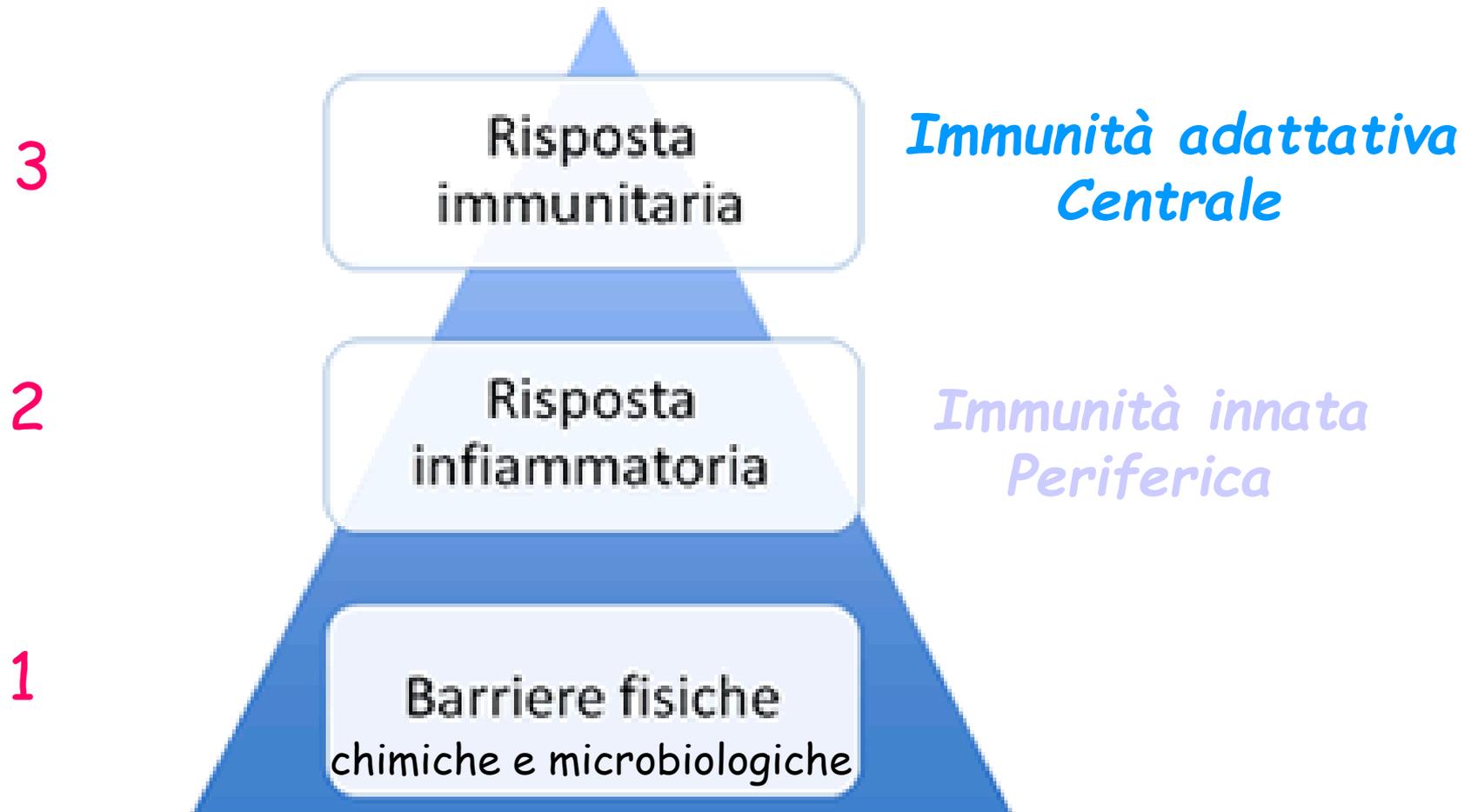
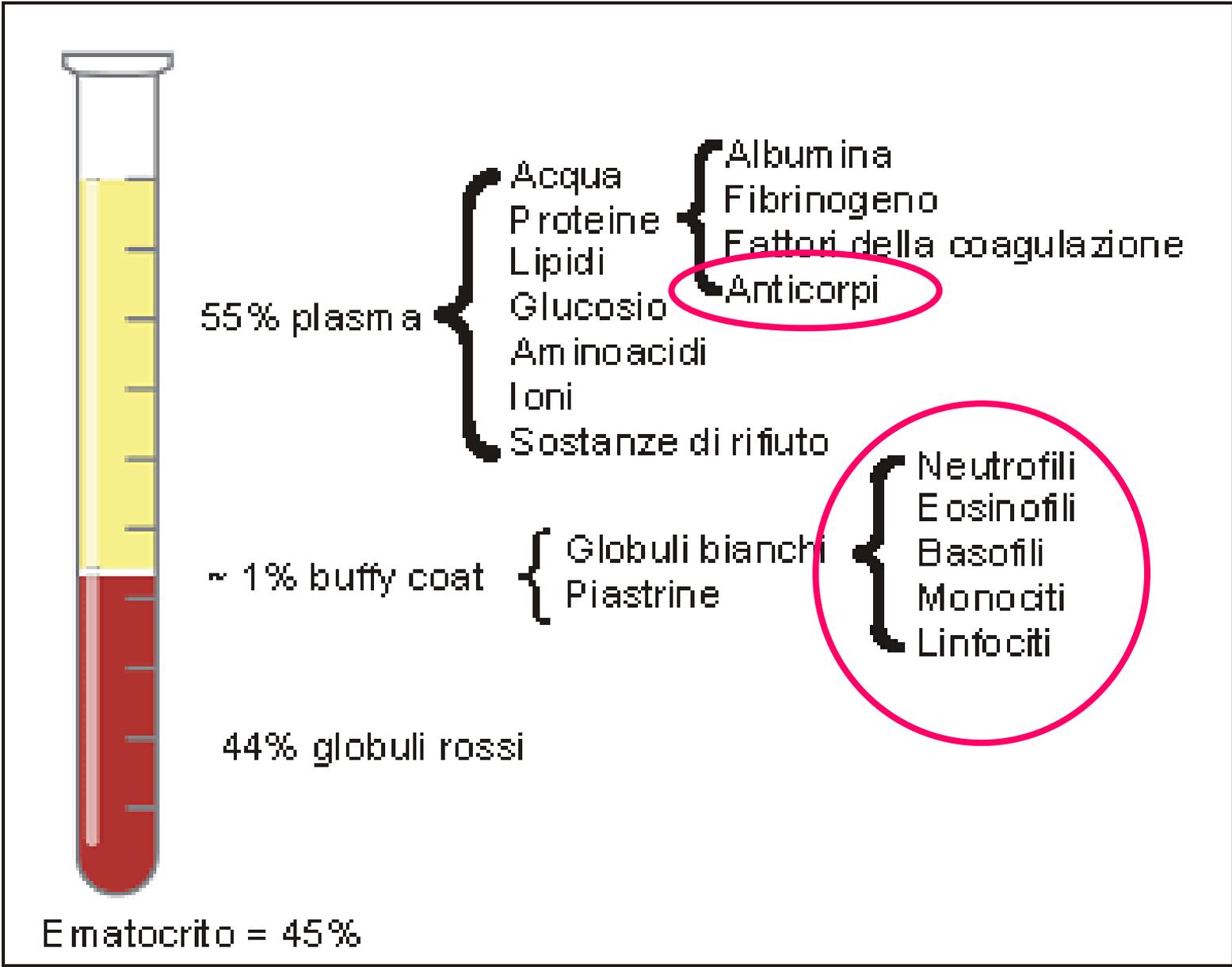


Le tre linee successive di difesa del sistema immunitario



Molti componenti del sistema immunitario sono presenti nel sangue



Le cellule del sistema immunitario

Leucociti (globuli bianchi) nel sangue

**Immunità
innata**

- Granulociti neutrofili
- Granulociti eosinofili
- Granulociti basofili
- Monociti/macrofagi
- Natural killer (NK)

Polimorfonucleati
Contenenti granuli

**Immunità
adattativa**

- Linfociti T
- Linfociti B

Mononucleati

Cellule dendritiche

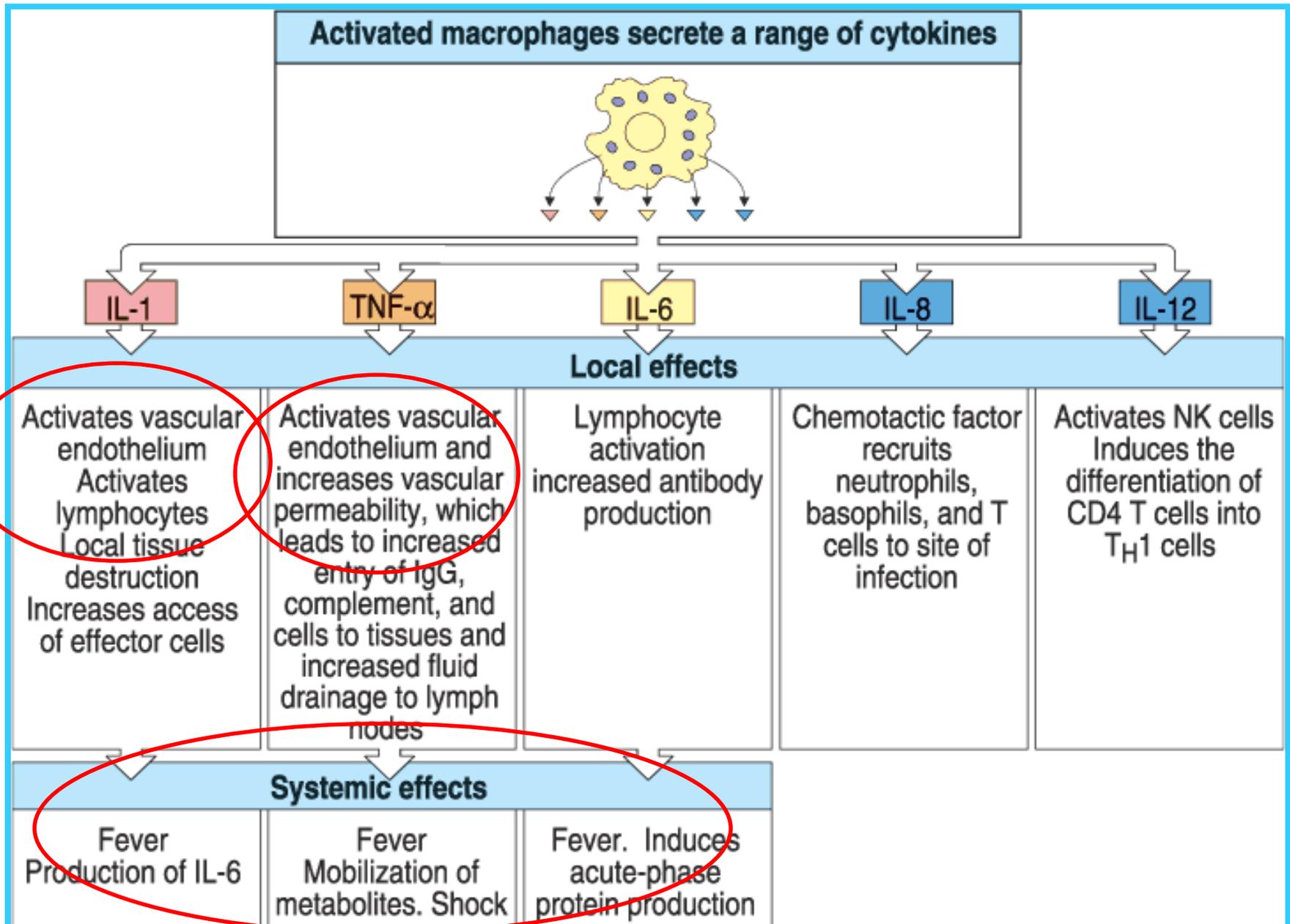
Mast-cellule o mastociti

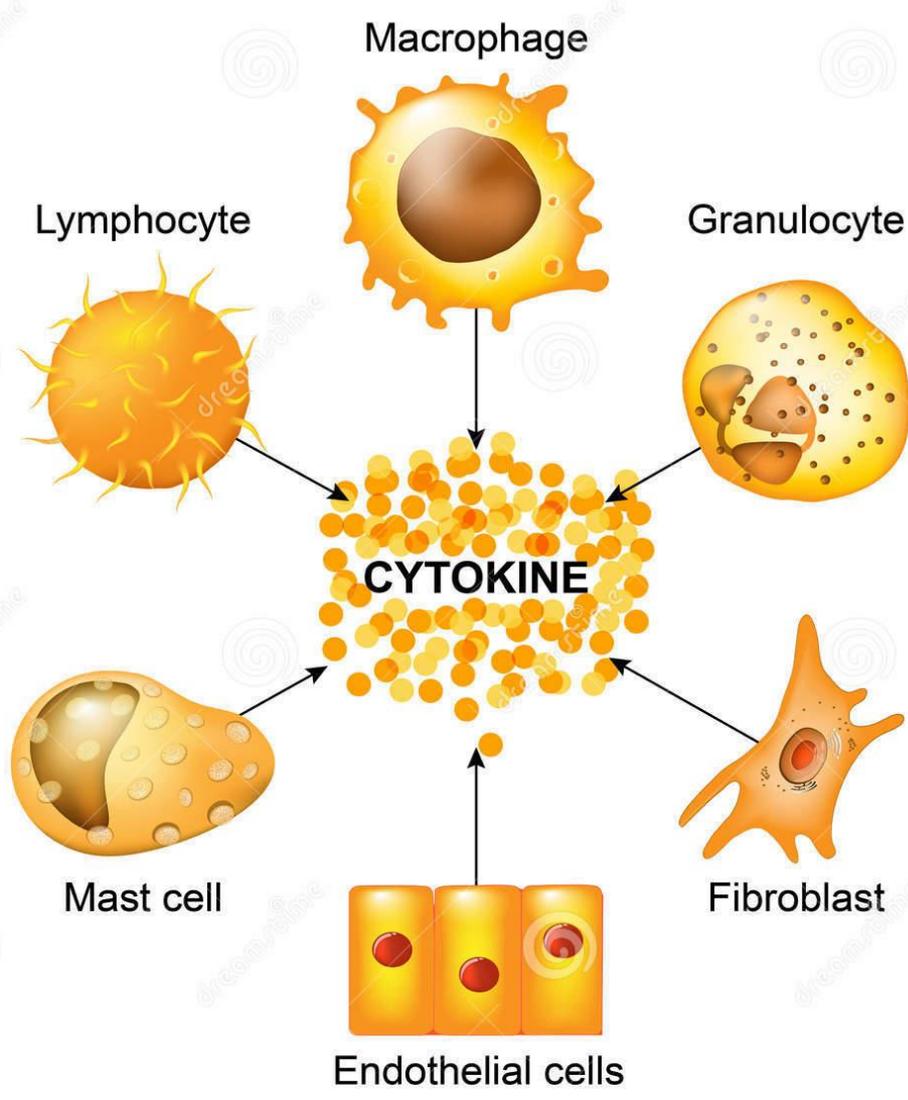
Fibroblasti

Piastrine

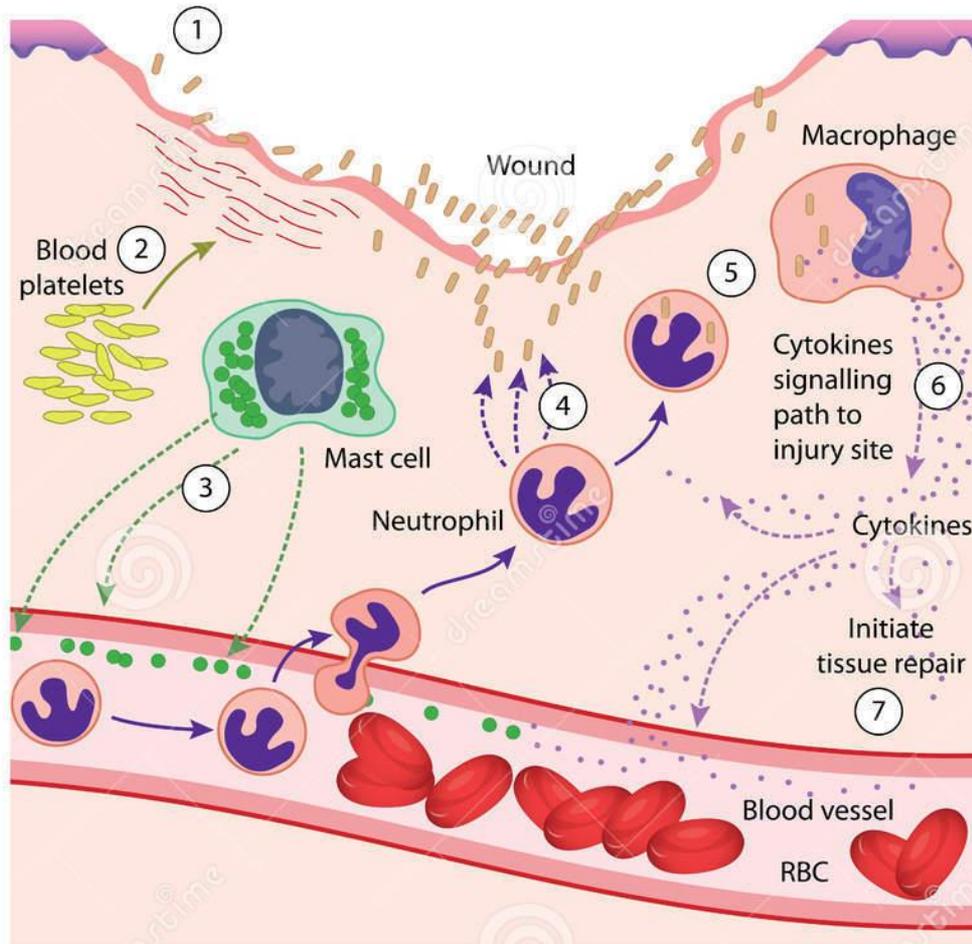
nei tessuti

I fagociti attivati rilasciano citochine





La reazione infiammatoria



1. Bacteria and other pathogens enter wound
2. Platelets from blood release blood-clotting proteins at wound site
3. Mast cells secrete factors that mediate vasodilation and vascular constriction. Delivery of blood, plasma, and cells to injured area increases
4. Neutrophils secrete factors that kill and degrade pathogens
5. Neutrophils and macrophages remove pathogens by phagocytosis
6. Macrophages secrete hormones called cytokines that attract immune system cells to the site and activate cells involved in tissue repair
7. Inflammatory response continues until the foreign material is eliminated and the wound is repaired



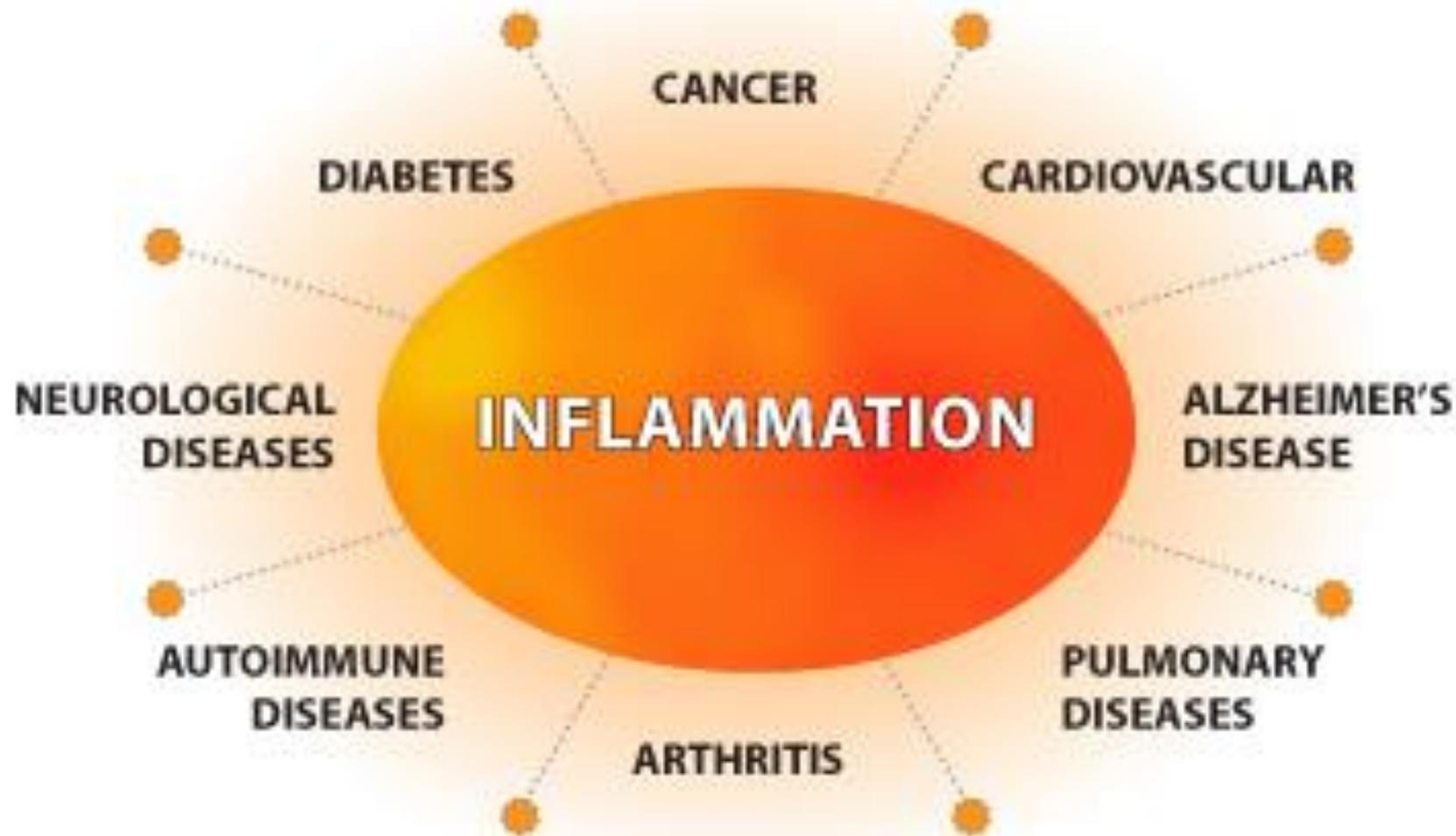
Download from
Dreamstime.com

This watermarked comp image is for previewing purposes only.

ID 62002173

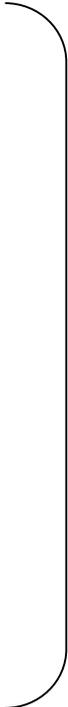
Legger | Dreamstime.com

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



Danno tissutale

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



**Infiammazione
sterile**

Infiemmazione acuta

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

Infiemmazione cronica

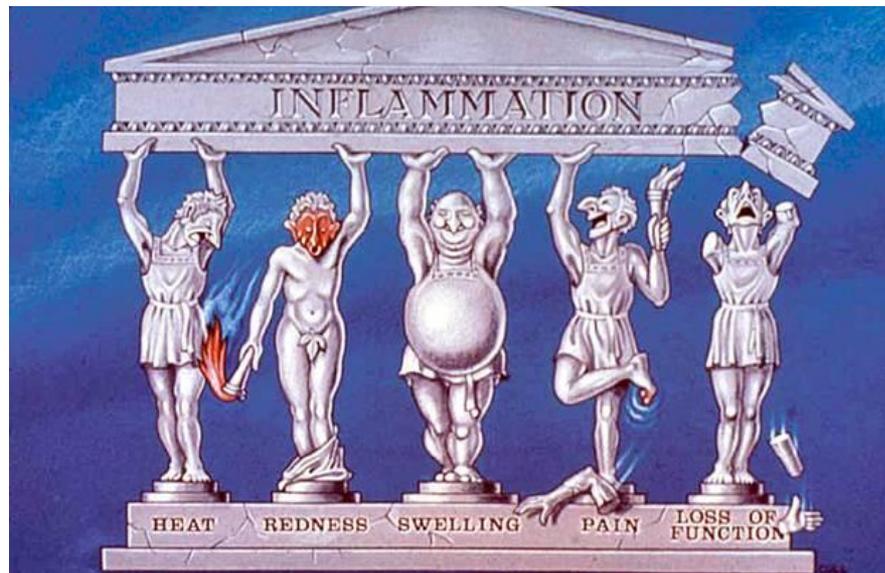
- Durata di settimane – mesi - anni
- Presenza di **monociti-macrofagi** e linfociti
- Non si forma essudato
- Danno tessutale esteso
- **Riparazione con fibrosi e cicatrice**

Infiemmazione acuta

Segni cardinali

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

Cornelio Celso
14 aC-37 dC



Fasi della infiammazione acuta

- **Iniziazione:** localizzazione dell'agente eziologico tramite il riconoscimento del danno tessutale
- **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

Infiammazione 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”**.

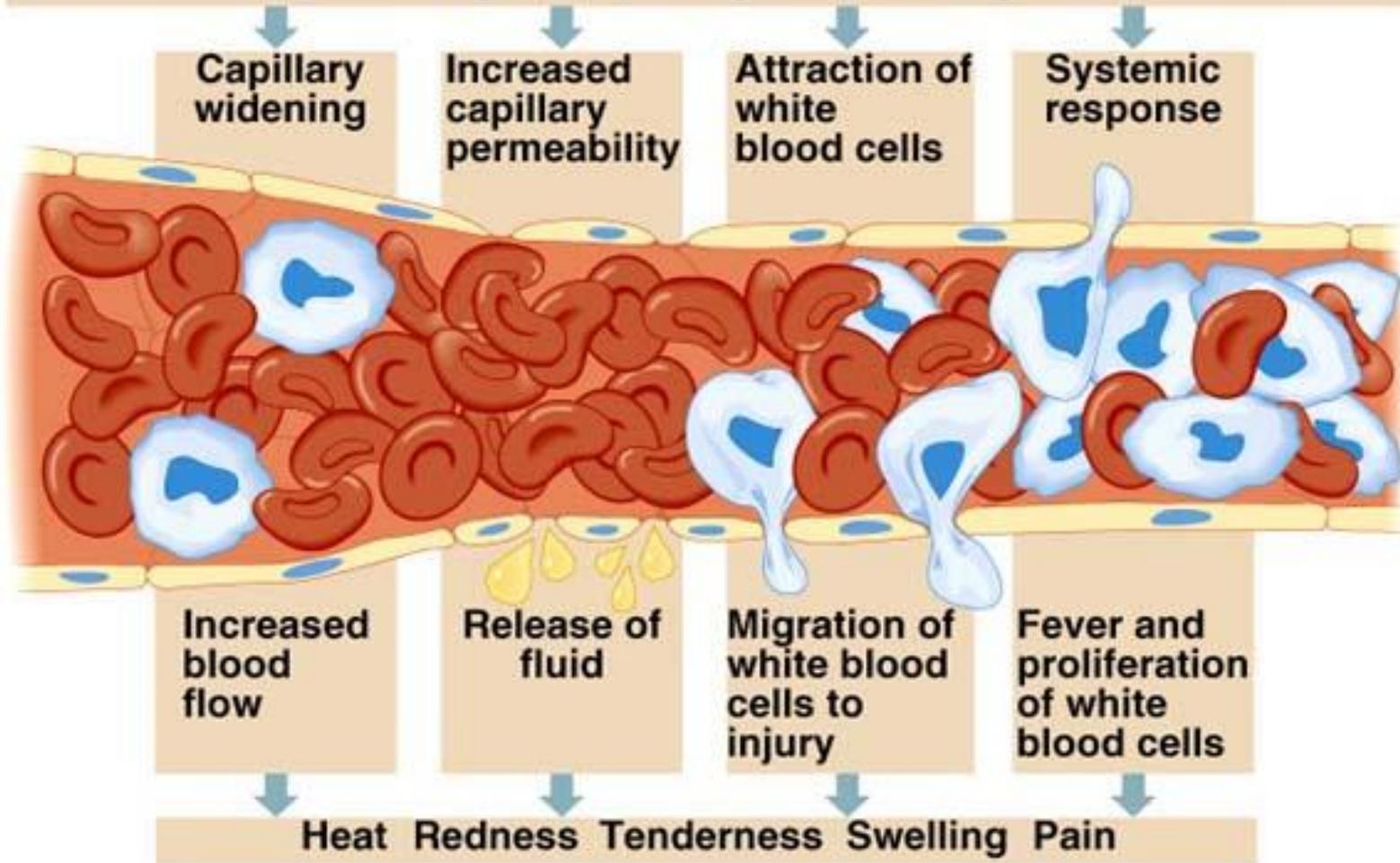


Essudato infiammatorio

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 nei vasi del microcircolo**
 2. **permeabilità dei vasi del 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

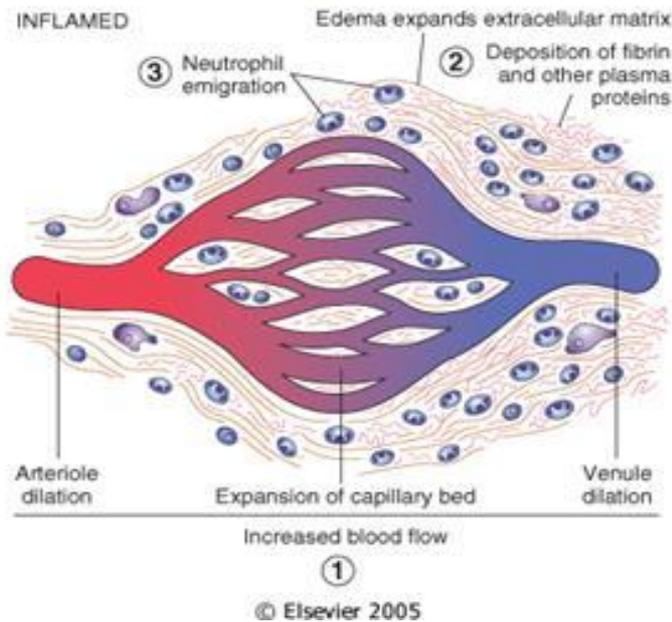
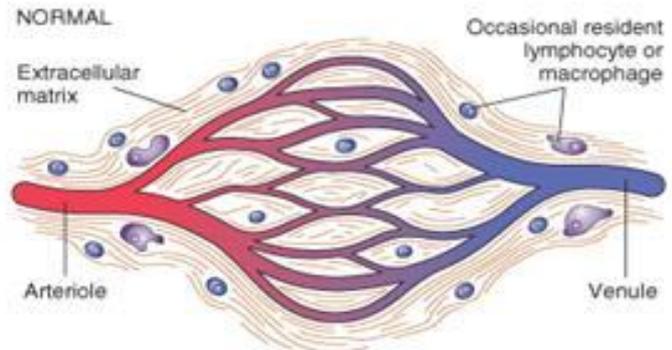
Inflammation

Tissue injury caused by physical or chemical agent or pathogenic microorganism

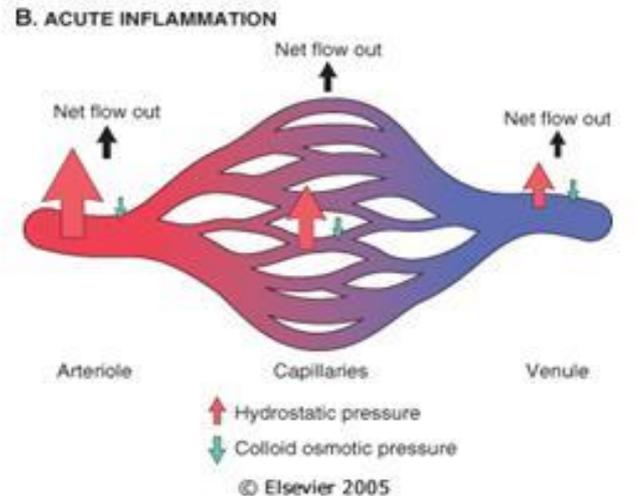
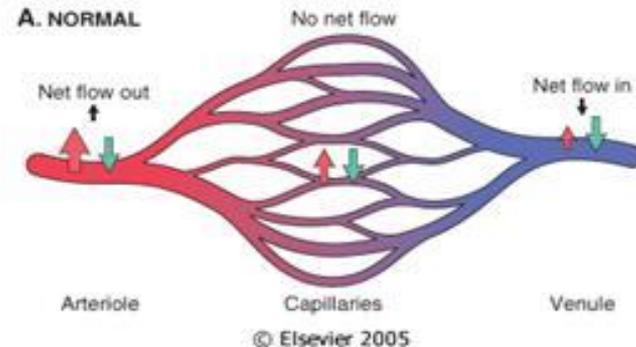


Acute Inflammation

STIMULI FOR ACUTE INFLAMMATION



VASCULAR CHANGES



Vasodilatazione e aumento della pressione idrostatica

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 o congestione con conseguente **aumento della pressione idrostatica** nel microcircolo che determina fuoriuscita di liquidi

formazione dell'essudato (responsabile del tumor)

aumento della permeabilità vascolare in risposta a mediatori specifici

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?

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

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**

CELLULE

PREFORMATI

- ✓ ISTAMINA
- ✓ SEROTONINA
- ✓ ENZIMI
LISOSOMIALI

DI NUOVA SINTESI

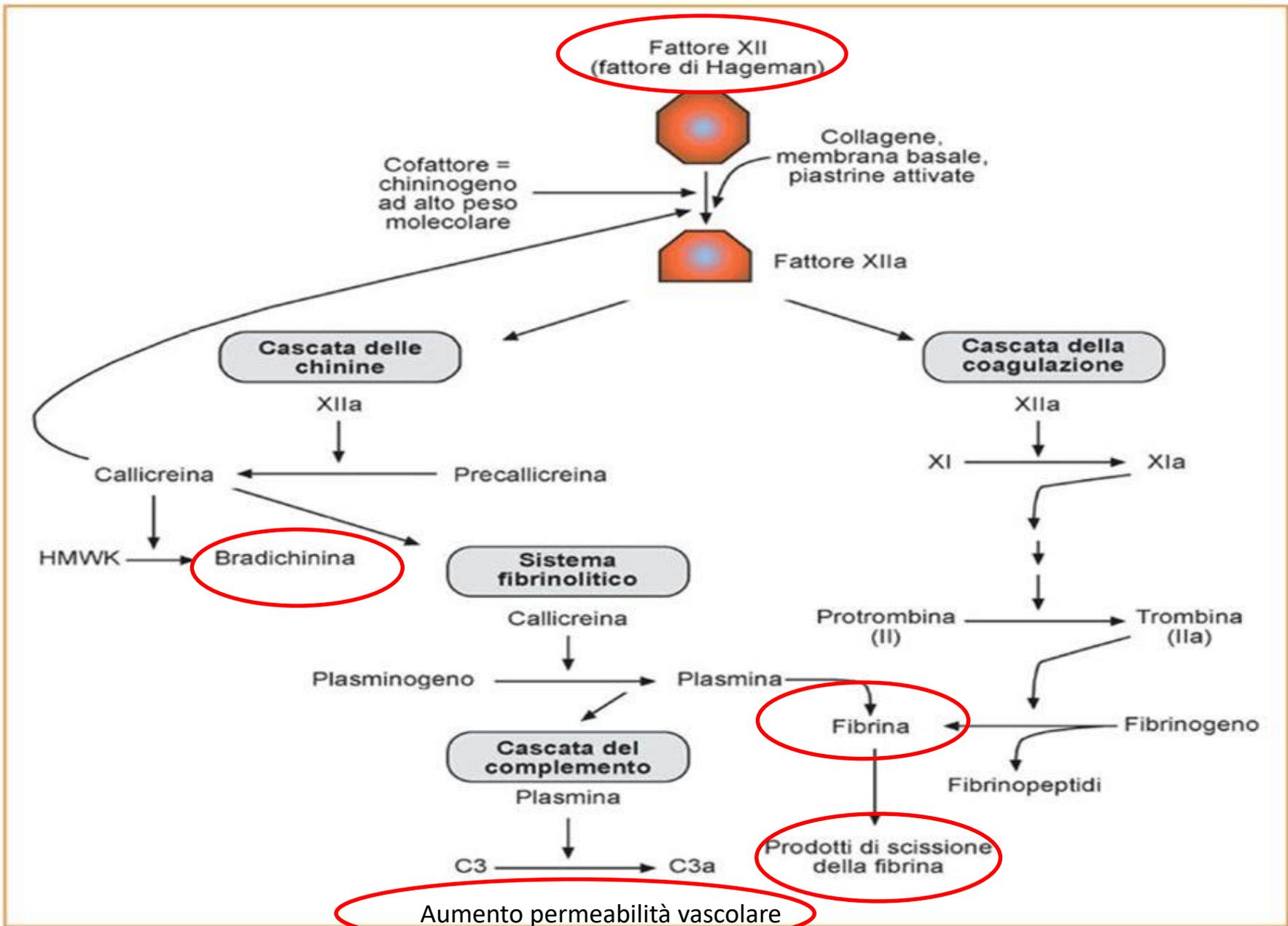
- ✓ PROSTAGLANDINE
- ✓ LEUCOTRIENI
- ✓ ROS
- ✓ CITOCHINE
- ✓ OSSIDO NITRICO

PLASMA

SIST. DEL COMPLEMENTO

SIST. DELLE CHININE

SIST. FIBRINOLITICO/COAGULAZIONE



■ Figura 13.29 - Cascata dei mediatori plasmatici innescata dall'attivazione del fattori XII di Hageman.

Sistemi attivati dal Fattore XIIa

Sistema delle chinine

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

Cascata della coagulazione e sistema fibrinolitico

- Nella cascata della coagulazione avviene la **conversione del fibrinogeno in fibrina** → formazione di **fibrinopeptidi**
- il sistema fibrinolitico degrada poi la fibrina con formazione di altri **fibrinopeptidi**
- I fibrinopeptidi hanno azione pro-infiammatoria provocando **aumento della permeabilità vascolare e chemiotassi**

Sistema del complemento

I prodotti del sistema del complemento svolgono le seguenti funzioni:

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

Mediatori di origine cellulare preformati (presenti in granuli)

- Istamina
- Serotonina
- Enzimi lisosomiali 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 contenuti nei granuli dei fagociti

I granuli dei fagociti contengono vari composti ad azione microbicida

- **Fosfolipasi** che degradano i fosfolipidi di membrana
- **Proteasi** che degradano le proteine
- **lisozima** che scinde il legame N-acetil glucosammina-acido N-acetil muramico, presente nella parete batterica
- **lattoferrina** che sottrae Ferro e vit. B₁₂ essenziali per la sopravvivenza dei batteri

Mediatori di origine cellulare di nuova sintesi (neoformati)

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

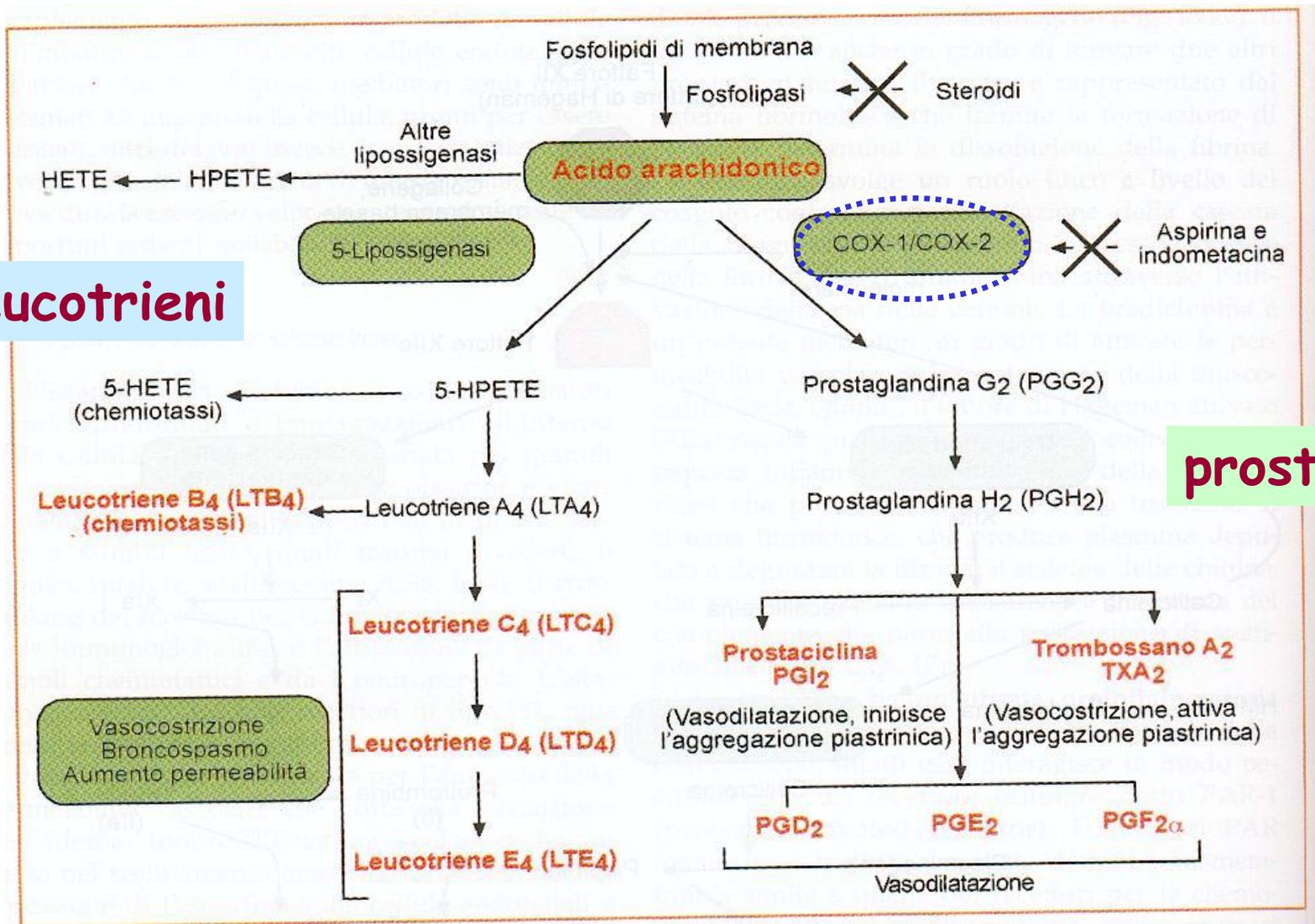
Metaboliti dell'acido arachidonico

- **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

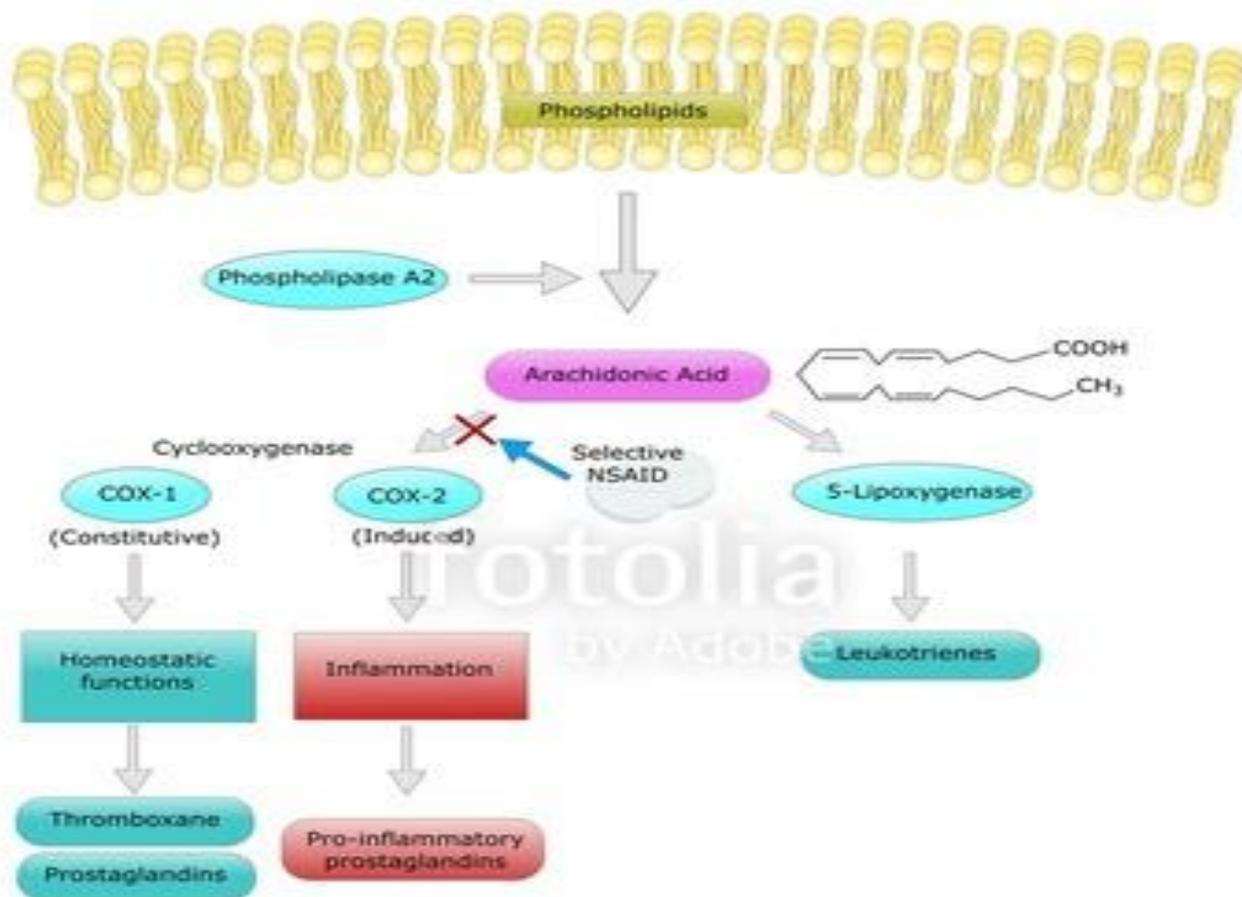
Metaboliti dell'acido arachidonico

leucotrieni

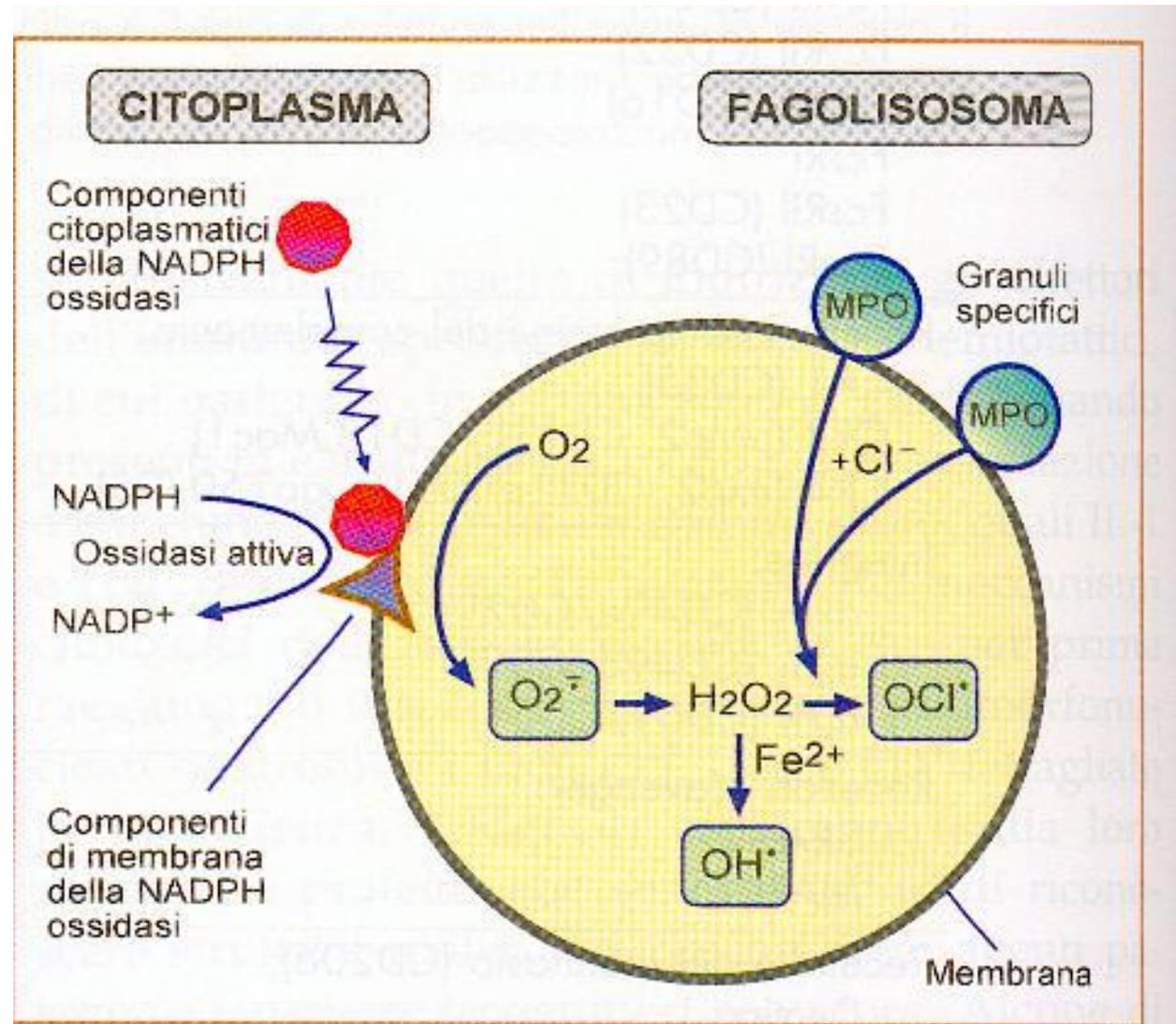
prostenoidi



■ 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.

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 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 nella terapia della artrite reumatoide (AR) e del morbo di Crohn
- L'antagonista del recettore per la IL-1 (IL-1ra) è utilizzato nella terapia di diversi disordini infiammatori e autoimmuni

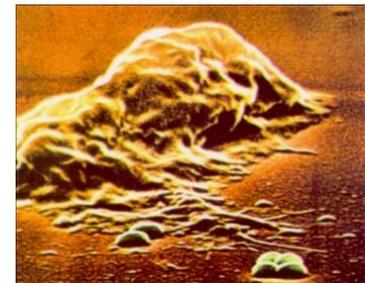
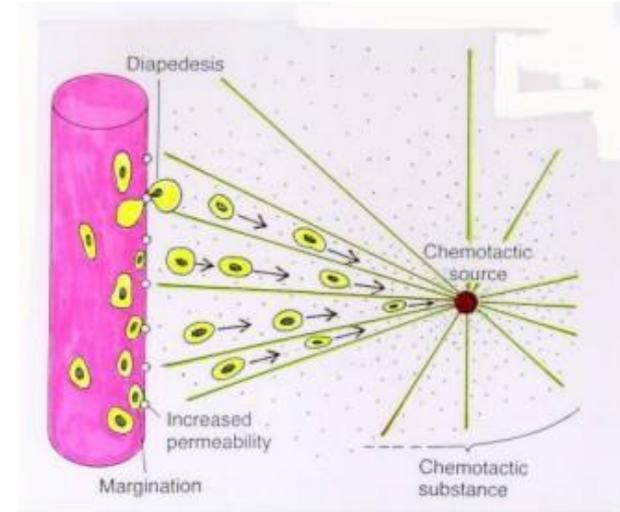
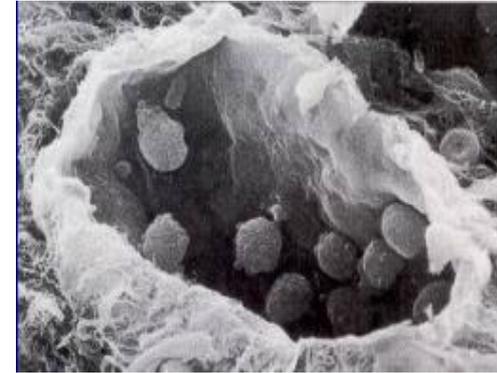
Essudazione leucocitaria

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**

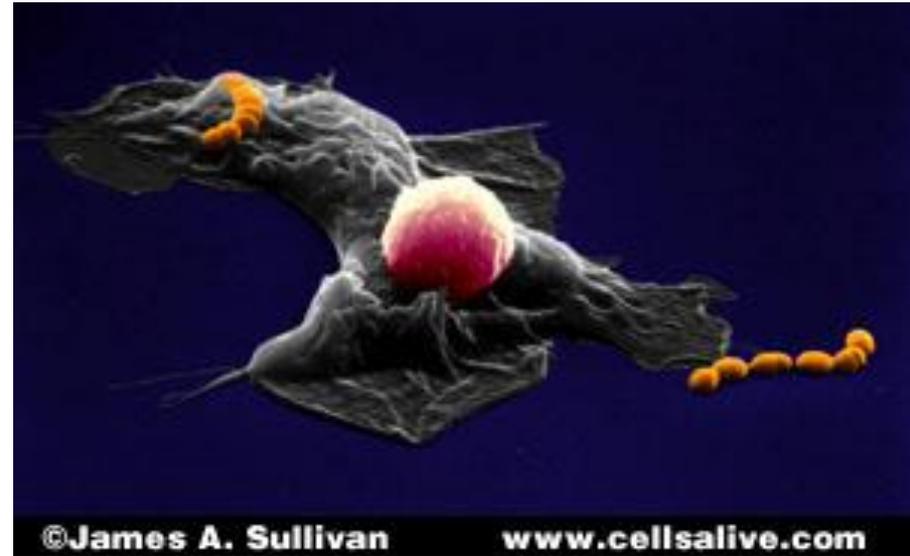
Fasi della essudazione leucocitaria

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



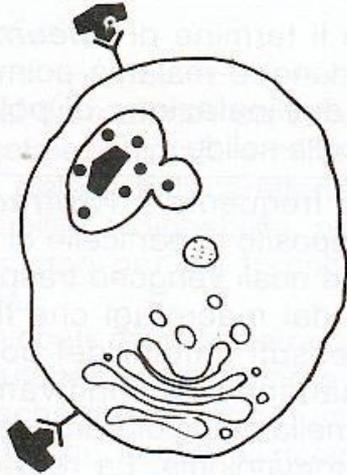
La fagocitosi

- **riconoscimento** del microrganismo patogeno opsonizzato
- **ingestione** e formazione del fagosoma



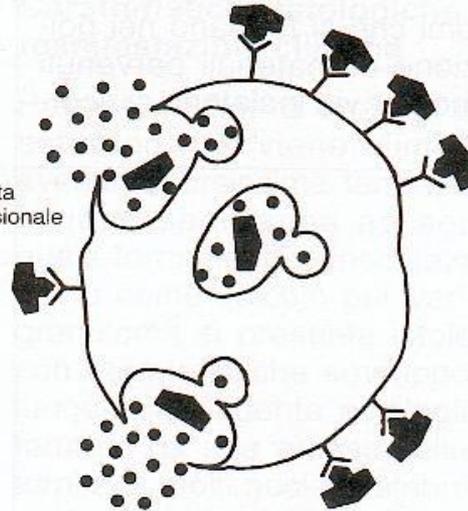
- Fusione del fagosoma con i lisosomi e formazione del **fagolisosoma**
- **uccisione** per mezzo di meccanismi battericidi
 - O_2 indipendenti (enzimi dei granuli riversati nel fagolisosoma)
 - O_2 dipendenti
- **degradazione** del batterio

particella batterica
opsonizzata



A) FAGOCITOSI SENZA ESOCITOSI

Fagocita
professionale



B) RIGURGITO DURANTE IL PASTO

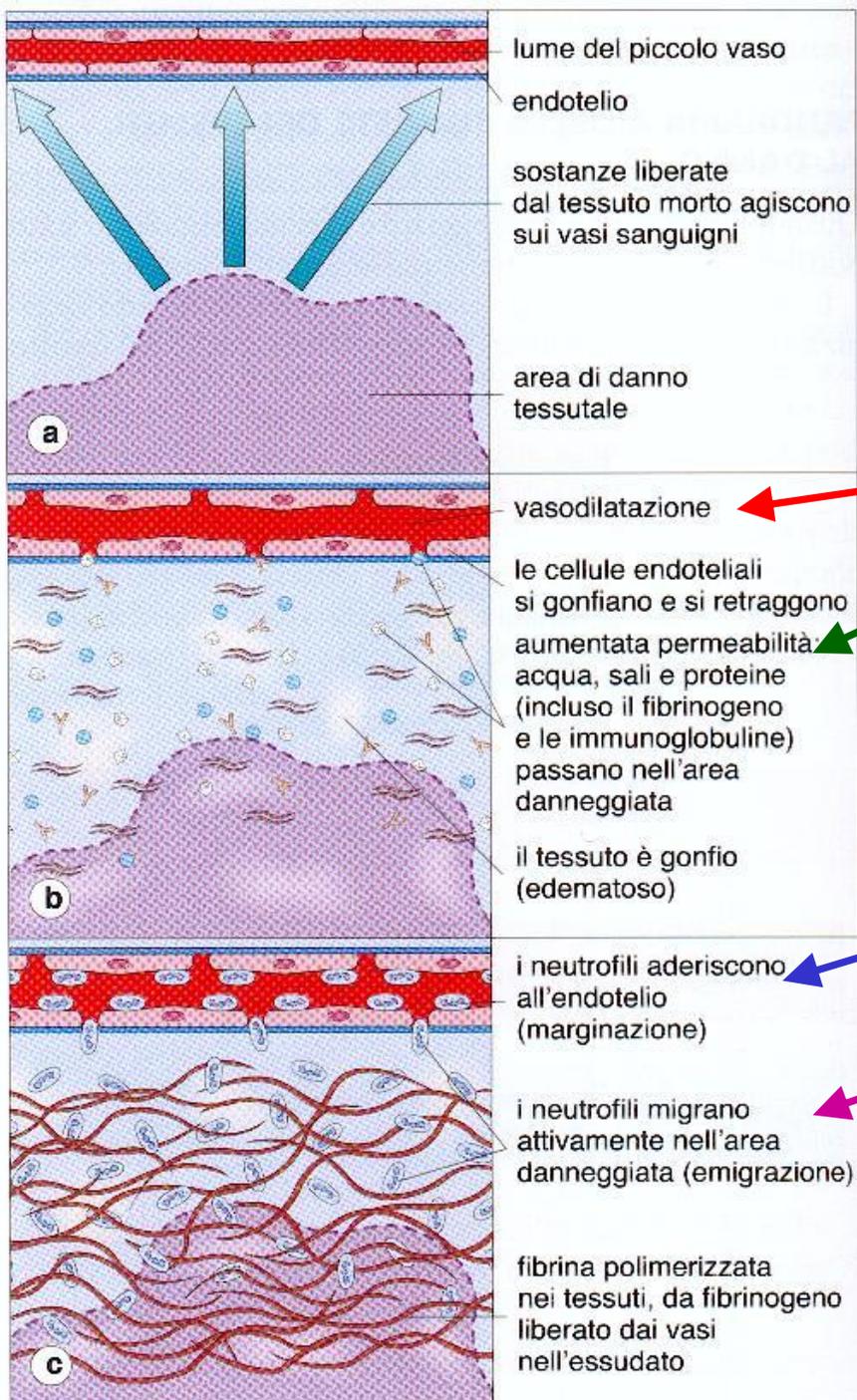


C) FAGOCITOSI FRUSTRATA

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

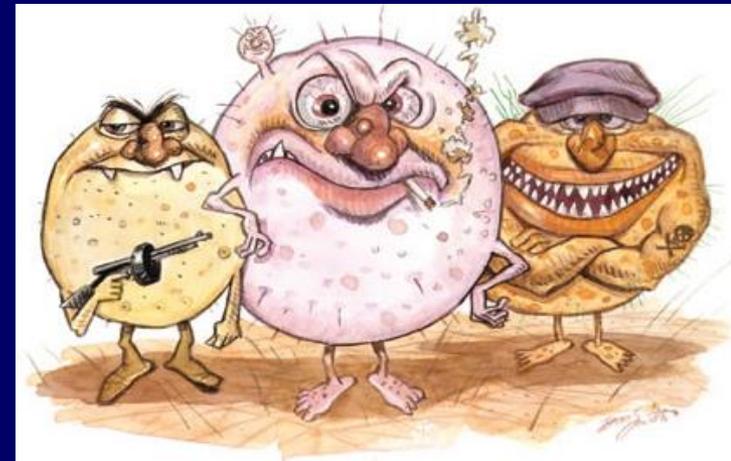
- Il danno tessutale porta alla liberazione di mediatori chimici che agiscono sui vasi vicini
- I mediatori provocano **vasodilatazione** e **aumento di permeabilità vascolare** con fuoriuscita di acqua, sali e proteine, tra cui il fibrinogeno che viene convertito in fibrina
- I mediatori provocano l'adesione 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.

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