

Patologia generale, CdL Farmacia, III anno, 1° semestre

informazioni generali

Programma del corso e materiale didattico: <https://www.uniba.it/docenti/coluccia-mauro/mauro-coluccia>

Testi consigliati:

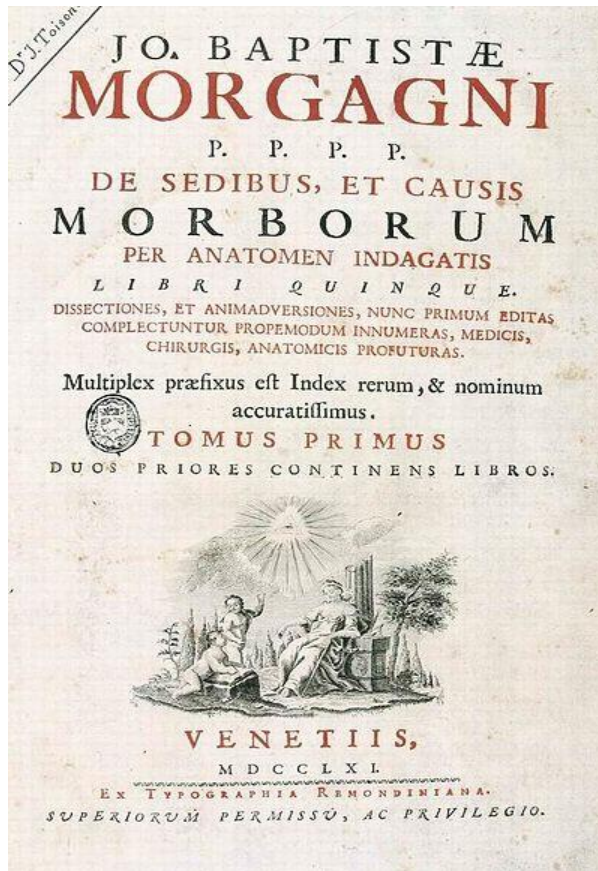
- Robbins & Kumar Basic Pathology 11th ed, Elsevier 2023.

Prof. Mauro Coluccia, Dipartimento di Farmacia (IV piano, stanza 522), tel. 080 5442788, email: mauro.coluccia@uniba.it

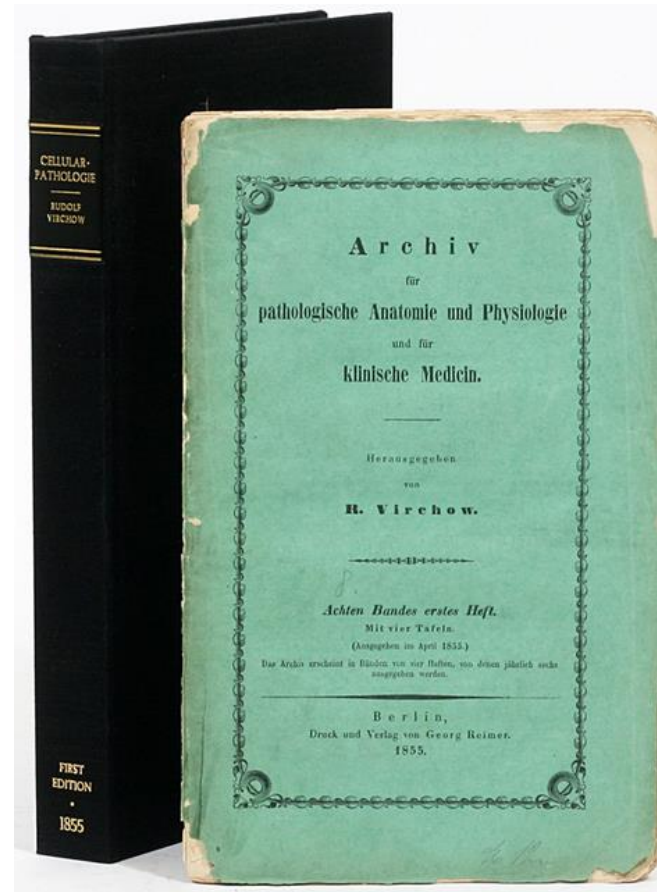
Ricevimento: martedì e giovedì, h 15.00-17.00 (si consiglia di prenotare l'appuntamento per email).

PATOLOGIA: *pathos* (malattia) *logos* (studio)

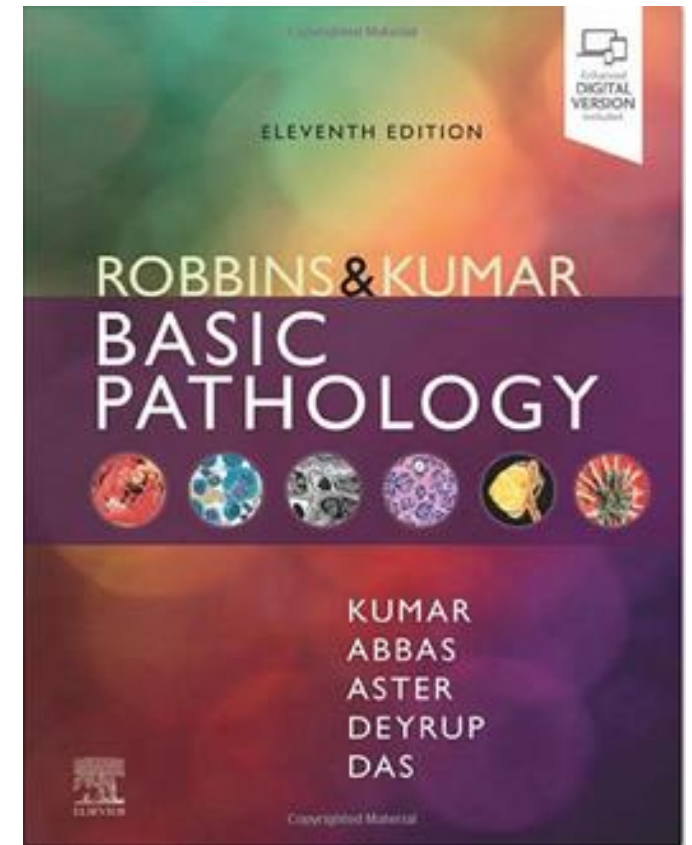
dall'iniziale riconoscimento delle alterazioni anatomiche e quindi delle alterazioni cellulari alla base delle malattie, all'attuale concezione di «processo patologico» e delle sue basi cellulari e molecolari.



G.B. Morgagni (1761)



R. Virchow (1855)



Autori vari (2023)

PROCESSO PATOLOGICO

- acuto (minuti-ore-giorni)
- cronico (settimane-mesi-anni)

cause

- *deprivazione di O₂*
- *agenti infettivi*
- *agenti fisici*
- *agenti chimici*
- *squilibri nutrizionali*
- *reazioni immunitarie*
- *alterazioni genetiche*



meccanismi

alterazioni molecolari, cellulari e tissutali, e conseguenti alterazioni morfologiche e funzionali di organi e apparati.



conseguenze

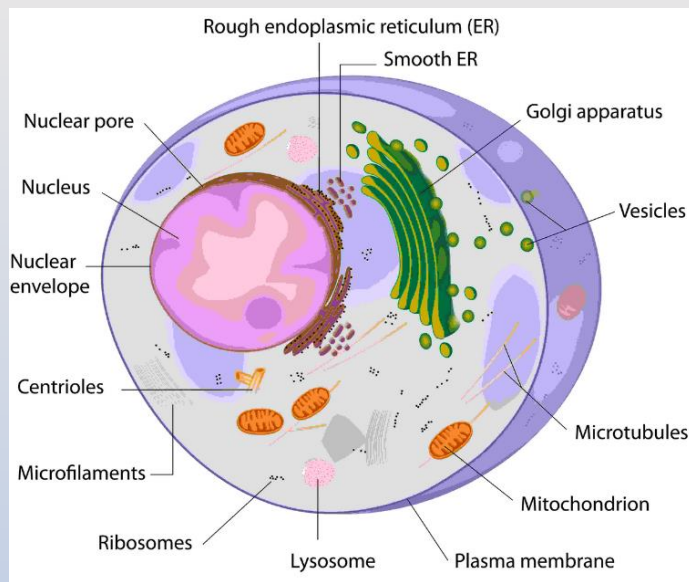


patologia generale e fisiopatologia generale



discipline cliniche e chirurgiche





1. LA CELLULA COME UNITÀ DI SALUTE E MALATTIA

La risposta cellulare agli eventi lesivi è testimoniata da specifiche tipologie di modificazioni morfologiche e funzionali. Nel capitolo, sono descritti gli eventi lesivi di maggior rilievo epidemiologico, le principali modalità di risposta cellulare, e la morte cellulare.



Argomenti trattati

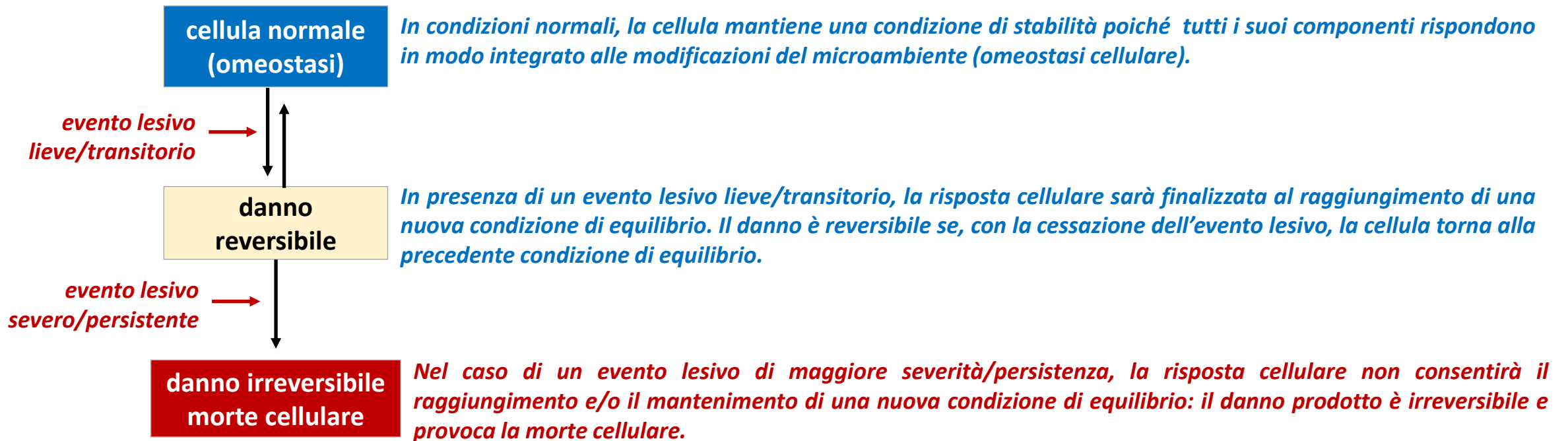
- Danno cellulare e i suoi principali meccanismi (ipossia-ischemia, stress ossidativo, tossine, stress reticolo-endoplasmatico, disomeostasi del Calcio, danno del DNA). Morte cellulare (necrosi, apoptosi, autofagia). Adattamento cellulare (ipertrofia, iperplasia, atrofia, metaplasia). Patologie da accumulo intracellulare. Invecchiamento cellulare.

Eventi lesivi e danno cellulare. Varie tipologie di eventi lesivi possono causare alterazioni molecolari e strutturali nelle cellule colpite, determinando una condizione di «danno cellulare», evidenziabile funzionalmente e morfologicamente e responsabile di processi patologici acuti o cronici.

evento lesivo	rilevanza/caratteristiche
deprivazione di O ₂ (ipossia/ischemia)	Comune e importante causa di danno cellulare nella pratica medica (alla base di malattie cardiovascolari e cerebrovascolari).
agenti fisici	Traumi meccanici, radiazioni, elettricità, variazioni di temperatura e di pressione.
agenti chimici	Innumerevoli, possono causare danno sia direttamente che indirettamente.
agenti infettivi	Da rickettsie, virus, batteri e funghi fino ai grandi parassiti: danneggiano le cellule con vari meccanismi.
reazioni immunitarie	La risposta immunitaria è normalmente difensiva/protettiva, ma in alcune circostanze può provocare danno cellulare (danno immuno-mediato).
alterazioni genetiche	Alterazioni genetiche ereditarie e acquisite sono alla base di numerose malattie, fra cui i tumori.
alterazioni nutrizionali	Comuni cause di danno cellulare: deficit dell'apporto proteico-calorico nei paesi a basso reddito; eccessi nutrizionali, ad es. di grassi, nei paesi ad alto reddito; deficit vitaminici diffusi ovunque.

IL DANNO CELLULARE: caratteristiche generali

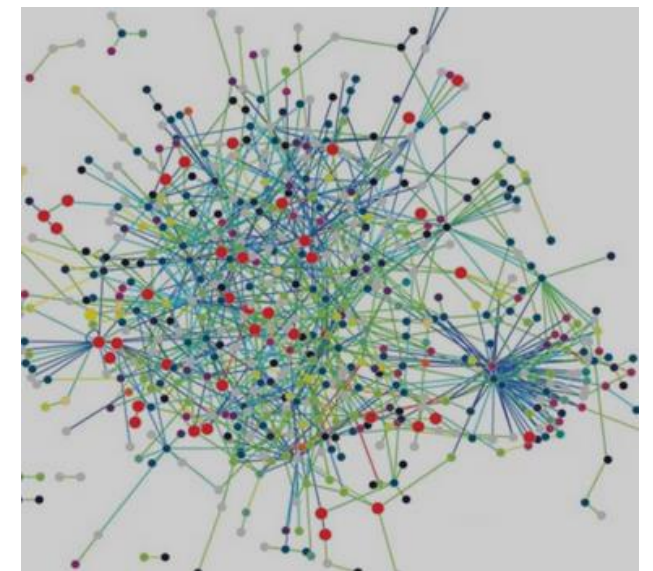
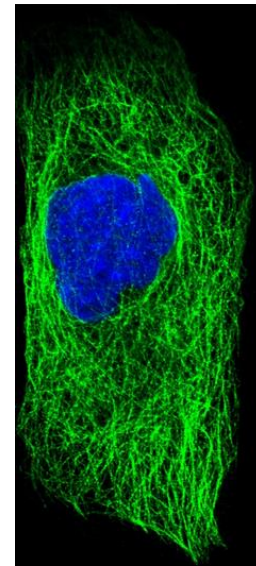
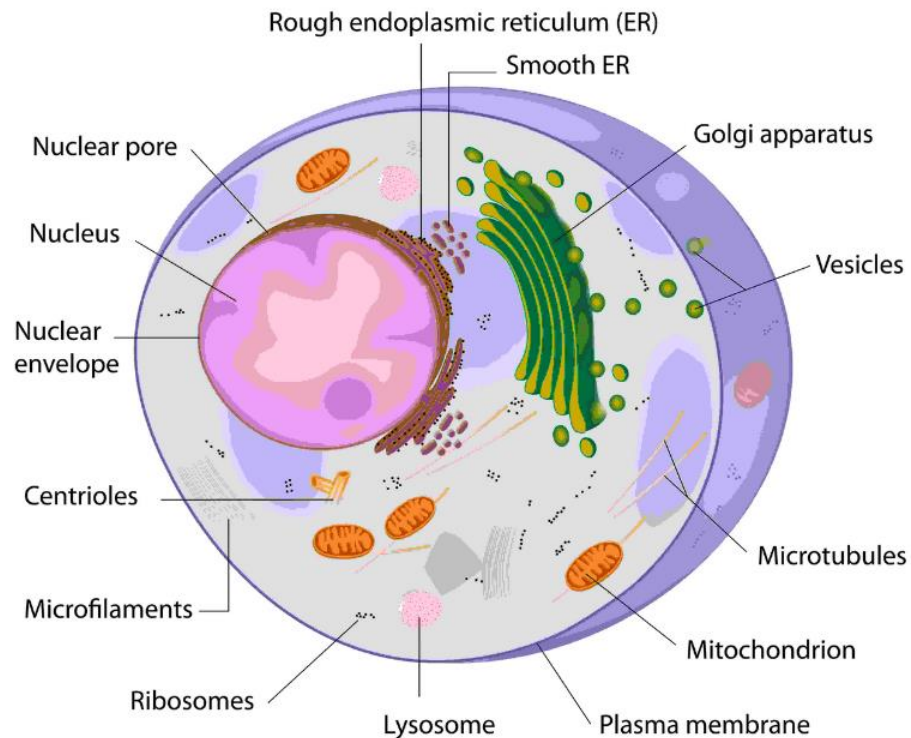
Il «danno cellulare» ha uno sviluppo progressivo, ed è caratterizzato sia dalle alterazioni molecolari/strutturali causate dall'evento lesivo sia dalla risposta cellulare al danno (l'insieme delle modificazioni operate dalla cellula per contrastare gli effetti dell'evento lesivo).



Considerando le tipologie più comuni di evento lesivo, e la loro azione su una “cellula tipo”, il **danno cellulare è rappresentato da alterazioni in uno o più componenti/funzioni essenziali per il mantenimento dell’omeostasi cellulare.**

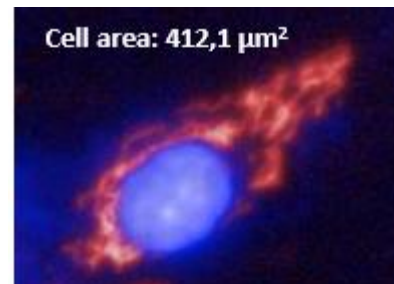
Le componenti/funzioni essenziali al mantenimento dell’omeostasi cellulare sono:

- specifiche strutture/organelli: **mitocondri, membrane cellulari, e DNA nucleare.**
- processi/regolazioni biochimiche le cui alterazioni hanno ripercussioni generali sulla funzione cellulare: **ROS (stress ossidativo), omeostasi del Ca^{2+} .**
- regolazione integrata di sintesi, ripiegamento, assemblaggio, localizzazione e degradazione delle proteine cellulari: **omeostasi proteica.**





I mitocondri hanno una struttura plastica, controllata da meccanismi di fusione e fissione, che si adatta al tipo di cellula e alle sue condizioni funzionali. Producono energia (ATP), hanno vari ruoli nel metabolismo cellulare, e una funzione centrale nella rimozione (apoptosi) di cellule danneggiate al di là delle capacità di riparazione.



STIM1 L96V myoblast: mitochondrial architecture (High Content Imaging).

Front. Cell Dev. Biol., 26, 2021

FUNZIONI MITOCONDRIALI

1. Metabolismo energetico e produzione di ATP. **1a.** Piruvato (da glucosio ed altri zuccheri) e FA sono trasportati attraverso la IMM nella matrice, dove sono convertiti in acetil-CoA. L'acetil-CoA entra nel ciclo di Krebs e viene ossidato a CO₂ (che diffonde all'esterno del mitocondrio come prodotto di scarto). L'energia di legame rilasciata durante l'ossidazione viene in buona parte conservata come elettroni trasportati da NADH. **1b.** Il NADH trasferisce gli elettroni alla ETC della IMM: qui il processo di accoppiamento chemio-osmotico determinerà la trasformazione dell'energia trasportata dagli elettroni nell'energia legata al fosfato dell'ATP.

2. Ruoli nel metabolismo cellulare

2.1. Regolazione del potenziale redox del citosol. Nella reazione centrale della glicolisi (produzione di difosfoglicerato), la cellula usa NAD⁺ che diventa NADH. Poiché il NADH formatosi non può attraversare la IMM, cede i suoi elettroni a molecole più piccole: queste passano la IMM, cedono elettroni al NAD⁺ mitocondriale, e tornano a ricaricarsi nel citosol.

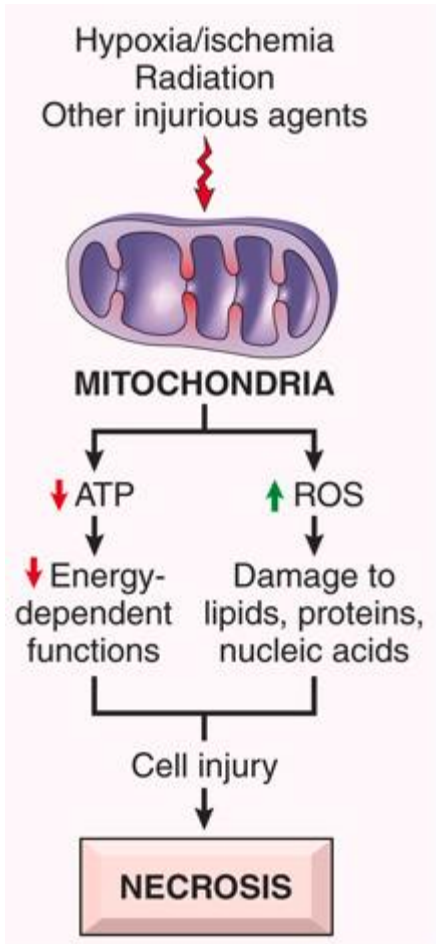
2.2. Metabolismo biosintetico del citosol. Per le reazioni di biosintesi sono necessari: ATP (da glicolisi e OxPhos), NADPH (dallo shunt dei pentoso-fosfati), e scheletri carboniosi (dalla degradazione degli zuccheri). In condizioni di normale apporto di nutrienti e di ATP, i mitocondri contribuiscono sia a generare NADPH sia a fornire scheletri carboniosi. Infatti, il citrato generato in eccesso nel TCA va nel citosol, e viene metabolizzato ad acetil-CoA per la produzione di FA e di steroli.

2.3. Ciclo dell'urea. Due step del ciclo dell'urea sono mitocondriali.

2.4. i mitocondri contribuiscono anche alla **biosintesi dei gruppi eme e delle membrane**, e alla **regolazione dell'omeostasi del Ca²⁺**.

danno mitocondriale

Causato più spesso da ischemia/ipossia, ma anche da agenti tossici (farmaci inclusi) e radiazioni, il danno mitocondriale ha tre principali effetti sulla capacità cellulare di mantenere l'omeostasi:



1. Deplezione di ATP (e conseguenze a valle)

La deplezione di ATP compromette i processi ATP-dipendenti e, quando la quantità disponibile si riduce al 5-10% del normale, si manifestano più effetti.

1.1. squilibrio idrico-salino (↓funzione della Na,K-ATPasi → rigonfiamento cellulare).

1.2. alterazione metabolismo energetico (↓ATP/ADP → ↑glicogenolisi e glicolisi → accumulo ac. lattico (e Pi) → ↓pH → ↓riduzione attività di molti enzimi citosolici).

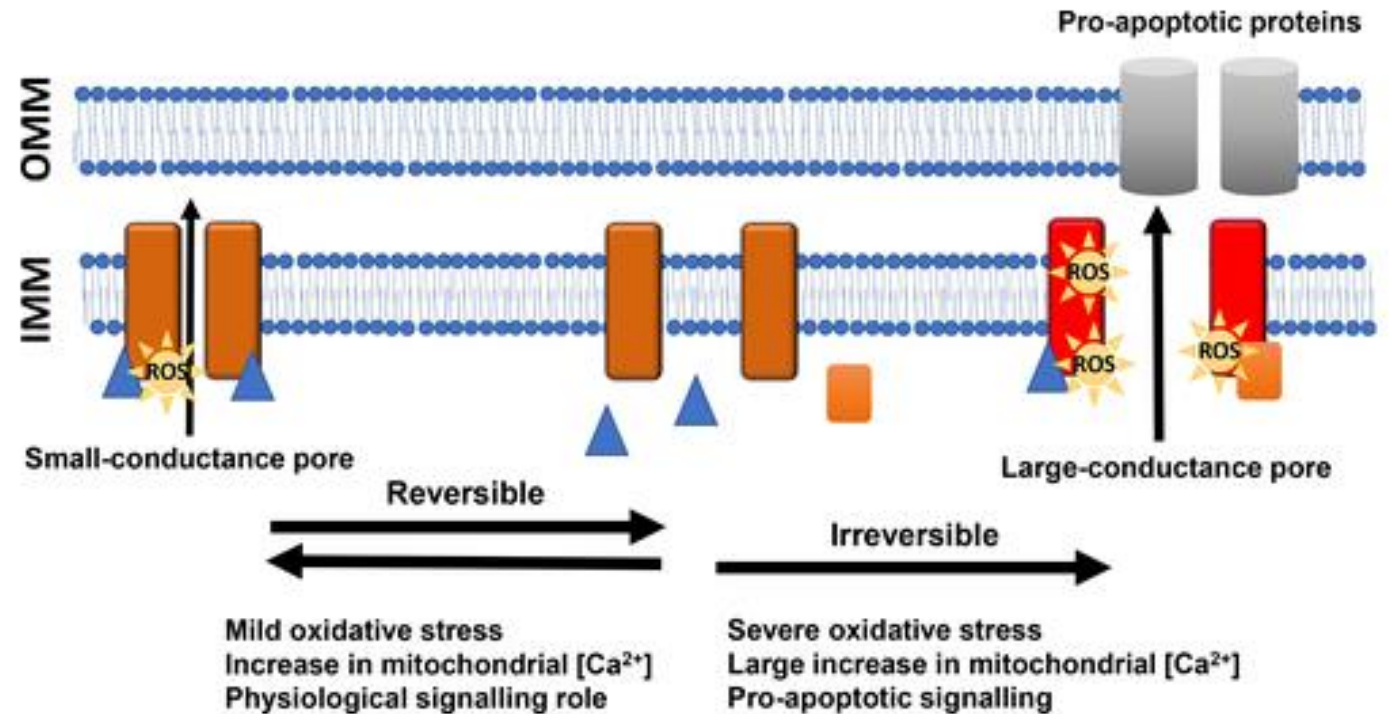
1.3. riduzione della sintesi proteica (disassemblaggio dell'apparato di sintesi proteica, steatosi).

2. Aumento delle ROS

Il danno mitocondriale può provocare una fosforilazione ossidativa incompleta e conseguente aumento delle ROS con danno a proteine, lipidi, e acidi nucleici (discusso più avanti).

3. Interferenza con la funzione mitocondriale nell'omeostasi sopravvivenza-apoptosi (discussa più avanti).

Modificazioni funzionali e morfologiche. Il danno mitocondriale è spesso testimoniato dalla formazione nella IMM di un canale proteico ad alta conduttanza detto *mitochondrial permeability transition pore* (MPTP). MPTP è ritenuta una risposta adattativa mitocondriale finalizzata alla riduzione di eventuali sovraccarichi di Ca^{2+} e ROS.

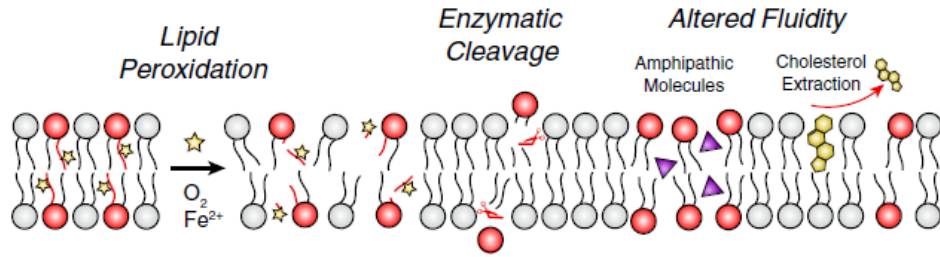


MPTP (mitochondrial permeability transition pore). Secondo il modello in figura, MPTP può assumere distinte conformazioni. In risposta a moderati innalzamenti del Ca^{2+} mitocondriale e di ROS (o anche in risposta a segnali citosolici), si aprirebbe un poro reversibile a bassa conduttanza capace di ridurre il potenziale di membrana evitando così l'iperpolarizzazione e un eccesso di produzione di ROS, e facilitando la riduzione del Ca^{2+} mitocondriale. Al contrario, un eccessivo accumulo di Ca^{2+} nella matrice mitocondriale assieme ad un'aumentata produzione di ROS e/o alla presenza di segnali pro-apoptotici, determinerebbe la formazione irreversibile di MPTP ad alta conduttanza con conseguente perdita del potenziale di membrana, collasso bioenergetico, e contributo all'apoptosi. Nella figura, triangoli e quadrati rappresentano i fattori che regolano l'apertura del canale MPTP.

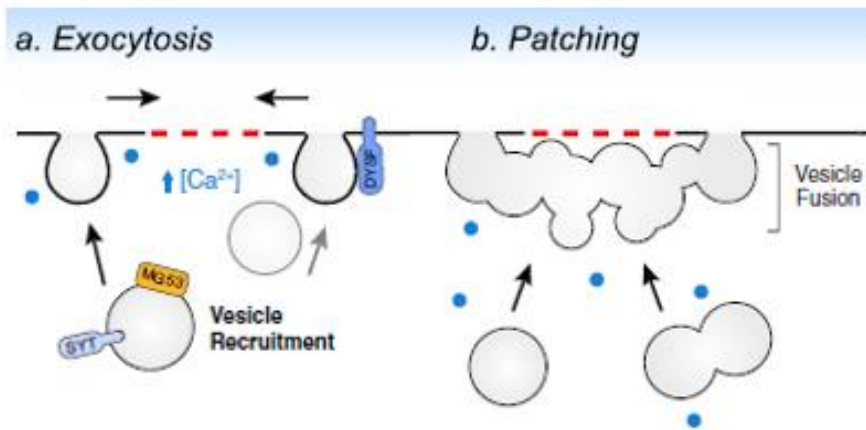
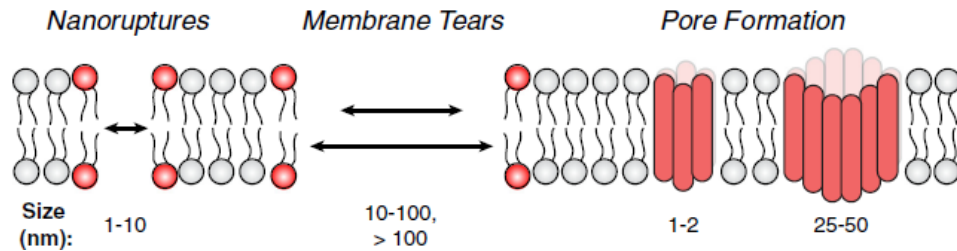
IMM, membrana mitocondriale interna; **OMM**, membrana mitocondriale esterna.

danno delle membrane cellulari

a. Chemical Disruptions



b. Physical Breaches



Risposta cellulare al danno di membrana (plasmatica). Due (dei numerosi) sistemi di riparazione del danno di membrana: reclutamento vescicolare ed esocitosi (a), reclutamento e fusione vescicolare (b).

Vari tipi di eventi lesivi possono danneggiare le membrane:

- **chimico/biochimici**: ROS; attivazione di fosfolipasi (veleno serpenti/insetti, componenti essudato); azione di molecole anfipatiche (come ac. biliari, alcol, FANS).
- **fisici**: nanorotture (traumatismi); formazione di pori (azione di pore-forming proteins in malattie infettive e nella risposta immunitaria).
- **metabolici**: \downarrow ATP \rightarrow \downarrow sintesi e riattivazione dei fosfolipidi.

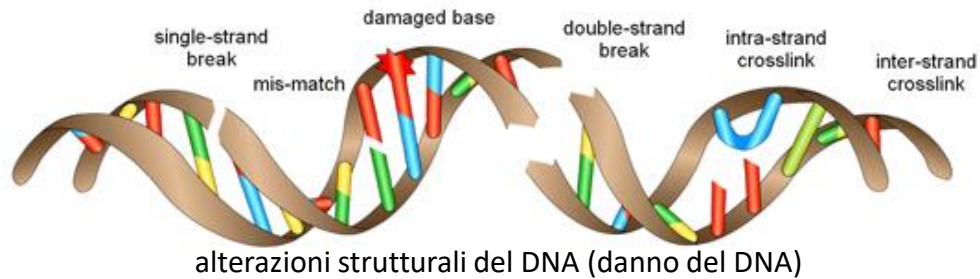
NB: un'aumentata degradazione dei fosfolipidi e il danno del citoscheletro dovuti rispettivamente ad attivazione inappropriata di fosfolipasi e di proteasi è spesso secondaria ad un aumento non controllato del Ca^{2+} citosolico libero.

Effetti del danno: compromissione della compartimentazione cellulare

1. **danno della membrana plasmatica**: influsso incontrollato di fluido e soluti, e perdita di componenti intracellulari.
2. **danno delle membrane mitocondriali**: apertura MPTP \rightarrow \downarrow ATP e conseguenze a valle; interferenza omeostasi sopravvivenza-apoptosi.
3. **danno membrane lisosomiali**: rilascio di enzimi e attivazione di idrolasi che degradano proteine, acidi nucleici e glicogeno.

Danno del DNA, e risposta cellulare al danno del DNA (DDR, DNA damage response)

Eventi lesivi	
endogeni	esogeni
-errori replicativi -ROS -prodotti metabolici	-radiazioni -prodotti chimici



Sensori: rilevano le alterazioni conformazionali della doppia elica associate alle alterazioni strutturali.

Trasduttori: enzimi, spesso associati ai sensori, che modificano molecole target (effettori).

Effettori: molecole e sistemi di vie di segnalazione che regolano processi cellulari.

Modificazioni di proteine e regolazioni trascrizionali che influenzano più processi cellulari fra loro integrati:

- **Riparazione del danno del DNA.** Attivazione di sistemi di riparazione del danno del DNA: BER, NER, MR, DSBR (HR, NHEJ).
- **Interruzione della progressione del ciclo cellulare.** Attivazione dei checkpoint del ciclo cellulare, e interruzione della progressione di quest'ultimo per favorire la riparazione del danno.
- **Omeostasi sopravvivenza/morte cellulare.** La risposta al danno del DNA influenza i meccanismi implicati nella regolazione omeostatica sopravvivenza/morte cellulare, in relazione alla tipologia di danno e al citotipo interessato.

BER, base excision repair; **NER**, nucleotide excision repair; **MR**, mismatch repair; **DSBR**, double strand break repair; **HR**, homologous recombination; **NHEJ**, non homologous end-joining.

Stress ossidativo

Condizione dovuta all'aumentata concentrazione di specie radicaliche (principalmente specie reattive dell'ossigeno, ROS), non efficacemente controbilanciata dai sistemi antiossidanti. Le alterazioni associate allo stress ossidativo possono determinare morte cellulare (necrosi o apoptosi, e anche modalità miste -necroptosi).

Caratteristiche delle specie radicaliche:

- Entità atomiche/molecolari caratterizzate dalla presenza di un elettrone spaiato, altamente instabili e molto reattive, a vita media brevissima.



Principali specie radicaliche in patologia

ROS: superossido $\bullet\text{O}_2^-$, perossido d'idrogeno H_2O_2 , e radicale ossidrilico $\bullet\text{OH}$; perossinitrito ONOO^- .

Eventi più comunemente responsabili di stress ossidativo

- Agenti chimici e radiazioni (in particolare radiazioni ionizzanti)
- Infiammazione
- Ischemia, e danno da riperfusione
- Invecchiamento cellulare

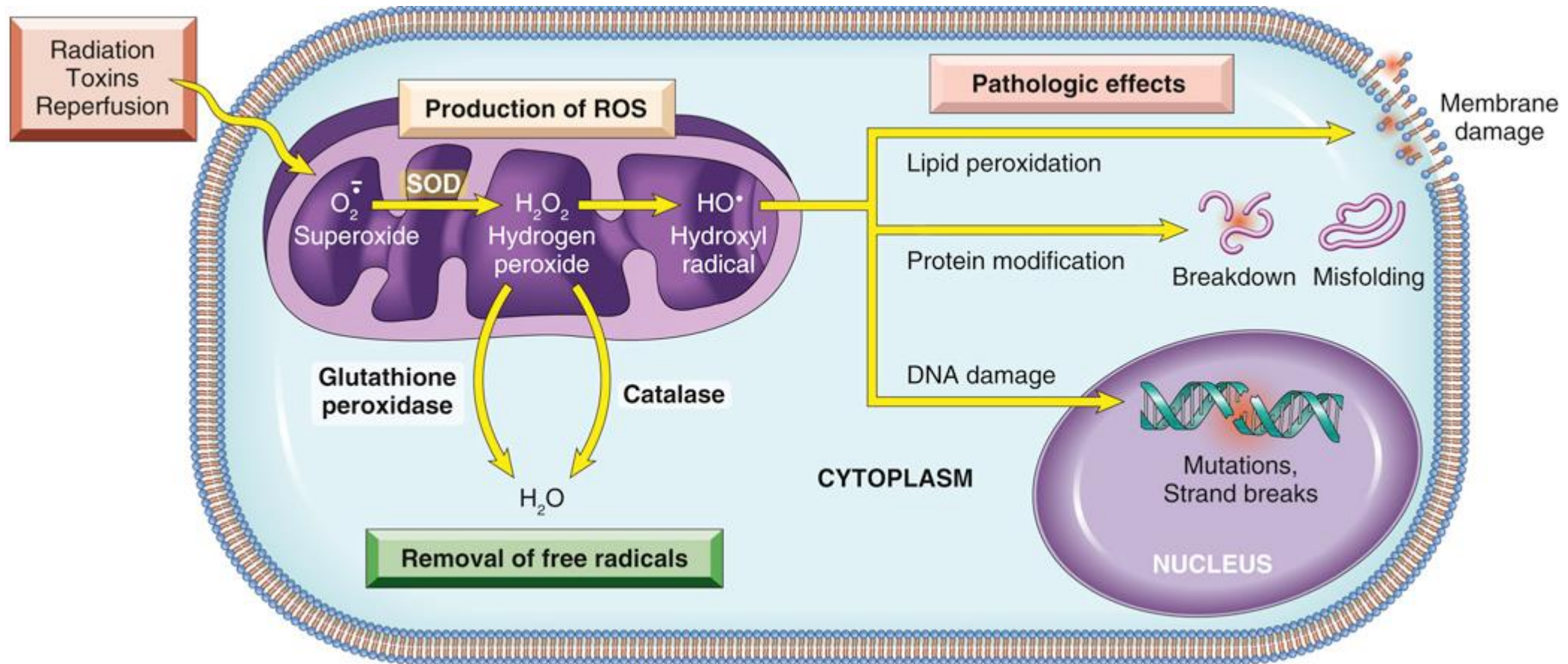


specie reattiva	meccanismi di produzione	meccanismi di rimozione	Effetti patologici
superossido ($\bullet\text{O}_2^-$)	<ul style="list-style-type: none"> riduzione incompleta di O_2 nel corso della fosforilazione ossidativa ossidasi fagocitica (infiammazione) 	convertito in H_2O_2 e O_2 dalla SOD (superossido dismutasi)	Danno diretto su lipidi, proteine e DNA.
perossido d'idrogeno (H_2O_2)	dal superossido per azione di SOD	convertito in H_2O e O_2 dalla catalasi, e dalla glutazione perossidasi	Può essere convertito in $\bullet\text{OH}$ e ipoclorito (OCl^-) (azione antimicrobica e degradativa).
radicale idrossilico ($\bullet\text{OH}$)	prodotto con varie modalità da H_2O , H_2O_2 , e $\bullet\text{O}_2^-$	convertito in H_2O dalla glutazione perossidasi	Danno diretto su lipidi, proteine e DNA.
perossinitrito (ONOO^-)	interazione fra $\bullet\text{O}_2^-$ e NO (prodotto dalla NO sintasi, nell'infiammazione)	convertito a nitrito da enzimi mitocondriali e citosolici	Danno diretto su lipidi, proteine e DNA.

Sistemi antiossidanti

Le specie radicaliche sono intrinsecamente instabili e decadono spontaneamente. Il decadimento è efficacemente accelerato da sistemi enzimatici e non, ampiamente distribuiti:

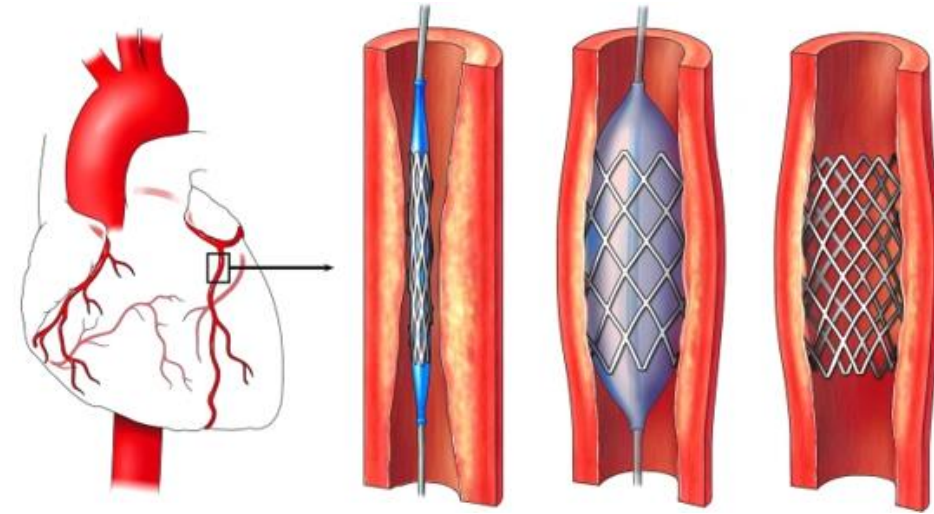
- **SOD (superossido dismutasi):** incrementa significativamente il decadimento del superossido. Nell'uomo è presente in tre forme: citoplasmatica, mitocondriale ed extracellulare.
- **Glutazione (GSH)-perossidasi:** enzima citoplasmatico (ma diverse isoforme sono presenti in altre sedi ad es. nel plasma) che converte H_2O_2 in H_2O e diglutazione ossidato (GS-SG). Il calcolo del rapporto intracellulare GSSG/GSH riflette la condizione cellulare di stress ossidativo.
- **Catalasi:** presente nei perossisomi (sede metabolismo ac. grassi a catena molto lunga), converte H_2O_2 in H_2O e O_2 .
- **Antiossidanti endogeni/esogeni:** vit E, vit A, vit C (molecole liposolubili e idrosolubili).



ROS e stress ossidativo. Produzione, rimozione e ruoli delle ROS nella determinazione del danno cellulare. Vari eventi lesivi possono determinare un'aumentata produzione di ROS che vengono rimosse sia per decadimento spontaneo sia per azione di specifici sistemi enzimatici. La condizione di eccessiva produzione e/o inadeguata rimozione determina lo stress ossidativo con danneggiamento dei lipidi (perossidazione), delle proteine (rottture e misfolding) e del DNA (rottture dello scheletro zucchero-fosfato).

Danno da riperfusione

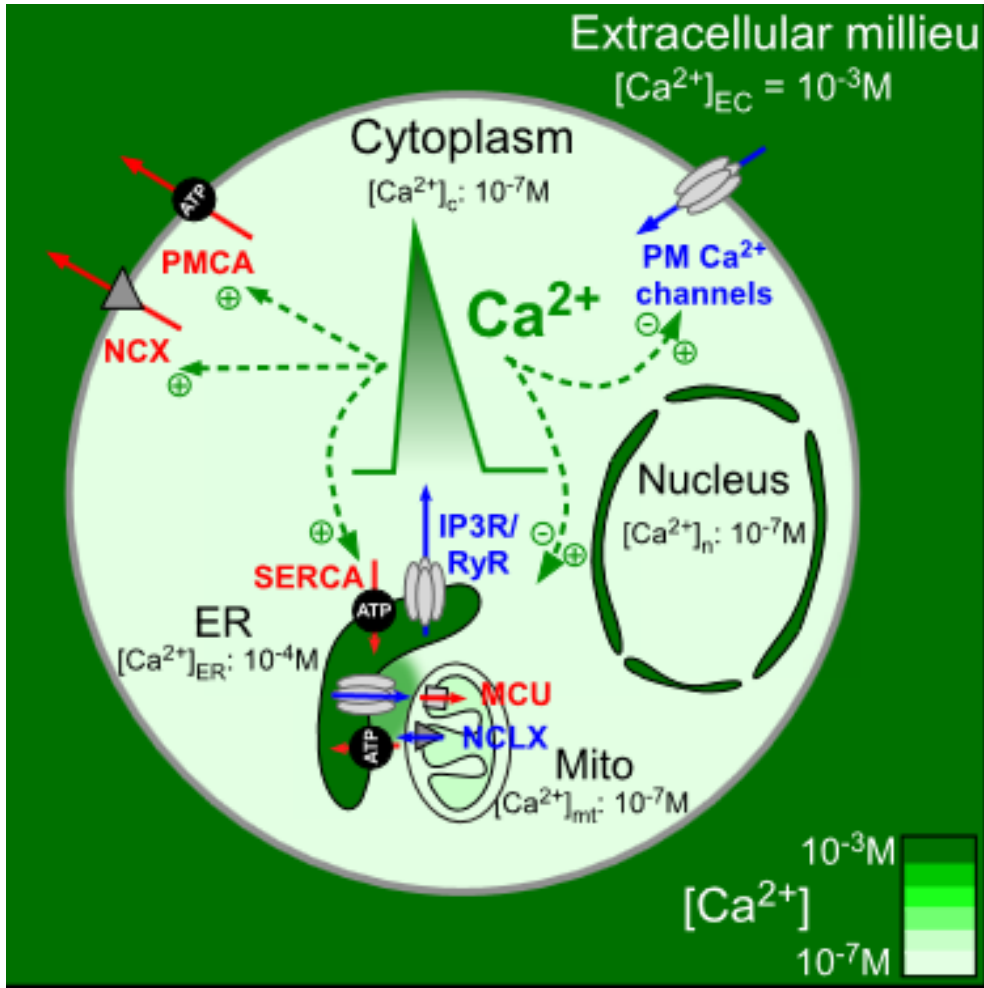
- Danno associato al ripristino della circolazione sanguigna in un tessuto dopo un periodo di ischemia.
- La riperfusione di un tessuto ischemico in cui siano presenti cellule vitali può produrre in queste ultime un aumento del danno cellulare, principalmente attribuito a stress ossidativo.



Meccanismi patogenetici

- Il danno mitocondriale ostacola il completamento della riduzione progressiva dell'ossigeno molecolare nella fosforilazione ossidativa.
- Possibile compromissione dell'efficacia dei sistemi antiossidanti associata alla condizione ischemica
- La riperfusione potenzia la risposta infiammatoria indotta dall'ischemia: i leucociti attivati producono ROS, e questi danneggiano ulteriormente cellule ancora vitali ma in sofferenza ischemica.

Omeostasi del Ca²⁺



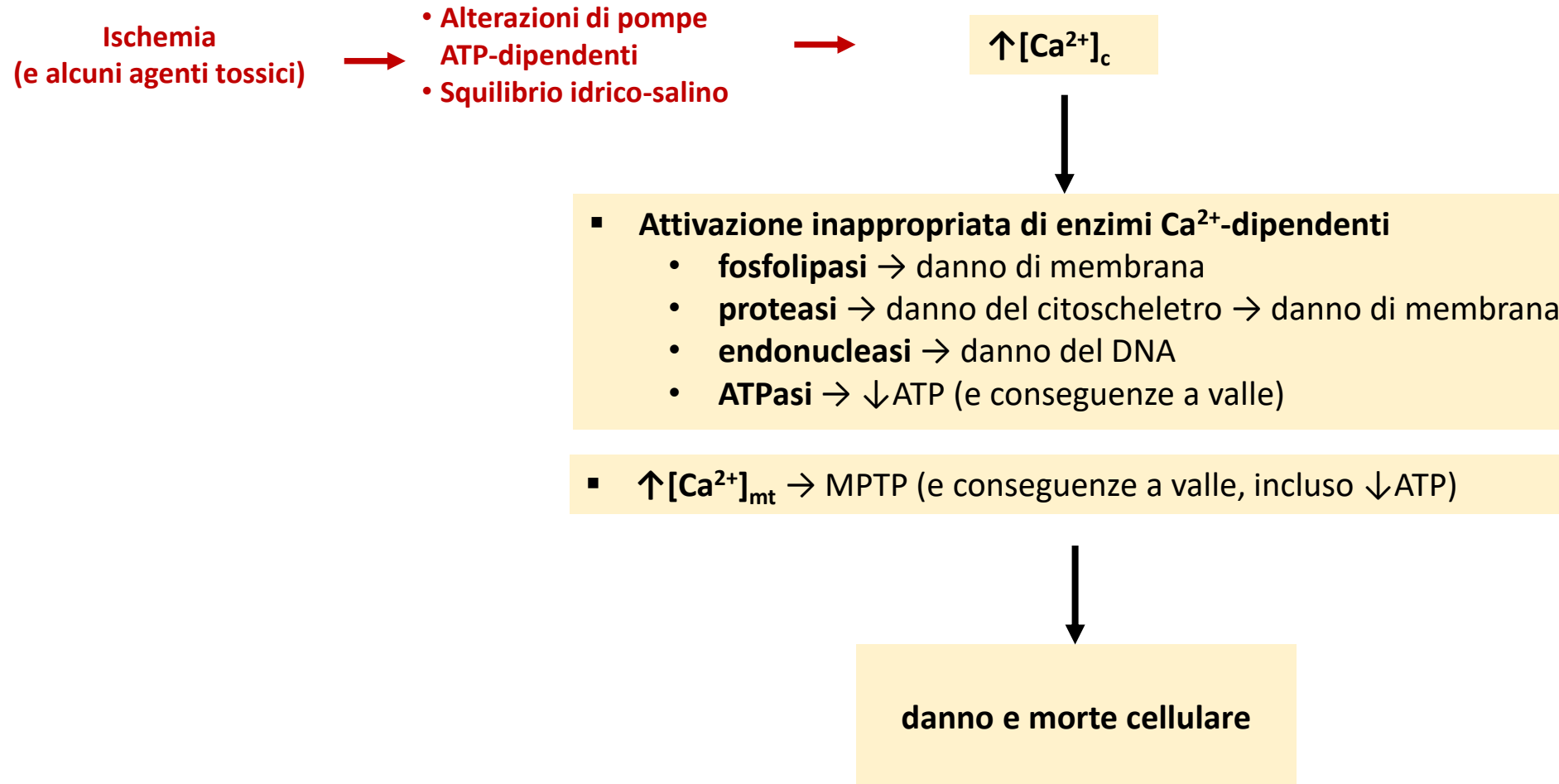
La diversa concentrazione del Ca²⁺ nei vari compartimenti è indicata dall'intensità della colorazione verde. I sistemi di trasporto che aumentano la concentrazione citosolica del Ca²⁺ sono indicati in blu, quelli che la riducono in rosso. Le frecce verdi indicano le regolazioni a feedback positivo e negativo della concentrazione citosolica sui sistemi di trasporto del calcio (da: Mol Cell 66, 781, 2017).

Il Ca²⁺ citosolico libero, mediante variazioni controllate della concentrazione, opera da «secondo messaggero» in varie vie di segnalazione cellulare, implicate nei processi di motilità cellulare (rimodellamento del citoscheletro), espressione genica, metabolismo, esocitosi ed endocitosi, oltre che nella contrazione delle fibre muscolari.

- In condizioni basali, il valore $[Ca^{2+}]_c$, $[Ca^{2+}]_{mt}$ e $[Ca^{2+}]_n$ è $\sim 10^{-7} M$, mentre $[Ca^{2+}]_{EC}$ è $\sim 10^{-3} M$. Nel reticolo endo-sarcoplasmatico, la $[Ca^{2+}]_{ER}$ è $1 \rightarrow 5 \times 10^{-4} M$. Il basso livello basale di $[Ca^{2+}]_c$ è mantenuto da **PMCA** e **NCX**, a cui si aggiungono **SERCA** e (in misura minore) **MCU** quando la $[Ca^{2+}]_c$ è elevata. Tali proteine rilevano e sono attivate dal Ca²⁺, per cui qualsiasi innalzamento di $[Ca^{2+}]_c$ stimola la rimozione del catione, così determinandosi il controllo omeostatico della $[Ca^{2+}]_c$.
- Vari stimoli (depolarizzazione di membrana, segnali molecolari extracellulari e intracellulari) determinano un aumento di $[Ca^{2+}]_c \geq 10^{-6} M$, che può derivare da:
 - influsso di Ca^{2+}_{EC} attraverso canali del Ca²⁺ della membrana plasmatica (**PM Ca²⁺ channels**)
 - rilascio di Ca^{2+}_{ER} attraverso **IP3R** e **RyR**
- L'incremento di $[Ca^{2+}]_c$ è generalmente ripido, seguito da una riduzione e da oscillazioni ripetute della $[Ca^{2+}]_c$; queste modificazioni dipendono dalle regolazioni a feedback positivo e negativo che sincronizzano l'attività dei canali del Ca²⁺ e dei meccanismi di rimozione del catione. **Ogni citotipo ha una combinazione unica di canali e pompe del Ca²⁺ allo scopo di produrre un segnale del Ca²⁺ citotipo- e agonista-specifico.**

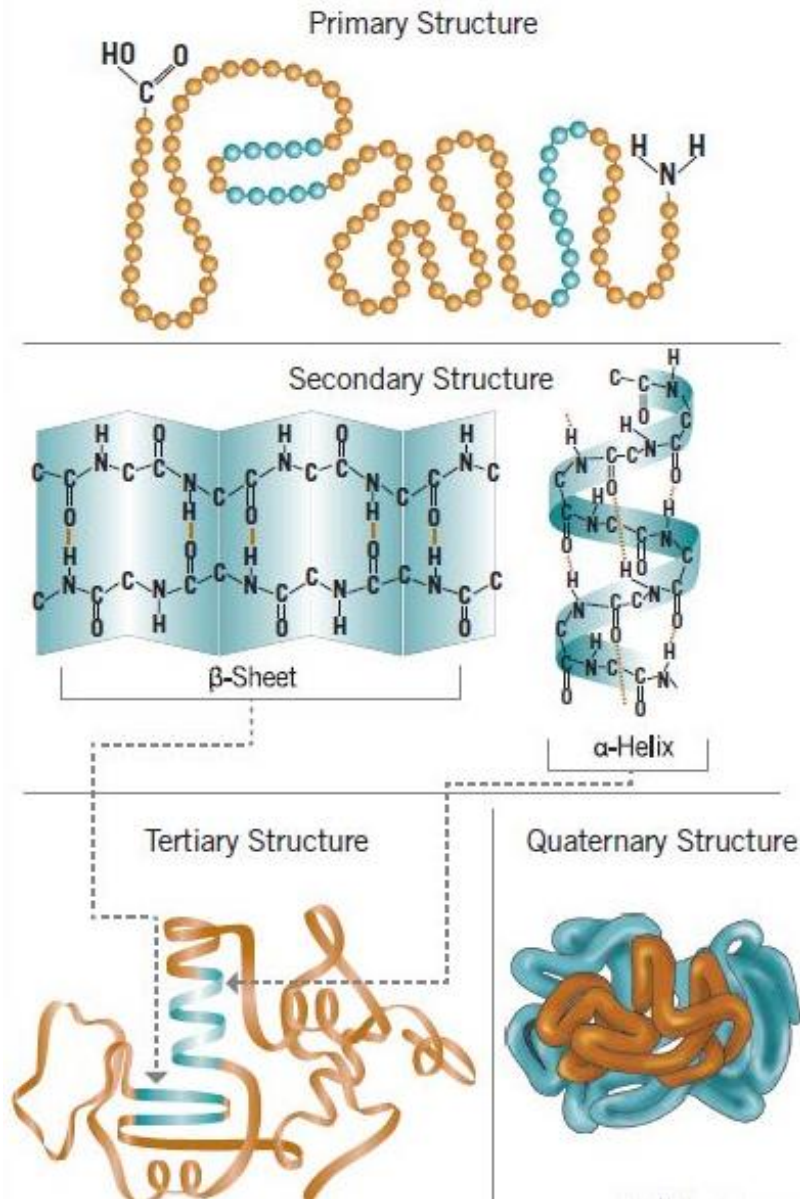
$[Ca^{2+}]_c$, $[Ca^{2+}]_{mt}$, $[Ca^{2+}]_n$, $[Ca^{2+}]_{EC}$, $[Ca^{2+}]_{ER}$: concentrazione di Ca²⁺ a livello citosolico, mitocondriale, nucleare, extracellulare, e del reticolo endo-sarcoplasmatico; **PMCA** (plasma membrane Ca²⁺ transport ATPase), **NCX** (Na⁺/Ca²⁺ exchanger), **SERCA** (sarcoendoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase), **MCU** (mitochondrial Ca²⁺ uniporter), **IP3R** (1,4,5-triphosphate receptor), **RyR** (ryanodine receptor).

Un innalzamento incontrollato della $[Ca^{2+}]_c$ può compromettere varie vie di segnalazione cellulare, e quindi la capacità di mantenere l'omeostasi.



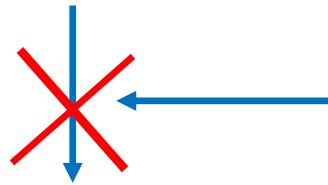
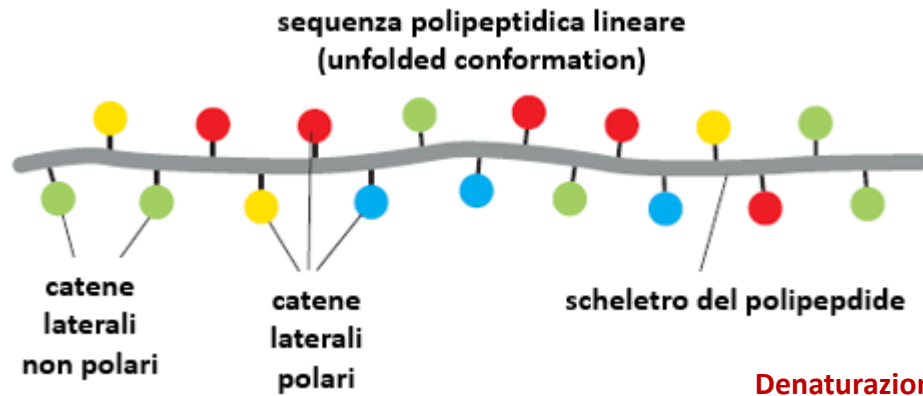
NB: in sistemi in vitro, la sottrazione del Ca²⁺ protegge dal danno indotto da svariati eventi lesivi, ma la rilevanza in vivo dei meccanismi di danno indicati non è ancora chiara.

Alterazioni dell'omeostasi proteica



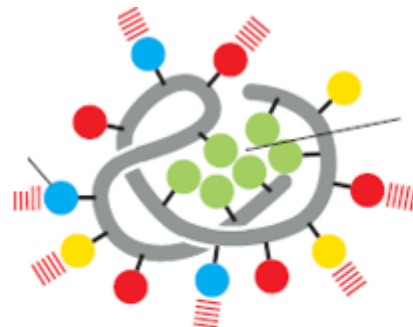
Proteine

- **Struttura primaria (nativa):** sequenza lineare degli aminoacidi che compongono il polipeptide risultante dalla traduzione di mRNA.
- **Struttura secondaria:** ripiegamenti con formazione di α -elica e piani β , stabilizzati da ponti H intramolecolari.
- **Struttura terziaria:** ripiegamenti derivanti dall'interazione fra varie porzioni della catena, che interagiscono tramite le catene laterali degli aa: (legami ionici, ponti H e interazioni idrofobiche). La struttura può essere ulteriormente stabilizzata da ponti covalenti S-S. In base alla forma acquisita, le proteine sono classificate come globulari e fibrose.
- **Struttura quaternaria:** assemblaggio di complessi composti da più catene polipeptidiche (a struttura terziaria).



Denaturazione delle proteine. Le interazioni molecolari alla base della struttura secondaria e terziaria sono facilmente influenzabili da variazioni di pH e di temperatura (e anche per azione di raggi UV o di solventi organici), che possono alterare le proteine, denaturandole. La denaturazione risparmia la struttura primaria ma altera quella secondaria e terziaria compromettendo le funzioni biologiche. Le proteine denaturate coagulano (perdono la solubilità e si aggregano): le proteine denaturate espongono gruppi che favoriscono l'aggregazione di più proteine.

Le catene laterali polari all'esterno della molecola formano ponti H con l'acqua.

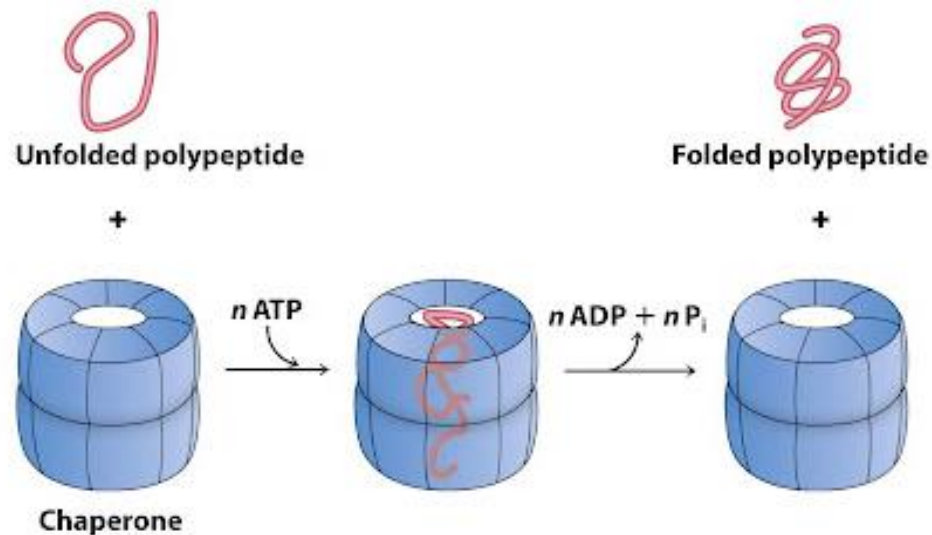


La regione idrofobica centrale contiene le catene laterali non polari.

corretto ripiegamento della proteina in ambiente acquoso
(folded conformation)

folding e misfolding

- Le proteine sono strutture “fragili” (interazioni deboli, assoggettate alle condizioni ambientali) e anche in condizioni normali, il processo di ripiegamento produce una certa quantità di misfolding.
- Nell’ambiente intracellulare, il notevole affollamento molecolare fa sì che una proteina parzialmente ripiegata possa interagire con altre molecole, producendo aggregati potenzialmente nocivi.



- Le **chaperonine** prevengono associazioni inappropriate: con un processo ATP-dipendente, (i) proteggono il processo di ripiegamento della catena polipeptidica fino a quando non è completato, e (ii) provvedono alla “riparazione” delle proteine malripiegate.

Il processo di folding delle proteine sintetizzate a livello del RER avviene all'interno del lume ER, è assistito da chaperonine ed è coadiuvato da reazioni di glicosilazione e di formazione di ponti disolfuro (funzioni facilitate dalla $[Ca^{2+}]_{ER}$ e da un ambiente redox maggiormente spostato verso l'ossidazione rispetto al citosol).

stress reticolo-endoplasmatico da proteine malripiegate e risposta UPR

Stimoli fisiologici e patologici

- \uparrow domanda biosintetica (con accumulo di proteine e \uparrow misfolding)
- stress ossidativo
- disomeostasi del Ca^{2+}
- ipossia/ischemia



ER stress

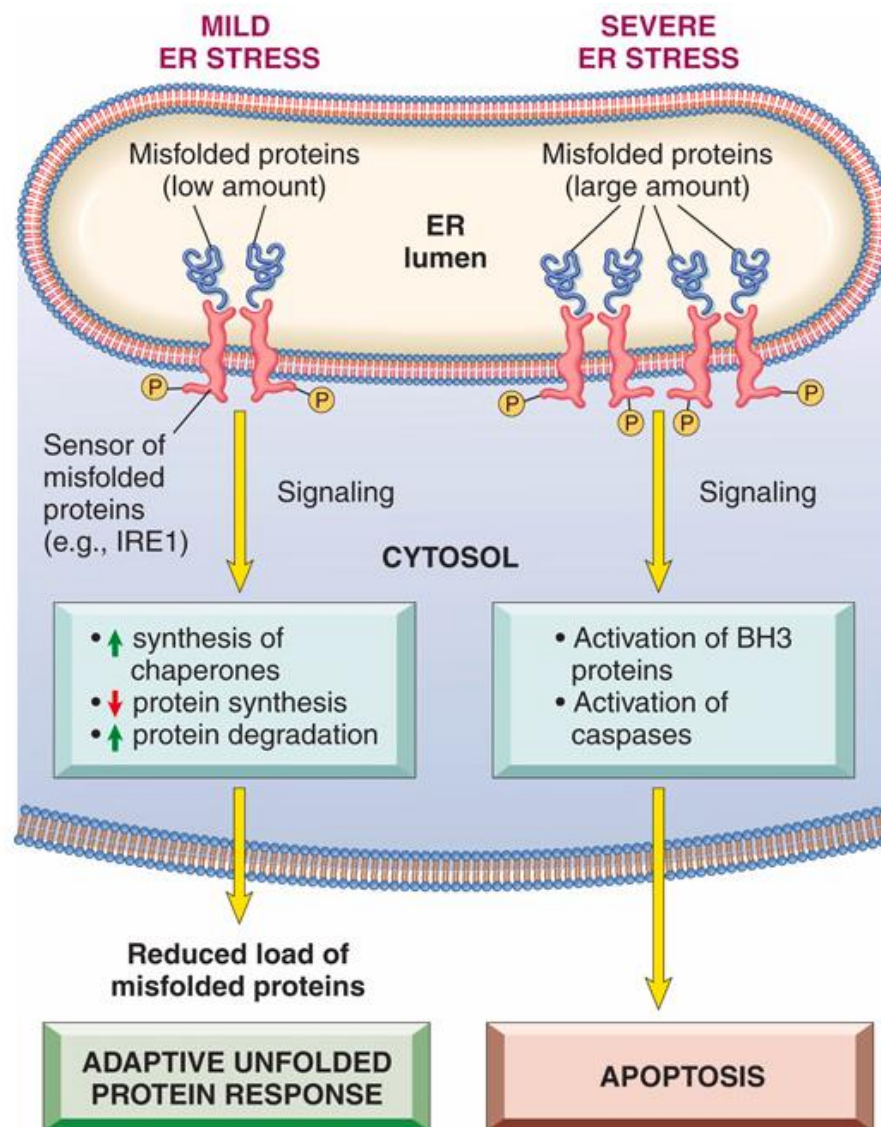


UPR (unfolded protein response)

- espansione dell'ER
- regolazione redox
- aumento della capacità di folding
- inibizione della traduzione



- morte cellulare (apoptosi)
- (autofagia)



Risposta UPR (Unfolded protein response).

La presenza di proteine malripiegate nel RE è rilevata da sensori della membrana RE (ad es. IRE1), i quali oligomerizzano e si attivano (fosforilazione) proporzionalmente alla quantità di proteine malripiegate. L'attivazione dei sensori a sua volta innesca la risposta adattativa UPR, finalizzata a mantenere l'omeostasi proteica. Qualora la quantità di proteine malripiegate sia eccessiva, la cellula induce l'apoptosi (via intrinseca).

IRE1, Inositol requiring enzyme-1.

Omeostasi proteica

Processi cellulari implicati nel controllo di qualità delle proteine:

- regolazione della sintesi
- correttezza del folding
- appropriatezza di assemblaggio, localizzazione, e degradazione



Eventuali anomalie sono rilevate da sensori di stress, che attivano vie di segnalazione finalizzate al mantenimento/ripristino dell'omeostasi proteica:

- HSR (heat shock response), citosol
- UPR (unfolded protein response), ER



ISR (INTEGRATED STRESS RESPONSE): riprogrammazione del processo di traduzione (degli mRNA):

- riduzione generalizzata della traduzione accoppiata all'aumento della traduzione di specifici mRNA al fine di rispondere al danno, sostenere il folding e, se la condizione di stress persiste, avviare l'apoptosi.

Principali cause di accumulo di proteine mal ripiegate

- **Alterazioni genetiche:** mutazioni responsabili di cambiamenti della sequenza amminoacidica, con conseguente modificazione della struttura proteica
- **Invecchiamento cellulare:** progressiva riduzione della capacità di correggere il mal ripiegamento delle proteine
- **Infezioni** (da microbi intracellulari): aumento della quantità di proteine da gestire
- **Modificazioni del pH e dello stato ossidativo intracellulare:** varie.

Effetti patologici di proteine mal ripiegate ⁽¹⁾

- **Perdita della funzione proteica specifica** (mal ripiegamento aumentata degradazione)
- **Danno cellulare progressivo da accumulo, morte cellulare (apoptosi) e perdita netta di cellule (es. malattie neurodegenerative)**

⁽¹⁾ Proteine mal ripiegate possono anche accumularsi in sede extracellulare (ad es. nell'amiloidosi).

malattie da proteine mal ripiegate (esempi)

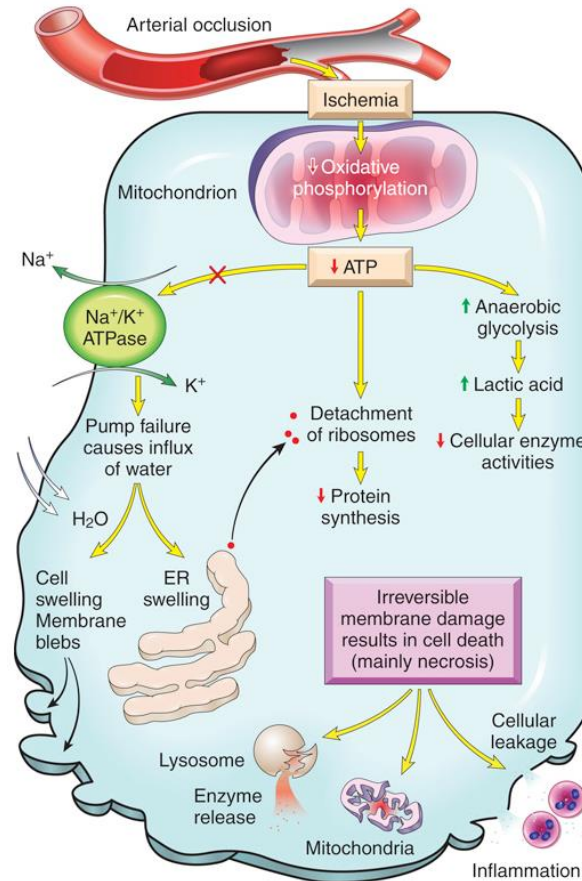
malattia	proteina	patogenesi
Fibrosi cistica (a)	CFTR	La perdita di CFTR causa difettoso trasporto di Cl e morte cellulare.
Ipercolesterolemia familiare (a)	Recettore LDL	Ipercolesterolemia associata a perdita di LDL-R.
Malattia di Tay-Sachs (a)	Esosaminidasi (subunità β)	La perdita dell'enzima lisosomiale determina accumulo neuronale di gangliosidi.
Retinite pigmentosa (b)	rodopsina	Apoptosi dei fotorecettori conseguente a mal ripiegamento della rodopsina.
Malattia di Creutzfeldt-Jacob (b)	prioni	Morte neuronale da mal ripiegamento di PrPsc.
Malattia di Alzheimer (b)	Peptide A β	Accumulo di amiloide e morte neuronale.
Deficit di α -1 antitripsina (a,b)	α -1 antitripsina	Apoptosi epatocitaria da accumulo; enfisema da distruzione della parete alveolare.

(CFTR, Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; LDL, low-density lipoprotein; PrPsc, Prion protein-scrapie)

Patogenesi principalmente rappresentata dall'aumentata degradazione della proteina anomala e conseguente perdita di funzione (a), dall'apoptosi associata allo stress reticolo endoplasmatico (b), e dalla combinazione di entrambi i meccanismi (a,b).

Ischemia/Ipossia. L'ischemia (riduzione della perfusione di sangue) è un comune evento lesivo nella pratica medica. Il conseguente danno cellulare deriva dalla riduzione dell'apporto alle cellule di O₂ (ipossia) e di nutrienti.

Patogenesi del danno ischemico/ipossico



Risposta cellulare all'ipossia/ischemia attivazione di HIF-1 (*hypoxia-inducible factor 1*)

- ↑ VEGF (*vascular endothelial growth factor*) e stimolazione dell'angiogenesi
- Modificazioni del metabolismo energetico (↑ captazione di glucosio e glicolisi anaerobica, ↓ fosforilazione ossidativa).

Alterazione del metabolismo energetico (compromissione della OxPhos)



Alterazioni dei processi ATP-dipendenti

- trasporto di membrana
- sintesi proteica
- lipogenesi
- turnover fosfolipidico (de-acilazione e ri-acilazione)

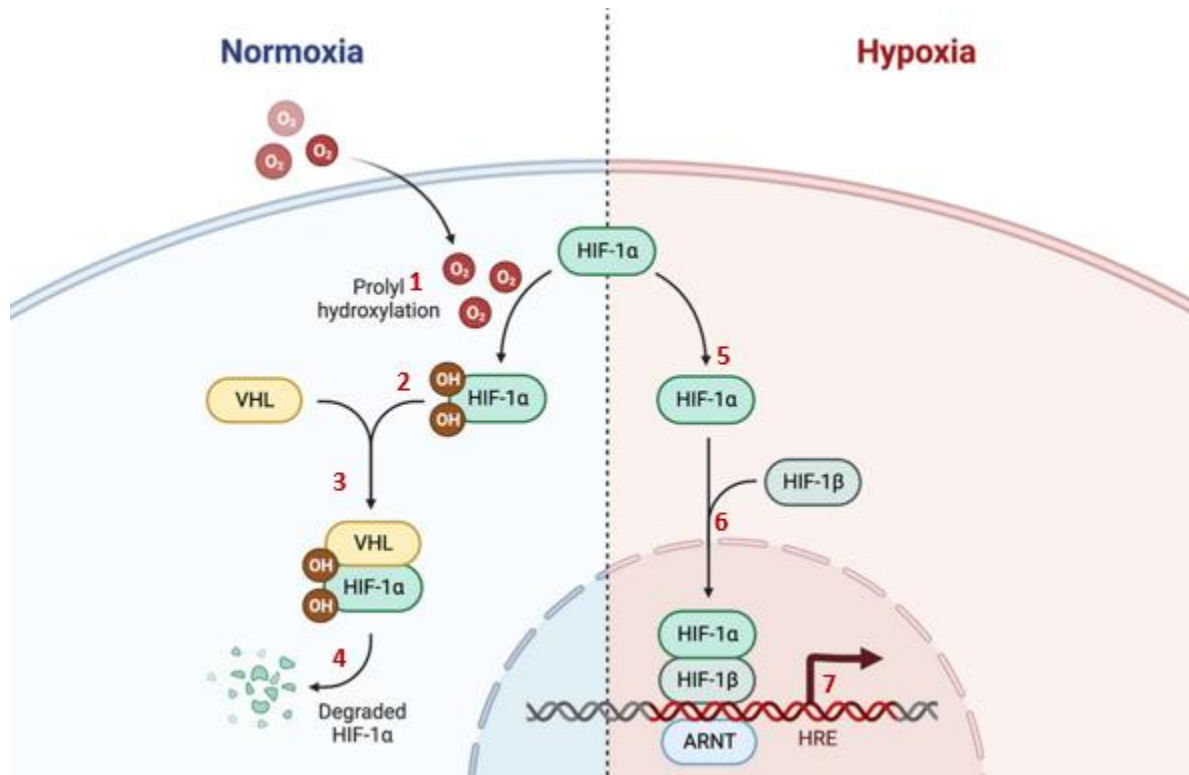


danno reversibile → danno irreversibile

Principali eventi nel processo di danno

- ↓ attività Na/K ATPasi → accumulo intracellulare di Na e deplezione di K → accumulo di H₂O e rigonfiamento cellulare, alterazioni ioniche (Ca²⁺).
- ↑ ac. lattico (glicolisi anaerobica), ↓ pH intracellulare e ↓ attività di vari enzimi cellulari.
- alterazioni strutturali dell'apparato di sintesi proteica (distacco ribosomi dal RER e dissociazione dei polisomi)
- danno irreversibile alle membrane, e morte cellulare.

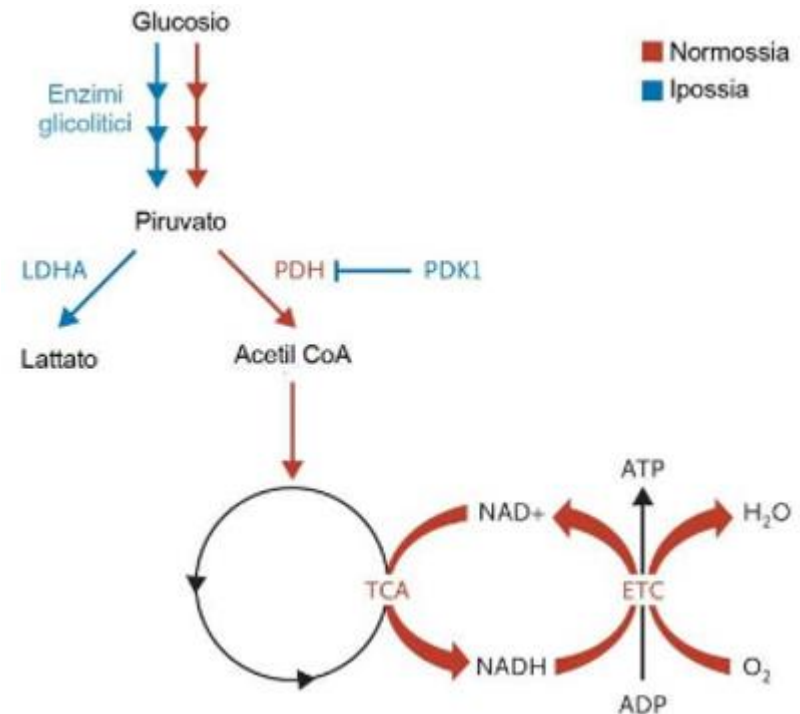
Risposta cellulare all'ipossia



Regolazione della stabilità di HIF-1 (Hypoxia-inducible factor-1). In condizioni di normossia, enzimi PHD (prolyl hydroxylase) (1) idrossilano HIF-1α su due residui di prolina (2), innescando l'ubiquitinazione VHL (von Hippel Lindau)-mediata di HIF-1α (3), e la sua successiva degradazione proteasomica (4). In condizioni ipossiche, la reazione di idrossilazione è inibita (5) e HIF-1α dimerizza con HIF-1β espresso costitutivamente (6), formando il complesso HIF-1 attivo, un fattore trascrizionale che assieme ad altri componenti regolatori (ad es ARNT, Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator) modula la trascrizione dei geni posti sotto il suo controllo (HRE, Hypoxia response element) (7).

I geni sotto il controllo trascrizionale di HIF-1 sono centinaia, e le proteine da essi codificate intervengono nel controllo di vari processi

- **Distribuzione (angiogenesi) e fornitura di O₂:** ad es. VEGF (Vascular endothelial growth factor), EPO (eritropoietin).
- **Riprogrammazione del metabolismo energetico**



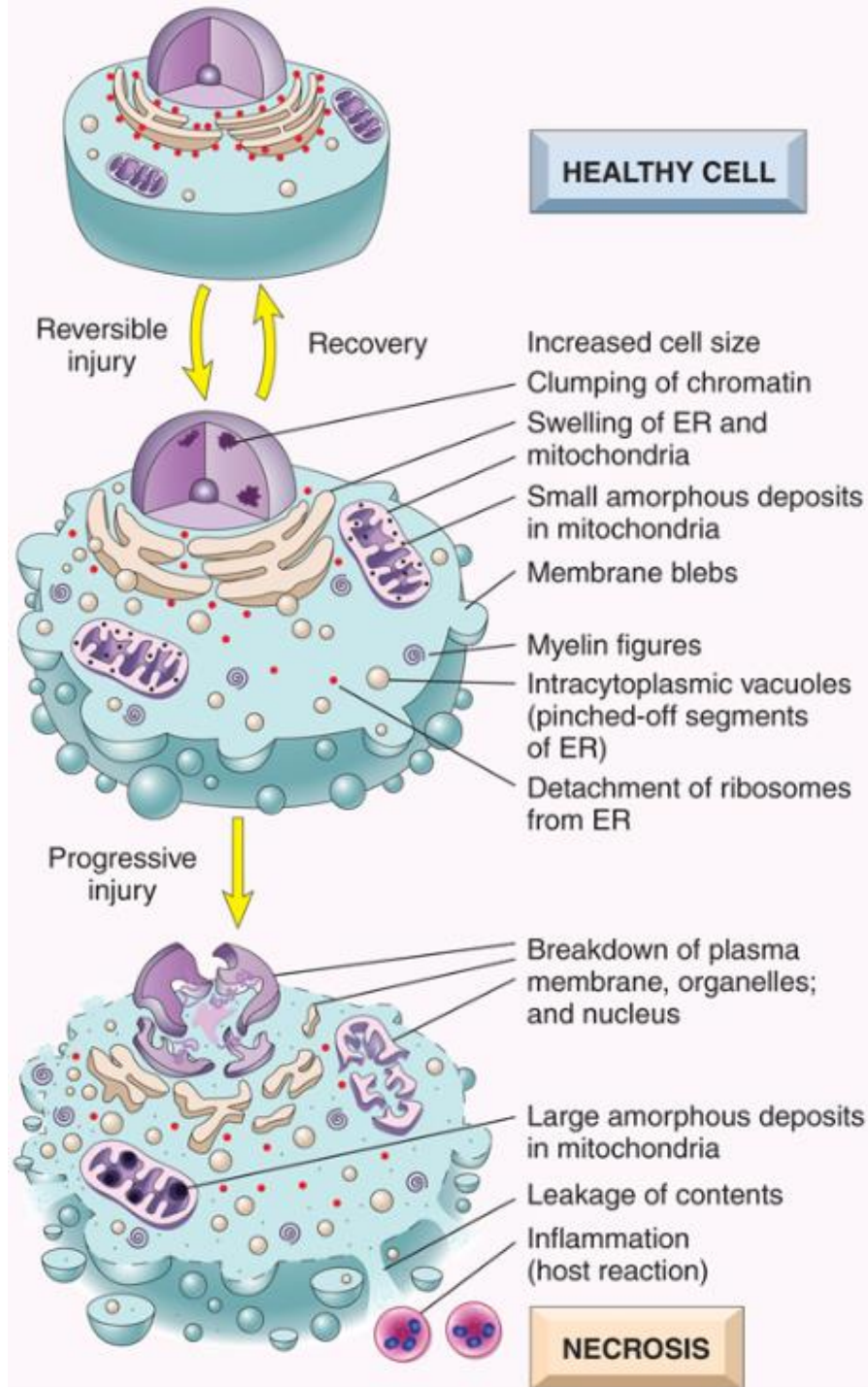
Sotto il controllo di HIF-1, viene aumentata la captazione cellulare di glucosio (GLUT-1) e l'espressione di enzimi glicolitici (non mostrato); viene attivata la piruvato deidrogenasi chinasi (PDK1) con conseguente inibizione della piruvato deidrogenasi e della formazione di Ac. CoA; il piruvato viene metabolizzato in lattato dalla lattato deidrogenasi (LDHA).



SOSTANZE TOSSICHE (agenti chimici presenti nell'ambiente, tossine prodotte da agenti infettivi)

Categoria molto variegata di agenti lesivi, determinano un danno cellulare che culmina principalmente nella necrosi.

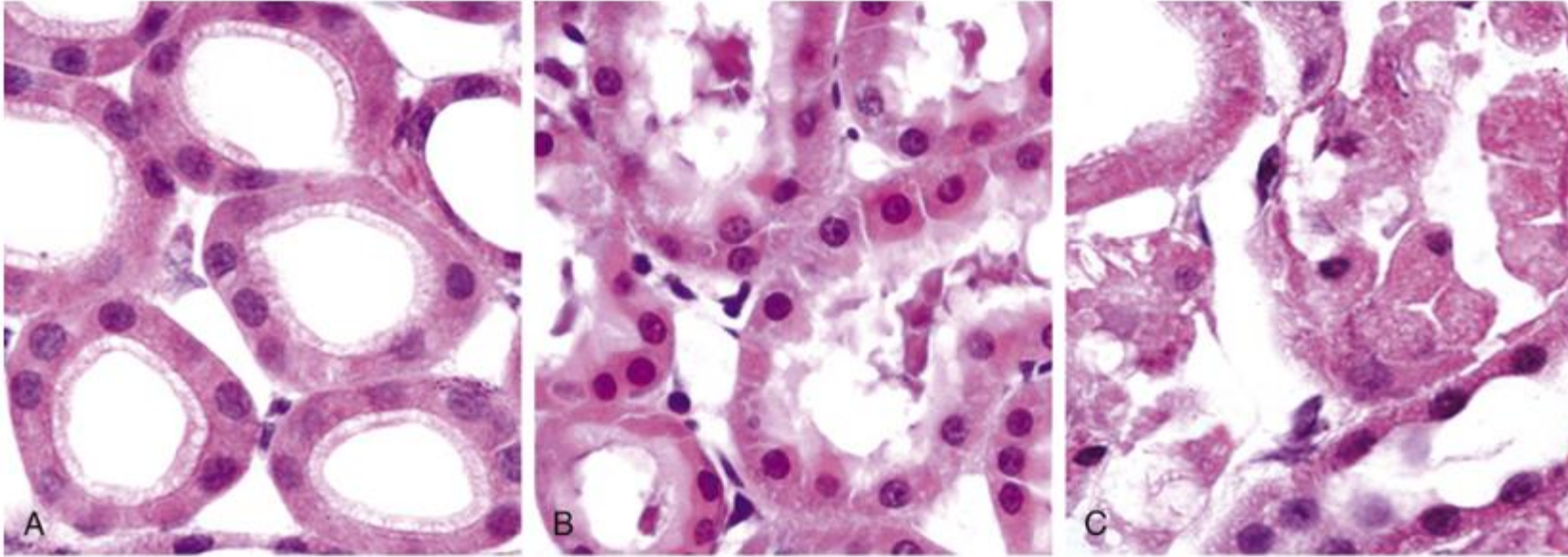
- **Sostanze tossiche ad azione diretta:** reagiscono direttamente con bersagli cellulari.
 - Cloruro di mercurio (contaminazione prodotti ittici): alterazione proteine di membrana e inibizione del trasporto cellulare.
 - Tossine microbiche: vari tipi di tossine danneggiano specifici componenti cellulari.
- **Sostanze tossiche ad azione indiretta:** l'azione tossica dipende dalla conversione metabolica, da parte di sistemi microsomiali del RE epatocitario (P450), a intermedi reattivi (spesso specie radicaliche), che danneggiano gli epatociti (o comunque le cellule con cui vengono a contatto).
 - Tetracloruro di carbonio (CCl_4), acetaminofene (paracetamolo).



Aspetti morfologici del danno cellulare

In molti comuni eventi lesivi, il danno reversibile si manifesta con il **rigonfiamento cellulare** (degenerazione idropica o vacuolare): la cellula e i suoi componenti (in particolare mitocondri e ER) appaiono ingranditi e dilatati; possono essere presenti nel citosol accumuli di fosfolipidi derivanti da membrane danneggiate (figure mieliniche); la membrana plasmatica può presentare fenomeni di «blebbing».

L'irreversibilità è testimoniata dalla distruzione delle membrane mitocondriali e lisosomiali e infine dalla distruzione della membrana plasmatica con fuoriuscita dei componenti intracellulari e induzione/incremento della risposta infiammatoria.



Rene: danno reversibile e irreversibile (necrosi). (A) epitelio tubulare renale normale. (B) epitelio tubulare con danno cellulare reversibile: architettura conservata, cellule rigonfie ma ben distinguibili. (C) epitelio tubulare con necrosi: architettura non conservata, cellule uniformemente eosinofile, nuclei generalmente indistinguibili.

NECROSI

- Morte cellulare «accidentale», caratterizzata da rigonfiamento cellulare e rottura delle membrane, distruzione degli organelli, il più delle volte senza condensazione della cromatina. La necrosi consegue generalmente a un danno massivo e irreparabile di componenti/strutture fondamentali per l'omeostasi cellulare.
- **Poiché la necrosi riguarda una moltitudine di cellule di un tessuto, il termine indica più propriamente il cambiamento morfologico del tessuto, conseguente alla morte delle cellule che lo costituiscono. L'aspetto morfologico macroscopico e microscopico della necrosi deriva (1) dalla **denaturazione delle proteine cellulari**, e (2) dalla **digestione enzimatica dei costituenti delle cellule morte**.**

Necrosi: forme principali

NECROSI COAGULATIVA: tipica conseguenza di ischemia/ipossia in tutti gli organi con l'eccezione del cervello. Prevalgono i fenomeni di denaturazione/coagulazione delle proteine. L'architettura del tessuto è mantenuta a lungo (giorni) dopo la morte cellulare. **Micro:** materiale uniforme, eosinofilo; scompaiono i nuclei, ma i contorni cellulari possono essere distinguibili.

NECROSI COLLIQUATIVA: tipica conseguenza di infezioni (tutti gli organi) e dell'ischemia cerebrale. Legata al rilascio di enzimi idrolitici (da batteri e da leucociti neutrofili). **Macro:** il tessuto è liquefatto (a volte giallastro per la presenza di pus). **Micro:** evidente infiltrato infiammatorio, soprattutto leucociti neutrofili.

Necrosi: varianti

Necrosi caseosa: tipica necrosi tubercolare. Macro: tessuto biancastro (simile al formaggio). Micro: parte centrale uniformemente eosinofila circondata da linfociti e macrofagi attivati (cellule giganti, e cellule epiteliodi). Nell'insieme, la struttura è denominata *granuloma tubercolare*.

Steatonecrosi (necrosi grassa): necrosi di tessuti con ricca componente adipocitaria (ad es pancreas, mammella). Le cellule morte rilasciano enzimi litici che degradano i lipidi formando acidi grassi liberi. Macro: depositi biancastri per formazione di saponi di Ca. Micro: adipociti anucleati con depositi di calcio.

Necrosi fibrinoide: osservabile in caso di danno vascolare. Macro: nessuna particolarità. Micro: depositi di fibrina all'interno dei vasi.

Necrosi gangrenosa: termine clinico per necrosi ischemica degli arti inferiori (a volte superiori). Macro: colorito nerastro con vari gradi di putrefazione. Micro: combinazione di necrosi coagulativa (ischemia) e colliquativa (gangrena umida per sovrainfezione batterica).

La morte cellulare



necrosi

- Morte cellulare «accidentale», caratterizzata da rigonfiamento cellulare e rottura delle membrane, distruzione degli organelli, il più delle volte senza condensazione della cromatina.
- La necrosi consegue generalmente a un danno massivo e irreparabile di componenti e funzioni cellulari fondamentali per l'omeostasi. A questa forma «classica» di necrosi, si è aggiunta una modalità regolata da segnali molecolari (necrosi programmata, o necroptosi).

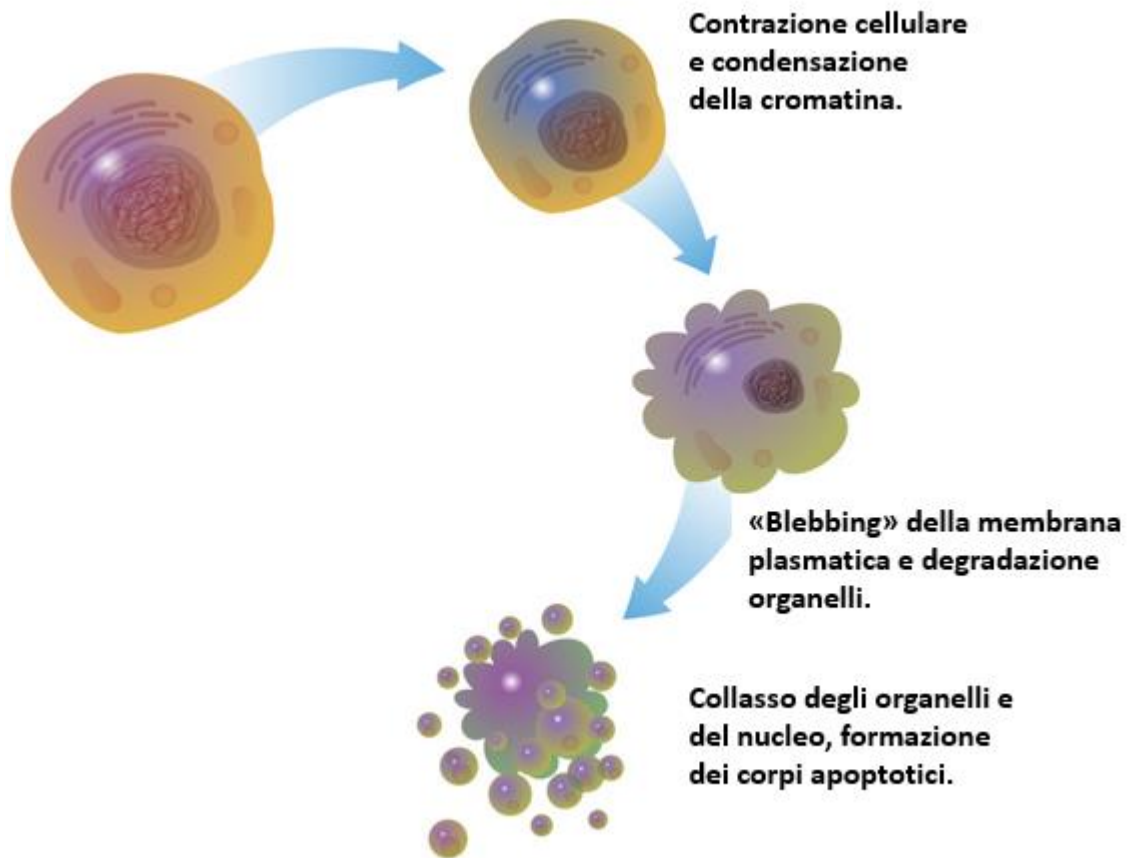
apoptosi

- Negli organismi complessi, la morte cellulare è un evento molto comune* che, nella maggior parte dei casi, avviene con una modalità chiamata apoptosi.
- L'apoptosi, o morte cellulare programmata, è caratterizzata da contrazione cellulare, e condensazione della cromatina. Il processo è attivato da specifiche vie di segnalazione cellulare (intrinseca ed estrinseca), ed è eseguito da specifiche cistein-proteasi (caspasi).

* Si calcola che nel corpo umano vi siano $>3.5 \times 10^{13}$ cellule: di queste, circa 50×10^9 muoiono ogni giorno per apoptosi.

autofagia

- Modalità di morte caratterizzata dalla presenza di grandi vescicole intracellulari (autofagosomi) contenenti ampie porzioni di citoplasma e organelli.
- Meccanismo di sopravvivenza che risponde a crisi metaboliche o rimuove organelli danneggiati. Qualora il meccanismo non sia sufficiente, si determina morte cellulare accompagnata da autofagia.



Apoptosi: caratteristiche morfologiche

APOPTOSI

- **Processo di morte cellulare mediante il quale definite cellule vengono eliminate dal sistema/tessuto al quale appartengono.**
- **Come risultato, si determina un controllo del numero e del tipo di cellule che compongono un determinato sistema.**
- **Esempi di apoptosi fisiologica:**
 - «morte cellulare programmata», durante lo sviluppo embrionario e fetale.
 - involuzione tissutale ormono-dipendente (ad es. regressione endometriale post-menopausale, regressione mammaria dopo lo svezzamento).
 - regolazione della risposta immunitaria (ad es. eliminazione dei linfociti autoreattivi).
 - controllo qualitativo e quantitativo delle cellule in popolazioni proliferanti (ad es. tessuto epiteliale ed emopoietico).
- **Diversamente dalla necrosi, l'apoptosi interessa «singole» cellule, e di regola non induce una reazione infiammatoria.**

L'apoptosi è una sorta di smontaggio ordinato delle varie strutture e componenti cellulari, eseguito da enzimi specializzati chiamati caspasi (cistein proteasi) che, in una regolazione a cascata, danno luogo alla produzione dei corpi apoptotici.

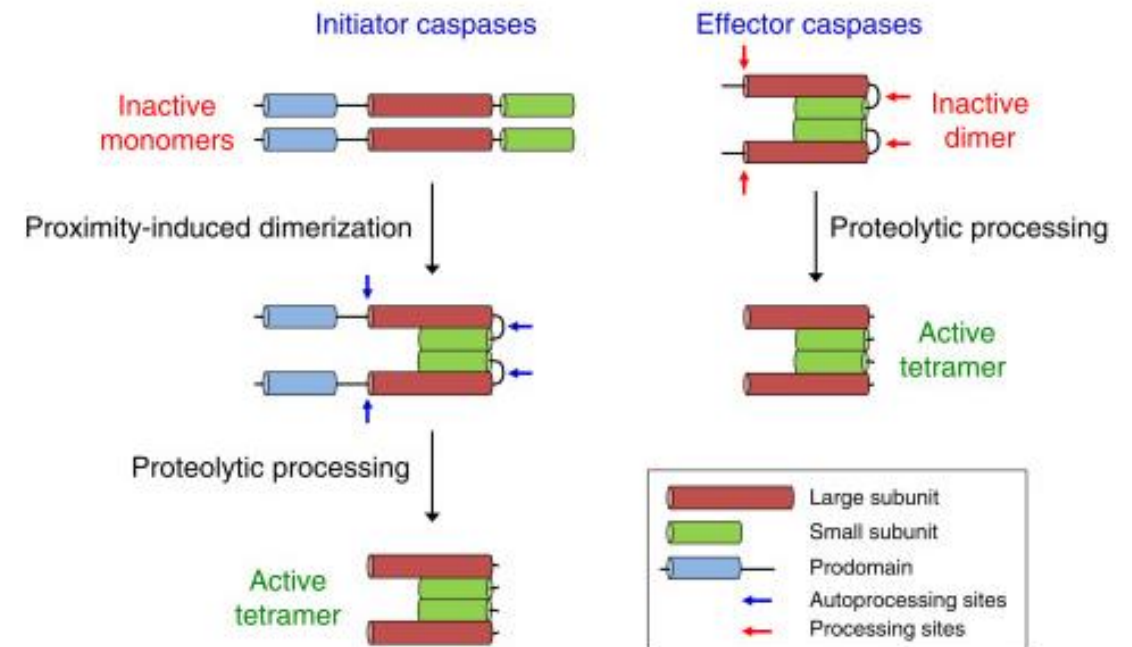
Le caspasi sono raggruppate in due classi:

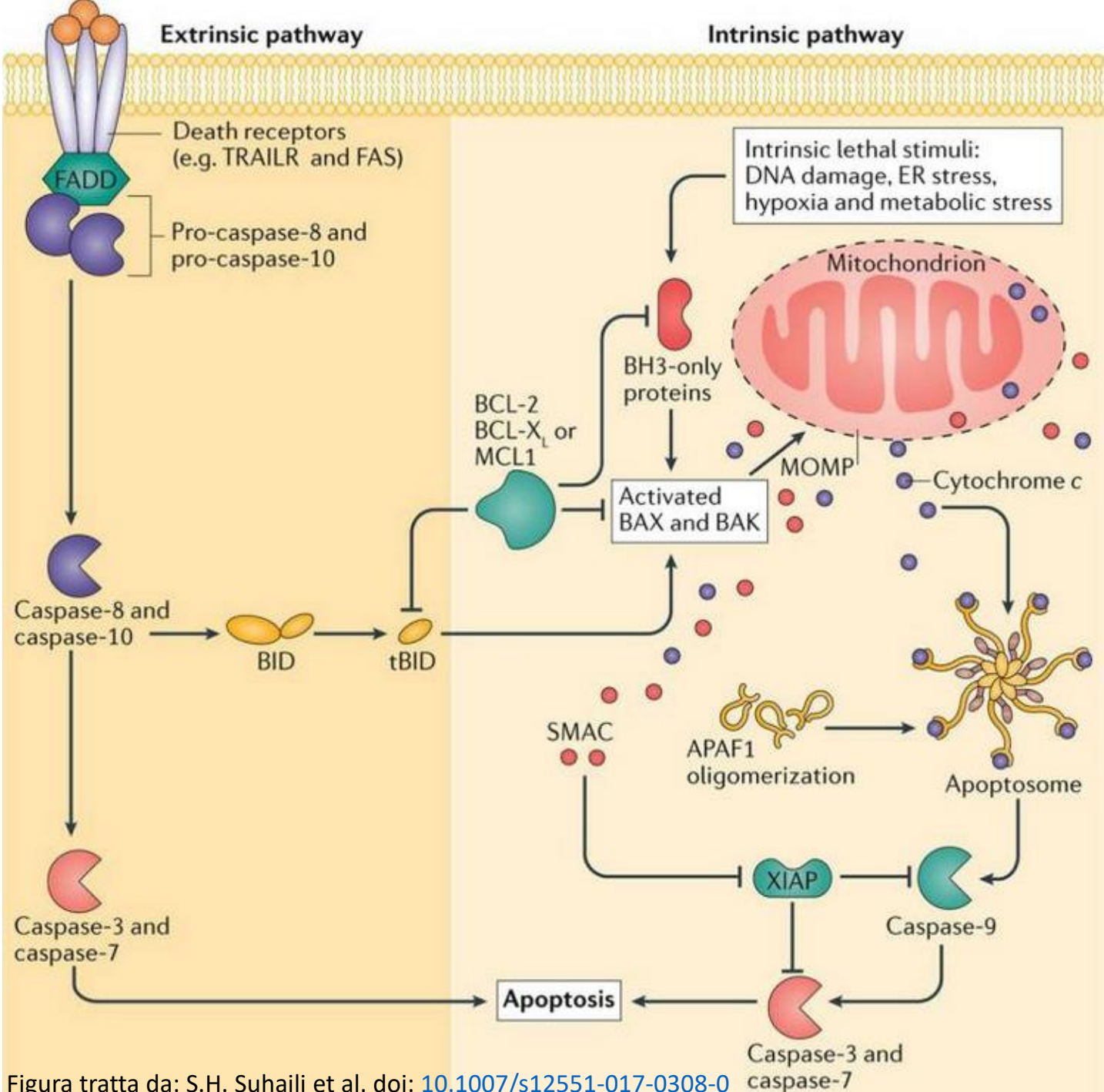
- **caspasi iniziatrici** -2, 8, 9, 10- formate da un prodominio, una subunità grande ed una subunità piccola. La forma inattiva è monomerica.
- **caspasi esecutrici** (o effettrici) -3, 6 e 7- formate da una subunità grande e una piccola. La forma inattiva è dimerica.

-Le procaspasi iniziatrici, attraverso i loro prodomini, vengono reclutate su "piattaforme di attivazione" (non mostrate) dove dimerizzano e si attivano (attivazione per prossimità) in caspasi (tetrameri attivi).

-Le caspasi iniziatrici attivano le procaspasi esecutrici (dimeri inattivi) operando un taglio fra subunità grande e piccola.

-Le caspasi esecutrici tagliano centinaia di substrati, in molti casi attivando enzimi che degradano i vari componenti cellulari, così portando alla formazione dei corpi apoptotici.





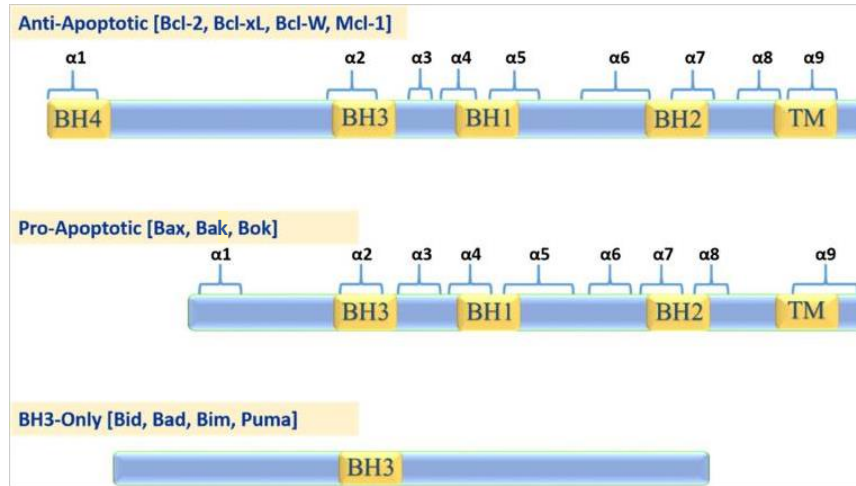
Schema generale dell'apoptosi

- L'attivazione delle caspasi iniziatrici avviene con due distinte modalità, estrinseca ed intrinseca. Una volta attivate, le caspasi iniziatrici (caspasi 8 e 10 sulla via estrinseca e caspasi 9 sulla via intrinseca) attivano le caspasi esecutrici 3, 6 e 7.
- Nella **via estrinseca**, molecole di pro-caspasi 8 (o 10) sono reclutate a livello di recettori di morte cellulare attivati dai rispettivi ligandi (ad es. TRAIL-TRAILR, FASL-FAS), su cui hanno interagito proteine adattatrici (FADD). Il reclutamento delle pro-caspasi ne favorisce la dimerizzazione e l'attivazione per prossimità.
- Nella **via intrinseca** (o mitocondriale), l'attivazione della pro-caspasi 9 avviene su una piattaforma molecolare detta apoptosoma, per la cui formazione è necessaria la permeabilizzazione della membrana mitocondriale esterna (MOMP). Con la MOMP, Cyt c e SMAC (e OMI, non mostrata) sono rilasciati nel citosol. Cyt c, interagendo con APAF1, determina l'assemblaggio dell'apoptosoma. La procaspasi 9 viene continuamente reclutata sull'apoptosoma, attivata per prossimità, e rilasciata come caspasi 9. SMAC (e OMI) facilitano l'apoptosi inibendo XIAP.
- La condizione MOMP dipende dall'azione delle proteine BAX e BAK attivate, per mezzo di proteine BH3-only, in svariate condizioni di danno cellulare.

Si noti che le caspasi 8 e 10 (via estrinseca) possono attivare (via BID) le proteine BAX e BAK, avviando in tal modo anche l'attivazione della via intrinseca.

Figura tratta da: S.H. Suhaili et al. doi: [10.1007/s12551-017-0308-0](https://doi.org/10.1007/s12551-017-0308-0)

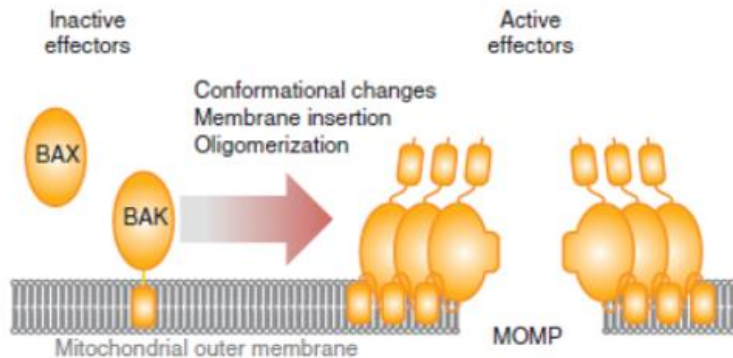
Apoptosi, via intrinseca (mitocondriale), ruolo delle proteine della famiglia bcl-2.



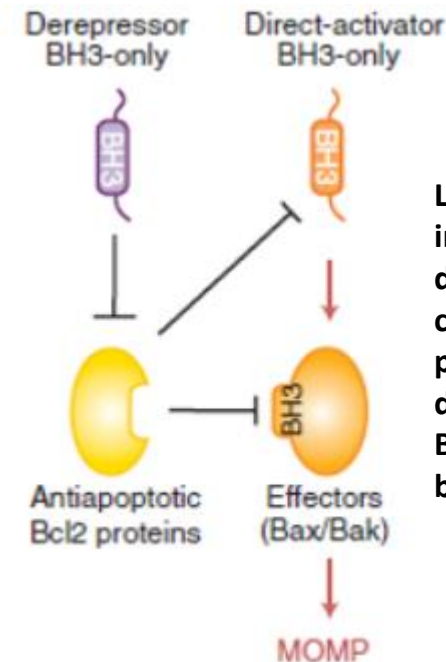
Le proteine della famiglia bcl-2 sono caratterizzate da regioni conservate (domini BH), e classificate come proteine multi-dominio e proteine BH3-only.

Le proteine della famiglia bcl-2 sono distinte funzionalmente in

- **anti-apoptotiche** (bcl-2, bcl-xL...)
- **pro-apoptotiche** (Bax, Bak, Bok)
- **BH3-only**, sensori con funzione di attivazione diretta delle pro-apoptotiche (Bid, Bim, Puma) o di antagonismo (de-repressione) delle anti-apoptotiche (Bad, Bik...).



- Le proteine pro-apoptotiche sono presenti nella cellula in forma inattiva, nel citosol (Bax), o associate alla OMM (Bak).
- Quando vengono attivate, Bax e Bak omo-oligomerizzano e si inseriscono nella OMM formando pori (MOMP).
- Le proteine anti-apoptotiche localizzate sia a livello mitocondriale sia a livello del RE possono sequestrare le forme attivate monomeriche di Bax e Bak (non mostrato in figura).



L'attivazione di Bax/Bak è innescata da un legame transitorio di BH3-only (Bid, Bim, Puma) capaci di attivare direttamente le proteine pro-apoptotiche, oppure da un'interazione antagonista di BH3-only (Bad, Bik) con proteine bcl-2 anti-apoptotiche.

Apoptosi, via intrinseca (mitocondriale): principali circostanze di attivazione, meccanismi e implicazioni.

Stimolo apoptotico	Meccanismo di attivazione	Implicazioni / esempi
Danno del DNA	<ul style="list-style-type: none">▪ attivazione di p53 e aumento della trascrizione di bcl2 pro-apoptotiche▪ attivazione della degradazione di bcl2 anti-apoptotiche	In presenza di danno sul DNA da agenti genotossici (o da difetto dei sistemi di riparazione), l'apoptosi scongiura l'introduzione di alterazioni genetiche nelle cellule figlie (e quindi un aumento del tasso mutazionale).
Alterazioni dell'omeostasi proteica (ad es. ER stress)	Accumulo di proteine malripiegate a livello di ER, attivazione di sensori, attivazione della trascrizione di proteine bcl2 pro-apoptotiche.	L'apoptosi è attivata se i meccanismi di degradazione non riescono a gestire l'accumulo proteico.
Riduzione di segnali di sopravvivenza- crescita	<ul style="list-style-type: none">▪ perdita di funzione della via PI3K/Akt▪ attivazione della degradazione di bcl2 anti-apoptotiche	<ul style="list-style-type: none">▪ nello sviluppo del SN, eliminazione di precursori neuronali che non riescono a migrare o innervare il target in modo appropriato.▪ nella risposta immunitaria, eliminazione dei linfociti attivati per deprivazione di citochine (NB: anche coinvolta la via estrinseca).▪ anoikis: quando cellule epiteliali o endoteliali si staccano dalla ECM, le integrine perdono il contatto con recettori ECM e cessano di influenzare vie di sopravvivenza.

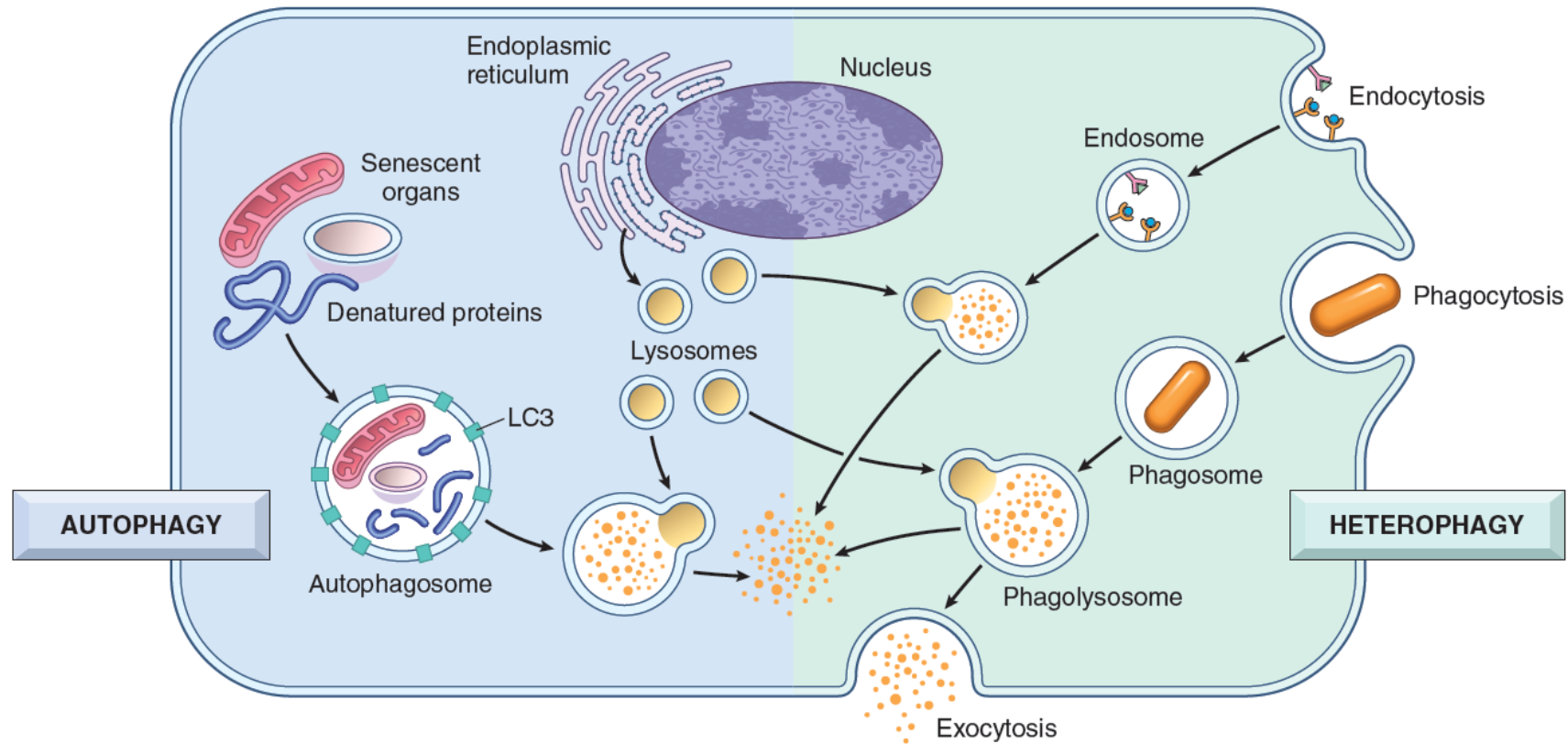
Processi patologici associati ad alterata regolazione dell'apoptosi

**difetto dell'apoptosi
(↑ sopravvivenza cellulare)**

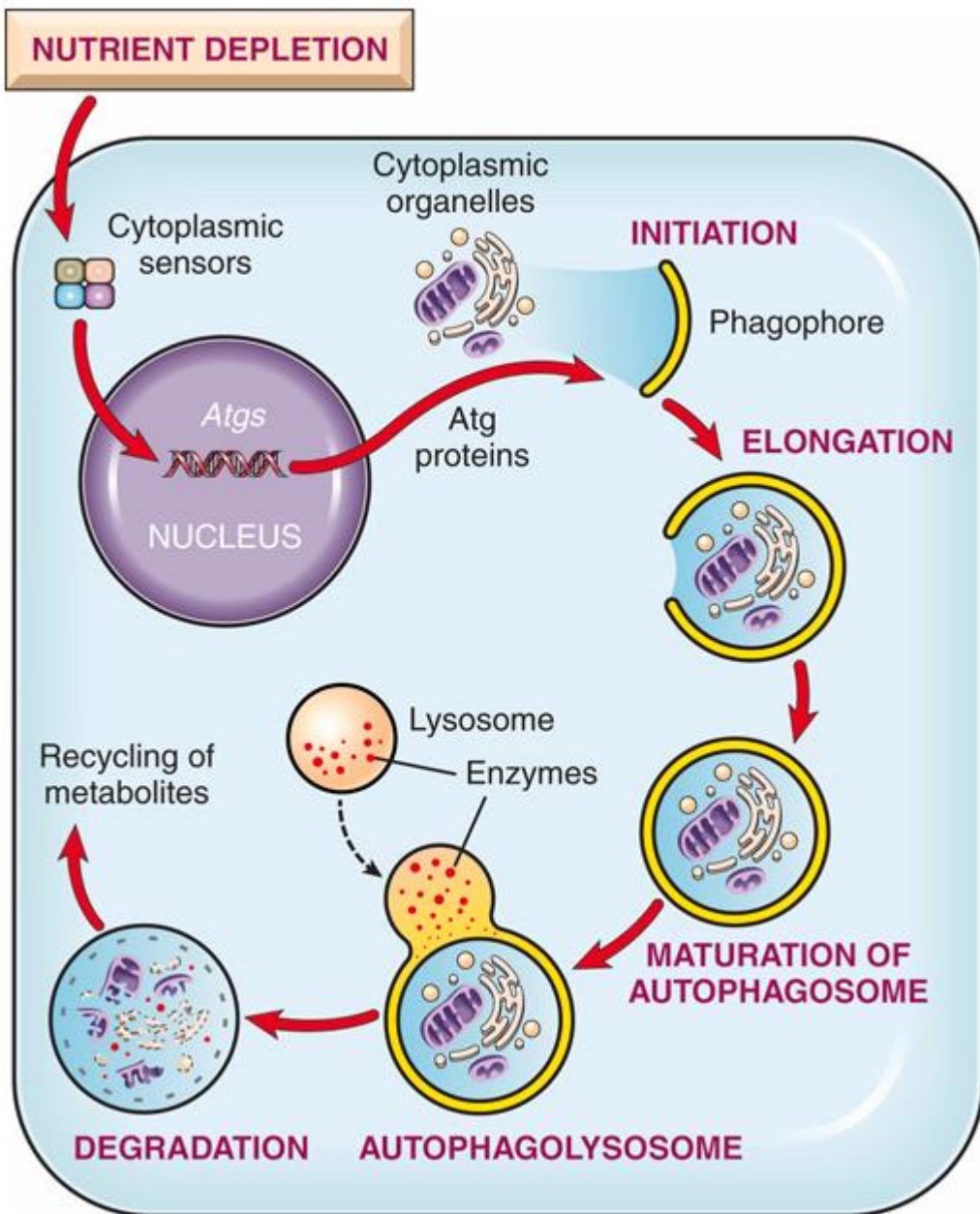
- la sopravvivenza di cellule con danni al genoma è un importante meccanismo di cancerogenesi ed è una caratteristica fondamentale delle cellule tumorali.
- la sopravvivenza di cellule potenzialmente nocive (ad es. linfociti autoreattivi) è un importante meccanismo delle malattie autoimmunitarie.

**eccesso di apoptosi
(↑ mortalità cellulare)**

- nelle malattie neurodegenerative, si ha una perdita di specifiche popolazioni di neuroni (apoptosi associata a UPR).
- morte di cellule infettate da virus



Processi del catabolismo intracellulare: la degradazione lisosomiale. Nella eterofagia (a Dx), i lisosomi si fondono con endosomi o fagosomi e degradano il materiale contenuto all'interno. I prodotti così ottenuti possono essere rilasciati nel citosol (metabolismo cellulare), o rilasciati nello spazio extracellulare (esocitosi). Nell'**autofagia** (a Sn), organelli senescenti/danneggiati e aggregati proteici sono avviati alla degradazione mediata da lisosomi dopo essere stati racchiusi da una membrana a doppio strato derivata dal RE e marcata con proteine LC3.



La digestione lisosomiale di componenti cellulari, **autofagia**, è un meccanismo di sopravvivenza attivato in condizioni di deprivazione di nutrienti.

Nell'autofagia, organelli intracellulari e porzioni del citosol vengono prima sequestrati nel **fagoforo** -una struttura formata da una doppia membrana, derivante dal reticolo endoplasmico- che quindi matura nel vacuolo autofagico, **autofagosoma**. Il processo è avviato da proteine del citosol che operano da sensori della deprivazione nutrizionale e attivano uno specifico programma trascrizionale. L'autofagosoma si fonde con lisosomi, **autofagolisosoma**, e gli enzimi lisosomiali digeriscono i componenti cellulari rendendoli disponibili per la sopravvivenza.

L'autofagia può avere vari ruoli nei processi patologici

- In alcune circostanze, l'autofagia è associata all'atrofia (vedi), come meccanismo pro-sopravvivenza che, qualora inefficace, può avviare l'apoptosi.
- Vacuoli autofagici possono anche formarsi attorno a microbi intracellulari, con funzione antimicrobica.
- Nelle cellule tumorali, l'autofagia ha un ruolo non univoco: può rappresentare un meccanismo di sopravvivenza in condizioni di deprivazione ma, in alcuni casi, le cellule tumorali sopravvivono anche in assenza di autofagia.

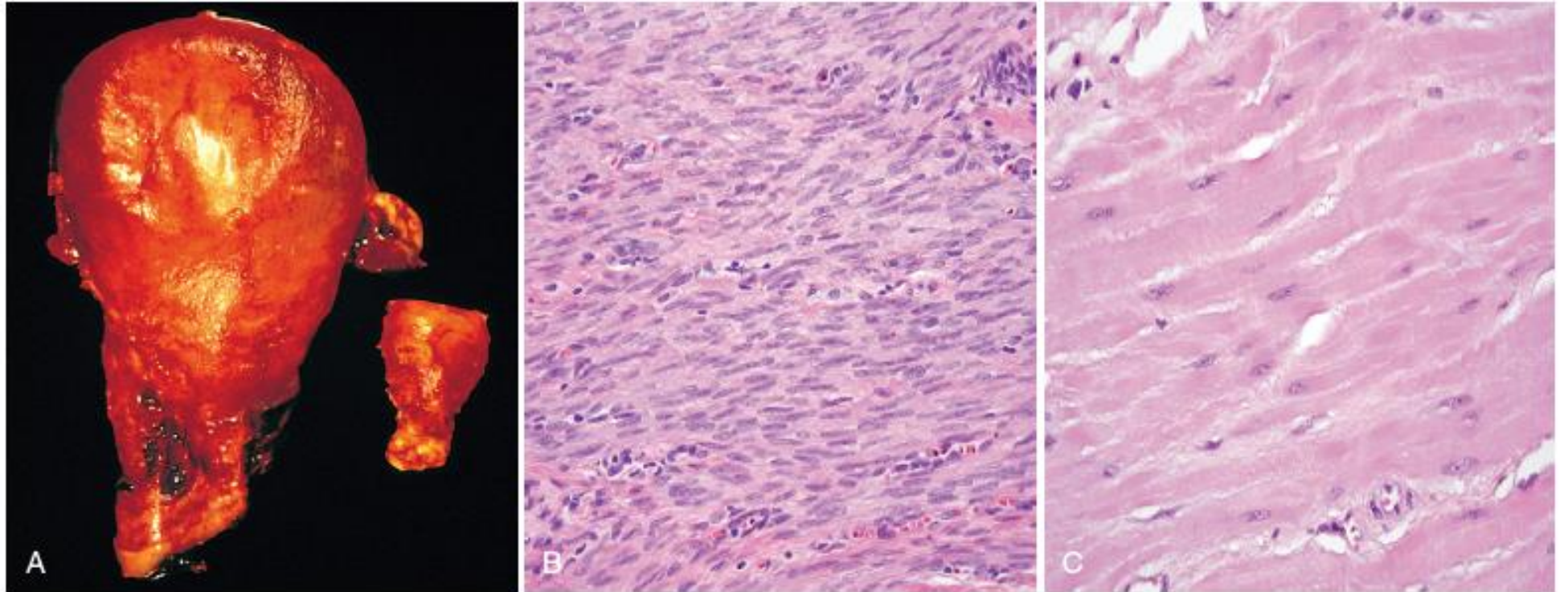
ADATTAMENTO CELLULARE

Modificazioni reversibili di numero, dimensioni, caratteristiche fenotipiche, attività metaboliche o funzioni delle cellule in risposta a cambiamenti del loro microambiente.

- **Adattamenti fisiologici**: in risposta a normali stimoli (ad es., ormoni) o richieste funzionali (ad es., aumento della massa muscolare negli sportivi).
- **Adattamenti patologici**: in risposta a stimoli lesivi non letali (per tipologia/severità non responsabili di danno e morte cellulare).

<i>stimoli fisiologici</i> <i>alcuni stimoli lesivi non letali</i>	ADATTAMENTO
↑ richiesta funzionale / ↑ stimolazione (ad es. ormonale)	ipertrofia e iperplasia
carenza di nutrienti / ↓ stimolazione	ipotrofia - atrofia
stimolo lesivo cronico	metaplasia

Ipertrofia: aumento delle dimensioni delle cellule (non del numero), e conseguente aumento delle dimensioni dell'organo interessato.



A: dimensioni relative dell'utero in gravidanza (sn) e non (dx). **B:** cellule muscolari lisce piccole e fusate del miometrio nell'utero non gravido, e **C:** grandi cellule muscolari lisce del miometrio in gravidanza (si noti che **B** e **C** sono preparazioni osservate a uguale ingrandimento).

Meccanismo dell'ipertrofia: azione di segnali molecolari di crescita (estrogeni, nel caso specifico), che inducono un'aumentata sintesi di proteine cellulari.

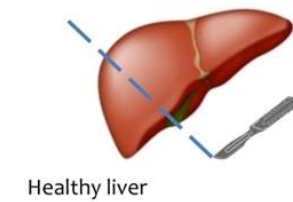
Ipertrofia, implicazioni patologiche (ad es. nell'**ipertrofia miocardica**). L'ipertrofia del miocardio testimonia un adattamento del muscolo cardiaco finalizzato a migliorare la performance meccanica in determinate condizioni (ad es. nell'ipertensione). Tuttavia, l'ingrandimento delle fibre muscolari cardiache ha un limite, superato il quale si produrranno alterazioni cellulari con riduzione della capacità contrattile (insufficienza cardiaca). Si noti che il processo patologico è avviato dall'ipertensione; questa inizialmente induce una forma di adattamento cellulare (ipertrofia) che però, nella sua evoluzione, determina un quadro di danno cellulare.

Iperplasia

aumento del numero delle cellule di un tessuto/organo, con conseguente aumento delle dimensioni. Spesso coesiste con l'ipertrofia, ma è un processo distinto (segnali molecolari che inducono la proliferazione cellulare).

	meccanismo	esempi
Iperplasia fisiologica	aumento fisiologico di segnali proliferativi	<ul style="list-style-type: none">▪ ingrandimento della gh. mammaria nella pubertà e in gravidanza (coesiste con l'ipertrofia)▪ iperplasia nella rigenerazione epatica▪ iperplasia del midollo emopoietico (ad es. nelle emorragie)

Partial Hepatectomy



Healthy liver



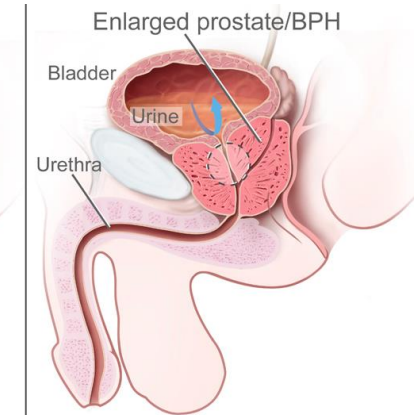
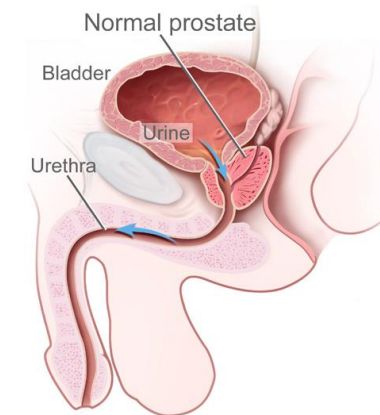
15 days

Regenerating liver



complete mass recovery

	meccanismo	esempi
Iperplasia patologica	azione eccessiva o inappropriata di segnali proliferativi	<ul style="list-style-type: none">▪ iperplasia endometriale (alterazione del bilancio estrogeno-progestinico, con relativo aumento di estrogeni e stimolazione eccessiva della proliferazione delle cellule endometriali).▪ iperplasia prostatica (da eccessiva stimolazione androgenica)▪ patologie tumorali



Ipotrofia-atrofia

Riduzione delle dimensioni delle singole cellule di un tessuto/organo, con conseguente riduzione delle dimensioni del tessuto/organo. Spesso è accompagnata dalla riduzione del numero delle cellule (ipoplasia).

Meccanismo: riduzione della sintesi proteica e/o aumentata degradazione delle proteine.

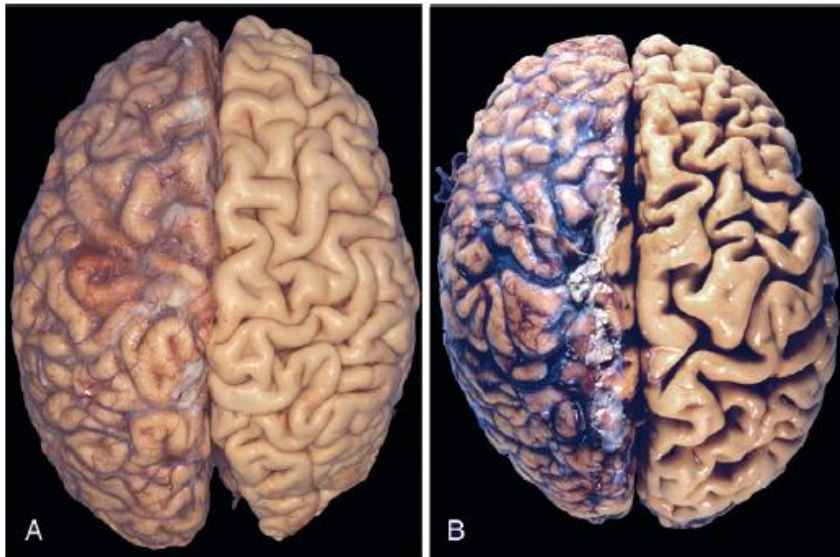
Atrofia fisiologica

Evento normale nello sviluppo embrionale; nell'adulto, involuzione dell'utero dopo il parto.

Atrofia patologica

Riduzione degli appropriati segnali di crescita e proliferazione

- da disuso (ad es. atrofia muscolare per prolungata immobilità).
- da perdita di innervazione (atrofia muscolare da denervazione)
- da riduzione cronica dell'apporto sanguigno (stenosi aterosclerotica)
- da malnutrizione
- da perdita di stimolazione endocrina
- da compressione



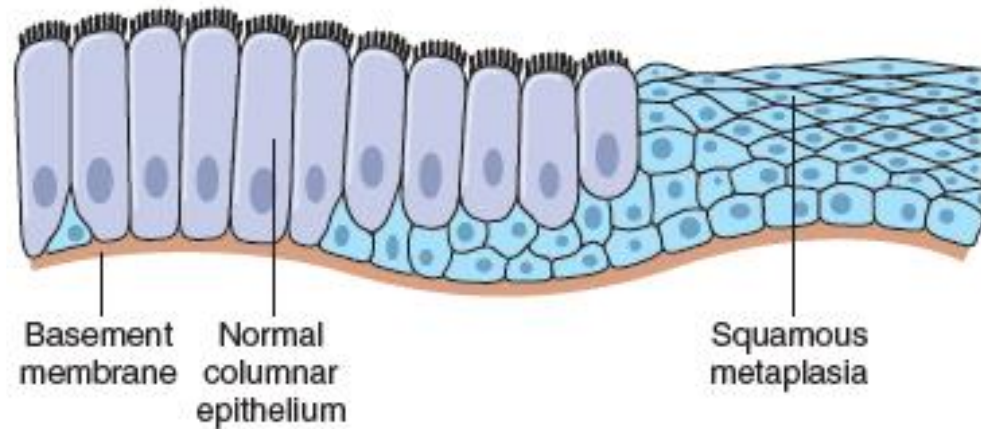
Atrofia cerebrale

(A) Cervello normale, giovane adulto.

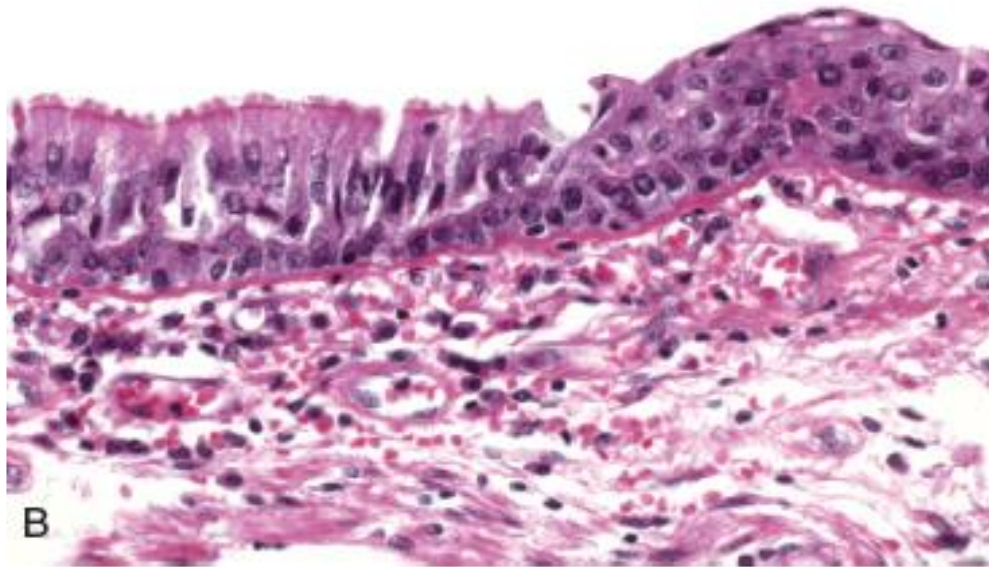
(B) Atrofia cerebrale in 80enne. Causa: malattia cerebro-vascolare su base aterosclerotica.

La perdita di cellule del sistema nervoso riduce le circonvoluzioni e ingrandisce i solchi.

Metaplasia: alterazione reversibile della differenziazione cellulare



A



B

Metaplasia squamosa: esempio di metaplasia in cui l'epitelio cilindrico si trasforma in epitelio squamoso.

- L'epitelio cilindrico ciliato della mucosa bronchiale si trasforma in epitelio squamoso pluristratificato a causa dell'esposizione cronica a stimoli irritativi (ad es. fumo di sigaretta, inquinanti ambientali)
- L'epitelio pluristratificato è più resistente di quello colonnare, ma questo vantaggio comporta una maggiore suscettibilità alle infezioni microbiche (perdita della funzione ciliare e riduzione della secrezione di muco).

Meccanismi: riprogrammazione del programma di differenziazione delle cellule staminali.

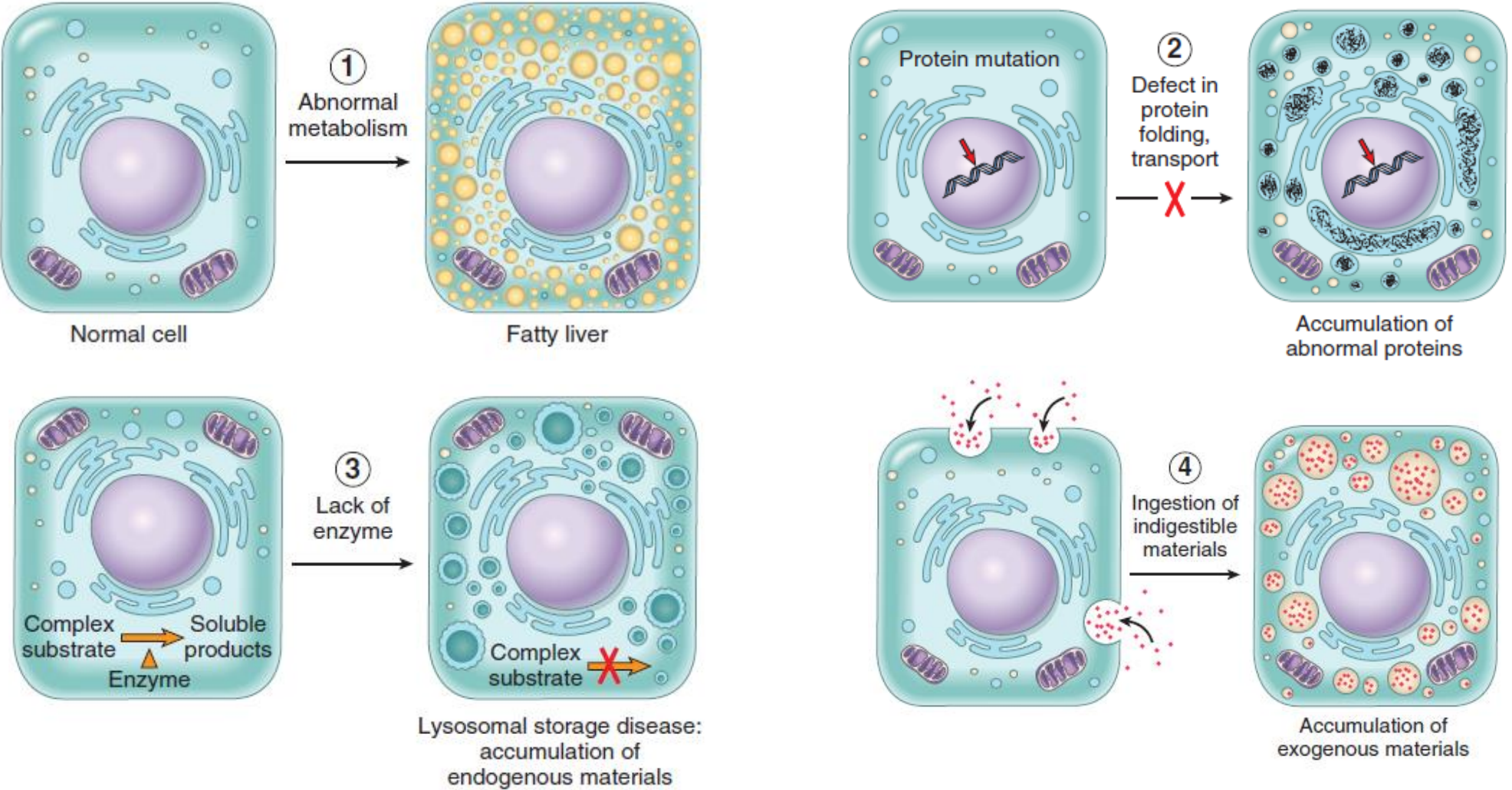


Attenzione, la **metaplasia** è una **condizione pre-cancerosa**: nel tempo, infatti, le cellule metaplastiche possono diventare neoplastiche.

Patologie cellulari da accumulo

Per distinti motivi, quantità anomale di varie sostanze possono accumularsi nel citoplasma, in organelli (soprattutto lisosomi), o nel nucleo producendo nel tempo una condizione di danno.

meccanismi/tipologie di accumulo cellulare



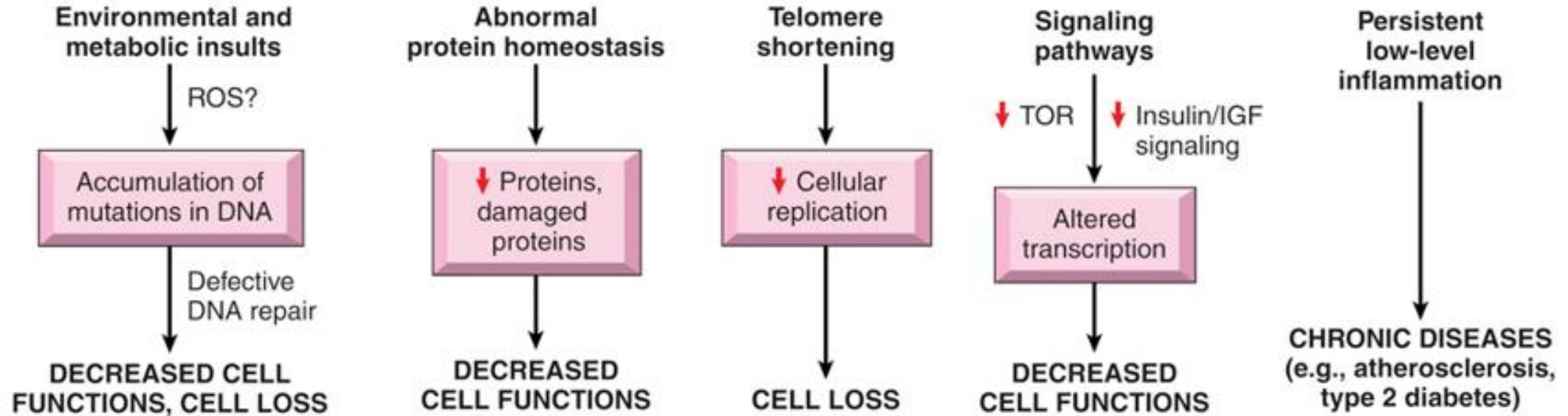
Patologie cellulari da accumulo

materiale accumulato	condizione patologica	sede / meccanismo di accumulo	conseguenze
trigliceridi	Steatosi (soprattutto nel fegato, ma anche cuore, muscoli, rene)	alterazioni del metabolismo lipidico di varia natura. Nei paesi ad alto reddito: alcolismo; obesità e diabete. Nei paesi a basso reddito: malnutrizione.	Condizione reversibile, se si elimina la causa
colesterolo / esteri del colesterolo	aterosclerosi	Placche aterosclerotiche nella tonaca intima delle arterie	Variabili (da nessuna a gravi malattie cardio- e cerebro-vascolari)
proteine	Malattie renali con proteinuria	Riassorbimento tubulare	Condizione reversibile, se si elimina la causa
	proteinopatie	Meccanismi vari: aumento di produzione, difetto di trasporto e secrezione, difetto dei meccanismi degradativi, aggregazione di proteine anomale.	Variabili, legate alla perdita della funzione e allo stress ER
glicogeno	Diabete mellito	Accumulo di glicogeno nelle cellule tubulari renali, epatociti, cellule β pancreatiche, miociti	Variabili, in relazione all'efficacia del controllo glicemico
	glicogenosi	Malattie ereditarie con difetti enzimatici della sintesi o degradazione del glicogeno	Danno e morte cellulare
polvere di carbone	Inquinamento ambientale, antracosi	Accumulo nei macrofagi polmonari	Variabili, in relazione all'entità dell'accumulo
lipofuscina (polimeri di lipidi e fosfolipidi complessati a proteine)	aspecifico	Indica indirettamente danno ossidativo da ROS	
emosiderina	emosiderosi	Aggregati di micelle di ferritina	Variabili
calcificazioni distrofiche (normale calcemia)	varie	Deposizione di sali di calcio in aree di necrosi	Variabili
calcificazioni metastatiche (ipercalcemia)	-iperparatiroidismo - neoplasie ossee primitive e secondarie	Aumento del riassorbimento osseo e conseguente ipercalcemia	Variabili

Invecchiamento cellulare

progressivo declino della vitalità e delle funzioni cellulari legato a più meccanismi, variamente associati.

NB: L'invecchiamento dell'organismo riflette l'invecchiamento delle cellule che lo compongono.



L'invecchiamento cellulare è determinato dall'azione combinata di più meccanismi. In aggiunta al danno del DNA e alle alterazioni dell'omeostasi proteica, all'invecchiamento concorrono l'accorciamento dei telomeri e l'associata senescenza replicativa. Una riduzione delle capacità funzionali delle cellule può anche dipendere dalle vie di segnalazione influenzate dalle condizioni nutrizionali; da questo punto di vista, emerge l'importanza della restrizione calorica quale modalità di rallentamento dell'invecchiamento cellulare. Infine, all'invecchiamento cellulare contribuisce una condizione di infiammazione cronica a bassa intensità che accompagna comuni patologie, ad es. aterosclerosi e diabete.

ROS, Reactive oxygen species; TOR, target of rapamycin

comuni tipologie di eventi/stimoli lesivi e corrispondenti risposte cellulari (tabella riassuntiva)

(1) eventi/agenti lesivi: ad es. ↓apporto di O₂/ infezioni / etc.	DANNO CELLULARE
<p>evento lesivo lieve/transitorio ↓ evento lesivo severo/persistente</p>	<p>Processo progressivo, in cui è possibile individuare una fase reversibile seguita da una fase irreversibile con morte cellulare.</p>
(2) stimoli fisiologici modificati / alcuni stimoli lesivi non letali	ADATTAMENTO CELLULARE
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↑richiesta funzionale / ↑stimolazione (ad es. ormonale) 	<p>ipertrofia e iperplasia</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ carenza di nutrienti / ↓ stimolazione 	<p>ipotrofia - atrofia</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ stimolo lesivo cronico 	<p>metaplasia</p>
(3) alterazioni del metabolismo	ACCUMULO CELLULARE
<ul style="list-style-type: none"> ▪ condizioni sia genetiche sia acquisite 	<p>varie tipologie di accumulo</p>
(4) eventi lesivi sub-letali e cronici con effetti cumulativi	INVECCHIAMENTO CELLULARE
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Azione variamente combinata di danno del DNA, disomeostasi proteica, senescenza replicativa, alterazioni nutrizionali, e infiammazione cronica a bassa intensità. 	<p>riduzione del numero e/o delle capacità funzionali</p>

Si noti che, in realtà, non esistono confini netti fra le diverse tipologie di risposta cellulare: ad es. una risposta iniziale di adattamento ad un evento lesivo può evolvere, seppur lentamente, in una condizione di danno e morte cellulare.

Cap. 1: Domande d'esame

I. Patologia cellulare

1. Principali modalità di risposta cellulare agli stimoli lesivi
2. Il danno cellulare come processo: sequenza degli eventi, meccanismi patogenetici, esiti.
3. Il danno cellulare ipossico/ischemico: definizione, patogenesi, risposta cellulare, rilevanza clinica.
4. ROS (definizione e modalità di produzione) e stress ossidativo (definizione, cause più comuni, conseguenze patologiche, rilevanza clinica).
5. Danno cellulare da accumulo di proteine mal ripiegate: definizione, cause, risposta cellulare, conseguenze.
6. Necrosi: definizione e patogenesi; principali aspetti morfologici.
7. Apoptosi: definizioni, meccanismi molecolari e regolazione della via intrinseca.
8. Apoptosi: definizioni, meccanismi molecolari e regolazione della via estrinseca.
9. Morte cellulare: esito finale della risposta cellulare ad eventi lesivi; morte cellulare "accidentale" e "regolata" (varie tipologie).
10. Componenti/funzioni cellulari fondamentali per il mantenimento dell'omeostasi cellulare.
11. Il danno mitocondriale e le sue conseguenze sul mantenimento dell'omeostasi cellulare.
12. Danno del DNA nucleare: cause e tipologie, risposta cellulare.
13. Il danno di membrana e le sue conseguenze sull'omeostasi cellulare.
14. Omeostasi cellulare del Calcio: meccanismi di regolazione e conseguenze associate alla sua alterazione.
15. Stimoli lesivi e adattamento cellulare (ipertrofia, iperplasia e metaplasia).
16. La senescenza cellulare: definizione, meccanismi, rilevanza clinica.