

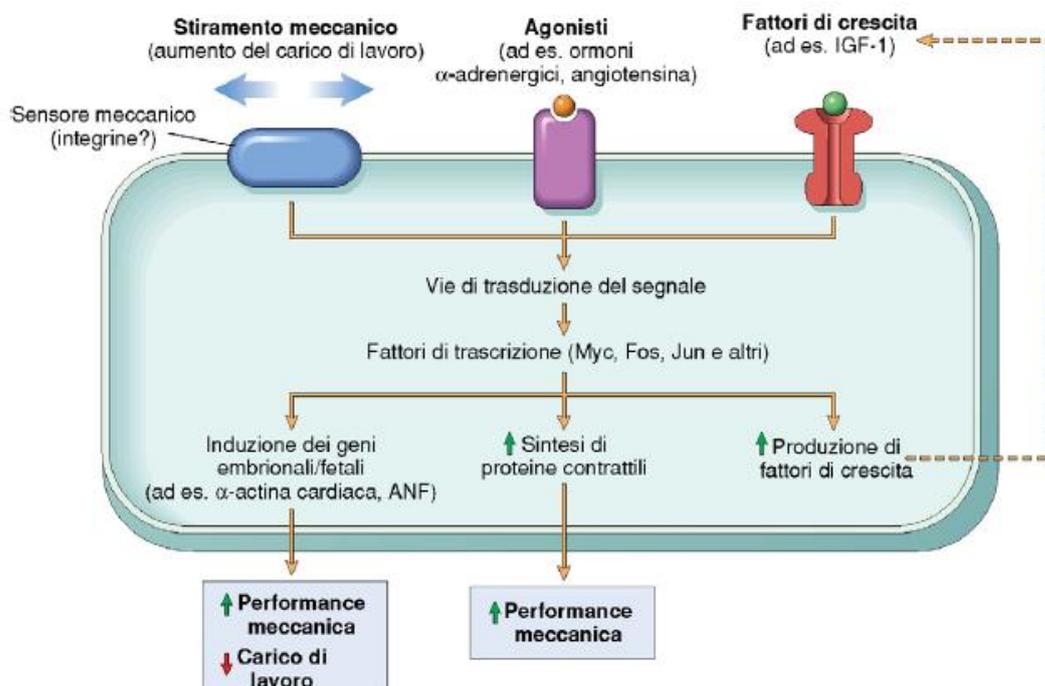
Sbobinatore: Elisa Piccoli

Controllore: Tommaso Rapaggi

## Matrice extracellulare

La **matrice extracellulare**, considerata una sorta di “space filler” tra una cellula e l'altra, è un insieme di proteine interstiziali e ha un ruolo fondamentale nella comunicazione intracellulare e nella trasduzione del segnale.

Un fattore di crescita, ad esempio, stimola il suo recettore attivando una via di trasduzione del segnale che può essere dipendente da tirosin-chinasi, map chinasi, ras o fosforilasi. Il segnale arriva quindi al nucleo dove vengono attivati fattori di trascrizione che danno il segnale per la proliferazione, differenziazione o per la sintesi di proteine. Assieme a questo segnale c'è un altro segnale che viene dalla matrice extracellulare contribuisce alla crescita cellulare tramite alcune sue componenti quali collagene, fibronectine, integrine di membrana  $\alpha$  e  $\beta$ . Queste ultime, con i loro complessi di adesione si ancorano all'actina del citoscheletro e inviano segnali mediati dal citoscheletro al nucleo per la crescita cellulare.



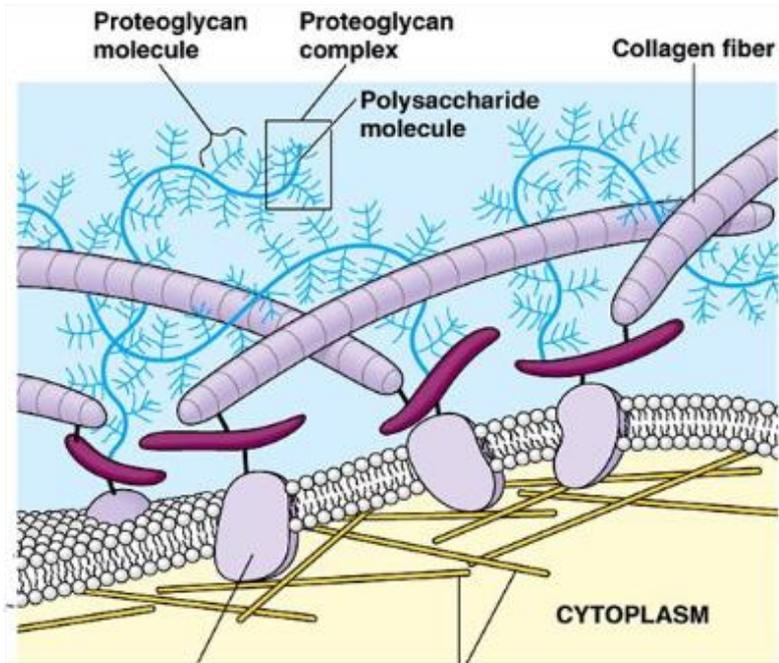
Anche la via di trasduzione di segnale più semplice dunque vede la compartecipazione di più attori: nei tumori, ad esempio, un semplice segnale di crescita cellulare è legato non solo al fattore di crescita ma anche ad altri elementi come matrice extracellulare e citoscheletro che, oltre a fungere da strutture di sostegno, partecipano anche alla trasduzione del segnale

La matrice extracellulare inoltre è in **continuo rimodellamento**, c'è infatti ininterrotta sintesi e degradazione di proteine a cui segue una modificazione dei tessuti, ognuno dei quali modifica la propria matrice secondo necessità.

Le **integrine** sono glicoproteine di membrana che mettono in comunicazione l'epitelio con la lamina basale. Quest'ultima è costituita da collagene di tipo IV, laminina e proteoglicani. Se la lamina viene forata, la cellula perde la capacità di riconoscere i **limiti tissutali** e acquisisce maggiori capacità proliferative, spesso incontrollate. È per questo che le cellule metastatiche producono collagenasi, un enzima in grado di distruggere il collagene della lamina basale.

Avendo funzione di supporto, riempimento e resistenza (soprattutto alla torsione e alla compressione), la struttura della matrice extracellulare è estremamente ordinata ed è costituita da:

- **collagene** fibrillare;
- fibre elastiche ricche di **elastina**, resistente alla tensione;
- **proteoglicano**, resistente alla compressione, space-filler;
- **ialuronano** o acido ialuronico;
- **glicoproteine** di adesione (adesina, vinculina, talina, actinina, tensina, paxillina, fibronectina<sup>1</sup>), marcatori specifici senza cui viene persa la resistenza alla tensione, alla torsione e la trasduzione del segnale;



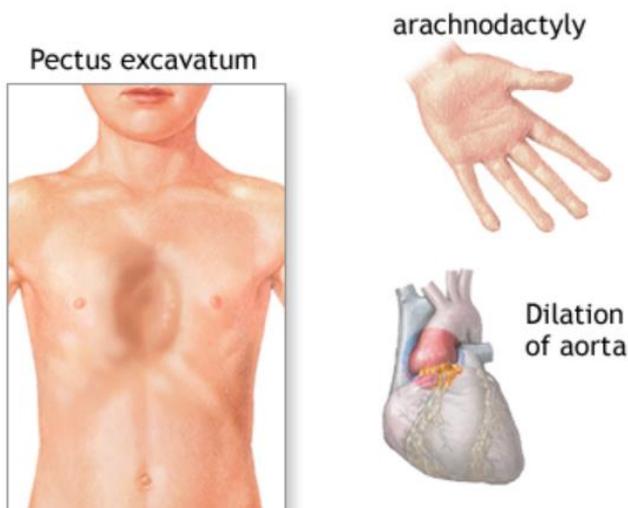
Le proteine della matrice extracellulare saranno specifiche per ogni cellula. Potrebbero essere un nostro target per analisi in reperti biotici (da biopsie).

Quando un fattore di crescita arriva al recettore, regolato dall'interazione con la matrice extracellulare, questo recettore per il fattore di crescita prende contatto con l'eparan-solfato. **Eparan-solfato** e **sindecano** sono molecole che permettono l'attacco e fanno da **ponte** tra l'esterno della **cellula** e il **citoscheletro**. Nel caso in cui venga tagliato il sindecano, diminuisce l'efficienza del segnale legato al fattore di crescita.

Fibronectina ha tanti legami di binding per occupare tanto spazio, le ascriviamo un ruolo spaziale.

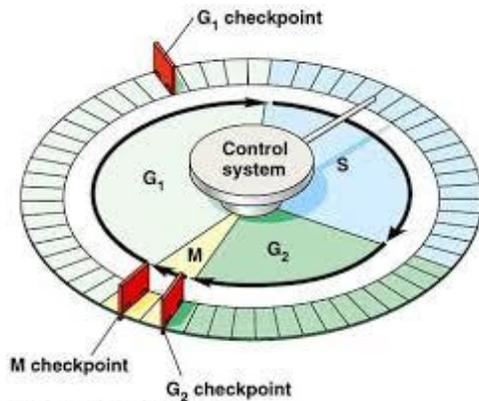
La **sindrome di Marfan** è una patologia genetica autosomica dominante legata ad una mutazione del gene codificante per la **fibrillina**, componente importante della matrice extracellulare.

Si tratta di una malattia con **effetto pleiotropico**, caratterizzata quindi da patologie multiorgano quali aracnodattilia, micrognazia, altezza elevata, difetti scheletrici, dislocazione del cristallino e rischio di resezione aortica.



<sup>1</sup> La fibronectina è una glicoproteina della matrice extracellulare che presenta vari domini che si possono legare a eparansolfato, fibrina, collagene.

## CICLO CELLULARE



Affinché l'informazione genetica venga correttamente trasmessa dalla cellula madre alle cellule figlie, il genoma deve essere prima duplicato durante la fase S, in seguito i cromosomi vengono segregati nelle due cellule figlie durante la fase M. Vi sarà inoltre la sintesi degli organelli e la divisione degli stessi.

Nel ciclo cellulare sono presenti due “**checkpoints**”, ovvero punti cruciali per assicurarsi che la cellula venga replicata correttamente.

Questi punti di controllo si trovano:

- Tra le fasi **G1** e **S** per controllare eventuali **danni al DNA**
- Tra **G2** e **M** per controllare che tutto il **DNA** sia stato **replicato correttamente** e che si possa quindi procedere alla divisione

Nel caso in cui si trovi un danno a livello del DNA, innanzitutto **si tenta di ripararlo** tramite delle proteine specifiche, **altrimenti** si procede con l'**apoptosi**.

Alcune molecole importanti coinvolte in patologie legate a modificazioni che avvengono a livello del ciclo cellulare sono:

- **Cicine**
- **CDK** (enzimi che degradano cicine)
- **CDK-inhibitors**

Tra questi inibitori delle CDK ricordiamo alcune famiglie:

- p21, p27, p57
- p15, p16, p18, p19 (su CDK4 e CDK6)

Nel caso in cui vi siano checkpoints che mancano di inibitori delle CDK, la cellula danneggiata si divide. Questa **cellula è potenzialmente tumorale**, acquisisce mutazioni e aumenta le possibilità di avere cellule figlie con mutazioni che vadano incontro a crescita incontrollata.

L'esistenza di moltissime CDK e di inibitori specifici per ogni passaggio del ciclo spiega la natura multifattoriale che può avere un tumore e la relativa complessità nella cura.

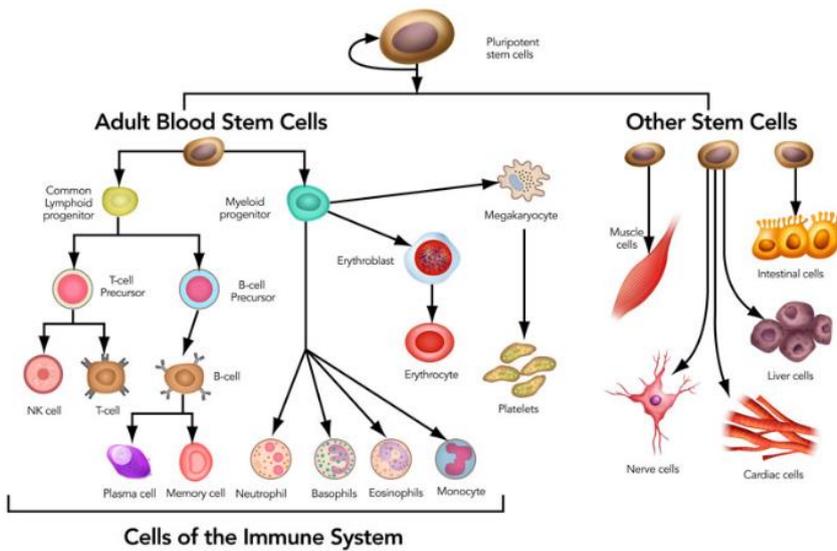
Vi sono inoltre i **geni caretaker** che si occupano di mantenere il DNA integro e sono coinvolti nel controllo del ciclo cellulare

## Cellule staminali

Le cellule staminali sono cellule non differenziate e con elevata capacità proliferativa: nell'ematopoiesi, ad esempio, c'è staminalità costante dal momento che i precursori degli eritrociti vengono prodotti costantemente a livello del midollo da nicchie staminali ematopoietiche.

Lo **zigote** è l'**unica cellula totipotente**, in grado quindi di differenziarsi in qualsiasi altra cellula capace di generare a sua volta tessuti. All'interno della blastocisti, poco dopo l'impianto, vi è infatti una massa detta *Inner cell mass* che è fonte di cellule staminali totipotenti.

## Stem Cell Self Renewal & Differentiation



Si preferisce tuttavia lavorare con cellule staminali adulte o unipotenti, piuttosto che con embrioni congelati, oltre che per motivi legali, anche per il fatto che le cellule adulte sono in grado di differenziarsi in una sola linea cellulare che si può eventualmente riprogrammare.

*Ricavare cellule staminali da un capello:*

Nel follicolo pilifero, accanto alle ghiandole sebacee visibili ad occhio nudo, troviamo delle cellule staminali dette **cellule del follicolo**. Dopo aver estratto il capello e averlo lasciato in tripsina, nel giro di una decina di minuti

queste cellule diventano visibili. Vengono quindi messe in una coltura contenente anche cellule feeders (fibroblasti), le quali servono per fornire supporto alle cellule che si differenzieranno. Si verranno a formare colonie di cellule progenitrici di epitelii derivati dai capelli.

L'intero processo colturale dura circa tre settimane: viene fatto un monolayer di queste cellule staminali (cellule derivate dal paziente che sappiamo avere qualche mutazione), si crea una rottura a livello cellulare (con un puntale) e poi si stimola il tutto con sistemi che permettano la rigenerazione (viene utilizzata la luce laser in quanto, in pazienti con mutazione, è in grado di chiudere le ferite).

Attualmente quindi in medicina si lavora sempre di più con cellule staminali adulte che vengono riprogrammate al bisogno per riprodurre il tipo cellulare coinvolto in una patologia e per studiare al meglio il metodo per curare una determinata malattia. Sviluppando organoidi di vario tipo a seconda dello studio da effettuare.

Proseguendo con la trattazione delle **cellule staminali**, queste si trovano anche in ambiente intestinale, in particolare nelle **cripte**, e sono in grado di autoriprodursi; un tesoro cospicuo di staminali adulte si riscontra anche a livello muscolare. Il docente riporta quanto appreso in merito: alcuni individui, per aumentare la massa muscolare, si generarono microstrappi così che questi venissero “colmati” immediatamente da cellule staminali preposte alla rigenerazione del **muscolo**. Inoltre, nei **dotti biliari epatici** (canali di Hering) risiedono cellule staminali epatiche, risorsa importante da sfruttare, che permette al fegato di rigenerarsi per esempio in seguito a parziale epatectomia (effettuata per un fenomeno cirrotico grave o un tumore).

L'**ematopoiesi** è permessa da cellule ematopoietiche in grado di produrre la linea mieloide e linfoide. Soffermandosi su quest'ultima linea, a partire da un precursore vengono originate due cellule completamente diverse: i linfociti B espletano la loro funzione nell'immunità umorale, mentre i linfociti T in quella cellulare; è dunque sorprendente come una cellula non ancora programmata si differenzi seguendo due direzioni molto differenti fra loro. Tutti i marcatori di differenziamento sono noti, pertanto si riesce a seguire il differenziamento stesso in vitro, bloccarlo e riprogrammarlo. Molti fattori di crescita che entrano in gioco nell'ematopoiesi sono già conosciuti (grazie alla citofluorimetria), utilizzati e riprogrammati. Nel dettaglio, nel corso di un procedimento citofluorimetrico, all'interno del citofluorimetro viene inserito un anticorpo specifico per un antigene di membrana delle nostre cellule e in base al segnale di fluorescenza gli antigeni vengono differenziati nei diversi pozzetti.

Si sta scommettendo molto sulla medicina rigenerativa, soprattutto per risolvere i danni lasciati da un episodio infartuale: bisogna sostituire il tessuto cicatriziale (composto da fibroblasti) con cardiomiociti. Si stanno cercando risultati accettabili anche per le ustioni e un importante ruolo in questo caso viene svolto dalle banche della pelle.

La medicina rigenerativa si sposa con le biotecnologie, si pensi per esempio che molto spesso a livello osseo vengono usate reti chimiche di supporto. Dovendo realizzare un impianto dentario in presenza di una pregressa infezione (mai rilevata finora) e distruzione di una porzione importante, prima si può provare a ricostruire l'osso utilizzando materiale di sostegno come cellule staminali. Nella rigenerazione della pelle si può agire nel medesimo modo. Si tratta dunque di creare un sodalizio fra due tecnologie, quella chimica e quella biologica. È importante ricordarsi di due momenti fondamentali:

1. Riprogrammazione
2. Reimpianto eventuale nel paziente di cellule riprogrammate.

Un lavoro effettuato sulle immunodeficienze primarie ha visto l'attuazione di una terapia genica su una cellula del paziente: una volta inseriti geni di staminalità, la cellula si differenzia in una cellula staminale in vitro; in seguito viene fatto partire il programma di differenziamento così da ottenere la tipologia desiderata. Un ricercatore molto conosciuto di Milano, di nome Bordignon, ha cominciato a lavorare sulle immunodeficienze severe ed è stato l'unico a riuscire, mediante la terapia genica e l'inserzione di geni di staminalità, a curare con efficacia queste patologie.

Il professore riporta ora un lavoro pubblicato su *Nature Communication* dal titolo “*Riprogrammazione delle cellule basata su RNA*”, nel quale viene esposta una particolare strategia effettuabile in vitro: vengono identificati dei microRNA capaci di attuare riprogrammazione modulando la trascrizione; non si tratta di inserire geni di staminalità ma un segnale già trascrittivo. Ecco fornita una prova che dimostra gli enormi risultati ottenuti dalla scienza in vitro, necessari per raggiungere, in futuro, grandi successi anche nei pazienti.

A questo punto il docente propone cinque quesiti a scelta multipla tratti dall'edizione del Robbins inerenti agli argomenti svolti finora.

- 1) In un esperimento, un gene nucleare sta trascrivendo attivamente un RNA messaggero che viene trasportato nel citoplasma cellulare. Tuttavia, non si osserva il prodotto proteico dalla traduzione di questo mRNA. Come si può verificare soprattutto il silenziamento di un mRNA di un gene attivo?
- Assenza di tRNA
  - Legame con miRNA
  - Metilazione del DNA
  - Mutazione dell'mRNA
  - Upregulation del DNA metilato

La risposta corretta è la b) in quanto un miRNA può bloccare la traduzione.

*Domanda studente: Perché non è corretta anche l'opzione c)? Ci potrebbe essere infatti una mutazione a livello dell'mRNA per la quale si forma un codone di stop che impedisce la sintesi della proteina.*

*Risposta: Non è possibile che la mutazione interessi l'mRNA, infatti riguarda il DNA. In questo caso la trascrizione avviene correttamente, situazione incompatibile con una mutazione a carico del messaggero.*

- 2) Una paziente di 40 anni ha avuto una failure cardiaca cronica da congestione da circa 3 anni; negli ultimi 2 mesi presenta tosse produttiva con uno sputo muco-rugginoso. L'esame citologico mostra numerosi macrofagi ricchi di emosiderina. Quali delle seguenti strutture subcellulari in questi macrofagi è la più importante per l'accumulo di questo pigmento?
- Cromosomi
  - Ribosomi
  - Reticolo endoplasmatico
  - Lisosomi
  - Apparato di Golgi.

È immediatamente chiaro che devono essere scartate le prime due alternative in quanto la scelta deve vertere su compartimenti vescicolari. La risposta corretta è la d) perché il pigmento non viene prodotto dalla cellula, in caso contrario sarebbero stati coinvolti il reticolo endoplasmatico e l'apparato di Golgi.

- 3) Viene condotto un esperimento su cellule in coltura: esse vengono prelevate da un tessuto ed esposte ai raggi UV. In microscopia elettronica si rende manifesto il danno cellulare, che consiste in un aumento di aggregati citosolici di proteina denaturata. In seguito, viene effettuata un'ibridazione in situ che mostra la localizzazione degli aggregati proteici a livello di proteasoma. Quale delle seguenti sostanze si lega alle proteine denaturate, indirizzandole al catabolismo nei proteasomi citosolici?
- Adenosina monofosfato
  - Calcio
  - Granzima B
  - Perossido d'idrogeno
  - Ubiquitina.

Fra le alternative presenti si individua subito quella corretta, ossia l'ubiquitina.

[Il docente riferisce che all'esame saranno proposti quesiti molto simili a questi]

- 4) Viene effettuato un esperimento per verificare in che modo si chiudono le ferite: si analizzano le componenti della matrice extracellulare per identificare i siti di produzione della matrice e come essa si lega agli altri componenti dei tessuti. Quale delle seguenti molecole sintetizzate dai fibroblasti si lega più saldamente alle integrine cellulari e al collegene extracellulare e attacca le cellule epidermiche basali alla lamina basale?
- Dermatan solfato
  - Fibronectina
  - Eparina
  - Acido ialuronico
  - Procollagene

La risposta corretta è la b).

- 5) Un esperimento coinvolge i fattori che controllano il riparo delle ferite. In un paziente sono state osservate ulcerazioni che interessano la pelle, vengono dunque analizzati i fattori coinvolti nella riparazione. Quale dei seguenti fattori è massimamente efficiente nel promuovere l'angiogenesi?

- a) Fattore di crescita base dei fibroblasti
- b) Endostatina
- c) Fattore di crescita epidermico
- d) IL-1
- e) Fattore di crescita Platelet-derivato

[All'esame sarà possibile chiedere qual è la funzione di un determinato componente, l'importante sarà saper ragionare in ciascun quesito. Infatti, escludere tutto ciò che non c'entra e tenere in considerazione unicamente gli aspetti che davvero contano è fondamentale per poter fare diagnosi.]

## **Morte cellulare, danno cellulare e meccanismi della cellula per adattarsi a stimoli noxious<sup>2</sup> estremi**

Il capitolo che ci si accinge ad affrontare risulta essere la base della patologia, in particolare studia che cosa succede a livello cellulare quando si presenta uno stimolo dannoso.

L'immagine della pagina seguente propone un riassunto della risposta cellulare a un danno o stress legato ai numerosi e differenti segnali provenienti dall'esterno.

È necessario fin dal principio stabilire che con **eziologia** di una malattia si intende la sua **causa specifica**. Conoscendo una particolare risposta cellulare e un dato stimolo noxious, è possibile formulare da subito un'ipotesi diagnostica.

Possibili cause di malattia:

- Traumi;
- Sbilanciamento nutrizionale, non soltanto in difetto, quindi denutrizione (denominata pellagra, in passato alcuni soggetti assumevano unicamente polenta e andavano incontro a rachitismo per mancanza di vitamine fondamentali), ma anche in eccesso;
- Anomalie genetiche ereditate o acquisite/somatiche (come i tumori);
- Anomalie del sistema immune, incluse tutte le immunodeficienze e le complementopatie;
- Infezioni;
- Tossine prodotte da agenti esterni, si ricordi per esempio la maledizione di Tutankhamon<sup>3</sup>, che si credeva colpisse gli archeologi che contribuirono alla ricerca e alla scoperta della tomba del faraone. Alcuni scopritori morirono forse a causa di spore fungine velenose proliferate all'interno della tomba e poi liberate nel corso della sua apertura; in particolare un fungo, *Aspergillus Niger*, che causa aspergillosi mediante il rilascio di spore fungine, si trova su molte mummie. Il coinvolgimento delle spore nei decessi di alcuni archeologi non è mai stato effettivamente confermato.

*Domanda studente: Le anomalie immunologiche non sono dovute comunque ad anomalie genetiche o ci sono anche casi in cui questo non è verificato?*

*Risposta: Sì è corretto, le anomalie immunologiche sono causate da anomalie genetiche, potrebbero essere post-trascrizionali o post-traduzionali e quindi rientrerebbero in questa interomica.*

*Analogamente modificazioni a livello biochimico possono essere collegate a mutazioni che si verificano nel contesto traduzionale, così come cambiamenti strutturali propri di una cellula e di alcune proteine.*

---

<sup>2</sup> Nocivi

<sup>3</sup> Il docente sostiene si chiami anche maledizione degli agellonidi, ma nessuna fonte riporta questo nome.

## Meccanismi patogenetici di una malattia

Scendendo a livello molecolare, funzionale e morfologico le anomalie di cellule e tessuti vengono correlate a manifestazioni cliniche e sintomatologie della malattia.

Nel corso della prima lezione si cercava di identificare un modello eziopatogenetico per una data malattia.

Una cellula, sottoposta ad uno stress (come ad una sostanza endogena), non muore immediatamente in quanto cerca di rispondere mantenendo l'omeostasi cellulare, anche in presenza di un danno. Quando una cellula riesce a rispondere, si gonfia e subisce una serie di altre conseguenze (il reticolo endoplasmatico si stressa per esempio), ma il danno creatosi è reversibile. Nel caso di persistenza dello stimolo (che arriva costantemente), la cellula non è più in grado di mantenere l'omeostasi e si verifica un danno irreversibile. A questo punto due sono i possibili destini per la cellula:

- **necrosi**, dalla quale scaturisce un'inflammatione;
- **apoptosi**, definibile come un suicidio "buono" ma entro certi limiti, infatti può scatenare meccanismi di inflammatione.

L'inflammatione può presentarsi in forma cronica o in forma acuta (quest'ultima è "buona"), ma verrà trattata nel dettaglio nel corso delle lezioni successive.

È importante ricordare che la cellula cerca in ogni caso di rispondere ad un danno proveniente dall'esterno e la maggior parte delle volte ci riesce.

## Cause di danno cellulare

Le cause di danno cellulare sono molteplici (traumi, enzimi mal funzionanti delle patologie metaboliche, ...), ma due fra queste devono essere ricordate:

- **ischemia**, ovvero ridotto flusso sanguigno dovuto ad un'ostruzione (fenomeni aterosclerotici, per esempio, determinano ischemia coronarica);
- **ipossia** (poco ossigeno), causata più comunemente da eventi ischemici. La mancanza di ossigeno determina una sostanziale mancanza d'ossigenazione del sangue, caratterizzante ad esempio alcune malattie polmonari, legate all'incapacità del sangue di fornire correttamente l'ossigeno, ma anche alle anemie e alla talassemia<sup>4</sup>.

*Domanda studente: Un'intossicazione da monossido di carbonio è quindi classificabile come ipossia, non come ischemia?*

*Risposta: Esatto, in particolare è descrivibile come un'ipossia indotta.*

*Domanda studente: Anche i difetti polmonari, le anemie e la talassemia si annoverano fra le ipossie e non fra le ischemie?*

*Risposta: Sì, è corretto.*

Ipossia ed ischemia risultano le due cause più comuni di qualsiasi danno cellulare soprattutto se si pensa alle patologie cardiache come l'infarto, in realtà tutti gli altri distretti ne possono soffrire (vedi infarto renale).

Dove si possono verificare fenomeni ipossici e ischemici?

- Cellule endoteliali, dove un'ipossia causa un'ischemia; entrambi questi fenomeni permettono di riscontrare un danno ipossico-ischemico a carico di questa tipologia cellulare perché si rilevano ossido nitrico, angiopoietina, VEGF, ecc, ossia marcatori fondamentali per la medicina di laboratorio. Si

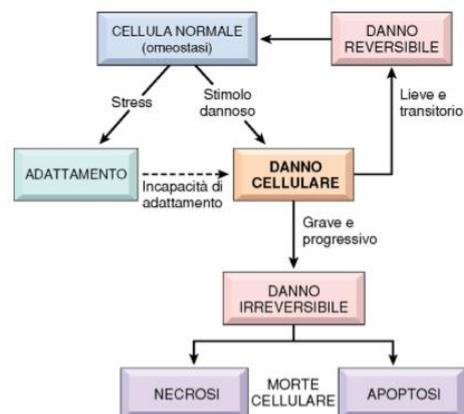


FIGURA 1.1 Stadi della risposta cellulare allo stress e agli stimoli dannosi.

<sup>4</sup> Nota dello sbobinatore: trovo questa spiegazione poco chiara ed esauriente, dunque riporto quanto riferisce il Robbins in merito. Le cause di ipossia includono ischemia, inadeguata ossigenazione sanguigna correlata ad insufficienza cardiorespiratoria e ridotta capacità di trasporto ematico dell'ossigeno, come nei casi di anemia o di avvelenamento da CO (produce una monossiemoglobina capace di bloccare il trasporto di ossigeno) o nei soggetti che hanno subito perdite ematiche gravi.

verificano in seguito rimodellamento vascolare, promozione dell'angiogenesi (se c'è un'ischemia in corso, l'organismo cerca di condurre nuovi vasi) ed aumentata permeabilità vascolare.

- Membrana basale, vede la degradazione di laminina e collagene IV, edema (ossia fuoriuscita di fluidi), ed emorragia.
- Astrociti (sistema nervoso), si verifica edema cerebrale (situazione grave) ed aumento della permeabilità vascolare.
- Tight junctions, formate da occludina per esempio, aumenta la permeabilità vascolare.
- Periciti (situati vicini agli endoteli), si riscontra minor stabilità dei vasi; l'ipossia che causa un danno a questa tipologia cellulare determina un fenomeno ischemico, con annessi rimodellamento e richiesta di fattori di trascrizione che promuovono la crescita di nuovi vasi.

Oltre ai due fenomeni appena descritti, ulteriori cause di danno cellulare sono le seguenti:

- **Tossine** come asbestosi, fumo di sigaretta (causa metaplasia nel distretto polmonare) e farmaci usati in maniera inappropriata, come i barbiturici o quelli adoperati in ambito psichiatrico. Facendo riferimento a questi ultimi, è necessario lo psichiatra (quindi un clinico) per somministrare i farmaci in quanto lo psicologo, nonostante partecipi in maniera attiva al follow up dei pazienti, non ha conoscenze in merito a farmacologia e farmacocinetica. Quando si considerano i farmaci come fonte di danno, deve essere ricordato citocromo p450, molecola chiave nel processamento dei farmaci stessi.
- **Agenti infettivi** come virus, funghi e batteri mettono in atto strategie estremamente specialistiche per danneggiare le cellule. Queste ultime possiedono meccanismi innati, specifici e aspecifici per difendersi. Verranno appunto trattate nelle prossime lezioni le malattie immunologiche legate anche ad agenti infettivi.
- **Reazioni immunologiche**, in particolar modo autoimmunità o eccesso di reazione immune, sempre legato ad eccesso di infiammazione e a danno tissutale (questi argomenti verranno ripresi nel dettaglio quando verrà trattata l'infiammazione).

L'infiammazione cronica mediata da un danno può essere coinvolta in numerose situazioni patologiche come tumori, malattie cardiovascolari, malattie polmonari, autoimmuni, periodontite (caratterizzata da gengive rosse e sanguinanti) e così via. Soffermandosi sulla periodontite, per valutare la perdita d'attacco legata al materiale osseo si utilizza la sonda paradontale, di forma circolare e avente una punta arrotondata. A seconda del grado di scollamento e di riassorbimento osseo viene definito il grado di periodontite. Perdendo un dente, ad esempio, si può avere un'infiammazione cronica, associabile ai granulociti. Se non ci si lava bene i denti e non si usa il filo interdentale, può presentarsi una periodontite che, qualora non sia bloccata, prosegue con conseguente infiammazione cronica.

Una serie di molecole permette di identificare i fattori predisponenti e le conseguenze di un danno ipossico-ischemico.

Fatto un discorso generale, si consideri ora qualche situazione specifica, come ad esempio le patologie neurologiche (morbo di Alzheimer, di Parkinson e così via): è assodato che la neuro-infiammazione concorre per suscettibilità alle patologie stesse.

- **Anomalie genetiche**, in merito alle quali si rimanda alle prime due lezioni.
- **Sbilanciamento nutrizionale**, prevede non solo denutrizione, ma anche in-take eccessivo di junk food che conduce all'obesità. Quest'ultima condizione è fortemente correlata all'infiammazione; sono stati effettuati numerosi esperimenti su topi aventi un'obesità indotta per valutarne i parametri infiammatori ("skyrocketing", cioè estremamente elevati in qualsiasi individuo obeso).
- **Agenti fisici**, fra i quali si annoverano shock elettrici, radiazioni e ustioni. In quest'ultimo caso, in particolare, vengono persi dei vasi, dunque subentra una condizione ipossica.
- **Aging**, ossia l'invecchiamento, prevede ciascuna cellula senescente meno capace di rispondere allo stress, quindi più sensibile ad ipossia ed ischemia.

Riconsiderando la situazione particolare dell'obesità, un tessuto adiposo magro di un individuo normale presenta interleuchine e T-reg preposti a sopprimere cellule che inviano segnali pro-infiammatori. Nel tessuto adiposo si possono però riscontrare "attori" completamente differenti durante un'infiammazione: macrofagi, IL-1, CD8<sup>+</sup>, mastcellule, neutrofili (infiammazione e neutrofili costituiscono un binomio imprescindibile); inoltre, si possono rilevare molecole come leptine, elastine e così via. Tutto ciò spiega in modo efficace come varia un quadro normale nel corso di un'infiammazione. Degno di nota è l'LPS, un lipopolisaccaride di origine batterica che mima l'infiammazione stessa. In conclusione, nel paziente obeso enormi sono le differenze a livello immunologico ed infiammatorio.

*Come fa la cellula a difendersi da questi agenti?*

Quando la cellula è in grado di rispondere abbiamo la risposta reversibile all'*injury*.

Noi adesso la vediamo in aula, con un'immagine al microscopio, ma è molto difficile da percepire clinicamente.

La prima cosa che succede è che il **RE** e i **mitocondri diventano "ciccioni"**. Poi si vedono **figure mieliniche** (che sembrano mielina) costituiscono degli addensamenti a livello citoplasmatico, simili a bolle a livello della membrana. Questo ci indica che c'è qualche problema a livello di *intake* di acqua, di osmoregolazione. Una *failure* delle pompe ioniche che sono energia-dipendenti, e l'energia ci manca perché la stiamo usando per rispondere al danno. Quindi c'è **rigonfiamento** della cellula e a livello delle infrastrutture. Se si va avanti la cellula scoppia e c'è infiammazione.

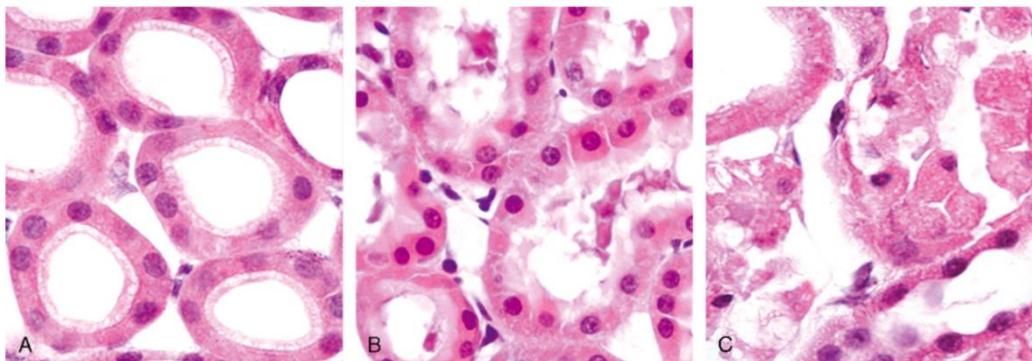
Quindi la cellula cerca di difendersi, usa energia, sottraendola inizialmente alle pompe di membrana e ha un aspetto caratteristico che si può notare solo in vitro, non nel paziente.

Questo ci è utile per capire i meccanismi, ma non è un segno clinico, normalmente noi vediamo gli esiti di una sofferenza cellulare quando il danno è già avvenuto: quando la cellula è già in necrosi.

Nel caso di infarto noi vediamo le CDK, nel rischio di infarto, nell'angina, il paziente avverte un forte dolore al petto dopo sforzo o a riposo (a riposo sono più gravi). Questi sono segnali clinici importanti. La prima cosa che faccio quando un paziente arriva in pronto soccorso con sospetto di infarto consiste nell'eseguire un ECG e cerco tutta una serie di marcatori che sono segno di disagio cellulare.

Il prof. Crovella ha collaborato con il prof. Dobrina per individuare marcatori precoci di infarto, per cercarli in pazienti cardiopatici, a rischio, e intervenire prevenendo un eventuale infarto.

Il grado di cellule "ciccione" aumenta. Poi, come possiamo notare in questa sezione sagittale di tubuli renali, si ha una *injury* ischemica → le cellule si rigonfiano → e infine c'è necrosi.



**FIGURA 1.9** Cambiamenti morfologici nel danno cellulare reversibile e nella necrosi. **A.** Tubuli renali normali con cellule epiteliali vitali. **B.** Danno ischemico precoce (reversibile) caratterizzato dalla comparsa di estroflessioni superficiali, aumento dell'eosinofilia citoplasmatica e ingrossamento cellulare sporadico. **C.** Necrosi (danno irreversibile) di cellule epiteliali con perdita del nucleo, frammentazione della cellula e fuoriuscita del contenuto cellulare. Le caratteristiche ultrastrutturali proprie di questi stadi del danno cellulare sono illustrate nella Figura 1.10. (Per gentile concessione del Dr Neal Pinckard e del Dr M.A. Venkatachalam, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, TX)

Dal punto di vista istologico è facile vedere la sofferenza cellulare, pur non corrispondendo alla clinica, in quanto avviene prima. Quando noi vediamo la sintomatologia tutto questo è già avvenuto.

Perciò risulta importante l'investimento in **medicina preventiva**, altrimenti ho solo la medicina reattiva (ovvero reagisco con un paziente in acuzia con un intervento o farmaci, ma non ho visto quello che succede prima).

Il danno effettuato a una cellula mi indica la presenza di **stress** negli organelli in generale, ma soprattutto nel RE perché se manca energia e produzione di proteine comincia a "patire".

Il RER diventa liscio, perde ribosomi perché non svolge più le sue funzioni.

I barbiturici, usati in eccesso come sedativi in passato, sono normalmente metabolizzati a livello epatico ma, se il citocromo P450 non funziona più, portano un danno a livello di RE. Ciò porta all'impossibilità del medico di base di prescrivere determinate categorie di farmaci.

Può ancora prescrivere blandi tranquillanti (es. zoloft) o farmaci per aiutare gli anziani per dormire, ma non si possono somministrare farmaci specifici perché può farlo solo lo psichiatra.

Schema<sup>5</sup> dell'*impairment* di **citocromo C p450** e del RE stressato legato alla produzione di ROS (specie reattive dell'ossigeno). Le ROS sono buone per uccidere patogeni ma se non riusciamo a controllarle sono cattive per il nostro organismo.

Se usiamo **barbiturici** a dosi elevate o in maniera prolungata, si induce *tolleranza* per cui devo aumentare le dosi del farmaco [questo succede in farmacocinetica per qualsiasi *drug*] ma così causa un'ipertrofia del RE degli epatociti, perché deve produrre più citocromo C p450, deve aumentare l'attività enzimatica. Quindi sottopongo il RE a stress, perché sta producendo molto più citocromo C in risposta all'eccesso di farmaci.

*Che cosa succede?*

Invece di detossificare [che è la funzione svolta dal citocromo C p450 a livello epatico], il fegato converte la *drug* in tossine dannose (CCl<sub>4</sub> tetracloruro di carbonio) che aumentano produzione di ROS, che causeranno un danno a livello di epatociti.

Riepilogo: stress del RE → produzione di ROS → distruzione degli epatociti.

Ricordate il citocromo C p450 è coinvolto nel processamento dei farmaci.

In generale i farmaci vengono processati (ovvero vengono disassemblati e mandati al sistema *waster-lisomiale*). In questo caso non ci arrivo e produco qualcosa di intermedio che è tossico (CCl<sub>4</sub>).

Schema<sup>1</sup> preso da internet in cui vedo le **proteine** che possono stressare il RE possono essere:

- **Endogene** (sovraccarico di proteine → malattie da accumulo: omocisteina, infiammazione, macrofagi)
- **Esogene**

Possono intervenire radiazioni: raggi X, raggi UV.

*Chi mi aiuta a prevenire questo stress?*

Le **chaperonine** e tutto quello che mi aiuta a smaltire queste sostanze dannose, mi aiutano a gestire lo stress fino a un certo punto. Quando il RE non ce la fa più avremo produzione di **ROS** → le proteine vengono ossidate, modificate che stresseranno ulteriormente il RE.

Qua posso intervenire con **antiossidanti**:

- **Endogeni**: ad esempio *superossido dismutasi* [la SLA=sclerosi laterale amiotrofica è una malattia legata al difetto di superossido dismutasi II].
- **Esogeni**: altri metaboliti tra cui anche farmaci.

Se non funzionano, ho accumulo di proteine misfolded → il RE soffre.

Possiamo avere perdita di ubiquitina, non funziona più e quindi ho patologia reale a livello della cellula.

Lo stress del RE può essere prevenuto dalle diverse *cell injuries* fino a un certo punto, dopodiché si va verso la produzione di ROS, tra cui anche radicali liberi. Posso ricorrere a meccanismi di *rescue* ma quando questi non funzionano, ho dei cambiamenti a livello delle strutture della cellula.

Se ci pensate questa slide<sup>1</sup> ci fa un riassunto di tutti gli attori che partecipano a questo processo, quindi ci dicono quanto è multifattoriale, multi-attore, complesso.

*Domanda studente: un lavoro eccessivo dei proteasomi, mi causa tanti aminoacidi liberi, potrebbe ...?*

Gli aminoacidi normalmente vengono riciclati, la cellula ha fame di aminoacidi, ha dei meccanismi di feedback, cioè tende a rompere tutto, ottiene piccole molecole. Ad esempio, nel metabolismo del colesterolo, se si blocca abbiamo dei meccanismi di feedback per recuperare il metabolita intermedio.

## Target biochimici/molecolari predittivi di morte cellulare

---

<sup>5</sup> Nota: non è stato possibile recuperare l'immagine riguardante lo schema

Questi sono gli esami di laboratorio preventivi, che facciamo prima della medicina di intervento delle malattie acute. Tanti più target abbiamo, tanto più saremo predittivi e riusciremo a curare i pazienti in maniera più rapida ed efficiente.

*Quali sono le caratteristiche predittive della morte cellulare?*

- Capacità di rifar funzionare i mitocondri
- Se si ferma la fosforilazione ossidativa generiamo meno ATP → la cellula mancherà di energia → incapacità di produrre enzimi e sostanze che servono a difendersi dall'*injury*.
- Perdita della struttura e funzioni della membrana plasmatica e delle membrane intracellulari (non funzionano più canali che regolano osmolarità) → la cellula perde DNA
- Se si rompono le membrane lisosomiali è molto grave [sono ultime a rompersi, quando vedo la cellula vacuolizzata i lisosomi sono ancora integri] perché escono degli enzimi litici che (*pur modificando il pH*) consumano ciò che è vicino.

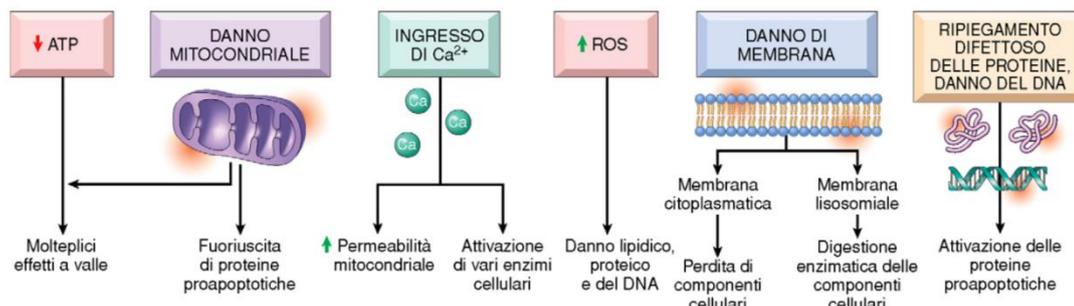


FIGURA 1.16 I principali meccanismi di danno cellulare e i relativi effetti a livello biochimico e funzionale. Si veda il testo per maggiori dettagli.

Questo è tutto ciò che precede la morte cellulare. Ricordiamocelo perché quello che precede sono le CDK dell'infarto: ci servirà per essere più efficienti in diagnosi e non dover intervenire in acuzie.

## Morte cellulare

Se tutta questa serie di riti nefasti accade, la cellula muore per necrosi o apoptosi, o con altri meccanismi come la necroptosi, piroptosi legate a *pathways* diverse di morte cellulare.

Individuando la *pathway* posso ascrivere varie patologie che sono caratterizzate da un determinato tipo di morte cellulare. Ricordate che la morte cellulare per necroptosi, piroptosi, ecc.. normalmente non è un "tutto o nulla" ma di solito è una bilancia delle varie morti cellulari.

**Le funzioni cellulari sono perse prima che avvenga la morte cellulare**, quindi nella medicina preventiva devo cercare dei marcatori che mi dicono che la cellula è in forte sofferenza. Se li trovo troppo tardi, la cellula è già morta. Non vedo mai cambiamenti morfologici (li vedo solo in microscopia, in aula durante la didattica o postmortem oppure nel caso di PAP-test riesco a valutare gli effetti citopatici dovuti al *Papilloma virus* o i danni cellulari che possono precedere l'insorgenza di un tumore). Purtroppo, normalmente è sempre un po' troppo tardi.

Le cellule del miocardio diventano non contrattili da 1-2 min dall'ischemia. Quindi un'ischemia coronarica grave ha un effetto immediato, il paziente ha forte dolore al petto. Ha una situazione sintomatica immediata [cardiomociti non contrattili], muore 20-30 min dopo. Perciò ho un minimo di tempo per intervenire.

[La digestione del contenuto cellulare e la risposta dell'ospite sono processi il cui sviluppo richiede ore e pertanto potrebbero non apparire evidenti se, ad esempio, un infarto miocardico avesse determinato la morte improvvisa del soggetto. In tal caso, l'unico elemento indiziario potrebbe essere un'occlusione coronarica.

La prima evidenza istologica di necrosi miocardica non compare prima di 4-12 ore; tuttavia, in conseguenza della perdita di integrità della membrana citoplasmatica, il muscolo necrotico rilascia rapidamente proteine ed enzimi miocardio-specifici che possono essere rilevati nel sangue già due ore dopo la necrosi delle cellule miocardiche.]<sup>6</sup>

### Caratteristiche morfologiche:

- Al microscopio elettronico le vedo 2-3 ore prima della morte della cellula.

<sup>6</sup> Integrazione dal Robbins, VIII ed.

- Al microscopio ottico 6-12 ore dopo (tempo troppo breve rispetto all'insorgenza della sintomatologia). Ricordiamo che quello che vediamo qua è il risultato, l'istologia, utile ad esempio a livello di PAP-test ma non è utile per vedere i cardiomiociti.

## Differenze tra necrosi e apoptosi

TABELLA 1.2 Caratteristiche della necrosi e dell'apoptosi		
Caratteristica	Necrosi	Apoptosi
Volume cellulare	Aumentato (rigonfiamento)	Ridotto (contrazione)
Nucleo	Picnosi → carioressi → cariolisi	Frammentazione in frammenti di dimensioni nucleosomiche
Membrana citoplasmatica	Danneggiata	Intatta; struttura alterata, soprattutto nell'orientamento lipidico
Contenuto cellulare	Digestione enzimatica; può essere perso dalla cellula	Intatto; può essere secreto in corpi apoptotici
Infiammazione delle aree adiacenti	Frequente	Assente
Ruolo fisiologico o patologico	Sempre patologico (culmine del danno cellulare irreversibile)	Spesso fisiologico, quale mezzo per eliminare le cellule indesiderate; può essere patologico in seguito ad alcuni tipi di danno cellulare, soprattutto dopo un danno a carico del DNA

Questa tabella ci serve per differenziare l'una dall'altra in vitro.

Nel caso di necrosi vedo la cellula "cicciona", che ha perso completamente la capacità di regolare l'osmolarità. Mentre nell'apoptosi il volume cellulare si riduce.

Il nucleo è frammentato nel caso di apoptosi.

Nella necrosi abbiamo **picnosi, carioressi, cariolisi** → in sostanza il nucleo si "scassa".

La membrana plasmatica è scassata nella necrosi mentre è intatta nell'apoptosi ma abbiamo una struttura alterata: **fosfatidilserina** esposta sulla superficie esterna della membrana, è possibile marcarla con l'**annessina**.

Nella necrosi ho digestione enzimatica, nell'apoptosi il contenuto cellulare è racchiuso nei **corpi apoptotici**. L'infiammazione è frequente nella necrosi, assente nell'apoptosi anche se in realtà non è così vero: non c'è vicino ai corpi apoptotici ma l'apoptosi può in alcune situazioni scatenare delle reazioni che portano all'infiammazione [ne parleremo nelle prossime lezioni].

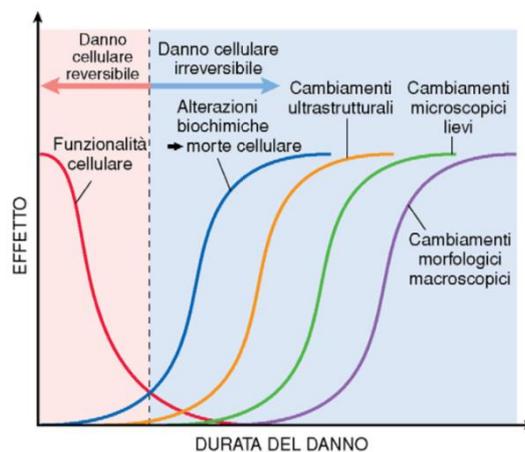
Ruolo fisiologico o patologico: nella **necrosi** è **sempre patologico**, nell'apoptosi può essere fisiologico (ad esempio nel ciclo mestruale) ma può essere patologico nel caso di danni a livello cellulare (vedi nel ciclo cellulare).

## Tempistica/cinetica

Qua abbiamo l'effetto e la durata del danno nel tempo:

- all'inizio abbiamo le funzioni cellulari che pian piano decrescono
- alterazioni biochimiche che danno inizio al danno irreversibile che porta alla morte
- cambiamenti ultrastrutturali (degli organelli o della membrana, visibile solo al microscopio elettronico)
- vediamo dei cambiamenti microscopici quando la cellula è stra-morta
- grossi cambiamenti morfologici quando il paziente sta molto male

Questo ci insegna che l'istologia che noi vediamo per capire cosa succede in una cellula.



**FIGURA 1.7** Sviluppo sequenziale dei cambiamenti biochimici e morfologici nel danno cellulare. Pur rimanendo vitali, le cellule possono perdere rapidamente la loro funzionalità dopo l'insorgenza di un danno potenzialmente reversibile; il persistere dello stimolo lesivo può condurre in ultima istanza al danno irreversibile e alla morte cellulare. Si noti che le alterazioni biochimiche irreversibili possono causare morte cellulare, la quale, tipicamente, precede alterazioni morfologiche apprezzabili con tecniche ultrastrutturali, al microscopio ottico o macroscopicamente.

## Necrosi

La necrosi va sempre insieme all'infiammazione, va sempre insieme ai neutrofili.

Quando muore la cellula gli enzimi lisosomiali funzionano da "fischietto" per richiamare i neutrofili.

Quando avviene la necrosi non possiamo più correggere niente.

Riepilogo: necrosi → non funzionano lisosomi → si scassano e rilasciano enzimi litici → richiamano neutrofili → infiammazione.

[L'aspetto morfologico della necrosi è il risultato della *denaturazione delle proteine intracellulari e della digestione enzimatica della cellula danneggiata in maniera letale.*]<sup>3</sup>

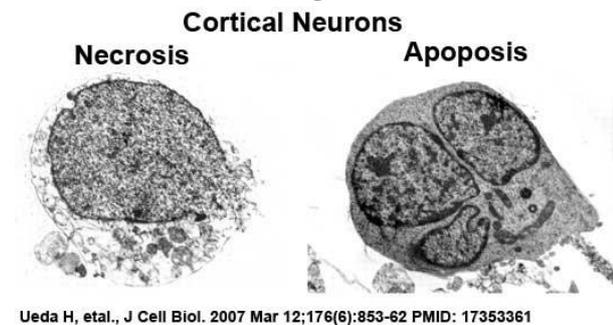
### Cambiamenti citoplasmatici

- **Aumento di eosinofilia**, in quanto aumenta l'eosina legata alle proteine denaturate a livello citoplasmatico con conseguente perdita di materiale basofilo (RNA nel citoplasma);
- Le **cellule** sono **più omogenee**, hanno un aspetto di "glassa"
- Figure **mieliniche**: non c'entrano niente con la mielina, sono solo **figure addensate**
- Le cellule vengono definite "**vacuolizzate**" o "mangiate dalle tarme" perché sono state parzialmente autodigerite dagli enzimi litici.

[Le cellule necrotiche mostrano un'**accresciuta eosinofilia** alla colorazione ematosilina-eosina, attribuibile in parte alla perdita di RNA citoplasmatico (che si lega all'ematosilina, assumendo una colorazione blu) e in parte alla presenza di proteine citoplasmatiche denaturate (che si legano all'eosina, assumendo una colorazione rossa). La cellula necrotica può avere un **aspetto** omogeneamente più trasparente (**vitreo**) rispetto alle cellule normali, soprattutto per la perdita delle particelle di glicogeno. Dopo che gli enzimi hanno digerito gli organelli citoplasmatici, il citoplasma diventa *vacuolato*, assumendo un aspetto "*tarmato*". Le cellule morte possono essere rimpiazzate da grosse masse concentriche di fosfolipidi dette **figure mieliniche**, derivanti dalle membrane cellulari danneggiate.

Questi precipitati sono quindi fagocitati da altre cellule o vengono ulteriormente degradati ad acidi grassi; la loro calcificazione porta alla formazione di saponi di calcio, facendo sì che le cellule morte divengano infine strutture calcificate.]<sup>7</sup>

## Differenze morfologiche tra necrosi e apoptosi



### Cambiamenti nucleari

Cariolisi: il nucleo si scassa, diventa picnotico, piccolo ed eccentrico.

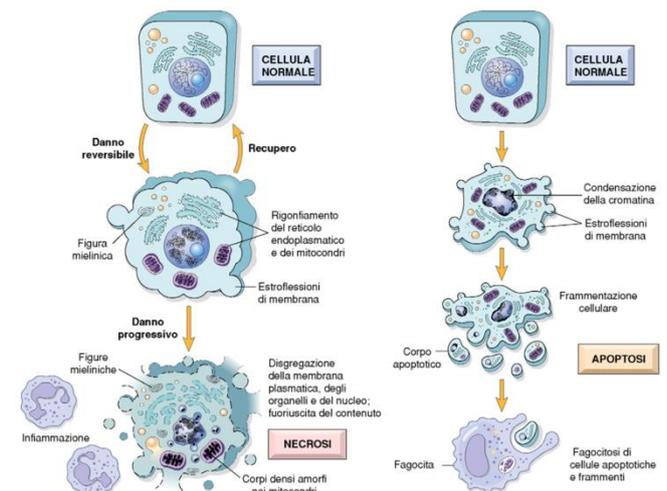


FIGURA 1.8 Rappresentazione schematica dei cambiamenti morfologici che si accompagnano al danno cellulare, culminanti nella necrosi o nell'apoptosi.

[Le **modificazioni nucleari** possono assumere tre aspetti tipici, tutti legati alla distruzione aspecifica del DNA.

- Si parla di **cariolisi** quando la cromatina perde la propria basofilia, alterazione che probabilmente riflette una perdita di DNA dovuta alla degradazione enzimatica operata dalle endonucleasi.

<sup>7</sup> Integrazione dal Robbins, VIII ed.

- Una seconda espressione (che si osserva anche nelle cellule apoptotiche) è la **picnosi**, caratterizzata dalla contrazione del nucleo e dall'aumento della basofilia nucleare. In questo contesto, la cromatina si condensa in solide masse basofile raggrinzite.
- Nel terzo aspetto, noto come **carioressi**, il nucleo picnotico va incontro a frammentazione e, con il passare del tempo (un giorno o due), il nucleo della cellula necrotica scompare del tutto.]<sup>3</sup>

*Dove va a finire una cellula necrotica?*

Le cellule necrotiche persistono per un po' di tempo poi vengono **digerite** da enzimi. Se permangono diventano possibile causa di autoimmunità.

Se il sistema di enzimi<sup>8</sup> (deputati alla distruzione delle cellule necrotiche) che non funziona, le cellule permangono, quindi hanno propensione a presentare non self.

I fagociti dovranno fagocitare i rifiuti (pezzi di cellule) e li dovranno distruggere.

Questi enzimi potrebbero degradare cellule necrotiche e trasformarle in acidi grassi. Gli acidi grassi potrebbero essere calcificati, quindi una **microcalcificazione** può essere il risultato di una necrosi. Normalmente le vediamo nei reperti autoptici.

Quando abbiamo grossi pezzi di tessuti (parleremo di necrosi coagulativa, caseosa ecc...) queste regioni sono legate a tanta ischemia, quindi pochi vasi, tanta infezione e reazioni infiammatorie.

Il termine "*necrosi*" è usato a volte impropriamente in clinica: un'area necrotica è un'area danneggiata, una gangrena è un'area danneggiata... vedremo di che cosa si tratta.

#### ➤ **Necrosi coagulativa**

L'architettura tissutale è preservata: abbiamo un'area importante in cui sono successi tutti i cambiamenti morfologici a livello di cellulare ma all'interno di un tessuto, questa è preservata per parecchi giorni dopo la morte (visibile nei reperti autoptici).

Il nostro danno non ha solo distrutto le proteine strutturali ma anche gli enzimi. Quindi gli enzimi lisosomiali della cellula: un po' intervengono i fagociti, un po' la cellula si autodegrada con i suoi stessi enzimi lisosomiali. Se questa *injury* è drammatica, non avremo la cellula liquida, caratteristica della necrosi liquefattiva, ma avremo ancora un po' di proteine strutturali che rimangono e mimano l'architettura del tessuto. Dopodiché avremo la reazione del sistema immune, lo vediamo nei reperti autoptico, con la distruzione data dall'**infiltrato**:

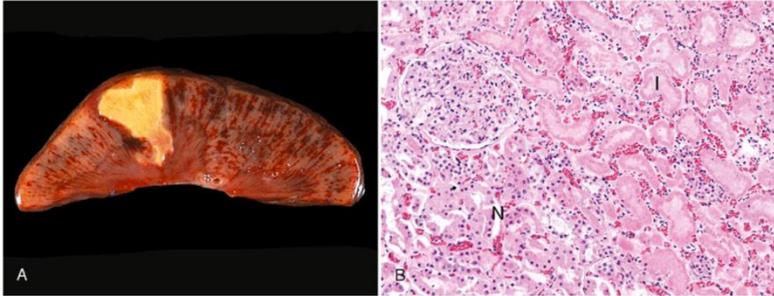
- **Neutrofilico** → infiammazione acuta immediata
- **Macrofagico** → infiammazione cronica, il fagocita-macrofago mangia qualcosa che sta morendo o è morto

La necrosi coagulativa è specifica degli **infarti**, ovvero aree di necrosi dovute a ischemia, riguarda tutti organi solidi a eccezione del cervello, che usa un altro tipo di via di cui ancora non si conoscono tutte le ragioni.

Nell'immagine vediamo un esempio di necrosi coagulativa, in particolare un infarto renale: il tessuto è preservato. Il termine di "infarto" qua si riferisce non alla sostituzione con tessuto rigenerativo, piuttosto ad una zona infartuale che ha ormai causato la distruzione di tutte le cellule.

---

<sup>8</sup> Gli enzimi che digeriscono le cellule necrotiche derivano sia dai lisosomi delle cellule stesse sia dai lisosomi dei leucociti richiamati nel contesto della reazione infiammatoria.



**FIGURA 1.11** Necrosi coagulativa. A. Infarto cuneiforme del rene (giallo). B. Aspetto microscopico del margine dell'infarto, con epatociti normali (N) e cellule necrotiche nella zona infartuata (I) caratterizzate da contorni cellulari preservati, perdita del nucleo e infiltrato infiammatorio (difficile da distinguere con questo ingrandimento).

Questo è l'aspetto istologico: le cellule sono rigonfie e senza nucleo.

Al di là delle tarme, basta notare le cellule prive di nucleo e le abbiamo già individuate.

### ➤ **Necrosi liquefattiva (liquida)**

In questo tipo di necrosi ricordate che abbiamo il **coinvolgimento di batteri**, a volte funghi. C'è un accumulo immediato di cellule infiammatorie,

Gli enzimi prodotti da leucociti (ad esempio le perforine) o globuli bianchi demoliscono le cellule e non lasciano trame, è mediata da intervento importante del sistema immune.

Le cellule morte sono completamente digerite, rimane solo un liquido viscoso.

Se processo di necrosi è legato a un'infezione, come nel caso delle infezioni batteriche, questo liquido è il **pus** (per l'intervento drammatico di sistema immune).

È evidente che se questo avviene in un organo interno non possiamo intervenire chirurgicamente.

Nell'immagine a lato vedete una necrosi liquefattiva a livello del cervello e vi mostra proprio come il tessuto viene dissolto.

È una forma di **necrosi tissutale violentissima**.



**FIGURA 1.12** Necrosi colliquativa. Infarto cerebrale con dissoluzione del tessuto.

### ➤ **Necrosi gangrenosa**

È la cosiddetta "*gangrena*", una terminologia utilizzata nella pratica clinica, soprattutto in riferimento alle estremità degli arti.

In realtà **non è legata a un pattern specifico di morte cellulare** ma è un'osservazione legata a un'ischemia che avviene alle dita delle mani o dei piedi.

Se nella necrosi gangrenosa (ad esempio il  *piede diabetico*) abbiamo anche un'infezione, a questo punto avremo quella che viene definita la **gangrena bagnata**, ovvero una **necrosi liquefattiva**.

Quindi la gangrena è un fenomeno che avviene localmente, ad esempio nel caso di freddo eccessivo, se su questo si aggiungono alterazioni a livello del sistema immune si genererà un problema di necrosi liquefattiva.

[Ci sono parecchi atlanti di cross-pathology e histopathology free sul web, il prof. ci mostrerà verso la fine delle lezioni se ci sarà tempo.]

### ➤ **Necrosi caseosa**

È causata dal *Mycobacterium Tuberculosis*, si ha la formazione di un granuloma "*cheese-like*". All'esame macroscopico mostra foci di necrosi caratterizzati sia da cellule rotte che da materiale compattato, abbiamo perso l'architettura dei tessuti ma i tessuti non sono stati liquefatti. Vediamo macrofagi, altre cellule infiammatorie e il granuloma.



**FIGURA 1.13** Necrosi caseosa. Tuberculosis polmonare con estesa area di necrosi caseosa con detriti bianco-giallastri di consistenza simile al formaggio.