

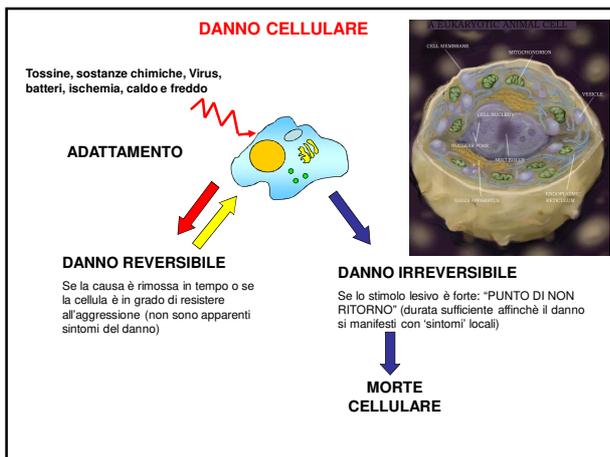
## Danno Cellulare:

Il mantenimento dell'omeostasi cellulare è garantito da 4 sistemi di controllo fondamentali, i quali regolano:

- **Il metabolismo energetico:** produzione di ATP tramite la [respirazione aerobica](#)
- **I rapporti con l'esterno,** cioè l'omeostasi ionica, garantita dal mantenimento dell'integrità delle membrane plasmatica ed endocellulari
- **La degradazione e sintesi macromolecolare (proteine, membrane, organelli):** rinnovo delle strutture cellulari (turnover)
- **Stabilità del genoma:** se l'insulto arreca un danno al DNA si attivano meccanismi atti a riparare il danno prima che la replicazione del DNA sia effettuata, onde preservare l'integrità dell'informazione genetica

Tutte le forme di danno d'organo cominciano con alterazioni molecolari o strutturali a livello della CELLULA (Virchow 19esimo secolo).

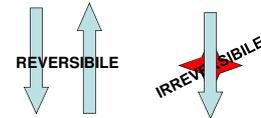
Tuttavia, cellule di diverso tipo interagiscono continuamente le une con le altre, e un complesso *sistema di matrice extracellulare* è necessario per l'integrità degli organi. Le *interazioni cellula-cellula e cellula-matrice* contribuiscono in maniera significativa alla risposta al danno, contribuendo insieme all'instaurarsi del danno tessutale e d'organo, e hanno la stessa importanza del danno cellulare nel determinare le caratteristiche morfologiche e cliniche della malattia.



## DANNO CELLULARE E TISSUTALE

### OMEOSTASI BASALE

(Condizione di equilibrio con determinate condizioni di concentrazioni saline, ionica, temperatura; determinato numero di cellule)



Malattia o stato morboso ?

Alterazione di struttura o funzione di una cellula, tessuto o organo che si ripercuote sull'economia generale del sistema

Alterazione di struttura o funzione di una cellula, tessuto o organo che non si ripercuote sull'economia generale del sistema (adattamento dell'organismo)

## Cause del Danno Cellulare

**Mancanza di Ossigeno: STRESS ossidativo**

- **Ipossia** (mancanza di ossigeno)
- **Ischemia** (mancanza di flusso sanguigno) (accumulo di **radicali liberi**)

**Carenze nutrizionali: STRESS metabolico**

- carenza di vitamine,
- Obesità, diabete, etc
- accumuli di grasso (aterosclerosi)
- Accumulo di **radicali liberi**

**Agenti fisici: STRESS termico / ionico**

- radiazioni, trauma, calore etc

**Agenti chimici:**

- farmaci, tossine, etc

**Agenti infettivi**

**Reazioni immunitarie abnormi:**

- anafilassi, malattie autoimmuni

**Difetti genetici** (delezioni/mutazioni)

## Cause di danno

Tipo	esempi
Genetico	Difetti genetici, difetti cromosomici
Nutrizionale	Deficienze o eccessi di sostanze nutritive (ferro, vitamine)
Immunologico	Danni causati dal sistema immunitario (auto-immunità)
Endocrino	Attività ormonale carente o eccessiva
Agenti fisici	Traumi meccanici, danno termico, radiazioni
Agenti chimici	Agenti chimici tossici (metalli pesanti, solventi, farmaci)
Agenti infettivi	Infezioni da virus, batteri, altri parassiti
Anossia (ipossia)	Secondaria ad alterazioni della funzione respiratoria/circolatoria

**RADICALI LIBERI E DANNO CELLULARE**

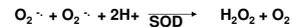
Radicali liberi:

- atomi o molecole con 1 elettrone spaiato nell'orbitale esterno
- Si formano in seguito a:
  - Assorbimento di radiazioni
  - Reazioni ossidative
  - Metabolismo enzimatico di detossificazione di farmaci e varie sostanze chimiche

I radicali liberi di maggiore interesse in Patologia sono quelli dell' OSSIGENO, del CARBONIO, dell'AZOTO

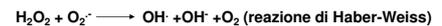
**RADICALI LIBERI DELL' OSSIGENO**

**SUPEROSSIDO:**  $O_2$  autoossidazione (xantina ossidasi)  $O_2^{\cdot -}$



**PEROSSIDO DI H:** si forma dal superossido ; viene prodotto nei perossisomi per azione delle ossidasi

**RADICALE OSSIDRILE:**  $H_2O \longrightarrow H \cdot + OH \cdot$



**RADICALI LIBERI DEL CARBONIO**



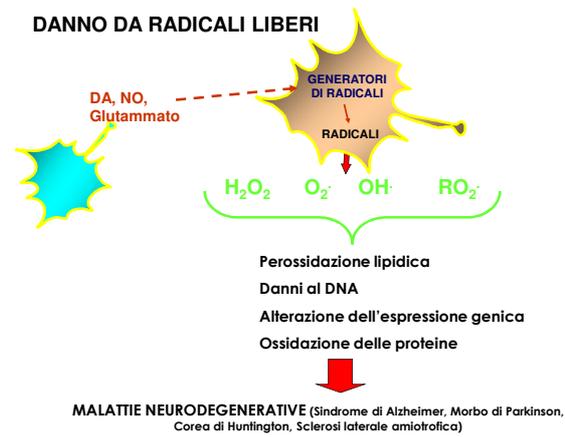
**RADICALI LIBERI DELL' AZOTO**



**MECCANISMI DI PROTEZIONE :**

- Antiossidanti (vitamina E, cisteina e glutatone, proteine del siero, albumina, ceruloplasmina, transferrina)
- Superoxido dismutasi (SOD)
- Glutazione perossidasi che converte i  $OH \cdot$  in  $H_2O$  e  $H_2O_2$  in  $H_2O$

**DANNO DA RADICALI LIBERI**



-Lo *stress ossidativo* compare quando vi è uno squilibrio tra la produzione di radicali liberi e la capacità della cellula di difendersi contro questi.

-Lo stress ossidativo incorre, quindi, quando la formazione di radicali aumenta e/o quando vengono a meno i sistemi di riparo.

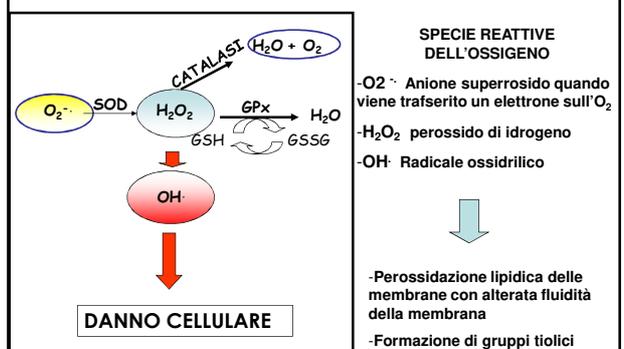
I **ROS** possono indurre alterazioni sia a livello dei lipidi che delle proteine e degli acidi nucleici.

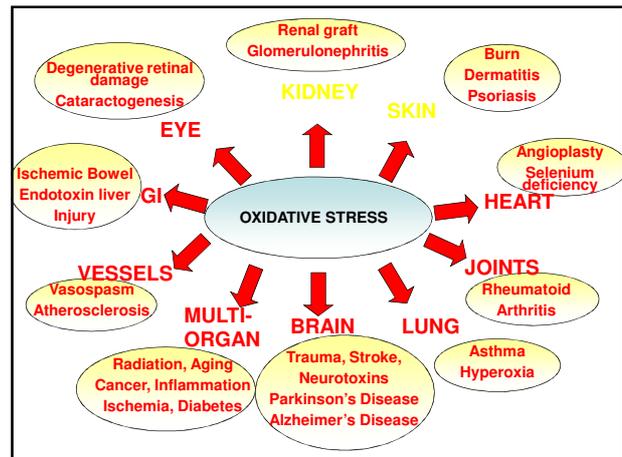
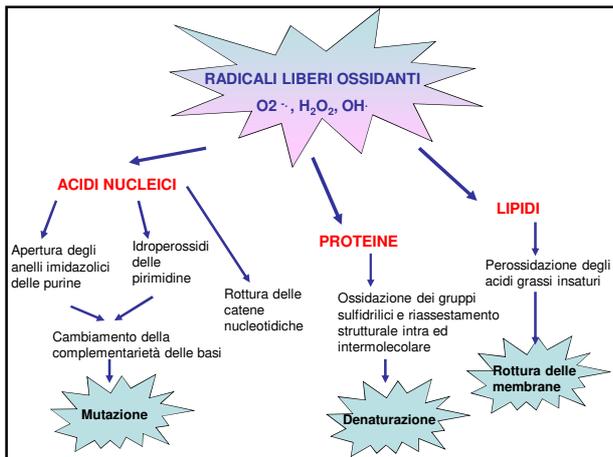
-Il danno ossidativo ai lipidi termina con la perossidazione lipidica che determina una progressiva perdita della fluidità di membrana

-Il cambiamento dell'amino gruppo operato dai ROS può indurre l'inattivazione delle proteine

-A livello del DNA determinano rottura della doppia elica del DNA e formazione di legami crociati proteina-DNA

**STRESS OSSIDATIVO**





### STRESS OSSIDATIVO E NEURODEGENERAZIONE

-Molte malattie neurodegenerative sono caratterizzate dall'eccessiva e progressiva perdita di cellule, questo potrebbe essere il risultato dell'innesco di un processo di morte programmata.

-La morte dei neuroni corticali e ippocampali è responsabile dei sintomi dell'Alzheimer; la morte di neuroni dopaminergici del Parkinson; quella dei neuroni dello striato dell'Huntington e la morte di motoneuroni è implicata nella sclerosi laterale amiotrofica.

### BATTERI

#### Danno diretto

*Esotossine batteriche*: azione locale e sistemica

- esotossine che facilitano la diffusione (ialuronidasi, streptochinasi, elastasi e collagenasi)
- esotossine che inibiscono sintesi proteica (corynebacterium diphterie su nervi, miocardio, reni)
- esotossine che interferiscono con trasduzione segnale (Vibrio coleris, Bordetella pertussis)
- esotossine che bloccano la neurotrasmissione (clostridium tetani e botulinum)

*Endotossine* (lipolisaccaridi parete cellulare attivano risposta infiammatoria e immunitaria)

## Meccanismi biochimici

- Perdita di energia (deplezione di ATP e Ossigeno)
- Danno Mitocondriale
- Perdita dell'omeostasi del Calcio
- Difetti della permeabilità della membrana plasmatica
- Generazione di radicali liberi ( $O_2^{\cdot-}$ ,  $H_2O_2$ ,  $\cdot OH$ )

## Il danno e la risposta cellulare

✓ La risposta cellulare a stimoli dannosi dipende dal tipo di danno, dalla sua durata e dalla sua gravità (breve ischemia può essere reversibile; ischemia prolungata può dare morte immediata o danno irreversibile);

✓ Le conseguenze del danno cellulare dipendono dal tipo, dallo stato e dall'adattabilità della cellula danneggiata (ipossia muscolo scheletrico è tollerata; lo stesso non si può dire per la muscolature striata del cuore).

### Meccanismo di azione del danno

- ✓ Sono stati individuati 4 sistemi intracellulari particolarmente vulnerabili:
  - integrità delle membrane cellulari;
  - respirazione aerobia; sintesi proteica;
  - integrità dell'apparato genetico;



FIGURE 2.2 The functional targets of injury. It is clear that these intermix.

- ✓ le componenti biochimiche e strutturali della cellula sono così strettamente correlate che, indipendentemente dal preciso punto di attacco, il danno in una sede porta ad un ampio spettro di effetti secondari (blocco respirazione-↓ATP-ingresso acqua etc);
- ✓ le alterazioni biochimiche precedono le modificazioni morfologiche del danno cellulare (morte del miocardio evidente al MO solo dopo 10-12 ore sebbene il danno irreversibile si verifichi dopo 20-60 min),

### Meccanismo di azione del danno

Per alcuni agenti dannosi i siti biochimici di attacco sono ben definiti (tossine batteriche, cianuro inibisce la citocromo ossidasi) ma in generale le cause precise che portano a morte cellulare non sono conosciute.

In generale si può dire che la glicolisi, il ciclo dell'acido citrico e la fosforilazione ossidativa sono particolarmente vulnerabili. Indipendentemente dall'agente scatenante le maggiori cause di morte sono:

- deplezione di ATP** (prodotto dalla fosforilazione ossidativa e dalla glicolisi) e la diminuita sintesi di ATP sono conseguenze comuni del danno ischemico e tossico;
- ossigeno e radicali liberi derivati dall'ossigeno**; questi si formano durante la riduzione dell'ossigeno molecolare ad acqua;
- calcio intracellulare e perdita dell'omeostasi del calcio** (intra < 0,1 mM; extra 1,3 mM). Mantenuto soprattutto all'interno dei mitocondri e reticolo endoplasmatico da ATPasi associate alla membrana. Interruzione di ATP o aumento non specifico della permeabilità di membrana fanno aumentare Ca intracellulare. Cs attiva numerosi enzimi (fosfolipasi; proteasi, ATPasi, endonucleasi)
- Difetti della permeabilità di membrana
- Danno mitocondriale

### STRESS CELLULARE

- **variazione delle condizioni microambientali intra-extra cellulari e conseguente modificazione dell'omeostasi (condizione di equilibrio metabolico)**
- **STRESS termico (Heat shock)**
- **STRESS ionico (es. variazione della composizione ionica)**
- **STRESS metabolico (es. carenza di nutrienti)**
- **STRESS energetico (es. deplezione di ATP)**
- **STRESS ossidativo (es. da radicali liberi)**

### Tipi di risposta ad uno stimolo/danno

La cellula svolge le sue funzioni seguendo un programma genetico modulato dagli stimoli che la circondano in una condizione di *normale omeostasi*. Quando uno stimolo arriva a perturbare questo equilibrio, la cellula può rispondere in diversi modi:

- ✓ **Adattamento** (atrofia, ipertrofia, iperplasia, metaplasia);
- ✓ **Danno reversibile**, se lo stimolo non è troppo intenso o di durata troppo lunga;
- ✓ **Danno irreversibile** seguito da **morte cellulare** (apoptosi, necrosi)
- ✓ **Depositi intracellulari**; calcificazioni patologiche, invecchiamento cellulare).

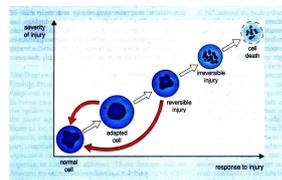
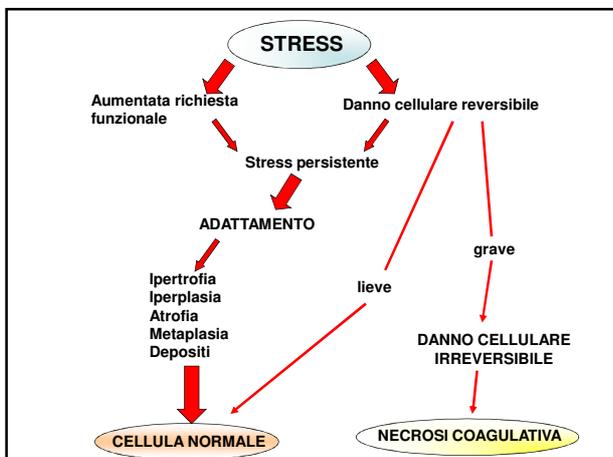
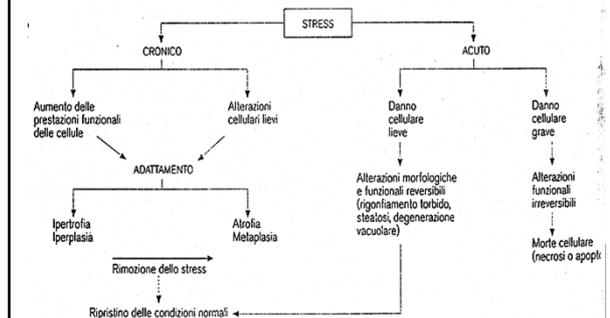


FIGURE 2.1 The response to injury. Mild to moderate injury usually leads to adaptive changes on the part of the cell. If the severity of the injury is increased, the functional and then morphological evidence of injury appears. Very severe degrees of injury cause irreversible damage to vital cellular processes and death of the affected cell results.

Queste risposte della cellula ad uno stimolo possono avvenire singolarmente o essere fasi successive della risposta della cellula.



### LA RISPOSTA CELLULARE ALLO STRESS



**RISPOSTA ADATTATIVA ALLO STRESS**

- produzione di HSP: grp78, hsp70, hsp90, ubiquitina
- Proteolisi proteine alterate: nel citosol (proteasoma); nel Reticolo Endoplasmatico; Nel Complesso di Golgi; nei lisosomi (autofagia)
- Modificazione del volume cellulare (degenerazione idropica)
- Scavenger per Radicali liberi; antiossidanti

**DANNO CELLULARE REVERSIBILE**

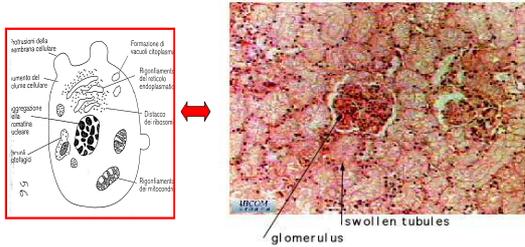
- Le cellule sono normalmente dilatate. Aumento del volume di acqua "Rigonfiamento idropico" (citoplasma chiaro e nucleo in posizione normale). Ciò dipende da una deregolazione del sistema di regolazione del volume cellulare causata da un accumulo di sodio (Na) all'interno della cellula. La cellula risponde aumentando il volume di acqua per mantenere le concentrazioni isosmotiche all'interno.

Modificazioni ultrastrutturali degli organuli cellulari:

- **RETICOLO ENDOPLASMATICO**: con il rigonfiamento della cellula le membrane del reticolo endoplasmatico si dilatano a causa delle modificazioni della concentrazione ionica e idrica; i polisomi possono staccarsi dalla superficie del RE;
- **MITOCONDRI**: talora (ischemia) si rigonfiano (dissipazione del gradiente di energia e perdita del controllo di regolazione del volume dei mitocondri);
- **MEMBRANA PLASMATICA**: formazioni vescicolari che possono essere rilasciate e la cellula sopravvive;
- **NUCLEOLO**: separazione della componente granulare da quella fibrillare e le strutture interne rimangono nude.

**DANNO REVERSIBILE**

- Rigonfiamento idropico
- Vescicole della membrana plasmatica
- Dissociazione dei ribosomi
- Rigonfiamento dei mitocondri
- Aggregazione dei nucleoli



**DANNO CELLULARE PERSISTENTE**

**STRESS PERSISTENTE**  
**DANNO CRONICO** (di lieve o di lunga durata) → **ADATTAMENTO CELLULARE**

Se viene rimosso in tempo la cellula può ritornare ad uno stato basale ma superiore a quello preesistente

- ATROFIA**
- IPERTROFIA**
- METAPLASIA**
- DISPLASIA**
- DEPOSITI INTRACELLULARI**

**STRESS CRONICO**

**ADATTAMENTO**

**VARIAZIONI di VOLUME dell'ORGANO**

**IPERTROFIA**  
**IPERPLASIA**

↑ aumento volume

**IPOTROFIA**  
**ATROFIA**

↓ diminuzione volume

**ATROFIA**

**DIMINUZIONE DELLE DIMENSIONI E DELLA FUNZIONALITA' DELLA CELLULA**

Si può riscontrare in aree di insufficienza vascolare o di infiammazione cronica, o può derivare dal disuso di un muscolo scheletrico (immobilizzazione di un arto, prolungata degenza).

Risposta adattativa a uno stress: la cellula si riduce di volume limitando le sue funzioni allo stretto necessario per il suo fabbisogno energetico.

**RIPRISTINO DELLA FUNZIONALITA' CELLULARE**

- **Insufficiente apporto di ossigeno: ISCHEMIA** (quando si ha arresto totale della perfusione di ossigeno Morte cellulare, altrimenti atrofia cellulare)

- **Insufficienza di nutrienti**: il digiuno o un'insufficiente alimentazione, associata a una malattia cronica, in particolare nel muscolo scheletrico.

**Interruzione di segnali trofici**: esportazione dell'ipofisi anteriore, perdita dell'ormone tireotropo, dell'ormone adenocorticotropo e dell'ormone follicolo stimolante con conseguente atrofia della tiroide, della corteccia surrenalica e delle ovaie.

- **Danno cellulare persistente**: in zone di infiammazione cronica; mucosa bronchiale (fumo da sigaretta).

- **Invecchiamento**: soprattutto organi in cui le cellule non si moltiplicano (cervello e cuore).

**CAUSE DI ATROFIA**

RIDOTTA FUNZIONE
INEDIA
RIDOTTA IRRORAZIONE
PRESSIONE LOCALE
OCCLUSIONE DEI DOTTI ESCRETORI
EFFETTI ORMONALI
SENESCENZA
DENERVAZIONE
AGENTI TOSSICI
RAGGI X
MECCANISMI IMMUNITARI

**IPERTROFIA****AUMENTO DELLE DIMENSIONI E DELLA FUNZIONALITA' DELLA CELLULA**

A differenza del rigonfiamento idropico le cellule ipertrofiche non contengono un eccesso di acqua o di elettroliti.

**IPERTROFIA FISIOLOGICA** (durante la crescita come risultato di numerosi ormoni; durante la gravidanza sotto l'influenza della prolattina e degli estrogeni)

**IPERTROFIA NON FISIOLOGICA** (negli atleti uso anormale di steroidi anabolizzanti; iperproduzione di TSH (gozzo) in caso di carenza di iodio non viene prodotto l'ormone tiroideo e viene a mancare il meccanismo a feedback sulla secrezione del TSH).

**IPERTROFIA DA ACCRESCIUTA RICHIESTA FUNZIONALE:** muscolo dopo ripetuto esercizio fisico; asportazione di un rene, il rene controlaterale ipertrofizza per compensare l'aumentata richiesta funzionale.

**IPERPLASIA****AUMENTO DEL NUMERO DELLE CELLULE**

Ipertrofia e Iperplasia non sono due eventi mutuamente esclusivi ma per lo più coesistono.

**IPERPLASIA DA ORMONI** (nella pubertà e nelle prime fasi del ciclo mestruale aumenta il numero delle cellule dell'endometrio e dello stroma uterino);

**IPERPLASIA FISIOLOGICA** (in alta quota la carenza di ossigeno determina una iperplasia nel midollo delle cellule precursori dei globuli rossi);

**DANNO CELLULARE PERSISTENTE** (nella pelle e nell'epitelio: duri o calli)

**CAUSE DI IPERTROFIA O IPERPLASIA**

CAUSA	ESEMPIO
<b>Aumentata richiesta funzionale</b>	<b>Pressione sanguigna elevata: ipertrofia miocardica</b>
<b>Stimolazione endocrina</b> <b>Aumentata nutrizione</b>	<b>Estrogeni: ipertrofia uterina</b> <b>Eccesso calorico: ipertrofia muscolare o del tess adiposo</b>
<b>Aumentata irrorazione</b>	<b>Fistole artero-venose: crescita accelerata degli arti</b>
<b>Fattori meccanici</b>	<b>Trazione sulla cute: ipertrofia/iperplasia cutanea</b>
<b>Squilibrio tra catabolismo e anabolismo tissutale</b> <b>Agenti farmacologici</b>	<b>Osso: osteoporosi</b> <b>Iperatrofia delle ghiandole salivari</b>

**METAPLASIA****SOSTITUZIONE DI UN TIPO CELLULARE DIFFERENZIATO IN UN ALTRO**

Più frequentemente è la sostituzione di un epitelio ghiandolare in uno squamoso in risposta ad una lesione persistente come meccanismo adattativo.

-Epitelio squamoso bronchiale per l'esposizione prolungata al fumo di tabacco

-Gastrite cronica: ghiandole dello stomaco atrofiche diventano simili a quelle dell'intestino tenue

-Può evolvere in tumore (es nel polmone, della cervice, dello stomaco, e della vescica)

**E' UN MECCANISMO REVERSIBILE**

**DISPLASIA**

Solitamente le cellule che compongono un epitelio sono regolari per forma e dimensioni: si parla di **DISPLASIA** quando questo aspetto regolare è alterato per variazioni di grandezza forma.

-Cheratosi attinica epidermica (causata dai raggi del sole): epitelio squamoso

-Colite ulcerosa: mucosa dell'intestino

**E' UNA LESIONE PRENEOPLASTICA**

**DEPOSITI INTRACELLULARI**

**GRASSI (ADIPOCITI)**

**GLICOGENO (FEGATO, CUORE, MUSCOLI)**

**PARTICELLE DI CARBONE SOTTO FORMA DI FULIGINI (POLMONE NERO dei minatori)**

**MECCANISMI DI DIFESA DELLA CELLULA**

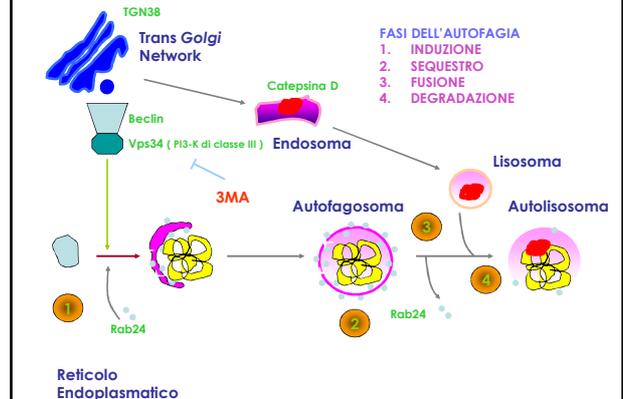
“Heat shock protein” (proteine da shock termico, HSP): sono prodotte dalla cellula in risposta a diversi tipi di stress, termico, ossidativo, ipossia)

**Autofagia** : meccanismo che la cellula attua per mantenere il normale equilibrio proteico nella cellula

**HSP:**

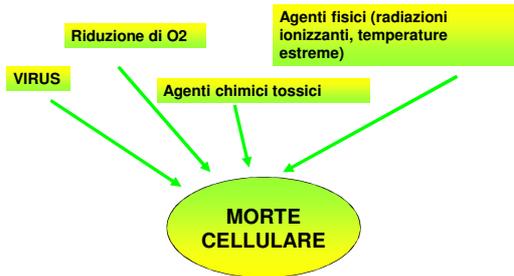
- Modulano l'attività delle proteine modificando la loro conformazione;
- Promuovono l'assemblaggio/disassemblaggio di complessi multiproteici;
- Regolano la degradazione di proteine all'interno della via del proteasoma;
- Facilitano la traslocazione di proteine attraverso la membrana di organelli;
- Partecipano al corretto "folding" proteico;
- Influenzano la scelta vita/morte delle cellule sottoposte a stress.

**AUTOFAGIA**



**DANNO CELLULARE IRREVERSIBILE**

Se una cellula è costretta a reagire ad uno stress acuto troppo grande, le modificazioni strutturali e funzionali che ne derivano causano la MORTE.



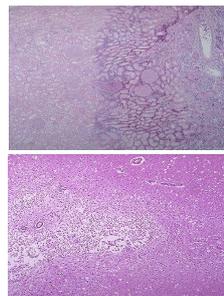
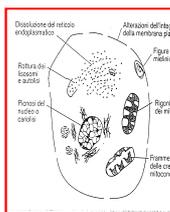
**LA MORTE CELLULARE**

- **APOPTOSI** (morte cellulare geneticamente programmata di tipo I)
- **MORTE AUTOFAGICA** (morte cellulare programmata di tipo II)
- **NECROSI**

MORTE CELLULARE	
<b>NECROSI</b>	Morte cellulare non controllata. Perdita di ATP o delle pompe di membrana. Disgregazione delle membrane e degli organelli con fuoriuscita del contenuto cellulare. Risposta infiammatoria.
<b>APOPTOSI</b>	Morte cellulare programmata. Organelli rimangono integri. Condensazione della cromatina, frammentazione nucleare. Traslocazione della fosfatidilserina in membrana. Attivazione delle caspasi. No risposta infiammatoria.
<b>MORTE CELLULARE AUTOFAGICA</b>	Morte cellulare programmata. Vacuoli autofagici. Attivazione di catepsine nelle prime fasi. Attivazione delle caspasi nelle fasi avanzate e frammentazione del DNA. Traslocazione della fosfatidilserina in membrana. No risposta infiammatoria.

**DANNO IRREVERSIBILE**

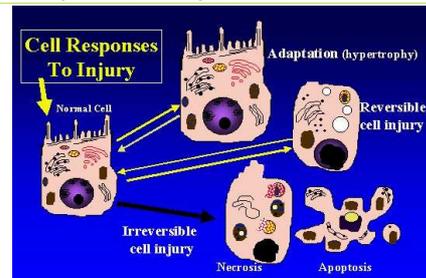
- NECROSI
- APOPTOSI
- MORTE CELLULARE AUTOFAGICA
- NECROSI IRREVERSIBILE
- PERDITA DELL'OMEOSTASI DEL CALCIO
- DIFETTI DI MEMBRANA



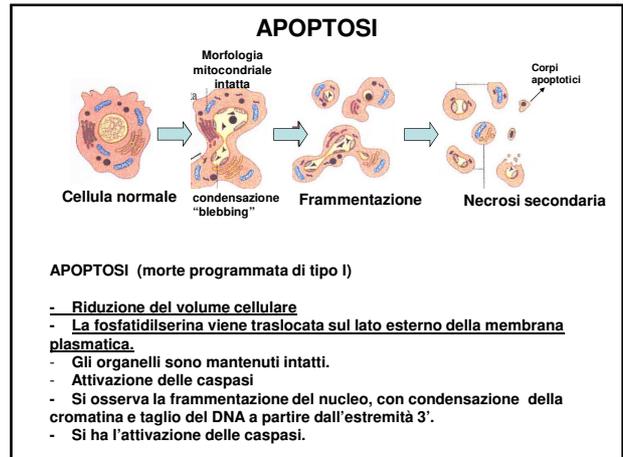
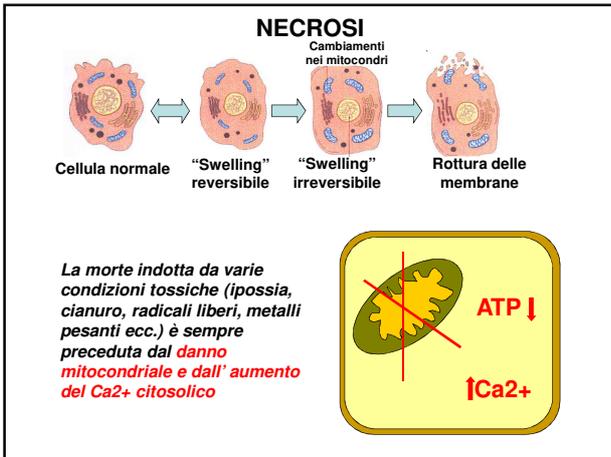
Il danno rappresenta l'incapacità della cellula a far fronte ad una modificazione del proprio equilibrio omeostatico.

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

**Danno irreversibile:** Se l'insulto è persistente si crea un danno strutturale alla cellula con deficit permanente e conseguente morte cellulare.

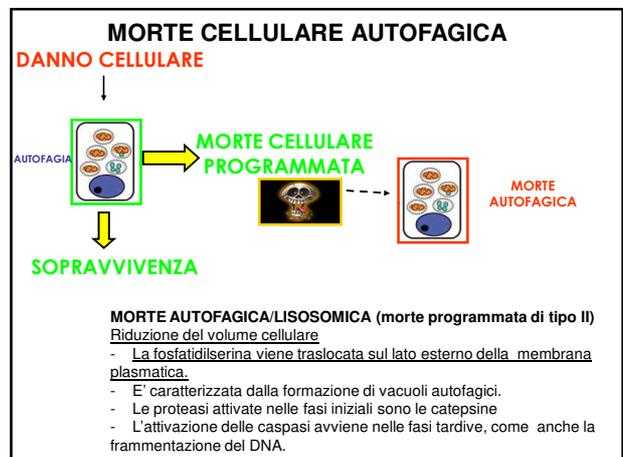
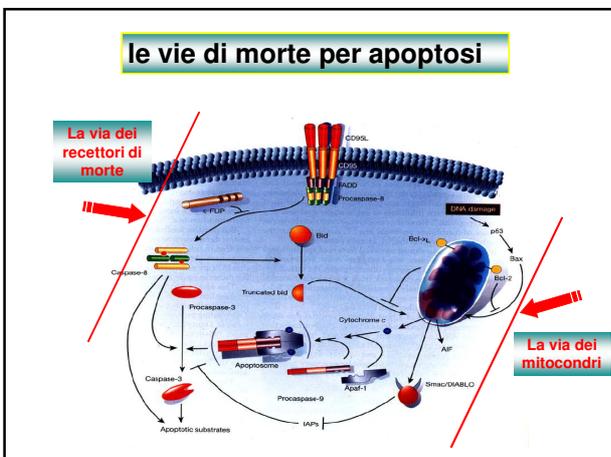
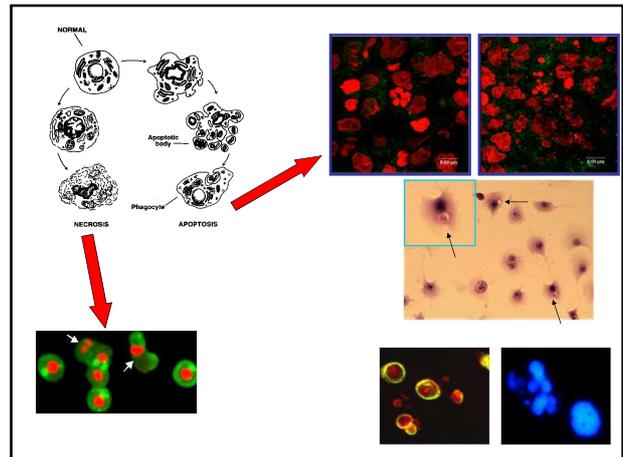


Se l'insulto arreca un danno al DNA e non viene riparato, si introducono alterazioni ereditarie nel fenotipo cellulare che possono, portare alla morte cellulare per apoptosi o sfociare in formazioni neoplastiche.



**differenze fra**

APOPTOSI	NECROSI
Membrana plasmatica integra	Membrana plasmatica permeabile
Diminuisce volume cellula	Aumento volume cellula
organuli citoplasmatici sostanzialmente intatti	Frammentazione organuli citoplasmatici
Nucleo frammentato, DNA idrolizzato (frammenti di 180-200 paia basi)	Nucleo può essere frammentato, idrolisi irregolare del DNA
Attivazione transglutaminasi	Non c'è attivazione transglutaminasi
Si formano corpi apoptotici rivestiti da membrana	Si verifica la dissoluzione della cellula
Colpisce cellule isolate, non altera tessuto	Colpisce gruppi di cellule o aree di tessuto distruggendo la struttura
Fagocitosi da parte di cellule vicine senza attivazione dell'infiammazione	Risposta infiammatoria e riparazione del danno con cicatrizzazione



### **MORTE CELLULARE AUTOFAGICA**

- Sopravviene quando gli stimoli ambientali provocano un'intensa autofagia, prolungata oltre il tempo sufficiente a recuperare l'omeostasi cellulare;
- viene esposta in superficie la fosfatidilserina, si osserva riduzione del volume cellulare conseguente alla digestione intralisosomica dei costituenti intracellulari;
- sono presenti vacuoli autofagici aumentati di numero e dimensioni;
- sono attivate proteine regolatrici del processo autofagico;
- nelle ultime fasi è possibile osservare attivazione di caspasi