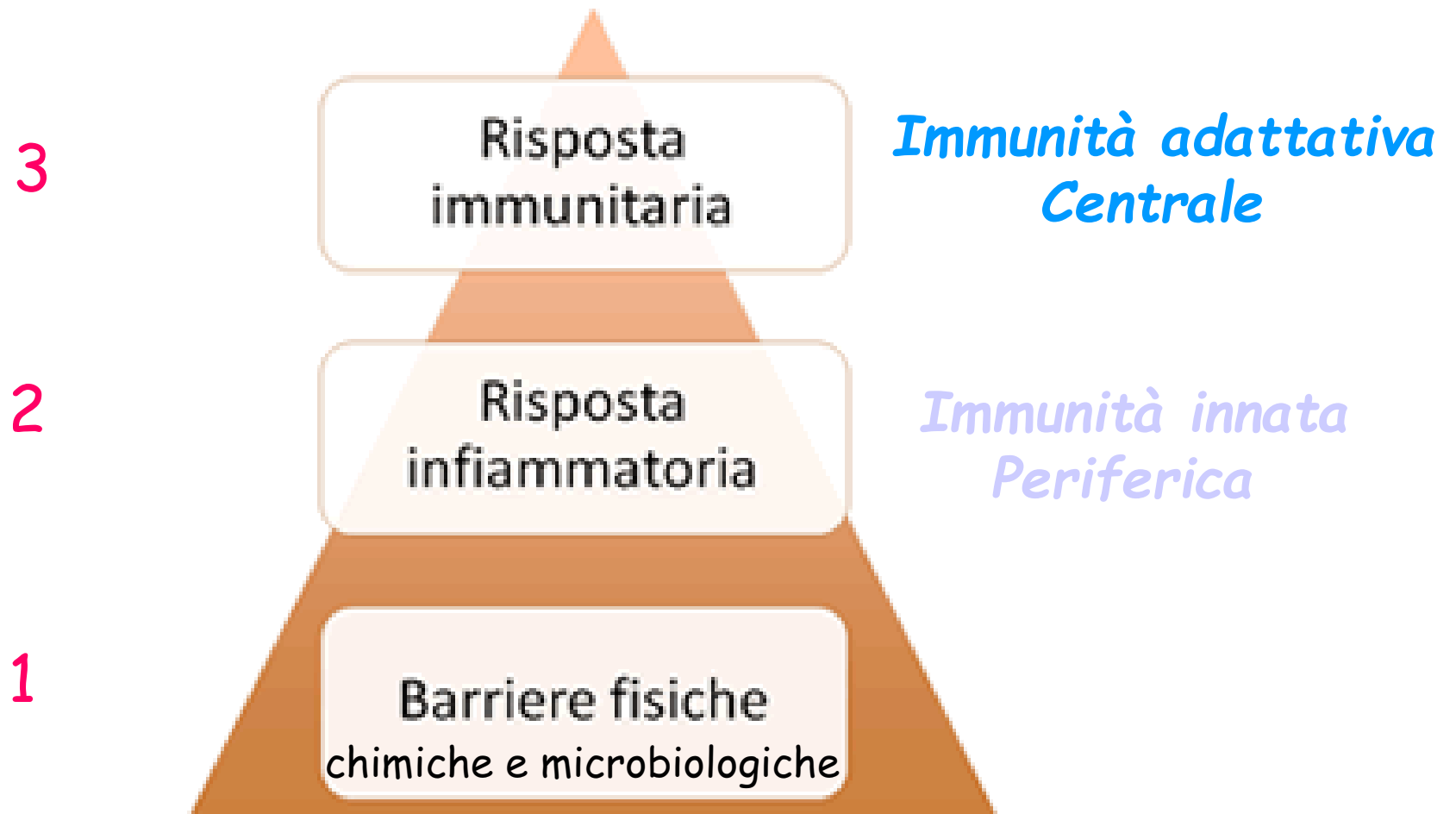
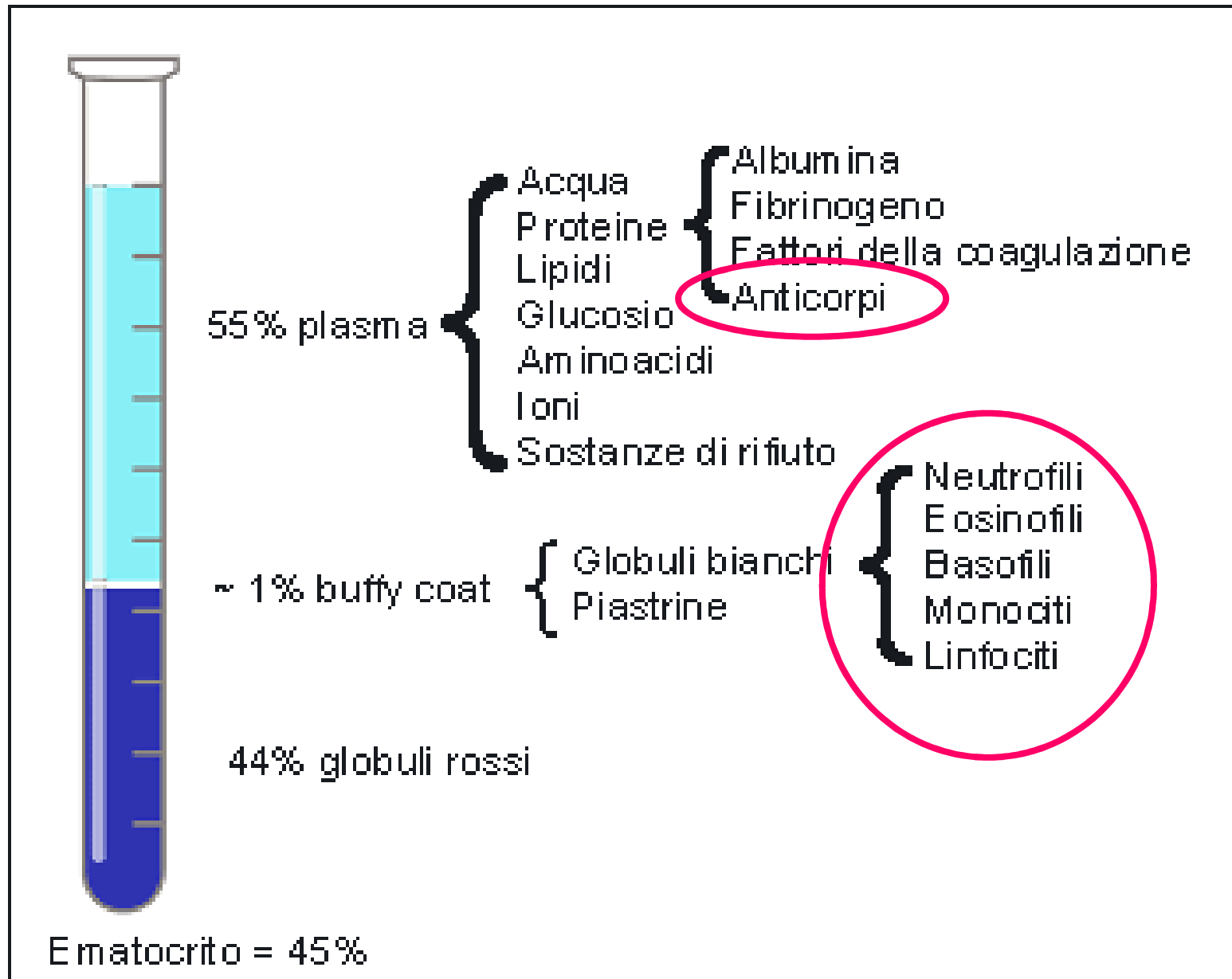


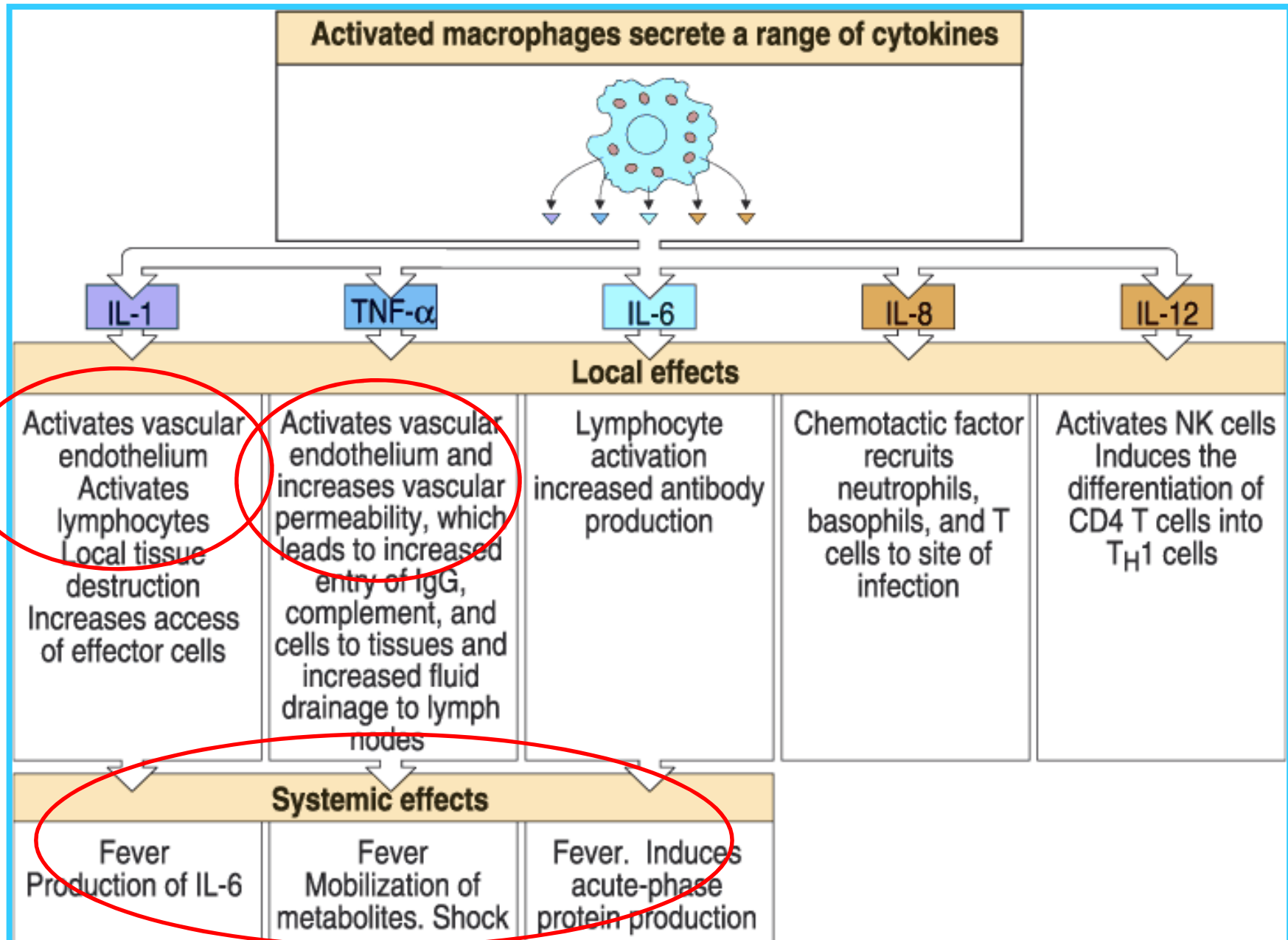
Le tre linee successive di difesa del sistema immunitario



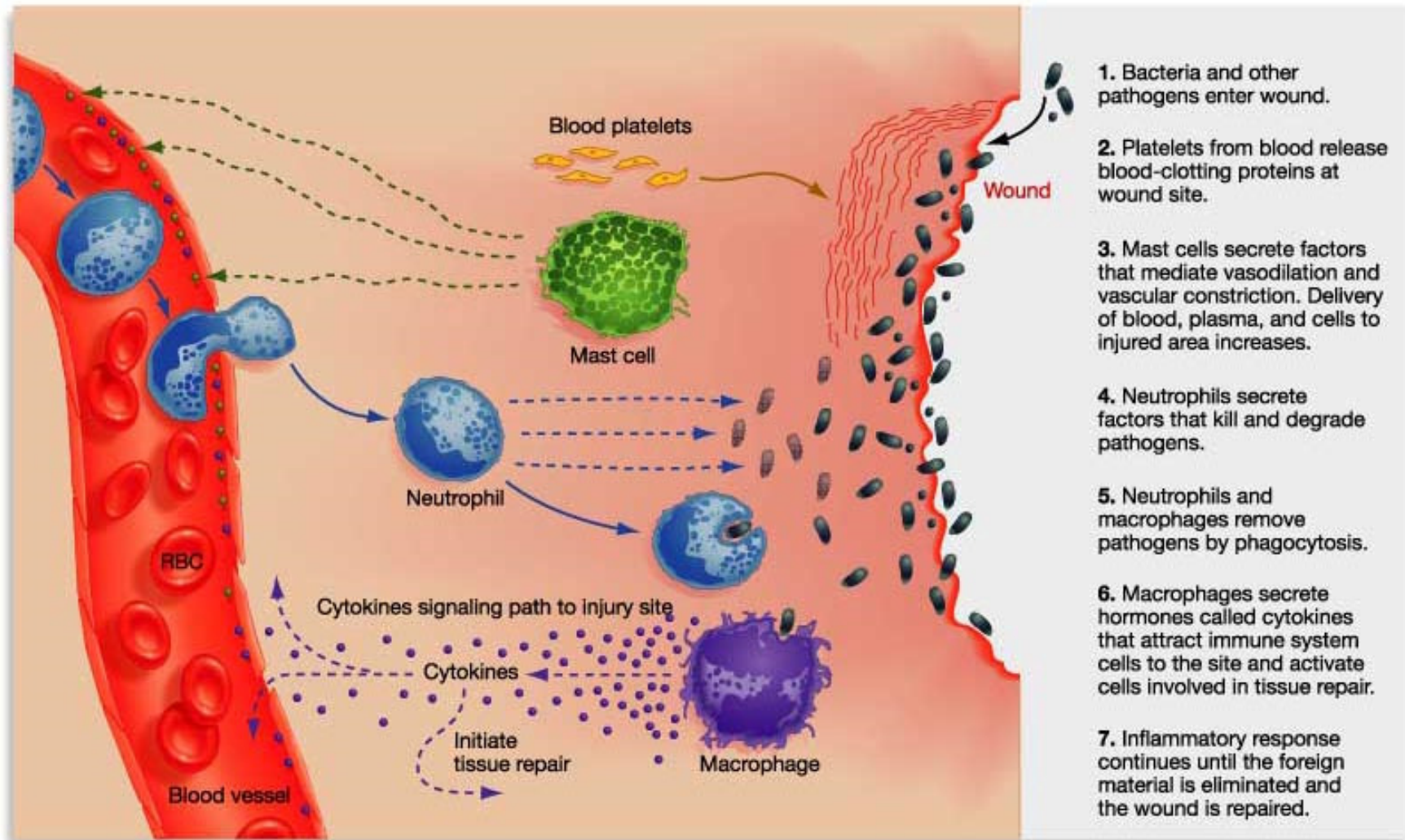
Molti componenti del sistema immunitario sono presenti nel sangue



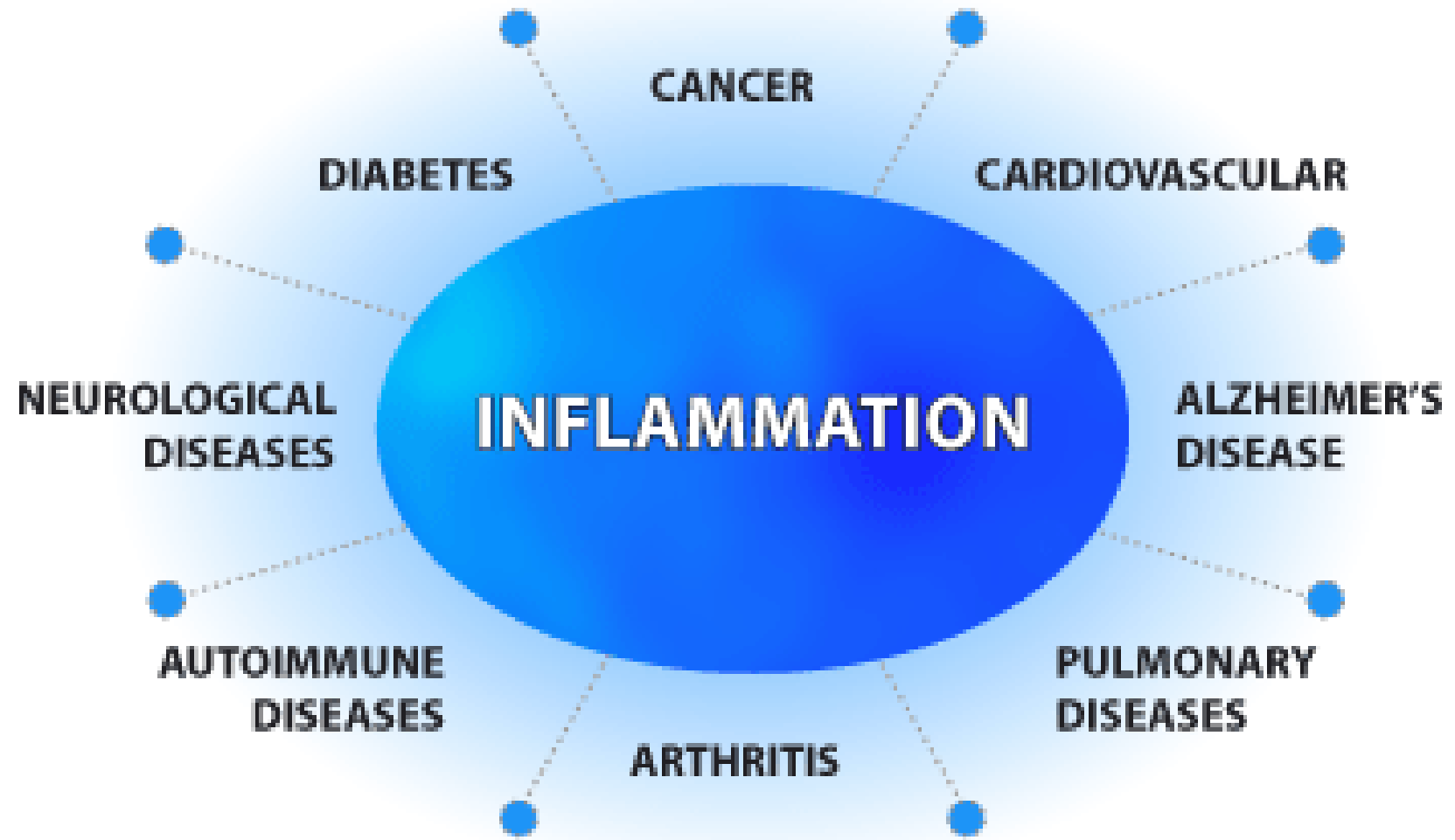
I fagociti attivati rilasciano citochine



La reazione infiammatoria



- Risposta difensiva ad un danno tessutale
- Prepara il processo riparativo



Danno tessutale

- **Infezioni**
- Sostanze chimiche
- Stimoli fisici
- Ischemia
- Ipossia
- Tumori
- Reazioni autoimmuni
- Aterosclerosi

**Infiammazione
sterile**

Infiammazione acuta

- Durata di giorni - settimane
- Presenza di neutrofili e monociti-macrofagi
- Formazione di essudato
- La guarigione avviene generalmente senza fibrosi e cicatrice

Infiammazione cronica

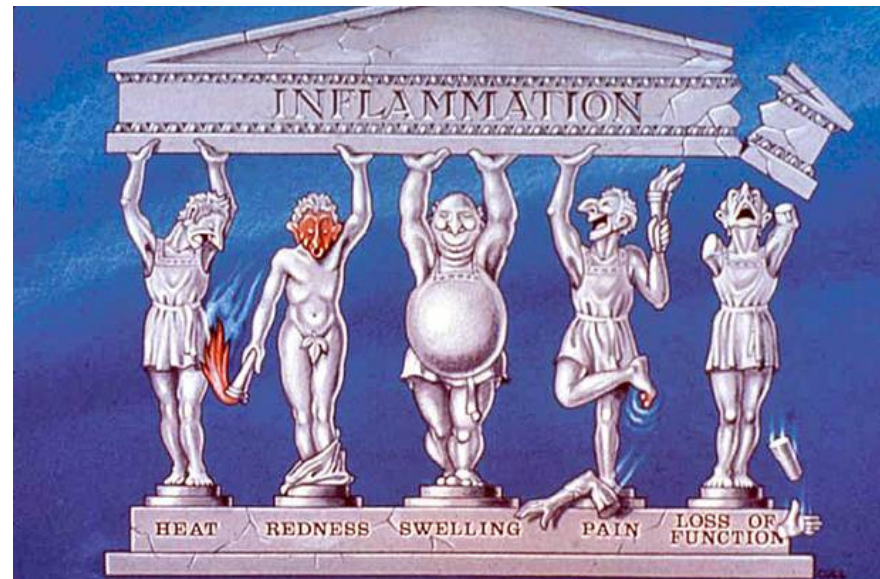
- Durata di settimane - mesi - anni
- Presenza di monociti-macrofagi e linfociti
- Non si forma essudato
- Danno tessutale esteso
- Riparazione con fibrosi e cicatrice

Infiemmazione acuta

Segni cardinali

- *rubor*
- *tumor*
- *calor*
- *dolor*
- *functio laesa*

Cornelio Celso
14 aC-37 dC



Fasi della infiammazione acuta

- **Iniziazione:** localizzazione dell'agente patogeno tramite il riconoscimento del danno tissutale
- **Amplificazione** della risposta infiammatoria con rilascio di mediatori solubili ed attivazione di cellule infiammatorie
- **Terminazione**, mediante il rilascio di specifici inibitori, dopo l'eliminazione del fattore eziologico e del tessuto danneggiato

Infiemmazione acuta

Rappresenta la reazione di un tessuto e del suo microcircolo ad un danno

- Attivazione di cellule infiammatorie
- generazione di mediatori infiammatori
- formazione di edema con presenza di un liquido definito "essudato".



Essudato infiammatorio

1. Liquido interstiziale derivato dal plasma
2. Contiene acqua, sali, proteine (albumina, immunoglobuline, fibrinogeno), cellule infiammatorie
3. Si forma grazie all'aumento di
 1. pressione idrostatica
 2. permeabilità capillare nel microcircolo
4. **Funzioni:** diluire le sostanze tossiche, facilitarne la neutralizzazione, permettere la fagocitosi dei microrganismi, facilitare il trasporto degli antigeni ai linfonodi locali, tramite il drenaggio linfatico, per la risposta immunitaria specifica

Cellule endoteliali: svolgono funzioni importanti per l'organismo

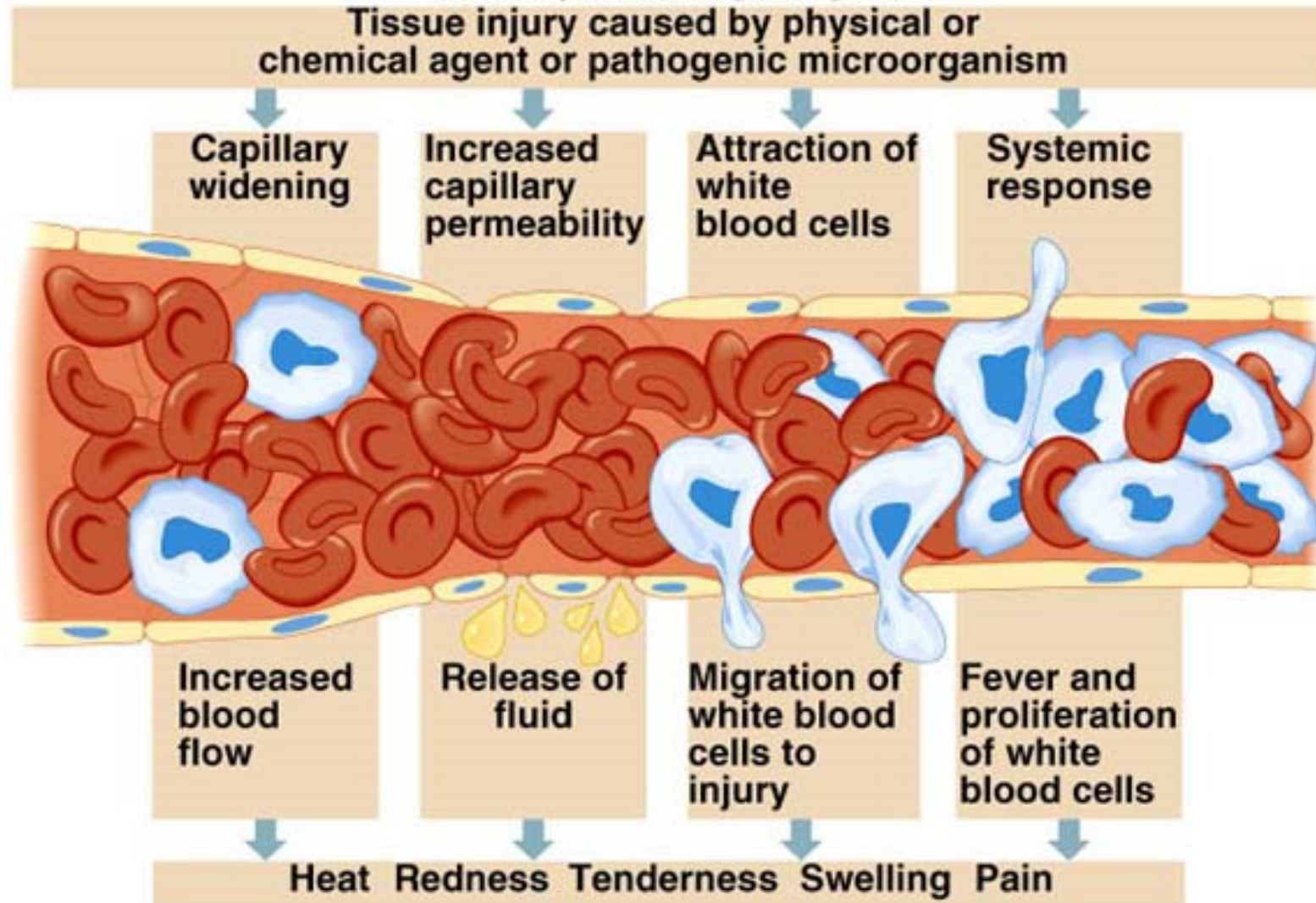
- Regolano gli scambi plasma-compartimento extravascolare
- Regolano l'uscita dei leucociti dai vasi nella infiammazione
- Controllano l'emostasi
- Regolano la contrazione della muscolatura liscia dei vasi

Regolazione del flusso di liquidi

Il flusso di liquidi tra il compartimento intravascolare e lo spazio extravascolare (interstiziale) è regolato dalle seguenti forze:

- **Pressione idrostatica:** pressione esercitata dalla massa di sangue sulla parete vascolare, provoca uscita di liquido dal circolo
- **Pressione oncotica** determinata dalla concentrazione di proteine plasmatiche, richiama liquido all'interno dei vasi
- **Drenaggio linfatico:** drena il liquido tissutale in eccesso e lo riversa nel circolo linfatico

Inflammation



Modificazioni vascolari locali nella infiammazione acuta

vasodilatazione di arteriole e apertura dei capillari chiusi determina aumento del flusso di sangue al tessuto (**iperemia attiva**); responsabile di *rubor e calor*



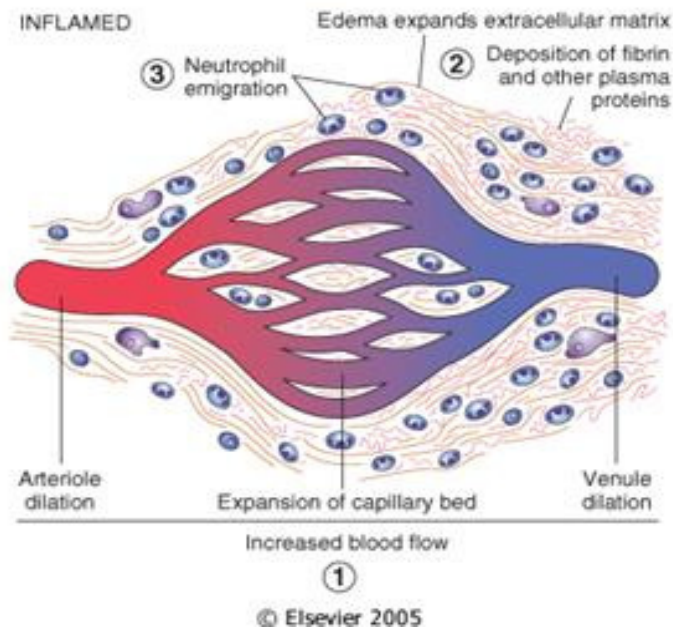
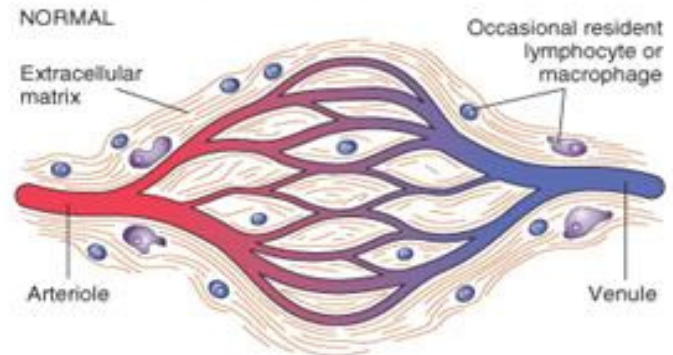
stasi ematica (iperemia passiva o congestione) con conseguente aumento della **pressione idrostatica** nel microcircolo che determina fuoriuscita di liquidi

formazione dell'essudato

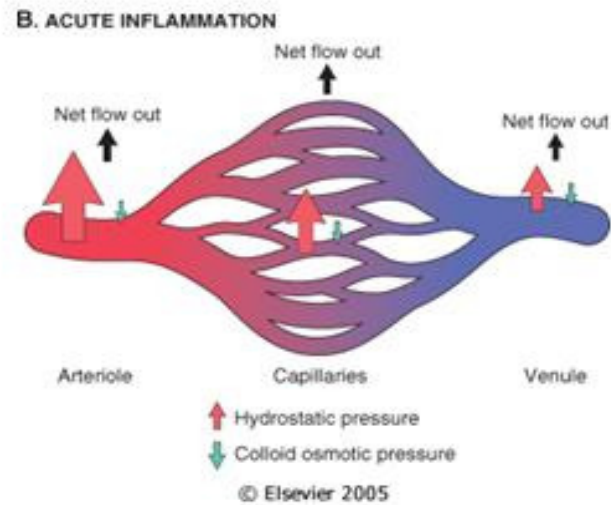
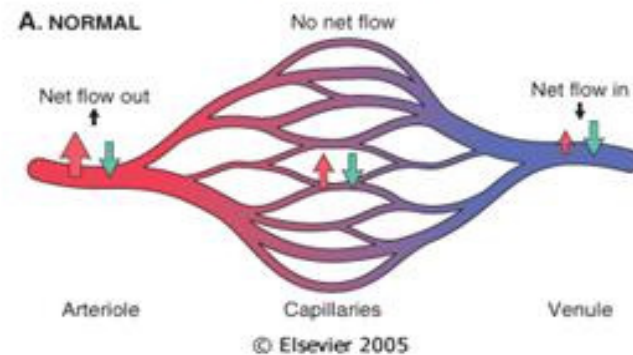
aumento della permeabilità vascolare in risposta a mediatori specifici

Acute Inflammation

STIMULI FOR ACUTE INFLAMMATION



VASCULAR CHANGES



Vasodilatazione e aumento della pressione idrostatica

Aumento della permeabilità vascolare

- Le cellule endoteliali permettono la fuoriuscita di una quantità di acqua, sali e proteine maggiore rispetto al normale.
- Maggiore è l'aumento di permeabilità vascolare maggiore sarà la quantità di proteine ad elevato peso molecolare (es. fibrinogeno) che possono passare nei tessuti
- il fibrinogeno è una proteina plasmatica ad elevato peso molecolare e solubile;
- nei tessuti viene enzimaticamente convertito in fibrina, una molecola più piccola ma insolubile che tende a formare polimeri (reazione anche alla base della formazione del coagulo)

Quali eventi/mediatori provocano l'aumento di permeabilità vascolare?

Aumento della permeabilità vascolare

Esistono 3 meccanismi di aumento di permeabilità vascolare :

1) immediato-transitorio

- mediata da **istamina**

2) ritardato prolungato

- mediata da mediatori vasoattivi di neosintesi: **bradichinina, prostaglandine, prodotti del complemento, citochine**

3) immediato prolungato (grave)

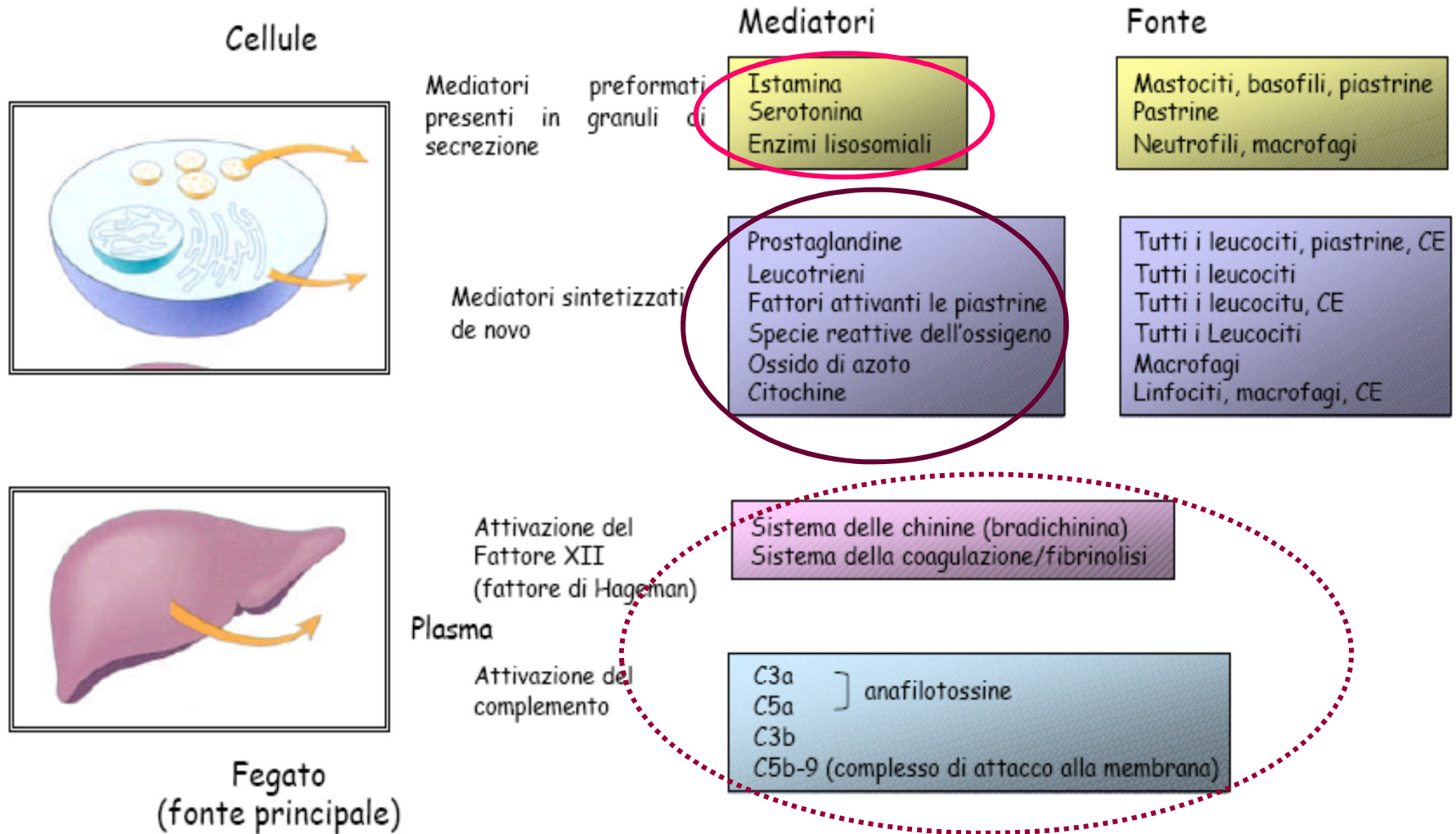
- lesioni con danno diretto all'endotelio (es. ustioni)

I principali farmaci anti-infiammatori

- FANS: farmaci anti-infiammatori non steroidei
- Corticosteroidi
- Farmaci biologici: anticorpi
- Terapie immunosoppressive

**Sono diretti contro i
mediatori chimici della
infiammazione**

Mediatori chimici dell'infiammazione



Funzioni svolte dai componenti attivi del sistema del complemento

- Chemiotassi
- Opsonizzazione
- aumento di permeabilità vascolare e vasodilatazione in seguito a rilascio di istamina dalle mast-cellule
- membrane attack complex (**MAC**) provoca la formazione di pori nella membrana del bersaglio

Sistemi attivati dal Fattore XIIa

Sistema delle chinine

- Il prodotto finale è la **bradichinina**
- Provoca **aumento della permeabilità vascolare, vasodilatazione e dolore**

Sistemi della coagulazione e della fibrinolisi

- Nel sistema della coagulazione avviene la **conversione del fibrinogeno in fibrina** → formazione di **fibrinopeptidi**
- I fibrinopeptidi hanno azione pro-infiammatoria provocando **aumento della permeabilità vascolare e chemiotassi**

Mediatori di origine cellulare preformati (presenti in granuli)

- Istamina
- Serotonina
- Enzimi e molecole contenuti nei granuli dei fagociti

Amine vasoattive

Istamina

- contenuta nei granuli dei mastociti
- viene rilasciata in risposta a:
 - agenti fisici (traumi e calore)
 - reazioni immunologiche (IgE)
 - frammenti del complemento (C3a, C5a chiamate anafilotossine)
 - citochine

Serotonina

- contenuta nei granuli delle piastrine
- viene rilasciata in seguito ad aggregazione piastrinica
- possiede attività simile all'istamina
- svolge un ruolo secondario nella reazione infiammatoria

Enzimi e molecole contenuti nei granuli dei fagociti

I granuli dei fagociti contengono vari composti ad azione microbica (meccanismi O_2 indipendenti)

- **Fosfolipasi** che degradano i fosfolipidi di membrana
- **Proteasi** che degradano le proteine
- **lisozima** che scinde il legame N-acetil glucosamina- acido N-acetil muramico, presente nella parete batterica
- **lattoferrina** che sottrae Ferro e vit. B_{12} essenziali per la sopravvivenza dei batteri
- **Le defensine**, peptidi citotossici

Mediatori di origine cellulare di nuova sintesi (neoformati)

- Metaboliti dell'acido arachidonico
- Radicali derivati dall'ossigeno (ROS)
- Ossido di azoto (NO)
- Citochine

Metaboliti dell'acido arachidonico

Acido arachidonico (AA): acido grasso poliinsaturo a 20 atomi di carbonio, presente nei fosfolipidi di membrana (soprattutto nella fosfatidilcolina)

Viene rilasciato all'interno della cellula in seguito all'attivazione di fosfolipasi e metabolizzato secondo due principali vie:

- Via **ciclossigenasica** con produzione di **prostenoidi**
- Via **lipossigenasica** con produzione di **leucotrieni**

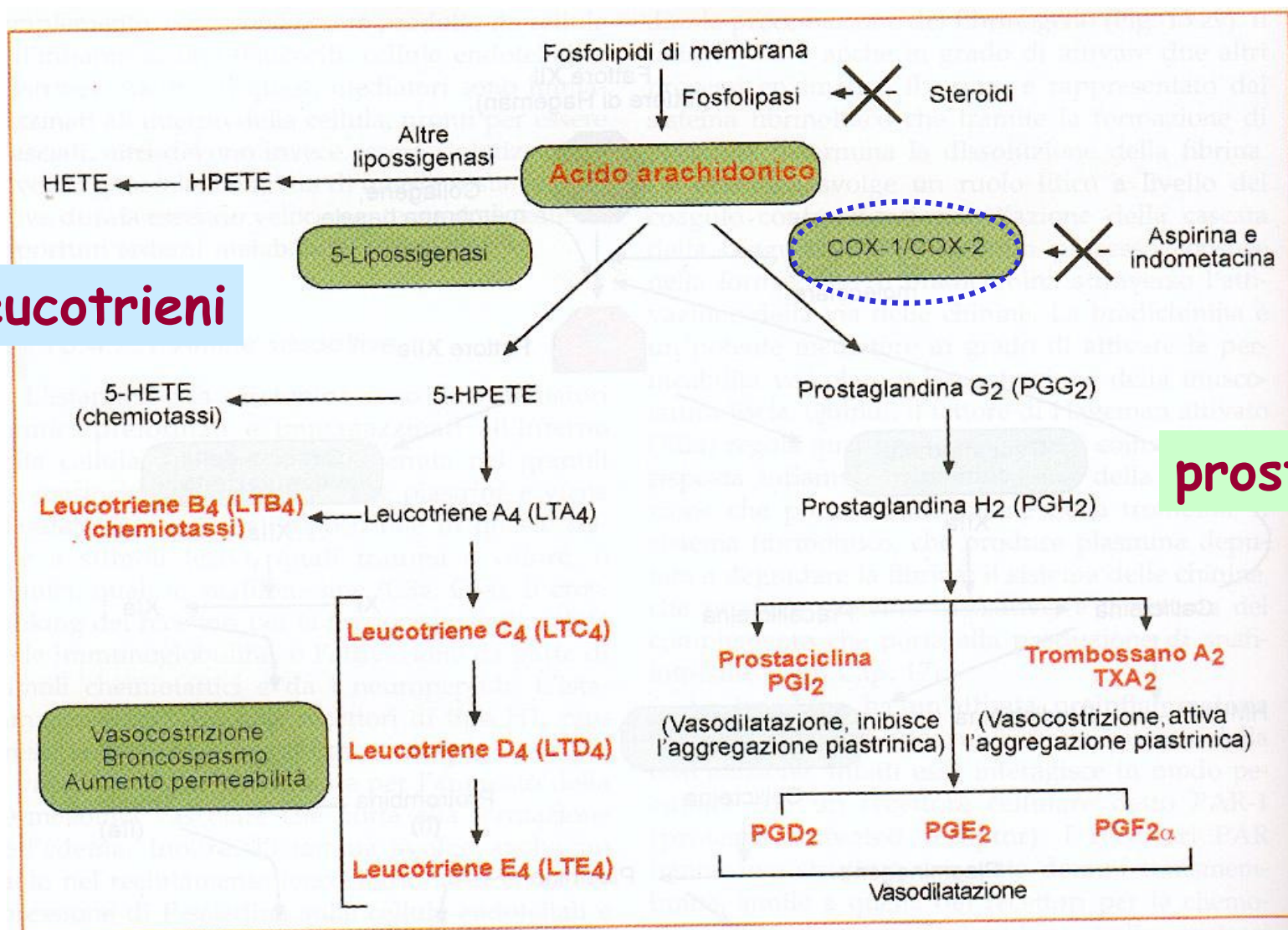
Gli enzimi delle due vie sono distribuiti in maniera differenziata nei diversi tessuti

I metaboliti si formano rapidamente, hanno azione prevalentemente locale e decadono spontaneamente o vengono degradati per via enzimatica

Metaboliti dell'acido arachidonico

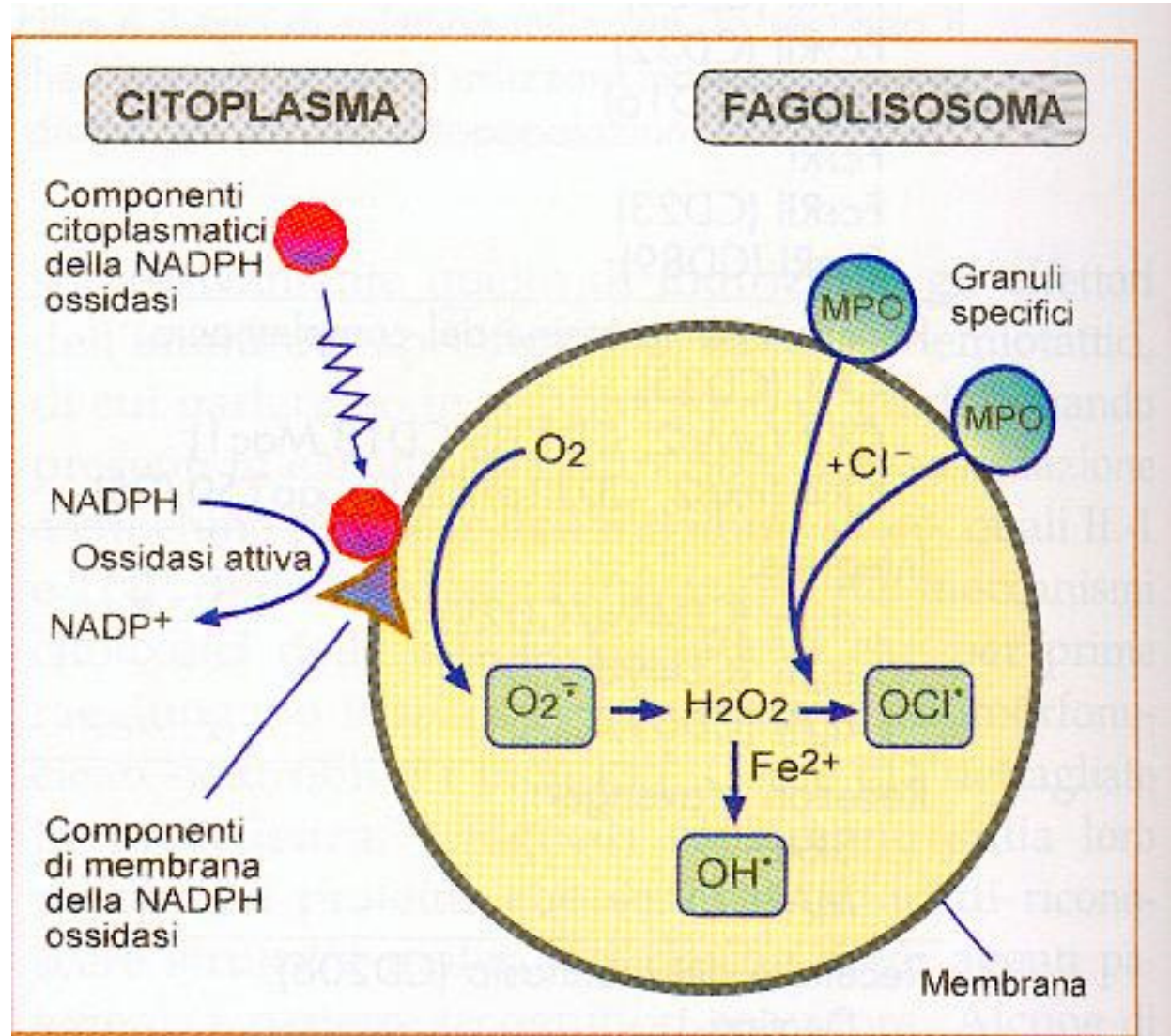
leucotrieni

prostenoidi



■ **Figura 13.30 - Cascata dell'acido arachidonico.** Sintesi dei metaboliti attraverso le vie delle Ciclo-ossigenasi e lipossigenasi.

Radicali derivati dall'ossigeno (ROS)



■ Figura 13.26 - Meccanismi per la formazione di radicali dell'ossigeno all'interno del fagolisosoma.

Radicali derivati dall'ossigeno (ROS)

- Sulla membrana del fagolisosoma si assemblano le 2 sub-unità della **NADPH ossidasi** responsabile dell'avvio dei **meccanismi O_2 dipendenti** con formazione di molecole altamente reattive e tossiche grazie alla loro capacità di denaturare proteine, lipidi e DNA
- La NADPH ossidasi converte l' O_2 in anione superossido, che a sua volta è trasformato dalla superossido dismutasi (SOD) in H_2O_2
- l' H_2O_2 in presenza di ioni Fe^{2+} , può andare incontro alla reazione di Fenton che genera, radicali idrossile $OH\cdot$.
- I granuli dei fagociti contengono inoltre mieloperossidasi (MPO) un enzima che in presenza di alogenuri (Cl) catalizza la reazione di trasformazione dell' H_2O_2 in ioni ipoclorito ($OCl\cdot$), prodotti fortemente tossici per i patogeni.

Ossido di azoto (NO)

Molecola gassosa prodotta da diversi tipi di cellule per azione dell'enzima NO sintasi (NOS)

- NOS presente nell'endotelio → produzione di NO che diffonde alle cellule muscolari lisce della parete del vaso → **Rilassamento della muscolatura liscia e vasodilatazione**
- NOS presente nei macrofagi attivati con IFN- γ o LPS → produzione di NO che viene rilasciato ad alte concentrazioni nel fagolisosoma → **distruzione di batteri, funghi, protozoi**

Citochine

- La produzione di citochine nella sede di una lesione regola le risposte infiammatorie a partire dalle modificazioni iniziali della permeabilità vascolare fino al recupero della integrità tissutale
- Agiscono come molecole infiammatorie con azione autocrina, paracrina o endocrina
- La maggior parte delle cellule producono citochine ed il pattern di produzione differisce da cellula a cellula.
- Il macrofago produce una notevole quantità e varietà di citochine regolatorie della risposta infiammatoria, rappresentando così la cellula principe di questo processo

Citochine infiammatorie: dalla fisiopatologia alla terapia

- L'identificazione delle citochine infiammatorie e dei loro circuiti molecolari di regolazione ha permesso lo sviluppo di **farmaci biologici** innovativi per la terapia di alcune patologie infiammatorie.
- Anticorpi che bloccano il TNF sono usati nelle terapia della artrite reumatoide (AR) e del morbo di Crohn
- L'antagonista del recettore per la IL-1 (IL-1ra) è utilizzato nelle terapia di diversi disordini infiammatori e autoimmuni

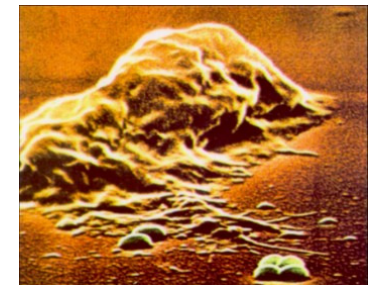
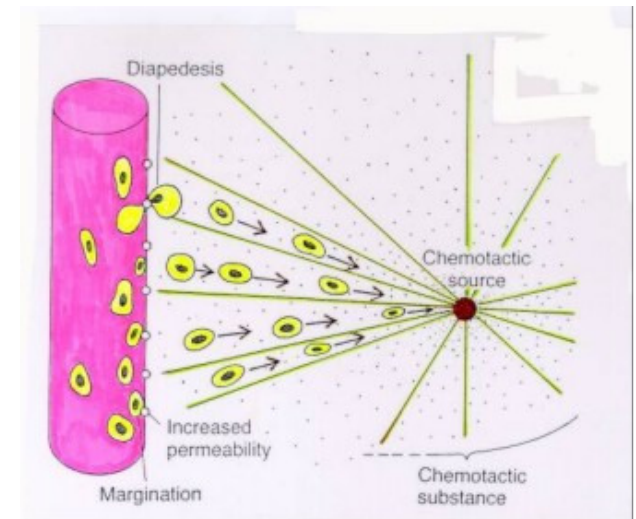
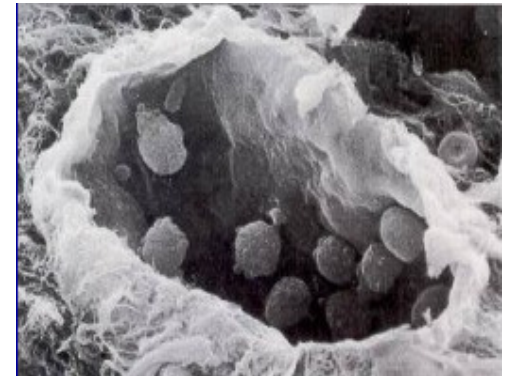
Essudazione leucocitaria

Fuoriuscita dal vaso di:

- **granulociti neutrofili:** intervento rapido, vita breve nei tessuti
- **monociti-macrofagi:** intervento tardivo, vita più lunga nei tessuti, enzimi lisosomiali potenti, elevata produzione di citochine
- **altri leucociti**

Fasi della essudazione leucocitaria

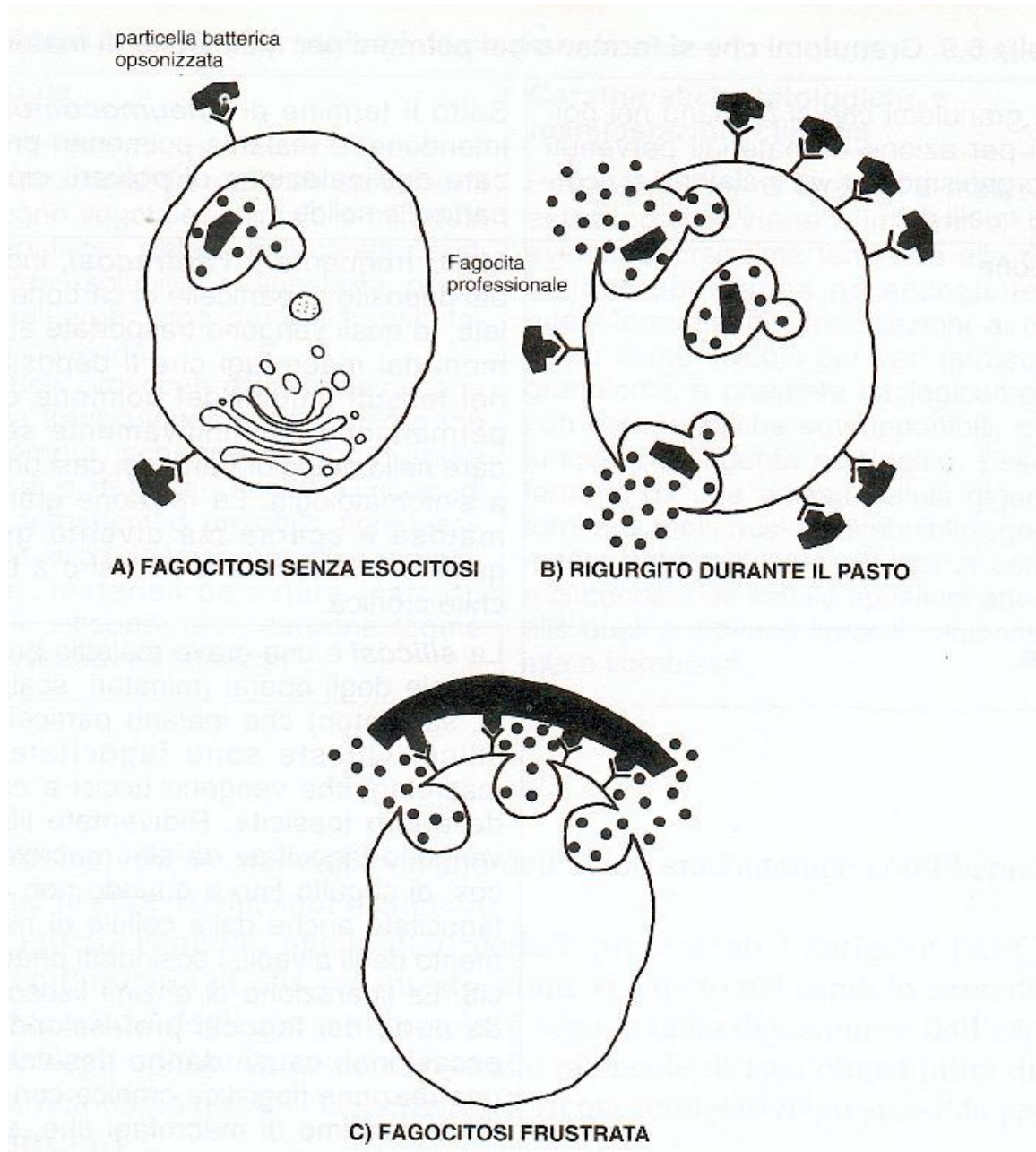
- 1) **marginazione** dei leucociti all'endotelio in seguito a stasi
- 2) **adesione** dei leucociti alle cellule endoteliali attivate
- 3) **migrazione**: fuoriuscita dei leucociti dai vasi per passaggio attraverso le giunzioni intercellulari degli endoteli
- 4) **chemiotassi**: movimento orientato lungo un gradiente di concentrazione di una sostanza chimica: prodotti batterici, prodotti del complemento, LTB_4



La fagocitosi

- **riconoscimento** del microrganismo patogeno ed attacco mediato dalle opsonine
- **ingestione** e formazione del fagosoma
- Fusione del fagosoma con i lisosomi e formazione del **fagolisosoma**
- **uccisione** per mezzo di meccanismi battericidi
 - O_2 indipendenti (enzimi dei granuli riversati nel fagolisosoma)
 - O_2 dipendenti
- **degradazione** del batterio

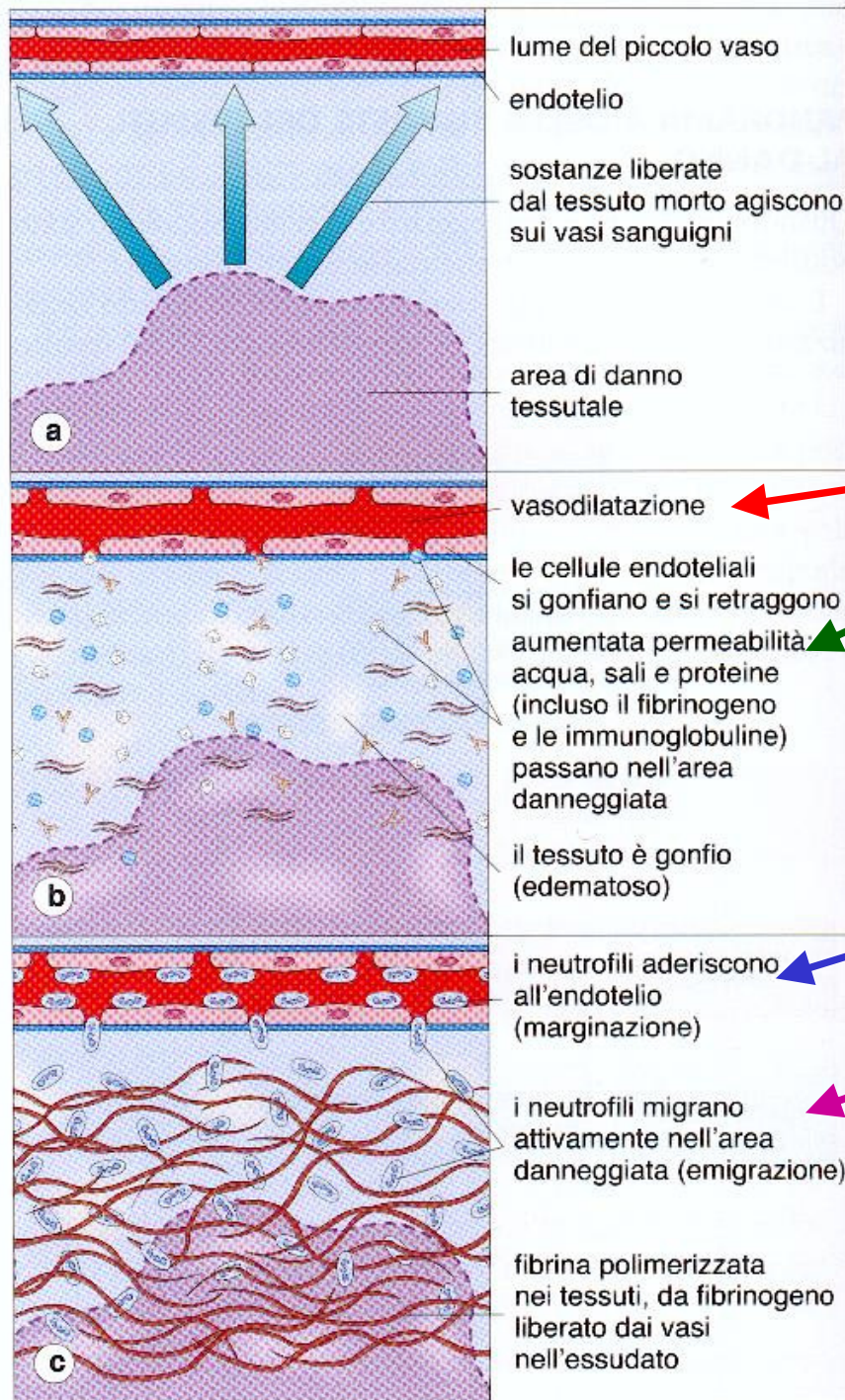




Accidentalmente può avvenire il rilascio extracellulare degli enzimi e dei radicali derivati dell'ossigeno, più precisamente nel caso di:

- rigurgito durante il pasto
- fagocitosi frustrata
- esocitosi alla morte del fagocita

In questi casi la risposta fagocitica causa danno all'ospite!!!!



Formazione di essudato

- Il danno tessutale porta alla liberazione di mediatori chimici che agiscono sui vasi vicini
- I mediatori provocano **vasodilatazione** e **aumento di permeabilità vascolare** con fuoriuscita di acqua, sali e proteine, tra cui il fibrinogeno che viene convertito in fibrina
- I mediatori provocano l'adesione all'endotelio dei neutrofili che attraversano le pareti dei vasi (**migrazione**). I neutrofili si muovono nei tessuti seguendo il gradiente di concentrazione dei fattori chemiotattici e utilizzando la rete di fibrina come guida

Dolore

- Il dolore è un parametro difficilmente valutabile in termini obiettivi poiché la manifestazione è tipicamente soggettiva, legata alla percezione del singolo soggetto e dipendente dalla soglia psichica.
- Vengono innanzitutto stimolati gli **algocettori** presenti nella sede della reazione infiammatoria
- **Serotonina e bradichinina** sono mediatori dotati di spiccate proprietà dolorifiche ed il loro effetto algogeno è potenziato dalle **prostaglandine**.
- La **tensione** alla quale sono sottoposti i tessuti in seguito alla formazione di essudato può contribuire alla produzione del dolore
- Le **endorfine** hanno al contrario elevate proprietà anti-dolorifiche

**Malattie
genetiche o
condizioni
acquisite possono
ridurre le
funzioni dei
leucociti
predisponendo ad
una maggiore
susceptibilità alle
infezioni**

I microrganismi hanno evoluto meccanismi per sfuggire alla fagocitosi



Tab. 18.9 - Principali meccanismi di resistenza ai fagociti professionali attuati da varie specie microbiche.

<i>Meccanismo di resistenza alla fagocitosi</i>	<i>Microorganismi che lo attuano</i>
Inibizione della fusione dei fagosomi con i lisosomi	<i>Legionella pneumophila, Nocardia asteroides, Mycobacterium tuberculosis, Chlamydia psittaci, Leishmania braziliensis, Toxoplasma gondii.</i>
Inibizione della biosintesi o della attività di enzimi lisosomiali	<i>Histoplasma capsulatum, Aspergillus fumigatus, Salmonella typhimurium, Yersinia pestis.</i>
Inibizione dell'acidificazione del fagosoma e del fagolisoma	<i>Toxoplasma gondii, Mycobacterium tuberculosis, Legionella pneumophila, Nocardia asteroides.</i>
Fuoriuscita del fagosoma	<i>Listeria monocytogenes, Rickettsia rickettsii, Trypanosoma cruzi.</i>
Cattura dei metaboliti reattivi dell'O ₂	<i>Mycobacterium tuberculosis, Legionella pneumophila</i>
Ottimale replicazione a pH acido	<i>Coxiella burnetii.</i>