

AMILOIDOSI

DEPOSITI EXTRACELLULARI DI MATERIALE PROTEICO IALINO

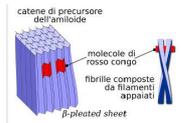
Amiloidosi

- L'**amiloidosi** è una patologia dei tessuti caratterizzata dalla deposizione nello spazio extracellulare di materiale proteico a basso peso molecolare a insolubile detto *amiloido*, per la proprietà tintoriale simile a quella dell'AMIDO di reagire con lo IODIO e di tingersi con il Rosso Congo.
- L'amiloido presenta una struttura a foglietto BETA, e infatti l'accumulo è anche detto **β -fibrillosi**.
- Il peptide amiloidogenico che rappresenta la parte più esterna delle fibrille (pari al 95%) deriva dalla deposizione di una proteina precursore che varia a seconda della patologia e del tessuto considerato.
- All'interno dell'amiloido (core) si riscontra:
 - A) un componente P amiloide o **AP (amyloid P component)**, una glicoproteina globulare normalmente presente nelle membrane basali e il cui precursore circolante nel sangue è detto **SAP (serum amyloid P component)**,
 - B) aggregati di mucopolisaccaridi (condroitinsolfato e eparansolfato)

Amiloidosi

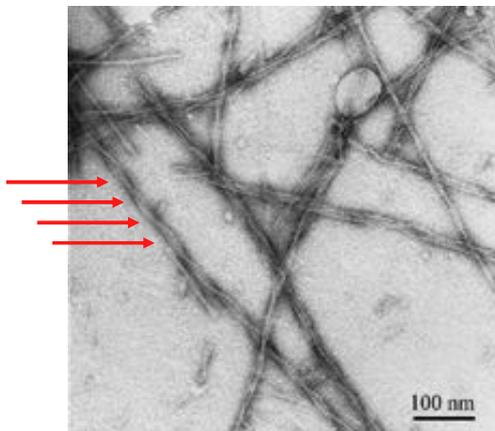
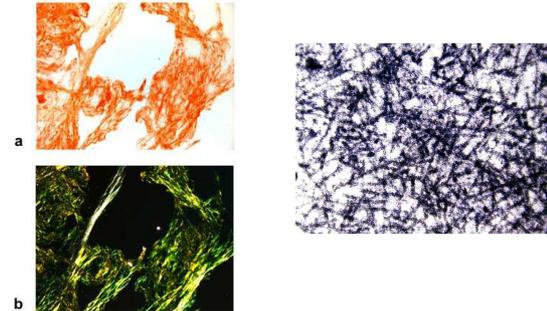
L'amiloido è una sostanza proteica, depositata tra le cellule in vari tessuti in diversi quadri clinici collettivamente chiamati amiloidosi

- l'amiloidosi non va considerata come una unica entità patologica ma come un gruppo di malattie che hanno in comune la deposizione di materiale con caratteristiche fisiche simili
- al microscopio ottico e con colorazioni tissutali standard l'amiloido appare come una sostanza eosinofila, amorfa, a localizzazione extra-cellulare
- Assume una caratteristica birifrangenza verde quando viene colorata con rosso Congo ed il preparato viene analizzato con luce polarizzata
- Questa caratteristica tintoriale non è dovuta ad una caratteristica chimica ma piuttosto fisica
- con il suo progressivo accumulo l'amiloido viene a schiacciare le cellule adiacenti producendo atrofia, o riduce la funzionalità del microcircolo



Struttura di una fibrilla amiloide che mostra la struttura β -pleated sheet ed i siti di legame per il rosso Congo.

Figura 1. Colorazione con rosso Congo di agoaspirato di grasso perionebale: a) in microscopia ottica (200x), b) il luce polarizzata.



Amiloidosi: Natura chimico-fisica

Al microscopio elettronico la componente principale dell'amiloido appare composto per lo più da fibrille non ramificate di lunghezza variabile e di diametro tra 7.5 e 10 nm

La struttura al microscopio elettronico è uguale per tutti i tipi di amiloide

La cristallografia ai raggi X e la spettroscopia ai raggi infrarossi mostrano la caratteristica conformazione β -pleated sheet

La componente proteica è composta da:

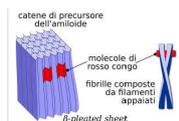
- 95 % fibrille amiloide
- 5 % componente P ed altre glicoproteine

3 sono i tipi più comuni di amiloide (tra più di 15 identificati):

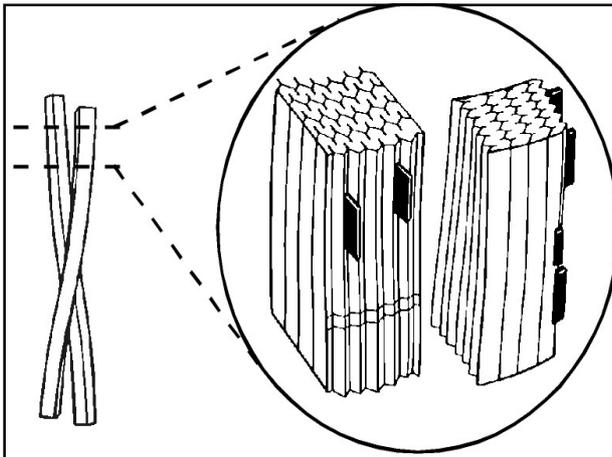
- AL (amiloido da catena leggera) deriva da catene leggere delle immunoglobuline
- AA (associata all'amiloido) è una particolare proteina non immunoglobulinica prodotta dal fegato
- Ap si trova nelle lesioni cerebrali del morbo di Alzheimer

Oltre alle fibrille altri componenti minori sono sempre presenti nell'amiloido:

- la componente SAP (serum amyloid P component)
- proteoglicani
- glicosaminoglicani ricchi di gruppi solfati: sostanze non proteinae connettivi



Struttura di una fibrilla amiloide che mostra la struttura β -pleated sheet ed i siti di legame per il rosso Congo.



Amiloidosi (deposizione di proteine fibrillari nel parenchima)

PRIMARIA (pro-proteina mutata/unfolded)

SECONDARIA (modificazioni post-traduzionali; fattori microambientali)

Proteine:

- AL (porzione V delle catene L di Ig; RENE)
- AA (pre-albumina; FEGATO)
- AC (pre-calcitonina; paratiroidi)
- A β = (da APP; NEURODEGENERAZIONE = ALZHEIMER'S DISEASE)

Amiloidosi

- Alla fine del 2010 sono 9 i tipi di amiloidosi classificati negli animali e 27 nell'uomo^[4]; alcune denominazioni:
- Amiloidosi AA (amiloidosi infiammatoria/reattiva/secondaria da infiammazione cronica)
- Amiloidosi AL (da immunoglobuline/amiloidosi primaria sistemica)
- Amiloidosi ATTR (amiloidosi da accumulo di transtiretina)
- Amiloidosi ereditaria (può essere neuropatica o non neuropatica, in base alla mutazione genetica)
- Amiloidosi portoghese
- Amiloidosi tipo Ostertag o amiloidosi familiare renale
- Amiloidosi tipo finlandese (nel cui quadro clinico è compresa la distrofia lattiginosa corneale di tipo 2)
- Forme localizzate come la cardiaca o la bronco-polmonare

Amiloidosi

- Macroscopicamente l'amiloide ha aspetto biancastro, omogeneo e traslucido, indistinguibile dalla sostanza ialina e di aspetto lardaceo (*perché simile al lardo*). Nei vari organi l'amiloidosi ha caratteristiche peculiari:
- nella **MILZA** (l'organo più frequentemente colpito) la deposizione della sostanza ha inizio attorno alle arteriole follicolari, per cui al taglio sono evidenti zone biancastre rotondeggianti immerse nella polpa rossa (*milza a sagu cotto, sagu = frutto dell'albero del pane*).
- nel **RENE** la deposizione avviene soprattutto a livello dei glomeruli, e se prolungata può causare glomerulosclerosi.
- nel **CUORE** la deposizione avviene lungo le arteriole parenchimali e parallelamente alle fibre muscolari (*cuore-prosciutto*).
- nel **CERVELLO** l'amiloide è un principale componente delle PLACCHE SENILI, presenti nell'anziano e nelle demenze.
- Nel **FEGATO** la deposizione avviene tra la vena centrolobulare e i rami terminali della vena porta nello spazio portobiliare.

Amiloidosi: Turn-over dell'amiloide Alfa-Beta

L'amiloide $\alpha\beta$ che si trova nelle lesioni del morbo di Alzheimer deriva dalla proteina APP (*amiloid precursor protein*)

- la funzione cellulare è ignota
- è costituita da un singolo dominio trans-membrana
- è espressa sulla superficie cellulare
- una forma solubile viene rilasciata dalla superficie cellulare per azione proteolitica dell'enzima α -secretase
- la forma secreta non dà origine al frammento $\alpha\beta$
- la APP di superficie può andare incontro ad endocitosi con conseguente processazione in diversi compartimenti cellulari

