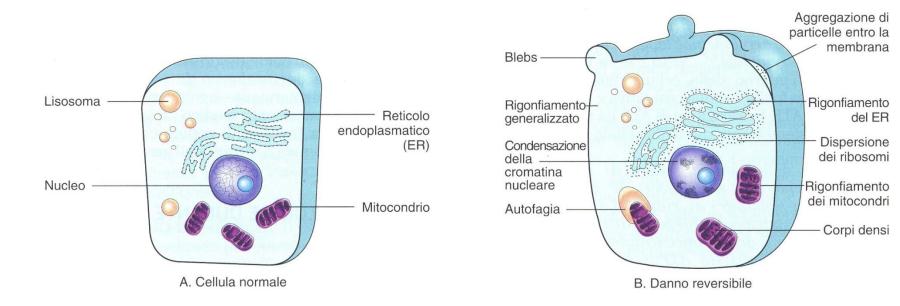
Corso di Patologia Generale- I anno Prof. Soriani

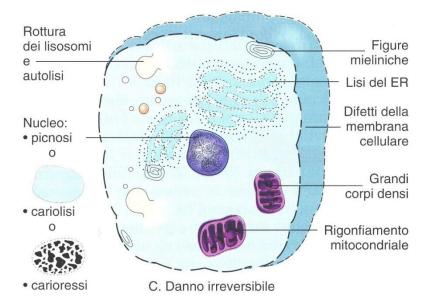
Lezione 22/11/2025

Morte cellulare

Il materiale presente in questo documento viene distribuito esclusivamente ad uso interno e per scopi didattici.

STADI DI EVOLUZIONE DEL DANNO CELLULARE





L'evento finale del danno cellulare è la MORTE CELLULARE

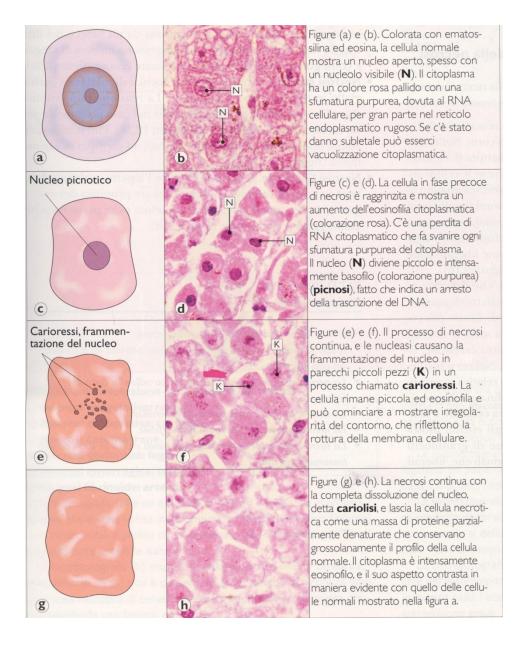
La morte cellulare è seguita da modificazioni strutturali caratteristiche nell'insieme definite necrosi.

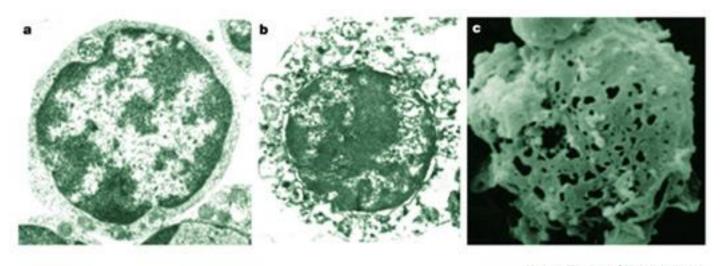
"La necrosi consiste in un' insieme di cambiamenti istologici che si accompagnano alla morte cellulare"

La massa necrotica va incontro a tre modificazioni dinamiche:

- ❖si accumulano sali di calcio
- *dalle membrane si libera colesterolo che cristallizza
- ❖i fosfolipidi di membrana formano le figure mieliniche (prive di significato)

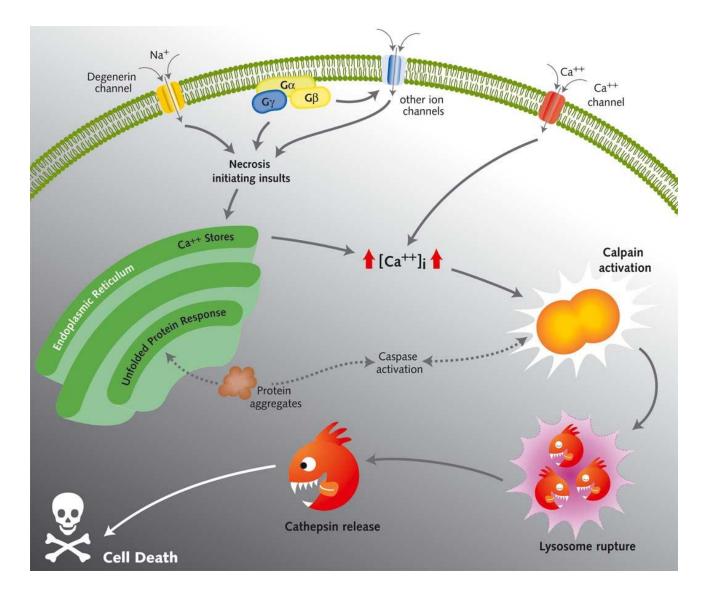
Eventi cellulari nella NECROSI



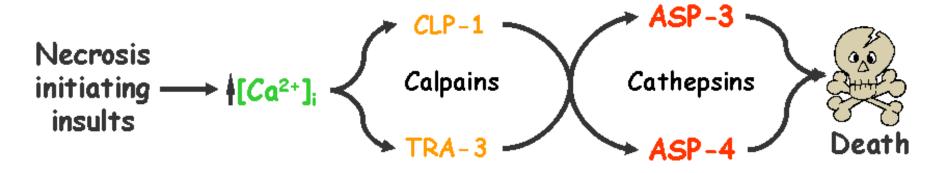


Nature Reviews | Neuroscience

Electron micrographs of a normal cell (a) and a cell undergoing necrotic cell death (b). Extensive distortion of the cytoplasm and the plasma membrane is evident. The scanning electron micrograph shown in c illustrates the marked lesions that appear on the surface of the plasma membrane at late stages of necrotic cell death. Adapted, with permission Purdue University Cytometry Laboratories.



Many diverse initiating conditions that trigger necrosis may provoke a net increase in the cytoplasmic calcium concentration, either by stimulating uptake of extracellular calcium or by facilitating the release of calcium stores from the endoplasmic reticulum. Calcium could, in turn, signal the mobilization of executioner cathepsin proteases and other hydrolases through calpain activation. Calpains have also been implicated in the activation of pro-apoptotic caspase proteases.



Calpains act sequentially with cathepsin aspartyl proteases, downstream of cytoplasmic calcium elevation to facilitate cell death.

Dopo che è avvenuta la morte cellulare, il tessuto necrotico può andare incontro a due tipi diversi di alterazione:

- il tessuto morto diventa duro e biancastro = necrosi coagulativa
- il tessuto morto si disintegra e si liquefà = necrosi colliquativa

Questi due diversi aspetti morfologici sono determinati principalmente dal destino cui vanno incontro le proteine cellulari:

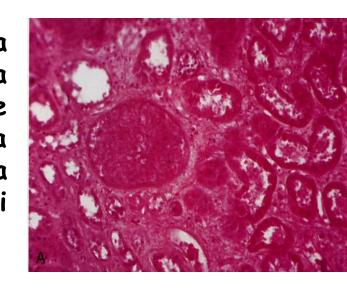
- le proteine possono denaturarsi --- necrosi coagulativa
- le proteine possono andare incontro a digestione enzimatica (autolisi o eterolisi) necrosi colliquativa

TABELLA 15.3. Aspetti microscopici della necrosi

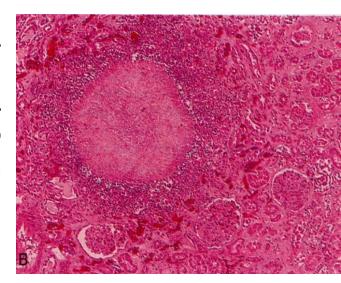
TIPI DI NECROSI	PRINCIPALI CARATTERISTICHE
Necrosi coagulativa	È causata dalla precoce denaturazione delle proteine cellulari. L'architettura cellulare è solo parzialmente mantenuta, ma l'eosinofilia citopla- smatica è accentuata ed i nuclei sono fortemen- te danneggiati.
Necrosi colliquativa	È causata dalla rapida dissoluzione cellulare che rende irriconoscibile qualsiasi struttura per cui l'area colpita si presenta amorfa e acidofila infiltrata da cellule infiammatorie.
Necrosi caseosa	È tipica dei granulomi tubercolari. Le aree necro- tiche si presentano macroscopicamente con un aspetto simile al formaggio grattugiato e micro- scopicamente come zone amorfe acidofile.
Necrosi adiposa enzimatica o steatonecrosi	Subentra alla distruzione del tessuto adiposo e di quello pancreatico. La dissoluzione cellulare è causata dalla liberazione di enzimi lipolitici.
Necrosi fibrinoide	Coinvolge la tonaca media delle arteriole che si presenta fortemente acidofila per l'accumulo di proteine liberate dalle cellule.

LE CELLULE NECROTICHE POSSONO ASSUMERE DIVERSI ASPETTI MORFOLOGICI

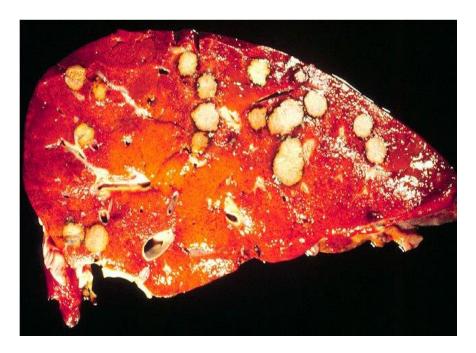
NECROSI COAGULATIVA: caratterizzata da denaturazione precoce ed incompleta degradazione proteica. I profili cellulari e l'architettura del tessuto sono ancora riconoscibili istologicamente. Si osserva principalmente in seguito ad occlusione dei vasi sanguigni.



NECROSI COLLIQUATIVA: caratterizzata da digestione enzimatica che provoca la trasformazione del tessuto in una massa liquida e viscosa. L'architettura del tessuto pertanto non è preservata. E' caratteristica delle infezioni da batteri piogeni e da funghi.



Un tipo particolare di necrosi coagulativa è la *necrosi caseosa*, che si riscontra spesso nel granuloma tubercolare. Deve il suo nome all'aspetto macroscopico del tessuto (bianco e simile al formaggio). Si distingue dalla normale necrosi coagulativa perché in essa l'architettura del tessuto e' irriconoscibile.



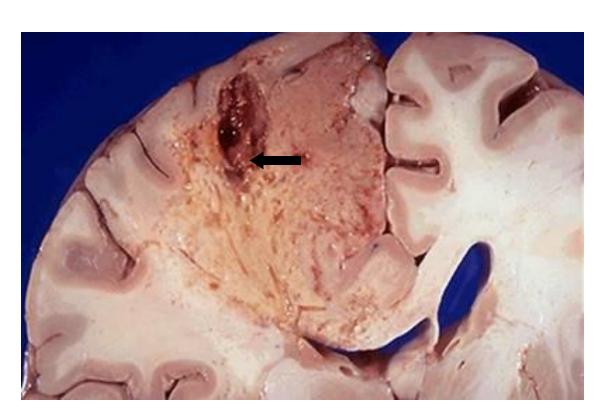
NECROSI CASEOSA DEL FEGATO



NECROSI CASEOSA DEL POLMONE

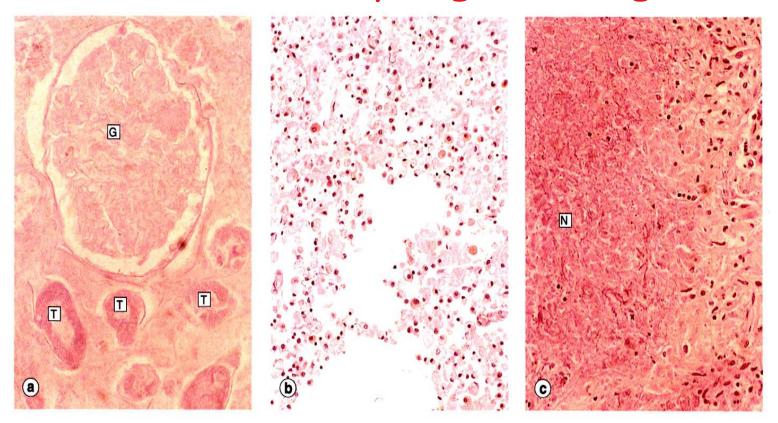
Un altro tipo particolare di necrosi è la *gangrena* che si verifica in un arto con interruzione completa dell'irrorazione sanguigna e conseguente necrosi coagulativa. Se si sovrappone un'infezione batterica con conseguente colliquazione = *gangrena umida*.

Necrosi colliquativa Infarto cerebrale



E' visibile una cavità in seguito a rimozione del tessuto necrotico

Necrosi: varie tipologie istologiche



N. COAGULATIVA N. COLLIQUATIVA N. CASEOSA

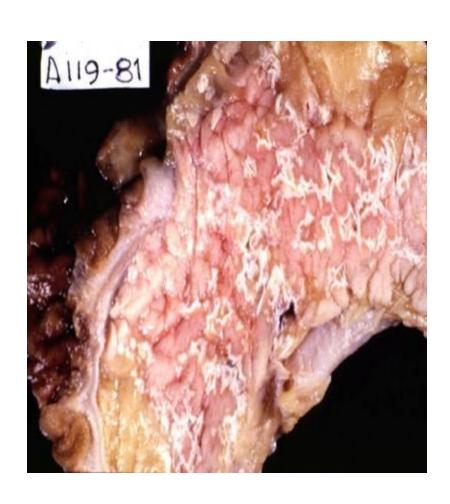
Figura 3.10 Evoluzione della necrosi dei tessuti. (a) Necrosi coagulativa: rene. (b) Necrosi colliquativa: cervello. (c) Necrosi caseosa: rene.

La micrografia (a) è un esempio di necrosi coagulativa in un'area del rene che è stata uccisa interrompendo l'apporto ematico (infarto). Sono riconoscibili il profilo di un glomerulo (G) e di un tubulo (T) malgrado tutte le cellule siano morte.

La micrografia (b) mostra liquefazione in un infarto cerebrale. Diversamente da (a) non è conservato alcun residuo di struttura tessutale. L'area necrotica di cervello è stata trasformata in una massa proteica semifluida con fagociti e macrofagi.

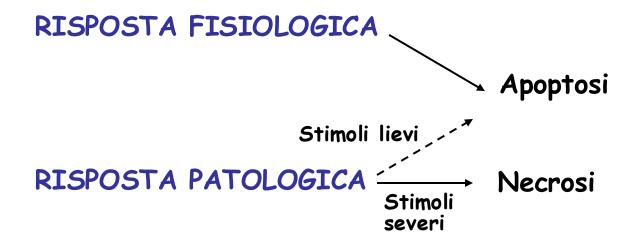
La micrografia (c) mostra un'area di necrosi caseosa in un rene infettato con *Mycobacterium tubercolosis*. L'area necrotica (N) è omogeneamente rosa e, confrontata con (a) non mostra immagine di architettura renale residua.

NECROSI GRASSA Pancreatite acuta



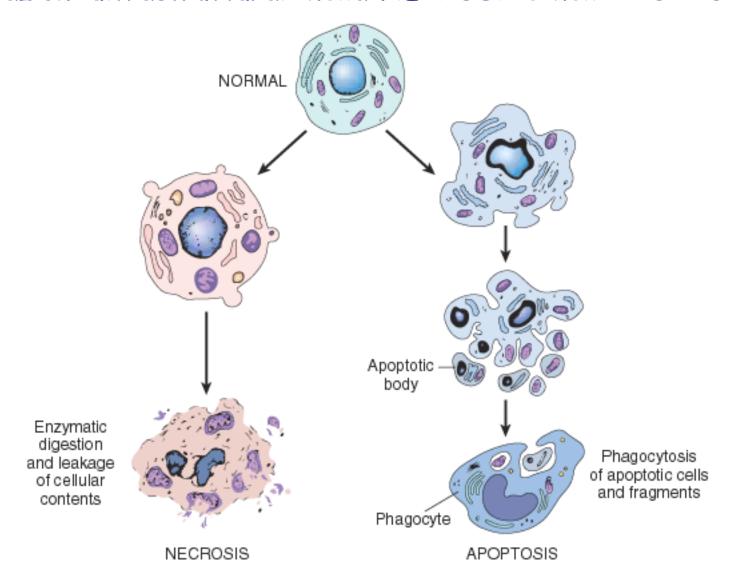
I saponi di calcio si formano quando il calcio si combina con gli acidi grassi rilasciati dalle lipasi attivate in seguito a pancreatite.

LA MORTE CELLULARE



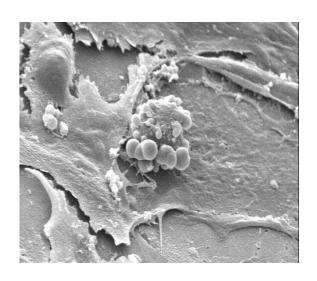
- APOPTOSI=Programmata: conseguenza dell'attivazione di un processo geneticamente controllato

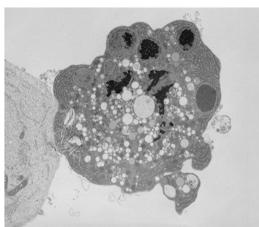
Alterazioni ultrastrutturali nella NECROSI e nell'APOPTOSI

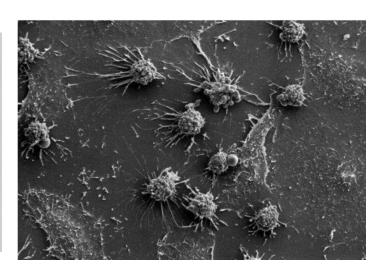


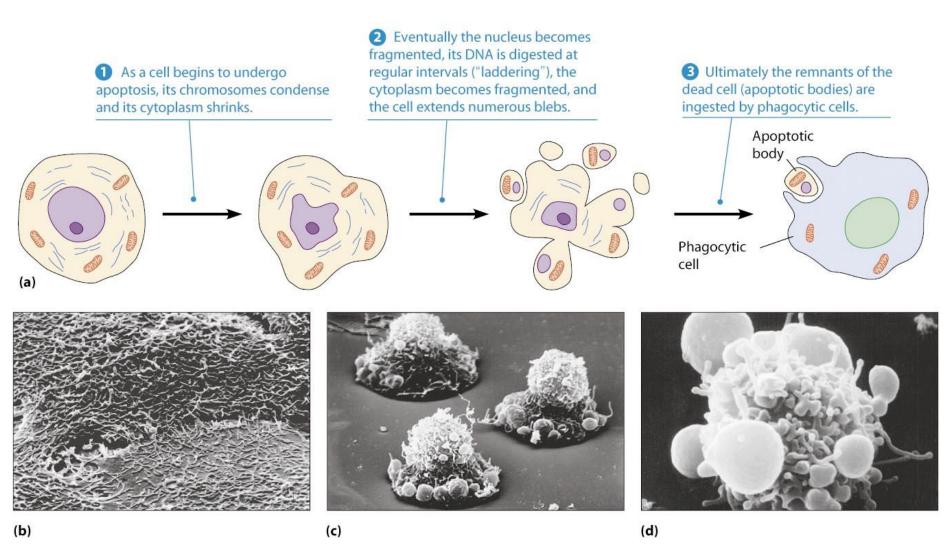


L'APOPTOSI E' UNA FORMA DI MORTE CELLULARE CHE HA LO SCOPO DI ELIMINARE CELLULE NON DESIDERATE ATTRAVERSO L'ATTIVAZIONE DI UNA SERIE DI EVENTI COORDINATI E INTERNAMENTE PROGRAMMATI PORTATI AVANTI DA UN INSIEME SPECIFICO DI PRODOTTI GENICI.









Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.

Gli stimoli lesivi che inducono l'apoptosi sono simili a quelli che inducono la necrosi ma di minore intensità

CAUSE ESOGENE

- FISICHE (shock termici, radiazioni)

- CHIMICHE (agenti chemioterapici, tossine)

- METABOLICHE (ipossia, assenza di un fattore di crescita o

di un ormane)

L'apoptosi può verificarsi anche in situazioni fisiologiche:

- -durante lo sviluppo
- -come meccanismi omeostatico di mantenimento delle popolazioni cellulari all'interno di un tessuto
- -come meccanismo di difesa nelle risposte immunitarie
- -nell'invecchiamento

PERCHE' UNA CELLULA VA IN APOPTOSI?

la morte cellulare programmata è necessaria nel modellare l'organismo durante l'embriogenesi o, più in generale, per un appropriato sviluppo:

- -la formazione di opportune connessioni fra i neuroni (sinapsi) richiede che le cellule in eccesso siano eliminate per apoptosi.
- lo sfaldamento dell'endometrio che dà inizio alle mestruazioni avviene per apoptosi.
- -la formazione delle dita del feto richiede la rimozione del tessuto che le unisce

la morte cellulare programmata è necessaria per distruggere cellule che costituiscono un pericolo per l'integrità dell'organismo:

cellule con DNA danneggiato: improprio sviluppo embrionale, trasformazione neoplastica. Le cellule rispondono ad un danno al DNA aumentando la produzione di p53, un potente induttore dell'apoptosi.

cellule infettate da virus: uno dei metodi attraverso cui i linfociti T citotossici uccidono le cellule infettate è inducendo l'apoptosi

cellule del sistema immunitario auto-responsive: difetti nel macchinario apoptotico si accompagnano alla comparsa di malattie autoimmunitarie

cellule tumorali: radiazioni e chemioterapici inducono apoptosi in alcuni tipi di tumore.

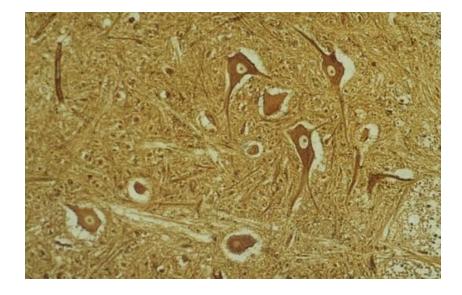
TABELLA 15.4. Esempi di condizioni in cui interviene la morte cellulare programmata

FISIOLOGICHE	PATOLOGICHE
Organogenetiche Nello sviluppo ontogenetico si ha l'elimina- zione di neuroni e di altre cellule, prodotte e sviluppatesi in eccesso, in modo che ciascun organo raggiunga la dimensione stabilita dal programma differenziativo. Alcuni esempi sono l'involuzione del dotto di Muller e del dotto di Wolff, del dotto di Botallo prima della nascita e del timo nella vita postnatale	Infettive Eliminazione di cellule infettate da virus da par- te dei linfociti T citotossici (CTL)
Ormonali Ipotrofia di ghiandole e di tessuti ormonodi- pendenti, conseguente alla riduzione della stimolazione ormonale (ad es, atresia dei fol- licoli nella ghiandola mammaria al termine della lattazione)	Genotossiche Autodistruzione di cellule che hanno subìto un danno nel proprio DNA
Immunitarie Selezione clonale nel timo e nel midollo os- seo dei linfociti autoreattivi, rispettivamente T e B, responsabile dell'induzione della tolle- ranza immunitaria	Neoplastiche Distruzione di cellule neoplastiche sia "sponta- nea" che indotta da chemioterapici Lo sviluppo neoplastico è riportabile anche alla ridotta possibilità delle cellule tumorali di attua- re il suicidio
Omeostatiche Eliminazione di cellule in eccesso nei tessuti ad elevato turnover cellulare	Degenerative Eliminazione di neuroni in alcune condizioni patologiche (ad es. morbo di Alzheimer e di Parkinson)

alcuni esempi.....

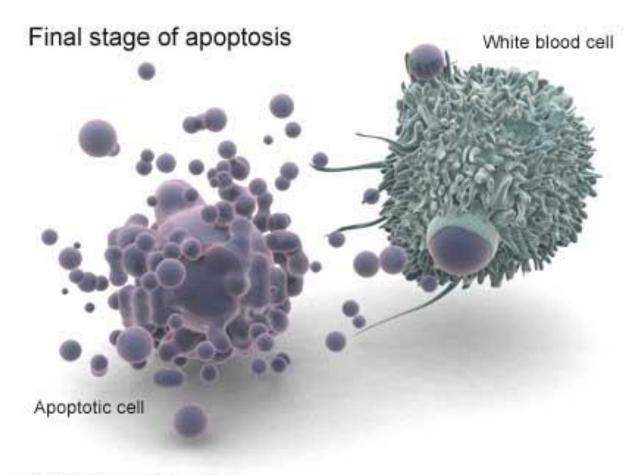


Il processo di apoptosi, o morte cellulare, è di fondamentale importanza durante lo sviluppo embrionale, dal quale si formerà un nuovo individuo. Infatti, anche se ciò può apparire un controsenso, è proprio dalla degenerazione di strutture anatomiche vestigiali, oppure necessarie solo durante una fase dello sviluppo, che l'organismo acquista le sue caratteristiche definitive. L'apoptosi controbilancia la continua formazione di nuove cellule che si verifica attraverso il processo della mitosi.



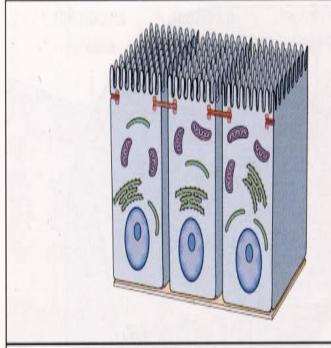
Nel corso dello sviluppo embrionale, si produce un numero elevatissimo di cellule nervose, o neuroni, tra le quali, tuttavia, non sempre si stabiliscono connessioni, oppure possono crearsi relazioni non funzionali. Il meccanismo della morte cellulare interviene a eliminare questi neuroni e assume dunque un ruolo preminente nella maturazione del sistema nervoso. In questo fenomeno, nell'innesco del processo di apoptosi sembrano determinanti i messaggi che la cellula riceve dai recettori posti all'esterno della superficie cellulare, che segnalano l'eventuale contatto con altre cellule; in mancanza del "segnale di connessione", nella cellula "isolata" si attivano i meccanismi di autoeliminazione.

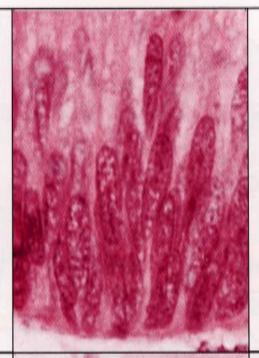
LA MORTE APOPTOTICA



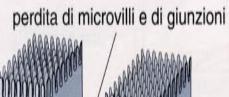
U.S. National Library of Medicine

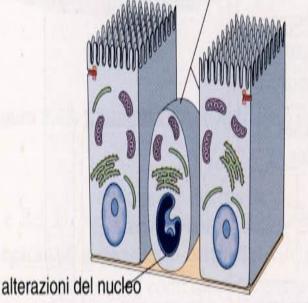
The graphic shows two white blood cells. One is during its normal life span and the other is in the final stage of apoptosis.

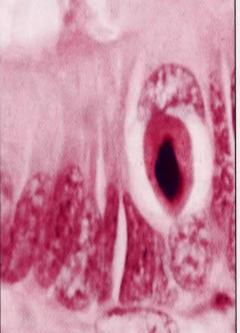




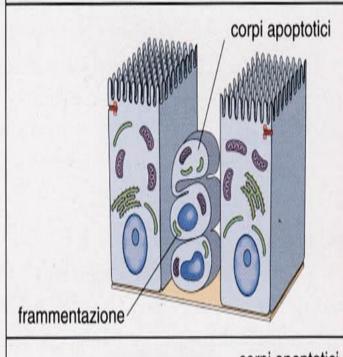
Le cellule normali sono dislocate in stretto contatto l'una con l'altra, e sono unite da giunzioni cellulari. Assai precocemente, nel processo di apoptosi c'è sintesi di enzimi che determinano la dissoluzione delle cellule, senza che si manifestino alterazioni strutturali. Durante la fase di segnalazione dell'apoptosi, informazioni provenienti per diverse vie sono integrate per giungere alla decisione circa il destino (vita o morte) della cellula.

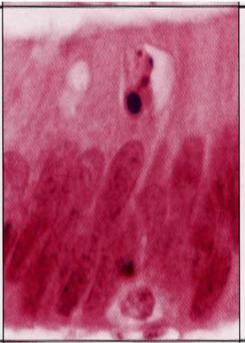




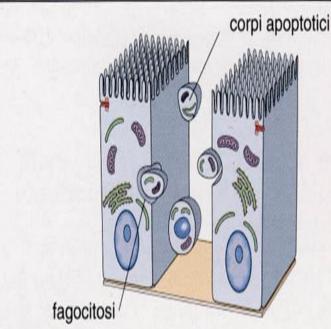


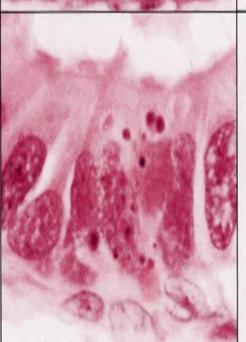
Nella fase di esecuzione dell'apoptosi, le proteasi causano profonde alterazioni strutturali. Le cellule apoptotiche perdono le specializzazioni di superfice e le giunzioni, e si riducono di volume. La cromatina nucleare si condensa al di sotto della membrana nucleare. Diversamente dalla necrosi (cap. 3), gli organuli cellulari restano normali. Enzimi endonucleasici frammentano i cromosomi in singoli frammenti nucleosomici.





Nella fase di degradazione, le cellule si suddividono in parecchi frammenti denominati corpi apoptotici. C'è anche frammentazione nucleare. Ogni frammento contiene mitocondri vitali e organuli intatti. Il processo richiede solo pochi minuti. La membrana cellulare mostra cambiamenti del contenuto lipidico e lega proteine sulla superficie esterna.

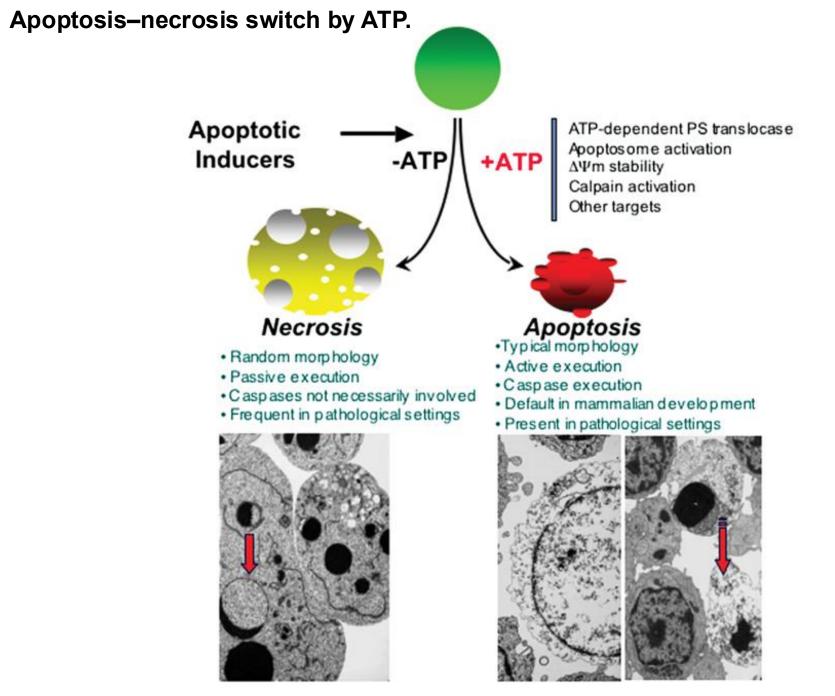




Nella fase di fagocitosi i frammenti apoptotici sono riconosciuti dalle cellule vicine, che li ingeriscono per fagocitosi e li degradano. Alcuni frammenti degenerano in sede extracellulare, mentre altri frammenti sono inglobati da cellule fagocitiche locali (non mostrato nel diagramma).

Eventi biochimici associati all' APOPTOSI

- E' un processo attivo
- Irreversibile
- Geneticamente programmato
- E' assente una reazione infiammatoria
- 1 Energia dipendente= le cellule mantengono livelli normali di ATP o comunque elevati
- 2- Le cellule apoptotiche sono METABOLICAMENTE attive= la pompa Na/K funziona, non si ha danno della membrana, la sintesi proteica persiste
- 3-si verifica un taglio del DNA da parte di specifiche endonucleasi che producono frammenti di dimensioni fisse



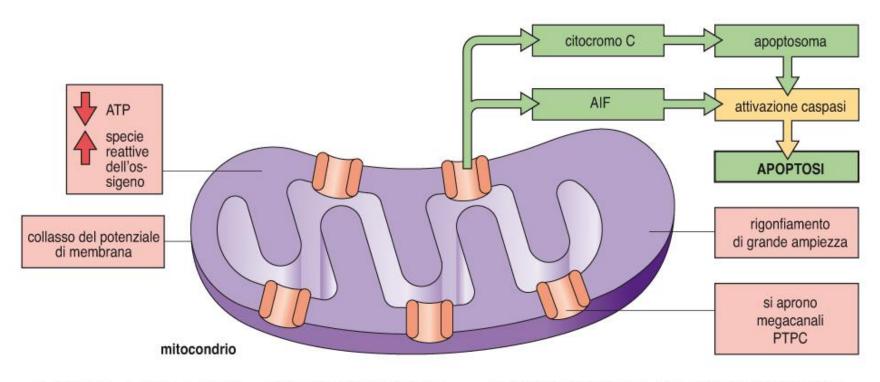
Switch of the morphology of cell death, shown by electron microscopy, and its regulation by the intracellular ATP concentration levels

Durante l'apoptosi si possono distinguere quattro fasi, distinte ma parzialmente sovrapposte:

- -FASE DI INDUZIONE: durante la quale la cellula riceve i segnali che scatenano l'apoptosi. Via estrinseca, o recettore-mediata, e via intrinseca, o mitocondriale
- -CONTROLLO E INTEGRAZIONE: i segnali di morte applicati nella fase precedente vengono connessi da una serie di proteine specifiche (con ruolo sia positivo che negativo) al programma esecutivo comune
- -FASE EFFETTRICE: consiste nell'attivazione di una cascata di proteasi specifiche, le caspasi, a loro volta distinte in iniziatrici ed esecutrici in base all'ordine con il quale vengono attivate. Propagazione di altre proteine proapoptotiche (Bid, Bad, p53). Rilascio dai mitocondri dell'APOPTOSOMA (citocromo c e Apaf 1), AIF, DNAsi.
- -RIMOZIONE DELLE CELLULE MORTE: le cellule apoptotiche e i loro frammenti esprimono dei marcatori di membrana che facilitano il loro precoce riconoscimento da parte di cellule adiacenti o di fagociti. Le cellule morte vengono così completamente distrutte senza indurre una reazione infiammatoria.

NELL'AMBITO DEI PROCESSI DI CONTROLLO E INTEGRAZIONE DELL'APOPTOSI UN PUNTO CRITICO SI REALIZZA A LIVELLO DEI MITOCONDRI.

Il danno mitocondriale può causare apoptosi



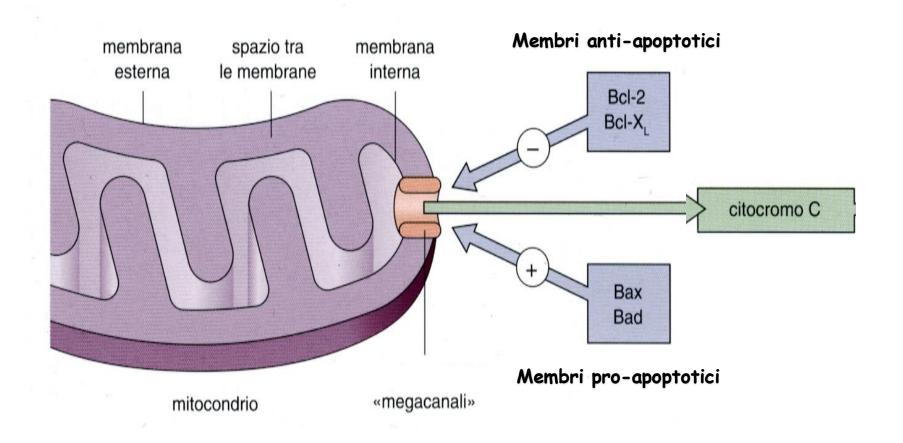
A. Stevens, J. Lowe, I. Scott

Patologia, terza edizione

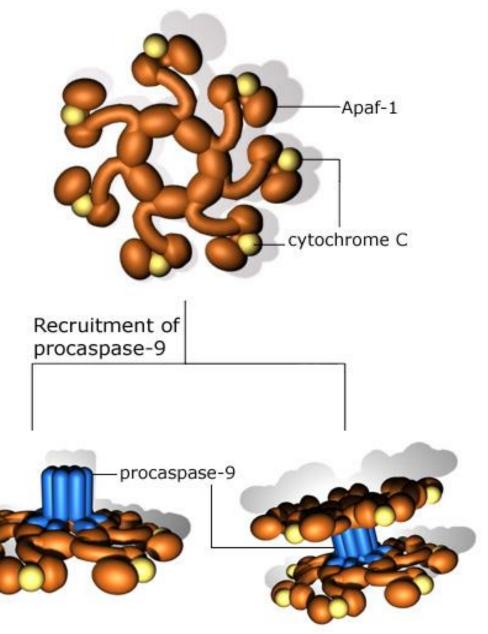
Copyright 2010 C.E.A. Casa Editrice Ambrosiana

La disfunzione mitocondriale, indotta da numerosi stimoli, causa una transizione di permeabilità mitocondriale (MPT): apertura di pori nella membrana interna con riduzione potenziale di membrana, arresto fosforilazioni ossidative e rigonfiamento. L'aumento della permeabilità della membrana esterna provoca il rilascio del citocromo C nel citosol.

Ruolo della membrana mitocondriale nel processo di apoptosi



First stage of apoptosome formation



APOPTOSOMA

E' un complesso multiproteico formato dal citocromo C, da una proteina citosolica, Apaf-1, dalla pro-caspasi 9 e dall'ATP. Viene rilasciata la caspasi 9 attiva.

Caspase Activation

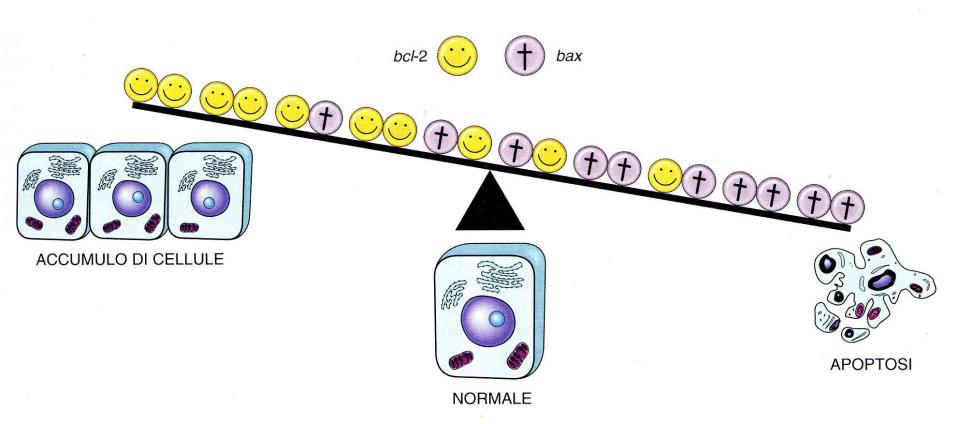
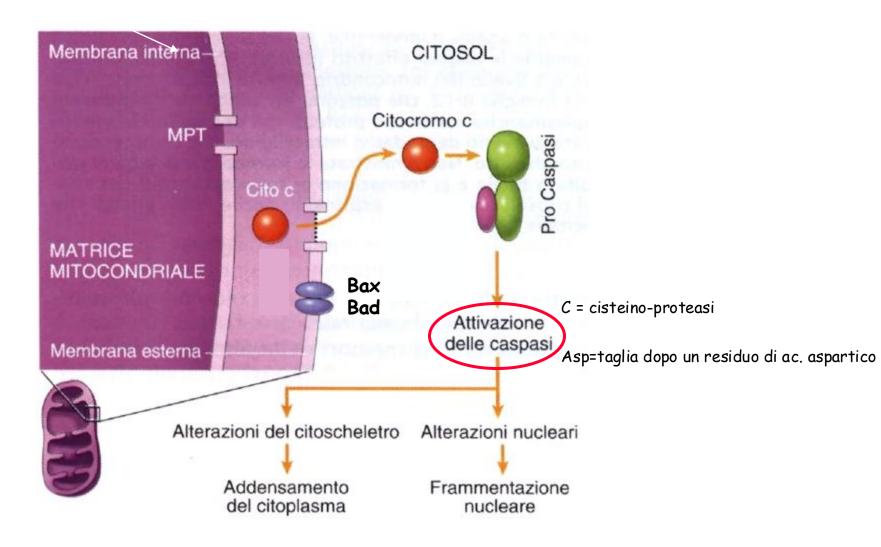
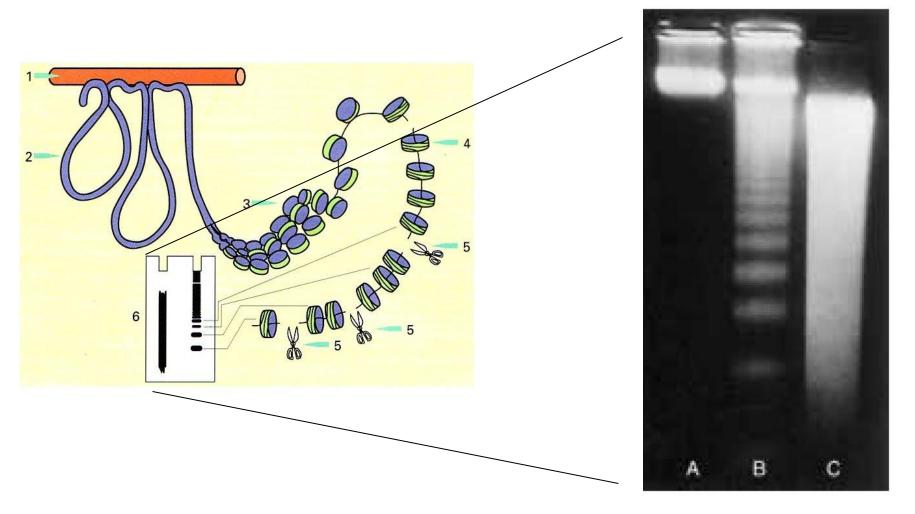


Figura 8-33. Regolazione della morte cellulare da parte di *bcl*-2, *bax* e *p53*. I dimeri di *bcl*-2 favoriscono l'accumulo delle cellule inibendo la apoptosi, mentre i dimeri di *bax* favoriscono la apoptosi. La capacità di del gene *p53* di indurre la

La via finale di tutti i tipi di apoptosi consiste nell'attivazione di una cascata proteolitica. Le relative proteasi sono proteine altamente conservate e appartengono alla famiglia delle *caspasi* (che comprende più di 10 membri).



Le caspasi, oltre a degradare direttamente le proteine del citoscheletro, attivano una DNasi citoplasmatica che produce una caratteristica frammentazione del DNA:



B= DNA da cellule apoptotiche
C= DNA da cellule necrotiche

UNA DELLE CARATTERISTICHE DISTINTIVE DELL'APOPTOSI CONSISTE NEL FATTO CHE ESSA, OLTRE CHE DA STIMOLI LESIVI O DALLA DEPRIVAZIONE DI FATTORI DI CRESCITA, PUO' ESSERE INNESCATA DA SEGNALI PARTICOLARI CHE AGISCONO LEGANDOSI A SPECIFICI RECETTORI DI MEMBRANA.

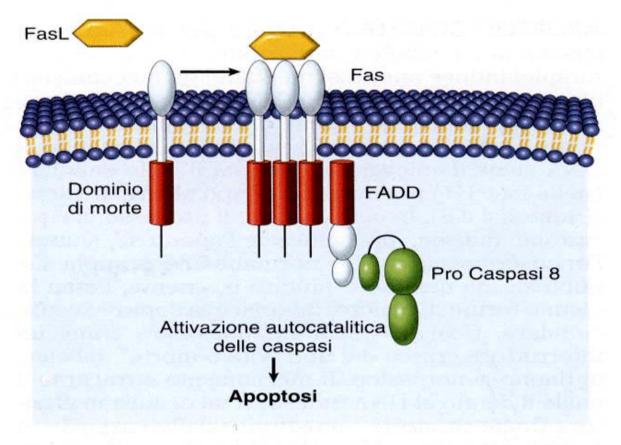


Figura 1-22. Modello che illustra il rapporto fra i segnali mediati da Fas, l'attivazione delle caspasi e l'induzione dei segnali di morte cellulare (vedi il testo). FADD, proteina associata al Fas con un dominio per la morte cellulare.

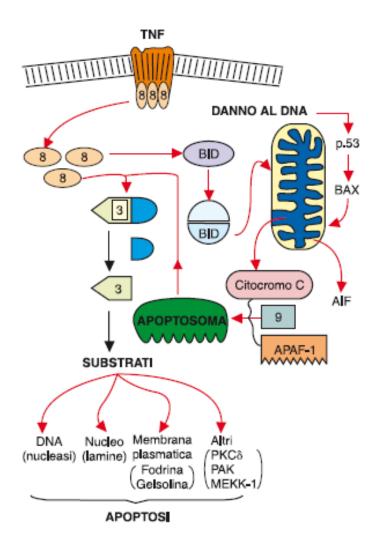
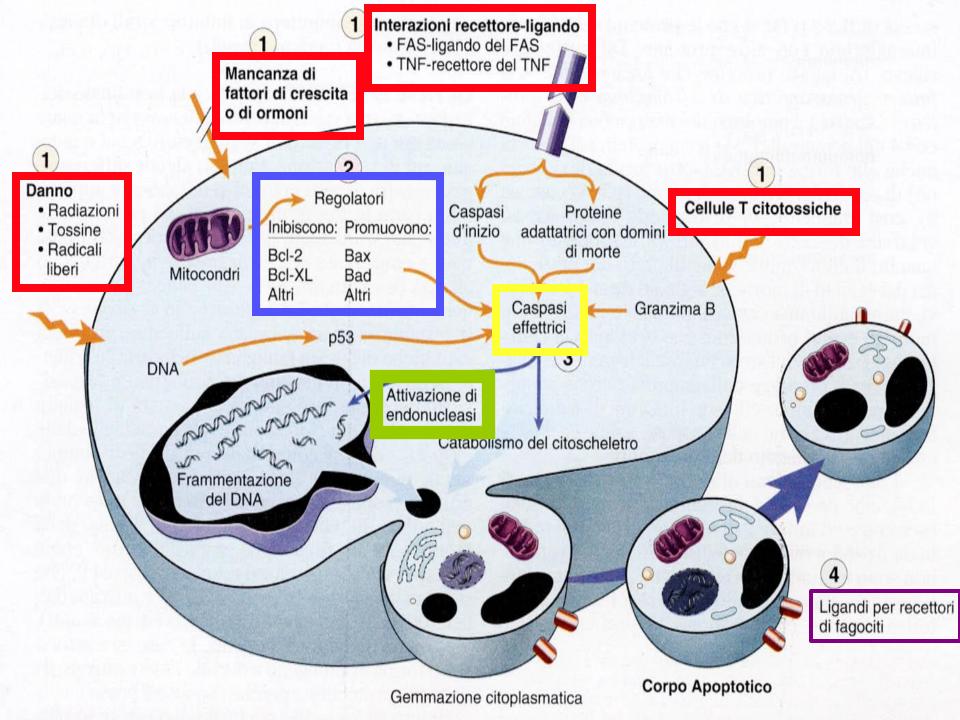


FIGURA 15.1

Schema semplificato delle vie intrinseca ed estrinseca dell'apoptosi.

I numeri si riferiscono al tipo di caspasi. Spiegazione nel testo.

(Da Berzelli-Zazzera A. e Desiderio M.A., *Processi regressivi delle cellule* in Pontieri, Russo, Frati, Patologia generale IV ed. Piccin).



CHE COSA SONO I CORPI APOPTOTICI?

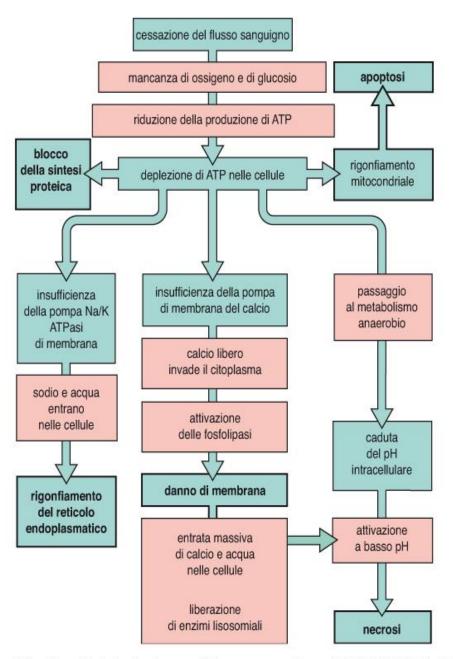
Sono organelli che derivano dalla frammentazione della cellula e possono contenere cromatina condensata, e mitocondri ben conservati

DIFFERENZE TRA NECROSI E APOPTOSI

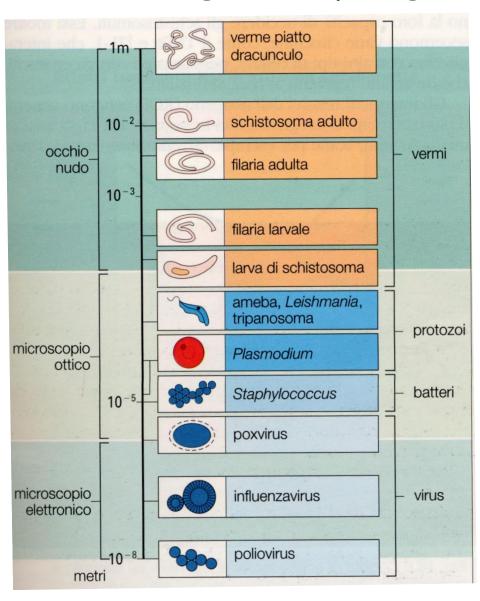
	NECROSI	APOPTOSI
Richiesta di energia	no	si (richiede ATP)
Istologia	Rigonfiamento cellulare, distruzione di organelli, danno esteso a cellule adiacenti	Condensazione della cromatina, formazione di corpi apoptotici, morte della sola cellula danneggiata
Frammentazione del DNA	frammenti di diverse dimensioni	frammenti di circa 200 paia di basi
Membrana plasmatica	rottura della membrana	membrana intatta che presenta protuberanze ed alterazioni molecolari
Reazione infiammatoria	si	no

Principali marcatori sierici di danno cellulare

Marcatore	Organo di origine	Patologia prevalente
AST	Fegato	Steatosi, epatiti
ALT	Fegato	Epatiti
Gamma GT	Fegato	Epatite alcolica
CK-MB	Miocardio	Infarto
LDH ₁ /LDH ₂	Miocardio	Infarto
Troponine I e T	Miocardio	Infarto
Mioglobina	Miocardio, muscolo scheletrico	Infarto, traumi muscolari
CK-MM	Muscolo scheletrico	Distrofie muscolari
Amilasi	Pancreas	Pancreatite



Molti tipi di microorganismi patogeni ci invadono!



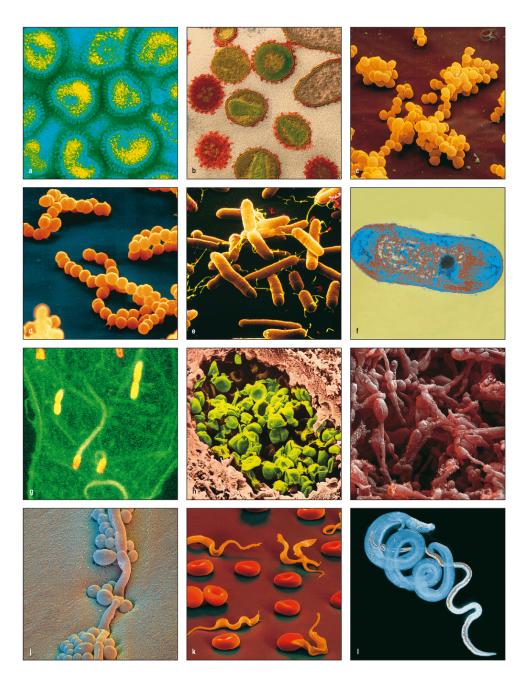


Figura 1.3 La diversità dei microrganismi che sono patogeni per l'uomo. (a) Virus dell'immunodeficienza umana (HIV), che causa l'AIDS. (b) Virus dell'influenza. (c) Staphylococcus aureus, un batterio che colonizza la cute umana, provoca papule e foruncoli e può anche causare intossicazioni alimentari. (d) Streptococcocus pyogenes, il batterio che è la causa principale della tonsillite e della scarlattina, può causare anche infezioni all'orecchio. (e) Salmonella enteritidis, il batterio che comunemente provoca intossicazione alimentare. (f) Mycobacterium tuberculosis, il batterio che causa la tubercolosi. (g) Una cellula umana (colorata in verde) che contiene Listeria monocytogenes (colorata in giallo), un batterio che può contaminare gli alimenti confezionati, provocando malattia (listeriosi) nelle donne incinte e negli individui immunosoppressi. (h) Pneumocystis carinii, un fungo opportunista che infetta i pazienti con la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) e altri individui immunosoppressi. Le cellule dei funghi (colorate in verde) sono nel tessuto polmonare. (i) Epidermophyton floccosum, il fungo che causa la tricofizia (verme ad anello). (j) Il fungo Candida albicans, un normale abitante del corpo umano che occasionalmente causa afta e infezioni sistemiche più gravi. (k) Globuli rossi e Tripanosoma brucei (colorato in rosso), un protozoo che provoca la malattia del sonno africana. (I) Schistosoma mansoni, il verme che causa la schistosomiasi. Vengono mostrate le forme dei parassiti adulti intestinali: il maschio è spesso e bluastro, la femmina sottile e bianca. Tutte le foto sono al microscopio elettronico, con l'eccezione di (I), che è una micrografia ottica.



I microrganismi che causano malattie sono detti patogeni e possono essere distinti in:



I Batteri

I batteri sono microrganismi, contenenti DNA o RNA, con dimensioni comprese tra 0.5 e 0.8 μ , appartengono al regno dei Procarioti, cioe' di quegli esseri viventi privi di nucleo ben differenziato e delimitato da una membrana nucleare.

La Patogenicità è la capacità di provocare nell'ospite fenomeni patologici. Essa si manifesta con:

- -la trasmittibilità (penetrare nell'ospite)
- -l'infettività (colonizzare, moltiplicarsi e diffondere)
- -la virulenza (non farsi sopraffare dai meccanismi di difesa dell'ospite)

Gli effetti patologici prodotti dai microrganismi dipendono solo parzialmente dalla loro presenza, nella maggior parte dei casi vengono provocati da molecole da essi sintetizzate, definite tossine batteriche, che vengono distinte in esotossine ed endotossine.

Avvenuto il contagio e subentrata l'infezione, si possono stabilire tre tipi fondamentali di convivenza (simbiosi):

- Parassitismo
- Commensalismo
- Mutualismo

Tra i fattori di virulenza:

- a) leucocidine, proteine batteriche che danneggiano i fagociti
- b) adesine, sono espresse sulla superficie batterica che consentono l'interazione con le cellule di alcuni tessuti dell'ospite, favorendo l'ancoraggio e la colonizzazione
- c) flagelli, consentono il movimento batterico favorendo la disseminazione dei batteri
- d) invasine, sono enzimi che interferiscono con molecole presenti nei tessuti o nel sangue dell'ospite, perturbandone la funzione
- e) capsula, rivestimento di natura polisaccaridica del corpo batterico, dota l'organismo di un maggior grado di virulenza

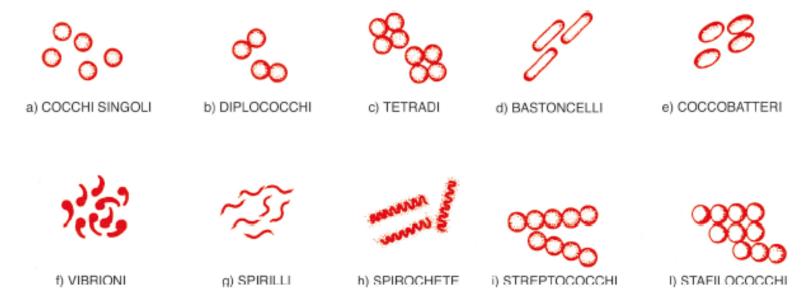


FIGURA 4.1 Morfologia batterica (le varie forme batteriche non sono in scala).

Moltiplicazione dei microrganismi

*intracellulari obbligati

*intracellulari facoltativi

TOSSINE BATTERICHE

Le tossine batteriche agiscono dannosamente sulla cellula dell'ospite.

Le esotossine aderiscono e penetrano la cellula bersaglio mediante un processo attivo. La maggior parte delle esotossine hanno come bersaglio componenti intracellulari (es. tossina difterica, tossina colerica, tetanica).

Le endotossine sono prodotti caratteristici dei batteri gram-negativi, sono di natura lipopolisaccaridica poichè fanno parte integrante della parete batterica. La tossina liberata viene riconosciuta da cellule del sistema monocito-macrofagico, le quali vengono indotte a secernere una serie di mediatori. Sono questi a produrre, a seconda della loro specifica attività, gli effetti finali.

In che modo creano danno?

- secernendo esotossine (difterite, tetano, colera...)
- contenendo endotossine (meningite, polmonite, tifo, dissenteria, peste...)
- uccidendo le cellule in cui penetrano (virus, batteri, protozoi...)
- attivando una risposta immunitaria inadeguata o eccessiva (infiammazione cronica, autoimmunità,...)

	Direct mechanisms of tissue damage by pathogen					
	Exotoxin production	Endotoxin	Direct cytopathic effect			
Pathogenic mechanism		3				

TABELLA 4.1. Principali differenze tra esotossine ed endotossine

PRINCIPALI DIFFERENZE	ESOTOSSINE	ENDOTOSSINE
Natura chimica	Proteine	Lipolisaccaridi
Comportamento al calore	Termolabili	Termoresistenti
Resistenza nell'ambiente	Cronolabili	Cronoresistenti
Liberazione dai microrganismi	Per secrezione	Generalmente per lisi
Potere antigene	Presente	Assente
Attività	Su cellule che esprimono specifici recettori	Su tutte le cellule



I virus sono entità biologiche di piccolissime dimensioni, sono forniti di un genoma trasmissibile alla progenie ma sono incapaci di riproduzione autonoma per cui la loro replicazione è effettuata dalle cellule in cui essi sono penetrati.

La struttura del virus può essere schematicamente ricondotta alla presenza di un genoma, costituito da poche molecole di acido nucleico (DNA o RNA), contenute nel nucleoide, un involucro proteico detto capside.

I virus interagiscono con recettori cellulari per poter penetrare nella cellula ospite. La penetrazione avviene per fagocitosi. All'interno della cellula ospite viene sintetizzato nuovo genoma ed il rivestimento virale.

I virioni di nuova sintesi vengono rilasciati dalle cellule in cui e' avvenuta la replicazione virale (focolaio primario di infezione virale).

Forme rivestite

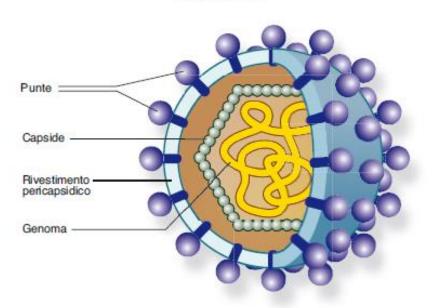


FIGURA 4.5

Rappresentazione schematica di un virus a simmetria cubica "rivestito". Si notino il rivestimento pericapsidico ed il capside, formato dai capsomeri e sezionato per mostrare la parte centrale del virione.

TABELLA 4.2. Esempi di classificazione dei virus a RNA e dei virus a DNA

FAMIGLIA	GENOMA	INVO- LUCRO	DIAMETRO MEDIO DEL VIRIONE IN NM	SIMMETRIA	GENERE	SPECIE O SIEROTIPI
Paramixoviridae	RNA (SS) (*)	SI	150-300	Elicoidale	Paramixovirus	- Virus parainfluenzali 1,2,3,4A e 4B - Virus parotitico
					Morbillivirus	- Virus del morbillo - Virus respiratorio sinci- ziale (RSV)
Herpesviridae	DNA (DS) (**)	No	150	Complessa	Simplexvirus	- Herpes simplex virus -1 (HSV-1) o Herpes simplex - 1 (HHV-1) - Herpes virus simiae o (Herpes Virus B)
					Varicellovirus	- Virus varicella-zoster (VZH/HHV-3)
					Cytomegalovirus	- Cytomegalovirus (CMV / HHV-5)
					HHV-6	- Human herpes virus-6
					HHV-7	- Human herpes virus-7
					HHV-8	- Kaposi sarcoma associated herpes virus

^(*) SS = Single Strand = Singolo Filamento (**) DS = Double Strand = Doppio Filamento



I prioni sono agenti eziologici non convenzionali, ai quali e' stato dato questo nome perche' costituiti esclusivamente da proteine.

Il gruppo di malattie che ne derivano sono caratterizzate sotto l'aspetto istopatologico da depositi di sostanza amiloide nell'encefalo, che conferiscono un aspetto spugnoso alle aree colpite per cui esse sono state definite encefalopatie spongiformi.

i.e. malattia di Creutzfeld-Jacob

LE DIFESE NATURALI DELL'OSPITE

- -barriere meccanico-chimiche
- -fattori dell'immunità naturale (resistenza innata)
- -fattori dell'immunità specifica (difesa adattativa)

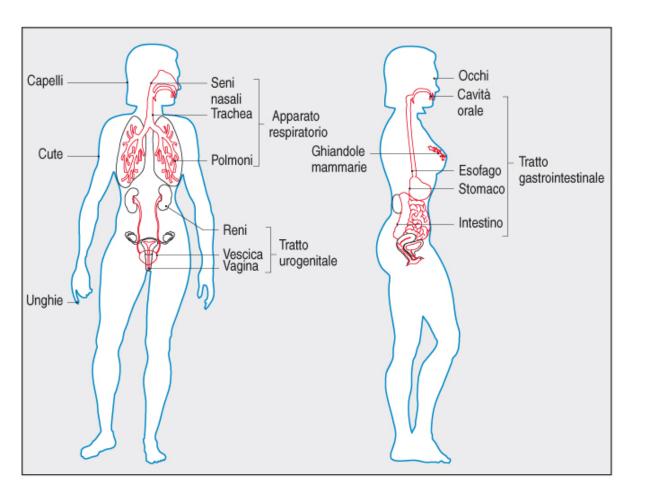


Figura 1.5 Le barriere fisiche che separano il corpo dall'ambiente esterno. In queste immagini di una donna, le efficaci barriere contro le infezioni fornite dalla cute, dai capelli e dalle unghie sono colorate in blu e le membrane mucose più vulnerabili sono colorate in rosso.

Quali sono le porte dell'invasione?

Le superfici epiteliali esterne ed interne:

- La cute
- Le mucose

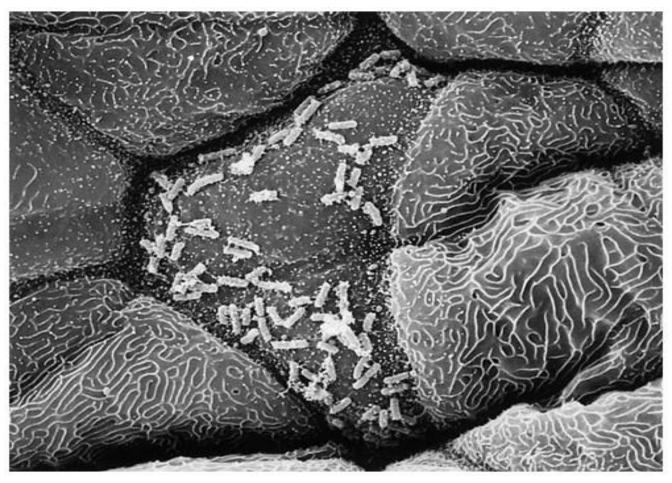
gastrointestinale respiratorio urogenitale

Quale habitat preferiscono?

Patogeni intracellulari ed extracellulari vasi sanguigni superfici delle mucose cellule infettate • da virus batteri fagocitati batteri sull'epitelio parassiti nel sangue tessuti corporei cavità corporee batteri nel tessuto verme nell'intestino parassiti intracellulari

I MICRORGANISMI PATOGENI SONO IN CONTATTO CON I NOSTRI EPITELI DI RIVESTIMENTO:

rischio di invasione!!!!



Batteri Escherichia coli adesi a cellule epiteliali del tratto urinario

	Cute	Tratto gastrointestinale	Vie respiratorie	Vie urogenitali	Occhi
	Cellule epiteliali unite da giunzioni strette				
Meccaniche	Flusso di fluidi, traspirazione, cambio di cute	Flusso di fluidi, muco, cibo, saliva	Flusso di fluidi e muco, es. grazie alle ciglia Flusso di aria	Flusso di fluidi, urine, muco, sperma	Flusso di fluidi, lacrime
Chimiche	Sebo (acidi grassi, acido lattico, lisozima)	Acidità, enzimi (proteasi)	Lisozima nelle secrezioni nasali	Acidità nelle secrezioni vaginali Spermina e zinco nello sperma	Lisozima nelle lacrime
	Peptidi antimicrobici (defensine)				
Microbiologiche	Flora normale della cute	Flora normale del tratto gastrointestinale	Flora normale delle vie respiratorie	Flora normale delle vie urogenitali	Flora normale degli occhi

Figura 1.6 Diverse barriere impediscono ai batteri di attraversare gli epiteli e colonizzare i tessuti. Le superfici epiteliali agiscono da barriere meccaniche, chimiche e microbiologiche alle infezioni.



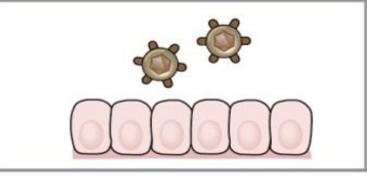
I microrganismi incontrano molti ostacoli !!!!!

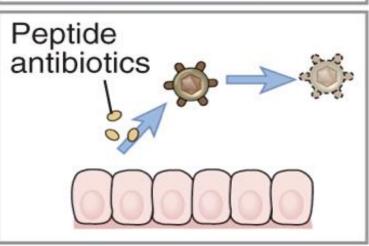
- scudo corneo dell'epidermide
- prodotti ghiandolari: sudore, lacrime, muco, movimento ciliare, sostanze elaborate dai batteri della flora saprofitica locale-peptidi antibiotici

LE BARRIERE EPITELIALI sono il primo fronte delle difese immunitarie !!!!

Barriera fisica all' infezione

Uccisione dei microbi da parte di antibiotici prodotti localmente





LE DIFESE NATURALI DELL'OSPITE

-barriere meccanico-chimiche

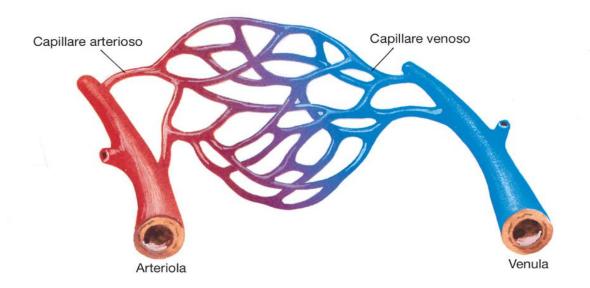
-fattori dell'immunità naturale (resistenza innata)

-fattori dell'immuità specifica (difesa adattativa)

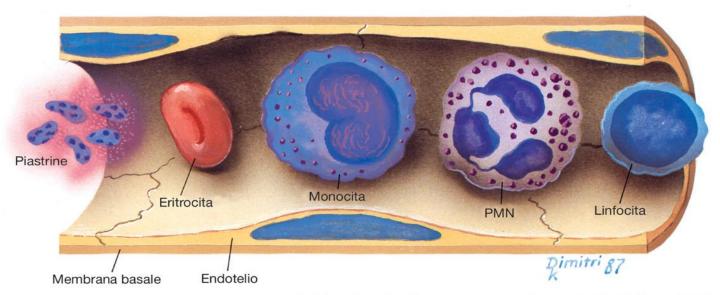
LE CELLULE EMATICHE

Nel sangue sono presenti cellule speciali classificate in: Eritrociti e leucociti.

Sono presenti anche le piastrine che non sono considerate cellule reali.



CAPILLARE



Rubin, Patologia

Copyright 2006 Casa Editrice Ambrosiana

Plasma

Per effettuare gli esami del sangue il plasma è ottenuto da sangue intero. Per prevenire la coagulazione un anticoagulante, come il citrato o l'eparina, viene aggiunto al campione di sangue immediatamente dopo il prelievo. Normalmente l'anticoagulante è già presente nella provetta sottovuoto quando viene effettuato il prelievo. Il campione viene quindi centrifugato per separare il plasma dalle cellule sanguigne. Il plasma può essere congelato sotto i -80 ° C in maniera pressoché indefinita per successive analisi.

Siero

Il siero è ciò che rimane del sangue dopo aver allontanato gli elementi figurati ed i fattori di coagulazione. La composizione del siero, pertanto, è sostanzialmente simile al plasma (sangue privo della componente corpuscolata), ma manca del fibrinogeno e di altre sostanze che intervengono nel processo di coagulazione. Semplificando ancor di più la definizione, il siero rappresenta quel liquido - normalmente chiaro - che si separa dal sangue quando viene lasciato coagulare.

LEUCOCITI

- -l leucociti, o cellule bianche, sono responsabili della difesa dell' organismo.
- Nel sangue sono molto meno numerosi delle cellule rosse (5000-7000 /mm³).
- I leucociti sono divisi in granulociti, monociti e linfociti.
- Il termine granulocita e' dovuto alla presenza di granuli nel citoplasma di queste cellule.In differenti tipi di granulociti, i granuli sono differenti e ci aiutano a distinguerle. Infatti questi granuli hanno una differente affinita' ai coloranti neutri, acidi o basici e colrano il citoplasma in maniera diversa.

In questo modo e' possibile distinguere i granulociti in neutrofili, eosinofili (o acidofili) e basofili.

- Ogni tipo di leucocita e' presente nel sangue in diverse proporzioni:

neutrofili 50 - 70 %

eosinofili 2 - 4 %

basofili 0,5 - 1 %

linfociti 20 - 40 %

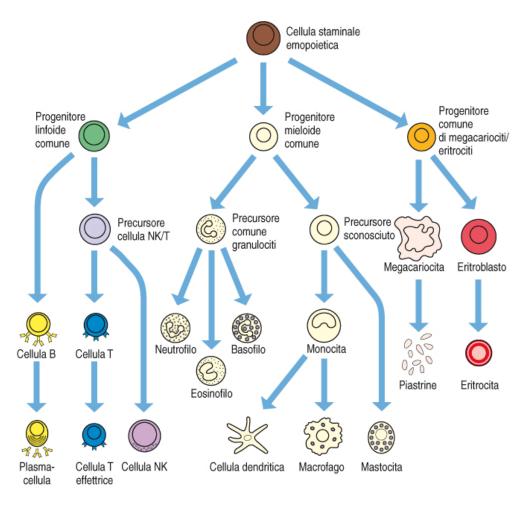
monociti 3 - 8 %

I LEUCOCITI: il fronte di attacco specializzato del sistema immunitario/infiammatorio

TABLE 2-4	Normal adult blood cell counts			
Cell type	Cells/mm ³	Total leukocyt	es (%)	
Red blood cells	5.0 × 10 ⁶			
Platelets	2.5×10^5			
Leukocytes	7.3×10^3			
Neutrophil	$3.7-5.1 \times 10^3$	50-70		
Lymphocyte	$1.5-3.0 \times 10^3$	20-40	formula	
Monocyte	$1-4.4 \times 10^{2}$	1-6	leucocita	
Eosinophil	$1-2.2 \times 10^{2}$	1-3	reucocita	
Basophil DC	$<1.3 \times 10^{2}$ 1 × 10 ²	<1 0,5		

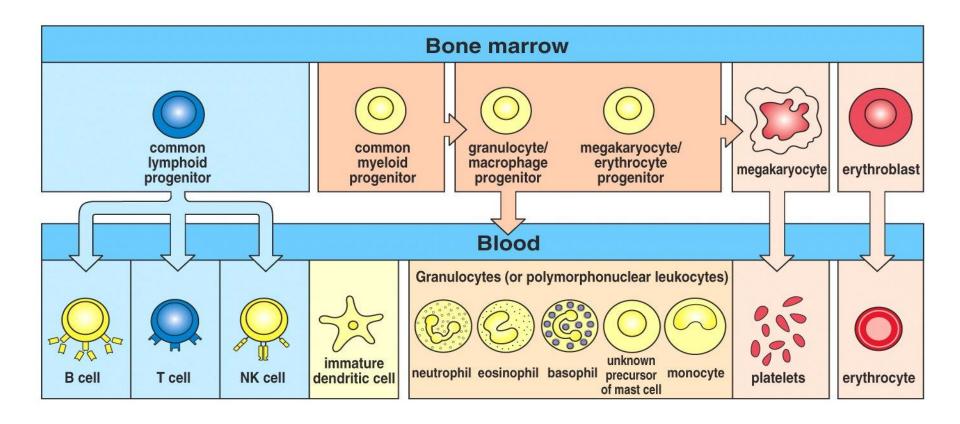
Table 2-4
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
2007 W. H. Freeman and Company

LE CELLULE EMATICHE DERIVANO DA UNA CELLULA COMUNE PRESENTE NEL MIDOLLO OSSEO

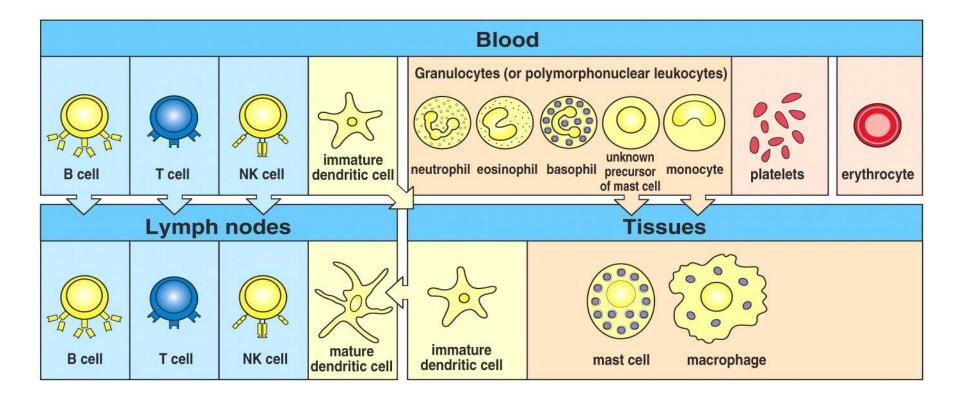




I LEUCOCITI CIRCOLANTI NEL SANGUE



I LEUCOCITI PRESENTI NEI TESSUTI LINFOIDI E NON-LINFOIDI



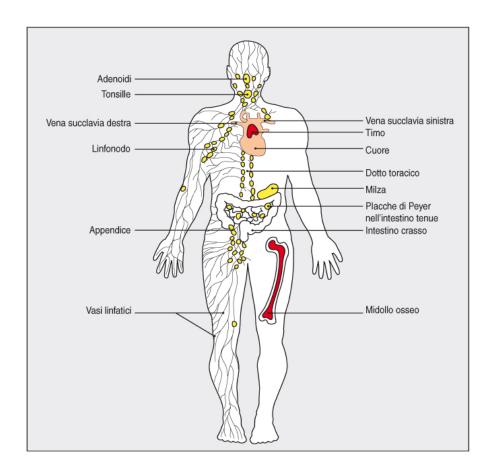
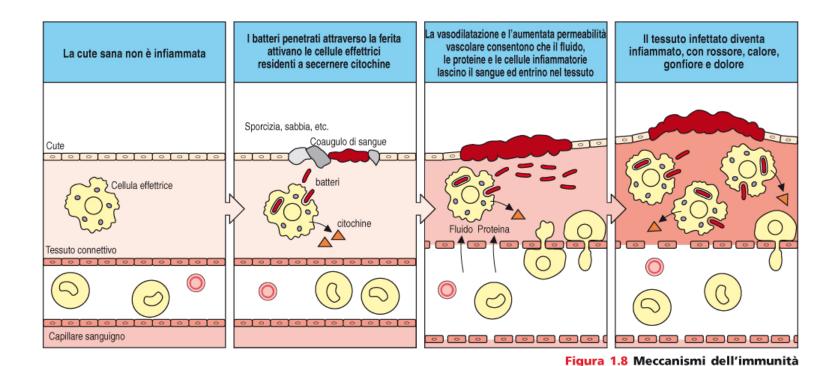


Figura 1.18 Le sedi dei principali tessuti linfoidi nel corpo umano. I linfociti si formano dalle cellule staminali nel midollo osseo. Le cellule B completano la loro maturazione nel midollo osseo, mentre le cellule T lo lasciano a uno stadio immaturo e completano il loro sviluppo nel timo. Il midollo osseo e il timo rappresentano i tessuti linfoidi primari e sono mostrati in rosso. I tessuti linfoidi secondari sono mostrati in giallo e le sottili linee nere sono i linfatici. Il plasma che filtra dal sangue viene raccolto dai linfatici come linfa ed è riportato al sangue attraverso il dotto toracico, che si riversa nella vena succlavia sinistra.



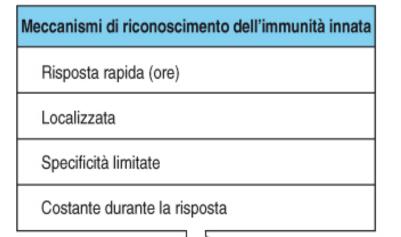


innata che stabiliscono uno stato di in-

Il SISTEMA IMMUNITARIO per sconfiggere patogeni diversi utilizza numerose strategie di difesa che prevedono meccanismi:

- · differenti
- · specializzati
- · interattivi e tra loro integrati
- · e molto molto complessi

Caratteristiche principali della risposta immunitaria innata e adattativa



Meccanismi di riconoscimento dell'immunità adattativa

Risposta lenta (da giorni a settimane)

Variabile

Numerose specificità altamente selettive

Migliora durante la risposta

Meccanismi effettori comuni per la distruzione dei patogeni



Il sistema immunitario comprende:

L'IMMUNITA' INNATA o NATURALE, che rappresenta la prima linea di difesa e sfrutta meccanismi che sono gli stessi indipendentemente dal tipo di patogeno. Ha la funzione di limitare l'infezione.

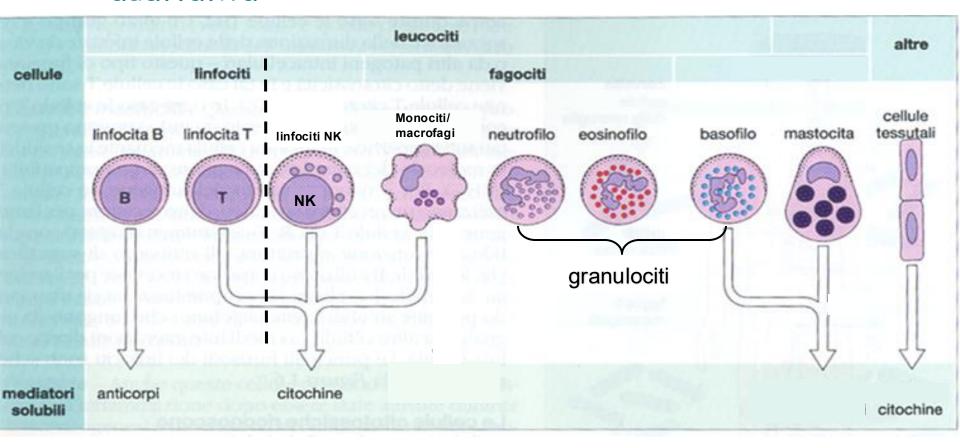
L'IMMUNITA' ACQUISITA o ADATTATIVA, che interviene tardivamente sulla base dei segnali delle risposte naturali e con meccanismi diversi a seconda del tipo di patogeno. Ha la funzione di eliminare l'infezione e conferire protezione.

Le principali caratteristiche dell'immunità acquisita sono la SPECIFICITA' e la MEMORIA (cioè la capacità di ricordare l'incontro con il patogeno e di rispondere in maniera più rapida e potente ad un secondo eventuale incontro).

Componenti del sistema immunitario

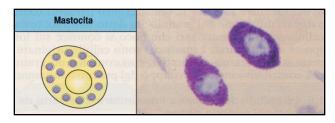
Immunità adattativa

Immunità innata

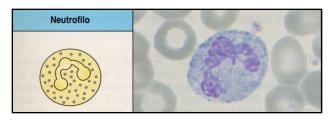


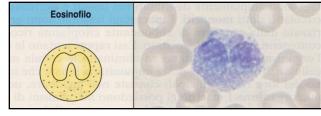
LE CELLULE DELL' INFIAMMAZIONE/IMMUNITÀ INNATA

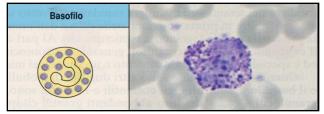
I Mastociti



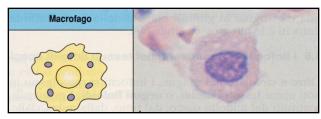
I Granulociti

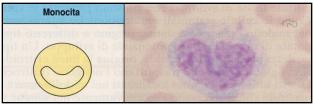




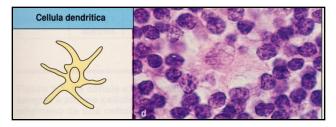


I Monociti-Macrofagi

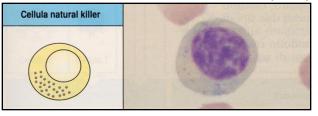




Le Cellule Dendritiche

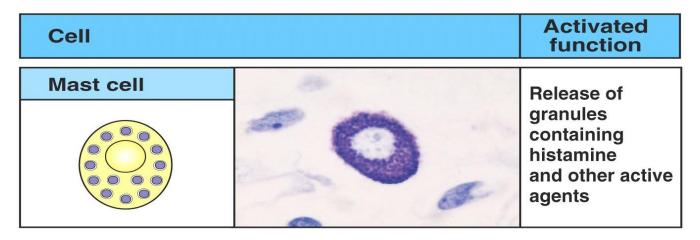


Le cellule Natural Killer (NK)

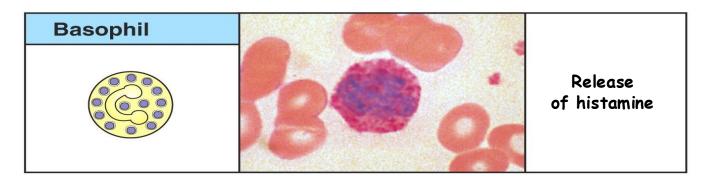


INVASIONE MICROBICA: QUALI CELLULE SE NE ACCORGONO ?

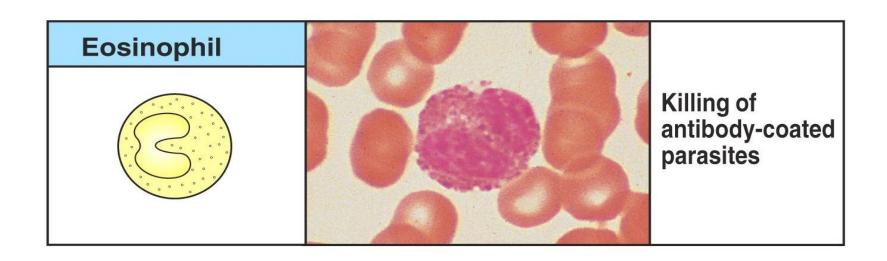
MASTOCITI: SENTINELLE TISSUTALI



I BASOFILI SONO MENO DEL 1% DEI LEUCOCITI CONDIVIDONO RECETTORI E FUNZIONI CON I MASTOCITI!!



GLI EOSINOFILI SONO TRA LO 0,5 E 2% DEI LEUCOCITI MEDIANO L'UCCISIONE DEI PARASSITI



Le cellule dell'immunità innata, sono fornite di un sistema sensoriale, che segnala la presenza non solo di microbi, ma anche di sostanze estranee all'organismo e di molecole derivate da tessuti danneggiati.

Questo sistema sensoriale è composto da un insieme di recettori definiti *Pattern Recognition receptors (PRRs)*

TABELLA 5.2.
Recettori cellulari dell'immunità innata e dell'infiammazione

RECETTORI DI MEMBRANA	RECETTORI CITOPLASMATICI
Toll-like receptors (TLRs) (1)	NOD-like receptors (NLRs) (6)
Recettori per i peptidi formilati (2)	RIG-like helicase receptors (RLHs) (7)
C-type Lectin receptors (CLRs) (3)	
CD14 (4)	
Recettori spazzini (scavenger) (5)	

- (1) Costituiscono una famiglia con oltre una decina di membri e sono considerati i recettori più importanti perché in grado di riconoscere molti costituenti batterici (ad es. endotossine, proteoglicani, molecole flagellari, molecole strutturali di parassiti, acidi nucleici virali) ed anche costituenti abnormi dell'organismo (ad es. proteine da shock)
- (2) Riconoscono i peptidi formilati, quali la formil-metionina, ognuno dei quali è costantemente presente all'inizio della sequenza aminoacidica delle proteine batteriche.
- (3) Sono recettori lectinici per il mannosio, che riconoscono composti ricchi in mannosio, anch'essi costantemente presenti sulla superficie dei batteri. Sono distinti in due tipi ad alta ed a bassa affinità per i ligandi. Quest'ultimo tipo riconosce anche costituenti abnormi self (ad es. la proteina amiloide del siero A).
- (4) Riconosce le endotossine batteriche, ed è anche presente nel sangue in forma solubile.
- Riconoscono diversi costituenti batterici ed anche le lipoproteine ossidate dell'organismo.
- (6) Riconoscono diversi polisaccaridi complessi della membrana dei batteri intracellulari o fagocitati. Sono distinti in due tipi, NOD1 e NOD2.
- (7) Riconoscono gli RNA virali ed innescano la sintesi di interferone di tipo 1 e di citochine proinfiammatorie.



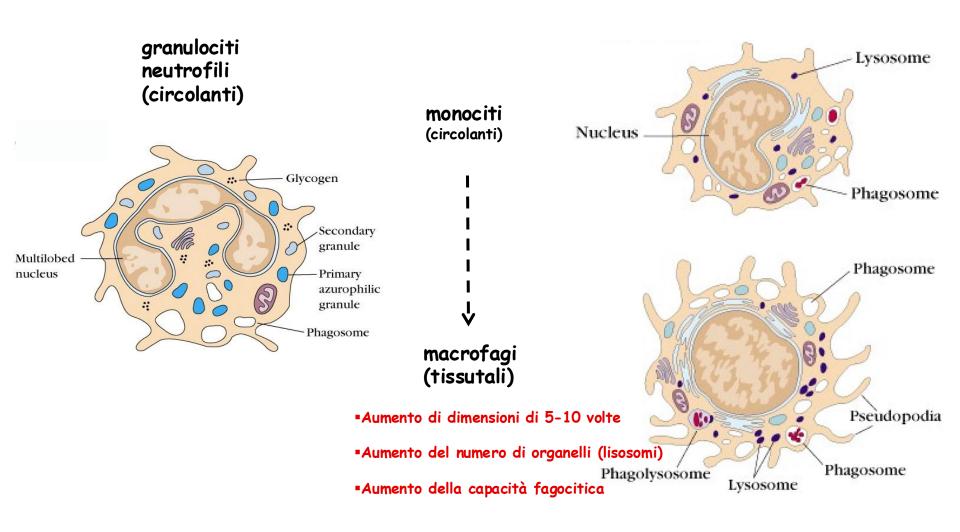


Bruce A. Beutler delivered his Nobel Lecture on 7 December 2011 at Karolinska Institutet in Stockholm. He was introduced by Professor Lars Klareskog, Chairman of the Nobel Assembly.

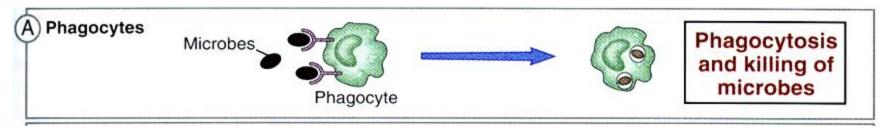
Nobel Lecture

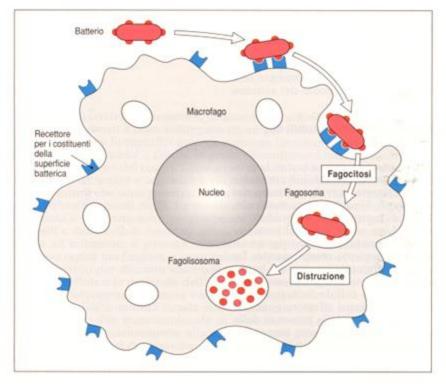
How Mammals Sense Infection: From Endotoxin to the Toll-like Receptors

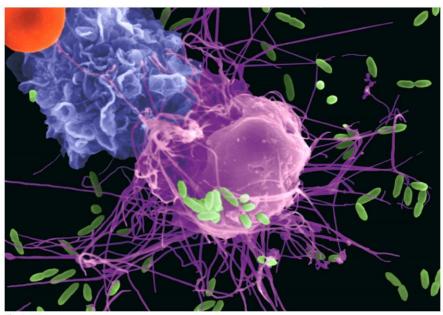
Le cellule effettrici dell'immunità innata/infiammazione 1. I fagociti



La Fagocitosi







Chapter 3 Opener Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition © 2007 W.H. Freeman and Company

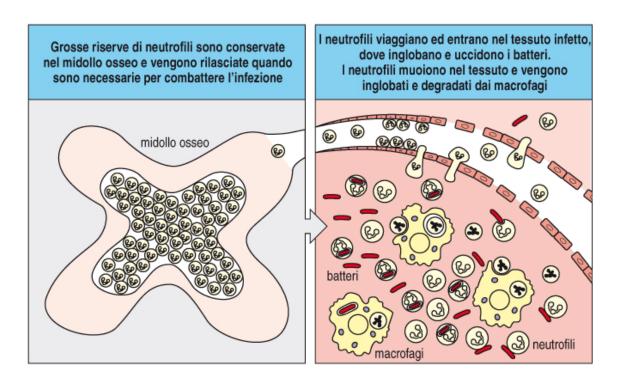
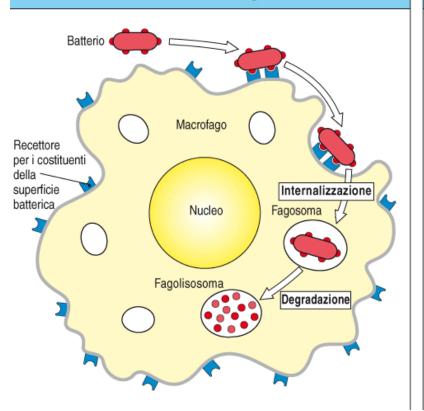
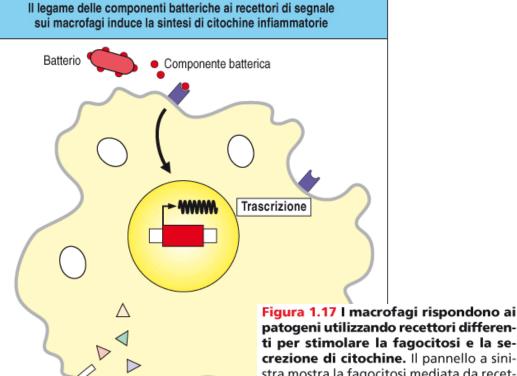


Figura 1.16 I neutrofili sono immagazzinati nel midollo osseo e si dirigono numerosi nei luoghi dell'infezione, dove agiscono e poi muoiono. Un neutrofilo, dopo un ciclo di ingestione e uccisione di batteri, muore. I neutrofili morti sono infine rimossi dai macrofagi tissutali a vita lunga e quindi degradati. Il materiale noto come pus è composto da neutrofili morti.

Il legame dei batteri ai recettori fagocitici sui macrofagi induce la loro internalizzazione e degradazione



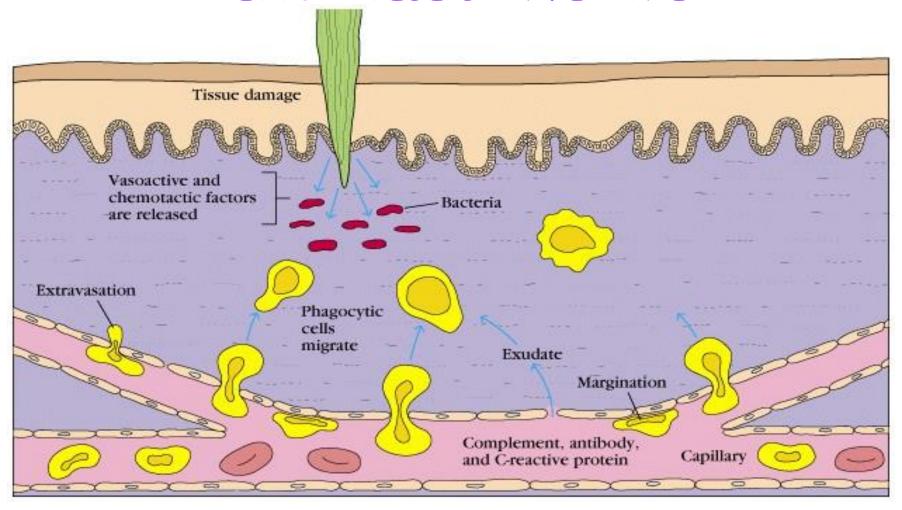


Citochine infiammatorie



ti per stimolare la fagocitosi e la secrezione di citochine. Il pannello a sinistra mostra la fagocitosi mediata da recettori di un batterio da parte di un macrofago. Il batterio (in rosso) si lega ai recettori di superficie (in blu) sul macrofago, inducendo l'inglobamento del batterio in una vescicola, chiamata fagosoma, all'interno del citoplasma del macrofago. La fusione del fagosoma con i lisosomi forma una vescicola a pH acido chiamata fagolisosoma, la quale contiene piccole molecole tossiche ed enzimi idrolitici che uccidono e degradano il batterio. Il pannello a destra mostra come un componente batterico, legandosi a differenti recettori di superficie, invii un segnale al nucleo del macrofago che inizia la trascrizione dei geni delle citochine infiammatorie. Le citochine sono sintetizzate nel citoplasma e secrete nel liquido extracellulare.

I FAGOCITI HANNO LA CAPACITA' DI MIGRARE NEI TESSUTI SEDE DI INFEZIONE

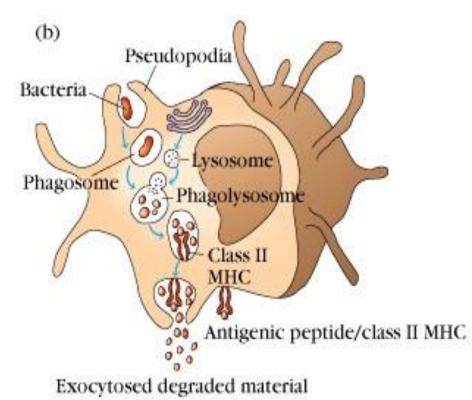


I fagociti sono parte integrante della risposta infiammatoria

Phagocytosis

I macrofagi sono dotati di una funzione accessoria: presentano l'antigene ai linfociti





Oltre ai macrofagi anche le cellule dendritiche funzionano da cellule accessorie

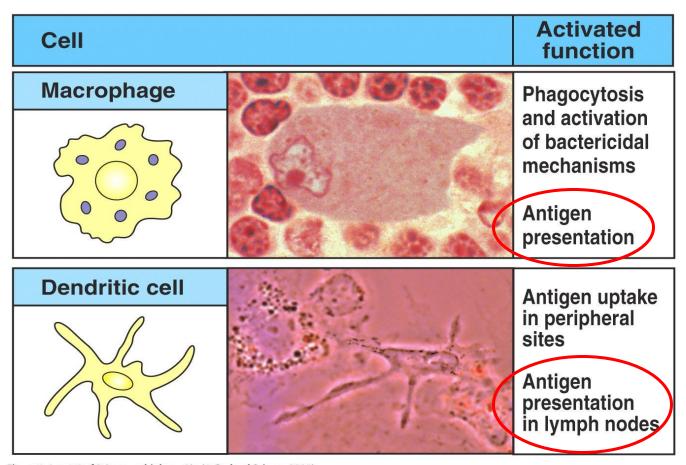
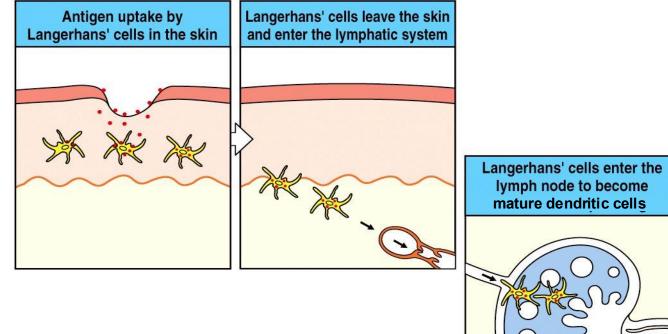


Figure 1-4 part 1 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

ossia ATTIVANO e ISTRUISCONO i linfociti dell'immunità adattativa!

Le cellule dendritiche



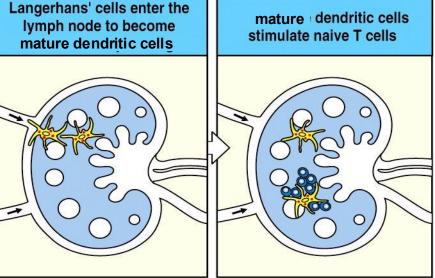
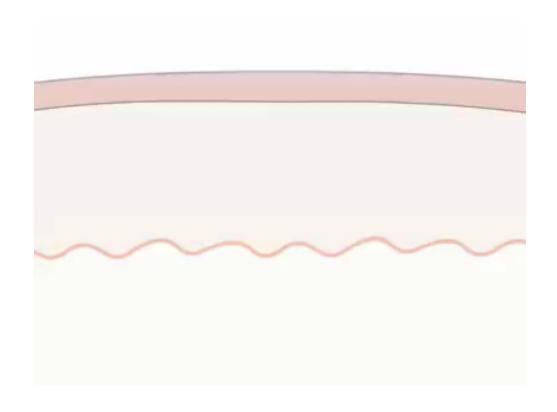
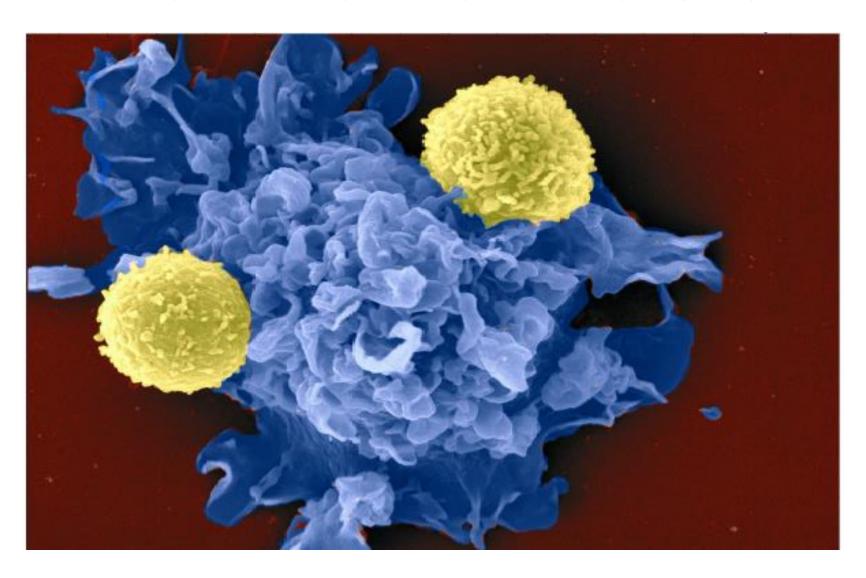


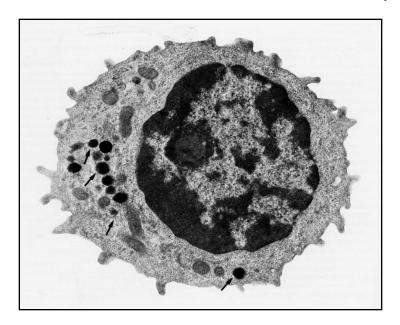
Figure 8-15 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

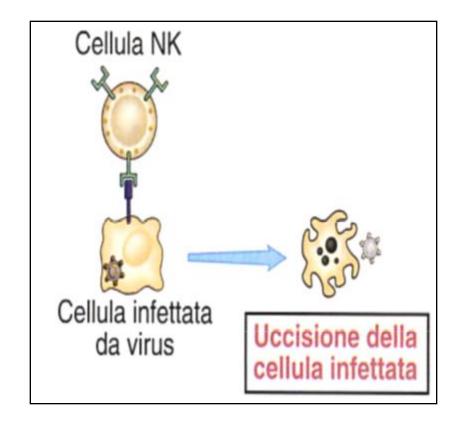


INTERAZIONE TRA UNA CELLULA DENDRITICA E DUE LINFOCITI T



Le cellule effettrici dell'immunità innata/infiammazione 2. Le cellule NK





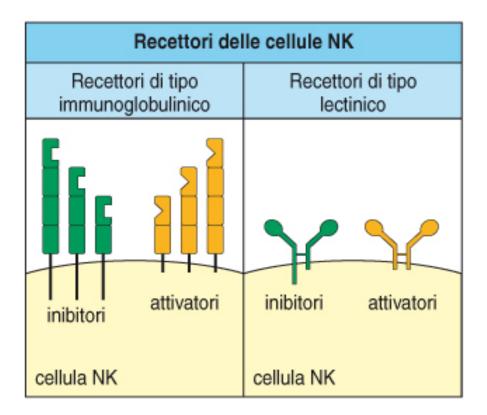
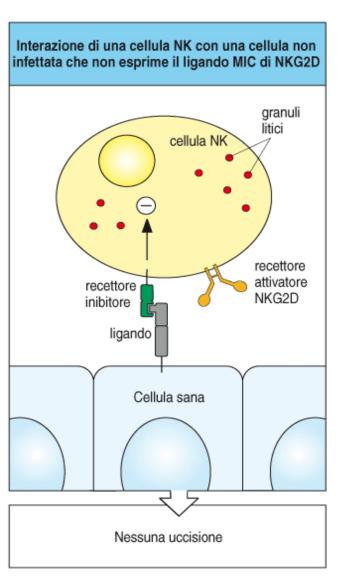
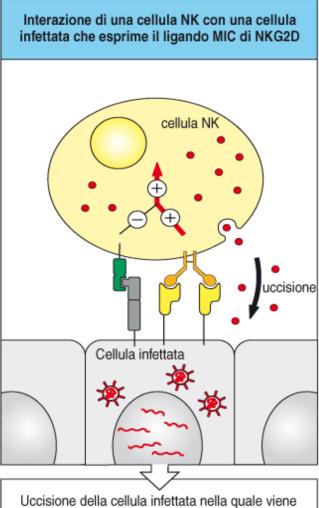


Figura 2.48 I recettori di tipo immunoglobulinico e di tipo lectinico presenti sulle cellule NK. La maggior parte dei recettori delle cellule NK presenta regioni extracellulari che legano i ligandi costituite da domini di tipo immunoglobulinico (pannello a sinistra) o di tipo lectinico, simili alla lectina legante il mannosio (pannello a destra). I recettori attivatori mostrano una corta coda citoplasmatica e aminoacidi carichi nel dominio transmembrana che facilitano l'interazione con le proteine intracellulari coinvolte nella trasduzione del segnale. I recettori inibitori presentano lunghe code citoplasmatiche contenenti una corta seguenza aminoacidica detta motivo di inibizione degli immunorecettori basato sulla tirosina (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif). che lega protein fosfatasi, le quali agiscono bloccando i segnali attivatori.





stimolata l'espressione del ligando MIC per NKG2D

Figura 2.49 I recettori delle cellule NK distinguono le cellule sane dalle cellule malate. Le cellule NK presentano recettori attivatori e recettori inibitori sulla superficie. I ligandi di NKG2D, un recettore attivatore presente su tutte le cellule NK umane, sono MIC-A e MIC-B. Queste proteine non sono normalmente espresse dalle cellule normali, ma la loro espressione è indotta in seguito a stress cellulari o infezioni virali. Le cellule sane resistono all'attacco delle cellule NK, poiché i segnali generati dai recettori inibitori sovrastano quelli generati dai recettori attivatori (pannello a sinistra). Le cellule NK attaccano le cellule infettate dai virus. poiché i segnali generati da NKG2D, che interagisce con MIC, spostano il bilancio a favore dei segnali attivatori.

Invasione microbica: cosa fanno le cellule dell'immunita innata che se ne accorgono?

·FAGOCITANO

·UCCIDONO

·CHIEDONO AIUTO

- Chiedono aiuto: come?

Mediante la produzione e la secrezione di
messaggeri molecolari: le citochine

(cito=cellula) + (κινεο = mettere in movimento)

Cito china: metto in moto la cellula

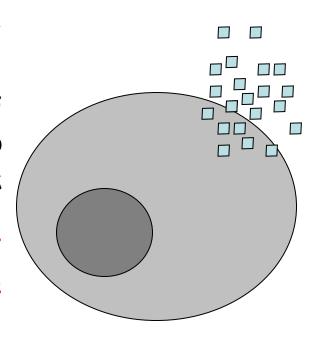
Inter leu china: nome storico (IL 1, IL 2, IL 3 ... IL 22) IFN- α , β , γ

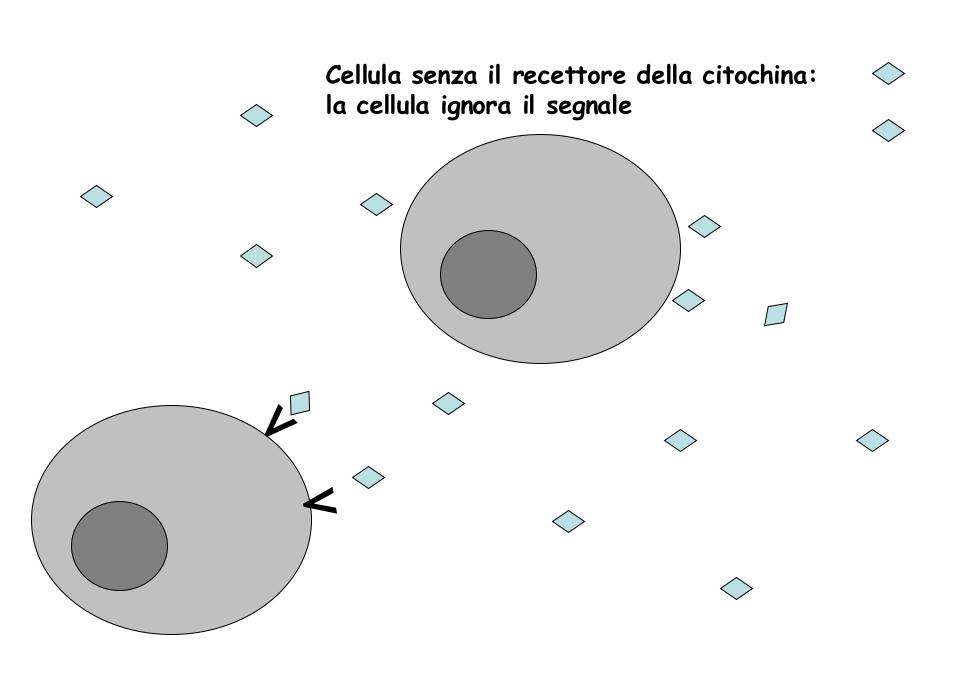
Chemio china: citochina con prevalente attività chemiotattica

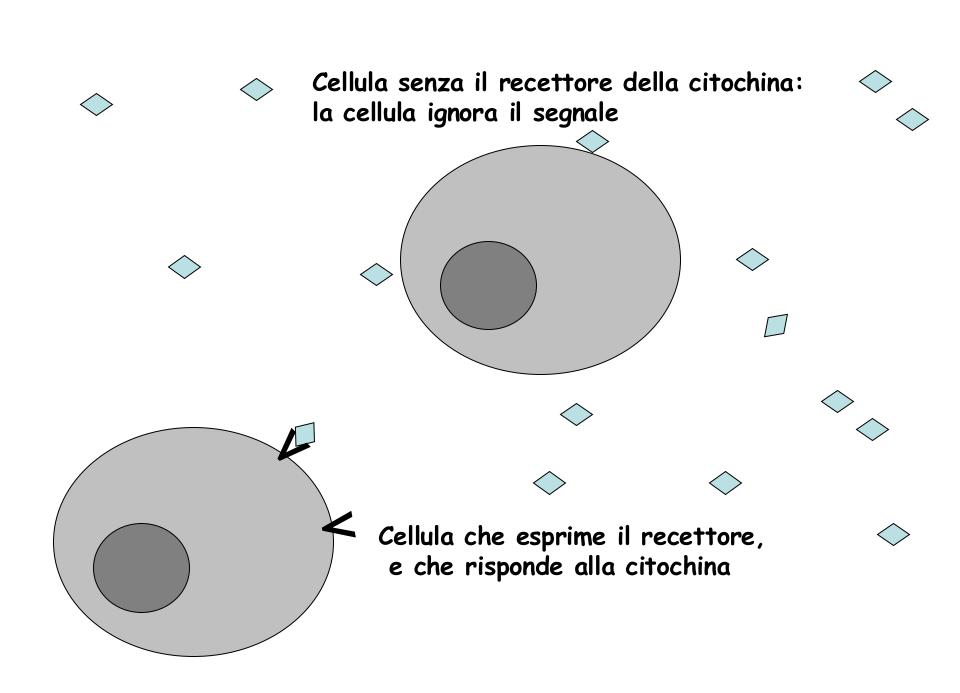
Le citochine sono glicoproteine a basso peso molecolare secrete non solo dai leucociti, ma da un ampio spettro di tipi cellulari.

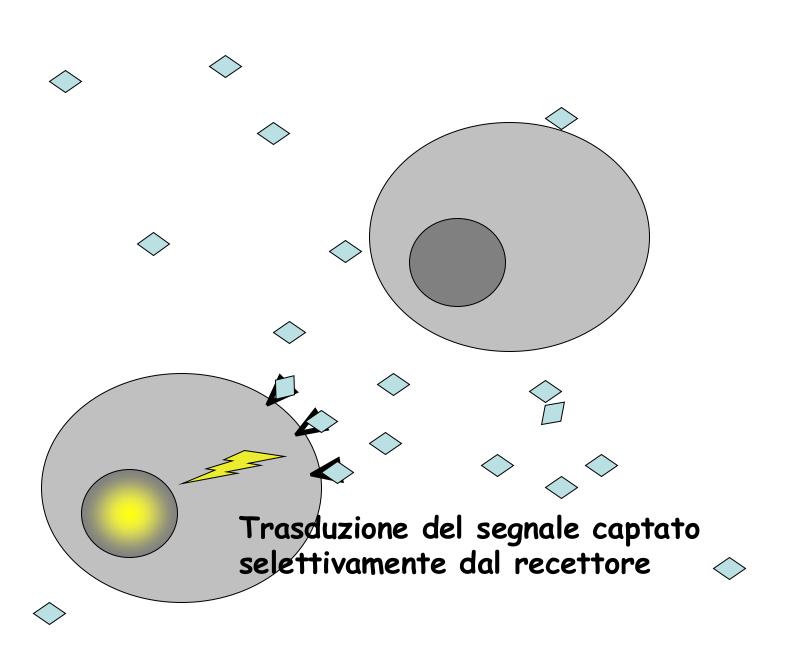
·Le citochine sono dotate di svariati effetti biologici che esplicano legando recettori specifici espressi sulla membrana della cellula bersaglio.

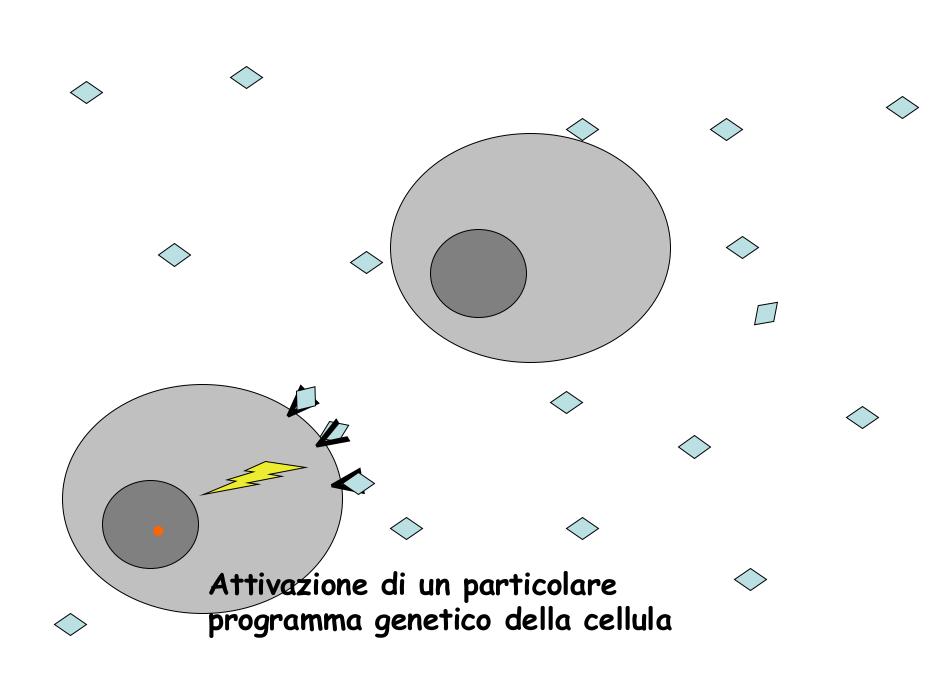
·Le citochine funzionano da messaggeri intercellulari regolando la durata e l'intensità della risposta immunitaria.



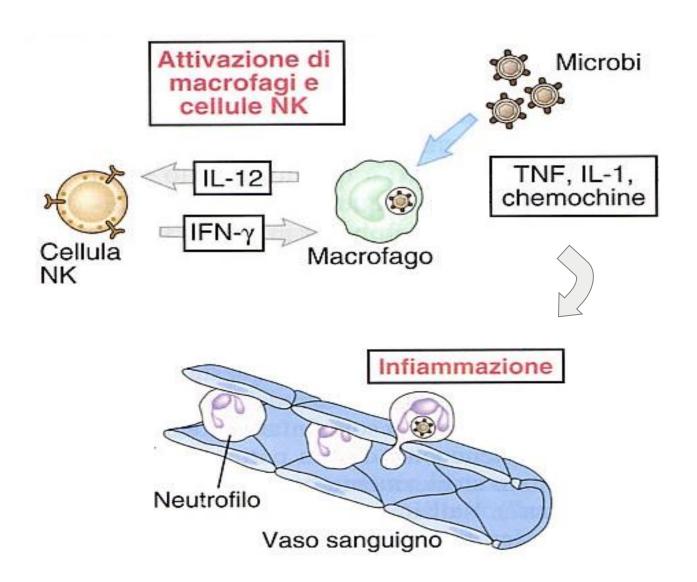








Le citochine dell'immunità innata



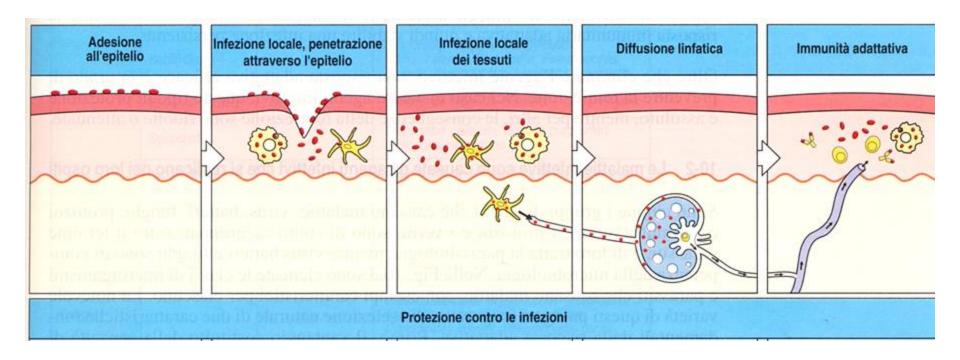
Caratteristiche principali della risposta innata

- Include barriere fisiche e chimiche
- E' molto veloce (minuti, ore)
- I componenti coinvolti sono capaci da subito di svolgere funzioni effettrici
- Non cambiano nel corso della risposta e sono pronti ad intervenire allo stesso modo in seguito a reinfezione (non si instaura memoria immunologica)

Principali componenti

cellulari — fagociti e linfociti NK
molecolari — peptidi ad attività anti-batterica,
citochine

LE VARIE FASI DELL'INFEZIONE E LE DIFESE DELL'OSPITE



I patogeni superano la barriera Gli antigeni estranei arrivano agli organi linfoidi

Risposta innata

Risposta adattativa