

LA PATOLOGIA GENERALE

E' UNA BRANCA DELLE SCIENZE DELLA

VITA CHE SI PROPONE LO STUDIO DEI

MECCANISMI DI BASE CHE SONO

RESPONSABILI DELLE MALATTIE

CORSO di PATOLOGIA GENERALE
Prof. Giorgio Berton

Argomenti trattati (30 ore)

- (1) Generalità: malattia, eziologia
- (2) La patologia cellulare
- (3) I tumori
- (4) Il sistema immunitario e l'immunopatologia
- (5) Reazione al danno: processi infiammatori ed emostatici

Malattia

Condizione dinamica nella quale si verifica una alterazione temporanea o definitiva di uno o più equilibri omeostatici, con conseguente modificazione di funzioni, a livelli più o meno complessi, e, di solito, rilevabile sia soggettivamente che oggettivamente.

OMEOSTASI: capacità di un sistema di mantenere costanti le proprie caratteristiche.

IN CAMPO BIOLOGICO: capacità di una funzione di mantenere costanti i propri valori

OMEOSTATICI si dicono i meccanismi che servono a mantenere l'omeostasi

Le alterazioni dell' equilibrio omeostatico che caratterizzano una malattia

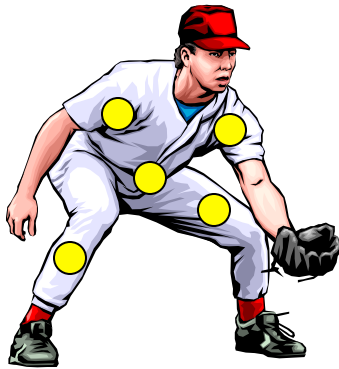
- a) sono dovute a una o più cause;
- b) sono riconducibili
 - ▶ agli effetti diretti dell'agente eziologico,
 - ▶ ai meccanismi di adattamento e di compenso,
 - ▶ ai fenomeni reattivi che si sviluppano secondariamente;
- c) si verificano in uno o più ben definiti distretti (molecole, cellule, organi, apparati) e di conseguenza danno origine ad uno specifico quadro di modificazioni a livello molecolare, biochimico, anatomo-patologico e ad una sintomatologia clinica
- d) hanno un andamento evolutivo;
- e) possono dar luogo a complicazioni dovute all'instaurarsi di alterazioni di equilibrio in altri distretti;
- f) possono terminare con la guarigione, con la cronicizzazione o con la morte.



focale



diffusa



disseminata



sistemica



generalizzata

Una malattia può manifestarsi in diversi modi



localizzata



generalizzata

Una malattia inizialmente localizzata in quanto dovuta a lesioni di cellule di un determinato organo può divenire generalizzata quando il ridotto funzionamento di quest' organo compromette la funzione degli altri.

CAUSE DI PATOLOGIA MOLECOLARE E CELLULARE E QUINDI DI MALATTIA

GENETICHE (EREDITARIE)

ACQUISITE (“congenite” o durante la vita extrauterina)

CHIMICHE

- Da sostanze esogene (sostanze naturali o derivanti da attività dell’ uomo)
- Da sostanze endogene derivanti da reazioni metaboliche
 - Prodotti del metabolismo (bilirubina, acido lattico, urea etc.)
 - Radicali dell’ ossigeno (ROIs) e dell’ azoto (RNIs)
 - Molecole modificate (lipoproteine ossidate, proteine glicate)

FISICHE

- temperatura
- radiazioni
- onde elettromagnetiche
- *pressione*

BIOLOGICHE

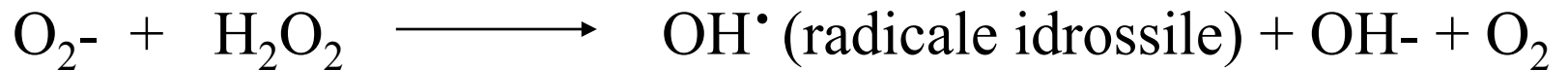
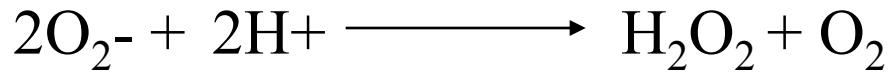
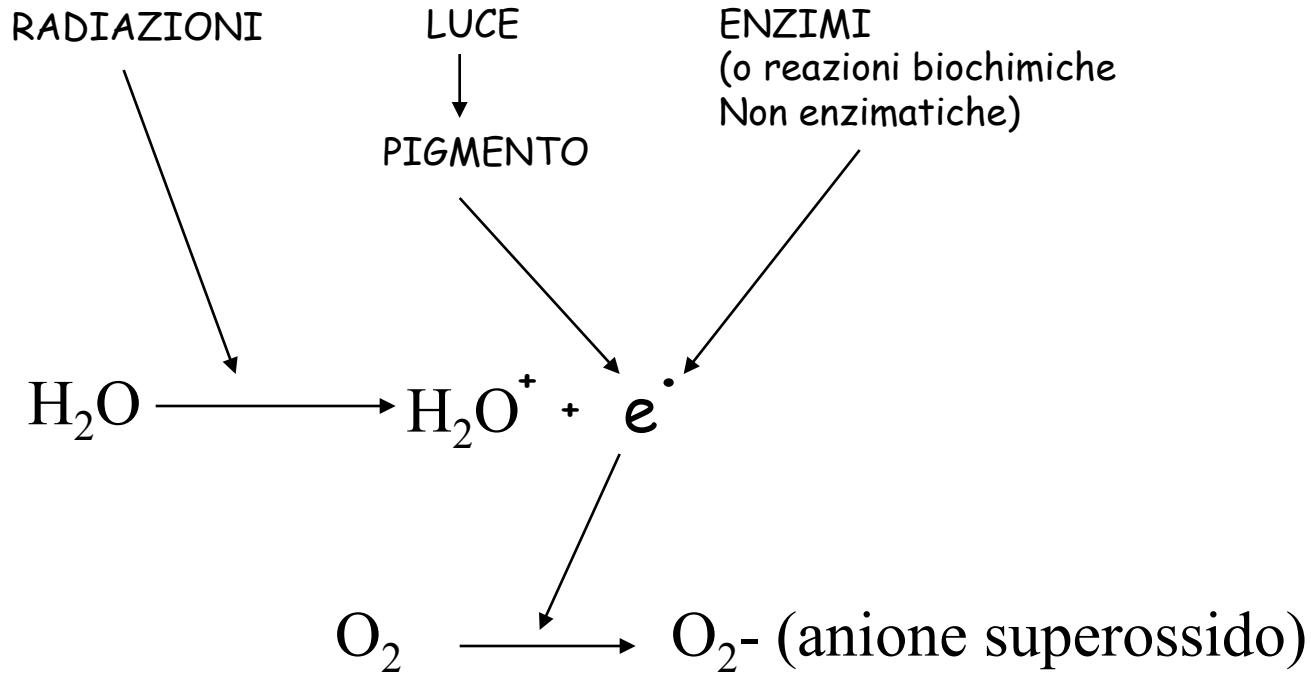
Danni diretti o indiretti da agenti patogeni

CARENZE ED ECCESSI

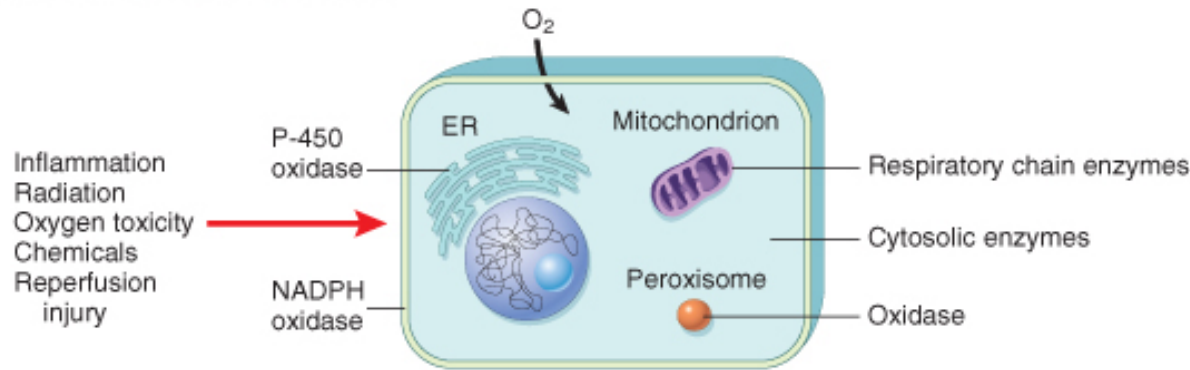
- carenza di ossigeno
- carenze vitaminiche
- carenze/accumuli di ferro
- carenze/eccessi calorici
- accumulo di colesterolo

IATROGENE

- azione diretta di farmaci
- “idiosincrasia”
- ipersensibilità su base immunologica



A. FREE RADICAL GENERATION

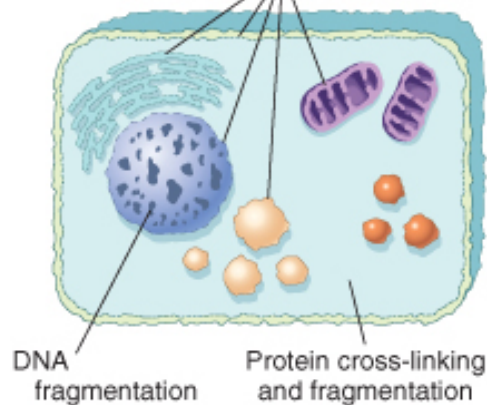


Reactive oxygen species:
O₂⁻, H₂O₂, OH[•]

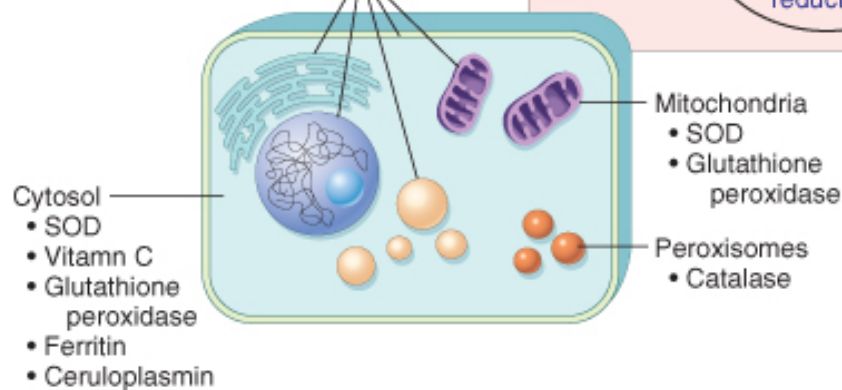
Reactive oxygen species:
O₂⁻, H₂O₂, OH[•]

Membrane lipid peroxidation

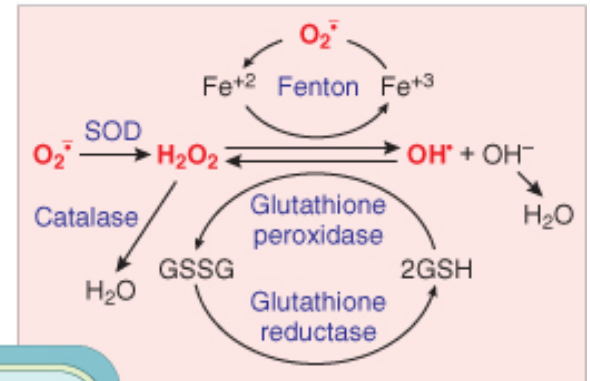
All membranes
• Vitamins E and A
• β-carotene



B. CELL INJURY BY FREE RADICALS



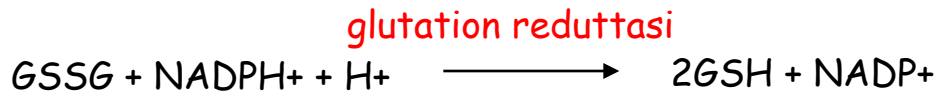
C. NEUTRALIZATION OF FREE RADICALS – NO CELL INJURY



© Elsevier 2005

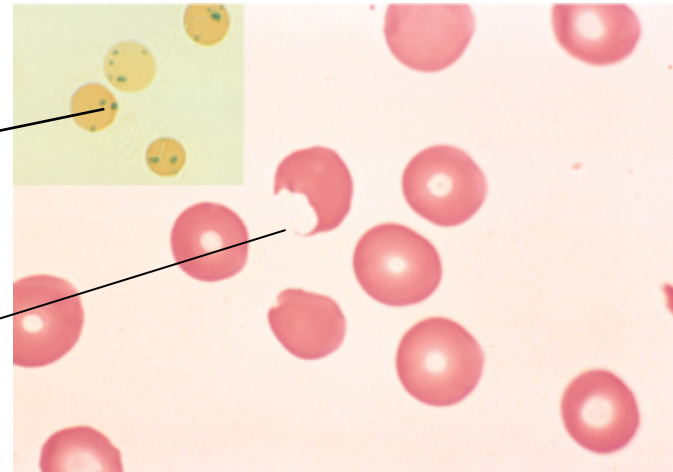
The major antioxidant enzymes are superoxide dismutase (SOD), catalase, and glutathione peroxidase. GSH, reduced glutathione; GSSG, oxidized glutathione; NADPH, reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.

Farmaci (*anti-malarici, sulfonamide, analgesici, altri*), tossine, altri stress



Corpi di Heinz

“bite” cell



Deficienza di glucosio 6-P deidrogenasi (“*favismo*”)

Alcune caratteristiche delle cause di malattia

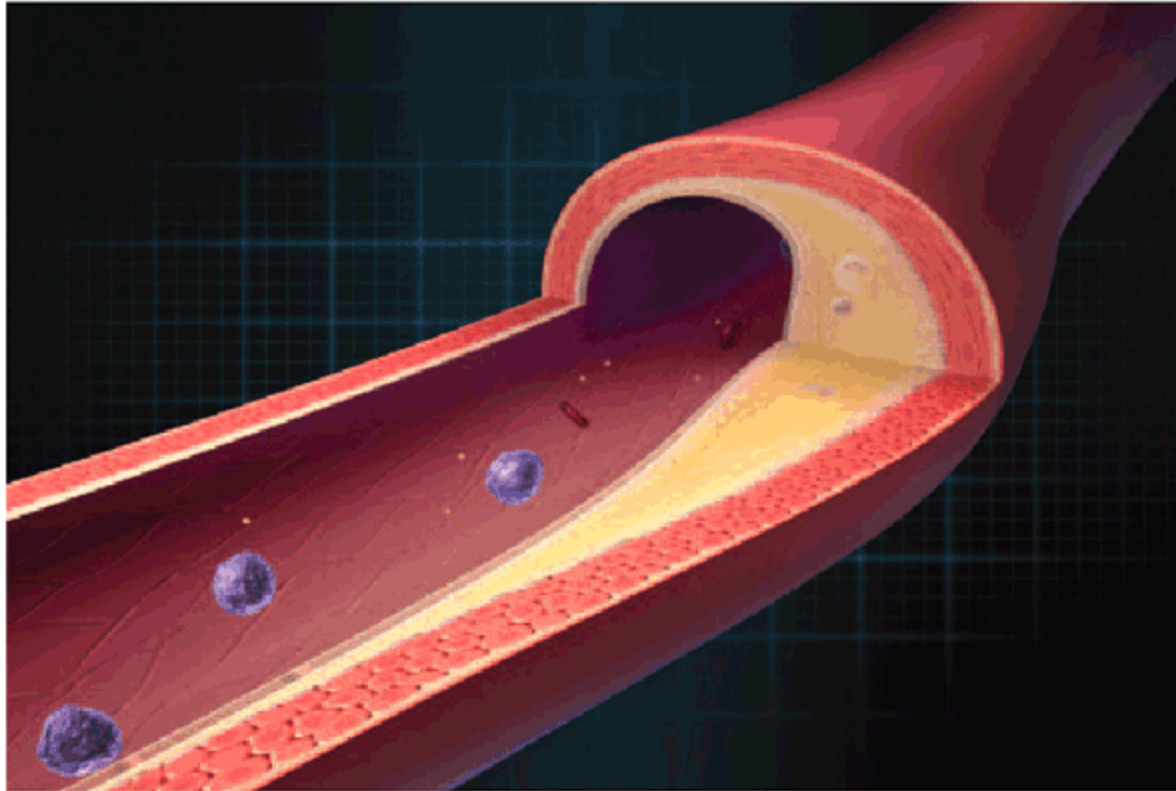
Essere primarie, determinanti e sufficienti

Essere coadiuvanti o predisponenti o promuoventi

Essere scatenanti

Agire assieme ad altre per determinare patologia
(Patologia multifattoriale)

ATEROSCLEROSI: un esempio di patologia multifattoriale



L'aterosclerosi è una lesione focale delle arterie di medio e grosso calibro. E' caratterizzata dall'accumulo di lipoproteine (LDL) ossidate e di cellule infiammatorie nell'intima del vaso. Può evolversi secondo diverse modalità e nelle forme cosiddette complicate può causare trombosi o rottura del vaso.

L'aterosclerosi è dovuta ad un fattore causale principale, i cui effetti sono però dipendenti da diversi fattori di rischio

Note: Large images and tables on this page may necessitate printing in landscape mode.

Copyright © The McGraw-Hill Companies. All rights reserved.

Harrison's Online > Part Nine: Disorders of the Cardiovascular System > Section 5: Vascular Disease > Chapter 235. The Pathogenesis, Prevention, and Treatment of Atherosclerosis > Prevention and Treatment > The Concept of Atherosclerotic Risk Factors >

Table 235-1 Major Risk Factors (Exclusive of LDL Cholesterol) that Modify LDL Goals

Cigarette smoking

Hypertension (BP \geq 140/90 mmHg or on antihypertensive medication)

Low HDLcholesterol^a [$<$ 1.0 mmol/L ($<$ 40 mg/dL)]

Diabetes mellitus

Family history of premature CHD

CHD in male first-degree relative $<$ 55 years

CHD in female first-degree relative $<$ 65 years

Age (men \geq 45 years; women \geq 55 years)

Lifestyle risk factors

Obesity (BMI \geq 30 kg/m²)

Physical inactivity

Atherogenic diet

Emerging risk factors

Lipoprotein(a)

Homocysteine

Prothrombotic factors

Proinflammatory factors

Impaired fasting [glucose](#)

Subclinical atherogenesis

^a HDL cholesterol \geq 1.6 mmol/L (\geq 60 mg/dL) counts as a "negative" risk factor; its presence removes one risk factor from the total count.

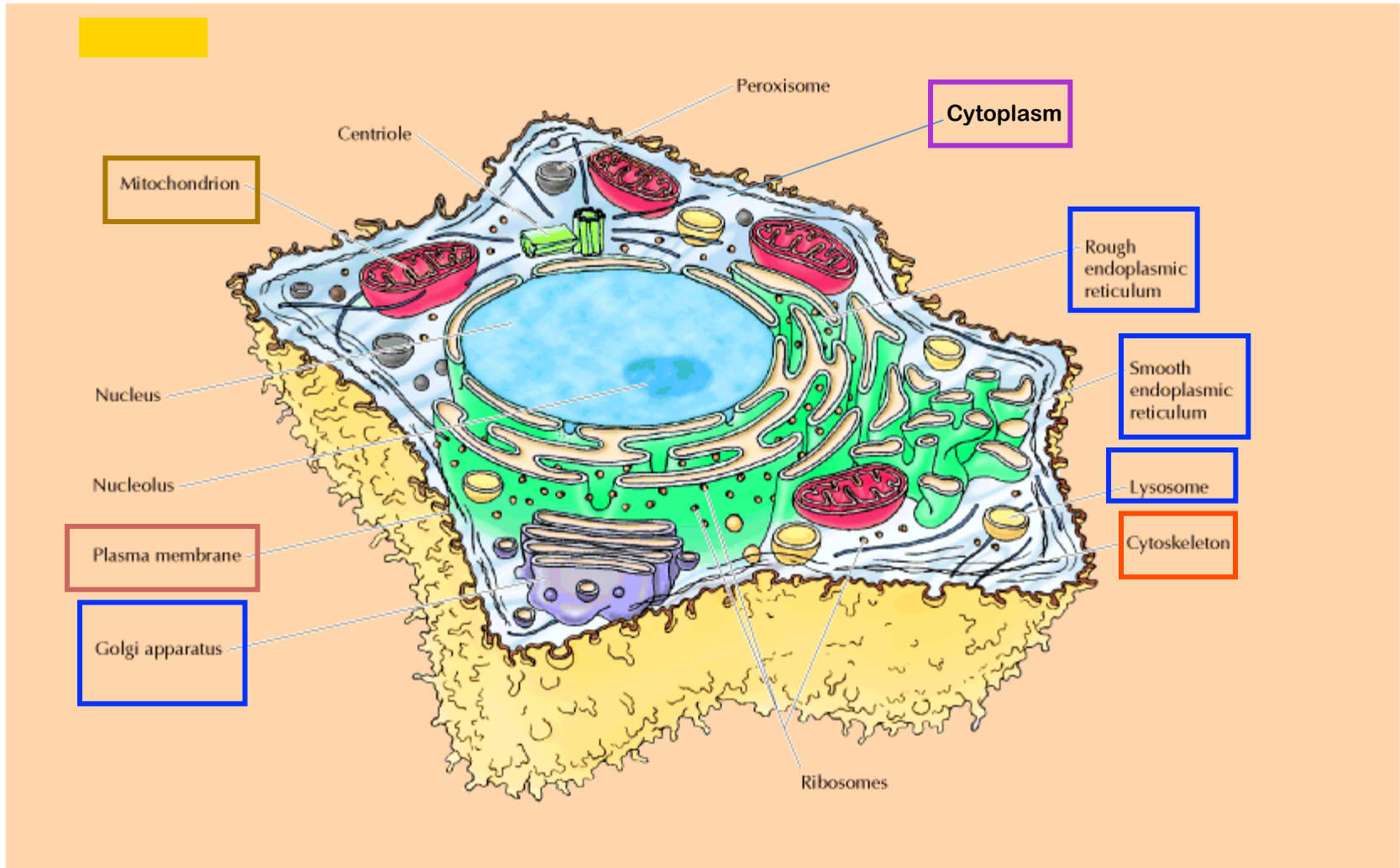
Note: LDL, low-density lipoprotein; BP, blood pressure; HDL, high-density lipoprotein; CHD, coronary heart disease; BMI, body-mass index.

Source: Modified from Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285:2486, 2001.

QUAL'E' IL PUNTO DI ORIGINE DI UNA MALATTIA ?

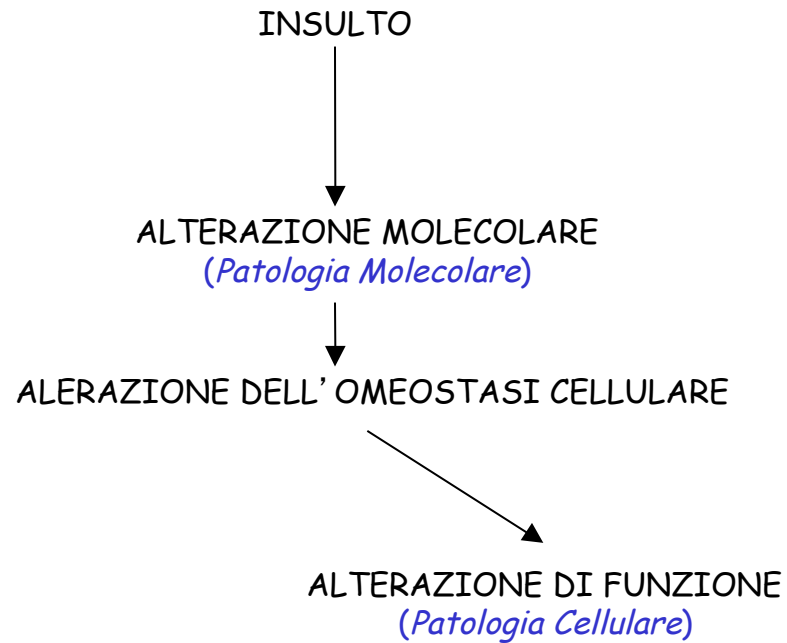
Ogni branca della scienza ha una sua unità elementare; per la fisica è l' atomo, per la chimica è la molecola L' unità elementare per lo studio delle malattie da parte della medicina è la cellula (modificato da *G. Mayno* e *I. Joris*: cellule, tessuti e malattia)

Ogni cellula è composta da diverse unità elementari rappresentate dagli organelli che ne consentono la funzione

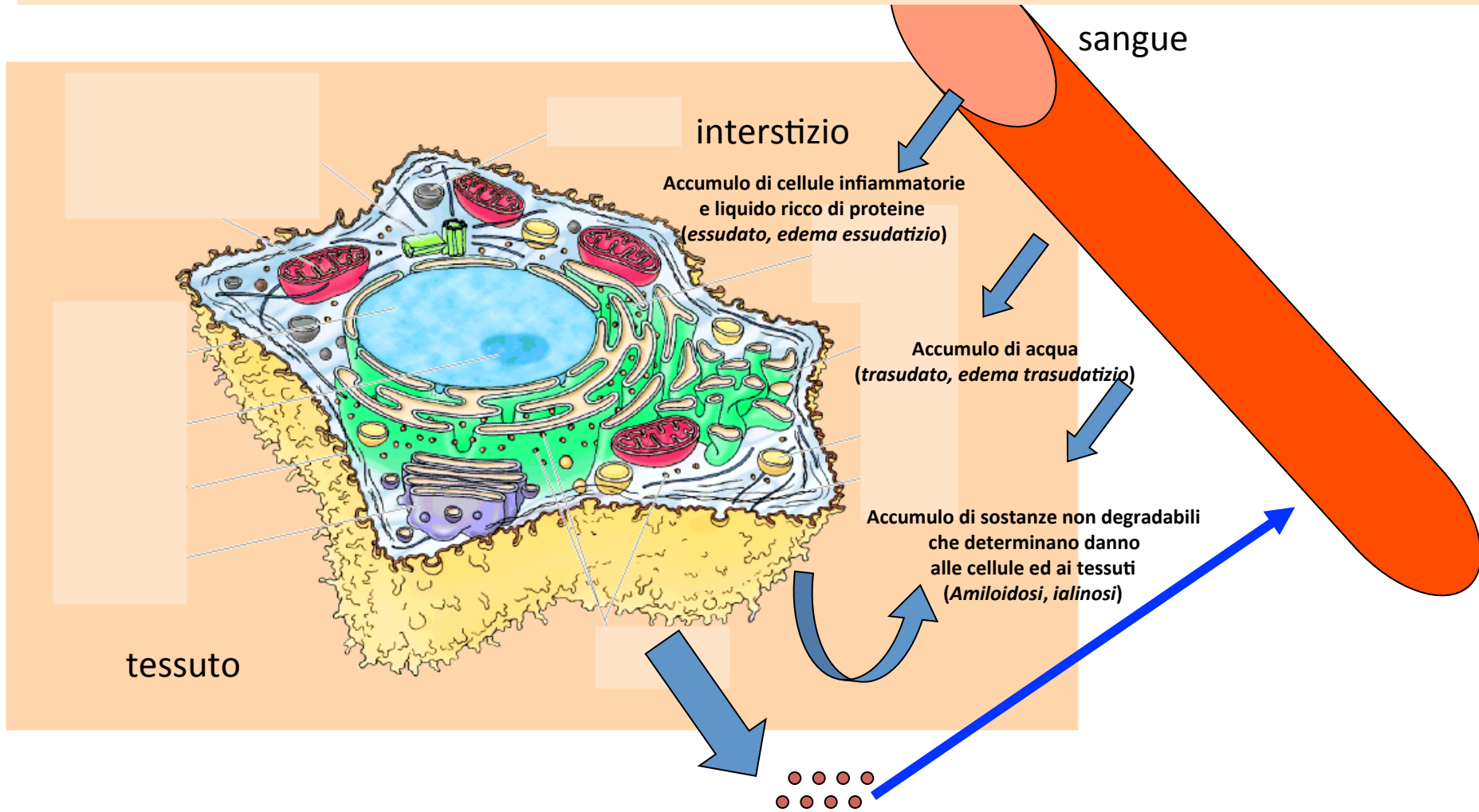


Lesioni (ereditate o acquisite) di specifiche molecole alterano la funzione di organelli con conseguente danno, ed eventualmente morte cellulare.

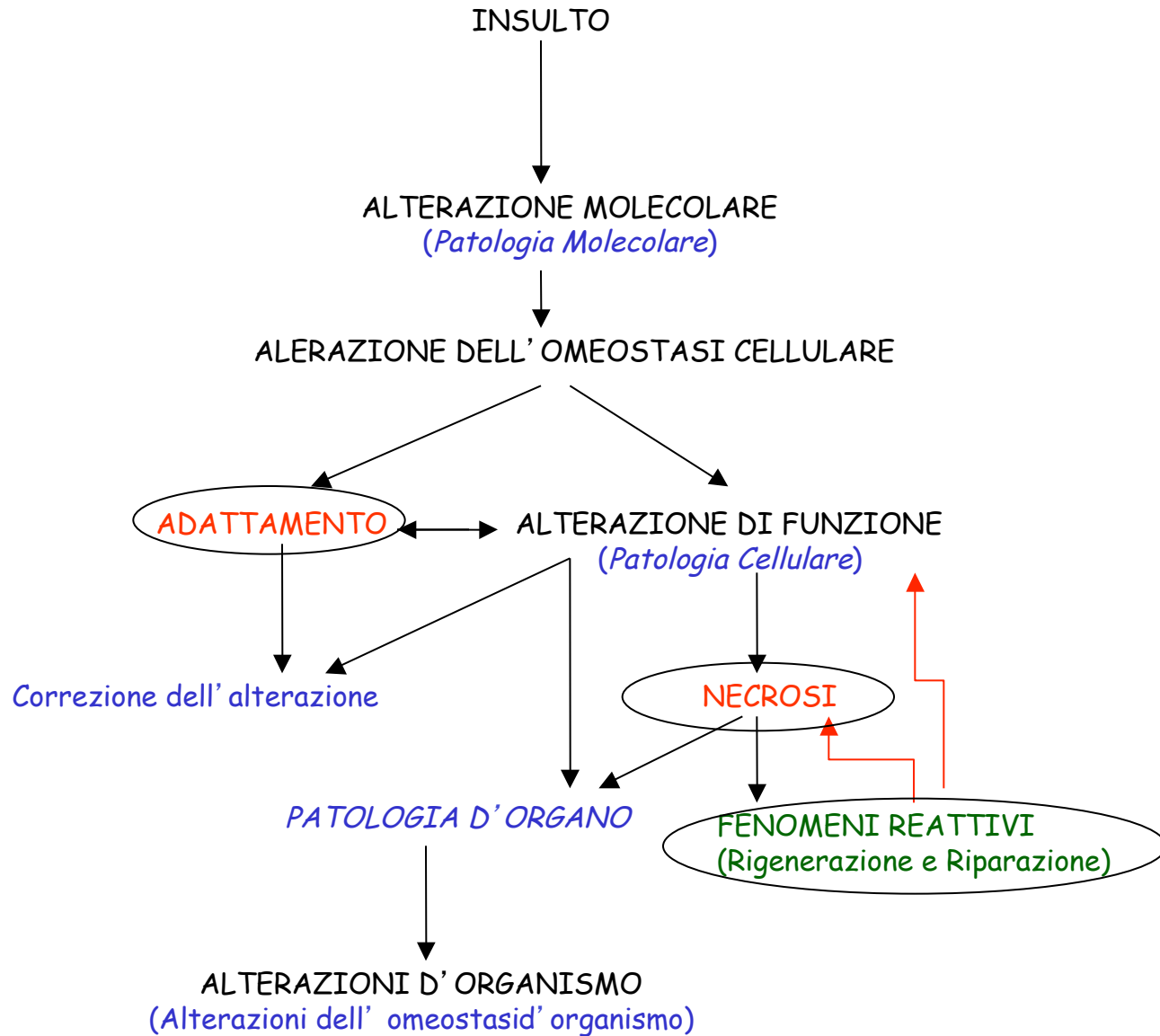
QUAL'E' IL PUNTO DI ORIGINE DI UNA MALATTIA ?



Le malattie non derivano soltanto da alterazioni di funzione di cellule e dei tessuti che queste compongono, ma anche da modificazioni dell' interstizio.

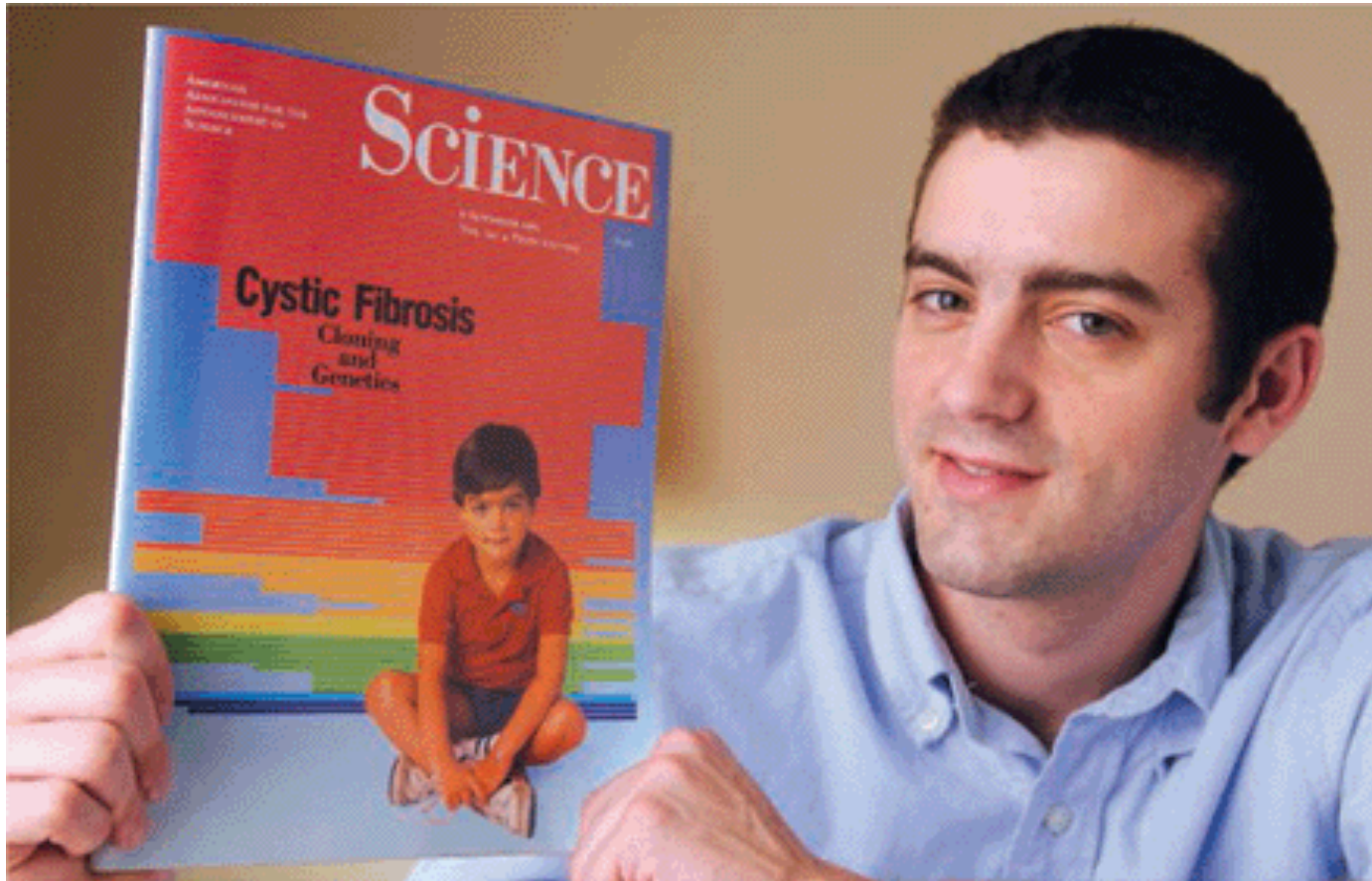


Le cellule danneggiate (o che presentano alterazioni nel loro normale metabolismo) possono rilasciare molecole che dall' interstizio passano nel circolo ematico e possono essere dosabili

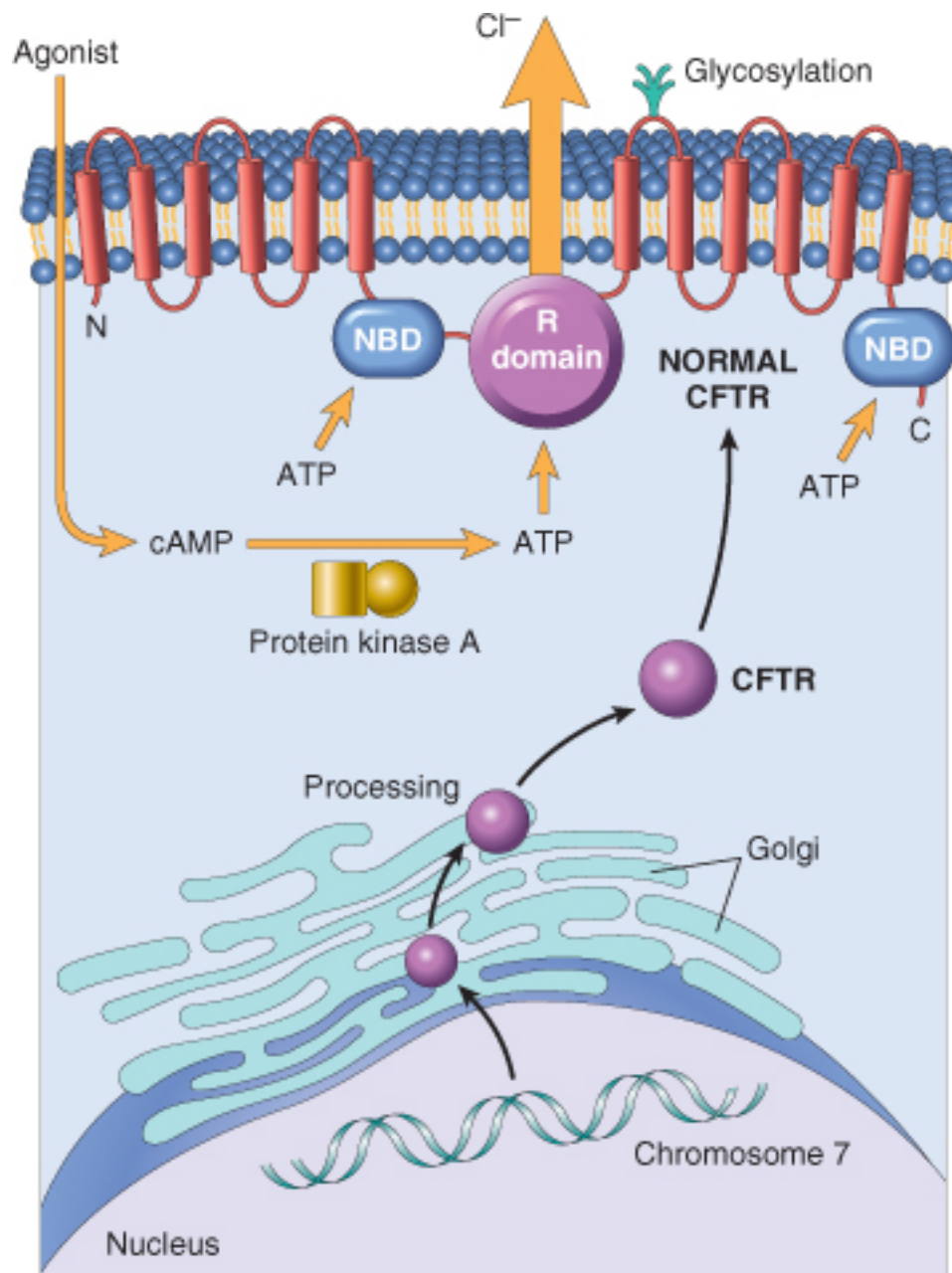


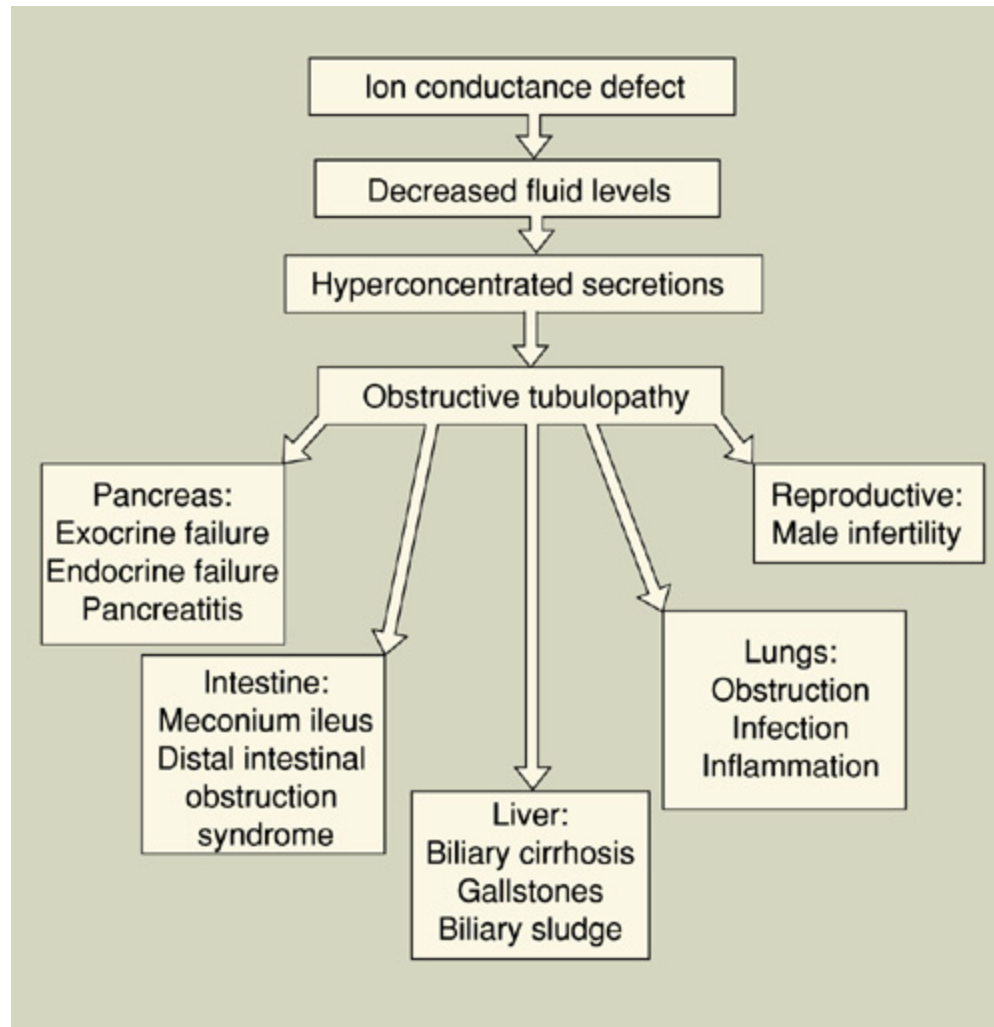
ESEMPI DI PATOLOGIA CELLULARE DEGENERATIVA

ORGANELLO INTERESSATO	TIPO DI DANNO	CAUSA
Membrana plasmatica	<p>Danni grossolani alla struttura (perdita di permeabilità)</p> <p>Canalopatie (danni a canali che mediano il trasporto di elettroliti o piccole molecole) e alterazioni del trasporto di aminoacidi e glucidi.</p> <p>Danno a recettori che riconoscono specifiche molecole</p> <p>Trasduzione del segnale (tipico nelle cellule neoplastiche)</p>	<p>Tossine batteriche (citolitiche) e radicali dell'ossigeno</p> <p>Genetiche Tossine batteriche (colera)</p> <p>Genetiche</p> <p>Mutazioni o altri danni (ereditati o acquisiti) a geni responsabili della proliferazione e differenziazione cellulare</p>

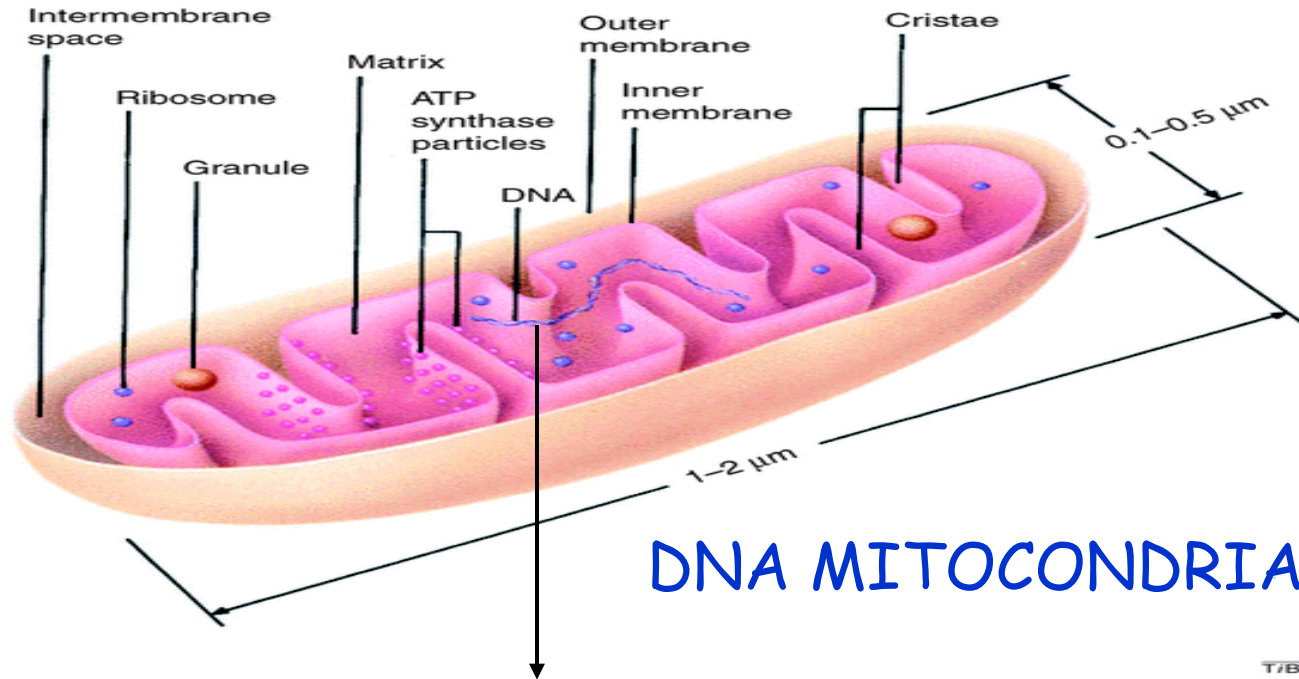


J. Couzin-Frankel Science 324, 1504 -1507 (2009)





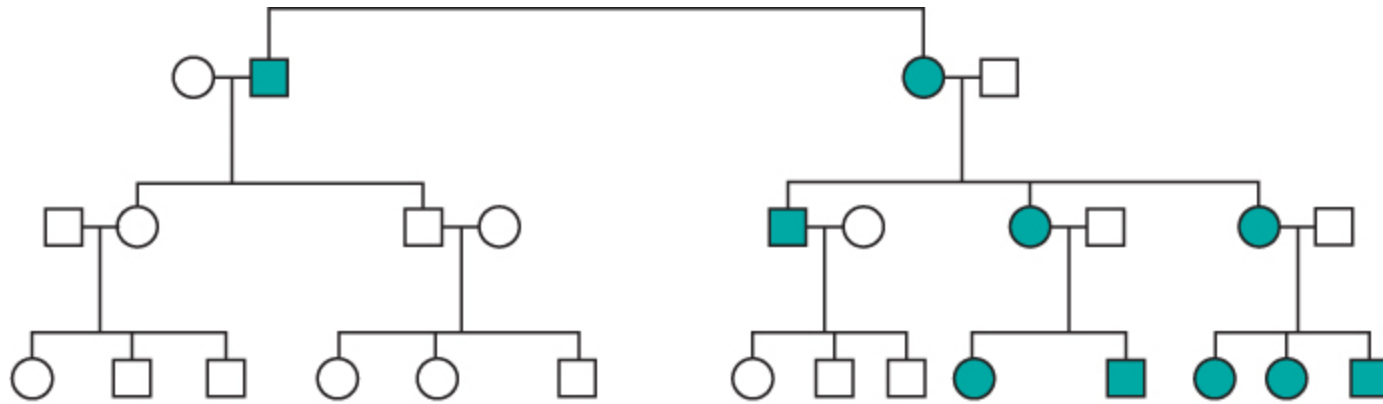
ORGANELLO INTERESSATO	TIPO DI DANNO	CAUSA
Reticolo endoplasmico, e apparato di Golgi	Accumulo di proteine che non riescono a completare il loro destino naturale (secrezione, veicolazione nei lisosomi o alla membrana plasmatica)	Radicali dell'ossigeno, proteine mutate (cause genetiche), eccessivo accumulo di lipidi
Lisosomi (apparato vacuolare)	Malattie d'accumulo lisosomiale	Genetiche
Mitocondri	Danni alle membrane e alterazione dei processi di trasferimento di elettroni e sintesi di ATP Danni alla membrana mitocondriale esterna e rilascio di proteine che attivano l'apoptosi	Radicali dell'ossigeno, danni al DNA mitocondriale, eccesso di glucosio (diabete di tipo II), sostanze tossiche (CO: ossido di carbonio) Virus, radicali dell'ossigeno



T/BS

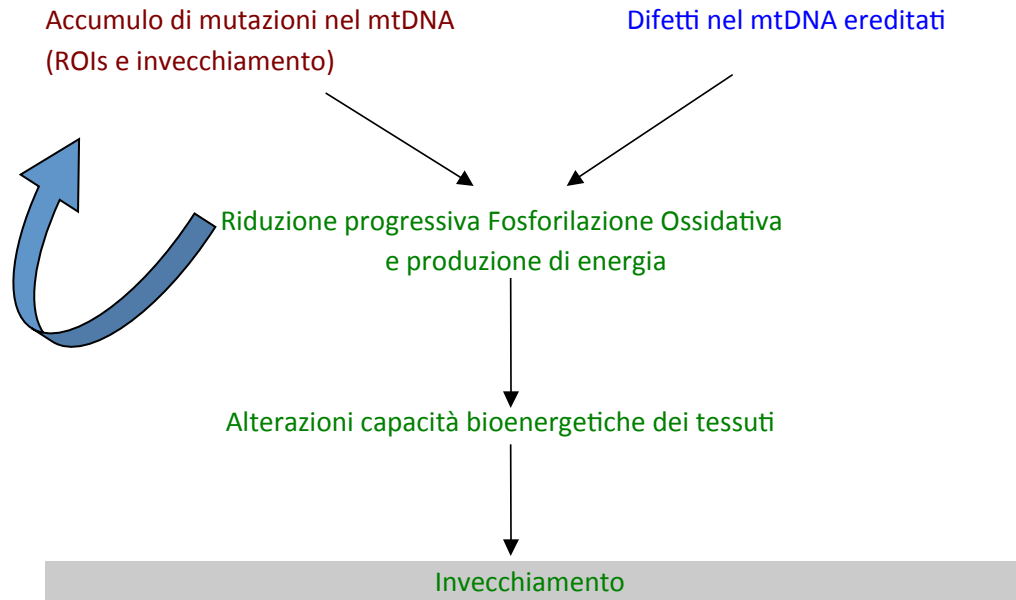
- 2-10 molecole per mitocondrio
- 16,500 coppie di basi
- codifica per:
 1. 13 subunità proteiche catena respiratoria
 2. 2 RNA ribosomiali
 3. 22 tRNA
- Ereditato per via materna
- Va incontro ad un'alta incidenza di mutazioni ed in seguito a queste si verifica "eteroplasmia" (contemporanea presenza di diversi genotipi mitocondriali) che può poi convertirsi in "omoplasmia" (identità di tutte le copie del genoma mitocondriale).

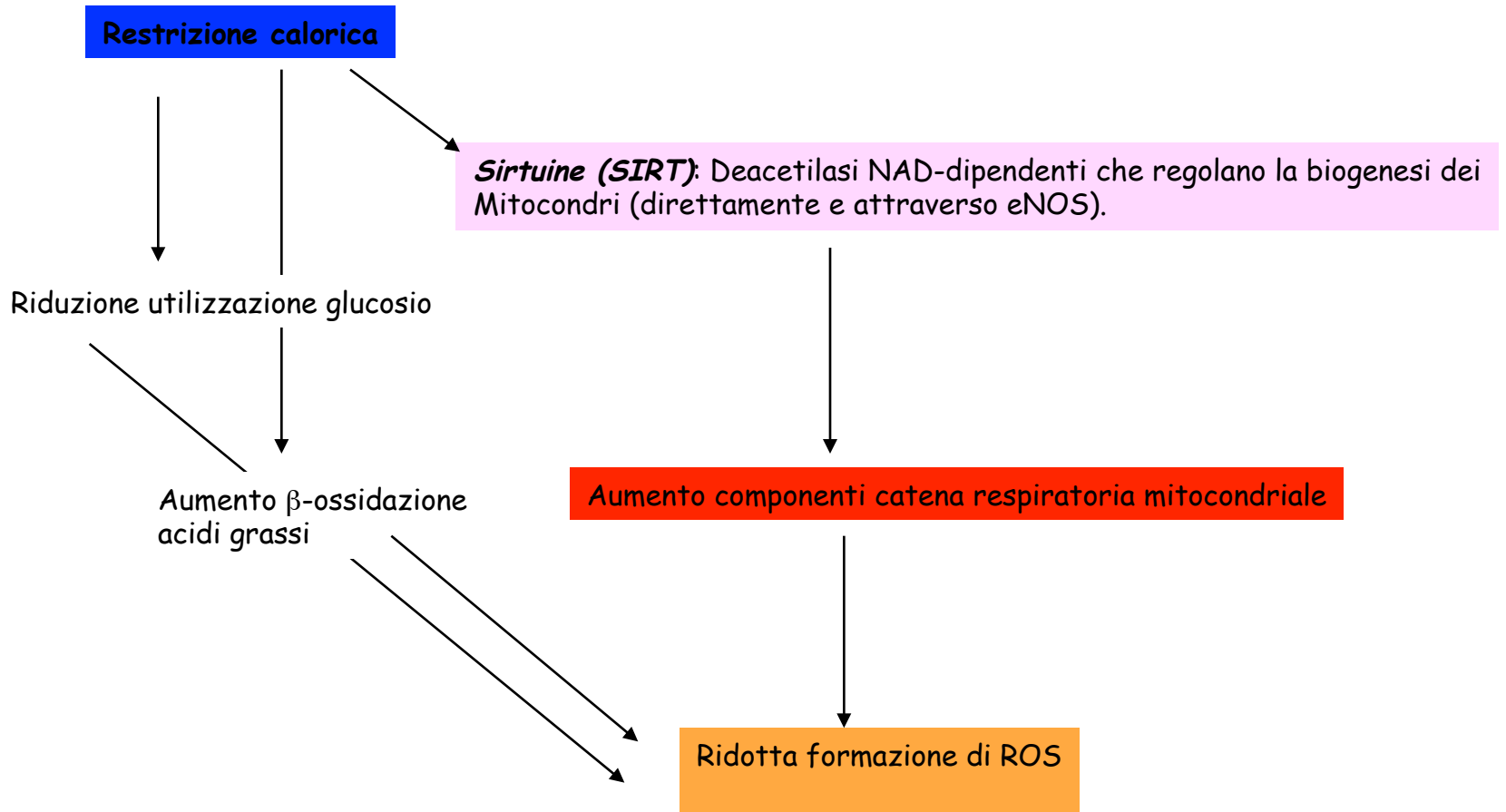
Trasmissione di malattia mitocondriale: tutta la progenie dei maschi affetti è sana. Tutta la progenie delle femmine affette è malata



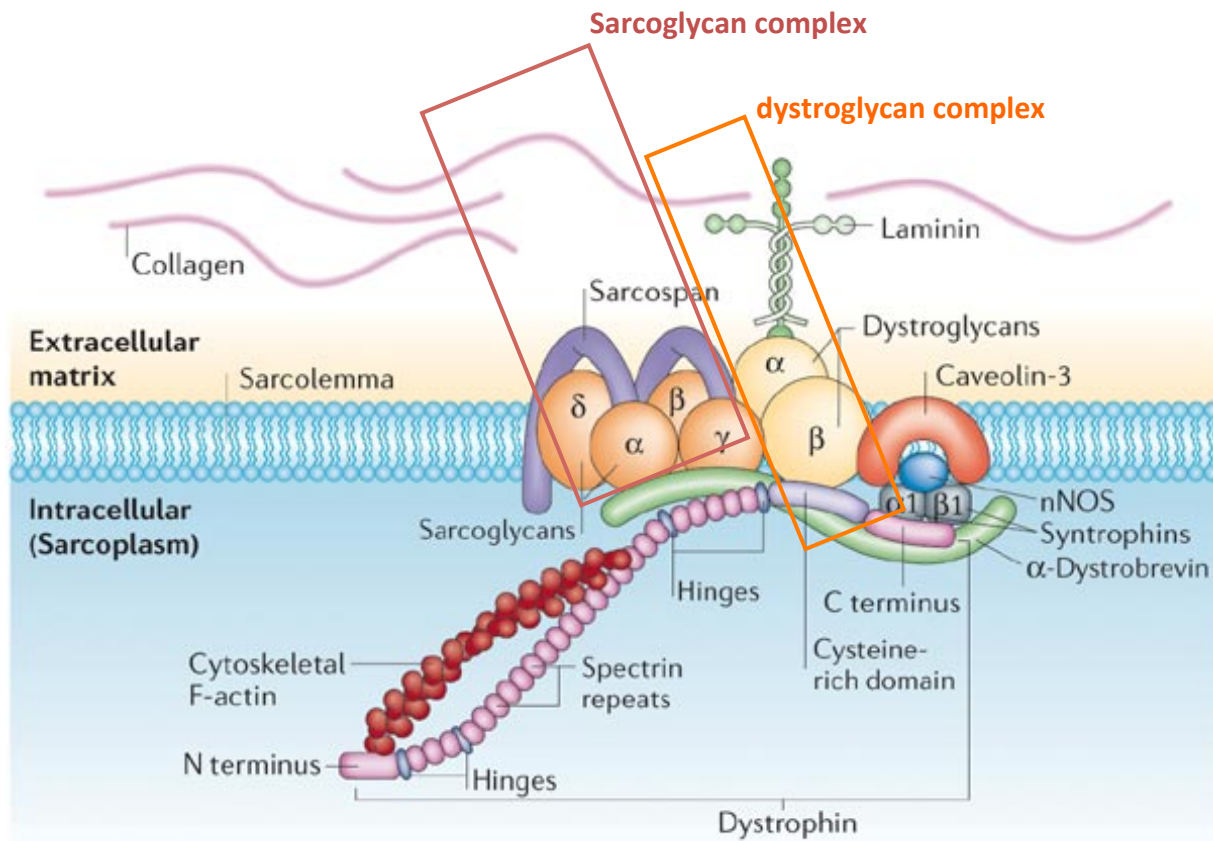
© Elsevier 2005

MITOCONDRI E INVECCHIAMENTO





ORGANELLO INTERESSATO	TIPO DI DANNO	CAUSA
Citoplasma	Alterazioni del metabolismo per mancanza di specifici enzimi o co-fattori enzimatici	Genetiche
	Accumuli di sostanze	Steatosi (accumuli di lipidi) Emocromatosi (accumulo di Fe) Glicogenosi (accumulo di glicogeno)
	Proteine strutturali del muscolo cardiaco e scheletrico (distrofie)	Genetiche
Nucleo e Membrana nucleare	Patologia genetica (o molecolare), vale a dire dovuta a lesione di specifici geni	Ereditata o acquisita (nelle neoplasie)
	Danni cromosomiali	Congeniti o acquisiti
	Danni alla membrana nucleare in certe distrofie	Genetiche



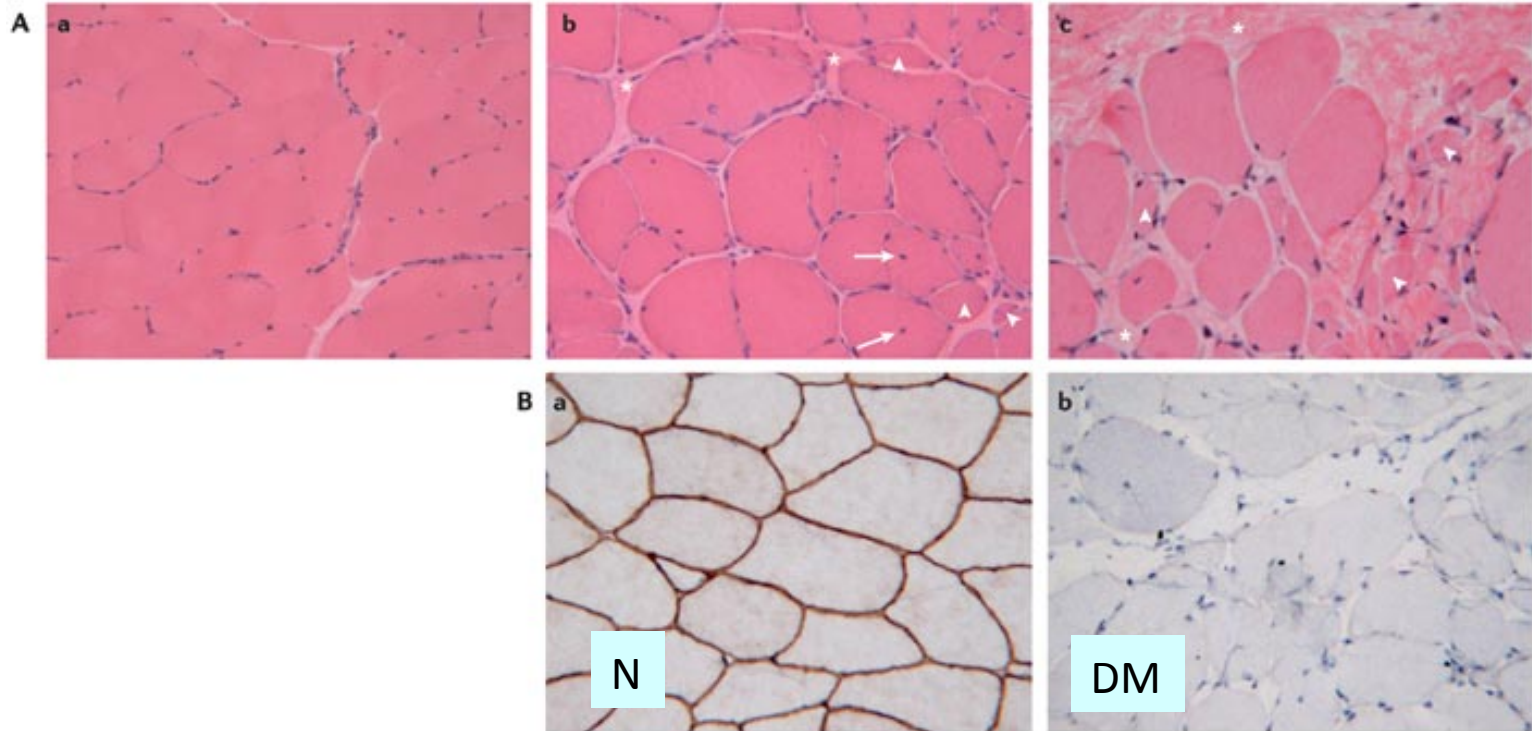
Il “Dystrophin associated molecular complex” protegge la membrana della cellula muscolare dal trauma meccanico dovuto alla contrazione ripetuta

Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | **Molecular Cell Biology**

Davies and Nowak *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **7**, 762–773 (October 2006) | doi:10.1038/nrm2024

Muscolo normale

Distrofia muscolare



Colorazione con Ab anti-distrofina

Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Davies and Nowak *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 7, 762–773 (October 2006) |
| doi:10.1038/nrm2024

DISTROFIE MUSCOLARI PROGRESSIVE-1

TIPO DI MALATTIA	MECCANISMO DI TRASMISSIONE	Gene/proteina difettivi	Età di insorgenza	MANIFESTAZIONI CLINICHE PRINCIPALI	ALTRI ORGANI COLPITI
di Duchenne	X (recessiva)	Distrofina	Entro i 5 anni	<ol style="list-style-type: none"> 1. Debolezza progressiva dei muscoli scapolari e prossimali degli arti inferiori 2. Incapacità a camminare entro i 12 anni 3. Arresto respiratorio entro la III decade 	Cardiomiopatia Ritardo mentale
di Becker	X (recessiva)	Distrofina	Tra la I infanzia e l'età adulta	<ol style="list-style-type: none"> 1. Debolezza progressiva dei muscoli scapolari e prossimali degli arti inferiori 2. Conservazione della capacità di camminare fino a 15 anni 3. Arresto respiratorio eventuale dopo IV decade 	Cardiomiopatia

30/100.000 nati maschi

3/100.000 nati maschi

ADATTAMENTI COMUNI

AUTOFAGIA

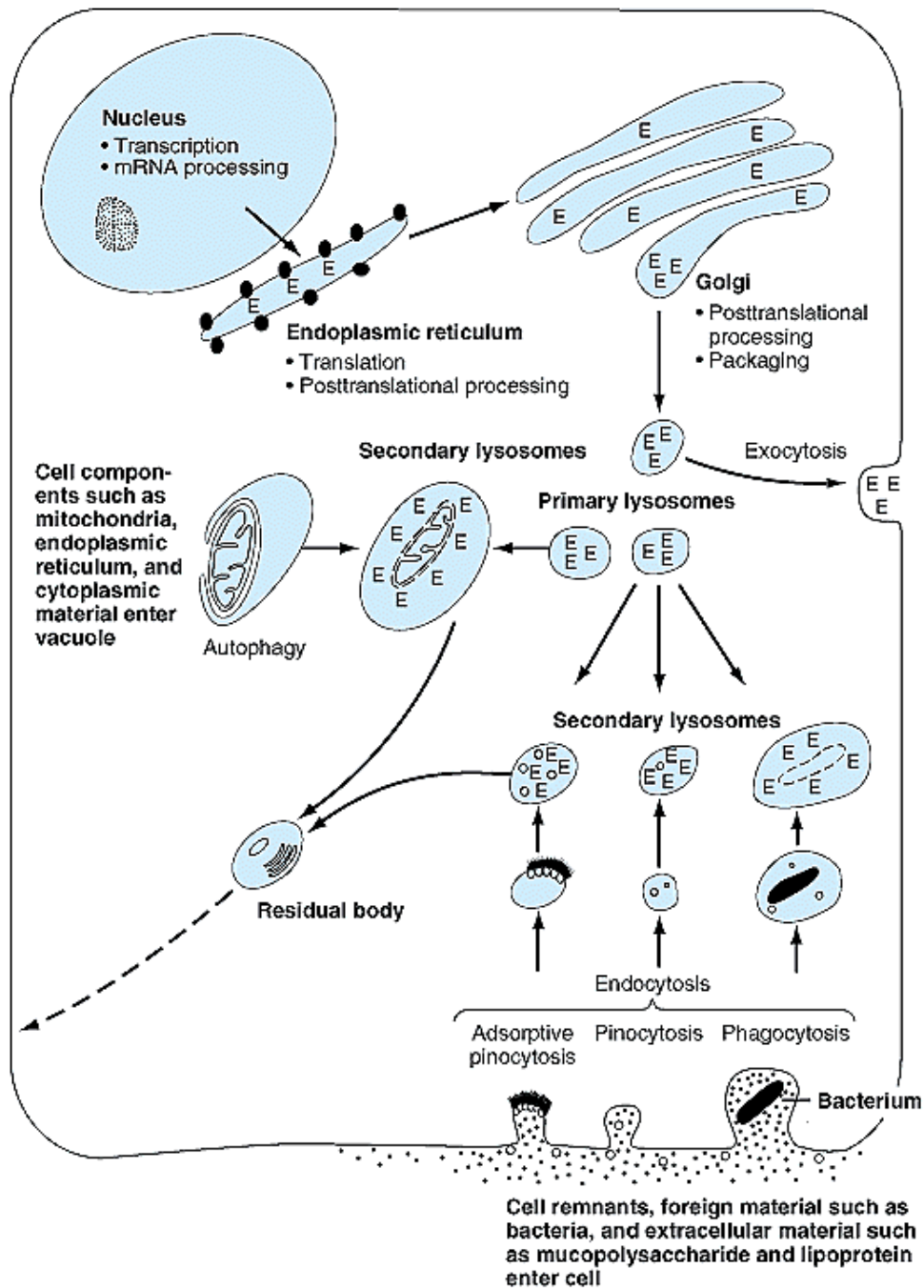
UNFOLDED PROTEIN RESPONSE (UPR)

SORVEGLIANZA DELL'INTEGRITA' DEL GENOMA

REGOLAZIONE DEL METABOLISMO

MODIFICAZIONI DEL NUMERO DI CELLULE: **APLASIA/IPOPLASIA/IPERPLASIA**

MODIFICAZIONI DELLE DIMENSIONI DELLE CELLULE: **ATROFIA/IPOTROFIA/IPERTROFIA**



L'autofagia rappresenta una forma specializzata di *endocitosi* ed è caratterizzata dalla formazione di membrane a doppio strato che racchiudono cytosol o organelli cellulari (*mitophagy*, nel caso di mitocondri) e li veicolano a lisosomi dove vengono degradati

IPERTROFIA: Aumento del volume di un organo in seguito ad aumento del volume delle singole cellule

ATROFIA/IPOTROFIA: Diminuzione del volume di un organo in seguito a diminuzione del volume delle singole cellule

IPERPLASIA: Aumento del volume di un organo in seguito ad aumento del numero di cellule che lo compongono

APLASIA/IPOPLASIA: Diminuzione del volume di un organo in seguito a diminuzione del numero di cellule che lo compongono

Cause di ipertrofia/ipерplasia

- Aumentata richiesta funzionale (ipertrofia del muscolo cardiaco e scheletrico)
- Stimolazione ormonale (ipertrofia muscolare dell' utero in gravidanza e iperplasia della mucosa uterina durante il ciclo)
- Aumentata nutrizione (aumento del tessuto adiposo)
- Stimolazione delle difese biologiche (iperplasia di organi linfoidi, per esempio linfonodi)
- Ostacolo allo svuotamento di visceri (vescica, gastroenterico)
- Aumento della componente muscolare (tonaca media) dei vasi arteriosi (ipertensione)

Vi sono importanti esempi di aumento del volume cellulare che non dipendono da un adattamento della cellula ma dall'accumulo di sostanze al suo interno

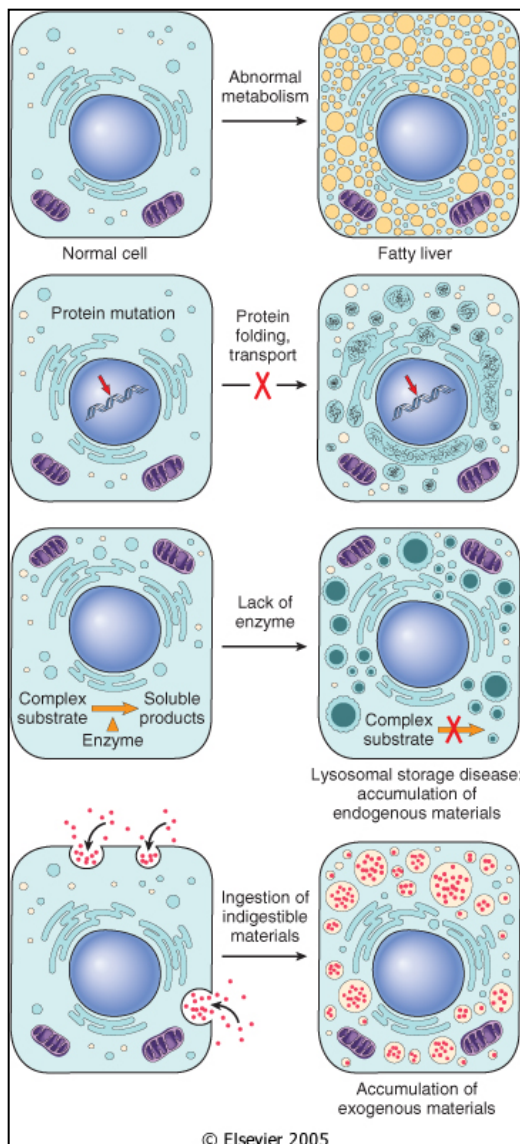
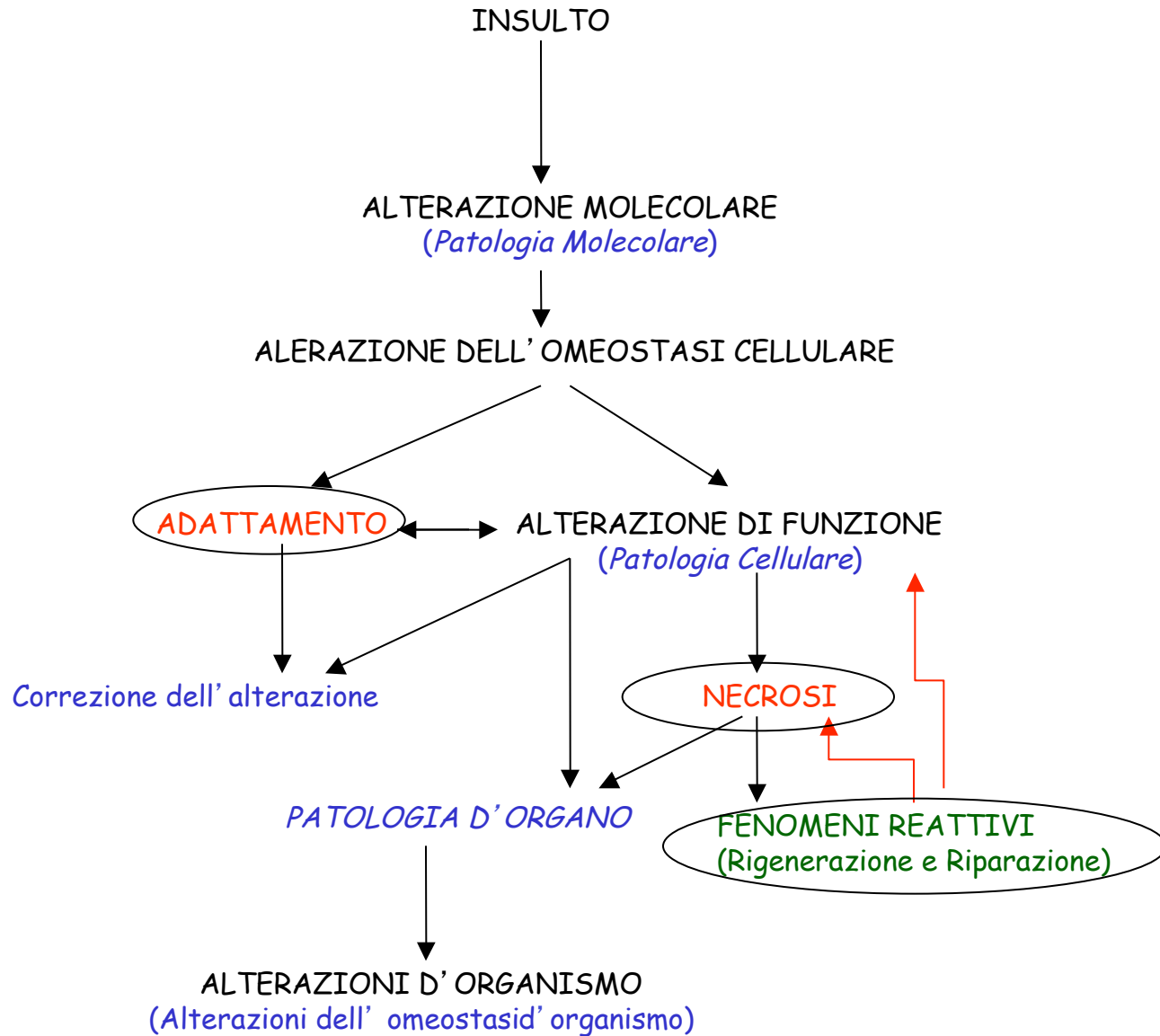


Figure 1-35 Mechanisms of intracellular accumulations: (1) abnormal metabolism, as in fatty change in the liver; (2) mutations causing alterations in protein folding and transport, as in alpha1-antitrypsin deficiency; (3) deficiency of critical enzymes that prevent breakdown of substrates that accumulate in lysosomes, as in lysosomal storage diseases; and (4) inability to degrade phagocytosed particles, as in hemosiderosis and carbon pigment accumulation.

Cause di atrofia/aplasia

- Ridotta funzione (ipotrofia muscolare)
- Ridotto apporto calorico
- Ridotta stimolazione ormonale
- Ridotta irrorazione o apporto di ossigeno
- Ridotta innervazione
- Compressione
- Malattie febbrili o autoimmunitarie prolungate
- Tumori (cachessia)



1. NECROSI O NECROPTOSI

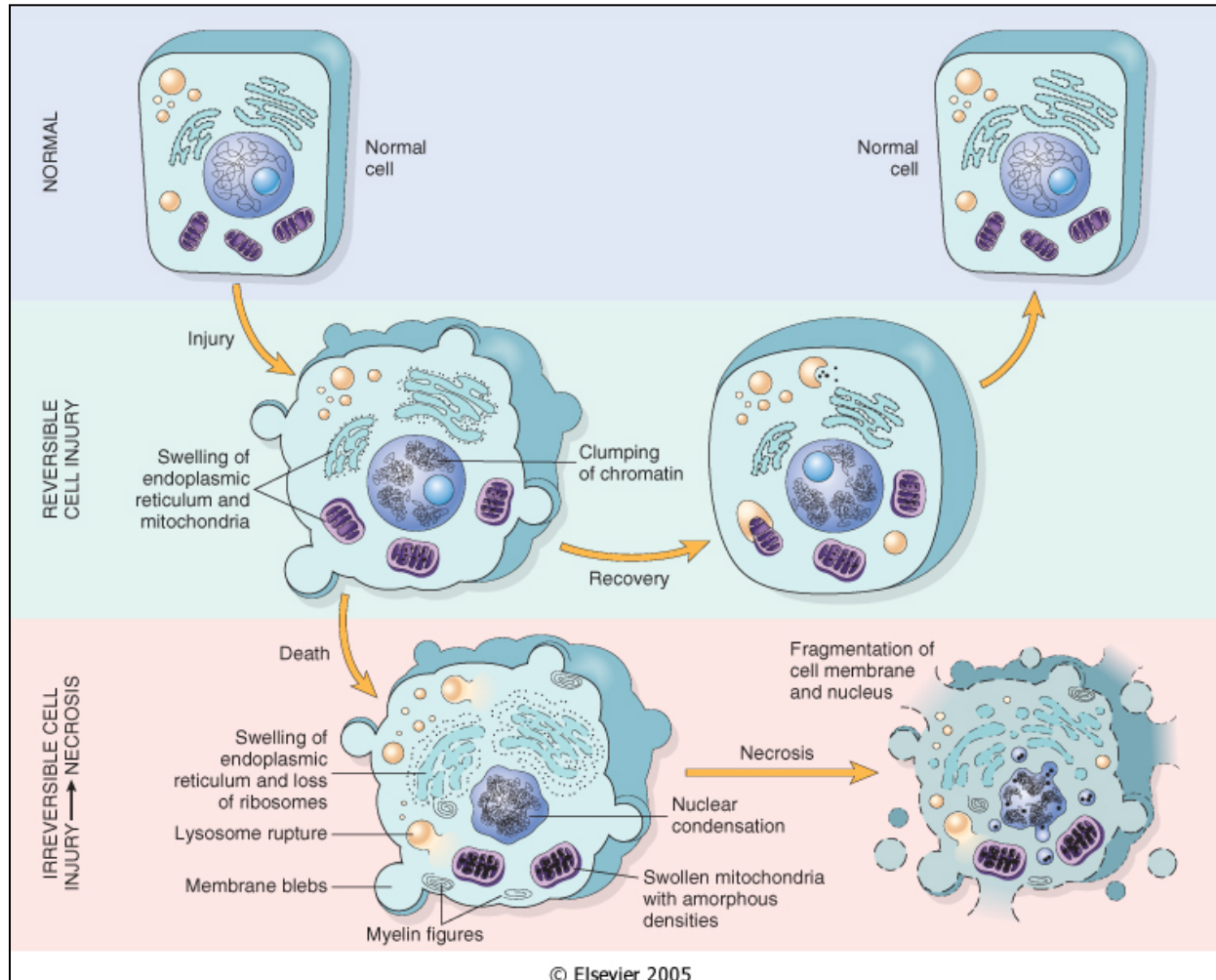


Figure 1-8 Schematic representation of a normal cell and the changes in reversible and irreversible cell injury. Depicted are morphologic changes, which are described in the following pages and shown in electron micrographs in Figure 1-17. Reversible injury is characterized by generalized swelling of the cell and its organelles; blebbing of the plasma membrane; detachment of ribosomes from the endoplasmic reticulum; and clumping of nuclear chromatin. Transition to irreversible injury is characterized by increasing swelling of the cell; swelling and disruption of lysosomes; presence of large amorphous densities in swollen mitochondria; disruption of cellular membranes; and profound nuclear changes. The latter include nuclear condensation (pyknosis), followed by fragmentation (karyorrhexis) and dissolution of the nucleus (karyolysis). Laminated structures (myelin figures) derived from damaged membranes of organelles and the plasma membrane first appear during the reversible stage and become more pronounced in irreversibly damaged cells. The mechanisms underlying these changes are discussed in the text that follows.

NECROSI

MORTE DI CELLULE E TESSUTI

STESSI FATTORI CAUSALI DEI FENOMENI DEGENERATIVI SE AGISCONO CON MAGGIORE INTENSITA' E DURATA

ALTERAZIONI NUCLEARI CARIORESSI (Alteraz. Membrana nucleare)
PICNOSI (nucleo compatto ed ipercromico)
CARIOLISI (scomparsa di cromatina e nucleo)

TIPOLOGIE DI NECROSI:

- **COAGULATIVA** ASPETTO OMOGENEO PER DENATURAZIONE DELLE PROTEINE (Es: ischemia, fattori chimici, fisici etc)
- **CASEOSA** ASPETTO ASCIUTTO, BIANCASTRO (tipica di B.K.)
- **COLLIQUATIVI** LISI (ASCESSO, INFARTO CEREBRALE)
- **FIBRINOIDE** DA SOSTANZE OMOGENEE, FIBRINOIDI (Mal. da IC)

GANGRENA

SI TRATTA DI UNA NECROSI MASSIVA DI UNA PORZIONE DELL'ORGANISMO, IN GENERALE DOVUTA AD ISCHEMIA:

- SECCA
- UMIDA (colliquazione e putrefazione)
- GASSOSA (da batteri anaerobi)

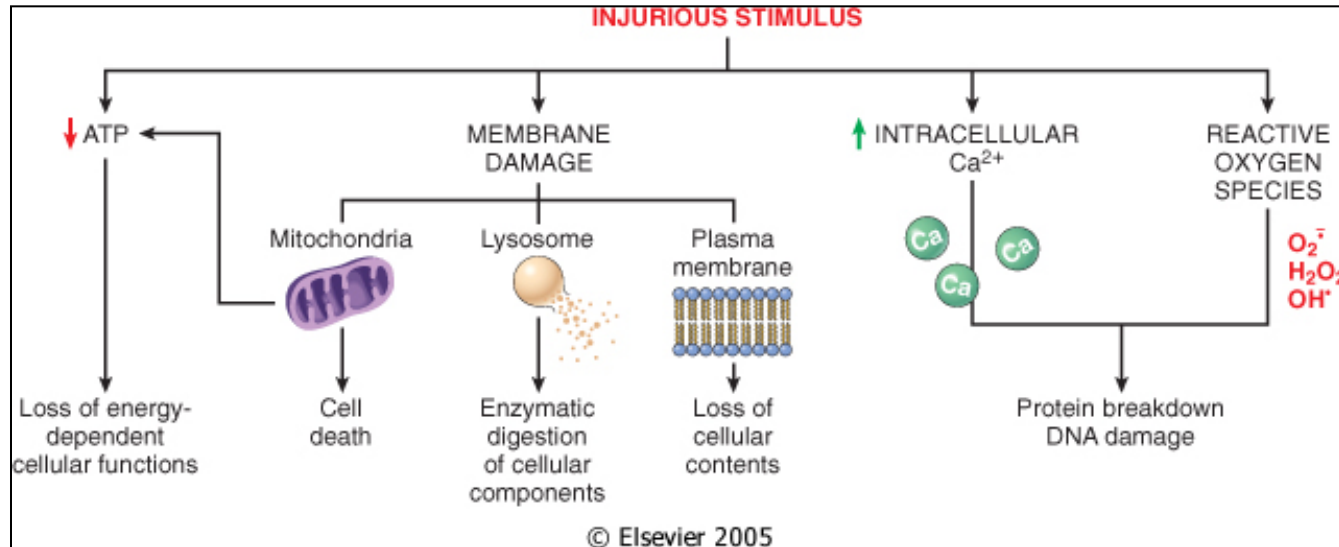
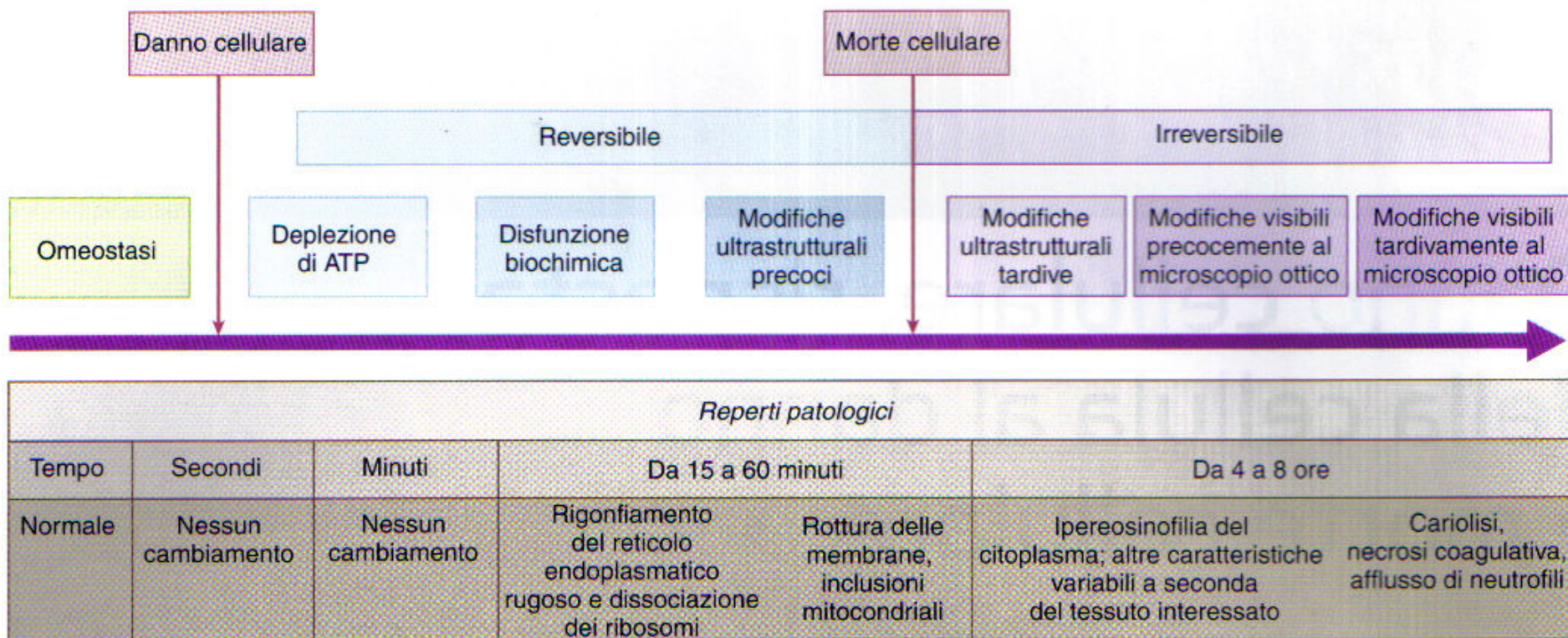


Figure 1-10 Cellular and biochemical sites of damage in cell injury.

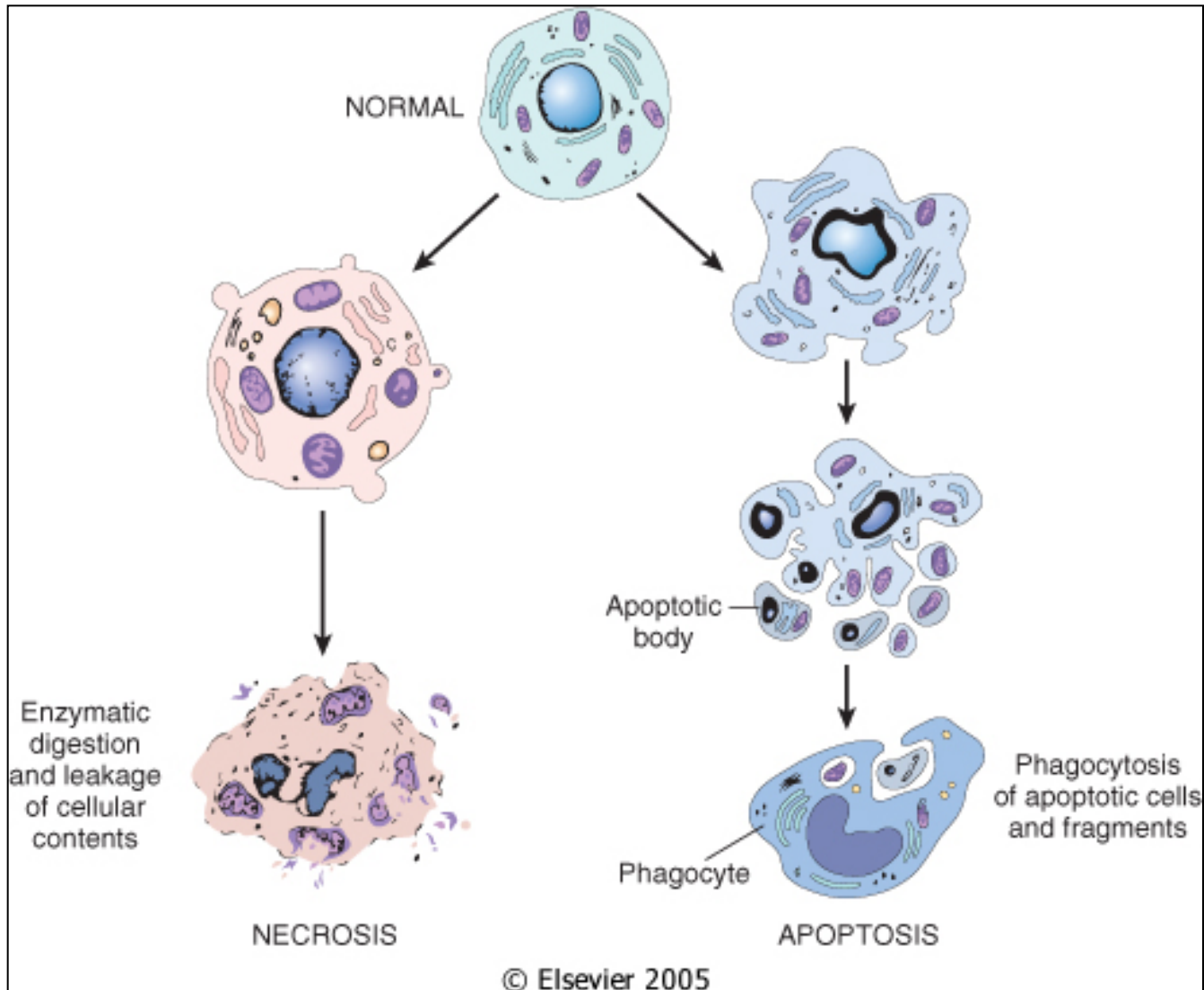
Entità del danno cerebrale dipende da alterazione del flusso: in caso di interruzione totale necrosi entro 4-10 minuti. Il tessuto vicino alla zona centrale dell'infarto (*ischemic penumbra*) presenta danno potenzialmente reversibile ristabilendo il flusso. In questo caso il danno non è inizialmente necrotico (*apoptosi, eccitotossicità, danno infiammatorio*)

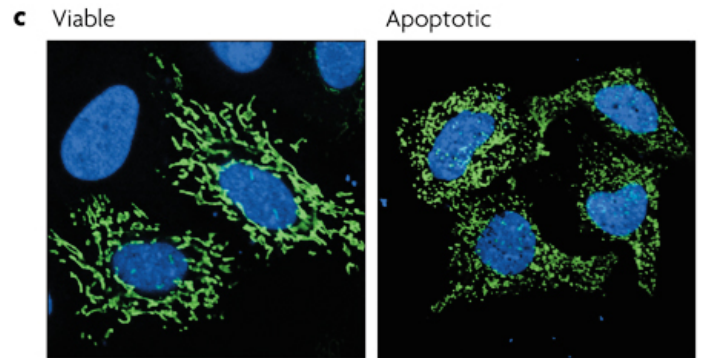
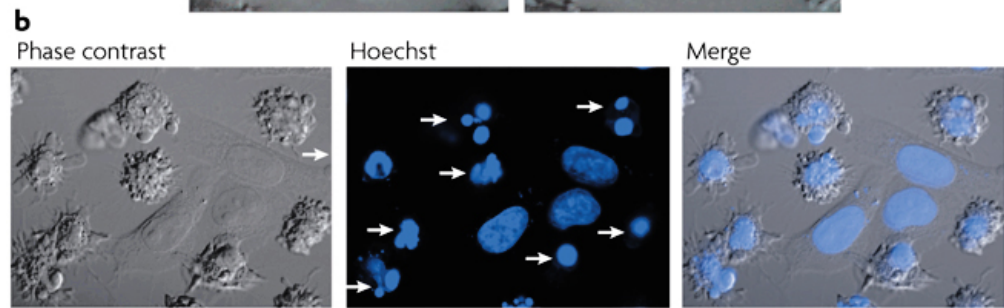
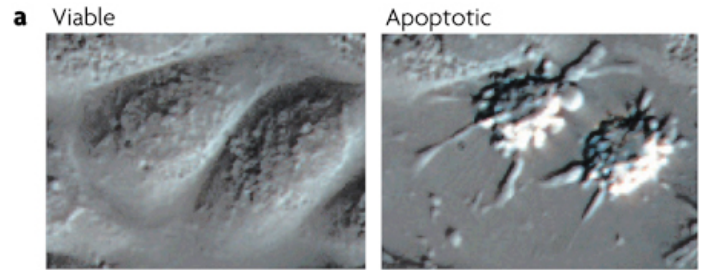


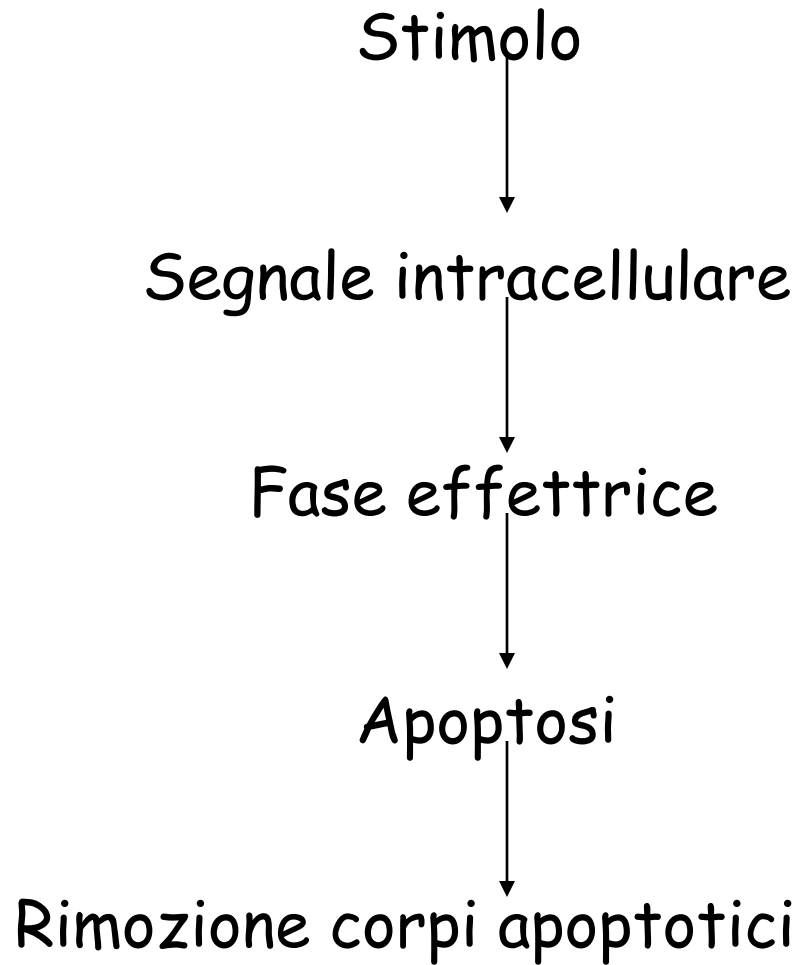
Interruzione completa apporto di ossigeno ai miocardiociti determina danno **reversibile** se ≤ 20 minuti, irreversibile se > 20 minuti.

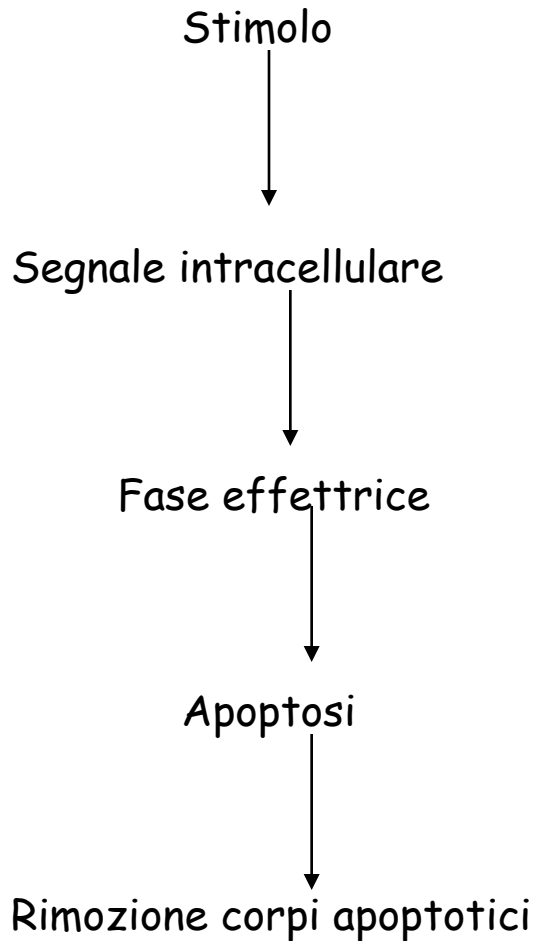
2. APOPTOSI

MENTRE LA CELLULA NECROTICA (*cellula in necrosi*) RILASCIAM I SUOI COSTITUENTI ALL' ESTERNO, LA CELLULA APOPTOTICA (*cellula in apoptosi*) SI FRAMMENTA E I FRAMMENTI VENGONO RIMOSSI DA CELLULE MACROFAGICHE



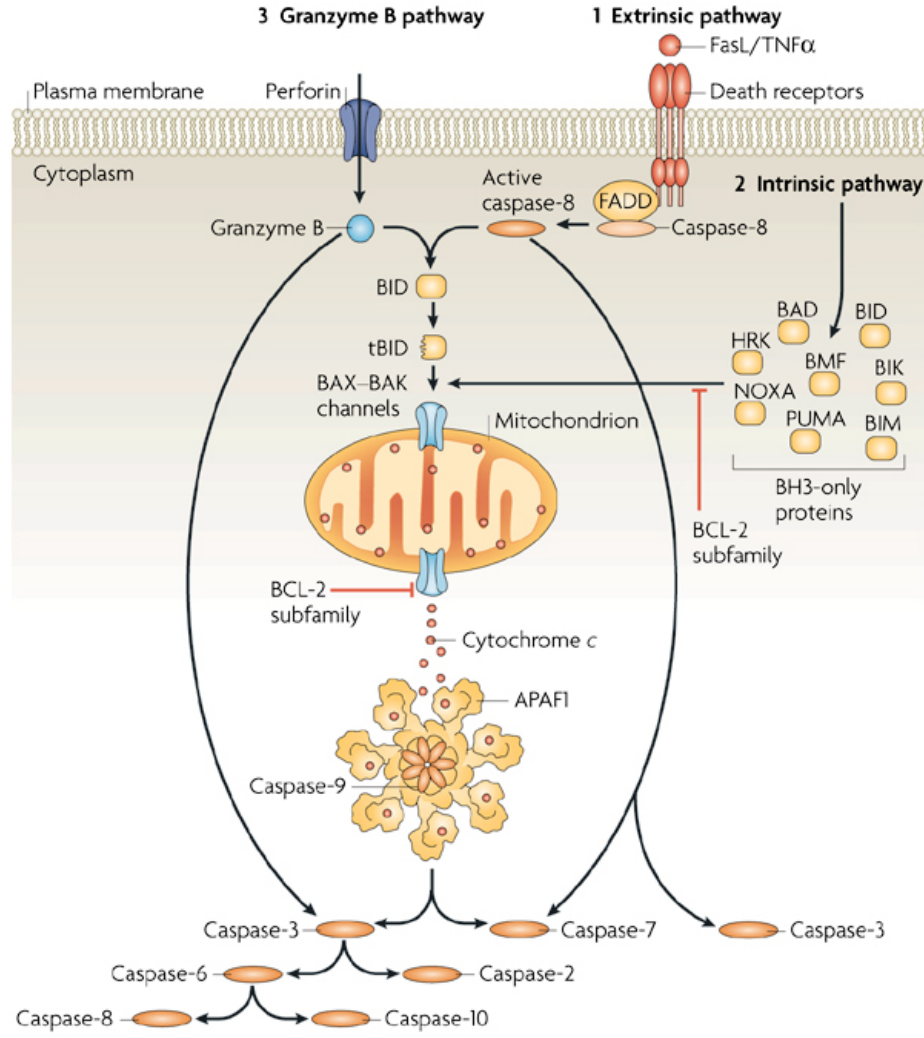






Attivazione di caspasi effettrice

Fagocitosi da parte di macrofagai

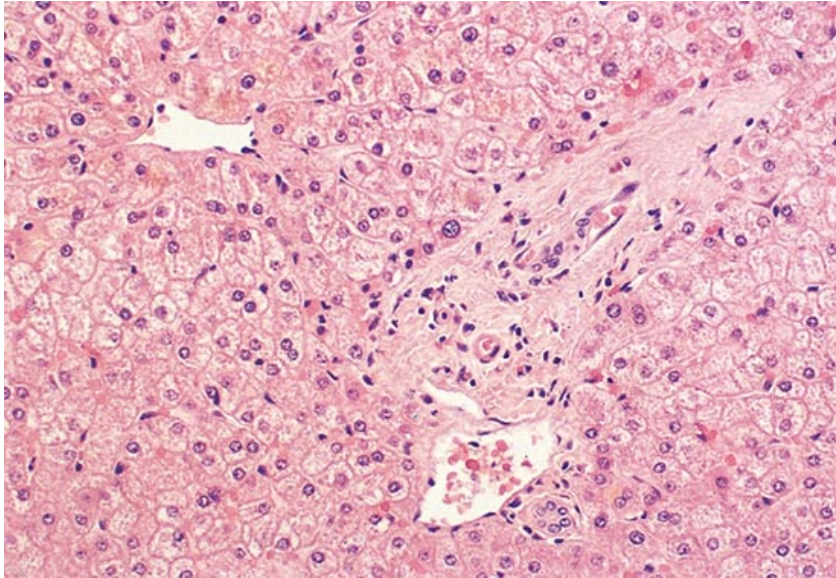


In seguito alla necrosi un tessuto può essere **RIGENERATO**

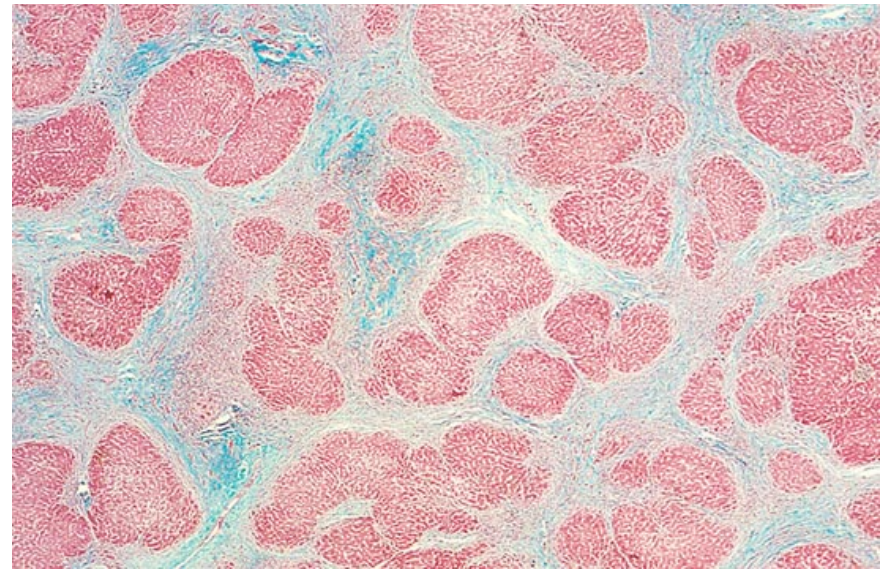
Per **rigenerazione** si intende la sostituzione delle cellule andate perdute con cellule dello stesso tipo

Certi tessuti non possono essere rigenerati e vengono semplicemente *riparati* con una *cicatrice*. *La formazione di una cicatrice è uno dei meccanismi con i quali la “reazione al danno”, innescata dalla necrosi, causa patologia*

Fegato normale



Fegato cirrotico in corso di emocromatosi



Secondo la classica definizione di Bizzozzero la capacità rigenerativa di un tessuto dipende dal suo essere costituito di cellule ***perenni, stabili*** o ***labili***. Tale definizione è in parte imprecisa.

**Cellule Perenni
(non hanno capacità mitotica)**

neuroni

Cellule muscolari scheletriche e cardiache

adipociti (?)

Cellule Stabili

(hanno una capacità mitotica limitata, in risposta a stimoli appropriati)

epatociti

cellule muscolari lisce

Fibroblasti ed endoteli

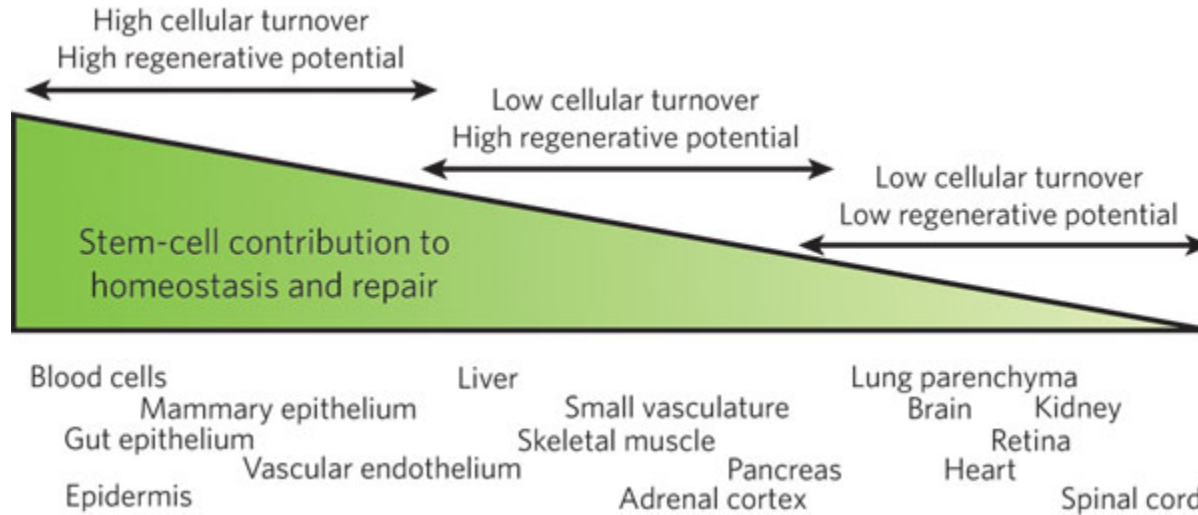
Cellule labili
(hanno capacità mitotica)

Cellule emopoietiche
(del sangue. Però non tutte le differenziate)

cellule epiteliali:
cute, intestino

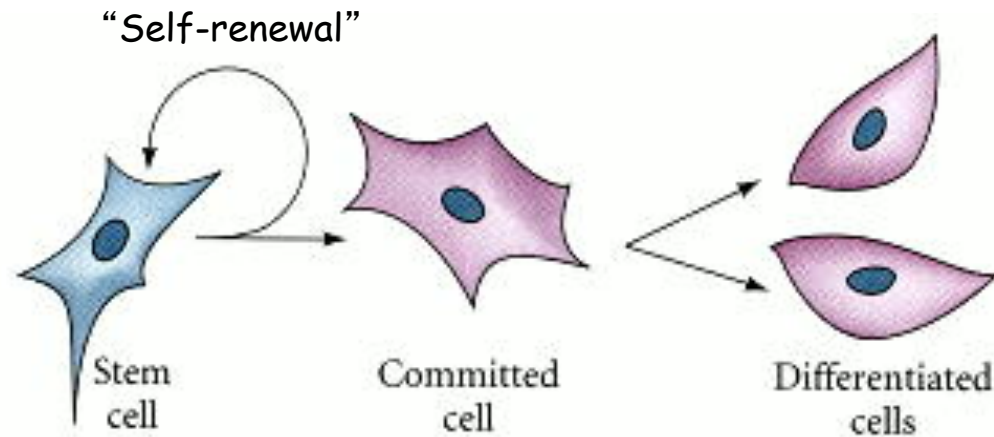
I progressi fatti nella caratterizzazione delle cellule staminali suggeriscono una riclassificazione Delle capacità rigenerative di un tessuto che tiene conto:

1. Delle capacità proliferative delle cellule differenziate
2. Dell'entità del comparto di cellule staminali in grado di differenziare



The extent to which the effects of ageing on the resident stem cells determine the phenotype of an aged tissue is likely to correlate with the extent to which stem cells are responsible for normal tissue homeostasis and repair. Along this spectrum, tissues generally fall into one of three categories. First, tissues with high turnover (such as blood, skin and gut) have a prominent stem-cell compartment and, by definition, have high regenerative capacity. Second, tissues with low turnover but high regenerative potential might use different strategies to ensure effective repair in the setting of acute injury. In skeletal muscle, for example, differentiated myofibres are unable to proliferate to generate new tissue, so muscle must rely on resident stem cells for all turnover and repair. For the liver, it seems that differentiated hepatocytes can proliferate sufficiently to mediate effective tissue remodelling, repair and replacement normally, whereas stem cells might be recruited in the setting of severe injury. Third, tissues with low turnover and low regenerative potential might have stem cells that mediate only limited tissue repair. Although there is much interest in harnessing the potential of stem cells in the brain and heart for therapeutic purposes, for example, there is limited endogenous repair capacity of these tissues following acute injuries.

Nell' organismo esistono – forse per tutta la durata della vita -
“cellule staminali” (stem cells) che sono in grado di formare cellule
differenziate in grado di svolgere specifiche funzioni



SONO PRESENTI:

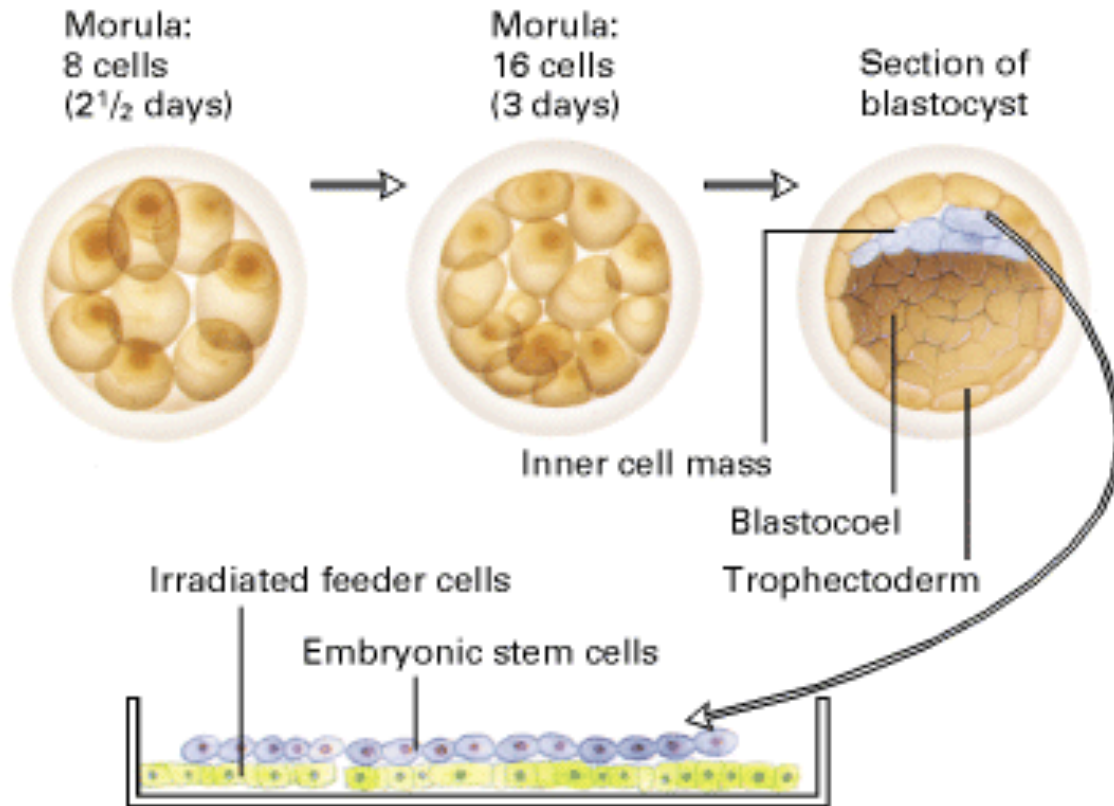
Nel midollo osseo:

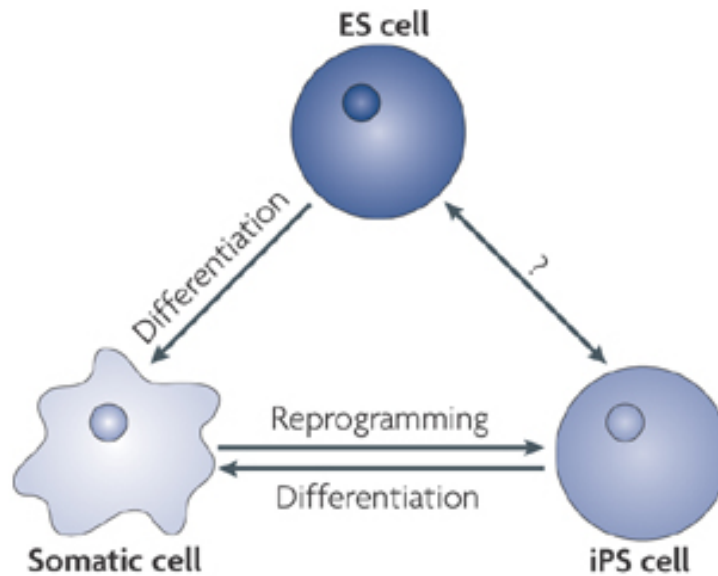
HSC: hematopoietic stem cell

MSC: mesenchimal stem cells

In tutti i tessuti in numero variabile a seconda delle capacità rigenerative e dell' età

Le cellule staminali embrionali sono presenti nella massa cellulare interna della blastocisti, poco prima dell' impianto nella mucosa uterina.





Cellule staminali pluripotenti indotte (“iPS cell) potrebbero rappresentare una nuova strategia per curare diversi tipi di malattia

Problemi attuali

- Si usano vettori retrovirali per introdurre stabilmente fattori di trascrizione
- La “riprogrammazione” a iPS cell ha finora richiesto l’ introduzione di un oncogene, il Myc