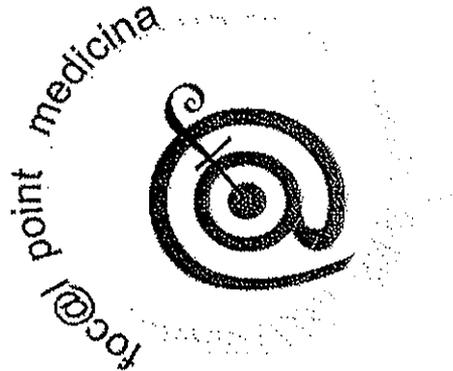


# Patologia Generale

(Prof. Bei)



## Risposta al danno

Il danno è determinato dall'interazione tra l'agente etiologico e l'ospite; questa condizione genera nell'organismo una **risposta** la cui modalità d'attuazione dipenderà da alcuni fattori:

- tipo di agente che ha determinato il danno
- durata dello stimolo
- tessuto colpito

La risposta al danno può essere:

- **Localizzata** -> confinata ad un organo o un tessuto
  - **Infiammazione**
  - Adattamento cellulare
  - Morte cellulare
- **Generalizzata** -> interessare tutto l'organismo
  - Risposta immunitaria
  - Reazione metabolica
  - **Febbre**

## L'inflammatione

L'inflammatione o flogosi è una risposta localizzata che nasce come conseguenza dell'azione di un agente nocivo di varia natura (fisica, chimica o biologica).

### Cause di INFIAMMAZIONE

#### Cause ENDOGENE

**Immunologiche:** stati di ipersensibilità - malattie autoimmuni

**Chimiche:** sostanze del metabolismo intermedio

#### Cause ESOGENE

**Fisiche:** radiazioni U.V. - correnti elettriche - temperatura - traumi

**Chimiche:** acidi e basi - tossine e veleni dei microrganismi - minerali e metalli (asbesto, silicio etc.)

**Biologiche:** batteri - virus - miceti

È un processo dinamico (e localizzato) sempre legato a modificazioni del metabolismo cellulare a cui segue un accumulo di fluidi e leucociti nella sede del danno.

Sebbene si tratti di un meccanismo di difesa, vi sono casi in cui la risposta infiammatoria rappresenta un fenomeno altamente dannoso -> artrite reumatoide, gotta, reazioni allergiche (dallo shock anafilattico all'asma bronchiale).

La presenza di un'inflammatione in un organo o tessuto si indica aggiungendo al nome il suffisso **-ite**.

Cornelio Celso (un erudito latino vissuto ai tempi di Tiberio) nel I° secolo d.C. ne diede una descrizione clinica che ha subito poche modificazioni.

Le caratteristiche principali dell'inflammatione sono rappresentate da:

- **ARROSSAMENTO** (rubor) -> per vasodilatazione
- **TUMEFUZIONE** (tumor) -> per essudazione (extravasazione di liquido dai vasi di un tessuto infiammato)
- **CALORE** (calor) -> iperemia dovuta ad un aumentato flusso ematico
- **DOLORE** (dolor) -> per stimolazione delle terminazioni nervose

Dal punto di vista didattico si distinguono due forme di inflammatione:

1. **Inflammatione ACUTA** o angioflogosi
2. **Inflammatione CRONICA** o istoflogosi

## INFIAMMAZIONE ACUTA O ANGIOFLOGOSI

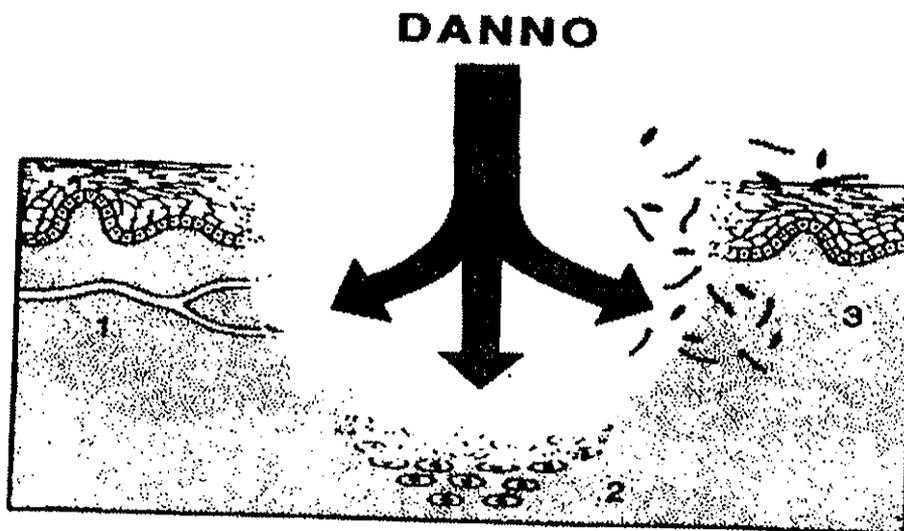
Risposta al danno dei tessuti **vascolarizzati**.

**Scopo:** recapitare materiali difensivi (cellule ematiche e liquidi) nella sede del danno.

Caratterizzata dall'imponenza di fenomeni **vasculo-essudativi**, ossia da un insieme di manifestazioni che fanno seguito a modificazioni emodinamiche del microcircolo, all'aumento della permeabilità dei capillari e alla migrazione dei leucociti (in prevalenza polimorfonucleati) dall'interno dei vasi nell'interstizio.

Danno a superfici, cariche di batteri, crea tre problemi:

- 1) Interruzione dei vasi
- 2) Distruzione cellulare
- 3) Penetrazione di invasori microbici



**Soluzione** ai problemi:

1. Il sanguinamento è tenuto sotto controllo quasi istantaneamente dai meccanismi locali dell'**emostasi**
2. La **perdita** di **tessuto** sarà **compensata** in giorni o settimane
3. L'infezione è invece una fase critica. Non sono sufficienti le **difese locali**. Le forze difensive dell'organismo sono presenti nel sangue. Il recapito di tali forze e la battaglia che ne consegue sono l'essenza dell'**infiammazione**.

**Materiali difensivi:**

-Leucociti

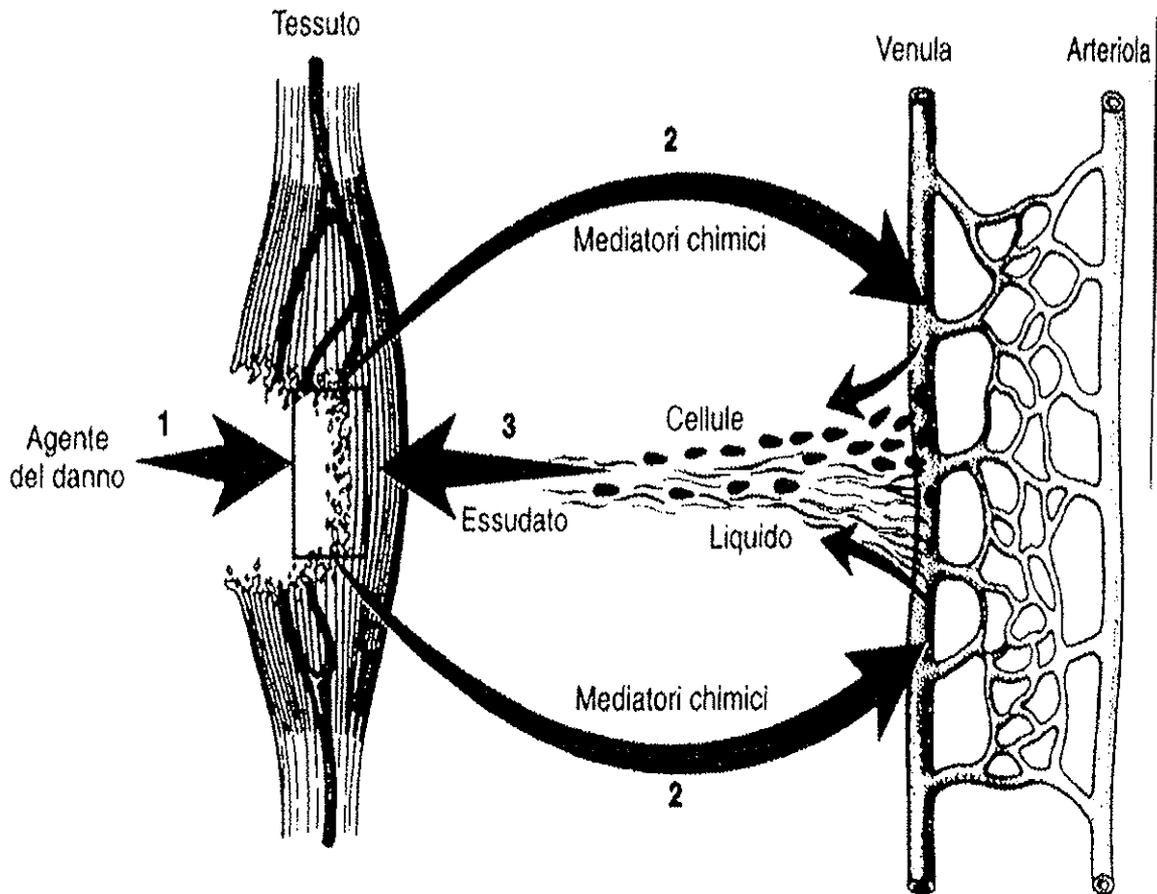
-Plasma: opsonine  
complemento  
anticorpi

Questi materiali occuperanno spazio (**tumor**).

Localmente, i vasi sanguigni si dilateranno in modo da accelerare la distribuzione sanguigna la parte infiammata diverrà rossa (**rubor**) e calda (**calor**).

Il reclutamento di forze comporta che le cellule e i liquidi devono fuoriuscire **senza interrompere il flusso ematico**.

L'infiammazione raduna localmente le provviste di cellule e liquidi di cui necessita dotando tutte le cellule coinvolte di specifici messaggeri chimici: i **mediatori dell'infiammazione**.



La miscela di leucociti e plasma che si accumula nei tessuti si chiama essudato infiammatorio o semplicemente **essudato**.

L'infiammazione dura il tempo richiesto per eliminare il danno

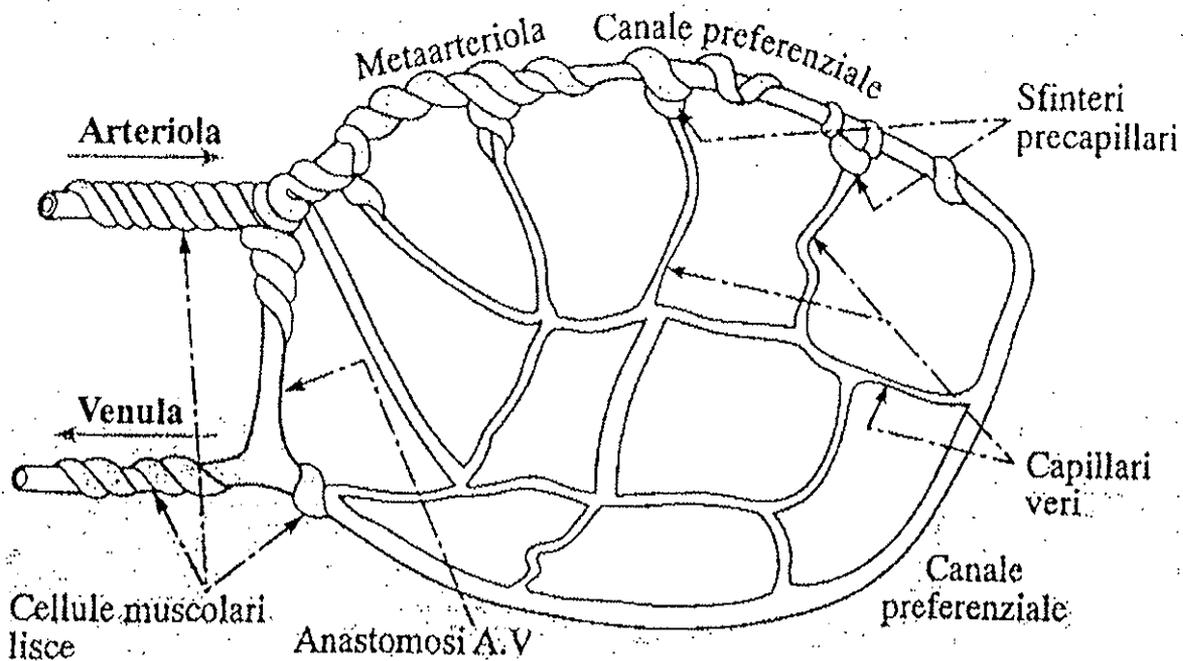
L'infiammazione è anche uno dei **bracci effettori della risposta immunitaria**. L'infiammazione è "presa in prestito" dalla risposta immunitaria come un **alleato non specifico**.

## STRUTTURA del MICROCIRCOLO

- **Arteriole precapillari** o vasi regolatori con parete muscolare continua.
- **Metaarteriole** o vasi di resistenza con parete muscolare discontinua
- **Capillari** o **shunt arterovenosi** (canali preferenziali o capillari di corrente) privi di parete muscolare e attraverso i quali in condizioni normali passa gran parte del flusso ematico in alcuni tessuti quali cute e muscoli.

Tra questi esiste una fitta rete di:

- **capillari veri** o **capillari di rete**, privi di parete muscolare con flusso regolato da sfinteri pre-capillari, strutture formate da fibrocellule muscolari lisce, situate all'origine di tali vasi.



## **Il circolo terminale è privo di una regolazione nervosa diretta**

La regolazione si esplica tramite fattori chimici di origine ematica o tissutale che agiscono sulle **metaarteriole** o sugli **sfinteri pre-capillari**.

Esempio: catecolamine  
Istamina  
Prostaglandine  
Chinine vasoattive  
CO<sub>2</sub>

**Funzione** del microcircolo: permette scambi tra sangue e tessuti

**Meccanismo** attraverso il quale avvengono gli **scambi** a livello capillare:

-**Diffusione** di H<sub>2</sub>O, elettroliti e sostanze macromolecolari attraverso le cosiddette "giunzioni intercellulari"

-**Vescicole** micropinocitotiche, invaginazioni della membrana cellulare (trasporto attivo, energia dipendente).

## Forze fisiche che agiscono attraverso la parete vascolare

### Forze che facilitano la fuoriuscita di liquidi:

A) Pressione idrostatica intravascolare	=23 mm di Hg
B) Pressione oncotica delle proteine e dei mucopolisaccaridi tissutali	=10 mm di Hg
Totale	=33 mm di Hg

### Forze che facilitano il riassorbimento di liquidi:

C) Pressione oncotica delle plasmaproteine	=25 mm di Hg
D) Pressione idrostatica tissutale	=1-4 mm di Hg
Totale	=26-29 mm di Hg

In generale, leggera **prevalenza** delle forze che tendono a far **filtrare i liquidi dai vasi nei tessuti**

Nel lato arteriolare → **P positiva**

Nel lato venulare → **P negativa**

Il 10% del liquido filtrato é rimosso dai tessuti mediante il **drenaggio linfatico**.

**Trasudato**: liquido che si forma per **ultrafiltrazione** attraverso la parete dei vasi.

## PROTAGONISTI DELL'INFIAMMAZIONE

### Infiammazione: i protagonisti cellulari

TIPO CELLULARE	FUNZIONI PRINCIPALI
Neutrofili	Tipici dell'infiammazione <i>acuta</i> ; non si trovano nei tessuti normali; prima linea di difesa contro i batteri; cellule terminali
Eosinofili	Vermicidi; intervengono nelle reazioni immunitarie
Monociti/Macrofagi (M $\phi$ )	I monociti sono i precursori dei macrofagi tissutali, cellule chiave nell'infiammazione <i>cronica</i> ; sintetizzano dozzine di mediatori; battericidi; cellule a vita lunga
Piastrine	Essenziali per la "manutenzione" dell'endotelio normale; svolgono un ruolo chiave nella coagulazione del sangue, nell'emostasi, nella trombosi; fonte di mediatori nei tessuti danneggiati
Endotelio	Media gli scambi di liquidi e di cellule tra il sangue e i tessuti
Fibroblasti	Intervengono durante la guarigione; producono collagene; possono trasformarsi in miofibroblasti
Mastociti/Basofili	Cellule simili ma non identiche; hanno funzioni non chiare; sono cariche d'istamina e possono produrre molti altri mediatori; svolgono un ruolo chiave nell'anafilassi
Linfociti T	Intervengono nelle risposte immunitarie; secernono citochine; sono citotossiche
Linfociti B	Intervengono nelle risposte immunitarie; divengono plasmacellule; producono anticorpi
Cellule NK	Eseguono una citolisi selettiva indipendente dalla risposta immunitaria

Tutti i 10 tipi di cellule sono **quiescenti in condizioni normali** ma si **attivano nel focolaio infiammatorio**; tutte presentano **sottotipi** e tutti e 10 sono capaci di produrre **mediatori infiammatori**

## NEUTROFILI

Leucocita che in condizioni normali si trova solo nel **sangue** e nel **midollo**.

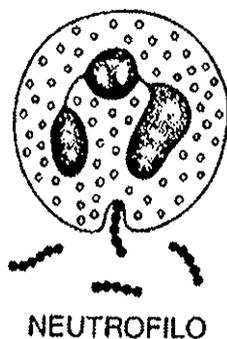
Esso non può proliferare e la sua **vita è breve: 12-20 ore** nel torrente circolatorio (numero normale 4000-11000 mm<sup>3</sup>).

Gran parte dell'armamentario battericida dei neutrofili è immagazzinato in circa 2000 **granuli** di almeno tre tipi:

- granuli **primari** (azzurrofilo): simili ai lisosomi.
- granuli **secondari** (specifici): sono i primi ad essere consumati durante la fagocitosi. Contengono **lattoferrina, lisozima, cobalofillina**.
- altri granuli contenenti la fosfatasi acida, elastasi, collagenasi

I neutrofili sono programmati per **strisciare fuori dai vasi** negli spazi tissutali in risposta a molti **richiami chimici** che si originano dai batteri, dai tessuti danneggiati o da altre cellule infiammatorie.

Per uccidere, il neutrofilo deve essere attivato ed andare incontro ad una "**esplosione respiratoria**" durante la quale **rilascia enzimi** ed altre proteine, prostaglandine e radicali liberi dell'ossigeno ad azione battericida.



1. FAGOCITOSI DEI BATTERI  
(specialmente cocchi piogeni)
2. RILASCIO DI MEDIATORI INFIAMMATORI

## EOSINOFILI

L'eosinofilo sembra essersi evoluto in risposta ad invasori più grandi, specialmente i **vermi**.

Rispetto al neutrofilo, l'eosinofilo possiede più **mitocondri** e più **reticolo endoplasmatico** e di conseguenza una durata di vita più lunga..

Può fagocitare ed uccidere batteri, ma lo fa meno efficientemente dei neutrofili. Se stimolato presenta una **esplosione respiratoria** che dura più a lungo e produce una quantità di **anione superossido** doppia rispetto a quella del neutrofilo.

Nel **sangue** ci sono soltanto **2 o 3 eosinofili per 55 neutrofili**: nei **tessuti**, dove non ci sono affatto neutrofili, gli eosinofili sono **diffusi quasi ovunque** specialmente dove abbondano i mastociti, come nella mucosa del tubo gastroenterico.

Contengono granuli (circa 200) contenenti **proteine cationiche** (sono tossiche perché si possono legare a molecole critiche cariche negativamente presenti sulla superficie di altre cellule):

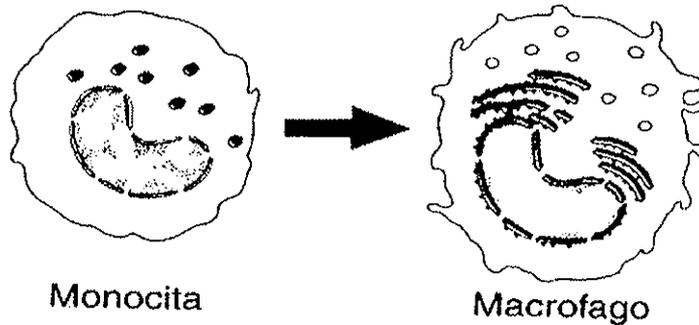
**-Proteina basica maggiore (MBP)**: costituisce più della metà di ogni granulo e si presenta sotto forma di una massa cristalloide.

**-Proteina cationica degli eosinofili**: crea pori nelle membrane cellulari. Almeno tre proteine cationiche possono comportarsi come neurotossine.

L'eosinofilo può essere **reclutato** da diverse **chemiotassine** prodotte dai mastociti.

## MACROFAGO: LA MENTE DIRETTIVA

I **monociti** e i **macrofagi** rappresentano due fasi della stessa cellula: rispettivamente la **fase circolante** e la **fase tissutale**



I **monociti**, **circolano** per circa sei ore, e poi migrano nei tessuti dove si sistemano come macrofagi del tutto inattivi.

Nell'infiammazione compaiono come una **seconda ondata di cellule**, per **terminare** ciò che i neutrofili avevano cominciato.

### Funzioni:

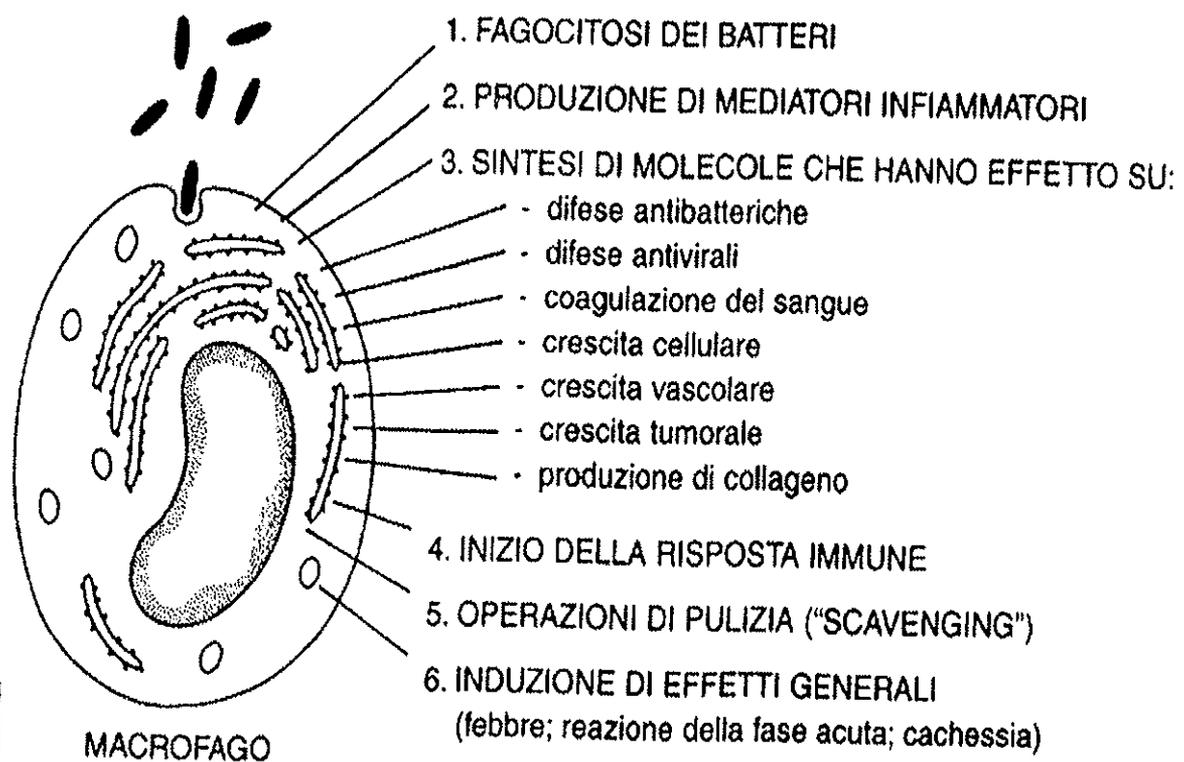
**Attivazione veloce** (stimolazione): esplosione di attività innescata in secondi o minuti (principalmente dalla fagocitosi). Determina l'**esocitosi** di enzimi **lisosomiali** e la **secrezione di radicali liberi** derivati dall'ossigeno.

**Attivazione lenta**: implica modificazioni dei macrofagi che si realizzano nell'arco di giorni. I principali agenti di questa attivazione a lungo termine sono le linfocine.

Possono inoltre **autostimolarsi**: endotossina → produzione del fattore di necrosi tumorale (TNF) che a sua volta attiva i macrofagi.

I macrofagi rispondono a stimoli esterni subendo due **adattamenti**:

- Possono infarcirsi di lipidi e divenire **cellule schiumose**.
- Possono fondersi l'uno con l'altro e divenire **cellule giganti**.

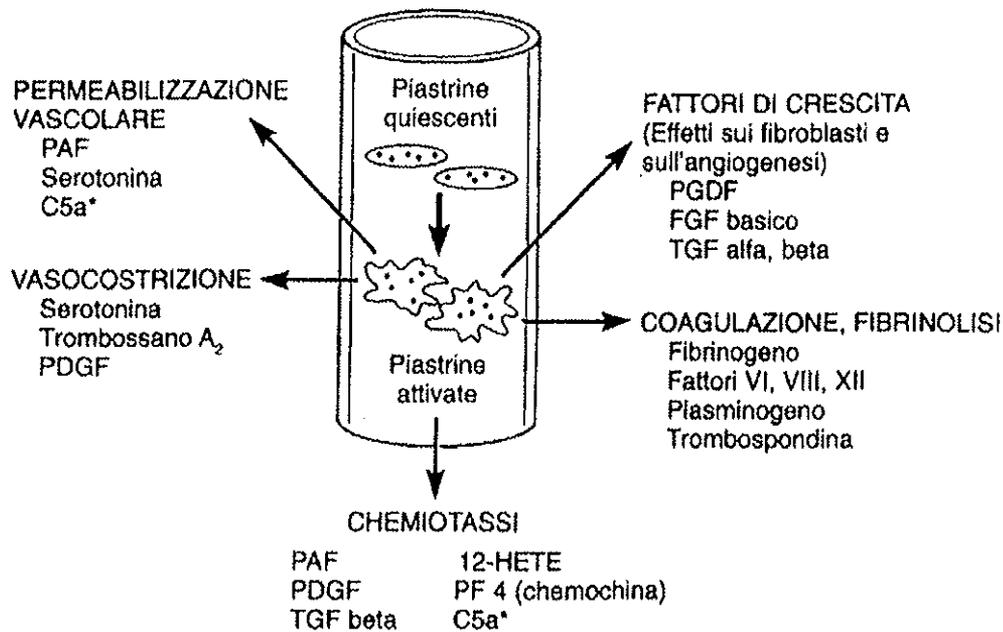


## PIASTRINE

Piccoli dischi rigidi passivamente trascinati dalla corrente sanguigna.

Mantengono l'integrità dell'endotelio, prendono parte al processo di **coagulazione**.

Contengono diverse molecole che svolgono numerose funzioni nell'infiammazione.



Le piastrine sono **incapaci di sgusciare fuori dai vasi**. Quando però si verifica un **danno alla parete endoteliale**, accorrono e rilasciano il loro contenuto

## CELLULE ENDOTELIALI

Cellule **fondamentali** nel processo infiammatorio, poiché rappresentano la **barriera** che deve essere attraversata dai due componenti dell'essudato infiammatorio: il plasma e i leucociti.

L'endotelio è il più grande **organo endocrino**: le cellule endoteliali secerenono una grande varietà di molecole.

L'endotelio può essere **attivato**: se vengono stimulate da citochine o altri agenti, le cellule endoteliali rispondono istantaneamente con la produzione di prostaglandine o in poche ore con l'espressione di molecole di adesione.

## FIBROBLASTI

Sono cellule abbastanza dinamiche: possono rispondere a stimoli chemiotattici e spostarsi e possono trasformarsi in cellule contrattili.

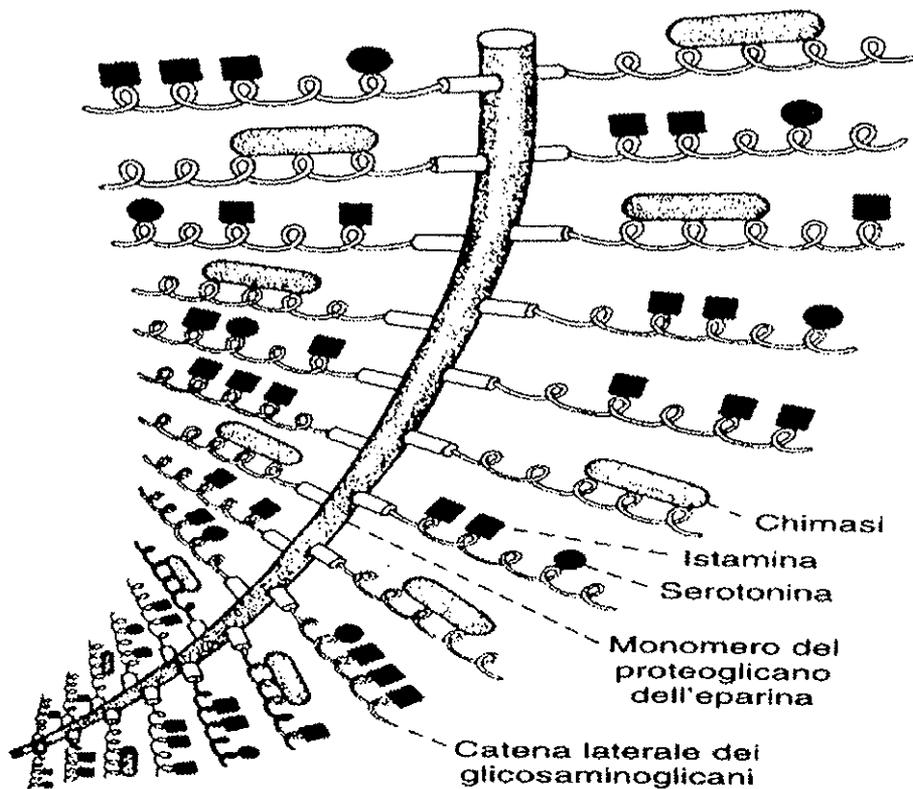
## MASTOCITI e BASOFILI

I mastociti vivono nei tessuti e i basofili nel sangue.

Hanno una struttura e una funzione molto simile.

Sia i mastociti che i basofili sono infarciti di **grossi granuli** programmati per rilasciare l'**istamina** e altri mediatori infiammatori.

I granuli contengono inoltre l'anticoagulante **eparina**



Sono stati identificati due tipi fondamentali di mastociti:  
 -Mastociti del tessuto **connettivo**  
 -Mastociti delle **mucose**

L'importante azione dei mastociti e dei basofili è quella di **degranulare** e **rilasciare** il contenuto dei granuli (istamina, serotonina nei roditori, platelet activating factor, diverse citochine)

I mastociti possono essere **indotti a fagocitare**, ma forse più importante è la capacità dei mastociti di **assorbire** dalla corrente sanguigna e concentrare certe **molecole** come i metalli, tossine ed enzimi.

## LINFOCITI T e B

Sono gli agenti del sistema immunitario.

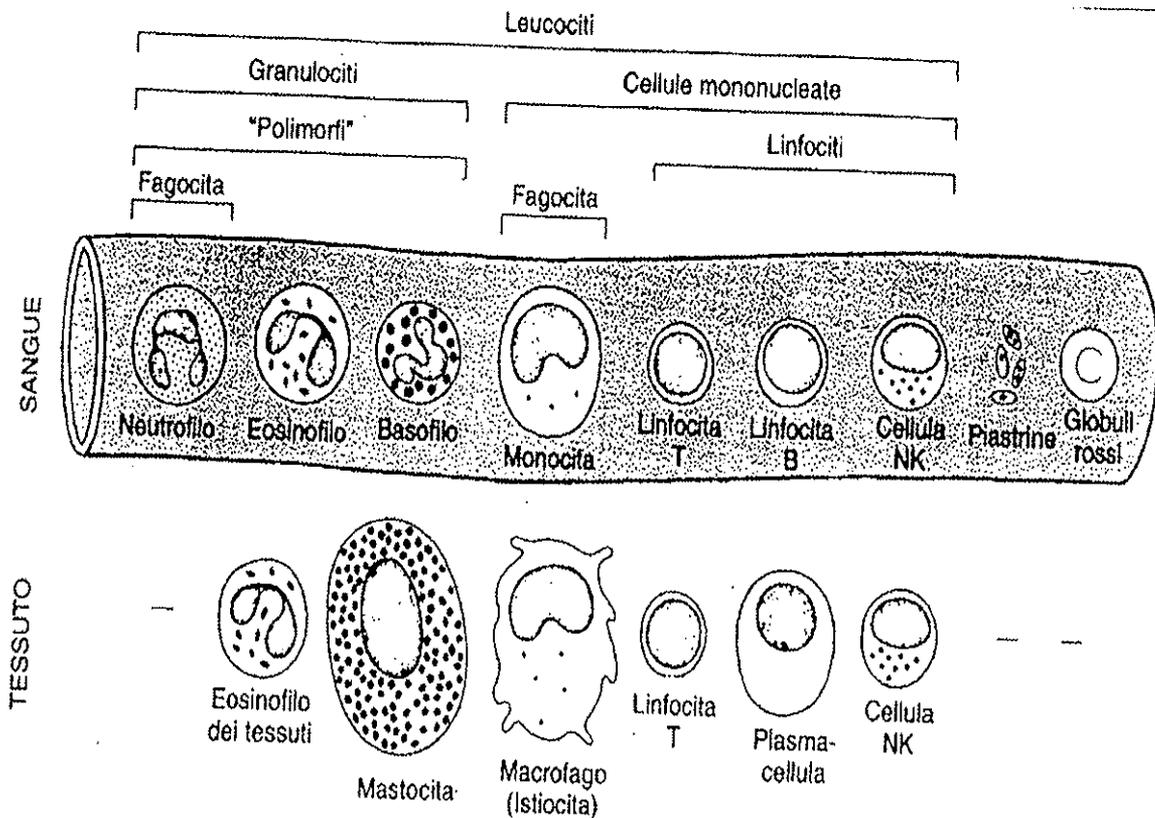
Nel sangue dell'uomo, i linfociti costituiscono il 33% dei leucociti; il **70-75%** sono cellule **T**, il **10-15%** cellule **B** e il **10%** cellule **NK**.

## CELLULE NATURAL KILLER

Sono anche conosciute come grandi linfociti granulosi

Sono state identificate in base alla loro capacità di **distruggere** le **cellule tumorali** senza una precedente sensibilizzazione.

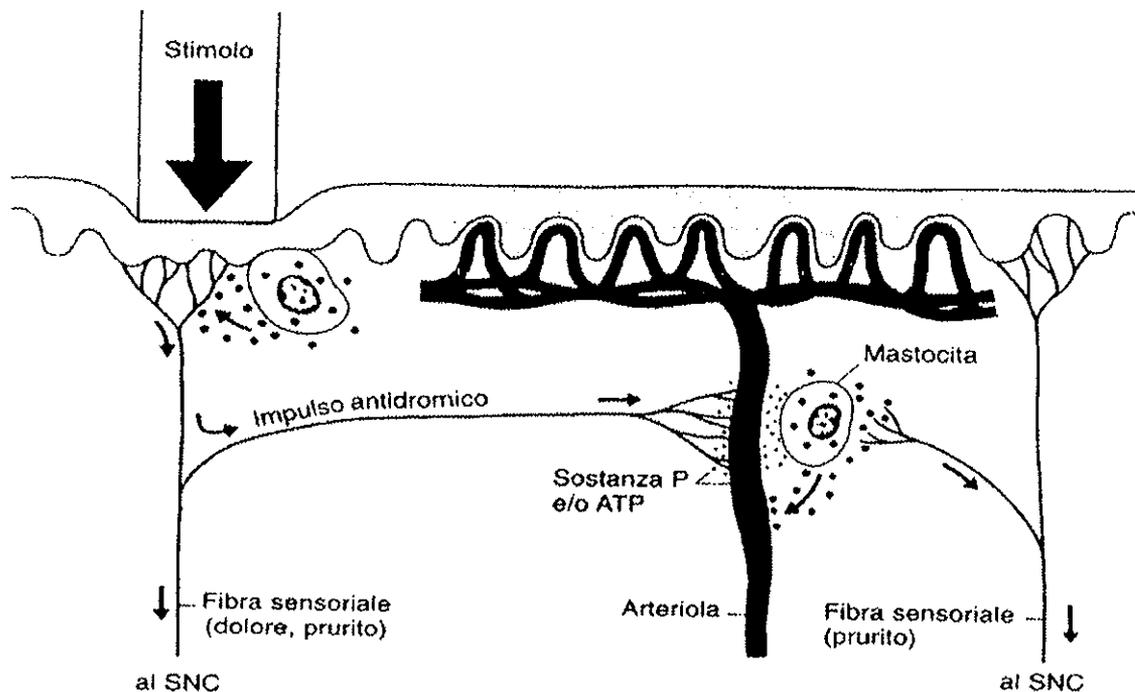
## I PROTAGONISTI DELL'INFIAMMAZIONE



## LA REAZIONE TRIPLICE DELLA CUTE

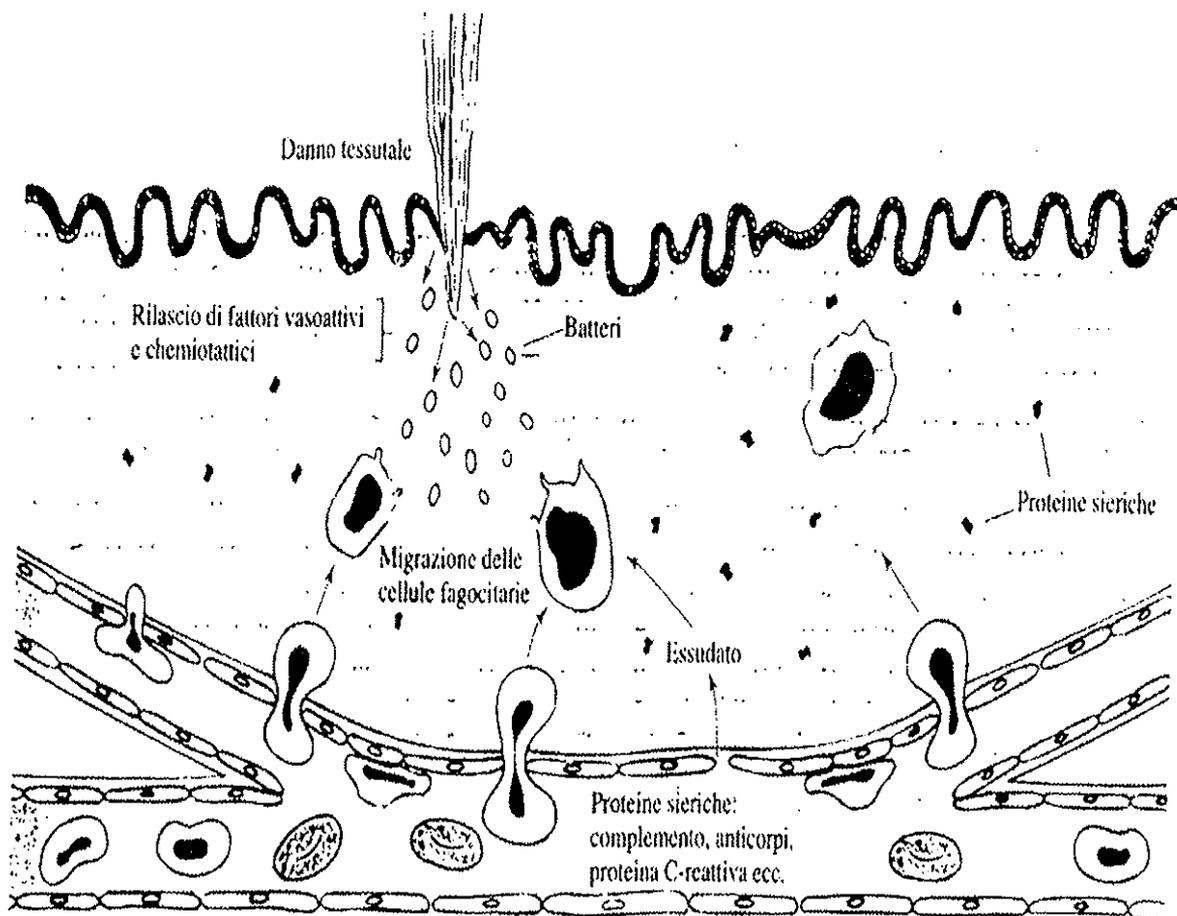
Si prende un righello e si strofina uno dei suoi angoli sulla cute dell'avambraccio. Segue una reazione a tre stadi:

- entro pochi secondi compare una **linea rossa** ben netta (**vasodilatazione**)
- dopo 30 secondi sulla cute compare un **alone rosso** che si diffonde intorno alla linea rossa (**vasodilatazione riflessa**). E' dovuta un **meccanismo riflesso di tipo assonico**.
- la linea rossa diviene temporaneamente rilevata (**ponfo lineare**), (richiede 1-3 min. ed è dovuto alla **permeabilizzazione vascolare**). All'inizio il ponfo lineare è rosso poi diventerà **pallido** con il crescere della tumefazione (**edema**).



## FASI DEL PROCESSO INFIAMMATORIO

- Fase iniziale: **vasocostrizione**
- Fase della vasodilatazione arteriosa o dell'**iperemia attiva**
- Aumento della permeabilità dei vasi del microcircolo: **essudazione**
- Fuoriuscita dai vasi di elementi cellulari: **diapedesi**
- Fase del rallentamento del circolo o dell'**iperemia passiva** o **stasi**



- **Fase iniziale**

Stimolo flogogeno sulla cute: fugace fase di **vasocostrizione** che dura pochi secondi fino a qualche minuto.

La costrizione riguarda le **arteriole precapillari** e dipende dalla liberazione di sostanze di tipo **catecolaminico** (adrenalina e noradrenalina), contenute in **sinaptosomi di cellule nervose** e forse anche in granuli di macrofagi.

In questa fase possono intervenire anche le **endoteline** (ET-1/3), **peptidi vasocostrittori** prodotti dalle cellule endoteliali, la cui produzione è **stimolata** da ormoni vasopressori, fattori piastrinici, da prodotti della coagulazione e **inibita** dalla prostaciclina e dall'ossido nitrico.

- **Fase della vasodilatazione arteriosa o dell'iperemia attiva**

Inizia in corrispondenza delle **arteriole precapillari** con aumento di flusso nel microcircolo, prima nei **canali preferenziali** e nelle **venule**, poi nei **capillari** per l'apertura degli sfinteri che provoca l'apertura di nuove **vie collaterali**.

Aumenta sia la **quantità di sangue** presente nel tessuto (**iperemia**) che la **velocità di circolo**.

Poiché tale fase vasodilatatoria richiede l'**intervento** della **muscolatura liscia** dei vasi è detta **iperemia attiva**.

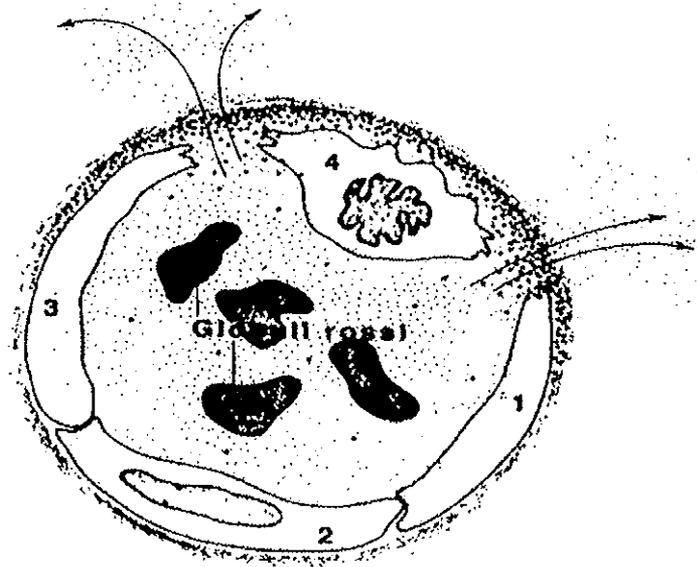
**Mediatori chimici** inducono la sintesi e il rilascio di **ossido nitrico** (NO) da parte degli endotelioцитi. NO attiva la funzione della guanilato-ciclastasi nei miociti. L'incremento di **GMP-ciclico** determina la **decontrazione** della **fibrocellula** muscolare e la dilatazione del vaso.

La vasodilatazione si associa ad un **aumento della permeabilità**.

#### Permeabilità vascolare

La perdita di liquido si stabilisce nei vasi della microcircolazione che hanno le **pareti vascolari più sottili**.

La **barriera** alla permeabilizzazione è rappresentata dall'**integrità dell'endotelio**; la **membrana basale** fornisce un supporto meccanico.



## TIPI DI PERMEABILIZZAZIONE VASCOLARE

-Permeabilizzazione da danno diretto dei vasi

-Permeabilizzazione indotta da mediatori tipo-istamina

-Permeabilità capillare tardiva

-Permeabilizzazione da danno diretto dei vasi

Danno provocato da cause **fisiche** o **tossiche** **distrugge** le cellule **endoteliali** di qualunque tipo di vaso.

La fuoriuscita di liquido inizia immediatamente e continua fino a che i vasi non sono riparati.

-Permeabilizzazione indotta da mediatori tipo-istamina

E' **immediata** ed è indotta dai mediatori **preformati** nei tessuti in particolare **istamina**.

I mastociti la liberano nel mezzo con un processo di **esocitosi** innescata da molti **stimoli aspecifici** (danno delle membrane cellulari nei traumi, basse temperature) o **specifici** (attivazione del complemento, interazione dell'antigene con IgE).

La permeabilizzazione vascolare è ristretta quasi esclusivamente alle **venule**. I capillari e le arterie sono risparmiati.

La permeabilizzazione **venulare** è dovuta a **piccole aperture** tra le cellule endoteliali delle venule. Ciò è dovuto alla **contrazione delle cellule endoteliali**.

### **-Permeabilità capillare tardiva**

Inizia a stabilirsi **12-18 ore dopo** lo stimolo, ed è separata dalla fase immediata da un **periodo di latenza** nel quale la permeabilità diminuisce fino ad arrivare a valori normali.

La permeabilità tardiva interessa specificamente i **capillari** e cessa entro 72 ore.

In questa fase partecipano diversi gruppi di mediatori:

### **-mediatori plasmatici enzimatici di tipo proteasico**

Sistema della coagulazione

Sistema delle chinine

Sistema fibrinolitico

Sistema del complemento

### **-mediatori cellulari lipidici**

Derivati dall'acido arachidonico

PAF

### **-citochine (IL-1, TNF, IFN $\gamma$ ).**

L'attivazione dei complessi sistemi proteolitici portano all'attivazione di **metalloproteinas**i (superfamiglia di endopeptidasi zinco e calcio dipendenti), normalmente secrete in forma inattiva e **attivate** in seguito alla scissione proteolitica del **dominio aminoterminale**.

Nella risposta infiammatoria le metalloproteasi alterano la **struttura della matrice extracellulare** e favoriscono la **diffusione di liquidi** e la **migrazione di cellule** attraverso di essa.

TABELLA 15-2 Metalloproteasi

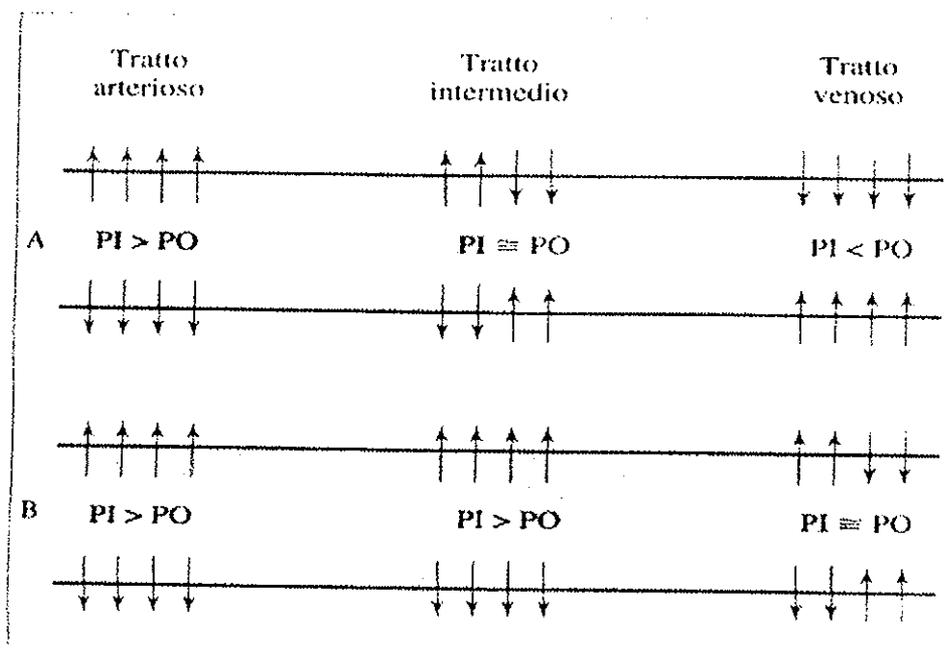
Gruppo	Enzima	Substrati
<b>COLLAGENASI</b>		
Collagenasi interstiziale	MMP-1 (cellule del connettivo)	Collagene I, II, III, VII, VIII, X, MBP, L-selectina
Collagenasi neutrofila	MMP-8 (neutrofili)	Collagene I, II, III, V, VII, VIII, X, fibronectina
Collagenasi 3	MMP-13 (condrociti)	Collagene I, II
	MMP-18	
<b>GELATINASI</b>		
Gelatinasi A	MMP-2 (fibroblasti, condrociti, endotelio, monociti, osteoblasti)	Collagene I, IV, V, VII, X, XI, XIV, gelatina, elastina, fibronectina
Gelatinasi B	MMP-9 (monociti, granulociti)	Collagene IV, V, VII, X, XIV, gelatina, elastina, precursore del TNF
<b>STROMELISINE</b>		
Stromelisina 1	MMP-3	Collagene III, IV, V, IX, X, gelatina, fibronectina, laminina, elastina, caseina, antitrombina III, precursore del TNF
Stromelisina 2	MMP-10	Collagene III, IV, V, gelatina, caseina, MMP-1, MMP-8
Stromelisina 3	MMP-11	Caseina, laminina, fibronectina, gelatina, collagene IV, transferrina carbossimetilata
	MMP-19	
	MMP-20	
<b>ELASTASI</b>	MMP12	Collagene IV, X, gelatina, laminina, fibronectina, caseina, precursore del TNF
<b>MATRILISINA</b>	MMP7	Collagene IV, gelatina, k-elastina, fibronectina, laminina, proteoglicani, precursore del TNF
<b>MMP di membrana</b>	MMP-14	Gelatina, caseina, k-elastina, fibronectina, vitronectina, laminina, proteoglicani
	MMP-15	
	MMP-16	MMP-2, gelatina, fibronectina, laminina
	MMP-17	MMP-2



- **Essudazione**

Fuoriuscita dai vasi della **fase liquida** che si **raccoglie negli spazi extracellulari** e nella sostanza fondamentale del connettivo, stabilendo l'**edema infiammatorio**.

Mentre in condizioni normali il **flusso del liquido** è diretto dai vasi all'esterno nel tratto arterioso e dall'esterno ai vasi in quello venoso, nell'**infiammazione** è rivolto **verso l'esterno** in tutto il letto capillare → **manca il riassorbimento nel lato venoso**.



**A: Condizioni normali**

**B: Infiammazione**

Il liquido che si accumula nell'interstizio può uscirne solo dai **vasi linfatici**, mantenuti distesi da fibre connettivali → l'aumento di volume dovuto all'edema distende le **fibre connettivali** che esercitano trazione sui linfatici.

## MECCANISMI DEL ROSSORE, CALORE E DOLORE E DELL' EDEMA INFIAMMATORIO

I vasi contengono più sangue del normale (IPEREMIA):

- **afflusso** del sangue è **aumentato**
- **deflusso** del sangue è **ostacolato**
- **la rete capillare** è completamente **riempita**

La **dilatazione** delle arteriole è dovuta all'effetto cumulativo dei **mediatori chimici**.

Il **calore** e il **rossore** della cute infiammata è dovuto all'aumento della **perfusione** di sangue

Il **dolore** insorge quando le **terminazioni delle fibre nervose** sono stimolate dai mediatori (specialmente dalla bradichinina).

Le **prostaglandine** sensibilizzano le terminazioni nervose verso gli effetti della bradichinina e degli altri algogeni (effetto dell'aspirina).

Durante il primo o il secondo giorno dell'infiammazione acuta la tumefazione è dovuta ad un **eccesso di liquido**.

- **Perdita di liquidi** dalla microcircolazione
- **Aumento della pressione di filtrazione**
- **Riassorbimento di liquidi**, verso l'interno del vaso, **ridotto** poiché le proteine plasmatiche vanno negli spazi extracellulari.

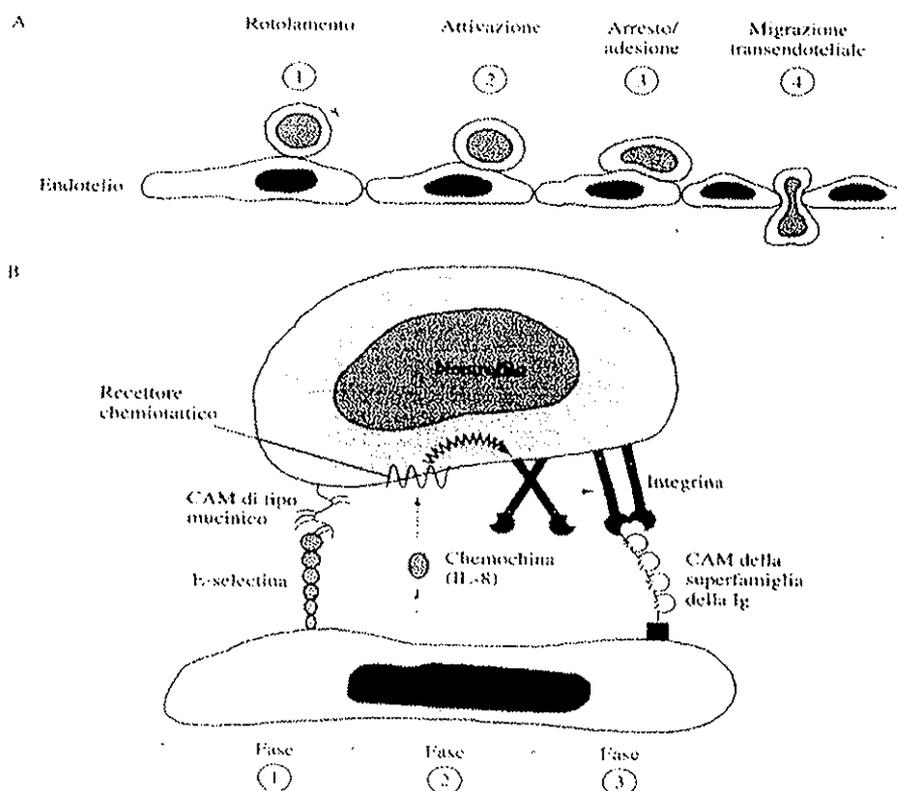
- **La Diapedesi**

Lo scopo dell'infiammazione è quello di **convogliare liquidi e cellule** verso la sede del danno.

Il **liquido** è riversato per **primo** nel giro di secondi; mentre per le **cellule** è richiesto un **po' più di tempo**.

Prima che un leucocita circolante possa andare negli spazi tissutali, devono aver luogo diversi eventi che **tendono ad incontrarsi fra loro**.

- deve essere attratto nell'area del danno da un richiamo appropriato (**Rotolamento-Chemiotassi**) e deve passare ad un livello metabolico più elevato;
- deve attaccarsi stabilmente alla superficie endoteliale (**Arresto**);
- deve farsi strada attraverso l'endotelio (**diapedesi**);



### a) ROTOLAMENTO-ATTIVAZIONE

La marginazione è un fenomeno in parte fisiologico. Esiste un **pool di leucociti marginati attaccati instabilmente** agli endoteli lungo i quali rotolano senza mai accingersi alla diapedesi (adesione instabile).

L'**intrappolamento** dei leucociti da parte di molecole adesive durante l'infiammazione è una variante di un fenomeno normale.

Le **citochine pro-infiammatorie** (IL-1, TNF- $\alpha$  e IL-6) stimolano l'espressione di molecole d'adesione da parte di cellule endoteliali e potenziano l'attività fagocitica e citotossica dei fagociti.

### Molecole di adesione sull'endotelio

MOLECOLA	STRUTTURA	LOCALIZZAZIONE NORMALE	LOCALIZZAZIONE SULL'ENDOTELIO DOPO STIMOLAZIONE	LIGANDO SUL LEUCOCITA	FUNZIONE POSSIBILE (IPOTIZZATA)
GMP-140	Selectina	Granuli alfa delle piastrine Corpo endoteliale Weibel-Palade	Ridistribuita sulla superficie dall'istamina, dalla trombina	Sconosciuto	Adesione rapida dei neutrofilii
ELAM-1	Selectina	Non presente	Indotta da TNF/IL-1; Esclusiva dell'endotelio	Sconosciuto	Adesione precoce (4-6 ore) dei neutrofilii
ICAM-1	Immunoglobulina	Endotelio, fibroblasti, linfociti	Stimolata da TNF, IL-1, IFN-gamma	LFA-1	Adesione dei neutrofilii e dei linfociti
ICAM-2	Immunoglobulina	Endotelio, fibroblasti, linfociti	Non stimolata da citochine	LFA-1	Adesione dei linfociti
INCAM-110/ VCAM-1	Immunoglobulina	Endotelio, cellule dendritiche follicolari, alcuni epitelii	Stimolata da TNF, IL-1	VLA-4	Adesione dei linfociti e dei monociti

Il **rotolamento** dei leucociti sull'endotelio è mediato da recettori di tipo mucinico che interagiscono con molecole dette **selectine** (molecole transmembrana dotate di un dominio **tipo lectinico**).

Le selectine hanno un'**affinità intrinseca bassa** per i loro ligandi, ma costanti d'associazione e dissociazione rapide → **interazioni transitorie** con i ligandi

- insufficienti per una adesione stabile
- ideali per il rotolamento del leucocita

Le selectine si legano al **sialil-Lewis<sup>x</sup>** (sLe<sup>x</sup>), tetrasaccaride contenente acido sialico e fucosio e carboidrati simili.

	<i>Altri nomi</i>	<i>CD</i>	<i>Ligandi</i>	<i>Espressione</i>
<b>Selectine</b>				
L-selectina	LECAM-1, LAM-1, TQ-1, Leu-8, MEL-14	CD62L	CD34, GlyCAM-1, MAdCAM-1, CD57, E- e P-selectina	L, G, M,
E-selectina	ELAM-1, LECAM-2	CD62E	CLA, PSGL-1	E
P-selectina	GMP-140, PADGEM, LECAM-3	CD62P	PSGL-1, CD57	E, P

*L: Linfociti, G: Granulociti, M: Monociti, E: Endotelio, P: Piastrine.*

- Il **rotolamento** è in relazione con la **P selectina (GMP-140)** (CD62P): proteina presente sulle membrane delle piastrine e dell'endotelio e nei **corpi di Weibel-Palade** tipici delle cellule endoteliali.

**Istamina** → induce nelle vicine cellule endoteliali delle venule il trasferimento di una parte della selectina **GMP-140** dai corpi di Weibel-Palade alla superficie endoteliale → i leucociti urtano e si rotolano contro l'**endotelio** venulare

## **CHEMIOTASSI**

Tutte le **cellule libere**, dai batteri alle amebe e agli spermatozoi, hanno il privilegio di muoversi verso **una sostanza chimica capace di attrarle**. Questo **movimento direzionale** si chiama chemiotassi.

Chemiocinesi: movimento accelerato senza alcuna preferenza di direzione.

### **Gli agenti chemiotattici:**

La gran parte delle chemiotassine sono **peptidi** che attraggono sia i neutrofili sia i macrofagi, ma ci sono esempi di attivazione specifica, specialmente per gli eosinofili.

#### **• Chemiotassine batteriche:**

**Endotossina**: lipopolisaccaride (LPS) che fa parte della membrana esterna dei batteri Gram-negativi. Induce i macrofagi ed altre cellule a produrre grandi quantità di citochine (TNF, IL-1).

**fMLP** (formilated-methionine-leucine-phenylalanine): i fagociti hanno **recettori di membrana specifici** per fMLP. I leucociti riconoscono peptidi N-formilati.

#### **b) Chemiotassine derivate dalla coagulazione:**

-Trombina.

-Uno dei peptidi che la trombina distacca dal fibrinogeno.

-Prodotti di degradazione della fibrina.

**c) Chemiotassine derivate dal complemento:**

-C3a, C4a, C5a

**d) Chemiotassine secrete da cellule vive:**

Se opportunamente stimolati, i leucociti secernono polipeptidi chemiotattici (**citochine e chemochine**).

**IL-8 (CXCL8)** è un segnale chemiotattico per i **granulociti neutrofili**.

**CCL2 (MCP-1)** ha un ruolo importante nel reclutamento dei **monociti**.

**CCL11 (eotassina)** è attiva sui granulociti eosinofili.

Diverse cellule stimolate producono chemiotassine di origine lipidica: **leucotriene B<sub>4</sub>** e il **PAF**.

**e) Chemiotassine derivate dai tessuti danneggiati:**

Chemiotassine sono generate dalla **digestione parziale delle molecole dell'interstizio**, come il collagene, l'elastina e la fibronectina.

Le cellule, mentre **stanno morendo**, rilasciano o producono chemiotassine.

## **Meccanismi della chemiotassi:**

Come una cellula può riconoscere un gradiente chimico nel suo ambiente?

a) **Meccanismo temporale:** confronta concentrazioni di una sostanza in due momenti temporali in rapida successione (richiede memoria). Utilizzato dai batteri flagellati.

• **Meccanismo spaziale:** confronta concentrazioni tra due punti della superficie cellulare. **Utilizzato dai leucociti.**

**Aptotassi:** capacità di movimento verso superfici che offrono una maggiore adesione.

**Termotassi:** movimento verso una sorgente di calore.

Una cellula che risponde ad uno stimolo chemiotattico è spinta ad esprimere molte **attività biologiche.**

Dopo che le chemiotassine si sono legati ai recettori, il **calcio** e il **sodio** si precipitano all'interno della cellula, aumenta la concentrazione di **AMP ciclico**, mentre cade il **pH** citosolico.

La cellula si rigonfia, assume una forma grossolanamente triangolare e si **polarizza** verso la direzione dello stimolo. Emette **pseudopodi** o un **lamellipodio**. Viene rilasciato **ac. arachidonico** e viene generato **ione superossido**.

Questa esplosione di iperattività dura poco: **2-5 minuti.**

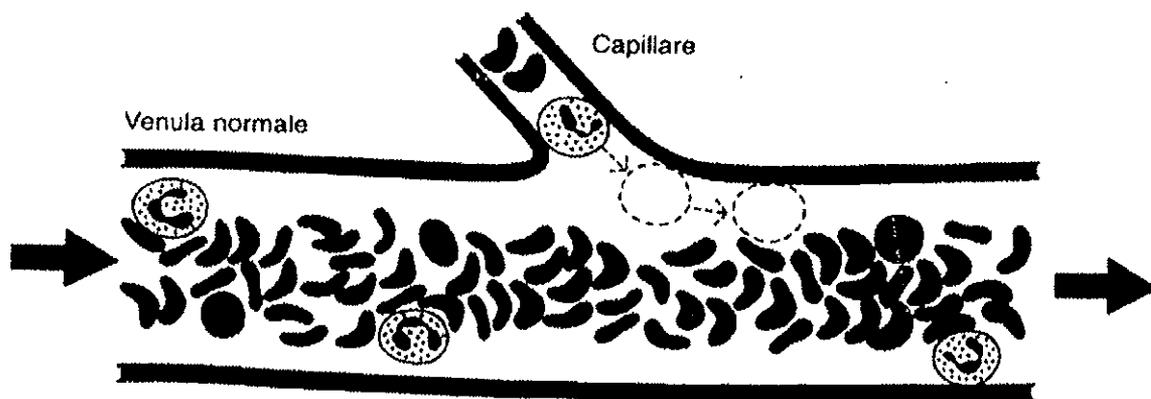
I leucociti diventano più "**appiccicosi**" probabilmente a causa della perdita delle cariche negative sulla superficie cellulare.

b) **ARRESTO**

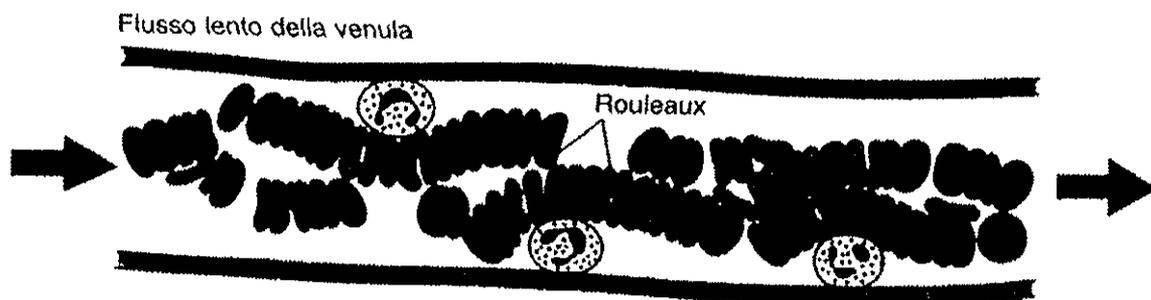
La natura ha predisposto un meccanismo capace di rendere i **leucociti molto adesivi alla parete delle venule** (posizione **marginale nei vasi**), così da venirci intrappolati fino al loro completo **arresto**, per, poi avvertire il richiamo chemiotattico e **strisciare fuori dai vasi**.



I globuli rossi scorrono più velocemente dei leucociti, li sorpassano e spingono verso la parete



Il flusso laminare mantiene i leucociti contro la parete della venula



I rouleaux spostano i leucociti dal flusso assiale

L'arresto e l'adesione stretta del leucocita alla cellula endoteliale sono mediate da recettori di membrana appartenenti alla famiglia delle **integrine** (eterodimeri formati da due subunità, rispettivamente  $\alpha$  e  $\beta$ )

Le integrine sono espresse da tutti i **tessuti** e mediano interazioni **stabili fra le cellule**.

I **leucociti** sono caratterizzati dall'espressione d'integrine **basalmente inattive** e incapaci di mediare interazioni stabili.

I **leucociti attivi** modificano la **configurazione delle integrine** che **aumentano l'affinità** per i propri ligandi (particolarmente le integrine che esprimono la catena integrinica  $\beta_2$  che sono espresse selettivamente dai leucociti: *LFA-1, Mac-1, p150,95*)

Queste integrine si legano a molecole espresse dalle **cellule endoteliali** o da altre cellule (interazione **macrofago-linfocita T**).

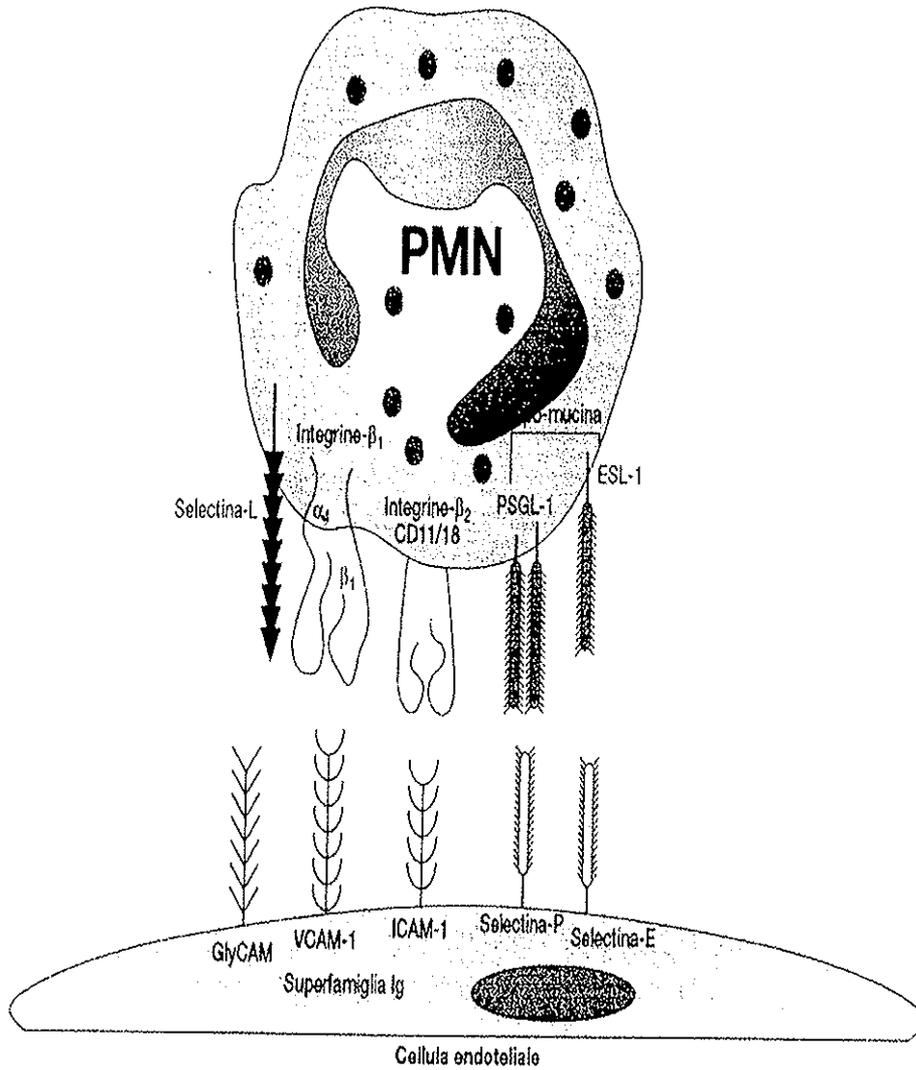
I **principali ligandi** delle integrine  $\beta_2$  appartengono alla famiglia delle ICAM (**Intercellular adhesion molecules**) che comprende **ICAM-1,-2,-3**.

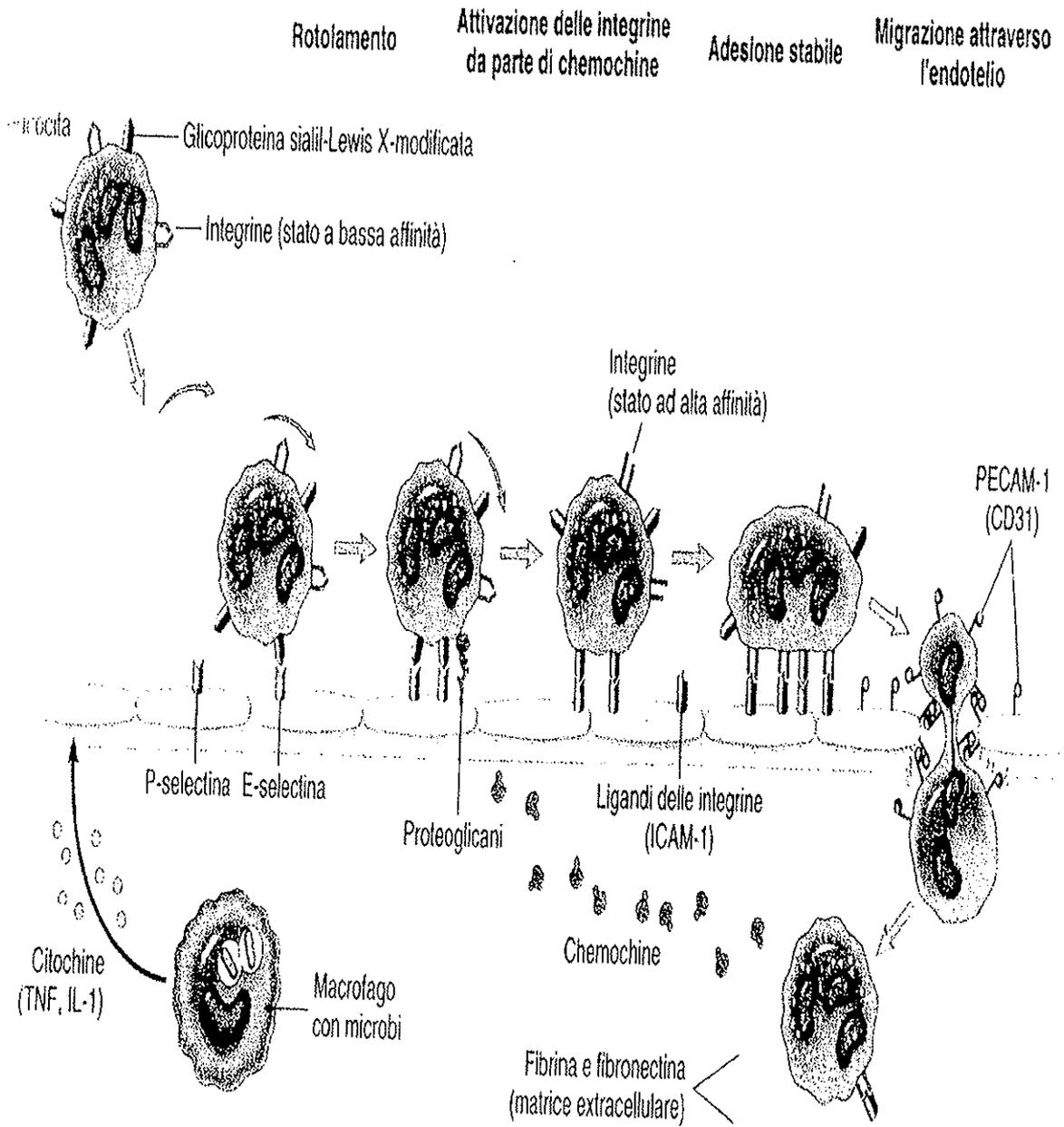
I linfociti esprimono un'altra integrina **VLA-4** ( $\alpha_4\beta_1$ ) che lega **V-CAM** sull'endotelio.

Altri ligandi per le integrine: **laminina, fibronectina, vitronectina, fattore di von Willebrand** etc.

In queste molecole le integrine riconoscono una sequenza tripeptidica **RGD** (arginina-glicina-asparagina)

Le chemiotassine attivano le integrine **CD11/CD18** sui **leucociti** che rotolano → **fuoriuscita dai vasi**.





### c) **DIAPEDESI**

I leucociti marginati **passano attraverso la parete delle venule**.

A contatto con l'endotelio, il leucocita si **appiattisce** ed emette un **pseudopodo** che se incontra una **giunzione**, vi si **incastra**, ne **forza l'apertura** e consente il transito di tutta la cellula.

Questo movimento è in parte guidato dalla molecola di adesione **CD31** espressa sia dai leucociti che dalle cellule endoteliali e capace di **interazioni omofiliche CD31/CD31**.

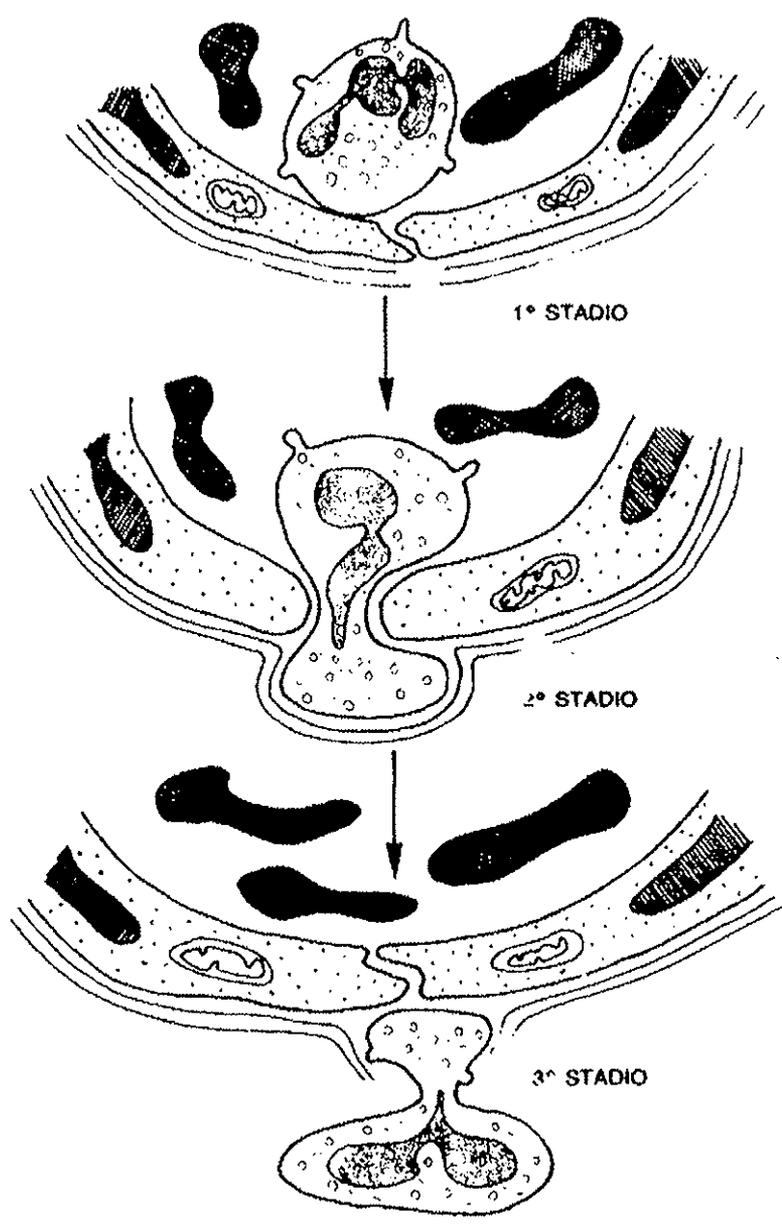
Il CD31 è espresso soprattutto a livello della **porzione laterale** della membrana delle cellule endoteliali con un **gradiente di espressione** che aumenta dal lume del vaso verso il tessuto e che guida il leucocita.

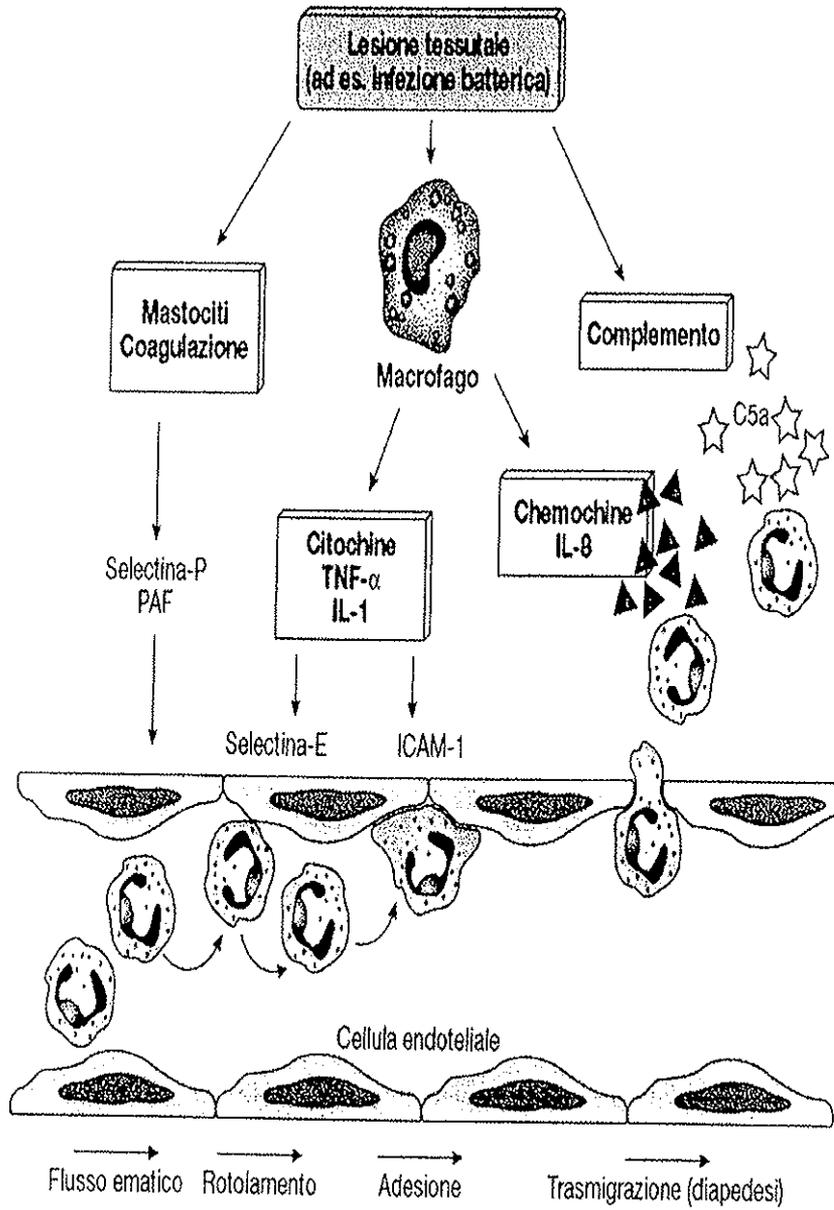
Il movimento sarebbe guidato da **un gradiente spaziale di avidità delle integrine**: massima densità dei recettori attivati a livello della parete anteriore della cellula e massima densità dei recettori inattivi a livello della coda → **movimento a cingolo della membrana**.

La penetrazione attraverso la **giunzione interendoteliale** è seguita dal passaggio attraverso la **membrana basale**. Le chemiotassine attivano i leucociti a produrre **enzimi**, che possono distruggere la **membrana basale** (collagenasi, elastasi)

L'intero processo della diapedesi è **veloce**: 5-10 min. Più lento è il transito dei monociti.

Appena fuori dalla venula, i leucociti strisciano verso il bersaglio **trascinandosi lungo le fibre del collagene** o altre strutture tessutali che fungono da guida.





- **Fase dell'iperemia passiva o stasi**

Via via che il processo va avanti e che si verifica l'essudazione e la diapedesi, la **velocità di flusso nel microcircolo**, tende a **rallentare nel tempo**.

Il **contenuto di sangue** è ancora **superiore al normale**, ma l'iperemia non dipende tanto dalla vasodilatazione attiva, quanto dal **rallentamento del circolo locale** e dal **diminuito ritorno venoso (iperemia passiva)**.

**Cause dell'iperemia passive:**

- **Aumento della pressione nei tessuti**, conseguente all'essudazione e all'imbibizione idrica della sostanza fondamentale → **compressione sulle venule** → ostacolo al passaggio del sangue
- **Diminuzione della parte liquida del sangue** nei vasi con aumento relativo della parte solida. Non è raro assistere alla comparsa in circolo di ammassi di globuli rossi agglutinati, contenenti leucociti e piastrine e nei casi estremi **trombosi**.

La stasi porta con sé **gravi conseguenze per il trofismo dei tessuti** e degli **endoteli**.

Il colorito dei tessuti che prime era rutilante (eritema) diviene **cianotico per la riduzione di emoglobina**.

L'**anaerobiosi** porta ad una **accentuata glicogenolisi** → **accumulo di acido lattico** → **diminuzione del pH** e **aumento della pressione osmotica locale**.

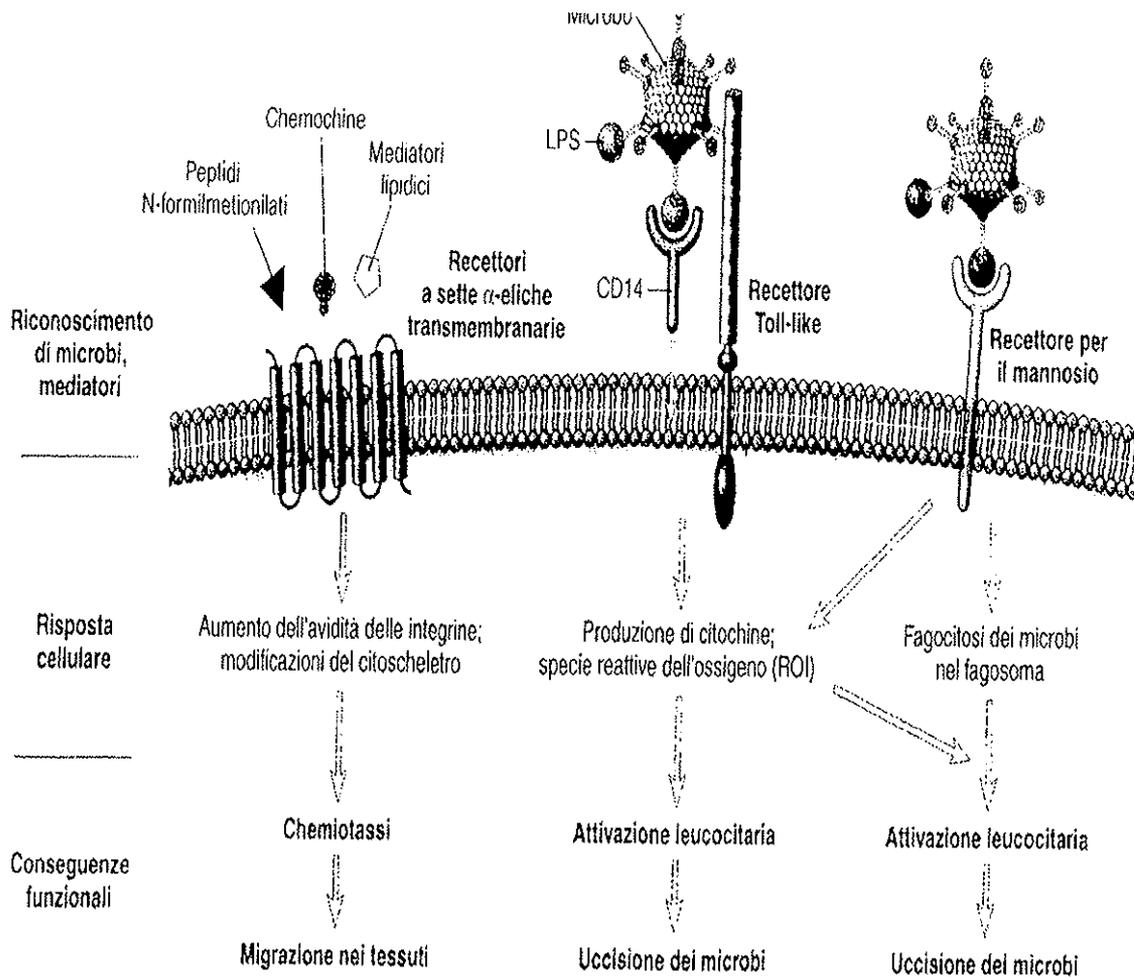
# FAGOCITOSI

- Avvicinamento
- Adesione
- Inglobamento
- Digestione

## • Avvicinamento e attivazione dei fagociti

Interessa prevalentemente i **fagociti mobili** per i quali è possibile la **fagocitosi di migrazione**. Non interessa i fagociti fissi che attendono in situ le particelle da fagocitare.

*Sindrome del leucocita pigro*: ridotta resistenza alle malattie infettive per ridotta polimerizzazione dell'actina



- **Adesione**

Interessa tutti fagociti

Nello spazio extravascolare, il leucocita deve **identificare** il suo bersaglio mediante **differenze** della **superficie cellulare**: carica elettrica, proprietà idrofiliche e la struttura molecolare.

- **Fagocitosi senza opsonizzazione**

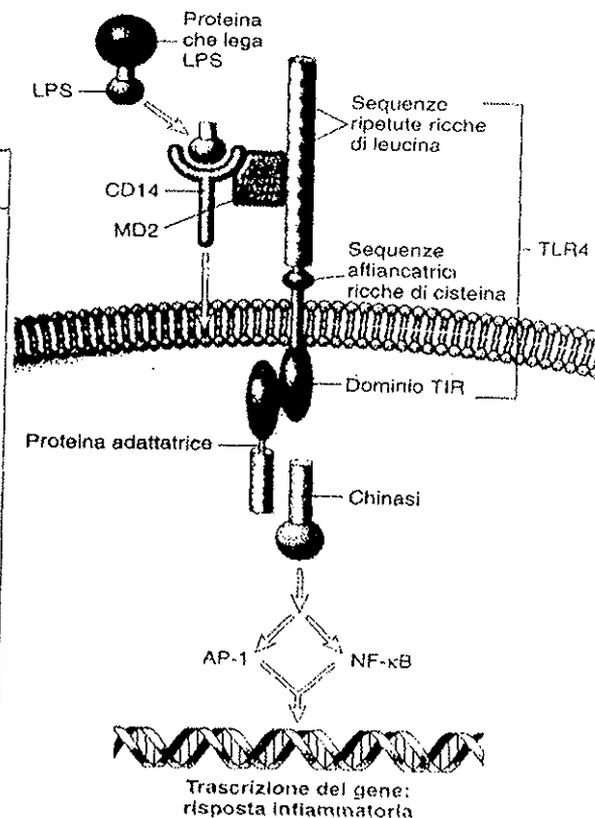
Il fagocita possiede recettori detti **scavenger receptors** capaci di riconoscere determinate molecole

**Recettori di riconoscimento di spettro** che riconoscono:

-spettri molecolari associati ai patogeni (lipopolisaccaride dei batteri Gram-, gli acidi lipoteicoici e peptoglicani dei batteri Gram+, i mannani dei funghi).

Tali recettori comprendono molecole come il **CD14** e i **recettori della famiglia Toll**.

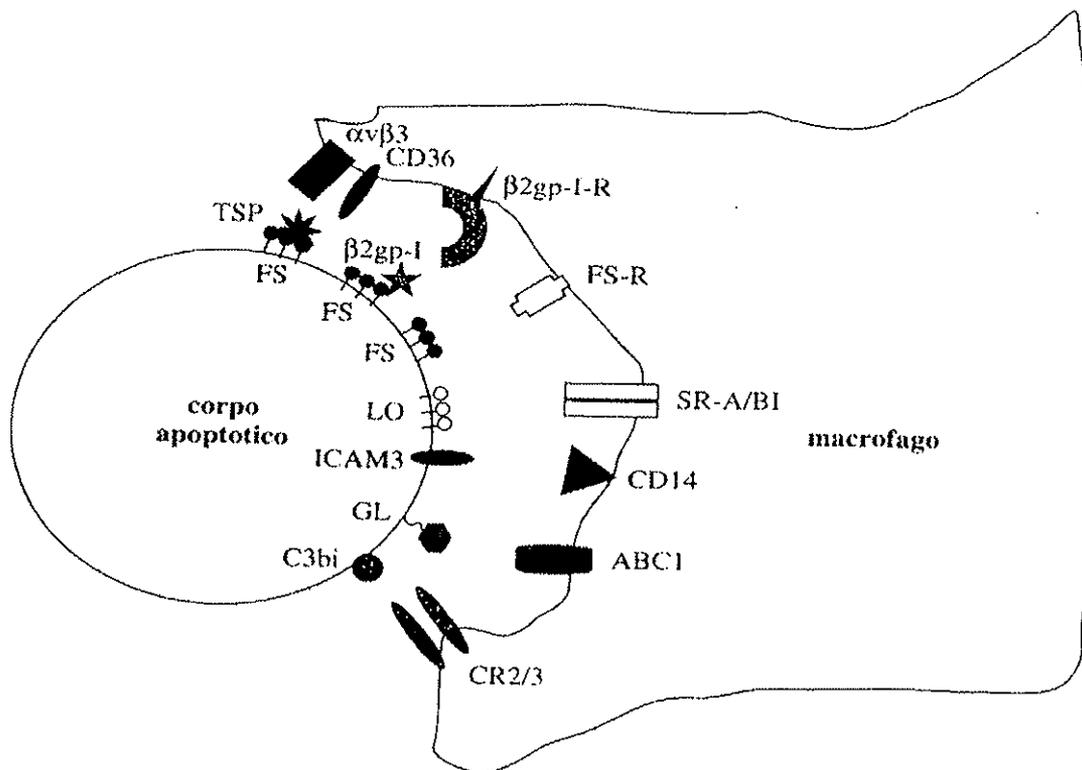
TLR	Ligando	Prodotto microbico
TLR2	Lipoproteine	Batteri
	Peptoglicano	Batteri Gram-positivi
	Zymosan	Miceti
	LPS	Leptospira
	Adattatore GPI	Tripanosomi
	Lipoarabinomannano	Micobatteri
	Fosfatidilinositolo dimannoside	Micobatteri
TLR3	RNA a doppia elica	Virus
TLR4	LPS	Batteri Gram-negativi
	HSF00	Clamidia
TLR5	Flagellina	Numerosi batteri
TLR6	CpG DNA	Batteri, protozoi



- molecole espresse sulle cellule apoptotiche (spettro molecolare associato alle cellule apoptotiche):

Due gruppi di recettore:

- Quelli che riconoscono direttamente le molecole espresse dalle cellule apoptotiche (recettore della fosfatidilserina (FS-R), scavenger receptors (SR-A, SR-B) che riconoscono lipidi ossidati, CD14→ICAM-3 etc)
- Quelli che riconoscono proteine del siero capaci di fissarsi sulla superficie delle cellule apoptotiche (CD36 e  $\alpha\beta3$  → recettore per la trombospondina (TSP), recettore per la  $\beta2$ -glicoproteina)



- **Fagocitosi con opsonizzazione**

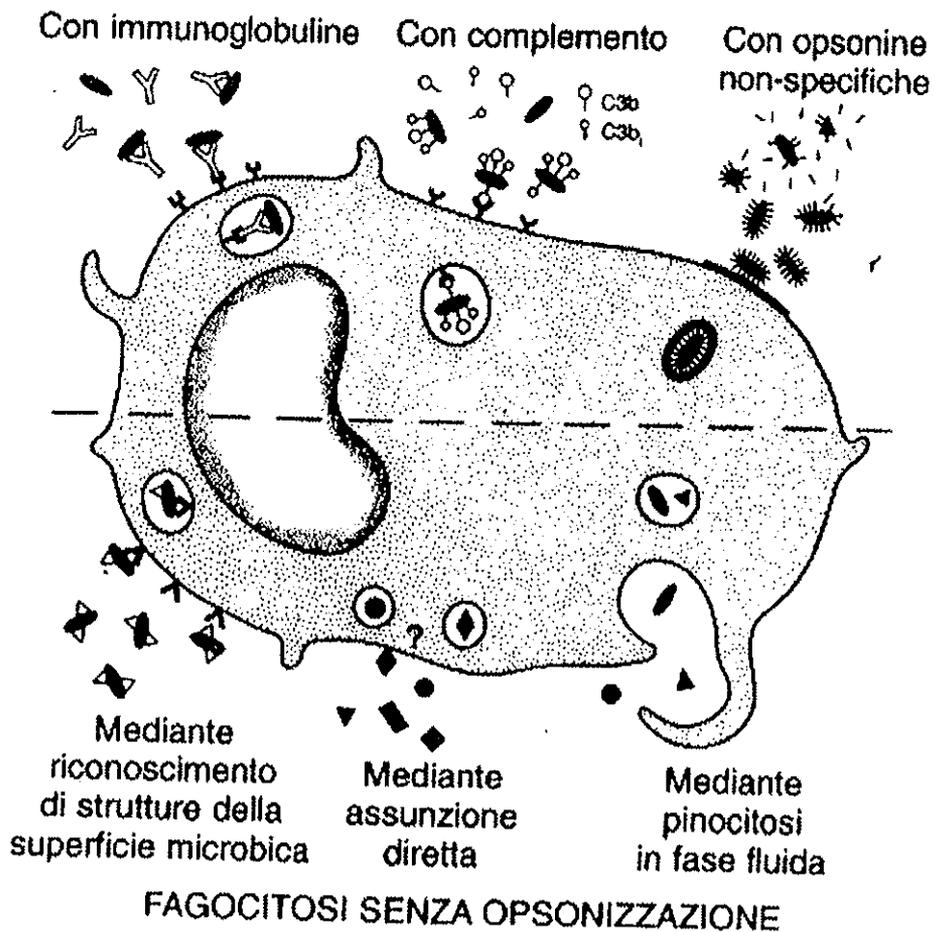
La superficie del bersaglio viene ricoperta con proteine plasmatiche, rendendo più facile il processo di fagocitosi.

- Anticorpi IgG

- Frammento C3b del complemento

- Opsonine non specifiche: fattore di Hageman, la fibronectina, la proteina C, la proteina amiloide sierica.

### FAGOCITOSI CON OPSONIZZAZIONE

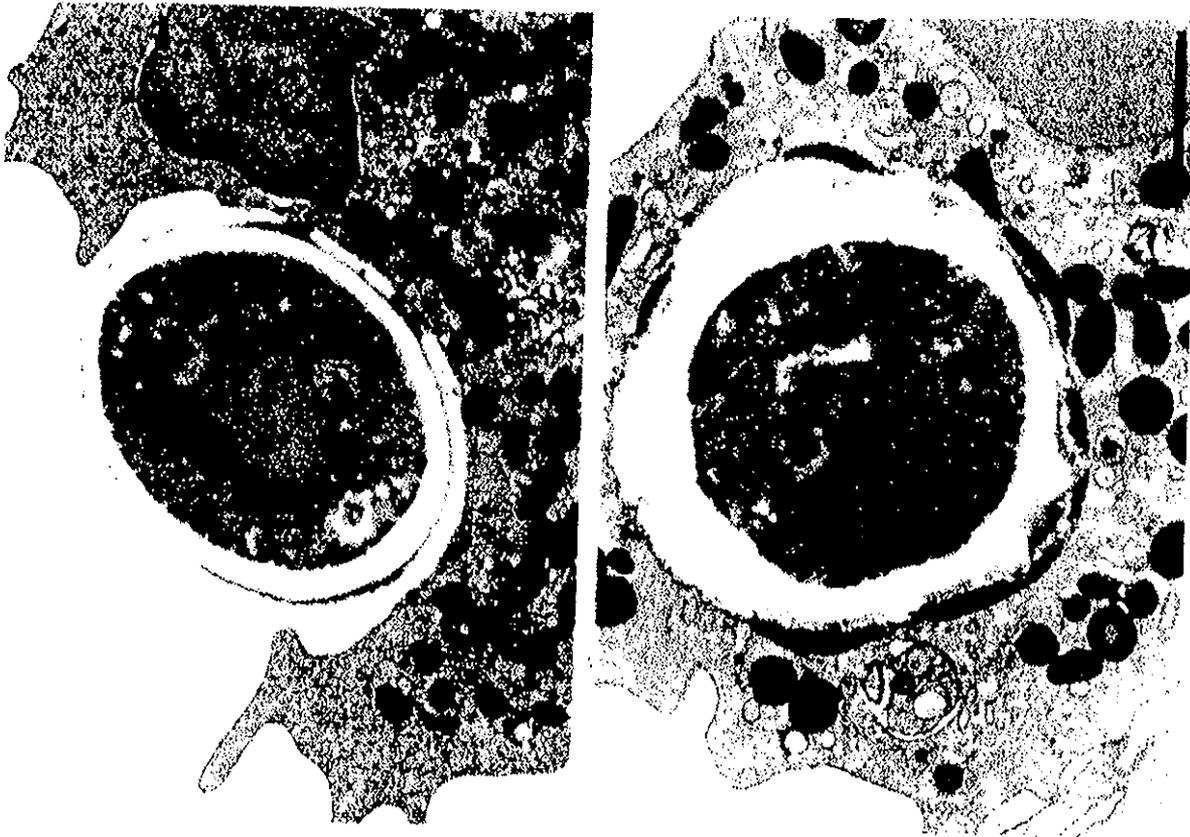


- **Inglobamento**

Fagociti **facoltativi** (fibroblasti, endotelioцити etc.) e **professionali** (neutrofili, eosinofili, monociti, macrofagi).

Dopo essere stato afferrato e riconosciuto da un fagocita, il bersaglio deve essere **ingerito** per essere eliminato.

Microscopio elettronica: due **pseudopodi** emergono dalla superficie del fagocita e **circondano** il bersaglio. Si forma un **cratere** che si chiude e le plasmamembrane accostate si **fondono**, così la particella si trova in un vacuolo intracellulare (**fagosoma**) che si sposta entro la cellula **riducendo progressivamente il pH**.



### La degranolazione dei leucociti

I granuli del fagocita si **fondono** con il **fagosoma**, immettendovi i loro enzimi (**fagolisosoma**).

I granuli scoppiano, fino alla **completa degranolazione** del fagocita. Mentre i macrofagi sembrano possedere un unico tipo di lisosoma, i granulociti possiedono almeno due tipi di granulazioni: **A (primari o azzurrofilii)** e **B (secondari o specifici)**.

I **granuli A** contengono idrolisi acide, proteasi neutre, un terzo del lisozima totale, la mieloperossidasi, e una NADPH ossidasi

I **granuli B** contengono fosfatasi alcalina, due terzi del lisozima totale, lattoferrina, peptici basici con attività antimicrobica.

L'accostamento dei granuli al fagosoma e la fusione sono regolati attraverso il sistema AMP **ciclico-tubulina**.

La fusione coinvolge **più precocemente i granuli B**.

**Rigurgito:** la fusione dei lisosoma con il fagosoma avviene prima che la membrana citoplasmatica si sia richiusa alle spalle di quest'ultimo: un po' degli enzimi espulsi diffondono negli spazi tissutali (**Esocitosi**).

**Fagocitosi frustrata:** i lisosomi si avvicinano alla membrana plasmatica dove si sono depositati i complessi immuni, così velocemente da non concedere tempo alla formazione dei fagosomi.

**Fagocitosi di superficie:** è un meccanismo per "dare sollievo ai fagociti". Avviene la fagocitosi quando il fagocita riesce a spingere la particella da fagocitare contro una superficie resistente (es. fibrina)

## ASPETTI METABOLICI DELLA FAGOCITOSI

I batteri inghiottiti dai neutrofili o macrofagi possono essere distrutti con due meccanismi: **ossigeno-dipendente** (radicali liberi derivati dall'ossigeno), **ossigeno-indipendente**.

### Meccanismi antibatterici ossigeno-dipendenti

La fagocitosi si associa con brusche modificazioni del consumo di  $O_2$  e di glucosio (**Burst respiratorio**).

Come conseguenza si formano vari **metaboliti intermedi reattivi dell'ossigeno (ROI)** e **metaboliti intermedi dell'azoto (RNI)**.

I ROI comprendono **perossido di idrogeno** e i **vari radicali liberi dell'ossigeno** come l'anione superossido, il radicale ossidrilico, l'ossigeno singoletto, l'anione ipoclorito. Una parte non indifferente di questi composti possono essere riversati verso l'esterno.

I RNI comprendono l'**ossido nitrico**, il **biossido d'azoto**, l'**acido nitroso** e la **monocloramina**. La formazione dei RNI dipende dall'azione dell'enzima **ossido-nitrico sintetasi** che ossida la L-arginina formando citrullina e **ossido nitrico** che si combina con l'**anione superossido** per produrre sostanze più potenti: **perossinitriti**.



## Meccanismi antibatterici ossigeno-indipendenti

Ogni tipo di fagocita ha una sua **miscela di proteine** antibatteriche.

In parte sono proteine **enzimatiche**: proteasi, fosfolipasi, lisozima. Alcune di esse hanno un optimum di **attività a pH acido** (lisozima, varie idrolasi); altre sono attive a pH neutro (attive nello spazio extracellulare: collagenasi, elastasi).

Altre proteine **non sono di natura enzimatica**: proteine cationiche, proteina ad azione permeabilizzante, lattoferrina, proteine a basso peso molecolare dette difensine.

<i>Agente</i>	<i>Funzione</i>
<b>Idrolasi acide (nucleasi, glucuronidasi, ecc.)</b>	<b>Degradazione di macromolecole</b>
<b>Proteasi neutre (collagenasi, catepsina G, ecc.)</b>	<b>Degradazione di macromolecole</b>
<b>Lisozima (muraminidasi)</b>	<b>Scissione di peptidoglicani batterici</b>
<b>Lattoferrina</b>	<b>Sottrazione del ferro necessario per la replicazione batterica</b>
<b>Proteine cationiche (fagocitina, leuchina)</b>	<b>Alterazione delle membrane microbiche</b>
<b>Proteine permeabilizzanti (BPI)</b>	<b>Alterazione delle membrane microbiche</b>
<b>Proteine a basso peso molecolare (difensine)</b>	<b>Alterazione delle membrane microbiche (batteriostasi)</b>

# I MEDIATORI: IL LINGUAGGIO CHIMICO DELL' INFIAMMAZIONE

**Molecole generate in un focolaio infiammatorio che modulano in qualche modo la risposta flogistica**

## FAMIGLIE DI MEDIATORI CHIMICI DELL' INFIAMMAZIONE

### MEDIATORI ENDOGENI

- Amine vasoattive (istamina, serotonina)
- Prodotti del sistema delle chinine (bradichinina)
- Peptidi di varia origine (sostanza P)
- Sottoprodotti del sistema complementare (anafilotossine)
- Prodotti del sistema della coagulazione (plasmina, fibrinopeptidi); prodotti del sistema fibrinolitico (frammenti della fibrina)
- Metaboliti dell'acido arachidonico (eicosanoidi):
  - prodotti della ciclossigenasi (prostaglandine, trombossani)
  - prodotti della lipossigenasi (leucotrieni, HETE, HPETE)
- Fattori di attivazione piastrinica (PAF)
- Citochine (interleuchine, chemochine, fattore di necrosi tumorale)
- Fattori di crescita (fattore di crescita derivato dalle piastrine)
- Enzimi lisosomiali (collagenasi)
- Radicali liberi derivati dall'ossigeno
- Ossido nitrico

### MEDIATORI ESOGENI

- Fattori chemiotattici (fMLP)
- Fattori anti-leucocitari (leucocidina)
- Attivatori macrofagi (endotossina)
- Enzimi ed altri prodotti batterici

## **Come le cellule rispondono ai mediatori infiammatori?**

- Movimento**

- Secrezione**

## **Aspetti fondamentali dei mediatori:**

- Per ogni mediatore ci sono uno o più inibitori

- I mediatori hanno vita breve

- I mediatori endogeni sono forniti dal plasma, dai leucociti e dai tessuti

- I mediatori possono provocare danni sia locali che generali

- L' effetto di ogni mediatore può variare da tessuto a tessuto e da specie a specie

## AMINE VASOATTIVE

Liberate da scorte preformate

-Istamina (immagazzinata nei granuli dei mastociti e dei basofili)

-Serotonina (immagazzinata nei granuli delle piastrine, e nei mastociti dei roditori)

Primi mediatori ad essere rilasciati durante l'inflammazione

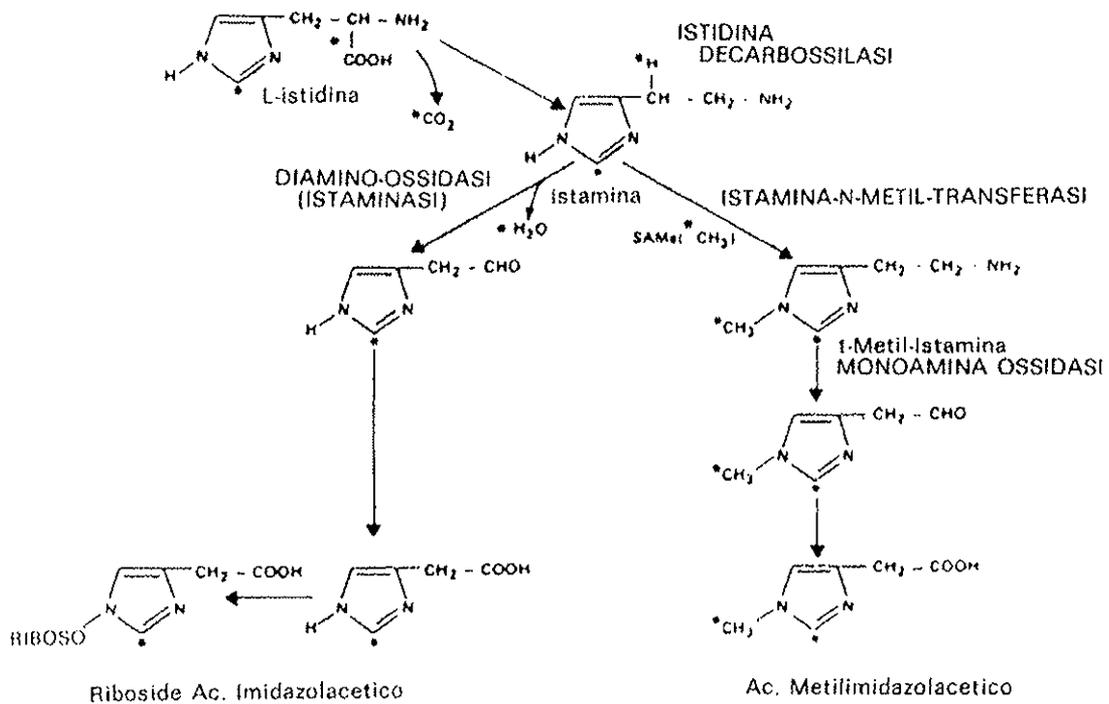
### ISTAMINA

- Si trova praticamente in tutti i tessuti, negli spinaci, nei pomodori, nel vino, nei peli dell'ortica

- Può essere sintetizzata da molti tessuti, compreso il tessuto di granulazione

- Nei mammiferi si trova principalmente nei mastociti legata all'eparina, nelle piastrine, nella mucosa gastrica e nel cervello come neurotrasmettitore

E' una betaimidazoliletilamina che origina dalla decarbossilazione dell'aminoacido L-istidina



## ISTAMINA

**Recettori:** Recettori di membrana H<sub>1</sub> e H<sub>2</sub>

**Recettori H<sub>1</sub>:** Tessuto muscolare e grossi vasi (**contrazione, costrizione**)  
Microcircolo insieme ai recettori H<sub>2</sub> (**vasodilatazione e vasopermeabilizzazione**)

Potenziano la risposta **chemiotattica** degli eosinofili e in parte la vasodilatazione

**Recettori H<sub>2</sub>:** Microcircolo

Inibiscono il rilascio di mediatori, bloccano l'azione citolitica dei linfociti T, inibiscono la risposta chemiotattica degli eosinofili.

Risposte H<sub>1</sub>-medicate: **proflogistiche**

Risposte H<sub>2</sub>-medicate: **antiinfiammatorie**

### **Effetti:**

-**Dolore**

-Effetti **vasoattivi:**

Contrazione delle cellule muscolari lisce

Dilatazione arteriolare

Permeabilizzazione venulare dovuta a contrazione delle cellule endoteliali

-Effetto **localizzato:**

A livello cutaneo: edema, prurito, eritema

A livello broncopolmonare: broncocostrizione

-Effetto **sistemico:** ipotensione o ipertensione

Nel complesso tende a:

**Contrarre le grandi arterie**

**Dilatare le piccole arterie**

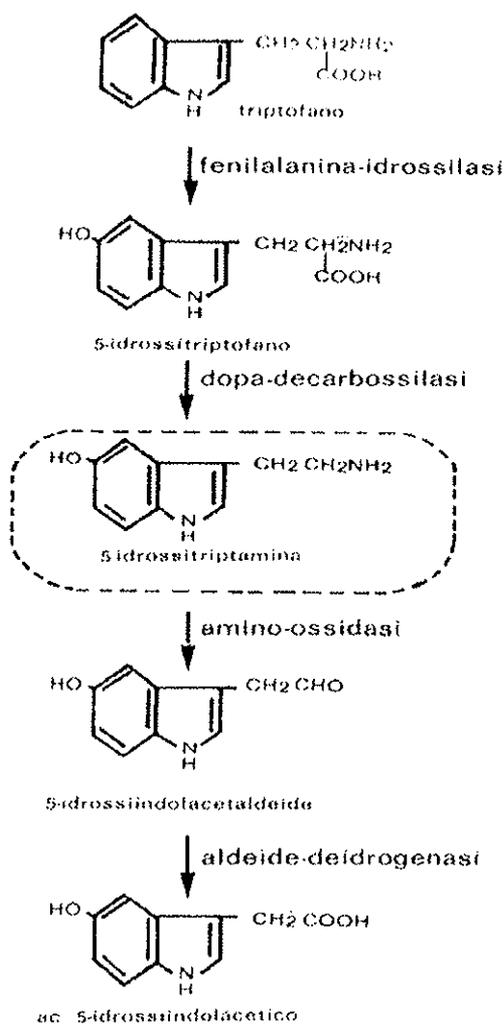
Sindromi di avvelenamento acuto da istamina nell'uomo:

Anafilassi

Numerosi avvelenamenti da pesci (es. sgombri)

## SEROTONINA

E' presente nelle **piastrine**, nella **mucosa del tubo gastro-enterico**, nelle cellule **enterocromaffini** e nel **sistema nervoso centrale**. E' immagazzinata come l'istamina, eccetto che è contenuta nei **mastociti solo nei roditori**



## SEROTONINA

**Effetti** simili a quelli dell'istamina ma induzione di vasocostrizione:

Aumento della **permeabilità vascolare**

**Vasocostrizione**

Capacità di stimolare i fibroblasti

### **Carcinoidi:**

-Tumori derivati dalle cellule cromaffini del tubo gastroenterico e del polmone

-Producono serotonina e la riversano nel sangue

-I pazienti soffrono di improvvisi **rossori della cute** e all'autopsia mostrano una **fibrosi dell'endocardio** delle sezioni destre del cuore, ma non delle sezioni sinistre

## PEPTIDI VASOATTIVI

Hanno **molteplici origini** ma condividono un **unico aspetto**:

Sono **porzioni proteiche preesistenti** che devono essere **distaccate** da **enzimi appropriati**

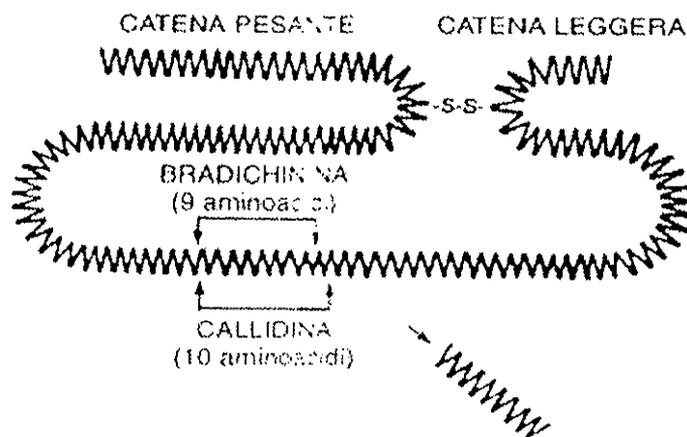
Questi **enzimi sono inattivi in condizioni normali**

La genesi di questi mediatori inizia con l'attivazione degli enzimi corrispondenti.

### IL SISTEMA DELLE CHININE

**Peptidi vasoattivi** che in condizioni normali, sono trasportati nel plasma in forma **inattiva** come parti di molecole denominate **chininogeni**

Le chinine sono **staccate dai chininogeni** grazie all'attività di **proteasi specifiche**, le **callicreine**, che si trovano nel sangue, nell'urina, in vari tessuti e liquidi corporei

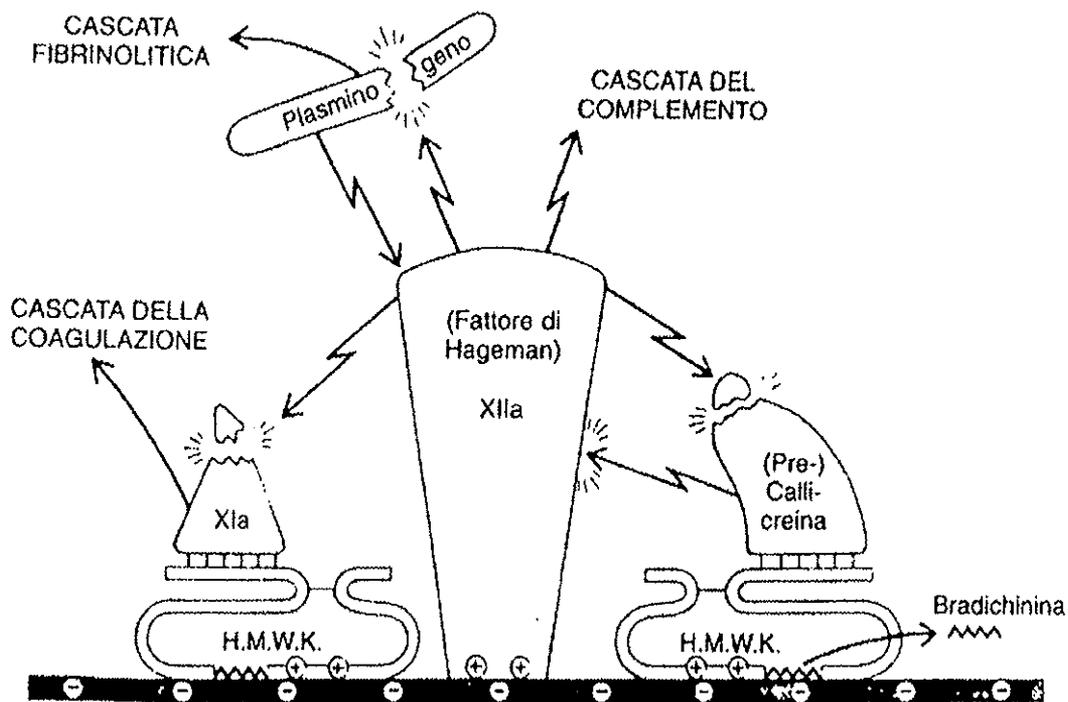


### IL SISTEMA DELLE CHININE

La **callicreina plasmatica**, circola come precursore inattivo: la **precallicreina**

E' attivata in **connessione con la coagulazione del sangue**, quando il **Fattore di Hageman (XIIa)** e' attivato dal contatto con il **collageno** o con altra **superficie carica negativamente**

Quando il sangue coagula vengono prodotte notevoli quantità di chinine, principalmente la **bradichinina**.



Il chininogeno puo' essere scisso in **modo non specifico** dagli enzimi dei neutrofili e dalla plasmina

La **plasmina** e le **proteasi leucocitarie** si trovano sempre in un focolaio infiammatorio dove **generano bradichinina** o direttamente o scindendo il fattore di Hageman

## **BRADICHININA**

### **Effetti simili all'istamina:**

Aumento della **permeabilità** (contrazioni delle cellule endoteliali delle venule)

**Vasodilatazione o vasocostrizione**

Provocazione di **dolore urente**

Effetti **intensi ed immediati**

### **Sistema di inattivazione delle chinine:**

Le **chininasi** riducono l'emivita delle chinine attive in circolo a **meno di un minuto**

La chinina è definitivamente inattivata attraverso il **polmone** grazie all'azione dell'**ACE (Angiotensin Converting Enzyme)** o **chininasi II** localizzata sulla superficie dell'endotelio

## **ALTRI PEPTIDI**

Peptidi prodotti dalla **digestione della fibrina** aumentano la **permeabilità vascolare** e sono anche deboli **vasocostrittori**

**Angiotensine, neurochinine, somatostatina, VIP** (Vasoactive Intestinal Peptide)

### **Sostanza P:**

Simile alla bradichinina

Rilasciata dalle terminazioni delle fibre C-sensoriali

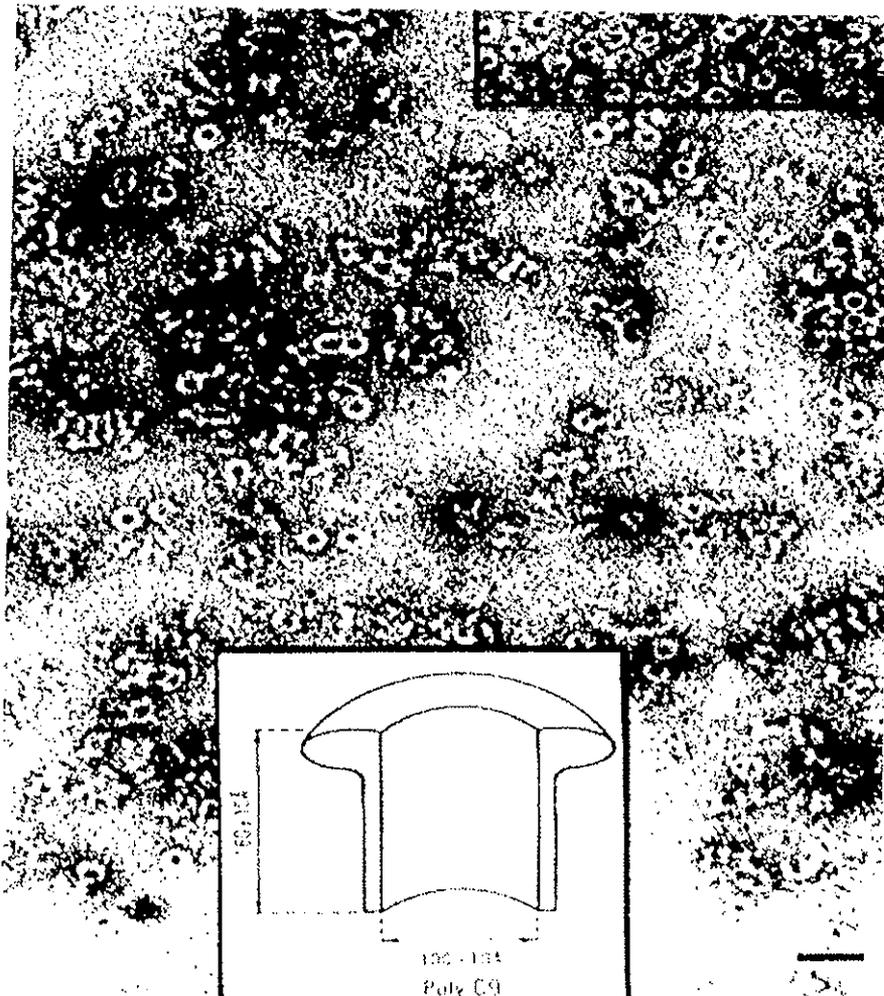
Induce **degranolazione dei mastociti**

## IL COMPLEMENTO

E' una macchina che serve per "bucare" le cellule

E' costituito da circa 20 proteine che **circolano nel plasma in forma dissociata**: una volta **associata** si generano alcuni prodotti che sono **potenti mediatori dell'inflammazione**

Complessi di attacco della membrana (**MACs, membrane Attack complexes**): 12-18 molecole identiche che circolano nel plasma con il nome di **C9**



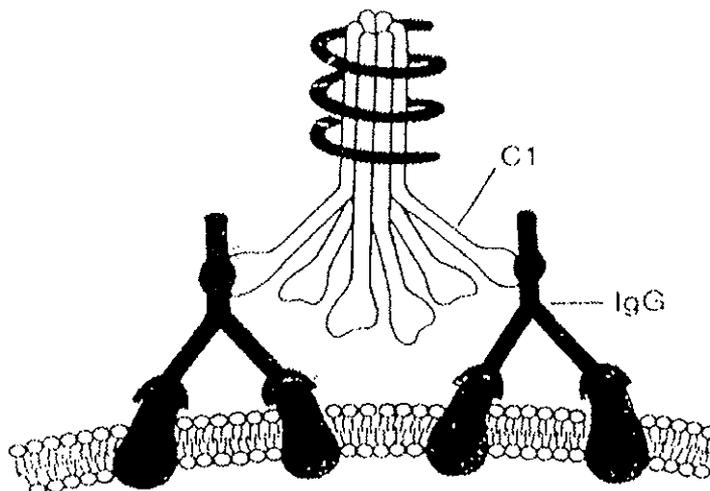
## INCONTRO TRA IL COMPLEMENTO E IL BATTERIO

Una colonia di **E. Coli** scatena una reazione **infiammatoria della cute**. Il **plasma filtra** fuori dai vasi i fattori del complemento: i **batteri** si trovano **esposti** al complemento **non ancora assemblato**

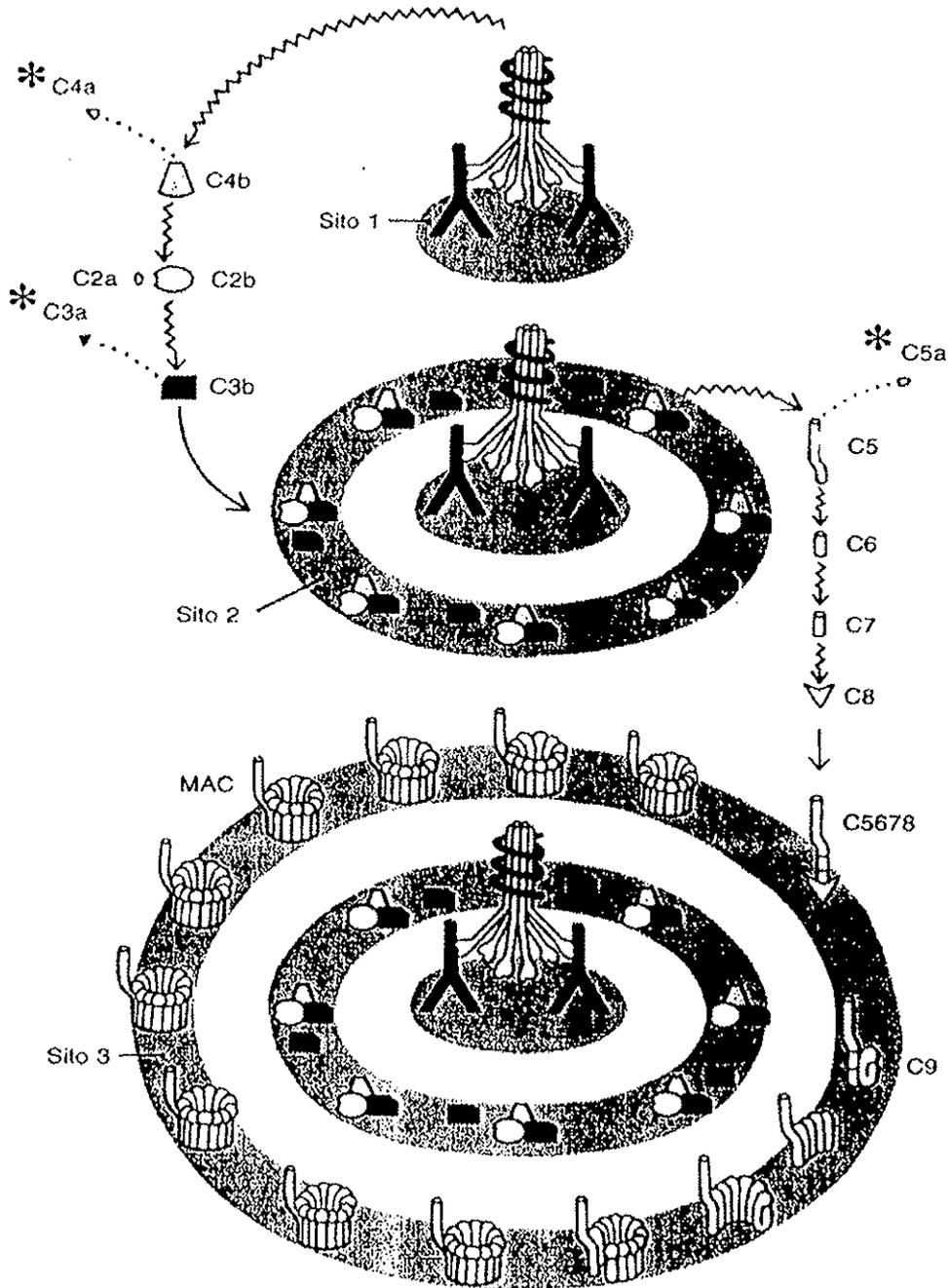
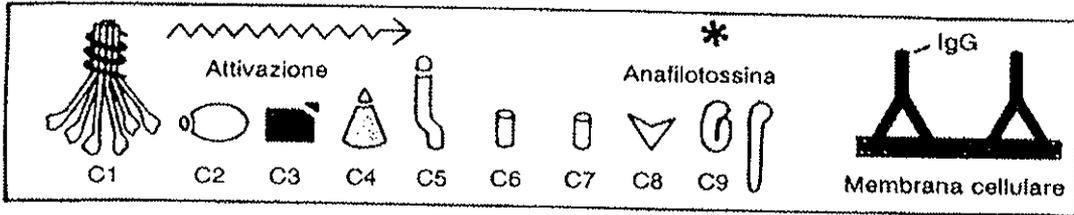
Due possibilità:

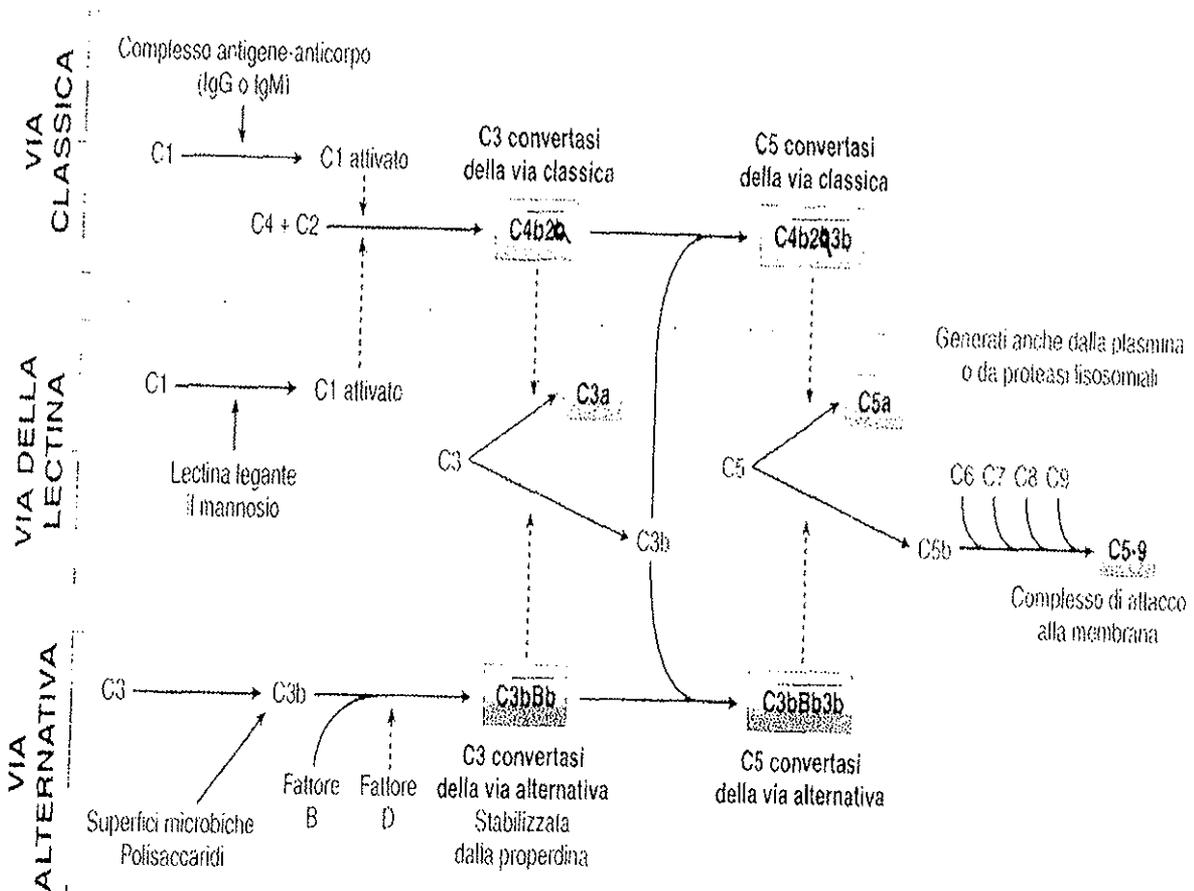
- a) il plasma **contiene anticorpi** contro i batteri
- b) il plasma **non contiene anticorpi** contro i batteri

a) **Il complemento si attiva seguendo la cosiddetta via classica:**  
 Gli anticorpi, coprono il batterio



Una molecola di **C1** si attiva, se, sospesa sopra la superficie di un batterio, incontra due frammenti Fc opportunamente distanziati. Si attivano in una **reazione a cascata C4-C2-C3** e si assestano sulla superficie batterica a poca distanza. IL C3 e il C4 emettono i frammenti **C3a** e **C4a** (anafilotossine). Il **C2b, 3b, 4b** attivano ogni molecola **C5**. Il C5 libera il **C5a** (anafilotossina). Il **C5b** si allinea con il **C6, C7, C8** e inizia la perforazione. Il complesso attiva il **C9** che contribuisce ad allargare il foro. Altre molecole di C9 si urtano e formano una **palizzata circolare**. Alla fine si forma un **tubo perforante** la membrana batterica





b) Il complemento è attivato attraverso un'altra via denominata **via alternativa e la via lectinica**

**Risultato:** attivazione della tipica cascata, amputata dei suoi componenti precoci.

### ATTIVITA' PRO-INFIAMMATORIA DEL COMPLEMENTO

- a) Piccoli frammenti **C3a, C4a e C5a** chiamati **anafilotossine**:
- provocano la **degranolazione dei mastociti** (se diffusa → shock anafilattico)
  - Attraggono e attivano i leucociti**
  - Stimolano la **produzione di mediatori** da parte di altre cellule (es. C5a induce rilascio di prostaglandine dai leucociti)
- b) **C3b**: Si fissa sulle membrane cellulari e le prepara alla fagocitosi da parte dei leucociti: **opsonizzazione**

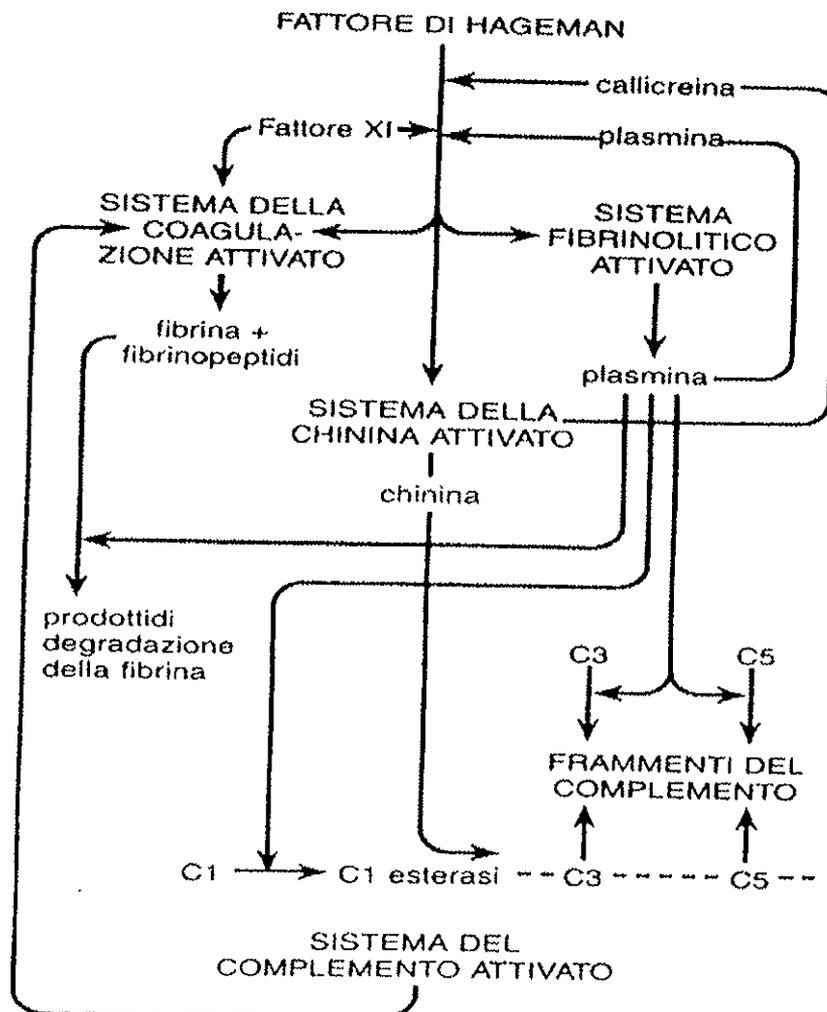
## LA CASCATA COAGULATIVA E FIBRINOLITICA

Il sangue diviene un coagulo solido, quando la proteina solubile **fibrinogeno** si trasforma in una rete di **filamenti di fibrina**. Il coagulo poi si dissolve (**fibrinolisi**)

-**Sottoprodotti della polimerizzazione:** fibrino-peptidi A e B (chemiotattici e aumentano la permeabilità)

-**Prodotti della degradazione della fibrina:** aumentano la permeabilità vascolare attraverso il rilascio di istamina dai mastociti

-**Plasmina:** essendo una proteasi, rilascia peptidi infiammatori da substrati diversi dalla fibrina (chininogeno e C3)



## MEDIATORI DERIVATI DA FOSFOLIPIDI

Comprende i derivati dell'acido arachidonico (eicosanoidi) ed il fattore attivante le piastrine

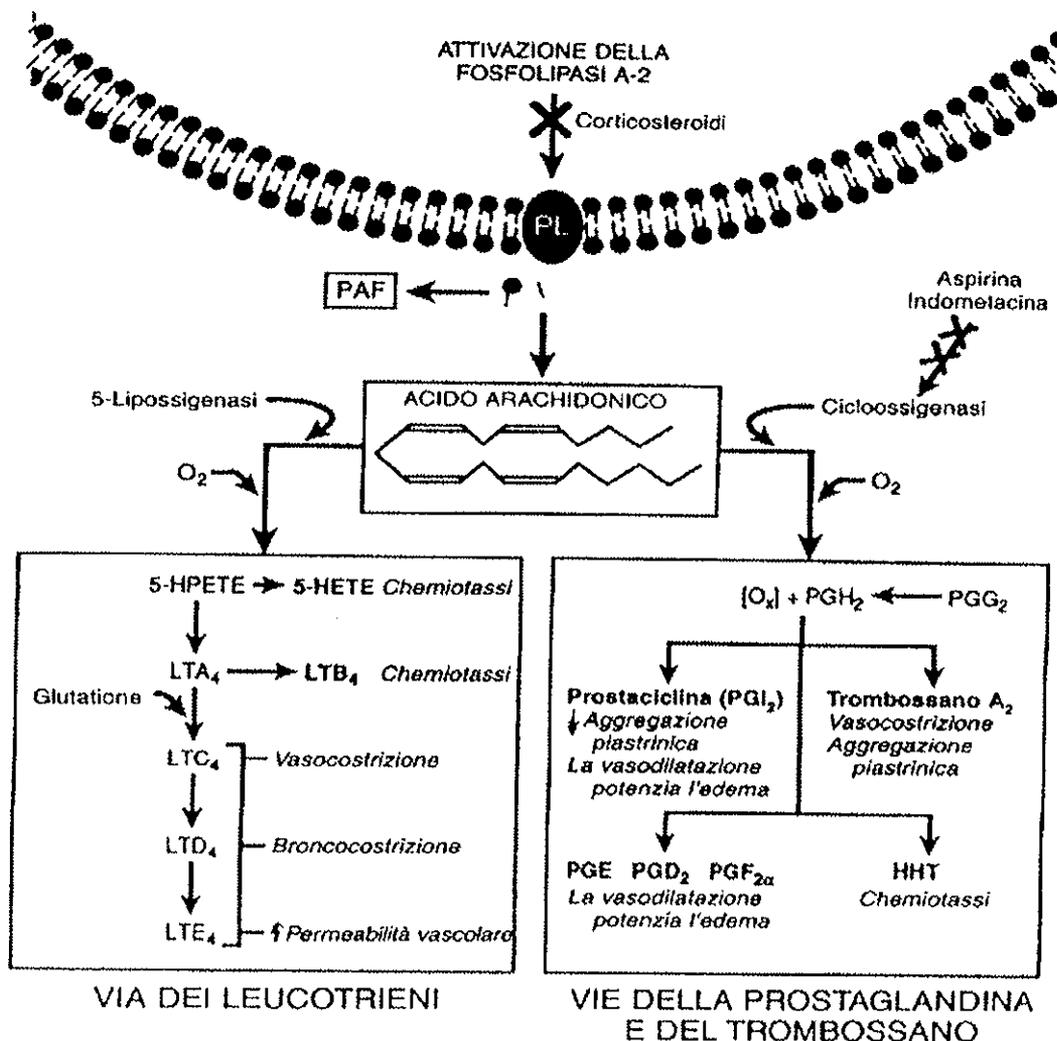
### EICOSANOIDI

Derivano da un acido grasso (Ac. Arachidonico) che può essere metabolizzato attraverso due vie metaboliche:

- Via ciclo-ossigenasica: genera prostaglandine e trombossani
- Via lipossigenasica: produce i leucotrieni

Cellule di ogni tipo, generano il proprio assortimento di eicosanoidi

Es. Endotelio produce prostaciclina  
Piastrine producono trombossani



## **PROSTAGLANDINE**

**Tutte le cellule** dei mammiferi, dal cervello al sottocutaneo, dalla pelle allo stomaco **producono** prostaglandine **se opportunamente stimulate**

**PGE<sub>2</sub>**

**PGI<sub>2</sub> (prostaciclina)**

**Effetto principale: vasodilatazione** (aumentando il flusso attraverso vasi che sono già stati permeabilizzati, **aumentano l'essudazione** di liquido e il **rifornimento di leucociti**)

Le prostaglandine della serie **PGE<sub>2</sub>** **producono iperalgesia**, e sono implicate nell'induzione della **febbre**

Le prostaglandine **non sono chemiotattiche**

In generale **partecipano alle quattro fasi dell'infiammazione:**

Favoriscono il **rubor e il calor** incrementando il flusso ematico

Aumentano il **dolor e il tumor**

Il **principale ruolo** potrebbe essere quello di **garantire un ampio rifornimento di sangue** (cellule e liquidi per la formazione dell'essudato)

La **PGE<sub>1</sub>** è un tipico agente **anti-infiammatorio** che contrasta l'azione dell'istamina e della serotonina

Sono **metabolizzate in minuti**, ma gli effetti della **PGE<sub>2</sub>** durano **una o due ore**

## **TROMBOSSANI**

Il trombossano A2 prodotto dalle piastrine è un loro **potente aggregante o vasocostrittore**

## **LEUCOTRIENI**

Svolgono un ruolo importante nella **patologia polmonare**

Possono essere prodotti attraverso un **meccanismo allergico**

Determinano lo **spasmo dei muscoli lisci**

Sono sintetizzati dall'acido arachidonico per l'azione di un enzima, **la 5-lipossigenasi**, presente in **poche cellule**: tutti i leucociti, comprese alcune sottopopolazioni di linfociti, i mastociti e forse l'epitelio bronchiale nell'uomo

### **Stimolo al rilascio:**

Allergico

Endotossina

Ormoni

Il **leucotriene B4** è una delle piu' potenti sostanze **chemiotattiche** conosciute

Altri fattori **chemiotattici** sono gli acidi **idroperossi-eicosatetraenoici** (HPETE) e gli acidi **idrossi-eicosatetraenoici** (HETE)

I **leucotrieni C4, D4 e E4** determinano **fuoriuscita di liquidi dalle venule** e una combinazione di **vasospasmo e vasodilatazione**, con prevalenza allo spasmo

## FATTORI ATTIVANTI LE PIASTRINE (PAF)

I loro effetti comprendono **qualunque modificazione** sia necessaria per provocare **l'infiammazione**

Sono **prodotti** dagli **avanzi** della sintesi degli **eicosanoidi**

Sono dei **fosfolipidi**, con il tipico scheletro del glicerolo e un gruppo alchilico a lunga catena in posizione A, con una catena insolitamente corta in posizione B

Il gruppo acilico in posizione B, l'**acido arachidonico**, viene **sforbiciato da una fosfolipasi** e quindi **sostituito con una catena a due atomi di carbonio**, una sostituzione critica per la produzione del PAF

Pertanto due mediatori vengono prodotti al prezzo di uno:  
l'acido arachidonico diviene disponibile per la produzione di un **eicosanoide**, mentre ciò che rimane della molecola fosfolipidica viene convertito in **PAF**

Sono **rilasciati** principalmente nelle reazioni allergiche da un numero limitato di cellule:

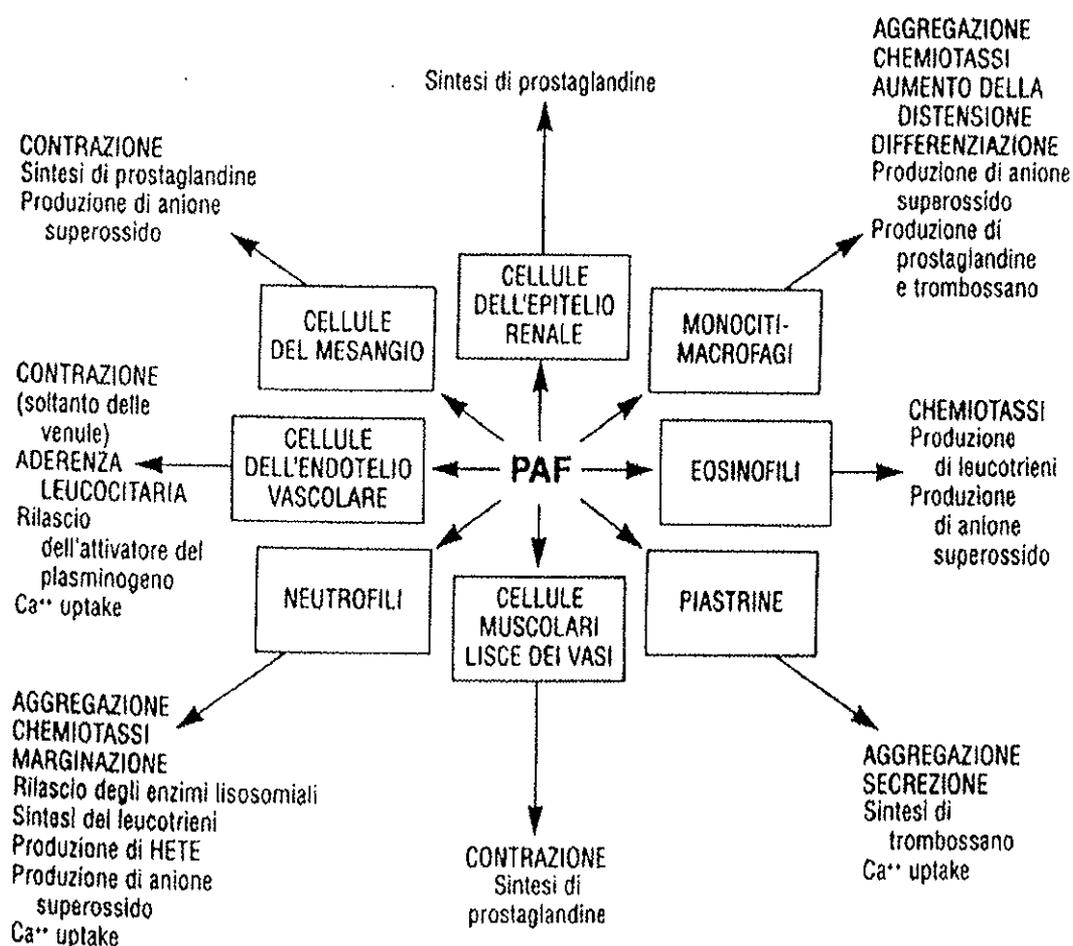
- Leucociti** (basofili e i loro cugini mastociti, i neutrofilii, gli eosinofili, i monociti/macrofagi e le cellule NK)
- Endotelio** e alcune **cellule epiteliali**
- Piastrine**
- Mesangio**

**Non sono idrosolubili**: vengono veicolati verso gli organi bersaglio legati all'**albumina**. Si solubilizzano nelle **lipoproteine** nelle quali si trovano in quantità sorprendentemente grandi

**Ruolo del PAF**

Iniettati nella **cute** determinano un immediato **pallore** seguito da **permeabilizzazione** dei vasi, da **accumulo di leucociti**, da **dolore urente**, e infine da **arrossamento** forse dovuto al rilascio di istamina

Iniettati per via **endovenosa** determinano una **aggregazione delle piastrine** e dei **leucociti**, che **embolizzano i polmoni**, mentre diminuisce il numero delle piastrine e leucociti circolanti



Attualmente sembra che il ruolo del PAF sia limitato alle **reazioni allergiche**: **costrizione bronchiale** e **caduta immediata dei leucociti circolanti** tipica dello **shock anafilattico**

## CITOCINE E CHEMOCINE

Le citochine sono **messaggeri polipeptidici** secreti da molteplici tipi cellulari in risposta a stimoli appropriati. Si legano a recettori specifici agendo a livello **autocrino**, **paracrino** ed **endocrino**

Sono prodotte nell'**infiammazione** acuta e cronica da **macrofagi attivati** e da una varietà di tipi cellulari

Le citochine possono indurre ad es. l'interleuchina 1 (IL-1) l'intero spettro dell' **infiammazione acuta e cronica**, compreso l'accumulo dei leucociti, anche se non è chemiotattica.

Gli effetti di una citochina **dipendono dalla presenza di altre citochine**, ad es. L'IL-2 induce IL-1  
Inducono importanti effetti generali come la **febbre**

### **Ruolo:**

- Mediatori chiave dell'infiammazione sia acuta che cronica
- Mediatori chiave della risposta immunitaria
- Responsabili della maggior parte dei danni nelle malattie autoimmunitarie e in tutta la immunopatologia
- Quando mancano puo' svilupparsi una immunosoppressione
- Sono un anello importante nella patogenesi dello shock

### **Citochine pro-infiammatorie**

Sono prodotte principalmente da macrofagi attivati e aumentano la risposta infiammatoria

### **Citochine anti-infiammatorie**

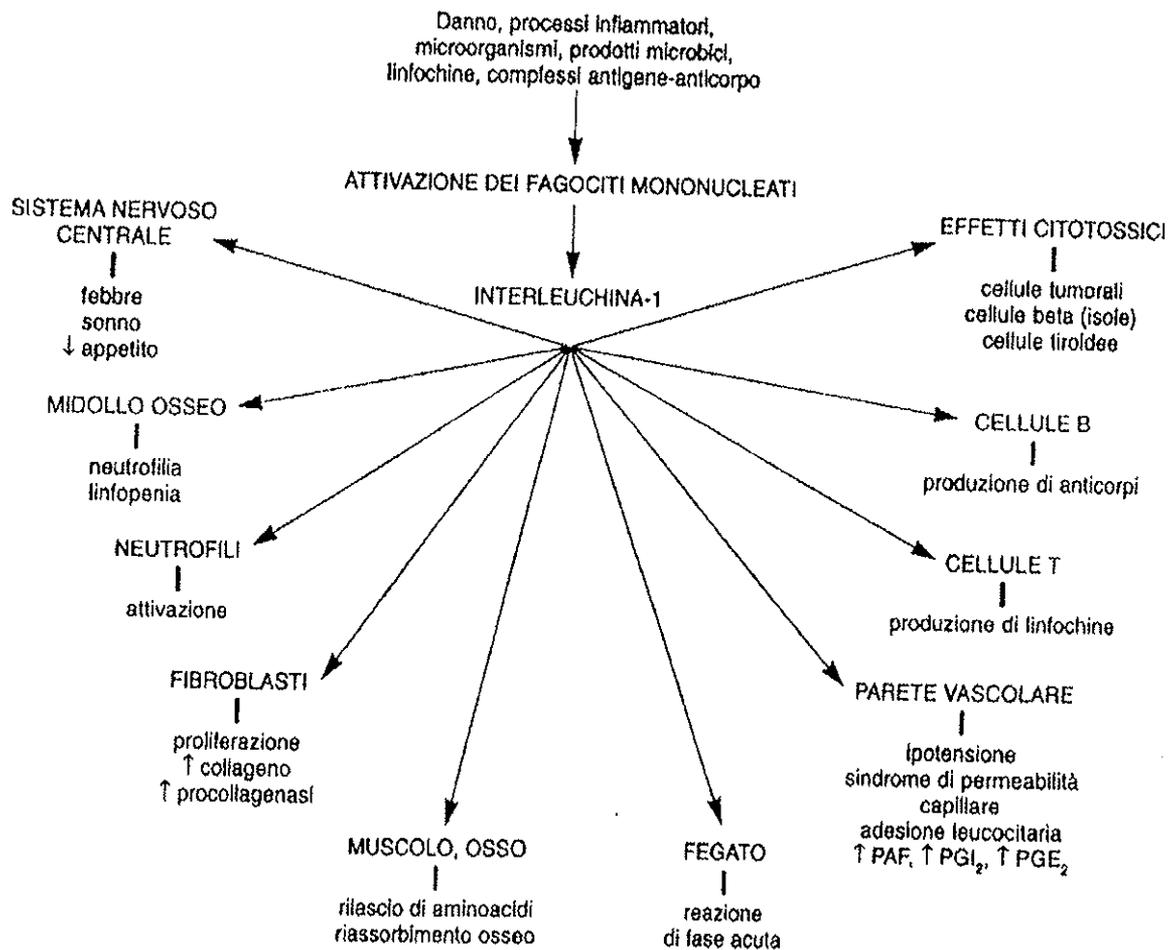
Prodotte principalmente dai linfociti T e diminuiscono la risposta infiammatoria

**Tab.5.6 - PROPRIETA' DELLE CITOCINE PRO-INFIAMMATORIE**

Fattore	Peso molecolare	Origine cellulare	Tipo di attività	Cellule Bersaglio
IL-6	26 kDa	Fagociti mononucleati, Cellule endoteliali, Linfociti T, Altre cellule	Induzione, sintesi epatica, proteine fase acuta, Proliferazione, Co-stimolazione	Epatociti,  Linfociti B Linfociti T e B
LIF	39 kDa	Macrofagi, fibroblasti e cellule tumorali	Controlla fasi precoci sviluppo embrionale Regola sintesi proteine fase acuta	{ Cellule leucemia mieloide murina, Macrofagi Epatociti
IL-11	19 kDa	Cellule midollari	vedi IL-6	vedi IL-6
IL-1 (IL-1 $\alpha$ e IL-1 $\beta$ )	17 kDa	Fagociti mononucleati, Altre cellule	Pleiotropa Attivazione Febbre Induzione proteine fase acuta Catabolismo Costimolazione	Cellule endoteliali Centri ipotalamici Epatociti  Muscoli, grasso Linfociti T e B
TNF $\alpha$ (cachessina)	17 kDa	Macrofagi attivati Linfociti T	Liberazione di PAF, IL-1, PGE <sub>2</sub> Induzione proteine fase acuta Febbre	Macrofagi  Epatociti  Ipotalamo
IFN tipo I (non immune)	18-24 kDa	Fagociti e altre cellule (IFN $\alpha$ ) Fibroblasti (IFN $\beta$ )	Antivirale Attivazione	Molte cellule Macrofagi

# INTERLEUCHINA 1

L'IL-1 (alfa e beta) viene prodotta dai **monociti** e dai **macrofagi** e da numerose altre cellule comprese le **NK**, le cellule muscolari **liscie** e alcuni **epiteli**



**Sintomi clinici:** febbre, sonnolenza, perdita dell' appetito. Dolori muscolari

## FATTORE DI NECROSI TUMORALE

E' chiamato anche **cachectina**

TNF **alfa e beta**: la forma beta era prima conosciuta come **linfotossina**, un prodotto dei linfociti T attivati.

Le due molecole sono strutturalmente **correlate**, si legano agli **stessi recettori** e i loro **effetti sono indistinguibili**

Il TNF è largamente responsabile della **cachessia** causata dai tumori maligni e delle principali forme dello **shock settico**

Tipico effetto del TNF iniettato per via **endovenosa** in animali portatori di **tumore**: **necrosi emorragica**.

Il TNF induce **apoptosi** in culture di cellule endoteliali; ha **effetti** sui **microvasi**, dovuti alla formazione di trombi di fibrina.

Produce inoltre una **sindrome vascolare essudativa** e la **necrosi dei villi** dell'intestino tenue

Effetto del TNF iniettato nella **cute**: infiammazione acuta

Effetto del TNF iniettato nel **sottocutaneo**: infiammazione acuta che poi diventa cronica

Tab.5.7 - PROPRIETA' DELLE CITOCHINE ANTI-Infiammatorie

Citochina	Peso molecolare	Origine cellulare	Tipo di attività	Cellule bersaglio
IL-4	15-20 kDa	Linfociti CD4+ Mastociti	Proliferazione Produzione IgE Aumento attività presentazione antigeni	Linfociti Th2 Linfociti B Macrofagi
IL-10	20 kDa	Linfociti CD4+	Inibizione produzione citochine	Monociti Linfociti T

Le **chemochine (citochine chemiotattiche)** sono caratterizzate da una struttura molecolare comune e dalla loro capacità di **attrarre e attivare i leucociti**.

Tab.5.8 - PROPRIETA' ED ATTIVITA' CHEMIOTATTICA DELLE CHEMOCHINE

Chemochina	Famiglia	Origine cellulare	Attività chemiotattica su:	
			Precoce (4 ore)	Tardiva (72 ore)
IL-8	$\alpha$ (Cys - X - Cys)	Fagociti mononucleati Cellule endoteliali Linfociti T	G. neutrofili (++++)	G. neutrofili (++++) Linfociti (+++)
MCP-1	$\beta$ (Cys - Cys)	Monociti Cellule endoteliali	Monociti (+++)	Monociti (++)
RANTES	$\beta$ (Cys - Cys)	Cellule tumorali	Monociti (+)	Linfociti (++) Monociti (*)

## OSSIDO NITRICO

Mediatore pleiotropico, scoperto come fattore rilasciato dalle cellule endoteliali che causa vasodilatazione.

Gas solubile prodotto non solo dall'endotelio, ma anche dai **macrofagi** e dai **neuroni**: azione **paracrina** su cellule bersaglio attraverso l'induzione di **guanosin-monofosfato (GMP) ciclico**

Sintetizzato dall'enzima ossido-nitrico sintetasi (NOS) a partire dall'aminoacido **L-arginina**:

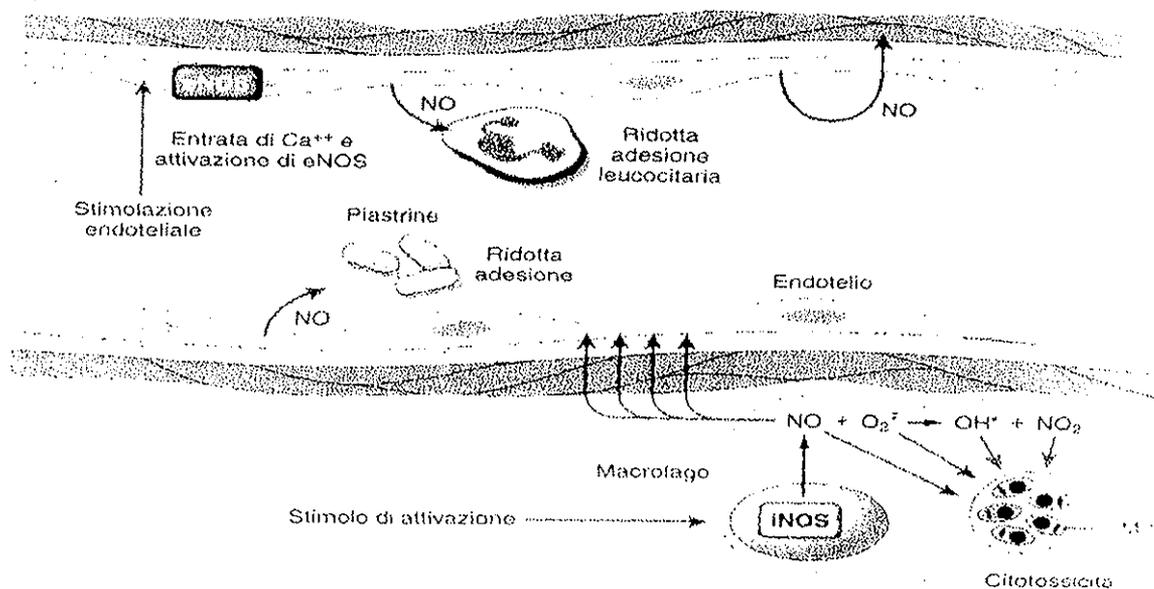
**Endoteliale (eNOS), neuronale (nNOS), inducibile (iNOS).**

**eNOS** e **nNOS** sono espressi **costitutivamente** a livelli bassi, attivati rapidamente dall'aumento di ioni calcio citoplasmatici.

**iNOS** è **indotta** dall'attivazione di citochine e altri mediatori.

Funzioni:

- vasodilatazione
- inibizione dell'aggregazione e adesione leucocitaria (**meccanismo endogeno compensatorio**).
- Microbicida



## ENZIMI LISOSOMIALI

Entrano nell'area danneggiata attraverso **due meccanismi**:  
**Versandosi da cellule morenti** (compresi i leucociti)  
**Venendo secreti dai leucociti**

Gli enzimi lisosomiali sono capaci di **idrolizzare** qualunque materiale cellulare o extracellulare.

**Incrementano** così la produzione di **mediatori** poiché qualche prodotto dell'idrolisi ha effetto funzionale:

-le **proteasi** scindono il chininogeno producendo le chinine, ma anche i C3 e il C5 producendo frammenti chemiotattici o la fibrina generando prodotti di degradazione attivi

Le **proteasi** sono particolarmente importanti come fonti di **mediatori secondari** dell'infiammazione

## MEDIATORI ESOGENI DELL'INFIAMMAZIONE

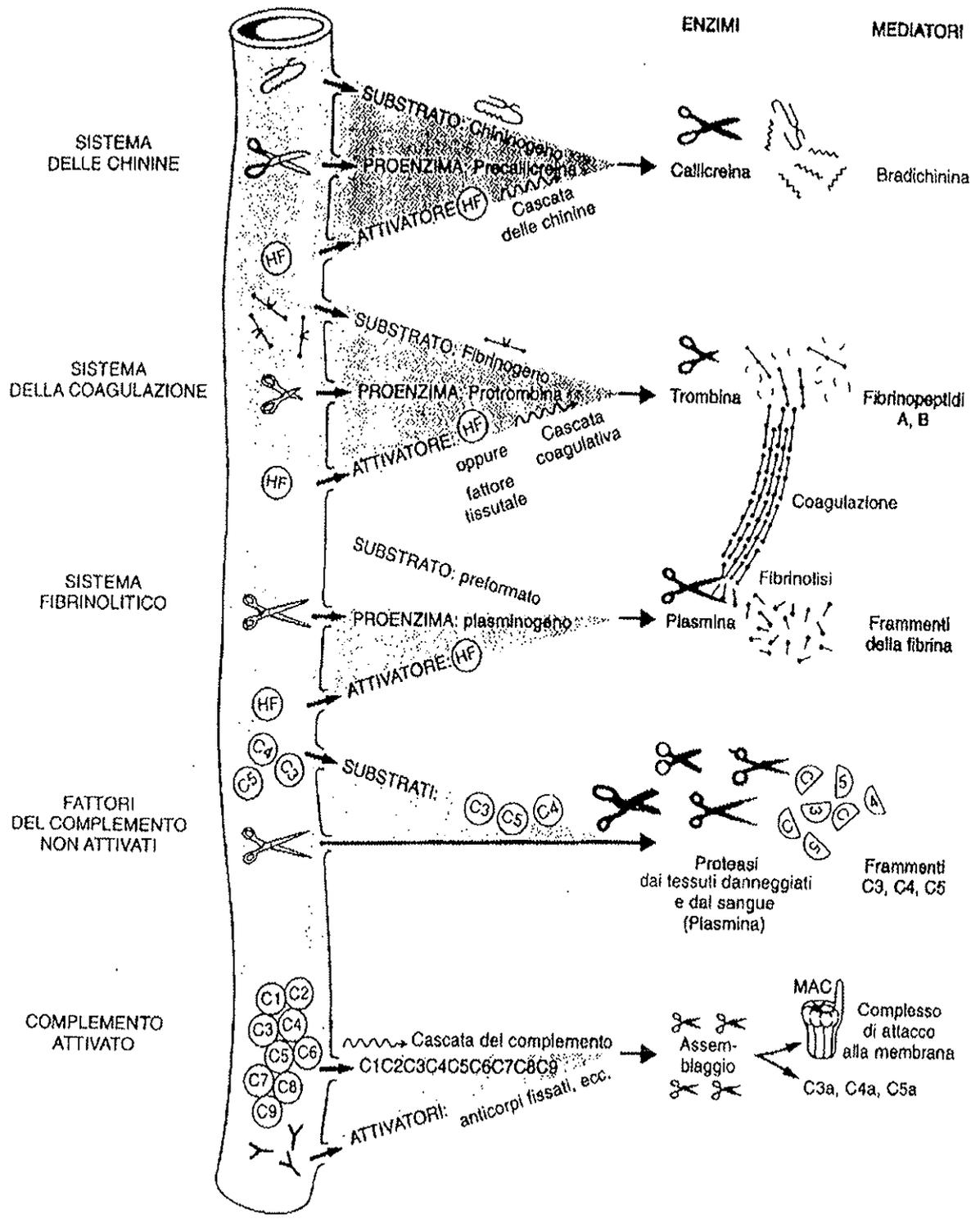
- **Tetrapeptide batterico fMLP** (formilated-Methionine-Leucine-Phenylalanine) prodotto da **E. Coli**

fMLP: potente agente **chemiotattico**

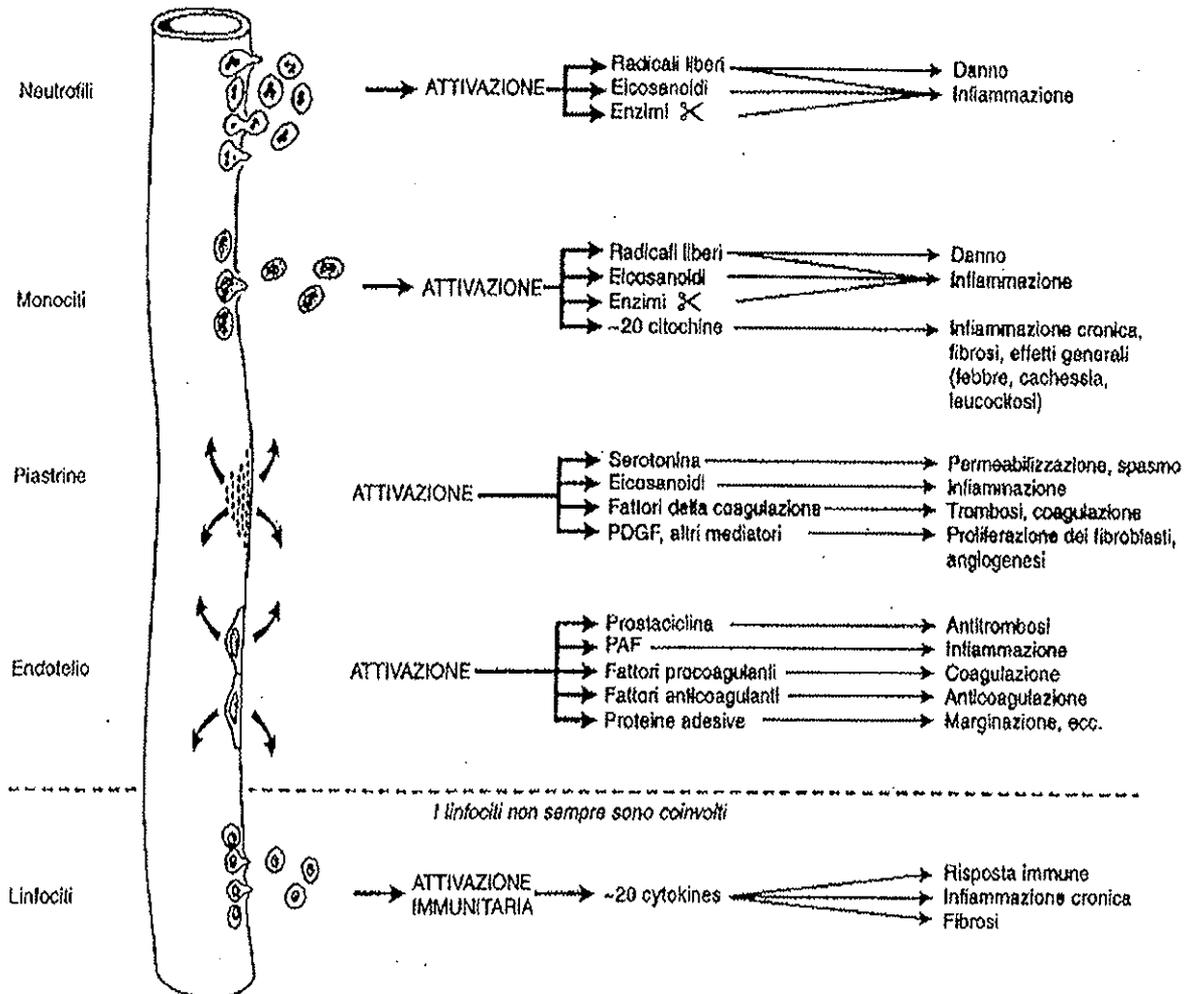
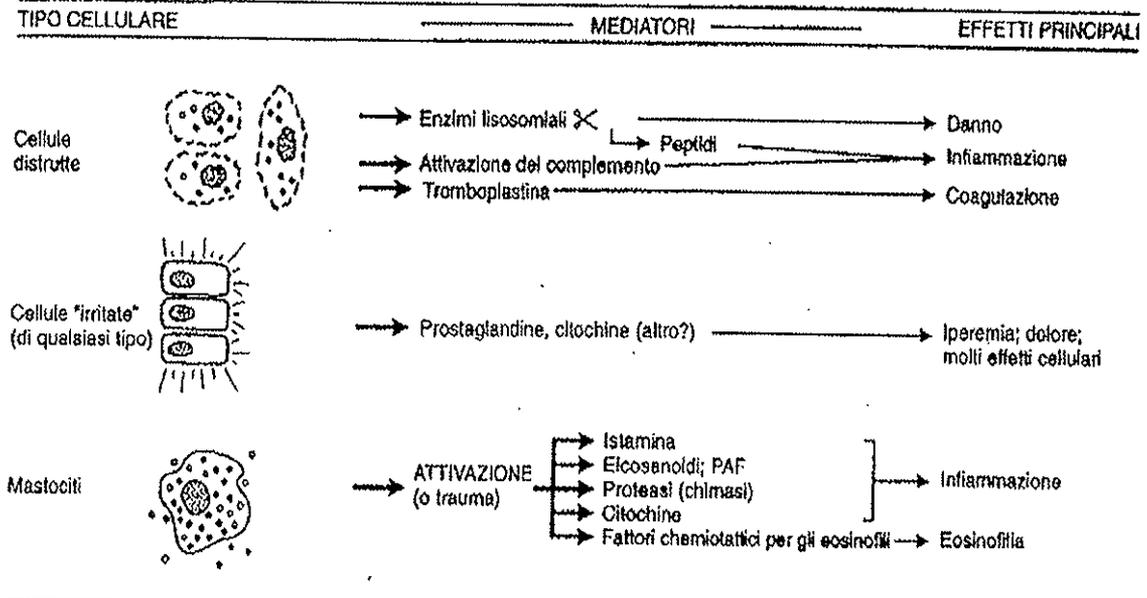
- **Streptococcus faecalis**
- **Endotossina**: prodotto dei batteri **gram-negativi**.

**Innesca** l'infiammazione quando viene introdotta nei tessuti

**Attiva simultaneamente tutti i meccanismi infiammatori** quando viene rilasciata nel torrente sanguigno con il risultato catastrofico di uno **shock settico**. Questo è provocato non direttamente dall'endotossina, ma dalle **citochine** secrete dai macrofagi stimolati dall'endotossina stessa



## PRINCIPALI ORIGINI DEI MEDIATORI CELLULARI



## Principali funzioni e origini dei mediatori infiammatori

---

<b>VASODILATAZIONE</b>	
Istamina, serotonina	Mastociti, piastrine
Prostaglandine	Probabilmente tutte le cellule
<b>PERMEABILITÀ VASCOLARE IMMEDIATA</b>	
Istamina, serotonina	Mastociti, piastrine
Bradichinina	Precursore plasmatico
Leucotrieni C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , E <sub>4</sub>	Leucociti, mastociti
PAF	Fosfolipidi di membrana
C <sub>5a</sub> , C <sub>3a</sub> , C <sub>4a</sub>	Precursori plasmatici
Proteasi	Lisosomi, neutrofili, precursori plasmatici (*), cellule danneggiate
<b>PERMEABILITÀ VASCOLARE RITARDATA</b>	
Citochine (IL-1, TNE, IFN- $\gamma$ )	Macrofagi, mastociti, linfociti, cellule NK
<b>CHEMIOTASSI</b>	
Leucotriene B <sub>4</sub> , HETE	Leucociti, mastociti
C <sub>5a</sub> , C <sub>3a</sub> , C <sub>4a</sub>	Precursori plasmatici
PAF	Fosfolipidi di membrana di qualche tipo cellulare
Chemochine	Macrofagi, neutrofili, altri tipi cellulari
Prodotti batterici	Metabolismo batterico
<b>DOLORE</b>	
Bradichinina	Precursore plasmatico
[Prostaglandine, mediante riduzione della soglia del dolore]	Probabilmente tutte le cellule
<b>OPSONINE</b>	
C <sub>3b</sub>	Precursore plasmatico
Proteina legante il mannosio (**)	Plasma
<b>DANNO TISSUTALE</b>	
Radicali liberi	Leucociti attivati
Enzimi leucocitari	Rigurgito dai leucociti
Enzimi lisosomiali	Cellule danneggiate
Prodotti batterici	Batteri

## DIFETTI DELLA FUNZIONE LEUCOCITARIA

### A) GENETICI

- **Difetti dell'adesione leucocitaria**

*LAD 1*: deficit  $\beta$  catene di integrine CD11/CD18

Infezioni batteriche e alterata guarigione delle ferite

*LAD 2*: deficit fucosil-transferasi (deficit gruppi sialilati)

Infezioni ricorrenti

- **Difetti della funzione fago-lisosomica**

*Sindrome di Chediak-Higashi*: condizione atomica recessiva caratterizzata da neutropenia, degranulazione alterata e ritardato effetto microbica.

Leucociti con granuli giganti, per riduzione del trasferimento di enzimi lisosomiali nei vacuoli fagocitari dei fagociti e anomalie dei melanociti, delle cellule del sistema nervoso e delle piastrine.

Deficit di una proteina coinvolta nel traffico vescicolare.

- **Difetti dell'attività microbica**

*Malattia granulomatosa cronica*: difetti ereditari di geni che codificano per componenti della NADPH ossidasi (legati al cromosoma X/componenti membrana o autosomica recessiva/componenti citosol).

Infezioni batteriche ricorrenti

### ACQUISITE

Danni termici, diabete, neoplasie maligne  $\Rightarrow$  chemiotassi

Emodialisi, diabete mellito  $\Rightarrow$  adesione

Leucemia, anemia, sepsi, diabete  $\Rightarrow$  fagocitosi e attività microbica

## L'ESSUDATO

Nel corso dell'infiammazione, oltre alla quantità di **liquido** e **proteine** nel tessuto interstiziale aumenta anche il **numero delle cellule**.

Il materiale nuovo **liquido e solido** che si raccoglie nel tessuto infiammato è l'**essudato**.

L'essudato ha caratteristiche fisiche e chimiche proprie che possono dipendere dalle cause flogogene, ma mantiene sempre una **fisionomia che lo distingue dal trasudato**.

Il trasudato ha cause non infiammatorie, in rapporto con squilibri emostatici (stasi) oppure con ipoproteinemia (edemi discrasici).

La **parte liquida** dell'essudato ha una composizione simile a quella del **plasma sanguigno**, mentre la quantità di proteine presenti è indice della gravità dell'infiammazione.

A differenza del trasudato, l'essudato presenta un **contenuto più alto di proteine (5 - 6% contro lo 0,2 - 2%)** e contiene soprattutto **mucopolisaccaridi** derivanti dal connettivo sottoendoteliale (assenti nel trasudato).

Nelle forme più **lievi** e nelle fasi **iniziali**, le quote proteiche dell'essudato sono basse e costituite soprattutto da **albumine**; nelle forme più **gravi** ed **avanzate** compaiono quantità sempre maggiori di **globuline e di fibrinogeno**.

Il **pH** degli essudati tende all'**acidità** e raggiunge talvolta valori inferiori a 6.

Causa: demolizione del glicogeno che libera acido lattico e insufficienza dei processi ossidativi che non riescono a smaltire i cataboliti acidi.

Gli **acidi nucleici** e i **fosfolipidi**, derivati dal disfacimento delle cellule lese e l'**acido ialuronico**, derivato dalla sostanza fondamentale del connettivo contribuiscono all'acidità del pH.

Gli acidi nucleici e i fosfolipidi formano **complessi con le proteine** presenti nell'essudato.

Alla presenza di notevoli quantità di complessi di proteine con sostanze anioniche, come i mucopolisaccaridi acidi, gli acidi nucleici e in parte i fosfolipidi è dovuta la **Reazione di Rivalta**.

### ***Reazione di Rivalta***

Formazione di una **nubecola**, simile a quella del fumo di sigaretta, lungo il tragitto di una **goccia di essudato**, lasciata cadere in un cilindro pieno di **acqua distillata** contenente poche gocce di **acido acetico diluito**.

La nubecola dipende dalla **precipitazione delle proteine coniugate** con le macromolecole anioniche → pH punto isoelettrico intorno a 4,5 e precipitano al di sotto di questo valore.

Le infiammazioni acute presentano quadri morfologici dipendenti dalla **causa**, dall'**intensità** con cui questa agisce e anche dalla natura dell'**agente** interessato.

Queste diversità si concretizzano in **aspetti particolari dell'essudato**:

- **Essudato sieroso**

Essudato abbondante relativamente povero di cellule e fibrina.

Esprime un'**alterazione moderata della permeabilità dei vasi**→ ustioni, congelamenti, irradiazioni (bolle o flittene).

- **Essudato siero-fibrinoso**

Frequente nelle malattie della la tunica sierosa (sierositi).

Nei depositi di fibrina si formano **aderenze** fra opposte superfici delle sierose→ organizzazione e sostituzione con connettivo neoformato

- **Essudato fibrinoso**

Presenza di una quantità non indifferente di fibrina e **consistenza solida**.

Necessarie due condizioni :

- Una lesione grave della permeabilità
- Condizioni che permettano un drenaggio di una parte del liquido

E' frequente nelle **membrane sierose** dove è possibile il drenaggio del liquido verso le parti declivi.

Le superfici infiammate si ricoprono di un deposito di fibrina, che le **rende ruvide (sierositi secche)** ed è responsabile degli **sfregamenti** percepiti ad esempio sul torace nel caso di **pleurite**.

Le sierositi secche mostrano tendenza all'organizzazione con formazione di **aderenze**.

- **Essudato catarrale**

Proprio dei **tessuti capaci di elaborare muco** → l'elaborazione di muco può aumentare tanto da farlo divenire il principale costituente dell'essudato.

Le infiammazioni catarrali sono frequenti nelle **vie aeree superiori, nel tubo digerente, nell'uretra**.

Le mucose colpite sono arrossate e ricoperte da un essudato dal caratteristico aspetto vischioso, che tende a divenire **giallastro** nelle fasi mature per la presenza di **granulociti**.

Quando il loro numero è così rilevante si parla di **essudato mucopurulento**.

Il muco ha **funzioni difensive**: invischia gli agenti della flogosi

- **Essudato purulento**

Caratterizzato dalla presenza di pus, che è un essudato **molto ricco di cellule e prodotti del loro disfacimento**.

Il pus può raccogliersi in **cavità non preesistenti**, che si vengono a formare nel contesto dell'infiammazione → **ascesso**

Può anche raccogliersi in **cavità preesistenti** → **empiema**

In certi casi l'infiammazione **non rimane circoscritta**, ma tende a diffondersi nel tessuto ove invade l'interstizio → **flemmone**

L'infiammazione purulenta è quasi sempre determinata da **agenti batterici**.

Oltre ai batteri possono determinare una infiammazione purulenta, definita **asettica**, anche sostanze chimiche iniettate (trementina).

Il colore del pus è **giallo** nella maggior parte dei casi in particolare in caso di infezione con *Stafilococco aureo*. Nel caso di infezione con *B. piociano* è **bluastro** (piocianina).

La **densità è elevata** (1.030-1.040) in rapporto con l'elevata presenza di cellule e prodotti di disfacimento.

Nell'ascesso il pus è raccolto in cavità le cui pareti sono costituite da **globuli bianchi**, stipati in gran numero in un **reticolo di fibrina**.

L'insieme assume l'aspetto di una membrana, la **membrana piogena**, che deve essere allontanata nell'incisione dell'ascesso (in caso contrario il pus torna a riformarsi poiché i granulociti della membrana contengono abbondanti microrganismi).

- **Essudato emorragico e necrotico-emorragico**

L'agente flogogeno agisce con tale intensità da determinare la **rottura dei vasi** o comunque un'**alterazione della loro permeabilità** da consentire il passaggio di globuli rossi al di fuori delle pareti.

Essudati emorragici caratterizzano **processi infettivi della cute**: carbonchio, vaiolo, tifo esantematico.

Si verifica anche nella **glomerulonefrite acuta**.

Spesso il carattere emorragico del processo infiammatorio si associa con la tendenza alla necrosi → **necrotico-emorragico**. La necrosi a volte dipende direttamente dall'agente flogogeno.

## Ripercussioni generali del processo infiammatorio acuto

Tutti gli esseri viventi hanno sviluppato numerosi **meccanismi di controllo** per preservare la loro individualità dagli stimoli provenienti dall'ambiente in cui vivono.

All'aggressione esterna, l'organismo risponde con una **reazione normale immediata e transitoria**, localizzata nella zona dell'intervento lesivo, caratterizzata da tutte le fasi del processo infiammatorio

**FASE ACUTA:** vasta e complessa serie di **risposte fisiologiche sistemiche**, che iniziano immediatamente dopo che l'organismo è stato colpito da un trauma, un'infezione o qualunque causa che produca danno.

Anche se la risposta inizia ed è più evidente a livello locale, la risposta acuta deve essere considerata un **processo dinamico che altera l'omeostasi e coinvolge quasi tutti gli organi**, mediante meccanismi di **automantenimento** e di **amplificazione** la risposta infiammatoria si può accentuare, producendo uno stato **patologico generalizzato**.

Reazione sistemica caratterizzata da:

- **Febbre**
- **Leucocitosi**
- **Aumento della velocità di eritrosedimentazione (VES)**
- **Aumento dell' secrezione d'ormoni (ACTH e glicocorticoidi)**
- **Variazione della concentrazione d'alcune proteine plasmatiche (proteine della fase acuta)**

## RISPOSTA ACUTA SISTEMICA

### ORGANI E TESSUTI COINVOLTI

### EFFETTI

#### Ghiandole endocrine

Ipotalamo  
Ipofisi  
Altre ghiandole

febbre, fattori liberanti ormoni ipofisari  
liberazione di tropine (ACTH, GH)  
insulina, glucagone, T3, T4,  
aldosterone, catecolamine

#### Midollo osseo

leucocitosi

#### Sistema immunitario

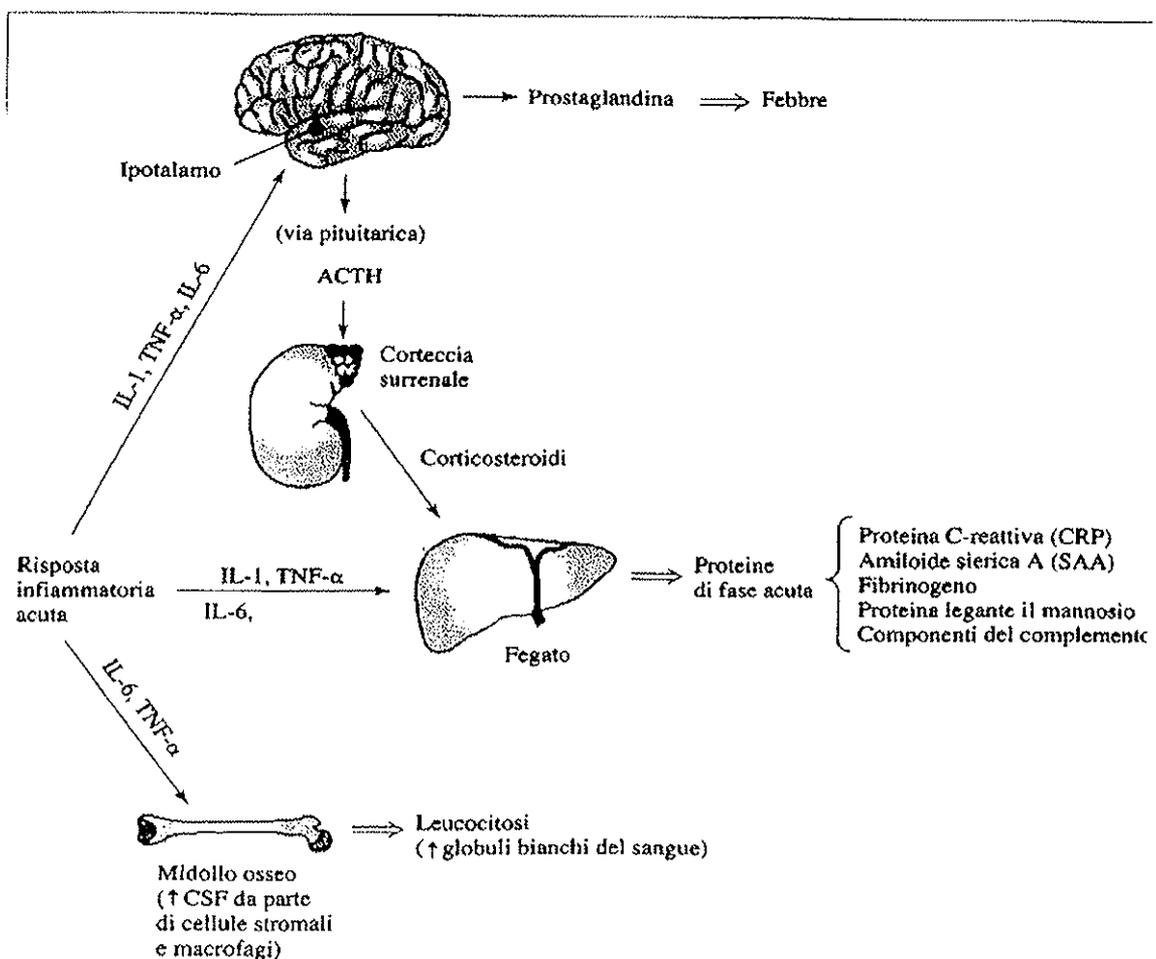
proliferazione linfocitaria

#### Sangue

aumento delle Ig e della VES

#### Fegato

proteine della fase acuta



Alle proteine plasmatiche che aumentano la loro concentrazione all'instaurarsi del processo infiammatorio é dato il nome di **proteine della fase acuta**

Durante l'infiammazione acuta si verifica un cambiamento del profilo biosintetico del fegato, che risponde con **un'aumentata sintesi delle proteine della fase acuta** e contemporaneamente riduce la sintesi e la concentrazione nel plasma di altre proteine, dette: **proteine della fase acuta negative**

Le proteine della fase acuta positive vengono sintetizzate nel **fegato** in risposta a mediatori rilasciati da cellule del focolaio infiammatorio: **IL-1**, **TNF $\alpha$**  e soprattutto **IL-6**.

Molte proteine della fase acuta provvedono a **funzioni essenziali dell'organismo**.

Funzione durante infiammazione:

- Proteggere, neutralizzando gli agenti infiammatori
- Ridurre l'estensione del danno
- Promuovere la riparazione e la rigenerazione dei tessuti
- Ristabilire l'omeostasi

## **Principali Proteine della fase Acuta negative**

Albumina  
Prealbumina  
Transferrina  
Proteina legante il retinolo  
Apolipoproteina A1

## **Principali Proteine della fase Acuta positive**

(Innalzamento della concentrazione plasmatici >25%)

Proteina C reattiva (PCR)  
Componente sierico P dell'amiloide (SAP)  
Proteina sierica dell'amiloide A  
Fibrinogeno  
Aptoglobina  
 $\alpha$ 1-glicoproteina acida  
 $\alpha$ 1-antitripsina  
 $\alpha$ 1-antichimotripsina  
ceruloplasmina

## Proteina C reattiva e componente sierico P dell'amiloide PCR e SAP appartengono alla famiglia delle pentraxine

La **PCR**, **molecola di riconoscimento** che forma legami specifici calcio-dipendenti con molti substrati:

Agisce come opsonina per batteri, parassiti

Attiva la via classica del complemento

Si lega alla cromatina, agli istoni e a particelle riboproteiche

Ha effetti antiaggreganti piastrinici

Il suo legame a cellule e detriti nucleari, contribuisce ad **eliminare materiale** che alimenta l'infiammazione e può produrre reazioni specifiche autoimmunitarie contro antigeni nucleari.

IL **SAP** è la forma **circolante** del componente P dell'amiloide: attiva il complemento, lega cromatina, istoni, fibronectina e proteoglicani.

E' usata per diagnosticare, localizzare e valutare l'estensione dei depositi d'amiloide reattiva.

## Proteina sierica dell'amiloide A

-Induce la produzione di collagenasi favorendo la riparazione del danno

-Si lega al lipolisaccaride dei batteri favorendone l'eliminazione (opsonina)

-Inibisce la produzione di citochine proinfiammatorie

-Inibisce la funzione dei Th e l'interazione cellule T-macrofagi.

## Inibitori delle proteasi ( $\alpha$ 1-glicoproteina acida, $\alpha$ 1-antitripsina, $\alpha$ 1-antichimotripsina)

Neutralizzano l'attività delle proteasi liberate dai neutrofili e macrofagi, limitando la fase demolitiva dell'infiammazione.

## **Velocità di eritrosedimentazione (VES)**

La velocità gravitazionale delle emazie nel campo gravitazionale terrestre dipende dal **peso specifico delle emazie**

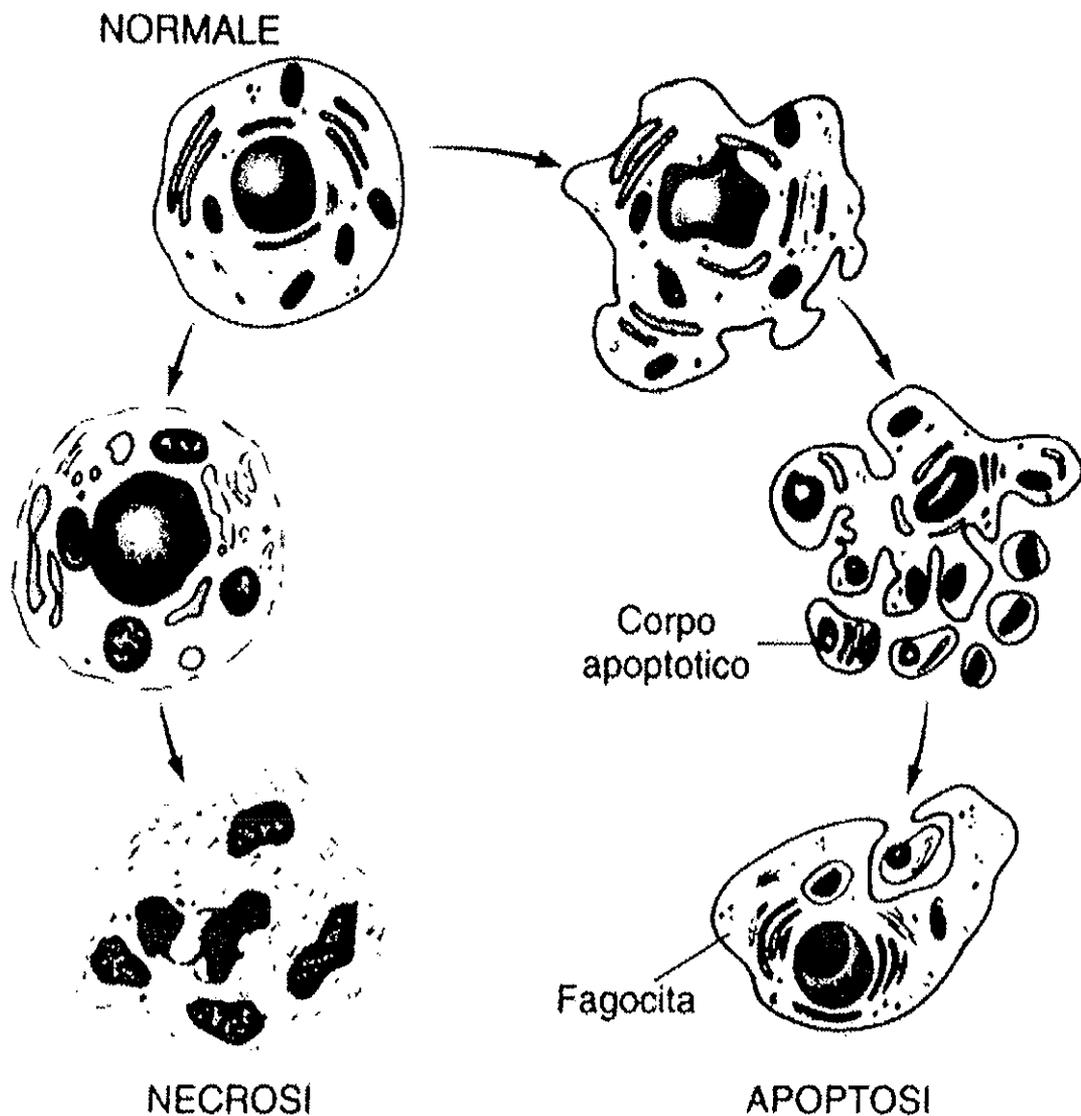
Sul piano chimico fisico esprime un cambiamento delle **cariche di superficie** di una parte di eritrociti in modo da favorirne l'aggregazione.

La carica complessiva normale è **negativa**, per cui le emazie si respingono: **l'aumento delle proteine della fase acuta neutralizza queste cariche.**

Bisogna però considerare anche l'impilamento delle emazia durante il processo infiammatorio.

## NECROSI CELLULARE

Gamma di **modificazioni morfologiche** in un tessuto che seguono la morte cellulare non sostenuta da un programma genetico e che sono in gran parte il risultato della **degradazione enzimatica** delle cellule danneggiate irreversibilmente



Le **modificazioni morfologiche** seguite alla morte cellulare non programmata sono **conseguenza di un DANNO:**

**INCAPACITA'** da parte della cellula che ha subito l'insulto di mantenere il proprio equilibrio omeostatico all'interno di limiti tollerabili

### CAUSE DI DANNO

Ipossia e ischemia

Agenti fisici

Agenti chimici e farmaci

Agenti infettivi

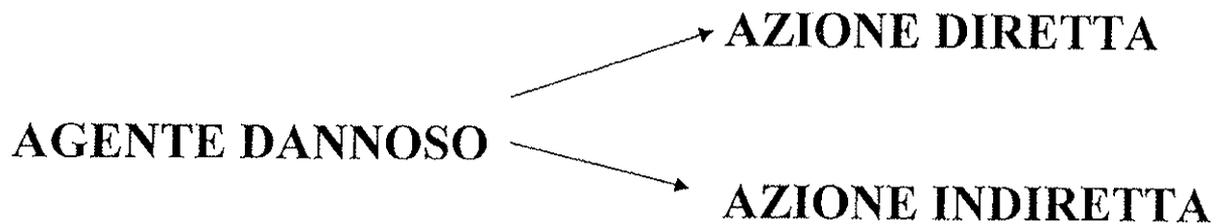
Reazioni immunologiche

Squilibri nutrizionali

## DANNO CELLULARE E NECROSI

- **Risposta cellulare** a stimoli dannosi dipendente dal **tipo, durata e gravità** di danno
- Le **conseguenze** del danno cellulare dipendono dal **tipo, stato e adattabilità** della cellula danneggiata
- **Quattro sistemi intracellulari** particolarmente vulnerabili:
  - Mantenimento dell'integrità delle **membrane cellulari**
  - Respirazione aerobica**
  - Sintesi proteica**
  - Conservazione dell'**apparato genetico** della cellula
- Il danno in una sede porta ad **effetti secondari**
- **Modificazioni morfologiche** del danno cellulare **evidenti** dopo danneggiamento **sistemi biochimici** critici all'interno della cellula

## Meccanismi di azione di un Agente Dannoso



## Meccanismi d'azione indiretta del danno cellulare

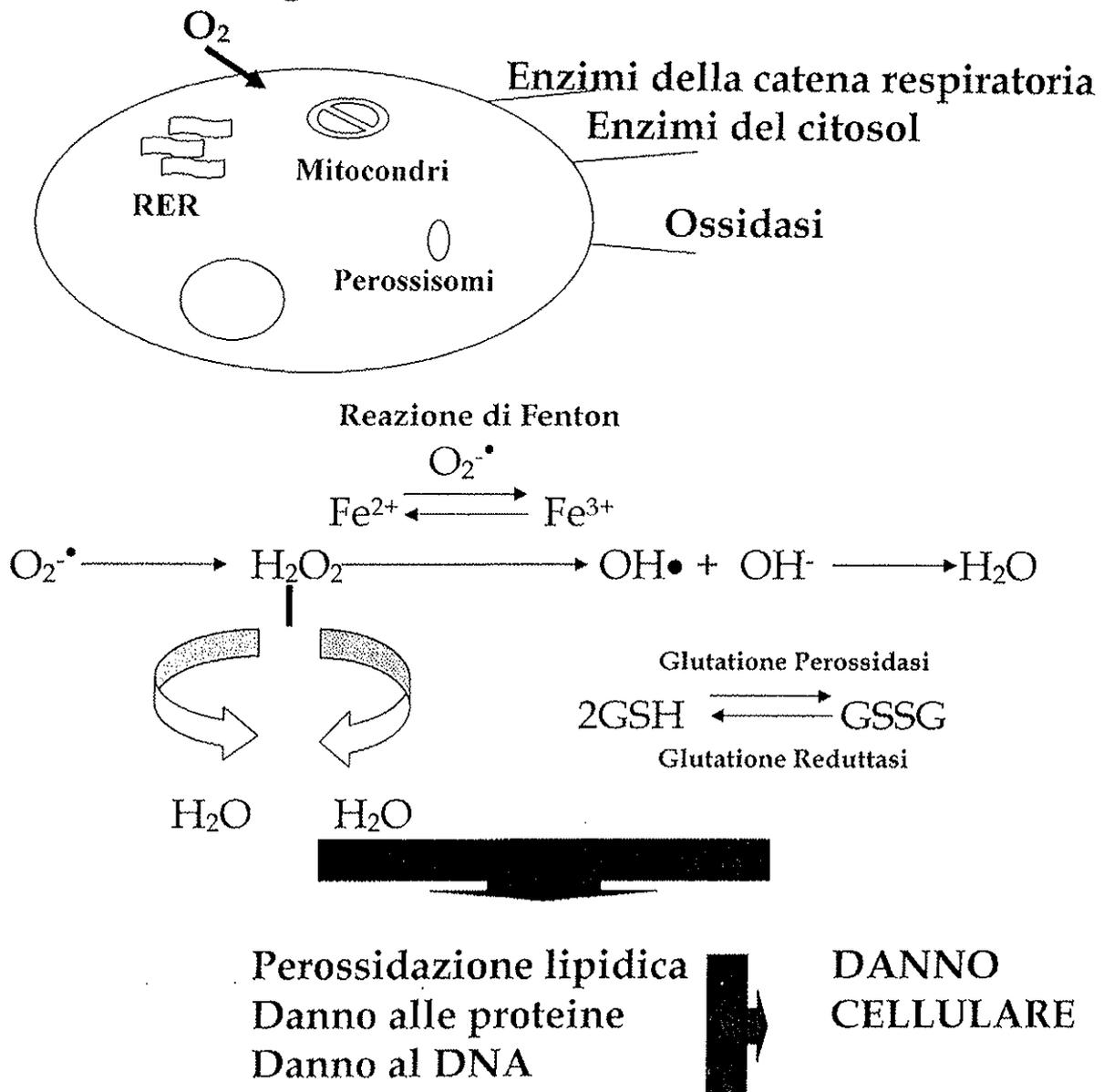
- **SINTESI LETALE**  
(FLUOROACETATO → BLOCCO CICLO DI KREBS)
  
- **BIOTRASFORMAZIONE PATOGENA**  
(TETRACLORURO DI CARBONIO → LIPOPEROSSIDAZIONE)

## **Meccanismi d'azione diretta del danno cellulare**

- **Denaturazione delle proteine o coagulazione del citoplasma e della membrana.**
- **Distruzione meccanica o chimica di strutture fondamentali della cellula con alterazioni irreversibili dell'organizzazione polienzimatica**
- **Inibizione di enzimi o sistemi enzimatici fondamentali**
- **Riduzione e soppressione della nutrizione**
- **Alterazioni acidi nucleici**

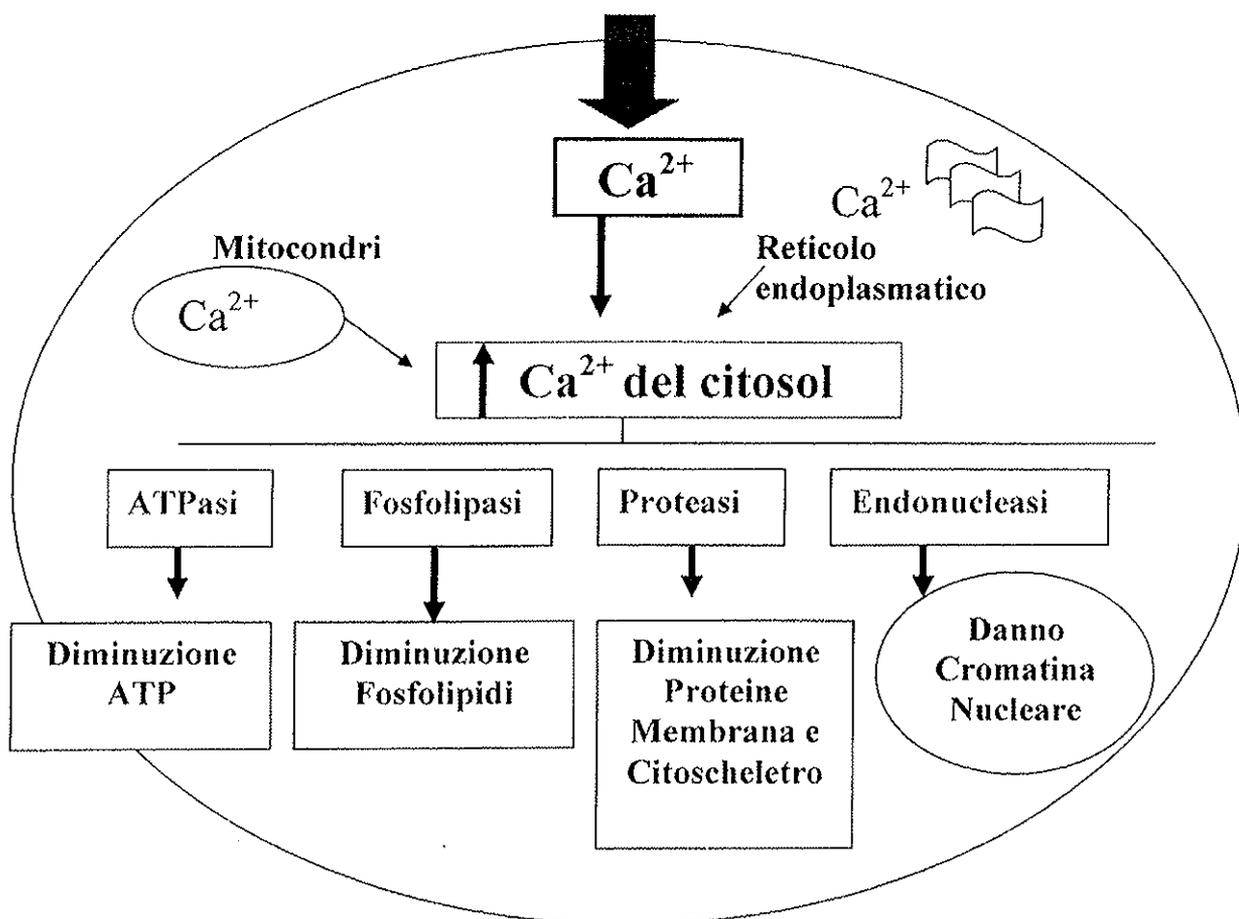
## Effetti biochimici del danno cellulare

- Deplezione di ATP
  - ↓ Fosforilazione ossidativa
  - ↑ Glicolisi → ↓ pH
  - Attivazione ATPasi
- Formazione di radicali liberi derivati dall'ossigeno



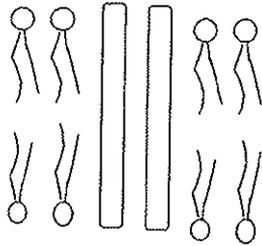
- Accumulo di Calcio intracellulare e perdita dell'omeostasi del Calcio

### Agente dannoso

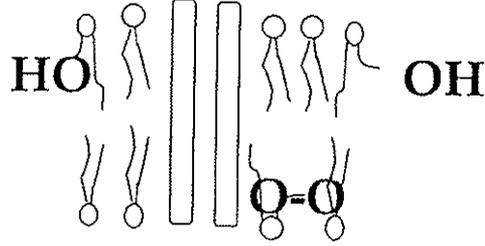


- Difetti nella permeabilità di membrana

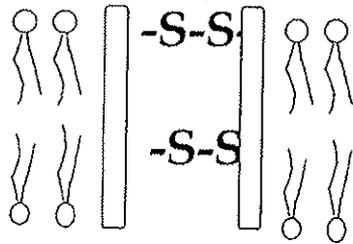
Normale



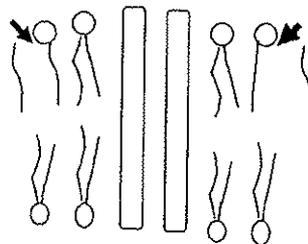
Perossidazione Lipidica



Crosslinking proteine

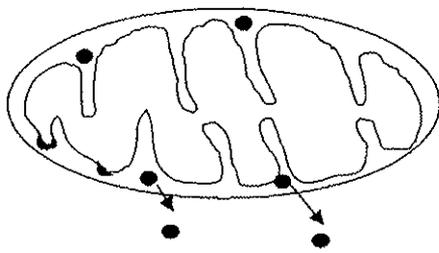


Attivazione fosfolipasi

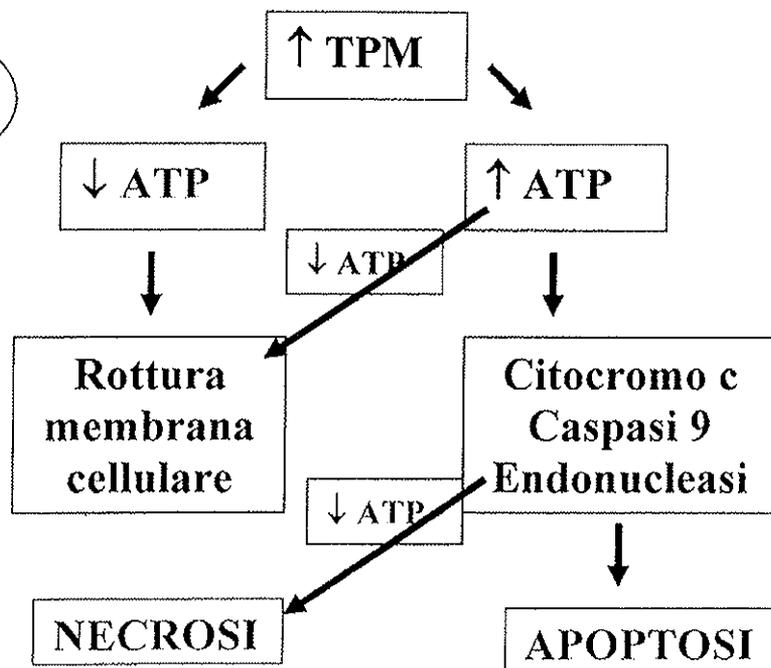


- Danno mitocondriale irreversibile

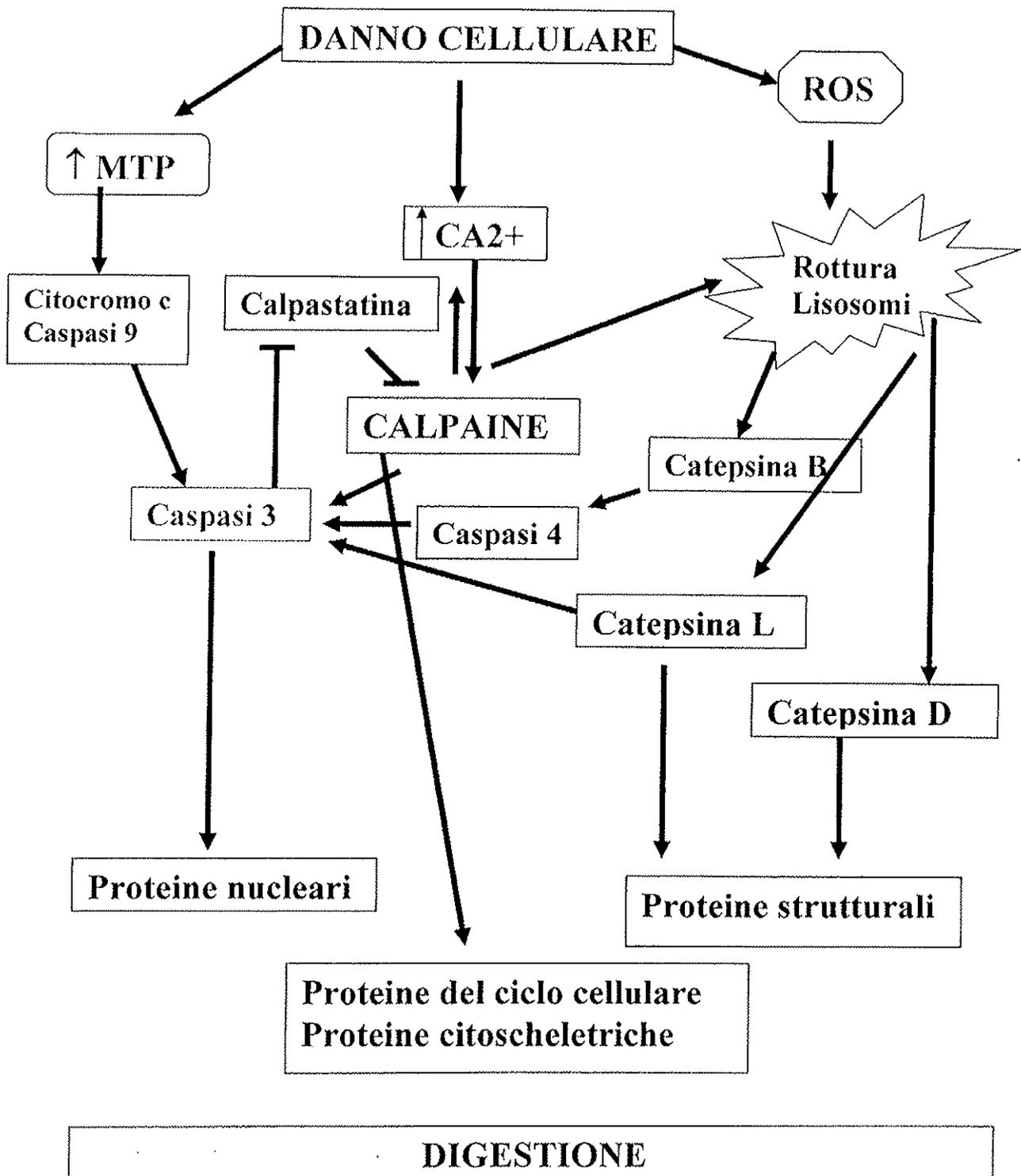
Transizione Permeabilità Mitocondriale (TPM)



Citocromo c

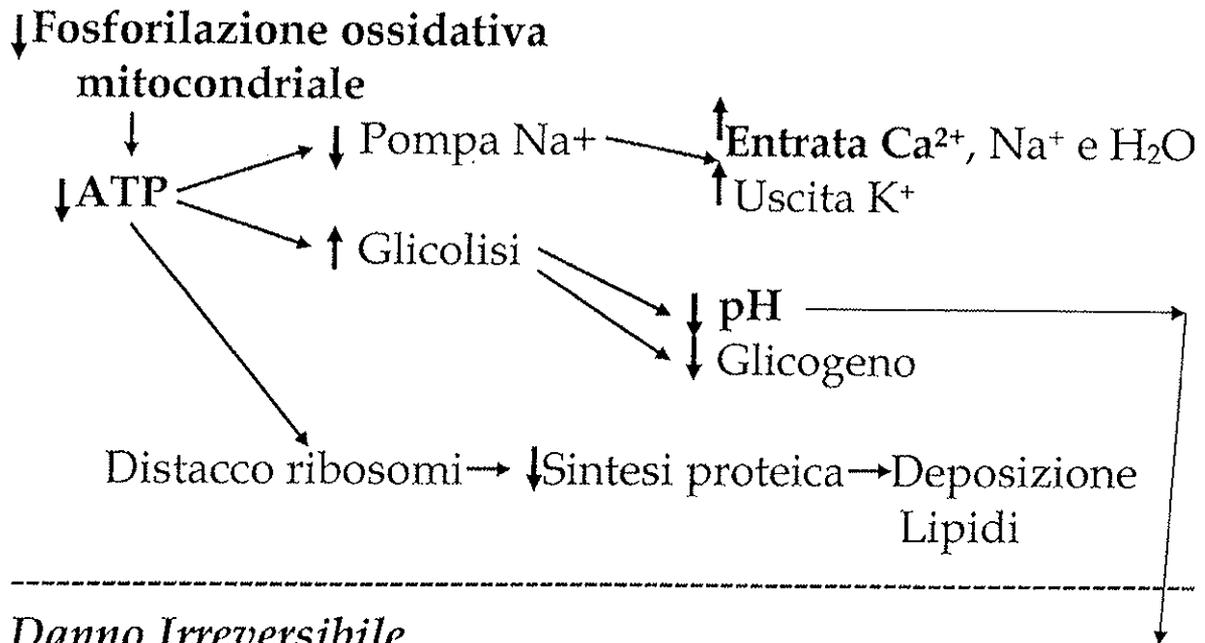


- Attivazione proteasi intracellulari



## Eventi biochimici sequenziali che portano alla necrosi da ischemia/ipossia

### *Danno Reversibile*



### **Danno mitocondriale**

### **Danno di membrana**

Rilascio intracellulare e attivazione degli **enzimi lisosomiali**

↓  
Modificazioni nucleari  
Digestione proteica

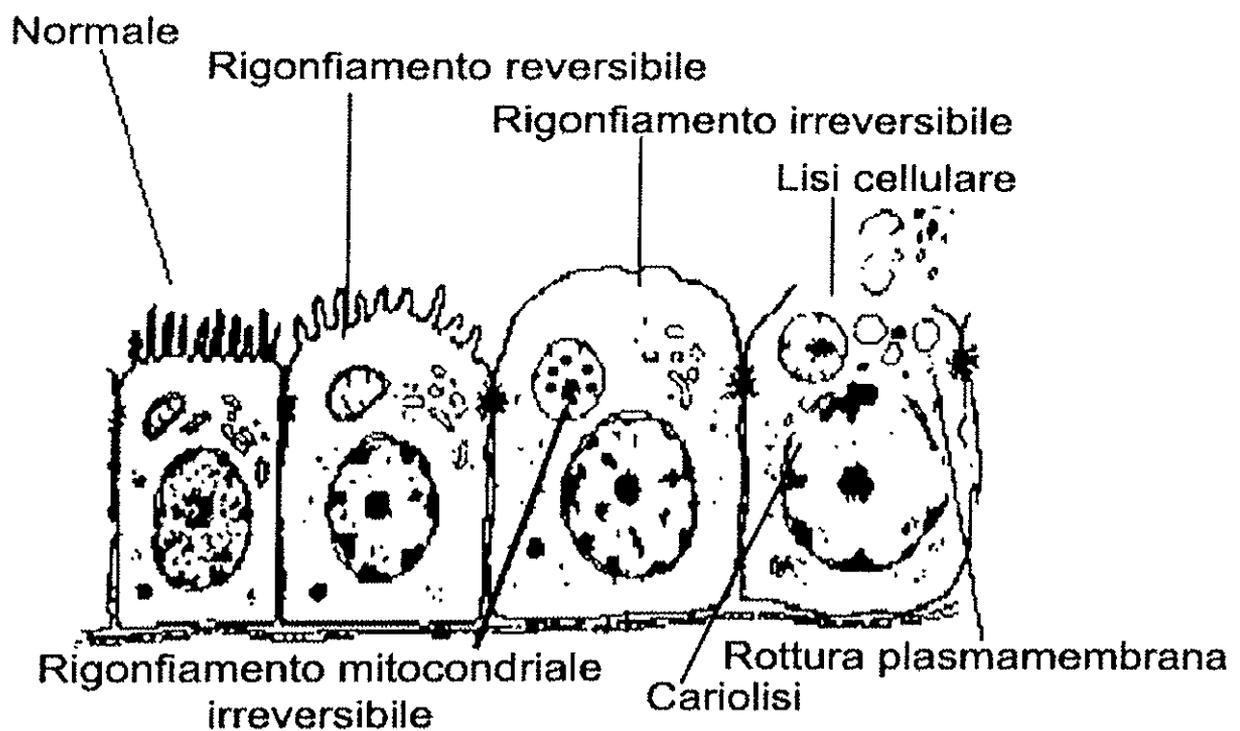
Perdita fosfolipidi  
Alterazioni citoscheletro  
↑ Radicali liberi ossigeno  
Degradazione lipidica

**Fuoriuscita di enzimi**  
**Entrata di Ca<sup>2+</sup>**  
↓  
↑ Ca<sup>2+</sup> nei mitocondri

## QUAL È IL "PUNTO DI NON RITORNO"?

### 1. DISFUNZIONE MITOCONDRIALE

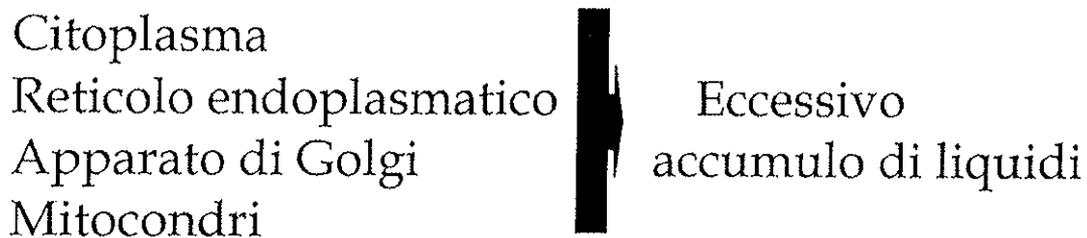
### 2. ALTERATA PERMEABILITÀ DA DANNO ALLE MEMBRANE CELLULARI



## Modificazioni morfologiche caratteristiche della morte cellulare non programmata

- Modificazioni delle dimensioni della cellula

### Rigonfiamento cellulare



Al microscopio i **gradi progressivi** del rigonfiamento cellulare vengono descritti come:

- **Rigonfiamento mitocondriale o rigonfiamento torbido**
- **Degenerazione vacuolare**
- **Degenerazione idropica**

- Modificazioni delle superficie cellulare

Perdita o alterazione delle strutture specializzate di membrana (ciglia, microvilli e giunzioni intercellulari).

Dilatazione, vescicolazione, lipoperossidazione

Frammentazione → Rotture multiple → Lisi

- Alterazioni organuli citoplasmatici

**Mitocondri:** Fase precoce → condensazione della matrice mitocondriale. Fase tardiva → rigonfiamento torbido con alterazioni delle cristae e depositi densi contenenti  $\text{Ca}^{2+}$  nella matrice mitocondriale

**Reticolo endoplasmatico rugoso:** Dilatazione, vescicolazione e distacco dei ribosomi

**Apparato di Golgi:** dilatazione delle cisterne o in alcuni casi atrofia

**Perossisomi:** alterazione del numero

**Lisosomi:** vacuolizzazione e disintegrazione dei lisosomi che riversano il loro contenuto nel citoplasma e nel microambiente.

- Alterazioni nucleari

## Modificazioni della cromatina

- **Picnosi:** Riduzione progressiva del nucleo per perdita di materiale nucleare più intensamente colorabile

- **Carioressi:** Frammentazione del nucleo in zolle di varia grandezza.

L'agente dannoso ha agito prima sulle membrane che sulle strutture interne del nucleo.

- **Cariolisi:** Il nucleo si disgrega in zolle di piccole dimensione e si scioglie nel citoplasma

L'agente dannoso ha agito precocemente sulla membrana nucleare.

- **Vacuolizzazione nucleare:** Disintegrazione circoscritta a certe zone del nucleo

Attivazione enzimi idrolitici intranucleari o distruzione diretta degli acidi nucleici.

## ASPETTO MORFOLOGICO DELLA NECROSI

Aspetto morfologico è il risultato di due processi:

- Denaturazione delle proteine
- Digestione enzimatica delle proteine

**Autolisi:** dissolvimento della cellula per azione degli enzimi idrolitici della cellula morta

**Eterolisi:** dissolvimento della cellula per azione degli enzimi idrolitici dei lisosomi dei leucociti sopraggiunti

**Necrosi coagulativa** → prevale la denaturazione delle proteine

**Necrosi colliquativa** → prevale la digestione enzimatica delle proteine

### **Significato biologico della denaturazione:**

*La denaturazione arresta l'autolisi inattivando gli enzimi ed eliminando i loro substrati.*

*La denaturazione rende le proteine insolubili e non antigeniche.*

### **Necrosi coagulativa**

**Conservazione dell'architettura generale** del tessuto (causa: **ipossia** in tutti i tessuti, eccetto il cervello) con aspetto torbido e colore bianco grigiastro.

**Necrosi caseosa**, caratteristica delle lesioni tubercolari.

### **Necrosi colliquativa**

Caratteristica delle infezioni focali batteriche per attivazione dell'**infiammazione**.

-Cellule colpite ricche di **enzimi lisosomiali funzionanti**

-Quantità d'acqua sufficiente.

La morte da ipossia del tessuto nervoso innesca necrosi colliquativa → cisti apoplettiche

### **Cancrena**

La necrosi interessa una estensione cospicua o un organo intero con mancata irrorazione

Secca → prevale l'evaporazione sui processi litici

Umida → prevalgono i processi colliquativi.

Gassosa → in rapporto con l'azione di germi anaerobi

## ASPETTI EVOLUTIVI DELLA NECROSI

Nell'arco di poche ore o giorni la massa necrotica va incontro a tre modificazioni dinamiche:

- **Deposizione di calcio**

All'inizio i depositi non sono ancora visibili al microscopio, ma presto compaiono sotto forma di **granulazioni basofile**, generalmente più piccole del nucleo.

- **Liberazione dalle membrane di colesterolo**

Il colesterolo si libera dalle membrane e poiché è **insolubile** in acqua, cristallizza in sottili lamelle romboidali.

- **Figure mieliniche**

**Doppi strati lipidici** sovrapposti che assumono la forma di sfere, di cilindri e di spirali

Sono **cristalli liquidi** e riflettono la naturale tendenza dei fosfolipidi a formare dei doppi strati.

I fosfolipidi con carica negativa, come la **fosfatidilserina**, sono quelli che idratandosi si **rigonfiano maggiormente**.

## **MORTE CELLULARE E NECROSI NEI TESSUTI SPECIALIZZATI**

### **Necrosi del tessuto adiposo (steatonecrosi)**

Traumi o nella cavità addominale per liberazione di **enzimi pancreatici**.

Tipicamente **focale** con **macchie biancastre** sulla superficie dell'omento (**gocce di candela**).

La massa di cellule morte e di acidi grassi può sottrarre calcio (**saponi di calcio**)

### **Necrosi del tessuto nervoso centrale**

#### **Liquefazione:**

L'ischemia dei corpi cellulari dei neuroni porta a **necrosi coagulativa**. La **sostanza bianca** e **prolungamenti della sostanza grigia** formano un **fluido lattescente** (rammollimento cerebrale)

#### **Eccitotossicità**

Rilascio di **glutammato** che provoca l'ingresso di calcio che dà l'avvio alla morte cellulare.

#### **Danno da radicali liberi**

Presenza di **globuli rossi** nel tessuto con il ferro dell'emoglobina che media le reazioni da radicali liberi.

## **Morte del tessuto osseo**

Fratture e in seguito ad irradiazione con raggi X.

All'inizio l'osso rimane esternamente e chimicamente inalterato. Poi gli osteoclasti erodono il tessuto morto e gli osteoblasti lo sostituiscono con nuovo osso.

Se la necrosi è infetta → sequestro

## **Morte del tessuto cardiaco**

Presenza all'inizio di fibre ondulate

### **Molecole rilasciate dal tessuto necrotico**

- Risposta infiammatoria
- Effetti sistemici tossici o lesivi
- Utilizzo ai fini diagnostici

## **Potassio**

La concentrazione intracellulare di potassio è 40 volte più elevata di quella del siero normale (150 mEq/L)  
→ Arresto cardiaco

## **Enzimi :**

Utilizzo diagnostico

## **Mioglobina**

## Conclusioni

- **Danno irreversibile**
- **Necrobiosi e Necrosi**
- **Danno ischemica/ipossico e riperfusione:  
Necrosi programmata ?**

## **Programma lezione**

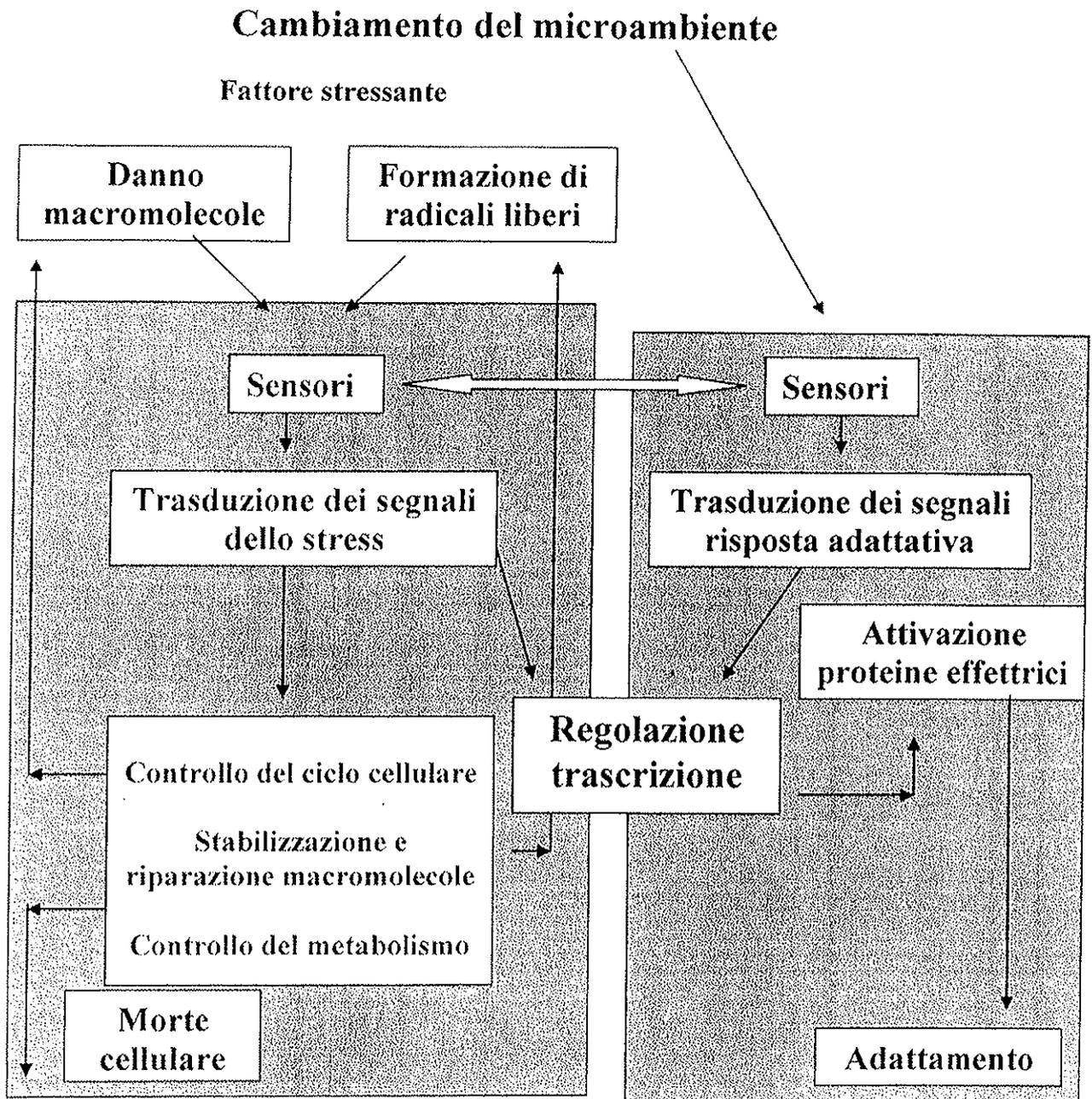
- **Definizione**
- **Sensori dello stress cellulare**
- **Risposta allo stress:**
  - Risposta alla denaturazione delle proteine**
  - Risposta al danno del DNA**
- **Meccanismi di risposta ai vari tipi di stress nella patologia umana:**
  - Ossidativo, ischemia/riperfusion, nitrosativo, da diminuzione di nutrienti**

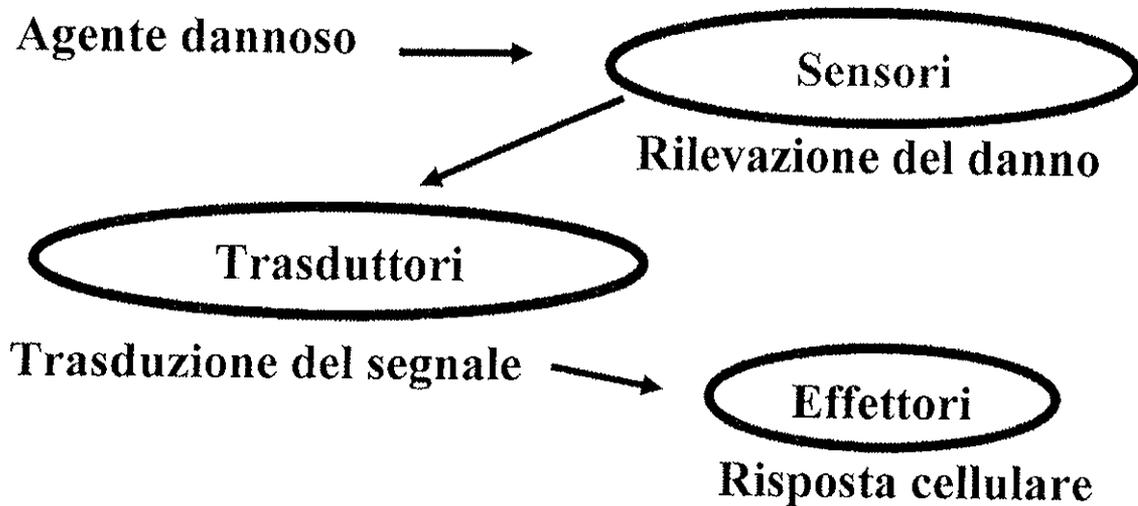
## STRESS CELLULARE

**Stress:** stimolo o successione di stimoli di tale intensità da tendere a rompere l'omeostasi dell'organismo.

Sindrome Generale di adattamento

La **cellula** subisce l'intervento di **fattori stressanti** che disturbano o sovvertono la regolazione **omeostatica della cellula**





### Sensori dello stress

#### Membrana plasmatica

- Alterazione recettore di membrana
- Lipoperossidazione
- Attivazione fosfolipasi A
- Alterazione permeabilità di membrana

#### DNA

- Complesso MRN (Mre11-Rad50-Nbs1)
- Complesso BASC (supercomplesso di sorveglianza del genoma associato a BRCA-1)
- Topoisomerasi

#### Proteine

- Chaperon

#### Radicali liberi

- Sensori per danno diretto a proteine, DNA e lipidi
- Attivazione diretta di proteine che trasducono il segnale
- Attivazione proteine regolatrici

## Fattori di stress cellulare

### Fattori

<b>Fisici</b>	Calore, freddo, radiazioni
<b>Ossigeno</b>	Specie reattive dell'ossigeno (ROS), ischemia e riperfusione
<b>pH</b>	Acidosi, alcalosi, cambiamenti di pH
<b>Biologici</b>	Infezione, infiammazione
<b>Psicologici</b>	Emozioni, sbilanciamento ormonale
<b>Osmotici</b>	Cambiamenti in concentrazione di sali, zuccheri e altri osmoliti
<b>Nutrizionali</b>	Privazione di nutrienti
<b>Antibiotici</b>	Puromicina, tetracicline
<b>Alcool</b>	Etanolo, metanolo, propanolo
<b>Metalli</b>	Cadmio, rame, cromo
<b>Meccanici</b>	Compressione, stiramento
<b>Altri</b>	Essiccamento, teratogeni, benzene, insettici, pesticidi

## ***RISPOSTA ALLA DENATURAZIONE DELLE PROTEINE***

**HSP: Heat shock proteins o PROTEINE DA STRESS**

**Rappresentano la prima risposta della cellula allo stress**

**Funzioni delle Proteine da stress**

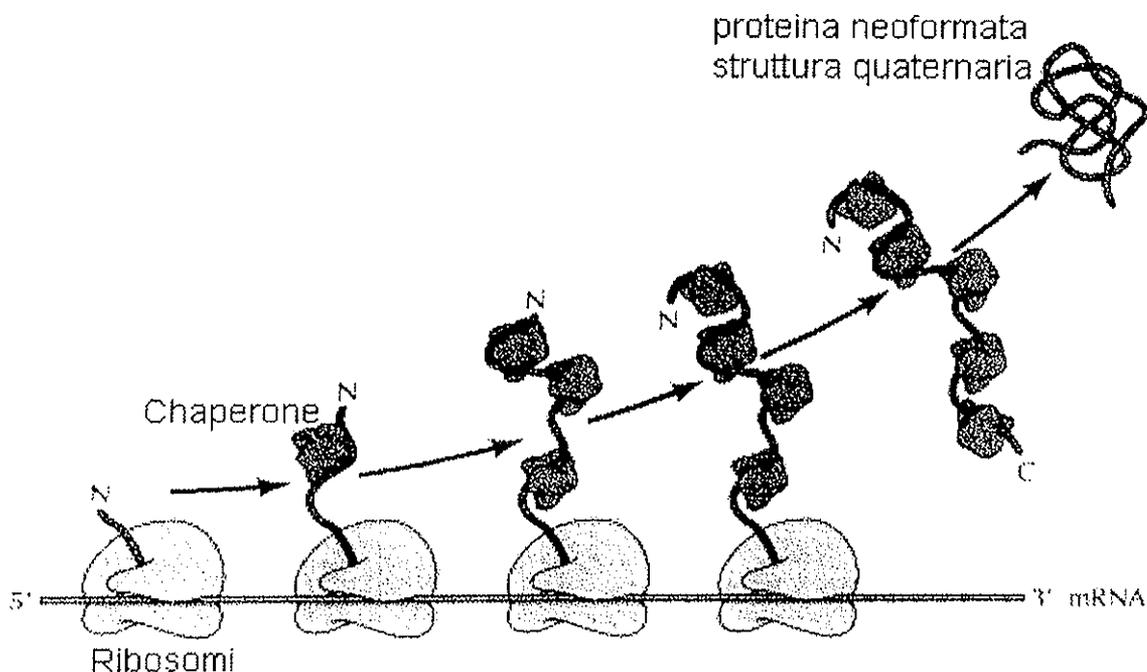
**CHAPERONE molecolare:**

Riconoscimento porzioni di residui idrofobici nelle catene polipeptidiche:

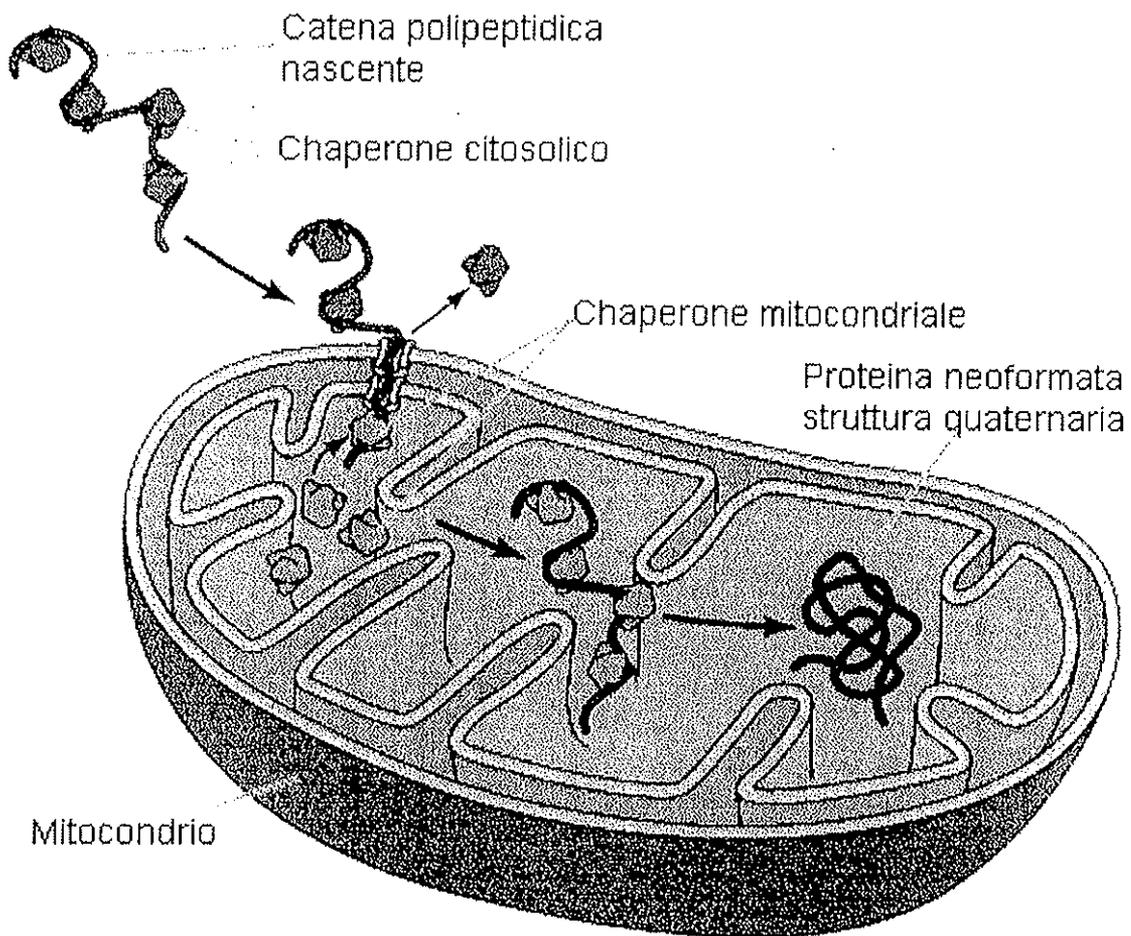
**Fisiologicamente** durante la sintesi proteica

**Patologicamente** per parziale degradazione

Funzionano da catalizzatori per facilitare l'**assemblaggio** della proteina nella sua struttura quaternaria.



**Accompagnano** le proteine nascenti nei vari compartimenti cellulari e ne assicurano un corretto avvolgimento strutturale.

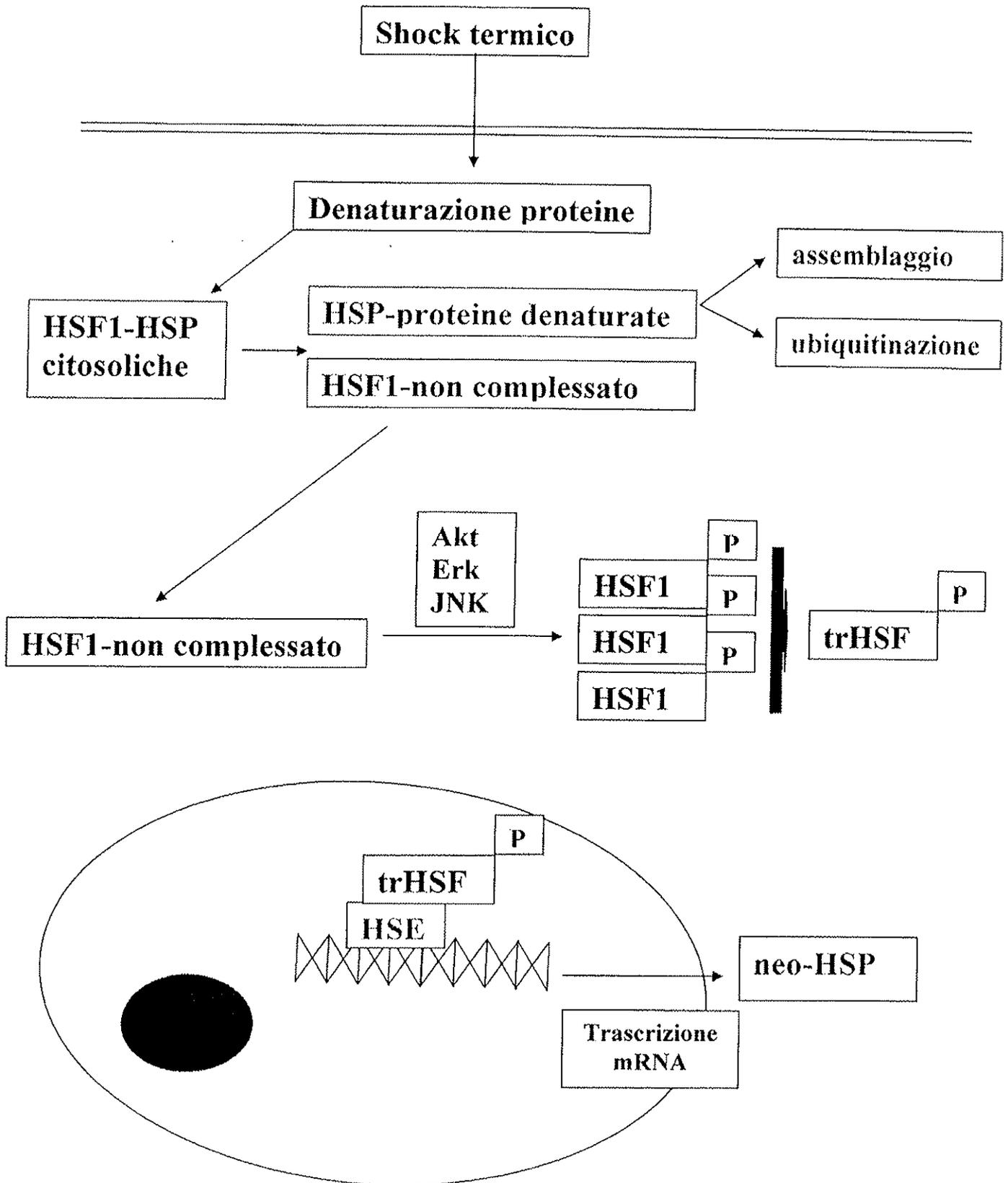


**Segregazione temporanea di proteine citoplasmatiche** fino a quando determinati stimoli ne determinano l'attivazione (chinasi, aporecettori ormoni steroidei).

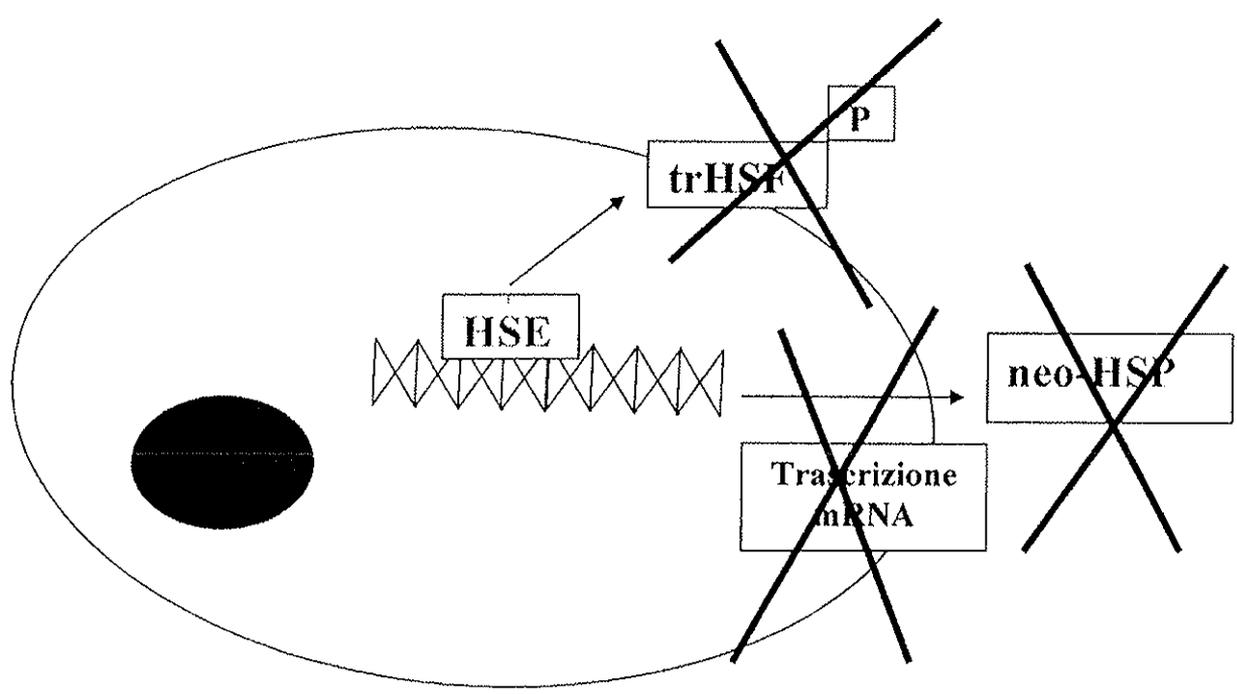
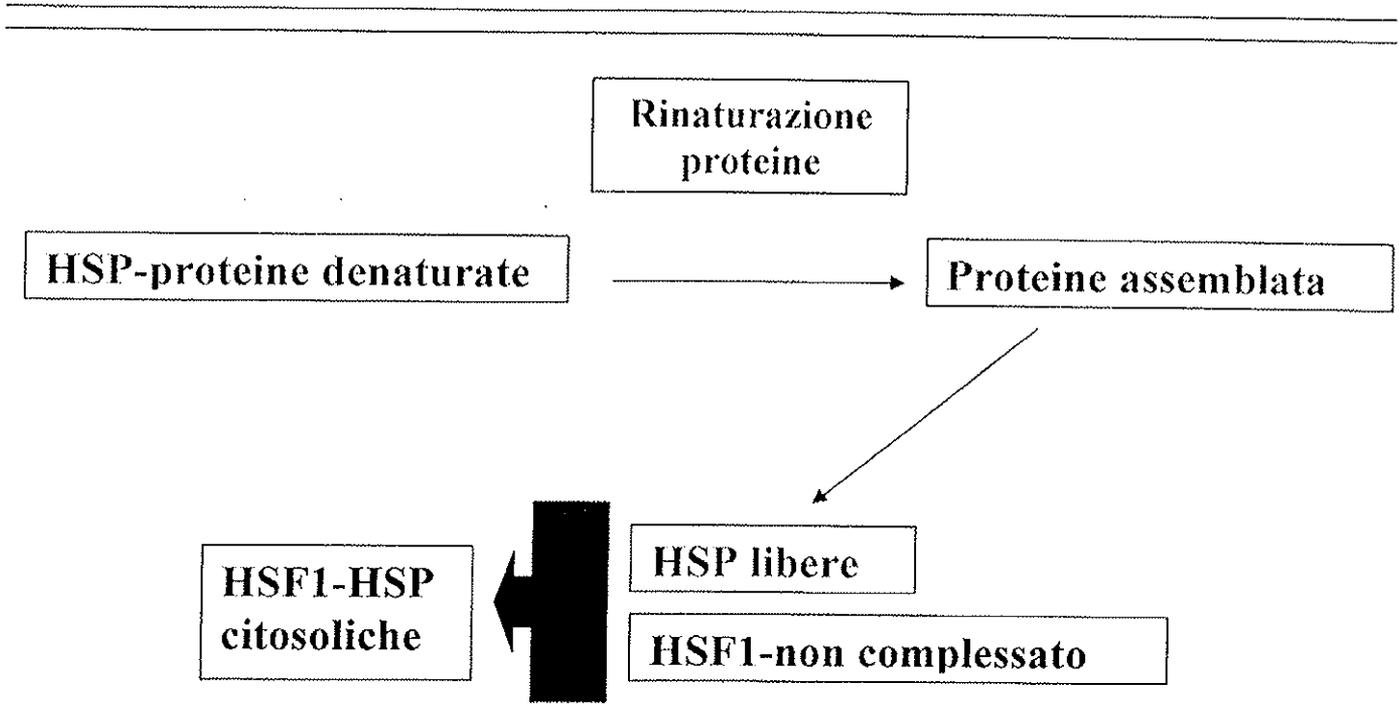
## Famiglie di HSP

<b>Famiglia</b>	<b>Membri</b>	<b>Localizzazione</b>	<b>Funzione</b>
<b>HSP100</b>	<b>HSP100</b>	<b>Citosol</b>	<b>Tolleranza allo stress</b>
<b>HSP90</b>	<b>HSP90 GRP94</b>	<b>Citosol/Nucleo RER</b>	<b>Legame con recettori Ciclo cellulare e proliferazione</b>
<b>HSP70</b>	<b>HSP70 HSC70 GRP78 MHSP70</b>	<b>Citosol/Nucleo Citosol/Nucleo RER Mitocondri</b>	<b>Tolleranza allo stress, citoprotettiva e antiapoptotica  Trasporto intracellulare di proteine</b>
<b>HSP60</b>	<b>HSP60</b>	<b>Mitocondri</b>	<b>Trasporto intracellulare di proteine, degradazione proteica</b>
<b>HSP32</b>	<b>HSP32</b>	<b>Citosol/Nucleo</b>	<b>Antiossidante</b>
<b>HSP27</b>	<b>HSP27</b>	<b>Citosol/Nucleo</b>	<b>Tolleranza allo stress, antiapoptotica, stabilità microfilamenti</b>
<b>HSP8</b>	<b>Ubiquitina</b>	<b>Citosol/Nucleo</b>	<b>Degradazione proteica</b>

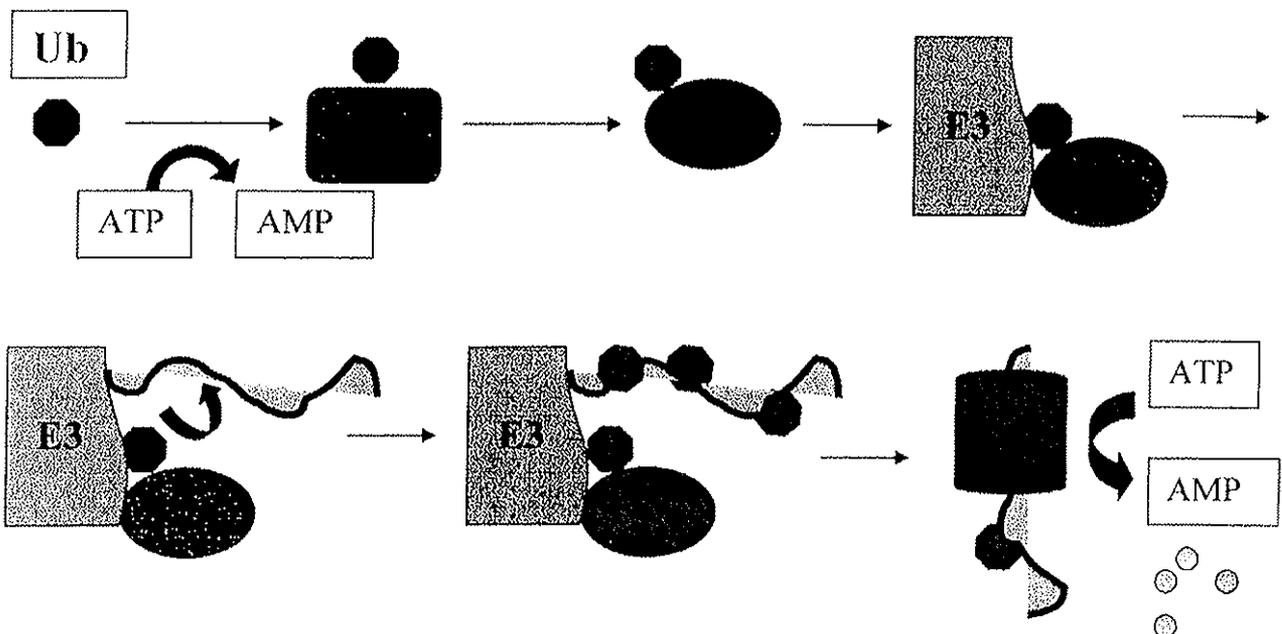
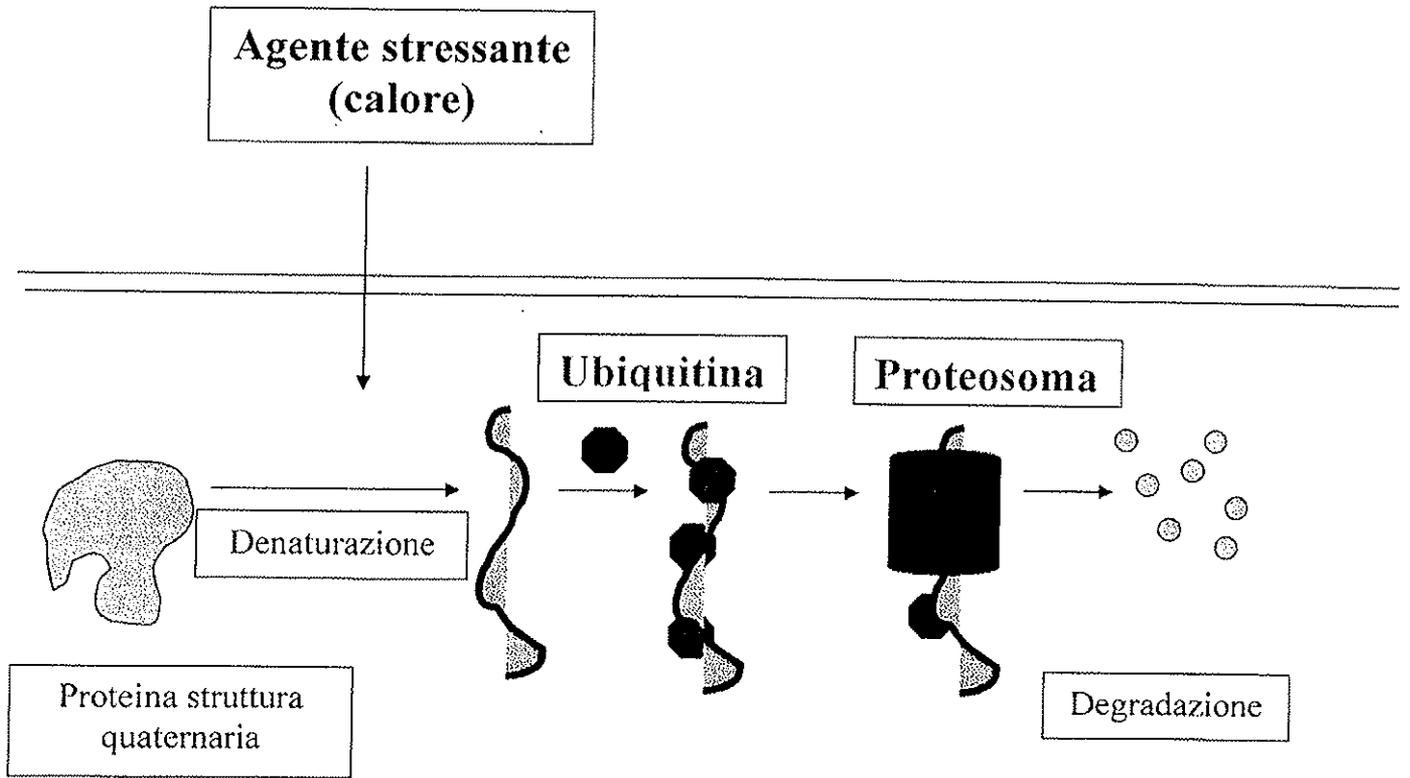
## Meccanismo di induzione delle HSP



**Rimozione dell'agente stressante**

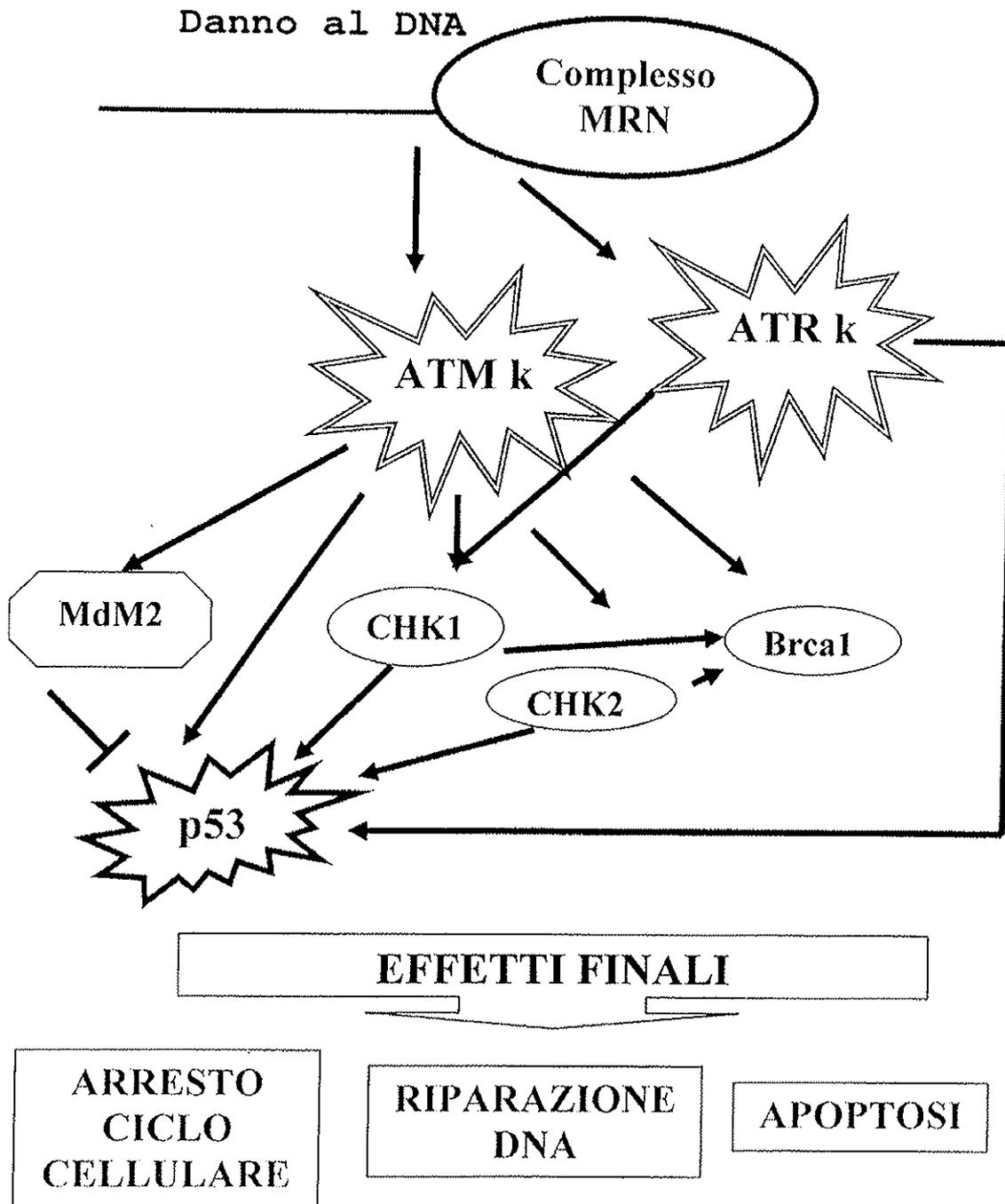


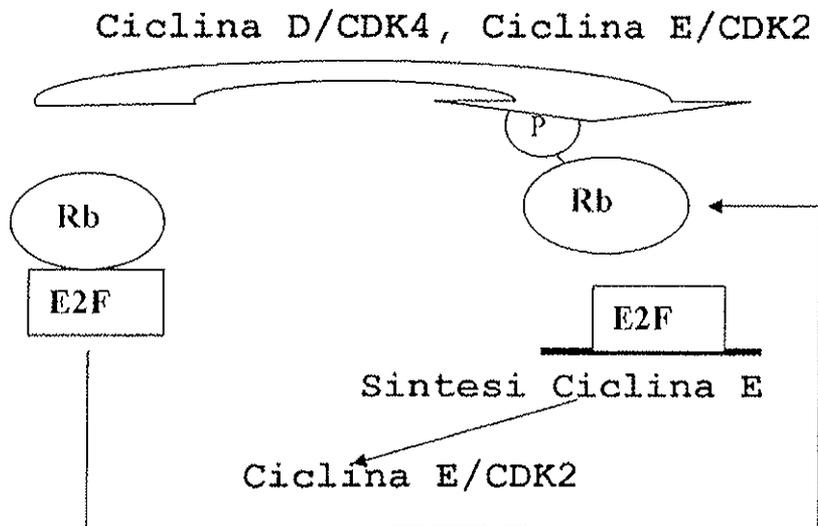
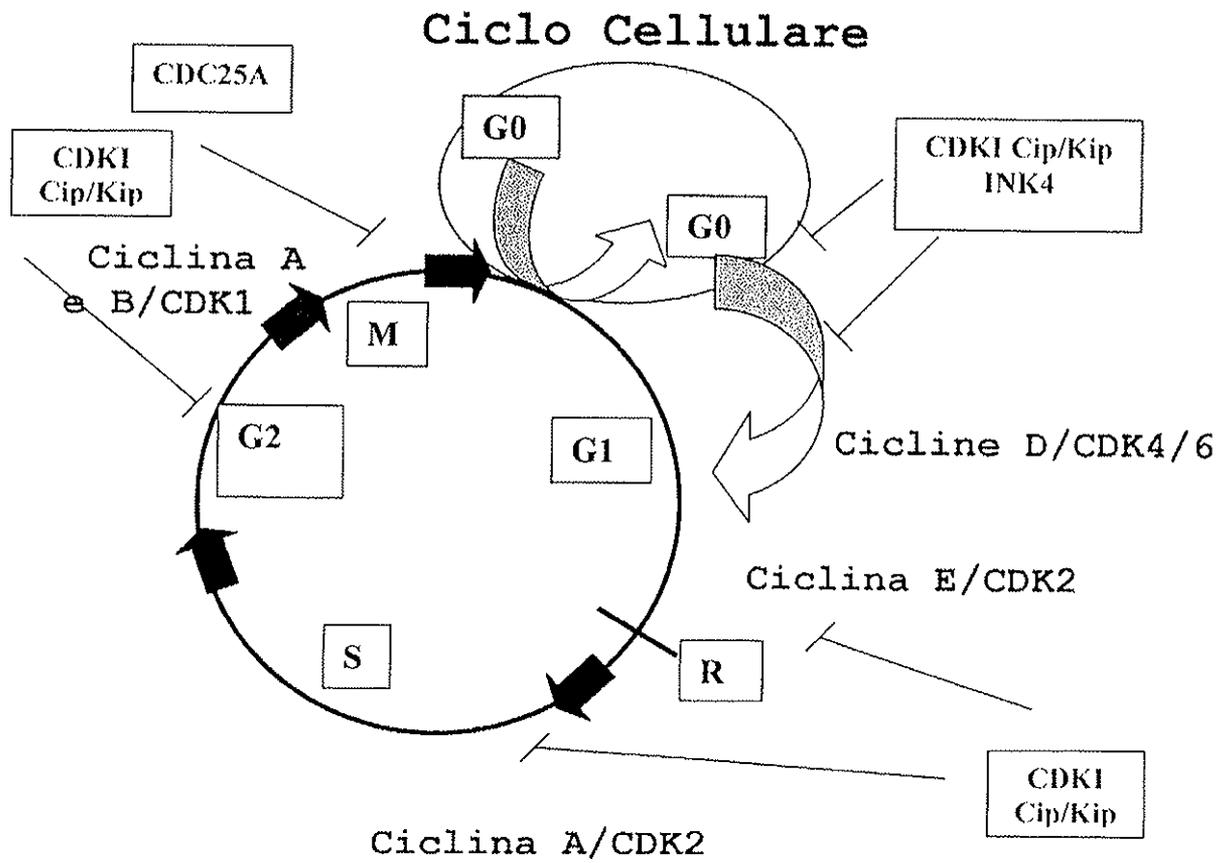
## Meccanismo di degradazione delle proteine denaturate mediato dalle HSP (Ubiquitina)



## RISPOSTA AL DANNO DEL DNA

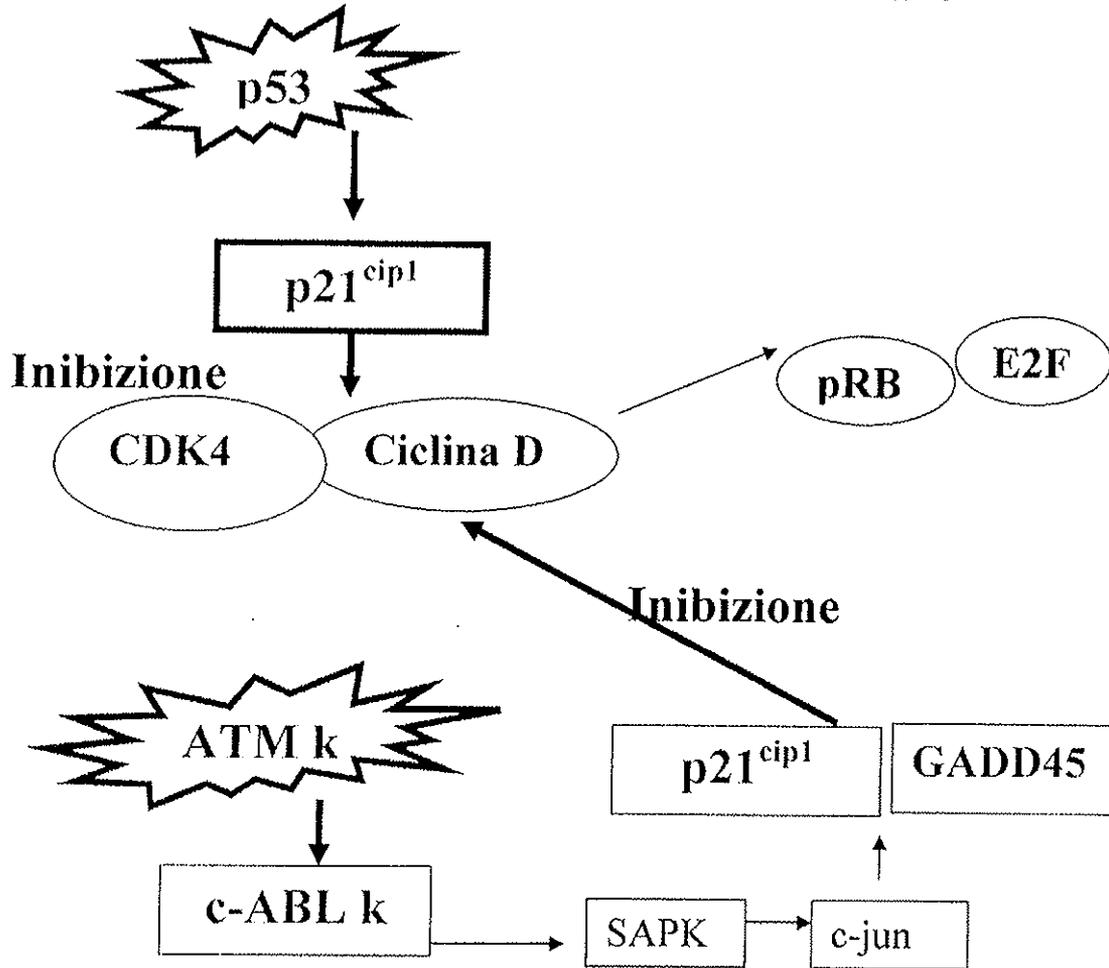
Le lesioni al DNA sono immediatamente **riconosciute** e le informazioni trasmesse attraverso vie di **trasduzione** del segnale che culminano nell'attivazione dei punti di **controllo del ciclo cellulare**.



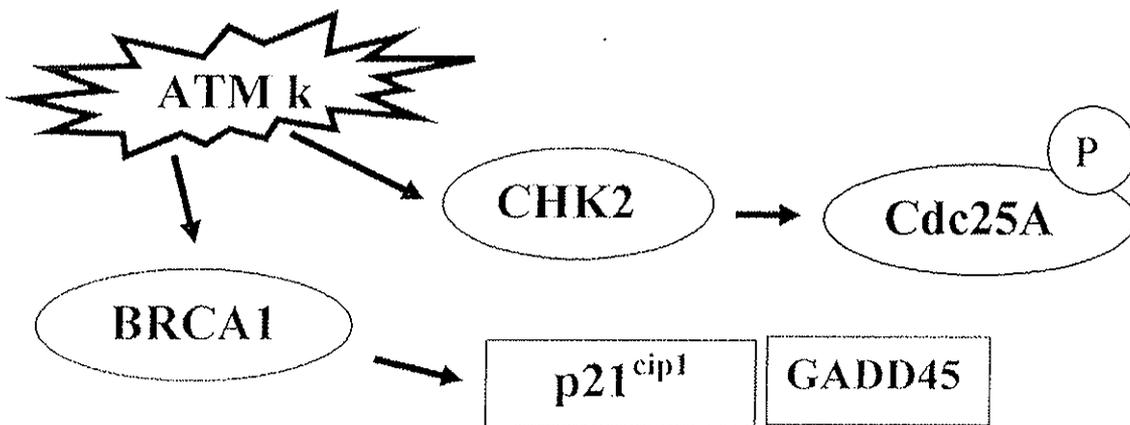


## Stress al DNA p53, ATM/ATR e ciclo cellulare

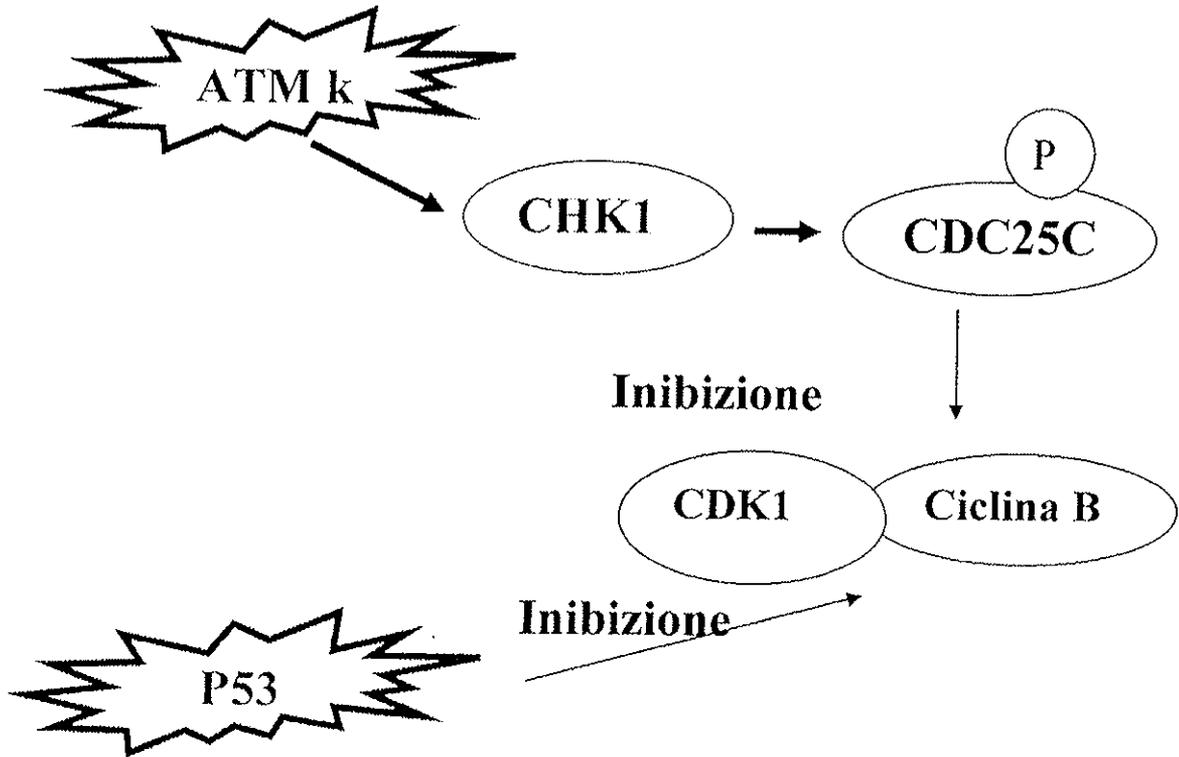
- **ARRESTO in fase G1 del ciclo cellulare**



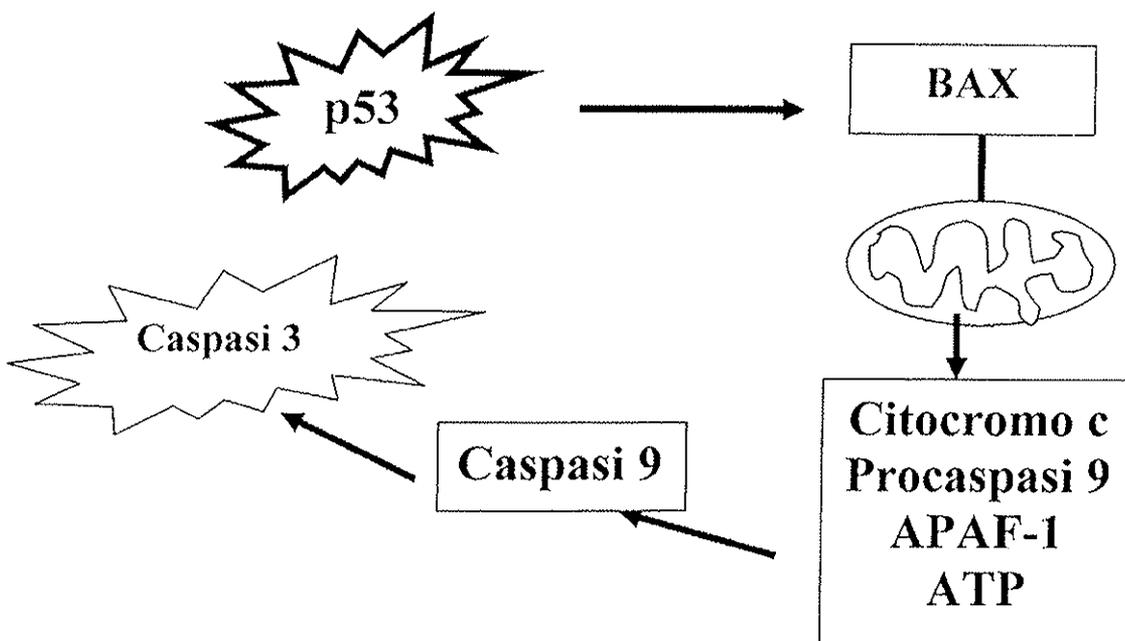
- **ARRESTO IN FASE S del ciclo cellulare**



- **ARRESTO** in fase G2-M del ciclo cellulare



- **APOPTOSI**



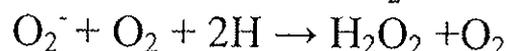


## ANTIOSSIDANTI

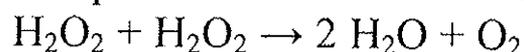
Sostanze in grado di competere a basse concentrazione con i substrati delle sostanze ossidanti, inibendone o ritardandone gli effetti.

### ANTIOSSIDANTI ENZIMATICI

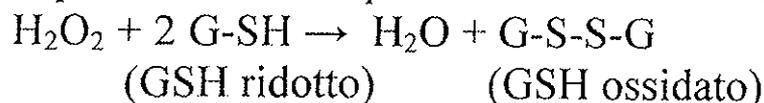
- **Superossidodismutasi (SOD)** : la SOD è deputato all'eliminazione dell'anione  $O_2^-$ :



- **Catalasi**: è deputata all'eliminazione di  $H_2O_2$ :



- **Glutatione perossidasi**: è deputata all'eliminazione di  $H_2O_2$ :



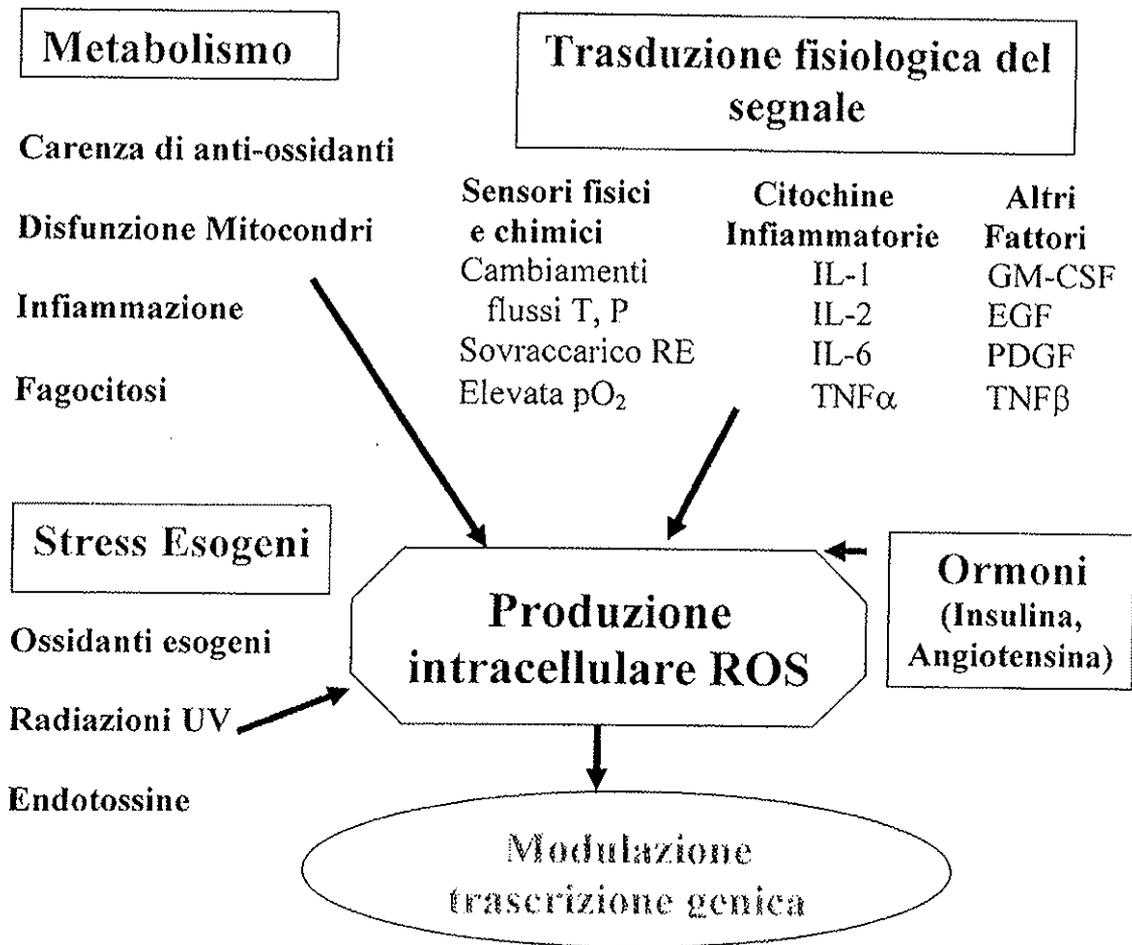
### ANTIOSSIDANTI NON ENZIMATICI

- **Vitamina E**
- **Vitamina C**
- **Beta-carotene e altri carotenoidi**
- **Glutatione**

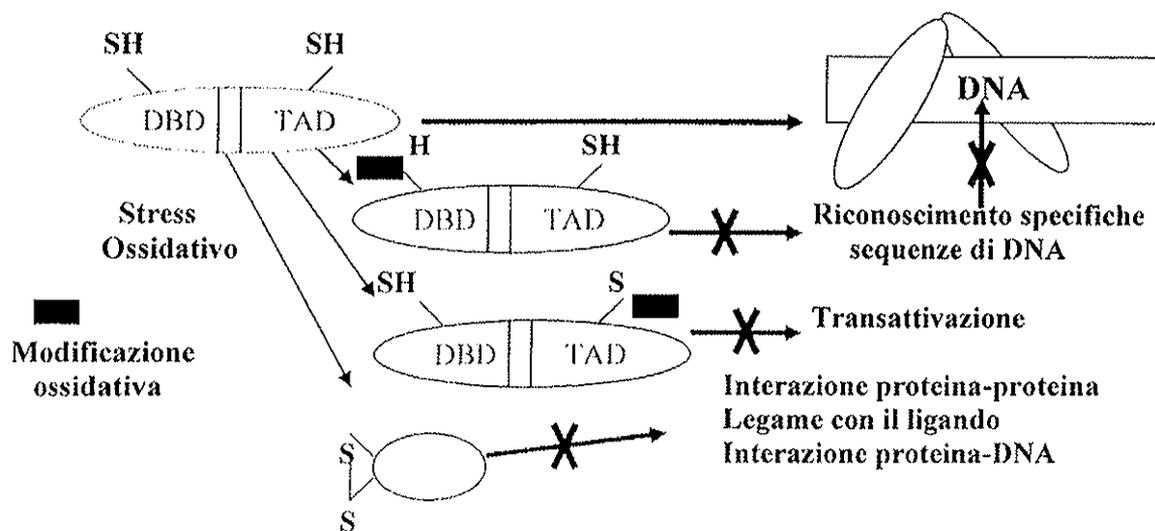
### ANTIOSSIDANTI A BASSA EFFICIENZA

- **Triptofano, Tiroxina, Istidina, Cisteina**

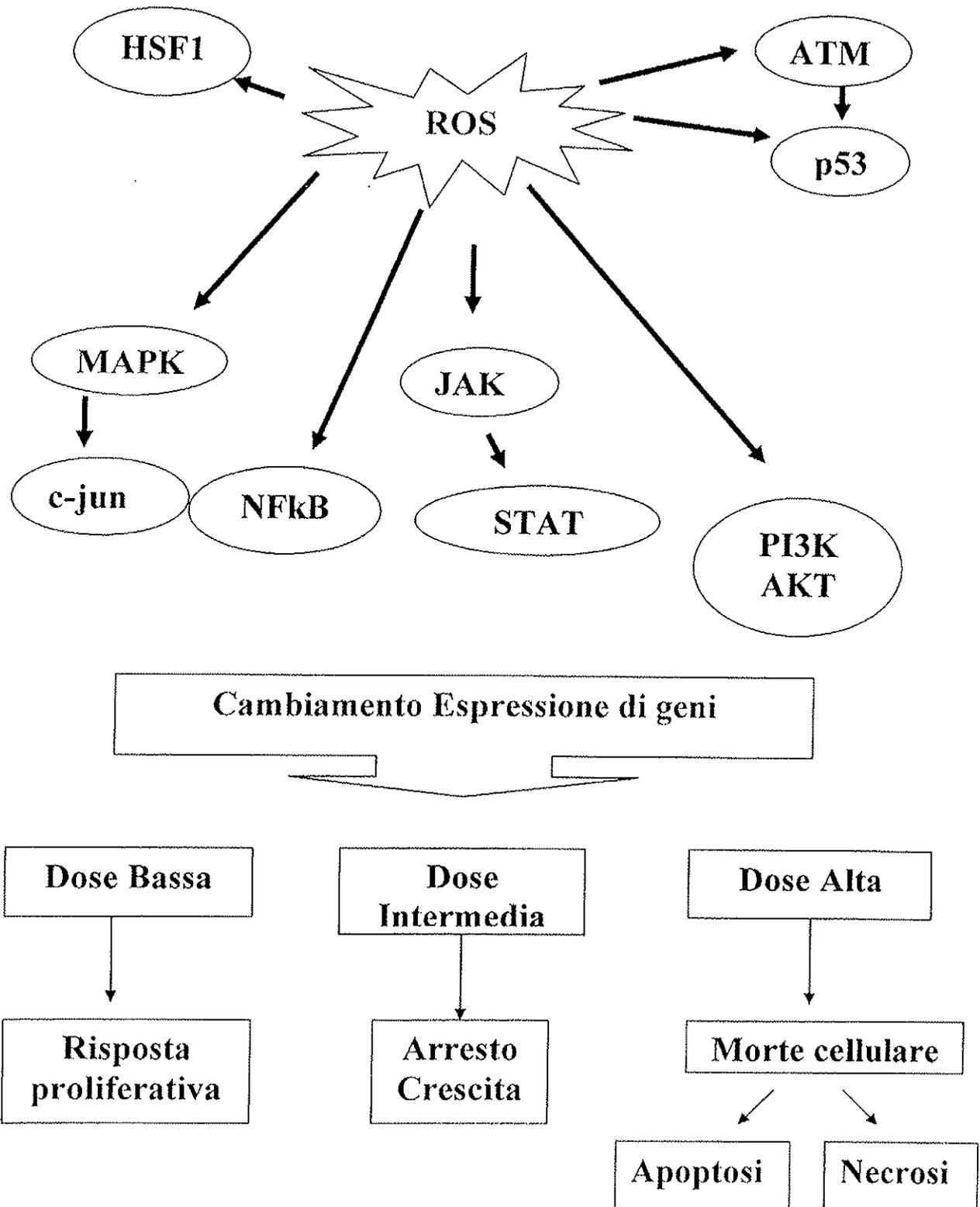
## PRODUZIONE ROS e ATTIVAZIONE TRASCRIZIONE GENICA



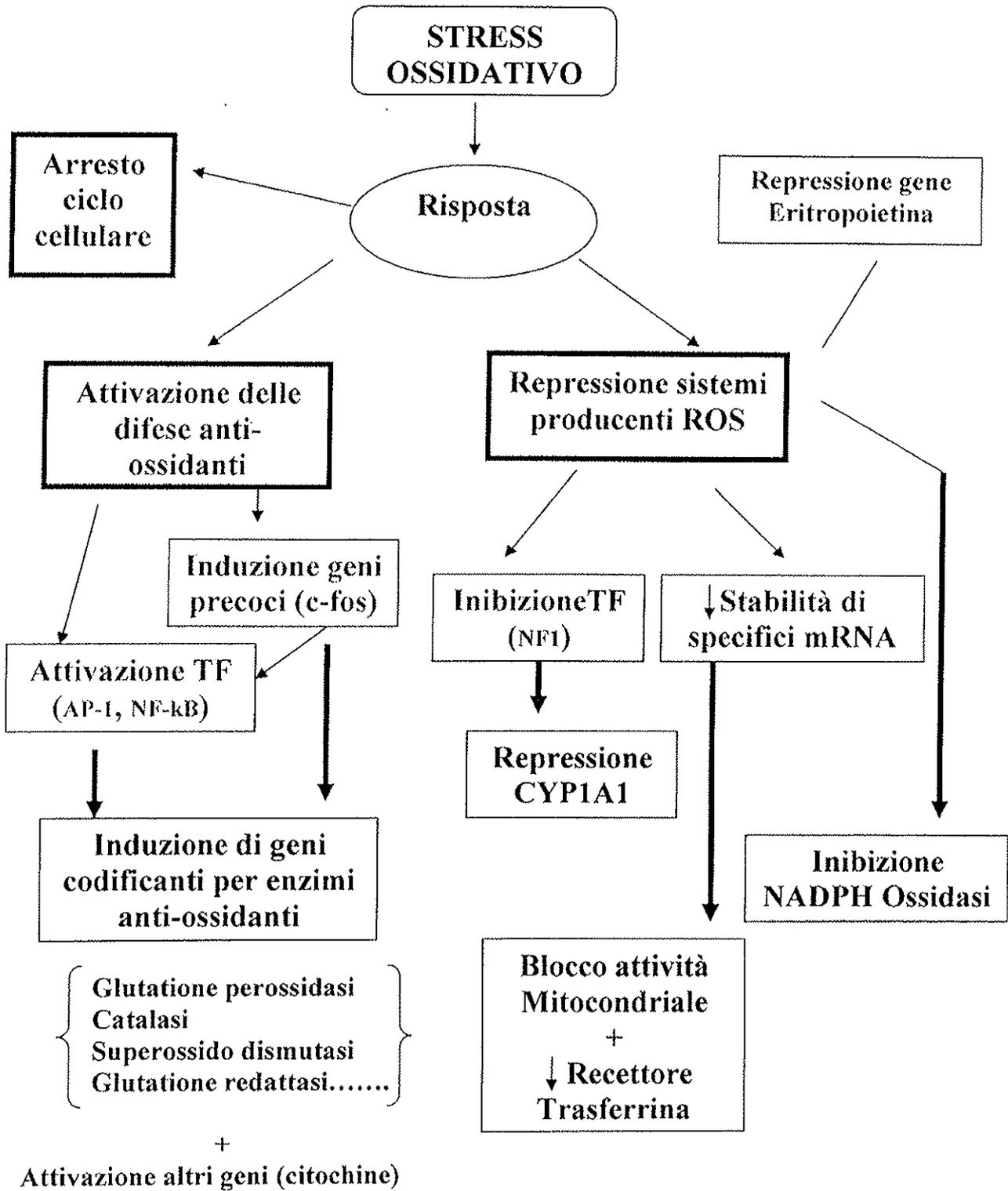
### Danno da Ros: alterazioni fattori di trascrizione



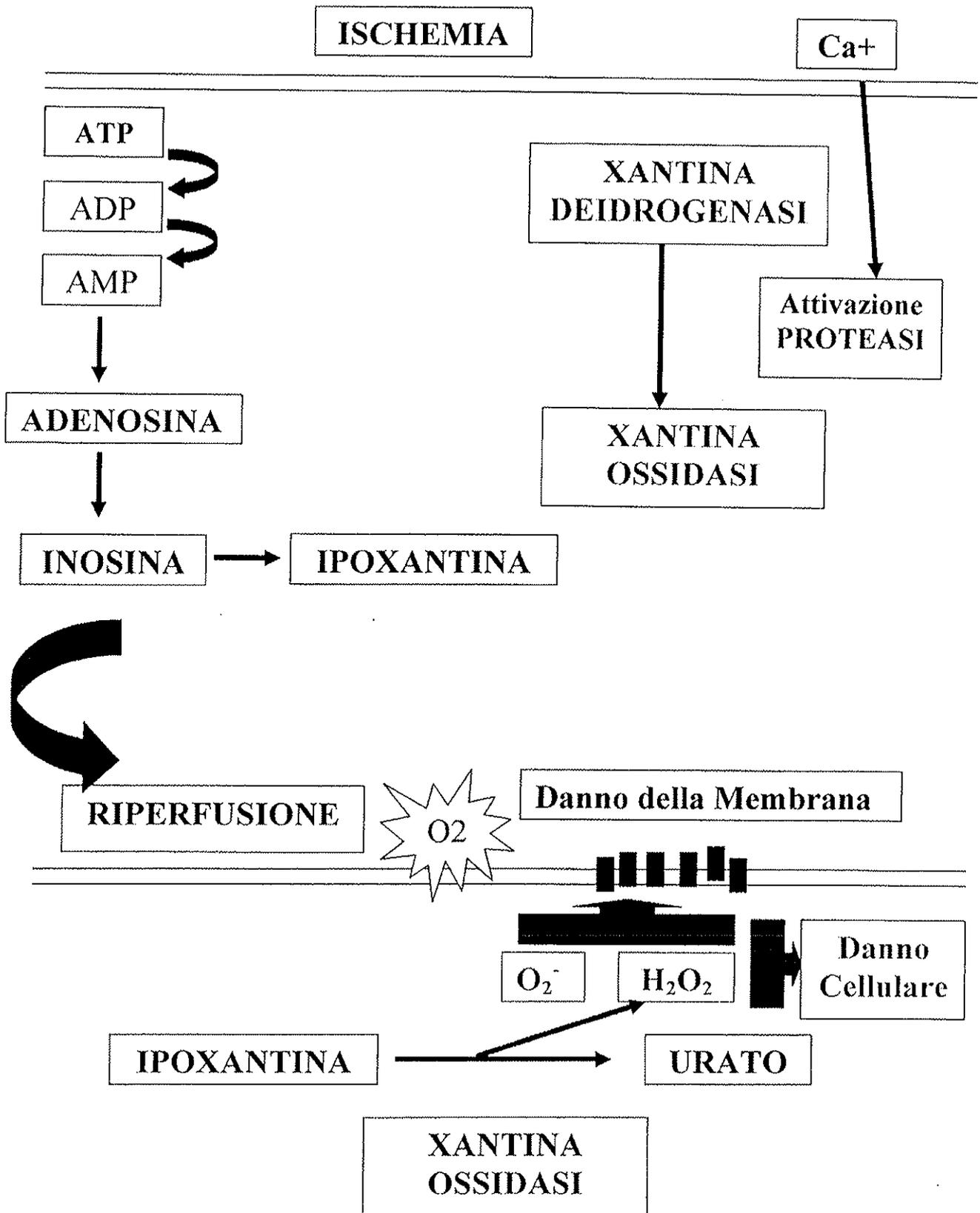
## STRESS OSSIDATIVO E TRASDUZIONE DEL SEGNALE



## RISPOSTA ALLO STRESS OSSIDATIVO



## STRESS DA ISCHEMIA-RIPERFUSIONE



## RISPOSTA ALLO STRESS NITROSATIVO

### Generazione specie reattive dell'azoto (RNS)

Specie reattive dell'azoto RNS:

- radicale ossido nitrico (**NO●**), specie più reattiva  
arginina + NADPH + O<sub>2</sub> → Citrullina + NADP<sup>+</sup> + NO●  
NOS
- catione nitroso (**NO<sup>+</sup>**)
- anione nitrossile (**NO<sup>-</sup>**)
- perossinitrito (**ONOO<sup>-</sup>**) per interazione con l'anione superossido

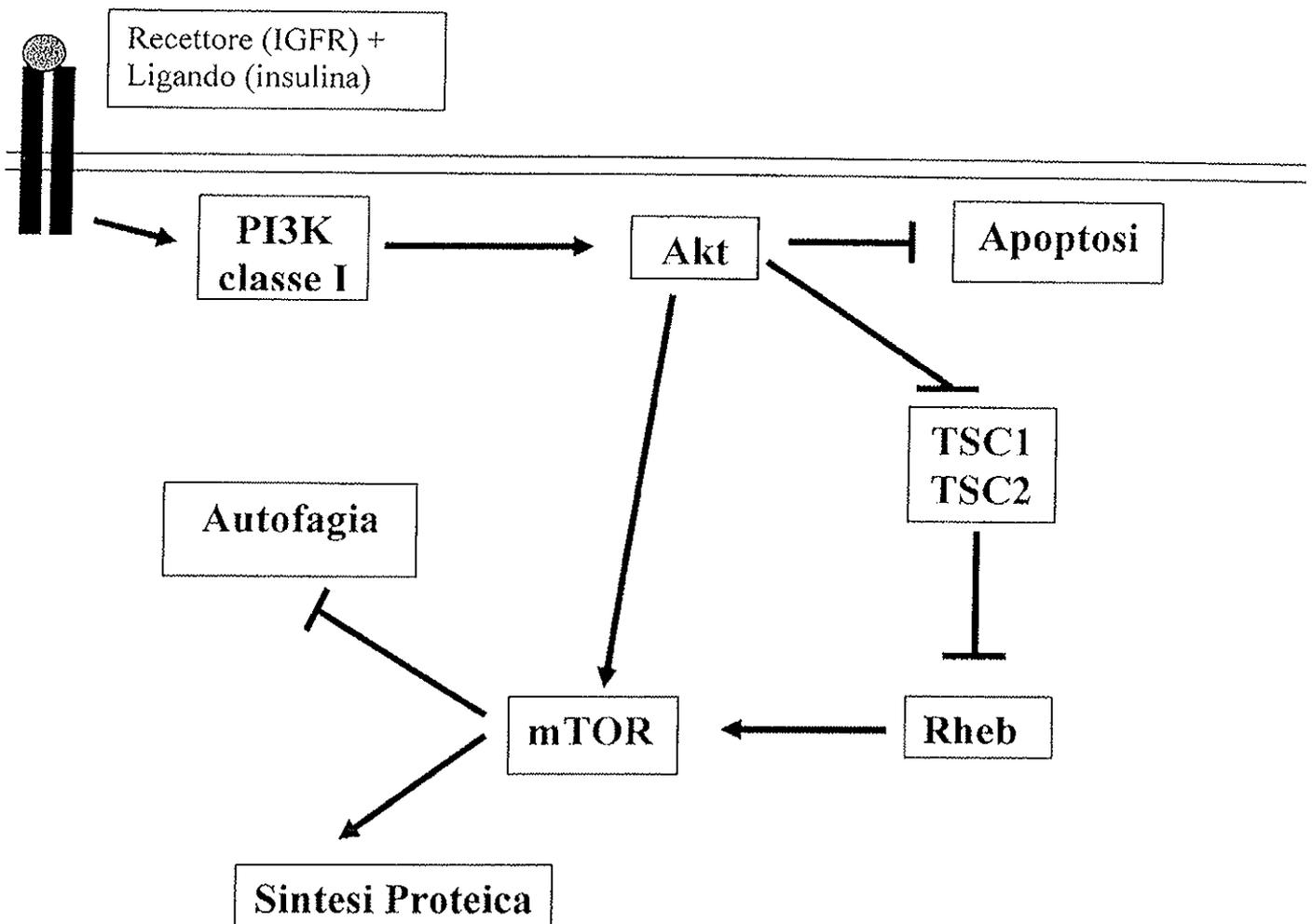
**NOS:** La Ossido Nitrico Sintasi è l'enzima deputato alla sintesi di ossido nitrico

- **nNOS** (specifica del tessuto nervoso),
- **eNOS** (specifica delle cellule endoteliale)
- **iNOS** (inducibile, regolata a livello trascrizionale da NFkB e MAPK).

## RISPOSTA ALLO STRESS DA PRIVAZIONE DI NUTRIENTI

### MECCANISMO DI CONTROLLO NELLA FORMAZIONE DELL'AUTOFAGOSOMA

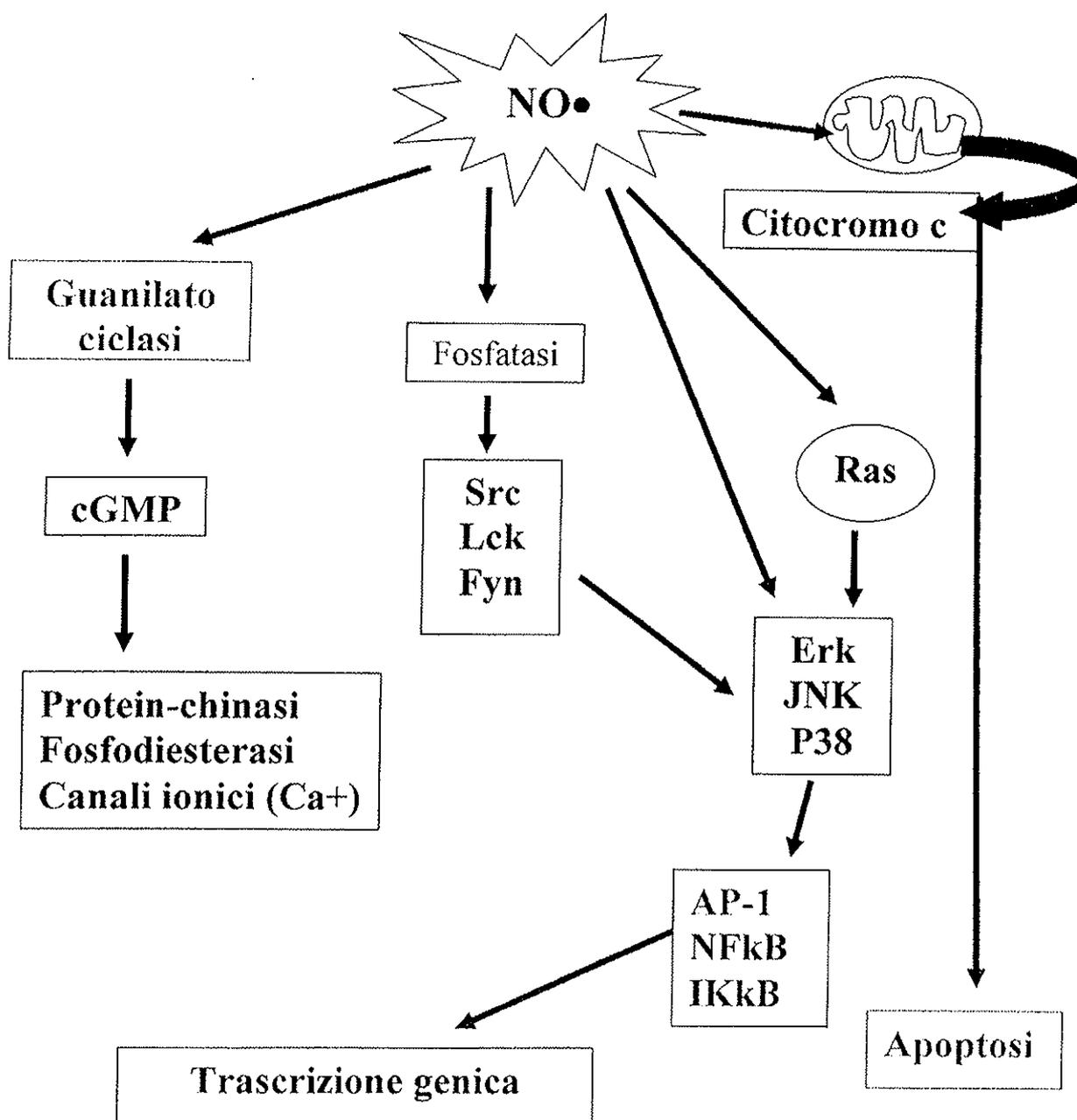
#### FISIOLOGICAMENTE



## PRINCIPALI MECCANISMI DI AZIONE DELLO STRESS NITROSATIVO

L'attività dannosa di NO• sui vari substrati si può esplicare con tre modalità:

- acquisizione di funzione,
- perdita di funzione,
- cambiamento di funzione



# PATOLOGICAMENTE

Diminuzione dei nutrienti

