

Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica



ELEMENTI DI PATOLOGIA

Patologia

- Significa studio (lógos) della sofferenza (páthos).
- Disciplina che studia le modificazioni strutturali e funzionali delle cellule, dei tessuti e degli organi che sono alla base delle malattie.
- Attraverso l'utilizzo di tecniche morfologiche, microbiologiche, immunologiche e molecolari
- La patologia cerca di spiegare il come e il perché dei sintomi manifestati dal paziente. Su queste basi si costruisce il ragionamento clinico che ci deve portare alla diagnosi e alla terapia delle malattie.

ANATOMIA PATOLOGICA



Giovan Battista Morgagni

Elementi che costituiscono la base di una malattia

1. EZIOLOGIA: stimolo dannoso che causa la malattia.
2. PATOGENESI: sequenza degli eventi cellulari e tissutali conseguenti allo stimolo dannoso.
3. ALTERAZIONI MORFOLOGICHE: aspetti macroscopici, microscopici, ultrastrutturali e molecolari.
4. CORRELAZIONE CLINICA TRA ALTERAZIONI MORFOLOGICHE E SINTOMI E SEGNI DELLA MALATTIA.
5. DIAGNOSI PATOLOGICA.
6. PROGnosi E TERAPIA.

Diagnosi patologica (*dià*, attraverso e *gnosis*, conoscenza) : procedura che permette l'identificazione di un processo patologico inserendolo, dopo averne considerato ogni aspetto, in una determinata categoria (malattia).

Diagnostica medica

```
graph TD; A[Diagnostica medica] --> B[Clinica]; A --> C[Strumentale];
```

Clinica

(esame diretto del paziente da parte del medico)

Strumentale

(ecografia, endoscopia, radiologica, istologia, immunoistochimica, molecolare, ecc.)

Patologia Generale

"Clinical Pathology"

Patologia Clinica

"Pathology"

Anatomia Patologica

"Laboratorio Analisi Chimico Cliniche e Microbiologia"

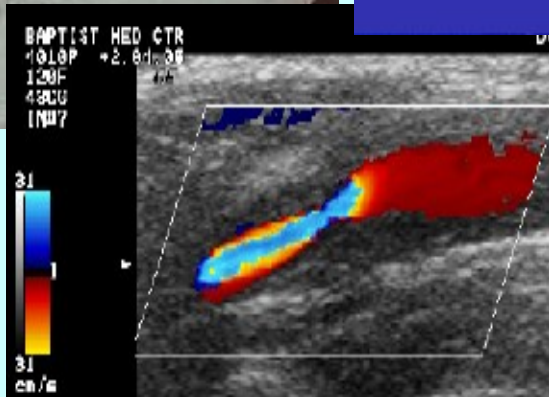
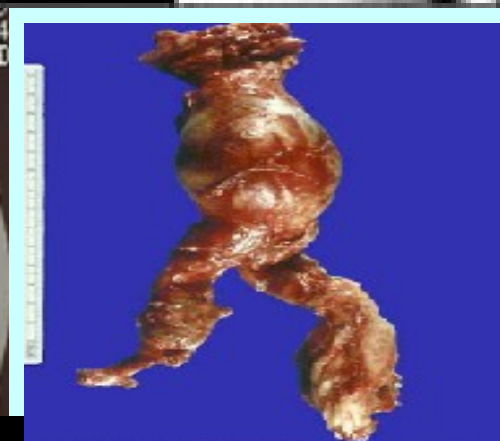
"Medicina di Laboratorio"

**Ricerca
biomedica
(Ambito
farmaceutico e
biotecnologico)**

Patologia Molecolare

Diagnostica molecolare

**MEDICINA
TRASLAZIONALE E
MOLECOLARE**



Dr. Ron Cirral
CAROTID
CINE 0087
2YU
72DR
R1 A3 P16

INGENIERIA BIOMEDICA 2009-10- Elementi di Patologia

1. **Meccanismi di danno cellulare:** Omeostasi dei tessuti. Adattamento cellulare. Danno e morte cellulare. Cause di danno cellulare. Stress ossidativo. Danno cellulare reversibile e irreversibile. Morfologia del danno cellulare e necrosi. Apoptosi
1. **Patologie da accumulo intracellulare:** steatosi, accumulo di proteine e metalli (Alfa 1 antitripsina, prioni, emocromatosi), pigmenti (lipofuscina, emosiderina). Invecchiamento
1. **Infiammazione acuta e cronica.**
1. **Regolazione della proliferazione cellulare e della crescita tissutale:** Ciclo cellulare. Matrice extracellulare (ECM). Riparazione dei tessuti, rigenerazione cellulare e fibrosi
1. **Alterazioni emodinamiche:** Edema, Emorragia, Emostasi e Trombosi, Embolia, Infarto. Shock. Arteriosclerosi e aterosclerosi.
1. **Fisiopatologia del sistema immunitario:** Immunità innata e acquisita. Immunità umorale (linfociti B) e cellulo-mediata (linfociti T).
1. **Patologia molecolare:** Malattie genetiche. Mutazioni. Malattie monogenetiche e multifattoriali.
1. **I tumori:** neoplasie benigne e maligne, terminologia, aspetti morfologici e caratteristiche biologiche. Predisposizione genetica ai tumori. Cancerogenesi, tumori sporadici e familiari. Oncogeni, geni soppressori e geni del riparo del DNA. Markers molecolari dei tumori
1. **Malattie infettive e parassitarie.** Agenti infettivi, diffusione dei microbi. Virus del papilloma umano e prioni.
1. **Patologie da cause ambientali e nutrizionali.**



**ADATTAMENTO
CELLULARE,
DANNO
CELLULARE
E MORTE
CELLULARE**

OMEOSTASI

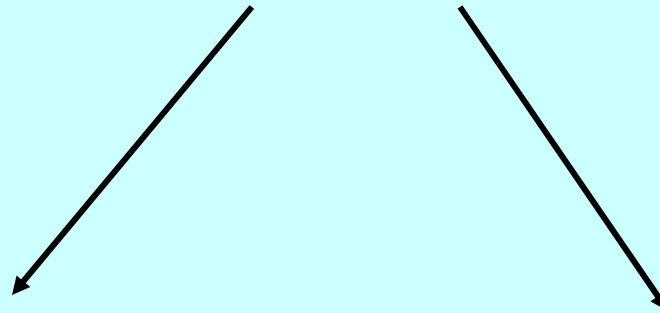
- Dal greco “hómoios” (simile) e “stásis” (posizione).
- Equilibrio chimico-fisico delle cellule, dei tessuti e degli organi del corpo in condizioni normali. Tutti questi componenti concorrono tra loro per mantenere costante tale equilibrio.

ADATTAMENTO CELLULARE

Tipo di risposta cellulare conseguente agli stress fisiologici e agli stimoli patogeni attraverso la quale la cellula normale raggiunge un nuovo equilibrio che ne preserva la vitalità. (Invecchiamento)

DANNO CELLULARE

Serie di eventi conseguente a stimoli dannosi di intensità superiore alla capacità di adattamento della cellula.

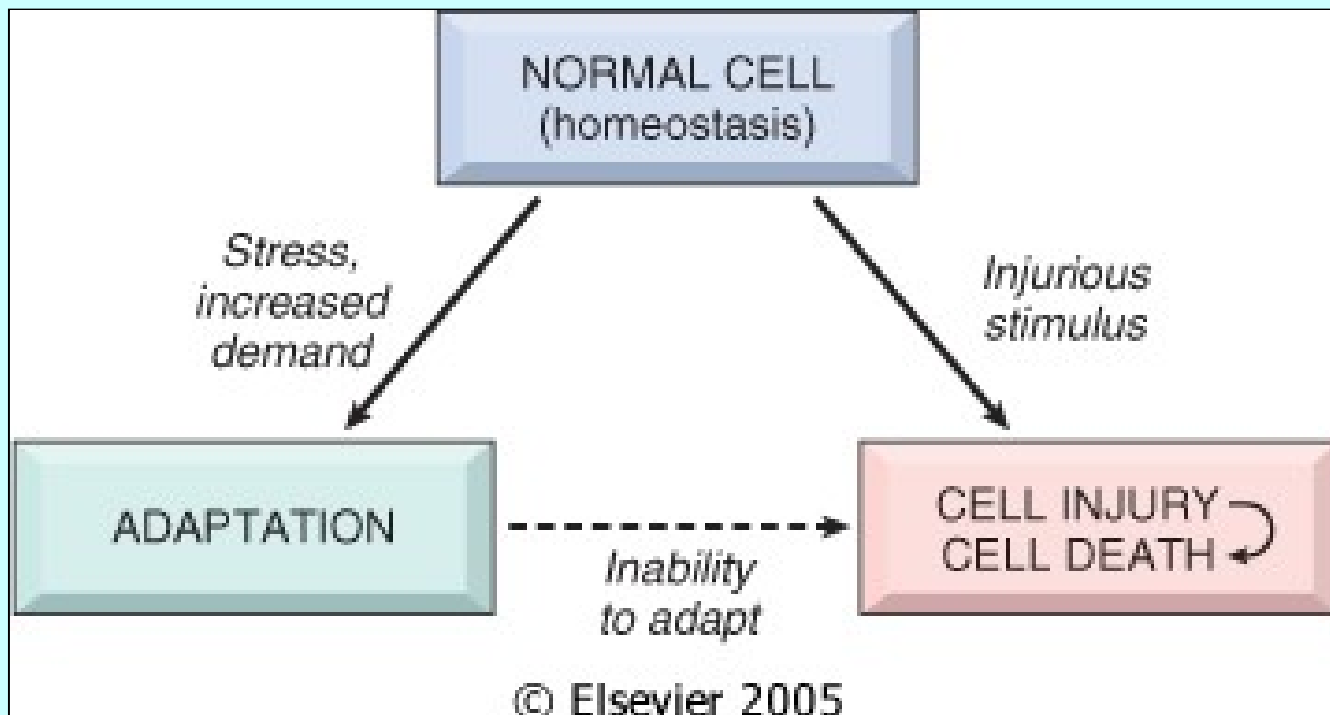


DANNO REVERSIBILE



DANNO IRREVERSIBILE
O
MORTE CELLULARE

Adattamento, danno reversibile e morte cellulare possono essere considerati tappe di un deterioramento progressivo della normale funzione e struttura cellulare



MANIFESTAZIONI DI ADATTAMENTO CELLULARE

- IPERPLASIA
- IPERTROFIA
- ATROFIA
- METAPLASIA

IPERPLASIA

Aumento del numero delle cellule in un organo o in un tessuto che determina un aumento di volume.

IPERPLASIA FISIOLOGICA

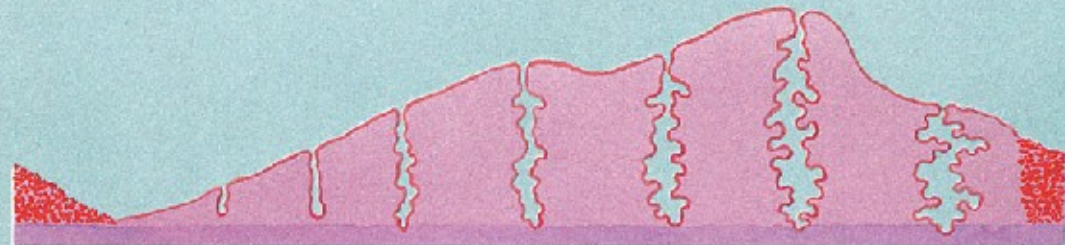
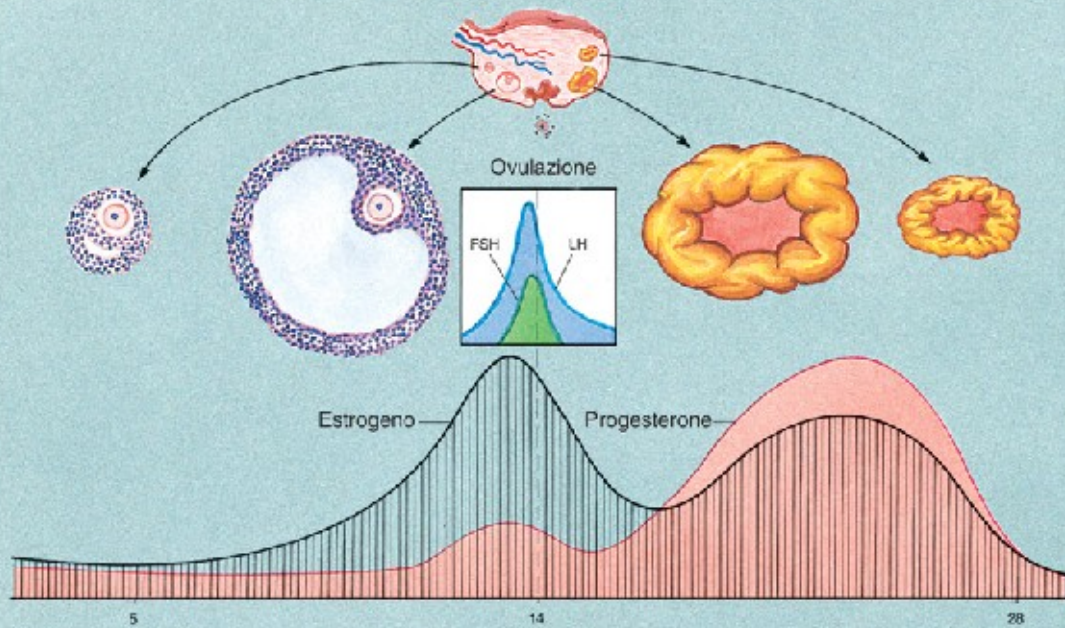
- Iperplasia ormonale (mammella e utero durante il ciclo mestruale e in gravidanza)
- Iperplasia compensatoria (rigenerazione epatica dopo epatectomia parziale)

IPERPLASIA PATOLOGICA

```
graph TD; A[IPERPLASIA PATOLOGICA] --> B[Neoplasie benigne]; A --> C[Neoplasie maligne];
```

Neoplasie benigne

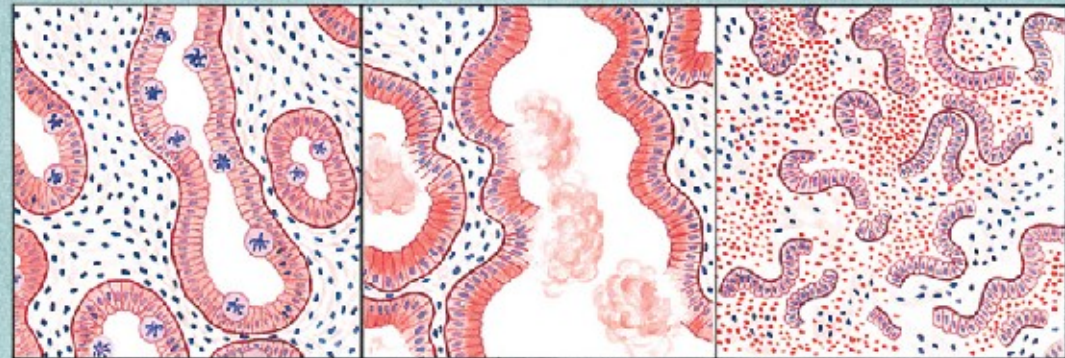
Neoplasie maligne



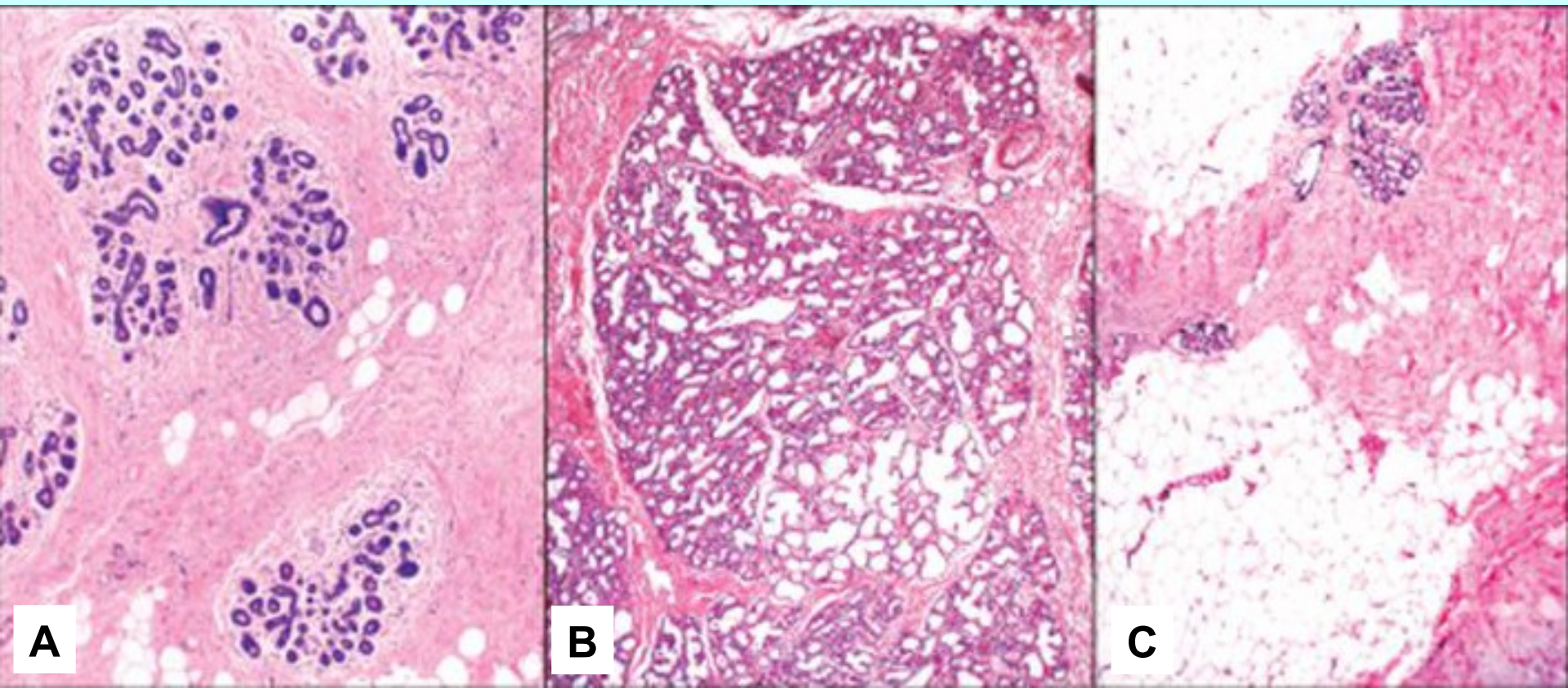
ENDOMETRIO PROLIFERATIVO

ENDOMETRIO SECRETIVO

ENDOMETRIO MESTRUALE



Ciclo mestruale e correlazioni delle modificazioni ormonali, ovariche ed endometriali.



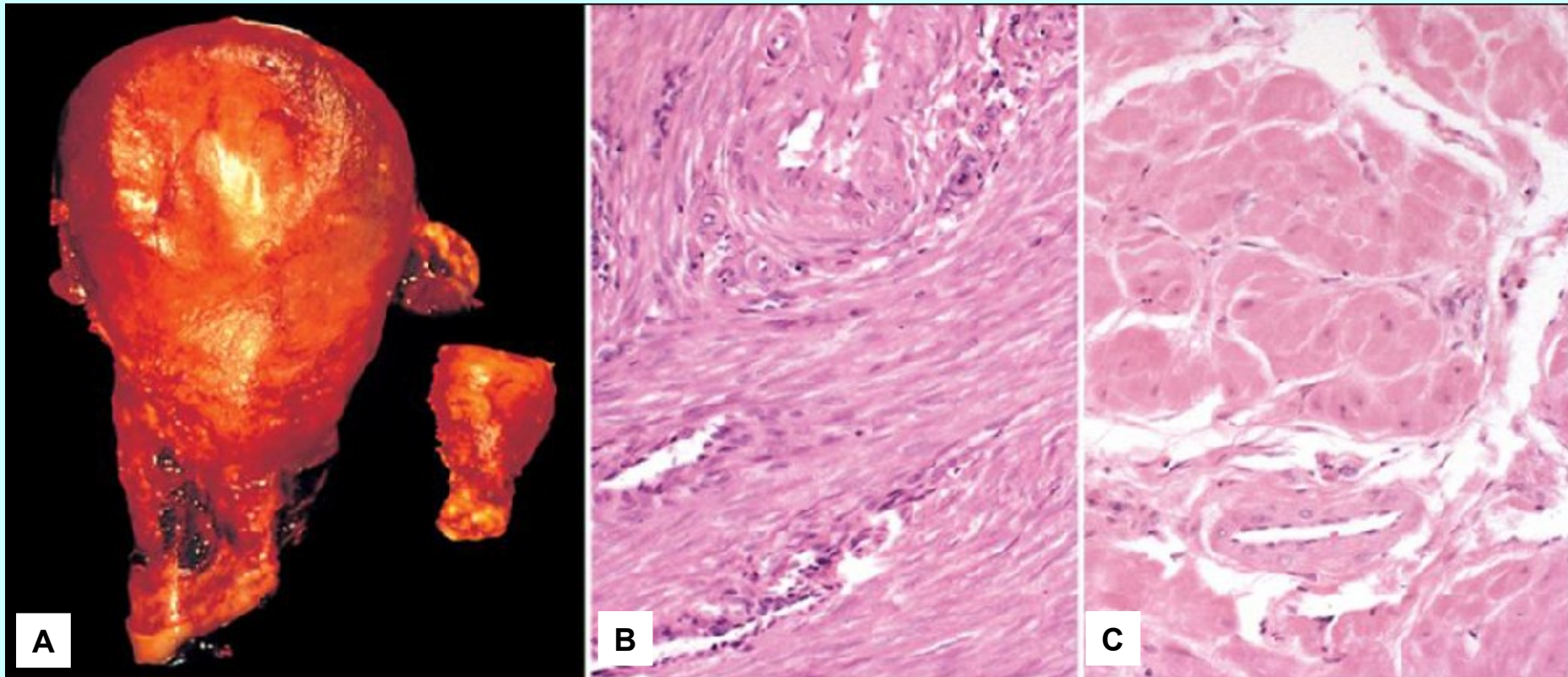
- A. Mammella in età fertile prima della gravidanza: il tessuto ghiandolare è prevalentemente costituito da dotti con alveoli poco sviluppati. Lo stroma è abbondante; il tessuto adiposo è scarso.
- B. Mammella in gravidanza: iperplasia ghiandolare con ramificazione dei dotti terminali e aumento degli acini.
- C. Mammella dopo la menopausa: il tessuto ghiandolare è costituito da piccoli dotti e lobuli atrofici immersi in abbondante tessuto adiposo

IPERTROFIA

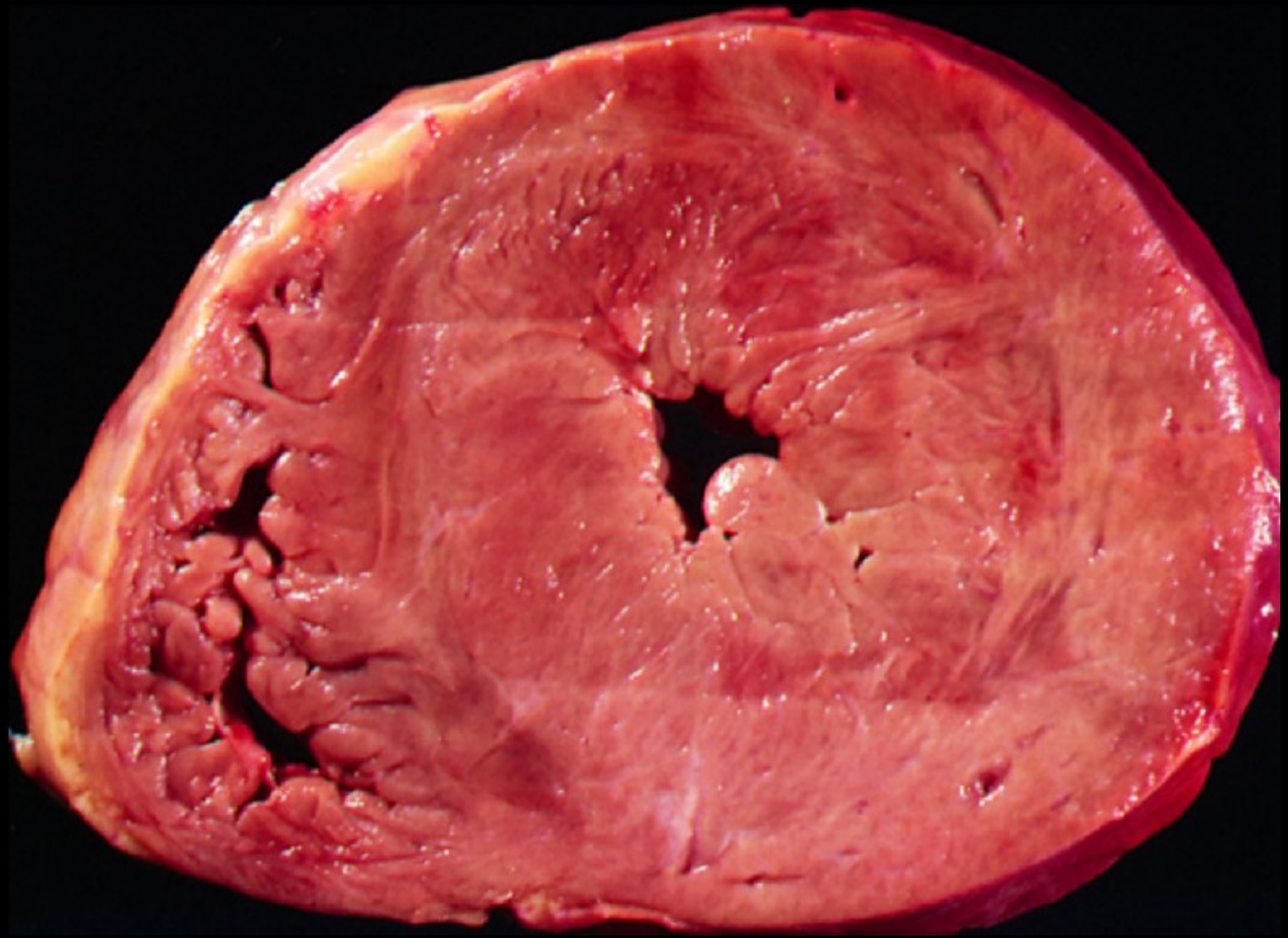
Aumento delle dimensioni della cellula in un organo o in un tessuto che determina un aumento di volume.

- Ipertrofia fisiologica dell'utero durante la gravidanza.
- Ipertrofia del cuore nel sovraccarico emodinamico cronico (ipertensione arteriosa, difetti delle valvole cardiache).
- Ipertrofia muscolare nei culturisti.

IPERTROFIA FISIOLÓGICA DELL'UTERO DURANTE LA GRAVIDANZA



- A. Aspetto macroscopico di un utero normale (a destra) e di un utero gravido (a sinistra).
- B. Cellule muscolari lisce piccole e fusate di un utero normale.
- C. Cellule muscolari lisce grandi e tondeggianti di un utero gravido.

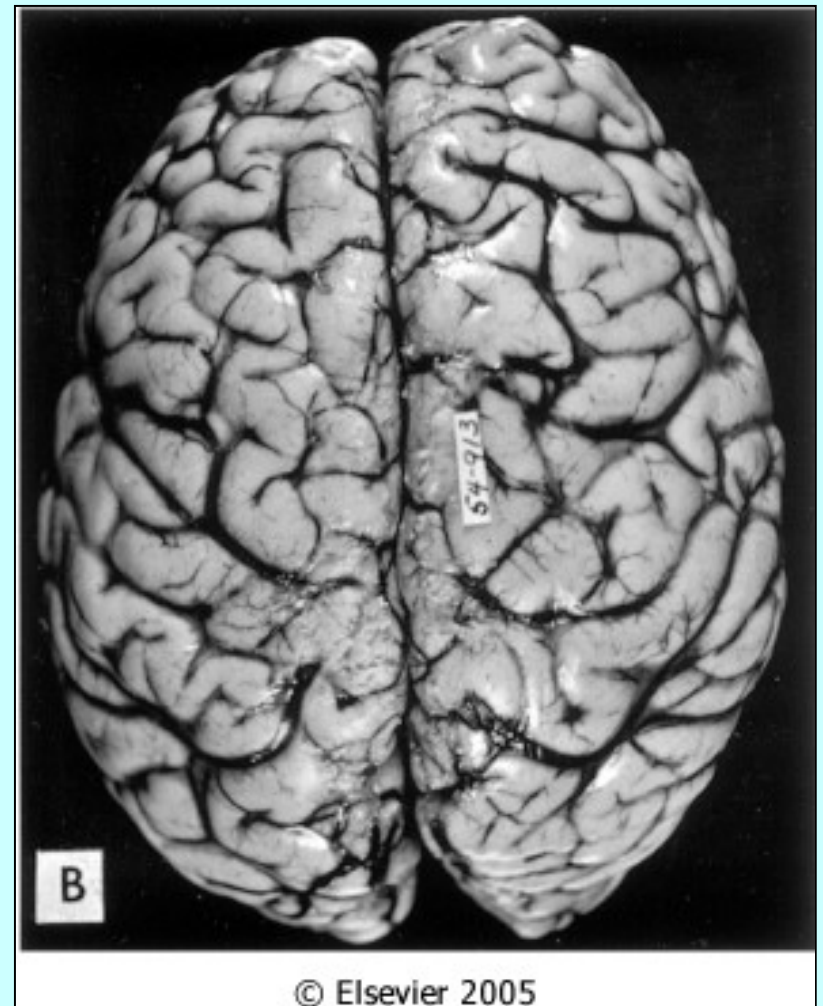


Ipertrofia del ventricolo sinistro del cuore in un paziente con ipertensione arteriosa di vecchia data.

ATROFIA

Riduzione delle dimensioni della cellula per riduzione delle sue componenti strutturali. Bisogna distinguere l'atrofia cellulare dall'atrofia di un organo che può essere dovuto anche a perdita irreversibile di cellule.

- Riduzione del carico di lavoro (atrofia da disuso): immobilizzazione arto fratturato.
- Perdita dell'innervazione (atrofia da mancata innervazione): poliomielite.
- Riduzione dell'apporto ematico: ischemia cronica in corso di aterosclerosi.
- Malnutrizione.
- Invecchiamento (atrofia cerebrale e atrofia endometriale).

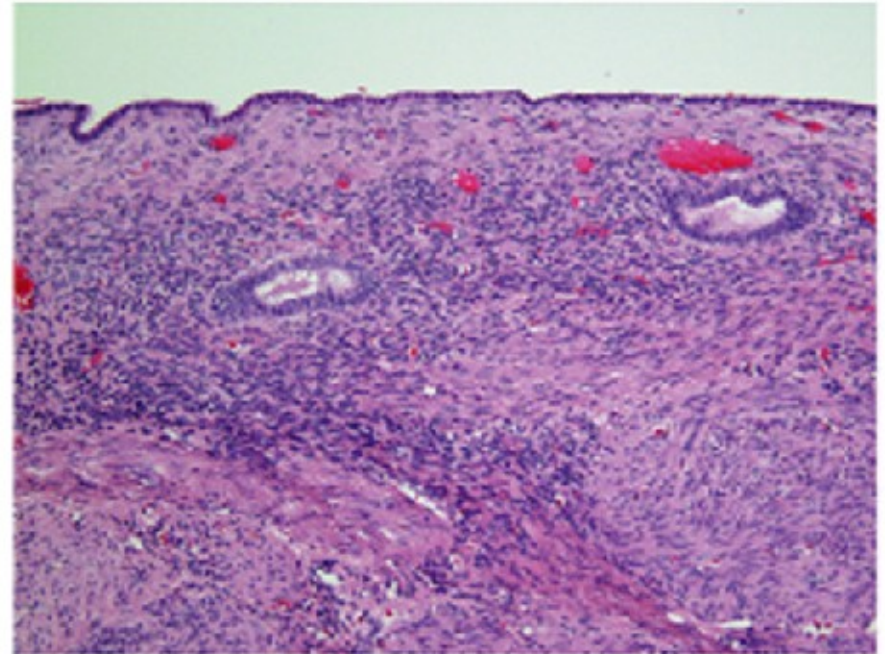
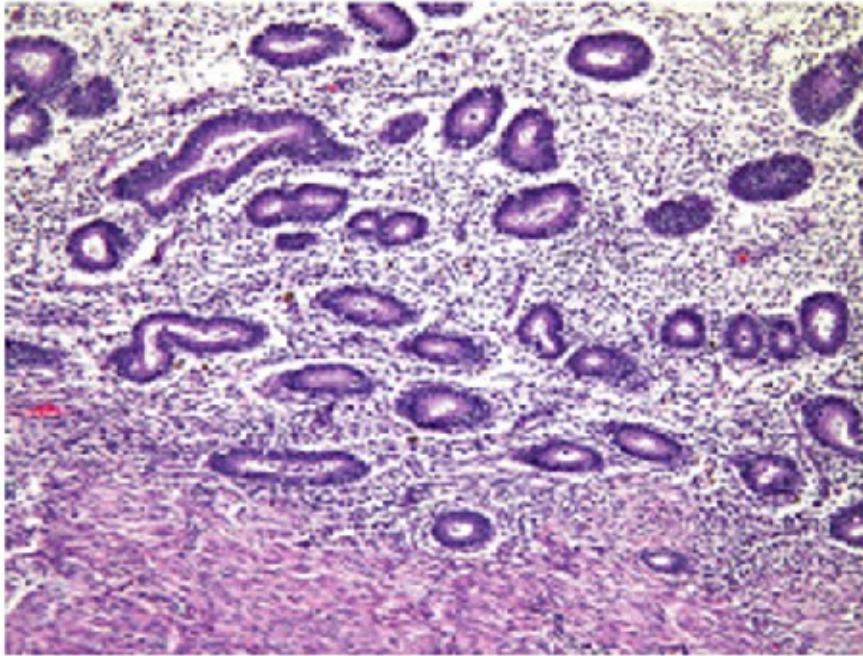


- A. Atrofia cerebrale in un uomo di 82 anni con malattia aterosclerotica. L'atrofia è dovuta all'invecchiamento e a un ridotto apporto di sangue che causa perdita dei neuroni. Notare l'assottigliamento delle circonvoluzioni e l'allargamento dei solchi.
- B. Cervello normale di un uomo di 36 anni.



Atrofia cerebrale in paziente con sindrome di Alzheimer

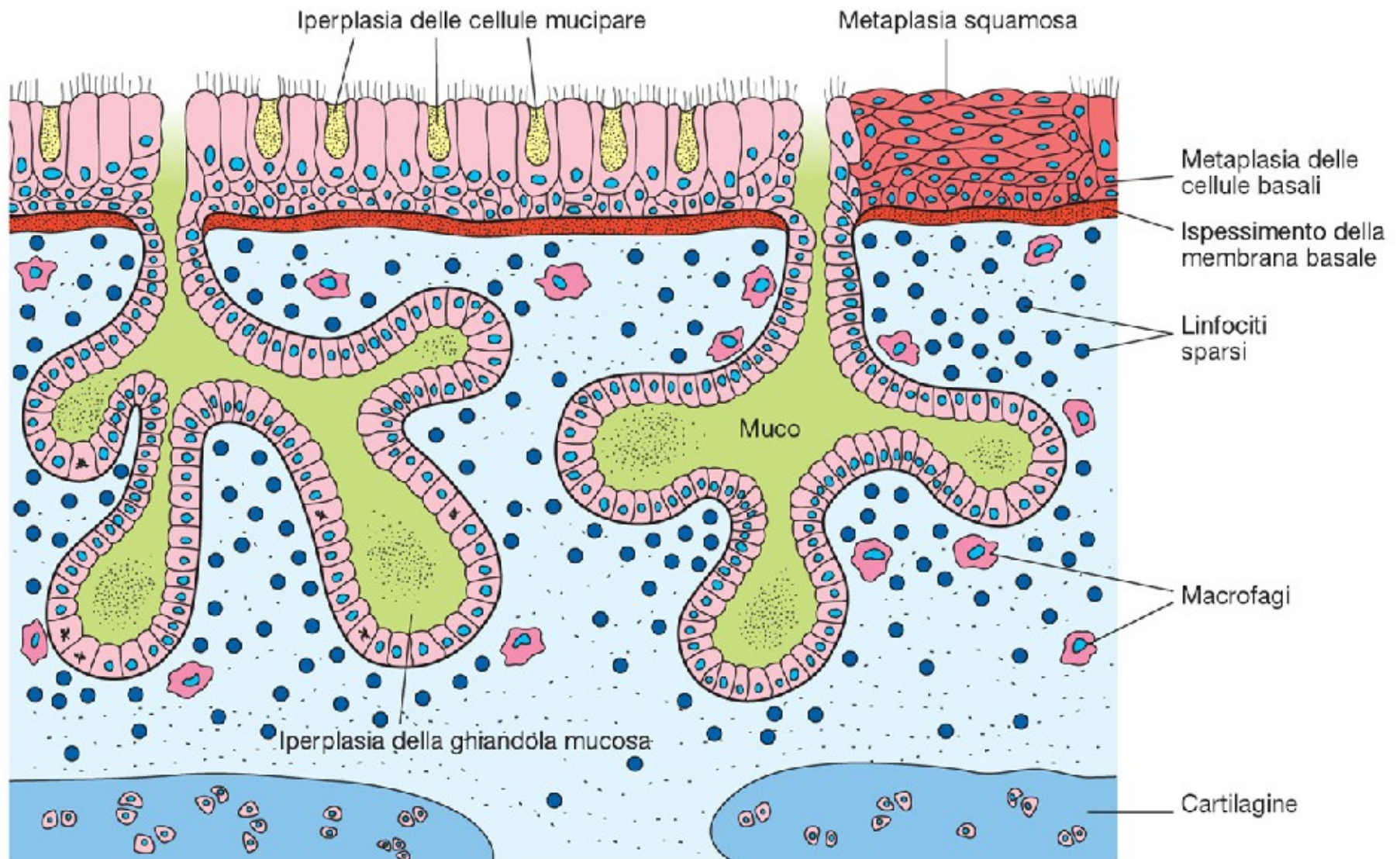
ENDOMETRIO



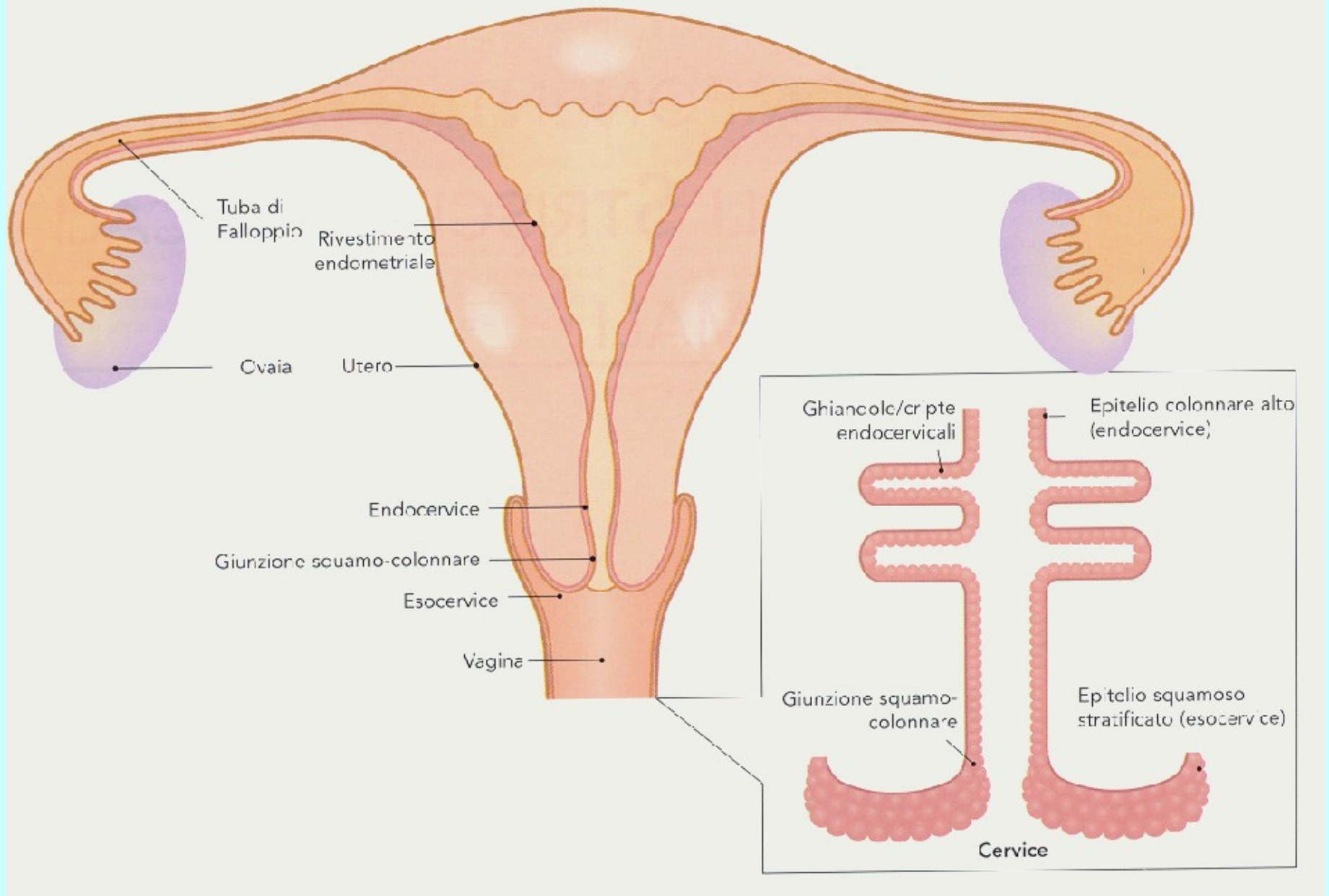
- A.** Sezione di utero in età fertile, con endometrio ispessito, composto da ghiandole proliferanti.
- B.** Endometrio atrofico di una donna di 75 anni, sottile e contenente solo poche ghiandole, cistiche e atrofiche.

METAPLASIA

- Modificazione reversibile in cui un tipo cellulare differenziato (epiteliale o mesenchimale) viene sostituito da un altro tipo cellulare differenziato.
- Rappresenta una sostituzione adattativa di cellule sensibili allo stress con un tipo cellulare più adatto a sopportare condizioni ambientali sfavorevoli.
- La metaplasia epiteliale più comune è quella **da epitelio cilindrico a squamoso:**
 1. metaplasia squamosa dell'epitelio bronchiale nei fumatori;
 2. metaplasia squamosa dell'endocervice uterina.
 3. metaplasia di Barrett: trasformazione metaplastica dell'epitelio squamoso stratificato dell'esofago in epitelio cilindrico maturo.



Metaplasia squamosa dell'epitelio bronchiale con iperplasia delle ghiandole mucose causato dal fumo di sigaretta



Giunzione squamo-colonnare della cervice uterina

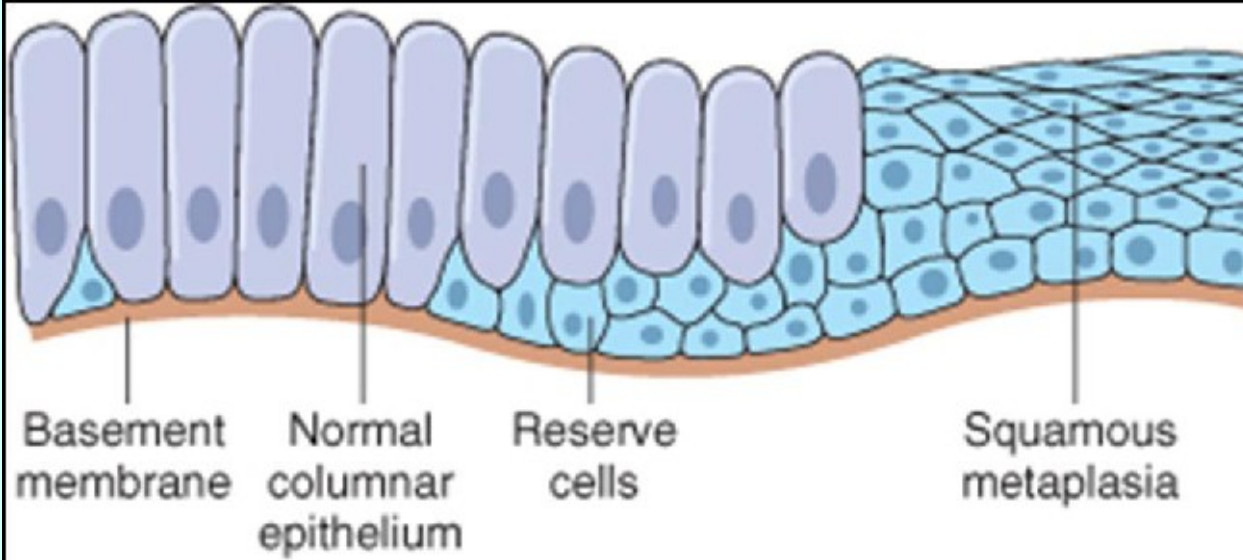
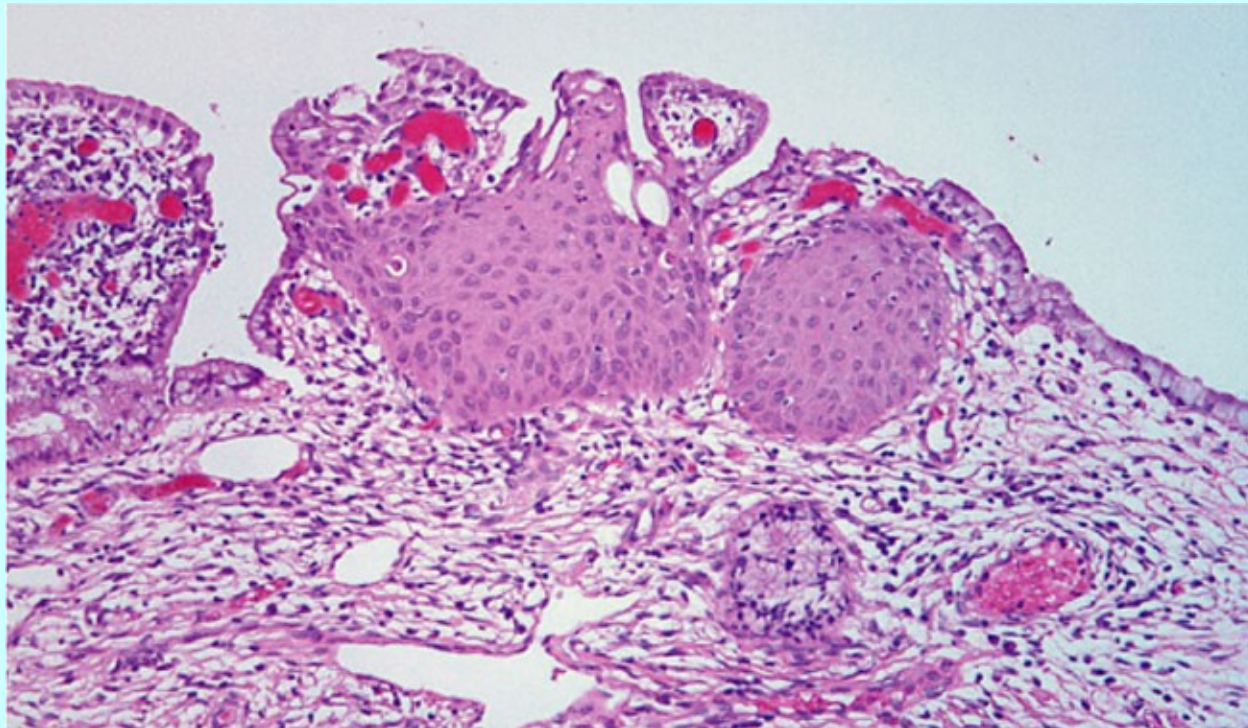
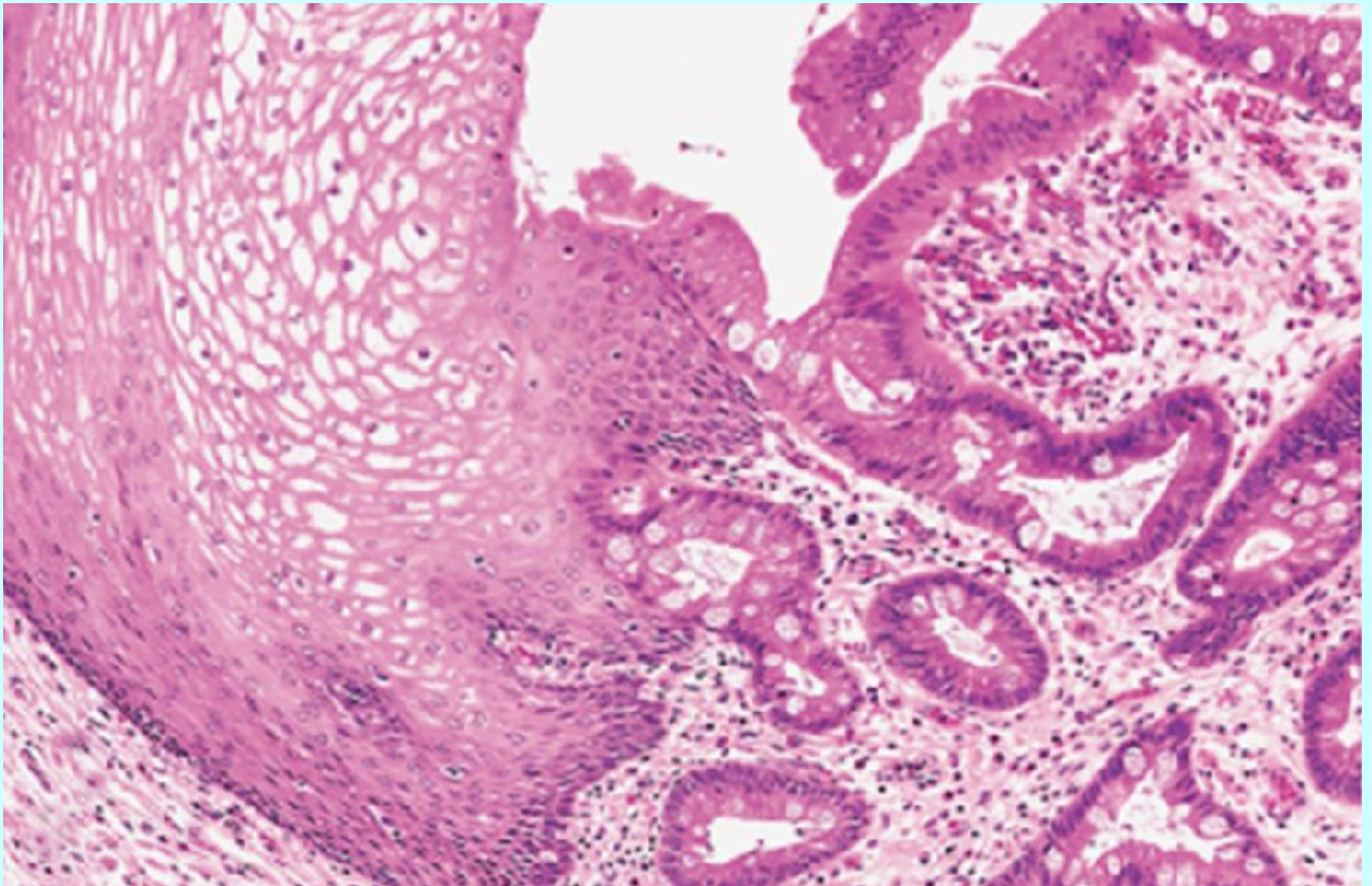


Diagramma schematico da epitelio cilindrico a epitelio squamoso.

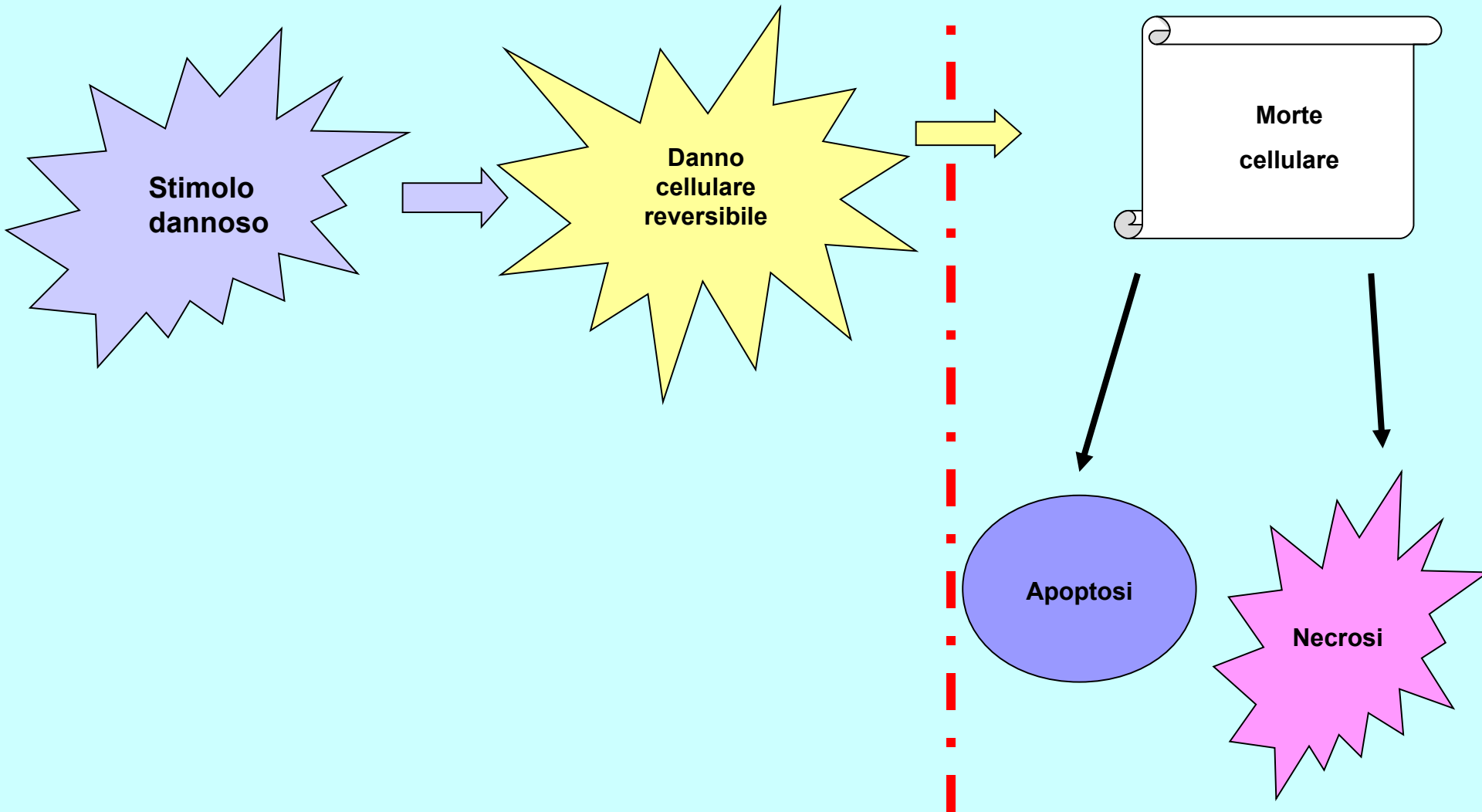


Metaplasia squamosa dell'endocervice uterina (parte centrale della foto). Ai lati si osserva il normale epitelio cilindrico del canale cervicale.



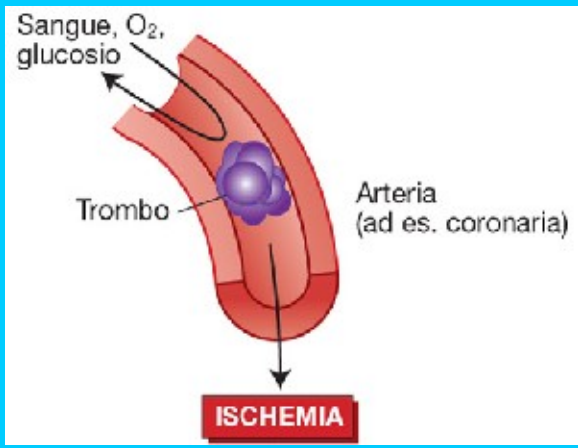
Trasformazione metaplastica dell'epitelio squamoso stratificato dell'esofago (a sinistra) in epitelio cilindrico maturo (metaplasia di Barrett).

Danno e morte cellulare



Cause del danno

- 🔥 Carenza di ossigeno
 - 🔥 Agenti fisici
 - 🔥 Agenti chimici
 - 🔥 Agenti infettivi
- 🔥 Agenti immunologici
- 🔥 Mutazioni genetiche
- 🔥 Squilibri nutrizionali



Mitocondrio



**DANNO CELLULARE DA
CARENZA DI OSSIGENO**

Fosforilazione ossidativa ↓

ATP ↓

↑ Glicolisi anaerobia

Sintesi proteica ↓

↑ $[Ca^{++}, Na^+ e H_2O]_i$

Glicogeno ↓

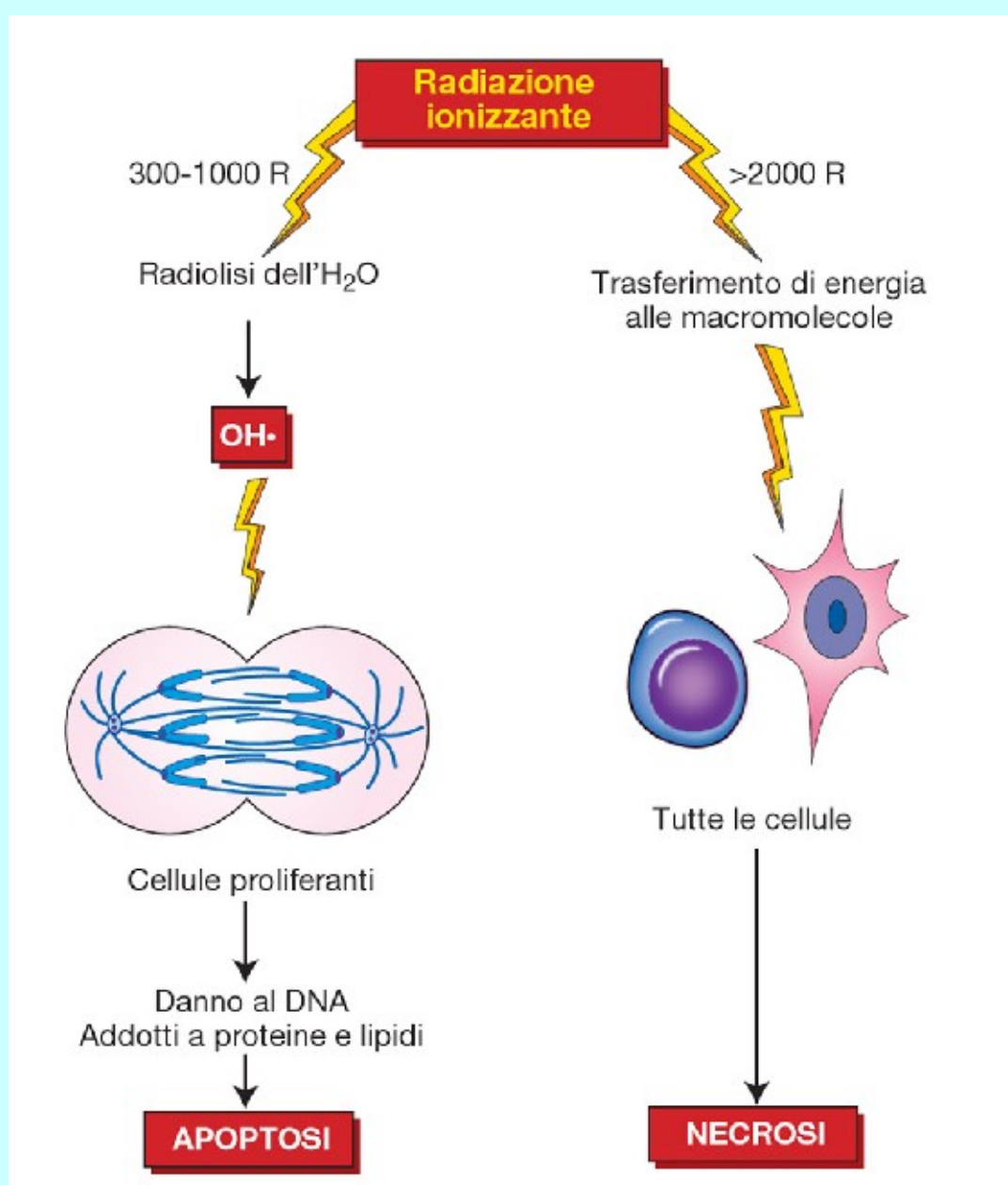
pH ↓

Accumulo di lipidi

$[K^+]_e$

Rigonfiamento cellulare

Addensamento della cromatina nucleare



Meccanismi di morte cellulare indotta dalle **radiazioni ionizzanti** a basse e ad alte dosi

STRESS OSSIDATIVO

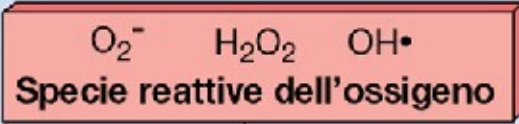
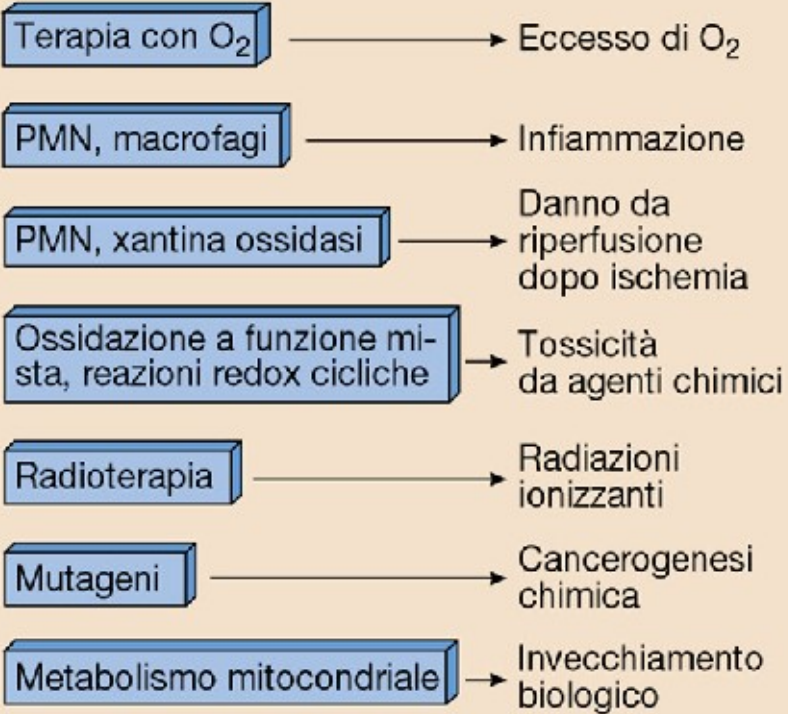
Le cellule producono energia riducendo l'ossigeno molecolare in acqua durante la fosforilazione ossidativa che avviene nei mitocondri. Vengono così generate piccole quantità di **specie reattive dell'ossigeno**, i **radicali liberi**, che possono danneggiare lipidi, proteine e acidi nucleici.

Le cellule sono dotate di efficaci sistemi di difesa per prevenire il danno causato da questi prodotti.

Uno squilibrio tra i sistemi di produzione ed eliminazione dei radicali liberi produce uno **stress ossidativo**, situazione che è stata associata al danno cellulare in molte condizioni patologiche.

RADICALI LIBERI

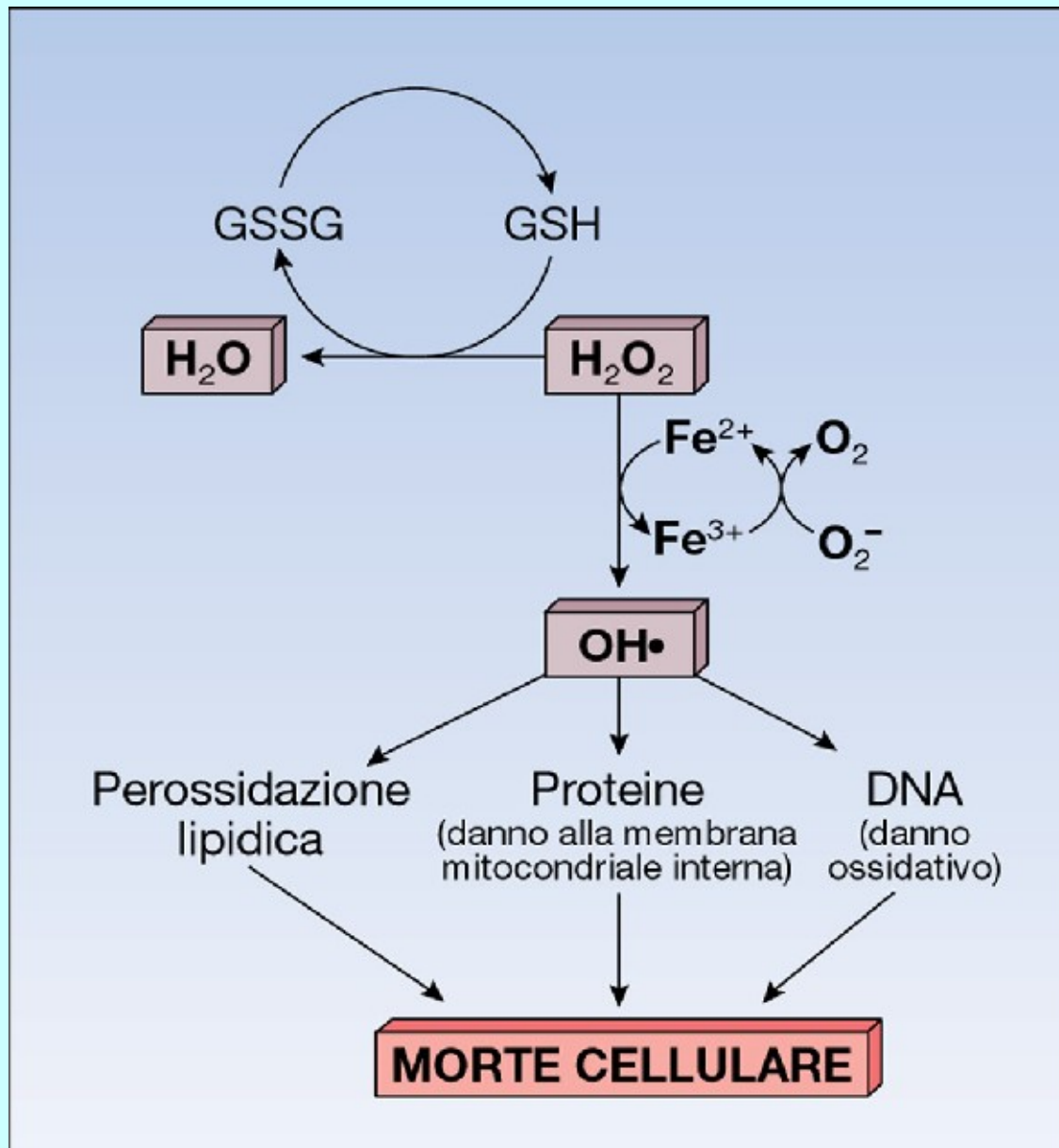
- Sono specie chimiche altamente reattive che hanno un singolo elettrone spaiato sull'orbitale esterno. Sono capaci di reagire con le molecole adiacenti quali sostanze organiche e inorganiche, proteine, lipidi, carboidrati alterandone le loro caratteristiche strutturali e funzionali.
- Innescano reazioni autocatalitiche, per mezzo di molecole con cui essi reagiscono, le quali vengono a loro volta trasformate in radicali liberi che propagano la catena del danno.
- Metalli di transizione come **rame** e **ferro** donano o accettano elettroni liberi durante le reazioni intracellulari e catalizzano la formazione di radicali liberi.
- Lo **zinco** è un elemento stabile ed è uno dei più potenti antiossidanti in quanto previene la formazione e l'accumulo dei radicali liberi e ne facilita la loro eliminazione.



Danno di membrana

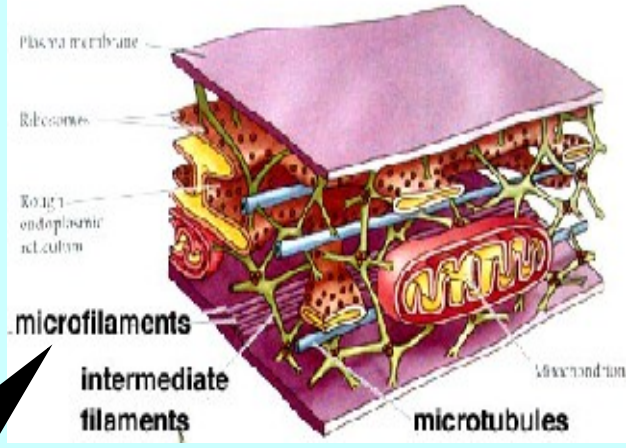
DANNO CELLULARE

**Fattori che aumentano la
 produzione delle specie
 reattive dell'ossigeno nel
 danno cellulare**



Meccanismi di danno cellulare indotti dal radicale idrossilico ($\text{OH}\cdot$)

Mitocondri

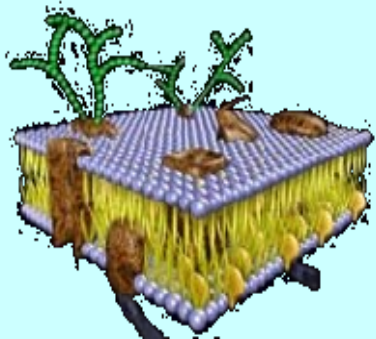


Citoscheletro

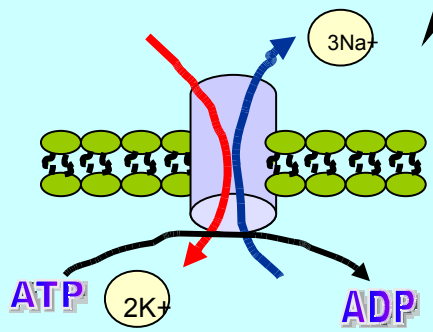
o

Bersagli cellulari

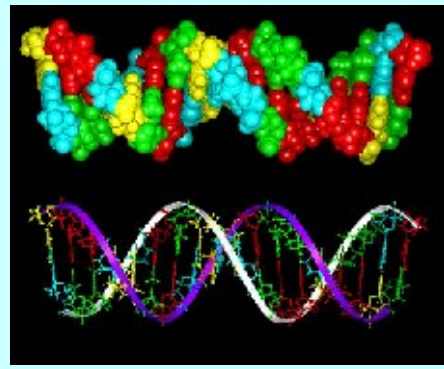
Membrane cellulari



Canali ionici



DNA



MORFOLOGIA DEL DANNO CELLULARE

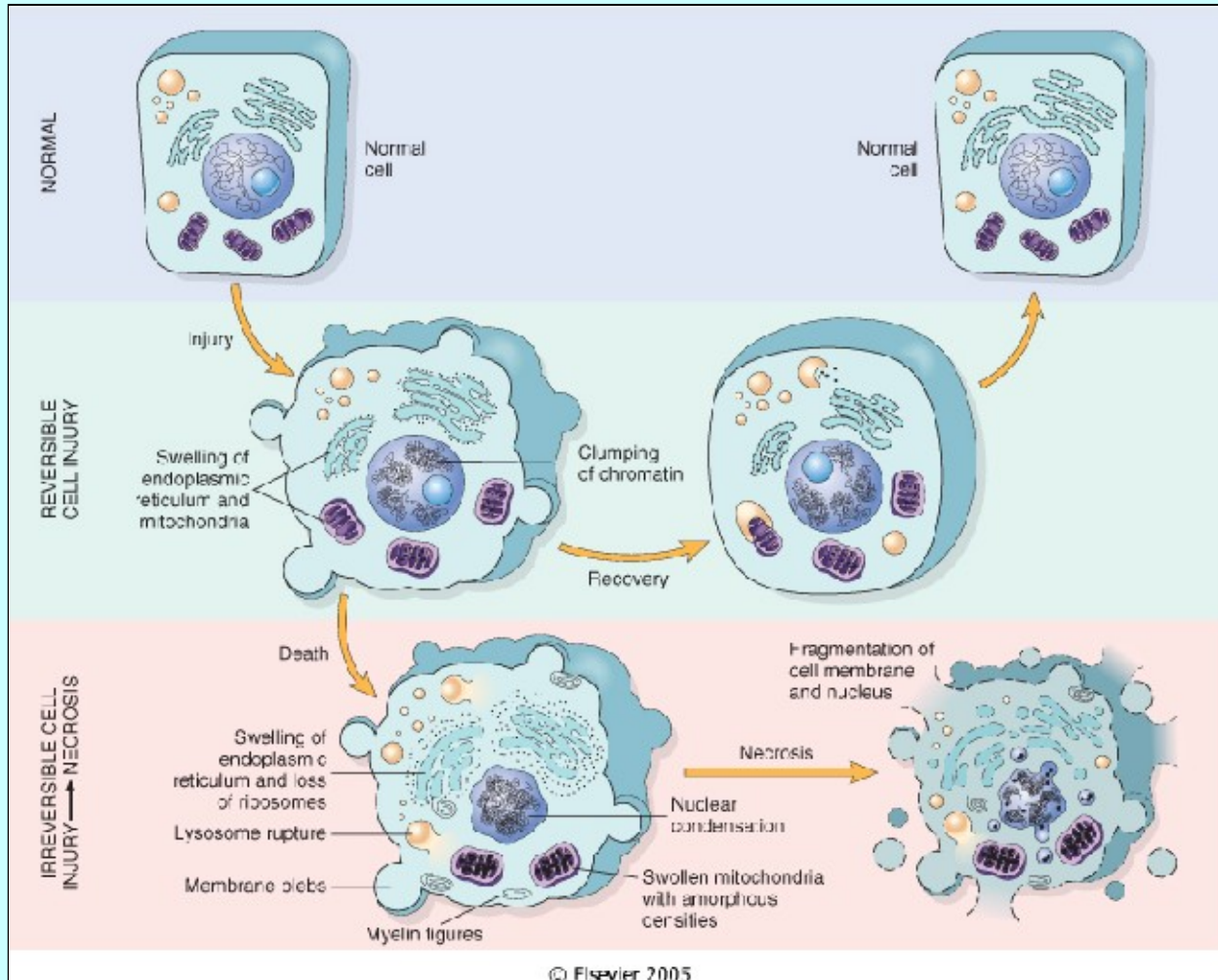
Danni reversibili e irreversibili

Reversibili

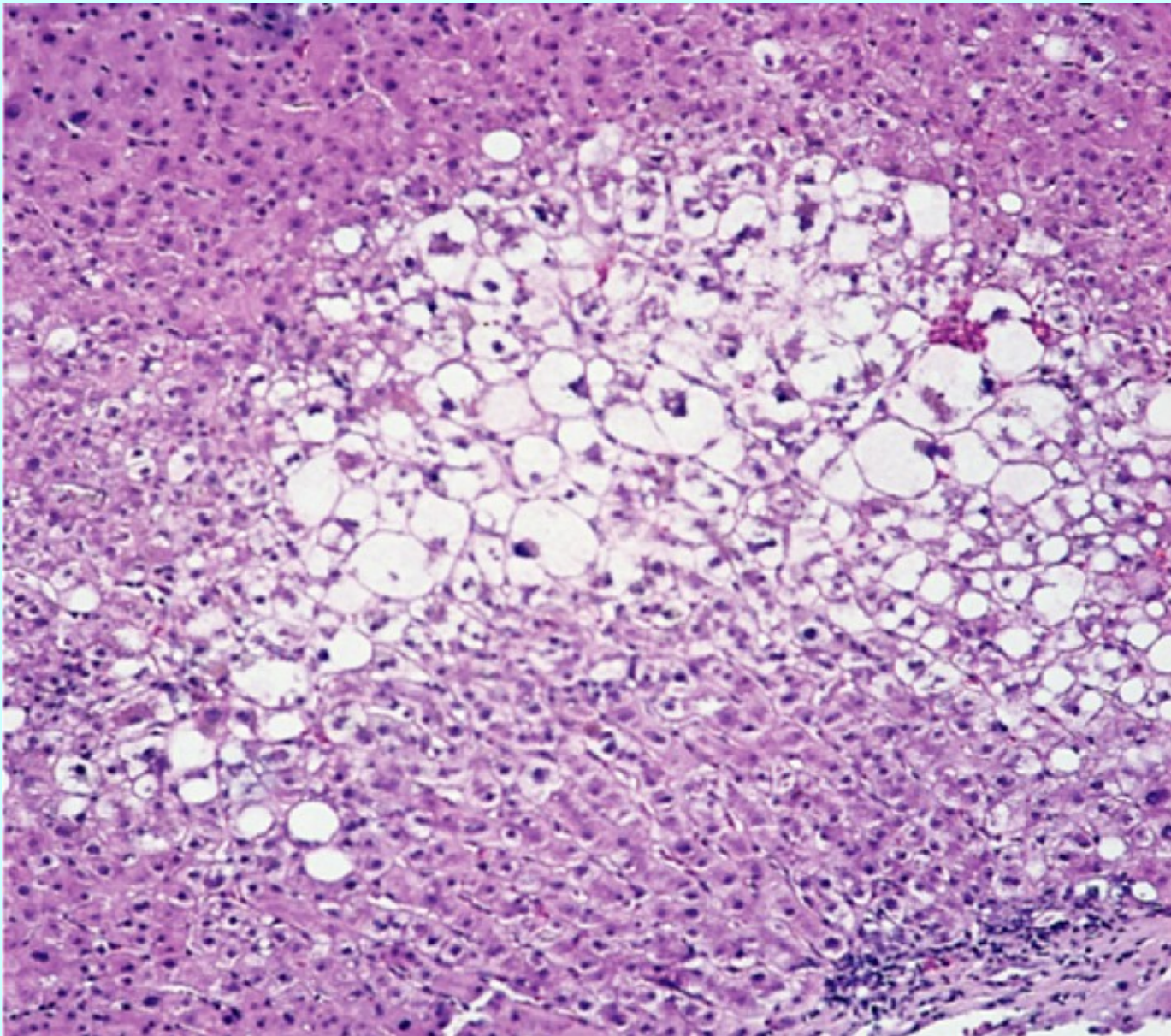
- Rigonfiamento cellulare
- Rigonfiamento mitocondriale
- Rigonfiamento R.E.
- Figure mieliniche
- Bolle superficiali
- Addensamento cromatina
- Depositi lipidici
- Perdita dei microvilli

Irreversibili (necrosi)

- @ Rilascio enzimi lisosomiali
- @ Digestione delle proteine
- @ Perdita della basofilia
- @ Rottura della membrana plasmatica
- @ Dispersione di enzimi e proteine
- @ Picnosi, cariorecessi e cariolisi

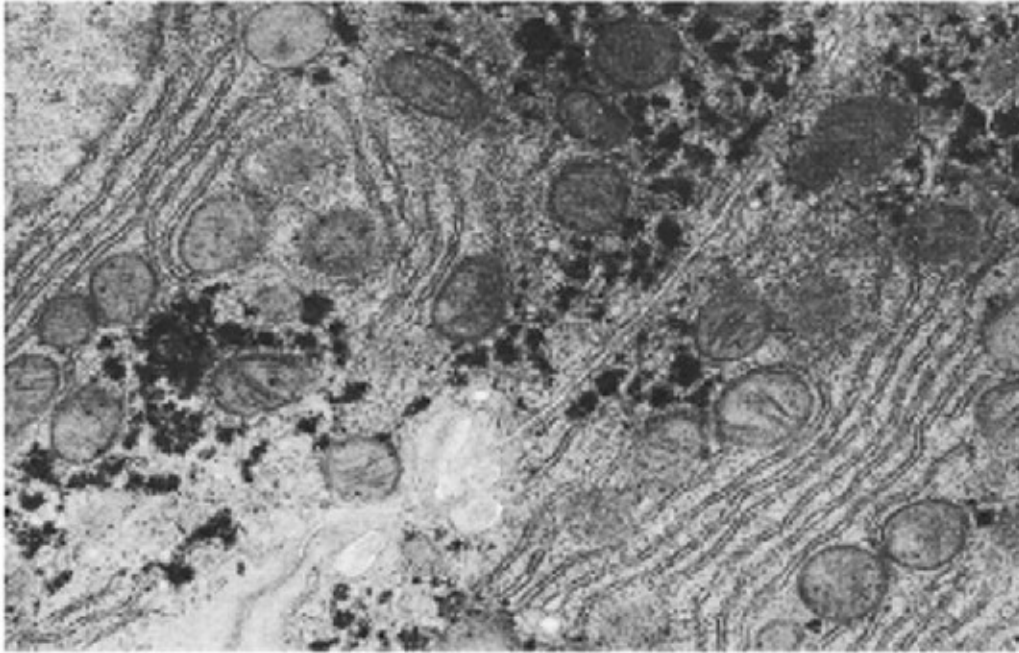


Modificazioni strutturali nel danno cellulare reversibile e irreversibile (necrosi)

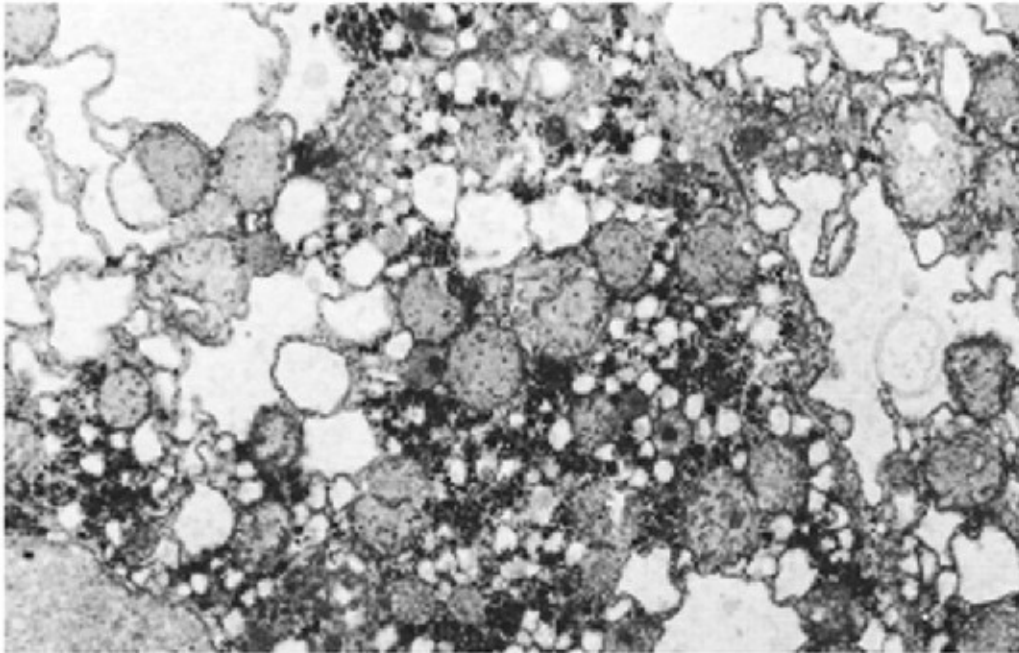


Fegato: rigonfiamento idropico da intossicazione. Gli epatociti presentano nuclei centrali e citoplasma dilatato (a pallone) dall'eccesso di liquido.

RIGONFIAMENTO IDROPICO



A. Due epatociti normali adiacenti con tubuli di reticolo endoplasmatico paralleli e strettamente organizzati.

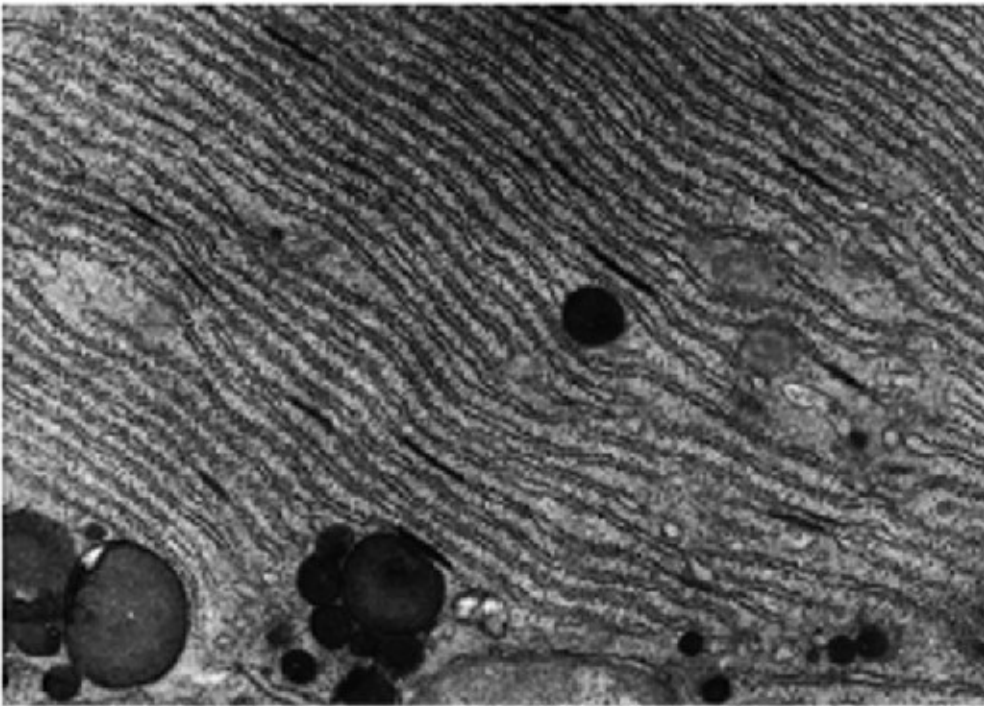


B. Epatocita rigonfio con cisterne di reticolo endoplasmatico dilatate per eccesso di liquido.

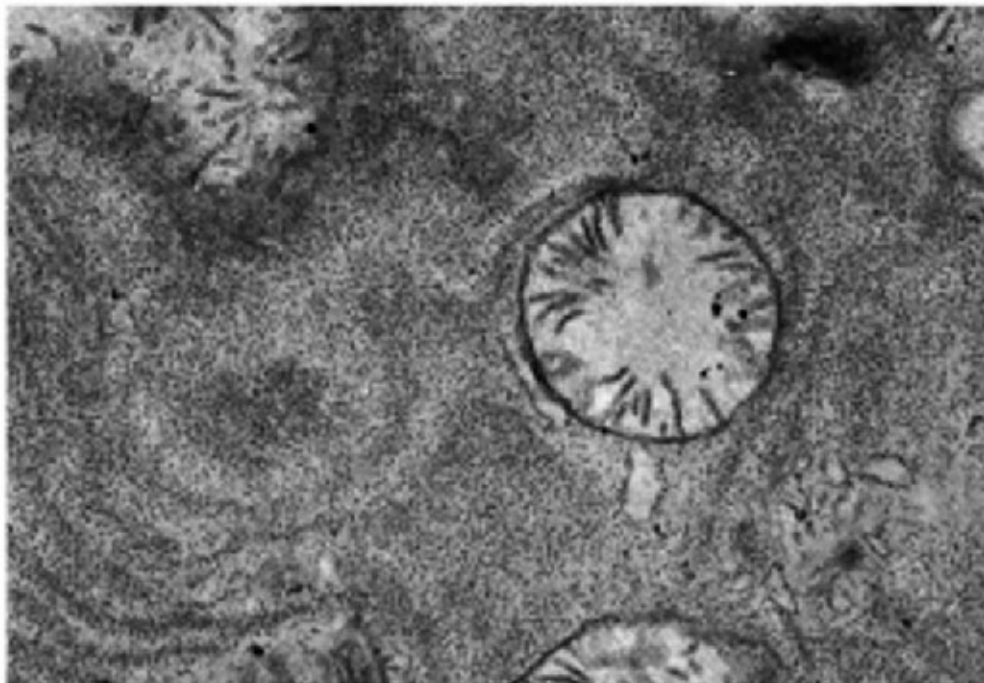
A

B

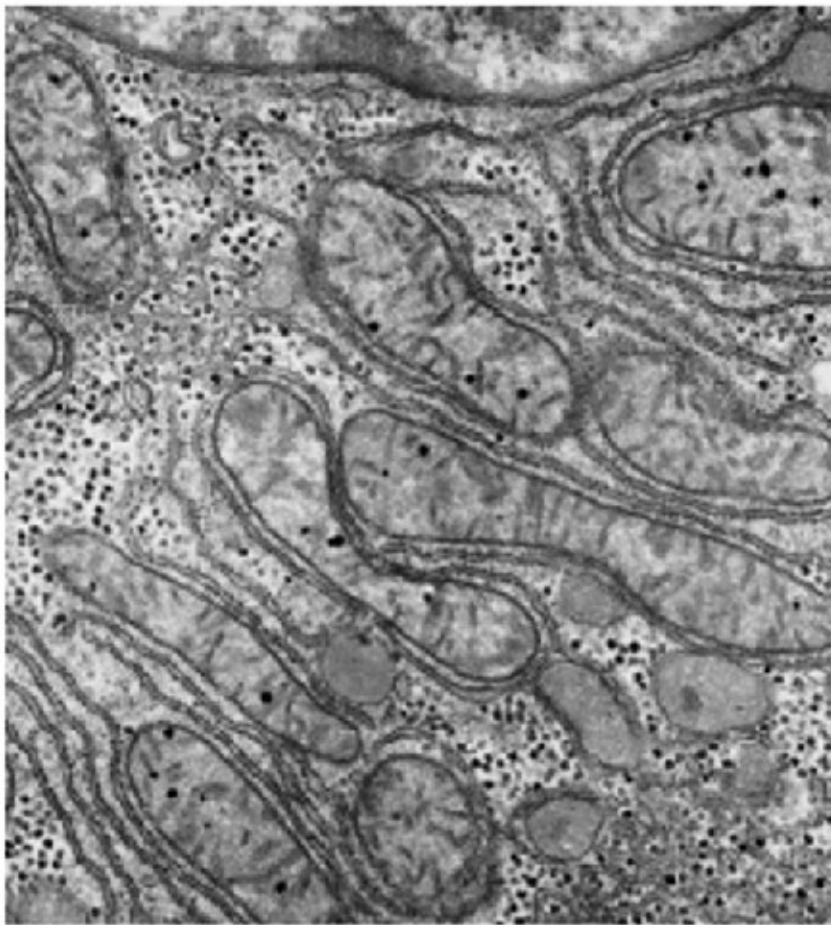
DISTACCO DEI RIBOSOMI



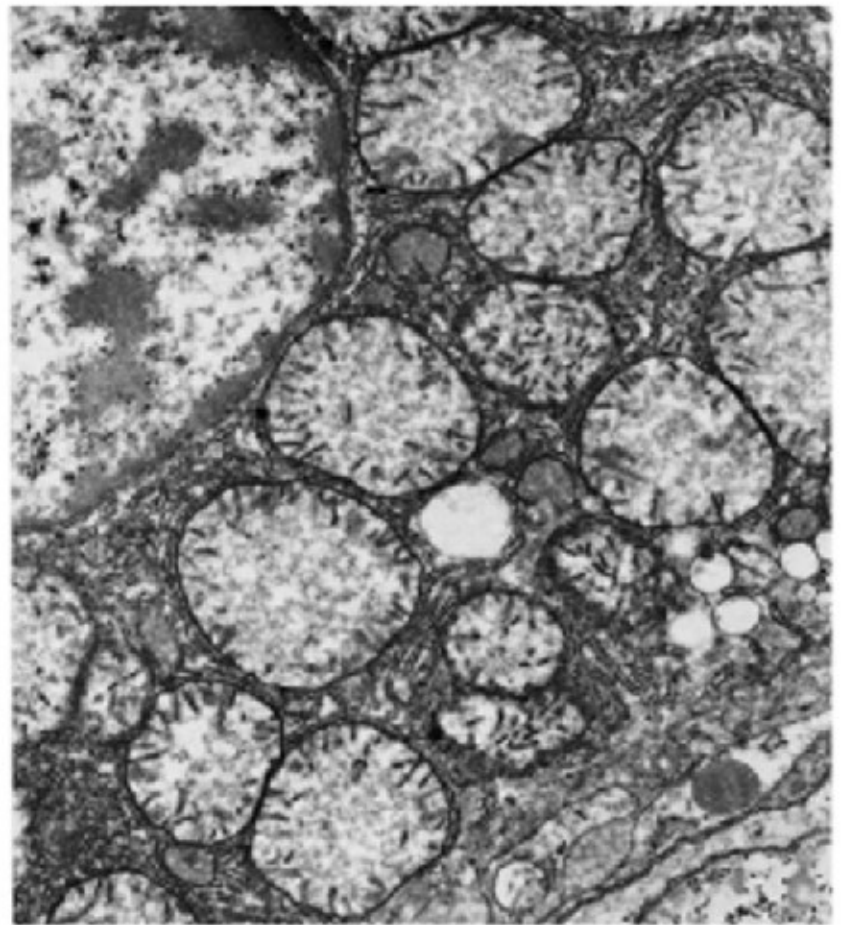
A. Epatocita normale: i profili del reticolo endoplasmatico sono costellati di ribosomi.



B. Epatocita danneggiato: i ribosomi sono distaccati dal reticolo endoplasmatico e sono liberi nel citoplasma.



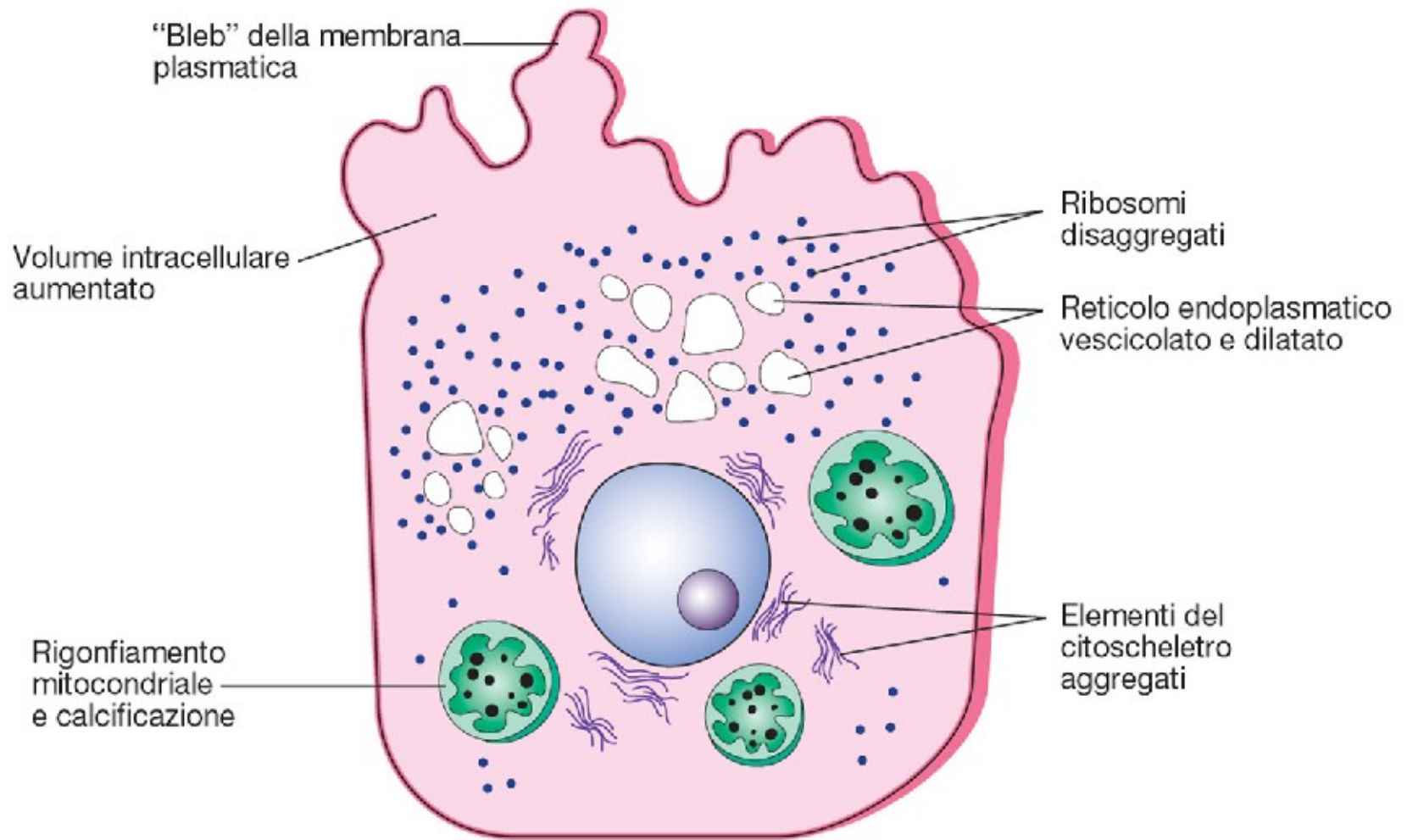
A



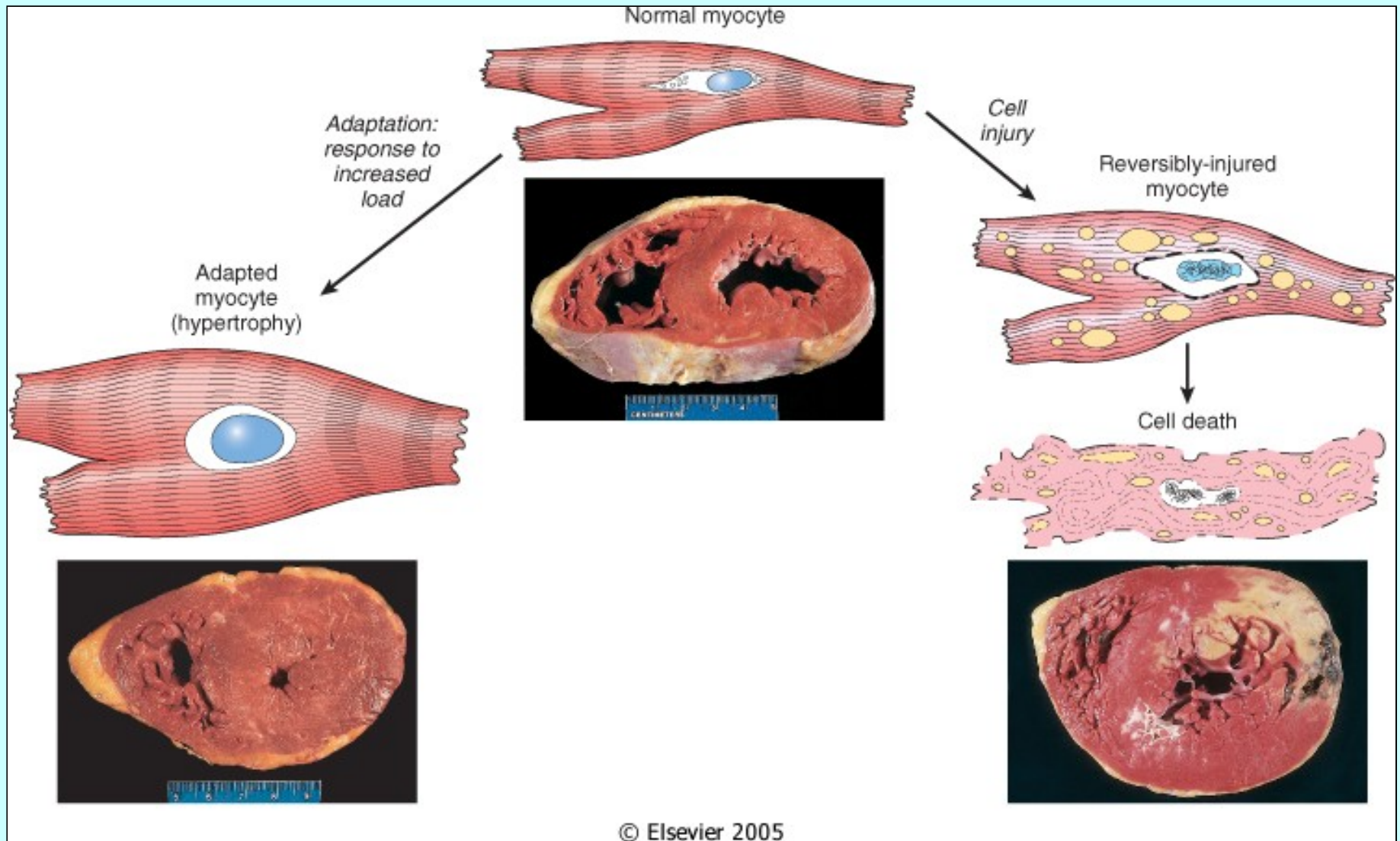
B

RIGONFIAMENTO MITOCONDRIALE

- A. Mitochondri normali, allungati.
- B. Mitochondri rigonfi e tondeggianti.

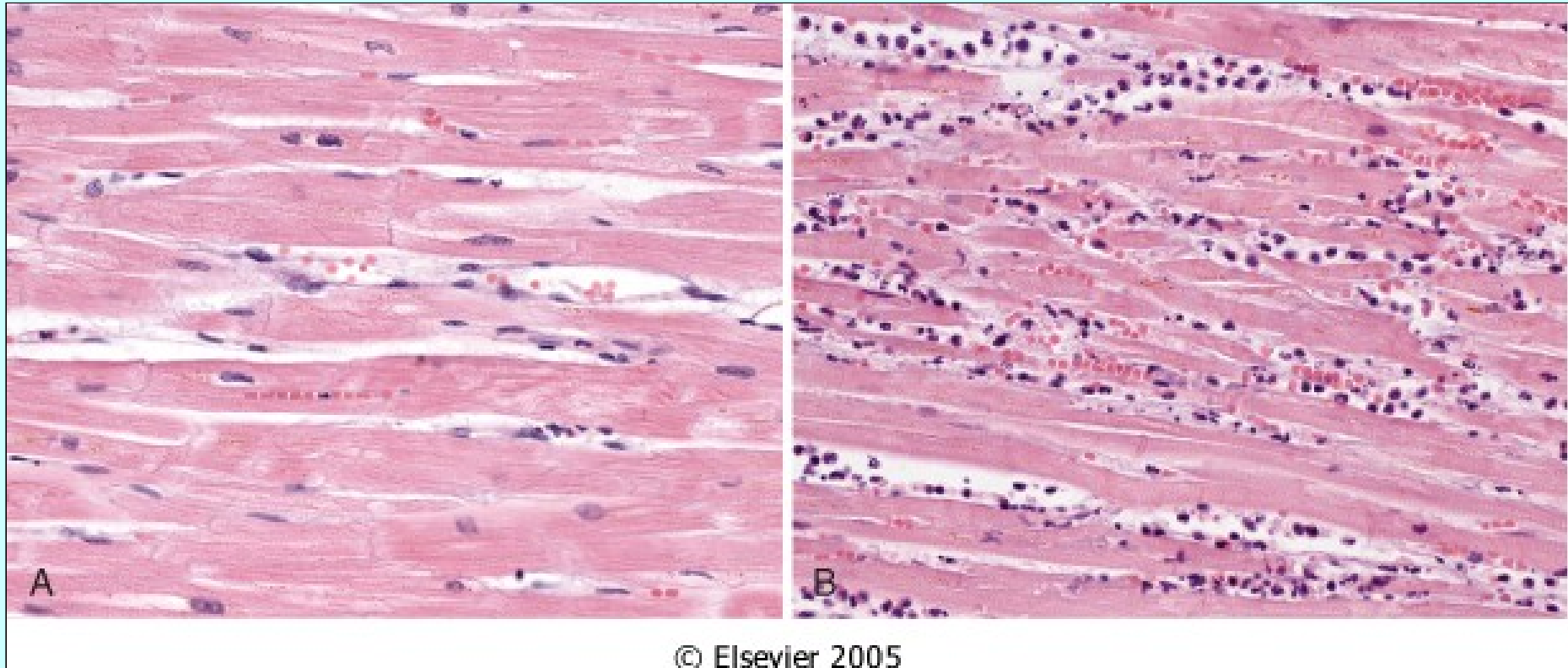


Caratteristiche ultrastrutturali del danno cellulare reversibile



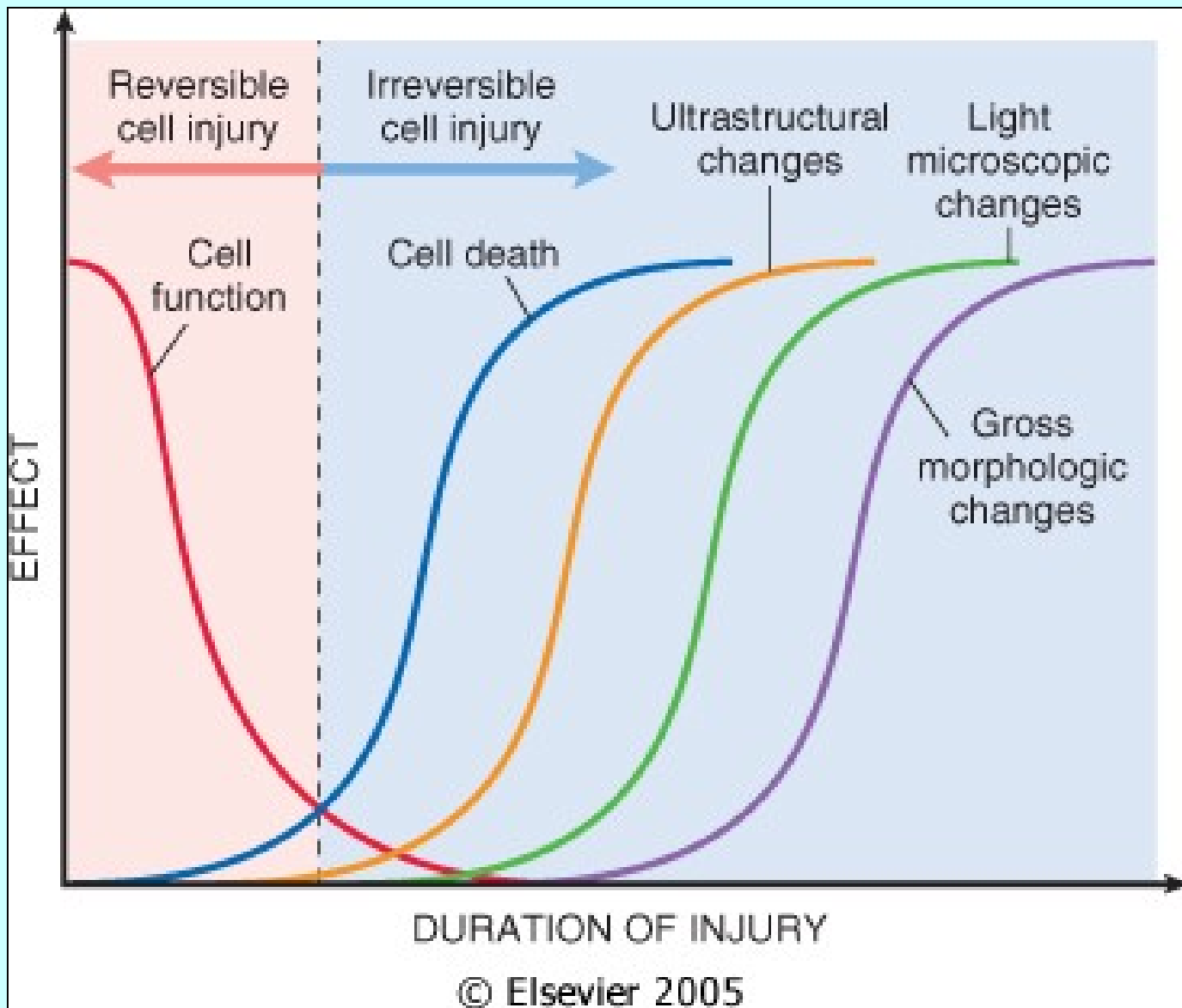
Relazione tra cellule miocardiche normali, adattate, danneggiate in modo reversibile e morte. L'adattamento cellulare illustrato è l'ipertrofia (a sinistra, notare l'aumento di spessore del ventricolo sinistro), mentre il tipo di morte cellulare è la necrosi ischemica (a destra).

NECROSI ISCHEMICA



A. Miocardio normale.

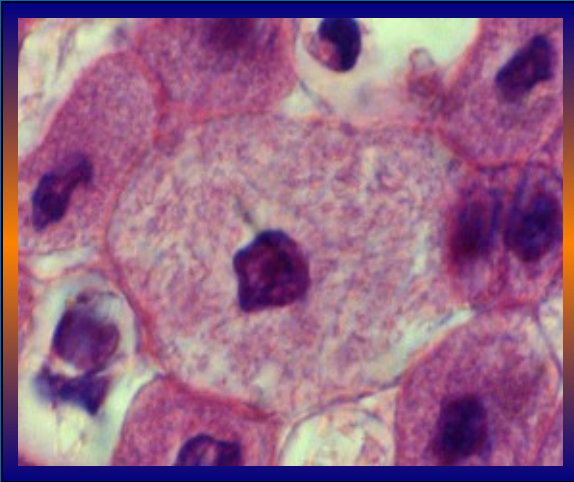
B. Miocardio necrotico con fibre miocardiche prive di nucleo e fortemente eosinofile. I leucociti interstiziali rappresentano una reazione precoce alla necrosi del muscolo.



Cronologia dei cambiamenti biochimici e morfologici

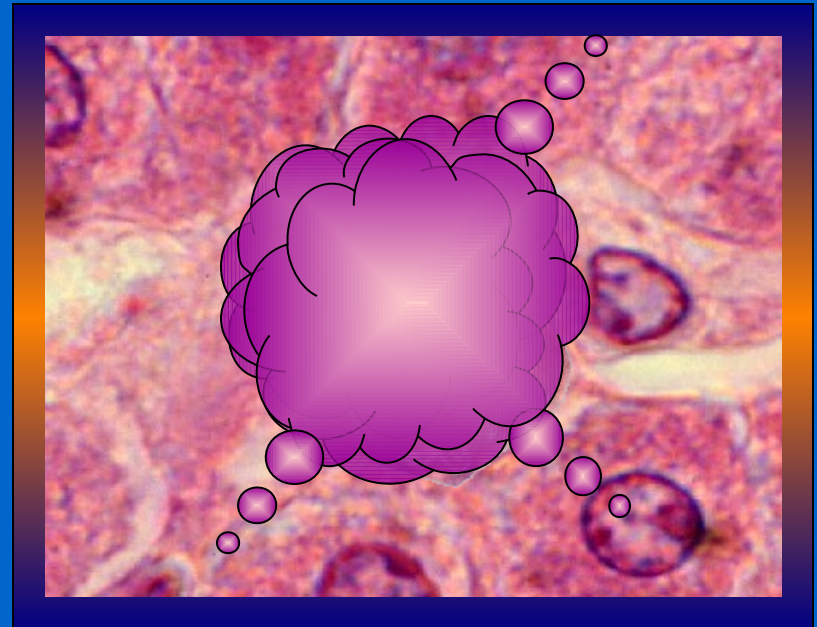
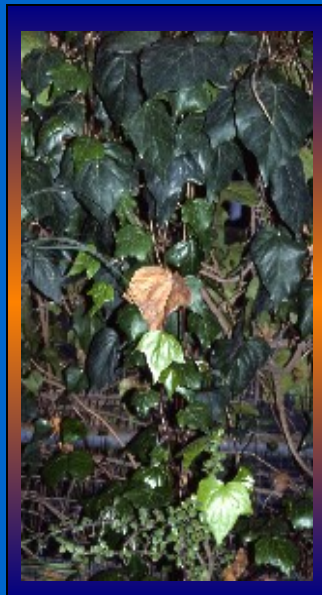
APOPTOSI

Termine coniato da Kerr nel 1972 per distinguerlo dalla necrosi



necrosi

natura...



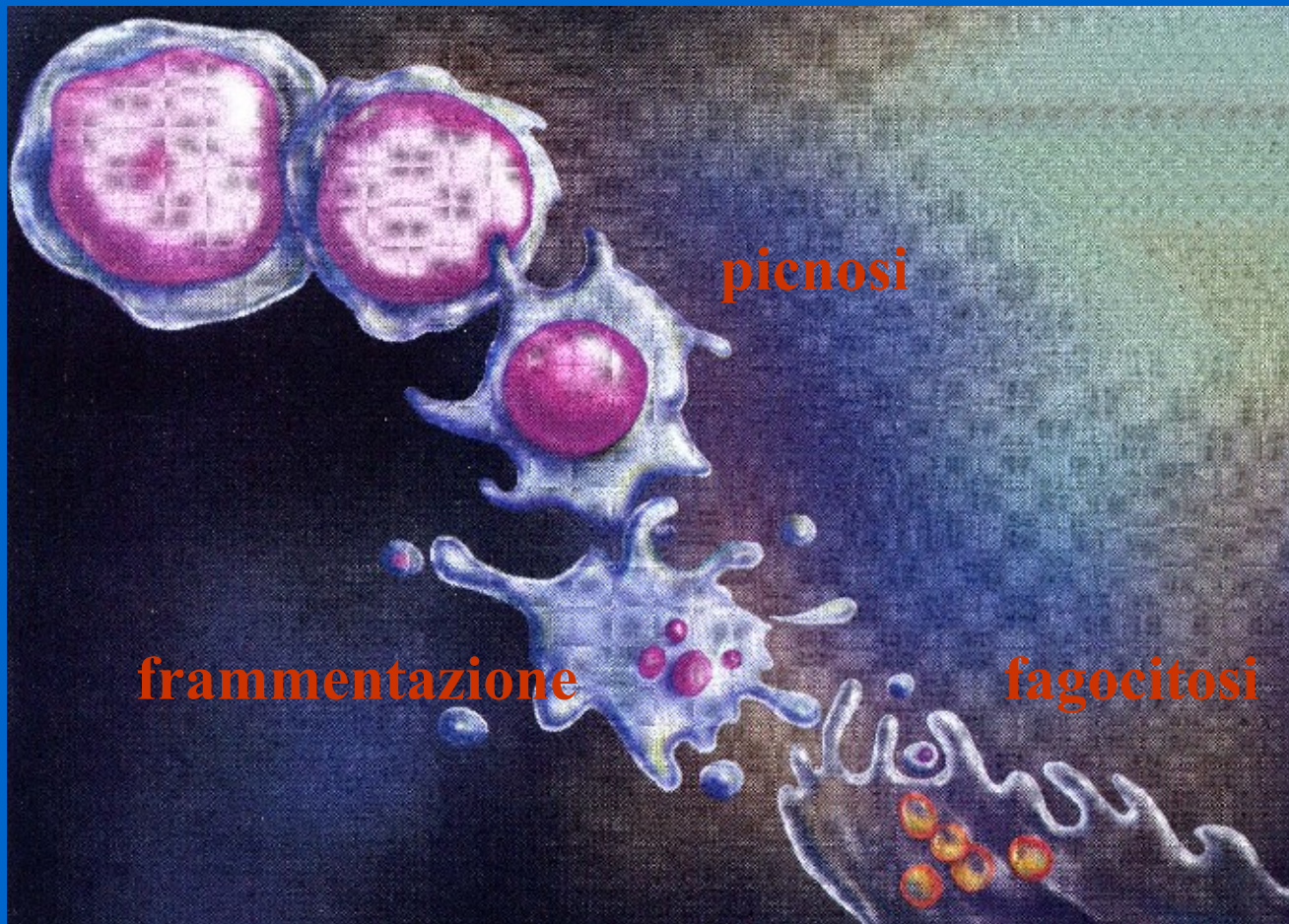
apoptosi

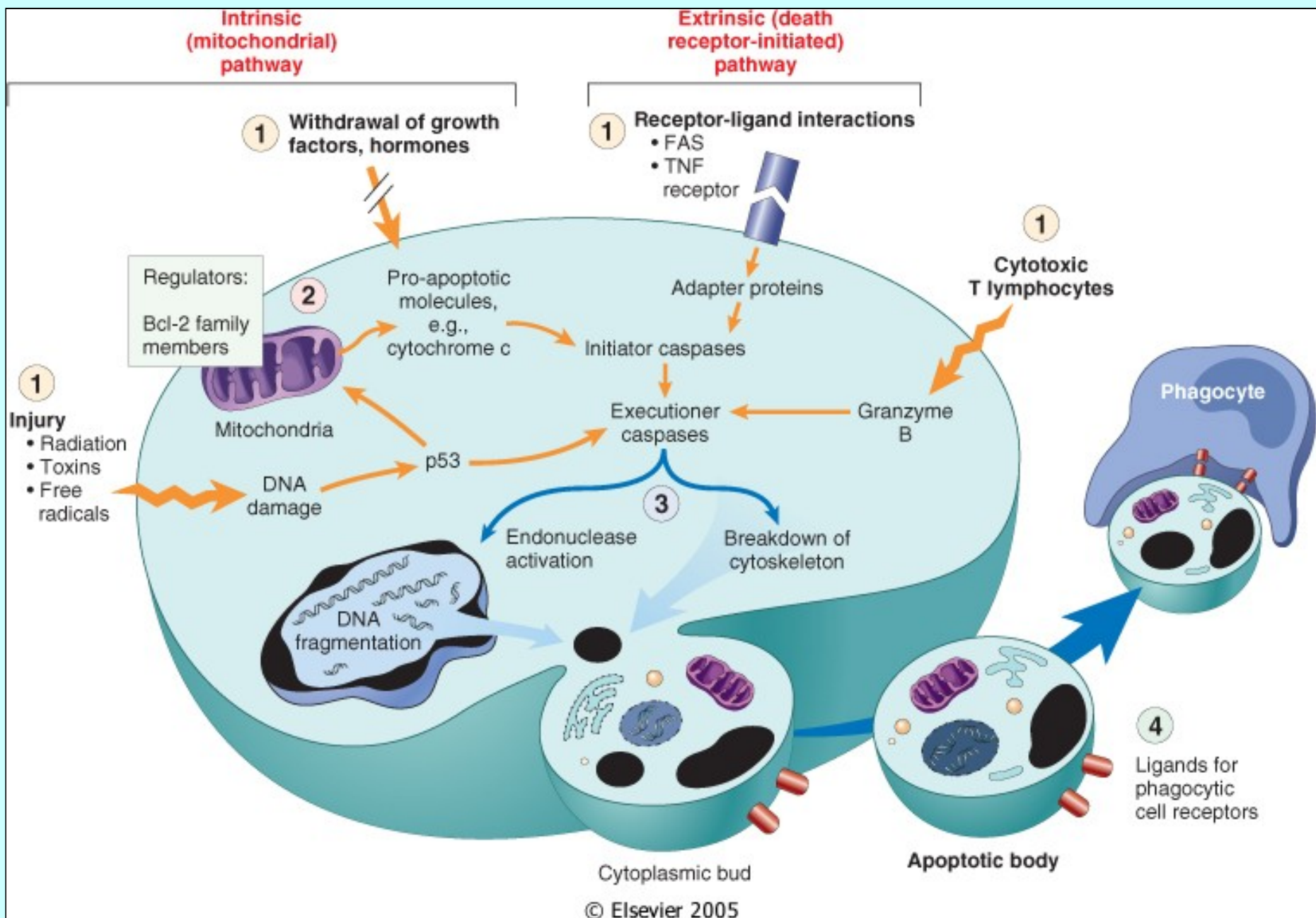
La cellula scompare senza lasciare alcuna traccia senza cioè fenomeni infiammatori o necrotici.

APOPTOSI

- la membrana citoplasmatica resta intatta
- si attivano enzimi che degradano il proprio DNA nucleare e le proteine nucleari e citoplasmatiche
- La cellula si dissocia in globuli che vengono fagocitati da altre cellule e digeriti senza che il loro contenuto sia liberato all'esterno. Ne deriva la mancata reazione infiammatoria.
- morte di una cellula quando questa non è più utile o può essere pericolosa per l'organismo.

APOPTOSI *morte cellulare programmata*

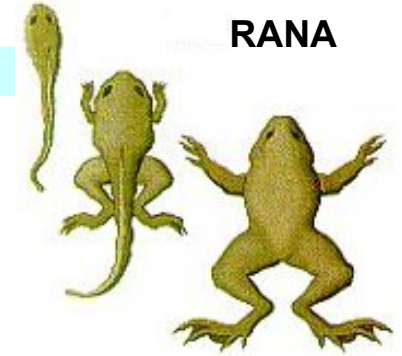




MECCANISMI DI APOPTOSI

APOPTOSI IN SITUAZIONI FISIOLOGICHE

- Distruzione programmata delle cellule nel corso dell'embriogenesi (scomparsa della coda nel girino).
- Involuzione ormono-dipendente nell'adulto (distruzione cellule endometriali durante il ciclo mestruale, atrofia endometriale in menopausa).
- Eliminazione cellulare in popolazioni cellulari proliferanti (cellule del sistema ematopoietico, cellule gastrointestinali e della cute) allo scopo di mantenere costante il numero.
- Eliminazione dei linfociti auto-reattivi potenzialmente pericolosi per l'insorgenza di malattie autoimmunitarie.

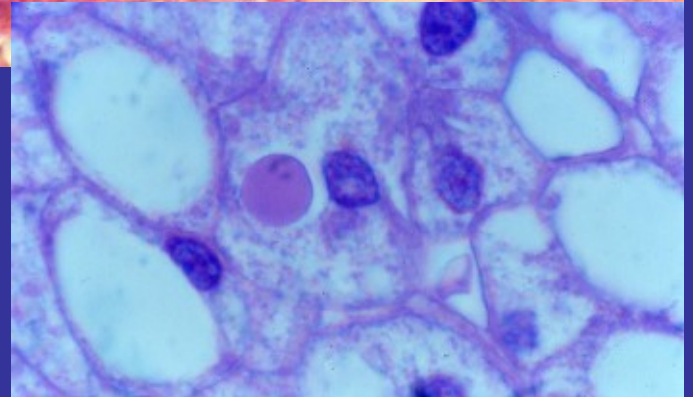
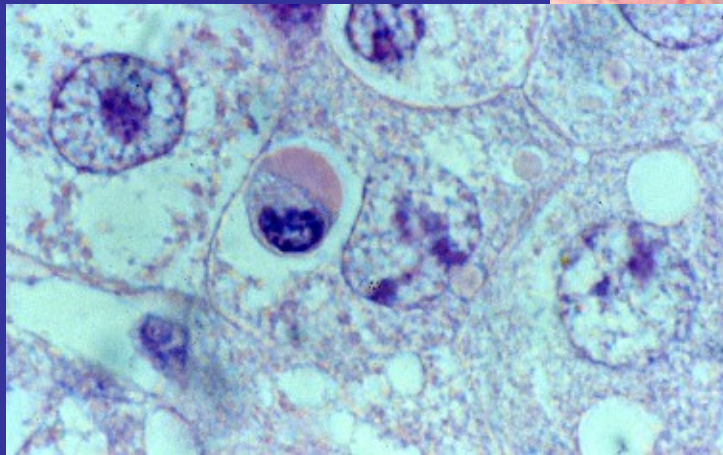
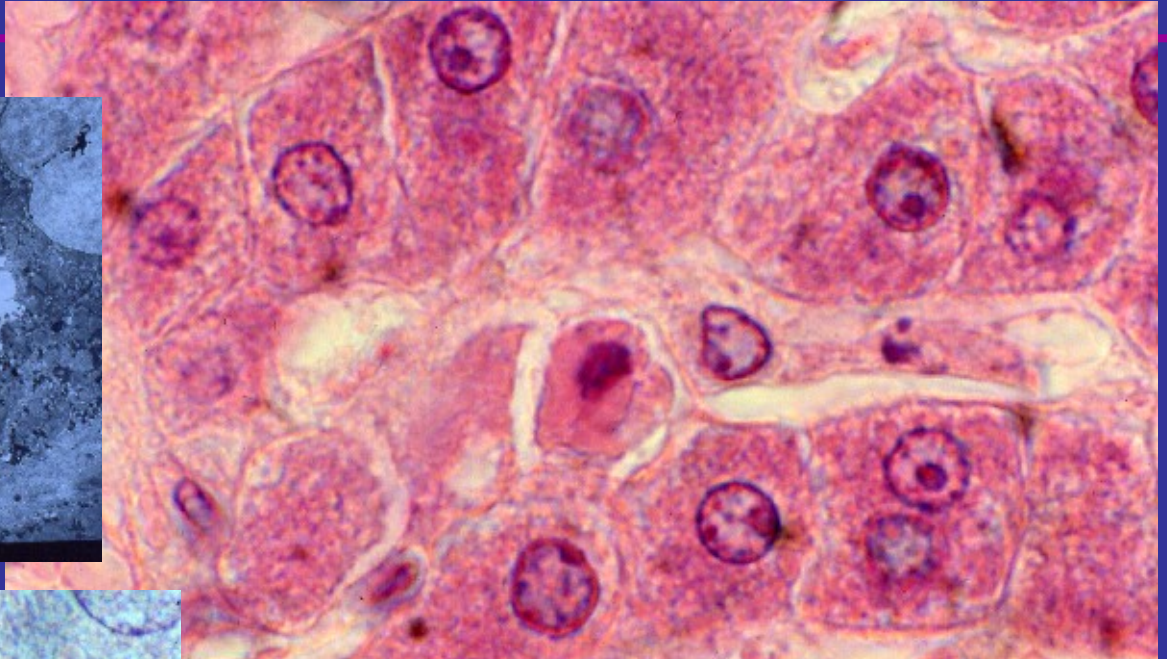
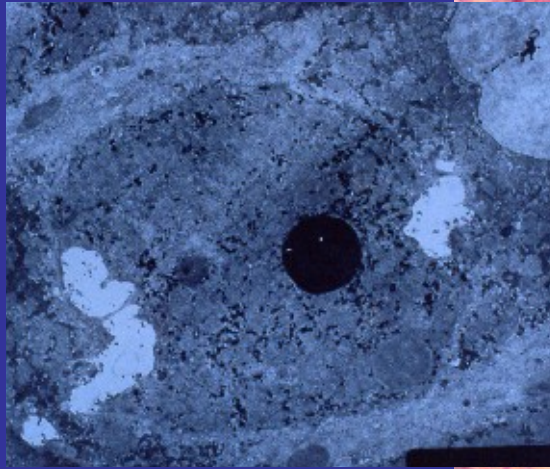


APOPTOSI IN CONDIZIONI PATOLOGICHE

- Morte cellulare indotta da diversi stimoli dannosi per il DNA (radioterapia e chemioterapia antitumorale).
- Morte cellulare attraverso cui si eliminano le cellule con anomalie irreparabili del DNA (cellule neoplastiche).
- Morte cellulare in particolari malattie virali (epatite virale).
- Stimoli dannosi che aumentano la permeabilità mitocondriale (stress ossidativo da radicali liberi).

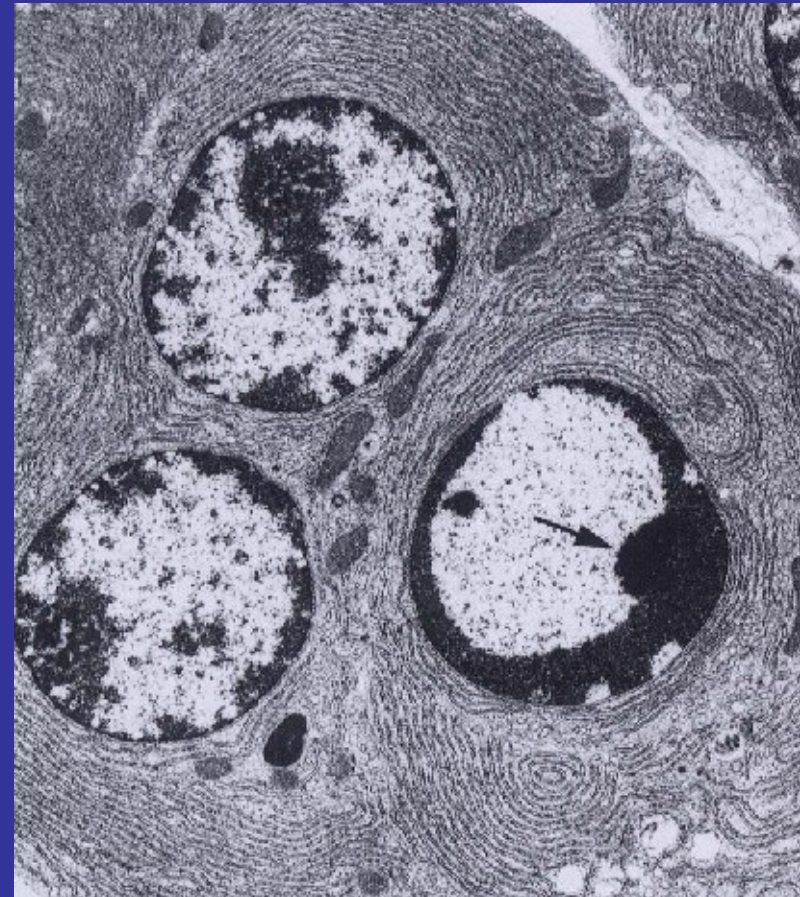
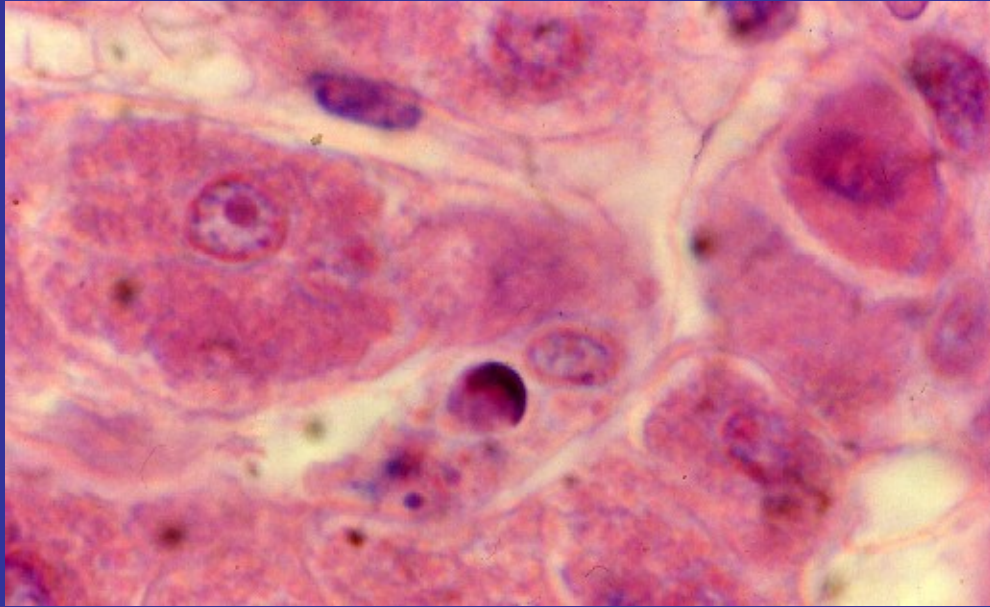
APOPTOSI *sequenza morfologica dell'apoptosi*

Riduzione del volume cellulare, arrotondamento e distacco dalle cellule adiacenti



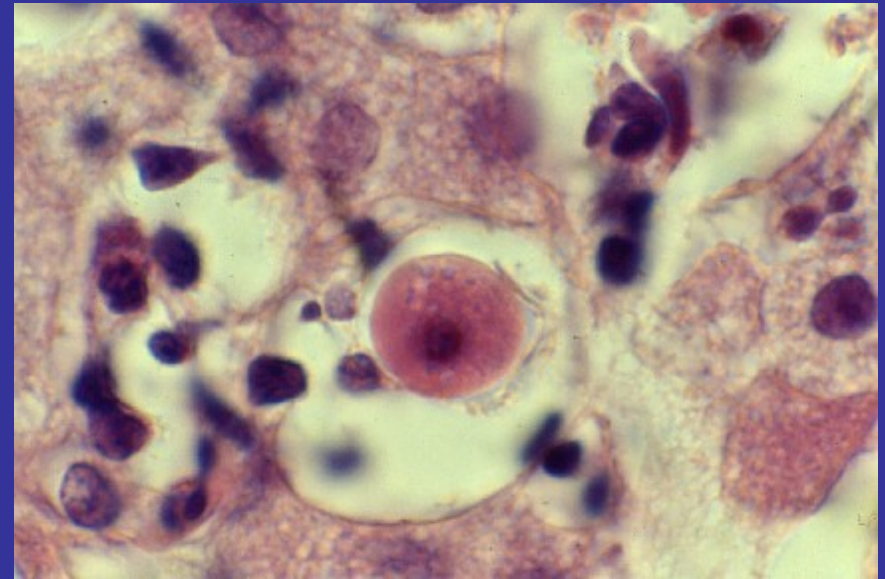
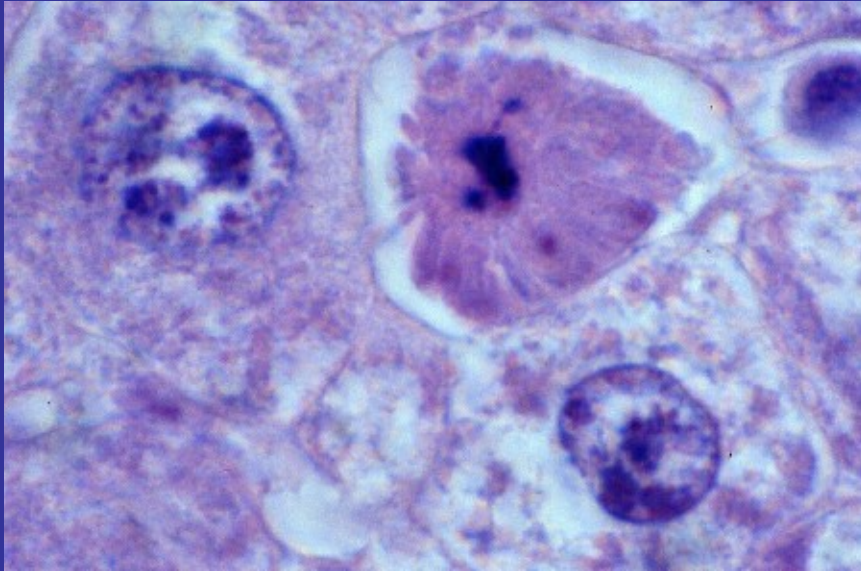
APOPTOSI *sequenza morfologica dell'apoptosi*

Addensamento della cromatina con formazione di un anello denso alla periferia del nucleo

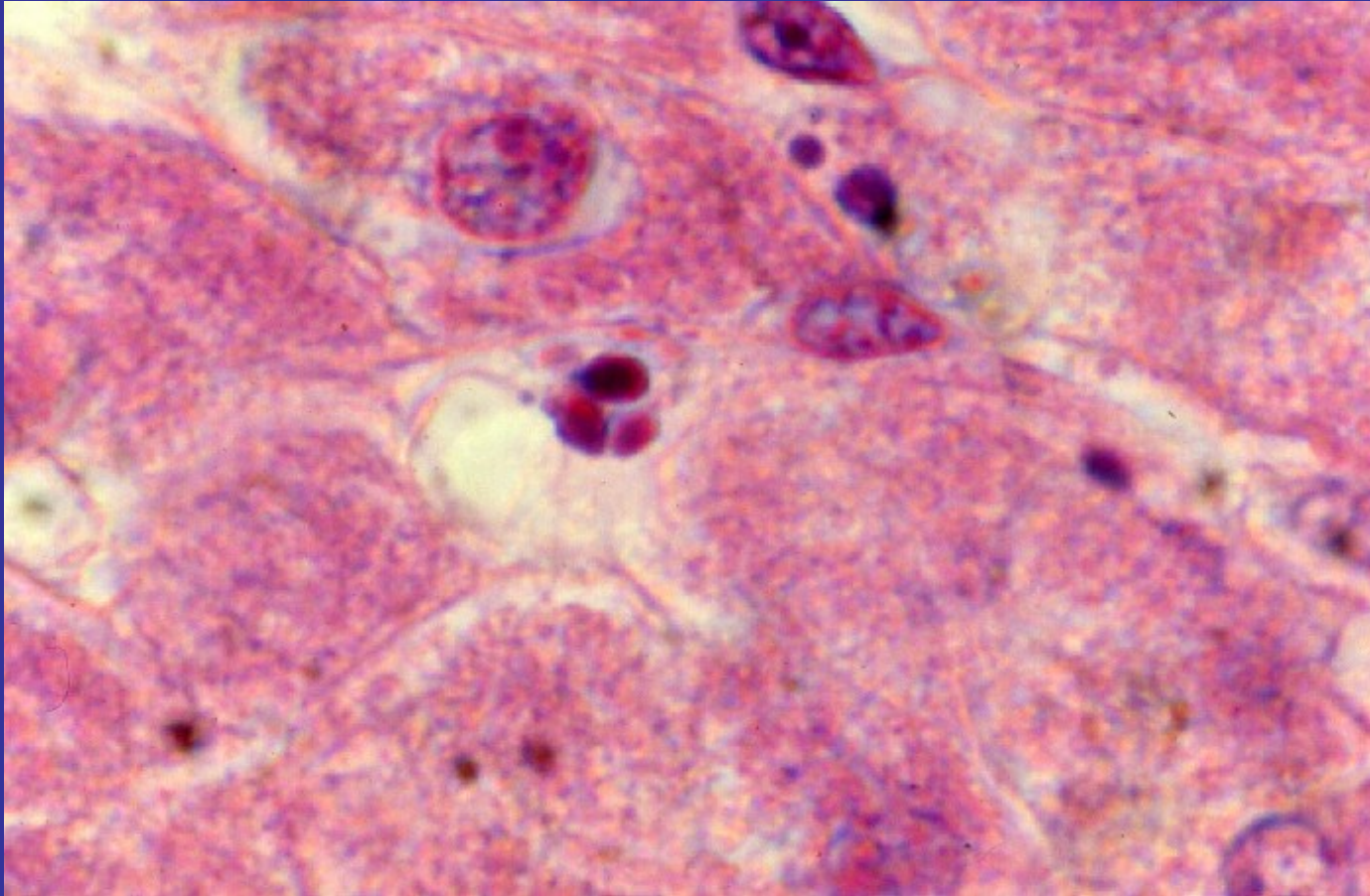


APOPTOSI *sequenza morfologica dell'apoptosi*

Addensamento e ipereosinofilia del citoplasma



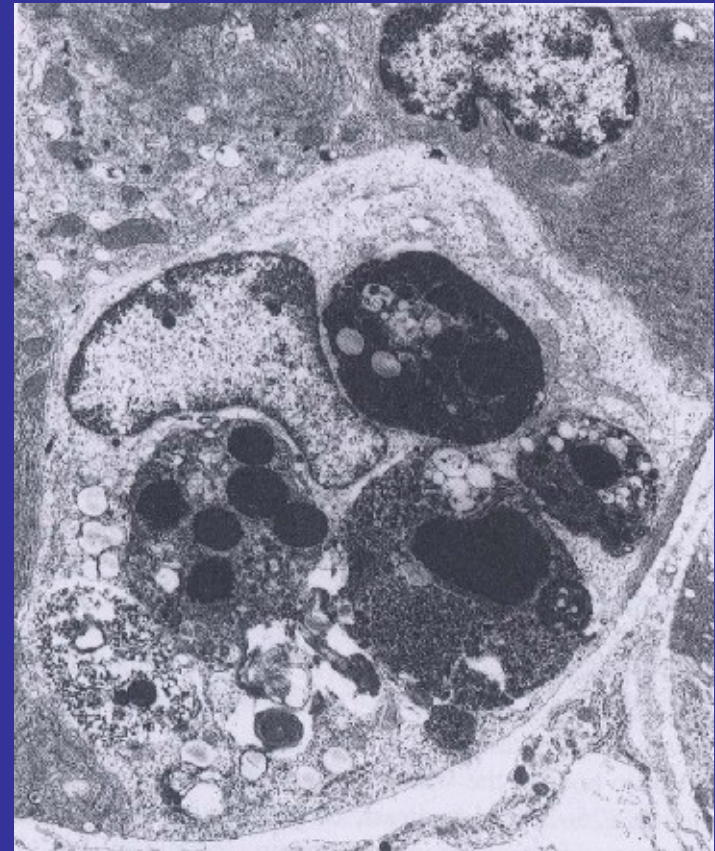
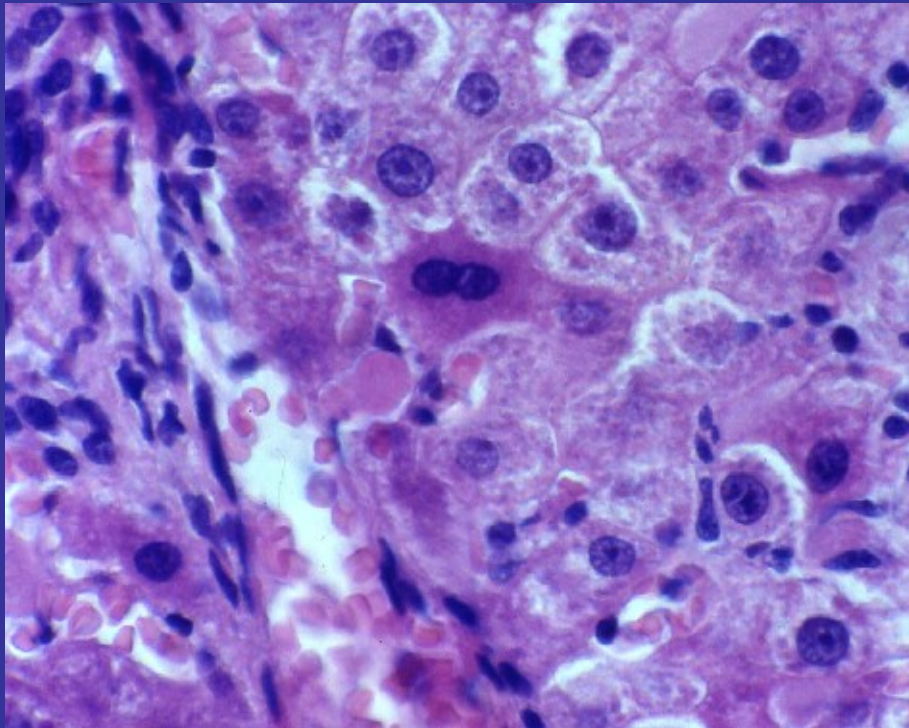
Picnosi e carioressi



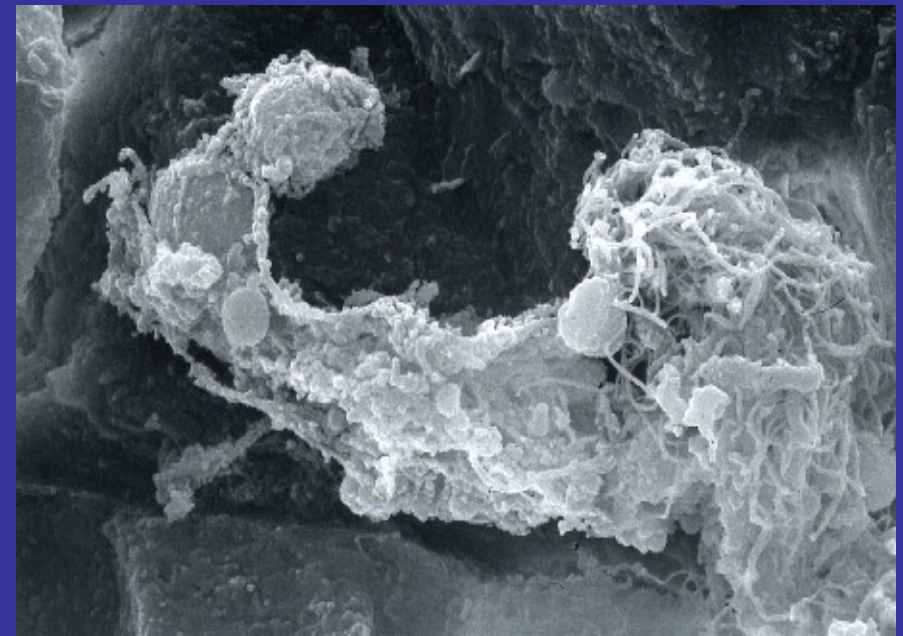
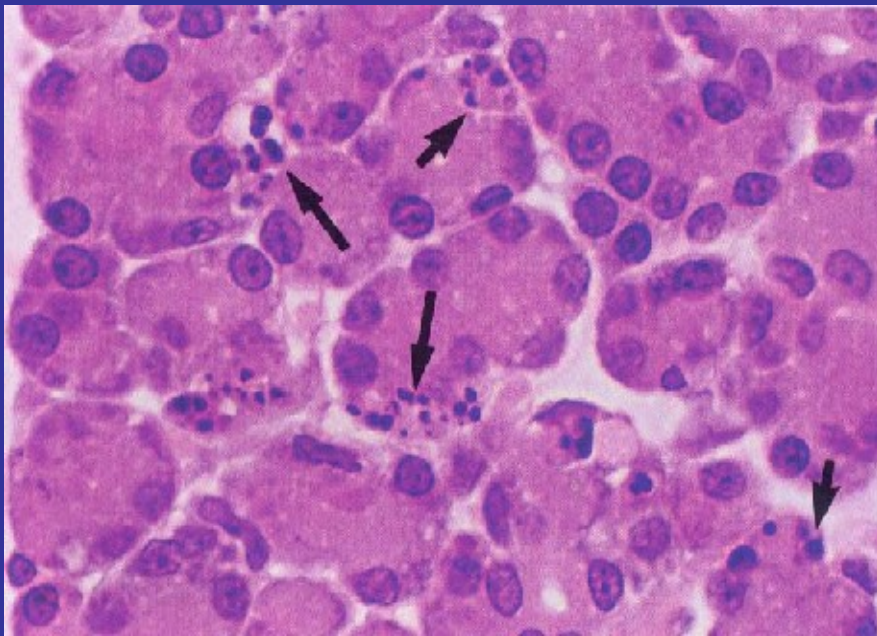
APOPTOSI

sequenza morfologica dell'apoptosi

Estroflessioni bollose sulla superficie cellulare e distacco di globuli, alcuni con frammenti nucleari



I globuli vengono fagocitati dalle cellule di Kupffer e da altri epatociti

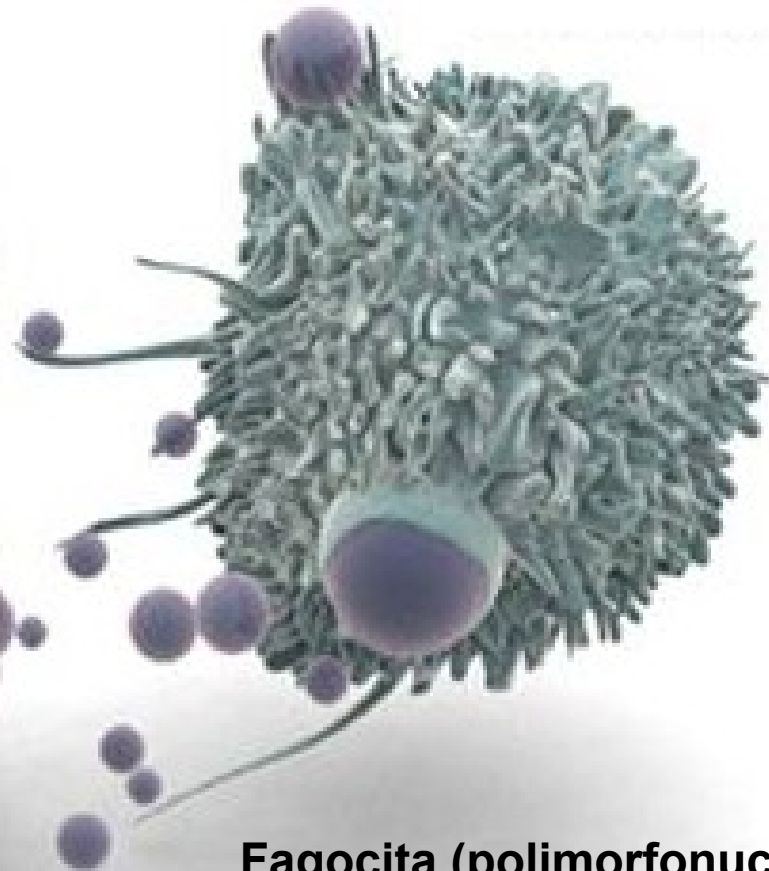


FASE FINALE DELL'APOPTOSI

**Cellula apoptotica con i
corpi autoptotici**

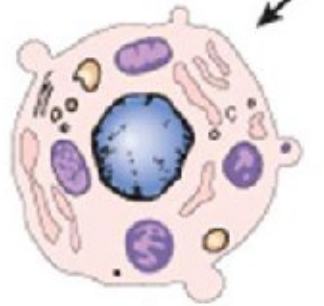


**Fagocita (polimorfonucleato,
macrofago o cellula di Kupffer)**



CELLULA NORMALE

Rigonfiamento cellulare ed estroflessioni bollose della membrana citoplasmatica (blebs)



Digestione enzimatica e perdita del contenuto cellulare che determina reazione infiammatoria

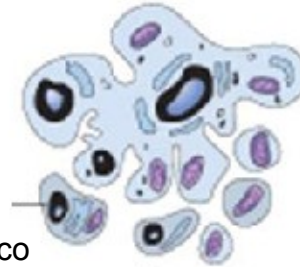


NECROSI

Condensazione e frammentazione della cromatina nucleare



Gemmazione citoplasmatica e formazione di corpi apoptotici



Corpo apoptotico

Fagocita

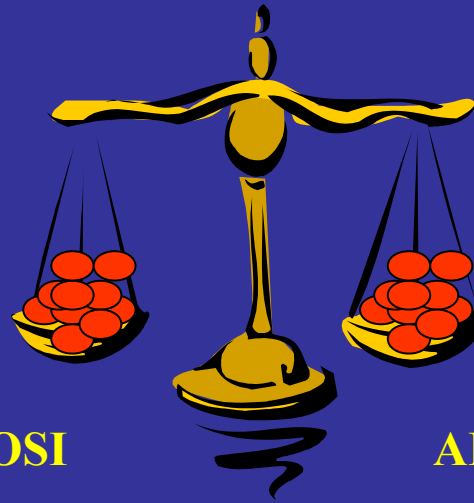


APOPTOSI

Sequenza delle alterazioni ultrastrutturali osservate nella necrosi e nell'apoptosi

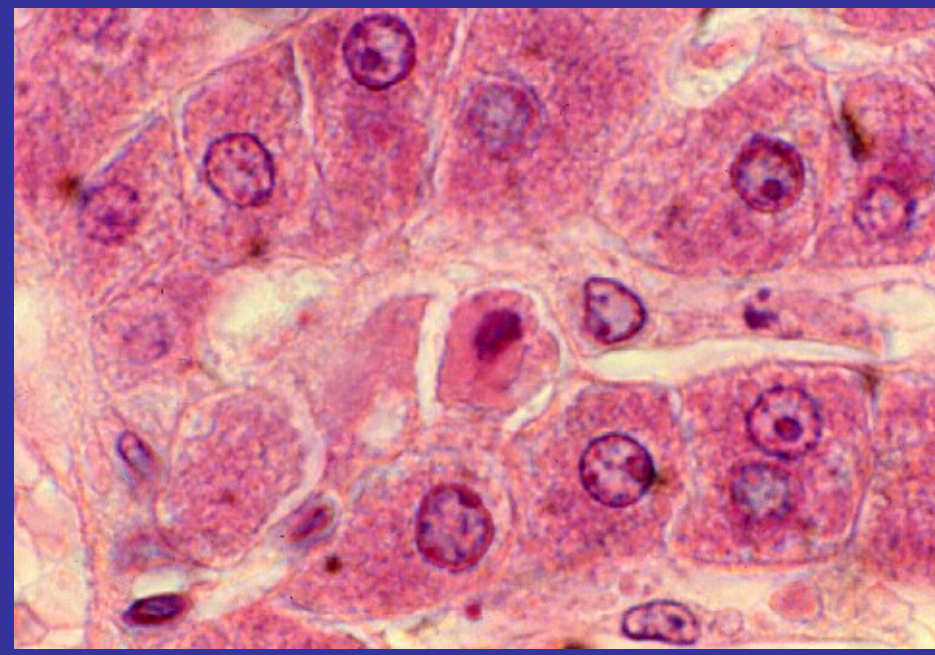
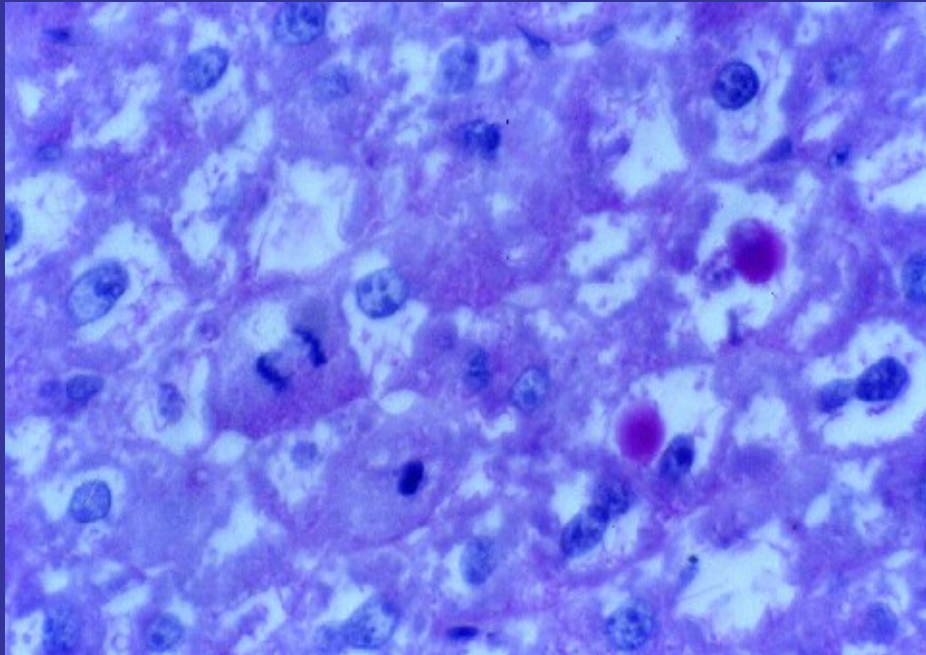
APOPTOSI

OMEOSTASI



MITOSI

APOPTOSI



APOPTOSI *regolatore di massa cellulare*



Sviluppo e organogenesi



Turnover cellulare nei tessuti dell'adulto

Malattie associate a un difetto dell'apoptosi e aumentata sopravvivenza cellulare

- TUMORI MALIGNI (ridotto turnover delle cellule neoplastiche).
- MALATTIE AUTOIMMUNI (mancata eliminazione dei linfociti auto-reattivi contro gli antigeni self).

Malattie associate a un aumento dell'apoptosi ed eccessiva morte cellulare

- MALATTIE NEURODEGENERATIVE (malattie del motoneurone e sclerosi laterale amiotrofica).
- DANNO ISCHEMICO (infarto miocardico e ictus cerebrale).
- MORTE DELLE CELLULE INFETTATE DA VIRUS (epatociti infettati dal virus dell'epatite B, linfociti T CD4+ infettati dall'HIV).



Atrofia cerebrale in paziente con sindrome di Alzheimer