

**Corso di Patologia Generale- I anno
Prof. Soriani**

Lezione 18/11/2024

Danno cellulare-patogenesi

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

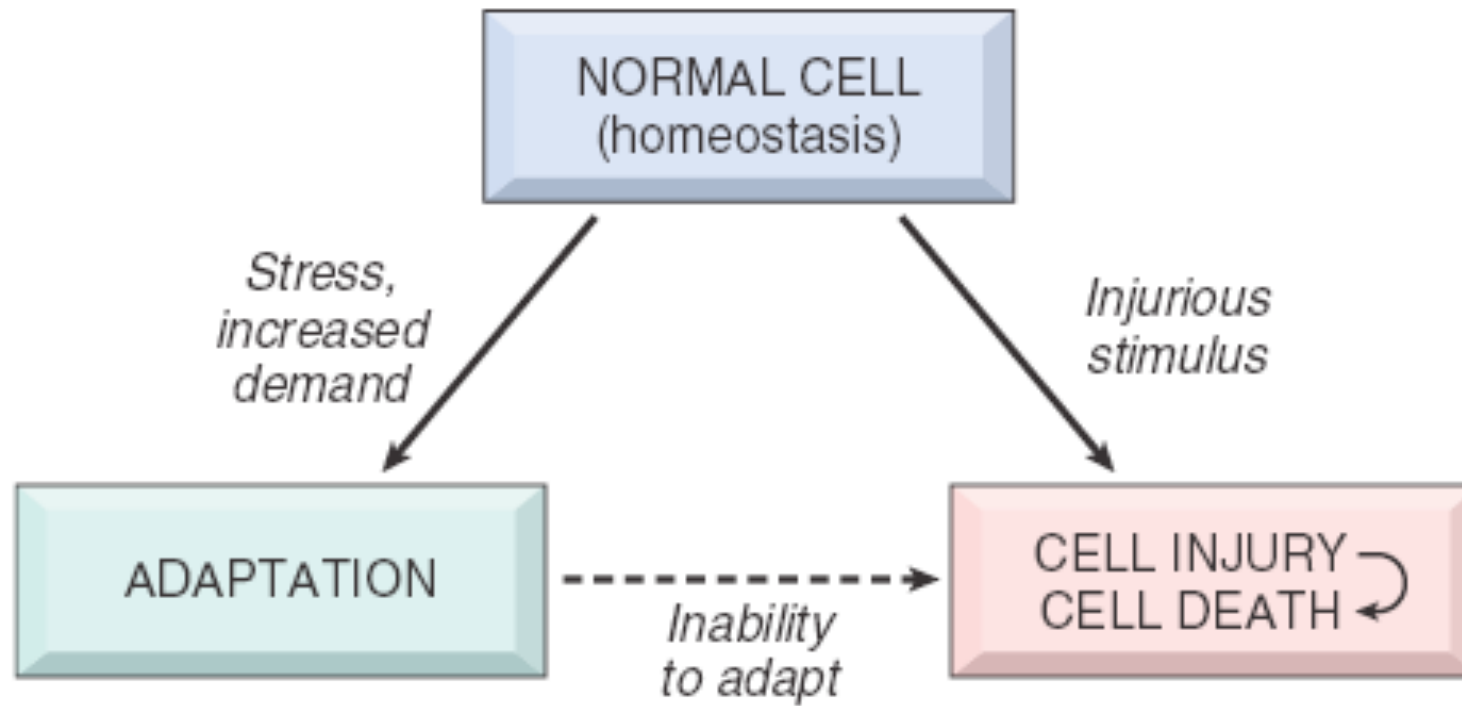
L'incapacità di adattarsi ad un cambiamento ambientale compromette la funzione cellulare provocando danno cellulare.

Il danno cellulare si verifica quando:

- La cellula è particolarmente sensibile allo stimolo patologico
- Lo stimolo è così intenso da soverchiare la risposta da stress ed ogni altra reazione adattativa.

Il danno cellulare può essere reversibile o irreversibile.

STAGES IN THE CELLULAR RESPONSE TO STRESS AND INJURIOUS STIMULI



NATURA DELLO STIMOLO LESIVO

Alterazione di un stimolo fisiologico

Ridotto apporto di O₂, Danno chimico,
Infezione microbica

Alterazioni metaboliche, genetiche
acquisite

Prolungamento della vita,
danno cronico subletale

RISPOSTA CELLULARE

ADATTAMENTO CELLULARE

Ipertrofia, iperplasia
Atrofia
Metaplasia

DANNO REVERSIBILE

DANNO IRREVERSIBILE

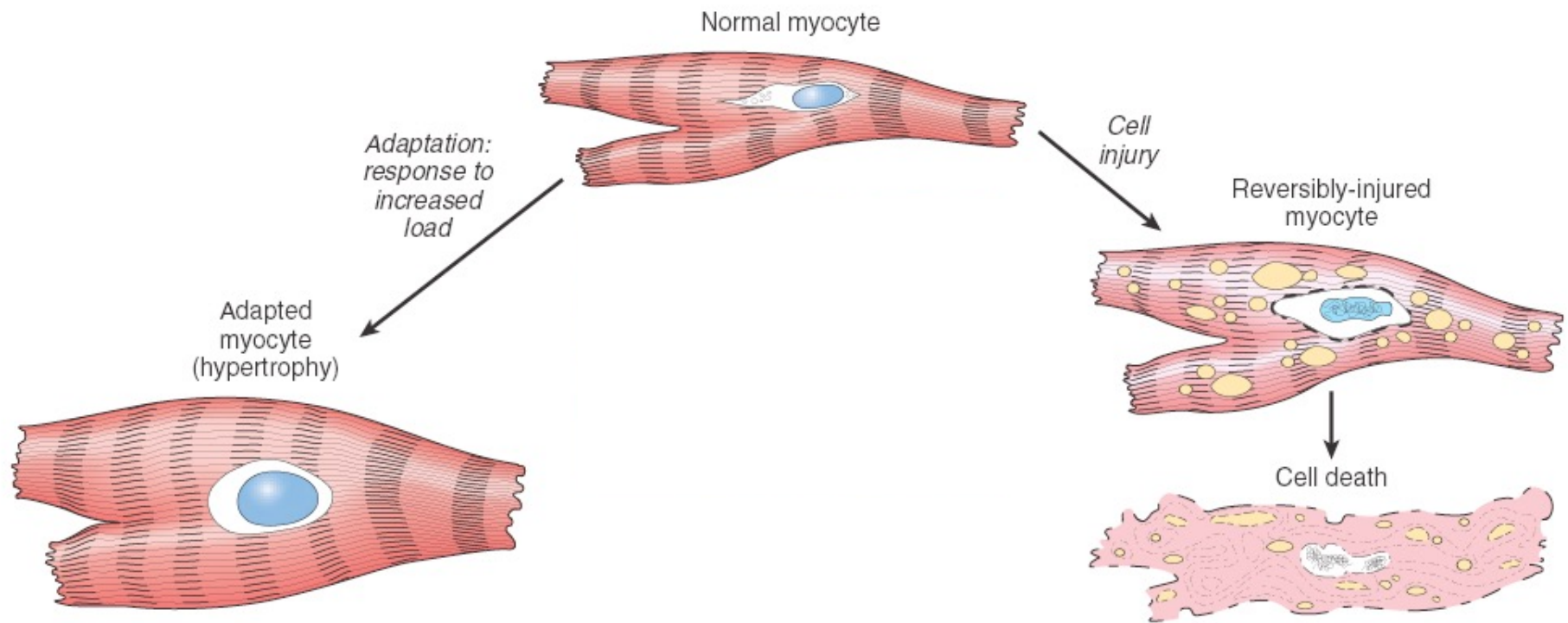
Morte cellulare:
necrosi, apoptosi

ACCUMULO DI SOSTANZE, CALCIFICAZIONI

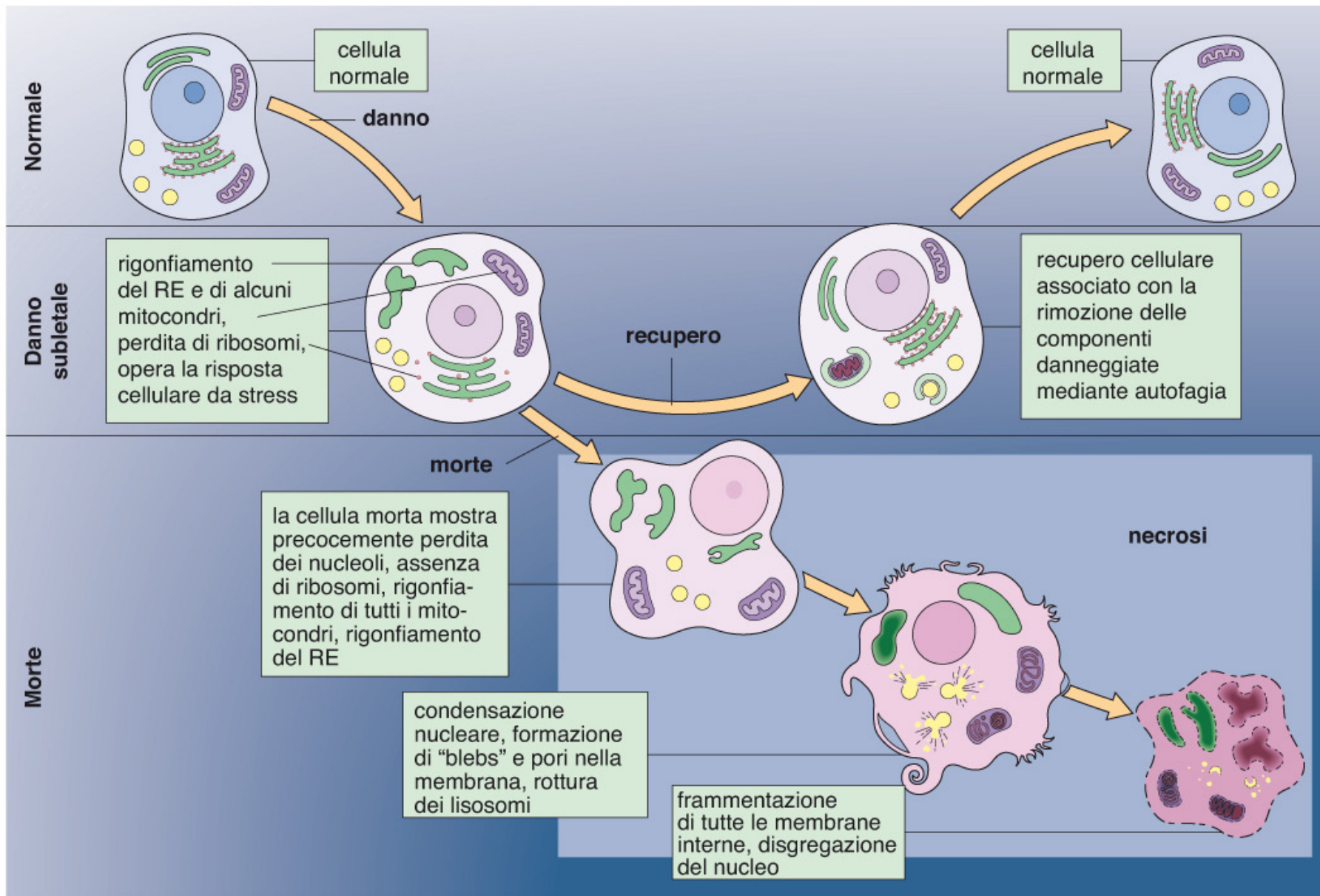
SENESCENZA CELLULARE

IPERTROFIA

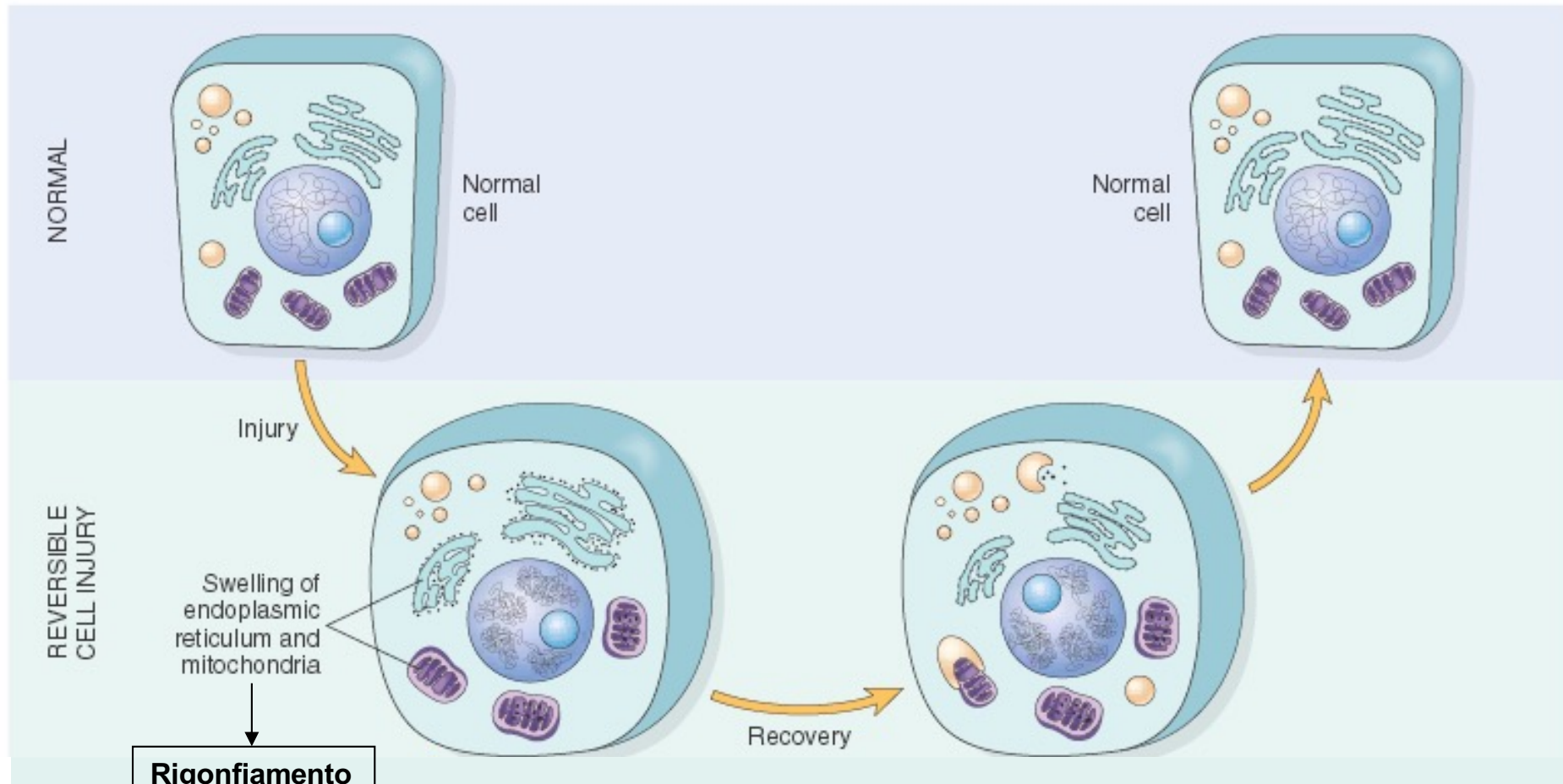
MORTE CELLULARE



RELAZIONI TRA DANNO SUBLETALE E LETALE



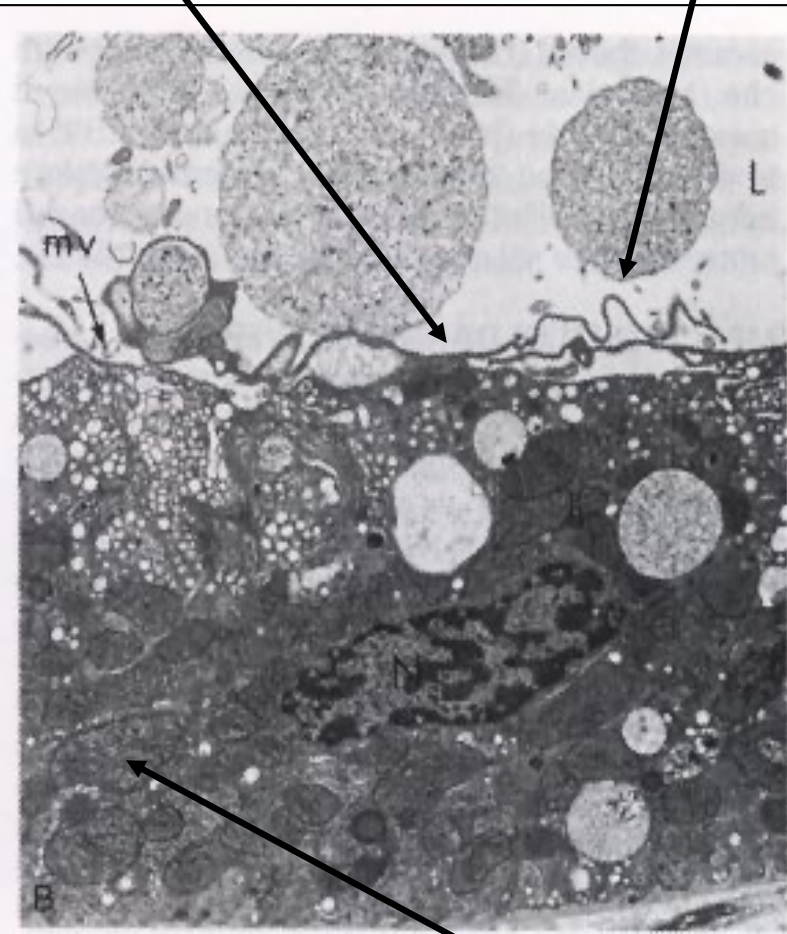
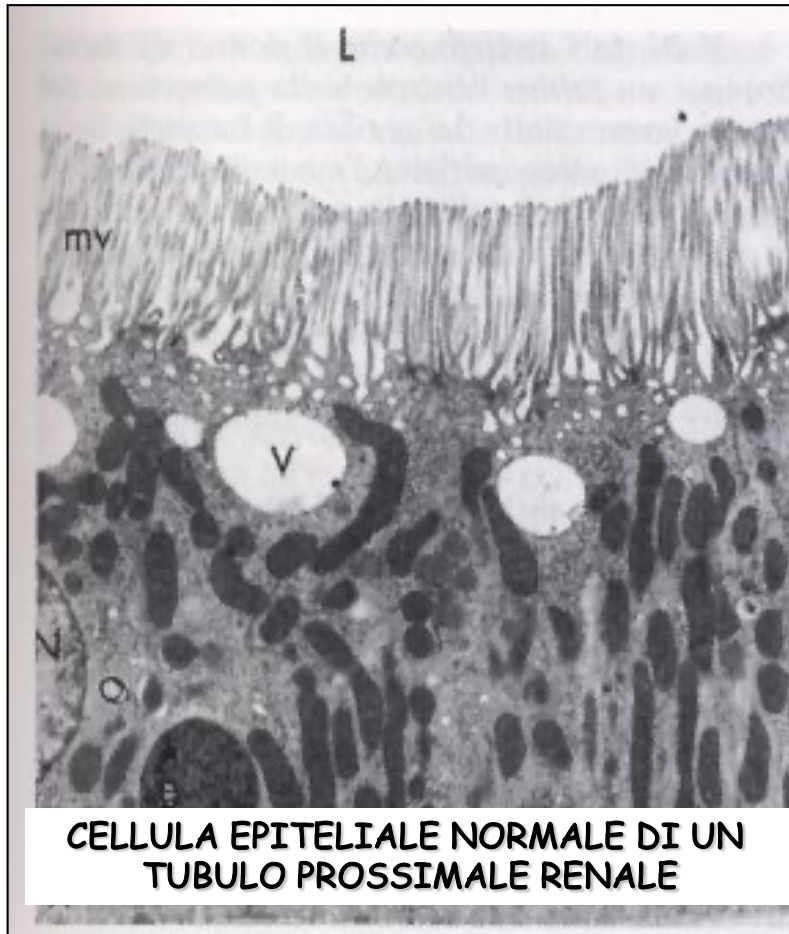
STADI DI EVOLUZIONE DEL DANNO CELLULARE: DANNO REVERSIBILE



**Rigonfiamento
del reticolo
endoplasmico
e dei mitocondri**

SCOMPARSA DEI MICROVILLI

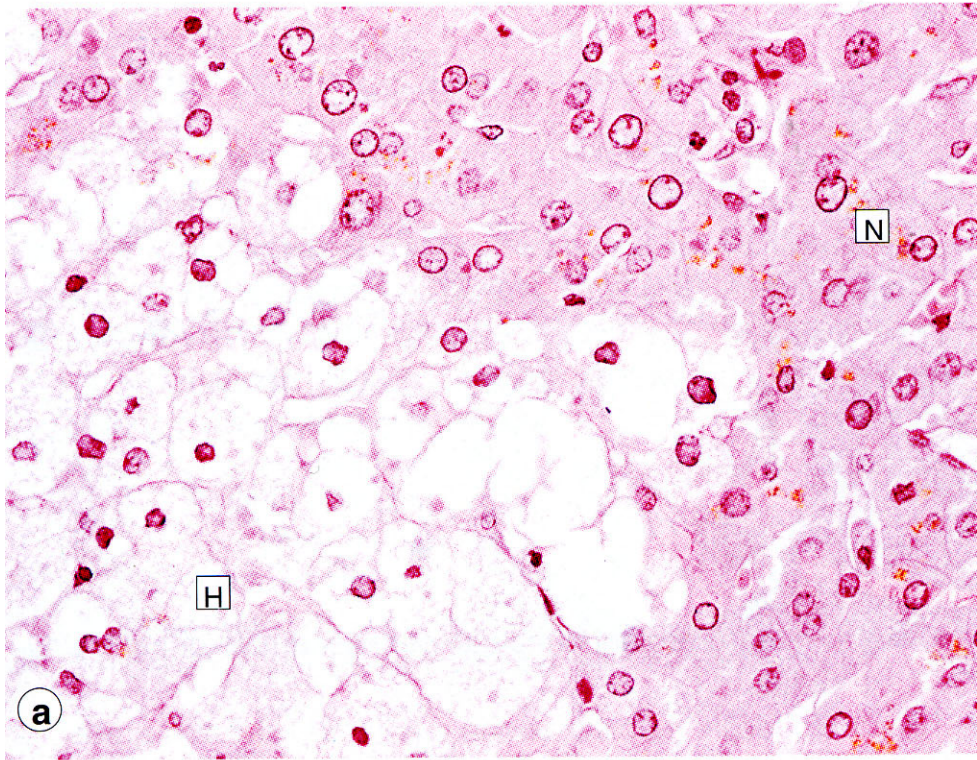
BLEBS



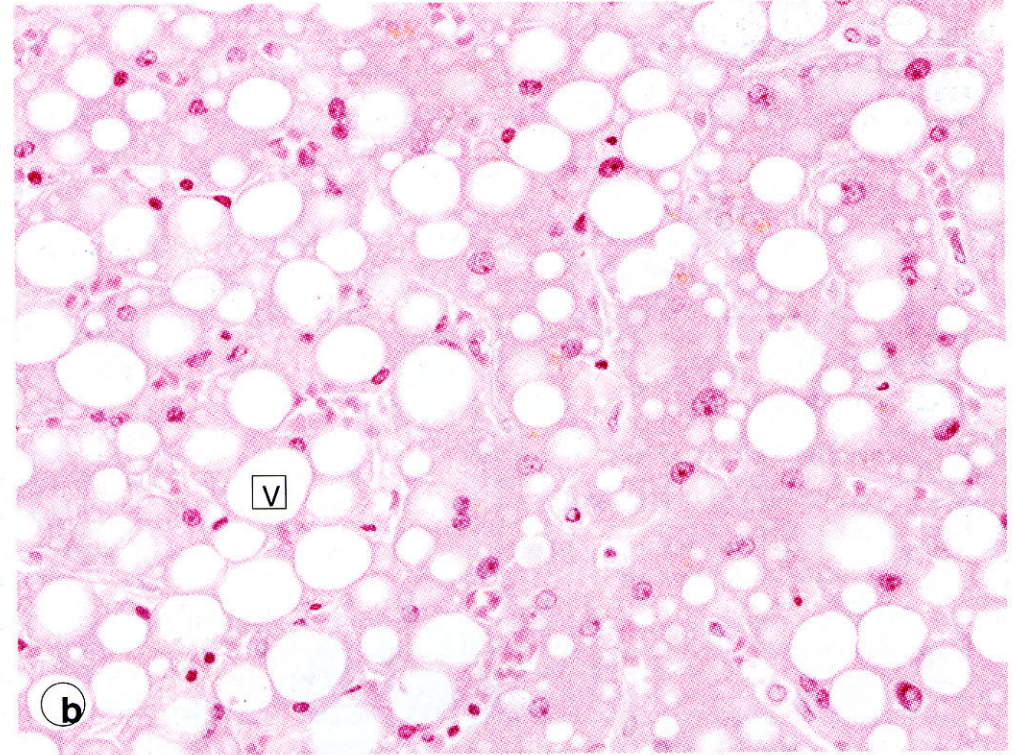
DILATAZIONE DEI MITOCONDRI

DANNO CELLULARE REVERSIBILE

DANNO CELLULARE SUBLETALE



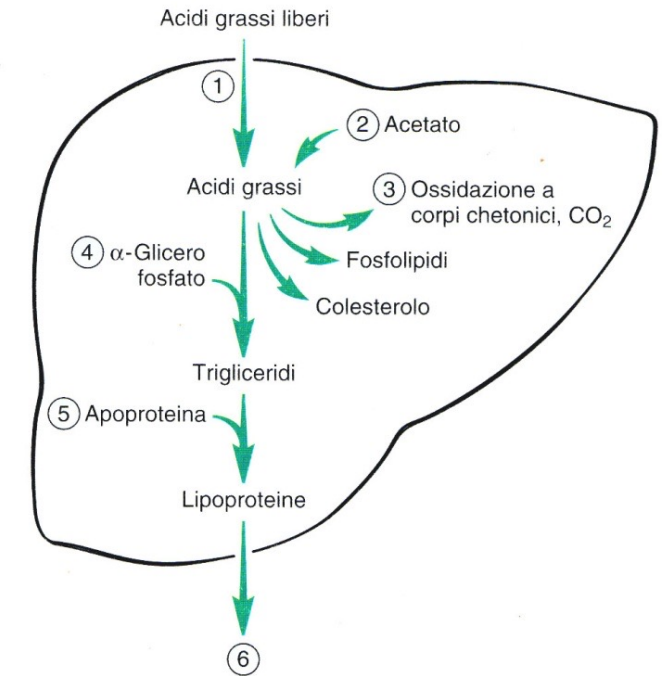
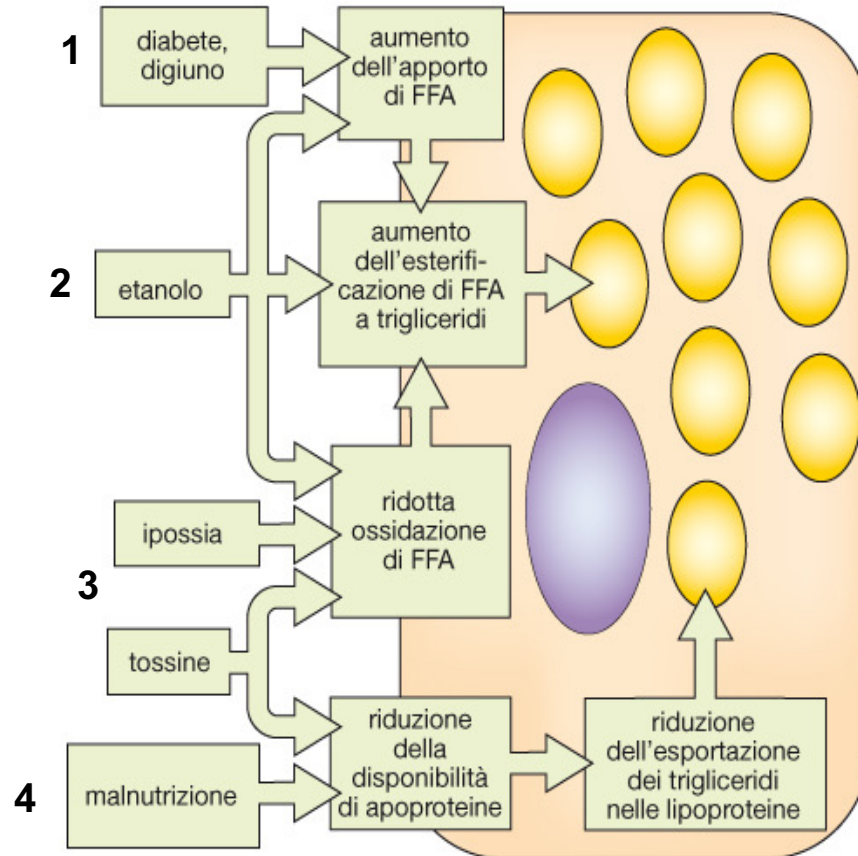
Degenerazione idropica



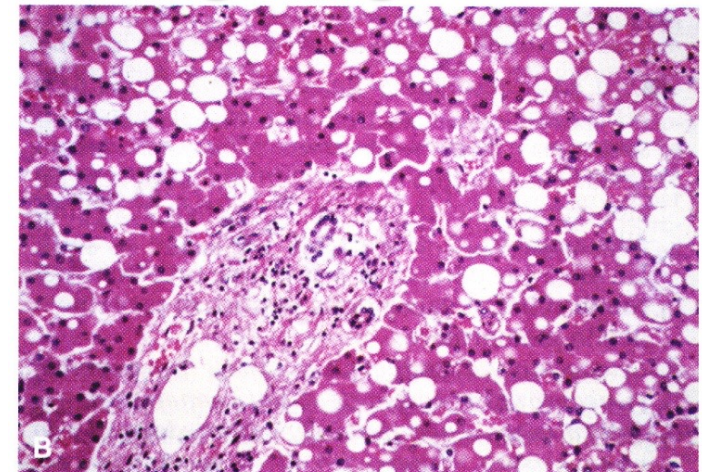
Degenerazione grassa

MECCANISMI CHE PORTANO AD ACCUMULO DI TRIGLICERIDI NELLA DEGENERAZIONE GRASSA

- 1-aumento mobilitazione periferica di acidi grassi (diabete e digiuno)
- 2-aumento conversione acidi grassi in trigliceridi (alcol)
- 3- riduzione dell'ossidazione dei trigliceridi ad acetyl CoA (ipossia, sostanze tossiche)
- 4-deficienza delle apoproteine (malnutrizione e tetracloruro)



A **Fegato grasso**



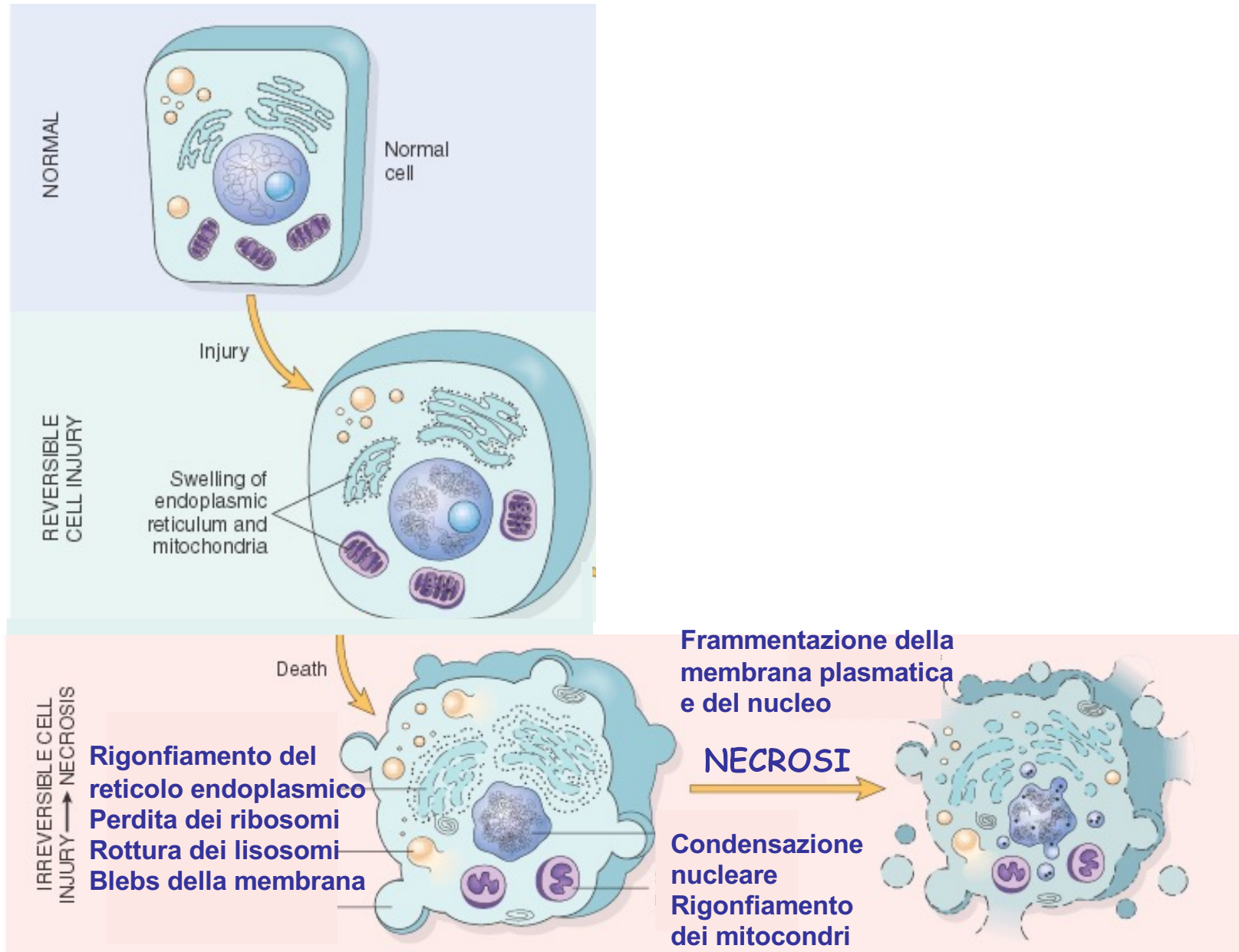


FATTI PRINCIPALI

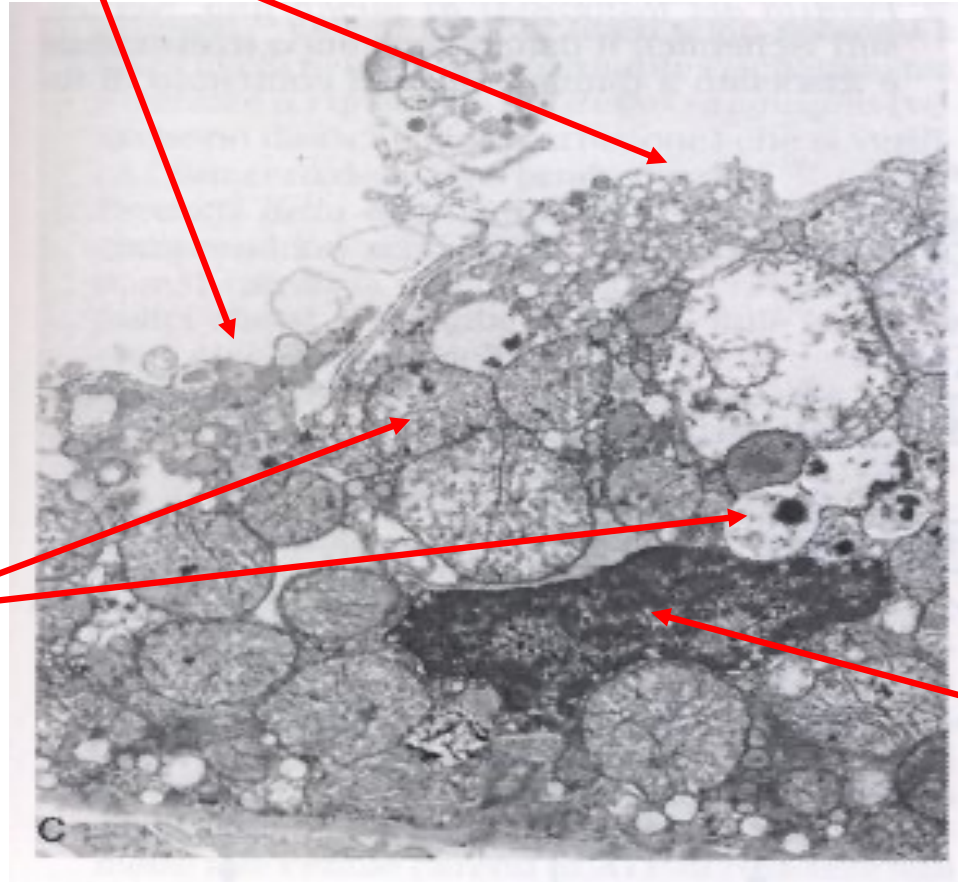
Il danno subletale

- Il danno subletale è reversibile
- Il segno più precoce di danno subletale è il danno ultrastrutturale dei mitocondri.
- Il danno subletale tardivo appare come un rigonfiamento degli organuli cellulari (degenerazione idropica).
- La degenerazione grassa è un segno di danno subletale del metabolismo, ed è frequente nel fegato.

STADI DELL'EVOLUZIONE DEL DANNO CELLULARE: DANNO IRREVERSIBILE E MORTE CELLULARE



DISTRUZIONE DELLA MEMBRANA CELLULARE



**MITOCONDRI
RIGONFI CON MASSE
AMORFE DENSE**

**NUCLEO PICNOTICO
ADDENSATO**

DANNO CELLULARE IRREVERSIBILE

CAUSE DI DANNO CELLULARE

- AGENTI FISICI

- traumi meccanici
- temperatura (ustioni, congelamenti)
- radiazioni

- AGENTI CHIMICI

- AGENTI INFETTIVI

- CARENZA DI OSSIGENO (IPOSSIA)

- REAZIONI IMMUNOLOGICHE

- ipersensibilità
- autoimmunità

- ANOMALIE GENETICHE

- DISTURBI DELLA NUTRIZIONE

- carenze alimentari
- carenze vitaminiche
- obesità

TABELLA 15.2.
Principali aspetti strutturali e biochimici della necrosi

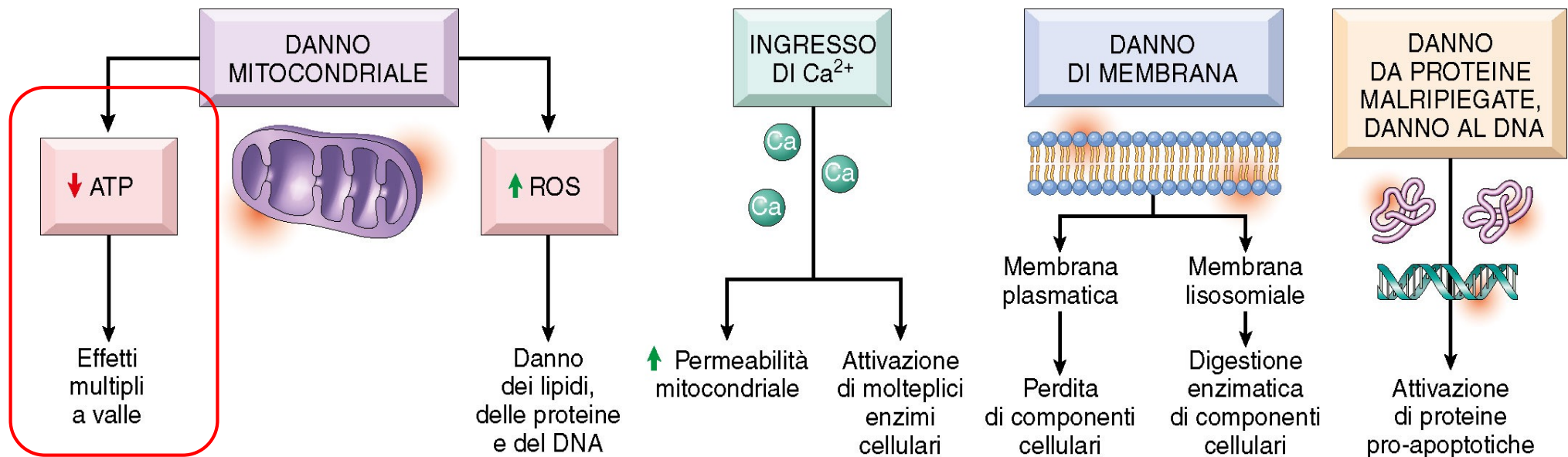
MODIFICAZIONI STRUTTURALI ED ULTRASTRUTTURALI	MODIFICAZIONI BIOCHIMICHE
<p style="text-align: center;">PRECOCI</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumento del volume cellulare. - Estroflessioni della membrana plasmatica. - Eosinofilia del citoplasma. - Alterazioni del nucleo: <ul style="list-style-type: none"> a) picnosi (riduzione del volume), b) carioressi (frantumazione), c) cariolisi (dissoluzione). - Dilatazione del reticolo endoplasmatico. - Disaggregazione dei ribosomi. - Rigonfiamento mitocondriale. - Aggregazione dei costituenti del citoscheletro. <p style="text-align: center;">TARDIVE</p> <p>Citolisi operata da enzimi liberati dai neutrofili</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ipossia. - Produzione di ROS. - Acidosi da produzione di acido lattico per glicolisi aerobica. - Deplezione di ATP per blocco della sua produzione. - Alterazione della permeabilità della membrana plasmatica da blocco di pompe ioniche che determina: <ul style="list-style-type: none"> a) ritenzione di sodioioni, b) aumento massivo della concentrazione intracellulare di calcioioni, c) riduzione della concentrazione intracellulare di potassioioni. - Innesco di processo infiammatorio.

PATOGENESI DEL DANNO CELLULARE:

-RIDUZIONE DEI LIVELLI DI ATP

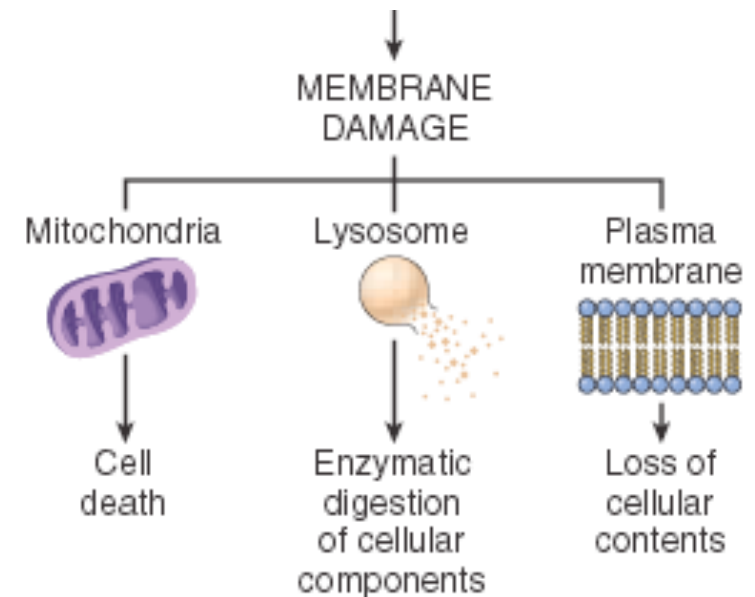
-FORMAZIONE DI METABOLITI REATTIVI DELL' OSSIGENO

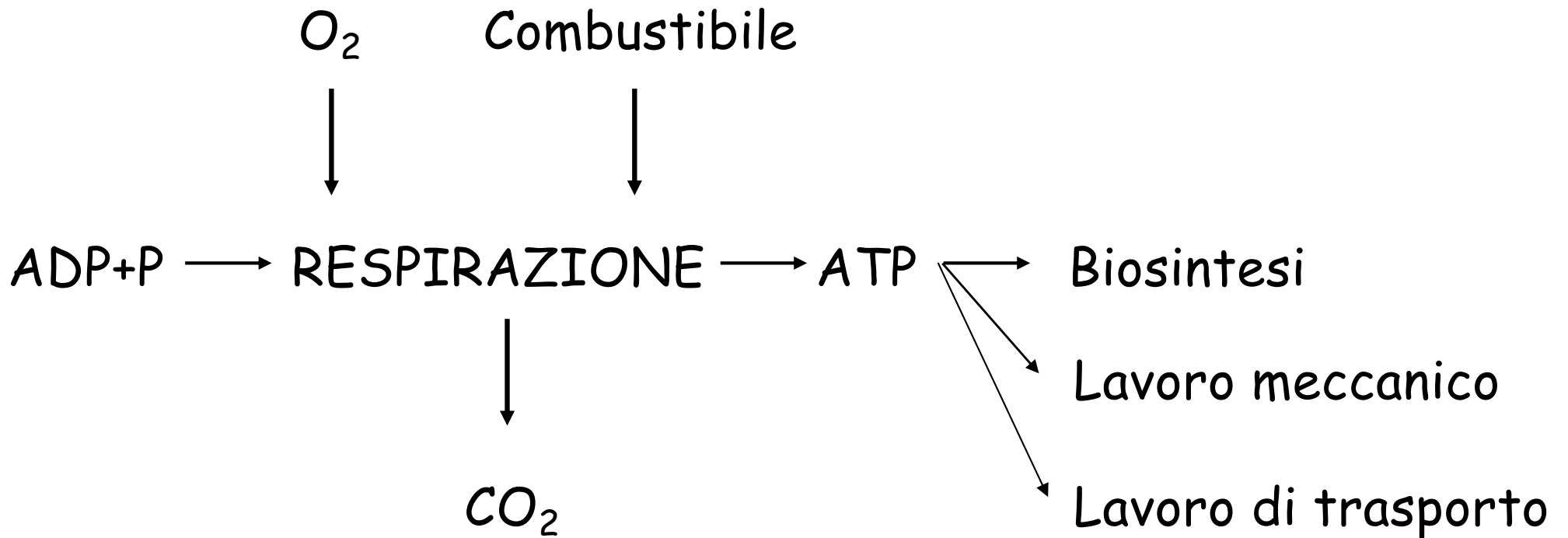
-AUMENTO DEL CALCIO LIBERO NEL CITOPLASMA



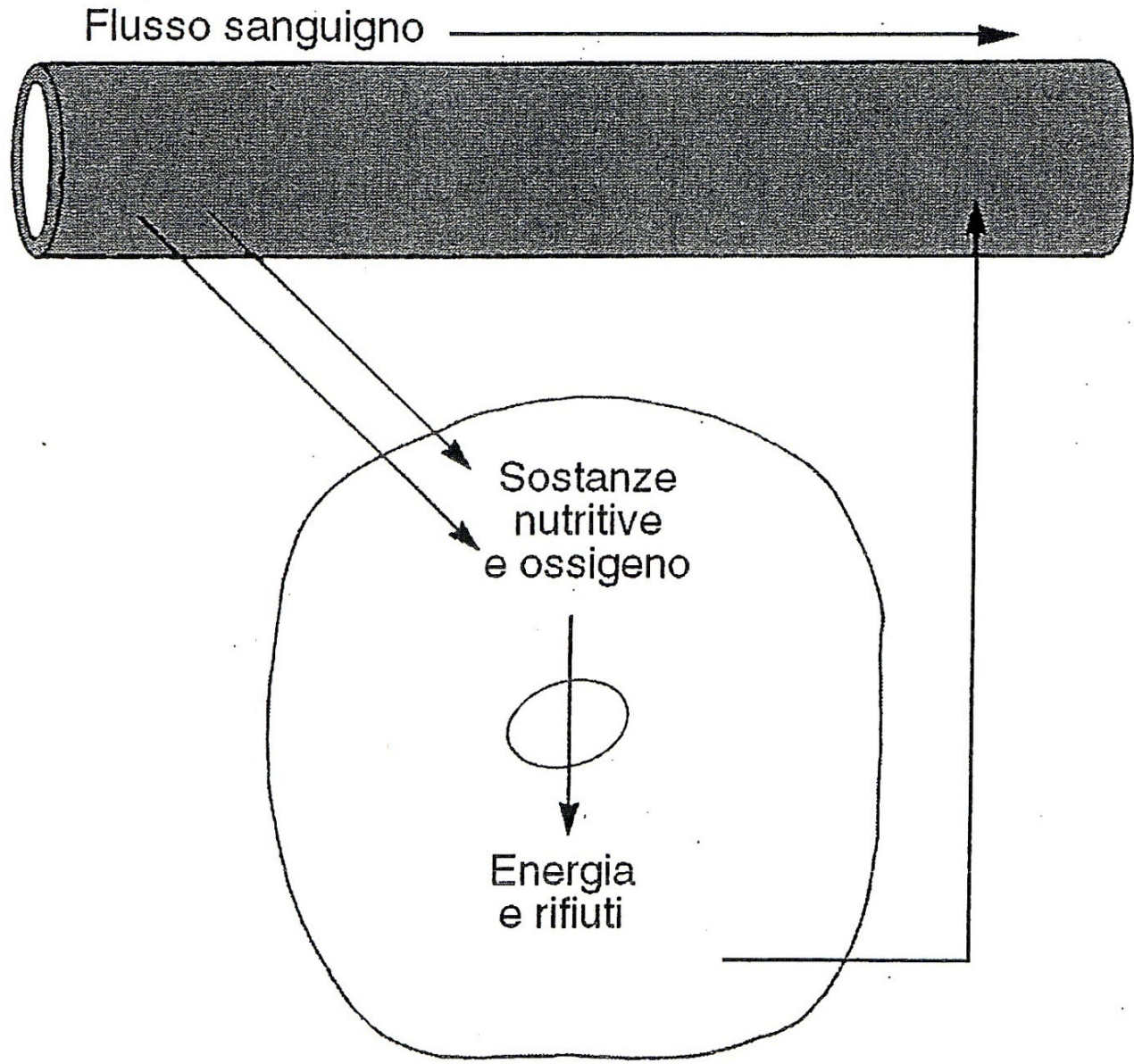
PRINCIPALI BERSAGLI DEL DANNO CELLULARE SONO:

- LE MEMBRANE
- I MITOCONDRI
- I LISOSOMI
- IL CITOSCHELETRO
- IL DNA

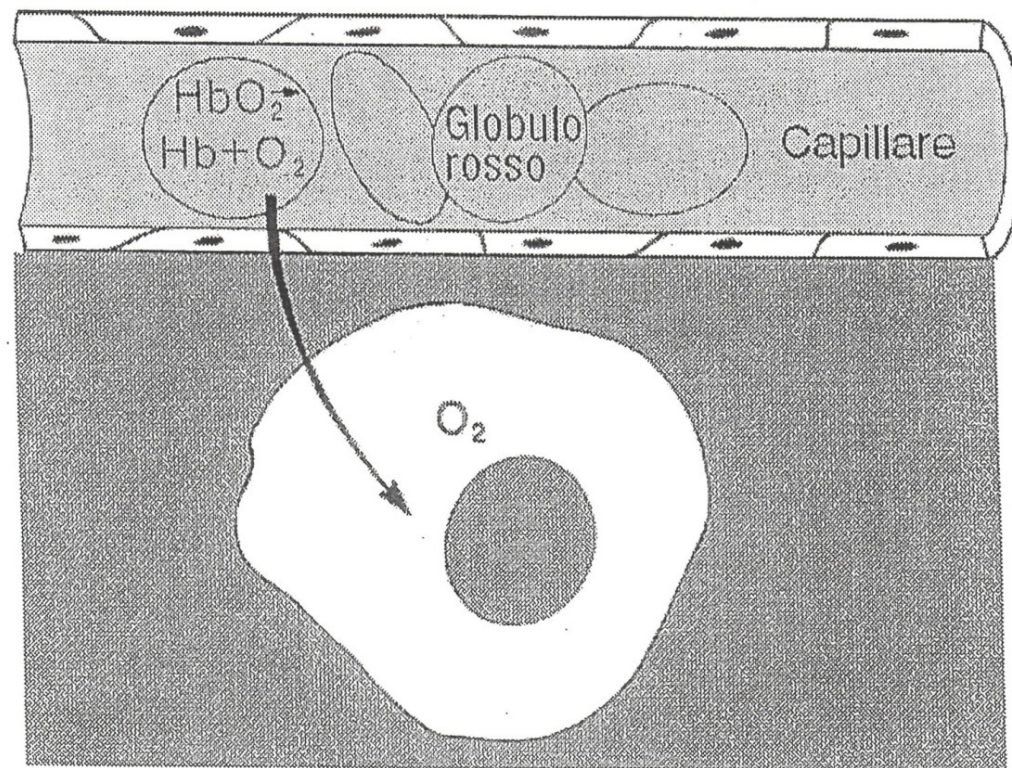




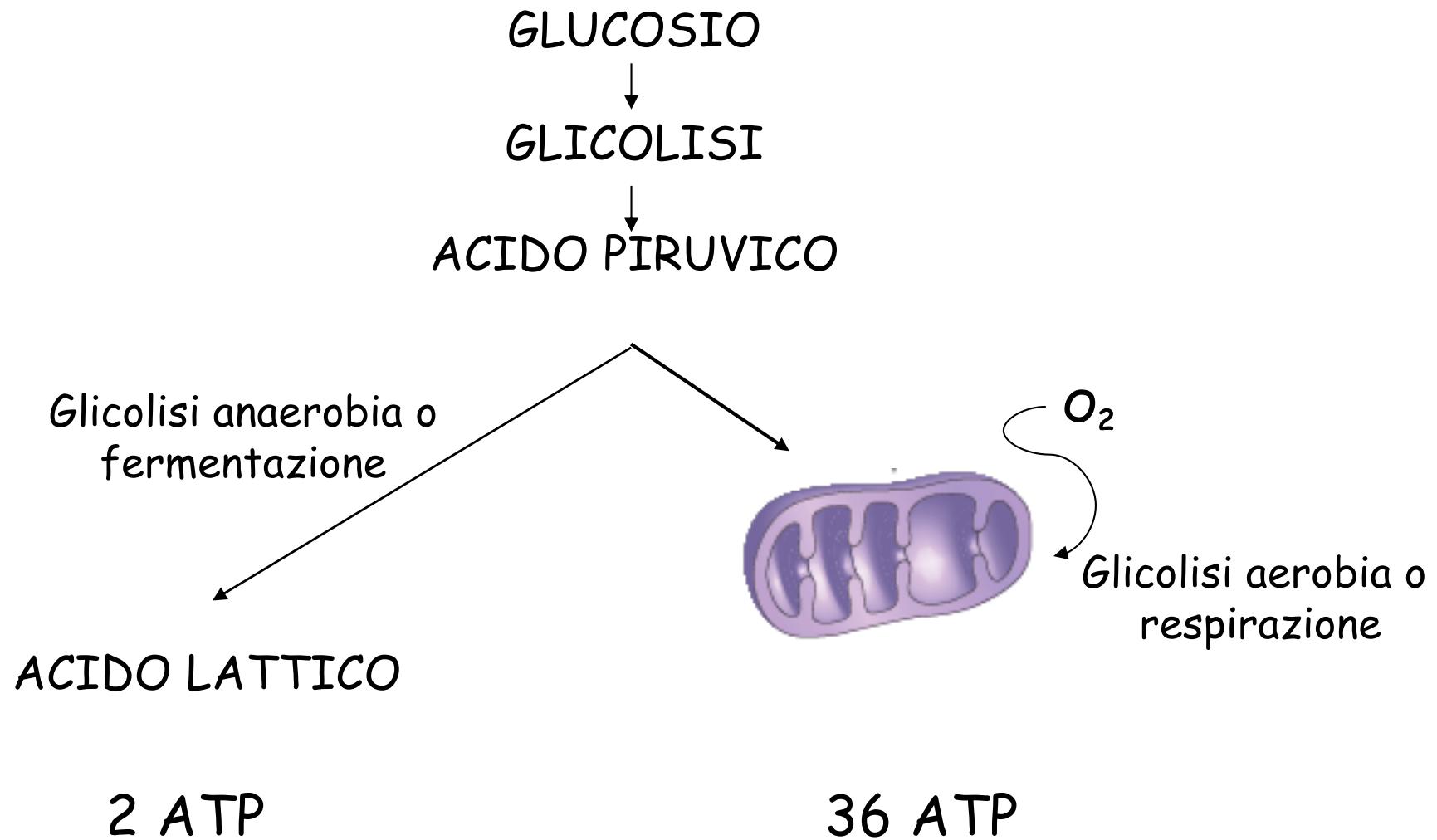
METABOLISMO CELLULARE



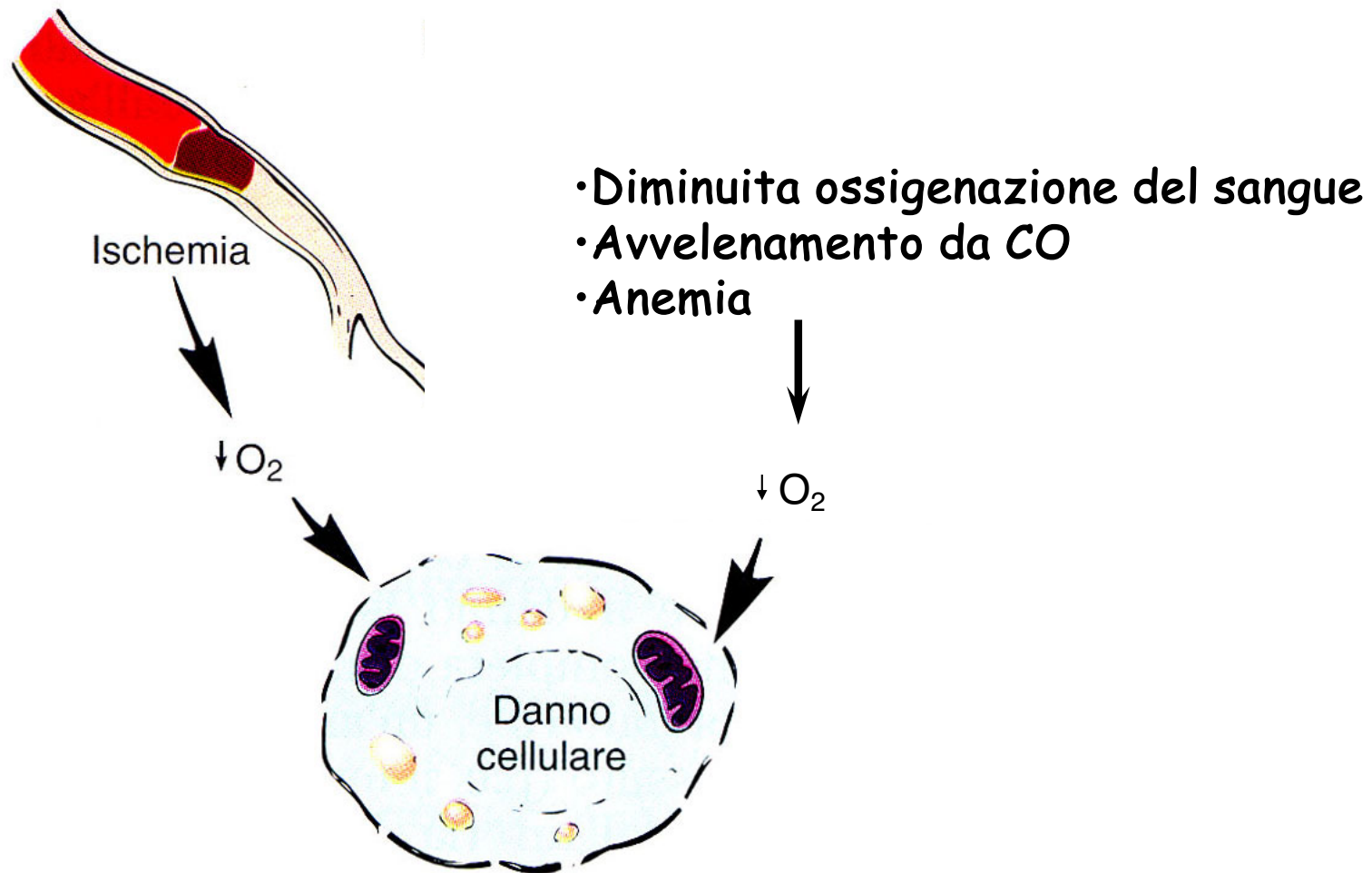
DIFFUSIONE DELL' OSSIGENO



FORMAZIONE DELL' ATP



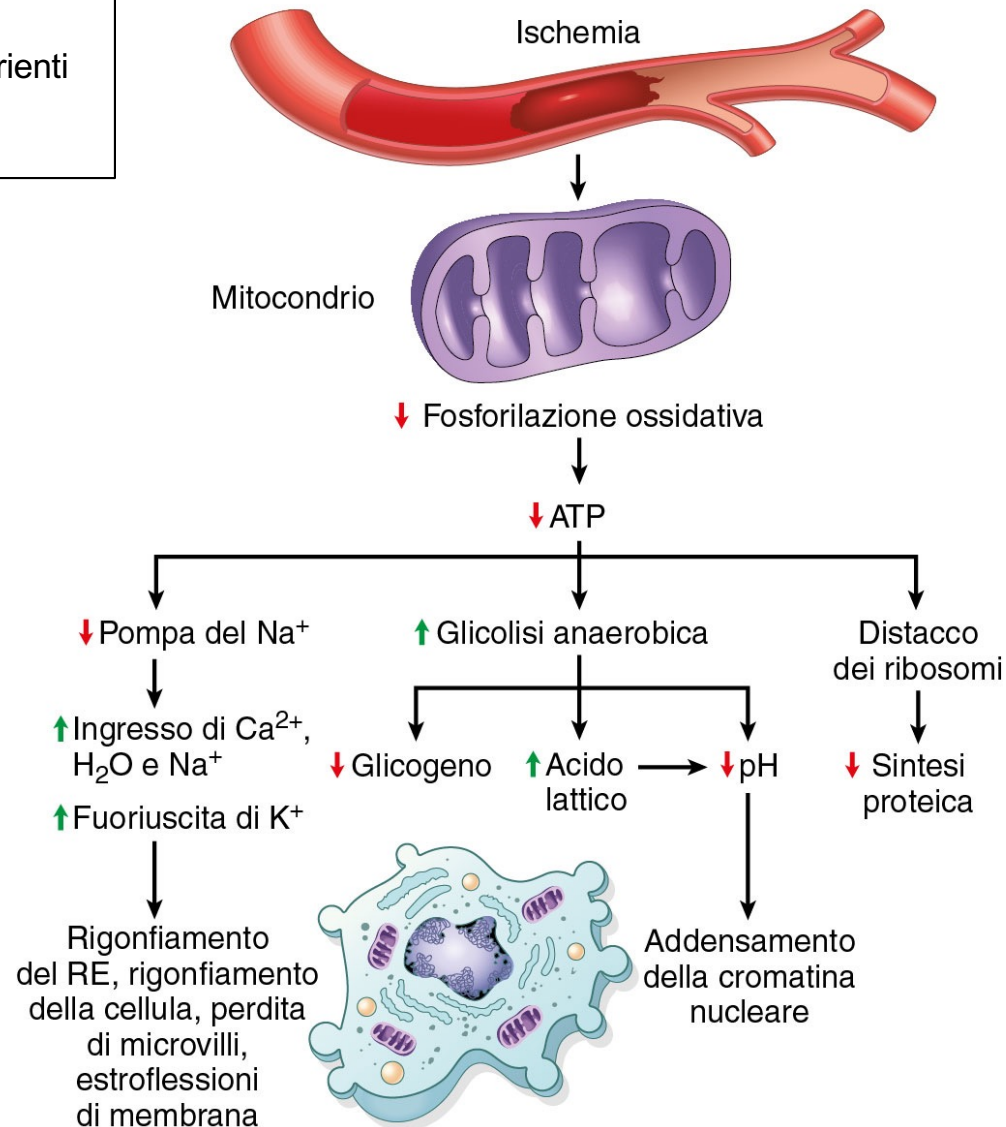
Situazioni che portano ad ipossia=mancanza di ossigeno sono causa di danno cellulare



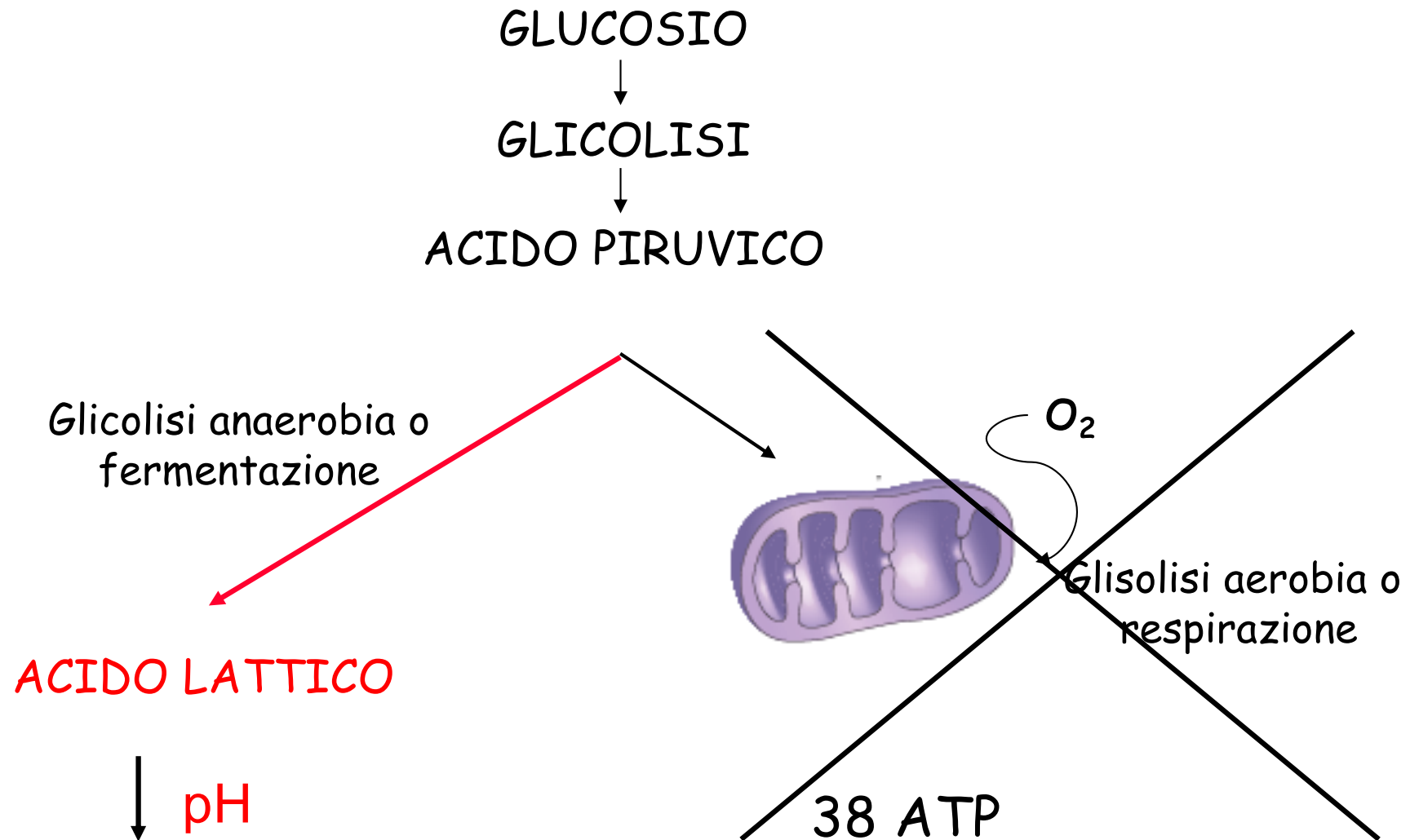
CONSEGUENZE FUNZIONALI E MORFOLOGICHE DELLA DIMINUIZIONE DI ATP

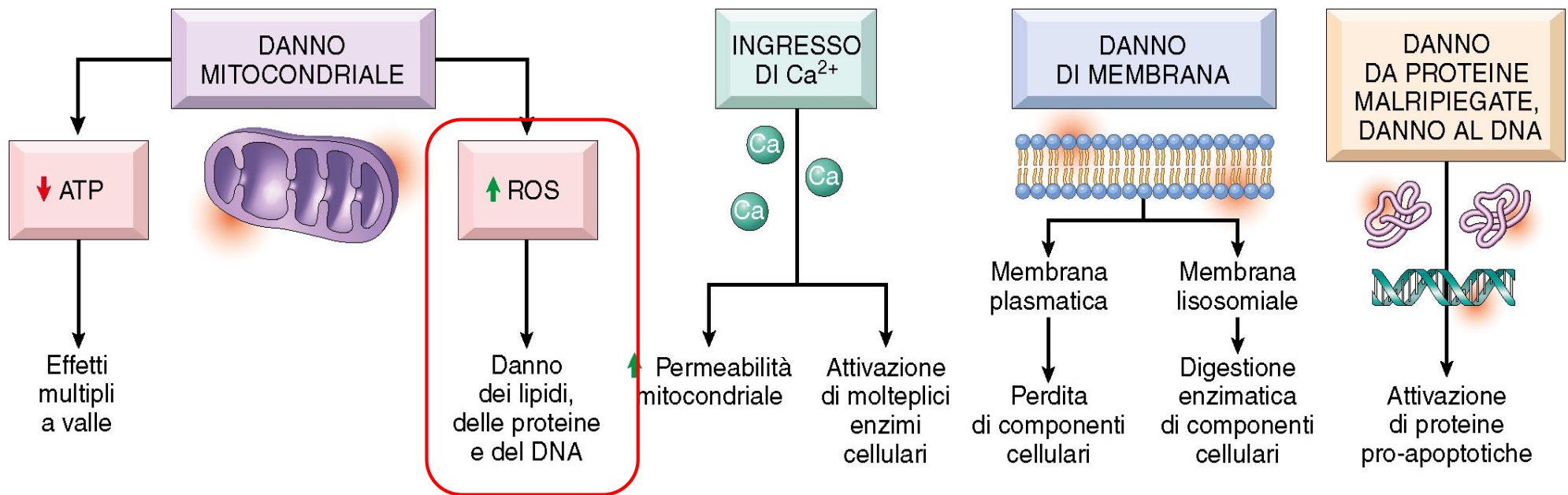
CAUSE DEPLEZIONE ATP

- ridotto apporto di O_2 e nutrienti
- danno mitocondriale
- azione di alcune tossine



In assenza di O_2 aumenta la glicolisi anaerobia



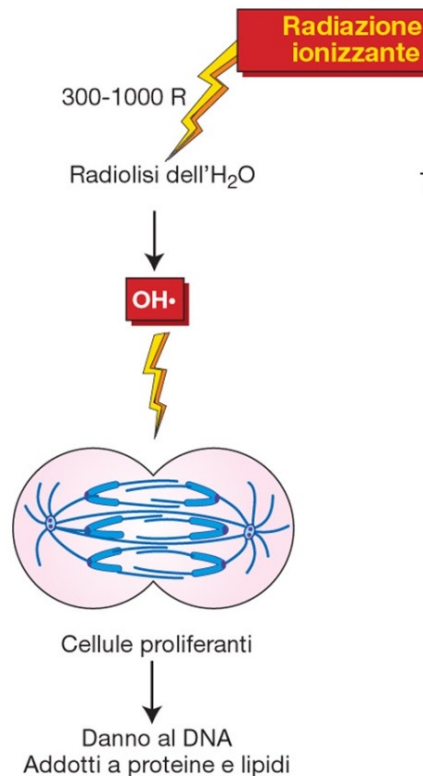


I **RADICALI LIBERI** sono atomi o molecole che possiedono un elettrone spaiato nell'orbita più esterna.

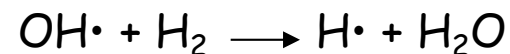
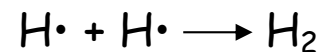
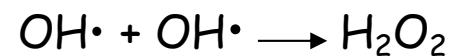
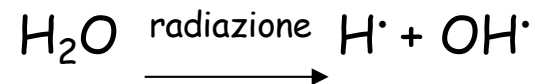
- SONO INSTABILI
- SONO MOLTO REATTIVI
- TENDONO AD AVVIARE REAZIONI A CATENA

Come si formano i radicali liberi?

A) L'energia fornita dall'ambiente può scindere il legame covalente fra due atomi (*scissione omolitica*) in modo tale che un elettrone rimane attaccato ad una delle due parti.



Es. RADIOLISI DELL'ACQUA

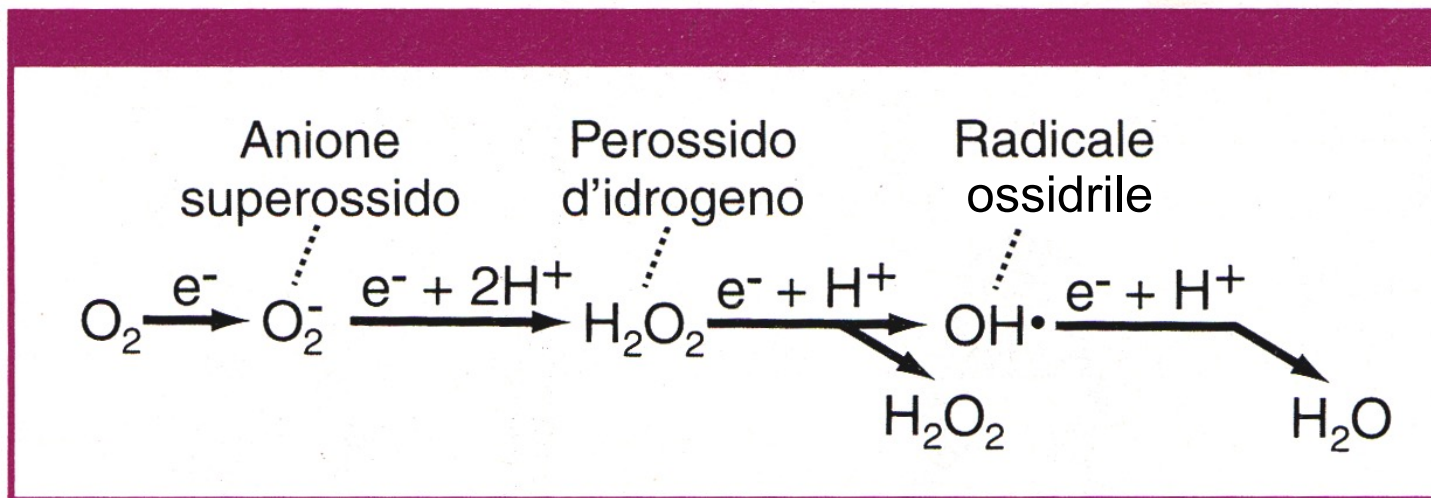


B) Reazioni di ossido-riduzione che avvengono durante i normali processi metabolici. Gli atomi più suscettibili possono catturare un elettrone (anche in assenza di una sorgente esterna di energia) che, per esempio, deriva dalla catena mitocondriale di trasporto degli elettroni.

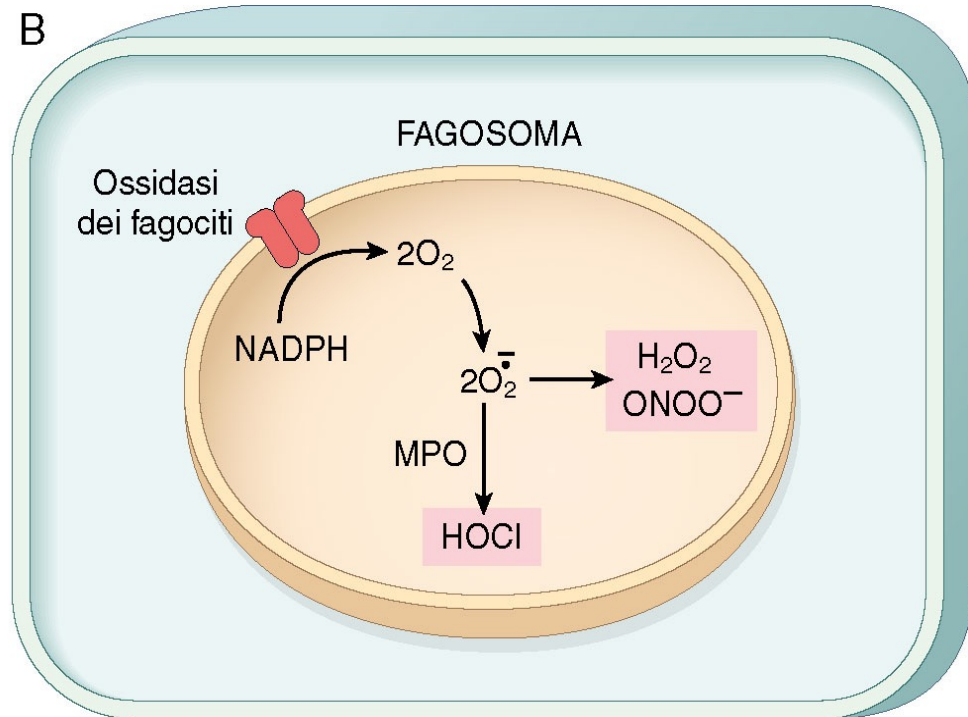
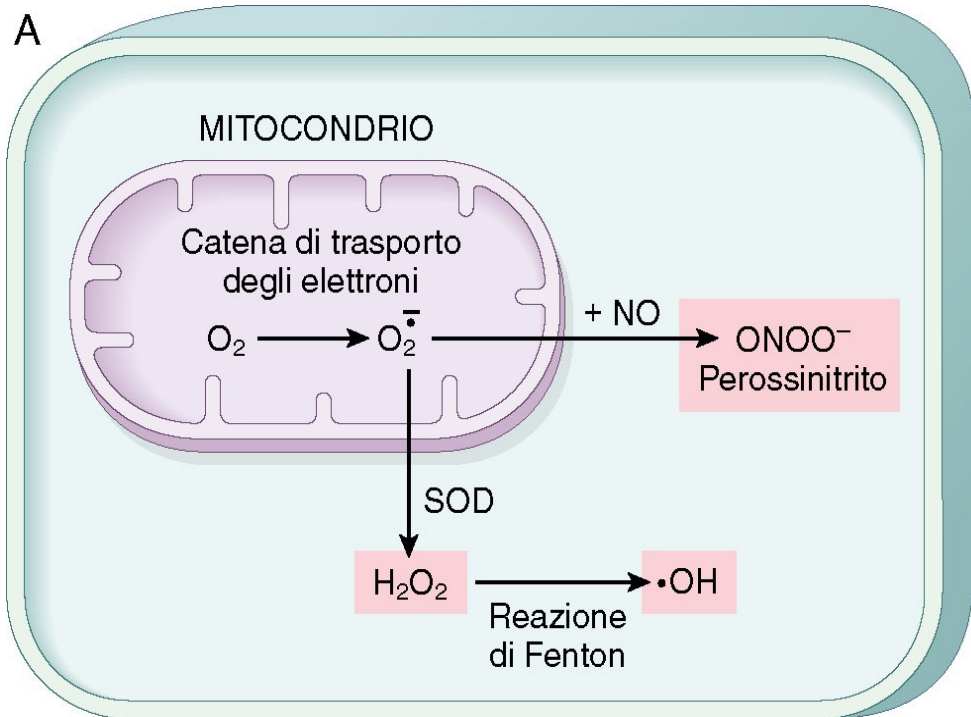
L' accettore principale di elettroni derivanti dalla catena respiratoria è l' **ossigeno**

PARADOSSO DELL' OSSIGENO: l' ossigeno è indispensabile per la vita, ma è anche tossico; nessun animale che respiri può sopravvivere in presenza di ossigeno puro.

Durante la normale respirazione l' ossigeno viene sequenzialmente ridotto dall' aggiunta di quattro elettroni per formare H_2O .



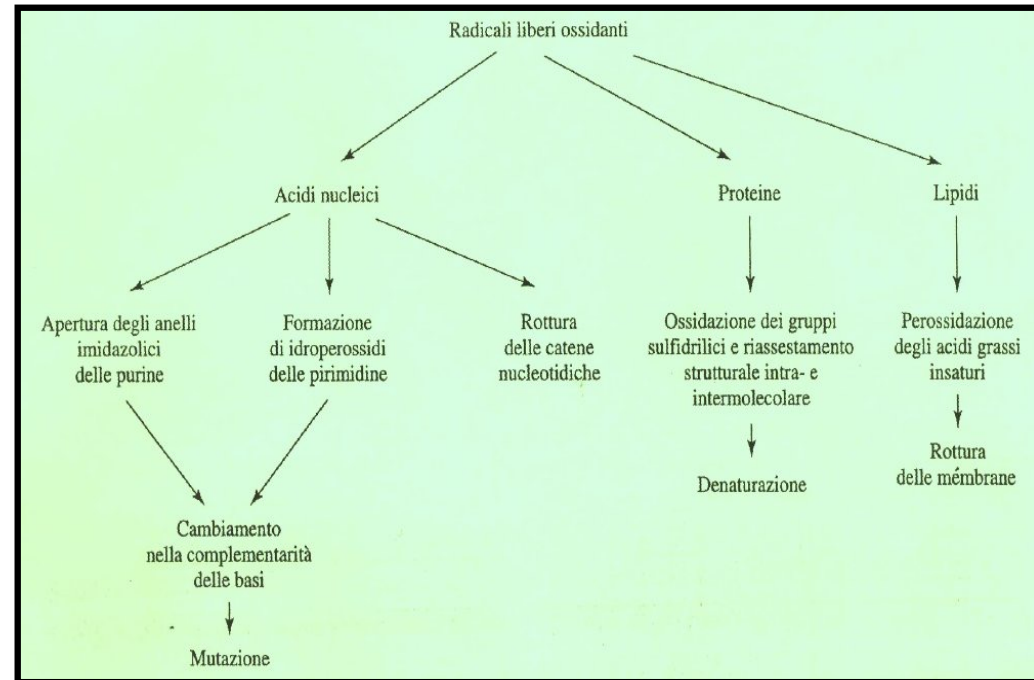
Sequenze di reazioni che generano specie reattive dell'ossigeno



Perché i radicali liberi sono pericolosi ?

Bersagli:

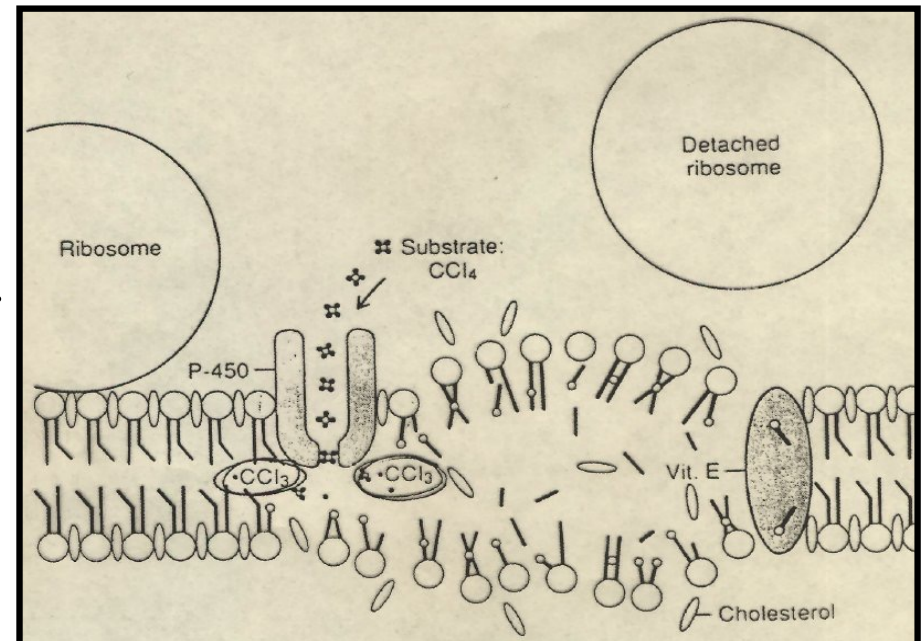
- lipidi
- carboidrati
- proteine
- acidi nucleici



Conseguenze:

- distorsione molecole
- rottura molecole
- formazione di legami crociati

L'effetto finale dell'attacco radicalico è una **LESIONE MOLECOLARE**



DIFESE CELLULARI CONTRO I ROS (ANTIOSSIDANTI)

Esistono due principali linee di difesa:

ENZIMI ANTIOSSIDANTI (che eliminano i due reagenti principali, il radicale superossido e il perossido di idrogeno, cosicchè essi non possono più reagire e produrre il pericolosissimo radicale $\text{OH}\cdot$)

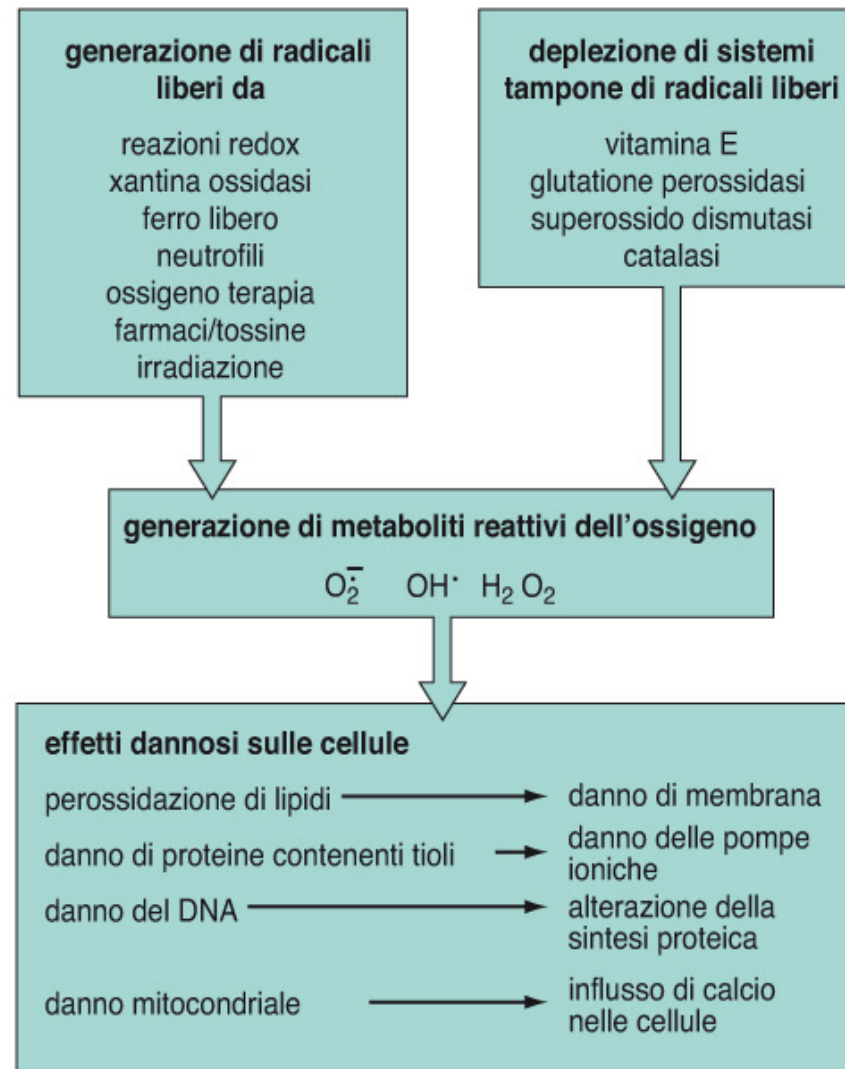
SOD=superossidodismutasi, catalasi, GPX=glutathione perossidasi

SOSTANZE ANTIOSSIDANTI: possono bloccare le reazioni di formazione dei radicali liberi oppure inattivare i radicali conducendo a reazioni di arresto.

a) **IDROSOLUBILI** ac. ascorbico (vit. C); glutathione

b) **LIPOSOLUBILI** vitamina E (alfa-tocoferolo); beta-carotene
(precursore della vitamina A)

I metaboliti reattivi dell'ossigeno sono potenti agenti distruttivi



L' OSSIGENO SVOLGE UN RUOLO CRITICO NEL DANNO CELLULARE

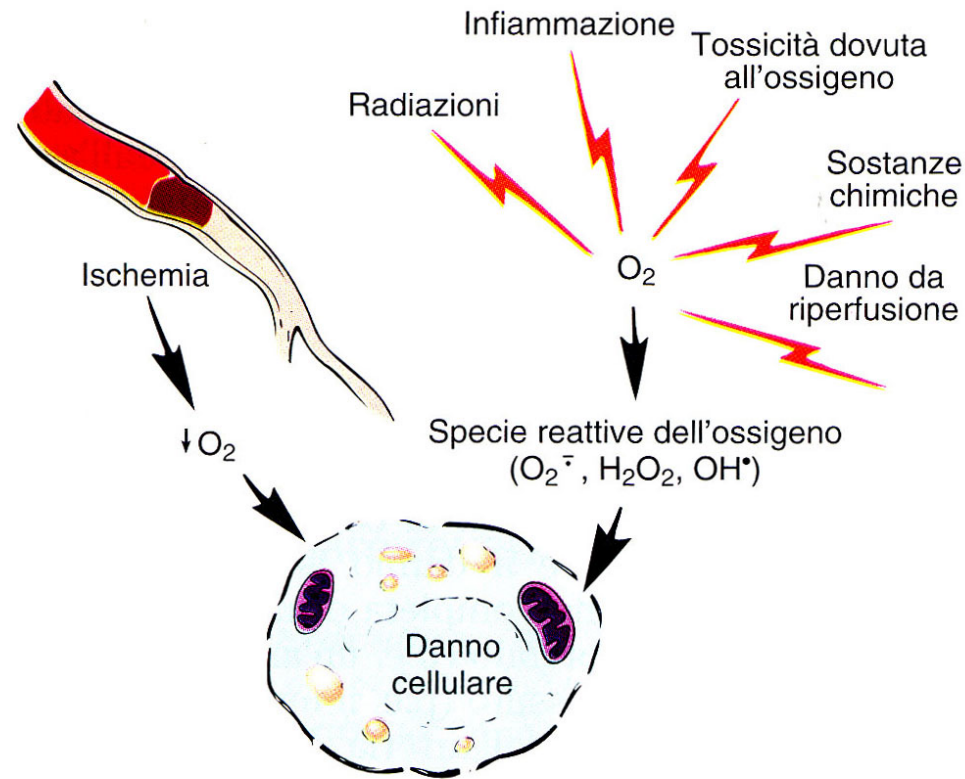
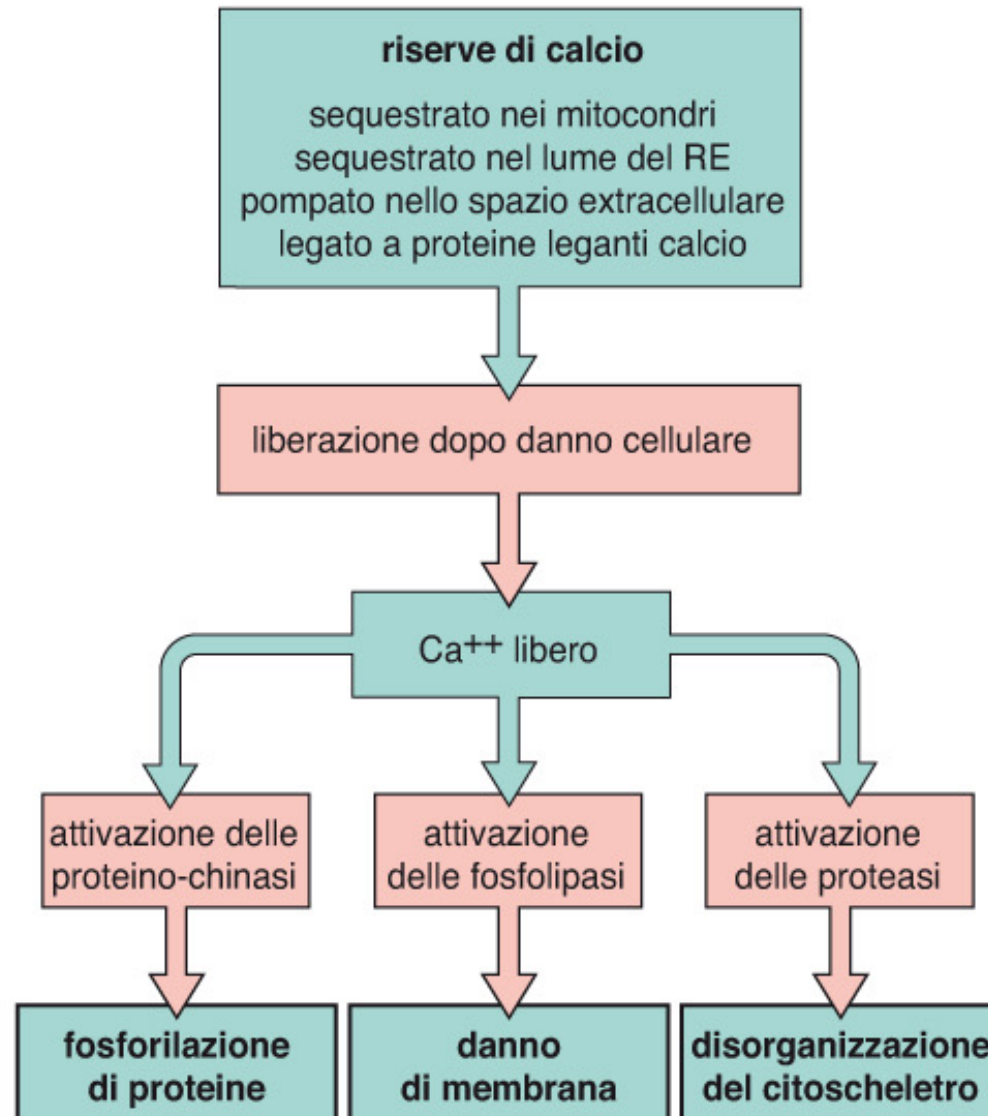
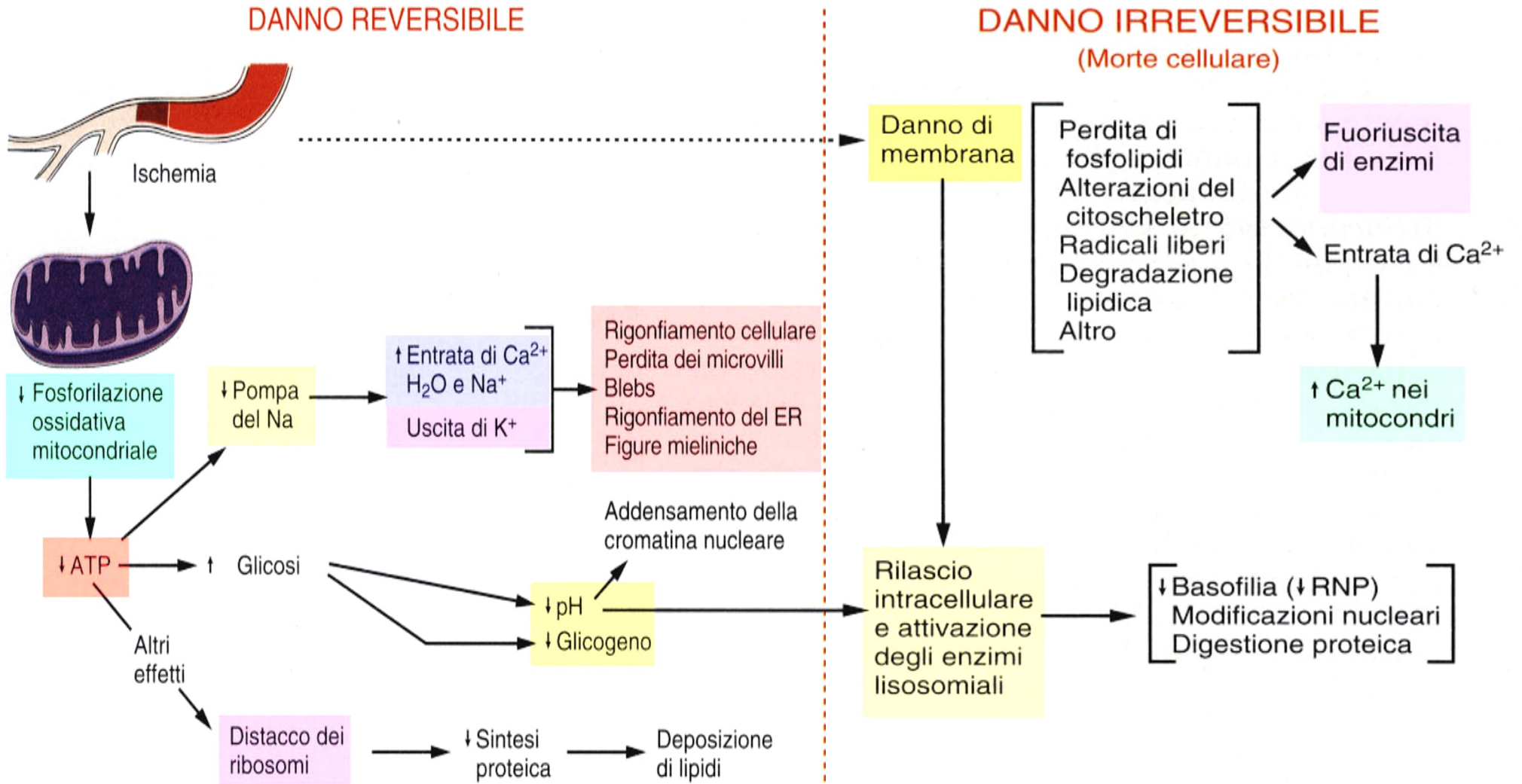


Figura 1-2. Ruolo critico dell'ossigeno nel danno cellulare. L'ischemia causa danno cellulare riducendo l'apporto di ossigeno, mentre altri stimoli, come le radiazioni, provocano danno mediante le specie reattive dell'ossigeno tossiche.

CONSEGUENZE DELL' AUMENTO DEL CALCIO CITOPLASMATICO IN SEGUITO AL DANNO CELLULARE







FATTI PRINCIPALI

Danno cellulare

- Principali bersagli del danno cellulare sono le membrane cellulari, i mitocondri, il citoscheletro e il DNA cellulare
- Per l'interdipendenza, il danno di un sistema cellulare provoca danno secondario degli altri
- I metaboliti reattivi dell'ossigeno sono estremamente dannosi per le cellule
- La perdita di ATP causa insufficienza delle biosintesi e della funzione delle pompe
- Il calcio libero nel citosol attiva enzimi intracellulari e causa morte cellulare.