

guardare il sintomo con



biochimico

Lo scopo del corso è quello di fornire agli studenti gli strumenti metodologici per individuare le basi molecolari di malattie e sintomi e/o identificare le basi molecolari comuni a più sintomi in sindromi complesse.

E' opportuno ricordare alcuni concetti utili per inquadrare in maniera corretta i fenomeni da analizzare:

DEFINIZIONE MALATTIA: inadeguatezza dell'organismo rispetto alle richieste dell'ambiente.

DEFINIZIONE SINTOMO: inadeguatezza di una parte dell'organismo rispetto alle richieste dell'ambiente locale.

Le domande da porsi, di fronte a un sintomo (S) sono:

- quali sono le cause molecolari locali e generali ?
- E' possibile correggere la situazione, una volta compresa la patogenesi?
- Quale dei fattori che condiziona la comparsa di S e' primitivo (causale) e non secondario o compensatorio?

SINTOMI

Ipotiroidismo

Neuropatie

Attacchi simil-epilettici

Dolori articolari

Vasculiti

Dolori articolari

Infarto

ictus

Osteoporosi

Psoriasi,

tumori pelle

Carcinoma Mammella prostata

Sordità

open question : trovare su Pubmed, sezione OMIM, i geni correlati con deafness e spiegare perché, vedere quali altre patologie si associano



open questions su:

una causa molti sintomi

prendiamo come causa di malattia l'invecchiamento, che si accompagna ad un aumento di frequenza di moltissimi sintomi e porta infine alla morte.

open question : trovare e mettere in forma di grafico l'andamento di varie patologie per età e sesso. Anche consumo di farmaci., sordità, capelli bianchi
open question : quali esami sono predittivi di molte malattie e minore sopravvivenza? (PTH, albumina, calcio: trovare i dati epidemiologici e spiegare perché)

IPOSTESI DI LAVORO

La causa prima dell'invecchiamento è la diminuita sintesi di ormoni steroidei (DHEA solfato) da parte del surrene

Cause di tale fenomeno:

- fattori genetici
open question : polimorfismi sintesi eme e steroidi etc
- fattori prenatali
open question : peso alla nascita e malattia
- stile di vita
open question : ginnastica, yoga, stress
- dieta
open question : proteine, soya, vegetariani

Conseguenze:

- calo estrogeni
- calo sintesi dell'eme
- riduzione di tutte le proteine con eme
 - emoglobina
 - NO-sintetasi (NOS)
 - COX-1 e-2
 - Idrossilasi di ormoni vari
 - Idrossilasi di Vit D3
open question : distribuzione tissutale 1-VitD3 idrossilasi, Km per ossigeno, isoforme
 - Aromatasi
open question : distribuzione tissutale aromatasi, Km per ossigeno, isoforme
 - NADPH ossidasi (macrofagi)
- calo VitD3



open question : distribuzione 25-VitD3 per classi di età, sesso, censo e rischio di malattie

- calo recettore VitD3 (VDR)

open question : distribuzione VDR nei tessuti e per classi di età, sesso

- polimorfismo VDR

open question : descrizione delle isoforme, frequenza, correlazione con le diverse malattie

- calo sintesi dell'eme



a) DESCRIZIONE DI MECCANISMI MOLECOLARI

I temi che verranno di seguito proposti devono essere intesi come suggerimenti e possono essere modificati, amplificati, ridotti ma devono comunque portare a un tipo di **informazione non ambigua**:

l'infiammazione e' ambigua, l'IL-6 no.

Le molecole come segno (Ogni molecola o evento molecolare puo' essere segno dell'esistenza di tutte le condizioni necessarie per la sua sintesi; vedi [carnitina e dieta](#))

Condizioni (anatomiche e funzionali) necessarie per la sintesi dei vari ormoni e citochine, e la loro rilevanza clinica (ad es. IL-6 aumenta piastrine e fibrinogeno aumentando il rischio di trombosi)

Autoimmunita' e' una parola vuota, ma se noi analizziamo il [mimetismo molecolare](#) come base per la selezione dei nostri ospiti batterici e virali possiamo comprenderne molto di piu' e in maniera meno ambigua.

Meccanismi d'azione dei farmaci: questi nella quasi totalita' agiscono come inibitori di qualche funzione e quindi l'essenza della loro attivita' e' un effetto tossico. L'uso di dosaggi relativamente bassi riduce questi effetti tossici facendo prevalere gli effetti farmacologicamente positivi, ma l'esistenza di questi effetti, non collaterali ma intrinseci, deve essere sempre tenuta a mente.

[schede farmacologiche]

[cloroquina]

[antibiotici]

[diuretici]

[antipertensivi]

[dopamina]

[omeprazolo]

[tagamet]

[inibitori sintesi colesterolo]

[ginko biloba e PAF]

[aspirina]

[paracetamolo]

[erbicidi]

[digitale]

[antiaritmici, cordarone]

[morfina]

[cocaina e serotonina]

[antistaminici]

[litio]

il cloramfenicolo blocca la sintesi dell'eme a livello della ferrochelatasi, quali sintomi?

Il piombo blocca la stessa via ad un altro livello, i sintomi sono analoghi?

Alterazioni genetiche:

nella Sindrome di Down (trisomia 21) ci sono alcune caratteristiche di cui sarebbe interessante capire la base molecolare:

- i pazienti Down si assomigliano tra di loro e poco ai genitori
- c'è un invecchiamento precoce

cosa possono avere in comune le varie forme di distrofia muscolare?

La nutrizione a livello cellulare e la competizione per i nutrienti essenziali nei vari tessuti (il tumore e altre patologie, vedi un [elenco](#) piu' analitico)

La trasduzione del segnale come causa di malattia

Asimmetrie ioniche nei vari compartimenti cellulari (canali, pompe etc)

Requisiti per un corretto funzionamento del mitocondrio (ferro, cofattori etc)

Significato della tetraidrobiopterina

Sintesi di dopamina, adrenalina e noradrenalina (dove?, regolazione)

Sintesi di acetilcolina (dove?, regolazione)

Sintesi di serotonina (dove?, regolazione)

Segnali mediati da attivazione di PLC (DAG e IP3)

Segnali mediati da attivazione di PLA (prostaglandine e NO)

Segnali mediati da Gprotein

Significato e caratteristiche della risposta all'agonista dei recettori dimerici

Omo ed eterodimeri nella trasduzione del segnale mediata dalla superfamiglia dei recettori intracellulari (steroidi, tiroidei etc)

IP3 e calcio; ruolo della carenza di inositolo (diabete, alcolismo)

Le infezioni come causa di malattia

Meccanismi molecolari delle attività antibatteriche macrofagiche

Meccanismi molecolari della sintesi di anticorpi

Meccanismi molecolari dell'attivazione della coagulazione e della fibrinolisi

L'invecchiamento

Definizione dei difetti molecolari primitivi che condizionano l'aumento di morbilità nell'anziano

Analisi della epidemiologia delle diverse patologie con l'età (tumori, infarto, polinevriti, sclerosi multipla, etc. ricerca dei dati epidemiologici e loro immissione in una tabella Excel)



b) DESCRIZIONE DI CASI CLINICI

1) IDENTIFICAZIONE DELL'UNICITA' DEL PAZIENTE

Il caso clinico **deve essere un caso reale**, e non riguardare quesiti derivati da descrizioni di malattie fatte in base a regole diverse da quelle del corso. Meglio se ancora contattabile per ulteriori eventuali controlli.

L'analisi del paziente prevede in primo luogo la sua **storia**, come cronologia degli eventi morbosi che lo riguardano.

Un evento precedente **può** essere causa di uno successivo, mai viceversa, e la cascata degli eventi può prendere vie imprevedibili una volta allontanatasi dalla normalità (ricordare il **flipper**).

Nell'**anziano** il processo di invecchiamento rende più facile la comparsa di sintomi per **piccole variazioni ambientali**, difficilmente valutabili, e pertanto da indagare con grande attenzione.

Nel **giovane**, in assenza di particolari **situazioni genetiche**, dovrebbe essere più facile identificare le **cause recenti** della malattia (traumi, infezioni, cambiamenti di dieta o stile di vita)

FATTORI GENETICI

FATTORI PRENATALI

FATTORI AMBIENTALI

DIETA
FARMACI

2) PROPOSTA DI UNA TERAPIA RIVOLTA AL RISTABILIMENTO DELLO STATUS QUO

Esempi di sintomi e argomenti da affrontare secondo lo schema proposto nel corso;

è meglio affrontare problemi ben definiti: non le trombosi ma la trombosi profonda del polpaccio in cui le cause locali saranno specifiche ma quelle generali si sovrapporranno a quelle di molte altre forme di trombosi con ischemia in altri distretti. L'importante è chiarire la differenza tra componenti genetiche, ambientali, locali e generali in maniera analitica. Capire e definire i pezzi del puzzle che ricombinati in maniera diversa potranno spiegare patologie diverse. Più che un puzzle un caleidoscopio; cambiando anche di molto poco le condizioni il quadro che si vede è drammaticamente diverso.

Sono evidenziati in giallo gli argomenti da approfondire quest'anno, con alcuni commenti e rimandi a testi che trattano l'argomento in maniera diversa per puntualizzare meglio come le conclusioni (sempre scientifiche) a cui si giunge analizzando lo stesso insieme di dati dipenda fortemente dall'ipotesi di partenza.

VENOUS THROMBOEMBOLISM

ISCHEMIC HEART DISEASE: ANGINA PECTORIS

THROMBOTIC DISORDERS

ACUTE RHEUMATIC FEVER

RHEUMATOID ARTHRITIS

SYSTEMIC VASCULITIS SYNDROMES

PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE

STROKE

GRAFT VERSUS HOST DISEASE

CEPHALEA(??)

BACK PAIN AND COMMON MUSCULOSKELETAL PROBLEMS

Le malattie sopra elencate hanno in comune un disturbo vascolare (spasmo, trombosi) dipendente da fattori plasmatici (fibrinogeno, trombina etc), piastrinici e endoteliali e che porta nella maggior parte dei casi a ischemia locale.

Mentre i fattori locali dipendono da caso a caso, le alterazioni sistemiche e i fattori di rischio sono molto simili per tutte le patologie elencate

Meccanismo di formazione dei trombi:

Endotelio: aumento calcio citosolico, esposizione della fosfatidilserina, formazione di placche adesive che scatenano la coagulazione o l'adesione piastrinica, vasocostrizione



Piastrine: attivazione (trombina, PAF, ADP), aumento calcio citosolico, aggregazione e rilascio di fattori proaggreganti e procoagulanti.

Tutti i fattori che prolungano l'ingresso di calcio facilitano la formazione di trombi; il più importante meccanismo di regolazione negativa è l'ossido di azoto (NO) prodotto dalla NOSintetasi (NOS).

Tale enzima produce NO da arginina; la reazione richiede ossigeno tetraidrobiopterina, FAD, glutatione. La forma attiva dell'enzima è un dimero tenuto assieme da una molecola di eme (ferro + porfirina). Ne consegue che qualunque causa che modifichi questi fattori influisce sulla sintesi di NO.

Ipoossia (che nei nostri tessuti è limitante; vasocostrizione da ipoossia)

carenze vitaminiche

danno ossidativo e da farmaci al GSH (epatiti, paracetamolo)

sideropenia

difettosa sintesi di eme da intossicazione da piombo o difetti genetici

bassa transferrina plasmatica come conseguenza di infezioni

La NOS, avendo come funzione principale quella di opporsi agli aumenti di calcio citoplasmatico, è regolata da calcio plasmatico, pertanto si avranno bassi livelli di NOS quando la calcemia è bassa vuoi perché l'albumina è bassa (infezioni) vuoi per carenze alimentari.

Tutte le infezioni batteriche si accompagnano a calo di Tf e albumina, spesso anche della sideremia; la competizione per il ferro è particolarmente evidente con ceppi emolitici o con tossine leganti l'eme. l'emoglobina, la transferrina. Con tali ceppi la carenza di ferro è probabilmente più intensa e il rischio cardiovascolare maggiore.

Quando la carenza di ferro si prolunga calano i citocromi e quindi le idrossilazioni (calo di OH²-VitD₃ e quindi meno assorbimento calcio) e la sintesi di T₃ e T₄ (mitocondri meno efficienti, meno ATP, meno calcio pompato fuori).

A questo si aggiungono i virus come CMV e Herpes che hanno una ribonucleotide riduttasi con una affinità per il ferro superiore a quella degli enzimi delle cellule dell'ospite. Spesso tali virus sono localizzati nell'endotelio o simili. Di qui trombosi, spasmi vascolari in qualunque sede. Coagulazione vascolare disseminata o localizzata.

Da un punto di vista evolutivo la risposta vascolare all'infezione appare corretta: ischemizzare, necrotizzare ed espellere quando è possibile l'infezione (ascesso), uccidere il portatore in modo che non diffonda l'epidemia altrimenti. In quest'ottica i disturbi vascolari non vanno interpretati come degenerativi, ma come una corretta risposta all'infezione e la loro terapia patogenetica è nutritiva e/o antibatterica e/o antivirale.

ADULT PREVENTIVE HEALTH CARE

CARDIOMYOPATHIES

REDUCING RISK OF INJURY AND DISEASE

DIET AND EXERCISE

HIGH BLOOD PRESSURE

PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE

ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

CUTANEOUS MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC DISEASES

PSORIASIS

CONTACT DERMATITIS AND RELATED DISORDERS

CUTANEOUS ADVERSE DRUG REACTIONS

ACNE VULGARIS AND RELATED DISORDERS

DISORDERS OF HAIR

HYPOGLYCEMIA

OBESITY

NAUSEA

ESOPHAGEAL DISORDERS

PEPTIC ULCER DISEASES

DIARRHEAL DISEASES

INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

DISEASES PRODUCING MALABSORPTION AND MALDIGESTION

RED BLOOD CELL FUNCTION AND DISORDERS OF IRON METABOLISM

ANEMIA: PRODUCTION DEFECTS

HEMOGLOBINOPATHIES AND HEMOLYTIC ANEMIAS

THE POLYCYTHEMIAS

DISORDERS OF HEMOSTASIS AND COAGULATION

THROMBOTIC DISORDERS

ORGANS AND CELLS OF THE IMMUNE SYSTEM

DISORDERS OF THE COMPLEMENT SYSTEM

ALLERGIC RESPONSE

DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC PRINCIPLES IN ALLERGY

ALLERGIC RHINITIS, CONJUNCTIVITIS, AND SINUSITIS

URTICARIA, ANGIOEDEMA, AND ANAPHYLAXIS

INFECTIONS (molecular mechanisms of interaction between host and invader)

HERPESVIRUS INFECTIONS

MEASLES, MUMPS, RUBELLA, PARVOVIRUS, AND POXVIRUS

SEPSIS

HIV AND AIDS

DIABETES MELLITUS

GLOMERULAR DISEASES

ACUTE RENAL FAILURE

VASCULAR DISEASES OF THE KIDNEY

EPILEPSY

DISORDERS OF SLEEP

PAIN

TUMOR MARKERS

CANCER GROWTH

AMENORRHEA

ABNORMAL VAGINAL BLEEDING

PREMENSTRUAL SYNDROME

DYSMENORRHEA

POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

CONTRACEPTION

INFERTILITY

ECTOPIC PREGNANCY AND SPONTANEOUS ABORTION

MEDICAL PROBLEMS IN PREGNANCY

ENDOMETRIOSIS

URINARY INCONTINENCE AND THE OVERACTIVE BLADDER

ACUTE RHEUMATIC FEVER

SYSTEMIC VASCULITIS SYNDROMES

CRYSTAL-INDUCED JOINT DISEASE

OSTEOARTHRITIS

DISEASES OF BONE METABOLISM

BACK PAIN AND COMMON MUSCULOSKELETAL PROBLEMS

ASTHMA

CHRONIC OBSTRUCTIVE DISEASES OF THE LUNG

SERUM ENZYMES