

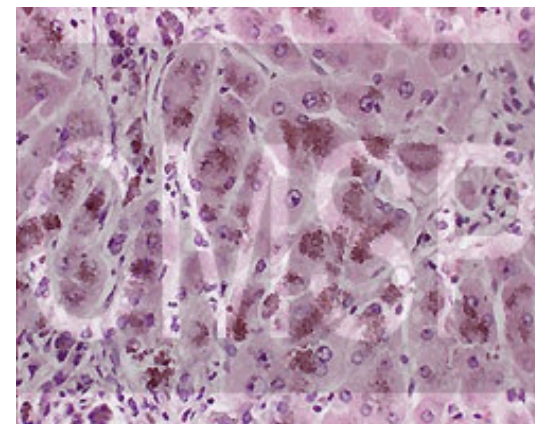
# Malattie da accumulo lisosomiale

- Patologie a trasmissione ereditaria nelle quali la mancanza di un enzima lisosomiale provoca l'accumulo di lipidi o glucidi all'interno dei lisosomi con danno cellulare.
- **Sfingolipidosi**: accumulo intracellulare di sfingolipidi prevalentemente nelle cellule del **SNC**.
- **Gangliosidosi**: accumulo di gangliosidi GM1 o GM2, prevalentemente nelle cellule del **SNC** (malattia di Tay-Sachs)
- **Mucopolisaccaridosi**: accumulo intracellulare di mucopolisaccaridi, principalmente nelle cellule **dell'apparato osteoarticolare e dei legamenti** (sindrome di Hurler e sindrome di Hunter).
- **Glicogenosi**: accumulo anomalo di glicogeno nelle **cellule epatiche o muscolari**. A livello sistemico provoca ipoglicemia (forma epatica).

# Accumuli intracellulari di materiali indigeribili

**Emosiderina:** pigmento granulare o cristallino derivato da ferritina (proteina tessutale legante il ferro) in eccesso

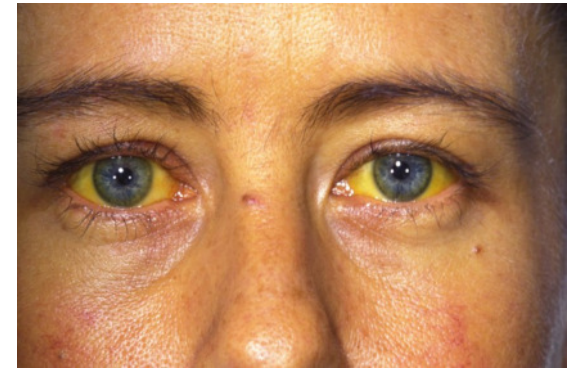
- Deposito localizzato: nelle emorragie il ferro liberato dall'emoglobina si lega alla ferritina tessutale e questa va a formare emosiderina (colorazione giallo oro dell'ematoma)
- **Emosiderosi:** deposito di emosiderina in molti organi e tessuti in condizione di sovraccarico sistemico di ferro (es. anemie emolitiche); non provoca danno tessutale
- **Emocromatosi:** deposito di ferro, sotto forma di emosiderina, con danno alle cellule parenchimali ed alterazione della funzionalità degli organi colpiti (fegato, pancreas, miocardio).



# Accumuli intracellulari di materiali indigeribili

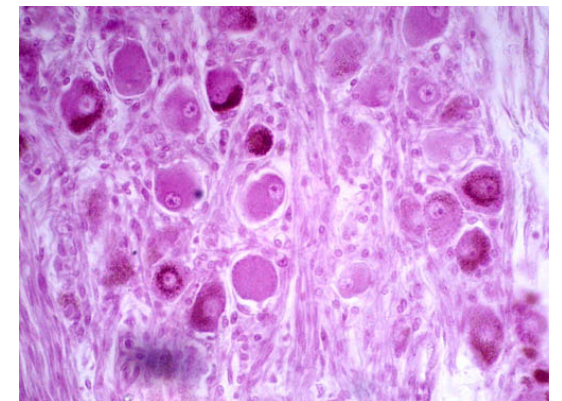
**Bilirubina:** Componente della bile, derivato dal gruppo eme dell'emoglobina.

Alterazioni del suo metabolismo (**patologie di fegato, vie biliari, pancreas o anemie emolitiche**) possono produrre **iperbilirubinemia** ( $>1$  mg/dL) e deposito della bilirubina nei tessuti (**ittero**) con particolare localizzazione a livello di fegato, reni, cervello



**Lipofucsina:** Pigmento da invecchiamento, costituito da lipidi e fosfolipidi modificati da perossidazione lipidica.

Rappresenta il segnale di allarme del danno da radicali liberi



# Amiloidosi

- **$\beta$ -fibrillosi**: accumuli di materiale proteico chiamato **sostanza amiloide** costituita prevalentemente da fibrille polipeptidiche ripiegate a  $\beta$ -foglietto
- Proteine la cui concentrazione nel plasma aumenta in alcune condizioni patologiche che possono culminare nell'amiloidosi.
- La sostanza amiloide provoca aumento di consistenza e di dimensioni degli organi colpiti (in particolare fegato, rene, milza e cuore)
- Gli effetti patologici sono sia meccanici che tossici
- Può essere colpito un solo organo (amiloidosi localizzata) o più organi (amiloidosi sistemica) in funzione del tipo di amiloide depositata

## Tipi di $\beta$ -fibrille

Le  $\beta$ -fibrille che si accumulano prendono un nome diverso a seconda della proteina plasmatica da cui derivano.

- **$\beta$ -fibrille AA**: originano dalla proteina amiloide del siero (SAP), la cui concentrazione aumenta nella risposta di fase acuta
- **$\beta$ -fibrille AL**: originano dalle catene leggere (L) delle IgG nel mieloma multiplo
- **$\beta$ -fibrille Prp**: di derivazione prionica (proteinase resistant proteins)
- **$\beta$ -fibrille AB** (amiloide beta-proteina): **il precursore è una proteina di membrana espressa ubiquitariamente chiamata APP (proteina precursore della amiloide)**

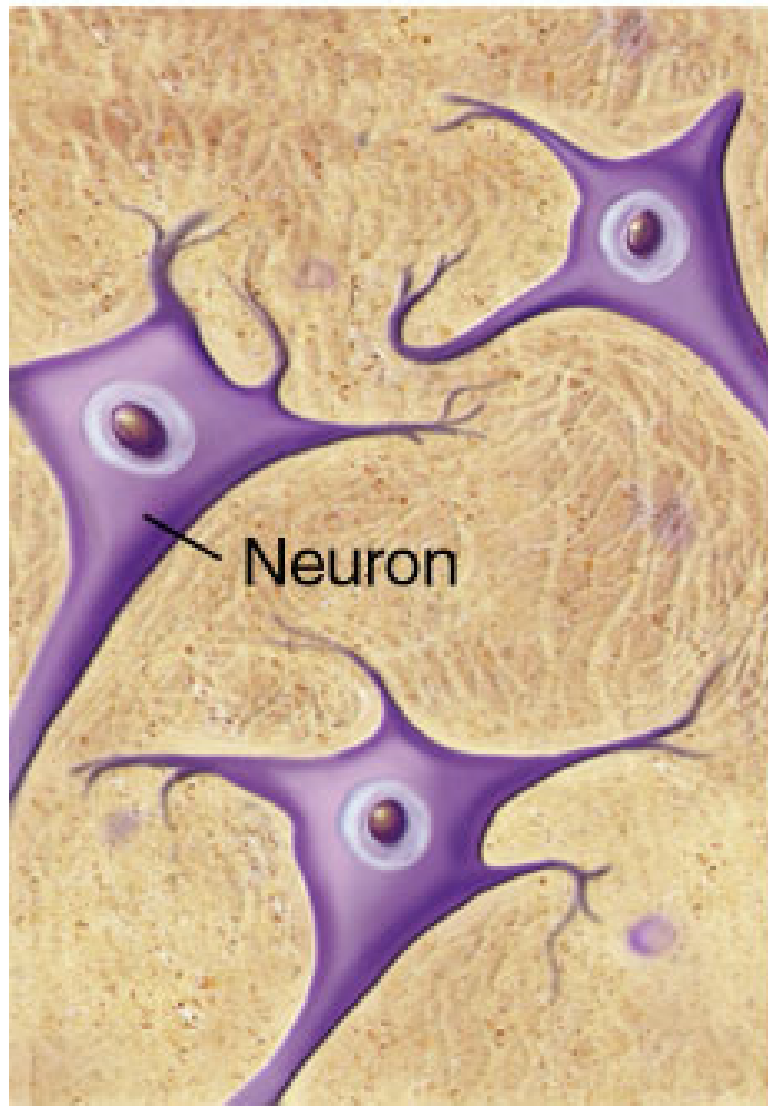
## $\beta$ -fibrillosi sistemiche

Tipo di $\beta$ -fibrillosi	Tipo di $\beta$ -fibrille	Eziologia
Reattiva	AA	Infiammazione cronica di lunga durata (es. TBC), malattie autoimmuni (es. AR), neoplasie
Immunologica	AL	Mieloma multiplo

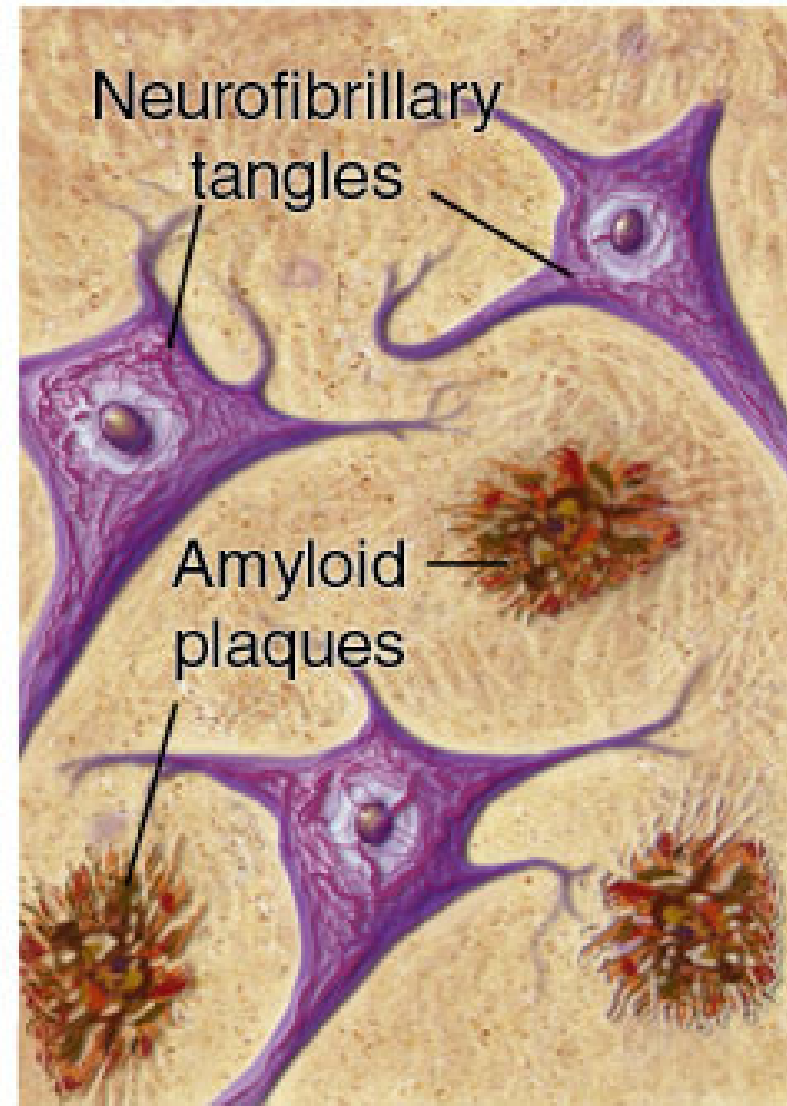
## $\beta$ -fibrillosi localizzate

Tipo di $\beta$ -fibrillosi	Tipo di $\beta$ -fibrille	Localizzazioni	Manifestazioni cliniche
Encefalopatie spongiformi	Prp (prioni)	encefalo	Encefalopatie spongiformi di ovini e bovini. Malattia di Creutzfeld-Jacob nell'uomo
Malattia di Alzheimer	AB	Encefalo	Demenza

Normal



Alzheimer's

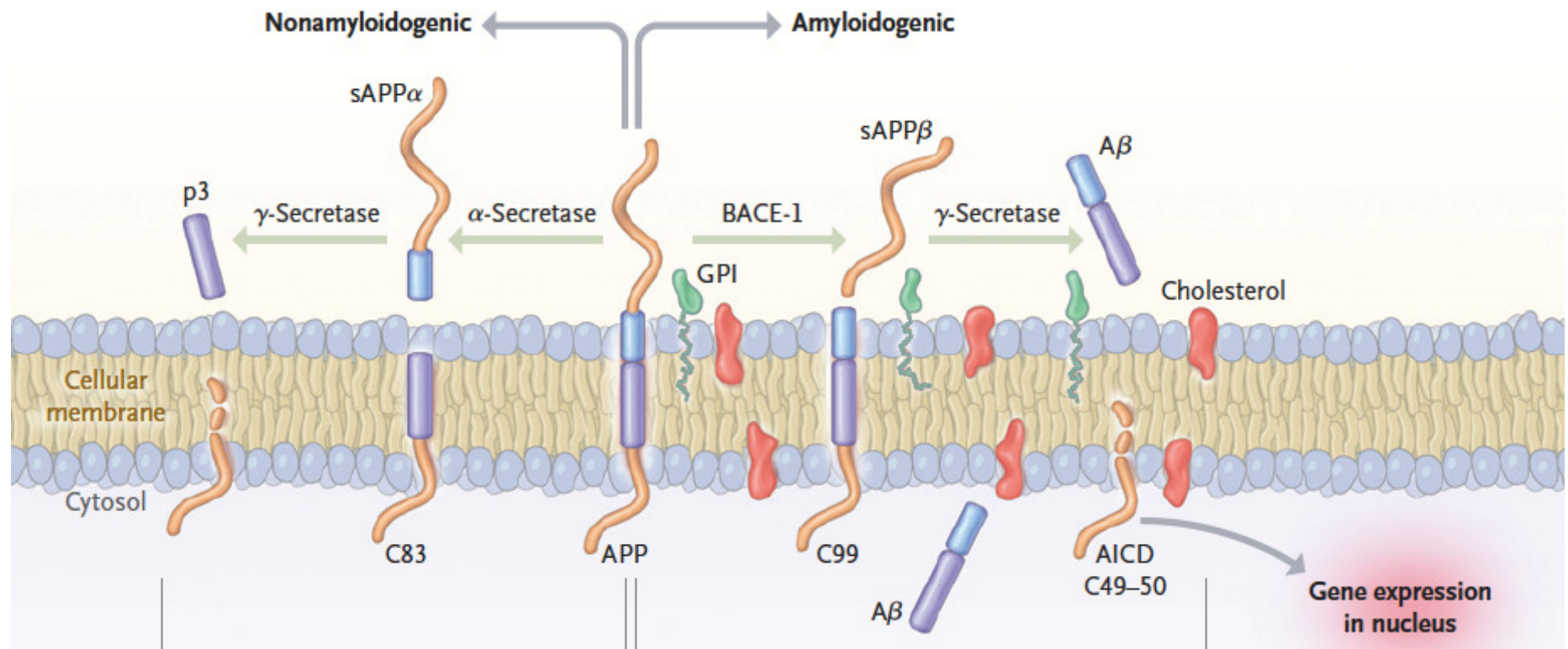




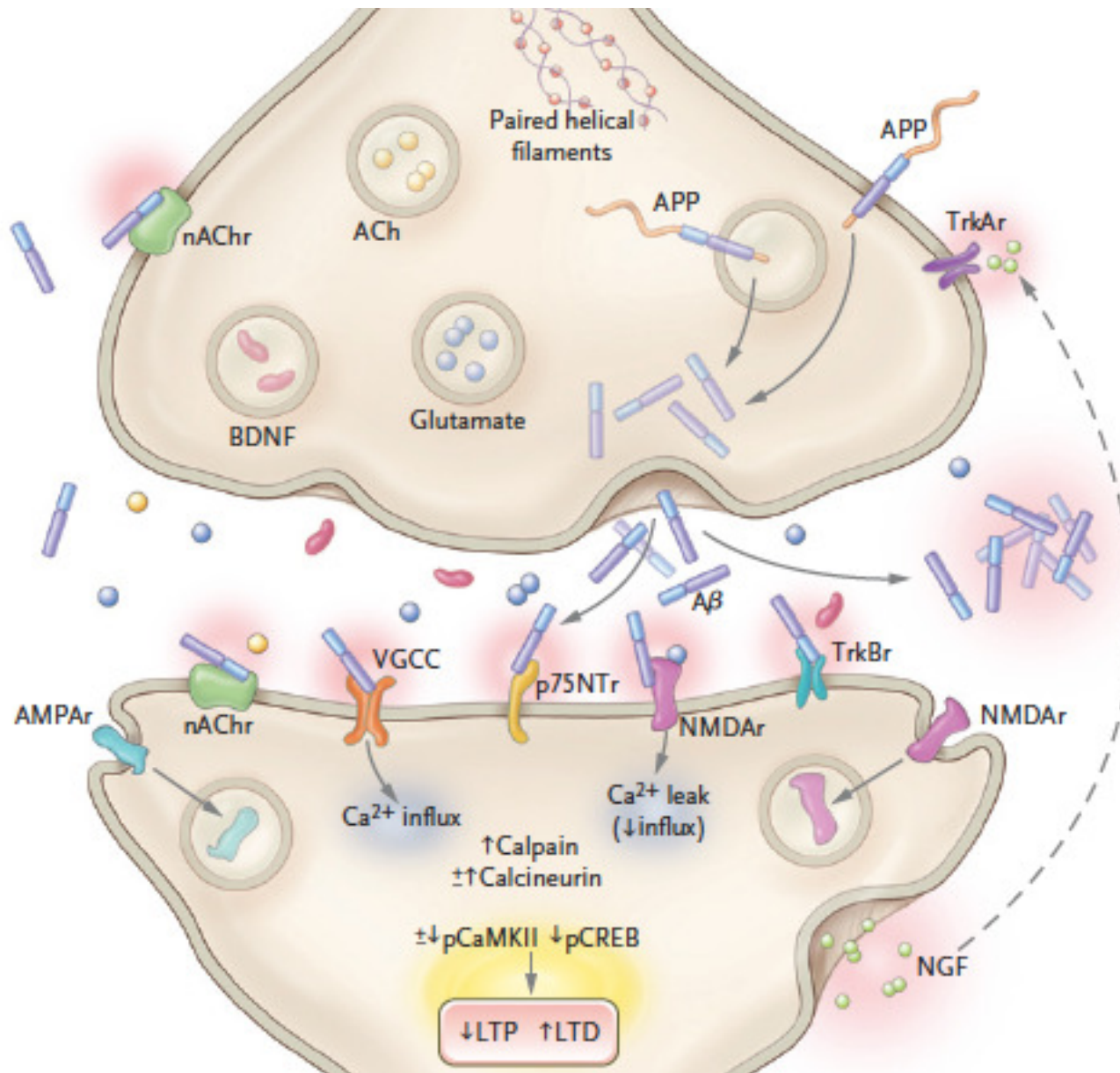
# Malattia di Alzheimer (MA/AD)

- Caratterizzata da depositi cerebrali e cerebrovascolari di amiloide che derivano dalla  $\beta$ -proteina ( $A\beta$ ), un residuo di 39-43 aa derivante dal clivaggio di una proteina precursore
- Il ruolo di  $A\beta$  nella patogenesi della demenza non è completamente chiarito
- Clinicamente caratterizzata da sviluppo lento e insidioso con perdita progressiva della memoria,
- La forma più comune di demenza nell'anziano (>40% dei pazienti >85 anni)
- Presenza nel cervello di
  - placche neuritiche, o senili: depositi extracellulari di  $\beta$ -amiloide, caratteristici della MA
  - ammassi neurofibrillari: raccolte intra-citoplasmatiche di filamenti di proteina tau polimerizzati. Correlano con la severità clinica della malattia

# Metabolismo della proteina precursore dell'amiloide



# Disfunzione sinaptica nella malattia di Alzheimer



# Sclerosi laterale amiotrofica

- Malattia degenerativa dei motoneuroni inferiori e superiori del cervello e del midollo spinale
- Caratterizzata da progressivo indebolimento e deperimento delle estremità e della lingua, combinazione di ipo-riflessia ed iper-riflessia, deficit dei muscoli respiratori
- 1:100.000
- Rara <35 anni
- 2:1 maschi:femmine
- Forma familiare (5% dei casi): mutazione del gene per l'enzima superossido dismutasi (SOD)
- Si presenta spesso asimmetricamente con indebolimento e deterioramento dei muscoli di una mano
- Progredisce con sempre maggiore debolezza degli arti, disabilità e, tardivamente deterioramento della attività respiratoria.