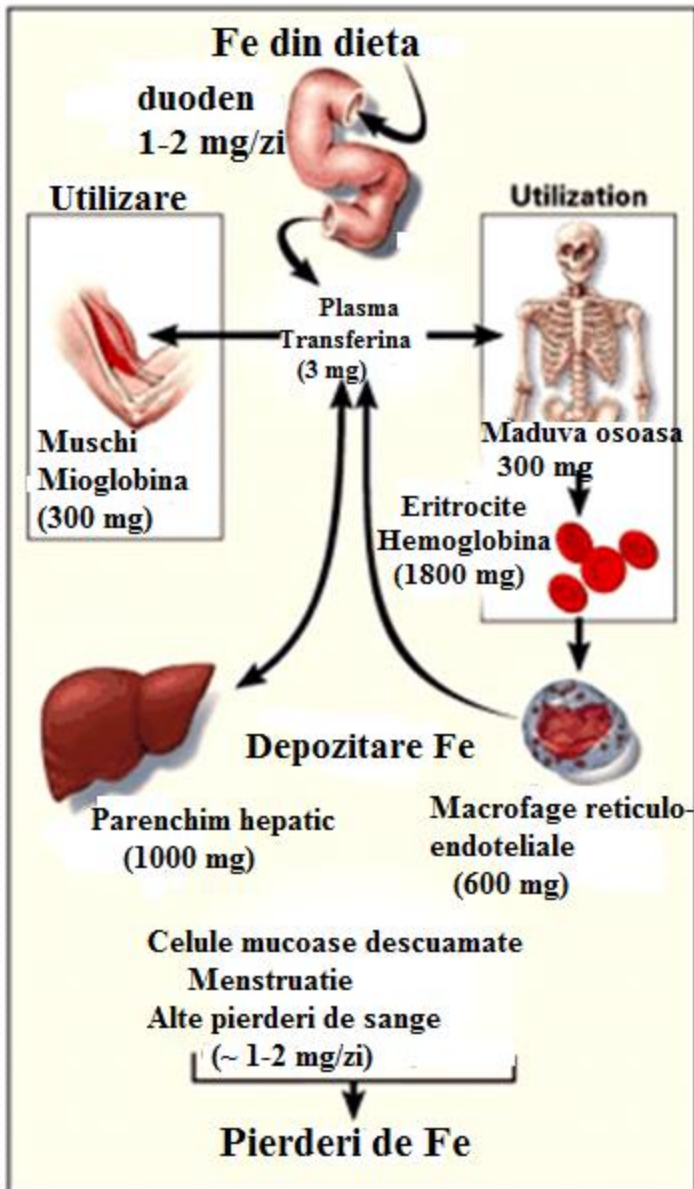


I. Circuitul Fe in organism



Fe din dietă este absorbit în enterocitele duodenale → plasmă (în stare legată la **transferina**)

Transferina transportă Fe în principal la:

Maduva osoasă: incorporare Fe în Hb din precursorii eritroizi

Mușchi: incorporare în mioglobina

Depozitarea Fe (**feritina**): în **celulele parenchimale ale ficatului și macrofagele din sistemul reticulo-endotelial**

Circuitul Fe: este **modificat în stări patologice** caracterizate prin:

- lipsa/excesul de Fe

Apariția unor disfuncții la nivelul stomacului reduce substanțial cantitatea de Fe absorbită

Absorbția intestinală a Fe (v. Fig din slide 103)

- 1) Fe heminic este eliberat prin digestia proteolitică a hemoglobinei și mioglobinei (din hrană) în lumenul intestinului subțire:
- Hemul este preluat intact prin endocitoză la nivelul membranei apicale a celulei intestinale
 - ajunge în endozomi/lizozomi → este clivat de către hemoxigenază în biliverdină și Fe^{2+}

In celula epitelială intestinală:

- o parte din Fe absorbit este reținută prin legare la apoferitina
- o altă parte din Fe absorbit este transferată în patul capilar și captată de transferină (Tf):

Eliberarea Fe din intestin în sange are loc la nivelul membranei bazo-laterale a celulei intestinale și este mediată de:

- o feroxidază transmembranară dependentă de cupru (hefestin) ce convertește Fe (II) la Fe (III), și o proteină de transport a Fe (feroportina 1 sau IREG1)

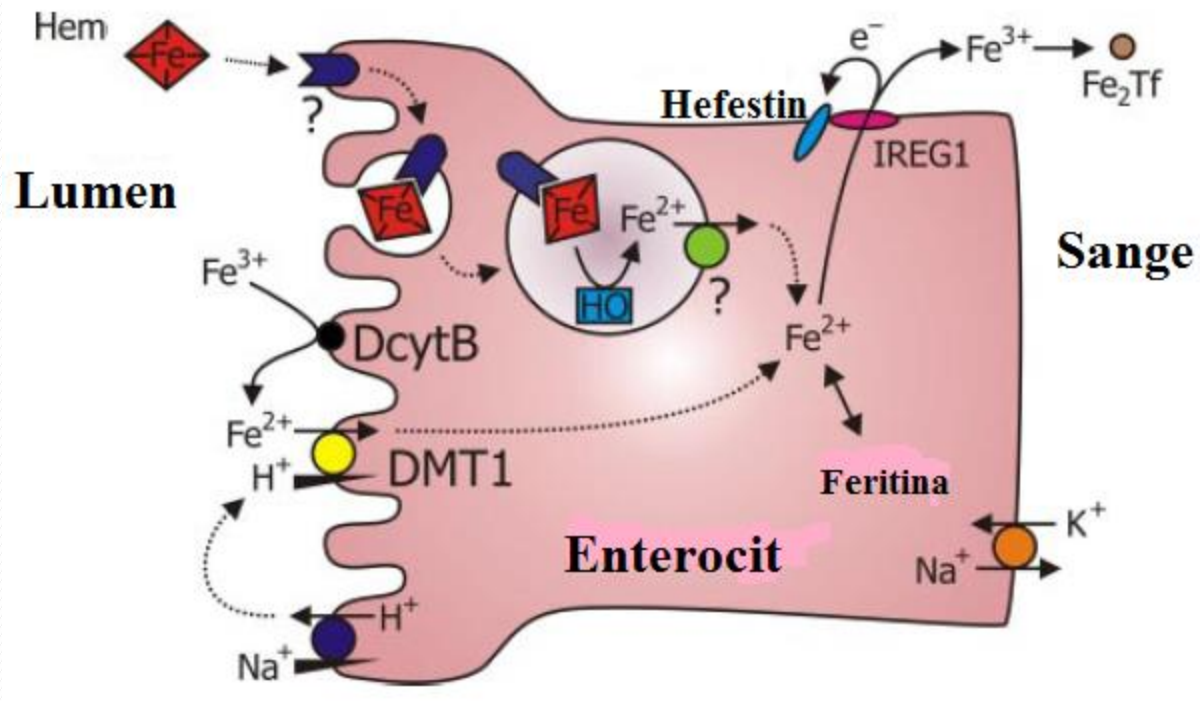
2) În procesul de absorbție intestinală a Fe neheminic (săruri de Fe (II) și Fe (III) și complexe organice)

Fe³⁺ este redus la Fe²⁺ de către acidul ascorbic și ferireductazele membranare apicale ce includ citocromul B duodenal – DcytB (duodenal cytochrome B)

Mediul acid din regiunea „brush border” a intestinului subțire (rezultat din activitatea pompei Na⁺/ H⁺) furnizează un gradient de potențial electrochimic de H⁺ pentru a pune în mișcare transportul Fe²⁺ prin transportorul de ioni metalici divalenți DMT1 (divalent metal - ion transporter 1) în enterocit

DMT1 contribuie și la absorbția altor ioni metalici importanți (Mn²⁺)

Acest transportor este responsabil și pentru recuperarea Fe din endozomi, în timpul asimilării complexelor FeTf-TfR în celulele precursorare eritroide și multe alte tipuri celulare



Absorbția intestinală a fierului

HO: hemoxigenaza

DcytB: citocromul B duodenal

DMT1: transportorul de ioni metalici divalenți 1

IREG1: feroportina 1

Fe₂Tf: transferina diferică

Homeostazia sistemică a fierului

În ciuda fluxului mare de Fe prin compartimentul plasmatic, concentrațiile de Fe în plasma umană sunt menținute în mod normal în domeniul 10-30 μM \longrightarrow **existența unui mecanism important de menținere a homeostaziei Fe**

Studii recente sugerează implicarea centrală a **hepcidinului** în homeostazia Fe

Hepcidinul

Forma sa bioactivă este o **peptidă cationică de 25 de aminoacizi**

- sintetizată și secretată predominant de către hepatocite

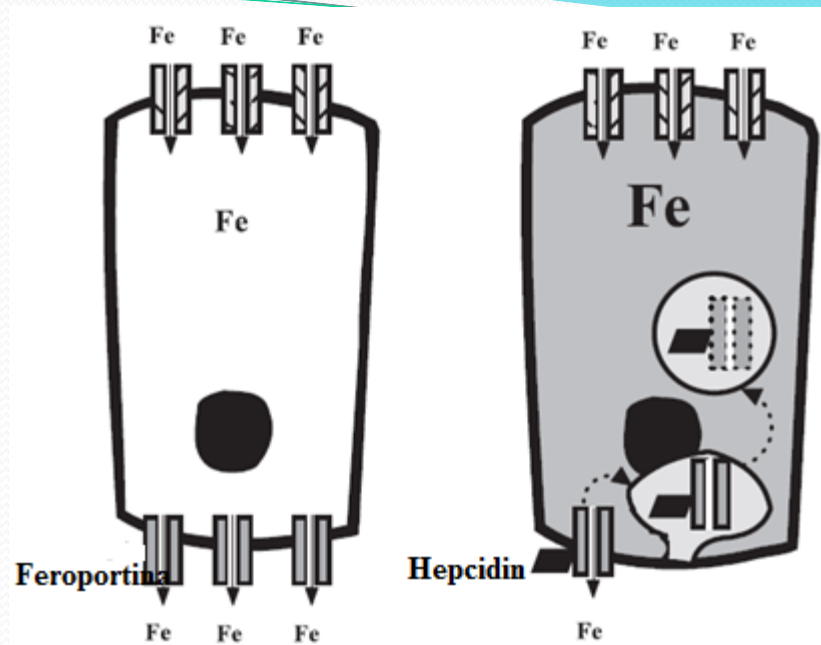
Îndeplinește un rol esențial în homeostazia Fe prin:

1. **reglarea absorbției intestinale a Fe**
2. **eliberarea Fe din depozitele hepatice și din macrofage**

Secreția sa este reglată de:

- depozitele de Fe din organism
- gradul de oxigenare a tesuturilor
- mediatori inflamatori (IL-6, -1 etc.)

Mecanismul de actiune al hepcidinului



Hepcidinul regleaza expresia feroportinei pe membrana bazolaterală a enterocitelor

In deficiența de Fe. Secreția hepcidinului este supresată și feroportina puternic exprimată pe membrana bazolaterală → Absorbția Fe în sânge este maximă

In excesul de Fe. Ficatul secretă hepcidinul, care interacționează cu moleculele de feroportină din membrana bazolaterală, determinând endocitoza și degradarea feroportinei cu depozitare de Fe în celule. Deci:

Exportul de Fe din enterocite in plasmă este scăzut → celulele acumulează Fe

Eventual, enterocitele pline cu Fe se vor desprinde din epiteliul intestinal și vor fi antrenate în lumenul intestinului și eliminate prin scaun (scaune colorate brun)

II. CIROZA HEPATICĂ

= condiție patologică în care ficatul răspunde la **vătămarea sau moartea** unora din celulele sale prin:

- **producerea de țesut fibros** (septuri fibroase vascularizate) care se interpune între **insule de hepatocite** (noduli de regenerare)

Principalele reacții patologice implicate în dezvoltarea cirozei hepatice:

- **necroza hepatocitelor** - procesul inițiator și perpetuant;
- **inflamația**;
- **regenerarea hepato-celulară**;
- **fibroza**;
- **dezorganizarea arhitecturii lobulare** cu **generarea de pseudolobuli** în întregul parenchim hepatic

Pierderea elasticității (**scleroza**) țesutului hepatic împiedică circulația sanguină, conducând la **hipertensiune portală**

Ciroza = stadiul final al fibrozei hepatice

- proces ireversibil

- conduce la:

- *afectarea funcțională a hepatocitelor*
- *hipertensiunea portală* (rezistența vasculară intrahepatică crescută)
- *dezvoltarea carcinomului hepatocelular*



Ciroza micronodulară

cu noduli de până la 3 mm, care sunt distribuiți uniform în ficat

- se datorește **consumului exagerat de alcool și bolilor tractului biliar**



Ciroza macronodulară

cu noduli de mărimi variabile;
= **rezultatul hepatitelor virale**

Patogeneza fibrozei hepatice (v. Fig. slide 11)

Parenchimul hepatic conține:

- o componentă epitelială (hepatocite)
- o structură vasculară delimitată de pereți cu pori (fenestrații) = sinusoide
- macrofage tisulare (celule Kupffer)
- celule mezenchimale perivascularare = celule stelate (anterior denumite: celule Ito = lipocite = celule perisinusoidale = celule de depozitare a lipidelor)

In ficatul normal:

Spațiul Disse (spatiul din jurul capilarului sinusoid, respectiv între peretele acestuia și celulele hepatice vecine) conține o MEC de tip membrana bazală, esențială pentru menținerea funcțiilor diferențiate ale tuturor celulelor rezidente în ficat

In urma vătămării cronice a ficatului:

- limfocitele se infiltrează în parenchimul hepatic
 - unele hepatocite suferă apoptoza
 - celulele Kupffer sunt activate → eliberează mediatori pro-fibrogenici
 - Celulele hepatice stelate (HSC) **proliferează și suferă o activare fenotipică** → secretă cantități mari de proteine ale MEC
- !** HSC activate devin **miofibroblaste** și contracțiile lor determină creșterea rezistenței la fluxul de sange prin sinusoidale hepatice (**hipertensiune portală**)
- celulele endoteliale sinusoidale își pierd fenestrațiile

A



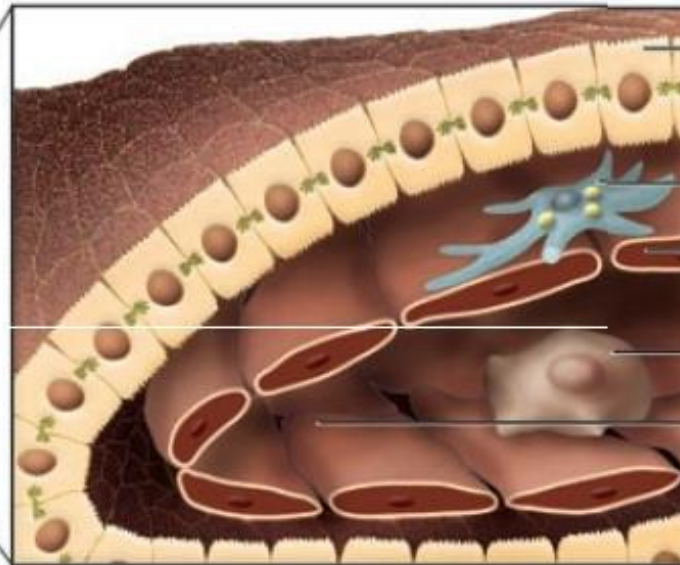
Ficat normal

**Leziuni hepatice
cronice**

B



**Ficat cu fibroza
avansata**



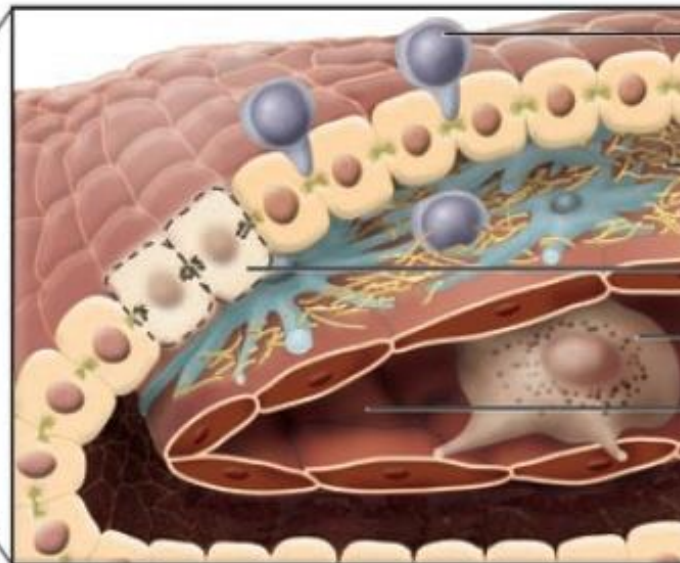
Hepatocit

Celula hepatica stelata

**Celula endoteliala
sinusoidala**

Celula Kupffer

**Lumen sinusoidal
cu rezistenta
normala la fluxul de
sange**



Limfocite infiltrante

**Proteine de
matrice extracelulara**

Hepatocit apoptotic

Celula Kupffer activata

**Lumen sinusoidal cu
rezistenta crescuta la
fluxul de sange**

Modificări ale arhitecturii normale a ficatului (A) în fibroza hepatică avansată (B)

Fibroza hepatică include nu numai **modificări celulare** ci și o complexitate de **modificări cantitative și calitative la nivelul matricei extracelulare (MEC) a ficatului:**

1- o creștere de 5-6 ori a moleculelor din MEC (colageni, proteoglicani - PG, glicoproteine - GP) ca rezultat al **perturbării echilibrului dintre sinteza și degradarea componentelor din MEC**

Astfel, pe lângă supraproducția de MEC se înregistrează:
o **activitatea redusă a proteazelor ce degradează MEC** (metaloproteinaze matriceale - MMP) ca rezultat al **supraexpresiei inhibitorilor lor specifici TIMP** (tissue inhibitors of metalloproteinases)

2- o creștere disproporționată a diferitelor tipuri de molecule structurale din MEC:

- **colagenul de tip I crește** mai mult decât alte tipuri de colagen
- dintre PG, **creșterea dermatan sulfatului (DS)** este predominantă

3- apariția unor modificări subtile în microcompoziția diferitelor tipuri de molecule din MEC, modificări ce pot afecta:

- gradul de hidroxilare a lanțurilor de collagen
- gradul de sulfatare a PG

4- o redistribuire topografică a MEC în ficatul cu leziuni, ceea ce conduce la o acumulare de țesut conjunctiv (MEC) localizat subendotelial în spațiul Disse - **fibroza perisinusoidală**

Fibroza perisinusoidală = mecanismul prin care se ajunge la suferința parenchimului hepatic:

- se perturbă difuzia oxigenului și substanțelor nutritive de la sinusoidale spre hepatocite

- se reduce fluxul sanguin intrasinusoidal → necroza hepatocitelor → proces inflamator → fibroza, realizându-se astfel un cerc vicios

III. Diabetul zaharat (Diabetes mellitus)

DZ este un sindrom caracterizat printr-un **dezechilibru metabolic** ce are ca rezultat o stare de **hiperglicemie** datorită:

1- **scăderii nivelului de insulină** (hormon esențial pentru reglarea metabolismului glucidelor și transportul glucozei din sânge în interiorul celulelor) sau

2- dezvoltării unei **rezistențe anormale la insulină a celulelor insulino-sensibile**

Insulina

= sintetizată de pancreas ca răspuns la o stare de hiperglicemie

- acționează asupra **3 tipuri celulare țintă** principale:

- hepatocite
- celule musculare striate
- adipocite

în sensul stocării excesului de glucoză (Glc) în structura glicogenului, glicolizei și sintezei de acizi grași (AG)

! are efect hipoglicemiant

Diabetul zaharat de tip 1

denumit anterior **IDDM** (*DM insulin dependent*)

= **diabet juvenil** deoarece este depistat în perioada copilăriei

Reprezintă 5-10 % din totalul pacienților cu DZ

Administrarea insulinei este indispensabilă pentru supraviețuire deoarece pancreasul este incapabil să o sintetizeze în cantități suficiente

În lipsa administrării insulinei pacienții mor

Exista 2 subtipuri de DZ tip I:

A- **autoimun**

= datorat **distrugerii autoimune a celulelor β** ale pancreasului, producătoare de insulină

Markerii procesului autoimun = **auto-anticorpi față de antigene specifice exprimate de celulele insulare β**

B- **idiopatic**

– caracterizat prin mecanisme incomplet cunoscute de distrugere a celulelor insulare β

DZ de tip 1, netratat, este caracterizat prin următoarele modificări biochimice:

a) **hiperglicemie**, rezultă ca urmare:

- a **incapacității țesuturilor de a prelua glucoza din plasmă** datorită reducerii (absenței) insulinei;
- a **gluconeogenezei accelerate** care are ca precursori proteinele musculare și aminoacizii.

b) **hiperlipoproteinemie (valori mari de chilomicroni și VLDL)**

Hiperlipoproteinemia apare datorită **activității scăzute a lipoprotein lipazei** din capilarele țesutului adipos (hidrolizează TAG din LP în 2 molecule de AG și monoacil glicerol)

- sinteza sa este dependentă de insulină

c) **episoade severe de cetoacidoză**

= rezultatul unei cantități mari de AcCoA provenită din:

- o **lipoliza crescută în țesutul adipos**
- **β -oxidarea accelerată a acizilor grași la nivelul ficatului**

În lipsa administrării insulinei, bolnavul cu diabet tip I dezvoltă:

- **cetoacidoza**
- **coma hiperglicemică**
- **moarte**

Patogeneza diabetului de tip 1

DZ1 este rezultatul acțiunii a 3 factori:

Predispoziție genetică + factori de mediu + procese autoimune

La un individ predispus genetic, *factorii de mediu* induc un *proces autoimun*:

Re de suprafață celulară **MHC-HLA: DR3, DR4 si DQ** prezintă antigenele de pe suprafața celulelor insulare β **limfocitelor T helper** și le stimulează să se multiplice.

Limfocitele T helper activate stimulează **limfocitele B** să producă anticorpi (autoanticorpi) față de aceste Ag specifice celulelor β conducând la **distrugerea lor și la deficiența în insulină** → **DIABET**

Ex: diabeticii cu HLA DR3 dezvoltă anticorpi față de celulele β dar nu față de insulină, la varstă înaintată

Factori de mediu favorizanti:

Agenti infecțioși, laptele de vacă, deficiența în vitamina D, toxine, factori de stres, influențe climatice

IV. Boala ischemică a inimii

Ischemia = condiție patologică în care un organ are un aport de sânge insuficient

Inima: un organ puternic aerob → are o rezervă insuficientă de oxigen dacă aportul de sânge devine deficitar

Etiologia ischemiei cardiace:

- obturarea fluxului de sange în miocard prin blocarea parțială sau totală a arterelor coronariene:

a) **Ateroscleroza coronariană** = proces de durată în care lumenul arterelor ce alimentează inima cu sânge se îngustează gradat ca rezultat al depozitării de lipide (ateroame) sau cheagurilor de sânge (tromboze) în peretele arterial, astfel încât aportul de sânge devine insuficient pentru necesitățile funcției miocardice

b) **Vasospasmul coronarian** = o condiție patologică în care **peretele arterelor coronariene răspunde într-un mod hipersensibil** la un impuls vasoconstrictor normal - fie emoțional, neural sau hormonal

Efectele ischemiei asupra miocardului

- 1) Efecte biochimice
- 2) Modificări structurale
- 3) Eliberarea în sânge a constituenților intracelulari

1) Efecte biochimice

a) *efecte determinate de hipoxia accentuată* (concentrația de oxigen în țesut scade drastic)

În situații ischemice celulele miocardice dispun doar de **câteva secunde de metabolism aerob** deoarece ele folosesc rapid resursele de oxigen rămase în microvasculatură anterior accidentului ischemic

Epuizarea aportului de oxigen → imposibilitatea continuării fosforilării oxidative (nu există receptori pentru electronii ce urmează a fi transportați prin catena respiratorie)

! Metabolismul miocardic se modifică pentru a folosi glicogenul sau glucoza în **glicoliza anaerobă** → **producerea de lactat și ATP**

b) efecte asociate cu generarea de metaboliți toxici pentru celulele din țesutul ischemic

Acumularea intracelulară a lactatului, ca rezultat al dobândirii unui metabolism anaerob de către celulele ischemice, reprezintă unul dintre cele mai timpurii și dramatice semne ale ischemiei miocardice.

Aceasta conduce la **acidoza intracelulară** care **afectează fosfofructokinaza** și prin urmare glicoliza devine inefficientă

Acizii grași liberi (o altă sursă de ATP în celula miocardică) nu mai pot fi oxidați datorită lipsei aportului de oxigen și se acumulează în interiorul celulelor miocardice

Pe măsură ce ischemia progresează:

- **țesutul cardiac devine tot mai acid**
- **rezervele de creatin fosfat** (depozit de legături fosfat energetic înalte pentru regenerarea rapidă a ATP) sunt folosite și în consecință **nivelele de ATP scad**

- celulele ischemice **acumulează în exces:**

- **un substrat (hipoxantina)** și
- **o enzimă (xantin oxidaza)**

care reacționează împreună, când țesutul este reperfuzat (irigat cu sânge – aport de O₂), eliberând specii reactive de oxigen care vor distruge celulele

Daca **reperfuzarea țesutului ischemic** este:

1- realizată **în interval de 15-20 minute după un incident ischemic** → are loc refacerea țesutului deoarece celulele sunt capabile să mențină integritatea lor structurală în acest interval

2- realizată **în interval mai mare de 20 min** (timp în care **peste 60% din rezervele de ATP sunt folosite și cantitatea de lactat în țesutul miocardic depășește de ~12 ori valoarea existentă în condiții aerobe normale**) → întreaga cantitate de glicogen celular este folosită și **se inițiază moartea ireversibilă a miocardului** ceea ce se exprimă prin **atac de cord**