

Altre cause di danno letale

SOSTANZE TOSSICHE

Direttamente citotossiche (metalli pesanti)

Indirettamente citotossiche

CCl_4 ---radicali liberi

Acetaminofene e bromobenzene

Patogenesi: radicali ossigeno, covalent binding,
deplezione glutathione

RADIAZIONI IONIZZANTI

VIRUS

www.fisiokinesiterapia.biz

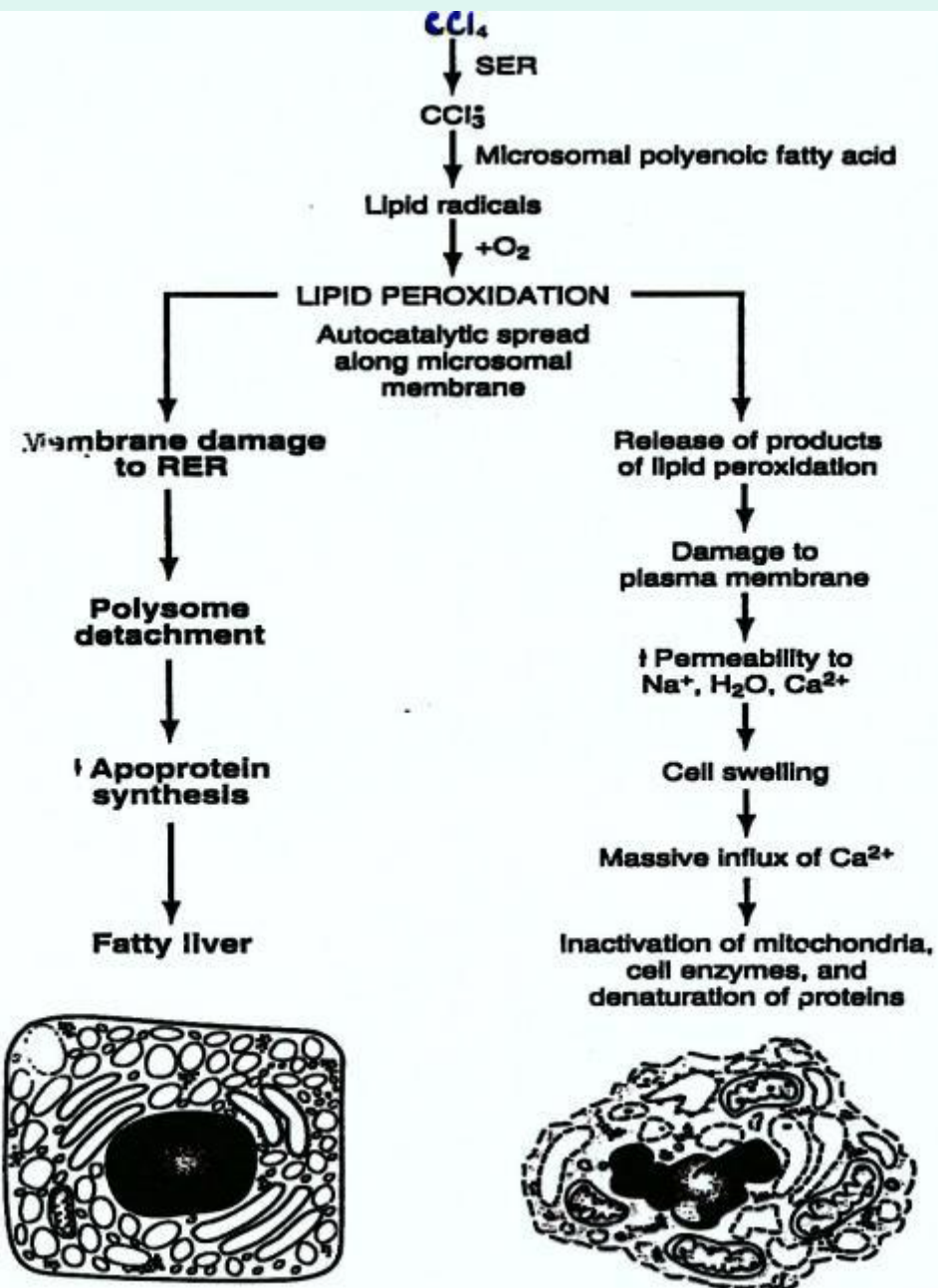


Figure 1-11

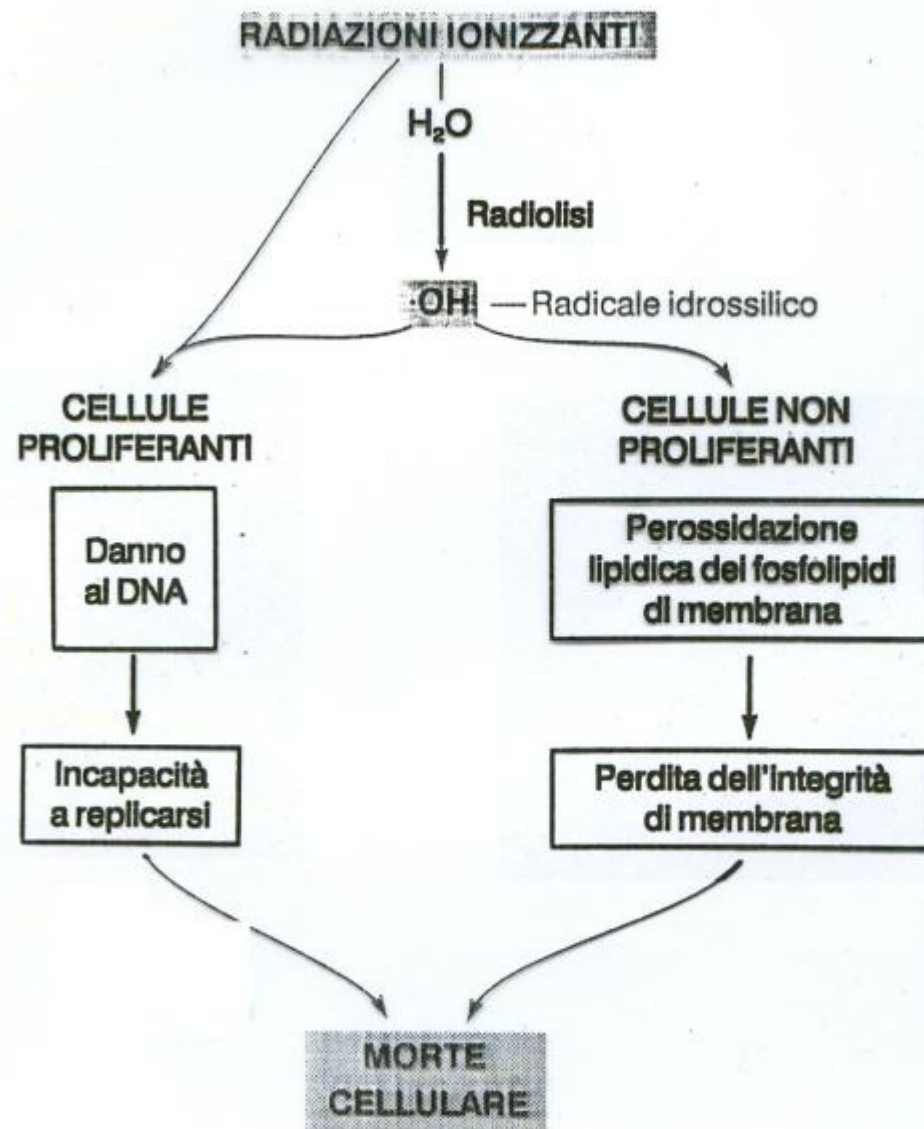


Figura 1-25. Possibili meccanismi di danno cellulare da radiazioni ionizzanti.

Radiazioni ionizzanti

CATENA DI EVENTI CHE PORTA ALLE LESIONI DA RAGGI

1) INTERAZIONE
INIZIALE

2) DANNO CHIMICO

3) DANNO
BIOMOLECOLARE

4) DANNO
BIOLOGICO

IONIZZAZIONI,
ECCITAZIONI
(da 10^{-17} a
 10^{-15} secondi)

RADICALI LIBERI,
MOLECOLE ECCITATE
(da 10^{-14} a
 10^{-3} secondi)

PROTEINE,
ACIDI NUCLEICI ecc.
(da secondi a
ore)

MORTE CELLULARE,
MORTE ANIMALE ecc.
(da ore a
decenni)

ESEMPI DI DANNO RADIOBIOLOGICO NEI MAMMIFERI

LIVELLO DI ORGANIZZAZIONE BIOLOGICA

PRINCIPALI EFFETTI DELLE RADIAZIONI

Molecolare

DANNO A MACROMOLECOLE (ENZIMI, RNA, DNA ecc.)
E INTERFERENZA CON I PROCESSI METABOLICI

Subcellulare

DANNI ALLE MEMBRANE CELLULARI, AI NUCLEI, AI
CROMOSOMI, AI MITOCONDRI, AI LISOSOMI

Cellulare

INIBIZIONE DELLA DIVISIONE CELLULARE; MORTE DELLA
CELLULA; TRASFORMAZIONE MALIGNA

Tessuto; organo

COMPROMISSIONE DI ALCUNI SISTEMI (SNC,
MIDOLLO OSSEO E INTESTINO) CHE PUO' CONDURRE
ALLA MORTE; INDUZIONE DI NEOPLASIA

Animale intero

MORTE; ACCORCIAMENTO DELLA DURATA DELLA VITA

Popolazioni di
animali

CAMBIAIMENTI DELLE CARATTERISTICHE GENETICHE
DOVUTI A MUTAZIONI GENICHE E CROMOSOMICHE
IN INDIVIDUI SINGOLI DELLA SPECIE

Effetti delle RI a livello cellulare

Poiché la cellula è assimilabile ad una soluzione acquosa, gli effetti che si producono sono conseguenti a:

- azione **diretta** sulle molecole del soluto;
- azione **indiretta** conseguente all'interazione dei prodotti derivati dalla radiolisi dell'acqua con le molecole del soluto.

I radicali liberi (complessi ad alta reattività) che si formano hanno vita breve (10-5 secondi) e per lo squilibrio elettronico nella loro struttura sono causa di lesioni a carico delle membrane cellulari (rilascio enzimi, alterazioni della permeabilità) e degli "organuli" citoplasmatici (mitocondri, ribosomi). I radicali liberi interagiscono con le molecole della cellula finchè non riacquistano una configurazione elettronica stabile.

Le lesioni cellulari da RI sono distribuite casualmente all'interno della cellula, quelle biologicamente importanti sono localizzate principalmente nel nucleo dove possono essere colpite molecole indispensabili per la sopravvivenza (acidi nucleici).

Le cellule in mitosi sono molto radiosensibili!

Nell'esposizione a RI si possono identificare due tipi di effetti:

DETERMINISTICI (dose-dipendenti)

Si manifestano solo se viene superato un determinato valore di dose assorbita.

La gravità delle manifestazioni cliniche è proporzionale alla dose assorbita: relazione dose-effetto (all'aumentare della dose assorbita aumenta la gravità degli effetti)

STOCASTICI (dose-indipendenti)

Per manifestarsi non richiedono il superamento di un valore soglia di dose assorbita.

Sono rappresentati da leucemie e tumori solidi.

Sono a carattere probabilistico

La gravità degli effetti non è proporzionale alla dose in quanto sono manifestazioni del tipo si/no (tutto o niente)

Gli effetti dell'esposizione a RI sono anche classificabili sulla base della generazione dove si manifestano:

EFFETTI SOMATICI

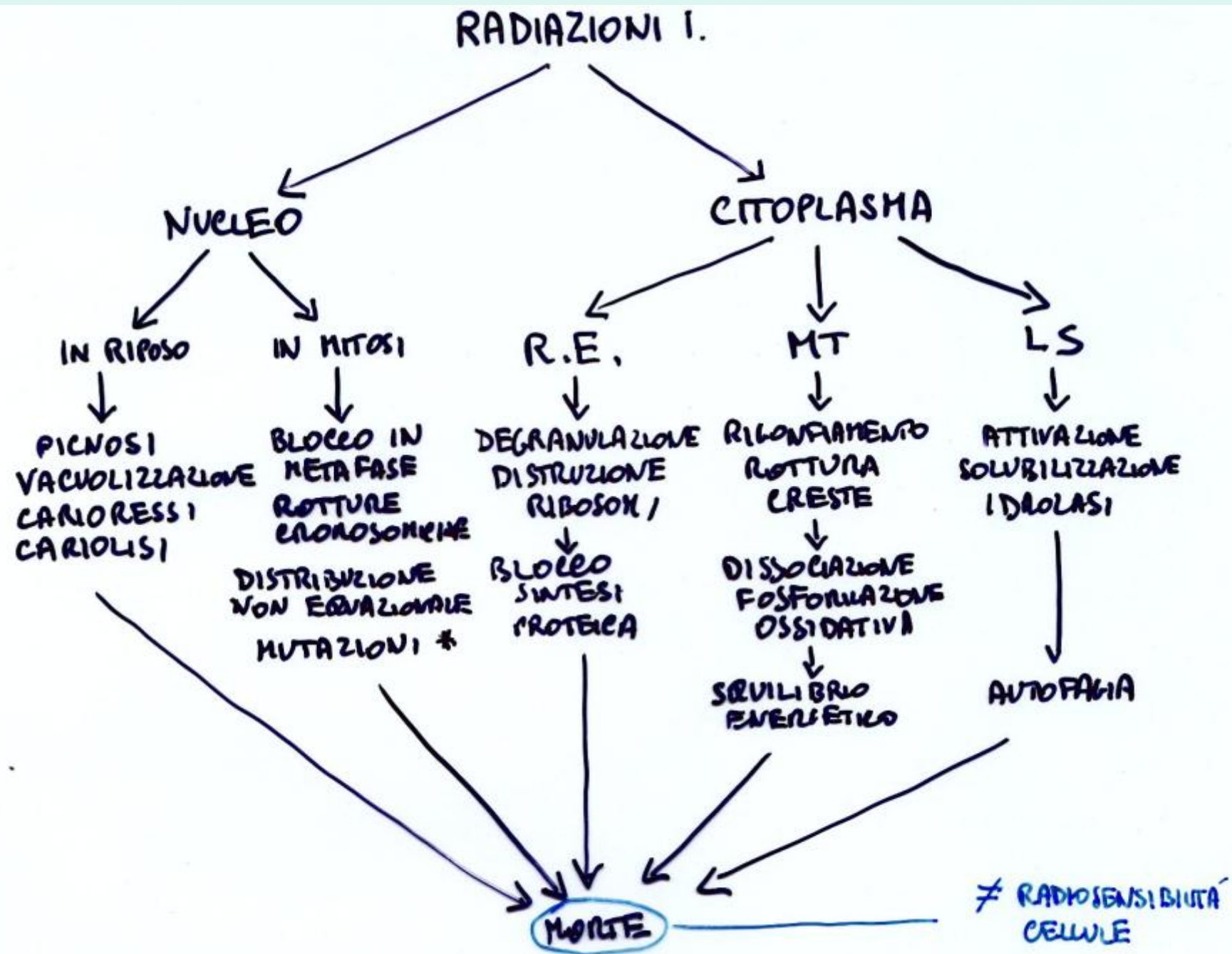
Sono gli effetti che interessano i soli individui irradiati e quindi le loro manifestazioni si limitano alla generazione colpita. Possono essere stocastici e non stocastici.

EFFETTI GENETICI

Sono gli effetti che si manifestano nella progenie e sono solo stocastici. Sono rappresentati dalle aberrazioni cromosomiche e dalle mutazioni genetiche.

EFFETTI TERATOGENI

Si manifestano sul prodotto del concepimento degli individui irradiati e possono essere non stocastici e stocastici in relazione al momento della gravidanza in cui è avvenuta l'irradiazione



CLASSIFICAZIONE DELLA VULNERABILITÀ CELLULARE MEDIA

1) RADIOSENSIBILITÀ < 2500 rad per uccidere o danneggiare gravemente molte cellule (LINFOCITI, LINFOBLASTI, CELLULE MIDOLLARI, EPITELIO INTESTINALE E GASTRICO, C. GERMINATIVE)

2) RADIORISPONSA 2500-5000 rad per uccidere o danneggiare gravemente (EPITELIO CUTI E ANNESSI, ENDOTELIO VASALE, G. SALIVARI, OSSO E CARTILAGINI IN ACCRESCIMENTO, CONGIUNTIVA, CORNEA CRISTALLINO, COLLAGENO E T. ELASTICO)

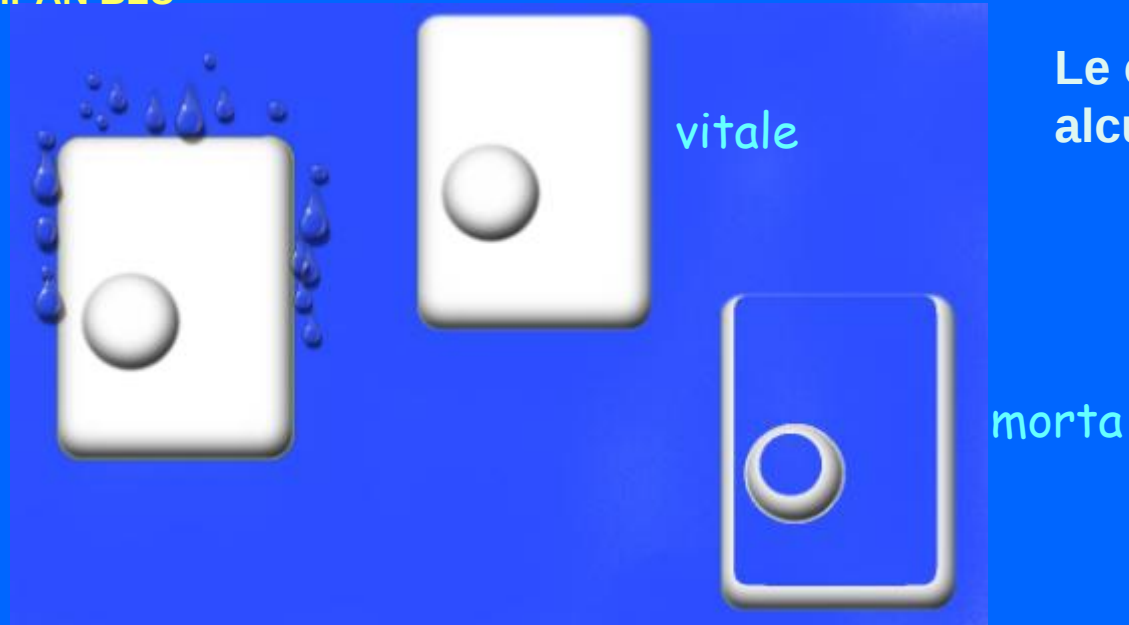
3) RADIORESISTENZA > 5000 rad per uccidere o danneggiare gravemente (RENE, FEGATO, GH. ENDOCRINE, OSSO E CARTILAGINI MATURI, MUSCOLATURA, T. NERVOSO)

LEGGE DI BERGONIE & TRIBONDEAU (1906 / TESTICOLI DI RATTO)

RADIOSENSIBILITÀ $\propto \frac{1}{DIFFER}$ e $\propto$ ATTIVITÀ MITOTICA

Test di vitalità e citotossicità

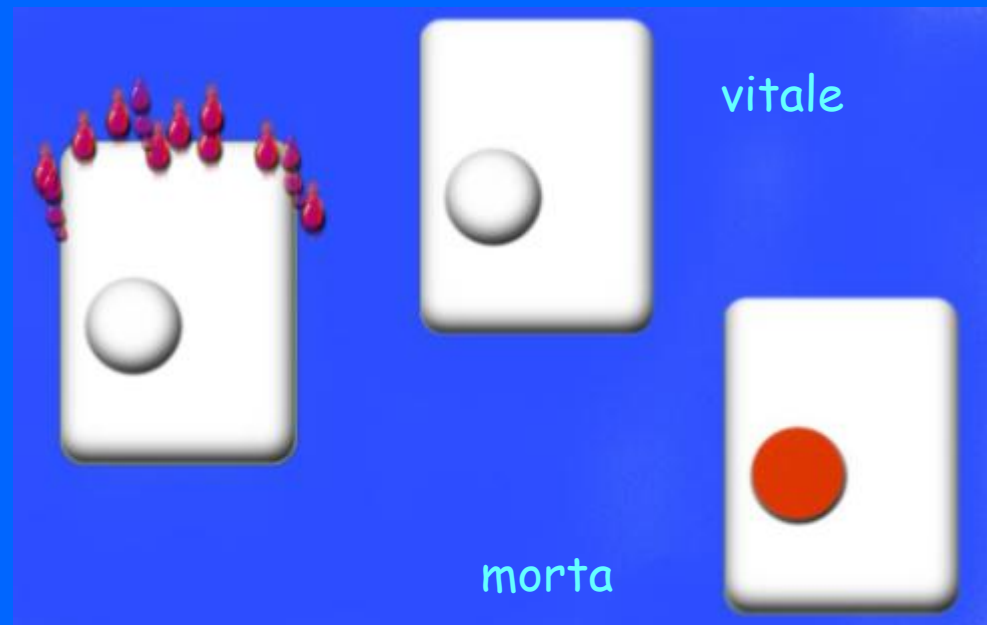
TRIPAN BLU



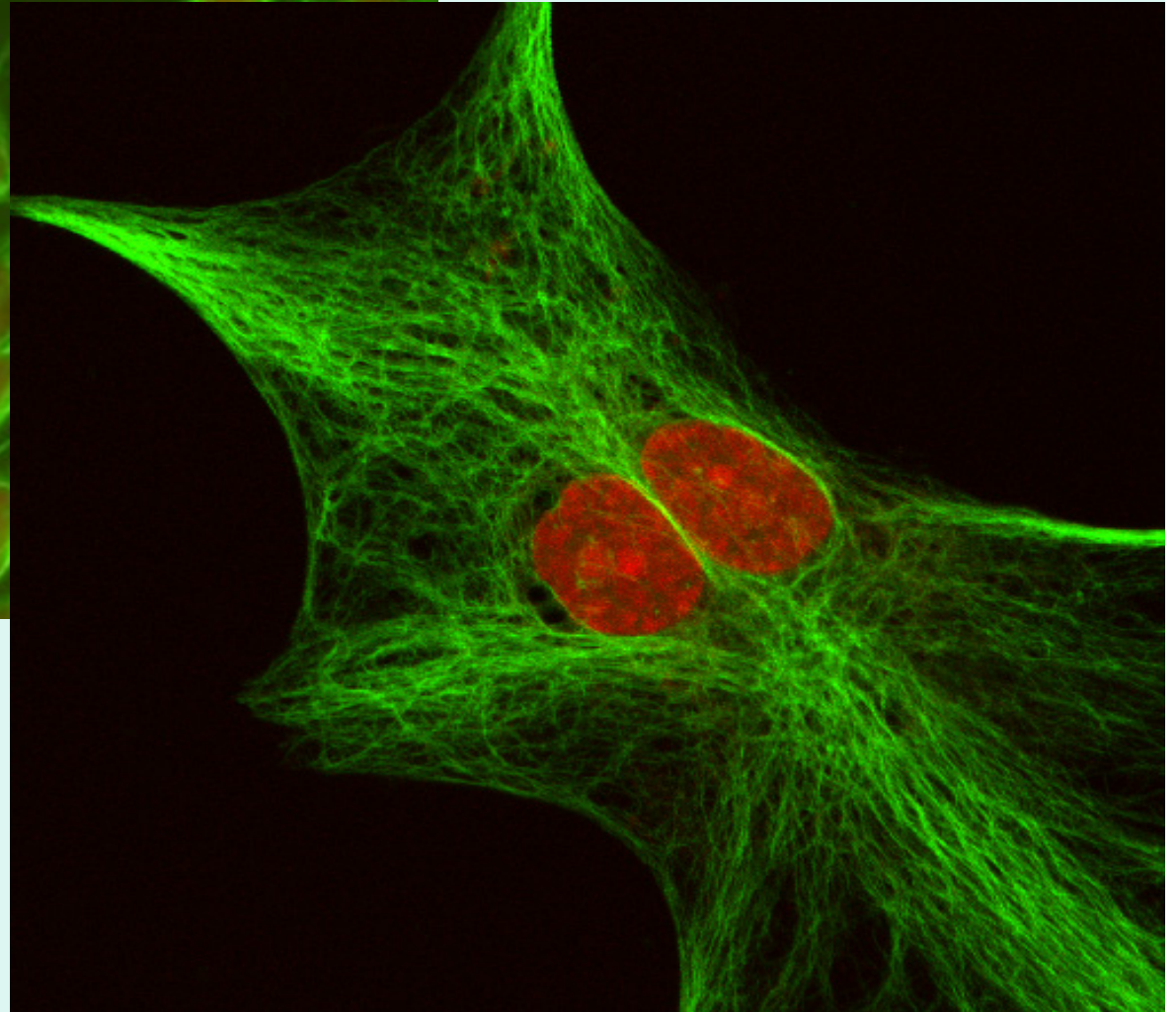
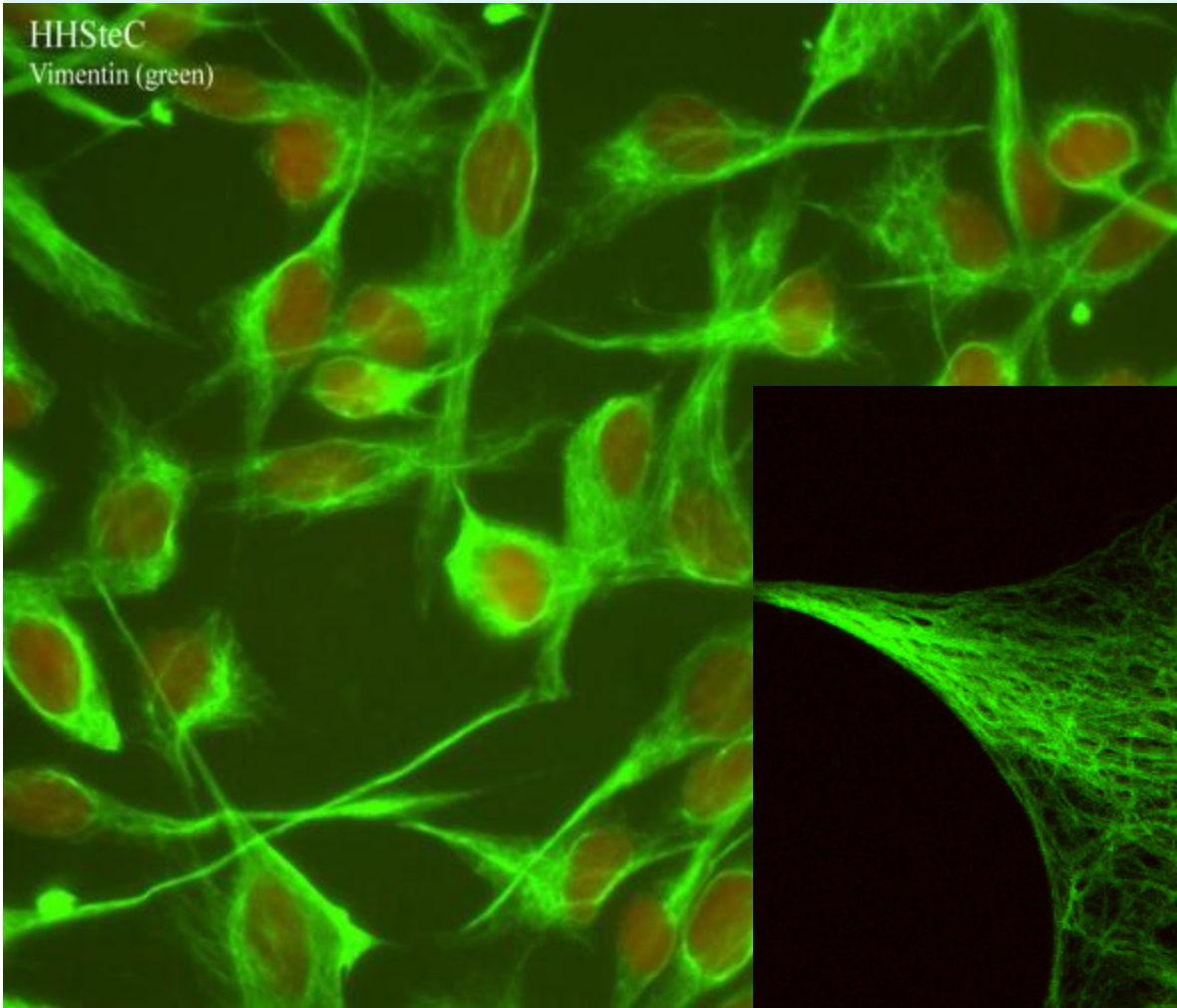
Le cellule viventi escludono
alcuni coloranti colloidali

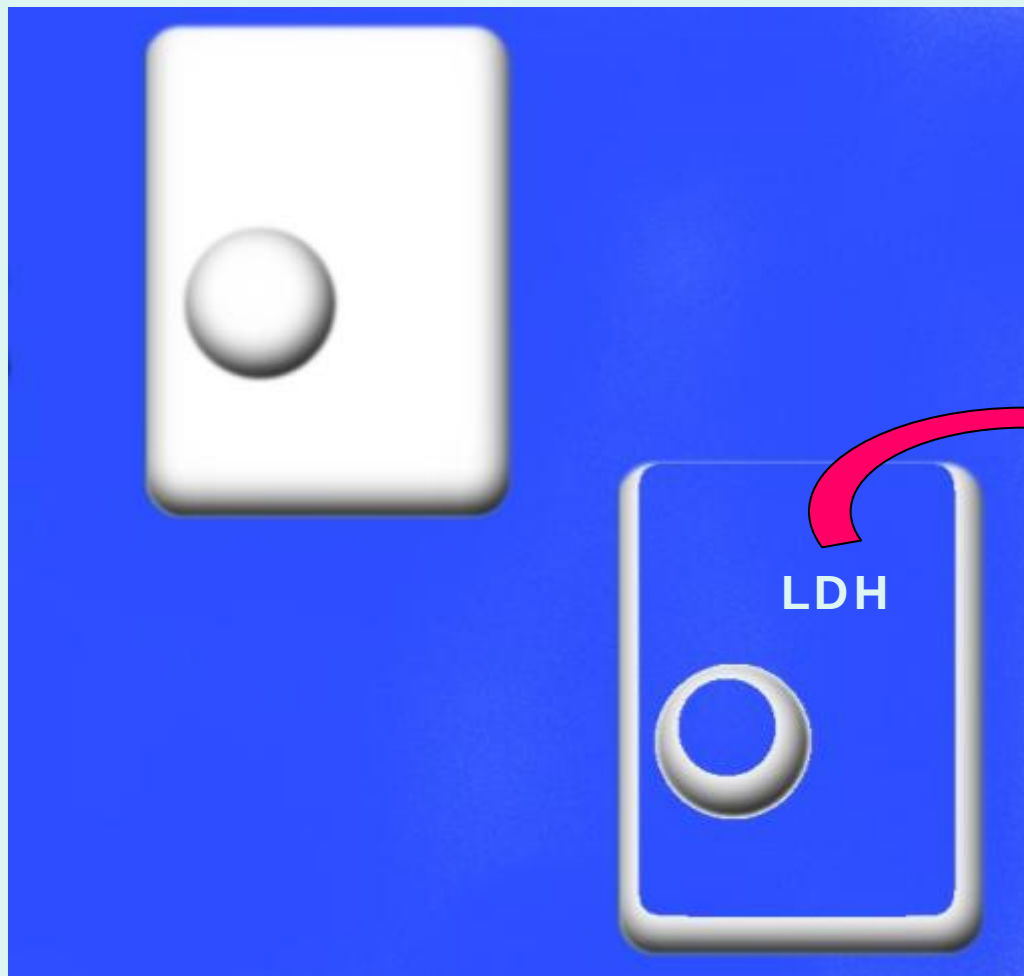
IODURO PROPIDIO

Coloranti fluorescenti che
si intercalano nel DNA
colorano i nuclei di cellule
morte o morenti



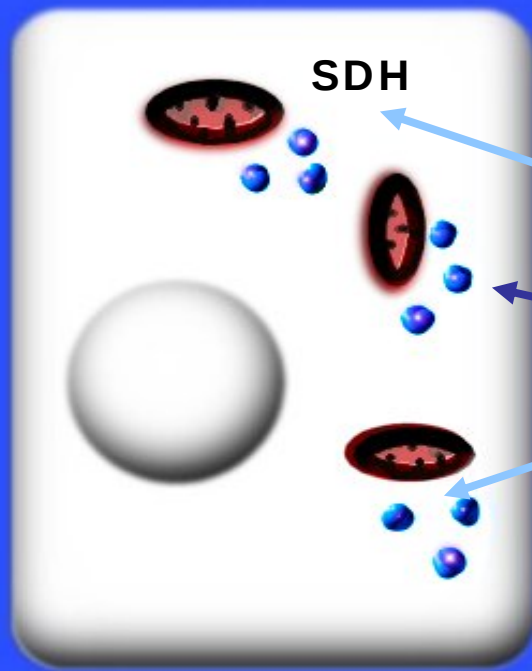
HHSteC
Vimentin (green)





Dalla cellula morta
fuoriescono enzimi
citosolici

**Il dosaggio della loro
attività nel siero è utile
come spia periferica del
danno**



Nelle cellule viventi l'enzima
mitocondriale SDH (succinato
deidrogenasi) riduce il sale di
tetrazolio solubile MTT
a cristalli di blu formazano insolubili

**Si può usare questo fenomeno per
eseguire test di citotossicità**

DL50 : dose letale per il 50 % degli individui
in vivo: animali da esperimento
in vitro: cellule

(ID=dose inibitoria; IC=concentrazione inibitoria)

La DL50 dipende da vari fattori:

- **specie animale**
- **età**
- **sex**
- **via di somministrazione**
- **stato metabolico**
- **altri**

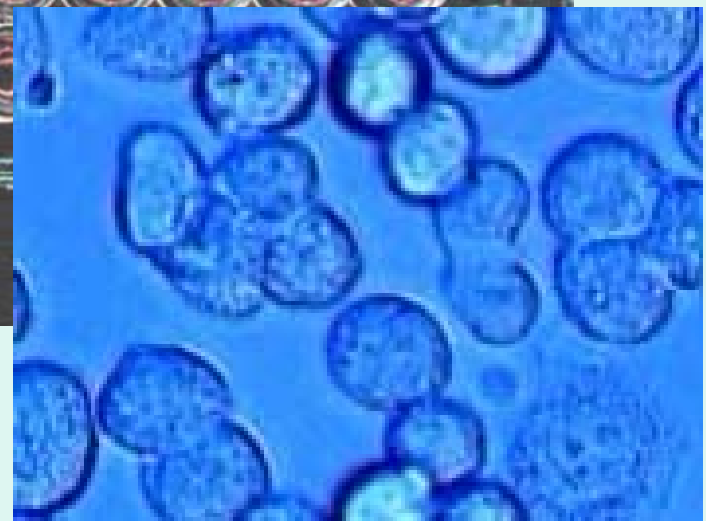
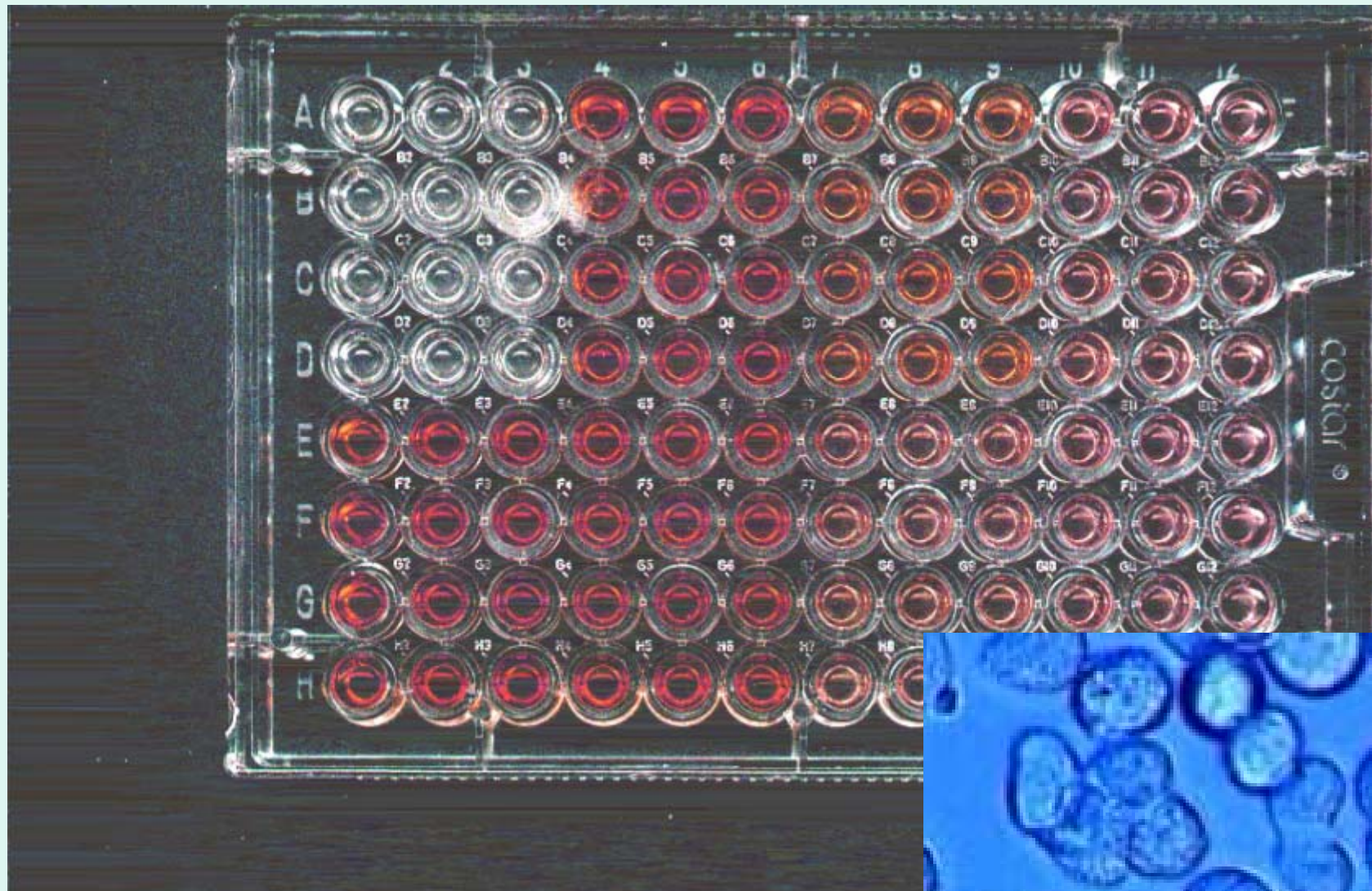
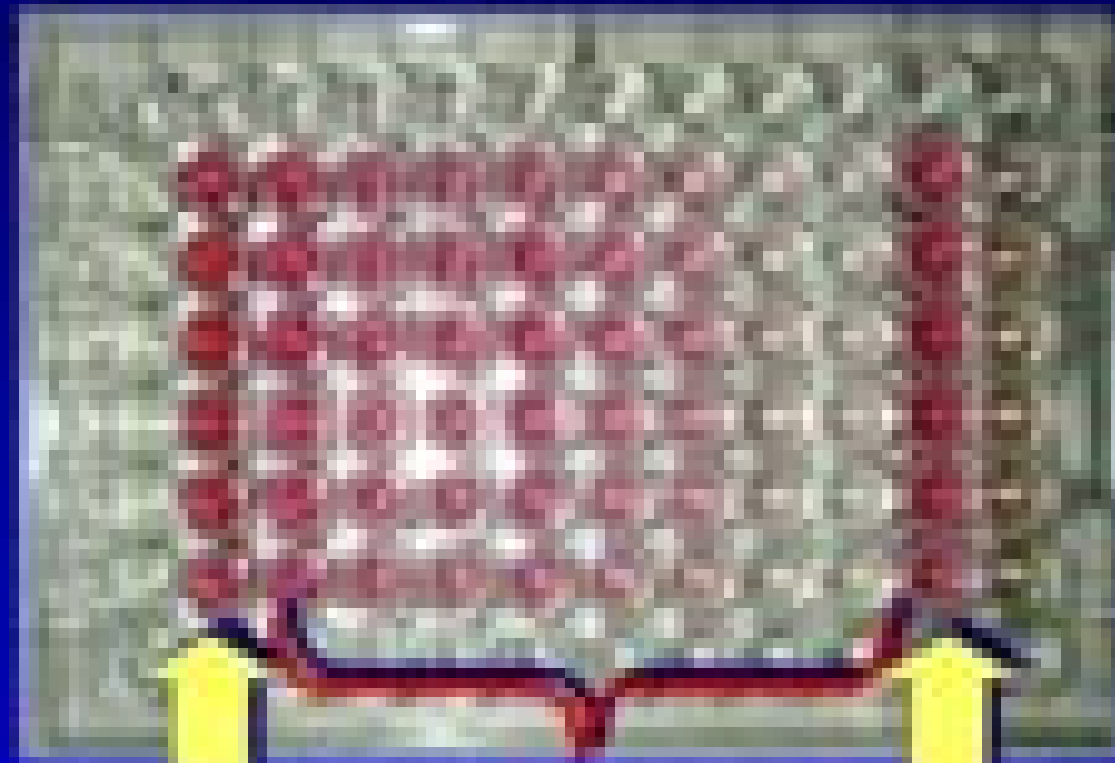


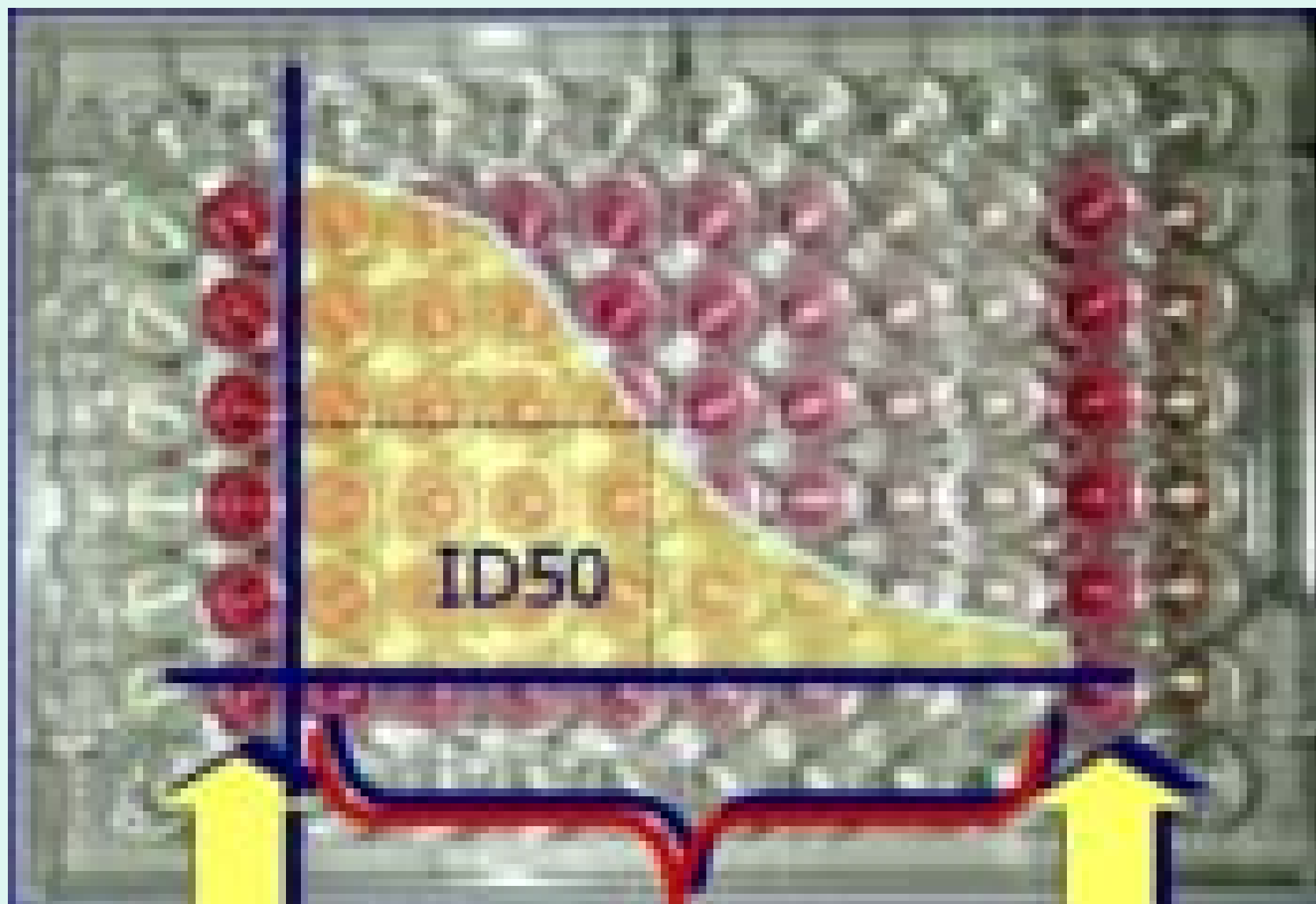


Plate ready to react: 1 substrate



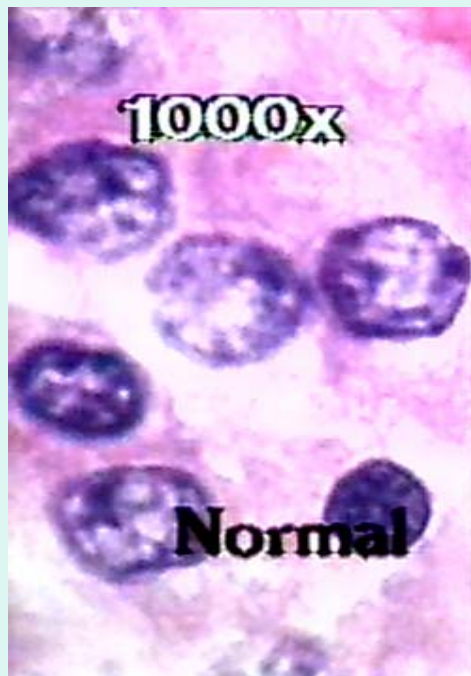
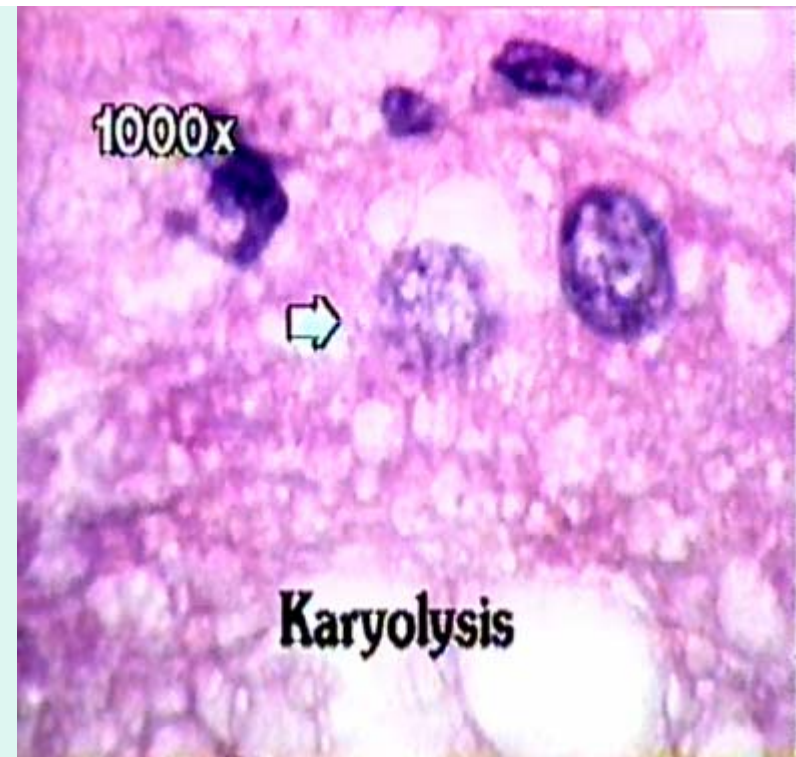
CONTROLS CONCENTRATIONS RANGE CONTROLS

© 2000 Pearson Education, Inc. All rights reserved.



- Necrosi
 - Definizione: sequenza dei cambiamenti morfologici che seguono la morte cellulare in tessuti viventi
 - Digestione enzimatica della cellula
 - autolisi
 - eterolisi
 - Denaturazione delle proteine

- **Necrosi**
 - Eosinofilia citoplasmatica
 - Nucleo:
 - cariolisi
 - picnosi
 - carioressi



NECROSI

Necrosi coagulativa

Tessuti morti consistenti e pallidi

Profili cellulari e architettura tissutale ancora riconoscibili

Causa più frequente è l'ischemia (rene, cuore)

Altre cause: ustioni (pelle); virus/sostanze tossiche (fegato)

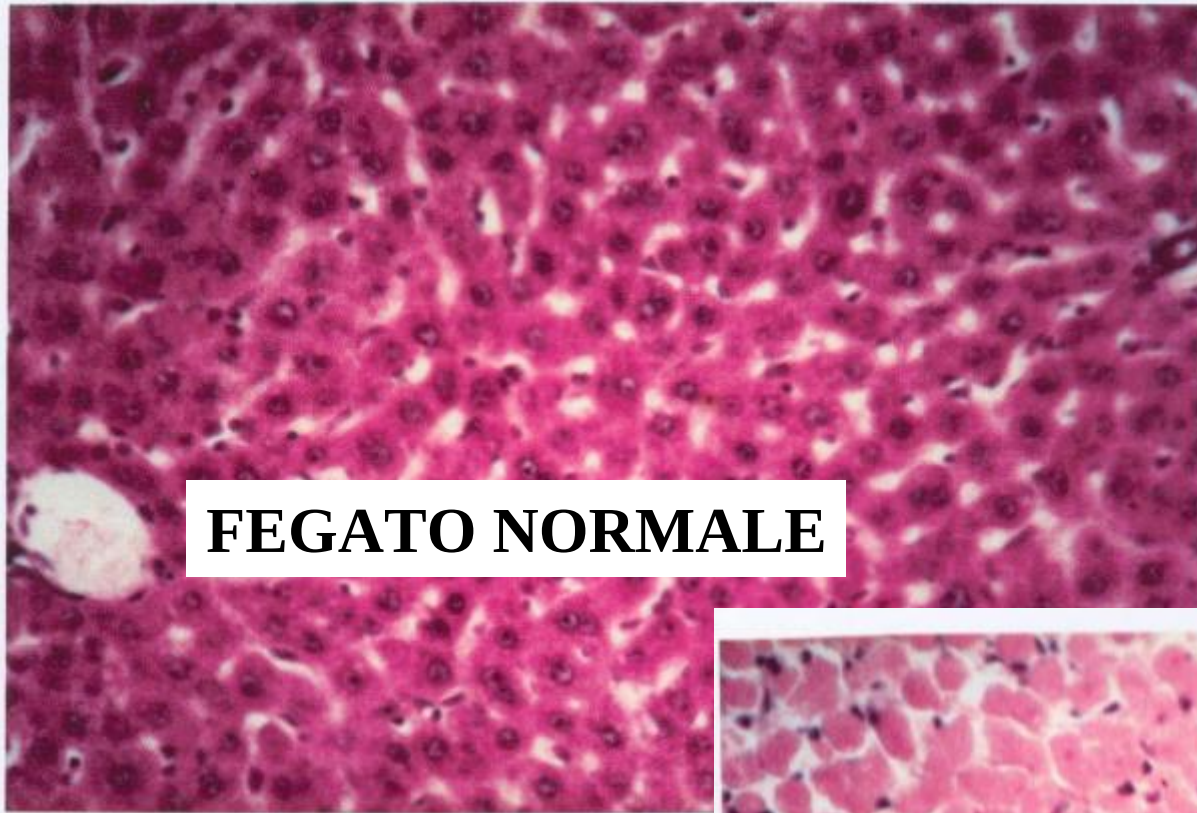
Caso particolare: necrosi caseosa (perché assomiglia al formaggio): massa proteica amorfa, architettura non più percepibile. Tipica del granuloma tubercolare.

Necrosi colliquativa

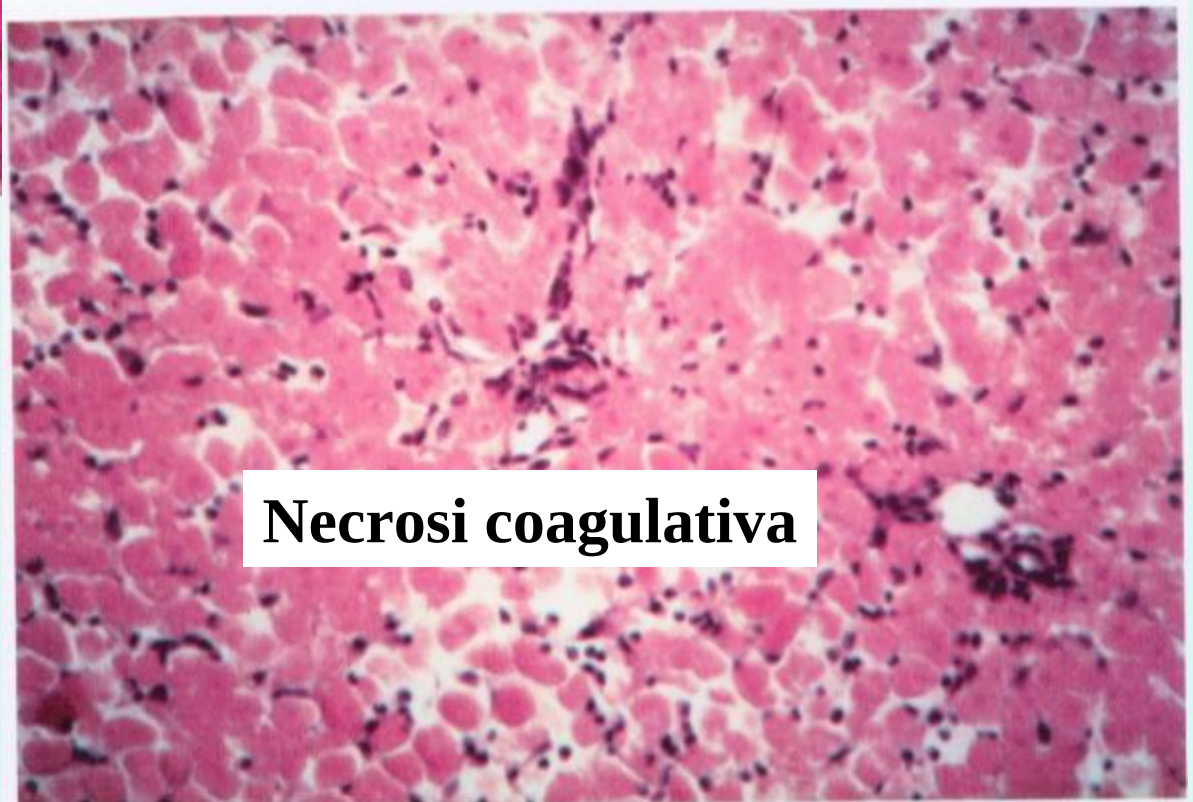
Tessuto necrotico semiliquido per effetto enzimi idrolitici

Necrosi cerebrale da occlusione di un'arteria (neuroni ricchi di lisosomi e relativa mancanza di proteine strutturali extracellulari)

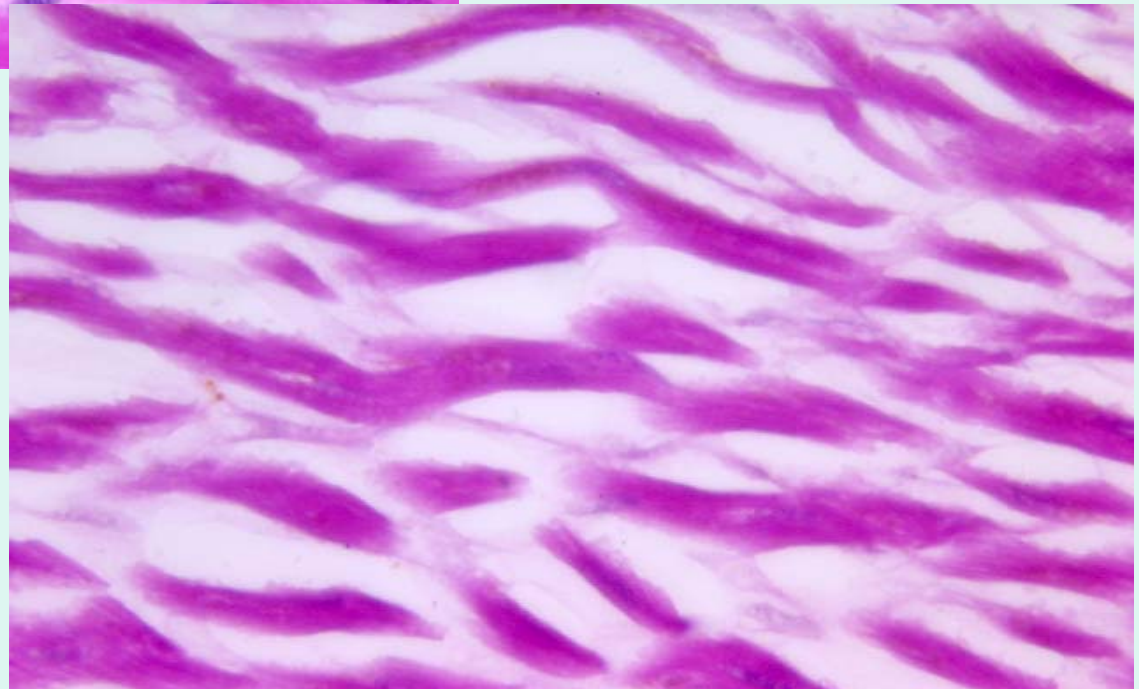
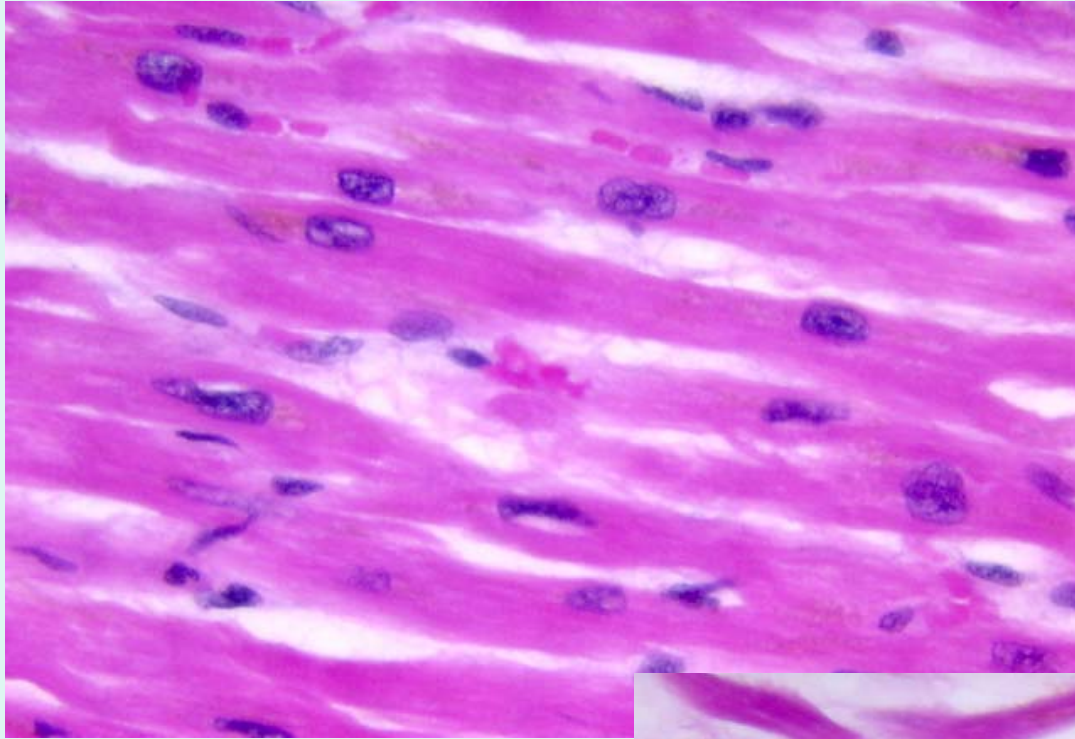
Necrosi da infezioni batteriche (attrazione di polimorfonucleati)

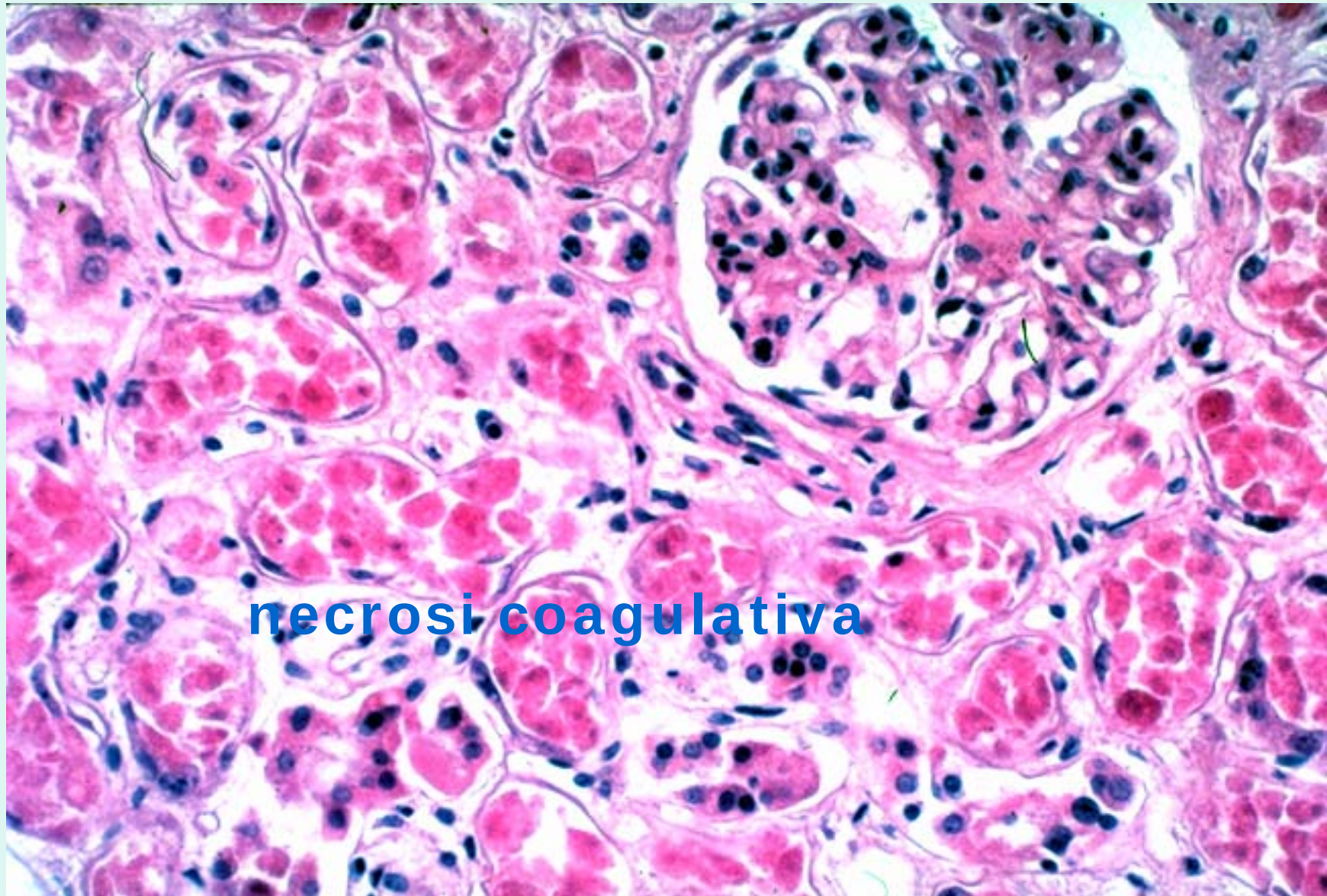


FEGATO NORMALE

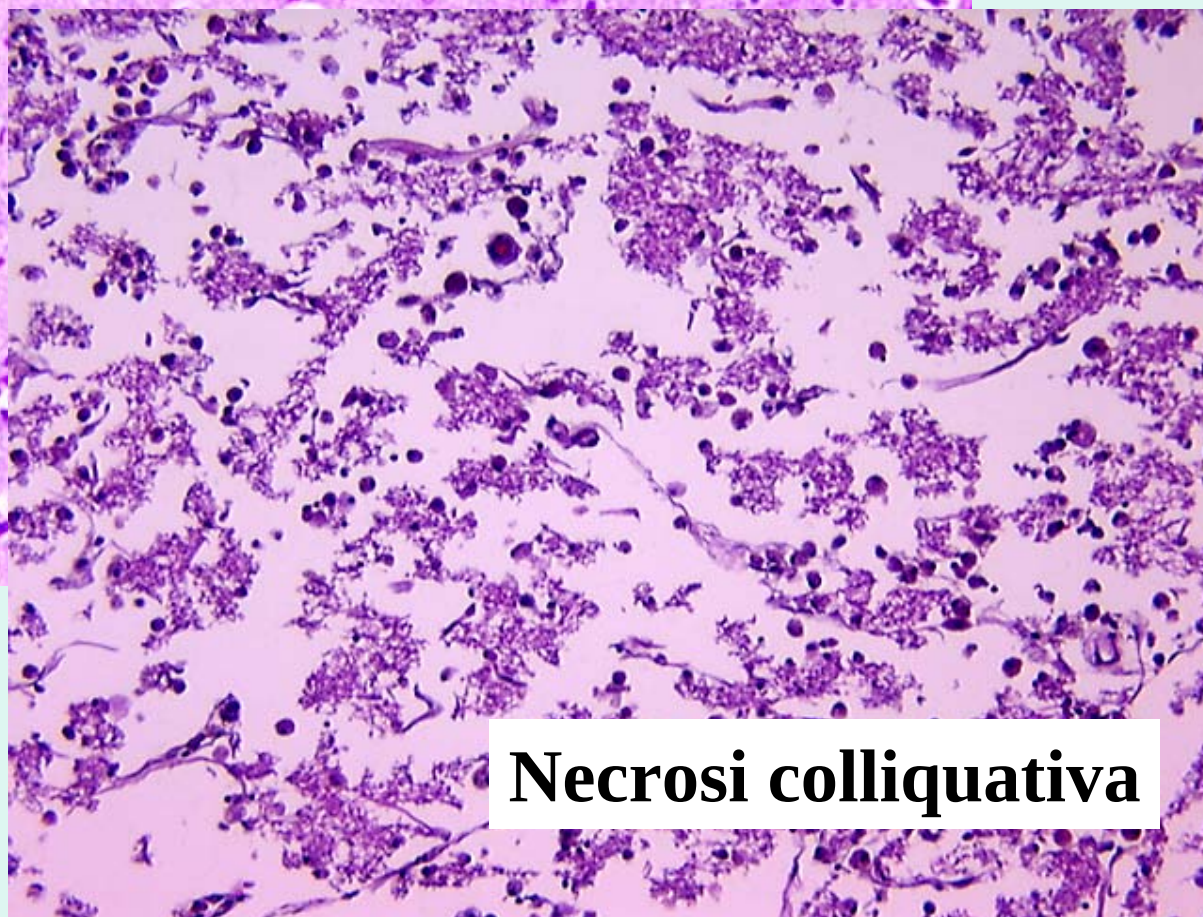
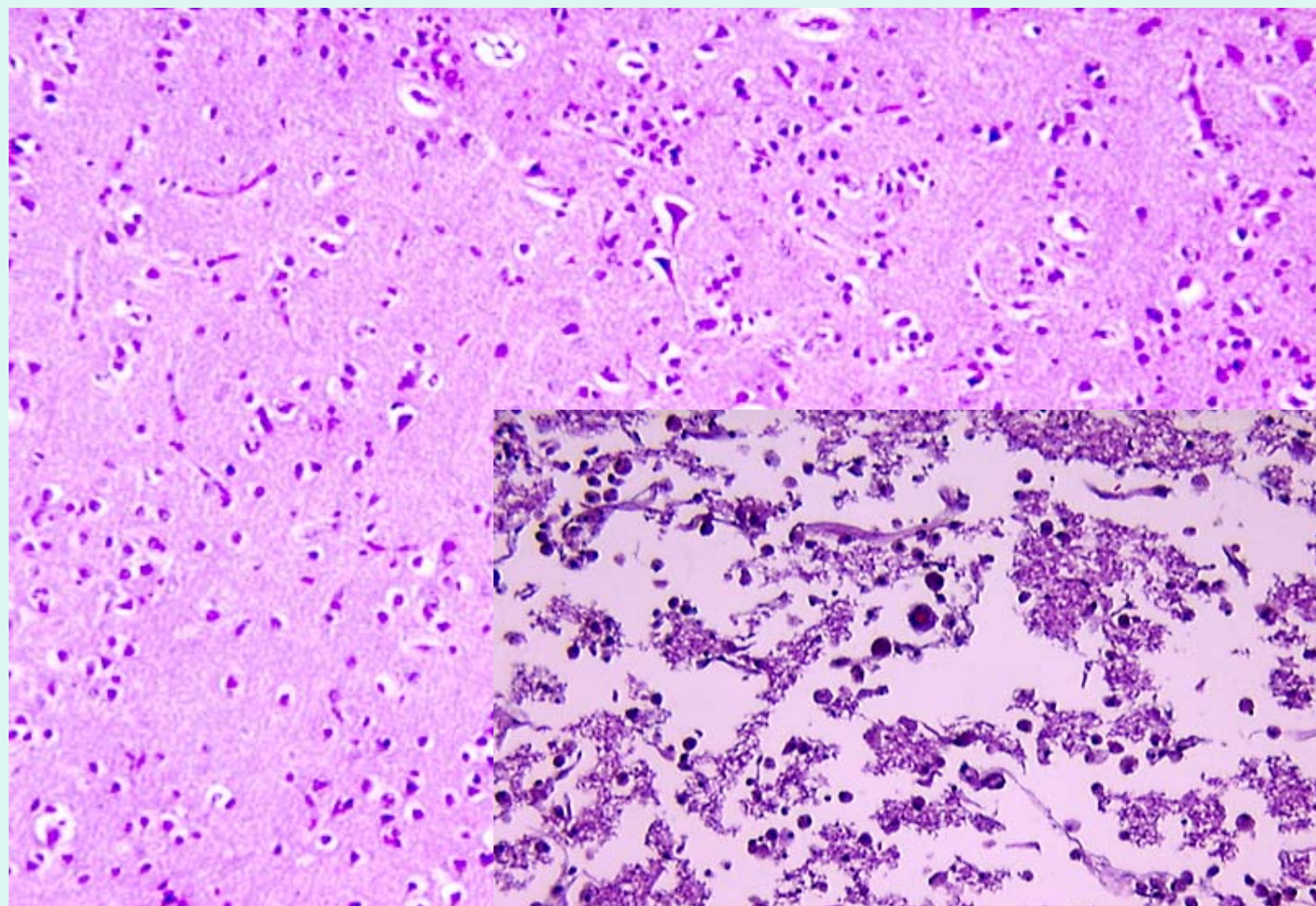


Necrosi coagulativa

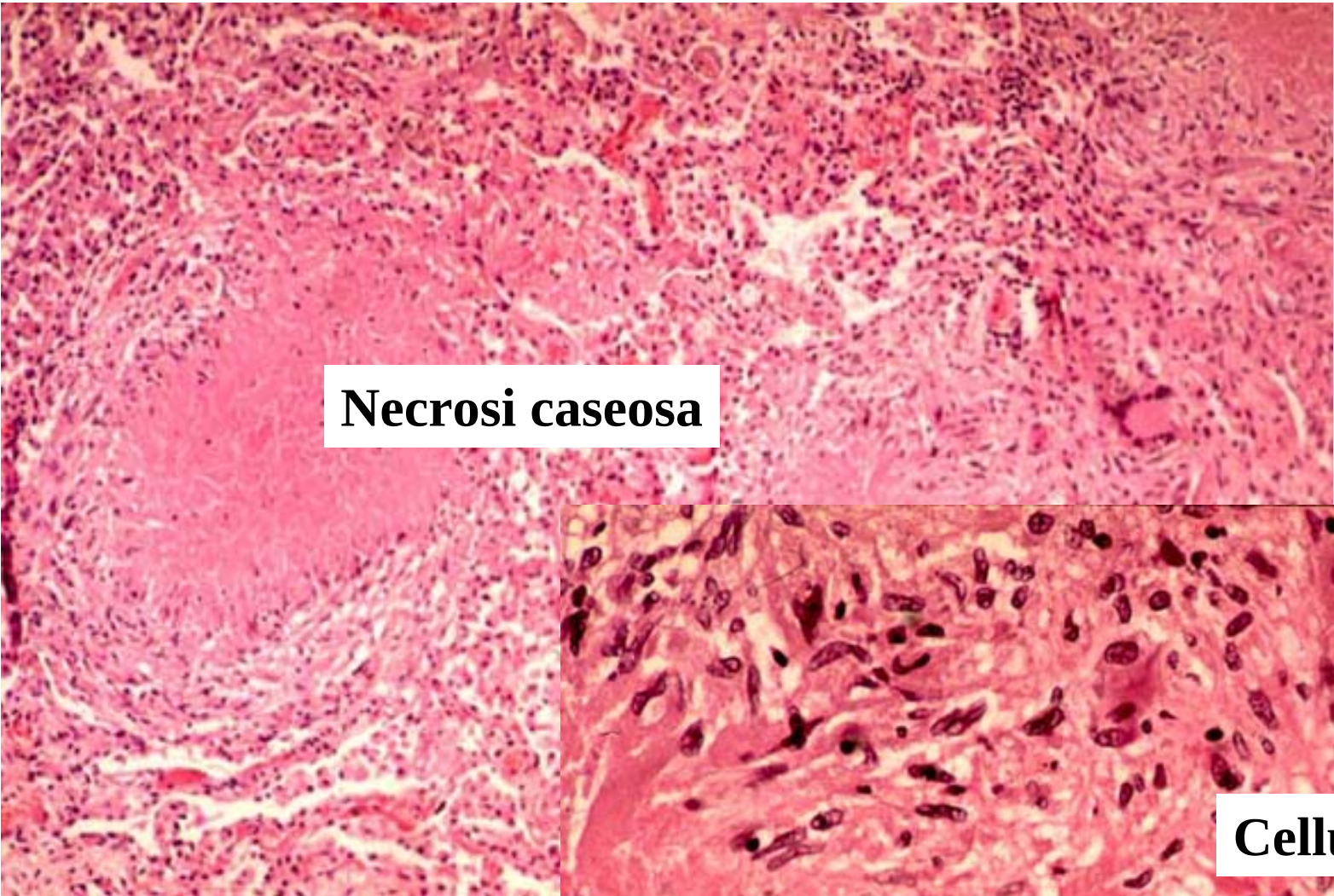




necrosi coagulativa

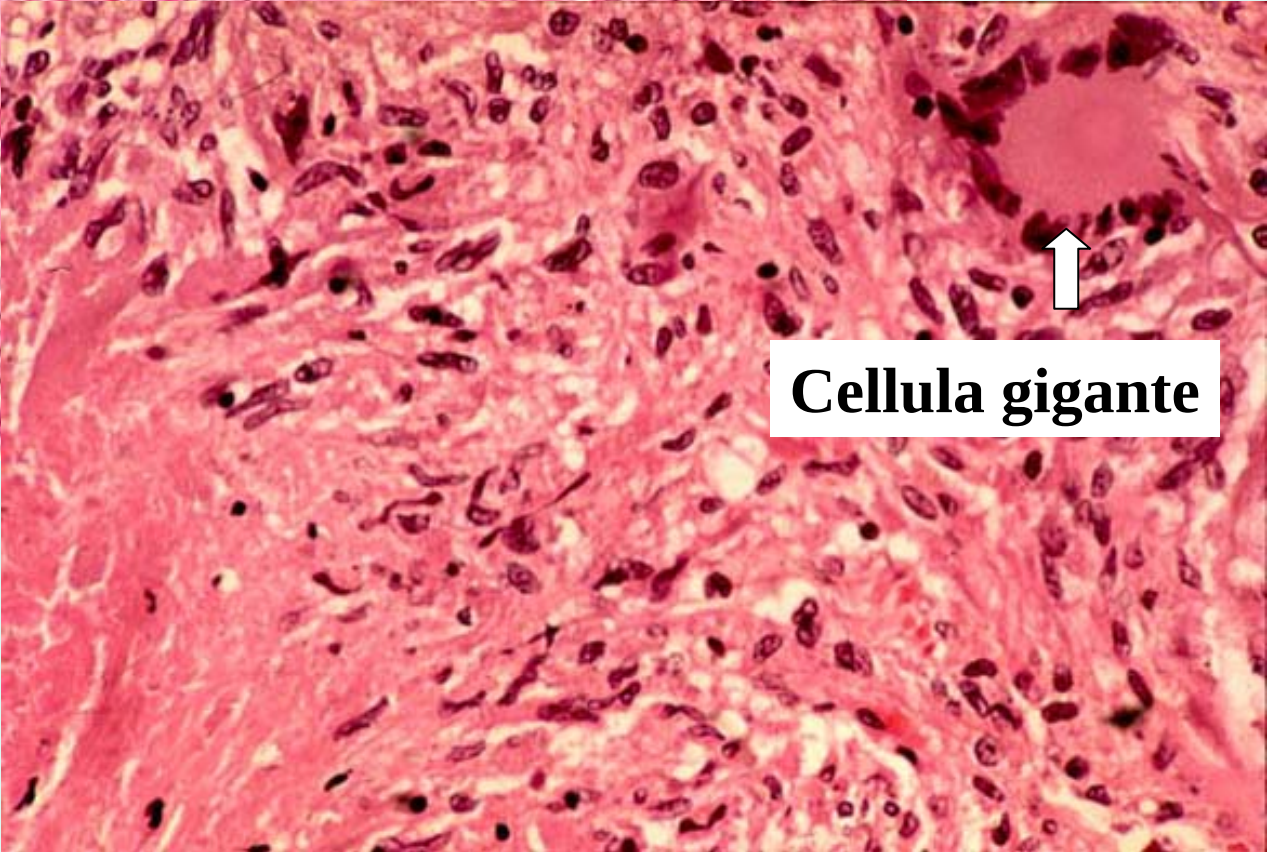


Necrosi colliquativa



Necrosi caseosa

This histological slide shows a large area of caseous necrosis, characterized by a pale, amorphous, and eosinophilic (pink) mass. The surrounding tissue is densely infiltrated with inflammatory cells, primarily lymphocytes and macrophages, which are visible as small, dark-staining nuclei. The overall architecture is disrupted by the necrotic process.



Cellula gigante

This histological slide shows a giant cell, which is a large cell with multiple nuclei. The nuclei are arranged in a ring-like pattern around a central, eosinophilic (pink) area. The surrounding tissue is densely infiltrated with inflammatory cells, primarily lymphocytes and macrophages, which are visible as small, dark-staining nuclei. The overall architecture is disrupted by the necrotic process.

Calcificazioni Patologiche

- **Calcificazione distrofica**
- Calcemia normale
- Aree di necrosi o danno cellulare
- Deposizione intracellulare o extracellulare

Dystrophic Calcification

In dystrophic calcification, calcium and phosphorus metabolism and serum levels are normal, and calcification occurs as a result of local abnormality in tissues (Table 2–4). Functional impairment is uncommon. Dystrophic calcification may provide radiologic markers; eg, a calcified pineal gland accurately points to the midline of the brain.

Table 2-4. Circumstances in which dystrophic calcification occurs.

Necrotic tissue

Fat necrosis

Caseation necrosis in the center of granulomas

Dead parasites (cysticercosis, hydatid cyst, trichinosis, schistosomiasis, filariasis)

Abnormal blood vessels and heart

Atheromatous plaques

Organized thrombi in veins (phleboliths) and arteries

Abnormal cardiac valves

Aging or damaged tissue

Pineal gland, choroid plexus, laryngeal cartilage

Medium-sized arteries (Mönckeberg's medial sclerosis)

Damaged muscles and tendons

Neoplasms

Brain tumors (meningioma, craniopharyngioma, oligodendroglioma)

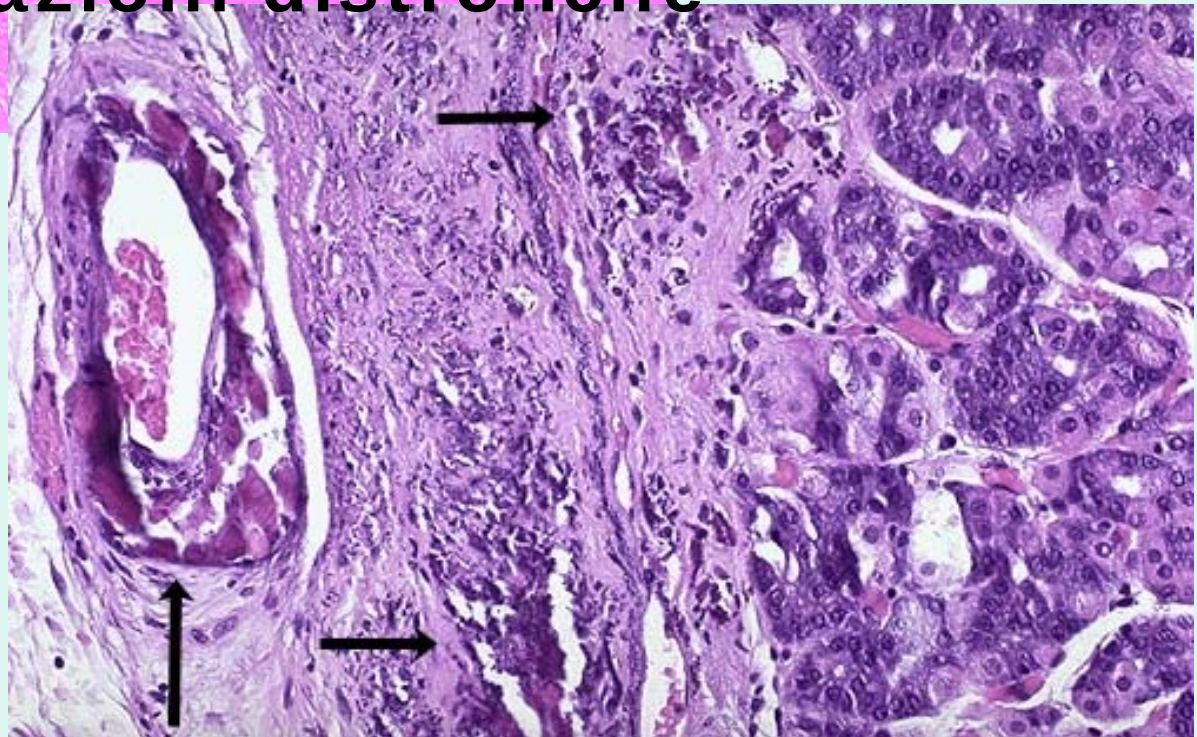
Papillary thyroid carcinoma, serous tumors of ovary

Breast carcinoma

Chondrosarcoma (bone tumor)



Calcificazioni distrofiche



Calcificazioni Patologiche

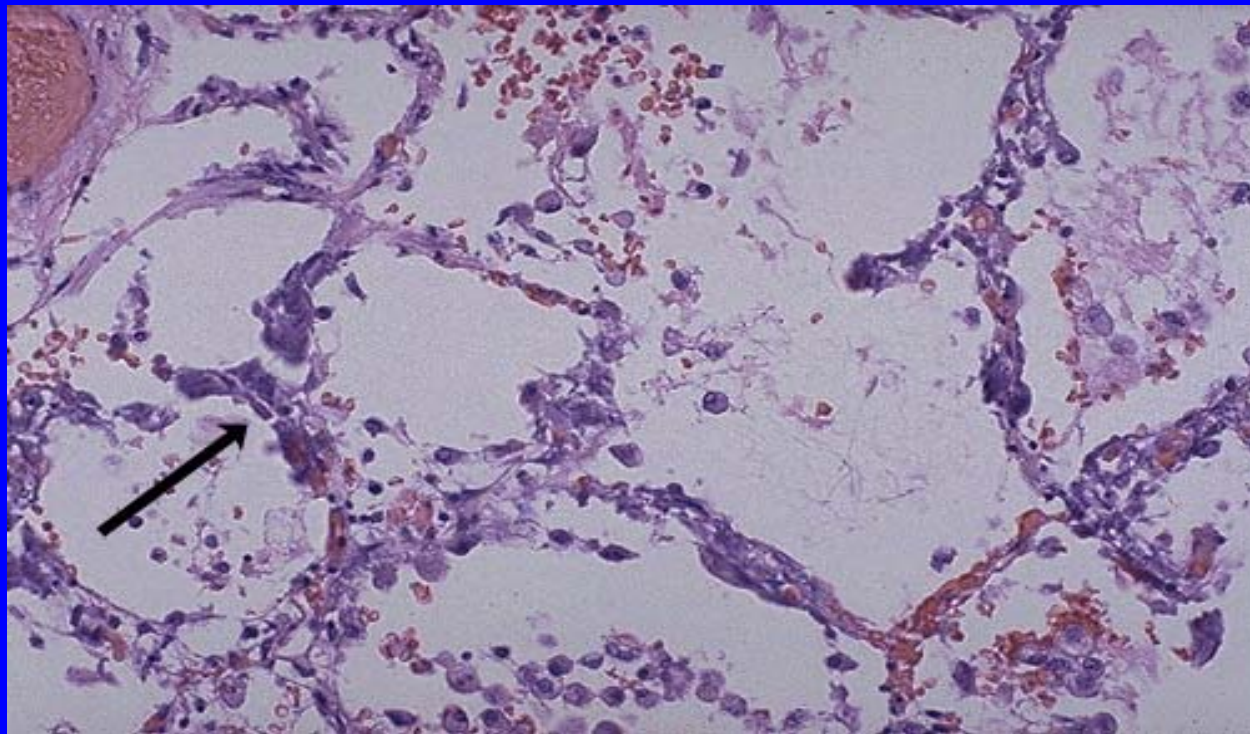
- **Calcificazione Metastatica**

- Avviene in tessuti normali

Avviene in presenza di ipercalcemia

iperparatiroidismo; catabolismo dell'osso con tumori ossei;
intossicazione da vitamina D; sarcoidosi; insufficienza renale

Interessa primariamente vasi, rene, polmoni e mucosa gastrica



Here is so-called "metastatic calcification" in the lung of a patient with a very high serum calcium level (hypercalcemia).