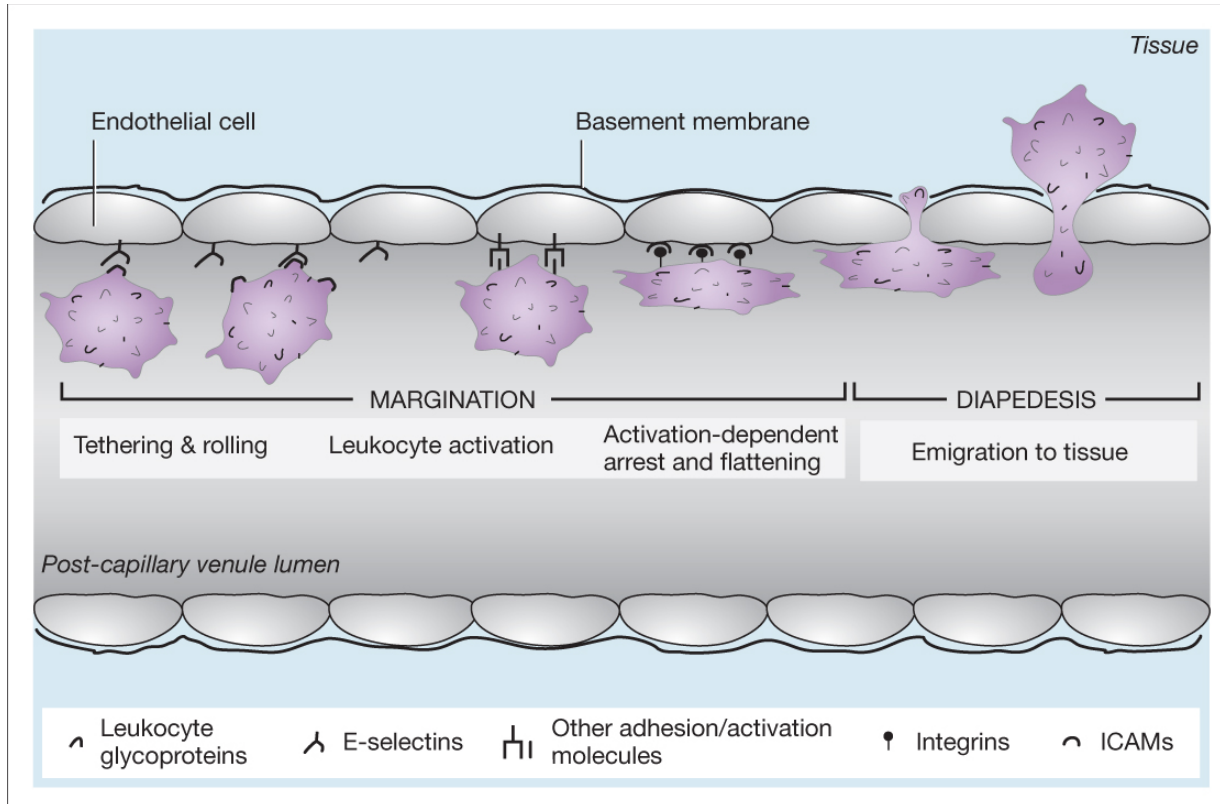


Le modificazioni vascolari che caratterizzano l'angioflogosi possono anche comportare il reclutamento nell'interstizio del tessuto di leucociti circolanti nel sangue

Le prime cellule a venir reclutate sono i granulociti neutrofili, cellule che caratterizzano le infiammazioni acute

Spesso, ma non sempre, nelle infiammazioni che si prolungano nel tempo perché l'insulto iniziale non può venir rimosso, prevale il reclutamento di monociti e di cellule dell'immunità adattativa, i linfociti.

Mentre il reclutamento di neutrofili e monociti richiede lo sviluppo di un processo infiammatorio e l'*attivazione* dell'endotelio, i linfociti ricircolano spontaneamente passando dai vasi che attraversano i linfonodi nel linfonodo stesso e da qui nella linfa (*ricircolazione linfocitaria*)



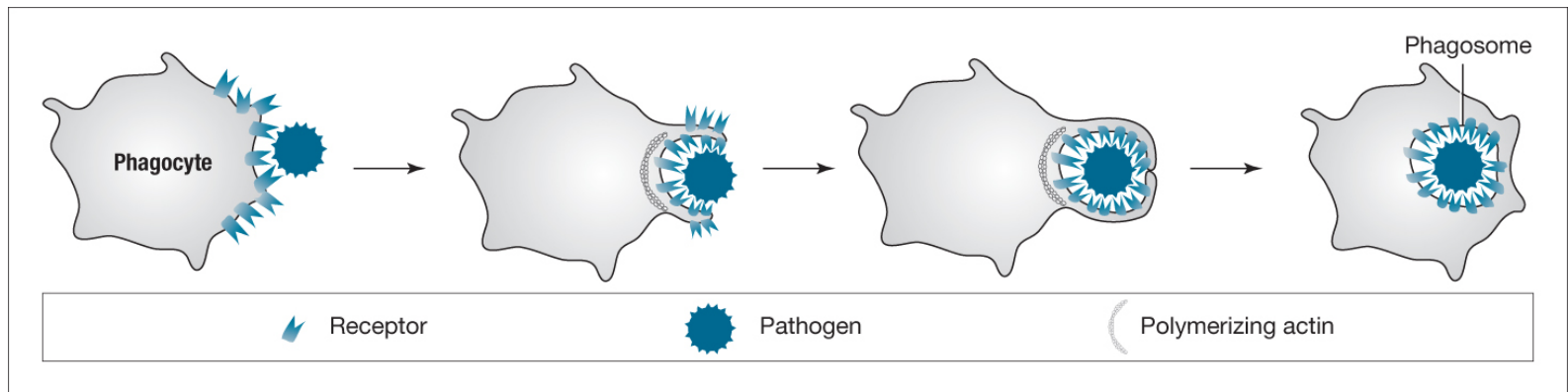
I leucociti riescono a passare dal sangue all'interstizio dei tessuti perché aderiscono a molecole adesive espresse dall'endotelio "attivato".

- ◆ **I granulociti neutrofili** sono la popolazione di leucociti (globuli bianchi) principale.
- ◆ Leucociti totali: 4.300-10.000/mm³ (o microlitro = 1/1000 ml = 1 milionesimo di litro)
- ◆ **Neutrofili: 43-70%; 2-7000/mm³**
 - Linfociti: 25-44%; 0.95-4400/mm³
 - Monociti: 2-12%; 0.008-1,2/mm³
 - Eosinofili: < 5%; < 0.45/mm³
 - Basofili: < 2%; < 0.2/mm³
- ◆ Circolano nel sangue per pochi giorni

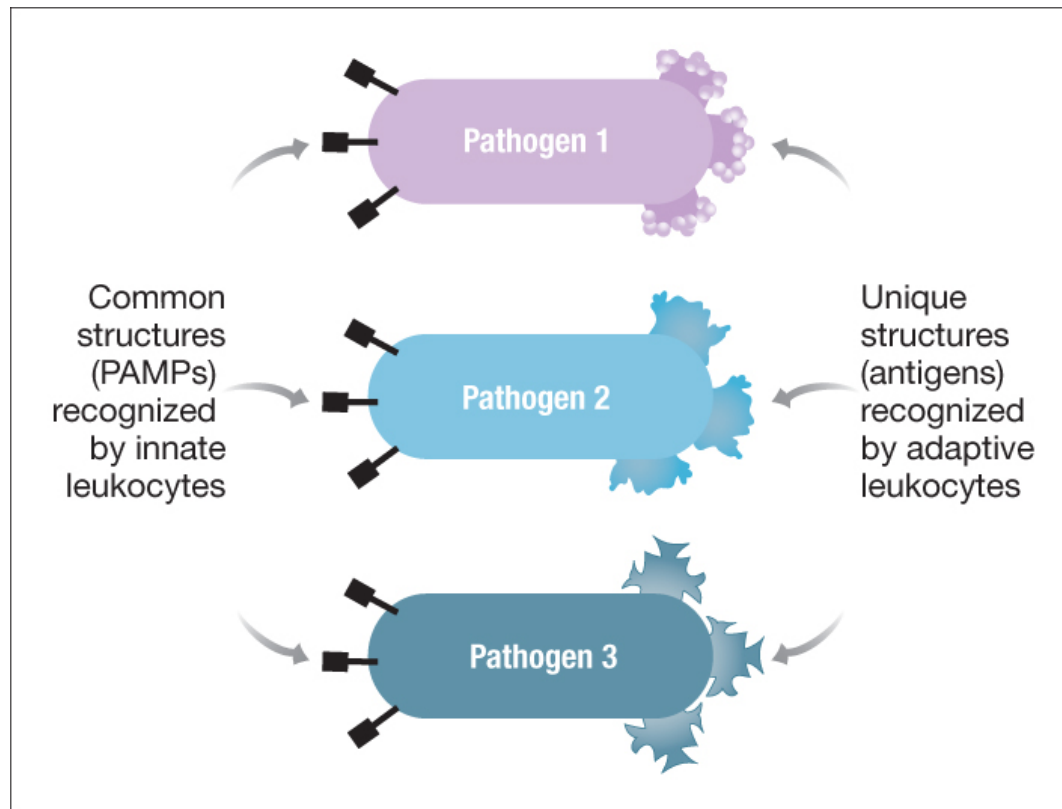
Svolgono diverse funzioni:

- ❖ Fagocitano e uccidono microroganismi
- ❖ Rilasciano enzimi litici che degradano la matrice extra-cellulare
- ❖ Rilasciano derivati dell'acido arachidonico e PAF
- ❖ Rilasciano citochine, proteine ad azione pleiotropica (attivano l'endotelio, richiamano altre cellule nel tessuto, stimolano l'emopoiesi)

FAGOCITOSI



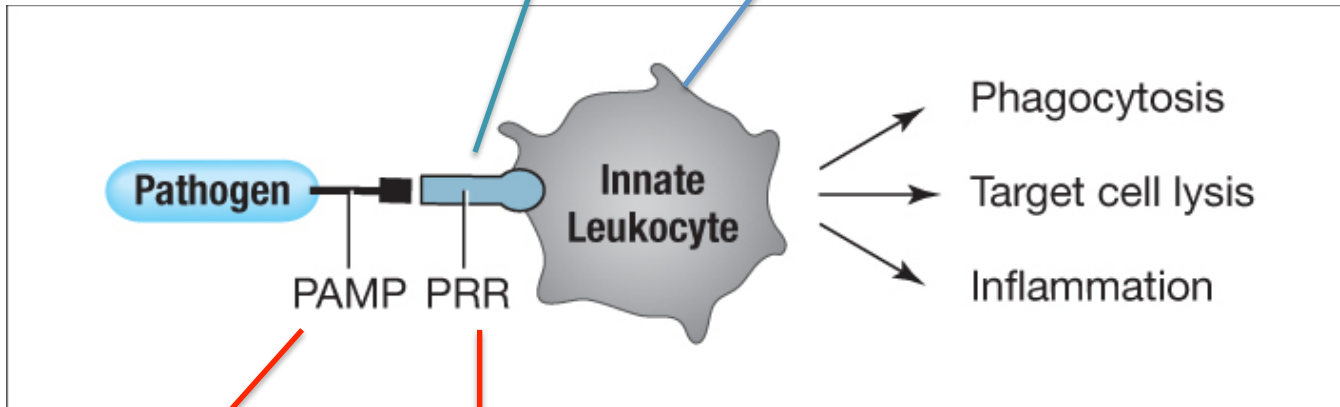
Vi sono due meccanismi di riconoscimento dei patogeni: uno diretto ed uno indiretto



NECROSI

DAMP: Damage associated molecular pattern

Neutrofili, monociti, macrofagi

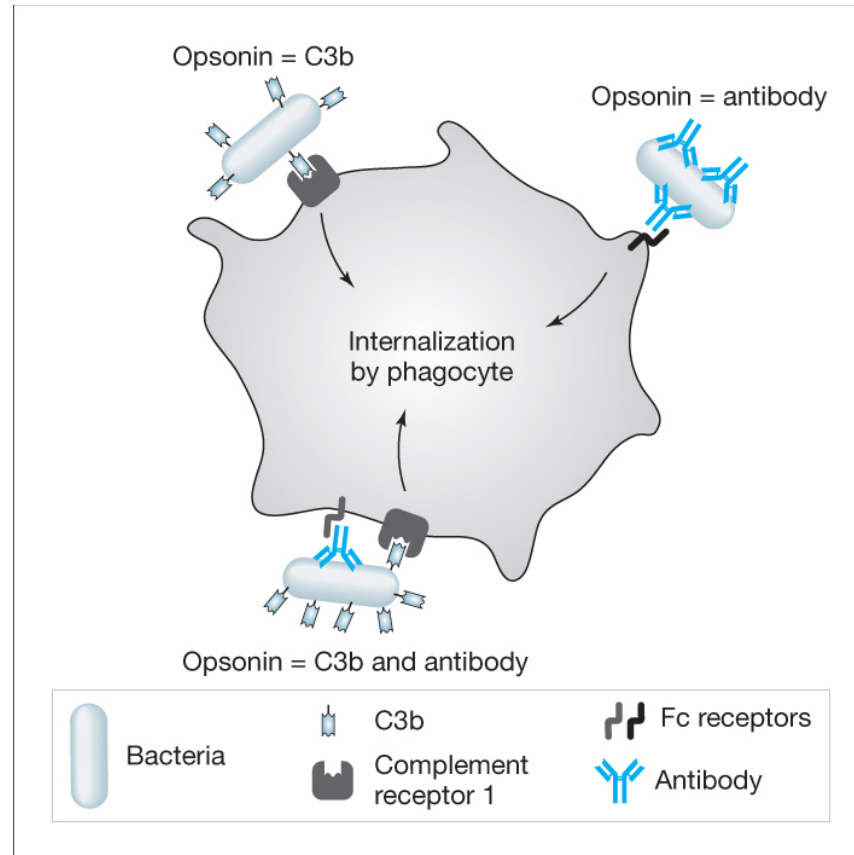


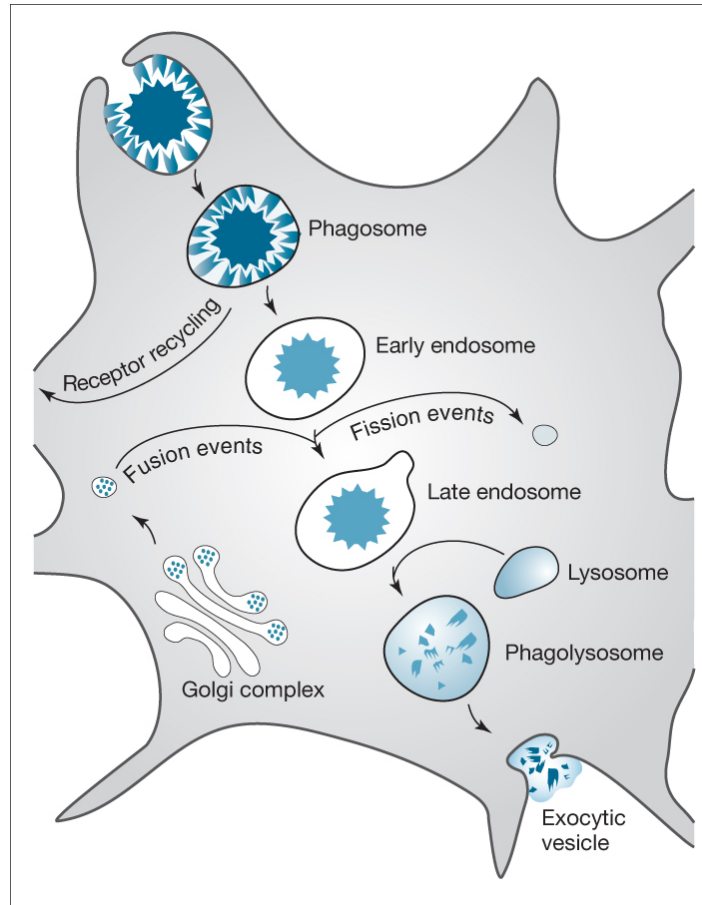
Pattern recognition receptors

Pathogen associated molecular pattern

Il riconoscimento da parte di PRR sia di componenti dei patogeni che di molecole rilasciate da cellule in necrosi spiega come il reclutamento e l'attivazione delle cellule delle difese innate caratterizza sia la risposta alle infezioni che al danno tessutale

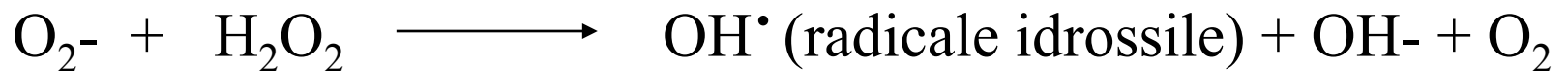
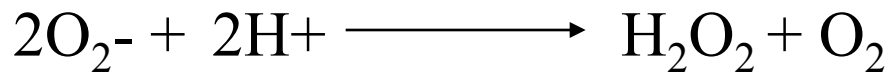
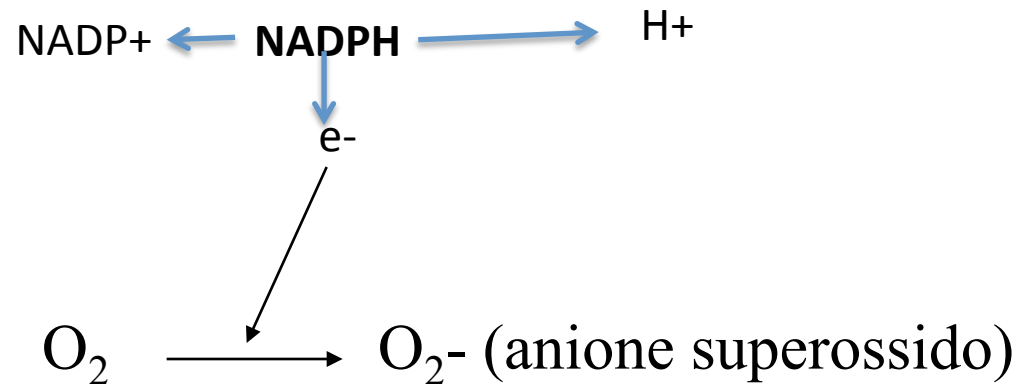
OPSONIZZAZIONE





I meccanismi con i quali i fagociti uccidono agenti patogeni fagocitati vengono classificati in:
1) Ossigeno-dipendenti; ii) Ossigeno-indipendenti

NADPH OSSIDASI DEI FAGOCITI: Complesso di diverse proteine che utilizza NADPH come substrato per trasferire elettroni all'ossigeno e formare superossido



Nella malattia granulomatosa cronica (CGD) difetti in geni che codificano per componenti della NADPH ossidasi comportano ridotta capacità microbica e gravi infezioni ricorrenti

...a proposito di spada a doppio taglio...

Le funzioni effettrici dei neutrofili (produzione di radicali ossigeno, degranulazione e rilascio di enzimi litici, generazione di mediatori dell'infiammazione – prostaglandine/leucotrieni/PAF -) vengono stimulate anche in condizioni di “sterilità” nel corso di quella che viene chiamata “fagocitosi frustrata” (adesione salda a una superficie non fagocitabile)



Negli shock settici, vi è un'attivazione generale dell'endotelio con aumentata espressione di molecole adesive e il rilascio di molte citochine tra cui il TNF.

I neutrofili aderenti alla molecola adesiva ICAM-1 espressa dall'endotelio vengono stimolati dal TNF a rilasciare molecole tossiche per il tessuto

Complessi Ag-Ab che si formano in malattie autoimmuni si depositano nel microcircolo delle articolazioni, del rene e di altri tessuti. I neutrofili aderiscono al frammento Fc degli Ab e vengono stimolati.

I granulociti neutrofili, sono in grado, come tutte le altre cellule delle difese innate e adattative e molte cellule dei tessuti, di produrre CITOCHINE, molecole glicoproteiche ad azione pleiotropica che regolano le risposte al danno tissutale e alle infezioni, orchestrando:

- ❑ il reclutamento e l'attivazione di cellule leucocitarie;**
- ❑ la loro maturazione e differenziazione nel midollo osseo;**
- ❑ i fenomeni rigenerativi e riparativi a livello dei tessuti;**
- ❑ modificazioni generali nell'organismo, definite *reazione di fase acuta*, che comprendono la febbre, alterazioni del metabolismo, secrezione da parte del fegato di diverse proteine con funzioni microbicide**

CLASSIFICAZIONE E FUNZIONI PRINCIPALI DELLE CITOCHINE:

- **Fattori di crescita**
- **Interleuchine**
- **Interferoni**
- **Fattori di necrosi tumorale**
- **Chemochine**

<i>Fattori di crescita</i>	<p>1) G-CSF, M-CSF. GM-CSF</p> <p>2) TGF, EGF, PDGF</p>	<p>1) favoriscono la differenziazione di leucociti della linea mieloide</p> <p>2) favoriscono la proliferazione cellulare e i processi di riparazione delle ferite</p>
<i>Interleuchine</i>	<p>1) IL-1, IL-6</p> <p>2) IL-2</p> <p>3) IL-4, IL-5, IL-10, IL-13</p> <p>4) IL-12, IL-18, IL-27</p>	<p>1) Fanno parte delle citochine pro-infiammatorie: attivano l'endotelio e inducono la reazione di fase acuta</p> <p>2) Stimola la crescita dei linfociti</p> <p>3) Stimolano la differenziazione verso linfociti Th2 (favoriscono le risposte basate su IgE e le reazioni allergiche)</p> <p>4) Stimolano la differenziazione verso linfociti Th1 (attivano i macrofagi e i linfociti B e T citotossici)</p>

<p><i>Interferoni</i></p>	<p>1) α/β</p> <p>2) γ</p>	<p>1) Inducono resistenza verso le infezioni virali, inibiscono la proliferazione cellulare, inducono aumentata espressione di molecole MHC di classe I, aumentano l'attività delle cellule NK</p> <p>2) Attiva le capacità microbica del macrofago, induce aumentata espressione di molecole MHC di classe II, aumentano l'attività delle cellule NK</p>
<p><i>Fattori di necrosi tumorale</i></p>	<p>TNFα e β</p>	<p>Il TNFα fa parte delle citochine pro-infiammatorie: attiva l'endotelio; attiva i neutrofilo adesi all'endotelio, attiva le funzioni microbicide dei macrofagi, induce apoptosi in diversi tipi di cellule ed è responsabile della cachessia neoplastica (inappetenza, catabolismo muscolare e dimagrimento, danno endoteliale ed essudazione di liquido in diversi distretti</p>

<i>Chemokine</i>	Vengono classificate in CXCL, CCL, CX3CL	Sono responsabili dell'adesione all'endotelio e del successivo reclutamento dei leucociti nei siti di flogosi
-------------------------	--	---

Oltre a svolgere un ruolo essenziale nell'uccisione di microorganismi, i neutrofili partecipano, assieme ad altre cellule a quel complesso fenomeno rappresentato dalla guarigione delle ferite

RIPARAZIONE DELLA FERITA

SI TRATTA DEL RIPORTARE ALLA INTEGRITA' UN TESSUTO DANNEGGIATO

FASI:

- 1) **FERITA**
- 2) **EMOSTASI (PIASTRINE, COAGULAZIONE)**
- 3) **ANGIOFLOGOSI**
- 4) **ESSUDATO RICCO IN FIBRINA E FIBRONECTINA**



5) FASE RIPARATIVA:

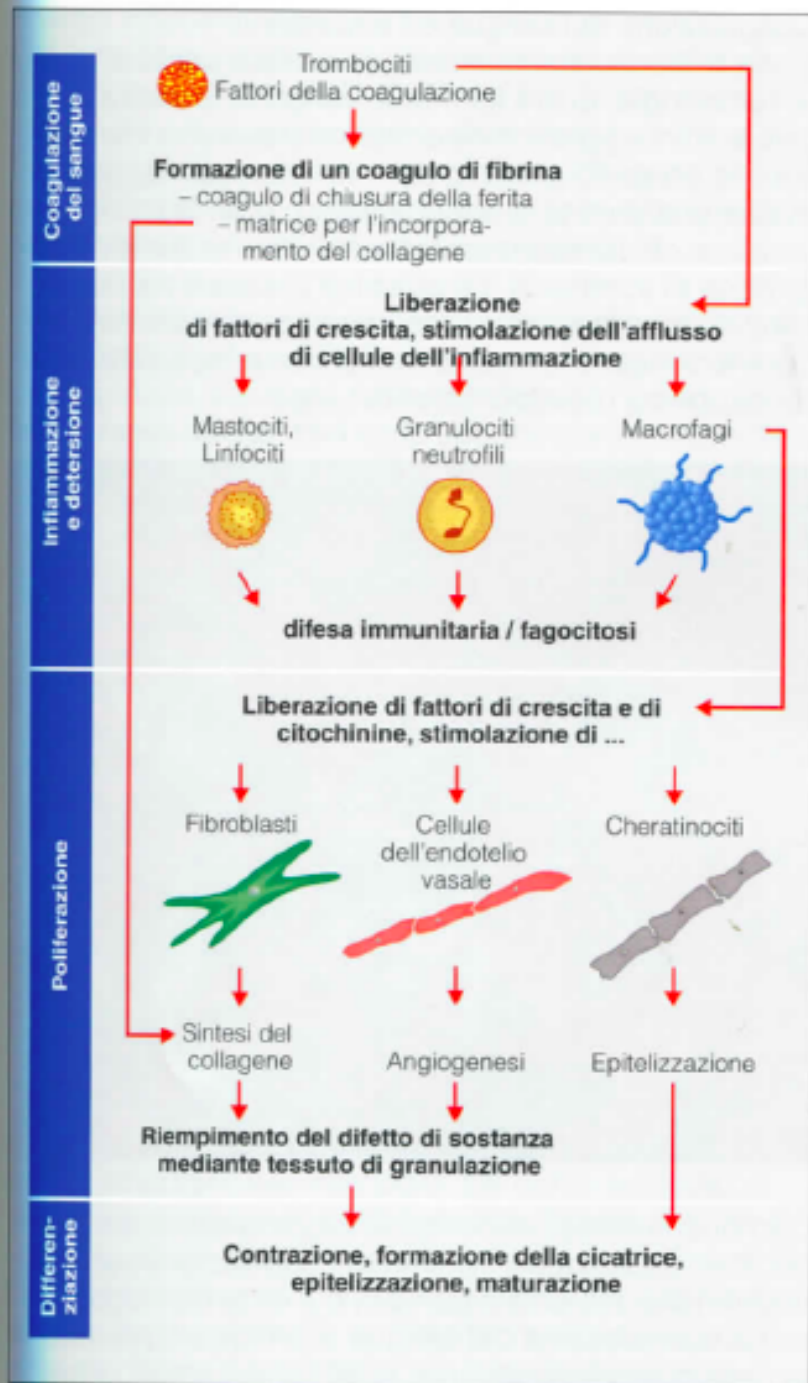
RIPARAZIONE (tessuto di granulazione: rosato, soffice, granulare: vascolarizzazione)

CONTRAZIONE (miofibroblasti)

RIMOZIONE TESSUTO NECROTICO (MACROFAGI)

RIGENERAZIONE (rigenerazione del tessuto perso o cicatrice)

I FENOMENI DELLA FASE RIPARATIVA SONO SPESSO CONTEMPORANEI



Schema del processo di guarigione fisiologica delle ferite. Nel caso ideale, il tessuto mancante in una ferita viene sostituito con un tessuto cicatriziale funzionante mediante differenti processi interdipendenti, quali la coagulazione del sangue, l'infiammazione e la distruzione del tessuto devitalizzato, la neoformazione di vasi, la sintesi di tessuto di granulazione, l'epitelizzazione e la maturazione. Affinché il processo a cascata della guarigione della ferita possa svolgersi regolarmente, è indispensabile che le cellule interessate compaiano nella sequenza cronologica corretta. Se si verifica un'alterazione anche solo a livello di una fase parziale, può risultare influenzato l'intero processo di guarigione della ferita.

PROCESSO di guarigione di una ferita

(cute, tessuti molli)

Emorragia (per interessamento del derma) arrestata da:

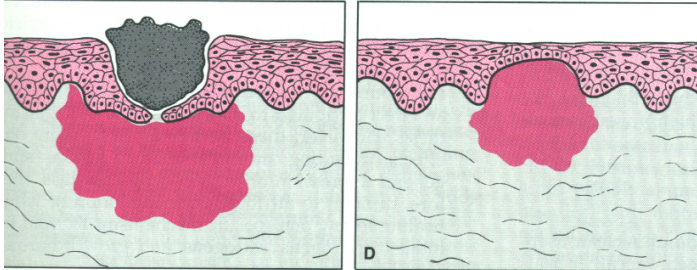
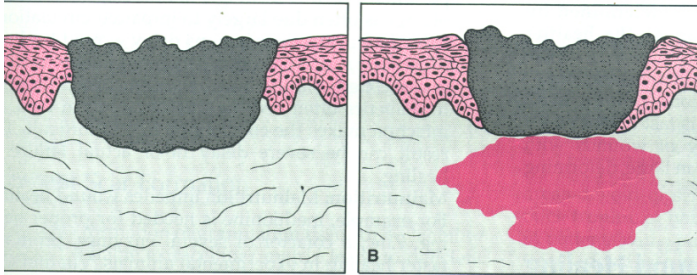
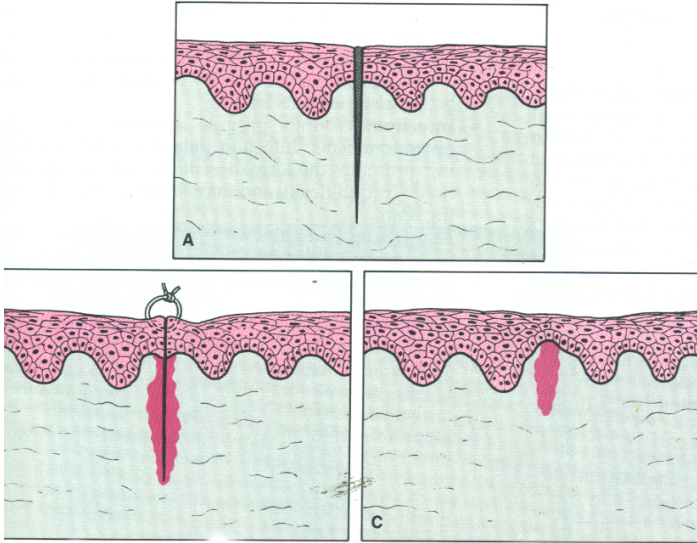
- **Contrazione della ferita** (con retrazione dei margini causata dai *miofibroblasti* capaci di contrarsi. Consente la riduzione dell'area lesa
- **Coagulazione del sangue** che riempie il fondo della ferita
- **Infiammazione acuta** sui margini (per il danno) con *fagociti* che inglobano componenti del coagulo (fibrina, globuli rossi) e cellule morte, e attivano i *fibroblasti* (che riempiono l'area precedentemente occupata dal coagulo) e gli *endotelioцитi* dei capillari

Togliendo la **crosta** che copre la ferita (formata da fibrina e detriti essiccati) si vede una formazione rossa da cui emergono tanti granuli (visibili con una lente) grandi come una punta di spillo, che sono *capillari neoformati*, facilmente sanguinanti

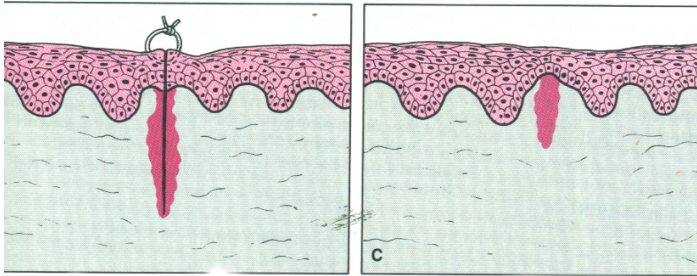
E' il **tessuto di granulazione** formato da capillari, fagociti, fibroblasti (*cicatizzazione*) e cellule del tessuto proliferanti che (dove possibile) rigenerano il tessuto (*rigenerazione*)

RIPARAZIONE DI UNA FERITA DERMO-EPIDERMICA

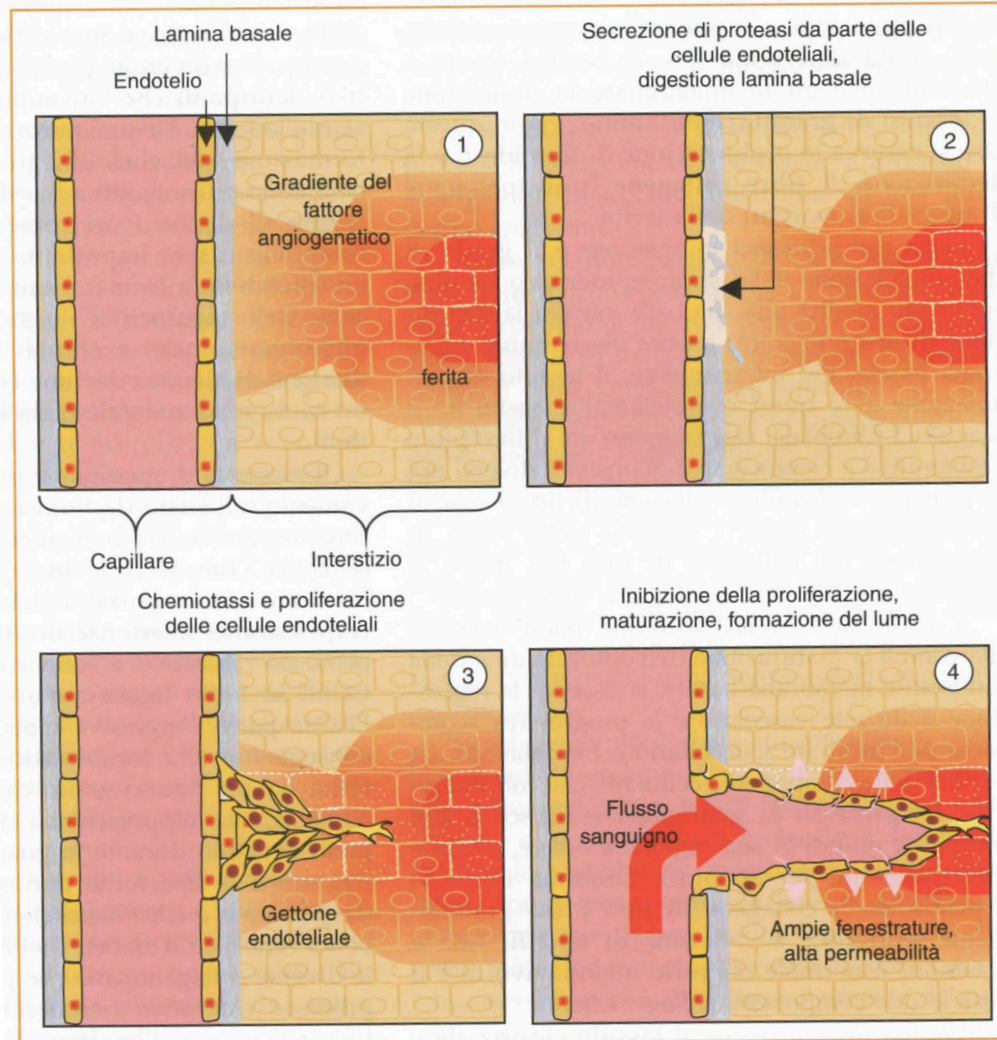
I Intenzione



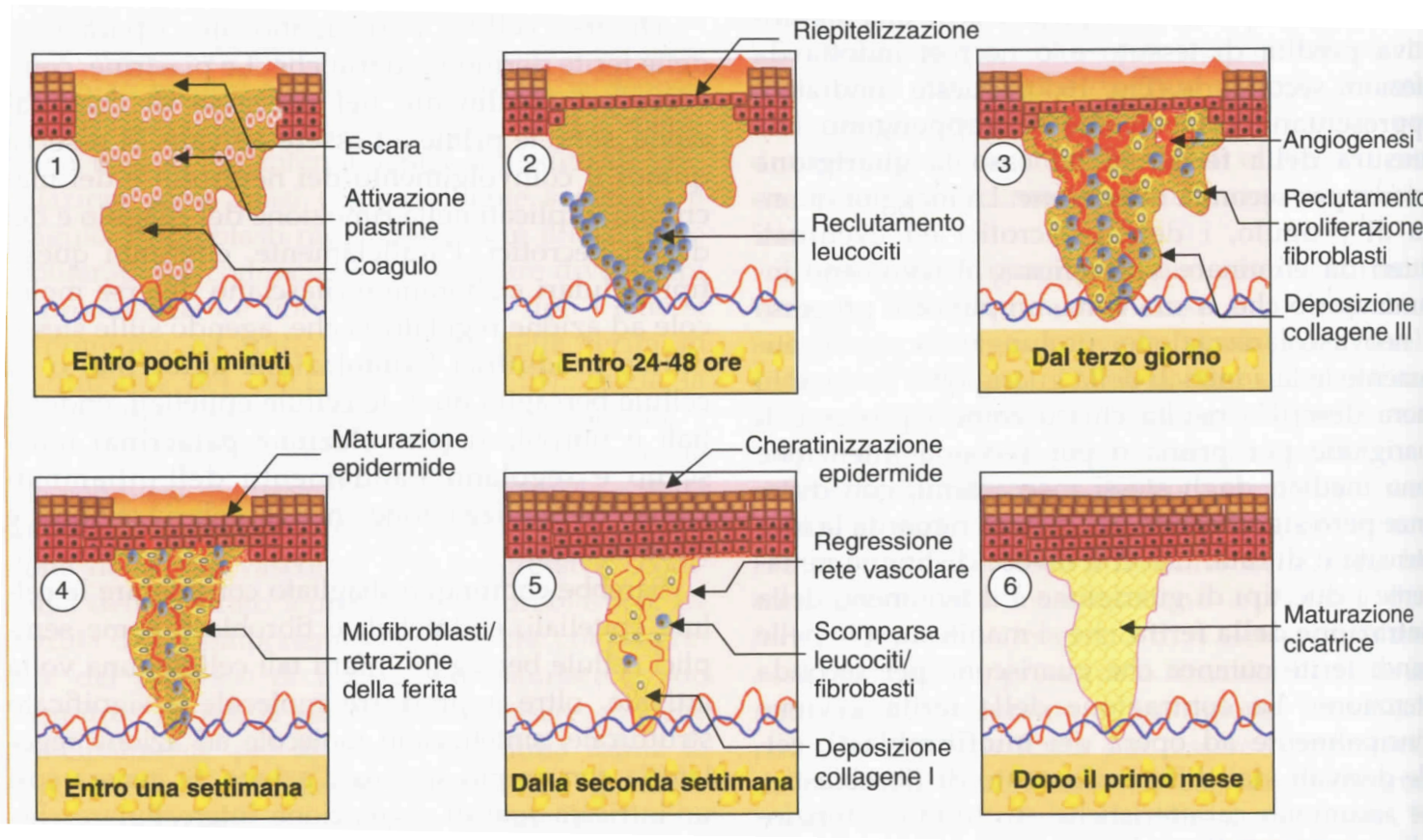
II Intenzione



Rappresentazione schematica del processo di neovascolarizzazione



Principali processi biologici della riparazione di una ferita dermo-epidermica



Guarigione delle ferite: complicanze

INFEZIONI: cocci (suppurazione), clostridi (es. spore del tetano), ecc...

DEIESCENZA: riapertura di ferite in via di cicatrizzazione (es. sforzi, tosse)

CHELOIDI: cicatrici esuberanti con eccesso di tessuto connettivo, per eccesso di fattori di crescita agenti sui fibroblasti. Margini digitati a forma di chela

Guarigione per **prima intenzione** (lembi giustapposti) o **seconda intenzione** (lembi separati). Ferite chirurgiche = prima intenzione

La **guarigione delle fratture** è simile:

Ematoma tra i due monconi ossei

Flogosi e tessuto di granulazione che sostituisce il coagulo formando il **callo** che gradualmente aumenta di consistenza per formazione di tessuto fibroso e cartilagine (**tessuto osteoide**) effettuata dagli **osteoblasti**

Deposizione di sali di calcio nel tessuto osteoide per azione di una **fosfatasi alcalina** prodotta dagli stessi osteoblasti

Gli **osteoclasti** rimuovono la cartilagine e il tessuto osteoide

ISTOFLOGOSI

La flogosi acuta si trasforma in flogosi cronica per la ***persistenza*** dell'agente dannoso. Se tale agente è ***corpuscolato***, si forma il granuloma.

Formazione del Granuloma:

La partecipazione vascolare diventa scarsa.

I granulociti muoiono e arrivano sempre meno

I ***monociti*** restano a lungo e diventano ***macrofagi***

Arrivano i ***linfociti*** e diventano ***plasmacellule*** o varie popolazioni di ***linfociti T***

Arrivano i ***fibroblasti*** e iniziano la riparazione del tessuto

I macrofagi poi evolvono ulteriormente a ***cellule epitelioidi*** (addette alla pinocitosi) e ***cellule giganti*** (funzioni poco note)

Malattie granulomatose:

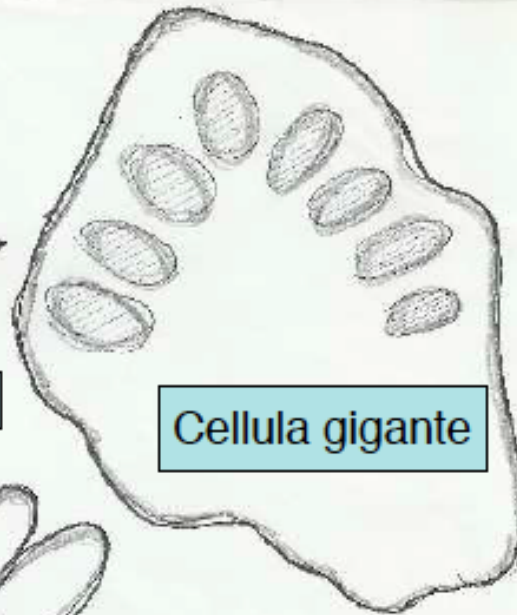
TBC, Sifilide, Lebbra, actinomicosi, corpi estranei, Pneumoconiosi (silicosi, asbestosi, ecc..)



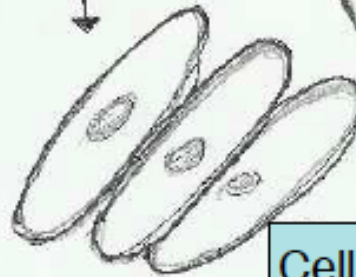
monocita



macrofago



Cellula gigante



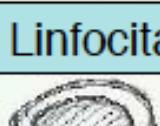
Cellule epitelioidi



Linfocita B



plasmacellula

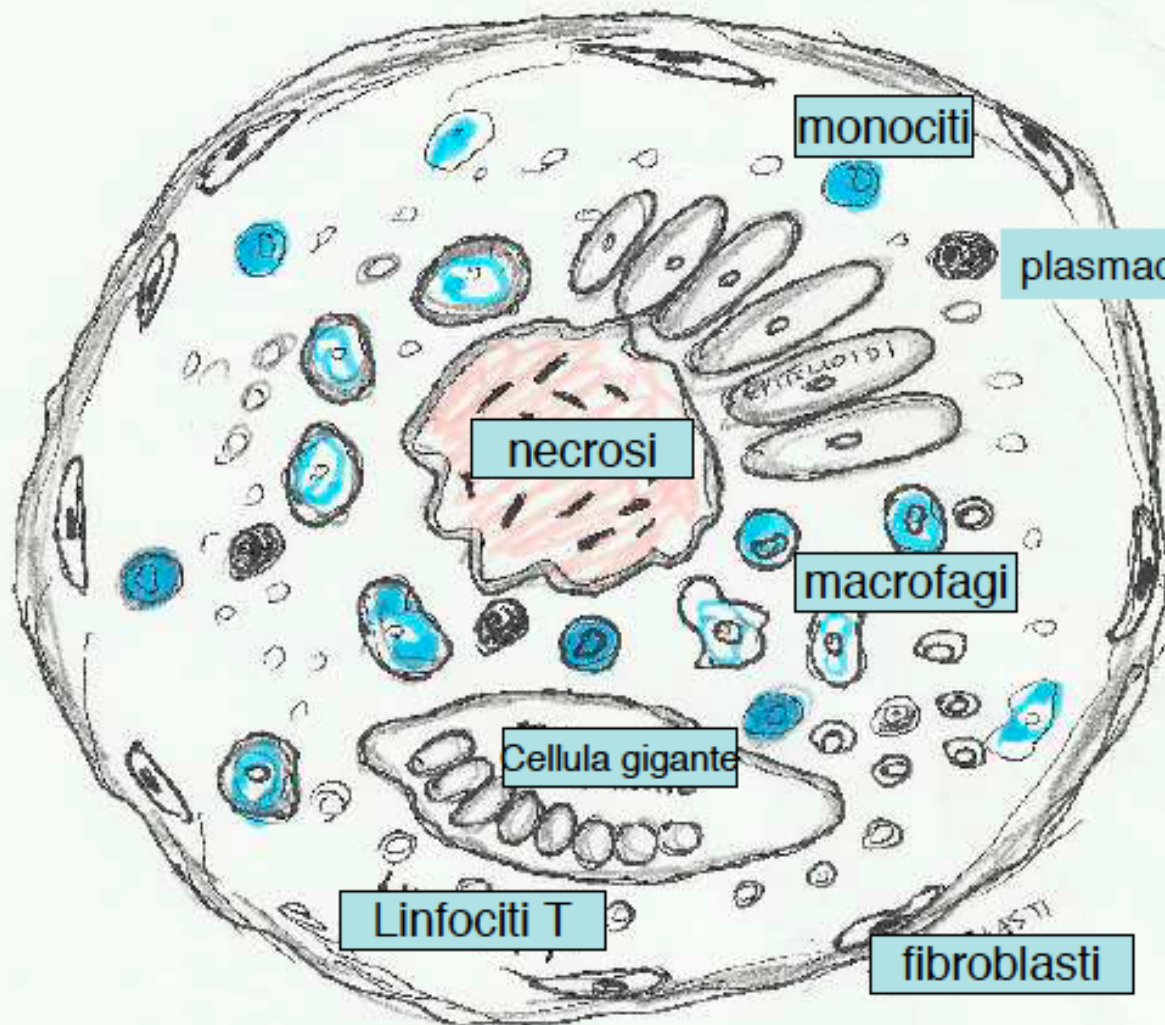


Linfocita T



Popolazioni T

Granuloma



EFFETTI GENERALI DELLA FLOGOSI

Febbre

Leucocitosi

Stato tossico

Sintesi delle proteine di fase acuta (detossificanti, opsonizzanti, antiproteasiche)

Catabolismo muscolare (mialgie, cachessia)

Diminuzione di ferro (anemia), zinco

Turbe endocrine (aumento ACTH,
diminuzione appetito
diminuzione sonno REM)

Proteine della fase acuta

Proteina C reattiva (PCR) (¹)

Componente C sierico dell'amiloide (¹)

PCR e componente C sierico dell'amiloide costituiscono le pentrassine

Proteina amiloide A del siero α 1

Antichimotripsina

α 1-Antitripsina

Aptoglobine (3 tipi diversi)

Componenti del Complemento (C1, C2, C4)

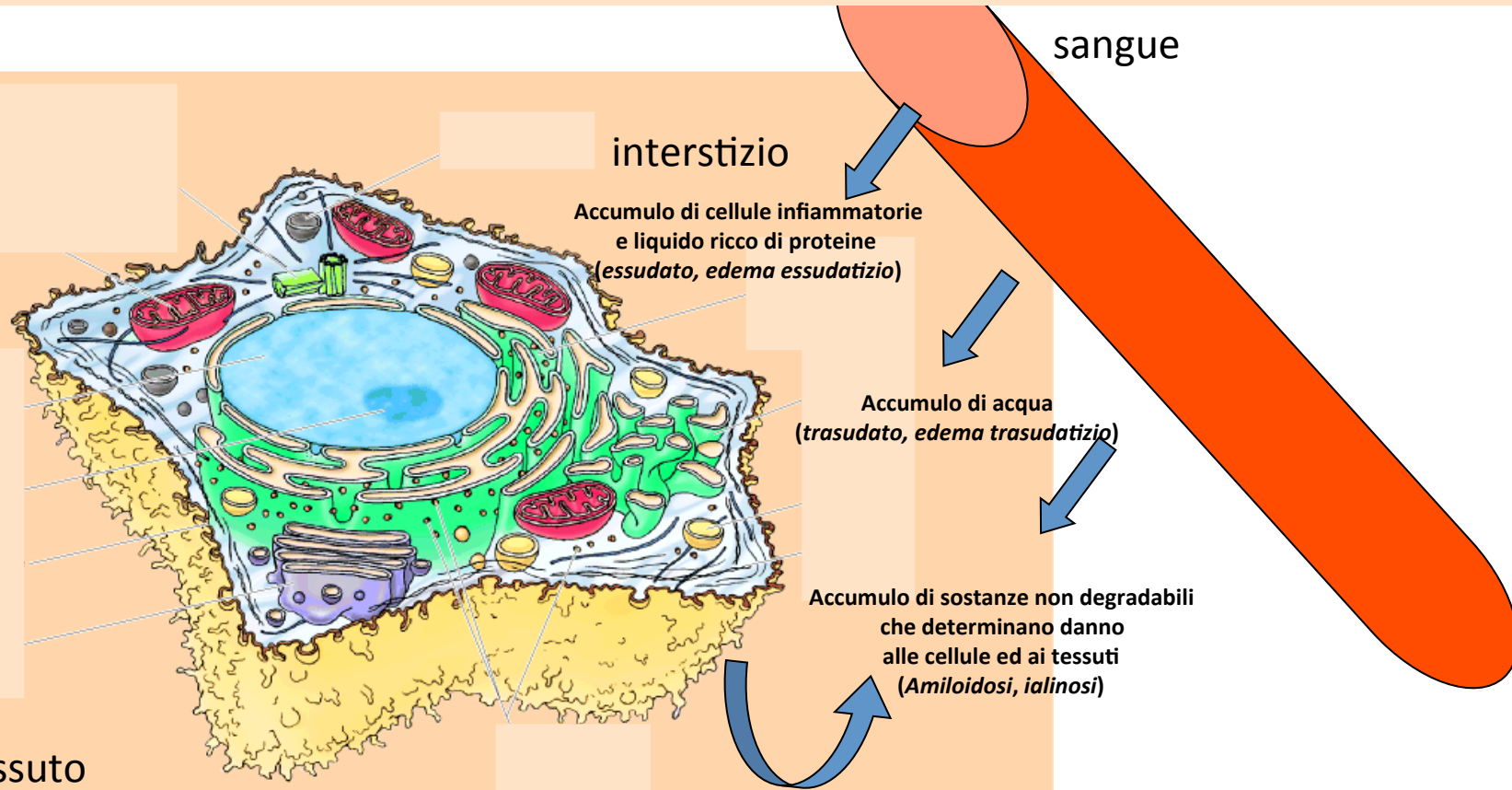
Ceruloplasmina

Fibronectina

Fibrinogeno

Va notato che l'aumento prolungato di alcune di queste proteine (per esempio Proteina Amiloide A serica) in processi infettivi cronici comporta la loro precipitazione in frammenti insolubili nell'interstizio di diversi tessuti (fegato, rene). Questi precipitati possono danneggiare le cellule alterando le funzioni del tessuto

Le malattie non derivano soltanto da alterazioni di funzione di cellule e dei tessuti che queste compongono, ma anche da modificazioni dell' interstizio.



...a proposito di spada a doppio taglio...

Vi sono due importanti esempi di patologie dovute ad un eccessiva o prolungata risposta infiammatoria, una che ha caratteristiche acute (lo shock settico), una che ha caratteristiche croniche (l'aterosclerosi)

Lo shock settico è un particolare tipo di shock

SHOCK

Stato nel quale l'insufficienza del sistema circolatorio a mantenere un'adeguata perfusione tissutale risulta in una riduzione diffusa dell'apporto di ossigeno e nutrienti ai tessuti.

L'insufficienza circolatoria causa disfunzioni cellulari e, di conseguenza, d'organo che possono diventare irreversibili se non corrette prontamente.

SHOCK SETTICO

*Definizione:

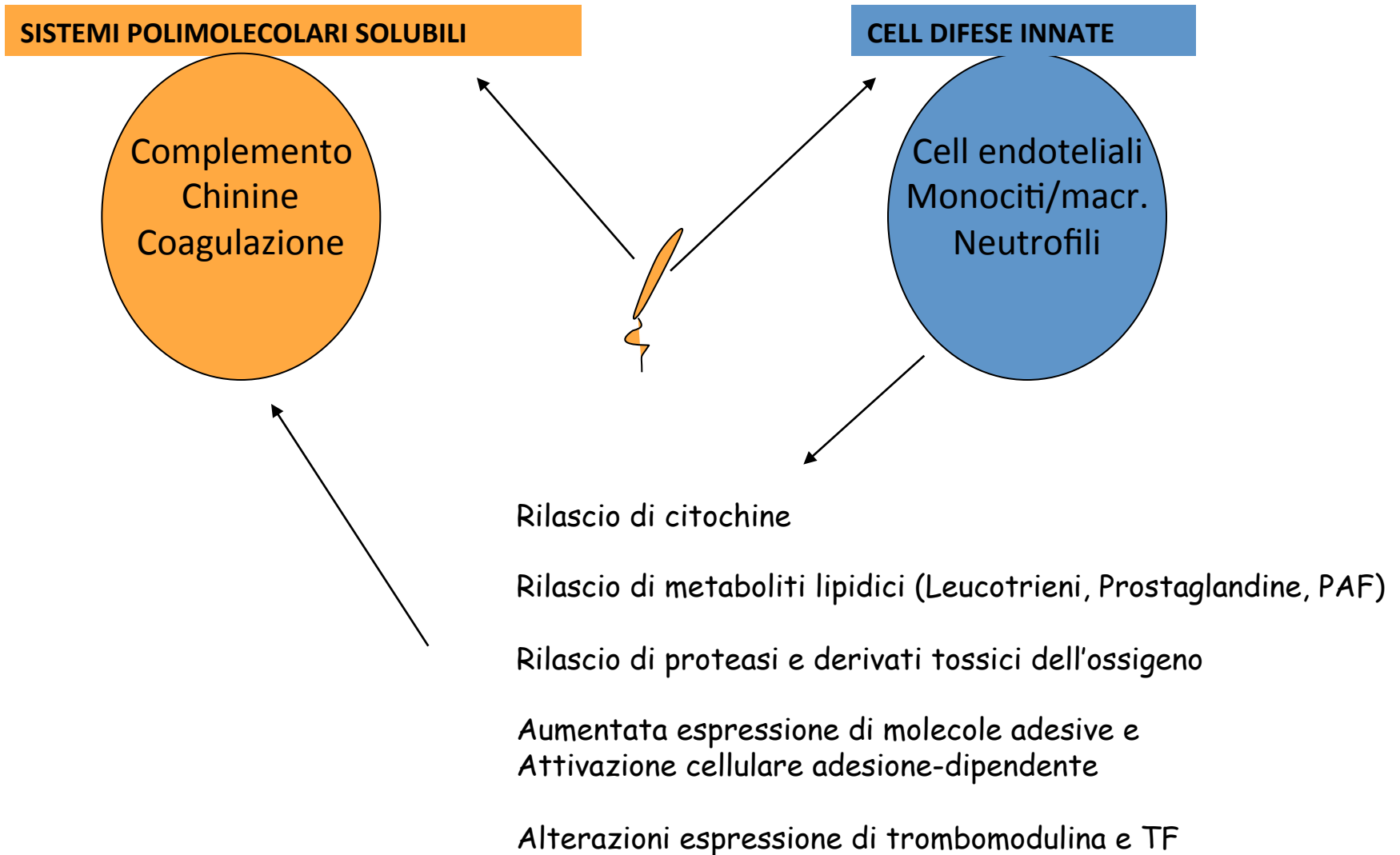
Patologia grave a carattere sistemico causata dalla *diffusione di microorganismi o tossine da questi prodotte nel torrente circolatorio (setticemia)* e caratterizzata da :

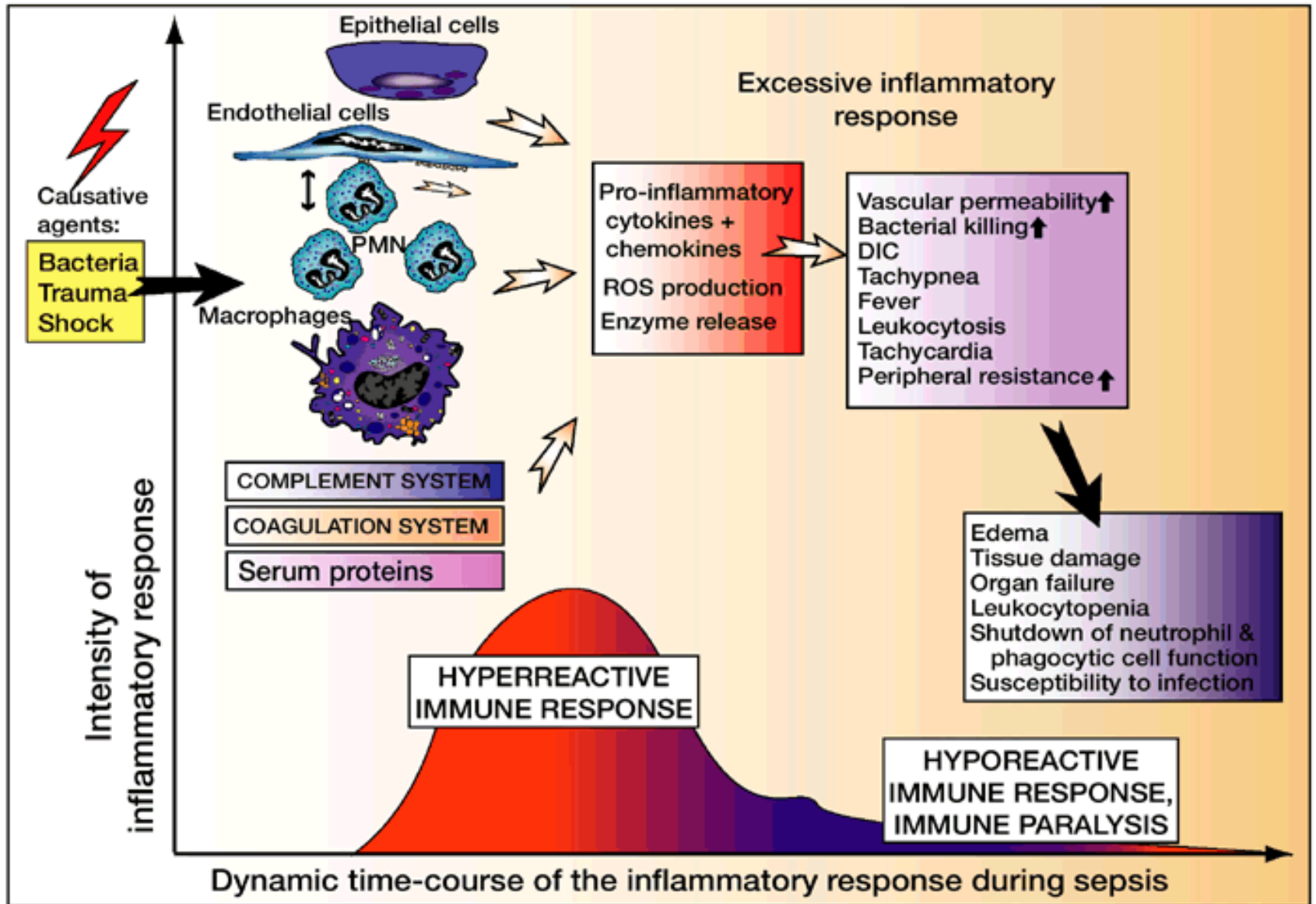
- i) ipotensione marcata (collasso cardiocircolatorio)
- ii) segni di danno tissutale da ipoperfusione
- iii) MOF/MODS (*Multiple Organ Failure/Disfunction Syndrome*): alterazioni d'organo a livello di Sistema Nervoso Centrale, Sistema Cardiocircolatorio, Polmone (ARDS: *Acute Respiratory Distress Syndrome*), Fegato, Rene.
- iv) DIC (*Disseminated Intravascular Coagulation*)

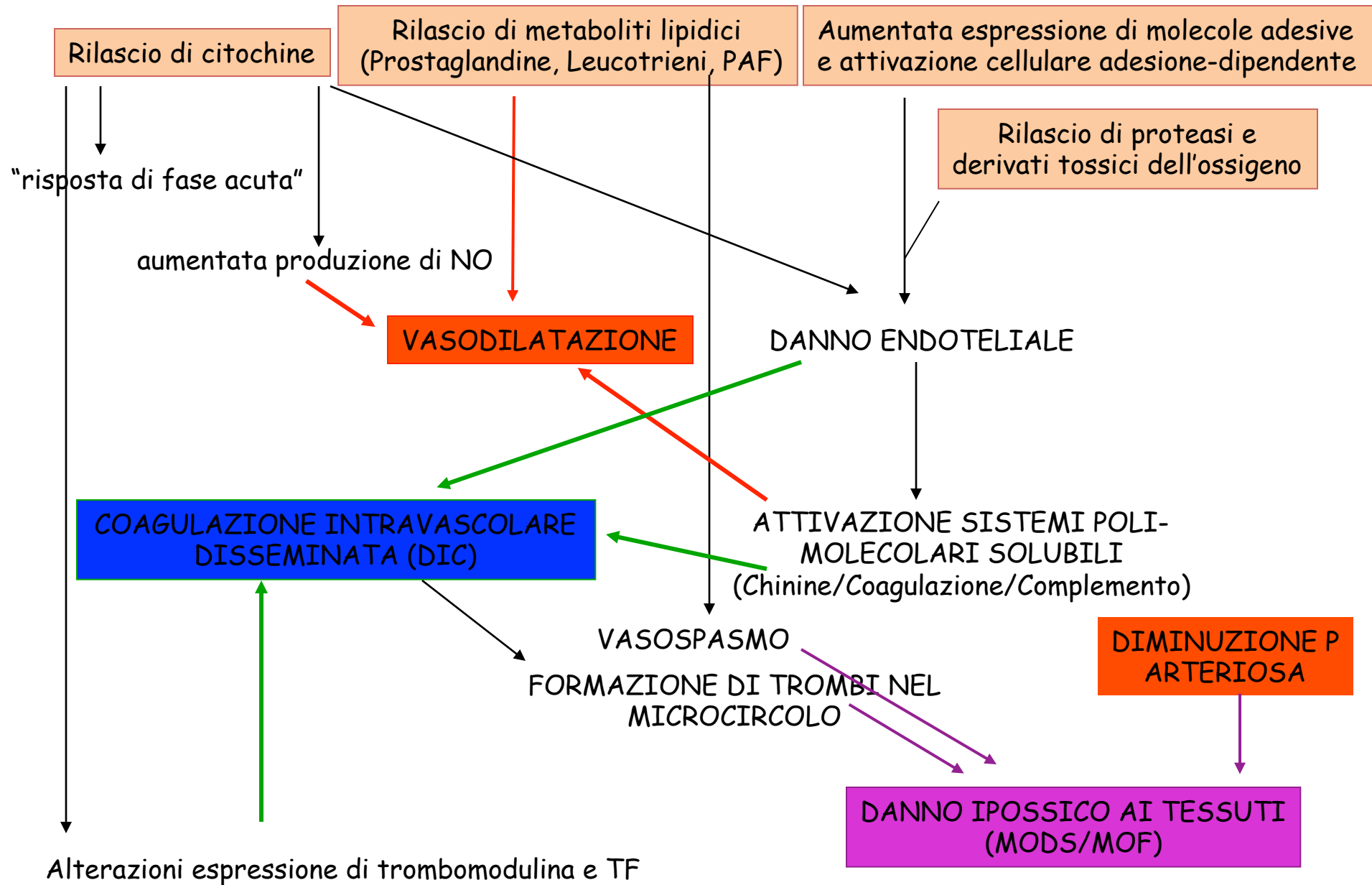
*Patogenesi:

SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome

SIRS







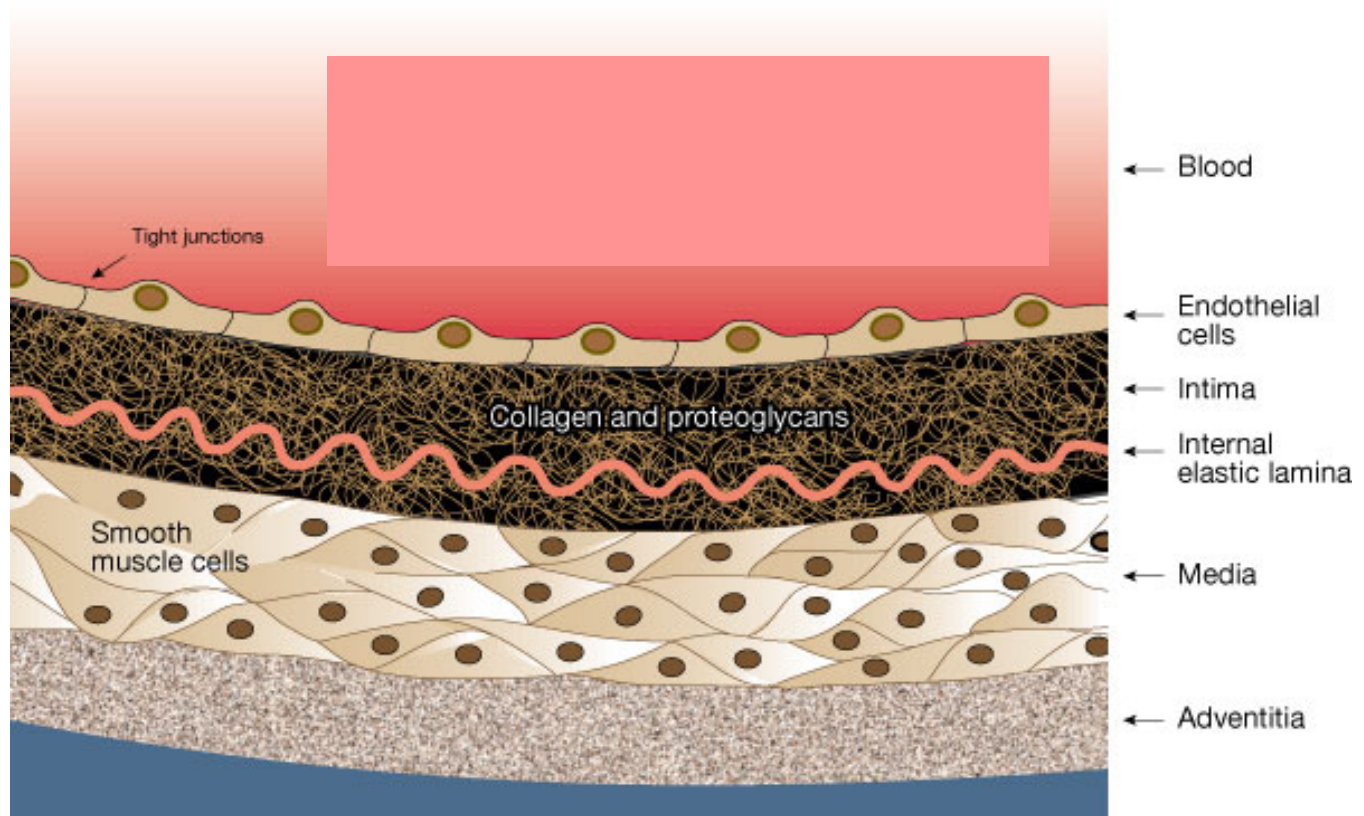
LESIONI ARTERIOSCLEROTICHE: PROCESSI PATOLOGICI INTERESSANTI LE ARTERIE E AVENTI IN COMUNE L'ISPESSIMENTO, L'INDURIMENTO E LA PERDITA DI ELASTICITA' DEI VASI INTERESSATI.

ARTERIOLOSCLEROSI

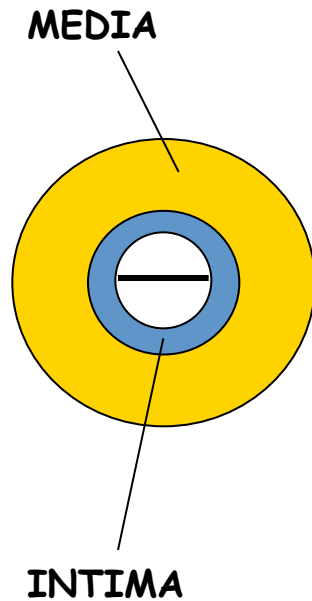
SCLEROSI CALCIFICA DELLA MEDIA (DI MONCKEBERG)

ATEROSCLEROSI

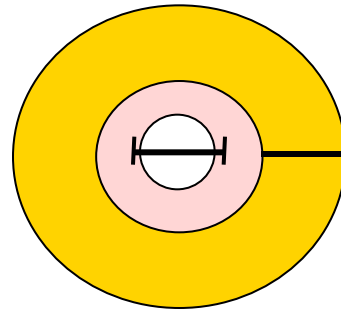
L'aterosclerosi è la forma più importante e diffusa di arteriosclerosi



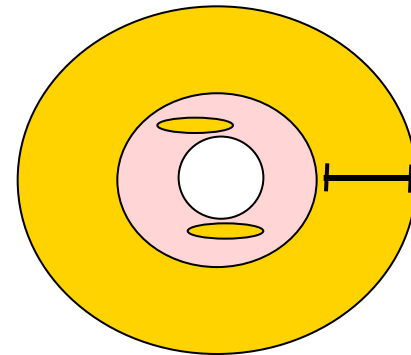
L'arteriosclerosi è una caratteristica modificazione della parete arteriosa dei vasi di resistenza (arteriole periferiche) che viene indotta da un prolungato stato ipertensivo



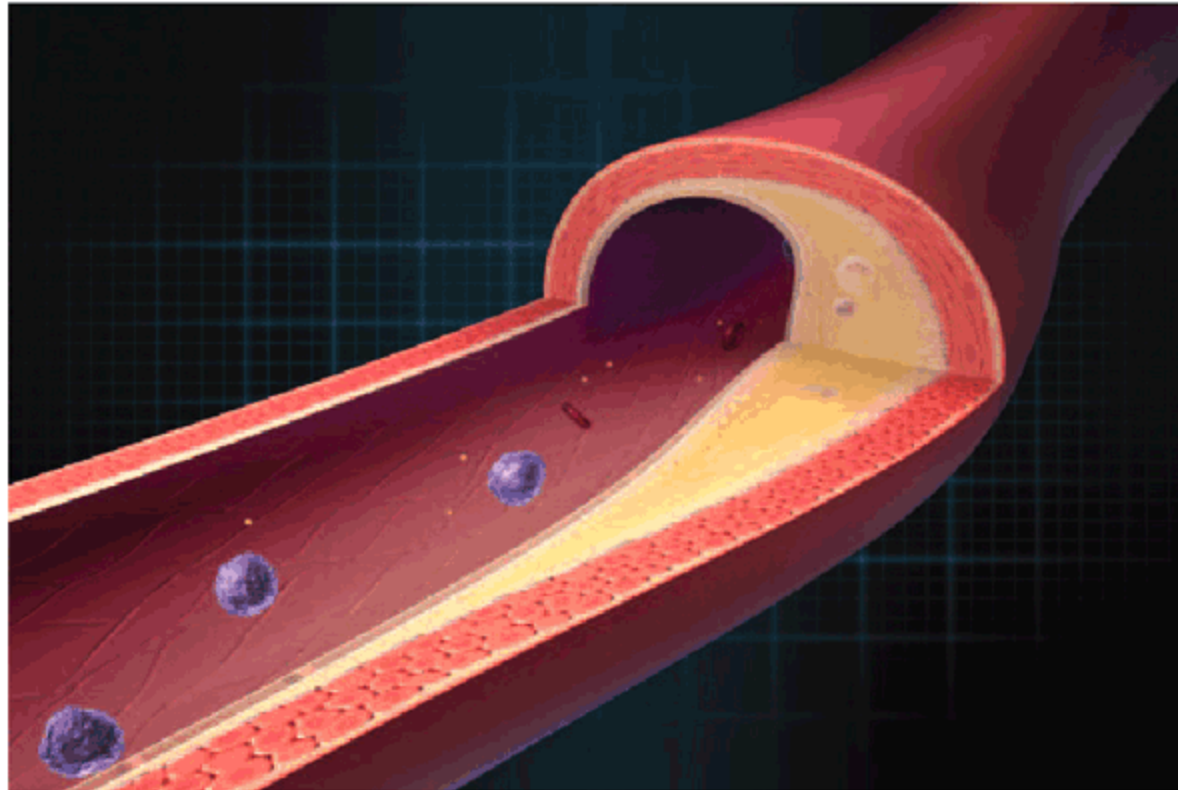
Arteriolosclerosi di tipo ialino



Arteriolosclerosi di tipo iperplastico



ATEROSCLEROSI

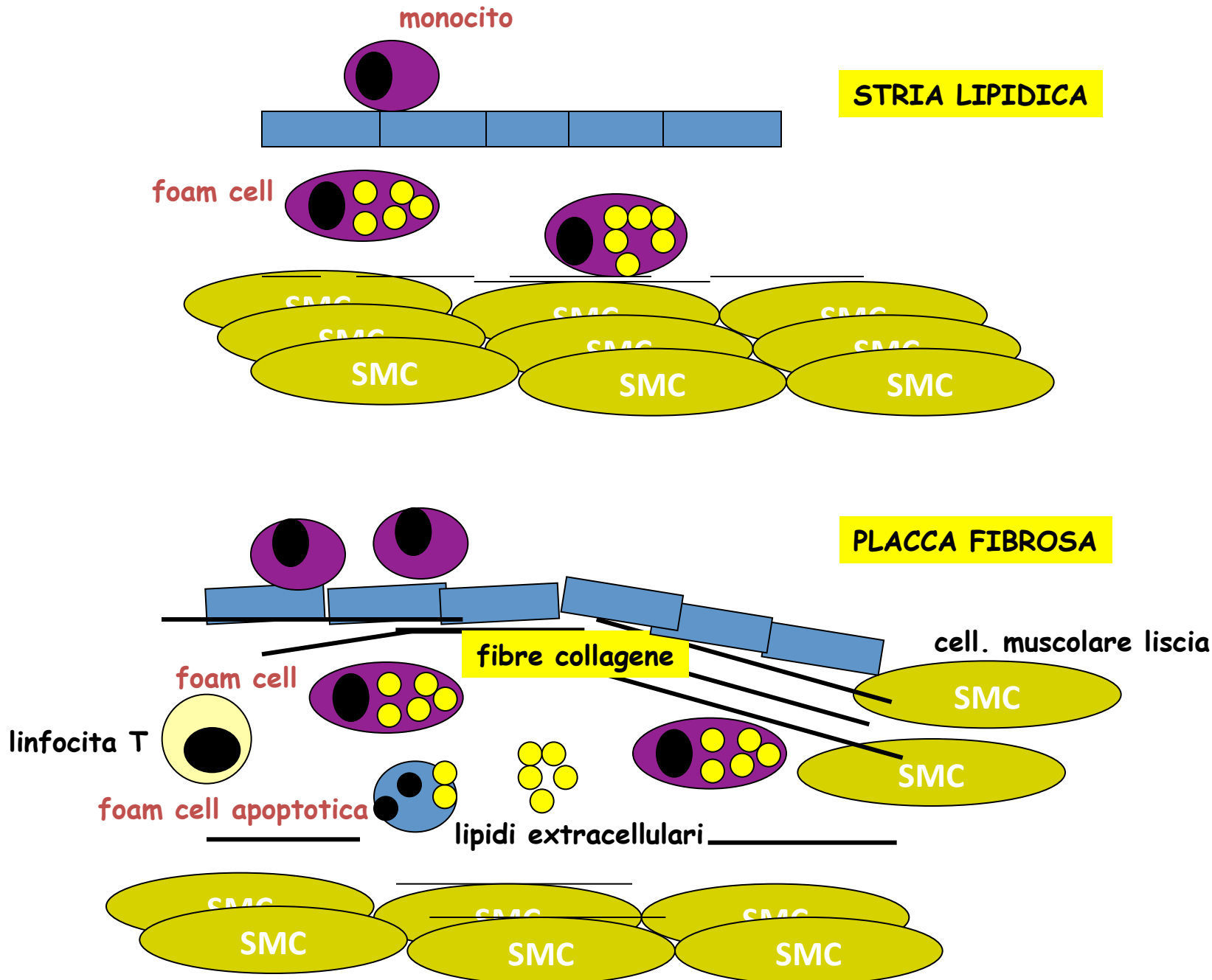


Atherosclerosis is an inflammatory disease characterized by intense immunological activity, which increasingly threatens human health worldwide.

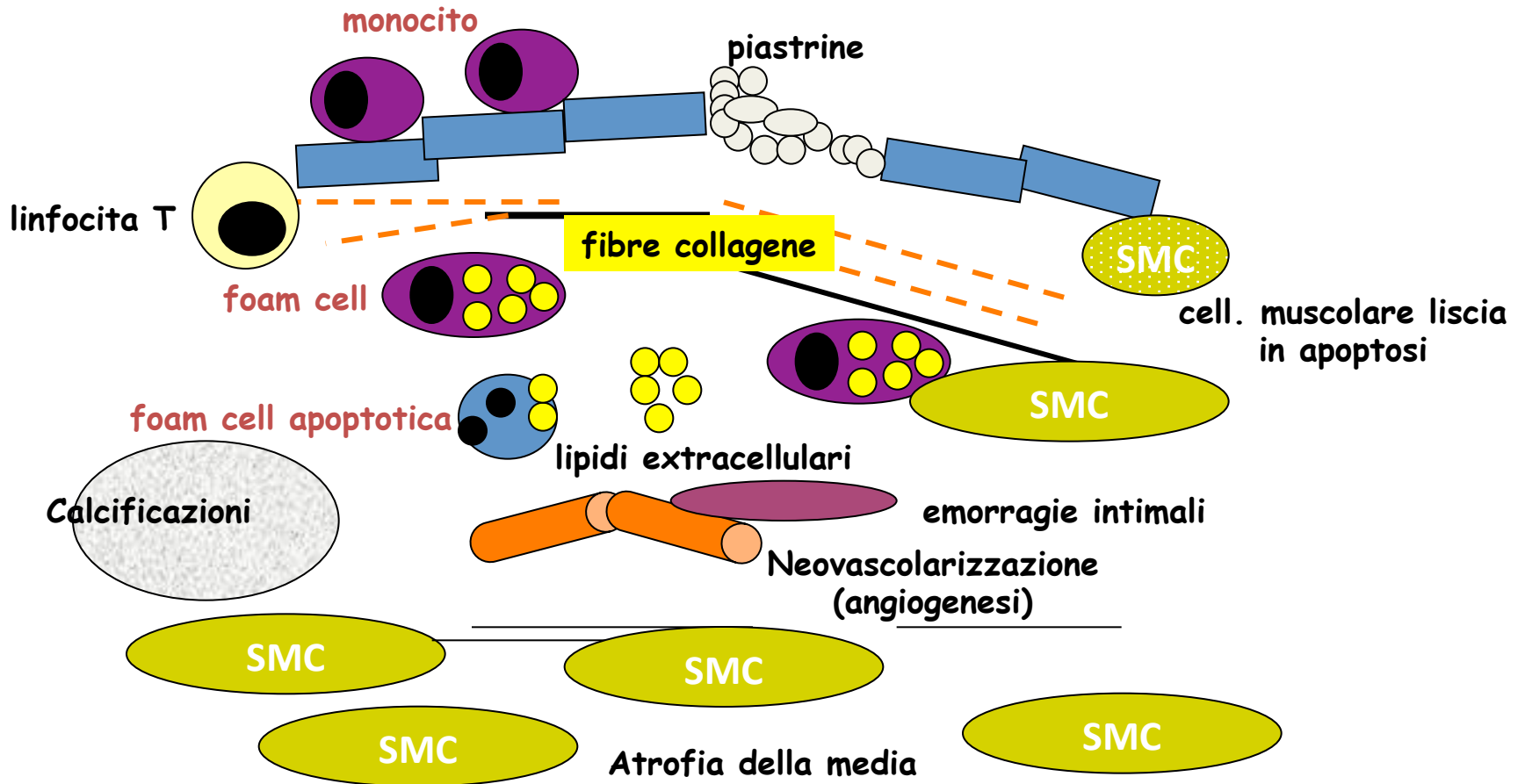
Atherosclerosis involves the formation in the arteries of lesions that are characterized by *inflammation, lipid accumulation, cell death and fibrosis*. Over time, these lesions, which are known as atherosclerotic plaques, mature and gain new characteristics.

HANSON AND LIBBY

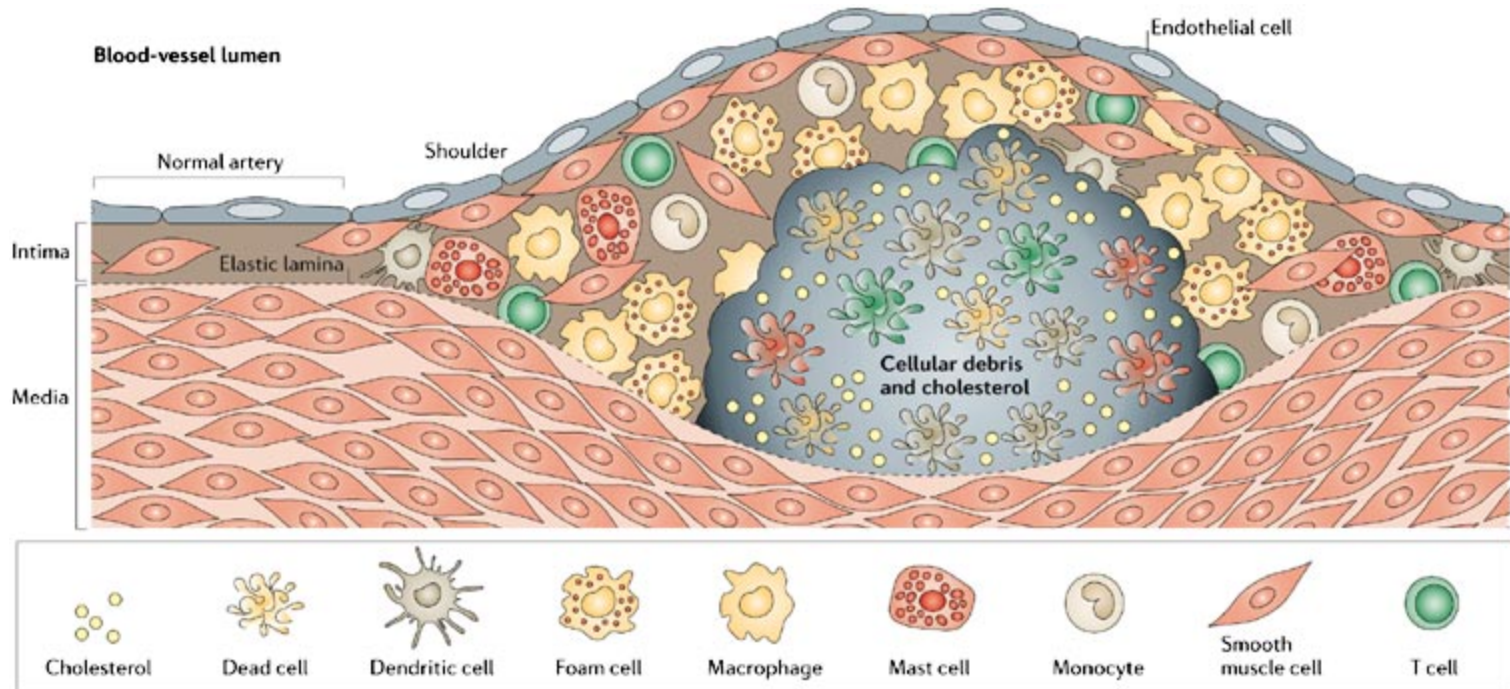
Nature Reviews Immunology 6:508-519, 2006



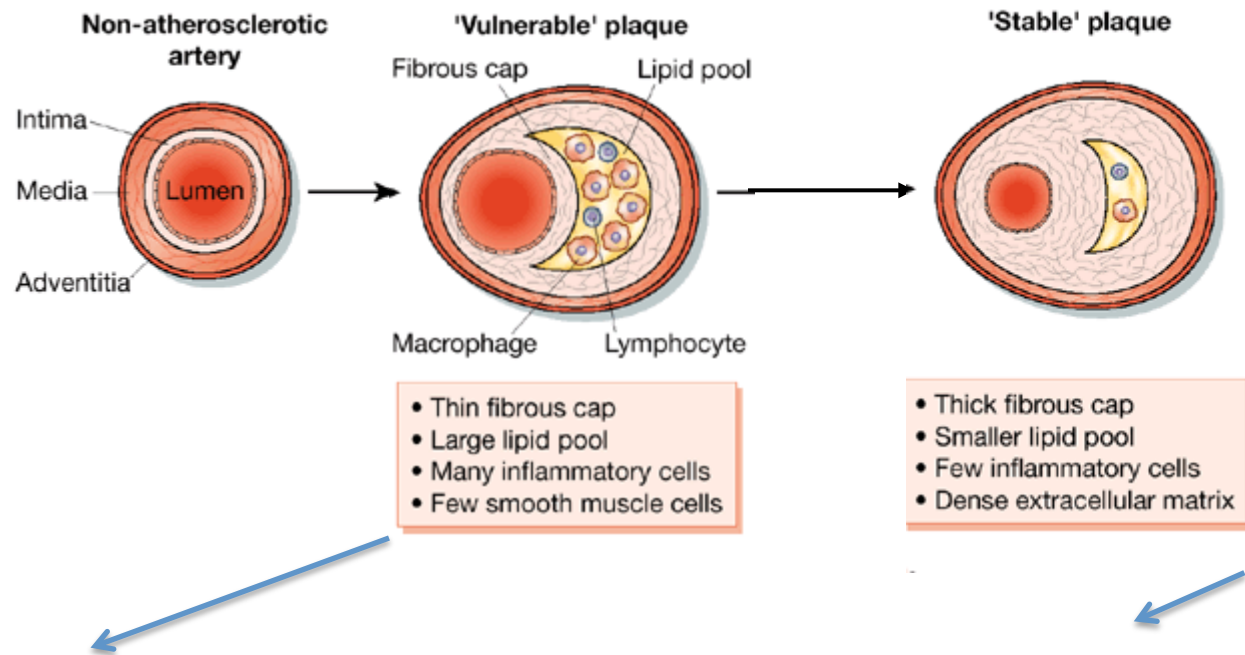
LESIONE COMPLICATA



Nella placca aterosclerotica si trovano tutte le cellule dell'inflammatione e dell'immunità



Indipendentemente dalla complessità e variabilità delle caratteristiche delle placche aterosclerotiche, dal punto di vista clinico è utile classificarle in *labili* (o vulnerabili) e *stabili*



Determinano con maggiore probabilità complicanze come la trombosi e la rottura del vaso

Possono causare stenosi del vaso, ma anche essere clinicamente silenti

Eziopatogenesi dell'aterosclerosi

Un aumento delle LDL circolanti favorisce il loro accumulo nell'intima dei vasi arteriosi di medio e di grosso calibro e la loro modificazione (ossidazione degli acidi grassi con formazione di aldeidi che si legano alla apoproteina 100 rendendola più affine a particolari recettori espressi da cellule dell'endotelio e monociti).

Le LDL ossidate internalizzate dal macrofago (o dalla cellula endoteliale) inducono la produzione di citochine che comportano reclutamento di altri leucociti, attivazione dell'endotelio, produzione di fattori di crescita che attivano miofibroblasti a secernere fibre collagene

ATTENZIONE: l'efficacia di rimozione delle LDL circolanti dipende dalla quantità di colesterolo che si accumula all'interno delle cellule del fegato e dei tessuti circolanti: **maggiore** è la quantità di colesterolo, **minore** è l'espressione sulla superficie della cellula di recettori in grado di internalizzare le LDL.

Le LDL sono le lipoproteine che trasportano la quantità maggiore di colesterolo: si stabilisce quindi un **circolo vizioso**: **maggiore** è la quantità di colesterolo che viene veicolata ai tessuti mediante le LDL, **più lungo queste circolano** nel plasma e vanno incontro a processi ossidativi che inducono lo sviluppo della lesione aterosclerotica

Se la quantità di LDL circolanti viene considerata la “**causa**” dell’aterosclerosi resta erò valido il concetto che diversi fattori (chiamati *fattori di rischio*) incidono positivamente o negativamente, sulle conseguenze di un aumento delle LDL

Harrison's Online > Part Nine: Disorders of the Cardiovascular System > Section 5: Vascular Disease > Chapter 235. The Pathogenesis, Prevention, and Treatment of Atherosclerosis > Prevention and Treatment > The Concept of Atherosclerotic Risk Factors >

Table 235-1 Major Risk Factors (Exclusive of LDL Cholesterol) that Modify LDL Goals

Cigarette smoking

Hypertension (BP \geq 140/90 mmHg or on antihypertensive medication)

Low HDLcholesterol^a [$<$ 1.0 mmol/L ($<$ 40 mg/dL)]

Diabetes mellitus

Family history of premature CHD

 CHD in male first-degree relative $<$ 55 years

 CHD in female first-degree relative $<$ 65 years

Age (men \geq 45 years; women \geq 55 years)

Lifestyle risk factors

 Obesity (BMI \geq 30 kg/m²)

 Physical inactivity

 Atherogenic diet

Emerging risk factors

 Lipoprotein(a)

 Homocysteine

 Prothrombotic factors

 Proinflammatory factors

 Impaired fasting [glucose](#)

 Subclinical atherogenesis

^a HDL cholesterol \geq 1.6 mmol/L (\geq 60 mg/dL) counts as a "negative" risk factor; its presence removes one risk factor from the total count.

Note: LDL, low-density lipoprotein; BP, blood pressure; HDL, high-density lipoprotein; CHD, coronary heart disease; BMI, body-mass index.

Source: Modified from Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285:2486, 2001.

FATTORI DI RISCHIO E TEORIA DELLA REAZIONE AL DANNO

