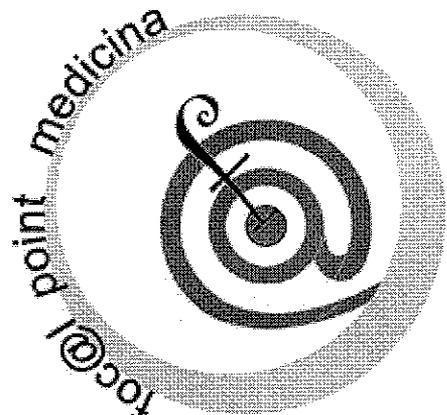


UNIVERSITA' degli STUDI di ROMA  
TOR VERGATA

# ODONTOIATRIA

## Patologia Generale





## PATOLOGIA GENERALE

Innanzitutto bisogna sapere che cosa è la Salute. La salute, per l'Organizzazione Mondiale della Sanità è un'entità (impossibile a verificarsi), uno stato di perfetto funzionamento di tutti i componenti dell'organismo in un contesto ambientale e psicologico ottimale. Questo sta a significare che una persona per stare in salute deve trovarsi in una condizione ottimale per tutto ciò che riguarda tutti i parametri che consentono il perfetto funzionamento dell'organismo e di conseguenza anche quello psicologico. Quindi tale persona deve trovarsi in condizioni di mancanza di stress, di perfetto adeguamento agli standard di vita economici e sociali: quindi non deve avere problemi e ciò è molto difficile a verificarsi. Per un medico una persona che è in uno stato di salute è una persona che presenta un buon funzionamento di tutti gli organi e apparati. Tantissimi però sono gli agenti che sono in grado di disturbare questo equilibrio e quindi di provocare malattia. Questi agenti generalmente sono chiamati **Patogeni**. Questo termine deriva dal greco e vuol dire: (Patos = Sofferenza e Geno = Prodotto) **Produttore di Sofferenza** perché gli antichi medici greci identificavano la malattia con il dolore (anche se ciò non è realmente sempre vero). L'**Etiologia** invece è la parte della Patologia Generale che studia questi **Patogeni** ovvero gli insiemi di questi agenti che sono in grado di indurre malattia. L'**Etiopatogenesi** è il termine che identifica gli agenti patogeni e il loro meccanismo di azione, cioè quali sono i singoli agenti patogeni e come fanno a produrre malattia.

I patogeni sono moltissimi e sono presenti sia intorno a noi che dentro di noi. Essi possono essere distinti in tre grosse categorie in base alla loro Natura:

- **Patogeni di Natura Fisica;**
- **Patogeni di natura Chimica;**
- **Patogeni di Natura Biologica (sono cioè esseri viventi).**

In tutti i casi però i meccanismi con i quali questi agenti instaurano la malattia è comunque sempre un **Meccanismo Chimico** e cioè si verifica un'alterazione di un qualche fenomeno chimico che normalmente regola il perfetto funzionamento cellulare e tissutale (degli organi), e tale alterazione induce la comparsa di una malattia.

### PATOGENI di NATURA FISICA

Un agente di natura Fisica può essere quello delle Variazioni di Temperatura che possono provocare malattia. Noi siamo organismi **Omeotermi** e cioè abbiamo una temperatura corporea geneticamente programmata che si mantiene abbastanza costante durante l'arco della giornata. Essa si aggira intorno ai 37 °C. L'ambiente esterno influisce sulla nostra temperatura; però dentro di noi abbiamo dei **Meccanismi di Termoregolazione** che ci permettono di mantenere costante questa temperatura nonostante la variazione di temperatura dell'ambiente esterno. Ci sono però situazioni di Elevata Temperatura e Umidità ambientale che ostacolano la corretta dispersione del calore tramite la **Sudorazione** e che possono causare **Aumenti Patologici della Temperatura Corporea**. Tali aumenti patologici della temperatura corporea causati dalla variazione abnorme della temperatura ambientale sono detti **Ipertermia**. Questo innalzamento può raggiungere i 39 - 40 °C portando grande sofferenza all'organismo.

Il corso dall'ipertermia è il **Colpo di Calore**. Esso è un'eventualità che si realizza, specialmente nei mesi estivi, quando l'individuo sia stato esposto all'azione diretta dei raggi solari sulla sua testa.

Questi raggi solari provocano una vasodilatazione dei vasi cerebrali con conseguente aumento della loro permeabilità. Ciò fa sì che la parte liquida del sangue e cioè acqua e sali minerali inizi a fuoriuscire dai vasi cervicali, formando così un **Edema** che va a comprimere le strutture del **Sistema Nervoso Centrale** ( in questo caso dell'Encefalo ). Poiché l'encefalo è contenuto nella scatola cranica, questo aumento di volume provoca la compressione dell'encefalo stesso che porta alla sofferenza ad uno stato confusionale fino alla perdita della coscienza e al coma.

C'è poi una patologia dovuta al **Contatto con Oggetti che abbiano un Elevata Temperatura.** Questa patologia è chiamata **Ustione**. L'ustione è un fenomeno morboso che va diviso in vari gradi che hanno aspetto diverso a seconda della temperatura dell'agente con cui si è venuti a contatto oppure della durata del tempo di esposizione con l'oggetto caldo.

Questi gradi sono:

- **I Grado** : Si ha solo una **vasodilatazione** ( aumento del calibro dei vasi ) nell'area colpita che si mostra con un arrossamento di tale area. Ciò va sotto il termine medico di **Iperemia** ( Iper = Molto e Emos = Sangue e quindi una maggiore presenza di sangue a causa della vasodilatazione dei capillari della zona colpita);
- **II Grado** : Oltre alla **vasodilatazione** ( aumento del calibro dei capillari ) si assiste anche ad un aumento della **permeabilità** dei capillari. Normalmente infatti le pareti del vaso sanguigno sono impermeabili e cioè fanno sì che il sangue non fuoriesca da essi. In queste situazioni le pareti aumentano la loro permeabilità a livello delle cellule epiteliali che le tappezzano facendo uscire la parte liquida del sangue. Così la parte liquida del sangue si raccoglie nello spazio tra Epidermide e Derma, provoca uno scollamento e si assiste alla comparsa di una bolla detta **Flietena**. Ciò avviene se il corpo che si tocca è molto caldo o se si tocca per molto tempo un corpo con un calore intermedio;
- **III Grado** : Per azione dell'elevato calore del corpo con cui si viene a contatto si ha la **morte del territorio colpito** dal calore. Questo perché le proteine contenute nelle cellule si denaturano col calore e quindi la cellula va incontro a morte. Il territorio colpito diventerà nerastro andando incontro a **Necrosi** ( morte del tessuto colpito ). Il tessuto colpito potrà andare incontro a fenomeni di riparazione che possono formare cicatrici;
- **IV Grado** : Consiste nella **carbonizzazione del territorio colpito**. Si ha la totale distruzione del territorio con la scomposizione nei suoi principi chimici fondamentali. Di conseguenza è impossibile che tale territorio sia riparato.

Le ustioni possono essere una patologia grave. La gravità delle ustioni dipende ad esempio dall'**estensione dell'area colpita** dall'agente ustionante ( a parità di grado tanto maggiore è l'area dell'estensione e tanto peggiore sarà la prognosi del paziente ). Ad esempio è molto più grave un'ustione di II grado che abbia affetto più del 50 % dell'area corporea piuttosto che un'ustione di III grado che abbia affetto il 10 % dell'area corporea. Questo perché l'ustione di II grado prevede una perdita della quantità di liquido che passa dentro i vasi e quindi una diminuzione del volume del sangue circolante ( **Volemia** = Volume di sangue che circola nei vasi ) e di conseguenza una diminuzione della pressione arteriosa ( che è in funzione della volemia ). Se la volemia diminuisce di molto si ha una brutta caduta della pressione arteriosa che prevede dei quadri di **Shock**.

Per **Shock** ( o **Ipotensione Acuta** ) si intende un quadro morboso dovuto ad una caduta acuta, repentina e importante della pressione arteriosa. Ciò prevede che l'organismo sia poco ossigenato perché il sangue non circola più bene, prevede che si perda la coscienza e che ci sia quindi una sofferenza generalizzata e diffusa degli organi e dei tessuti.

Un'altra complicanza è che l'ustione riguarda nella grande quantità dei casi la **Cute**, che è una barriera meccanica che ci protegge da una grande quantità di patogeni, soprattutto dai patogeni di origine biologica, quindi dai vari microrganismi. Quindi una delle più frequenti e temibili complicanze delle ustioni sono le **Infezioni**. Infatti i microrganismi, non essendo più fermati dalla cute, entrano nel nostro corpo, lo colonizzano, ci proliferano e causano malattie. E' per questo che

nei reparti "Ustionati" degli ospedali si sta molto attenti alla Sterilità per evitare che i pazienti si infettino e vadano incontro a Sepsì (Setticemia) e cioè ad una particolare infezione grave che colonizza il sangue, provoca la "metastafizzazione" dei microrganismi ai vari organi e quindi uno stato di sofferenza grave e spesso incompatibile con la vita.

La prognosi delle ustioni è anche in funzione dell'Età del Paziente. I bambini, ad esempio, sono composti per circa l'80 % di acqua, mentre un adulto per il 70 %. Di conseguenza un ustione sarà più grave nel bambino piuttosto che nell'adulto, anche perché il bambino ha una superficie corporea più piccola (il 10 % di superficie ustionata nell'adulto corrisponde al 30 - 40 - 50 % del bambino). Un'altra cosa di cui bisogna tenere conto è la Natura dell'Agente Ustionante. Infatti è molto più pericoloso un gas rispetto ad un liquido o ad un solido. Questo perché a causa della minore forza di aggregazione delle molecole che lo compongono, un liquido tende ad occupare più spazio (tra il rovesciarsi addosso una pentola d'acqua calda e lo scottarsi col metallo di cui è fatta la pentola c'è una bella differenza rispetto all'estensione dell'ustione). Il gas poi è molto pericoloso perché oltre che comportarsi come un liquido all'esterno, esso può anche essere inalato e quindi provocare ustioni anche degli organi interni (ad esempio bevendo un liquido molto caldo). In alcuni casi ripetute ustioni interne come quelle esofagee e gastriche possono anche sfociare in tumori. L'ustione degli organi interni è comunque molto più grave innanzi tutto perché gli epiteli di rivestimento degli organi interni sono più delicati di quelli degli organi esterni, ma anche perché i meccanismi riparativi sono molto spesso più lenti (essendo l'indice replicativo di queste cellule un po' più basso di quello delle altre cellule).

Fenomeni morbosi, tipo quelli delle ustioni e dell'ipertermia, possono conseguire anche per esposizioni a corpi e **Temperature Molto Fredde**. Quando l'individuo si trova in un ambiente estremamente freddo (temperature polari) la temperatura corporea si abbassa. Tutti i meccanismi che noi mettiamo in atto per compensare tale abbassamento della temperatura corporea come ad esempio l'aumento del **Metabolismo Basale** operato su base ormonale e quindi dall'ormone Tiroideo e il movimento (quando uno ha freddo si muove per bruciare energia e produrre calore per combattere il freddo) non bastano più e quindi la temperatura corporea scende. Se essa è uguale o minore ai 30 °C si assiste ad un intorpidimento dei sensi, ad un **rallentamento di tutti i fenomeni metabolici** e la persona appare un po' assonnata. Andando sotto i 25 °C si va incontro a **Morte per Assideramento**, cioè un po' per volta si spongono tutte le funzioni vitali, si arresta l'attività dei **Centri Bulbari respiratori** e si muore passando dalla veglia al sonno (dolce morte). La temperatura esterna deve essere comunque estremamente alta, ma varia in base anche alla quantità del pannicolo adiposo e alle condizioni generali di salute della persona stessa. Anche il **Contatto con sostanze molto fredde** provoca patologia, detta **Congelamento**. Esso, come l'ustione, presenta dei gradi che ne indicano la gravità. Stranamente, pur essendo causati da fenomeni opposti, ustione e congelamento si somigliano:

- > **I Grado** : Provoca l'**Iperemia** (arrossamento) dell'area colpita;
- > **II Grado** : Prevede la creazione della **Flittena**;
- > **III Grado** : Prevede la morte della zona ferita e quindi la **Necrosi**.

Non esiste il IV grado (che nell'ustione è associabile alla carbonizzazione), anche se esiste una complicanza, che è abbastanza frequente nei congelamenti e che corrisponde alla **Cancrena Gassosa**.

Ci sono alcuni microrganismi, tra cui il **Clostridium Perfringens**, che viene virulentizzato dalle basse temperature, attacca le zone della cute non integra (ad esempio dove è avvenuta necrosi da congelamento) e su questa cute non integra prolifera, si replica e metabolizza. Metabolizzando esso produce dei gas che si infiltrano nel Sottocutaneo e provocano la comparsa di bolle. Se si va a toccare questa area colpita, questa crepita (come la plastica fatta a bolle che serve da protezione negli imballaggi). Persone colpite da cancrena gassosa, se non sono operate immediatamente vanno incontro a morte. Questo perché tale microrganismo si replica benissimo nei nostri tessuti (habitat ideale) e quindi dal tessuto congelato si propaga nel tessuto sano andando a infettare tutti i tessuti

dell'individuo. L'unica terapia consiste nell'**Amputazione allargata della zona colpita** ( si amputa a monte della zona congelata dove vi è ancora zona sana e a ciò è seguita una terapia antibiotica intensa per cercare di fermare l'azione di tale batterio ).  
Una differenza tra congelamento e ustione, visibile però solo dopo pochi minuti dopo il congelamento stesso, sta nel fatto che la zona colpita da congelamento vede un restringimento del vaso sanguigno. Ma per rimediare all'abbassamento della temperatura corporea, dopo il restringimento fa seguito una dilatazione del vaso ( iperemia ) ed è in questa zona che avviene l'arrossamento ( nell'ustione non vi è il restringimento del vaso ).

Un altro agente di natura fisica è l'**Elettricità**. Per elettricità si intende il passaggio di elettroni tra due corpi carichi elettricamente. L'uomo è un buon conduttore di elettricità, soprattutto per il suo elevato contenuto di acqua. Qualora esso si trovi interposto tra un generatore di corrente elettrica ed un buon conduttore, funge da buon conduttore anche lui.  
**Tensioni elettriche superiori ai 200V** riescono a penetrare la barriera meccanica opposta dalla cute, entrano nel nostro organismo e si diffondono attraverso i vari organi ed apparati seguendo traiettorie che prevedono preferibilmente l'utilizzo di organi particolarmente ricchi di acqua ( che funzionano da buoni conduttori ). Tra essi ad esempio il **Sangue, la Massa Muscolare, l'Encefalo**, ecc. Queste onde elettriche che attraversano il nostro organismo provocano una **depolarizzazione delle cellule**, cioè un sovvertimento delle cariche elettriche delle cellule a cui consegue una **modificazione delle Pompe Sodio - Potassio** ( sistemi enzimatici attivi che regolano lo scambio di ioni tra compartimenti intracellulare ed extracellulare ). Questa modifica di tale scambio elettrolitico provoca, a sua volta, alterazioni della **Permeabilità di Membrana** delle cellule stesse, le quali fanno sì che il contenuto idrico delle cellule fuoriesca. Tutto ciò provoca danno e sofferenza in tutti i tessuti e organi, ma soprattutto in quei tessuti ed organi che fanno dell'elettricità la base del loro funzionamento : **Tessuto Nervoso e Funzionale**. Infatti scariche elettriche di una certa intensità ( anche non enorme ) possono provocare **Contrazioni Neuromuscolari di Tipo Spastico** ( contrattura della muscolatura e movimenti convulsivi dell'intera muscolatura ).  
Le stesse scariche elettriche possono provocare una **Emoconcentrazione**, e cioè una fuoriuscita della componente liquida del sangue dai vasi e quindi un aumento della viscosità del sangue stesso. Il sangue, così, essendo più denso scorre più lentamente.  
Se l'individuo è sottoposto all'azione di scariche elettriche di elevata intensità si ha la **Folgorazione**. In essa l'individuo, attraversato da scariche elettriche di elevata intensità, riceve una tale quantità di calore da risultarne ustionato. In questi casi si va incontro a **necrosi** dei vari tessuti ( costituenti degli organi ) fino alla **Carbonizzazione**.

Le più frequenti, però, sono le patologie provocate dalle **Radiazioni**.

Per radiazione si intende il trasferimento di elettricità nello spazio, secondo traiettorie lineari. Si possono immaginare come dei bastoncini costituiti da trasferimento di energia dalla sorgente produttrice verso lo spazio. Ci sono molti tipi di radiazioni, ma quelle che hanno interesse in medicina sono:

- **Onde Elastiche;**
- **Radiazioni Corpuscolate;**
- **Radiazioni Elettromagnetiche.**

Le **onde elastiche** ( rumore ), che il nostro orecchio può percepire entro certe frequenze e oltre le quali si parla di **Ultrasuoni** ( non percepiti dal nostro sistema uditivo ).

Le **radiazioni corpuscolate** sono le uniche ( tra queste descritte qui ) che prevedono il trasferimento, non solo di energia, ma anche di materia. Si distinguono in **Radiazioni Alfa** ( date da 2 protoni + 2 neutroni ) e **Radiazioni Beta** ( date da due elettroni ).

Le **radiazioni elettromagnetiche** sono trasferimenti di energia nello spazio che prevedono dei cambiamenti sia nel campo elettrico che nel campo magnetico. Sono distinte in base alla loro **Lunghezza d'Onda** e cioè allo spazio percorso dalla radiazione ( energia ) nel tempo in cui la sorgente di tale radiazione compie una oscillazione.

Se le fonti di energia compiono oscillazioni molto lente e ampie, l'energia che emettono avrà tempo di percorrere un lungo tragitto, prima della fine dell'intera oscillazione e quindi tali radiazioni avranno Lunghezza d'onda elevata; altre sorgenti di energia ad elevata intensità, invece compiono delle oscillazioni frequentissime e quindi l'energia che si trasferisce avrà solo il tempo di percorrere un piccolissimo spazio nel tempo che la sorgente compie un'oscillazione e quindi avranno una Lunghezza d'onda bassa.

Le **onde elettromagnetiche**, quindi, in base alla loro lunghezza d'onda si possono classificare in :

- ✓ **Onde Erziane** : Sono le più lunghe di tutte e hanno lunghezza d'onda anche superiore a un chilometro. Queste onde sono quelle usate per le **trasmissioni televisive**, per le **trasmissioni radio** (leggermente più corte e più intense come frequenza). Fanno parte delle onde erziane anche le **Microonde** ( che hanno una lunghezza d'onda minore ma energia maggiore );
- ✓ **Onde Intermedie** : Sono quelle onde che vanno sotto il nome di **Raggi ( radiazioni ) Visibili**. Le più lunghe tra esse sono i **Raggi Infrarossi**, molto comuni negli impianti d'allarme, negli ascensori ecc. Dopo i raggi infrarossi si hanno le **Onde Luminose** e cioè i raggi del sole ( quelli che ci fanno vedere ). Essi hanno energia superiore ai raggi infrarossi e molto superiore alle onde erziane avendo una lunghezza d'onda minore. Scendendo ancora come lunghezza d'onda e aumentando come energia abbiamo gli **Ultravioletti**. Essi si distinguono a sua volta in:
  - ⇒ **Vicini Ultravioletti** : Sono emessi dal sole e passano lo scudo di ozono presente nell'atmosfera, arrivano fino a sulla terra e hanno effetti benefici se presi a piccole dosi;
  - ⇒ **Lontano Ultravioletti** : Hanno lunghezza d'onda ancora più minore; sono emessi anche essi dal sole, ma **Non passano lo scudo di ozono** ( filtrano solo dove sono presenti i Buchi d'Ozono ) e sono pericolosi;
- ✓ **Onde Corte** : Sono onde a piccolissima lunghezza d'onda ed elevata intensità. Si dividono in:
  - ⇒ **Raggi Gamma** ;
  - ⇒ **Raggi X** : usate in varie procedure di tipo medico - diagnostico;

Le radiazioni, essendo un trasferimento di energia, quando incontrano la materia, molte di esse riescono a passare i vari strati esterni protettivi, a entrare dentro di essa e a cederle energia ( l'energia passando nello spazio cede continuamente energia allo spazio circostante stesso finché l'energia non è esaurita ).

Queste radiazioni provocano sulla materia due tipi di effetti:

- **Effetto Primario** : Il trasferimento di energia alla molecola, provoca il passaggio di un elettrone da un orbitale più interno ad uno più esterno. Questo fenomeno è detto **Eccitazione**. Per radiazioni di elevata intensità ( bassa lunghezza d'onda ) come i Raggi Gamma e Raggi X, l'energia che colpisce le molecole è talmente forte da provocare il totale distacco dell'elettrone ( non solo l'elettrone passa da un orbitale interno ad uno esterno, ma viene sparato al di fuori della molecola ). La molecola così può perdere un elettrone e ciò è chiamato **Effetto Fotoelettrico** e il fenomeno è detto **Ionizzazione**. Le radiazioni che provocano questo fenomeno sono dette **Ionizzanti**. A sua volta l'elettrone che passa nello spazio trasmette energia ad altra materia. Questo effetto di trasferimento di energia è detto **Effetto Crompton** ( eccitazioni e ionizzazioni multiple innescate da una sola radiazione ionizzante ). Ciò è importante perché spiega il perché della patogenicità di certe radiazioni;
- **Effetto Secondario** : Quando si dà energia ad una struttura la temperatura di essa aumenta. L'effetto secondario consiste proprio nell'**Aumento di Temperatura della struttura irradiata**. In un organismo vivente la temperatura dell'interno di una cellula è strettamente controllata e deve essere mantenuta entro certi limiti. Con l'aumento di temperatura possono verificarsi

**Errori nel Metabolismo** di tale cellula ( la cellula così soffre ). Questa sofferenza è dovuta al fatto che alcuni fenomeni vitali della cellula vengono alterati. Se ad esempio una cellula ha una temperatura ottimale intorno ai 30 °C, quando viene colpita da energia la sua temperatura può salire anche fino ai 40 °C. In questi casi i vari enzimi che regolano il metabolismo cellulare o la replicazione del DNA non lavorano nel modo ottimale ( svolgono la loro funzione nel modo ottimale solo se si trovano nelle adeguate condizioni di temperatura ) e quindi la reazione biologica arriva ad un risultato diverso da quello che realmente dovrebbe essere. Si avranno così errori del metabolismo, che nella migliore delle ipotesi provocano un danno cellulare reversibile che viene riparato quando la temperatura scende ( dopo un po' che la radiazione è passata anche la temperatura scende in quanto il Sangue funziona da climatizzatore. Infatti i territori più sono vascolarizzati e meglio reagiscono a questi fenomeni in quanto il sangue alza o abbassa la temperatura dove e quando ce n'è bisogno ). Se però l'esposizione alla radiazione è molto prolungata o la dose della radiazione stessa è massiccia allora l'innalzamento della temperatura è tale da provocare la **Denaturazione delle Proteine** e quindi la cellula va incontro a **Necrosi**. Nell'ipotesi peggiore la cellula non muore, ma diventa portatrice di un danno, generalmente a carico del suo **Materiale Genico ( DNA )** che è la struttura più delicata e sensibile a questo tipo di alterazioni,; se questo tipo di patologia colpisce strutture particolari possono andare incontro a mutazioni in grado a sua volta di **indurre Tumori** ( rapporto tra radiazione e cancro ).

Le **onde elastiche** ( rumore ) possono essere patogene. Stando esposti ad ambienti estremamente rumorosi per diverso tempo, possono presentarsi fenomeni patologici che hanno come organo bersaglio il **Sistema Nervoso Centrale**, nel quale provocano una **Sindrome psichica** data da ansia e irritabilità, e l'**Orecchio** in cui la sollecitazione meccanica data dalle onde elastiche che colpiscono il Timpano può provocare **Ipoacustia** ( diminuzione della capacità uditiva ) e alla fine **Sordità**.

Le **radiazioni corpuscolate** ( Alfa e Beta ) sono radiazioni ad elevatissima energia e quindi sono **radiazioni ionizzanti**.

Le **Alfa** sono però dotate di una **bassissima capacità penetrativa** ( non riescono a superare la cute ) e quindi non sarebbero patogene per l'uomo a meno che non vengano assunte per mezzo di **alimenti**. Questo succede ad esempio nelle **Contaminazioni radioattive** ( catastrofi nucleari come quella di Chernobyl ). In questi casi c'è una forte emissione nell'aria di vari **contaminanti radioattivi** ( radioisotopi ), tra cui il **Carbonio14** che può durare anche migliaia di anni come emissione di radioattività, sotto forma di particelle corpuscolate che si accumulano nell'atmosfera, possono essere veicolate dal vento e dalla pioggia e cadere nel suolo contaminando il suolo stesso ( vengono contaminate le erbe e le acque del territorio, gli animali che mangiano tali erbe e di conseguenza la carne e il latte che si ricavano da tali animali ). Da indagini fatte intorno al 1986 dall'Istituto Superiore della Sanità si è dimostrato che, nel periodo successivo all'esplosione di Chernobyl, il latte della Centrale di Roma presentava tracce di radioattività. Si è visto anche come ci sia stato un aumento, in Europa, dell'incidenza di alcuni tipi di **Neoplasie** quali essenzialmente quelle **Leucemiche** e quelle a carico della **Tiroide** ( perché c'era molto iodio radioattivo ).

Le **Beta** sono dotate di una **media capacità penetrativa** e quindi possono passare i primi strati della cute, distribuirsi alle cellule in modo decrescente ( mano a mano che attraversano la cute perdono energia ) fino ad arrivare agli stati muscolari. Sono però sempre **radiazioni ionizzanti**. Esse vengono utilizzate per alcuni tipi di procedure diagnostiche, ma essenzialmente per **Lavori di Ricerca** ( si effettuano marcature su particolari molecole della cellula per seguirne gli sviluppi ). Per ciò che riguarda le **onde elettromagnetiche**:

Le **onde erziane** a elevata lunghezza d'onda, hanno intensità così bassa che **non sono in grado neanche di indurre eccitazione** ( non sono quindi patogene ). Le **microonde** pur facendo sempre parte delle onde erziane hanno una lunghezza d'onda bassissima e elevata intensità. Esse sono in grado di **indurre Eccitazione molecolare** ( quelle presenti nei cellulari ). Esse hanno la proprietà di **Cedere calore**, aumentando la temperatura delle cellule. Per ciò che riguarda ad esempio i cellulari,

un uso moderato non è pericoloso in quanto la scatola cranica ci protegge abbastanza dalle radiazioni emesse, anche se una parte riesce a passare. Ciò provoca un aumento di temperatura, di entità modesta, delle cellule nervose che non è tale ( secondo esperimenti di laboratorio ) da provocare un sovvertimento dei meccanismi molecolari che sono alla base della vita delle cellule stesse.

Diverso è il discorso dei **Ripetitori dei cellulari**. Essi infatti sono emettitori di microonde e radiazioni elettromagnetiche di elevata intensità ( ciò si nota dal fatto che disturbano altri dispositivi che si basano per funzionare su onde elettromagnetiche: ad esempio danno fastidio a televisori, a apparecchi diagnostici ecc. ).

Il nostro organismo ha una certa capacità di resistere alle onde elettromagnetiche. Infatti c'è una **radioattività naturale** ( molti elementi del suolo sono radioattivi ) che può essere però sopportata dai nostri **Sistemi di Riparazione del DNA**. Questo tipo di radiazione è detta **Radiazione di Fondo**. Ma essere sottoposti all'azione dei ripetitori di telefonia mobili, per molto tempo può essere pericoloso. Sono stati effettuati ad esempio degli studi su delle mucche che pascolavano in prossimità di grossi elettrodotti. Questo trasferimento di elevati quantitativi di elettricità provoca variazioni del campo elettromagnetico, con emissione di onde elettromagnetiche ad elevata intensità ( come a quelle dei ripetitori dei cellulari ). Le mucche che pascolavano in prossimità di questi elettrodotti si sono ammalate in grande percentuale di **Leucemia**. Da alcune osservazioni si è visto che la gente che viveva nelle immediate vicinanze dei ripetitori ( a meno di un chilometro ) aveva una frequenza di Leucemie di circa il 3% rispetto alla media nazionale, e che esse erano altamente frequenti soprattutto nei bambini ( nei quali la replicazione delle cellule è molto più accentuata ).

Le **radiazioni ionizzanti** ( **Raggi X** a bassissima lunghezza d'onda ed elevata intensità ) sono in grado di provocare, attraversando la materia, **ionizzazioni multiple** che danno luogo ad effetti Fotoelettrici e Crompton alle cellule poste nelle immediate vicinanze della zona irradiata. Le **ionizzazioni multiple** provocano un elevato aumento della temperatura dei tessuti irradiati e

---

provocano delle alterazioni nella replicazione del DNA che possono presentarsi come **Mutazioni Puntiforme** oppure, se l'energia è più elevata, **Rottura dei cromosomi** nei quadri di **Inserzioni, Inversioni e Delezioni Cromosomiche**. Le cellule più radiosensibili sono quelle che hanno maggiore **Indice Mitotico** e minore **Capacità Differenziativa**. E' per questo che quelle più colpite saranno le cellule del **Midollo Osseo**, che sono quelle staminali che daranno esito alla formazione di tutti i precursori emopoietici, che poi differenzieranno nelle cellule del sangue. I tumori più frequenti, quibdi saranno le **Leucemie**.

Dalle bombe di Hiroshima alla strage di Chernobyl si sono osservati vari quadri morbosi:

**Sintomi di Panniradiazione Acuta**, che si verificano su soggetti che si trovano nelle immediate vicinanze dell'esplosione, i quali vanno incontro all'arresto mitotico di tutte le cellule dell'organismo. Si avrà quindi la **morte** dei soggetti nelle prime ore dopo l'esplosione per **necrosi delle cellule**;

**Sintomi da Panniradiazione Subacuta** che si verifica a causa delle dosi un po' più basse, su persone presenti in luoghi leggermente più distanti. Essi muoiono dopo qualche tempo e dopo essere andati incontro a **sintomi Gastrointestinali** ( vomiti, diarree emorragico - necrotiche e perdita di capelli e di annessi cutanei ).

**Sindrome a Distanza** che si verifica su persone che sono esposte a bassi dosi. Esse vanno incontro a **tumori** a carico di vari organi e apparati.

7

## PATOGENI CHIMICI

I **Patogeni Chimici** sono i più numerosi tra i patogeni. E' per questo che è difficile trovare modalità di classificazione. Esistono, infatti, diversi modi di classificazione dei patogeni chimici.

Un metodo si basa sulla distinzione in base alla loro Natura. In base ad essa si possono dividere in patogeni chimici:

- **Di Natura Inorganica** : Sono i meno numerosi ed essenzialmente riguardano gli **Acidi** e le **Basi Forti**. Gli **Acidi forti**, come l'acido solforico, provocano **denaturazione delle proteine** del tessuto con il quale vengono a contatto. A ciò si accompagna la **perdita della funzione** ( nell'aspetto istologico ) della struttura colpita e un **elevata disidratazione** ( perdita di acqua ). E' per questo che quando avverranno fenomeni riparativi, questi porteranno alla formazione di **Escare** ( croste ) che saranno secche perché completamente disidratate. Le **Basi forti**, come la soda, provocano la **denaturazione dei collagene** ( cioè della matrice extracellulare ). Quindi le cellule, pur rimanendo abbastanza integre nella loro architettura, perdono la loro matrice ( quindi vi è comunque un **arrangiamento forte** nel fenotipo del tessuto colpito ). I fenomeni riparativi, che conseguono al contatto della base forte prevedono la formazione delle **Escare** che però saranno molli perché l'evento lesivo non si accompagna alla disidratazione;
- **Di Natura Organica** : Ce ne sono moltissimi e si possono distinguere a loro volta in :
  - ✓ **Patogeni Esogeni** : Presenti al di fuori di noi e quindi nell'ambiente;
  - ✓ **Patogeni Endogeni** : Presenti dentro il nostro organismo.

Questo tipo di classificazione può generare diversi problemi e confusioni. E' per questo che si è cercato un nuovo modello di classificazione dei patogeni chimici. Esso si basa sul loro Meccanismo d'Azione, cioè sul meccanismo con il quale loro inducono malattia. In base ad esso si possono distinguere in :

- **Patogeni Flogogeni** : Flogogeno vuol dire " che provoca infiammazione " detta anche **Flogosi**. Un esempio di **Flogogeno Esogeno** è l'**Olio di Trementina**. Quando esso viene a contatto con noi ( o perché inalato o perché cade sulla nostra pelle ), provoca un' **infiammazione acuta** ed è per questo che è detto **patogeno chimico flogogeno** ( o **Proinfiammatorio** ). Un esempio di **Flogogeno Endogeno** è l'**Acido Urico**;
- **Patogeni Steatogeni** : Sono delle sostanze che **Aumentano il Contenuto dei Grassi** ( **Steatos** ) all'interno delle cellule, e quindi dei tessuti, che normalmente non contengono grassi. Questo effetto è detto **Steatosi**. Tali patogeni possono aumentare la **Perossidazione Lipidica**, come avviene per l'**Alcol Etilico** ( o **Etanolo** ) che è un costituente fondamentale di molte bevande e che **attacca primariamente gli Epatociti**. Questo perché il **Fegato** è un organo depuratore pienamente coinvolto nel metabolismo. Comunque può colpire anche altri organi e si può presentare in stadi diversi ( alcuni gradi sono leggeri, compatibili con la salute e che possono regredire con appropriati accorgimenti dietetici; altri invece sono gravi prevedendo la sofferenza della cellula fino alla sua morte ). Un altro tipo di steatogeno, è dato da particolari antibiotici come la **Streptomicina**. Essi vanno ad **Inibire la Sintesi Proteica** ( in quanto inibendo la replicazione del batterio, inibiscono anche la sintesi proteica delle cellule del nostro organismo ). Poiché la cellula si trova ad avere la sintesi proteica inibita, il suo metabolismo viene cambiato verso il **Metabolismo Lipidico** ( da qui un aumento di grassi all'interno della cellula );
- **Patogeni Mutageni** : Sono quelle sostanze che riescono ad agire sul DNA e a provocarne una **mutazione**. Sono quindi coinvolti nell'**Induzione di Tumori**.

Una terza modalità di classificare i patogeni chimici è quella in base al Luogo di Provenienza (modalità migliore).

Imanzi tutto si può parlare di :

□ Patogeni Ambientali : Sono quelli presenti nell'ambiente in cui viviamo. Possono essere presenti ad esempio :

➤ Nell'aria : Uno dei più diffusi è il **Monossido di Carbonio**, derivato dalla combustione dei combustibili. Esso ha la proprietà di **Legarsi all'Emoglobina** ( con cui ha un'affinità maggiore anche di quella con l'Ossigeno ). Ciò impedisce il legame tra Ossigeno ed Emoglobina e quindi i globuli rossi invece di trasportare ossigeno trasportano Monossido di Carbonio. Di ciò le cellule umane soffrono e vanno incontro ad un fenomeno detto **Ipossia** o **Ipossigenazione**. Altre sostanze presenti nell'aria sono l'**Anidride Solforosa**, l'**Ossido e il Biossido Nitrico** e gli **Idrocarburi Policiclici**. Essi sono sempre prodotti della combustione, ma a differenza del monossido di carbonio, non legano con emoglobina. Ma se vengono inalate, esse colpiscono le cellule che compongono gli epitelii di rivestimento dei **Bronchi** e provocano infiammazione di esse ( **Flogogeni** ). A lungo andare tali infiammazioni possono dare esito alla **Formazione di Cataboliti** che, legandosi al DNA ne ostacolano la **Replicazione** o ne modificano la **Trascrizione**. Si comportano quindi da **Mutageni**. Da qui l'incidenza sempre più provata statisticamente di una stretta associazione tra inquinamento atmosferico e comparsa di **Calcinomi Polmonari** ( dell'epitelio bronchiale ). Queste sostanze, poi, nell'ambiente possono essere unite alle **Polveri**. Veicolate dalle polveri, tali sostanze chimiche raggiungono meglio i polmoni e vi permangono più a lungo, in quanto diventano più solide e dense. Lo **Smog** non è altro che l'insieme di tutte le sostanze chimiche sopra citate unite alle polveri ( i bambini sono i più colpiti perché sono più bassi e poiché le polveri, pur tendendo a salire verso l'alto, sono in concentrazione maggiore verso il basso perché sono pesanti. C'è infatti un aumento dell'incidenza delle **Patologie Asmatiche nei bambini** )

➤ Nelle Acque e sul Suolo : Sono i prodotti di lavorazioni industriali. Essi si possono dividere in **Semplici** e **Complessi**. Quelli **Semplici** sono, ad esempio, piccole molecole di **Piombo**, **Mercurio**, **Arsenico** che, prodotte dalle fabbriche, vengono emesse nell'aria, ma ne permangono pochissimo perché precipitano al suolo, specialmente aiutate dalle piogge. Da qui vengono assorbite dalle falde acquifere che scorrono nel suolo e si distribuiscono fino a luoghi anche distanti ( aiutate anche dal vento ). Attraverso l'acqua entrano nella **Catena Alimentare** ( l'acqua infetta viene assorbita dalle piante che a sua volta vengono mangiate dagli animali e che quindi si infarciscono di questi elementi i quali non sono metabolizzati ed entrano quindi a far parte della loro struttura fisica ). Gli effetti di tali sostanze sono evidenti clinicamente solo se presenti in massicce dosi. Ciò non provoca la morte ma può provocare **Sindromi** di tipo **Neurologico** date ad esempio da **Tremori Intenzionali** ( ad esempio tremori presenti solo se si deve afferrare un oggetto, mentre se la mano è a riposo il tremore non è presente ) o manifestazioni di tipo **Gastroenterico** ( vomiti, diarree, nausea..... ). La cottura poi non cambia l'azione di questi inquinanti. Gli **Inquinanti Complessi**, invece, sono sostanze usate in agricoltura come i **Pesticidi**, usati per uccidere i microrganismi che infettano le piante, o gli **Erbicidi**, usati per uccidere piante che si mischiano con le altre del raccolto. Questi però contaminano anche le piante del raccolto. In genere tali sostanze presentano forti quantità di **Cloro** che ha un'azione **Enterotossica**, cioè tossica per l'intestino. In alcuni casi questi diserbanti hanno anche un'azione **Neurotossica** ( tossica per il Sistema Nervoso ). Un altro inquinante complesso è dato dai **Disinfestanti** ( sostanze che uccidono grossi organismi che infestano i raccolti ) e dai **Derattizzanti** ( sostanze che uccidono i ratti ). Essendo velenose per gli animali ( li conducono alla morte ), ma colpiscono anche noi. Possono dare luogo a fenomeni di accumulo perché sono

a smaltimento lento. Ad esempio sostanze usate per i derattizzanti sono gli **Anticoagulanti** che nel topo portano emorragie violente e nell'uomo possono portare ( col tempo ) a **Problemi legati alla Coagulazione**;

➤ **Nell'Ambiente di Lavoro e nella Casa**: Patogeni chimici dell'ambiente domestico possono essere ad esempio il **Tetracloruro di Carbonio**. Essa è una sostanza **Neurotossica** e **Epatotossica** in quanto provoca patologia a carico del Fegato. Questo composto chimico è frequente in molte sostanze di uso domestico come gli smacchiatori. Un altro inquinante domestico è il **Benzene**, che è una **Sostanza mutagena** ( può provocare mutazioni del DNA ), ed è presente in molte sostanze come la **Naftalina**. C'è poi la **Formaldeide**, sostanza molto tossica, **Flogogena** e a lungo andare anche **Mutagena**. Si può trovare nella colla dei mobili ( ma anche nei disinfettanti ). Un ulteriore composto molto tossico è il **Polivinilcloruro (PVC)**. Esso è un polimero di molti monomeri. L'elemento pericoloso è proprio il singolo monomero, che può entrare nel nostro organismo sotto varie forme ed è un potente **Mutageno** ( si inserisce nella doppia elica e ne provoca errori replicativi ). Esso è il componente, ad esempio, delle bottiglie di plastica; le persone più a rischio sono quelle che lavorano nelle fabbriche di materiali plastici o che bevono in bottiglie di plastica mal conservate ( se la bottiglia di plastica è sottoposta ai raggi solari per molto tempo, l'azione dei raggi ultravioletti e del calore generato fanno sì che il polimero si scinda nei monomeri che poi rimangono nel liquido contenuto );

➤ **Nel Cibo**: I patogeni chimici presenti negli alimenti possono essere ad esempio dei **Veleni di origine Vegetale** detti **Fitotossine** ( Fitos = Vegetale e Tossos = Veleno ). Un esempio classico è quello dei veleni contenuti in certi tipi di Funghi. Alcuni sono molto violenti come quello contenuto nella " **Manina Falloides** " che, se ingeriti, arrivano agli **Epatociti** e ne provocano la **Necrosi** con un quadro morboso detto **Atrofia Gialla Acuta del Fegato**. Essa consiste in un riduzione del Fegato ( **Atrofia** ) e nella produzione di un grosso quantitativo di **Bile** che fuoriesce dai dotti epatici ( **Gialla** ). E' improvvisa e si instaura in poche ore ( **Acuta** ). Il quadro clinico inizia con forti mal di testa, seguiti da nausea e da forti dolori in sede epatica. Porta al coma e alla morte. L'unica soluzione consiste nel trapianto di fegato. Altri funghi contengono veleni più leggeri che provocano **Intossicazione con sintomi gastrointestinali e sofferenza epatica** ( ma che sono facilmente reversibili con sistemi riparativi del fegato stesso ). Anche i semi contengono sostanze, che se metabolizzate dal nostro organismo, danno seguito alla formazione di **Acido Cianidrico** ( che è un veleno ) che intossica il nostro organismo con danni a carico del **Sistema Nervoso** e dell'**Apparato Gastroenterico**. Altre sostanze che possiamo ingerire hanno un'**Azione Farmacomimetica** e cioè possono imitare l'azione di certi farmaci ( esiste un principio attivo nelle piante al quale è associabile l'azione terapeutica ). Un esempio è quello della pianta " **Atropa Belladonna** " che produce **Atropina** e cioè un farmaco che ha un potente effetto sul **Sistema Nervoso Autonomo** e sulla **Muscolatura Liscia** e può provocare **Alterazione del Ritmo Cardiaco** e **Rilassamento della Muscolatura Liscia**. Un altro esempio sono i derivati della **Papaveracea** e degli **Opiacei** ( sostanze simili all' **Oppio** ), che provocano torpore e turbe dello Stato di Veglia e allo Stato di Coscienza.

Ci sono poi sostanze presenti negli alimenti per migliorarne l'aspetto, il sapore o il periodo di conservazione. Essi sono detti **Additivi Alimentari**. Quelli più comuni sono ad esempio i **Conservanti** ( prolungano la vita del prodotto alimentare ). I più patogeni tra essi sono i **Nitriti** e **Nitrati**. Tali composti non sarebbero dannosi di per se, ma una volta assunti nell'organismo ( sotto forma di alimenti di origine animale come formaggi o carni suine come insaccati ) essi vengono metabolizzati dando esito alla produzione di **Ammine**. Esse, unite ai nitriti e nitrati danno luogo alle **Nitrosammine** che sono potenti **Cancerogeni**. Persone che fanno un uso frequente di alimenti insaccati sono a rischio di sviluppare, per dosi di accumulo, **Leucemie**. Ci sono poi i **Coloranti** che migliorano l'aspetto del prodotto alimentare. Per esempio il " **Giallo Burro** " ( usato per colorare di giallo il burro ) è

10

dannoso perché ha la proprietà di infilarsi nella doppia elica del DNA e legarsi alle basi azotate, provocando errori di lettura del codice genetico ( errori replicativi ) che possono sfociare nell'insorgenza di tumori. La stessa cosa vale per un altro tipo di colorante detto " Rosso Aperitivo ". Altra categoria è quella degli Insaporenti e cioè sostanze usate per migliorare il sapore, attivando il senso del Gusto. Alcune di queste sostanze sono a base di Asbesto. Essa è una fibra inerte ( usata ad esempio nella fabbricazione dell'amianto ) che se osservata al microscopio a forte ingrandimento ha la forma di ago di pino con un aspetto traslucido. Quando è ingerita o inalata essa resta inerte al tessuto a cui è sopraggiunta. L'organismo l'attacca ( perché è un materiale estraneo ) attraverso i Macrofagi, i quali però restano con questa fibra incastrata nel loro interno. A volte questo ago, essendo molto grande, uccide i macrofagi che liberano nel tessuto delle sostanze tossiche le quali, a loro volta, attivano la corsa dei Fibroblasti. Questi ultimi iniziano a depositare materiale riparativo ( materiale collagene ) che stravolge l'entità del tessuto stesso. Se ad esempio l'asbesto è inalato va a colpire il polmone. Infatti il polmone è un tessuto spugnoso che si deve dilatare e restringere per consentire i movimenti respiratori. Quando esso diventa costituito di collagene si indurisce e quindi non riesce a svolgere la sua funzione di spugna. Tutto ciò provoca una perdita di funzionalità dell'organo stesso ( lo stesso effetto del Silicio sui minatori ).

L'ultima categoria è quella dei Dolcificanti. Alcuni sono perfettamente Innocui, come il Glucosio, il Fruttosio e tutti gli Zuccheri naturali. Gli Zuccheri Sintetici, invece sono più o meno tossici. Un esempio è dato dalla Saccarina che è la più tossica per dosi massicce e prolungate. Questa tossicità è dovuta al fatto che non passa il Filtro Renale e si accumula nei Glomeruli Renali ( come il calcare nella lavatrice ). Ciò provoca la compromissione della funzionalità del Rene. Un altro esempio è l'Aspartame, un alternativa alla Saccarina ( è anche meno tossico rispetto alla saccarina ). Dosi pesantissime ( 40 Kg al giorno ) di Aspartame nei topi mostravano problemi Neurotossici che davano alterazioni ai danni dei Neuroni. Tutt'oggi non si sono rilevati effetti patogeni di tale sostanza nell'uomo.

Altri patogeni che possono essere presenti negli alimenti possono essere Contaminanti Accidentali, come Piombo, Arsenio e Mercurio degli scarichi delle fabbriche o derivanti da Piogge Radioattive. Contaminanti Accidentali sono anche i Contaminanti di Origine Biologica, come Virus e Batteri. Il virus più frequentemente coinvolto è quello dell'Epatite A, che si trasmette per via Fecale ed Orale. Può essere provocata dal fatto che molti prodotti ortofrutticoli vengono irrigati con acque di derivazione o che passano in prossimità di impianti fognari, ma può essere provocata anche dai frutti di mare ( il virus muore se cotto o se lavato bene, anche se poi la stessa cottura eccessiva degli alimenti può dare gli stessi idrocarburi policiclici emessi durante la combustione della benzina ). I Batteri presenti negli alimenti possono essere il Vibrione del Colera, la Salmonella e il Tifo ( che causano dissenterie bacillari ). Ci sono poi i Clostridi, tra cui il Clostridium Botulinum. Esso è un batterio che si sviluppa negli alimenti mal conservati ( specialmente in quelli contenenti in scatola non opportunamente conservati ). Esso produce una Tossina Botulinica che inibisce la trasmissione dell'Impulso Neuromuscolare, provocando la Paralisi di tipo Flaccido ( i muscoli non si contraggono ). Possono essere mortali se vanno a colpire i muscoli dell'Apparato Respiratorio. Altri contaminanti sono gli Aspergilli che sono dei Miceti che producono delle Tossine dette Aflatossine ( presente ad esempio negli arachidi mal conservate ). Questi sono dei veleni che possono provocare Carcinoma Epatico.

11

## PATOGENI CHIMICI

Altri patogeni chimici con i quali si può venire a contatto con intenti opposti a quelli di procurarci danno sono i Farmaci. Il farmaco, infatti è un preparato chimico che serve a bloccare, nella migliore delle ipotesi, uno dei meccanismi che conduce alla malattia, altrimenti uno dei sintomi che si accompagnano alla malattia. Il farmaco però ha degli Effetti Collaterali, in quanto può provocare dei danni. Essi quindi possono causare patologie. I farmaci più frequentemente coinvolti nell'induzione dei quadri morbosi sono :

- I Salicilati : Farmaci che derivano dall'Acido Acetilsalicilico ( Aspirina ). Essi possono provocare infiammazioni dello Stomaco e quindi Gastriti. Sono acidi e quindi hanno la capacità di ledere la Mucosa Gastrica con un meccanismo chimico;
- Fenacetina : Tutti i farmaci a base di tale composto, se presi in eccessive dosi o per periodi prolungati, possono provocare patologie a carico del Rene. E' quindi un farmaco Nefrotossico;
- Cortisonici : Sono analoghi degli ormoni Cortico - Surrenali e hanno la " capacità " di inibire la risposta immune e cioè tutti quei fenomeni mediati dalla produzione di sostanze naturali da parte del nostro organismo come le Citochine che possono avere effetti tossici sull'organismo stesso. Essi, se assolutamente necessari, come in certe patologie di tipo allergico o in condizioni di insorgenza di malattie Autoimmunitarie o nell'eventualità di subire un trapianto, sono però dei farmaci in grado di indurre Immunodepressione;
- Barbiturici : Hanno la proprietà di vasodilatare soprattutto il distretto Venoso, quindi di diminuire il ritorno del sangue venoso al cuore. Di conseguenza Diminuiscono il riempimento cardiaco, la Gittata Sistolica e quindi Abbassano la Pressione. Se presi in quantità eccessiva, questi vasi provocano una vasodilatazione venosa generalizzata e un brusco abbassamento della pressione arteriosa con insorgenza del quadro clinico dello Shock o Ipotensione Arteriosa Acuta;
- Antibiotici : Essi, inibendo la Sintesi Proteica, comportano un'attivazione del Metabolismo Lipidico con insorgenza del quadro morboso della Steatosi;
- Cosmetici : Possono causare patologie di tipo Infiammatorio o Allergico. Ci possono essere delle particolari ipersensibilità ( cioè forme allergiche ) nei confronti di alcune componenti, specialmente quelle di origine animale. Ci sono poi delle sostanze usate a scopo cosmetico come gli Esfolianti che hanno capacità flogogeni ( possono produrre malattie infiammatorie tra cui le Dermatiti ).

Tra i patogeni chimici, poi, ci sono anche Veleni di origine animale detti Zootossine. Sono prodotte da poche specie animali ( non diffuse nel nostro paese ) che sono essenzialmente Ragni, Scorpioni e Serpenti. I meccanismi di azione possono essere diversi. Uno dei bersagli preferiti da questi veleni è il Sangue. Infatti molte di queste tossine hanno la capacità di indurre o una Coagulazione, e quindi la formazione di Coaguli all'interno del sistema circolatorio che possono sfociare nella creazione di Trombi ed eventualmente di Emboli che possono causare morte improvvisa, o un azione Emolitica, e cioè capace di lisare ( distruggere ) i Globuli Rossi, causando così delle Anemie Acute di tipo emolitico. Un altro bersaglio dei veleni è il Sistema Nervoso. Infatti molti veleni sono delle sostanze Neurotossiche che contrastano la conduzione dell'Impulso Neuromuscolare e quindi possono indurre fenomeni di Paralisi Spastica ( in cui i muscoli sono contratti ) o Paralisi Flaccida ( data dall'impossibilità del muscolo di rilassarsi e nella quale l'individuo appare completamente rilassato ). Alla categoria dei Neurotossici appartengono specialmente i veleni dei ragni.

L'ultima categoria dei veleni animali è quella dei Veleni Proteolitici. Essi sono degli enzimi

proteolitici ( proteolíticos = colui che digerisce le proteine ) in grado di distruggere qualsiasi proteina scindendo i legami che compongono le varie catene polipeptidiche. Di conseguenza essi sono in grado di danneggiare qualsiasi tipo di tessuto. Tali veleni sono prodotti specialmente dai serpenti. Quando il veleno contenente questi enzimi è iniettato in un determinato distretto corporeo, si assiste ad una dissoluzione acuta e improvvisa di tutti i tessuti presenti nella sede del morso. Di solito questo enzima fa in modo che si crei una soluzione di continuo nella cute e nella muscolatura sottostante, in modo che altri veleni contenuti nella secrezione del serpente ( che sono essenzialmente neurotossici ) possano diffondere più agevolmente in tutto l'organismo.

## **PATOGENI di NATURA BIOLOGICA**

Parlando di **Microrganismi patogeni** si parla di **Infezione**. L'Infezione è quel quadro biologico dato dall'ingresso di microrganismi in un organismo superiore. I microrganismi giunti all'interno o a contatto dell'organismo superiore, vi si **replicano**, si **diffondono** in aree anche lontane da quella d'entrata ( detta **Porta d'Ingresso** ) e possono **alterare la fisiologia delle cellule** che compongono i determinati tessuti, dove questi microrganismi si replicano, potendo eventualmente dare esito a quadri morbosi e cioè a patologie ( non è obbligatorio che all'infezione segua una malattia ). Parlando di microrganismi si può parlare anche di **Parassitismo**. Con esso si intende la proprietà che hanno determinati entità biologiche di vivere alle spalle di u altro organismo. I parassiti si possono dividere in :

- **Parassiti Obbligati** : Sono quelli che, per vivere, hanno bisogno dell'aiuto di un altro organismo che, magari, gli fornisce gran parte " dell'attrezzatura " ad essi necessaria per sintetizzare, per compiere reazioni metaboliche e quindi per vivere. I **virus** ad esempio sono dei parassiti obbligati;
- **Parassiti Facoltativi** : Essi non necessariamente hanno bisogno di un organismo che gli fornisce gli strumenti per vivere. Possono vivere bene, però anche senza tale organismo. Tra essi ci sono **molti batteri**.

Il contatto del parassita con l'uomo, nella maggior parte dei casi, non dà esito a patologie. Ci sono molti casi ( e sono la maggior parte ) in cui uomo e microrganismo coesistono tranquillamente senza che ci sia l'induzione di un quadro morboso. Questo fenomeno di " coesistenza pacifica " è detto **Commensalismo**.

C'è poi qualche caso nel quale il microrganismo e l'essere superiore hanno un vantaggio reciproco nello " stare insieme ". Ciò è detto **Mutualismo**. Un esempio è quello dei batteri che compongono la **Flora Intestinale**. Essi sono molto utili a noi perché producono vitamine e perché contrastano la colonizzazione di altri batteri ( rubandone il cibo e producendo sostanze tossiche per gli altri microrganismi ). Noi in risposta gli forniamo un ambiente caldo, umido e il nutrimento.

C'è poi il caso in cui il microrganismo è in grado di **Indurre Malattia**. Questo fenomeno ( che è una percentuale molto più bassa degli altri casi ) è detto **Patogenicità**.

La patogenicità di un organismo è in funzione della sua **Virulenza** ( e cioè della " aggressività " ). Con essa si intendono l'insieme delle proprietà biologiche del microrganismo, che causano alterazione della funzione e della fisiologia delle cellule che compongono i nostri tessuti e che, di conseguenza, induce malattia ( **Tossigenicità** ). La virulenza è data anche dalla **Capacità** del microrganismo stesso di **Superare** tutte le barriere fisiche - chimiche che noi gli opponiamo e di **Diffondere** attraverso l'organismo stesso. Come ultimo fattore c'è poi l'**Indice Replicativo** ( la velocità con la quale il microrganismo si replica ).

La capacità dei microrganismi di provocare la malattia è data dalla loro **Tossigenicità**. I microrganismi sono Patogeni perché producono ( o portano con loro ) delle **Tossine** e cioè delle sostanze che alterano la fisiologia delle cellule.

Queste tossine si dividono in :

➤ **Esotossine** : Sono delle **Proteine prodotte dal batterio** in crescita. Quando i batteri sono nel nostro organismo, trovano l'ambiente ideale per vivere e in esso si replicano molto velocemente. Durante la loro crescita, rilasciano nell'ambiente esterno delle proteine che sono appunto le esotossine. Essendo proteine sono **Termolabili** e cioè **Inattivate dalle Elevate Temperature**. Questa proprietà chimica viene sfruttata nelle **Vaccinazioni**. In esse, infatti, la proteina viene denaturata, alterando la struttura quaternaria in modo tale che perda la patogenicità. Però restano conservati i **Determinanti Antigenici**, cioè quella serie di **Aminoacidi** che sono in grado di **Indurre la Produzione di Anticorpi** contro la proteina stessa. La proteina denaturata si chiamerà **Anatossina**. Qualora l'individuo venga a contatto con quella tossina è in grado di **neutralizzarla** subito con la produzione di anticorpi specifici.

Tra le varie esotossine troviamo:

- ◆ **Tossina Difterica** : Che è prodotta dal batterio che causa la **Difterite**. Questa tossina è un veleno molto potente perché inibisce completamente la **Sintesi Proteica** delle cellule con le quali viene a contatto causandone la morte e quindi la **Necrosi del Tessuto**. E' quindi una **Tossina Necrotizzante**.
  - ◆ **Tossina Tetanica**: E' prodotta dal **Clostridium Tetani** che è la causa del **Tetano**. Questa tossina blocca l'azione dell'attività inibitrice delle **Sinapsi Neuromuscolari** e quindi fa restare i muscoli in un perenne stato di contrazione. Provoca quindi una **Paralisi Spastica** ( è visibile in questi casi il **Riso Sardonico** detto anche **Trisma** );
  - ◆ **Tossina Botulinica** : E' prodotta dal **Clostridium Botulinum** ed ha un'azione opposta alla precedente. Inibisce, infatti, il **Rilascio di Acetilcolina** e quindi provoca una **Paralisi Flaccida**. Contro questa tossina non si fa la vaccinazione perché con una corretta preparazione dei cibi si riesce ad evitarne il contatto;
  - ◆ **Tossina del Vibrione del Colera**: Essa colpisce le cellule dell'**Epitelio Intestinale**, provocandone un aumento di **AMP ciclico**. A ciò consegue un'alterazione dei **Fenomeni di Permeabilità di Membrana** con Iperescrezione di **Acqua e Cloro**. Il quadro clinico morboso è quello della **Diarrea Acquosa** che provoca una disidratazione acuta e imponente seguita da un'**Ipovolemia** acuta ( e quindi da un abbassamento della pressione ) che può indurre uno stato di **Shock**.
- **Endotossine** : Esse sono dei **Lipopolisaccaridi ( LPS )** e quindi sono **Termostabili**. Di conseguenza non sono inattivate dal calore e quindi contro di esse non ci si può vaccinare. Essendo LPS, le endotossine sono dei costituenti della **Membrana Cellulare**, specialmente dei **Batteri Gram Negativi** ( cioè negativi per la colorazione di Gram ). Quando questi batteri si replicano, aumenta il contenuto di queste endotossine ( perché aumenta il numero delle membrane ). Ci sono però dei fenomeni di replicazione che non sempre portano alla vita del batterio. Infatti molti batteri, mentre si replicano, muoiono e così i componenti del batterio stesso si scindono. Ecco perché le Endotossine possono essere presenti in forma scissa ( in questi casi sono ancora più diffusibili e quindi più pericolose ). Queste endotossine provocano una serie di fenomeni tra cui
- ◆ **La Febbre** : ( in questi casi sono dei **Pirogeni** ). Essa è operata dal contatto con alcuni batteri ed è indotta dai LPS dei batteri stessi che agiscono sui **Centri Termoregolatori dell'Ipotalamo**, provocando febbre;
  - ◆ **La liberazione di alcuni Mediatori Chimici dell'Infiammazione** ( detti mediatori flogistici ). Tra essi ricordiamo l'**Istamina** ( vasodilatatore e vasopermeabilizzante ), la **Bradichinina**, gli **Enzimi Lisosomiali**;
  - ◆ **L'Attivazione del Sistema del Complemento**;
  - ◆ **L'Inibizione del Sistema Fibrinolitico** ( che porta alla lisi della **Fibrina** ). Questo ultimo è un sistema di enzimi che comporta la degradazione dei **Coaguli di Fibrina** ( ha un effetto della maggiore Fluidificazione del Sangue ).

Esiste però anche una **Tossigenicità Virale** data dai **Virus**. Essi sono dei parassiti obbligati ( è impossibile che col virus si instauri un fenomeno di mutualismo perché il virus è troppo incompleto ) e cioè hanno bisogno dell'aiuto della cellula che gli fornisce quei materiali " bio sintetici " necessari alla loro vita. Non tutti i virus inducono malattia. Ma quelli **Patogeni** si possono dividere, a seconda del materiale genetico che contengono, in :

➤ **Virus a DNA**: Sono diversi e si dividono in

- ◆ **Gli Adenovirus** : Sono i più importanti per le patologie umane Essi causano affezioni di tipo **Respiratorio**;
- ◆ **Gli Herpes Virus** : Tra cui gli **Herpes Simplex** che causano affezioni di tipo cutaneo - mucoso, gli **Herpes di Epstein Barr** che causano la **Mononucleosi Infettiva**;
- ◆ **I Papova Virus** : Sono i Virus del **Polioma** ( affezioni di tipo neuropatico ), **Papilloma** ( patologie di tipo pseudotumorale cutaneo e tumori benigni ) e **Vacuoleiting Vairus** ( causano la formazioni di vacuoli nelle cellule infettate );
- ◆ **I Boxvirus** : Tra essi ricordiamo il virus del **Vaiolo**;

➤ **Virus a RNA** : Esempi di virus, con materiale genetico costituito da RNA sono:

- ◆ **I Paramixovirus** : Sono i virus che sono implicati nella genesi di alcune **Malattie Esantematiche**, come la **Parotide Epidemica** ( **Orecchioni** ) - o il **Morbillo**;
- ◆ **Gli Ortomixovirus** : Sono dei virus molto frequenti. Essi causano l'**Influenza**;
- ◆ **I Rinnovirus** : I virus che causano i **Raffreddori**;
- ◆ **I Rabdovirus** : Sono i virus che causano la **Rabbia**;

I Virus, sia a DNA che a RNA, possono **Causare malattia**, essenzialmente attraverso due tipi di meccanismi. Essi sono :

- **Lisi Cellulare** : Vede la distruzione della cellula infettata dal virus. Il virus entra nelle cellula, dove, usandone i meccanismi bio - sintetici si replica. Esso poi si va a fondere con la membrana della cellula stessa, che gli si chiude intorno formando un involucro, anche di tipo Glicoproteico, detto **Membrana Virale Esterna**. Dopo di ciò i virus riescono ad uscire ( come delle bombe ) dalla cellula stessa usando la lesione provocata per rivestirsi con la membrana cellulare. Quando succede ciò la **cellula muore**. Questi virus sono detti **Virus Litici** e sono circa il 98 % ;
- **Trasformazione Cellulare** : In questi casi, il materiale genetico dei virus ( DNA o RNA ) si inserisce nel **Genoma della Cellula Ospite**. Con degli enzimi detti **Endonucleasi** viene tagliato il DNA della cellula ospite; con degli altri enzimi detti **Licasi** viene legata l'informazione genetica dei virus al genoma della cellula ospite e, in questo modo entra a far parte della costituzione del DNA della cellula infettata. Tale informazione, quindi può essere ereditata dalle cellule figlie. Questo perché quando le cellule infettate si replicano, replicano anche il **DNA Virale**. In questi casi il DNA virale può agire con due meccanismi. Il primo è dato dal fatto che esso ha dentro di se un'informazione genetica che lo **spinge a crescere continuamente** ( **Oncogene** = Gene del Cancro ). In questi casi la cellula, con tale informazione genetica, acquisisce capacità replicative incontrollate, diventando una **Cellula Neoplastica Tumorale**. Il secondo meccanismo è quello per il quale il virus ha una serie di proteine dette **Proteine Regolatrici** che regolano la trascrizione del proprio messaggio genetico. Quando il DNA che le codifica si unisce al DNA della cellula ospite, tali proteine andranno a regolare la trascrizione del DNA umano. E' per questo che il DNA umano inizia a replicarsi, trascrivendo determinati messaggi genici, che normalmente non trascrive, perché il virus ha attivato tali **Loci Genici** di per se inibiti

Si definisce come **Contaminazione** la presa di contatto con il microrganismo e cioè il fenomeno per il quale il microrganismo viene a contatto con l'organismo superiore vivente. Essa può essere di due tipi :

- **Contaminazione Diretta** : Data dal passaggio del microrganismo da un individuo malato ad uno sano che si può ( anche se non obbligatoriamente ) ammalare. Essa può avvenire per via **Cutanea o Mucosa**. In questi casi una persona può contagiare una malattia ad un'altra persona anche solo toccandola. I microrganismi trasmissibili in questo modo sono ad esempio i batteri che colonizzano la cute e le mucose. Ad esempio quelli che causano le **Impetigene Neonatale** (malattie di tipo batterico della cute frequenti nei neonati ) o la **Peste**. Per quest'ultima è il caso della **Pasteurella Pestis** ( contagiata anche solo col contatto ). Più frequentemente la via di contagio è quella attraverso i **Fluidi Biologici**. Tra essi si hanno la **Saliva**, che può essere contagiosa di per se ( attraverso un bacio ) o attraverso oggetti che vengono a contatto con essa ( come posate ). Questi casi riguardano ad esempio la contaminazione della **Mononucleosi Infettiva**. Altre volte, come avviene per l'**Influenza** ( per gli ortomixovirus ), la contaminazione può avvenire attraverso le **Gocce di Flug** ( goccioline di saliva che si emettono parlando o respirando ). Altri fluidi biologici che possono contaminare sono il **Sangue**. Attraverso di esso sono contagiati soprattutto i virus. Tra essi ricordiamo il **Virus dell'Epatite**, i **Citomegalovirus**, i **virus del HIV** ( Immunodeficienza Acquisita o AIDS ). Un alto modo di contagiare attraverso i fluidi biologici è quello dei **Liquidi Seminali** ( si contagiano all'incirca gli stessi microrganismi contagiabili attraverso il sangue ). Ulteriori modalità di contagio sono quelle delle **Urine** ( che però hanno di solito un numero di microrganismi molto basso ) e le **Feci**. Per esempio i microrganismi appartenenti alla famiglia delle Salmonelle sono contagiati per via **Fecale e Orale**. Un'altra modalità di contaminazione diretta è quella **Transplacentare** e cioè il passaggio di microrganismi dalla madre all'embrione attraverso la placenta;
- **Contaminazione Indiretta** : Non c'è un individuo malato che contagia quello sano, ma la contaminazione avviene da microrganismi presenti nell'ambiente. Questi contagi avvengono attraverso oggetti detti **Fomiti** come ad esempio la biancheria di un letto dove ha dormito una persona malata, e oggetti vari adoperati dal malato. Uno dei microrganismi che si contagia attraverso queste modalità è il **Microbatterio della Tubercolosi** ( che può infettare le persone tramite anche la biancheria infettata ). Un altro caso è quello dovuto agli **Alimenti Contaminati**. Infine c'è la modalità che prevede l'uso di **Vettori** e cioè altri organismi animali che portano il microrganismo all'uomo ( il quale è suscettibile ) Casi di questa modalità sono ad esempio le zanzare che sono portatrici dell'agente della **Malaria**, il quale si replica all'interno dell'organismo vettore, o le mosche.

Quando l'individuo viene a contatto col il microrganismo, quest'ultimo penetra nell'individuo stesso. Questo fenomeno è detto di **Penetrazione**. La penetrazione avviene attraverso dei loci specifici, diversi per ogni famiglia di organismi, chiamati **Porte di Ingresso**. Per esempio i microrganismi che causano **affezioni respiratorie** entrano attraverso la **Rino e Oro faringe** per poi passare attraverso le cellule che costituiscono gli epitelii di rivestimento, infettandole e causandone malattia. Altri tipi possono passare attraverso il **tubo Gastroenterico**, o a soluzioni di continuo della **Cute** ( come il **Clostridium Tetani** che passa attraverso ferite, anche microscopiche della cute stessa ). Quando il microrganismo penetra in un " essere superiore ", da luogo ad un processo di **Colonizzazione**. Attraverso questo fenomeno, il microrganismo, entrato dentro di noi, si trova ad avere una temperatura ideale ( 37 °C ), un ambiente bello umido ( nel nostro interno siamo umidi perché conteniamo sangue e acqua che evaporando provoca un notevole grado di umidità ), ossigeno e nutrimenti e quindi si **Replica** in modo veloce e massiccio. Alla colonizzazione segue la **Diffusione** del microrganismo. Essa può avvenire attraverso il **Sangue**, la **Linfa** o attraverso **Fenomeni di Contiguità Organica** e può raggiungere " luoghi " anche lontani rispetto alla Porta d'ingresso. Avvenuta la diffusione si possono ottenere tutti quei fenomeni di **Sofferenza Cellulare**, di **Tessuto**, e quindi poi di **Organo** ( fino alla sofferenza dell'organismo ) che sono imputabili alla **Tossigenicità** del microrganismo. Tale tossigenicità, come già visto, può essere di tipo Batterico,

che si basa sulle Endotossine o Esotossine, o di tipo Virale che si basa sulle capacità Litiche o Trasformanti del virus.

La malattia si instaura quando il microrganismo è **Patogeno e Virulento** e cioè capace di sconfiggere tutti i meccanismi di difesa ( barriere ) che noi gli opponiamo. Tali barriere sono i **Fenomeni di Resistenza Naturale alle Infezioni** che noi possediamo. La Tossigenicità è anche in funzione della **Carica**. Con essa si intende il numero di microrganismi che hanno infettato l'organismo stesso. Ci sono dei batteri o dei virus molto patogeni, che però non sono in grado di indurre malattia infettiva perché presenti in quantità troppo basse ( questo può spiegare ad esempio perché la saliva di persone malate di AIDS non contagi il virus, almeno che non abbiano lesioni profonde del cavo orale ). La resistenza naturale alle infezioni è diversa dalla **Refrattarietà**. Per refrattarietà si intende quel fenomeno biologico per il quale un determinato organismo, appartenente ad una specie, non si ammala di malattie tipiche di un'altra specie. Ad esempio un cane malato di Cimurro o un gatto malato di Leucemia Felina non possono contagiare l'uomo perché tali malattie sono tipiche di quelle speci. Quindi la refrattarietà è un fenomeno **Specie - Specifico**.

La refrattarietà va a sua volta distinta dalla **Suscettibilità Razziale**. Questo concetto indica che, per una serie di motivi geneticamente predeterminati, l'intensità con cui una malattia colpisce uomini di diversa specie non è la stessa. Per esempio i bianchi si ammalano molto più gravemente rispetto ai neri di Sifilide ( mentre nei neri la sifilide è un quadro morboso relativamente grave, nel bianco se non è curata è devastante ). Allo stesso tempo, però, i neri sono molto più sensibili al microbatterio della Tuberculosis rispetto ai bianchi ( mentre il bianco molto spesso è in grado di circoscrivere tale infezione con un Granuloma, il nero si ammala con la formazione di caverne tubercolari devastanti ).

La **Resistenza Naturale** è quell'insieme di barriere chimiche e fisiche che un organismo mette in atto per difendersi dai microrganismi. Innanzitutto c'è la **Barriera Meccanica** opposta dalla **Cute** e dagli Epiteli di Rivestimento. Ad esempio l'ustionato che ha lesioni di continuo della cute è più soggetto ad ammalarsi di malattie infettive rispetto ad una persona con la cute integra. Un secondo meccanismo è opposto dal **Cavo Orale**. Esso è munito di una formidabile barriera difensiva di tipo chimico contro i microrganismi. Produce infatti delle sostanze come il **Lisozima**, che sono in grado di digerire fortemente tutti gli involucri di protezione dei microrganismi, così che il microrganismo muore. Il cavo orale è anche ricco di **Immunoglobuline di tipo Secretorio ( Iga )**.

In modo simile si comporta il **Rinofaringe** ( cavità nasali e il faringe ) muniti di presidi chimici simili a quelli del cavo orale. Un'altra barriera è quella costituita dall'**Albero Respiratorio**. Esso è munito di **Ciglia** che portano fuori i microrganismi ( eventualmente miscelati alle polveri ), ma anche di **Cellule Mucipare** che secernono muco. Questa sostanza, oltre che lubrificare le pareti dell'albero ha anche la funzione di inglobare il microrganismo e di rivestirlo per limitarne l'azione. Esso sarà infine distrutto da altre cellule. La stessa cosa succede nel **Tubo Gastroenterico**. In esso infatti viene prodotto muco e ( a livello dello stomaco ) **Succo Gastrico**. Esso ha un pH molto acido ( tra 2 e 4 ) e quindi distrugge la maggior parte dei microrganismi con cui viene a contatto. Nel **Segmento Intestinale**, poi, ci sono i batteri mutualisti. Essi sono in grado di contrastare la replicazione dei batteri patogeni ( gli rubano il cibo e producono sostanze battericide che distruggono gli altri batteri presenti ). Altri sistemi di difesa sono presenti nell'**Apparato Genito - Urinario**. Ad esempio l'**Urina** col suo pH acido è in grado di distruggere batteri; il **Liquido Seminale Prostatico** ha sostanze battericide e viricide molto potenti ( proteggono il seme ). Anche nella **Vagina** ci sono dei batteri che catabolizzano il **Glicogeno in Acido Lattico**. Quest'ultimo abbassa il pH sia come funzione di difesa dalle infezioni, sia di selezione naturale della specie ( il pH acido uccide la maggior parte degli spermatozoi meno resistenti ).

Tutti questi meccanismi fanno parte dell'Immunità Naturale e vanno distinti da quelli dell'**Immunità Acquisita o Specifica**. Quest'ultima si basa sull'intervento dei Linfociti T e B. L'immunità naturale è in funzione dell'Età del soggetto ( un bambino è più delicato di un adulto ), dello Stato Nutrizionale dell'individuo, dello Stato Psicico e in funzione della **Presenza di altre Malattie**.

Per Incidenza di una malattia infettiva si parla della percentuale delle persone che si ammalano di una determinata malattia infettiva nella popolazione generale in un periodo di tempo determinato.

Per Prevalenza di una malattia infettiva, invece, si parla del numero di persone ammalatisi di una determinata malattia infettiva nella popolazione diviso il numero delle persone componenti tale popolazione senza alcun riferimento al tempo.

Per Epidemia si intende la Capacità di una malattia di manifestarsi in molti componenti della popolazione ( che se la trasmettono l'uno con l'altro ). La più frequente è l'influenza. Si può parlare invece di Pandemia, quando la malattia ha contagiato un po' in tutto il mondo ( ad esempio forme pandemiche di influenza come l'Asiatica degli anni 50 / 60 ). Si parla invece di Endemia se la malattia è presente nella popolazione, ma non è molto frequente la sua comparsa.

## DEGENERAZIONI CELLULARI

I patogeni sono in grado di provocare dei danni nelle cellule del nostro organismo. Nonostante l'enorme varietà di patogeni, i danni provocati sono più o meno gli stessi. Quindi, a stimolazioni differenti per qualità, la cellula risponde all'incirca con le stesse modalità. La risposta avviene con una serie di **Processi Degenerativi** che sono detti Degenerazioni Cellulari. Queste si possono distinguere in:

- **Degenerazioni Reversibili**: In questi casi, finito l'evento degenerativo, e quindi passato lo stimolo patogeno, la cellula può mettere in funzione dei meccanismi riparativi che la riportano allo stato anteriore al danno;
- **Degenerazioni Irreversibili**: In esse il danno è talmente forte che la cellula rimane talmente colpita da non poter mettere in atto i fenomeni riparativi.

Le **Degenerazioni Reversibili** possono presentarsi in diversi modi. Si può parlare per esempio di:

- ◊ **Rigonfiamento Torbido**: In questa degenerazione, che è un evento morfologico molto frequente (perché consegue a una grossa varietà di stimoli specialmente a quelli di tipo chimico), i **Mitocondri** delle cellule colpite appaiono, invece che con la solita forma bastoncellare allungata, di forma sferica. Ciò fa aumentare il **Volume Cellulare**. Di conseguenza i vasi sanguigni (piccoli capillari) che irrorano il tessuto saranno schiacciati da queste cellule aumentate di volume. Quando si va ad osservare l'organo colpito da questi tossici, esso apparirà **Aumentato di volume** (perché è aumentato il volume delle sue singole componenti) e **Pallido** (perché è diminuita la quantità di sangue che riesce a fluire attraverso questo tessuto); PATOGENI  
FISICI  
& CHIMICI
- ◊ **Degenerazione Idropica**: Consiste in un quadro di sofferenza cellulare, data da **Alterazione della Pompa Sodio - Potassica** di membrana. Essa prevede un forte **Accumulo Intracellulare di acqua** che normalmente è presente nello spazio extracellulare. Quando le pompe sodio - potassio si alterano (alterando gli scambi tra interno ed esterno di sodio e di potassio), l'acqua contenuta negli spazi extracellulari entra all'interno della cellula e quindi la cellula tende ad aumentare di volume. Questo aumento di acqua fa sì che tutti gli organuli e il nucleo stesso si trovino schiacciati all'interno della cellula. A ciò segue lo schiacciamento dei capillari e quindi l'aumento di volume e il colorito pallido dell'organo. PATOGENI  
FISICI,  
CHIMICI,  
o BIOLOGICI

Entrambi i casi presentano caratteristiche simili. Per distinguere le due forme basta guardare la **forma dei mitocondri** che nel primo caso sarà diventata sferica, mentre nel secondo rimane bastoncellare.

Se lo stimolo patogeno non persiste la cellula è in grado di riparare queste alterazioni o **riparando la pompa sodio - potassio** e facendo uscire l'acqua fuori dalla cellula stessa, o **ripristinando l'integrità funzionale dei mitocondri** (alla quale corrisponde un riacquisto delle dimensioni primitive);

Se il patogeno agisce per tempi molto prolungati oppure se si è esposti ad una quantità maggiore di tale patogeno, la cellula subisce delle **Degenerazioni Irreversibili**. Esse sono: ELEVATA  
INTENSITÀ  
PATOGENI

- ◊ **Degenerazione Vacuolare**: Prevede la formazione di **Vacuoli intracitoplasmatici**. Essi derivano dal fatto che vi è un accumulo intracitoplasmatico di **Albumina Masmatica**. L'albumina è una delle più importanti proteine della componente fluida del Sangue e ha molte funzioni tra le quali quella di mantenere la **Pressione Oncotica** del sangue stesso, quella di

veicolare ( **Carrier** ) molte sostanze come ormoni e fattori di crescita. Normalmente però le cellule sono impermeabili all'albumina. Quando la cellula è esposta ad un patogeno di intensità elevata o per tempi prolungati allora la **Membrana Plasmatica** ne risulterà molto **danneggiata** e allora può **permettere all'albumina di entrare** all'interno della cellula. Questa sostanza viene captata dal **Reticolo Endoplasmatico** e insieme ad essa forma delle " strutture " simili a sacchetti ( vacuoli ) che si dispongono nell'interno del citoplasma, schiacciando gli altri organuli citoplasmatici e instaurando una sofferenza cellulare acuta che altera tutte le funzioni biologiche della cellula stessa. E' presente soprattutto in organi come il **Cuore e il Fegato**;

◇ **Degenerazione Mucosa** : Prevede un accumulo intracitoplasmatico di **Glicoproteine** che compongono il muco ( prodotto dalle cellule mucipare ) che fa da rivestimento all'Albero Respiratorio e al Tubo Gastroenterico. L'accumulo di tale sostanza nel **Citoplasma** fa sì che gli organuli citoplasmatici vadano incontro ad una notevole sofferenza e quindi ad un mal funzionamento della cellula stessa;

◇ **Degenerazione Grassa ( Steatosi )** : E' un quadro morboso che prevede l'accumulo intracellulare di **Lipidi**. Questi si formano poiché si verifica un'inibizione della Sintesi Proteica e quindi un conseguente **aumento del Catabolismo Lipidico**. I lipidi causano poi la compressione degli organuli citoplasmatici e quindi la sofferenza della cellula.

*NESTHE in steatosi steatosi ad anticiclistico terapia per tempo prolungano in cellule del miocardio osseo*

*SO PRAFFU TO EPATOCITI*

Gli eventi biochimici che sono alla base del danno cellulare sono sempre gli stessi. Tutti i tipi di patogeni causano un enorme **Formazione di Radicali Liberi**, che sono molecole ossidanti ( capaci di cedere ossigeno ). I radicali liberi hanno degli effetti devastanti sulla fisiologia cellulare. Questo innanzitutto perché **Rallentano i Meccanismi di Riparazione del DNA**. I radicali liberi infatti rallentano l'attività di tutti quegli **Enzimi Riparativi** che presiedono la riparazioni delle Mutazioni e di conseguenza comportano un **Aumento di Mutazioni Spontanee**. Infatti esistono delle mutazioni che avvengono continuamente nelle nostre cellule. Esse però possono essere riparate da un sistema enzimatico che prevede la scissione del frammento danneggiato ( ad opera di **Endonucleasi** ), la sintesi di un frammento di DNA complementare ( ad opera di **DNApolimerasi** ) e la ricucitura del frammento al DNA ( ad opera dei **DNAligasi** ). **Se il DNA è danneggiato la Cellula Non Replica**. A causa dei Radicali Liberi l'azione di questi enzimi è un po' rallentata e di quindi si assiste ad un aumento della frequenza delle mutazioni spontanee. Come conseguenza a tutto ciò, si avrà un **Aumento della durata del Ciclo Replicativo** ( perché si dà più tempo agli enzimi di svolgere le loro funzioni affinché vengano svolte nel modo più efficiente possibile ). Se però il DNA risulta essere danneggiato su più livelli si avrà l'attivazione di alcuni geni detti **Geni Oncosoppressori** ( scoperti come geni che bloccano la crescita tumorale ). In realtà questi geni bloccano la crescita di tutte quelle cellule con un DNA danneggiato. Normalmente sono silenti ( non trascritti ), ma la loro attivazione permette di creare delle proteine che **bloccano la replicazione del DNA**. Tutto ciò provoca un arresto replicativo della cellula stessa. ( se una cellula presenta notevoli danni a carico del suo DNA, pure se gli vengono somministrati moltissimi Fattori di Crescita, essa non entrerà più in Mitosi e quindi vanno in G0 ).

I danni comunque possono presentarsi anche a carico di **Enzimi** che normalmente sono coinvolti nel **Metabolismo Cellulare**. Tali danni consistono nella **Glicosilazione di tali enzimi** ( nel legame tra enzimi e glucidi ). L'enzima glicosilato funzionerà in maniera non corretta e quindi si assisterà ad una serie di errori in tutti i processi metabolici della cellula. Essi si mostreranno con la produzione di sostanze anomale per quantità ( troppo poche o eccessive ) o per qualità ( sostanze che normalmente non sono presenti nella cellula sana ). Un esempio può essere la produzione di **Pigmenti anomali** come il **Lipofuscina** ( da una colorazione marrone ad esempio alle mani di persone anziane ), e causa di *proossidazione lipidica*.

Comunque i danni alle cellule sono dovuti ad una **Formazione Eccessiva di radicali liberi** da parte della cellula stessa. Infatti i radicali liberi vengono generalmente prodotti dalle cellule, ma in quantità minime. Comunque anche queste piccole dosi intossicano la cellula che quindi tende ad

invecchiare. La formazione di **Radicali Liberi**, quindi è alla base di tutti i fenomeni di Invecchiamento ( Senescenza ) della cellula e quindi del nostro corpo. Alcune cellule sono facilmente rimpiazzate da altre ( come per gli epitelii di rivestimento o per il sangue ), mentre altre non vengono rimpiazzate e ciò provoca l'Invecchiamento dell'Organismo.

In genere, quindi i meccanismi molecolari alla base dei danni provocati dal patogeno sono un'accelerazione di tutti i fenomeni d'invecchiamento cellulare. Se la quantità dei prodotti molecolari è anomala ( perché eccessiva ), si arriva alla Morte della Cellula. Questa morte può avvenire in due modalità:

◆ **Apoptosi** : E' la morte cellulare geneticamente determinata ( programmata ). Questa è una morte che generalmente fa parte della vita e che **consegue all'invecchiamento cellulare** ( ma anche a fenomeni di differenziazione ). L'apoptosi è anche il risultato ( entro certi limiti ) di tutte le degenerazioni cellulari sopra elencate. Questa morte può essere **accelerata** ( invecchiamento precoce ) da **patogeni di modesta entità**. Questa morte avviene per attivazione di alcuni enzimi detti **Endonucleasi**, i quali digeriscono il DNA. Con la loro attivazione il DNA ( e quindi il Nucleo ) si condensa in un fenomeno detto **Picnosi Nucleare** ( il nucleo diventa molto piccolo e nero ). A ciò segue la digestione del DNA in piccoli frammenti *frammente* con un fenomeno detto **Carioressi Nucleare**. Alla carioressi segue un'adesione delle membrane *caparsi* del **Reticolo Endoplasmatico con la Membrana Plasmatica**. Esse infatti attirano la membrana plasmatica e la fanno introflettere. La cellula così assume una forma sferica, si stacca dalle cellule adiacenti e dalla matrice ( che fa da supporto ) e inizia a navigare nell'organismo. Il fatto di non essere adesa alle altre cellule e ad un supporto, provoca un ulteriore inasprimento delle invaginazioni della membrana plasmatica, che si accartocchia tutta; il citoplasma allora inizia a dividersi in molti pezzetti. Il Nucleo si dissolve completamente attraverso una **Cariolisi Nucleare** e la cellula si frantuma in tanti pezzetti detti **Corpi Apoptotici**. Questi corpi sono distrutti dai Macrofagi che li digeriscono attraverso i loro Enzimi Lisosomiali. A volte, alcune cellule che vanno incontro ad apoptosi sono esse stesse ricche di enzimi lisosomiali e quindi si autodigeriscono con fenomeni di **Autolisi** ( la somma totale di apoptosi provoca la morte dell'organismo );

◆ **Necrosi** : Consiste in una morte accidentale della cellula . Essa si realizza nel nostro organismo per esposizioni a notevoli quantità di patogeni, oppure per esposizioni a patogeni particolarmente aggressivi o per esposizione duratura nel tempo a patogeni. Vi sono due tipi di Necrosi: *in base al tipo di cellule colpite*

✓ **Necrosi Coagulativa** : Prevede la **denaturazione precoce delle proteine** che compongono la cellula. Essa rimane cristallizzata e cioè pur essendo morta, **mantiene il suo aspetto** perfettamente conservato. Osservando l'interno della cellula però si possono notare delle importanti differenze. Il citoplasma perde il suo aspetto finemente granulare ( tipico della cellula vivente ) perché c'è una **dissoluzione del Glicogeno** contenuto all'interno del citoplasma stesso e c'è una **disidratazione della cellula** dovuta al fatto che essa perde la funzionalità della pompa sodio - potassio ( rilasciando acqua all'esterno ). Il nucleo, poi, si presenta condensato ( e quindi picnotico come nell'apoptosi ). Questa Necrosi è tipica di affezioni acute e mortali come l'**Infarto del Miocardio**;

✓ **Necrosi Colligativa** : Tipo di morte cellulare accidentale che prevede un **intensa** *Dopo una lesione* **attivazione di tutti gli enzimi proteolitici** contenuti all'interno della cellula. La cellula, *si inverte* così si trova a digerire tutte le proteine nel suo ambiente interno. Di conseguenza perde la *lede si attivano* sua morfologia e struttura ( è come se si dissolvesse ). Prima si trasforma in un materiale *i lisosomi* amorfo ( una pappa ) che non ha nulla delle caratteristiche tipiche della cellula per poi essere aggredito dai macrofagi. E' tipica dell'**Emorragia e Infarto Cerebrale**. I Neuroni dell'encefalo, infatti, sono particolarmente ricchi di enzimi proteolitici. Quando, per azioni di **Emboli** che vanno ad occludere i vasi sanguigni, si creano zone di **Ischemia Acuta** ( non apporto di sangue ) e quindi di **Anossia** ( mancanza di ossigenazione ) si arriva alla morte acuta delle cellule, attraverso l'attivazione di enzimi proteolitici ( che quindi generano una

dissoluzione completa della struttura cerebrale ), con un tipo di necrosi cellulare detta Colligativa.

~ infiammazione ha un duplice scopo, eliminare il materiale estraneo, e facilitare la risposta immunitaria.

## Lezione n° 5

Roma 31 / 01 / 2001

### DIFESA DAI PATOGENI : IL PROCESSO INFIAMMATORIO

L'<sup>o Fobosi</sup>Infiammazione è una Risposta ( evento dinamico ) <sup>localizzata</sup> dei tessuti connettivi vascolarizzati all'insulto operato dal patogeno. L'infiammazione quindi nasce con uno scopo benefico ( agire per combattere e riparare l'insulto patogeno ). Tutti i fenomeni che costituiscono il processo, però, sono controllati e legati da un equilibrio molto fine tra agenti che inducono la reazione e agenti che la spongono quando essa non è più necessario. Qualsiasi alterazione di questo delicato e complesso equilibrio può provocare malattia ed amplificare l'effetto del patogeno ( quindi l'infiammazione diventa patologica solo quando si alterano i complessi equilibri che la regolano ). Tale malattia viene denominata dal nome dell'organo colpito seguito dal suffisso ...ITE ( Gastrite per infiammazione dello stomaco, Glossite per infiammazione della lingua, Polmonite del polmone ecc. ).

L'Infiammazione è un processo mediato chimicamente da numerosi composti. Tali composti si possono distinguere in :

- ✓ Mediatori di Origine Cellulare : Sono quelli prodotti dalle cellule;
- ✓ Mediatori di Fase Fluida : Sono i mediatori presenti nel veicolo di questi agenti infiammatori che è il Sangue. Essi sono presenti nel Plasma in forma inattiva ( normalmente ) e vengono attivati a seguito del contatto dell'organismo con il patogeno.

### MEDIATORI CHIMICI DI ORIGINE CELLULARE.

Un primo mediatore chimico sono le AMINE VASOATTIVE sostanze che agiscono sui vasi sanguigni. Le più importanti di esse sono l'Istamina e la Serotonina :

- ISTAMINA: E' una molecola derivata dall'enzima L - Istidina per decarbossilazione della stessa. E' sintetizzata e accumulata, legata a Eparalsolfati Proteoglicani ( molecole a base di Eparina ) nell'interno di cellule produttrici che sono essenzialmente **Granulociti basofili, i Mastociti, alcune cellule della Mucosa Gastrica e in piccola parte Piastrine**. Da queste cellule viene liberata Istamina, o a seguito della lisi delle cellule stesse ( a seguito del processo infiammatorio le cellule possono morire, la loro membrana si rompe liberando all'esterno queste molecole ) con un meccanismo di tipo Citotossico, o a seguito del **Contatto dei Frammenti C3 e C5 del Complemento** con i recettori posti sulla superficie di queste cellule. Infatti le cellule sopra elencate, hanno sulla loro membrana dei recettori per i frammenti C3 e C5 del sistema plasmatico del Complemento. Questi frammenti funzionano da chiave e innescano nelle cellule un fenomeno detto " **di Degranolazione** " e cioè l'Istamina contenuta in queste cellule si attacca alla membrana e viene estroflessa con un processo di esocitosi ( i granuli dove l'istamina è contenuta, si fondono con la membrana liberando il loro contenuto all'esterno ). La degranolazione può avvenire anche a seguito del contatto con particolari **Immunoglobuline della classe E ( Ig E )**. Queste immunoglobuline, dette anche **Reagine** perché sono alla base di molti processi allergici, hanno dei frammenti cristallizzabili che entrando a contatto con i recettori presenti sulle membrane delle cellule contenenti istamina, provoca fenomeni di degranolazione. L'istamina, quando esce dalle cellule che la contengono, si lega a due tipi di **Recettori**. Essi sono **H1** ( da Istamin Receptor Type One ) e **H2** ( da Istamin Receptor Type Two ). I recettori **H1** sono presenti sulla mucosa del **Tubo Gastroenterico, sulle cellule degli epiteli di rivestimento dell'Albero Respiratorio** ( essenzialmente nei Bronchi ) e nelle **cellule Endoteliali**. I recettori **H2** sono invece presenti solo sulle cellule **Endoteliali**. Quando si lega ai recettori **H1** ad esempio dei **Bronchi**, provoca **Broncospasimo** e cioè contrazione dei bronchi a

↑ ASMA

cui fanno seguito delle serie difficoltà respiratorie. Sulle cellule di **Rivestimento del Tubo Gastroenterico** provoca contrazione delle stesse, generando fenomeni come **Vomito** ( se sono colpiti i settori alti ) o **Diarrea** ( se sono i colpiti i segmenti bassi ). Nelle **Cellule Endoteliali**, invece **provoca una contrazione** delle cellule endoteliali stesse. Poiché i vasi sanguigni sono rivestiti da queste cellule, una loro contrazione allargherà il calibro del vaso stesso provocando una **Vasodilatazione** e aumenterà gli spazi fra le varie cellule endoteliali rendendo **Permeabile** il vaso. Vengono quindi indotti fenomeni di **Iperemia** ( vasodilatazione con aumento locale di flusso di sangue nell'aria sede dell'azione dell'istamina ) e **Vasopermeabilizzazione** ( fuoriuscita della componente liquida del sangue all'esterno dello spazio basale ). Poiché gli effetti dell'istamina possono essere altamente tossici è importante che la sua produzione e azione siano strettamente controllate e quindi essa deve essere inattivata non appena essa abbia esplicato la sua azione nella risposta infiammatoria. L'inattivazione avviene per **Deaminazione** della molecola operata da due enzimi detti **Mono-ammino-ossidasi** e **Di-ammino-ossidasi**. L'azione dell'Istamina, comunque, può essere bloccata anche dai farmaci **Antistaminici**. Esso agisce come **competitore dei recettori H1 e H2** ( si mettono come una "toppa" su di essi e li bloccano impedendo il verificarsi dei vari fenomeni patogeni ) attraverso un meccanismo di **Competizione Recettoriale**;

- **SEROTONINA**: E' un'ammina vasoattiva derivata dal **Triptofano**. Essa è prodotta nel 90-95% dalle **Piastrine** e per la restante parte da cellule che si trovano nel **Sistema Nervoso Centrale**, anche se una piccolissima parte è prodotta anche da cellule che si trovano nello **Stomaco**. La Serotonina ha effetti paragonabili a quelli dell'Istamina e quindi, legandosi a dei recettori presenti sulle membrane delle cellule endoteliali, ne provoca contrazione seguita da fenomeni di **Iperemia** ( dovuta al maggior afflusso di sangue causato a sua volta dalla vasodilatazione ) e **Vasopermeabilizzazione**. Essa però non è bloccata dagli **Antistaminici** perché questi bloccano solo i recettori dell'istamina. Comunque gli antistaminici bloccano il 90% dei fenomeni infiammatori nelle prime fasi dell'infiammazione. Questo perché la Serotonina nell'uomo ha un'importanza di 1 : 9 nei confronti dell'istamina ( anche se è molto importante nei piccoli mammiferi come i topi ) ;

Un'altra categoria di mediatore chimico di origine cellulare coinvolta nell'infiammazione è quella degli **EICOSANOIDI**. Essi sono dei **Metaboliti dell'Acido Arachidonico**. Questo acido ( insieme con altre sostanze ) è un prodotto del **Catabolismo dei Fosfolipidi** che durante il processo infiammatorio sono scissi da un enzima chiamato **Fosfolipasi di Tipo A**. L'acido Arachidonico viene poi ulteriormente metabolizzato secondo due vie principali che danno esito alla formazione di diversi mediatori chimici dell'infiammazione. Queste due vie sono la **Ciclossigenasi** e **Lipossigenasi**. L'utilizzo di queste due vie metaboliche dipende dal corredo enzimatico della cellula coinvolta nel fenomeno infiammatorio.

- **CICLOSSIGENASI**: E' usata dai **Monociti macrofagi** che, metabolizzando l'acido arachidonico, producono le **Prostaglandine** ( individuate per la prima volta nella prostata e nel liquido seminale prodotto in questa sede ). Altre cellule che seguono questa via sono le **Cellule Endoteliali** che formano le **Prostaciline**. L'effetto delle prostaglandine e prostaciline è quello di provocare **Dolore** ( sono tra i più importanti mediatori chimici del dolore ) e quindi sono mediatori **Algogeni**. Un altro effetto è quello di provocare **Febbre** ( Pirogeni ); possono infine provocare **Chemiotassi** e quindi movimento chimicamente direzionato delle cellule coinvolte nei processi infiammatori nella sede del processo infiammatorio stesso. Altre molecole prodotte secondo questa via sono i **Tromboxani**, prodotte dalle **Piastrine** e che hanno come effetto biologico quello di provocare **Aggregazione Piastrinica**. Questa aggregazione, nel corso dei processi infiammatori, è importante perché costituisce una specie di supporto fisico che da una parte può tappare le soluzioni di continuo createsi nei vasi a seguito del danno tessutale

( funzionando come sostanza emostatica che blocca l'emorragia ), dall'altra può garantire una struttura sulla quale si possono muovere altre cellule mediatrici dell'infiammazione.

La produzione di tutti questi mediatori chimici dell'infiammazione che seguono la via della Ciclossigenasi è bloccata dai farmaci **Antinfiammatori Non Steroidei ( FANS )** che sono preparati sintetici. Essi sono tutti quelli a base di **Acetilsalicilico ( Aspirina )**, di **Bipropufenè** ( Optalidon ). La loro azione è quella di **bloccare tutti gli enzimi della via della ciclossigenasi** che comportano la metabolizzazione dell'acido arachidonico in prostaglandine, prostaciline e tromboxani.

- **LIPOSSIGENASI**: Altri Eicosanoidi sono prodotti dai **Linfociti**. Essi usano la via della Lipossigenasi producendo i **Leucotrieni**. Essi sono dei mediatori **Flogogeni** che da una parte possono provocare Febbre e Chemiotassi Leucocitaria, ma invece di provocare vasodilatazione, provocano **Vasocostrizione** ( diminuiscono il calibro dei vasi ). *e. VASO PERMEABILIZZAZIONE*  
I Leucotrieni, a differenza delle prostaglandine, prostaciline e dei tromboxani, non sono bloccati dai farmaci Antinfiammatori non Steroidei. I farmaci che bloccano la via della Lipossigenasi non sono ancora stati identificati. Per bloccare questi mediatori chimici, quindi si utilizzano i Farmaci Antinfiammatori Steroidei ( preparati derivanti dal cortisone ). Questi bloccano il metabolismo dell'acido arachidonico bloccando l'azione della Fosfolipasi A ( blocca quindi la produzione di tutti i mediatori eicosanoidi ).

C'è poi la categoria degli **ENZIMI LISOSOMIALI** che sono degli enzimi litici ( che distruggono ) contenuti in **Vacuoli** presenti all'interno di alcune cellule, essenzialmente nei **Granulociti Neutrofili, nei Granulociti Acidofili e nei Macrofagi**. Questi enzimi operano la distruzione del materiale patogeno o necrotico ( cellule che fanno parte del nostro organismo ma che sono state distrutte dall'azione del patogeno e devono essere rimosse ). Tra essi abbiamo:

- **Idrolasi Acide**: Enzimi che distruggono i legami tra le molecole, inserendo una molecola di acqua. Essi agiscono ad un **pH acido**. Sono i principali responsabili della distruzione di patogeni di tipo chimico o biologico, e di materiale necrotico; *se legami o proteoglicani sono inattivati*
- **Fosfolipasi**: Agiscono contro i **Fosfolipidi di Membrana** presenti ad esempio nei batteri, uccidendoli;
- **Lisozima**: Potente sostanza ad azione battericida, prodotta soprattutto dalle cellule presenti nella **Bocca**. Essa distrugge i batteri digerendo la membrana cellulare;
- **Lattoferrina**: Sostanza presente nella **Bocca e nel Rinofaringe** ( prime porte d'ingresso dei microrganismi patogeni ). Ha un'azione **Batteriostatica** in quanto non uccide i batteri ma ne inibisce la Crescita;
- **Mieloperossidasi**: Enzima che media il passaggio da **Perossido d'Idrogeno** ( acqua ossigenata ), prodotto nei macrofagi, in **Acido Ipocloroso**. Questo è un prodotto disinfettante prodotto dai macrofagi appunto per disinfettare e ripulire il nostro organismo;
- **Gelatinasi**: La produzione di questa sostanza, detta anche **Collagenasi**, fa sì che si digerisca il **Collagene della matrice extracellulare** e quindi che le cellule possano muoversi attraverso essa. In questo modo, le cellule muovendosi possono andare ad aggredire il patogeno o a distruggere il materiale necrotico;
- **Elastasi**: Sostanze che digeriscono l'**Elastina** componente della matrice extracellulare ( più abbondante nei giovani e meno nei vecchi ).

Un'altra classe dei mediatori chimici di origine cellulare sono le **CITOCHINE** ( le prime ad essere scoperte ). Esse sono classificate in **Linfocine**, prodotte dai **Linfociti** e **Monochine** prodotte dai **Monociti Macrofagi**. Le citochine hanno un **Meccanismo d'azione di tipo Autocrino o Paracrino**. Per autocrino si intende che la cellula che le produce esprime anche i recettori per questo prodotto e quindi è sensibile all'azione della citochina che si è auto prodotta ( la cellula

# ALCUNE CITOCHINE ESPECIAMENTE LA CINA E LA PRODUZIONE DI ALTRE CITOCHINE

produce la citochina che, in caso di necessità, esce dalla cellula per legarsi sui recettori della cellula produttrice attivandola). Nel meccanismo d'azione Paracrino la cellula produce la Citochina, ma non ha i recettori per legarla. Questa citochina allora si lega ad altre cellule, provviste dei recettori. C'è quindi una **Cellula Produttrice** e una **Cellula Bersaglio**. Alcune citochine hanno effetti sia autocrini che paracrino. Le **Citochine** quindi hanno una elevata complessità d'azione su cui si basa la **Regolazione della Risposta Infiammatoria**.

Le più importanti citochine coinvolte nell'inflamazione sono:

- **Inteleuchina1**: Ne esistono due sotto tipi che sono la **Alfa** e la **Beta**. Questi sono molto simili tanto è che possono servirsi degli stessi recettori. Sono prodotte dai **Macrofagi Attivati** e hanno un enorme varietà di effetti. Provocano **Febbre**, **Chemiotassi Leucocitaria** ( Accorso di leucociti nel sito della reazione ), **Vasodilatazione** causata dal rilascio indotto di prostaglandine e **Provocano la produzione di Interleuchina2** da parte dei **Linfociti T**. Essi colpiti da interlochina1 dei macrofagi producono interlochina2;
- **Interleuchina2**: Prodotta dai **Linfociti T** agisce con un meccanismo autocrino. Infatti i **Linfociti** la producono, la liberano nel mezzo circostante e grazie ad essa ( che si lega ai loro recettori ) i linfociti stessi iniziano a proliferare. Questo è uno dei processi base della reazione infiammatoria e della **Risposta Immunitaria**;
- **Interferoni**: Ce ne sono tre tipi. Essi sono **Alfa e Gamma**, prodotte dai **Linfociti T**, e il **Beta**, prodotto da **Fibroblasti**. Queste sostanze hanno un forte potere **Antivirale**, ma sono anche in grado di indurre tutti i fenomeni dell'inflamazione e quindi **Febbre e Chemiotassi Leucocitaria**;
- **Interleuchina6**: E' importante perché provoca **Leucopoiesi** ( produzione crescente di Globuli Bianchi ) e **Trombocitopoiesi** ( Aumento del numero delle piastrine );
- **TNF**: Sono i Tumor Necrosis Factor, così chiamati perché sono state scoperte come molecole che, quando iniettata nei topi aventi un certo tumore, provocava la morte del tumore. Col tempo si è visto che queste sostanze avevano una funzione totalmente diversa. Essi infatti sono dei mediatori importantissimi dell'inflamazione che **migliorano tutti gli effetti promossi dalle interlochine1** ( agiscono in sinergia con le interlochine1 ). Ce ne sono due forme: **Alfa e Beta**;
- **CSF**: Sono i Colonist stimoleting factor ( fattori stimolanti colonie ) che provocano la **crescita dei Monociti**;
- **Chemochine**: Sono state scoperte da pochi anni e sono balzate alla cronaca perché i recettori per queste molecole sono tra i più **importanti recettori per l'entrata del HIV nelle Cellule** ( sono tra le più importanti porte d'ingresso per HIV ). La loro funzione non è quella di fare entrare l' HIV nelle cellule, ma quella di abilitare le cellule stesse a rispondere alle chemochine. Queste molecole si distinguono in due sottofamiglie che sono le **Alfa Chemochine** e le **Beta Chemochine**. Le prime prevedono tra i loro membri l'**interleuchina8**, sostanza che provoca **proliferazione dei Granulociti Neutrofili** e il **PF4** che è importante nello **spegnere i processi di riparazione** quando i tessuti sono stati riparati ( evitando la formazioni di grandi cicatrici ). Le seconde prevedono sostanze che provocano **proliferazioni dei Monociti Macrofagi** ( in infiammazioni di tipo cronico in quanto essi possono essere distrutti dal patogeno e quindi devono essere rimpiazzati da altri ).

Un ultima classe di mediatori chimici è quella dell'**OSSIDO NITRICO** che è prodotto da varie cellule come i **Neuroni**, le **Cellule Endoteliali**, dai **Monociti Macrofagi** ad opera di enzimi chiamati **Ossido Nitrico Sintetasi**. Questa sostanza ha proprietà di **Vasodilatazione** ( è uno dei mediatori più potenti a svolgere questa funzione ). La produzione di ossido nitrico è poi importante nella **Fagocitosi** che prevede che i **Fagociti " fagocitano "** il patogeno o il detrito cellulare distruggendolo.

## MEDIATORI CHIMICI DI FASE FLUIDA.

Sono i mediatori presenti nel Plasma della Componente liquida del Sangue e solitamente sono presenti in Forma Inattiva. Quando noi contattiamo un patogeno e quindi si innesca in noi un processo infiammatorio, questi mediatori vengono attivati con "meccanismi a cascata". I due principali tipi di mediatori plasmatici dell'infiammazione sono il **Complemento** e il **Sistema delle Chinine**.

IL SISTEMA DEL COMPLEMENTO è un sistema di venti proteine diverse che sono presenti nel plasma e che possono essere attivati tramite due vie. Una è la **Via Classica** (avviene nella maggior parte dei casi) e una è la **Via Alternativa** (in minor percentuale dei casi).

- però il C-5 non è minima*
- **VIA CLASSICA**: Essa è attivata dal contatto del frammento cristallizzabile di una parte degli anticorpi, essenzialmente delle **Immunoglobuline G** o delle **Immunoglobuline M** (prodotte a causa di una reazione immune), con il **primo dei componenti del Complemento**, che è una piccola proteina plasmatica chiamata **C1q**. Legandosi a questo frammento cristallizzabile la proteina **C1q** si **Attiva**, andando così ad attivare la seconda proteina detta **C1r**. Essa a sua volta attiverà la **C1s**. Questa poi andrà ad attivare la **C2**, che **dopo essersi unita alla C4** forma un **complesso proteico che va ad attivare la C3**. La **C3** attiva la **C5** che attiverà la **C6**, che a sua volta attiverà la **C7**, che a sua volta attiverà la **C8** che per finire attiverà la **C9**. La **C9** è quindi l'ultima ad essere attivata;
  - **VIA ALTERNATIVA**: Prevede la **presenza nel sangue di virus, batteri, parassiti oppure cellule tumorali**. In questi casi il **Frammento C3** del Complemento che è inattivo (perché non attivato dalla **C1q, C1r, C1s** e dalla **C2 unita alla C4**) è capace, però di **legarsi alla parete di questi parassiti o delle cellule tumorali** (per affinità chimiche di cariche elettriche). Appena si lega (trovandosi quindi in una posizione atipica), **viene riconosciuto da un altro componente del Complemento che non è attivato dalla via classica. Esso è il componente B**. Dopo avvenuto il riconoscimento il frammento **B** attiva il **C3** che quindi può ora legarsi al **C5** (senza avere bisogno del **C2 unito al C4**). Da qui continua la catena classica fino ad arrivare a **C9**.

Le proteine **C6 - C7 - C8 - C9** vanno a colpire (come dei proiettili) o il patogeno o la cellula tumorale o la cellula malata (dai vari patogeni) bucadone la membrana e provocandone **Lisi e Distruzione**. Tutti questi fenomeni sono controllati da altre proteine chiamate **C1 Inibitore, C3 Inibitore e C4 Inibitore**, le quali, legandosi a queste componenti del Complemento, ne bloccano l'azione.

*Il complemento è attivato da due vie: la classica da basofili e la alternativa dal sistema dei macrofagi. Il C3 e C5 sono inattivi e funzionano come opsonine e aiutano la fagocitosi del patogeno da parte dei macrofagi.*

L'ultimo dei mediatori chimici dell'infiammazione è il **SISTEMA DELLE CHININE**. È un insieme di proteine denominate appunto **Chinine**. La più importante di esse è la **Bradichinina** (Bratus = Lento) che interviene tardi nelle infiammazioni (in un secondo momento).

Cronologicamente la **prima ad intervenire** è l'**Istamina** (è rapidissima e viene pochi secondi dopo lo stimolo Flogogeno). La **Bradichinina interviene dopo qualche ora** (a volte addirittura il giorno dopo o per niente se lo stimolo flogistico non persiste). Ha le stesse azioni dell'istamina, provocando contrazione delle cellule endoteliali e quindi **vasodilatazione e vasopermeabilità**, ma interviene più tardivamente. A differenza dell'istamina poi la **Bradichinina ci mette più tempo ad essere degradata**. Questo provoca un aggravamento di tutti i fenomeni che caratterizzano l'infiammazione (aumenta l'intensità, li aggrava e può essere un **primo meccanismo di passaggio da infiammazione come reazione benefica a infiammazione come base per malattie**). Nasce comunque con effetti benefici, quando l'istamina non basta e nasce per aiutare proprio l'istamina sostituendosi ad essa nel mediare i fenomeni base dell'infiammazione. Le chinine derivano da **Precursori inattivi** presenti nel nostro plasma detti **Chininogeni**. Quando c'è l'intervento di un

patogeno si attiva la produzione di un enzima detto Callicreina che taglia il Chininogeno in due parti: una parte è inattiva, mentre l'altra attiva corrisponde con la chinina stessa. La Callicreina è a sua volta un precursore plasmatico inattivo che è attivato da uno dei fattori della coagulazione chiamato Fattore 13°. Il fattore che attiva il fattore 13° è chiamato Attivatore del Plasminogeno (PA). Esso attiva il plasminogeno in Plasmina che a sua volta taglia (come una forbice) il Fattore 13° in due parti: una è attiva e si lega alla callicreina (per produrre le chinine) e un'altra è inattiva. Tutti questi fattori che attivano tutti questi enzimi sono anche imputati a facilitare l'attivazione del Complemento (quindi sistema delle chinine, del complemento e della coagulazione sono tre sistemi correlati ed importanti per la nostra salute). Tutto questo meccanismo è così complicato perché questi prodotti sono così potenti che se non fossero controllati a vari livelli ci danneggerebbero completamente.

AVENE LA TRIPSINA ATTIVA IL FATTORE 13°

↓

È ATTIVATA IN SEGUITO A DANNI CELLULARI, COME IL PA O TPA

L'INIBIZIONE DI QUESTI FATTORI È A FEEDBACK NEGATIVO

IL PA1 INIBISCE IL PA

LA TRIPSINA È SPENTO DALLE ANTI-TRIPSINE

## CELLULE DEPUTATE ALLA DIFESA DEI PATOGENI

Queste cellule hanno una funzione fondamentale nei **Processi Infiammatori**. Sono presenti in gran parte nel **Sangue**, ma si possono trovare altre cellule deputate alla Difesa anche in particolari tessuti.

Il sangue è composto da una **Porzione Liquida** e da una **Porzione Cellulare** ( dette Elementi Corpuscolari ). Tra esse ci sono dei **Globuli Rossi**, presenti in numero variabile dai 3 ai 5 milioni per mm cubo di sangue; ci sono le **Piastrine**, deputate alla Coagulazione e presenti in percentuali variabili da 150 mila a 400 mila per mm cubo; ci sono poi i **Leucociti ( Globuli Bianchi )** presenti in percentuali variabili dai 4 mila ai 10 mila per mm cubo.

I **leucociti** ( che sono le cellule più importanti nell'inflammazione ) sono classificati in:

- **Granulociti Polimorfonucleati**: Così detti per la presenza di granuli citoplasmatici e per la presenza di nucleo che può avere forme svariate;
- **Linfociti**;
- **Monociti**: Insieme ai Linfociti sono più importanti nell'inflammazione cronica

## GRANULOCITI ( LEUCOCITI POLIMORFONUCLEATI ).

I granulociti sono i **mediatori cellulari principali dell'inflammazione acuta**. Essi si distinguono in:

- **GRANULOCITI NEUTROFILI**: <sup>MACROFAGI</sup> Costituiscono il 60 – 70 % dei Leucociti. Sono grandi cellule con un nucleo strozzato in varie lobi ( tanto più numerosi quanto più è vecchio il granulocita neutrofilo ). Il neutrofilo è una cellula ben differenziata, una cellula terminale che ha una **vita nel sangue molto breve** ( dura una settimana ). E' così chiamato perché ha un'affinità sia per i coloranti acidi che per quelli basici e tale colorazione gli è data proprio dalla presenza di questi granuli citoplasmatici distinguibili in tre tipi fondamentali:
  - ✓ **Granuli Primari ( Azzurrofilo )**: Il loro nome deriva per l'affinità verso un colorante detto "Azzur" che li colora di **Rosso Vivo**. E' quindi un colorante che ha una grossa affinità per tutti i costituenti acidi. Questi granuli infatti sono ricchi di **Idrolasi Acide**, le quali sono coinvolte nella distruzione dei corpi estranei. Questo denuncia quindi la principale attività dei granulociti neutrofilo che è quella di **Fagocitare** il corpo estraneo ( appartengono al sistema dei Fagociti );
  - ✓ **Granuli Secondari ( Specifici )**: Questi granuli contengono il **Lisozima**, che ha attività battericida ( distruggendo le membrane dei batteri provocandone la morte, e la **Lattoferrina** che ha attività batteriostatica perché rallenta la crescita dei batteri;
  - ✓ **Granuli Terziari**: Contengono gli enzimi dell'**Elastasi** e della <sup>COLLAGENASI</sup> **Gelatinasi** che hanno la funzione di **digerire i componenti del tessuto connettivo** ( della Membrana extracellulare ) e a **favorire il movimento dei fagociti** attraverso la matrice extracellulare verso il luogo dove devono agire ( sede del processo dell'inflammazione ).

Queste cellule ( che sono dei **Fagociti** ) sono dotate della capacità di muoversi. In seguito a particolare stimolazione chimica, queste cellule vanno incontro ad un **riarrangiamento del proprio Citoscheletro** emettendo delle estroflessioni della membrana plasmatica, le quali a loro volta si accompagnano ad estroflessioni del Citoplasma, che ne fanno acquisire una specie di piedi detti **Pseudopodi**. Attraverso queste " strutture " i neutrofilo si muovono, con un movimento detto " a cingolato di carro armato ", verso il sito di produzione della sostanza

chimica che coincide esattamente col sito dell'inflammazione. Arrivati nel sito, queste cellule riconoscono il materiale estraneo, lo abbracciano, si fondono ad esso, lo circondano con questi granuli contenenti **Idrolasi Acide** e lo distruggono. Questo processo di **Fagocitosi** è la **principale attività dei Granulociti Neutrofili**. Altre attività sono quelle di produrre delle sostanze chiamate **Pirogeni** ( che inducono **Febbre** ) e di provocare **Necrosi Tessutale** con gli enzimi dell'**Elastasi** e del **Collagenasi**.

- **GRANULOCITI ACIDOFILI ( EOSINOFILI )** : Sono in numero molto più basso rispetto ai neutrofili ( costituiscono dall'1 al 4 % dei leucociti ). Sono cellule abbastanza grandi anche se un po' più piccole dei neutrofili e hanno un nucleo meno lobato. Hanno numerosi granuli, ma tutti con un'affinità per i **Coloranti Acidofili**. Questi, infatti, contengono delle **Idrolasi Acide** ( diverse da quelle del neutrofilo ) che agiscono ad un pH acido e che sono deputate alla **Distruzione del Complesso Antigene - Anticorpo**. Oltretutto queste stesse sostanze rientrano nel **Catabolismo dell'Istamina** ( insieme ai Mono - ammino - ossidasi e Di - ammino - Ossidasi ). Catabolizzando l'Istamina e fagocitando i Complessi Antigene - Anticorpo gli eosinofili regolano il **Feedback Negativo** ( come un interruttore che spegne la reazione infiammatoria ) colpendo l'intensità dell'inflammazione ( sono quindi, insieme ai nucleofili, **Molecole Modulatrici** della risposta infiammatoria );
  
- **GRANULOCITI BASOFILI** : Sono in numero ancora inferiore rispetto agli eosinofili ( se ne trovano all'incirca in rapporto 1 : 100 leucociti ). Sono piccole cellule, hanno un nucleo bi lobato ( a forma di otto ) e hanno un Citoplasma abbastanza abbondante, completamente riempito di grossi granuli, che sono grassi serbatoi contenenti molti mediatori chimici. Innanzi tutto contengono **Istamina** ( i basofili sono tra i principali produttori di questa ammina vasoattiva ). Contengono anche un'altra sostanza, sempre importante per l'inflammazione ( anche se meno rispetto all'Istamina ), chiamata **Eparina**. Questa è un **Proteoglicano** che ha un'attività **Anticoagulante**. Però è importante nell'inflammazione perché, essendo un anticoagulante, rende il sangue meno viscoso e più fluido. Di conseguenza tutte le cellule che devono partecipare all'inflammazione ( essenzialmente cellule del sangue ) scorreranno più velocemente e quindi saranno più pronte a raggiungere il sito dell'inflammazione. Un'altra sostanza presente in questi granuli è il **NEF** e cioè il **Fattore di Attivazione Piastrinica**. Questa sostanza, una volta rilasciata dai basofili, colpisce dei recettori specifici sulle **Piastrine**, provocando la secrezione, da parte delle piastrine stesse, della **Serotonina**.  
I basofili, nel corso dell'inflammazione, possono morire in seguito all'azione di tutti i tossici liberati dall'azione del patogeno, liberando così questi mediatori con un **meccanismo Citotossico**. Nella maggior parte dei casi, però, esse non muoiono, ma liberano gli enzimi per **Degranulazione**. Questi vacuoli ( contenenti i mediatori ), in seguito al contatto delle **Immunoglobuline E** con i recettori per il loro frammento cristallizzabile ( espresse sulla membrana dei basofili ), si fondono con la membrana della cellula digerendola. In questo modo sono in grado di liberare all'esterno tutte le sostanze contenute in questi vacuoli. Questo è ciò che avviene nei casi delle **Allergie**. Nei casi di **Inflammazione normale** la degranulazione avviene per cause diverse. Le **proteine C3 e C5 del Complemento** possono essere riconosciuti da **recettori presenti sulla membrana dei basofili**. Quando queste proteine vengono a contatto con i recettori presenti sulla membrana dei basofili fanno avvenire la degranulazione.

Un tipo particolare di basofili sono i **MASTOCITI** ( mast - cellule e quindi grosse cellule ). Queste sono presenti in territori molto importanti nella risposta infiammatoria e cioè a livello delle porte d'ingresso dei patogeni. Ad esempio nei pressi della cute lesa, degli epiteli di rivestimento dell'albero respiratorio ( specialmente nei **Bronchi** ) e del **Tubo gastroenterico**. I mastociti non sono altro che **Grossi Basofili**. Hanno quindi gli stessi granuli citoplasmatici ( contenenti gli stessi enzimi ); hanno gli stessi recettori di membrana in grado di riconoscere le **Immunoglobuline E** e i

*Si trovano nella cute, nell'albero respiratorio, nel tubo gastroenterico, nella milza, e nei linfonodi, le porte di ingresso dei patogeni.*

Frammenti C3 e C5 del Complemento e quindi usano lo stesso processo di degranulazione. Per il fatto che i mastociti sono **localizzati in tessuti specifici** che non siano il sangue, si è ipotizzato che essi abbiano origine da precursori comuni dei basofili e siano derivati, durante lo sviluppo embrionale, dallo stabilirsi e dal proliferare di basofili accorsi dal sangue. Questo può spiegare alcune **Manifestazioni dell'Allergia**. Ad esempio le **manifestazioni cutanee nell'allergico** ( rossori ecc. ) sono dovuti anche alla **liberazione di Istamina** da parte dei Mastociti. Essa **legando ai recettori H1 provoca Broncospasmo**. Possono essere poi spiegate le **Manifestazioni Gastroenteriche** come **Vomiti e Diarree**. Esse sono dovuti sempre alla presenza dei mastociti che liberano istamina, la quale poi si unisce ai recettori H1 delle cellule del tubo gastroenterico.

## LINFOCITI

Costituiscono nell'adulto il 20 - 30 % di Leucociti, mentre nel bambino sono di più. Questo perché i bambini hanno una **Formula Leucocitaria** ( percentuale di presenza dei globuli bianchi ) molto più elevata. Sono cellule piccole con un citoplasma molto poco rappresentato e con organuli citoplasmatici un po' rudimentali ( non sono quindi cellule con elevata capacità sintetica ). Hanno però un **Nucleo ben rappresentato**. A occhio nudo sono indistinguibili gli uni dagli altri. Invece ne esistono varie sotto popolazioni ognuna con funzioni ben diverse. Possono essere riconosciuti facendoli agire con degli **Anticorpi che riconoscono degli Antigeni esposti sulla membrana** di queste cellule. Li Antigeni li differenziano in tre grosse categorie: **Linfociti B, Linfociti T e i Linfociti Non T e Non B**.

- **LINFOCITI B:** Sono i mediatori dell'**Immunità Umoreale**, ovvero delle **Reazioni Immunitarie Anticorpo Mediate**. Sono delle cellule che si riconoscono dagli altri linfociti perché esprimono sulla loro superficie delle **Immunoglobuline di Superficie ( Anticorpi )**. Esse sono inserite nella membrana plasmatica dove agiscono come recettori specifici per l'antigene. Ha poi dei **Recettori** per il frammento cristallizzabile ( porzione che non lega l'antigene ) delle **Immunoglobuline di Classe G**. Inoltre esprimono il **Recettore per il frammento C3 del Complemento**;
- **LINFOCITI T:** Sono i **Mediatori dell'Immunità Cellulo - Mediata** ( richiede il riconoscimento dell'antigene ). Si differenziano dai B perché esprimono un antigene detto **Recettore per l'Antigene dei Linfociti T o TCR** ( da T-Cell-Receptor ), che è riconosciuto da un **Anticorpo chiamato CD3**. Esso costituisce la struttura di sostegno per il **TCR**. Il fatto che queste cellule siano così vive per questo antigene ci indica che sono linfociti T. Ci sono comunque **Due tipi di Linfociti T**. Il primo è il Linfocita T positivo per il **CD4**, detto **Linfocita T Aiutante ( Helper )** che è importante nella reazione immunitaria ( stimola attraverso la produzione di citochine, altri linfociti T e quelli Non T e Non B ), ma anche in quella **Anticorpale** ( dice ai Linfociti B di iniziare a produrre anticorpi ). Esso viene attivato solo in seguito all'incontro coll'antigene. Il secondo è il Linfocita T positivo per il **CD8** detto **Linfocita T Soppressore** che ha la funzione di **rallentare la reazione immunitaria**, inibendo le attività dei Linfociti T e B effettori. Se sono positivi per il CD8 possono essere anche **Linfociti T Citotossici**, i quali possono **uccidere delle cellule**. In presenza di interleuchina2 vanno incontro a proliferazione ;
- **LINFOCITI NON B e NON T:** Sono delle cellule importanti per la nostra salute ad esempio perché sono **attive contro le cellule tumorali** ( ci difendono dall'insorgere del cancro ). Non hanno marcatori per il CD3 e per il TCR. Si dividono in due sottoclassi. La prima è quella delle **Killer** che riconoscono le cellule alle quali si siano legati degli anticorpi. Infatti ci sono dei virus che possono infettare delle cellule replicandosi a spese del macchinario bio- sintetico

della cellula stessa. Per questo motivo producono delle proteine che poi si vanno a posizionare sulla parte esterna della membrana citoplasmatica. Queste proteine non sono riconosciute come nostri costituenti e quindi contro di loro c'è la produzione di anticorpi che si vanno a legare su questi antigeni virali. Di conseguenza le **Cellule Killer**, appena riconosciuti gli anticorpi legati a delle cellule, li attaccano e li **distruggono con un meccanismo Citotossico**. Questo fenomeno è importante, ad esempio, nella distruzione di alcune cellule tumorali. Ci sono poi le **Natural Killer (NK)** che compiono la loro azione (uccidono) **indipendentemente dalla presenza dell'anticorpo**.

Esse esprimono un tipico marcatore che è il CD16.

Sono molto potenti e sono le prime ad agire in caso di infezione e tumore perché non hanno bisogno che si instauri una risposta anticorpale contro gli antigeni virali o tumorali (sono però pericolose perché possono innescare malattie auto-immunitarie nelle quali si assiste alla distruzione di strutture proprie del nostro organismo)

## MONOCITI

Sono in una percentuale che va dal 4 all'8% di tutti i leucociti circolanti. Hanno una media grandezza e si riconoscono a causa del loro caratteristico **Nucleo Reniforme** (a forma di fagiolo). Anche essi sono provvisti di granulazioni citoplasmatiche, le quali però sono meno identificabili e molto più scarse rispetto a quelle dei granulociti. I monociti si originano nel **Midollo Osseo, nel Compartimento Leucopoietico**. Da lì passano nel sangue, usato solo come veicolo. Infatti appena possono si spostano nei tessuti dove, a seguito del contatto con i componenti della matrice <sup>(INTERM)</sup> extracellulare, differenziano in un'altra cellula che è l'evoluzione del monocito. Questa cellula è detta **MACROFAGO** (Macro = Grande e Fagos = Mangiatore). Il Macrofago è una cellula grande, con una forma non più tondeggiante. Ha moltissimi granuli ricchi di **Enzimi Lisosomiali**. Questo può spiegare la funzione principale dei macrofagi che è la **Fagocitosi**, la quale si applica con le stesse modalità accennate per il neutrofilo. A differenza di esso, però, **il macrofago è molto più resistente**. Infatti il neutrofilo nella maggior parte dei casi muore (come il classico "soldato semplice"), mentre il macrofago è una cellula molto più robusta e quindi, non solo resiste molto di più all'azione del patogeno, ma molto spesso lo ingloba, lo mangia (può mangiare di tutto tra cui fibre di Asbesto, di Silice, Batteri della Tuberculosis) e se le tiene nel suo interno convivendoci, in quanto non riesce a degradarlo completamente. Però è un po' più **Lento dei neutrofili**. Infatti ha bisogno di più stimoli chimici per essere attivato, **ha un turn over più lento e quindi interviene più tardivamente**.

149. Quindi mentre il **Neutrofilo media la Fagocitosi nell'Infiammazione Acuta**, il **Macrofago media la Fagocitosi nell'Infiammazione Cronica**.

Oltre alla fagocitosi il macrofago esplica altre **Funzioni**. Infatti è importantissimo nella **Risposta Immunitaria** per altri tipi di attività che svolge. La prima si chiama **Funzione Accessoria**. Essa consiste nel fatto che, quando il macrofago si mangia e degrada il corpo estraneo, alcuni frammenti di quest'ultimo vengono riciclati ed esposti sulla propria membrana cellulare, presentandoli all'esterno, in unione con alcune molecole che si chiamano **Antigene del Complesso Maggiore di Istocompatibilità**. Appena i **Linfociti T Helper** individuano il frammento del patogeno unito al frammento del complesso maggiore di istocompatibilità, essi **si attivano** iniziando a produrre la risposta immunitaria, che comporta la produzione di **Anticorpi contro il frammento del patogeno**. C'è così il vantaggio di far sì che una seconda esposizione a questo corpo estraneo trovi il corpo stesso aggredito da anticorpi (formati nella prima esposizione) che lo distruggono subito senza mettere in modo tutti i meccanismi infiammatori. La capacità che ha il macrofago di esporre il patogeno sulla membrana esterna è detto **Partigene Processing (Processamento dell'Antigene)**. Non tutti i patogeni sono processati dal macrofago.

La seconda funzione è la capacità che ha il macrofago di **Sintetizzare Interleuchina1** che va a colpire i **Linfociti T Helper** inducendoli alla produzione dell'**Interleuchina2** che promuove la proliferazione dei **linfociti T in modo Autocrino**. La produzione di interleuchina2 poi funziona da stimolo sui Linfociti B ( vedi sopra a Linfociti ). La seconda Reazione sull'Immunità, quindi, consiste nell'**Induzione della Proliferazione dei Linfociti T**. Producendo tutte queste sostanze il macrofago ha, quindi, anche la funzione di indurre **Febbre**.

La quarta funzione è quella di **intervenire nei processi di Coagulazione**. Il macrofago infatti produce degli attivatori del **Plasminogeno**, sostanze che inducono il plasminogeno in **Plasmina**, provocando il rimodellamento del coagulo.

La quinta funzione è quella di **intervenire nei processi di riparazione delle ferite**, fornendogli una nuova matrice extracellulare che sintetizzano ( producono la **Fibronectina** ) e producendo fattori che influenzano lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni, che vanno a sostituire quelli danneggiati

Abbiamo molti macrofagi. Alcuni sono detti **Macrofagi Liberi**, che sono quelli che più aspecificamente si trovano soprattutto nelle sedi dell'inflammazione, perché sono derivati da quei monociti circolanti che sono usciti dal sangue e hanno migrato nel tessuto. Ci sono poi i **Macrofagi Fissi** già presenti in varie sedi dell'organismo e sono pronti ad intervenire qualora questi distretti sono attaccati dai patogeni. Questi ultimi sono di vario tipo. Possono essere i **Macrofagi Reticolo Endoteliali** che sono presenti nell'endotelio di rivestimento dei vasi linfatici, della milza e dei linfonodi; poi ci sono i **Macrofagi alveolari**, presenti nel Polmone, le **Cellule di Microglia** che sono i macrofagi del Sistema Nervoso Centrale; i macrofagi presenti nel Connettivo detti **Istiociti** e poi quelli del tessuto osseo detti **Osteoclasti** ( importanti anche per il rimodellamento del tessuto osseo ); infine le **Cellule del Kapffer** che sono i macrofagi del fegato, e gli **Istiociti** nel connettivo

**N.B. : La leucocitosi neutrofila è un segno di Infezione Batterica, il Virus invece innesca più una Linfocitosi**

## INFIAMMAZIONE ACUTA o ANGIOFLOGOSI

Per **Infiemmazione Acuta** si intende la **Risposta che un Connettivo Vascolarizzato esplica nei confronti di un Patogeno** di varia natura e origine. E' molto frequente ed è uno dei più importanti "Meccanismi Reattivi", e cioè è uno dei più importanti meccanismi con i quali il nostro organismo inizia a difendersi dall'azione dei patogeni.

L'infiammazione acuta è conosciuta fin dall'antichità. Infatti i medici dell'antica Roma già ne avevano descritto le caratteristiche fondamentali. Prima di Cristo, **Aulo Cornelio Celso**, che era un medico e un enciclopedista, descrisse l'Infiemmazione Acuta come un fenomeno biologico dato da Quattro Eventi Principali:

- **RUBOR**: Arrossamento;
- **CALOR**: Calore e quindi aumento della temperatura locale del tessuto soggetto al fenomeno infiammatorio acuto;
- **TUMOR**: Rigonfiamento del tessuto;
- **DOLOR**: Dolore della parte colpita dalla reazione di infiammazione acuta.

Solo nel 1800 i tedeschi, con Rudolf Virchow, descrissero il quinto fenomeno associabile all'infiammazione acuta, che è quello della **FUNCTIO LESA** che indica una compromissione della funzionalità del distretto colpito dalla reazione infiammatoria acuta.

L'infiammazione acuta avviene in un distretto corporeo ben definito che è il **MICROCIRCOLO**. Esso inizia a livello delle **Arteriole Afferenti** ( o Terminali ) che hanno un diametro di 30 – 50 µm e che sono costituite da cellule endoteliali che poggiano su una membrana basale ( circondate da un monostrato di cellule muscolari lisce ). Esse continuano in più piccole diramazioni dell'albero circolatorio arterioso andando a terminare nei **Capillari Artero – Venosi** ( vaso privo di cellule muscolari lisce ). Da qui si arriva ai **Capillari Veri**, la cui parete è costituita da cellule endoteliali che poggiano su una membrana basale. Allo stato contratto il diametro di questi "piccoli vasi" è più piccolo di quello di un eritrocita.

Da qui prosegue nelle **Venule Postcapillare** ( o **Efferenti** ) le quali hanno un diametro di 30 – 50 µm e pareti non muscolari. Esse loro volta termineranno in venule di calibro maggiore.

Le arteriole afferenti possono essere divise anche in **Metarteriole**, cioè la connessione tra arteriole afferenti e capillari. Esse hanno un calibro di 5 – 7 µm; insieme al Capillare artero - venoso forma il Canale Preferenziale dove, in condizioni di riposo, transita la maggior quantità di sangue.

Mentre le arteriole afferenti sono ancora munite di innervazione del sistema adrenergico, le metarteriole e i capillari ne sono privi e le variazioni del loro calibro sono dettate da un tipo cellulare, che appartiene alla famiglia delle cellule lisce muscolari, detto **Pericita**. Esso si "mette a cavalcioni" tra le cellule endoteliali, nel punto di passaggio tra le metarteriole e i capillari e quindi a livello degli **Sfinteri Precapillari** e contraendosi o dilatandosi regolano l'afflusso di sangue nel distretto capillare. Il microcircolo comprende anche la Rete Linfatica Terminale.

L'Infiemmazione Acuta è anche detta **ANGIOFLOGOSI** ( Angios = Vaso e Flogos = Infiammato ) perché prevede una **fondamentale partecipazione del distretto vascolare** ed in particolare del **microcircolo**. Questo la differenzia dall'**Infiemmazione Cronica detta Istoflogosi**, nella quale sono importanti fenomeni proliferativi e migratori a carico di elementi cellulari.

L'Infiemmazione acuta è divisa in varie fasi. Nello stesso tessuto possono essere presenti fasi diverse di questi fenomeni.

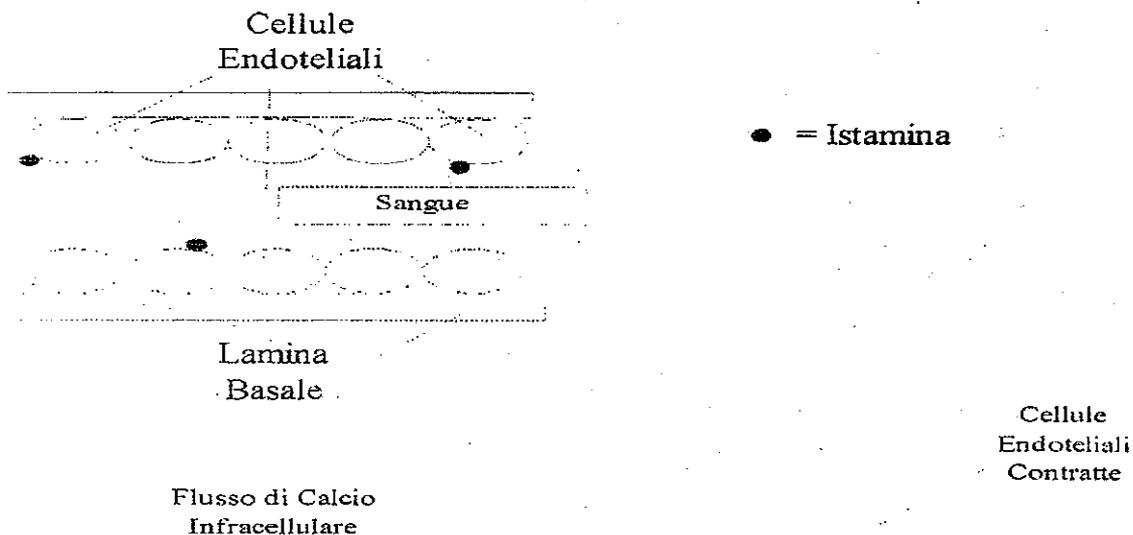
L'infiammazione acuta può iniziare con una Vasocostrizione. Questo non è obbligatorio che si verifichi ed è dovuta allo **Stimolo Algogeno** ( data dallo stimolo di Dolore provocato da alcuni patogeni come quelli di natura chimica ). La zona colpita si presenterà, per alcuni secondi ( di solito sotto al minuto ) un **Aspetto Pallido**. Infatti la vasocostrizione provoca una **diminuzione del flusso di sangue** nella zona colpita.

Subito dopo si assiste al primo fenomeno obbligatorio dell'infiammazione acuta che è la Vasodilatazione e cioè l'aumento del calibro dei piccoli vasi che compongono il microcircolo. Questa, al livello del letto cardiaco, è provocata da vari fattori, tra i quali c'è l'**Istamina** prodotta dai basofili ( provoca la contrazione delle cellule endoteliali interagendo con i recettori H1 e H2 e quindi un aumento del calibro del vaso ), la **Serotonina** prodotta dalle Piastrine e, in un secondo momento, la **Bradichinina** ( molecola, inattiva nel plasma, che fa parte delle chinine che è uno dei mediatori plasmatici dell'infiammazione ). Un'altra sostanza che ha un'importanza prevalente in questo fenomeno di vasodilatazione è l'**Ossido Nitrico** che viene prodotto normalmente a bassi livelli dalle cellule endoteliali. Questi livelli, però non sono importanti ( fanno solo stare bene la cellula, prolungando lo stato di benessere della cellula endoteliale stessa ). Quando però la cellula endoteliale è colpita da molti mediatori dell'infiammazione, e in particolare modo dalle **Citochine Infiammatorie** ( **Interleuchina, TNF, Interferone** ecc. ), in essa viene indotta una quota extra di Ossido Nitrico. Questo va a colpire i **Periciti** ( cellule muscolari lisce ) ossigenandoli molto. In questo modo, i periciti si rilassano e si sfiancano, **facendo cadere il livello di contrazione basale operato dai periciti sul capillare**. Tutto questo fa sì che il **capillare si sfianchi e aumenti di calibro**. *Nei vasi così dilatati passerà più sangue.*

In questo modo si possono spiegare due dei fenomeni descritti dai romani: **Il Rubor** ( Arrossamento ) e il **Calor** ( Aumento di temperatura locale ). **Infatti, passando più sangue, esso arrossa la parte colpita e la riscalda** ( la temperatura del sangue è maggiore di quella dei tessuti ). Questo fenomeno, essendo un fenomeno attivo ( che richiede consumo di energia ) mediato chimicamente è detto Iperemia Attiva ( Iper Emos = Molto Sangue ).

L'istamina e le Chinine provocano Vasopermeabilizzazione. Essa è provocata da un particolare processo ottenuto da una serie di diversi fenomeni

DISEGNO ( Per spiegazione vedere il foglio seguente )



I neutrofili quindi sono chiamati nel sito del danno da questi **Fattori-Chemiotattici**. Il movimento avviene secondo un **Gradiente di Concentrazione** ( da dove il prodotto è meno concentrato verso dove è più concentrato ) mediante recettori specifici disposti sulla membrana dei granulociti neutrofili. Le cellule così percepiscono la presenza dei fattori chemiotattici e si dirigono verso di loro con dei **Movimenti Ameboidi**.

Il legame del fattore chemiotattico al recettore di membrana del neutrofilo aumenta l'afflusso di **Calcio Intracellulare**, promuovendo una modificazione del **Citoscheletro** del neutrofilo. A ciò segue la formazione di estroflessioni del Citoplasma e della membrana plasmatica che forma delle specie di piedi detti **Pseudopodi** ( movimento a cingolo di carro armato ).

Gli agenti chemiotattici sono :

- **Mediatori dell'Infiammazione** : Possono essere sia di **Origine Cellulare** come le Citochine infiammatorie, o i mediatori di **Fase Fluida** tra cui alcuni componenti del complemento che sono il frammento C3 e il C5;
- **Molecole della matrice extracellulare** : I leucociti si muovono digerendo gli ostacoli fisici che gli si oppongono dalla matrice extracellulare. La digestione avviene ad opera delle Metallo - Proteinasi. Questi frammenti piacciono ai neutrofili e li attirano a muoversi nella loro direzione ;
- **Prodotti di Degradazione delle Cellule** : Il patogeno può danneggiare e uccidere la cellula. La cellula che muore si frammenta in tanti pezzetti i quali attirano il leucocita;
- **Agenti Patogeni di origine Biologica** : Sono i patogeni più frequenti per l'uomo sia nel caso dei **Batteri** che dei **Virus**. I costituenti della membrana e le proteine strutturali sia dei batteri che dei virus vengono liberati quando il patogeno viene ucciso possono funzionare da elementi chemiotattici.

I granulociti devono muoversi in direzione del patogeno per esplicare la loro funzione principale che è la **Fagocitosi**.

le cellule stesse. Il neutrofilo agganciato dalla PECAM inizia a produrre un enzima che si chiama Metallo - Proteasi ( digerisce proteine agendo in presenza di ioni Zinco ). Essa buca, come uno sperone la membrana basale sub endoteliale e permette il passaggio del neutrofilo dal letto vascolare nello spazio extra vascolare. ( DIAPYCNOSI )

Il sangue in queste condizioni, non riesce a svolgere la sua funzione di **barriera impermeabile**. Quindi, oltre al trasporto dei leucociti ( fenomeno che richiede sforzi sia da parte delle cellule endoteliali che da parte dei leucociti stessi ), si assiste ad un altro fenomeno ( che non ha bisogno di grandi energie ) e cioè al passaggio dell'acqua, dei sali minerali e di varie proteine ( presenti normalmente nel sangue ) nello spazio extra vasale. Questa fuoriuscita dalle giunzioni endoteliali, aumentate di calibro, faciliterà la fuoriuscita anche dei leucociti. Infatti la corrente del liquido uscente, trascina fuori anche i leucociti. **Questo accumulo di acqua, sali minerali, proteine** ( le piccole proteine plasmatiche essenzialmente l'Albumina devono essere in concentrazioni uguali o superiori ad 1 g per 100 ml ) e **leucociti polimorfonucleati di tipo neutrofilo** ( provenienti dal sangue nel vaso ) **nello spazio extra vasale forma l'Essudato.**

Questo permette di spiegare gli altri due fenomeni che sono il **Tumor** ( Rigonfiamento ) e il **Dolor**. Il **rigonfiamento è una conseguenza della fuoriuscita della soluzione**, poiché normalmente il tessuto extra vasale non contiene tutto questo liquido, che quando, esce rigonfia il tessuto stesso. Il **dolore è dato dalla compressione** di questa " massa liquida " **sulle fibre nervose algocentriche** che innervano la zona e dal fatto che vengono prodotti dei **mediatori chimici dell'infiammazione** ( come eicosanoidi, bradichinina, prostaglandina ecc. ). Nella massa liquida in questi casi non sono presenti gli eritrociti perché non c'è rottura del vaso con la fuoriuscita del sangue in toto nello spazio extra vasale ( ecchimosi ). Questo a meno che non ci sia un'intensa compromissione del microcircolo dovuta a particolari fenomeni infiammatori intensi e gravi

Le metallo - proteinasi per far fuoriuscire il neutrofilo, spezzettano la membrana basale sub endoteliale in tanti pezzettini, molti dei quali sono ricchi di **Mucopolissacaridi**. Proprio queste sostanze, solitamente a base di **Eparina** ( proteoglicani eparansolfati ), **completano la composizione dell'Essudato**. Essa rende il sangue più fluido e quindi le cellule si muoveranno meglio.

L'essudato può essere differenziato dal Trasudato. Quest'ultimo è quel liquido, **privo di cellule, che si raccoglie nello spazio extra vasale per una serie di alterazioni patologiche lontane dall'infiammazione**. Può succedere quando diminuisce la **Pressione Oncotica del sangue**, che dipende dal contenuto di proteine in esso ( specialmente dal contenuto di **Albumina** sintetizzata nel Fegato ). Se ad esempio si ha una **Malattia Epatica**, si produce meno albumina e diminuisce la pressione del sangue ( che è minore di quella dello spazio extra vasale ). Si forma così il trasudato, per un fenomeno di osmosi, in cui lo spazio extra vasale attira liquidi del sangue al di fuori. La stessa cosa può avvenire in un **Malato di Reni**, dove i reni lesi filtrano le albumine del sangue eliminandole con le urine. Questo provoca la formazione di **Edemi**, di gonfiori soprattutto a livello dei piedi, dei malleoli, delle ginocchia ( nei casi più gravi ), fino ad arrivare alla **Ascite** che è un rigonfiamento dell'addome.

Il trasudato può essere conseguenza anche di una **Distasi Venosa** e cioè quando il flusso venoso è ostacolato da particolari formazioni ( come un tumore che comprime il vaso ). In questi casi aumenta la pressione nel distretto venoso e ciò fa perdere di impermeabilità i vasi sanguigni facendo uscire acqua. Il **trasudato** ha quindi un quantitativo di proteine minore di **1 g ogni 100 ml**.

Le sostanze dell'essudato si muovono attraverso lo spazio extra vasale con un fenomeno detto Chemiotassi ( taxis = movimento e chemio = chimico ) che è un movimento indotto chimicamente. Ci sono **sostanze chimiche che sono prodotte nel sito dell'infiammazione e che attirano i leucociti neutrofili**, usciti dal sangue, fino al sito del danno operato dal patogeno.

In seguito al processo infiammatorio viene liberata Istamina che colpisce le cellule endoteliali in prossimità dei recettori. Ciò fa sì che le cellule endoteliali vadano incontro ad imponenti modificazioni. **Aumenta l'entrata di Calcio** all'interno della cellula ( il Calcium Influx ) e ci sono importanti **Movimenti del Citoscheletro** che fanno sì che la cellula endoteliale si contraiga ( a forma di piccolo arco ). Mentre prima le cellule endoteliali erano abbastanza adese le une alle altre, in seguito all'azione dell'istamina sono aumentati di dimensione gli spazi tra le cellule endoteliali stesse ( si sono creati dei passaggi tra cellula e cellula endoteliali e quindi non c'è più una continuazione diretta tra le cellule).

Questo è il **Primo fenomeno operato dall'istamina**, dalla serotonina e dalle chinine ( queste ultime in modo più intenso e prolungato se lo stimolo infiammatorio persiste ) e cioè un **Aumento delle distanze tra le cellule endoteliali**.

In questi casi il fluido che scorre nel capillare ( così modificato ) avrà una velocità diminuita ( perché aumenta la pressione ) e quindi si avrà un **Rallentamento del Flusso Sanguigno; ci sarà però Più Sangue** rispetto alla situazione precedente. Tutto questo senza richiesta di energia ( perché è conseguenza del primo fenomeno attivo che da contrazione alle cellule endoteliali ). Si parla quindi di **Iperemia Passiva**. ( che continua finché si arriva alla Stasi ) *detta dalla perdita di H<sub>2</sub>O*

Le citochine infiammatorie ( inducendo la produzione di ossido nitrico ) sfiancano i periciti e, sulle cellule endoteliali, inducono la comparsa di alcuni recettori detti **ELAM** ( Endotelial Leucocyte Adesion Molecul e cioè Molecole di Adesione che mediano l'attacco dei Leucociti alle cellule Endoteliali ). Essi ( che si presentano su tutte le cellule endoteliali esposte a citochine infiammatorie ) hanno la funzione di "catturare" i Leucociti provvisti "delle chiavi" per attaccarsi a queste ancore. Essi sono i **Granulociti Neutrofili** che si possono ancorare grazie a dei recettori di cui sono provvisti detti **LAM**.

Questo legame tra neutrofili e recettori ELAM è facilitato dal fatto che il Sangue Scorre più **Lentamente** a causa di diversi fattori quali l'aumento del letto capillare per allargamento degli sfinteri, modificazione dell'endotelio, formazione di microtrombi ecc.

Con il rallentare del flusso si assiste al fenomeno di **Marginazione dei Leucociti** ( granulociti neutrofili ), in cui i **granulociti si pongono alla periferia del vaso**, attaccati alle cellule endoteliali. Intanto i **Globuli Rossi**, deprivati dei neutrofili che sono il 70 % dei leucociti, si trovano tutti insieme e si impilano uno dentro l'altro **disponendosi al Centro della corrente sanguifera**. Questo fenomeno è denominato **Impilamento Eritrocitario** e consegue alla marginazione dei leucociti.

Le citochine infiammatorie poi continuano ad agire formando sulle cellule endoteliali altre molecole - recettori chiamati **VCAM** ( Intercellular Adesion Molecul ). Essi fanno sì che i leucociti, dapprima **adesi in modo Transitorio** alle cellule endoteliali, vi si **Fissino più stabilmente**, formando un altro strato cellulare al di sopra delle cellule endoteliali. Il fissaggio è permesso dal fatto che le **VCAM** riconoscono dei particolari **recettori, indotti nei leucociti dall'azione delle citochine infiammatorie**, denominati **LEUCAM** ( Leucocyte Cell Adesion Molecul ). Questo fenomeno è detto **Pavimentazione dei Leucociti**.

Ora il neutrofilo è ben fisso sulle cellule endoteliali. Le citochine infiammatorie, però, continuano ad agire, bersagliando ancora le cellule endoteliali. Queste, allora, sulla **faccia che normalmente media le giunzioni interendoteliali** ( faccia che normalmente non guarda verso il sangue e che media ad esempio l'adesione cellula - cellula endoteliale e adesione cellula endoteliale - lamina basale sub endoteliale ), esprimono un'altra **Molecola di adesione**. Essa è detta **PECAM** e ha la funzione di agganciare e attirare ( come una slitta o un uomo che traina, trascina ) i neutrofili dalla faccia della cellula endoteliale rivolta verso il sangue fino alla faccia che normalmente media le giunzioni interendoteliali ( dove vi sono gli spazi tra le cellule endoteliali ) facendoli scivolare lungo

## FAGOCITOSI

Nel processo di **Infiemmazione Acuta**, una conseguenza della vasopermeabilizzazione è la formazione dell'**Essudato**. Esso è composto da diversi elementi ( vedi lezione n° 7 ) tra cui ci sono cellule dotate di capacità fagocitaria come i granulociti neutrofili ( nelle seconde fasi e nell'infiammazione cronica anche i monociti macrofagi ), che si dirigono nei tessuti, per distruggere il materiale patogeno e quello necrotico prodotto dal patogeno.

La **FAGOCITOSI** è proprio il processo biologico, operato da cellule specifiche dette **Fagociti**, che prevede l'**inglobamento, la digestione, la distruzione e la rimozione** dall'organismo di materiale patogeno e necrotico. E' comune a più tipi di cellule ( Aspecifico ) e molto complesso.

La Fagocitosi si realizza attraverso l'attuazione di diverse fasi :

### I. ADESIONE del FAGOCITA al CORPO ESTRANEO

Questa adesione è mediata, innanzi tutto da **Iterazioni fra cariche elettriche opposte** derivanti dalle diverse sequenze aminoacidiche delle proteine presenti sulla **membrana cellulare del Fagocita** e sulla **membrana del corpo necrotico** ( cellule morte ) o **patogeno** ( di origine cellulare ). Quindi le cariche elettriche negative presenti sul patogeno interagiscono con le positive della membrana del fagocita, mentre quelle negative presenti sulla membrana del fagocita interagiscono con quelle positive del patogeno.

Questo incontro, però, è facilitato da molecole dette **Opsonine** ( dal greco Condimento ) che funzionano da agente " che condisce " il corpo estraneo e " che invoglia " il fagocita a mangiarlo. Una di esse è il **Frammento C3 del Complemento** posto sulla membrana esterna del **corpo estraneo**. Questa viene riconosciuta da un **Recettore specifico** il quale, invece, è posto sulla membrana del **fagocita**. Un altro tipo di opsonina è l'**Immunoglobuline di Tipo G** che, come tutte le immunoglobuline sono composte da due frammenti ( Frammenti che legano l'Antigene ) e un frammento **Fc** ( Framment Cristallizable ) che è cristallizzabile. Proprio questo è riconosciuto da un **recettore** per il frammento **Fc presente sulla membrana del fagocita**. Nel caso delle **IgG** esse promuovono la formazione di un'invaginazione della membrana dalla quale deriva un vacuolo fagocitico che ingloba la particella in questione

### II. INGLOBAMENTO del CORPO ESTRANEO da parte del FAGOCITA

L'adesione del fagocita al corpo estraneo provoca un imponente **Modificazione del flusso di Calcio intracellulare**. Questo provoca, a sua volta, un enorme riarrangiamento delle fibre di **Miosina** che costituiscono in parte il **Citoscheletro del fagocita**. Questo riarrangiamento causa una **Modificazione conformazionale** del fagocita stesso. Infatti dalla forma tondeggianti, prende una forma a mezza luna con la quale si attacca ancora meglio al corpo estraneo ( è come se il fagocita abbracciasse il materiale necrotico o patogeno ). Questa fase è anche detta **fase dell'inglobamento** e prevede che i due prolungamenti estremi della mezza luna che abbracciano il corpo estraneo vanno a combaciare l'uno nell'altro. In questo modo il **corpo estraneo viene totalmente introdotto all'interno del fagocita**. Questa figura cellulare, data dal **Fagocita con all'interno un corpo estraneo** è detto **FAGOSOMA** ( e cioè corpo fagocitante ).

### III. DIGESTIONE del CORPO ESTRANEO FAGOCITATO

In questa fase il corpo estraneo viene **Digerito** secondo due linee. Una prevede la presenza di Ossigeno e quindi è **Ossigeno Dipendente** e l'altra è **Ossigeno Indipendente**.

PKC

La via **Ossigeno Dipendente**, prevede l'attivazione di una **NADPH** con cessione di **Ioni Ossigeno all'acqua** e formazione di **Perossido d'Idrogeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)**. Il perossido d'idrogeno, a sua volta, per azione della **Mieloperossidasi (MOP)** (che appartiene agli enzimi lisosomiali) viene convertito in **Acido Ipocloroso** che ha un'azione disinfettante e battericida.

Il meccanismo **Ossigeno Indipendente** è dato dal fatto che i **Lisosomi**, contenuti ad esempio all'interno del granulocita neutrofilo, si attaccano al **fagosoma** formando intorno ad esso come una corona. Questi granuli, soprattutto i primari, sono pieni di **enzimi idrolitici (idrolasi acide)** che scindono le molecole introducendovi a loro volta una molecola di acqua (agiscono a pH acido che è quello che si viene a formare in un ambiente di fagocitosi). Queste idrolasi acide secrete dai lisosomi così disposti, si riversano sul corpo estraneo **digerendolo**.

L'unione degli **enzimi lisosomiali, intorno al corpo estraneo a sua volta contenuto nel fagocita** da origine alla figura cellulare detta **FAGOLISOSOMA**.

### IV. ESOCITOSI

E' l'ultima fase della fagocitosi. Il materiale estraneo organico è tutto spezzettato in vari frammenti. Una parte viene **Escreta** dalla cellula con un meccanismo di **Esocitosi**. Una piccola parte di questo materiali, invece, viene **Esposta sulla membrana esterna del fagocita**, in unione con gli **Antigeni del Complesso Maggiore di Istocompatibilità di Tipo II** ed è così presentata ai **Linfociti** che opereranno la **Risposta Immunitaria contro di esso** (andando anche a coordinare la produzione di Immunoglobuline da parte dei linfociti T).

A volte, alcuni fagociti non riescono ad espellere il corpo estraneo inglobato. E' il caso ad esempio del **catrame** nei macrofagi dei fumatori. Esso provoca un intossicazione del macrofago. Infatti in buona parte questo catrame rimane all'interno del fagocita perché non riesce ad essere catalizzato. Esso poi ha la proprietà di legarsi al DNA provocando mutazioni. Il macrofago in questi casi si ammala e viene sostituito da tessuto cicatriziale.

La **Fagocitosi** è quindi lo scopo ultimo di tutti i processi dell'angioflogosi, attraverso il quale i fagociti escono dal sangue e vanno ad attaccare patogeno e materiale necrotico al di fuori del circolo.

### **TIPI di ESSUDATO**

L'Essudato (vedi lezione n° 7) è un liquido di derivazione plasmatica composto da Acqua, sali, proteine (superiori a 1g / 100 ml), cellule e da mucopolissacaridi derivanti dallo sfaldamento delle membrane basali.

essenzialmente albumine

prodotti granulociti neutrofili

Ci sono diversi tipi di essudato che sono **Espressione della Gravità del fenomeno infiammatorio** e che possono dare informazioni sulla prognosi (come evolverà) e sulla causa dell'infiammazione. Essi possono essere distinti in quelli che avvengono in **Presenza di Chemiotassi** (con un'intensa partecipazione cellulare) e in **Assenza di Chemiotassi** (scarsa, occasionale e non chimicamente mediata accorsa di cellule nell'essudato stesso). Tra i più importanti essudati abbiamo:

- **SIEROSO**: E' quello di **minore gravità**. Avviene nella sede degli **elementi sierosi** che rivestono le strutture dell'organismo. Esso è particolarmente ricco di **Acqua e di Piccole Proteine** che solitamente sono **Albumine**. Esse possono essere evidenziate facendo reagire l'essudato con dell'Acido Acetico. Esso farà precipitare queste proteine sotto forma di una nebbia e questa prova è detta **Prova di Rivalta**. Le cellule sono molto scarse, così come i mucopolisaccaridi. Questi essudati permettono di dare una **Prognosi Benigna** perché sono il segno aspecifico di un'infiammazione acuta che può verificarsi a seguito del contatto con vari

IL TRASUDATO E' POVERO DI PROTEINE E CELLULE  
si ha all'inizio dell'infiammazione, ma anche in condizioni non infiammatorie

ipalbuminemia 40

patogeni di natura fisica. Per esempio è quello presente nella Flittena provocata da un'ustione di II Grado. Può essere anche conseguenza del contatto con patogeni chimici come gli alcali. Può essere anche sintomo del raffreddore, patologia delle vie respiratori causata dai Rinovirus;

- **FIBRINOSO**: Tipo di essudato che è espressione di un danno di maggiore gravità. Tale danno prevede l'intervento di grossi quantitativi ( e per tempi prolungati ) di **Chinine** che agendo, modificano importantemente la permeabilità vascolare. Da questi grandi pori che si vanno a formare, tra cellula e cellula endoteliale, non fuoriescono solo le piccole proteine come l'albumina, ma anche grandi proteine come il **Fibrinogeno**. Questo, uscito dagli spazi extra vascolari, viene riconosciuto dalla **Trombina** e viene digerito in **Fibrina**. Quest'ultima precipita sotto forma di grosse maglie formando un reticolo biancastro che ingloba le cellule del sangue, fornendogli anche una base per camminare e per muoversi, formando questo essudato. Un esempio più comune è quello delle **Placche bianche** che si formano sul microcircolo delle tonsille quando si ha un'infezione provocata da **Streptococco** ( il tipo Beta Emolitico può causare tonsilliti anche abbastanza gravi ). *nelle sierose provoca le sierose chiazze*
- **EMORRAGICO**: E' il risultato di un'inflammatione ben più grave. E' un essudato ricco di **Globuli Rossi** ( eritrociti ) e quindi è di colore rosso ( sembra sangue anche se ha una composizione diversa in quanto non ci sono piastrine e i globuli rossi sono di meno rispetto al sangue). In esso è presente una notevole quantità di **materiale Necrotico**, perché c'è stata l'azione di patogeni che hanno provocato una **necrosi intensa del tessuto** e addirittura la **distruzione dei piccoli capillari** che lo irroravano. Poiché molto spesso si accompagna a Necrosi è detto **Necrotico - Emorragico**. Questo essudato si può trovare, ad esempio in particolari tipi di Enteriti acute come le **Enteriti Necrotizzanti**. Esse sono provocate da alcuni ceppi virulenti di **Salmonelle** e si presentano con l'emissione con le feci di materiale rosso schiumoso che non è altro che essudato necrotico - emorragico.
- **CATARRALE**: Prevede la formazione del **Catarro**. Esso avviene in tutti i segmenti dell'organismo provvisti di **cellule mucipare** ( produttrici di muco ) e quindi nel tubo respiratorio e gastroenterico. Questo essudato è particolarmente ricco di **mucopolisaccaridi**, essenzialmente di **Mucine** che sono prodotte da queste cellule e, attivate dallo stimolo infiammatorio, producono grossi quantitativi di muco per proteggere la parete delle cellule dagli stimoli lesivi. Questo ha quindi uno **scopo benefico**, non è grave ed è un prodotto di inflammatione semplice che è espressione di un danno a carico di questi segmenti corporei.
- **PURULENTO ( PUS )**: Si verifica in **Presenza di Intensi fenomeni di Chemiotassi** ( prevede una grande accorsa di cellule ). Le cellule saranno essenzialmente **granulociti neutrofili**, che vengono richiamati nella sede dell'inflammatione da patogeni di tipo biologico tra cui **Pneumococchi, Streptococchi e Stafilococchi**. E' un essudato che è sintomo di un'infezione batterica. Il Pus è dato dalla **morte dei granulociti neutrofili** che sono accorsi numerosi nella sede del processo infiammatorio, sono stati uccisi dal patogeno e **liberano all'esterno le idrolasi acide e tutti gli enzimi lisosomiali** contenuti nei lisosomi. Questi enzimi non solo uccidono e digeriscono il patogeno, ma uccidono e digeriscono anche il materiale tessutale. Si forma così una patina amorfa costituita da materiale necrotico di aspetto viscoso, filante e di colore giallastro o grigiastro che si chiama **Pus**. Il destino del pus è, in genere, quello di essere **Capsulato**. Si formano cioè delle maglie di **Fibrina** che derivano dal **Fibrinogeno** uscito dai capillari, che forma una specie di reticolo ( di membrana ) che **delimita la diffusione del materiale necrotico**. Questa fibrina è poi sostituita da **Collagene** che viene prodotto dai **Fibroblasti**, che sono grosse cellule connettivali accorse nel sito della formazione del pus richiamate da fattori chemiotattici. Il fibroblasto sintetizza e secerne grosse quantità di **collagene** che funziona come una specie di cemento che si deposita sul reticolo di fibrina, lo riveste e

forma una membrana detta **Membrana Piogena**. Questa membrana incapsula questo materiale purulento. La figura istologica data dalla membrana piogena che incapsula il materiale purulento è chiamata ASCESSO.

Ci sono altre eventualità nelle quali la produzione di materiale necrotico o è particolarmente abbondante oppure avviene in territori dove la presenza di fibroblasti è scarsa. Allora il pus non viene incapsulato e si **diffonde**, come un liquido qualsiasi, **su tutta la superficie del tessuto**. Questa figura istologica si chiama FLEMMONE. Può essere particolarmente grave se colpisce il tessuto osseo (osteoflemmone). Questo perché il materiale acido del pus continua a digerire il tessuto sul quale si riveste e lo danneggia fortemente.

Il destino del materiale necrotico e purulento è quello, nella grande totalità dei casi, di essere raggiunto da fagociti più robusti come i **Macrofagi**, che lo inglobano e "chiamano" dei fibroblasti che (poiché l'azione dei macrofagi sul materiale necrotico ha creato una cavità all'interno del tessuto colpito) producono collagene per riempire tali cavità, formando così del tessuto cicatriziale.

Un ulteriore complicanza dell'ascesso è la METASTATIZZAZIONE ASCESSUALE. Essa consiste nel fatto che, da un singolo focolaio di ascesso, il materiale purulento diffonda (anche attraverso il sangue, il tessuto o la linfa) in distretti vicini o lontani da quello di formazione creando altri ascessi con grave compromissione dell'organo colpito. Un esempio è la metastatizzazione degli ascessi da **Pneumococco**, quindi la formazione di "polmoni impallinati" in cui i pallini non sono altro che l'espressione della metastatizzazione dell'ascesso in vari distretti del parenchima polmonare.

Un tipo particolare di ascesso è quello MUCO PURULENTO, che avviene nei territori in cui vi è produzione di muco. In questo muco ristagnano dei batteri trasformandosi in materiale necrotico purulento. Questo essudato è difficile da combattere perché molto viscoso e quindi difficilmente aggredibile da farmaci chimici e antibiotici. Esso può andare ad inglobare le vie respiratorie o del tubo digerente provocandone l'occlusione e di difficoltà funzionale.

\* Vedi per appunti su EMPIEMA

è la raccolta di materiale purulento in una cavità perforata

IN CASI PIÙ GRAVI SI POSSONO AVERE ESSUDATI MISTI

Che cos'è l'infiammazione cronica?

L'infiammazione cronica è una reazione tissutale ad un patogeno che non prevede un grande intervento di fenomeni vasculo-dinamici ed essudativi, ovvero una infiammazione nella quale non c'è una grande partecipazione del microcircolo, ma c'è una grossa partecipazione di popolazioni cellulari che giunte nel sito della infiammazione vi proliferano. Questo spiega perché all'infiammazione cronica si dà il nome di istoflogosi, cioè l'infiammazione del tessuto, non perché l'altra non fosse una infiammazione del tessuto, ma perché l'altra, che voi ricorderete l'infiammazione acuta si chiama angioflogosi, ha una grossa partecipazione del distretto microvascolare ed invece questa no.

Quindi che cosa vedrete voi nel sito di una infiammazione cronica? Vedrete scomparire quelle cellule cioè i granulociti che erano i protagonisti dell'infiammazione acuta e la vedrete venir sostituita da altri tipi cellulari essenzialmente monociti e macrofagi, linfociti e plasmacellule, poi vedrete la comparsa di nuovi tipi cellulari che non ci sono normalmente in un tessuto immune, esente cioè da infiammazioni e queste cellule sono le cellule epitelioidi e le cellule giganti che poi vedremo nel particolare che cosa sono, e poi vedrete l'attivazione e la partecipazione di altre cellule, cellule che sono cellule normalmente connettivali quiescenti che invece nel corso dell'infiammazione cronica vengono attivate e queste cellule sono le cellule endoteliali ovvero cellule che rivestono la parete interna dei vasi sanguigni e i fibroblasti.

L'infiammazione cronica è nella grande maggioranza dei casi, diciamo al 90% dei casi, conseguenza di una infiammazione acuta nella quale non si sia riuscito con l'intervento infiammatorio a distruggere il patogeno. Questo tipo di infiammazione cronica si chiama infiammazione cronica evolutiva. In una minima percentuale dei casi, quindi una percentuale che è intorno al 10%, si parla di infiammazione cronica ab initio, sin dall'inizio, ovvero il processo infiammatorio cronico si instaura fin da subito, non come acuto, non come angioflogosi, ma come istoflogosi.

Perché questo può succedere? Perché l'individuo ed il tessuto in particolare, possono essere esposti a stimoli flogogeni quindi a patogeni in grado di indurre l'infiammazione ma non così intensi, non così cattivi da innescare subito fenomeni infiammatori acuti, questo è il caso per esempio, che si verifica con l'esposizione a bassi dosi di radiazioni ionizzanti di RX oppure Raggi ultravioletti oppure per l'azione di alcuni patogeni chimici che sono detti patogeni chimici inerti, cioè che vengono a contatto col nostro organismo, non vengono metabolizzati, non vengono scissi in alcun modo, vengono digeriti e restano nel tessuto in grado appunto di indurre una risposta infiammatoria cronica. Quali sono questi patogeni? Per esempio sono tutte le fibre inerti quali l'asbesto, la silice, alcuni olii minerali adoperati in certe industrie e che sono particolarmente indistruttibili, particolarmente indigeribili; vengono inglobati nel tessuto e restano come materiale inerte.

Abbastanza comune è invece l'evenienza nella quale uno venga esposto per esempio a delle spine, spine per esempio del riccio di mare, spine di fiori, per esempio di rose, oppure schegge di legno. Questi corpi estranei, a contatto con l'organismo, non danno mai, o quasi mai, un fenomeno infiammatorio acuto, bensì danno una reazione infiammatoria cronica di tipo localizzato. Quindi due tipi di modalità instauranti dell'infiammazione cronica, una quella evolutiva, ovvero la conseguenza del processo infiammatorio acuto che non ha risolto i danni provocati dal patogeno e che non ha ucciso il patogeno stesso che resta, seppure in minore quantità, nell'organismo, oppure l'infiammazione cronica ab initio cioè quella che insorge già dall'inizio come infiammazione cronica. Ci sono due tipi fondamentalmente di infiammazione cronica: una è quella diffusa ed una è quella localizzata. Qual è l'infiammazione cronica diffusa? L'infiammazione cronica diffusa è quella nella quale la reazione infiammatoria si espande un po' su tutto il tessuto sede della reazione infiammatoria stessa, perché? Perché i prodotti mediatori dell'infiammazione sono portati attraverso il sangue anche in parti distali rispettivamente alla sede dell'azione del patogeno stesso.

colisoste

perché è  
stino è flogosi  
fessibile  
nel Temp

anche  
Micolobacter  
Tropomem

Le infiammazioni croniche diffuse ricordano un pochino l'infiammazione acuta anche se il loro aspetto istologico è meno importante, è meno drammatico e anche se il loro decorso è più lento e il quadro infiammatorio più persistente.

Si distinguono vari tipi di infiammazione cronica diffusa: il più blando, il più buono come evoluzione e come prognosi, è quello dell'infiammazione cronica di tipo sierosa così detta perché c'è una, se pur modestissima, partecipazione del microcircolo e si hanno dei modesti fenomeni essudativi, quindi non la formazione di quei grossi quantitativi di essudato che avete visto nell'angioflogosi, piccoli quantitativi di essudato che però formandosi un po' per volta nel tempo, non fanno in tempo ad essere riassorbiti adeguatamente prima che se ne formi di nuovo e quindi il tessuto appare tumido, infarcito di liquido essudativo. Questa è l'infiammazione cronica sierosa ed è una eventualità abbastanza comune. Un altro tipo di infiammazione cronica diffusa comune è quella catarrale che colpisce appunto distretti corporei, tipo l'apparato gastroenterico o l'albero respiratorio, che siano munite di cellule mucipare cioè produttrici di muco. In questi distretti appunto c'è la produzione di piccoli quantitativi di muco che però, perdurando lo stimolo flogogeno oppure non risolvendo l'infiammazione i danni provocati dal patogeno, si accumulano e possono dare gravi danni a livello delle cellule con il fenomeno della degenerazione mucosa che avete studiato un po' di lezioni fa, quando il muco veniva internalizzato nelle cellule, comprimeva gli organuli cellulari e poteva provocare sofferenza cellulare e morte. Oppure fenomeni di ostruzione, se voi pensate ai piccoli bronchi, alle vie respiratorie di una persona che ha una bronchite cronica di tipo catarrale, ecco che questi bronchi sono ostruiti e ci sono fenomeni di mal funzione respiratoria proprio per l'iperproduzione di muco, quindi questa è l'infiammazione cronica diffusa di tipo catarrale.

Un tipo di infiammazione cronica diffusa più cattiva è quella necrotica nella quale c'è una intensa morte, una estesa morte delle cellule che compongono il tessuto sede dell'infiammazione cronica. A questo punto l'accorsa di cellule di tipo fagocitario che intervengono per distruggere gli elementi cellulari morti a seguito del processo infiammatorio provocherà la produzione di intensi quantitativi di enzimi lisosomiali e una dissoluzione dei componenti cellulari di quel tessuto ed ecco appunto che quel tessuto si trasformerà in una massa amorfa data dalle cellule colliquate tanto, questa massa amorfa, da ricordare l'ascesso che abbiamo visto nella scorsa lezione.

Però non essendo presenti fenomeni di iperemia, non essendo presenti fenomeni essudativi veri e propri, l'area colpita non apparirà né appunto iperemica, né arrossata, né riscaldata perché non c'è questo grosso quantitativo di sangue come c'è nel momento in cui si forma l'ascesso e quindi questo tipo di infiammazione cronica diffusa di tipo necrotico è anche chiamata ascesso freddo, proprio perché non si ha iperemia, non sia ha iper-accorsa di sangue.

Un tipo particolare di infiammazione cronica diffusa è poi quella fibrosa. E' un tipo di infiammazione cronica diffusa nella quale c'è una intensa partecipazione di fibroblasti e quindi ci sarà la produzione di grossi quantitativi di collagene (i fibroblasti sono dei grossi produttori di molecole della matrice extracellulare e soprattutto di collagene di tipo I).

Allora a che cosa assisterete? Assisterete al fatto che questo grande quantitativo di collagene escreto dai fibroblasti accorsi nella sede della lesione, soffocherà le cellule parenchimali dell'organo colpito che andranno incontro a morte, quindi l'organo colpito andrà incontro ad atrofia, diminuzione del volume dell'organo per diminuzione del volume delle cellule che lo compongono e a sclerosi, ovvero indurimento, proprio in quanto il parenchima, fatto da cellule specializzate, morbido, viene sostituito da tessuto fibroso.

Quindi abbiamo parlato delle infiammazioni croniche diffuse. Adesso parliamo di quelle localizzate.

L'infiammazione cronica localizzata è anche chiamata granulomatosa.

Perché? Perché la sua lesione istologica tipica è il granuloma. La sua manifestazione istologica tipica è il granuloma.

Quindi adesso vi vorrei parlare delle infiammazioni localizzate, di quelle in cui solo una porzione del tessuto è sede della risposta infiammatoria, della reazione infiammatoria cronica, e questa localizzazione della reazione infiammatoria dà esito alla formazione di una figura istologica che è chiamata granuloma. Che cos'è il granuloma? Il granuloma è una masserella di carne, una masserella di cellule che ha il compito di aggredire il patogeno, di aggredire il punto in cui il patogeno ha esplicato la sua azione e di circondare il patogeno nel punto in cui il patogeno ha agito in modo da formare una specie di barriera meccanica di tipo fisico e chimico insieme che isola il patogeno e il danno provocato dal patogeno da tutto il resto del tessuto.

Quindi vedete che è una reazione infiammatoria ben più potente, ben più efficace, quando si risolve bene, di quella diffusa, perché quella diffusa tutto sommato è un guaio perché tutto il tessuto è colpito, lo stimolo infiammatorio è andato a colpire tutto il tessuto e tutto il tessuto può essere danneggiato fortemente dalla reazione infiammatoria, pensate a quella fibrosa, pensate a quella catarrale che disastro che può provocare nel povero tessuto sede dell'infiammazione.

Invece quella granulomatosa cerca di localizzare, cerca di limitare, racchiudendolo, il patogeno e il danno creato dal patogeno nel minimo spazio fisico, geografico, possibile.

Il granuloma è composto di tante cellule: anzitutto ci sono i macrofagi che sono i protagonisti assoluti dell'infiammazione cronica. Mentre nell'infiammazione acuta avevano un ruolo di co-protagonisti e il ruolo di primo attore era giocato dal neutrofilo e in modo minore dai basofili e dagli eosinofili, qui i veri protagonisti sono i macrofagi.

I macrofagi sono delle cellule dotate di due grandi proprietà: proprietà di locomozione, cioè si possono muovere, camminare nel tessuto; e proprietà fagocitarie, e sono queste proprietà che li caratterizzano funzionalmente, ovvero queste cellule si muovono con un movimento detto chemiotassi orientato chimicamente nella sede del patogeno e lì arrivate agiscono in modo da inglobarlo, digerirlo, eventualmente presentarlo ai linfociti T oppure degradarlo e buttarlo al di fuori con un meccanismo di Esocitosi.

Ricordiamo che ci sono due tipo di macrofagi, quelli fissi che stanno già nel tessuto e che sono un po' diversi a seconda del tessuto (alveolari, cellule del Kupfer, di microglia, istiociti) e poi ci sono quelli mobili, derivati dai monociti circolanti i quali sono passati con un fenomeno di diapedesi attraverso la membrana dell'endotelio e sono arrivati nella sede del processo infiammatorio e lì arrivati a contatto con la matrice del tessuto si differenziano in macrofagi ed esplicano la loro attività fagocitaria. Quindi mentre i primi noi li possiamo identificare come una specie di guarnigione militare permanente che resta nel luogo a controllare e ci sono sia in salute che in malattia e sono inattivi naturalmente in salute e sono attivati in seguito all'azione del patogeno, gli altri sono i rinforzi che arrivano dal sangue per andare ad aiutare i macrofagi e a distruggere il patogeno.

Quindi i macrofagi sono i protagonisti, poi ci sono le cellule epitelioidi. Sono grandi cellule di forma poligonale che si interdigitano l'una con l'altra formando proprio una barriera di cellule, quindi hanno lo stesso tipo di forma, la stessa forma e la stessa modalità di connettersi le une alle altre, delle cellule epiteliali e proprio per questo sono chiamate cellule epitelioidi. Che cosa sono queste cellule epitelioidi? Come mai si trovano nel granuloma? Sono in realtà uno stadio evolutivo del macrofago. Quindi in origine erano macrofagi, poi, con l'andare avanti del processo infiammatorio sono diventate cellule epitelioidi, si sono ingrandite perché hanno aumentato la loro quota citoplasmatica, che sono a differenza dei macrofagi, cellule che sintetizzano molto, sintetizzano un sacco di cose, Che cosa sintetizzano? Sintetizzano mediatori infiammatori quali le citokine, che poi sovrintendono alla partecipazione, al processo infiammatorio dei linfociti tra cui le plasmacellule, che sono linfociti ed in particolare linfociti B attivati, e poi producono dei fattori che agiscono sulle cellule endoteliali innescando processi di creazione di nuovi vasi sanguigni. Quindi sono differenti dai macrofagi normali perché sono a differenza di questi, cellule che sintetizzano tanti prodotti chimici, di contro però sono cellule che hanno una minore attività fagocitaria cioè a differenza del macrofago classico, la cellula epitelioidi è una cellula che fagocita un po' di meno quindi le sue funzioni sono quelle di creare una barriera fisica intorno al patogeno proprio perché si connettono le une alle altre molto

strettamente e secondo di sintetizzare attivatori della reazione immunitaria (immune questa volta).

Le cellule epitelioidi così come i macrofagi non sono comunque cellule terminali e sono quindi in grado di proliferare, e lo fanno, proliferano nella sede di formazione del granuloma e mentre dai macrofagi escono sicuramente macrofagi, cioè da un macrofago nascono due macrofagi e così via, dalle cellule epitelioidi che cosa nascerà? Nascono dei macrofagi, perché loro erano dei macrofagi, i figli sono macrofagi un'altra volta, con la possibilità però di ridifferenziarsi in cellule epitelioidi. Questi sono macrofagi che per un motivo di economia dell'organismo, si differenziano in cellule epitelioidi per, appunto, sbarrare la strada al patogeno e per sintetizzare attivatori della risposta immune, poi loro quando si replicano, il loro corredo genetico, la loro espressione, quello che è il loro pattern di attivazione genica li fa ridifferenziare in macrofagi, solo che essendo stati già committenti, avendo già avuto l'imprinting, cioè l'informazione di ridifferenziarsi in cellule epitelioidi, poi da una cellula epitelioidica nascono 2 macrofagi che si possono a loro volta ridifferenziare in 2 cellule epitelioidi. Quindi abbiamo visto i macrofagi e le cellule epitelioidi, poi c'è un terzo tipo di cellula che è la cellula gigante, che è una cellula ancora più grossa della cellula epitelioidica, e come mai è spuntata nel focolaio del granuloma? Anch'essa deriva dai macrofagi, ed in particolar modo, come fa a formarsi una cellula gigante? Deriva dalla fusione di una cellula epitelioidica con un macrofago giovane. Cioè che succede? Che il giovane macrofago appena differenziatosi dai monociti extravasati dal sangue si attacca alla cellula epitelioidica. Le cellule giganti derivano dai macrofagi: c'è già la cellula epitelioidica, alla cellula epitelioidica si attacca un macrofago giovane, cioè un macrofago che si è appena differenziato dal monocita proveniente dal sangue. Il giovane macrofago si attacca alla vecchia cellula epitelioidica, le loro membrane si fondono e c'è uno scambio prima di elementi citoplasmatici, mettono il citoplasma in comune, poi anche di nuclei, di materiale genetico, c'è uno scambio di materiale genetico. Questo scambio di materiale genetico può essere incompleto e quindi si assiste alla presenza di 2 nuclei o addirittura di più nuclei se sono più di uno i macrofagi giovani che si sono attaccati alla cellula epitelioidica. E allora che cosa vedrà il patologo? Il patologo vedrà queste cellule grandissime, con tanti nuclei, e quindi sarà un po' spaventato se non sa che è un granuloma, perché questo quadro potrebbe ricordargli quello di certi tumori, in cui si assiste alla presenza di cellule grandi, poco differenziate, plurinucleate, ma mentre le prime si erano prodotte per il danno genico che accompagna sempre il tumore maligno e benigno, nel granuloma questo è un fenomeno di fusione tra cellule, di formazione di sincizi cellulari, ma più che un sincizio cellulare vero e proprio questo qui è proprio una fusione totale, perché le membrane scompaiono e si forma un'unica cellula enorme con tanti nuclei all'interno. Lo scambio di materiale genetico ha la funzione di uccidere la cellula. Quando si assiste alla presenza di queste cellule, quando avviene la formazione di queste cellule con tanti nuclei, quando avvengono questi scambi di materiale genetico si creano errori dei processi replicativi del dna che provocano l'attivazione dei geni della morte cellulare, dei geni dell'apoptosi. Si sono attivati i geni della morte cellulare e le cellule si suicidano, questo è lo scopo, è uno scopo di controllo a feedback negativo della reazione infiammatoria cronica, cioè ad un certo punto l'organismo, in questo caso i macrofagi, uccidono la vecchia cellula epitelioidica perché o non ce n'è bisogno oppure al posto di una cellula che secerne un sacco di roba ma che fagocita poco, c'è bisogno di uno che agisca e quindi la eliminano e la sostituiscono con macrofagi giovani che abbiano una elevata capacità fagocitante e quindi difensiva. Si risolve un intervento patologico ripristinando l'omeostasi, ovvero lo stato di salute ante-danno. Quindi questo era il terzo tipo di cellula o cellula gigante.

Finiamo di descrivere i tipi cellulari presenti nel granuloma. Il granuloma è un ammasso di cellule, ne abbiamo descritte solo tre, ma ce ne sono altre: alcuni tipi cellulari sono molto rappresentati, soprattutto in certi tipi di granulomi; altri tipi cellulari sono scarsamente rappresentati o addirittura assenti in alcuni tipi di granulomi. Parliamo prima dei più rappresentati.

## **I Linfociti**

**I linfociti abbiamo già detto che sono distinguibili in base all'espressione di alcuni markers, ovvero proteine di superficie, in linfociti B e T. Nei granulomi di nuova formazione sono più presenti i linfociti T perché sono i primi, gli innescatori di tutta la reazione immunitaria.**

**Quando coloriamo la sezione istologica del granuloma con anticorpi monoclonali, vedremo che si colora positivamente con gli anti CD3, ovvero con quegli anticorpi che riconoscono in modo specifico i linfociti T, mentre sarà relativamente negativa per anticorpi diretti contro immunoglobuline di superficie che riconoscono i linfociti B.**

**Per granulomi di più vecchia formazione il quadro istologico relativamente ai linfociti è sovvertito, ovvero ci sono molti B e pochi T, e questo significa che vi è stata già una attivazione della risposta immune, già c'è in circolo nel paziente la presenza di anticorpi diretti contro il determinato antigene che ha causato la formazione del granuloma. Nel granuloma più antico c'è anche presenza di plasmacellule, cioè grossi linfociti B attivati, grossi perché sintetizzano attivamente proteine (immunoglobuline, gammaglobuline e formano gli anticorpi).**

**Per quanto riguarda le cellule poco rappresentate abbiamo: i granulociti neutrofili che sono particolarmente abbondanti nel granuloma di origine infettiva, quando la causa del granuloma è un batterio.**

**Ci sono un po' di neutrofili, oltre che nell'infiammazione acuta, anche in questo tipo di infiammazione cronica localizzata, granulomatosa, su base infettiva, e con le loro idrolisi acide, con i loro enzimi batteriostatici e batteriolitici hanno una enorme importanza nel combattere tutte le infezioni batteriche.**

**Poi ci sono i granulociti: GRANULOCITI**

**su base allergica disreattiva nei quali saranno particolarmente abbondanti gli altri due tipi di granulociti, gli eosinofili che fagocitano i complessi antigene-anticorpo e poi i basofili che sono dei produttori di istamina, quindi sono attivati da una risposta immunitaria enorme.**  
**Infine altre cellule del granuloma sono i fibroblasti e le cellule endoteliali.**

**I fibroblasti si dispongono alla periferia del granuloma e hanno il compito di produrre collagene che come una vernice ricoprirà completamente questo ammasso di cellule come una membrana connettivale che lo isolerà relativamente, perché talvolta questa membrana può essere rotta da enzimi litici, dal tessuto circostante e contribuirà soprattutto a isolare il patogeno dal tessuto circostante.**

**La cellula endoteliale, presente, attivata soprattutto nei primi istanti di formazione del granuloma, quando il granuloma non è ancora andato incontro a necrosi ed eventualmente a fibrosi, cioè a sostituzione del tessuto morto con tessuto di tipo fibrotico, di natura collagene, queste cellule endoteliali attivate e proliferanti vanno a formare i nuovi vasi sanguigni che irrorano il granuloma, perché il granuloma essendo un ammasso di carne nuovo ha bisogno comunque di nutrimento, e quindi di qualche piccolo vaso che lo vada a alimentare, ma ricordo che questo è presente solo nelle prime fasi di formazione del granuloma perché poi quando il granuloma evolve i vasi vanno incontro ad involuzione e a scomparsa.**

**Vediamo ora come si combinano queste cellule le une con le altre per formare il granuloma. Nella parte centrale del granuloma ci può essere la cellula, in questo caso il macrofago, che ha fagocitato il materiale patogeno, il corpo estraneo.**

**Questo materiale patogeno nella grande maggioranza dei casi viene digerito, neutralizzato, in una piccola percentuale di casi può persistere all'interno del macrofago, che vive benissimo anche con il materiale fagocitato dentro. Intorno al macrofago si dispongono altri macrofagi alla sua periferia, con il tempo alcuni di essi possono evolvere in grandi cellule epitelioidi che possono interdigitarsi le une con le altre a formare una barriera meccanica contro la diffusione del patogeno stesso. In alcuni casi il patogeno continua a replicarsi all'interno del macrofago, nella parte centrale, e quindi è necessario che questa cellula epiteloide che ha grosse capacità biosintetiche ma non fagocitarie, venga sostituita da altre cellule con capacità fagocitarie, che possono aggredire e distruggere il patogeno che si sta replicando.**

Allora succede che dei monociti provenienti dal sangue, passano la barriera delle cellule endoteliali, migrano nel tessuto e arrivano nella sede del granuloma, attaccandosi alla grande cellula epitelioide. le membrane di questi macrofagi giovani si fondono con quella della cellula epitelioide e si viene così a formare una cellula gigante plurinucleata. Tra queste cellule c'è dapprima uno scambio di materiale citoplasmatico, poi si ha un appiccicamento del materiale nucleare, una fusione dei nuclei, errori possibili nei meccanismi replicativi del dna, innesco dell'espressione dei geni dell'apoptosi, morte della cellula gigante, facilitata anche dalla possibile rottura dei lisosomi contenuti abbondantemente nei macrofagi giovani. La grande cellula gigante viene eliminata, è quindi una figura istologica che presuppone la morte del macrofago e della cellula epitelioide e viene sostituita da altri macrofagi giovani accorsi nella sede e che possono fagocitare al meglio il materiale prodotto dal patogeno e il patogeno stesso. Abbiamo quindi quest'area centrale composta eminentemente da macrofagi, cellule epitelioidi e cellule giganti. Disposti a rosetta intorno ai grandi macrofagi ci sono altre cellule, alcune piccole, e sono i linfociti T nelle fasi iniziali e B nelle fasi evolutive successive, e delle cellule un po' più grandi soprattutto nei granulomi di origine infettiva, cioè i granulociti neutrofili. Quindi vedete che si sta formando un ammasso carneo, un ammasso di cellule. Tutte queste cellule oltre a produrre fattori che sono importanti 1 - nella digestione del patogeno 2 - nella produzione di una reazione immunitaria specifica contro il patogeno stesso; producono altre sostanze in grado di attirare nella sede del granuloma altre cellule. Vengono attratte per prime le cellule endoteliali, che bucano la membrana basale, si replicano e raggiungono il granuloma. In seguito a processi differenziativi queste cellule si capitano e permettono il passaggio di sangue dal vaso dal quale esse sono originate fino al granuloma stesso che viene quindi irrorato, nutrito, ossigenato. Questa è una fase molto precoce. Successivamente si assiste alla accorsa dei fibroblasti che si trovano in parte sparsi nel connettivo circostante. Questi sono attirati più o meno dalle stesse molecole che attirano le cellule endoteliali perché hanno gli stessi tipi di recettori. I fibroblasti arrivano nella sede del granuloma e aderiscono alla periferia circondandolo e cominciando a produrre collagene che si riversa a rivestire il granuloma stesso, come una capsula, una barriera che lo isola. Questa fase non è obbligatoria ma piuttosto frequente, soprattutto nei tessuti molli, indifesi da barriere fisiche e meccaniche, come il polmone, il fegato, il cuore. Questo collagene soffoca le cellule endoteliali che hanno formato il nuovo vaso sanguigno e quindi si può assistere ad una ipoirrorazione, ischemia del tessuto granulomatoso, soprattutto della sua parte centrale, che, ipoossigenata e iponutrita, può andare incontro a necrosi e trasformarsi in una pappa amorfa in cui non si riconoscono più gli elementi cellulari. Questo è come si presenta istologicamente, al microscopio, il granuloma.

L'evoluzione di una neoplasia da un granuloma non è stata mai provata. Ci sono dei rapporti stretti tra infiammazione e cancro, si è visto come organi sedi di infiammazione croniche, possono presentare alcune cellule che si trasformano. Questo è particolarmente vero per organi quali il polmone e lo stomaco, c'è una forte correlazione tra bronchiti croniche e carcinomi polmonari. Ci sono alcuni fattori di crescita coinvolti nei processi riparativi che conseguono all'infiammazione, che hanno un qualche potere trasformante, e trasformare una normale cellula sana in una cellula neoplastica. Nel dente tutto ciò è rarissimo.

In base alla loro patogenesi, alla loro evoluzione, distinguiamo due tipi di granulomi. Granulomi a patogenesi immunitaria: sono la grande maggioranza, causati da agenti infettivi (es. micobatterio della tubercolosi, della lebbra, il treponema pallido ovvero l'agente eziologico della sifilide...); o su base disreattiva, cioè innescati da una reazione immunitaria patologica esagerata che non evolve verso la distruzione del patogeno ma, tra le altre cose, verso la formazione di granulomi (es. granuloma della sarcoidosi, una malattia a eziologia oscura che porta alla comparsa di granulomi in vari distretti corporei; es. artrite reumatoide, caratterizzata dalla presenza di granulomi particolari nel tessuto connettivale cartilagineo; es. reumatismo articolare acuto, frequente in Italia nel passato a causa delle scarse condizioni igieniche che facilitavano la proliferazione dello streptococco beta-emolitico, il quale innescava una sorta di reazione autoimmune, essendo simile ad alcune nostre cellule dei tessuti cardiaci e articolari:

Questa malattia, oltre a sofferenza articolare, causa compromissione dell'anatomia e del funzionamento delle valvole cardiache). *Endocrit. Vidi M. 10*

Qual è la caratteristica dei granulomi disreattivi? Qualunque sia l'antigene (batterico o di origine cellulare), viene fagocitato dal macrofago, riesposto sulla membrana del macrofago, quindi c'è in processing, un processamento dell'antigene, una presentazione dell'antigene sulla membrana cellulare. L'antigene viene recepito dai linfociti T che vengono attivati e producono citokine, le quali vanno a colpire i monociti nel midollo osseo. I monociti cominciano quindi a proliferare, passano nel sangue, quindi ci sarà una fase di leucocitosi cioè di aumento della componente cellulare bianca nel sangue.

I monociti passano attraverso l'endotelio con un meccanismo simile, ma più semplice e rapido, a quello dei neutrofili, cioè per diapedesi leucocitaria recettore mediata. Passano, si muovono per chemiotassi (con un meccanismo identico a quello dei neutrofili) nello spazio extravascolare, arrivano in prossimità della sede dell'infiammazione cronica e si dispongono a barriera attorno al macrofago centrale che aveva fagocitato e presentato l'antigene, si replicano, proliferano, ed eventualmente si differenziano in cellule epitelioidi che quando non servono più vengono attaccate ai macrofagi giovani, diventano cellule giganti e poi muoiono.

Questi granulomi sono caratterizzati dall'essere a rapido accrescimento ed elevato turn-over, cioè sono continuamente riforniti di cellule, quindi aumentano di volume nel tempo, e sono a rapido turn-over perché c'è un rapido ricambio di cellule, tra cellule nuove e cellule che muoiono. Sono granulomi fastidiosi perché l'aumento di volume può creare menomi di tipo compressivo, ostruttivo.

Poi ci sono i granulomi a patogenesi non immunitaria, nei quali non c'è processamento dell'antigene da parte del macrofago che trattiene il patogeno sequestrandolo al suo interno. Ne consegue che il granuloma resta piccolo, mancando tutti i menomi prima esposti.

Intervenendo solo i pochi macrofagi presenti nella zona, al massimo qualche fibroblasto che riveste di connettivo il granuloma. Sono granulomi causati da antigeni indigeribili, quindi non processabili, come per esempio, le fibre di silice, di asbesto, frammenti di spine.

Spesso il macrofago non riesce a sopravvivere a questo materiale estraneo e muore liberando i suoi enzimi lisosomiali che distruggono il tessuto circostante sostituito da tessuto cicatriziale, tessuto fibroso e duro.

Ad esempio tornando alla silicosi (patologia dovuta a fibre di silice inalate), essa causa la sostituzione del parenchima polmonare con tessuto fibroso duro che porta a morte per insufficienza respiratoria.

## TIPI di GRANULOMA

L'inflammatione cronica può essere provocata da eventi che si verificano diffusamente nei tessuti dell'organo colpito o localizzata in strutture istologiche ben definite dette **Granulomi**. Nell'**Istoflogosi** poi i fenomeni vasculo - essudativi che caratterizzano l'inflammatione acuta sono pressoché assenti in quella cronica.

I granulomi che si possono riscontrare nel corso dell'**Inflammatione Cronica Localizzata** sono diversi.

Un tipo di granuloma molto comune è quello detto **GRANULOMA da CORPO ESTRANEO** ( **Aspecifico** ). Il corpo estraneo può avere la natura più svariata. Infatti può essere dato da **Materiali Inerti** di consistenza **solida** o **semi solida** o addirittura **liquida** ( come in certi oli particolarmente difficili da metabolizzare ). Nonostante la varietà degli stimoli in grado di dare **Granuloma da Corpo Estraneo**, la **figura istologica è identica in tutti i casi**. L'unica cosa che cambia è la **Natura del materiale incluso** nella cellula fagocitante. Queste cellule fagocitanti si dispongono al centro del granuloma sotto forma di cellule epitelioidi ( ottenute dai macrofagi che perdono le capacità fagocitanti e hanno acquisito quelle sintetiche ) circondate a loro volta da macrofagi e anche da linfociti ( nelle fasi iniziali della formazione del granuloma ). Eventualmente questo ammasso di cellule può essere circondato da una membrana di natura connettivale. *fibrinosa*  
Questo tipo di granulomi appartiene alla categoria dei **Granulomi a Patogenesi Non Immunitaria**, perché l'antigene ( corpo estraneo ) non è processato ( esposto ) ai Linfociti. Quindi saranno granulomi a **basso turn over** ( che si evolvono lentamente ) che conservano le dimensioni iniziali abbastanza costanti nel tempo e quindi non danno grossi fenomeni di compressione.

I **Granulomi Specifici** sono quelli che una volta analizzati ci permettono di capire la natura dell'agente etiologico del granuloma stesso. Alcuni di questi granulomi specifici hanno **Patogenesi Infettiva** cioè sono causati da un agente di natura Biologia trasmissibile. Il più frequente nel passato ( oggi ve ne è un ritorno importante ) è il **GRANULOMA TUBERCOLARE** causato dal **microbatterio della Tuberculosis**. Questo è molto caratteristico ( vedendolo è possibile già associarne la causa ) ed è dato da Cellule Epitelioidi accompagnate da Cellule Gigante in cui i nuclei sono disposti a "ferro di cavallo" ( nuclei ben organizzati all'interno della cellula gigante stessa ). Queste cellule sono dette **Cellule di Langhans** ( dal nome del patologo che le ha individuate alla fine dell'800 ) e vanno a costituire la **parte centrale del granuloma** stesso. In esse si trovano i microbatteri della Tuberculosis, che non vengono uccisi dagli Enzimi Lisosomiali presenti nelle cellule fagocitanti e quindi possono vivere all'interno delle cellule stesse ( che funzionano così da serbatoio per il microbatterio stesso ) pur avendo indice replicativo basso. Tutte queste cellule sono poi circondate da macrofagi ( disposti a corona ) e raggiunte inizialmente da linfociti T, e successivamente dai linfociti B attivati ( immunoglobuline secernenti ). Può essere presente anche qualche **Neutrofilo** ( scarso ) che contribuisce, con il suo contenuto di enzimi lisosomiali, a **limitare gli effetti patogeni** derivanti dalla fuoriuscita dei microbatteri delle cellule epitelioidi eventualmente andate incontro a morte.

Gli **enzimi lisosomiali dei neutrofili** sono anche i responsabili di **Fenomeni Necrotici Autolitici** che si innescano quando il granuloma cresce troppo di dimensione. Essendo questo un **granuloma a patogenesi immunitaria** ( con antigeni propri del microbatterio della tuberculosis esposti sulla superficie dei macrofagi fagocitanti ) il **sistema dei linfociti T viene attivato**. Si innesca quindi la produzione di **LINFOCITINE**, che, attraverso il sangue, vanno a colpire il midollo osseo attirando nella sede del granuloma altri **Monociti** ( i quali vi giungono, vi aderiscono e si differenziano in

macrofagi). E' quindi un **granuloma ad elevato turn over** ( alto indice di rinnovamento ) che si ingrandisce notevolmente nel tempo, *è evolutivo.*

A causa del suo turn over, questo granuloma ha bisogno di **continuo rifornimento di ossigeno e di nutrimenti da parte dei vasi sanguigni**. Molto spesso i vasi preesistenti ( presenti precedentemente nel territorio sede del granuloma ) non sono sufficienti ad irrorare e nutrire il granuloma stesso il quale, quindi, va incontro a fenomeni di **Ischemia**, cioè di diminuzione di apporto di sangue, ed eventualmente a **Fenomeni di Necrosi**. Le cellule che possono andare incontro a necrosi sono essenzialmente quelle presenti nella parte centrale. Essendo cellule fagocitanti, e quindi ricche di enzimi lisosomiali, quando muoiono riversano i propri enzimi litici al loro esterno. Questi vanno a digerire le altre cellule sopravvissute all'evento ischemico e a mutare l'aspetto del granuloma, nella sua porzione centrale, da ammasso di cellule ad area necrotica. La necrosi catalizzata da questi enzimi è una **Necrosi Colligativa** ( caratterizzata dalla totale scomparsa della struttura tessutale e dalla sua trasformazione in materiale amorfo ). Questa, nel granuloma tubercolare, è detta **Necrosi Caseosa**. Il materiale necrotico che si è formato è di colore bianco - grigiastro e si dispone nella parte centrale del granuloma stesso dandogli quindi l'aspetto tipico di un " formaggio tenero ". Essendo un **materiale fluido ha la capacità di diffondere e** quindi di contagiare cellule sane presenti anche al di fuori del granuloma ( ad esempio nel parenchima dell'organo colpito ) e di provocare estesi fenomeni necrotici ( è quindi una necrosi che si " auto - amplifica " ).

Il materiale necrotico, a sua volta, contiene **sostanze chemiottrattanti per i fibroblasti**. Queste cellule arrivano nella sede di produzione di tali sostanze e si dispongono a palizzata intorno al materiale necrotico stesso.

E' a questo punto che si decide il destino del granuloma tubercolare.

Infatti se i pazienti ( possibilmente giovani ) sono in **buone condizioni fisiche** ( tubercolosi a parte ), hanno un **adeguato livello di nutrizione** e un **buon sistema immunitario** l'accorsa dei **fibroblasti è sufficiente per limitare l'estensione del processo necrotico**. Infatti essi iniziano a sintetizzare collagene che funge da barriera meccanica contro la diffusione del materiale. Quindi gli **enzimi litici**, contenuti nel materiale " amorfo ", **vengono bloccati** nella loro attività distruttiva e i **macrofagi sopravvissuti riescono pertanto a fagocitare lo stesso materiale necrotico** ( delimitato dall'azione dei fibroblasti ). La soluzione di continuo, creatasi con la morte del tessuto colpito dal microbatterio, viene ricostruita da altro **Collagene**, sintetizzato sempre dai fibroblasti, ( che forma una specie di " toppe " che uccide tutte le cellule presenti nell'area, compresa la cellula batterica ). Il danno dell'organo in questi casi è minimo o pressoché irrilevante in quanto è piccola la porzione del parenchima colpito.

Infine su questo tessuto fibroso, cicatriziale, che si forma al posto del tessuto necrotico, possono precipitare sali di calcio che sono contenuti nel sangue. Si assiste così alla **Calcificazione del granuloma** ( questo rende la struttura ancora più resistente e compatta, che ad un esame radiologico, apparirà fortemente radio opaco nell'aria di insorgenza del granuloma stesso ).

Se invece il paziente è un **bambino, un soggetto anziano** o comunque un **paziente immuno - compromesso o malato di altre malattie** ( ad esempio patologie di tipo tumorale ), la **reazione dei fibroblasti è più scarsa**. La corsa di queste cellule nella sede di lesione del granuloma è meno intensa e quindi la qualità della barriera meccanica, data dal connettivo, è minore. Di conseguenza la **barriera non riesce a racchiudere l'area necrotica** ( o per lo meno il collagene è di povera qualità e quindi può essere attaccato e ridigerito dagli enzimi lisosomiali contenuti nel materiale necrotico ) e quindi non è possibile impedire l'eventuale diffusione del materiale necrotico.

Conseguenza di ciò è la creazione di specie di **Fistole** ( canali artificiali ), dati da questi stessi enzimi litici. Tali " canali " fanno sì che questo materiale necrotico liquido, che ha un aspetto quasi ascessuale ( in questa fase il granuloma viene chiamato **ascesso freddo di tipo tubercolare perché non c'è iperemia** ), venga veicolato come un fiume e si riversi in altre porzioni dell'organo colpito, andando a digerire il tessuto sano ( non colpito dal microbatterio ) e andando eventualmente a trasportare microbatteri, che sono abbastanza resistenti a questi enzimi lisosomiali ( molto più delle

nostre cellule ) in altre aree, fino a raggiungere addirittura capillari sanguigni, attraverso i quali si diffonde in organi anche lontani ( una persona affetta per esempio da tubercolosi genitale può diventare affetta da tubercolosi in altre sedi come la polmonare, l'epatica o la celebrale ).

Questa distribuzione del materiale ascessuale in aree più o meno lontane dalla sede di insorgenza del focolaio primario della reazione infiammatoria ( sede del granuloma primario ) si chiama

Metastatzazione del processo tubercolare.

La tubercolosi era una malattia che era scomparsa dal nostro paese ( pochissimi e isolati casi ).

Adesso con i fenomeni immigratori di questi anni tale malattia si è riacutizzata ( ci sono parecchi casi di tubercolosi più grandi perché resistenti alla chemioterapia antibiotica convenzionale ).

Un altro tipo di granuloma specifico, relativamente frequente, è quello dato dal Treponema Pallidum e cioè il GRANULOMA della SIFILIDE. Infatti il Treponema Pallidum è l'agente etiologico della Sifilide ( un tempo detta Morbo Francese ), malattia trasmissibile per via sessuale, che nel passato aveva effetti devastanti, portando anche alla morte. Adesso, tramite terapia antibiotica ( Penicillina ) questa è stata debellata. Comunque, se non diagnosticata in tempo, può condurre ad infermità causando danni notevoli.

Prima di tutto si verifica una Infezione Primaria. In essa il Treponema Pallidum, penetrato nell'organismo per via sessuale, si localizza, generalmente, nelle vicinanze dell'apparato genitale stesso, dando esito ad una reazione infiammatoria di tipo granulomatoso ( formazione di un granuloma ) e ad un'infiammazione dei linfonodi ( Linfoadenite ) e dei vasi linfatici ( Linfangite ) loco - regionali ( quelli inguinali e quindi quelli vicini alla porta d'ingresso ).

Se la sifilide non viene diagnosticata e curata in tempo ( cosa abbastanza rara ), si assiste ad una Replicazione del Treponema Pallidum all'interno delle cellule fagocitanti presenti nel granuloma. Gli antigeni costituenti il Treponema passano nel sangue e danno esito ad una Reazione di tipo immunitario, accompagnata da una Reazione Allergica di I Tipo, cioè un tipo di anafilassi che prevede la produzione di grossi quantitativi di Istamina ( vasodilatatore e vasopermeabilizzante ) e la comparsa di un insieme di macchie rosate sulla cute di tutto l'organismo. In questo consiste la Fase Secondaria della sifilide.

I treponema pallidum replicati, vanno comunque ad attaccare vari organi e apparati e li arrivati danno esito alla formazione di molti altri granulomi. Questa è la Fase Terziaria nella quale, quindi, non ci sarà più un solo granuloma nella porta d'ingresso ma ce ne saranno diversi, sparsi un po' dappertutto nel nostro organismo. Le sedi possono essere le più svariate : Polmone, Encefalo, Rene, Fegato ecc. causando danni tessutali enormi e spesso sono incompatibili con la sopravvivenza.

Il granuloma della sifilide è a Patogenesi Immunitaria ( quindi ad elevato turn over ) e anche esso presenta un'area centrale di necrosi ( crescendo così tanto non gli basta l'irrorazione del sangue fornita dai capillari preesistenti ) di tipo colligativo ( prevede la distruzione del tessuto colpito con la scomparsa della sua architettura originaria ). Il materiale necrotico è denso e filante ( come la gomma da masticare ) ed è detto Gomma Luetica ( da Lue che è il termine antico di sifilide ). Solitamente intorno si vanno poi a posizionare le cellule epitelioidi, le plasmacellule e qualche rare neutrofilo. Questi granulomi, quindi si formano nella Fase Primaria e Terziaria.

Un altro tipo di granuloma è il NODULO di ASHOFF, presente nel Reumatismo Articolare Acuto. Questa è una malattia si verifica in individui ( specialmente in bambini ) che abbiano una predisposizione ad ammalarsi di una patologia di tipo auto - immunitario, in seguito all'infezione di particolari tipi di Streptococco Beta Emolitico. Alcuni costituenti della parete esterna di questi batteri assomigliano stranamente ad alcuni costituenti del tessuto miocardico ( essenzialmente delle valvole ) e di quello ~~arteriale~~ <sup>vascolare</sup>. Si creano così degli anticorpi che sono originariamente contro i costituenti della parete esterna dello Streptococco Beta Emolitico. Essi innescano un tipo di reazione immunitaria che porta alla formazione di granulomi. Questi sono piccoli e hanno una modesta necrosi centrale, la quale è accompagnata dal deposito di fibre di Fibrina

( derivante dal Fibrinogeno ) ed è detta **Area di Necrosi Fibrinoide** ( l'area centrale assomiglia all'essudato fibrinoso presente nelle placche bianche delle tonsille ).

- LEUCOCITOSI

- PROT DI FASE ACUTA

## SEGNI SISTEMICI dell'INFIAMMAZIONE

Se un paziente è vittima di un'Inflammatione, qualunque essa sia, alcuni suoi parametri saranno alterati. Innanzi tutto si assisterà ad una **LEUCOCITOSI** e cioè ad un aumento del numero di **globuli bianchi circolanti**. Essi solitamente sono compresi tra i quattromila e i settemila per mm cubo di sangue. In caso di leucocitosi possono superare i diecimila e arrivare fino ai ventimila per mm cubo di sangue ( ad esempio nella donna in gravidanza il maggior numero di globuli bianchi indicano maggiori difese che si mettono in atto per proteggere la gravidanza stessa ). Se sono di più potrebbe essere presente una reazione leucemoide oppure una leucemia. Le leucocitosi possono essere: **Neutrofilia** ( se è di tipo neutrofilo ), **Eusinoifilia** ( se è di tipo eusinofilo ) o **Linfocitosi** ( data dall'aumento selettivo della porzione linfocitaria ).

Se si ha un forte aumento di **Granulociti Neutrofili** allora può essere presente un **Infezione di Tipo Batterico**; se si ha una **Eusinoifilia** allora può essere presente un **Infezione da Elminti** ( Vermi parassiti intestinali ). Se invece si ha una **Linfocitosi** allora può essere presente una **Patologia infettiva di tipo Virale o Auto - Immunitario**. La **Basofilia** è rara e di solito presente in **malattie di tipo allergico** ( anafilassi ).

Un altro dei segni sistemici dell'inflammatione è la comparsa delle **PROTEINE della FASE ACUTA**. Queste proteine sono normalmente presenti nel **Plasma** in valori bassissimi o in una determinata forma molecolare. Nel corso di una patologia infiammatoria qualsiasi ( acuta o cronica, di natura infettiva o meno ) queste proteine aumentano a dismisura oppure cambiano la loro conformazione ( questa variazione conformazionale permette di evidenziarle a esami di laboratorio specifico ). Queste proteine sono:

Vedi cap. su Emotocinto

□ **Globuline** : Sono proteine plasmatiche distinte in:

- **Alfa 1** : Osservando il tracciato dell'elettroforesi delle proteine plasmatiche, il riferimento alle Alfa 1 è dato dal **Secondo picco** ( il **Primo Picco** sono le **Albumine**, sempre ben rappresentate a meno che il paziente non sia un epatopatico ). Se è aumentato il secondo picco allora il paziente ha una patologia infiammatoria. Infatti le proteine relative al secondo picco sono l'**Antitripsina** e l'**Antichimotripsina** ( appartenenti entrambi alle alfa 1 ). Queste due proteine servono a **mitigare l'effetto delle Proteasi**, elementi proteici che vengono attivate nel plasma nel corso dei processi infiammatori e che hanno la funzione di attivare, a loro volta, i sistemi dell'inflammatione come quello del **Complemento** o quello delle **Chinine**. Quindi l'aumento delle **Alfa 1** sta a significare che sono presenti delle **patologie infiammatorie** tenute sotto controllo ( proprio dall'aumento di queste proteine specifiche ).
- **Alfa 2** : Riguardano il **Terzo Picco** delle proteine plasmatiche. Questo è determinato da un aumento della **Macroglobulina** ( un'altra antitripsina ) o dell'**Aptoglobina** che serve a veicolare la **globina** ( derivante dalla catabolismo dell'emoglobina libera che aumenta nel sangue in tutti i processi infiammatori che prevedono perdita o distruzione degli eritrociti ) nelle sedi di distruzione. Un'altra Alfa 2 globulina è la **Ceruloplasmina** che trasporta nei suoi depositi il **Rame** che è un costituente di molte cellule dell'organismo.
- **Beta 1** : Riguardano il **Quarto Picco** delle proteine plasmatiche. In esso si avrà un aumento dei livelli di **Transferrina**, proteina che serve a veicolare il **Ferro** nelle sedi di deposito, per

essere riutilizzato nella fabbricazione di altri eritrociti. L'aumento di queste proteine è legato essenzialmente a patologie che prevedono **Emorragie di tipo interno**.

- **Proteina C – Reattiva** : La proteina C – Reattiva ( PCR ) è sintetizzata dal **Fegato** in risposta alle **citochine infiammatorie** ( quindi a tutte quelle molecole prodotte dai linfociti e dai monociti nel corso della reazione infiammatoria ). Essa è così denominata perché in laboratorio reagisce specificamente contro la **proteina C** che è uno dei costituenti della parete cellulare dello **Pneumococco**. Essendo molto simile al **Frammento C1 attivato** del complemento, riesce ad attivare tutti gli altri frammenti del complemento e a innescare quelle lisi cellulari mediate dal complemento stesso nei fenomeni infiammatori. Essa aumenta in maniera aspecifica in tutti i processi infiammatori.
- **Sostanza A dell'Amiloide** : Grossa proteina anche essa sintetizzata dal **Fegato** in risposta alle **citochine infiammatorie**, che ha una funzione abbastanza sconosciuta. Sembra che formi una specie di barriera per intrappolare citochine e mediatori chimici dell'infiammazione per ridurre un po' l'intensità dei fenomeni infiammatori ( si trova, infatti, particolarmente aumentata in infiammazioni croniche di vecchia data frammista ad altre proteine come la proteina P dell'Amiloide andando a costituire una matrice amorfa detta **Sostanza Amiloide** che caratterizza i processi infiammatori di vecchia data ).
- **Fibrinogeno** : Esso si presenta **Diminuito** nei processi infiammatori. E' una grossa proteina plasmatica che per azione della **Trombina** viene convertito in **Fibrina**
- **Frammenti inattivi del complemento**: Diminuiscono perché si sono trasformati in frammenti attivi
- **Citochine Infiammatorie** : La più aumentata è l'**Interleuchina 1** che è un pirogeno e media fenomeni importanti nell'attivazione dei linfociti T

Infine un altro segno sistemico dell'infiammazione è **l'AUMENTO della VELOCITA' di ERITROSEDIMENTAZIONE ( VES )**. Questa sigla indica la velocità con la quale gli eritrociti contenuti in un campione di sangue precipitano sul fondo di una provetta. La provetta contenente sangue è posizionata verticalmente su un supporto. Gli eritrociti precipiteranno sul fondo della provetta ( essendo molti di più e più pesanti ). Il laboratorista aspetterà un'ora e dopo misurerà l'altezza dello strato degli eritrociti precipitati. Dopo aspetterà un'altra ora andando poi a rimisurare l'altezza della seconda colonnina di eritrociti. Si effettuerà poi una media matematica data dall'altezza della colonna degli eritrociti della prima ora più la metà dell'altezza della colonna della seconda ora il tutto diviso due . Ciò darà l'**Indice di Katz** che di norma è di 10 mm ( nella donna va dai 10 ai 18 mentre nell'uomo va dagli 8 ai 12 ). Nel paziente infiammato aumenta perché nel paziente infiammato è **diminuito il fibrinogeno ed è aumentata la fibrina** che forma una specie di **coagulo che imbriglia le cellule e le tira sul fondo più velocemente**. La VES è un segno abbastanza aspecifico ( si presenta anche nei tumori ).

L'ultimo segno è la **FEBBRE**.

## TEMPERATURA CORPOREA

L'uomo è un essere vivente *Omeotermo* in quanto è capace di mantenere abbastanza costante la temperatura del proprio organismo, indipendentemente dalle variazioni della temperatura ambientale. La temperatura corporea, sia se al di fuori dell'organismo faccia molto caldo o molto freddo, si mantiene intorno ai 37° C con una variazione di 0.5° C. In questo noi ci differenziamo dai rettili che, invece, hanno elevate temperature corporee in ambienti caldi e basse temperature corporee ( spesso incompatibili con la vita ) in ambienti freddi.

La temperatura del nostro organismo ( 37° C circa ) è detta **Temperatura di Riferimento**. Essa è geneticamente determinata ( stabilita dal nostro codice genetico ) e serve a far avvenire tutte le reazioni biologiche, che presidono alla vita del nostro organismo, in modo ottimale. Mantenere costante la temperatura corporea a dispetto delle variazioni ambientali non è cosa facile. Esso è frutto di un'enorme serie di reazioni volte a **mantenere l'equilibrio tra la Produzione di Calore o Termogenesi e la Dispersione di calore o Termodispersione**.

La **Termogenesi** ( detta anche termoproduzione ) è data essenzialmente dalle **reazioni metaboliche** che avvengono nel nostro organismo e dal **movimento muscolare** che noi mettiamo in atto più o meno volontariamente per difenderci dal freddo. Essa è data anche da **Fenomeni di Termoconservazione** dati dalla Vasocostrizione periferica ( diminuzione del calibro delle arterie che irrorano i distretti periferici, più che altro cutanee, del nostro organismo ).

La **Termodispersione** avviene con tutte le leggi della fisica che presidono alla dispersione del calore. Esse possono essere :

- **Evaporazione** : E' la principale fonte di dispersione del calore nel nostro organismo, ed è data dalla produzione di sudore da parte delle ghiandole sudoripare. Questo si dispone sulla superficie della cute ed evaporando, per azione della temperatura ambientale, disperde calore;
- **Irraggiamento** : In esso un corpo più caldo cede calore ad uno più freddo. Questo avviene con un fenomeno opposto alla termoconservazione, ovvero con una **Dilatazione intensa delle arterie** che irrorano i distretti periferici, e quindi con un arrossamento delle stesse per iperemia. Avviene così una dispersione di calore che in quel momento ( in quella zona ) diventa più elevato di quello dell'ambiente esterno;
- **Convezione** : E' poco rappresentata nell'uomo. Essa si realizza tramite la respirazione. E' molto rappresentata negli animali come i cani ( quando, in ambiente caldo, tirano fuori la lingua e respirano con un' aumentata frequenza degli atti respiratori );
- **Conduzione** : In essa il sangue proveniente dai distretti venosi ( più freddo ) trasferisce il fresco al sangue arterioso più caldo che scorre parallelamente ad esso.

Il calore del nostro organismo è la **somma del calore prodotto da tutte le cellule** che lo compongono. Le cellule producono calore tramite **fenomeni di ossidazione intracellulare dei principi nutritivi** e quindi dei **Carboidrati** ( che danno molto calore ), dei **Lipidi** e delle **Proteine** ( che producono poco calore ). Un'alimentazione ricca di carboidrati e grassi produce più calore di una ricca di proteine.

L'energia prodotta dal metabolismo viene in piccola parte ceduta sotto forma di calore e in grossa parte viene **immagazzinata** in depositi di energia, che sono le **molecole di ATP**, le quali sono pronte a scindersi in ADP qualora l'energia sia necessaria.

La quantità di calore necessaria al funzionamento del nostro organismo è quella prodotta con la **Termogenesi Obbligatoria** che corrisponde all'insieme dei processi metabolici che devono produrre calore necessario al fisiologico funzionamento dell'organismo.

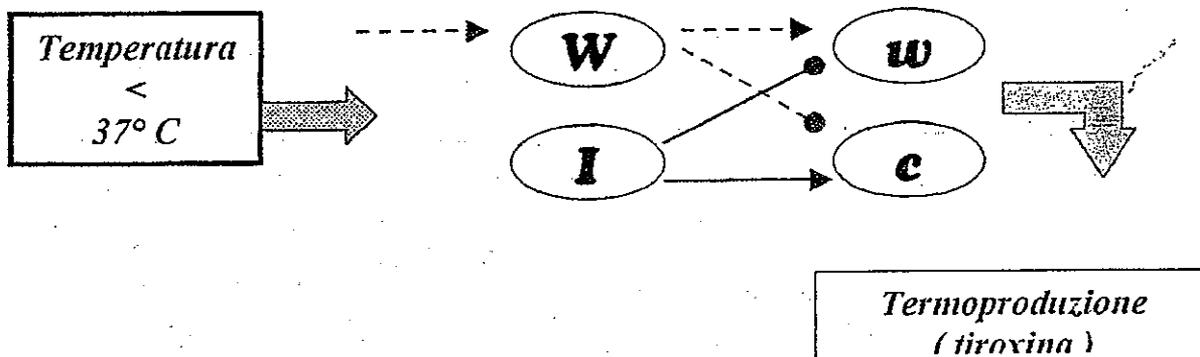
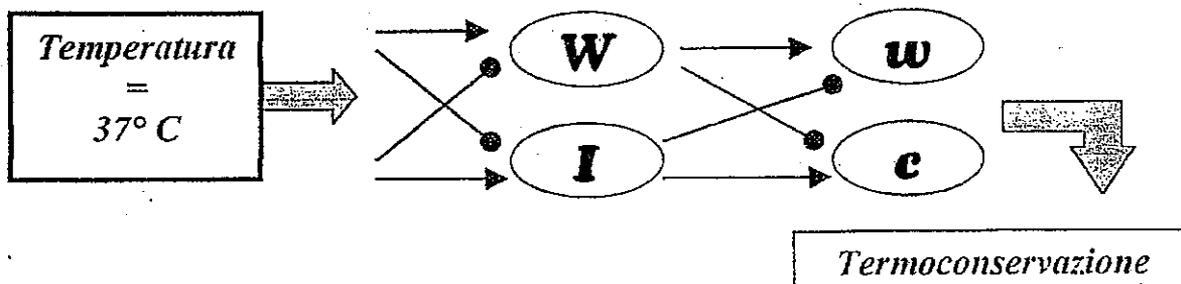
1400 - 1800 Kcal / die

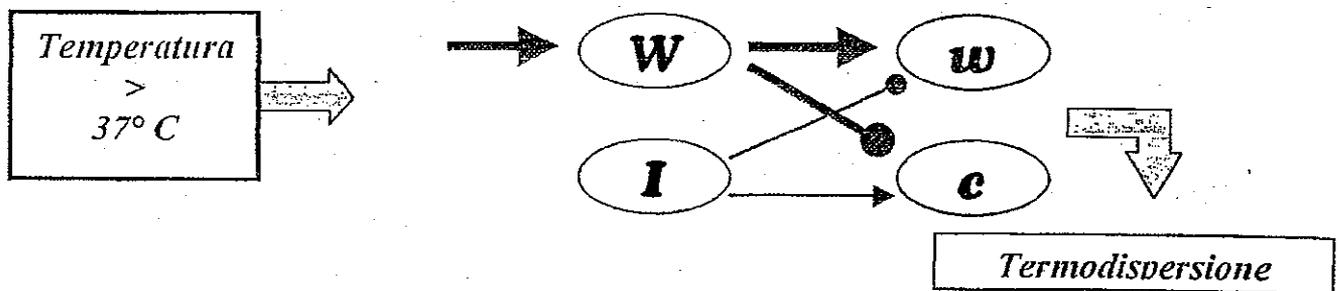
La termogenesi obbligatoria, quindi, si identifica col concetto di Metabolismo Basale.

Per **Metabolismo Basale** si intende la quantità di calore prodotta da un organismo nelle 24 ore in condizioni di **riposo e di neutralità termica** (superata la soglia del metabolismo basale se si mangia di più si ingrassa). La **Neutralità Termica** invece è la condizione nella quale non fa né troppo caldo e né troppo freddo (i famosi 20° C nei quali quasi tutti gli esseri umani si trovano a loro agio). In condizioni di ambiente freddo, la quantità di calore richiesta per una termogenesi obbligatoria è maggiore rispetto a quella di neutralità termica (il contrario se la temperatura ambientale è alta).

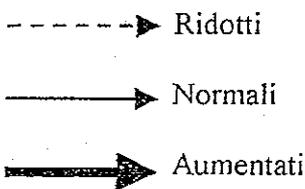
La **termogenesi obbligatoria** è regolata a livello ormonale. Il principale effettore dei meccanismi metabolici che sono alla base del metabolismo basale è la **Tiroxina** (ormone tiroideo). Quando il nostro organismo si trova a dover lavorare di più e quindi ha necessità di maggior calore, esso mette in atto una ulteriore produzione di energia e di calore che si attua inizialmente con la mobilizzazione di quei depositi di energia dell'ATP. Questa produzione di calore è detta Termogenesi Facoltativa. Essa è regolata da altri ormoni detti **Catecolamine** tra cui l'**Adrenalina** e la **Noradrenalina**, prodotti nel surrene.

Il centro che mantiene l'equilibrio tra tutti questi fenomeni (il "nostro termostato") è l'**Ipotalamo** ed essenzialmente l'Area Preottica Ipotalamica. In essa si trovano dei neuroni specializzati a percepire e ad elaborare tutte le variazioni di temperatura del nostro organismo (anche bassissime come ad esempio quelle inferiori allo 0.5° C) che si discostano dalla temperatura di riferimento. Il nostro sistema di termoregolazione è provvisto di recettori, cellule capaci di percepire le variazioni di temperatura, chiamati **Termocettori**. Ne sono presenti alcuni specializzati per il caldo e altri per il freddo; ve ne sono alcuni **Superficiali**, disposti nello spessore della cute, e altri **Profondi** che sono situati sui visceri. Tutti questi termocettori sono collegati con il centro ipotalamico mediante fibre nervose che costituiscono nel loro insieme la **Via Afferente della Termoregolazione**.

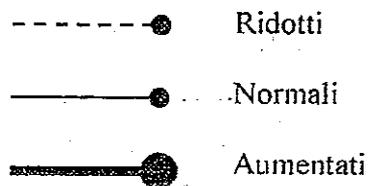




### SEGNALI ECCITATORI



### SEGNALI INIBITORI



Gli impulsi condotti da tali fibre arrivano all'ipotalamo a livello dei neuroni che nel loro insieme costituiscono i Centri Termoregolatori Superiori. Questi neuroni sono di due tipi :

- *W* : Il loro nome deriva da Warm che significa caldo ( anche se impropriamente ). Sono in grado di **registrare tutte le variazioni** ( anche di  $\frac{1}{2}^{\circ} C$  ), sia in eccesso che in difetto, rispetto alla **temperatura di riferimento**;
- *I* : Il loro nome deriva da Insensitive che vuol dire **Non Sensibile**. Questi neuroni, infatti non sono sensibili, ma servono comunque come termoregolatori.

I neuroni presenti nei centri termoregolatori superiori inviano impulsi ad altri neuroni presenti nei Centri Termoregolatori Inferiori. Questi neuroni sono :

- *w* : Che sta per warn, in quanto sono centri **preposti alla risposta della sensazione di caldo**;
- *c* : Che sta per Cold e cioè Freddo, in quanto questi sono **preposti alla risposta della stimolazione da freddo**;

*I neuroni W in base alle condizioni di temperatura, possono inibirsi (in situazioni  $<$  di  $37^{\circ} C$ ) o eccitarsi (in condizioni  $>$  di  $37^{\circ} C$ ). Essi inviano impulsi che Eccitano i neuroni w e Inibiscono i c. I neuroni I che inviano impulsi sempre alla stessa intensità hanno lo scopo di Eccitare i neuroni c e di Inibire i w*

Se si ha una condizione di **Neutralità termica** ( la temperatura corporea è di  $37^{\circ} C$  ) i neuroni W inviano impulsi di **pari intensità** a quelli inviati dai neuroni I. Quindi le cellule nervose w e c sono eccitati in pari modo. Si ha quindi una situazione di **Termoconservazione**.

Supponiamo ora di stare in condizione di **Ambiente Freddo** ( temperatura  $<$   $37^{\circ} C$  ). In questo caso, i **neuroni W saranno Inibiti** e quindi gli impulsi inviati dai neuroni I avranno un peso maggiore ( sono più intensi ) rispetto a quelli dei neuroni W. Quando i **neuroni c sono stimolati**

maggiormente, rispetto ai w, si avrà la produzione per via Neuro Ipofisaria di sostanze che, colpendo la Tiroide innescano la sintesi di ormoni tiroidei tra cui il protagonista è la Tiroxina. Questi aumentano il metabolismo basale e quindi producono calore ( si innesca la reazione a freddo e quindi tutti i meccanismi di Termoproduzione ).

Infine consideriamo di avere una condizione di Ambiente Caldo. In questi casi i neuroni W sono più Eccitati rispetto agli I. Di conseguenza i neuroni w riceveranno stimoli maggiori rispetto ai c ( che subiscono a loro volta una maggiormente inibizione dai W ). Alla stimolazione dei w segue, sempre per via Neuro Ipofisaria la liberazione di Vasopressine, Bombesina e Serotonina. Queste sostanze innescano fenomeni di Sudorazione, Vasodilatazione Periferica e quindi dispersione del calore per evaporazione e irraggiamento.

## IPEREMIA FEBBRILE o FEBBRE

La Febbre è un quadro fisiopatologico dato da un aumento della temperatura corporea che è imputabile all'azione di molecole solubili dette Pirogeni ( Piro = Fuoco e Geno = Produttore ). Queste molecole agiscono sui centri termoregolatori ipotalamici fornendo loro " false informazioni " che fanno in modo di assestare il livello di temperatura corporea, normalmente stabilito a 37 ° C, a livelli più alti. ( tali sistemi iniziano a comportarsi in modo da ritenere una temperatura di 38 – 39 °C come quella di riferimento ).

I Pirogeni Endogeni ( formate dal nostro organismo ) sono molecole prodotte in massima parte da cellule bianche del sangue e quindi da neutrofili e da monociti ( quando questi ultimi escono dal torrente sanguigno anche da macrofagi ). In piccola parte però sono prodotte da cellule endoteliali, da cellule muscolari ( che rivestono la tonaca media arteriosa ), da cheratinociti e dai neuroni. Questi pirogeni sono l'Interleuchina 1 – 2 e 6, l'Interferone Gamma, il TNF ( Tumor Necrosis Factor ) e una chemochina detta MIP1. Comunque il più potente tra tutti è l'Interleuchina 1 prodotta dai monociti macrofagi. Questi pirogeni endogeni sono prodotti dalle cellule in seguito al loro contatto con Materiale Necrotico, ma anche con Complessi antigene – anticorpo a cui si sia legato il complemento o con Farmaci ( ad esempio molti chemioterapici ) o con Preparati ormonali ( ad esempio i tiroidei, ma anche l'insulina e gli ormoni glucocorticoidi che metabolizzano i glucidi producendo calore )

Comunque i più frequenti sono i Pirogeni Esogeni, sostanze prodotte al di fuori del nostro organismo. Tra essi abbiamo i costituenti di Virus e di Batteri Gram-. Un esempio è dato dai LPS ( Lipopolisaccaridi ) che costituiscono la membrana dei batteri gram - . Tutto ciò spiega, quindi il perché nell'influenza, causata dai virus, o nelle infezioni da batteri gram- che causano, ad esempio, affezioni dell'apparato gastroenterico, può manifestarsi la febbre.

Tutti i pirogeni, ad eccezione del MIP1 Non sono in grado di indurre direttamente febbre. Questo perché non riescono a passare la barriera emato – encefalica, cioè quella che protegge in nostro encefalo ( e quindi anche l'ipotalamo in esso contenuto ), dai vari contaminanti. Però inducono la produzione di una molecola, che appartiene alla famiglia delle Prostaglandine, chiamata Prostaglandina E. Essa ha la proprietà di superare la barriera in prossimità dei nuclei preottici dell'ipotalamo andando a colpire specificamente i neuroni W, provocando al loro interno, un innalzamento dell'AMP ciclico. In questo modo essi vengono inibiti. Di conseguenza non invieranno più segnali ai neuroni w e quindi i neuroni I stimoleranno maggiormente i neuroni c che metteranno in atto tutti i meccanismi della termoproduzione e cioè produzione di ormoni tiroidei, fenomeni di vasocostrizione periferica e inducono la Stimolazione Semivolontaria del Movimento detto anche Brivido ).

## Le Fasi della Febbre

La prima fase è chiamata Ascesa Febrile. Durante essa la **temperatura corporea sale**; il pirogeno induce la produzione di **prostaglandine E** che vanno ad **inibire i W**, e quindi sono eccitati per compenso i **neuroni c** (stimolati dagli **I**) che inducono **termoproduzione**. Saranno visibili un **aumento del metabolismo basale** e induzione di **movimenti semivolontari della muscolatura striata** (brivido). Si assisterà anche all'**innescarsi di tutti i meccanismi di Termocostrazione** tra i quali la **vasocostrizione periferica** (il paziente apparirà pallido e avrà freddo).

All'ascesa febrile segue la fase di Stato Febrile o Fastigio. In esse la produzione di prostaglandine E si assesta a livelli notevoli e costanti. Quindi i **neuroni W** restano sempre inibiti. Poiché l'ipotalamo è riscaldato a temperatura superiore ai  $37^{\circ}\text{C}$ , i **neuroni W** (anche se inibiti a causa dell'alto contenuto di AMP ciclico) **iniziano a controbilanciare** (almeno in minima parte) i **segnali prodotti dai neuroni I**. A causa di ciò l'organismo, che percepisce come **temperatura di riferimento** quella determinata dalla **prostaglandina E** (superiore ai  $37^{\circ}\text{C}$  a causa del riscaldamento dell'ipotalamo), tende a rimanere in uno stato di **Termocostrazione** della nuova temperatura di riferimento che è di  $38 - 39 - 40^{\circ}\text{C}$ . Per conservarla sarà **prodotto molto calore**, quindi il **metabolismo basale** sarà innalzato, così come la **produzione di ormoni tiroidei** (mentre sarà bassa quella della vasopressina). Il paziente non apparirà pallido e non avrà freddo (nella febbre la risposta della reazione ambientale è conservata).

Con i **Meccanismi Immunitari** e con quelli **Infiammatori** si riesce a distruggere o a limitare l'azione dei patogeni e la produzione di materiale necrotico (tutti i pirogeni). I livelli di **prostaglandina E** scenderanno, quelli di AMP ciclico nei **neuroni W** scenderanno e allora, vedendo la temperatura interna così elevata, essi percepiranno segnali di caldo e invieranno stimoli ai **neuroni w** che verranno eccitati maggiormente rispetto a quelli **c**. Di conseguenza verranno attivati i meccanismi di **Termodispersione**, innescando quei fenomeni come la **vasodilatazione periferica** (che provoca arrossamento), **sudorazione** e **drastica diminuzione del metabolismo basale**. Questa fase in cui la temperatura corporea scende è detta Defervescenza Febrile. Essa può avvenire in modo graduale con la Lisi Febrile o in modo drastico (da  $39^{\circ}$  a  $37^{\circ}\text{C}$  in meno di un'ora) con la Crisi Febrile. I fenomeni di termodispersione saranno più esagerati nella crisi febrile.

## Effetti della febbre

Gli effetti più importanti sono quelli che si esplicano a seguito dell'**Aumento del metabolismo basale**. Si assisterà così ad un **aumento della Glicemia** perché aumenta il catabolismo dei glucidi (che poi scende di nuovo a valori normali in seguito all'aumento compensatorio dell'insulina). Sarà aumentato anche il **catabolismo dei Lipidi** e quindi si assisterà ad una **Iperchetonemia** e ad una **Chetonuria** (aumento dei livelli ematici dei chetoni e escrezione degli stessi). C'è poi un aumento (anche se minimo) del **Metabolismo Proteico**. Esso diviene particolarmente evidente nel **tessuto muscolare striato** (ciò spiega perché la febbre sia accompagnata da dolori muscolari dovute dal fatto che le proteine dei muscoli sono catabolizzate per alzare la temperatura corporea). Ci sono però effetti un po' a tutti gli organi.

A livello del **Sistema Nervoso Centrale** (cervello) l'aumento della temperatura provoca **Torpore, sonnolenza, perdita della lucidità, dei riflessi, dell'elaborazione dell'informazione e della creatività e un senso profondo di Astemia**.

Il **Cuore** può essere **tachicardico**, perché l'aumento della temperatura e del metabolismo (con la conseguente formazione di catecolamine e ormoni tiroidei) può provocare aumento della frequenza del battito cardiaco.

Nell'**apparato Respiratorio** può presentarsi un **aumento della frequenza degli atti respiratori**

( Tachipnea ) che ha la funzione di eliminare tutta l'anidride carbonica prodotta con l'aumento del metabolismo basale.

Anche l'Apparato Digerente soffre per questo aumentato calore corporeo. Essenzialmente ne soffre il *Fegato* ( molto sensibile a tutte le variazioni di temperatura ), e gli epatociti possono andare incontro a fenomeni di degenerazioni cellulari tra cui il *Rigonfiamento Torbido* o la *Degenerazione Idropica*. Si ha così un rallentamento dello smaltimento delle scorie prodotte da questo catabolismo accelerato e da qui la sensazione di *nausea*.

La febbre però serve perché *Stimola l'Apparato Immunitario*. Infatti a temperature corporee superiori ai 37° C, ma inferiori ai 40° C, molte reazioni immuni e infiammatorie avvengono più velocemente e in modo più efficiente. Quindi la febbre serve a difenderci meglio dai patogeni.

La febbre si abbassa con l'*Aspirina* perché questo farmaco è un **inibitore delle sintesi delle Prostaglandine**, che sono effettori primari della Febbre stessa.

### Tipi di Febbre

In base all'intensità si possono avere:

- *Febbricola* : Febbre persistente, che si realizza nelle ore serali, che è di modesta entità. Infatti solitamente è compresa tra i 37.1° C e i 38° C;
- *Iperpiressia* : E' quella febbre che supera i 39°C. In essa le manifestazioni che accompagnano tutte le fasi sono molto esagerate e possono portare gravi complicanze in persone con problemi nell'apparato respiratorio o cardiocircolatorio o che soffrano di malattie neurologiche;

Possono essere distinte anche in base al loro decorso clinico in:

- *Febbre Continua* : Se la febbre è caratterizzata da variazioni della temperatura, nell'arco delle 24 ore, non superiori ad un grado Centigrado e che non ci siano periodi di Apiressia ( mancanza di febbre );
- *Febbre Remittente* : Ci deve essere sempre mancanza di Apiressia, ma le variazioni della temperatura sono superiori ad un grado. Esempi di queste sono la *Febbre Settica*, causata dai batteri Gram-;
- *Febbre Intermittente* : E' data da periodi di febbre alternata da periodi di apiressia. Si presenta in particolari condizioni come in certe malattie infettive come la *Malaria*....

Che cos'è l'immunità contro i patogeni, cosa si intende per immunità.

Per immunità si intende quell'insieme di reazioni biologiche che sono volte a limitare gli effetti e a distruggere quel particolare tipo di patogeno che prende il nome di immunogeno in quanto generatore di risposta immunitaria.

La reazione immunitaria è svolta dalla cooperazione di cellule che sono appunto cellule immuno-competenti, cioè che hanno la capacità di svolgere una reazione immunitaria.

Quali sono queste cellule immuno-competenti? Ci sono i monociti e i macrofagi. Poi ci sono un altro tipo di cellule che somigliano un po' ai macrofagi ma non hanno la capacità di fagocitare completamente il corpo estraneo o il patogeno, hanno sì la capacità di inglobarlo ma solo per risporlo sulla loro superficie esterna senza distruggerlo. Queste cellule sono poco conosciute ma molto importanti per la nostra salute, si chiamano "cellule presentanti l'antigene" (abbreviato in APC, antigen presenting cells). Quali sono queste cellule? Sono le cellule dendritiche e le cellule di Langerhans. Le cellule dendritiche sono una specie di macrofagi sistemate all'interno dei linfonodi che catturano un patogeno e lo elaborano in modo da risporre le proteine che lo compongono sulla loro superficie esterna e presenteranno queste proteine ai linfociti T che le riconosceranno con un loro recettore caratteristico.

Funzione e aspetto del tutto analogo hanno le cellule del Langerhans che si trovano nello spessore del derma. Queste prendono i vari corpi estranei, i patogeni che potrebbero essere giunti al nostro organismo per via transcutanea, attraverso la cute, li fermano, ed espongono i loro componenti in modo che i linfociti T possano reagire contro di essi.

Ora ci soffermiamo sui linfociti.

I linfociti sono piccole cellule della serie dei leucociti di cui sono circa il 20% nell'adulto, tra il 40-50% nei bambini. Sono cellule dotate di un grande nucleo ovale e con un citoplasma poco rappresentato che si colora con i coloranti basofili, quindi appariranno al microscopio celesti. E' una cellula che racchiude in sé delle enormi potenzialità, è infatti il mediatore principale della risposta immunitaria.

Quanti tipi di linfociti conosciamo? Ci sono essenzialmente due tipi di linfociti: i linfociti B e i linfociti T; poi ci sarebbe un terzo tipo di linfociti che non ha né i markers dei linfociti B né quelli dei linfociti T e alcuni autori oggi cominciano a dubitare del fatto che questi ultimi siano proprio dei linfociti.

Cominciamo a vedere i linfociti B, distinguibili dai linfociti T perché esprimono sulla loro membrana una serie di proteine che i T non esprimono. Anzitutto esprimono le immunoglobuline, poi esprimono il recettore per il frammento C3 del complemento, il recettore per il frammento cristallizzabile delle immunoglobuline G. L'espressione di queste proteine sulla superficie indica che ci troviamo di fronte ad un I.B. Quando invece queste proteine non ci sono e c'è un'altra proteina che si colora con un anticorpo monoclonale chiamato CD3 (è un marker di membrana), abbiamo un I.T.

Vi sono tre sottopopolazioni di I.T che esplicano attività diversissime e che sono distinguibili per la presenza di altri markers di superficie. Sono i I.T helper, così chiamati perché aiutano i I.T a produrre anticorpi, si colorano con un anticorpo contro un marker che è chiamato CD4, quindi CD3 + CD4 dà il I.T helper.

E' importante saper valutare nelle analisi di laboratorio dei pazienti il rapporto delle varie sottopopolazioni linfocitarie T nel sangue per capire le eventuali patologie.

Poi c'è il I.T suppressor, così chiamato perché inibisce la produzione di anticorpi, inibisce quel tipo di immunità mediata dagli anticorpi che si chiama immunità umorale e inibisce anche un po' l'immunità di tipo cellulare, quindi è una specie di interruttore che spegne la reazione immunitaria. Questi I. sono colorati con anticorpi che chiaramente riconoscono il CD3 che è il marker dei I.T e riconoscono anche l'antigene CD8 tipico dei I.T suppressor.

Arriviamo infine ai non B non T, divisi anch'essi in due sottopopolazioni: le Killer e le Natural killer, sono cellule molto importanti nell'immunità contro i tumori, contro le cellule neoplastiche, perché queste sono spesso diverse dalle cellule sane, esprimono proteine che le cellule sane non esprimono e che si comportano da induttori della risposta immunitaria.

Le killer riconoscono le cellule neoplastiche quando queste sono ricoperte dagli anticorpi che si sono prodotti contro queste proteine non espresse da cellule normali, ma espresse da cellule tumorali. Le Natural killer sono di meno e più aggressive perché riconoscono queste cellule tumorali anche se non vi si sono legati alla superficie degli anticorpi diretti contro queste cellule. Uccidono proprio per loro natura, sono molto potenti e perciò importanti nella risposta immune che l'organismo mette in atto contro le cellule tumorali.

Consideriamo che nella vita di un individuo possono nascere cellule tumorali con una relativa frequenza, ma non sempre questo esita in cancro, proprio per la presenza di queste cellule che salvaguardano l'organismo dalle cellule tumorali che possono formarsi nel corso della vita.

Talvolta il tumore riesce a sfuggire a questo controllo e progredisce.

Dove vengono prodotti i l. I. di qualunque tipo vengono di solito generati nel midollo osseo, nel compartimento leucopoietico che è quel compartimento del midollo osseo sede della nascita delle cellule della serie bianca, che hanno un precursore comune dal quale si differenziano. I l. si differenziano negli organi linfoidi primari: il timo, in cui i l. acquistano tutte le caratteristiche dei l. T, e quello che è l'equivalente umano della borsa di Fabrizio degli uccelli (è nel midollo osseo) in cui i l. assumono le caratteristiche dei l. B.

I l. differenziatisi passano quindi dagli organi primari nel sangue periferico dove si distribuiscono agli organi linfoidi secondari cioè i linfonodi (i più numerosi, i più rappresentati).

I linfonodi si compongono di una zona corticale e una midollare, la corticale è a sua volta divisa in esterna e profonda; i l. T si sistemano nella corticale esterna e nella midollare, i l. B invece nella corticale interna. Poi ci sono altri organi linfoidi secondari che sono le tonsille, l'appendice cecale, le placche di Peié, la milza. Abbiamo quindi indicato il posizionamento delle varie cellule immunocompetenti. I macrofagi invece possono essere fissi e trovarsi in tessuti specializzati o liberi derivanti dai monociti circolanti che vengono richiamati nella sede della reazione infiammatoria, in questo caso immunitaria, dagli stimoli appropriati.

Parliamo ora delle nozioni di base dell'immunologia prima di affrontare i meccanismi della reazione immunitaria. Per immunogeno si intende l'elemento che scatena la reazione immunitaria. Una sostanza che è in grado di scatenare la reazione immunitaria e combinarsi in modo specifico con gli anticorpi è chiamata antigene. L'antigene è quella porzione del patogeno, in alcuni casi il patogeno in toto, che è in grado di combinarsi con degli anticorpi.

Questa definizione piuttosto vaga comprende un gran numero di sostanze naturali o sintetiche, in grado di indurre una reazione immunitaria. Alcuni antigeni, la maggior parte, sono timo dipendenti ovvero prima di indurre la reazione immune anticorpale hanno bisogno del contatto con i T helper; altri, rari, sono in grado di per sé di indurre produzione di anticorpi e sono chiamati timo indipendenti.

La caratteristica che un antigene ha di indurre una reazione anticorpale, immune contro di esso prende il nome di immunogenicità. Cioè un antigene ha la capacità di indurre la produzione di anticorpi quanto più è immunogeno. Da cosa dipende l'immunogenicità di un antigene? Dalla sua natura chimica, ci sono sostanze molto immunogene (proteine; polisaccaridi; acidi nucleici, soprattutto il DNA denaturato, con cui oggi sono fatti molti vaccini visto che noi abbiamo una buona reazione immunitaria verso il DNA estraneo all'organismo) e sostanze che lo sono poco (i lipidi). Altra proprietà importante è la struttura chimica della molecola, più è complicata (proteine con ponti, ritorsioni varie), più è in grado di indurre una buona reazione immunitaria. Altra caratteristica importante è il peso molecolare, una sostanza per essere immunogena deve essere pesante, infatti ci sono sostanze piccole in grado di produrre danno perché non bloccate dal sistema immunitario, ma fortunatamente, una volta in circolo, queste si combinano con l'albumina plasmatica che le trasporta e fa' loro assumere un consistente p.m., tale da indurre una risposta immune, cioè produzione di anticorpi contro se stesse. Quando una sostanza risulta poco

immunogena. Si ricorre all'uso di vaccinazioni per renderla più immunogena. Vengono usate delle sostanze adiuvanti a base di olii, in cui si scioglie l'antigene, l'olio si complessa con l'antigene, ne modifica la struttura proteica, chimica, complicandola, e ne aumenta il p.m.

Un adiuvante può essere completo o incompleto. Incompleto è solo un olio in cui viene disciolto l'antigene e poi viene iniettato nell'organismo da vaccinare; invece quello completo si usa con antigeni davvero poco immunogeni, quindi oltre all'antigene vengono disciolti nell'olio anche pezzetti inattivati di micobatterio della tubercolosi, il quale è molto immunogeno, così da ottenere complessi ad elevato potere immunogenico. Gli adiuvanti sono quindi sostanze usate nelle vaccinazioni per aumentare il potere immunogeno delle sostanze.

Ultima caratteristica che definisce l'immunogenicità di un determinato antigene è la via di ingresso dell'antigene stesso, la via attraverso cui penetra nell'organismo. Molto immunogena è la via transcutanea e intramuscolare, poco immunogene sono la via orale ed endovenosa. Molte vaccinazioni vengono realizzate per le prime 2 vie, poche per via orale a causa della degradazione da parte dei succhi gastrici, nessuna per via endovenosa a causa della minore capacità di presentazione antigenica dovuta al minore contatto tra l'antigene e le cellule presentanti l'antigene. Esistono anche i linfociti T citotossici, in grado di uccidere cellule modificate dal patogeno, sia perché il patogeno era ad esempio un virus e quindi infettando la cellula le ha fatto esprimere sulla superficie le proteine sia perché il patogeno era un chimico che ha intossicato la cellula, ne ha falsato il metabolismo e quindi ha eventualmente causato la sintesi di proteine anomale per qualità non più riconosciute come fisiologicamente appartenenti al nostro organismo ma come proteine estranee, ecco che queste proteine estranee possono funzionare da antigeni ed elicitare la risposta immunitaria, quindi la produzione di anticorpi che si localizzano sull'antigene espresso dalla cellula attivando la via del complemento. L'attivazione classica del complemento è quella che prevede l'intervento del complesso antigene-anticorpo, quindi dell'immuno-complesso, ed ecco che a questo punto queste cellule sulle quali sono sistemati tutti i frammenti del complemento che funzionano da opsonine, facilitando quindi non solo l'intervento del macrofago ma anche del I.T. citotossico che con meccanismi di tipo enzimatico perfora la membrana della cellula alterata e la uccide. Quindi, popolazioni di I.T: helper, suppressor, citotossici.

Torniamo all'antigene. Lo abbiamo definito come sostanza in grado di indurre una reazione immunitaria e la produzione di anticorpi; abbiamo parlato dell'immunogenicità dell'antigene cioè della sua capacità di indurre una reazione immune specifica contro di esso. Non tutta la molecola dell'antigene è in grado di indurre produzione di anticorpo, quindi ci sono delle porzioni specifiche, delle sequenze specifiche dell'antigene che sono in grado di indurre produzione specifica di anticorpi. Questa porzione si chiama epitopo, ogni antigene può averne più di uno, cioè più porzioni in grado di innescare produzione di anticorpi. Ci possono essere antigeni dotati di epitopi multipli però tra tutti uno è più potente degli altri nell'indurre la reazione immunitaria e viene detto epitopo immuno-dominante.

Un altro parametro che definisce l'immunogenicità di un antigene è la valenza, cioè il numero di epitopi che quell'antigene presenta, maggiore è la valenza, maggiore è l'immunogenicità.

L'anticorpo è prodotto in risposta all'antigene dai I.B, è sintetizzato dai I.B in risposta all'antigene, quindi l'antigene è lo scatenatore della produzione di anticorpi, i I.B sono i produttori dell'anticorpo che è quella molecola che reagisce con l'antigene.

Chimicamente gli anticorpi sono delle glicoproteine, classificate come delle globuline plasmatiche, che fanno parte di quella categoria delle globuline plasmatiche che va sotto il nome di globulina. Sono gamma-globuline o immuno-globuline. Se un soggetto viene a contatto con un antigene contro cui non è vaccinato, viene sottoposto a siero-profilassi per essere immunizzato con una immunizzazione passiva, cioè gli vengono trasferiti direttamente anticorpi contro quell'antigene, non avendo il soggetto tempo per produrle, gli vengono cioè iniettate delle gamma-globuline o immuno-globuline, sinonimi di anticorpo.

Un anticorpo ha la forma di una "Y", l'enzima papaina è capace di romperne i legami e scindere l'anticorpo in 3 porzioni: 2 di queste sono in grado di legare l'antigene e si chiamano FAB, fragment antigen binding, cioè frammento dell'anticorpo che è capace di legare l'antigene; l'altro

frammento nel contatto con l'antigene non ha importanza ma ricordiamo che ci sono numerose cellule che hanno i recettori per questo frammento, come per esempio i basofili, i macrofagi, le cellule presentanti l'antigene, questo frammento si chiama FC, cioè frammento cristallizzabile, perché una volta scisso può andare incontro a cristallizzazione spontanea.

Ogni porzione anticorpale è costituita di 4 catene polipeptidiche: 2 catene H (heavy = pesante) e 2 catene L (light = leggera). In tutte le catene ci sono delle regioni costanti (uguali in tutti gli anticorpi umani) e delle regioni variabili (diverse da un anticorpo all'altro), nell'ambito delle regioni variabili ci sono delle regioni ipervariabili che sono quelle che costituiscono il sito combinatorio dell'anticorpo, cioè la porzione che si lega specificatamente, chimicamente, all'epitopo dell'antigene. Questo garantisce la specificità della reazione antigene-anticorpo, la specificità fa in modo che ad esempio anticorpi contro lo streptococco non riconoscano molecole del nostro corpo, o anticorpi per il virus influenzale non riconoscano lo streptococco.

Quindi abbiamo:

- regioni HC - parti costanti delle catene pesanti
- regioni HV - parti variabili delle catene pesanti
- regioni LC - parti costanti delle catene leggere
- regioni LV - parti variabili delle catene leggere.

Inoltre ci sono 2 tipi di regioni costanti delle catene leggere che si chiamano kappa e lambda e ci sono 5 tipi di regioni costanti delle catene pesanti che si chiamano alfa, beta, gamma, delta, epsilon, molto importanti perché sono queste che definiscono il tipo di anticorpo con il quale voi avrete contatto. Quindi pensate a tutti i possibili tipi di combinazione che possono avvenire tra tutte queste catene e tipi di catene, più le regioni variabili e ipervariabili, il numero di anticorpi possibili è enorme e questo spiega la capacità che abbiamo di agire specificamente contro i vari antigeni con la produzione di anticorpi sempre differenti, specifici, volti a distruggere quel determinato antigene e non altre sostanze, altre componenti presenti nell'organismo o patogeni che non è necessario distruggere.

Ci sono 5 tipi di immunoglobuline definiti sulla base della regione costante delle catene pesanti. Il primo tipo, quello che ha come regione costante della catena pesante la catena  $\mu$ , è l'immunoglobulina M, le IgM sono le immunoglobuline più grandi che abbiamo essendo dei pentameri, costituite cioè di 5 Y, sono le prime prodotte nella reazione immune, sono quindi le mediatrici della risposta immune primaria, sono essenzialmente sieriche, perché a causa delle loro dimensioni non passano attraverso l'endotelio vasale, come non oltrepassano neanche la barriera placentare, quindi le IgM della madre non raggiungono e non proteggono il feto.

Poi ci sono le IgA, che hanno la catena alfa, o immunoglobuline secretorie, presenti nelle secrezioni delle mucose, altamente presenti ad esempio nel cavo orale.

Le IgG, con catene gamma, costituiscono il 75% delle immunoglobuline sieriche, sono le più abbondanti, protagoniste della reazione immunitaria secondaria, cioè entrano in funzione al secondo contatto con l'antigene (il primo contatto ha fatto produrre IgM), sono piccole essendo monometriche e si troveranno allora negli spazi extravascolari e passano anche la barriera placentare.

Esaminiamo il quadro clinico di una donna rh- e di un uomo rh+ i quali abbiano verosimilmente un figlio rh+. Succede che il primo figlio scatenerà nella madre produzione di IgM contro il fattore rh, le quali non passano la barriera placentare. Il secondo figlio troverà invece la madre già immunizzata che, a contatto con gli eritrociti del bambino rh+, comincerà a produrre IgG che passano la barriera placentare e attaccano e distruggono le emazie del figlio che va incontro a anemia emolitica, ad un quadro di anemia con distruzione di globuli rossi, insorgenza di ittero per l'aumento di bilirubina, inoltre i prodotti di distruzione dei globuli rossi provocano degenerazione di alcuni neuroni cerebrali, si può andare anche incontro ad edemi, il bambino nasce quindi compromesso e va incontro a morte se non curato nella vita intrauterina.

Le IgD, con catena pesante con regione costante delta, si trovano essenzialmente non nei fluidi biologici ma sulla superficie dei l.B., sono quindi immunoglobuline di superficie che caratterizzano i l.B.

Le IgE sono dette reagine e sono alla base dei fenomeni allergici. I basofili hanno granuli citoplasmatici contenenti istamina e sulla loro superficie hanno un recettore per il frammento cristallizzabile delle IgE. A seguito della reazione con l'allergene si avvia la produzione di IgE che si legano tramite il frammento cristallizzabile al recettore presente sulla membrana dei basofili che vengono così attivati e liberano istamina dai loro granuli per esocitosi avviando tutti quei fenomeni di broncospasmo, dilatazione della muscolatura liscia dell'apparato gastroenterico con l'insorgenza di vomito e diarrea, vasopermeabilizzazione con edemi diffusi, brusca caduta della pressione arteriosa per diminuzione della volemia e shock.

Ora trattiamo la reazione antigene-anticorpo.

Abbiamo parlato dell'antigene, dell'anticorpo, del sito combinatorio che si trova sull'anticorpo, costituito dalle sue regioni ipervariabili, dell'epitopo che si trova sull'antigene.

La reazione antigene-anticorpo è quella reazione biologica che prevede il contatto tra il sito combinatorio dell'anticorpo e l'epitopo dell'antigene, è una reazione che prevede la formazione di un legame non covalente, quindi debole, tra queste sequenze molecolari ed è quindi una reazione reversibile che porta alla formazione dell'immunocomplesso.

Antigene + anticorpo = immunocomplesso.

Il legame si realizza tra le cariche degli ioni negativi (COO-) presenti sull'antigene e gli ioni positivi (H+) dell'anticorpo che si attirano e si legano tra loro con legami deboli, si realizzano anche interazioni tra gli atomi elettronegativi (di ossigeno) ed elettropositivi (di H) e tra i residui idrofobici presenti sulle superfici.

La capacità di formazione dell'immunocomplesso dipende dalle proprietà dell'antigene, soprattutto la valenza (cioè il numero di epitopi), e dell'anticorpo, cioè la sua specificità (tanto più le frequenze ipervariabili dell'immunoglobulina sono compatibili con il determinante antigenico, con l'epitopo, tanto più è forte il legame), la sua affinità per l'antigene e l'avidità, cioè la capacità di creare un'interazione il più stabile, il più forte possibile.

Vedi TCR e IMMUNO COMPLESSO

## CONETTI GENERALI SULL'IMMUNITA'

L'**Immunità** è il complesso delle reazioni biologiche volte a neutralizzare e a distruggere particolari tipi di patogeni detti **Immunogeni** ( perché in grado di indurre una risposta immune ).

Un **Antigene** è una struttura in grado di indurre la produzione di anticorpi specifici contro di essi.

Gli **Anticorpi** sono delle **Glicoproteine prodotte dai Linfociti B** espresse in parte sulla loro superficie e in parte rilasciate in forma solubile nel siero. Gli antigeni di superficie ( coinvolti nella risposta immune ) però non sono presenti solo sui Linfociti B. Infatti anche i **Linfociti T** hanno sulla loro membrana un **Recettore per l'Antigene dei Linfociti T** detto **TCR** ( T Cell Receptor ). Questo è una proteina di trans membrana ( una parte presente nel citoplasma, una parte attraversa la membrana plasmatica e una parte è presente nello spazio extracellulare ) composta da due catene polipeptidiche una detta **Alfa** e l'altra **Beta**. Una porzione di questa proteina è uguale in tutti i Linfociti T di una determinata specie ed è detta **Regione Costante**. Questa occupa la maggior parte delle catene e costituisce tutta la porzione intracellulare, tutta quella trans membrana e una parte di quella extracellulare. C'è poi una parte, contenuta nella sola regione Extracellulare, detta **Regione Variabile** che differisce da clone a clone di linfocita T ed è quella in grado di riconoscere specificamente l'antigene.

Il **TCR** però non riconosce gli stessi **Epitopi** ( sequenze dell'antigene in grado di indurre la produzione di anticorpi ) che sono riconosciuti dalle **Immunoglobuline** ( riconosce invece altre zone ). Per esempio negli **Apteni** ( antigeni di basso peso molecolare che sono in grado di indurre risposta immune se combinate con dei Carrier ) la porzione aptenica è riconosciuta dalle immunoglobuline mentre la proteina trasportatrice è riconosciuta dal linfocita T ( che quindi partecipa alla risposta immune contro di esso catturando la proteina che lo trasporta ).

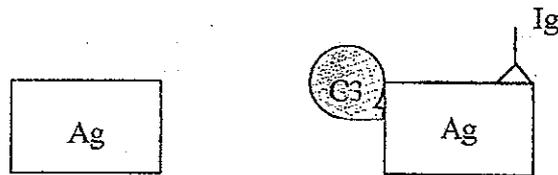
Un'altra molecola che partecipa alla risposta immune è quella che va sotto il nome di **Complesso Maggiore di Istocompatibilità o MHC** ( Major Histocompatibility Complex ). Queste proteine sono sintetizzate da un complesso di **Quattro Loci genici** posti sul braccio corto del **cromosoma 6** che sono il locus **A, B, C, D**. Questo complesso di loci è chiamato ( impropriamente ) **HLA** ( Human Leucocyte Antigen ). Infatti fu evidenziate per la prima volta sui linfociti, ma sono presenti un po' su tutte le cellule dell'organismo.

Le MHC sono divisi in Due Categorie:

- **MHC di Classe I** : Sono codificate dai loci HLA - A, B, C. Sono presenti su tutte le cellule nucleate dell'organismo e hanno la funzione di **mediare la presentazione** ( aiutano l'organismo a denunciare ) **di un antigene** o di determinanti antigenici ai **Linfociti T Citotossici e Suppressor** che li distruggono. Queste hanno importanza nel denunciare al sistema immune tutte le cellule modificate ( da virus o sostanze cancerogene ) e quindi non più riconosciute come cellule appartenenti al nostro organismo ( non sono più considerate cellule Self, ma sono dette cellule **Non Self** ).
- **MHC di Classe II** : Vengono codificate dal locus HLA D che si divide in tre sotto gruppi. Questi sotto gruppi sono identificati come **HLA - DP, DQ, DR**. Essi sono molto variabili da individuo ad individuo ( in base al genotipo ) e sono espressi solo dalle **Cellule Accessorie** e cioè da quelle cellule che hanno la funzione di **Presentare l'Antigene alle cellule immunocompetenti**. Queste cellule accessorie sono le **Cellule Dendritiche**, quelle del **Langerhans** e i **Macrofagi**. La funzione di queste proteine è proprio quella di permettere di

presentare gli Antigeni ( presenti sui patogeni ) ai linfociti T in modo da innescare la risposta immunitaria.

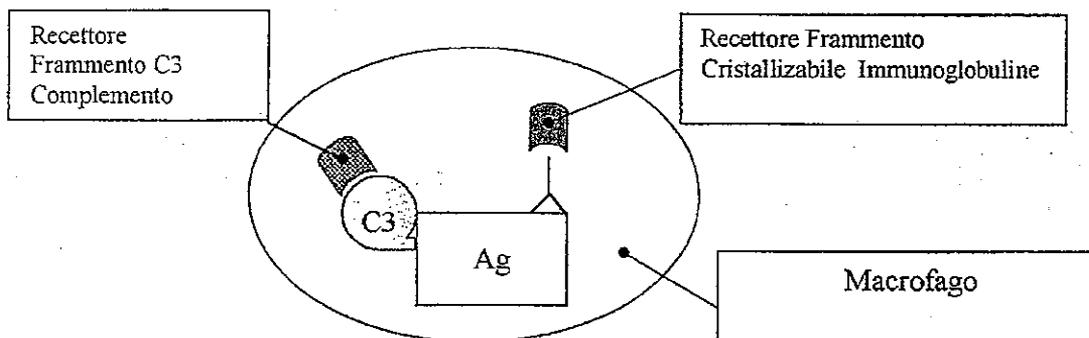
## COOPERAZIONE CELLULARE nella RISPOSTA IMMUNITARIA



Primo Contatto dell'antigene con l'organismo

Seguente contatto dell'antigene con l'organismo

La prima volta che l'Antigene ( Ag ) entra in contatto con l'organismo esso si presenterà privo di ogni altra molecola. Se però l'organismo è già stato esposto a tale antigene allora esso si presenterà unito alle **Immunoglobuline** ( con il loro *Frammento Cristallizabile* e con i due *Frammenti FAB* ) e al **Frammento C3 del Complemento** attivato dall'Immunocomplesso Antigene - Anticorpo. L'Antigene così **Opsonizzato** ( ricco di **Opsonine** e cioè di " condimenti che lo rendono più appetibile " al macrofago ) attira il **Macrofago** che, con i suoi **Recettori per il Frammento C3 del Complemento** e per il **Frammento Cristallizabile delle Immunoglobuline** e con l'affinità tra le sue molecole di superficie e le sequenze molecolari dell'antigene stesso, se lo **Fagocita**.



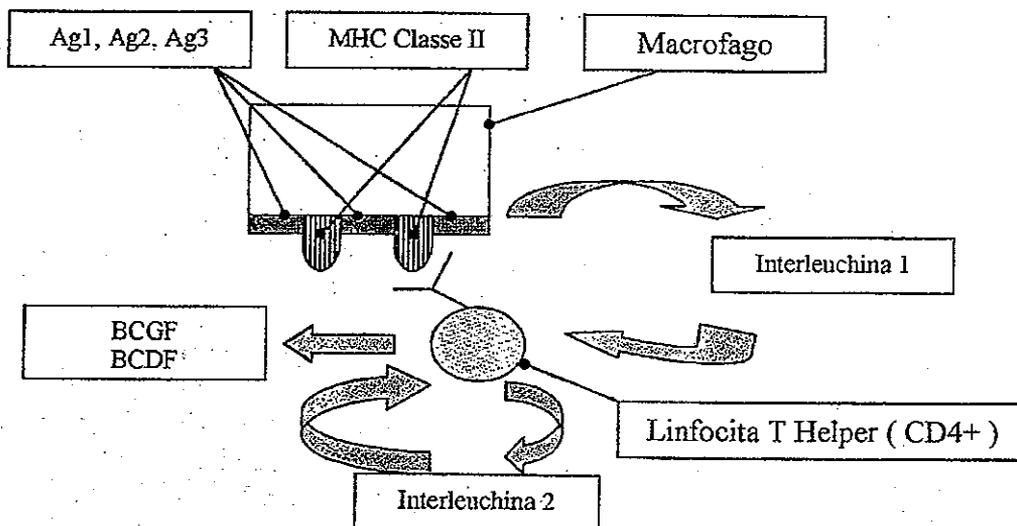
Dopo averlo fagocitato, il macrofago **Digerisce l'Antigene** spezzettandolo in piccoli frammenti ( Ag1, Ag2, Ag3 ) che poi verranno esposti sulla membrana esterna. L'esposizione avviene associando queste porzioni alle **Molecole del Complesso Maggiore di Istocompatibilità ( MHC ) di Classe II**. Tale associazione, a sua volta, attiva i **Linfociti T Helper**, e cioè quelli **CD4 Positivi**, che con il loro TCR riconoscono determinate porzioni dell'antigene ( e che interagiscono anche con le molecole del complesso maggiore di istocompatibilità, in quanto il linfocita T riconosce gli antigeni solo perché essi gli vengono presentati in associazione alle MHC ).

Il macrofago in questo caso funziona come **Cellula Presentante l'Antigene** detta **APC ( Antigen Presenting Cell )**. Una volta avvenuta la fagocitosi, il macrofago inizia a produrre delle **Citochine** tra le quali l'**Interleuchina 1**. Essa va a colpire il Linfocita T che inizia a produrre l'**Interleuchina 2** che, mediante un **Processo Autocrino**, colpisce nuovamente alcuni recettori posti sullo stesso linfocita T, stimolandone la riproduzione.

I Linfociti T Helper dopo esser proliferati, iniziano a produrre due tipi di molecole :

- **BCGF** : ( B Cell Grow Factor ) E' un fattore di crescita per i Linfociti B;
- **BCDF** : ( B Cell Differentiating Factor ) Sono fattori di differenziazione dei Linfociti B.

Questi due fattori agiscono sui **Linfociti B** trasformandoli in Linfociti B attivati o **Plasmacellule** che aumentano, sulla loro superficie di membrana, il numero di **Immunoglobuline**, rilasciandole anche nel mezzo circostante. Alcune di esse mediano l'attacco del Linfocita B all'epitopo dell'antigene espresso sulla superficie della membrana del macrofago.



Questa è la Prima Fase della Cooperazione Cellulare nella Risposta Immune che è la **Fase di Accensione della Risposta Immune**. Essa comporta eventi mediati essenzialmente da cellule come il **Macrofago** che presenta l'antigene e il **Linfocita T Helper** che aiuta i linfociti B ad esprimere mediatori solubili che favoriscono la distruzione dell'antigene ad opera del Sistema del Complemento ( attivate dall'Immuno Complesso ).

La Seconda Fase è quella dello **Spegnimento della Reazione Immune**. Questa è indotta dal contatto di altre porzioni dell'antigene che erano state presentate dal macrofago associate alle altre **Molecole del Complesso di Istocompatibilità** e cioè con le **MHC di Classe I**. L'associazione tra Antigene del patogeno e dalle MHC di classe I attiva i **Linfociti T Suppressor** ( CD4- e CD8- ). Essi secernono mediatori solubili che vanno a colpire i Linfociti T Helper disattivandoli. Essi smetteranno a loro volta di produrre i fattori di crescita e differenziazione dei linfociti B e ritornando allo stato di quiescenza ( le plasmacellule attivate sono cellule che hanno una vita molto breve all'incirca di 3 - 4 giorni ).

Un terzo evento vede come protagonista il **Linfocita T Citotossico** ( CD4- e CD8+ ). Esso riconosce l'antigene quando è coniugato con le molecole **MHC di Classe I** ( come il T Suppressor). Ma non ha bisogno né dei T Helper né dei Linfociti B, ma provvede a distruggere direttamente la cellula presentante l'antigene. Applica quindi un **Meccanismo Immunitario** di tipo **Citotossico**.

Inizialmente l'immunologia distingueva drasticamente la **Reazione Immunitaria** in una parte **Cellulo - Mediata** e in una **Anticorpo - Mediata** ( detta anche **Umorale** ). Ma queste due parti sono strettamente connesse e non potrebbe esistere una senza l'altra.

Ci sono però delle eccezioni alla regola evidenti negli antigeni **Timo - Indipendenti**. Essi sono di natura essenzialmente polisaccaridica e vengono riconosciuti dai **Linfociti B Vergini**, e cioè da quei linfociti che non avevano avuto precedentemente un contatto con loro, a causa della struttura

chimica particolarmente adesiva dei timo indipendenti. Tale antigene, comunque riesce ad attivare i linfociti B senza che essi siano stati attivati dai CD4 Helper. Contro questi antigeni ( indipendenti dai Linfociti Helper ) si attua una risposta immune mediata soprattutto da **Immunoglobuline M**. **Il linfocita B molto immaturo** ( durante lo stato di differenziazione, prima che raggiunga una competenza immunitaria vera e propria ) esprime sulla sua superficie solo le **Immunoglobuline di classe M** ( grosse immunoglobuline pentameriche ). Quando il linfocita B ( durante i processi di differenziazione ) acquisisce una sua individualità funzionale, allora inizia ad esprimere anche **Immunoglobuline D**. Questo sarà un **Linfocita Vergine** e cioè una specie di linfocita che è in grado di mediare una **risposta immune** ma **non ha mai avuto contatto con l'antigene** ( IgM+ e IgD+ ). Quando il Linfocita B viene a contatto con l'antigene una prima volta, lo riconoscerà ( nelle sequenze degli epitopi ) con i **Siti allosterici** contenuti nelle sue **immunoglobuline M**. Essa verrà portata all'interno del linfocita e verrà esposta nuovamente sulla superficie in parte ed in parte secreta nel compartimento extracellulare ( ci vorrà un periodo di tempo un po' lungo prima di secernere tali Immunoglobuline ). La **risposta del primo contatto** dell'organismo con un determinato antigene è caratterizzata da un **aumento nel siero di immunoglobuline M**. In questi casi si creano anche ( per l'intervento dei T Helper ) dei piccoli linfociti non secernenti che esprimono sulla loro superficie **Ig M, Ig D e Ig G**. Questi sono i **Linfociti B con Memoria** ( Memory B Cells ). Essi sono una parte dei linfociti B che avevano avuto contatti con l'antigene una prima volta e servono quando c'è una seconda esposizione verso tale antigene. In questi casi l'organismo è pronto a reagire attraverso **l'attivazione di queste Memory B Cells** che inizieranno a **secernere Immunoglobuline G**. La secrezione ( che avverrà in tempi molto brevi ), sarà così elevata da ottenere una regressione funzionale delle IgM ( esse scompariranno ) e quindi ci saranno elevati livelli sulla membrana di IgG. Questi Linfociti B con Memoria sono i mediatori della **Risposta Immune Secondaria** ( quelli della primaria sono i linfociti B vergini ).

Noi non produciamo anticorpi contro le nostre molecole per un fenomeno detto **Tolleranza Immunitaria**. Essa è quella proprietà biologica per la quale un organismo non produce anticorpi contro i suoi stessi costituenti.

Questo è dovuto dal fatto che durante la **Vita Embrionale** erano presenti i **linfociti immaturi** che **esprimevano solo IgM**, capaci di reagire con le molecole dell'embrione. Il contatto di questi Linfociti con le molecole del nostro organismo ne ha provocato la distruzione ( contatto tra Linfocita B e proteine dell'embrione provocano la morte per Apoptosi del linfocita B ). La stessa cosa avviene per i Linfociti T.

In questo modo c'è un **fenomeno di delezione clonale di Linfociti T e B** che fa sì che tutte le cellule immunocompetenti in grado di interagire con le nostre proteine vanno incontro a morte ( non sono più espresse ).

Ci possono però essere dei fenomeni di **Tolleranza Immunitaria Patologici**. In questi casi l'organismo diventa tollerante e non produce anticorpi contro dei patogeni. Questo può succedere in tutti quei casi in cui si ha a che fare con dei **patogeni che si associano ad alto livelli con gli MHC di classe I**. Poiché questa attivazione attiva i **Linfociti T Citotossici** ma anche i **Suppressor** che sono molto più numerosi dei citotossici. Di conseguenza questi soppressori **inibiranno gli Helper e conseguentemente i B**, impedendo l'avvenirsi della reazione

Determinati patogeni, chiamati immunogeni, sono in grado di indurre una risposta immunitaria con reazioni biologiche che comportano l'intervento di numerose cellule: i macrofagi e altre cellule tipo le cellule del Langerhans e le cellule dendritiche che hanno la funzione di fagocitare il patogeno, di digerirlo e di riesporre alcune porzioni del patogeno dette epitopi sulla loro membrana.

Queste porzioni del patogeno vengono esposte in unione con delle molecole chiamate antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità di classe 1 e di classe 2.

Quando complessate con gli antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità di classe 2 questi antigeni esogeni, questi determinanti antigenici inducono l'attivazione di linfociti T di tipo helper i quali a loro volta producono dei fattori solubili che attivano i linfociti B a produrre anticorpi.

L'anticorpo si attacca all'antigene e ne facilita la distruzione da parte di sistemi enzimatici facenti parte del complemento.

Nel contempo i determinanti antigenici possono essere presentati anche in associazione con gli MHC cioè gli enzimi del complesso maggiore di istocompatibilità di classe 1 e in questo caso indurre l'attivazione dei linfociti suppressor che spengono i meccanismi innescati dagli helper e dei linfociti T citotossici che distruggono l'antigene.

Questo è quello che succede normalmente nella fisiologia del nostro organismo, quindi questi importanti meccanismi ci salvano e ci proteggono da moltissimi patogeni.

Chiaramente avete visto quanto complessi e complicati siano e potete capire come più un sistema è complicato più è suscettibile di errore.

Come tutti i sistemi complessi è suscettibile di errori che possono causare patologia nel nostro organismo.

Oggi studieremo 2 aspetti della patologia dell'immunità: quello delle allergie o ipersensibilità e quello delle reazioni autoimmuni.

L'ipersensibilità è una reazione immune impropria, anomala, volta verso determinate molecole (patogene o meno) che sono chiamate in questo caso "agenti sensibilizzanti".

Questa reazione immune invece di prevedere la distruzione e l'eliminazione dall'organismo del patogeno o comunque di questa molecola detta agente sensibilizzante prevede l'instaurarsi di una serie di quadri di tipo infiammatorio che portano a patologia.

L'ipersensibilità riconosce più o meno gli stessi meccanismi della reazione immune classica e quindi è mediata dalle stesse cellule e dagli stessi mediatori chimici.

Ci sono però delle forme di ipersensibilità che hanno una componente maggiore, che riconoscono una componente maggiore nell'attivazione di linfociti B e nella produzione di anticorpi; queste forme saranno chiamate ipersensibilità di tipo umorale.

Umorale perché tutto quello che è collegato con la produzione di anticorpi va sotto il nome di immunità umorale.

Questo tipo di ipersensibilità si instaura dopo poco tempo, poche ore, pochi minuti, dall'esposizione alla sostanza sensibilizzante e per questo è chiamata ipersensibilità di tipo immediato.

Quindi, ipersensibilità umorale, cioè anticorpo mediata, detta anche ipersensibilità immediata.

Ci sono poi altre forme di ipersensibilità che invece riconoscono una maggiore partecipazione dei linfociti T e dei monociti - macrofagi.

Questa è chiamata ipersensibilità cellulare - mediata perché è primariamente mediata da cellule e non da anticorpi e siccome ci mette qualche tempo per instaurarsi, di solito giorni, è chiamata anche ipersensibilità ritardata.

Riassumendo: l'ipersensibilità si effettua secondo gli stessi meccanismi della risposta immune solo che è più esagerata.

Può avere una base costituita fondamentalmente dalla produzione di anticorpi e in questo caso la reazione di ipersensibilità è immediata, si instaura dopo pochi minuti, al massimo poche ore dall'esposizione all'agente sensibilizzante.

Questo tipo di ipersensibilità è chiamata umorale, ovvero anticorpo mediata, ma anche ipersensibilità immediata, perché si instaura in poco tempo.

Poi c'è un altro tipo di ipersensibilità che è mediata poco dagli anticorpi ma più che altro dall'attivazione di linfociti T e monocito - macrofagi, questa forma di ipersensibilità richiede qualche tempo per instaurarsi, molte ore o addirittura giorni, ed è in questo caso chiamata ipersensibilità cellulo - mediata o ritardata.

Ci sono vari tipi di ipersensibilità umorale, essenzialmente ce ne sono 3 tipi: il primo tipo è quello chiamato anafilassi.

L'anafilassi è la cosiddetta allergia classica che può essere indotta da un'enorme varietà di agenti, per semplicità esplicativa vi posso dire che questi agenti sono distinguibili in 3 tipi: un primo tipo è dato dalle polveri, ovvero dal mischiarsi con la polvere di determinati agenti sensibilizzanti, chiamati allergeni, che hanno varia natura, possono essere di origine vegetale ed essere per esempio dei pollini che si mischiano con la polvere, oppure possono essere di origine animale, ad esempio peli di animali, o piccolissime entità biologiche tipo gli acari; un altro tipo di allergeni sono gli alimenti; e infine i farmaci, bisogna perciò sempre chiedere ai pazienti se hanno manifestato fenomeni di allergia a determinati farmaci.

Quindi, come avvengono questi meccanismi di ipersensibilità immediata o umorale di primo tipo? Questa è mediata essenzialmente da un tipo di anticorpi chiamati immunoglobuline di tipo E o, appunto perché primariamente coinvolte in questo tipo di reazioni allergiche, reagine.

Le IgE riconoscono con i loro frammenti FAB ( i frammenti che legano l'antigene ) l'allergene mischiato nelle polveri o assunto con gli alimenti o assunto per scopo terapeutico, e vi si legano. Il loro frammento cristallizzabile invece si lega ai recettori per il frammento cristallizzabile delle IgE presenti nei mastociti e nei basofili.

A questo contatto frammento FC delle IgE con il recettore presente sulla membrana di queste cellule, consegue la liberazione di istamina.

L'istamina si lega a recettori di 2 tipi: H1 e H2.

Gli H1 sono presenti sulla superficie di molte cellule, ad esempio quelle del tubo gastroenterico, o dell'apparato respiratorio, sulle cellule endoteliali; gli H2 presenti primariamente sulla superficie delle cellule endoteliali (che hanno quindi 2 recettori: H1 e H2 ).

Il contatto dell'istamina con le cellule endoteliali fa contrarre le cellule endoteliali inducendo fenomeni di vasopermeabilizzazione, quindi questo contatto che nell'infiammazione ha uno scopo ben preciso cioè quello di favorire la formazione dell'essudato, nella reazione allergica è esagerato al massimo perché non si tratta solo di un fenomeno locale come il fenomeno infiammatorio ma è un fenomeno diffuso un po' in tutto l'organismo, quindi si assisterà ad un'enorme produzione di istamina e quindi si assisterà ad un mutamento delle condizioni di permeabilità vasali non solo nel sito della reazione infiammatoria come avveniva nell'infiammazione acuta ma un po' ovunque nell'organismo.

Quindi in questi pazienti avremo un aumento del flusso ematico in più zone dell'organismo che appariranno iperemiche, arrossate, e avremo un aumento dell'extravazione, della permeabilità vasale in più zone dell'organismo che appariranno rosse, rilevate, gonfie, quindi con la presenza dei cosiddetti ponfi, che sono queste enormi bolle, piane, rosate che si diffondono su aree più o meno vaste dell'organismo, secondo la gravità dell'allergia.

Questo fenomeno si chiama orticaria, questa reazione si chiama reazione orticarioide ed è una manifestazione topica dell'anafilassi, cioè una manifestazione locale della reazione allergica.

Un'altra manifestazione topica è lo spasmo della glottide che è un edema nella zona della glottide che può provocare anche soffocamento.

Invece le manifestazioni atopiche, sono quelle date dal contatto di quest'enorme quantità di istamina prodotta dalla reazione allergica con i recettori H1 e quindi broncospasmo, con conseguenti problemi di asfissia, e spasmo in genere della muscolatura liscia, quindi si possono avere spasmi di altre regioni muscolari dell'organismo ed in principal modo del tubo digerente con conseguenti vomiti e diarree.

La complicanza maggiore, che può portare a morte l'individuo nel quale si manifesta l'anafilassi è lo shock anafilattico.

Lo shock è una brusca, improvvisa caduta della pressione arteriosa che si realizza perché c'è questa vasopermeabilizzazione generalizzata per la quale gran parte della volemia diminuisce, cioè la quantità di fluido che scorre, la parte fluida del sangue, quindi la quantità di acqua presente nel sangue diminuisce perché va fuori dal sangue, va negli spazi extravasali e quindi la pressione arteriosa diminuirà e si assisterà a questo quadro ipotensivo acuto gravissimo che prevede anche la ipoossigenazione di cellule, tessuti, ecc, perdita di coscienza, e poi vari fenomeni di acidosi metabolica ecc.

Abbiamo descritto il primo fenomeno, il primo tipo di reazione di ipersensibilità umorale o anticorpo-mediata o ritardata, quello che è mediato da questo tipo particolare di IgE che inducono la liberazione di enormi quantitativi di istamina causando tutte queste manifestazioni topiche e atopiche a carico di vari distretti e apparati sopra descritte.

Secondo tipo: il secondo tipo di ipersensibilità umorale o immediata è chiamata citopatica, dal greco citos = cellula e pathos = soffro, quindi che provoca sofferenza cellulare.

Da cosa è mediata questo tipo di reazione allergica? Dalle IgM ( grosse, pentameriche ), IgA ( secrete, presenti anche nella saliva ), IgG ( le più rappresentate ).

L'ipersensibilità citopatica è meno rara di quel che possiate pensare.

Può essere di 2 tipi: citotossica e citostimolante.

Citotossica che provoca morte delle cellule, citostimolante che ne provoca invece la proliferazione.

La più frequente è la citotossica.

Quali sono esempi di ipersensibilità citopatica di tipo citotossico? Sono per esempio tutte quelle reazioni che si instaurano nell'organismo quando una persona viene per fusa con sangue incompatibile con il suo, per errori trasfusionali, per incompatibilità del sistema ABO, per incompatibilità del sistema Rh.

Queste forme di ipersensibilità di tipo citopatico - citotossico esitano in anemie emolitiche, ovvero in quadri dati da una diminuzione del numero di globuli rossi circolanti ed essenzialmente delle funzionalità emoglobiniche dato da un aumento della distruzione eritrocitaria ovvero dei globuli rossi indotta dalla produzione di anticorpi di tipo IgM, IgA, IgG.

Quindi per riassumere siamo nell'ipersensibilità di secondo tipo ovvero la citopatica e siamo nel sottotipo della citotossicità.

Ad esempio, un signore con sangue di gruppo A Rh negativo riceve per un errore trasfusionale sangue B Rh positivo, questo signore formerà quindi degli anticorpi che sono IgM nella risposta primaria, poi ci possono essere anche interventi di IgG e IgA.

Questi anticorpi si legheranno specificamente agli antigeni di tipo A e all'antigene Rhesus presente sulla superficie dei globuli rossi trasfusi e si avrà una reazione antigene-anticorpo, si formerà l'immunocomplesso, ci sarà l'attivazione del complemento, l'attivazione dei linfociti T citotossici e la distruzione del globulo rosso improprio non considerato self, questo è un tipo di ipersensibilità di secondo tipo citotossica.

Lo stesso tipo di reazione può verificarsi anche contro i leucociti per incongruità del sistema HLA (human leucocyte antigen) codificato dal complesso maggiore di istocompatibilità.

Questi antigeni presenti sulla superficie dei leucociti possono indurre una reazione di tipo citotossico allo stesso modo degli antigeni ABO o Rh.

Non solo, ci possono essere antigeni espressi da piastrine che fanno la stessa cosa e anche da cellule endoteliali.

Quindi nel caso di leucociti avremo delle leucopenie. Quindi diminuzione del numero dei leucociti circolanti per distruzione degli stessi.

Le leucopenie danno di conseguenza diminuzione di tutti i meccanismi difensivi immunitari e questa persona sarà considerata immunodeficiente e si ammalerà di malattie infettive più spesso che una persona normale.

La distruzione delle piastrine provocherà malattie emorragiche che hanno una localizzazione più visibile sulla cute, ci sono delle macchiette rosso - violacee che prendono il nome di porpora.

quando misuriamo al paziente il numero delle piastrine vedremo che sono molto diminuite e pertanto sono chiamate porpore trombocitopeniche, da trombocito = piastrina e penico = mancanza, cioè da mancanza di piastrine.

Le reazioni di tipo allergico contro le cellule endoteliali provocheranno delle lesioni di continuo dell'endotelio perché quella cellula muore e allora provocherà fuoriuscita di sangue dai vasi sanguigni, e quindi di nuovo ci sarà questa porpora cioè questa malattia caratterizzata da macchiette rosso - violacee sulla pelle, però quando andiamo a misurare la quantità di piastrine a questo paziente saranno piastrine tutto sommato normali perché non ci sarà una grossa distruzione, piuttosto una perdita, ma non così grave da dare una diminuzione del numero di piastrine circolanti. Saremo allora orientati per la diagnosi verso una porpora vasculopatica o vasculitica cioè l'infiammazione su base immune allergica contro le cellule endoteliali.

Questo vi ha dato un quadro abbastanza preciso per quanto riguarda le reazioni di ipersensibilità immediata umorale di secondo tipo.

Se avete un anticorpo che si lega a un recettore per un fattore di crescita si avrà una stimolazione della crescita perché l'anticorpo si comporta come il fattore di crescita ovvero si lega al recettore e segnala attraverso il recettore alla cellula di proliferare.

Quindi, cosa succederà a questo tipo di contatto antigene - anticorpo? Una reazione di stimolazione della proliferazione cellulare e per questo motivo, questo tipo di ipersensibilità di secondo tipo, questo sottotipo viene detta citostimolante.

In quali organi, in quali cellule si realizza più frequentemente? A livello della tiroide, ed è alla base di molte tiroiditi, infiammazioni acute della tiroide su base disimmunitaria, quindi questo è un tipo di ipersensibilità in realtà abbastanza poco frequente.

Passiamo al terzo tipo di ipersensibilità che è quella da immuno - complessi che sono complessi antigene - anticorpo.

Quando è che si ha una forma di ipersensibilità da immunocomplessi? Quando vengono prodotti grossi quantitativi di complessi antigene - anticorpo cioè quando c'è tanto antigene, quando l'organismo è esposto a grossi quantitativi di antigene.

Ad esempio la febbre da fieno era una patologia molto frequente tra le popolazioni contadine che lavorando con il fieno respiravano grossi quantitativi di schegge di paglia, di fieno, di piume, di piccoli quantitativi di sterco animale, ecc.

Tutte queste sostanze mischiate alla polvere venivano introdotte nell'organismo, considerate come non - self, cioè non parte della nostra struttura fenotipica biologica e quindi venivano prodotti anticorpi di tipo IgM alla prima risposta e IgG alla seconda risposta che si attaccavano a questi immunogeni e facevano precipitare questi immunocomplessi negli alveoli polmonari dove venivano attaccati dagli altri mediatori chimici dell'infiammazione e davano esito ad alveoliti, infiammazioni acute del polmone.

Quindi questi individui sviluppavano proprio delle polmoniti diffuse che ad ogni nuovo contatto con il fieno si riacutizzavano fino a cronicizzare e a dare sintomo di insufficienza respiratoria.

Altro esempio: patologie del rene che prevedono una distruzione delle membrane glomerulari che, distrutte dal fenomeno infiammatorio, alterate nella loro struttura non sono più riconosciute come self dal nostro organismo e vengono quindi prodotti degli anticorpi che in un certo senso sono degli auto - anticorpi, cioè diretti contro nostri costituenti cellulari.

Questi grossi quantitativi di immunocomplessi tra frammento della membrana basale glomerulare e l'anticorpo si depositano al livello del glomerulo renale e lo ostruiscono provocando fenomeni di insufficienza renale.

Poi, cellule endoteliali che sono state danneggiate da vari patogeni circolanti nel sangue.

La cellula endoteliale cambia la sua composizione chimica, magari viene indotta l'espressione di qualcosa che non è normalmente presente nell'endotelio, ecco che si producono anticorpi contro questi costituenti delle cellule endoteliali ed immunocomplessi diretti, attaccatisi sulla superficie delle cellule endoteliali, di nuovo fenomeni infiammatori di tipo vasculitico che possono indurre o la morte delle cellule endoteliali ed in questo caso avremo vasculiti necrotizzanti o di nuovo porpora perché l'integrità del vaso sanguigno è persa e il sangue esce e forma delle microemorragie;

oppure, fenomeno opposto, potete avere produzione di fattori di crescita nel corso dell'infiammazione, proliferazione delle cellule endoteliali e comparsa sui vasi sanguigni di noduli, di specie di ammassi di carne dati da cellule endoteliali proliferanti che su vasi esposti facilmente raggiungibili o, specialmente nelle persone magre, possono essere evidenziati anche alla palpazione medica e compaiono come delle masserelle carnee rilevate che danno il nome al quadro morboso di panarterite nodosa, sono cioè noduli situati sulla superficie delle arterie.

Quindi tutti questi quadri: alveoliti, necropatie da immunocomplessi e panarteriti sono causati da forme di allergie, di ipersensibilità del terzo tipo, cioè dalla formazione di grossi quantitativi di immunocomplessi circolanti.

Questi tre tipi di ipersensibilità: anafilassi, citotossica e da immunocomplessi vi definiscono tutti i quadri di ipersensibilità innescabili dalla formazione di anticorpi, cioè ipersensibilità umorale o immediata.

Passiamo ora all'ipersensibilità cellulo - mediata che si estrinseca dopo parecchio tempo dall'esposizione all'antigene e quindi si chiama anche ipersensibilità ritardata.

Ne sono esempi le ipersensibilità da farmaci, da cosmetici, da gioielli finti, da cui si staccano particelle che penetrano nella cute, vengono fagocitate dalle cellule del Langerhans, cioè da queste antigen presentino cells (cellule presentanti l'antigene) della cute e vengono riesposte in associazione con il complesso maggiore di istocompatibilità di classe I e questa associazione provocherà l'attivazione dei linfociti T citotossici e innescherà un meccanismo di tipo infiammatorio che prevede il reclutamento di altri linfociti T citotossici, l'attivazione di altri macrofagi, insomma la formazione di una reazione infiammatoria topica, cioè solo locale e non generale, che è data da un accumulo di cellule immunocompetenti nell'area della lesione.

Assisterete quindi alla formazione di vari quadri istologici che possono essere di colore variabile, dal rosso al rosa... che sono dati da ammassi cellulari più o meno visibili, più o meno rilevati nell'area della lesione allergica di tipo cellulo - mediata.

Chiaramente riesposizione cronica a questi allergeni può aggravare il quadro e dare fenomeni di prurito, dolore, addirittura zone di necrosi cellulare nell'area dell'esposizione.

Quindi questo è un tipo di sensibilità cellulo - mediata, ritardata.

Questo fenomeno può essere indotto da vari contaminanti chimici, ad esempio olii, guanti in gomma contenenti lattice, talco che può dare esito sia a formazione di lesioni da dermatite da contatto quindi cellulo - mediata sia a formazione di granulomi.

Sono in aumento tutti i tipi di allergie, per spiegarlo ci sono varie teorie: la prima è di tipo ambientale e dice che siccome siamo sempre più esposti, con il raffinarsi della nostra società, a molecole molto lontane per costituzione chimica dalla natura, andiamo più facilmente incontro ad allergie, come succede per le allergie a carico dell'apparato respiratorio dovute al fatto di vivere in ambienti inquinati che infiammano le superfici dell'apparato respiratorio rendendole più suscettibili di allergie.

La seconda teoria si basa su un concetto culturale, ovvero noi siamo sempre più puliti e curiamo sempre più l'igiene e questo fa sì che siamo sempre meno esposti a immunogeni, per cui il nostro sistema immune o entra in depressione causando forme di immunodeficienza, o in iperattività, cioè il sistema immune è più suscettibile e propenso a indurre reazioni allergiche o autoimmuni, essendo un sistema poco allenato, in cui si moltiplicano le possibilità di errore.

Trattiamo ora l'autoimmunità che è la creazione di una reazione immune volta verso i costituenti del nostro organismo. E' una grave patologia che si instaura quando sono impediti o ingannati tutti i meccanismi di tolleranza immunitaria, che è la proprietà per la quale il nostro organismo non reagisce, né attraverso meccanismi di immunità umorale, né cellulo-mediata, contro il self.

I costituenti self fanno parte del nostro organismo e con questi le nostre cellule immuno-competenti sono venute a contatto durante la vita embrionale.

Quindi vi ho spiegato che i cloni dei linfociti T e B possibilmente reattivi con i nostri costituenti self, sono meleti o indeboliti durante la vita embrionale. Ecco che questa tolleranza immunitaria può essere ingannata con una serie di meccanismi. Anzitutto c'è il meccanismo della modificazione dei nostri determinanti antigenici self, cioè dei nostri determinanti propri. Tutto questo si può verificare

nel corso di infezioni da virali: il virus entra sintetizzando le sue proteine, modifica quelle della cellula ed espone le proprie, che si vanno a legare a determinanti della cellula, modificandoli e rendendoli suscettibili all'azione di anticorpi.

Lo stesso vale nell'intossicazione da una sostanza chimica: dopo aver assorbito la sostanza, una cellula cambia il proprio metabolismo ed invece di sintetizzare una proteina con una certa forma e struttura, ne sintetizza un'altra che non viene riconosciuta più come self.

Questo è il primo meccanismo.

Il secondo meccanismo è il dissequestro di antigeni segregati. Esistono alcune cellule del nostro organismo che sono segregate (cristallino, testicolo), sono messe in compartimenti non accessibili al sistema immunitario. Se queste barriere vengono superate questi antigeni vengono esposti al sistema immunitario che sviluppa la produzione di autoanticorpi contro questi antigeni self, che non sono riconosciuti come self, poiché i cloni di linfociti che prevedevano la loro distruzione non sono stati deleti durante la vita embrionale.

3° meccanismo: esistono alcuni patogeni essenzialmente di natura batterica, i quali sintetizzano delle proteine (es. lipopolisaccaride - LPS), che possono funzionare da carrier, da proteine trasportatrici di antigeni self, nostri antigeni che non erano stati in grado di indurre una reazione immunitaria e quindi di eliminare i linfociti B e T nella vita embrionale, perché erano degli apteri, cioè di peso molecolare così basso da non essere in grado di indurre una risposta immunitaria e che lo sono solo quando coniugati con proteine carrier. Ecco che allora le proteine sintetizzate da alcuni batteri, specialmente Gram negativi, possono fungere da carrier per le nostre proteine self e far indurre una reazione anticorpale contro i nostri costituenti self.

Ancora un altro meccanismo: ci sono dei virus e dei patogeni che inducono in genere una grossa espressione di antigeni MHC2, cioè del complesso maggiore di istocompatibilità di tipo 2. A seguito di questa attivazione operata dai virus, si verifica sulle cellule una iperespressione patologica di MHC2, che determina una attivazione dei linfociti T helper CD4 positivi, i quali favoriscono una risposta anticorpo mediata di tipo autoimmunitario.

L'ultimo meccanismo di induzione di autoimmunità si verifica quando c'è una inibizione dei linfociti T suppressor, che erano quelli che spengono la risposta immunitaria. A causa di alcune patologie congenite o acquisite si riscontra una riduzione dei T suppressor ed è così che la reazione immunitaria non viene mai interrotta e, a lungo andare, si può evolvere in una risposta immune anche contro i costituenti self. Infine qualche autore parla di iperproduzione di interleuchina 2 (IL-2), che stimola i linfociti T e li rende capaci di distruggere i nostri costituenti self, ma questo nell'uomo non è stato ancora provato.

Quando si parla di una malattia autoimmune? Quando ci sono anticorpi contro i costituenti di un determinato organo o tessuto, quando questi anticorpi siano evidenziati in quel determinato organo e tessuto, e quando a seguito del contatto anticorpo - struttura self ci sia stata distruzione della struttura self, comparsa di quadri di sofferenza cellulare tissutale e di organo.

Ci sono malattie autoimmuni di tipo diffuso e localizzato o organo specifiche se sono a carico di un organo, come le tiroiditi autoimmuni, le panencefaliti autoimmuni, molte gastriti atrofiche, malattie del surrene.

Nelle malattie autoimmuni localizzate si realizza la produzione di autoanticorpi contro costituenti di un determinato organo e solo di quello.

Nelle malattie autoimmuni diffuse l'autoanticorpo è diretto contro un costituente presente un po' in tutto l'organismo, possono allora essere molecole della matrice extracellulare, o componenti della cellula stessa come il DNA come avviene nel lupus eritematoso sistemico.

Questa grave malattia autoimmune prevede comparsa di anticorpi antinuclei che penetrano nel nucleo della cellula e lo distruggono provocandone la morte e prevede una lenta e progressiva distruzione di cellule e tessuti a periodi alterni ma alla fine porta alla distruzione e inattivazione di organi vitali.

Un'altra malattia autoimmune è la miastenia gravis che è a carico delle giunzioni neuromuscolari del tessuto muscolare e porta ad un'ingravescente incapacità contrattile del muscolo (miastenia = debolezza muscolare).

Molte malattie autoimmuni sono su base ereditaria, la maggior parte sono acquisite, c'è una predisposizione, sono più frequenti nelle donne giovani per un'esagerata reattività immunologica.

**PATOLOGIA      LEZIONE 15**

Oggi parliamo di patologie date da una deficienza, da una mancata o carente risposta del sistema immunitario.

Queste patologie sono chiamate immunodeficienze.

Le immunodeficienze sono meno rare di quello che si pensi e sono molto gravi, sono distinguibili essenzialmente in 2 tipi: le immunodeficienze primarie e secondarie.

Le primarie sono quelle in cui l'immunodeficienza costituisce il quadro clinico di per se stesso, la secondaria è invece quella in cui il quadro clinico dell'immunodeficienza è secondario ad un'altra patologia.

Parliamo delle immunodeficienze primari.

Le immunodeficienze primarie possono essere a carico dei linfociti, dei fagociti o del sistema del complemento. Le immunodeficienze primarie a carico dei linfociti possono essere a carico dei linfociti B, T, o di entrambe le popolazioni linfocitarie.

Cominciamo a parlare di quelle a carico di tutte e due le popolazioni e che vengono chiamate immunodeficienze gravi combinate o severe combined immunodeficiency (SCID), la maggior parte di esse sono congenite ereditarie date da difetti genetici ereditati sia attraverso il cromosoma sessuale X, quindi ereditate quasi esclusivamente dalla madre dai maschi, sia attraverso gli altri cromosomi e distribuite quindi equamente tra maschi e femmine e possono essere malattie caratterizzate da carenza totale dei precursori della serie bianca.

Sapete che nel midollo osseo durante lo sviluppo, l'emopoiesi delle cellule del sangue c'è un precursore comune di tutte le cellule della serie bianca, quindi queste patologie gravissime saranno caratterizzate da una totale assenza di linfociti ma anche di granulociti ed eventualmente nelle più gravi anche di monociti.

Queste forme sono incompatibili con la vita e i bambini muoiono nei primissimi tempi dopo la nascita di malattie infettive molto gravi, anche qualsiasi microrganismo, anche il più innocuo per noi tipo l'E.coli, che è un batterio commensale, o tipo la candida che è un fungo tenuto perfettamente a bada da un sistema immune efficiente, diventa in questi casi un microrganismo altamente patogeno, questi bambini si ammalano di malattie anche funginee, si ricoprono di macchie biancastre da candida albicans e muoiono a pochi giorni dalla nascita.

Ci sono poi delle SCID che prevedono una ipoprodotto di linfociti, quindi sono a carico del precursore della serie linfoide, quindi dei linfociti e in questo caso si ha una ipoprodotto o una mancata produzione di linfociti.

L'assenza di linfociti è incompatibile con la vita, una ridotta produzione è incompatibile con una sopravvivenza fino a circa 20, 25 anni ma questi individui sono soggetti alle più svariate malattie infettive e una malattia esantematica tipo una varicella, un morbillo in questi soggetti ha le evoluzioni più gravi possibili e tutte le complicanze immaginabili.

Ci sono poi delle patologie che riguardano solo i linfociti B, la più grave è quella che va sotto il nome di sindrome di Bruton che è una malattia genetica ereditata dai maschi dal cromosoma X materno, è quindi presente solo in soggetti di sesso maschile.

E' una malattia data dalla carenza di un enzima della famiglia delle tirosin kinasi la quale carenza si estrinseca nel fatto che i linfociti 3D cioè quei linfociti immaturi che sono IgM positivi e negativi per tutte le altre immunoglobuline di superficie non riescono a differenziarsi in linfociti B maturi.

Vedrete che in questi ragazzi ci sono linfociti B in numero normale nel midollo osseo, cioè nel midollo osseo dove ci sono solamente i 3D i linfociti sono normali, invece nei linfonodi, nelle tonsille, nel sangue periferico, non ci sono linfociti B e i livelli di immunoglobuline sono talmente bassi da non essere evidenziabili con le normali tecniche.

I ragazzi si ammaleranno frequentemente di malattie infettive, hanno una debole risposta immunitaria contro le malattie infettive, e se fate tutti i test immunitari che si basano sulla funzionalità dei linfociti T più che B, vedrete che questi rispondono normalmente e cominciate a sospettare questa malattia, rispondono normalmente perché il numero e la funzionalità dei linfociti T è normale e pure la funzionalità delle cellule NK cioè quei linfociti non B non T, le natural killer, è normale.

Non ci sono cure, la speranza è la terapia genetica, inoculando il gene che codifica per questa tirosin kinasi, come è stato già sperimentato nel topo.

Ci sono poi altre forme di immunodeficienza da malfunzione di linfociti B che vanno sotto il nome di A - gamma - globulinemie perché sono caratterizzate da un basso numero di gamma globulina, cioè di immunoglobuline nel siero.

Queste malattie possono essere su base genetica ereditaria e non, mentre le prime si realizzano fin dalla nascita, le seconde possono realizzarsi tra la seconda e la quarta decade di vita, in un'età compresa tra i 20 e i 40 anni, non sono imputabili con certezza ad alterazioni geniche perché tutte le indagini geniche effettuate sul DNA di questi pazienti hanno dimostrato che i geni che codificano per molecole coinvolte nella maturazione e nella funzionalità dei linfociti B sono perfettamente normali.

Si è visto che questi soggetti che sviluppano A - gamma - globulinemie nella seconda, terza o quarta decade della vita lo fanno nei tempi immediatamente precedenti allo sviluppo di leucemie o linfomi, o patologie autoimmuni, si sospetta quindi che si tratti di un sintomo precoce della comparsa di queste malattie neoplastiche o autoimmunitarie.

Un'ultima forma di A - gamma - globulinemia è quella che si riscontra in soggetti che per malattie dell'ipofisi hanno una iposecrezione di ormone somatotropo, quindi sono quei soggetti che nei casi più benevoli hanno un ritardato accrescimento corporeo ovvero quei soggetti che vanno incontro a quelle sindromi cliniche che vanno sotto il nome di pubertà tardiva, cioè che sviluppano caratteri sessuali secondari dopo i 15 anni, oppure nei casi più gravi c'è una ipofunzione totale dell'ormone somatotropo e quindi nanismo.

Sono abbastanza frequenti anche le immunodeficienze primarie date da difetti dei linfociti T.

La più grave è la sindrome di De George che è una malattia congenita non su base ereditaria ma imputabile ad un errore nello sviluppo embrionale che consiste nella mancanza totale del timo e delle paratiroidi. I soggetti non avranno linfociti T, non avranno la differenziazione dei linfociti T e quindi ci sarà una grave compromissione dell'immunità mancando tutte le funzioni dei linfociti T, la funzione helper, quindi la produzione di anticorpi da parte dei linfociti B sarà diminuita, la funzione citotossica sarà diminuita, come la funzione suppressor.

Questi individui avranno quindi da una parte una mancata risposta immunitaria verso la maggior parte degli antigeni, dall'altra la possibilità di sviluppare malattie autoimmuni perché uno dei meccanismi di sviluppo è anche una carente funzione T suppressor.

Poi non avendo le paratiroidi avranno turbe della contrazione muscolare imputabili all'errato metabolismo del calcio, quindi avranno tetania, cioè contrazioni tetaniche della muscolatura striata scheletrica.

Un altro quadro di immunodeficienza primaria da carenza di linfociti T è quella che si instaura nel timoma che è un tumore del timo, il timo affetto da questo tipo di tumore non funziona e causa un mal differenziamento delle popolazioni linfocitarie T.

Parliamo ora delle immunodeficienze primarie associate ad un difetto di funzionamento dei fagociti. Ci sono malattie che prevedono una deficiente chemiotassi, capacità chemiotattica dei fagociti, queste persone che sono affette da una malattia chiamata sindrome di Giobbe, è rara, data da difetti del citoscheletro dei fagociti, su base genetica, i quali difetti prevedono che i fagociti si muovono male e la chemiotassi sia ostacolata.

Altro tipo di immunodeficienza secondaria è quella che si instaura in quadri morbosi che prevedano una diminuzione, una carenza di proteine perché come sapete le proteine sono i mattoni che costituiscono le cellule, se avete pochi mattoni avete poche cellule, e i linfociti, che sono tra le cellule a vita più breve che sono soggette a maggiore rinnovamento sono quelle che risentiranno di più di questa carenza di mattoni, è chiaro che per un neurone, che è perenne, questo non è così importante.

Quali malattie causano perdita di proteine? Sono per esempio le ustioni, che prevedono la perdita di grossi quantitativi di plasma dove ci sono molte proteine.

Sono le sindromi del mal assorbimento, cioè quelle patologie del tubo gastroenterico per cui tutti i principi contenuti negli alimenti vengono poco assorbiti perché l'epitelio che riveste il tubo gastroenterico è alterato, non funziona bene.

Anche per cattiva, carente alimentazione, possono instaurarsi sindromi da immunodeficienza secondaria.

Terzo nelle malattie renali, delle necropatie che prevedono una proteinuria cioè una perdita notevole di proteina attraverso l'urina perché è persa la capacità filtrante e riassorbente del rene.

Altre sindromi da immunodeficienza secondaria sono quelle di origine iatrogena, cioè causate dal medico.

Quali sono gli interventi medici che possono causare immunodeficienza?

Anzitutto l'utilizzo di radiazioni ionizzanti usate sia per scopo diagnostico, che è però difficile che causino immunodeficienze, o a scopo terapeutico, sapete che la radioterapia viene utilizzata per la terapia di patologie di natura oncologica, possono portare allo sviluppo di immunodeficienze secondarie perché le radiazioni X uccidono i precursori linfopoietici del midollo osseo.

Lo stesso accade quando si utilizzano certi tipi di farmaci, da una parte ci sono farmaci immunosoppressivi usati in caso di malattie autoimmuni o in caso il soggetto abbia ricevuto un trapianto; oppure ci sono farmaci citostatici, citotossici che sono utilizzati nella terapia dei tumori.

E' vero che questi chemioterapici antineoplastici agiscono contro le cellule tumorali ma di solito agiscono contro tutte le popolazioni cellulari ad elevato rinnovamento, quindi le cellule di annessi cutanei, quindi perdita di capelli e di peli in genere, e succede lo stesso nel sangue in cui i linfociti diminuiscono notevolmente di numero, tanto che l'oncologo controlla sempre il numero di linfociti circolanti e quando vede che diminuiscono troppo sospende la terapia altrimenti questi soggetti possono ammalarsi di malattie infettive che aggraverebbero il decorso della neoplasia.

Altri farmaci sono alcuni tipi di antibiotici, per esempio le rifampicine, le ciclosporine, che hanno una azione mielotossica, cioè sono tossici per il midollo osseo se presi in grossi quantitativi, per periodi prolungati.

Ultima categoria di agenti in grado di indurre immunodeficienze sono i virus, che possono farlo con vari meccanismi.

Alcuni virus, come quello del morbillo, dell'epatite, gli herpes virus come quello causa della mononucleosi infettiva, alcuni virus influenzali e i poliovirus, sono in grado di indurre immunodeficienza, perché inducono la produzione di citokine immunosoppressive, abbassano la reazione immunitaria e rendono il paziente immunodeficiente con aggravamento del decorso della malattia infettiva.

Un altro meccanismo è quello per cui i virus espongono i propri antigeni in associazione con gli antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità di classe I e quindi indurre l'accorsa di linfociti citotossici che uccidono la cellula immune infetta e allora il numero delle cellule immuni cala drasticamente ed ecco che ci sono quadri di immunodeficienza.

Ultimo e più popolare tipo di virus che causa immunodeficienza è lo human immunodeficiency virus (HIV).

## IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA di ORIGINE VIRALE

Le **Immunodeficienze acquisite di origine virale** sono quelle scatenate da **Virus**. Una tra tutte è l'**AIDS** ( Acquired ImmunoDeficiency Syndrome ) o **Sindrome di Immunodeficienza Acquisita**. Questa è data da un **Deficit Numerico e soprattutto Funzionale dei Linfociti CD4+** e quindi dei **Linfociti Helper** che hanno la funzione di **Innescare la Risposta Umorale**, a seguito del contatto con l'antigene presentato dalle cellule presentanti l'antigene, che sono essenzialmente **Macrofagi** in associazione con le molecole di **Classe II del Complesso Maggiore di Istocompatibilità**.

L'AIDS è imputabile all'azione di un virus detto **HIV** ( Human Immodeficiency Virus ) che è un **Virus a RNA** ( il patrimonio genico è costituito da RNA ) e per questo è chiamato "Retrovirus" perché nei processi replicativi, che si hanno a danno della cellula ospite, il suo genoma deve essere convertito in DNA ad opera di un enzima chiamato **Trascrittasi Inversa**.

L'HIV fa parte della famiglia dei **Lentivirus**, che sono di solito associati a **patologie neuro - degenerative** ( cioè a quadri morbosi a carico generalmente del sistema Nervoso Centrale ) e prevedono un deterioramento delle Strutture neuronali. Oltre a ciò, esso è anche ( e soprattutto ) capace di attaccare cellule immunocompetenti causando così **Patologie Immunodeficitarie**.

L'origine del HIV è ancora molto discussa. Si è visto infatti che esso ha molte **Somiglianze Strutturali** con altri **Lentivirus** causanti **immunodeficienze nei primati non umani** ( scimmie ), ma non hanno alcuna relazione con quelli che infettano altre speci quali roditori, uccelli, insetti ecc. Studi genetici hanno visto infatti come l'HIV sia abbastanza simile al **SIV** ( Simian Immunodeficiency Virus ) e cioè il virus dell'immunodeficienza della scimmia che riconosce una variante presente nei **Macachi**, una presente nelle **Scimmie Verdi africane** ( dette African Green Monkeys ) e un'altra variante che infettano gli **Scimpanzé**.

Ci sono due tipi di HIV:

- **HIV di Tipo 1** : E' il più diffuso in tutto il mondo ed è stato il primo ad essere stato identificato;
- **HIV di Tipo 2** : E' un po' più raro ed è stato identificato dopo qualche anno. E' presente essenzialmente in alcune regioni africane.

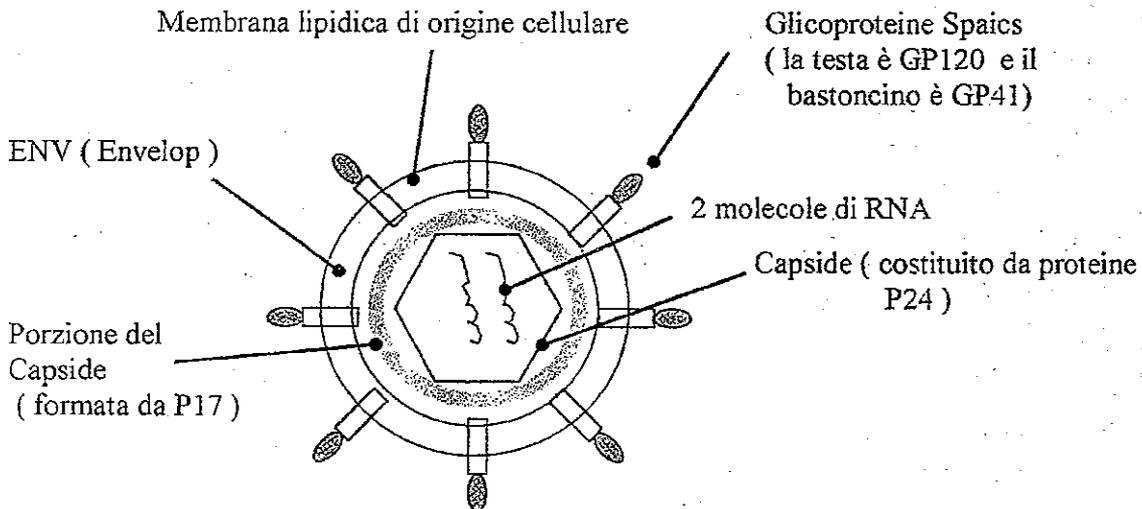
In particolare, osservando la sequenza genica, si è visto come il **SIV** che infetta le **Scimmie Verdi africane** sia molto **simile alla variante di tipo 2**. Ciò ha permesso di formulare un'ipotesi sulla "nascita" del HIV.

Non più tardi di un paio di secoli fa ( mentre in Europa si assisteva a fenomeni storici come la Rivoluzione Francese, l'Illuminismo ecc. ) gli africani mangiavano le **Scimmie Verdi** crude, le quali, però, erano infette da questo virus. L'uomo si contagiava, ma non si ammalava ( questo virus

non è patogeno per l'uomo ). Però fenomeni di **Ricombinazione Genica** con altri **Retrovirus Endogeni** ( virus presenti normalmente in molte delle nostre cellule e quindi che non causano malattia ) hanno dato **origine al HIV 2**. Questo è stato trasmesso tra i vari individui, portando così all'insorgenza del HIV di tipo 1.

Uno dei problemi principali che si pone all'attenzione di medici e dei ricercatori è quello che l'HIV è un virus che ( come quello influenzale ) è **Dotato di un Elevata Variabilità Genetica** e quindi che cambia ( almeno in certe porzioni ) continuamente il patrimonio genetico. Di conseguenza diventa molto difficile fare un vaccino contro tale virus.

Il Virus dell'HIV ha la seguente forma:



Quindi l'HIV presenta delle particolari **Glicoproteine** dette **Spaics** che sono delle specie di ancore che gli permettono di ancorarsi alla cellula ospite. Sul doppio strato di molecole lipidiche, di origine cellulare, sono presenti delle **Glicoproteine** che hanno **Origine**, anche esse, **da cellule che il virus aveva infettato** in precedenza. Sono presenti anche delle **Proteine Virali** codificate dal genoma del virus stesso. Tutti questi elementi costituiscono un **Involucro Esterno** detto **ENV** ( da Envelop = Busta ). All'interno di questo involucro rotondeggiante è presente un ulteriore involucro di forma icosaedrica che è costituito totalmente da proteine e prende il nome di **Capside**. All'interno di esso ci sono **Due molecole di RNA** alle quali sono legati vari enzimi.

Le molecole di RNA sono composte da una successione di geni che è abbastanza costante a quella presente nella maggior parte dei retrovirus umani.

Tale sequenza risulta:

LTR	GAG	POL	ENV	LTR
-----	-----	-----	-----	-----

La porzione **LTR** ( Long Terminal Repeting Sequence ) corrisponde a lunghe sequenze ripetute diverse volte. In essa sono contenuti i **Siti di Iniziazione e di Terminazione della trascrizione genetica**; La porzione **GAG** riguarda quei geni che codificano per le **Proteine del Capside Virale** cioè della struttura proteica che racchiude le molecole di RNA. In realtà questo gene codifica per una grossa proteina che nel corso della maturazione del virus viene divisa, ad opera di proteasi, in proteine più piccole che sono la **P24, la P17 e la P9** ( i numeri indicano il loro peso molecolare ). Il **POL** codifica per una grossa proteina che contiene nel suo interno altre tre proteine: una **Endonucleasi, una Trascrittasi Inversa e un'Integrasi**. Quando si attiva la trascrizione del virus la grossa proteina viene tagliata nelle tre parti. La **Trascrittasi Inversa ricopia l'RNA** del virus in **DNA** che generalmente si va **ad integrare**, tramite l'**Integrasi**, nel **DNA della cellula ospite**. Talvolta questo DNA può rimanere nella cellula infettata senza integrarsi subito. In questi casi l'integrazione avverrà durante la replicazione della cellula ospite. C'è infine la porzione **ENV** che codifica per le **Proteine presenti nell'involucro più esterno** del virus ( le proteine di origine virale dell'Envelop ). Queste sono sintetizzate all'inizio sotto forma di un **Precursore**, che è una grossa glicoproteina chiamata **GP160**. Nel corso della maturazione del virus essa è scissa in due proteine: una è la **GP120** ( **Principale costituente delle Spaics** ed è quella che lega specificamente il **recettore CD4+** della superficie dei Linfociti T Helper ), e l'altra è la **GP41**.

Oltre a questi **GENI STRUTTURALI** che codificano per proteine che fanno parte della **struttura** del virus ci sono anche dei **GENI REGOLATORI**. Questi ultimi **regolano la trascrizione** del virus HIV 1. Tra essi abbiamo: il gene **TAT** ( Trans AcTivator protein ) composto da **Due Esoni** : uno posto tra LTR e GAG e l'altro che precede ENV. Nel loro insieme danno origine ad un prodotto che va a colpire dei siti di iniziazione della trascrizione del virus posti nella zona LTR. L'attacco del TAT al LTR **Innesca la trascrizione e la replicazione** del virus. Questa proteina è assolutamente indispensabile per la replicazione virale ( è per questo che gruppi di ricerca si stanno focalizzando sul creare un vaccino diretto verso questa proteina affinché gli anticorpi riescano a bloccare l'inizio della replicazione.

Il secondo gene regolatore è il **REV** e codifica per una proteina che si **lega ai trascritti virali e ne aumenta la stabilità**. Ultimo gene regolatore è il **NEF** ( Negative Element Functon ) chiamato così perché all'inizio si pensava che avesse la funzione di **regolare negativamente la trascrizione** del virus. Ora però si è scoperto che non è così. Anzi **Amplifica** certi fenomeni ( di trasduzione del

segnale ) che derivano dal contatto delle proteine GP120 del virus con i recettori CD4 del Linfocita T Helper.

Ci sono poi dei *GENI ACCESSORI* che **Migliorano la vita del virus** ( pur non essendo dispensabili ). Tra essi abbiamo il *VIF* ( Variant Infettivity Factor ) che ha la funzione di codificare per una proteina che **Aumenta la pericolosità e l'infettività** del virus; si ha poi il *VPR* che produce una proteina la quale **Velocizza i tempi di replicazione** del virus; infine c'è il *VPU* che sintetizza una proteina che **Velocizza il processo di rilascio delle particelle virali** da parte delle cellule infettate ( funziona come un carrello che porta fuori il virus dalle cellule ). L'assenza di questa ultima proteina rende i virus meno patogeni.

La sua **Complessa organizzazione genetica** lo rende particolarmente temibile e adattabile alle varie condizioni che l'organismo gli oppone.

L'HIV è un **Virus Debole** come tutti i virus a RNA ( sopravvive per pochissimo tempo nell'ambiente esterno ). E' degradato in breve tempo da RNAsi, enzimi che si trovano dovunque nell'ambiente esterno e che hanno la funzione di distruggere tutti gli RNA eventualmente presenti nell'ambiente.

Si contagia solo quando presente in *Fluidi Biologici*. Quello principale ( che contiene la maggiore quantità di virus ) è il *Sangue*. Quindi il contagio di HIV può presentarsi in persone che abbiano subito **trasfusione** ( ad esempio negli anni '80 vi erano state vere e proprie stragi fra gli emofiliaci ). Un'altra modalità è quella a cui vanno incontro molti operatori sanitari **maneggiando** sangue di pazienti infetti ( basta anche una goccia di sangue che penetri in una superficie non integra della cute ) o **strumenti chirurgici infetti**. Questo tipo di diffusione è chiamato **Iatrogeno** in cui è lo stesso medico o operatore sanitario che innesca la diffusione. Questa modalità è comunque del tutto analoga a quella che si verificò all'inizio dell'epidemia del virus, soprattutto tra tossicodipendenti che usavano le stesse siringhe contagiandosi gli uni con gli altri. Non sono stati infrequenti neanche casi di persone **punte accidentalmente** con siringhe infette ( operatori sanitari che cercavano di incappucciare l'ago o bambini che giocavano in prati dove erano state lasciate siringhe " usate " ).

Il virus in queste condizioni ( ad esempio all'interno della siringa ) può **vivere qualche ora** ( da 2 a 6 ore ) a seconda dell'Umidità, della **Temperatura** e della presenza dei **Raggi solari** nell'ambiente. Nelle siringhe poi è sempre contenuta qualche goccia di sangue nella quale sono sempre contenuti dei linfociti infetti nei quali il virus si riesce a replicare e a stare benissimo anche a di fuori dell'organismo umano.

Altri liquidi biologici sono il *Liquido Seminale* maschile e il *Liquido Vaginale* della donna. Tutti e due possono trasmettersi il virus in quanto in entrambi i liquidi sono anche presenti linfociti CD4 che possono essere infetti ( AIDS può essere trasmessa infatti anche per via sessuale ).

Per gli altri si può dire che, particelle virali sono state trovate un po' in tutti i fluidi biologici dalle *Urine* al *Sudore* alla *Saliva* e alle *Lacrime*. In essi però, la **quantità di particelle virali** è talmente

**bassa** che, al momento, numerosi studi fatti in laboratorio sono stati in grado di dimostrare che **Non infettano le cellule.**

Il virus penetra ( attraverso una delle modalità sopra elencate ) nell'organismo facilitato anche dalla presenza di una **Cute non integra** ( causate da piccolissime ferite o malattie cutanee come Psoriasi ). Una facilitazione si verifica anche a livello delle **Mucose** tra le quali quelle del cavo orale e non solo. Una volta entrato nell'organismo, tramite le **Spaics** va a **colpire i recettori CD4** presenti nei **Linfociti T Helper**. Ma questo non è l'unico recettore a cui si possono legare. Ci sono ad esempio delle molecole, sui **Monocito – Macrofagi** che sono in grado di funzionare come **recettori a minore affinità** ( meno potenti ed efficaci del CD4 ). Quindi l'HIV può infettare anche cellule di tipo monocito – macrofagico, cellule Dendritiche, cellule del Kupfer ecc. Si pensa che queste cellule riescano ad infettarsi a causa della loro funzione da fagociti professionali. Contro questa ipotesi, però, c'è il fatto che comunque il virus **non è in grado di infettare i fagociti di tipo Neutrofilo** ( nel loro interno non ha un ciclo vitale completo ).

Una volta all'interno della cellula il virus **perde l'involucro esterno glicoproteico** ( che resta attaccato alla membrana cellulare ), viene attaccato da proteasi presenti nel citoplasma della cellula ospite e così viene messo a nudo il filamento di RNA. Questo viene **Convertito in DNA** ad opera della **Trascrittasi Inversa**, codificata dal gene POL e tale DNA può restare episomico fino a che la cellula non è indotta a replicare. **Quindi il virus per integrarsi ha bisogno che la cellula sia in fase attiva di replicazione.** E' per questo, infatti che l'infezione da HIV per manifestarsi ha bisogno di alcuni aiutanti. Essi sono **Fattori che inducono le cellule ospiti a proliferare** e quindi molecole indotte nella reazione immunitaria ( come l'**Interleuchina 2** ). Ciò ci fa capire come molte volte un individuo si ammala di AIDS dopo una seconda stimolazione immunitaria causata da un qualsiasi altro antigene. Questa produce Interleuchina 2 che fa **Replicare il Linfocita T infetto** e di conseguenza il **DNA**, che deriva dalla conversione del RNA virale, **viene integrato nel patrimonio della cellula ospite** ad opera dell'enzima chiamato Integrasi. Altri fattori che favoriscono la replicazione del virus sono delle **Citochine Infiammatorie** come l'**Interleuchina 1**, il **TNF** e l'**Interferone Gamma**. Esse, prodotte nel corso di una qualsiasi reazione infiammatoria o immunitaria agiscono direttamente sulle sequenze NFkB cioè dei siti trascrizionali presenti nel LTR attivando la trascrizione del virus stesso. Meccanismi analoghi possono essere causati da altri virus che infettano molto spesso i soggetti a rischio per HIV ( persone che fanno uso di droghe per via parenterale, o persone omosessuali e bisessuali ecc.). Infatti, essi a causa dei loro " comportamenti promiscui " si ammalano frequentemente di altre infezioni ( trasmessi per via sessuale ) come virus epatici o citomegalovirus, Herpes virus ecc. Essi sono **in grado di attivare la trascrizione dell'HIV mentre attivano la loro stessa trascrizione** ( i promotori per la loro trascrizione possono funzionare da promotori anche per l'HIV ). E' stato visto anche che i **Raggi Lontano Ultravioletti** possono, con tutti i meccanismi di danno al DNA soprattutto a livello delle timine, provocare un'alterazione genetica tale da innescare, tramite ai fenomeni riparativi, la replicazione del HIV.

Quando inizia a replicare il virus raggiunge, all'interno della cellula, un numero discreto di copie; dopo di ciò si fonde con la Membrana Plasmatica della Cellula, viene portato al di fuori di essa con un fenomeno detto Budding (specie di escitosi) e viene Rilasciato nell'Ambiente Esterno tutto rivestito dall'involucro glicoproteico, una parte del quale è di derivazione della membrana cellulare. Il virus va quindi ad infettare altri Linfociti CD4 e altri monociti – macrofagi spandendosi in tutto l'organismo.

Il **DECORSO CLINICO** dell'AIDS è stato diviso in varie fasi che sono **standardizzate** per tutte le forme della malattia. Esse sono essenzialmente Quattro:

- **Infezione Acuta** : È la fase che si Innesca ( i sintomi appaiono ) al passare di 1 o 2 mesi dall'infezione con il virus. Questi pazienti iniziano ad avere una **Manifestazione tipo Mononucleosi** ma molto più lieve. I sintomi sono una **Febbre di modesta entità** ( non superiore ai 38° C ), un **rigonfiamento** generalizzato delle stazioni **linfonodali** e delle **manifestazioni cutanee** di tipo orticarioide. Questa manifestazione che di solito non dura più di **una settimana** si accompagna dall'**Aumento della Viremia** e cioè della quantità di virus che si riscontra nel sangue dei soggetti infetti e dalla presenza in circolo di alcuni **Antigeni Virali** quali la **P24** ( costituente del Capside ) e la **GP120** ( che costituisce parte dell'ENV ). Si instaura poi una **Risposta immune** contro il virus, la quale è sufficiente a **far sparire** il virus dal sangue periferico. Il virus però non è scomparso perché la reazione immunitaria non è sufficiente a proteggere l'organismo da esso, il quale è nascosto all'interno dei linfociti T presenti nelle **Stazioni Linfonodali**. All'interno di questi esso si **replica, infetta i linfociti vicini**, i macrofagi endoteliali dei seni linfatici e attraverso di essi si continua a diffondere nell'organismo con una **lentissima evoluzione**;
- **Latenza Virale** : Inizia con la replicazione del virus tra i linfociti vicini. Ha una durata variabile tra i 2 e i 6 anni ( in media 4 anni ) che dipende dalla persona, di luoghi di vita e dall'attenzione e dall'informazione. In questo periodo il **paziente è totalmente asintomatico**, ma si assiste ad un **lento e graduale deterioramento dei linfociti T** sia nel numero che nelle funzioni immunitarie. Questo periodo è detto anche **Periodo Finestra** ed è particolarmente pericoloso perché non è evidenziabile l'infezione;
- **Linfadenopatia Persistente Generalizzata** : Segue al periodo di latenza; in essa sono evidenti dei **rigonfiamenti di tutti i linfonodi**, che diventano anche un po' dolenti. All'interno dei Linfonodi sono presenti dei **Linfociti T immaturi**, proveniente dal midollo osseo, accorsi per compensare le perdite dei linfociti avute a causa del virus stesso. Inizia comunque a diminuire il numero dei globuli bianchi circolanti ( per quello che riguarda i linfociti T, il cui normale rapporto tra i CD4 e i CD8 è normalmente è di 2 : 1, risulta essere invertito). La persona, in questa fase inizia a **manifestare tutti i difetti dell'immunità**.

Il virus è quindi **Causa di Immunodeficienza** perché innanzi tutto, attraverso infezione diretta, **uccide i Linfociti CD4+** ( replicandosi all'interno e uscendo da essi ne provoca la morte ) essendo un **Virus di Tipo Litico** ( provoca la lisi della cellula ospite ). Questo dato di immunodeficienza da lisi cellulare operata direttamente dal virus, si scontra un po' con il fatto che in realtà i linfociti CD4+ veramente infettati dal virus sono pochi.

La severa immunodeficienza è dovuta ad altri **MECCANISMI ACCESSORI** che si verificano nel corso dell'infezione virale. Questi sono ad esempio la **Lisi dei linfociti CD4** operata dai linfociti **Citotossici e dalle cellule NK**. Infatti il Citotossico agisce con un **meccanismo MHC I dipendente**, e quindi, per essere attivato, è sufficiente che il **Linfocita T Helper** infettato presenti sulla sua superficie la componente virale in associazione con la **MHC I** ( il linfocita T presenta antigeni associati solo alle **MHC I** ). Il virus, però, può anche essere fagocitato da un **monocito – macrofago** che lo digerisce, presentandolo poi associato alle **MHC di tipo II**. In questi casi si ha il **Mascheramento del linfocita**. Infatti il Linfocita T Helper, attirato in questa zona si lega alle proteine virali. Poiché gli antigeni virali sono molto grandi, vengono coperti tutti gli altri siti, che dovrebbero essere impiegati nella risposta immunitaria, e ciò deteriora il funzionamento del linfocita stesso.

Il terzo meccanismo è di tipo **Apoptotico**. In esso alcune proteine del virus, quando colpiscono i Linfociti T ne provocano la morte. Si è visto ad esempio che la **GP120** andando a legarsi sulla superficie del **CD4** induce una serie di segnali all'interno della cellula che provoca l'**attivazione di tutti quegli enzimi** tipo Gaspasi che inducono la **morte del linfocita T** stesso.

Infine i Linfociti T Helper infettati producono delle **Citochine Immuno Soppresive** come il **TGF Beta** che va a colpire i CD4 “ sani “ e li inibisce, abbassando così ulteriormente lo stato di immunocompetenza dell'individuo.

Oltre ad una diminuzione del numero c'è quindi una **Diminuzione funzionale**. Infatti se si provano a far reagire i linfociti T con tutti i vari induttori di risposta immunitaria dell'HIV si può notare che essi sono molto più pigri. Questo anche perché il virus ha la capacità di produrre **Sincizi** e cioè aggregati di questi CD4. Ciò è dovuto al fatto che le cellule esprimano delle proteine di origine virali che mediano l'adesione dei linfociti gli uni agli altri. Queste cellule adese non sono in realtà in grado di indurre una risposta immunitaria efficiente;

□ **Fase dell'AIDS Conclamato** : Questa può essere divisa in quattro stadi:

✓ **ARC** : ( AIDS related Complex ) E' un complesso di sintomi che identificano l'ingresso nell'AIDS conclamato. In essi è evidente una **Tumefazione linfonodale diffusa**, **Febbricola** soprattutto evidente la sera e **Sudorazioni notturne profuse** ( vi è infatti stimolazione di tutto il sistema neuro – vegetativo che prevede la secrezione di Serotonina e quindi una forte stimolazione delle ghiandole sudoripare ). Si inizia poi a **Perdere peso** indipendentemente da variazioni dietetiche o dell'attività fisica ;

- ✓ **ADC** : ( AIDS Dementia Complex ) Come tutti i Lentiviru l'HIV ha effetti **Neuro tossici** e cioè è capace di indurre tossicità dei neuroni. Questa all'inizio si manifesta con **Disturbi della memoria recente**. C'è poi una **modificazione dell'umore** ( all'inizio assumono un carattere **aggressivo** e irritante mentre con l'andare avanti della malattia assumono un carattere **apatico** fino a essere indifferenti anche alla loro malattia); col progredire si instaura il **Quadro della Demenza**, nella quale i soggetti perdono le loro capacità cognitive ( non sono in grado di svolgere operazioni che prima svolgevano benissimo, non sono in grado di memorizzare e imparare ecc. ). Ci possono essere anche fenomeni di **Paresi** o Disturbi della conduzione dell'impulso neuro muscolare, ma sono molto più rari;
- ✓ **OI** : ( Opportunistic Infection ) Le **Infezioni opportunistiche** che si instaurano in questi pazienti sono dovute al loro carente stato immunitario. Queste possono essere legate a tutti i microrganismi. Tra i più frequenti sono i virus **Herpetici**, i **Citomegalovirus**, i **Micobatteri**, i **Funghi** o **Miceti** ( ad esempio la **Candida** diventa estremamente patogena con sintomi drammatici in persone affette da AIDS ). Per i parassiti sono evidenti infezioni da **Amebe** ecc. Tutte queste infezioni possono essere esse stesse causa di morte del paziente perché possono evolvere verso **forme setticemiche** ( ad esempio patologie di organi vitali come il polmone nello **Zygomycetosi**, che è un microrganismo perfettamente tollerato nell'immuno competente e che nel malato di AIDS si replica talmente tanto da causare broncopneumoniti che portano a morte o a soffocamento ). Nel 30 – 40 % dei casi il soggetto si ammala anche di **Tumori**. Tra essi il **Sarcoma di Kaposi** che è una patologia cutanea delle mucose data dalla comparsa di lesioni multiple di colore rosso violaceo che partono negli spazi tra le dita dei piedi e delle mani e possono arrivare ad espandersi su tutto il corpo fino agli organi interni. Le macchie sono date da un'abnorme formazione di vasi sanguigni che è scatenata da alcune proteine del virus stesso. Un altro tumore ( più frequente ) è il **Linfoma non Hodgkin** patologia neoplastica a carico dei linfociti B nella quale essi proliferano quando sono poco differenziati ( questo più frequentemente );
- ✓ **Wasting Syndrome** : ( sindrome da perdita ) Se il paziente riesce a sopravvivere anche ai tumori tale sindrome lo porta a morte. Infatti lo stato di intossicazione presente nell'individuo infetto da HIV fa sì che esso abbia **diarree, vomiti e sudorazioni profuse** che danno **perdite del peso corporeo, deterioramento degli organi interni**, stati di disidratazione e di **Ipovolemia acuta e shock** che lo portano a morte.

Relativamente all'HIV ci sono fondamentalmente due tipi di persone: i **Progressor** e cioè quegli individui che dopo un periodo finestra di 3 – 5 anni vanno incontro alla patologia conclamata e nel giro di 2 anni muoiono, e i **Non Progressor** che sono persone che hanno un periodo di latenza lunghissimo, anche di 15 anni, che poi si ammalano, ma con un'evoluzione più lenta, della malattia ( forse imputabile ad una alterazione dei contatti tra **GP120** e i **CD4** dovuto a modificazioni genetiche dei **CD4** presenti in questi individui).

Il **decorso della malattia** è stato notevolmente **Rallentato** dall'introduzione di una nuova terapia di tipo clinico per HIV stesso. Tale terapia si basa sulla combinazione di farmaci che "ingannano" il virus. Si usano degli **oligonucleotidi modificati** che il virus incorpora non riuscendo così a replicarsi bene. Essi sono accoppiati a gli **Inibitori delle proteasi** che inibiscono l'attività delle proteasi virali responsabili delle maturazioni delle proteine virali stesse. Questa chemioterapia combinata è chiamata **HAART** e prolunga la sopravvivenza degli individui malati anche di 20 anni. Il problema di questa terapia è però quello che provoca degli scompensi a **livello del metabolismo dei lipidi**

Per quello che riguarda la **DIAGNOSTICA**, un'infezione da HIV si diagnostica con dei test di laboratorio di vario tipo. Un primo tipo, che identifica la positività e la negatività, e un secondo che da diagnosi di conferma.

Il primo tipo fa parte degli **ELISA Test**. In essi si usano delle piastre di laboratorio, nel primo tipo delle quali (sul fondo dei piccoli buchi di cui è provvista la piastra) si mette un cocktail di **proteine virali** (come la P24, la GP120, la GP160 ecc.) e si fanno aderire per tutta la notte. Il giorno dopo si mette nel pozzetto il **siero del paziente**. Se il paziente è infetto avrà degli **anticorpi contro queste proteine** che vi si legheranno. Dopo un periodo di incubazione si toglierà il siero, tranne quello che si è legato alle proteine (gli anticorpi). Quest'ultimo si metterà in evidenza usando degli anti anticorpi (anticorpi di animali che riconoscono quelli dell'uomo) che sono marcati con un enzima detto **Perossidasi**. Esso darà una colorazione caratteristica che sarà tanto più intensa quanto sarà maggiore la quantità di anticorpi presenti (se è blu la persona è positiva, se celeste è dubbia se è incolore la persona è negativa). Il secondo test prevede sempre di usare dei pozzetti nei quali siano inseriti degli **anticorpi diretti contro la P24**. In essi si metterà il siero del paziente; se c'è del virus le proteine virali P24 si legheranno agli anticorpi. Dopo si toglierà il siero, si inseriranno degli anti anticorpi e di nuovo la colorazione sarà tanto più intensa tanto è maggiore la positività.

Se il soggetto è **debolmente o totalmente positivo** si dovrà fare una diagnosi di conferma (ci potrebbero essere delle false positività). Questa si fa con il metodo **Western Blot** che consiste nell'usare delle striscioline di nitrocellulosa nelle quali si trovano le proteine del virus. Si inserisce la striscia in una provetta in cui vi è il siero, si lascia incubare e dopo averla lavata si inserisce in una altra provetta contenente anti anticorpi. Dopo di ciò si lava di nuovo, si mette in un'altra provetta che contiene reagenti di sviluppo. Se il soggetto è negativo la striscetta sarà completamente bianca o colorata, ma non in corrispondenza delle proteine virali. Se almeno una linea relativa alle proteine virali è colorata allora il paziente è positivo (in base allo stato di infezione).

Un'altra tecnica molto usata è la **Polymerase Chain Reaction o PCR** che dà la **Positività nel periodo di latenza**. Essa si basa sull'**amplificazione delle sequenze virali**, presenti eventualmente in piccolissima quantità, tramite una serie di enzimi. Ciò prevede una prima fase in cui si denatura il DNA, una seconda in cui si fa trascrivere il DNA con degli oligonucleotidi detti **primer** e con la

polimerasi. Se c'è presenza del virus si avrà la produzione di prodotti oligonucleotidici che vengono posti su un gel di agaroso e che appaiono come delle bandine colorate dal bromuro di etidio.

## FENOMENI RIPARATIVI

Quando i **Meccanismi di Difesa** ( che l'organismo usa per contenere il danno " inflitto " dal patogeno ) sono contenuti il nostro corpo inizia a riparare i danni subiti attraverso i Fenomeni Riparativi.

I **Fenomeni Riparativi** sono una serie di eventi biologici complessi che accadono più o meno contemporaneamente ai fenomeni **Infiammatori** e **Immunitari** ( l'organismo nello stesso momento che combatte il patogeno e ne limita i danni inizia anche a riparare i danni subiti ). Infatti lo scopo di ogni cellula è quello di contribuire alla **Omeostasi** e cioè al perfetto funzionamento dell'organismo.

## EMOSTASI o COAGULAZIONE

L'**Emostasi** o **Coagulazione** è il **primo** dei **Fenomeni riparativi** e avviene quando, a causa del danno, si hanno **lesioni ai vasi sanguigni** ( siano essi piccoli o grandi ) che irrorano i nostri tessuti. Questo evento è dato da una serie di fenomeni biologici che prevedono l'intervento di cellule e di mediatori chimici che è volto a **limitare la fuoriuscita di sangue** dai vasi, la cui integrità sia andata persa a seguito del danno.

Il vaso sanguigno non è danneggiato solo dal patogeno, ma anche dai processi riparativi stessi per esempio dalle cellule che intervengono nel corso della fagocitosi che a causa dei loro enzimi litici e lisosomiali possono danneggiare altre cellule del nostro organismo tra cui le cellule endoteliali. Ecco perché l'**Emostasi** non deve essere correlabile solo ad un trauma o ad una ferita, ma a qualcosa che avviene più frequentemente.

L'**Emostasi** avviene essenzialmente in Quattro Fasi :

- I. **Fase Vasale** : ( o Vascolare ) In questa fase si tende a **limitare la fuoriuscita di sangue Vasocostringendo** e quindi diminuendo il calibro del vaso. Ciò avviene perché alcuni degli elementi figurati del sangue e cioè le **Piastrine**, secernono delle sostanze tra cui la **Serotonina** e i **Trombossano** ( che sono anche mediatori chimici dell'infiammazione ) che agiscono sui recettori presenti sulle **cellule muscolari o sui periciti** dei vasi sanguigni inducendone la contrazione;
- II. **Fase Piastrinica** : I protagonisti di questa fase sono le **piastrine** presenti nel sangue in un numero variabile tra le 250 mila - 400 mila per mm cubo di sangue. Esse normalmente navigano nel sangue: quando si ha un danno dell'endotelio, le cellule endoteliali che

rivestono la faccia interna del vaso muoiono ( o cadono ). La **Lamina Basale Sub - Endoteliale** ( quella sotto all'endotelio ) viene esposta al flusso del sangue. Quando le piastrine vedono particolari componenti della lamina basale come il **Collagene e la Vitronectina** ci si attaccano tramite dei recettori ( che fanno parte della famiglia delle integrine ) e ci si " spalmano ". Una volta che le piastrine hanno aderito alla lamina, **l'attivazione dei recettori integrinici** ( che media l'adesione delle piastrine alla lamina basale sub - endoteliale ) **provoca un'attivazione chimica delle piastrine stesse** che da quel momento iniziano a **sintetizzare diversi fattori**. Ad esempio **fattori vasocostrittori** che amplificano l'entità del fenomeno vaso - costrittivo o fattori di crescita tra cui il **PDGF** ( Fattore di crescita derivato dalle piastrine ). Esso agisce sui **Periciti**, sui **Fibroblasti** e sulle **cellule endoteliali** ( è quindi un fattore di crescita ad ampio spettro che agisce su tutte le componenti cellulari del vaso stesso ) facilitandone il movimento verso la sede della lesione ( **Chemiotassi** ). Altre molecole sintetizzate dalle piastrine sono la **Trombospondina e Fibronectina** che hanno la funzione di unire tra loro le piastrine, che si sono attaccate alla lamina sub - endoteliale, formando il **Tappo Piastrinico** ( accumulo di piastrine tenute insieme da molecole di adesione tra le quali la Trombospondina e la Fibronectina ) che va a chiudere la soluzione di continuo ( lesione ) che si è creata a causa del danno endoteliale. Questo tappo piastrinico può essere arricchito da altre cellule del sangue come i **Leucociti e gli Eritrociti** che si depositano sempre sulle molecole di adesione. Tale struttura diventa così molto voluminosa tanto da riuscire a chiudere la ferita del vaso e a bloccare l'emorragia dal vaso sanguigno. Però il tappo è piuttosto debole e delicato ( non resisterebbe a lungo alla pressione del sangue e andrebbe incontro a dissoluzione ). Vengono quindi messi in moto dei meccanismi attraverso i quali il tappo piastrinico viene trasformato in **Coagulo**, ( un'occlusione fatta da cellule e da molecole della matrice che sia persistente e stabile ) formazione che riesce a chiudere la soluzione di continuo del vaso e a permetterne la riparazione definitiva;

- III. **Fase Plasmatica** : E' detta così perché è **mediata da proteine che si trovano nel Sangue** sotto forma di **proenzimi** ( enzimi inattivi ) che vengono attivati a cascata a seguito dell'emostasi ( ricorda molto quello che succedeva nel *Sistema del Complemento*, mediatore plasmatico dell'infiammazione ). Questa attivazione procede attraverso due vie. Una è la **Via Intrinseca** e prevede la partecipazione **solo di Fattori Plasmatici** e l'altra è la **Via Estrinseca** che prevede una partecipazione mista di **Fattori Cellulari e Plasmatici**.
- **Via Intrinseca** : Al contatto del sangue con la lamina basale sub - endoteliale ( che normalmente è coperta dalle cellule endoteliali che formano una superficie anticoagulante ) consegue l'attivazione di un proenzima detto **Fattore XII**. Esso attiva il **Fattore XI**, il quale, a sua volta, attiverà il **Fattore IX**. Esso infine, attiverà il **Fattore VIII**;

- *Via Estrinseca* : Prevede la partecipazione della TPT ( **Tromboplastina Tissutale** ). Questa è una molecola **presente su quasi tutte le cellule del nostro organismo**, tra le quali quelle **endoteliali**. Quando esse sono danneggiate e si staccano, la Tromboplastina ( che come tutte le proteine ha una particolare struttura quaternaria ) tende ad assumere un'altra struttura sufficiente ad attirare il **Fattore VII**.

A questo punto le due vie diventano comuni. Infatti sia il **Fattore VIII** che il **Fattore VII** **attivano indipendentemente il Fattore X**. Esso, in unione al **Fattore V** e agli **Ioni Ca<sup>++</sup>** presenti nel sangue, attiva il proenzima chiamato **Protrombina** in **Trombina**. Quest'ultimo scinde il **Fibrinogeno** ( grossa proteina plasmatica ) in una molecola più piccola detta **Fibrina** ( che è anche uno dei componenti dell'essudato fibrinoso ). Questa precipita formando delle maglie nelle quali sono intrappolate le piastrine ( si va a depositare sul tappo piastrinico ), gli eritrociti e i leucociti. Questa fibrina, però è ancora **parzialmente solubile** e per azione del **Fattore XIII** diventa **insolubile**. Si è formato così un **Coagulo** che non si rompe più e che è sufficiente a bloccare totalmente l'emorragia;

- IV. *Fase di Riparazione Definitiva* : E' una fase di organizzazione del coagulo. A causa del **PDGF** vi è un accorsa di **cellule endoteliali**, **fibroblasti** e **cellule muscolari lisce** le quali arrivano e si depositano **sopra il coagulo**. Qui vi dispongono iniziando a formare una "toppa" sulla soluzione di continuo che si era creata. Il coagulo quindi forma una specie di pavimento ( di supporto ) per queste cellule che arrivano e riparano il danno.

Il coagulo funziona da pavimento, ma quando il danno viene riparato esso non serve più. Quindi viene disciolto da una molecola chiamata **Plasmina** ( proteina plasmatica ) che sotto forma inattiva è chiamata **Plasminogeno**. Esso circola nel sangue e viene attivato in Plasmina da molecole chiamate **Attivatori del Plasminogeno**. Essi sono prodotti da molte cellule ed essenzialmente dalle cellule endoteliali, quando siano state fisicamente stimolate dal coagulo disposto nelle loro vicinanze. La plasmina inizia a **digerire il coagulo** che, un po' per volta si discioglie.

Abbastanza frequentemente l'emostasi non avviene come dovrebbe. Ci sono infatti quadri di **fisiopatologia**, il più frequente dei quali è la **Trombosi**. Esso è un quadro fisiopatologico dato da formazioni di **coaguli** ( Trombi ) **anomali**. I momenti scatenanti la Trombosi vanno sotto il nome di **Triade di Virchow** ( patologo tedesco che li descrisse per primo alla fine del '800 ).

Il primo è il **Danno Endoteliale**, cioè processi morbosi che possono causare danni endoteliali senza che si presentino traumi. Per esempio si possono verificare delle **Endoarteriti** ( infiammazioni delle arterie ) o **Lesioni Arteriosclerotiche**, che fanno sì che le cellule endoteliali muoiano e che venga così esposta la lamina basale sub - endoteliale, sulla quale si forma il coagulo anche se non vi è stata emorragia. Un altro momento è dato dal **Rallentamento del Flusso Ematico**. Infatti un sangue che scorre lentamente si può coagulare spontaneamente. Ciò è vero ad esempio nel cadavere ( nei **Trombi Post Mortem** ), nel quale, dopo qualche ora dal decesso, si vedono formarsi dei coaguli

Abbiamo parlato dell'emostasi, cioè dei fenomeni biologici per i quali il sangue si coagula, e più che altro si blocca la fuoriuscita di sangue dai vasi.

Abbiamo detto come questa serie di eventi biologici costituiscano la prima risposta riparativa in un tessuto vascolarizzato.

Oggi vediamo le altre.

Parliamo quindi dei fenomeni riparativi propriamente detti.

Parliamo oggi in

te a

omeni

isoluzione.  
bbia recato

ione di un  
a sede  
un danno  
quello che

isoluzione  
ne del  
fibrina che si  
enzialmente  
crotici o

a  
to allo stato  
ramente  
to e  
vità

na recato un

egorie in

le loro  
ente.  
re, hanno  
che si  
cativi, di

mate

Ultimamente le cellule staminali sono molto di moda perché si sta vedendo come queste cellule possano essere anche coltivate in laboratorio e possano essere riutilizzate per riparare danni che si sono svolti in persone ad esempio a seguito di ustioni o traumi chimici ecc.

Queste cellule possono essere rinnestate nel paziente che le ha perse, questa si chiama terapia cellulare ed è una delle ultime frontiere della ricerca biomedica.

Quali sono queste cellule dotate di buone capacità replicative e quindi in grado di sostituire le loro sorelle morte nel danno operato dal patogeno perché hanno delle riserve, delle cellule staminali? Sono le cellule labili e sono le cellule in realtà che compongono sia la componente cellulare del sangue, le cellule del sangue hanno dei precursori staminali che si trovano nel midollo osseo, in tutti i compartimenti emopoietici in genere, e poi sono le cellule che danno origine a quelle che formano gli epitelii di rivestimento.

Quindi è chiaro che un danno arrecato a queste cellule viene riparato abbastanza bene perché comunque nel nostro organismo ci sono delle riserve di queste cellule, delle riserve poco differenziate di queste cellule che quando serve proliferano e sostituiscono le cellule morte.

Poi ci sono le cellule stabili, che sono per esempio gli epatociti, cioè le cellule che compongono il fegato, oppure le cellule che compongono i vasi sanguigni, ossia le cellule endoteliali e le cellule muscolari lisce, queste sono cellule che hanno poche cellule staminali, sono ben differenziate e non hanno molti precursori, infatti hanno un turn - over, un ricambio lento, cioè mentre per esempio gli eritrociti hanno una vita di un paio di mesi, i granulociti sono cellule terminali differenziali che hanno una vita di 7 - 10 giorni, queste cellule vengono cambiate ogni parecchi anni, un endotelio per esempio ha un tempo di rinnovamento anche di 10 anni, è chiaro che il loro indice mitotico, le loro capacità replicative sono molto più lente di quelle delle cellule labili, però sono sempre in grado di riproliferare e sostituire le cellule sorelle morte a seguito del danno.

Poi vi sono le cellule perenni.

In questa classificazione ciò che è perenne è più delicato di ciò che è labile perché le cellule perenni sono cellule molto differenziate che non hanno precursori staminali e quindi una volta morte non possono essere sostituite da cellule sorelle.

Sono i neuroni, le cellule muscolari striate, le cellule muscolari del miocardio.

Durante la vita embrionale ci sono cellule indifferenziate che sono i precursori di queste cellule però poi vengono differenziate tutte, non ci sono riserve staminali di queste cellule, anzi si è visto come nel corso della vita il numero dei neuroni diminuisce fortemente, cioè i neuroni come tutte le cellule invecchiano e muoiono e non vengono sostituite da altre cellule.

Perché allora, tranne che poi nella grande vecchiaia, non diventiamo subito più rimbambiti?

Perché in questo caso la perdita delle cellule è sostituita dalla molteplicità delle connessioni tra cellula e cellula, quindi anche in mancanza di una cellula vera e propria le connessioni che le cellule superstiti, che poi sono molte, hanno le une con le altre riescono a supplire alla perdita fisica di queste cellule che vanno incontro a invecchiamento e a morte.

Il danno avrà così una prognosi differente a seconda del distretto colpito, per esempio un danno che colpisca gli epitelii di rivestimento, ovvero che colpisca cellule labili, sarà un danno molto più tollerato di quello che invece succede quando a essere colpiti sono i neuroni.

Parliamo ora di "rigenerazione parenchimale".

La rigenerazione parenchimale è quel fenomeno di riparazione di un parenchima che avviene quando ad essere colpite sono state le cellule labili.

Le cellule labili colpite vanno incontro a morte e allora accorrono nell'area del danno cellule di tipo monocito - macrofagico le quali arrivate nell'area della lesione si attivano e cominciano a sintetizzare citokine e chemokine che attirano a loro volta i linfociti essenzialmente di tipo T.

Questi pure cominciano a sintetizzare citokine e chemokine che a loro volta attirano i fibroblasti.

Nel contempo ci sono fenomeni di emostatiche prevedono l'attivazione delle piastrine che pure loro si mettono a produrre molte citokine e chemokine.

Tra queste citokine e chemokine ci sono i fattori di crescita, i più importanti dei quali, per esempio, per quello che riguarda le cellule epiteliali, stiamo parlando di epitelii di rivestimento, sono

l'Epiderma grow factor, EGF, fattore di crescita dell'epidermide, che però non ha come il get solo l'epidermide ma in genere tutte le cellule epiteliali.

Allora, questo comincia a essere sintetizzato.

Nel contempo i macrofagi si mangiano tutte le cellule epiteliali, dell'epitelio di rivestimento, morte, ma non solo loro, fanno una escissione allargata, cioè non mangiano solo le cellule morte ma anche le cellule che si trovano nella immediata prossimità delle cellule morte, perché sono comunque cellule sofferenti che dopo qualche tempo rischiano di ammalarsi e morire anche loro.

Quindi per evitare danni maggiori i macrofagi molto prudentemente si mangiano tutto.

A questo punto succede che nell'area della lesione queste cellule parenchimali superstiti non sono più a contatto con altre cellule.

Tenete a mente un concetto importante nella biologia delle cellule normali che è l'inibizione da contatto: una cellula normale, non trasformata, non tumorale, quando si trova a contatto con un'altra cellula, dello stesso tipo o di un altro tipo, smette di proliferare, non cresce più, potete dirgli quanto fattore di crescita volete ma lei non cresce perché in questa cellula sono attivati dei geni che sintetizzano per delle proteine chiamate caloni.

I caloni sono delle glicoproteine, sono una classe eterogenea di proteine alcune delle quali agiscono sul DNA inibendo la replicazione, altre sui recettori dei fattori di crescita, altre agiscono bloccando la traduzione del messaggio che avviene a seguito del contatto del fattore di crescita con il suo recettore.

Comunque esse agiscano, queste proteine tengono la cellula in uno stato di quiescenza, le cellule stanno tranquille, non crescono se non quando si sia venuta a perdere l'inibizione da contatto.

In questo caso i macrofagi si sono mangiati le cellule vicine quindi queste cellule non sono più inibite dal contatto, la sintesi di questi caloni non avviene più, le cellule quindi sono libere di rispondere ai fattori di crescita sintetizzati da macrofagi, piastrine e linfociti, e allora le cellule cominciano a proliferare.

Non solo proliferano ma si muovono, migrano verso la sede del danno, la sede della mancanza di contiguità tra le cellule.

Alcuni di questi fattori di crescita, come per esempio il PDGF, platelet derived grow factor cioè fattore di crescita derivante dalle piastrine, sono anche fattori chemiotattici di per se stessi, altri come l'epatocite scatter factor, scatter è una specie di migrazione a caso perché queste cellule quando annusano questo fattore nell'ambiente cominciano a muoversi come impazzite, in modo casuale, questi sono fattori chemiotattici molto potenti quindi le cellule cominciano a crescere e crescendo si muovono in direzione dell'area di lesione, della ex lesione perché ormai è stata pulita dai macrofagi, e quindi cominciano a riempire la soluzione di continuo che si era creata nella ferita.

Esempio:

abbiamo un tessuto con varie cellule, diciamo che è un epitelio di rivestimento, arriva un patogeno, di qualsiasi natura esso sia, colpisce una cellula che si ammala e muore.

Anche la cellula vicina comincia ad ammalarsi anche se non va incontro a morte.

A questo punto i pezzetti di cellula morta cominciano ad attirare in sede cellule di tipo macrofagico che aderiscono a questa cellula morta producendo nel contempo delle citokine che attirano in sede dei linfociti essenzialmente di tipo T.

Se poi in quest'area c'era un piccolo vaso che era stato danneggiato nella sede arrivano anche delle piastrine che si attaccano.

Tutte queste cellule cominciano a produrre citokine e fattori di crescita.

Intanto il macrofago ingloba le due cellule, quella che è stata danneggiata e quella che sta male e se le mangia.

A questo punto è successo che non c'è più continuità tra le cellule, c'è una soluzione di continuo quindi i caloni, queste proteine che erano sintetizzate che inibivano la crescita delle cellule non sono più sintetizzate e allora i fattori di crescita riescono a colpire le cellule superstiti che stanno nell'area e a indurle la crescita che avviene in modo ordinato sia per motivi fisici, sia perché queste sostanze hanno anche la capacità di attirare chimicamente le cellule figlie derivate dalla proliferazione delle cellule superstiti.

Quindi si tappa la soluzione di continuo con delle cellule che derivano dalla divisione di cellule parenchimali di tipo labile.

Conseguirà che il tessuto è riparato molto bene da cellule dello stesso tipo di quelle che c'erano prima e quindi la funzione del tessuto sarà conservata, la sua funzione biologica è perfettamente ripristinata, molto spesso è ripristinata anche l'architettura del tessuto, soprattutto se parliamo di cellule labili.

Se invece parliamo di cellule stabili, come ad esempio gli epatociti, questo discorso dell'architettura non è vero, perché queste cellule, specialmente in lesioni di una certa entità, hanno proliferato e si sono mosse per opera dei fattori di crescita che vi ho detto prima, per esempio l'epatocite scatter factor o fattore di migrazione casuale degli epatociti, casualmente, ovvero non vanno a ricostituire l'architettura del lobulo epatico come era prima, ma riempiono solamente lo spazio che si è creato per lesione del lobulo epatico stesso, e quindi la struttura di questo nuovo lobulo epatico è un po' disordinata.

A questo tipo di riparazione conseguirà che alcune delle funzioni del fegato sono conservate, per esempio la funzione di sintetizzare determinate proteine come albumina o fibrinogeno, perché le nuove cellule sono sempre degli epatociti quindi sono in grado di svolgere le stesse funzioni delle loro cellule sorelle precedenti che c'erano prima del danno, però sono state perse altre funzioni, come quella di condurre la bile perché la struttura dei dotti biliari intraepatici è sovvertita perché è chiaro che al posto di una struttura ordinata di tipo quasi piramidale c'è ora un ammasso carneo che schiaccia, comprime questi dotti e quindi ci può essere la comparsa di quadri di stasi biliare e di subittero.

La situazione è irreversibile.

Tutti questi fenomeni di rigenerazione parenchimale sono la riparazione di quei parenchimi che sono costituiti da cellule labili o stabili e che quindi possono essere riparati in modo più o meno perfetto, più o meno efficiente dalla replicazione delle cellule labili, soprattutto, e stabili in certe circostanze, superstiti al danno stesso.

Questo è ancora più drammatico, più evidente nel sangue, quando una persona perde tanto sangue a seguito di un evento traumatico, ecco che nel giro di pochissimo tempo il sangue si rigenera proprio per proliferazione di questi elementi staminali, e questo è pure un altro esempio, il più efficace possibile, di quello che è la rigenerazione parenchimale.

Consideriamo ora l'eventualità in cui il danno abbia colpito cellule perenni oppure il caso in cui il danno abbia colpito sia cellule labili e stabili ma sia stato di enorme entità, di vaste proporzioni, o sia stato un danno complicato, cioè che nella sede del danno si è instaurato un processo infettivo o infiammatorio di tipo cronico, questo succede quando il patogeno si perpetua nel tempo, cioè quando l'area è continuamente sottoposta allo stimolo patogeno.

Quindi, danno che si è svolto a carico di cellule perenni, anche piccolissimo, oppure danno che si è svolto a carico di cellule labili o stabili però che abbia colpito un'area molto estesa o un danno che prevede una complicanza infettiva, per esempio una ferita, una penetrazione nel nostro organismo di qualche oggetto contaminato da batteri ed ecco che oltre al danno creato dal trauma c'è anche il proliferare di questi batteri all'interno del nostro organismo.

In questi 3 casi avviene il fenomeno della "reintegrazione connettivale".

Vuol dire che in queste circostanze la proliferazione delle cellule parenchimali o non è possibile o è fortemente ostacolata e allora la soluzione di continuo che si è venuta a creare nel tessuto colpito dal patogeno viene riparata con una toppa, cioè non c'è solo la proliferazione degli elementi parenchimali superstiti ma c'è anche la produzione di un tessuto connettivo che non dovrebbe esserci e che va a riempire le soluzioni di continuo quando esse non siano riempite dalle cellule parenchimali.

Cosa succede in questo caso?

Pensate ad una grande fetta di tessuto composto di cellule, il patogeno arriva in grande quantità, pensate per esempio ad un caustico, ad una soda, a qualche cosa che venga ingerito accidentalmente e lede una grossa porzione per esempio dell'esofago.

L' esofago è una struttura composta da cellule comunque labili, perché ci sono le cellule dell'epitelio di rivestimento che sono in grado di sostituire le cellule morte, ma poniamo il caso in cui ne siano morte molte e molte siano sofferenti quindi prossime a morire e quindi in questo caso la soluzione di continuo è notevole.

Allora, sono arrivati i macrofagi che hanno mangiato le cellule morte, sono arrivati i linfociti che hanno infiltrato queste aree ed ecco che allora le cellule superstiti hanno un'inibizione dei cloni, un aumento della sintesi delle collagenasi interstiziali che sono delle proteine, degli enzimi che tagliano le giunzioni tra le cellule.

Sapete che le cellule sono unite tra di loro con sistemi di tipo misto, alcuni dei quali prevedono l'intervento di recettori che appartengono alla famiglia delle caderine.

Trattiamo le situazioni in cui il patogeno abbia colpito: o cellule perenni, non in grado di rigenerare, o estensioni notevoli di tessuto, o estensioni non notevoli di tessuto ma siano lesioni contaminate da batteri che replicando allargano il danno uccidendo molte cellule.

In questo caso c'è una notevole soluzione di continuo, la produzione di cloni è totalmente inibita, le cellule sono in grado di replicare ma la lesione è talmente grande che non ce la fanno a richiuderla, hanno quindi bisogno di un terreno, di qualcosa che faciliti la riparazione.

In questo frangente succede che delle citochine che sono prodotte da cellule infiammatorie infiltranti la lesione, attivano i fibroblasti, cellule che si trovano nei connettivi e allo stato normale sono quiescenti, relativamente piccoli, con un certo rapporto nucleo/citoplasma.

I fibroblasti attivati dalle citochine diventano più grandi, cambia il rapporto nucleo/citoplasma in favore del citoplasma che si arricchisce di organuli citoplasmatici perché queste cellule sintetizzano e secernono molte molecole che all'inizio fanno parte della famiglia dei proteoglicani – eparansolfati.

Questi sono delle grosse molecole a base di eparina che una volta rilasciate dai fibroblasti attivati formano una specie di pavimento che si espande in questa sede di lesione, come se la cellula rilasciasse una sorta di tappeto morbido che si dispone in questa soluzione di continuo tra le cellule, su questo pavimento le cellule si trovano molto bene e proliferano meglio riempiendo più facilmente la soluzione di continuo del tessuto.

In questo pavimento si trovano molto bene anche le cellule endoteliali, che erano andate perse nel danno e che se qui c'è un capillare superstite al danno stesso, si staccano dal capillare e si muovono su questo tappeto a formare un nuovo vaso che irrori il nuovo territorio.

Nel contempo in questa regione ci sono sempre delle cellule infiammatorie di tipo macrofagico e linfocitico.

Quindi, se guardate al microscopio questo nuovo tessuto che si sta formando, lo vedrete composto da specie di montagnole che sono in realtà dei granuli, degli ammassi cellulari di fibroblasti attivati, cellule parenchimali proliferanti, cellule infiammatorie infiltranti e cellule endoteliali che stanno formando nuovi vasi sanguigni.

Questo tessuto si chiama "tessuto di granulazione" che è un aiuto alla riparazione di questo parenchima danneggiato.

Con l'andare del tempo, la composizione chimica di questa matrice cambia e diventa sempre più dura, quindi al posto degli eparansolfati – proteoglicani dalla consistenza schiumosa, vengono sintetizzati dai fibroblasti i collageni di tipo morbido, cioè di tipo 3 e 4 che fanno un pavimento più resistente a queste cellule, perché aumentando le cellule, il peso della struttura neoformata, c'è bisogno di un maggiore sostegno, e inquadrano anche queste cellule, le limitano nei movimenti, le direzionano facendole espandere in modo da ricostituire il tessuto danneggiato.

A questo punto possono verificarsi due eventualità.

Sono stati colpiti gravemente parenchimi composti da cellule labili o da cellule perenni?

Allora queste cellule che hanno proliferato riescono aappare quasi tutta la soluzione di continuo, rimane solo qualche pezzettino, come delle striature tra una cellula e l'altra, però il tessuto riprende a funzionare, anche se la funzionalità rimane un po' compromessa.

Passiamo a cose più gravi, quando cioè ci sia stata una complicanza effettiva che abbia distrutto e soffocato parecchie cellule, quando ci sia stato un danno a carico di cellule perenni, ecco che queste non sono proliferate perché non potevano farlo e quel connettivo descritto che forniva la base, il supporto per le cellule parenchimali proliferanti, in questo caso è solo una specie di tappabuchi, qualcosa che blocca la soluzione di continuo.

Inoltre questa struttura morbida non può resistere a lungo perché l'organo è sottoposto a sollecitazioni meccaniche di vario tipo e quindi deve essere sostituita da una struttura più dura.

A questo mancato riempimento cellulare da parte delle cellule parenchimali che non hanno saputo proliferare, viene uno stimolo di tipo meccanico ai fibroblasti i quali, a questo punto, cambiano la sintesi di collagene da 3 e 4 a 1, che è un collagene durissimo, che si riversa sul tessuto di granulazione uccidendo i macrofagi, i linfociti, le cellule endoteliali.

Questo compensa comunque la soluzione di continuo. Nel tempo permangono nella ferita, in questo collagene duro, dei grandi fibroblasti di tipo secernente, dei quali una parte muore, una parte si rimpicciolisce, soffocata, iponutrita, inglobata da questo cemento, e comincia a produrre un citoscheletro diverso, ricco di fibre di miosina assumendo quindi quasi l'aspetto di cellule muscolari, tanto da essere chiamati miofibroblasti.

Questi fibroblasti sono particolarmente presenti ai margini di questo cemento perché in questa zona ricevono comunque del sangue che arriva tramite dei capillari che irroravano la zona superstite al danno.

Cominciano a contrarsi cercando di divincolarsi da questo cemento ed in questo modo avvicinano tra loro i margini della ferita. Quindi l'area di questa colata di cemento diminuisce per contrazione dei miofibroblasti che avvicinano tra di loro i lembi della soluzione di continuo.

Diminuisce l'entità della lesione, ma non per proliferazione di cellule, ma perché le cellule preesistenti si riavvicinano le une alle altre, per contrazione dei miofibroblasti.

Comunque una bella percentuale di cemento resta e una porzione di parenchima specializzata viene sostituito da una topa di collagene e la funzionalità dell'organo risulta compromessa sia dal punto di vista strutturale, anatomico, che dal punto di vista biochimico, e possono quindi instaurarsi quadri di ipofunzione organica, se non di malattia.

Quando parliamo di reintegrazione parenchimale, che vuol dire che il parenchima viene rifatto, ma sotto forma di connettivo, parliamo di fase di cicatrizzazione, la cicatrice è quella entità istologica a forte componente connettivale che sostituisce il tessuto di granulazione nella riparazione della ferita stessa.

La cicatrizzazione degli epitelii di rivestimento esterni o interni comporta la comparsa di cicatrici visibili, invece nel parenchima di un viscere c'è il fenomeno della sclerosi o fibrosi, sclerosi vuol dire duro, quindi c'è un indurimento dell'organo, perché un parenchima soffice viene sostituito con un cemento di collagene duro, denso, e fibrosi definisce l'aspetto morfologico di questo tessuto che non è più roseo, pieno di sangue, elastico, ma grigiastro, duro, poco elastico.

Sclerosi e fibrosi sono due sinonimi, uno definisce una qualità fisica apprezzabile, l'altro una qualità morfologica.

## RIPARAZIONE dello STROMA

La Riparazione dello Stroma, così come quella del Parenchima, fa parte dei Fenomeni Riparativi propriamente detti.

La Riparazione del Parenchima ( vedi lex n° 18 ) può essere divisa in due modalità.

Una è la *Rigenerazione Parenchimale* e cioè quella che riguarda i tessuti composti da **Cellule Labili** ( cioè quelle con elevato potere rigenerativo e con dei precursori staminali sempre presenti nel tessuto e pronti a proliferare e differenziare per rimpiazzare gli elementi cellulari morti ) ma, talvolta anche quelli composti da **Cellule Stabili**. In questi casi i **Fattori di Crescita** e quelli **Chemiotattici** agiscono su queste cellule reprimendo l'espressione e la sintesi dei **Caloni** ( Proteine inibitrici della riproduzione cellulare ) e facendole così proliferare in modo tale che esse crescano e si muovano verso la sede della lesione, rimpiazzando la soluzione di continuo che si è creata a causa del danno.

Se il tessuto è costituito da **Cellule Perenni** ( cellule molto differenziate, senza precursori staminali e che, una volta danneggiate, muoiono senza essere rimpiazzate; tra esse abbiamo i neuroni e le cellule muscolari striate tra cui quelle del miocardio ) il fenomeno riparativo è detto *Reintegrazione Connettivale*. In questi casi i **Macrofagi** “ mangiano “ le cellule morte e nella sede della lesione arrivano **Fibroblasti** e **Cellule Endoteliali**. I **Fibroblasti** secernono un connettivo, dapprima ricco di **Eparansolfati** ( quindi molto morbido ), sul quale si sviluppano i vasi che sostentano le cellule parenchimali superstiti, formando un **Tessuto di Granulazione**. Questo poi viene sostituito dal **Tessuto Cicatriziale**, che a differenza del precedente è composto da **Collageni Duri** e quindi è un tessuto poco elastico. La reintegrazione connettivale può avvenire anche a carico di **Cellule Labili** o **Stabili** se la **soluzione di continuo** creata dal danno è così **estesa** che le cellule parenchimali ( pur essendo dotate di capacità proliferanti ) non riescono a riempirla totalmente. Quindi parte della lesione deve essere riempita da tessuto connettivo.

Un discorso a parte vale per il **Polmone**. Esso è un tessuto che ha buone capacità rigenerative; il problema però sta nel fatto che è un **territorio ricco di sangue** e quindi viene infiltrato subito da cellule infiammatorie. Esse inducono un tipo di riparazione che prevede anche l'accorsa di grossi numeri di **fibroblasti** che danno origine a **fenomeni fibrotici**. In questi casi quindi si presenta una fibrosi anche se ci potrebbe essere una rigenerazione parenchimale.

La RIPARAZIONE dello STROMA avviene con modalità del tutto simili alla *Reintegrazione Connettivale*. Quindi le cellule protagoniste saranno i **Fibroblasti**. Esse, stimolate da **Citochine** prodotte da **Piastrine** e da **Cellule Infiammatorie** come **Linfociti** e **Monocito – Macrofagi**, si mettono a proliferare e a produrre grossi quantitativi di **tessuto connettivo** che rimpiazzano il

tessuto connettivo perso. In questi territori vi sarà anche un **Rigenerazione Intensa di Vasi** sia **Ematici che Linfatici** che avvengono con le stesse modalità. Infatti in entrambi i casi avviene la genesi di nuovi vasi a partire dal segmento più piccolo del vaso vicino al danno ( come quello che avviene in una potatura ). I **fattori di crescita** che intervengono nella rigenerazione di vasi ematici sono però diversi da quelli che intervengono nella genesi dei vasi linfatici. Infatti essi riconoscono recettori diversi posti sulle cellule endoteliali dei vasi ematici e su quelle endoteliali dei vasi linfatici.

Un discorso a parte è quello che riguarda la **Rigenerazione Neuronale**. Infatti i Neuroni sono cellule perenni che non vanno incontro a rigenerazione se viene danneggiato il corpo cellulare o **Piirenoforo**. Se però viene danneggiato solo l'assone allora si verifica il fenomeno della **Rigenerazione Assonica** nella quale vi è un flusso citoplasmatico che ricostituisce l'assone.

## **RIPARAZIONE delle FERITE CUTANEE**

Il primo evento visibile nella ferita cutanea è l'**Emorragia**, una fuoriuscita di sangue dai vasi che sono stati rotti a seguito del danno. All'emorragia segue l'**Emostasi**; da essa si passa alla **Formazione del Coagulo** che blocca come un tappo la fuoriuscita del sangue dai vasi sanguigni. Questo coagulo in pochissimo tempo si **disidrata**, perdendo la componente acquosa a causa dell'evaporazione, e si secca diventando un'**Escara** ( crosta ). Al di sotto dell'escara ( che prude in quanto in quelle sedi c'è liberazione di **Istamina** a causa del processo infiammatorio ) lo strato basale dell'epidermide è soggetto ad un intensa proliferazione degli elementi staminali precursori delle cellule epiteliali, modulata da un **Fattore di Crescita** detto **EGF** ( Epiderma Grown Factor ). Questo colpisce i recettori presenti sulla membrana delle cellule dello strato basale dell'epidermide e le induce a proliferare **inibendo la sintesi dei Caloni**. Nello stesso tempo queste cellule differenziano andando a poco a poco a salire verso gli strati più superficiali. Quindi l'escara ha la funzione di " tetto di protezione " che protegge questa " nuova pelle " che sta nascendo e proliferando al di sotto dell'escara stessa.

Nel contempo, a causa della **Reazione Infiammatoria** che provoca prurito, arrivano nel territorio della ferita anche **Linfociti e Monociti - Macrofagi** che si " mangiano " quelle cellule epiteliali che non sono morte ma che sono un po' sofferenti, poiché, in ogni caso, si sarebbero ammalate e avrebbero causato la formazione di pelle meno sana e robusta. I **Linfociti** producono **Citochine** che attirano nella sede della lesione i **Fibroblasti** e le **Cellule Endoteliali** ( queste ultime provenienti dai capillari preesistenti che non sono stati danneggiati ). I **Fibroblasti** producono **Eparansolfati** sui quali si distribuiscono le cellule endoteliali che portano ossigeno e nutrimento a queste nuove cellule epiteliali che si stanno formando inducendole sempre più a crescere ed espandersi per riempire la soluzione di continuo. Si è quindi nello stadio del **Tessuto di Granulazione** che fornisce **supporto, nutrimento e ossigenazione all'epitelio** che si sta formando.

A questo punto possono avvenire due modalità di evoluzione della ferita stessa. La *Guarigione delle Ferite Cutanee* può essere infatti :

- *Guarigione per Prima Intenzione* : Essa avviene quando i **margin** della ferita sono **netti**, quando **non c'è stata perdita di tessuto** e quando **non ci sia stata infezione batterica**. Questo perché, se l'oggetto con cui ci si è procurati il taglio fosse stato sporco, oppure, se non si fosse disinfettata bene la ferita, i germi entrano dentro la ferita che non è più protetta dai rivestimenti cutanei e, trovandosi molto bene in questo ambiente ricco di sangue e ossigeno, vi proliferano causando morte di altro tessuto e estendendo il danno in modo tale da impedire una riparazione per I intenzione. Quindi la **Riparazione per I Intenzione** è una vera e propria **Rigenerazione Parenchimale**. Infatti le cellule epiteliali proliferanti sfruttano molto questo tessuto di granulazione, che alla fine si evolve venendo a far parte del **derma sottocutaneo**, e riparano molto bene la cute. A queste ferite conseguirà la **completa restituzione anatomica del territorio colpito** e la ferita sarà riparata **senza la formazione di cicatrice**. Alcuni annessi cutanei, specialmente le **ghiandole sebacee** e **sudoripare**, andranno però persi in quanto non sono più prodotte ( anche se si parla di piccolissime porzioni ). Negli interventi di chirurgia plastica si possono avere questo tipo di riparazioni;
  
- *Guarigione per Seconda Intenzione* : Si ha nei casi in cui i **margin** del taglio sono **frastagliati**, quindi c'è **perdita di sostanza**, e se c'è **infezione batterica** della ferita. In questi casi ci sarà una **Reintegrazione Connettivale**. Infatti questo tipo di ferita non si ripara bene in quanto le cellule sono dislocate in modo tale da non poter interagire in maniera ottimale tra loro. Quindi le cellule pur avendo numerosi precursori e buone potenzialità replicative non riescono a riempire la soluzione di continuo. Allora c'è una forte partecipazione dei **Fibroblasti** che producono molto tessuto connettivo e da qui una sostituzione del parenchima con tale tessuto. Questo è visibile con la comparsa sulla cute di una sostanza abbastanza traslucida e differente dalla pelle che corrisponde alla **Cicatrice**. Essa dapprima è arrossata a causa della presenza di vasi sanguigni su un tessuto che inizialmente è abbastanza morbido in quanto costituito da **Collagene III e IV**. Col passare del tempo la cicatrice impallidisce perché questo tipo di collagene è sostituito con **quello di Tipo I** che soffoca i vasi sanguigni non facendo più affluire il sangue. In più si può notare che i **margin** della cicatrice si **avvicinano**. Questo è dovuto all'intervento dei **Miofibroblasti** che sono cellule con un **citoscheletro ricco di fibre di Miosina**. Questo perché le *citochine che hanno agito sul fibroblasto gli hanno fatto assumere caratteristiche tipiche delle cellule muscolari*. Questi Miofibroblasti si mettono a ponte sui margini della ferita e contraendosi li avvicinano. In questo modo il danno si ripara molto meglio in quanto viene ridotta, in modo meccanico, l'estensione della soluzione di continuo.

Un discorso a parte è quello dei **CHELOIDI** che sono delle cicatrici mostruose. Questa è data da un enorme accorsa di fibroblasti attivati che svolgono una produzione di collagene intensissima. Questa cicatrice si presenta molto rilevata sulla pelle, fatta da una serie consecutiva di tumefazioni (bozzi) della pelle stessa, collegate l'una all'altra e deturpanti il tessuto stesso. Queste tumefazioni, che si espandono in maniera abnorme rispetto alla sede del danno iniziale, hanno un aspetto roseo e traslucido perché sono ricche di eparansolfati proteoglicani e di vasi che permangono molto più a lungo di una cicatrice normale a causa di una iposintesi di collagene di tipo I rispetto alla sintesi di collagene morbidi.

Questi cheloidi si possono formare ad esempio in seguito a Traumi ripetuti. Può capitare che in una zona, colpita da un trauma iniziale, ci sia una cicatrice non completamente formata che a sua volta va incontro a nuovo trauma dando esito alla formazione di una nuova ferita sulla cicatrice. Questa serie di traumi ripetuti alla fine provocano una attivazione costitutiva dei Fibroblasti che continuano ad accorrere, a proliferare e a secernere collagene anche se esso non sia più richiesto. L'altra eventualità di formazione di cheloidi è una Patologia di tipo genetico che provoca da una iperirritabilità dei fibroblasti. In questi individui, anche a seguito di traumi modesti, il fibroblasto si attiva enormemente.

Il cheloide può avvenire in qualsiasi distretto corporeo ed è curabile tramite chirurgia plastica.

Gli **Eventi Riparativi** non sempre sono in grado di restituire il tessuto in modo tale da ripristinare ciò che c'era prima dell'intervento del patogeno. Talvolta vi sono **eventi cicatriziali** che **non consentono una completa ripresa funzionale** dell'organo colpito, ma possono presentarsi anche quadri più gravi, di vera e propria patologia. Ad esempio parlando della coagulazione, si è visto come una **Impropria Emostasi** possa portare a quadri di **Trombosi e di Embolia**.

Per quello che riguarda la riparazione delle ferite cutanee si è descritto il **Cheloide**. Quello che avviene nell'epidermide col cheloide, può avvenire, però, anche nei **visceri** del nostro organismo. Non infrequenti sono infatti quadri di **Fibrosi** o **Sclerosi** che conseguono ad eventi patogeni, specialmente se accompagnati da **eventi infiammatori cronici**, nei quali un parenchima specializzato, costituito da cellule ben differenziate, viene sostituito da un **tessuto connettivo** composto da enormi quantitativi di **collagene** che impedisce sia le attività meccaniche che chimiche dell'organo stesso. Ad esempio in un **Polmone** il cui parenchima sia sostituito da tessuto fibroso si perde elasticità e quindi la capacità di assicurare una buona ossigenazione all'organismo. Vi sono infine altri eventi dati da un **Abnorme proliferazione di cellule parenchimali** che di solito porta ad una riparazione del danno impropria con alterazioni strutturali importanti. Un esempio di questo è il quadro della **Cirrosi Epatica** nel fegato. Questo evento è scatenato da patogeni di varia natura ( possono essere biologici tra cui i virus epatitici, o possono essere di natura chimica come l'alcol etilico se assunto i grossi quantitativi ) e si presenta con una **Degenerazione dell'epatocita** che porta alla morte della cellula stessa. Qualora il danno sia di elevata estensione geografica nell'ambito del parenchima epatico, allora la **perdita dell'inibizione da contatto** data dalla soluzione di continuo che si è formata, provoca un abnorme proliferazione degli epatociti con la formazione di piccole masse carnee date da accumuli di epatociti stessi che **non rispettano l'architettura funzionale del tessuto epatico**. In questo modo tutto il **sistema dei lobuli epatici** e di conseguenza tutto il **deflusso dei dotti biliari intraepatici** viene alterato con quadri di mal funzione epatica di varia entità la cui gravità è correlata all'estensione del processo cirrotico. *Quindi non sempre il processo riparativo esita in una Restitutio ad Integrum o per lo meno, non sempre è compatibile con un buon funzionamento dei tessuti colpiti. Infatti talvolta si assiste a un'insufficienza del tessuto e dell'organo fino ad arrivare a vere e proprie patologie.*

## ATEROSCLEROSI

Anche esso è correlato, come la Cirrosi, a delle alterazioni dei processi riparativi stessi.

**L'Aterosclerosi** è, infatti, un quadro morboso che consistente in **Alterazioni della Tonaca Intima e Media delle Arterie di Medio e Grosso Calibro**. Questa alterazione è data **da diminuzione della**

*Componente Endoteliale, da un aumento delle Cellule Muscolari Lisce, da accumuli di Cellule Infiammatorie, di Carboidrati, di Lipidi ed eventualmente da precipitazione di Sali di Calcio.*

L'aterosclerosi è la principale causa di morte del mondo occidentale ( è seguita dai traumi, dalle malattie neoplastiche e dalle malattie infettive che sono solo al quarto posto nelle cause di morte nei paesi occidentali ) e di tutti quei paesi " civilizzati " in cui vi è un alto tenore di vita e un alto standard socio economico.

E' un quadro ben distinto da altri quadri morbosi che si instaurano a carico delle arterie di grosso e medio calibro. Questi quadri consistono esattamente nell'**ARTERIOSCLEROSI** che è diversa dall'aterosclerosi e che consiste in un quadro fisiopatologico caratteristico dell'**età senile** dato da una **Sclerosi della Tonaca Media Arteriosa**. Questa, per motivi strettamente legati all'età dell'individuo, e quindi a **fenomeni di senescenza cellulare e a fenomeni di pressione** ( in quanto una persona anziana è, molto spesso, ipertesa ) si manifesta come un **indurimento delle arterie** stesse dato da un **aumento della componente connettivale** ( che normalmente è molto poco rappresentata nella tonaca media ). Questo indurimento **aggrava lo stato ipertensivo** stesso per aumento delle resistenze vascolari periferiche ( la pressione arteriosa dipende dalla gittata, dalle resistenze periferiche, nonché dalla volemia ).

L'aterosclerosi è la base di molte patologie come *l'Infarto del Miocardio, l'Ictus Cerebrale, gli Infarti Mesenterici, le patologie su base ischemica degli arti inferiori ecc.*

**La causa scatenante è un DANNO alla CELLULA ENDOTELIALE.**

Tale cellula viene danneggiata da vari patogeni che possono essere di diversa natura. Il principale è di **Natura Fisica** e consiste nell'**Aumento della Pressione Arteriosa** ( oltre che causa di arteriosclerosi negli individui in età senile è anche causa di arteriosclerosi in individui più giovani ). Si possono pensare le cellule endoteliali come un delicato insieme di mattonelle che rivestono la superficie di un " canale " entro il quale scorre il sangue. Quando la pressione è elevata il fluido sbatte con violenza sulle pareti del condotto stesso. A forza di sbattere, le cellule endoteliali vanno incontro a danno, a degenerazione e quindi a **Morte**. Questo ci fa capire come mai la lesione arteriosclerotica si realizzi ( per lo meno all'inizio ) in distretti corporei ben caratteristici, Cioè in quelle zone arteriose ( nelle arterie il sangue scorre con pressione di molto maggiore a quella delle vene ) che sono soggette a particolari turbolenze del flusso. Un esempio è quello delle **Biforcazioni arteriose**.

Le **Cause Chimiche** sono molteplici. Fra le tante è la presenza di **Lipidi nel sangue** ( così come il loro aumento che è detto Lipemia ). I lipidi sono insolubili e galleggino nel sangue sotto forma di goccioline dette **Gocce Lipidiche**. Queste, se molto abbondanti, graffiano la superficie delle cellule endoteliali, rovinando il rivestimento di **Glicoproteine**. Tali danni possono disturbare diverse funzioni delle cellule endoteliali, come il **Controllo della distribuzione intra ed extra cellulare di elettroliti** che, a loro volta, portano la cellula a **Degenerazioni Idropiche** fino ad arrivare alla

morte. Un altro agente è il *Fumo di Sigaretta* ( l'associazione tra fumo e lesioni aterosclerotiche è molto significativa sotto il punto di vista statistico ). Tanto più l'inizio dell'abitudine al fumo è stato precoce tanto maggiore è la gravità della lesione che si instaura nell'individuo. Ciò è dovuto al fatto che le **cellule endoteliali** assorbono **gli Idrocarburi** generati dalla combustione della sigaretta ( soprattutto il Catrame ) e vengono avvelenate. Ciò provoca la **morte delle cellule endoteliali** che quindi **espongono la membrana basale sub endoteliale**. Gli idrocarburi che avvelenano le cellule endoteliali però sono presenti nell'ambiente anche a causa dell'*Inquinamento Ambientale* ( ottenuto dagli scarichi domestici, di macchine ecc. ).

L'aterosclerosi può avere anche da *Cause Biologiche*. Ci sono infatti dei **Meccanismi di tipo Citotossico** innescati da virus come il *Citomegalovirus*. Esso è in grado di infettare le cellule endoteliali e quindi di **Rallentare tutte le Funzione Vitali**. La cellula così va incontro ad un invecchiamento precoce che la porta a morte. Essendo però popolazioni cellulari stabili, esse hanno un indice mitotico basso. I precursori staminali differenziati possono sostituire le cellule morte fino ad un certo punto e, quindi, quando il danno è elevato, non può avvenire una completa sostituzione ( N.B. = Dal punto di vista virologico non è possibile una prevenzione ).

Ci sono infine delle *Cause di tipo Immunologico* che non rientrano tra quelle frequenti. In molte patologie, infatti, si assiste ad *Alterazioni delle cellule endoteliali* che si manifesta con la *Comparsa di Nuovi Antigeni di Superficie*. Tra queste patologie abbiamo le **Endoarteriti**, malattie infiammatorie a carico della tonaca intima delle arterie. Ma, modificazioni conformazionale della membrana delle cellule ( a causa della comparsa di nuovi antigeni di superficie ) si hanno anche a seguito **Assunzione di particolari farmaci**. Questi antigeni derivano dalla **Modificazione di molecole Self** delle cellule. Tali molecole così modificate vengono riconosciute come **Non Self** e si assiste alla **Produzione di Anticorpi** contro di esse ( si comportano quindi da auto anticorpi contro le cellule endoteliali ). C'è un meccanismo di **Citotossicità Anticorpo Mediata**, seguito dalla **Lisi delle Cellule Endoteliali**.

Alla morte delle cellule endoteliali, imputabile ad agenti fisici, chimici, biologici ed auto immunitari, consegue il *Denudamento della Membrana Basale Sub - Endoteliale* ( come per ciò che avviene nell'emostasi ). Tale membrana espone al flusso sanguigno la **Vitronectina** e il **Collagene di tipo IV** che attirano le **Piastrine**, le quali, a loro volta, grazie a particolari recettori, vi si legano fino ad **aderirvi completamente**. Dall'attacco con la membrana sub -- endoteliale, le piastrine si attivano iniziando a produrre diversi *Fattori di Crescita* ( nonché altri impiegati nell'emostasi come quelli vasocostrittori ) per le cellule che costituiscono la parete del vaso sanguigno e in particolare modo per quelle che compongono la **Tonaca Media del vaso** stesso ( l'aterosclerosi non si manifesterà nei capillari e nelle arterie di piccolo calibro perché non hanno tonaca media ). Il più importante tra i fattori prodotti è il **PDGF** ( Fattore di Crescita Derivato dalle Piastrine ), una grossa proteina formata dall'unione di **Due Tipi di Catene : Catene di Tipo A e Catene di Tipo B**. Queste catene si possono unire dando origine a **Omodimeri** ( di tipo AA o BB )

o ad **Eterodimeri** ( di tipo AB ). La forma più frequente è quella **Eterodimerica** che è anche la più implicata nella genesi della lesione aterosclerotica.

Il **PDGF** **diffonde** attraverso i pori della membrana basale sub – endoteliali e **arriva a colpire le Cellule Muscolari Lisce** che costituiscono la Tonaca Media Arteriosa. Queste cellule hanno dei Recettori per le varie forme di PDGF e quindi iniziano a muoversi in direzione della sede di produzione di tale fattore di crescita ( si muovono verso la tonaca intima che ormai è inesistente perché le cellule endoteliali sono morte ). Il contatto tra **PDGF e Recettore della Cellula Muscolare Liscia** innesca la **Sintesi di Metallo – Proteinasi**, ( sono quei composti che fanno parte degli **Enzimi Lisosomiali** tra cui le **Gelatinasi** di tipo A o B. Queste hanno la capacità di digerire il collagene e, in genere, tutti i costituenti della matrice extracellulare, permettendo a tutte le cellule dotate di capacità fagocitaria, tra cui i Neutrofili e i Monocito – Macrofagi, di muoversi attraverso il connettivo e giungere al processo della sede infiammatoria ).

Queste, che sono prodotte dalle cellule muscolari lisce, **iniziano a spezzettare i vari costituenti della membrana sub – endoteliale** in vari “ piccoli mattoni “. Questi piccoli frammenti hanno la capacità ( insieme al PDGF ) di funzionare da **Agenti Chemiotattici per le Cellule Muscolari Lisce**. Di conseguenza, dalle soluzioni di continuo che derivano dalla frammentazione della membrana basale, **le cellule muscolari lisce iniziano a estroflettere il proprio citoplasma e la propria membrana plasmatica**, esercitando così una pressione meccanica che aggrava ancora di più la fragilità della membrana basale.

Le cellule muscolari lisce si troveranno così disposte direttamente a contatto col flusso sanguigno nel posto che, precedentemente era occupato dalle cellule endoteliali. Ciò non è normale e quindi può portare a conseguenze patologiche.

Nel sangue sono presenti **Gocce Lipidiche** che contribuiscono anche al danno delle cellule endoteliali. La cellula muscolare liscia è capace di **Fagocitare e di assorbire questi lipidi**. Di conseguenza essa si riempie, nel suo citoplasma, di queste gocce lipidiche ( che al microscopio hanno un aspetto di gocce bifrangenti ) variando il suo aspetto fenotipico – morfologico tanto da essere chiamata **Cellula Schiumosa**.

Per azione del PDGF le **cellule muscolari lisce** presenti nella tonaca media **continuano a proliferare e a digerire la membrana basale superstite**, causando così l'ulteriore morte delle cellule endoteliali che si erano salvate dall'azione del patogeno. **Al posto di uno strato continuo di cellule endoteliali si viene così a formare un ammasso carneo di cellule muscolari lisce che si continuano ad infarcire di lipidi. Tali ammassi sono chiamati STRIE LIPIDICHE.** Questo evento istologico, che è comunissimo in persone del mondo occidentale è osservabile in strisce gialle un po' rilevate, rispetto alla superficie del vaso ( che stanno a caratterizzare la **seconda fase dell'evento aterosclerotico** ).

Col passare del tempo ( verso i 30 - 40 anni ), la continua esposizione a questi fattori di varia natura ( lipidi, fumo di sigaretta ) o l'insorgenza di quadri ipertensivi aggrava questo danno e la lesione aumenta ancora di più di volume. A causa di ciò si possono scatenare una serie di processi innescati

sempre dalle piastrine che sono di **tipo Emostatico** e che prevedono la partecipazione anche di **Cellule Infiammatorie**. Ad esempio i Linfociti si infiltrano nella lesione aterosclerotica, mentre i **Monociti**, anche essi presenti nel sangue, aderiscono alle cellule muscolari lisce e le infiltrano passando negli spazi creatisi fra esse. Da una parte questi monociti – **macrofagi assumono i lipidi** ed infarcendosi di essi acquisiscono l'aspetto di **Cellule Schiumose**. Inoltre iniziano a produrre molti fattori che funzionano sia come **Fattori di Crescita per le cellule muscolari lisce** sia da **Fattori di crescita per le cellule endoteliali**, che sono poste nelle immediate vicinanze e che si sono salvate dal danno e dalla compromissione meccanica esercitata dalle cellule muscolari lisce. Esse iniziano così a formare nuovi vasi sanguigni che vanno ad irrorare gli ammassi carnei costituiti dalle cellule muscolari lisce e infarcite di lipidi e proliferante, aumentando notevolmente le dimensioni della stria lipidica ( in quanto è nutrita, ossigenata e stimolata ). Quindi il terzo momento consiste nella formazione della PLACCA ATEROSCLEROTICA ( detta anche Ateroma o Placca Ateromatosa ). Questa terza fase della formazione della lesione aterosclerotica ( che si verifica intorno ai quaranta anni di vita ) si vede come una sporgenza di cellule di varia natura ( cellule muscolari lisce, macrofagi, cellule endoteliali, linfociti ) che sporgono dentro il lume del vaso verso il sangue.

A tutto questo consegue la Quarta fase che è quella della LESIONE ATEROMATOSA o dell'ATEROMA COMPLICATO. L'ateroma formato sporge all'interno del vaso e quindi ad esso possono legarsi delle **Piastrine**, che danno esito alla formazione di **Trombi** che si instaurano sopra la Placca ateromatosa. Il trombo si può ingrandire, per continua deposizione di piastrine, fino a formare delle vere e proprie palle che possono staccarsi dando esito a **Emboli** con consecutivo **Infarto o Ischemia Acuta**.

La placca ateromatosa, poi, sporgendo all'interno del vaso, da una parte **Occlude il vaso** stesso generando una condizione di **Ischemia** e quindi di diminuito apporto di sangue nei territori a valle dell'occlusione, e dall'altro, per **aumento delle resistenze periferiche**, può provocare un **Aumento almeno Locale della Pressione arteriosa**. Tale aumento di pressione genera danno ad altre cellule endoteliali poste nelle zone vicine.

La formazione ateromatosa, quindi può non essere nutrita dal sangue ( a valle dell'occlusione ) e allora va incontro a **Necrosi**. In questi casi avviene un fenomeno di disseccamento della parete e della formazione di una dilatazione. Infatti, per morte della Tonaca Media vi è un'entrata di sangue, il quale però non esce dal vaso perché la fuoriuscita è evitata dalla Tonaca Avventizia esterna. Il vaso, così si presenta sfiancato con una formazione " a cipolla " che corrisponde all'**Aneurisma**. Tale formazione può comprimere i vasi e i territori circostanti ed essendo *più fragile di un vaso normale può rompersi facilmente*. Riguardando poi vasi di grosso calibro ( l'aterosclerosi riguarda solo vasi arteriosi di grosso calibro ), che portano un notevole volume di sangue ad elevata pressione, ne consegue una rapida e spaventosa **Emorragia interna** che porta alla morte in pochissimo tempo. L'aneurisma non è difficile da diagnosticare ( se si presenta associato ad altri sintomi compressivi ) in quanto si può ascoltare una turbolenza del flusso sanguigno.

Le COMPLICANZE dell'Aterosclerosi sono quindi *Ischemia* del territorio a valle della lesione aterosclerotica, formazione di *Trombi* ( Trombosi ) e quindi di *Emboli* con consecutivi *Infarti* dei territori irrorati da vasi più piccoli dell'embolo stesso, formazione di *Aneurismi* con relativa rottura a cui consegue una notevole *Emorragia Interna*. Infine si ha un *Aggravamento dello stato di Ipertensione arteriosa* perché aumentano le resistenze periferiche.

Se poi ci sono *lesioni di vecchia data* le cellule muscolari lisce iniziano a produrre un enorme quantitativo di *Collagene di Tipo I* che comporta un indurimento notevole dell'ateroma. Su questo poi precipitano *Sali di Calcio* presenti nel sangue che rendono la formazione ancora più dura ( come un tappo di cemento ) e quindi la *Funzione contrattili delle cellule muscolari lisce è totalmente persa*. Il vaso si trova così in uno stato di *perenne contrazione* causando quindi un notevole aumento della pressione arteriosa.

Gli *Organi colpiti sono essenzialmente tutti*.

I Sintomi più frequenti sono a livello del *Cervello*. Dapprima si ha una malattia aterosclerotica lieve evidenziata da disturbi essenzialmente legati ai *Centri della Memoria*. Si ha una *Perdita della Memoria di Fissazione* ( si perdono i ricordi di cose molto recenti ) mentre si Mantiene la *Memoria di Rievocazione* ( si ricordano eventi molto passati ). Si passa poi a *Disturbi del Temperamento e del Carattere*. Infatti le persone con tale malattia assumono un carattere particolarmente aggressivo e irascibile. Alla fine, nella terza fase, si instaura il quadro della *Demenza aterosclerotica*, si perdono le funzioni intellettive e cognitive, si perde la capacità di imparare e quella di coordinare movimenti ecc., fino ad arrivare a perdere le capacità di svolgere le funzioni basilari per la vita.

La malattia comunque colpisce anche gli *Occhi*. Infatti i piccoli *Vasi della Retina* sono compromessi fortemente e si hanno così *emorragie retiniche*, disturbi della vista fino a *cecità*. Il *Cuore* poi è uno dei territori più colpiti dalla patologia. L'aterosclerosi di *Arterie Coronarie* è la causa di *infarto del miocardio*; può coinvolgere anche *Distretti Mesenterici* ( intestino ) con conseguenti *Infarti Intestinali* ( che insorgono in sedi molto settiche, a causa della presenza di batteri nelle feci, e quindi sono infarti che sono complicati da infezioni dell'area necrotica, possibile peritonite e morte ). Si può anche verificare un *Infarto delle Arterie Renali* che è come l'infarto del cuore e che comporta la perdita funzionale del *Rene* colpito.

Ci sono infine *Patologie a carico delle Arterie* che irrorano gli *Arti* ( soprattutto quelli inferiori in quanto la circolazione va contro la forza di gravità ). In questi casi si instaurano *lesioni di tipo Ischemico* che hanno come primo sintomo la *Claudicatio Intermittente*. Queste persone hanno dei dolori alla pianta del piede dopo aver fatto sforzi fisici che richiedono un aumentato fabbisogno di ossigeno e nutrienti; infatti il fatto che il calibro dell'arteria sia notevolmente ridotto dalle varie formazioni fa diminuire di molto l'apporto di sangue in queste aree. Questo è seguito da sintomi di aggravamento come la *formazione di aree pallide e fredde* a livello dell'arto interessato e da un *deficit nella formazione di tutti gli annessi cutanei*. Questi fenomeni di deterioramento sono

seguiti dalla comparsa di vere e proprie **Ulcere** e cioè di infarti superficiali del rivestimento epidermico che va incontro a morte perché poco irrorato. Queste lesioni spontanee possono poi complicarsi con delle infezioni ed estendere il processo necrotico anche agli strati interni ( sino ad arrivare anche alle ossa )

Quindi l'aterosclerosi è un esempio di fenomeni riparativi che insorto per riparare una lesione operata da un patogeno va a complicare il quadro e creare esso stesso malattia.

*Quindi l'aterosclerosi è un quadro morboso che si realizza a carico delle arterie di medio e grosso calibro, dato da fenomeni degenerativi a carico della tonaca intima ( e quindi delle cellule endoteliali ) accompagnati da fenomeni proliferativi a carico della tonaca media ( che va a sostituire la tonaca intima ) con infarcimento di lipidi, di cellule infiammatorie e accumulo di sali di calcio.*

Abbiamo visto che le cellule del nostro organismo pur essendo per la maggior parte differenziate, che svolgono funzioni ben precise, che hanno caratteristiche fenotipiche ben precise, possono essere in grado di proliferare quando ce ne sia bisogno.

Abbiamo visto per esempio che quando alcune cellule muoiono, le cellule superstiti non sono più inibite dall'inibizione da contatto, cioè quel fenomeno per cui cellule che stanno vicine le une alle altre sintetizzano delle glicoproteine chiamate caloni che inibiscono la proliferazione delle cellule anche quando questa sia indotta da fattori di crescita normalmente presenti nel microambiente. Quando invece le cellule appunto muoiono, non c'è più questa inibizione da contatto delle cellule superstiti, le cellule proliferano, quando possibile, quindi quando si tratta di cellule labili o in qualche caso di cellule stabili, e vanno a riempire queste soluzioni di continuo, quando queste cellule sono di nuovo a stretto contatto le une con le altre, dopo aver proliferato, le cellule ricominciano a sintetizzare i caloni e non proliferano più, quindi questa è la inibizione da contatto. Questi processi prevedono talvolta la differenziazione di elementi staminali o poco differenziati in elementi differenziati che hanno funzioni specifiche, aspetti morfologici precisi, che rimpiazzano le cellule differenziate andate perse, quindi proliferazione e differenziazione che possono accadere nella vita adulta.

Avete studiato come questi fenomeni sono particolarmente accelerati nella vita embrionale quando da pochissime cellule si assiste alla formazione di nuovi apparati, organi, strutture che prevedono grossi eventi proliferativi e differenziativi. Oggi cominciamo ad affrontare le varie patologie dell'accrescimento delle cellule del nostro organismo, perché se è vero che per la maggior parte delle circostanze si assiste a fenomeni quali inibizione da contatto e differenziazione controllata, ci sono dei quadri patologici nei quali questi fenomeni vengono ad essere alterati e quindi generano patologia.

Sappiate che la proliferazione e la differenziazione di cellule del nostro organismo sono sotto il controllo di mediatori chimici, che prendono il nome di fattori di crescita da una parte, e molecole della matrice extracellulare dall'altra.

I fattori di crescita sono prodotti da cellule chiamate produttrici ed agiscono su cellule chiamate cellule bersaglio che possono essere le cellule produttrici stesse, e allora si parla di meccanismo di crescita autocrino, o possono essere altre cellule, in questo caso si parla di meccanismo di crescita paracrino.

Alcuni dei fattori di crescita o altri fattori chimici possono funzionare da fattori di differenziazione cioè non solo promuovono la crescita delle cellule ma ne promuovono anche la differenziazione, altri fattori invece promuovono solo la crescita e altri solo la differenziazione.

La produzione e il rilascio di questi fattori nell'ambiente esterno in modo che vadano a colpire le cellule bersaglio sono strettamente controllati in un organismo sano perfettamente funzionante. Sono controllati sia a livello di produzione del fattore stesso che può essere in un primo caso non prodotto affatto, in un secondo caso prodotto ma conservato all'interno della cellula produttrice, in un terzo caso prodotto ma non trovare nelle cellule bersaglio l'espressione del recettore che media i suoi effetti biologici e in un quarto caso può essere prodotto e rilasciato e intrappolato nella matrice extracellulare che lo trattiene come se fosse un serbatoio e lo libera in caso di necessità, per esempio in tutti gli eventi traumatici nei quali anche la matrice extracellulare è danneggiata e non funziona più come un serbatoio di un fattore di crescita ma lo libera nell'ambiente esterno, quindi in forma solubile adatta ad agire sulle cellule bersaglio.

Altri mediatori della crescita e della differenziazione sono le molecole della matrice extracellulare. La matrice extracellulare è composta da numerose proteine, ci sono delle glicoproteine tipo la fibronectina, ci sono degli eparan solfati proteoglicani, ci sono molecole quali la vanilina e la vitronectina, la qualità della matrice extracellulare è data dal numero e dalla quantità e qualità delle molecole della matrice extracellulare presente in quel determinato ambiente.

La matrice extracellulare ha una influenza enorme sulla differenziazione delle cellule, pensate che una cellula di una certa derivazione embrionale, per esempio una cellula che deriva dal mesoderma se messa su una certa matrice extracellulare in presenza di un certo fattore di crescita, si differenzia verso un tipo cellulare, se messa su un altro tipo di matrice extracellulare in presenza di un altro fattore di crescita e differenziazione, si differenzia in tutt'altro tipo di cellula differenziata, quindi pensate sempre che il patrimonio genetico è identico in tutte le cellule, tutte le cellule del nostro organismo hanno lo stesso patrimonio genetico, è la trascrizione di questi geni che influenzerà il fenotipo delle cellule, e la trascrizione e la repressione di un gene sono fortemente modulate sia dai fattori di crescita e differenziazione che dalla qualità della matrice nella quale la cellula è immersa. Cominciamo a parlare delle patologie dell'accrescimento che sono date un primo grosso tipo dalle patologie di volume di un tessuto e quindi di un organo e in un secondo tipo da patologie della differenziazione di un determinato tipo cellulare. Un primo tipo di patologie di volume di un tessuto e di un organo ha il nome di iperplasia. Per iperplasia in medicina si intende l'aumento di volume di un tessuto ed eventualmente di un organo dato dall'aumento del numero delle cellule che lo compongono. Esistono molti tipi di iperplasie, uno molto frequente è quella delle ghiandole endocrine, data da particolari fattori di crescita che hanno una natura ormonale e appunto le cellule che compongono queste ghiandole cominciano a proliferare anche a dispetto dell'inibizione da contatto.

Come è possibile questo se si tratta di cellule normali, non trasformate?

E' possibile perché la proliferazione di queste cellule è accompagnata da un intenso rimodellamento della matrice extracellulare.

In questi casi avviene che le cellule crescendo si mettono a produrre enzimi che digeriscono la matrice extracellulare e anche le connessioni cellula-cellula dello stesso tipo, quindi omotipico, e di altro tipo, cioè eterotipico; sapete che nei tessuti le cellule sono accostate a cellule dello stesso tipo o anche a cellule di diverso tipo. Ecco che queste cellule stimolate da questi ormoni, da questi fattori di crescita, si mettono a produrre proteinasi che digeriscono la matrice extracellulare, quindi allargano un po' gli spazi e poi staccano, scindono anche le connessioni tra le cellule e quindi fanno cadere questa inibizione da contatto, quindi questo è il meccanismo molecolare per il quale in determinate circostanze cellule dotate della proprietà di inibizione da contatto riescono ad eludere questa sorveglianza e a proliferare anche quando prima erano strettamente connesse le une alle altre e quando non c'era stato danno, lesione del tessuto.

Questo tipo di iperplasia avviene molto spesso per un meccanismo compensatorio, quando ad esempio non c'è il substrato per la sintesi del determinato ormone che la ghiandola produce, allora la ghiandola, nel tentativo di compensare questa carenza di produzione di un determinato ormone, come per esempio negli ipotiroidismi, inizia a far proliferare le cellule che le compongono tentando di superare la mancata o insufficiente sintesi di un determinato ormone, aumentando il numero delle cellule che lo dovrebbero sintetizzare.

Quindi questo è un fenomeno di iperplasia compensatoria funzionale, cioè si cerca di compensare la diminuita funzione, attività di un determinato tessuto aumentando il numero delle cellule che lo compongono. Un altro tipo di iperplasia è quella sempre di tipo ormono-dipendente che si realizza in determinati organi che sono i target, i bersagli di un determinato ormone quando l'ormone sia prodotto in eccesso, in quantità maggiore di quella normale, un esempio può essere nella donna l'iperplasia della ghiandola mammaria che si realizza durante lo sviluppo generata dagli estrogeni che agiscono sulle cellule della ghiandola.

Lo stesso avviene nell'uomo nella prostata, composta di tessuto androgeno dipendente.

Si tratta di iperplasie ormono-dipendenti per aumento della produzione di un determinato ormone. Queste sono fisiologiche, chiaramente possono esserci poi quelle patologiche, nelle quali in un individuo adulto già perfettamente differenziato si assiste a quadri patologici che comportano la iperproduzione di un determinato ormone, per esempio gli ormoni ipofisari che controllano la crescita di ghiandole tiroidee, surrenali, mammarie, tessuto prostatico. All'iperplasia si contrappone l'ipoplasia e l'aplasia.

Ipoplasia è la diminuzione del volume di un organo: per diminuzione del numero delle cellule che lo compongono, questa è una malattia genetica ereditaria, un individuo può quindi avere un organo ipoplastico, cioè di dimensioni inferiori rispetto al normale.

Oppure può essere una patologia data da errori nell'embriogenesi: durante l'embriogenesi ci sono dei tessuti che vanno incontro ad involuzione per apoptosi data dalla carenza di un fattore di crescita che era presente nell'embrione e non lo è più nel feto; quindi questa è un'ipoplasia che invece riguarda tessuti che dovrebbero essere presenti e che per errori dell'embriogenesi, per esempio la carenza di determinati fattori di crescita che in quel bambino non sono prodotti in quantità sufficienti, ed ecco che c'è un'ipoplasia, una involuzione delle cellule che compongono quel determinato tessuto. Quadro ancora più grave è l'aplasia, cioè la mancanza di un determinato tessuto o organo dovuta sempre a questa apoptosi esagerata che si svolge in età embrionale o a motivi genetici ereditari, ne sono esempi la mancanza di un rene, l'agenesia dentale, l'aplasia midollare.

Inplasia è invece generalmente una malattia acquisita che si realizza nel corso della vita postatale. Altri quadri dati da patologie del volume di organi e tessuti sono le ipertrofie e le ipotrofie.

L'ipertrofia è l'aumento del volume di un tessuto o di un organo per aumento del volume delle cellule che lo compongono.

Ci sono due tipi fondamentali di ipertrofia, ipertrofia da lavoro e compensatoria. Quella da lavoro è ad esempio quella propria del tessuto muscolare: pensate ad una persona che fa molto sport, vedrete che la sua muscolatura scheletrica striata diventa ipertrofica, cioè aumenta di volume, ricordate che non aumenta il numero delle cellule ma solo il loro volume, la loro componente citoplasmatica, e le cellule sono particolarmente ricche di proteine perché sintetizzano grossi quantitativi di proteine che sono adatte a svolgere quella determinata funzione biologica.

Non sempre questa ha un significato benefico, perché quando si supera un certo volume, un certo rapporto volume-funzione, può essere anche svantaggiosa, perché una cellula più grossa richiede maggior nutrimento, e funziona meno bene, si stanca prima. Questo è più vero per il tessuto muscolare cardiaco, gli atleti hanno un cuore più grande del normale che si affatica di più, perché ha bisogno di più nutrimento, di più ossigeno, e in condizioni di ipossia soffre di più di un cuore di normali dimensioni. Diverse sono le ipertrofie patologiche che si realizzano per meccanismi di compenso, per esempio pensate al cuore di un iperteso che deve pompare sangue in sistole, quindi ventricolo sinistro, contro un muro fisico, meccanico dato da questo sangue che scorre ad elevata pressione in un condotto, quindi siamo in un cuore in cui il ventricolo sinistro lavora tanto e si ipertrofizza, aumenta di volume. Però è un cuore che ha bisogno di più ossigeno, di più nutrimento, siccome l'ipertensione si accompagna spesso ad aterosclerosi il cuore è anche ipoossigenato perché il vaso aterosclerotico è più stenotico e c'è rischio di infarto nel ventricolo sinistro dell'iperteso di lunga data.

L'iperteso è ipertrofico nel ventricolo sinistro, ipoossigenato perché le coronarie sono aterosclerotiche e c'è rischio di infarto specialmente dopo sforzi o per fenomeni che influenzano il calibro dei vasi, come succede nell'angina da freddo a causa della vasocostrizione generalizzata che provoca. Non sempre l'ipertrofia ha quindi valore positivo, talvolta può peggiorare alcune situazioni, ad esempio in alcuni tessuti, come avviene in un rene iperplastico che compensa il rene mancante o malato, in questo rene si assiste a iperplasia e ipertrofia, cioè aumento del volume delle cellule che compongono quel parenchima renale e aumento anche del volume delle altre cellule e quindi in questo modo si compensa col numero e col volume la carenza funzionale dell'altro organo. I fenomeni di ipotrofia e ipertrofia sono reversibili, la stessa iperplasia, entro certi limiti, può essere reversibile, perché ad esempio quando viene a mancare questo stimolo di crescita molte cellule con la caduta del fattore di crescita vanno incontro ad apoptosi così come erano andati incontro i recessi embrionali durante lo sviluppo embrionale.

Sono fenomeni reversibili quando si parla di cellule normali, dipende dalla quantità di cellule e dalla quantità di fattori proliferogeni che sono stati prodotti.

Se quest'ultimo cala bruscamente c'è una apoptosi massiva delle cellule proliferanti ed ecco che il tessuto può tornare a livelli simili a prima, quando invece questo fattore cala poco o ci sia stata una

notevole rigenerazione il tessuto rimane sempre un po' ipertrofico, iperplastico rispetto al normale. Ci sono comunque varie terapie farmacologiche utili a combattere crescita anomale. Per esempio l'ipertrofia ventricolare sinistra può migliorare, se iniziale, con una terapia ipertensiva, perché il cuore ricomincia a lavorare contro un flusso di sangue a pressione normale, se l'ipertrofia è di lunga data la cellula muscolare è sfiancata e non può tornare al volume iniziale. Pare che esistano elementi staminali nella muscolatura e addirittura nel cervello utili a riparare danni incorsi in giovane età, ma mentre è abbastanza comprovato negli animali, nell'uomo è ancora tutto a livello sperimentale. Abbiamo quindi visto l'ipertrofia e l'ipotrofia che si verifica a livello muscolare. L'ipotrofia può però verificarsi anche a carico di altri tessuti, ipotrofia per esempio di alcune ghiandole, per esempio della stessa ghiandola mammaria di una donna che abbia una produzione scarsa di ormoni estrogeni ed ecco che una ghiandola normalmente sviluppata, nel tempo, quando la produzione ormonale cala, può andare incontro ad una diminuzione del trofismo delle cellule che la compongono che diminuiscono di volume insieme all'intera struttura. Atrofia è un termine improprio. Quindi si parla di ipertrofia e il suo contrario è l'ipotrofia.

#### Patologie del differenziamento

La prima è la displasia, che è un quadro morboso che si verifica in un tessuto le cui cellule perdono il grado differenziativo per qualità, cioè diminuisce l'intensità della differenziazione delle cellule che lo compongono. Ci sono determinati tessuti composti nell'adulto da cellule ben differenziate che derivano da precursori staminali in alcuni casi presenti anche nell'adulto in altri casi presenti solo nella vita embrionale, allora la displasia è quel quadro morboso in cui le cellule che compongono un determinato tessuto sono meno differenziate del dovuto.

Questo può succedere quando le cellule subiscono un processo patologico di differenziazione, la cellula displastica grave è come un adulto che, conservandone memoria, ricominci a fare il bambino, questo può verificarsi con l'istaurarsi di un microambiente simile a quello embrionario e può succedere in certi processi riparativi cronici a seguito di stimoli infiammatori o patogeni cronici come nella displasia della cervice uterina che si realizza in donne vittime di infezioni cervico-vaginali multiple e frequenti per cui le cellule dell'epitelio di rivestimento delle vie genito-urinarie poiché stimolate, infiammate cronicamente, hanno un quadro di dedifferenziazione evidenziabile con il pap-test.

Esiste una displasia della cervice uterina di primo, di secondo, di terzo, di quarto e di quinto grado, le ultime due sono però di natura neoplastica.

La displasia patologica può essere considerata una lesione pre cancerosa, cioè una patologia del differenziamento che può essere anticamera verso una trasformazione neoplastica.

Diverso è il caso delle displasie compensatorie, per esempio la presenza di numerosi reticolociti, precursori degli eritrociti, in circolo.

Normalmente in circolo ci sono pochi reticolociti, ma in certe condizioni, per esempio per emorragie massive o in certi tipi di anemie emolitiche in cui vengono persi molti eritrociti, i reticolociti in circolo aumentano per compensare la situazione.

Questa è un'eventualità benigna e serve per compensare.

Ultimo esempio è quello della metaplasia che è quel quadro morboso istopatologico in cui cellule differenziate che compongono un tessuto si differenziano in altre cellule altrettanto differenziate ma diverse e che quindi danno esito ad un tessuto differente anche se della stessa derivazione istogenetica (es. cellule di origine ectodermica daranno origine ad un altro tessuto sempre di origine ectodermica).

Un esempio di metaplasia è la metaplasia squamosa, ovvero cellule dell'epitelio cilindrico ad esempio della vescica, che si differenziano in cellule pavimentose di tipo malpighiano per esempio dell'epitelio di rivestimento che possono essere squamose, dare origine a fenomeni di cheratinizzazione e quindi a desquamazione.

Un altro esempio è la metaplasia ghiandolare in cui un epitelio di rivestimento pavimentoso si differenzia in cellule mucipare caliciformi, questo può avvenire talvolta nelle vie urinarie, in alcune vie ghiandolari, per esempio nel pancreas.

progressione talmente elevato che è inutile operarlo, quindi è meglio iniziare un trattamento di tipo medico (chemioterapia) o di tipo radiologico (radioterapia).

Quindi compito del medico è sempre stato quello di fare una classificazione utile, ordinata dei tumori, cosa che si è fatta in questi ultimi anni, in cui si è deciso di utilizzare una classificazione mista, che riesca a fornire il più alto numero di informazioni possibile al medico e al paziente.

Quindi il primo tipo di classificazione che si utilizza è quella di tipo BIOLOGICA.

Da questa classificazione ricaviamo informazioni sulla biologia delle cellule che compongono il tumore e quindi il primo metodo di valutazione del tumore. In base a questa classificazione i tumori sono divisi in benigni e maligni. Un tumore benigno è un quadro morboso caratterizzato dall'accrescimento incontrollato di alcune cellule che hanno perso l'inibizione, la capacità di essere suscettibili all'inibizione da contatto e che sono diventate immortali. Cioè queste cellule continuano a proliferare anche quando sono venute a contatto le une alle altre e non muoiono mai, non si invecchiano e non muoiono mai. Quindi raggiungere l'immortalità è una conseguenza che si paga duramente, perché come vedete la morte fa parte della vita ed essere scappate alla morte per alcune cellule significa aver creato un guaio così grande da essere molto spesso incompatibile con la vita dell'organismo del quale la cellula fa parte.

Nei tumori benigni le cellule sono relativamente o completamente indipendenti dai fattori di crescita, ovvero anche se un fattore di crescita può essere presente all'inizio, cioè la cellula tumorale esprime i recettori per questo fattore di crescita, molto spesso avviene, durante l'evoluzione del tumore, che la cellula inizia a prodursi da sola questo fattore di crescita, diventando insensibile alla presenza delle cellule che normalmente producono fattore di crescita e che ne inducono la proliferazione. Oppure si crea da sola altri meccanismi, altri fattori di crescita, molecole che regolano la traduzione del messaggio conseguente all'interazione fattore di crescita - recettore. Cioè dopo il contatto fattore di crescita - recettore segue la produzione di molecole che dicono alla cellula cresci, prolifera, cioè che trasducono all'interno della cellula un messaggio di tipo chimico che induce la cellula a proliferare. In questi tumori benigni si può assistere alla persistenza di questi messaggi di trasduzione del segnale anche in assenza del contatto fattore di crescita - recettore. Quindi sono tutti meccanismi messi in atto dalla cellula tumorale per proliferare in modo indefinito. A questo si aggiunge il fatto che mentre le cellule normali invecchiano nel tempo fino a morire per apoptosi, la cellula tumorale diventa relativamente o totalmente insensibile questi meccanismi di morte, ovvero i geni che regolano l'apoptosi vengono nel tumore ad essere totalmente inattivi e la cellula non muore mai. Quindi è un bel guaio, perché si producono una serie di cellule figlie, da una cellula madre e non muoiono mai. Quindi questo è il tumore benigno accompagnato da un alto grado di differenziazione delle cellule, ovvero voi potete, analizzando microscopicamente le cellule tumorali, sempre capire da quale tipo cellulare il tumore benigno si è derivato. Perché le cellule tumorali figlie, nel caso di un tumore benigno, conservano tutte o quasi tutte le caratteristiche della cellula madre dalle quali sono derivate. Il tumore benigno si chiama così perché è un tumore che non recidiva mai, cioè dopo averlo asportato chirurgicamente, non può ricomparire. Una volta tolto è tolto per sempre e soprattutto è privo della caratteristica dei tumori maligni, ovvero di metastatizzare, cioè di dare origine a tumori secondari più o meno uguali al tumore di partenza, in sedi diverse dell'organismo.

**CARATTERISTICHE DEL TUMORE BENIGNO:** proliferazione di cellule che diventano immortali, che però mantengono un alto grado di differenziazione, non recidivano una volta asportate e non metastatizzano mai.

Diverso è il caso dei tumori maligni. Cosa hanno in comune coi tumori benigni: il fatto di essere costituiti da cellule proliferanti che hanno perso la capacità di andare incontro a morte, quindi sono cellule proliferanti immortali. A differenza dei tumori benigni, nei tumori maligni le cellule perdono la differenziazione, cioè le caratteristiche fenotipiche che la definiscono. Quindi le cellule dei tumori maligni possono essere poco differenziate o altamente indifferenziate, cioè al microscopio non si capisce da che tessuto possa essere originata: potrebbe essere originata da qualsiasi tipo di tessuto, magari si trova in un tessuto epiteliale, ma ha le caratteristiche di un linfocito, di una cellula mesenchimale, di una cellula che ha perso le proprie caratteristiche fenotipiche. Per esempio negli ultimissimi tempi si è delineata una ipotesi per la genesi delle neoplasie maligne. Cioè la neoplasia maligna sembra essere data dall'impazzimento di una cellula staminale, cioè la mutazione, l'evento induttore del cancro si verifica in una cellula staminale, in una cellula che è già poco differenziata e continua a proliferare mantenendo le caratteristiche di indifferenziazione, per arrivare ad essere un precursore staminale pluripotente indifferenziato.

I tumori maligni hanno, quindi, queste caratteristiche di indifferenziazione che prende il nome di ANAPLASIA, termine greco che indica la totale perdita di differenziazione da parte delle cellule proliferanti. Altra caratteristica dei tumori maligni è la capacità di dare origine a tumori secondari, ovvero di metastatizzare, quindi dal tumore primario si possono, ma non obbligatoriamente, distaccare delle cellule, che superate una serie di barriere di tipo fisico, quindi barriere meccaniche o anche di tipo chimico (difficoltà della cellula a vivere in determinate situazioni), che danno origine a tumori secondari chiamati METASTASI.

Quindi il tumore maligno è anaplastico, è metastatico ed ha la capacità di recidivare una volta asportato chirurgicamente, ovvero il chirurgo asporta il tumore maligno, lascia anche una cellula, e il tumore riappare a distanza di tempo, perché questa cellula è stata in grado di proliferare indefinitivamente.

Mentre il tumore benigno è una patologia di tipo statico, cioè da una cellula madre si formano cellule figlie uguali alla cellula madre, il tumore maligno, invece, è una patologia di tipo evolutivo: le cellule figlie si selezionano continuamente con vantaggio della cellula più maligna. Cioè la figlia più cattiva prende il sopravvento sulla figlia più buona. La cellula più cattiva è più cattiva per noi, ma è più buona in natura nel senso che si replica più velocemente, ha capacità adattative migliori ed ha capacità invasive maggiori e quindi, nel corso dello sviluppo del tumore maligno e nel corso del tempo che intercorre tra l'insorgenza e l'evoluzione del tumore stesso si selezionano continuamente popolazioni cellulari che sono dotate di maggiore indice replicativo e di maggiore resistenza ai meccanismi di difesa che l'organismo mette in atto e di maggiori capacità invasive e metastatiche. Tutto ciò accade perché il DNA della cellula tumorale è in grado di evolvere continuamente e attraverso l'espressione differenziale di alcuni geni consentire alla cellula di essere sempre più efficiente nell'invadere e colonizzare il territorio circostante.

Mentre il tumore benigno è una patologia di tipo espansivo, il tumore maligno è una patologia di tipo infiltrativo o invasivo. Quindi il tumore benigno è caratterizzato dalla proliferazione sempre della stessa cellula, fino alla formazione di un ammasso, che aumenta di volume, quindi si espande in direzione centrifuga dal centro verso la periferia, andando a occupare un'area sempre maggiore, ma non inserendosi, in modo infiltrativo, nei tessuti dell'organismo ospite: nasce in un tessuto e poi aumenta di volume nell'ambito del tessuto stesso, ma non lo invade, non lo infiltra. Per capirci è come una bolla carnea, che si espande nel tessuto, ma non si sostituisce agli elementi del tessuto stesso, casomai li comprime, li fa soffrire, ma non vi si sostituisce.

Invece la cellula neoplastica maligna si sostituisce alle cellule parenchimali, le infiltra e lentamente le distrugge con i suoi enzimi litici, fino a che al posto di un parenchima costituito da cellule sane, ben differenziate, si trova un parenchima completamente sovvertito nella sua composizione cellulare e costituito da queste cellule neoplastiche altamente proliferanti che si sono infiltrate ed hanno invaso il tessuto e si sono sostituite agli elementi parenchimali che avevano originariamente costituito quel determinato tessuto.

Mentre il tumore benigno dà luogo a patologie di tipo compressivo, il tumore maligno dà patologie che conseguono a questa sua capacità di infiltrare tessuti sani e di sostituirsi alle cellule.

#### MANIFESTAZIONI CLINICHE

Il tumore benigno accrescendosi può andare a comprimere nervi e provocare dolore, e fenomeni di mal funzione come parestesie, tipo ipocapacità di innervare e quindi di recepire stimoli, condurre impulsi nervosi e di conseguenza una ipofunzione del distretto innervato, che può andare incontro a fenomeni degenerativi di tipo atrofico o distrofico.

Poi, il tumore benigno, può comprimere vasi provocando una stasi venosa dei territori a monte della compressione ed una ischemia nel territorio a valle. Quindi avrete fenomeni degenerativi sia a monte perché in questo territorio il sangue resta, magari stravasa, per un aumento della pressione idrostatica e c'è un sangue cattivo, non ossigenato e i cataboliti non sono portati via decentemente e quindi aumenta il pH, le cellule soffrono, ecc., ma anche a valle poiché gli arriva poco nutrimento, poco ossigeno e quindi si va incontro a quadri di ischemia, che nei casi più gravi può evolversi in necrosi.

Quindi nervi e vasi, dotti ghiandolari, oppure cavità tubulari che possono essere compressi (apparato gastroenterico o apparato respiratorio), con fenomeni di soffocamento, di malassorbimento o maldigestione o di ostacolo alle feci o delle urine nel caso di compressione dell'uretere. Nel caso dei dotti ghiandolari avremo un deficit della secrezione ghiandolare.

Oppure la compressione di strutture adiacenti, come per esempio un tumore del colon che va a colpire il pancreas o fegato o altre strutture anatomiche e ne provoca un disfunzione o una sofferenza cellulare, perché queste cellule compresse soffrono. Pensate poi a cellule compresse entro strutture anatomiche rigide, tipo encefalo e la scatola cranica, pensate a tutti i sintomi che derivano da questo stato (per esempio il meningioma tumore benigno delle meningi, che sarebbe un tumore tranquillo, in realtà possono portare a stati morbosi gravissimi, perché l'encefalo, compresso dal meningioma nella scatola cranica, che è una struttura estremamente rigida, soffre. Quindi andremo incontro a ipertensione arteriosa nella scatola cranica, con fortissime cefalee, che possono sfociare in nausea e vomito profuso che provocano disidratazione, papilla da stasi, sofferenza anche dell'occhio e dei tessuti retinici e quindi dei quadri estremamente gravi.

Perché il tumore benigno è causa di malattia, perché può dare esito a tutti questi tipi di patologie e quindi nella maggioranza dei casi deve essere asportato chirurgicamente.

Mentre il tumore maligno è causa di malattia perché le cellule che lo compongono perdono la loro differenziazione e le loro caratteristiche fenotipiche.

Quindi le cellule che producevano un determinato enzima, o un determinato ormone, o un determinato fattore di crescita cominciano a non produrne più, ed ecco che avremo un deficit enzimatico, ormonale, ecc.

Un altro caso: cellule che non producevano un determinato enzima, ormone, fattore di crescita, cominciano a produrne, in seguito alla indifferenziazione. Per esempio alcuni carcinomi del polmone ad un certo punto si mettono a produrre insulina, conducendo a quadri di iperinsulinemia da produzione ectopica di questo enzima, da parte di tessuto neoplastico maligno.

Perché ancora causano malattia: perché sono territori altamente proliferanti, che vanno incontro a crescita molto più velocemente di quelli benigni e allora succede che il territorio vascolare che li irrorava non è in grado di supplire alle esigenze nutrizionali di quel tumore e allora la parte centrale della neoformazione va incontro a necrosi, perché non è adeguatamente irrorata, producendo una serie di materiale necrotico, tossico che avvelena l'organismo affetto dalla patologia.

Quindi vanno incontro a necrosi spontanea da insufficiente irrorazione.

Considerato che il tessuto neoplastico è una specie di bambino che uno si porta dentro, che gli assorbe nutrimento, energia, capite come molto spesso il paziente oncologico va incontro ad un fenomeno chiamato cachessia (perdita di peso conseguente al deterioramento delle funzioni organiche dovuto all'immissione in circolo di materiale necrotico e dalla produzione di citochine cachettizzanti, che sono in grado di indurre cachessia, da parte di cellule infiammatorie che cercano

di reagire contro il tumore, come il TNF beta che agisce sia contro il tessuto neoplastico, sia contro il tessuto sano, oppure di citochine tumorali che provocano la sofferenza della cellula sana.

La persona affetta da tumore maligno non va solo incontro a fenomeni di compressione, ma anche e soprattutto a fenomeni di malfunzione grave, poiché non vengono più prodotte sostanze normalmente prodotte da quel tessuto, o ne vengono prodotte altre che non sono normalmente prodotte da quel tipo di tessuto, e a fenomeni di cachessia per la produzione di materiale necrotico o di citochine cachettizzanti.

Quando poi si assiste al quadro delle metastasi tutti questi fenomeni vengono amplificati, nel senso che da un solo tumore primario, se ne creano altri che amplificano ulteriormente il danno creato dal tumore primario; anche perché molto spesso per la selezione naturale, che seleziona cellule sempre più cattive, le metastasi sono addirittura più maligne del tumore primario. Quindi si intuisce come la metastatizzazione sia poi la causa della morte dei pazienti oncologici.

Un'altra classificazione dei tumori è quella ISTOGENETICA, volta ad identificare il tessuto dal quale il tumore ha preso origine.

Quindi abbiamo tumori epiteliali, che derivano dall'epitelio di rivestimento o ghiandolari; i tumori connettivali; i tumori del tessuto emopoietico; i tumori del tessuto nervoso; i tumori melanocitari; i tumori di origine embrionale, che si verificano per una mutazione dei recessi embrionali, che normalmente dovrebbero andare incontro a involuzione, chiamati anche teratomi.

I tumori epiteliali sono classificati in tumori dell'epitelio di rivestimento e tumori dell'epitelio ghiandolare, ognuno dei quali a sua volta è classificabile in tumori epiteliali benigni e maligni.

I tumori benigni dell'epitelio di rivestimento sono i papillomi e i polipi. Il papilloma può avere l'aspetto più vario: a forma di un'onda, che si stacca dall'epitelio di rivestimento e si evidenzia sulla superficie dell'epitelio stesso e sezionato anatomopatologicamente presenta un connettivo nel quale decorrono vasi e nervi, e quindi è un tessuto vascolarizzato ed innervato. Oppure può avere la forma di un piccolo albero, formato da varie papille, date dalla proliferazione incontrollata di queste cellule epiteliali.

Diverso è invece il polipo, che è dato da un peduncolo dal quale si diparte una massa. Nel peduncolo decorrono vasi e nervi, quindi ha un aspetto grossolanamente di fungo.

I tumori maligni dell'epitelio di rivestimento sono chiamati invece carcinomi.

I carcinomi hanno l'aspetto più vario, sono formati da cellule che hanno un rapido accrescimento, quindi sono tumori che sono sede di intensi fenomeni necrotici anche perché nell'ambito del tessuto epiteliale stesso non vi sono vasi sanguigni, quindi vengono dallo stroma sottostante. E' un tumore che è sede di intensi fenomeni necrotici, dotato di elevato indice replicativo e quindi è un tumore dall'aspetto quanto mai variabile. Nel corso del tempo può assumere le caratteristiche morfologiche più svariate, ma quasi sempre ci sono aree di necrosi. E' un tumore bianco grigiastro in cui si possono trovare aree grigio nerastre di necrosi.

Tra i carcinomi ci sono anche quelli dell'epidermide che sono: il carcinoma basocellulare (cellule dello strato basale) e il carcinoma spinocellulare (cellule dello strato spinoso dell'epidermide).

I tumori dell'epitelio ghiandolare sono quello benigno chiamato adenoma e quello maligno detto adenocarcinoma. Nel primo è ripetuta l'architettura dell'organo ghiandolare, con disposizione di cellule simile a quella di una ghiandola normale; invece nel secondo l'architettura è completamente sovvertita e la disposizione delle cellule è del tutto caotica ed è facilmente diagnosticabile e differenziabile dal benigno.

I tumori connettivali possono insorgere in vari tessuti connettivi e quelli benigni prendono il nome dal tessuto di origine seguito dal suffisso -OMA (osteoma, tumore benigno del tessuto osseo; fibroma, del tessuto fibroso; lipoma del tessuto adiposo; condroma del tessuto cartilagineo; mioma del tessuto muscolare e diviso in leiomioma (muscolare liscio) e rabiomioma (muscolare striato).

I maligni invece sono dati dal nome del tessuto da cui prendono origine + il suffisso SARCOMA, quindi avremo fibrosarcoma, osteosarcoma, miosarcoma, ecc.

Le differenze tra i tumori epiteliali e connettivali sono:

- epidemiologiche: il tumore connettivale è caratteristico delle età estreme della vita (nel bambino e nel vecchio). Il tumore epiteliale è il tumore della mezza età (40 e 60 anni)
- metastatizzazione dei tumori maligni: i tumori epiteliali preferiscono la via di metastatizzazione linfatica, attraverso i vasi linfatici. Il sarcoma (connettivale) invece predilige la via ematica, quindi metastatizza attraverso i vasi sanguigni.

Altri tumori sono quelli del tessuto emopoietico, cioè quelli che colpiscono il midollo osseo. Sono tumori solamente maligni, non ci sono tumori benigni, proprio perché sono tumori che interessano le cellule staminali. Si distinguono leucemie e linfomi. La leucemia è un tumore del tessuto emopoietico che interessa la linea bianca, quindi linfociti, monociti, ecc. che da esito ad un grosso numero di elementi circolanti (globuli bianchi fino a 1 milione per cm<sup>3</sup> di sangue). La conseguenza principale di questi tumori è l'invasione da parte dei globuli bianchi dei compartimenti emopoietici rossi e megacariocitici (piastrine), quindi avremo una diminuzione dei globuli rossi, con anemia gravissima ed una piastrinopenia con comparsa di malattia emorragica. Infatti nel leucemico si assiste alla comparsa di emorragie spontanee, evidenziabili nel paziente odontoiatrico a carico delle gengive.

Il linfoma prevede, invece, una componente tumorale circolante minore o addirittura assente, mentre il quadro neoplastico si manifesta a carico degli organi linfoidi secondari (linfonodi). Mentre le leucemie interessano i linfociti, monoliti e granulociti, il linfoma è a carico essenzialmente dei linfociti e ci sono linfomi a cellule T e a cellule.

Per quanto riguarda quelli a cellule T riconosciamo linfomi Hodgkin (caratterizzati da cellule differenziate e non differenziate tipiche) e non Hodgkin (caratterizzati da cellule altamente indifferenziate) sono distinguibili in tumori a piccoli, medi e grandi linfociti, essendo di gravità proporzionale al quadro istologico.

I tumori del tessuto nervoso possono interessare le cellule nervose o le cellule accessorie (glia, meningi). I benigni sono per esempio l'astrocitoma, il glioma e il meningioma. I maligni c'è il meningioblastoma, glioblastoma ed un astrocitoma maligno indifferenziato molto aggressivo.

I tumori melanocitari sono quelli a carico dei melanociti (cellule che sintetizzano la melanina). Il benigno è chiamato nevo o neo. Un tempo erano sinonimo di bellezza ora non più..... Non sono pericolosi, anche se possono trasformarsi in maligni, soprattutto quelli giunzionali, cioè quelli che si approfondiscono nel derma. Quindi quei melanociti giunzionali che si approfondiscono nel derma invece di andare verso l'alto (epidermide) possono andare incontro a malignità e prendono il nome di melanomi, che possono insorgere sia come evoluzione di un nevo, sia come melanoma dall'inizio. Sono pericolosi poiché presentano alta capacità invasiva e metastatizzante. Vanno controllati attraverso apparecchi che passano attraverso il nevo e ci danno informazioni circa la sua composizione cellulare, e poi si può fare la diagnosi istologica, asportando il tessuto neoplastico, per conferma. All'esame istologico seguirà una escissione allargata qualora all'esame istologico si riscontrasse melanoma.

I tumori embrionali derivano da recessi embrionali, cioè da strutture che dovrebbero normalmente andare incontro a involuzione o morte, invece alcune cellule persistono e poiché sono cellule staminali, dotate di alto indice replicativi, sono molto suscettibili a errore della replicazione e a trasformazione neoplastica. Sono tumori che si manifestano nei bambini piccoli, fino a 5 anni di età, sono molto aggressivi e metastatizzanti. I più frequenti sono il neuroblastoma (a carico del sistema nervoso); il retinoblastoma (retina), l'epatoblastoma (fegato) e il nefroblastoma o tumore di Wilms (rene). Sono stati tutti molto studiati e si è visto che sono dati da mutazioni geniche ben precise, che interessano i geni oncosoppressori (che poi studieremo), che sono geni deputati alla differenziazione e nell'apoptosi. Quindi non c'è più differenziazione e morte, ecco perché questo quadro morboso.

La classificazione istologica è utile quando il tumore è ben differenziato, quando invece non lo sia, si può trovare un tumore che non si sa da quale tessuto sia originato.

La maggior parte dei tumori ha un'origine monoclonale, cioè deriva dalla mutazione di una sola cellula, la quale poi proliferando dà esito a tutte le cellule figlie.

Ci sono tumori un po' più rari che hanno origine policlonale, cioè in cui sono più cellule che impazziscono e che danno origine ognuna a cellule figlie e poi nel corso dell'evoluzione del tumore si può selezionare una popolazione di cellule formate da una sola cellula sulla quale si era sviluppata la mutazione e quindi il tumore da policlonale diventa monoclonale per il fenomeno di selezione naturale.

Adesso vediamo la classificazione clinica dei tumori.

La classificazione TNM.

Ognuna di queste lettere corrisponde ad un parametro clinico, con cui il chirurgo vi definisce il tumore.

T (tumor size) corrisponde alla dimensione del tumore. E' distinto in vari gradi da 1 a 4 a seconda che sia più piccolo di 2 mm o più grande.

N (metastasi linfonodale) da 0 a 4.

N0 non ci sono linfonodi interessati.

N1 una metastasi in un linfonodo locale. (metastasi appena formate)

N2 interessamento dei linfonodi zionali cioè di quel territorio che drena.

N3 interessamento dei linfonodi zionali ed 1 linfonodo extraregionale.

Per esempio cancro dello stomaco, tutti i linfomi gastrici più uno inguinale.

N4 più stazioni linfonodali interessate.

M (metastasi)

M0 non metastasi

M1 metastasi vicine al tumore

M2, 3, ecc. più organi interessati.

Ultima classificazione è quella ISTOLOGICA che definisce il grading, lo stadio del tumore.

Dall'I a IV.

Grado I: tumore ben differenziato (si riconosce perfettamente la cellula che ha dato origine al tumore)

Grado II e III: meno differenziati

Grado IV: altamente indifferenziato o anaplastico. Questo tumore avrà una prognosi peggiore, perché una cellula più indifferenziata è una cellula che ha un maggiore indice mitotico ed una maggiore capacità invasiva e metastatica.

## CARATTERISTICHE della CELLULA TUMORALE

La **Cellula Tumorale** è molto diversa da quella normale. Esse differiscono innanzi tutto in un costituente molecolare della cellula: il DNA. Il tumore infatti è una **malattia del DNA** ed è per questo che può essere ereditata, dalla cellula mutata alle cellule figlie derivate dalla proliferazione cellulare. Le anomalie del DNA che si possono riscontrare in una cellula mutata sono moltissime. Alcune sono **macroscopiche** e quindi sono evidenziabili da un esame del cariotipo della cellula tumorale. Altre sono **anomalie più " sottili "** che vengono evidenziate solo tramite particolari tecniche molecolari che prevedono la sequenza dell'Acido Nucleico della cellula tumorale. Le anomalie macroscopiche possono essere date da un aumento del numero di cromosomi ( abbastanza rare e presenti nelle fasi avanzate di tumore ) o quelle che vanno sotto il nome di **Aberrazioni Cromosomiche**. Alcune sono date da un aumento del numero di cromosomi ( Mosaicismo, Tetraploidie, ecc. ), altre invece sono date da aberrazioni cromosomiche propriamente dette ( Delezioni, Inserzioni, Inversioni, Traslocazioni, ecc. ). Alcune di queste sono **Aspecifiche** e quindi non caratterizzano un determinato tipo di tumore. Altre invece sono **Specifiche** di un determinato tumore ( anche se sono la minoranza ).

I casi patologici attribuibili ad una aberrazione cromosomica sono essenzialmente i **Tumori del Tessuto Emopoietico**. Ad esempio nella **Leucemia Melodie Cronica** c'è una delezione del cromosoma 9 che si inserisce nel cromosoma 22 dando esito ad un cromosoma caratteristico più lungo di un normale cromosoma 22 ( perché contiene un frammento del cromosoma 9 ) chiamato **Cromosoma Philadelphia** perché i ricercatori che lo scoprirono lavoravano ad un istituto di Oncologia di questa città. Un altro quadro caratteristico fu scoperto da un ricercatore italiano, di nome Carlo Croce, sempre negli Stati Uniti. Egli scoprì che il **Linfoma di Burkitt** era associato ad una delezione del cromosoma 8 che si andava ad inserire nel cromosoma 14. Altri quadri sono stati riscontrati nelle **Leucemie Linfocitiche Acute**.

Nella maggior parte dei tumori, però l'aberrazione cromosomica è casuale ( non a tutti i pazienti con lo stesso tumore si presentano le stesse aberrazioni cromosomiche ).

Un discorso a parte va fatto sugli **Oncogeni** ( dal greco *Oncos* = Tumore ) che sono i **Geni del Cancro**. Essi sono geni che sono coinvolti profondamente nello sviluppo della neoplasia. Essi sono stati scoperti negli anni '80 con degli esperimenti di laboratorio che prevedevano che si estraesse il DNA da una cellula tumorale. Esso veniva digerito, con degli enzimi specifici detti **Endonucleasi**, in vari frammenti. Tali frammenti venivano numerati e inseriti, con una tecnica detta **Transfezione**, in cellule normali ( specialmente **Fibroblasti** ). Alcune di esse dopo l'aggiunta di alcuni frammenti rimanevano perfettamente uguali. Altri frammenti invece causavano la trasformazione in **Cellule Tumorali**. Una volta che il fibroblasto diventava una cellula tumorale ne

veniva estratto il DNA, veniva isolato il frammento causa della trasformazione, e di nuovo esso veniva digerito in successivi frammenti nuovamente numerati. A loro volta questi frammenti venivano inseriti in altri fibroblasti normali e solo alcuni di essi erano in grado di portare allo sviluppo di una cellula tumorale. Questo veniva fatto per più volte fino a trovare la Minima Sequenza Genica capace di indurre lo sviluppo di Neoplasia. A tale frammento minimo venne dato il nome di **Oncogene**.

Quando tale frammento venne analizzato e comparato con il DNA di cellule "normali" ci si rese conto che, i frammenti di DNA in grado di indurre cancro, erano frammenti di DNA presenti nella cellula normale **leggermente modificati**. Questi frammenti codificavano per **molecole coinvolte nella crescita e nella differenziazione cellulare** ( il tumore maligno è infatti caratterizzato da cellule proliferanti che non risentono dei normali meccanismi di regolazione della proliferazione, sia in positivo, con i fattori di crescita, che in negativo con i Caloni, e da cellule che hanno perso la loro capacità differenziativa e quindi caratterizzate da Anaplasia ).

Si scoprì che questi oncogeni **codificano per Fattori di Crescita**. Un esempio è il gene **CSIS** che codifica per la **Catena Beta del PDGF** che è il fattore di crescita derivato dalle piastrine. Questo Oncogene è altamente espresso in tutti i **tumori** che prevedono la **trasformazione di cellule di origine mesenchimale**; un altro oncogene che appartiene a questa categoria è il **HST** ( Human Stomac Cancer ) che è alterato nel **cancro dello stomaco** ( Carcinoma Gastrico ). Infatti questo oncogene codifica per un fattore di crescita detto **BFGF** ( Basic Fibroblast Grow Factor ) che è un potente fattore mitogenico per un enorme quantità di cellule.

Altri oncogeni **codificavano per Recettori di Fattori di Crescita**. Per esempio il **CERBB** che è un oncogene altamente espresso ( mutato ) in carcinomi e quindi in **tumori maligni degli epitelii**. Esso infatti codifica per il **recettore del fattore di crescita dell'Epidermide** ( Epiderm Grow Factor ) che provoca la mitosi delle cellule di origine epiteliale.

Altri oncogeni invece **codificano per quei Trasduttori del Segnale** ( al contatto ligando – recettore, in cui molto spesso il ligando è un fattore di crescita, consegue la sintesi di una serie di molecole dette trasduttori del messaggio intracellulare ) ed in questo modo è come se la cellula fosse continuamente stimolata da un determinato fattore di crescita. Tra questi oncogeni quello che muta più frequentemente è il **RAS** che è un oncogene che codifica per molecole coinvolte nella trasduzione del messaggio conseguente all'attivazione di un recettore da parte del fattore di crescita. Questo è altamente espresso ad esempio negli **Osteosarcomi** ( tumori maligni del tessuto osseo ) e codifica per quella molecola che porta al nucleo il messaggio conseguente all'attivazione di un recettore da parte di un suo fattore di crescita .

Altri oncogeni **codificano per dei Fattori di Trascrizione** ( al contatto ligando – recettore si innesca il trasduttore del messaggio che, nella maggior parte dei casi, prevede il legame con un recettore nucleare; esso a sua volta induce la sintesi di un fattore di trascrizione e cioè di una molecola che induce la trascrizione di determinate sequenze geniche ). In un determinato tipo di tumore ci può essere un alterazione nella quale questo **fattore di trascrizione è costantemente espresso** anche

quando non ci sia stato il contatto ligando - recettore. Uno dei fattori di trascrizione più frequentemente coinvolti nella crescita tumorale è il **CJUN**.

Tutti questi geni sono normalmente presenti nella cellula sana sotto il nome di *Protooncogeni* ( precursori degli oncogeni ), geni perfettamente normali che mediano attività basilari per la biologia della cellula. Questi presentano una **determinata sequenza nucleotidica** che può essere modificata, per esempio, in seguito di **Mutazioni Puntiformi** che avvengono ad opera di **Cancerogeno**, molecola in grado di indurre cancro. Attraverso la mutazione, infatti i protooncogeni si attivano diventando **Oncogeni**, geni che sono coinvolti nella crescita e differenziazione delle cellule.

Alcuni Protooncogeni, poi, sono sotto il controllo di *Geni Promotori*, che ne inducono la sintesi e che ne regolano la trascrizione, o di **Geni Repressori**, che ne spengono la trascrizione.

Se un cromosoma, in seguito ad una particolare aberrazione, dovuta ad opera di un cancerogeno, si rompe all'altezza del protooncogene, può capitare che tale frammento si vada a legare in un altro cromosoma dove ad esempio non è presente il repressore e quindi, non essendo più sotto un controllo che ne reprime la trascrizione, il protooncogene viene attivato ( e si trasforma in oncogene ). Può capitare anche che il frammento si stacchi e vada ad inserirsi in un altro cromosoma in cui è presente un promotore. Quando si unisce a tale promotore, in risposta anche a determinati stimoli e a determinati fattori di crescita presenti nel  $\mu$  ambiente della cellula esso può essere attivato.

*Quindi i meccanismi molecolari che inducono la comparsa di cancro sono sia le mutazioni puntiformi, sia le aberrazioni cromosomiche che si realizzano a carico dei frammenti genici chiamato Protooncogeni i quali, mutati, diventano Oncogeni che codificano per molecole coinvolte nella crescita e nella differenziazione cellulare.*

Gli oncogeni sono molto pochi rispetto a tutto l'insieme di geni del nostro genoma. Quindi la comparsa di un tumore dovrebbe essere un evento abbastanza raro perché per verificarsi l'agente cancerogeno deve colpire specificamente le sequenze geniche dette protooncogeni. Se colpisce altre sequenze geniche o, come nella maggior parte dei casi, sequenze non codificanti ( Introni ) la comparsa di cancro non ha luogo. In realtà, soprattutto nella società moderna, l'individuo è sottoposto ad una tale quantità di cancerogeni che la comparsa di un tumore si sta presentando come un fenomeno clinico relativamente frequente. ( in 100 anni l'incidenza di alcuni tumori è diventata 10 o 100 volte più grande mentre per molti altri, come ad esempio quello dello stomaco l'incidenza si è abbassata ).

Un'altra molecola importante dello sviluppo della Neoplasia è quella dei *Geni Oncosoppressori*. Questi sono geni che **codificano** per un prodotto in grado di bloccare lo sviluppo e la crescita di una cellula tumorale. In realtà questi sono dei geni che codificano per **molecole** che sono **basilari nell'induzione dell'arresto e della differenziazione cellulare** ed eventualmente nell'induzione dell'**apoptosi della cellula** quando essa non è più necessaria al normale sviluppo dell'organismo.

Essi saranno molto espressi durante lo **sviluppo embrionale**, quando ci sono delle strutture che vanno a morire perché devono essere eliminate dall'organismo ( in quanto alcune strutture dell'era embrionale, che non servono, vanno ad involvere ). Questi, però, sono espressi anche in situazioni in cui una **cellula viene danneggiata**. Infatti se essa rimane nell'organismo può provocare danno e quindi questi geni oncosoppressori ne inducono la morte per apoptosi in modo che venga sostituita da nuove cellule sane.

Quando questi **Geni Oncosoppressori sono Inattivati** si verificano patologie a carico della **Differenziazione e della Morte cellulare**. Si assiste a quadri che prevedono l'immortalità delle cellule e a quadri che prevedono una mancata differenziazione delle cellule.

Gli Oncosoppressori più coinvolti nello sviluppo delle neoplasie sono:

- **P53** : Tale gene è così chiamato perché codifica per una proteina di 53 Kdalton. Tale proteina è un **Fattore di Trascrizione** che induce la sintesi di molecole che sono coinvolte nell'**arresto del ciclo cellulare** e nell'**induzione della morte cellulare programmata**. Tali molecole sono **WAF**, in grado di bloccare il ciclo cellulare in **Fase G0**, agendo sulle **Ciclina** ( molecole che mediano i vari passaggi del ciclo cellulare ); un'altra è la **Trombospondina**, molecola della matrice, che promuove una **modifica del  $\mu$  ambiente** in modo che la cellula differenzi ( ad esempio una cellula neuronale disposta su trombospondina emette i prolungamenti citoplasmatici che poi daranno origine alle fibre nervose, o più cellule endoteliali si ramificano a formare i cordoni che poi daranno origine ai vasi sanguigni ) Quindi la trombospondina funziona da **sub - strato prodifferenziativo** e cioè da una sostanza che favorisce la differenziazione delle cellule. Se il **P53 è inattivato** prima di tutto si **elimina il blocco del ciclo cellulare** e quindi la cellula va avanti nel ciclo cellulare e secondo poi si **eliminano i sub starti prodifferenziativi** facendo sì che la **cellula proliferi senza nessuno stimolo a differenziare**. Si è visto come la maggior parte dei tumori presentano mutazioni che comportano l'inattivazione del gene P53; si è notato anche come famiglie particolarmente suscettibili allo sviluppo di neoplasie abbiano dei quadri che prevedono l'inattivazione di uno di questi alleli contenenti tale gene, così che, quando si verifichi un evento patologico a carico dell'allele superstite, si abbia sviluppo di neoplasia. Nonostante tutto, però, per **avere tumore non basta solo l'inattivazione del P53, ma bisogna che ci sia anche la mutazione di un protooncogene in un oncogene**;
- **RB** : La sigla identifica il tumore associato alle mutazioni di questo gene oncosoppressore. Tale tumore è il **Retinoblastoma**, un tumore maligno a carico del tessuto retinico, che si sviluppa nei bambini in età solitamente inferiore ai 10 anni. Questo tumore è provocato da una **mutazione del gene RB** che può anche **non accompagnarsi alla comparsa di un oncogene** ( mutazione del protooncogene in oncogene ). Si è notato però che le mutazioni del gene RB sono caratteristiche di pochi tumori, specialmente quelli a carico del tessuto nervoso.

Quindi il DNA è il primo costituente molecolare ad essere alterato.

Così come il DNA regola la vita della cellula e ne determina le caratteristiche fenotipiche, è chiaro che *a modificazioni del DNA conseguiranno modificazioni del fenotipo della cellula*. Se si osserva una cellula tumorale e si paragona ad una normale ( dello stesso tipo ) si possono notare delle anomalie nella MORFOLOGIA e DIMENSIONE. Per quello che riguarda la Forma la diversità è dovuta a una disposizione errata delle **Fibre di Actina e Miosina** ( e delle altre molecole del citoscheletro ) che si ripercuote anche su errori Mitotici. Ma la cellula tumorale può essere anche o aumentata o diminuita di volume. Alcuni tumori prevedono la comparsa di cellule più piccole, altri di cellule più grandi. Questo secondo caso è il più frequente e ciò è dovuto all'aumento di **volume di tutti i costituenti**. In particolare è quasi sempre aumentato il rapporto **Nucleo - Citoplasma**, in cui la porzione di cellula occupata dal nucleo è maggiore di quella occupata dal citoplasma ( normalmente si ha la situazione inversa ).

In una cellula tumorale si hanno anche alterazioni delle PROTEINE che sono presenti nelle MEMBRANE CELLULARI e nell'AMBIENTE INTRACELLULARE. Un esempio è dato dalla **dislocazione sulla membrana di particolari proteine**, che normalmente si trovano all'interno della cellula; ma si possono avere anche condizioni in cui, a causa della variazione di loci genici, vengano **sintetizzate delle proteine che normalmente non sono prodotte dalla cellula**. A seguito dell'inserzione di alcuni virus, poi, possono essere trascritte **proteine virali** che vengono poi esposte sulla membrana. Ma può capitare anche che, a seguito dell'azione di un cancerogeno, delle proteine siano **leggermente modificate** rispetto alla loro originale composizione. In tutti questi casi nella cellula si creano **nuove proteine** che possono comportarsi come **Materiali Non - Self** ( Antigeni ) e quindi **indurre una risposta immune contro la cellula tumorale** ( e questa è un'eventualità benefica per la vita della persona che ospita cellule tumorali, in quanto tale risposta può portare alla distruzione della cellula che presenta tali antigeni ). Le risposte immuni di **Tipo Citotossico o Anticorpo Mediata** sono indotte da questi elementi detti Antigeni Associati ai Tumori o TAA ( Tumor Associated Antigen = Antigene Associati ai Tumori ). I più caratteristici di essi sono chiamati Antigeni Oncofetali perché sono delle proteine normalmente espresse nei tessuti embrionali ( altamente indifferenziati ) e che vengono nuovamente prodotte nella vita adulta in un soggetto affetto soprattutto da tumore maligno. Queste proteine nella maggior parte dei casi vengono anche **Rilasciate dalla cellula nell'ambiente extracellulare** e si possono ritrovare nei **fluidi biologici** ( come siero e urine ) di pazienti malati di cancro. Possono essere facilmente evidenziabili da tecniche di laboratorio e possono entrare a far parte della diagnostica oncologica essendo espressione o della presenza o della ricomparsa di un tumore, che può avvenire anche come metastasi successiva ad una asportazione chirurgica del tumore primario ( Quando il cancro viene rimosso l'antigene oncofetale sparisce; la ricomparsa dell'antigene oncofetale è legato ad una recidiva del tumore o nella sede originale o, sotto forma di metastasi, in altre sedi ).

Questi antigeni sono ad esempio il *CEA* che è un antigene **carcino – embrionale**, l'*OPA* antigene associato a **carcinoma pancreatico**; ma anche *AFP* che è antigene oncofetale di un **epatocarcinoma**.

Tutte queste molecole sono molto espresse nell'embrione, mentre non dovrebbero essere espresse nei soggetti adulti per quei processi differenziativi. Tali processi, che si realizzano nello sviluppo del feto, vedono l'inibizione dei loci genici che codificano per tali proteine. Ma durante lo sviluppo neoplastico tali loci vengono riattivati.

Le anomalie biochimiche della cellula tumorali non si evidenziano solo con la sintesi di questi Antigeni Oncofetali, ma possono prevedere la *Sintesi di Proteine che Non Competono a quel determinato Tessuto* ( ad esempio tessuti polmonari che sintetizzano insulina, o tessuti prostatici che sintetizzano estrogeni, carcinomi dello stomaco che producono ormoni tiroidei, ecc.). Ciò è dovuto al " disordine differenziativo " che presenta la cellula tumorale. Normalmente, infatti, il DNA è uguale in tutte le cellule dell'organismo. Ma una cellula differisce da un'altra perché determinati loci genici sono repressi. Con l'avvento del tumore, alcuni loci genici normalmente repressi nella cellula, vengono espressi. Ciò comporta la produzione di sostanze anomale non solo per qualità ma anche per quantità ( il fatto che una determinata sostanza, che normalmente viene prodotta da " cellule specializzate " , sia prodotta anche da altre cellule non competenti, a causa dell'avvento di neoplasia, fa sì che tale prodotto sia presente in eccesso ).

Ad esempio possono comparire **caratteri sessuali secondari tipici del sesso femminile in uomini con tumori estrogeno – sintetizzanti** o comparsa di **caratteri sessuali secondari di tipo maschile in donne con tumori al surrene**.

Tutti questi quadri clinici strani prendono il nome di *Sindromi Paraneoplastiche* che sono *quadri morbosi dati dalla sintesi di proteine anomale per qualità e quantità*.

Le sintesi di proteine anomale sono il risultato non solo di espressione patologica di determinati geni, ma anche un METABOLISMO della cellula tumorale che è comunque **diverso da quello della cellula sana**. L'evento metabolico in cui la cellula tumorale differisce di molto rispetto alla cellula sana è la **Glicolisi**, serie di reazioni biochimiche che prevedono la scissione di una molecola di zucchero complesso ( Glucosio ) in molecole di zucchero semplice come l'Acido Piruvico, e dalle quali si ricava energia immagazzinata sotto forma di ATP.

Pasteur alla fine del 1800 descrisse un fenomeno caratteristico della cellula normale che è quello della *Glicolisi Aerobia*. In presenza di Ossigeno una molecola di Glucosio deve scindere in molecole di zucchero trioso tra cui l'acido Piruvico e tale reazione produce energia immagazzinata e usata per varie reazioni metaboliche. Se l'ossigeno non è presente l'acido piruvico si trasforma in Acido Lattico. Questa è una reazione di emergenza e si verificherà solo in situazioni di accelerato consumo di ossigeno o di mancanza di ossigeno ambientale. Questo è chiamato **Effetto Paster** ed è il comportamento di una cellula normale. Le **cellule neoplastiche** invece sono caratterizzate da produzione di energia tramite **Glicolisi Anaerobia** anche in condizioni di normale presenza di

ossigeno. Vi è quindi un alto consumo di energia e una bassa produzione di energia anche quando non dovrebbe essere così. Quindi la cellula tumorale consuma molta energia ( che invece dovrebbe essere immagazzinata ) anche quando non sarebbe necessario. Ciò spiega il fatto che nell'individuo affetto da neoplasie ad elevato stato di progressione c'è una **Cachessia** e quindi un deterioramento di varie strutture organiche a causa di accelerati eventi catabolici e un'**Astenia** e cioè una debolezza data da mancanza di riserve energetiche. Questo effetto è detto **Effetto Crabtree**

## CANCEROGENI BIOLOGICI

I **Cancerogeni Biologici** sono essenzialmente **Virus**. L'iterazione del virus con una cellula può avere tre destini:

1. **Simbiosi** : Il virus vive benissimo nella cellula e la cellula nello stesso tempo vive abbastanza bene con il virus;
2. **Lisi Cellulare** : Il virus, replicandosi all'interno della cellula, o la danneggia indirettamente, interferendo con la sintesi di proteine vitali, e quindi la conduce a morte con **meccanismi apoptotici o necrotici**, oppure, gemmando dalla cellula, porta con se frammenti della membrana cellulare provocando così soluzioni di continuo nella membrana che sono incompatibili con la vita;
3. **Indurre Trasformazioni Cellulari**: L'inserimento del materiale genico in quello della cellula ospite provoca alterazioni significative del genoma della cellula che esita in trasformazioni fenotipiche per la stessa.

I virus in grado di indurre tumore sono chiamati ***Virus Oncogeni*** e cioè generatori di cancro. Sulla base del materiale genetico tali virus sono distinguibili in due grandi famiglie:

- ***Virus Oncogeni a DNA***;
- ***Virus Oncogeni a RNA***.

I ***VIRUS ONCOGENI a DNA*** sono i più studiati e i più diffusi. Appartengono a questa categoria di virus numerose famiglie. La prima è quello dei ***PAPOVA VIRUS*** alla quale appartengono:

- ***Virus del Papilloma***: Con tale nome si intende un tipo di virus in grado di indurre, in piccoli animali come roditori e conigli, ma anche nell'uomo, la comparsa di lesioni proliferative a carico degli **Epiteli di Rivestimento**, che vanno dalla semplice **Verruca** a lesioni più complicate, come i **Papillomi** ( **tumori benigni degli epitelii di rivestimento** con una forma di onda o di foglia che differiscono dal polipo che è quello peduncolato ). Il Papilloma, eventualmente indotto dal virus, può a sua volta evolvere in un **Carcinoma**. Molto spesso se il tumore nasce benigno rimane tale. Questo, però, è uno dei rari casi in cui vi è un'evoluzione maligna di un tumore benigno. Questo perché c'è una **Compartecipazione virale** come **agente etiologico** o come **cofattore**, che esaspera la gravità del processo;

- **Virus del Polioma** : Appartengono a questa categoria una grande varietà di virus oncogeni che sono in grado di indurre i più svariati tumori. Si hanno ad esempio **Tumori Tiroidei**, delle **Ghiandole Salivari**, **Adenomi** o **Carcinomi Mammari**, **Tumori delle Ghiandole Lacrimali** ecc. In tutti questi casi è stata riscontrata la **presenza di questo virus** e per essi è stato possibile stabilire una **connessione epidemiologica tra la presenza del virus e la comparsa del tumore**.

Questi virus portano sequenze geniche che codificano per **Proteine vagamente simili a Fattori coinvolti nell'Immortalizzazione delle cellule**. Però la cosa che lascia un po' perplessi è che non sempre ad un determinato tumore si associa l'infezione del virus nel tessuto neoplastico e non sempre all'infezione del virus si associa tumore. Quindi **Non è stata stabilito un preciso Rapporto Causa - Effetto** tra la presenza del virus e la comparsa del tumore. Si è visto, però che questi virus quando infettano cellule di piccoli mammiferi ( come i topi ) causano la trasformazioni di tali cellule. Si ritiene che questi virus possano **Agire su Cellule già Mal Regolate** ( magari altamente proliferanti nel corso di iperplasie, oppure cellule che sono bersaglio di stimolazioni ormonali, oppure cellule irritate da stimoli irritativi cronici di natura chimica o causati da un altro organismo ) come concause della formazione del tumore;

- **Virus Vacuolizzanti** : Sono in grado di indurre la comparsa di **Vacuoli** all'interno delle cellule infettate. Il prototipo di questo virus è il **SV40 ( Simian Virus )** che è il **Virus delle Scimmie n° 40**. Questo virus è un virus a DNA che contiene nel suo interno numerosi **Promotori** e cioè segmenti genici in grado di indurre la trascrizione di altri geni. Quando questo virus si va ad inserire nel genoma di una cellula è capace di **promuovere la trascrizione di vari geni**; se essi sono i **Protooncogeni** ( geni che codificano per molecole coinvolte nella crescita e nella differenziazione cellulare ) si può avere la **comparsa di tumori**. Questo è stato visto nella scimmia dove l'associazione tra infezione da tale virus e comparsa di tumori è molto significativa. Infatti scimmie infettate da questo virus hanno comunque sviluppato nel corso di mesi o di anni tumori soprattutto a carico delle **Cellule Epiteliali** ( un caratteristico tumore è il **Carcinoma Renale** ).

Virus analoghi al SV40 sono presenti anche negli esseri umani. Sono i **Virus Endogeni** e cioè virus che hanno infettato i nostri antenati ( magari migliaia di anni fa ) e si sono trasmessi, insieme al materiale genetico, ai figli. Molto spesso può accadere che, nel corso delle varie ricombinazioni geniche tra i genitori, parte del DNA di questi virus vada persa e quindi i virus sono presenti come sequenze di DNA senza una rilevanza biologica. In altri casi, invece, possono comunque rimanere dei **Promotori biologicamente attivi** all'interno del DNA di queste cellule somatiche. Per esposizione a **Radiazioni ionizzanti** o eccitanti o per **Successive Infezioni** di altri virus, possono avvenire dei fenomeni di **Ricombinazione** o di **Amplificazione genica** o **Aberrazione e Riarrangiamento cromosomico** che possono portare il **Promotore**

biologicamente Attivo in vicinanza di un Protooncogene. In questi casi quindi si avrà l'attivazione dello stesso protooncogene e quindi la formazione di tumori.

Un'altra categoria dei Virus a DNA che può causare cancro è quella degli ADENOVIRUS. Essi, nell'uomo, sono in grado di indurre infezioni e affezioni **Oculari o delle prime vie Respiratorie**. Questi Adenovirus umani, però, quando sono posti a contatto con cellule di piccoli mammiferi sono in grado di infettarle e di indurre la comparsa di tumori. In tutto questo potrebbe avere un significato biologico nell'uomo, anche se per ora non è stata vista l'associazione certa di un adenovirus con un determinato tipo di tumore. Quindi forse questi virus potrebbero agire come **concause nello sviluppo di tumori**, ma non esserne la causa.

Una terza categoria è quella degli HERPES VIRUS ( o Virus Erpetici ). I più significativamente associati alla comparsa di tumori sono:

- **Herpes Simplex n° 2 (HSV2)**: E' abbastanza simile al n° 1 che è l'agente dell'Herpes Labiale, ma causa **Herpes Genitale**, ed è un virus molto associato a **Carcinomi della Cervice Uterina**.
- **Herpes Virus n° 8 (HV8)**: E' presente nel 99 % dei casi di soggetti malati del **Sarcoma di Caposi**. Questo è un **Tumore Angio - Proliferativo** particolarmente frequente nei paesi mediterranei che è reso più cruento dalle infezioni da HIV. Normalmente è presente in **persone anziane** e ha un **decorso blando**, lentamente progressivo, caratterizzato da lesioni maculo - papulose che si realizzano soprattutto alle estremità distali degli arti quindi sulle dita dei piedi. Può evolvere in direzione centripeta salendo lungo gli arti inferiori andando al tronco e nelle forme più aggressive può coinvolgere anche le mucose e infine anche gli organi interni come reni e polmoni. Nei casi di **AIDS** questo sarcoma colpisce **persone giovani** ( dai 20 ai 40 anni ) e ha un **decorso molto più aggressivo**. Insorge infatti fin da subito come tumore caratterizzato da lesioni angio proliferative multiple diffuse un po' in tutto l'organismo che poi obbligatoriamente prevedono la compartecipazione delle mucose fino a colpire i visceri interni. Questo è dato dall'**effetto sinergico** che i virus del HIV ( agente etiologico dell'AIDS ) e Herpes Virus n° 8 hanno tra loro ( uno induce l'espressione di particolari citochine indotte dall'altro ). **E' molto difficile che ci sia Sarcoma di Caposi senza AIDS**. Però **Non è detto che una persona infetta da HV8 sviluppi Caposi**. Ci sono molte persone positive ( che hanno anticorpi ) contro questo virus con livelli ematici abbastanza alti che non hanno sviluppato Caposi e non lo svilupperanno mai. E' per questo che si sta cercando di capire che cosa è necessario al virus per indurre il tumore e se il virus ne è l'agente etiologico un fattore promotore.

Il virus HV8 è associato anche a **Linfomi B di tipo Non Hodgkin**. L'associazione del virus con questo tipo di tumore è comunque **meno certa** di quella con il sarcoma di Caposi perché vi è

bassa incidenza che si aggira tra il 10 e il 20 %. In questi casi si pensa che alcune **Citochine**, in particolare **Interleuchina 4 e 6**, prodotte da cellule linfo - monocitarie infettate da **HV8** siano coinvolte nella disregolazione della proliferazione dei Linfociti B ( il che corrisponde all'inizio dell'insorgenza dei Linfomi B di tipo Non Hodgkin. ( Mentre il Linfoma di Hodgkin è caratterizzato da cellule di **Liz Stenberg**, elementi riconoscibilissimi, che hanno una forma stellata o comunque sono polinucleate. Quelli B Non Hodgkin sono linfomi a piccoli linfociti di tipo B abbastanza indifferenziati, molto aggressivi e molto metastatizzanti. Esso è uno dei tumori più frequenti che accadono in associazione con infezione da **HIV** ).

- **Virus di Epstein Barr** : E' un grosso virus a DNA che, all'interno delle cellule, si trova sia sotto forma di **Episoma** ( è il caso più frequente e consiste nell'avere DNA circolare non integrato nel DNA della cellula ospite ) sia come **Provirus** ( con il DNA integrato nel genoma della cellula ospite ). Le cellule infettate da EBV sono riconoscibili perché esprimono una serie di **Antigeni** codificate dal **Genoma Virale** che vengono messi in evidenza con tecniche di laboratorio come l'**Immunofluorescenza** ( identificazione delle proteine virali tramite anticorpi marcati con sostanze fluorescenti ). Tale Virus è associato nell'uomo ad almeno tre patologie. In **Europa e di solito negli USA** tale virus è associato alla **Mononucleosi Infettiva**, malattia trasmessa con fluidi biologici ( tipicamente la **Saliva** ) caratterizzata da una **Linfocitosi** abbastanza importante ( tanto che a volte viene scambiata per **Leucemia Acuta** ) e da una compartecipazione di tutte le ghiandole linfatiche ( **aumento generalizzato di volume dei Linfonodi** ) e dal possibile coinvolgimento **Epatico, Pancreatico e Splenico** ( ingrossamento della milza ). Possono derivare dei postumi a carico soprattutto del fegato e del **Pancreas** perché sono di lenta risoluzione. E' una malattia con prognosi favorevole.

Diverso è il caso di EBV riscontrati in **Africa**. In questi casi si ha una significativa associazione con la comparsa del **Linfoma B di tipo Burkitt**. Esso è caratterizzato dalla proliferazione di linfociti B ben differenziati che hanno caratteristiche istologiche ben definibili. Il perché tale virus causi nei nostri paesi una malattia non neoplastica e ne paesi africani una neoplastica è dovuto forse al fatto che prima di tutto **la sequenza genica del EBV africano è leggermente diversa da quella del EBV europeo e americano**, secondo poi il particolare **assetto genico dei linfociti e della risposta immune** dei soggetti africani che è diverso dal nostro soprattutto per quello che riguarda il **Complesso Maggiore di Istocompatibilità** e pare che la sorveglianza immune di questo tipo di infezione sia meno efficace negli individui africani rispetto a quello degli europei. L'EBV nei **Paesi Asiatici** ( soprattutto in popolazioni indonesiane ) è associato invece al **Carcinoma Naso Faringeo**. Questo è molto aggressivo e brutto da vedere perché provoca malformazioni delle ossa massiccio facciale con possibile comparsa di fratture spontanee. E' poi un tumore che metastatizza molto velocemente sia per infiltrazione locale che per metastatizzazione a distanza. L'EBV di questi paesi è diverso da quello europeo, anche se lo sviluppo di tumore dipende anche da una differente risposta immune contro il virus da parte

delle diverse "razze" (alcuni europei che in Asia sono venuti a contatto col virus poi non hanno avuto sviluppo di tumore).

I **VIRUS ONCOGENI a RNA** sono minori e meno studiati. Sono abbastanza coinvolti nello sviluppo di neoplasie in animali mentre lo sono di meno nell'uomo. Sono anche **virus più delicati** e quindi più suscettibili ad essere degradati e inattivati da tutte le sostanze presenti nell'ambiente esterno. Infatti possono essere contagiati solo attraverso il **Sangue** e nell'ambiente esterno vivono poche ore e poi muoiono in quanto sono distrutti da varie sostanze o **enzimi litici** come il **RNAasi** (che degrada il RNA). Sono così chiamati perché hanno il materiale genetico che è RNA. Esso poi, in seguito all'infezione virale, viene convertito in DNA tramite la **Trascrittasi Inversa**.

L'HIV, ad esempio, nasce come una variante di Virus Oncogeni a RNA (parecchi anni fa il virus HIV che ora causa immunodeficienza nasceva come un virus oncogeno). Questo virus era presente nelle scimmie e l'uomo si è infettato per le cattive abitudini alimentari (mangiava crudo il cervello delle scimmie). Quando il virus ha infettato l'uomo si è ricombinato col DNA dell'ospite creando nuovi virus sempre più potenti.

Il DNA ottenuto dalla trascrizione del RNA virale si inserisce **nel materiale genetico della cellula ospite** e provoca cancro. A seconda delle modalità con le quali insorge il cancro, i Virus Oncogeni a RNA vengono classificati in :

- **Virus Acuti** : Provocano insorgenza di tumore dopo **Breve Tempo** dall'infezione delle cellule (pochi mesi). Nella sua sequenza genica esso è caratterizzato non solo da **Geni** che codificano **Proteine Regolatrici e Strutturali**, ma anche da **Oncogene Virali (VONC)**. Questo virus, che prima non è un virus oncogeno, quando infetta le cellule dell'uomo si inserisce in prossimità di un protooncogene. Quando si replica copia anche il protooncogene vicino al quale si era inserito. Andando ad infettare le cellule esso inserisce nel materiale genetico anche il protooncogene di cui è provvisto. Se esso non è più sotto il controllo dei sistemi Promotori e Repressori, che ne sono caratteristici, diventa un oncogene che codifica per proteine coinvolte nella proliferazione e differenziazione cellulare così che la cellula prolifera paurosamente assumendo caratteristiche di una cellula indifferenziata.

A volte si possono avere persone che sono più predisposte verso l'insorgenza di tumori rispetto ad altre. Questa predisposizione in alcuni casi viene tramandata anche da madre in figlia. Un classico esempio è il Carcinoma della Mammella. Infatti in alcuni casi tale tumore può essere indotto da un virus che è molto simile a quello capace di indurlo nel Topo (**MNTV = Virus del Tumore della Mammella Murina**).

La maggior parte di questi virus comunque causano **Sarcoma** e cioè **tumore maligno del tessuto connettivo**. I virus più conosciuti sono il **Virus del Sarcoma di Rauss** che si porta dietro l'oncogene **RAS**, profondamente coinvolto nella proliferazione di cellule, e il **Virus del**

*Sarcoma di Kirstein* che si porta dietro l'oncogene **ERB** che è coinvolto in fenomeni recettoriali per fattori di crescita.

- **Virus Cronici** : Provocano insorgenza di tumori dopo decenni dalle infezioni con il virus oncogeno. Non si portano dietro gli oncogeni, ma le loro **Proteine Regolatrici** ( quelle che regolano la replicazione del DNA provirale ) sono anche in grado di **indurre la Trascrizione di Geni della cellula ospite** . Il virus ha il suo genoma che codifica per le sue proteine strutturali ( che costituiscono gli involucri del virus ); poi ci sono le proteine regolatrici che influenzano la trascrizione del DNA. Però, poiché ci sono delle **similitudini tra i siti del DNA virale che legano le proteine regolatrici con i siti del DNA della cellula ospite** allora esse possono unirsi al genoma proprio della cellula controllandone la trascrizione. Ma se tale legame avviene a livello di un **protooncogene** ( elemento facente parte del genoma della cellula ospite ) si avrà la successiva sua trasformazione in Oncogene e da qui l'insorgenza di tumori.

Esempi di tali virus sono quelli delle **Leucemie Umane**. Alcune Leucemie sono a carico dei **Linfociti T** che sono endemiche in aree dell'**Estremo Oriente** e che sono causate da **HTLV** ( Human T – Cell Leuchimian Virus ). Ce ne sono due tipi **HTLV 1 e HTLV 2** che sono in grado di indurre Leucemie nell'uomo. E per essi vi è anche la prova di una relazione Causa – Effetto.

Trovare una relazione Causa – Effetto per certi virus che causano il **Carcinoma della Mammella** e per alcuni tipi di **Carcinomi della Bocca** è più difficile.

A volte si possono avere persone che sono più predisposte verso l'insorgenza di tumori rispetto ad altre. Questa predisposizione in alcuni casi viene tramandata anche da madre in figlia. Un classico esempio è il **Carcinoma della Mammella**. Infatti in alcuni casi tale tumore può essere indotto da un virus che è molto simile a quello capace di indurlo nel Topo ( **MNTV = Virus del Tumore della Mammella Murina** ).

Per alcuni tumori della bocca si pensa che la relazione sia ottenuta dal fatto che questi virus infettano i **Linfociti delle Tonsille**. Dai **Linfociti Tonsillari** il virus viene trasmesso alle **Cellule Epiteliali della bocca, della lingua ecc.**

## RIEPILOGO SULLA CANCEROGENESI

La manifestazione clinica di un tumore è un evento che richiede molto tempo. Dalla mutazione genica che induce la comparsa di un genotipo tumorale all'insorgenza di una patologia sintomatica corre molto tempo.

La Cancerogenesi è un processo che, in diverse fasi, descrive ciò che avviene in questo tempo. Si divide in :

**Induzione** : In essa l'Agente Cancerogeno provoca il danno nel genoma della cellula. Il danno deve essere ristretto in zone dette **Protooncogeni** e la cellula con questo danno genetico resta per qualche tempo silente;

**Promozione** : In questa fase vi è l'azione di una sostanza detta **Cocancerogeno**. Esso può essere **Permissivo** ( se permette l'attività cancerogena della molecola che induce tumore ) o **Preparativo** ( se agisce sulla cellula preparandola all'evento della trasformazione ). La cellula mutata è spinta a riprodursi e così facendo trasmette la mutazione alle cellule figlie.

Nella maggior parte dei casi, durante la promozione, la proliferazione è a carico di un **Unica Cellula tumorale** ( che era stata trasformata ). In questi casi si parla di **Origine Monoclonale del Tumore**. Se invece la proliferazione è a carico di **Più Cellule** mutate geneticamente si parla di **Origine Policlonale del Tumore**. In quest'ultimo caso si seleziona una popolazione tumorale più aggressiva, che prende il sopravvento sulle altre, sostituendole completamente. Ma questo fenomeno di selezione avviene comunque, anche quando il tumore ha un'origine monoclonale. Infatti il DNA mutato è un materiale instabile e suscettibile ad ulteriori mutazioni. Continuando a mutare, si selezionano popolazioni cellulari ( derivanti dalla proliferazione di un'unica cellula ) che sono sempre più aggressive. L'**Aggressività** è data dall'**Aumento di Velocità del Ciclo Cellulare** ( nelle prime fasi della cancerogenesi le cellule tumorali hanno un ciclo molto lento, addirittura più lento del ciclo cellulare delle cellule labili ), ma anche nella **produzione autocrina di Fattori di Crescita**.

Infine acquisiscono caratteristiche che gli consentono di procurarsi una nuova **Rete di vasi** e di **Diffondere** nell'organismo per poter **Metastatzizzare**.

**Progressione tumorale** : E' caratterizzata dall'esponenziale **Aumento di Volume della Massa tumorale** e dalla **Diffusione** delle cellule neoplastiche in sedi più o meno lontane dal punto d'insorgenza.

## PROGRESSIONE TUMORALE e ANGIOGENESI

Come tutti i tessuti in rapido accrescimento anche il tessuto tumorale ha bisogno di un **Maggior Apporto di Ossigeno e Nutrienti**. Nel corso della promozione le cellule tumorali proliferanti sono irrorate sufficientemente dalla rete capillare preesistente nel territorio di origine del tumore. Mano a mano che il tessuto tumorale cresce, però, questo apporto di ossigeno e di nutrienti diventa sempre meno adeguato. *Se il tumore non è in grado di procurarsi una nuova rete di vasi sanguigni, non cresce e non metastatizza e quindi non passa attraverso la fase di Progressione Tumorale.*

E' quindi essenziale la capacità delle cellule tumorali di innescare la produzione di nuovi vasi sanguigni. Tale processo è denominato ANGIOGENESI ( da Angios = Vaso e Genesi = Nascita ).

*Esso consiste nella neoformazione capillare, partendo da vasi preesistenti nel territorio tumorale ( più precisamente da Venule Post – Capillari ), con lo scopo di creare una rete più ampia che lo irrori.*

A causa della struttura dei capillari, la Neoangiogenesi Tumorale è un evento che coinvolge quasi esclusivamente la **Cellula Endoteliale**.

Essa è una cellula che ha sia **Funzioni Meccaniche**, funzionando come " *Barriera di Permeabilità*" ( che consistono nell'ostacolare la fuoriuscita, dal letto vascolare, di cellule e liquidi che compongono il sangue o nel regolarne il passaggio in determinate condizioni come in eventi reattivi tipo quelli infiammatori ) sia **Funzioni Metaboliche**. Sono infatti delle cellule che sintetizzano composti importantissimi per la fisiologia del nostro organismo. Ad esempio producono **Fattori di crescita** alcuni dei quali, in modo autocrino, inducono crescita di esse stesse, mentre altri stimolano altre cellule mesenchimali, come le Cellule Muscolari, inducendole alla crescita e differenziazione. Producono anche **Inibitori della Crescita**; hanno un enorme importanza nel regolare **Processi Coagulativi** ( modulano infatti il bilancio tra Coagulazione e Fibrinolisi ) producendo ad esempio **Agenti Fibrinolitici** ( come l'Attivatore del Plasminogeno che attiva la Plasmina la quale a sua volta digerisce la Fibrina, ostacolando così la formazione dei coaguli ) o **Fattori Procoagulanti** ( come ad esempio la Tromboplastina Tissutale che favorisce la coagulazione ). Infine ha anche **Funzioni Immunitarie**. Infatti se opportunamente stimolata è in grado di comportarsi come **Cellula Presentante l'Antigene** ( così come i Macrofagi ) ( *Per ulteriori chiarimenti vedi la fotocopia n° 1* ).

Tra le caratteristiche della cellula neoplastica, abbiamo parlato del fatto che l'evento molecolare alla base della trasformazione, del cambiamento di una cellula normale in cellula neoplastica, è un danno a carico del materiale genetico, del DNA.

Abbiamo visto come questo danno insiste a livello di alcune regioni del DNA che codificano per molecole coinvolte nella differenziazione e proliferazione cellulare.

Questo ci ha spiegato come mai il cancro sia un disturbo nella proliferazione e differenziazione delle cellule.

Oggi cominciamo a descrivere quali sono quegli agenti che sono in grado di indurre una mutazione o una alterazione di queste zone genetiche specifiche che codificano per fattori regolatori della crescita e della differenziazione cellulare ovvero del cambiamento da proto - oncogene in oncogene.

Le sostanze che sono in grado di indurre trasformazione cellulare sono chiamate cancerogeni = generatori di cancro.

Queste sostanze come tutti i patogeni sono distinguibili in cancerogeni fisici, chimici e di origine biologica cioè microrganismi in grado di indurre trasformazione.

Cominciamo con i cancerogeni di tipo fisico: molte delle cose che dirò sono già state affrontate parlando per esempio dei traumi meccanici che sono in grado di indurre trasformazione cellulare, e sono quei traumi che cronicamente si ripetono per un periodo di tempo più o meno lungo.

Quelli di interesse odontoiatrico sono per esempio quei traumi che si instaurano in pazienti con protesi sbagliate, o denti scheggiati, o protesi o impianti con lamine dure, estese, di forma convessa, che ledono l'integrità della mucosa, e avete visto come questi traumatismi cronici siano in grado anzitutto di indurre un'alterazione della differenziazione dell'epitelio di rivestimento e avete visto come lo trasformi in un epitelio cheratinizzato quindi con la comparsa di lesioni pre - cancerose chiamate leucoplachie, che sono lesioni pre - cancerose perché non obbligatoriamente ma in una grossa percentuale dei casi queste lesioni o il persistere dello stimolo irritativi possono evolvere in carcinomi, cioè tumori maligni a carico dell'epitelio di rivestimento.

I momenti patogenetici di tutti questi eventi che conseguono a traumatismi cronici non sono stati chiariti esattamente nelle loro basi molecolari, si crede ora che siano conseguenti ad uno stimolo infiammatorio cronico che preveda la produzione nella sede della lesione di citokine infiammatorie soprattutto di tipo interleukina e tumor necrosis factor.

Queste citokine indurrebbero a loro volta la sintesi di enzimi che degradano la membrana basale e la matrice extracellulare, da una parte facilitando il movimento delle cellule in esse intrappolate, dall'altra liberando fattori di crescita che normalmente non sono presenti in forma diffusibile nel microambiente normale, liberandoli in forma solubile.

L'esposizione cronica di queste cellule a fattori di crescita altererebbe il meccanismo di inibizione da contatto calone e soprattutto altererebbe l'espressione basale dei geni oncosoppressori che sarebbe in grado, cronicizzando questa esposizione, di indurre alterazione nel delicato bilancio tra oncosoppressore e proto - oncogene e questo potrebbe essere il meccanismo più attendibile per spiegare queste lesioni pre - cancerose che si instaurano per traumatismi cronici.

Quindi lesione cronica, interventi degradativi a carico della matrice, liberazione dei fattori di crescita, alterazione del bilancio oncosoppressori / proto - oncogeni, alterazione dell'orientamento spaziale della cellula perché non essendo più intrappolata nella matrice non è più orientata in nessun modo e anzi, possibilità della cellula di muoversi e quindi eventualmente di avere alterazioni anche nel sistema dell'inibizione da contatto, non è più aggregata in una struttura, non è più messa a contatto con altre cellule, non è più inibita dall'inibizione da contatto, e c'è questa proliferazione che può eventualmente evolvere in una trasformazione neoplastica.

Quindi questo è quel che riguarda i traumatismi meccanici o impianti.

Ben più importante epidemiologicamente è invece il danno oncogeno da radiazioni.

Le radiazioni già sapete che sono divise in eccitanti e ionizzanti.

Quelle eccitanti sono in grado di produrre un'eccitazione delle molecole mentre le altre inducono ionizzazione.

Tra le radiazioni eccitanti quelle coinvolte nella patogenesi del cancro sono le radiazioni ultraviolette e soprattutto quelle che hanno una lunghezza d'onda superiore ai 280 nanometri e

quindi quelle che fanno parte della categoria dei lontani ultravioletti che sono normalmente schermati dallo strato di ozono presente nell'atmosfera.

Cosa provocano queste radiazioni quando colpiscono le cellule?

Provocano la formazione di dimeri di timina, normalmente non presenti in natura, che a loro volta provocano una alterazione nella lettura del codice genetico, quindi nella trascrizione e quindi nell'espressione di determinate proteine e quando queste appartengono alla categoria dei proto-oncogeni ecco che si può avere trasformazione neoplastica, ma non obbligatoriamente perché possono entrare in azione dei processi riparativi.

Le radiazioni ultraviolette sono normalmente schermate dalla barriera di ozono che però, a causa di numerosi contaminanti presenti nel nostro ambiente come per esempio liquidi di raffreddamento oppure sostanze a base di azoto presenti nei combustibili degli aerei, va assottigliandosi sempre più.

Questo fa sì che molte delle radiazioni ultraviolette, non più schermate, riescano a raggiungere la terra e a provocare molti tumori a carico della cute, ad esempio i melanomi a carico dei melanociti, la cui incidenza rispetto a 80 - 100 anni fa, è aumentata di circa 10 volte.

In questo caso si può parlare anche di tumori di tipo professionale, essendo frequenti in persone che fanno lavori all'aria aperta e che sono quindi più esposti alle radiazioni, come i contadini o i pescatori.

Anche chi si espone ai raggi solari per motivi estetici corre un rischio, per cui è consigliabile evitare esposizioni prolungate soprattutto nelle ore attorno alle 12.

Altri tipi di radiazioni sono le radiazioni ionizzanti di cui fanno parte i raggi X, Gamma, le radiazioni corpuscolari.

Come fanno queste ad agire?

Tramite reazioni di ionizzazione multiple riescono a provocare rotture nei cromosomi alle quali conseguono fenomeni di inserzione, traslocazione, ecc, o più semplicemente mutazioni puntiformi.

Qualora queste mutazioni o queste aberrazioni colpiscano zone in cui sono compresi proto-oncogeni o geni che ne regolano l'espressione, ecco che si può avere una trasformazione neoplastica che è in funzione della dose di radiazioni cui l'individuo è stato esposto, della lunghezza del periodo di esposizione (perché le radiazioni ionizzanti causano danni cumulativi, ovvero hanno un effetto sommativo nel tempo, che vuol dire che una radiazione presa a marzo si somma ad una presa ad esempio ad aprile), è in funzione anche della radiosensibilità della cellula colpita, che è inversamente proporzionale alla differenziazione della cellula colpita stessa, cioè quanto più un tipo cellulare è differenziato tanto meno è radiosensibile, ed è anche in funzione dell'indice replicativo della cellula, cioè quanto più la cellula replica tanto più essa è sensibile.

Da questo si desume come uno degli organi target più esposti all'effetto oncogeno delle radiazioni ionizzanti sia il midollo osseo, dove sono presenti cellule staminali altamente indifferenziate e dotate di alto indice replicativo perché le cellule del sangue hanno una vita breve e devono essere continuamente rimpiazzate.

Questo spiega come mai individui esposti professionalmente o accidentalmente o per motivi terapeutici a radiazioni ionizzanti abbiano una maggiore incidenza soprattutto di leucemie rispetto alla media della popolazione.

Un capitolo a parte è quello delle microonde che abbiamo detto essere delle radiazioni solamente eccitanti cioè non in grado di indurre ionizzazione ma solamente eccitazione però sono radiazioni elettromagnetiche di intensità tale da aumentare di molto la temperatura intracellulare, cioè dell'acqua all'interno della cellula, questo aumenta i moti Browniani ossia la velocità a cui si muovono le molecole e questo può causare errori della duplicazione del DNA a causa di mutazioni puntiformi.

Ciò spiega l'aumentata incidenza di alcune neoplasie e leucemie in individui che vivono o lavorano in prossimità di forti sorgenti di radiazioni elettromagnetiche o microonde.

Un'altra categoria è quella dei cancerogeni chimici, sostanze in grado di indurre comparsa di tumori in animali, per "dose soglia" si intende la quantità minima di quel cancerogeno in grado di indurre tumore, quanto più la dose soglia è minore tanto più un cancerogeno è potente.

Un altro modo di misurare la patogenicità di un cancerogeno è "l'indice di cancerogenicità" o di I<sub>b</sub> di I. Bell dal ricercatore spagnolo che ha pensato di ricorrere a questa formula matematica per classificare in base a questo i cancerogeni in deboli (+), medi (++) e forti (+++).

SE SOGUA : si intende la quantità minima di quel cancerogeno in grado di indurre tumore  
INDE DI CANCEROGENITÀ : cancerogeni in deboli (+), medi (++) , forti (+++).

Indice di cancerogenicità = rapporto tra la percentuale di animali da esperimento che sviluppano tumore per esposizione ad un determinato cancerogeno (es. 70 topi su 100), e il tempo di latenza (ovvero i giorni impiegati per sviluppare tumore), per 100.

Indice di cancerogenicità = percentuale di animali che sviluppano tumore DIVISO tempo di latenza MOLTIPLICATO 100.

I cancerogeni chimici sono tantissimi, molte sostanze chimiche sono in grado di indurre trasformazione cellulare, i più importanti epidemiologicamente nell'insorgenza di tumori nella nostra società sono anzitutto gli idrocarburi aromatici policiclici.

Allora, gli idrocarburi sono composti a base di carbonio e idrogeno - policiclici perché queste catene di atomi di idrogeno e di carbonio sono organizzate in strutture circolari con gli estremi che combaciano - aromatici perché hanno un odore caratteristico molto spesso anche piacevole, alcuni simile all'anice.

Chimicamente sono dei prodotti derivati dalla combustione di materiale organico sottoposto ad alte temperature, i più frequenti sono i derivati dalla combustione del catrame presente nel carbone fossile e quindi saranno tutti quei composti prodotti dalla combustione di propellenti per veicoli come ad esempio le benzine o prodotti utilizzati per il riscaldamento come il metano.

Il composto più piccolo della categoria è il benzene, tutti gli altri sono derivati di questo.

Essendo dei gas, volatili, sono presenti nell'atmosfera in prossimità di aree industriali o a forte urbanizzazione e possono causare tumori soprattutto a carico dell'apparato respiratorio perché vengono inalati.

Un'altra categoria di cancerogeni chimici è costituita dalle ammine aromatiche che sono sempre derivati del benzene in cui però un gruppo idrogeno è sostituito da un gruppo amminico (NH<sub>2</sub>). Sono dei coloranti impiegati diffusamente nell'industria, in quella alimentare (es. il giallo burro in uso fino a qualche tempo fa), nella fabbricazione delle vernici, ecc.

L'insorgenza di un tipo di tumore dipende dalla via di somministrazione di questo cancerogeno, se è una via alimentare si assiste soprattutto all'insorgenza di epatomi, se è una via inalatoria si assiste soprattutto all'insorgenza di tumori della vescica perché queste ammine aromatiche vengono escrete con l'urina, si depositano nell'urina e vi persistono, quindi l'esposizione cronica delle pareti della vescica, e specialmente del trigono vescicale dove l'urina ristagna per qualche tempo, è in grado di produrre trasformazione delle cellule dell'epitelio di rivestimento della vescica. Infatti, anni fa, quando mancavano misure di sicurezza all'interno delle fabbriche, dove venivano impiegati questi coloranti si assisteva ad un drammatico aumento dell'incidenza di carcinomi vescicali.

Un'altra categoria di cancerogeni chimici è quella degli idrocarburi alogenati, che sono sempre derivati del benzene in cui un atomo di idrogeno è sostituito da un composto contenente cloro. Si tratta di prodotti che trovano impiego in agricoltura come pesticidi, insetticidi (ad es. il DDT è un cancerogeno debole), appartiene a questa categoria anche il PVC (polivinilcloruro) ottenuto dalla polimerizzazione di monomeri di cloruro di vinile (ricordate la storia delle bottiglie lasciate al sole che liberano i monomeri tossici...).

Altre sostanze in grado di indurre trasformazione sono le sostanze alchilanti, che sono sostanze in grado di cedere gruppi etilici o metilici ad altre sostanze, cioè di produrre alchilazione di altre sostanze.

Pensate come uno di questi gruppi possa attaccarsi al DNA causando errori nella replicazione o addirittura rottura di cromosomi.

Queste sostanze sono usate ad esempio nell'industria bellica, nella costruzione di armi, e sono chiamate mostarde azotate per l'odore simile alla mostarda, le più importanti sono le nitrosamine che possono essere prodotte anche dal nostro organismo dal catabolismo di alimenti ricchi di nitriti o nitrati usati come conservanti per i prodotti caseari e le carni insaccate.

Dal catabolismo delle carni si producono ammine che unite con i nitriti o i nitrati formano nitrosamine che sono composti alchilanti in grado di indurre trasformazione neoplastica, bisogna fare quindi un uso limitato.

Altre sostanze cancerogene sono presenti normalmente in natura, sono sostanze naturali, possono trovarsi negli alimenti come contaminanti prodotti da miceti come l'aspergillus che colonizzano cereali, arachidi, noccioline, ecc. mal conservati.

Ecco che questi funghi producono delle sostanze chiamate aflatoSSine, che sono potenti cancerogeni in grado di indurre epatocarcinomi, tumori maligni del fegato.

idrocarburi aromatici → tumori all'apparato respiratorio

come anilina: derivati del benzene con un gruppo NH<sub>2</sub> al posto dell'H

tumori della vescica perché le ammine aromatiche vengono escrete

benzene con atomi di H, sostituito da cloro (P.V.C e DDT)

Altre sostanze sono adoperate nell'industria cosmetica, nella preparazione di cosmetici, come per esempio il safrolo, sostanza che deriva da un'erba chiamata sassofrasso, utilizzata un tempo nella preparazione di deodoranti e simili per il suo odore gradevole e le sue proprietà rinfrescanti. Si è visto come questa sostanza sia in grado di causare tumori soprattutto epiteliali nei topi e nell'uomo.

Altri cancerogeni naturali sono gli ormoni, per esempio gli ormoni sessuali che, se prodotti in quantità abnorme, sono in grado di indurre cancro, per esempio gli estrogeni hanno una partecipazione notevole nella promozione del carcinoma della mammella o del carcinoma uterino. Gli androgeni invece sono stati visti implicati nella genesì del carcinoma della prostata.

Infatti una delle terapie di elezione per certi tipi di carcinomi mammari che esprimono i recettori per gli ormoni estrogeni è l'ovariectomia, l'asportazione chirurgica, che è la stessa terapia seguita nella cura del carcinoma prostatico differenziato nel quale siano espressi recettori per gli ormoni androgeni.

Un'altra categoria di cancerogeni chimici è costituita da sostanze cancerogene presenti in alcuni farmaci, come il corantenicolo, o la fenacetina che era impiegata nella preparazione di alcuni analgesici e antipiretici.

Si era visto come l'esposizione cronica a questi farmaci e l'uso improprio che ne veniva fatto dai pazienti per l'effetto euforizzante degli stessi, portava all'insorgenza di carcinomi soprattutto a carico dei reni il cui epitelio filtrante, per il prolungato contatto con il cancerogeno, andava incontro a trasformazione:

Esistono poi alcuni composti inorganici in grado di indurre tumore, sono quelli che contengono per esempio cobalto, cadmio, asbesto, piombo, sono cancerogeni chimici ma agiscono con meccanismi di tipo fisico, di tipo infiammatorio cronico, producendo tumore.

Tutti questi elencati sono cancerogeni indiretti, il che significa che non sono in grado di indurre tumore così come sono, ma solo quando sono metabolizzati dal nostro organismo ed eventualmente coniugati con altre sostanze da noi prodotte, solo così diventano cancerogeni.

Quasi tutti, circa il 95%, fanno parte dei cancerogeni chimici indiretti, non in grado di produrre cancro di per se stessi ma solo quando metabolizzati.

Alcuni di essi, in particolare le sostanze alchilanti, sono invece in grado di indurre cancro direttamente, senza essere metabolizzati dall'organismo, si è visto ad esempio come spennelle di tali sostanze sulla cute di animali fossero in grado di indurre carcinomi della cute stessa.

Chiameremo queste sostanze cancerogeni diretti.

Il cancerogeno chimico non è generalmente in grado di produrre cancro per una sola esposizione, è necessaria una esposizione cronica, prolungata nel tempo, a quantitativi abbastanza consistenti. Purtroppo la dose soglia diminuisce ad ogni successiva esposizione.

Sia i cancerogeni fisici che quelli chimici che quelli biologici, agiscono sul DNA.

Per gli agenti fisici il DNA va incontro a rotture cromosomiche, aumento dei moti Browniani e quindi errori nella duplicazione ecc.

Le molecole di cancerogeni chimici invece legano il DNA formando i cosiddetti "addotti" che esitano in trasformazione neoplastica.

Nella maggior parte dei casi il nostro organismo è in grado di riparare il danno per il supporto di numerosi enzimi tra cui: le endonucleasi, in grado di riconoscere specificamente la struttura di DNA alterato e di tagliarla; le DNA polimerasi, che prendono i nucleotidi complementari a quelli che sono nella catena superstite e sintetizzano una nuova catena complementare, le DNA ligasi, che uniscono questo nuovo pezzetto al DNA in corrispondenza della riparazione.

Di solito questi meccanismi di riparazione sono perfettamente efficienti, alcuni individui, alcune famiglie, hanno un patrimonio genetico per cui ereditano degli enzimi davvero molto efficaci e difficilmente ammalano di cancro anche essendo esposte a cancerogeni; altri individui invece ereditano particolare predisposizione all'insorgenza di tumori per inefficienti meccanismi di riparazione del DNA; quando si osserva invece comparsa dello stesso tipo di tumore in tutta la famiglia (ad es. cancri del colon retto), sappiate che questo è imputabile o ad altro tipo di malattia genetica o all'esposizione di quella determinata famiglia ad un determinato cancerogeno, in questo caso non si mette in associazione con difetti dei meccanismi riparativi del DNA.

Questo studio sui cancerogeni oggi è molto importante per testare la patogenicità o meno delle innumerevoli nuove sostanze sintetizzate ogni giorno dall'industria, prima che siano messe in commercio.

I prodotti andrebbero testati su animali da laboratorio sia direttamente che indirettamente inoculando loro colonie cellulari messe a coltura con il potenziale cancerogeno, ma essendo tutto ciò molto oneroso, in genere non viene fatto.

Vengono invece fatti degli screening, cioè esami con dei test di mutagenesi, e quando tali test risultano positivi, allora si passa alle prove su animali.

Il test di mutagenesi più usato è il test di Eims, dal ricercatore americano che lo ha identificato, il quale, lavorando con dei ceppi di salmonella typhimurium (causa del tifo nel topo), li ha modificati geneticamente in modo che non fossero in grado di vivere in terreni di coltura privi dell'aa istidina, essenziale quindi alla vita di queste cellule non più in grado di sintetizzarlo.

Qualora il composto chimico testato sia un cancerogeno, questo induce nelle cellule modificazione genetica rendendole in grado di sintetizzare istidina: quindi i batteri sono ora in grado di vivere in terreni privi di istidina.

Analizzando allora questi terreni dopo una incubazione di 24 h, li troviamo pieni di salmonella typhimurium, il che vuol dire che il composto chimico è un sospetto cancerogeno ed è necessario affrontare altri test su cellule e animali.

Test di mutagenesi sono impiegati correntemente in tutto il mondo, in tutte le industrie, per saggiare l'eventuale potenziale cancerogeno dei composti chimici.

L'identificazione dei vari cancerogeni non è avvenuta in modo casuale, ma anche per merito dell'epidemiologia, quella scienza che studia l'incidenza e la prevalenza di una determinata malattia in una popolazione, proprio questi studi hanno permesso di identificare la maggior parte dei cancerogeni la cui patogenicità è stata poi confermata a livello sperimentale in sistemi in vitro, in culture cellulari derivate da tessuti, e in sistemi in vivo, cioè con animali da laboratorio, con tutti i limiti che questo comporta, perché nei sistemi in vitro la cellula è tolta dal suo contesto biologico e messa in una condizione artificiale in cui mancano alcuni parametri importantissimi nella patogenesi del tumore e nella sua regolazione come ad esempio il sistema immune o l'interazione con altri organi e apparati che sono vicini a quello dal quale è stata ottenuta la cellula in coltura, anche i sistemi in vivo sono comunque degli artefatti perché utilizzano animali che sono molto diversi dall'uomo.

Comunque queste ricerche non hanno fatto che confermare dati che si erano visti valutando il territorio umano nel quale i tumori si sviluppavano.

Questi studi di epidemiologia oncologica che studiano la distribuzione dei tumori nella popolazione hanno desunto che l'insorgenza di un tumore è legata alla presenza di numerosi fattori.

Anzitutto abbiamo fattori dipendenti dall'età dell'individuo, si è visto che nei primi tre decenni di vita l'insorgenza e l'incidenza di tumori relativamente ad altre patologie che si possono sviluppare è molto bassa, un bambino e un soggetto giovane si ammalano più per malattie infettive o sono soggetti ad eventi traumatici.

L'incidenza di tumori sale invece bruscamente dal quarto decennio di vita in poi, dal 40° al 50° anno c'è un triplicarsi dell'incidenza di tumori, certi tipi di tumore aumentano anche fino a 10 volte rispetto a quella che era l'incidenza nelle età precedenti, inoltre nei decenni a seguire i numeri continuano ad aumentare in modo ancora più drammatico, dai 60 ai 70 anni è il decennio in cui si realizza l'incidenza maggiore di tumori nella popolazione, per mantenersi costante e poi scemare dopo il 75°, 80° anno di età, la persona molto anziana muore generalmente per cause cardiovascolari, questo per quanto riguarda i numeri, le statistiche

(diceva Bernard Shaw che la statistica è quella scienza per cui se uno mangia un pollo e un altro no, tutti e due hanno mangiato mezzo pollo).

Questo perché si ritiene che sia necessaria una lunga esposizione ai cancerogeni per ammalarsi, protratta nel tempo e preferibilmente che sia un'esposizione a più cancerogeni.

E' vero che ci sono tumori che si manifestano nei primissimi anni di vita, come i tumori embrionali, che sono derivati dalla trasformazione e dallo sviluppo di recessi embrionali, quindi è chiaro che si manifestino in stadi precoci della vita.

Ci sono tumori, essenzialmente del sistema emolinfopoietico, che possono colpire anche bambini, ma analisi genetico - molecolari hanno dimostrato che l'insorgenza di questi tumori nei bambini è data comunque da difetti genetici di quel sistema proto - oncogene onco - soppressore che vengono ereditati da uno o entrambi i genitori.

Dunque, il tumore è una patologia acquisita che si realizza per esposizione cronica ad uno o più cancerogeni.

Questo può spiegare anche come mai gli epidemiologi hanno osservato un aumento mostruoso di incidenza di tumori negli ultimi 100 anni, pensate che nel 1900 il tumore era causa di morte del 4% degli individui, oggi siamo arrivati al 26%, e questo è in parte spiegabile con alcuni artifici epidemiologico - statistici.

Ovvero: anzitutto si è osservato un cospicuo aumento della vita media ( dai 50 anni della metà del secolo scorso ai più di 70 di oggi ) e questo aumento coincide proprio con quei decenni in cui l'incidenza dei tumori è aumentata al massimo, poi le casistiche di morte del 1900 erano ampiamente aumentate dalle malattie infettive e complicate dalla mortalità infantile; ma, estrapolando dal sistema statistico tutte queste morti, vi accorgete che l'incidenza di tumori è comunque aumentata rispetto a 100 anni fa a causa della modificazione dell'ambiente, del territorio, che è quindi un altro importantissimo fattore da considerare tra le cause di insorgenza di tumore.

Sono stati studiati soggetti di razza nera africana e i loro pronipoti stabilitisi negli Stati Uniti.

I neri africani si ammalavano di tumori a carico essenzialmente dell'apparato gastroenterico, e così faceva la prima generazione trapiantata negli Stati Uniti.

I figli di questi, nati e vissuti in America, si ammalavano degli stessi tipi di tumori degli americani. Stessa cosa si verificava nei giapponesi i quali, pur essendo una popolazione essenzialmente sana a causa di un certo rigore igienico, una volta trapiantati in America o in Europa per motivi di lavoro, si ammalavano esattamente delle stesse malattie degli indigeni.

Lo stesso accadeva naturalmente per Europei o Americani trapiantati in altri continenti.

Questo dimostra come l'ambiente sia un elemento essenziale nello sviluppo del tumore.

Ci sono fattori naturali che possono aumentare l'incidenza di tumore e fattori artificiali prodotti dall'uomo.

Tra i fattori naturali c'è anzitutto il fondo di radioattività naturale presente in una determinata regione del mondo, ci sono ad esempio zone vulcaniche, dove un tempo c'erano dei vulcani, che hanno elevato contenuto di radon, che è una sostanza presente allo stato aeriforme che emette radiazioni ionizzanti, e che combinandosi con l'acqua presente nell'atmosfera può venire facilmente inalata dagli individui del posto, soprattutto se vivono in ambienti chiusi nei quali sia presente questo composto, come ad esempio cantine costruite con materiale tufaceo, frequenti nella zona di Viterbo.

Il radon provoca tumori specialmente a carico dell'albero respiratorio e del sistema emolinfopoietico.

Un altro difetto dell'ambiente può essere la presenza di asbesto nelle acque, che è una fibra dall'aspetto ad ago che inalata o ingerita induce una reazione infiammatoria cronica di tipo granulomatoso che se cronicizzata può evolvere in tumore.

Ci sono regioni del mondo in cui la roccia contiene ingenti quantitativi di asbesto che contaminano l'acqua sorgiva.

A questo proposito è importante il concetto di selezione naturale delle razze umane, pensate ai neri che sono particolarmente resistenti all'insorgenza di melanomi o di altri tumori cutanei dovuti all'esposizione cronica alle radiazioni ultraviolette contenute nei raggi solari, mentre invece è frequente che razze nordiche, chiare, sviluppino questi tipi di tumori, perché si sono evolute in regioni in cui l'esposizione ai raggi solari è praticamente irrilevante.

Poi ci sono i contaminanti ambientali artificiali, prodotti dall'uomo, che sono la causa diretta di questo aumento di incidenza di tumori nella popolazione negli ultimi 100 anni.

La civiltà ha portato nell'ambiente sostanze che prima non esistevano, propellenti, sostanze usate in agricoltura come veleni e pesticidi che vengono da noi assorbite in vari modi: inalate, ingerite con alimenti contaminati, prese attraverso la cute, ecc.

E' stato visto come queste sostanze presentino principi chimici in grado di causare trasformazione nelle cellule in vitro e di indurre tumori in animali da esperimento.

L'epidemiologia ci dice che l'esposizione a più cancerogeni aumenta la possibilità di sviluppare tumore, generalmente servono più cancerogeni per ammalare di tumore.

Bisogna prestare attenzione ad eventuali ambienti di lavoro contaminati, come per i tecnici di laboratorio che fanno uso di radioisotopi, o operai di fabbriche esposti a monomeri volatili tossici o a fibre di asbesto che si depositano su abiti, capelli e altro contaminando quindi anche familiari e abitazioni.

Il sorgere di numerose industrie negli anni 60 e 70 ha causato nei tempi immediatamente successivi l'insorgenza di certi tipi di tumore nelle zone limitrofe alle fabbriche, creando un territorio epidemiologicamente detto a macchia di leopardo, cioè, tutt'intorno alla fabbrica, a macchia di leopardo, si riscontravano questi tumori.

La prevenzione con lavori a ciclo chiuso per impedire la fuoriuscita di questi materiali nell'ambiente è essenziale.

Fa parte del rischio oncogeno anche tutto quello che riguarda le abitudini di vita di un individuo, prescindendo dall'ambiente in cui esso vive.

Ci sono delle sostanze che entrano a far parte della categoria del cosiddetto rischio voluttuario di cancro, cioè legato ad abitudini di vita che l'individuo ha: anzitutto il fumo, a causa degli idrocarburi prodotti dalla combustione del catrame contenuto nelle sigarette che si legano specificamente con un legame chimico instabile al DNA provocando errori della replicazione o rottura dei cromosomi stessi, sono soggetti a rischio anche i fumatori passivi

Altro rischio voluttuario di cancro è rappresentato dall'alcool che, pur non essendo un cancerogeno diretto, può indurre fenomeni degenerativi delle cellule con cui entra in contatto, inducendo

fenomeni infiammatori che in ogni caso possono condurre la cellula verso fenomeni dedifferenziativi, fenomeni displastici che possono esitare, soprattutto se l'individuo è esposto ad altri cancerogeni, nell'insorgenza di tumori del cavo orale e dell'esofago, dello stomaco, del fegato. Il fegato va incontro a fenomeni degenerativi degli epatociti, si attivano fenomeni riparativi che cronicizzando vanno incontro a fenomeni di cirrosi, quindi istoproliferaazione parenchimatosa e fenomeni riparativi o fibrosi, e questi fenomeni di cirrosi possono, cronicizzando, evolvere in cancro, con il famoso quadro del cancro - cirrosi proprio perché l'esposizione delle cellule a questi fattori di crescita cronica e a questi rimodellamenti dell'interazione cellula - cellula, provoca una desensibilizzazione di quel sistema di controllo calone - fattore di crescita per il quale si può avere la comparsa di neoplasia.

Le persone che fanno grosso consumo di alcool hanno il cavo orale sempre a contatto con gli alcoli, e l'alcool provoca le stesse degenerazioni cellulari, anche se meno importanti, che provoca nel fegato anche sulle cellule degli epitelii di rivestimento, e questi fenomeni degenerativi e alterazioni, sono seguiti da fenomeni infiammatori da rimodellamento e riparazione che possono causare patologie neoplastiche.

Come anche per l'esofago, che, nei forti bevitori, è comunque un esofago infiammato.

Fa parte delle abitudini di vita anche il tipo di alimentazione che un individuo ha: una dieta particolarmente ricca di grassi mette il soggetto a rischio di cancro perché il grasso è un intrappolatore di molti cancerogeni, cioè sostanze che noi respiriamo o sostanze da noi prodotte come gli ormoni, sono trattenute dal tessuto adiposo che funziona come una spugna che trattiene questi agenti cancerosi siano essi chimici, esogeni o endogeni.

Si è visto come donne grasse avessero un numero maggiore di probabilità di sviluppare tumore al seno rispetto alla magre.

Le giapponesi che, per motivi dietetici oltre che costituzionali legati alla velocità e all'efficienza delle reazioni metaboliche, sono di solito magre, sviluppano carcinoma mammario in numero nettamente inferiore a quello delle donne europee o americane in soprappeso.

Questo perché il tessuto adiposo trattiene gli estrogeni, li ripara da processi degradativi, li rilascia piano piano in modo che il tessuto mammario è continuamente esposto a questi estrogeni.

Lo stesso vale per gli androgeni = tumore della prostata, in uomini soprappeso.

Oltre al problema del peso corporeo esiste un rischio legato proprio alla qualità dei cibi ingeriti: ricordiamo le nitrosamine, ma esistono anche dei tossici naturali presenti in alcuni alimenti.

A questo proposito si era osservato come gli indiani d'India andassero frequentemente incontro a sviluppo di epatocarcinomi, tumori maligni del fegato, a causa del grosso uso di cereali e simili mal conservati e quindi colonizzati da miceti che vanno sotto il nome di Aspergilli che producono delle sostanze chiamate aflatossine, in grado di indurre trasformazione in cellule epiteliali.

Un altro esempio è quello dei giapponesi ( sono un popolo molto studiato perché essendo stati sempre molto isolati si ammalano di cose che non colpiscono le altre popolazioni ), i quali fanno largo uso di felce aquilina per motivi alimentari.

La felce aquilina è un'erba che si è visto in grado di indurre tumori al tratto gastrointestinale, e si è visto come Giapponesi espatriati, che non potevano più farne uso, non andassero più incontro a questo tipo di patologia.

Ricordiamo anche l'uso della cicasina, derivata dalle erbe, da parte dei Messicani.

Gli americani fanno uso di carne cotta alla brace che provoca la formazione di idrocarburi policiclici aromatici volatili, e questi sono stati visti essere legati allo sviluppo di cancro del colon retto.

Esistono comunque degli alimenti che contengono principi nutritivi protettivi: per esempio l'olio d'oliva contiene l'acido oleico che è un protettore, la vit. E, soprattutto se usata insieme al selenio che è una sostanza antiossidante, la vit. C, che agisce sia come antiossidante che come sorveglianza immunologica dei tumori, da non dimenticare le fibre vegetali che facilitano il transito degli alimenti nel tratto intestinale impedendo il ristagno dei cataboliti nel tubo digerente.

Abbiamo visto quindi l'importanza dell'alimentazione nella protezione contro l'insorgenza dei tumori.

Non è dimostrata alcuna correlazione tra cancro e alimenti geneticamente modificati.

L'abitazione, la casa, ha una importanza notevole nella genesi dei tumori, pensate a case che avevano tra i materiali da costruzione l'amianto o l'asbesto che emettono fibre cancerogene, o pensate a tutti quei mobili di fabbricazione industriale in cui è usata come collante la formaldeide, la formaldeide è un potente cancerogeno, lo stesso vale per alcune vernici o colle, ecc.

Tra i parametri da tenere in considerazione ricordiamo: l'età del paziente, l'ambiente in cui è vissuto (sia di vita che di lavoro), il tipo di popolazione a cui appartiene, quindi considerando le caratteristiche fenotipiche della specie cui appartiene, quindi colore della pelle, dei capelli, il tipo di vita, compresi gli eventi voluttuari.

Altro parametro importante è il sesso: ovviamente esistono tumori specifici che colpiscono solo uno dei due sessi, esiste inoltre una associazione tra tumore e comportamento sessuale. Si è visto infatti come donne nullipare, che non hanno avuto figli, o che non hanno allattato, siano a maggior rischio di carcinomi mammari, perché l'allattamento con tutti i fenomeni di rimodellamento della ghiandola mammaria che avvengono nella lattazione, proteggono la ghiandola dalla comparsa di tumori.

Donne pluripare d'altro canto sono a maggior rischio di insorgenza di tumori dell'utero a causa del trauma da parto, perché si è visto come questo cronicizzare di fenomeni lesivi seguiti da fenomeni riparativi sia associato a fenomeni displastici che possono esitare in fenomeni cancerosi.

Lo studio della correlazione tra frequenza dei rapporti sessuali e cancro ha preso il inizio dall'osservazione che le suore di clausura avevano un'incidenza quasi nulla di tumori della vagina e della cervice uterina, si è visto quindi come lo sperma contenga degli idrocarburi che possono essere cancerogeni, la circoncisione negli uomini ebrei si è dimostrata una misura protettiva per le loro partners.

La frequenza con cui una donna cambia partner è anche legata allo sviluppo di tumori delle vie sessuali, delle vie genitali femminili, perché l'esposizione a semi di natura diversa, provoca delle reazioni di tipo allergico, immunitario che possono essere seguita da reazioni di tipo infiammatorio che possono elicitare nella formazione di cancri soprattutto perché poi l'aumento della promiscuità sessuale è associato anche ad un aumento di incidenza di alcune malattie infettive trasmesse sessualmente come per esempio quelle causate da virus erpetici o del papilloma che sono dotati di potere trasformante.

Quindi terreno infiammato sul quale agisce un virus ecco che c'è un aumento della frequenza dello sviluppo di neoplasie.

Rischi iatrogeno di neoplasie, cioè causate da un intervento medico.

Si è visto ad esempio che esistono dei medicinali che hanno potere oncogeno, abbiamo parlato della fenacetina, del coranfenicolo.

Ma ci sono anche interventi chirurgici, manipolazioni chirurgiche che possono aggravare la progressione tumorale, per esempio ci sono delle operazioni chirurgiche, delle tecniche diagnostiche.

Da tutti questi studi epidemiologici si è visto come la cancerogenesi, ovvero l'insieme di eventi biologici che portano alla comparsa di un tumore, è un fenomeno che richiede molti anni per attuarsi, cioè dall'esposizione al cancerogeno a quando il tumore diventa clinicamente manifesto, possono passare decenni, ed è un processo multifasico, ovvero basato sul susseguirsi di fasi biologiche nel tempo.

La cancerogenesi è l'insieme dei fenomeni che porta allo sviluppo di un tumore.

Le fasi della cancerogenesi sono 3: l'induzione, la promozione e la progressione.

L'induzione è quel momento in cui il cancerogeno agisce sul DNA della cellula sana provocando mutazioni, alterazioni strutturali, provocando difetti nella trascrizione e nella sintesi di proteine codificate da fattori, coinvolte nella crescita e nella differenziazione cellulare.

E' quindi quel fenomeno per cui una cellula normale diventa una cellula trasformata, che è quella cellula che, a causa di una modificazione del suo materiale genetico, perde la capacità di controllare la propria replicazione, acquisisce capacità, caratteri fenotipici che non gli sono propri, ovvero capacità di sintetizzare molecole che normalmente non sintetizza, espressione sulla sua superficie di antigeni che di solito sono dati da una dedifferenziazione, cioè da una perdita del fenotipo differenziato che la cellula aveva, e il ritorno a uno stato precoce, di cellula staminale che ricorda la cellula di origine.

In genere questa fase è a carico di 1 cellula e si parla di origine monoclonale del tumore, che deriva da un accrescimento patologico e incontrollato di una sola cellula tumorale che replica e colonizza il tessuto e l'organismo.

In una minoranza di tumori c'è invece la trasformazione di più cellule che iniziano a proliferare incontrollatamente, si parla così di origine policlonale del tumore; un tumore che ha avuto origine policlonale può comunque evolvere in seguito con una progressione di tipo monoclonale: tra tutte le cellule tumorali, trasformate, vince la più cattiva, con indice replicativo maggiore, con una

capacità di invadere i tessuti circostanti più delle altre; prende il sopravvento sulle cellule sorelle e le sostituisce, quindi tutte le cellule di quel tumore appariranno derivate da un'unica cellula madre, anche se in realtà il tumore era nato dalla trasformazione di più cellule, quindi origine policlonale di un tumore che può poi evolvere monoclonalmente.

Per quello che riguarda l'induzione di un tumore, il cancerogeno dà esito alla cosiddetta "cellula staminale tumorale" ( tumor stem cell ) che è una cellula in cui il materiale genetico è alterato in corrispondenza del sistema proto - oncogene / gene oncosoppressore in modo stabile, non più riparabile, ma la cellula è in uno stato di dormienza, latenza, è inserita nel tessuto ma non si replica = "cellula tumorale dormiente" ( dormant tumor cell ) detta anche "cellula staminale che darà origine alla massa tumorale"

Ovviamente ciò non è diagnosticabile in alcun modo e non ci sono sintomi clinici di sorta.

La cellula può rimanere così anche mesi o anni.

La cellula ha tutte le caratteristiche della cellula tumorale ma è una o sono poche e non si appalesa nessun sintomo.

La fase della promozione viene quindi mesi o anni dopo la prima fase ed è quella in cui la o le cellule tumorali dormienti si risvegliano per opera di sostanze chimiche o fisiche che agiscono da co - cancerogeni, che da sole non potrebbero dare luogo a tumore, ma possono risvegliare la cellula dormiente e provocarne la proliferazione.

Esistono i co - cancerogeni preparativi e permissivi: i primi sono quelli che attuano nella cellula delle modifiche che fanno sì che si risvegli e cominci a replicare e il proto - oncogene o l'onco - soppressore mutato non sono più in grado di controllare bene il fenomeno di accrescimento e di differenziazione cellulare.

Un esempio sono alcuni fattori di crescita prodotti durante eventi traumatici: per esempio uno ha una cellula trasformata in un determinato tessuto, questo tessuto viene leso per un trauma, anche di piccola entità, c'è per esempio una teoria per cui persone che per un determinato lavoro hanno una determinata parte del corpo soggetta a usura, traumi meccanici, sono predisposte a sviluppare tumore in quella determinata zona, proprio perché questi fenomeni lesivi seguiti da eventi riparativi che mettono in moto tutto il sistema dei fattori di crescita che inibiscono il sistema dei cloni che controlla la staticità della cellula, quando agiscono su cellule che abbiano alterazioni di proto - oncogeni o onco - soppressori, sono eventi scatenanti la crescita della cellula tumorale.

Altri tipi di co - cancerogeni invece di agire sulla cellula agiscono sul cancerogeno stesso modificandolo e rendendolo attivo.

Si tratta di quei cancerogeni indiretti che di per se' non sono in grado di indurre trasformazione, quando però la cellula sia inserita in un sistema organico fatto di enzimi e altre molecole che metabolizzano questo cancerogeno indiretto, ecco che il cancerogeno, che di per se' stesso non lo era, così metabolizzato lo diventa.

Quindi queste sostanze che sono coinvolte nel metabolismo e nella modificazione biochimica del cancerogeno agiscono da co - cancerogeni.

In questa fase di promozione la cellula replica e comincia a proliferare, il suo indice replicativo è piuttosto basso a causa dei suoi processi metabolici come la glicolisi anaerobia, ecc infatti tra una cellula epiteliale tumorale ed una cellula epiteliale rigenerante normale, replica più velocemente la sana.

Ovviamente la velocità è funzione anche del terreno in cui replica.

In seguito aumenta la qualità e la quantità delle mutazioni, si selezionano cellule sempre più cattive e si arriva alla fase della progressione in cui la cellula ha acquisito alte capacità invasive.

Abbiamo parlato della fase della carcinogenesi che va sotto il nome di progressione neoplastica: abbiamo visto come in questa fase il tumore aumenta di volume e come questo fenomeno abbia un'enorme importanza nella capacità che un tumore ha di crearsi dei nuovi vasi sanguigni, un nuovo circolo che lo nutra e lo ossigeni.

Oggi parliamo dell'aspetto più drammatico dei tumori che è la metastatizzazione.

La metastasi è una caratteristica tipica ed elusiva dei soli tumori maligni.

Per metastasi si intende l'autotrapianto di cellule tumorali maligne che, staccatesi dalla loro sede primaria, cioè dalla sede di insorgenza del tumore, si diffondono con varie modalità in distretti più o meno lontani dal luogo di origine, dando origine a nuovi tumori chiamati tumori secondari o metastasi.

Quindi il tumore che origina dal tumore primario, o tumore metastatico, mantiene tutte le caratteristiche del tumore primario da cui origina, compresa la possibilità di dare nuove metastasi. Perché la metastasi è l'aspetto più drammatico di un tumore maligno?

Perché un po' per volta i tessuti dell'organismo di questi pazienti vengono sostituiti da tessuto tumorale, che invade, infiltra e sovverte la struttura di organi ed apparati, rendendo questi tessuti e questi organi costituiti da cellule che non hanno più le proprietà delle cellule che dovrebbero essere normalmente presenti in quella sede; non solo, ma che per caratteristiche proprie della loro dedifferenziazione producono molecole che non dovrebbero produrre, vanno incontro a fenomeni necrotici perché molto spesso la loro velocità di crescita non è compensata dalla creazione di un nuovo circolo e quindi di una efficiente nutrizione e ossigenazione, e quindi non solo fanno perdere agli organi e agli apparati le loro funzioni, le loro specializzazioni funzionali, ma creano l'immissione in circolo di tossici che compromettono gravemente la fisiologia, l'omeostasi dell'organismo ospite.

Quindi è tipico di questo momento la cachessia dell'individuo malato di tumore maligno, ovvero la perdita di peso, della funzione immunitaria, che aggrava ancora di più il diffondersi delle metastasi e delle sindromi paraneoplastiche date dalla produzione anomala per qualità e quantità di mediatori chimici, quindi quadri di ipoinsulinismo e iperinsulinismo, quadri di femminilizzazione maschile o di virilizzazione femminile, produzione anomala di enzimi con sindromi dismetaboliche le più svariate possibili.

La metastatizzazione è un processo multifasico cioè che avviene attraverso numerose fasi (4) che gli studiosi hanno classificato in:

acquisizione dell'invasività tumorale,  
acquisizione della competenza metastatica,  
diffusione della metastasi e  
affermazione della metastasi.

Allora, acquisizione dell'invasività tumorale:

Anzitutto per invasività tumorale si intende la sostituzione, la capacità delle cellule tumorali di proliferare sostituendo le cellule sane del parenchima del contesto in cui si sono sviluppate, infiltrandolo e sovvertendo completamente la struttura dell'organo.

Anche questo è un processo che avviene per gradi, e questo suggerisce come metastatizzazione e progressione tumorale in genere siano processi che richiedono parecchio tempo, dal momento dell'insorgenza della mutazione genica, dell'induzione tumorale, fino all'insorgenza di una sindrome cachettizzante data dalla diffusione di metastasi multiple, passano parecchi anni, a volte addirittura decenni.

L'invasività tumorale comincia quando le cellule tumorali cominciano a venire modificate le loro capacità adesive.

Sapete che le cellule nel contesto di un organo, di un tessuto, aderiscono ad altre cellule e a costituenti della matrice extracellulare, ecco che questi due tipi di adesività cellulare vengono mutati nell'acquisizione dell'invasività, in particolare, per quello che riguarda l'adesività cellula-cellula, viene cambiata l'adesività omotipica, cioè tra cellule dello stesso tipo.

Questo avviene perché i recettori che mediano questa adesività, che sono recettori appartenenti alla famiglia delle caderine, vengono ipoespressi, cioè c'è un blocco nella espressione genica di questi recettori, quindi le cellule che prima erano strettamente coese le une alle altre da questi

recettori non lo sono più, e non solo, nel corso delle numerose modificazioni del metabolismo cellulare che avvengono in una cellula trasformata si ha un incremento della produzione degli sfingolipidi di membrana, in particolare aumenta l'acido sialico.

L'acido sialico è uno degli sfingolipidi di membrana che conferisce elettronegatività alle cellule, quindi tutte queste cellule tumorali date dalla proliferazione di una cellula madre trasformata, saranno caricate elettronegativamente.

Allora, se pensate a queste cellule che sono dotate tutte di carica elettrica dello stesso tipo, e hanno per di più le varie ancore che le tenevano unite represses nella loro sintesi, immediatamente capirete come queste cellule si respingano a vicenda senza che questo respingersi sia compensato da una adesione omotipica.

Allora, nel contempo, la cellula acquisisce un aumento dell'espressione delle molecole di adesione cellula - cellula eterotipica.

Recettori che mediano l'adesività di una cellula di un tipo ad una cellula di un altro tipo, che nella cellula normale non sono espressi, cominciano ad essere espressi nella cellula trasformata perché ci sono meccanismi di derepressione di certi loci genici e repressione di altri, fra quelli derepressi sono appunto quelli che codificano per molecole appartenenti alla famiglia delle selectine, che sono proteine di membrana, recettore, che mediano le adesioni cellula - cellula di tipo eterotipico. Quindi queste cellule neoplastiche perdono la capacità di aderire le une alle altre ma acquisiscono la capacità di aderire a cellule di diverso tipo.

Quindi modificazione della adesività cellulare cellula - cellula.

Nel contempo si verificano modificazioni anche dell'adesività cellula - matrice.

Pensate ad una cellula sana che esprime delle molecole di superficie che sono delle glicoproteine che appartengono alla famiglia delle integrine, per esempio la cellula esprime l'integrina di tipo alfa 4 beta 1 che riconosce la laminina: quando la cellula si trasforma, questa integrina che riconosce la laminina, e faceva sì che queste cellule aderissero molto bene alla membrana basale, non viene più espressa, e al suo posto viene espressa un'altra integrina, per esempio l'alfa vu beta 3, vi do' queste lettere ma non dovete saperle, dovete solo capire come prima le cellule sane esprimevano un'integrina che riconosceva un determinato substrato, un determinato componente della matrice, quando si trasformano ne esprimono un'altra che riconosce un altro componente della matrice.

Questo fa perdere alla cellula neoplastica la capacità di restare ancorata alla matrice presente nel tessuto in cui ha avuto origine, e le conferisce la capacità di legarsi e di aderire alla matrice presente in un altro organo, in un altro tessuto.

Quindi questa cellula, perché non è più attaccata alle altre cellule con le caderine, perché si è caricata in maniera molto forte elettronegativamente, perde per di più le ancore che la tenevano attaccata alla matrice e acquisisce la capacità di interagire tramite selectine con altre cellule, per di più la capacità di aderire ad altri tipi di matrice con altre integrine, e a quel punto decide, per esempio, di andare a posizionarsi nel contesto del tessuto osseo, credendosi un osteocita, cioè la cellula neoplastica, impazzita per mutazione genica, pensa di essere una cellula di altro tipo, si stacca dalle altre cellule sorelle e migra in un altro tessuto dove si replica.

Poi inizia la seconda fase che permette alla cellula di divenire invasiva ed è la modificazione dei rapporti che la cellula ha con lo stroma.

In parte l'abbiamo visto: modifica la capacità di aderire alla matrice.

In altra parte avviene l'evento biochimico fondamentale della adesività che è la produzione di enzimi proteolitici di svariato tipo, si va dalle proteasi altamente aspecifiche tipo la tripsina, la chimotripsina, ecc, si va a molecole della famiglia degli attivatori del plasminogeno, quindi molecole che convertono il plasminogeno inattivo in plasmina attiva, la plasmina è un enzima altamente proteolitico, e poi si va alla produzione di metalloproteasi, enzimi che in cellule normali sono spesso fortemente repressi e sono così chiamati perché per agire hanno bisogno della presenza di ioni minerali nel microambiente ( essenzialmente zinco ).

Questi enzimi, sintetizzati sotto forma di precursori inattivi, vengono attivati o dalle proteasi aspecifiche, o con un meccanismo autocatalitico, cioè si autoattivano nella cellula tumorale e cominciano a digerire la lamina basale sulla quale la cellula poggia.

Quindi, facendo un sommario, abbiamo cellule poco coese tra di loro, cellule che non riconoscono più la matrice, e nello stesso tempo cellule che per l'acquisizione della capacità di sintetizzare questi enzimi bucano la matrice sulla quale poggiavano o la matrice che le separava dai connettivi.

Non solo, ma le cellule normalmente si sintetizzano un connettivo sul quale poggiano, e che per motivi di turnover dell'invecchiamento del connettivo preesistente, viene lentamente e costantemente ricambiato, rinnovato, ecco che la cellula tumorale perde la capacità di sintetizzare questo tipo di connettivo e, o non sintetizza più niente, o sintetizza delle molecole morbide tipo quelle prodotte nel tessuto cicatriziale, ricordate il tessuto di granulazione?

Queste molecole erano eparansolfati, fibronectina, e facevano una specie di scivolo che sosteneva le cellule che stavano andando a riparare il tessuto; adesso invece, queste molecole benefiche, hanno una funzione cattiva, cioè favoriscono la motilità delle cellule tumorali, formando loro una specie di pavimento sul quale si possono muovere, essendo un connettivo morbido che dà loro sostegno e le fa camminare, non un connettivo duro che le imprigiona.

Quindi c'è un cambiamento nella sintesi di queste molecole e una produzione di metallo-proteasi o di altri enzimi proteolitici che digeriscono i connettivi duri che facevano una barriera fisica, meccanica alla diffusione della metastasi; e poi, sempre nel corso del rimodellamento dei rapporti con lo stroma, c'è l'acquisizione o l'aumento delle capacità di movimento della cellula.

Ci sono alcune cellule capaci di muoversi già quando sono normali, come i granulociti, i monocito-macrofagi, i fibroblasti, in particolari circostanze le cellule endoteliali ed epiteliali parlando di riparazione e tessuto di granulazione; ce ne sono altre invece che, anche in presenza di fattori chemiotattici ecc., non si muovono: ecco che le cellule tumorali in questo processo di cambiamento di rapporti con lo stroma acquisisce anche capacità di muoversi.

Questo avviene con le stesse modalità che avete visto nelle cellule ad esempio fagocitarie, nei fagociti professionali che si muovevano dalla loro sede alla sede del processo infiammatorio: c'è un'estroffessione del citoplasma mediata da modificazione delle molecole del citoscheletro, la formazione di uno pseudopodo che protrude dalla cellula in cui si localizzano le metallo-proteina si che digeriscono la matrice, quindi funziona proprio come una specie di sperone che buca e con un movimento a cingolato fa muovere la cellula tumorale, inoltre vi si localizzano anche queste nuove integrine che riconoscono nuovi substrati e fanno venire alla cellula voglia di trovare un nuovo substrato a cui aderire.

E' un quadro di grande sovvertimento dei rapporti di questa cellula che dalla nascita, dallo sviluppo embrionale si trovava lì, mentre ora, sovvertita nella sua funzione e nella sua fisiologia, è alla ricerca di nuovi luoghi dove andare a crescere e a moltiplicarsi.

Siamo quindi al compimento della 2° fase che era quella del rimodellamento dei rapporti con lo stroma, stiamo descrivendo in particolare l'acquisizione della motilità, che è mediata attraverso due grandi meccanismi di tipo chimico:

1-La cellula tumorale si sintetizza da sola i fattori chemiotattici che la fanno muovere, e quindi è un meccanismo di tipo autocrino, e sintetizza magari molecole normalmente prodotte nell'organismo ma non secrete, invece nell'impazzimento della cellula, la cellula coniuga questi peptidi non secreti con aa che gli danno un segnale secretorio e quindi li veicola all'esterno e poi ci si muove verso.

2-Il secondo meccanismo nasce in realtà da un evento benefico, cioè, quei meccanismi di riparazione che avete visto nei processi riparativi e rigenerativi, intervengono per processi necrotici, per distruzione della matrice, ecc., arrivano quindi i fibroblasti, i monocito-macrofagi, tutte queste cellule che, come facevano nel processo riparativo, producono fattori chemiotattici, producono fattori di motilità e inducono non solo riparazione del danno, che in questo caso è fittizia perché per quanto loro riparino le cellule tumorali distruggono, ma induce per lo più motilità delle cellule endoteliali, quindi un evento riparativo che nasce con uno scopo benefico in realtà combina un guaio.

2 Passiamo dunque alla seconda fase della metastatizzazione che consiste nell'acquisizione della competenza metastatica.

La cellula è diventata invasiva, non tutte le cellule tumorali invasive sono in grado di dare metastasi, considerate che su 20 cellule tumorali maligne, 5 sono in grado di dare metastasi, quelle cellule che hanno invaso il tessuto circostante, o addirittura bucatò la lamina basale e sono arrivate ad esempio ai vasi sanguigni o linfatici e possono bucarli e iniziare a scorrere nell'organismo, non sono tutte in grado di dare origine a metastasi.

Infatti, se iniettate poche cellule tumorali ad un animale, questo non sviluppa tumore, perché la percentuale di cellule che sono dotate di questa proprietà biologica della competenza metastatica, è bassa.

La competenza metastatica è la proprietà delle cellule tumorali maligne di crescere e moltiplicarsi in una sede ectopica, cioè una sede che non gli è propria.

Il genoma delle cellule tumorali è altamente instabile e suscettibile di mutazioni, quindi la cellula diventa sempre più cattiva, acquisisce proprietà biologiche che la rendono sempre più invincibile, inattaccabile dal sistema immune, e capace di vivere in sedi che non gli sono proprie, di sopravvivere in un ambiente ostile, acquisisce la competenza metastatica.

Durante lo sviluppo embrionale, una cellula si è differenziata in un determinato tipo cellulare, perché ha trovato un microambiente adatto, in cui altre cellule producevano fattori di crescita per questa cellula, fattori che ne promuovevano sia la proliferazione che eventualmente la differenziazione, o uno dei due fenomeni, poi trovava un substrato giusto, una matrice che ne favoriva l'attacco e l'adesione.

E' dimostrato che il microambiente ha un ruolo fondamentale, assoluto, nel decidere il destino differenziativo di una cellula, per esempio cambiando il substrato ad una cellula staminale emopoietica, e anziché nel sangue la mettete in un microambiente in cui avete spalmato delle molecole della matrice, per esempio fibronectina, e magari gli date un fattore di crescita per l'epidermide, un epidermal grow factor, questa cellula comincia ad acquisire caratteristiche proprie di una cellula epiteliale, e questo è uno dei presupposti della moderna terapia cellulare in cui si cerca di ricreare cellule differenziate mature di un individuo adulto partendo dalle cellule staminali di un individuo adulto, è così possibile sostituire tessuti non funzionanti senza andare incontro a fenomeni di rigetto.

Il tumore riesce a comportarsi come una cellula staminale e dotandosi di nuove capacità, di nuove integrine che riconoscono nuovi substrati della matrice, della capacità di autoprodursi fattori di crescita normalmente prodotti da cellule accessorie, dotandosi di nuovi corredi enzimatici, abbassando i geni che regolano la morte cellulare rendendo la cellula più forte a fenomeni apoptotici, si crea da sola un microambiente in cui si trova benissimo.

Quindi in questo fenomeno di competenza metastatica è successo che la cellula si produce da sola i fattori di crescita, i fattori differenziativi, un nuovo stroma e le molecole che la fanno attaccare a quello stroma, oppure ha espresse quelle molecole che la fanno attaccare ad uno stroma presente in un altro tessuto che non è quello da cui lei è originata, e quindi si ricrea un microambiente ottimale.

Questi sono gli eventi molecolari alla base della competenza metastatica.

Le cellule tumorali per metastatizzare hanno dovuto diminuire l'adesività che le univa alle cellule dello stesso tipo, cambiare i loro rapporti con lo stroma che le limitava geograficamente in una porzione dell'organismo, quindi sono dovute diventare capaci di superare queste barriere fisiche, hanno acquisito la capacità di legarsi a cellule diverse, aderire a substrati diversi e di autoprodursi quei fattori di crescita che normalmente erano forniti da altre cellule nel contesto del tessuto in cui si erano sviluppate: in poche parole hanno acquisito capacità invasive e la competenza metastatica.

Questo è avvenuto perché ci sono continue mutazioni nel DNA, e per un processo di selezione naturale, viene favorito il prevalere delle cellule tumorali sulle altre intorno.

Questo spiega anche quanto sia grave il danno portato dalle cellule tumorali maligne, perché queste si sostituiscono un po' per volta alle cellule normali presenti nel tessuto in cui si sono sviluppate.

3 A questo punto la cellula tumorale maligna è in grado di diffondere, e siamo nella 3° fase della metastatizzazione che è la diffusione della metastasi.

La diffusione della metastasi è legata essenzialmente al superamento di barriere meccaniche che contengono il tumore maligno primitivo, e questo avviene da una parte per la sintesi di enzimi proteolitici, dall'altra per la pressione meccanica esercitata dalla massa tumorale in crescita sulle membrane basali già danneggiate dalle metallo-proteasi.

C'è quindi il passaggio di moltissime cellule che, attraversando la membrana basale, arrivano o ai capillari linfatici o ematici.

Le principali vie di diffusione della metastasi sono la via ematica e la via linfatica, per entrambe le modalità di diffusione sono le stesse.

Aggregati di cellule tumorali si attaccano alla lamina basale subendoteliale del capillare e la bucano, digerendola tramite gli stessi enzimi con i quali avevano digerito la membrana basale, si affacciano sulle cellule endoteliali e cominciano ad ucciderle bucandole con le proteasi o sintetizzano enzimi e fattori (come per esempio il "vascular permeability factor" VPF) che favoriscono la vasopermeabilizzazione e aumentano il volume delle giunzioni interendoteliali per

poter passare, inversamente a quel che fanno i granulociti neutrofilici che dall'interno del letto vascolare aderivano, si contorcevano e passavano attraverso le giunzioni interendoteliali. Il VPF agisce a livello delle giunzioni interendoteliali modificando quei recettori che legano le cellule tra di loro, agisce sulle caderine di tipo endoteliale (endotelian caderin), ne diminuisce l'espressione, agisce anche sul citoscheletro provocando una specie di contrazione della cellula endoteliale analoga a quella dell'infiammazione acuta, si possono quindi avere anche microemorragie nell'area peritumorale.

Le cellule tumorali entrate nella linfa o nel sangue dovrebbero essere attaccate dal sistema immunitario e questo in qualche caso avviene perché esprimono antigeni considerati non-self dal nostro sistema immunitario.

Ma la cosa è più complicata.

Quando la cellula tumorale passa attraverso le cellule endoteliali, sporge per qualche tempo sulla faccia interna del vaso frammista alle cellule endoteliali, questo ricorda un po' quando c'è un evento traumatico lesivo di un vaso: cellule endoteliali morte, membrana basale rovinata; allora le piastrine riconoscono, e lo fanno anche in questo caso, il danno endoteliale, e si attaccano alla membrana basale subendoteliale ed anche alle cellule tumorali e le rivestono completamente creando quel fenomeno che si chiama "mascheramento degli antigeni tumorali", perché, a questo punto, questo agglomerato di cellule tumorali si stacca, entra a navigare nel sangue completamente ricoperto da piastrine, per cui gli antigeni tumorali non saranno più riconosciuti dal sistema immunitario.

4 La cellula tumorale circondata dalle piastrine naviga nel sangue, si carica di altre piastrine formando il cosiddetto "embolo metastatico", e si ferma quando entra in un capillare con calibro inferiore al suo diametro.

A questo punto la cellula tumorale uccide le piastrine producendo enzimi proteolitici, si appiccica ad altre cellule endoteliali e, con lo stesso meccanismo utilizzato prima, passa dal sangue, o dalla linfa, allo spazio extravascolare.

Li, se dotata di competenza metastatica, metastatizza.

Esiste comunque una teoria chiamata "ipotesi del seme e del terreno": se provate a piantare in un terreno alcalino il seme di un fiore acidofilo, o in un terreno acido il seme di un fiore amante dei terreni basici, vedrete che questo non cresce o cresce a stento e brutto.

Questa ipotesi dice dunque che particolari tumori, come ad esempio il carcinoma della prostata, si comportano così:

il carcinoma della prostata è un tumore osteofilo, cioè metastatizza molto frequentemente alle ossa perché, a queste cellule tumorali maligne derivate dal carcinoma della prostata, piace il tessuto osseo come terreno nel quale crescere.

Altro esempio è il carcinoma della mammella, tumore con una particolare filia per il sistema nervoso centrale e per i polmoni.

Diverso è il discorso del cancro del pancreas che è una metastasi dell'epatocarcinoma, quella è una questione di contiguità, siccome i due tessuti sono vicini, è chiaro che se le cellule dell'epatocarcinoma sono dotate di competenza metastatica, quindi gli piace il tessuto pancreatico, lo invadono e vi crescono molto bene.

Lo stesso dicasi per il riscontro di metastasi palatine, del palato, di un carcinoma della lingua o della mucosa buccale, è una questione di contiguità.

Capita che pazienti affetti da tumore sviluppino delle ischemie, degli infarti a causa degli emboli metastatici che possono occludere i vasi, e se il vaso è importante e se non c'è un circolo collaterale in grado di compensare questa ischemia si hanno infarti anche molto seri, per esempio cerebrali, infatti molti tumori si appalesano proprio a causa di microembolie, microinfarti cerebrali. Un tumore che aveva metastatizzato per via linfatica, attraverso il dotto toracico, può dare metastasi anche per via ematica.

La via linfatica può quindi evolvere in una via di metastatizzazione ematica

In genere i carcinomi, tumori maligni degli epiteli, preferiscono la via linfatica; i sarcomi, tumori maligni dei connettivi, la via ematica.

11 Quindi abbiamo visto: 1- la via linfatica, 2- ematica, e 3- la metastasi per contiguità o per contatto. Il quarto tipo è 4- la metastatizzazione endocanalicolare, cioè che sfrutta condotti naturali, ad esempio i dotti escretori delle ghiandole o, per esempio il tubo digerente: per i movimenti peristaltici, un tumore che abbia avuto origine nell'intestino tenue può metastatizzare all'intestino crasso o al retto.

Poi c'è 5- la metastasi per caduta, da un territorio in alto ad uno più in basso, secondo la legge di gravità, ad esempio un carcinoma dell'esofago che metastatizza allo stomaco.

Un altro tipo è 6- la metastasi iatrogena, cioè provocata dal medico, pensate ad un chirurgo che fa un intervento di un carcinoma molto invasivo, e con i ferri chirurgici o la manipolazione, può provocare distacco di cellule tumorali dalla massa tumorale che diffondono attraverso il sangue nell'organismo.

Le terapie inibiscono la crescita di tutte le cellule a rapida crescita, dalle cellule tumorali alle cellule normali labili, quindi in questi pazienti c'è una diminuzione della massa tumorale, poi si fa la radioterapia che, con mezzi fisici, uccide queste cellule ad elevato indice proliferativo, ma nel contempo muoiono anche le cellule labili, quindi le cellule degli epitelii di rivestimento, le cellule del sangue e anche gli annessi cutanei (unghie, capelli).

L'individuo, dopo la metastasi, ce la può ancora fare perché la metastasi si deve affermare, cioè deve vincere tutte le resistenze attive o passive che quel tessuto gli mette contro.

Il tessuto cerca di fare dei granulomi con le metastasi, con dei fibroblasti che accorrono insieme alle cellule infiammatorie e creano una specie di barriera meccanica che rende le cellule tumorali circoscritte e poco raggiungibili dai capillari e dal sangue presenti nei territori che le cellule vanno a colonizzare.

Quindi ostacolo meccanico alla diffusione e ostacolo chimico, nutrizionale alla metastasi.

Inoltre le cellule tumorali si sono liberate dalle piastrine e quindi si sono antigenicamente appaesate, quindi cellule immunocompetenti possono attaccarle e ucciderle.

Quindi: barriere meccaniche, nutrizie, immunologiche.

Non solo, la competenza metastatica acquisita dalle cellule, può non essere sufficiente a consentire l'attecchimento.

Quindi la metastasi può andare incontro ad involuzione e a morte, scompare e viene sostituita da tessuto cicatriziale o, quando possibile, da una nuova rigenerazione parenchimale del parenchima colpito.

ANGIOGENESI

400

Per angiogenesi (propriamente detta) s'intende la neoformazione di capillari che parte da vasi pre-esistenti.

I fenomeni angiogenetici sono a carico delle cellule vascolari che comprendono le cellule **endoteliali (EC)** e le **cellule muscolari lisce (SMC)** che nei capillari sono i periciti, che sono molto meno numerosi delle EC e che intevengono più tardivamente di esse, durante gli eventi differenziativi.

Le EC hanno funzioni meccaniche (barriera di permeabilità), funzioni metaboliche (sintetizzano fattori angiogenici, inibitori dell'angiogenesi, fattori coagulanti e fattori fibrinolitici) e funzioni immunitarie (esprimono HLDR-II e partecipano all'attivazione linfocitaria). Le SMC hanno funzioni meccaniche (supporto all'endotelio, controllo del tono vasale) e funzioni metaboliche (sintetizzano fattori angiogenici e componenti della membrana basale sottoendoteliale).

I fenomeni angiogenetici sono indotti da molecole solubili chiamate fattori angiogenici e sono modulati dalle molecole che compongono la matrice extracellulare (ECM).

L'angiogenesi è data dalla successione di una serie di eventi:

- 1) dissoluzione della membrana basale sottoendoteliale ai siti di protusione dei cordoni endoteliali (**invasione**);
- 2) migrazione delle cellule vascolari in direzione di uno stimolo chimico (**chemiotassi**);
- 3) **proliferazione** delle cellule vascolari;
- 4) **eventi differenziativi** a carico delle neoformate strutture cordoniformi:
  - 4a- canalizzazione dei cordoni endoteliali e loro successiva ramificazione;
  - 4b- ricostruzione della membrana basale sottoendoteliale e maturazione dei cordoni endoteliali in canali vascolari nei quali scorre il sangue.

**I FATTORI ANGIOGENICI**

Sono molecole in grado d'indurre gli eventi biologici alla base dell'angiogenesi. Sono distinti in completi (quando sono capaci d'indurre tutte le fasi dell'angiogenesi ovvero invasione, chemiotassi, proliferazione e differenziazione) ed incompleti (quando promuovono una o più, ma non tutte, le fasi dell'angiogenesi). Sono, ancora, distinguibili in diretti (quando agiscono direttamente sulle cellule vascolari) ed indiretti (che aumentano la sintesi di fattori angiogenici diretti, agendo sulle cellule produttrici).

Tra i fattori angiogenici che giocano il ruolo più significativo nella fisiologia e patologia umana troviamo gli FGFs, il VEGF, il PDGF ed il PD-ECGF.

## LA MATRICE EXTRACELLULARE (ECM)

Le molecole dell'ECM coinvolte in angiogenesi sono quelle che compongono la membrana basale sottoendoteliale e lo stroma perivascolare e quindi la fibronectina (FN), la vitronectina (VN), la laminina (LM), il collagene (CO), specialmente quello di tipo IV, l'eparina (Hep) e i proteoglicani eparansolfati (HSPG). Queste molecole si legano a recettori di membrana appartenenti alla famiglia delle **integrine**, i quali:

- influenzando la forma delle cellule vascolari ne regolano la responsività ai mitogeni;
- mediano l'effetto chemiotattico che i prodotti di degradazione dell'ECM operata dalle proteasi liberate durante i processi angiogenici hanno sulle cellule vascolari.

Durante l'angiogenesi, infatti, l'ECM è degradata ad opera di proteasi che appartengono alla famiglia delle metalloproteasi (collagenasi e gelatinasi), dall'eparinasi e dalla plasmina (che deriva dal clivaggio proteolitico del plasminogeno ad opera di enzimi detti attivatori del plasminogeno (PA) di tipo tissutale (t-PA) ed urokinasi-simile (u-PA)).

Inoltre l'ECM costituisce un deposito nel quale molti fattori angiogenici sono immagazzinati, protetti dall'azione delle proteasi.

## GLI INIBITORI ENDOGENI (naturali) DELL'ANGIOGENESI

Sono gli inibitori degli attivatori del plasminogeno (PAi), gli inibitori tissutali delle metalloproteasi (TIMPs), la trombospondina (TSP), la secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) e l'eparina.

## REGOLAZIONE DELL'ANGIOGENESI POST-NATALE

L'angiogenesi è un fenomeno molto raro nell'adulto (turn-over dell'endotelio= anni), venendo essa strettamente controllata dal bilancio tra fattori angiogenici (-) ed inibitori dell'angiogenesi (+). Angiogenesi "fisiologica" si riscontra durante il ciclo riproduttivo femminile (corpo luteo-ovaio, mestruazioni-endometrio, lattazione-mammella). Tuttavia le cellule vascolari non perdono mai la capacità di migrare e proliferare in risposta a stimoli angiogenici e, in condizioni d'emergenza, quali la riparazione delle ferite (tessuto di granulazione), si assiste a neoformazione capillare stimolata da fattori angiogenici prodotti principalmente da monociti-macrofagi migrati nella sede del danno.

- a) Fase delle cellule endoteliali (EC) invasive. Le EC smettono di produrre gli inibitori dell'angiogenesi (TSP, PAi, Hep) e producono proteasi che digeriscono l'ECM.
- b) Fase della degradazione dell'ECM. I fattori angiogenici intrappolati nell'ECM sono liberati ed i frammenti della matrice sono chemiotattici per le EC.
- c) Fase della neodeposizione di molecole dell'ECM (FN e CO I) che rendono le EC particolarmente responsive all'azione dei mitogeni.
- d) Fase dell'assemblaggio (ri-organizzazione tridimensionale) dell'ECM con intrappolamento dei fattori angiogenici e stabiliz-

zazione della struttura capillare. Le EC ricominciano a produrre gli inibitori dell'angiogenesi, che s'interrompe.

#### ANGIOGENESI TUMORALE

L'angiogenesi, strettamente controllata nell'adulto sano, viene fortemente stimolata nei tumori. L'angiogenesi gioca un ruolo fondamentale nella crescita neoplastica: infatti, ogni aumento nella popolazione di cellule tumorali deve essere preceduto dalla formazione di nuovi capillari. In assenza di neovascolarizzazione, la sopravvivenza del tumore è assicurata dalla sola circolazione del tessuto sano nel cui spessore si è formato il tumore e la massa di quest'ultimo non può superare pochi millimetri (1). Inoltre un'adeguata vascolarizzazione favorisce la metastatizzazione, sia per i fenomeni invasivi che accompagnano l'angiogenesi, sia per i crearsi di nuove connessioni vascolari che facilitano la disseminazione per via ematogena. Infine, la neovascolarizzazione è necessaria pure all'affermazione ed allo sviluppo delle metastasi. Infatti, qualora l'angiogenesi venga bloccata, le metastasi rimangono "dormienti" (2). Il grado di vascolarizzazione è direttamente proporzionale alla aggressività del tumore e l'intratumoral microvessel density (MVD) è nota essere un marker prognostico affidabile in oncologia (3).

Nella diapositiva è mostrata la neovascolarizzazione di un carcinoma. In A) la lamina basale separa tessuto epiteliale normale e connettivo vascolarizzato. In B) è disegnato un carcinoma in situ. In C) le cellule neoplastiche producono fattori angiogenici (TAF). In D) i nuovi capillari (generatisi dalle venule post-capillari) superano la membrana basale e penetrano nel tessuto neoplastico. In E) il tessuto neoplastico inizia a crescere attivamente. In F) le cellule neoplastiche invadono il connettivo circostante.

#### PlGF-2

Il passaggio del fenotipo tumorale avascolare a quello neoangiogenico dipende dall'aumento delle concentrazioni locali in fattori angiogenici solubili. Tra questi il basic fibroblast growth factor (bFGF) ed il vascular endothelial growth factor (VEGF) sono quelli che giocano il ruolo più importante nella neoangiogenesi tumorale. L'espressione di queste due molecole, infatti, si correla con la crescita tumorale e l'inibizione della loro produzione e/o la compromissione della loro attività sono state viste provocare regressione di tumori indotti sperimentalmente in animali (4, 5).

+++++

Il basic Fibroblast Growth Factors (bFGF) appartiene alla famiglia degli FGFs, polipeptidi che, inizialmente identificati come mitogeni per fibroblasti, sono potenti regolatori della crescita, motilità e differenziazione di una grande varietà di cellule (di origine sia ecto- che endo- che meso-dermica) ed hanno una cruciale importanza nello sviluppo, nei processi riparativi ed in patologia.

Il bFGF ha punto isoelettrico basico, PM di 18-24 kDa ed è prod-

otto da ipofisi, corteccia surrenale, corpo luteo, placenta, SMC, fibroblasti, macrofagi, linfociti T e piastrine. Il bFGF ha il 53% di omologia con l'aFGF e, pur mancando entrambi del signal peptide, vengono secreti (in minima parte) con un meccanismo alternativo alla via secretoria classica. a e bFGF extracellulari si legano agli HSPG della membrana cellulare e della ECM che assolvono a due scopi: li presentano in forma ottimale ai loro recettori e li proteggono dalla proteolisi (rapidissima) immagazzinandoli come in un deposito. Gli FGFs possono essere risolubilizzati da molecole eparino-simili oppure da proteasi ECM-degradanti.

aFGF e bFGF sono potenti fattori angiogenici. Il bFGF svolge anche un ruolo importante nello sviluppo, differenziazione e survival dei neuroni.

Il **Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)** è una glicoproteina secreta e omodimerica. Ve ne sono almeno 4 isoforme mature (con PM variabile da 34 a 42 kDa) che derivano da splicing alternativi del suo genoma (organizzato in 8 esoni): due forme "corte" (VEGF121 e VEGF 165) che sono diffusibili e due forme "lunghe" (VEGF 189 e 206) che si legano agli eparansolfati dell'ECM. Tutte queste forme sono biologicamente attive allo stesso modo. Il VEGF ha il 18% di omologia con la catena A o B del PDGF (nella zona delle 8 cisteine presenti nei ponti disolfuro) ed il 53% di omologia con il **Placenta growth factor (PlGF)** ormai considerato un membro della famiglia dei VEGF.

Il VEGF è prodotto dai macrofagi attivati, dalle SMC, dai keratinociti, dagli epatociti e dalle cellule dell'epitelio bronchiale. E' anche prodotto da cellule tumorali quali le HL60 (leucemia promielocitica), le U937 (linfoma) e negli adenocarcinomi polmonari, fibrosarcomi e gliomi.

Il VEGF ha due recettori che appartengono alla famiglia delle tirosin-chinasi: Flt-1 (espresso ubiquitariamente) e KDR (espresso solo su cellule endoteliali). Il VEGF si può legare ad entrambi, il PlGF solo a Flt-1.

In vitro il VEGF è un potente mitogeno per le cellule endoteliali ed è chemiotattico per monociti ed osteoblasti. In vivo esso induce angiogenesi ed aumenta la permeabilità microvasale (è infatti anche chiamato VPF= vascular permeability factor) agendo direttamente sulle cellule endoteliali e non sui mastociti o sui basofili.

Il PlGF è 1000 volte meno potente del VEGF nell'indurre proliferazione delle cellule endoteliali. Tuttavia esso può aumentare sinergisticamente l'effetto proliferogeno di basse dosi di VEGF. La somministrazione di VEGF si è dimostrata capace di migliorare una insufficiente irrorazione (tramite creazione di circoli collaterali), la competizione di VEGF inibisce la crescita di tumori VEGF-producenti quali i glioblastomi.

Tuttavia sia il bFGF che il VEGF, sono riscontrabili anche in tessuti sani, dove il turn-over dei capillari è estremamente lento.

A differenza di bFGF e VEGF, il placenta growth factor type-2 (PlGF-2) è espresso quasi esclusivamente da tessuti tumorali, dove l'angiogenesi è fortemente stimolata.

Il PlGF-2 è un'isoforma del fattore angiogenico PlGF-1, data

dall'aggiunta di una sequenza aminoacidica altamente basica (ricca di lisine ed arginine) nel suo carbossi-terminale. Ci siamo dunque dedicati a valutare il ruolo del PlGF nell'angiogenesi tumorale.

#### Risultati.

Figura 1. Biopsie ottenute da carcinomi di differente origine sono state divise ognuna in due parti. Una porzione è stata trattata per essere colorata, mediante tecniche di immunohistochemica, con anticorpi diretti contro il fattore VIII, antigene proprio delle EC. Tutti i tumori esaminati presentavano un elevato grado di neoangiogenesi. In figura è mostrata la colorazione di neovasi in carcinomi dell'endometrio con ingrandimento 200X nel pannello superiore sinistro e 450X nel pannello inferiore sinistro.

Dall'altra porzione di ogni biopsia è stato estratto l'mRNA. Da questo è stato amplificato il trascritto PlGF con primers che producono un frammento di 184 coppie di basi (bp), specifico per il PlGF-1 ed un frammento di 248 bp, specifico per il PlGF-2. I risultati espressi nel pannello superiore destro indicano che sia PlGF-1 che PlGF-2 sono espressi da tutti questi tumori altamente vascolarizzati, ma non da cellule normali (campione 4), utilizzate come controlli. Nel pannello inferiore destro è stata valutata l'espressione del gene house-keeping  $\beta$  globina, per valutare l'efficienza della trascrizione.

Figura 2. La proliferazione delle EC è uno degli eventi fondamentali dell'angiogenesi. In A) EC sono state stimulate a proliferare con bFGF o VEGF (che si sono dimostrati forti mitogeni) oppure con PlGF-1 o con il peptide basico del PlGF-2 che si sono dimostrati mitogeni deboli o nulli. Questi risultati ci hanno suggerito che PlGF possa modulare l'angiogenesi tumorale in modo indiretto, invitandoci a valutare se la sequenza basica del PlGF-2 possa aumentare la frazione diffusibile dei fattori angiogenici.

Come detto prima, il PlGF-2 è un'isoforma del fattore angiogenico PlGF-1, data dall'aggiunta di una sequenza aminoacidica altamente basica (ricca di lisine ed arginine) nel suo carbossi-terminale. La presenza di residui aminoacidici basici modula la compartimentalizzazione dei fattori di crescita: isoforme "lunghe" del VEGF o del PDGF che contengono sequenze aminoacidiche basiche nel loro carbossi-terminale sono legate agli HSPG dell'ECM e della membrana cellulare, mentre isoforme "corte" di VEGF o di PDGF prive di aminoacidi basici si mantengono solubili e diffusibili.

Il bilancio tra frazione legata e frazione diffusibile dei fattori angiogenici gioca un ruolo importantissimo nella neoangiogenesi: infatti, sebbene i fattori angiogenici immagazzinati nell'ECM siano biologicamente attivi e persino protetti dalla degradazione proteolitica, essi possono agire solo sulle cellule con loro "a contatto" e vengono messi in circolazione solo in condizioni d'emergenza, quali la riparazione delle ferite.

Aminoacidi basici presenti nella sequenza dell'isoforma "lunga" del PDGF sono stati visti aumentare il contenuto di PDGF nei mezzi condizionati di cellule vascolari, per competizione con i

siti di legame con l'eparina. Questi risultati ci hanno spinto a valutare se gli aminoacidi basici che definiscono l'isoforma PlGF-2 potessero liberare fattori angiogenici sequestrati dagli HSPG dell'ECM e della membrana cellulare.

Questa proprietà potrebbe collegare il PlGF-2 all'angiogenesi tumorale.

In B) cellule vascolari ottenute dal KS, lesione angioproliferativa, sono state impiegate come produttori di fattori angiogenici. Infatti ELISA assays hanno indicato che queste cellule producono sia bFGF che VEGF, confermando studi precedenti. Similmente all'eparina, utilizzata per mobilizzare tutto il bFGF ed il VEGF sequestrati, il peptide basico del PlGF (come pure un peptide basico di controllo e differentemente da un peptide non basico di controllo) aumentano il contenuto di bFGF e di VEGF nei soprannatanti di cellule KS. Tale peptide non aumenta il contenuto intracellulare di bFGF o di VEGF, indicando così che l'aumento di tali fattori nei soprannatanti di cellule KS è dovuto ad una mobilitazione di quote preformate e sequestrate di tali fattori e non ad un aumento della loro sintesi.

Figura 3. Grazie al loro contenuto di fattori angiogenici i mezzi condizionati di cellule KS sono noti indurre proliferazione di EC. In A) si nota come le EC proliferano di più quando esposte a soprannatanti ottenuti da cellule KS trattate con il peptide basico del PlGF-2 che a soprannatanti ottenuti da cellule KS non esposte al peptide. Gli effetti mitogenici di questi soprannatanti erano specificamente bloccati da anticorpi diretti contro il bFGF e/o il VEGF.

L'acquisizione da parte delle EC dell'invasività è una delle fasi-chiave dell'angiogenesi. Grazie al loro contenuto di bFGF i mezzi condizionati di cellule KS sono noti promuovere in EC la sintesi di metalloproteasi quali la collagenasi IV (CO IV).

In B) EC cresciute in presenza di soprannatanti ottenuti da cellule KS mostrano, infatti, un'espressione di CO IV molto superiore a quella presente in EC cresciute in assenza di induttori della crescita. L'espressione di CO IV è ulteriormente aumentata in EC cresciute con soprannatanti ottenuti da cellule KS trattate con il peptide basico del PlGF-2, in accordo con il fatto che il peptide basico del PlGF-2 aumenta la frazione solubile del bFGF.

In conclusione questi dati indicano come la sequenza altamente basica presente nel PlGF-2 inibisce il sequestro di bFGF e VEGF nell'ECM li mantiene in una forma altamente diffusibile, aumentando così il loro effetto angiogenico.

#### **CONCLUSIONE**

I tumori possono quindi favorire la loro progressione esprimendo isoforme alternative di fattori di crescita.

#### **CITOCINE INFIAMMATORIE ed ANGIOGENESI**

Le lesioni neoplastiche sede di neoangiogenesi sono spesso infiltrate da cellule immuni attivate che producono citochine infiam-