

MEDIATORI CHIMICI DELL'INFIAMMAZIONE



Sono sostanze presenti nell'organismo in forma di precursori inattivi o sequestrati in siti intracellulari dove non possono esplicare la loro azione. In seguito ad uno stimolo infiammatorio vengono **attivati o rilasciati o sintetizzati** e si accumulano nel distretto sede della perturbazione, dando luogo a quella serie di eventi che caratterizzano le varie fasi del processo flogistico.

Mediano e modulano il processo infiammatorio.

1) MEDIATORI CELLULARI

Sono normalmente sequestrati sotto forma di **granuli intracellulari** in alcune cellule (es. istamina nei mastociti) o vengono **sintetizzati ex-novo** (prostaglandine, citochine) in risposta ad uno stimolo.

2) MEDIATORI UMORALI O DI FASE

FLUIDA (sangue e linfa)

Sono presenti in circolo sotto forma di **precursori** che devono essere attivati enzimaticamente per poter acquisire le proprietà biologiche specifiche.

Fonti principali dei mediatori chimici:
piastrine, neutrofili, mastociti, macrofagi ecc...

😊 Agiscono e/o: 😊

- 1) legandosi a specifici recettori presenti sulla cellula bersaglio
- 2) per attività enzimatica diretta (es. enzimi lisosomiali)
- 3) causando danno ossidativo (es. metaboliti dell'O₂)

Possono agire:

- Su una cellula bersaglio
- Su più cellule bersaglio
- Con effetti diversi a seconda della cellula bersaglio

Possono avere azione simile fra loro o antagonista

Sono quasi tutti potenzialmente dannosi !!!!!

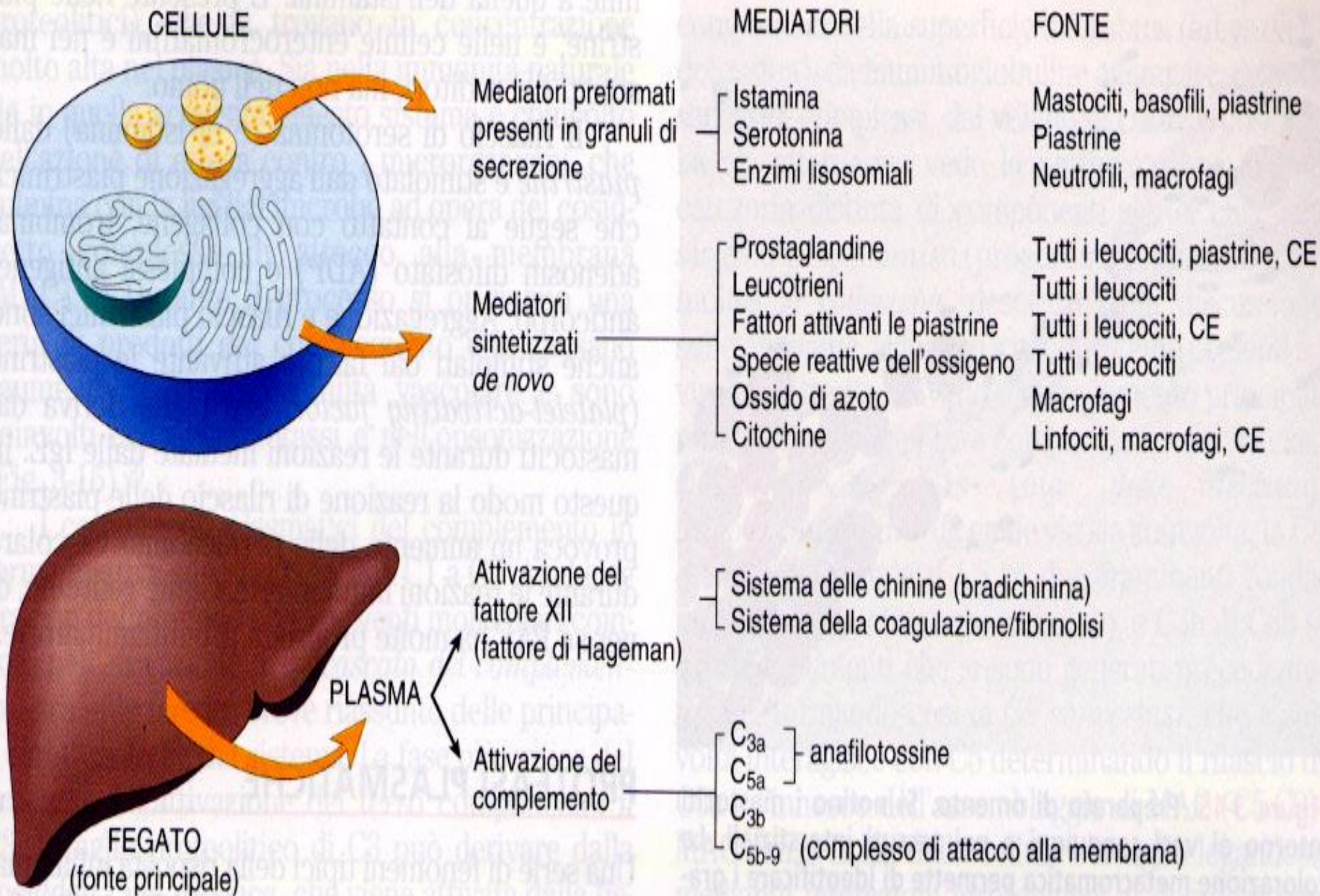


Figura 3-14. Mediatori chimici dell'infiammazione. CE, cellule endoteliali.

MEDIATORI CELLULARI

1) MEDIATORI PREFORMATI

ISTAMINA: contenuta nei granuli dei **mastociti**, ma anche nei granulociti basofili e nelle piastrine. Viene rilasciata in seguito a "degranolazione" di tali cellule.

Determina **vasodilatazione arteriolare** ed **aumento della permeabilità vascolare** nella fase iniziale della flogosi, inducendo la contrazione degli endotelioцитi e l'aumento dello spazio interendoteliale.

SEROTONINA: Presente nelle piastrine, nelle cellule enterocromaffini del tratto gastro-intestinale (cellule neuroendocrine = sistema APUD) e nel sistema nervoso centrale come mediatore sinaptico.

Determina prevalentemente **aumento della permeabilità vasale** con un meccanismo simile a quello dell'istamina.

Nel coniglio induce vasocostrizione



ENZIMI LISOSOMIALI

Vengono liberati nel focolaio flogistico dai fagociti (neutrofili e macrofagi) che li contengono in forma inattiva nei granuli lisosomiali.

MEDIATORI SINTETIZZATI EX NOVO

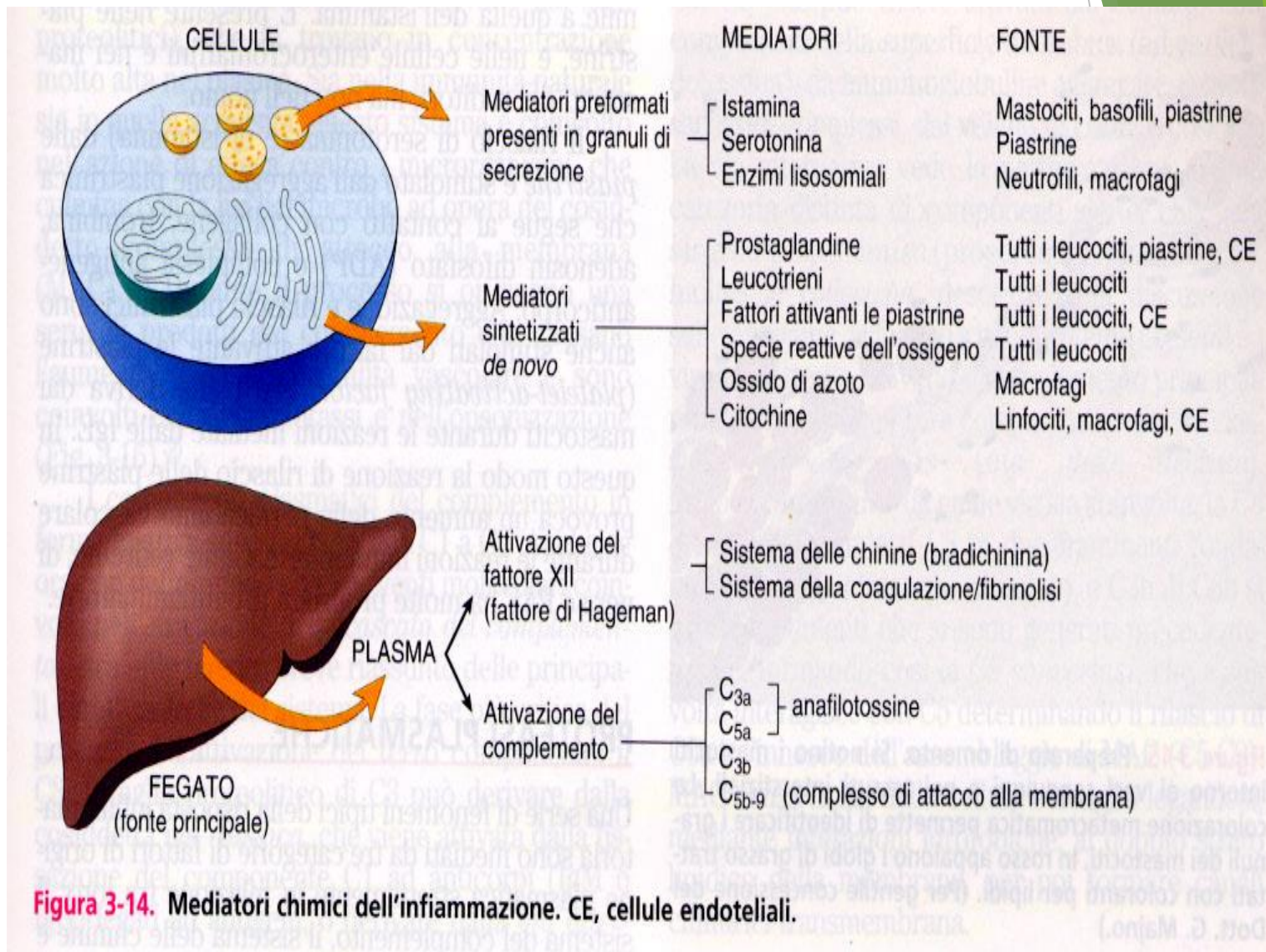


Figura 3-14. Mediatori chimici dell'infiammazione. CE, cellule endoteliali.

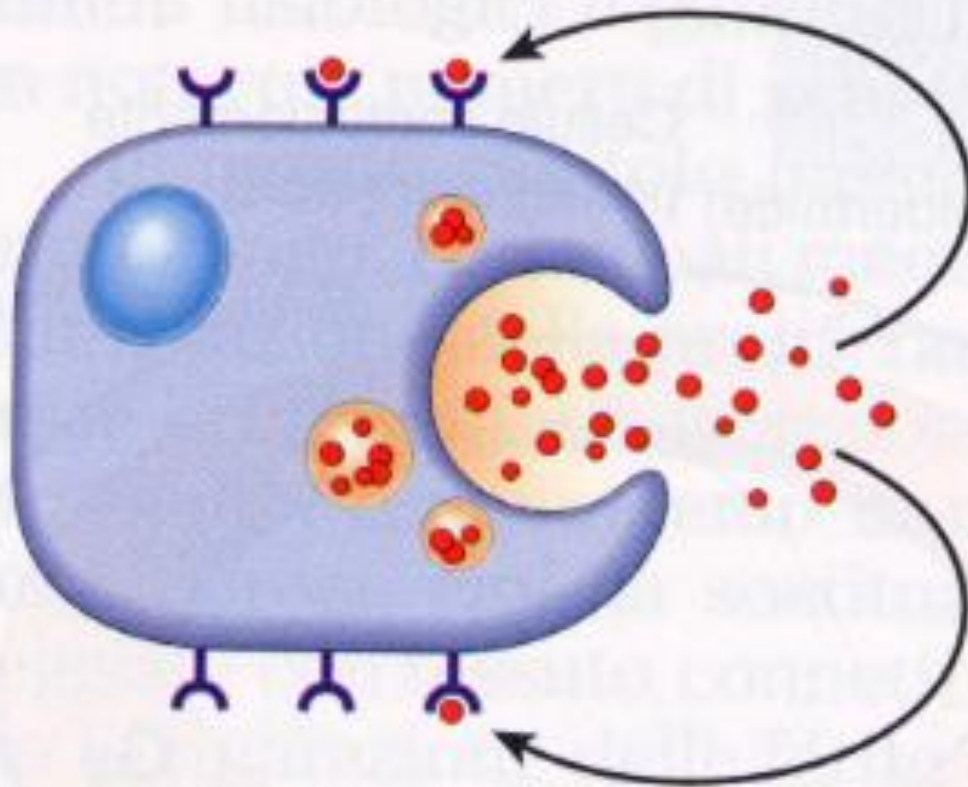
2) MEDIATORI SINTETIZZATI EX NOVO

CITOCHINE= proteine prodotte principalmente da linfociti (**linfocine**) e macrofagi attivati (**monochine**), ma anche da altre cellule (cellule endoteliali, epiteliali, cellule del tessuto connettivo).

Modulano alcune funzioni cellulari regolando l'ampiezza e la durata della risposta infiammatoria/immunitaria.

- Per agire devono legarsi a dei recettori specifici presenti sulla membrana della cellula bersaglio.
- In questo senso le citochine possono avere un'azione **autocrina**, cioè agire con i recettori della medesima cellula che le ha prodotte, oppure un'azione **paracrina**, cioè agire con i recettori di cellule poste nelle immediate vicinanze della cellula che le ha prodotte, oppure ancora avere un'azione **endocrina**, cioè in modo analogo agli ormoni, agire con i recettori di cellule poste lontano rispetto alla cellula che le ha prodotte, distribuendosi quindi per via sistemica.

SEGNALAZIONE AUTOCRINA

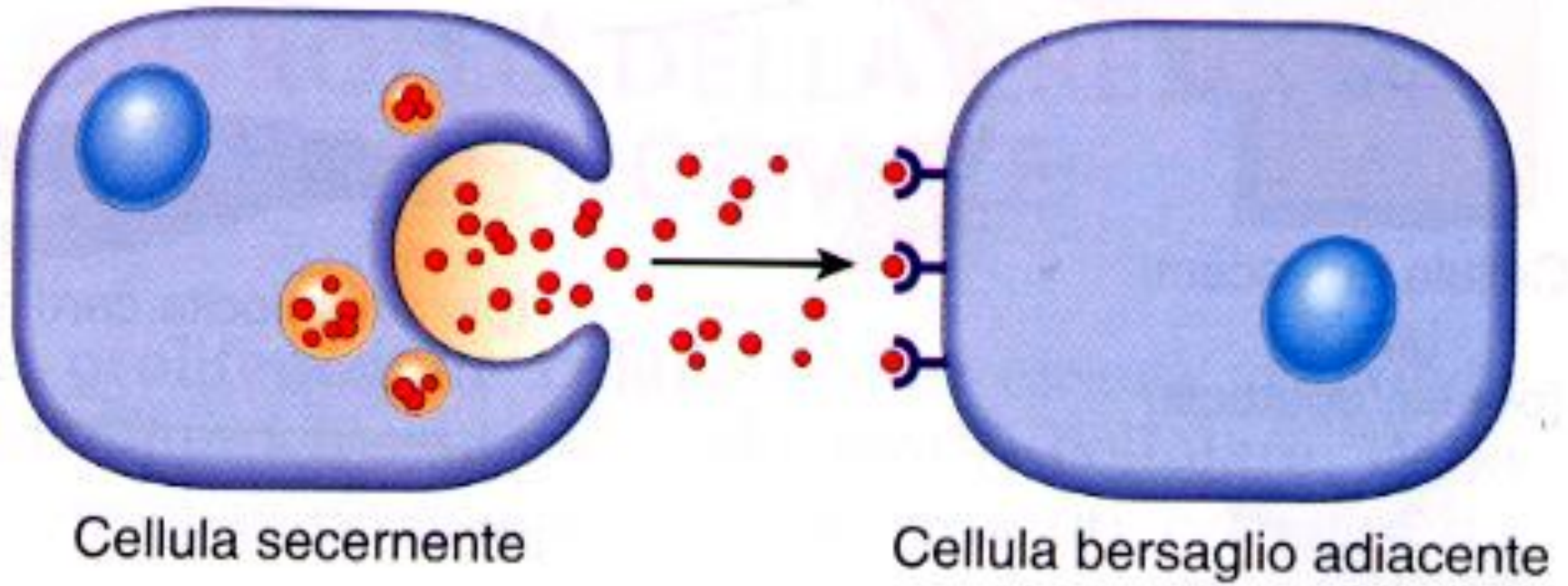


● Segnale extracellulare

Y Recettore

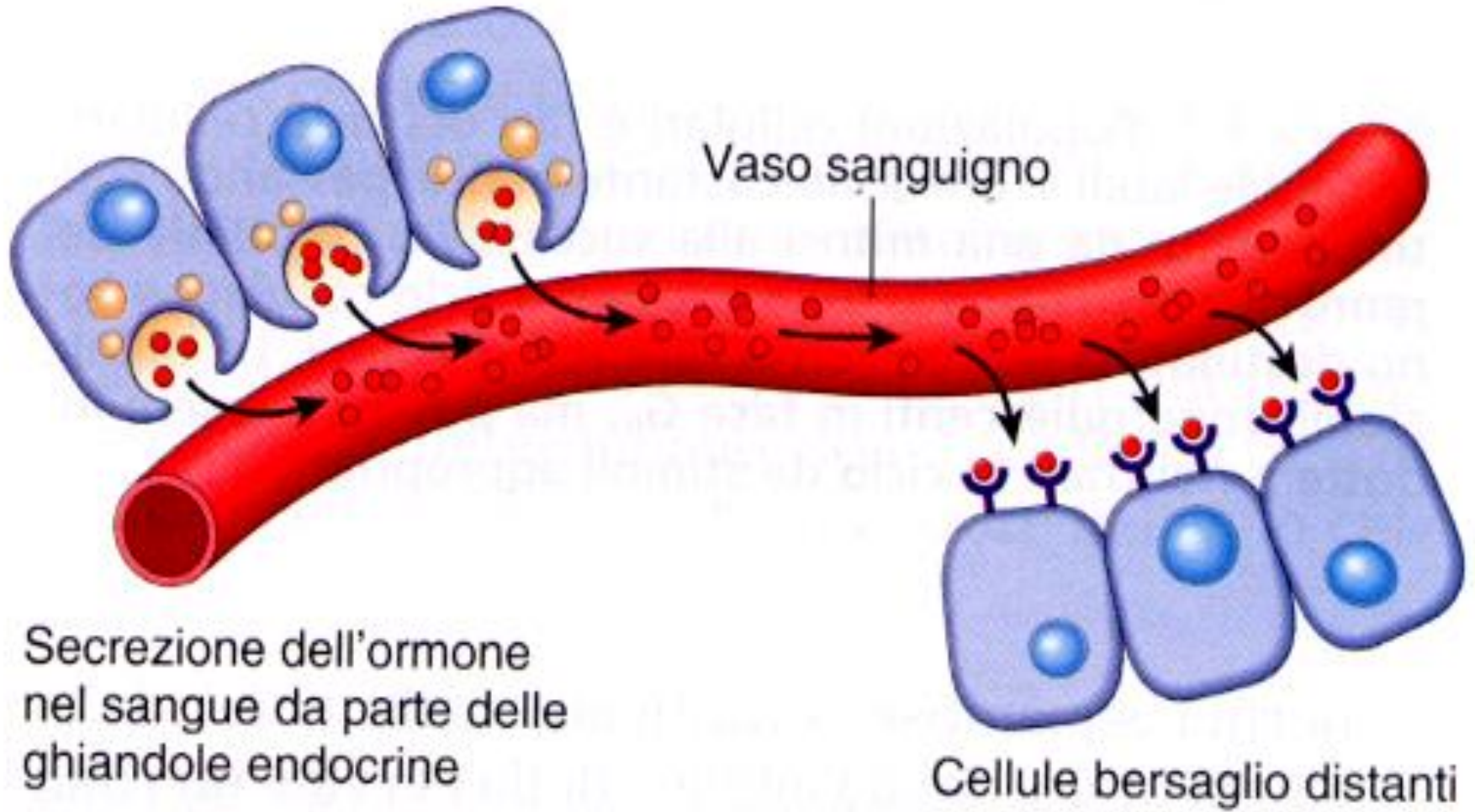
Siti bersaglio sulla stessa cellula

SEGNALAZIONE PARACRINA



SEGNALAZIONE ENDOCRINA

SEGNALAZIONE ENDOCRINA



Le principali citochine possono essere raggruppate in :

- **INTERLEUCINE (IL)**
- **INTERFERONI (INF)**
- **FATTORI DI NECROSI TUMORALE (TNF)**
- **FATTORI DI CRESCITA (GF)**
- **CHEMOCHINE**

- EICOSANOIDI

Sono idrossidi acidi che derivano dall'ossidazione dell'acido arachidonico (ARA), che è un componente dei fosfolipidi di membrana di tutte le cellule dei mammiferi. Grazie all'azione delle fosfolipasi, l'ARA viene liberato dalle membrane e viene scisso da alcuni enzimi (la lipossigenasi e la cicloossigenasi) dando origine agli eicosanoidi.

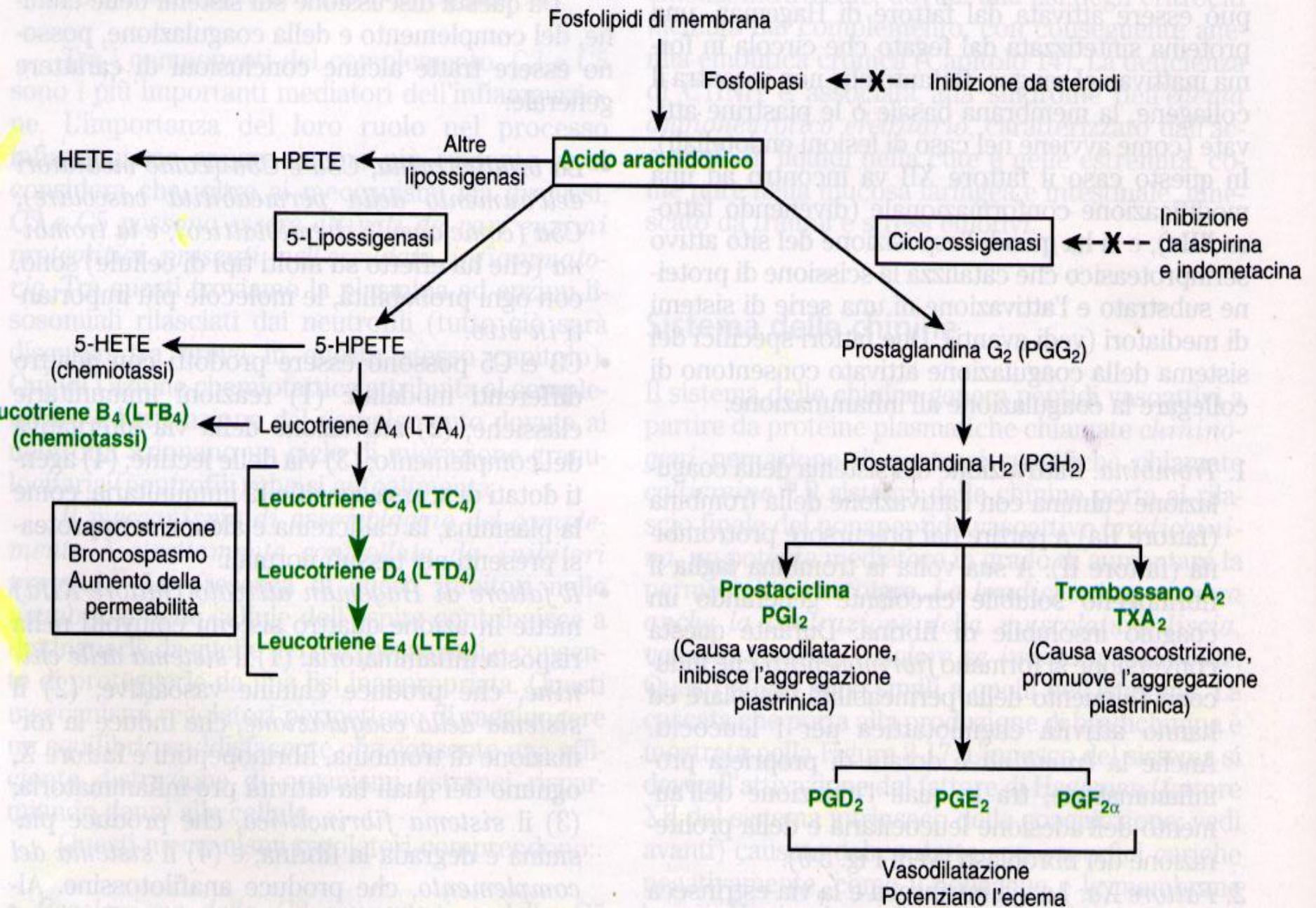


Figura 3-18. Produzione dei metaboliti dell'acido arachidonico e loro ruolo nell'inflamazione.

TROMBOSSANO (A₂ e B₂) :

vasocostrittore e pro-aggregante piastrinico

PROSTACICLINA (PGI₂) :

vasodilatatore e anti-aggregante piastrinico

PROSTAGLANDINE (PGD₂, PGE₂ e PGF₂):

- ▶ edemigeno (> permeabilità vasale)
- ▶ vasodilatatore
- ▶ stimola il dolore (stimolazione delle fibre sensitive)
- ▶ agente ipertermizzante
- ▶ induce la migrazione leucocitaria

Vengono prodotte dai neutrofili, eosinofili, piastrine e macrofagi.

- Aspirina e simili (indometacina) agiscono inibendo la ciclossigenasi (effetto anti-infiammatorio, analgesico, antipiretico).
- Corticosteroidi inibiscono il rilascio di prostaglandine dalle cellule.

► **LEUCOTRIENI** (LTC_4, LTD_4, LTE_4):

Corrispondono alla cosiddetta sostanza a lenta reattività dell'anafilassi (SRS-A).

Inducono contrazione della muscolatura liscia e non aumentano la permeabilità vasale.

► OSSIDO NITRICO o Ossido di azoto

E' un potente mediatore chimico che ha un elettrone spaiato e quindi interagisce facilmente con altri composti in presenza di ossigeno.

E' prodotto, grazie ad una reazione enzimatica catalizzata dalla ossido nitrico sintetasi (NOS), da neutrofili, macrofagi, endotelioцитi, neuroni, astrociti.

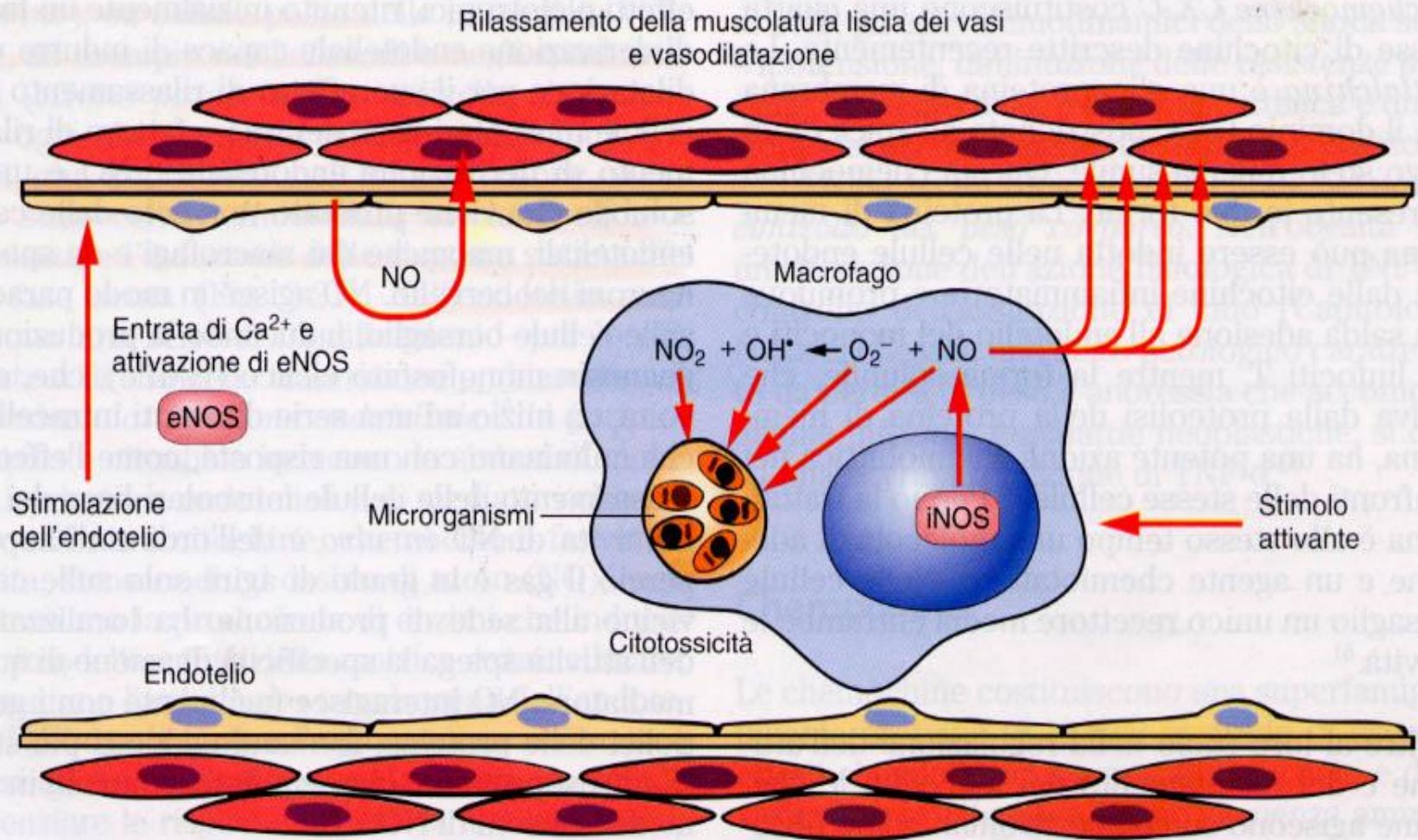


Figura 3-22. Due differenti modalità di sintesi dell'ossido di azoto (NO) nell'endotelio (a sinistra) e nei macrofagi (a destra). NO causa vasodilatazione e i radicali liberi di NO hanno effetti citotossici sia per i microrganismi che per le cellule. NOS, ossido di azoto sintetasi.

Specie reattive dell'ossigeno

Sono prodotte nei fagociti professionali in seguito alla attivazione della NADPH ossidasi e sono:

- Anione superossido (O_2^-)
- Perossido di Idrogeno (H_2O_2)
- Radicale ossidrile (OH^-)

MEDIATORI UMORALI

- 1) SISTEMA DEL COMPLEMENTO
- 2) SISTEMA DELLE CHININE

SISTEMA DEL COMPLEMENTO

E' costituito da diverse proteine, circa 20, presenti nel siero sotto forma di precursori inattivi.

In seguito ad attivazione interagiscono tra di loro attivando una reazione a cascata e generando una serie di prodotti indicati con la lettera "C".

Le funzioni delle frazioni del complemento sono varie :

- Lisi delle cellule bersaglio (C5b)
- Vasodilatazione e aumento permeabilità vasale (C3a, C4a, C5a)
- Chemiotassi e attivazione dei fagociti (C5a)
- Aumento Fagocitosi (C3b)
- Degranulazione e rilascio degli enzimi professionali
- Contrazione dei muscoli lisci



I principali mediatori flogistici del complemento sono rappresentati dai prodotti di scissione del C3 e del C5.

Il complemento può essere attivato mediante 2 vie: **la via classica e la via alternativa.**

La prima viene attivata in seguito alla formazione nell'organismo di complessi Ag-Ac, mentre la seconda in presenza di prodotti batterici, veleni ecc..

SISTEMA DELLE CHININE

Sono delle proteine derivate dalle α -globuline plasmatiche (chininogeni) alla cui formazione concorrono principalmente tre sistemi enzimatici : la callicreina, la plasmina e le proteasi lisosomiali.

Sono state finora isolate tre chinine:

BRADICHININA

CALLIDINA

METIL-CALLIDINA

Nella flogosi le chinine hanno varie funzioni:

- Aumentano la permeabilità vascolare (ma soltanto per un breve periodo e precisamente alla fine della fase istaminica).
- Sono algogene, cioè sensibilizzano le fibre sensitive nei confronti della compressione esercitata dall'essudato.