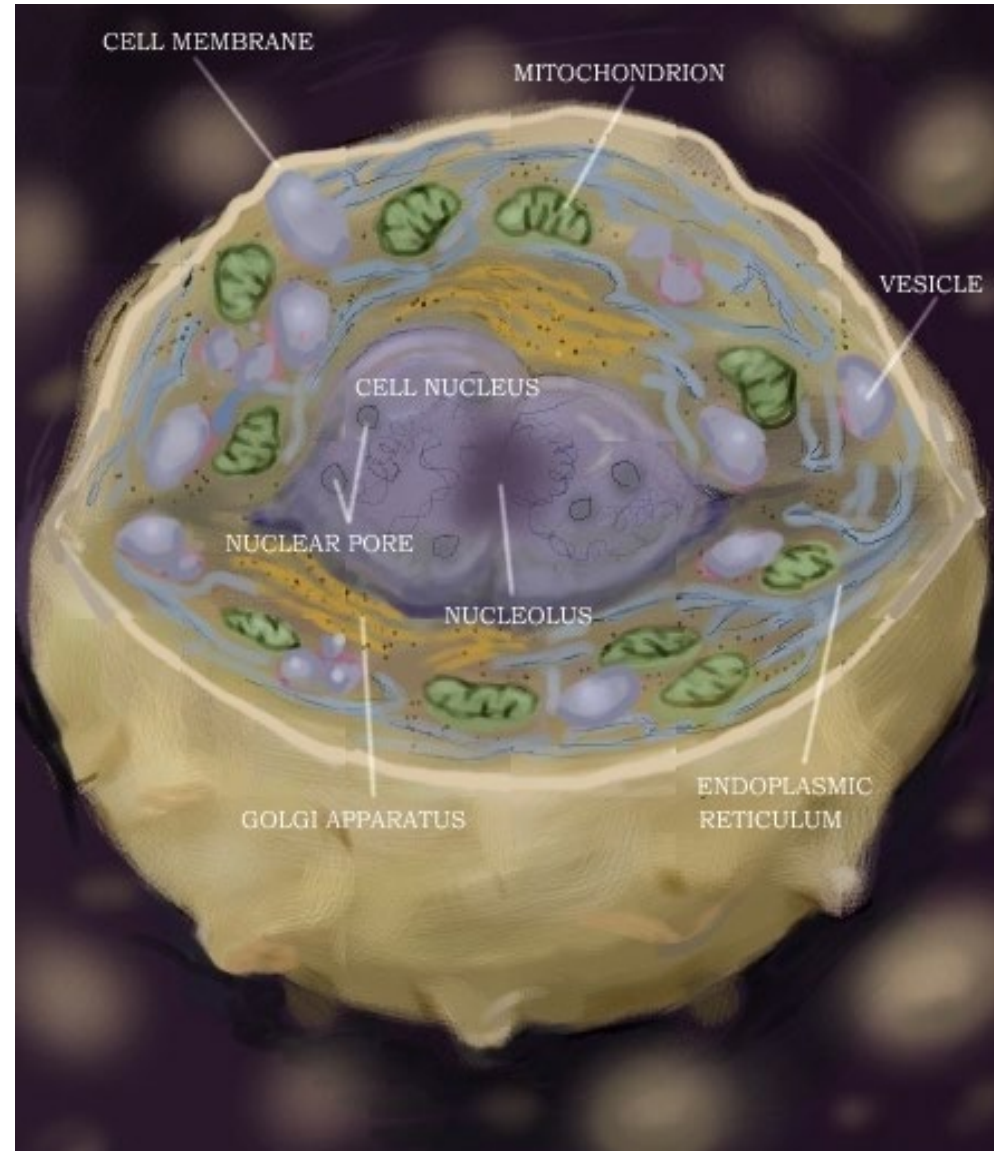


INTRODUZIONE AL DANNO CELLULARE

Alla base di ogni fenomeno patologico c'è un **DANNO** alla più piccola unità vivente: **LA CELLULA**
Virchow (1800)



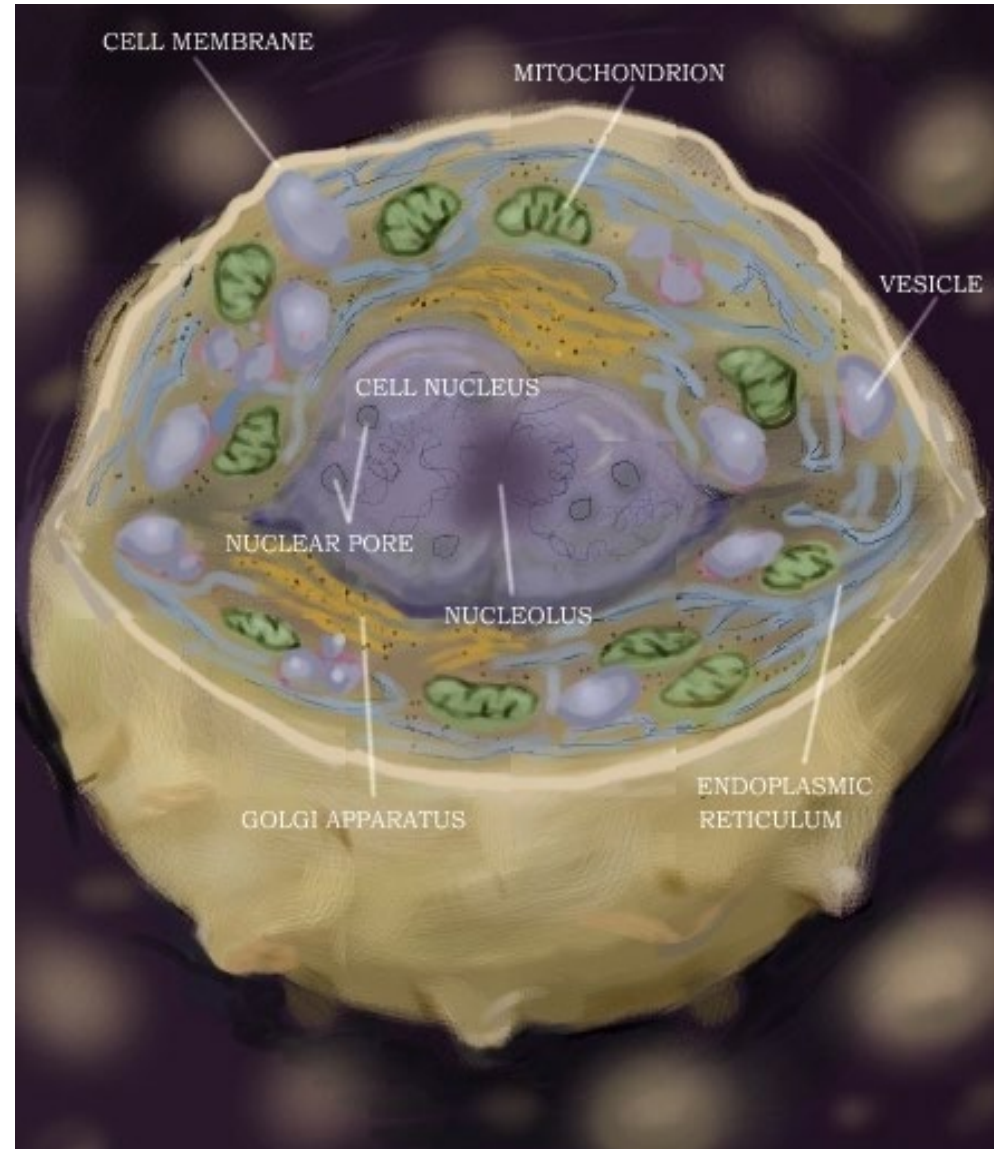
INTRODUZIONE AL DANNO CELLULARE

DANNO CELLULARE

Alterazione o superamento dei **meccanismi omeostatici** che permettono alla cellula di adattarsi alle mutate condizioni ambientali

OMEOSTASI

Mantenimento della composizione cellulare entro stretti parametri fisiologici



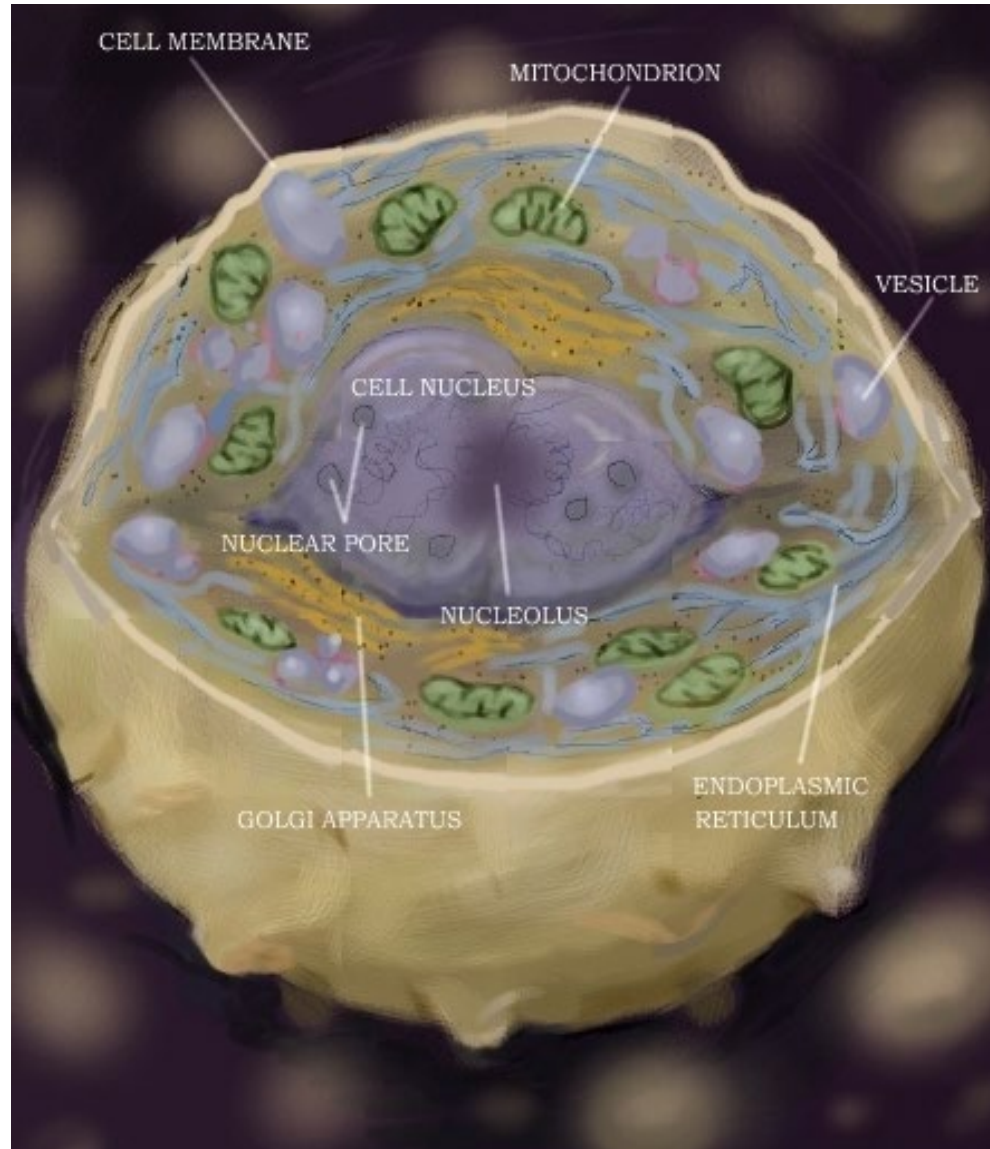
INTRODUZIONE AL DANNO CELLULARE

Il mantenimento dell'organizzazione funzionale della cellula è garantito da **4** sistemi di controllo fondamentali:

- **Integrità della membrana plasmatica** e delle membrane endocellulari
- **Metabolismo energetico: produzione di ATP** tramite la respirazione aerobica
- **Sintesi proteica**
- **Stabilità del genoma**



INSULTI NOCIVI
agiscono proprio su
questi 4 sistemi cellulari



INSULTI NOCIVI



ADATTAMENTO: lo stimolo è cronico e/o di bassa intensità, quindi induce solo modificazioni cellulari reversibili

VOLUME E DIMENSIONI

Ipertrofia, ipotrofia, atrofia

DIFFERENZIAMENTO

Metaplasia, displasia

NUMERO

Iperplasia, Ipoplasia



DANNO: incapacità della cellula di far fronte ad un insulto mantenendo il proprio equilibrio omeostatico

INSULTI NOCIVI

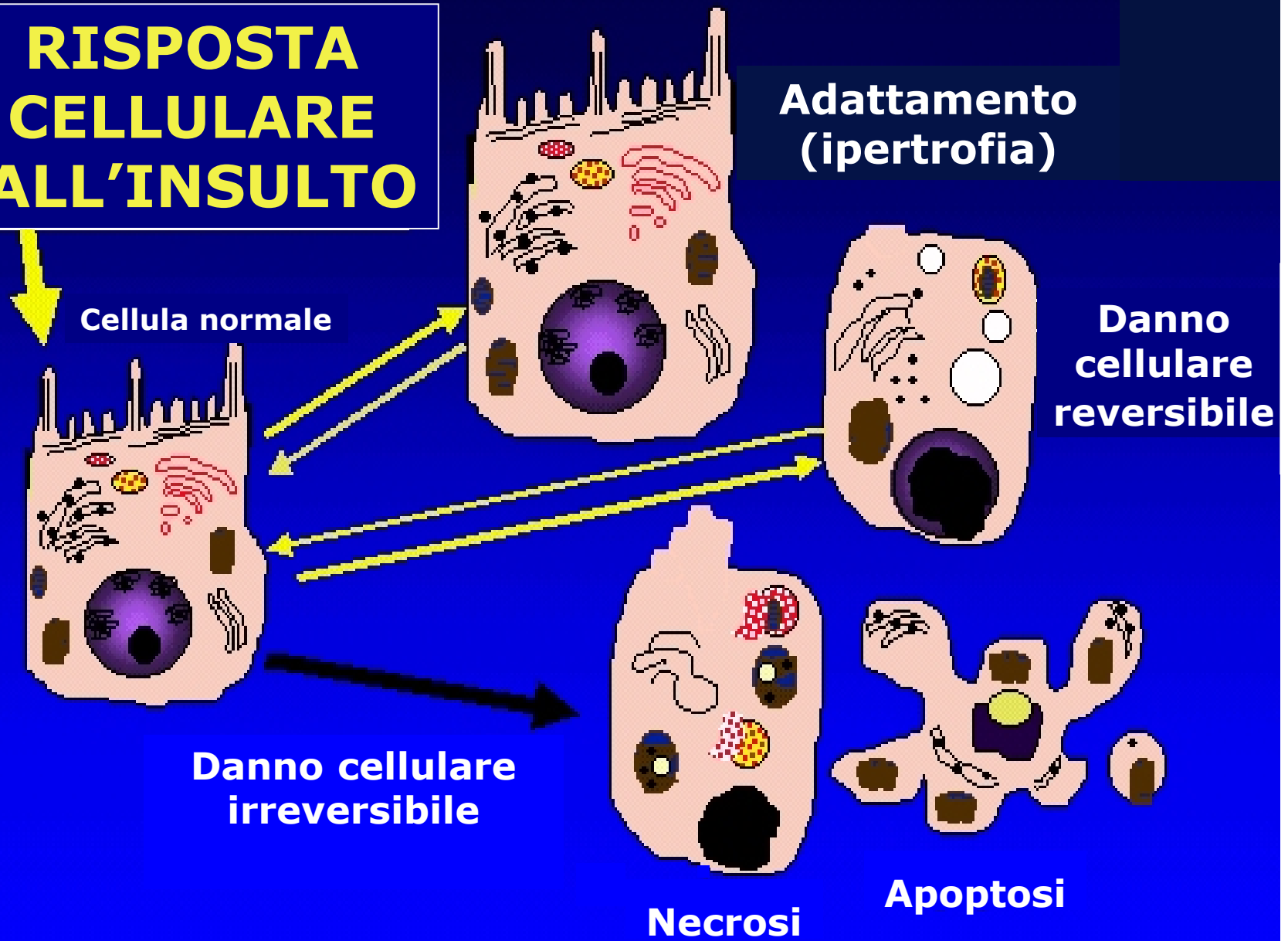


Danno reversibile: l'insulto è **temporaneo** e quindi l'omeostasi cellulare viene ripristinata con limitate conseguenze funzionali



Danno irreversibile: L'insulto è **severo** e **persistente** e comporta un **danno strutturale** alla cellula con deficit permanente. Risulta in morte cellulare che può avvenire per **apoptosi** o per **necrosi**. Nel primo caso senza ulteriori danni o infiammazioni, nel caso di necrosi con "esplosione" della cellula e ulteriori danni.

RISPOSTA CELLULARE ALL'INSULTO



CAUSE DEL DANNO

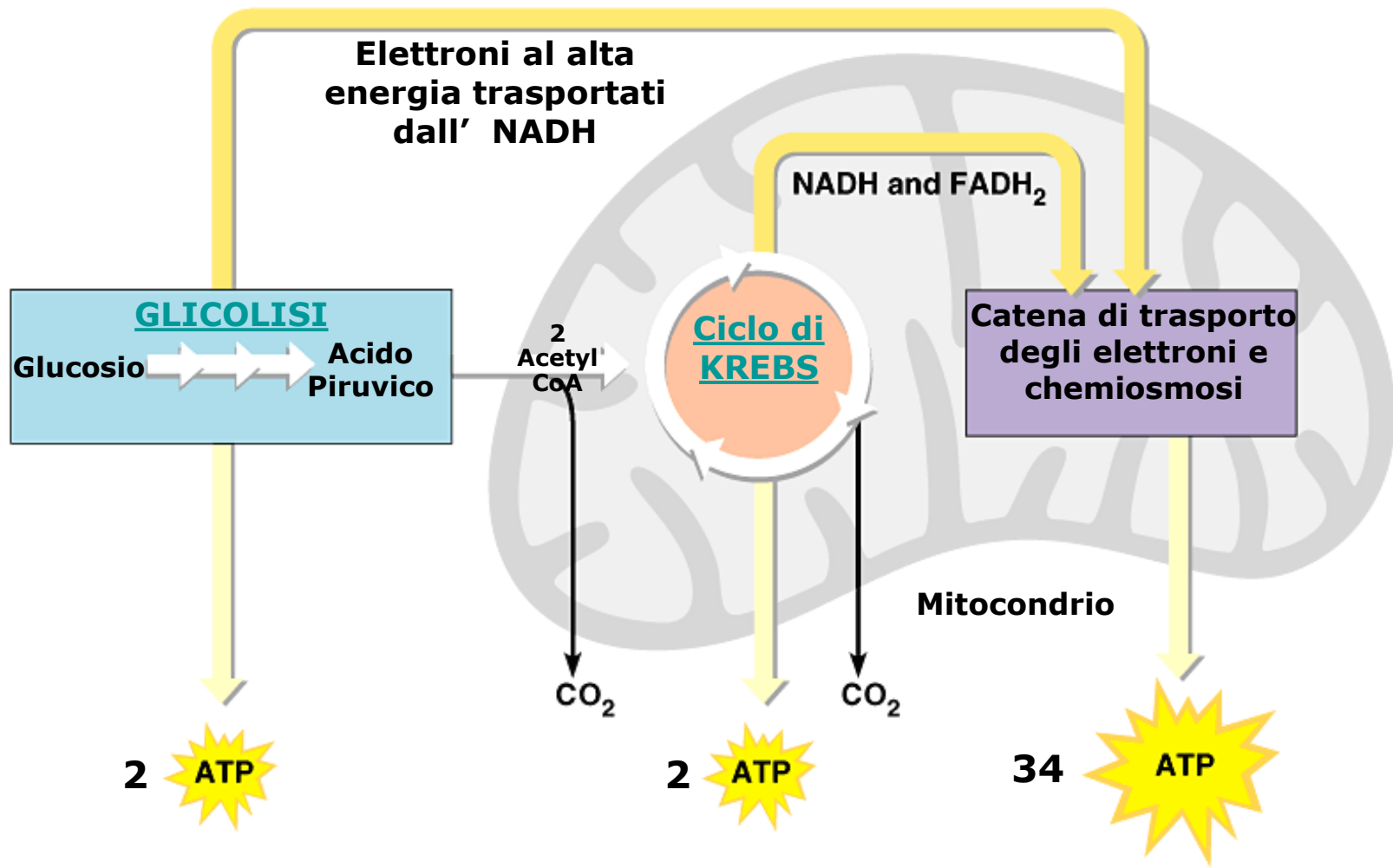
- **Ipossia** (mancanza di ossigeno) e **Ischemia** (mancanza di flusso sanguigno)
- Accumulo di **radicali liberi**
- **Agenti chimici** (farmaci, tossine, CCl₄ etc)
- Agenti fisici (**radiazioni**, trauma, calore etc.)
- Infezioni
- Reazioni immunologiche alterate (anafilassi, malattie autoimmuni)
- Difetti genetici
- Deficienze nutrizionali: carenza di vitamine, obesità (diabete alimentare), accumuli di grasso (aterosclerosi)
- Invecchiamento e degenerazione cellulare

MECCANISMI BIOCHIMICI GENERALI

1. Perdita di energia (deplezione di **ATP**)
2. Deplezione di O_2 o generazione di radicali liberi (O_2^\bullet , H_2O_2 , OH^\bullet)
3. Danno Mitocondriale
4. Perdita dell'omeostasi del Calcio
5. Difetti nella permeabilità della membrana plasmatica

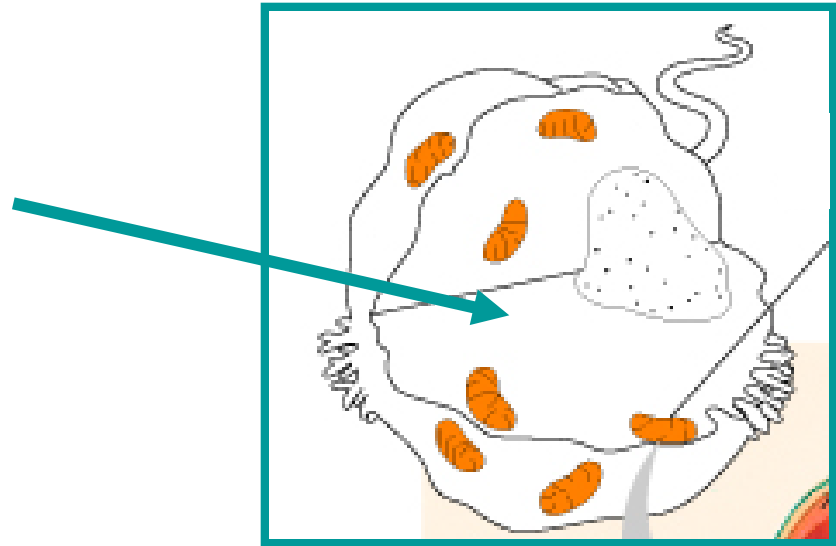
1. Perdita di energia (deplezione di **ATP**)

- Respirazione Cellulare

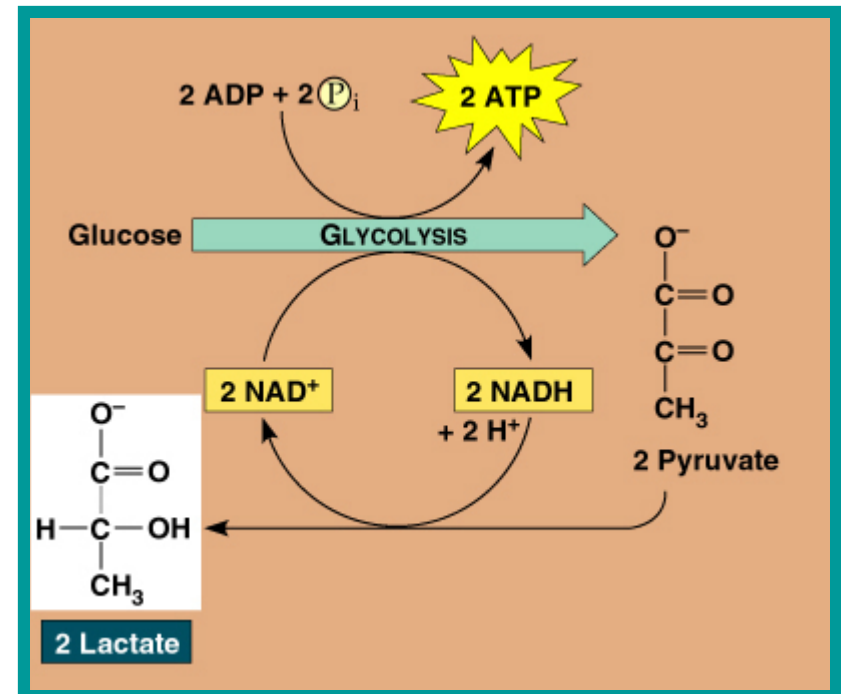


1. Glicolisi:

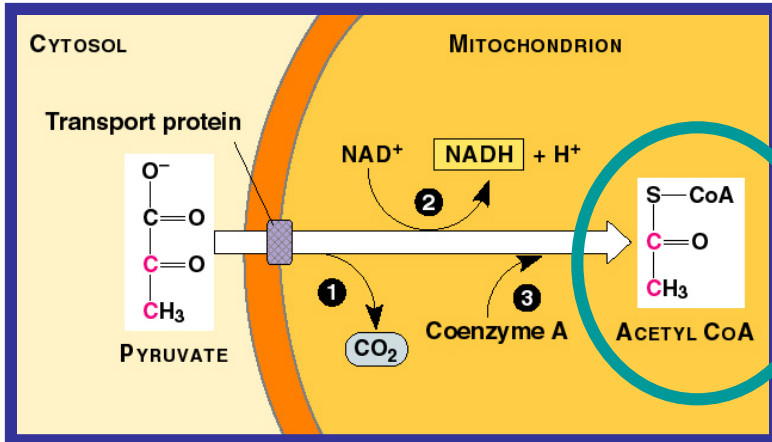
- avviene nel citoplasma, in assenza di ossigeno (anareobica)



- Scissione del glucosio con produzione di Piruvato + 2ATP

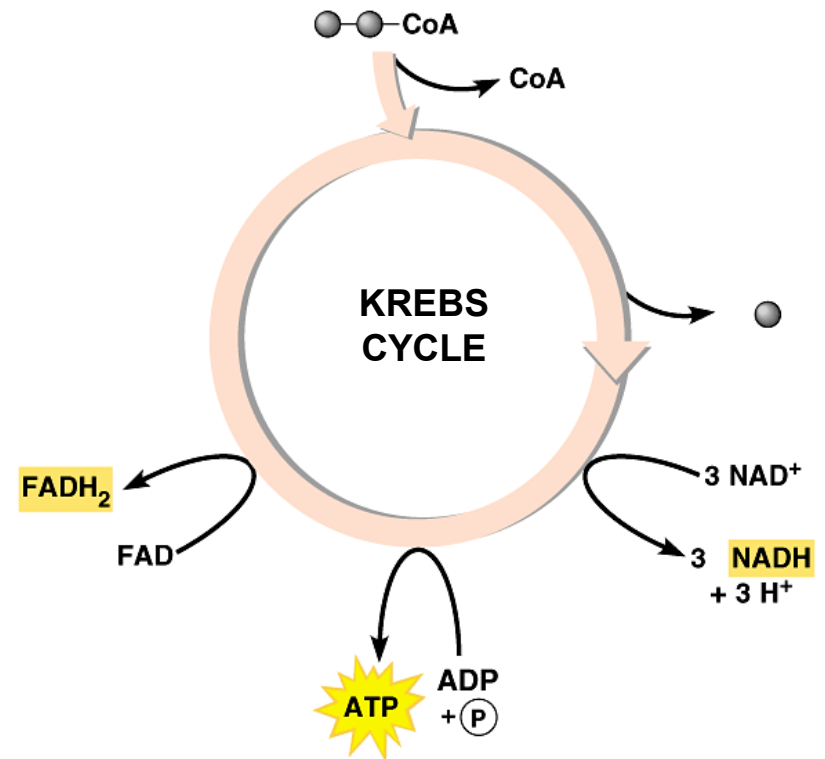
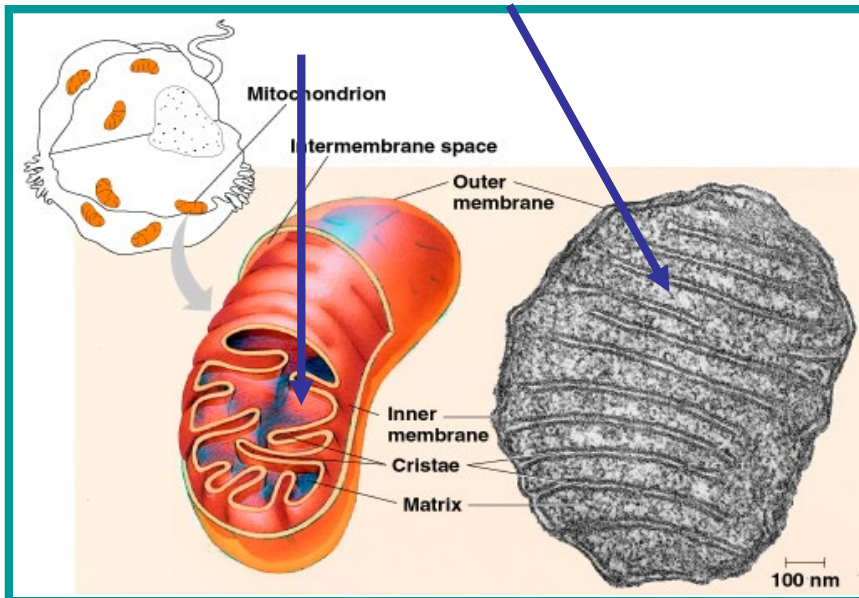


Se è presente O₂...



2. CICLO DI KREBS (ciclo dell'acido citrico)

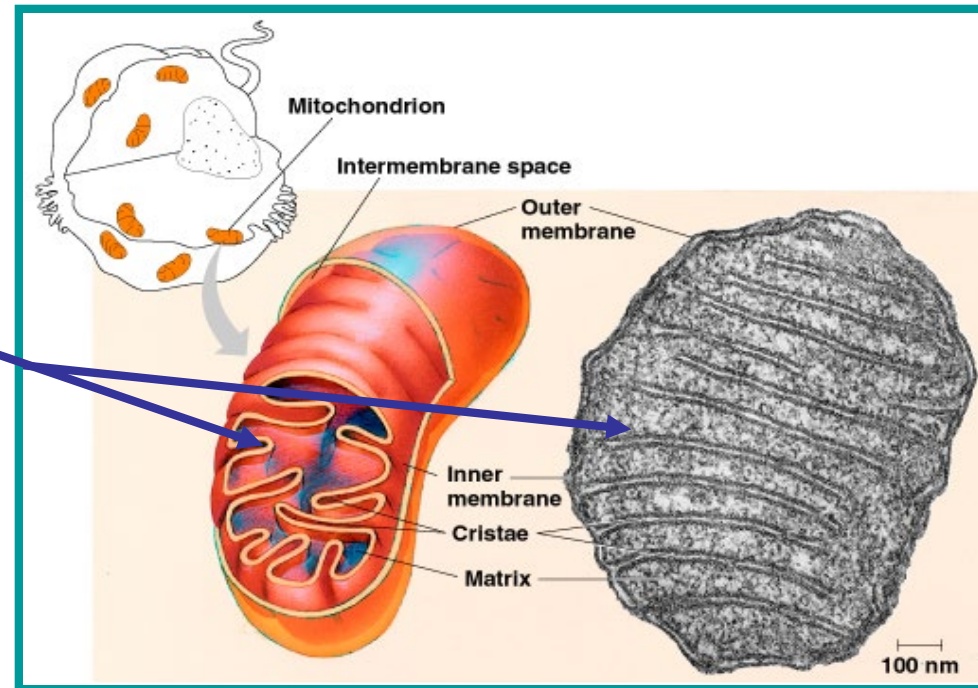
- avviene nella matrice mitocondriale



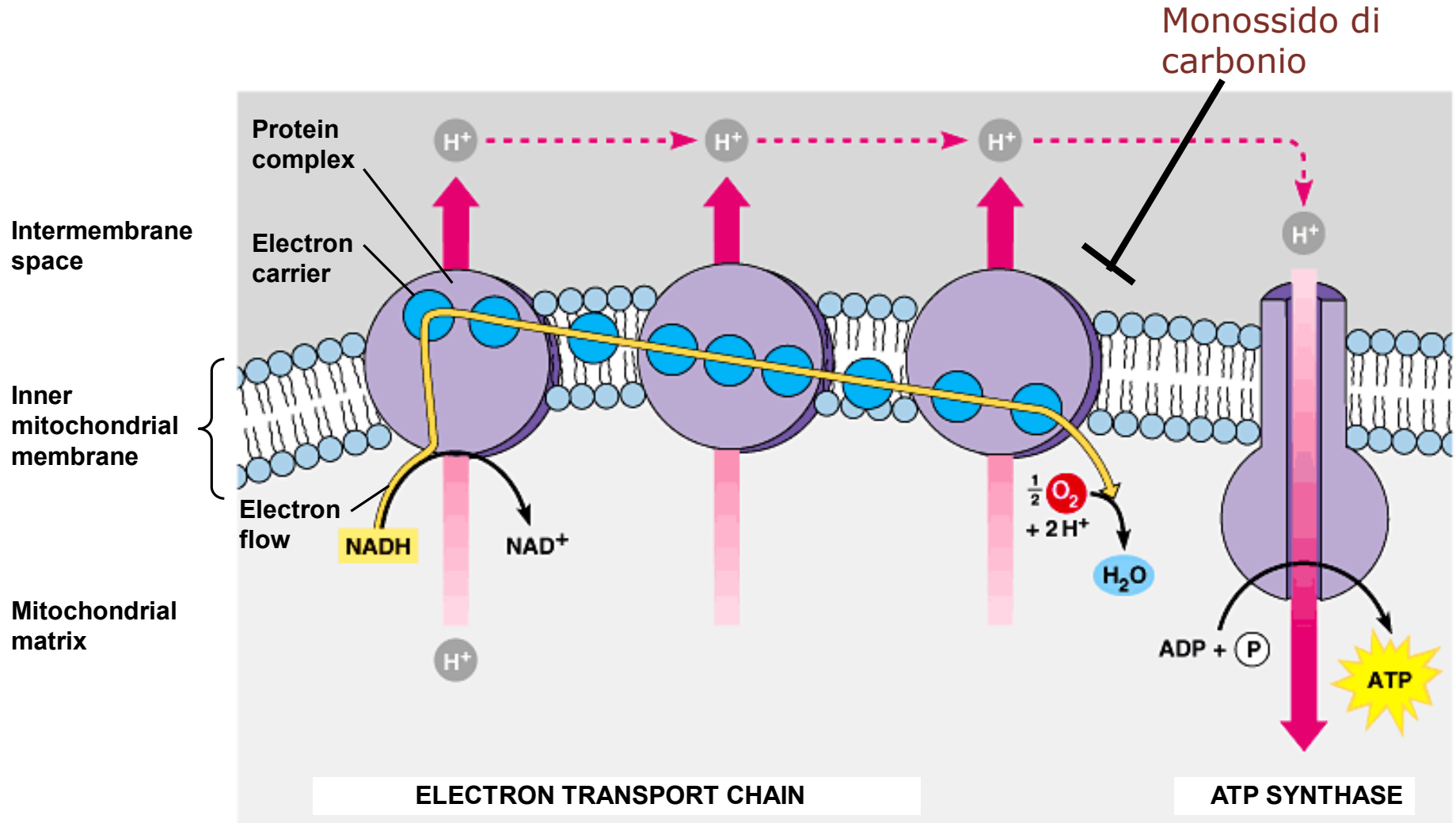
3. FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA

- Il NADH prodotto nel ciclo di Krebs è usato per trasportare elettroni ad alta energia, nella catena di trasporto degli elettroni

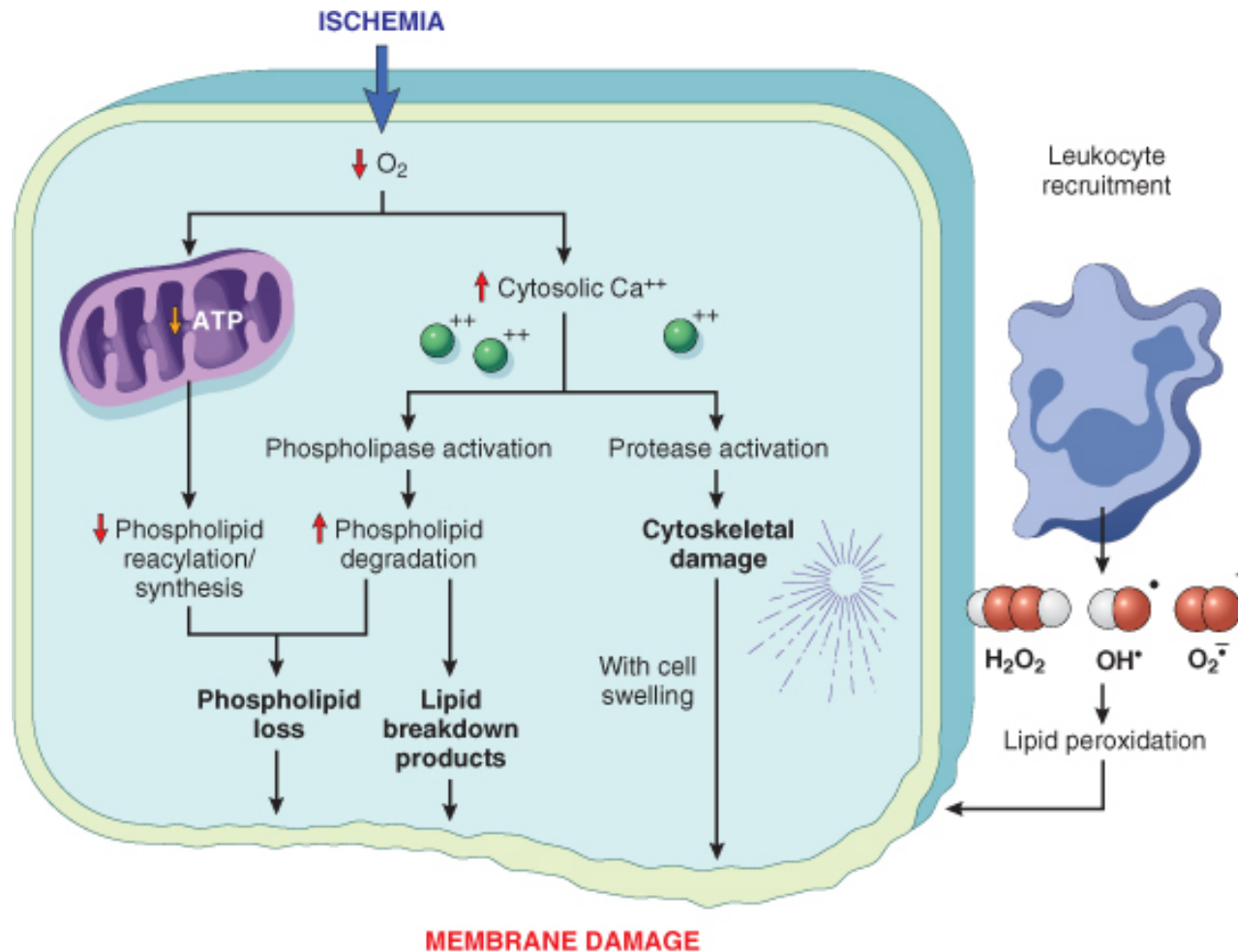
- avviene nella membrana mitocondriale interna
- è un processo aerobico, avviene cioè in presenza di O_2
- Maggiore produttore di ATP



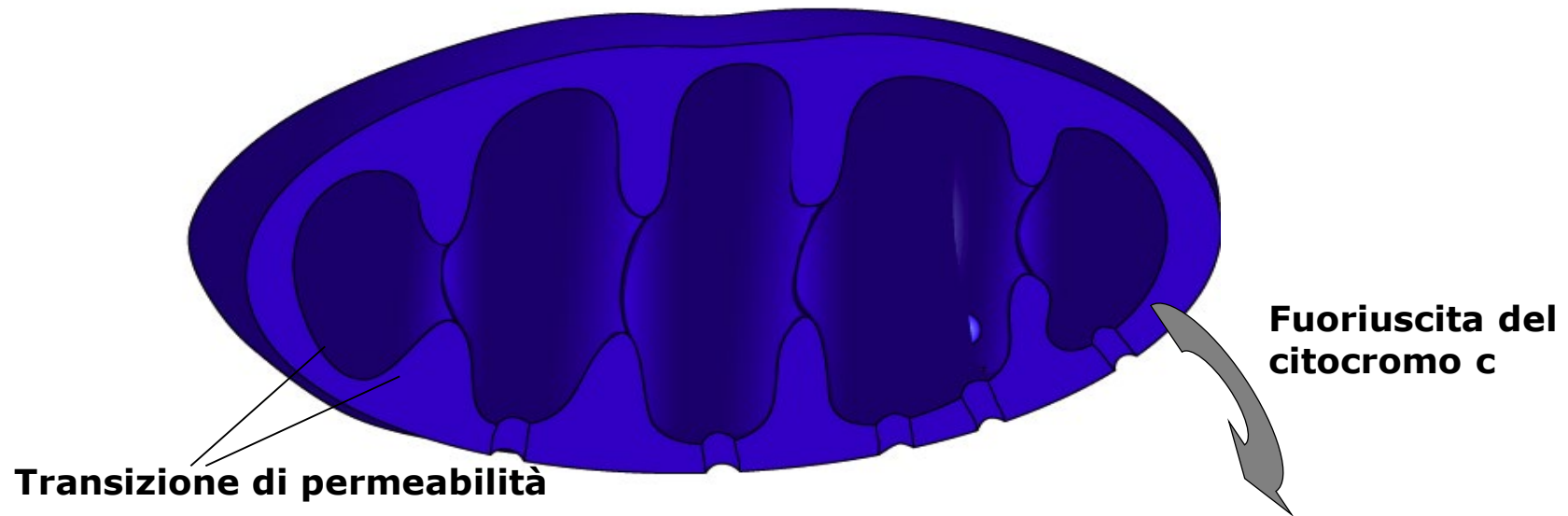
Il trasporto di elettroni è accoppiato alla produzione di ATP (chemiosmosi)



ISCHEMIA



Danno mitocondriale

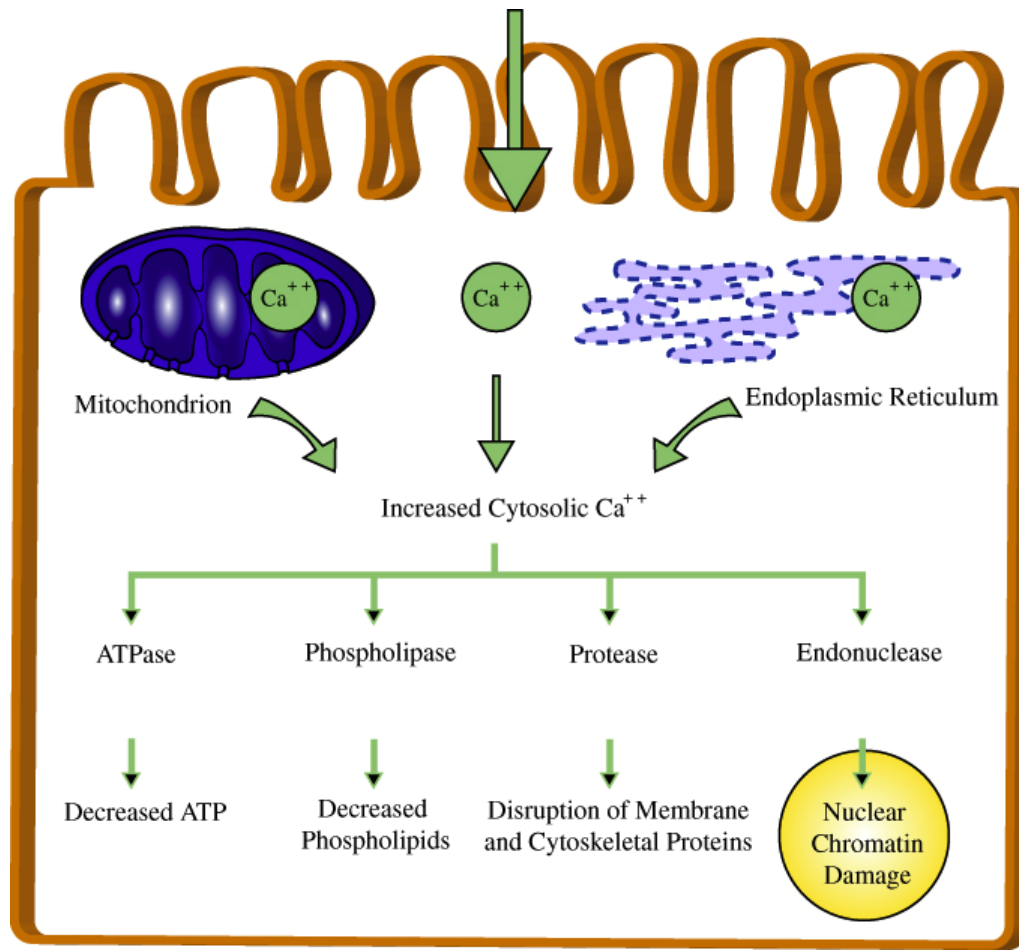


In conseguenza all'umentare del Calcio citosolico e alla deplezione di ATP si ha aumento del Calcio mitocondriale con attivazione di: **Fosfolipasi mitocondriali** (ulteriore danno alla membrana)
Accumulo di acidi grassi , sfingolielina e ceramide
Conseguenza: modificazioni della permeabilità della membrana interna con la generazione di canali ad alta conducibilità e conseguente perdita del potenziale di membrana che è fondamentale per la fosforilazione ossidativa

Perdita dell'omeostasi del calcio:

Rilascio del Calcio dai mitocondri, dal reticolo plasmatico, dalla membrana plasmatica, e conseguente attivazione di:

- fosfolipasi (danno alle membrane)
- Proteasi (danno a membrana e citoscheletro)
- ATPasi (ulteriore deplezione di ATP)



Danno alla membrana plasmatica:

Perdita di fosfolipidi (fosfolipasi)

Distacco della membrana dal citoscheletro (proteasi)

Specie reattive dell'ossigeno ($O_2\bullet$, H_2O_2 , $OH\bullet$)

Perdita di aminoacidi intracellulari (glicina in particolare)

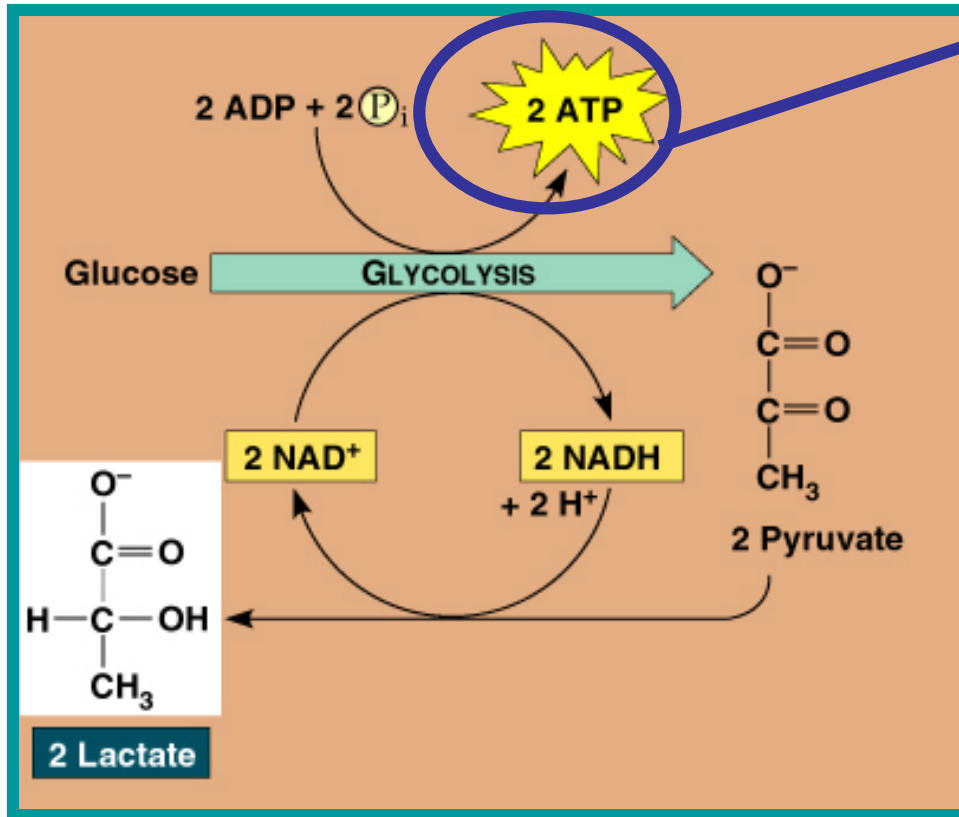
Danno alle membrane lisosomiali con fuoriuscita di:

Idrolasi acide, proteasi, RNAasi, DNAasi, fosfatasi etc.

Conseguenze: digestione enzimatica di componenti cellulari

Danno da Ipossia/Ischemia

Assenza di O₂: metabolismo anaerobico



Solo 2 ATP per glucosio

Accumulo di Acido lattico e fosofati inorganici

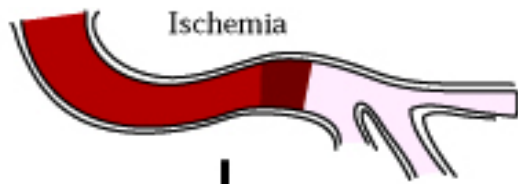
Riduzione pH intracellulare

Danni al reticolo endoplasmatico rugoso

distacco dei ribosomi

inibizione della sintesi proteica

r
e
v
e
r
s
i
b
i
l
e



Mancanza di ossigeno



mitocondrio

Fosforilazione ossidativa

ATP ↓

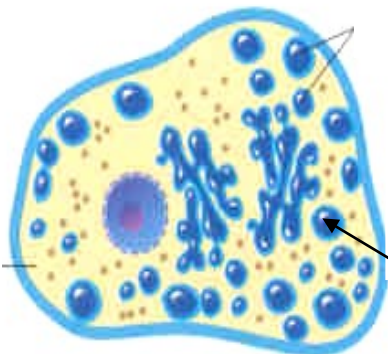
ATP-dependent Na Pump ↓

Influx of Ca^{++} , H_2O , and Na^+ ↑

Efflux of K^+ ↑

Rigonfiamento cellulare
Perdita di microvilli
dillatazione del ret. endop.

VACUOLI



Glycolysis ↑

Glycogen ↓

pH ↓

Addensamento
cromatina nucleare

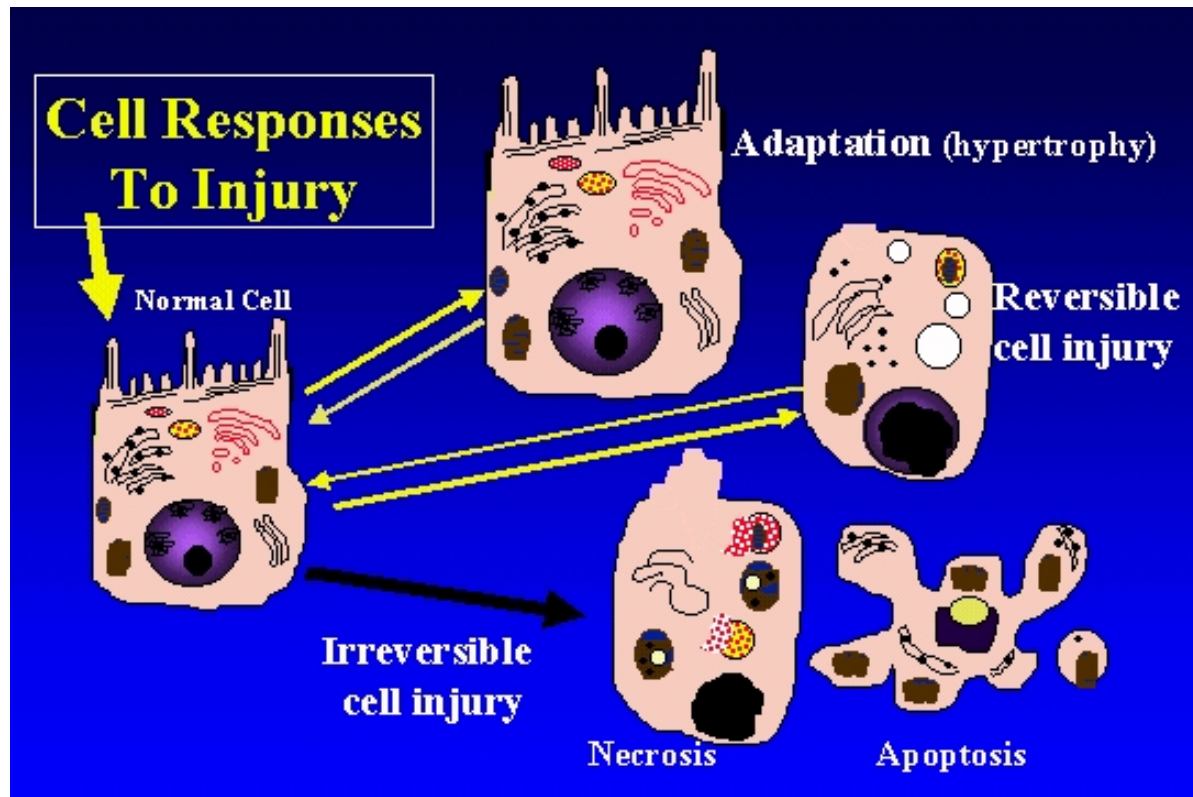
Danno al r.e. e
distacco dei ribosomi

r
e
v
e
r
s
i
b
i
l
e



Se l'ipossia continua o vi è ischemia (non vi è più glicolisi): **danno irreversibile**

- Rigonfiamento e danno mitocondriale irreversibile
- Perdita di fosfolipidi di membrana (danno esteso alla membrana)
- Rigonfiamento dei lisosomi: fuoriuscita degli enzimi lisosomiali
- Alterazioni nucleari
- Accumulo di specie reattive dell'ossigeno (ROS)



DANNO DA ISCHEMIA/RIPERFUSIONE

La riesposizione all'ossigeno delle cellule (ripristino del flusso sanguigno in tessuti ischemici) paradossalmente provoca (perlomeno inizialmente) danno cellulare:

Aumento di radicali liberi in cellule danneggiate, i cui mitocondri non riducono efficientemente l'O₂, o gli enzimi antiossidanti non sono completamente ripristinati

Richiamo di cellule infiammatorie tramite produzione di citochine

Il sangue veicola alte concentrazioni di Ca in cellule che non possono regolarne l'afflusso intracellulare

Dal punto di vista clinico il danno da riperfusione è un processo importante nell'infarto cardiaco e cerebrale

L'ipossia induce una risposta infiammatoria

- comparsa di parametri che caratterizzano l'infiammazione:
- produzione di citochine
- cambiamenti della permeabilità vascolare
- **Cosa innesca la risposta infiammatoria?**

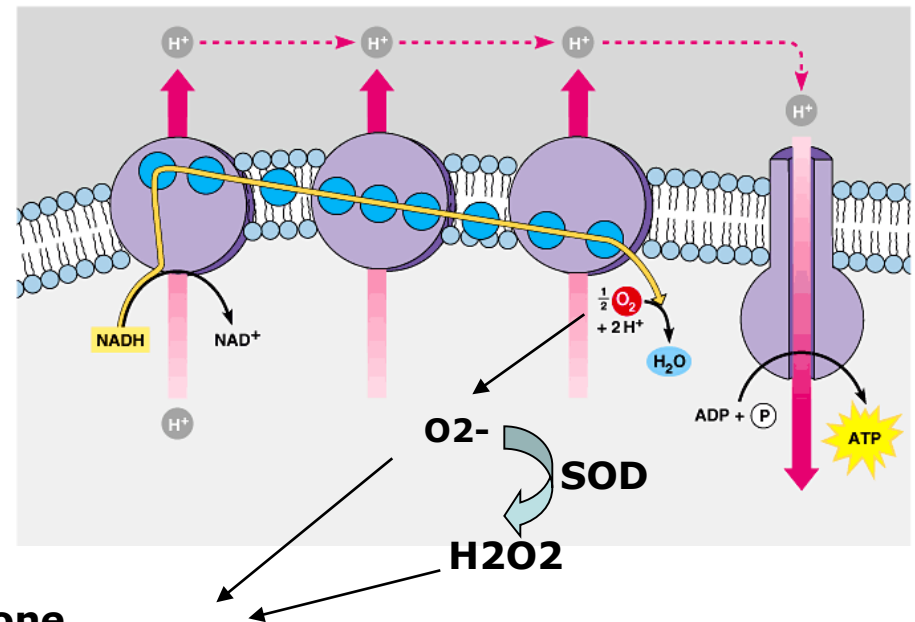
Uno dei possibili meccanismi è attraverso la produzione di **radicali liberi**

I radicali liberi sono specie chimiche con un singolo elettrone spaiato nell'orbitale esterno. Questa configurazione è altamente energetica ed instabile, pertanto sono estremamente reattivi con molecole vicine (acidi nucleici, proteine, lipidi etc).

Tra i più importanti radicali liberi negli organismi viventi vi sono le specie reattive dell'ossigeno (ROS), tra cui:

- Radicale idrossilico OH^\cdot
- Anione superossido, O_2^\cdot
- Acqua ossigenata, H_2O_2

Segnalazione metabolica



DANNO DA RADICALI LIBERI

I radicali liberi sono specie chimiche con un singolo elettrone spaiato nell'orbitale esterno. Questa configurazione è altamente energetica ed instabile, pertanto sono estremamente reattivi con molecole vicine (acidi nucleici, proteine, lipidi etc).

Tra i più importanti radicali liberi negli organismi viventi vi sono le specie reattive dell'ossigeno (ROS), tra cui:

Radicale idrossilico OH^\bullet

Anione superossido, $\text{O}_2^{\bullet -}$

Acqua ossigenata, H_2O_2

I **ROS** sono composti ad elevata attività ossidante, che hanno forte tendenza a donare ossigeno ad altre sostanze come:

Lipidi (ossidazione acidi grassi di membrana)

Proteine (idrolisi)

Acidi nucleici (rottura o modificazione delle basi)

Danno da radicali liberi:

- Se non adeguatamente neutralizzati, i radicali liberi causano danno cellulare:
- 1. Alle membrane: perossidazione dei lipidi di membrana**
 - 2. Al DNA nucleare e mitocondriale** : per frammentazione
 - 3. Cross-linking di proteine:** aumento della degradazione e perdita di attività

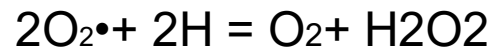
Fonti intracellulari di radicali liberi

- normali reazioni di ossidazione (respirazione mitocondriale)
- radiazioni ionizzanti (UV, X-rays) idrolizzano H₂O in radicale idrossilico (OH•) and ione idrogeno (H•)
- metabolismo di metalli esogeni come il CCl₄ può generare radicali liberi
- come prodotto di reazioni fisiologica antimicrobiche

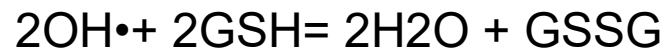
Neutralizzazione dei radicali liberi

1. Turn over

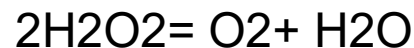
2. Superossido dismutase (SOD):



3. Glutathione (GSH):



4. Catalase:



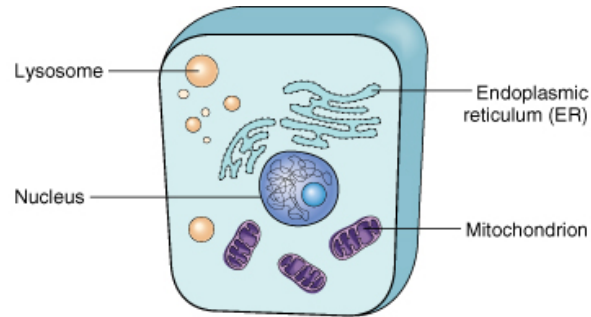
5. Antiossidanti (Vitamine E, A, C , carotenoidi etc)

Danno da agenti chimici

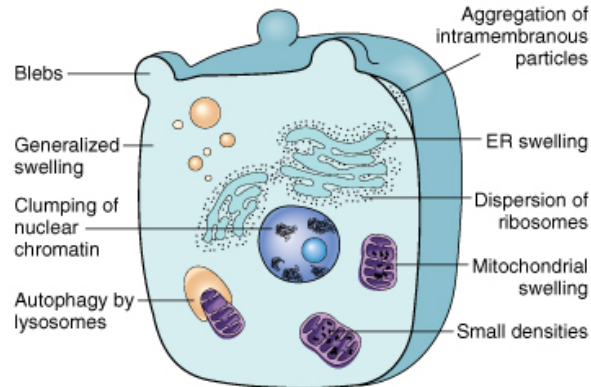
Danno diretto come quello causato dal Cloruro di mercurio che si lega direttamente ai gruppi sulfidrilici delle proteine

Indiretto, tramite la generazione di metaboliti tossici, come il CCl_4 che si converte in CCl_3^\bullet -free radical

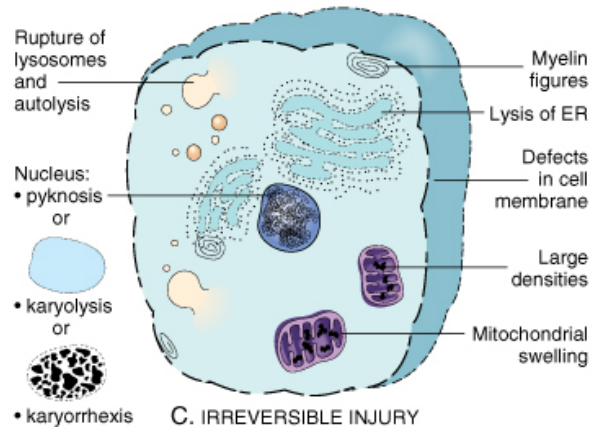
NECROSIS



A. NORMAL CELL



B. REVERSIBLE INJURY



C. IRREVERSIBLE INJURY

NECROSI

- Sequenza di cambi morfologici che seguono alla morte cellulare in un tessuto vivente
- E' il correlato istologico della morte cellulare che avviene dopo un danno cellulare irreversibile
- La forma più comune è la NECROSI COAGULATIVA caratterizzata da: **rigonfiamento cellulare**
denaturazione delle proteine citoplasmatiche
rottura degli organelli cellulari

NECROSI

- L'aspetto morfologico della necrosi è il risultato di due processi essenziali concomitanti:

DIGESTIONE ENZIMATICA DELLA
CELLULA

DENATURAZIONE DI PROTEINE

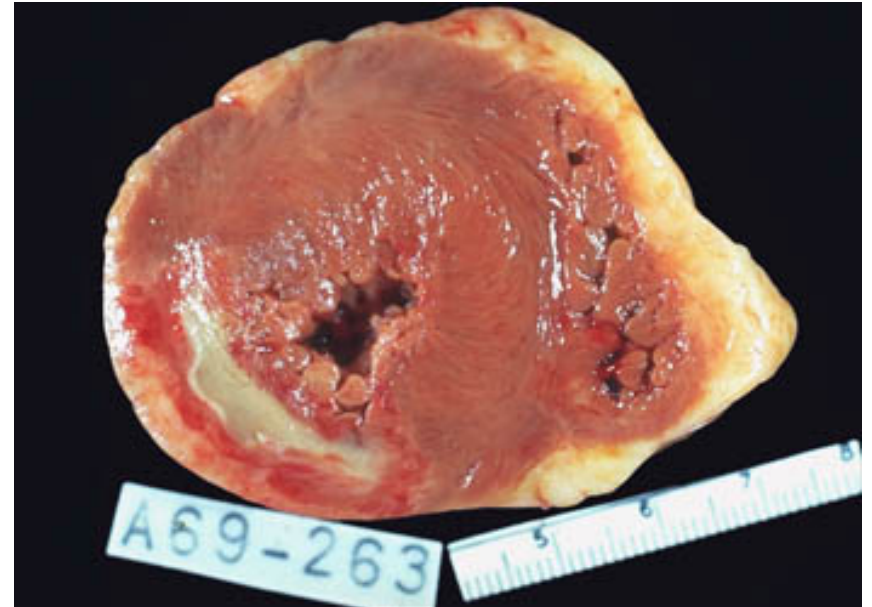
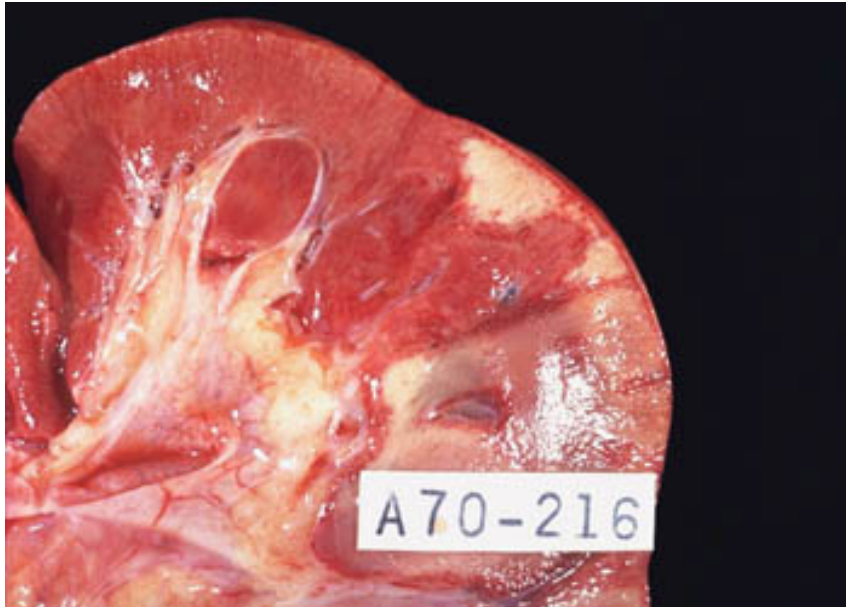
NECROSI

- COAGULATIVA
- COLIQUATIVA
- ADIPOSA
- CASEOSA
- FIBRINOIDE
- GOMMOSA

NECROSI COAGULATIVA

- Causata di solito da ischemia
- Conservazione dei contorni cellulari
- Intensa eosinofilia
- Reazione infiammatoria acuta
- **INFARTO**: area localizzata di tessuto necrotico prodotta da una riduzione o da un'interruzione dell'apporto ematico
- Si distingue in infarto pallido o anemico e infarto rosso o emorragico
- **GANGRENA SECCA**

NECROSI COAGULATIVA



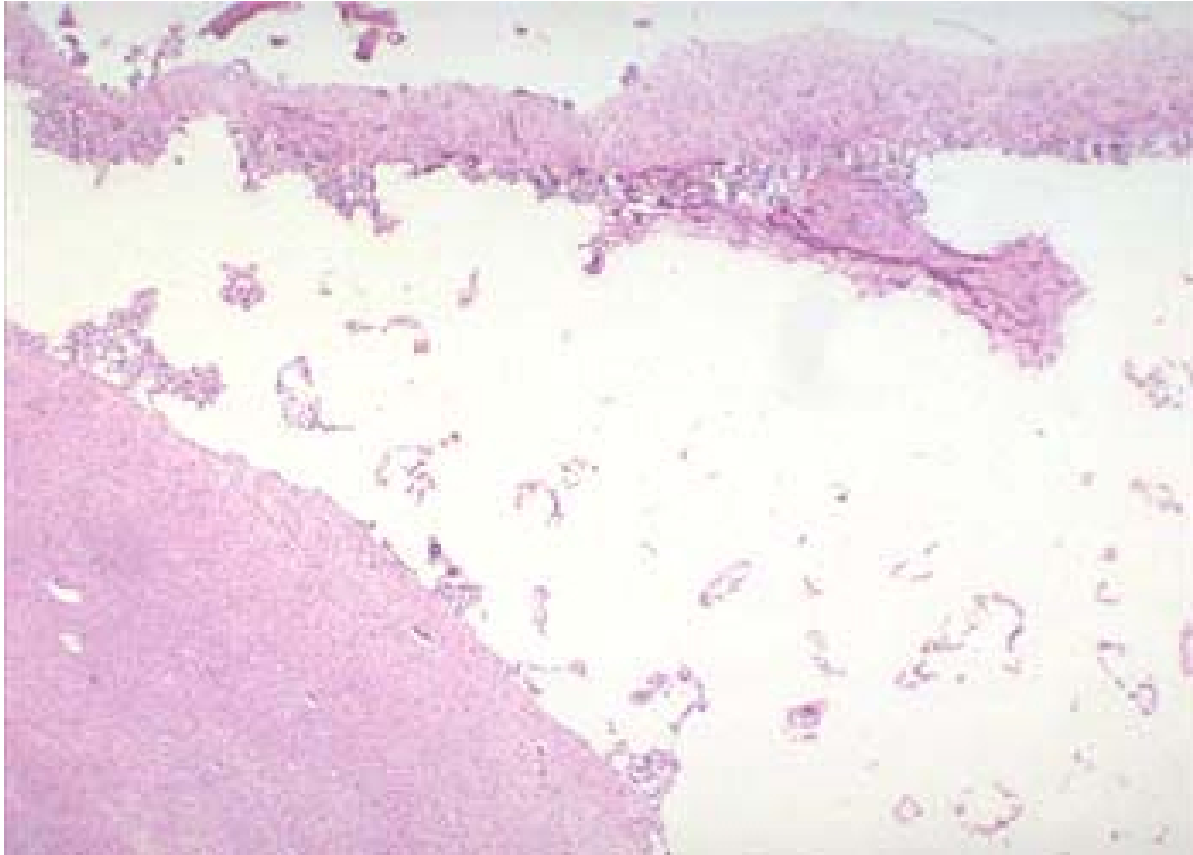
GANGRENA SECCA



NECROSI COLLIQUATIVA

- Conseguenza dell'effetto distruttivo di enzimi autolitici, ma soprattutto di quelli eterolitici prodotti da neutrofili, monociti e macrofagi
- Produce CAVITA' CISTICHE

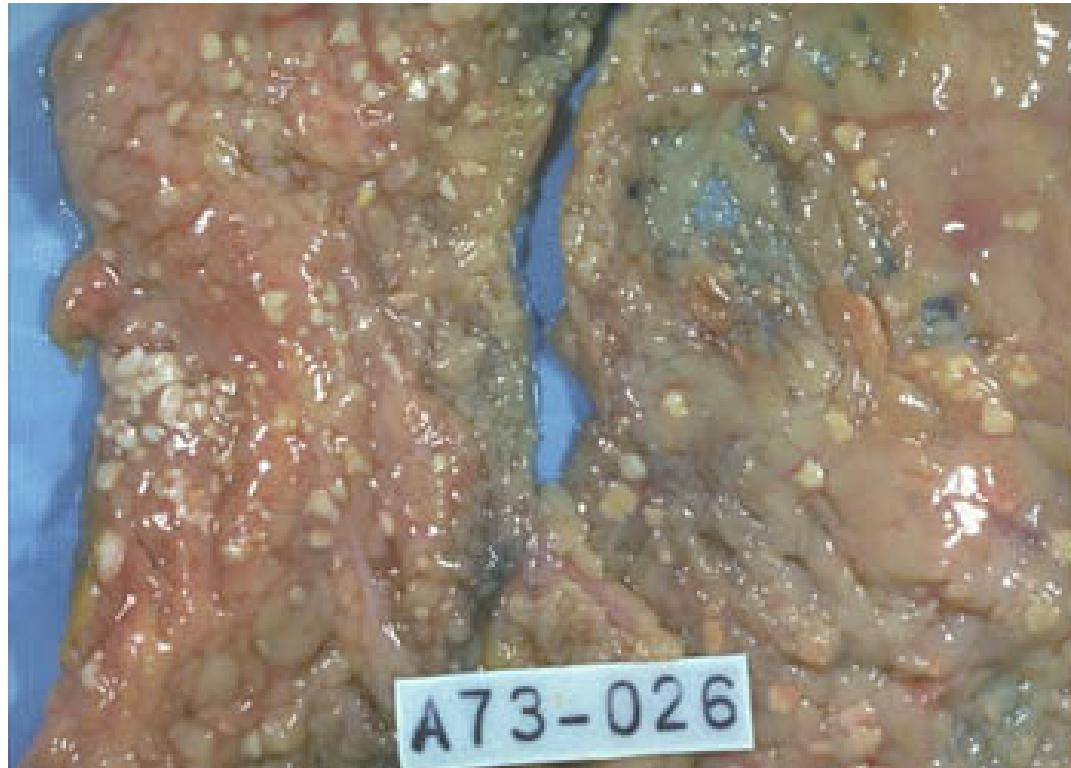
NECROSI COLLIQUATIVA



NECROSI ADIPOSA

- E' di tipo enzimatico
- E' prodotta da liberazione di enzimi pancreatici
- Le lipasi pancreatiche idrolizzano i trigliceridi ad acidi grassi che si combinano con il CALCIO mediante un processo di SAPONIFICAZIONE a formare depositi calcificati ne pancreas e nel grasso omentale

NECROSI ADIPOSA



NECROSI CASEOSA

- Combinazione di necrosi coagulativa e colliquativa
- Tipica della tubercolosi
- Si associa alla formazione di **granulomi**
- **I lipidi sono responsabili dell'aspetto caseoso**

NECROSI FIBRI NOIDE

- Associata alla presenza di materiale eosinofilo simile alla fibrina nel tessuto lesso
- E' dovuta ad un aumento della permeabilità vascolare con accumulo di proteine plasmatiche

NECROSI FIBRI NOIDE

