

Info prese dal Pontieri.

## **AMILOIDOSI( o BETA-FIBRILLOSI)**

Accumulo nel connettivo di una sostanza che reagisce con soluzione iodio-iodurata dando colorazione bruna(che vira al blu-violetto per successivo trattamento con acido solforico),esattamente come l'amido(**perciò è detta sostanza amiloide**).

La colorabilità con il rosso Congo, e la birifrangenza verde dimostrano che non è una sostanza amorfa, ma **materiale fibrillare**. Le fibrille sono rigide, formate dall'assemblaggio di protofilamenti di catene polipeptidiche, che presentano una conformazione insolita nelle proteine dei mammiferi, cioè a **foglietti BETA**. Per questo l'amiloidosi è detta anche **beta-fibrillosi**.

Questa conformazione rende le fibrille **inattaccabili dalle azioni enzimatiche tissutali**,quindi esse possono accumularsi nei tessuti facilmente.

Dato che sono colorabili anche con PAS(acido periodico-basi di Schiff),devono contenere anche **mucopolisaccaridi acidi e GAG**.

### **Struttura depositi.**

Nei depositi di amiloide troviamo, dall'interno verso l'esterno:

- un core formato da una glicoproteina globulare(AP),derivante dall'amiloide P sierica(SAP), costituente delle membrane,una pentrassina;
- GAG come condroitin-solfato ed eparan-solfato,e altre componenti dell'ECM;
- Proteine fibrillari,diverse a seconda dl tipo di amiloidosi.

### **Cause di formazione dell'amiloide.**

Normalmente, la cellula si assicura che le proteine sintetizzate acquistino la giusta forma grazie a degli "accompagnatori" detti **chaperonine**,che indirizzano la proteina parzialmente ripiegata al giusto ripiegamento.

Se la forma della proteina è alterata, essa viene ubiquitinata e degradata nel proteasoma....se ciò non avviene, si accumula in aggregati che portano alla lisi cellulare!

**Un'alterazione qualitativa**(mutazione nel gene che codifica per la proteina) o **quantitativa**(produzione eccessiva della proteina) della sintesi favorisce l'accumulo di beta-amiloide prima nelle cellule e poi all'esterno. Molto probabilmente le beta-fibrille sono dei frammenti proteici derivati da proteolisi parziale, forse un tentativo dei PMN di catabolizzarle.

### **CLASSIFICAZIONE AMILOIDI,in base a:**

- Natura chimica delle fibrille;
- Distribuzione anatomica;
- Eziologia: ereditaria(amiloidosi **PRIMARIE**) o acquisita(amiloidosi **SECONDARIE**).

## FORME SISTEMICHE.

Per quanto generalizzate, colpiscono soprattutto rene, milza e fegato. Depositandosi nella parete dei vasi, e nel compartimento interstiziale le fibrille amiloidi alterano gli scambi tra sangue e parenchima degli organi, che sono compromessi fino alla morte.

Si suddividono in 4 gruppi:

**1. REATTIVE (fibrille AA).** La seconda A sta per Acute Phase, riferendosi alla condizione di soggetti portatori di focolai infiammatori o di fenomeni necrotici tissutali, di varia origine.

AA sembra derivata dalla degradazione parziale della **proteina SAA** (serum amyloid-associated precursor, sintetizzata dal fegato, circolante insieme alle HDL), effettuata probabilmente da metalloproteasi interstiziali la cui espressione è stimolata da citochine infiammatorie.

**2. IMMUNOCITICHE (fibrille AL).** La L sta per **light chain**, infatti le proteine accumulate sono catene leggere (**più di tipo lambda che di tipo k**). Tutti i soggetti colpiti producono un eccesso di catene leggere anomale, che si depositano nei tessuti però sotto forma di frammenti.

In alcuni casi, esse si depositano senza assumere configurazione fibrillare e hanno più catene di tipo k che lambda (queste non possono essere definite amiloidi).

La deposizione di amiloide avviene nel 10-15% di casi di **mieloma multiplo** e nel 20-25% dei casi di **malattia delle catene leggere**, e in alcuni soggetti colpiti da **processi neoplastici di plasmacellule e linfociti**, non in tutti, perché solo alcuni dei prodotti patologici possono formare la sostanza amiloide.

**3. EREDOFAMILIARI.** Sono di due tipi:

- **Non-neuropatiche.** Sono associate alla febbre familiare mediterranea, che causa deposizione di fibrille AA; nei soggetti affetti difetti congeniti dei PMN causano infiammazioni delle sierose e delle articolazioni.

- **Neuropatiche.** Associate a difetti genetici di sintesi della TTR (Transtiretina o prealbumina), per cui le fibrille sono dette ATTR. L'alterazione qualitativa della TTR favorisce il suo accumulo nel connettivo, sempre in frammenti; la deposizione, oltre a polineuropatie, causa cardiomiopatie e nefropatie.

**4. DA EMODIALISI.** Le fibrille sono definite AH (H sta per hemodialysis), e la proteina che le compone è una **beta2-microglobulina**, che normalmente filtrata nel glomerulo, ma è troppo grande per passare attraverso la maggior parte delle membrane da dialisi a cui deve sottoporsi chi soffre di insufficienza renale. Quindi essa con gli anni si accumula nel connettivo (ha elevata affinità per il collagene) di ossa e articolazioni, inducendo danno. Con il miglioramento delle tecniche di emodialisi, questo problema sta scomparendo....

## FORME LOCALIZZATE.

Caratterizzate da deposito localizzato di una specifica amiloide in un organo o in un tessuto. Possono essere:

**-Associate a patologie dell'invecchiamento.** Tra queste, gravi patologie neurodegenerative del S.N.C., come il morbo di Alzheimer, l'encefalopatia da prioni, e la cardiomiopatia senile da aumentati livelli di TTR non mutata.

Le amiloidosi, il morbo di Alzheimer e le malattie prioniche sono tutte e tre malattie "conformazionali" correlate al malripiegamento delle proteine

**MORBO DI ALZHEIMER.**

Nei neuroni si accumula la proteina citoscheletrica tau fosforilata.

Invece, nell'ambiente extracellulare, la componente proteica è data da peptidi Abeta (che derivano dalla proteina transmembrana **betaAPP, Amyloid Precursor Protein**, che può essere liberata localmente da neuroni, endotelio o cellule ematiche).

Tre proteine sono coinvolte nel processamento della proteina APP: **alfa, beta e gamma-secretasi.**

**Normalmente**, APP viene scissa dalle alfa-secretasi in un frammento solubile (sAPP) e in uno C-terminale ancora attaccato alla membrana, che può essere ancora clivato dalle gamma-secretasi (di cui **le preseniline**, proteine trovate mutate, sono costituenti importanti). **In un processo alternativo**, le beta-secretasi tagliano APP rilasciando un frammento sAPPbeta, più grande, e un frammento C-terminale ancora attaccato alla membrana, che può essere ulteriormente clivato dalle gamma-secretasi in Abeta, che è rilasciata.

I segni neurologici sono dovuti ad ampia perdita di neuroni soprattutto nella corteccia cerebrale e nell'ippocampo, conseguenza dei depositi di amiloide che inducono cellule della microglia a rilasciare ciochine, chemochine e ROS.

L'insorgenza di depositi di amiloide è frequente negli anziani e nei pugili, ma vi sono anche forme familiari (rare, 1%); siccome il gene che codifica per betaAPP è sul cromosoma 21, anche nella sindrome di Down l'aumentata espressione di questa favorisce i depositi di amiloide nel cervello.

**-Associate a disordini metabolici o presenti in tumori di alcune ghiandole endocrine.**

La sostanza depositata è detta AE (amiloide endocrina), e deriva da peptidi prodotti localmente, rappresentati da precalcitonina, amilina (IAPP, Islet Amyloid PolyPeptide), e peptide natriuretico striale, prodotti in eccesso rispettivamente da **tiroide, cellule beta-pancreatiche e atri cardiaci**, o da tumori secernenti tali sostanze.

**CLINICA.**

L'accumulo nel connettivo degli organi causa danni per compressione, anossia e atrofia del parenchima, che se avvengono:

- Nel rene, si ha proteinuria, insufficienza renale, e uremia.
- Nel cuore, aritmie e scompenso cardiaco
- Nell'apparato digerente, disturbi di motilità e malassorbimenti
- Nel sistema nervoso, polineuropatie sensitivo-motorie
- Nella lingua, disturbi di deglutizione e fonazione.