

# Patologie da accumulo intracellulare

In particolari circostanze, quantità abnormi di varie sostanze si possono accumulare nelle cellule.

La sostanza che si accumula può essere:

Normale o anomala, esogena o endogena, pericolosa o innocua.

Nutrienti: grasso, glicogeno, vitamine e minerali vengono immagazzinati per l'uso successivo.

Fosfolipidi degradati: vengono depositati nei lisosomi e possono essere riciclati

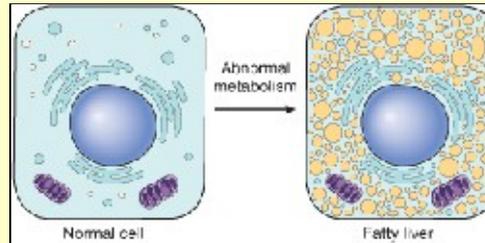
Sostanze non metabolizzabili: 1) substrati endogeni che non possono essere degradati perchè manca l'enzima chiave (malattie ereditarie da accumulo lisosomiale, 2) dei pigmenti endogeni insolubili (lipofuscina, melanina), 3) particolati esogeni come la polvere di silicio o di carbone.

Eccesso di costituenti normali dell'organismo: ferro, rame, colesterolo in eccesso possono danneggiare una varietà di cellule.

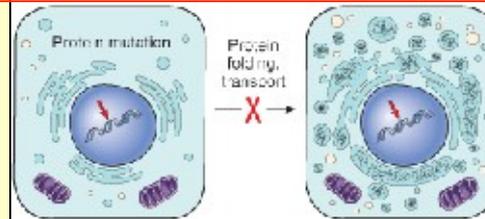
Proteine anomale: diventano tossiche se trattenute all'interno della cellula; corpi di Lewy nel morbo di Parkinson e l'alfa 1 antitripsina mutata.

# Meccanismi di accumulo intracellulare:

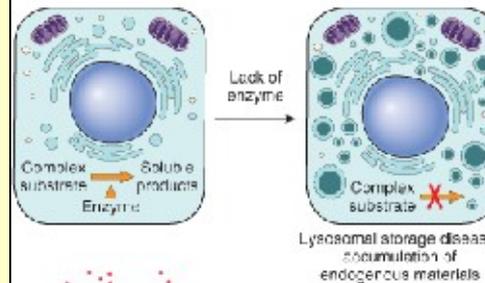
1) Anomalie metaboliche (steatosi)



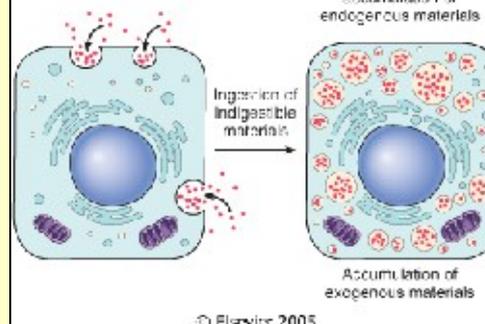
2) Mutazioni che causano alterazioni del ripiegamento e nel trasporto di una proteina (Deficit di alfa 1 antitripsina)

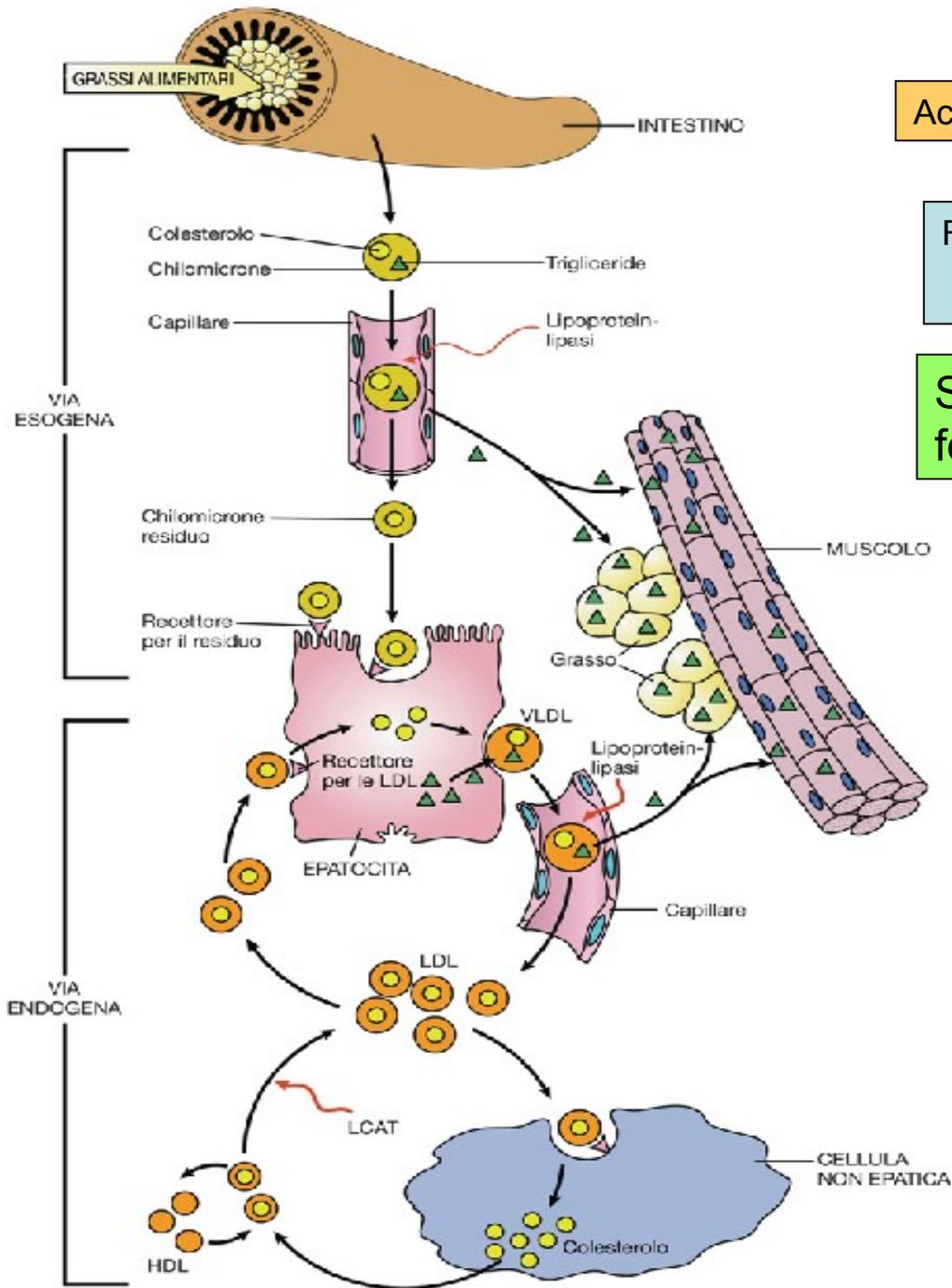


3) Mancanza di enzimi critici per la degradazione di un specifico composto (lisosomi)



4) Incapacità di degradare particelle fagocitate (carbone, silice)

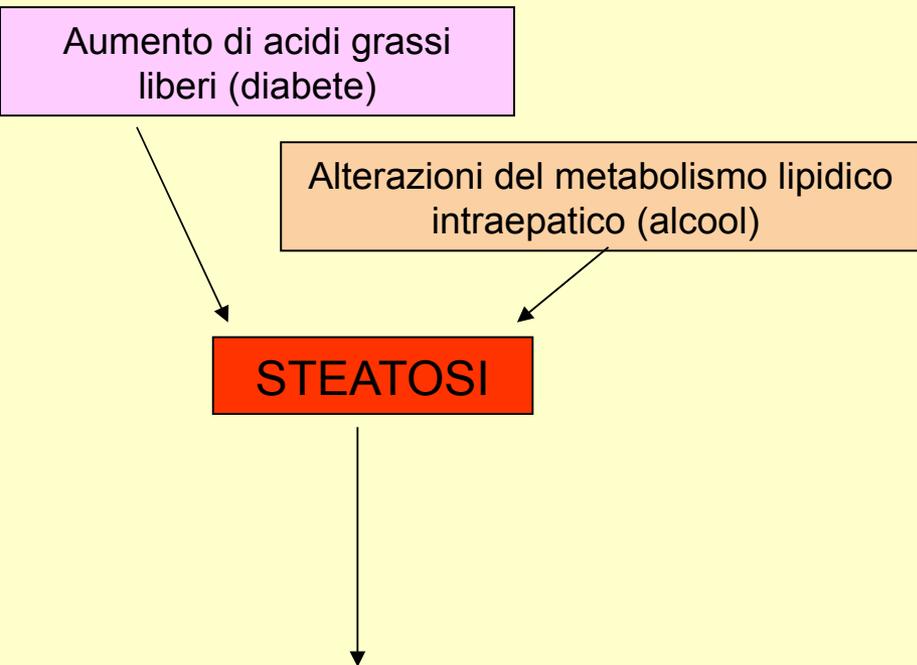




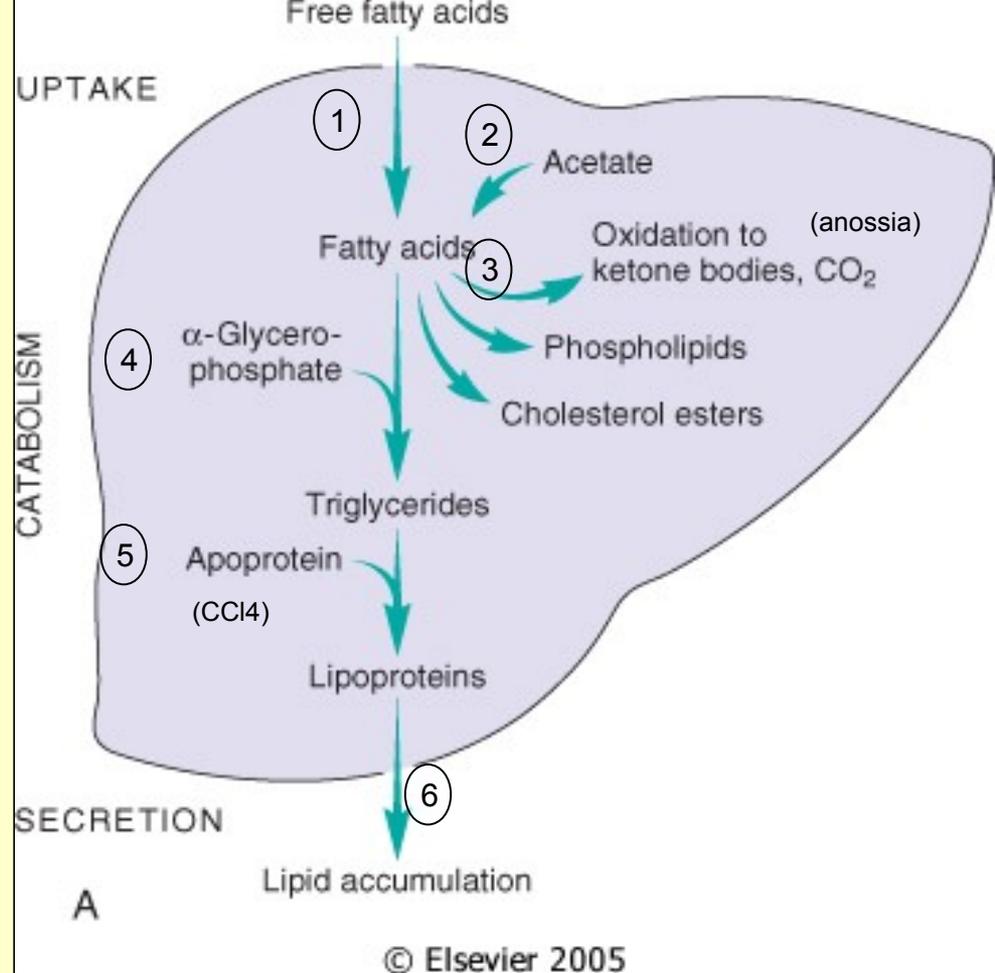
Acidi grassi liberi rilasciati da tessuto adiposo

Fegato: Ossidati o convertiti a trigliceridi

Secreti dal fegato sotto forma di lipoproteine



FEGATO, CUORE, RENE,  
MUSCOLO SCHELETRICO



Possibili meccanismi responsabili dell'accumulo dei trigliceridi nella steatosi epatica. Difetti di ognuno dei sei passaggi che interessano la captazione, il catabolismo o la secrezione possono provocare accumulo di lipidi (alcool: funzione dei mitocondri e del REL)

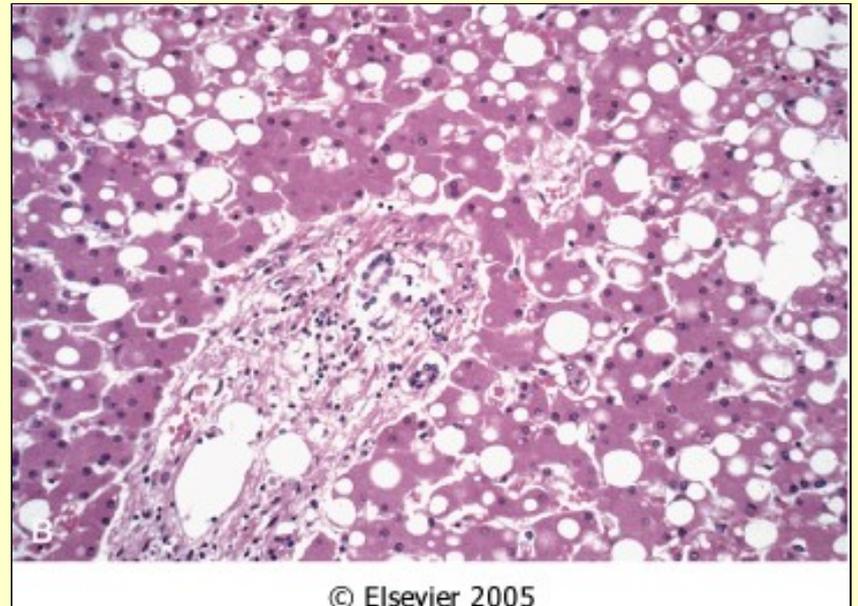
# Degenerazione grassa (Steatosi)

Accumulo abnorme di trigliceridi.

Danno reversibile.

Frequente nel fegato ma si può presentare anche nel cuore, nel muscolo scheletrico, nei reni ed in altri organi.

Steatosi alcolica e non alcolica (NASH)



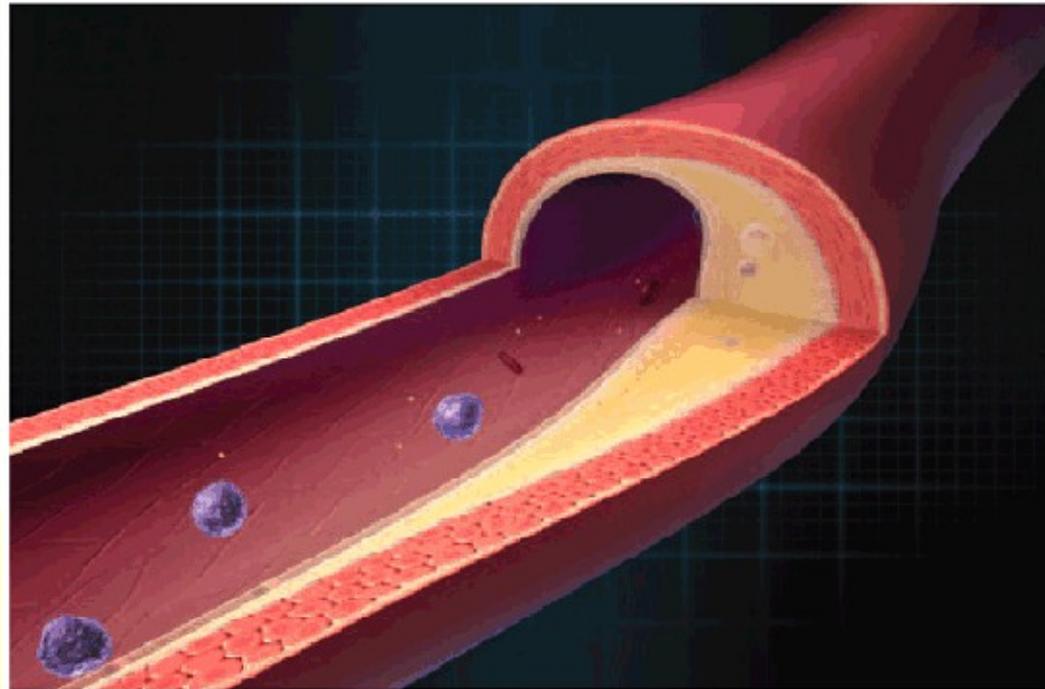
## Colesterolo ed esteri del colesterolo.

Il metabolismo del colesterolo è finemente regolato in modo da poter assicurare la sintesi delle membrane cellulari senza che si verificano accumuli significativi all'interno della cellula. Se il colesterolo viene immagazzinato in eccesso: aterosclerosi e patologie cardiovascolari

Macrofagi spazzini, cellule schiumose, aterosclerosi.

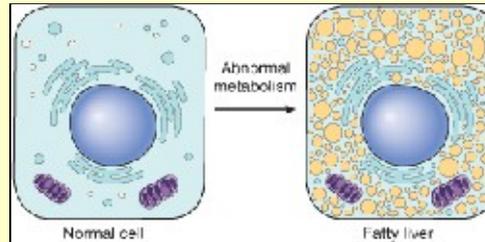


**b**  
FIGURA 32.5 **a** Tipi di placca aterosclerotica. **b** Placca coronarica eccentrica che ispessisce parte della circonferenza della parete arteriosa.

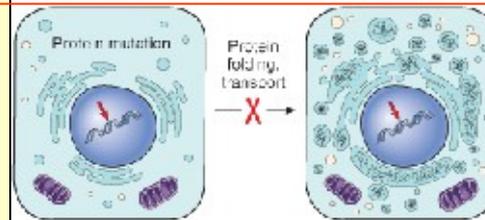


# Meccanismi di accumulo intracellulare:

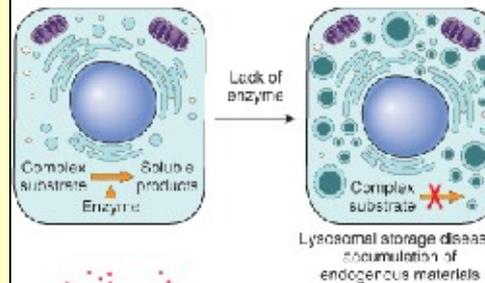
1) Anomalie metaboliche (steatosi)



2) Mutazioni che causano alterazioni del ripiegamento e nel trasporto di una proteina (Deficit di alfa 1 antitripsina)

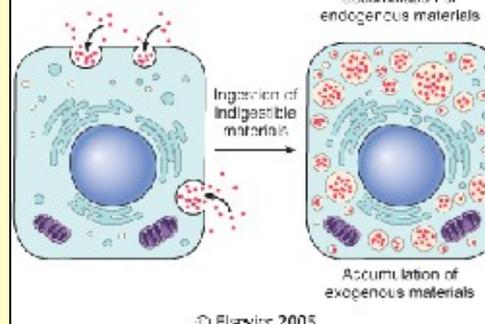


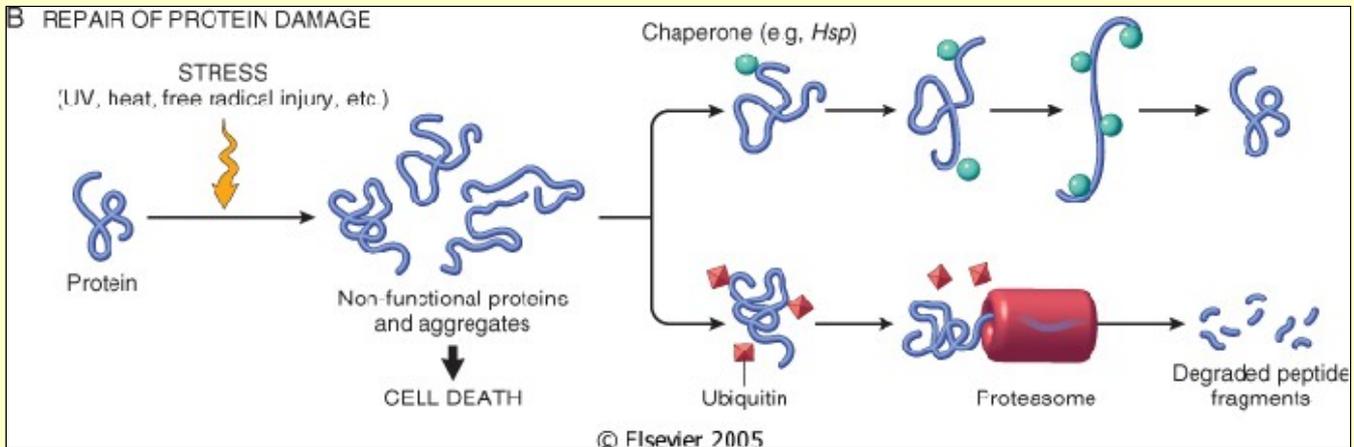
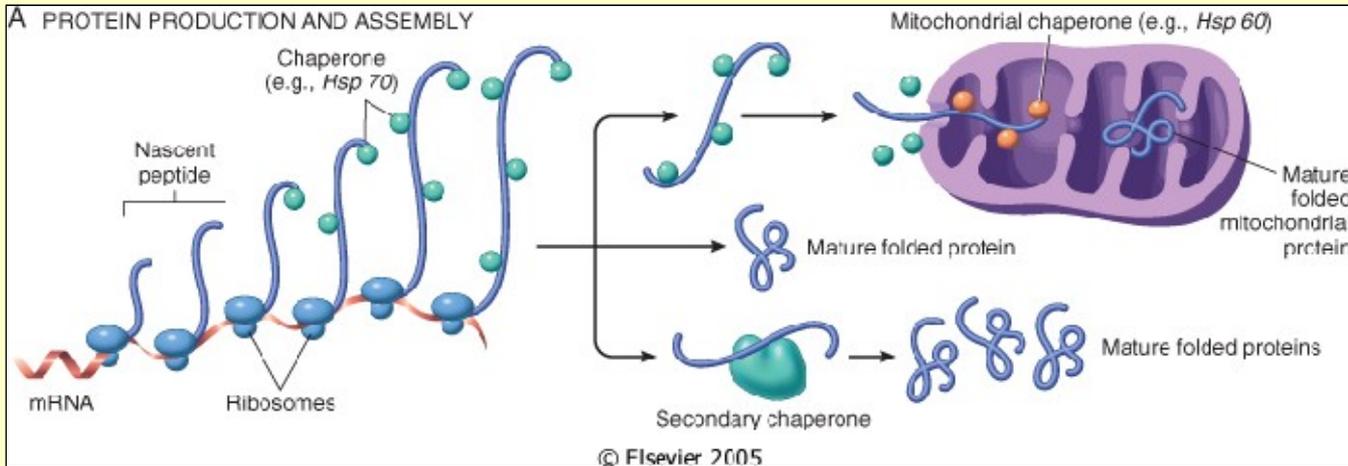
3) Mancanza di enzimi critici per la degradazione di un specifico composto (lisosomi)



accumulation of endogenous materials

4) Incapacità di degradare particelle fagocitate (carbone, silice)

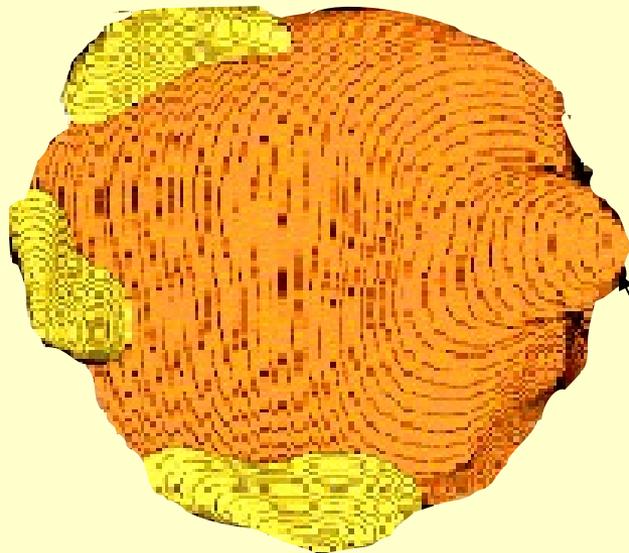




L'A1AT è una plasma glicoproteina della fase acuta prodotta principalmente dal fegato. E' una proteina definita come "serino antiproteasi suicida" ed appartiene alla famiglia delle serpine insieme alla alfa 1 chemotripsina, antitrombina III, C1inibitore, ecc.

Associata con una riduzione del 85% 90% della concentrazione serica sviluppa un prematuro enfisema polmonare e varie patologie epatiche tra cui epatocarcinomi.

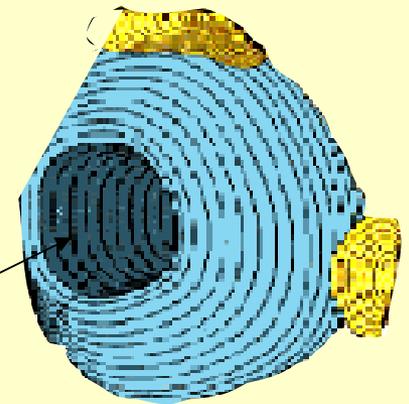
## Serpino antiproteasi



Centro reattivo

A1AT , antitrombina, inibitore  
della proteina C1

## Serino Proteasi

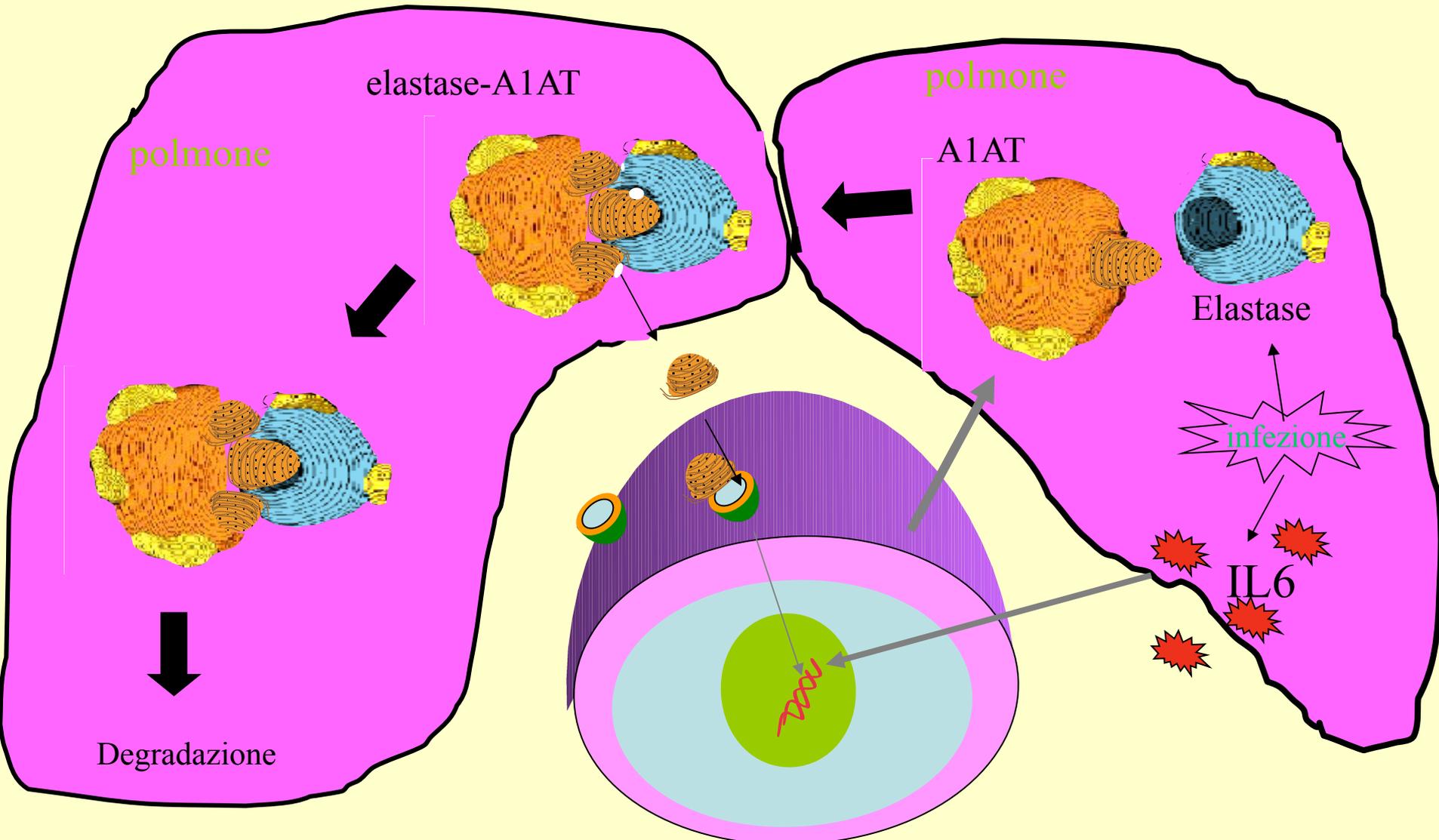


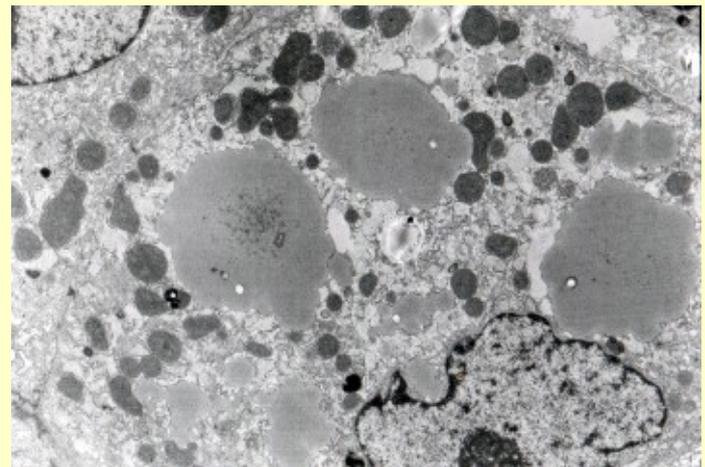
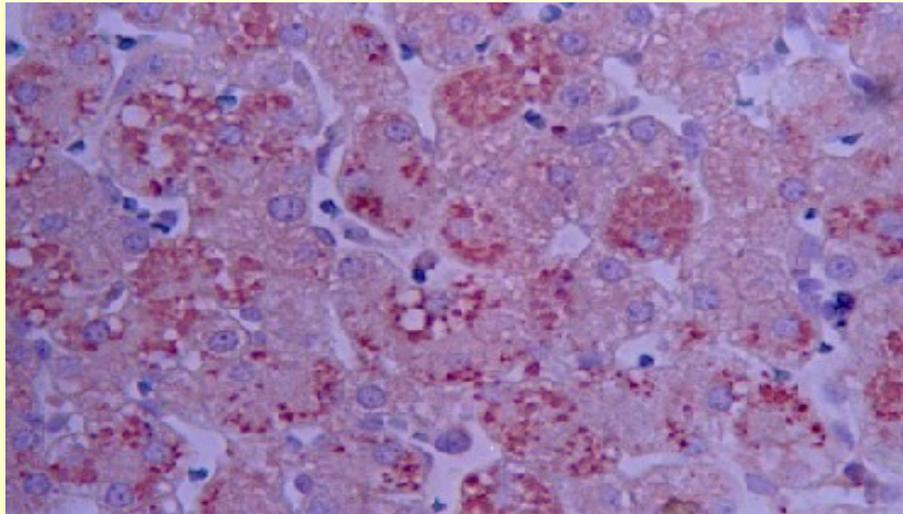
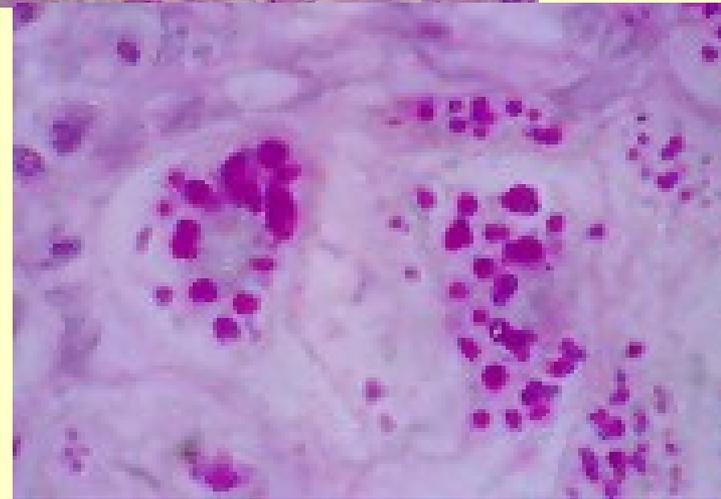
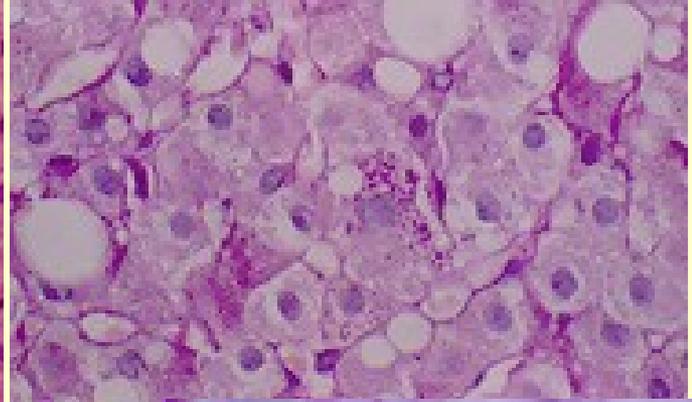
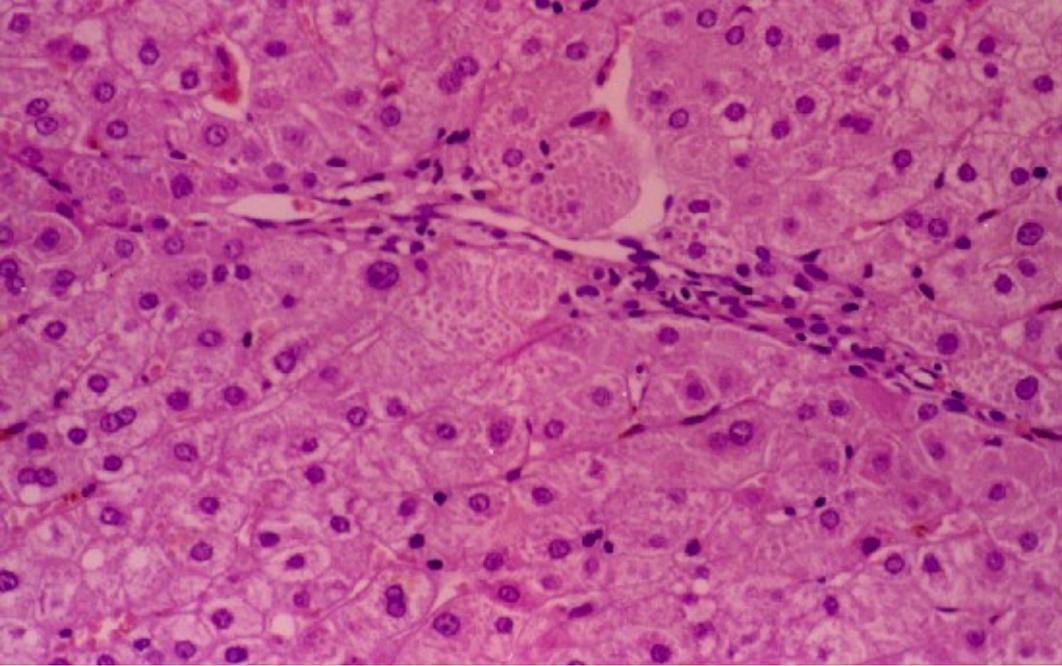
Elastase, trombina,  
proteina C1

L'A1AT rappresenta la causa più comune di enfisema polmonare.

Più del 3% di individui con una diagnosi di enfisema ha bassi livelli di A1AT (30-40% del normale).

Solo un 6% di individui con carenza di A1AT sono stati probabilmente identificati.





# Cytosol

## ER

Ribosome

Glucosidase

I and II

Serum  
deficiency

EXIT

Ubiquitin

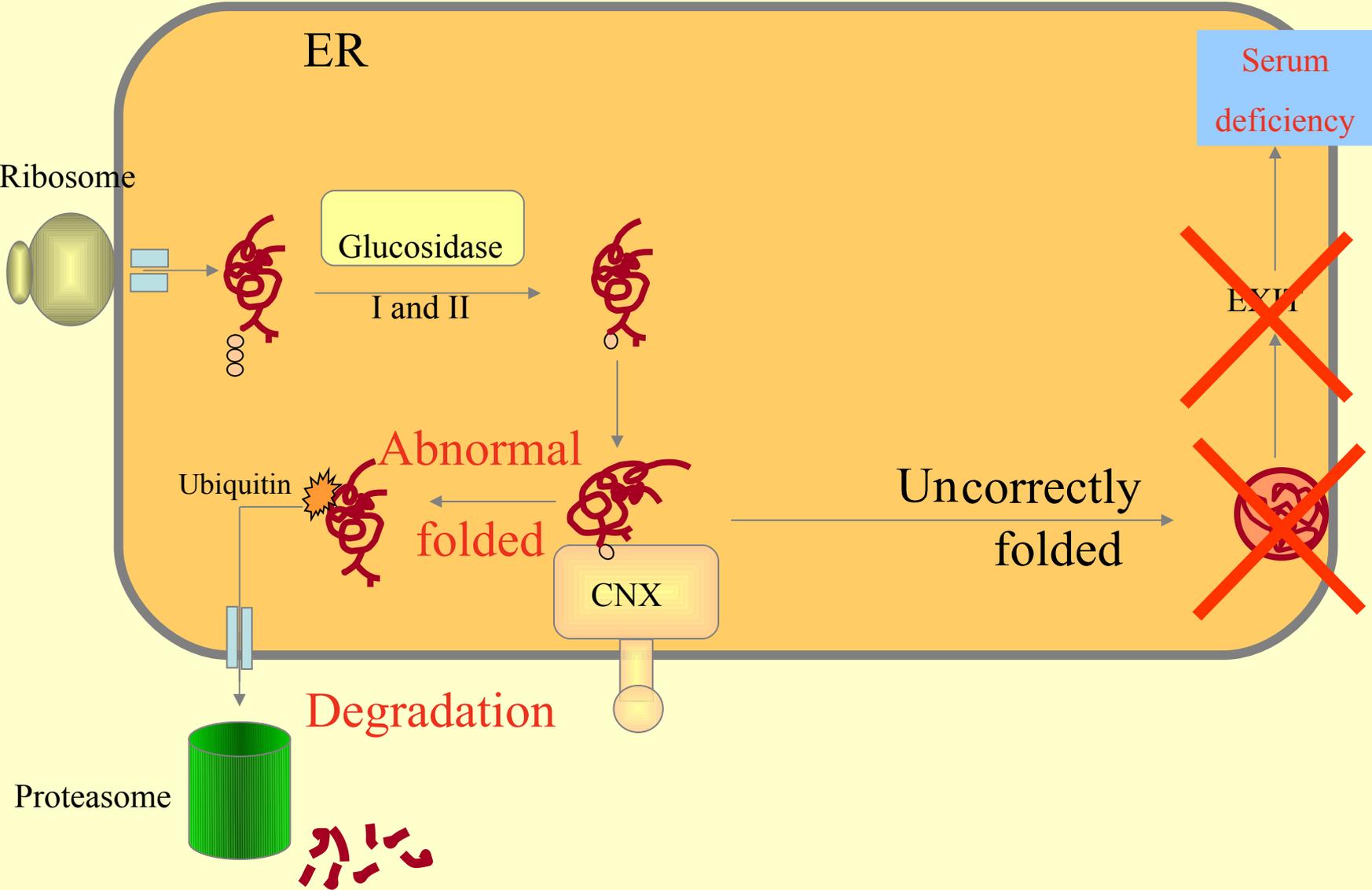
Abnormal  
folded

Uncorrectly  
folded

CNX

Degradation

Proteasome



# Cytosol

## ER

Ribosome

Glucosidase

I and II

Polymerization

Abnormal  
folded

Uncorectly  
folded

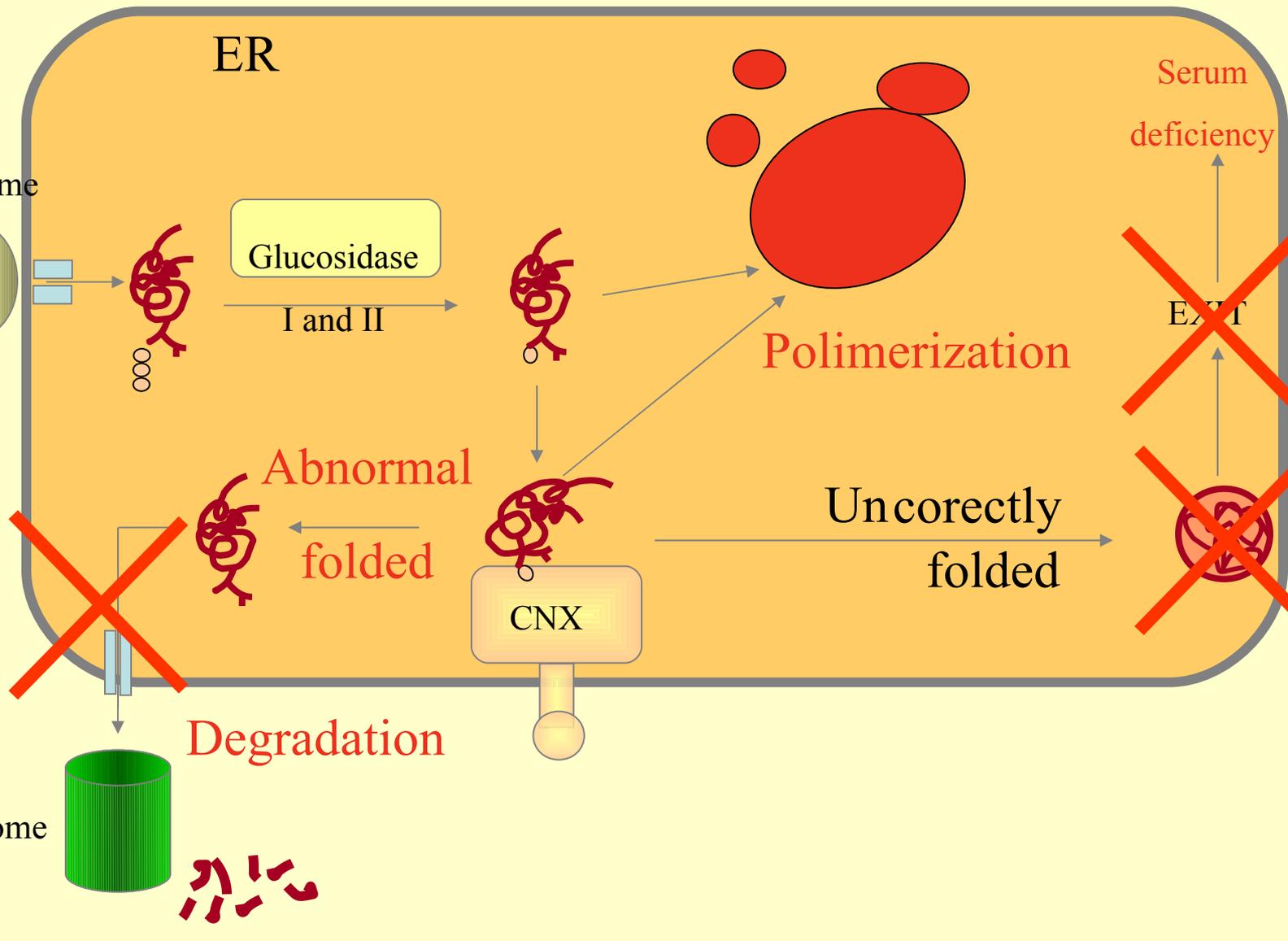
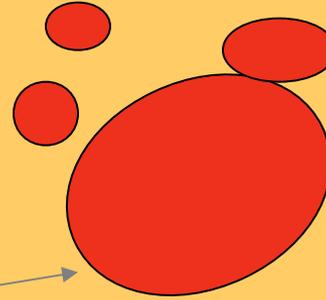
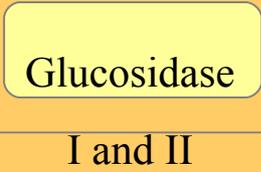
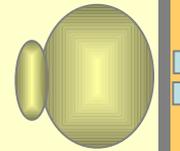
Serum  
deficiency

~~EXIT~~

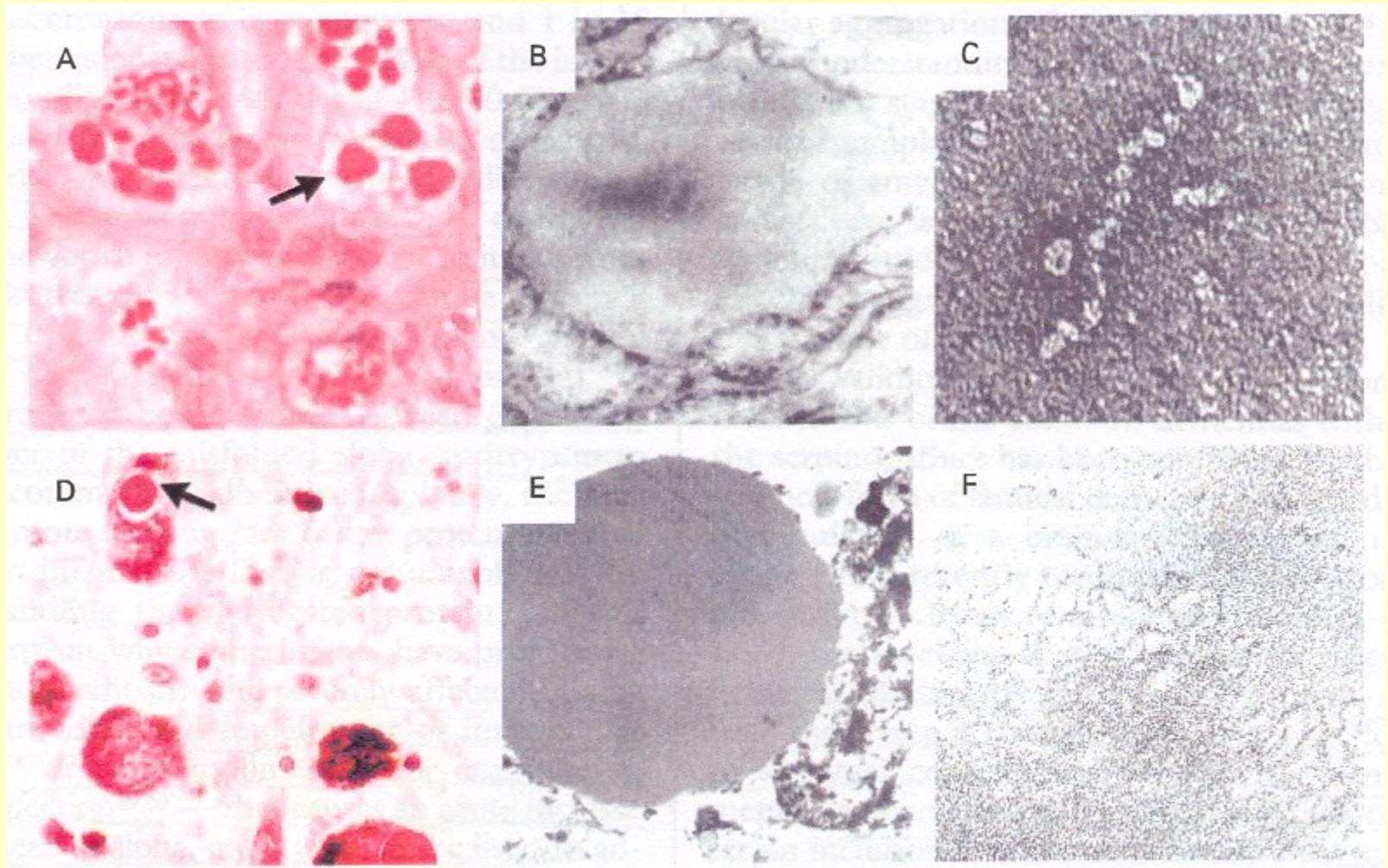
~~Degradation~~

CNX

Proteasome



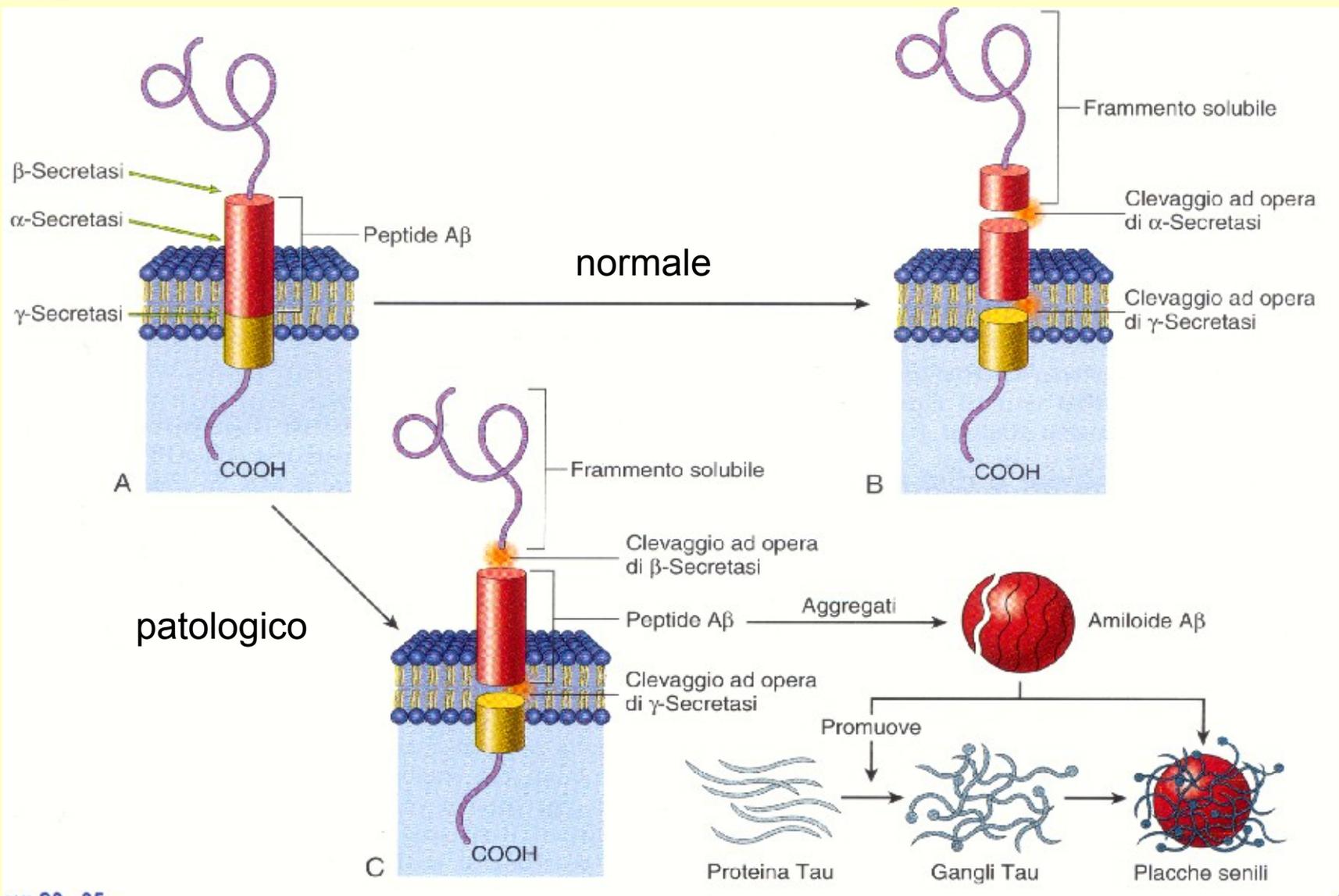
# A1AT deficiency



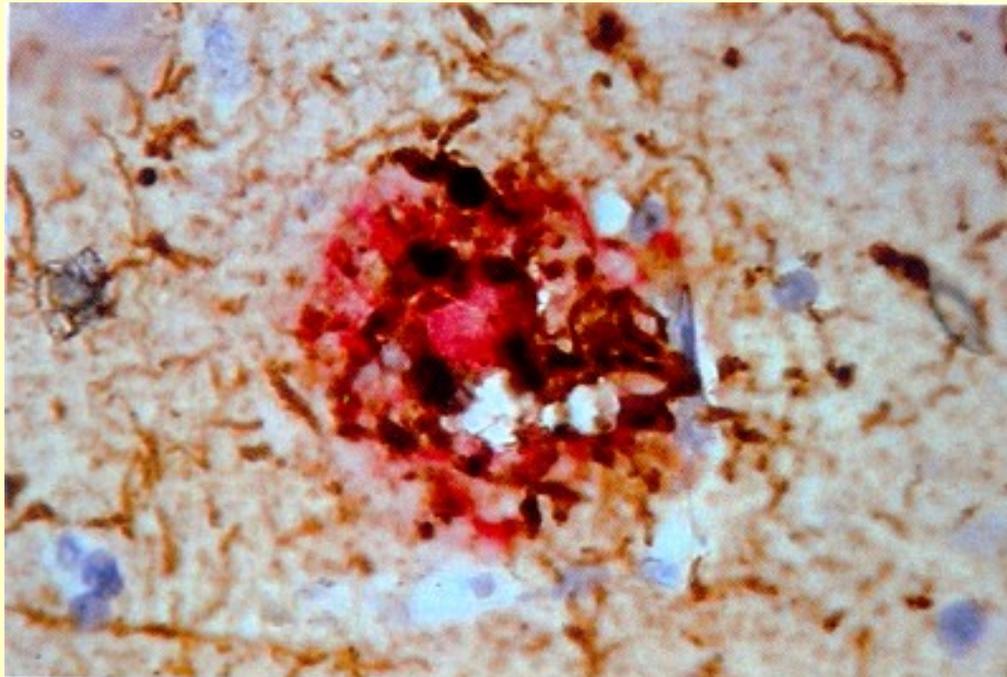
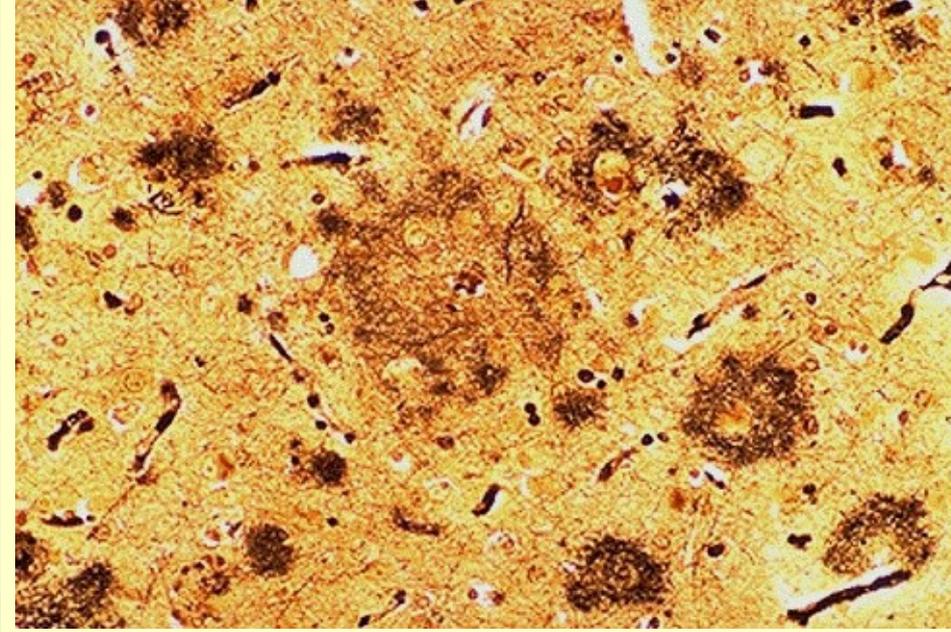
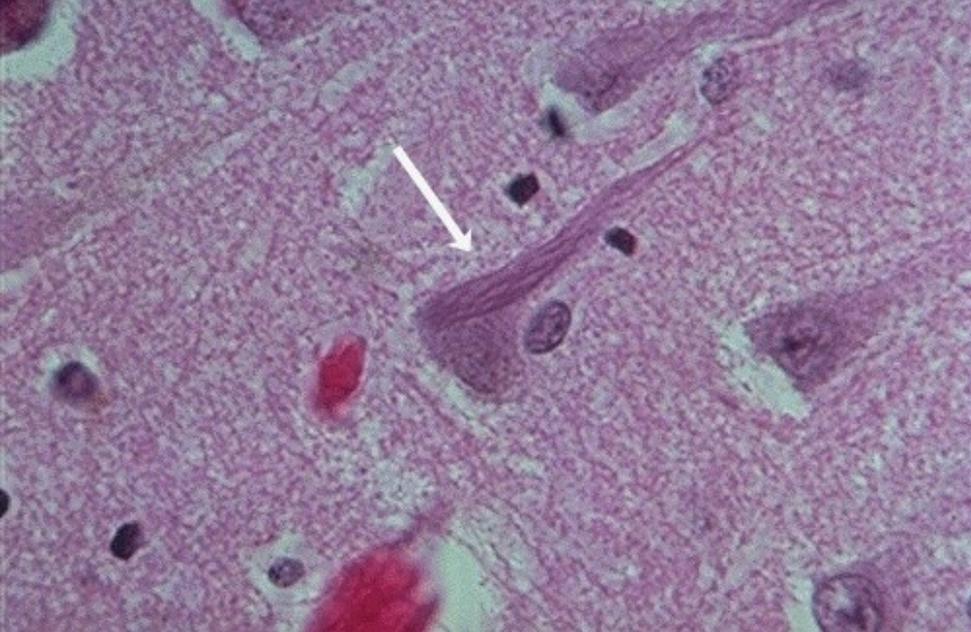
Neuroserpin encephalopathy

Syndrome	$\beta$ -Linked Protein and Inclusion		
Familial encephalopathy with neuroserpin inclusion bodies, progressive myoclonic epilepsy, atypical myoclonic disease	Neuroserpin		Collins body
Familial Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, Lewy-body variant of Alzheimer's disease	$\alpha$ -Synuclein		Lewy body
Creutzfeldt-Jakob disease, bovine spongiform encephalopathy, variant Creutzfeldt-Jakob disease, Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease, fatal familial insomnia, kuru	Prion protein		Variant Creutzfeldt-Jakob disease amyloid
Alzheimer's disease, Down's syndrome, familial Alzheimer's disease	$\beta$ -Amyloid peptide		$\beta$ -Amyloid plaque
Frontotemporal dementia (Pick's disease)	Tau protein		Pick body
Huntington's disease, dentatorubral-pallidoluysian atrophy (Haw-River syndrome), spinocerebellar ataxia types 1, 2, and 3 (Machado-Joseph disease)	Glutamine repeats (huntingtin)		Huntingtin inclusion

# Alzheimer



Schema patogenetico proposto per la malattia di Alzheimer: A, struttura della proteina precursore dell'amiloide (APP). B, Via proteolitica con produzione di frammenti solubili non patogeni di APP. C, Altra modalit  di clivaggio con formazione di peptidi  $A\beta$  che si aggregano a formare amiloide che facilita la formazione di grovigli di proteina tau iperfosforilata. L'amiloide e le proteine tau anomale formano le placche senili



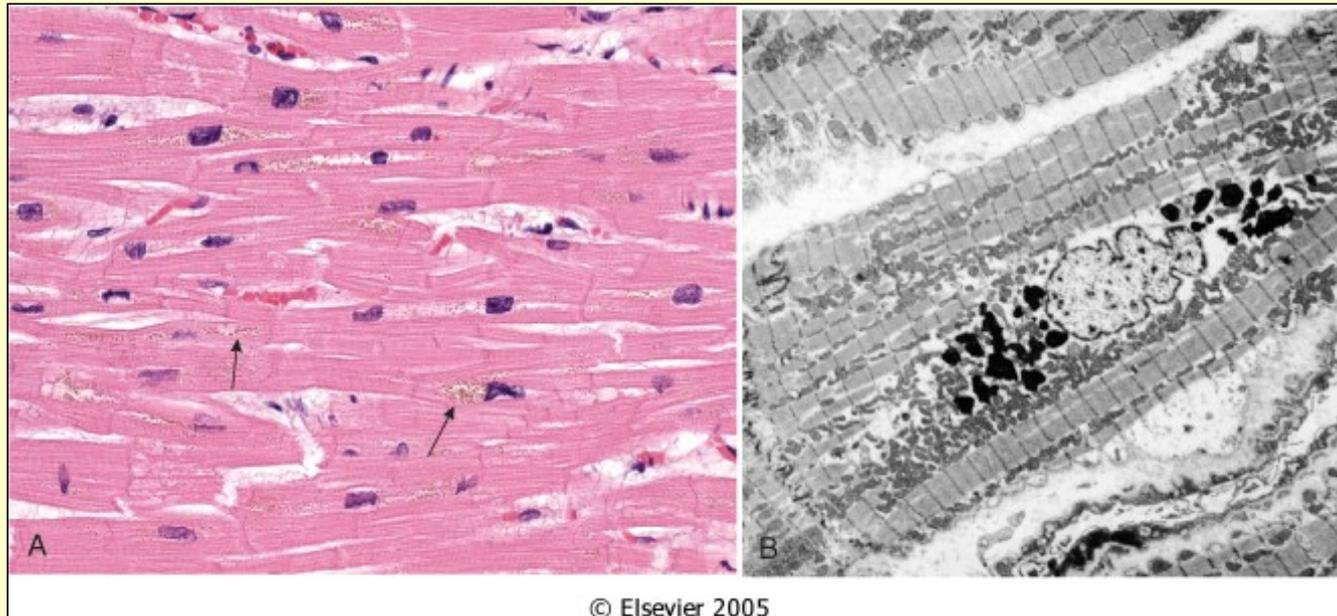
Placca senile. La struttura della placca appare marcata con metodo immunocistochemico in rosso per la  $\beta$  - amiloide ed in marrone per la proteina tau

# Pigmenti.

I pigmenti sono sostanze colorate che possono essere di origine esogena o endogena. Il pigmento esogeno più comune è il carbone. Macrofagi e linfonodi.

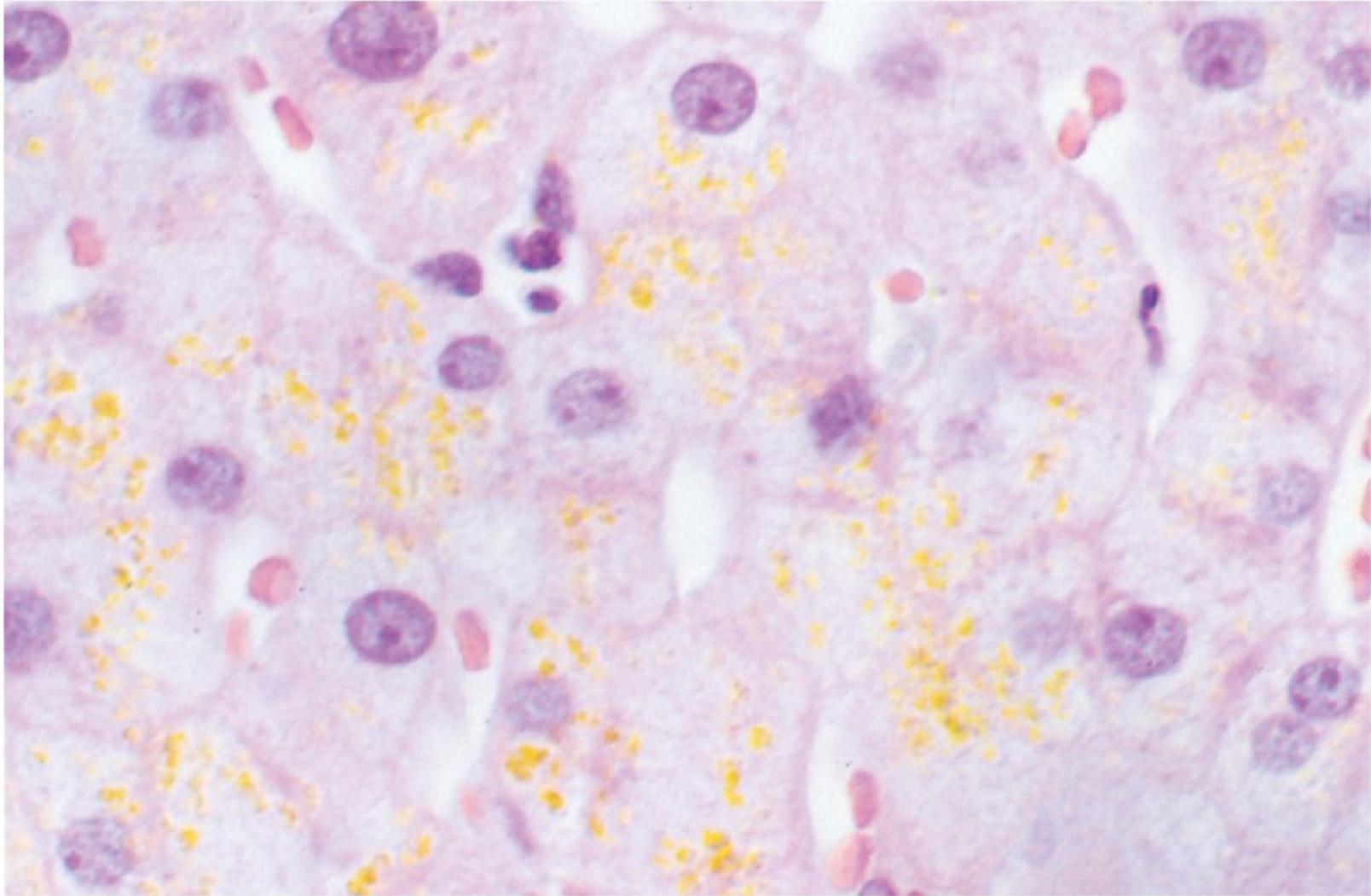
I pigmenti endogeni comprendono:

la lipofuscina, o “pigmento di usura” si può ritrovare in diversi organi (cuore, fegato e cervello) come conseguenza dell’invecchiamento e dell’atrofia. Non è dannosa per la cellula ma è un importante indicatore di danno da radicali liberi



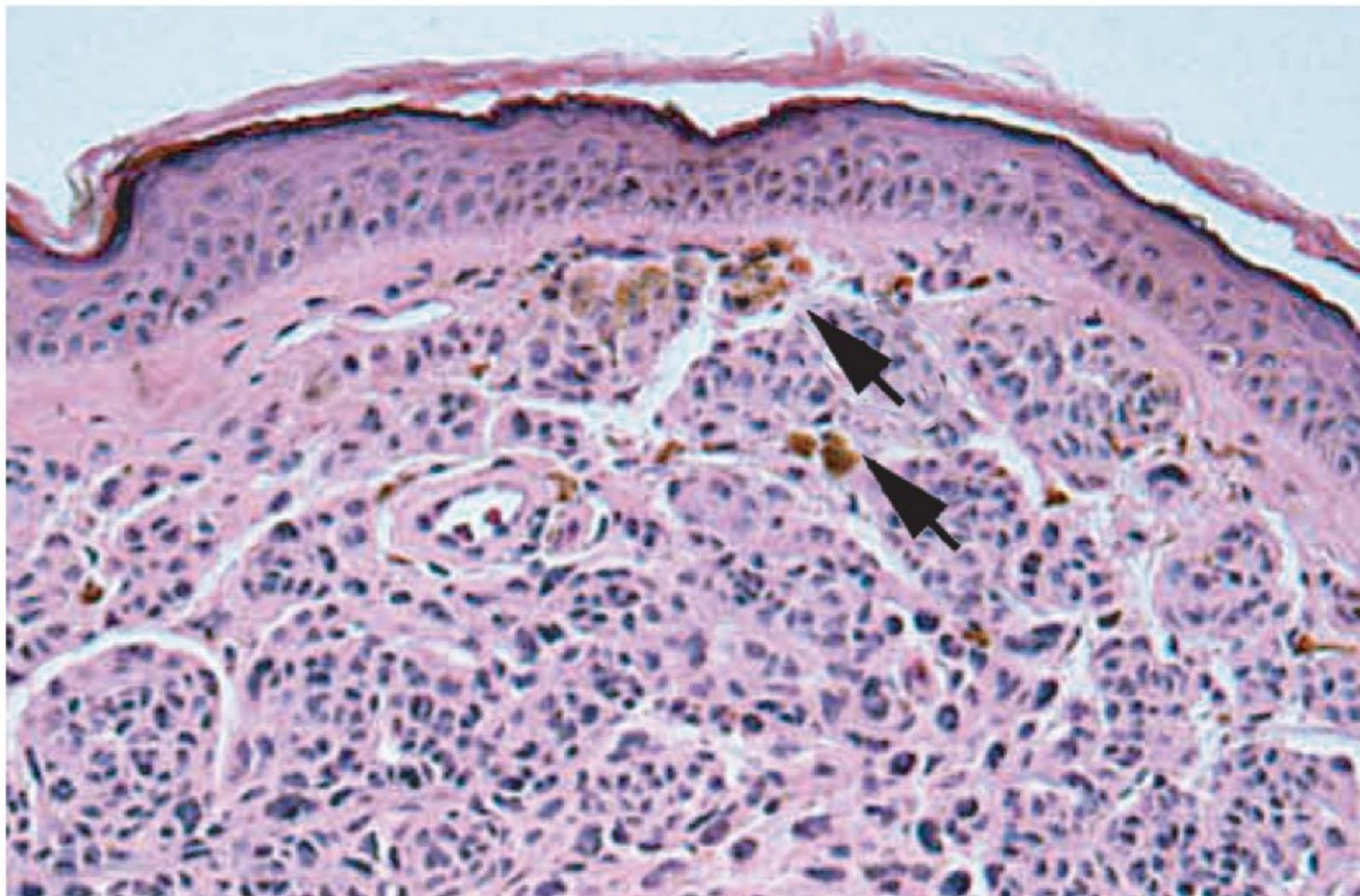
la melanina: prodotta dai melanociti (cellule specializzate dell’epidermide che formano uno schermo protettivo contro le radiazioni) tramite la tirosinasi che catalizza l’ossidazione della tirosina in diidrossifenilalanina. La melanina si può ritrovare nei cheratinociti (lentigini) o nei macrofagi.

Lipofuscina nei lisosomi. Uomo di 80 anni



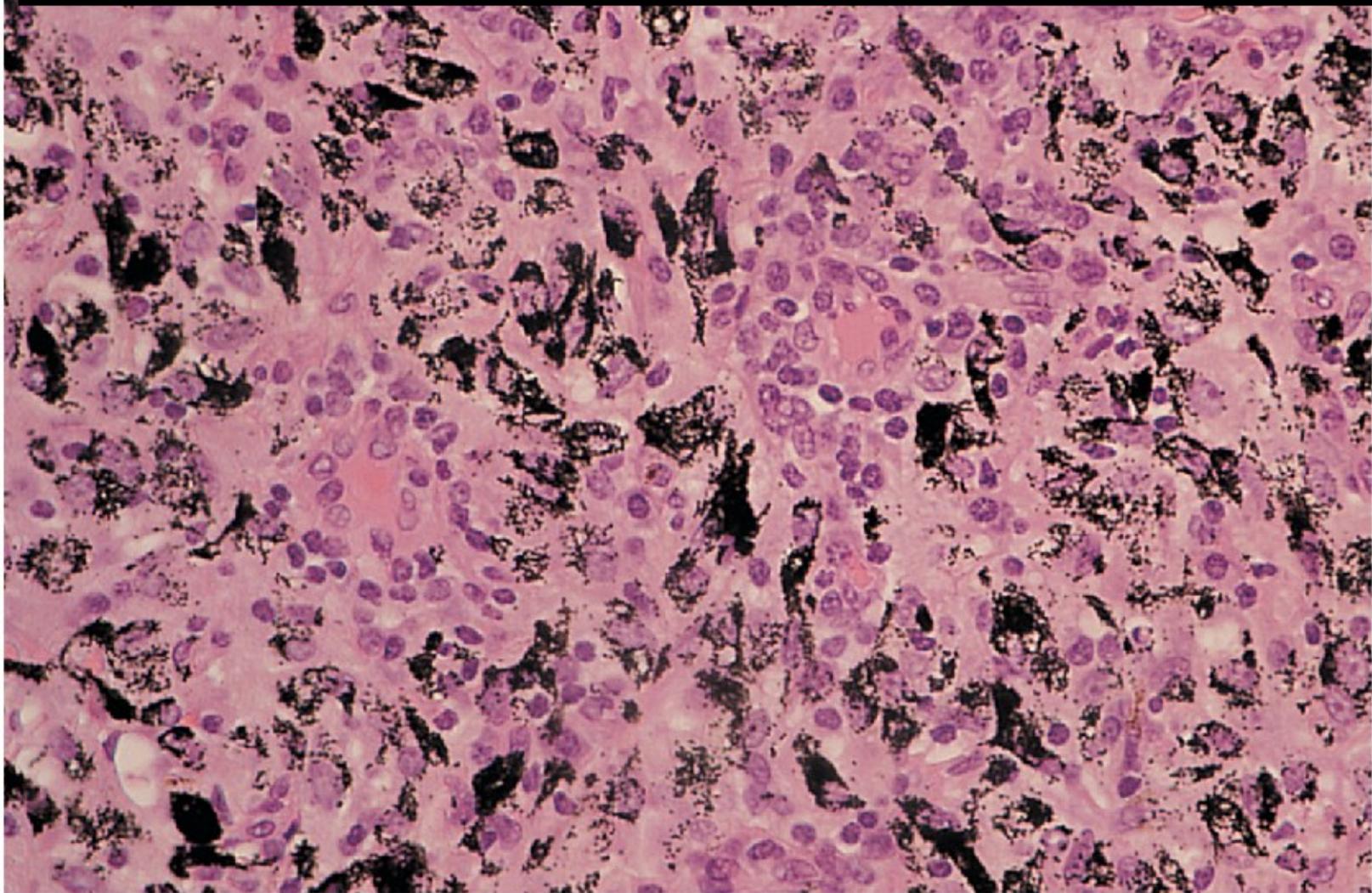
D

## Accumulo di melanina in un nevo intradermico



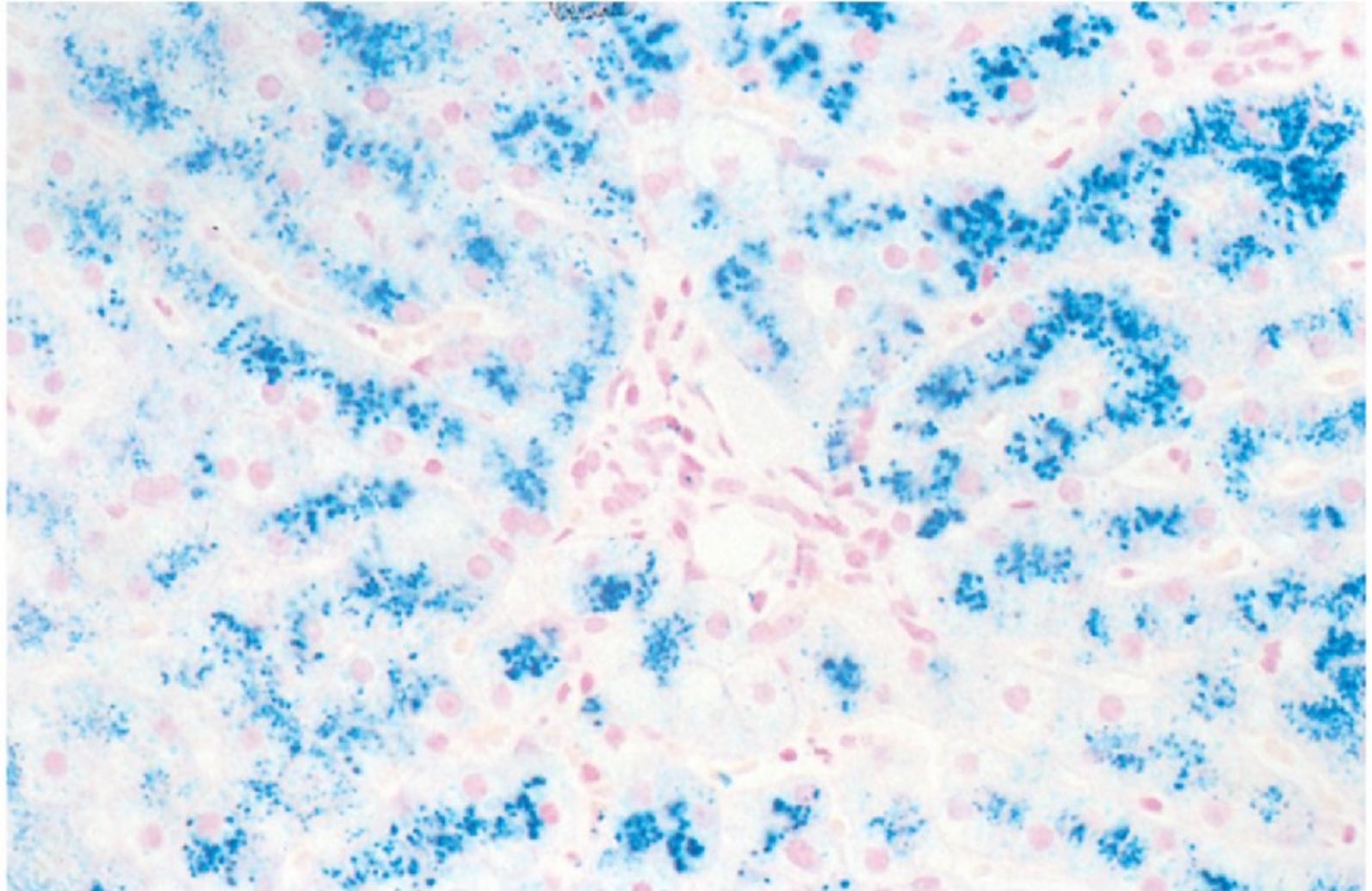
E

Accumulo di pigmento di carbone. Lifonodo mediastinico di drenaggio polmonare



F

# Accumulo di ferro nel fegato. Emocromatosi.

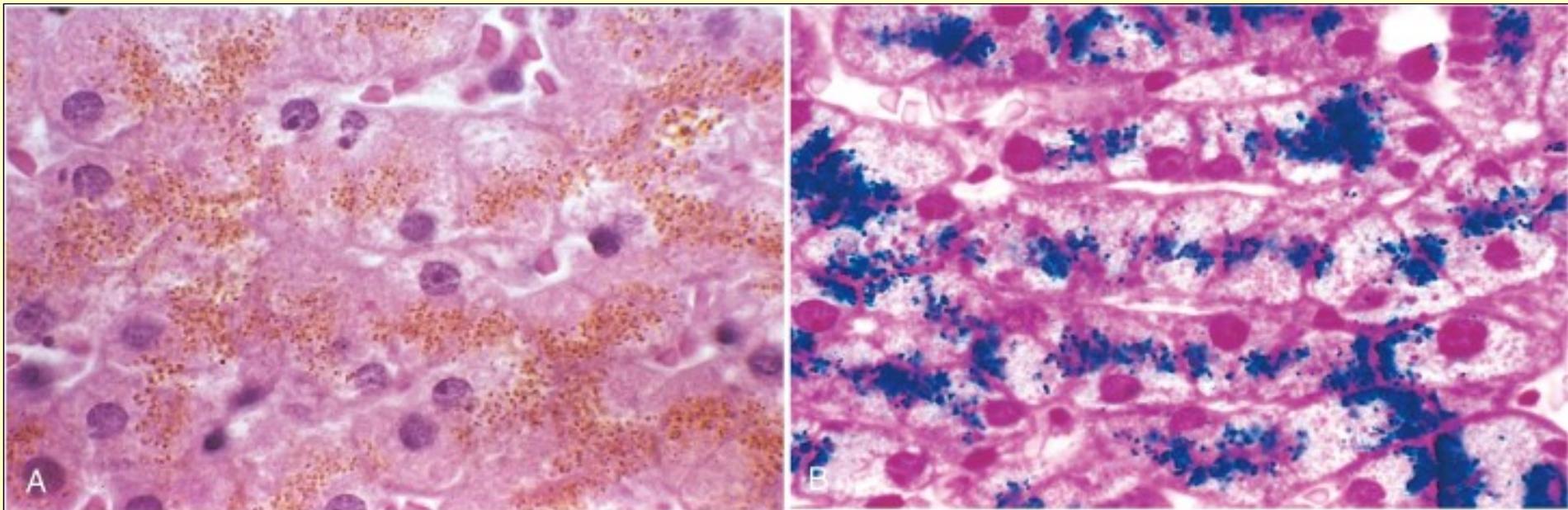


G

## Emosiderina e ferro

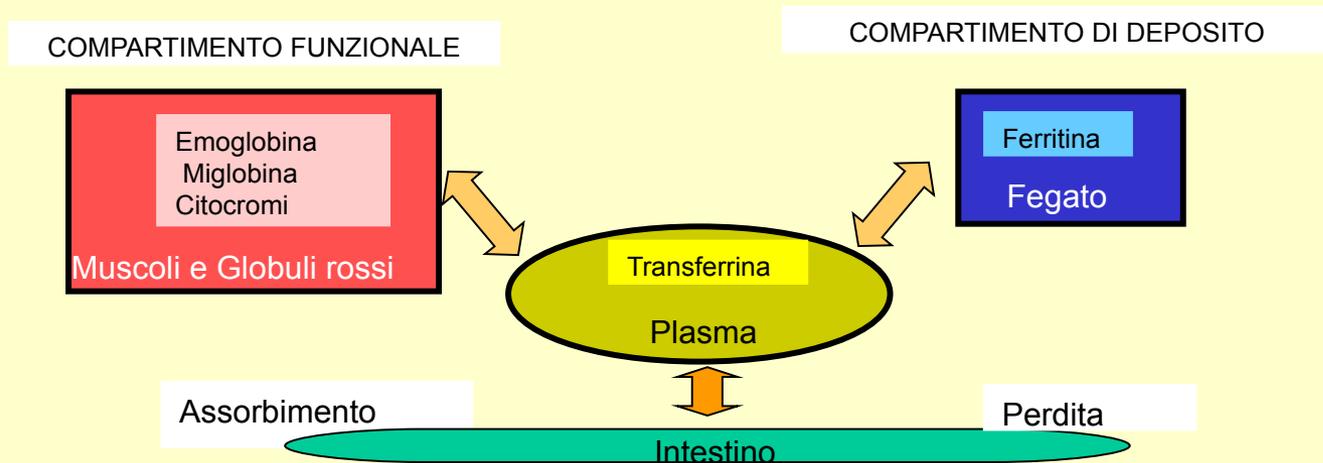
E' un pigmento derivato dall'emoglobina, si accumula nei tessuti quando è presente un eccesso di ferro, è composta da grossi aggregati di micelle di ferritina (proteina che si lega al ferro all'interno della cellula).

Il ferro può essere evidenziato dalla colorazione con il blu di prussia (Perls)



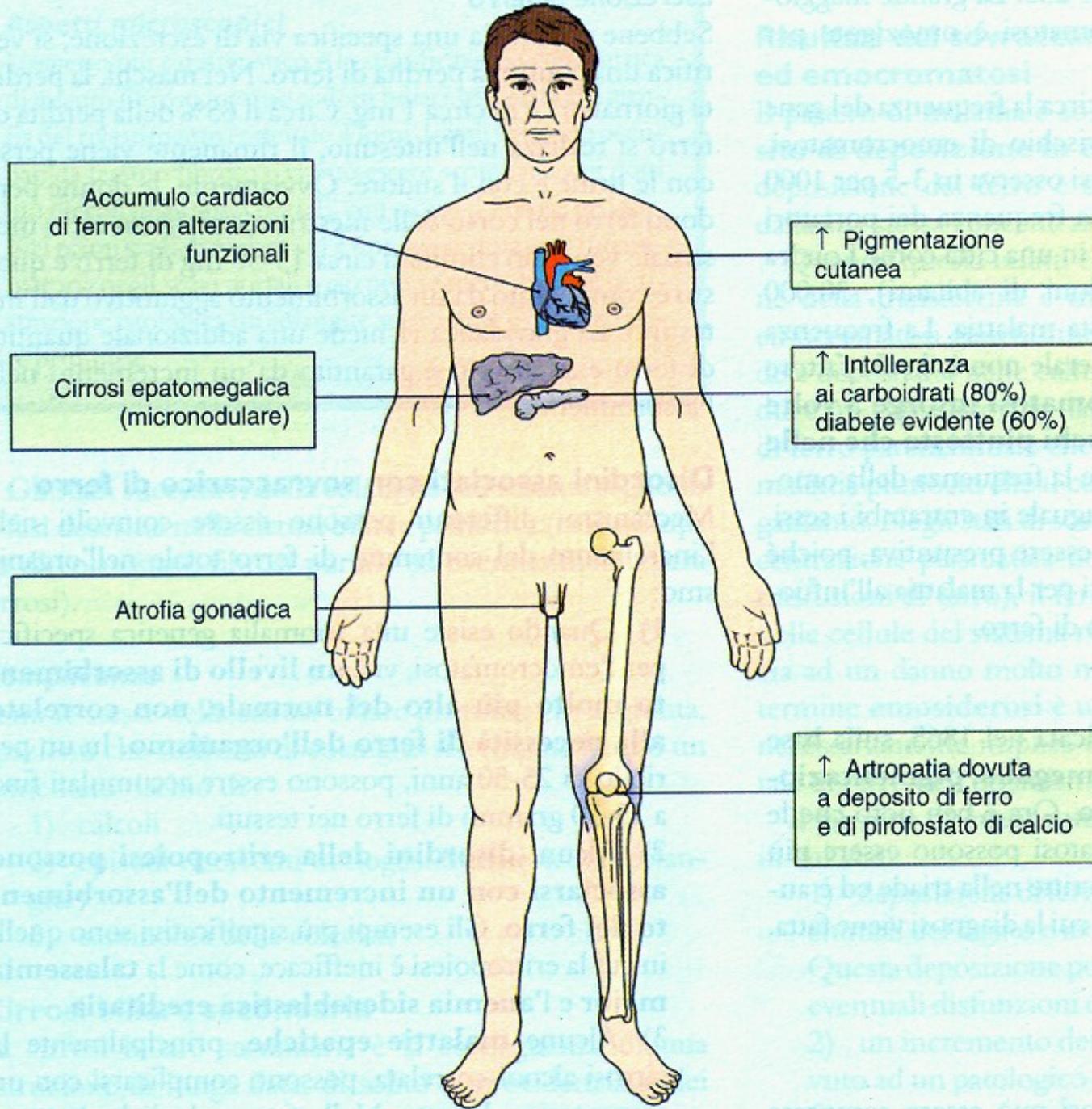
# EMOCROMATOSI

- Disordine ereditario “recessivo” del metabolismo del ferro.
- Aumentato assorbimento del ferro nell’intestino tenue
- Progressivo accumulo di ferro nelle cellule parenchimali



Distribuzione del ferro nei diversi distretti dell'organismo

•E' una malattia ereditaria frequente. Purtroppo essa è tuttora poco considerata e spesso scoperta casualmente nel corso di esami periodici od in conseguenza della comparsa di una delle sue complicanze.



Il fegato è l'organo principalmente coinvolto nelle malattie da sovraccarico di ferro, ma altri tessuti possono essere danneggiati, come il pancreas, il cuore, le ghiandole endocrine e le articolazioni. Cirrosi epatica, diabete, iper ed ipotiroidismo, impotenza nell'uomo, alterazioni mestruali nella donna e sterilità in entrambi, scompenso cardiaco e aritmie, artropatie e osteoporosi.

# Heterozygosity for a Hereditary Hemochromatosis Gene Is Associated With Cardiovascular Death in Women

*Circulation.* 1999;100:1268-1273

