

Corso di Patologia Generale/ Fisiopatologia generale

Docente: Anna Lisa Giuliani

E-mail: a.giuliani@unife.it

Testi consigliati:

- GM Pontieri: Patologia Generale per i corsi di Laurea in professioni sanitarie – Piccin
- Rubin, Strayer, Rubin. Patologia generale. Piccin
- TD Spector, JS Axford: Introduzione alla Patologia Generale – CEA

Calendario lezioni

1 marzo

8 marzo

15 marzo

22 marzo

29 marzo

5 aprile

Patologia generale

12 aprile

26 aprile

28 aprile

3 maggio

10 maggio

17 maggio

Fisiopatologia generale

Modalità di esame

Igiene dentale	Eziopatogenesi delle malattie	Patologia generale	2	Prova a quiz a risposta multipla 31 quiz in 30 minuti 1 punto per ogni risposta corretta, 0 punti per risposta errata o non data. Per superare la prova è necessario acquisire 18 punti. Punteggio massimo 30+L
Dietistica	Fisiologia, fisiopatologia e patologia generale	Patologia generale	2	Prova a quiz a risposta multipla 31 quiz in 30 minuti 1 punto per ogni risposta corretta, 0 punti per risposta errata o non data. Per superare la prova è necessario acquisire 18 punti. Punteggio massimo 30+L
Tecniche di laboratorio biomedico	Patologia umana	Patologia generale	1	Prova a quiz a risposta multipla 16 quiz in 15 minuti 1 punto per ogni risposta corretta, 0 punti per risposta errata o in bianco. Per superare la prova è necessario acquisire 9 punti. Punteggio massimo 30+L
Tecniche di laboratorio biomedico	Patologia umana	Fisiopatologia generale	1	Prova a quiz a risposta multipla 16 quiz in 15 minuti 1 punto per ogni risposta corretta, 0 punti per risposta errata o in bianco. Per superare la prova è necessario acquisire 9 punti. Punteggio massimo 30+L

Conoscenze scientifiche da apprendere nel corso di Patologia generale

- Adattamento e danno cellulare e tissutale
- Morte cellulare
- Sistema immunitario: componenti e funzioni
- Infiammazione acuta e cronica
- La riparazione
- Effetti sistemici dell'infiammazione
- I tumori

- Aterosclerosi, Trombosi, embolia, ischemia ed infarto
- Edemi
- Shock
- Fisiopatologia di apparato digerente, fegato e rene

Patologia Generale

Si occupa delle reazioni di base di cellule, tessuti e organi a stimoli patologici

Queste reazioni stanno alla base di tutte le malattie

Aspetti di una malattia

1. **fattori eziologici (causa):** genetici o acquisiti, esogeni o endogeni, determinanti o coadiuvanti
2. **patogenesi (evoluzione):** sequenza di eventi che caratterizzano la risposta delle cellule, dei tessuti e dell'intero organismo al fattore eziologico
3. **alterazioni strutturali:** modificazioni morfologiche delle cellule o dei tessuti
4. **importanza clinica:** conseguenze funzionali delle alterazioni strutturali

Aspetti di una malattia

- **Sintomi** di una malattia: fenomeni soggettivi
- **Segni** di una malattia: fenomeni obiettivi
- **Diagnosi**: riconoscimento del tipo di malattia
- **Prognosi**: predizione della durata e degli esiti della malattia

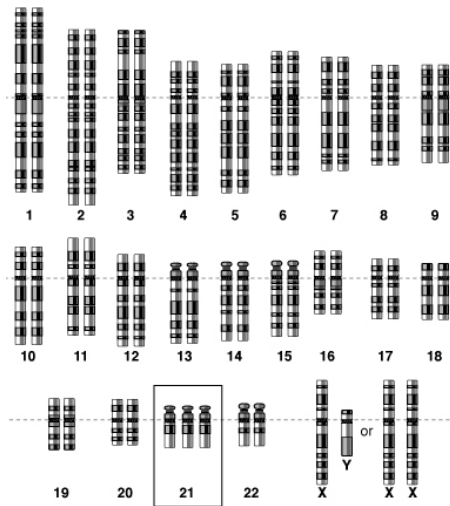
Nei confronti di **agenti infettivi**, l'organismo può essere:

- **refrattario**: geneticamente incapace di contrarre la malattia
- **recettivo**: se subisce le conseguenze della malattia
- **resistente**: potenzialmente suscettibile ma capace di resistere sin dal primo contatto (immunità innata)
- **reattivo**: efficiente risposta immunitaria adattativa

Cause di stimoli patologici

Tipo	Esempi
Genetico	Difetti genici, difetti cromosomici
Nutrizionale	Deficit o eccessi di sostanze nutritive (es. ferro, vitamine, colesterolo, ecc)
Immunologico	Reazioni di ipersensibilità, autoimmunità
Endocrino	Attività ormonale deficitaria o eccessiva
Agenti fisici	Traumi, danno termico o da radiazioni
Agenti chimici	Metalli pesanti, solventi, farmaci
Agenti infettivi	Virus, batteri, funghi, ecc
Ipossia/Anossia	Alterazioni della funzione circolatoria o respiratoria
Radicali liberi derivati dall'ossigeno	Fenomeni ossidativi

Difetti cromosomici



Sindrome di Down

Difetti genetici



Distrofia muscolare

*Ipersensibilità: risposta
esagerata ad agenti innocui*



Rinite allergica



Patch test per ipersensibilità da contatto

*Autoimmunità: risposta immunitaria
contro componenti self*

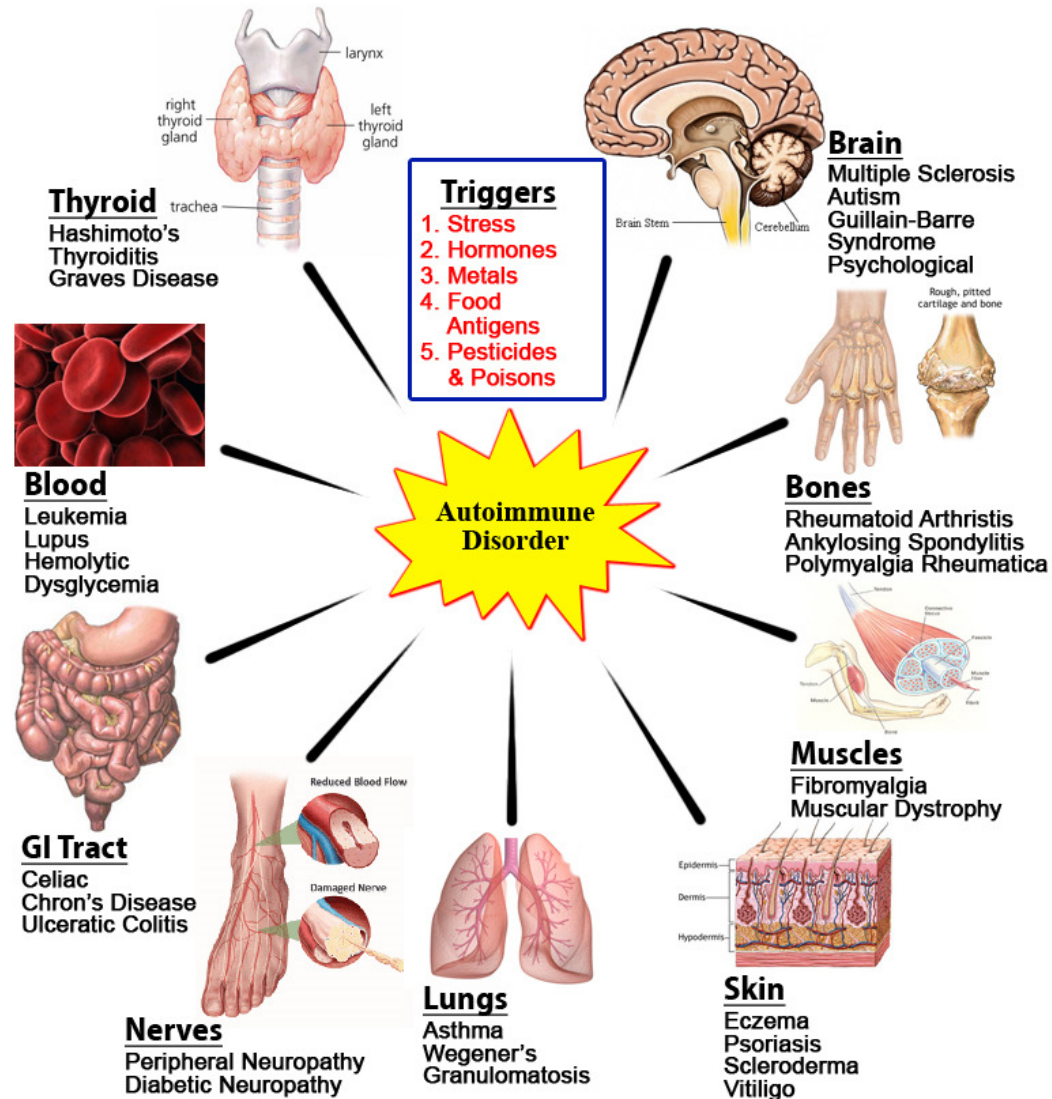


Lupus eritematoso sistemico



Artrite reumatoide

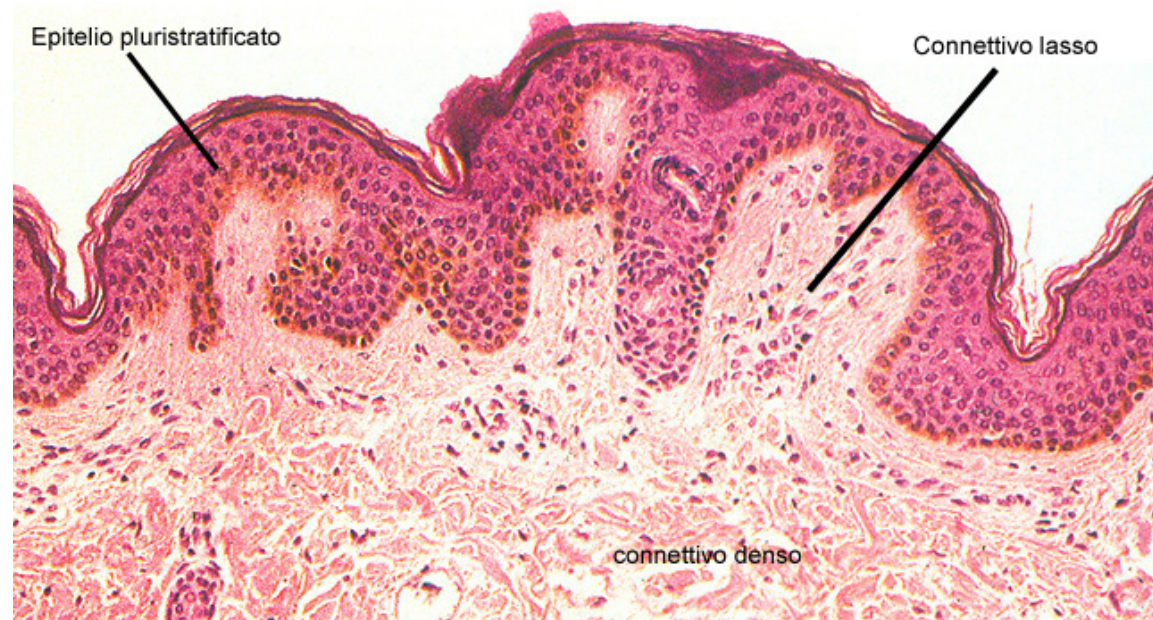
Tissues of The Body Affected By Autoimmune Attack



- **Definizione di salute (OMS):**
 - ✓ Stato di benessere fisico, mentale e sociale completo,
 - ✓ non semplice assenza di malattia.
- **Definizione di malattia:**
 - ✓ Qualsiasi condizione del corpo e della mente che diminuisce la probabilità di sopravvivenza dell'individuo o della specie
 - ✓ Assenza dello stato di salute.
 - ✓ Deviazione rilevabile della condizione di omeostasi.

Omeostasi tessutale

Le cellule che compongono un tessuto tendono a mantenere costanti nel tempo il loro numero, le dimensioni e l'aspetto differenziativo



- **Omeostasi:** condizione di equilibrio di un tessuto o di un organismo
- **Adattamento:** nuova condizione di equilibrio in risposta ad uno stimolo stressante
- **Danno:** modificazione reversibile o irreversibile della funzione cellulare e tessutale in risposta ad uno stimolo stressante

Ipertrofia cardiaca
(adattamento)

Cuore normale
(omeostasi)

Infarto del miocardio
(danno)

Tessuti e organi sono sistemi omeostatici

- Il **numero** di cellule viene mantenuto costante grazie all'equilibrio tra perdita di cellule e la loro entrata
- La **perdita** avviene per morte (necrosi, apoptosi), esfoliazione (es. cute), fagocitosi di cellule morte.
- Le **entrate** avvengono per proliferazione di cellule di tipo staminale in un compartimento germinativo

perdite = entrate \Rightarrow OMEOSTASI

- La **differenziazione** delle cellule di un tessuto è rappresentata dalle caratteristiche morfologiche e funzionali acquisite durante lo sviluppo embrionale
mantenimento della differenziazione \Rightarrow OMEOSTASI

Esistono diversi tipi di tessuti:

- **Tessuti a cellule perenni:** muscolare e nervoso con scarse capacità proliferative
- **Tessuti a cellule stabili:** epatociti, endoteli, tessuti connettivi, con capacità replicative dopo danno
- **Tessuti a cellule labili:** epiteli e cellule ematiche caratterizzate da un compartimento germinativo continuamente funzionante

La proliferazione è affidata principalmente a cellule di tipo staminale che vanno incontro a divisione in risposta a fattori di crescita (growth factors = GF)

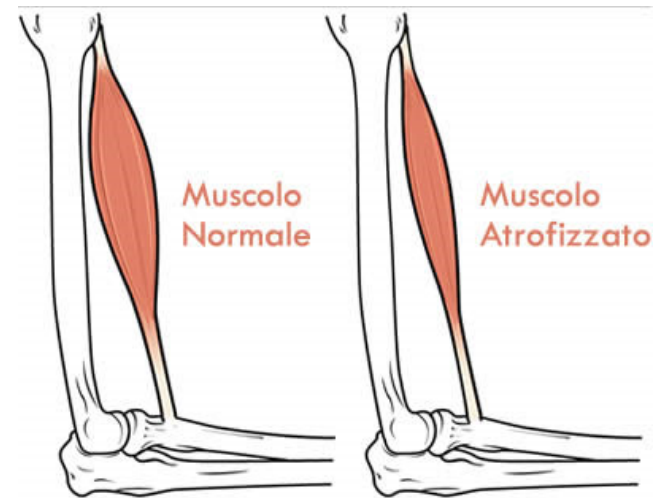
Adattamenti cellulari

- **Adattamenti cellulari di tipo morfologico e funzionale in risposta ad aumentate o ridotte richieste funzionali o a stimoli patologici**
- **I tessuti acquisiscono un nuovo equilibrio con alterazione della struttura e della funzione del tessuto**
- **Gli adattamenti possono avvenire con alterazioni di:**
 - **dimensioni delle cellule**
 - **proliferazione cellulare**
 - **aspetto differenziativo**
- **Generalmente, si tratta di fenomeni limitati ad un distretto dell'organismo e solitamente reversibili**
- **Il persistere di questi fenomeni può preludere all'insorgenza di patologie**

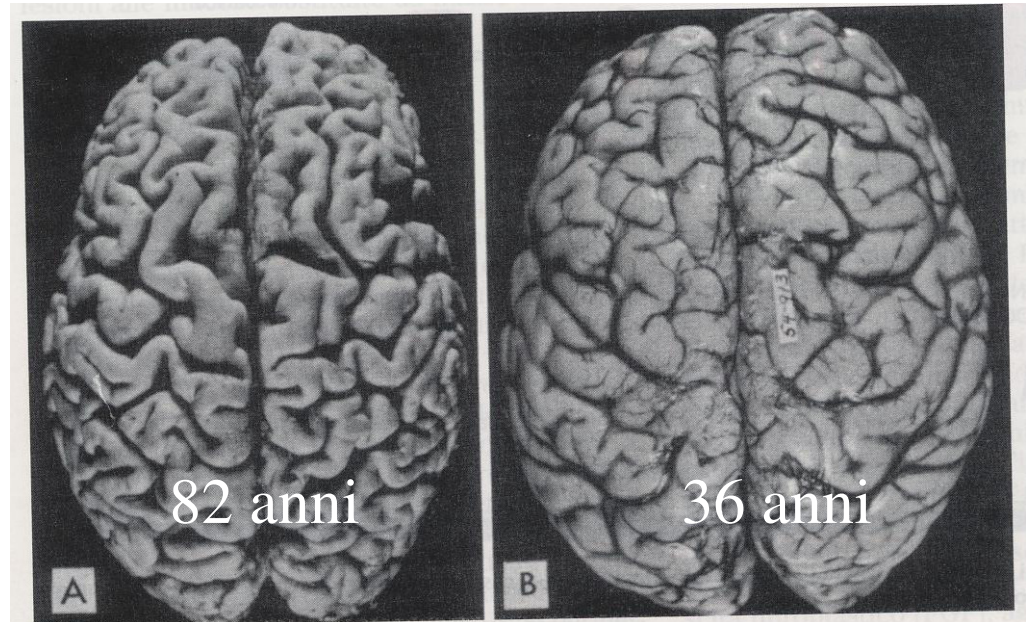
Ridotte richieste funzionali o risposta a danno cronico

Il tessuto può rispondere con riduzione di:

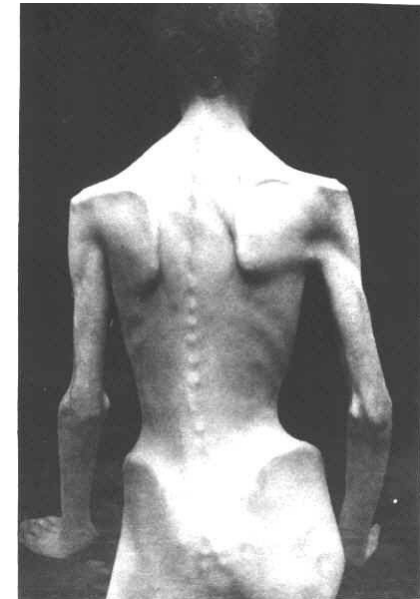
- volume delle sue cellule (**ipotrofia**),
- numero delle cellule (**ipoplasia**)
- frequentemente, entrambi (**atrofia**).



Atrofia fisiologica del cervello



**Atrofia
muscolare
dovuta a
cachessia**



Ipotrofia/ipoplasia (atrofia)

- **mancato uso:** es. immobilizzazione di un arto per ingessatura causa ipotrofia muscolare
- **perdita di innervazione:** per cause traumatiche o legate al processo di invecchiamento
- **perdita di stimolazione endocrina:** atrofia delle gonadi nell'invecchiamento
- **ridotto apporto sanguigno:** atrofia dell'encefalo in seguito ad aterosclerosi
- **ridotta nutrizione**

Ipotrofia

- Diminuzione del volume di un tessuto/organo per **riduzione delle dimensioni** delle cellule che lo compongono
- riduzione del citoplasma, del numero dei mitocondri e del reticolo endoplasmatico
- Entro certi limiti tali modificazioni sono ancora compatibili con la **sopravvivenza** e con una ridotta funzionalità cellulare.
- Se lo stimolo persiste o si intensifica le cellule possono andare incontro a **morte**.

Ipoplasia (involuzione)

Riduzione del volume di un tessuto/organo per **riduzione del numero** di cellule che lo compongono

Tali modificazioni possono portare a completa perdita di funzione dell'organo (es timo nell'adulto)

Aumentate richieste funzionali

Possono provocare aumento di

- volume delle cellule (**ipertrofia**) che interessa prevalentemente i tessuti a cellule perenni
- numero delle cellule (**iperplasia**)
caratteristica delle cellule capaci di divisione mitotica (epidermide, epiteli degli organi interni, cellule emopoietiche midollari, linfociti linfonodali, epatociti, fibroblasti, cellule endoteliali)
- frequentemente, entrambi.

Ipertrofia

Aumento del volume delle cellule con conseguente aumento del volume del tessuto/organo

Muscolo striato

Allenamento (= aumentata richiesta funzionale)



Stiramento meccanico della fibra muscolare



Aumento dell'apparato contrattile e del volume

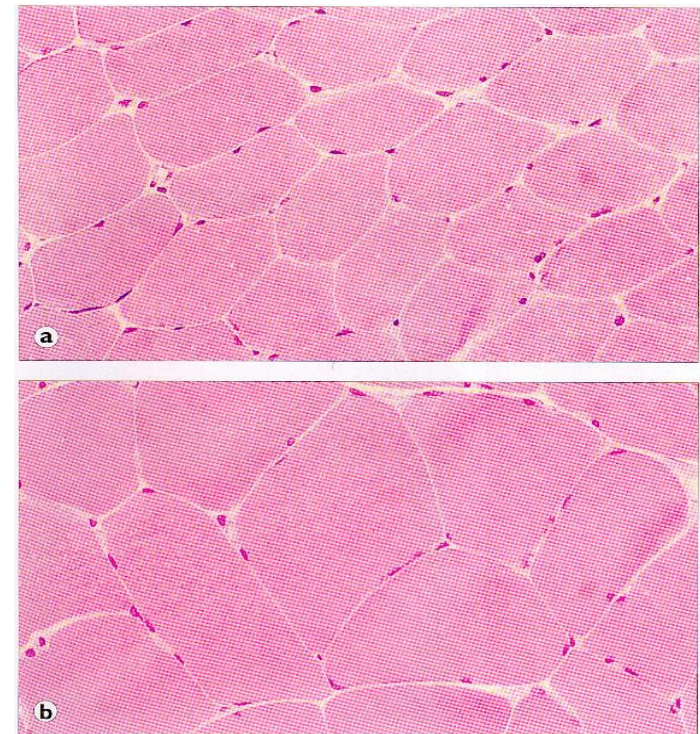


FIGURA 2.5 Ipertrofia del muscolo scheletrico in risposta a esercizio fisico.

Ipertrofia cardiaca

Può verificarsi in caso di:

- **Esercizio fisico (aumentata richiesta funzionale)**
- **Ipertensione**
- **Danno miocardico**
- **Stenosi o insufficienza valvolare**

Rappresenta un meccanismo di compenso per mantenere una adeguata portata cardiaca.

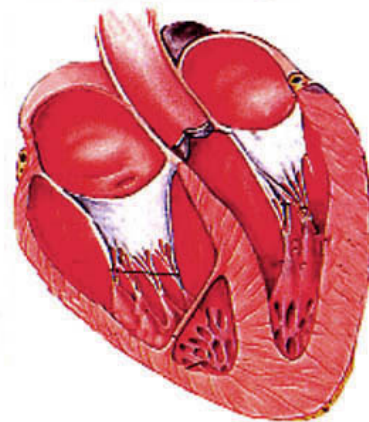
Esercizio fisico: determina ipertrofia "fisiologica".

Il cuore degli atleti generalmente è sottoposto a sforzo saltuario con tempi di recupero rispetto per es. ad un soggetto con valvulopatia.

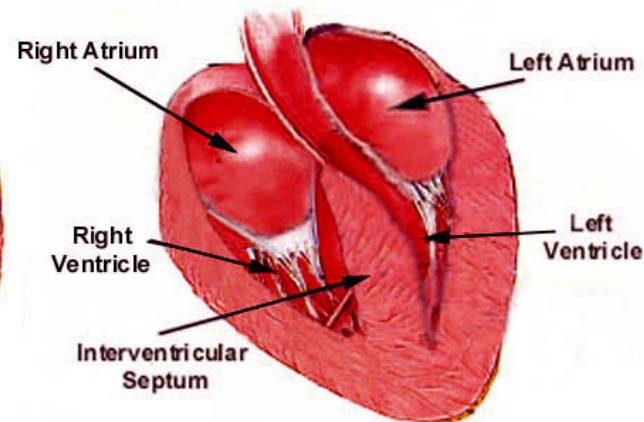
Ipertrofia cardiaca

- I miocardiociti rispondono a stimoli meccanici, come lo **stiramento**, con meccanismi che determinano la risposta ipertrofica.
- **ingrandimento dei miocardiociti** con accumulo di proteine sarcomeriche
- **Meccanismo compensatorio potenzialmente reversibile.**

Hypertrophic Cardiomyopathy



Normal Heart



Hypertrophied Heart

Ipertrofia cardiaca progressiva

- Con il persistere dello stress il miocardio diventa irreversibilmente ingrandito e dilatato.
- L'aumentata massa di tessuto richiede un maggior apporto nutritivo
- Si verifica aumento del numero di capillari che, con il progredire della ipertrofia, risultano insufficienti per mantenere l'irrorazione del tessuto ipertrofico
- ⇒ stato di ipossia con danno fino alla morte (necrosi) di gruppi di cellule
- Le alterazioni delle cellule e la necrosi determinano "esaurimento" del miocardio e insufficienza cardiaca.

Iperplasie

Fisiologiche, da stimolazione ormonale:

- epitelio ghiandolare della mammella alla pubertà e in gravidanza in risposta agli estrogeni
- mucosa e ghiandole dell'utero nel ciclo mestruale in risposta ad estrogeni e progesterone

Patologiche, da stimolazione patologica

- ghiandole dell'endometrio per aumento assoluto o relativo di estrogeni rispetto ai progestinici
- Fegato in condizione di epatectomia parziale o danno da cause infettive o tossiche (alcool)

L'iperplasia patologica rappresenta un rischio per l'instaurarsi di altre alterazioni patologiche tra cui proliferazione neoplastica.

Iperplasia compensatoria degli epatociti - fegato rigenerante

- La capacità rigenerante del tessuto epatico è particolarmente evidente dopo **epatectomia parziale**.
- Compare inoltre in diverse condizioni di **danno cronico** (es. **epatiti virali o alcoliche**)
- Avviene secondo la seguente sequenza di eventi:
 1. Gli epatociti residui sono stimolati dall'aumentato apporto di nutrienti relativamente alla massa residua. L'incremento della loro attività metabolica risulta in una **"iniziazione"** alla **proliferazione** con aumento della trascrizione di geni che favoriscono la proliferazione cellulare

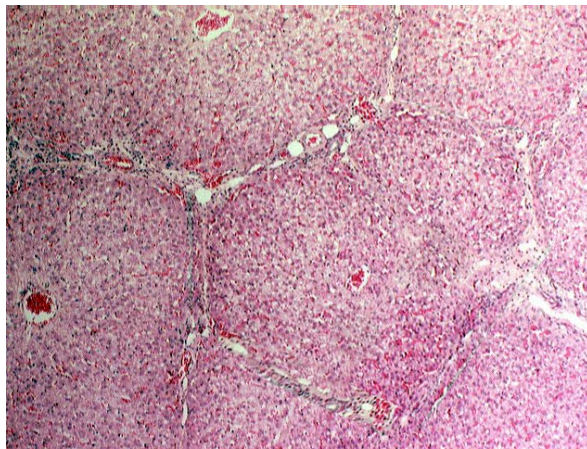
Iperplasia compensatoria degli epatociti

2. Avvio della proliferazione cellulare in risposta a fattori di crescita (GF=growth factors):

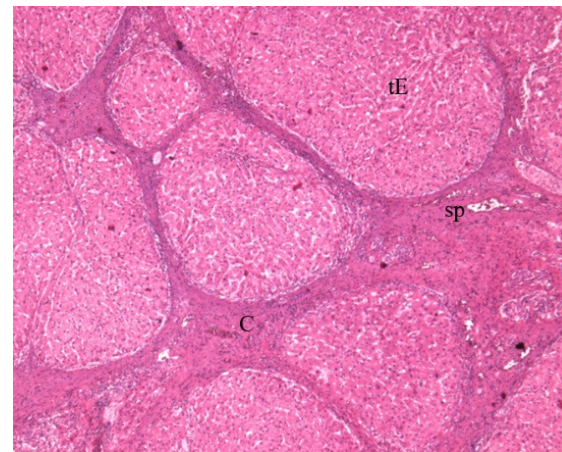
TGF- α (Trasforming growth factor), prodotto dalle cellule parenchimali (epatociti)

HGF (hepatocyte growth factor), rilasciato dalle cellule stromali (cellule di Kupffer, cellule endoteliali)

3. arresto della proliferazione in risposta al TGF- β prodotto quando viene raggiunta nuovamente la massa iniziale: viene così impedita la proliferazione incontrollata.



Fegato normale



Fegato rigenerante

Ipertrofia ed iperplasia

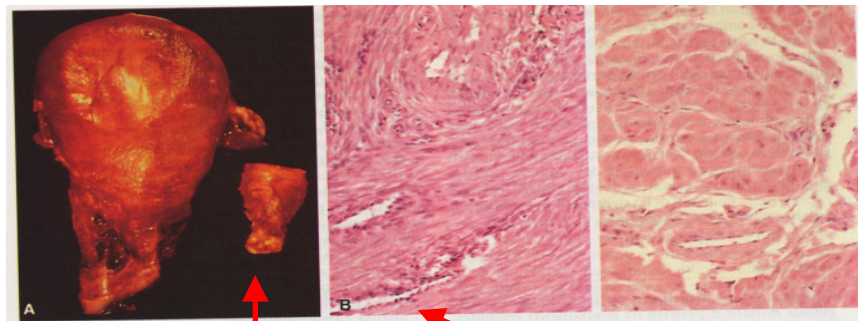
Rene

- Es. in seguito a nefrectomia monolaterale
- L'aumento di volume del rene è una combinazione di ipertrofia e di iperplasia. Ingrandimento dei glomeruli e dei tubuli, senza formazione di nuovi nefroni.

Muscolo liscio

- L'aumento di volume è dovuto generalmente ad ipertrofia e iperplasia.
- Es. ingrandimento di circa 70 volte dell'utero in gravidanza.

Utero gravidico



Utero gravidico

Utero normale

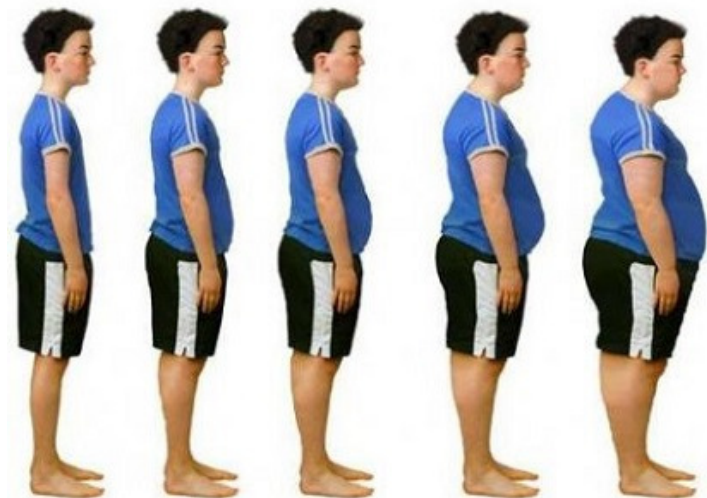
Tessuto adiposo

- Durante il primo anno di vita il tessuto adiposo presenta **ipertrofia**,
- **durante la crescita** fino alla vita adulta il tessuto adiposo aumenta per incremento del numero degli adipociti (**iperplasia**).
- I nuovi adipociti potranno ridursi di dimensioni ma sono destinati a permanere per tutta la vita, eccetto in condizioni di estrema denutrizione.
- L'obesità che si sviluppa in età infantile influisce notevolmente sulla salute del soggetto.

Nell'adulto, l'eccesso di calorie determina inizialmente ipertrofia (potenzialmente reversibile).

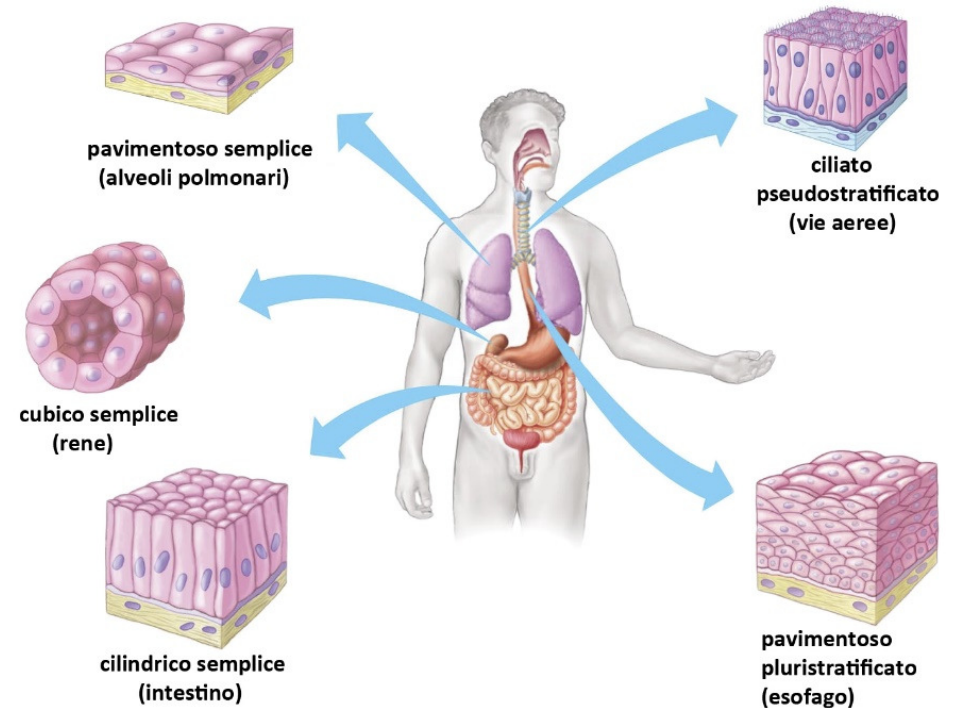
Se l'ipernutrizione persiste si arriva ad iperplasia (irreversibile).

I soggetti obesi possiedono cellule adipose più numerose e più grandi.



Metaplasia

- **Cambiamento reversibile dell'aspetto differenziativo di un tessuto, in risposta a diversi stimoli irritativi**



- **un tessuto ben differenziato assume le caratteristiche di un altro tessuto altrettanto differenziato, sia morfologicamente che funzionalmente, sempre nell'ambito della stessa derivazione istogenetica (es. epitelio)**
- **Risposta adattativa che porta alla sostituzione di cellule più sensibili al danno con altre meno sensibili e in grado di sostenere condizioni avverse**

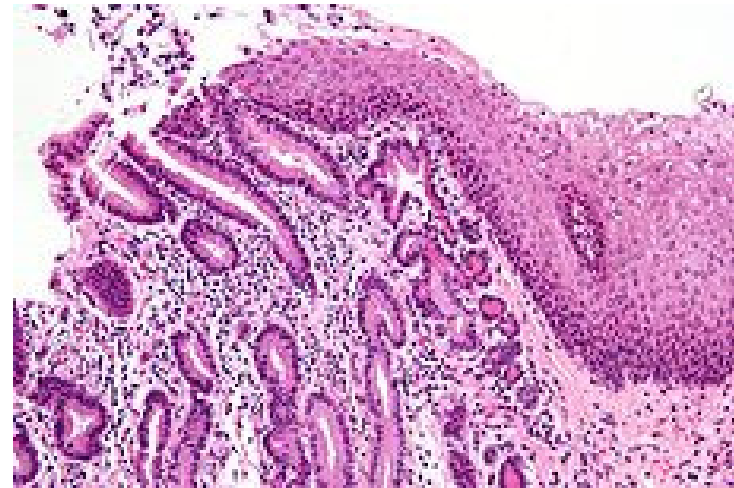
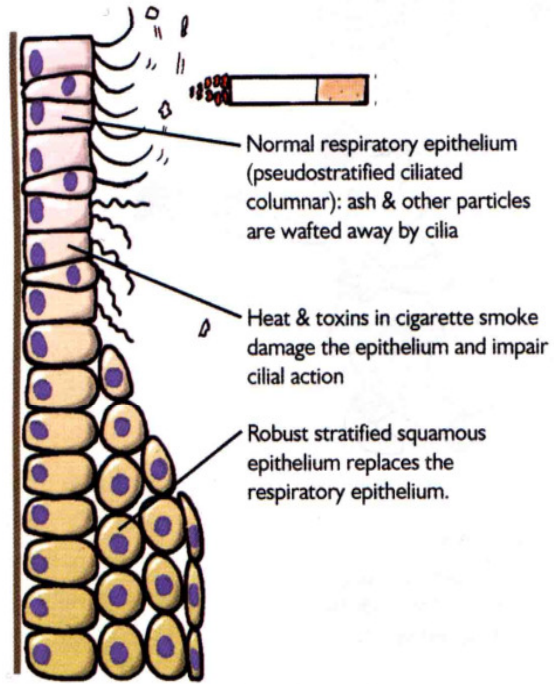
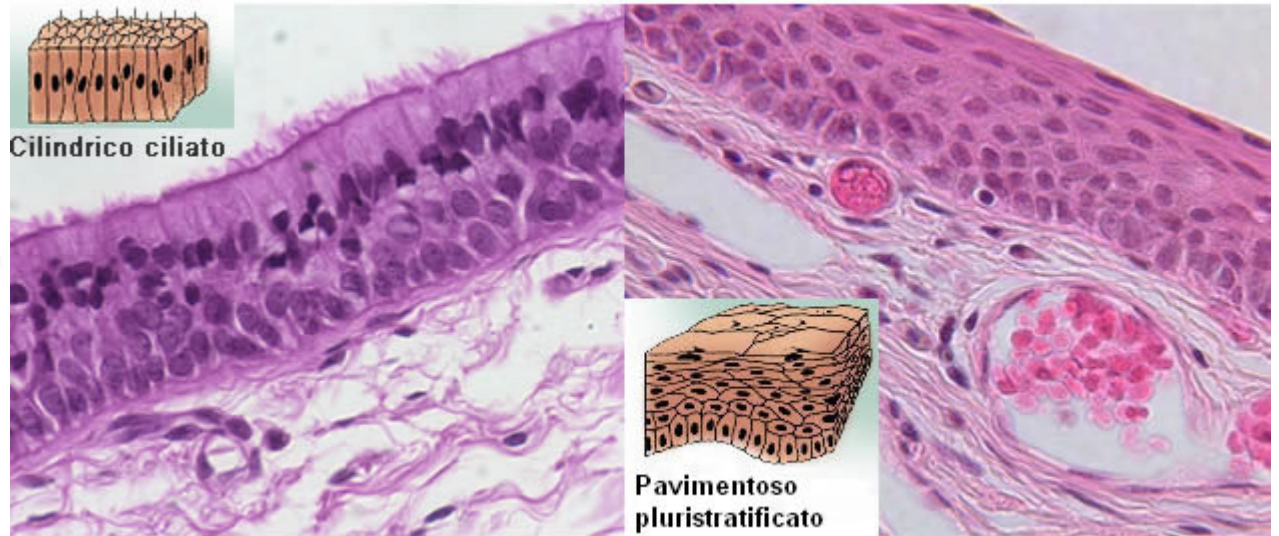


Figure 15.5 Squamous metaplasia of the bronchus



Metaplasia: esempi

comparsa di epitelio squamoso pluristratificato

- nella trachea e nei bronchi per fumo di sigaretta o infiammazione cronica
- nell'endocervice in seguito ad infiammazione cronica
- nella mucosa dello stomaco in seguito a reflusso alcalino dal duodeno

comparsa di epitelio cilindrico muco-secernente

- nella mucosa dell'esofago in seguito a reflusso acido dallo stomaco (esofagite da reflusso)

comparsa di tessuto osseo in tessuti muscolari

- Un trauma cronico può indurre conversione di cellule muscolari a osteoblasti con deposizione di tessuto osseo

Displasia

- **Alterazione dell'aspetto differenziativo di un tessuto in risposta a stimoli irritanti (es. fumo, infiammazione, ecc.),**
- **Si riscontra principalmente negli epitelii**
- **Caratterizzata da una varietà di modificazioni che comprendono:**
 - **perdita di uniformità dell'aspetto delle singole cellule**
 - **perdita del loro orientamento nell'architettura del tessuto**

Le cellule displastiche mostrano **pleomorfismo** (variazioni di forma e dimensione):

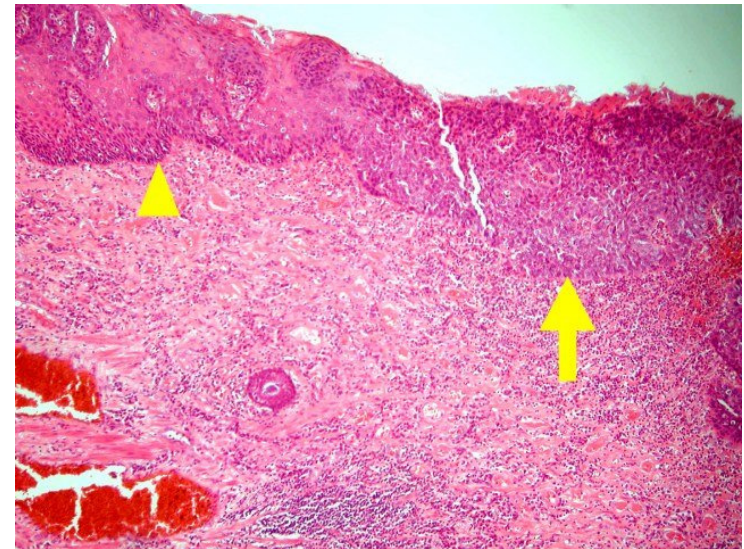
- **nuclei spesso voluminosi ed ipercromici,**
- **rapporto nucleo-citoplasma aumentato,**
- **mitosi frequenti con localizzazione anomala negli epitelii, non solo negli strati basali**
- **anarchia nell'architettura tissutale con tendenza a perdere l'organizzazione a strati con diversa morfologia cellulare**

Displasia

Esistono diversi **gradi** di displasia:

1. **lieve**
2. **moderata**
3. **grave** (generalmente irreversibile)

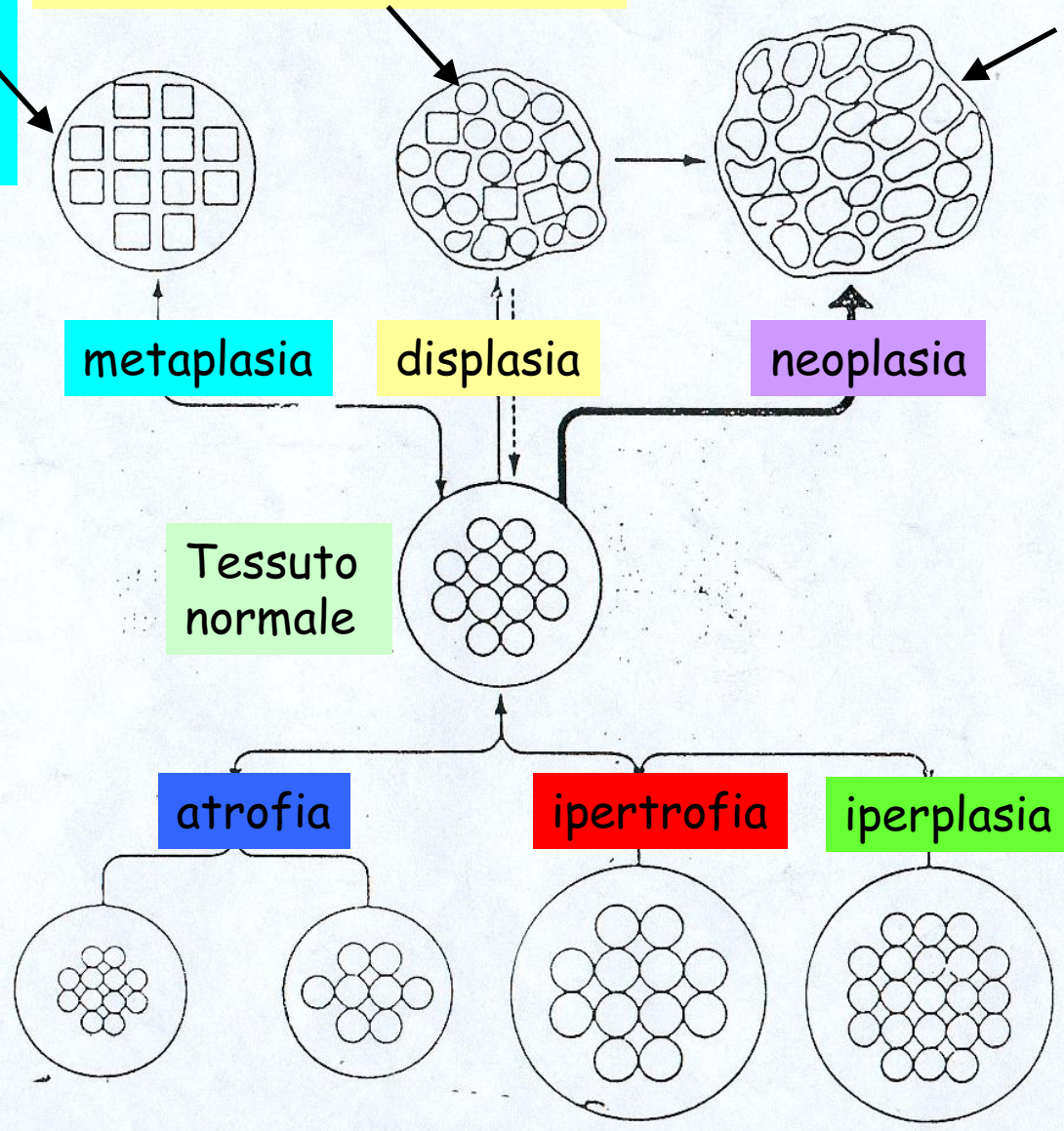
Una displasia grave che coinvolge l'intero spessore dell'epitelio = **carcinoma in situ** (lesione considerata una forma pre-invasiva di neoplasia)



Sostituzione di cellule di un tipo con cellule di un altro tipo. Mantenimento della normale architettura tessutale. Reversibile

Differenziamento e maturazione anomale. Perdita parziale della organizzazione. Anormalità citologiche. Parzialmente reversibile

Differenziamento e maturazione anomale. Perdita completa del controllo proliferativo e marcato aumento del numero delle cellule. Perdita variabile della organizzazione tessutale. Anormalità citologiche. Irreversibile



Meccanismi di danno e morte cellulare

Danno cellulare

Morte cellulare

Processi degenerativi cellulari

Alterazioni di morfologia e funzione cellulare in risposta a diversi stimoli.

Danno reversibile

Provocato da ipossia, composti tossici o agenti infettivi.

La cellula presenta citoplasma gonfio e granulare, rigonfiamento anche dei mitocondri con alterazione della respirazione cellulare → riduzione ATP



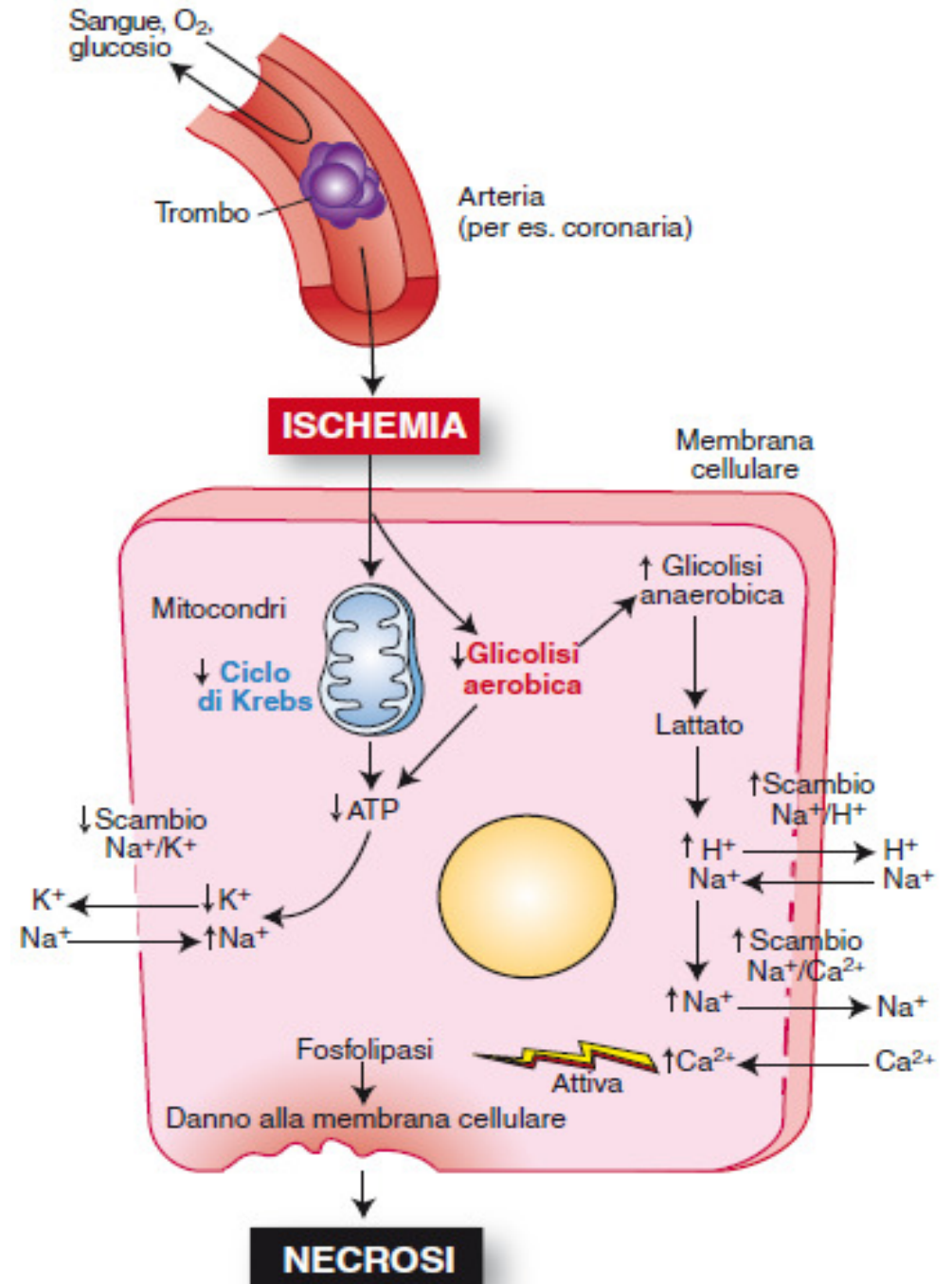
Danno irreversibile

Indotto dalle stesse cause che provocano il danno reversibile.

Si verifica degenerazione di tutti gli organelli citoplasmatici, danno di membrana e morte cellulare.

Cause di danno e morte cellulare: ischemia e ipossia

L'occlusione di un vaso arterioso determina ischemia al tessuto. La conseguente carenza di ossigeno (ipossia) può essere causa di danno e morte cellulare per necrosi

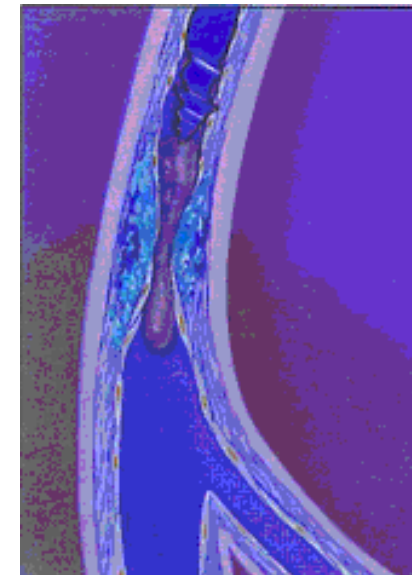
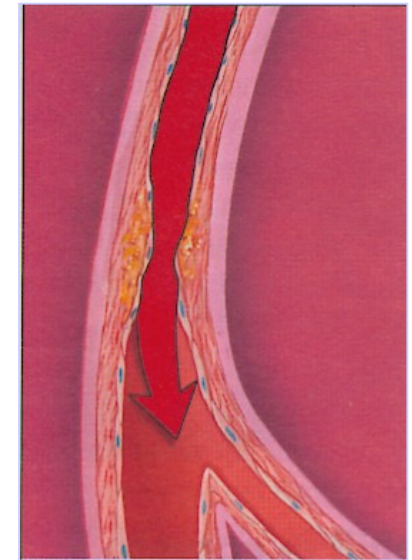


L'ischemia cerebrale può manifestarsi con effetti diversi a seconda di durata ed entità

- **Attacco ischemico transitorio (TIA):** disfunzione cerebrale transitoria dovuta a danno reversibile che dura da pochi minuti ad un massimo di 24 ore. Seguito da completa "restitutio ad integrum". Il paziente presenta però un rischio maggiore di infarto cerebrale
- **Ictus completo: deficit neurologico cronico conseguente a danno ischemico irreversibile (infarto):** emiplegia, deficit sensoriale, cecità, afasia, altri sintomi
All'infarto fa seguito una reazione infiammatoria con rimozione dell'area di necrosi da parte dei macrofagi e formazione di una cavità cistica delimitata da gliosi.

L'ischemia cardiaca può manifestarsi con effetti diversi a seconda di durata ed entità

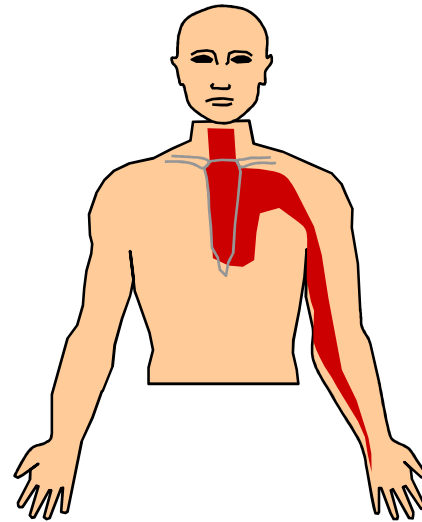
- ❖ Una placca ateromasica nelle coronarie determina ischemia in una parte del miocardio.
- ❖ Se la stenosi è minima la quantità di sangue che arriva al tessuto ne consente ancora un normale funzionamento e il soggetto può non percepire alcun sintomo (**ischemia silente**).
- ❖ L'ispessimento progressivo della placca provoca ulteriore restringimento del vaso con parziale ostacolo al flusso sanguigno. Il soggetto può percepire i sintomi **dell'angina pectoris**, dolore dovuto a sofferenza tessutale a causa di una temporanea carenza di sangue/ossigeno (danno reversibile)



Angina pectoris

Angina stabile: sotto sforzo

Angina instabile: a riposo



Sede frequente del dolore miocardico ischemico:

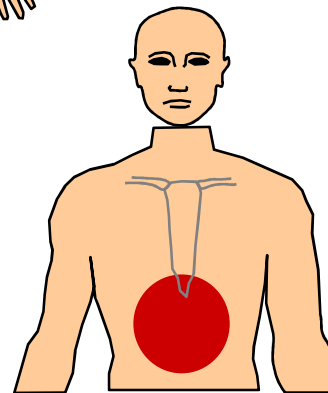
Parte sottosternale del torace, può irradiarsi al braccio sx e all'epigastrio



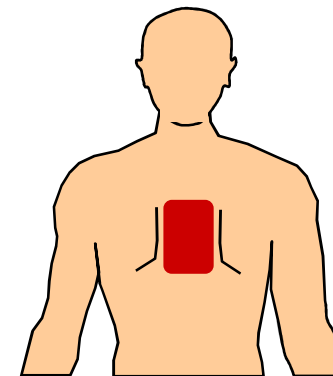
Lato destro



Mascella



Epigastrio



Dorso

Sedi meno frequenti del dolore miocardico ischemico

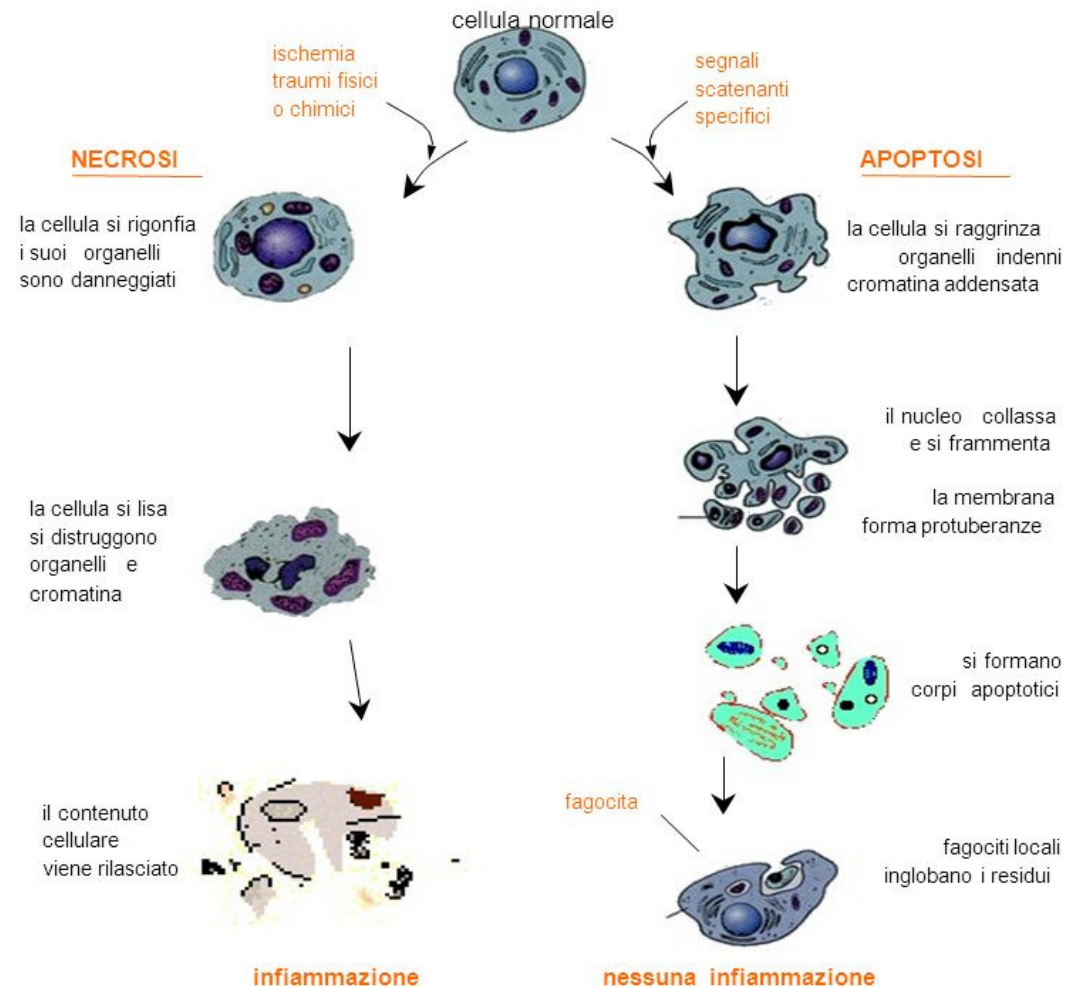
L'ischemia cardiaca può manifestarsi con effetti diversi a seconda di durata ed entità

- **Infarto miocardico acuto (IMA)** conseguente a occlusione completa di una coronaria → ischemia protratta di una regione limitata del miocardio → necrosi
l'area di necrosi viene rimossa dalla reazione infiammatoria e sostituita da tessuto fibroso.
- il dolore è un sintomo frequente (85% dei casi) all'esordio dell'IMA.
- **Il paziente può sopravvivere**
- **Arresto cardiaco** in caso di ischemia estesa e grave: la necrosi estesa provoca insufficienza cardiaca acuta responsabile della morte improvvisa del paziente.

La morte cellulare

Può manifestarsi con due principali modalità:

- **Necrosi**
- **Apoptosi**



Necrosi cellulare

- Morte dovuta a perturbazione dell'omeostasi cellulare, improvvisa, accidentale e violenta, dovuta di solito a cause esterne all'organismo.
- Si verifica come conseguenza di danno irreversibile.
- La liberazione degli enzimi lisosomiali può causare ulteriore danno ai tessuti circostanti.
- Vengono rilasciati componenti cellulari (proteine, enzimi, DNA, ATP, ecc.) che agiscono come segnali di attivazione della risposta infiammatoria.
- La risposta infiammatoria ha la funzione di
 - Eliminare la causa del danno
 - Rimuovere le cellule necrotiche
 - Ripristinare l'omeostasi del tessuto.

Necrosi tissutale

- A livello macroscopico la necrosi cellulare determina necrosi tissutale

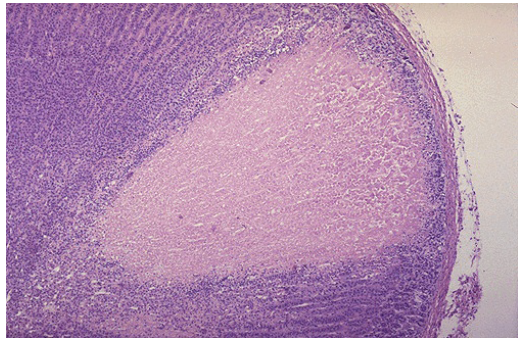
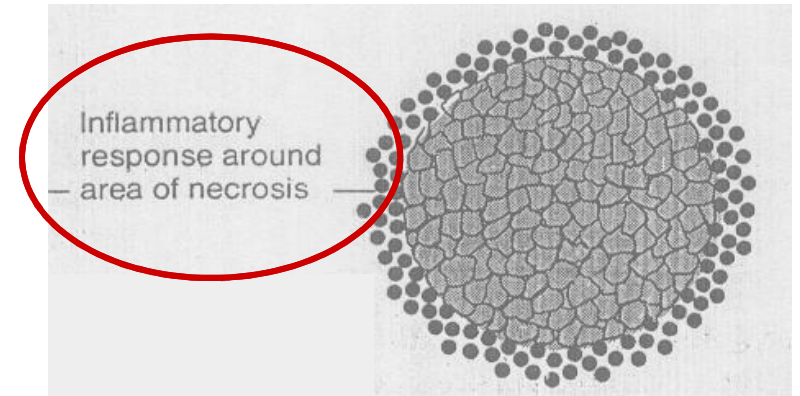
Tipi principali di necrosi tissutale

- **necrosi coagulativa**
- **necrosi colliquativa**
- **necrosi caseosa**

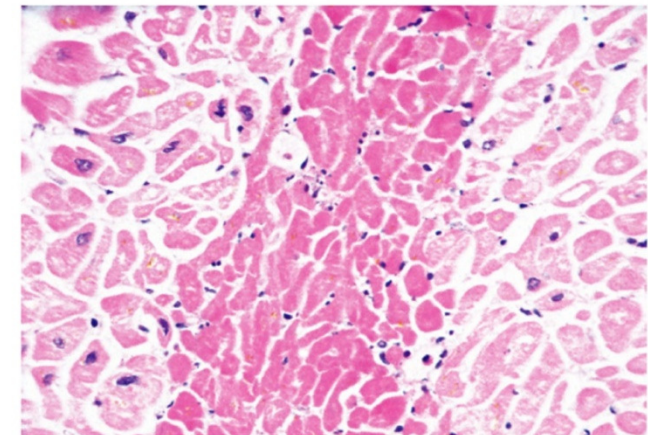
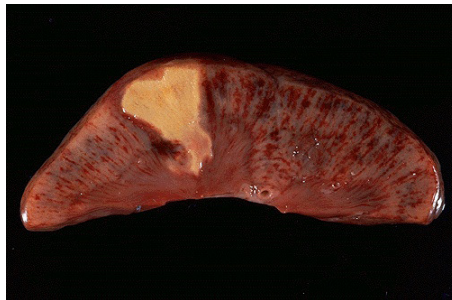
Necrosi coagulativa

Si manifesta con perdita del nucleo e **conservazione della forma delle cellule** e dell'architettura del tessuto fino alla rimozione da parte della reazione infiammatoria

Si verifica in seguito ad improvvise e gravi ischemie in organi compatti quali cuore e rene.



Infarto renale

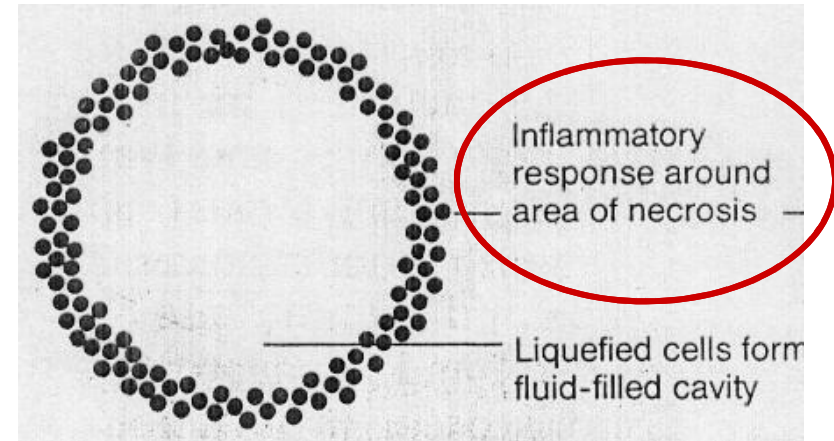


Infarto acuto del miocardio
IMA

Necrosi colliquativa/liquefattiva

Si manifesta con la **completa digestione del tessuto per azione di enzimi idrolitici** rilasciati dalle cellule in necrosi o da cellule infiammatorie che intervengono nel sito del danno

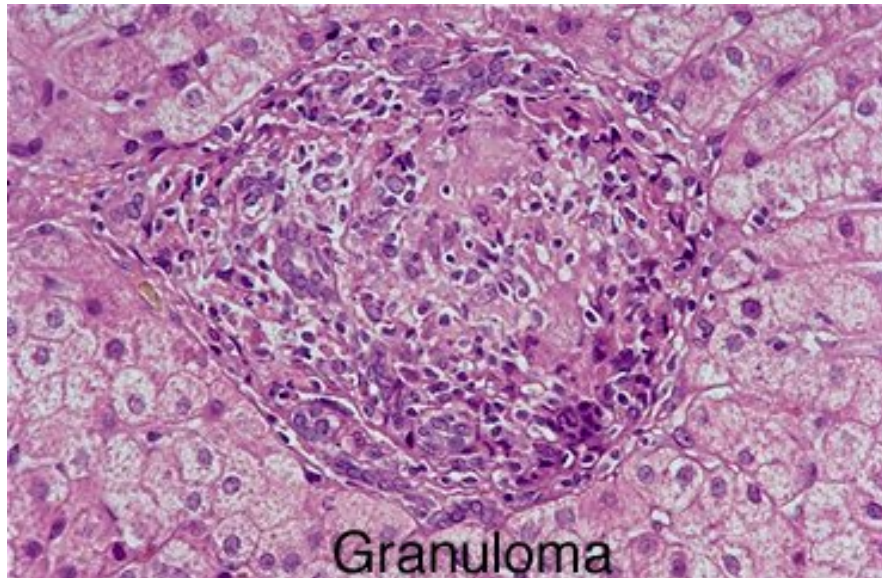
Caratteristica anche della morte delle **cellule del sistema nervoso centrale**.



Necrosi caseosa

Massa proteica amorfa con aspetto di formaggio molle.

Caratteristica dei granulomi da *Mycobacterium tuberculosis*.



La necrosi nella medicina di laboratorio

Le proteine liberate nel sangue dopo necrosi sono utilizzate per uso diagnostico

- In seguito a necrosi le cellule rilasciano nei tessuti e nel plasma proteine o enzimi
- Il loro **dosaggio nel plasma** può essere utilizzato nella pratica clinica per stabilire se si sia verificato un **danno a carico di un tessuto specifico**
- Per essere utile ai fini diagnostici, la proteina/enzima deve essere
 - **specifico** per un determinato tipo di cellule o tessuto
 - presente a basse concentrazioni nel plasma di soggetti normali, così che dopo un danno sia possibile riscontrarne un **aumento**

La necrosi nella medicina di laboratorio

Cellule danneggiate
Epatociti

Enzimi aumentati nel sangue
transaminasi (ALT, AST)
Aumentano in epatiti virali,
danni da farmaci o da sostanze tossiche.

Muscolo striato

creatinfosfochinasi (CPK)
aumenta nel danno al muscolo striato/cardiaco

Pancreas esocrino

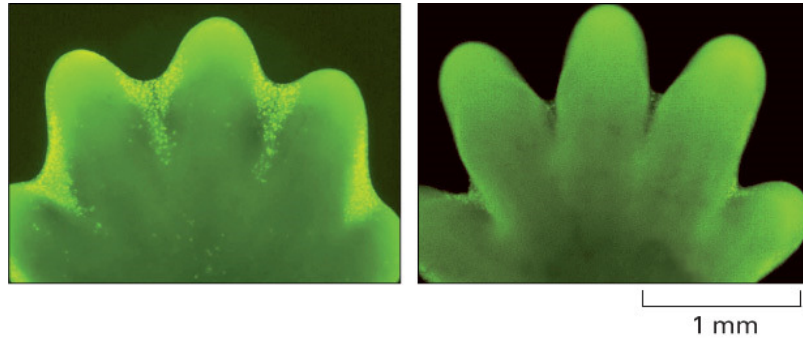
amilasi
aumenta in corso di pancreatite

Miocardio

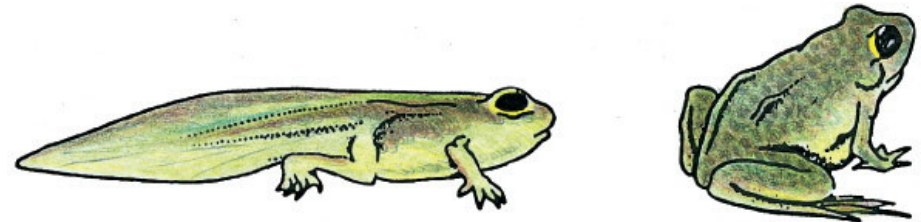
troponina cardiaca (cTn)
indice specifico di IMA, aumenta dopo 4-8h,
picco dopo 24-48h
mioglobina (Mgb).
Rappresenta un indice precoce di infarto
miocardico (aumenta dopo 1-2h, picco entro 7-10h)

Apoptosi

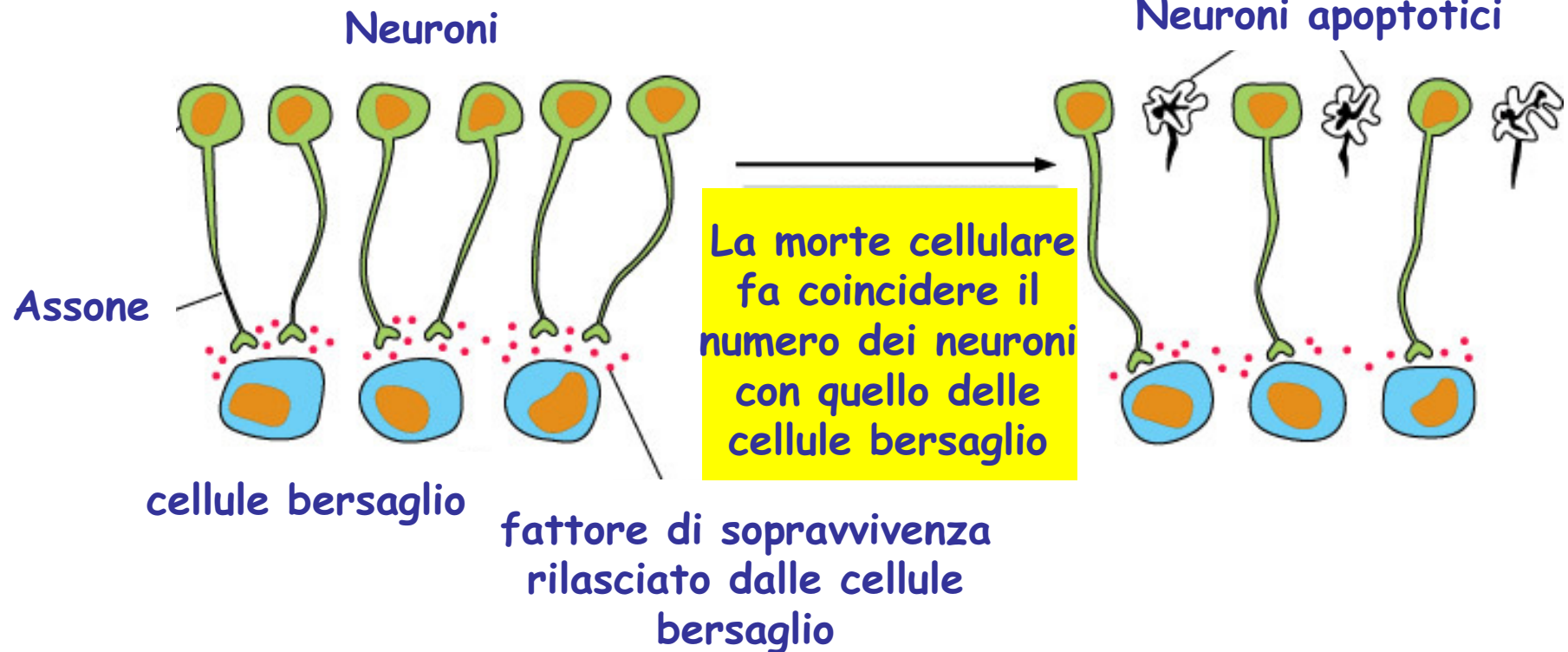
- Termine che deriva dal greco, significa "caduta dei petali da un fiore"
- A differenza della necrosi è un **evento programmato**
- Riguarda cellule singole o appartenenti ad una determinata popolazione
- Serve ad **eliminare cellule che abbiano terminato la loro funzione, danneggiate o non correttamente funzionanti**
- Responsabile di **eventi fisiologici e patologici** quali:
 - Distruzione programmata di cellule durante l'**embriogenesi**
 - **Involuzione di tessuti ormone-dipendenti** dopo cessazione dello stimolo (es. cellule endometriali nel ciclo mestruale)
 - Morte di cellule infiammatorie al termine delle loro funzioni
 - Morte di cellule il cui **DNA** è stato **danneggiato**
 - **Atrofia di tessuti e organi per involuzione**



Regressione della coda del girino

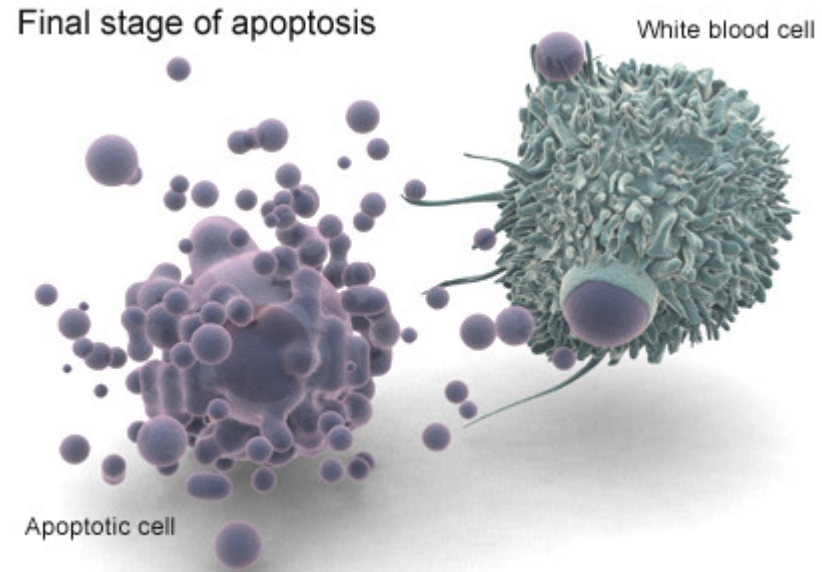


Definizione delle forma delle dita

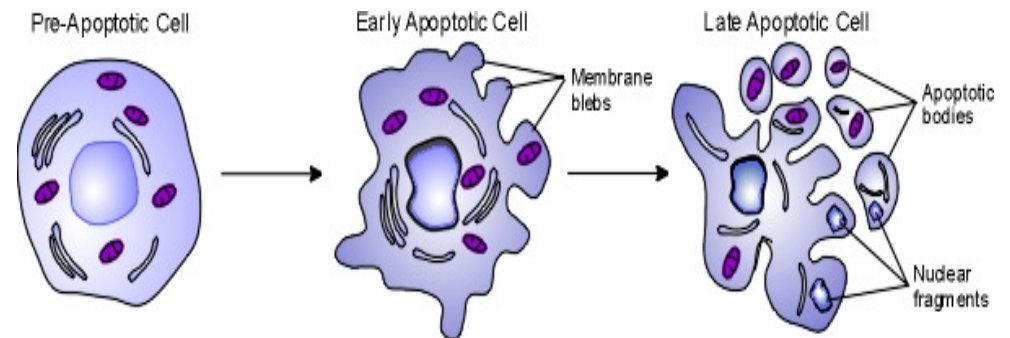


Fenotipo di una cellula apoptotica

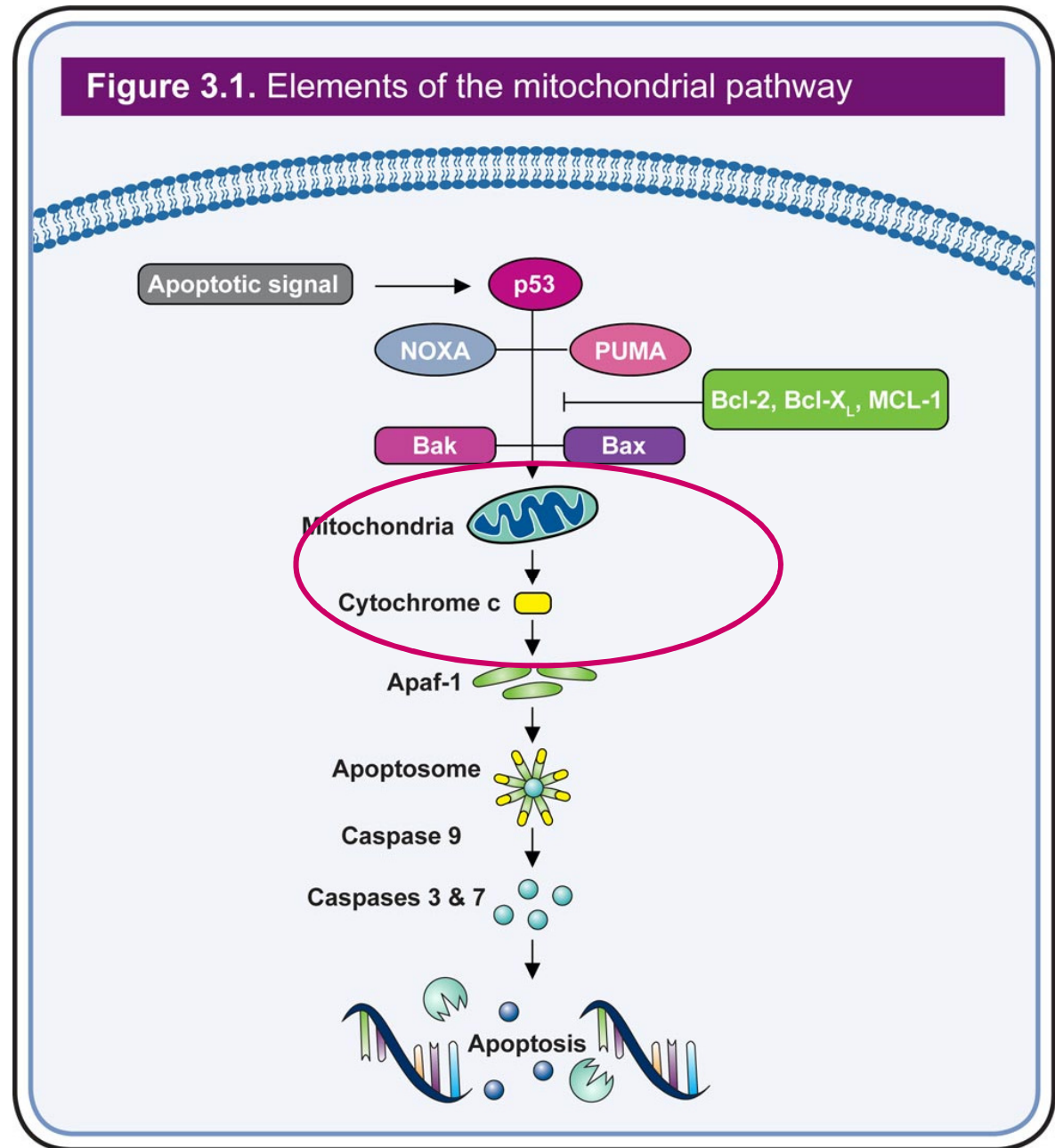
- Riduzione delle dimensioni cellulari e disidratazione (shrinkage)
- Vescicolazione (blebbing) e formazione di vacuoli
- Condensazione della cromatina
- Frammentazione del DNA
- Formazione di corpi apoptotici che vengono fagocitati



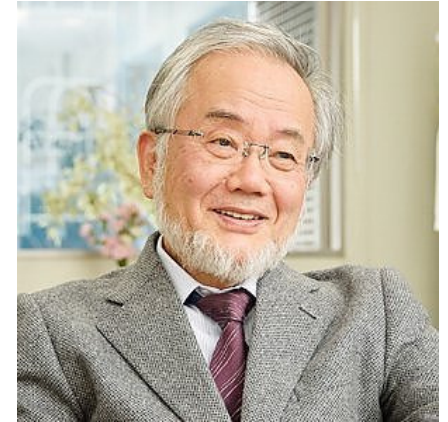
U.S. National Library of Medicine



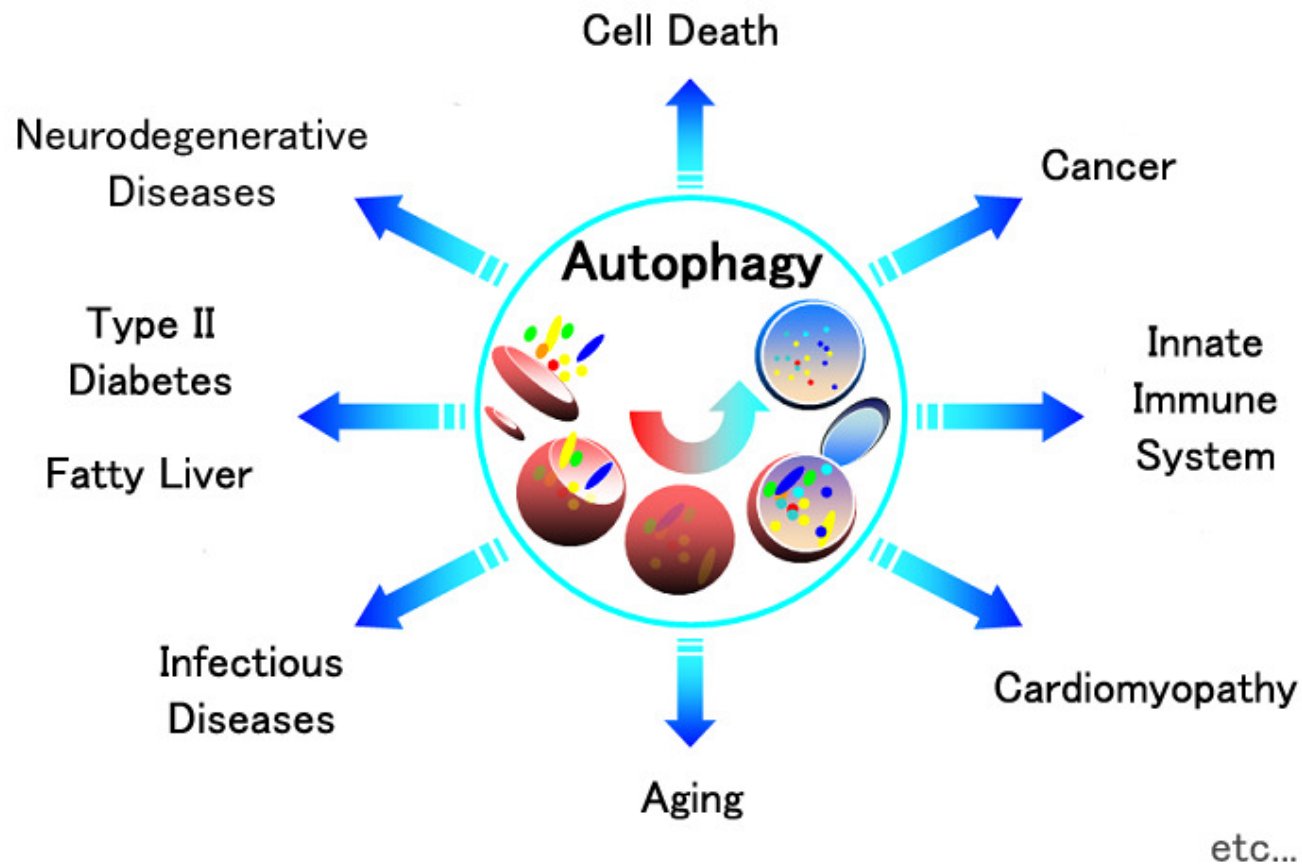
Nella apoptosi sono coinvolti **fattori pro-apototici e fattori anti-apototici**. Un evento determinante nell'innescio della apoptosi è il **rilascio di citocromo c** dai mitocondri al citoplasma



Il **premio Nobel 2016 per la medicina** è stato assegnato al giapponese Yoshinori Ohsumi per le sue scoperte sul fenomeno della **Autofagia**, uno dei meccanismi fondamentali della biologia



 **Pathological and Physiological Functions of Autophagy**



Autofagia

- **Insieme di sistemi di auto-digestione cellulare che provocano il trasferimento di costituenti cellulari ai lisosomi per la degradazione**
- **Determina il sequestro in vescicole (autofagosomi) di proteine difettose, organelli danneggiati o invecchiati**
- **Gli autofagosomi si fondono con i lisosomi per la digestione del loro contenuto**
- **L'autofagia è aumentata in condizioni di stress (digiuno, ipossia, carenza di fattori di crescita) nei quali rappresenta una fonte alternativa di nutrienti per la cellula**
- **Può anche rappresentare una modalità di morte cellulare**

Autofagia

Tabella 1-3

Autofagia normale e alterata in malattie umane

Malattia	Autofagia normale	Autofagia alterata
Tumore	Rimuove organelli danneggiati e proteine anomale Aiuta a mantenere la stabilità cromosomica Potrebbe aiutare le cellule tumorali a sopravvivere alla citotossicità dei chemioterapici o a condizioni di bassi nutrienti	Alcuni tumori sono associati a geni per l'autofagia mutati p53 mutato porta ad una diminuzione dell'autofagia Mutazioni acquisite che attivano oncogeni, come AKT, PI3K e Bcl-2, inibiscono l'autofagia
Malattia cardiaca	Facilita l'adattamento all'ischemia e alla resistenza vascolare periferica	Una forma familiare di cardiomiopatia può coinvolgere mutazioni in un gene che controlla la fusione dell'autofagosoma col lisosoma
Malattia neurodegenerativa	Mantiene l'omeostasi intracellulare e previene l'accumulo di proteine	L'accumulo di proteine o autofagosomi non completamente funzionanti porta ad un accumulo tossico di proteine Diverse malattie ereditarie presentano anomalie nella motilità o fusione dell'autofagosoma
Malattia epatica	Può permettere l'eliminazione di proteine ripiegate in maniera anomala, in parte eliminando gli organelli in cui queste proteine si sono accumulate	Un'autofagia eccessivamente attiva può causare danno epatico
Malattie diverse		Mutazioni ereditate o acquisite in diversi geni coinvolti nell'autofagia possono essere importanti nella sclerosi tuberosa, in alcune forme del morbo di Crohn, nella malattia ossea di Paget e in altre malattie ereditarie

Modalità di morte cellulare

