

1. Patologie legate all'apoptosi

Eccessiva apoptosi	Deficit di apoptosi
AIDS	Tumore
Sindromi neurodegenerative	Linfomi follicolari
Alzheimer,	carcinomi con mutazione in p53
Parkinson, Huntington	tumori ormono-dipendenti:
Sclerosi amiotrofica laterale	mammella, prostata, ovaio
Retinite pigmentosa	
Sindromi mielodisplastiche	Patologie autoimmuni
anemia aplastica	lupus eritematoso sistemico
Patologie ischemiche	artrite reumatoide, sclerosi
Infarto	multipla
Danno da riperfusione	
Patologie del fegato indotte da tossine	Infezioni virali
abuso di alcool	Herpesvirus, poxvirus,
	adenovirus

2. Definizione

>Sono circa 40 le malattie autoimmuni o presunte, alcune sono frequenti:

- Tiroiditi >3% donne adulte
- Artrite reumatoide 1%
- Lupus sistemico, sclerosi multipla 0,1%

>condizione patologica dovuta ad una risposta immunitaria verso antigeni propri ("self")

>requisiti per la diagnosi

- 1)presenza di una reazione immunitaria
- 2)la reazione non è secondaria al danno
- 3)assenza di altre cause

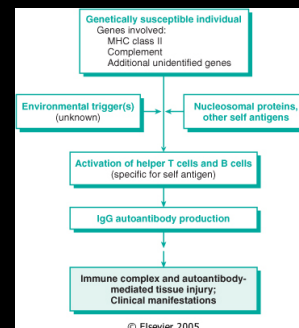
3. eziologia

Le cause che determinano le patologie autoimmuni solo largamente sconosciute e specifiche per la patologia considerata.

-perdita dei meccanismi di tolleranza immunitaria tra cui

- difetti a carico della regolazione dell'apoptosi
- >fuga dei linfociti T dai meccanismi di inibizione
- >tolleranza centrale difettosa (ALPS)
- >eliminazione delle cellule apoptotiche
- >massiva apoptosi

4. schema eziologia



5. fat amb toll.JPG

Fattori che determinano la perdita della tolleranza: fattori ambientali

INFEZIONE

- distruzione delle barriere nei tessuti immunoprivilegiati
- estensiva necrosi dei tessuti
- attivazione dei macrofagi e linfociti Th con perdita dell'anergia
- superantigeni (attivazione indesiderata di linfociti T)

ANTIGENI CHE MIMANO IL SELF (mimetismo molecolare)

Antigeni microbici e alimentari che scatenano una reazione incrociata anche su antigeni self

FATTORI CHE MODIFICANO IL SELF

Agenti fisici che provocano infiammazioni (i raggi solari nel Lupus Eritematoso)

Agenti chimici che alterano antigenicità

FATTORI ORMONALI

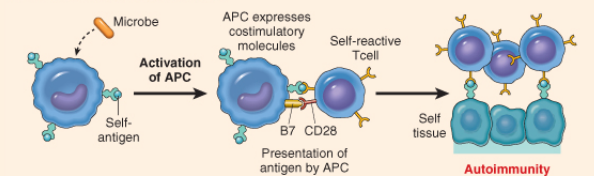
L'equilibrio ormonale può influenzare lo sviluppo di malattie autoimmuni (tiroide e pancreas nel periodo post-parto)

AUMENTO DI ESPRESSIONE

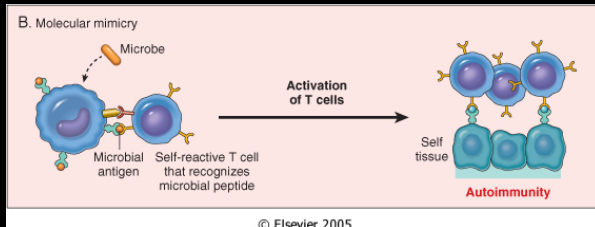
Espressione indesiderata di antigeni di superficie associata a tumori (es: sindrome di Lambert-Eaton)

6. Stimolazione APC

A. Induction of costimulators on APCs



7. mimetismo molecolare



8. fatt gen toll.JPG

Fattori che determinano la perdita della tolleranza: fattori genetici

SENSIBILITA' A SPECIFICI ANTIGENI

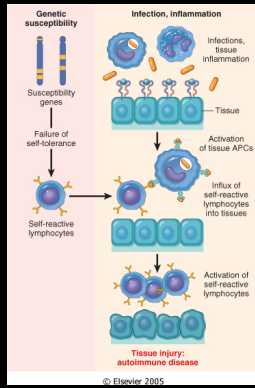
- Variazioni genetiche in MHC e TCR modulano il repertorio di autoantigeni che vengono esposti e riconosciuti (artrite reumatoide, diabete di tipo I)
- susceptibilità di un tessuto all'attacco autoimmune

GENI CHE REGOLANO LA TOLLERANZA

- modulazione dell'apoptosi
- risposta infiammatoria
- meccanismi della tolleranza centrale



9. cause genetiche e infezioni



10. le malattie autoimmuni

ORGANO SPECIFICHE (IV, II)

tiroidite di Hashimoto (tiroide-ipotiroidismo)
 malattia di Graves (TSHr-ipertiroidismo)
 anemia emolitica autoimmune (Rh-emolisi/emorragia)
 sindrome di Goodpasture (membrane basali-nefriti/emorragia polmonare)
 trombocitopenia autoimmune (proteine di membrana piastrine-emorragia)
 diabete mellito (cellule beta-distruzione isole pancreas)
 miastenia gravis (recettore acetilcolina-paralisi muscolare)

SISTEMICHE

Lupus e. sistemico (DNA-nefriti/artrite/vasculite)
 Artrite reumatoide (???-artrite cronica)
 Sindrome di Sjogren (g. salivari/lacrimali)
 sclerosi multipla (mielina SNC-paralisi)

11. descrizione

Il Lupus (SLE, **Systemic Lupus Erythematosus**) è una malattia autoimmune sistemica che colpisce diversi distretti dell'organismo (tipo III)

Nei pazienti con SLE sono presenti nel sangue autoanticorpi verso diversi antigeni nucleari e citoplasmatici

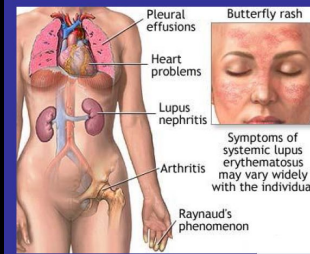
Le reali cause scatenanti non si conoscono, e comprendono sia fattori ambientali (si conosce una forma acuta indotta da farmaci) che genetici (a trasmissione non mendeliana)

Colpisce in una età compresa tra i 15 e i 45 anni, soprattutto le donne e in particolare le donne di colore americane

Esistono forme non sistemiche (Lupus discoidale) che si manifestano solo a livello epidermico, e che occasionalmente generano SLE

12. sintomi

Le manifestazioni cliniche del SLE variano da sporadici stati di affaticamento, fino a malattia letale.



Sintomi più frequenti:

SCHELETRO: artriti

RENE: nefrite

SANGUE: formazione di trombi ed emboli

PELLE: eruzione cutanee

CUORE: infiammazione

POLMONI: versamenti pleurali e pleuriti

13. cause

Una delle cause ipotizzate del SLE è un difetto nella eliminazione dei corpi apoptotici

Durante il processo apoptotico la membrana plasmatica cambia in composizione, e vengono esposti nuovi antigeni citoplasmatici e nucleari

Tali antigeni se non efficacemente eliminati possono dirigere una forte e sistemica azione autoimmune

I cheratinociti dei pazienti con SLE hanno una maggiore predisposizione a morire dopo esposizione ai raggi solari

I difetti nella eliminazione dei corpi apoptotici possono dipendere da:

- +mutazioni nei recettori sui macrofagi
- +difetti nel funzionamento del complemento
- +malfunzionamento dei meccanismi apoptotici (Fas/FasL, Bcl-2)

14. antigeni self

Table 6-9. Antinuclear Antibodies in Various Autoimmune Diseases

Nature of Antigen	Antibody System	Disease, % Positive					
		Generic ANA (indirect IF)	Drug-Induced SLE	Systemic Sclerosis-Diffuse	Limited Sclerosis-CREST	Sjögren Syndrome	Inflammatory Myopathies
Many nuclear antigens (DNA, RNA, proteins)	Generic ANA (indirect IF)	>95	>95	70-90	70-90	50-80	40-60
Native DNA	Anti-double-stranded DNA	40-60	<5	<5	<5	<5	<5
Histones	Antihistone	50-70	>95	<5	<5	<5	<5
Core proteins of small nuclear ribonucleoprotein particles (Smith antigen)	Anti-Sm	20-30	<5	<5	<5	<5	<5
Ribonucleoprotein (U1RNP)	Nuclear RNP	30-40	<5	15	10	<5	<5
RNP	SS-A(Ro)	30-50	<5	<5	<5	70-95	10
RNP	SS-B(La)	10-15	<5	<5	<5	60-90	<5
DNA topoisomerase I	Scl-70	<5	<5	28-70	10-18	<5	<5
Centromeric proteins	Anticentromere	<5	<5	22-36	90	<5	<5
Histidyl-L-RNA synthetase	Jo-1	<5	<5	<5	<5	<5	25

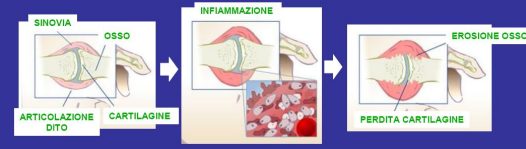
Based entries indicate high correlation.
 SLE, systemic lupus erythematosus; LE, lupus erythematosus; ANA, antinuclear antibodies; RNP, ribonucleoprotein.

15. descrizione

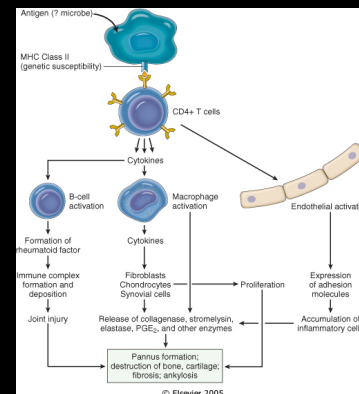
Artrite reumatoide è una malattia autoimmune sistemica associata ad elevata morbilità e mortalità (tipo III e IV)

La sintomatologia principale comprende il rigonfiamento e la distruzione delle articolazioni

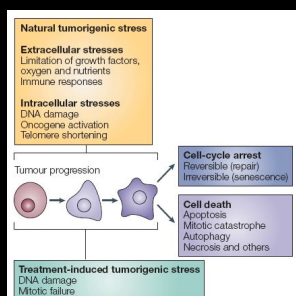
A livello cellulare il meccanismo non è ancora stato chiarito, e prevede l'iperplasia dei fibroblasti sinoviali (FLS) e l'infiltrazione di numerose cellule infiammatorie nelle sinovie



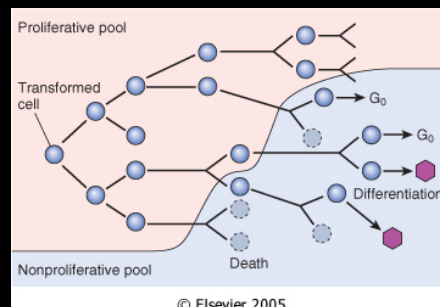
16. risposta infiammatoria



17. tumori e morte cellulare



18. evoluzione del tumore



19. Definizione di p53

Il ruolo di p53 nella modulazione dell'apoptosi

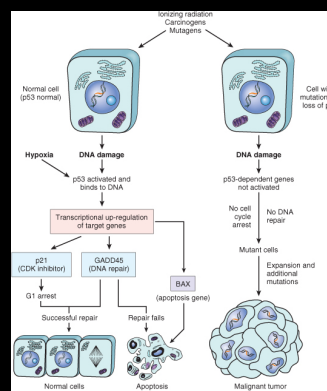
+p53 è un **onco-soppressore** che presenta mutazioni nel 70% dei tumori sporadici

+Si trova normalmente nel citoplasma in basse quantità, regolato dalla presenza del MDM-2 (murine double minute 2) sia a livello di trascrizione che di emivita della proteina

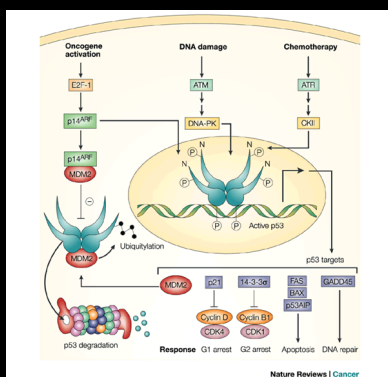
+Un danno al DNA induce un aumento della trascrizione di p53 e la sua fosforilazione (tramite ATM, ataxia telangiectasia mutated) che protegge la proteina dal legame con MDM-2

+L'aumento di p53 determina un iniziale arresto del ciclo cellulare (aumento di p21) e se il danno non può essere riparato, stimola la morte per apoptosi (aumento di Bax)

20. Schema molecolare di p53



21. modulazione p53



22. Definizione di c-Myc

Il ruolo di c-Myc nella modulazione dell'apoptosi

+c-Myc è un fattore di trascrizione in grado sia di attivare che di disattivare la trascrizione

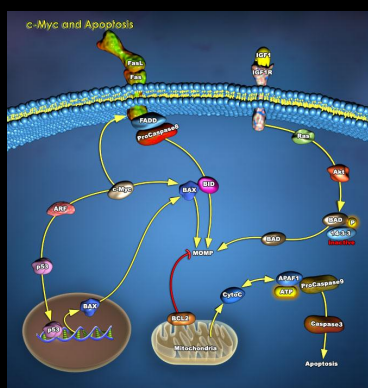
+Sono stati individuati molti potenziali geni bersaglio di c-Myc, tra cui alcuni geni che regolano il ciclo cellulare (cdk4, cyclin dependent kinase 4)

+c-Myc è uno dei più importanti regolatori della progressione nel ciclo cellulare ed è un oncogene overespresso in un gran numero di tumori

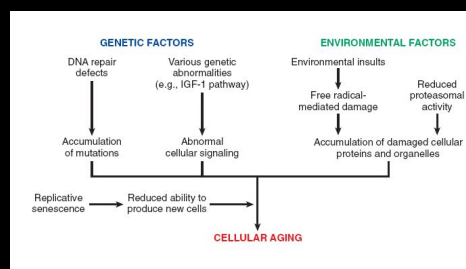
+Non è conosciuto il reale meccanismo attraverso cui c-Myc può indurre apoptosi:

sia la sua overespressione che la sua inibizione possono indurre morte cellulare possibili bersagli molecolari Bax, p19ARF l'apoptosi indotta da c-Myc avviene anche in assenza di trascrizione di nuovi fattori

23. Schema molecolare di c-Myc

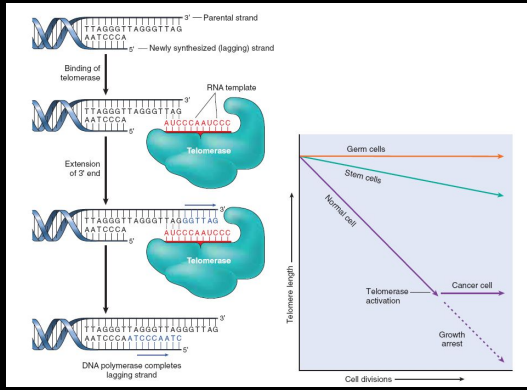


24. Cause della senescenza



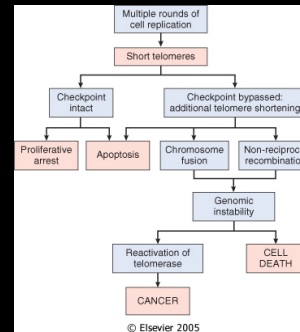
25.

Senescenza e telomeri



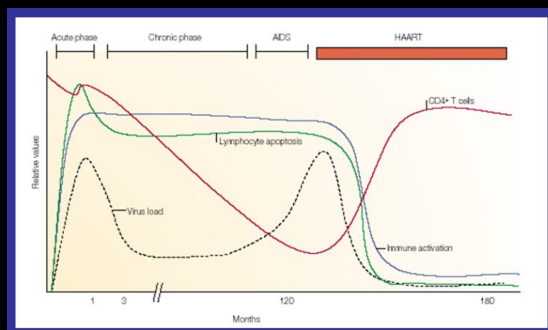
26.

Vie di fuga dalla senescenza



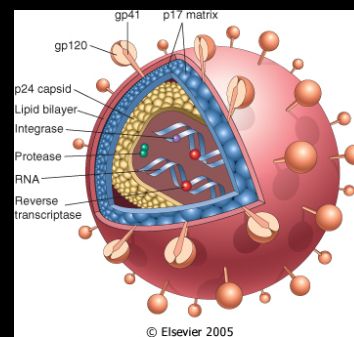
27.

AIDS: patogenesi



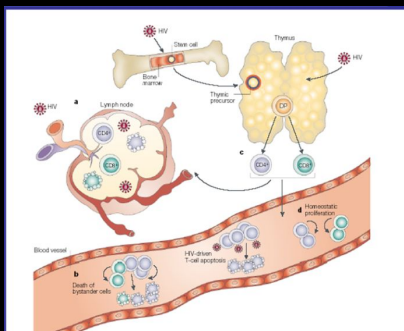
28.

Virus HIV



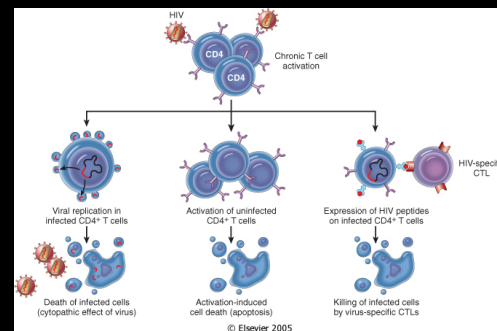
29.

Immunodeplezione



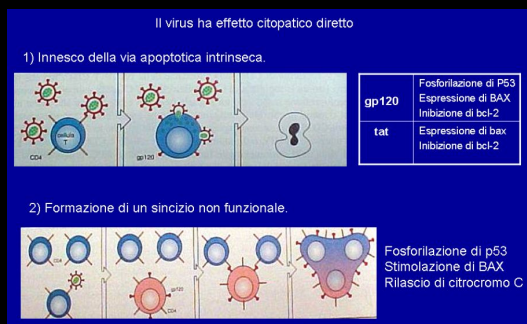
30.

Apoptosi indotta da HIV



31.

AIDS e apoptosi



32.

aids e apoptosi

