

Marcia (adattati)

O...

Muori!*



Maurizio Romano, PhD

Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R

<http://tinyurl.com/edificior>

<http://tinyurl.com/maurizioromano>
ita

Università di Trieste

Via A. Valerio, 28

Tel: 040-3757316

e-mail: mromano@units.it

* tutto quello che avreste voluto sapere su come le cellule reagiscono allo stress...
...ma non avete osato chiedere...

Risposte cellulari allo stress

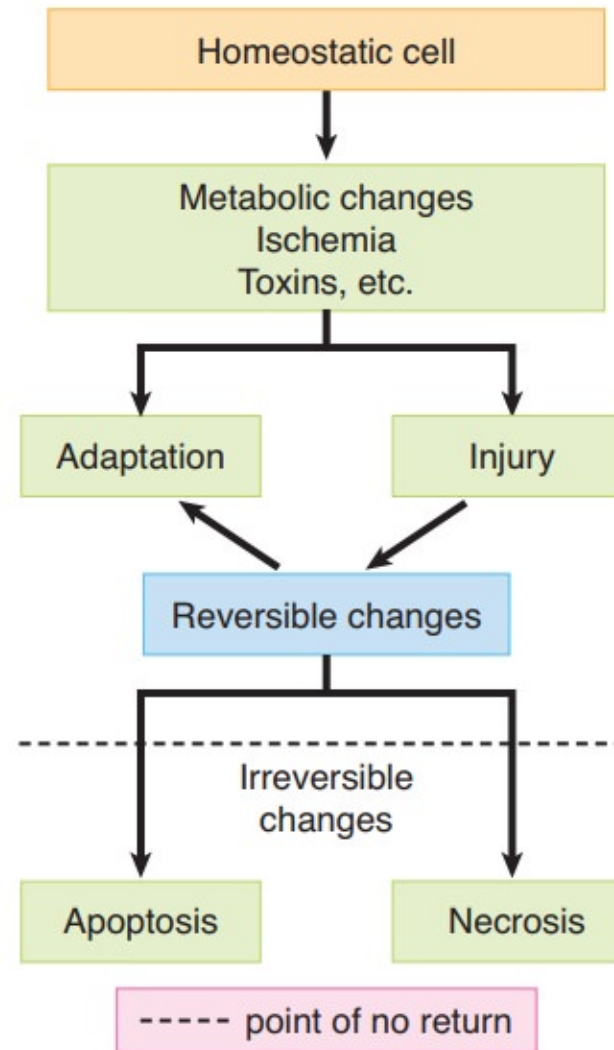


Figure 2-2. Cellular Response to Stress and Injurious Stimuli

Considerazioni generali sul Danno cellulare

1) **VULNERABILITÀ:** sistemi intracellulari particolarmente vulnerabili:

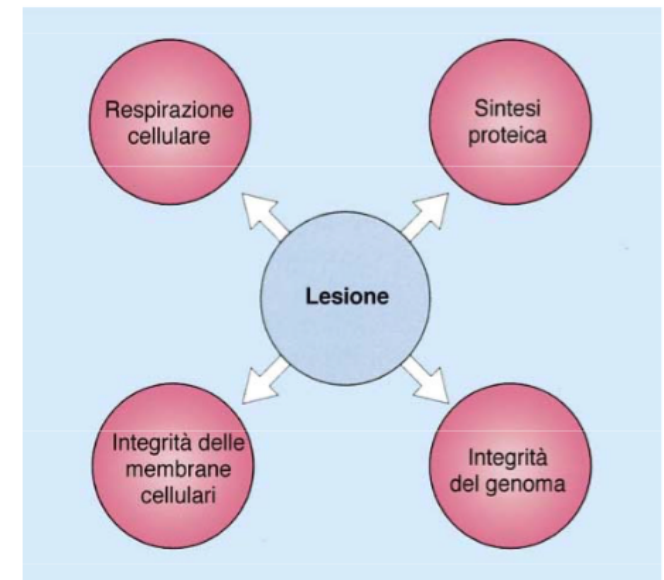
- A) Respirazione aerobia
- B) Integrità delle membrane
- C) Sintesi degli enzimi e proteine strutturali
- D) Integrità genetica della cellula

2) **INTERCONNESSIONE:** gli **elementi strutturali e biochimici** della cellula sono così **strettamente correlati fra loro**, che qualunque sia il punto iniziale su cui lo stimolo lesivo agisce, **al danno localizzato seguono effetti secondari**.

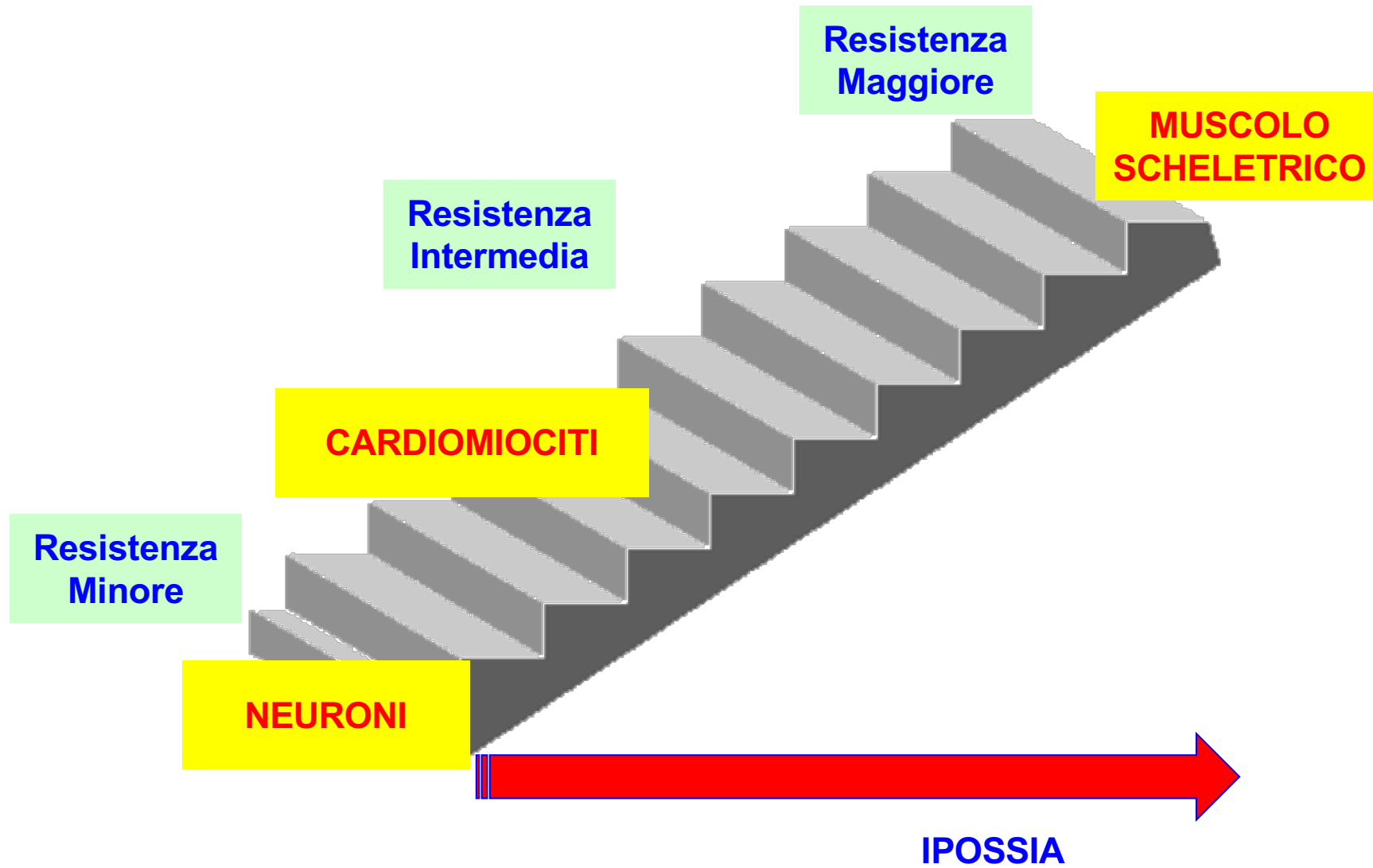
3) **Alterazioni morfologiche:** **diventano evidenti solo dopo che è stato leso qualche sistema biochimico critico**.

4) **ESITO del DANNO:** **dipende da**

- Tipo, durata ed intensità della stimolo lesivo
- &
- Tipo, stato nutritivo e capacità di adattamento della cellula interessata.



Tipi cellulari & resistenza all'IPOSSIA...



Effetti del rallentamento del metabolismo...

Michi, 15 anni, per 43 minuti sott'acqua: il risveglio al San Raffaele, miracolo della scienza

Portato in ospedale in condizioni disperate è stato salvato da un'intuizione dei medici: l'acqua fredda lo aveva come 'ibernato'. Poi un "super bypass" lo ha riportato in vita

di ALESSANDRA CORICA



Lo leggo dopo

26 maggio 2015

Articoli Correlati

Zangrillo, San Raffaele: "Senza l'Ecmo non avremmo potuto



Il San Raffaele

È rimasto sott'acqua per 43 minuti e quando l'hanno riportato a galla, il suo cuore era fermo. Tanto che tutti ormai pensavano non ci fosse nulla da fare. Portato al San Raffaele di Milano, però è riuscito a salvarsi. E, tra qualche giorno, sarà dimesso, in tempo per il match Juve-Barcellona del 6 giugno. Uno dei suoi primi pensieri: dopo essersi svegliato, ha subito chiesto: "Hanno già giocato la finale di Champions?".

Tweet

71

G+1

4

LinkedIn

0

Pinterest

MORTE APPARENTE (?)/ Ragazzo cade nel lago ghiacciato, torna in vita dopo 45 minuti

Publicazione: giovedì 5 febbraio 2015

Redazione

Bio-Rad Laboratories

Dedicated to Supplying Research Tools for Breakthrough Discoveries »



Immagine di archivio

Medici e infermieri che si sono occupati di lui non hanno altra parola per descrivere il suo caso se non "miracolo", come riportano in questi gironi diversi siti americani. John Smith, un ragazzino americano di 14 anni, era caduto nell'acqua ghiacciata del Lake Saint Louise nello stato del Missouri durante una gita con altri due amici. Era rimasto immerso per ben quindici minuti, la temperatura sotto allo zero aveva immediatamente fermato i battiti del suo cuore, e nonostante i soccorsi, John era rimasto senza vita per ben 45 minuti. I medici non avevano speranze, impossibile salvarlo, tanto che avevano già detto alla madre che il figlio era morto. Joyce, la mamma, nonostante la terribile notizia, è entrata nella camera

del figlio e si è messa a pregare: Dio, ti prego manda il tuo Santo Spirito e salva mio figlio, voglio mio figlio, ti prego salvalo, sono le parole che i medici presenti le hanno sentito dire. Ed ecco che cosa è successo: il cuore del ragazzino ha ripreso a battere e 48 ore dopo si è risvegliato dal suo stato. Per uno dei medici curanti, il dottor Jeremy Garrett, non ci sono state altre parole per definire quello che era accaduto: un autentico miracolo, ha detto. John potrà tornare a casa fra pochi giorni, si è completamente ripreso e ha così commentato: "Sono sorpreso di essere vivo è un vero miracolo che sono vivo, e ringrazio Dio c'è un motivo per cui sono vivo, quindi sto solo andando a seguire ciò che Dio ha in serbo per me durante la mia vita".

IPOTERMIA come TERAPIA

- L'arresto cardiaco improvviso è una delle principali cause di morte nel mondo. Solo il 7% dei pazienti colpiti sopravvive e spesso subisce danni cerebrali irreversibili.
- Una ipotermia controllata (32-34° C), iniziata precocemente e mantenuta per 12-24 ore si è affermata come strategia efficace nel recupero neurologico dei soggetti dopo arresto cardiaco.
- **Ipotermia riduce il fabbisogno di ossigeno cerebrale** (6% per ogni grado C di riduzione della temperatura)
- **Rallenta il metabolismo** del corpo, **previene danni cerebrali** sopprimendo reazioni chimiche nocive nel cervello e preservando le cellule e la funzione cognitiva; **previene il rilascio di sostanze neurotossiche endogene (ROS).**



IL FREDDO COME TERAPIA PER L'ARRESTO CARDIACO
L'IPOTERMIA PUÒ CONTRIBUIRE ALLA SALVEZZA DI UN PAZIENTE
lunedì 24 dicembre 2012
di **Antonio Cautilli**

[Segnala l'articolo ad un amico](#)

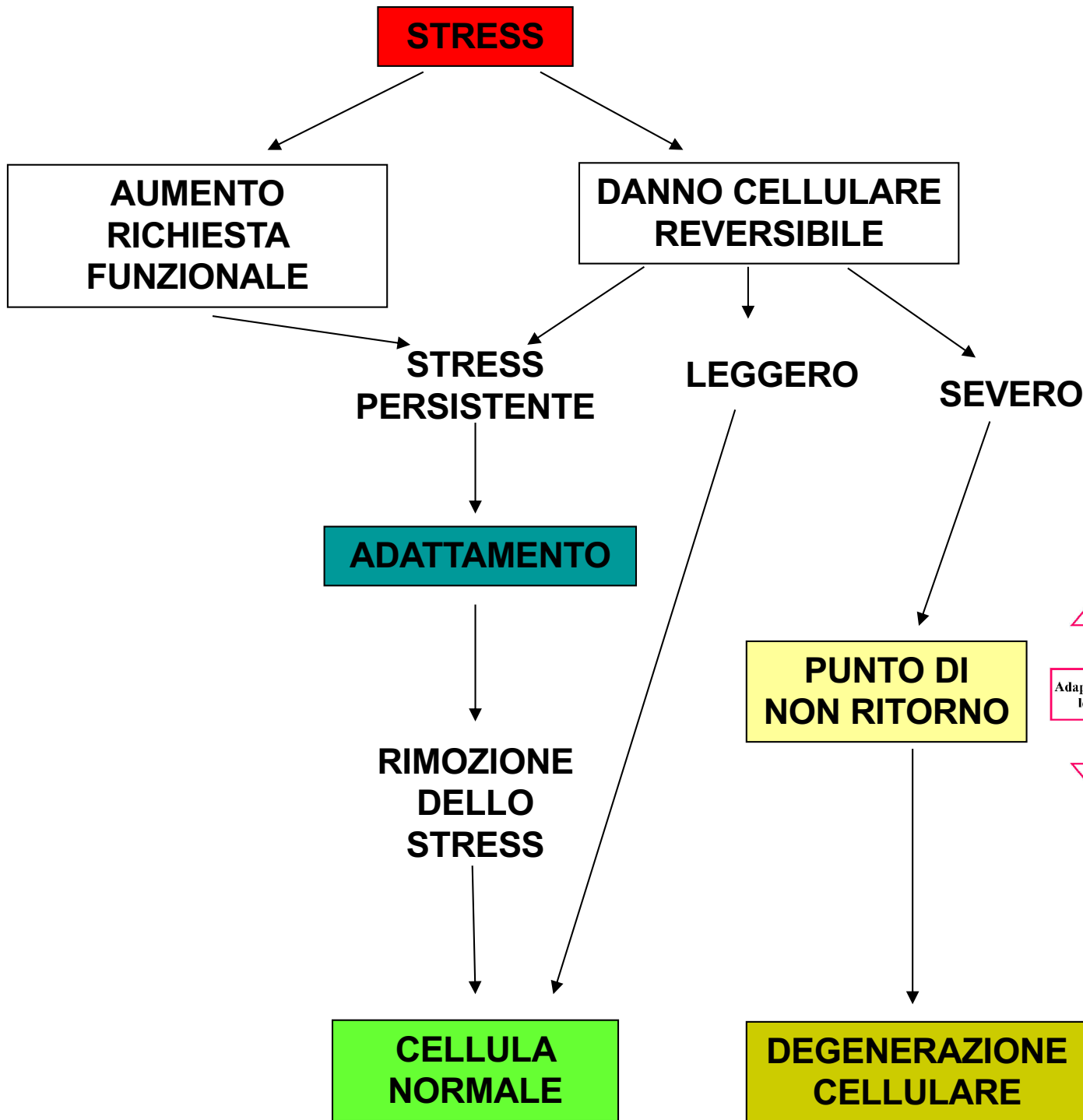
Un po' come il calciatore che riprende a giocare dopo che il massaggiatore ha usato la "bomboletta del ghiaccio". L'ipotermia terapeutica usata quando, ripristinato il battito, non si riacquista coscienza

Nella stessa rubrica
Grazie, Vincenzo
Il freddo come terapia per l'arresto cardiaco

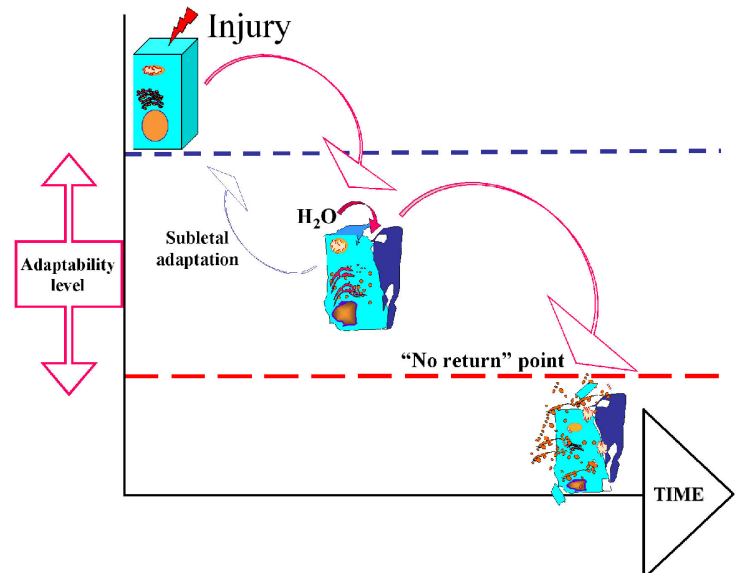
Meccanismi biochimici generali del Danno

Qualunque agente lesivo iniziale, ci sono **aspetti biochimici comuni** importanti nella genesi del danno e la morte cellulare

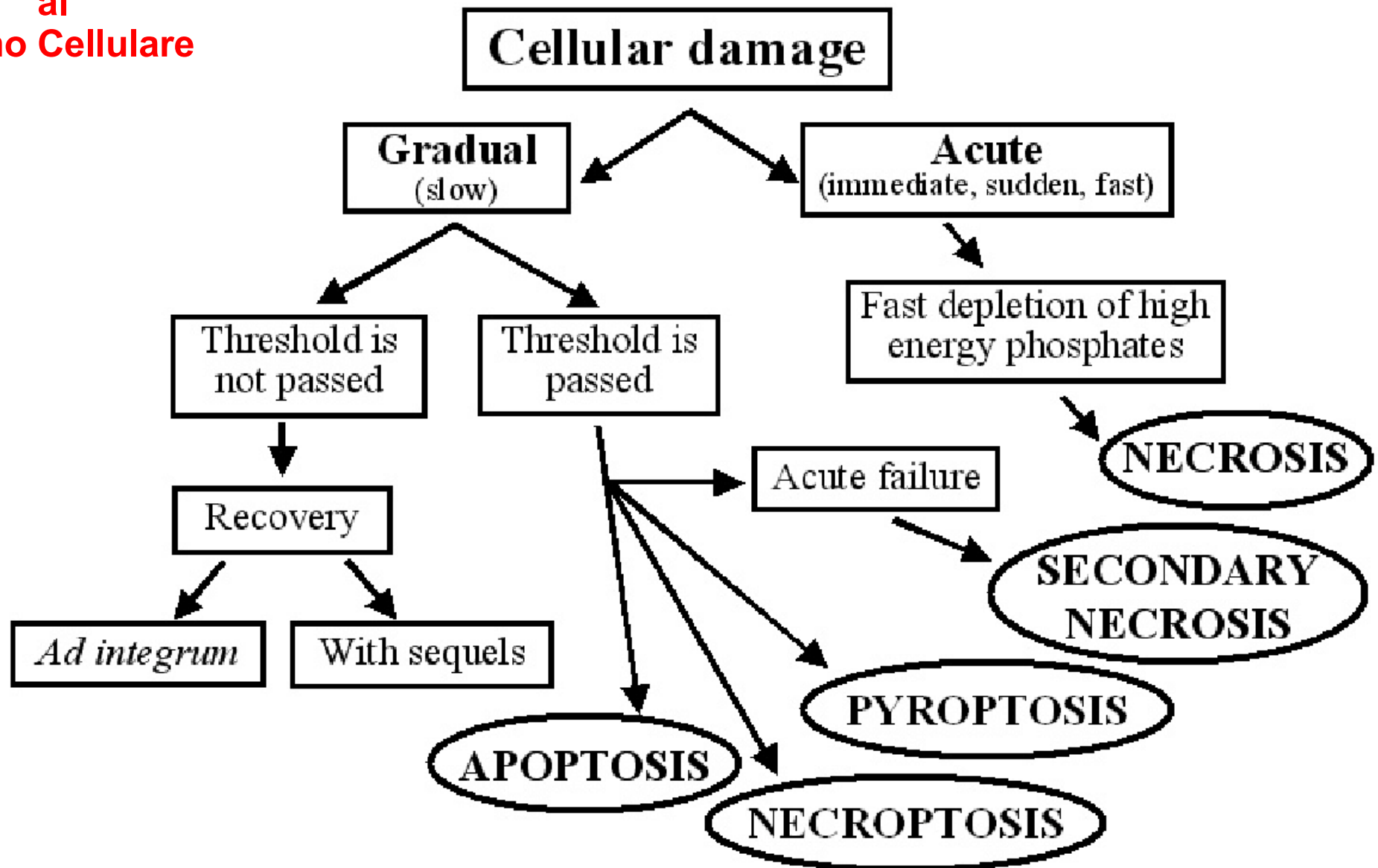
- 1) **Perdita di ATP** (glicolisi, fosforilazione ossidativa).
- 2) **Ossigeno e radicali liberi ossigeno-derivati** (cellule generano energia riducendo O_2 ad H_2O . Durante tale processo si formano radicali liberi).
- 3) **Perdita della omeostasi del calcio intracellulare** (aumento $[Ca^{2+}]_{intracellulare}$ => attiva fosfolipasi, proteasi, ATPasi, endonucleasi).
- 4) **Alterazioni della permeabilità delle membrane cellulari** (membrana plasmatica, membrana mitocondriale, membrana degli organelli cellulari).
- 5) **Alterazioni mitocondriale irreversibile** (da aumento $[Ca^{2+}]$; da stress ossidativo; da aumento di permeabilità di membrana. Distacco del citocromo c dalla membrana mitocondriale).



Risposta al Danno Cellulare



**Risposta
al
Danno Cellulare**



Anossia

mancanza totale di ossigeno

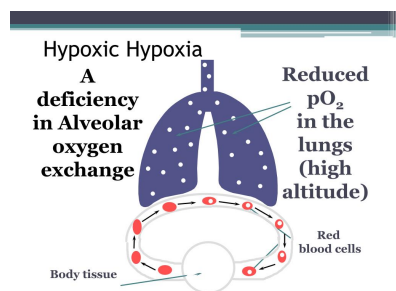
Ipossia

Ipossia

diminuzione della pressione parziale di ossigeno

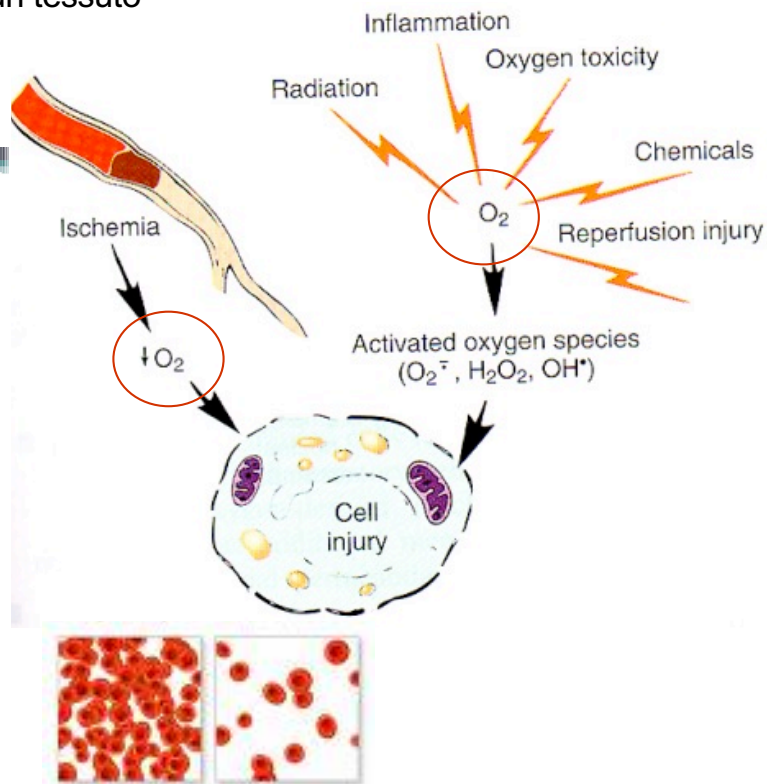
Ipossia Ischemica

mancata perfusione ematica di un tessuto
(Infarto miocardio)



Ipossia Ipossica

diminuzione della pO_2 nel sangue arterioso (elevata altitudine)



Ipossia Anemica

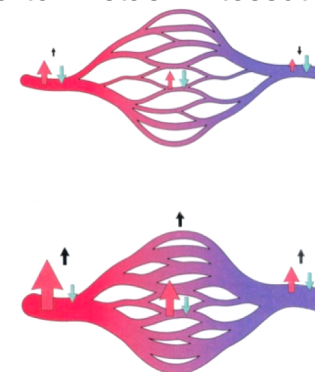
riduzione della funzione di trasporto di ossigeno nelle emazie (diminuzione degli eritrociti in seguito ad anemie di qualsiasi genere; avvelenamento CO)

Ipossia Istotossica

inibizione dei processi respiratori dovuta ad agenti tossici (Cianuro blocca citocromo ossidasi)

Ipossia Stagnante

da rallentamento del circolo (Infarto -> stasi -> tessuti; shock)



Cause del Danno cellulare: Ipossia

Ipossia ischemica

A. Cause generali: a) insufficienza cardiaca; b) shock (ipovolemico, cardiogeno, ostruttivo, distributivo)

B. Cause locali

1. Fattori determinanti:

a) sistema arterioso;

- trombosi arteriosa
- aterosclerosi
- embolia
- arteriti

b) sistema venoso;

- trombosi venosa
- incontinenza venosa
- compressione
- torsioni di peduncoli vascolari
- spasmo
- chilomicroni
- leucocitosi

c) microcircolazione

- trombi di fibrina
- compressione
- aggregati ed agglutinati di globuli rossi
- cristalli

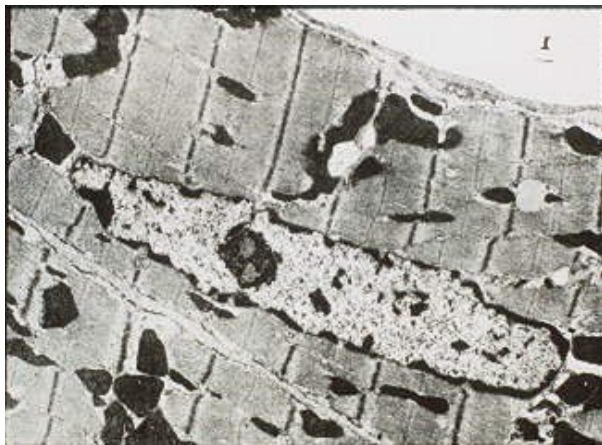
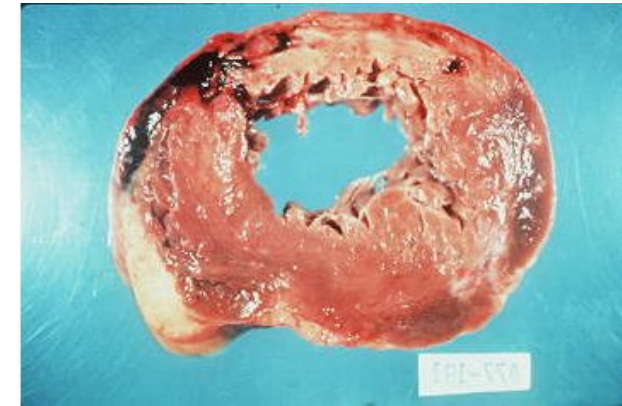
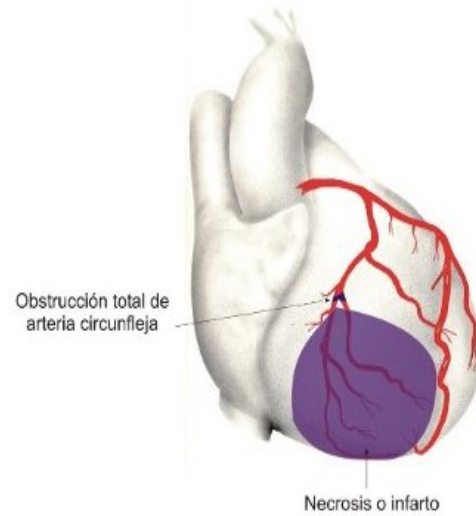
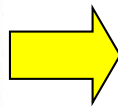
Modalità d'interazione con l'ospite

- Grado della ostruzione o della compressione
- Velocità dello sviluppo dell'ostruzione o della compressione

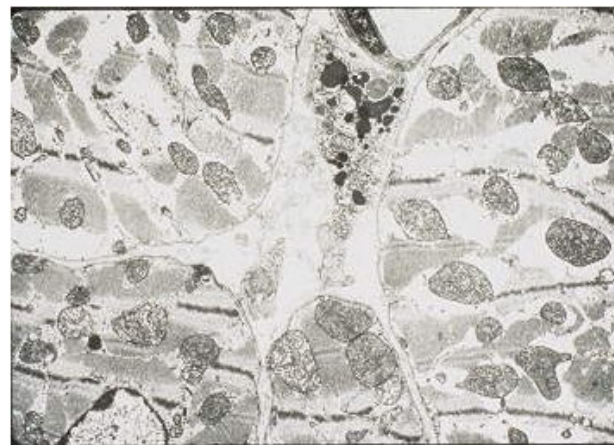
2. Fattori favorenti

- a) Vulnerabilità del tessuto
- b) Caratteristiche dell'irrorazione dell'organo:
 - irrorazione doppia
 - irrorazione parallela
 - irrorazione unica con circoli anastmotici
 - irrorazione unica terminale
 - irrorazione con terminalità funzionale
- c) Alterazioni sistemiche:
 - stati di ipossia
 - stato endocrino-metabolico

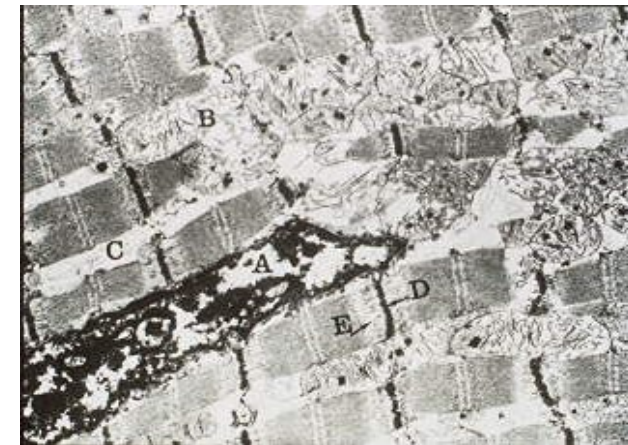
DANNO DA ISCHEMIA (Es: INFARTO DEL MIOCARDIO)



**MIOCARDIO
NORMALE**



**DANNO
REVERSIBILE**



**DANNO
IRREVERSIBILE**

Fasi del danno ischemico

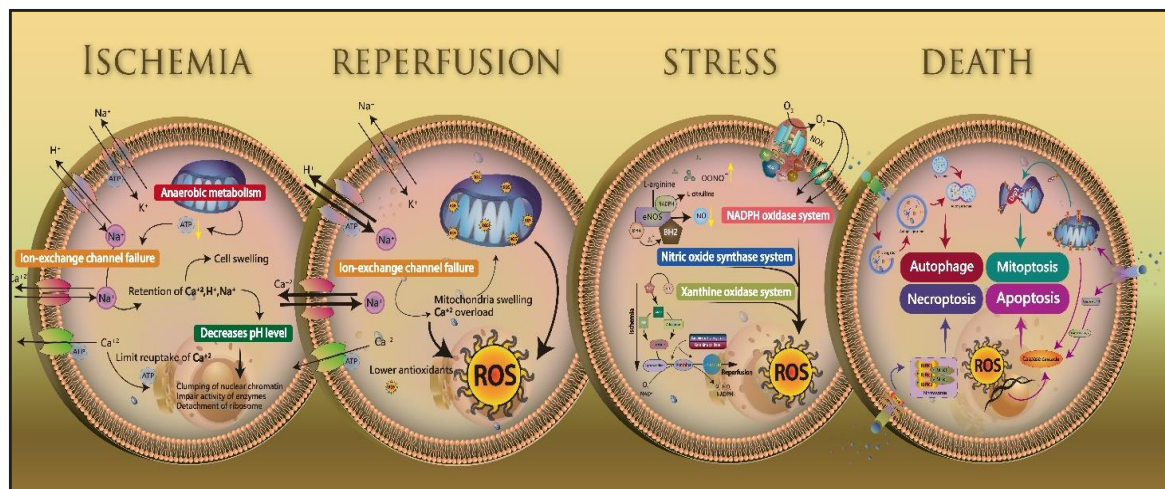
Durante ipossia, la glicolisi può continuare. Con l'ischemia viene compromesso il trasporto dei substrati per la glicolisi.

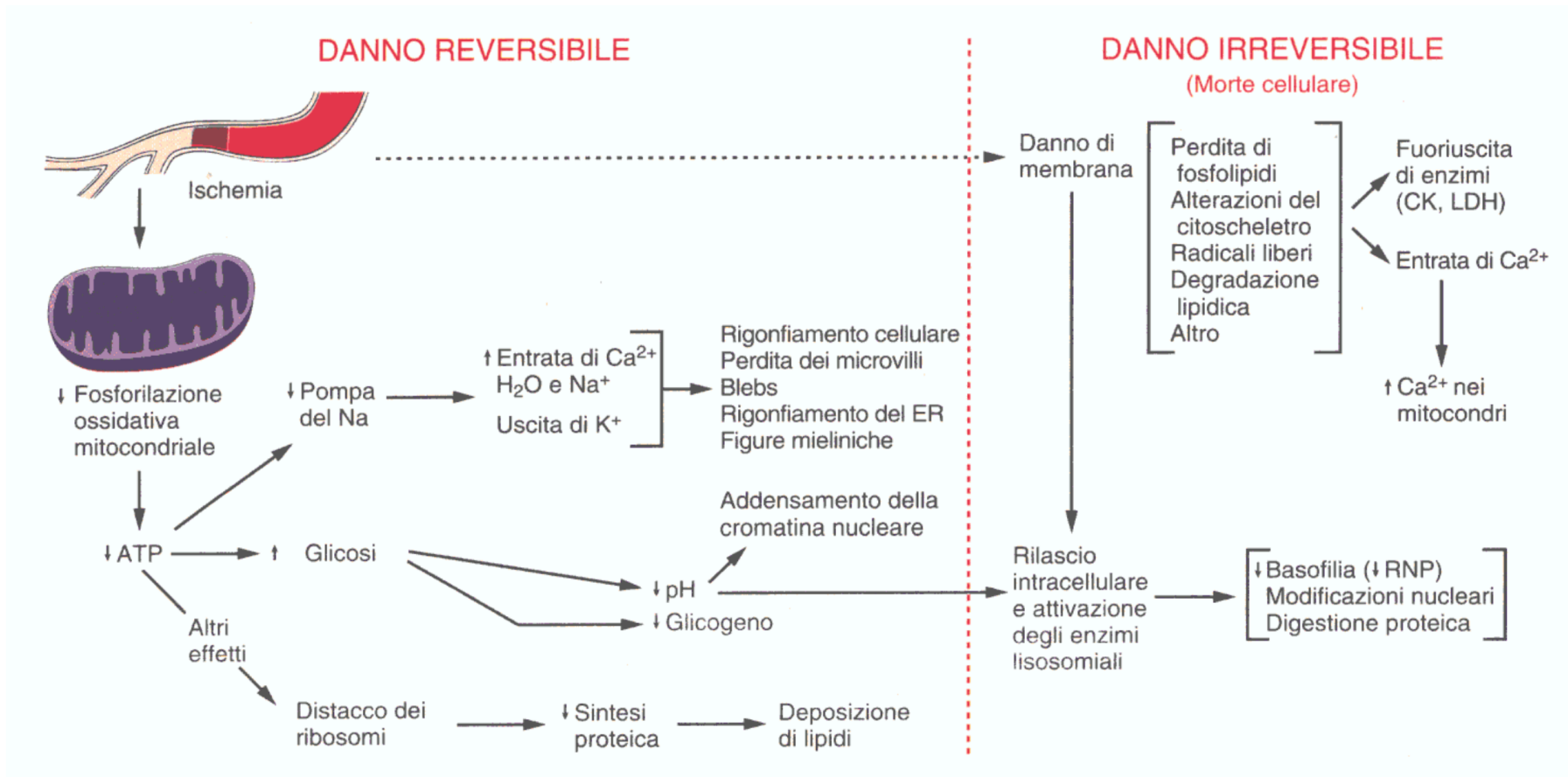
DANNO REVERSIBILE

- BLOCCO FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA MITOCONDRIALE
- **ALTERAZIONE DEL METABOLISMO ENERGETICO CELLULARE**
- BLOCCO SINTESI PROTEICA
- **PERDITA Omeostasi IONICA => RIGONFIAMENTO CELLULARE**
- AGGREGAZIONE DELLA CROMATINA
- **CONSEGUENZE FUNZIONALI** (es. blocco contrazione muscolare entro 60 sec. dalla occlusione coronarica).

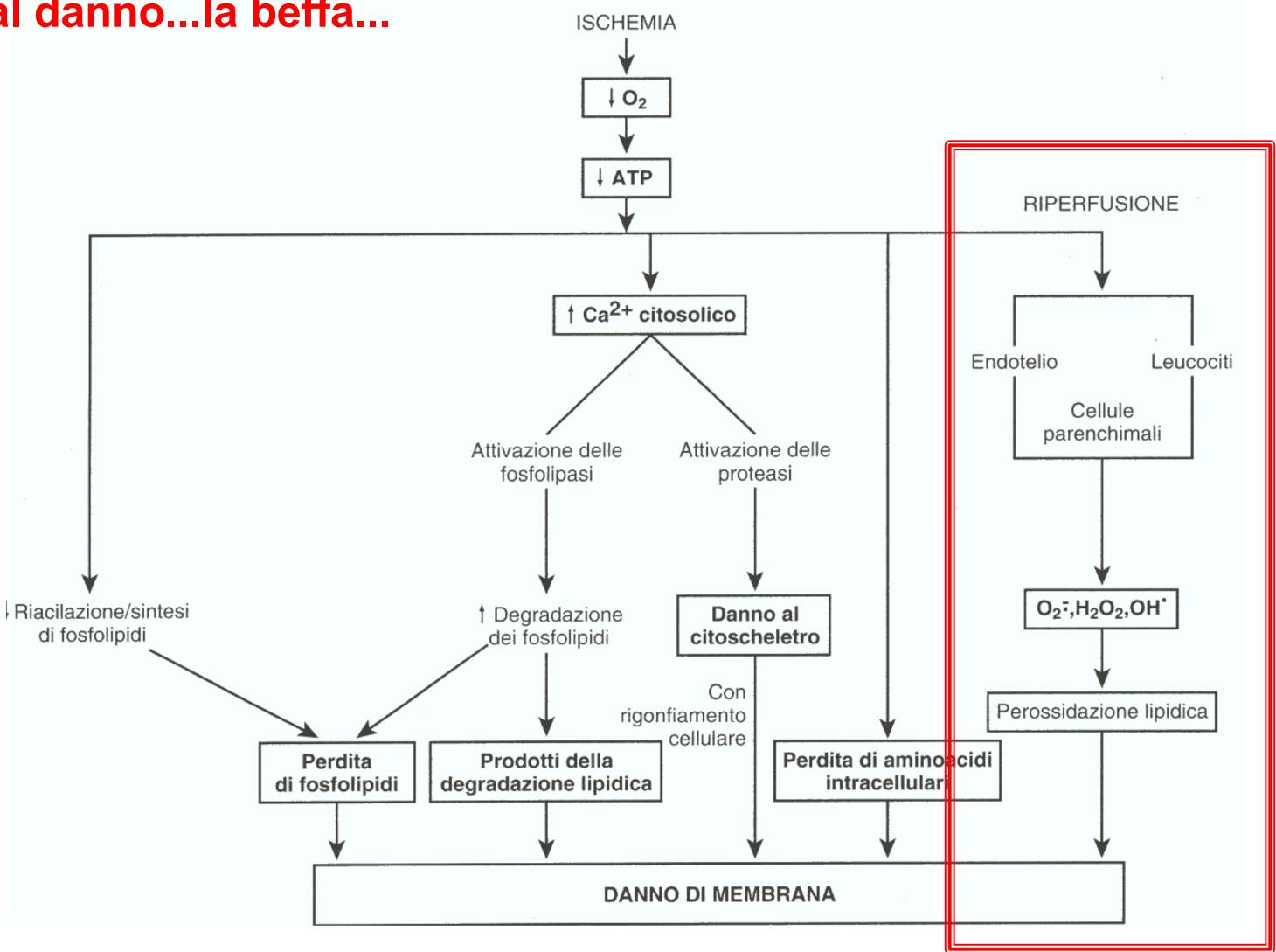
DANNO IRREVERSIBILE

- **AUMENTO [Calcio]intracellulare** (attivazione ROS; danno membrane; contrazione del citoscheletro; attivazione di proteasi e delle caspasi)
- RIGONFIAMENTO DEI MITOCONDRI
- **ROTTURA DEI LISOSOMI ED AUTOLISI**
- PICNOSI NUCLEARE SEGUITA DA CARIOLISI O CARIORESSI
- **ALTERAZIONI DELLA MEMBRANA PLASMATICA**
- **CONSEGUENZE FUNZIONALI** (Aumento Transaminasi, LDH, CK e Troponine nel sangue)

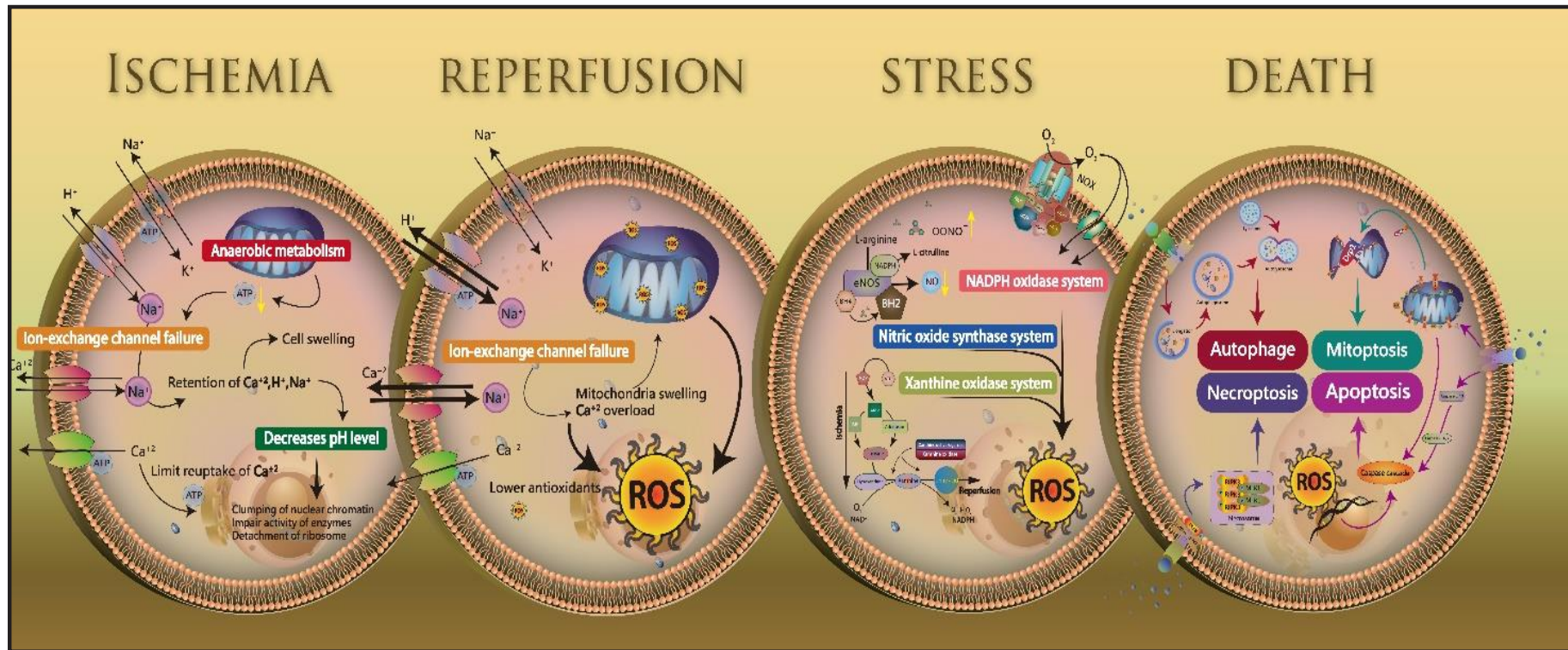




Oltre al danno...la beffa...



...oltre la fase ischemica...



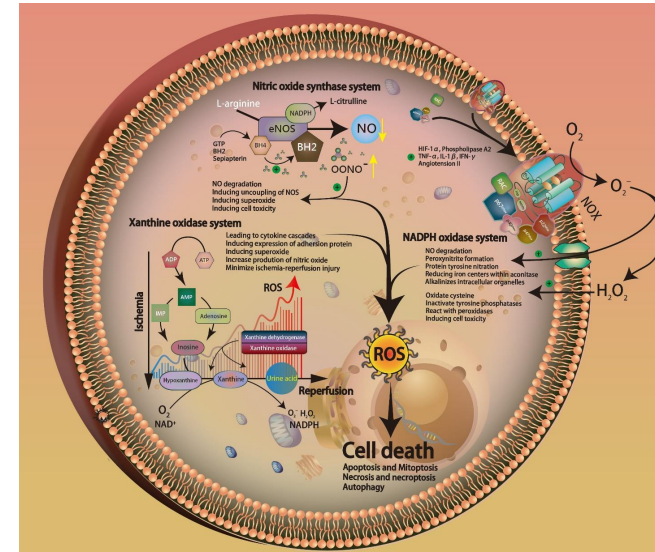
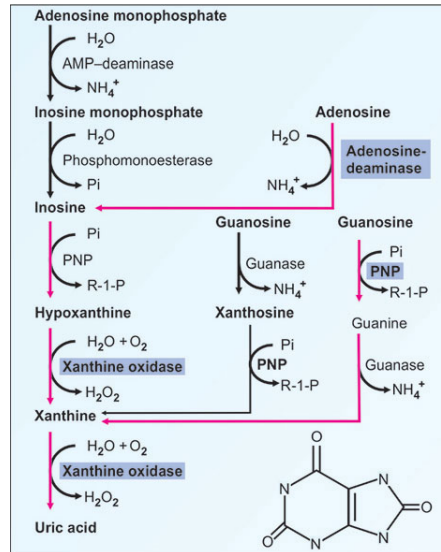
Cell Physiol Biochem 2018;46:1650-1667

- **Stato ischemico attiva il metabolismo anaerobio** => edema cellulare e ad una ridotta attività enzimatica citoplasmatica.
- **Danno mitocondriale + squilibrio elettrolitico** nello stato di reperfusion promuovono lo stress ossidativo attraverso tre sistemi principali: **sistema della NADPH ossidasi**; **sistema dell'ossido nitrico sintasi** e **sistema della xantina ossidasi**.
- **ROS** => danno cellulare => morte cellulare attraverso quattro vie: autofagia, necrosi, mitoptosi ("suicidio" dei mitocondri), necroptosi (necrosi programmata).

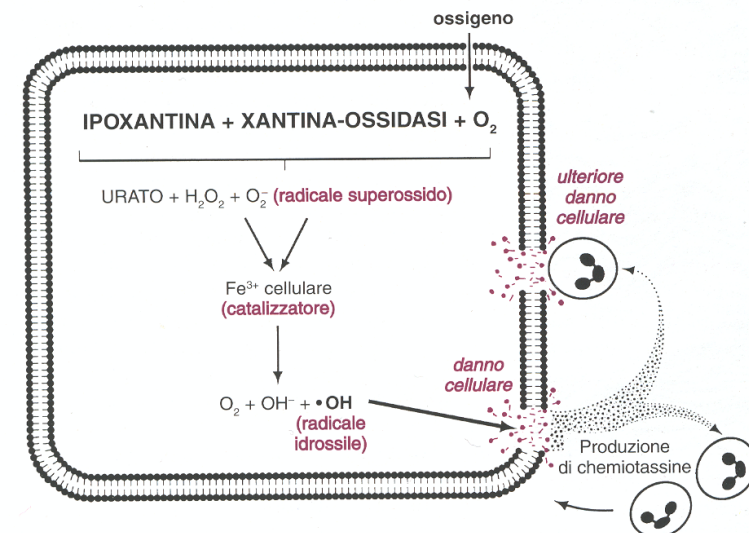
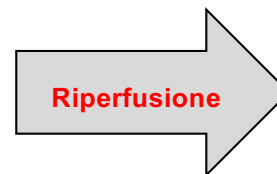
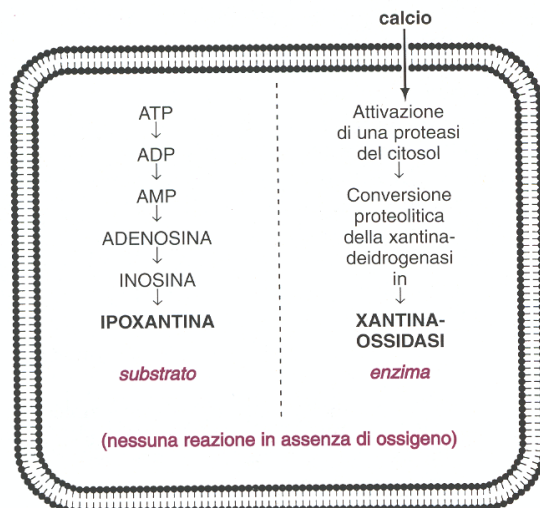
Danno da riperfusione

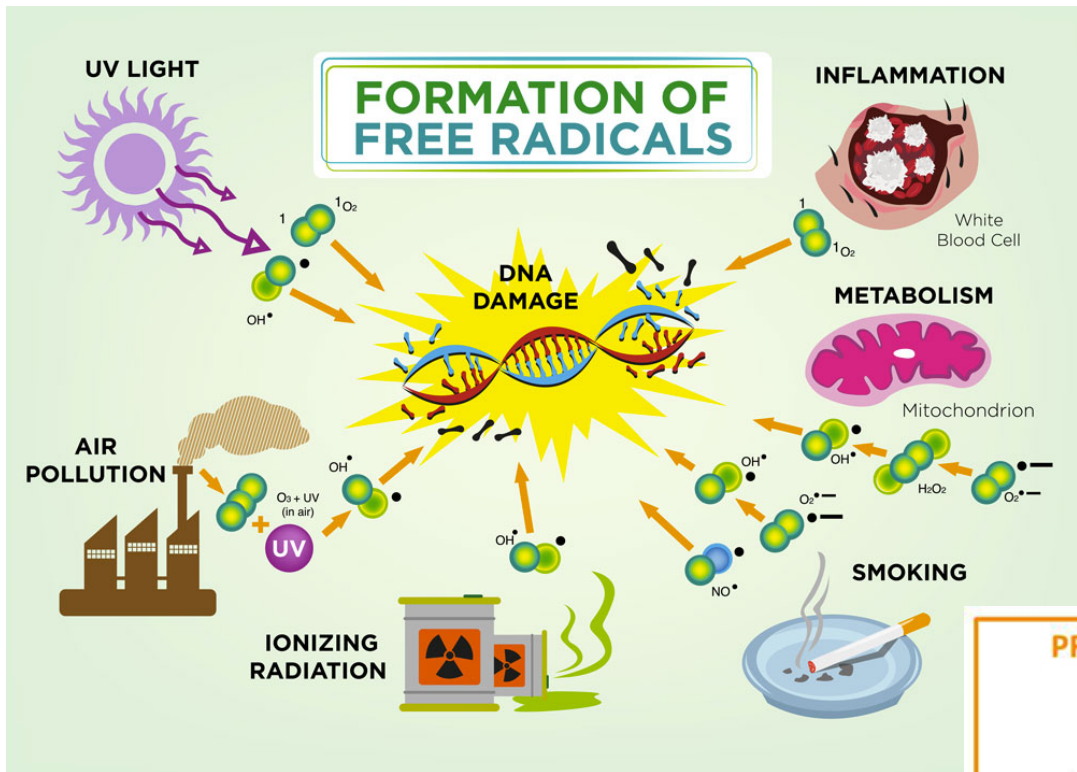
Danno da riperfusione è responsabile del **50-75%** delle dimensioni finali dell'infarto dopo riperfusione

- **Ipoxantina e xantina ossidasi prodotte dalle c. endoteliali** (ma non possono reagire in assenza di ossigeno)
- **Entrata massiccia di Ca^{2+} nelle cellule -> ingresso Ca^{2+} nei mitocondri**
- Durante il processo di riossigenazione -> **aumento produzione ROS** da parte delle cellule parenchimali, endoteliali e dei leucociti.

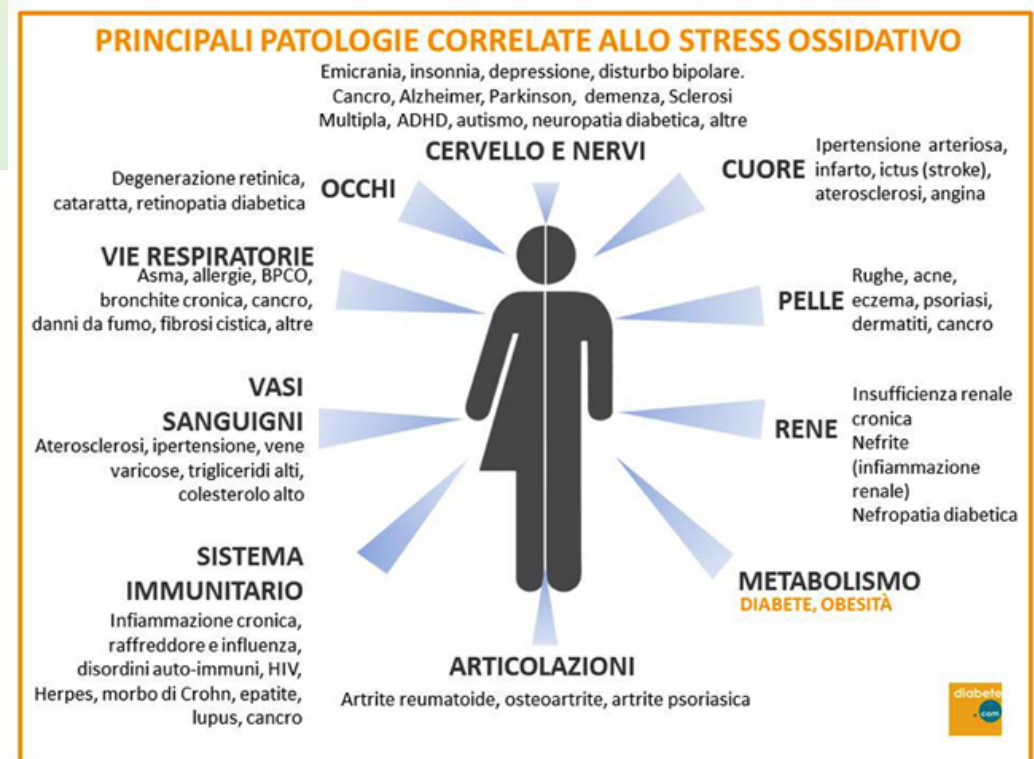


Cell Physiol Biochem 2018;46:1650-1667





Danno da Radicali Liberi



Danno da Radicali Liberi

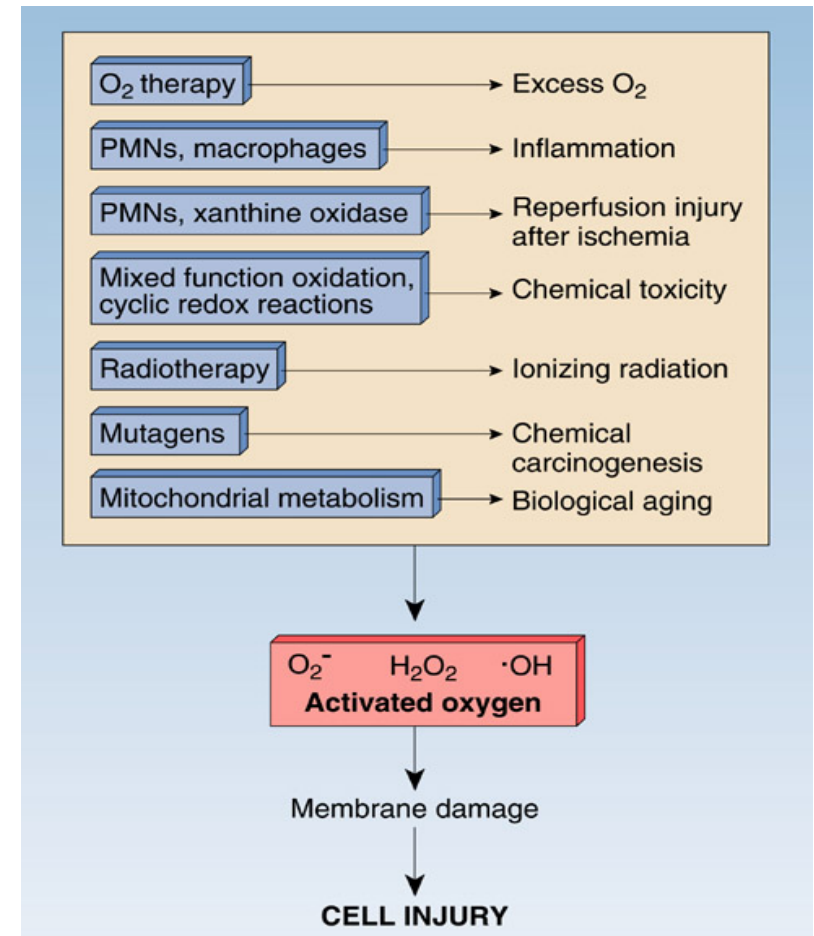
- **Specie chimiche dotate di un elettrone spaiato nell'orbita più esterna.**
- **Energia creata da questa configurazione instabile viene rilasciata attraverso reazioni con le molecole vicine (lipidi, proteine, acidi nucleici).**

FORMAZIONE DEI RADICALI LIBERI (Iniziazione)

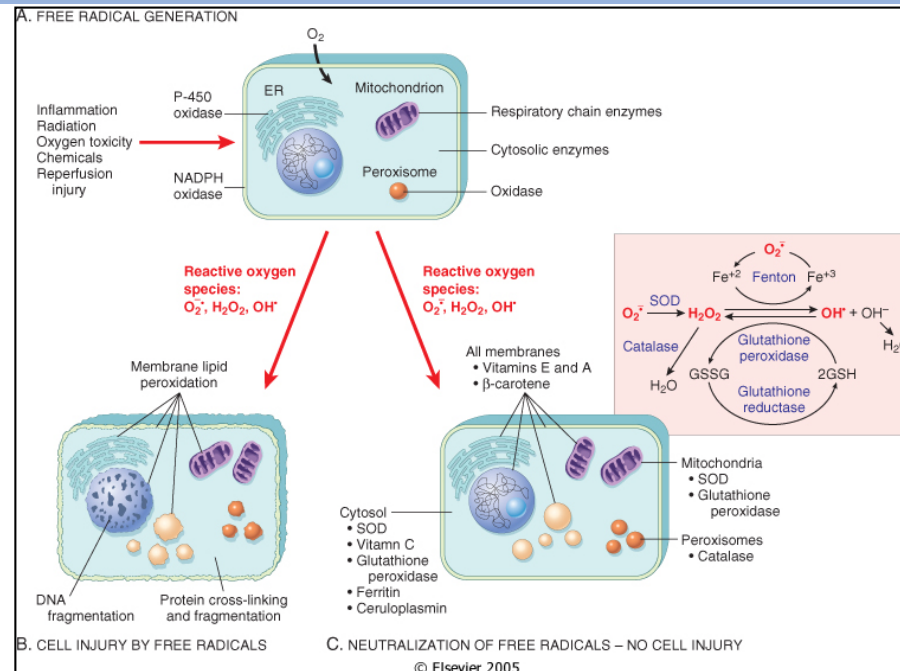
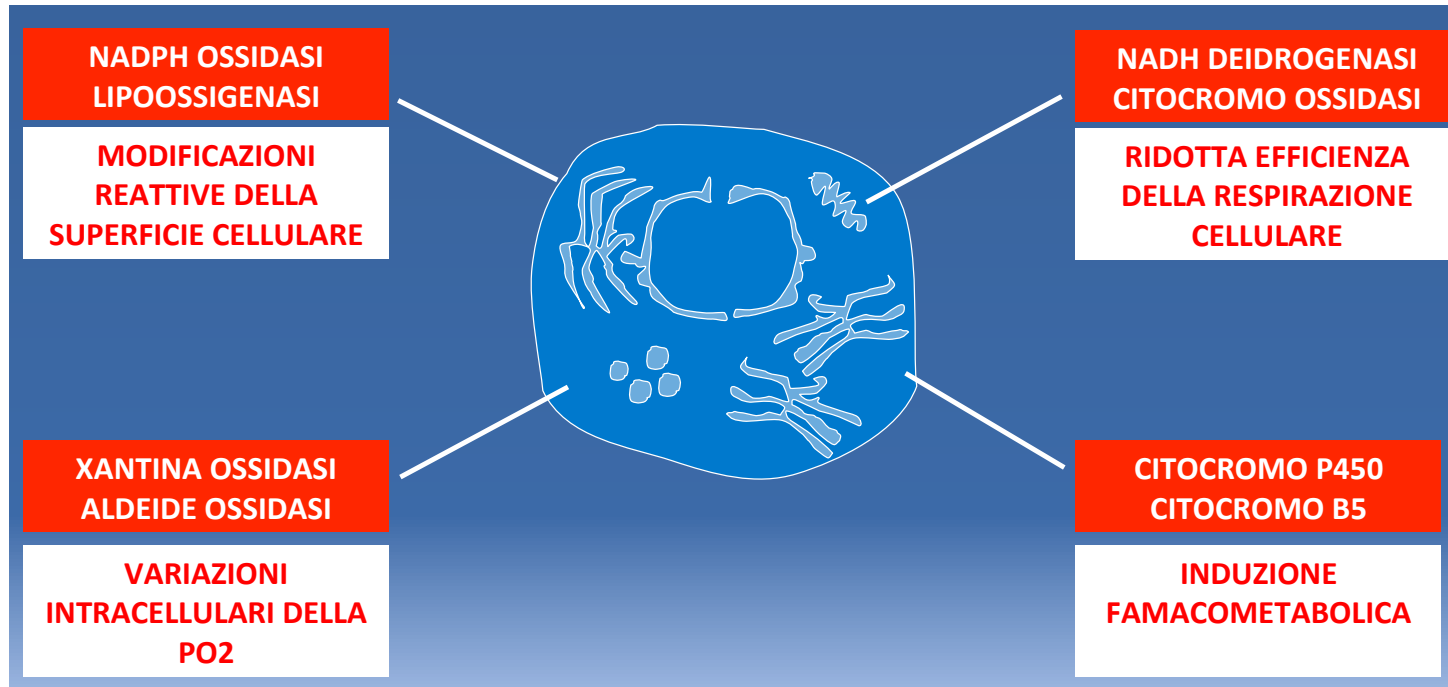
- **RADIAZIONI (UV, raggi X).** Idrolisi dell'acqua con formazione di OH^\bullet e H^\bullet
- **METABOLIZZAZIONE DI SOSTANZE CHIMICHE ESOGENE** (CCl_4)
- **Reazioni di ossido-riduzione che normalmente avvengono durante i processi metabolici**
- **OSSIDO NITRICO** (NO viene generato da cellule endoteliali, macrofagi, neuroni, può essere convertito in Perossinitrito - ONOO^- -)

MECCANISMI ANTI RADICALI LIBERI

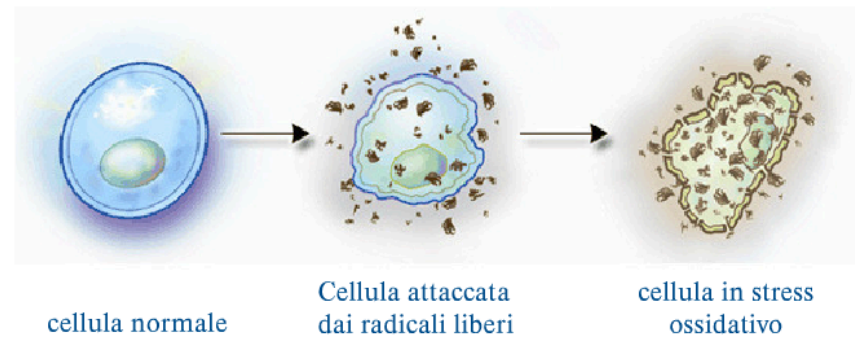
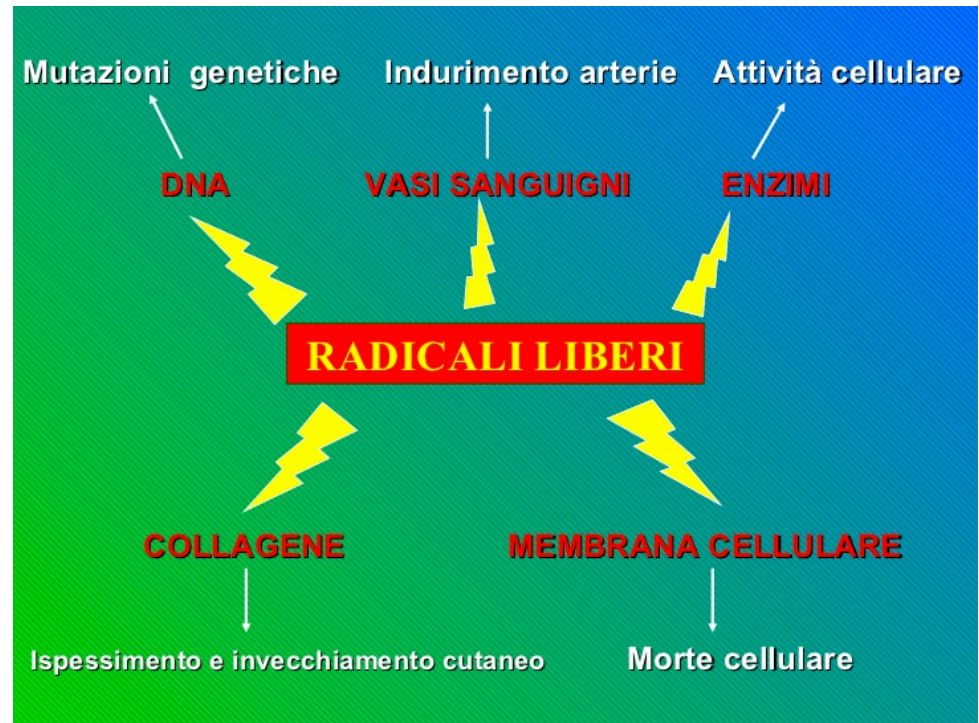
- **ANTIOSSIDANTI** (vitamina E, A, C, glutazione)
- **PROTEINE CONTENENTI METALLI** (rame, ferro). Transferrina, lattoferrina, ceruloplasmina.
- **ENZIMI** (catalasi, SOD, Glutazione perossidasi)



Attività metaboliche in grado di generare ROS



Danno da Radicali Liberi



Danno da Radicali Liberi

<https://youtu.be/0ytPriYwUZU>



- ❖ 8-Hydroxydeoxyguanosine (8-oxodG) è marker comunemente usato per il danno al DNA derivato dallo stress ossidativo.
- ❖ Formazione di 8-OxodG è regolata dalla capacità antiossidante locale e dall'attività degli enzimi di riparazione del DNA.

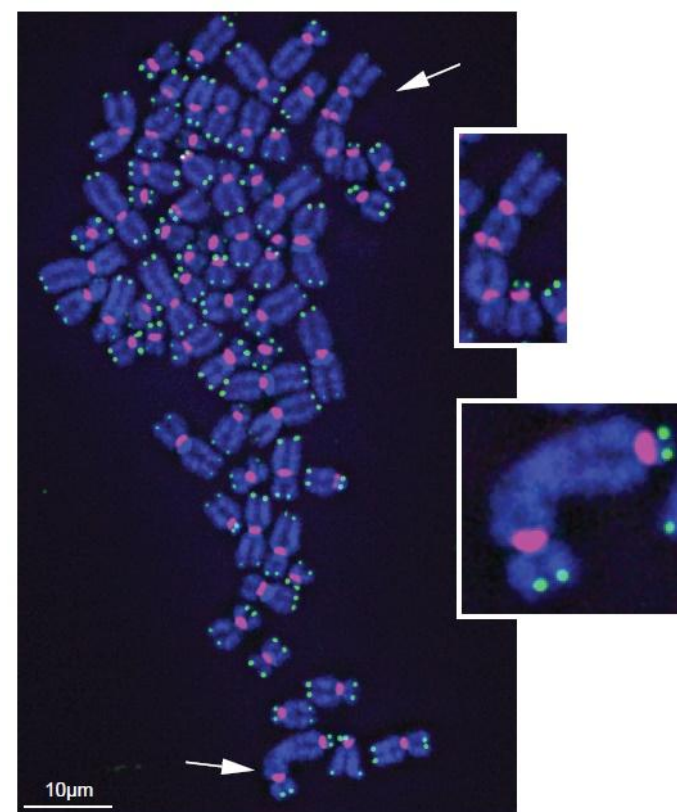
TABLE 5-3 Endogenous DNA Lesions Arising and Repaired in a Diploid Mammalian Cell in 24 Hours

DNA lesion	Number repaired in 24 h
Hydrolysis	
Depurination	18,000
Depyrimidination	600
Cytosine deamination	100
5-Methylcytosine deamination	10
Oxidation	
8-oxo G	1500
Ring-saturated pyrimidines (thymine glycol, cytosine hydrates)	2000
Lipid peroxidation products (M1G, etheno-A, etheno-C)	1000
Nonenzymatic methylation by S-adenosylmethionine	
7-Methylguanine	6000
3-Methyladenine	1200
Nonenzymatic methylation by nitrosated polyamines and peptides	
O ⁶ -Methylguanine	20-100

The DNA lesions listed in the table are the result of the normal chemical reactions that take place in cells. Cells that are exposed to external chemicals and radiation suffer greater and more diverse forms of DNA damage. (From T. Lindahl and D.E. Barnes, *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 65:127-133, 2000.)

Danni al DNA da ROS

TELOMERASI



Danni dello stress ossidativo sui telomeri (in verde) alle estremità dei cromosomi (in blu) ne provocano la fusione (freccia). Fouquerel et al. (2019). Mol Cell.

Danno da Agenti Chimici



ESPLOSIVO



INFIAMMABILE



COMBURENTE



GAS COMPRESSI



CORROSIVO

AZIONE DIRETTA

- **Piombo** (1ppm = 1 mgr/l = 100µg/dl = 4.83 µM; Pb nel sangue, in massima parte legato a Hb nelle emazie; "imita" il **Calcio**: si accumula nei tessuti minerali (ossa e denti), nei tessuti molli (reni, midollo osseo, fegato e cervello)
- **Cloruro di mercurio** -> incremento della permeabilità di membrana e blocco trasport ATP-dipendente (intestino e reni)
- **Cianuro** => blocca la citocromo ossidasi mitocondriale
- **Agenti chemioterapici** => danno di membrana diretto

AZIONE INDIRETTA (attraverso attivazione metabolica)

Tetracloruro di carbonio -> Cyt P450

Acetaminofene (Paracetamolo) -> Cyt P450

Reazioni di tipo A	Reazioni di tipo B
<p>Alotano Amineptina Amiodarone Aspirina Ciproterone Fenitoina Isoniazide Metotrexate Paracetamolo Pirazinamide Tetracicline</p>	<p>Colestasi con epatite ACE-inibitori, amoxicillina+ac. clavulanico, azatioprina, carbamazepina, clorpromazina, cotrimossazolo, eritromicina, FANS, flutamide, ketoconazolo, nifedipina, ranitidina, sali d'oro</p> <p>Colestasi senza epatite Azatioprina, antibatterici beta-lattamici, ciclosporina, contraccettivi orali, flucloxacillina, griseofulvina, nitrofurantoina, steroidi anabolizzanti, warfarin</p> <p>Colestasi cronica Amoxicillina+ac.clavulanico, antidepressivi triciclici, carbamazepina, clorpromazina, cotrimossazolo, eritromicina, fenitoina</p> <p>Epatite acuta ACE-inibitori, antidepressivi triciclici, cotrimossazolo, fenitoina, isoniazide, ketoconazolo, FANS, metildopa, nifedipina</p> <p>Epatite cronica attiva Amiodarone, antidepressivi triciclici, cimetidina, diclofenac, fenitoina, isoniazide, metildopa, minociclina, nitrofurantoina, paracetamolo</p> <p>Epatite granulomatoosa Allopurinolo, carbamazepina, chinidina, clorpromazina, diltiazem, fenitoina, idralazina, metildopa, procainamide</p> <p>Necrosi epatocellulare acuta Ac. valproico, aspirina, carbamazepina, dantrolene, FANS, isoflurano, isoniazide, labetalolo, minociclina, paracetamolo</p> <p>Steatosi Ac. valproico, amiodarone, nifedipina,</p> <p>Tumori epatici Contraccettivi orali, danazolo, steroidi anabolizzanti</p>

Esempi di farmaci epatotossici

Danno epatico ↔ Indici di laboratorio	
DANNO EPATICO	ALT > 2-3 volte ULN o bilirubina coniugata > 2 volte ULN o AST, AP, bilirubina totale (uno di questi almeno > 2 volte ULN)
Epatocellulare	ALT > 2-3 volte ULN con AP nella norma o rapporto ALT/AP ≥ 5
Colestatico	AP > 2 volte ULN o rapporto ALT/AP ≤ 2
Misto	ALT > 2-3 volte ULN e AP > 2 volte ULN o rapporto ALT/AP tra 2 e 5
ULN = limite superiore della normalità; AP = fosfatasi alcalina	

Tetracloruro di Carbonio
CCl₄

Reticolo Endoplasmatico Liscio

CCl₃

Acidi Grassi Microsomiali
Polienoici

Radicali Lipidici

+ O₂

Entro 30 min

DANNO alle
MEMBRANE del
RE

Entro 2 ore

DISTACCO
POLISOMI

BLOCCO SINTESI
APOLIPOPROTEINE

Perossidazione
Lipidica
Diffusione
autocatalitica lungo la
membrana
microsomiale

RILASCIO dei PRODOTTI
della PEROSSIDAZIONE
LIPIDICA

DANNO alla MEMBRANA
PLASMATICA

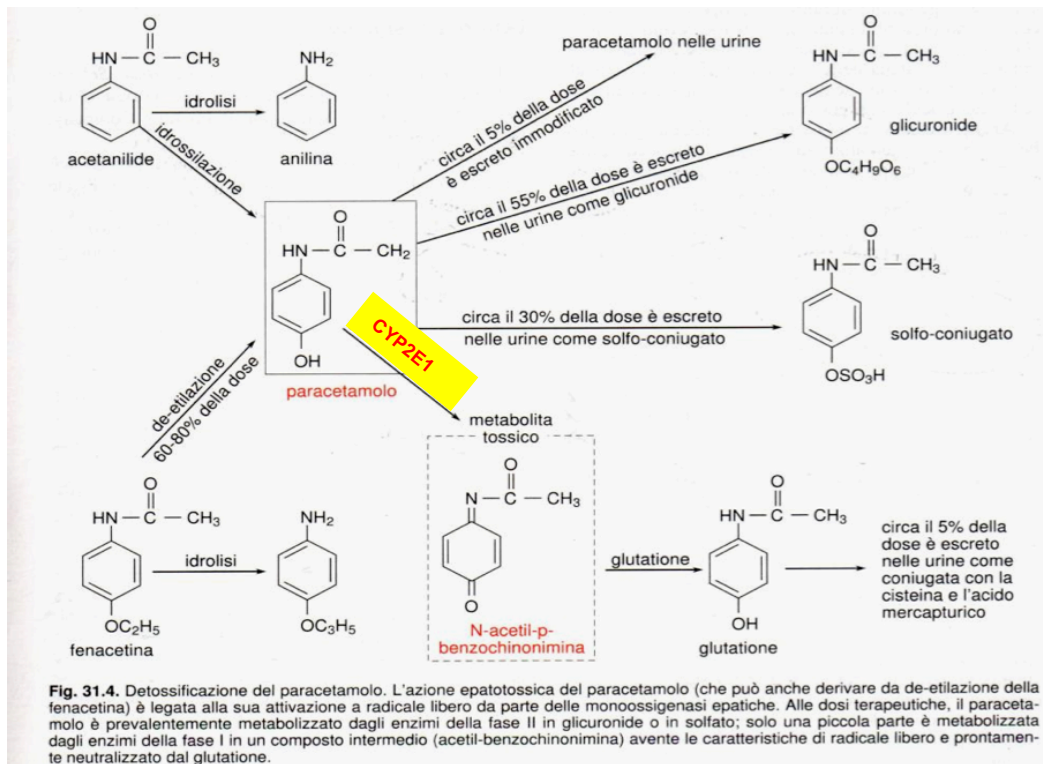
AUMENTO PERMEABILITA' a H₂O, Na⁺ &
Ca²⁺

RIGONFIAMENTO CELLULARE

STEATOSI

NECROSI

Metabolismo e tossicità del paracetamolo



EPATOTOSSICITA' da:

- LEGAME COVALENTE del METABOLITA TOSSICO
- PEROSSIDAZIONE LIPIDICA

Trattamento dell'intossicazione da acetaminofene

- N-Acetilcisteina per via orale o EV
- Carbone attivato

Se si presume che l'acetaminofene sia ancora presente nel tratto gastrointestinale => carbone attivato.

N-acetilcisteina è l'antidoto per l'intossicazione. Questo farmaco (**precursore del glutatone**), riduce la tossicità, aumentando le riserve di glutatone epatico. Previene la tossicità epatica inattivando il metabolita tossico, N-acetil-p-benzochinonimina, prima che questo danneggi le cellule epatiche.

Non reverte il danno epatico già indotto.

Intossicazione acuta da paracetamolo

Tossico un sovradosaggio orale acuto:

ADULTI $\geq 150 \text{ mg/kg}$ (circa 7,5 g) nelle 24 h

TOSSICITA' DA PARACETAMOLO: QUADRI CLINICI

FASE I (ENTRO 12--24h DALL'INTOSSICAZIONE)

Nausea, vomito, sudorazione, malessere generale

FASE II (DOPO 24-72h)

Dolore addominale quadranti superiori; inizio citolisi epatica (>AST-ALT, >Bilirubina, <AP)

FASE III (DOPO 72-96h)

Danno epatico conclamato(>>AST-ALT, >>Bilirubina,ALT, >>Bilirubina, <<AP); casi gravi:alterazione della coscienza, ipoglicemia, alterazioni della coagulazione

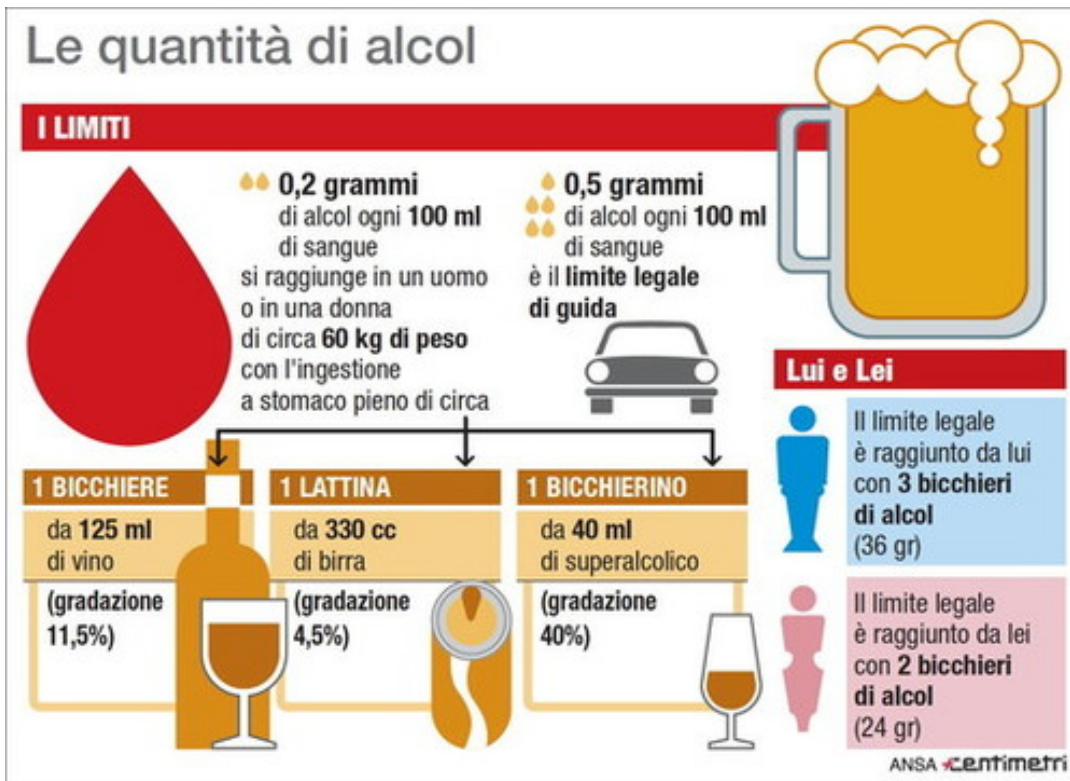
FASE IV (DOPO 5-10gg)

Risoluzione del danno epatico. Se insufficienza epatica: sepsi, CID e morte.

Danno da etanolo

Alcolemia: quantità di alcol che si ritrova nel sangue dopo l'ingestione di bevande alcoliche.

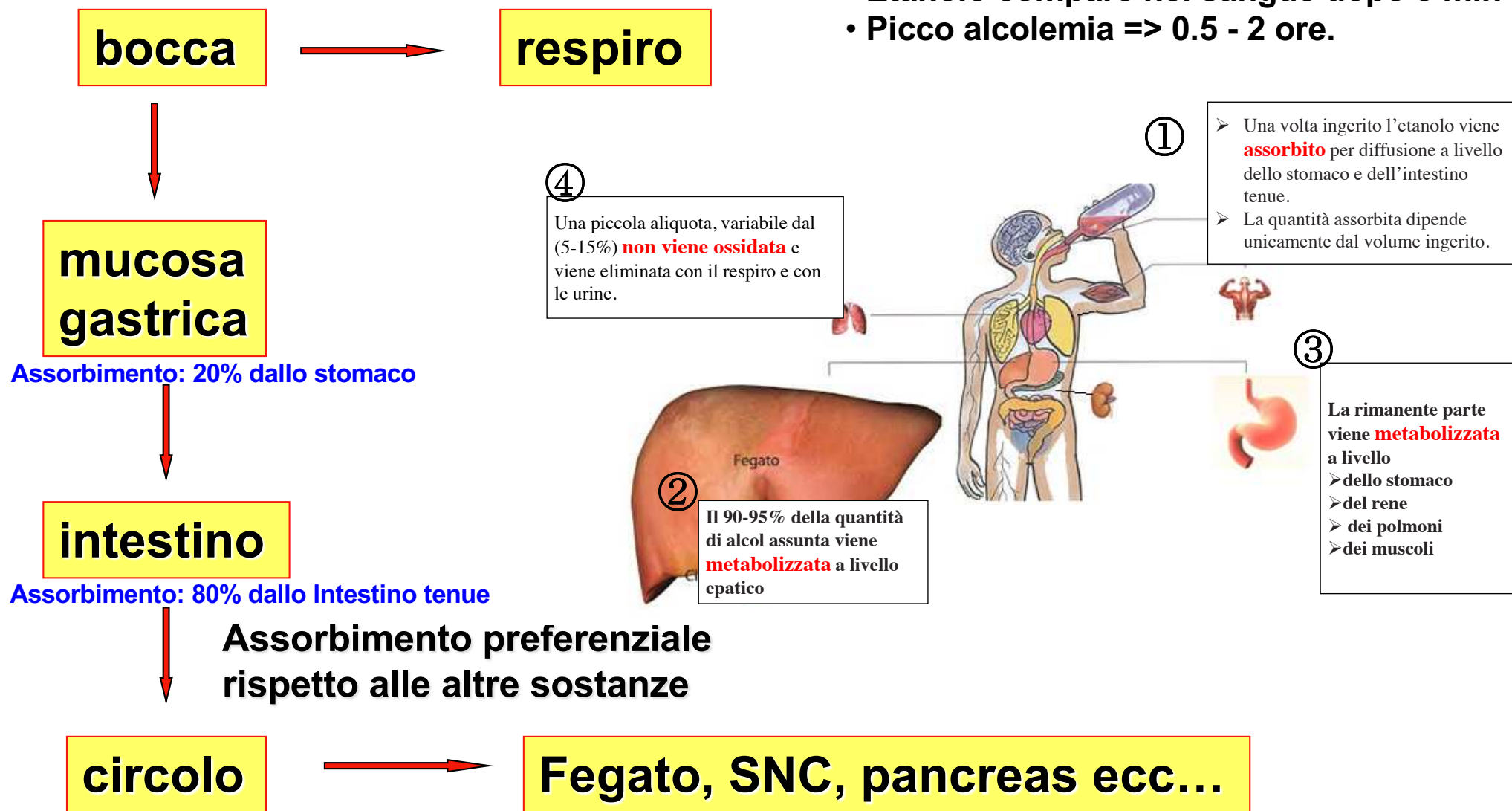
Una concentrazione di 0.2 gr ET-OH / 100 ml sangue (**0.2%**) si raggiunge in media in un adulto con l'ingestione a stomaco pieno di circa **12 grammi di alcol puro**, pari al consumo di :



QUANTITA'	ALCOLEMIA	EFFETTI
BIRRA VINO Super alcolico	0,25g/l	DISINIBIZIONE ECCITAZIONE La persona appare più espansiva e disinibita: un senso di benessere la rende più euforica e iperattiva. L'autocontrollo tende a diminuire e produce loquacità e riduzione della critica e del giudizio. L'umore cambia spesso tanto da oscillare rapidamente dall'espansività alla tristezza fino all'aggressività. Attenzione, tempi di reazione e memoria sono alterati.
	0,50g/l	IMPACCIO MOTORIO INCOERENZA LOGICA Continuando a bere alcol, i movimenti diventano sempre più impacciati e sconsiderati, la persona cammina a zig-zag e corre il rischio di inciampare e cadere. In questa fase di solito si è portati a parlare, molto ma il filo logico perde di coerenza. L'attenzione è scarsa e i tempi di reazione sono molto rallentati. Anche la vista e l'udito ne risentono.
	Da 1,0g/l	DISTURBI DELL'EQUILIBRIO E DELLA MARCIA CONFUSIONE MENTALE TORPORE Continuare a bere diventa pericoloso. Se si assumono ulteriori quantità di alcol possono comparire nausea, vomito e vertigini, la visione è alterata, mentre risultano accelerati il battito del cuore e la frequenza del respiro. La persona appare rossa, accaldata, sudata, ansimante.
Birra Un fiasco di vino Una bottiglia di SUPERALCOLICO	A 2,5g/l	
	4,0g/l	COMA Si corre il rischio, infine, di cadere in un sonno profondo che può arrivare fino al coma.

Assorbimento dell'Etanolo

- Etanolo compare nel sangue dopo 5 min
- Picco alcolemia => 0.5 - 2 ore.



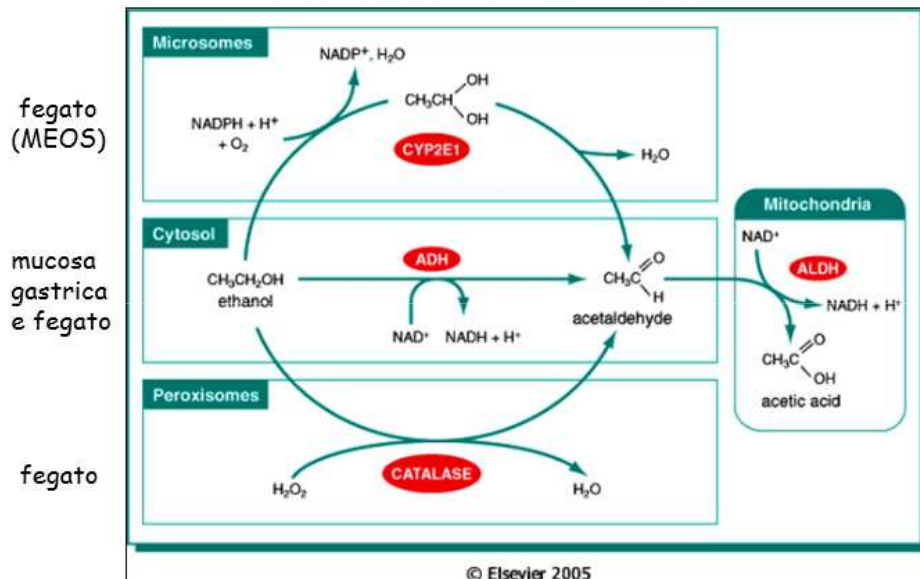
Metabolismo

FEGATO (Alcolista occasionale):

- Alcoldeidrogenasi (ADH) 90%
- Meos (CYP450 2E1) 8%
- Catalasi 2%

FEGATO (Alcolista cronico):

- Meos 50%
- Alcoldeidrogenasi (ADH) 45%
- Catalasi 5%



CYP2E1: Cytochrome p450, famiglia 2, sottogruppo E1
 MEOS: sistema microsomiale di ossidazione dell'etanolo

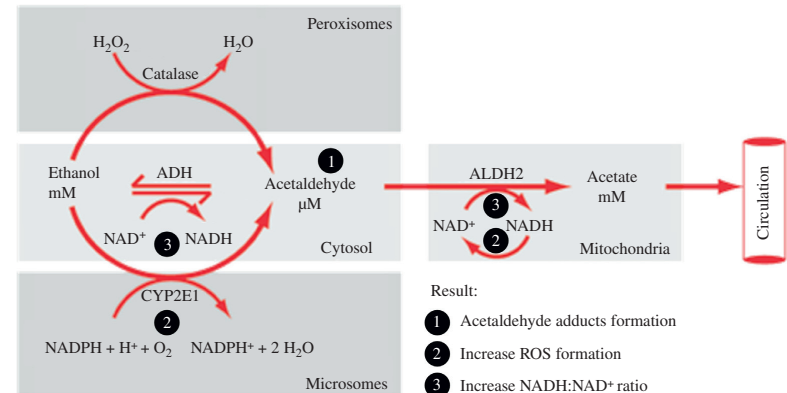


FIGURE 4.1 Oxidative pathways of alcohol metabolism. Source: From Zakhari, S. (2006). Overview: How is alcohol metabolized by the body? Alcohol Health and Research World, 29(4), 245. <https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh294/245-255.htm>.

Acetaldeide => Acetato

Ossidazione da acetaldeide ad acetato: acetaldeide deidrogenasi (ALDH)



LIFE DNATest

Intolleranze e Sensibilità Alimentari

SENSIBILITÀ ALL'ALCOL

**La salute è scritta
nel tuo DNA**

Personalizza la tua alimentazione
con un semplice test genetico



Test Genetico per la sensibilità all'alcol

GENE	VARIANTI	RS number	Nucleotide	Variazione	INTERPRETAZIONE
ALDH2	E504K (*2)	rs671	G	A	Allele A = ALDH2*2= difficoltà di conversione dell'acetaldeide in acetato in seguito all'assunzione di alcol
ADH2 ADH1B	H48R (*2)	rs1229984	A	G	GG = possibile aumentata tendenza al consumo di alcolici
ADH1C	I350V (*2)	rs698	A	G	Allele G = riduzione della capacità di metabolizzare etanolo

ALDH2 (acetaldeide deidrogenasi mitocondriale)

- ❖ Polimorfismo che ne limita l'attività => accumulo di acetaldeide causa nausea e vomito
- ❖ Bassa attività dell'ALDH2 si associa a intolleranza verso le bevande alcoliche => **Protegge dall'alcolismo.**

ADH2 (alcol deidrogenasi 2, ADH1B)

- ❖ ADH2 riduce la sua attività => Alcol assunto risulta particolarmente piacevole => **Induce all'assunzione**

ADH1C (alcol deidrogenasi tipo 1C)

- ❖ Principale enzima epatico responsabile del metabolismo dell'alcool etilico
- ❖ Si presenta in forme diverse che si riflettono in una bassa o in un'alta attività enzimatica sulla base della presenza o meno dell'allele G.

Genotipo ALDH2-AA + genotipo ADH1B-AA => protezione contro l'alcolismo

Riduzione dell'attività dell'ADH ed assunzione dell'alcol

La riduzione dell'attività dell'ADH (alcol deidrogenasi) può rendere l'assunzione di alcol particolarmente piacevole per diversi motivi:

1. Effetti Neurochimici: L'alcol può attivare i neuroni oppioidi e ridurre il controllo inibitorio sulla dopamina da parte del GABA, inducendo una sensazione di piacere e gratificazione legata al consumo di alcol.

2. Stimolazione della Dopamina: L'alcol può stimolare la secrezione di dopamina, un neurotrasmettitore coinvolto nella sensazione di piacere e ricompensa, contribuendo all'effetto positivo percepito durante l'assunzione di alcol.

3. Aumento della Serotonina: l'assunzione acuta di alcol può aumentare i livelli di serotonina, un neurotrasmettitore associato al benessere emotivo, che potrebbe contribuire alla sensazione di piacere durante il consumo di alcol.

4. Riduzione dello Stress: in alcuni casi, l'alcol può ridurre gli effetti dello stress, aumentando gli effetti sedativi e diminuendo quelli stimolanti a dosi elevate, creando un effetto rilassante che può essere percepito come piacevole.

Effetti TOSSICI dell'acetaldeide

La ridotta capacità di metabolizzare efficacemente l'acetaldeide a causa della bassa attività dell'ALDH2 può quindi causare una maggiore sensibilità agli effetti negativi dell'alcol, rendendo l'assunzione di bevande alcoliche poco piacevole per chi presenta questa condizione genetica.

Abuso di etanolo:

- Alterato metabolismo di farmaci
- Iperlipidemia
- Attivazione di carcinogeni
- Aumento catabolismo
- Alterazioni delle membrane
- Perdita di funzione delle proteine
- Perossidazione lipidica
- Inibizione della riparazione del DNA

Acetaldeide:

- Tossica a livello cellulare,
- Influenze negative su sviluppo embrionale
- Ipnotico (diplopia, vomito)
- Forma addotti con gli aminoacidi (nuovi antigeni)
- Altera lipidi (danno membrana mitocondriale)
- Substrato per la xantina ossidasi (RPS alla ri-perfusione).

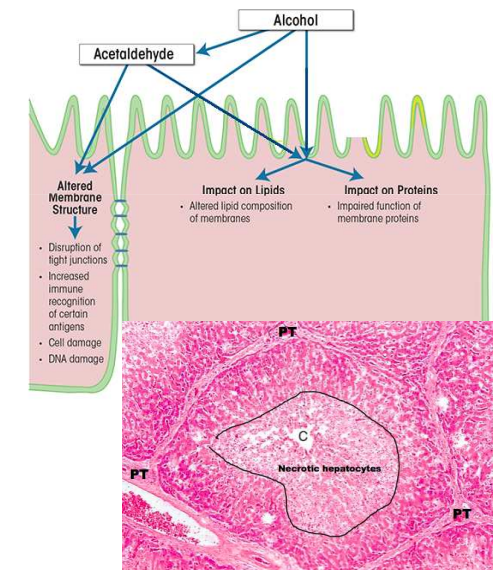
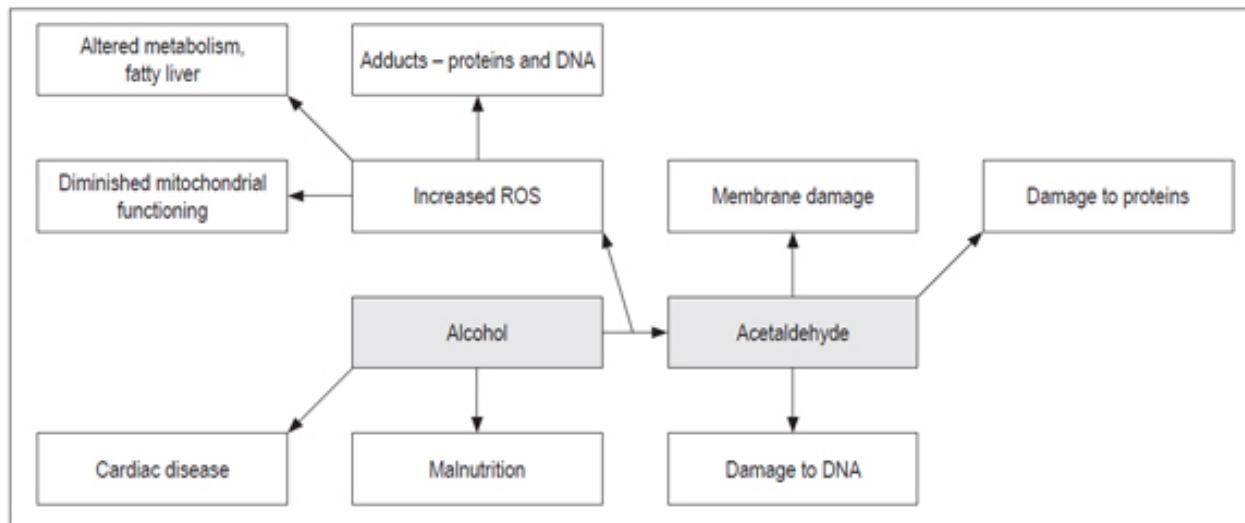
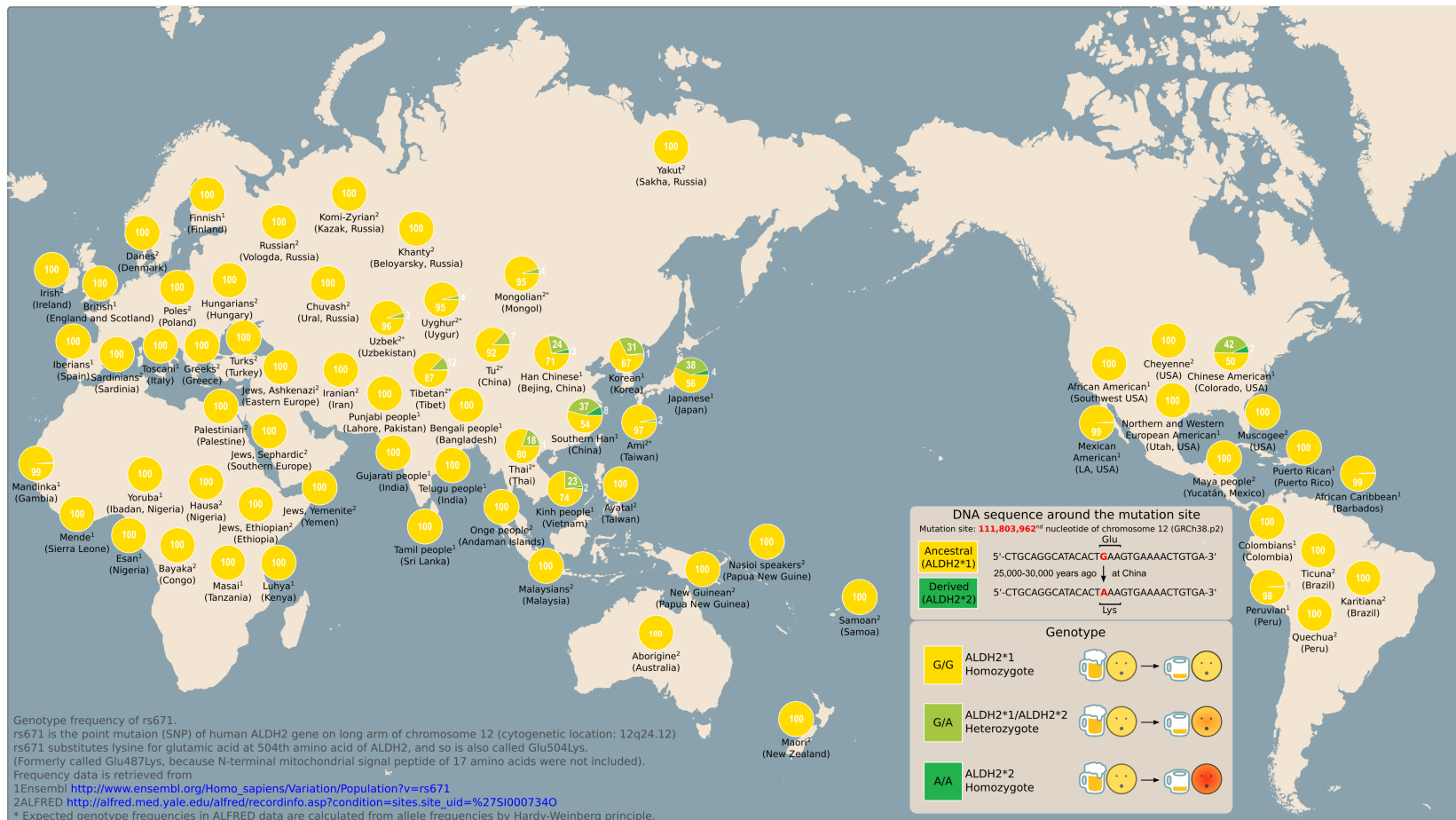


Figure 3. Toxic effects of alcohol metabolism. ROS: Reactive oxygen species

DIFFERENZE ETNICHE

SNP rs671 = ALDH2*2 = Allele "A"

- ❖ Allele **ALDH2*2** è comune in ~ **35-45% della popolazione dell'Asia Orientale** (cinesi, giapponesi, coreani e taiwanesi, ~560 milioni di asiatici, ~8% popolazione mondiale)
- ❖ Allele **ALDH2*2** è stato trovato nel **40% di alcune popolazioni del Sud America**.
- ❖ Soggetti con l'allele **ALDH2*2** sia allo stato **omozigote che eterozigote** mancano **totalmente** attività ALDH2.
- ❖ Questi individui sono sensibili all'alcol ed hanno un **rischio RIDOTTO** di sviluppare l'alcolismo.



Frequenza genotipica dello SNP rs671 nella popolazione mondiale. In giallo è rappresentato genotipo ancestrale omozigote ALDH2, in verde chiaro il genotipo eterozigote ALDH2/ALDH2*2, in verde scuro omozigote ALDH2*2

Alcol e differenze di GENERE

Uomo	ACQUA	55-65% peso corporeo
Donna	ACQUA	45-55% peso corporeo



A parità di consumo di un uomo, la concentrazione di alcol sarà più elevata nelle donne

- **Donna:** la quantità di alcol metabolizzato nello stomaco è **2-4 x inferiore a quella dell'uomo (meno ADH)**

Ciclo Mestruale:

- L'abuso di alcol può alterare il ciclo mestruale, causando irregolarità e cicli anovulatori.
- L'alcol può ridurre la produzione degli ormoni femminili, portando a insufficienza ovarica e irregolarità mestruale.

Fertilità:

- L'eccessivo consumo di alcol può ridurre la fertilità femminile, causando cicli anovulatori e aumentando il rischio di infertilità.
- L'alcol può influenzare negativamente la fertilità maschile, determinando ipogonadismo, aumento degli estrogeni e riduzione del numero di spermatozoi.

Gravidanza:

- L'assunzione di alcol durante la gravidanza può causare la sindrome feto-alcolica con ritardo di crescita, anomalie facciali e deficit intellettuali nel feto.
- Bere in gravidanza aumenta il rischio di aborto spontaneo e può provocare danni irreversibili al feto.

Contracezione:

- L'uso di contraccettivi progestinici può rallentare l'eliminazione dell'alcol e aumentare la permeabilità intestinale alle endotossine, sensibilizzando l'organismo.

Feto:

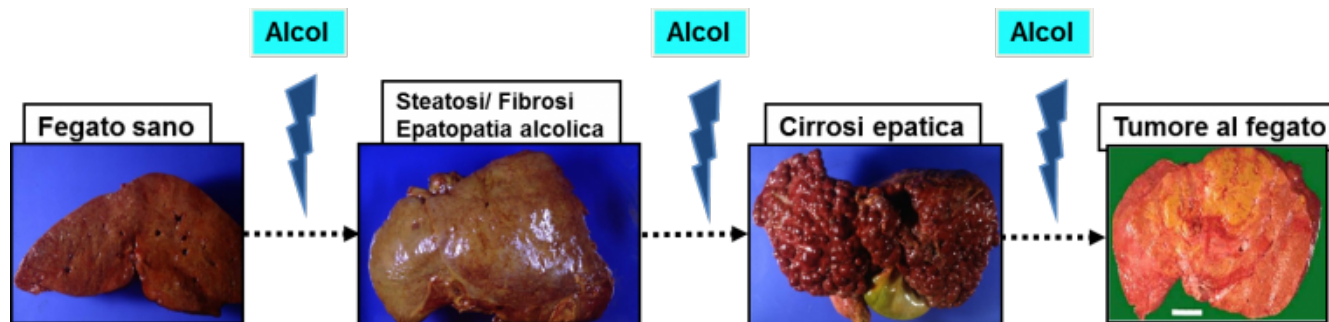
- L'esposizione alcolica durante la gravidanza può causare danni gravi al feto come ritardo di crescita, anomalie facciali e deficit intellettuali.
- Gli effetti dannosi dell'alcol sul feto dipendono dalla variabilità individuale e non sono correlati alla dose.

* https://www.fondazionegraziottin.org/it/articolo.php/La-donna-l-alcol-e-il-ciclo-della-vita-cio-che-le-donne-e-non-solo-dovrebbero?EW_CHILD=14835

* https://www.iss.it/documents/20126/2797400/Rapporto_Istisan.pdf/cdf92d8f-21c2-b2da-30a5-d7a772b312ce?t=1576432648159

Epatopatia alcolica

- ❖ **Epatopatia alcolica:** processo infiammatorio progressivo legato al consumo eccessivo di alcolici.
- ❖ Comprende tre malattie del fegato: **steatosi** (fegato grasso), **epatite alcolica** e **cirrosi epatica**.
- ❖ La causa principale è il consumo prolungato di alcol, con rischio aumentato in base alla quantità e alla durata dell'abuso.
- ❖ **Sintomi:** variano a seconda dello stadio della malattia, con manifestazioni come febbre, dolore addominale, ittero, nausea e vomito.
- ❖ **Fattori di rischio:** includono l'epatite C, l'obesità, una dieta squilibrata e una predisposizione genetica.



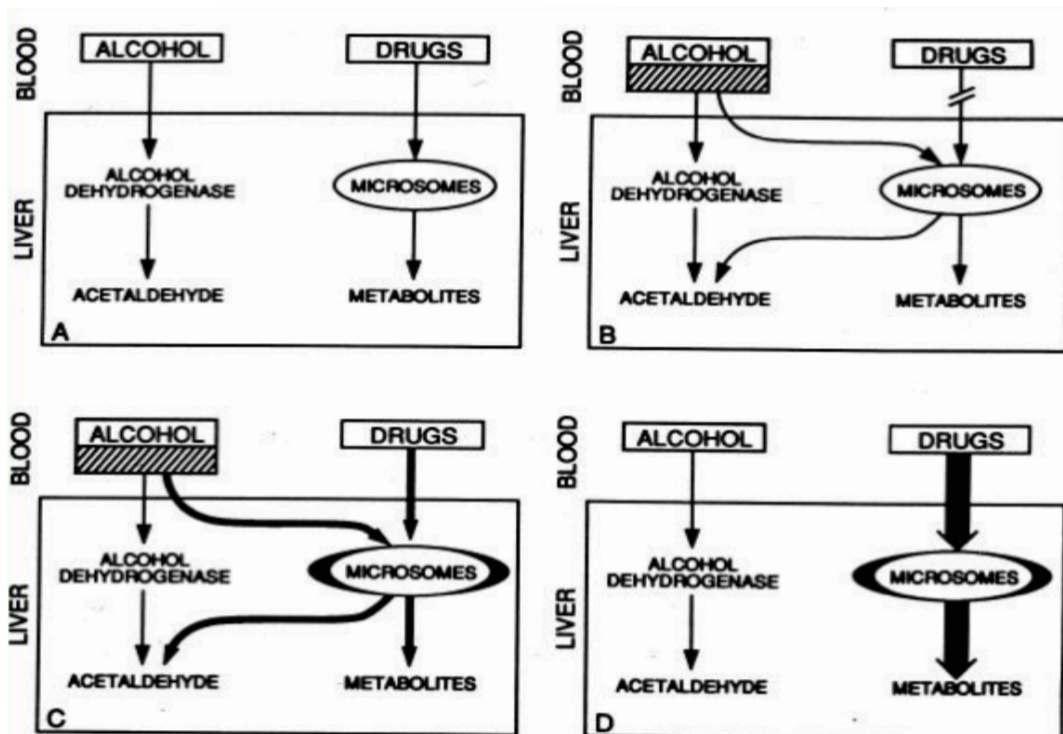
90-100% degli alcolisti sviluppano steatosi

10-35% mostrano un'epatopatia alcolica

8-20% sviluppano una cirrosi

1-2% delle cirrosi sviluppano un tumore al fegato ogni anno

Sostanze con epatotossicità aumentata in caso di abuso di etanolo



Abuso cronico di etanolo può aumentare l'epatotossicità di diverse sostanze, amplificando i danni al fegato. Alcune delle sostanze con epatotossicità aumentata in caso di abuso di etanolo includono:

- ❖ **Paracetamolo:** assunzione di alcol può aumentare il rischio di danni epatici da paracetamolo, specialmente a dosi elevate.
- ❖ **FANS:** uso concomitante di alcol e FANS può aumentare il rischio di lesioni epatiche.
- ❖ **Diabete:** tolbutamide e il clorpropamide, possono avere un'epatotossicità aumentata in presenza di alcol.
- ❖ **Statine:** possono causare danni epatici, specialmente se assunte insieme all'alcol.
- ❖ **Altri farmaci:** Alcuni antibiotici, antidepressivi e farmaci per il trattamento delle malattie mentali possono avere un'epatotossicità aumentata in presenza di alcol.

Induzione del **MEOS** determina anche:

- **alterazioni del metabolismo dei farmaci**
- Inattivazione di vitamine avitaminosi (es. vit B1, associata a gravi alterazioni mentali)
- Inattivazione ormonale → ginecomastia da estrogeni prodotti dal metabolismo del testosterone
- Suscettibilità ai carcinogeni attivati dal MEOS => insorgenza di tumori.

Marcatori di danno epatico da alcol

I marcatori di danno epatico da alcol sono utilizzati per valutare la funzionalità epatica e identificare eventuali danni al fegato causati dall'abuso di alcol. Alcuni dei principali marcatori di danno epatico da alcol includono:

- 1. Alanina aminotransferasi (ALT):** È un enzima che si trova principalmente nel fegato. Livelli elevati di ALT nel sangue possono indicare danni al fegato, inclusi quelli causati dall'alcol.
- 2. Aspartato aminotransferasi (AST):** Analogamente all'ALT, l'AST è un enzima presente nel fegato e in altri tessuti. Livelli elevati di AST nel sangue possono essere indicativi di danni epatici, compresi quelli causati dall'abuso di alcol.
- 3. Gamma-glutamil transferasi (GGT):** Questo enzima è presente nel fegato e in altri tessuti. Livelli elevati di GGT nel sangue sono spesso associati all'assunzione eccessiva di alcol e possono indicare danni al fegato.
- 4. Bilirubina:** La bilirubina è un pigmento giallo prodotto dalla rottura dei globuli rossi vecchi nel fegato. Livelli elevati di bilirubina possono essere indicativi di problemi epatici, inclusi quelli causati dall'alcol.
- 5. Fosfatasi alcalina (ALP):** Questo enzima è presente in diversi tessuti, inclusi il fegato e le ossa. Livelli elevati di ALP possono essere indicativi di problemi al fegato, tra cui danni causati dall'abuso di alcol.
- 6. Albumina:** È una proteina sintetizzata dal fegato. Livelli bassi di albumina nel sangue possono essere indicativi di problemi epatici, inclusi quelli causati dall'alcol.

Gli **esami di laboratorio** possono essere suddivisi in:

ROUTINARI: GGT = più sensibili e meno specifici; MCV/GGT+MCV = meno sensibili e più specifici; AST/ALT/Acido urico, trigliceridi, urea = meno sensibili e meno specifici .

NON ROUTINARI: più utilizzati = CDT; meno utilizzati = 5-HTLO/ Beta esosaminidasi / Malonildialdeide / Dollicolo urinario.

Attualmente non è disponibile un singolo esame di laboratorio ideale con alta specificità e sensibilità. Pertanto è meglio associare più marker biologici per ottenere indicazioni più accurate.

GGT: GAMMA-GLUTAMIL TRASFERASI

Risulta essere un test di primo livello nella diagnosi di consumo di alcol. La GGT sierica che aumenta per un meccanismo di induzione enzimatica indipendentemente dalla presenza o meno di danno epatico alcol-correlato.

Emivita: è compresa tra 14 e 26 giorni, il livello si regolarizza dopo 4-5 settimane di astensione dall'uso di bevande alcoliche.

Falsi positivi: pancreatite, diabete, obesità, disturbi cardiovascolari, ipertensione, azione enzimoinducente di alcuni farmaci (barbiturici, antiepilettici, anticoagulanti).

Sensibilità: maggiore negli uomini, 20-50% nei consumatori a rischio, 60-90% nell'alcolismo cronico

Specificità: 11-85%

MCV: VOLUME CELLULARE MEDIO

L'aumento dell'MCV riscontrabile negli alcolisti è secondario sia all'azione tossica diretta dell'acetaldeide sulla replicazione dei precursori degli eritrociti a livello midollare, sia all'interferenza esercitata dall'etanolo sull'assorbimento intestinale di acido folico e vit. B12.

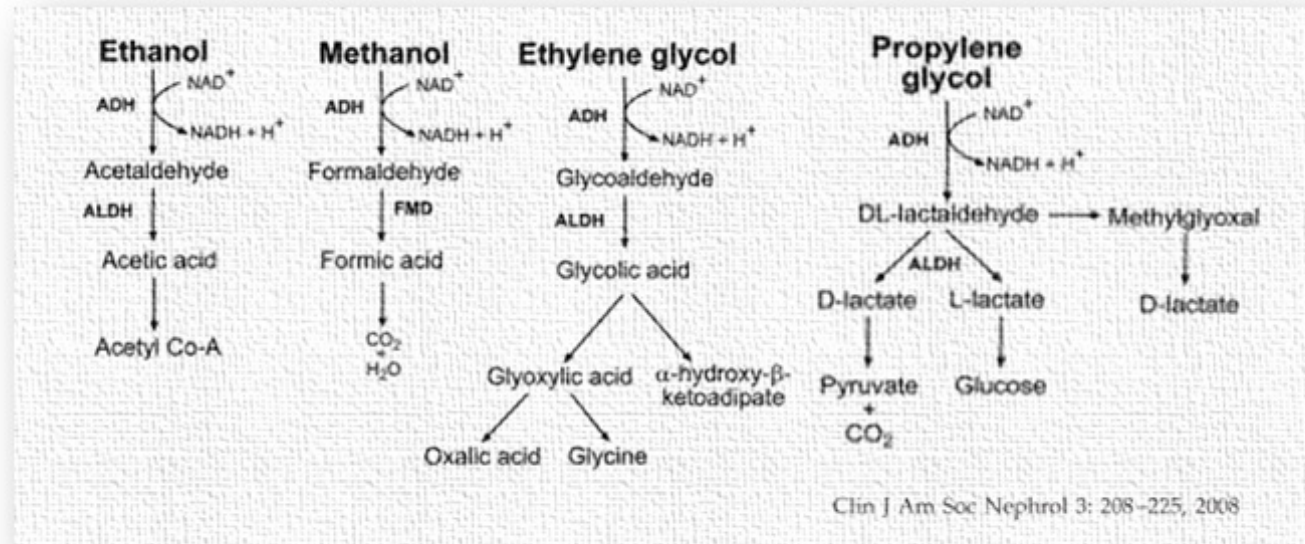
Emivita: circa 3 mesi dopo la completa astensione dall'uso di bevande alcoliche.

Falsi positivi: carenza di folati, vit. B12, patologie epatiche non alcol-correlate, ipotiroidismo, tabagismo.

Sensibilità: maggiore nelle donne (40%), 20-30% nei consumatori a rischio, 40-50% nell'alcolismo cronico

Specificità: 94%

Oltre l'Etanolo...



Fragolino: vino rosso frizzante prodotto dall'uva fragola

Quest'uva appartiene alla specie *Vitis labrusca* (Uva Fragola o Isabella) introdotta dagli USA per combattere la fillossera.

Questi vini hanno alta produttività, basso costo (non necessitano di tutti gli antiparassitari e concimi richiesti invece dalla *Vitis vinifera*) ma hanno una qualità minore (?).

Unione Europea ha vietato la vinificazione dell'uva labrusca.

- contenuti di **tannino** tossici
- contenuti di **metanolo** tossici

ANTIDOTO

Fomepizolo (4-metilpirazolo): inibitore antagonista competitivo ADH.

Impedisce la trasformazione del **metanolo a formaldeide ed acido formico**, del **glicole etilenico ad acido ossalico, glicolico, formico**, e la stessa metabolizzazione dell'**etanolo ad acetaldeide**.

PS **Disulfiram e Cefoperazone:** inibitori ALDH. Accumulo di acetaldeide nel sangue => palpitazioni, cefalea, vomito, etc...

Meccanismi del Danno cellulare **IRREVERSIBILE**

- **Alterazioni Mitocondriali irreversibili**
 - ✓ Blocco del trasporto degli elettroni
 - ✓ Perdita della permeabilità selettiva della membrana
 - ✓ Deplezione di ATP
 - ✓ Alterazione permanente delle pompe di membrana
- **Danno alle membrane**
 - ✓ Attivazione delle Fosfolipasi Calcio-dipendenti
- **Danno al citoscheletro mediato dalle proteasi attivate**
- **Denaturazione delle proteine intracellulari**

REVERSIBLE CELL INJURY		
VERSUS		
IRREVERSIBLE CELL INJURY		
Characteristic	Reversible Cell Injury	Irreversible Cell Injury
Adaptive Response from Cell	Adaptive response of cell is intact and in balance or better than cell injuries.	Adaptive response from cell has been exceeded by cell injuries
Cell Membrane Function	Sodium-potassium pumps malfunction, resulting in loss of homeostasis of fluids and ions	Cell membrane starts to degrade, including organelle membranes, releasing enzymes
Global Cellular Response	Swelling, increase fat storage	Loss of cellular permeability, chemical absorption and toxin formation
Mitochondrial Changes	Swelling, rarefaction, and accumulation of phospholipid rich densities	Swelling, leakage of Cytochrome C into cell cytoplasm, calcification
Nucleus/Chromatin Response	Aggregation of fibular elements in the nucleus	Dissolution of chromatin

Difference Between .net

**Dopo il Danno
irreversibile...
...la Morte
cellulare**



Dopo il Danno (irreversibile)...la Morte (cellulare)

	Necrosis <i>(uncontrolled cell death)</i>	Apoptosis <i>(programmed cell suicide)</i>
Size	Cellular swelling	Cellular shrinkage
	Many cells affected	One cell affected
Uptake	Cell contents ingested by macrophages	Cell contents ingested by neighbouring cells
	Significant inflammation	No inflammatory response
Membrane	Loss of membrane integrity	Membrane blebbing, but integrity maintained
	Cell lysis occurs	Apoptotic bodies form
Organelles	Organelle swelling and lysosomal leakage	Mitochondria release pro-apoptotic proteins
	Random degradation of DNA	Chromatin condensation and non-random DNA degradation

- **Necrosi:** Somma delle alterazioni morfologiche associate con la morte dei tessuti viventi
- Bilancio tra la **denaturazione** delle proteine e la **degradazione enzimatica** (Autolisi ed Eterolisi)
- **Richiede ore per essere visibile** (4 - 12h dopo un infarto al Miocardio)

MORFOLOGIA

- ✓ **Rigonfiamento cellulare** (Degenerazione vacuolare)
- ✓ **Aumento della eosinofilia citoplasmatica**
- ✓ **Alterazioni della membrana plasmatica** (vescicolazione, alterazione dei microvilli, allargamento delle giunzioni intercellulari)
- ✓ **Alterazioni nucleari** (picnosi, cariolisi)

Dalla degradazione di componenti cellulari


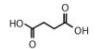




DAMPs (danger-associated molecular pattern molecules)

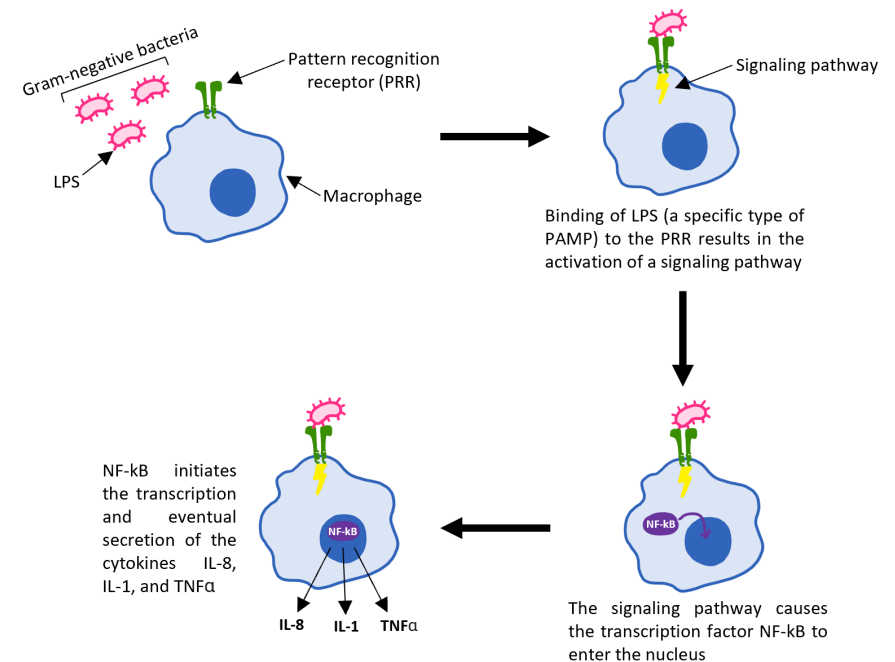
- Molecole della cellula ospite che possono iniziare e perpetuare una risposta infiammatoria.

Proteine citoplasmatiche, nucleari, frammenti di DNA, nucleotidi, nucleosidi che rilasciati nello spazio extracellulare, in un ambiente ossidante, vengono denaturate e divengono DAMPs.

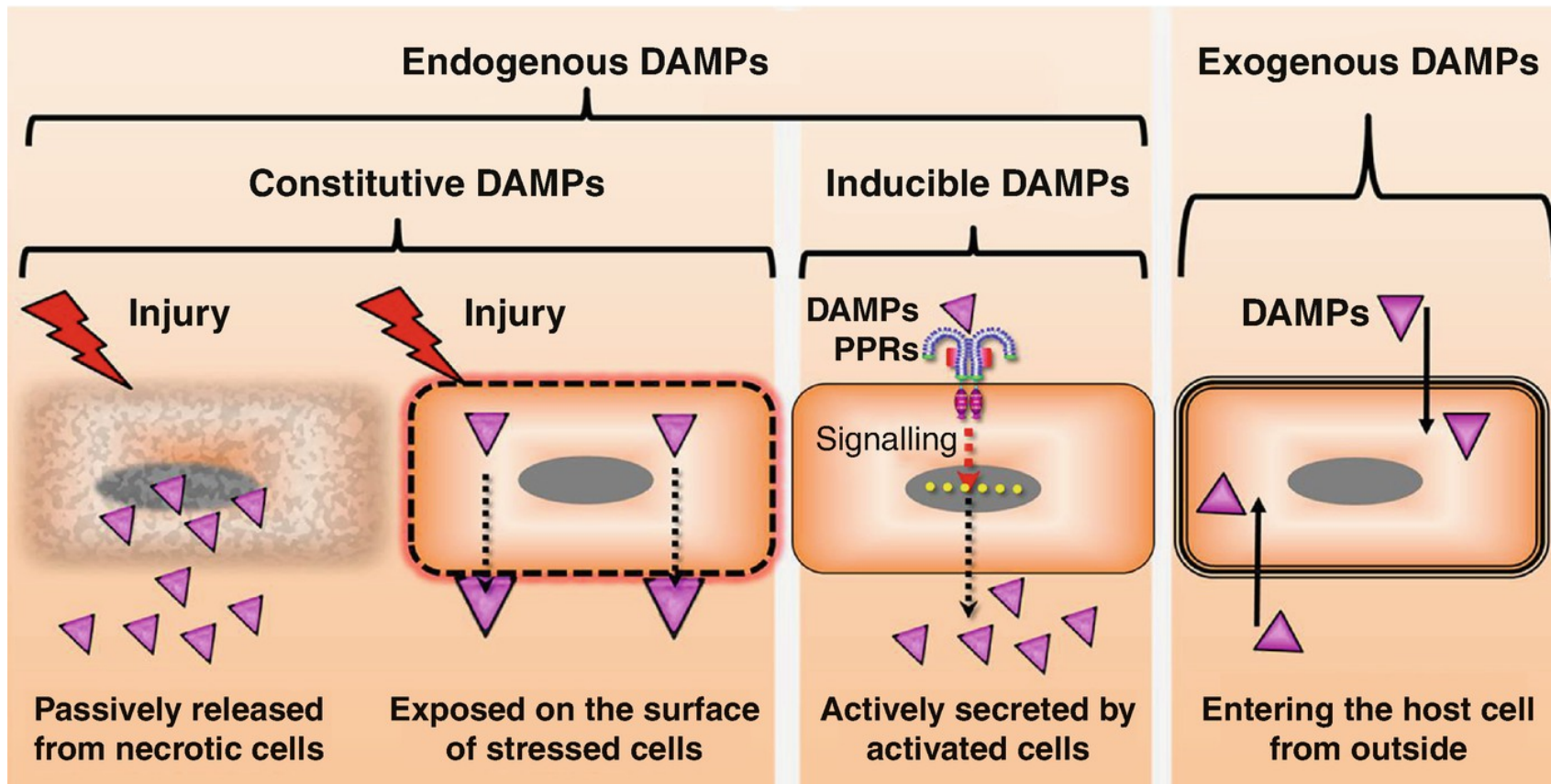
PAMPs (patogen-associated molecular pattern molecules)

- Molecole di che possono iniziare e perpetuare la risposta infiammatoria indotta questa volta da un organismo patogeno infettivo

DAMP	Mechanism
 ATP	Extracellular ATP signals through P2XR to induce inflammasome activation, apoptosis and ROS.
 Succinate	Secretion of succinate triggers pro-inflammatory differentiation of T lymphocytes.
 Cardiolipin	Translocation of cardiolipin to the OMM is associated with increased apoptosis and autophagy.
 N-formyl peptides	Extracellular N-formyl peptides act as chemoattractants of neutrophils via FP receptors.
 Mitochondrial DNA	Extra-mitochondrial mtDNA is detected by different PRR.
 TFAM	TFAM is recognised by RAGE, which guides TFAM-mtDNA complexes to the endosomal pathway.



Classificazione dei DAMPs



Land W.G. (2018) Prologue: About DAMPs, PAMPs, and MAMPs. In: Damage-Associated Molecular Patterns in Human Diseases. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-78655-1_11

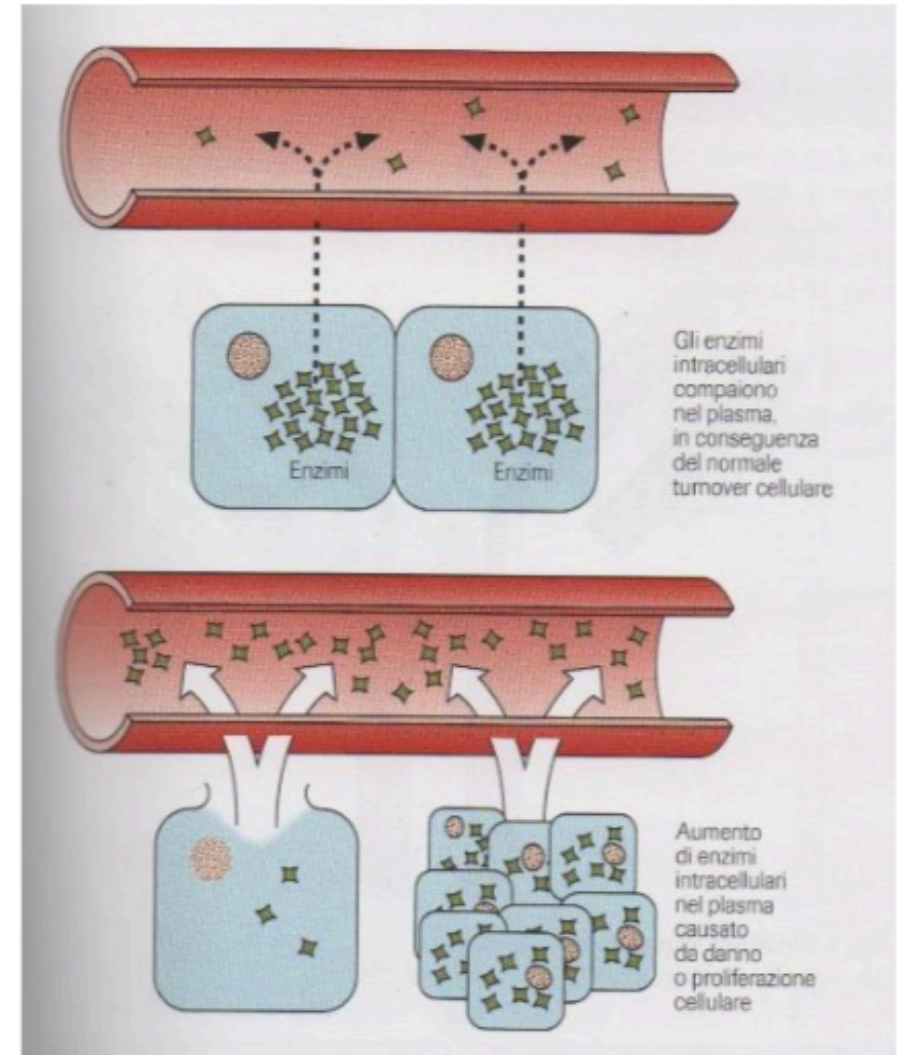
Un primo approccio per ordinarli in 4 categorie principali consiste nel definirli come **DAMP endogeni ed esogeni**.

DAMP endogeni sono ulteriormente suddivisi in:

- ❖ DAMP **costitutivi** rilasciati passivamente
- ❖ DAMP di **membrana cellulare**
- ❖ DAMP **inducibili** secreti attivamente

Marcatore del danno cellulare

- ❖ Tutti gli stati di sofferenza cellulare sono accompagnati spesso da alterazioni nei livelli plasmatici di proteine varie (aumenti-diminuzioni)
- ❖ Gli enzimi vengono rilasciati dalle cellule lese o avviate a processo di danno irreversibile. Aumentano nel sangue:
 - Turnover cellulare
 - Lesione di una cellula sana
 - Proliferazione cellulare
 - Aumento della sintesi dell'enzima all'interno di una cellula
 - Induzione dell'enzima da parte di alcuni farmaci
- ❖ Tanto più grave è la lesione alla membrana plasmatica => tanto più facilmente passeranno in circolo enzimi/proteine cellulari (=> interstizio => linfa>sangue)
- ❖ CLEARANCE degli enzimi plasmatici
 - Filtrazione glomerulare (per proteine di piccole dimensioni)
 - Rimozione da parte del sistema reticolo endoteliale del fegato (es cellule Kupfer) (per endocitosi recettore-mediata)



Marcatore del danno cellulare

Marker aspecifici

- Indicatori di danni tissutali assolutamente non circoscrivibili ad un tessuto specifico (lattato-deidrogenasi).

Marker poco specifici

- Indicatori di danni tissutali circoscritti a un gruppo di organi o tessuti, che però non consentono di identificare e isolare un organo/tessuto particolare (Mioglobina e creatin kinasi, marcatori di danno muscolare generico).

Marker specifici

- Indicatori di danno tissutale specifico. Esempio: troponine cardiache; isoenzimi organo-specifici (CK-MM = muscolo scheletrico; CK-BB = muscolo liscio)

Marcatori del danno cellulare: Danno epatico

Danno epatocellulare acuto: epatite virale acuta (AST, ALT)

Danno epatico colestatico: la colestasi è la soppressione del flusso biliare da ostruzione dei dotti biliari o da epatiti / cirrosi (ALP, GGT)

Danno epatocellulare cronico: epatiti croniche virali o autoimmuni. Tumori.

Danno epatocellulare alcolico: il danno epatico su base alcolica è associato sia con alcolismo acuto che cronico

FOSFATASI ALCALINE (ALP) sono sialoproteine localizzate principalmente sulla membrana cellulare. Esistono isoenzimi (ALP epatica 60%; ALP biliare; ALP ossea 30%; ALP placentale; ALP duodenale)

Valori di riferimento: 90-190 U/I per gli uomini e 85-165 U/I per le donne; bambini 110-700 U/I

gamma-GT (gamma-glutamyltranspeptidasi)

Enzima contenuto a livello microsomiale in molti tessuti: fegato, intestino tenue, milza, pancreas e reni.

Valori di riferimento: 1-30 U/I per gli uomini e 1-20 U/I per le donne

TRANSAMINASI GOT o AST

transaminasi glutamico-ossalacetico che in sigla si definisce GOT oppure AST (aspartato transferasi).

Presente nel fegato e viene analizzato per studiare le condizioni di questo organo, ma anche per valutare eventuali lesioni del muscolo cardiaco oppure alterazioni di quei muscoli che coordinano i movimenti dello scheletro.

Valori di riferimento <40-45 U/I negli adulti e fino a 80 U/I nei bambini

TRANSAMINASI GPT o ALT

transaminasi glutamico piruvico in sigla GPT oppure ALT (alanino amino transferasi); le transaminasi GPT danno la esatta valutazione della gravità dell'alterazione del fegato.

Valori di riferimento: 10-40 U/I per gli uomini e 5-35 U/I per le donne.

MARCATORI BIOCHIMICI SIERICI DELLA FUNZIONALITA' EPATICA

- 1) Bilirubina
- 2) Amminotranferasi (AST e ALT)
- 3) Fosfatasi Alcalina (ALP)
- 4) Gamma-glutamyl transpeptidasi (γ -GT)
- 5) Albumina e Tempo di protrombina

Per la diagnosi di:

- **Ostruzioni del tratto biliare (colestasi) (A , C, D)**
- **Danno acuto epatocellulare (B e D)**
- **Insufficienza epatica cronica (E)**

Tabella 9.1 Principali enzimi di importanza clinica

Enzima (sigla)	Principale origine dell'enzima presente nel sangue	Principali applicazioni cliniche
Alanina amminotransferasi (ALT)	Fegato	Danno epatico parenchimale
Amilasi (AMY)	Ghiandole salivari, pancreas	Malattie pancreatiche
Aspartato amminotransferasi (AST)	Cuore, fegato, muscolo scheletrico, eritrociti	Danno epatico parenchimale
Creatinchinasi (CK)	Muscolo scheletrico, cuore	Malattie muscolari
γ -glutamyltransferasi (GGT)	Fegato, pancreas, rene	Danno epatobiliare
Fosfatasi alcalina (ALP)	Fegato, osso, mucosa intestinale, placenta	Danno epatobiliare, malattie ossea
Lattato deidrogenasi (LDH)	Cuore, eritrociti, linfonodi, muscolo scheletrico, fegato	Anemie emolitiche e megaloblastiche, leucemia e linfomi, neoplasie
Lipasi pancreatici	Pancreas	Malattie pancreatiche

Marcatori del danno cellulare: Danno cardiaco

Infarto al miocardio: risultato di una sequenza di eventi che spesso si sviluppa nell'arco di diversi anni (placche aterosclerotiche). Non si hanno aumenti significativi di marcatori durante tale processo. Si alterano i valori dei marcatori in seguito all'infarto acuto

Creatin Chinasi (CK): esistono tre isoenzimi (MM, MB, BB). Da seguire per infarto miocardico CK-MB
Valori di riferimento: 10-80 UI/l per gli uomini e 10-70 UI/l per le donne; lattanti 17-134 UI/l

Lattato-deidrogenasi (LDH)

Enzima contenuto nel citosol di molte cellule, importante per la glicolisi. Nel sangue compare da 6 a 12 ore post infarto miocardico, con picco a 24-60 ore. Si normalizza dopo 7-15gg

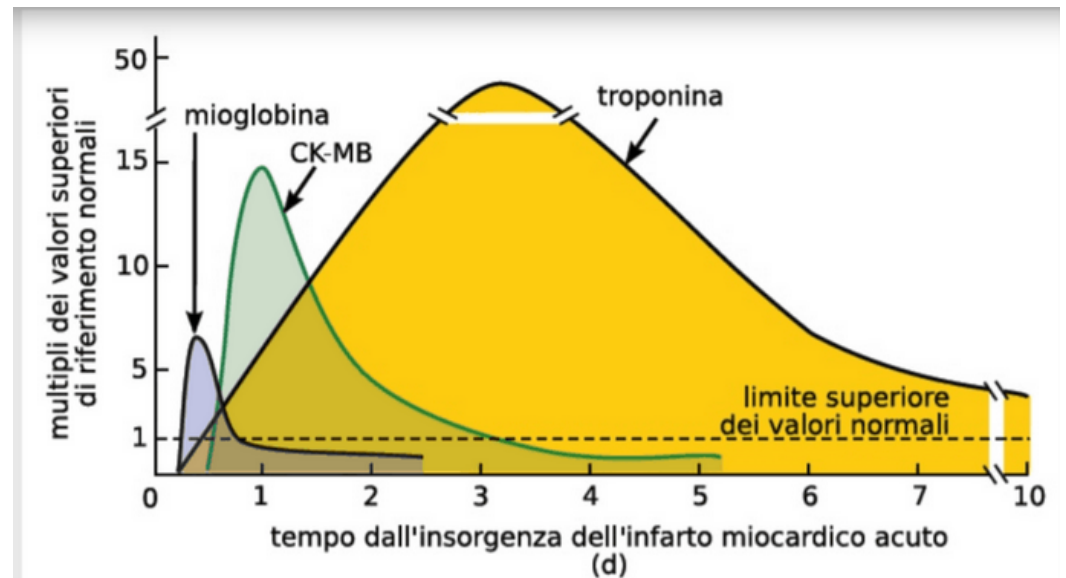
Valori di riferimento: 120-240 UI/l per gli adulti e 150-785 UI/l per i neonati.

Mioglobina

Presente nella muscolatura scheletrica e nel miocardio. Marcatore non organo specifico. Aumenta nel sangue già dopo 2 ore dall'infarto.
Valori di riferimento <70 µg/l negli adulti.

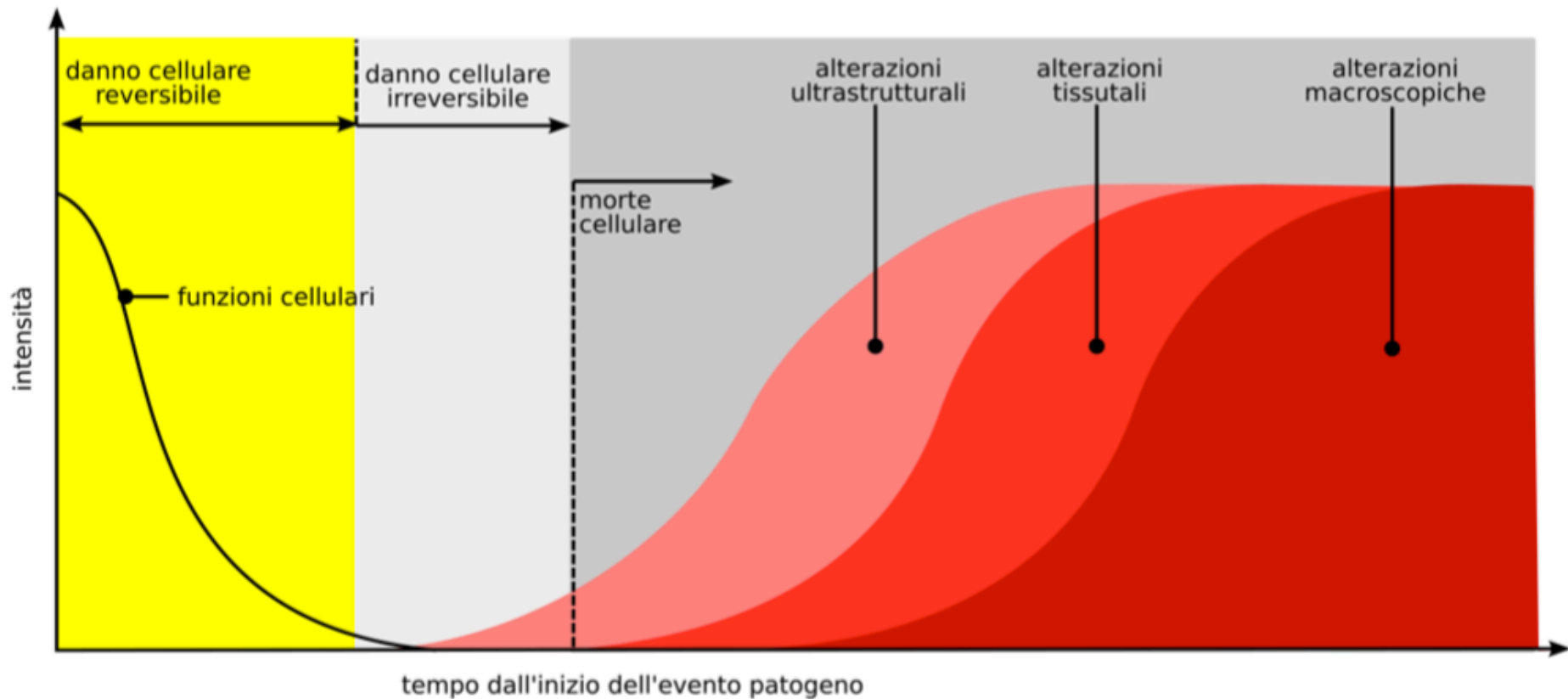
Troponina

Localizzata nei filamenti dei muscoli striati (composta da tre forme isotipiche). Troponina T (cTnT); Troponina I (cTnI); Troponina C (TnC). cTnT e cTnI sono **markers di MI migliori della CK-MB. Restano in circolo 7 e 10gg dopo evento**



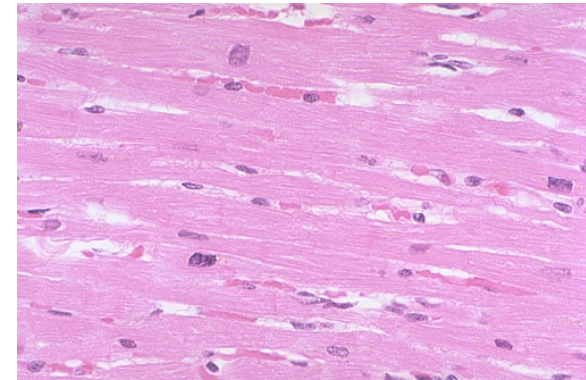
Tipi di Necrosi

- COAGULATIVA
- COLLIQUATIVA
- CASEOSA
- ENZIMATICA DEL GRASSO
- GANGRENOSA
- FIBRINOIDE



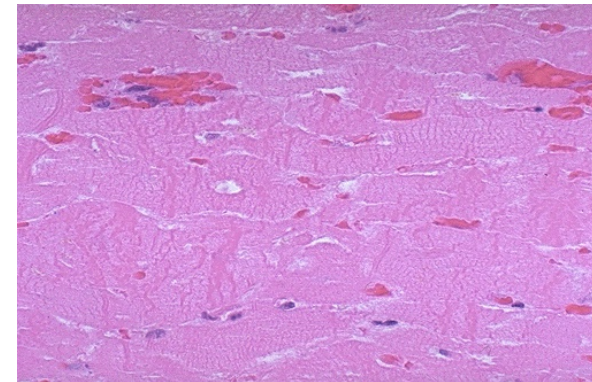
Necrosi Coagulativa

- ❖ Si verifica in un **ambiente povero di ossigeno** e la **coagulazione delle proteine** preserva la forma generale delle cellule e la solidità del tessuto.
- ❖ È causata dall'arresto del flusso sanguigno (**ischemia**) dovuto all'ostruzione di un vaso, portando alla **conservazione iniziale della struttura del tessuto** seguita dall'eliminazione dei detriti cellulari.
- ❖ L'**area di necrosi coagulativa conseguente all'ischemia è chiamata infarto** e si presenta pallida, grigiastra, con cellule prive di nucleo ma con struttura del tessuto ancora presente.
- ❖ Esempi: **infarto del miocardio, del rene e del fegato. Esposizione ad acidi forti.**



Miocardio normale

Infarto al Miocardio acuto



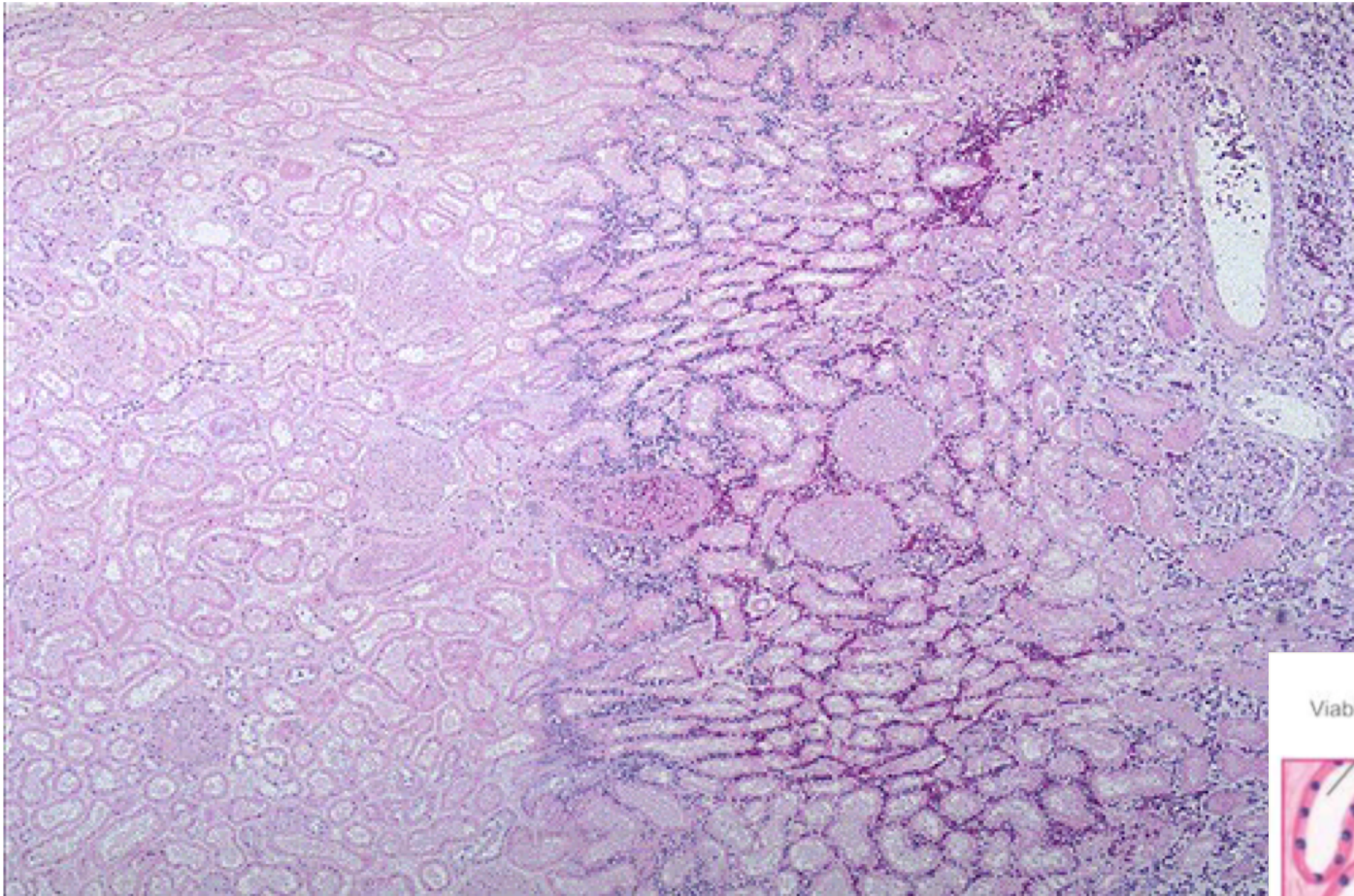
✓ Alterazioni citoplasmatiche

- **Prevalenza della denaturazione delle proteine citoplasmatiche (albume uovo sodo) -> Eosinofilia**
- **Omogenizzazione del citoplasma**
- **Perdita delle strie intercalari muscolari**

✓ Alterazioni nucleari

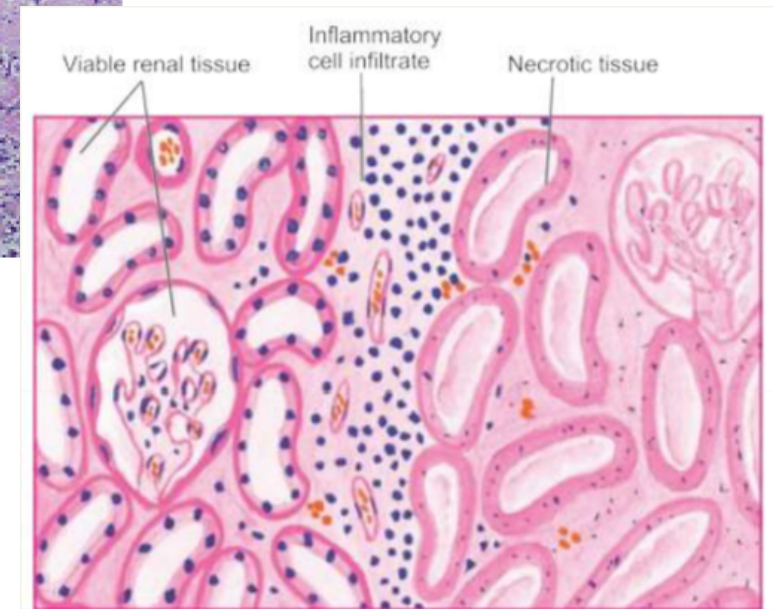
- **Aggregazione della cromatina, seguita dalla sua redistribuzione lungo la membrana nucleare**
- **Picnosi**
- **Cariolisi**

Necrosi Coagulativa



Infarto Renale

Notare la perdita del nucleo ed il mantenimento dell'architettura tissutale

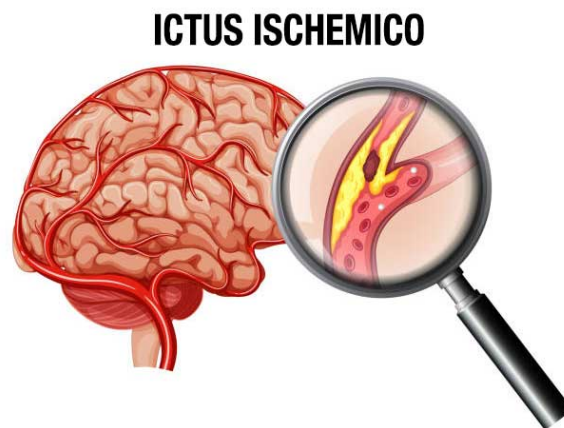
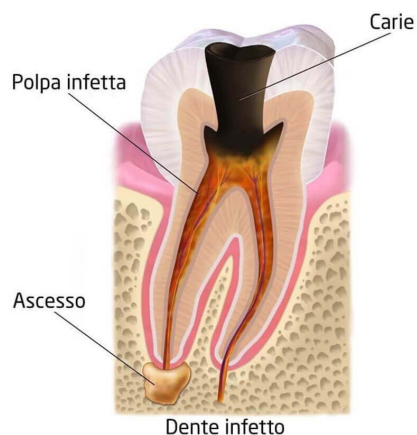


Necrosi Colliquativa

- ❖ Si manifesta come una **massa molle e liquefatta di tessuto morto**.
- ❖ L'aspetto microscopico mostra una **perdita completa dell'architettura tissutale**, con frammentazione delle cellule e presenza di detriti cellulari.
- ❖ Spesso **associata a infezioni batteriche** o **infiammazioni intense**.
- ❖ Il processo di liquefazione è dovuto alla liberazione di **enzimi lisosomiali che digeriscono le cellule morte**.
- ❖ Può verificarsi in vari organi, ma è particolarmente comune in contesti di infezione, come gli **ascessi**.
- ❖ La necrosi colliquativa può portare alla formazione di cavità piene di liquido, che possono ulteriormente espandersi e causare danni tissutali estesi.
- ❖ Il trattamento di solito coinvolge il drenaggio dell'area infetta e l'uso di antibiotici per combattere l'infezione sottostante.

Necrosi Colliquativa

- ❖ **Ascessi:** Raccolte di pus che si formano come risultato di infezioni batteriche. Il tessuto necrotico all'interno dell'ascesso si liquefa, creando una cavità piena di pus.
- ❖ **Infarto cerebrale:** In seguito a un'occlusione dei vasi sanguigni nel cervello, l'area colpita può subire necrosi colliquativa, con il tessuto cerebrale che si liquefa.
- ❖ **Gangrena umida:** Si verifica quando i tessuti morti sono contaminati da batteri e si verifica un'abbondante liquefazione del tessuto necrotico. Questo si osserva spesso negli arti inferiori in seguito a lesioni gravi o malattie vascolari.
- ❖ **Polmonite:** In alcune forme gravi di polmonite, il tessuto polmonare può subire necrosi colliquativa a causa dell'infiammazione e dell'infezione batterica, formando aree di tessuto liquefatto nei polmoni.



- ❖ Presenta una consistenza "**caseosa**", simile al formaggio morbido.
- ❖ Caratterizzata dalla formazione di una **massa granulare e di colore bianco o giallastro**.
- ❖ Può essere accompagnata da una **reazione infiammatoria circostante**.
- ❖ Spesso associata a infezioni granulomatose croniche, come la tubercolosi.
- ❖ La necrosi caseosa è tipicamente associata a infezioni granulomatose croniche, in cui il sistema immunitario cerca di isolare e contenere l'agente patogeno, ma il tessuto necrotico persiste.

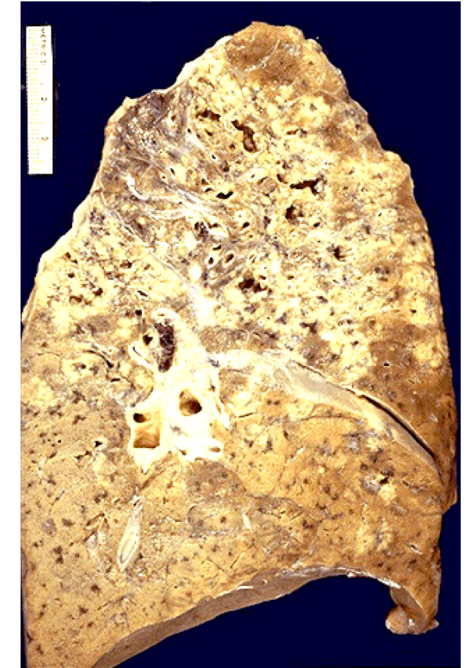
Esempi:

1. Tubercolosi: uno dei principali esempi di necrosi caseosa. Nei pazienti con tubercolosi polmonare, il tessuto infetto dal **Mycobacterium tuberculosis** può subire necrosi caseosa, formando aree di tessuto granulare bianco-giallastro all'interno dei granulomi tubercolari.

2. Criptococcosi: 'infezione fungina sistemica causata da **Cryptococcus neoformans o Cryptococcus gattii**. In alcuni casi, il tessuto infetto può subire necrosi caseosa, con la formazione di masse granulari simili al formaggio morbido.

3. Blastomicosi: infezione fungina sistemica causata da **Blastomyces dermatitidis**. La necrosi caseosa può svilupparsi in alcune lesioni cutanee o polmonari associate a questa infezione.

Necrosi Caseosa



Tubercolosi pomonare

Necrosi Enzimatica del Grasso

- ❖ Coinvolge la **rottura dei trigliceridi all'interno delle cellule adipose**.
- ❖ Le lipasi, enzimi che idrolizzano i lipidi, giocano un ruolo chiave nella sua patogenesi.
- ❖ Produce **acidi grassi liberi che reagiscono con il calcio intracellulare, formando saponificazione**, ossia la precipitazione di sali di calcio degli acidi grassi, depositi che appaiono come aree di tessuto biancastro o gessoso al microscopio.

Esempi:

1. Pancreatite: È una delle cause più comuni di necrosi enzimatica del grasso. Durante un episodio di pancreatite acuta, le lipasi pancreatiche possono fuoriuscire dai dotti pancreatici danneggiati e attaccare i tessuti adiposi circostanti, causando necrosi enzimatica del grasso.

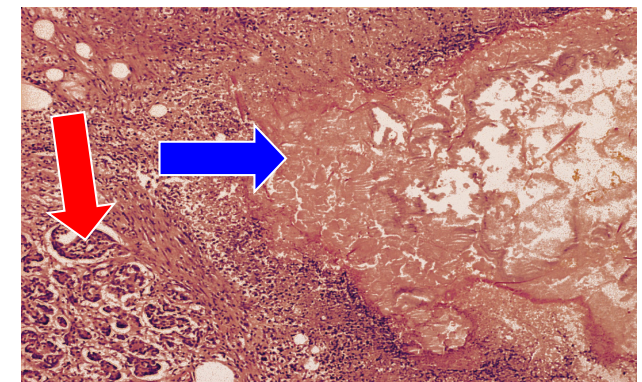
2. Trauma: Le lesioni gravi, come traumi contudenti o fratture ossee, possono causare la rottura delle cellule adipose circostanti, portando alla necrosi enzimatica del grasso.

3. Iniezioni intramuscolari accidentali: L'uso accidentale di aghi troppo lunghi durante le iniezioni intramuscolari può penetrare nei depositi di grasso sottocutaneo, causando danni e necrosi enzimatica del grasso.

4. Liposuzione: Se eseguita in modo non corretto o aggressivo, la liposuzione può danneggiare i tessuti adiposi circostanti, portando alla necrosi enzimatica del grasso.

5. Trombosi della vena mesenterica: La trombosi della vena mesenterica può compromettere il flusso sanguigno al pancreas, portando alla pancreatite acuta e, di conseguenza, alla necrosi enzimatica del grasso.

Pancreatite



Necrosi Gangrenosa

- ❖ **Definizione:** La necrosi gangrenosa è la morte dei tessuti corporei causata da un'interruzione dell'apporto di sangue o da infezioni batteriche gravi.
- ❖ **Cause principali:**
 - Occlusione arteriosa (ischemia)
 - Infezioni batteriche gravi
- ❖ **Tipi:**
 - **Gangrena umida:** in presenza di infezioni batteriche e si manifesta con tessuti molli, umidi e maleodoranti.
 - **Gangrena secca:** a seguito di un'interruzione dell'apporto di sangue e porta a tessuti secchi, duri e necrotici.
- ❖ **Caratteristiche:**
 - **Colore scuro o nero dei tessuti interessati:**
 - Gangrena secca: Presente.
 - Gangrena umida: Anche presente, poiché entrambe le forme di gangrena possono mostrare un colore scuro o nero dei tessuti necrotici.
 - **Odore putrido:**
 - Gangrena secca: Generalmente assente o meno pronunciato, poiché non c'è decomposizione umida dei tessuti.
 - Gangrena umida: Molto probabile, poiché la decomposizione umida dei tessuti porta a un odore putrido caratteristico.
 - **Tessuti molli al tatto:**
 - Gangrena secca: Assenti, i tessuti sono solitamente secchi e duri.
 - Gangrena umida: Presenti, poiché i tessuti sono umidi e molli a causa della decomposizione.
 - **Presenza di gas nelle zone colpite:**
 - Gangrena secca: Generalmente assente, poiché non c'è fermentazione batterica che produca gas.
 - Gangrena umida: Possibile, specialmente nei casi di gangrena gassosa causata da batteri come Clostridium, dove la produzione di gas è un segno distintivo.

Gangrena SECCA

- ❖ **Definizione:** La gangrena secca è una forma di **necrosi tissutale che si sviluppa a seguito di ischemia**, con conseguente morte dei tessuti senza decomposizione umida.
- ❖ **Cause:**
 - Ischemia dovuta a malattie metaboliche come il **diabete e l'ipertensione**
 - **Gravi ustioni, esposizione al freddo estremo, agenti chimici**
 - **Malattia di Raynaud:** ridotta circolazione alle estremità delle dita delle mani e dei piedi, soprattutto in condizioni di freddo.
- ❖ **Localizzazioni comuni:**
 - Mani e piedi: Sono le aree più colpite dalla gangrena secca.
- ❖ **Caratteristiche:**
 - All'inizio, l'area interessata può diventare arrossata, ma gradualmente progredisce in un colore brunastro.
 - Nella fase finale, la parte del corpo interessata apparirà avvizzita e di colore nero.
 - Tessuti gangrenosi secchi, raggrinziti e freddi, a causa dell'evaporazione e della mancanza di circolazione sanguigna.
 - Colore scuro dovuto all'ossidazione dell'emoglobina e della mioglobina.
 - Assenza di cattivo odore, poiché non c'è decomposizione umida.
 - Netta demarcazione col tessuto vivo, con una linea rossa viva dovuta alla reazione infiammatoria e alla formazione di tessuto di granulazione, con tendenza alla separazione completa fino alla caduta del tessuto mummificato.
- ❖ **Esempi:**
 - Gangrena secca del piede, spesso causata da aterosclerosi o complicazioni diabetiche.
 - Congelamento delle estremità.
 - Fasciature o ingessature troppo strette che compromettono il flusso sanguigno.
 - Cordone ombelicale, che può subire una forma di gangrena secca fisiologica dopo la nascita del neonato.

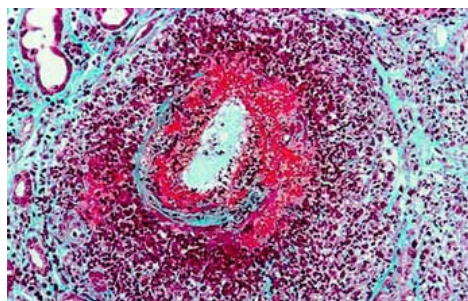


Gangrena UMIDA

- ❖ **Definizione:** La gangrena umida è una forma di necrosi tissutale caratterizzata dal disfacimento putrefattivo di un tessuto necrotico, spesso causato dall'inquinamento della parte necrotica da parte di germi anaerobi e dalla loro proliferazione favorita dal ristagno venoso e linfatico.
- ❖ **Cause:**
 - Infezioni batteriche anaerobiche, in particolare Clostridi, favorita dal ristagno di sangue e linfa.
 - Può verificarsi in persone con diabete che hanno lesioni non trattate a causa della neuropatia diabetica.
- ❖ **Sintomi:**
 - La pelle si gonfia e si formano vesciche che possono rompersi.
 - Maledorante a causa della decomposizione dei tessuti necrotici.
- ❖ **Trattamento:**
 - Richiede un trattamento immediato poiché può diffondersi rapidamente ed essere fatale.
 - La gangrena gassosa è una forma particolarmente severa di cancrena umida e richiede un trattamento tempestivo.
- ❖ **Esempi:**
 - **Gangrena gassosa** (mionecrosi clostridiale): causata da batteri come Clostridium perfringens, Clostridium septicum, Clostridium histolyticum, Bacillus fusiformis. Si caratterizza per la produzione di gas e tossine, causando shock ed emolisi.
 - **Gangrena umida nei pazienti diabetici:** può svilupparsi a seguito di lesioni non trattate a causa della neuropatia diabetica.

Necrosi Fibrinoide

- ❖ **Definizione:** La necrosi fibrinoide è una forma di necrosi caratterizzata dalla deposizione di materiale fibrinoso nei tessuti.
- ❖ **Caratteristiche:**
 - Deposizione di materiale fibrinoso (fibrina) nei tessuti.
 - La necrosi può manifestarsi come un aspetto omogeneo e eosinofilo al microscopio.
- ❖ **Cause:**
 - **Reazioni immunitarie e autoimmune**, in cui gli anticorpi o i complessi immuni si depositano nei vasi sanguigni e causano danni ai tessuti.
 - **Malattie autoimmuni** come il lupus eritematoso sistemico e la poliarterite nodosa.
 - **Ipertensione arteriosa maligna**, dove la pressione sanguigna elevata danneggia le pareti dei vasi sanguigni.
- ❖ **Localizzazioni comuni:**
 - Può verificarsi in vari tessuti e organi, ma è spesso osservata nei vasi sanguigni.
- ❖ **Esempi:**
 - **Necrosi fibrinoide delle arterie:** nelle pareti arteriose a seguito di ipertensione arteriosa maligna.
 - **Necrosi fibrinoide nei glomeruli renali:** in malattie renali autoimmuni come la glomerulonefrite lupica.
 - **Necrosi fibrinoide nei vasi sanguigni del sistema nervoso centrale:** vasculite cerebrale associata al lupus eritematoso sistemico.



Malattia di Wegener:
Arterite e periarterite con necrosi fibrinoide e intensa
reazione infiammatoria acuta.

Oltre la Necrosi

