

# 2. Etiologia generale

II edizione



2. Etiologia generale.....	21	2.5.1. Storia della individuazione delle malattie prioniche e della loro etiologia e patogenesi.....	40
2.1. DANNO BIOLOGICO .....	23	2.5.2. Prioni "normali" e prioni patologici.....	41
2.2. PRINCIPALI CLASSI DI AGENTI PATOGENI .....	24	2.5.3. Formazione di molecole con conformazione patogena.....	42
2.2.1. Genetica e ambiente.....	25	2.5.4. Formazione di aggregati di proteine prioniche.....	42
2.2.2. Genetica ed epigenetica.....	25	2.5.5. Struttura della proteina prionica.....	43
2.2.3. Difetti congeniti e teratogenesi.....	26	2.5.6. Le encefalopatie spongiformi.....	44
2.3. AGENTI FISICI .....	27	2.5.7. Le encefalopatie spongiformi: aspetto morfologico.....	44
2.3.1. Danno e morte cellulare.....	27	2.5.8. Trasmissione delle malattie prioniche.....	45
2.3.2. Basse temperature.....	28	2.6. AGENTI BIOLOGICI VIVENTI .....	47
2.3.3. Alte temperature.....	30	2.6.1. Virus.....	48
2.3.4. Repentini cambiamenti della pressione atmosferica.....	31	2.6.2. Danni cellulari indotti da virus.....	49
2.3.5. Radiazioni ionizzanti.....	32	2.6.3. Batteri.....	50
2.3.6. Radiazioni eccitanti.....	32	2.6.4. Endotossine.....	51
2.3.7. Raggi ultravioletti (UV).....	33	2.6.5. Funghi.....	51
2.3.8. Raggi infrarossi.....	36	2.6.6. Protozoi.....	52
2.3.9. Microonde.....	36	2.6.7. Metazoi.....	52
2.3.10. Onde radio.....	36	2.7. MECCANISMI FLOGISTICI ED IMMUNITARI .....	53
2.3.11. Energia elettrica.....	37	2.8. ALTERAZIONI DELLA NUTRIZIONE .....	54
2.3.12. Campi magnetici.....	37	2.8.1. Fisiopatologia della perdita di peso.....	55
2.4. COMPOSTI CHIMICI (INCLUSI I FARMACI) .....	38	2.8.2. Disequilibri nutrizionali.....	56
2.5. I PRIONI .....	39	2.9. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	57



## 2.1. Danno biologico



**Danno:** quando avviene un evento che va a perturbare l'equilibrio omeostatico

Può aversi a livello molecolare, cellulare, di organo, di intero organismo, di gruppo di individui, di biosfera  
Da un punto di vista scientifico non c'è tuttavia distinzione tra tutti questi livelli che vanno visti come un *continuum* senza interruzione)



**Morte:** non è un concetto positivo e si definisce come mancanza di vita

Conseguentemente la definizione scientifica di morte è indiretta e si basa sulla definizione di vita

La morte può essere vista a vari livelli di complessità: cellulare, di organo, di individuo, di ecosistema



La scienza non può dimostrare qualcosa di negativo per la sua stessa natura: può solo dimostrare qualcosa di positivo (può dire c'è un danno, ma non può dire non c'è un danno)

Si può tuttavia dire di non essere in grado di dimostrare la presenza di un danno, se correttamente si indicano contestualmente anche i limiti dell'osservazione (es.: "... con gli strumenti ad oggi disponibili ..." ovvero "... con i dati sino ad ora raccolti ...")

L'unica dimostrazione di assenza di danno è forse data dal seguente esempio, in cui tuttavia l'assenza viene dimostrata misurando un valore positivo: le proprietà di una radiazione

- es.: le onde radio non provocano alcun danno: infatti hanno lunghezza d'onda talmente grande che superano il corpo umano senza cedere alcuna forma di energia (sono identiche prima e dopo aver attraversato il corpo umano). Se non c'è nessuna cessione di energia e nessuna modificazione, non ci può essere nessuna interferenza e quindi nessun danno per le leggi della termodinamica

## 2.2. Principali classi di agenti patogeni

I principali agenti patogeni per l'uomo sono:

- agenti fisici
- agenti chimici (inclusi i farmaci)
- agenti infettivi (prioni e agenti biologici viventi)
- sostanze di derivazione biologica
- reazioni flogistiche e immunitarie
- cause genetiche
- cause nutrizionali
- invecchiamento

### 2.2.1. GENETICA E AMBIENTE

☞ A seconda che la causa della malattia appartenga all'organismo o dipenda dall'ambiente esterno, essa può essere definita:

- intrinseca
- estrinseca

Genetica ed ambiente collaborano nello sviluppo degli eventi patologici

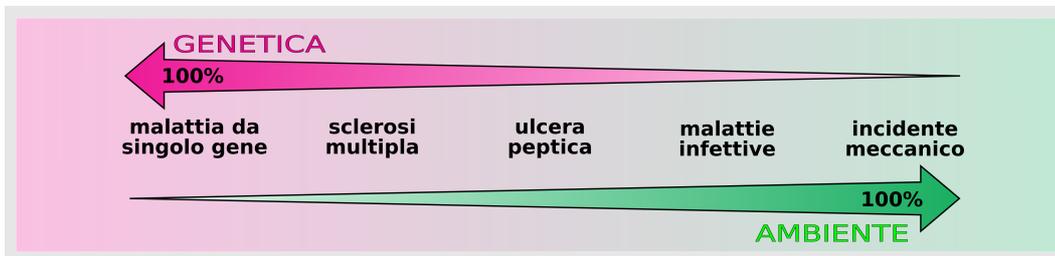


Figura 2.1. Ambiente e genetica

- Gli eventi patologici possono essere classificati in base all'incidenza dell'eredità genetica e dell'influenza ambientale
- Si può dire che tutti gli eventi patologici sono influenzati in misura variabile sia da eventi ambientali che dal substrato genetico del soggetto

☞ I quadri clinici di una stessa patologia si presentano in modo diverso a causa

- dell'ambiente esterno
- della situazione genetica propria dell'individuo

### 2.2.2. GENETICA ED EPIGENETICA

☞ Meno del 2% di tutta la patologia umana da causa non infettiva dipende da un singolo gene. Il resto (98%) ha una eziologia poligenica dovuta all'interazione concorrente di molti geni o è **epigenetica**, cioè dovuta ad alterazioni non-genetiche o post-genetiche nelle molecole cellulari

### 2.2.3. DIFETTI CONGENITI E TERATOGENESI

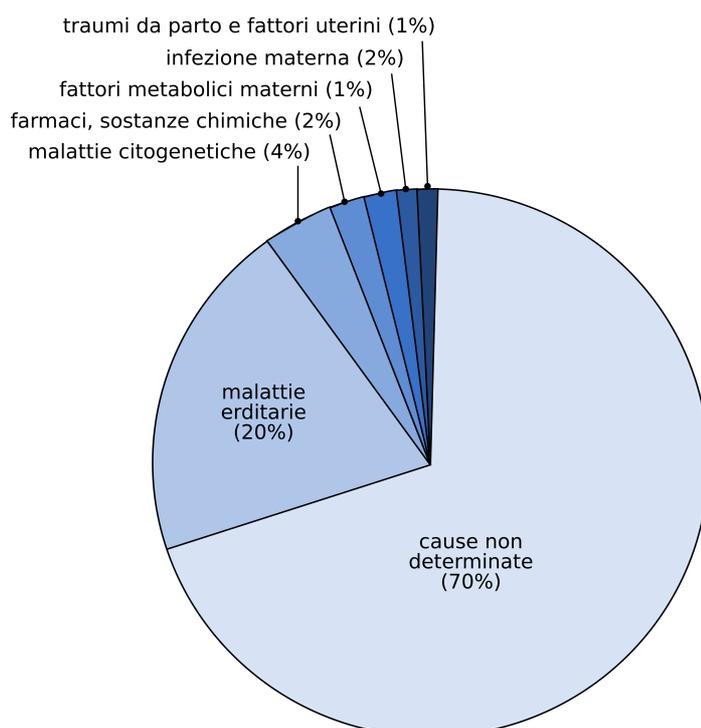


Figura 2.2. Etiologia dei difetti congeniti. Dati da Rubin (2008)

I difetti congeniti possono essere dovuti a

- cause genetiche
- agenti teratogeni

La teratologia studia i meccanismi che portano ai danni intra-uterini che provocano malformazioni nel feto

L'eziologia della teratogenesi è assai varia:

- infezioni
- cause chimiche
- fisiche (radiazioni)
- iatrogene (farmaci, radiazioni)

La patogenesi può avvenire tramite:

- citotossicità (morte cellulare)
- genotossicità (danno al genoma)

Gli effetti di un danno al feto dipendono dall'età gestazionale in cui avviene l'evento.

I danni al concepito possono provocare:

- se precoci, aborto
- se entro il primo trimestre, malformazioni
- se più tardivi, lesioni simili a quelle riscontrabili nell'adulto

## 2.3. Agenti fisici

Un agente fisico per portare danno (o beneficio) ad una struttura biologica deve cedere energia ad essa o riceverne. Gli agenti fisici che potenzialmente interferiscono con le strutture biologiche sono:

- traumi meccanici
- basse temperature
- alte temperature
- repentini cambiamenti di pressione atmosferica
- radiazioni ionizzanti
- radiazioni eccitanti
- corrente elettrica
- campi magnetici
- microonde e onde radar

### 2.3.1. DANNO E MORTE CELLULARE



Un agente patogeno per l'organismo intero, direttamente o indirettamente, finisce per danneggiare almeno alcune delle sue cellule

Le *noxae* capaci di alterare le normali funzioni cellulari fino alla uccisione della cellula stessa possono essere raggruppate nelle stesse categorie degli agenti patogeni per l'intero organismo

### 2.3.2. BASSE TEMPERATURE



La moltitudine di reazioni chimiche del nostro organismo risponde ad un abbassamento di temperatura con un rallentamento

Le conseguenze sono diverse a livello:

- cellulare
- tissutale
- di organismo

#### A livello cellulare

- Le cellule singole sopportano abbastanza bene l'abbassamento della temperatura purché al di sopra del punto di congelamento
- Si rallenta il metabolismo e non si innescano meccanismi distruttivi
- Al ripristino della temperatura questa si innalza contemporaneamente in tutto il corpo cellulare per le sue ridotte dimensioni. La cellula riprende quindi bene le sue funzioni
- Quando la temperatura si abbassa al di sotto del punto di fusione dell'acqua, si ha la cristallizzazione del liquido intra-cellulare con rottura delle membrane cellulari e morte della cellula
- La formazione di cristalli si può evitare con congelamenti programmati in presenza di agenti anti-cristalli come il glicerolo ed il dimetilsolfossido
- Le cellule possono venire quindi conservate a  $-190^{\circ}\text{C}$  e scongelate in seguito. Una elevata percentuale di cellule subisce in questo modo solo danni riparabili e sopravvive

### A livello tissutale

- Le maggiori dimensioni dei tessuti rispetto alle cellule fanno sì che le modificazioni di temperatura non possano avvenire contemporaneamente in tutte le cellule. L'integrità tissutale è quindi più difficilmente mantenuta
- I tessuti possono essere preservati, e solo a temperature superiori al punto di fusione dell'acqua, se le variazioni di temperatura avvengono per perfusione di liquidi attraverso i vasi

Con il progresso tecnologico aumentano le dimensioni del tessuto congelabili e scongelabili con successo

- es.: pelle acellulare, importante per trapianti nelle lesioni cutanee estese in cui essa funziona da substrato per le cellule rigeneranti dell'ospite, accelerando la guarigione

### A livello di organismo

- L'abbassamento di temperatura induce inizialmente vasocostrizione, riducendo così l'apporto ematico ai tessuti
- Un'ulteriore raffreddamento danneggia il controllo della vasomotilità provocando una marcata vasodilatazione
- Ne consegue stagnazione del flusso sanguigno che favorisce la formazione di occlusioni intra-vascolari
- Una temperatura cerebrale al di sotto di 33°C porta al blocco della funzione cardio-respiratoria

#### Ipotermia iatrogena

- Poiché il blocco della funzione cardio-respiratoria dovuto all'abbassamento della temperatura non provoca di per sé danni strutturali, se la funzione viene sostenuta artificialmente il paziente sopravvive
- Si sfrutta questa situazione per determinate operazioni chirurgiche: a basse temperature il consumo di ossigeno diminuisce e si sopporta meglio l'ipossia
- Il freddo rallenta anche le reazioni infiammatorie: l'applicazione di freddo può ridurre lo sviluppo di una infiammazione auto-alimentantesi (come in molti infortuni osteo-articolari) riducendo quindi anche il danno da flogosi ed il dolore che vi si accompagna

### 2.3.3. ALTE TEMPERATURE



Le temperature elevate subite non sono mai un evento favorevole a differenza della febbre che ha degli effetti favorevoli, portando l'organismo a condizioni sfavorevoli per lo sviluppo di virus e batteri

- Temperature molto elevate possono provocare l'incenerimento del tessuto
- L'eccessivo calore anche se non sufficiente ad incenerire, può provocare la denaturazione selettiva delle proteine cellulari
- Temperature più basse delle precedenti, non sufficienti a denaturare significativamente le proteine, ma superiori alla temperatura fisiologica (incluse le temperature febbrili) inducono una accelerazione delle reazioni metaboliche con possibile superamento delle capacità di un sufficiente apporto nutritivo da parte del flusso ematico: **iper-metabolismo**

L'iper-metabolismo porta all'accumulo di metaboliti acidi con conseguente abbassamento del pH intracellulare a valori critici per la sopravvivenza della cellula

### 2.3.4. REPENTINI CAMBIAMENTI DELLA PRESSIONE ATMOSFERICA



Vi sono due tipi di variazione di pressione atmosferica potenzialmente dannosi:

- abbassamento brusco della pressione (es.: depressurizzazione di un aereo ad alta quota)
- innalzamento prolungato seguito da ritorno brusco alla pressione normale (es.: improvviso ritorno in superficie dopo una immersione subacquea)

In entrambi i casi il danno è dovuto alla rapida gassificazione dell'azoto disciolto, in particolare nei lipidi.

L'azoto, essendo poco miscibile con il solvente biologico (acqua), provoca la formazione di bolle con potenziale distruttivo sulle strutture e possibile formazione di emboli gassosi con blocco della circolazione

L'unico rimedio possibile è sottoporre al più presto il paziente ad una pressione superiore, che provochi il risciogliersi dell'azoto nei nostri tessuti, seguita da lenta decompressione necessaria per eliminare tramite i polmoni il poco azoto che il plasma riesce a portare sino agli scambi gassosi

- es.: i palombari o i minatori, quando lavorano a profondità notevoli hanno, a causa della aumentata pressione, più elevate quantità di gas atmosferici disciolti nel sangue  
Se essi si riportano troppo rapidamente alla normale pressione di superficie, i gas disciolti nel sangue, tornando allo stato gassoso, provocano la formazione di bolle d'aria nella circolazione ematica  
L'ossigeno si ridissolve prontamente, ma l'azoto, data la sua minore solubilità, può persistere sotto forma di piccole bolle che intrappolate nei vasi di più piccolo calibro, bloccano il normale flusso ematico (malattia dei cassoni)

### 2.3.5. RADIAZIONI IONIZZANTI



Le radiazioni ionizzanti sono quelle con energia sufficiente a strappare un elettrone dal nucleo

- una esposizione non drammatica alle radiazioni ionizzanti può comunque avere effetti dannosi sull'organismo per la diretta ionizzazione con eventuale rottura dei legami molecolari sia dei composti chimici sia dell'acqua intra-cellulare
- le radiazioni ionizzanti provocano la formazione di radicali liberi altamente reattivi in grado successivamente di interagire con vari costituenti cellulari
- le radiazioni ionizzanti sono causa di mutazioni genetiche che possono danneggiare o uccidere la cellula

### 2.3.6. RADIAZIONI ECCITANTI



Qualunque radiazione che abbia una  $\lambda$  (lunghezza d'onda) sufficientemente piccola da interagire con l'atomo, è in grado di cedergli energia

Se l'energia ceduta non è sufficiente a strappare un elettrone dal nucleo, lo sposta verso uno stato quantico di energia più elevato: **radiazioni eccitanti**

L'elettrone tende quindi a ritornare allo stato quantico fondamentale liberando energia che può diventare energia di legame molecolare

La molecola eccitata tende perciò a formare legami con molecole vicine molto più facilmente

- es.: due molecole di timina nel DNA formeranno dei dimeri covalenti, introducendo una mutazione.

Le radiazioni eccitanti:

- sono in grado di dare modificazioni chimiche tramite cessione di energia
- le lesioni più gravi sono quelle dovute a modificazioni del DNA a seguito di radiazioni ultraviolette assorbite (gli acidi nucleici hanno un picco di assorbimento a  $\lambda = 260 \text{ nm}$ )

### 2.3.7. RAGGI ULTRAVIOLETTI (UV)

☞ Nella radiazione solare c'è una quota di raggi ultravioletti (UV) che hanno una lunghezza d'onda corrispondente al picco di assorbimento del DNA (260 nm). Ciò è il DNA assorbe molto efficientemente le radiazioni di 260 nm di lunghezza d'onda, ricevendone quindi l'energia

☞ La quantità di raggi UV che raggiunge il suolo dipende dallo spessore dell'atmosfera e dall'angolo di incidenza, cioè dallo spessore del filtro di aria che la radiazione deve attraversare

Le radiazioni UV sono perciò massime:

- in alta quota
- nelle ore intorno a mezzogiorno

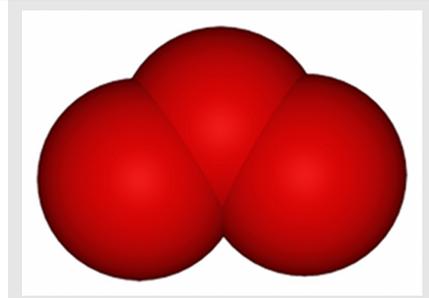
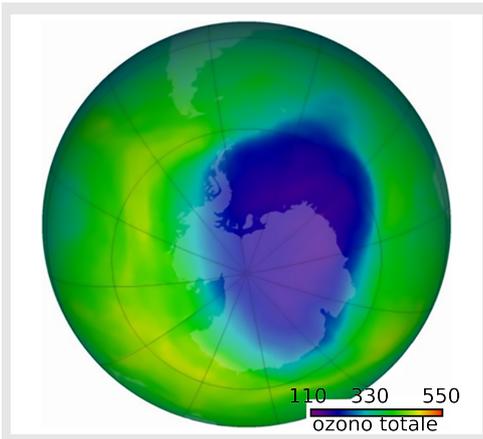


Figura 2.3. Ozono:  $O_3$ . L'ozono è relativamente instabile



Nelle zone interessate dal "**buco dell'ozono**" il filtro dell'atmosfera è fortemente indebolito

- l'ozono è uno stato allotropico dell'ossigeno,  $O_3$  invece di  $O_2$ , assorbe particolarmente bene i raggi UV
- al momento zone di assottigliamento dello strato di ozono sono presenti nelle aree polari in particolare a sud

L'effetto della residua radiazione UV sull'uomo dipende poi dall'ultimo filtro: la melanina

- soggetti di pelle scura assorbono con la melanina in maniera inoffensiva una quantità maggiore di raggi UV

Figura 2.4. Buco dell'ozono. Modificata da [wildweather.com/forecastblog](http://wildweather.com/forecastblog)

### Radiazioni UV e tumori

☞ Le alterazioni chimiche del DNA conducono a mutazioni

Le conseguenze più gravi delle mutazioni sono:

- la morte cellulare
- la trasformazione neoplastica (tumori benigni e/o maligni)

☞ La frequenza di tumori cutanei è correlata all'esposizione ai raggi UV

I tumori cutanei sono molto più frequenti con pelli chiare (con minor protezione melaninica)

La mutazione più frequente indotta dai raggi UV è la dimerizzazione della timina

Esiste tuttavia un enzima in grado di rimuovere i dimeri di timina che ci consente di vivere alla luce del sole

- bambini che geneticamente sono carenti (*xeroderma pigmentosum*) devono vivere di notte per evitare l'insorgere di multiple neoplasie maligne della cute con morte precoce

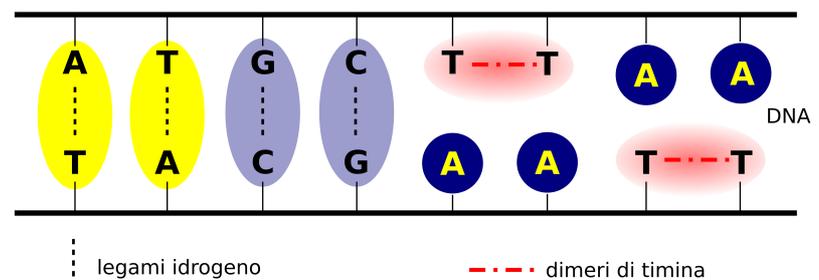


Figura 2.5. Dimeri di timina

## Utilizzo delle radiazioni UV

-  Il potente effetto mutageno delle radiazioni solari ha costituito una delle condizioni fondamentali per la formazione della vita sulla terra, consentendo l'introduzione di varianti genetiche e la speciazione
-  L'effetto di danneggiamento irreversibile degli acidi nucleici prodotto da elevate dosi di raggi UV (e in certi casi radiazioni ionizzanti  $\gamma$ ) viene utilizzato per la sterilizzazione laddove l'utilizzo di aggressivi chimici sia improprio
- cappe sterili in laboratorio, sale chirurgiche, presidi chirurgici e strumentazioni
    - Si ricorda che sterilizzare non significa eliminare i residui di virus e batteri morti, che possono anche da morti essere altamente tossici (es.: endotossine)
-  Nei locali dove sono accese lampade UV l'accesso è vietato. La prima conseguenza di una esposizione accidentale riguarda la congiuntiva che rappresenta la parte più delicata del nostro rivestimento esterno
- Quando noi osserviamo da un vetro di una porta un locale irradiato con UV notiamo una luce azzurrina. Questa luce non è fatta da raggi UV ma da una frangia di radiazioni visibili che formano l'estremità dello spettro di emissione delle lampade UV. La massima parte delle radiazioni viene emessa nell'ultravioletto ed è invisibile ed è probabilmente 1000 volte maggiore di ciò che vediamo
- Osservare una lampada UV attraverso un vetro è sicuro in quanto il vetro è impermeabile ai raggi UV
-  I raggi UV vengono utilizzati anche a scopo estetico nelle lampade abbronzanti: le lunghezze d'onda più dannose (UV-C e UV-B) sono schermate, mentre si utilizzano quelle meno dannose (UV-A, a lunghezza d'onda maggiore, pochissimo assorbite dal DNA)
- Nonostante la loro scarsa pericolosità, un eccesso di trattamenti prolungati negli anni comporta un accertato aumento dell'incidenza di tumori cutanei, per superamento della capacità di riparo del DNA

### 2.3.8. RAGGI INFRAROSSI

-  I raggi infrarossi hanno una lunghezza d'onda relativamente lunga, tale non essere più apprezzabile dall'occhio umano (come per i raggi UV il chiarore rossastro di una lampada ad infrarossi è dovuto alla frangia estrema dell'emissione delle lampada, mentre la maggior parte della radiazione è a noi invisibile)
- A causa della lunghezza d'onda relativamente lunga queste radiazioni cedono energia non ai singoli atomi, ma alle molecole che la ricevono sotto forma di energia cinetica (calore)

### 2.3.9. MICROONDE

-  Le microonde prodotte da forni, radar, apparecchi per diatermia, sono onde elettromagnetiche relativamente lunghe che penetrano nei tessuti senza provocare ionizzazioni
- L'energia di attivazione dell'irraggiamento con microonde è troppo bassa per spezzare legami chimici od alterare la struttura del DNA
-  Le microonde cedono alle molecole energia sotto forma di energia cinetica (calore) ma avendo lunghezza d'onda piuttosto lunga hanno anche un grande potere di penetrazione (cioè cedono la loro energia poco per volta mano a mano che attraversano un mezzo)
- Per questo si dice che un forno a microonde cuoce dall'interno

### 2.3.10. ONDE RADIO

-  Radioonde: in condizioni ordinarie il nostro organismo è trasparente alle onde radio, quindi non si ha cessione di energia dalla radiazione alla sostanza vivente, cosa che le rende inoffensive

### 2.3.11. ENERGIA ELETTRICA



L'energia elettrica è presente nel nostro organismo a tutti i livelli, basta pensare alle membrane cellulari, alla conduzione neuro-muscolare, all'attività elettrica di cuore e cervello

Campi elettrici applicati dall'esterno provocano danni all'organismo:

- producendo calore durante il passaggio della corrente attraverso il corpo umano (ustioni)
- interferendo con le vie di conduzione neuro-muscolari, così da causare morte per sopraggiunta aritmia cardiaca

L'intensità del danno indotto dalla corrente elettrica dipende

- dal suo voltaggio e amperaggio
- dalla resistenza dei tessuti che essa attraversa (dove se ne ricava la quantità di calore generato)
- dalla via seguita dalla corrente dal punto d'entrata a quello d'uscita

### 2.3.12. CAMPI MAGNETICI



Ogni campo elettrico in movimento genera un campo magnetico ortogonale ad esso

I campi magnetici come causa di malattia sono ancora sotto esame

Ciò che appare dalle più recenti osservazioni è che campi magnetici relativamente forti possono essere dannosi solo per una ristretta percentuale della popolazione particolarmente predisposta a causa di alterazioni particolari

Se si considera la popolazione in toto, invece, non si registrano aumenti significativi dal punto di vista statistico d'incidenza o di gravità di patologie specifiche

Altro elemento di riflessione è rappresentato dal fatto che le indagini di NMR (*nuclear magnetic resonance*, risonanza magnetica nucleare) che fanno uso di campi magnetici formidabili, non provocano apparentemente nessuna alterazione nei soggetti che vi si sottopongono

## 2.4. Composti chimici (inclusi i farmaci)



Ogni agente chimico o farmacologico (inclusi gli alimenti), in funzione dell'intensità e della qualità dell'interazione può essere causa di:

- adattamento
- danno
- morte cellulare

Es.:

- il glucosio, ad alta concentrazione, può sconvolgere a tal punto l'equilibrio osmotico della cellula da provocarle seri danni o persino la morte per lisi
- l'uso abituale di barbiturici induce alterazioni adattative negli epatociti, che alterano il metabolismo intermedio di molte sostanze anche endogene (iperplasia del reticolo endoplasmico liscio)
- agenti comunemente noti come velenosi possono essere causa di gravi lesioni cellulari e addirittura della morte dell'intero organismo
- i farmaci in particolare, poiché per definizione interagiscono con le nostre attività biologiche, sono sempre dannosi. Il loro utilizzo deve perciò essere sempre legato ad un beneficio che sia superiore al danno provocato

## 2.5. I prioni

 Al confine tra agenti viventi ed agenti non viventi stanno i prioni

Questi agenti sono proteine che:

- hanno assunto una configurazione anomala che le rende non più digeribili dalle proteasi
- sono in grado di indurre un cambio conformazionale in proteine con conformazione corretta omologhe (cioè prodotte dalla stessa cellula/tessuto/organismo) od eterologhe (cioè prodotta da cellule/tessuti/organismi diversi) di sequenza identica o con mutazioni minori
- funzionano quindi da stampo o “nucleo di cristallizzazione”

 Le proteine che assumono questa nuova configurazione a loro volta non sono più digeribili dalle proteasi

 L'accumulo di proteine non degradabili diviene esponenziale con induzione di degenerazione cellulare e tissutale

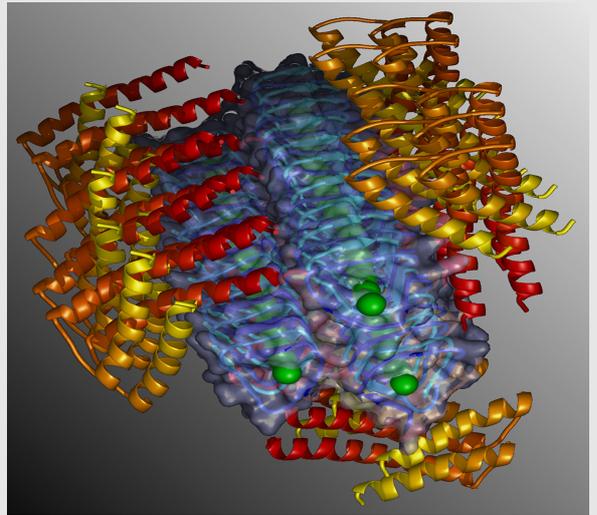


Figura 2.6. Struttura tridimensionale di un ammasso di proteine prioniche. Da: [nmr.chem.uu.nl](http://nmr.chem.uu.nl), originariamente da Langedijk (2006), modificato

### 2.5.1. STORIA DELLA INDIVIDUAZIONE DELLE MALATTIE PRIONICHE E DELLA LORO EZIOLOGIA E PATOGENESI

 Nel 1883, in Inghilterra, fu identificata una forma di encefalopatia spongiforme trasmissibile nelle pecore denominata **scrapie** (dal termine anglosassone *to scrape*, raschiare)

Gli animali, si ammalavano di una patologia nervosa che le portava ad episodi di demenza, anche collettiva, nei quali gli animali raschiavano via freneticamente brandelli del vello, sino alla morte

 Nel 1957 Shirley Lindenbaum, Vincent Zigas e Daniel C. Gajdusek, osservarono presso popolazioni autoctone della Nuova Guinea, una forma letale di demenza che gli indigeni chiamavano “**la morte ridente**”; durante il corso della malattia i contagiati morivano scaraventandosi violentemente contro alberi e massi, contraendo il volto in una specie di sarcastico sorriso

I due ricercatori accertarono che la trasmissione della strana forma di infezione avveniva attraverso riti di cannibalismo: gli indigeni onoravano il ricordo dei defunti mangiandone i cervelli

 Nel 1982 Stanley Prusiner definì dal punto di vista patologico, **prioni**, ovvero capaci di “infettare” in assenza di acidi nucleici, particolari proteine costituenti normali di alcuni tipi di cellule neuronali, del midollo osseo e della retina di tutti i mammiferi

Prioni alterati generano l'ampio raggio delle encefalopatie spongiformi trasmissibili, tra cui quelle che giornalmisticamente vengono definite “**la malattia della mucca pazza**”

Nel termine di prione: “pr” sta per proteina, “i” per infettiva e “one” per unicità della particella

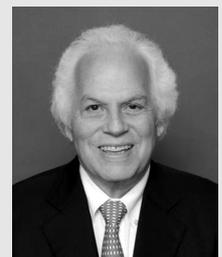


Figura 2.7. Il premio Nobel Stanley Prusiner. Modificato da [hbi.ucalgary.ca](http://hbi.ucalgary.ca)

 I prioni rappresentano l'unico caso conosciuto di trasmissione di malattia sia verticale che orizzontale

### 2.5.2. PRIONI "NORMALI" E PRIONI PATOLOGICI



Negli ultimi anni sono state definite le differenze tra i prioni normali e quelli alterati:

- i prioni normali vengono definiti con la sigla **PrPc** (proteina prionica cellulare)
- i prioni patogeni vengono definiti con la sigla **PrPsc** (proteina prionica *scrapie*)

All'analisi cristallografica le due forme proteiche si presentano in modi alquanto differenti:

- i prioni PrPc hanno la forma di una spirale regolare
- i prioni PrPsc hanno la forma di una spirale stirata che non riesce più a riprendere la forma primitiva

La proteina alterata PrPsc non può più essere digerita dalle proteasi e alla lunga provoca la degenerazione irreversibile della cellula

### 2.5.3. FORMAZIONE DI MOLECOLE CON CONFORMAZIONE PATOGENA



L'isoforma fisiologica (PrPc) è presente sulla superficie di tutte le cellule nucleate, ma è maggiormente espressa nei neuroni e viene codificata da un gene situato sul braccio corto del cromosoma 20 dell'uomo

Le due isoforme fisiologica PrPc e patologica PrPsc:

- possono avere peso molecolare e sequenza amminoacidica identici
- differiscono nella struttura terziaria e quaternaria
- PrPc è sensibile a detergenti e proteasi, e PrPsc resistente a detergenti e proteasi



Le PrPsc sono correlate con le TSE (*transmissible spongiform encephalopathies*, encefalopatie spongiformi trasmissibili)

L'isoforma PrPsc funge da stampo (*chaperon*) per l'isoforma PrPc, provocandone una modificazione conformazionale

Questa modificazione conformazionale conferisce resistenza alle proteasi trasformando quindi le molecole prioniche endogene in molecole patogene che si accumulano e provocano il danno esattamente come quelle PrPsc

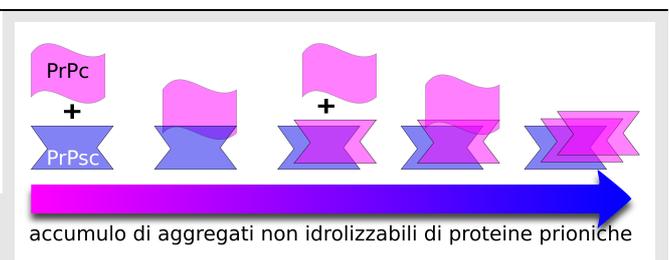
### 2.5.4. FORMAZIONE DI AGGREGATI DI PROTEINE PRIONICHE



La conversione da PrPc a PrPsc procede con una reazione a catena

Quando raggiungono una concentrazione sufficiente le proteine PrPsc, si aggregano a formare un lungo filamento che danneggia i neuroni

Figura 2.8. Pseudo-cristallizzazione della proteina prionica: formazione di filamenti di proteina prionica



### 2.5.5. STRUTTURA DELLA PROTEINA PRIONICA

- ☞ La proteina prionica (PrP<sup>c</sup>) è un costituente normale. Nella forma fisiologica, si ripiega formando diverse eliche. Ha un *turnover* simile a quello di altre proteine di membrana

---

- ☞ La PrP<sup>c</sup> si converte nella forma infettiva (PrP<sup>sc</sup>) quando gran parte dello scheletro si distende, formando i cosiddetti filamenti  $\beta$  (rappresentati come frecce nella struttura ipotetica a dx. nella figura)

---

- ☞ E' stata dimostrata l'esistenza, all'interno della proteina prionica, di una struttura con notevole stabilità se disposta a quattro  $\alpha$ -eliche, che però è pure molto stabile in conformazione  $\beta$ -sheet. Inoltre è probabile che nella transizione da PrP<sup>c</sup> ( $\alpha$ -elica) verso PrP<sup>sc</sup> ( $\beta$ -sheet) sia essenziale l'azione di altre proteine cellulari, probabilmente tipo chaperonine

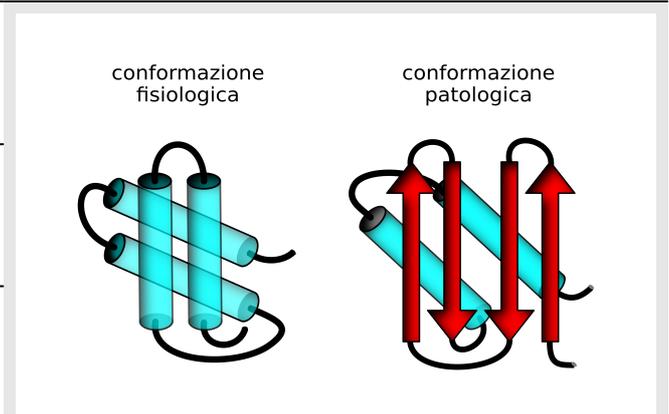


Figura 2.9. Conformazione della proteina prionica  
Strutture:  $\alpha$ -eliche in azzurro;  $\beta$ -sheet in rosso

### 2.5.6. LE ENCEFALOPATIE SPONGIFORMI

- ☞ Le encefalopatie spongiformi sono patologie tossi-infettive e genetiche dovute all'accumulo di prioni  
Si distinguono per:
  - la presenza di vacuoli nei neuroni dei soggetti deceduti, che danno al tessuto un aspetto spugnoso da cui proviene il nome
  - il decorso progressivo con esito sempre mortale
  - il lungo periodo di incubazione

### 2.5.7. LE ENCEFALOPATIE SPONGIFORMI: ASPETTO MORFOLOGICO

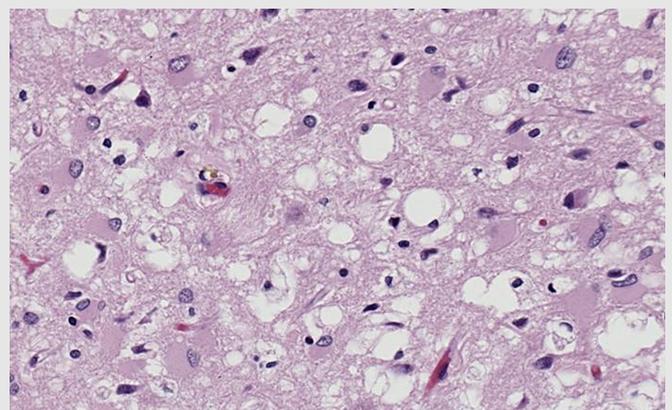
Figura 2.10. Aspetto spongiforme del cervello di paziente morto per variante di Creutzfeldt-Jacob (encefalopatia spongiforme bovina)

Immagine di public domain da: CDC/ Teresa Hammett Public Health Image Library (PHIL) ID#: 10131 in wikipedia\_vCJD

Ingrandimento 100x, colorazione con ematossilina eosina

Corteccia cerebrale post mortem. Si osserva la presenza una modificazione spongiforme prominente con perdita neuronale

Immagine marginalmente modificata



## 2.5.8. TRASMISSIONE DELLE MALATTIE PRIONICHE



- La prima trasmissione sperimentale fu realizzata accidentalmente nel 1943, quando si usò un estratto di tessuto linfoide di pecora malata di scrapie per vaccinare altre pecore; si dimostrò allora l'infezione per via parenterale e anche per via orale utilizzando estratti di cervello, di midollo spinale e di retina
- In alcuni casi è nota da tempo la trasmissione inter-specifica delle encefalopatie spongiformi, che si possono diffondere sperimentalmente fra specie diverse
- Già nei primi anni sessanta, si erano osservate le strette affinità con un morbo, il **Kuru**, diffuso epidemicamente in una popolazione della Nuova Guinea: quest'ultimo apparve essere affine alla **sindrome di Creutzfeldt-Jakob (CJ)**
- La sindrome di Creutzfeldt-Jakob è una rara demenza presenile descritta agli inizi del secolo che si presenta in varie forme: sporadica, familiare, ereditabile e iatrogena
- Queste sindromi hanno fondato lo studio delle patologie umane da prioni, che possiedono molte affinità con quelle animali, soprattutto per quanto riguarda ereditarietà, modalità di incubazione e decorso, presenza di una proteina prionica in forma patologica nel cervello, infettività

Tabella 2.3: Malattie da prioni

malattia	sintomi tipici	via di acquisizione	distribuzione	durata tipica della malattia conclamata
Kuru	Perdita di coordinazione, demenza	Tossi-infezione (probabilmente tramite cannibalismo)	Papua Nuova Guinea	Da tre mesi ad un anno
Malattia di Creutzfeldt-Jacob	Demenza perdita di coordinazione	Sporadica (85 %)  Mutazione ereditaria del gene che codifica per la proteina prionica (PrP) (15 %)  Raramente iatrogena	Forma sporadica: 1:100,000 p  Forma ereditaria: identificate circa 100 famiglie  Forma infettiva: sono stati identificati circa 80 casi	1 anno (da un mese a oltre 10 anni)
Malattia di Gerstmann-Sträussler-Scheinker	Perdita di coordinazione, spesso seguita da demenza	Mutazione ereditaria del gene per la PrP	Sono state identificate circa 50 famiglie	Da 2 a 6 anni
Insonnia familiare fatale	Disturbi del sonno e del sistema nervoso autonomo, seguiti da insonnia e demenza	Mutazione ereditaria nel gene per la PrP	Sono state identificate 9 famiglie	1 anno

## 2.6. Agenti biologici viventi

- virus
- batteri
- funghi
- piante
- protozoi
- metazoi

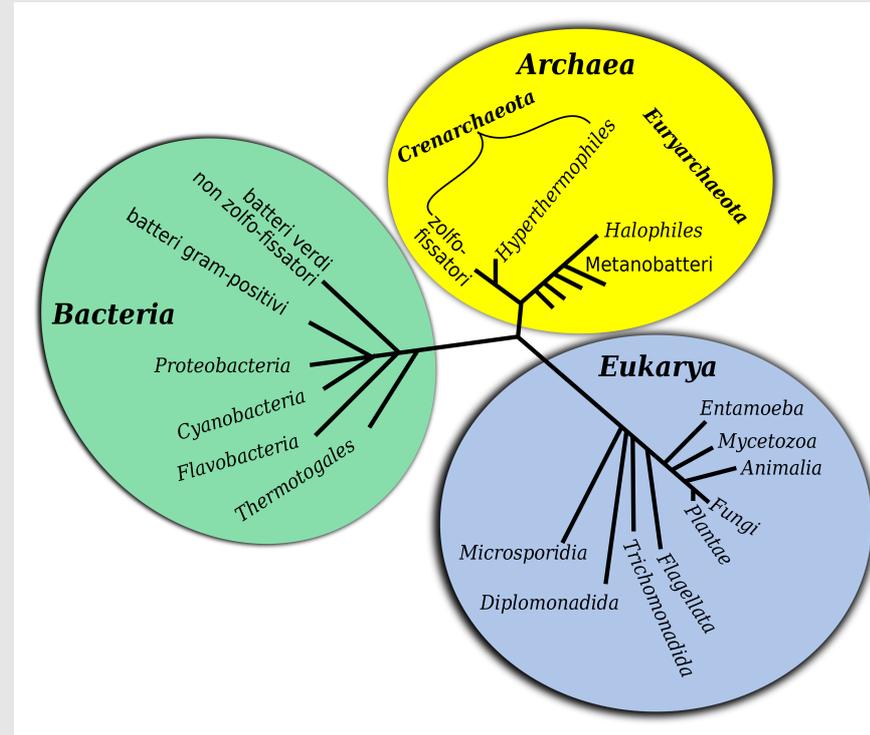


Figura 2.11. Albero della vita

- I virus derivano dalle specie ospite e quindi la seguono e si evolvono insieme ad essa durante la speciazione
- Le piante sono gli unici organismi viventi che, apparentemente, non possano vivere in simbiosi o parassitismo, interno od esterno, con l'uomo
- Le piante possono però essere potenti agenti patogeni con i loro prodotti: veleni e tossine, irritanti, sostanze allergizzanti

### 2.6.1. VIRUS

#### Parassitismo

- i virus sono parassiti intra-cellulari obbligati

#### Virus passeggeri

- alcuni virus sono in grado di introdursi all'interno della cellula senza danneggiarla manifestamente

#### Virus citolitici e virus oncogeni

- citolitici: virus capaci di causare la morte della cellula
- oncogeni: invece di causare la morte della cellula, la stimolano a liberarsi dal controllo della replicazione inducendo inoltre cambiamenti sia nel loro genotipo sia nel fenotipo (trasformazione)

#### Cito-tropismo

- molti virus possiedono un alto grado di specificità verso alcuni tipi cellulari, riflettendo la presenza di appropriati recettori di membrana (es.: il virus della poliomielite)

#### Latenza

- alcuni virus possono permanere nella cellula in forma latente anche durante l'intero arco di vita dell'organismo, salvo manifestarsi non appena venga ridotta la resistenza dell'ospite (es.: herpes simplex)

#### Virus lenti

- alcuni virus citolitici manifestano la loro azione rapidamente (es.: virus dell'influenza)
- altri virus richiedono mesi o anni per determinare l'insorgenza e la manifestazione di modificazioni cellulari

#### Antigenicità

- i virus possono essere riconosciuti quali antigeni dal sistema immunitario
- la risposta immunitaria rivolta contro antigeni virali o cellule alterate dal virus finisce per distruggere la cellula ospite stessa

## 2.6.2. DANNI CELLULARI INDOTTI DA VIRUS

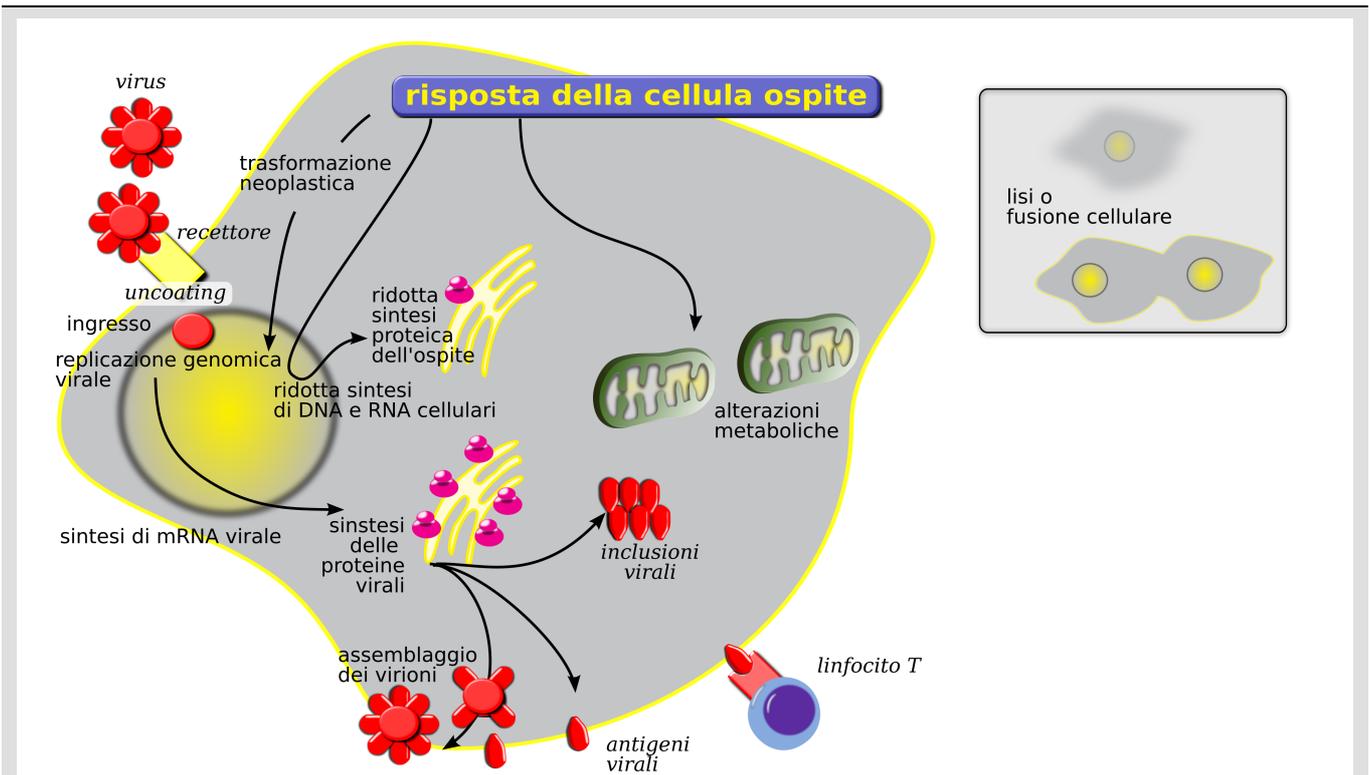


Figura 2.12. Danni cellulari indotti da virus. Liberamente tratto da Cotran (1999)

## 2.6.3. BATTERI

### Batteri commensali ed opportunisti

- Alcuni batteri sono semplici commensali mentre altri contribuiscono in modo determinante alla sopravvivenza dell'uomo
- es.: la presenza nella flora intestinale di *Escherichia coli* costituisce una fonte di vitamina K
- *E. coli* può essere anche causa di malattie in individui debilitati o con ridotta immunocompetenza, o qualora colonizzi compartimenti diversi da quelli naturali
- Molti individui danno asilo nel loro tratto oro-faringeo a batteri potenzialmente patogeni, i quali però sviluppano un'infezione clinicamente significativa solo in seguito ad insorgenza di stati debilitanti l'organismo
- La somministrazione di antibiotici a largo spettro può avere come conseguenza la distruzione della normale flora coliforme intestinale, favorendo così il moltiplicarsi all'interno del tratto intestinale di stafilococchi ed altri microrganismi patogeni

### Batteri sempre patogeni

- Alcuni batteri, quali gli agenti della sifilide, della gonorrea o della peste sono causa di malattia ogni qualvolta riescono a penetrare all'interno dell'organismo
- Altri batteri liberano esotossine in grado di provocare lesioni cellulari anche a distanza dal focus infettivo
- Altri producono endotossine che vengono rilasciate, esercitando quindi i loro effetti, solo in seguito a lisi degli organismi che le producono
- Alcuni hanno la capacità di danneggiare le cellule mediante particolari enzimi quali la lecitinasi (*Clostridium perfringens*) o l'emolisina (streptococchi  $\beta$ -emolitici), enzimi capaci di distruggere le membrane cellulari

### 2.6.4. ENDOTOSSINE



Le endotossine (parte integrante della parete batterica) od altre sostanze ad azione endotossica hanno effetti molto simili

- le endotossine sono attive a concentrazioni piccolissime, per cui devono essere assolutamente assenti in tutte le preparazioni somministrabili per via parenterale e in tutti i presidi che devono entrare in contatto con i nostri tessuti interni
- l'intestino e tutte le nostre superfici sono abitate da batteri e funghi che formano la nostra flora saprofitica e sono una possibile sorgente di endotossine: va evitata quindi la contaminazione endogena che viene normalmente bloccata da meccanismi difensivi di grande efficacia nell'impedire che le endossine vengano assorbite

### 2.6.5. FUNGHI



Le micosi si distinguono in **micosi superficiali** e **micosi profonde**, queste ultime sono in genere molto gravi

Le micosi sono assai difficili da combattere in quanto i funghi sono eucarioti e perciò gli antibiotici antibatterici su di essi non funzionano: la maggior parte dei farmaci anti-fungini sono molto tossici per le cellule umane

I funghi possono essere patogeni in modi diversi dalla semplice infezione; es.:

- lo *Histoplasma*, i Coccidioidi e i Blastomiceti, inducono reazioni di sensibilizzazione
- alcuni funghi sia perfetti che imperfetti producono tossine molto pericolose: es.: amanitina ed aflatoxina

### 2.6.6. PROTOZOI



I protozoi sono organismi unicellulari eucarioti animali

Hanno un metabolismo cellulare assai simile a quello dell'uomo

Le relativamente poche specie patogene per l'uomo hanno modalità di azione patogena assai varia. Es.:

- l'amebiasi è causata da un protozoo in grado di elaborare potenti enzimi capaci di distruggere qualsiasi tipo di tessuto con cui essi vengono a contatto
- il plasmodio della malaria invade e successivamente distrugge gli eritrociti liberando metaboliti tossici e un particolare pigmento derivato dall'emoglobina
- l'agente eziologico della toxoplasmosi è invece un protozoo incapace di vivere al di fuori della cellula infettata, ed in grado di causare danni tissutali nella sede di infezione

### 2.6.7. METAZOI



I metazoi sono organismi animali pluricellulari: possono infestare la superficie del nostro corpo (es.: pidocchi, acari, zecche), le nostre cavità interne (es.: certi elminti nel lume intestinale), i nostri organi (es.: le filarie)

Si tratta di infestazione ad andamento cronico che possono protrarsi per anni o per tutta la vita, oppure essere ingravescenti e, se non curate uccidere l'ospite

La terapia contro i metazoi è solitamente difficile e legata a poche sostanze, in quanto anche noi siamo metazoi e la nostra biochimica cellulare non differisce molto da quella degli agenti infestanti

Figura 2.13. Ossiuri. Preparato della prof. Giovanna Testa, AUSL di Rimini



## 2.7. Meccanismi flogistici ed immunitari

 L'immunità e la flogosi sono meccanismi che sono stati mantenuti nell'evoluzione perché offrono protezione dalle *noxae* e capacità di riparazione

Quando questi meccanismi vengono attivati, tuttavia, hanno degli effetti morfo-funzionali significativi che possono essere essi stessi fonte di gravi patologie

L'immunità e la flogosi possono provocare danno essenzialmente in tre modi:

- effetti collaterali della risposta normale
- reazioni di ipersensibilità (allergie)
- reazioni autoimmuni ed attivazioni improprie

L'agente flogogeno/antigenico in grado di attivare tali meccanismi può essere sia di natura esogena sia di origine endogena

## 2.8. Alterazioni della nutrizione

 La nutrizione riveste notevole importanza quale causa di danno cellulare. Si possono avere:

- eccessi nutrizionali
- carenze nutrizionali
- disequilibri nutrizionali

 Casi di alimentazione ipocalorica e povera di proteine sono riscontrabili in popolazioni di paesi in via di sviluppo e nelle zone degradate delle grandi metropoli del mondo cosiddetto civilizzato

 Le avitaminosi incidono sulla salute di popolazioni provate da prolungata malnutrizione e risultano comuni persino in nazioni industrializzate

 La supernutrizione, privilegio di società economicamente favorite, è causa importante di morbosità e mortalità fra la popolazione

 Una dieta ricca in calorie e grassi animali è fortemente implicata quale causa di sviluppo dell'aterosclerosi, mentre di per sé l'obesità rende l'organismo più vulnerabile ad alcune malattie

 Sia l'aterosclerosi che l'obesità sono divenute virtualmente epidemiche

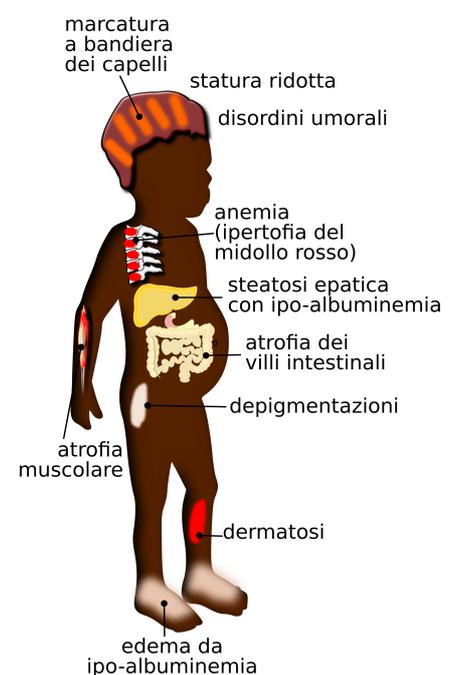


Figura 2.14. Kwashiorkor: la malattia del penultimo nato quando nasce l'ultimogenito. Liberamente tratto da Rubin (1994)

### 2.8.1. FISIOPATOLOGIA DELLA PERDITA DI PESO

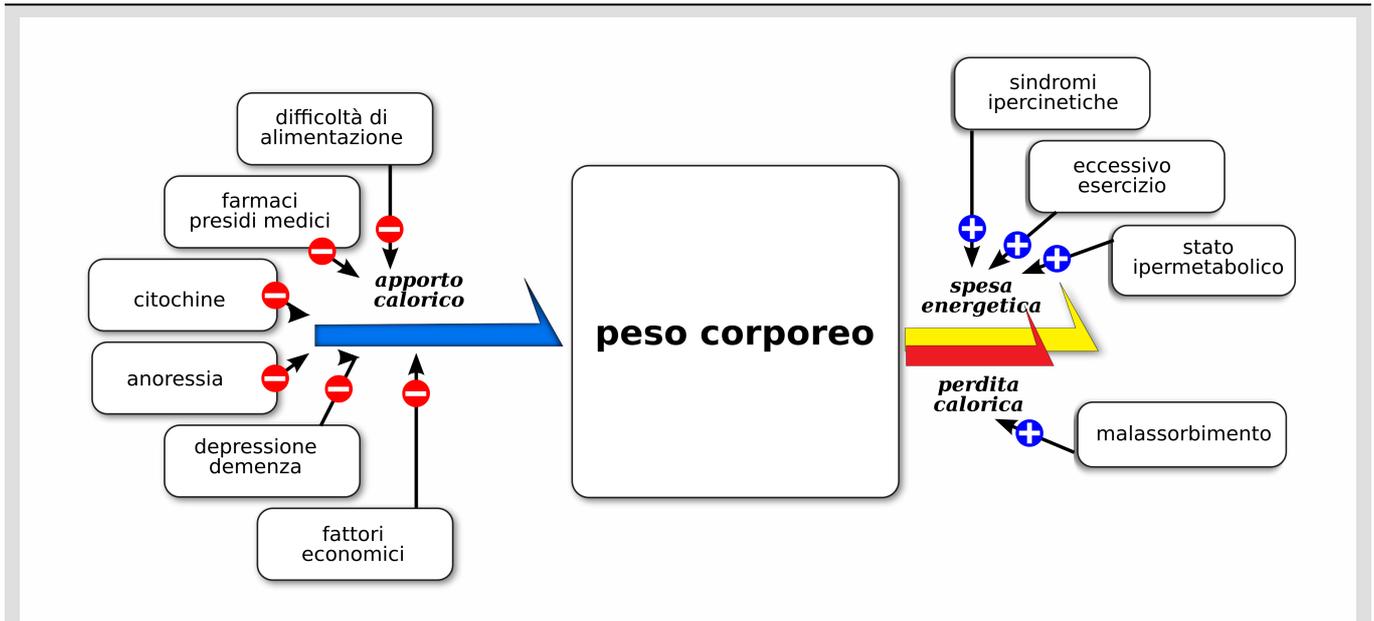


Figura 2.15. Bilancio energetico e fisiopatologia della perdita di peso. Liberamente modificato da Reife (2008)

### 2.8.2. DISEQUILIBRI NUTRIZIONALI



In una società a standard socio-sanitario elevato i disequilibri nutrizionali non derivano da impossibilità di accesso alle sorgenti di componenti essenziali per l'alimentazione, ma da:

- problemi psichiatrici. Es.: **sindrome del cappuccino** (la vecchietta che si nutre solo di caffè e latte, e che afferma di sapere lei di cosa ha bisogno il suo corpo) o **anoressia** (visione distorta del proprio corpo che porta ad un deperimento organico progressivo, sino ad uno stadio irreversibile con morte del paziente)
- problemi organici. Es.: **sindrome da malassorbimento**
- problemi comportamentali. Es.: **junk food**

## 2.9. Principali fonti utilizzate

- Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (1999) *Robbins Pathologic Basis of disease*. VI ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia
- Gajdusek, D.C., Zigas, V. (1957) *Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea; the endemic occurrence of kuru in the native population*. *N. Engl. J. Med.* 257, 974-978
- Hunter, J.J., Chien, K.R. (1999) *Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure*. *N. Engl. J. Med.* 341, 1276-1283
- Langedijk, J.P.M., G. Fuentes, G., Boshuizen, R., Bonvin A.M.J.J (2006) *Two-rung model of a left-handed  $\beta$ -helix for prions explains species barrier and strain variation in transmissible spongiform encephalopathies*. *J. Mol. Biol.* 360, 907-920
- Liotta, L.A., Belluco, C., Petricoin, E.F. III (2008) *Genomics and proteomics*. In: Devita, Hellman & Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. DeVita, V.T., Lawrence, T.S., Rosenberg, S.A. (eds.). VIII ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. Pp. 13-34
- Reife, C.M. (2008) *Weight loss*. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 255-257
- Rubin, R., Farber, J.L. (1994) *Pathology*. II ed. Lippincott, Philadelphia
- Rubin, R., Stryer, D.S. (2008) *Rubin's Pathology: clinicopathological foundations of medicine*. V ed. Lippincott - Williams & Wilkins, Philadelphia

### Siti web

<a href="http://hbi.ucalgary.ca/prusiner">hbi.ucalgary.ca/prusiner</a>	visitato il 19/10/2011	accessibile il 31/05/2012
<a href="http://mun.ca/biology/desmid">mun.ca/biology/desmid</a>	visitato il 18/12/2007	accessibile il 31/05/2012
<a href="http://nmr.chem.uu.nl">nmr.chem.uu.nl</a>	visitato il 03/09/2009	accessibile il 31/05/2012
<a href="http://osulibrary.oregonstate.edu">osulibrary.oregonstate.edu</a>	visitato il 18/12/2007	accessibile il 31/05/2012
<a href="http://teachers.henrico.k12.va.u">teachers.henrico.k12.va.u</a>	visitato il 20/12/2007	accessibile il 31/05/2012
<a href="http://wildweather.com/forecastblog">wildweather.com/forecastblog</a>	visitato il 21/10/2009	accessibile il 31/05/2012
<a href="http://wikipedia_Variant_Creutzfeldt-Jakob_disease_(vCJD)">wikipedia_Variant_Creutzfeldt-Jakob_disease_(vCJD)</a>	visitato il 19/10/2011	accessibile il 31/05/2012



