

Infiammazione

L'infiammazione è una risposta protettiva che coinvolge cellule dell'ospite, vasi sanguigni, proteine e altri mediatori; essa è deputata ad eliminare la causa iniziale di danno cellulare, le cellule e i tessuti necrotici derivanti dall'insulto iniziale, e ad iniziare il processo di riparazione.

Tuttavia la reazione infiammatoria e il processo di riparazione possono essi stessi causare un danno considerevole.

Le cellule e le molecole coinvolte nella risposta infiammatoria sono leucociti e proteine plasmatiche, che normalmente circolano all'interno del sangue; lo scopo della reazione infiammatoria è quello di reclutare e portare tali cellule al sito di infezione o del tessuto danneggiato. Altre cellule coinvolte sono le cellule delle pareti vascolari, le cellule e le proteine della ME.

A seconda della sua durata e delle sue caratteristiche l'infiammazione può essere acuta o cronica.

L'**infiammazione acuta** inizia rapidamente ed è di breve durata. Essa è caratterizzata dall'essudazione di un fluido e proteine plasmatiche oltre che da un accumulo predominante di leucociti neutrofili.

L'**infiammazione cronica** è più insidiosa, dura più a lungo ed è caratterizzata dall'afflusso di linfociti e macrofagi con associata proliferazione vascolare e fibrosi.

L'infiammazione è indotta da mediatori chimici prodotti dalle cellule dell'ospite in risposta a stimoli dannosi. In presenza di un microrganismo o di un agente lesivo all'interno di un tessuto, la presenza dell'infezione o del danno viene rilevata da cellule residenti principalmente macrofagi, cellule dendritiche, mastociti e altri tipi di cellule. Queste secernono a loro volta molecole (citochine e altri mediatori) che inducono e regolano la conseguente risposta infiammatoria. Alcuni mediatori plasmatici vengono prodotti a partire da proteine plasmatiche e alcuni di questi promuovono l'efflusso di plasma e il reclutamento di leucociti circolanti a livello del sito in cui si trova l'agente patogeno. I leucociti attivati tentano di rimuovere l'agente patogeno attraverso fagocitosi.

L'infiammazione è normalmente controllata e autolimitante. I mediatori e le cellule sono attivati solo in risposta allo stimolo nocivo, hanno vita breve e sono degradati o inattivati non appena lo stimolo dannoso viene eliminato.

Le manifestazioni esterne dell'infiammazione sono: calore, arrossamento, tumefazione, dolore e perdita di funzione.

Una questione fondamentale relativa all'attivazione della risposta dell'ospite è come le cellule riconoscano la presenza di agenti potenzialmente dannosi, come i microrganismi. È ben noto che i fagociti, le cellule dendritiche, cellule epiteliali esprimono recettori progettati per rilevare la presenza di agenti infettivi e di sostanze rilasciate da cellule morte.

Tali recettori sono stati denominati **PRR** in quanto riconoscono strutture comuni a molti microrganismi o a cellule morte. I PRR riconoscono come ligandi due recettori: PAMP e DAMP.

I PAMP corrispondono a strutture molecolari appartenenti a organismi patogeni.

I DAMP corrispondono a strutture molecolari relative ad un danneggiamento cellulare.

La risposta cellulare è quindi la risultante dell'interazione DAMP/PAMP-PRR.

Le due principali famiglie di tali recettori sono:

- I recettori **TLR** i quali sono sensori microbici. Sono localizzati nelle membrane plasmatiche e negli endosomi, cosicché possono facilmente individuare microrganismi sia extracellulari sia ingeriti. Essi sono completati da molecole citoplasmatiche, e di membrana, anch'esse in grado di riconoscere prodotti microbici. I TLR e gli altri recettori riconoscono i prodotti di differenti tipi di microrganismi e provvedono quindi alla difesa da parte di tutte le classi di patogeni infettivi. Il riconoscimento dei m.o. da parte dei recettori, attiva fattori di trascrizione che stimolano la produzione di un gran numero di proteine di secrezione e di membrana. Tali proteine comprendono mediatori dell'infiammazione, citochine antivirali (interferoni) e proteine che promuovono l'attivazione linfocitaria e altre risposte immunitarie.
- L'**inflammasoma** il quale è un complesso che riconosce i prodotti di cellule morte, quali acido urico, ATP extracellulare. L'innesco dell'inflammasoma induce l'attivazione di un enzima chiamato caspasi-1 che viene convertito dalla forma inattiva a quella attiva.

Infiammazione acuta

La risposta infiammatoria acuta produce rapidamente leucociti e proteine plasmatiche verso i siti del danno. Una volta giunti, essi rimuovono gli agenti invasivi e attuano il processo di digestione ed eliminazione dei tessuti necrotici.

Le reazioni infiammatorie acute possono essere innescate da numerosi stimoli:

- Le infezioni (batteriche, virali, fungine, parassitarie)
- I traumi e vari agenti fisici e chimici
- La necrosi tissutale
- Corpi estranei
- Reazioni immunitarie.

L'infiammazione acuta ha due principali componenti:

- **Modificazioni vascolari:** ovvero alterazioni del calibro dei vasi, con aumento del flusso sanguigno (vaso dilatazione) e modificazioni della parete dei vasi che permettono alle proteine plasmatiche di fuoriuscire dalla circolazione. Inoltre le cellule endoteliali sono attivate, determinando un aumento dell'adesione e della migrazione dei leucociti attraverso le pareti del vaso.
- **Eventi cellulari:** migrazione dei leucociti dalla circolazione e accumulo nel sito di danno. I principali leucociti nell'infiammazione acuta sono i neutrofili (leucociti PMN).

Le principali **modificazioni vascolari** dell'infiammazione acuta sono rappresentate da un aumentato flusso sanguigno secondario a vasodilatazione e da un'aumentata permeabilità vascolare, entrambe finalizzate a portare cellule e proteine del sangue verso i siti di infezione o di danno.

Le variazioni dei vasi sanguigni iniziano rapidamente dopo un'infezione o un danno.

Dopo una vasocostrizione transitoria, avviene una vasodilatazione arteriolare, che determina localmente un aumento del flusso sanguigno e congestione dei letti capillari a valle. tale espansione vascolare è la causa del rossore e dell'aumento di temperatura caratteristico dell'infiammazione acuta.

Il microcircolo diviene più permeabile, e fluido ricco di proteine si muove verso i tessuti extravascolari. Ciò causa un aumento della concentrazione dei globuli rossi nel sangue circolante, così da aumentarne la viscosità e rallentare la circolazione. Microscopicamente si osservano globuli rossi impacchettati, una condizione definita **stasi**.

Con lo sviluppo della stasi i leucociti iniziano ad accumularsi lungo la superficie dell'endotelio vascolare, processo chiamato *marginazione*.

In condizioni normali, la pressione idrostatica normale nell'estremità arteriolari nel letto capillare è di circa 32 mmHg, mentre quella venulare è di circa 12 mmHg. La pressione colloidale-osmotica (la forza che permette il passaggio di sostanze osmoticamente attive, da un lato all'altro) è approssimativamente di 25 mmHg quasi uguale alla pressione capillare media. Pertanto il flusso osmotico netto di liquido attraverso il letto vascolare è quasi nullo.

L'**aumento della permeabilità vascolare** determina un movimento di fluido ricco di proteine e di cellule del sangue all'interno dei tessuti extravascolari. Ciò determina un aumento della pressione osmotica del fluido interstiziale, portando una maggiore fuoriuscita di acqua dal sangue verso i tessuti. Il risultante accumulo di fluido ricco di proteine è chiamato **essudato**, formato quindi dall'aumento degli spazi intercellulari endoteliali.

Se dall'interno dei vasi fuoriesce solamente fluido, a causa dell'aumentata pressione idrostatica o dalla diminuzione della pressione colloidale-osmotica, si parla di **trasudato**. I trasudati contengono tipicamente un basso contenuto proteico e poche cellule.

I meccanismi che possono contribuire ad aumentare la permeabilità vascolare sono differenti e possono essere:

- Contrazione delle cellule endoteliali, con formazione di aperture intercellulari. La contrazione delle cellule endoteliali avviene subito dopo il legame di istamina, bradichina, leucotrieni e molti altri mediatori a specifici recettori. Ha una durata solitamente breve, circa 15-30 min.
- Danno endoteliale. Esso aumenta la permeabilità a seguito di necrosi e distacco delle cellule endoteliali. Un danno diretto alle cellule endoteliali può anche indurre una fuoriuscita prolungata, che inizia dopo un ritardo di 2-12 ore. Le cellule endoteliali possono anche essere danneggiate dall'accumulo di leucociti lungo la parete vascolare. I leucociti attivati infatti rilasciano molti mediatori tossici che possono essere fonte di danno.
- Aumentata transitosi delle proteine, mediata in particolare da alcuni mediatori quali il fattore di crescita. La transitosi avviene attraverso canali formati dalla fusione di vescicole intracellulari.
- Anche i vasi sanguigni partecipano alla risposta infiammatoria; durante l'infiammazione il flusso linfatico è aumentato e aiuta a drenare l'edema, i leucociti e i detriti cellulari dello spazio extravascolare. I vasi linfatici possono a loro volta andare incontro ad infiammazione (*linfalgite*), così come i linfonodi drenanti (*linfadenite*). I linfonodi infiammati sono spesso ingrossati a causa dell'iperplasia dei follicoli linfatici e dell'aumento dei linfociti e delle cellule fagocitarie allineate all'interno dei seni linfonodali.

Eventi cellulari: reclutamento ed attivazione leucocitaria

Un'importante funzione della risposta infiammatoria è quella di condurre i leucociti verso i siti di danno e di attivarli. I leucociti ingeriscono gli agenti lesivi, uccidono i batteri e altri microorganismi ed eliminano il tessuto necrotico e sostanze estranee. Una volta attivati questi possono determinare danno tissutale e prolungamento dell'infiammazione, dato che i prodotti leucocitari che distruggono i microrganismi possono anche danneggiare i tessuti normali dell'ospite.

Normalmente i leucociti scorrono nel sangue; durante l'infiammazione devono essere reclutati e condotti verso l'agente lesivo o il sito di danno tissutale. Il reclutamento dei leucociti dal lume vascolare verso lo spazio extravascolare è definito da una sequenza di fasi ben nota che prevede:

1. **Marginazione e rotolamento.** Il processo di accumulo di leucociti alla periferia dei vasi è chiamato marginazione. Quando il sangue scorre dai capillari nelle venule postcapillari, le cellule circolanti sono trascinate dal flusso laminare contro la parete del vaso. Poiché i globuli rossi tendono a muoversi più velocemente dei più grandi globuli bianchi, questi ultimi sono spinti fuori dalla colonna assiale centrale e hanno una migliore possibilità di interagire con lo strato di cellule endoteliali, specie quando si instaura la stasi.

I leucociti si attaccano e si staccano per mezzo delle citochine e altri mediatori che attivano le cellule endoteliali esprimendo così molecole di adesione alla quali i leucociti si attaccano in maniera blanda. Una volta attaccati iniziano a rotolare sulla superficie endoteliale, nel processo chiamato rotolamento.

Le deboli interazioni implicate nel rotolamento sono mediate da molecole di adesione della famiglia delle **selectine**. esse sono recettori espressi sui leucociti e sull'endotelio e contengono un dominio extracellulare che lega gli zuccheri. I tre membri di questa famiglia sono:

- La E-selectina, espressa sulle cellule endoteliali;
- La P-selectina, espressa su piastrine ed endotelio;
- La L-selectina, espressa sulla superficie di molti leucociti.

Le selectine endoteliali sono espresse a bassi livelli o non sono affatto presenti sull'endotelio inattivato, ma sono sovraregolate dopo l'attivazione da parte di citochine e di altri mediatori. Pertanto, il legame dei leucociti è fortemente ristretto all'endotelio nei siti di infezione o di danno tissutale, dove i mediatori vengono prodotti.

2. **Adesione stabile all'endotelio.** I leucociti che rotolano sono in grado di rilevare i cambiamenti dell'endotelio che iniziano la fase successiva della reazione leucocitaria, ovvero l'adesione. Tale adesione è mediata dalle **integrine**, espresse sulle superfici cellulari leucocitarie che interagiscono con i loro ligandi sulle cellule endoteliali.

Le integrine sono glicoproteine eterodimeriche transmembrana che mediano l'adesione dei leucociti all'endotelio e di varie cellule della matrice extracellulare. Sono normalmente espresse su membrane plasmatiche leucocitarie in una forma a bassa affinità e non aderiscono ai loro specifici ligandi finché non sono attivati dalle chemochine.

Le **chemochine** sono citochine chemiotattiche, secrete da molte cellule nei siti di infiammazione e sono mostrate sulla superficie endoteliale. Quando i leucociti aderenti incontrano le chemochine sulla superficie endoteliale, vengono attivati, e, in seguito a modificazioni conformazionali, le loro integrine

si raggruppano, convertendosi in una forma ad alta affinità. Allo stesso tempo altre citochine, in particolar modo TNF e IL-1, attivano cellule endoteliali al fine di aumentare la loro espressione dei ligandi per le integrine.

Nei leucociti, l'ingaggio tra le integrine e i loro ligandi produce segnali che conducono a modificazioni del citoscheletro, le quali mediano l'adesione stabile al substrato.

3. **Trasmigrazione/ migrazione transendoteliale.** Dopo l'arresto sulla superficie endoteliale, i leucociti migrano attraverso la parete vascolare, insinuandosi tra le cellule a livello delle giunzioni intercellulari. Questa extravasazione di leucociti, chiamata *diapedesi*, avviene principalmente nelle venule della circolazione sistemica. La migrazione dei leucociti è guidata dalle chemochine prodotte nei tessuti extravascolari, le quali stimolano il movimento dei leucociti in direzione del loro gradiente chimico.

Dopo il passaggio attraverso l'endotelio, i leucociti secernono collagenasi che li rendono capaci di passare attraverso la membrana basale vascolare.

4. **Chemiotassi.** Dopo l'extravasazione, i leucociti si muovono verso i siti di infezione o di danno lungo un gradiente chimico. Le molecole chemiotattiche si legano a specifici recettori sulla superficie cellulare, determinando l'assemblaggio di elementi contrattili del citoscheletro necessari per il movimento.

Il tipo di leucocita che migra varia in base allo stadio della risposta infiammatoria e al tipo di stimolo. In gran parte delle forme di infiammazione acuta, i neutrofili predominano nell'infiltrato infiammatorio durante le prime 6-24 ore e sono costituiti da monociti dopo 24-48 ore.

Attivazione leucocitaria

Una volta che i leucociti sono stati reclutati nel sito di infezione o di necrosi tissutale devono essere attivati per svolgere le loro funzioni. Gli stimoli per l'attivazione includono microorganismi, prodotti di cellule necrotiche e diversi mediatori. L'ingaggio di tali recettori induce nei leucociti numerose risposte che sono parte delle loro normali funzioni difensive.

L'attivazione leucocitaria determina un incremento delle seguenti funzioni:

- Fagocitosi delle particelle
- Distruzione intracellulare di microorganismi fagocitati e cellule morte
- Liberazione di sostanze che distruggono i microorganismi extracellulari e tessuti morti
- Produzione di mediatori, inclusi i metaboliti dell'acido arachidonico e le citochine, che amplificano la reazione infiammatoria reclutando e attivando ulteriori leucociti.

La **fagocitosi** è costituita da tre fasi: riconoscimento e attacco della particella al fagocita, ingestione, uccisione e degradazione del materiale ingerito.

I leucociti legano e ingeriscono gran parte dei microorganismi e delle cellule morte attraverso specifici recettori di superficie. Alcuni di questi recettori riconoscono componenti di microorganismi e cellule morte; altri invece riconoscono proteine dell'ospite, chiamate **opsonine**, che rivestono i microorganismi e li rendono bersaglio della fagocitosi (*processo di opsonizzazione*).

Le opsonine più importanti sono gli anticorpi della classe delle immunoglobuline G (IgG) che si legano agli antigeni di superficie dei microrganismi; i prodotti della scissione della proteina C3 del complemento e le lectine plasmatiche legati i carboidrati chiamate *collectine*. Tali opsonine sono presenti nel sangue, pronte a rivestire i microrganismi, oppure sono prodotte in risposta ai microrganismi. I leucociti esprimono recettori per le opsonine che facilitano la rapida fagocitosi dei microrganismi opsonizzati.

Il legame di queste particelle opsonizzate a questi recettori innesca l'ingestione e induce l'attivazione cellulare che potenzia la degradazione dei microrganismi ingeriti. Nell'ingestione, pseudopodi vengono estesi intorno al bersaglio, formando alla fine un vacuolo di fagocitosi. La membrana del vacuolo quindi si fonde con la membrana del granulo lisosomiale e si determina così un riversamento del contenuto dei granuli all'interno del fagolisosoma.

I microrganismi fagocitati devono essere **uccisi e degradati**. L'uccisione e la degradazione delle sostanze ingerite prevede dei punti chiave: la produzione di sostanze microbicide dentro i lisosomi e la fusione dei lisosomi con i fagosomi, esponendo così le particelle ingerite ai meccanismi distruttivi dei leucociti.

Le sostanze microbicide più importanti sono le ROS e gli enzimi lisosomiali.

La produzione di ROS è dovuta all'ingaggio di vari recettori cellulari che stimolano un'*esplosione ossidativa o respiratoria*, caratterizzata da un rapido aumento del consumo di ossigeno, dal catabolismo del glicogeno e aumentata produzione del glucosio. La produzione dei metaboliti dell'ossigeno è dovuta a una rapida attivazione di una NADPH ossidasi leucocitaria, la quale ossida l'NADPH e nel processo converte l'ossigeno a ione superossido. Il super ossido viene poi convertito mediante dismutazione spontanea in perossido di idrogeno la cui quantità, tuttavia, non è sufficiente ad uccidere molti batteri. Tuttavia i lisosomi dei neutrofili contengono l'enzima chiamato mieloperossidasi (MPO) e, in presenza di un alogenuro come il Cl⁻, il perossido di idrogeno viene convertito nel radicale ipocloroso, il quale è un potente agente ossidante e antimicrobico che uccide i batteri per alogenazione, o attraverso la perossidazione di proteine e lipidi.

I microrganismi uccisi vengono poi degradati per azione delle idrolasi acide lisosomiali. Il più importante enzima lisosomiale coinvolto nell'uccisione batterica è l'elastasi.

Oltre a ROS ed enzimi lisosomiali, molti altri costituenti dei granuli leucocitari hanno la capacità di uccidere agenti patogeni. Questi includono la proteina battericida permeabilizzante, la quale causa l'attivazione di fosfolipasi e la degradazione della membrana fosfolipidica; il lisozima il quale causa la degradazione del rivestimento oligosaccaridico batterico; la proteina basica maggiore che è un'importante costituente dei granuli degli eosinofili, citotossico per i parassiti; le defensine che sono peptidi che uccidono i microrganismi creando fori nelle loro membrane.

Le **trappole extracellulari dei neutrofili (NET)** sono reti fibrillari extracellulari prodotte dai neutrofili in risposta ad agenti patogeni e mediatori dell'infiammazione. Le NET contengono un telaio di cromatina nucleare con imbrigliati granuli proteici quali peptidi antimicrobici ed enzimi. Le trappole forniscono un'elevata concentrazione di sostanze antimicrobiche nei siti di infezione e prevengono la diffusione dei microrganismi intrappolandoli nelle fibrille.

Poiché i leucociti sono in grado di secernere sostanze potenzialmente lesive come enzimi e ROS, essi sono importanti cause di danno a cellule e tessuti normali in diverse circostanze.

In tutte queste situazioni, i meccanismi con cui i leucociti danneggiano i tessuti normali sono gli stessi coinvolti nella rimozione di microrganismi e tessuti morti, in quanto una volta che i leucociti siano attivati, i loro meccanismi effettori non distinguono tra patogeno e ospite. Infatti i leucociti, se non controllati, diventano essi stessi i principali agenti lesivi. Il danno tissutale derivante dai leucociti è presente in molte patologie umane sia acute che croniche. I leucociti attivati, in particolare i macrofagi, secernono anche molte citochine, le quali stimolano ulteriormente l'infiammazione e hanno importanti effetti sistemici.

Il processo infiammatorio può essere soggetto a difetti. Le cause principali sono rappresentate da soppressione midollare causata da tumori, chemioterapia o radiazioni (con conseguente riduzione del numero dei leucociti), e da patologie metaboliche come il diabete (che determina anomalie nella funzione leucocitaria).

Mediatori dell'infiammazione

I mediatori possono essere prodotti localmente da cellule presenti nel sito di infiammazione o possono derivare da precursori circolanti inattivi (generalmente sintetizzati dal fegato) che vengono attivati nel sito infiammatorio.

I mediatori di derivazione cellulare sono normalmente sequestrati in granuli intercellulari e rapidamente secreti al momento dell'attivazione cellulare, oppure sono sintetizzati ex novo in risposta ad uno stimolo.

I mediatori derivati dalle proteine plasmatiche circolano in forma inattiva e tipicamente vanno incontro a un taglio proteolitico per poter acquisire le loro proprietà biologiche.

La maggior parte dei mediatori agisce legandosi a specifici recettori su differenti cellule bersaglio. Tali mediatori agiscono su uno o su pochi tipi cellulari. Altri mediatori (p.e. proteasi lisosomiali, ROS) hanno attività enzimatiche o tossiche dirette che non richiedono il legame di specifici recettori.

Le azioni dei mediatori sono strettamente regolate da un'emivita breve. Una volta attivati e rilasciati dalla cellula, i mediatori rapidamente decadono, sono inattivati da enzimi, sono eliminati oppure vengono inibiti.

La prima classe dei mediatori dell'infiammazione sono i **mediatori cellulari**.

I macrofagi tissutali, i mastociti e le cellule endoteliali nel sito di infiammazione e i leucociti reclutati dal sangue sono in grado di produrre differenti tipi di mediatori dell'infiammazione.

Alla famiglia dei mediatori cellulari appartengono diverse molecole, tra cui:

- **Amine vasoattive.** Esse sono immagazzinate come molecole perimate nei mastociti e in altre cellule e sono tra i primi mediatori a essere rilasciati nelle reazioni infiammatorie acute.

L'**istamina** è prodotta da molti tipi cellulari, in particolare mastociti vicino ai vasi, basofili circolanti e piastrine. L'istamina preformata è rilasciata da granuli dei mastociti in risposta a vari stimoli: danno fisico come trauma o calore, reazioni immuni, frammenti di C3a e C5a del complemento, proteine rilascianti istamina di derivazione leucocitaria, neuropeptidi, alcune citochine.

L'istamina causa dilatazione arteriolare e aumenta rapidamente la permeabilità vascolare inducendo la contrazione dell'endotelio venulare e la formazione di aperture endoteliali. Subito dopo il suo rilascio l'istamina viene inattivata dall'istaminasi.

La **serotonina** è un mediatore vasoattivo preformato presente nei granuli delle piastrine e rilasciato durante l'aggregazione piastrinica. Essa induce vasocostrizione durante la coagulazione. È prodotta principalmente in alcuni neuroni, è infatti un neurotrasmettitore e regola la motilità intestinale.

- I **metaboliti dell'acido arachidonico (AA)**. I prodotti derivanti dal metabolismo dell'AA, o **ecosanoidi**, influiscono su vari processi biologici, fra cui l'infiammazione e l'emostasi. I metaboliti dell'AA possono mediare virtualmente ogni fase dell'infiammazione; la loro sintesi è aumentata nei siti di risposta infiammatoria e gli agenti che la inibiscono riducono anche l'infiammazione.

Le principali fonti dei metaboliti dell'AA sono i leucociti, i mastociti, le cellule endoteliali e le piastrine. I mediatori derivati dall'AA agiscono localmente per poi decadere spontaneamente o venire distrutti a livello enzimatico.

L'AA è un acido grasso polinsaturo a 20 atomi di C, prodotto principalmente dall'acido linoleico introdotto con la dieta e presente nell'organismo soprattutto nella sua forma esterificata come componente dei fosfolipidi della membrana cellulare. Viene rilasciato da questi fosfolipidi attraverso l'azione di fosfolipasi cellulari attivate da stimoli meccanici, chimici o fisici, o da mediatori dell'infiammazione come C5a.

Il metabolismo dell'AA procede lungo una delle due vie enzimatiche maggiori: la **ciclossigenasi**, la quale stimola la sintesi di prostaglandine e trombossani; mentre la **lipossigenasi** è responsabile della produzione di leucotrieni e lipossine.

- **Prostaglandine e trombossani**. I prodotti della via della ciclossigenasi includono la prostaglandina E2, PGD2, PGF2, PGI2 e il trombossano A2. Ciascun prodotto è derivato dall'azione di uno specifico enzima su un intermedio di reazione.

Alcuni di tali enzimi hanno una distribuzione tissutale ristretta. Ad esempio le piastrine contengono l'enzima *trombossano sintasi*, e quindi il trombossano A2, un potente induttore di aggregazione piastrinica e vasocostrizione, è la principale prostaglandina ad essere prodotta. Tuttavia le cellule endoteliali non hanno la trombossano sintasi, ma contengono la *prostaciclina sintasi*, responsabile della formazione di PGI2, un vasodilatatore e un potente inibitore dell'aggregazione piastrinica.

PGI2 è il principale metabolita della via della ciclossigenasi nei mastociti; insieme a PGE2 e alla PGF2 causa vasodilatazione e potenzia la formazione dell'edema.

Le prostaglandine contribuiscono anche al dolore e alla febbre che accompagnano l'infiammazione; PGE2 aumenta la sensibilità al dolore e una varietà di altri stimoli e interagisce con le citochine che causano febbre.

- **Leucotrieni**. Essi sono prodotti per azione della 5-lipossigenasi (5-LOX), che è il principale enzima del metabolismo dell'AA nei neutrofili. La sintesi dei leucotrieni comprende diverse tappe.

La prima fase genera il leucotriene A₄ (LTRA₄), che a sua volta da origine a LTB₄ o a LTC₄. L'**LTB₄** è prodotto dai neutrofili ed alcuni macrofagi ed è un potente agente chemiotattico per i neutrofili. L'**LTC₄** e i suoi metaboliti successivi sono prodotti principalmente nei mastociti e causano bronco costrizione e aumentata permeabilità vascolare.

Una volta che i leucociti penetrano nei tessuti, essi gradualmente modificano i principali prodotti dell'AA derivati dalla lipossigenasi dai leucotrieni ai mediatori antinfiammatori chiamati **lipossine**. Esse inibiscono la chemiotassi dei neutrofili e l'adesione all'endotelio e quindi fungono da antagonisti dei leucotrieni.

Il ruolo centrale degli eicosanoidi nei processi infiammatori è enfatizzato dall'utilità clinica degli agenti che ne bloccano la sintesi. I *farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)*, inibiscono l'attività della ciclossigenasi, bloccando in tal modo la sintesi di prostaglandine.

Esistono due forme dell'enzima ciclossigenasi, COX-1 e COX-2. COX-1 è prodotta in risposta a stimoli antinfiammatori ed è anche espressa costitutivamente in molti tessuti, nei quali stimola la produzione di prostaglandine che svolgono una funzione omeostatica.

Al contrario COX-2 è indotta da stimoli antinfiammatori ma è assente in gran parte dei tessuti normali. Pertanto, gli inibitori di COX-2 sono stati sviluppati con l'aspettativa di inibire l'infiammazione nociva, senza bloccare gli effetti protettivi delle prostaglandine prodotte costitutivamente. Inoltre, gli inibitori di COX-2 possono incrementare il rischio di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari.

- Un altro mediatore di derivazione fosfolipidica è il **PAF (fattore di attivazione delle piastrine)**. Ha la capacità di aggregare le piastrine e determinare la granulazione. Il PAF è generato da fosfolipidi di membrana di neutrofili, monociti, basofili, cellule endoteliali e piastrine per azione della fosfolipasi A₂. Il PAF agisce direttamente sulle cellule bersaglio attraverso gli effetti di uno specifico recettore accoppiato a proteine G. in aggiunta alla stimolazione piastrinica il PAF causa broncocostrizione e risulta essere da 100 a 1000 volte più potente dell'istamina nell'induzione di vasodilatazione e aumento della permeabilità vascolare. Stimola inoltre la sintesi di altri mediatori, quali eicosanoidi e citochine, da parte di piastrine e altre cellule. Pertanto il PAF può provocare molte delle reazioni antinfiammatorie come l'aumento dell'adesione leucocitaria, la chemiotassi, la degranolazione neutrofila e l'esplosione ossidativa.
- **Citochine**. Esse sono prodotti polipeptidici a basso PM, di molti tipi cellulari che fungono da mediatori dell'infiammazione e delle risposte immunitarie. Differenti citochine sono coinvolte nelle fasi precoci delle risposte immunitarie e infiammatorie verso stimoli patogeni. Alcune citochine stimolano precursori midollari a produrre più leucociti, così rimpiazzando quelli consumati durante le risposte infiammatorie e immunitarie. Le citochine caratterizzate a livello molecolare sono chiamate **interleuchine (IL)**, in riferimento alla loro capacità di mediare le comunicazioni tra leucociti.

Le principali citochine dell'infiammazione acuta sono TNF, IL-1, IL-6 e un gruppo di citochine chemiotattiche chiamate *chemochine*. Altre citochine più importanti nell'infiammazione cronica, includono l'interferone- γ (INF- γ) e l'IL-12. Una citochina chiamata IL-17, prodotta da linfociti T e da altre cellule gioca un ruolo fondamentale nel reclutamento dei neutrofili ed è coinvolta nella difesa dell'ospite contro le infezioni e nelle malattie infiammatorie.

TNF e IL-1 sono citochine prodotte da macrofagi attivati, così come da mastociti, cellule endoteliali.

La loro secrezione è stimolata da prodotti microbici, come l'endotossina batterica, da immunocomplessi e da prodotti di linfociti T generati durante le risposte immunitarie adattative. L'IL-1 è anche la citochina indotta dall'attivazione dell'inflammasoma. Il ruolo principale di queste citochine nella risposta infiammatoria è l'attivazione endoteliale. Sia TNF sia IL-1 stimolano l'espressione di molecole di adesione sulle cellule endoteliali, determinando un aumentato legame e reclutamento leucocitario.

Inoltre TNF aumenta la capacità trombotica dell'endotelio; IL-1 attiva i fibroblasti tissutali, portando a un'aumentata proliferazione di ECM.

Sebbene TNF e IL-1 siano secreti da macrofagi e altre cellule nei siti di infiammazione, possono entrare in circolo e agire in siti distanti per indurre la risposta sistemica di fase acuta. I componenti di questa reazione includono febbre, letargia, sintesi epatica di varie proteine di fase acuta, deperimento metabolico, rilascio di neutrofili nel circolo ematico e caduta di pressione arteriosa.

- **Chemochine.** Esse sono una famiglia di piccole citochine e strutturalmente correlate che agiscono primariamente come sostanze chemiotattiche. Le due principali funzioni delle chemochine sono reclutare i leucociti nel sito di infiammazione e controllare la normale organizzazione anatomica delle cellule del tessuto linfoide e in altri tessuti.

Inoltre le chemochine attivano i leucociti con conseguente aumento dell'affinità delle integrine leucocitarie per i loro ligandi sulle cellule endoteliali. Alcune chemochine sono prodotte costitutivamente nei tessuti e sono responsabili della segregazione anatomica di differenti popolazioni cellulari nei tessuti. Le chemochine mediano la loro attività legandosi a specifici recettori accoppiate a proteine G sulle cellule bersaglio.

Le chemochine sono classificate in quattro gruppi in base all'arrangiamento di residui conservati di cisteina. I due gruppi principali sono le chemochine CXC e CC.

Le chemochine CXC hanno un aminoacido che separa i due residui conservati di cisteina e agiscono principalmente sui neutrofili. L'IL-8 è tipica di questo gruppo ed è prodotta da macrofagi attivati, cellule endoteliali, mastociti e fibroblasti.

Le **ROS** sono sintetizzate attraverso la via della NADPH ossidasi e vengono rilasciate da neutrofili e macrofagi attivati da m.o., immunocomplessi, citochine e vari altri stimoli infiammatori. Quando le ROS vengono prodotte all'interno dei lisosomi, distruggono i m.o. e le cellule necrotiche fagocitate. Quando sono secrete in basse quantità possono incrementare l'espressione di chemochine, citochine e molecole di adesione, amplificando così la cascata di mediatori dell'infiammazione. Una delle ROS è l'ossido nitrico.

L'**NO** è un radicale libero gassoso, solubile e a breve vita, prodotto da molti tipi cellulari e capace di mediare varie funzioni. Nell'SNC esso regola il rilascio dei neurotrasmettitori oltre che anche il flusso ematico. I macrofagi lo utilizzano come agente citotossico per uccidere m.o. e cellule tumorali. Quando è prodotto da cellule endoteliali, esso rilassa la muscolatura liscia vascolare e causa vasodilatazione.

NO è sintetizzato ex novo da L-arginina, O₂ e NADPH dall'enzima *ossido nitrico sintasi (NOS)*. Esistono tre isoforme di NOS, con differenti distribuzioni tissutali:

- La NOS di tipo I , o neuronale (nNOS), è espressa costitutivamente nei neuroni e no ha un ruolo significativo nell'infiammazione.
- La NOS II ; o inducibile (iNOS), è indotta nei macrofagi e nelle cellule endoteliali da un gran numero di citochine e mediatori dell'infiammazione e dall'endotossina batterica ed è responsabile della produzione di NO nelle reazioni antinfiammatorie.
- La NOS III , o endoteliale (eNOS), è costitutivamente sintetizzata soprattutto nell'endotelio.

Un'importante funzione dell'NO è quella di agente microbica nei macrofagi attivati. NO gioca ruoli come vasodilatazione, antagonismo di tutti gli stadi dell'attivazione piastrinica e riduzione del reclutamento leucocitario nei siti di infiammazione.

La seconda famiglia di mediatori dell'infiammazione sono i **mediatori plasmatici**.

Essi sono proteine circolanti che appartengono a tre sistemi interconnessi: il sistema complemento, quello delle chinine e il sistema della coagulazione.

Il **complemento** è costituito da proteine plasmatiche con un ruolo importante nell'immunità e nell'infiammazione. A seguito di attivazione, diverse proteine del complemento opsonizzano (rivestono) le particelle per facilitarne la fagocitosi e la distruzione e contribuiscono alla risposta infiammatoria aumentando la permeabilità vascolare e la chemiotassi dei leucociti. L'attivazione del complemento alla fine genera un complesso di attacco alla membrana (MAC), simile a un poro, che forma dei buchi nella membrana del microrganismo infettante.

I componenti del complemento, numerati da C1 a C9, sono presenti nel plasma in forma inattiva e molti di loro vengono attivati per proteolisi al fine di acquisire la loro propria attività proteolitica, realizzando così una cascata enzimatica.

La fase critica della produzione di prodotti del complemento biologicamente attivi è l'attivazione del terzo componente, il C3. Il taglio del C3 avviene attraverso tre vie:

- 1) La *via classica* , innescata dalla fissazione del primo componente C1 a complessi antigene-anticorpo.
- 2) La *via alternativa* innescata da polisaccaridi batterici e altre componenti della parete microbica.
- 3) La *via della lectina* in cui una lectina plasmatica si lega a residui di mannosio sui m.o. e attiva un componente iniziale della via classica.

Tutte e tre le vie portano alla formazione di una C3 convertasi che taglia C3 in C3a e C3b. C3b si deposita sulle cellule o sulla superficie microbica dove il complemento è stato attivato e quindi si lega sul complesso della C3 convertasi per formare la C5 convertasi; questo complesso taglia C5 per generare C5a e C5b e iniziare le fasi dell'assemblaggio di C6-C9.

I fattori derivati dal complemento, prodotti durante il processo, contribuiscono a numerosi fenomeni dell'infiammazione acuta:

- *Effetti vascolari*. C3a e C5a aumentano la permeabilità vascolare e causano vasodilatazione inducendo i mastociti a rilasciare istamina. Questi prodotti del complemento sono anche chiamati anafilattossine, in quanto le loro azioni imitano anche quelle dei mastociti, che sono i principali effettori cellulari della grave reazione allergica chiamata anafilassi. C5a attiva anche la

via della lipossigenasi del metabolismo dell'AA nei neutrofili e nei macrofagi, causando il rilascio di ulteriori mediatori dell'inflammatione.

rilascio di ulteriori mediatori dell'inflammatione.

- *Attivazione, adesione e chemiotassi leucocitaria.* C5a, C3a e C4a attivano i leucociti, aumentandone l'adesione all'endotelio. Inoltre C5a è un potente agente chemiotattico per neutrofili, monociti, eosinofili e basofili.
- *Fagocitosi.* Quando si fissano ad una superficie microbica, C3b e il suo prodotto proteolitico inattivo iC3b agiscono come opsonine, aumentando la fagocitosi da parte dei neutrofili e dei macrofagi, i quali esprimono recettori per questo complemento.
- *Lisi cellulare.* Il complesso MAC, costituito da copie multiple del componente finale C9, uccide i batteri attraverso la formazione di pori che ne alterano il bilancio osmotico.

L'attivazione del complemento è strettamente controllata da proteine regolatrici cellulo-associate e circolanti. La presenza di questi inibitori nelle membrane delle cellule dell'ospite protegge le cellule normali da un danno inappropriato durante le reazioni contro i m.o.

Una proteina chiamata C1 inibitore blocca l'attivazione di C1 e il suo deficit genetico causa una patologia chiamata angiodema ereditario in cui si ha un'eccessiva produzione di chinine secondarie attivazione del complemento. Ciò determina edema in molteplici tessuti.

Il *fattore accelerante in degrado (DAF)*, normalmente limita la formazione di C3 e C5 convertasi. Un deficit acquisito di DAF comporta una lisi mediata del complemento dei globuli rossi.

Il *fattore H* è un'altra proteina plasmatica che limita anch'essa la formazione di convertasi.

Sistema della coagulazione delle chinine.

Alcune molecole attivate durante la coagulazione del sangue sono in grado di innescare molteplici aspetti della risposta immunitaria. il *fattore di Hageman* (Conosciuto come *fattore XII della via intrinseca della coagulazione*) È una proteina sintetizzata dal fegato e circola in forma inattiva fino al suo incontro con collagene, membrana basale o piastrine attivate. esso dà origine a quattro sistemi che possono contribuire alla risposta infiammatoria:

- 1) il sistema delle chinina, che produce chinine vasoattive.
- 2) il sistema della coagulazione, che induce la produzione della trombina, fibrinopeptidi e il fattore X.
- 3) il sistema della fibrinolisi, che produce plasmina e inattiva la trombina.
- 4) il sistema del complemento, che produce le Anafiltossine C3a e C5a.

L'attivazione del **sistema delle chinine** alla fine produce **bradichinina** a partire dalla sua precursore circolante, il chininogeno ad alto peso molecolare (HMWK). come l'istamina, la bradichinina causa un aumento della permeabilità vascolare, dilatazione arteriolare e contrazione della muscolatura liscia bronchiale.

le azioni della bradichinina sono di breve durata in quanto essa viene rapidamente degradata dalle chinasi presenti nel plasma e nei tessuti. la callicreina, un intermedio della cascata delle chinine con attività chemiotattica, è un potente attivatore del fattore di Hageman, e quindi costituisce un ulteriore collegamento tra il sistema delle chinina e della coagulazione.

Nel **sistema dello coagulazione**, la cascata proteolitica porta all'attivazione della trombina, che quindi idrolizza il fibrinogeno solubile circolante per dar luogo a un coagulo di *fibrina insolubile*. Il fattore *Xa*, un intermedio della cascata coagulativa, causa un aumento della permeabilità vascolare e la migrazione leucocitaria. La trombina partecipa all'infiammazione legandosi a recettori attivati da proteasi espressi su piastrine, cellule endoteliali e molti altri tipi di cellule. Il legame della trombina con questi recettori sulle cellule endoteliali la determina l'attivazione e migliora l'adesione leucocitaria.

Le reazioni infiammatorie si fermano in quanto molti mediatori sono di breve durata e vengono distrutti da enzimi di regolazione. Inoltre, esistono diversi **meccanismi** che neutralizzano i mediatori dell'infiammazione e agiscono per limitare o bloccare la risposta infiammatoria. Alcuni di questi meccanismi sono le lipossine e le proteine regolatrici del complemento. I macrofagi attivati e altre cellule secernono una citochina, IL-10, la cui funzione principale è quella di sotto-regolare le risposte dei macrofagi attivati, rappresentando così un circuito a feedback negativo.

Aspetti morfologici dell'infiammazione acuta.

- **infiammazione sierosa (essudato sieroso):**

- l'essudato, scarso in cellule, si raccoglie nello spazio interstiziale sottostante all'epitelio superficiale danneggiato, oppure nello spazio esistente fra i foglietti del peritoneo, della pleura o del pericardio.
- generalmente sono assenti agenti infettivi e ci sono pochi leucociti.
- L'essudato sieroso che si raccoglie fra le membrane sierose e può derivare dal plasma e anche dalle stesse cellule mesoteliali, ed è spesso denominato *effusione*.

- **Infiammazione fibrinosa (essudato fibrinoso)**

- consegue a eventi lesivi generalmente più severi di quelli implicati nell'infiammazione sierosa, ha sede soprattutto nei tessuti di rivestimento di vita corporea (meningi, pericardio, pleura).
- È caratterizzata da un marcato incremento della permeabilità vascolare, con fuoriuscita di grandi molecole, fra cui il fibrinogeno, che viene trasformato in fibrina.
- nel caso di eccessiva presenza di fibrina, questa viene degradata e rimossa con difficoltà, determinando una sostituzione con tessuto fibroso e possibili alterazioni funzionali.

- **infiammazione purulenta (essudato purulento)**

- caratterizzata dalla raccolta di pus (essudato ricco di PMN e di cellule necrotiche), spesso causato dall'infezione di batteri piogeni ad esempio lo stafilococco.
- **Ascesso:** raccolta di pus in una cavità neoformata, con una zona centrale necrotica circondata da PMN e, più perifericamente, da fibroblasti in proliferazione.
- **Empiema:** Raccolta di pus in una cavità anatomica preesistente.

L'infiammazione acuta può avere tre possibili esiti: risoluzione completa, guarigione per cicatrizzazione (fibrosi), progressione verso l'infiammazione cronica.

La **risoluzione completa (restitutio ad integrum)** avviene se il danno tissutale è di moderata entità, le cellule parenchimali possono rigenerarsi, e se l'evento lesivo è limitato nel tempo. pertanto i mediatori vengono neutralizzati; la permeabilità vascolare torna alla normalità; l'infiltrazione leucocitaria cessa e i PMN muoiono; il materiale infiammatorio (edema e detriti) viene rimosso ad opera dei macrofagi e della rete linfatica.

Il processo di risoluzione, tuttavia, non è un processo passivo, nel senso che è un processo che si instaura automaticamente a partire dal momento in cui cessa di esistere lo stimolo lesivo e quindi le condizioni pro-infiammatoria.

È di rilevante importanza l'azione dei mediatori che agiscono su specifici rete recettori. essi infatti arrestano il reclutamento dei PMN; agiscono sulla regolazione morte/sopravvivenza dei leucociti favorendo l'apoptosi; attivano i macrofagi ad effettuare una clearance non pro-infiammatoria delle cellule morte e a cambiare il proprio fenotipo da pro-infiammatoria pro-risoluzione.

La **cicatizzazione con fibrosi** avviene se l'insulto o un tessuto è grave o cronico ed esita in un danno alle cellule parenchimali e agli epiteli così come il tessuto connettivo, oppure se vengono danneggiate cellule che hanno perso la capacità di dividersi. pertanto la riparazione non può avvenire solo attraverso la rigenerazione e quindi avviene con la sostituzione delle cellule non rigenerate con tessuto connettivo, con formazione di una cicatrice, o con una combinazione di rigenerazione parziale cicatrizzazione.

la riparazione tramite deposizione di tessuto connettivo è costituita da una sequenza di processi che seguono la risposta infiammatoria:

- la formazione di nuovi vasi sanguigni (angiogenesi)
- la migrazione e proliferazione di fibroblasti e deposizione di tessuto connettivo che, insieme agli abbondanti vasi e ai leucociti disseminati, ha un colorito rosa ed un aspetto granulare per cui viene chiamato *tessuto di granulazione*.
- maturazione e riorganizzazione del tessuto fibroso per produrre una cicatrice fibrosa stabile.

la riparazione inizia circa 24 ore dall'insulto attraverso la migrazione dei fibroblasti e all'induzione della proliferazione delle cellule fibroblasti ed endoteliali. Dopo circa tre-cinque giorni, si rende evidente il tessuto di granulazione specializzato, che è caratterizzato nel processo di guarigione.

La **fibrosi** si a quando il Danno tessutale protratto determina una condizione infiammatoria che compromette l'architettura del tessuto. Pertanto le citochine prodotte dai macrofagi ed altri leucociti stimolano la proliferazione dei fibroblasti e la deposizione di fibre di collagene e di altre proteine della matrice. Il risultato finale sarà la sostituzione del tessuto originario con un tessuto fibroso ovvero la cicatrice.

Infiammazione cronica

L'infiammazione cronica è un'infiammazione di lunga durata (da mesi ad anni) in cui infiammazione, danno tissutale e guarigione, spesso con fibrosi, procedono simultaneamente. Al contrario dell'infiammazione acuta, che si distingue per modificazioni vascolari, edema è prevalente infiltrazione neutrofila, l'infiammazione cronica è caratterizzata da un diverso insieme di reazioni:

- infiltrazione di cellule mononucleate, inclusi i macrofagi, linfociti e plasmacellule.
- distruzione tissutale, largamente indotta da prodotti dalle cellule infiammatorie.
- riparazione, che comprende proliferazione di nuovi vasi fibrosi.

L'infiammazione acuta può progredire verso l'infiammazione cronica se la risposta acuta non arriva la risoluzione, o per il persistere dell'agente lesivo o per interferenza con il normale processo di guarigione.

infiammazione cronica può presentarsi nelle seguenti situazioni:

- infezioni persistenti da microrganismi difficili da eradicare. Questi includono treponema e alcuni virus e funghi, ognuno dei quali tende a stabilire infezioni persistenti e suscita una risposta immunitaria mediata da linfociti T chiamata ipersensibilità ritardata
- patologie infiammatorie immuno-mediate. Le malattie determinate da una eccessiva e inappropriata attivazione del sistema immunitario sono considerate sempre più importanti in patologia umana. In alcuni casi, le reazioni immunitarie si sviluppano contro i tessuti e proprio della persona affetta, portando le *malattie autoimmuni*. In tale patologia, gli autoantigeni evocano una reazione immunitaria che si auto mantiene conduce a danno tissutale e infiammazione persistenti.
- prolungata esposizione ad agenti potenzialmente tossici. Alcuni esempi sono rappresentati da materiali esogeni non degradabili come particelle inalate di silice, le quali possono indurre una risposta infiammatoria cronica nei polmoni, silicosi, e agenti endogeni come cristalli di colesterolo, che possono contribuire all'arteriosclerosi.
- forme lievi di infiammazione cronica possono essere importanti nella patogenesi di molte malattie convenzionalmente non ritenuti di natura infiammatoria. Tali malattie includono disturbi neurodegenerativi come la malattia di Alzheimer, l'arteriosclerosi la sindrome metabolica è il diabete di tipo due, nonché alcune forme di cancro in cui la reazione infiammatoria promuovono lo sviluppo tumorale.

Le cellule predominanti nell'infiammazione cronica sono i **macrofagi**; essi sono cellule tissutali derivate da monociti circolanti dopo la loro migrazione dalla corrente sanguigna. Normalmente, i macrofagi sono disseminati in maniera diffusa nella maggior parte dei tessuti connettivi e si trovano anche in organi quali il fegato, la milza e linfonodi, il sistema nervoso centrale e i polmoni. In base alla loro sede anatomica essi vengono chiamati *cellule di Kupfer* se si trovano nel fegato, *istiociti* se si trovano nella milza o nei linfonodi; cellule *microgliali* se si trovano nel sistema nervoso centrale; *macrofagi alveolari* se si trovano nei polmoni.

Tutte insieme queste cellule costituiscono il cosiddetto **sistema dei fagociti mononucleati**. In tutti i tessuti, i macrofagi agiscono come filtri per materiale particolato, microrganismi e cellule senescenti, non che come cellule effettrici che eliminano i microrganismi nelle risposte immunitarie cellulari e umorali.

I monociti originano da precursori del midollo osseo e circolano nel sangue per circa un giorno. Sotto l'influenza di molecole di adesione di chemochina, migrano verso i siti di danno entro 24-48 ore dall'inizio dell'infiammazione acuta. Quando i monociti raggiungono del tessuto extravascolare, si trasformano in macrofagi, che sono leggermente più grandi e hanno una maggiore durata di vita, oltre a un'elevata capacità fagocitica rispetto e monociti circolanti.

I macrofagi tissutali sono attivati da diversi stimoli per poter attuare una serie di funzioni. Esistono due principali vie di attivazione macrofagica, quella classica e quella alternativa.

L'attivazione macrofagica classica È indotta da prodotti microbici come endotossine, da segnali di derivazione T-cellulare, soprattutto IFN- γ , oltre che ad a sostanze strane, inclusi cristalli e materiale particolato. I macrofagi attivati per via classica producono enzimi lisosomiali, NO e ROS, ognuno dei quali incrementa la loro capacità di uccidere i microrganismi ingeriti, e secernono citochine che stimolano l'infiammazione.

L'attivazione macrofagica alternativa È indotta da citochine diverse da IFN- γ , come IL-quattro e IL-13, prodotte da linfociti T e altre cellule, inclusi i mastociti ed eosinofili. I macrofagi attivati per via alternativa non sono attivamente microbicidi, piuttosto è il loro ruolo principale nella riparazione tissutale. Essi secernono fattori di crescita che promuovono l'angiogenesi, attivano i fibroblasti e stimolano la sintesi di collagene.

I macrofagi hanno diversi ruoli critici nella difesa dell'ospite e nella risposta infiammatoria.

- I macrofagi, come i neutrofili, ingeriscono ed eliminano microrganismi e tessuti morti. Poiché macrofagi rispondono a segnali di attivazione da parte dei linfociti T, sono i fagociti più importanti nella componente cellula-mediata dalla risposta immunitaria adattativa.
- I macrofagi iniziano il processo di riparazione tissutale e sono coinvolti nel processo di cicatrizzazione e nella fibrosi.
- I macrofagi secernono mediatori dell'infiammazione come le citochine (TNF, IL-uno, chemochine e altri) ed eicosanoidi.
- I macrofagi presentano antigeni ai linfociti T e rispondono a segnali da parte dei linfociti T, così realizzando un circuito di feedback e essenziale per la difesa contro molti microrganismi da parte delle risposte immunitarie cellulo-mediate.

Dopo l'eliminazione dello stimolo causale è la riduzione della reazione infiammatoria, i macrofagi infine muoiono o si allontanano all'interno dei vasi linfatici. Nei siti di infiammazione cronica, tuttavia, l'accumulo di macrofagi persiste, a causa del continuo reclutamento dal circolo ematico e dalla proliferazione locale. L'IFN- γ può anche indurre la fusione dei macrofagi in grandi cellule giganti multinucleate.

Altri tipi di cellule implicati nella risposta infiammatoria sono gli eosinofili e i mastociti.

Gli *eosinofili* sono caratteristicamente ritrovati in esiti di infiammazione intorno alle infezioni parassitarie e come parte di reazioni immunitarie mediate dalle IgE, tipicamente associate alle allergie. Il loro reclutamento è guidato da molecole di adesione simile a quelle usate dagli automobili oltre che da specifiche chemochine derivate da leucociti e cellule epiteliali. I granuli degli eosinofili contengono la proteina basica maggiore, una proteina cationica altamente tossica per i parassiti ma che causa anche necrosi delle cellule epiteliali.

I *mastociti* sono cellule sentinella ampiamente distribuita nei tessuti connettivi in tutto il corpo e possono partecipare alla risposta infiammatoria acuta e cronica. I mastociti sono armati con anticorpi IgE specifici per alcuni antigeni ambientali. Quando questi antigeni vengono successivamente incontrati, i mastociti rivestiti di IgE sono stimolati a rilasciare istamina e metaboliti dell'acido arachidonico responsabili delle modificazioni vascolari iniziali dell'infiammazione acuta. I mastociti rivestiti di IgE hanno un ruolo centrale nelle reazioni allergiche, incluso lo shock anafilattico.

Effetti sistemici dell'infiammazione

Le citochine TNF, IL-1, e IL-6 sono i principali mediatori della reazione di fase acuta. Queste citochine sono prodotte dai leucociti in risposta a infezioni o reazione immunitaria e sono

rilasciate a livello sistemico. TNF e IL-1 hanno effetti biologici simili. IL-6 stimola la sintesi epatica di diverse proteine plasmatiche.

la risposta di fase acuta è costituita da numerosi cambiamenti clinici e patologici.

- la *febbre*, caratterizzata dall'aumento della temperatura corporea, è una delle principali manifestazioni della risposta della fase acuta. La febbre prodotta come risposta a sostanze chiamate *pirogeni* che agiscono e stimolano la sintesi di prostaglandine nelle cellule vascolari e perivascolari dell'ipotalamo o. Prodotti batterici, come il lipopolisaccaride (chiamato pirogeno esogeno), stimolano i leucociti a rilasciare IL-1 e TNF (chiamati pirogeni endogeni), che aumentano i livelli di cicloossigenasi che convertono l'acido arachidonico in prostaglandine. Nell'ipotalamo le prostaglandine, soprattutto la PGE₂, stimolano la produzione di neurotrasmettitori, che regolano la temperatura a un livello più alto. I FANS, incluso l'acido acetilsalicilico, riducono la febbre inibendo la cicloossigenasi e quindi la sintesi di prostaglandine.
- *Livelli plasmatici elevati di proteine di fase acuta.* queste proteine plasmatiche sono sintetizzate principalmente nel fegato e, nello sviluppo dell'infiammazione acuta, la loro concentrazione può aumentare di diverse centinaia di volte. Tra queste, le proteine più note sono la proteina C-reattiva (PCR), il fibrinogeno e la proteina sierica A dell'amiloide (SAA).

La sintesi di queste molecole da parte degli epatociti è stimolata da citochine, soprattutto IL-6. molte proteine di fase acuta, come la PCR e la SAA, si legano alla parete cellulare dei microrganismi e possono fungere da opsonine e fissare le proteine del complemento, così da promuovere l'eliminazione dei microrganismi stessi. il fibrinogeno si lega agli eritrociti determinando la formazione di ammassi che sedimentano più rapidamente rispetto agli eritrociti isolati.

- La *leucocitosi* È una caratteristica comune delle reazioni infiammatorie, specialmente quelle indotte da infezioni batteriche. Di solito la conta leucocitaria raggiunge le 15.000-20.000 cellule/ml ma in casi straordinari può raggiungere le 40.000-100.000 cellule/ml. Questi estremi eventi sono indicati come reazioni leucemoidi.

La leucocitosi inizialmente si verifica a causa dell'accelerato rilascio di cellule (sotto l'influenza di citochine) dal Pool di riserva post mitotico del midollo osseo. nel sangue si ritrovano neutrofili maturi e immaturi.

- altre manifestazioni della risposta di fase acuta includono l'aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa; ridotta sudorazione, principalmente come risultato della redistribuzione del flusso ematico dal letto vascolare superficiale a quello profondo, per ridurre al minimo la perdita di calore attraverso la pelle; e ancora brividi, sensazione di freddo (legata alla reimpostazione della temperatura corporea da parte dell'ipotalamo), anoressia, sonnolenza e malessere, probabilmente a causa dell'azione delle citochine sulle cellule cerebrali.

- nelle infezioni batteriche gravi (sepsi chiusi) la grande quantità di prodotti batterici nel sangue o nei tessuti extravascolari stimola la produzione di numerose citochine, in particolare TNF, IL-12, IL-1. Il TNF può causare la coagulazione intravascolare disseminata, squilibri metabolici fra cui acidosi e shock ipotensivo. Questa triade clinica è descritta come *shock settico*.

www.unidocs.it



www.unidocs.it

www.



www.unidocs.it

www.unidocs.it



www.unidocs.it

www.unidocs.it



www.unidocs.it

www.unidocs.it

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it

www.unidocs.it

www.unidocs.it



www.unidocs.it

www.unidocs.it



www.unidocs.it

www.unidocs.it



www.unidocs.it

www.unidocs.it