NECROSI

Tipologie

- **Necrosi COAGULATIVA**
  - Sia le proteine strutturali che gli enzimi sono denaturati (sono comunque presenti)
    - *(-> eosinofilia del citoplasma)*
  - Conservazione dell'architettura del tessuto necrotico
    - *(come se le proteine "coagulassero")*
  - *ESEMPIO:*
    in caso di infarto miocardico acuto (IMA), si osserva un alone di iperemia (causato da vasodilatazione locale)
- **Necrosi COLLIQUATIVA**
  - **Liquefazione** del tessuto
    - (il tessuto viene digerito -> consistenza liquido-viscosa)
  - Tipico di:
    - Infezioni batteriche da stafilococco;
    - Ictus (necrosi ischemica cerebrale).
- **Necrosi CASEOSA**
  - Accumulo di **detriti amorfi** in un'area di necrosi
    - *Tessuto simile a "formaggio molle"*
  - Perdita dell'architettura tisutale
  - Tipico di alcune infezioni micotiche e della **TBC**
    - **TUBERCOLOMA:**
      granuloma tubercolare con al centro una regione gialla caseosa necrotica, circoscritta da macrofagi e da una capsula fibrosa di collagene
- **STEATONECROSI**
  - **Lipasi** attaccano i trigliceridi -> liberazione di acidi grassi
    - Gli acidi grassi legano il calcio -> saponificazione
      - *(istologicamente, si osservano puntini bianchi simili a gesso)*
  - Interessa tessuto adiposo: sottocutaneo, del cavo addominale, della mammella
  - Può conseguire a pancreatiti
- **Necrosi GANGRENOSA**
  - Gangrena **secca**
    - Prevale la necrosi coagulativa;
      NO sovrapposizione di infezione batterica
  - Gangrena **umida**
    - Prevale la necrosi colliquativa;
      c'è sovrapposizione di infezione batterica
      - (complicanza infettiva della necrosi secca)
  - Gangrena **gassosa**
    - Colonizzazione da parte di batteri anaerobi (es: Clostridi)
      - Produzione di gas
  - Interessa prevalentemente l'arto inferiore in caso di ischemia
- **Necrosi FIBRINOIDE**
  - Nel corso di reazioni immuni che interessano i vasi
    - Deposizione di **immunocomplessi** (Ag + Ab) nella parete dei vasi
      - *(istologicamente, si osserva materiale rosaceo rigido che restringe il lume del vaso)*

Eventi necrotici

- **Danno mitocondriale**
  - (in assenza di ossigeno, il mitocondrio forma un canale ad alta conduttanza che altera il potenziale della membrana mitocondriale)
- Riduzione della sintesi di ATP
  - Questo causa:
    - aumento del volume cellulare;
    - glicolisi anaerobia (-> accumulo piruvato e lattato -> diminuzione pH intracellulare);
    - deficit sintesi proteica
- Aumentata produzione di ROS (-> danni alle macromolecole)
- **Accumulo di Ca intracellulare**
  - Attivazione di:
    - fosfolipasi (-> rottura delle membrane);
    - proteasi (-> degradazione componenti citoscheletro;
    - endonucleasi (-> degradazione DNA)
- *Entrano nell'ambiente cellulare e poi nel sangue molecole usate come **MARCATORI SPECIFICI DI DANNO** dei vari distretti*
  - ***Necrosi miocardica***
    - *Troponina T cardiaca (T)*
    - *Creatin chinasi (CK) isoforma MB*
    - *Mioglobina*
  - ***Necrosi epatica***
    - *AST (alanina transaminasi)*
    - *ALT (aspartica transaminasi)*
  - ***Necrosi muscolo scheletrico***
    - *Creatin chinasi (CK) isoforma MM*
  - ***Necrosi pancreas esocrino***
    - *Amilasi*
- **Attivazione del PROCESSO INFIAMMATORIO**
  - Meccanismo difensivo, attivato da:
    - Rilascio di **DAMPs** (allarmine)
      - Intracellulari
        - HSP
          (es. HSP70)
        - HMGB1
        - Purine
        - Frammenti di DNA
      - Extracellulari
        - Frammenti di molecole della ECM attaccate dalle proteasi lisosomiali
      - Subunità del complesso: **C3a, C5a**

I recettori PRR sono in grado di riconoscere:
- direttamente i patogeni, cioè i PAMPs [Pathogen Associated Molecular Patterns];
- le molecole rilasciate dalle cellule danneggiate, cioè i DAMPs [Damage Associated Molecular Patterns]

- **Macrofagi e neutrofili** hanno sulla loro superficie i recettori PRR, che legano i DAMPs
  - **Recettori PRR:**
    - TLR
      (Toll-Like Receptors)
    - NBL
      (Nod-Like Receptors)
    - CLR
      (C Lecitin Receptors)
    - RLR
      (Rig-Like Receptors)
    - Recettori RAGE
  - Attivandosi, le cellule dell'immunità innata rilasciano citochine pro-infiammatorie (IL-1, TNF)
    - Quadro di infiammazione sterile ("sterile" perchè non è causata da microorganismi)
  - **Attivazione di NFKB** (fattore trascrizionale della risposta infiammatoria)

CONFRONTO

- NECROSI vs **APOPTOSI**
  - NECROSI
    - Interessa migliaia di cellule contemporaneamente
    - Rottura nella membrana plasmatica
    - Infiammazione sterile (non causata da microorganismi)
    - Avviene per un'insufficienza energetica
    - Istologicamente, rimane l'impronta di una necrosi
  - APOPTOSI
    - Interessa la singola cellula
    - Non si rompe la membrana plasmatica ma si ha la formazione di corpi apoptotici
    - No infiammazione
    - Richiede energia per poter avvenire
    - Istologicamente, non rimane l'impronta dell'avvenuta morte della cellula
- NECROSI vs **AUTOLISI**
  - NECROSI
    - Netta demarcazione fra tessuto sano e tessuto necrotico
    - Generalmente la causa è circolatoria (ipossia)
    - Presenza di infiltrato leucocitario (infiammazione)
  - AUTOLISI
    - Non c'è una netta demarcazione fra tessuto sano e tessuto malato, poiché l'intero tessuto va in autolisi
    - Non ci sono alterazioni circolatorie
    - Non c'è infiltrato leucocitario (no infiammazione)
  - Dopo la morte dell'organismo, cellule e tessuti vanno incontro a autolisi

Morte cellulare "DRAMMATICA"

- Corrisponde al **danno irreversibile** della cellula

Danno cellulare

- **Danno REVERSIBILE**
  - **IPOSSIA**
    - *Causata da eccessivi processi infiammatori, radiazioni ionizzanti, sostanze chimiche, ...*
  - **Diminuzione della fosforilazione ossidativa**
    - **Ridotta sinetsi di ATP**
  - **Diminuzione dell'attività della pompa Na/K** -> alterazione della concentrazione ionica
  - **Rigonfiamento idropico**
    - (edema della cellula e degli organelli quali RE, mitocondri, lisisimi; frequente subito dopo un'ischemia o dopo esposizione della cellula a sostanze tossiche)
      - *Aumentata eosinofilia del citoplasma della cellula in colorazione EE*
  - **Degenerazione vacuolare**
    - (presenza di vacuoli chiari intracellulari; tipico dopo ipossia o a causa di alcune tossine, come quelle di alcuni funghi)
      - *Puntini bianchi nel citoplasma della cellula*
- **Danno IRREVERSIBILE**
  - Presenza di estroflessioni disordinate (**blebs**) della membrana plasmatica
  - Nucleo contratto
  - Rottura delle membrane degli organuli
  - **INFIAMMAZIONE** (+ reclutamento cellule infiammatorie)

Danno da RIPERFUSIONE

- (ischemia - > ridotta sintesi di ATP)
- ADP -> AMP -> adenosina -> inosina -> ipoxantina
- Accumulo di ipoxantina nella cellula -> reclutate **calpaine** (proteasi citosoliche)
  - Effetti delle caplaine:
    - Convertono la xantina deidrogenasi (XD - forma D) in **xantina ossidasi** (XO - forma O).
      - XO utilizza ossigeno come ossidante per la produzione di urato
    - Rottura del sarcolemma
    - Disfunzioni mitocondriali
    - Attaccano il canale SERCA (Ca dal citoplasma al RE)
    - Attaccano il canale RYR (Ca dal citoplasma al mitocondrio)
    - (Ca non rientra negli organuli subcellulari -> morte cellulare)
- In caso di riperfusione, XO produce anche **ROS**
  - Per limitare i danni causati da ROS vengono somministrati dei cardioprotettori
- Durante l'ischemia, **accumulo di Ca intracellulare**
  - Ulteriore aumento del Ca citosolico, poiché:
    - Danneggiate le membrane del reticolo sarcoplasmatico
    - Alterato il funzionamento della pompa Na/K
    - Viene ripristinata la DDP della membrana
  - L'accumulo di Ca comporta:
    - Difficoltà nella respirazione cellulare (mitocondri)
    - Ritardo nel recupero delle funzioni cellulari
    - Alterazioni della funzione endoteliale (aumento dell'espressione endoteliale di P-selectina)
    - Legame fra proteine del complemento e Ig che si erano accumulate nel tessuto ischemico
- La cellula ha subito un danno per effetto di XO e dell'accumulo di Ca -> **reazione infiammatoria**

Caratteristiche MORFOLOGICHE della cellula necrotica

- Aumentata eosinofilia del citoplasma (in EE)
- Presenza di precipitati fosfolipidici che formano delle inclusioni cellulari (**figure mieliniche**)
- Alterazione delle **membrane** degli organuli e della membrana plasmatica (in generale, edema)
- Alterazioni del **nucleo**
  - **Picnosi**
    - Restringimento del nucleo (-> condensazione della cromatina -> aumentata basofilia)
  - **Carioressi**
    - Frammentazione del nucleo
  - **Cariolisi**
    - Scomparsa del nucleo (cromatina dissolta dalle nucleasi) -> frammenti di DNA di grandezza variabile
  - In elettroforesi, striscia continua (NO bandeggi)
- Non tutte le cellule necrotizzano allo stesso modo e nelle stesse tempistiche (diversa sensibilità agli agenti patologici)

Presented with xmind