

INFIAMMAZIONE

La peste è un'infezione causata dal batterio *Yersinia pestis*, un enterobatterio gram-. È trasmessa dalle pulci dei ratti, ma anche da molti altri serbatoi intermedi. Può essere trasmessa da pulci e pidocchi, ma anche da uomo a uomo via aerosol. Ci sono state tre grandi pandemie:

- Dal Medio Oriente al mediterraneo
- Dall'Asia all'Europa dall'8° al 14° secolo
- Dalla Cina a tutto il mondo

Tutt'oggi in America ci sono circa 18 casi all'anno, ma in India ce ne sono molti di più. Esistono tre tipi di peste:

1. Bubbonica: la pulce vomita il batterio sulla cute che entra e va nei linfonodi dove forma il bubbone, si diffonde in tutto l'organismo attraverso il sistema linfatico → mortalità 40%
2. Pneumonica: inalazione diretta con mortalità del 100%
3. Settichemica: morso di animale → mortalità 100%

È un ottimo modello di malattia infiammatoria perché causa setticemia, gangrena e c'è una violenta reazione infiammatoria ai linfonodi che si riempiono di cellule infiammatorie fino ad ulcerarsi. La peste ha una sintomatologia tipica di un'infezione con: ipertermia elevata, linfadenite, shock settico, setticemia, rigonfiamento linfonodale emorragico, coagulazione intravasale disseminata.

L'infiammazione è una reazione complessa nei confronti di agenti lesivi caratterizzata da una risposta vascolare e da una attivazione e migrazione dei leucociti. È caratterizzata da cinque segni particolari: calore, arrossamento, tumefazione, dolore e alterazione funzionale (calor, rubor, tumor, dolor, functio laesa).

È sia un fenomeno protettivo che no. Sì, perché serve a distruggere i patogeni e per riparare i tessuti danneggiati rigenerandoli o sostituendoli. No, perché la maggior parte delle patologie dipende da una risposta infiammatoria fuori controllo e una cattiva riparazione comporta la perdita di una funzione dell'organo/tessuti. Ha un tempo di durata variabile e da questo si dividono due tipi di infiammazione:

- Acuta: di breve durata (giorni) in cui è presente un essudato, dei leucociti. Si ha un culmine e poi una decrescita
- Cronica: molto lunga in cui sono presenti i leucociti. Aumenta progressivamente se non si risolve l'origine di infiammazione.

SCATENAMENTO DELLA REAZIONE INFIAMMATORIA E I SUOI PROTAGONISTI

È una risposta dell'organismo ad agenti lesivi caratterizzata da fenomeni vasali, attivazione leucociti, rimozione dei tessuti distrutti, riparazione e risposta sistemica.

È scatenata da vari tipi di fenomeni come agenti biologici, traumi, agenti fisici e chimici, necrosi tissutale, corpi esogeni, reazioni immunitarie. Queste causano una attivazione delle cellule nei tessuti come macrofagi che attivano la produzione di molecole segnale, mediatori della infiammazione, che permettono il richiamo di altre cellule infiammatorie.

FENOMENI VASCOLARI

A questo punto avvengono i fenomeni vascolari che sono di due tipi la vasodilatazione e la vasopermeabilizzazione. La vasodilatazione è modulata da mediatori della infiammazione presenti sulla membrana liscia perivascolare. C'è una vasodilatazione delle arteriole con conseguenza apertura dei canali capillari → aumento locale del flusso sanguigno. La vasopermeabilizzazione è una conseguenza della vasodilatazione perché un maggiore afflusso di sangue significa un aumento della pressione. Inoltre, fa sì

che c'è una fuoriuscita del siero, ricco di proteine le quali nei tessuti aumentano il richiamo di acqua impedendo il ritorno dei liquidi nelle venule. C'è una maggiore pressione colloidale osmotica nei tessuti e una diminuzione di quella intravascolare → edema infiammatorio. Questa può essere causata per contrazione endoteliale delle venule, lesione e necrosi di arteriole e venule, lesione da parte dei leucociti nelle venule e capillari polmonari e renali, un aumento della transocitosi cioè la formazione di canali o con la perdita da capillari neofornati. Questi di fenomeni vascolari portano ad un aumento della viscosità del sangue → stasi vascolare che implica una maggiore marginazione dei leucociti. Molto fluido e molti leucociti escono dal vaso.

RECLUTAMENTO LEUCOCITI

Una reazione immunitaria è attivata da patogeni esterni/interni, quando essi vengono riconosciuti si attiva immediatamente l'immunità innata e dopo alcuni giorni quella adattiva. Questo causa una infiammazione. L'immunità innata non riconosce il singolo antigene, ma gruppi, PAMP e DAMP. L'immunità adattiva riconosce ogni singolo antigene.

I PAMP sono i pathogen associated molecular pattern, sono prodotti da patogeni. Sono essenziali per la sopravvivenza del patogeno. Esempi sono LPS, peptidoglicani, acido lipoteicoico, DNA batterico, dsRNA.

I DAMP sono i damage associated molecular pattern, sono molecole endogene ad esempio le heat shock proteins, proteine associate alla cromatina o molecole derivate dalla matrice extracellulare.

Ci sono dei recettori che riconoscono i PAMP la cui espressione non è clonale. Hanno azione immediata e sono espresse sulle cellule effettrici della immunità innata. Ci sono 3 classi:

- Secreted pattern-recognition molecules
- Endocytic pattern-recognition molecules
- TLR

I TLR sono 9 recettori differenti che quando attivati scatenano una sequenza di reazioni:

TLR4 è attivato dalle LPS, si associa a MyD88 e IRAK. IRAK autofosforila o fosforila TRAF6 → MAP3K → IKK1 e IKK2 → IKB che viene degradato liberando NFκB.

RICHIAMO DELLE CELLULE CORROTTE

L'infiammazione provoca il rilascio di mediatori dell'infiammazione che richiamano cellule dal sangue per la gestione dei patogeni. Ha due fasi extravasazione e fagocitosi. I protagonisti sono le cellule: monociti, cellule polimorfonucleate basofile ed eosinofile, cellule polimorfonucleate neutrofile e cellule endoteliale.

Il numero dei globuli bianchi varia nelle specie ed in generale neutrofilo e leucociti sono i più numerosi. I polimorfonucleati sono distinti in base al colore dei granuli nel citoplasma: neutrofilo, eosinofilo e basofilo. I mononucleati che si dividono in linfociti e monociti. In base al nucleo si dividono in questi due gruppi.

I granulociti hanno il nucleo multilobato, più flessibile e plastico. Sono più adatte ad attraversare le cellule endoteliale quindi sono le prime cellule che intervengono nella zona infiammata. Oltre a fagocitare e distruggere, rilasciano sostanze contenute nei granuli, quindi sono le migliori per trasportare sostanze nelle zone infiammatorie. I granuli sono primari e secondari. I primari contengono perossidasi, lisozima, elastasi e catepsina B. i secondari contengono lattoferrina, lisozima, e collagenasi. Le funzioni sono la fagocitosi, degranolazione interna o esterna e la netosi. La granulazione esterna è fatta per batteri che non si riescono a fagocitare. I neutrofilo portano ad una morte controllata rilasciando DNA che essendo acido intrappola i batteri. Rilasciano anche elastasi, proteine.

I basofili sono simili ai mastociti, i granuli contengono eparina ed istamina. Sono mediatori dell'inflammatione e coinvolti nella ipersensibilità di tipo 1.

Gli eosinofili sono molti negli animali, anche se hanno una molta meno allergia, ma con molti parassiti. Essi si legano al parassiti e inizia la degranulazione che comporta il distacco di parassita e richiamo di altre cellule immunitarie.

I macrofagi sono cellule tissutali che si differenziano in monociti che migrano. Attivi nella infezioni virali, uccidono i batteri presentano gli antigeni con MHCII alle cellule T. inducono apoptosi producendo ligando FAS. Fagocitano corpi apoptotici e cellule necrotiche. Rimuovono gli eritrociti senescenti. Orchestrano la risposta infiammatoria nella transizione fra fase pro-infiammatoria a fase antinfiammatoria. Ci sono due categorie di monociti e macrofagi: M1 che hanno funzione pro-infiammatoria, con una elevata fagocitosi di patogeni e cellule tumorali, riescono a rallentare la riparazione delle ferite e la rigenerazione dei tessuti. Gli M2 funzione antiinfiammatoria e promuovono la riparazione delle ferite e la rigenerazione dei tessuti.

I macrofagi tissutali derivano dai monociti e ne esistono di vari tipi: osteoclasti (cellule giganti), mononucleati mobili (tissutali, alveolari, pleurici), macrofagi epatici come cellule del Kuppfer.

I linfociti ne esistono molti:

- B: presentano l'antigene e una volta attivati diventano plasma cellule e producono anticorpi.
- T: coinvolti nell'immunità innata e si dividono in helper e suppressors
- Natural killer: sono i linfociti granulari, distruggono le cellule bersaglio senza preventiva

Sono divisi in base alle citochine che producono.

I granulociti vivono ore nel sangue, giorni nei tessuti e muoiono per apoptosi. I monociti vivono giorni nel sangue e si trasformano in macrofagi nei tessuti dove vivono per mesi. I linfociti stanno nei linfonodi e ricircolano in tessuti e sangue

Per avvertire alle cellule circolanti della presenza dei patogeni vengono inviati dai tessuti infiammati i mediatori della inflammatione che raggiungono i vasi e attirano i leucociti. La chemiotassi è il movimento di una cellula attraverso i tessuti lungo un gradiente di concentrazione. Avviene in 3 fasi: blocco leucociti, trasmigrazione, attivazione e distruzione patogeni.

- Rallentamento: attraverso le selectine che permettono ai leucociti di rallentare lungo l'endotelio aumentando la possibilità di captare segnali
- Attivazione: i mediatori dell'inflammatione attivano i leucociti
- Migrazione: le integrine permettono l'adesione e la migrazione

I macrofagi fagocitando promuovono NFkB che liberano lipidi di membrana che incontrano un capillare con recettori. Essi sono ingaggiati da mediatori di recezione, questo fa sì che dall'altra parte del capillare è espressa la selectina che ha un contro recettore zucchero che è sui polimorfonucleati questi rallentano rotolando, incontrano altri recettori che attivano la cellula, c'è l'espressione delle integrine attivate che si spostano sulla membrana grazie al citoscheletro, che si legano con le molecole di adesione intercellulare poste sull'endotelio grazie ad un terzo tipo di recettore che sono le molecole di adesione, permettendo così la fuoriuscita dal sangue. La cellula uscendo segue i mediatori dell'inflammatione.

In molti casi le proteine sono già presenti nelle cellule e quando arriva il segnale esso sono esposte sulla superficie attraverso mediatori chimici come istamina e trombina, oppure con segnali già presenti nella cellula e mostrati perché non c'è tempo di sintetizzarli.

I globuli bianchi hanno diversi recettori che riconoscono vari stimoli: i recettori per molecole chemiotattiche che attivano il movimento delle cellule bianche e la migrazione verso la fonte delle

molecole chemiotattiche. I recettori per patogeni PAMP e DAMP che attivano la fagocitosi e il killing. I recettori per opsonine le quali legano DAMP e PAMP e attivano fagocitosi e killing.

I recettori per chemoattraenti e per mediatori dell'inflammazone sono differenti molecole di superficie che riconoscono differenti stimoli. Le attivazioni possono essere di due tipi:

- attivazione per chemiotassi e migrazione: i mediatori, n formile metionil peptidi sono riconosciuti da recettori a sette eliche transmembrana. Questo porta a modificazioni citoscheletriche → chemiotassi → migrazione nei tessuti.
- Attivazione per killing: i microbi hanno sulle membrane delle molecole come proteine legate ad LPS od opsonine che vengono riconosciute da due diversi tipi di recettori i tool like receptor e i recettori del mannosio. Nel primo caso c'è la produzione di citochine e l'attivazione di intermedi di ossigeno → attivazioni leucociti → uccisione dei microbi. Nel secondo caso si può avere anche la fagocitosi dei microbi nel fagosoma e la successiva attivazione dei leucociti.

I leucociti possono essere attivati dai microbi, prodotti di cellule necrotiche, citochine, complessi antigene anticorpo. Questo porta alla produzione di metaboliti dell'acido arachidonico, secrezione di citochine, degranulazione di enzimi lisosomiali ed esplosione ossidativa, modulazione della espressione di molecole di adesione.

In molti casi le proteine sono già presenti nelle cellule e quando arriva il segnale esso sono esposte sulla superficie attraverso mediatori chimici come istamina e trombina, oppure con segnali già presenti nella cellula e mostrati perché non c'è tempo di sintetizzarli.

La fagocitosi è composta da tre fasi:

1. Riconoscimento ed adesione: i leucociti riconoscono i bersagli con recettori specifici. I recettori del mannosio riconoscono il mannosio presente sulla superficie dei batteri. Gli scavenger receptors riconoscono LDL ossidate e microbi. Le opsonine sono proteine del complemento che legano specificamente i batteri.
2. Inglobamento: c'è l'estensione di pseudopodi da parte della membrana e formazione del fagosoma contenente il microbo.
3. Killing e degradazione: la distruzione avviene dopo la fusione fra fagosoma e lisosomi. Ci sono due meccanismi uno ossigeno dipendente che è il principale ed uno indipendente che è fatto dalle proteine dei granuli.

I microbi sono uccisi dal NO e dai ROIs, il primo si ottiene dall'arginina il secondo dalla fagocita ossidasi che trasforma O_2 .

La fagocitosi può essere:

- Distruzione extracellulare: esocitosi dei granuli
- Distruzione intracellulare
- Extracellular trap e NETosi

Nella fagocitosi si forma la sinapsi fagocitari, quando viene riconosciuto il microbo, c'è l'inglobamento. Questo porta alla produzione di citochine pro-infiammatorie e chemochine, che richiamano altre cellule difensive. A questo punto il fagosoma si fonde con i lisosomi che scaricano i loro enzimi creando il fagolisosoma.

I meccanismi ossigeno dipendenti usano i corpi ROIs generati dal NADPH-ossidasi e dalle mieloperossidasi. Queste trasformano in radicale O_2 che con le azioni delle catalasi diventa H_2O_2 . Si combina con il ferro e produce una specie reattiva o combinarsi con la mieloperossidasi per creare uno ione col cloro che è

estremamente aggressivo verso i batteri. La mieloperossidasi sono enzimi presenti come subunità sulla superficie che si compongono quando servono

I meccanismi ossigeno indipendenti optano una distruzione diretta da parte dei granuli contenuti nei fagociti attraverso vari metodi: la BPI aumenta la permeabilità dei batteri, il lisozima idrolizza i legami con acido muramico della parete dei batteri. La lattoferrina lega FE^{2+} e distrugge i batteri. Le defensine invece sono citotossiche per i microbi.

I granuli possono essere primari, secondari e in alcune specie ci sono i terziari. Le proteine dentro sono associate con peptidoglicani. Raramente è attiva e solo quando si fonde col fagosoma e il peptidoglicano se ne va si attivano

I mediatori dell'infiammazione passano le informazioni all'endotelio che esprimono selectine in grado di interagire con i globuli bianchi, altri mediatori dell'infiammazione che attivano i WBC e altre molecole di adesione. I WBC sono rallentati dai fenomeni vascolari ed interagiscono con le selectine, che li rallentano lungo l'endotelio. Interagiscono mediante i recettori per chemoattraenti con mediatori della infiammazione sull'endotelio e vengono attivati. Le attivazione dei WBC comporta un aumento dell'affinità delle integrine con le molecole di adesione dell'endotelio, assicurando adesione. I WBC si muovono in modo ameboide verso i tessuti, seguendo i chemoattraenti. Fagocitano i patogeni e le cellule distrutte.

I neutrofili possono esternalizzare il loro DNA in un atto finale e creare una rete, formata da strutture nucleare dove si legano proteine nucleari e di granuli. È una morte controllata le cui fasi sono la cellula che si blocca → le membrane si rompono gradualmente → rilascio dei componenti cellulari.

I meccanismi di killing sono i responsabili della distruzione dei tessuti durante l'infiammazione.

I mediatori della infiammazione si differenziano in:

- Preformati
- Sintetizzati ex novo
- Sistema della coagulazione
- Sistema del complemento

PREFORMATI

Sono quelli presenti nei granuli secretori e sono istamina, serotonina, proteine lisosomiali.

L'istamina può essere preformata e conservata in granuli o ubiquitaria prodotta dai mastociti, basofili e piastrine. Viene prodotta dai mastociti a causa di calore, traumi, reazione immunitarie che coinvolgono i mastociti, frammenti del complemento, neuropeptidi e citochine. Questo fa sì che l'istamina è prodotta e porta a vasodilatazione arteriole, vasopermeabilizzazione venule. I recettori dell'istamina sono 4 HR.

La serotonina è prodotta nei mastociti del connettivo non umano, nelle piastrine e nelle cellule enterocromaffini. È preformata nei granuli. Le piastrine rilasciano serotonina sotto effetto di PAF, contatto con collagene, trombina complessi Ag-Ab. La serotonina porta a vasodilatazione arteriole, vasopermeabilizzazione venule.

Enzimi lisosomiali sono ad esempio come lisozima, lattoferrina, defensine, BPI che vengono utilizzati nella degradazione ossigeno indipendente.

NEOFORMATI

Sono i metaboliti dell'acido arachidonico, PAF, ossido nitrico, citochine.

I metaboliti dell'acido arachidonico sono sintetizzati on demand a partire dai lipidi di membrana regolati dalla attività enzimatica di fosfolipasi, ciclossigenasi, lipoossigenasi. Questi metaboliti mediano virtualmente qualsiasi reazione infiammatorio e non.

- Cox1: espressa costitutivamente ed inducibile, permette la sintesi di Pg infiammatorie, regola fluido ed elettroliti renali, protegge sistema gastroenterico
- Cox2: stimola la produzione di Pg infiammatorie

Mediatori ad azione pro-infiammatoria ci sono quelle ottenute con l'azione della 5-lipossigenasi come leucotriene B₄ (chemiotassi), C₄, D₄, E₄ (vasocostrizione, broncospasmo, vasopermeabilizzazione) e quelle ottenute con la ciclossigenasi 1 e 2 come la prostaglandina I₂ (vasodilatazione), trombossano A₂ (vasocostrizione, promozione aggregazione piastrine), prostaglandina D₂, E₂, F₂ (vasodilatazione).

Quelli ad azione antinfiammatoria sono la lipossina A₄, B₄ che danno vasodilatazione, inibizione della chemiotassi dei neutrofili, stimolazione dell'aderenza dei monociti. Metaboliti amminoacidici di PMN che vengono convertiti a lipossine, resolvine e potectine dal contatto diretto con le piastrine. Si blocca la chemiotassi e l'aderenza PMN.

PAF (platelet activated factor)

È un mediatore lipidico derivato da PLP, agisce mediante un G-protein coupled receptor. È prodotto da tutti i leucociti, dai mastociti. Ha funzione di vasocostrizione, broncostrizione, vasodilatazione, chemiotassi e sintesi di eicosanoidi.

OSSIDO NITRICO

È un gas solubile e ha una emivita di pochi secondi.

CITOCINE

Polipeptidi prodotti come risposta ad agenti viventi o ad altri antigeni che mediano e regolano le reazioni infiammatorie ed immunitarie. L'espressione è breve e self-limited, l'azione è pleiotropica e ridondante. Regolano la sintesi e l'azione di altre citochine e l'azione è autocrina, paracrina sistemica. Agiscono con legame recettori specifici, la sua risposta consiste con l'espressione di nuovi geni. Alcune citochine hanno attività chemiotattica e sono dette chemochine. Hanno attività proinfiammatoria, antiinfiammatoria, attivatori dei linfociti, eosinofili, mastociti e inibitori della replicazione virale.

L'azione può essere pleiotropica avendo un target su più cellule, ridondante sulla stessa cellula, sinergica più citochine su una, antagonizzante che blocca un'altra citochina.

MEDIATORI PLASMATICI

Sono il sistema del complemento, quello della coagulazione e le chinine.

COMPLEMENTO

Sono 20 proteine plasmatiche con una attivazione proteolitica a cascata. Sono presenti nel sangue in forma attiva ed è attivato attraverso 3 vie che convergono verso la C3 convertasi. Le vie sono:

- Via alternativa: attivata con polisaccaridi, LPS, veleno cobra
- Via classica: con IgM e IgG
- Via lectina: mannosio sulla parete dei microbi

La cascata delle chinine attiva bradichinina che ha effetti istamina simile con dolore, contrazione mm liscia e vasopermeabilizzazione. Il sistema della coagulazione ha i suoi componenti nel sangue inattivi, porta alla

formazione di trombina che si lega a Par di piastrine e mm liscia portando ad una upregolazione di chemocine, NO, P-selectine, induce COX-2.

L'essudato è un fluido ad alta concentrazione proteica, le caratteristiche dipendono da severità stimolo infiammatorio, tessuto, caratteristiche dello stimolo.

- Sieroso: causato da danni endotelio con fuoriuscita di liquido con molte proteine derivato da plasma o da secrezione cellule mesoteliali delle cavità. È mucoso se le superfici presentano numerose ghiandole mucose.
- Purulento: liquidi viscoso formato da cellule necrotiche, siero, batteri, neutrofili. Provocato da batteri piogeni. Si accumula in loco formando ascessi, in cavità preformate empiemi, formare flemmoni che non hanno limite, scavarsi un percorso nei tessuti fino ad un'altra cavità o l'esterno
- Fibrinoso: dato da danni estesi all'endotelio che porta fuoriuscita fibrinogeno. Avviene nelle sierose. La fibrina può essere eliminata o organizzarsi e trasformarsi in connettivo causando cicatrici.
- Necrotico-ulceroso: essudato con necrosi estese con ulcere, localizzato in tessuti superficiali e quando il tex necrotico si stacca si forma un ulcera.

Se le lesioni sono infarti, batteri, tossine o traumi si avrà una fase acuta caratterizzata da mediatori, neutrofili e modificazioni vascolari che se persiste si avrà una infiammazione cronica caratterizzata da angiogenesi, fibrosi e infiltrazione mononucleate. Oppure si può arrivare ad una risoluzione con rimozione zona infiammatoria, cellule infiammatorie e mediatori, sostituzione cellule danneggiate e restituito alla funzione normale. Questo avviene quando la distruzione è minima. Oppure una flogosi cronica o acuta può andare incontro a fibrosi e perdere la propria funzione quando i tex non sono capaci di rimuovere la fibrina.

L'infiammazione cronica è una infiammazione di durata prolungata dove si sovrappongono infiammazione attiva, distruzione tessuto e processi di riparazione. Le cause sono 3:

- Reazioni autoimmuni: autoantigeni
- Esposizione prolungata ad agenti tossici: esogeni come silice o carbone, endogeni come colesterolo
- Infiammazioni persistenti: agenti patogeni che evadono le difese immunitarie → granulomi

Morfologicamente è formata da cellule mononucleate, persistenza dell'agente patogeno → vasta distruzione, tentativo di guarigione con tex connettivo → fibrosi.

Le cellule principali sono i macrofagi che nascono da cellule circolanti i monociti o possono essere residenti. Sono attivati con mediatori della infiammazione che aumentano dimensioni, metabolismo, secrezioni, fagocitosi, enzimi lisosomiali. Nel midollo osseo sono formati i monoblasti, nel sangue i monociti e nei tessuti diventano macrofagi che possono essere attivati. Le T cell attivate rilasciano citochine che attivano i macrofagi. Nell'infiammazione acuta i macrofagi scompaiono dopo 3 giorni, nella cronica i macrofagi persistono.

C'è il reclutamento in circolo mediato da C5a, frammenti collagene e fibrina, GF, MCP1. Proliferazione locale anche se è rara, immobilizzazione cioè il macrofago rimane nel sito dell'infezione → distruzione tissutale

I linfociti sono mobilitati sia in reazioni immunitarie che nelle infiammazioni non immuni.

I granulociti eosinofili sono coinvolti nelle reazioni allergiche e parassitarie.

I mastociti cellule nel connettivo e partecipano all'infiammazione

Neutrofili caratteristici nella infiammazione acuta, presenti nella cronica quando i microbi insufficientemente eliminati, persiste lo stimolo infiammatorio.

Le infiammazioni granulomatoze sono tipi cronici caratterizzate dall'accumulo di macrofagi attivi. Sono tipici di patologie micobatteriche, sifilide, aspergillosi, malattia da graffio di gatto. I macrofagi assumono caratteristiche e specializzazioni differenti diventando cellule epitelioidee e cellule giganti caratteristiche di patogeni non distruttibili.

I granulomi da corpo estraneo come talco sono quando le dimensioni sono tali da impedire fagocitosi e più cellule lo circondano. I granulomi immunitari come nella TBC è quando i microbi evadono la risposta immuni. I macrofagi espongono parzialmente come MHCII alle T cell, che modulano l'azione del macrofago.

I granulomi da TBC hanno all'interno batteri, macrofagi, cellule di Langhans, all'esterno hanno cellule epitelioidee e T.

La risposta sistemica all'infiammazione è la fase acuta ed è associata a leucocitosi, febbre, produzione delle acute phase proteins.

La febbre è un aumento della temperatura corporea a seguito di uno stato patologico provocato da ingresso patogeni. Gli effetti negativi sono disidratazione, convulsioni, lesioni localizzate, cachessia. Gli agenti patogeni entrano attivano macrofagi che attivano citochine, inducono ipotalamo a secernere COX2 → PGE2 che ha una azione paracrina sul centro vasomotore → reset del set point temperatura → vasocostrizione, orripilazione, aumento del metabolismo basale. La febbre uccide alcuni microbi, aumenta azione leucociti, modula il timing espressione citochine.

Le proteine di fase acuta sono:

- Major APP: CRP che attiva complemento, SAA lega HDL e colesterolo, APP lega colesterolo, AGP antinfiammatoria
- Minor APP: sistema complemento, sistema coagulazione e della fibrinolisi, proteine di trasporto, inibitori proteasi, partecipanti della infiammazione mediatori.
- Negative APP

I punti di controllo della infiammazione go signals (fase infiammatoria iniziale), stop signals (fase finale della infiammazione), segnali switch dalla fase killing alla guarigione, segnali per impedire un errato innesca della infiammazione.

Il sistema infiammatorie è impostato per sviluppare una lag-free acceleration ma è quasi sempre necessario un doppio segnale. Le cellule distrutte rilasciano PAMP.

Negli stop signals ogni progressione in avanti deve avere un punto di controllo alta PGE2 che inibisce Cox2/5LOX, arachidonic system, le vie di controllo del complemento, apoptosi del PMN e fagocitosi da parte dei macrofagi, proteine della fase acuta. I derivati dell'acido arachidonico sono LTB4 che porta all'attivazione chemiotassi PMN e la lipoxina che porta inibizione chemiotassi PMN, riducono permeabilità vascolare, stimolano fagocitosi del macrofagi.

Ci sono fattori plasmatici in grado di modulare la cascata del complemento. Negli step inibitori il fattore H si lega all'acido sialico al C3b con maggiore affinità di fattore B. insieme al fattore I idrolizza C3b e blocca la formazione del complemento. Nello step di amplificazione C3b+ fattore B+ fattore D → C3b5Bb convertasi che idrolizza ulteriori molecole di C3.

I segnali per lo switching dal killing alla guarigione sono la distruzione di patogeni che induce rallentamento di reclutamento dei PMN nella zona infiammata, i macrofagi producono inibitori di proteasi che inibiscono produzione di elastasi. I macrofagi iniziano a produrre ligando FA e indurre apoptosi di PMN. Alcune citochine passano da azione pro ad antinfiammatorie. Agiscono i sistemi di controllo del complemento.

Il miRNA ha una regolazione della infiammazione, ci sono 125b e 155 che sono proinfiammatoria, 146°, 132, 9, 147, 21 sono regolatori negativi o antinfiammatori.

L'apoptosi dei PMN e delle cellule danneggiate indotta da Fas L o da citochine, annulla il danno provocato da una eccessiva presenza dei PMN, i segnali eat me delle cellule in apoptosi inducono i macrofagi a fagocitare i corpi apoptotici. La fagocitosi da parte di macrofagi li induce ad uscire dalla regione infiammata ed a portarsi nei linfatici.

TNFR1 è il death inducing ligands, TNFa trimerizza TNFR1 il quale recluta adattare TRADD. TRADD può reclutare FADD e dare una risposta apoptotica, o TRAF2 che da una risposte infiammatoria via NFK B.

Gli eat me message sono segnali che identificano le cellule come possibili bersagli per la fagocitosi. Sono glicosilazioni specifiche, fosfatidil serina, LDL ossidate, C1q binding sites.

Il successo della risposta infiammatoria è dato dalla capacità di dare una risposta rapida e la capacità di non farlo quando non serve più. Se l'infiammazione non viene regolata diventa patologica.

Esistono molte patologie infiammatorie, i microrganismi patogeni utilizzano recettori del complemento per entrare nelle cellule. Nelle infiammazioni ci sono agenti potenzialmente oncogeni come fattori di crescita che aumenta le cellule, ROS che portano a modificazioni di DNA.

Lo shock settico porta a 200K morti in USA, 25/50%, prima causa di morte in ER e anche in guerra.