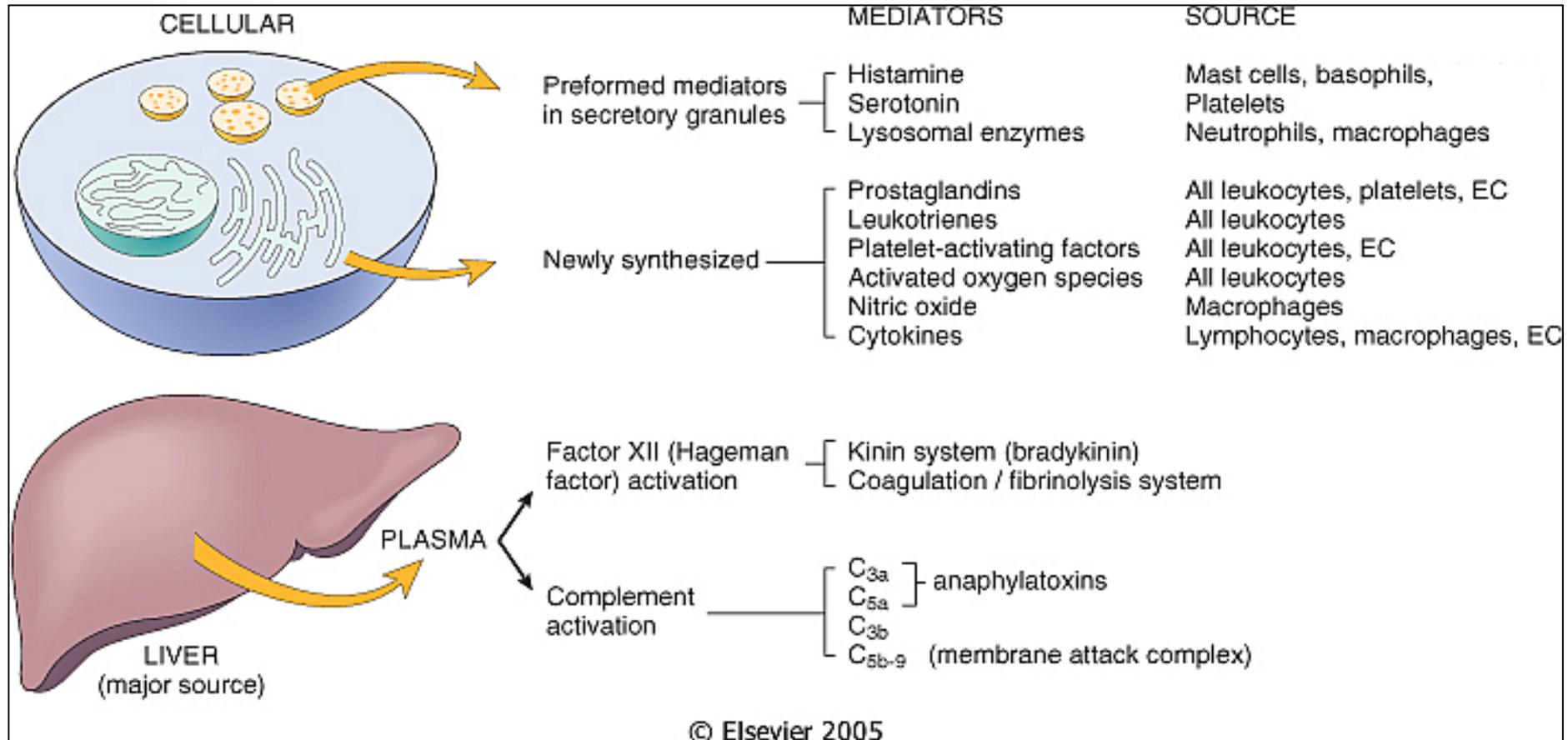


I mediatori chimici dell'infiammazione acuta

Mediatori chimici dell'infiammazione

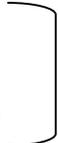


EC = endothelial cells.

MEDIATORI DI ORIGINE CELLULARE

di natura NON proteica

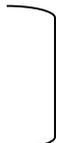
1) ISTAMINA
2) SEROTONINA



AMINE VASOATTIVE

3) OSSIDO NITRICO

4) ACIDO ARACHIDONICO
5) FATTORE ATTIVANTE LE PIASTRINE



FOSFOLIPIDI DI MEMBRANA

di natura PROTEICA

1) CITOCHINE

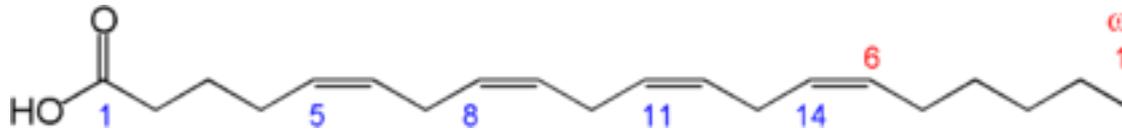
I MEDIATORI DI ORIGINE LIPIDICA

Lipidi di membrana di cellule attivate da stimuli proinfiammatori possono essere trasformati in mediatori lipidici biologicamente attivi

Il tipo di mediatore lipidico prodotto da una cellula dipende da:

- corredo enzimatico della cellula
- l'azione di citochine che inducono l'espressione di enzimi specifici

I METABOLITI DELL' ACIDO ARACHIDONICO



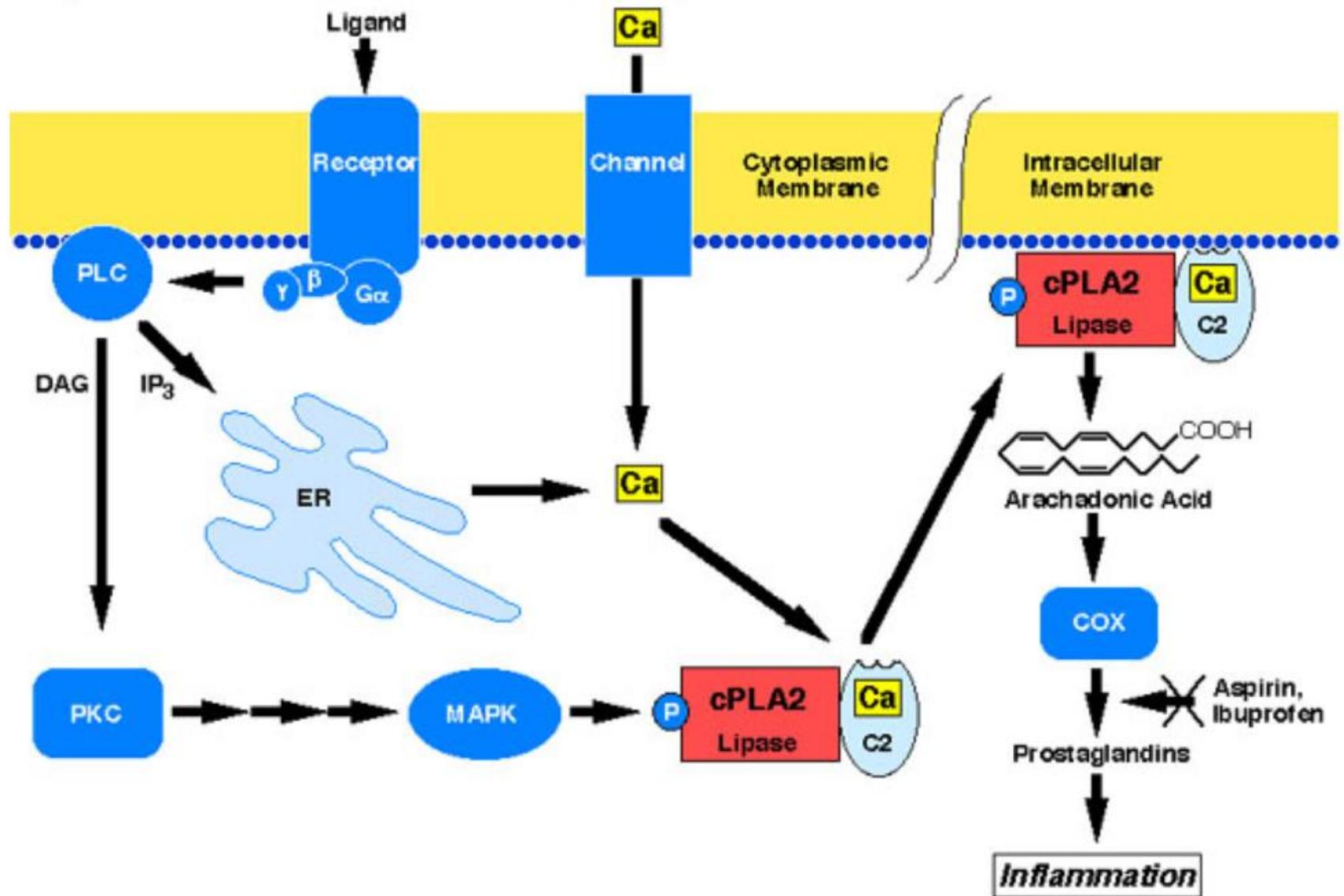
Acido arachidonico: acido grasso poli-insaturo (20:4)

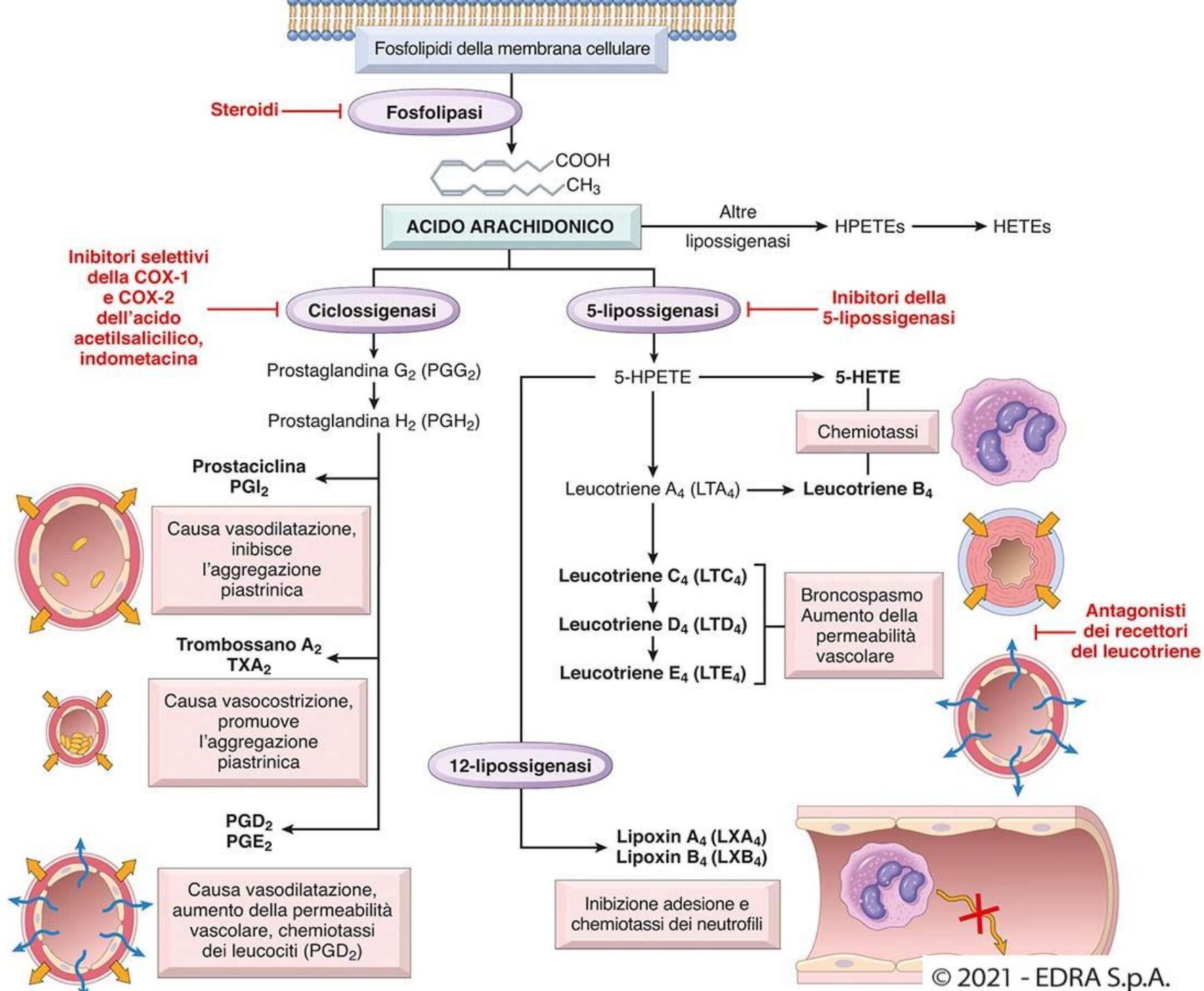
AA è un acido grasso polinsaturo di 20 atomi di carbonio, disponibile nella dieta o derivante dalla conversione di un acido grasso essenziale (acido linoleico).

L'acido arachidonico è il substrato di due vie metaboliche alternative, che danno origine alle due famiglie di **eicosanoidi**:

- **i prostanoidi** (prostaglandine, prostaciline e trombossani)
- **i leucotrieni**

Role of Cytosolic Phospholipase A₂ (cPLA₂) in the Inflammation Signaling Pathway





I prodotti: I PROSTANOIDI

PGI₂ **derivazione vasale** **vasodilatazione**
inibiz. aggregazione piastrinica

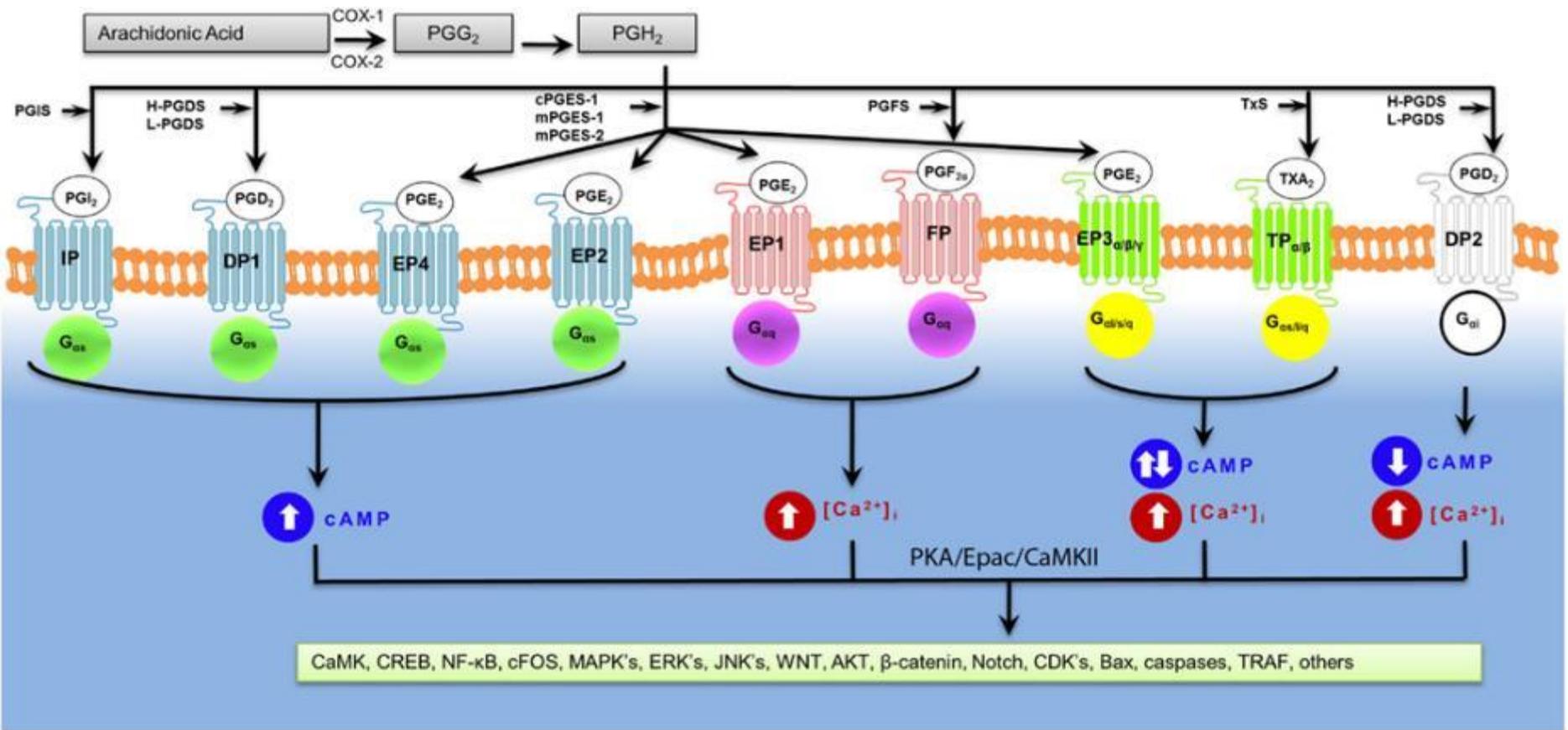
PGE₂ **deriva dai macrofagi** **mediatore dell' infiammazione**
mediatore della febbre

PGD₂ **deriva dai mastociti** **vasodilatazione**
inibiz. aggregazione piastrinica

TXA₂ **deriva dalle piastrine** **vasocostrizione**
aggregazione piastrinica

Derivati dell'acido arachidonico: funzioni fisiologiche

- Proteggono la mucosa gastrointestinale
- Regolano l'equilibrio idro-elettrolitico nel rene
- Stimolano l'aggregazione piastrinica (trombossani)
- Inibiscono l'aggregazione piastrinica sull'endotelio (prostacicline)

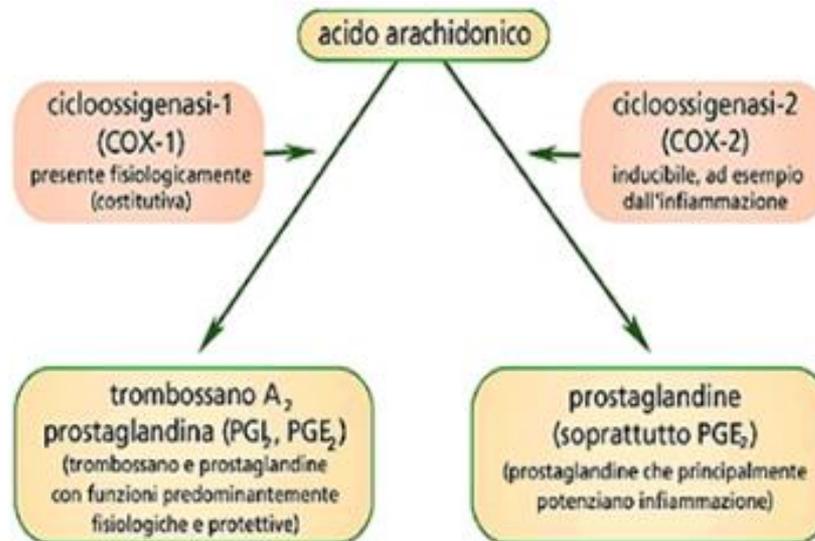


Quindi l'effetto dei mediatori lipidici su un tipo cellulare dipende da:

- presenza del recettore
- Modalità di trasduzione (mediatori lipidici diversi possono dare effetti opposti)
- Es. muscolo liscio

↑ cAMP → rilassamento

↑ Ca²⁺ → contrazione

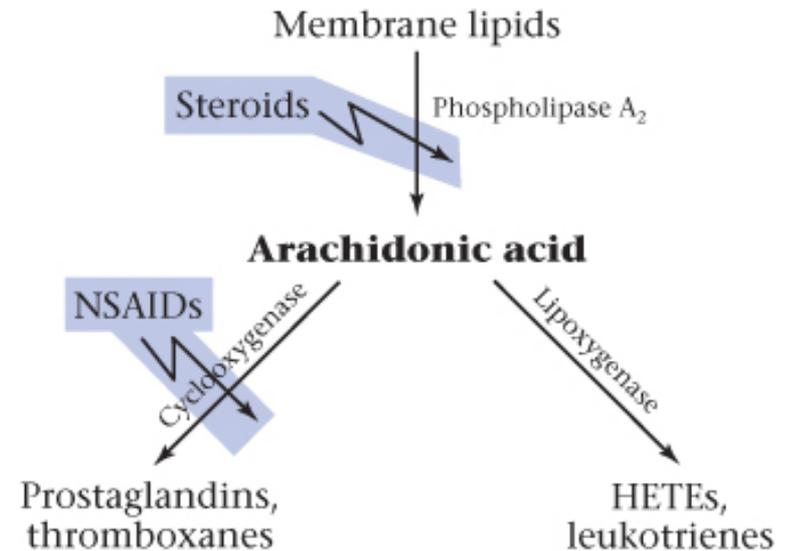


Differenze tra Cox-1 e Cox-2

	COX-1	COX-2
ESPRESSIONE	Enzima housekeeper, costitutivamente espresso in alcuni tessuti Presente nella maggior parte degli endoteli Presente nelle piastrine	Inducibile nell'infiammazione Costitutivamente espressa negli endoteli a basse conc. e nel rene Assente nelle piastrine (e ovviamente, non inducibile)
FUNZIONI	Protezione della mucosa gastrica Aggregazione piastrinica (trombossani) Azione anti-aggregante piastrinica (prostaciline)	Vasodilatazione Aumento della permeabilità Febbre
INIBITORI	FANS non selettivi *	FANS non selettivi FANS selettivi

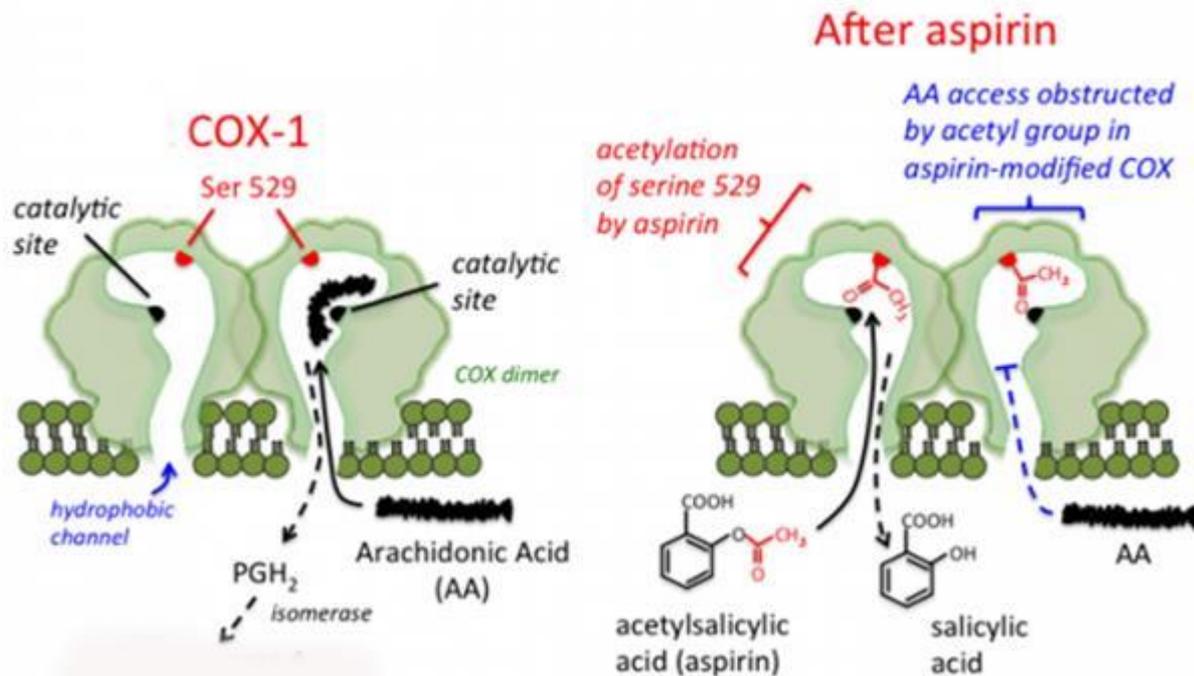
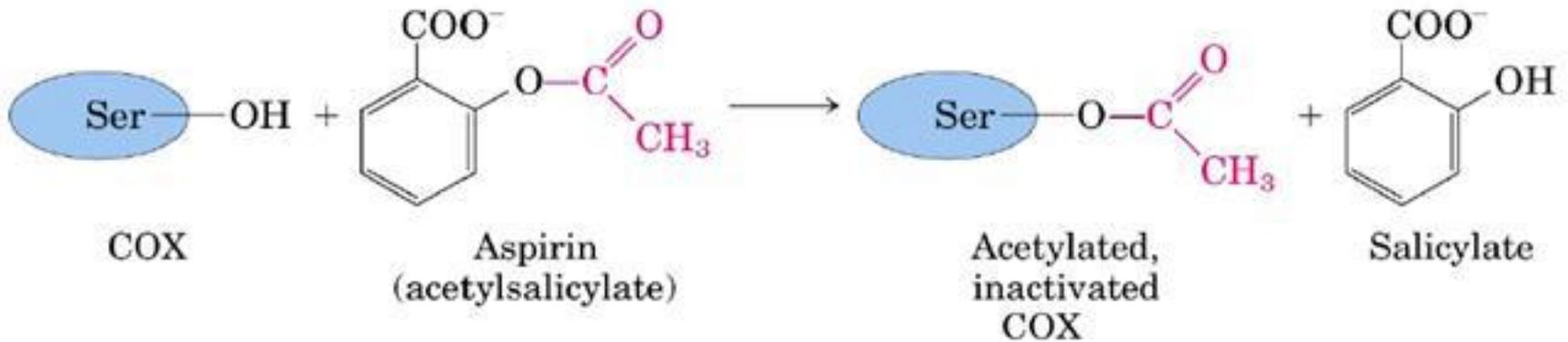
Farmaci anti-infiammatori

L'importanza degli eicosanoidi nell'infiammazione ha promosso lo sviluppo di farmaci che inibiscono la loro produzione o la loro azione per sopprimere l'infiammazione



- **Glucocorticoidi:** inibiscono fosfolipasi A₂
- **Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS:** aspirina, indometacina e ibuprofen) inibiscono la CICLO-OSSIGENASI, andando a inibire la sintesi delle prostaglandine e dei trombossani. Inibiscono Cox1 e Cox2.

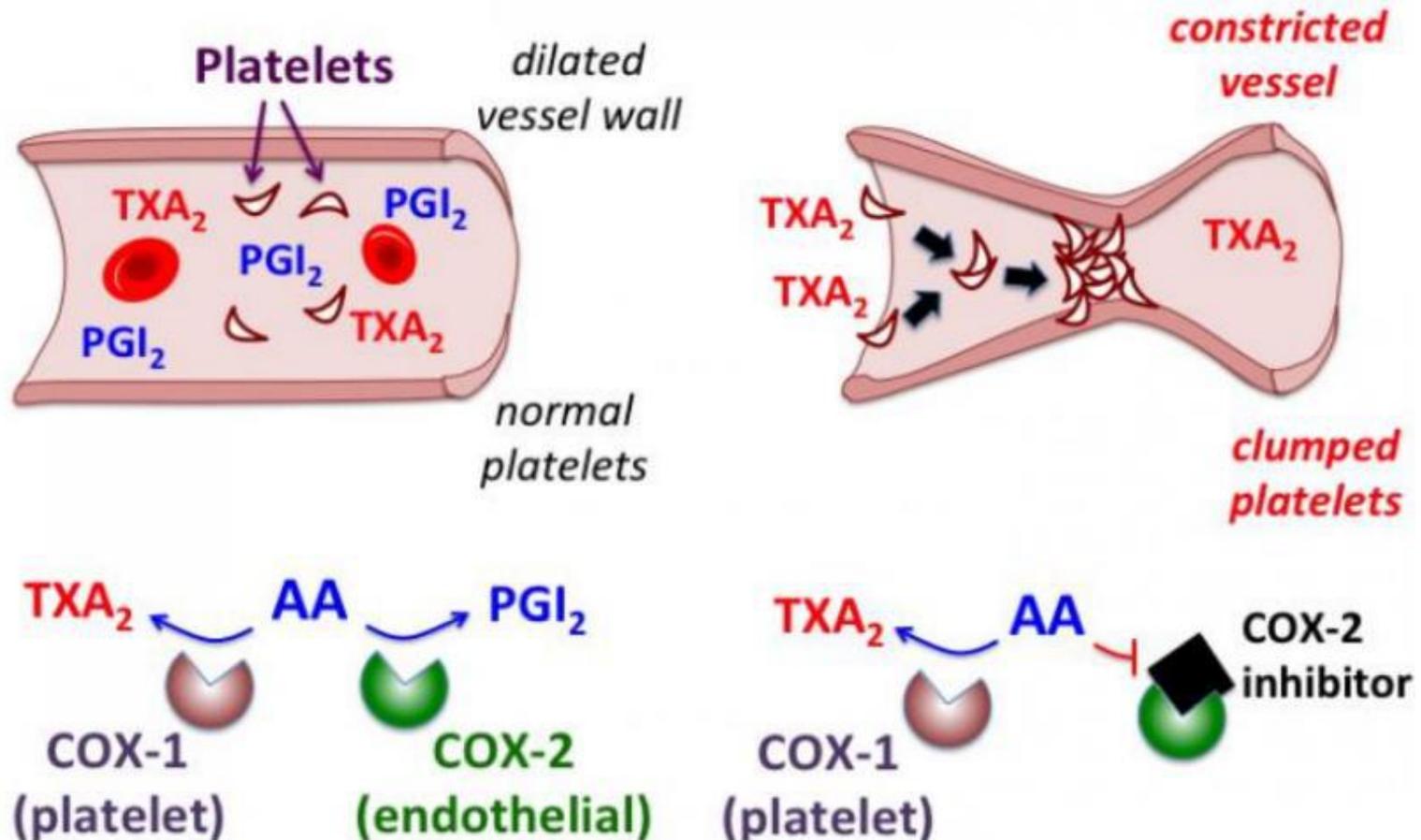
Meccanismo di azione dell'Aspirina: acetilazione irreversibile della COX



FANS - Inibizione delle COX1 e COX2

Farmaco	IC 50 ratio	cox1/cox2
Aspirina	0.01	Cox 1 inibitori non selettivi
Ibuprofene	0.5	
Naprossene	0.56	
Ketoprofene	0.61	
Piroxicam	3.12	
Nimesulide	17.69	Cox 2 inibitori relat. Selettivi
Diclofenac	18.90	
Pre-Celecoxib	143.30	Cox 2 inibitori Selettivi
Rofecoxib	410	

Rofecoxib, il farmaco più selettivo per la COX-2, sono stati messi fuori commercio. Questo effetto collaterale è dovuto ad uno sbilanciamento principalmente a livello delle piastrine dei fattori aggreganti e dei fattori anti-aggreganti, in favore dei primi: viene inibita la produzione di prostaciline (come PGI_2), mentre viene mantenuta la produzione dei trombossani.



MEDIATORI DI ORIGINE PROTEICA

1) CITOCHINE

IL TERMINE “CITOCHINE” SI RIFERISCE A PROTEINE DI ORIGINE CELLULARE (CITO) CHE ESERCITANO UN’ ATTIVITA’ REGOLATRICE (CHINA)

Sono fattori proteici, secreti dai linfociti e dai monociti, capaci di influenzare tutte le fasi del processo infiammatorio e pertanto regolano l'ampiezza e la durata della risposta infiammatoria (e immunitaria)

I loro effetti sono:

- pleiotropici , perchè possono agire su diversi tipi di cellule
- ridondanti e possono influenzare la sintesi di altre citochine
- multifunzionali in quanto una singola citochina può avere effetti sia positivi che negativi

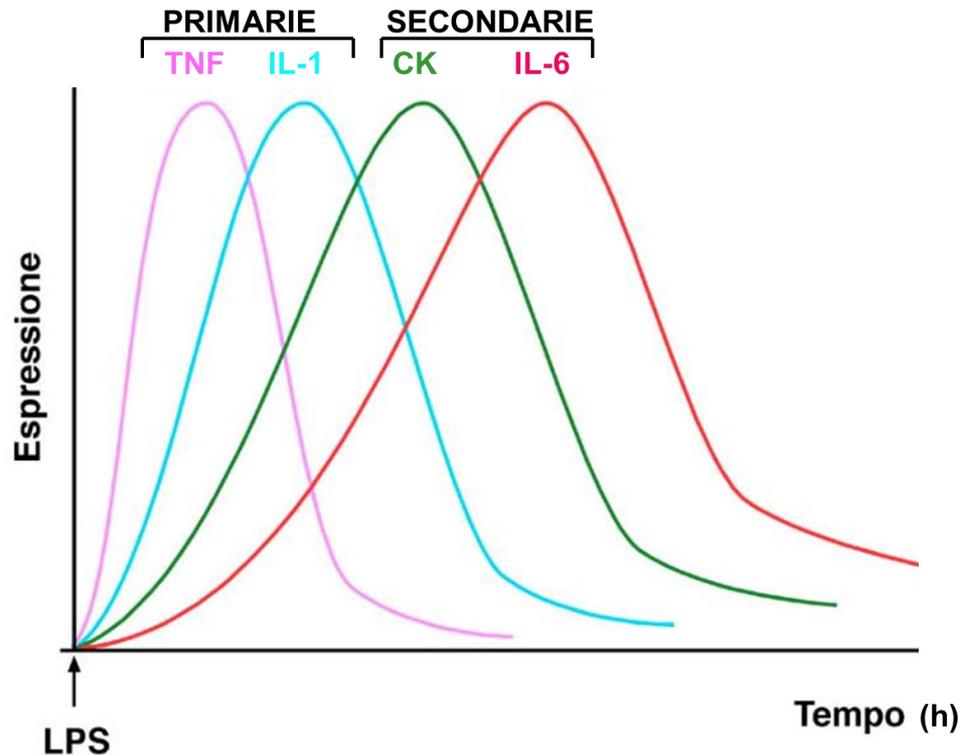
La loro sintesi e' un fenomeno di breve durata e rigidamente controllato
Possono avere un effetto autocrino, paracrino, endocrino

CITOCHINE

• Possono essere classificate in base alle attività biologiche che modulano e ai processi biologici in cui sono coinvolte:

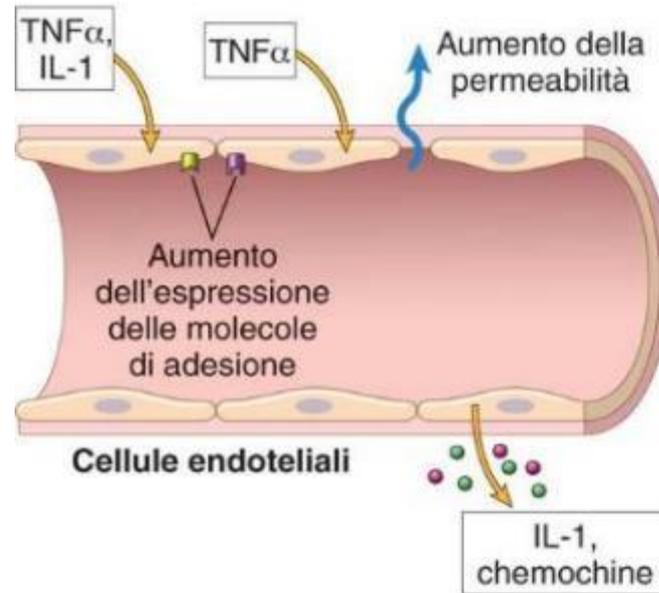
- proinfiammatorie TNF, IL-1, IL-6, chemochine
- immunologiche IL-12, IFN γ , IL-4, ...
- angiogenetiche/fibrogenetiche VEGF, FGF, ...
- antinfiammatorie IL-10, TGF β , ...
- fattori di crescita midollari IL-3, G-CSF, GM-CSF, M-CSF, ...

CITOCHINE PROINFIAMMATORIE

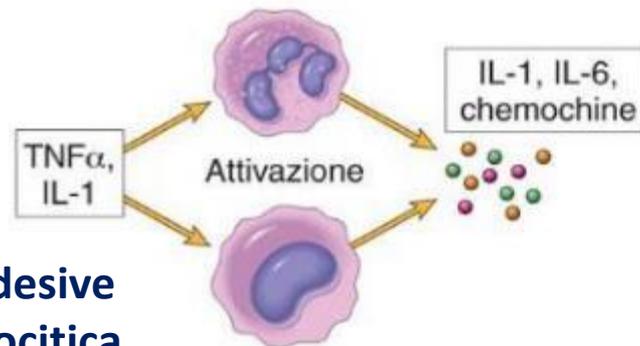


HANNO SIA EFFETTI LOCALI CHE SISTEMICI

INFIAMMAZIONE LOCALE

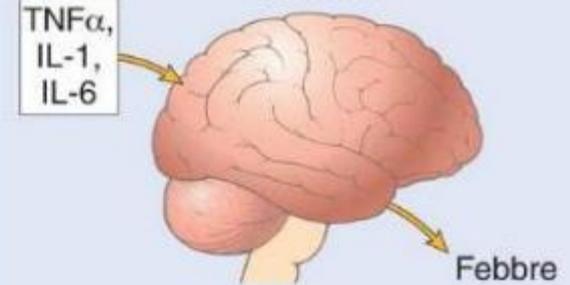


Leucociti

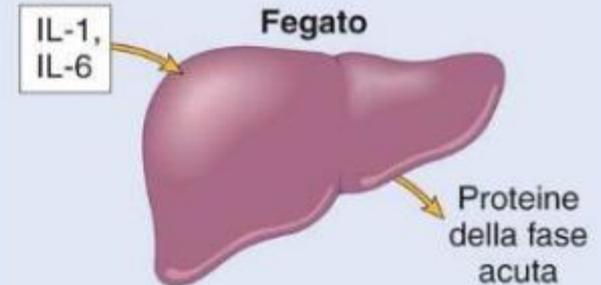


EFFETTI SISTEMICI PROTETTIVI

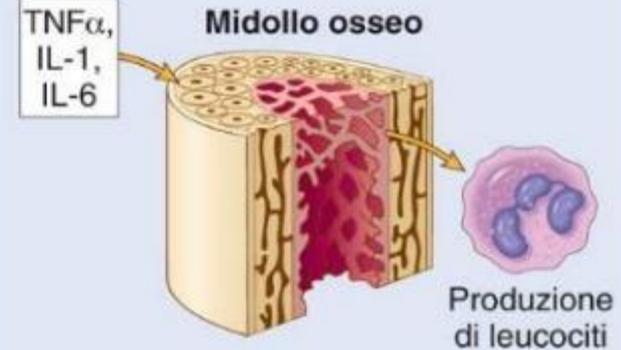
Cervello



Fegato



Midollo osseo



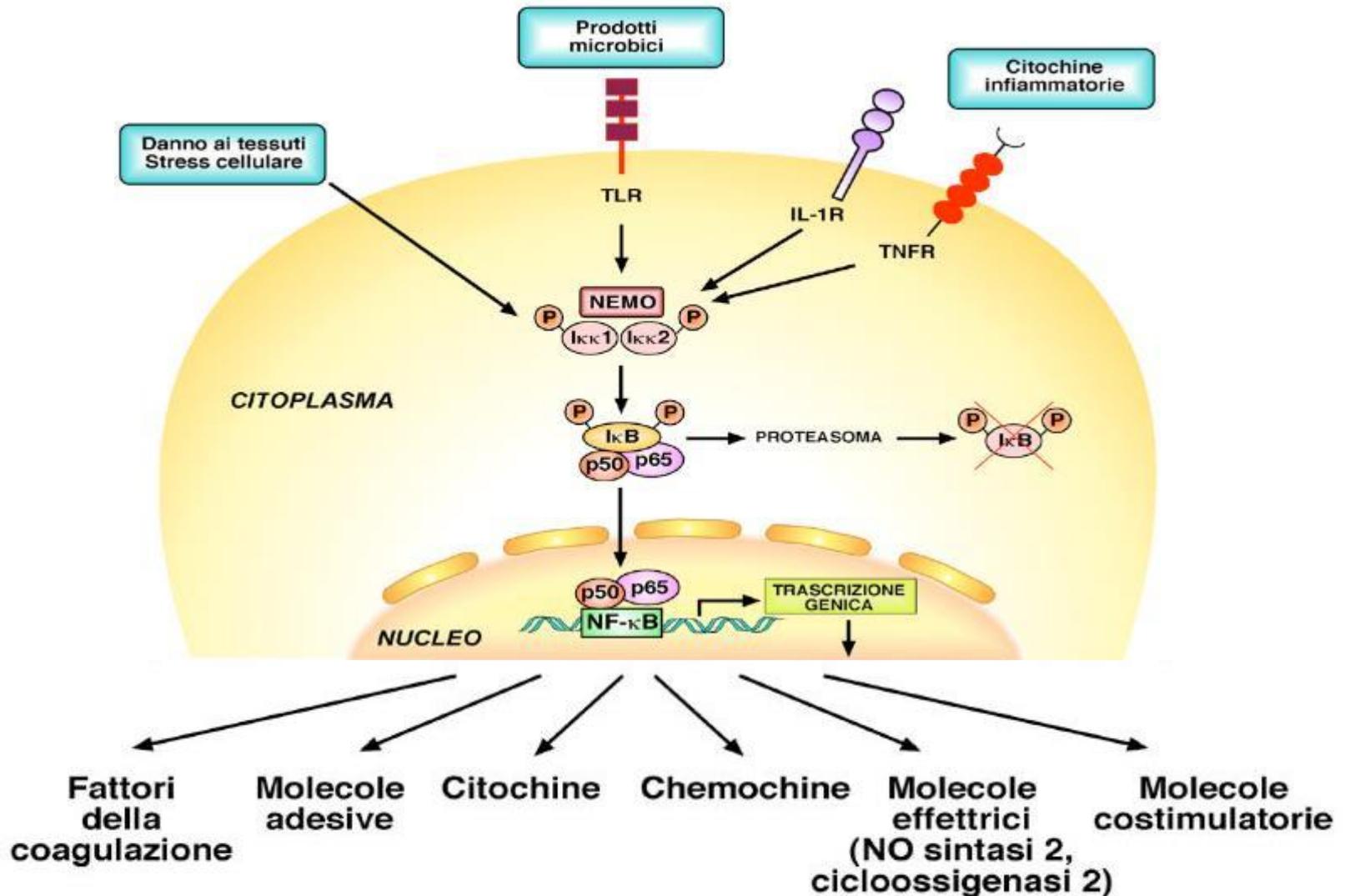
Endotelio vascolare

- Induzione di PGI₂ e NO
- Induzione di chemochine e molecole di adesione

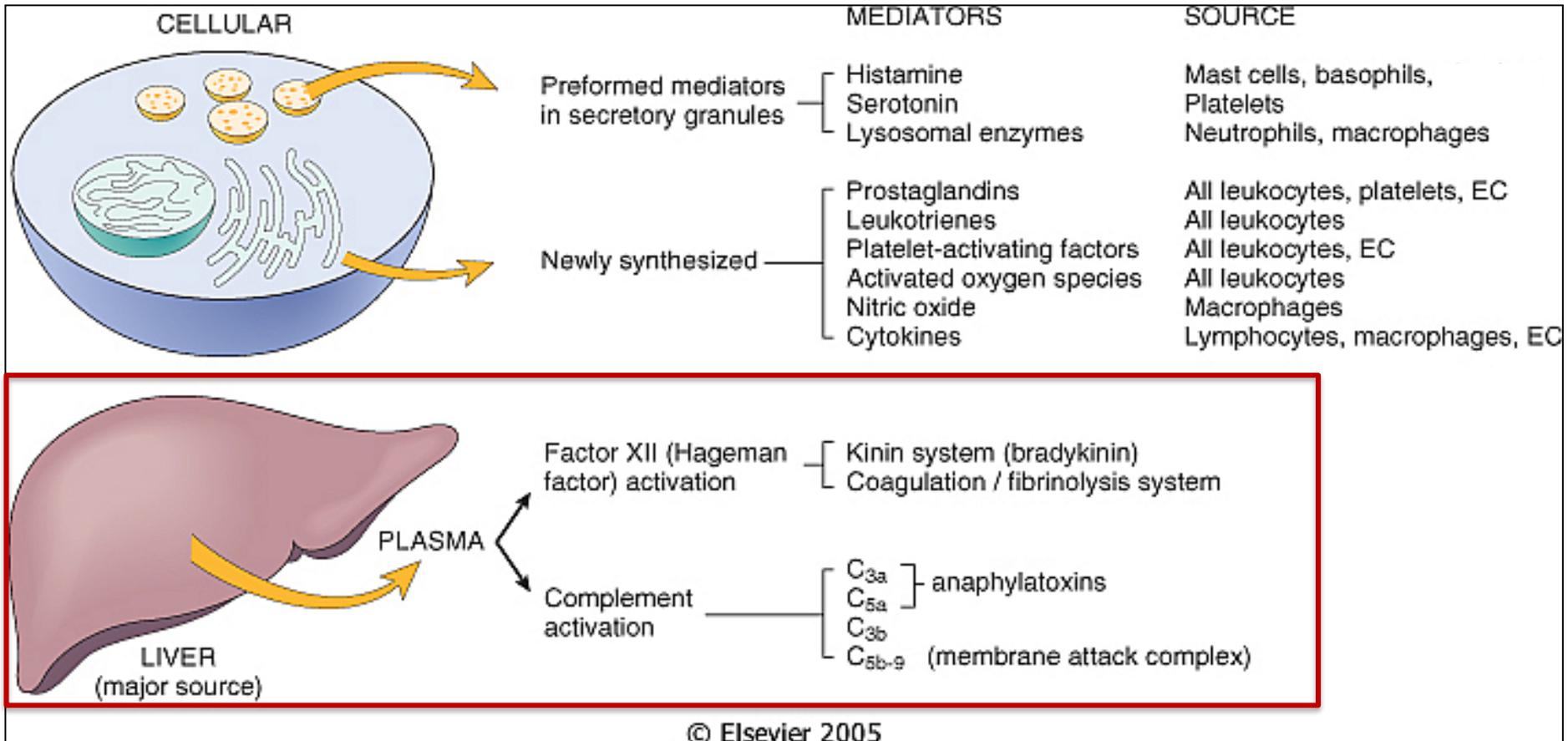
Fagociti

- Aumento delle capacità adesive
- Aumento dell'attività fagocitica
- Aumento delle capacità citotossiche

NF-KB COME CROCEVIA DEI SEGNALI PROINFIAMMATORI



Mediatori chimici dell'infiammazione



EC = endothelial cells.

MEDIATORI DI ORIGINE PLASMATICA

L'infiammazione è mediata da tre sistemi chiave di proteine plasmatiche: il sistema del complemento, il sistema della coagulazione e il sistema delle chinine.

1) SISTEMA DEL COMPLEMENTO

1) SISTEMA DELLE CHININE (**Bradichinina**)

3) SISTEMA DELLA COAGULAZIONE (FIBRINOPEPTIDI)

IL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Ha un ruolo nella difesa dai microbi in quanto:

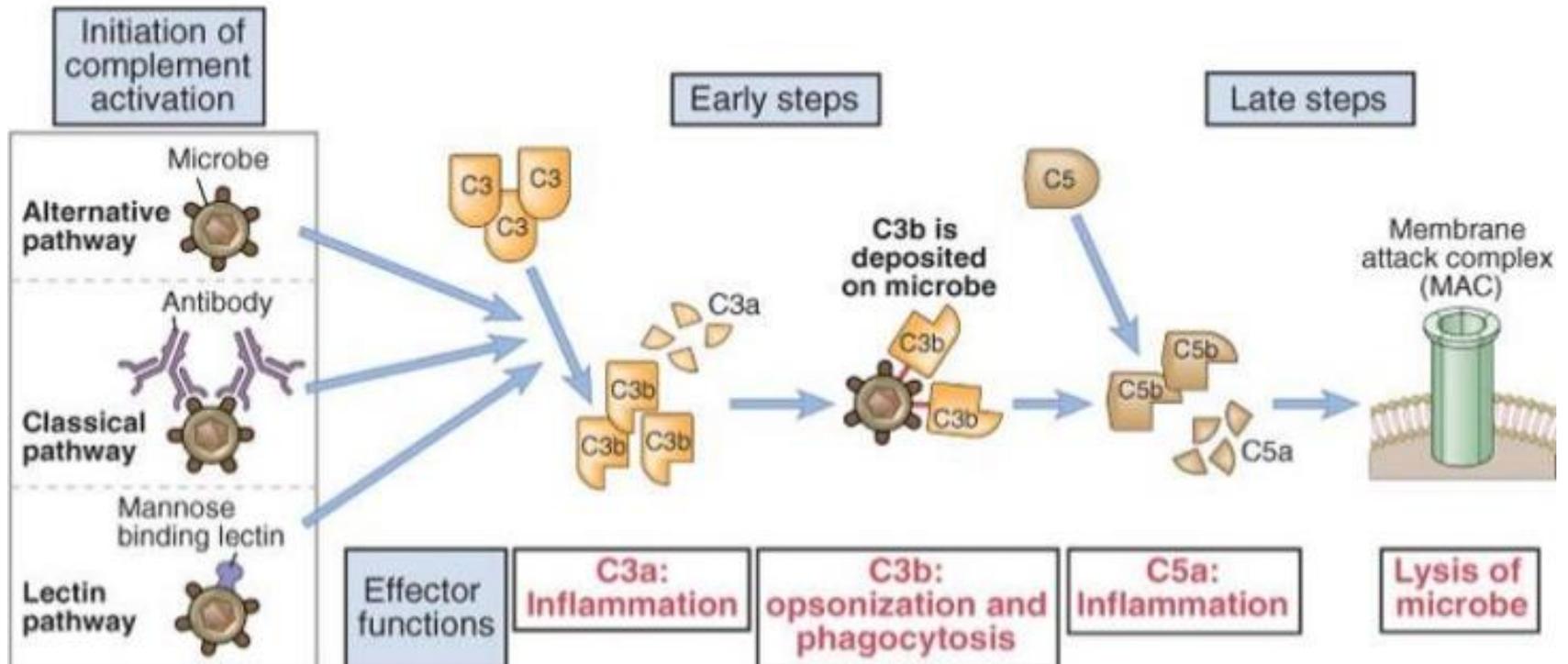
- ◆ forma prodotti che inducono la lisi di agenti patogeni e delle cellule da essi alterate
- ◆ alcuni componenti del complemento funzionano da opsonine
- ◆ alcuni frammenti innescano e amplificano la reazione infiammatoria (es. degranolazione dei mastociti, cioè hanno funzione anafilattica)
- ◆ alcuni componenti sono fattori chemiotattici

Il complemento può essere attivato secondo tre vie convergenti:

'**via classica**' attivata da complessi antigene-anticorpo, ma anche dalla plasmina

'**via alternativa**' innescata in assenza di anticorpi, da molecole microbiche di superficie (per es. LPS) da polisaccaridi complessi, dal veleno di cobra, ecc..

'**via del legame della lectina al mannosio**', si lega al mannosio sui microorganismi e attiva C1



Funzioni del complemento

Effetti pro-infiammatori del complemento:

Anafilotossine

Fattori chemiotattici

A.Fenomeni vascolari: C3a e C5a e in misura minore 4a (anafilotossine) inducono il rilascio di istamina dai mastociti e quindi determinano l'aumento della permeabilità vascolare e causano vasodilatazione (anafilotossine) → C5a innesca anche la via della lipossigenasi in neutrofili e monociti → rilascio di mediatori dell'infiammazione

B.Adesione, chemiotassi e attivazione dei leucociti: C5a è un potente agente chemiotattico per neutrofili, monociti, eosinofili e basofili

C. Fagocitosi: C3b è una opsonina e promuove la fagocitosi da parte dei neutrofili e dei macrofagi

QUADRI MORFOLOGICI DELL'INFIAMMAZIONE

I quadri morfologici dell'infiammazione dipendono dall'agente eziologico e dal tipo di tessuto in cui si instaura il fenomeno infiammatorio.

Natura dell'essudato

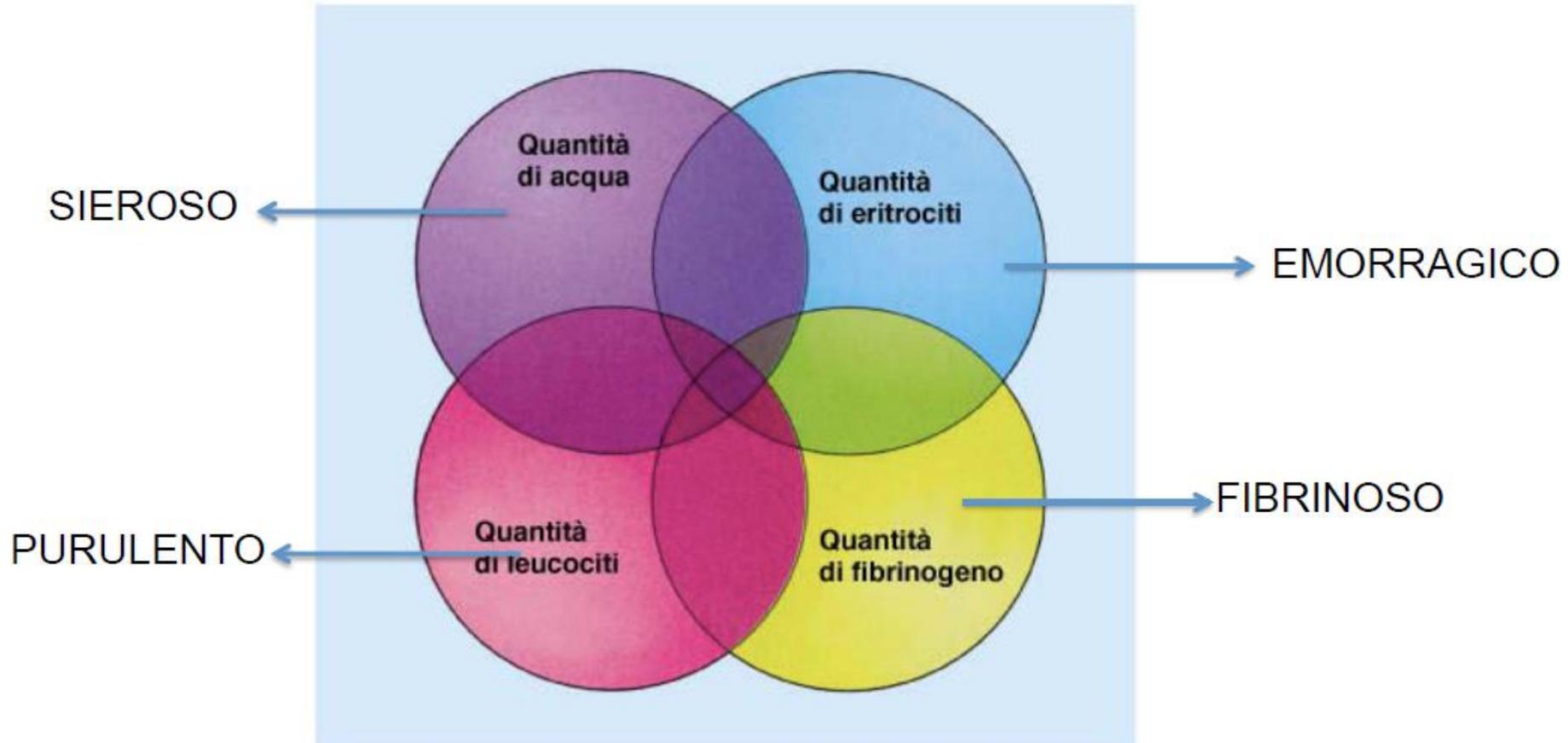


FIGURA 3-14. Il carattere di un essudato infiammatorio è determinato dalle proporzioni relative di queste componenti.

Infiemmazione sierosa

Fuoriuscita di liquidi sierosi con scarso contenuto proteico



Eritema solare

1. Essudato sieroso: limpido, povero di cellule e di proteine. Le proteine voluminose (es. fibrinogeno) sono assenti
2. Si forma in casi di infiammazione con modesta angioflogosi. C'è vasodilatazione MA modesta alterazione della permeabilità.

Essudato sieroso

Spesso l'essudato sieroso si raccoglie in **vescicole** (piccole raccolte di essudato in sede subepidermica) oppure in **bolle** (raccolte più cospicue, sempre in sede subepidermica).

1. USTIONI



Bolle o flittene



varicella



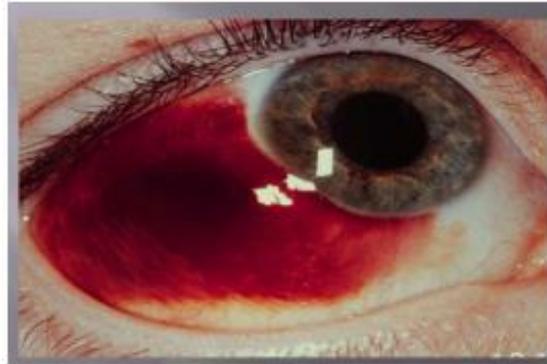
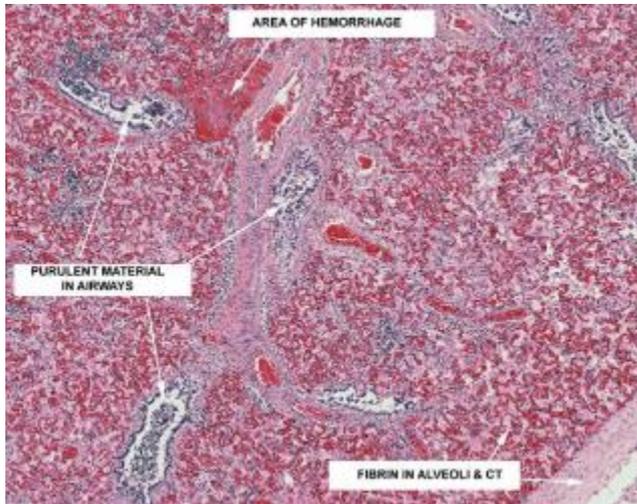
Herpes zoster



Herpes labialis

Infiemmazione Emorragica

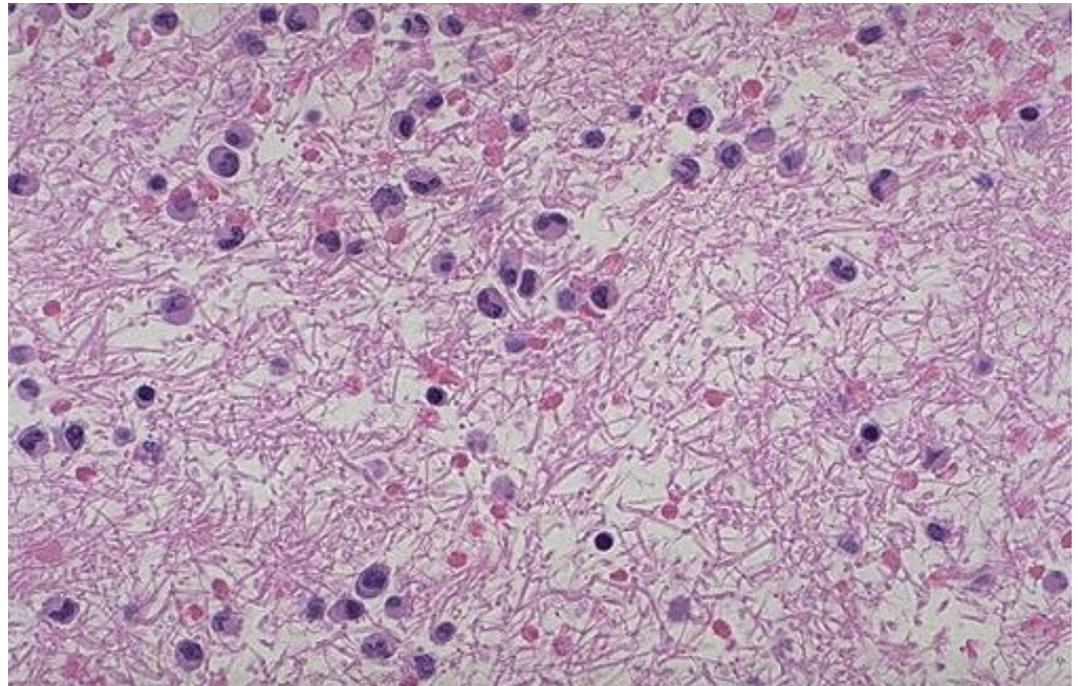
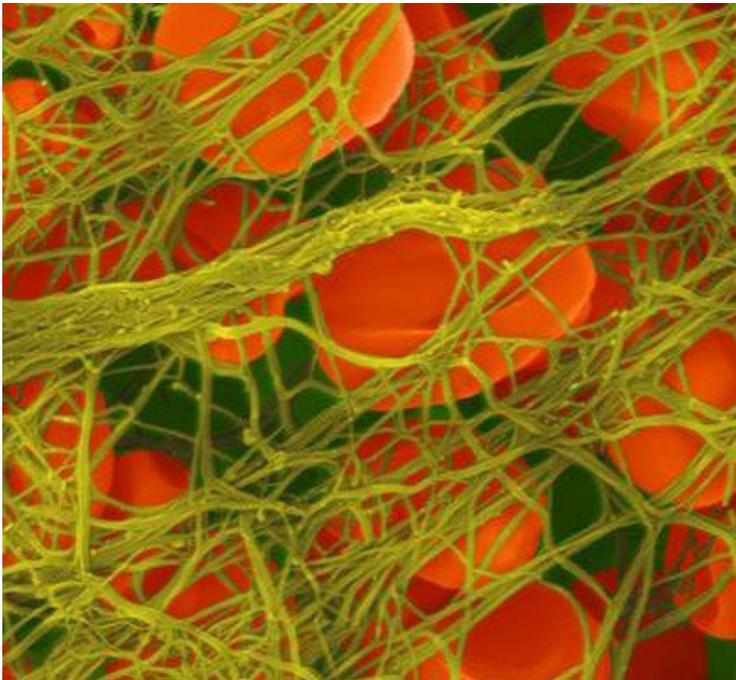
Caratterizzata da un essudato liquido di colore rosso per la presenza in esso di un numero elevato di globuli rossi, dovuto alla distruzione delle pareti vascolari



Polmone

Infiammazione fibrinosa

Stimoli lesivi più intensi provocano un marcato aumento della permeabilità vascolare. Passano molecole di grandi dimensioni come il fibrinogeno. Presenza di fibrinogeno nell'essudato, se l'essudato non viene rimosso per fibrinolisi (risoluzione) si ha la cicatrizzazione, per proliferazione dei fibroblasti e produzione di collagene



ESSUDATO FIBRINOSO: esempi

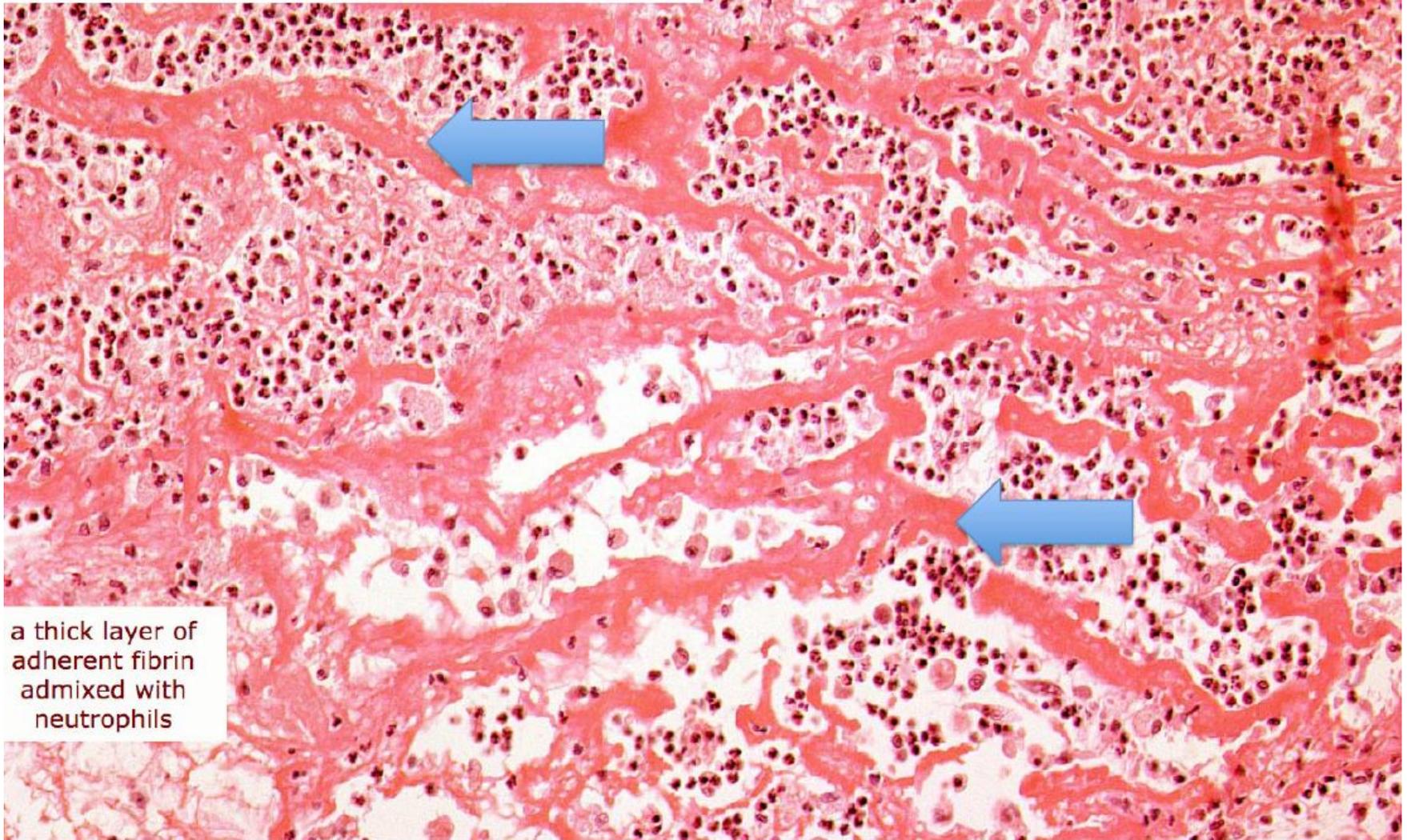
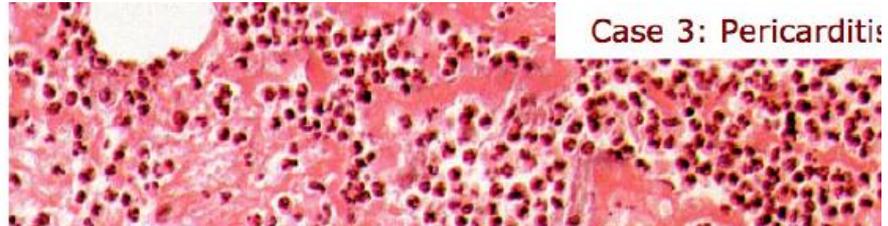
ferite lacero-contuse

Essudato fibrinoso in ferita aperta



Essudato fibrinoso:

ricco di fibrina, tipico delle tonache sierose, come il pericardio e il peritoneo



a thick layer of adherent fibrin admixed with neutrophils

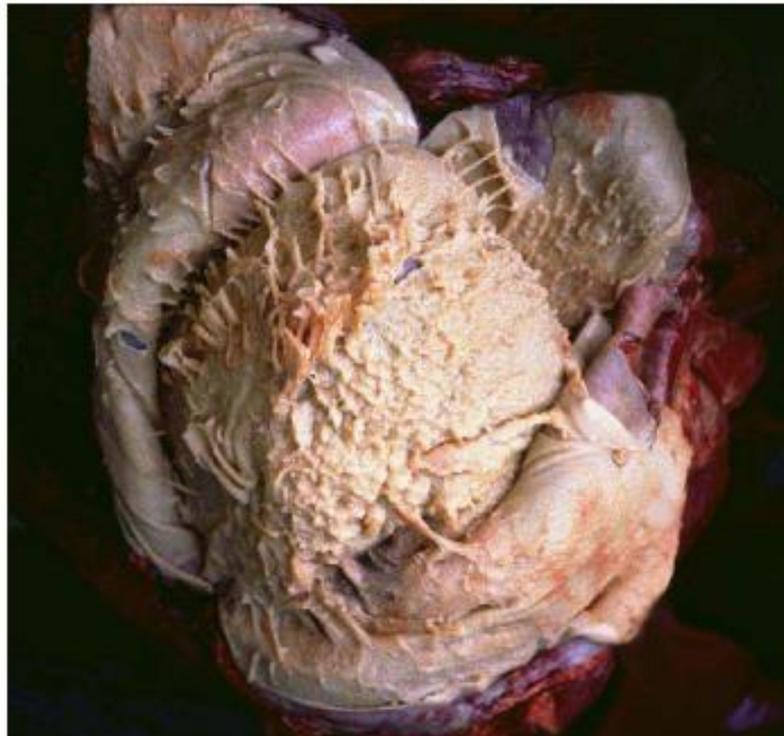
Essudato fibrinoso

La pericardite esordisce spesso con essudato sieroso che poi tende ad evolvere in fibrinoso o purulento, a seconda delle cause.

Può essere infettiva o da altre cause (infarto, tumori, traumi toracici, ecc.)

Quando la componente sierosa viene riassorbita, la fibrina aderisce alla superficie formando lunghi filamenti

Cor villosum



Infiemmazione Suppurativa

Essudato purulento (pus) fatto di neutrofili, cellule necrotiche e liquidi.
Provocata da batteri piogeni

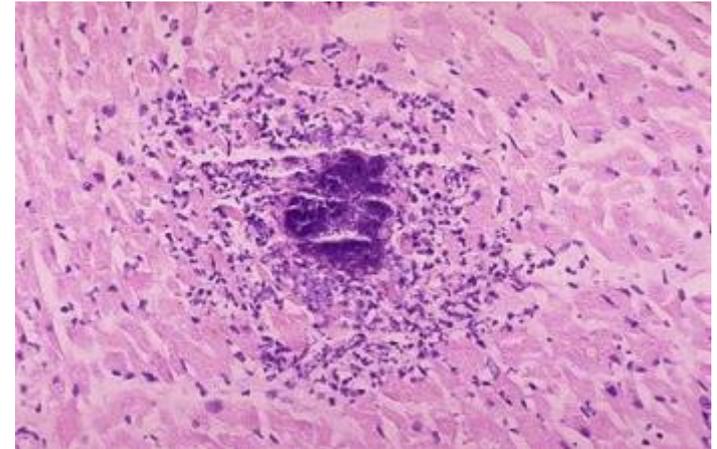
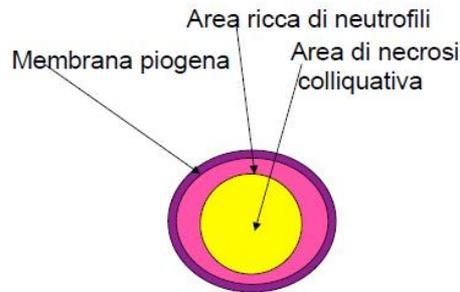
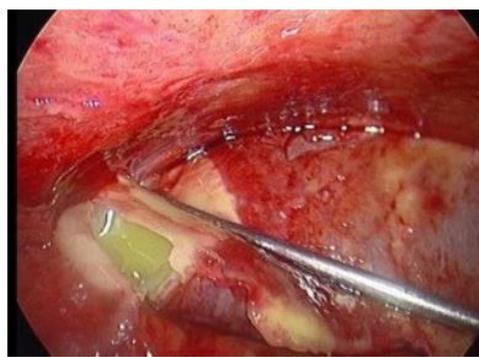
Essudato purulento (pus)



1. flemmone (raccolta diffusa nel derma)
2. pustola (piccola e circoscritta raccolta di essudato nell' epidermide o tra epidermide e derma)
3. foruncolo (follicolo pilifero)
4. Ascesso, raccolta di pus in cavità neoformata

Ascesso: raccolta di pus localizzata e circoscritta che si forma per un processo di suppurazione in una cavità neoformata. Caratterizzato da una zona centrale necrotica circondata da neutrofili. All'esterno si osserva vasodilatazione e proliferazione di fibroblasti.

Ascessualizzazione



Ascesso nel miocardio

Ascesso è una raccolta di pus in cavità neoformata
Membrana piogena: fibroblasti, piccoli nuovi vasi, cellule infiammatorie

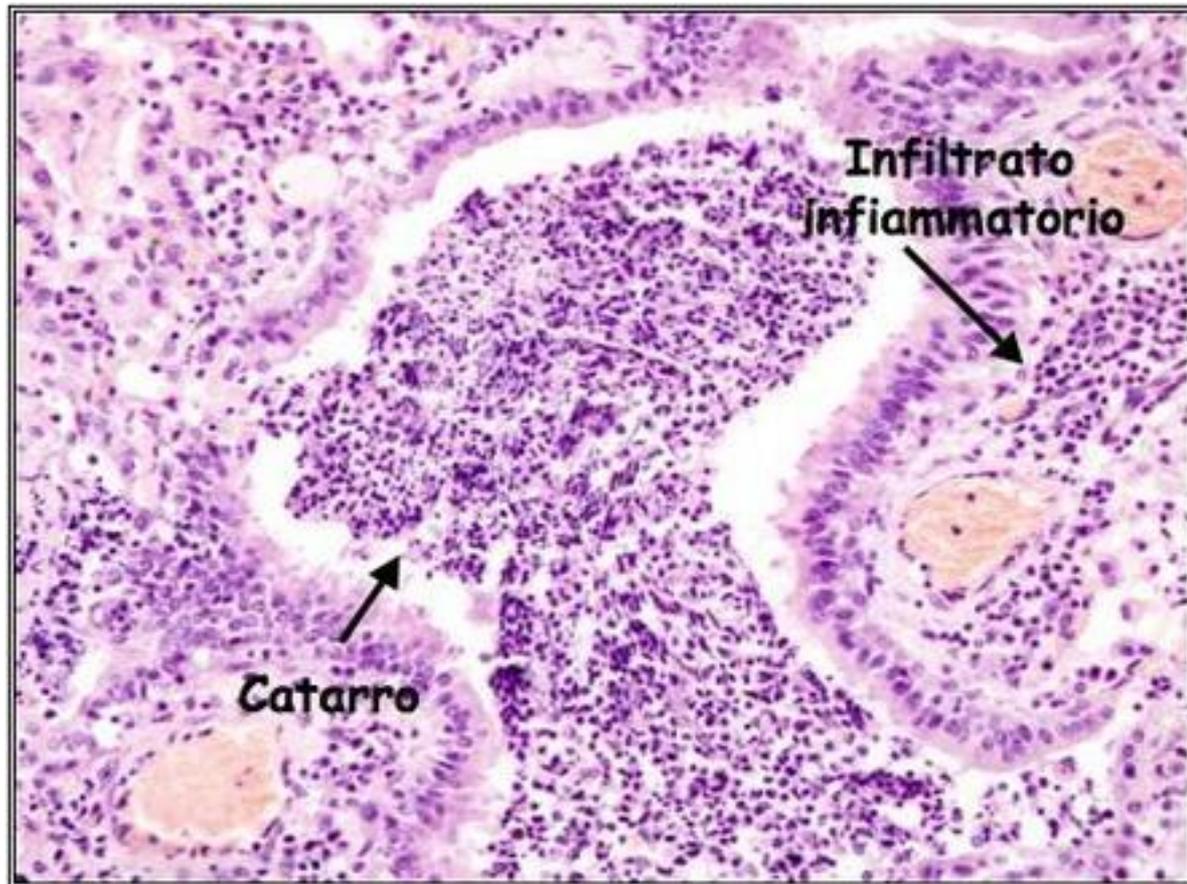


peritonite

Empiema: raccolta di pus in una cavità pre-esistente (cavità pleurica, peritoneale.)

Inflammatione catarrale

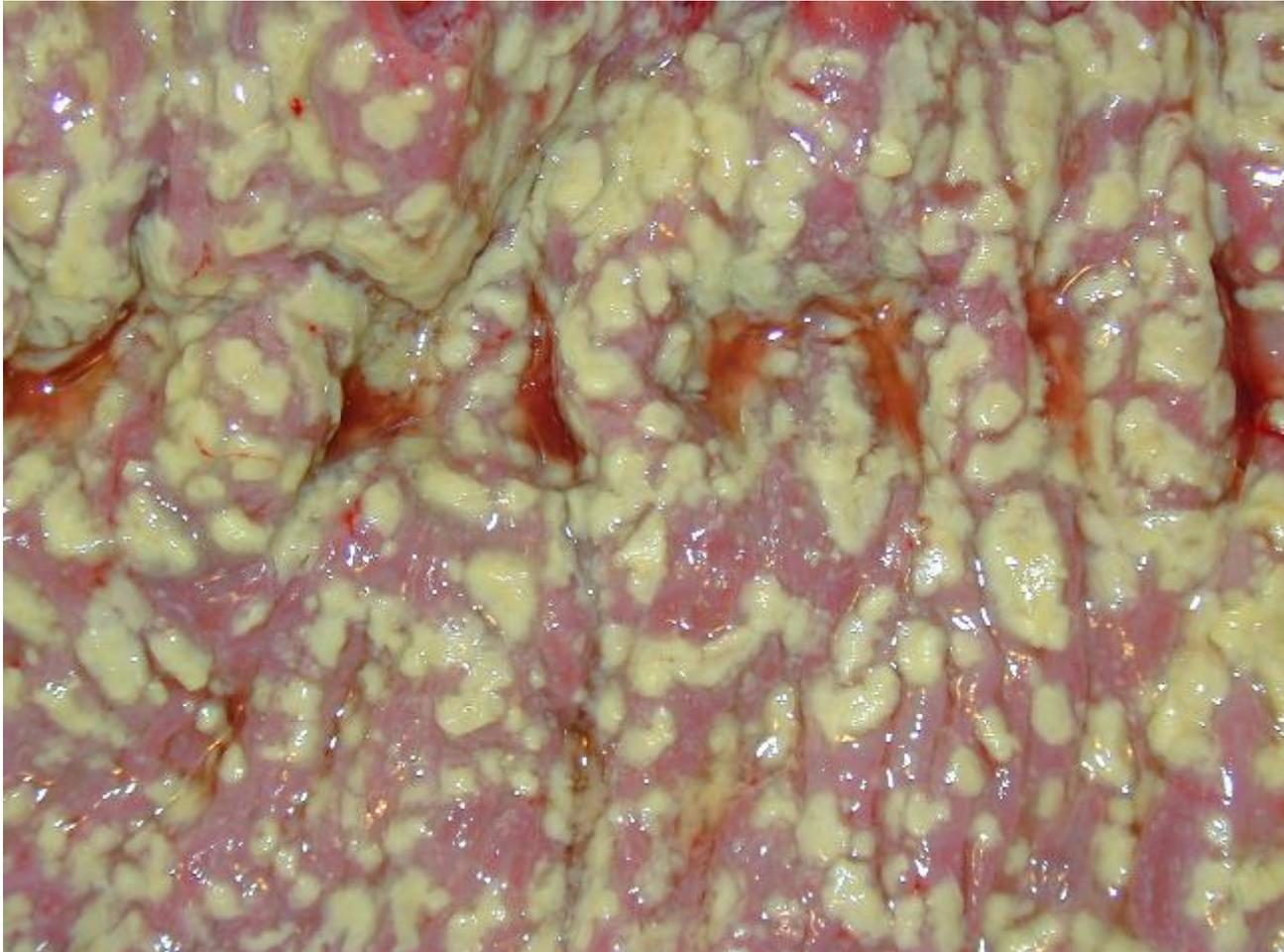
è esclusiva dei tessuti capaci di elaborare mucina es. vie aeree superiori e intestino. E' caratterizzata da un essudato vischioso, giallo detto catarro che risulta costituito da siero, muco, cellule desquamate e granulociti neutrofili.



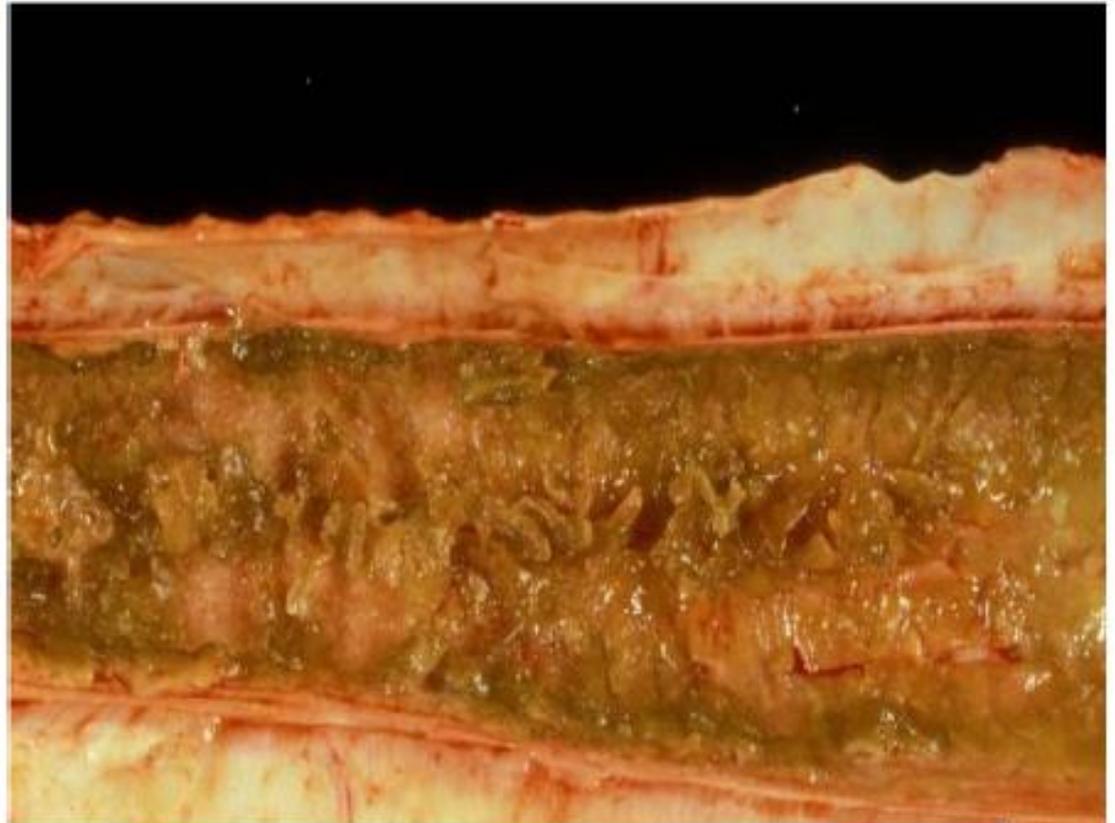
Inflammation pseudomembranosa

Rara, avviene come conseguenza di difterite (bocca, faringe) o a causa delle tossine prodotte dal *Clostridium difficile*, uno dei batteri che fa normalmente parte del microbiota umano (colon).

Le tossine distruggono la mucosa e si ha formazione di una *pseudomembrana*, ossia uno strato aderente fatto di cellule infiammatorie e detriti sulla mucosa danneggiata.



Essudato pseudo-membranoso: difterite



Corynebacterium diphtheriae produce una tossina che blocca la sintesi proteica e provoca un'inflammatione necrotizzante della mucosa laringea.... in epoca prevaccinazione dava esiti fatali