

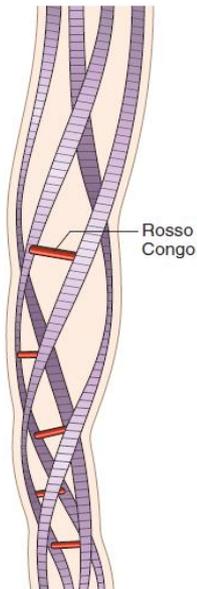
AMILOIDOSI. Condizione morbosa associata a patologie ereditarie e infiammatorie, e caratterizzata da depositi extracellulari di proteine fibrillari (detti amiloide) responsabili di danno tissutale e alterazioni funzionali.

natura delle proteine fibrillari e degli aggregati

- proteine mal ripiegate, solubili nella loro normale configurazione, tendono a formare aggregati fibrillari che legano vari proteoglicani e glicosaminoglicani (come eparansolfato e dermatansolfato), e proteine plasmatiche (come la componente P).
- La presenza di carboidrati conferisce agli aggregati le caratteristiche di colorazione (che ricordano quelle dell'amido).

proprietà dell'amiloide

- L'amiloide non è una singola entità chimica: ad oggi, sono stati identificati più di 20 distinte proteine capaci di produrre gli aggregati dell'amiloide.
- L'amiloidosi è un gruppo di malattie che hanno in comune la presenza di aggregati proteici di diversa natura ma simile organizzazione strutturale.



Fibrille non ramificate, costituite da catene polipeptidiche a piani β avvolte una sull'altra (su cui si lega il rosso congo).

- Di regola, le proteine mal ripiegate vengono degradate all'interno della cellula nei proteasomi, o all'esterno della cellula dai macrofagi.
- Nell'amiloidosi, i meccanismi di controllo di qualità vengono meno, causando l'accumulo di proteine mal ripiegate all'esterno delle cellule. Le proteine malripiegate spesso sono instabili e si auto-associano, causando la formazione di oligomeri e fibrille che si depositano nei tessuti.

Le proteine che formano l'amiloide rientrano in due categorie generali:

- proteine normali che intrinsecamente tendono a ripiegarsi in modo improprio, e si aggregano in fibrille quando siano prodotte in quantità eccessiva.
- proteine mutanti, con tendenza a ripiegarsi in modo improprio e quindi ad aggregarsi.

le tre più comuni forme di amiloide

AL (amiloide a catene leggere)

Prodotta dalle plasmacellule, è formata da catene leggere complete delle immunoglobuline, dai frammenti ammino-terminali delle catene leggere, o da entrambi. L'amiloidosi AL è associata ad alcune forme tumorali delle cellule B.

AA (amiloide-associata)

Proteina non immunoglobulinica, derivata da un precursore sierico più grande, chiamato sierioamiloide A (Serum Amyloid-Associated, SAA), prodotto nel fegato. SAA è sintetizzata dagli epatociti stimolati da citochine infiammatorie (ad es. IL-6 e IL-1). L'amiloidosi potrebbe derivare dal concorso di infiammazioni croniche e di un difetto di enzimi monocitari che degradano SAA, o conseguire a un'anomalia strutturale geneticamente determinata di SAA che ne ostacola la normale degradazione.

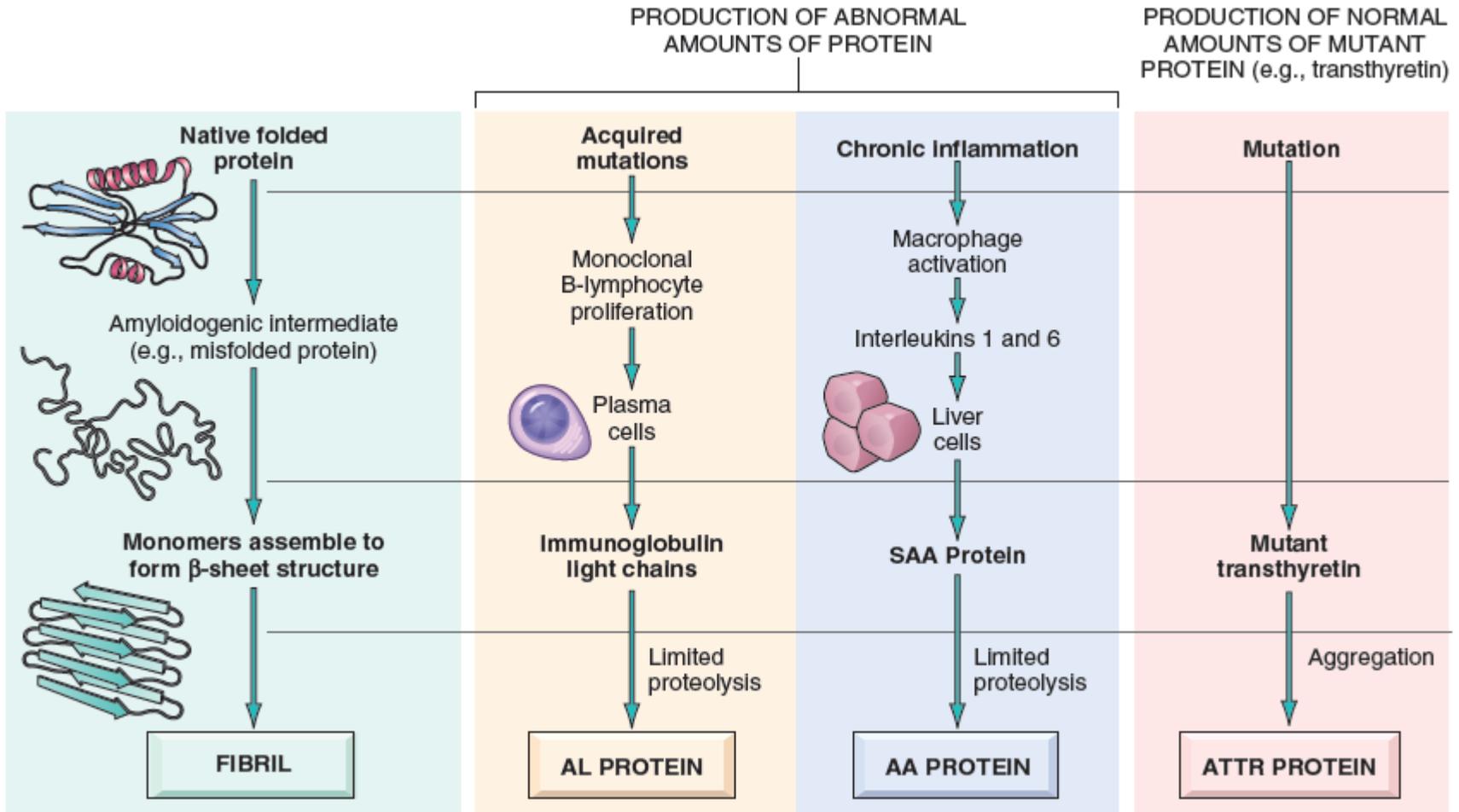
A β (amiloide A β)

Presente nelle lesioni cerebrali della malattia di Alzheimer, A β deriva da una glicoproteina transmembrana molto più grande, detta proteina precursore dell'amiloide (Amyloid Precursor Protein, APP).

forme meno comuni

- Transtiretina (TRR), proteina plasmatica che lega e trasporta tiroxina e retinolo.
- β -microglobulina, normale proteina plasmatica, e componente di MHC classe I; riscontrata nell'amiloidosi in pazienti sottoposti a dialisi a lungo termine.

Patogenesi dell'amiloidosi



Transtiretina (TTR): è una normale proteina sierica che lega e trasporta la tiroxina e il retinolo, da cui il nome. Mutazioni di TRR possono produrre mal ripiegamento e aggregazione amiloide (polineuropatia amiloide familiare). La TTR si deposita anche nel cuore di soggetti anziani (amiloidosi sistemica senile).

denominazione clinica	malattia associata	proteina fibrillare	precursore
<i>amiloidosi sistemica</i>			
amiloidosi primaria	mieloma multiplo e patologie correlate	AL	catene leggere (λ) delle Ig
amiloidosi secondaria (reattiva)	malattie infiammatorie croniche	AA	SAA
amiloidosi associata ad emodialisi	malattia renale cronica	A β 2m	B2 microglobulina
<i>amiloidosi ereditaria</i>			
febbre mediterranea familiare		AA	SAA
neuropatia amiloidosica familiare		ATTR	transtiretina
amiloidosi senile		ATTR	transtiretina
<i>amiloidosi localizzata</i>			
amiloidosi cerebrale	m. di Alzheimer	A β	APP
amiloidosi endocrina <ul style="list-style-type: none"> ▪ tiroide ▪ isole Langerhans ▪ atriale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ca midollare ▪ Diabete tipo 2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ACal ▪ AIAPP ▪ AANF 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Calcitonina ▪ Peptide amiloideo insulare ▪ Fattore natriuretico atriale

Caratteristiche patologiche e cliniche

- In generale, gli organi coinvolti si presentano aumentati di volume e consistenza.
 - L'amiloide si accumula in sede extracellulare, e inizia negli spazi intercellulari, spesso strettamente adiacente alle membrane basali.
 - A causa del progressivo accumulo, l'amiloide "incarcerava" le cellule.
 - L'amiloide AL è spesso localizzata in sede vascolare e perivascolare.
-
- **Rene:** depositi glomerulari, interstiziali, e vascolari; col tempo, tutto il lume glomerulare è coinvolto (clinicamente: proteinuria e sindrome nefrosica).
 - **Milza:** depositi follicolari, oppure sinusoidali.
 - **Cuore:** focolai intramiocardici e subendocardici (clinicamente: disturbi della conduzione).
 - **Fegato:** spazio di Disse, poi sinusoidi e cellule di Kupffer.