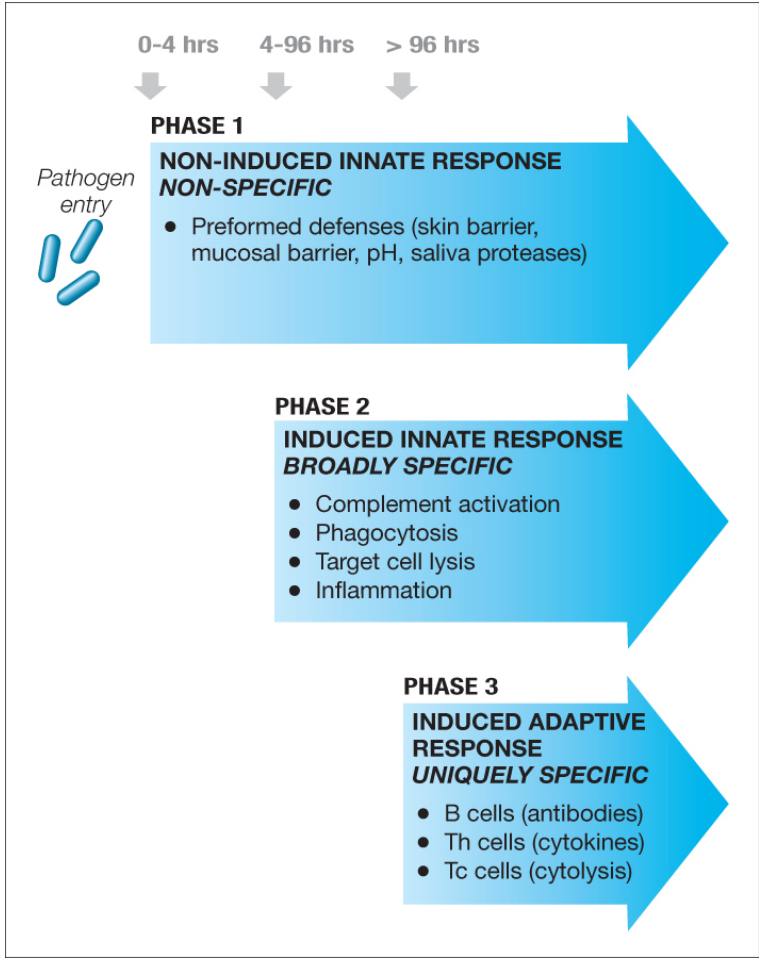
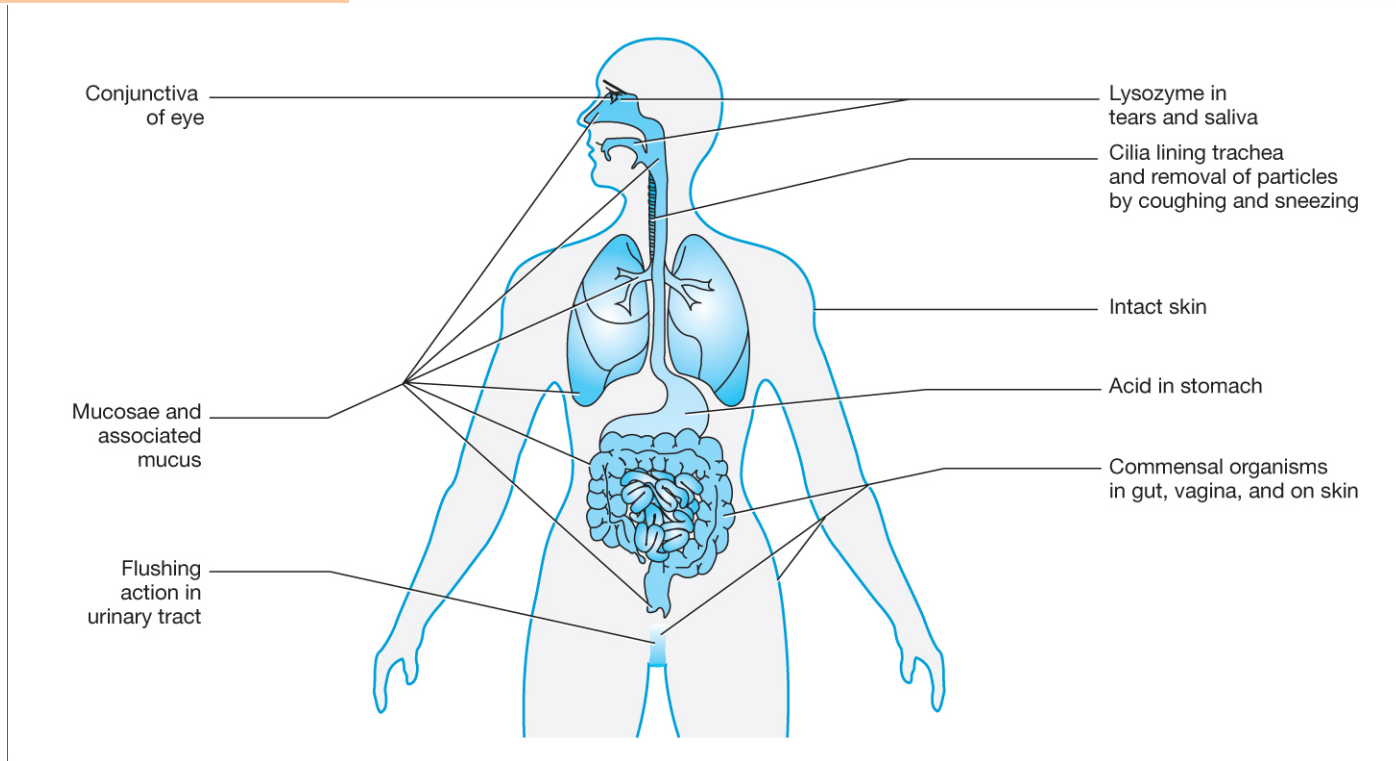


**DIFESE BIOLOGICHE,  
INFIAMMAZIONE E IMMUNITA'**



## Esempi di difese locali

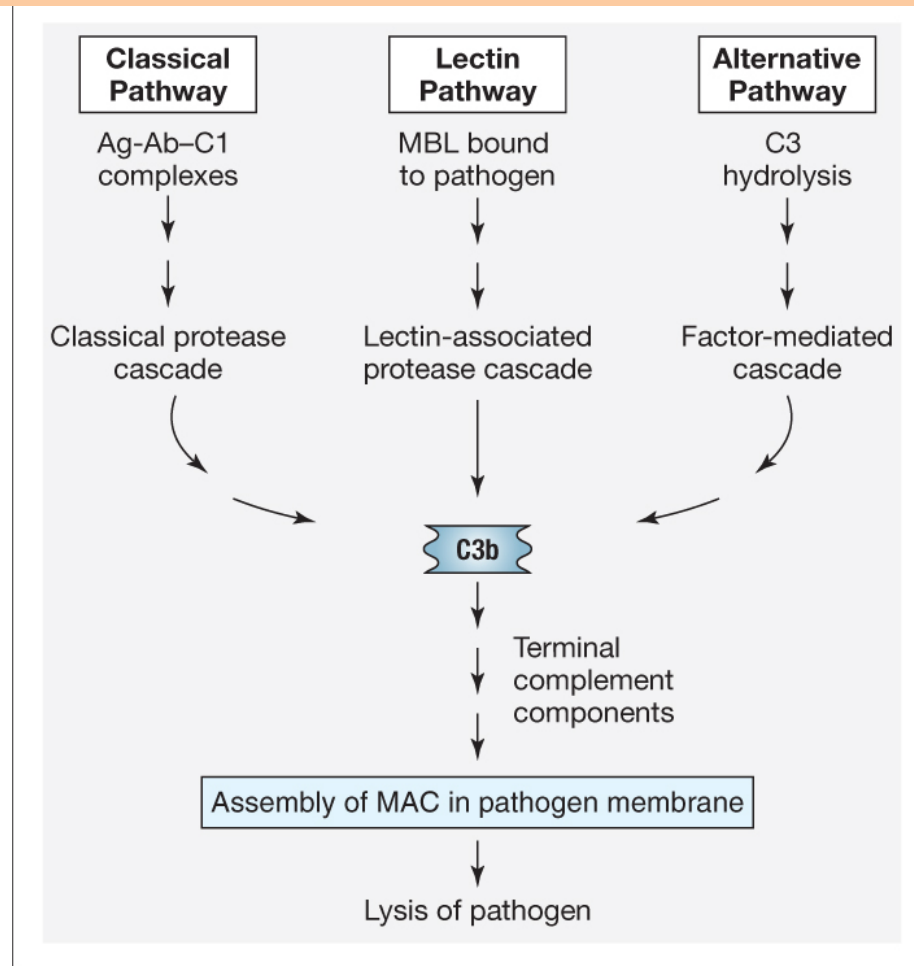


Nel plasma sono contenute diverse proteine implicate in meccanismi difensivi (ad azione battericida o batteriostatica) o più in generale nella reazione a danni di diversa natura che interessano il sistema vascolare e diversi tessuti

Vengono comprese in 4 sistemi “polimolecolari solubili”:

- ***Il sistema del complemento***
- ***Il sistema delle chinine***
- ***Il sistema della coagulazione***
- ***Il sistema fibrinolitico***

L'attivazione di un complesso di proteine presente nel plasma, il sistema del complemento, comporta la generazione di molecole ad effetto anti-batterico e pro-infiammatorio



Oltre al complemento vi sono altre proteine nel plasma e nei liquidi biologici che hanno effetto anti-batterico

## FUNZIONI PRINCIPALI DEL COMPLEMENTO

- \* Formazione del “*membrane attack complex*” (MAC) che crea dei pori nella membrana dei batteri gram negativi
- \* “Opsonizzazione” (frammenti del complesso C3 si depositano sulla superficie dei batteri ed il loro riconoscimento da parte di fagociti favorisce l’internalizzazione e l’uccisione dei microrganismi).
- \* Frammenti solubili come il C3a e il C5a stimolano la funzione di diverse cellule ed hanno funzioni pro-infiammatorie (inducono per azione indiretta vasodilatazione ed aumento della permeabilità vascolare, attivano adesione e migrazione di neutrofilo e monociti)

# LE DIFESE CONTRO LE INFEZIONI E CONTRO I DANNI AI TESSUTI E AI VASI DIPENDONO DA MOLTI TIPI DI CELLULE CIRCOLANTI NEL SANGUE E NELLA LINFA, PRESENTI IN SEDE PERIVASCOLARE, AL DI SOTTO DELLE MUCOSE, NEGLI INTERSTIZI DEI TESSUTI O NEGLI ORGANI LINFOIDI

Polimorfonucleato (granulocita) neutrofilo

Polimorfonucleato (granulocita) basofilo

Polimorfonucleato (granulocita) eosinofilo

Monocito

Macrofago

Icon	Histology	Physical description	Primary Function
		12–15 $\mu\text{m}$ ; 2-5 distinct nuclear lobes; abundant granules	Phagocytosis and degranulation
		9–10 $\mu\text{m}$ ; 2-3 nuclear lobes; large, coarse granules	Degranulation
		12–15 $\mu\text{m}$ ; 2-3 nuclear lobes; many, large oval granules	Degranulation
		12–20 $\mu\text{m}$ ; round, oval, notched, or horseshoe-shaped nucleus; abundant granules	Phagocytosis and cytokine production in the blood
		15–80 $\mu\text{m}$ ; elongated, indented, or oval nucleus; many granules	Phagocytosis and cytokine production in the tissues; antigen presenting cell (APC)
		6-8 $\mu\text{m}$ ; non-nucleated; no organelles	Oxygen transport

**Figure 2.1**

Lytic granules    
 Macrophage    
 Smooth endoplasmic reticulum    
 Granules  
 Phagosomes    
 Golgi apparatus    
 Rough endoplasmic reticulum

Uccidono microrganismi, rilasciano granuli contenuti enzimi litici e peptidi anti-batterici (defensine), rilasciano citochine che amplificano le risposte infiammatorie

Sono l'analogo delle mast-cellule in circolo. Rilasciano istamina e sono responsabili delle reazioni anafilattiche

Hanno le stesse funzioni dei neutrofili, ma sono soprattutto specializzati nelle difese contro i macro-parassiti. Aumentano nelle allergie e il loro reclutamento nei tessuti ha effetti inducenti la fibrosi

Monociti circolanti e macrofagi fanno parte, assieme ai granulociti e alle cellule dendritiche delle cellule delle **difese innate**.

Fagocitano e uccidono microrganismi, rilasciano citochine che amplificano l'infiammazione e attivano cellule delle difese adattative

Piastrina

Megacariocita

Linfocita T o B


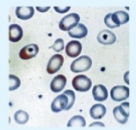

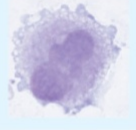

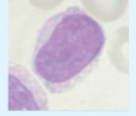
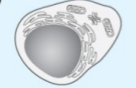
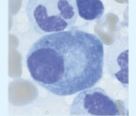

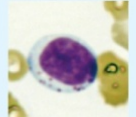


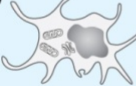
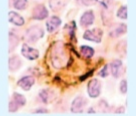

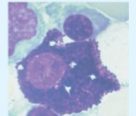
Plasmacellula

Cellula Natural Killer (NK)

NKT cell

Cellula dendritica

Mastocita

Icon	Histology	Physical description	Primary Function
<p><b>Platelet</b></p> 		1–3 μm; non-nucleated	Blood clotting
<p><b>Megakaryocyte (Meg)</b></p> 		30–160 μm; irregularly shaped nucleus; fine granules	Platelet production
<p><b>Mature T or B cell</b></p> 		9–12 μm; round or slightly indented nucleus; few granules	Adaptive immune responses
<p><b>Plasma cell (PC)</b></p> 		14–18 μm; round or oval nucleus; no granules	B effector cell; antibody production
<p><b>NK cell (NK)</b></p> 		12–16 μm; round nucleus; many granules	Cytolysis and cytokine production
<p><b>NKT cell (NKT)</b></p> 		Phenotypically similar to NK cell	Cytokine production
<p><b>Dendritic cell (DC)</b></p> 		Irregularly shaped cell and nucleus; many cellular projections	Phagocytosis and cytokine production; antigen presenting cell (APC)
<p><b>Mast cell</b></p> 		5–25 μm; non-segmented nucleus; many large granules	Degranulation and cytokine production





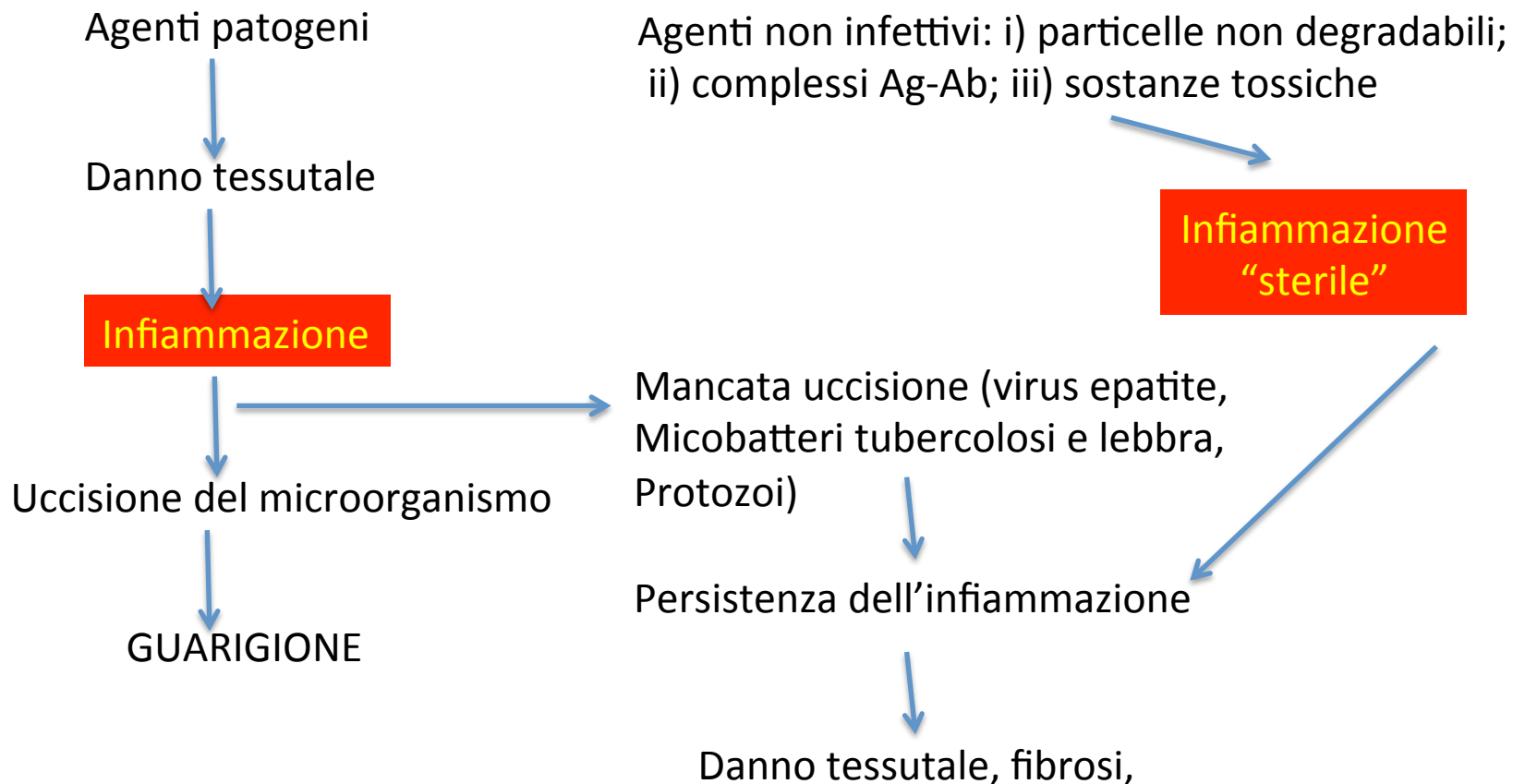
In risposta ad un danno a qualsiasi tessuto, **sia causato da microorganismi** che rilasciano tossine citotossiche o danneggiano le cellule (virus), **sia dovuto a traumi o altre cause che inducono morte cellulare** viene messa in atto una risposta stereotipata che coinvolge i sistemi polimolecolari solubili del plasma e diversi tipi di cellule:

### ***L'infiammazione o flogosi***

I **sintomi** più importanti della flogosi (cardinali) sono:

- **calor** (aumento della temperatura locale dovuto all'aumentata vascolarizzazione)
- **tumor** (gonfiore determinato dalla formazione dell'essudato)
- **rubor** (arrossamento legato all' aumentato afflusso di sangue nella regione interessata – *iperemia attiva e passiva*).
- **dolor** (causato dalla stimolazione di terminazioni sensitivi da parte dell'essudato o di mediatori che si legano a recettori specifici dei neuroni sensitivi)
- **functio laesa** (compromissione funzionale della zona colpita)

L'infiammazione è stata definita una *"double-edged sword"* (spada a doppio taglio)

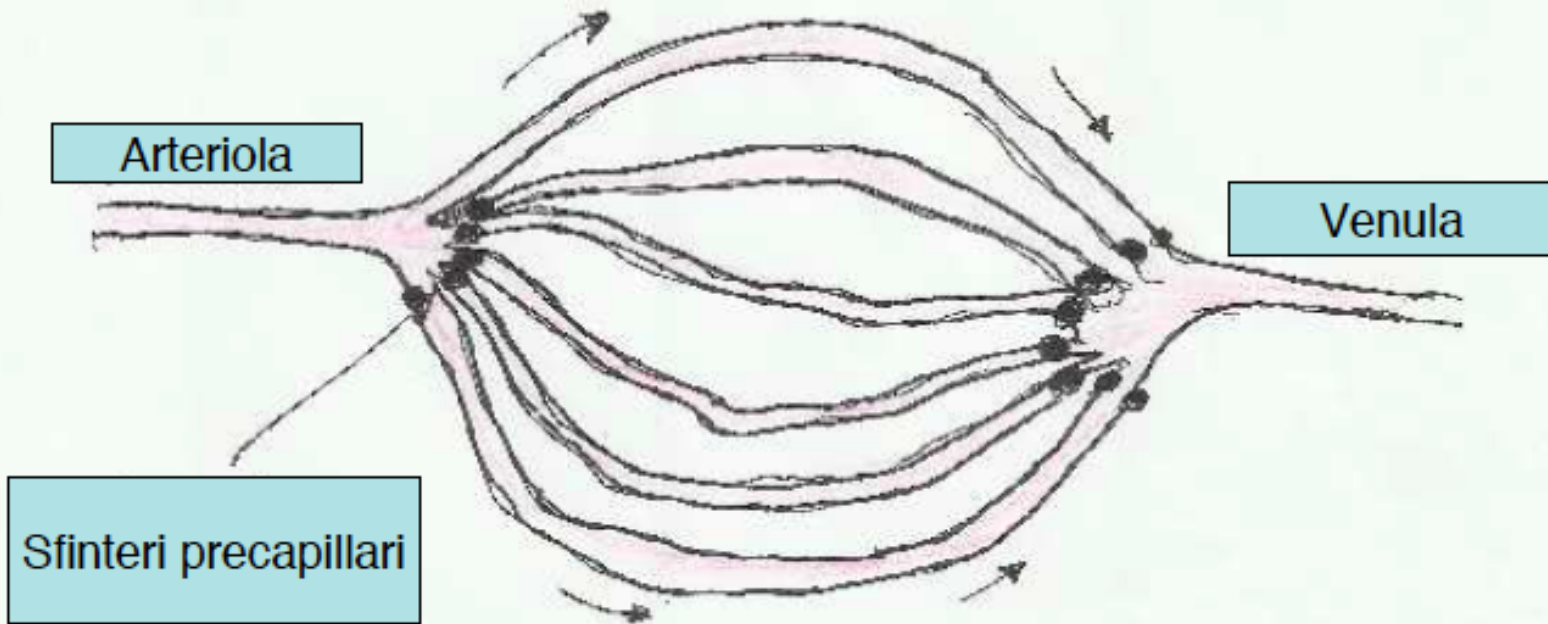


Vi sono 2 principali fasi (e forme) di infiammazione:

**Angioflogosi:** prevalgono i fenomeni vasculo-essudativi (modificazione del calibro dei vasi, dell'afflusso di sangue al microcircolo, della permeabilità vascolare)

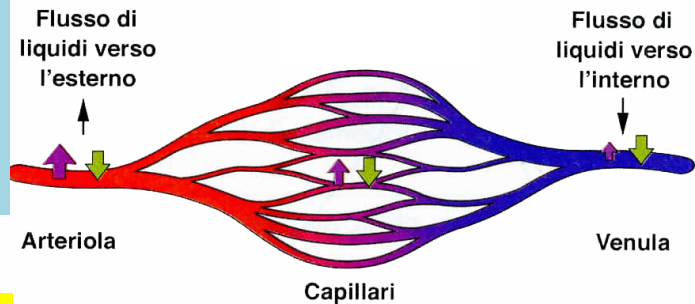
**Istoflogosi:** accumulo di cellule di diverso tipo nell'interstizio tessutale e reazione di tipo fibrotico

Le reazioni infiammatorie hanno come sede di sviluppo il microcircolo

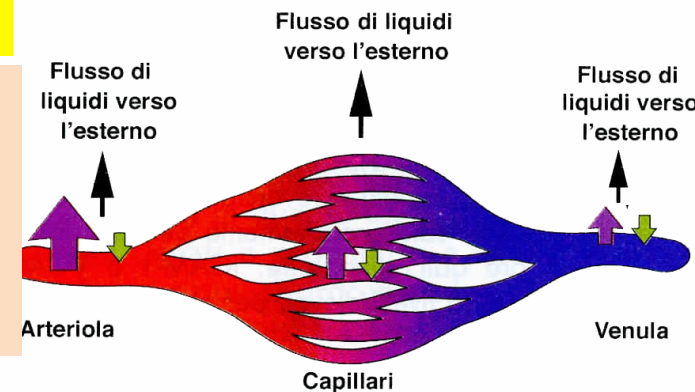


# Formazione dell'edema in relazione ai cambiamenti della pressione idrostatica e colloidale

## A. CONDIZIONI NORMALE



## B. INFIAMMAZIONE ACUTA



↑ Pressione idrostatica  
↓ Pressione colloidale

In condizioni normali la salda interazione tra cellule endoteliali non consente il passaggio di proteine. Nel distretto arteriolare del capillare, l'elevata pressione idrostatica spinge acqua ed elettroliti nell'interstizio

Una serie di mediatori generati nel corso di reazioni infiammatorie determinano importanti modificazioni del microcircolo

### Iperemia attiva:

Vasodilatazione arteriolare  
Apertura degli sfinteri pre-capillari

Aumento della permeabilità per contrazione delle cellule endoteliali

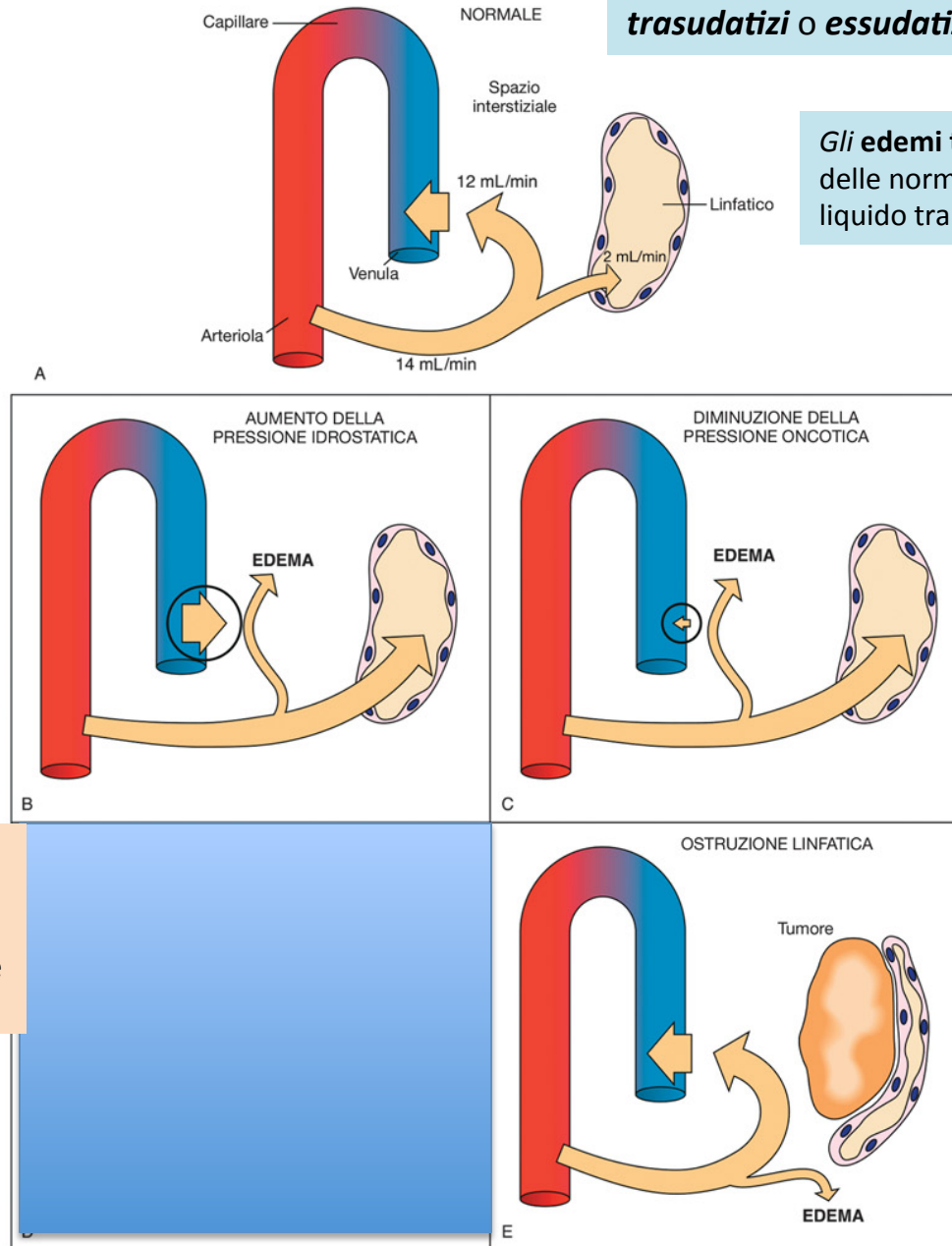
In condizioni normali la pressione idrostatica nel distretto venulare del capillare è bassa e prevale la pressione oncologica del plasma che richiama circa il 90% del liquido all'interno del vaso. Il restante 10% del liquido interstiziale viene drenato attraverso il sistema linfatico

### Iperemia passiva:

Rallentamento del flusso nel letto capillare aperto e dilatato. Compressione della parete venulare da parte del liquido uscito nell'interstizio (essudato o edema essudatizio)

Esistono **edemi** – accumuli di liquido nell'interstizio – **trasudatizi** o **essudatizi**.

Gli **edemi trasudatizi** sono dovuti ad alterazioni delle normali forze che regolano lo scambio di liquido tra il vaso e l'interstizio



Gli **edemi essudatizi** (o infiammatori) sono dovuti ad alterazioni della permeabilità vascolare e sono ricchi di proteine e, in certi casi, di cellule

# PATOGENESI EDEMI TRASUDATIZI

**LOCALIZZATO**

***Trombosi venosa***

**GENERALIZZATO**

***Ipervolemia: aumentato riassorbimento  
Acqua per riduzione della P arteriosa  
(insufficienza cardiaca)***

**AUMENTO DELLA PRESSIONE IDROSTATICA CAPILLARE VENOSA**

**DIMINUIZIONE DELLA PRESSIONE ONCOTICA**

**Diminuita sintesi (patologia epatica,  
Denutrizione) o aumentata perdita  
(alterazioni filtrazione glomerulare)  
di proteine**

**DIMINUIZIONE DEL DRENAGGIO LINFATICO**



TABELLA 7.2.

Vari tipi di flogosi acuta e relativi tipi di essudato

TIPO DI FLOGOSI	TIPO E COSTITUZIONE DELL'ESSUDATO	PRINCIPALI AGENTI EZIOLOGICI	PRINCIPALI MECCANISMI PATOGENETICI
SEROSA	Sieroso. Aspetto limpido. Scarso contenuto in fibrina ed in cellule.	Ustioni lievi. Tubercolosi.	Modesta alterazione della permeabilità capillare.
SIERO-FBRINOSA	Siero-fibrinoso. Aspetto semitorbido. Ricco in fibrina, povero in cellule.	Vari microrganismi.	Alterazione della permeabilità capillare di media entità.
FBRINOSA	Fibrinoso. Aspetto flocculante. Molto ricco in fibrina, povero in cellule.	Diversi batteri, in particolare lo <i>Pneumococcus lanceolatus</i> ed il <i>Corynebacterium diphtheriae</i> .	Alterazione grave della permeabilità capillare da consentire il passaggio del fibrinogeno.
CATARRALE O MUCOSA	Catarrale. Viscoso perché ricco in muco.	Numerosi virus e batteri.	La flogosi interessa mucose ricche in ghiandole mucipare che versano il loro secreto nell'essudato.
PURULENTA	Purulento Aspetto torbido, consistenza vischiosa, colore generalmente giallo. Ricco in proteine, in microrganismi, in detriti cellulari ed in leucociti alterati (piociti) in cui appaiono evidenti i grassi.	Flogosi con accentuata diapedesi dei PMN neutrofilii, che nel focolaio flogistico vanno incontro a morte. Numerosi microrganismi, in particolare i cocchi piogeni (streptococco e stafilococco).	Alterazione grave della parete capillare
MUCO-PURULENTA	Purulento. Aspetto torbido e consistenza vischiosa. Oltre al muco contiene molti leucociti neutrofilii alterati (piociti) e cellule epiteliali desquamate.	Numerosi batteri e virus.	Flogosi di maggiore gravità e durata della forma catarrale.
EMORRAGICA	Emorragico. Aspetto sanguinolento e colore rossastro. Elevato contenuto proteico e cellulare con presenza di molte emazie.	Rappresenta l'aggravamento di altri tipi di flogosi. In particolare è indotta da batteri, virus, rickettsie.	Rottura della parete di vasi del microcircolo.
NECROTICA-EMORRAGICA	Necrotico-emorragico. Come sopra ma con maggior contenuto in detriti cellulari.	Come sopra.	Come sopra e necrosi cellulare provocata da prodotti tossici dei microrganismi o da ipossia.
ALLERGICA	Allergico. Di tipo sieroso ma molto ricco in eosinofili.	Reazioni immunopatogene di I tipo (vedi Cap. 8).	Accentuata chemotassi degli eosinofili.

Le modificazioni vascolari tipiche dell'angioflogosi sono dovute alla produzione di mediatori, molecole biologicamente attive:

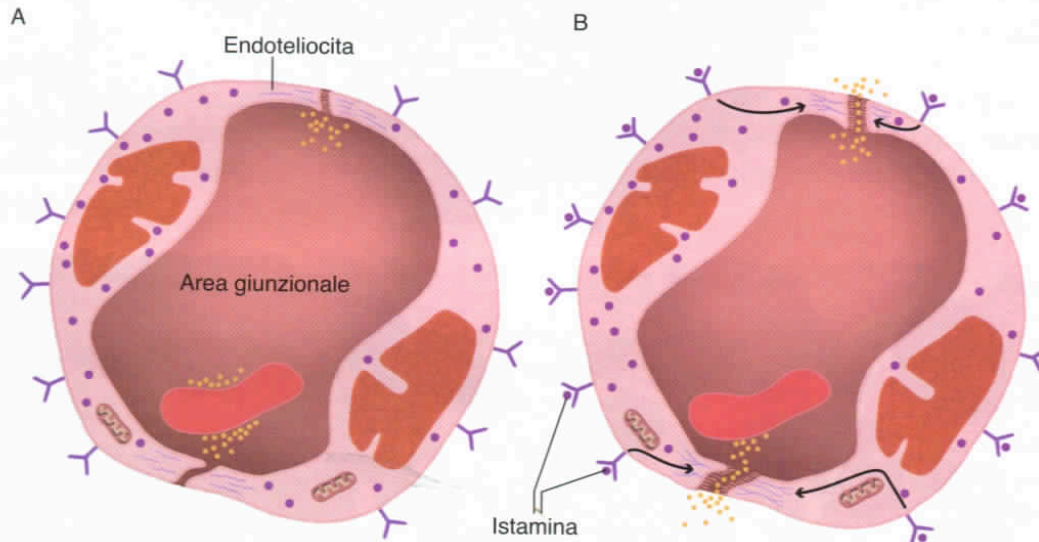
- ❖ Prodotte da diversi tipi di cellule presenti nei tessuti, dalle cellule endoteliali e dalle cellule delle difese innate.
- ❖ Derivate dalla modificazione di proteine componenti dei sistemi molecolari solubili

Le principali sono:

- ✧ **Istamina** (contenuta in granuli di mastociti e basofili e rilasciata: i) in seguito all'interazione di diverse molecole (frammenti del complemento – vedi sotto) con specifici recettori; ii) in seguito a traumi o ad agenti fisici (caldo, freddo, radiazioni ultraviolette); iii) in seguito al legame di certi Ag (allergeni) ad una classe particolare di Ab, le IgE, che sono legate a specifici recettori sulla superficie dei mastociti e dei basofili
- ✧ **Eicosanoidi** (derivati dell'acido arachidonico, un acido grasso poli-insaturo dei fosfolipidi della membrana)
- ✧ **Chinine e** frammenti solubili del complemento (**C3a, C5a, detti anche anafilotossine**)
- ✧ **Ossido di azoto (NO)**

**TABELLA 7.4.**  
**Principali effetti conseguenti alla stimolazione dei recettori H1 e H2**

H1	H2	H1 E H2
<p>Costrizione della muscolatura liscia, prevalentemente di quella bronchiale.                      Aumento della permeabilità vascolare.                      Comparsa di prurito.                      Stimolazione della sintesi di alcune molecole di adesione endoteliali, di chemochine e del metabolismo dell'acido arachidonico.</p>	<p>Rilassamento della muscolatura liscia della parete vascolare.                      Secrezione di muco da parte delle cellule mucipare degli apparati digerente e respiratorio.                      Inibizione della secrezione di istamina e della produzione di citochine infiammatorie.</p>	<p>Vasodilatazione.                      Ipotensione.                      Cefalea.</p>

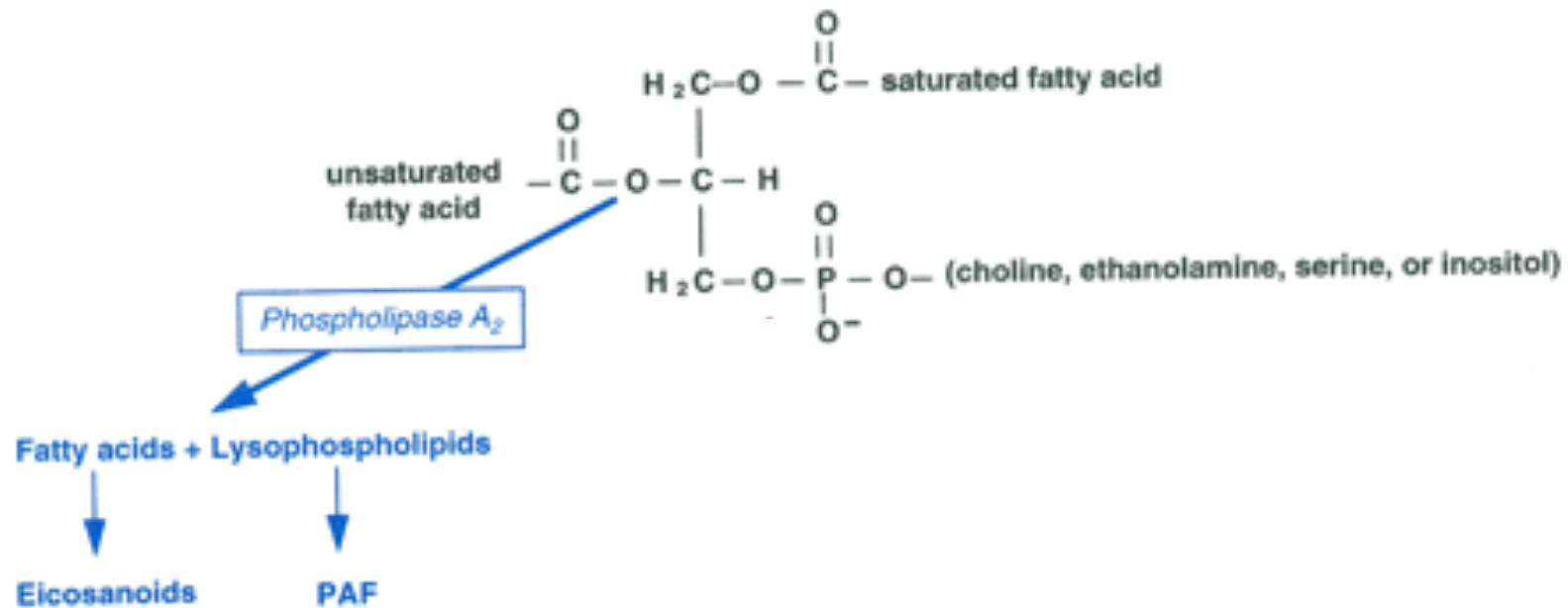


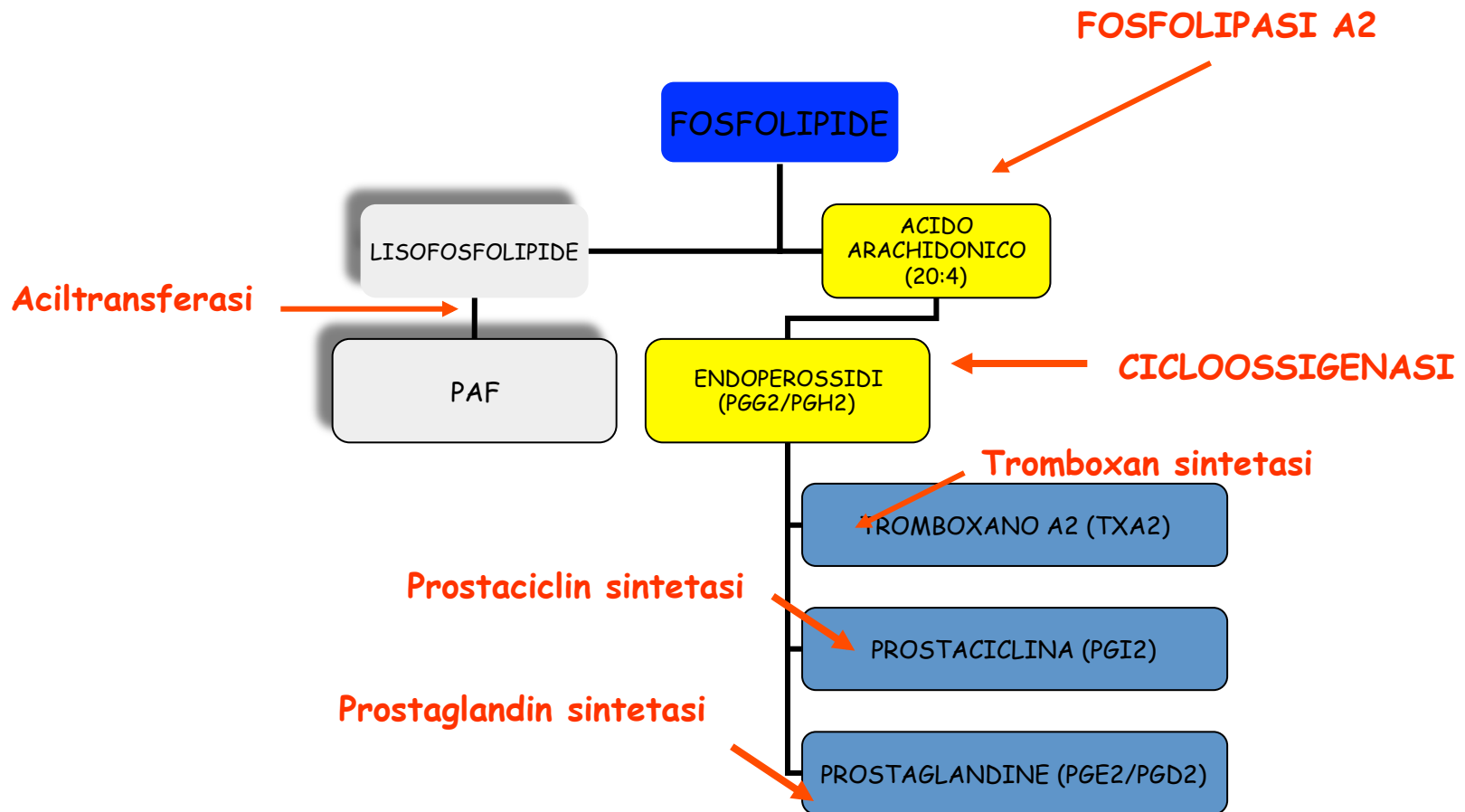
**FIGURA 7.8**  
**Effetti dell'istamina sulle cellule endoteliali.**

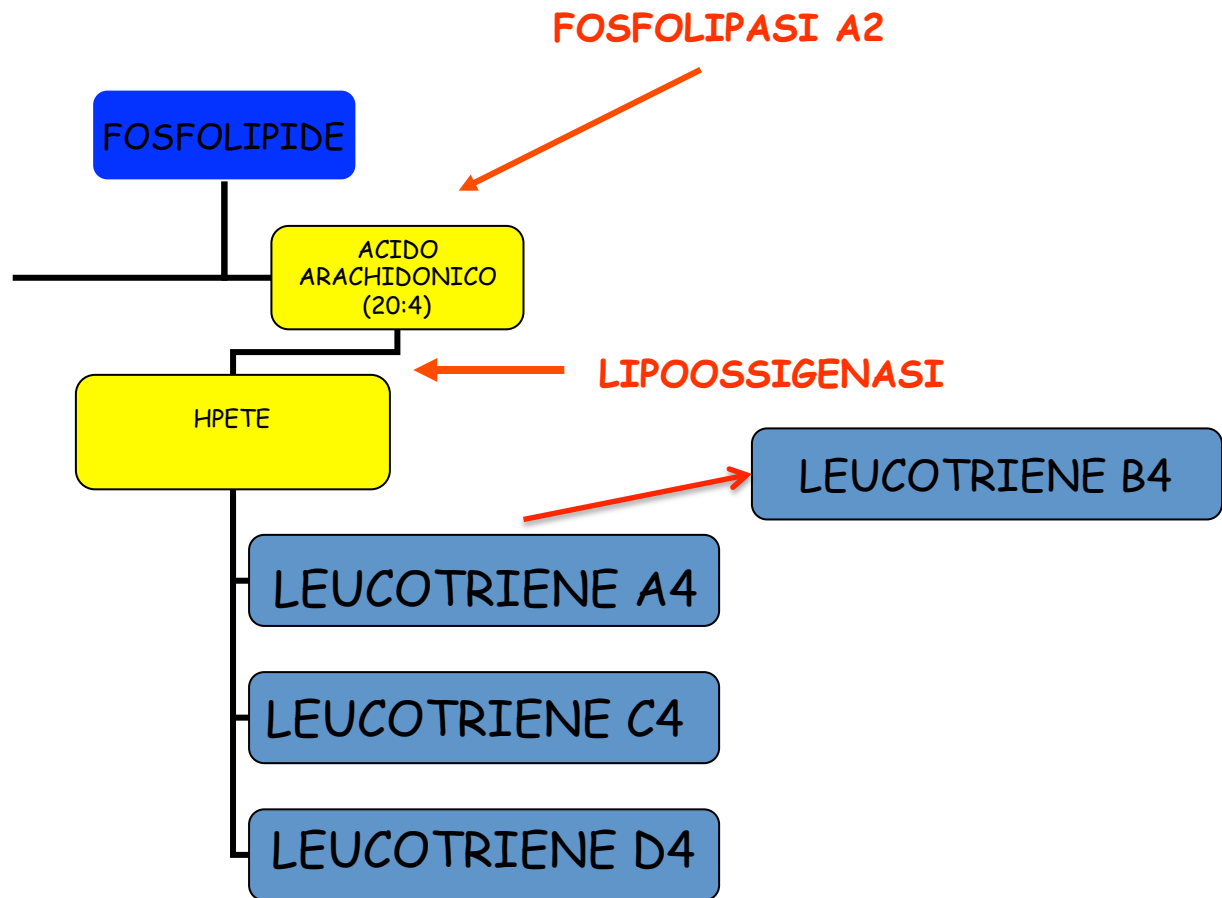
Interagendo coi recettori H presenti sulla membrana degli endotelioцитi, l'istamina promuove l'attività contrattile dei microfilamenti, la conseguente contrazione dei poli citoplasmatici e l'allargamento delle giunzioni intercellulari.

A) Endotelio non stimolato.

B) Endotelio stimolato.



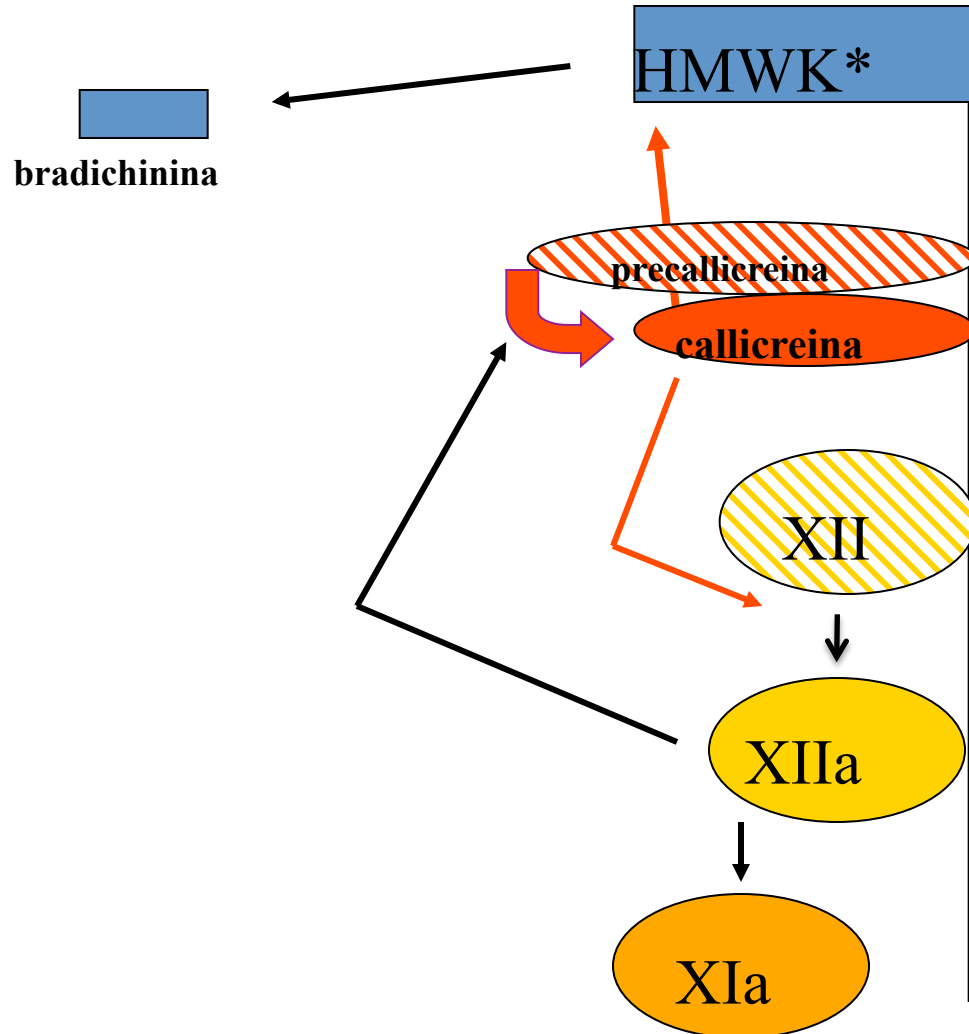




**TABELLA 7.5**  
**Principali metaboliti dell'acido arachidonico**

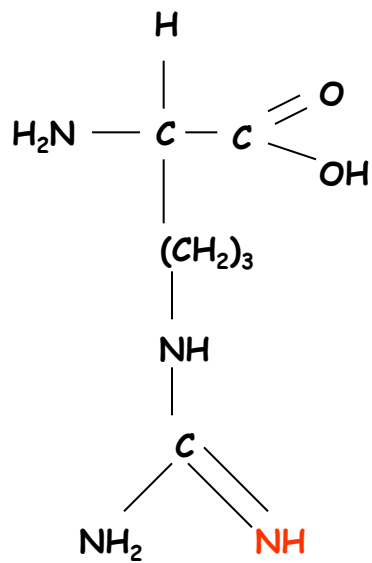
DERIVATI DELLA VIA CICLOOSSIGENASICA (COX-1 E COX-2)	PRINCIPALI EFFETTI INDOTTI DAI METABOLITI DELLA VIA CICLOOSSIGENASICA	DERIVATI DELLA VIA DELLE LIPOSSIGENASI	PRINCIPALI EFFETTI INDOTTI DAI METABOLITI DELLA VIA DELLE LIPOSSIGENASI
Prostaglandine (PG) (PGE1, PGE2, PGD2, PGF2, PGI2 o prostaciclina)	Vasodilatazione. Aumento della permeabilità capillare. Induzione della febbre e del dolore. Azione antitrombotica	5-HETE e leucotrieni C4, D4, E4 (LTC4, LTD4, LTE4)  Leucotriene B4 (LTB4)	Costrizione bronchiale. Vasocostrizione.  Stimolazione della chemiotassi dei neutrofili e degli eosinofili.
Trombossano A2 (TXA2)	Vasocostrizione. Broncocostrizione. Attivazione dell'aggregazione piastrinica.	Lipossine A4 e B4	Vasodilatazione. Inibizione dell'adesione dei leucociti all'endotelio, della chemiotassi e della produzione di leucotrieni per cui espletano nel complesso un'azione antiinfiammatoria.

# SISTEMA DI ATTIVAZIONE DA CONTATTO

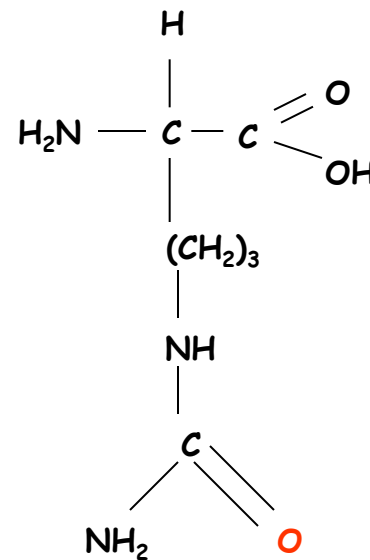
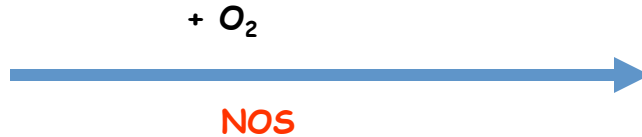


\* HMWK = high molecular weight kininogen (chininogeno ad alto peso molecolare)





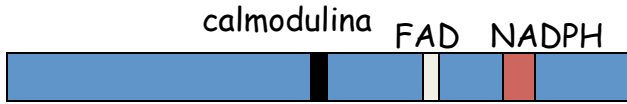
L-ARGININA



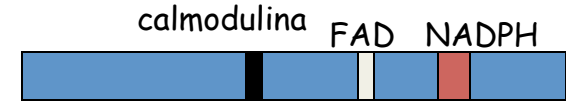
CITRULLINA



# NO sintasi (NOS)



NOS neuronale: **nNOS**, Tipo I  
(costitutiva; calcio-dipendente)

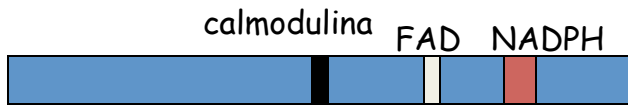


NOS endoteliale: **eNOS**, Tipo III  
(costitutiva; calcio-dipendente)

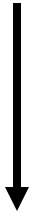
**NO**



NOS inducibile: **iNOS**, Tipo II



NOS neuronale: **nNOS**, Tipo I  
(costitutiva; calcio-dipendente)

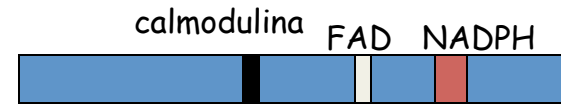


**SNC:**

Accoppiamento attività neuronale-flusso cerebrale  
Azione neurotossica

**SNP:**

Regolatore della peristalsi intestinale  
Vasodilatatore  
Broncodilatatore



NOS endoteliale: **eNOS**, Tipo III  
(costitutiva; calcio-dipendente)



Vasodilatazione  
Inibizione dell'aggregazione piastrinica  
Inibizione dell'adesione dei leucociti  
Regolazione dell'espressione genica  
Regolazione del metabolismo energetico



NOS inducibile: **iNOS**, Tipo II



Attività microbica e citotossica  
Immunomodulazione  
Regolazione dell'espressione genica

