

Danno d'organo

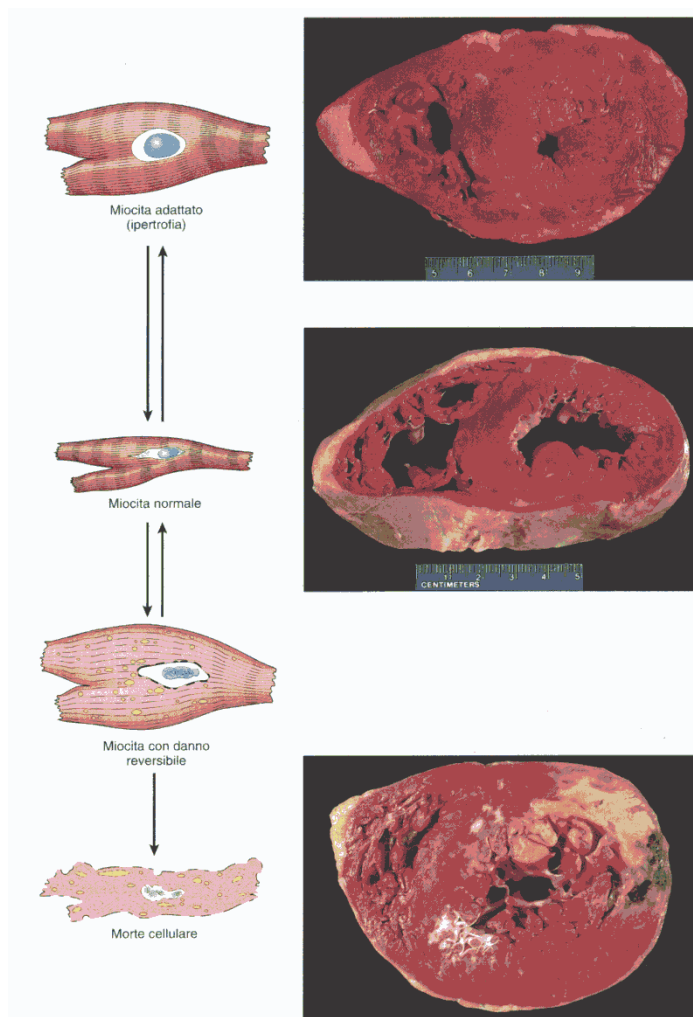
alterazioni molecolari e strutturali della cellula

Pasquale Ferorelli, R&D Citozeatec

Premessa

Virtualmente tutte le forme di danno d'organo cominciano con alterazioni molecolari o strutturali all'interno della cellula; tuttavia cellule di diverso tipo nei tessuti interagiscono continuamente le une con le altre, e un complesso sistema di matrice extracellulare è necessario per l'integrità degli organi. La cellula normale è limitata ad un ambito piuttosto ristretto di strutture e funzioni dei programmi genetici che regolano il suo metabolismo, il suo differenziamento e la sua specializzazione, dai rapporti con le cellule vicine, oltre che alla disponibilità dei substrati metabolici.

Adattamento, danno reversibile e morte possono essere considerate fasi di un progressivo deterioramento della normale funzione e struttura cellulare: si veda l'esempio tracciato nelle figura sotto riportata.



Relazioni fra le cellule miocardiche normali, i fase di adattamento, danneggiate in modo reversibile e morte.

L'adattamento cellulare qui mostrato è l'ipertrofia e il tipo di danno cellulare è la necrosi ischemica.

Nel miocardio danneggiato in modo reversibile, ci sono delle conseguenze funzionali, senza nessun cambiamento macroscopico o microscopico immediatamente leggibile; nell'esempio dell'ipertrofia del miocardio, la parete ventricolare sinistra misura più di 2 cm di spessore (quella normale va da 1 a 1,5 cm).

Nel campione che mostra necrosi l'area chiara trasversale della parete posterolaterale del ventricolo sinistra mostra un infarto miocardico.

Tutte e tre le sezioni trasversali sono state colorate con cloruro di trifeniltetrazolio, un substrato enzimatico che colora il miocardio vitale in color magenta.

La mancanza di colorazione è dovuta a perdita di enzimi dopo la morte cellulare.

La morte cellulare è la conseguenza estrema di un danno cellulare e può riguardare cellule di ogni tipo ed è la conseguenza principale di ogni tipo di ischemia, infezioni, danno da tossine e reazioni immunitarie; inoltre è un evento critico durante l'embriogenesi normale, ed è la finalità delle strategie radio- e chemioterapiche del cancro.

Nelle radio e chemioterapia va sottolineato che queste applicazioni sono sicuramente letali per le cellule sane ma presentano molti dubbi sulla possibilità benefica sulle neoplasie.

Esistono due principali modalità di morte cellulare: necrosi e apoptosi.

- **Necrosi o necrosi coagulativa:** si verifica in seguito a stimoli esogeni, come l'ischemia o il danno da agenti chimici.
- **Apoptosi:** si verifica quando una cellula muore mediante attivazione di un programma di suicidio controllato dall'interno e ha la funzione di eliminare cellule inutili durante l'embriogenesi e in altri processi fisiologici.

Esistono altri tipi di alterazione morfologiche cellulari:

1. **alterazioni subcellulari**, che si verificano solitamente in risposta a stimoli cronici o sub-letali.
2. **accumulo intracellulare**, di numerose sostanze (proteine, lipidi, carboidrati) che si verificano in gran parte come risultato di alterazioni metaboliche cellulari.
3. **calcificazione patologica:** una conseguenza comune di danno cellulare e tissutale.
4. **invecchiamento cellulare.**

Cause di danno cellulare

Mancanza di ossigeno: l'ipossia blocca la respirazione aerobica ossidativa; una causa è l'inadeguata ossigenazione del sangue dovuta a insufficienza cardio respiratoria che a seconda della gravità dello stato ipossico, la cellula può andare incontro a danno o morire. La causa dell'ipossia può essere dovuta a:

- **agenti fisici:** (traumi meccanici, energia elettrica, radiazioni).
- **Agenti chimici e farmaci:** un vasto elenco non ancora completamente compilato.
- **Agenti infettivi:** vanno da virus submicroscopici a Rickettsie, Batteri, funghi e parassiti.
- **Reazioni immunologiche,** si ritiene che gli antigeni endogeni self siano responsabili di molte malattie autoimmuni.
- **Alterazioni genetiche:** possono dare origine ad un difetto macroscopicamente evidente come la sindrome di Down o molto piccolo come una sostituzione di un amino acido nell'emoglobina S nell'anemia falciforme.
- **Squilibri nutrizionali:** la carenza di proteine e vitamine provocano un numero impressionante di morti in tutto il mondo; paradossalmente anche gli eccessi nutrizionali sono la causa di un danno cellulare: l'eccesso di lipidi predispone l'aterosclerosi e l'obesità e il sovraccarico lipidico all'interno di alcune cellule del corpo.

*Alla super alimentazione va segnalato il rischio legato all'assunzione di cibi transgenici che apportano proteine non fisiologiche nell'organismo con danni omeostatici e sindrome da ipersensibilizzazione centrale (comprendenti l'emigrania, la sindrome del colon irritabile, i disturbi temporo-mandibolari, la sindrome da fatica cronica, la cistite interstiziale/sindrome uretrale femminile, la sindrome delle gambe senza riposo e altre), con prototipo identificabile nella Fibromialgia causata da infiammazione degenerativa e, da ultime scoperte scientifiche, il degrado dei tessuti biologici digeriti dalla cascata degli enzimi **Ribonucleasi**, appartenente alla classe delle idrolasi, che degradano l'RNA idrolizzando i legami fosfodiesterici e liberando oligo e mononucleotidi. Le **Deamidasi**, enzimi presenti nei reni, nei muscoli e nel fegato idrolizzano il gruppo amminico di composti **purinici, pirimidinici, nucleosidi e nucleotidi** trasformandoli nei corrispondenti derivati (P. Ferorelli et al: in press)*

Danno cellulare e necrosi.

La risposta cellulare a stimoli dannosi dipende dal tipo di danno, dalla sua durata e gravità; la conseguenza del danno cellulare dipendono dal tipo di danno, dallo stato di adattabilità della cellula danneggiata. Lo stato normale nutrizionale della cellula e le sue necessità metaboliche sono importanti nel determinare la risposta del danno; sono stati individuati 4 sistemi intracellulari particolarmente vulnerabili:

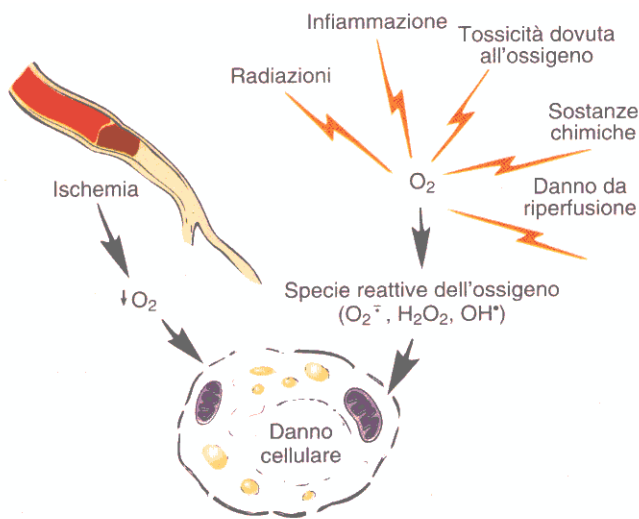
1. il mantenimento dell'integrità delle membrane cellulari da cui dipende l'omeostasi ionica della cellula e dei suoi organuli.
2. la respirazione aerobica che coinvolge la fosforilazione ossidativa mitocondriale e la produzione di ATP.
3. la sintesi proteica.
4. la conservazione dell'integrità dell'apparato genetico della cellula.

Quattro condizioni non assolutamente rispettate dalle radio e chemio terapie

Le componenti biochimiche e strutturali delle cellule sono così strettamente correlate che, indipendentemente dal preciso punto di attacco, il danno di una sola parte cellulare porta ad un ampio spettro di effetti secondari. Le modificazioni morfologiche del danno cellulare divengono evidenti solo dopo che sono stati danneggiati alcuni sistemi biochimici critici all'interno delle cellule; esistono alcuni aspetti biochimici che sono rilevanti nell'induzione del danno cellulare e della necrosi indipendentemente dall'agente scatenante e sono:

1. **deplezione di ATP:** il fosfato ad alta energia è richiesto in numerosi processi sintetici e degenerativi all'interno della cellula (trasporto di membrana, sintesi proteica, lipogenesi, reazione di acilazione e decilazione necessarie per il ricambio dei fosfolipidi).
L'ATP è prodotto mediante due vie: la fosforilazione ossidativa dell'adenosina difosfato (ADP), una reazione che da origine a riduzione di ossigeno mediante il sistema di trasporto degli elettroni a livello mitocondriale, la seconda è la via della glicolisi, che può generare ATP in assenza di ossigeno usando il glucosio che deriva sia dai fluidi corporei che dalla glicolisi del glicogeno.
La deplezione di ATP e la diminuita sintesi dello stesso sono conseguenze comuni del danno ischemico e tossico.
2. **ossigeno e radicali liberi derivati dall'ossigeno;** durante il processo di riduzione dell'ossigeno vengono prodotte piccole quantità di forme reattive, parzialmente ridotte, dell'ossigeno come inevitabili prodotti della respirazione mitocondriale;

alcune di queste forme sono radicali liberi che possono danneggiare i lipidi, le proteine, gli acidi nucleici. Vedi figura sotto riportata.



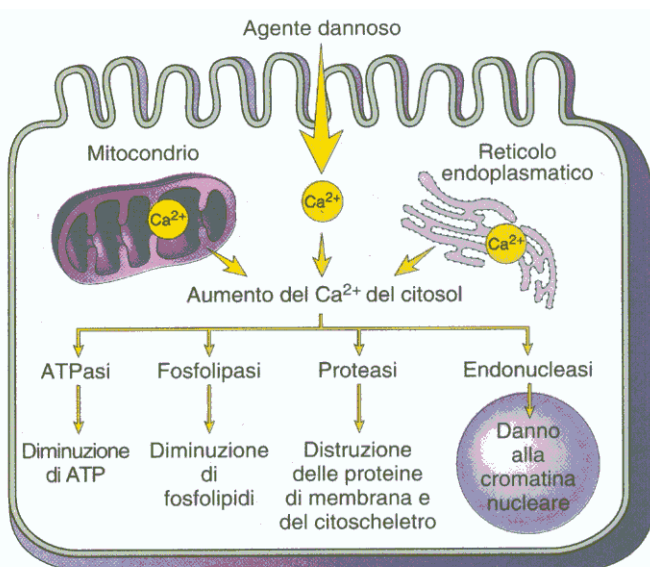
Ruolo critico dell'ossigeno nel danno cellulare.

L'ischemia causa danno cellulare riducendo l'apporto di ossigeno, mentre stimoli, come le radiazioni, provocano danno mediante le specie reattive dell'ossigeno tossiche

- calcio intracellulare e perdita dell'omeostasi del calcio;** la maggior parte del calcio è sequestrata all'interno dei mitocondri e del reticolo endoplasmatico; questi gradienti sono modulati da ATPasi associate alla membrana, dipendenti da Ca^{2+} e Mg^{2+} ed energia. L'ischemia e particolari tossine possono provocare un precoce incremento nella concentrazione di calcio nel citosol, grazie all'entrata di Ca^{2+} attraverso la membrana plasmatica e il rilascio di Ca^{2+} dai mitocondri e dal reticolo endoplasmatico. L'aumento del Ca^{2+} a sua volta attiva numerosi enzimi, potenzialmente dannosi per la cellula; tra questi sono comprese fosfolipasi (che quindi promuovono danno alle membrane), proteasi (che distruggono sia le proteine di membrane che quelle del citoscheletro), ATPasi (innescando così la deplezione di ATP) ed endonucleasi (che sono legate alla frammentazione della cromatina).

Il danno cellulare da luogo ad aumento del calcio intracellulare e questo a sua volta media diversi effetti dannosi, compresa la morte della cellula; tuttavia la perdita dell'omeostasi calcica non è necessariamente un evento precoce nel danno cellulare irreversibile.

Vedi figura sotto riportata.



Cause e conseguenze dell'aumento del calcio nel citosol nel danno cellulare; ATP: adenosin trifosfato.

4. **difetti della permeabilità di membrana**; la membrana plasmatica può essere danneggiata direttamente da particolari tossine batteriche, da proteine virali, da componenti litiche del complemento, da prodotti dei linfociti (perforine) e da numerosi agenti chimici e fisici.
5. **danno mitocondriale irreversibile**; il danno si esprime comunemente nella formazione di un canale ad alta conducibilità, a livello della membrana mitocondriale interna. inizialmente reversibili, questi pori diventano permanenti se lo stimolo iniziale persiste, precludendo il mantenimento della forza proton motrice o potenziale di membrana. Poiché il mantenimento del potenziale è critico per la fosforilazione ossidativa mitocondriale, ne deriva che la transizione di permeabilità mitocondriale transitoria irreversibile è un soffio di morte per la cellula.

Danno cellulare durante ischemia/ipossia

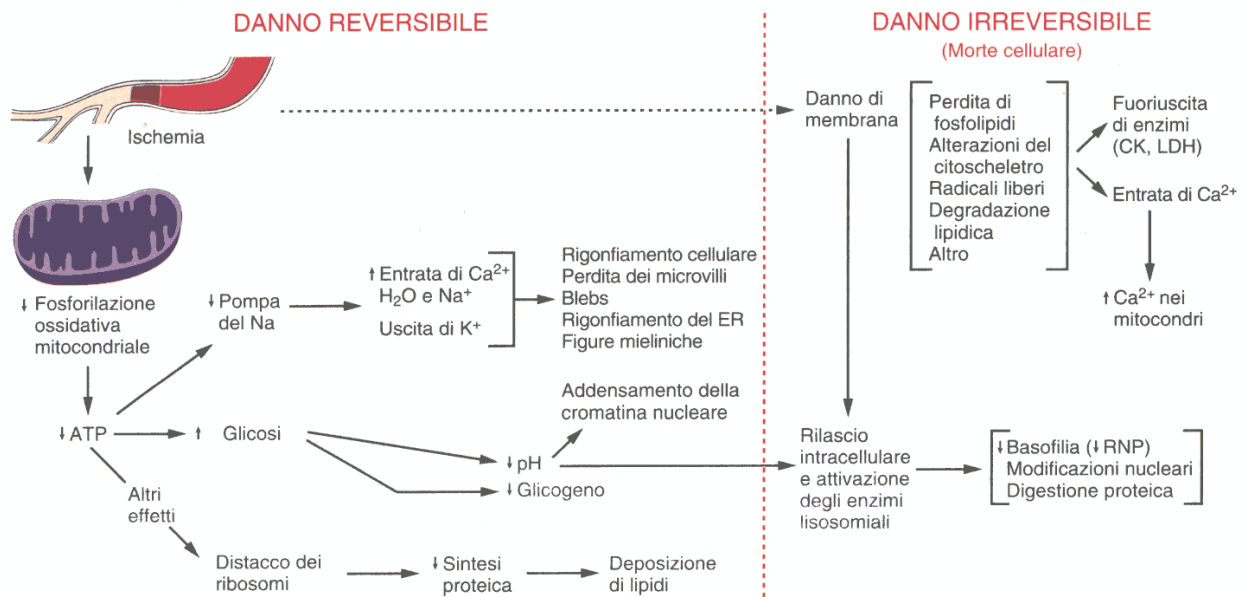
Il primo punto di attacco dell'ipossia è la respirazione cellulare aerobica, cioè la fosforilazione ossidativa mitocondriale che può generare due danni: danno cellulare reversibile e irreversibile.

Danno cellulare reversibile:

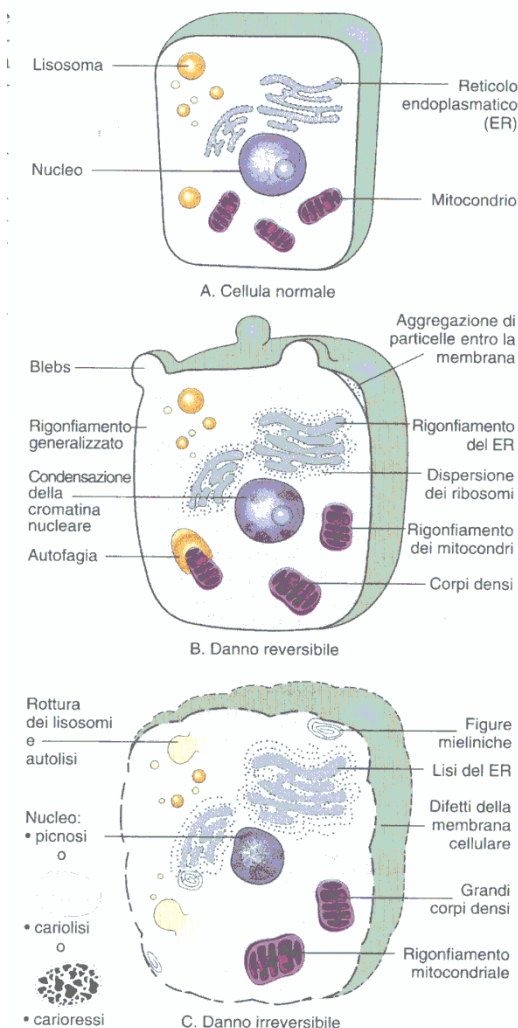
- **l'attività della pompa sodica di membrana ATP-dipendente (ATPasi- Na^+ , K^+ dipendente, ouabaina-sensibile)** si riduce; la mancanza di questo sistema di trasporto attivo, dovuta alla diminuzione della concentrazione di ATP e aumento dell'attività ATPasica, causa accumulo di sodio intracellulare con diffusione del potassio al di fuori della cellula. L'entrata netta di soluti è accompagnata da acquisto di acqua per osmosi, **rigonfiamento cellulare**, e dilatazione del reticolo endoplasmatico; un secondo meccanismo che causa rigonfiamento cellulare nell'ischemia è l'aumento della **pressione osmotica intracellulare** dovuta all'accumulo di cataboliti come fosfati inorganici, lattato e nucleosidi purinici.
- **Il metabolismo cellulare energetico è alterato**; quando il livello di ossigeno si abbassa, la fosforilazione ossidativa si arresta e la cellula si affida alla glicolisi per la produzione di ATP, la diminuzione dell'ATP nella cellula e l'aumento associato di adenosin monofosfato stimolano la fosfofruttochinasi e l'attività della fosforilasi che determina un aumento della glicolisi anaerobica al fine di mantenere la produzione di energia cellulare e di conseguenza i depositi di glicogeno vengono rapidamente esauriti. La glicolisi determina accumulo di acido lattico e fosfati inorganici che derivano dall'idrolisi degli esteri del fosfato: questo porta a riduzione del pH intracellulare.
- **Distruzione strutturale dell'apparato di sintesi delle proteine**; è un fenomeno che si manifesta sotto forma di distacco dei ribosomi dal reticolo endoplasmatico rugoso e nella dissociazione dei polisomi e monosomi, con conseguente riduzione della sintesi proteica.
- **Conseguenze funzionali**, possono anche verificarsi nel danno cellulare reversibile se il muscolo cardiaco cessa di contrarsi entro 60 secondi dalla occlusione coronarica.

Se l'ipossia prosegue, l'aggravarsi della deplezione di ATP causa ulteriori danni morfologici; il citoscheletro si disgrega, con perdita di strutture cellulari fini come i microvilli e con la formazione di protuberanze (blebs) alla superficie cellulare.

Vedi figure sotto riportate.



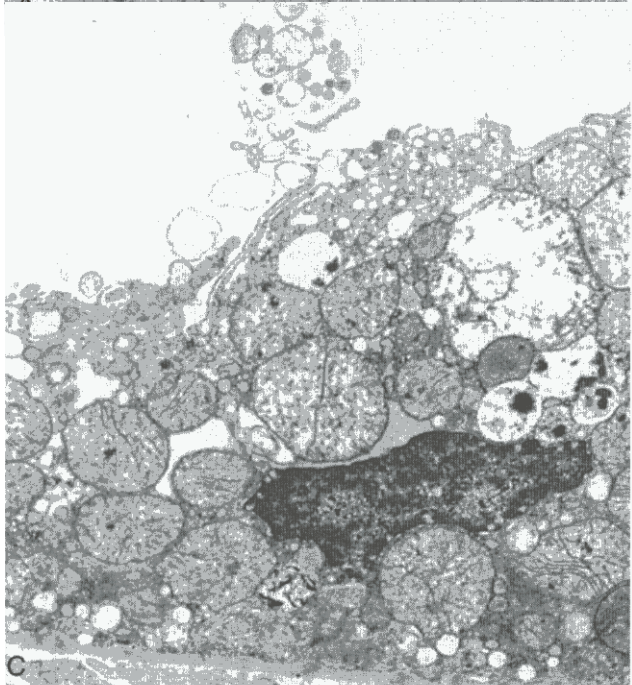
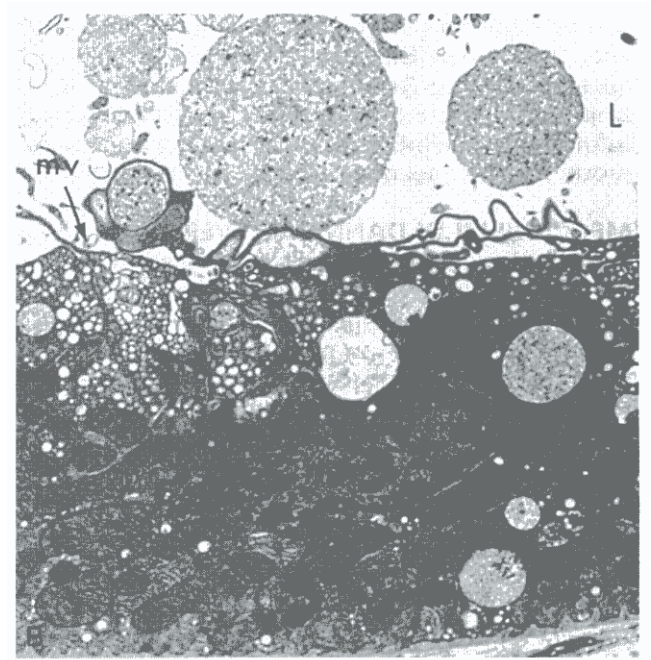
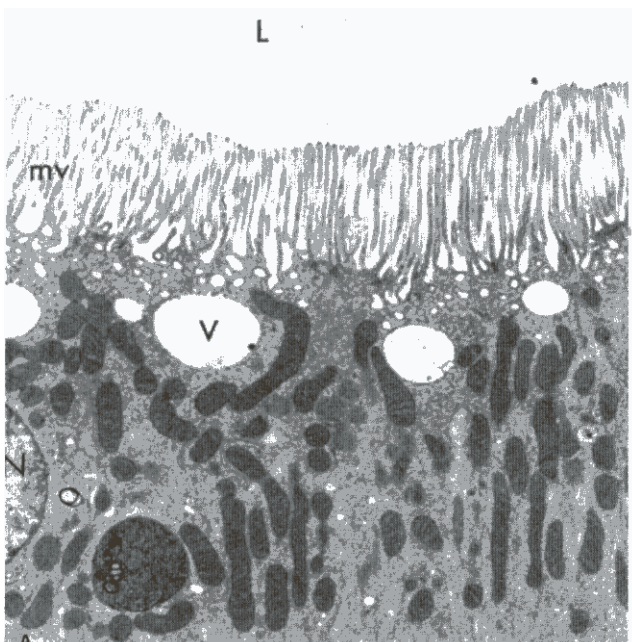
Sequenza ipotizzata di eventi del danno ischemico; anche se la riduzione della fosforilazione ossidativa e dei livelli di ATP ha un ruolo centrale, l'ischemia può causare direttamente danno alla membrana. ER: reticolo endoplasmatico; CK: creatin chinasi; LDH: lattico deidrogenasi; RNP: ribonucleoproteine.



Rappresentazione schematica di una cellula normale A e delle modificazione ultrastrutturali B e irreversibile C.

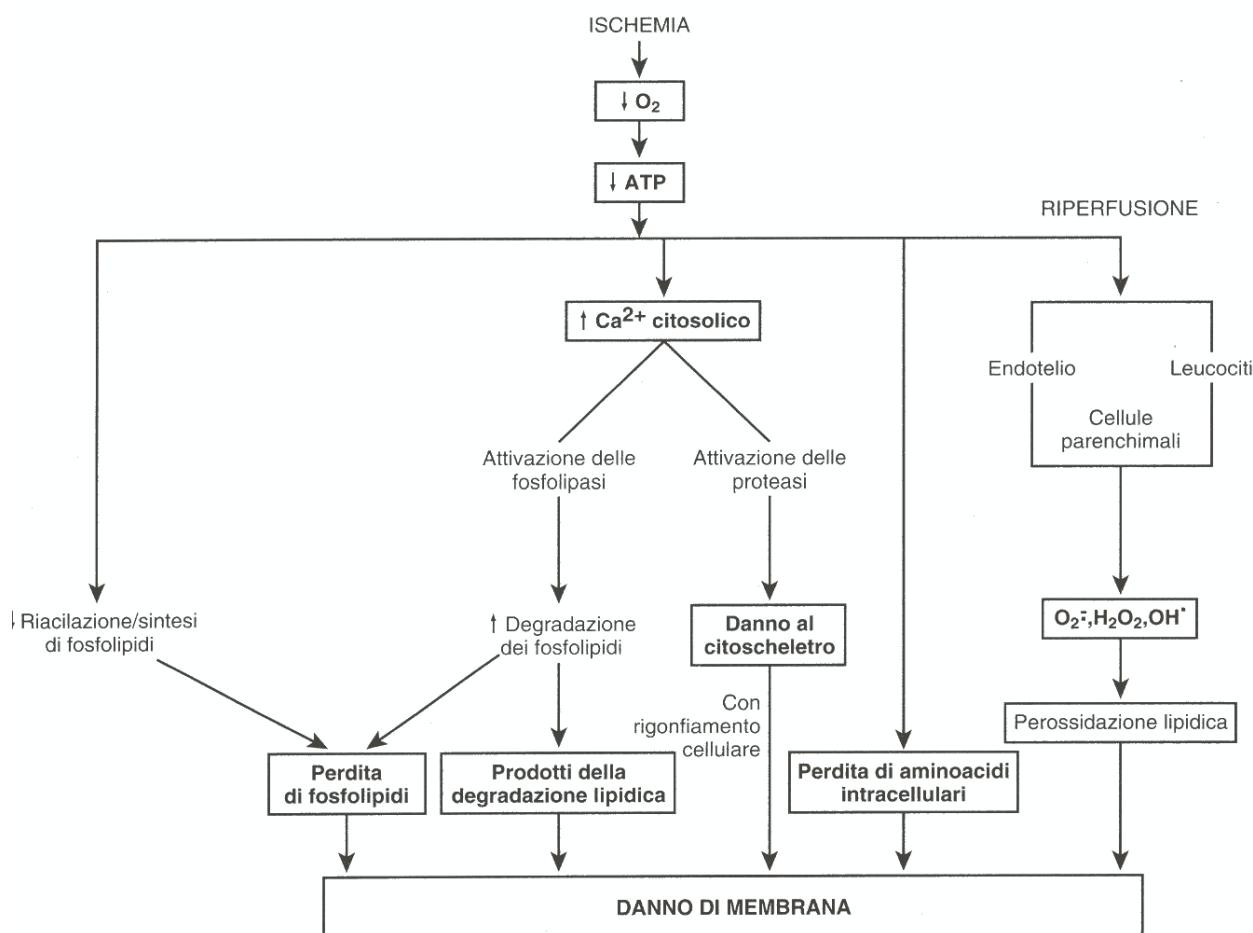
Danno cellulare irreversibile: è associato morfologicamente a rigonfiamento mitocondriale (vedi figure riportate), danno esteso alla membrana plasmatica e rigonfiamento dei lisosomi. Nella matrice mitocondriale si sviluppano corpi densi, amorfi e di aspetto flocculare; a questo punto si verifica danno delle membrane lisosomiali seguito da fuoriuscita dei loro enzimi nel citoplasma e attivazione delle idrolasi acide.

I lisosomi contengono: Rnasi, Dnasi, proteasi, fosfatasi, glucosidasi, e catepsine; dopo la morte i componenti cellulari vengono progressivamente degradati e si verifica una perdita diffusa di enzimi nello spazio extracellulare e, per contro, un'entrata di macromolecole dallo spazio interstiziale all'interno della cellula morente. Infine la cellula morta viene sostituita da grandi masse di fosfolipidi sotto forma di figure mieliniche che vengono poi fagocitate da altre cellule o ulteriormente degradate ad acidi grassi. La perdita di enzimi intracellulari ed altre proteine attraverso la membrana plasmatica abnormemente permeabile e il loro passaggio nel plasma, costituisce un importante parametro clinico di morte cellulare. Si riportano una serie di fotografie al microscopio elettronico per meglio chiarire i fenomeni descritti.



Fotografia al microscopio elettronico di una cellula epiteliale normale di un tubulo prossimale renale. Si notino gli abbondanti microvilli (mv) che sono presenti a livello del lume (L). N: nucleo; V: vacuoli apicali (che sono strutture normali di cellule di questo tipo); B: cellule epiteliali del tubo prossimale che mostrano danno ischemico reversibile. I microvilli (mv) sono perduti e sono stati incorporati nel citoplasma apicale. Si sono formate estroflessioni (blebs) che sporgono nel lume (L); i mitocondri sono leggermente dilatati (si confronti con A). C: cellula del tubulo prossimale che mostra danno ischemico irreversibile; si notino mitocondri rigonfi che contengono masse amorphe dense, le membrane cellulari distrutte e il nucleo picnotico addensato.

Due fenomeni caratterizzano l'irreversibilità in modo significativo: il primo è l'impossibilità di rendere reversibile la disfunzione mitocondriale causata dalla marcata perdita di ATP, e il secondo è l'instaurarsi di profonde alterazioni del funzionamento della membrana plasmatica. Molti dati indicano che il danno di membrana è un fattore centrale della patogenesi del danno irreversibile. La perdita di funzione della membrana mitocondriale, l'aumento della permeabilità alle molecole della matrice extracellulare e i difetti della membrana plasmatica, dimostrabili a livello ultrastrutturale, si verificano negli stadi più precoci del danno irreversibile. Diversi meccanismi biochimici possono contribuire a questo danno di membrana come evidenziato nella figura sotto riportata.



Questi complessi meccanismi vengono trattati fornendo biomolecole, ottenuti dalla lavorazione di enzimi specifici.

PROTOCOLLO DI UTILIZZO

CARCINOMA PROSTATICO E COORDINAMENTO ENZIMATICO

Vedi ricerche Universitarie www.citozeatec.it

DOSI CONSIGLIATE AD INTEGRAZIONE DELLA TERAPIA MEDICA PRESCRITTA

PRIMI 4 GIORNI

- 10 ml di *Citozym* al mattino prima di colazione
- 10 ml di *Citozym* alla sera prima di coricarsi

DAL 5 AL 15 GIORNO

- 10 ml di *Citozym* al mattino prima di colazione
- 10 ml di *Ergozym* al mattino a colazione
- 1 Stick di *ProbioticP-450 h.11*
- 25 ml. di *Citozym* con 1/2 stick di *Propulzym* sciolti in un bicchiere d'acqua prima di cena
- 10 ml di *Citozym* alla sera prima di coricarsi.

DAL 16 AL 130 GIORNO

- 1 stick di *Ergozym plus* al mattino a colazione
- 1 stick di *Mineral P-450* al mattino dopo colazione
- 1 Stick di *ProbioticP-450 h.11*
- 60 ml. di *Citozym* con 1 stick di *Propulzym* da sciogliere in 500 ml. di acqua da bere a sorsi dalle 7 alle 20
- 20 ml di *Citozym* sciolti in un bicchiere di acqua prima di coricarsi

ENTEROCLISMA

- 15 ml. di *Citozym* con 15 ml. di acqua tutte le sere

TUTTE LE SERE IN ZONA PUBE

Applicare la crema *Athletic Fresh*

Link della ricerca e pubblicazione

<http://www.citozeatec.it/studi-citozeatec/2017-02-14-14-22-57/780-iperplasia-prostatica.html>

Nota

I preparati biodinamici, frutto della Ricerca Citozeatec, sono substrati enzimatici pensati ed elaborati secondo il ciclo biologico umano, mirati ad agire su alterazioni enzimatiche che, notoriamente, portano a numerose malattie, come scoperto da J.B. Sumner fin dagli anni '20 del secolo scorso. La cellula ha infatti la necessità di energia fornita da substrati enzimatici specifici, non da altri che andrebbero a modificare la struttura genetica portata dalla sequenza nucleotidica del DNA, successivamente trasferita sulla sequenza amminoacidica della catena polipeptidica corrispondente.

GLI INTEGRATORI SEQUENZIATI DA ENZIMI NON SONO FARMACI