



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.

Fonti principali dei mediatori chimici:

piastrine, neutrofili, mastociti, macrofagi ecc...

Agiscono e/o:



- 1) legandosi a recettori specifici 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 !!!!!



Si dividono in mediatori cellulari e umorali

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)

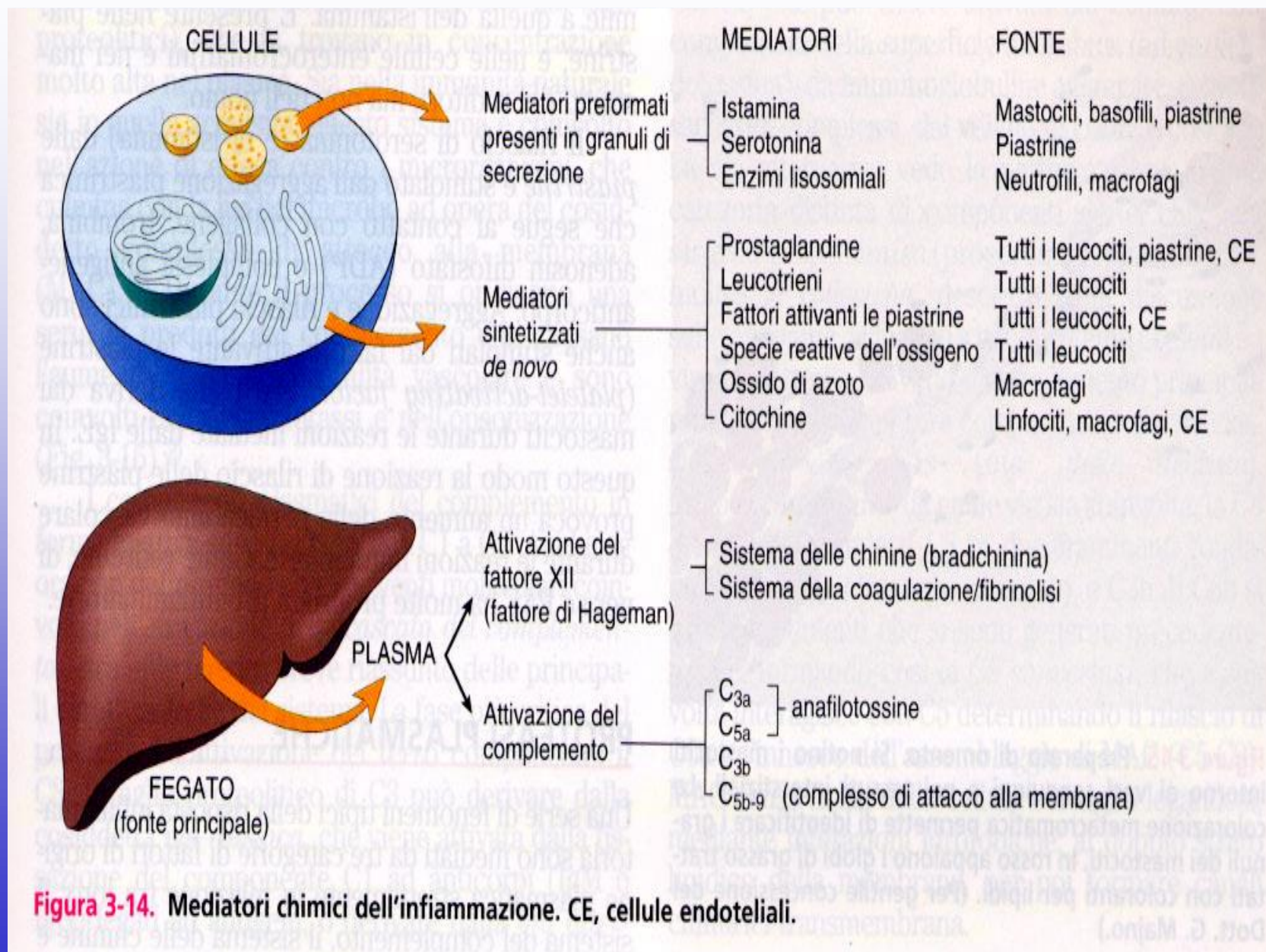


Sono presenti in circolo sotto forma di precursori che devono essere attivati enzimaticamente per poter acquisire le proprietà biologiche specifiche .

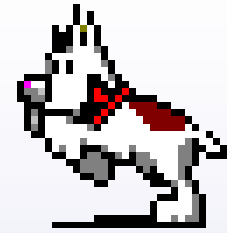
MEDIATORI CELLULARI

- 1) MEDIATORI CELL. PREFORMATI
- 2) MEDIATORI CELL. SINTETIZZATI
EX-NOVO

MEDIATORI CHIMICI



1) MEDIATORI PREFORMATI



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

Determina **vasodilatazione arteriolare** ed **aumento della permeabilità vascolare** nella fase iniziale della flogosi, inducendo la contrazione degli endotelioцити 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



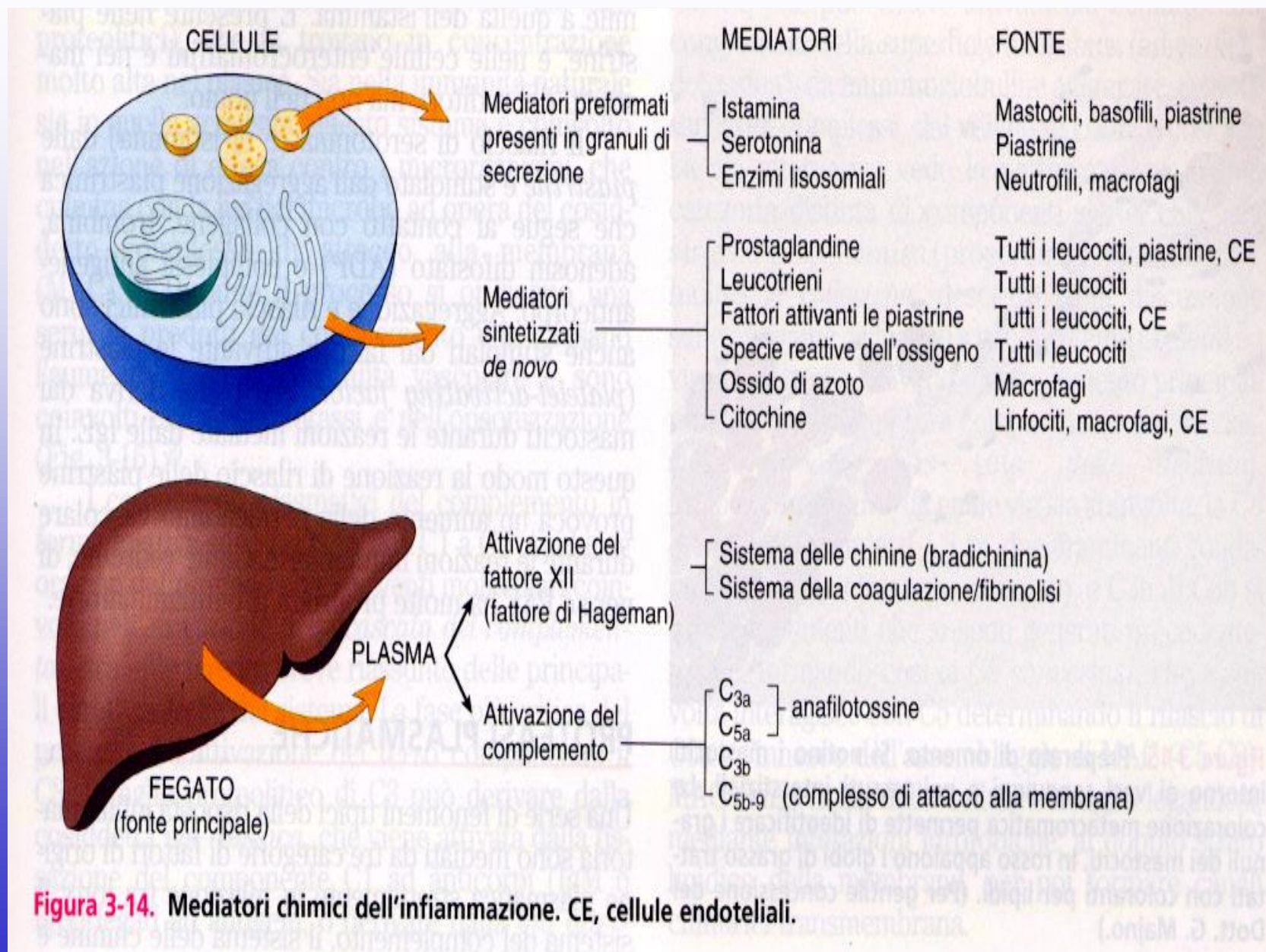
ENZIMI LISOSOMIALI



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

- Proteasi neutre (collagenasi, elastasi, gelatinasi, catepsine,) che degradano i componenti della matrice interstiziale (collagene, elastina ecc..)
- Lattoferrina = che ha azione batteriostatica, promuove la produzione di citochine e potenzia le funzioni dei linfociti NK
- Lisozima = che degrada le pareti dei batteri
- Fosfolipasi A2 = che degrada le membrane cellulari
- Mieloperossidasi = che interviene nello scoppio respiratorio

MEDIATORI CHIMICI



2) MEDIATORI SINTETIZZATI EX NOVO

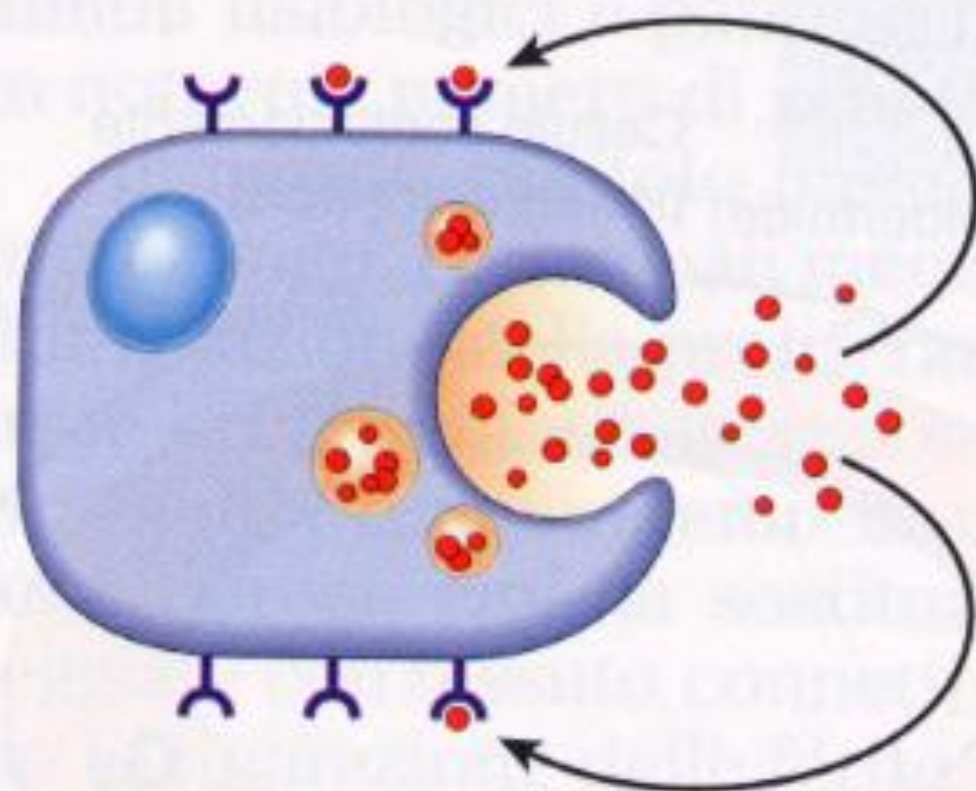


CITOCHINE= proteine prodotte principalmente da linfociti (linfocine) e macrofagi attivati (monochine), ma anche da altre cellule (cellule endoteliali, epiteliali, cellule del tessuto connettivo).

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, un po' come gli ormoni ma, presentano alcune importanti differenze.
- 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

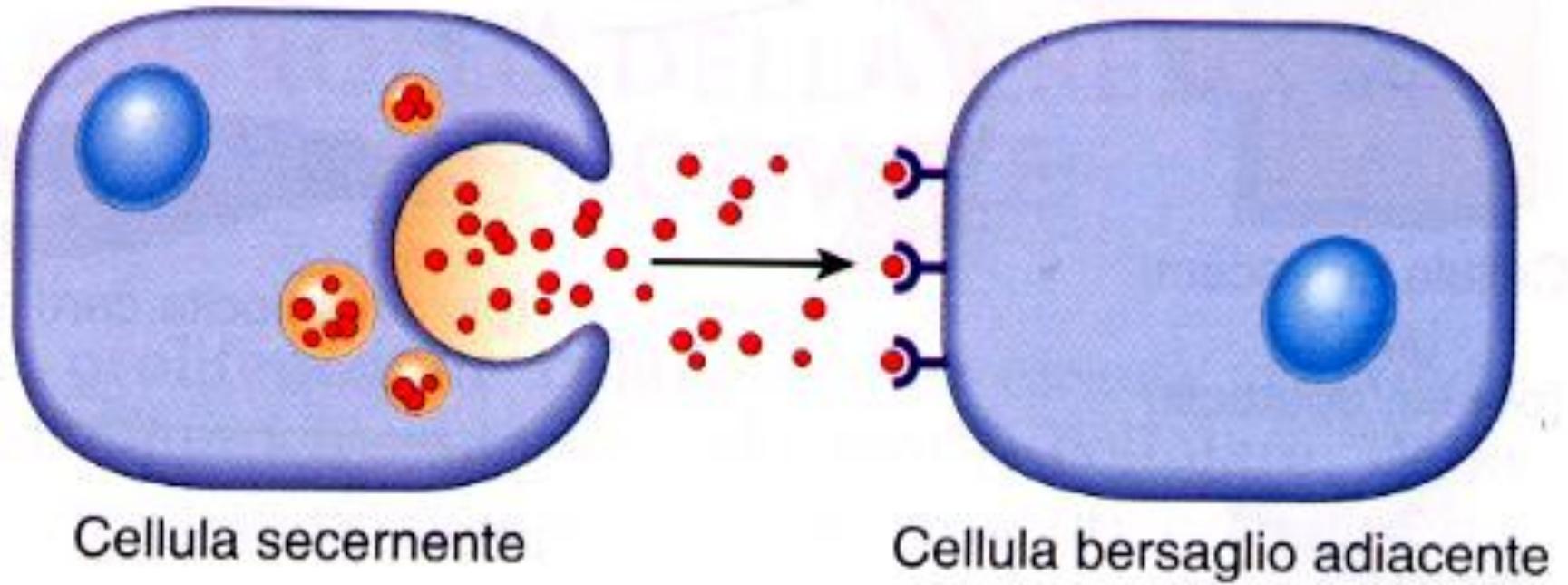


● Segnale extracellulare

Y Recettore

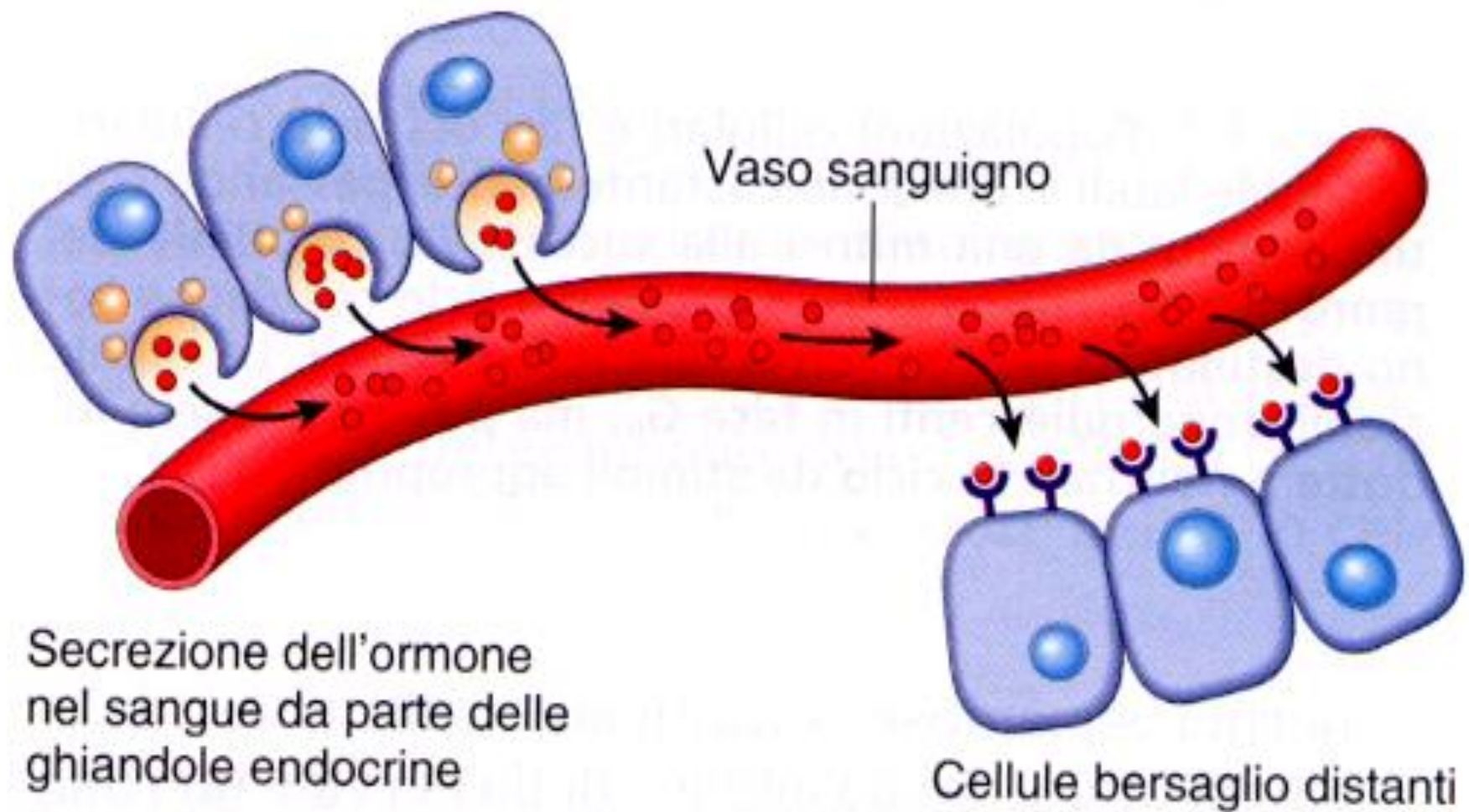
Siti bersaglio sulla stessa cellula

SEGNALAZIONE PARACRINA



SEGNALAZIONE ENDOCRINA

SEGNALAZIONE ENDOCRINA



-Il legame con gli specifici recettori determina la trasmissione del segnale dalla membrana al citoplasma e poi al nucleo mediante un meccanismo a cascata e la conseguente alterazione dell'espressione genica della cellula.

-La sintesi delle citochine è un fenomeno di breve durata, transitorio e rigidamente controllato, strettamente dipendente dalla presenza dell'agente flogogeno.



- Una volta sintetizzate, vengono rapidamente secrete ed utilizzate senza alcun fenomeno di accumulo. Inoltre, data l'elevata affinità dei loro recettori, sono richieste dosi minime di citochine per avere un effetto biologico.

-Raramente vengono sintetizzate da sole, così come raramente agiscono da sole, ma cooperano tra di loro (**effetto sinergico**) o, viceversa, si antagonizzano (**effetto antagonista**). L'abilità di una citochina di esaltare o sopprimere l'attivazione di altre citochine è di fondamentale importanza nella regolazione negativa o positiva dei meccanismi della risposta immunitaria o infiammatoria.



-Inoltre diverse citochine possono agire su diversi citotipi (**pleiotropismo**) e determinare a seconda del caso risposte analoghe o differenti, ma è altrettanto possibile che varie citochine possono agire sulla medesima cellulare determinando risposte più o meno differenti ed in tempi differenti o successivi.

Le principali citochine possono essere raggruppate in :

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



➤ INTERLEUCHINE

Famiglia di citochine prodotte dalle cellule emopoietiche che agiscono soprattutto sui linfociti

IL1 = febbre, vasodilatazione, promozione della migrazione dei leucociti, attivazione dei fibroblasti, modulazione del sistema immunitario

IL5 = promozione della migrazione, della durata di vita e di alcune funzioni degli eosinofili

IL6 = leucopoiesi e trombopoiesi

IL10 = stimolazione fagocitosi



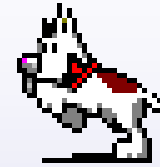
➤ INTERFERONI

IFN (α , β , γ) = modulazione delle funzioni delle cellule implicate nella flogosi; effetti pirogeni; promozione migrazione dei leucociti

➤ FATTORI DI NECROSI TUMORALE

TNF = angiogenesi, attivazione fagociti e fibroblasti; effetti pirogeni, ecc.

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 ciclossigenasi) dando origine agli eicosanoidi (trombossani, prostacicline, prostaglandine e leucotrieni).

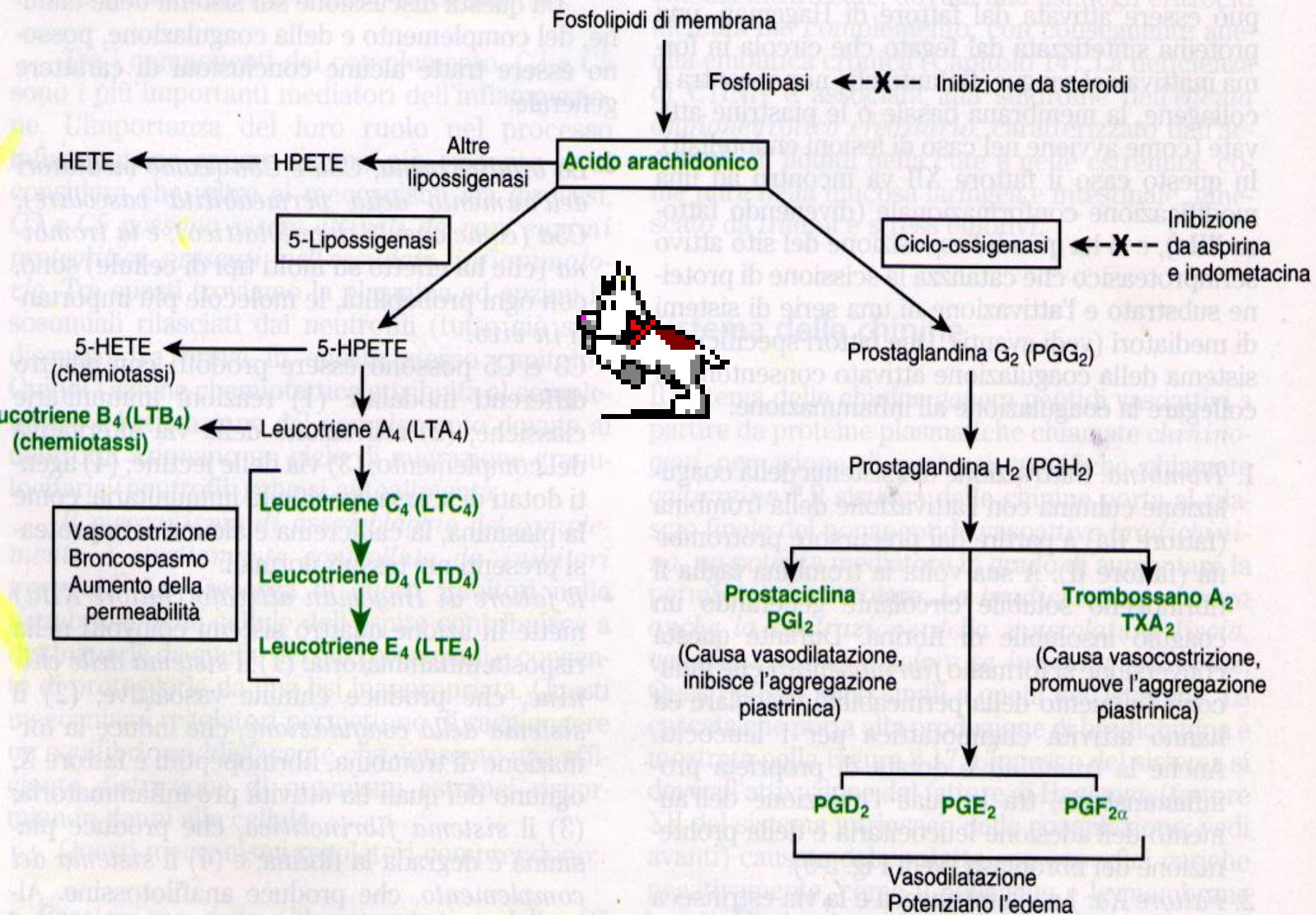


Figura 3-18. Produzione dei metaboliti dell'acido arachidonico e loro ruolo nell'inflammatione.

TROMBOSSANO (A_2 e B_2) :

vasocostrittore e pro-aggregante piastrinico

PROSTACICLINA (PGI_2) :

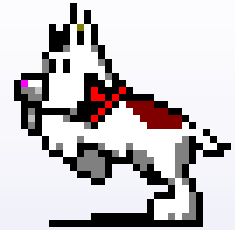
vasodilatatore e anti-aggregante piastrinico

PROSTAGLANDINE (PGD_2 , PGE_2 e PGF_2):

- 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.

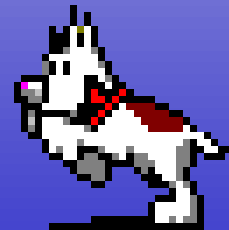
- Aspirina e simili (indometacina) agiscono inibendo la ciclossigenasi (effetto anti-infiammatorio, analgesico, antipiretico).
- Corticosteroidi inibiscono il rilascio di prostaglandine dalle cellule.



- LEUCOTRIENI (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4):

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

Inducono contrazione della muscolatura liscia con effetto broncocostrittore e aumentano la permeabilità vasale.

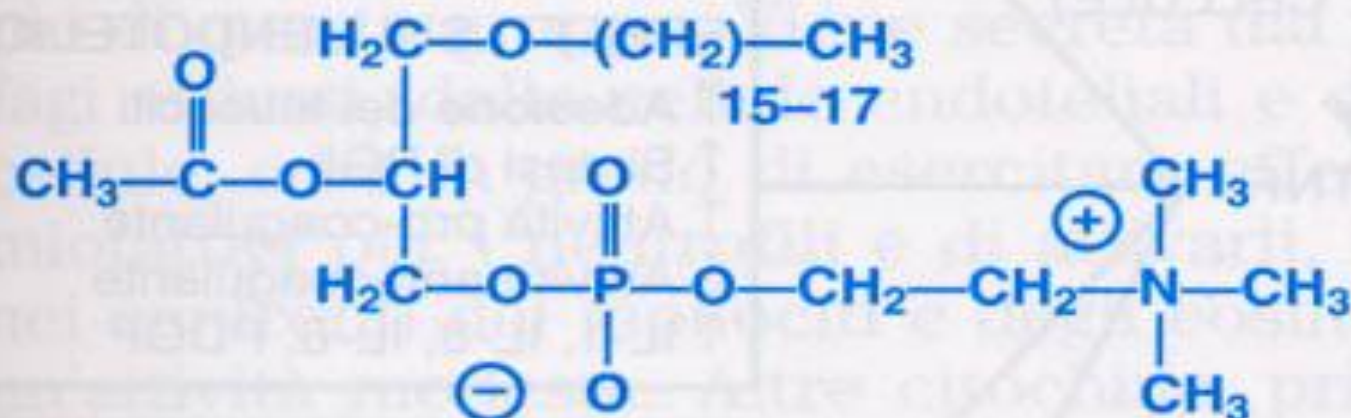


FONTI

Mastociti/basofili
Neutrofili
Monociti/macrofagi
Endotelio
Piastrine
Altre

PRINCIPALI AZIONI PRO-INFIAMMATORIE

Aumento della permeabilità vascolare
Aggregazione leucocitaria
Adesione leucocitaria
Priming/chemiotassi dei leucociti
Attivazione piastrinica
Stimolazione di altri
mediatori (LT, O_2^-)



FATTORE ATTIVANTE LE PIASTRINE

Figura 3-20. Struttura e principali azioni pro-infiammatorie del fattore attivante le piastrine prodotto da varie cellule differenti. LT, leucotrieni.

- 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 da neutrofili, macrofagi, endotelioцити, neuroni, astrociti grazie ad una reazione enzimatica catalizzata dalla ossido nitrico sintetasi (NOS).

L'enzima NOS è presente in 2 forme:

- 1) Forma costitutiva: enzima Ca / calmodulina dipendente rapidamente attivato e altrettanto rapidamente disattivato (produzione a picchi) per questo indicato per le funzioni di neurotrasmissione;
- 2) Forma inducibile: enzima non regolato dal Ca, sintetizzato dalle cellule che entrano a far parte del processo infiammatorio.

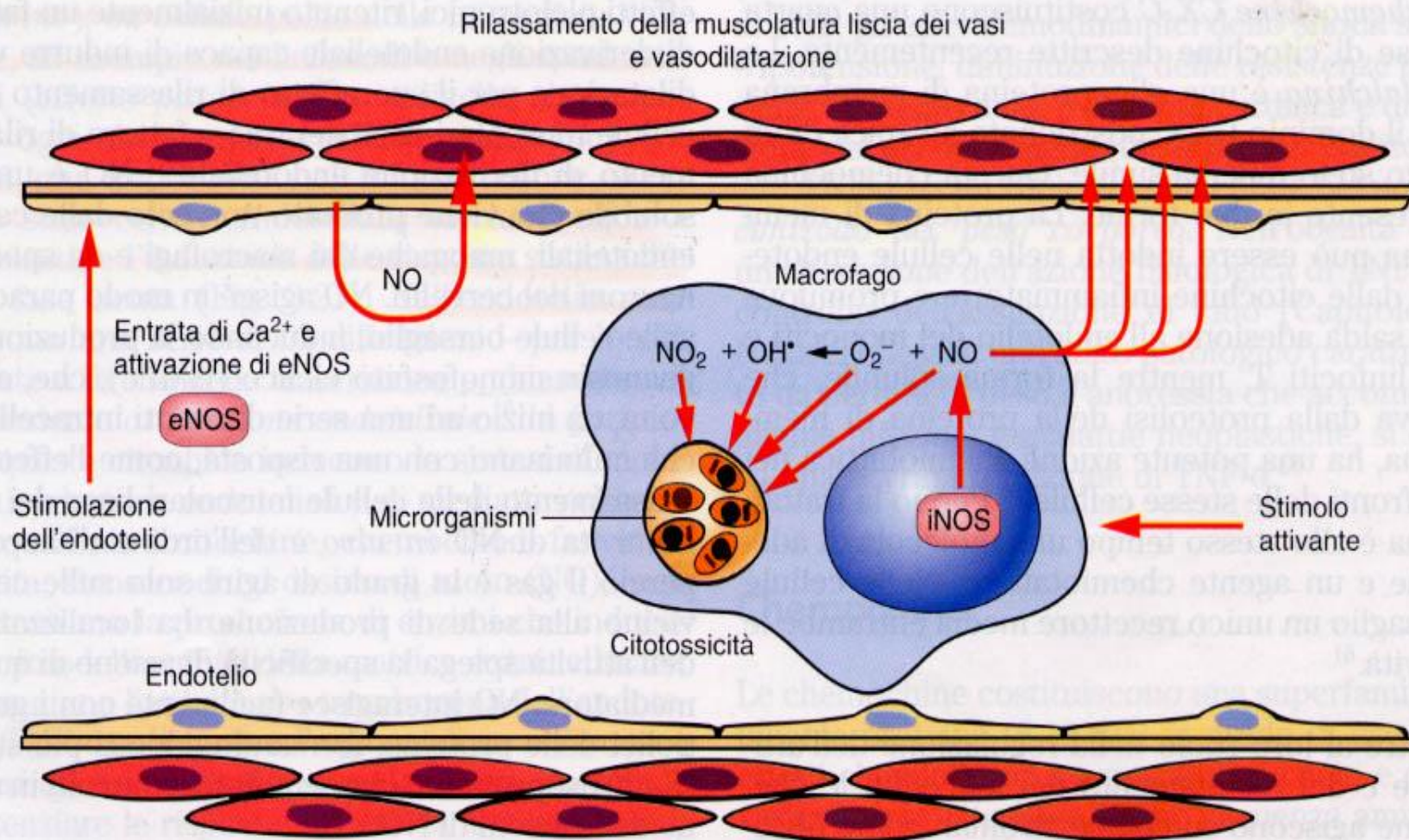
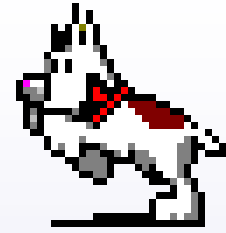


Figura 3-22. Due differenti modalità di sintesi dell'ossido di azoto (NO) nell'endotelio (a sinistra) e nei macrofagi (a destra). NO causa vasodilatazione e i radicali liberi di NO hanno effetti citotossici sia per i microrganismi che per le cellule. NOS, ossido di azoto sintetasi.



L'ossido nitrico induce:

- Vasodilatazione attraverso il rilassamento della muscolatura liscia dei vasi
- Adesione dei leucociti agli endoteli vascolari
- Scoppio respiratorio
- Riduce l'adesione e l'aggregazione piastrinica
- Ha attività microbica

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 ossidrilico ($OH^\cdot$)



Queste aumentano l'espressione delle citochine e delle molecole di adesione endoteliali e leucocitarie amplificando la risposta infiammatoria.

Si combinano con l'ON formando intermedi reattivi dello azoto es. biossido di N ad azione antimicrobica.

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**.

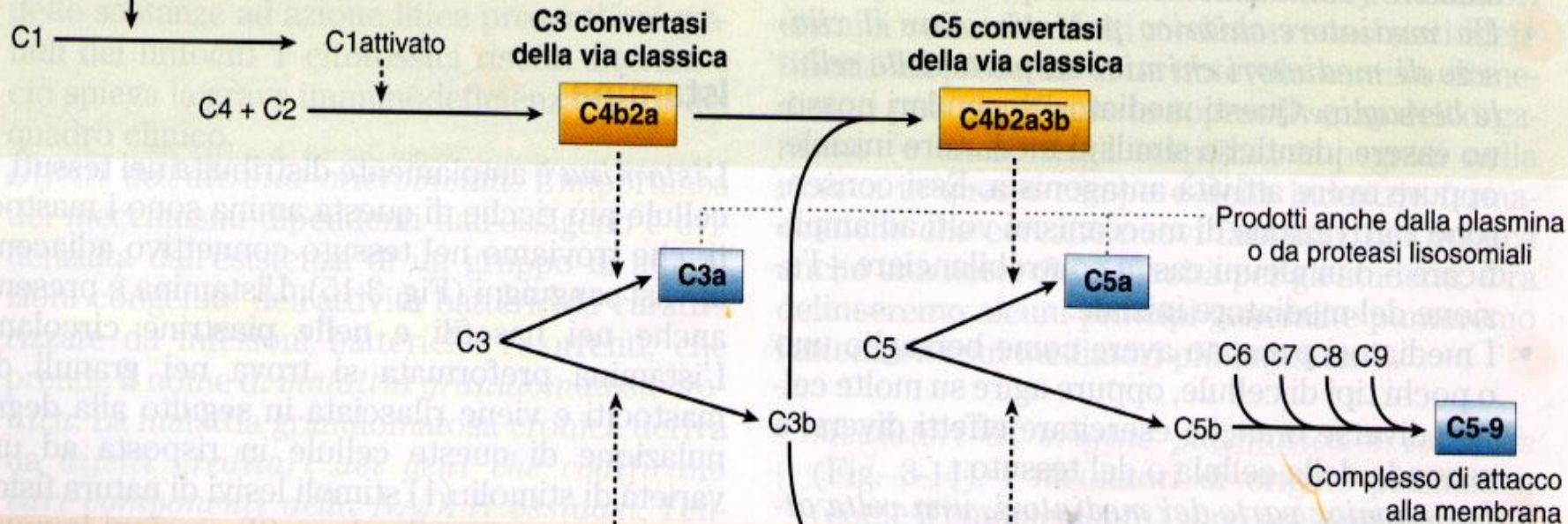
La prima viene attivata in seguito alla formazione nell'organismo di complessi Ag-Ac, mentre la seconda in presenza di prodotti batterici, veleni di serpente ecc..

Entrambe le vie convergono e portano alla formazione dei mediatori pro-infiammatori del complemento e precisamente del **C3a** e del **C5a** e del **complesso di attacco alla membrana** (dato dalla fusione del C5b con il C6-7-8-9).



Complesso antigene-anticorpo
(IgG o IgM)

VIA CLASSICA

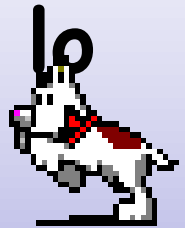


VIA ALTERNATIVA

Figura 3-16. Schema riassuntivo delle vie di attivazione del complemento. La via classica viene attivata dal legame di C1 a complessi antigene-anticorpo, mentre la via alternativa viene attivata dal legame di C3b a varie superfici, come ad esempio le pareti cellulari dei microrganismi. Il C3b coinvolto nell'attivazione della via alternativa può essere prodotto in vari modi: spontaneamente, attraverso la via classica, o dalla stessa via alternativa (vedi il testo). Entrambe le vie convergono e portano alla formazione di mediatori pro-infiammatori del complemento (C3a e C5a) e del complesso di attacco alla membrana. *Non è mostrata l'attivazione ad opera delle collectine (via delle lectine, vedi il testo).* Nella figura, le linee tracciate sopra le lettere che designano i vari componenti del complemento indicano le forme enzimaticamente attive, mentre le linee tratteggiate indicano l'attività proteolitica dei vari componenti. (Modificato da Abbas AK, et al: Cellular and Molecular Immunology, terza edizione, Philadelphia, WB Saunders, 1997.)

❖ C3b

- Aderenza opsonica o immunoaderenza : il C3b si deposita sulle cellule batteriche e in tal modo viene riconosciuto dai fagociti che si legano al batterio e lo fagocitano.
- Interazione con i linfociti B che posseggono recettori di membrana per il C3b e interagendo con esso, liberano linfocchine che hanno azione chemiotattica per i monociti.
- Stimolazione della produzione di anticorpi da parte dei linfociti B.



❖ C3a

- Degranulazione dei mastociti e dei basofili
- Rilascio degli enzimi lisosomiali
- Vasocostrizione

❖ C5b

- potenziamento fagocitosi batterica

❖ C5a

- Degranulazione dei mastociti e dei basofili
- Rilascio degli enzimi lisosomiali dei fagociti
- Contrazione dei muscoli lisci



SISTEMA DELLE CHININE

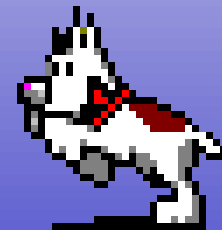
Sono delle proteine derivate dalle α -globuline plasmatiche (chininogeni) alla cui formazione concorrono principalmente tre sistemi enzimatici : la callicreina, la plasmina e le proteasi lisosomiali.

Sono state finora isolate tre chinine:

BRADICHININA

CALLIDINA

METIL-CALLIDINA



Nella flogosi le chinine hanno varie funzioni:

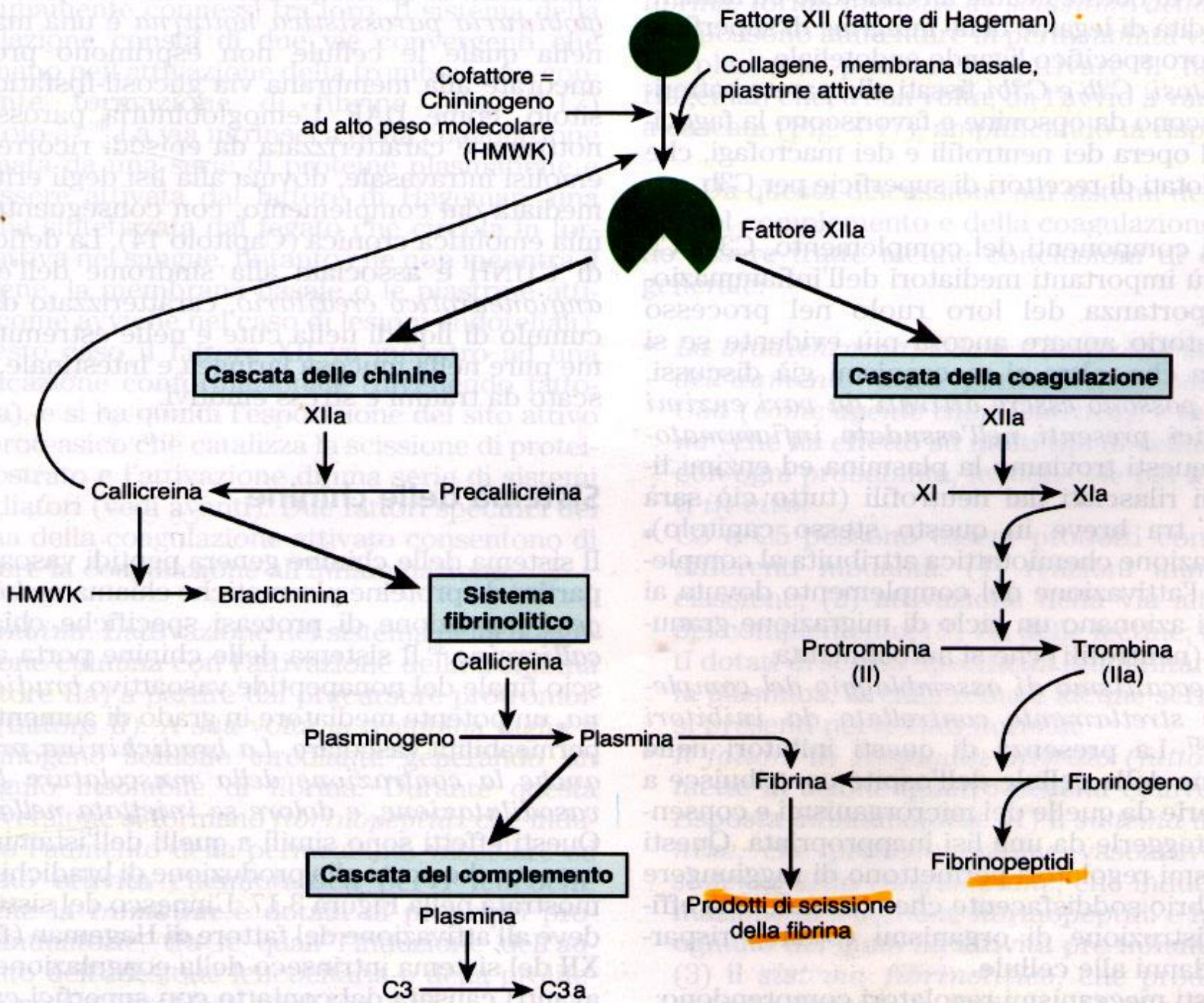
- Aumentano la permeabilità vascolare (ma soltanto per un breve periodo e precisamente alla fine della fase istaminica).
- Sono algogene, cioè sensibilizzano le fibre sensitive nei confronti della compressione esercitata dall'essudato.



L'attivazione del Fattore di Hageman (o XII) del Sistema della Coagulazione in seguito al contatto con il collagene, la membrana basale o le piastrine attivate, induce l'attivazione della



- CASCATA DELLE CHININE: in cui si ha la trasformazione della precallicreina in callicreina che scinde il chininogeno ad elevato PM in **Bradichinina** e contemporaneamente l'attivazione della
- CASCATA DELLA COAGULAZIONE in cui si ha la trasformazione della protrombina in trombina che trasforma il fibrinogeno in fibrina con formazione dei **fibrinopeptidi** (aumentano la permeabilità e richiamano i neutrofili)



La callicreina a sua volta può attivare il fattore XII così come il SISTEMA FIBRINOLITICO in cui si ha la trasformazione del plasminogeno in **plasmina** che scinde la fibrina con formazione dei **prodotti di scissione della fibrina**.

La plasmina attiva la CASCATA DEL C con la formazione di C3a.

