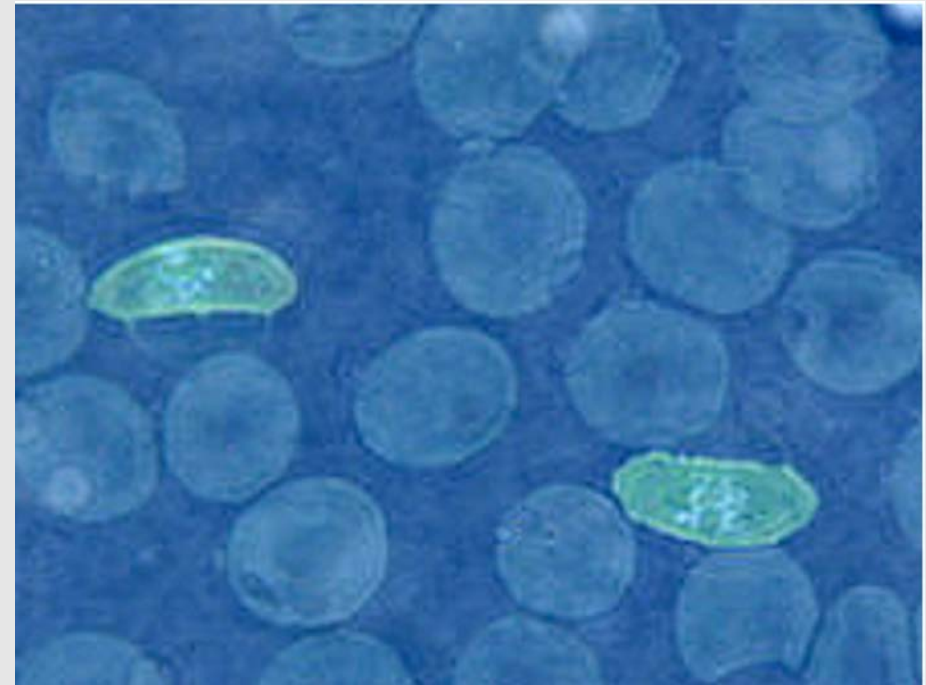


Figura 44.11. Plasmodium falciparum: gametociti. Per gentile concessione di Anna Nanetti, Alma Mater Università di Bologna

44.3. Immunità alla malaria



L'immunità nei confronti della malaria è specifica per ciascun stadio:

- es.: l'immunizzazione con sporozoi conferisce protezione verso il contatto con gli sporozoi, ma non nei confronti dell'infezione con forme intra-eritrocitarie

Gli sporozoi maturi possiedono una proteina di rivestimento chiamata proteina circumsporozoitica (CS). CS è l'antigene immuno-dominante degli sporozoi per quanto riguarda i linfociti B, ed il principale bersaglio degli anticorpi neutralizzanti

I linfociti CTL CD8⁺ rappresentano il meccanismo principale della risposta protettiva nei confronti dello stadio extra-eritrocitario (sporozoitico) del parassita

- la loro azione sembra essere mediata dalla produzione di IFN- γ e TNF piuttosto che da una azione citolitica
- il TNF e l'IFN- γ inibiscono la replicazione dei parassiti all'interno delle cellule del fegato con un meccanismo non noto

Il polimorfismo degli antigeni di superficie sembra essere il risultato della pressione selettiva imposta dalle risposte specifiche

L'immunità verso le forme eritrocitarie è invece mediata soprattutto dalle cellule T CD4⁺

44.3.1. MODALITÀ DI RESISTENZA ALLA MALARIA

Aplotipo HLA B53

Molti soggetti di origine africana mostrano una resistenza al *Plasmodium falciparum* associata all'aplotipo HLA B53 capace di presentare efficacemente al sistema immunitario alla superficie degli epatociti antigeni specifici dello stadio intra-epatico della malaria

Le cellule T citotossiche sono quindi in grado di eliminare gli epatociti infettati, facendo abortire l'infezione

Gruppo sanguigno Duffy

Molti soggetti originari dell'Africa occidentale che hanno fenotipo del gruppo sanguigno Duffy negativo sono resistenti ai merozoiti del *Plasmodium vivax*; questi ultimi infatti non possono legarsi agli antigeni Duffy Fya o Fyb sulla superficie dei globuli rossi attraverso una lectina di superficie. Non si può così realizzare la fase intra-eritrocitaria

Inibizione della eme polimerasi

La cloroquina induce resistenza inibendo l'enzima eme polimerasi. L'eme tossico che si forma dalla degradazione dell'emoglobina blocca la proliferazione del parassita

Falcemia

Individui con il tratto falcemico sono parzialmente resistenti alla malaria perché gli eritrociti parassitati vanno incontro molto rapidamente a falcizzazione, e vengono quindi rimossi dal circolo dai macrofagi splenici

Questa resistenza ha costituito un fattore di pressione positiva sulla conservazione del gene della anemia falciforme in zone dove la malaria era endemica

Anticorpi contro la sequestrina

Individui immuni alla malaria hanno anticorpi contro la sequestrina

L'immunità tuttavia non è duratura in quanto i parassiti sono in grado di produrre una famiglia di sequestrine immunologicamente distinte tra loro

44.4. Principali fonti utilizzate

Okie, S. (2008) *New attack on malaria*. *N. Engl. J. Med.* 358, 2425-2428

Rubin, R., Farber, J.L. (1994) *Pathology*. II ed. Lippincott, Philadelphia

White, N.J., Breman, J.G. (2008) *Malaria*. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 1280-1294

World Health Organization (2010) *World malaria report 2011*. Da: who.int/malaria

World Health Organization (2010) *Global report on antimalarial drug efficacy and drug resistance: 2000-2010*. Da: who.int/malaria

Siti web

pathmicro.med.sc.edu/parasitology

visitato il 19-01-2008

contenuto non più disponibile il 23/06/2011

ucm.es/info/parasitol

visitato il 21/12/2007

contenuto non più disponibile il 22/06/2011

who.int/malaria

visitato il 05/06/2011

accessibile il 04/07/2012

workforce.cup.edu/buckelew

visitato il 21/12/2007

contenuto non più disponibile il 22/06/2011



45. Appendice 5: fisiologia dell'equi- librio acido-base

II edizione




(opzionale)

45. Appendice 5: fisiologia dell'equilibrio acido-base.....	1409		
45.1. LA PRODUZIONE DI ACIDI E IL SISTEMA TAMPONE CO ₂ -BICARBONATO			
.....	1411		
45.1.1. Bilancio degli ioni idrogeno.....	1412		
45.1.2. Regolazione della respirazione in funzione dell'equilibrio acido base....	1413		
45.1.3. Acidi volatili (anidride carbonica).....	1414		
45.1.4. Acidi non volatili.....	1414		
45.1.5. Eliminazione degli acidi non volatili.....	1415		
45.1.6. Ruolo dei reni.....	1416		
45.1.7. Sistema tampone fosfato e ammonio.....	1417		
45.1.8. Sistemi tampone fosfati ed ammonio.....	1418		
45.1.9. Fattori che influenzano la regolazione dell'equilibrio acido-base.....	1419		
45.1.10. pCO ₂	1419		
45.2. RISPOSTA RESPIRATORIA.....	1420		
45.2.1. pH versus pO ₂ nella regolazione della respirazione.....	1420		
45.2.2. Secrezione gastrointestinale di acidi ed alcali.....	1422		
45.3. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1423		



45.1. La produzione di acidi e il sistema tampone CO₂-bicarbonato

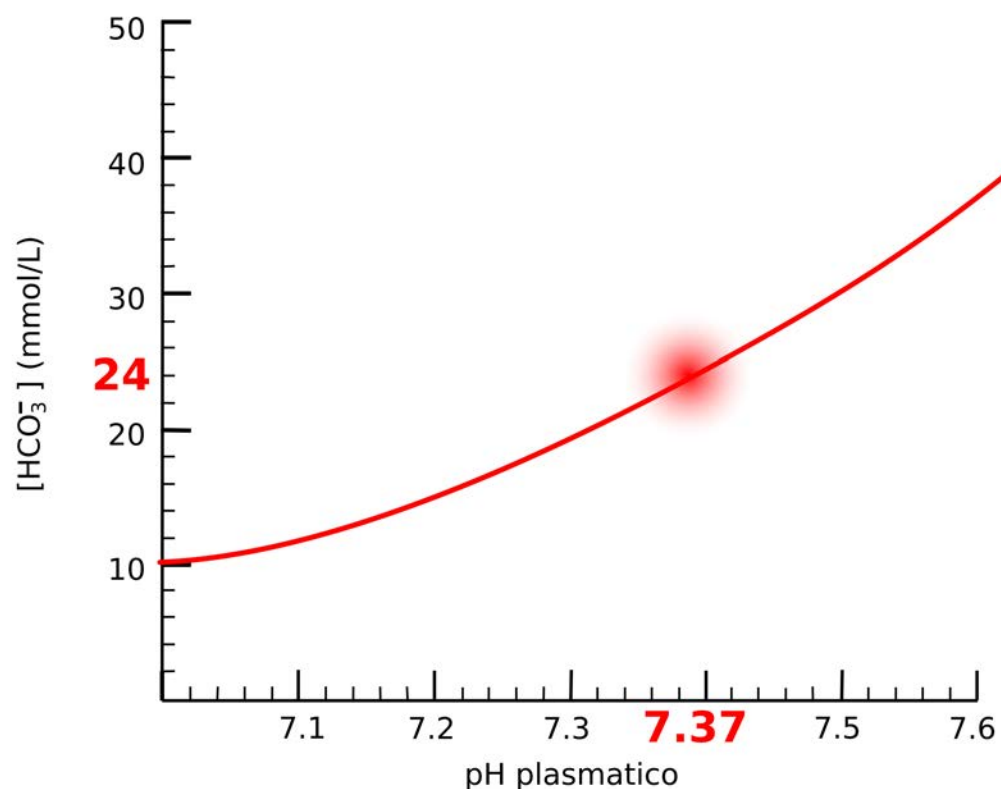
 Durante il normale metabolismo vengono continuamente prodotte sostanze acide

Nonostante l'aggiunta giornaliera ai liquidi corporei di 20,000 mmol di acido carbonico e 80 mmol di acidi non volatili, la concentrazione di H⁺ libero in questi liquidi è mantenuta entro limiti ristretti

Il pH dei liquidi extra-cellulari è compreso normalmente tra 7.35 e 7.45 (cioè una concentrazione di ione idrogeno che va da 0.000045 a 0.000035 mmol/L)

Figura 45.1. Isobara di pCO₂.

A pressione parziale di CO₂ costante, il pH e la concentrazione di bicarbonati sono sempre in equilibrio tra di loro. 1.2 mmol/L equivale a 40 mm di Hg di pressione parziale

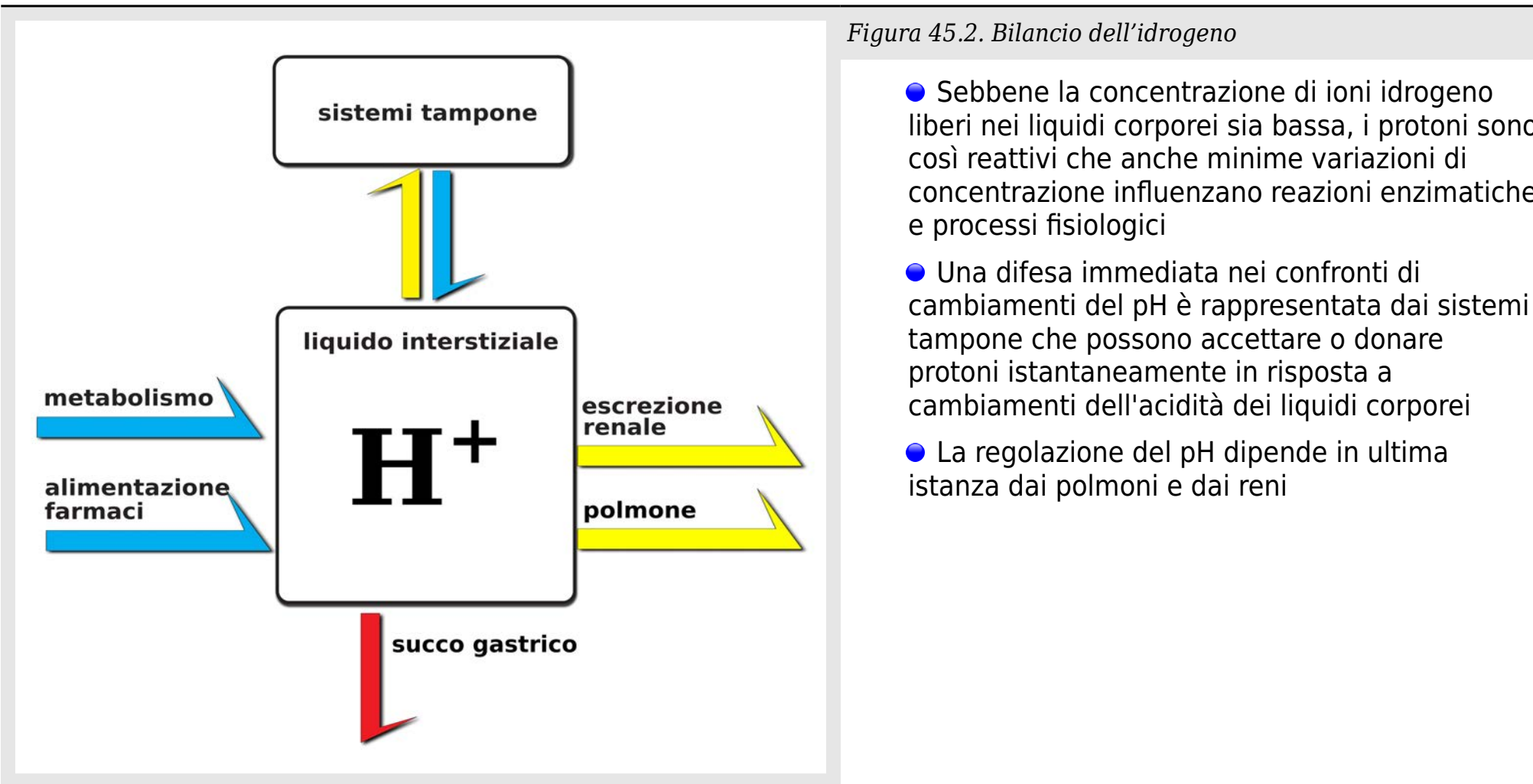


Definizione

Ioni idrogeno e protoni sono la stessa cosa

45.1.1. BILANCIO DEGLI IONI IDROGENO

Figura 45.2. Bilancio dell'idrogeno



- Sebbene la concentrazione di ioni idrogeno liberi nei liquidi corporei sia bassa, i protoni sono così reattivi che anche minime variazioni di concentrazione influenzano reazioni enzimatiche e processi fisiologici
- Una difesa immediata nei confronti di cambiamenti del pH è rappresentata dai sistemi tampone che possono accettare o donare protoni istantaneamente in risposta a cambiamenti dell'acidità dei liquidi corporei
- La regolazione del pH dipende in ultima istanza dai polmoni e dai reni

45.1.2. REGOLAZIONE DELLA RESPIRAZIONE IN FUNZIONE DELL'EQUILIBRIO ACIDO BASE

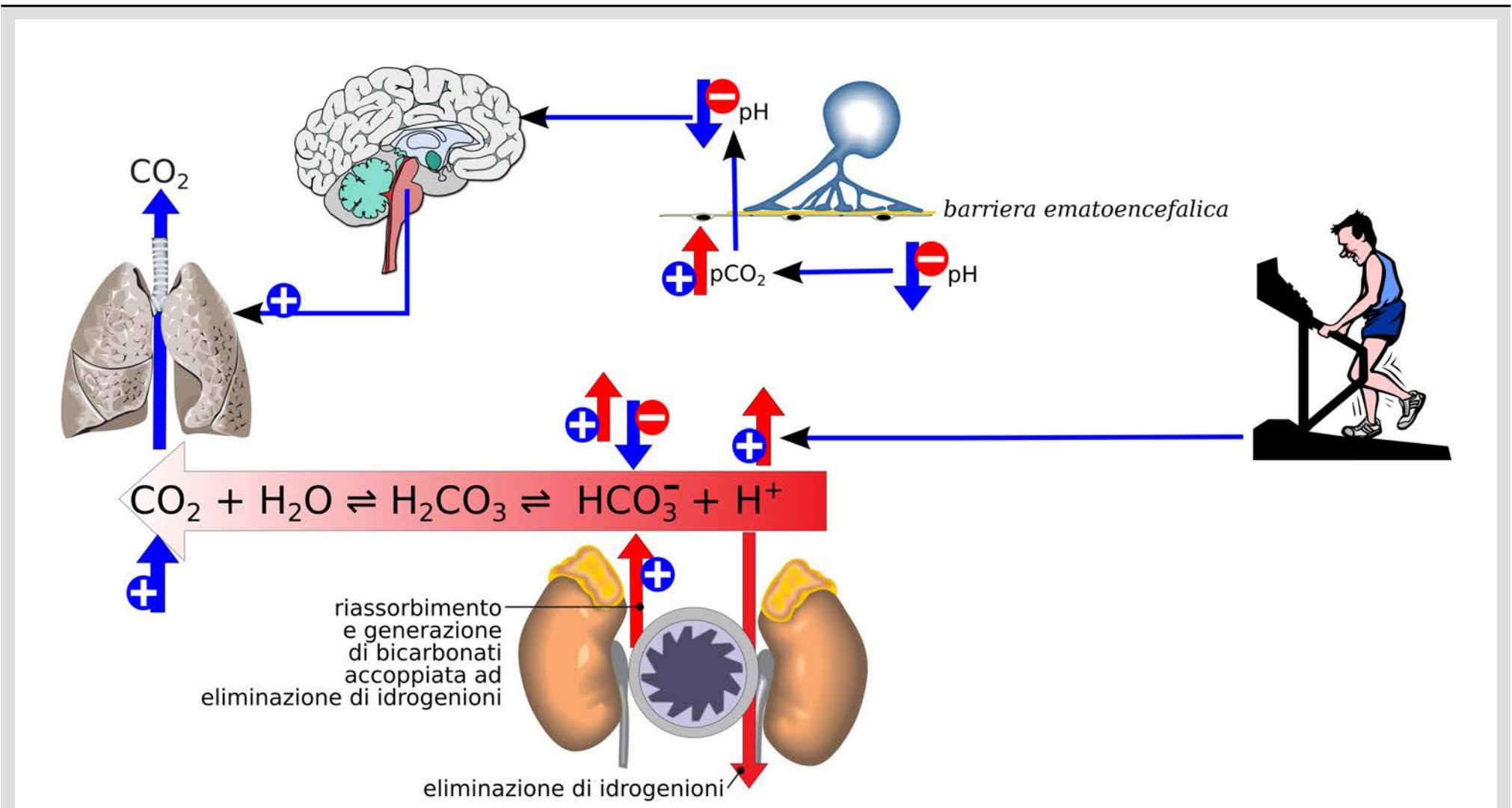



Figura 45.3. Regolazione dell'eliminazione di acidi. Richiede il corretto funzionamento di cervello, reni e polmoni

45.1.3. ACIDI VOLATILI (ANIDRIDE CARBONICA)

 Il principale prodotto acido del metabolismo è l'anidride carbonica, potenzialmente equivalente ad acido carbonico




La normale concentrazione di anidride carbonica nei liquidi dell'organismo è fissata dai polmoni intorno a

1,2 mmol/L (pCO₂ = 5,3 kPa [40 mm Hg])

A questa concentrazione l'escrezione polmonare eguaglia la produzione metabolica

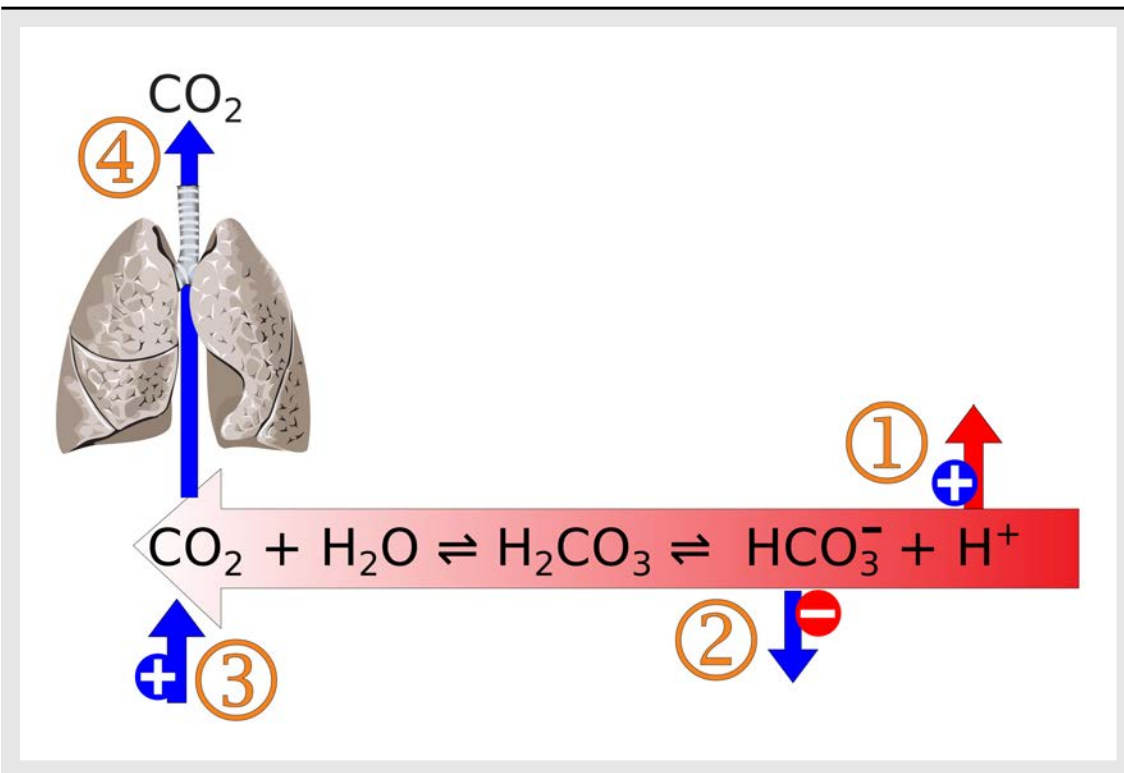
45.1.4. ACIDI NON VOLATILI

 Fonte principale di acidi non volatili

- il metabolismo di metionina e cistina contenute nelle proteine alimentari che produce acido solforico

Altre fonti

- la combustione incompleta dei carboidrati e degli acidi grassi che produce acidi organici
- il metabolismo delle nucleoproteine, che produce acido urico
- il metabolismo dei composti organo-fosforici, che libera protoni e fosfati inorganici

45.1.5. ELIMINAZIONE DEGLI ACIDI NON VOLATILIFigura 45.4. Eliminazione di CO₂.

- ① aumentata produzione di idrogenioni
- ② accelerazione della reazione verso sn. con calo dei bicarbonato ioni
- ③ aumento della pCO₂ nel sangue
- ④ aumentata eliminazione alveolare di CO₂

Quando dal metabolismo viene prodotto un acido non volatile, i protoni vengono istantaneamente rimossi dai liquidi corporei per reazione con le sostanze tampone

All'interno del compartimento extra-cellulare, il bicarbonato viene convertito in acqua e anidride carbonica, che viene escreta attraverso i polmoni

Sebbene questo meccanismo minimizzi le variazioni dell'acidità, esso distrugge i bicarbonati e consuma la capacità tampone cellulare

☞ La capacità tampone totale dei liquidi dell'organismo è circa 15 mmol/kg di peso corporeo

Il normale tasso di produzione di acidi non volatili esaurirebbe completamente i tamponi dell'organismo in 10-20 giorni se non fosse per la capacità del rene di:

- eliminare protoni dall'organismo attraverso la secrezione nell'urina
- rigenerare bicarbonato ristabilendo quindi la capacità tampone cellulare

45.1.6. RUOLO DEI RENI

Le principali funzioni del rene nel regolare l'equilibrio acido-base possono essere inquadrate come:

- ritenzione di bicarbonati extra-cellulari
- escrezione di protoni degli acidi non volatili prodotti dal metabolismo

L'eliminazione dei protoni porta alla formazione di ioni bicarbonato nelle cellule tubulari e tali ioni sono riassorbiti con la filtrazione del sodio

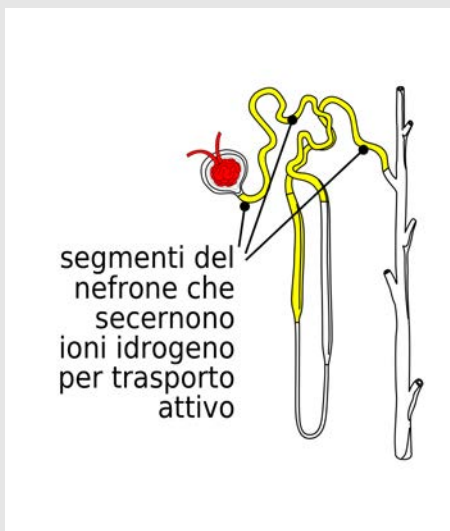
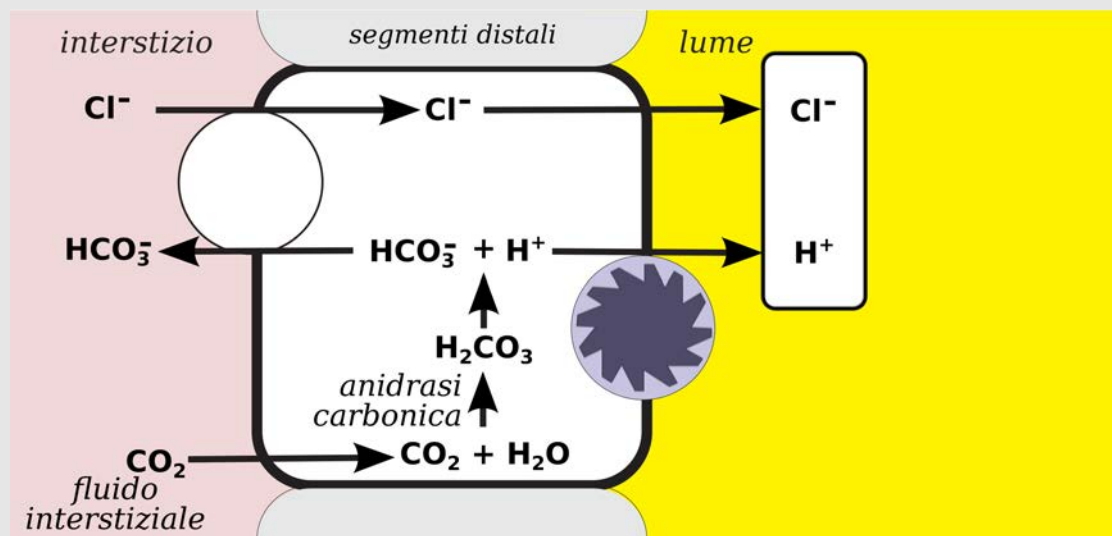
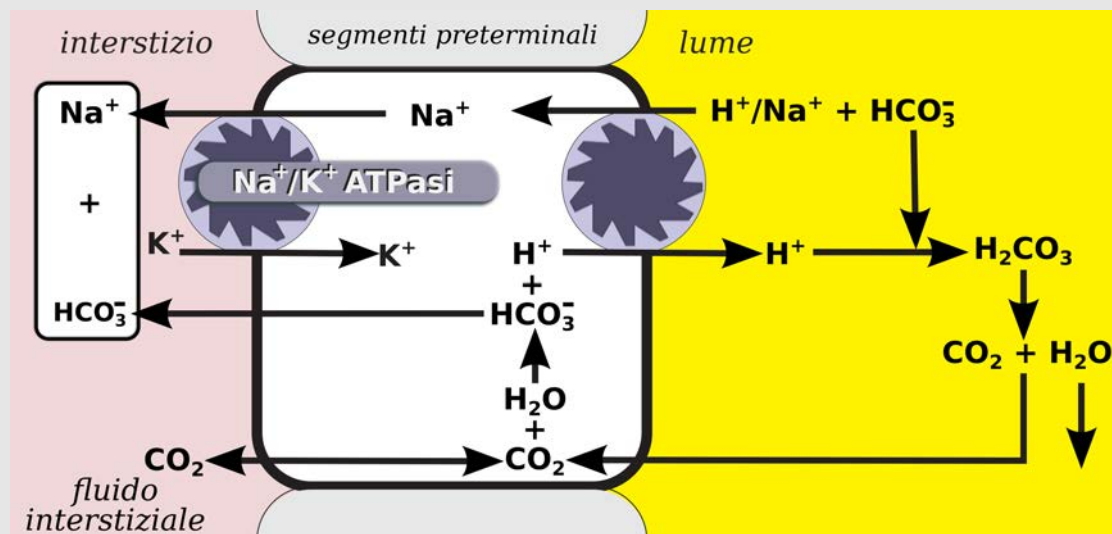



Figura 45.5. Segmenti del nefrone interessati alla secrezione attiva di idrogenioni (in alto)


Figura 45.6. Escrezione di acidi: segmenti pre-terminali (a dx. in alto)

Figura 45.7. Escrezione di acidi: segmenti terminali (a dx. in basso)




45.1.7. SISTEMA TAMPONE FOSFATO E AMMONIO

 Quando la secrezione di protoni viene tamponata da tamponi urinari diversi dagli ioni bicarbonato, i bicarbonati stessi filtrati non vengono distrutti, per cui nuovi bicarbonati riassorbiti dalle cellule tubulari vanno ad aggiungersi ai bicarbonati extra-cellulari

 I protoni vengono eliminati:

- per la maggior parte tamponati dal bicarbonato, spiegando così la quota di circa 4,000 mmol/d di bicarbonato presente nel filtrato glomerulare
- circa 80 mmol/d vengono eliminate come tamponi non bicarbonato, ricostituendo così la capacità tampone impiegata per tamponare la produzione giornaliera di acidi non volatili

 Della quota non tamponata da bicarbonati

- circa un terzo si lega a ioni fosfato, trasformando HPO_4^{2-} in H_2PO_4^-
- il resto in ammoniaca

La quantità di acidi liberi che può essere escreta nell'urina è trascurabile, persino al pH urinario minimo di 4.8 (circa 0.07 mmol/L). Tuttavia l'acidificazione dell'urina è essenziale per la titolazione dei protoni con fosfato e ammoniaca

45.1.8. SISTEMI TAMPONE FOSFATI ED AMMONIO

Figura 45.8. Sistema tampone fosfati

- L'eliminazione di un idrogenione legato al tampone fosfato consente di rigenerare un bicarbonato ione

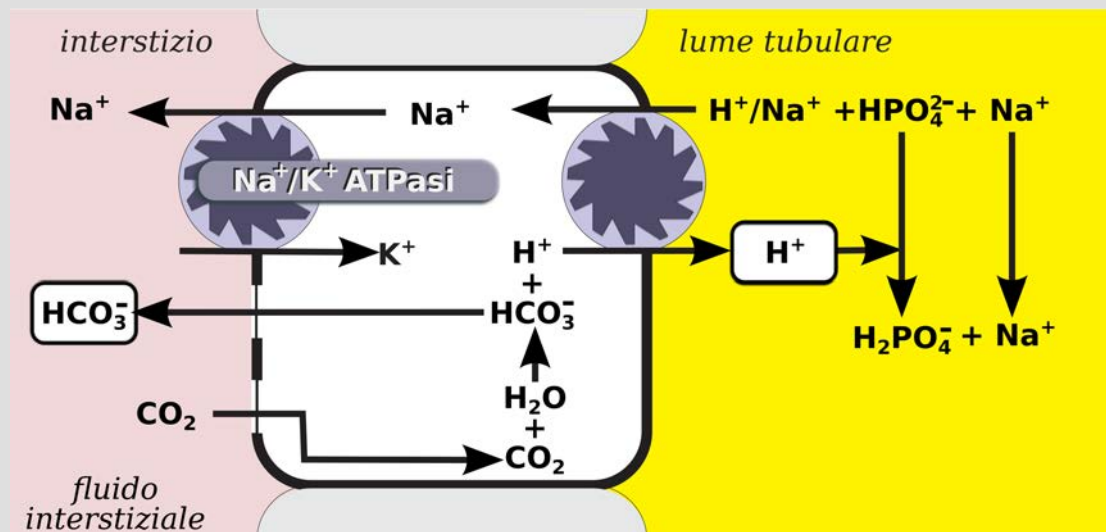
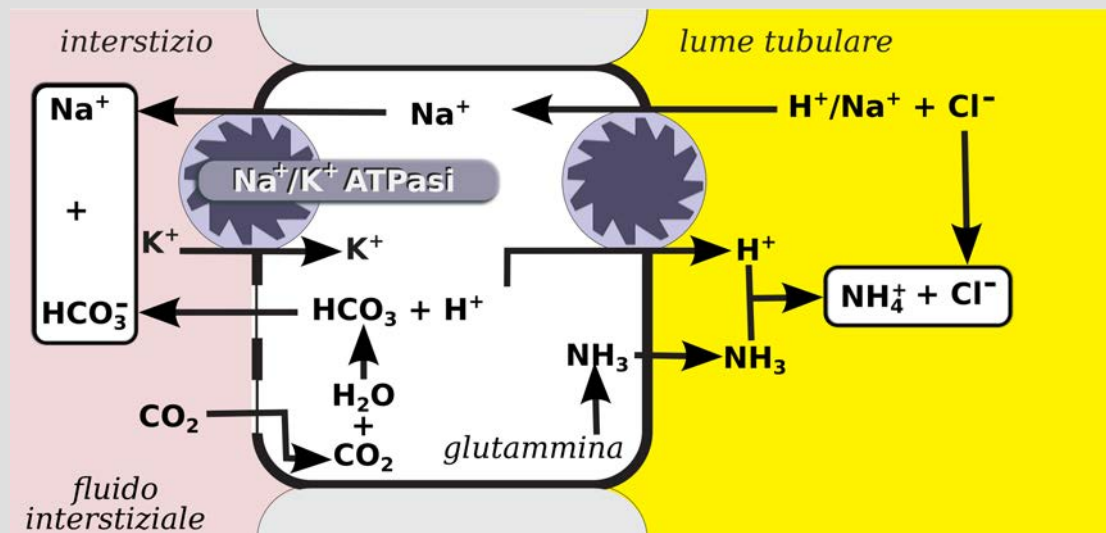


Figura 45.9. Sistema tampone ammonio

- L'eliminazione di un idrogenione legato al tampone ammonio consente di rigenerare un bicarbonato ione



45.1.9. FATTORI CHE INFLUENZANO LA REGOLAZIONE DELL'EQUILIBRIO ACIDO-BASE



I meccanismi renali di regolazione dell'equilibrio acido-base sono influenzati da diversi fattori:

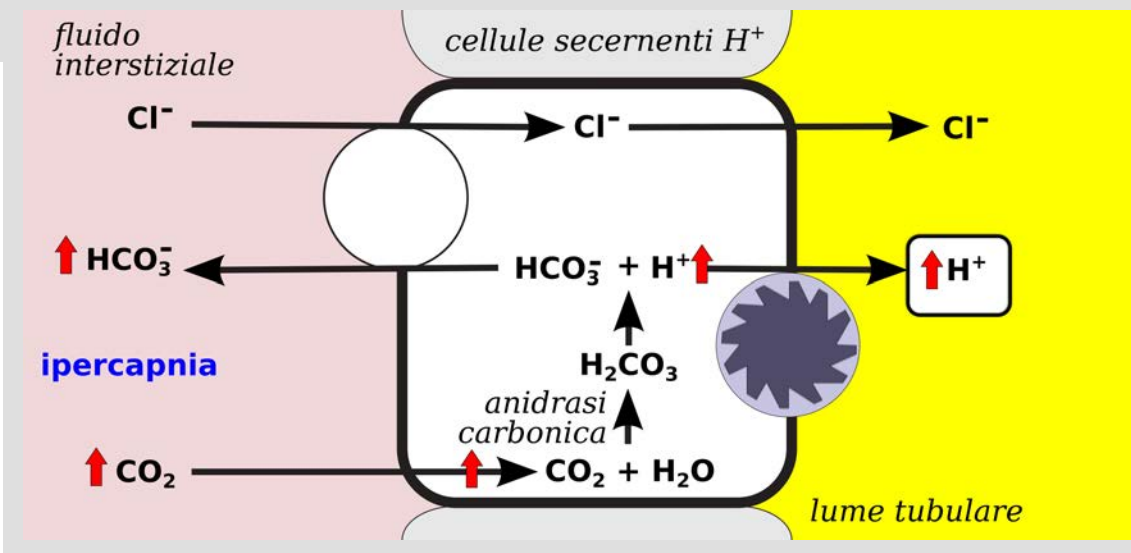
- il valore del pH dei liquidi corporei
- la pressione parziale di anidride carbonica
- il volume extra-cellulare
- l'angiotensina II
- l'aldosterone
- la disponibilità di ioni cloruro
- le riserve organiche di potassio

45.1.10. $p\text{CO}_2$

Figura 45.10. Il rene e l'ipercapnia

Il riassorbimento tubulare di bicarbonati è direttamente correlato alla concentrazione di anidride carbonica dei liquidi organici perché le modificazioni della CO_2 alterano il pH delle cellule acido-secerenti del tubulo renale:

- l'ipercapnia, che induce acidosi intracellulare, tende a promuovere il riassorbimento renale di bicarbonati
- l'ipocapnia esercita l'effetto inverso



45.2. Risposta respiratoria



La risposta respiratoria alle variazioni del pH ematico è quasi istantanea

- l'acidosi stimola la ventilazione
- l'alcalosi riduce la ventilazione

Il centro della respirazione, situato nel bulbo, sembra rispondere a un valore di pH intermedio tra quello ematico e quello cerebrospinale

45.2.1. pH VERSUS pO₂ NELLA REGOLAZIONE DELLA RESPIRAZIONE



La respirazione viene regolata su due parametri:

- pCO₂/pH
- pO₂

La respirazione viene in condizioni normali di ossigenazione regolata sulla CO₂ in modo molto preciso

Possiamo variare gli atti respiratori entro limiti abbastanza ampi senza che la saturazione di O₂ scenda al di sotto del 100%

Non potendo la saturazione di ossigeno superare la pressione parziale atmosferica, non esistono meccanismi regolatori di inibizione della respirazione per una eccessiva elevazione della pO₂

In caso di ipossia la stimolazione dovuta alla carenza di ossigeno diviene prevalente sulla regolazione pH/CO₂

Risposta respiratoria all'acidosi metabolica

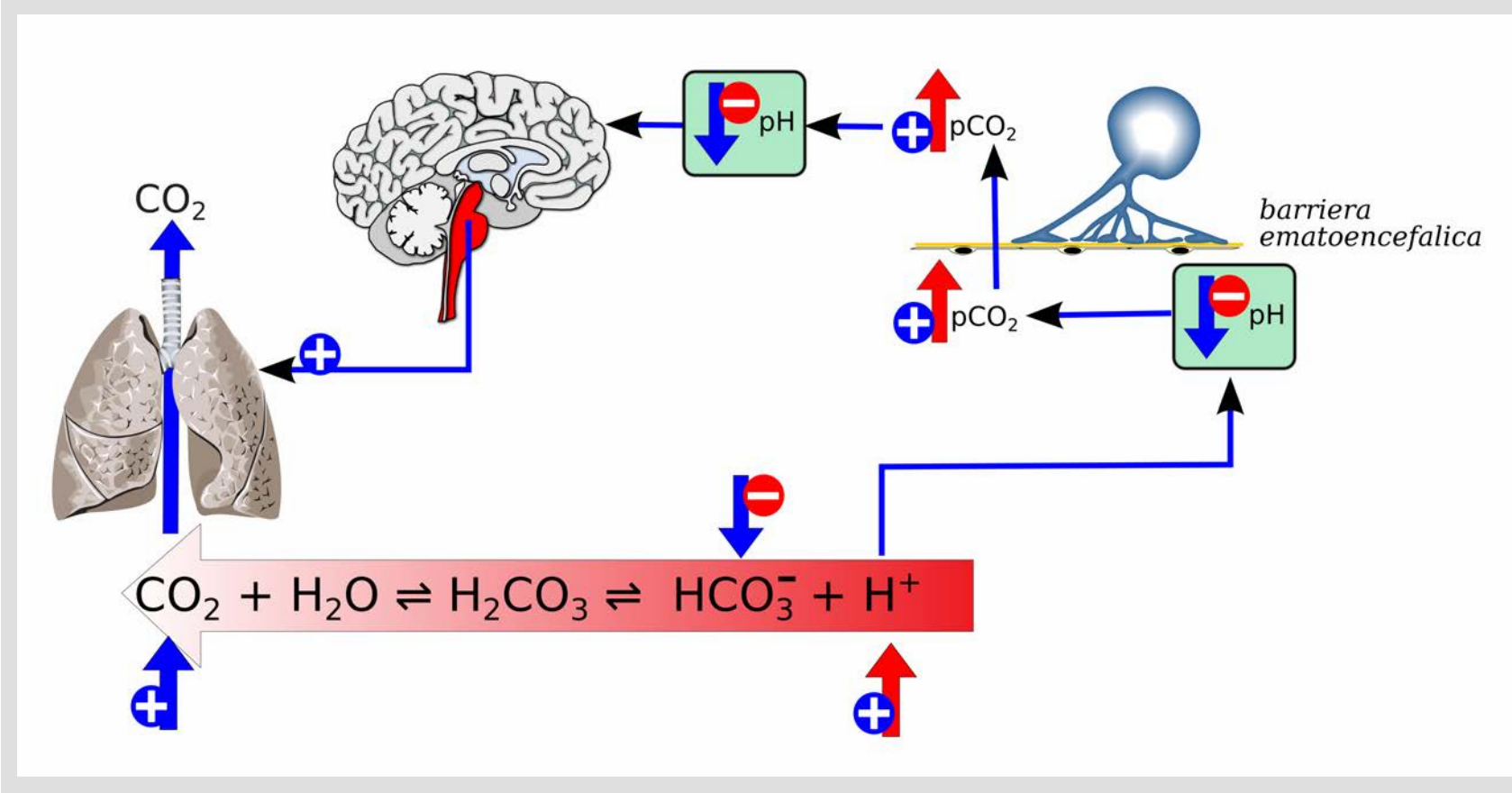


Figura 45.11.
Risposta
respiratoria
all'acidosi
metabolica

45.2.2. SECREZIONE GASTROINTESTINALE DI ACIDI ED ALCALI

Figura 45.12. Secrezione acida gastrica: cellule parietali dello stomaco

Lo stomaco secerne HCl per mantenere un pH acido nella fase gastrica della digestione, ottimale per

- l'attività gli enzimi gastrici
- per la denaturazione dei cibi
- per l'uccisione e la degradazione di virus e batteri contaminanti i cibi

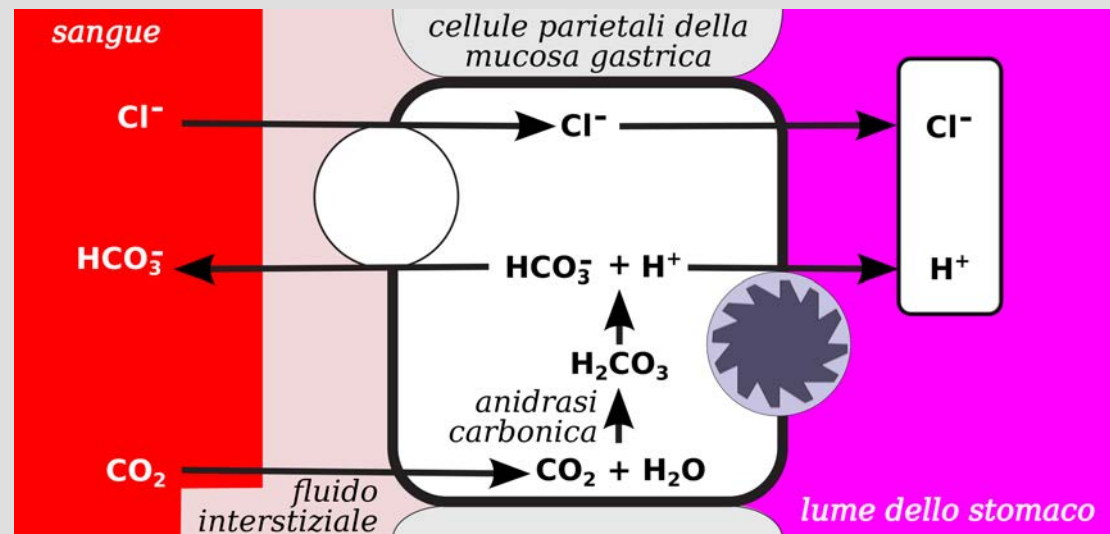
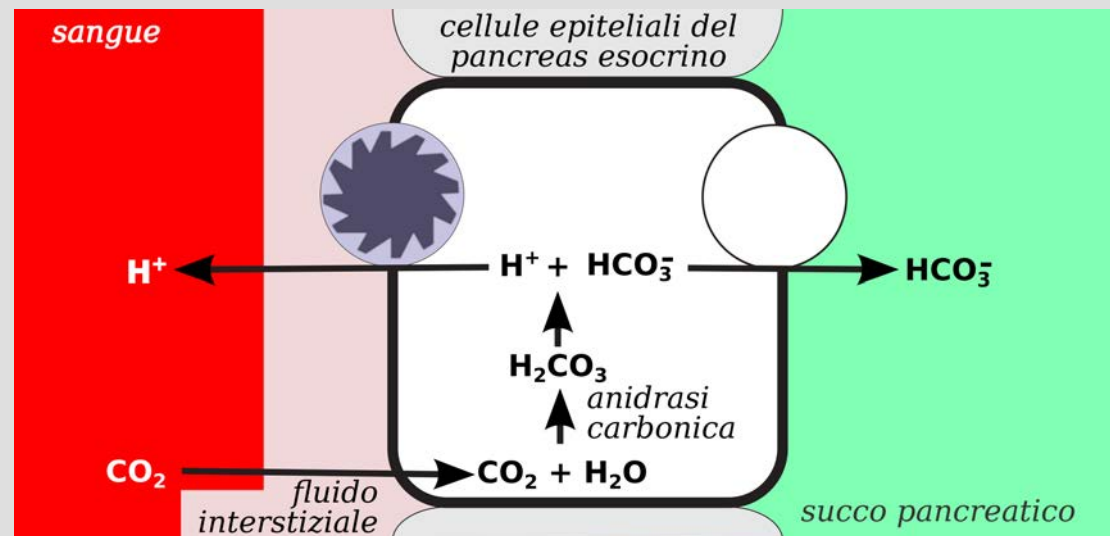


Figura 45.13. Secrezione basica pancreatico: cellule esocrine del pancreas

La secrezione pancreatico è basica, capace quindi di neutralizzare l'acidità gastrica, consentendo ulteriori fasi digestive e l'assorbimento

I liquidi gastrointestinali secreti quotidianamente assommano a circa 10 L, e vengono quasi interamente riassorbiti insieme ai liquidi ingeriti con la dieta



45.3. *Principali fonti utilizzate*

Davenport H. W. (1963) *The abc of acid/base chemistry. IV ed. Chicago University, Chicago*

DuBose, T.D.Jr. (2008) *Acidosis and alkalosis. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) Harrison's principles of internal medicine. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 287-296*





46. Appendice 6: la gotta

II edizione




(vale per tutto il capitolo)

46. Appendice 6: la gotta.....	1425	46.1.4. Sintesi clinico-terapeutica delle evidenze sperimentali.....	1433
46.1. LA MALATTIA GOTTOSA.....	1427	46.1.5. Decalogo da portare a conoscenza del gottoso e del suo medico curante senza poterlo raccomandare in quanto non validato.....	1434
46.1.1. Studi iniziali.....	1429	46.1.6. Evidence based medicine e terapie non consolidate.....	1435
46.1.2. Storia personale di un vecchio medico (da: de Stefano, 2003).....	1431	46.2. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1436
46.1.3. Casi clinici (da De Stefano 2003).....	1432		





46.1. La malattia gottosa

 La gotta è una malattia

- prevalentemente dell'età adulta
- assai più frequente nel genere maschile
- spesso associata all'ipertensione
- causata dall'aumentata concentrazione nel sangue dell'acido urico al di sopra di valori di 7,0 mg/100 mL. A questo valore la concentrazione di urato eccede il punto di saturazione a 37°C a pH 7.4: l'urato precipita

nei tessuti ed essendo flogogeno provoca crisi di artrite acuta nella preurina con formazione calcoli renali

Si distinguono:

- gotta primaria, che è malattia genetica causata da un difetto biochimico che causa l'iperuricemia
Nella maggioranza dei pazienti con gotta primaria le cause dell'aumentata sintesi è ancora sconosciuta e l'ereditarietà è multifattoriale
- gotta secondaria, dovuta a qualsiasi altra causa capace di provocare una iperuricemia (malattie renali, eccessiva distruzione di cellule, terapie)

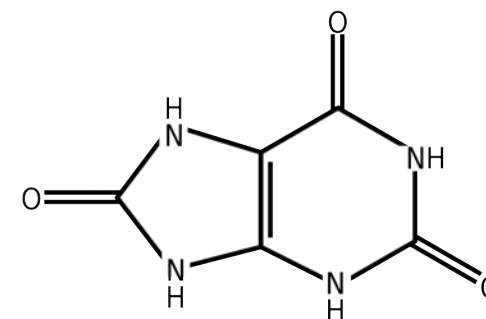
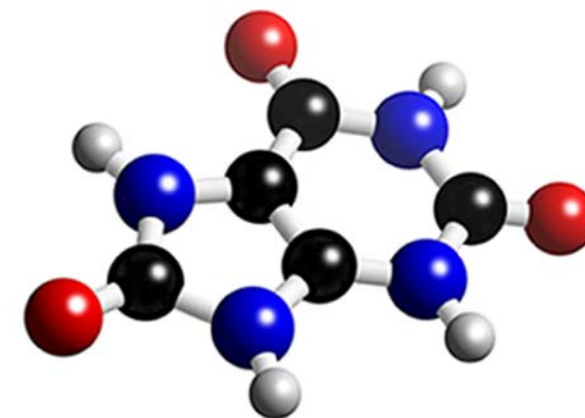


Figura 46.1. Acido urico, struttura

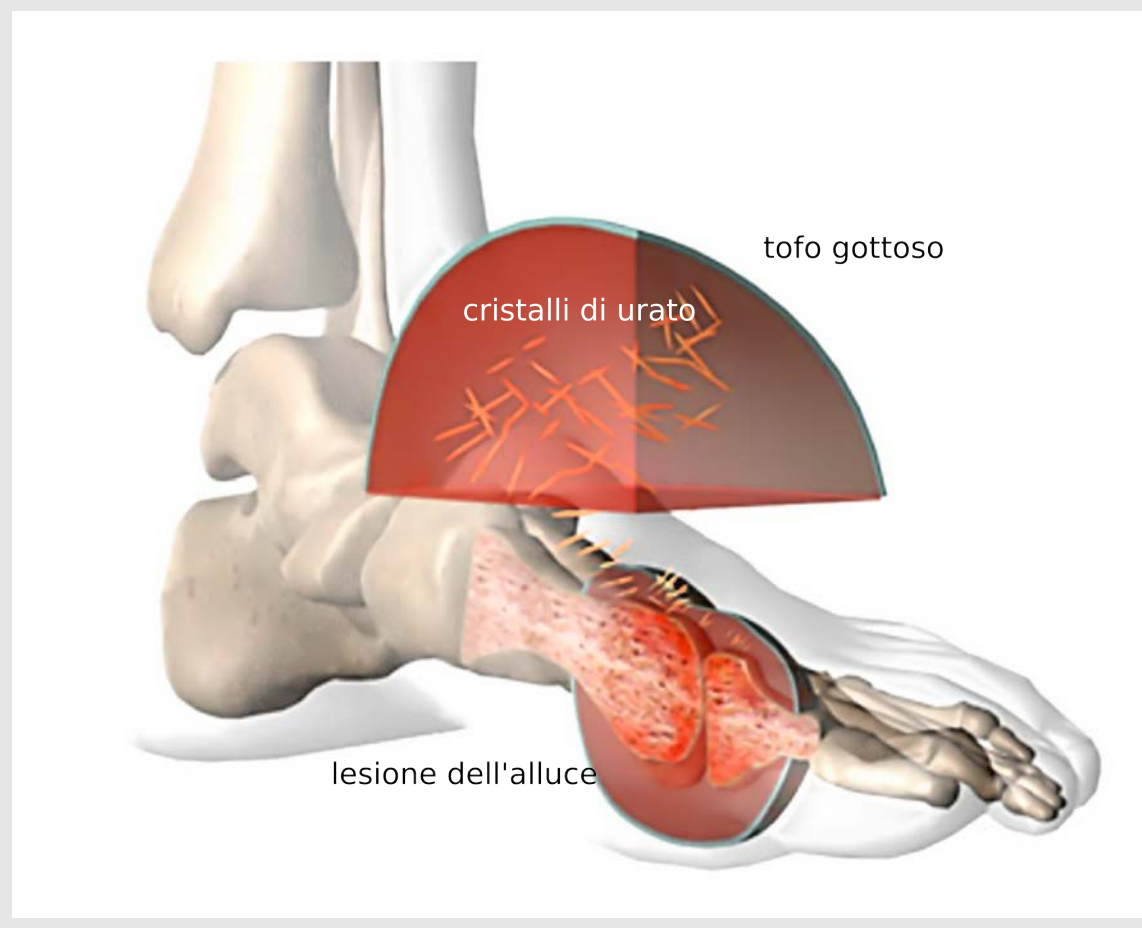
Aspetti clinici e terapia consolidata



Figura 46.2. Localizzazione tipica di un tofo gottoso. Da *orthogate.org*, modificato

Gli aspetti più rilevanti della malattia gottosa sono:

- artrite acuta
- artrite cronica gottosa
- tofi nei tessuti molli, per formazione di cristalli di urato monosodico, ad esempio nella membrana sinoviale
- di regola l'articolazione più colpita è quella dell'alluce, poi caviglia, ginocchio, anca ed altri siti
- una complicazione comune è anche la calcolosi renale, che a volte si presenta come primo sintomo



La terapia farmacologica *standard* si basa sull'uso di:

- analgesici, antinfiammatori e cortisonici
- colchicina
- allopurinolo che inibisce la sintesi di acido urico per competizione con la xantina-ossidasi

La dieta *standard* consigliata prevede la riduzione della quota carnea

46.1.1. STUDI INIZIALI

Negli anni 1966-1972 fu condotta una ricerca sul livello di acido urico nel sangue di soggetti gottosi in relazione all'assunzione di fruttosio

- il fruttosio è uno zucchero chetoesoso, il quale viene fosforilato a spese dell'ATP con conseguente formazione di AMP che non viene rifosforilato ma degradato fino a xantina, trasformata poi in acido urico dalla xantina-ossidasi

Si dimostrò uno stretto rapporto tra fruttosio, acido urico e soggetti gottosi

Il lavoro fu accettato dalla autorevole rivista inglese The Lancet (Stirpe 1970)

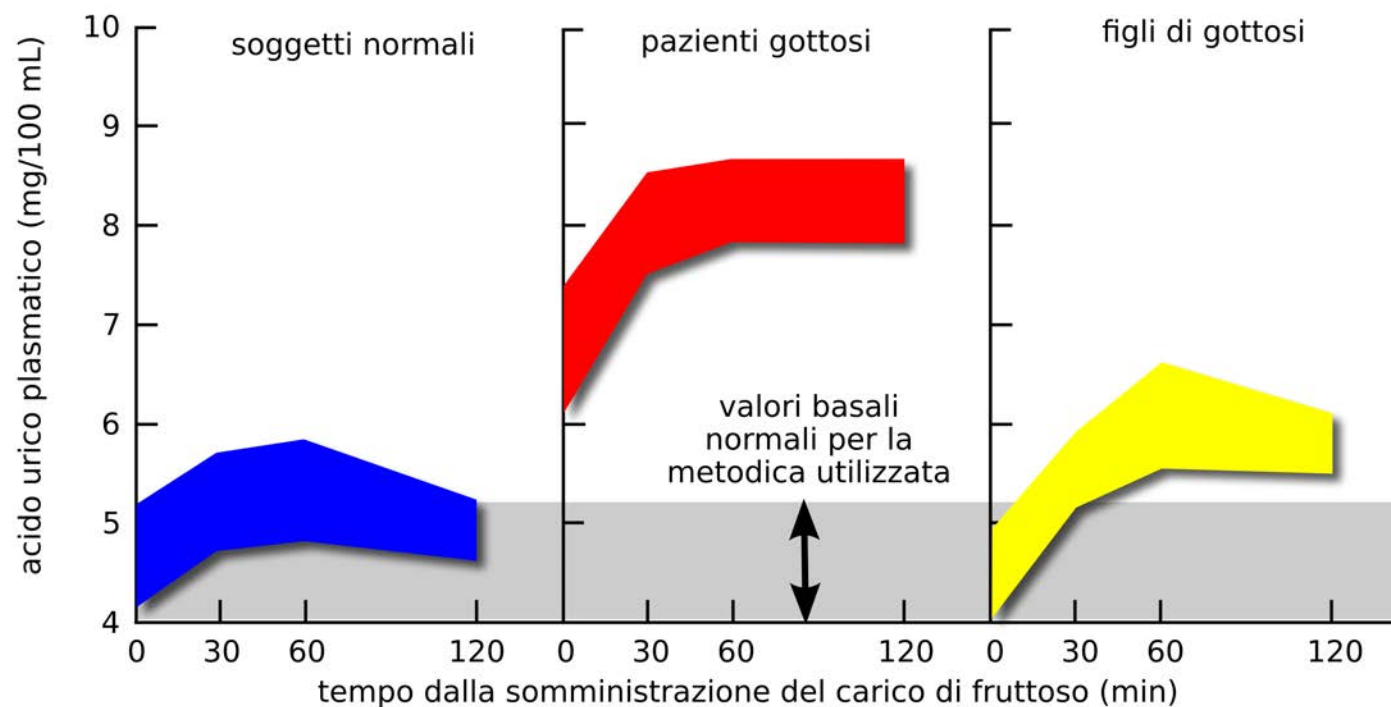
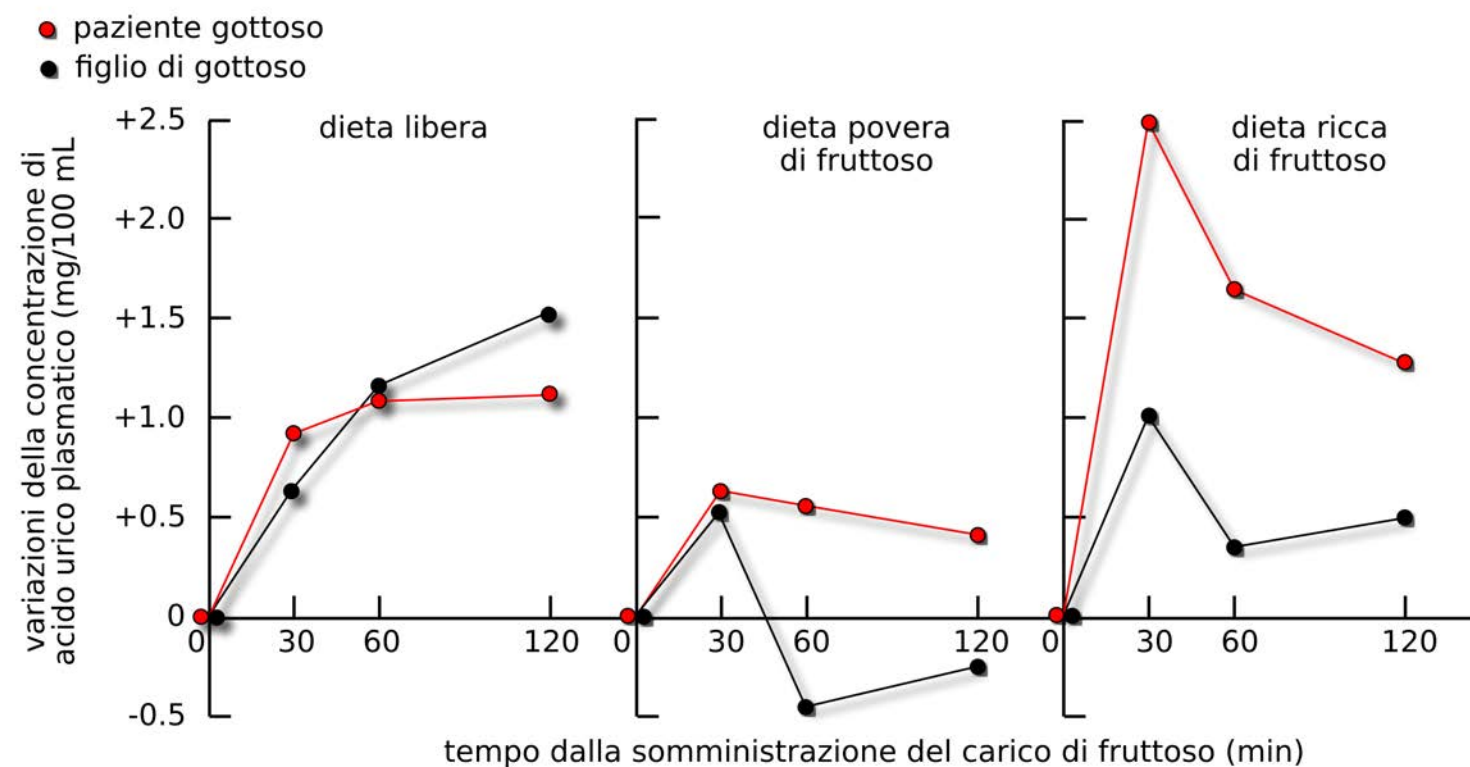


Figura 46.3. Curve da carico di fruttosio. Da Stirpe (1970), modificato

Figura 46.4. Effetto della dieta povera di fruttosio. Da Stirpe (1970) modificato

La conseguenza logica della individuata intolleranza al fruttosio condusse a sperimentare una dieta povera di fruttosio ed alcool

I risultati furono molto buoni nei soggetti gottosi studiati: la riduzione dell'assunzione di fruttosio migliorò il decorso della malattia in maniera evidente sia nel breve che nel lungo periodo



Questa volta la rivista The Lancet rifiutò la pubblicazione perché, a suo dire, mancavano dati relativi a soggetti normali (sic!) di controllo. Il Lancet aveva tuttavia ragione in quanto non si può proporre una terapia se non debitamente validata per la sicurezza stessa dei pazienti. Una sperimentazione clinica propriamente detta è molto costosa, e nessuna ditta privata finanzia qualcosa che, se va a buon fine, conduce ad un diminuito consumo di farmaci (reddito). In assenza di finanziamenti pubblici per ricerche contro gli interessi economici delle case farmaceutiche, questi risultati caddero nell'oblio

46.1.2. STORIA PERSONALE DI UN VECCHIO MEDICO (DA: DE STEFANO, 2003)

Parla Ferruccio de Stefano, uno degli autori della ricerca sopra descritta (libera estrapolazione da de Stefano, 2003)

● *Nei decenni successivi (al 1972) accadde che il mio regime alimentare si modificò notevolmente; da quasi astemio totale avevo preso moderata confidenza con gli alcolici e con il vino ai pasti, ed avevo notevolmente aumentato l'apporto di frutta e discretamente quello di dolci. Tra il 1995 e il 1998 cominciai a notare modeste deformazioni e dolorette osteoarticolari ai metacarpi ed ai metatarsi, specie agli alluci, e via via dolori e deformazioni e limitazioni funzionali ingravescenti; nel triennio '99-2001 non potei negare a me stesso di essere affetto da gotta, anche se l'uricemia non eccedeva i limiti canonici di 7.0 mg/100mL; ed ero già obbligato all'uso di cortisonici ed antinfiammatori. Nonostante la terapia nel 2002 cominciai a soffrire di crisi dolorose notturne agli alluci e di difficoltà alla deambulazione di giorno; l'uricemia era sempre lì, più 7.0 che 6.0 mg/100 mL; così decisi che mi sarei dovuto curare con l'allopurinolo*

● *Per almeno un paio di settimane avrò riguardato le istruzioni di questa terapia, più che cronica permanente, senza decidermi ad iniziarla; e mentre mi baloccavo in questa incertezza mi trovai a riordinare cumuli di libri, carte e scritti sparsi un po' per ogni dove. In una cartellina c'era anche quella paginetta di The Lancet!*

● *Così l'allopurinolo è rimasto lì, intatto nella sua confezione; ma addio dolci, soprattutto la dolce ed ingorda cioccolata, ed il sorso di Grand Marnier! Ma pian piano i dolori diradano, il rossore ed il gonfiore si attenuano e soprattutto l'alluce destro ricomincia a flettersi e ad articolarsi; anche l'uricemia scende, un giorno fino a 3.5 mg/100 mL! Ma, forse giudicandomi esagerato per le privazioni autoinflitte, ritorno almeno al vino ed al sorso di Grand Marnier; ma nuovamente l'alluce sinistro una notte mi affligge; anche l'alcol è, malinconicamente, importante!*

● *Così questa favola si conclude, certo senza i dolori della gotta, ma con la mestizia perenne di tante piccole affezioni ai piaceri della gola, con la mortificazione insopportabile di un'amnesia così grossolana e con il rimorso di aver negletto per tanto tempo una ricerca così importante per tanti malati di gotta!*

● *A distanza di trent'anni, risolto in poco più di 3-4 mesi il decorso della mia malattia, un rinnovato entusiasmo mi ha spinto ad estendere ad altri malati di gotta questa terapia con l'intenzione di riconfermare sul piano clinico-terapeutico la bontà dell'ipotesi già sperimentata nel 1970-1971 con F. Stirpe:*

- *che la riduzione sensibile dell'apporto alimentare del fruttoso avrebbe condizionato favorevolmente il decorso della malattia*
- *che anche in assenza di terapia con allopurinolo, ed in presenza di dieta ricca di carne, si sarebbe ottenuta ugualmente la guarigione clinica o quanto meno la scomparsa della sintomatologia dolorosa ed il miglioramento anatomico e funzionale delle articolazioni interessate*

L'ipotesi è stata pienamente riconfermata e realizzata negli altri sei pazienti in studio. Altri due pazienti con sintomi lievi, ma non in terapia con allopurinolo, sono comunque migliorati

46.1.3. CASI CLINICI (DA DE STEFANO 2003)



● *L. S., 52 anni. Inizia dieta a giugno 2002; sospende ogni farmaco*

● Sofferente di gotta dal 1980, con tipiche manifestazioni agli alluci deformanti e dolorose, con immobilizzazioni anche per un mese. In cura con allopurinolo ininterrottamente da 20 anni; valori medi di uricemia tra 7.0 e 9.0 mg/100 mL. Inizia dieta ed ottiene rapida riduzione delle manifestazioni gottose con valori di uricemia nei tre mesi successivi di 2.9/3.9/ 2.7 mg/100 mL. Nei cinque mesi successivi, rinfrancato, ha di molto attenuato le restrizioni alimentari e l'uricemia oscilla tra 6.0 e 6.5 mg/100 mL ed avverte lievi fitte occasionali agli alluci

● *I. G., 47 anni. Inizia dieta a dicembre 2002; sospende ogni farmaco*

● Gravemente sofferente da 20 anni di gotta poli-articolare (alluci, caviglie, ginocchia, anca, spalla, mani) fortemente invalidante spesso obbligante ad assenze lavorative. Necessita di intensa e continua terapia con allopurinolo, analgesici, cortisonici, antinfiammatori. È disperato. Uricemia con valori alti (9.5 - 11.5 mg/100 mL); VES (velocità di eritrosedimentazione) alta. Inizia dieta e sospende ogni terapia; soffre di crisi violente dolorose nelle prime due settimane, dominate in parte con analgesici ed antinfiammatori; in due mesi l'uricemia scende progressivamente a 8.6 - 6.9 - 6.5 - 5.7 mg/100 mL ed il miglioramento clinico, anatomico e funzionale è già valutabile intorno al 50%. Deambula e lavora regolarmente. E' fiducioso!

● *B. F., 63 anni. Inizia dieta a giugno 2002; sospende ogni farmaco*

● Podagra tipica, curata da molti anni discontinuamente con allopurinolo ed antinfiammatori. Uricemia oscillante tra 6.5 e 9.5 mg/100 mL. Dopo tre mesi di dieta rigida guarigione quasi completa con valori di uricemia scesi a 3.5 - 4.5 mg/100 mL; nel periodo successivo attenua la dieta e l'uricemia risale a 6.5 mg/100 mL con modeste manifestazioni di podagra. Riprende un più discreto controllo della dieta e l'uricemia riscende a 5.5 mg/100 mL senza nessun sintomo di podagra

● *Altri tre pazienti di età compresa tra 48 e 64 anni*

● Valori di uricemia oscillanti tra 6.0 ed 8.0 mg/100 mL, con modestissimi sintomi di podagra ed occasionalmente cicli di terapia con antinfiammatori e allopurinolo, si sottopongono da quattro-cinque mesi a dieta discreta, senza più alcuna terapia farmacologica. Riferiscono assenza di ogni manifestazione gottosa e mostrano valori medi di uricemia tra 5.0 e 6.0 mg/100 mL

46.1.4. SINTESI CLINICO-TERAPEUTICA DELLE EVIDENZE SPERIMENTALI



L'ipotesi è stata pienamente riconfermata e realizzata negli altri sei pazienti in studio. Altri due pazienti con sintomi lievi, ma non in terapia con allopurinolo, sono comunque migliorati

Pur se non numerosa, la casistica riportata è significativa e conferma che con la ridotta assunzione di fruttosio con la dieta si abbassano i livelli di acido urico nel sangue e, soprattutto, migliora la sintomatologia e lo stato obiettivo delle lesioni, con la prospettiva di una guarigione completa

Pertanto, seppur sinteticamente, alcune osservazioni fondamentali possono e devono essere fatte

- tra tanti pazienti diabetici è difficile incontrare alcuno con valori alti di uricemia o con manifestazioni cliniche dolorose; è possibile che dipenda dalla loro dieta povera di zucchero
- i pazienti gottosi sottoposti a questo ciclo sperimentale di dieta povera di fruttosio non avevano e non hanno dimostrato di avere lesioni o segni di insufficienza renale

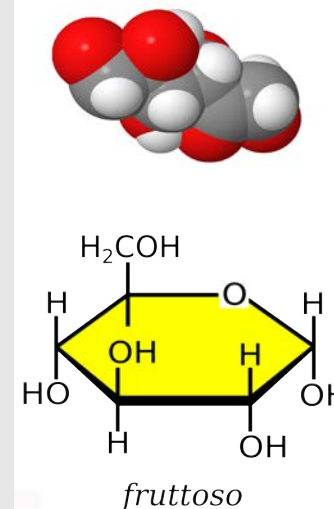


Figura 46.5. Formula e struttura del fruttosio




Nel 2008 a conferma della relazione tra gotta e fruttosio è stato pubblicato uno studio prospettico sul consumo di fruttosio e l'incidenza di gotta


I dati suggeriscono che:

- il consumo di bevande analcoliche addizionate di fruttosio come dolcificante e di fruttosio è fortemente associato con un aumento del rischio di gotta nell'uomo
- diete ricche di frutta contenete fruttosio e relativi succhi possono pure aumentare questo rischio
- al contrario le versioni "dietetiche", non zuccherate, delle stesse bevande non erano connesse con aumentato rischi di gotta

46.1.5. DECALOGO DA PORTARE A CONOSCENZA DEL GOTTOSO E DEL SUO MEDICO CURANTE **SENZA POTERLO RACCOMANDARE IN QUANTO NON VALIDATO**

- 
- 1. *Ridurre fortemente l'assunzione di fruttosio, in particolare zucchero e miele che contengono il disaccaride saccaroso (fruttosio + glucoso)*
 - 2. *Ridurre quindi fortemente gelati e dolci e limitare soprattutto la frutta più dolce (come fichi,, banane) con maggior contenuto di saccaroso*
 - 3. *Ridurre la quantità di alcol (vino, birra, super-alcolici): anche l'alcool produce nel suo metabolismo importanti quantità di AMP da degradare ad acido urico*
 - 4. *Permesso, e necessario, circa un frutto al giorno scelto tra i meno dolci*
 - 5. *Latte permesso perché contiene galattoso (glucoso + lattoso)*
 - 6. *Tè, caffè e cacao amaro permessi. Carni e grassi permessi senza particolare limiti*
 - 7. *Utilizzare come dolcificante l'aspartame*
 - 8. *Si può sospendere totalmente l'assunzione di farmaci come colchicina ed allopurinolo (nelle prime 2-4 settimane concordare questa sospensione con il medico curante per evitare le transitorie riacutizzazioni dolorose)*
 - 9. *Per favorire la riduzione dei tofi assumere nel primo trimestre o semestre modeste quantità di cortisonici o antinfiammatori (6-7 giorni ogni mese)*
 - 10. *Una dieta senza fruttosio non è realizzabile (le verdure ad esempio contengono piccole e variabili quantità di fruttosio). Inoltre una dieta del tutto priva di fruttosio potrebbe essere dannosa*

46.1.6. EVIDENCE BASED MEDICINE E TERAPIE NON CONSOLIDATE

 La terapia dietetica indicata nei quadri precedenti ha un razionale scientifico valido e ha mostrato una buona efficacia nei pazienti descritti da De Stefano nel 2003; tuttavia non può essere raccomandata perché le evidenze di efficacia raccolte (studio non controllato su un numero limitato di pazienti) non soddisfano i criteri della EBM (*evidence based medicine*, medicina basata sulle evidenze)

L'EBM è il fondamento della medicina moderna, finalizzata all'identificazione dei comportamenti medici (diagnostici e terapeutici) di provata efficacia ed efficienza (superiore ad eventuali trattamenti alternativi); l'EBN (*evidence based nursing*) è il corrispondente per quanto attiene l'assistenza infermieristica

Tutti gli operatori sanitari sono tenuti ad operare le proprie scelte nel rispetto della EBM/EBN ma occorre considerare come vi siano argomenti per i quali non si dispongono di evidenze definitive per la mancanza di studi clinici controllati; questi probabilmente non verranno mai effettuati non per la carenza di interesse o di un razionale scientifico ma per lo scarso interesse commerciale dei risultati (gli studi clinici controllati costano, e, se si escludono pochi esempi di studi promossi da società scientifiche, sono quasi sempre promossi dalle industrie farmaceutiche)

46.2. Principali fonti utilizzate

Choi, H.K., Curhan, G. (2008) Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *Br. Med. J.* 336, 309-312

de Stefano, F. (2003) Eziopatogenesi e terapia della gotta. *Scienza e Tecnica*, anno LXVI, nn. 390-391, 1-6

Stirpe, F., Della Corte, E., Bonetti, E., Abbondanza, A., Abbati, A., de Stefano, F. (1970) Fructose-induced hyperuricaemia. *The Lancet* 1970 ii, 1310-1311

siti web

3dchem.com

visitato il 20/02/2010

accessibile il 05/07/2012

orthogate.org

visitato il 8/11/2009

accessibile il 05/07/2012



47. Appendice 7: plasticità del sistema nervoso centrale

II edizione

In collaborazione con Roberto Rimondini-Giorgini



(vale per tutto il capitolo)

47. Appendice 7: plasticità del sistema nervoso centrale	1437	47.1.5. Alla nascita.....	1442
47.1. COMPLESSITÀ E RIGIDITÀ.....	1439	47.1.6. Dopo la nascita.....	1442
47.1.1. Complessità del sistema nervoso centrale.....	1439	47.1.7. Plasticità neuronale e Plasticità sinaptica.....	1443
47.1.2. Rigidità del SNC.....	1440	47.1.8. Moltiplicazione neuronale nell'adulto.....	1443
47.1.3. Sviluppo embrionale del SNC: neurogenesi.....	1441	47.2. MECCANISMI EMBRIONALI RESIDUALI NELL'ADULTO.....	1444
47.1.4. Condizioni permissive.....	1442	47.2.1. Cellule del canto degli uccelli.....	1444
		47.2.2. Strato sub-ependimale dei ventricoli laterali.....	1445

47.2.3. Neuroni olfattivi nel ratto.....	1446	47.3.5. Cellule staminali neuronali (NSC, neuronal stem cells).....	1455
47.2.4. Tubi gliali.....	1450	47.3.6. Trapianto di NSC.....	1456
47.2.5. Memoria olfattiva dei roditori.....	1451	47.3.7. Xeno-trapianti.....	1457
47.3. POSSIBILI APPLICAZIONI IN TERAPIA UMANA.....	1452	47.3.8. Modello di terapia cellulare di malattia di Tay-Sachs.....	1457
47.3.1. Produzione di linee staminali neuronali in vitro.....	1452	47.3.9. Esempio di xeno-trapianto per la terapia sperimentale del morbo di Parkinson.....	1458
47.3.2. Stimolazione di cellule staminali già presenti nel cervello adulto.....	1452	47.4. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1460
47.3.3. Cellule staminali nel sistema nervoso murino.....	1453		
47.3.4. Linea evolutiva delle cellule staminali neuronali fetali umane.....	1454		



47.1. Complessità e rigidità

47.1.1. COMPLESSITÀ DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



Lo svolgimento di sofisticate funzioni (es.: l'analisi sensoriale dell'ambiente esterno, l'apprendimento e la memoria) è reso possibile dalla elevata complessità raggiunta dal sistema nervoso centrale grazie a:

- *numero di neuroni (nell'uomo circa 100 miliardi)*


- varietà di tipi di neuroni
- quantità di sinapsi (fino a 150,000 contatti sinaptici per neurone)
- unicità dei diversi contatti sinaptici
- struttura tridimensionale (formata dalle cellule nervose e dai loro prolungamenti assonali e dendritici)
- plasticità dei contatti sinaptici

- *interazione con le cellule gliali [deputate a svolgere diversi ruoli (metabolico, di sostegno, di isolamento) e almeno dieci volte più numerose dei neuroni]*

- *per una diversa combinazione di variabili quali:*

- il tipo di neurone da cui proviene lo stimolo
- la posizione sulla membrana dove la cellula riceve il contatto
- il tipo di sinapsi che si stabilisce
- il tipo di neuro-trasmittitore utilizzato

47.1.2. RIGIDITÀ DEL SNC

 Il SNC è dotato di grande versatilità, è in grado di reagire agli stimoli dell'ambiente esterno elaborando risposte rapide ed adeguate:


- è quindi funzionalmente plastico
- pur essendo legato a una rigidità strutturale

 La rigidità è riferita a:

- immobilità cellulare
- staticità dei rapporti inter-cellulari
- incapacità di rinnovamento

I neuroni, cellule altamente specializzate, non si dividono nel corso della vita adulta

Il numero di neuroni posseduti da ciascun organismo alla nascita è destinato a diminuire durante la vita dell'individuo in seguito a morte neuronale dovuta a cause diverse

 Un neurone danneggiato al punto da rischiare un malfunzionamento se non riesce a riparare il danno va in apoptosi

Evolutivamente è un vantaggio perdere un neurone (molti sono funzionalmente ridondanti), che avere un neurone che genera malfunzione, potenzialmente incorreggibile

47.1.3. SVILUPPO EMBRIONALE DEL SNC: NEUROGENESI

☞ L'organizzazione definitiva del sistema nervoso viene raggiunta durante lo sviluppo embrionale (neurogenesi)
La neurogenesi può essere suddivisa in 4 fasi successive:

- proliferazione cellulare all'interno di uno strato germinativo in prossimità delle cavità ventricolari
- migrazione: le cellule neo-generate si spostano verso la sede finale, lungo i prolungamenti di un particolare tipo di cellule gliali, la glia radiale
- differenziamento: le cellule si differenziano nei diversi tipi di neuroni e cellule gliali. È in questo stadio che le cellule stabiliscono rapporti precisi e duraturi con gli elementi circostanti portando alla definizione dei circuiti nervosi definitivi
- crescita e maturazione dei prolungamenti nervosi

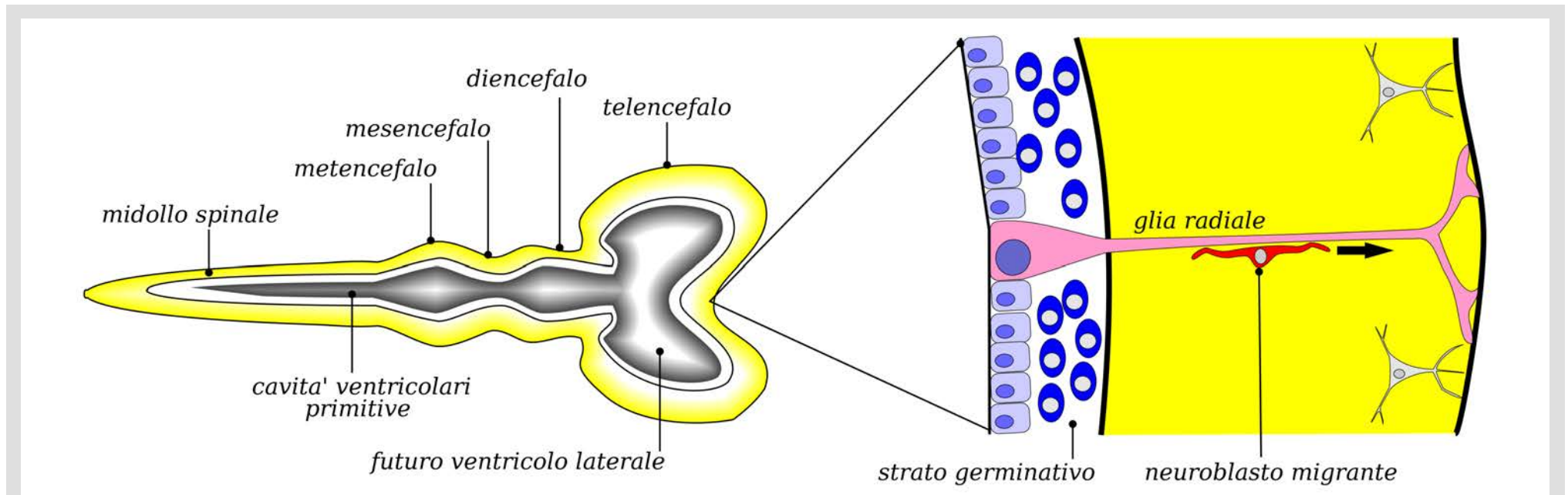




Figura 47.1. Embriologia del SNC. Da Bonfanti (1999) ridisegnato


47.1.4. CONDIZIONI PERMISSIVE

-  Durante lo sviluppo embrionale esistono condizioni ambientali permissive, assenti nei tessuti maturi
- la modulazione dell'espressione di particolari molecole di adesione sulla membrana di alcune popolazioni cellulari, in modo da ottenere una diversa affinità tra le cellule stesse o tra le cellule e la matrice extracellulare
 - la presenza di citochine in grado di fornire alle cellule segnali di tipo neurotrofico o neurotropico
-


47.1.5. ALLA NASCITA

-  Alla nascita scompaiono gli eventi dinamici più evidenti
- Nell'arco di poche settimane: la proliferazione cellulare e la migrazione subiscono una drastica riduzione
- In parallelo scompaiono progressivamente le strutture anatomiche ad esse associate:
- strato germinativo sub-ventricolare
 - cellule della glia radiale
-


47.1.6. DOPO LA NASCITA


-  Variazioni dei contatti inter-neuronali si verificano ancora in seguito all'esperienza sensoriale nelle prime settimane di vita
- L'organizzazione fondamentale del tessuto cerebrale non subisce più modificazioni, anche per la presenza di giunzioni cellulari specializzate e di molecole di adesione
- Terminati i processi morfogenetici, il cervello si trasforma in un tessuto perenne con struttura rigida
-

47.1.7. PLASTICITÀ NEURONALE E PLASTICITÀ SINAPTICA



-  Il termine plasticità neuronale viene generalmente riferito a una vasta gamma di fenomeni in cui, come risposta a stimolazioni di vario tipo, si osserva una modificazione strutturale all'interno del tessuto nervoso
- la **plasticità neuronale** (strutturale) implica la presenza di fenomeni dinamici a carico delle cellule (cambiamenti di forma, posizione o numero)
 - la **plasticità sinaptica** è un esempio di plasticità strutturale anatomicamente di modesta entità, in quanto interessa solo piccolissime porzioni della cellula nervosa, ma molto importante da un punto di vista fisiologico
-

47.1.8. MOLTIPLICAZIONE NEURONALE NELL'ADULTO


-  Il dogma del tessuto cerebrale come tessuto perenne è rimasto inalterato per lungo tempo
- Nuovi neuroni generati da cellule staminali endogene vengono continuamente aggiunte in regioni circoscritte del cervello di mammiferi adulti
- Questo può essere importante:
- per processi che richiedono plasticità come la formazione della memoria
 - per sostituire neuroni perduti per un *ictus* o per altra *noxa*
- In particolare si incominciano ad osservare eccezioni significative
- i neuroni olfattivi della mucosa nasale (popolazione neuronale localizzata all'esterno del cervello)
 - strato sub-ependimale dei ventricoli laterali
 - le cellule del canto negli uccelli (la controparte umana non è stata ancora identificata)
-

-  Alterazioni della neurogenesi (in senso negativo/inibitorio) sono state inoltre implicate nello sviluppo di malattie psichiatriche e neurologiche nell'uomo
-

47.2. *Meccanismi embrionali residuali nell'adulto*

-  È stata fatta l'ipotesi che certi meccanismi molecolari tipici dello sviluppo embrionale non scompaiano del tutto dopo la nascita
 -  La genesi e la migrazione di cellule indifferenziate, programmate per diventare neuroni, possono avere luogo nel tessuto cerebrale adulto in casi particolari
-

47.2.1. CELLULE DEL CANTO DEGLI UCCELLI

-  La genesi di nuove cellule nel telencefalo di alcune specie di uccelli adulti è accompagnata dalla migrazione di alcune di esse verso un'area del cervello coinvolta nel controllo del canto
Nella stessa zona si osserva la persistenza di cellule della glia radiale in grado di fare da guida alle cellule migranti
-

47.2.2. STRATO SUB-EPENDIMALE DEI VENTRICOLI LATERALI



Un certo tasso di proliferazione cellulare persiste dopo la fine della neurogenesi embrionale e fetale in un'area posta intorno ai ventricoli laterali

- si trovano nella parte anteriore del cervello, prosencefalo
- sono due cavità localizzate nella parte profonda degli emisferi cerebrali, rivestite da un singolo strato di cellule prismatiche (ependima)
- l'attività proliferativa è localizzata in una striscia di tessuto che ha mantenuto caratteristiche embrionali strato sub-ependimale (SEL, da *subependymal layer*) derivante dallo strato germinativo che riveste le primitive cavità ventricolari nel corso della neurogenesi
- il SEL riveste la parte anteriore dei ventricoli laterali e si prolunga anche nell'area del primitivo ventricolo olfattivo (il quale si chiude precocemente) chiamata estensione anteriore del SEL

Lo strato sub-ependimale dell'adulto corrisponde a ciò che resta dello strato germinativo dell'embrione e coincide con l'area dove le cellule continuano a dividersi

47.2.3. NEURONI OLFATTIVI NEL RATTO

Migrazione



Le cellule neo-generate nello strato sub-ependimale possono migrare per una notevole distanza sia nel ratto che nel topo

Si è osservato uno spostamento in senso anteriore delle cellule neo-generate verso i bulbi olfattivi

- i bulbi olfattivi sono due protuberanze ovoidali della parte basale del cervello appoggiate sull'osso etmoide, attraverso il quale ricevono le fibre del nervo olfattivo
- dopo una settimana, le cellule sono reperibili lungo l'asse longitudinale del bulbo olfattivo, sempre all'interno dell'estensione anteriore del SEL
- dopo due settimane esse si disperdono con orientamento radiale nei diversi strati del bulbo
- nell'arco di 15 giorni, le cellule compiono uno spostamento di circa 5 millimetri
- durante la migrazione le cellule assumono una forma allungata, bipolare, come quella dei neuroblasti (i neuroni giovani che migrano nel cervello in via di sviluppo)
- giunte negli strati superficiali del bulbo olfattivo, le cellule assumono le caratteristiche dei neuroni in via di differenziamento: emettono prolungamenti e acquistano una morfologia di tipo multi-polare Sia nel ratto sia nel topo queste cellule arrestano la loro corsa in due zone del bulbo olfattivo indicate come strato dei granuli e strato dei glomeruli
- queste regioni sono ricche di interneuroni, ovvero di piccole cellule nervose i cui prolungamenti non si allontanano dal corpo cellulare ma formano circuiti locali con i neuroni più grandi

Migrazione delle cellule del bulbo olfattivo

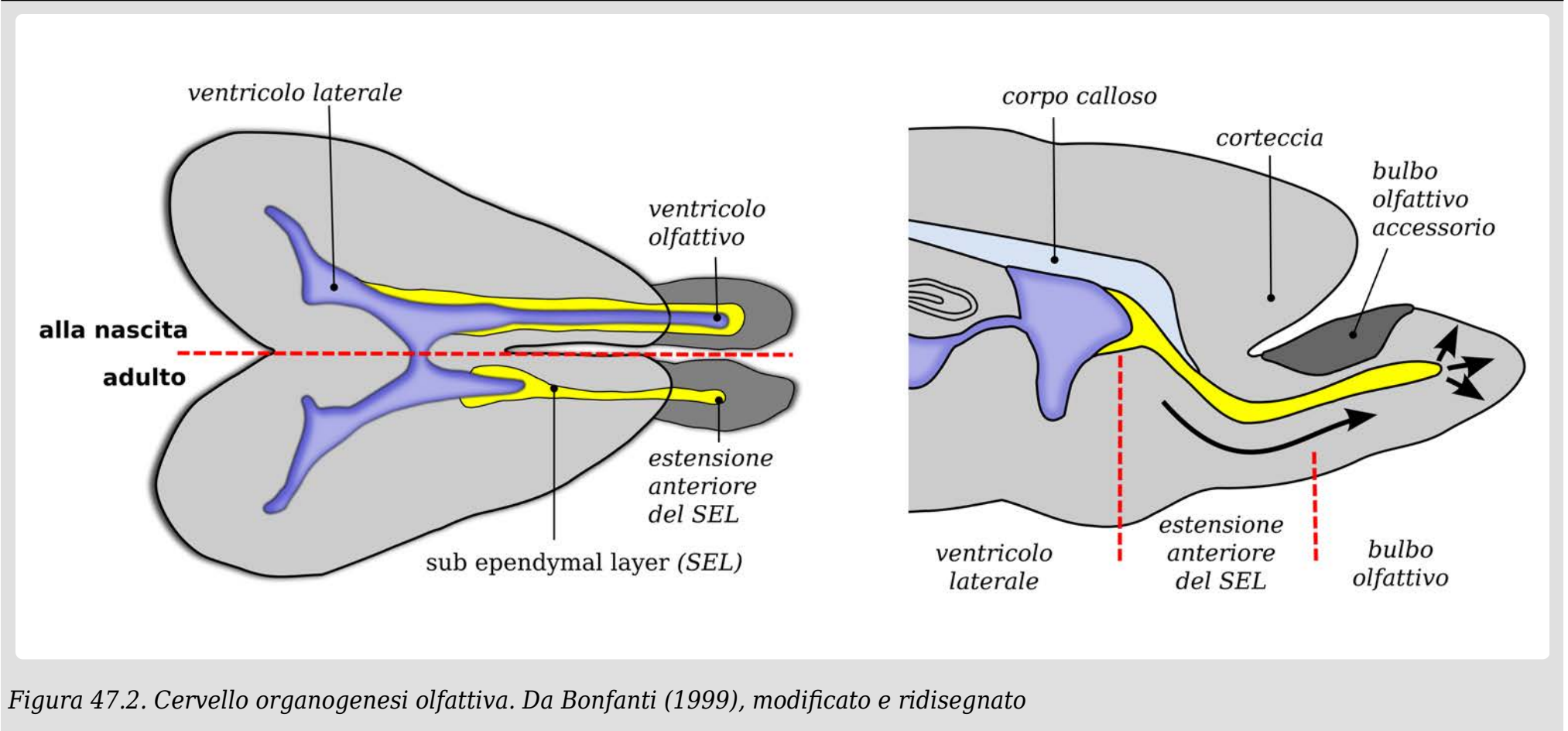


Figura 47.2. Cervello organogenesi olfattiva. Da Bonfanti (1999), modificato e ridisegnato

Meccanismi molecolari alla base della plasticità del sistema nervoso centrale: N-CAM

☞ N-CAM (molecola di adesione neuronale, *neural-cell adhesion molecule*) è una glicoproteina in grado di modulare l'adesione tra le cellule del sistema nervoso.

N-CAM esiste in due forme

- embrionale

L'N-CAM embrionale è poli-sialilata

Il polimero di acido sialico inibisce le proprietà adesive dell'N-CAM, rendendola anti-adesiva

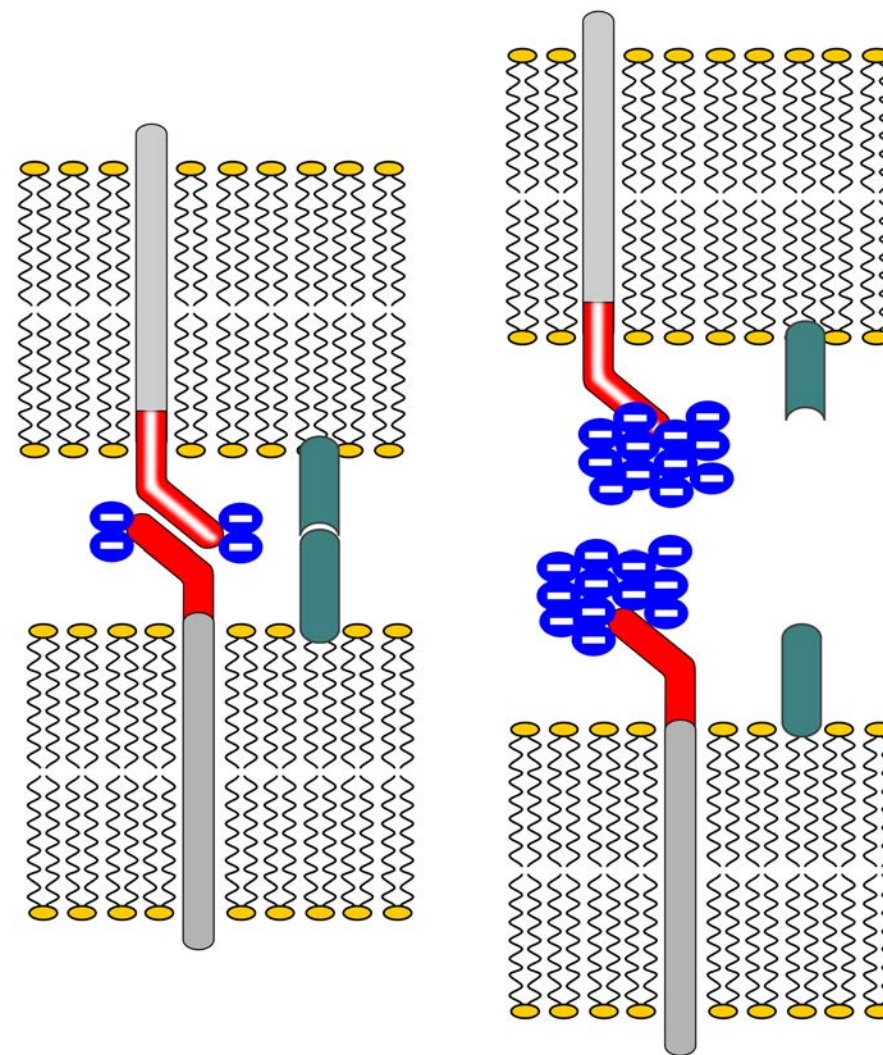
- adulta

Nel cervello adulto, la molecola viene sostituita da un'isoforma che possedendo solo alcuni monomeri di acido sialico, è fortemente adesiva e responsabile della stabilizzazione dei contatti intercellulari


Figura 47.3. N-CAM. Da Bonfanti (1999), ridisegnato.

I residui di acido sialico sono indicati in blu e sono contrassegnati dal segno "-" della loro carica. A sn. La forma dell'adulto, a dx la forma fetale


N-CAM (neural-cell adhesion molecule)



La migrazione delle cellule dei bulbi olfattivi nell'adulto

 L'elevata espressione di N-CAM polisialilata durante lo sviluppo embrionale costituisce un fattore permissivo nei processi morfogenetici del tessuto nervoso

La molecola persiste in alcune popolazioni cellulari (soprattutto neuroni) in grado di manifestare fenomeni di plasticità

 È stata osservata un'espressione molto accentuata di N-CAM polisialilata nelle cellule dello strato sub-ependimale e lungo l'intera via di migrazione

Le cellule migranti dal prosencefalo verso i bulbi olfattivi presentano abbondante N-CAM embrionale e costituiscono una notevole massa di cellule allungate, con la forma tipica dei neuroblasti in migrazione

Nella prima parte del percorso, corrispondente al SEL del ventricolo laterale e all'estensione anteriore, tutte le cellule marcate appaiono orientate in senso tangenziale (cioè parallelo sia alla superficie ventricolare sia alla superficie esterna del cervello), mentre nel bulbo olfattivo esse assumono un orientamento radiale (perpendicolare alle due superfici), formando un ventaglio attraverso i vari strati di tessuto

Nel bulbo olfattivo, l'N-CAM poli-sialilata è espressa anche da alcune cellule simili agli interneuroni degli strati dei granuli e dei glomeruli, probabilmente corrispondenti a cellule giunte alla fine della loro migrazione e già in fase di differenziamento

Differenze con la migrazione embrionale

 Se paragoniamo la migrazione cellulare qui descritta a quella che si osserva nel corso della neurogenesi, emergono importanti differenze

- nell'embrione i neuroblasti migrano con un orientamento radiale, seguendo le cellule della glia radiale sparse nell'intera parete del tubo neurale
- mentre nella prima parte della migrazione dallo strato sub-ependimale la migrazione è lungo un corso ben delimitato. Soltanto a livello del bulbo olfattivo inizia una dispersione a ventaglio, che avviene in assenza di glia radiale
- la velocità di migrazione nel cervello adulto, pari a 30 micrometri/ora è maggiore di quella osservata nell'embrione

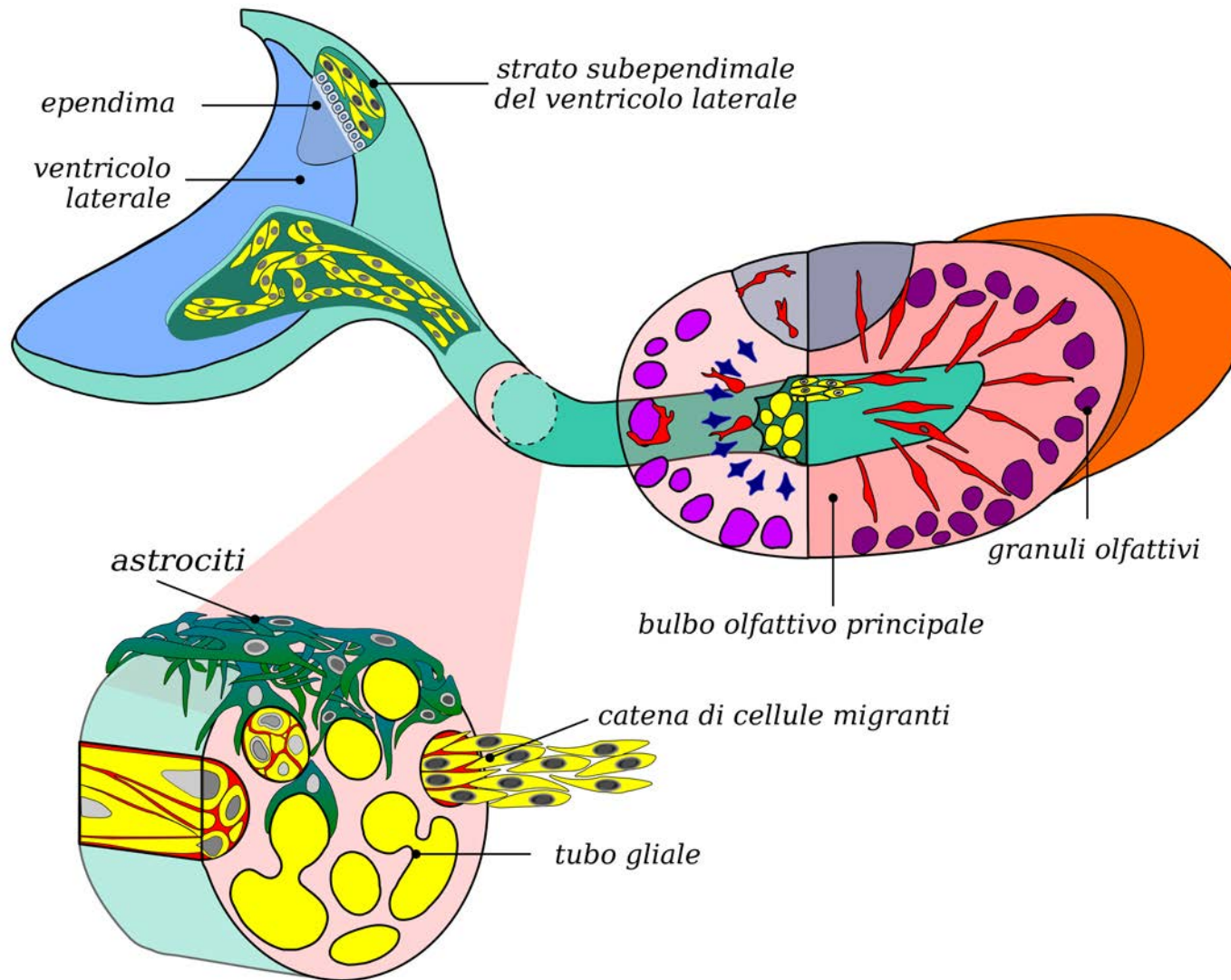
47.2.4. TUBI GLIALI

Figura 47.4. Cervello: tubi gliali.
Da Bonfanti (1999), modificato

- Nello strato subependimale di ratto e di topo esiste un insolito addensamento di astrociti, i cui prolungamenti appaiono intrecciati a formare strutture indicate con il termine di tubi gliali
- Nell'area posta tra i ventricoli laterali e il bulbo olfattivo dello stesso lato, è possibile osservare circa 25-30 di questi tubi che comunicano spesso fra di loro formando un sistema lacunare
- Ogni catena di neuroblasti si sposta all'interno di un tubo gliale con un movimento di scivolamento, favorita dalla presenza di N-CAM polisialilata sulla membrana delle cellule
- Questo modello unico di migrazione può forse spiegare la maggiore velocità di spostamento delle cellule nel cervello adulto rispetto all'embrione

47.2.5. MEMORIA OLFATTIVA DEI RODITORI



Le cellule neo-generate vanno ad arricchire alcune categorie di interneuroni del bulbo olfattivo

Questi interneuroni fanno parte di circuiti locali che si stabiliscono tra le fibre dei neuroni olfattivi, provenienti dalla mucosa nasale, e i neuroni di proiezione, che inviano il proprio assone in altre regioni del cervello

Nel ratto e nel topo sono legati all'olfatto importanti fenomeni di apprendimento e memoria (aspetto presente anche nell'uomo, sebbene in misura più limitata)

- in queste specie si instaurano già a livello dei circuiti nervosi del bulbo olfattivo
- uno di questi processi ha sede in un'area chiamata bulbo olfattivo accessorio, la quale è innervata da fibre nervose sensibili a molecole chiamate feromoni
 - i feromoni sono sostanze odorose presenti nell'urina dei maschi, che permettono alle femmine di riconoscere gli individui con cui si sono accoppiate
- la memoria per quel determinato feromone maschile si instaura nel bulbo olfattivo accessorio della femmina coinvolgendo gli interneuroni dello strato granulare
- essa è altamente specifica: l'avvicinamento di un maschio estraneo nei giorni successivi all'accoppiamento non solo viene osteggiato, ma si traduce frequentemente nell'interruzione della gravidanza
- dal punto di vista neuro-biologico questo processo rappresenta un modello semplice di memoria, riconducibile a fenomeni biologici (riassorbimento dell'embrione) e comportamentali (allontanamento del maschio)





Numerose cellule migranti dello strato sub-ependimale raggiungono anche lo strato granulare del bulbo olfattivo accessorio


I fenomeni di genesi e migrazione cellulare nel cervello dei roditori adulti potrebbero essere legati a funzioni superiori (apprendimento)

Alcuni fenomeni di proliferazione cellulare, sebbene di entità minore, sono stati osservati anche nell'ippocampo


47.3. Possibili applicazioni in terapia umana

-  Le applicazioni in terapia umana vanno immaginate nell'intervento terapeutico in caso di patologie neurodegenerative, le quali, comportano una perdita di cellule nervose
-  Due sono gli approcci
 - produzione di linee staminali neuronali in vitro adatte ad essere trapiantate
 - stimolazione di cellule staminali già presenti nel cervello adulto

47.3.1. PRODUZIONE DI LINEE STAMINALI NEURONALI IN VITRO



-  Consiste nel produrre linee cellulari contenenti cellule staminali in grado di dare origine a precursori neuronali, utilizzabili per i trapianti. Questa tecnica sostituirebbe l'unica attualmente disponibile, ovvero il trapianto di cellule staminali provenienti da tessuto cerebrale embrionale/fetale umano, che comporta evidenti limitazioni dal punto di vista sia pratico sia bioetico

47.3.2. STIMOLAZIONE DI CELLULE STAMINALI GIÀ PRESENTI NEL CERVELLO ADULTO

-  È attualmente in fase sperimentale negli animali da laboratorio e rappresenta una prospettiva ancora lontana in campo umano

Almeno a livello teorico essa risulterebbe migliore della precedente sotto il profilo operativo e bioetico; tuttavia sarà praticabile soltanto nel caso in cui lo strato sub-ependimale dell'uomo adulto dimostri qualche analogia con quello del topo

47.3.3. CELLULE STAMINALI NEL SISTEMA NERVOSO MURINO

-  Coltivando frammenti di tessuto isolato dallo strato sub-ependimale del ventricolo laterale si osserva che alcune cellule sono in grado di proliferare rapidamente se trattate con opportuni fattori di crescita
- La progenie così ottenuta da origine a grappoli sferoidali di cellule indifferenziate, neurosfere, da cui possono differenziarsi sia neuroni sia cellule gliali
-
-  Fattori che controllano proliferazione e differenziamento dello strato sub-ependimale:
- fattore di crescita dell'epidermide (EGF, *epidermal growth factor*), un peptide formato da 53 amminoacidi in grado di stimolare la proliferazione di diversi tipi cellulari
 - l'aggiunta di EGF nel mezzo di coltura è risultata indispensabile a far proliferare le cellule che formano le neurosfere, le quali altrimenti sarebbero destinate a degenerare
 - queste cellule EGF-rispondenti presentano altre caratteristiche di cellule staminali. Per esempio, dissociando una neurosfera e coltivando le cellule in pozzetti diversi, da ognuna di esse si otterranno nuove neurosfere. L'operazione può essere ripetuta più volte ottenendo sempre lo stesso risultato, cioè la formazione di nuove neurosfere contenenti cellule staminali
 - se in uno qualsiasi di questi passaggi le neurosfere vengono poste in un substrato sul quale possano aderire, esse si differenziano nei tre tipi cellulari principali del tessuto nervoso: i neuroni, gli astrociti e gli oligodendrociti (cellule gliali in grado di produrre mielina, la sostanza che riveste gli assoni)
 - quindi le cellule delle neurosfere, pur messe in condizioni di replicarsi indefinitamente, mantengono le caratteristiche delle cellule staminali totipotenti
 - oltre all'EGF, altri fattori sembrano regolare l'attività delle cellule staminali come il bFGF (*basic fibroblast growth factor*, fattore di crescita basico fibroblastico)
-

47.3.4. LINEA EVOLUTIVA DELLE CELLULE STAMINALI NEURONALI FETALI UMANE

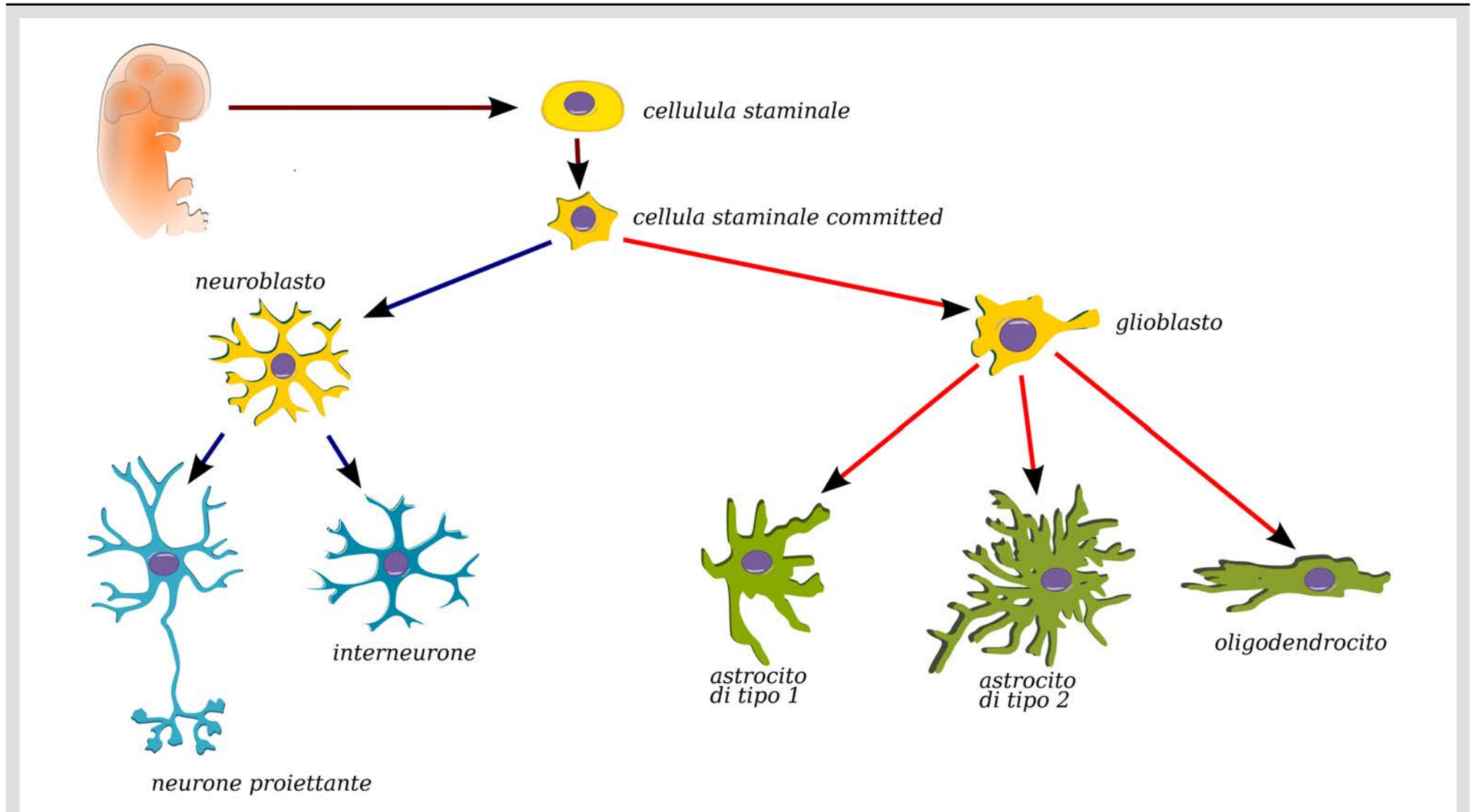






Figura 47.5. Linea evolutiva delle cellule staminali nervose. Da Kempermann (1999), ridisegnato e modificato

47.3.5. CELLULE STAMINALI NEURONALI (NSC, NEURONAL STEM CELLS)


-  Una singola cellula staminale neuronale (NSC, *neuronal stem cell*) capace di replicazioni senza differenziamento, da origine a cellule progenitrici che generano neuroblasti o glioblasti
- Questi precursori a loro volta danno origine a differenti tipi di neuroni e di glia
-  Le NSC umane sono in grado di comportarsi come le controparti murine
- Cloni di cellule neurali isolate dalla zona ventricolare del telencefalo fetale umano possono essere propagate
- per via epigenetica: fattore di crescita dei fibroblasti basico (bFGF)
 - per via genetica: *v-myc* costitutivamente *down*-regolato
- Dopo aver piastrato queste cellule in un mezzo con siero, esse si differenziano spontaneamente in neuroni e glia, dimostrandosi quindi multi-potenti
- Inoltre ogni clone contiene anche cellule che non possiedono marker di differenziamento e sono quindi nuove cellule immature capaci di dare origine di nuovo ad altri cloni assicurando quindi una capacità di rinnovamento delle cellule staminali
-
-  Rimane il fatto che in condizioni fisiologiche il *turnover* cellulare nella neocorteccia umana
- è presente nell'adulto per le cellule non neuronali
 - si arresta in periodo peri-natale per i neuroni
- come dimostrato da eleganti esperimenti utilizzando come indice della data di nascita dei neuroni il livello di ^{14}C incorporato, che, dipendendo dal livello di isotopo nella biosfera in quel momento, ne certifica l'età

47.3.6. TRAPIANTO DI NSC

 Le proprietà delle cellule staminali neuronali umane di sopravvivere e di sostituire neuroni perduti sono state studiate in modelli animali

- è da notarsi che il rigetto dei trapianti in sede intracerebrale è un problema relativo. La reattività del sistema immunitario contro antigeni che si trovino al di là della barriera emato-encefalica è molto limitata
 - cloni umani NSC impiantati nel ventricolo laterale di topi neonati, si integrano nella zona sub-ventricolare
 - da questa regione le cellule derivate da questi cloni sono in grado di migrare estesamente sia lungo la sostanza bianca sotto-corticale, sia lungo la corrente migratoria rostrale, e di differenziarsi nelle cellule appropriate per tempistica e localizzazione: oligodendrociti ed astrociti nelle regioni corticali e sub-corticali, neuroni nei bulbi olfattori
 - cloni umani di NSC impiantati nel cervelletto dal lato opposto del nevrasso, danno origine a cellule diverse, principalmente a granuli
 - Le cellule umane, dopo aver raggiunto la destinazione finale, sono in grado di interpretare il microambiente differenziativo esprimendo il fenotipo di una delle tre linee principali di cellule nervose
-




47.3.7. XENO-TRAPIANTI

-  Oggi abbiamo la capacità di incorporare nel corpo umano cellule viventi da altre specie
- I benefici potenziali sono immensi: una sorgente continua di tessuto terapeutico per organi danneggiati
- Anche i rischi tuttavia sono molto alti: un contatto continuo tra cellule viventi di altre specie ed il corpo umano comporta:
- un aumento della probabilità di trasmissione di agenti patogeni
 - potenzialmente la generazione di nuovi agenti patogeni

Definizione di xeno-trapianto

Un trapianto tra due specie diverse si definisce xeno-trapianto

47.3.8. MODELLO DI TERAPIA CELLULARE DI MALATTIA DI TAY-SACHS


-  In un modello murino che presenta le stesse alterazioni della malattia di Tay-Sachs, (malattia ereditaria nella quale si ha l'accumulo patologico di gangliosidi GM2 nel cervello con conseguente neuro-degenerazione), il danno può essere prevenuto da cellule NSC umane
- si dimostra così che cellule nervose staminali umane sono in grado di fornire prodotti genici a cellule nervose anomale in malattia
-  Inoltre è possibile ingegnerizzare *in vitro* le cellule SNC con un vettore retrovirale in modo da far sì che esprimano un gene esogeno *in vivo*, ulteriore possibilità di correzione terapeutica di difetti nell'uomo
-  Il fatto che cellule NSC umane siano in grado di muoversi e differenziarsi secondo il microambiente differenziativo del topo (ed anche del ratto) inducono a pensare che gli stimoli alla mobilità ed alla differenziazione siano fortemente conservati durante l'evoluzione, semplificando così il lavoro di studio, che per ovvie ragioni non può essere svolto direttamente nell'uomo

47.3.9. ESEMPIO DI XENO-TRAPIANTO PER LA TERAPIA SPERIMENTALE DEL MORBO DI PARKINSON

 Lo xeno-trapianto esemplificato qui di seguito implica l'uso di neuroni fetali porcini per la terapia del morbo di Parkinson in pazienti umani

Per sommi capi possiamo dire che:

- i pazienti di morbo di Parkinson soffrono della perdita di neuroni dopamminergici nella substantia nigra
- poiché la substantia nigra manda processi nello striatum ne risulta un insufficiente rilascio di dopamina nello striatum
- l'insufficienza di dopamina impedisce la regolazione dell'output dallo striatum verso il globus pallidus
- la mancata regolazione dell'attività del globus pallidus che si trova lungo le vie motorie provoca una perdita di controllo del movimento e tremore

 La procedura può essere così riassunta:

- si prelevano cellule dalla regione mesencefalica di feti porcini in condizioni ottimali per la sopravvivenza cellulare stessa
 - la regione mesencefalica contiene neuroni dopamminergici, oltre ad altri tipi cellulari neuronali e gliali
 - si iniettano circa 10 milioni di cellule fetali porcine nello striato del paziente mono-lateralmente
 - se il trapianto va a buon fine, i neuroni trapiantati ricostituiscono gli input sinaptici dopamminergici allo striato
 - il paziente riprende il controllo sul movimento
-

Trattamento del morbo di Parkinson con il trapianto di neuroni porcini fetali

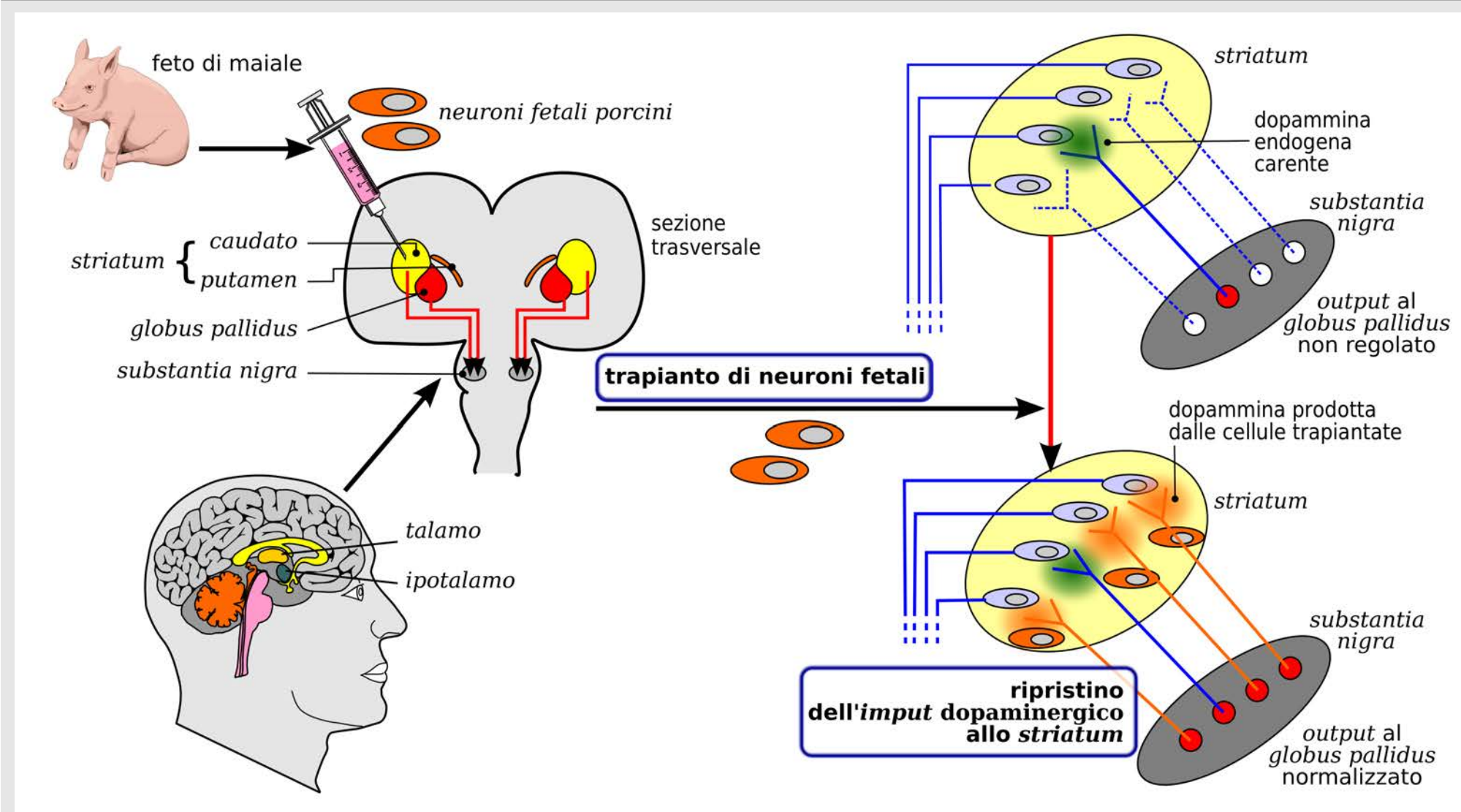


Figura 47.6. Xeno-trapianto di neuroni fetali porcini per il trattamento del morbo di Parkinson attraverso il ripristino di secrezione dopaminergica. Liberamente tratto da: Isacson (1997)

47.4. Principali fonti utilizzate

Bhardwaj, R.D., Curtis, M.A., Spalding, K.L., Buchholz, B.A., Fink, D., Bjork-Eriksson, T., Nordborg, C., Gage, F.H., Druid, H., Eriksson, P.S., Frisén, J. (2006) Neocortical neurogenesis in humans is restricted to development. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103, 11564-11568

Bonfanti, L. (1999) Genesi e migrazione di cellule nel cervello adulto. *Le Scienze* 351, 64-73

Galli, R., Gritti, A., Bonfanti, L., Vescovi, A.L. (2003) Neural stem cells. An overview. *Circ. Res.* 92, 598-608

Isacson, O., Breakefield, X.O. (1997) Benefits and risks of hosting animal cells in the human brain. *Nature Med.* 3, 964-969

Kempermann, G., Gage, F.H. (1999) New nerve cells for the adult brain. *Sci Am.* 280, 48-53

Patience, C., Takeuchi, Y., Weiss, R.A. (1997) Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nature Med.* 3, 282-286

Siti web

medscape.com

visitato il 17/06/2011

accessibile il 05/07/2012



48. Appendice 8: etimologia dei termini medici

II edizione

Paolo Romagnoli e Luigi Barbieri



(vale per tutto il capitolo)

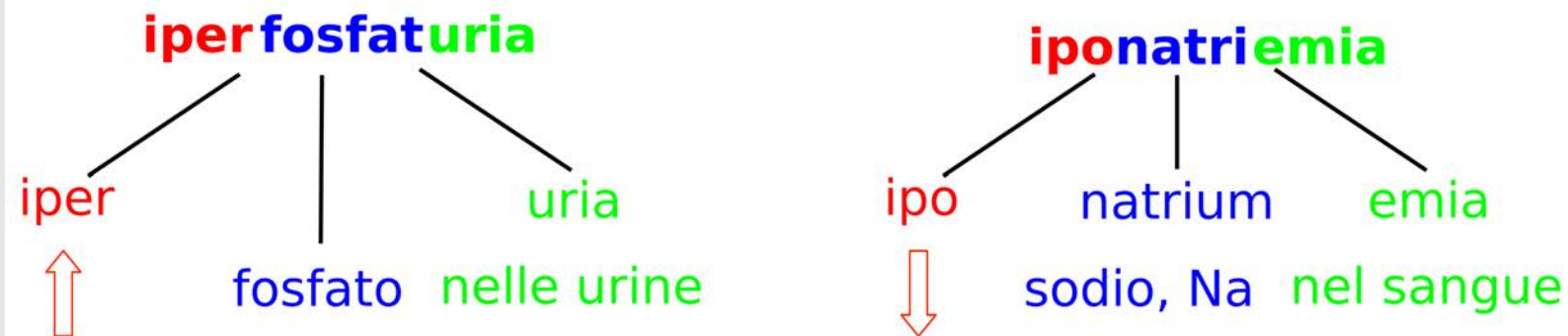
48. Appendice 8: etimologia dei termini medici.....	1461	48.1.3. Prefissi derivati dal greco.....	1464
48.1. TERMINOLOGIA MEDICA COMPOSITA.....	1463	48.1.4. Suffissi derivati dal greco.....	1464
48.1.1. Lettere greche con una plausibile pronuncia: maiuscole, minuscole.....	1463	48.1.5. Radici tematiche derivate dal greco.....	1465
48.1.2. Elenco di radici greche.....	1464	48.2. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	1468



48.1. Terminologia medica composita

Figura 49.1. Etimologia

La maggior parte dei termini medici è formato da parole composte da elementi linguistici di origine classica: latina e greca



48.1.1. LETTERE GRECHE CON UNA PLAUSIBILE PRONUNCIA: MAIUSCOLE, MINUSCOLE

A, α: alfa

Z, ζ: zeta

Λ, λ: lambda

Π, π: pi

Φ, φ: fi

B, β: beta

H, η: eta

M, μ: mi

P, ρ: ro

X, χ: chi

Γ, γ: gamma

Θ, θ: theta (all'inglese)

N, ν: ni

Σ, ς / σ: sigma

Ψ, ψ: psi

Δ, δ: delta

I ι: iota

Ξ, ξ: csi

T, τ: tau

Ω, ω: òmega

E, ε: epsilon

K, κ: cappa

O, ο: omicron

Υ, υ: iupsilon

48.1.2. ELENCO DI RADICI GRECHE



(A cura di Paolo Romagnoli)

Per la comprensione dei termini istologici ed embriologici, in generale di tutti quelli anatomici e medici, è opportuno tener presenti le radici greche e latine dai quali la maggior parte di tali termini derivano: dal nome è così facile risalire alle caratteristiche morfologiche, funzionali e patologiche (a seconda dei casi) e viceversa da queste ultime rammentare il nome. Le radici latine sono in genere familiari a chi parla italiano

Di seguito è esposta una selezione delle principali radici greche, suddivise in prefissi, radici tematiche e suffissi, dalla cui combinazione derivano molti dei termini in uso

48.1.3. PREFISSI DERIVATI DAL GRECO

a, an = non, senza (aploidia, anemia)
ana = in su, in dietro (anabolismo, anaplasia)
anfi= di qua e di là (anfipatico, anfio)
anti = contro (anticorpo)
apo = via da, staccato (apocrinia)
cata = in giù (catabolismo)
dia = attraverso, in mezzo (diaframma)
di = due, due volte (divalente)
dis = male, cattivo (distrofia)
ec, ecto = fuori, esterno (ectopia, ectoderma)
en, endo = dentro, interno (encefalo, endocitosi)

epi = sopra, accanto, fra [fra molti], davanti (epinevrio, epidemico)
ex, eso = via, fuori, verso l'esterno (exeresi, esocitosi)
ipo = sotto, in basso (ipomero)
iper = oltre, sopra, in alto (ipertrofia)
meta = oltre, fra, dopo (metencefalo) - quindi anche cambiamento (metaplasia)
para = presso, simile, oltre (paratiroidi)
peri = intorno (perimisio)
pro, pros = davanti, verso, prima (pro-ormone, prosencefalo)
sin = con, insieme (sintesi)

48.1.4. SUFFISSI DERIVATI DAL GRECO

oma = rigonfiamento (adenoma), complesso di oggetti (condrioma) *osi = modificazione, degenerazione (sclerosi)*
one = entità elementare (osteone)

48.1.5. RADICI TEMATICHE DERIVATE DAL GRECO

acro = estremità (*acrosoma*)
adeno = ghiandola (*adenomero*)
aero = aria (*aerosol*)
algo = dolore (*analgesia*)
alifa = come "lipo", grasso (*alifatico*)
allo = altro (*allosterico*)
antropo = essere umano (*antropologia*)
apt- = attaccare, adattare (*sinapsi*)
asson = asse (*assone*)
atmo = vapore (*atmosfera*)
auto = se stesso (*autoradiografia*)
ball-, bol- = gettare (*anabolismo*)
baro = peso (*barometro*)
bio = vita (*biologia*)
blasto = germe (*blastomeri*)
bradi = lento (*bradicardia*)
carcino = granchio (*carcinogenesi*)
cario = nucleo (*eucariota*)
cefale = testa (*cefalico*)
chinesi, cinesi = movimento (*citochinesi, cariocinesi*)
ciano = viola (*cianosi*)
cibern- = dirigere (*cibernetico*)
ciclo = cerchio (*ciclosi*)
cisti = vescica (*blastocisti*)
cito = cellula (*citologia*)
cloro = verde (*clorofilla*)
cole = bile (*coledoco*)
condrio = granulino (*mitocondrio*)
condro = cartilagine (*condrocita*)
crin- = separare, secernere (*esocrino*)
crio = freddo (*criotomia*)
croma, cromo = colore (*cromatico, cromoforo*)
crono = tempo (*cronico*)

demo = popolazione (*epidemia*)
dendro = albero (*dendrite*)
derma = pelle (*dermatomero*)
desma = legame (*desmosoma*)
dossa = opinione, aspettativa, fama (*ortodosso*)
drom- = correre (*sindrome, ortodromico*)
elettro = ambra (*elettrone*)
ema, emato = sangue (*emoglobina, ematico*)
emi = metà (*emisoma*)
ergo = lavoro (*esoergonico*)
eritro = rosso (*eritrocita, eritema*)
estesi = percezione (*anestesia*)
etio, ezio = causa (*eziologia*)
eu = bene, buono (*euploide*)
fag- = mangiare (*fagocitosi*)
fer-, for- = portare (*plasmaferesi, elettroforesi*)
fil- = amare (*lipofilo*)
filia = amore (*idrofilia*)
fillo = foglia (*clorofilla*)
filo = razza, genere (*filogenesi*)
fisi = natura, figura (*fisiologia, epifisi*)
fito = pianta (*fitocromo*)
fob- = spaventare (*idrofobo*)
fos, foto = luce (*fosforescenza, fotografia*)
fragma, framma = tramezzo (*mesofragma*)
gam- = sposarsi (*cariogamia*)
gastro, gaster = stomaco (*epigastrio, gasteropodo*)
gen-, geno = nascere, nascita (*gene*)
glia = colla (*neuroglia*)
gluco (glico) = dolce (*glucidi, glicidi*)
gone = prole, seme (*gonociti*)
graf- = scrivere (*radiografia*)
iatria = cura (*odontoiatria*)

(radici tematiche, continua)

iatro = medico (iatrogeno)
idro = acqua (idrofilo)
isch- = ostacolare, sopprimere (ischemia)
iso = uguale (isomeria)
lemma = involucro (plasmalemma)
leuco = bianco (leucocita)
lisi = dissoluzione (idrolisi)
lipo = grasso
logo = parola, ragionamento, studio (logopedia, logico, embriologia)
macro = grosso (macrofago)
mast = mammella (mastite)
mega = grande (megacariocita)
mero = parte (centromero)
meso = intermedio (mesofragma)
mice, micete = fungo (antimicotico)
micro = piccolo (microscopio)
mimesi = imitazione (mimetismo)
mio = muscolo (mioglobina)
mito = filo (mitosi)
mono = uno, singolo (monomero)
morfe = forma (morfologia)
nefro = rene (pronefro)
nema = filamento (cromonema)
neuro = nervo (neurone)
omeo = uguale (omeotermia)
omo = simile (omologo)
onto = essere (ontogenesi)
oo = uovo (ooforo)
op-, opt-, ops- = vedere (miopia, ottico, biopsia)
orto = diritto (ortopedia)
osm- = fiutare (anosmia, macrosmatico)
osmo = spinta (osmosi)
ossi = acido, relativo all'ossigeno (ossifilo, ossiemoglobina)
osteo = osso (osteone)
paleo = antico (paleoencefalo)

pato = malattia, sentimento, attrazione (patologia, simpatia, anfipatico)
pedia = educazione (logopedia)
pin- = bere (pinocitosi)
plasia = aspetto (metaplasia)
plasma = struttura formata (citoplasma)
plasto = formazione (cloroplasto)
pleio, pleo = più d'uno (pleomorfo)
pn- = soffiare (dipnoi)
pneuma = aria (pneumatico)
podo = piede (pseudopodo)
poichilo = vario (poichilocitosi)
poie- = produrre (ematopoiesi)
poli = molti (poliploidia)
pseudo = falso (pseudopodo)
rag- = rompere (emorragia)
reo = scorrere (reologico)
riza = radice (rizolisi)
sarco = carne, muscolo (sarcomero)
sclero = duro (scleroproteine, sclerosi)
scop- = vedere (microscopio)
soma = corpo (nucleosoma)
stat-, stas- = stare, stare fermo (ortostatismo, emostasi)
stenia = forza (astenia)
stereo = solido (stereoisomeria)
stole, stalsi = restringimento (sistole, peristalsi)
stoma = bocca, apertura (stomodeo)
tachi = veloce (tachicardia)
tassi = sisposizione (chemiotassi)
tele = capezzolo (politelia, epitelio) [in inglese, thele]
tele = lontano (televisione) [in inglese, tele]
telo = estremità (telomero)
tem-, tom- = tagliare (anatema, anatomia)
terato = mostruosità (teratologia)
termo = caldo (termometro)

(continua)

(radici tematiche, continua)

tesi = il porre (sintesi)

tireo = scudo (tiroide)

toco = parto (tocoferolo)

topo = posto (ectopia)

trof- = nutrire (eterotrofo)

uro = coda, urina (uropodio, diuresi)

zigo = giogo (zigote)

zima = lievito, fermento (enzima, zimogeno)

zoo = animale (zoologia)

48.2. *Principali fonti utilizzate*

Siti web

med.unifi.it

visitato il 20/02/2010

accessibile il 22/06/2011





Finito di comporre in Rimini nel mese di settembre 2012