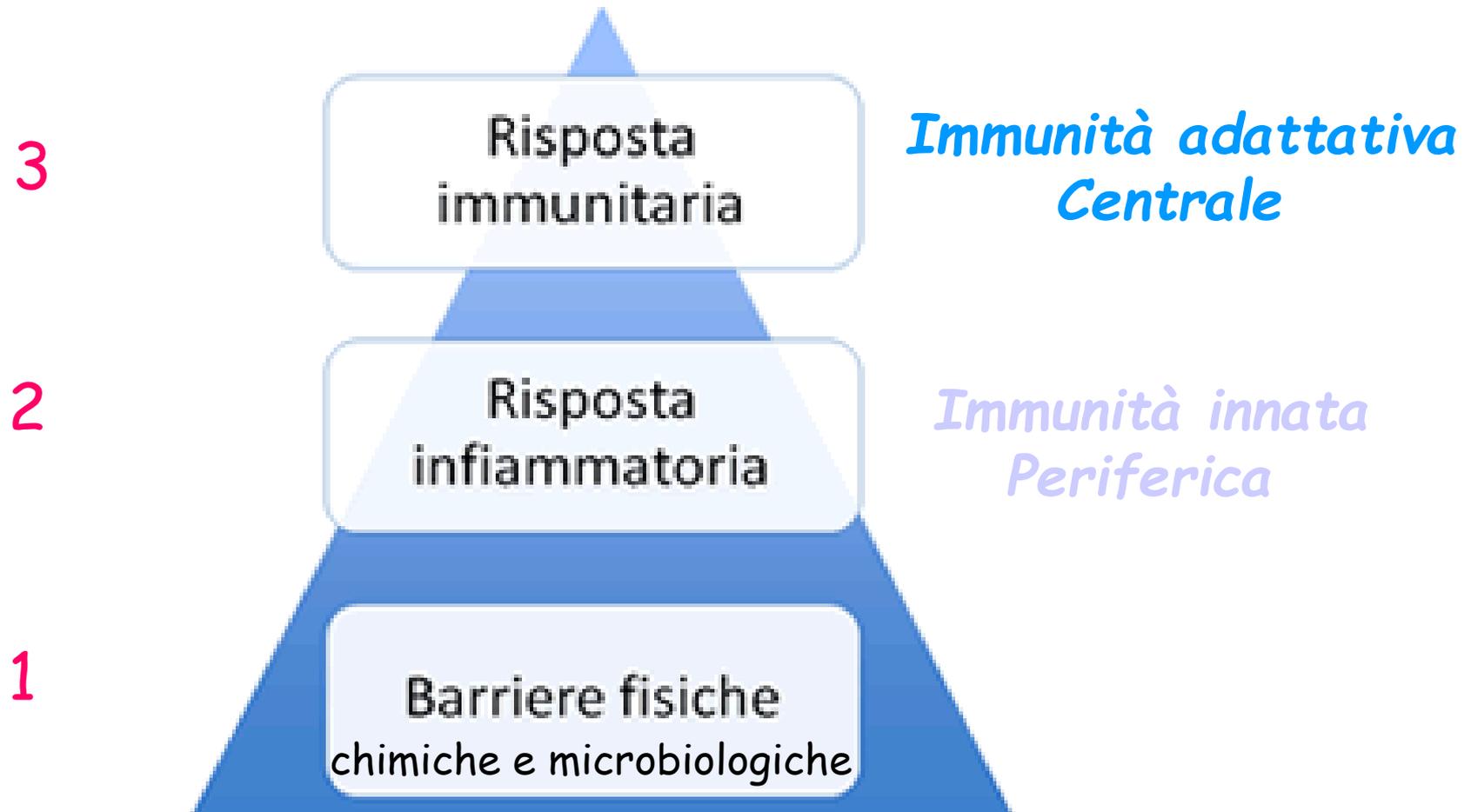
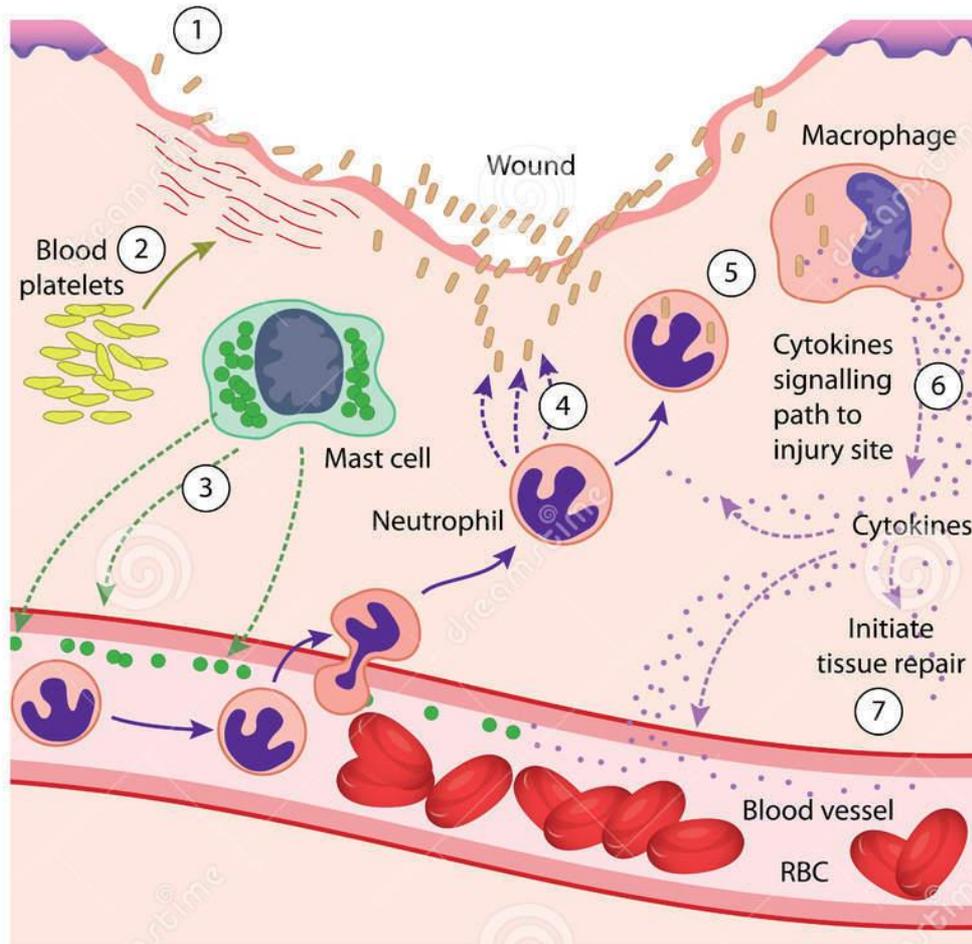


## Le tre linee successive di difesa del sistema immunitario



# 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



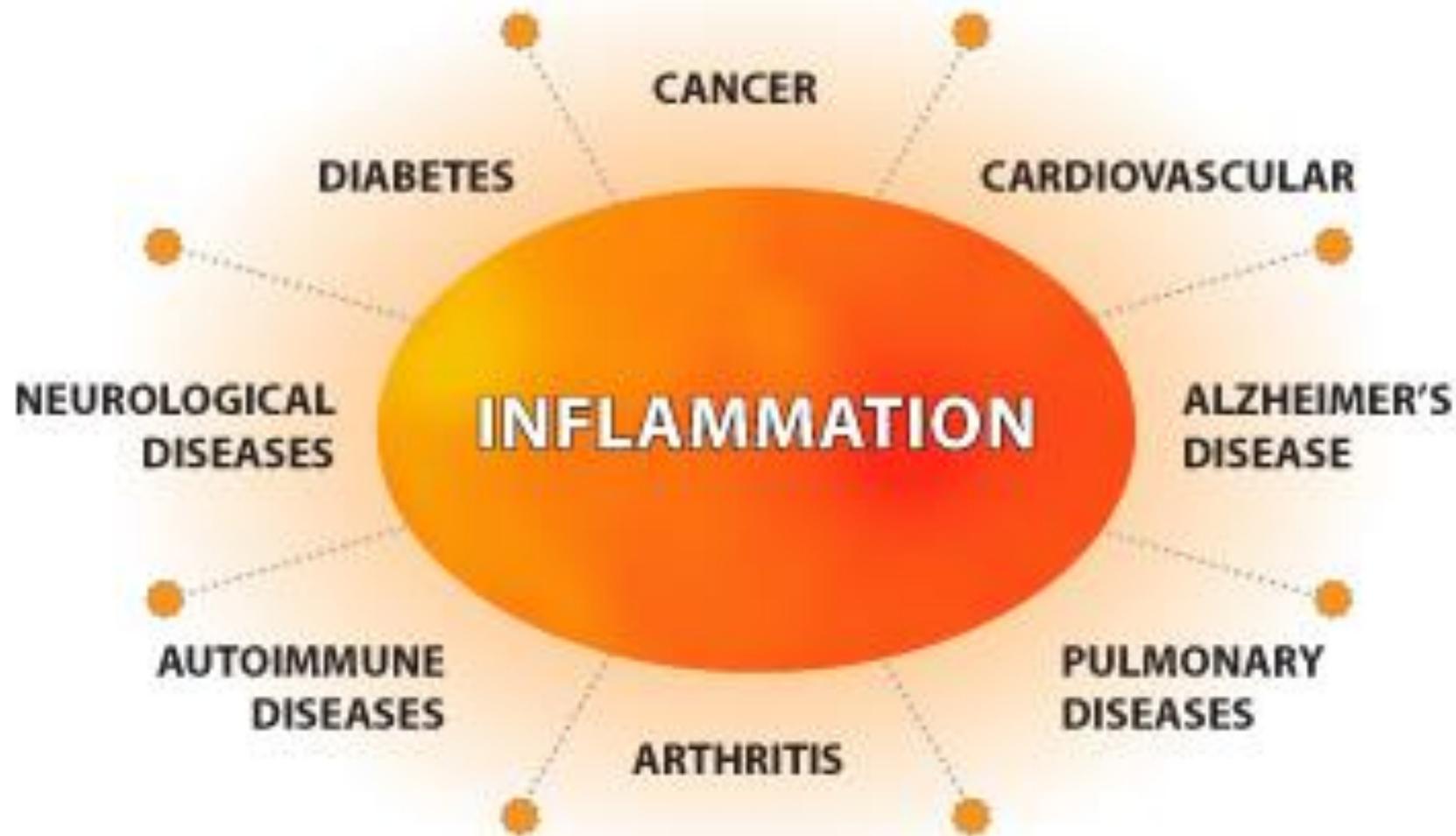
Download from  
**Dreamstime.com**

This watermarked comp image is for previewing purposes only.

ID 62002173

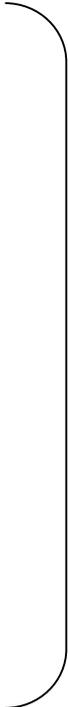
Legger | Dreamstime.com

- **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**

## Inflammatione acuta

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

## Inflammatione cronica

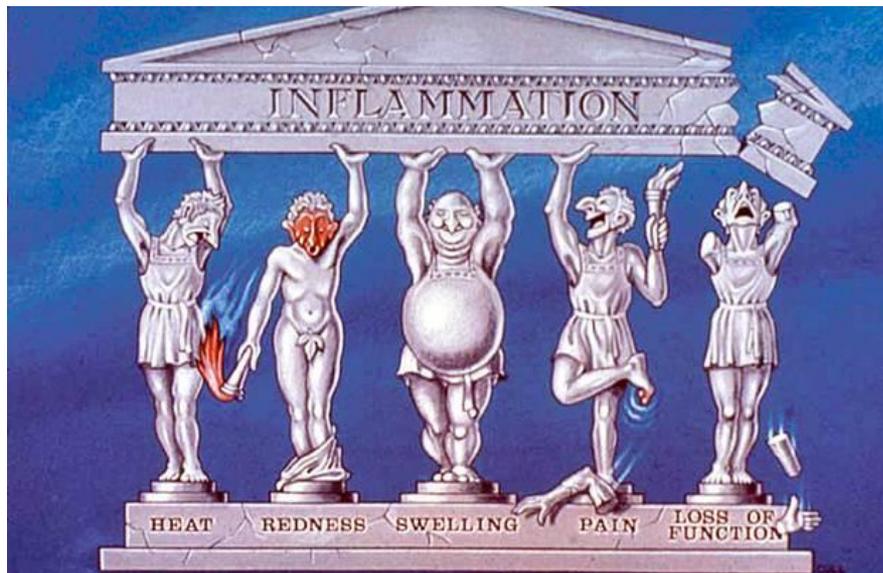
- Durata di settimane – mesi - anni
- Presenza di **monociti-macrofagi** e linfociti
- Non si forma essudato
- Danno tessutale esteso
- **Riparazione con fibrosi e cicatrice**

# Infiemmazione acuta

## Segni cardinali

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

Cornelio Celso  
14 aC-37 dC



# Fasi della infiammazione acuta

- **Iniziazione:** localizzazione ed eliminazione 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

# 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. Componente liquida nei tessuti derivata 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

# Modificazioni vascolari locali nella infiammazione acuta

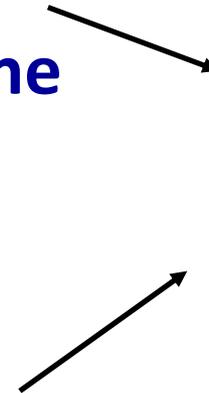
**vasodilatazione** di arteriole e apertura dei capillari chiusi determina aumento del flusso di sangue al tessuto (**iperemia attiva**); responsabile di *rubor e calor*



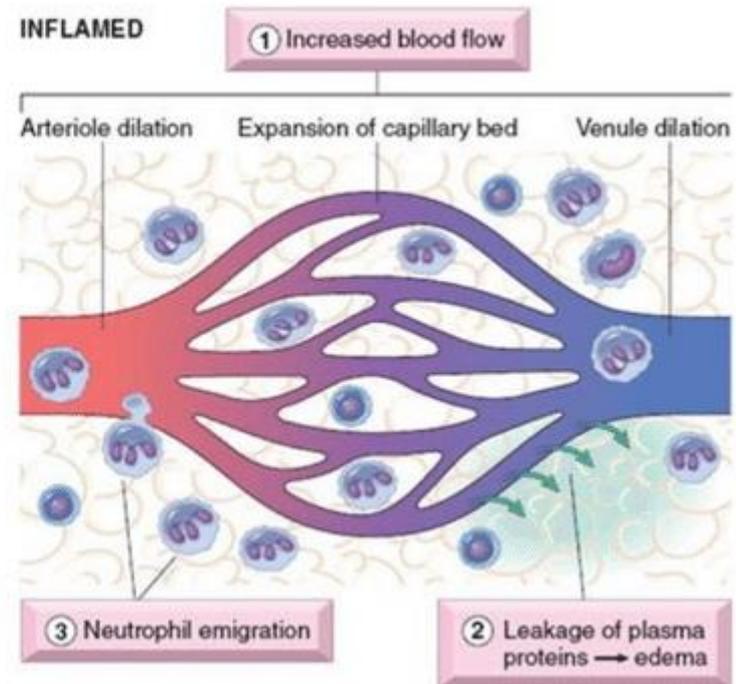
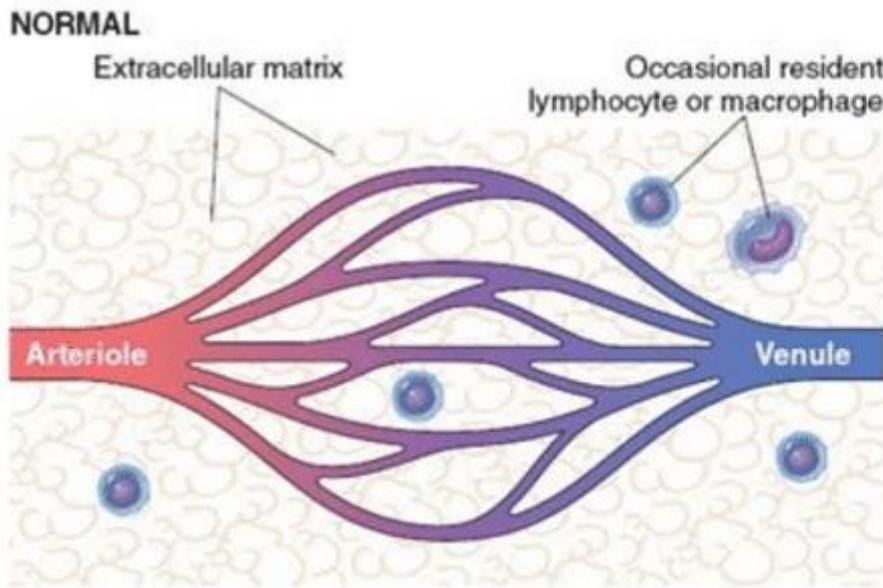
**stasi ematica o congestione** con conseguente **aumento della pressione idrostatica** nel microcircolo che determina fuoriuscita di liquidi

**formazione dell'essudato**

**aumento della permeabilità vascolare** in risposta a mediatori specifici



# Vasodilatazione con aumento della pressione idrostatica



**Incremento della permeabilità vascolare**

# 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)

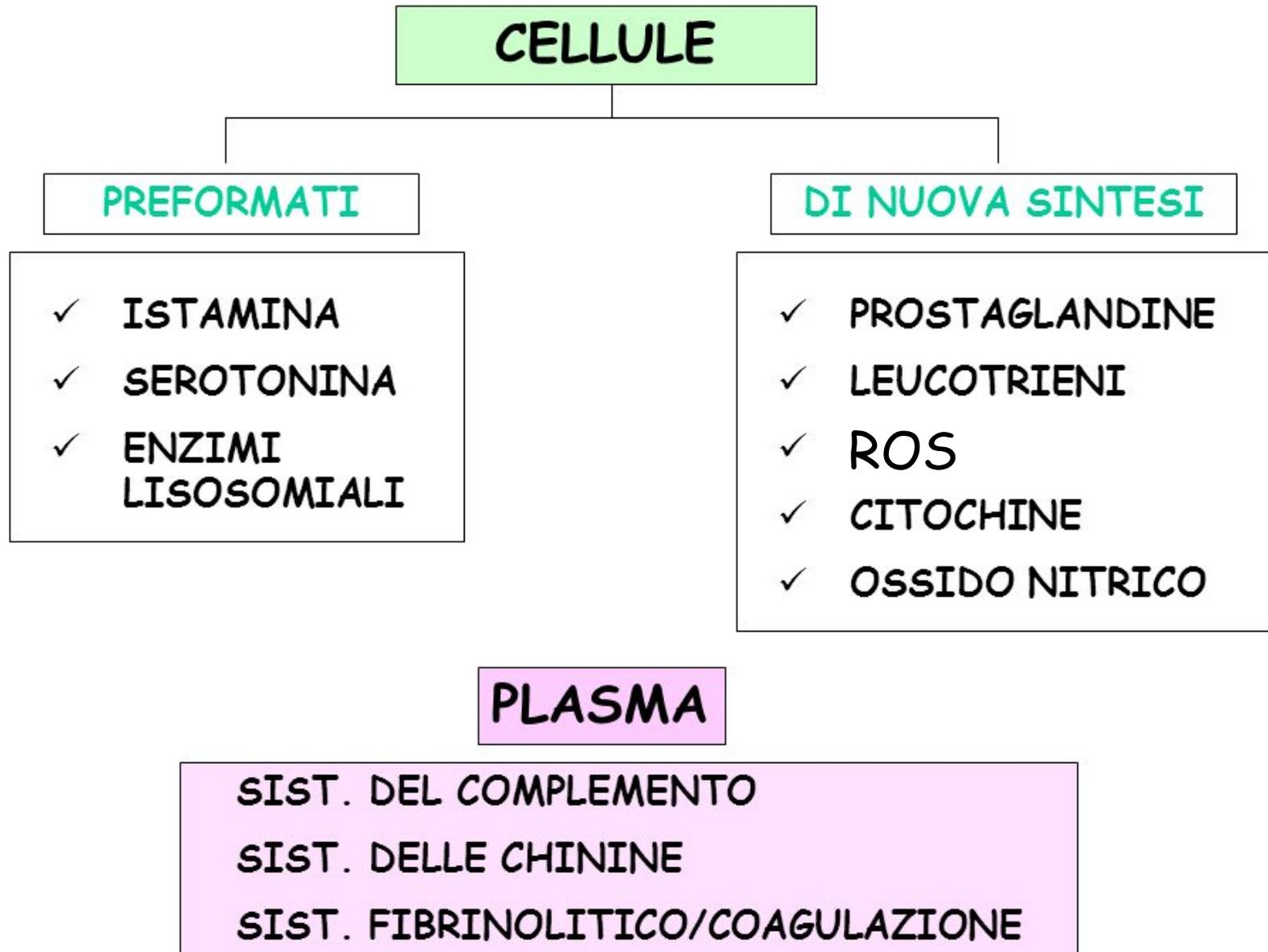
**Quali eventi/mediatori provocano l'aumento di permeabilità vascolare?**

# I principali farmaci anti-infiammatori

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

**Sono diretti contro i  
mediatori della infiammazione**

# Mediatori chimici della infiammazione



# 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

- Nella conversione del fibrinogeno a fibrina e nella degradazione della fibrina si formano **fibrinopeptidi**
- I fibrinopeptidi hanno azione pro-infiammatoria provocando **aumento della permeabilità vascolare e chemiotassi**

# Sistema del complemento

- **Chemiotassi**
- **Opsonizzazione**
- **aumento di permeabilità vascolare e vasodilatazione** in seguito a **rilascio di istamina** da parte delle **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 lisosomiali contenuti nei granuli dei fagociti

I granuli dei fagociti contengono vari composti ad azione microbicide

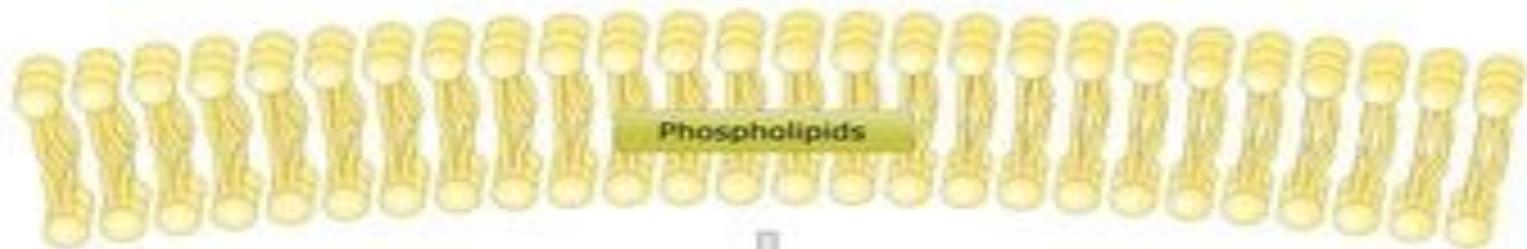
- **Fosfolipasi** che degradano i fosfolipidi di membrana
- **Proteasi** che degradano le proteine
- **lisozima** che scinde il legame N-acetil glucosammina-acido N-acetil muramico, presente nella parete batterica
- **lattoferrina** che sottrae Ferro e vit. B<sub>12</sub> essenziali per la sopravvivenza 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



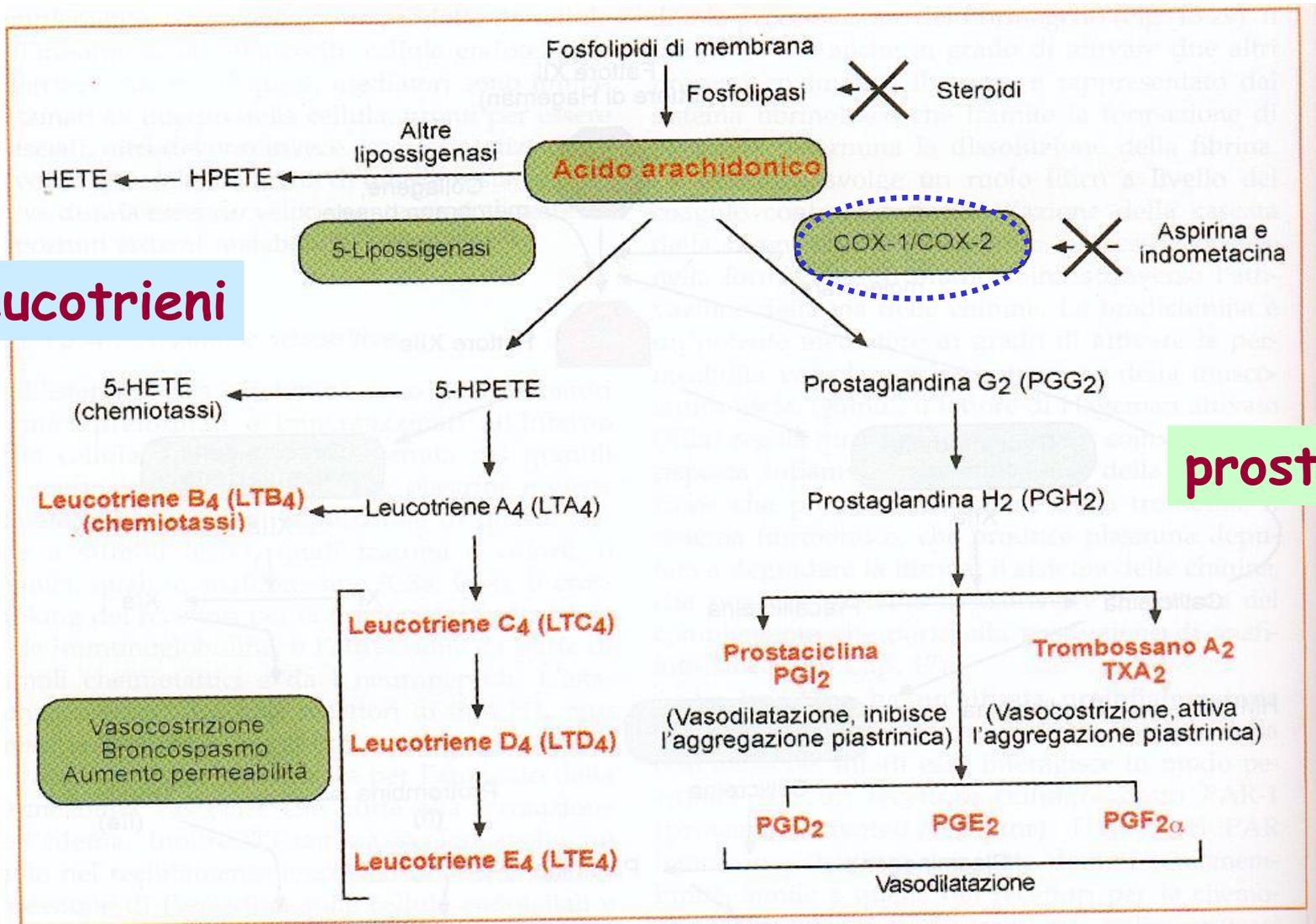
Phospholipase A2



# Metaboliti dell'acido arachidonico

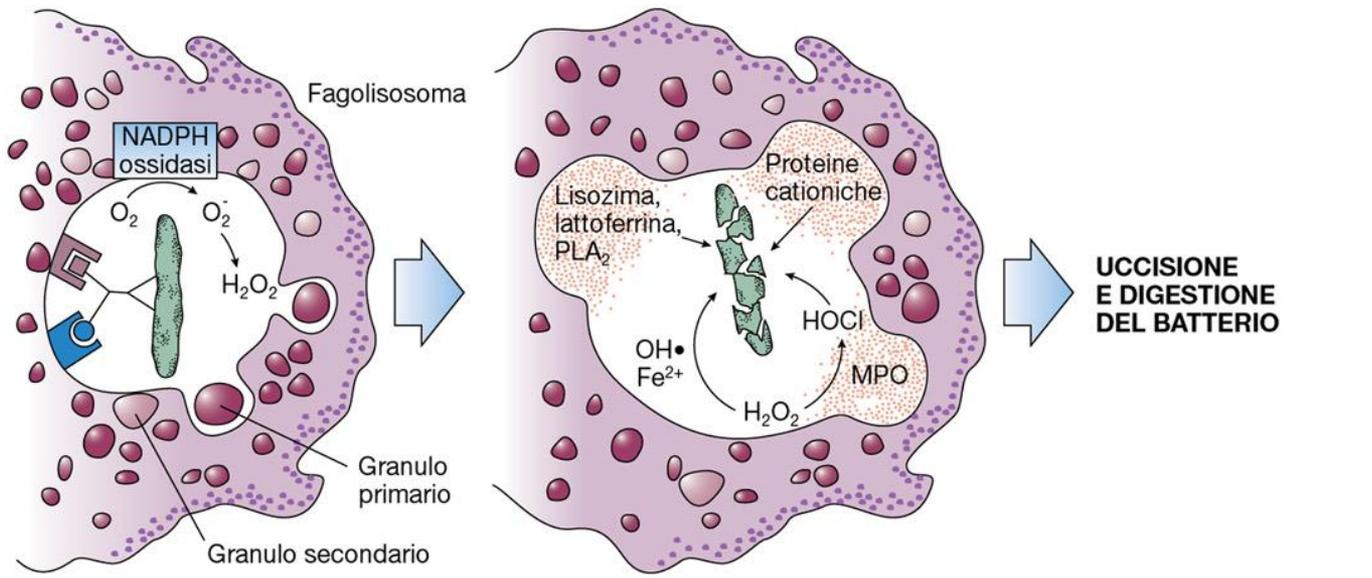
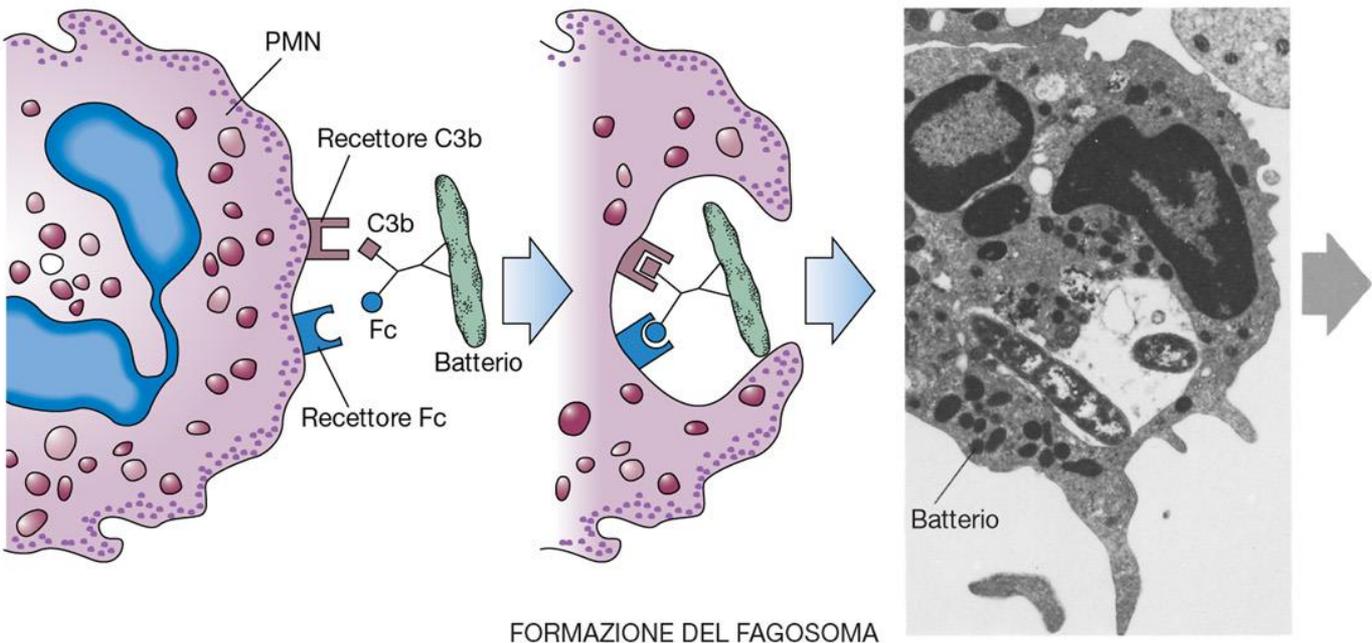
leucotrieni

prostenoidi



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

**Cooperazione dei meccanismi di uccisione dei batteri**



DEGRANULAZIONE E ATTIVAZIONE DI NADPH OSSIDASI

# 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- $\gamma$  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 principale in 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 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

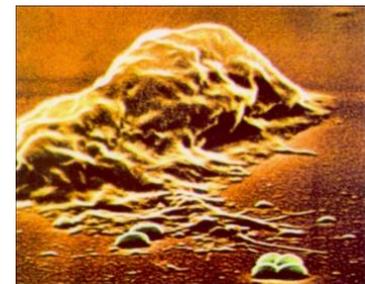
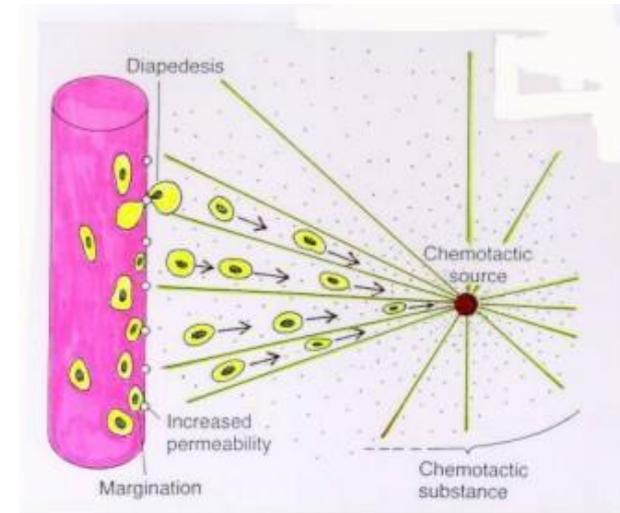
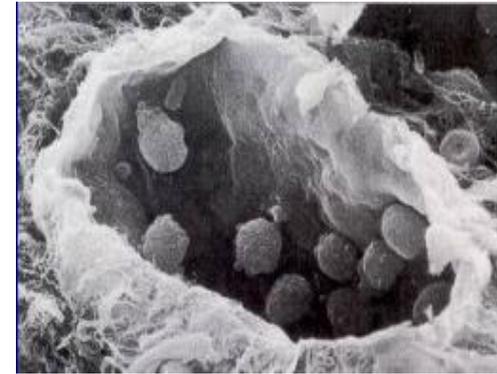
# Essudazione leucocitaria

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**

# 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

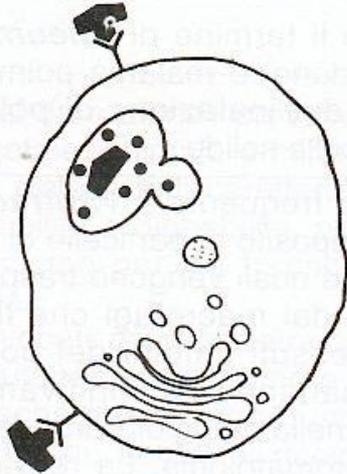


# La fagocitosi

- **riconoscimento** del microrganismo patogeno opsonizzato
- **ingestione** e formazione del fagosoma
- Fusione del fagosoma con i lisosomi e formazione del **fagolisosoma**
- **uccisione** del batterio
- **degradazione** del batterio

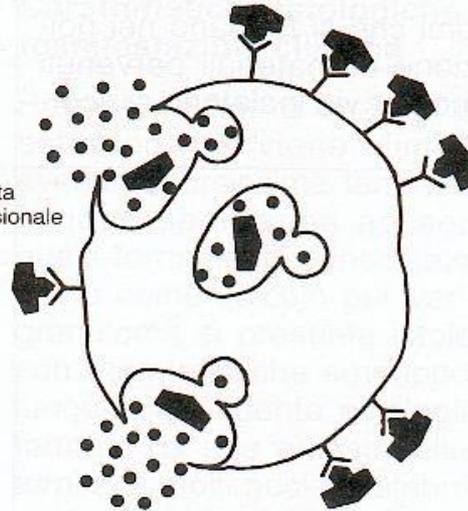


particella batterica  
opsonizzata



A) FAGOCITOSI SENZA ESOCITOSI

Fagocita  
professionale



B) RIGURGITO DURANTE IL PASTO

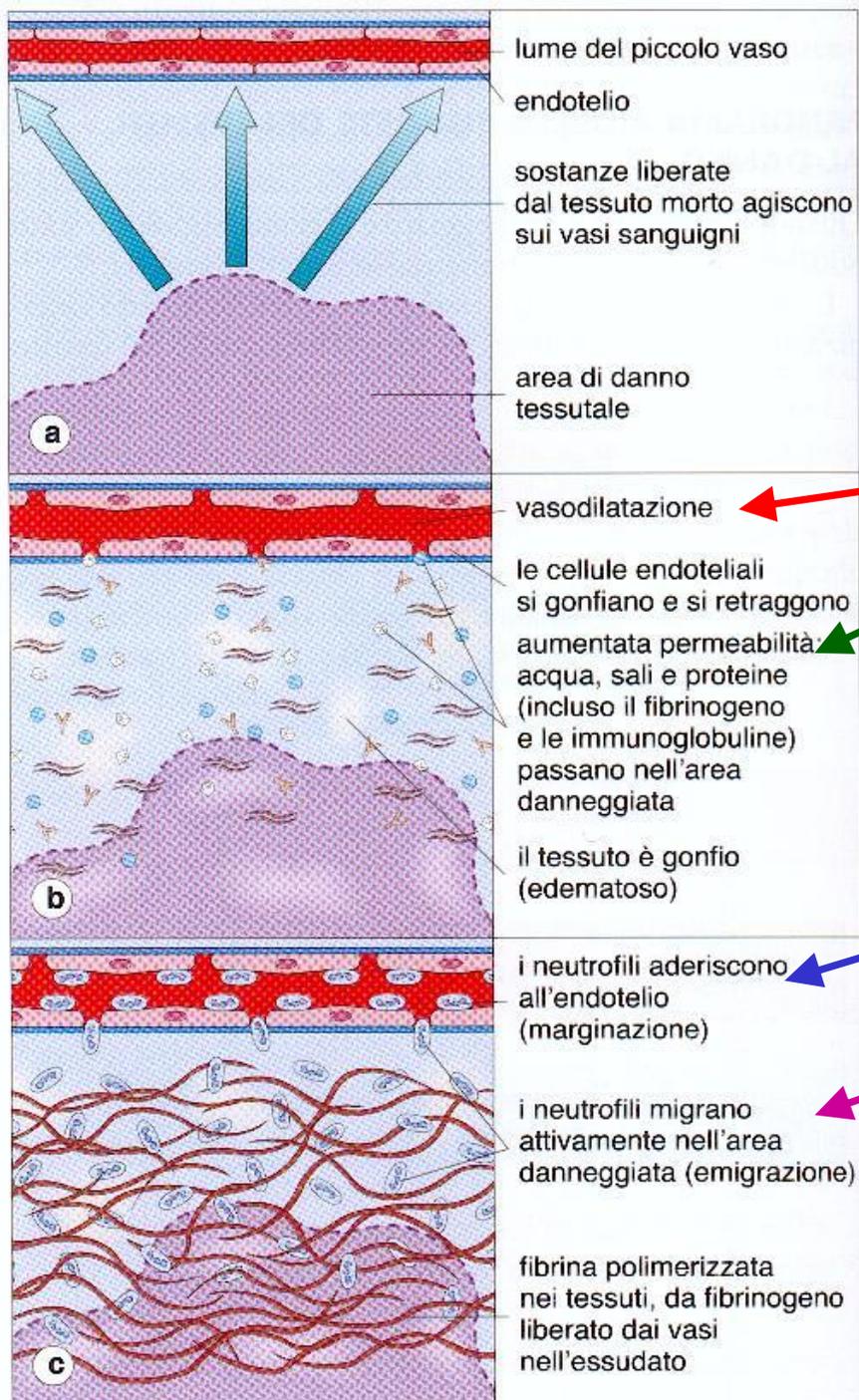


C) FAGOCITOSI FRUSTRATA

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

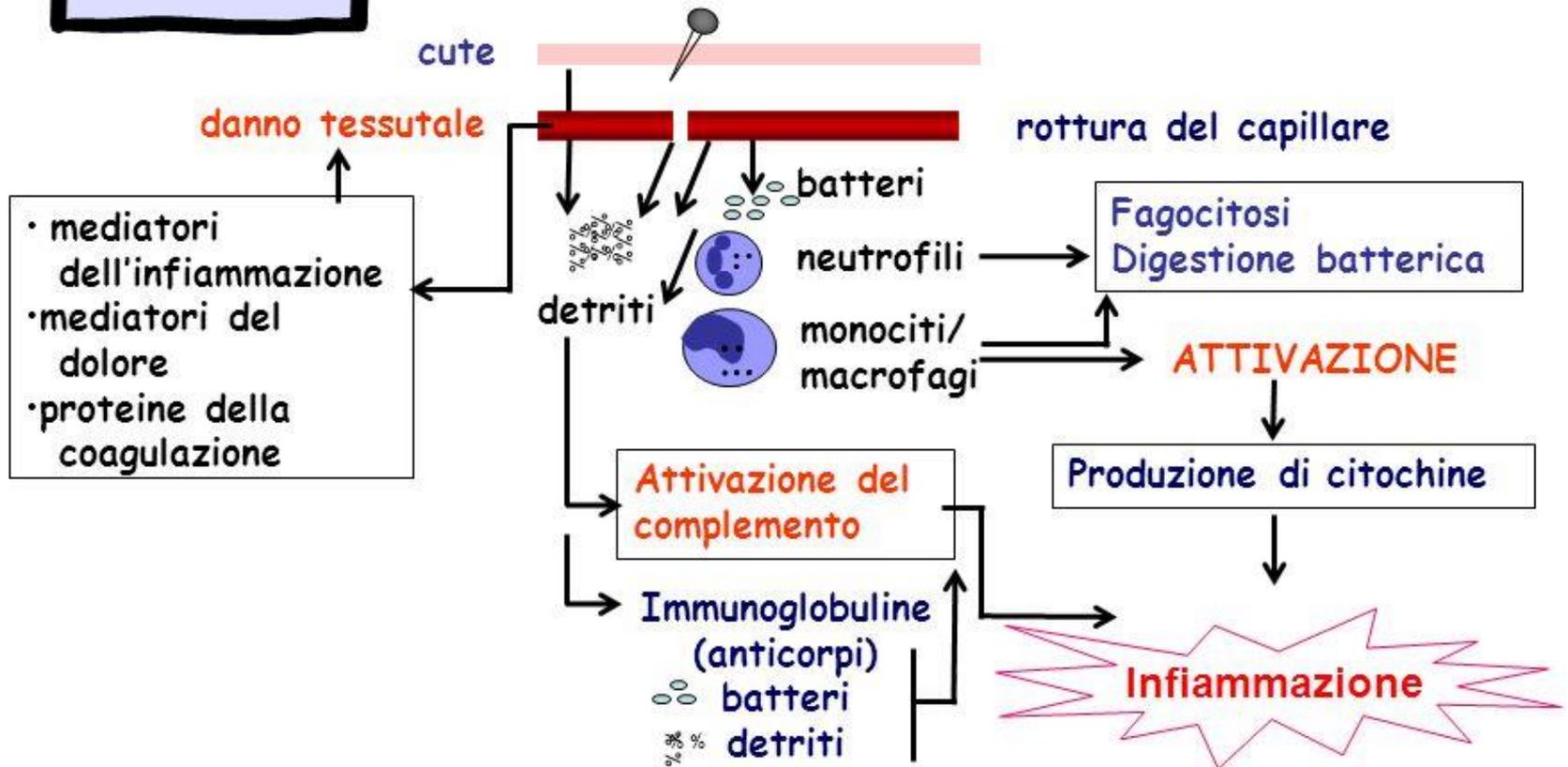
- Il danno tessutale porta alla liberazione di mediatori chimici che agiscono sui vasi vicini
- I mediatori provocano **vasodilatazione** e **aumento di permeabilità vascolare** con fuoriuscita di acqua, sali e proteine, tra cui il fibrinogeno che viene convertito in fibrina
- I mediatori provocano l'adesione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

# INFIAMMAZIONE ACUTA



Segni clinici

- eritema
- calore
- edema
- dolore



# 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

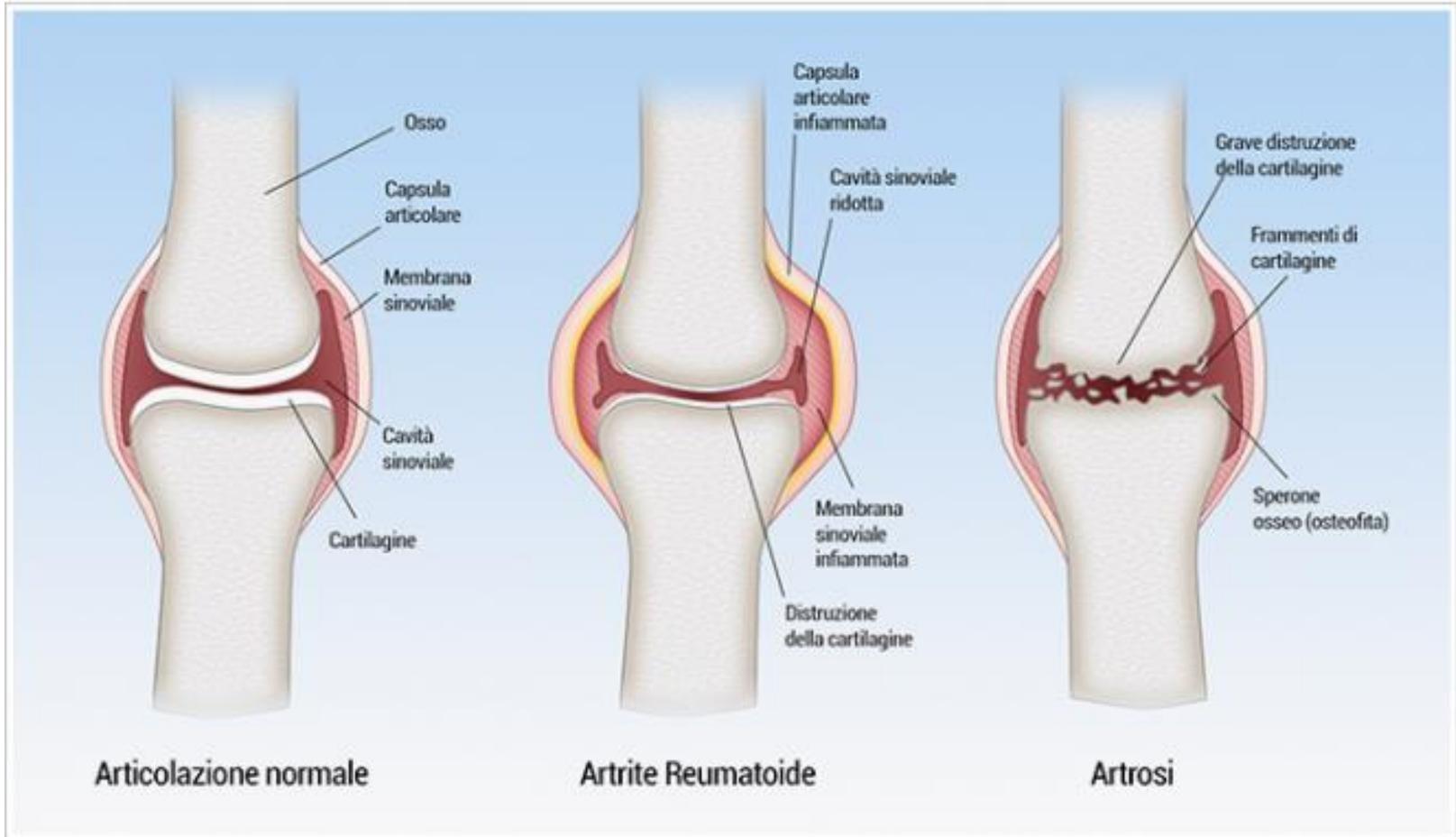
# I microrganismi hanno evoluto meccanismi per sfuggire alla fagocitosi



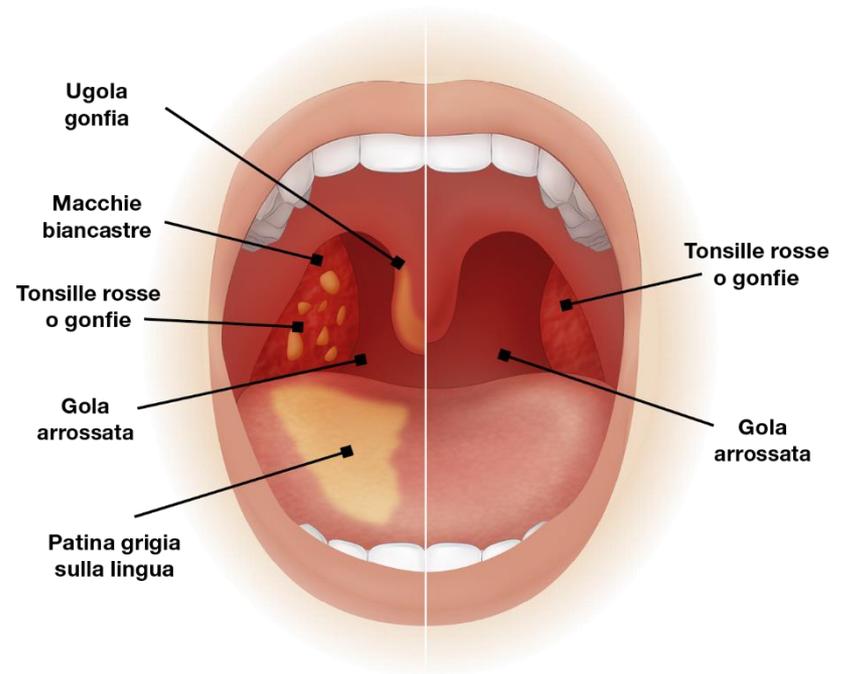
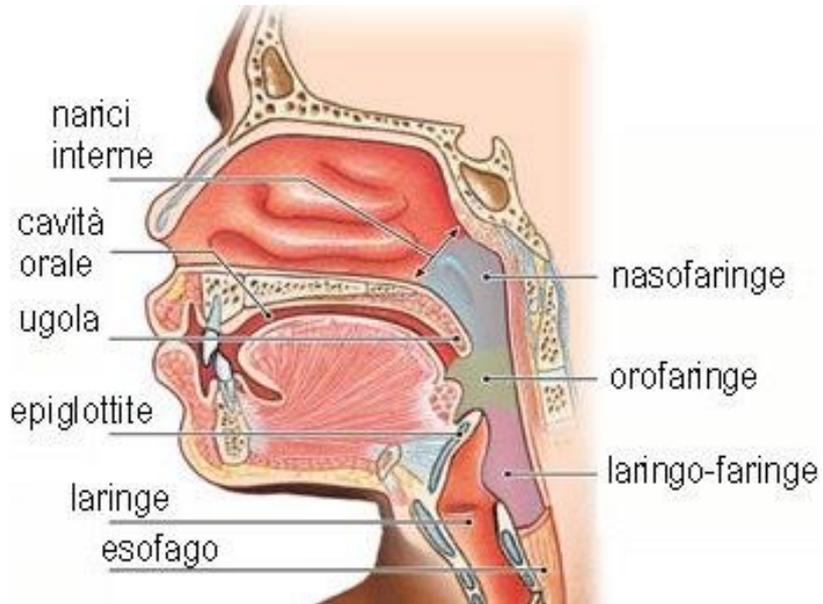
Tab. 18.9 - Principali meccanismi di resistenza ai fagociti professionali attuati da varie specie microbiche.

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 <sub>2</sub>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Legionella pneumophila</i>
Ottimale replicazione a pH acido	<i>Coxiella burnetii</i> .

# Artrite

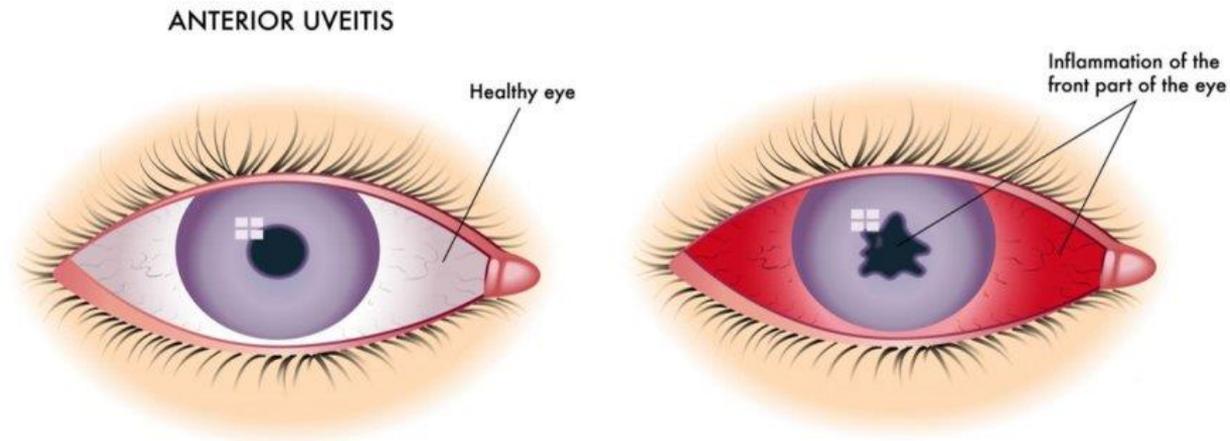


# Faringite



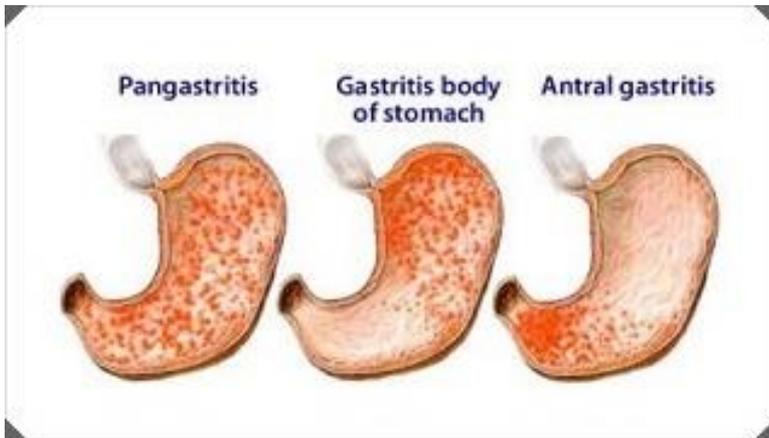
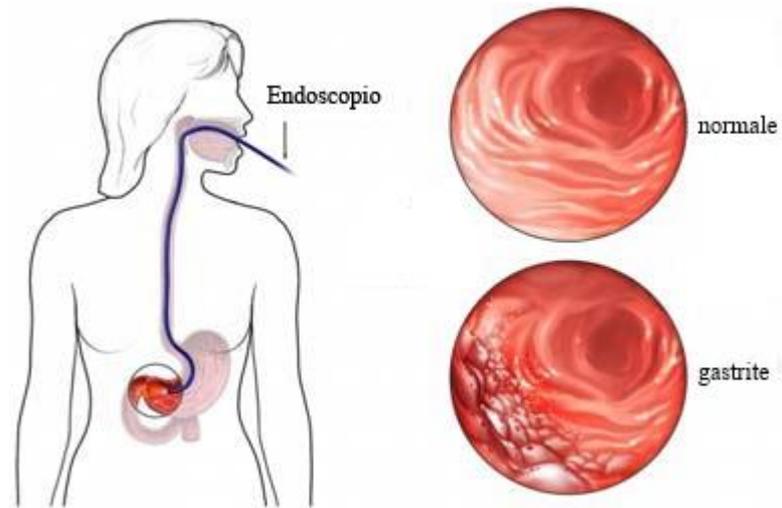
# Uveite

Inflammation of part or of the whole middle tunic (vascular) of the eye



Anterior uveitis is frequent and generally based on an autoimmune basis associated with specific MHC-II molecules

# Gastrite psicosomatica



Smettere di controllare cosa fanno gli altri, non rimuginare sul passato, provare a rilassarsi, a trovare ciò che dà piacere e ad accogliere la vita per come è: questo è ciò che chiede la gastrite.