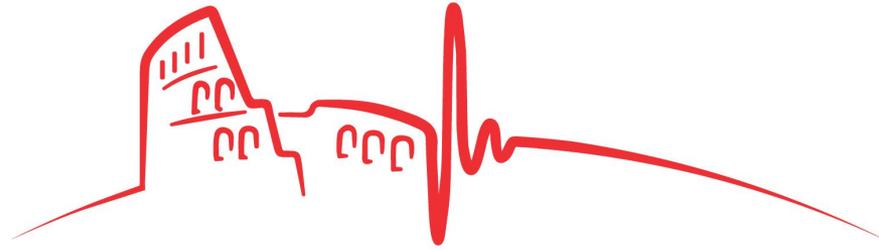


25.05.2018



XI congresso nazionale

simeu

ROMA 24-26 MAGGIO 2018

Ipossia: dalla ricerca di base alla sala d'emergenza

Gabriele Valli

San Giovanni Addolorata - Dipartimento d'Emergenza e Breve Osservazione

Responsabile Maria Pia Ruggieri

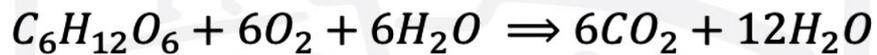


UOC PRONTO SOCCORSO
E BREVE OSSERVAZIONE

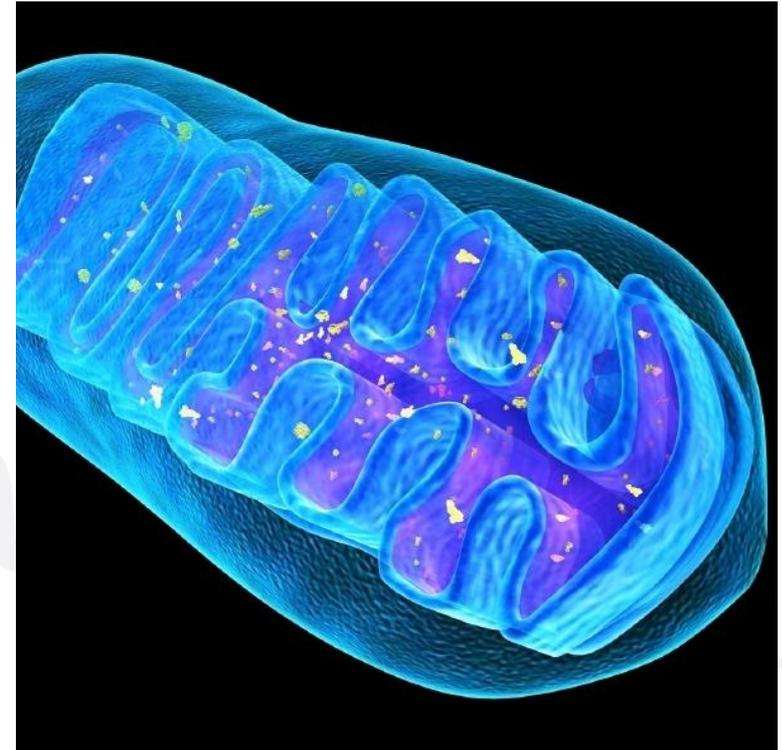
Ipossia: dalla ricerca di base alla
sala d'emergenza

OSSIGENO COME FONTE D'ENERGIA NECESSARIA ALLA VITA

L'evoluzione della cellula eucariota, ha reso possibile l'utilizzo dell'O₂ come comburente della reazione:



E quindi lo sviluppo di organismi multicellulari



Glicolisi Anaerobica

2 ATP



Glicolisi Aerobica

36 ATP



XI congresso nazionale

simeu

ROMA 24-26 MAGGIO 2018



OSSIGENO ED ESPLOSIONE DELLA VITA

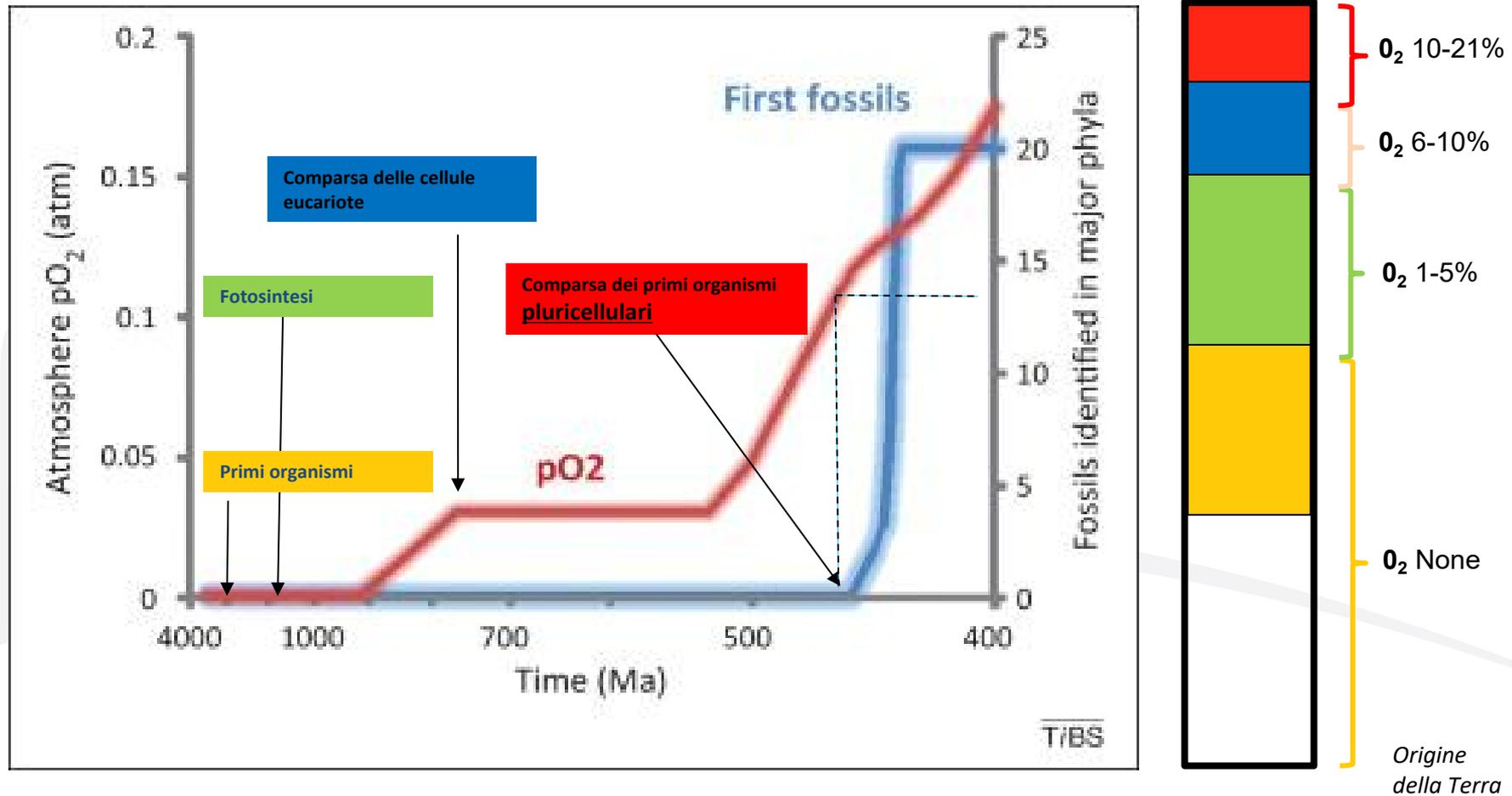


Figure 1. Cambrian radiation and atmospheric oxygen content. The red curve shows atmospheric oxygen pressure. The blue curve indicates the cumulative first appearance of fossil records.

La scoperta dell'O₂ risale al 1770 d.C. e viene generalmente attribuita a Joseph Priestly e Carl Scheele che ipotizzarono l'esistenza di una sostanza in grado di alimentare le fiamme, il **Phlogisto**.

Antonie Lavoisier coniò il nome attuale: Ossigeno ("*Formatore di Acido*") riconoscendo la natura altamente reattiva della molecola.

Lavoisier, analizzando l'espriato umano, dimostrò che la combustione e la respirazione erano lo stesso processo.

Thomas Beddoes (1798 d.C.) fu il primo ad utilizzare l'O₂ come terapia. Notò che respirare ossigeno puro poteva causare gravi infiammazioni polmonari, portando a sindromi gravi se respirato per periodi prolungati

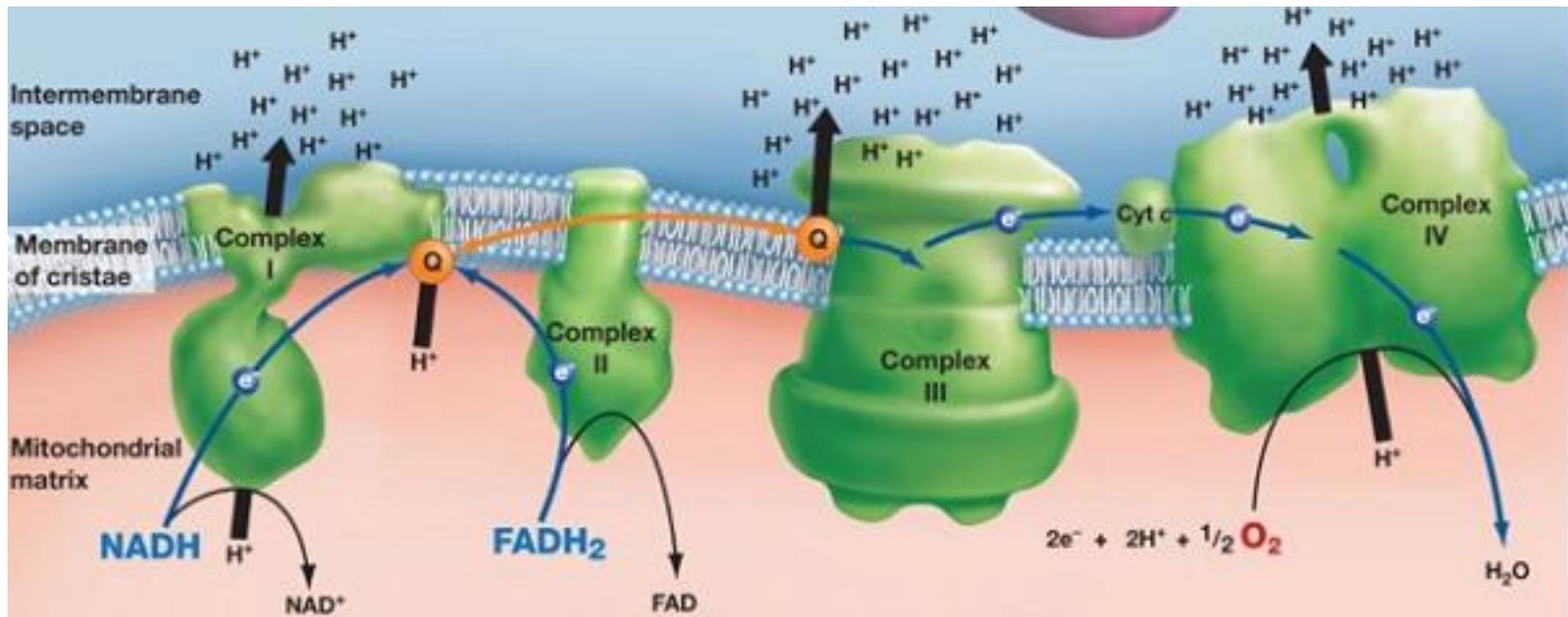
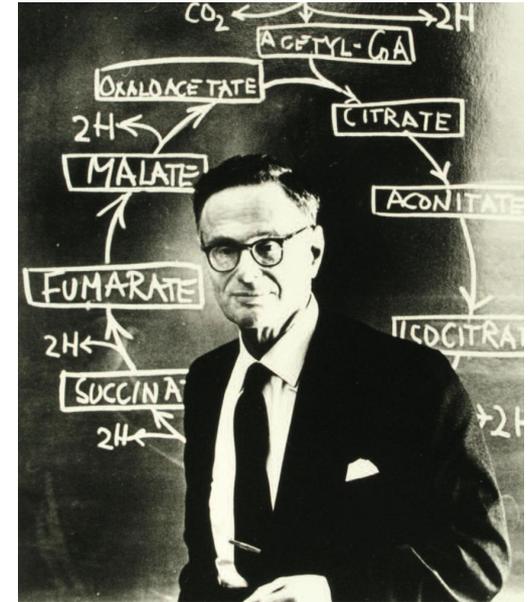


Fig. 17.—Lavoisier analysing Atmospheric Air.

Nel 1953, **Hans Hadolf Krebs** prese il Nobel per la medicina per la scoperta del ciclo di Krebs. Krebs propose l'articolo che gli valse il Nobel a Nature che lo rifiutò. L'articolo fu pubblicato su *Enzymologia* nel 1937.

La definizione della respirazione cellulare e di come la cellula produca ATP attraverso la fosforilazione ossidativa si deve a Peter D. Mitchell nel 1978

Noi sappiamo come la cellula respira da appena 40 anni...



Capacità Aerobica e Trasporto dell'Ossigeno

Principio di Fick: poiché O_2 non si accumula nell'organismo, si può misurare alla bocca.

$$\Delta \dot{V}_{O_2} = \text{CO} \cdot (C_a O_2 - C_v O_2)$$

Cuore Polmone Muscolo

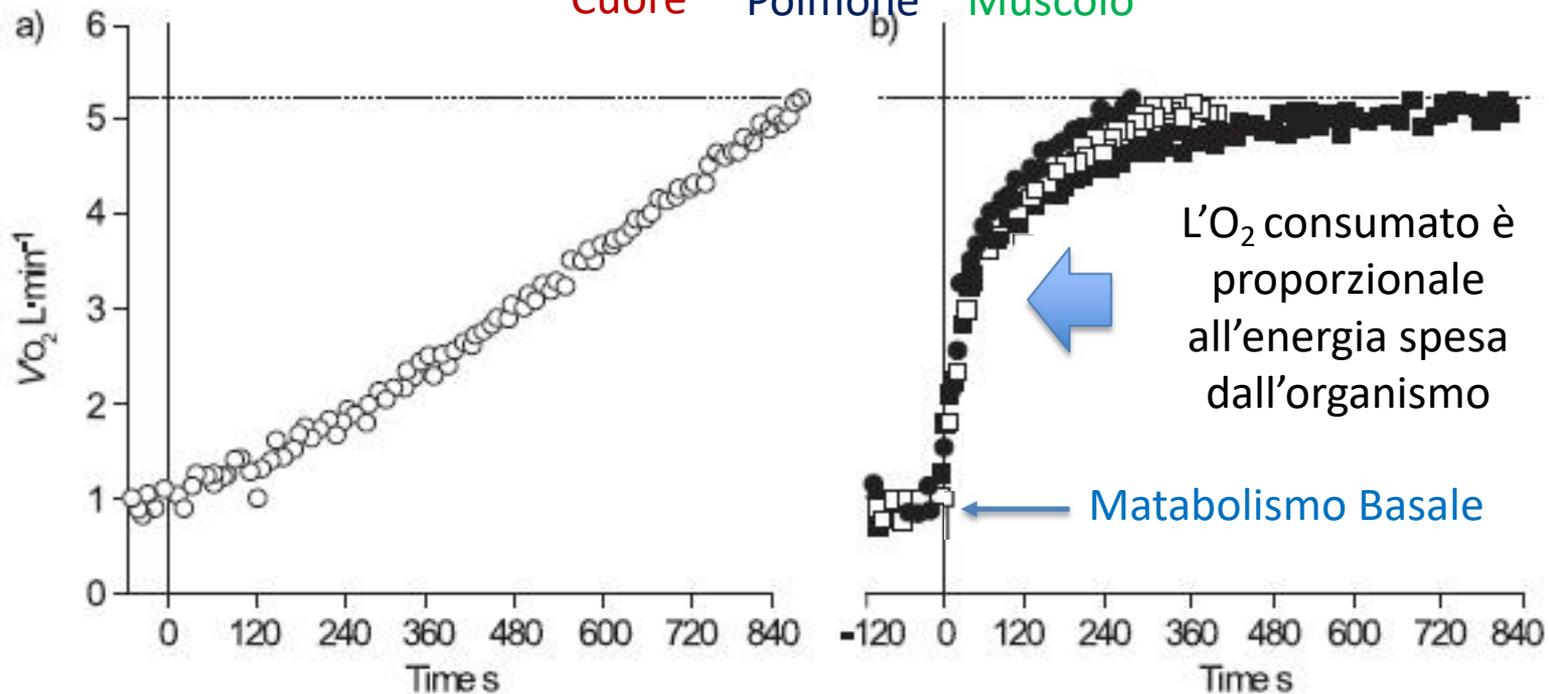


Fig. 11. – An example of the oxygen uptake (\dot{V}_{O_2}) response to a) a ramp-incremental and b) three very heavy constant-load exercise tests of differing work rates, each performed to the limit of tolerance, in a single subject.: peak \dot{V}_{O_2} from the ramp test. ■: 320 W; □: 345 W; ●: 370 W.

COMPENSO ALL'IPOSSIA

Immediato

1. Iperventilazione
2. Ridistribuzione della gittata cardiaca

Subacuto

1. Concentrazione ematica
2. Modifica della sensibilità dei recettori

Tardivo

1. Attivazione dell'eritropoiesi
2. Modifica del metabolismo cellulare
3. Modifica della struttura dei tessuti

Effects of CaO_2 a (hi-pok'se-ah)
: a condition in which the body as a whole or a region of the body is deprived of adequate oxygen supply /hy-pox-ia/ - noun

Low oxygen pressure at high altitude

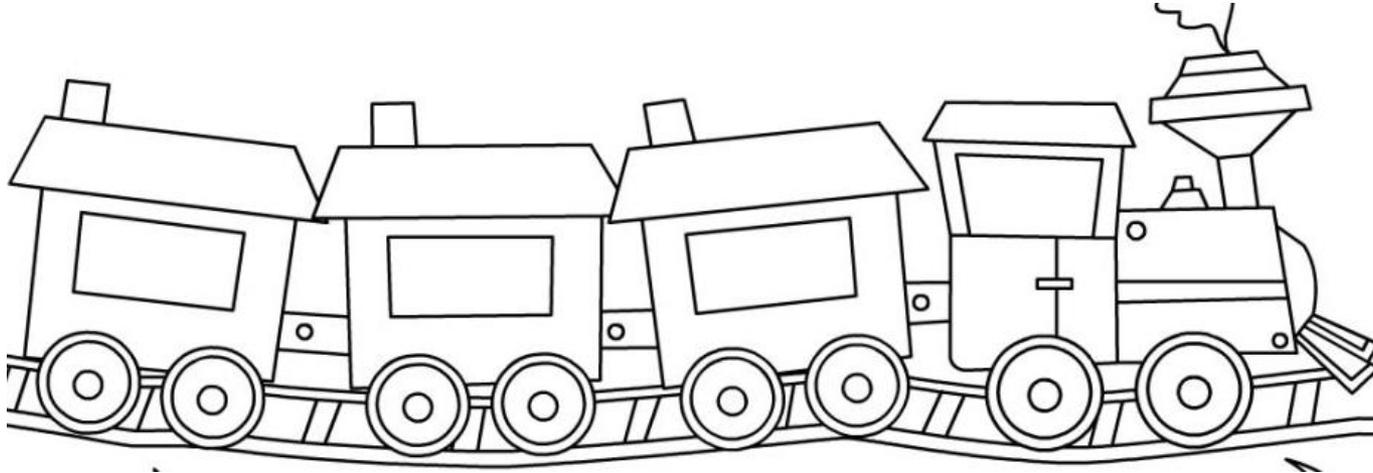
The **carotid body**, a cluster of specialized cells, detects low oxygen levels and alerts the brain.

In response, the **brain** sends signals to the rest of the body to...

- increase breathing rate and constrict vessels in the **lung**
- increase **heart** rate
- dilate **peripheral blood vessels** in arms, legs, hands, and feet

©2012 MAYO CLINIC

Oxygen Delivery



$$V'O_2 = CO \times (CaO_2 - CvO_2)$$

Numero dei vagoni

$$DO_2 = CO \times Hb \times SpO_2 \times 1,34$$

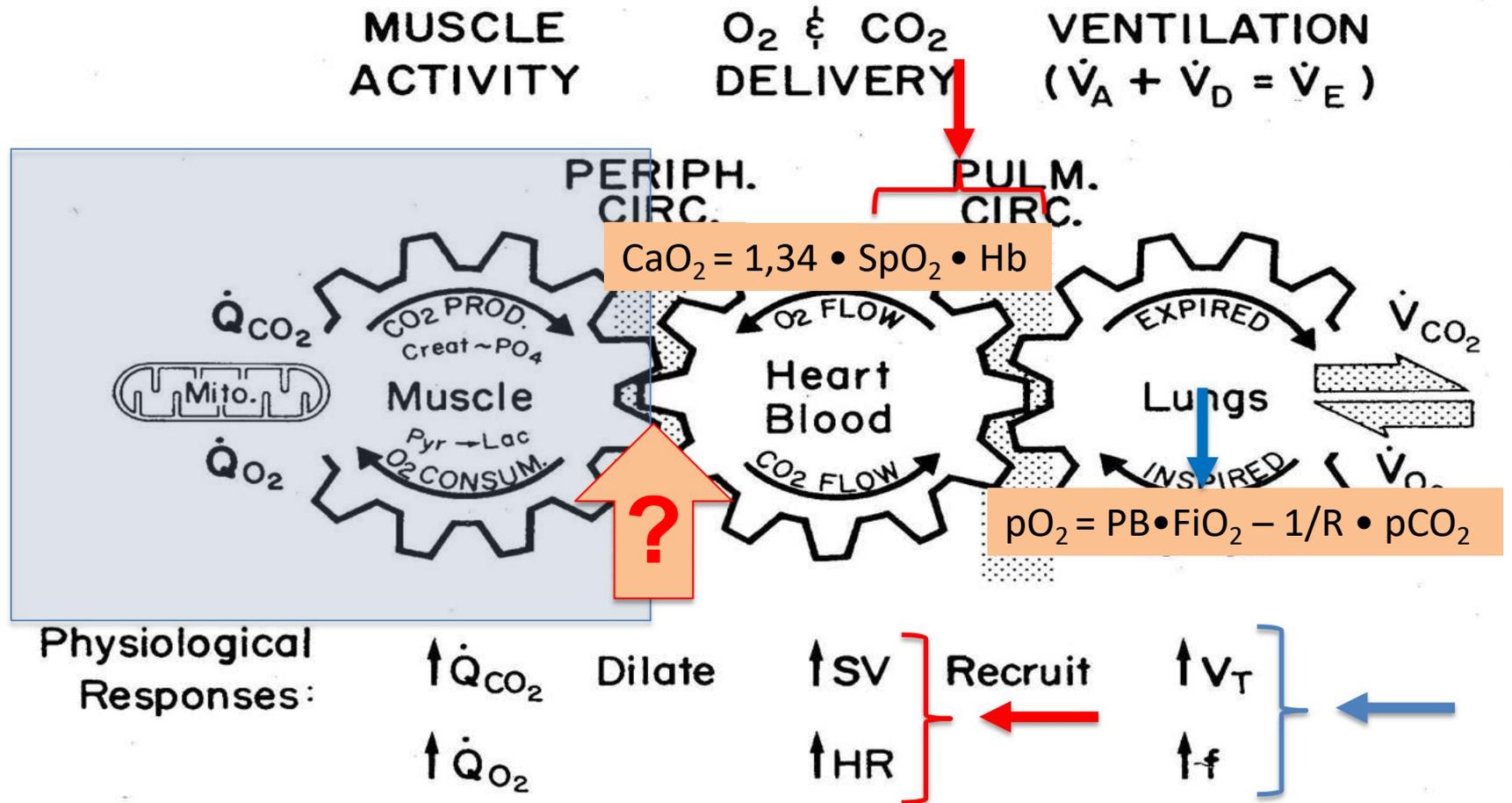
Velocità
del treno

Numero di
passeggeri
per vagone

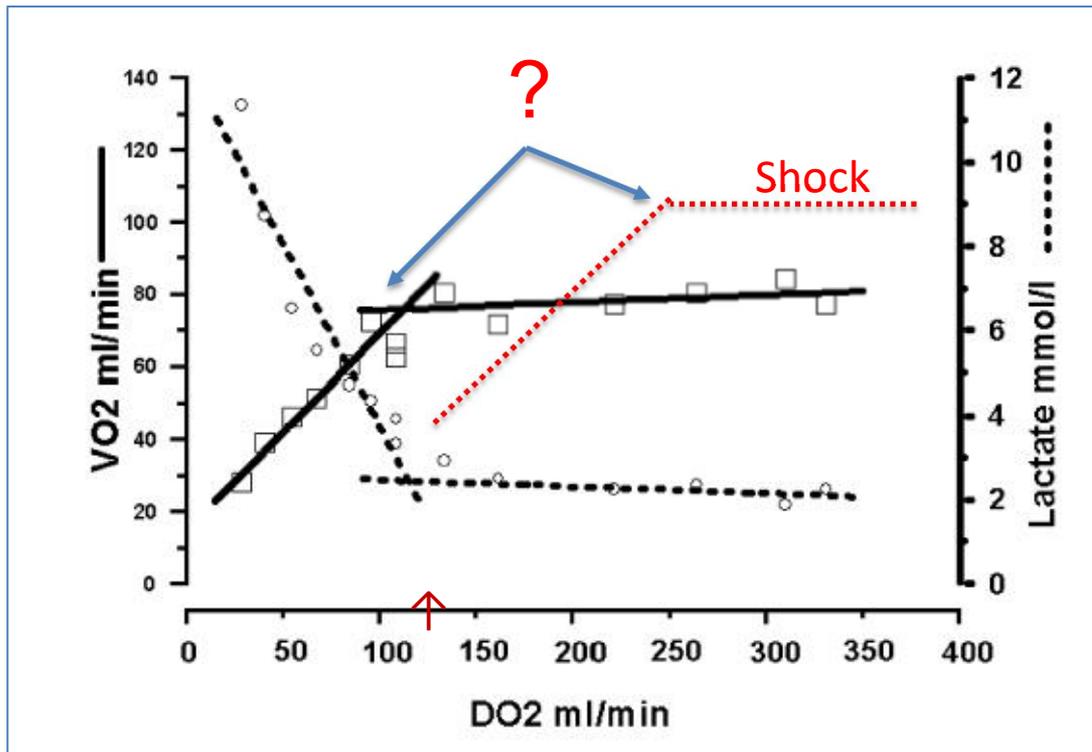
Determinanti del trasporto di ossigeno:

1. Gittata Cardiaca
2. Concentrazione di Hb
3. Saturazione di ossigeno dell'Hb

Oxygen Delivery



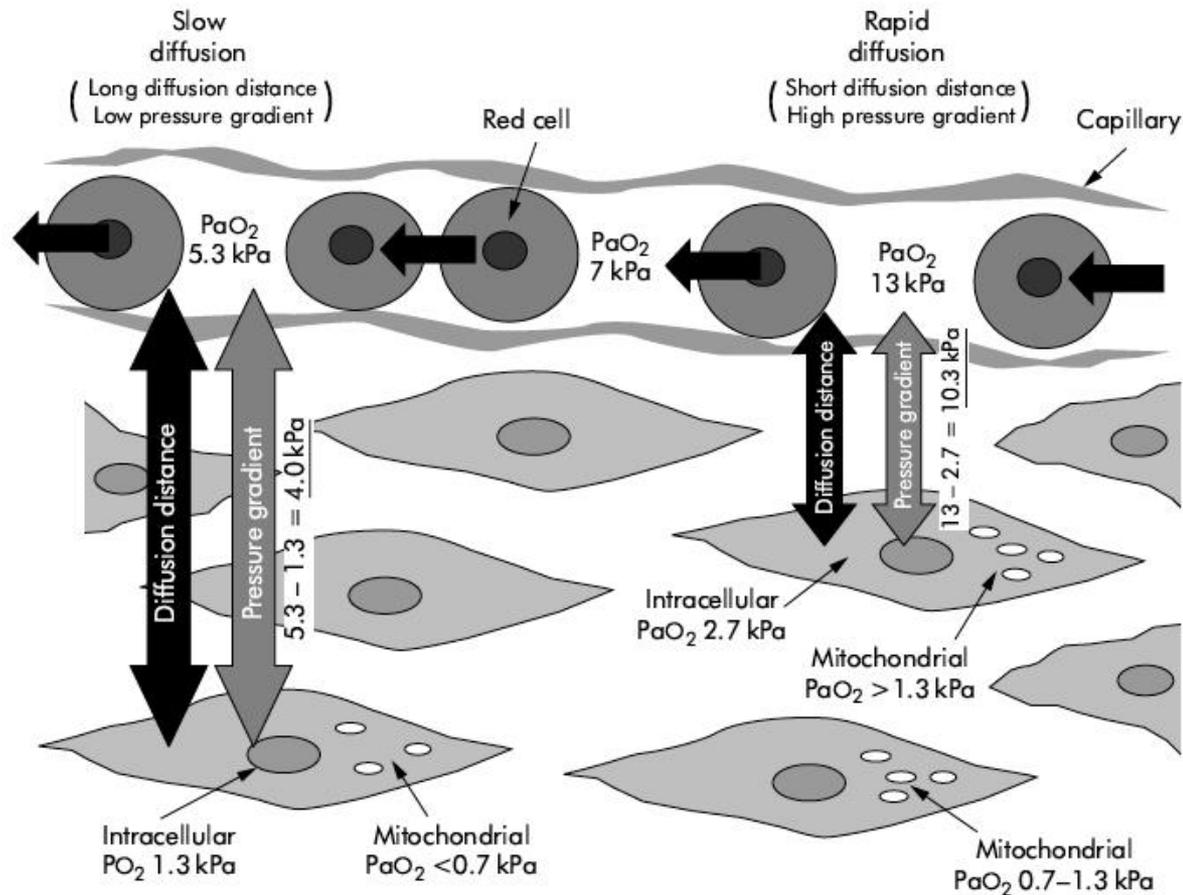
Oxygen Delivery Dependency



Esiste un valore critico di DO₂ (↓) al di sotto del quale è documentabile la sofferenza cellulare (i.e aumento dei lattati ↑).

Questo valore critico può variare da tessuto a tessuto, è strettamente legato al microcircolo ed è funzione delle esigenze metaboliche del tessuto.

Effetto dell'anatomia del tessuto sulla tensione intracellulare di O₂



Fattori che possono influenzare la diffusione tissutale:

- Distanza
- Acidità
- Flusso
- Edema
- Sostanze vasoattive endoteliali
- Infiammazione
- Prodotti di degradazione
-

Figure 4 Diagram showing the importance of local capillary oxygen tension and diffusion distance in determining the rate of oxygen delivery and the intracellular PO₂. On the left there is a low capillary PO₂ and pressure gradient for oxygen diffusion with an increased diffusion distance resulting in low intracellular and mitochondrial PO₂. On the right the higher PO₂ pressure gradient and the shorter diffusion distance result in significantly higher intracellular PO₂ values.

Characterization of Hypoxia-inducible Factor 1 and Regulation of DNA Binding Activity by Hypoxia*

(Received for publication, April 5, 1993, and in revised form, June 18, 1993)

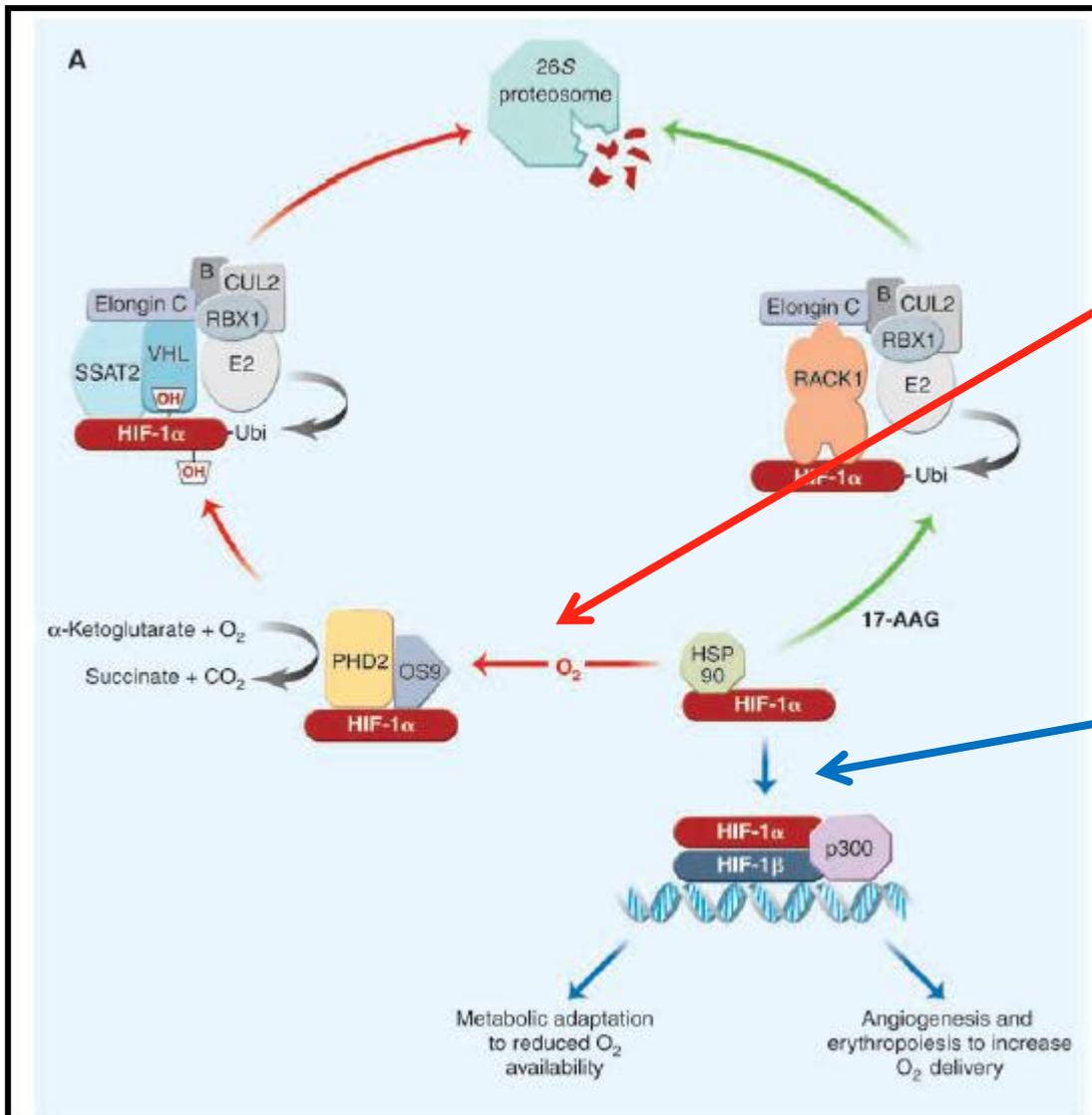
Guang L. Wang and Gregg L. Semenza‡

From the Center for Medical Genetics, Departments of Pediatrics and Medicine, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland 21287-3914

Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) is a DNA binding activity detected in nuclear extracts from Hep3B cells cultured in 1% O₂ but not in extracts from cells cultured in 20% O₂. HIF-1 binds to a sequence within the human erythropoietin gene enhancer that is required for hypoxic activation of transcription. Induction of HIF-1 is inhibited by cycloheximide, which also inhibits induction of erythropoietin RNA. We now demonstrate that induction of both HIF-1 and erythropoietin RNA is inhibited by the protein kinase inhibitor 2-aminopurine. HIF-1 binding to DNA was eliminated by phosphatase treatment of nuclear extracts. Actinomycin D also inhibited HIF-1 induction, suggesting that *de novo* transcription is required. The kinetics of HIF-1 induction by hypoxia paralleled the kinetics of erythropoietin gene transcriptional induction. HIF-1 DNA binding activity decayed rapidly when hypoxic cells were exposed to increased oxygen tension. *In vitro*, the kinetics of HIF-1 association with, and dissociation from, its binding site were extremely rapid, with a $t_{1/2}$ for both processes of <1 min. These findings are consistent with the proposed function of HIF-1 as a physiologic regulator of gene expression that responds to changes in cellular oxygen tension. Methylation interference analysis indicated that HIF-1 makes specific contacts with DNA in the major groove.

Semenza e
collaboratori
individuano nel fattore
inducibile dall'ipossia
(HIF) la proteina
regolatrice della
risposta fisiologica
cellulare all'ipossia

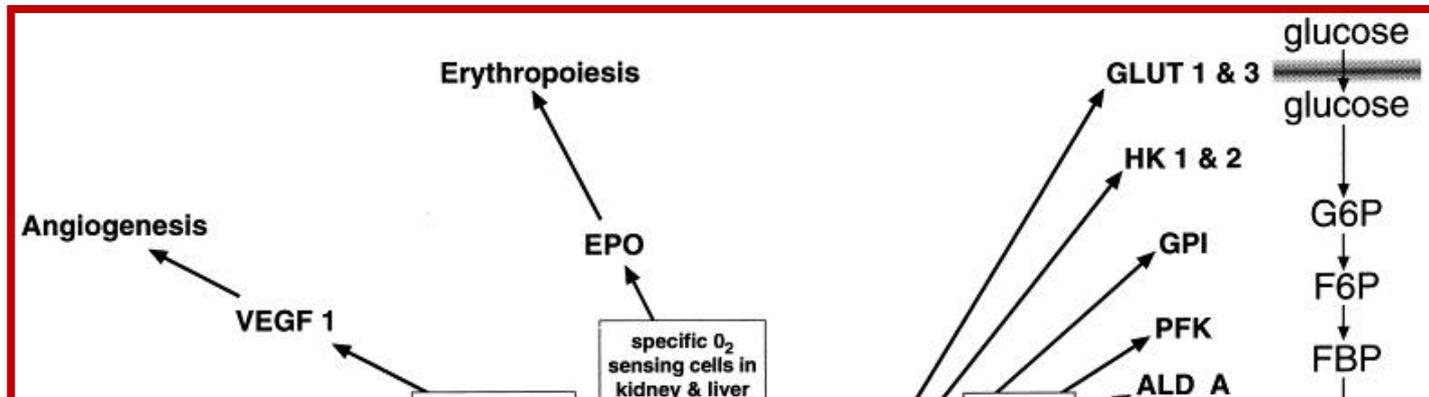
Meccanismo d'azione del fattore HIF



La subunità HIF-1 α viene inattivata ed immediatamente degradata ($t_{1/2} < 1$ msec) dalla presenza di O₂

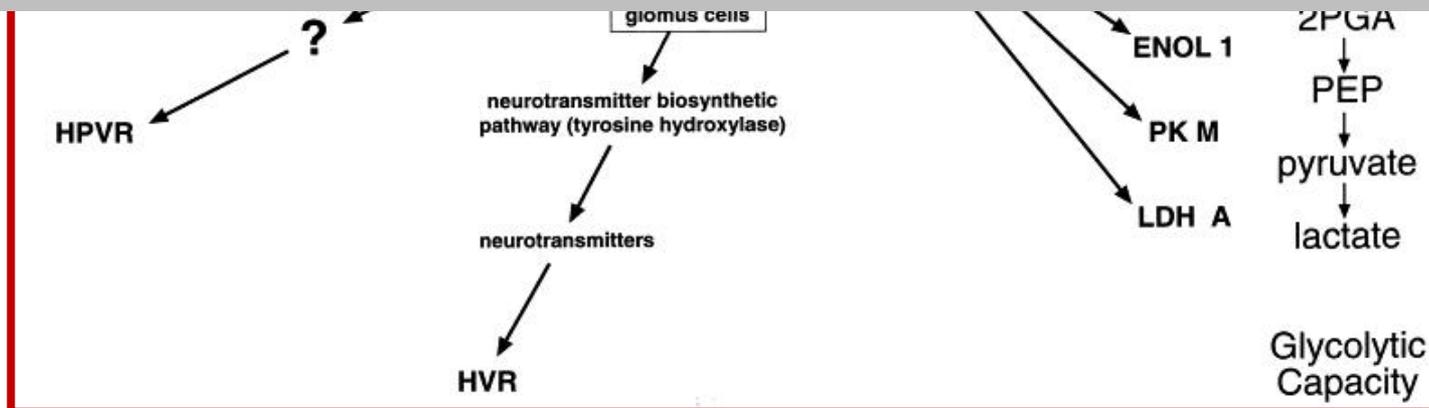
In condizioni di ipossia HIF-1 α e HIF-1 β vengono coniugate e fungono da fattori di attivazione di una serie di proteine coinvolte nella respirazione cellulare e nella adattamento fisiologico all'ipossia

Meccanismi di risposta all'ipossia cellulare in cui appare coinvolto l'HIF



L'attività di oltre **570 geni** viene modulata da HIF

(Blood, 2005)



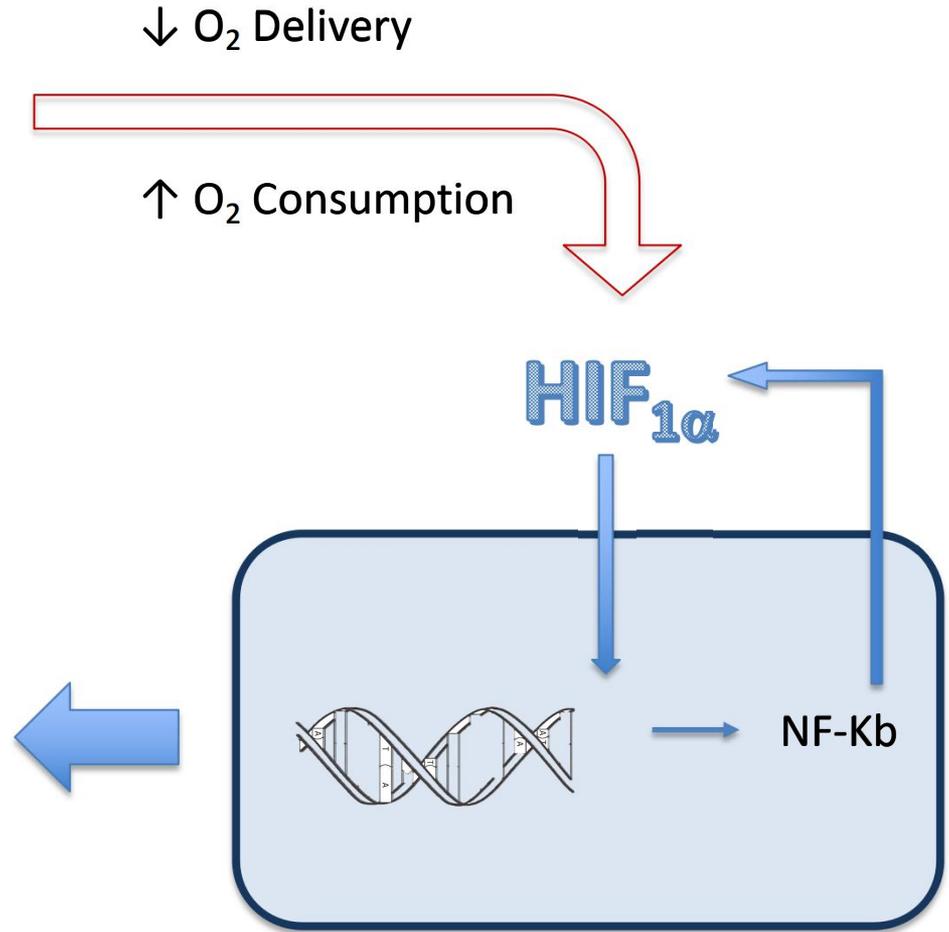
Ipossia ed infiammazione

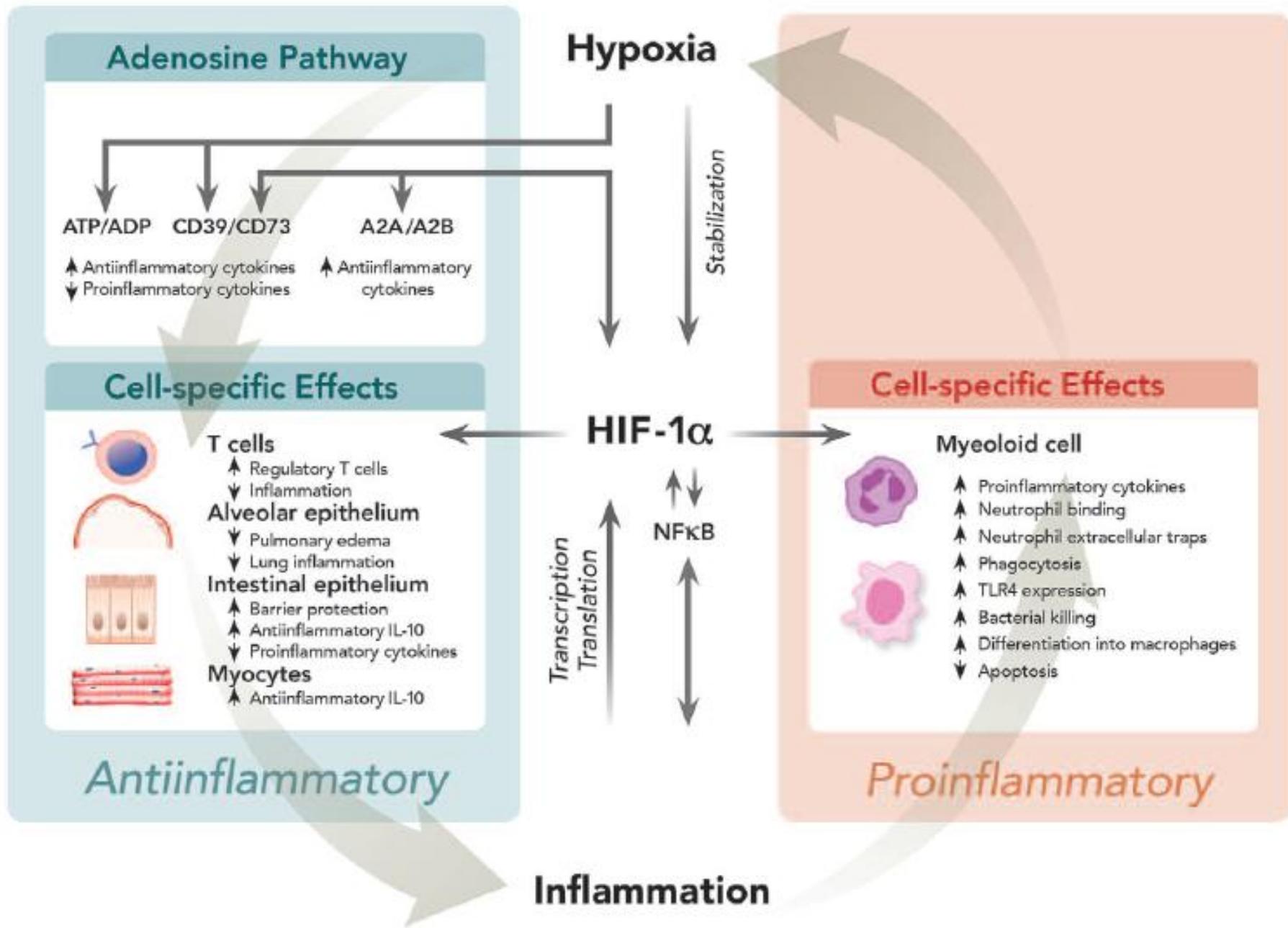
**Insulto
Infiammatorio
i.e. Sepsi**

↓ O₂ Delivery

↑ O₂ Consumption

- ATTIVAZIONE MACROFAGI IN SENSO PRO-INFIAMMATORIO
- ATTIVAZIONE TH₁
- GLICOLISI ANAEROBICA
- MIGLIORAMENTO DELLA BARRIERA DI MEMBRANA ENDOTELIALE
- ATTIVAZIONE ENDOTELIALE IN SENSO ANTI-INFIAMMATORIO





Activation of Hypoxia Response in Endothelial Cells Contributes to Ischemic Cardioprotection

Risto Kerkelä,^a Sara Karsikas,^b Zoltan Szabo,^a Raisa Serpi,^a Johanna Magga,^a Erhe Gao,^c Kari Alitalo,^d Andrey Anisimov,^d Raija Sormunen,^e Ilkka Pietilä,^b Laura Vainio,^a Walter J. Koch,^c Kari I. Kivirikko,^b Johanna Myllyharju,^b Peppi Koivunen^b

Department of Pharmacology and Toxicology, Biocenter Oulu, University of Oulu, Oulu, Finland^a; Biocenter Oulu, Department of Medical Biochemistry and Molecular Biology and Oulu Center for Cell-Matrix Research, University of Oulu, Oulu, Finland^b; Temple University School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, USA^c; Molecular Cancer Biology Laboratory, Research Programs Unit, Faculty of Medicine, Biomedicum Helsinki, University of Helsinki, Helsinki, Finland^d; Biocenter Oulu, Department of Pathology, University of Oulu, Oulu, Finland^e

Molecular and Cellular Biology, 2013

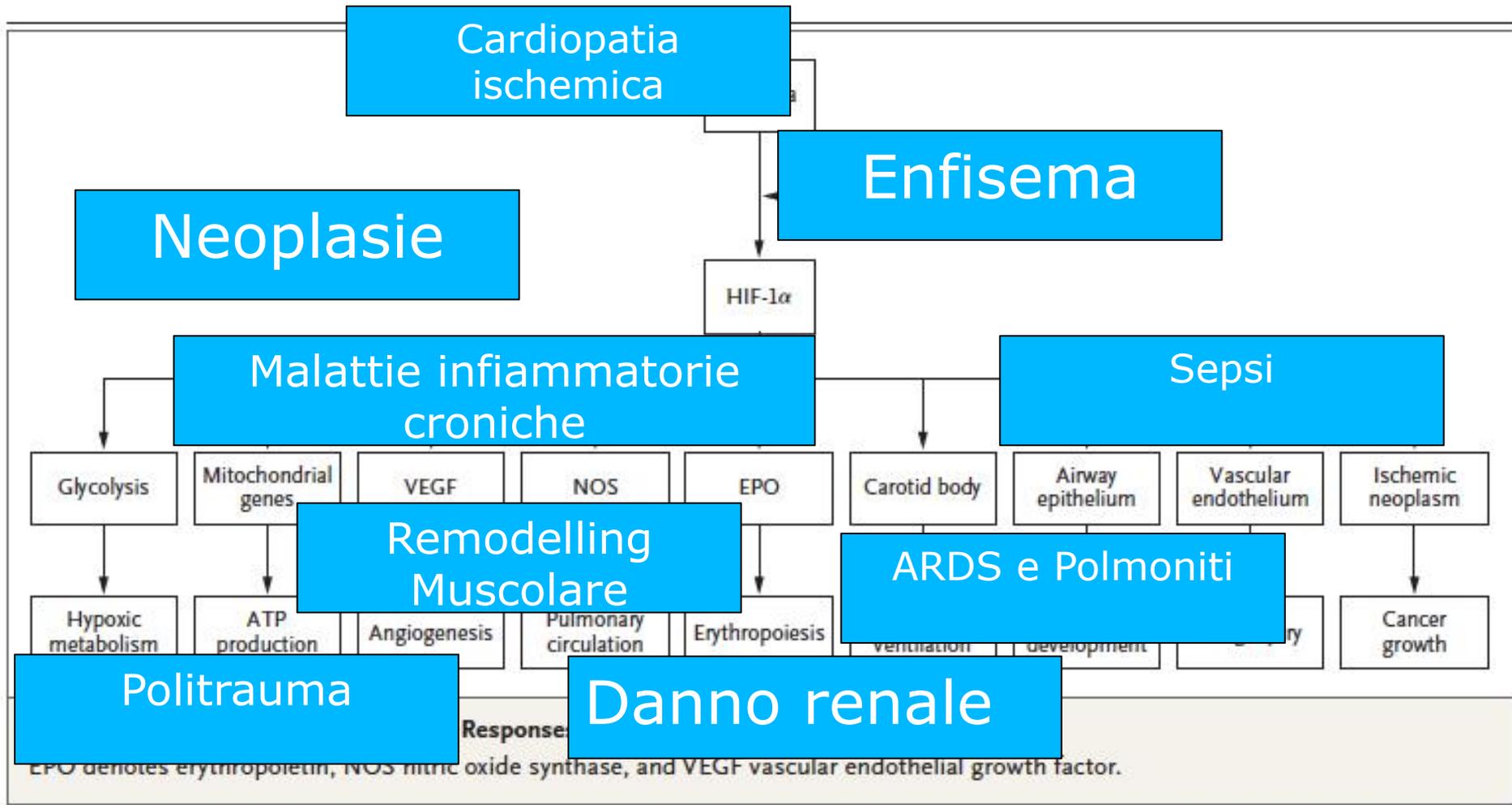
HIF-1 mediates pathogenic inflammatory responses to intestinal ischemia-reperfusion injury

Rena Feinman,¹ Edwin A. Deitch,¹ Anthony C. Watkins,¹ Billy Abungu,¹ Iriana Colorado,¹ Kolenkode B. Kannan,¹ Sharvil U. Sheth,¹ Francis J. Caputo,¹ Qi Lu,¹ Madhuri Ramanathan,¹ Shirhan Attan,¹ Chirag D. Badami,¹ Danielle Doucet,¹ Dimitrios Barlos,¹ Marta Bosch-Marce,² Gregg L. Semenza,² and Da-Zhong Xu¹

¹Department of Surgery, University of Medicine and Dentistry of New Jersey-New Jersey Medical School, Newark, New Jersey; and ²Vascular Program, Institute for Cell Engineering, and McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

Submitted 17 February 2010; accepted in final form 27 July 2010

Risposta molecolare modulata dall'attivazione fattore indotto dall'ipossia (HIF)

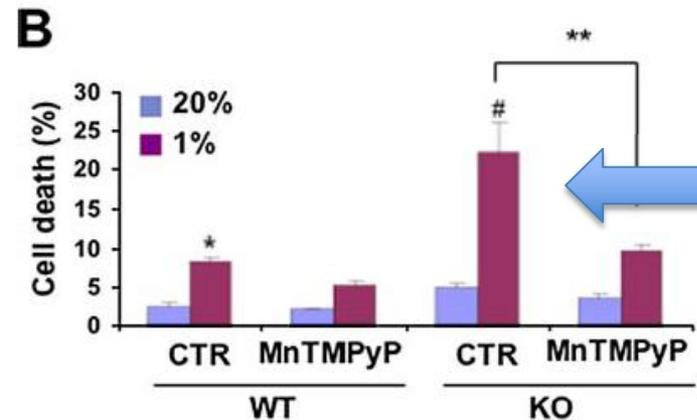
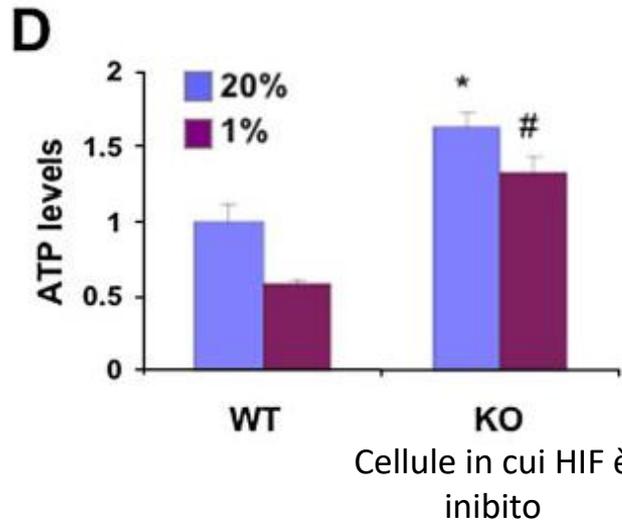


Grazie a HIF l'ossigeno agisce come un modulatore dell'assetto metabolico della cellula.
HIF è come il dipendente di AMAZON che, quando arriva l'ordine del cliente, cerca in mezzo a tutti gli scaffali del magazzino (DNA) quello che va spedito (Proteine necessarie alla cellula).



Mr. HIF !

Effetto protettivo dell'attivazione del metabolismo glicolitico anaerobico indotto da HIF

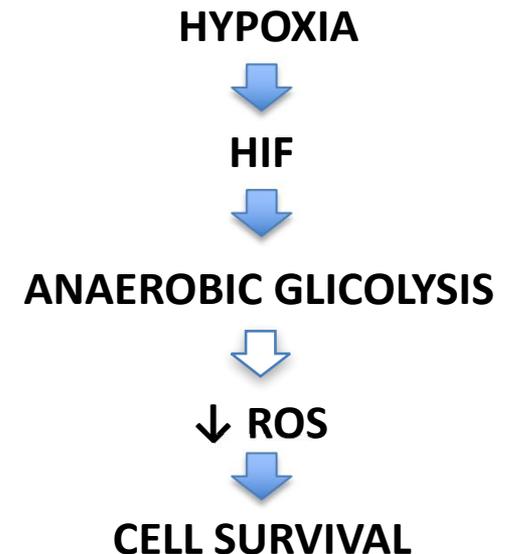


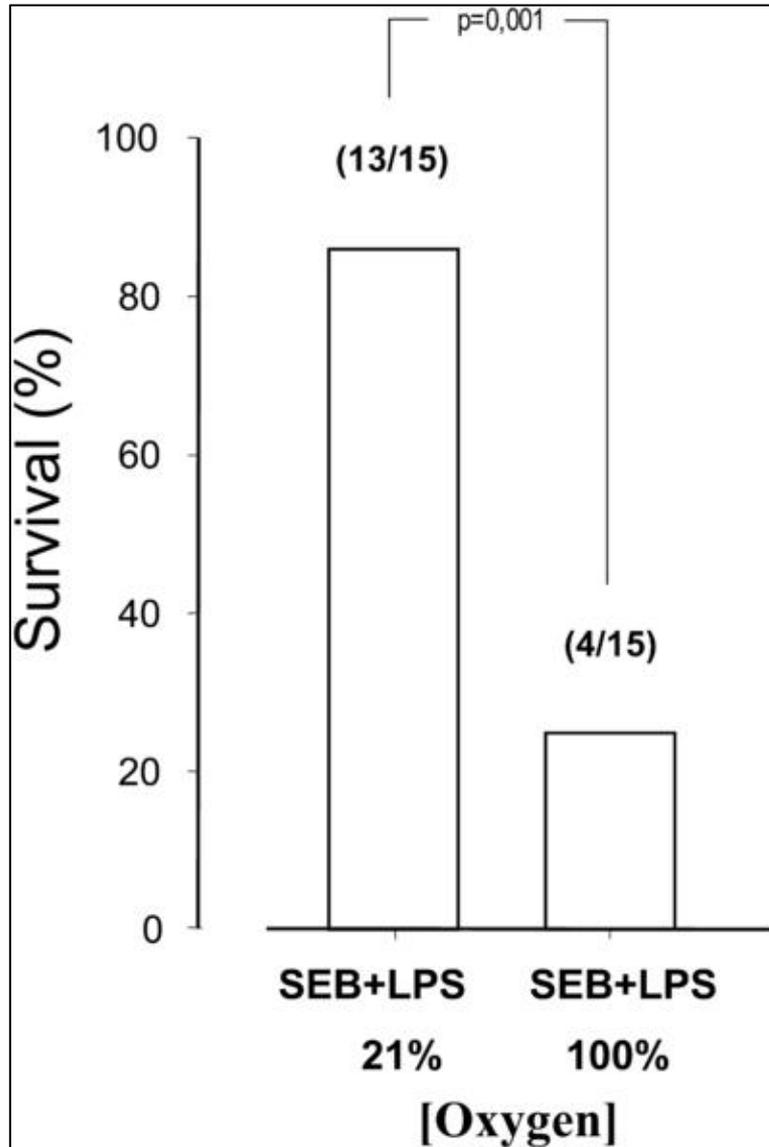
La morte cellulare viene inibita dall'introduzione di un enzima che degrada i radicali liberi dell'ossigeno

Generalmente si ritiene che l'attivazione del metabolismo anaerobico causi la sofferenza cellulare.

Zangh dimostra che l'assenza di HIF (che sposta il metabolismo da aerobico a glicolitico) è dannoso per la cellula. In assenza di HIF, l'attività aerobica non diminuisce anche a concentrazioni molto basse di O₂, vengono liberati molti radicali liberi e la cellula va incontro a morte.

Zangh H, 2008





Oxygenation Inhibits the Physiological Tissue-Protecting Mechanism and Thereby Exacerbates Acute Inflammatory Lung Injury

Manfred Thiel, Alexander Chouker, Akio Ohta, Edward Jackson, Charles Caldwell, Patrick Smith, Dmitry Lukashev, Iris Bittmann, Michail V Sitkovsky

Published: May 3, 2005

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.0030174>

Ad un gruppo di ratti veniva fatta inalare una miscela di tossine da Gram⁺ e Gram⁻ per simulare un'infezione polimicrobica.

I topi trattati con FiO₂ 100% avevano una sopravvivenza del 25% a fronte di una sopravvivenza del 80% degli altri per la mancata attivazione dei meccanismi di compenso dell'ipossia

Effect of Conservative vs Conventional Oxygen Therapy on Mortality Among Patients in an Intensive Care Unit The Oxygen-ICU Randomized Clinical Trial

Massimo Girardis, MD; Stefano Busani, MD; Elisa Damiani, MD; Abele Donati, MD; Laura Rinaldi, MD; Andrea Marudi, MD; Andrea Morelli, MD; Massimo Antonelli, MD; Mervyn Singer, MD, FRCA

JAMA. 2016. I pazienti con un protocollo “conservativo” sulla somministrazione di O₂, in cui la pO₂ media era di 85 mmHg e la SpO₂ sempre inferiore a 98%, avevano un numero di decessi nelle prime 72hr pari alla metà del gruppo in cui veniva massimizzata la SpO₂ (i.e. 22 vs 44 – Risk Reduction 0.017-0.150 – p .01)

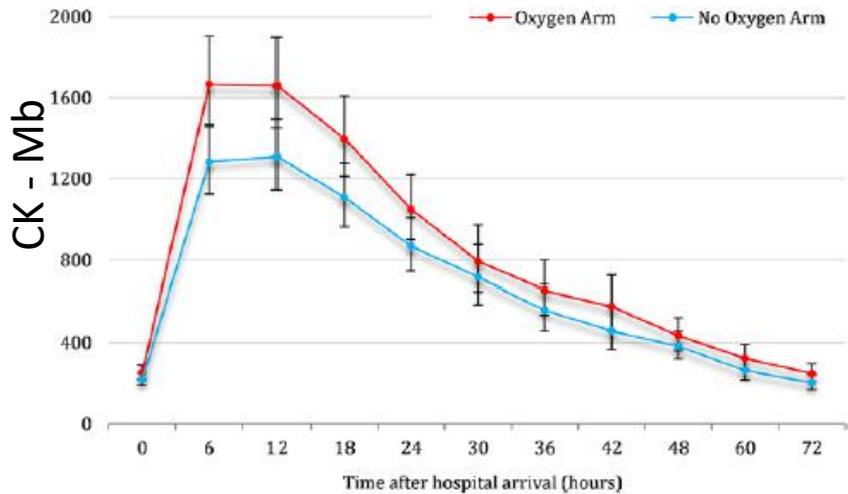
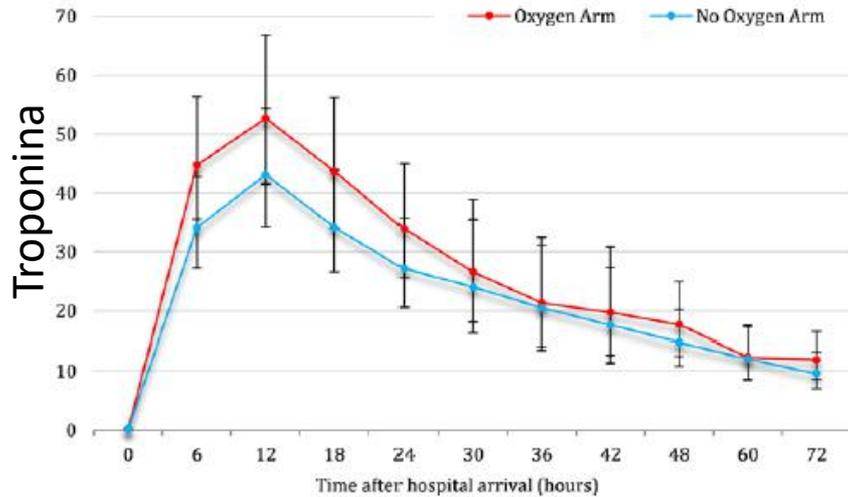
Oxygen Exposure Resulting in Arterial Oxygen Tensions Above the Protocol Goal Was Associated With Worse Clinical Outcomes in Acute Respiratory Distress Syndrome

Neil R. Aggarwal, MD^{1,2}; Roy G. Brower, MD¹; David N. Hager, MD, PhD¹; B. Taylor Thompson, MD³; Giora Netzer, MD⁴; Carl Shanholtz, MD⁴; Adrian Lagakos, BA³; William Checkley, MD, PhD¹; for the National Institutes of Health Acute Respiratory Distress Syndrome Network Investigators

Crit Care Med. 2017. I pazienti che nei primi 5 giorni mantenevano una pO₂ superiore al goal di un valore compreso tra 55 e 80 mmHg (ipossia permissiva) erano esposti a un peggioramento di tutti gli outcomes clinici

Air Versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction

Dion Stub, Karen Smith, Stephen Bernard, Ziad Nehme, Michael Stephenson, Janet E. Bray, Peter Cameron, Bill Barger, Andris H. Ellims, Andrew J. Taylor, Ian T. Meredith, David M. Kaye and on behalf of the AVOID Investigators*



Nei pazienti trattati con O₂ ad 8 L/min durante un infarto si osservava un aumento significativo della dismissione degli enzimi di miocardio necrosi nella fase acuta ed un aumento significativo dell'area ischemica miocardica a 6 mesi dall'evento rispetto ai pazienti a cui non veniva somministrato ossigeno.

Circulation, 2015

RESEARCH PAPER

Glucocorticoids suppress hypoxia-induced COX-2 and hypoxia inducible factor-1 α expression through the induction of glucocorticoid-induced leucine zipper

Wonchung Lim¹, Choa Park¹, Myeong Kuk Shim¹, Yong Hee Lee²,
You Mie Lee³ and YoungJoo Lee¹

¹Department of Bioscience and Biotechnology, College of Life Science, Institute of Biotechnology, Sejong University, Seoul, Korea, ²Department of Biochemistry, College of Medicine, Chungbuk National University, Chungbuk, Korea, and ³College of Pharmacy, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Correspondence

YoungJoo Lee, PhD or Wonchung Lim, PhD, Department of Bioscience and Biotechnology, Sejong University, Kwang-Jin-Gu, Seoul 143-747, Korea. E-mail: yjlee@sejong.ac.kr; wonchlim@gmail.com

Keywords

cyclooxygenase-2; hypoxia; hypoxia-inducible factor-1; glucocorticoid receptor; glucocorticoid-induced leucine zipper

Received

15 July 2013

Revised

18 October 2013

Accepted

22 October 2013

Conclusioni

- L'Ossigeno è la molecola fondamentale per il metabolismo cellulare ma è anche potenzialmente dannoso per la cellula.
- L'Ossigeno appare essere un potente regolatore dell'attività cellulare; non solo dell'attività metabolica, ma anche infiammatoria e vasomotoria del tessuto.
- L'inibizione del compenso cellulare all'ipossia (ad esempio massimizzando il trasporto dell'ossigeno) non sempre è una cosa auspicabile, e nei pazienti critici potrebbe essere controproducente.
- Le evidenze degli ultimi anni mostrano come la terapia con Ossigeno debba essere calibrata con attenzione e non sembrano esserci vantaggi al sovradosaggio dell'ossigeno.
- E' possibile che nei prossimi anni, soprattutto per certe patologie, sarà richiesto un uso estremamente attento dell'ossigeno, l'utilizzo di strategie terapeutiche in "ipossia permissiva" e lo sviluppo di farmaci che permetteranno la modulazione dell'attività dei segnali cellulari di risposta all'ipossia.



Segreteria Nazionale:

Via Valprato, 68 - 10155 Torino
c.f. 91206690371
p.i. 02272091204

Contatti:

tel +39 02 67077483
fax +39 02 89959799
segreteria@simeu.it



GRAZIE DELL'ATTENZIONE !

