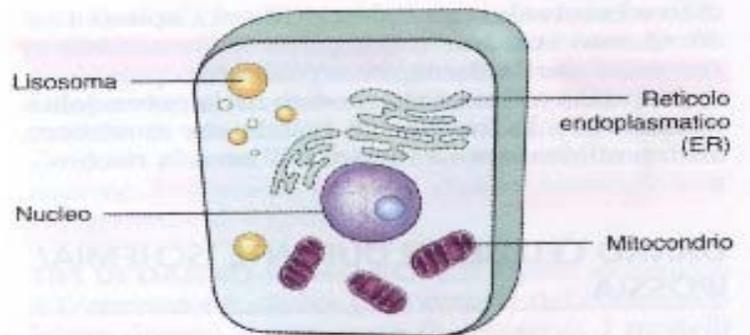


[www.fisiokinesiterapia.biz](http://www.fisiokinesiterapia.biz)

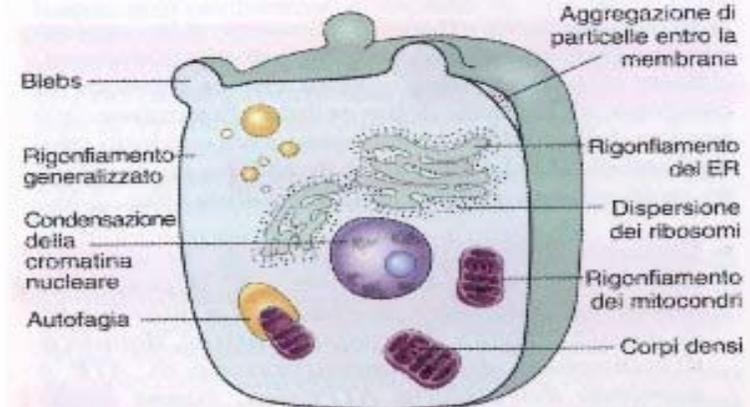
***NECROSI***

***E***

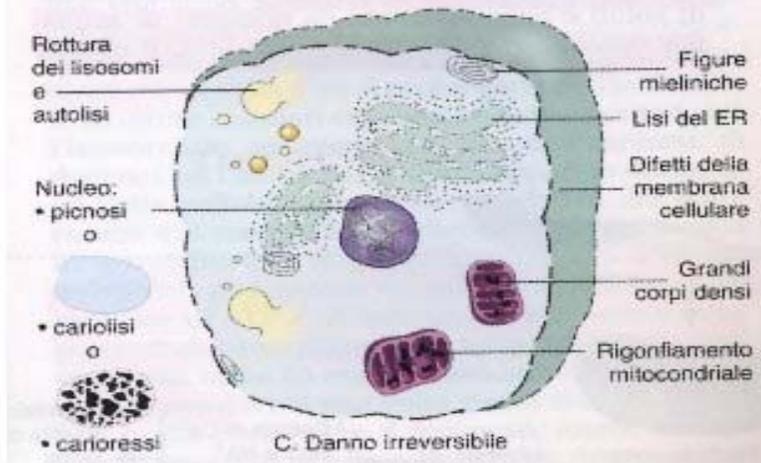
***APOPTOSI***



A. Cellula normale



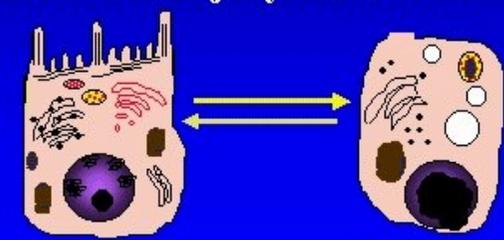
B. Danno reversibile



C. Danno irreversibile

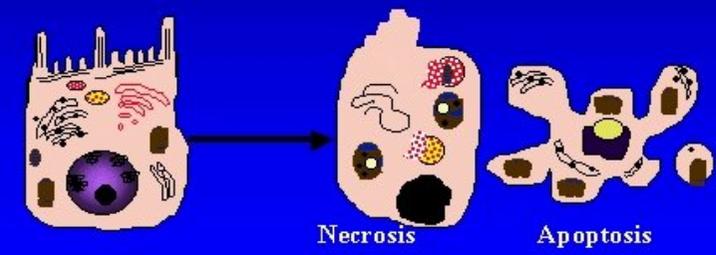
## Reversible Cell Injury

1. Cell injury with loss of cell function and structural changes occurs.
2. The cell can revert to normal if the stress or injury is removed



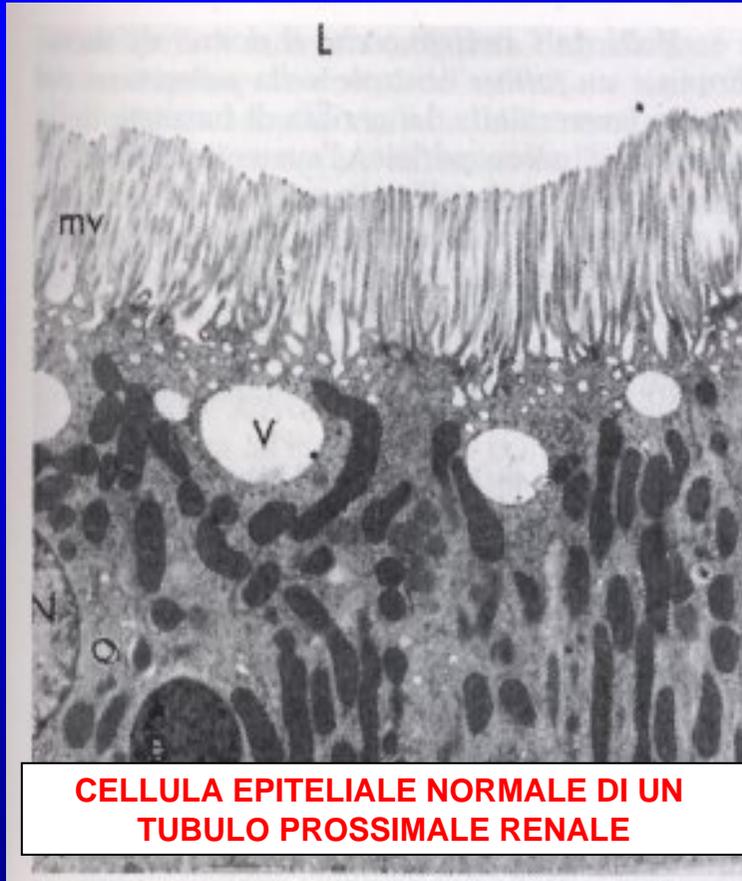
## Irreversible Cell Injury

1. Cell passes "point of no return"
2. It cannot recover if pathologic stimulus removed



SCOMPARSA DEI MICROVILLI

BLEBS



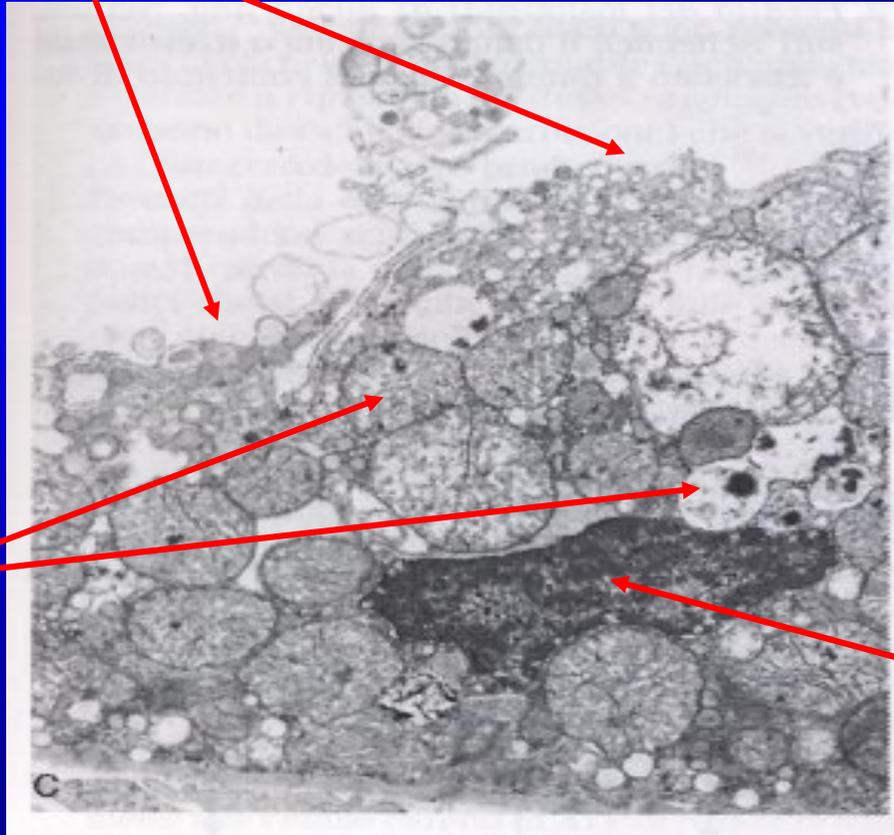
CELLULA EPITELIALE NORMALE DI UN TUBULO PROSSIMALE RENALE



DILATAZIONE DEI MITOCONDRI

DANNO CELLULARE REVERSIBILE

DISTRUZIONE DELLA MEMBRANA CELLULARE



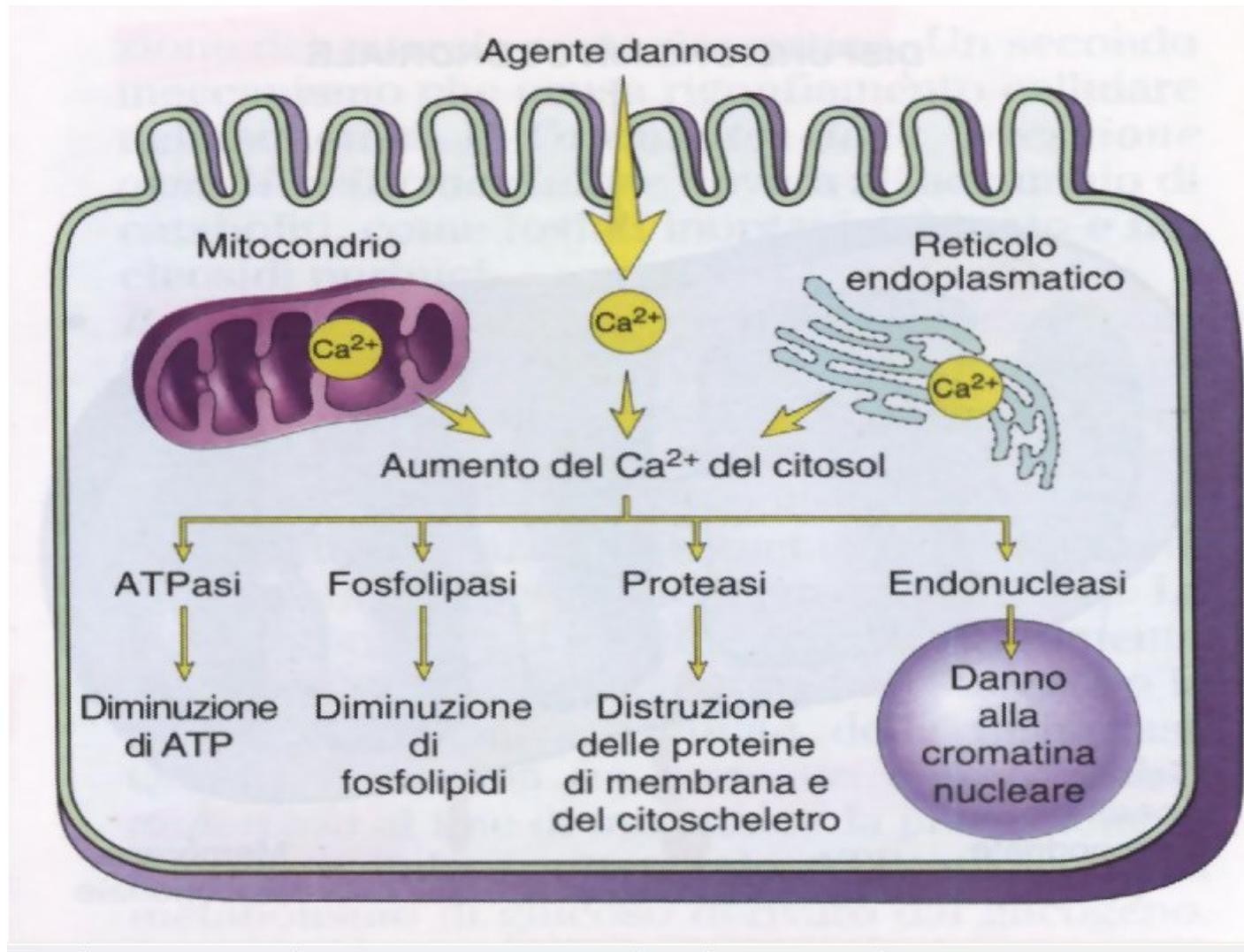
MITOCONDRI  
CON MASSE  
DENSE

RIGONFI  
AMORFE

NUCLEO PICNOTICO  
ADDENSATO

DANNO CELLULARE IRREVERSIBILE

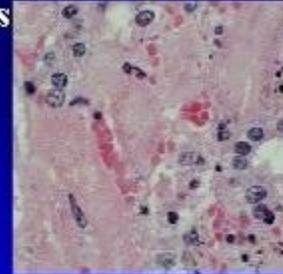
# RUOLO DELL'AUMENTO DEL CALCIO CITOSOLICO NEL DETERMINISMO DEL DANNO CELLULARE



## Irreversible Cell Injury: Necrosis

### Light Microscopic Changes

1. Nuclear  
Pyknosis  
Karyorrhexis  
Chromatolysis
2. Increased eosinophilia of cytoplasm



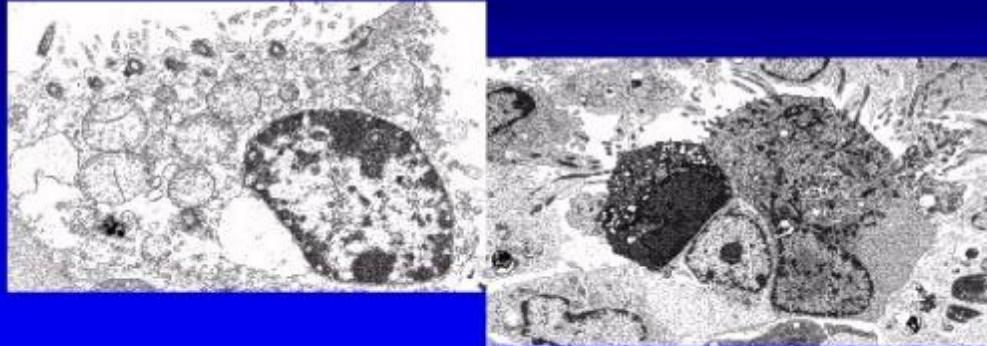
La necrosi dovrebbe essere definita come una sequenza di modificazioni morfologiche che conseguono alla morte cellulare

### **N.B.**

Le alterazioni morfologiche citoplasmatiche che si manifestano in un tessuto che va incontro a necrosi sono relativamente lente e difficili da osservare al microscopio ottico. In un primo tempo sono indistinguibili da quelle che caratterizzano il danno cellulare reversibile (rigonfiamento cellulare; comparsa di piccoli vacuoli chiari; aumentata eosinofilia)

## Irreversible Cell Injury: Necrosis

### Ultrastructural Changes

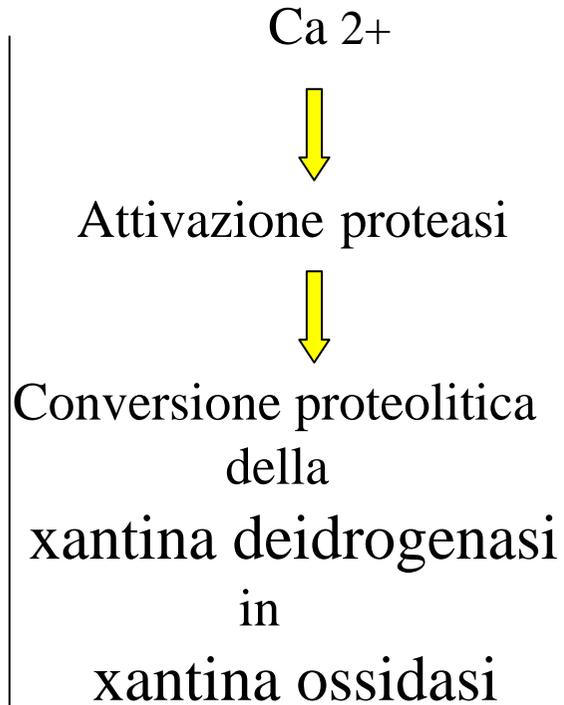
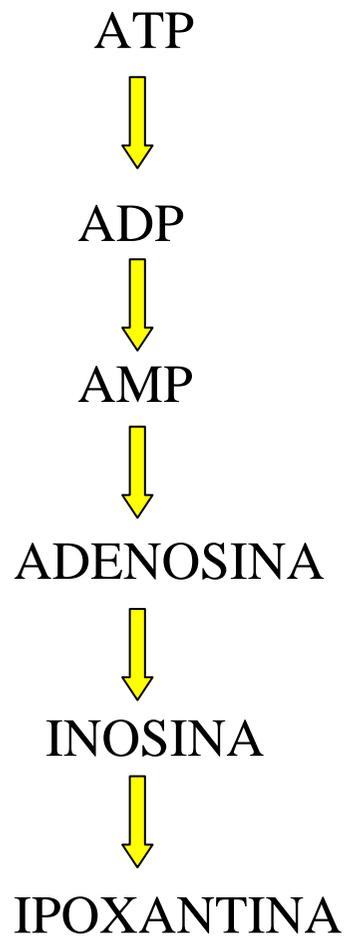


A livello ultrastrutturale i segni precoci di necrosi possono essere:

- alterazioni del nucleo:
  - PICNOSI (contrazione, rimpicciolimento del nucleo)
  - CARIOLISI (scomparsa della basofilia della cromatina)
  - CARIORESSI (frammentazione del nucleo)
- alterazioni citoplasmatiche (oltre quelle presenti in caso di danno reversibile):
  - depositi di calcio (in prevalenza a livello mitocondriale)
  - disgregazione di membrane
  - formazione di figure mieliniche (avvolgimenti a spirale o a cilindro di strutture membranose disgregate)

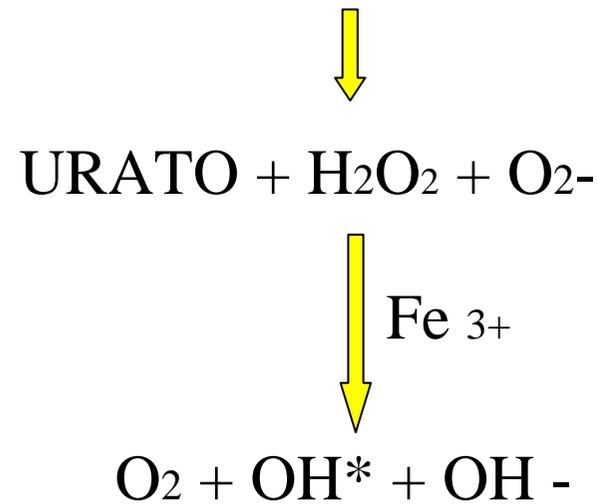
# IL DANNO DA ISCHEMIA-RIPERFUSIONE

## ISCHEMIA

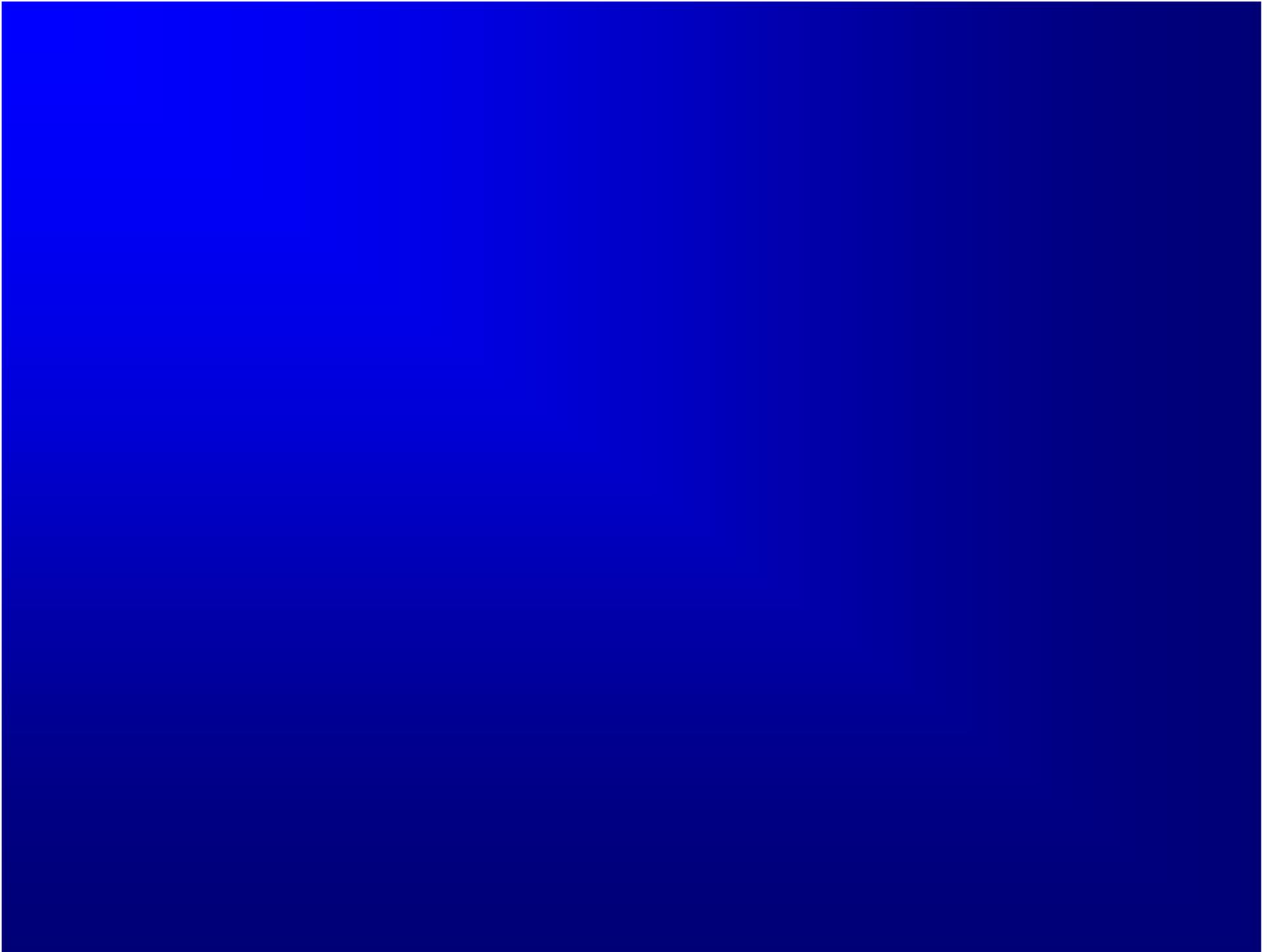


Nessuna reazione in assenza di ossigeno

## RIPERFUSIONE



**DANNO CELLULARE**



Dopo che è avvenuta la morte cellulare, il tessuto necrotico può evolvere in modo diverso (nel giro di 1-5 giorni)

- il tessuto morto diventa compatto, opaco, asciutto, biancastro → **necrosi coagulativa**

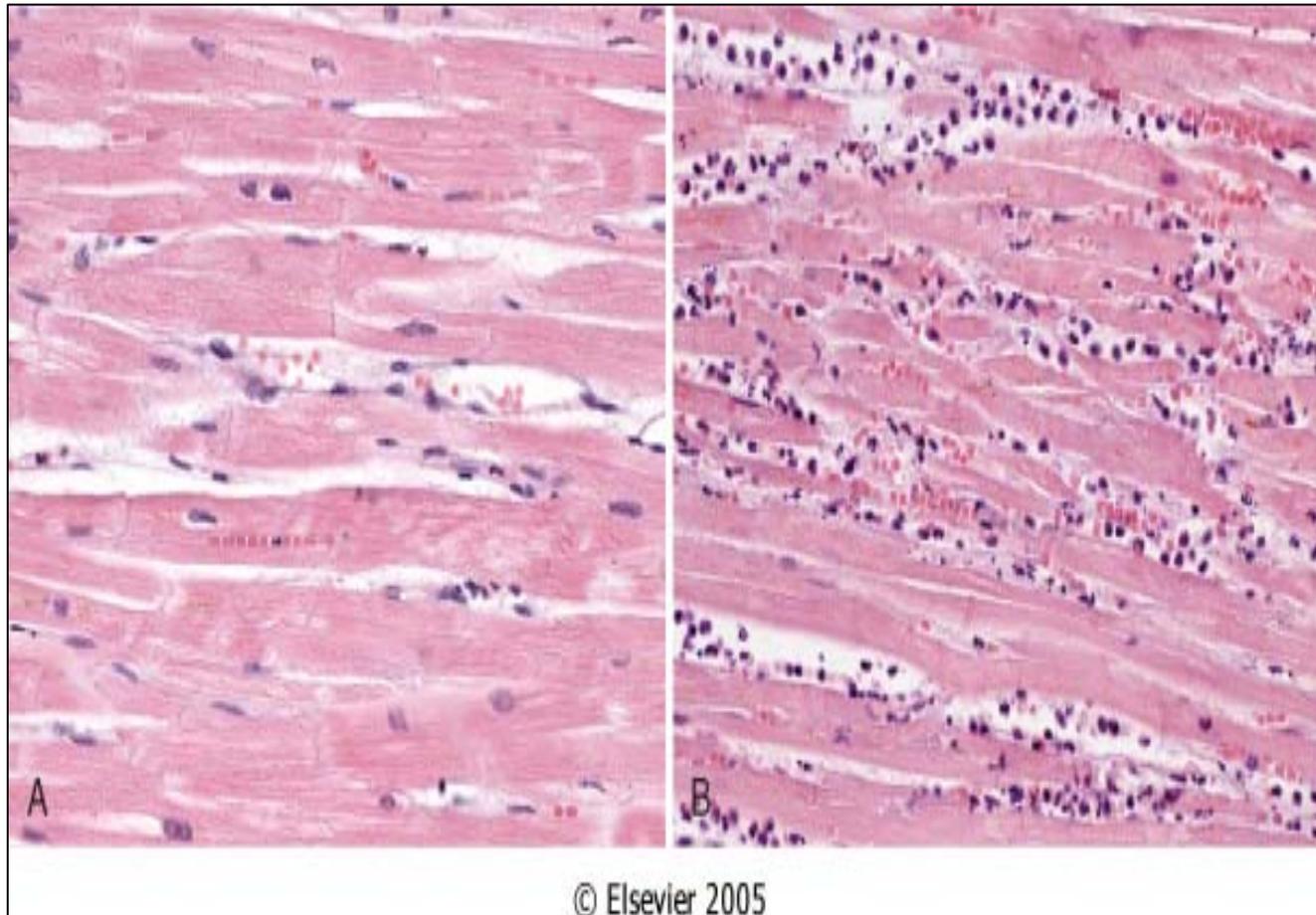
- il tessuto morto si disintegra e si liquefa → **necrosi colliquativa**

Questi due tipi diversi di evoluzione del tessuto necrotico sono determinati principalmente da due processi sostanzialmente concorrenti, che richiedono almeno alcune ore per attivarsi:

- denaturazione proteica → **necrosi coagulativa**

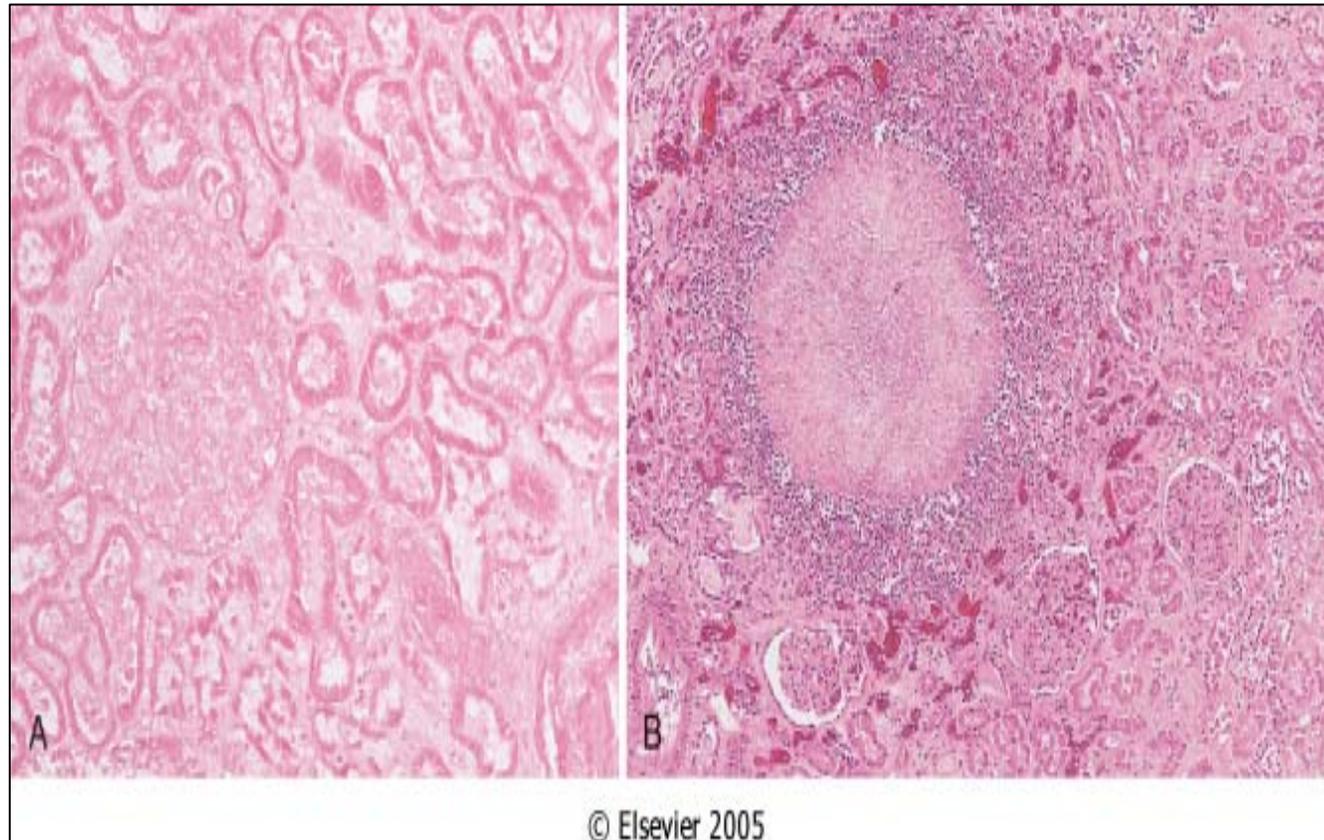
- digestione enzimatica della cellula (autolisi o eterolisi) → **necrosi colliquativa**

## Ischemic necrosis of the myocardium



A, Normal myocardium. B, Myocardium with coagulation necrosis (upper two thirds of figure), showing strongly eosinophilic anucleate myocardial fibers. Leukocytes in the interstitium are an early reaction to necrotic muscle. Compare with A and with normal fibers in the lower part of the figure.

## Coagulative and liquefactive necrosis



A, Kidney infarct exhibiting coagulative necrosis, with loss of nuclei and clumping of cytoplasm but with preservation of basic outlines of glomerular and tubular architecture. B, A focus of liquefactive necrosis in the kidney caused by fungal infection. The focus is filled with white cells and cellular debris, creating a renal abscess that obliterates the normal architecture.

Un tipo particolare di necrosi coagulativa è la **necrosi caseosa**, che si incontra spesso nel granuloma tubercolare. Deve il suo nome all'aspetto macroscopico del tessuto (bianco e simile al formaggio). Si distingue dalla normale necrosi coagulativa perché in essa la normale architettura del tessuto appare completamente scomparsa.



NECROSI CASEOSA DEL FEGATO



NECROSI CASEOSA DEL POLMONE



A tuberculous lung with a large area of caseous necrosis.  
The caseous debris is yellow-white and cheesy.

Il risultato di modificazioni indotte sul tessuto necrotico da particolare fattori ambientali da' luogo alla cosiddetta **gangrena**

Con tale termine si indica di solito una necrosi su cui si instaurano processi di putrefazione con conseguente colliquazione (a seguito di infezione da parte di batteri putrefattivi): **gangrena umida**.

Si parla invece di **gangrena secca** quando il tessuto necrotico si disidrata in seguito a prolungata esposizione all'aria.



**Foci of fat necrosis with saponification in the mesentery.  
The areas of white chalky deposits represent calcium soap  
formation at sites of lipid breakdown**

# INFARTO = necrosi ischemica

Arterie di tipo terminale assoluto (retina, milza, rene) o funzionale (cuore)

Arterie di tipo non terminale: cerebrali, carotide, mesenterica

## Cause ischemia

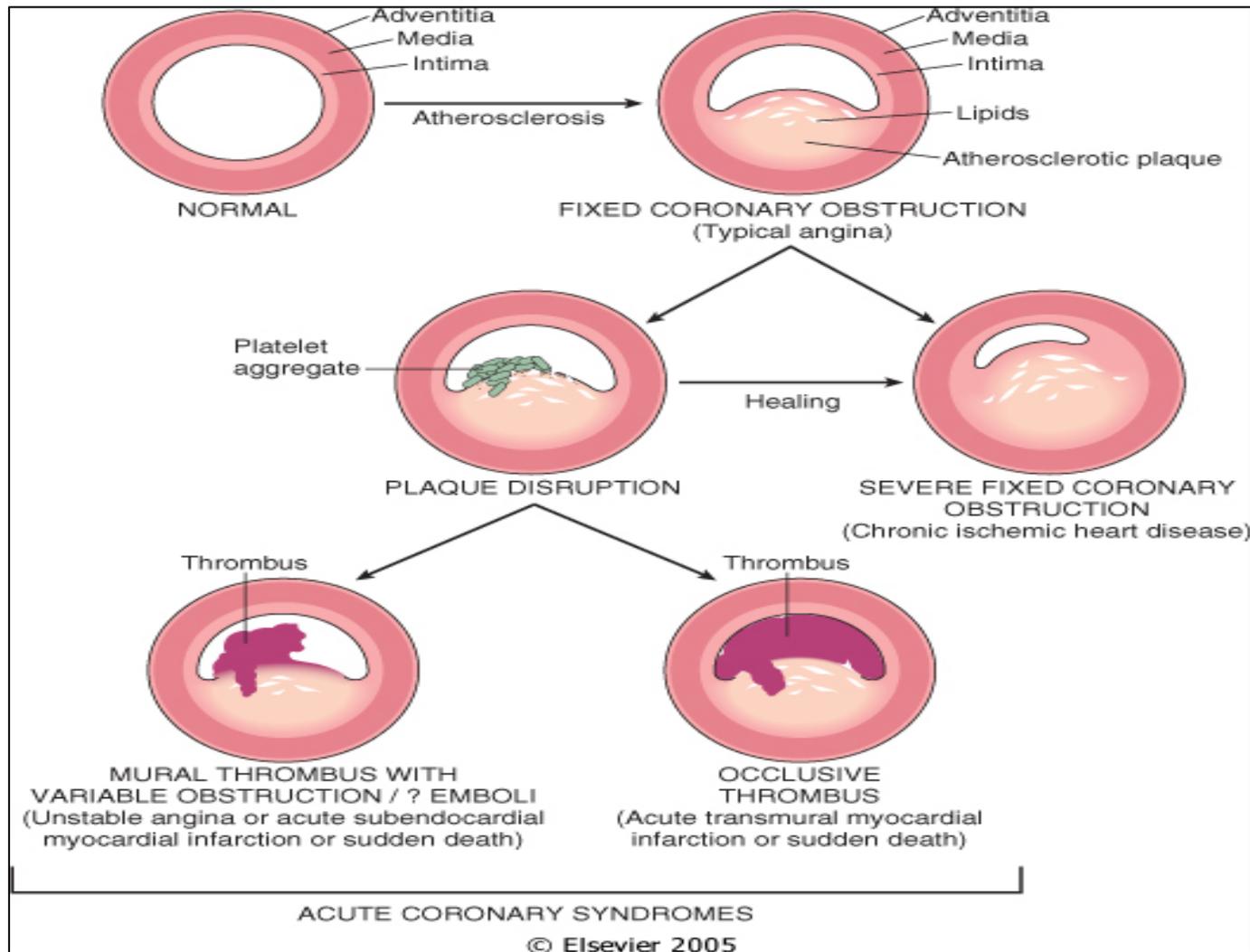
- vasocostrizione (spasmi coronarie; fenomeno Raynaud)
- ostruzione arteriosa (aterosclerosi; arteriosclerosi; trombosi; embolismo; compressione; endoarteriti obliteranti da ulcera peptica, tbc cronica, irradiazione)
- ostruzione venosa estesa (trombosi vene mesenteriche; strozzamento ernie)

## Altri effetti ischemia

- Nessun effetto
- Disturbi funzionali (cuore → aritmie, rene → ipertensione)
- Degenerazione cellulare (steatosi)
- Atrofia con fibrosi sostitutiva

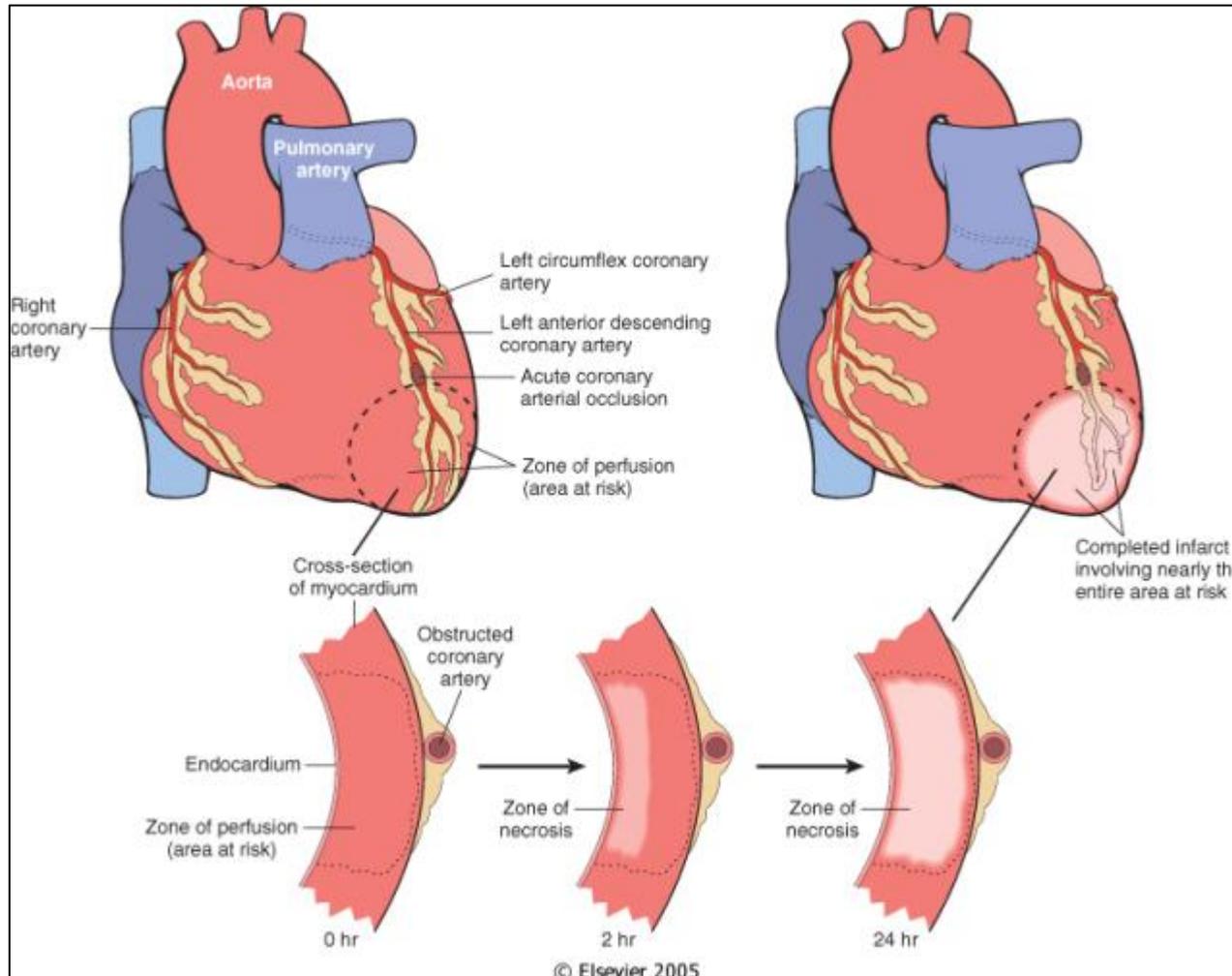
## Fattori influenti su effetti ischemia

- rapidita' insorgenza
- grado ostruzione
- anatomia e stato del circolo collaterale
- stato di ossigenazione del sangue
- efficienza del cuore
- natura del tessuto colpito



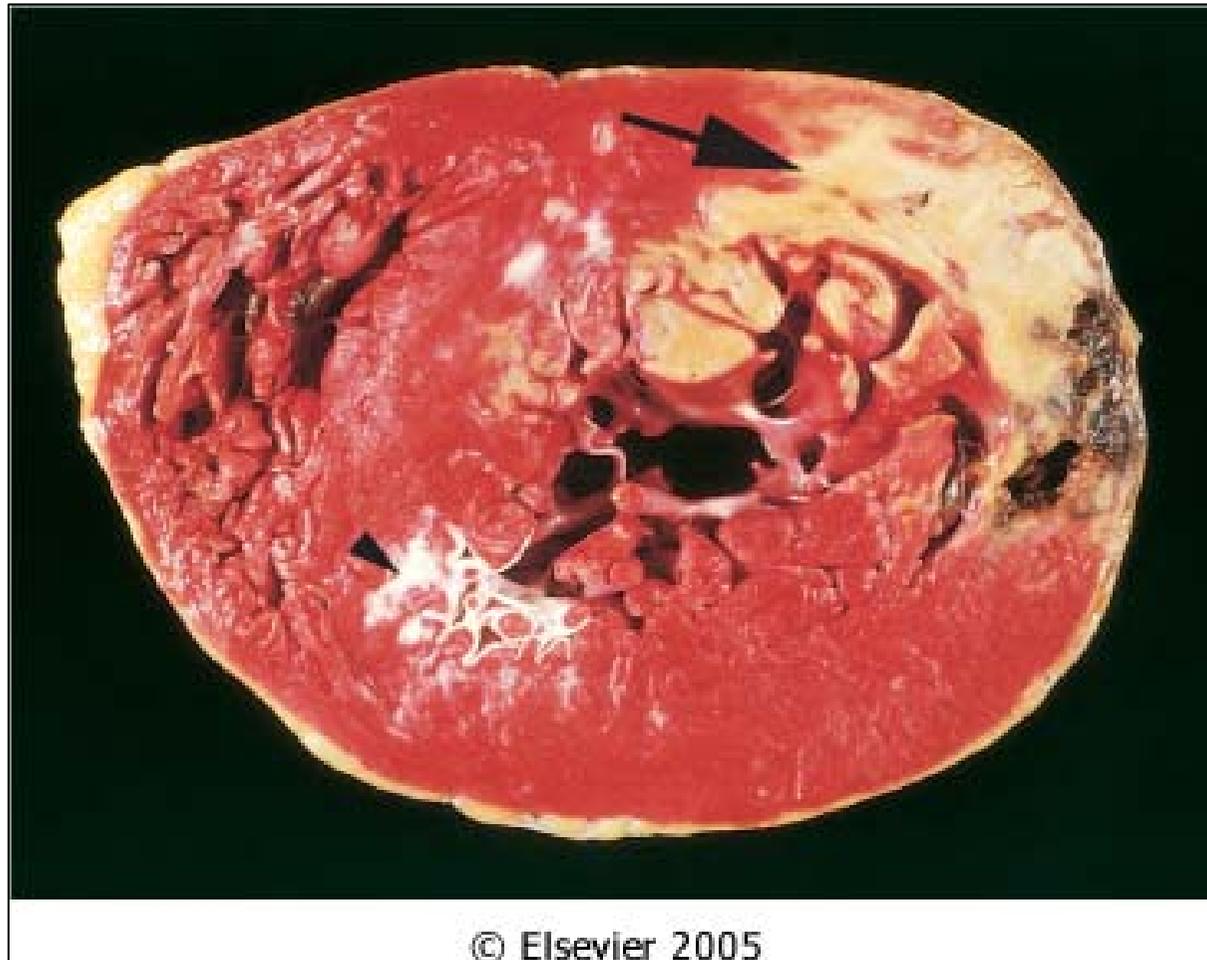
Schematic representation of sequential progression of coronary artery lesion morphology, beginning with stable chronic plaque responsible for typical angina and leading to the various acute coronary syndromes.

# Schematic representation of the progression of myocardial necrosis after coronary artery occlusion



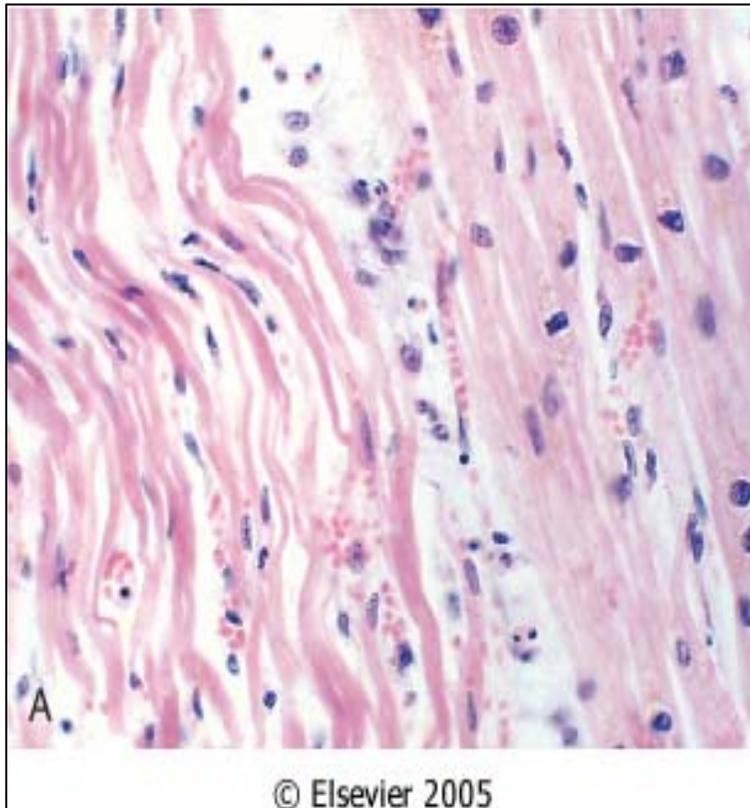
Necrosis begins in a small zone of the myocardium beneath the endocardial surface in the center of the ischemic zone. The end result of the obstruction to blood flow is necrosis of the muscle that was dependent on perfusion from the coronary artery obstructed.

## Acute myocardial infarct



Myocardial infarct, predominantly of the posterolateral left ventricle, demonstrated by a lack of staining by the triphenyltetrazolium chloride (TTC) stain in areas of necrosis (arrow). The staining defect is due to the enzyme leakage that follows cell death. Note the myocardial hemorrhage at one edge of the infarct that was associated with cardiac rupture, and the anterior scar (arrowhead), indicative of old infarct. (Specimen the oriented with the posterior wall at the top.)

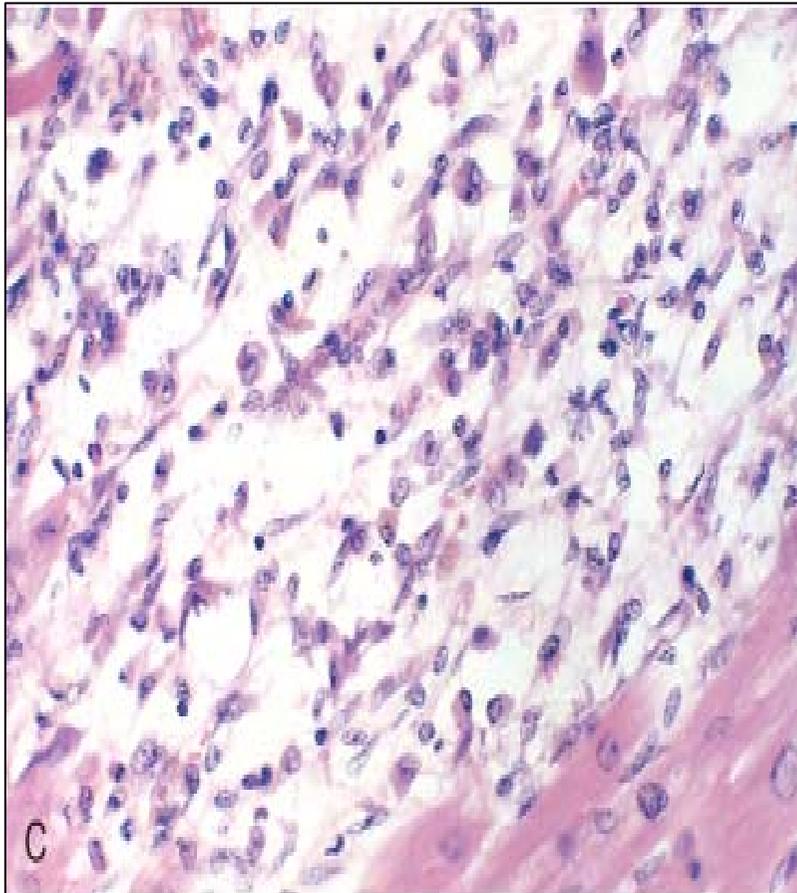
## Microscopic features of myocardial infarction and its repair



A, One-day-old infarct showing coagulative necrosis along with wavy fibers (elongated and narrow), compared with adjacent normal fibers (at right). Widened spaces between the dead fibers contain edema fluid and scattered neutrophils

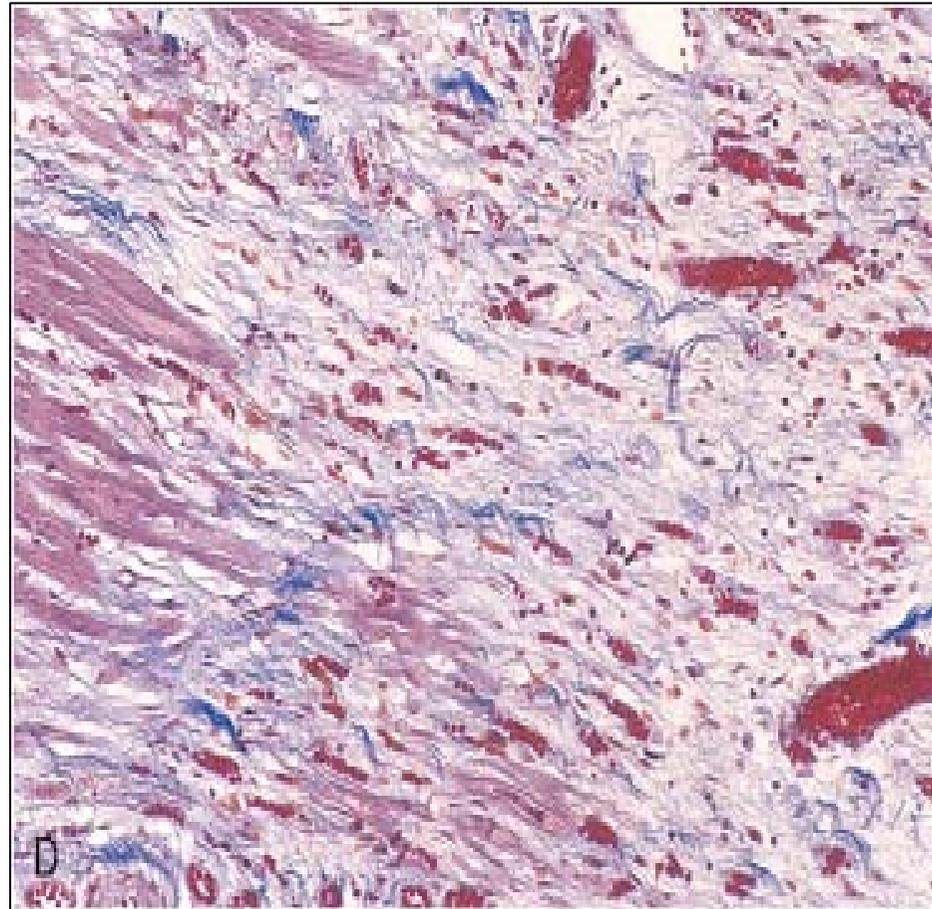


B, Dense polymorphonuclear leukocytic infiltrate in area of acute myocardial infarction of 3 to 4 days' duration



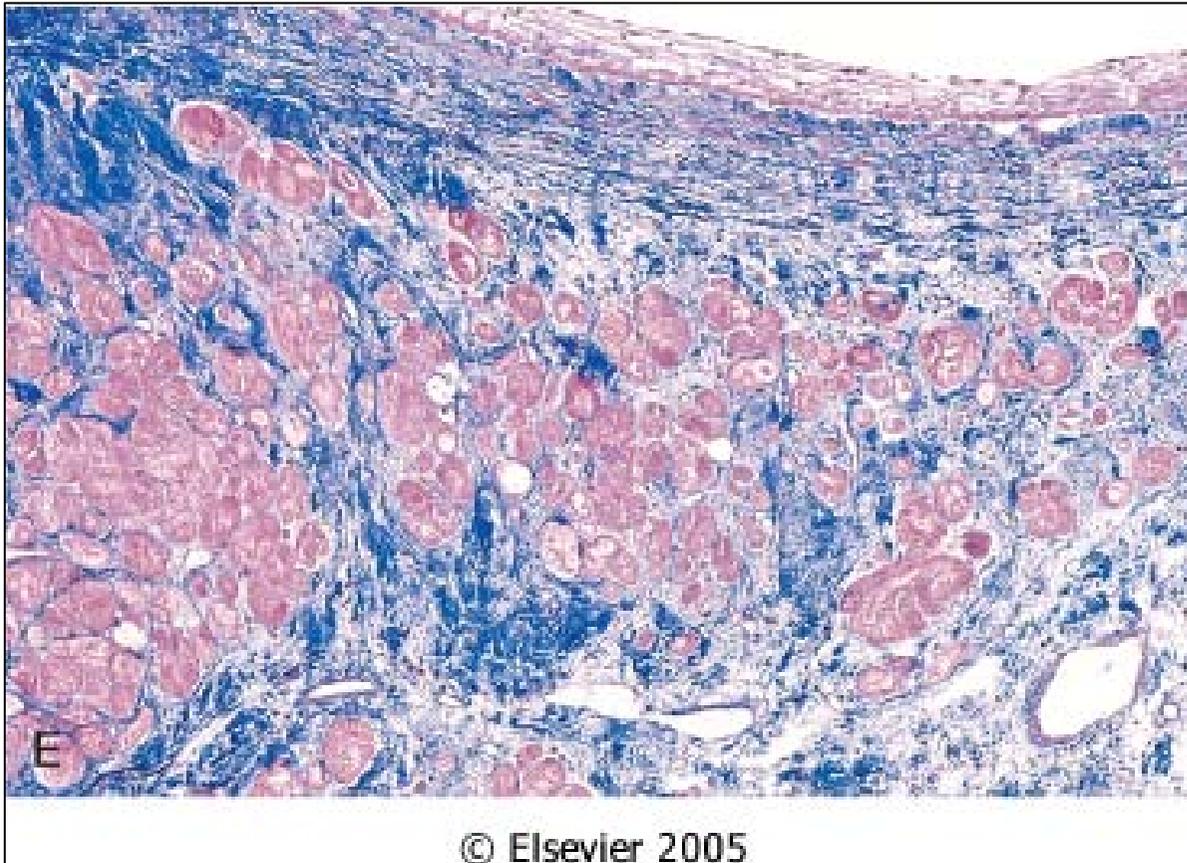
© Elsevier 2005

C, Nearly complete removal of necrotic myocytes by phagocytosis (approximately 7 to 10 days).



© Elsevier 2005

D, Granulation tissue characterized by loose collagen and abundant capillaries.

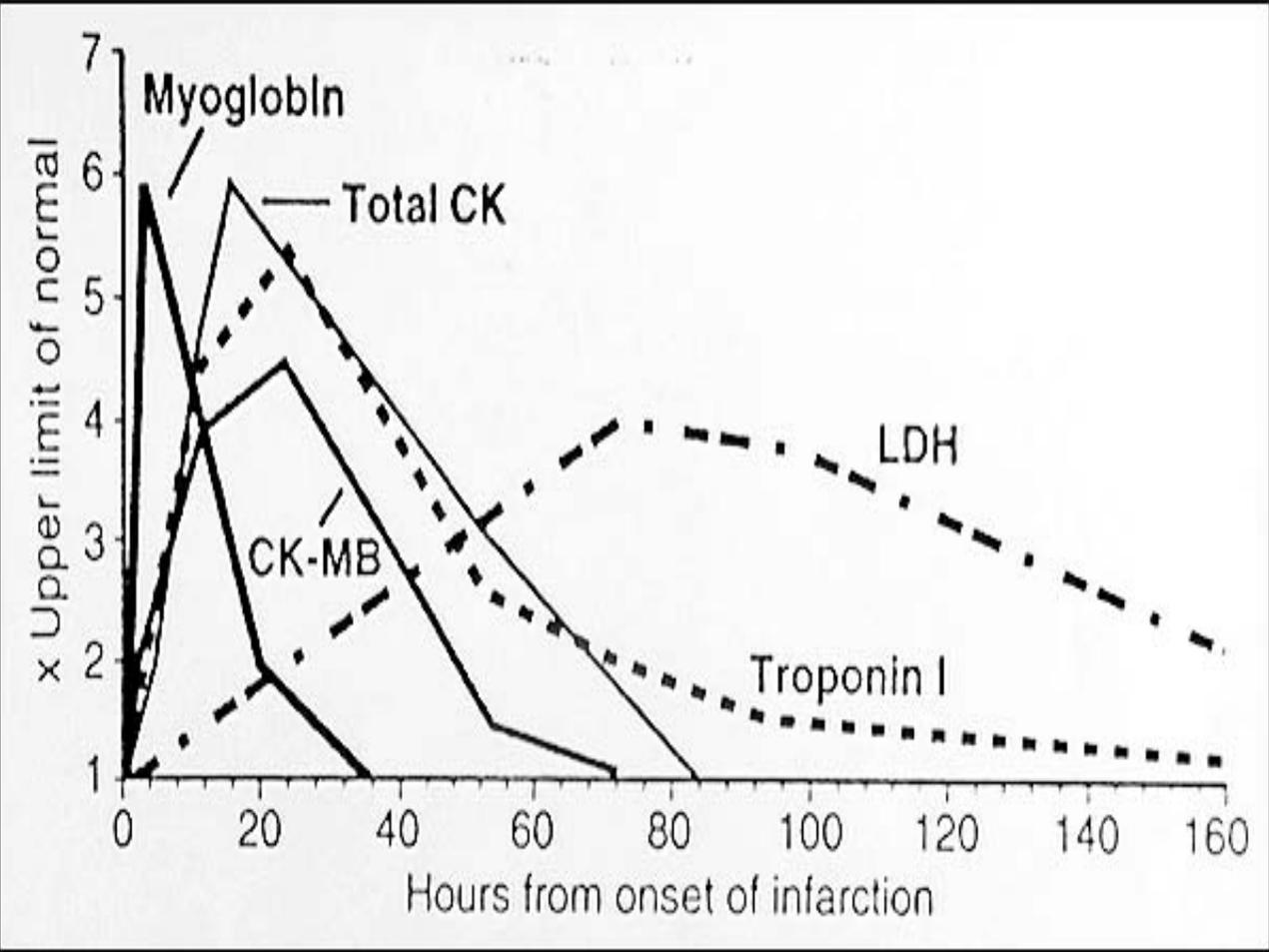


E, Well-healed myocardial infarct with replacement of the necrotic fibers by dense collagenous scar. A few residual cardiac muscle cells are present.

## Effetti generali dell'infarto

- Febbre
- *Leucocitosi neutrofila*
- *Aumento della VES*
- *Iperpotassiemia*
- *Iperglicemia*
- *Aumento in circolo di enzimi rilasciati dalle cellule in necrosi (importanza diagnostica e prognostica).*

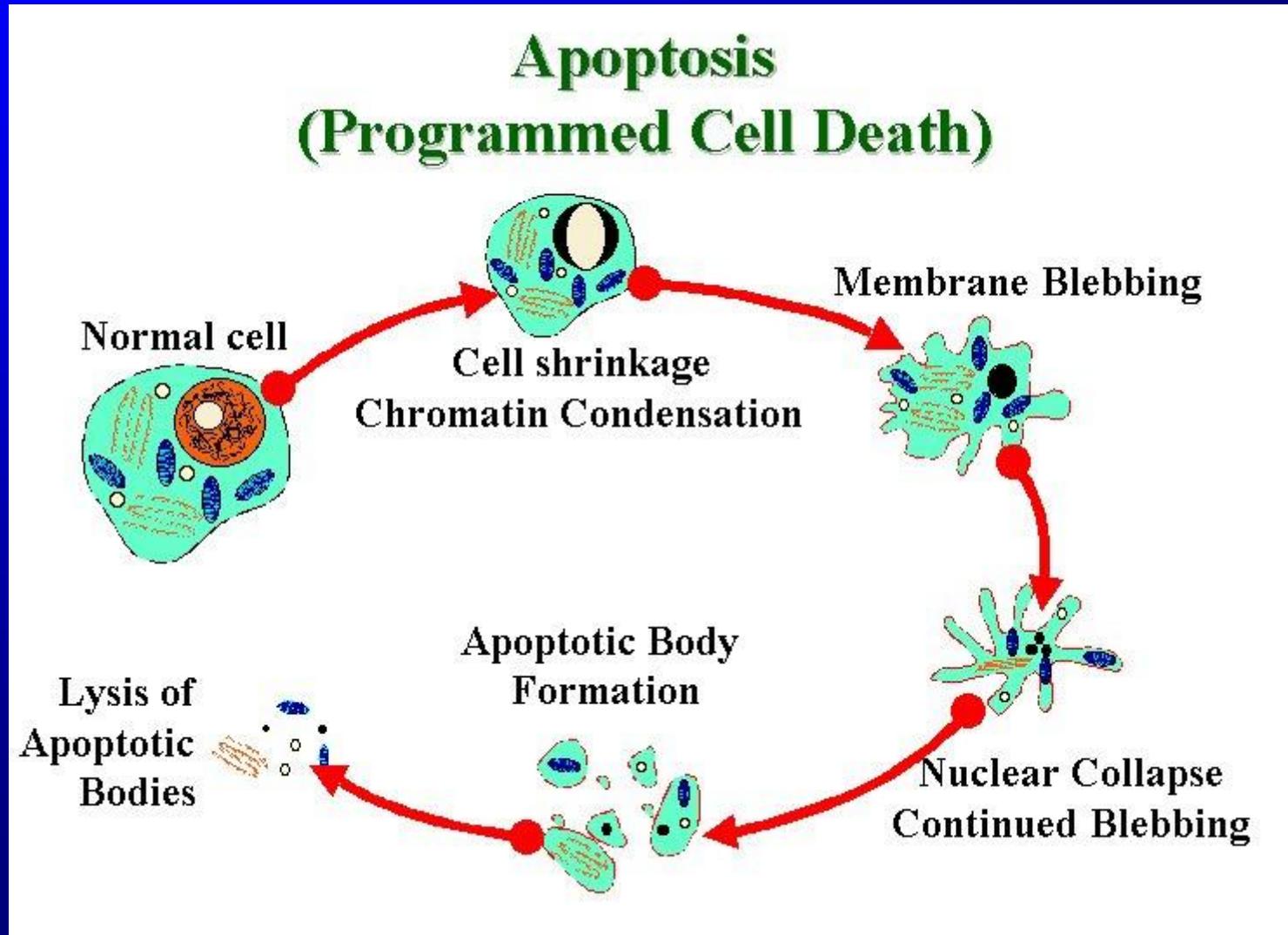
*Esempio: nell'infarto cardiaco, aumento precoce di CPK e SGOT (si normalizzano in 3 e 4-5 gg, rispettivamente); max aumento LDH 3-4 gg, normalizzazione 8-12 gg).*



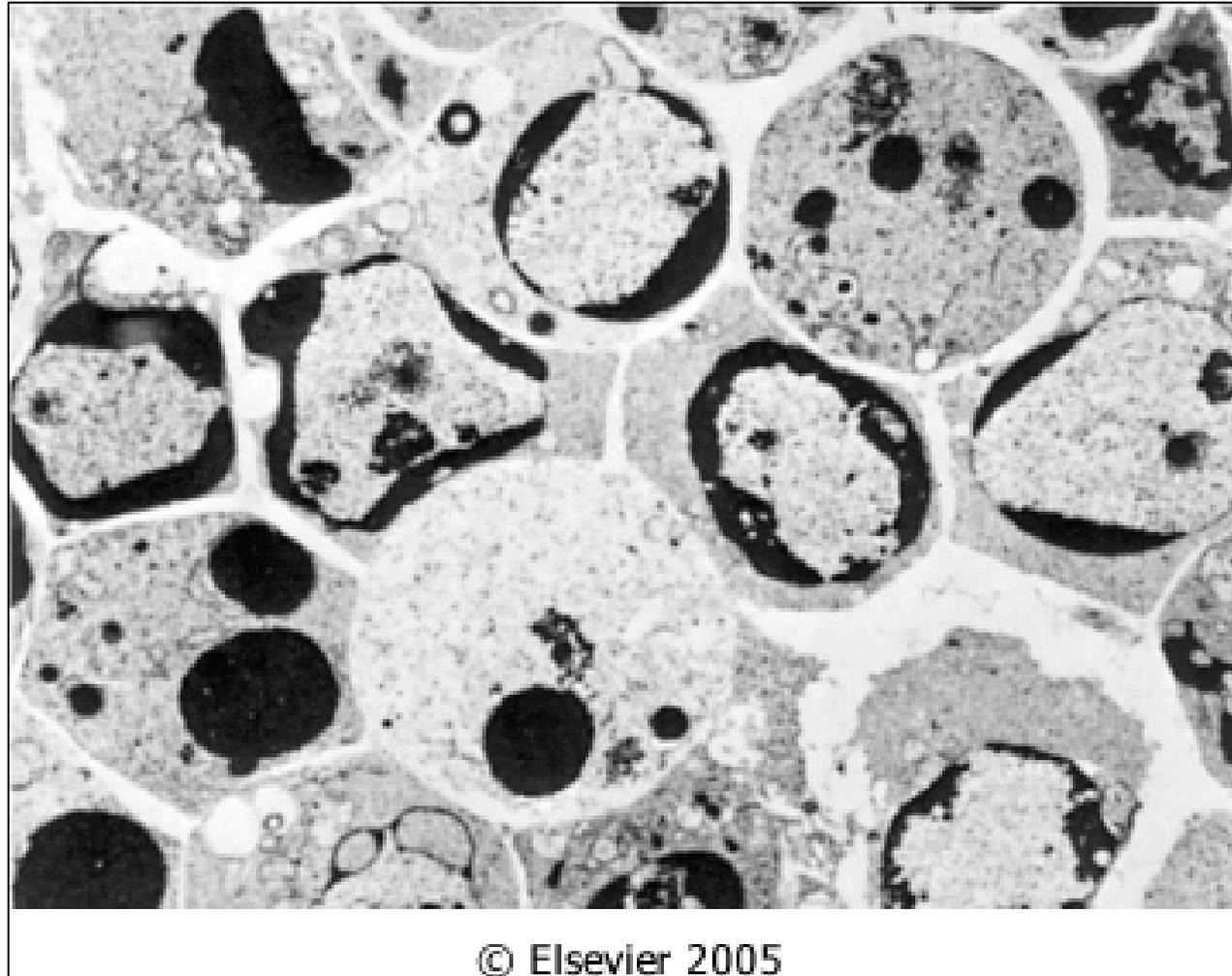


# APOPTOSI

L'*apoptosi* o *morte cellulare programmata* è una varietà specifica di morte cellulare caratterizzata dalla sua morfologia e dalle modalità di degradazione del DNA.

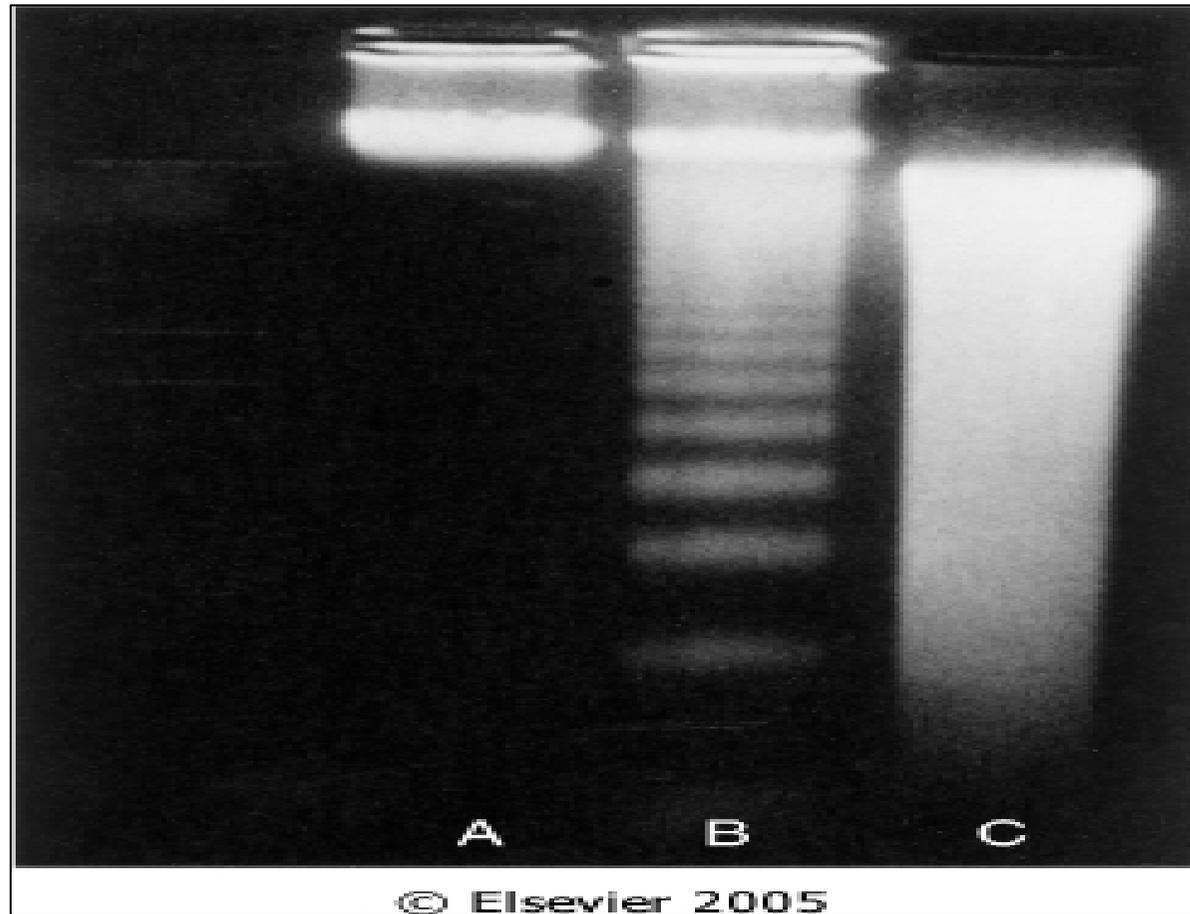


## Ultrastructural features of apoptosis



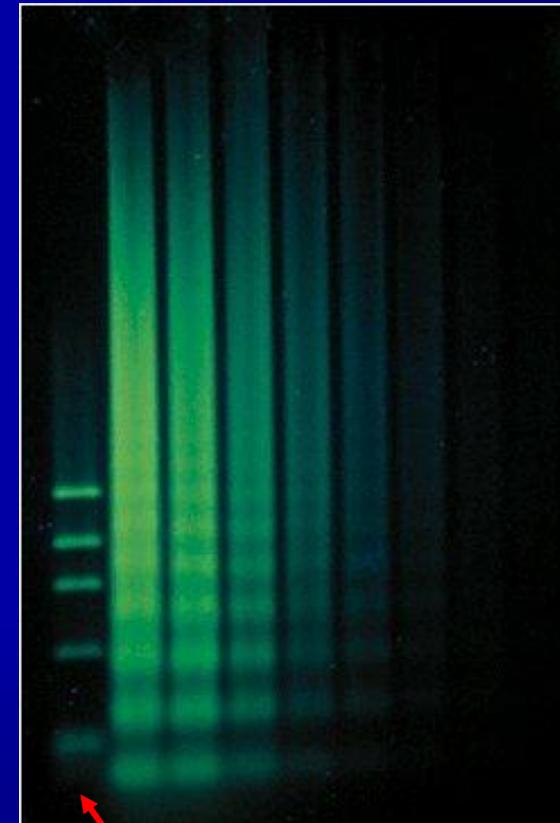
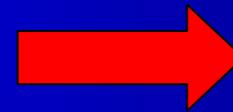
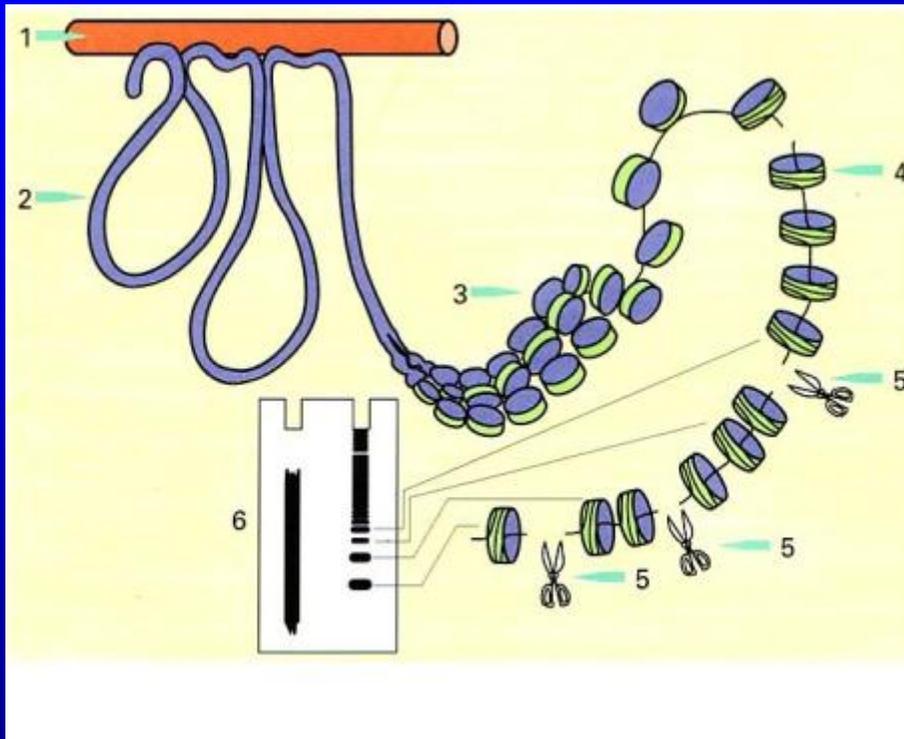
Some nuclear fragments show peripheral crescents of compacted chromatin, whereas others are uniformly dense.

## Agarose gel electrophoresis of DNA extracted from culture cells



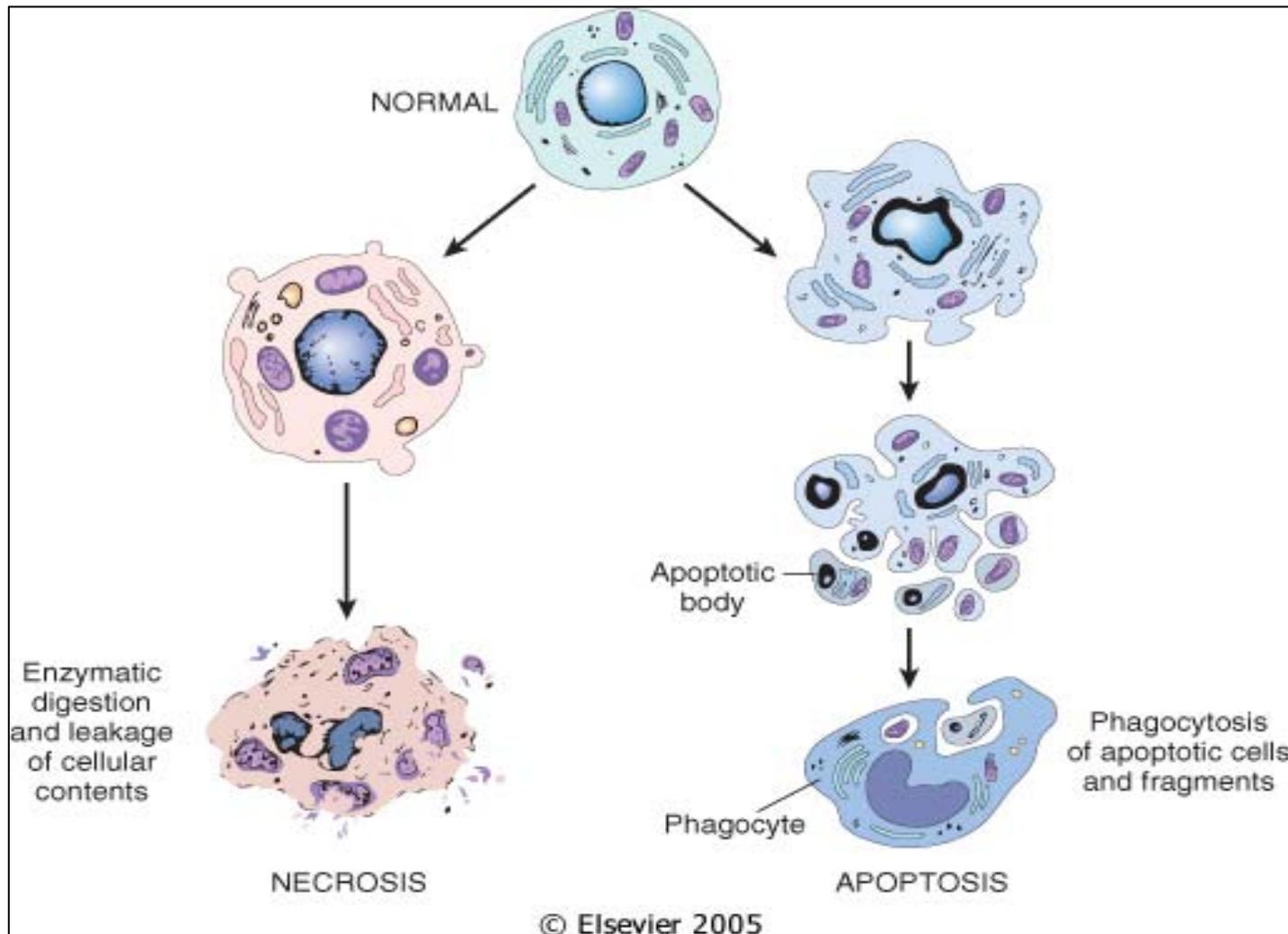
Ethidium bromide stain; photographed under UV light  
A, Control culture. B, Culture of cells exposed to heat showing extensive apoptosis; note ladder pattern of DNA fragments, which represent multiples of oligonucleosomes. C, Culture showing massive necrosis; note diffuse smearing of DNA. The ladder pattern is produced by enzymatic cleavage of nuclear DNA into nucleosome-sized fragments, usually multiples of 180-200 base pairs. These patterns are characteristic of but not specific for apoptosis and necrosis, respectively.

Le caspasi, oltre a degradare direttamente le proteine del citoscheletro, attivano una DNasi citoplasmatica che produce una caratteristica frammentazione del DNA



PROFILO A SCALETTA

# The sequential ultrastructural changes seen in necrosis and apoptosis



In apoptosis, the initial changes consist of nuclear chromatin condensation and fragmentation, followed by cytoplasmic budding and phagocytosis of the extruded apoptotic bodies.

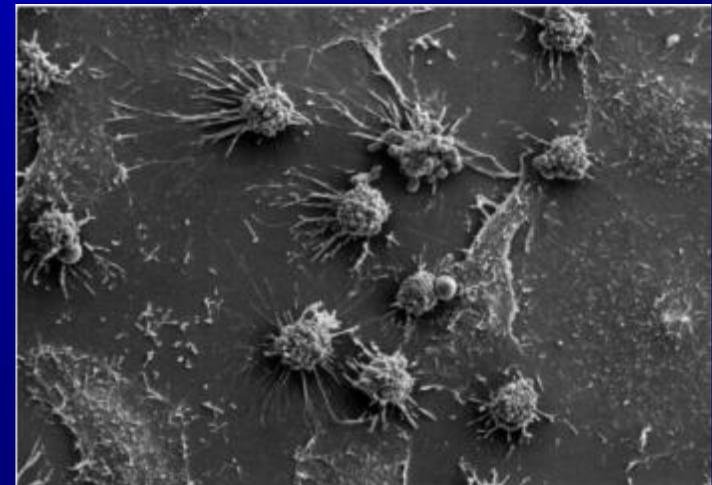
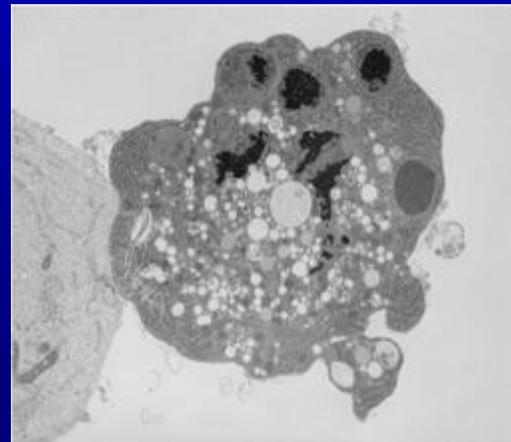
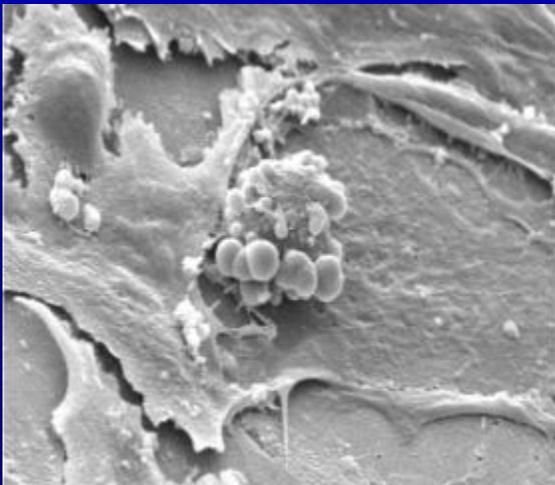
In necrosis, cytoplasmic blebs and then digestion and leakage of cellular components.

# *Differenze fra necrosi e apoptosi*

<b>Apoptosi</b>	<b>Necrosi</b>
Colpisce cellule isolate e non altera la struttura del tessuto	Colpisce gruppi di cellule o intere aree di tessuto distruggendone la struttura
La membrana plasmatica rimane inizialmente integra	La membrana plasmatica diventa permeabile
Diminuzione di volume della cellula e condensazione del citoplasma	Aumento di volume della cellula
Gli organuli citoplasmatici sono per lo più intatti	Rigonfiamento e frammentazione degli organuli citoplasmatici
Non vi è liberazione di idrolasi lisosomiali	Massiccia liberazione di idrolasi lisosomiali
Il nucleo appare frammentato e il DNA va incontro a idrolisi a livello dei nucleosomi	Il nucleo può essere frammentato o condensato, il DNA può non essere idrolizzato, subisce idrolisi irregolare
Attivazione della transglutaminasi	Non vi è attivazione della transglutaminasi
Si formano corpi apoptotici rivestiti di membrana	Si verifica la dissoluzione della cellula
Fagocitosi da parte di cellule vicine senza infiammazione	Risposta infiammatoria e riparazione del danno con cicatrizzazione



**L'APOPTOSI E' UNA FORMA DI MORTE CELLULARE CHE HA LO SCOPO DI ELIMINARE CELLULE ALTERATE O SOVRABBONDANTI MEDIANTE L'ATTIVAZIONE DI UNA SERIE DI EVENTI COORDINATI INDOTTI DA UN INSIEME SPECIFICO DI PRODOTTI GENICI.**



L'apoptosi è responsabile di numerosi eventi fisiologici, adattativi e patologici, fra i quali:

- La distruzione programmata di cellule durante l'embriogenesi.
- L'involuzione ormono-dipendente nell'adulto (es. distruzione dell'endometrio nel ciclo mestruale; atrofia dei follicoli ovarici in menopausa; regressione della ghiandola mammaria dopo lo svezzamento; atrofia della prostata dopo castrazione).
- La deplezione di cellule in popolazioni cellulari proliferanti (es. epitelio delle cripte intestinali).
- La morte di cellule nei tumori.
- La morte dei neutrofili in corso di infiammazione acuta.
- La morte di cellule immunitarie (es. linfociti T e B dopo deplezione di linfochine; deplezione di cellule T autoreattive durante lo sviluppo del timo).

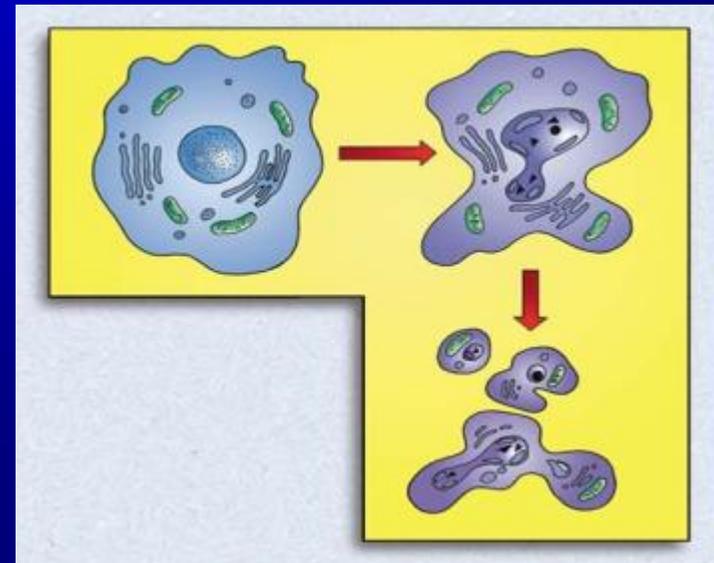
- La morte cellulare indotta da cellule citotossiche (linfociti T, cellule NK).
- Atrofia da ostruzione duttale e altri tipi di atrofia.
- Danno cellulare in alcune malattie virali (es. epatite virale).
  
- La morte cellulare indotta da diversi stimoli lesivi se somministrati a basse dosi (calore; radiazioni; farmaci antineoplastici; ipossia, ecc).

L'apoptosi può essere innescata da una serie di fattori scatenanti, fra i quali:

- ASSENZA DI UN FATTORE DI CRESCITA O DI UN ORMONE
- INTERAZIONE POSITIVA LIGANDO-RECETTORE
- AGENTI LESIVI SPECIFICI

Inoltre, esiste una correlazione (spesso inversa) fra crescita cellulare e apoptosi (infatti l'apoptosi gioca un ruolo importante nella regolazione della normale densità di popolazione cellulare nei tessuti e la soppressione dell'apoptosi è uno dei fattori determinanti i l'accrescimento delle neoplasie).

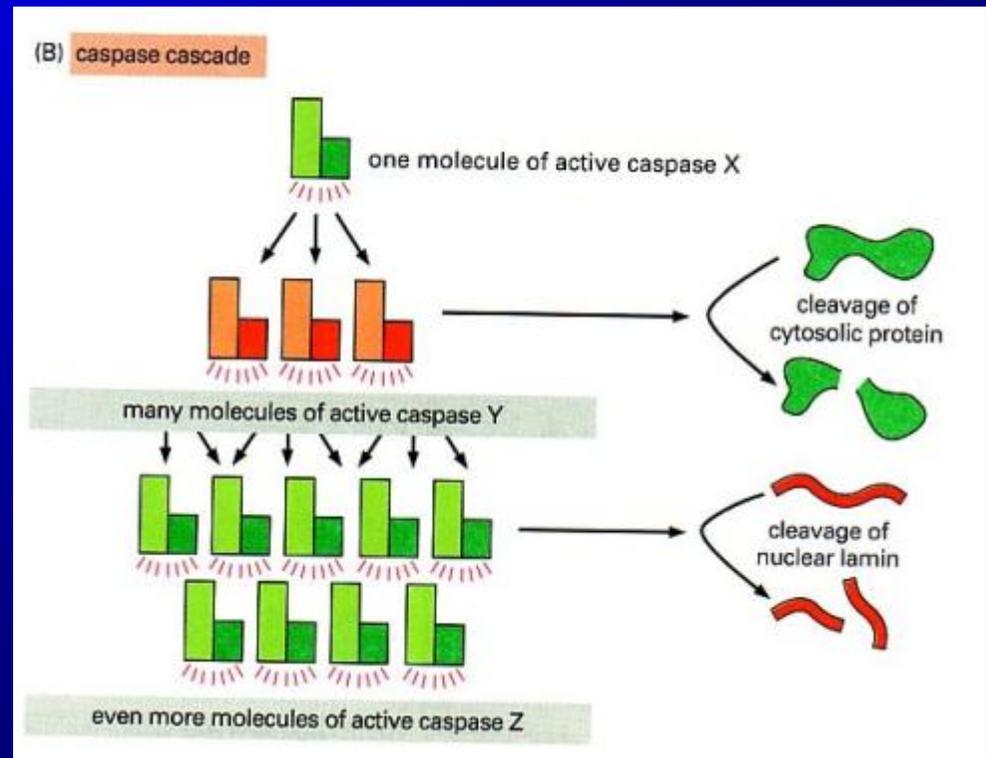
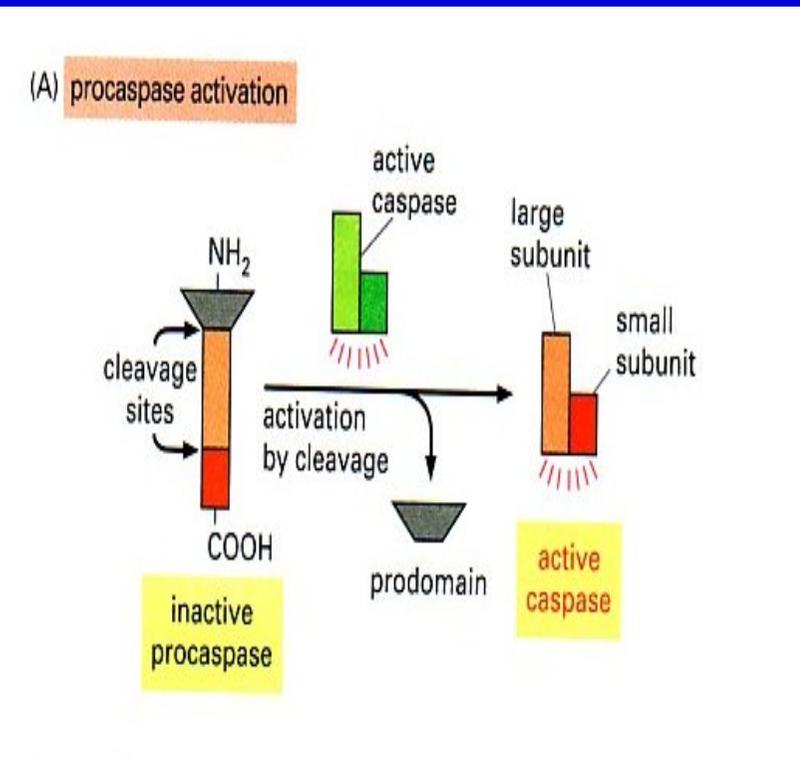
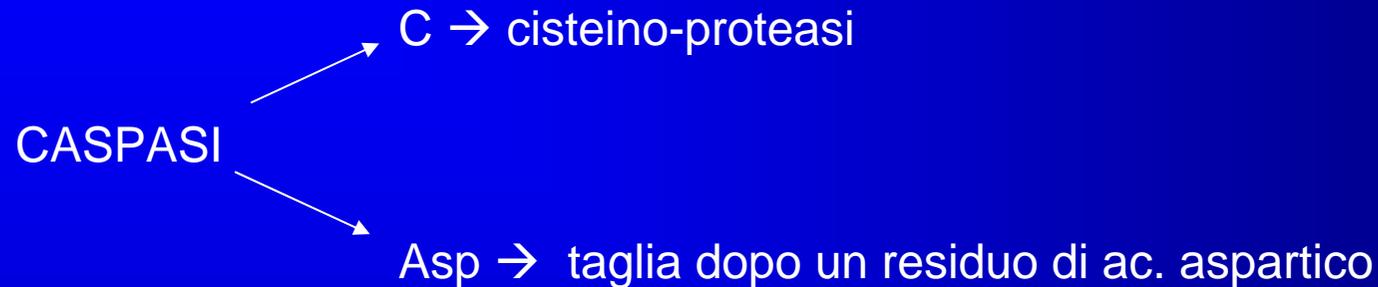
**L'APOPTOSI RAPPRESENTA IL PUNTO FINALE DI UNA CASCATA DI EVENTI MOLECOLARI ENERGIA-DIPENDENTI, CHE VIENE INNESCATA DA STIMOLI SPECIFICI.**



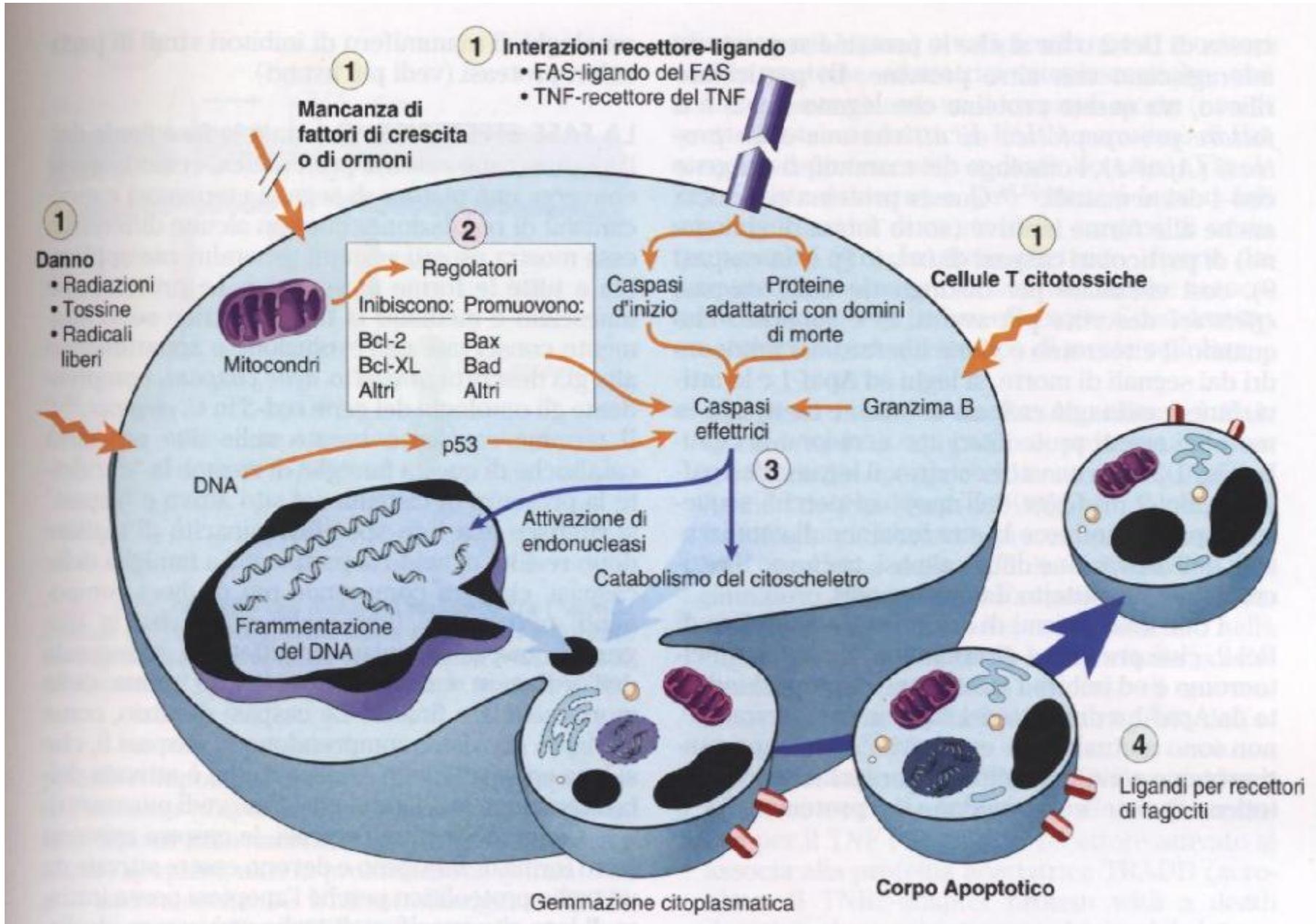
Durante l'apoptosi si possono distinguere quattro fasi, distinte ma parzialmente sovrapposte:

- **FASE DI INNESCO** durante la quale la cellula riceve i segnali che scatenano l'apoptosi.
- **CONTROLLO E INTEGRAZIONE**: i segnali di morte applicati nella fase precedente vengono connessi da una serie di proteine specifiche (con ruolo sia positivo che negativo) al programma esecutivo comune
- **FASE COMUNE DI ESECUZIONE**: consiste nell'attivazione di una cascata di proteasi specifiche, le **caspasi**, a loro volta distinte in *iniziatrici* ed *esecutrici* in base all'ordine con il quale vengono attivate.
- **RIMOZIONE DELLE CELLULE MORTE**: le cellule apoptotiche e i loro frammenti esprimono dei marcatori di membrana che facilitano il loro precoce riconoscimento da parte di cellule adiacenti o di fagociti. Le cellule morte vengono così completamente distrutte senza indurre una reazione infiammatoria.

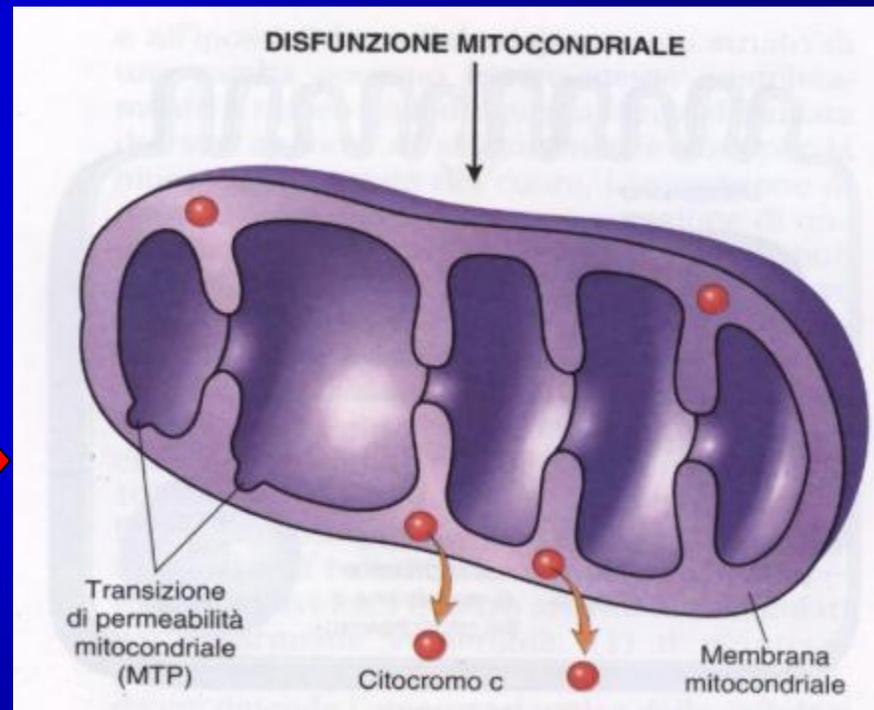
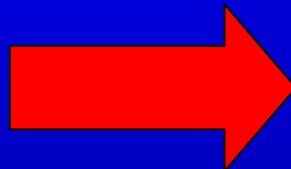
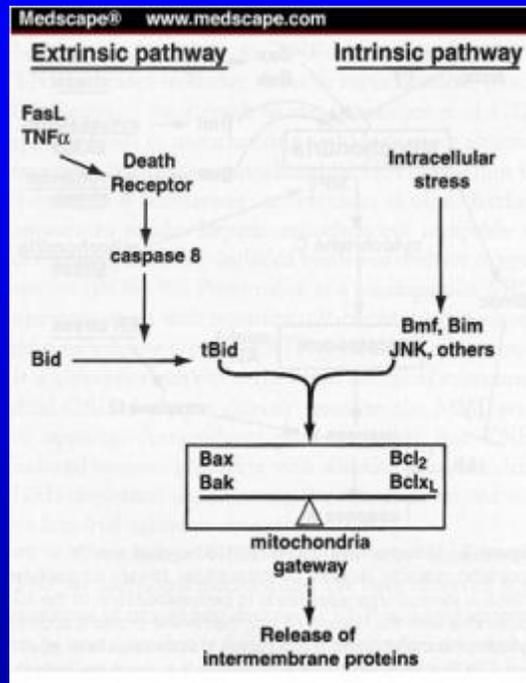
La via finale di tutti i tipi di apoptosi consiste nell'attivazione di una cascata proteolitica. Le relative proteasi sono proteine altamente conservate e appartengono alla famiglia delle **caspasi** (che comprende più di 10 membri).



# MECCANISMI DELL'APOPTOSI



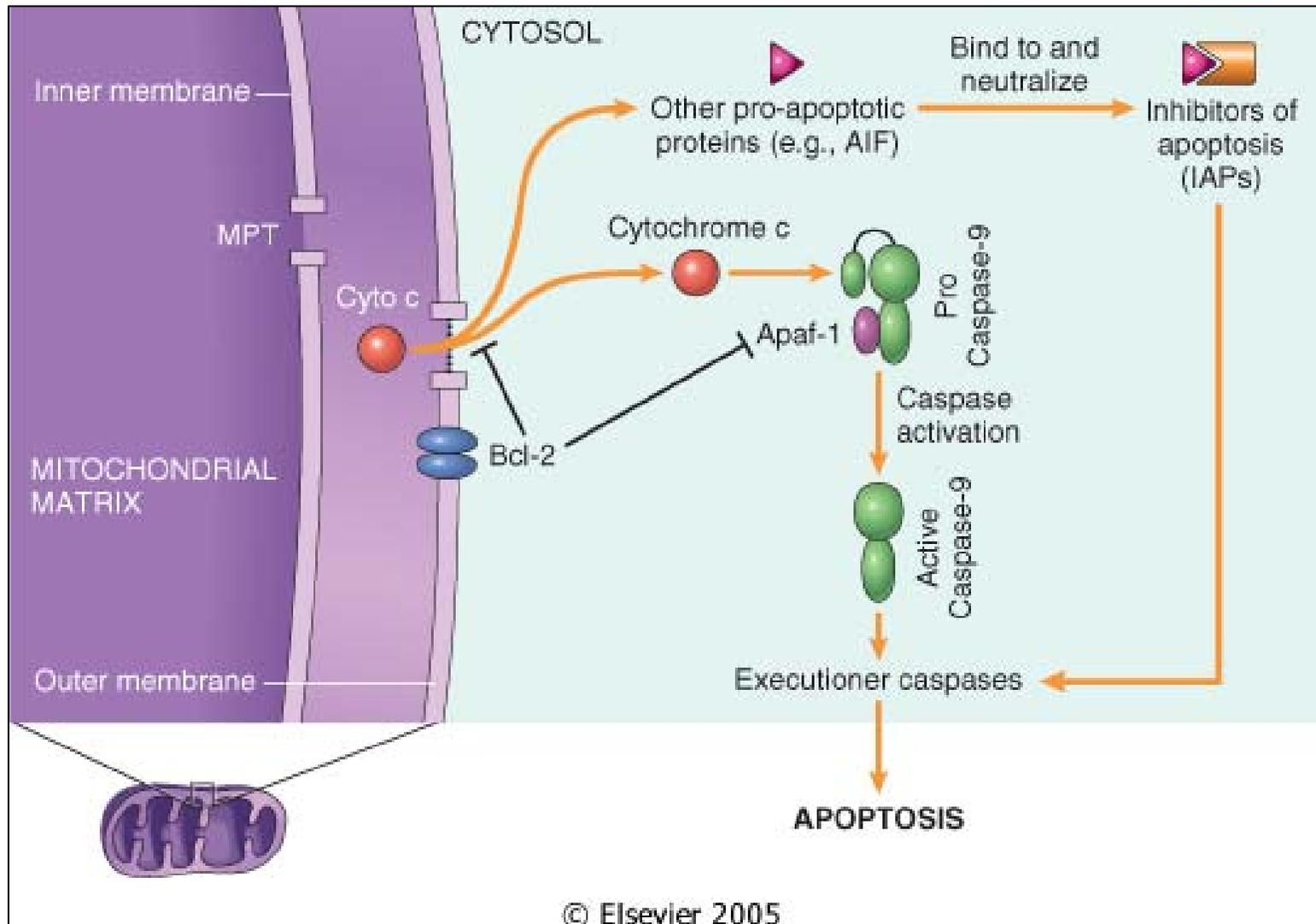
NELL'AMBITO DEI PROCESSI DI CONTROLLO E INTEGRAZIONE DELL'APOPTOSI UN PUNTO CRITICO SI REALIZZA A LIVELLO DEI MITOCONDRI, A LIVELLO DEI QUALI NASCE IL SEGNALE DEFINITIVO CHE INNESCA LA FASE DI ESECUZIONE.



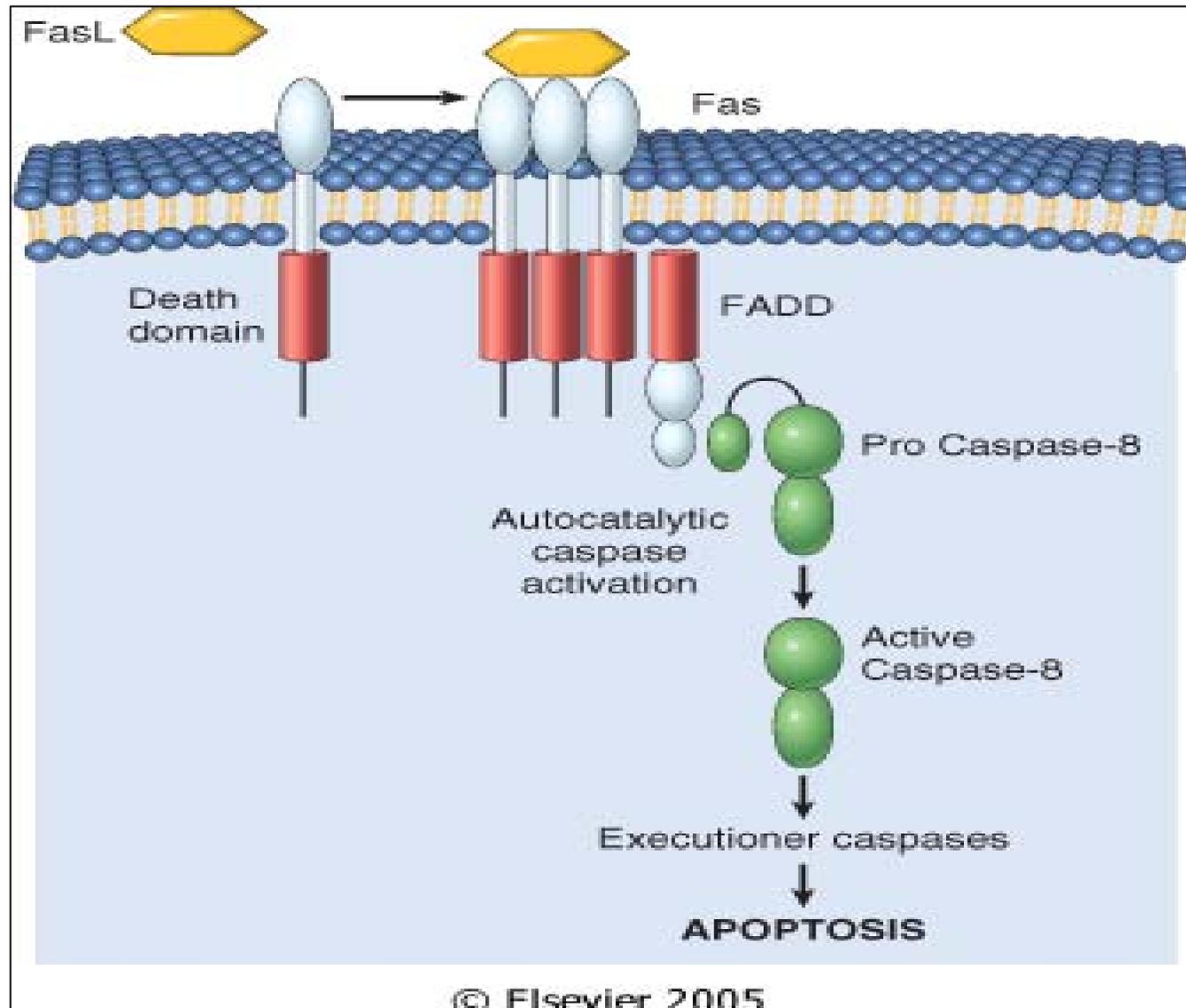
La funzione mitocondriale può essere influenzata in due modi:

- Provocando una **transizione di permeabilità mitocondriale (MPT)**: apertura di pori nella membrana interna → riduzione potenziale di membrana → arresto fosforilazioni ossidative → rigonfiamento.
- Provocando un aumento della permeabilità della membrana esterna e il **rilascio del citocromo C** nel citosol.

## The intrinsic (mitochondrial) pathway of apoptosis

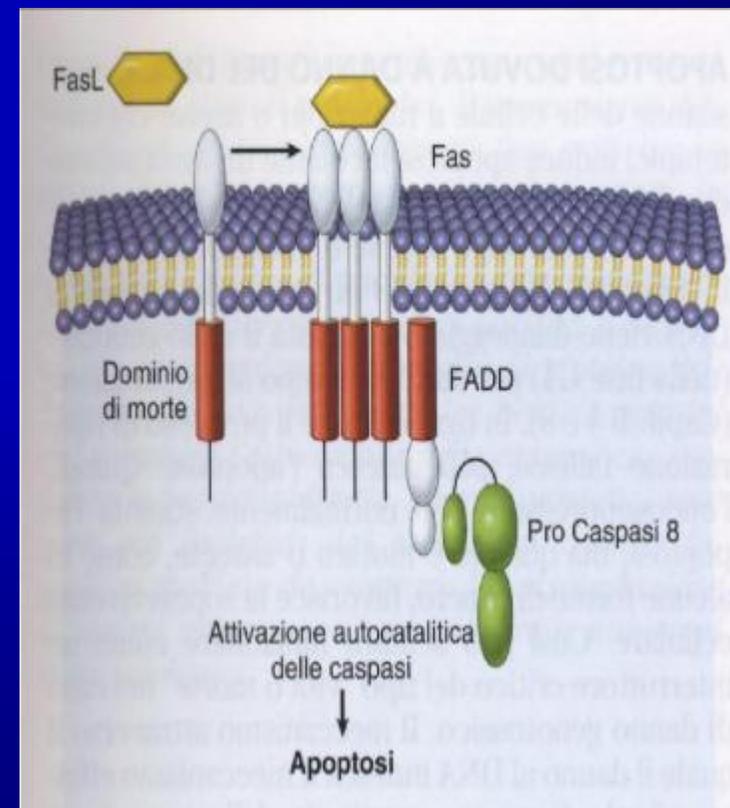
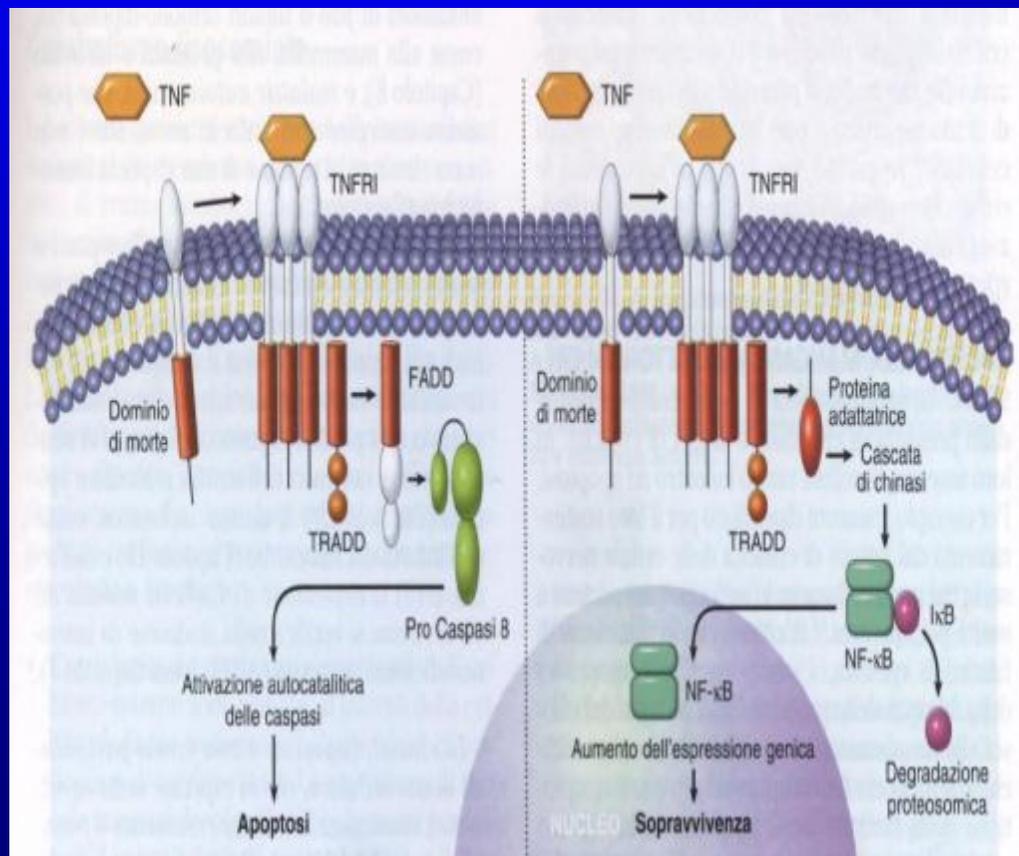


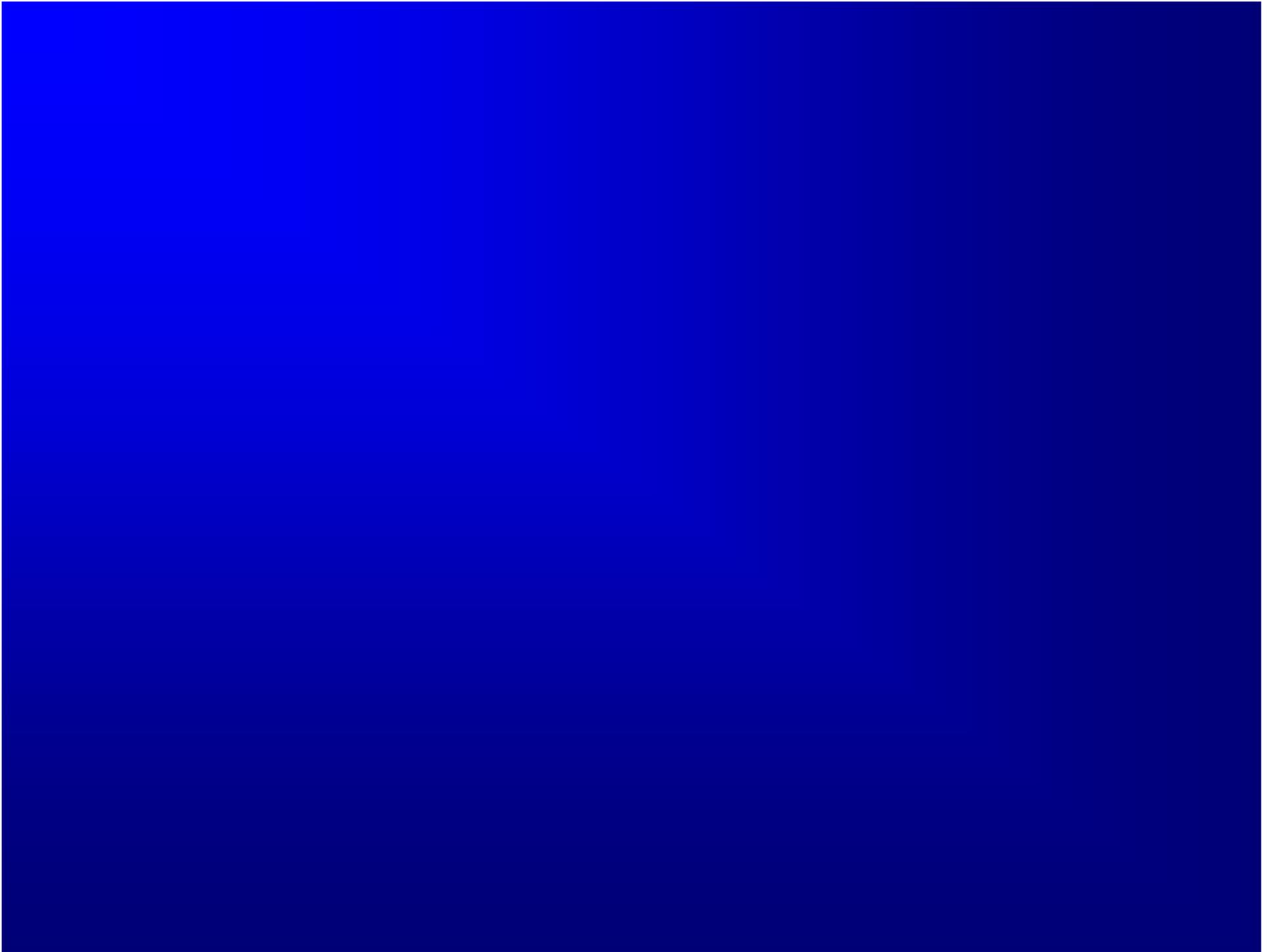
Death agonists cause changes in the inner mitochondrial membrane, resulting in the mitochondrial permeability transition (MPT) and release of cytochrome c and other pro-apoptotic proteins into the cytosol, which activate caspases.



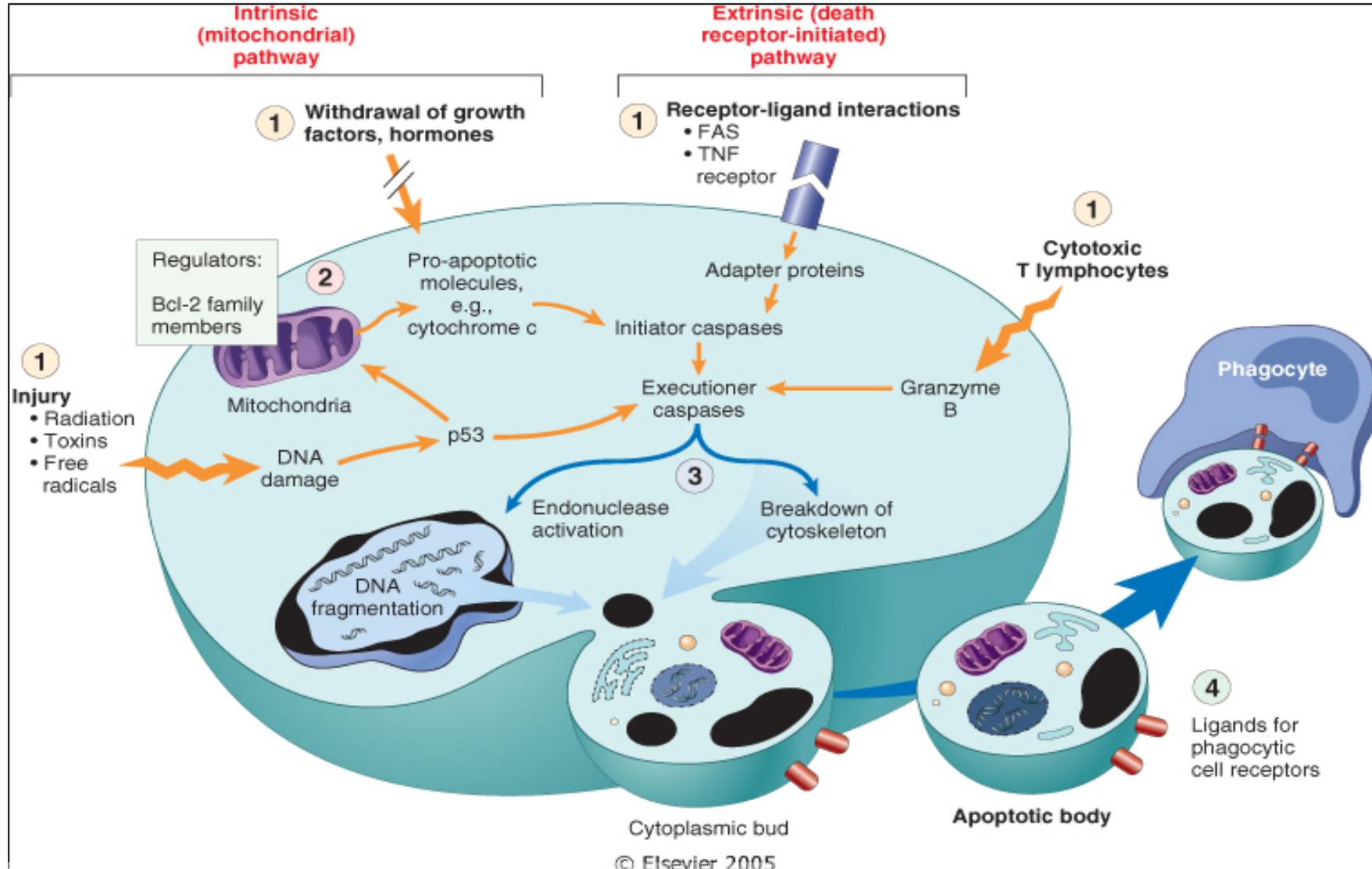
The extrinsic (death receptor-initiated) pathway of apoptosis, illustrated by the events following Fas engagement

UNA DELLE CARATTERISTICHE DISTINTIVE DELL'APOPTOSI CONSISTE NEL FATTO CHE ESSA, OLTRE CHE DA STIMOLI LESIVI O DALLA DEPRIVAZIONE DI FATTORI DI CRESCITA, PUO' ESSERE INNESCATA DA SEGNALI PARTICOLARI CHE AGISCONO LEGANDOSI A SPECIFICI RECETTORI DI MEMBRANA.





# Mechanisms of apoptosis



Labeled (1) are some of the major inducers of apoptosis. Some stimuli (such as cytotoxic cells) directly activate executioner caspases (right). Others act by way of adapter proteins and initiator caspases, or by mitochondrial events involving cytochrome c. (2) Control and regulation are influenced by members of the Bcl-2 family of proteins, which can either inhibit or promote the cell's death. (3) Executioner caspases activate latent cytoplasmic endonucleases and proteases that degrade nuclear and cytoskeletal proteins. (4) The end result is formation of apoptotic bodies containing intracellular organelles and other cytosolic components; these bodies also express new ligands for binding and uptake by phagocytic cells.