

# Informazioni corso di Patologia Generale

- **Docenti:** Prof.ssa **Paola Del Porto** e Prof.ssa **Maria Teresa Fiorillo**
- **Lezioni:** Inizio corso giovedì 27 febbraio 2025  
**Martedì 9.00-11.00** Aula Tatò                      Maria Teresa Fiorillo  
**Giovedì 9.00-11.00** Aula Tatò                      Paola Del Porto
- **Libri di testo:**  
**Robbins e Cotran "Le basi patologiche delle malattie" Edra X Ed.**
- **Materiale didattico:**  
pdf delle lezioni ed articoli forniti e caricati su e-learning
- **Modalità esame:** Prova scritta consistente in un questionario con domande a risposta aperta sull'intero programma da svolgersi in 90 minuti.
- **Laboratorio:** Attività sperimentali in aula e laboratorio

# **Appelli di esame 2024**

Mercoledì 9 Aprile 2025

**Giovedì 5 Giugno 2025**

**Venerdì 4 Luglio 2025**

**Venerdì 19 Settembre 2025**

**Giovedì 9 Ottobre 2025**

**Giovedì 4 Dicembre 2025**

# Patologia Generale

## 5 CFU lezioni frontali + 1 CFU laboratorio

### Prof.ssa Maria Teresa Fiorillo

Il fenomeno patologico come alterazione dell'equilibrio omeostatico.

Patogenesi e malattia.

Risposta della cellula allo stress e a stimoli patologici: danno, adattamento e morte cellulare (necrosi, apoptosi, necroptosi). Autofagia.

Malattie da "misfolding" delle proteine.

Malattie da cause genetiche, multifattoriali e ambientali.

Predisposizione genetica a malattie complesse:  
interazione geni-ambiente.

### Prof. ssa Paola Del Porto

La risposta infiammatoria: emodinamica della risposta al danno; molecole e meccanismi che regolano la migrazione cellulare nella sede infiammata; le cellule della risposta infiammatoria. Infiammazione cronica.

Evoluzione della risposta infiammatoria: 1) eliminazione dell'agente flogogeno e risoluzione del danno; 2) cronicizzazione; 3) istoflogosi.

I meccanismi del riparo. Ricostituzione del tessuto leso. Cicatrizzazione.

Disordini emodinamici, trombotici e shock.

Cancerogenesi chimica, fisica e biologica. Controllo della crescita cellulare: oncogeni ed antioncogeni.

Accrescimento patologico: ipertrofia, iperplasia, metaplasia ed anaplasia. Trasformazione cellulare.

Metabolismo della cellula neoplastica. Perdita dell'inibizione da contatto: processi di invasione e formazione di metastasi. Relazione tumore-organismo ospite. Controllo della crescita neoplastica da parte del sistema immunitario.

**Patologia: logos + pathos**  
(studio della sofferenza)



**Eziologia: Cause responsabili della malattia (perché)**

**Patogenesi: Meccanismi biochimici e molecolari con cui le cause agiscono (come)**

**Eziopatogenesi: comprensione dei processi eziologici e patogenetici**  
→ terapia

**Cambiamenti morfologici: insieme delle alterazioni strutturali e funzionali di cellule, tessuti ed organi**

**Manifestazioni cliniche: effetti delle alterazioni strutturali/funzionali (conseguenze cliniche con specifici segni o sintomi)**

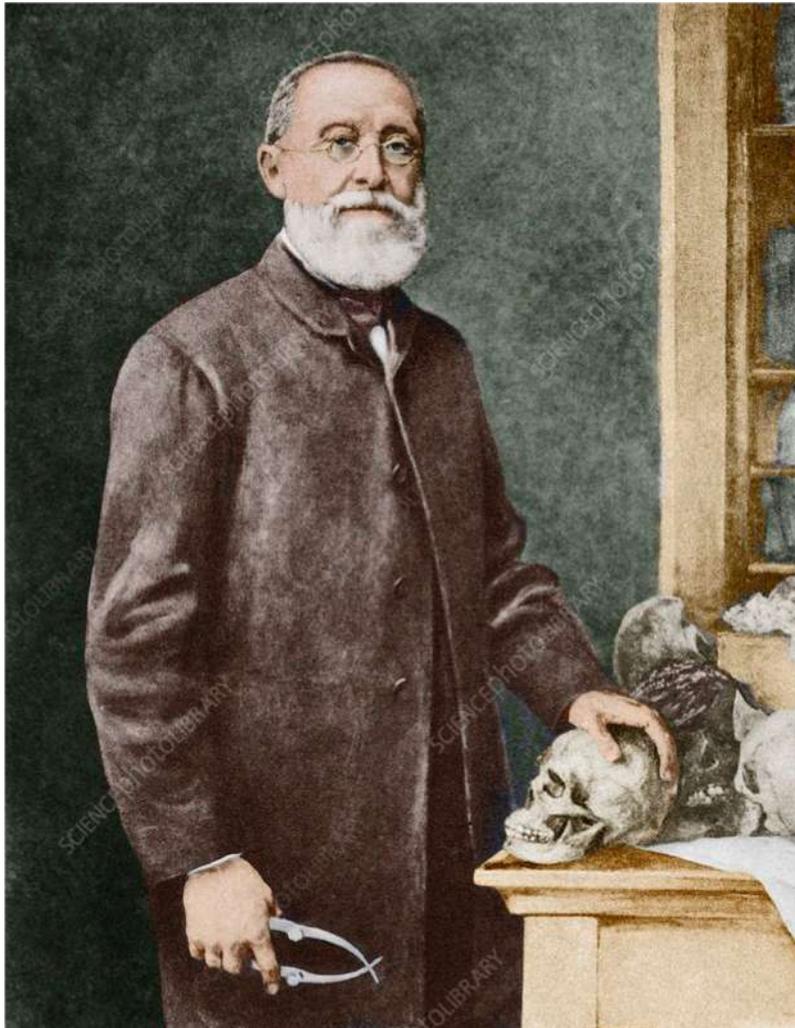
Quando la causa è sconosciuta la malattia si definisce **idiopatica**



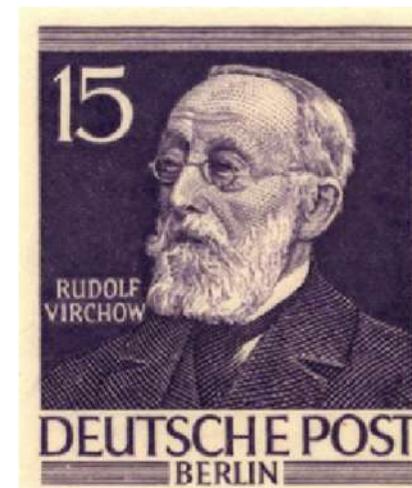
# Rudolf Ludwig Karl Virchow

## 1821-1902

Fondatore della patologia moderna



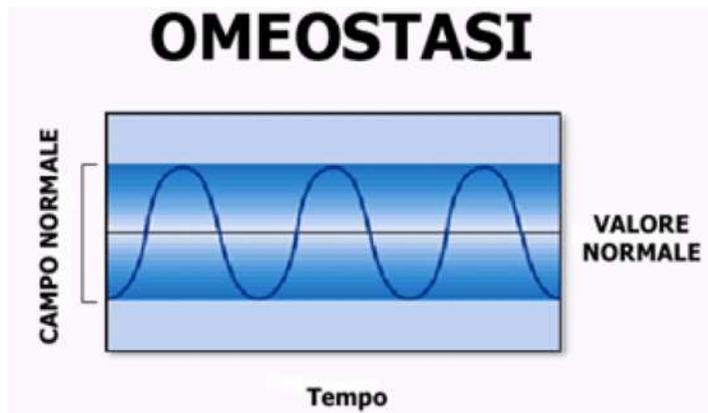
Padre dei moderni concetti della patologia cellulare e della patogenesi delle malattie. Virchow ha sottolineato che le malattie non insorgono da organi o tessuti in generale, **ma a partire dalle cellule.**



Ha notato per primo l'infiltrazione dei leucociti nei tessuti maligni e ha suggerito che i tumori nascono nei siti di infiammazione cronica.

# Omeostasi

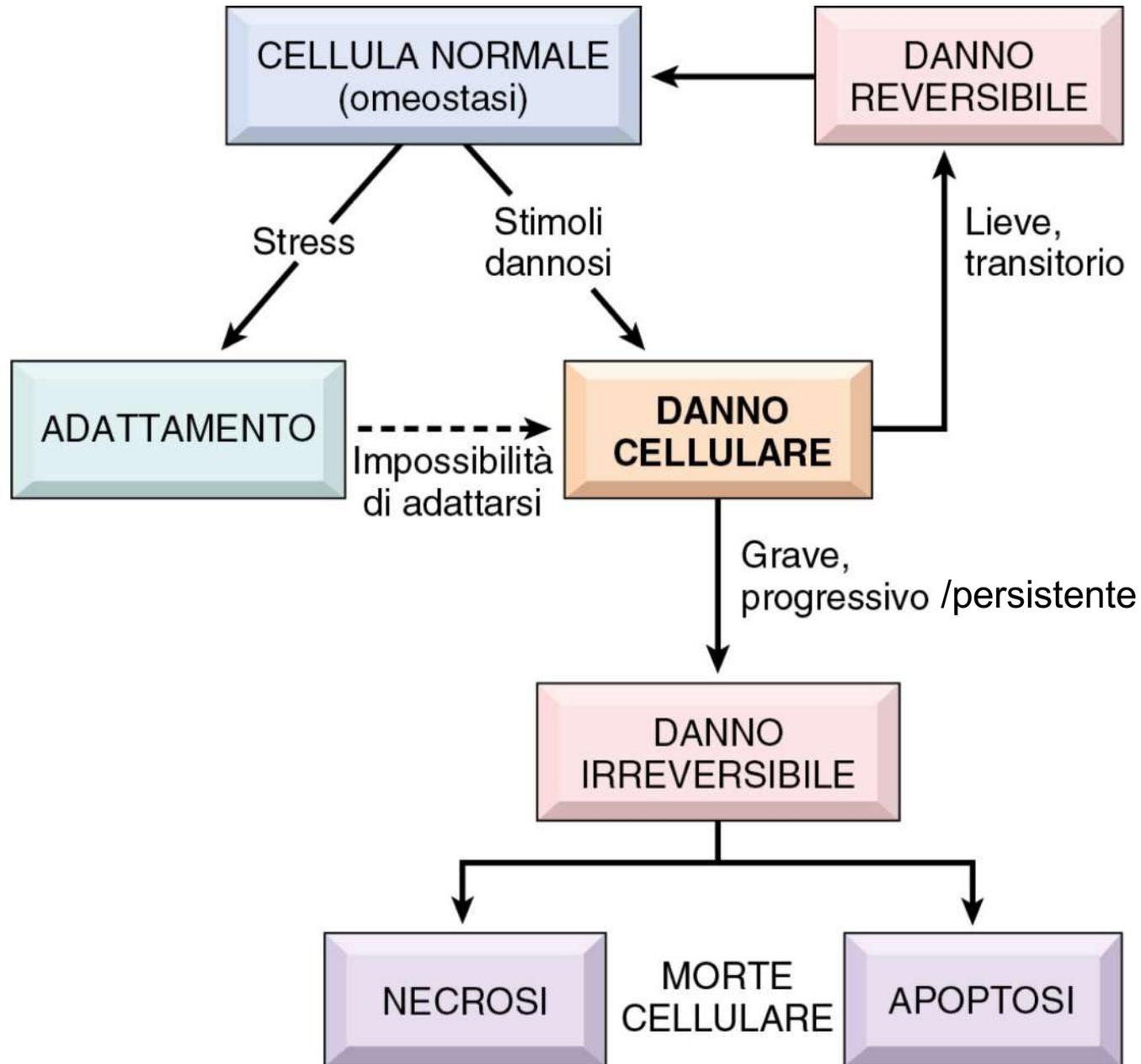
**insieme di meccanismi messi in atto da ogni organismo vivente per mantenere ad un livello ottimale le funzioni espletate dalle cellule, dai tessuti e dagli organi che lo costituiscono**



Stato di equilibrio/stabilità nel quale i parametri fisiologici variano in un intervallo ristretto di valori

**Svariati meccanismi di regolazione  
riescono a mantenere, entro livelli  
fisiologici, parametri i cui valori  
possono variare**

# Fasi delle risposte cellulari allo stress e agli stimoli nocivi



# Adattamento cellulare

comprende **modificazioni cellulari reversibili** di:

- dimensioni/volume
- numero
- attività metabolica e funzionale
- fenotipo

in risposta a stimoli ambientali lesivi o stimoli fisiologici alterati (aumentata richiesta; riduzione dei nutrienti; irritazione cronica)

- **Adattamento fisiologico:** in risposta a stimoli fisiologici di natura ormonale o ad altri fattori endogeni (es. aumento del volume della ghiandola mammaria e dell'utero in gravidanza dipendente dagli ormoni)
- **Adattamento patologico:** in risposta allo stress, induce modificazioni strutturali e funzionali per evitare di subire danno.

# Meccanismi di adattamento cellulare

❖ **Ipertrofia**

❖ **iperplasia**

❖ **atrofia o ipotrofia**

❖ **metaplasia**

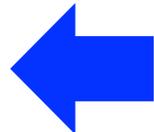
# Ipertrofia

Aumento del **volume** cellulare e quindi aumento delle dimensioni dell'organo stesso conseguente ad un incremento del carico di lavoro.

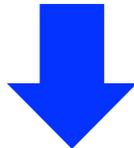
L'aumento di volume è indotto da fattori di crescita, in risposta a stress o altri stimoli ed è dovuto ad una maggiore quantità delle componenti strutturali delle cellule.

L'ipertrofia è peculiare di organi/tessuti le cui cellule hanno perso la capacità di replicarsi (cellule quiescenti).

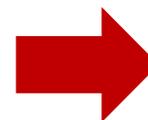
## L'ipertrofia puo' essere:



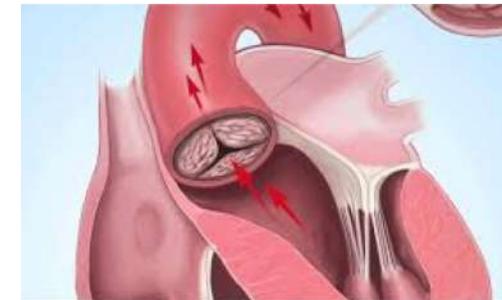
**fisiologica:** muscoli dell'atleta, l'utero in gravidanza.



**patologica:**

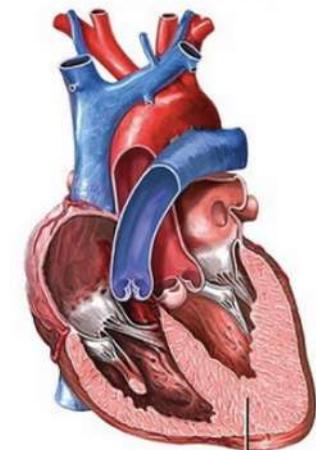
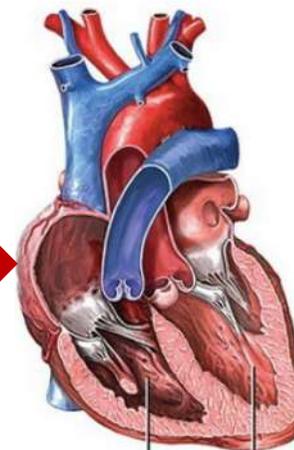


cuore in presenza di ipertensione arteriosa, stenosi aortica.



Cuore normale

Miocardiopatia ipertrofica



Ventricolo destro

Ventricolo sinistro

Ingrossamento del muscolo cardiaco

# Iperplasia

Aumento del **numero** delle cellule conseguente a stimolazione ormonale o a fattori di crescita o, anche, in seguito a danno/resezione come aumento compensativo.

L'iperplasia interessa tessuti/organi le cui cellule si replicano (cellule proliferanti) o sono ricchi di cellule staminali.

**Iperplasia puo' essere:**

- **Fisiologica:** iperplasia ormonale, epitelio ghiandola mammaria durante la pubertà; iperplasia compensatoria, dopo epatectomia.
- **Patologica:** iperplasia prostatica per effetto di cambiamenti ormonali e invecchiamento; epitelio iperplastico da Papillomavirus (verruche).



L'iperplasia è comunque un processo proliferativo controllato quindi quando cessa lo stimolo anche le cellule smettono di dividersi.

# Atrofia (ipotrofia)

Riduzione delle **dimensioni** e dell'**attività metabolica** cellulare di un organo/tessuto per carenze nutrizionali o disuso; riduzione della sintesi dei componenti cellulari e incremento della degradazione delle proteine (via ubiquitina-proteasoma; autofagia).

**a) L'atrofia fisiologica** e' rara: alcune strutture embrionali, l'utero dopo il parto

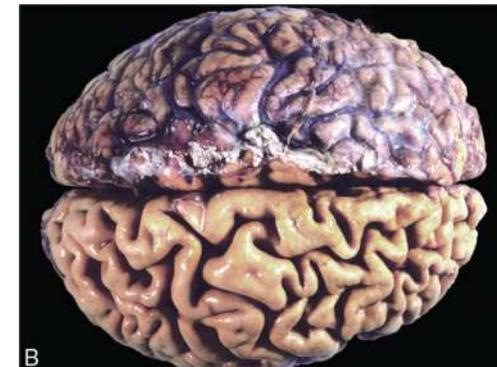
**b) L'atrofia patologica** e' piu' frequente: nelle fasi iniziali le cellule riducono le proprie necessità/attività metaboliche per sopravvivere.

## Possibili cause di atrofia:

- riduzione del carico di lavoro (atrofia in disuso) per muscoli e ossa
- perdita dell'innervazione (dopo ictus)
- riduzione dell'apporto ematico (da ischemia)
- nutrizione inadeguata
- perdita dello stimolo endocrino (endometrio, mammella)
- invecchiamento (atrofia senile)
- pressione meccanica: ad es. dei tumori benigni sui tessuti circostanti.



Cervello normale



Cervello di uomo di 82 anni  
aterosclerotico

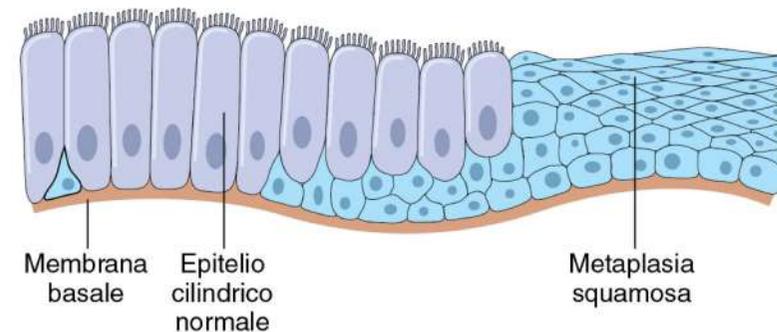
# Metaplasia

Consiste in una **modificazione reversibile del fenotipo** in cui cellule differenziate (cellule epiteliali o mesenchimali) sono sostituite da cellule di altro tipo. Si verifica come risposta adattativa alla persistenza di condizioni ambientali sfavorevoli (irritazione cronica) e il cambiamento fenotipico conferisce maggiore resistenza allo stress.

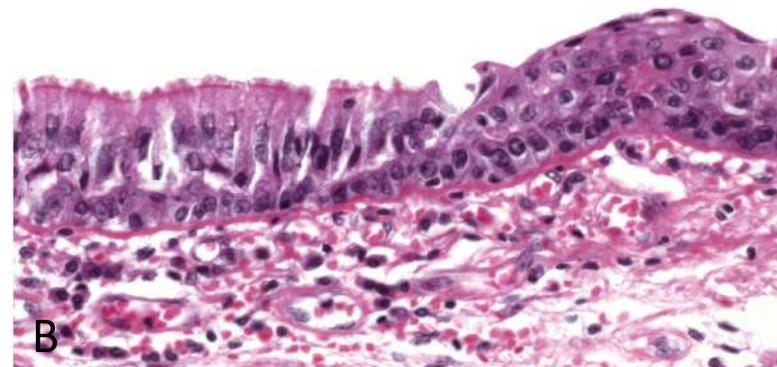
La metaplasia deriva da una **riprogrammazione delle cellule staminali** presenti nei tessuti normali, indotta da citochine, fattori di crescita o componenti della matrice extracellulare.

La metaplasia epiteliale più comune è quella da **epitelio cilindrico** a **epitelio squamoso** a livello delle vie respiratorie dei fumatori cronici.

La metaplasia può essere il punto di partenza per la trasformazione tumorale.



A



B

A) Metaplasia dell'epitelio cilindrico monostratificato ciliato bronchiale (sinistra) in squamoso pluristratificato (destra); B) Aspetto istologico

## La deviazione del livello omeostatico dipende anche dalle condizioni ambientali



Cordigliera delle Ande 36 milioni di residenti



Per esempio, il numero normale di globuli rossi/ml di sangue è di circa 5 milioni nella popolazione generale ma per gli abitanti delle Ande è di 7 milioni/ml (ematocrito più alto), condizione che sarebbe anormale in un individuo che vive in pianura. Si parla in questo caso di nuovi livelli omeostatici in seguito ad un processo di adattamento (**esempio di adattamento genetico per selezione naturale**).

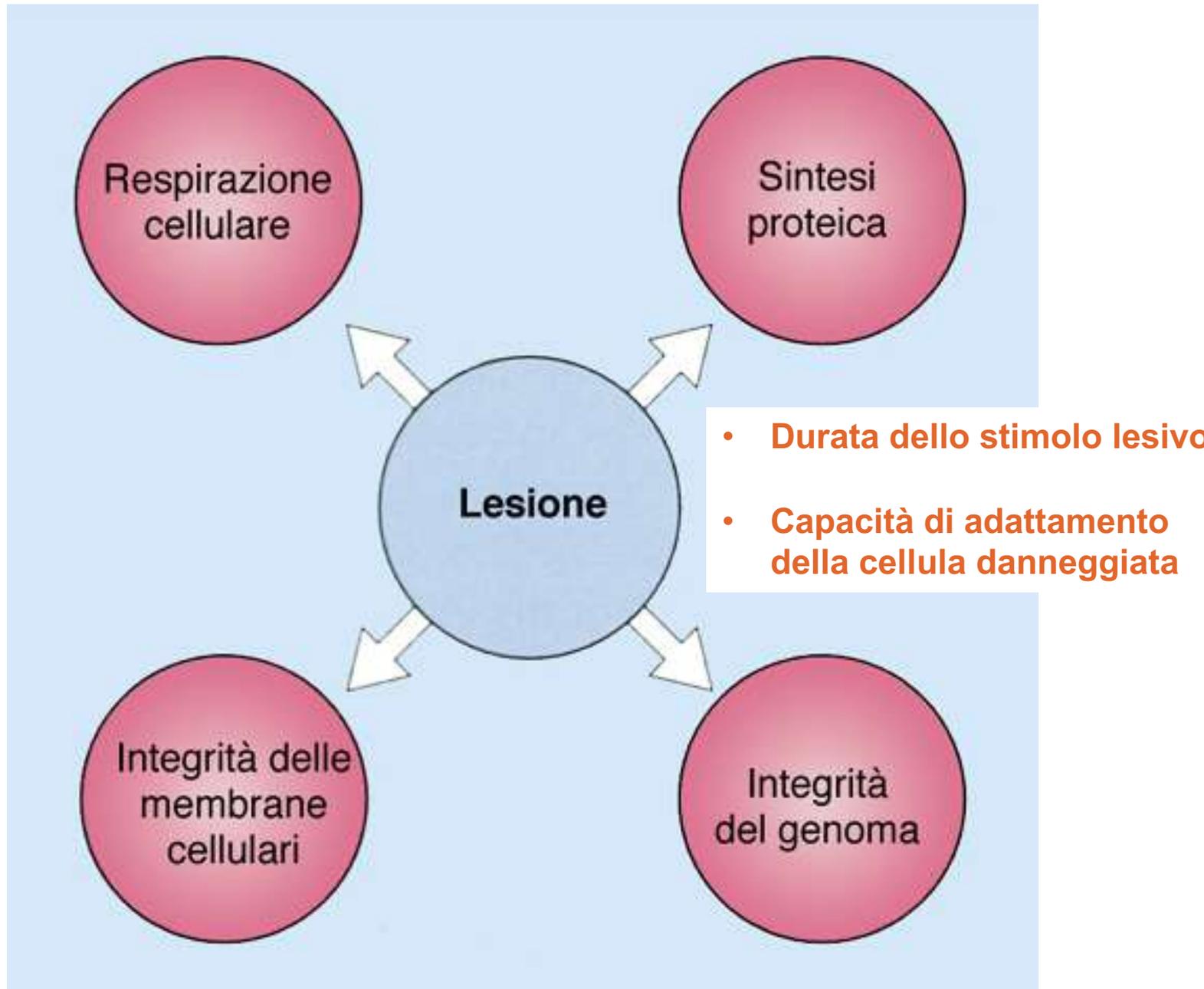




# Cause del danno

- **Ipossia** (mancanza di ossigeno) e **Ischemia** (mancanza di flusso sanguigno)
- Accumulo di **radicali liberi**
- **Agenti chimici** (inquinanti ambientali, CCl<sub>4</sub>, farmaci, veleni)
- **Agenti fisici** (radiazioni, trauma, temperature estreme, shock elettrico, etc.)
- **Infezioni**
- **Reazioni immunologiche** alterate (anafilassi, malattie autoimmuni)
- **Difetti genetici**
- **Squilibri nutrizionali**: carenza di vitamine, obesità (diabete alimentare), alimentazione ricca di grassi (aterosclerosi; vulnerabilità al tumore)
- **Invecchiamento e degenerazione cellulare**

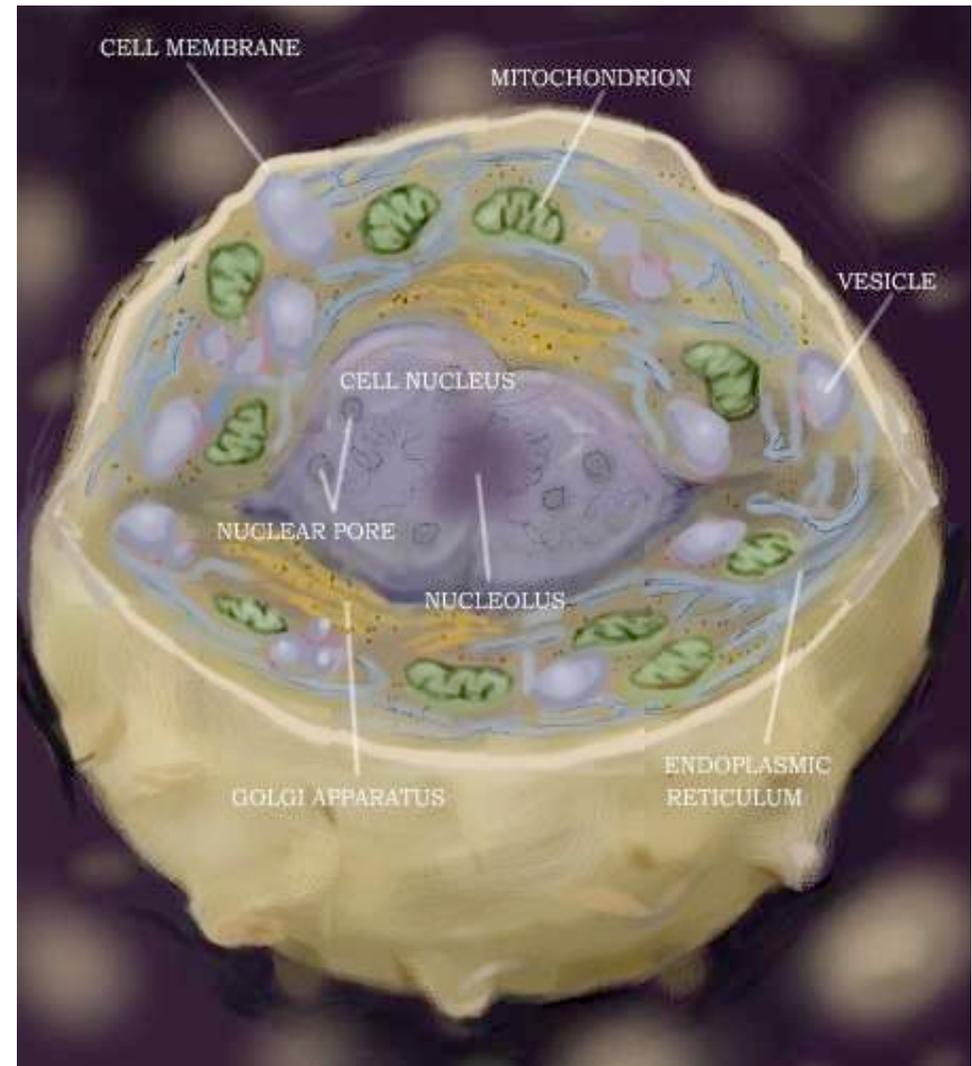
# Bersagli funzionali della lesione cellulare



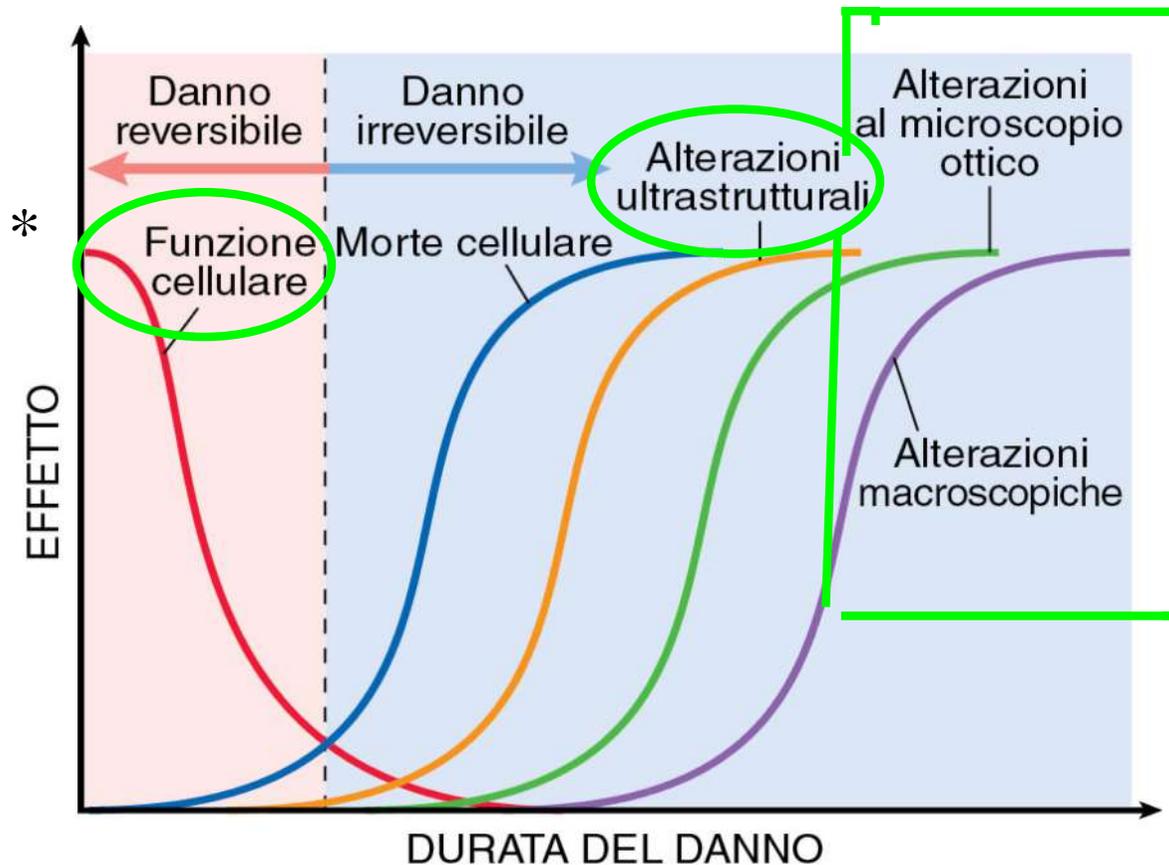
# Introduzione al danno cellulare

Il mantenimento dell'omeostasi cellulare è garantito da **4 sistemi di controllo** fondamentali che regolano:

- I rapporti con l'esterno della cellula, ovvero **l'omeostasi ionica**, garantita dal mantenimento dell'integrità della **membrana cellulare**.
- Il **metabolismo energetico**: produzione di ATP tramite la **respirazione aerobica**.
- La **sintesi proteica** per il **rinnovo delle strutture** sottoposte a turnover.
- **Stabilità del genoma**: se l'insulto arreca un **danno al DNA** la cellula (con fisiologia non alterata) innesca una serie di meccanismi atti a riparare il danno prima che la replicazione del DNA sia effettuata, così da preservare l'integrità dell'informazione genetica.



# Rapporto tra funzionalità, morte cellulare e alterazioni morfologiche nel danno cellulare



La risposta cellulare dipende dalla natura del danno, dalla sua intensità e durata.

Le conseguenze del danno cellulare dipendono dal tipo di cellula danneggiata, dal suo stato e dalle sue capacità di adattamento.

Il danno cellulare è il risultato di meccanismi biochimici multipli che agiscono su numerose componenti essenziali.

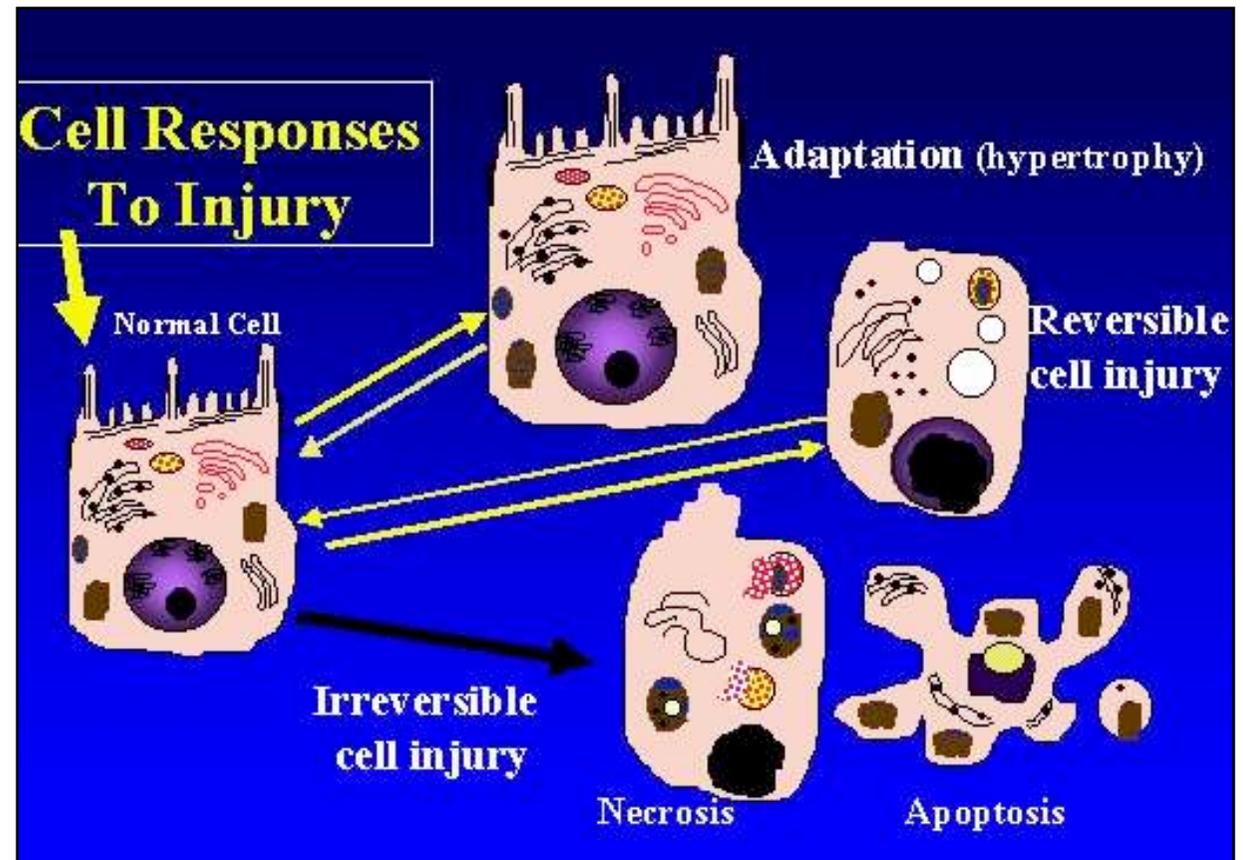
Le cellule possono perdere la loro funzionalità subito dopo il danno ma sono ancora vitali e con alterazioni potenzialmente reversibili. Se però il danno persiste causa **alterazioni irreversibili** e morte cellulare. Si noti inoltre che la morte cellulare generalmente precede le alterazioni visibili macroscopicamente o tramite analisi di microscopia ottica.

# Il danno è dovuto all'incapacità della cellula di far fronte all'insulto e mantenere il proprio equilibrio omeostatico

**Danno reversibile:** Se l'insulto è temporaneo (es. mancanza di ossigeno per breve durata) e l'omeostasi cellulare viene ripristinata con limitate conseguenze funzionali.

## **Danno irreversibile:**

Insulto persistente, che comporta un danno strutturale alla cellula con deficit permanente. Induce morte cellulare che può avvenire per **apoptosi** o per **necrosi**. Nel primo caso senza ulteriori danni o infiammazione, nel caso di necrosi con “esplosione” della cellula e ulteriori danni.



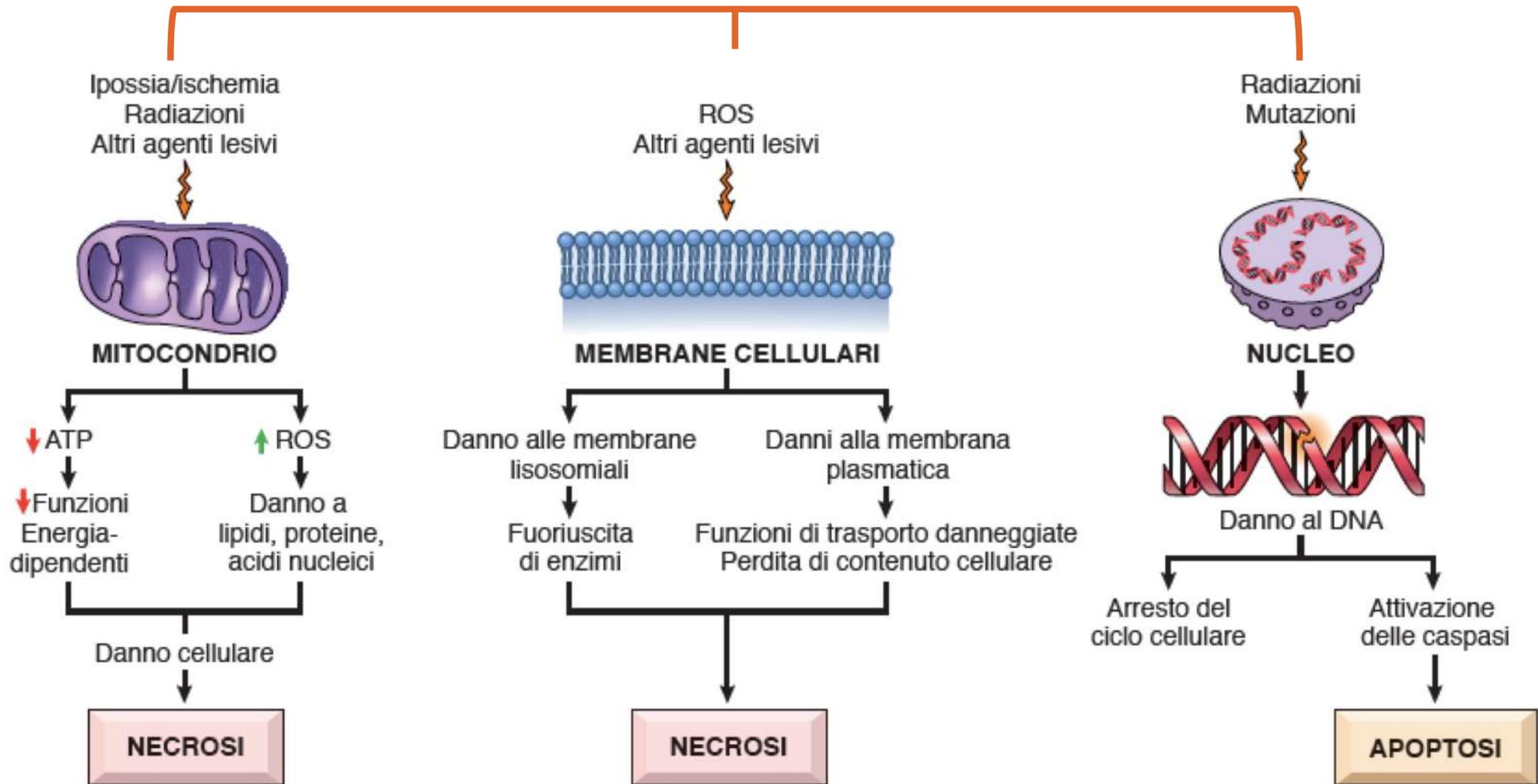
Se l'insulto arreca un **danno al DNA** che non viene riparato la cellula può andare incontro a morte cellulare per **apoptosi**. Questo assicura che alterazioni ereditarie del genotipo non inducano **trasformazione cellulare**.

## Danno cellulare come alterazione biochimica e funzionale di componenti essenziali della cellula

### Bersagli e meccanismi biochimici coinvolti:

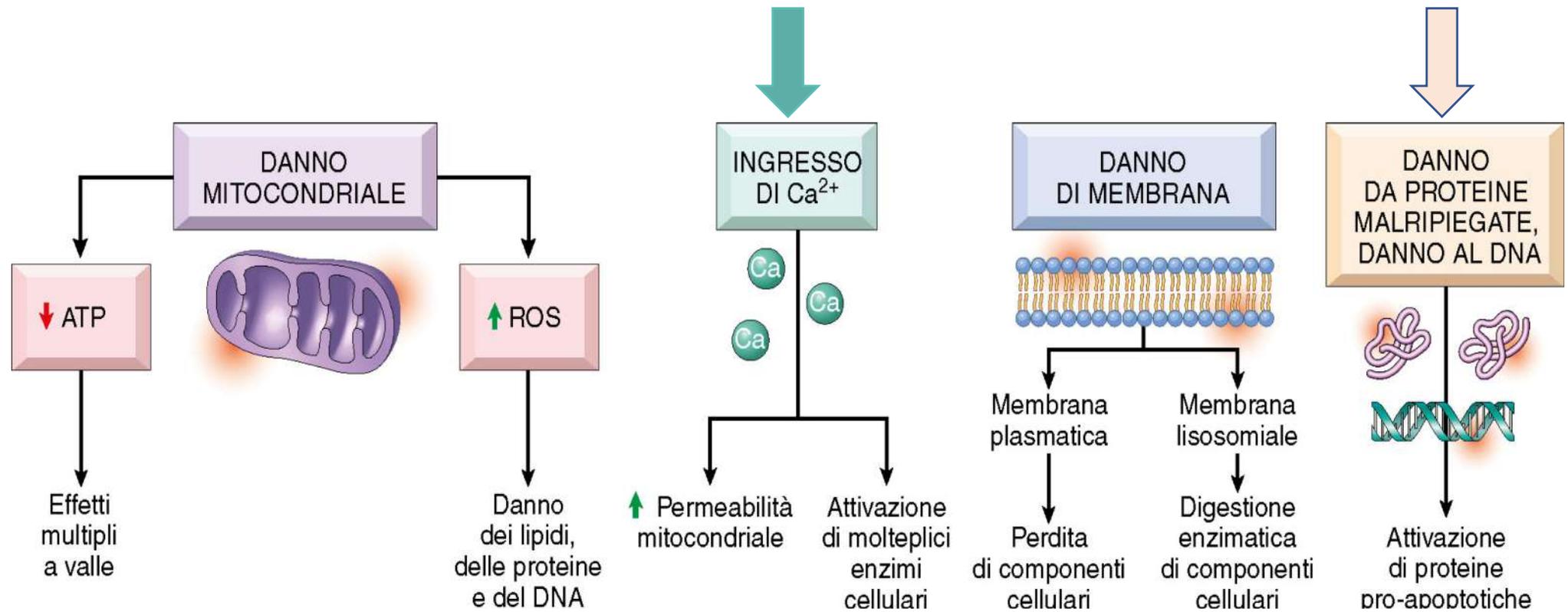
- Mitocondrio (↓ produzione di ATP e ↑ ROS:  $O_2^{\cdot-}$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH\cdot$ )
- Alterazione dell'omeostasi del calcio
- Alterazione integrità delle membrane (citoplasmatica e lisosomiale)
- Alterazione della sintesi proteica e della conformazione delle proteine
- Alterazione DNA (e RNA)

# Stimolo nocivo



**Principali forme e siti di danno cellulare  
e  
relativi effetti biochimici e funzionali**

# Sedi e meccanismi biochimici implicati nel danno cellulare



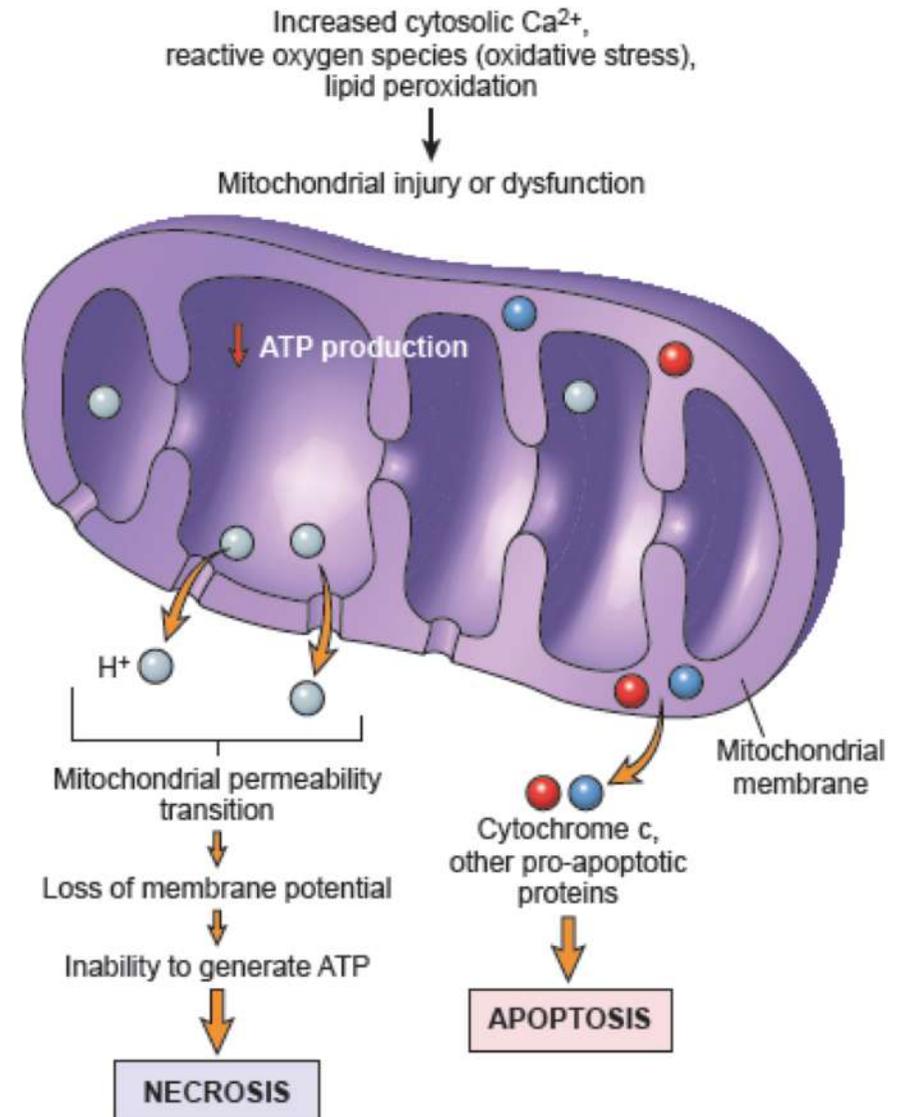
# Danno e disfunzione mitocondriale

Mitocondri: strutture cellulari deputate a fornire energia alla cellula sotto forma di **ATP**.

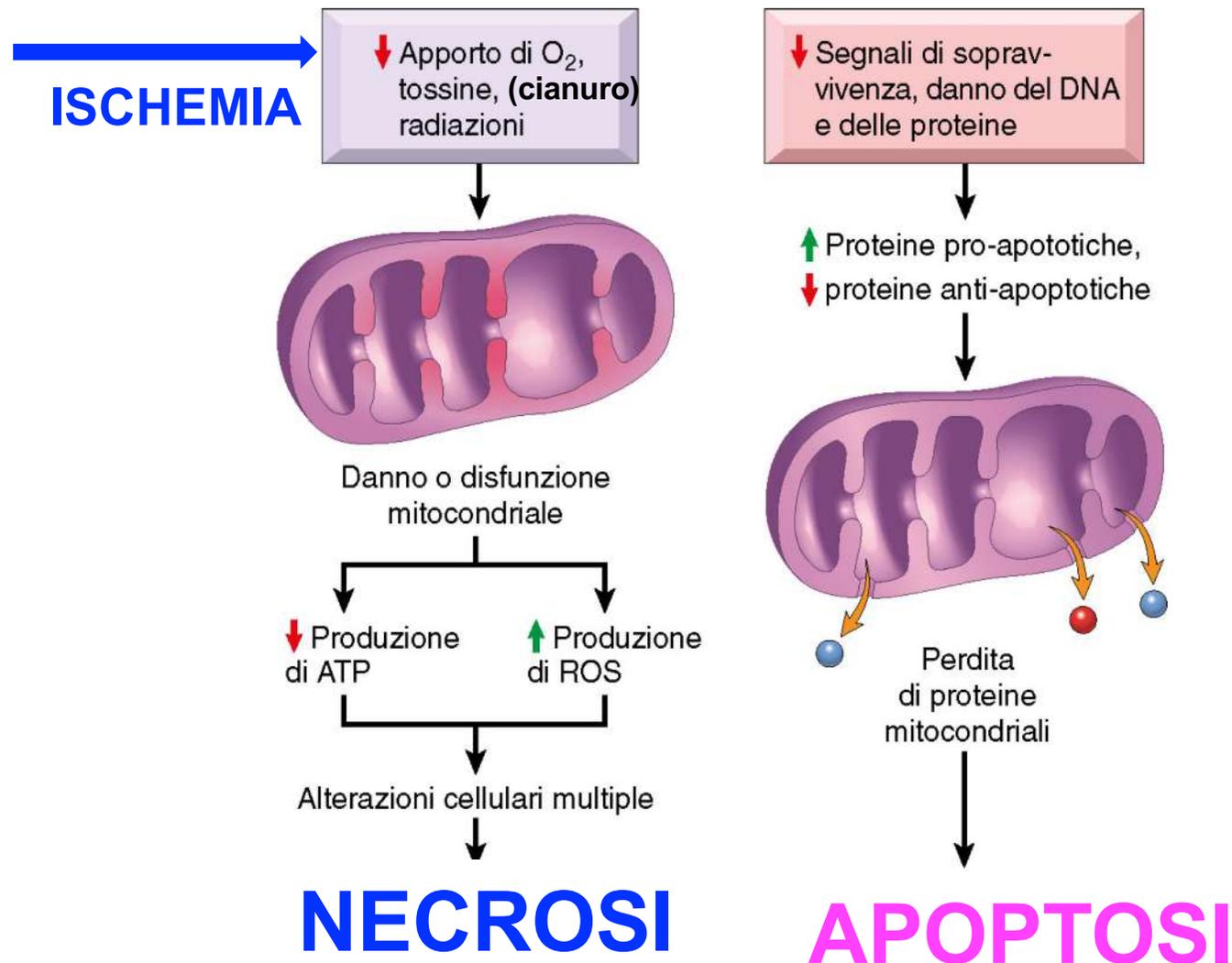
Ruolo chiave nel danno e nella morte cellulare. Possono essere danneggiati da molti stimoli nocivi (**ipossia, tossine, radiazioni**) che causano aumento di specie reattive dell'ossigeno e del calcio citoplasmatico.

**Il danno mitocondriale si estrinseca attraverso alterazioni biochimiche, quali:**

- Blocco della fosforilazione ossidativa → **deplezioni di ATP** → necrosi cellulare
- **Alterazione della fosforilazione ossidativa** → produzione di specie reattive dell'ossigeno
- **Alterazione della permeabilità della membrana** con apertura di un canale (PTP) → perdita del potenziale di membrana e variazione di pH e compromissione della fosforilazione ossidativa.
- **Rilascio di citocromo C** ed altri fattori → attivazione dell'apoptosi



# Ruolo del mitocondrio nel danno e nella morte cellulare



I mitocondri sono colpiti da vari stimoli nocivi e la compromissione della loro integrità può indurre apoptosi o necrosi.

# Deplezione di ATP (combustibile cellulare)

l'ATP viene prodotto attraverso **due vie**:

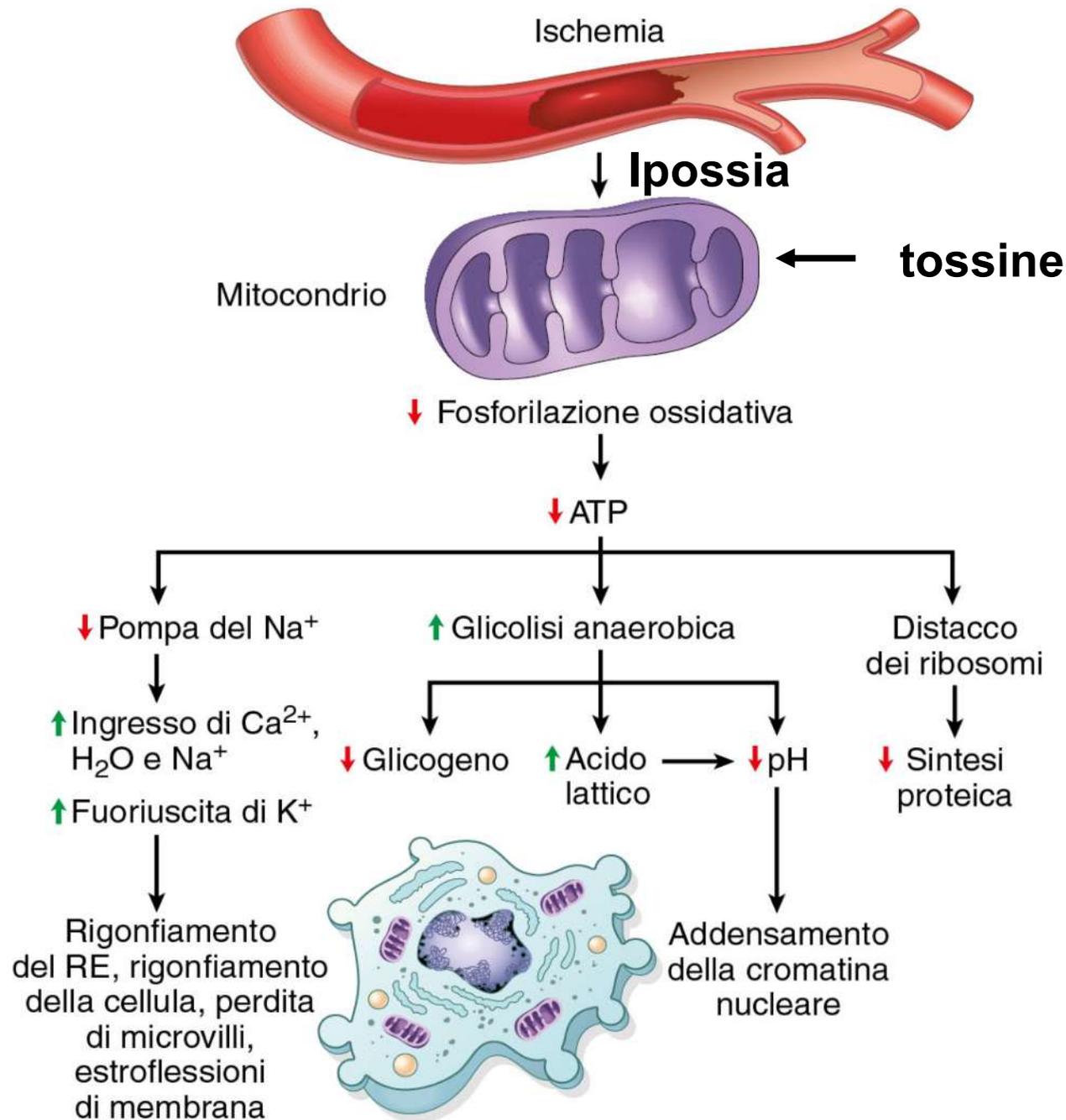
- la principale è la **fosforilazione ossidativa** dell'adenosina difosfato (ADP), una reazione che porta alla riduzione dell'ossigeno attraverso il sistema di trasporto degli elettroni nel mitocondrio;
- la seconda è la **via glicolitica** che consente di generare ATP in **assenza di ossigeno** a partire dal glucosio.

L'ATP è un componente fondamentale dei processi di sintesi e degradazione energia-dipendenti all'interno della cellula e la sua mancanza induce:

- blocco delle pompe ioniche (effetti → rigonfiamento cellulare, ingresso di  $\text{Ca}^{++}$ )
- deplezione scorte glicogeno;
- aumento acido lattico e diminuzione pH intracellulare;
- danno strutturale all'apparato per la biosintesi delle proteine;

La deplezione di ATP spesso è conseguenza del danno **ischemico** (mancanza di ossigeno e nutrienti) e/o del danno **chimico** (tossico).

# Conseguenze morfofunzionali della deplezione di ATP



# Adattamento cellulare

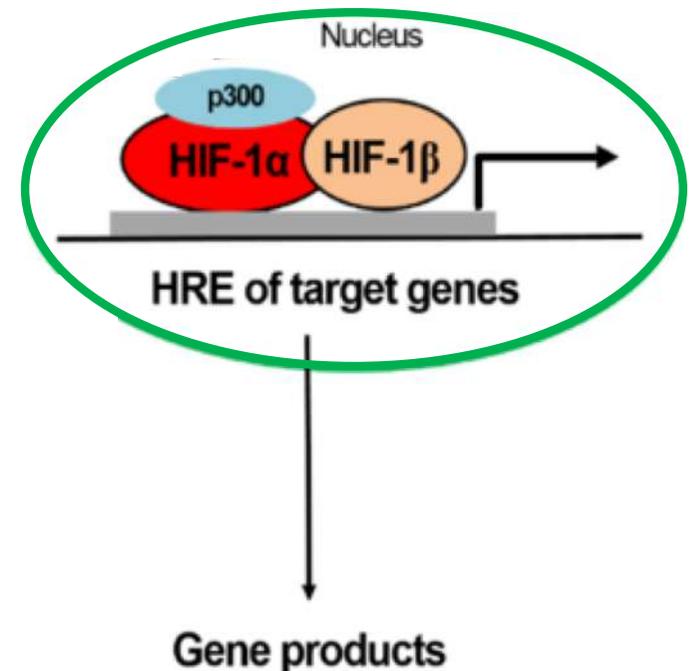
## Regolazione dell'espressione genica in risposta all'ipossia

L'ipossia induce l'espressione di geni che aiutano a ristabilire l'apporto di O<sub>2</sub> ai tessuti inducendo meccanismi differenziativi come l'**eritropoiesi** e l'**angiogenesi** e pathways metabolici come la **glicolisi**.

### COME?

L'ipossia induce l'attivazione del “**Hypoxia Inducible Factor 1 (HIF1)**”, un fattore di trascrizione che lega e attiva i promotori (tramite uno o più elementi HRE) di geni coinvolti nei pathways cellulari sopramenzionati:

- **Eritropoietina**
- **VEGF-A (vascular endothelial growth factor)**
- **Trasportatori del glucosio: GLUT1 (proteina integrale di membrana) e GLUT3**



# THE NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE 2019



Illustrations: Niklas Elmehed

William G.  
Kaelin Jr.

Sir Peter J.  
Ratcliffe

Gregg L.  
Semenza

“for their discoveries of how cells sense  
and adapt to oxygen availability”

THE NOBEL ASSEMBLY AT KAROLINSKA INSTITUTET

- **William G. Kaelin Jr., Harvard University, Cambridge, MA, USA,**
- **Sir Peter J. Ratcliffe, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK,**
- **Gregg L. Semenza, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA.**

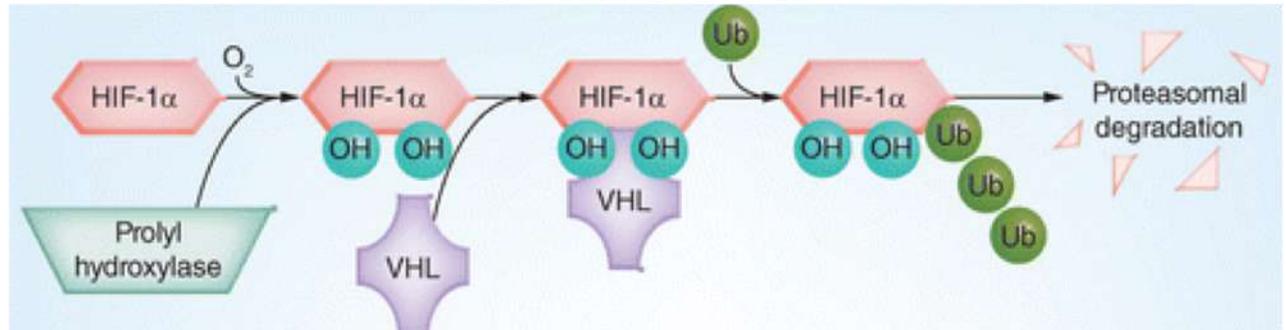
# Come l'ipossia induce HIF-1

HIF1 è un eterodimero formato dalle subunità: **HIF1 $\alpha$**  **HIF1 $\beta$**

**HIF1 $\alpha$**  (indotta da ipossia) e **HIF1 $\beta$**  (espressa costitutivamente).

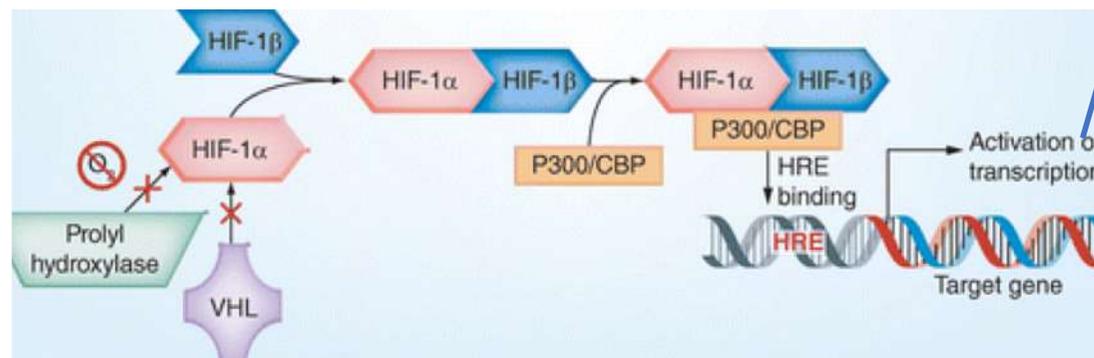
**HIF1 $\beta$**  è espresso costitutivamente, mentre in condizioni di normale apporto di ossigeno l'espressione di **HIF1 $\alpha$**  è mantenuta bassa in quanto l'enzima **prolil-idrossilasi ossigeno-dipendente** (PHD) modifica le proline 402 e 564 della **HIF1 $\alpha$** . Tale modificazione permette il legame della proteina **VHL** (Von Hippel-Lindau, un gene onco-soppressore) a HIF1 $\alpha$ . VHL è una E3 ubiquitina-ligasi che funziona nel pathway dell'ubiquitinazione; ovvero lega l'ubiquitina a HIF1 $\alpha$  inducendo degradazione mediata dal **proteasoma**.

## NORMOSSIA

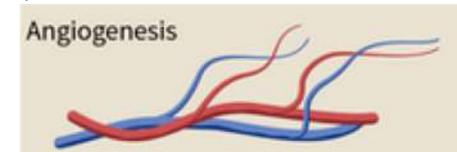
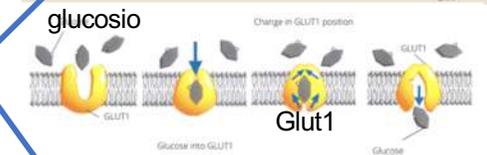
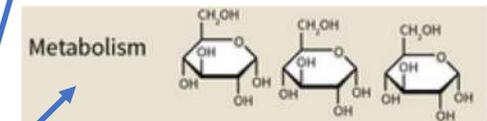


VHL (Von Hippel-Lindau)

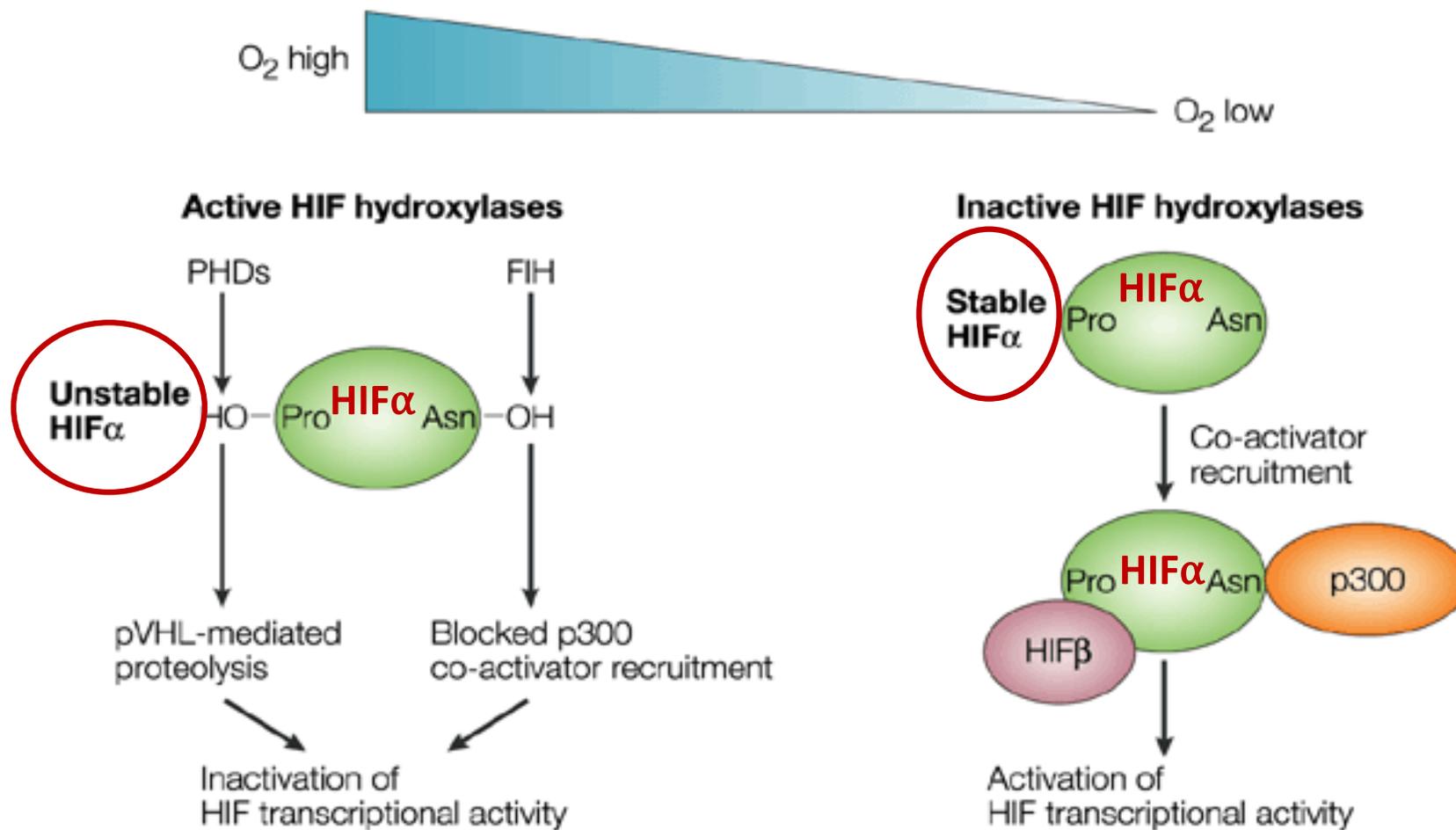
## IPOSSIA



Pertanto in carenza di ossigeno (**ipossia**) le proline 402 e 564 di **HIF1 $\alpha$**  non sono idrossilate e ne risulta la stabilizzazione e quindi l'accumulo.



# Come l'ipossia induce HIF-1



PHD: Prolyl-Hydroxylase

FIH: Factor Inhibiting HIF (Asparaginyl Hydroxylase)

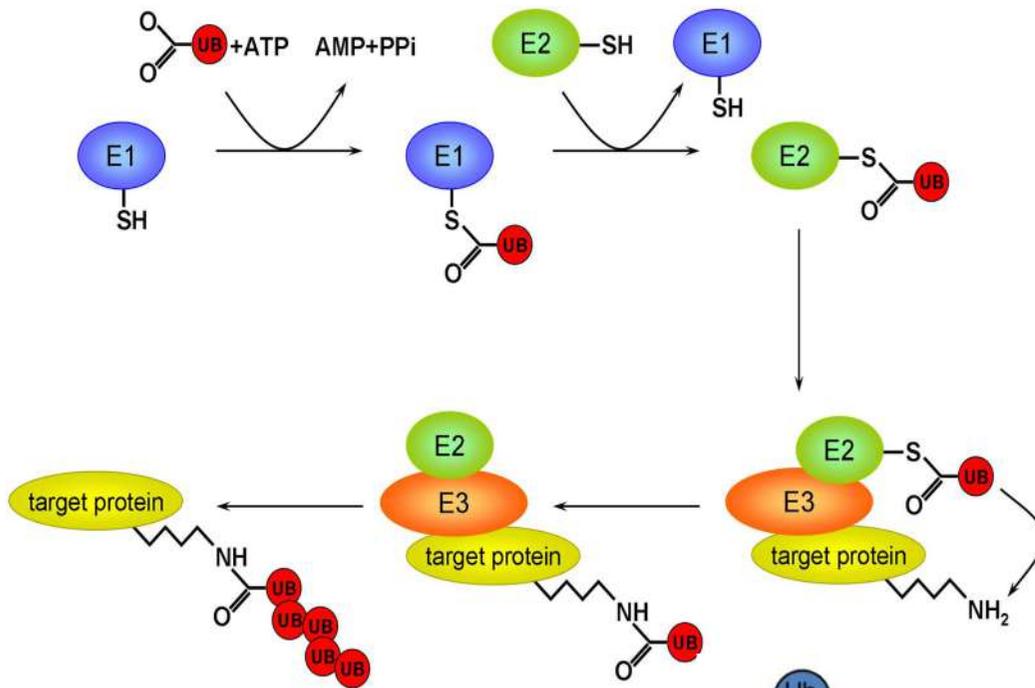
Nature Reviews | Molecular Cell Biology

L'ipossia induce l'arresto del ciclo cellulare, per evitare che il DNA sia duplicato in condizioni sbilanciate dell'omeostasi cellulare

# Processo ubiquitina-dipendente per la degradazione delle proteine

**Ubiquitina** è una piccola proteina (76 aminoacidi) conservata in tutti gli esseri viventi, praticamente identica in sequenza in batteri, funghi, mammiferi e con la stessa funzione.

L'Ubiquitina (Ub) è attivata dall'**enzima di attivazione dell'Ubiquitina (E1)** che forma un legame tioestere con la glicina dell'estremità C-terminale in un processo ATP-dipendente.



L'Ub attivata viene trasferita ad un **enzima di coniugazione dell'Ub (E2)** al quale si lega, ancora una volta con un legame tioestere.

E2 è coadiuvato da una **E3 Ubiquitina ligasi (E3)** nell'identificazione di specifiche proteine bersaglio (substrati). L'Ub è legata covalentemente ad un residuo di **lisina** del substrato (proteina target).

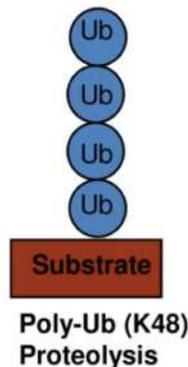
**E1 - ubiquitin activating enzyme**

**E2 - ubiquitin conjugating enzyme**

**E3 - ubiquitin ligase**

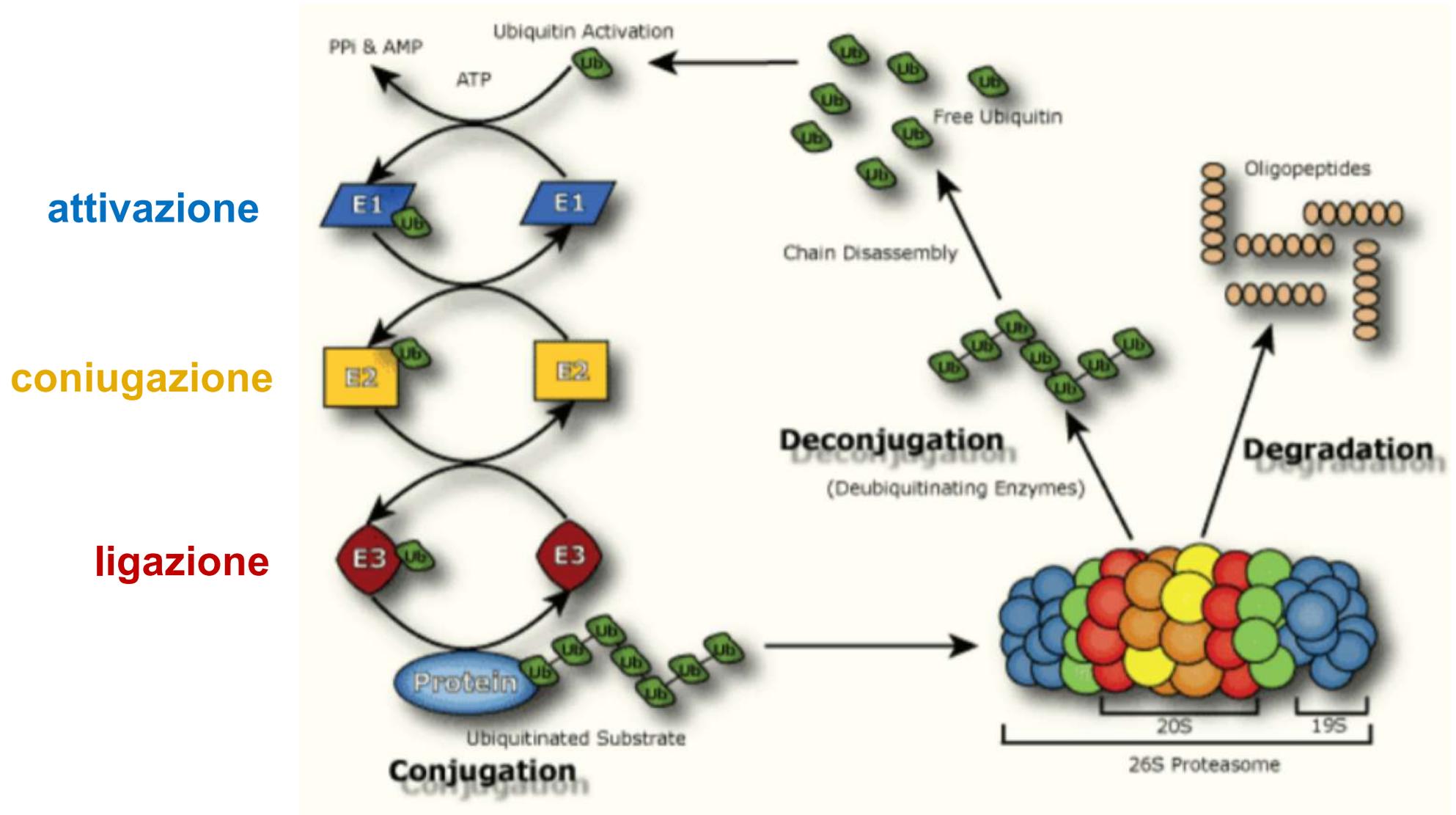
**Poli-ubiquitinazione di un substrato proteico che deve essere degradato**

Catena di almeno 4 ubiquitine legate attraverso la lisina 48 (K48 dell'ubiquitina)



**Proteasoma**  **degradazione**

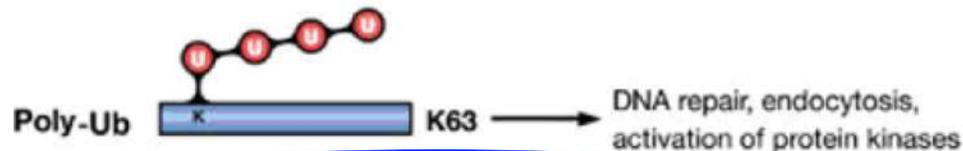
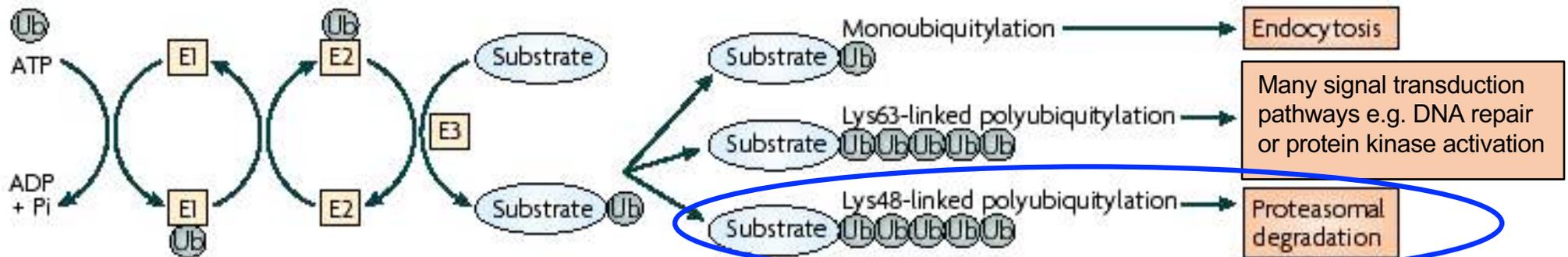
# Ciclo dell'ubiquitina e degradazione delle proteine



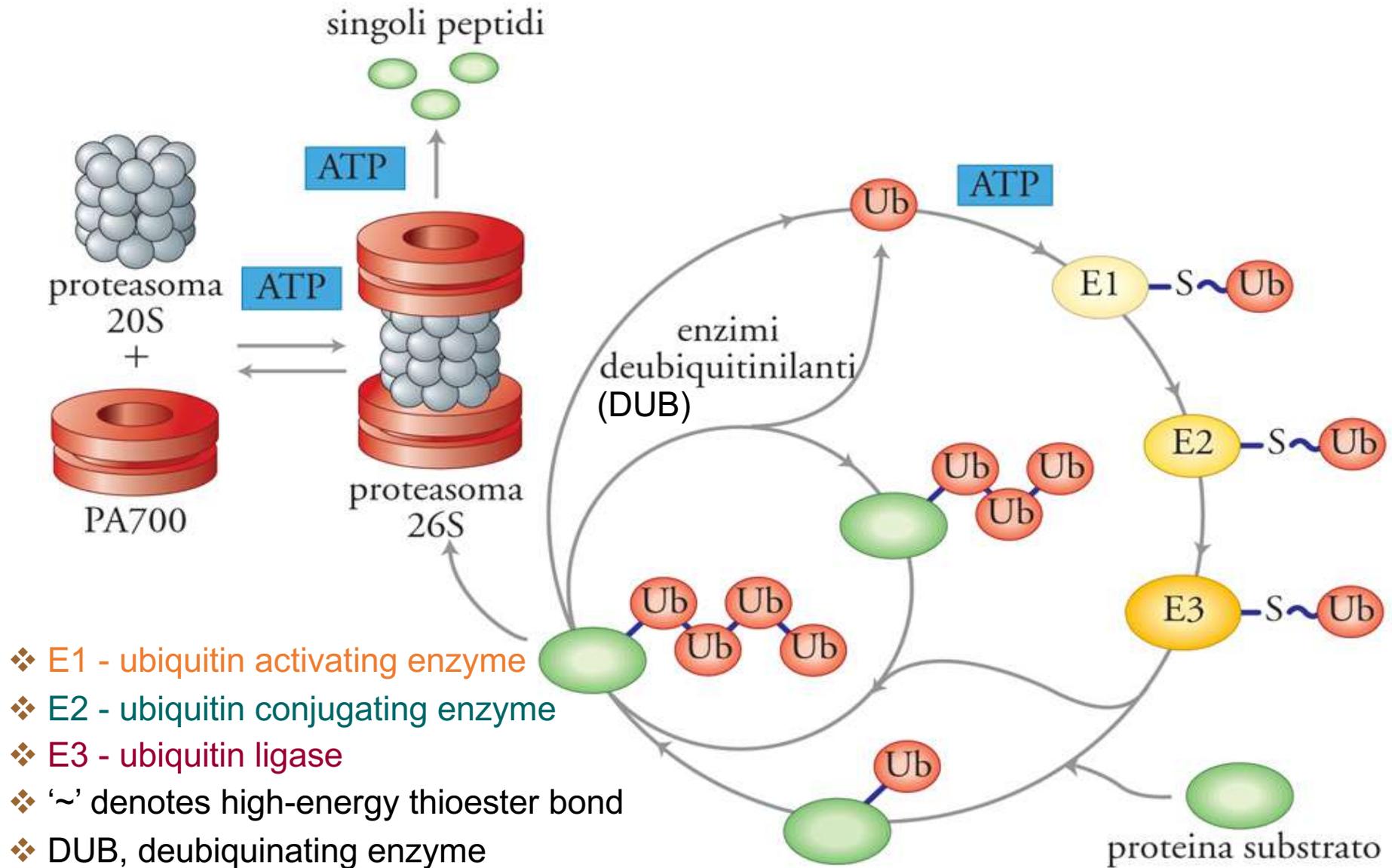
# L'ubiquitinazione delle proteine ha effetti funzionali diversi

Sequenza dell'ubiquitina:

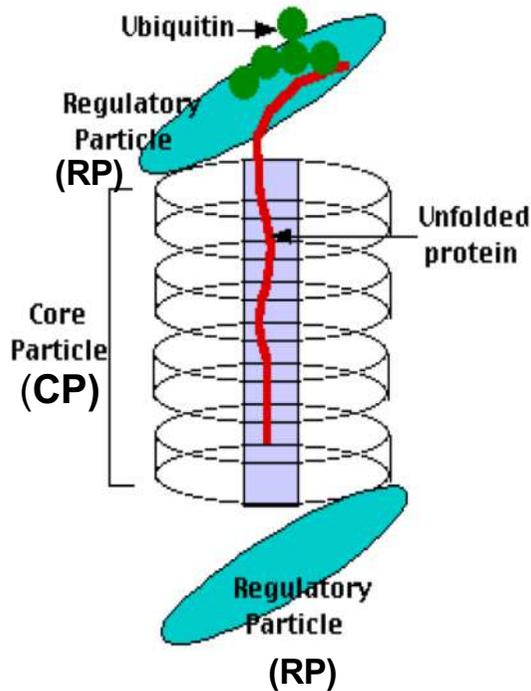
MQIFVKTLTGKTITLEVEPSDTIENVKAKIQDKEGIPPDQQRLIFAG<sup>48</sup>KQLEDGRTLSDYNIQ<sup>63</sup>KESTLHLVLR<sup>76</sup>LRGG



# Le proteine ubiquitinate vengono distrutte dal proteasoma e l'ubiquitina recuperata per un nuovo substrato

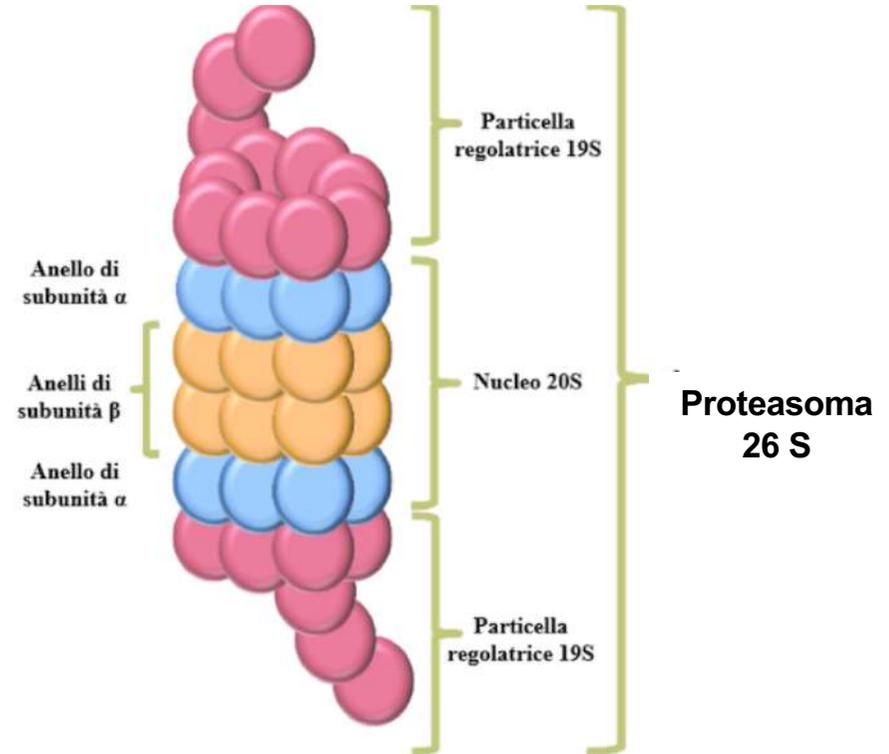


# Proteasoma: struttura e funzione



La subunità centrale 20S (Core Particle) è costituita da 4 anelli, ciascuno con 7 subunità. I due anelli centrali con attività catalitica sono chiamati  $\beta$ , mentre i due esterni  $\alpha$ .

Due particelle regolatorie (RP) identiche, si dispongono ciascuna all'estremità del core. Ciascuna è fatta di 18 diverse proteine, 6 delle quali sono ATPasi. Alcune delle subunità legano l'ubiquitina.



## Il Processo

Proteine destinate alla distruzione sono coniugate ad una catena di poli-ubiquitine (legame K48 tra le ubiquitine). Vengono riconosciute dalle particelle regolatorie.

La proteina viene “sfoldata” dall'ATPasi e poi traslocata nella cavità centrale del core.

Alcune subunità attive dei due anelli interni tagliano vari legami peptidici della proteina.

Questo produce un set di peptidi di circa 8-10 amminoacidi che possono essere rilasciati oppure essere ulteriormente degradati in singoli amminoacidi dalle peptidasi citosoliche. I peptidi di circa 8-10 nei vertebrati possono essere presentati dalle molecole MHC di classe I al sistema immunitario per il riconoscimento da parte dei linfociti T CD8+ citotossici. L'ubiquitina viene rimessa in circolo.

