

Programma Patologia Generale

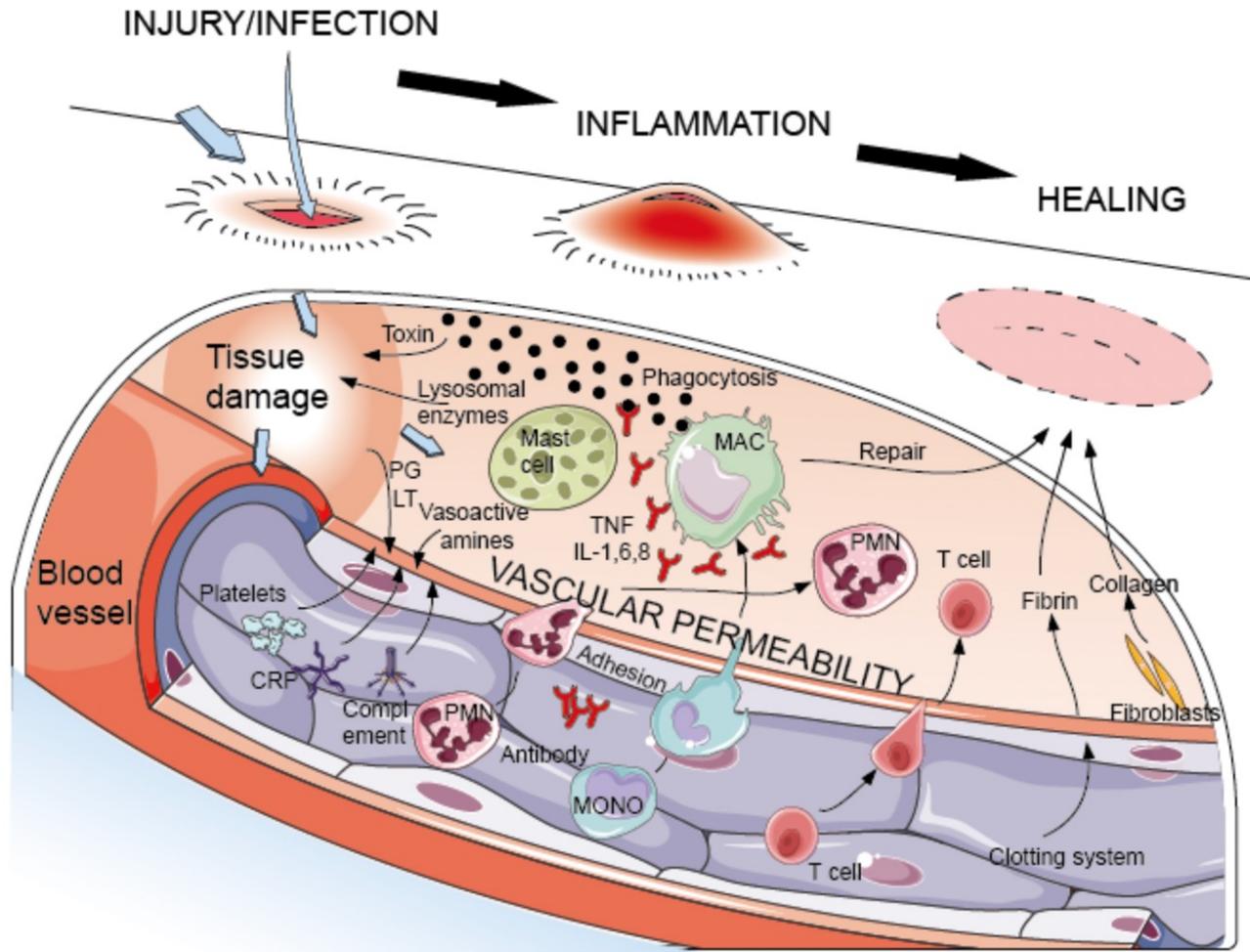
Docenti Prof. P. Del Porto, Prof. M. T. Fiorillo

Il fenomeno patologico come alterazione dell'equilibrio omeostatico. Patogenesi e malattia. Risposta della cellula agli agenti patogeni: adattamento e morte cellulare. Malattie da «misfolding» delle proteine. Malattie da cause genetiche, ambientali e multifattoriali. Predisposizione genetica a malattie complesse: interazioni geni-ambiente. La risposta infiammatoria: emodinamica della risposta al danno; molecole e meccanismi che regolano la migrazione cellulare nella sede infiammata; le cellule della risposta infiammatoria. Infiammazione cronica. Evoluzione della risposta infiammatoria: 1) eliminazione dell'agente flogogeno e risoluzione del danno; 2) cronicizzazione; 3) istoflogosi. I meccanismi del riparo. Ricostituzione del tessuto leso. Cicatrizzazione. Disordini emodinamici, trombotici e shock. Cancerogenesi. Controllo della crescita cellulare: oncogeni e antioncogeni. Accrescimento patologico: ipertrofia, iperplasia, metaplasia ed anaplasia. Trasformazione cellulare. Metabolismo della cellula neoplastica. Processi di invasione e formazione di metastasi. Relazione tumore-organismo ospite. Controllo della crescita neoplastica da parte del sistema immunitario.

Libri di testo consigliati:

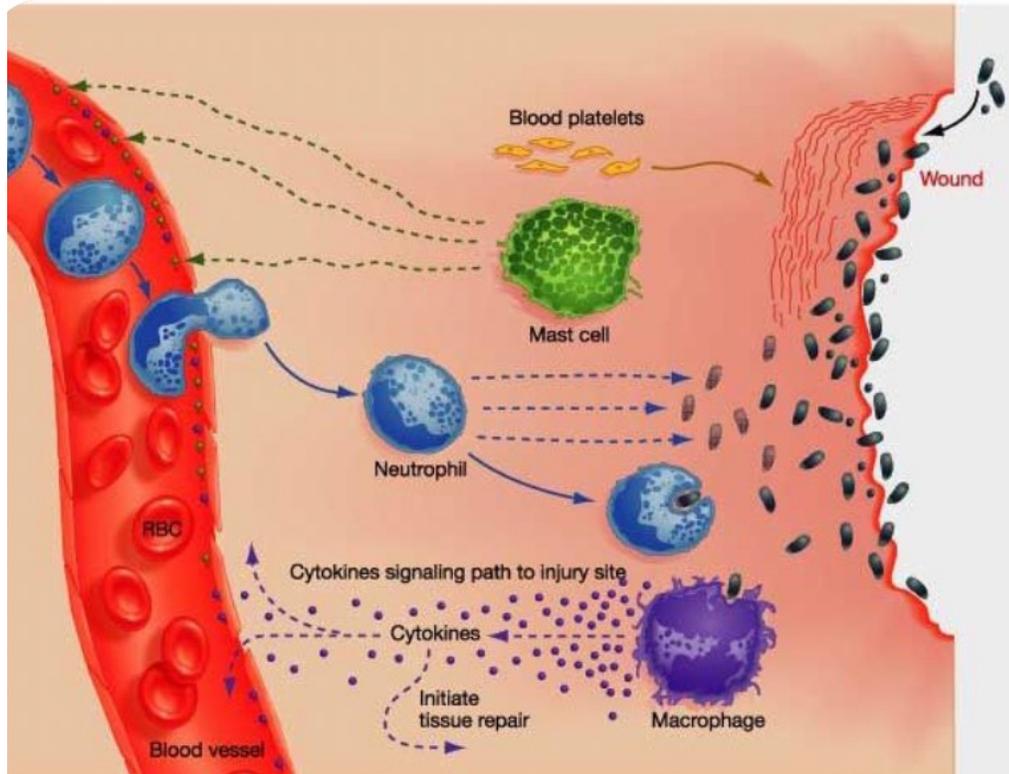
Kumar V., Abbas A. K., Aster J. C. ROBBINS E COTRAN. Le basi patologiche delle malattie. Patologia generale. EDRA Decima edizione

L'infiammazione



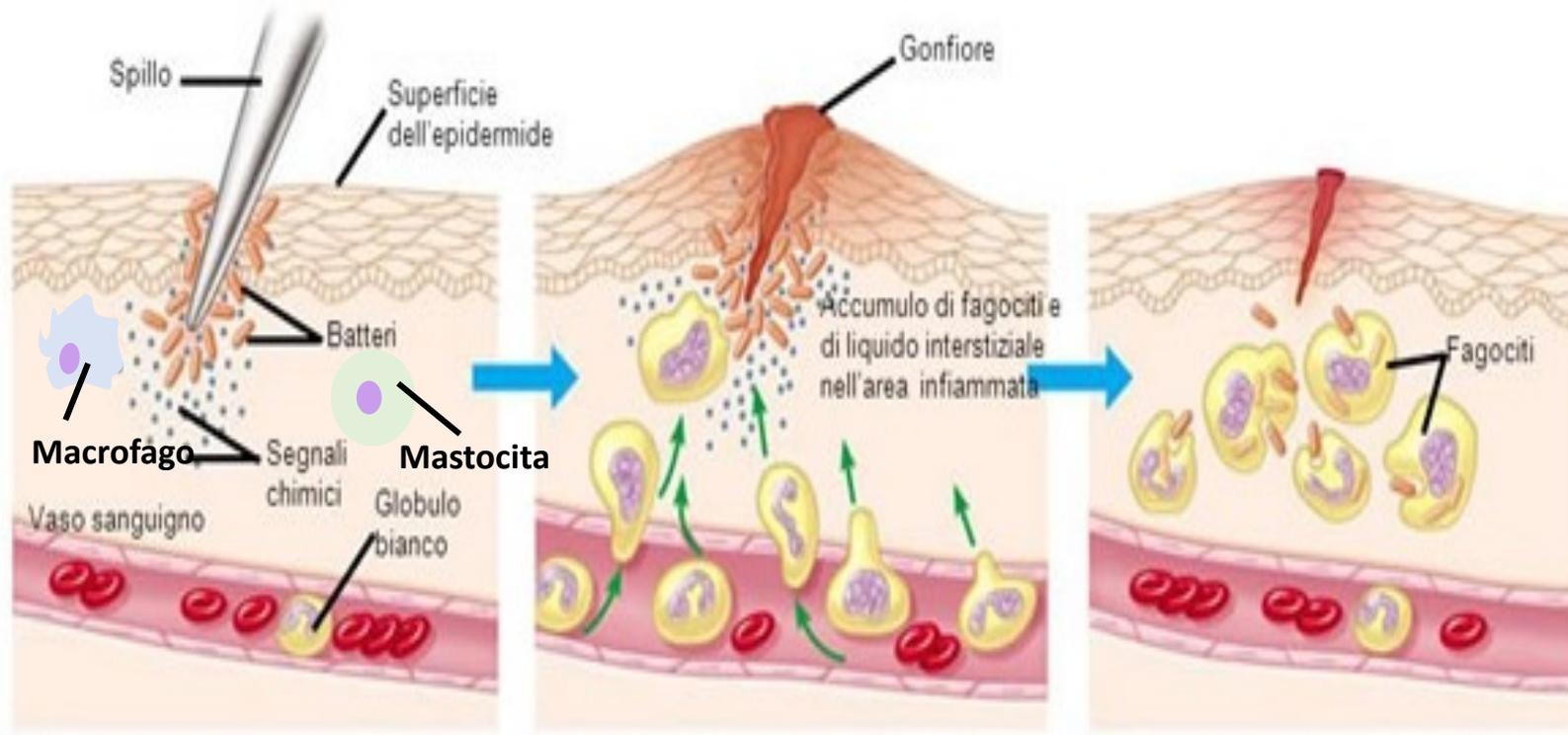
L'infiammazione è la risposta del sistema immunitario a stimoli lesivi che agisce rimuovendo lo stimolo lesivo. L'infiammazione contribuisce a ri-stabilire l'equilibrio del tessuto. Tuttavia l'infiammazione non controllata può diventare cronica causando danno al tessuto.

Induzione e finalità del processo infiammatorio



- Il processo infiammatorio è indotto da cellule residenti nei tessuti, che agiscono in risposta a stimoli dannosi attraverso la produzione di mediatori solubili dell'ospite.
- Il processo infiammatorio consiste nel reclutamento nel sito dove è presente l'agente lesivo di cellule e proteine presenti nel circolo sanguigno (es. complemento) con lo scopo di eliminare le sostanze nocive.
- L'infiammazione permette il controllo delle infezioni microbiche e la rimarginazione delle ferite.

La risposta infiammatoria



L'infiammazione è una risposta protettiva ad agenti lesivi che ha come obiettivo l'eliminazione della causa del danno cellulare. L'infiammazione coinvolge vasi sanguigni, cellule e mediatori dell'ospite. Oltre alla eliminazione della causa del danno e delle cellule danneggiate l'infiammazione inizia gli eventi che portano alla guarigione e alla riparazione dei siti danneggiati.

STIMOLI DELL'INFIAMMAZIONE ACUTA

Le reazioni infiammatorie acute sono scatenate da diversi stimoli:

- Infezioni da patogeni (batteri, virus, parassiti) e tossine microbiche
- Traumi
- Agenti fisici e chimici (lesioni termiche, irradiazione, sostanze chimiche)
- Necrosi tissutale
- Reazioni immunitarie

Sequenza di eventi in una reazione infiammatoria

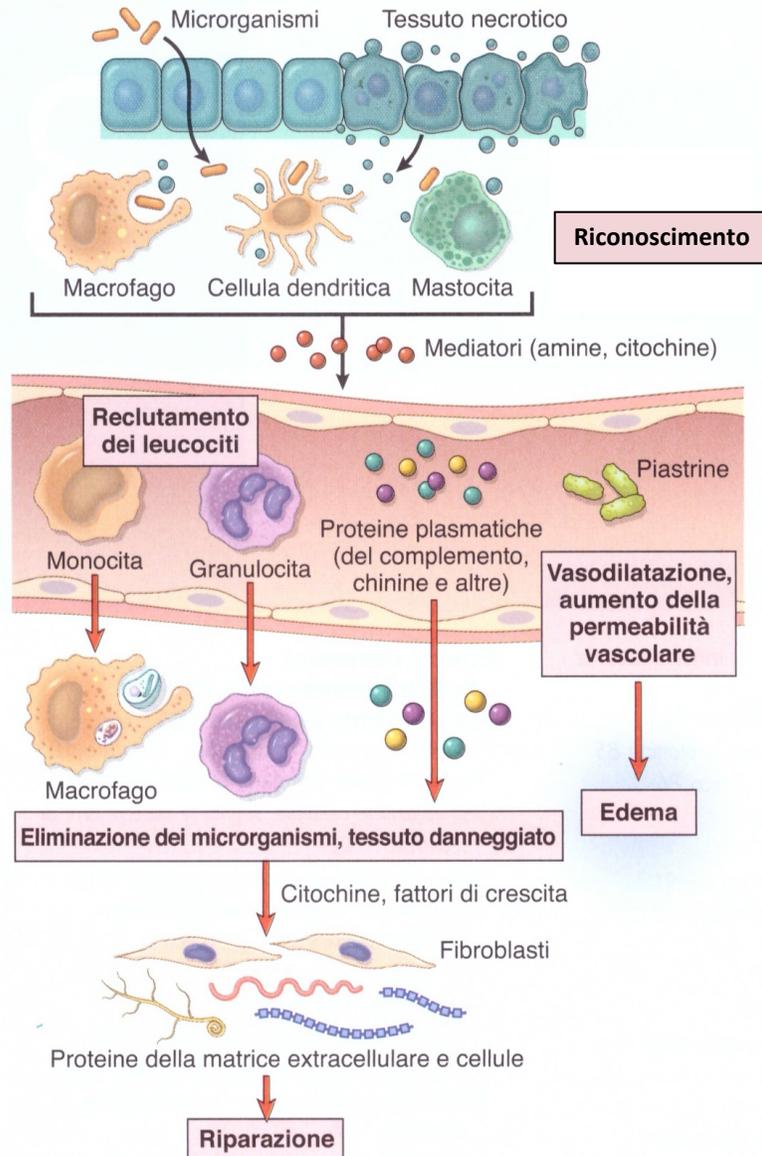


Figura 3.1 Sequenza di eventi in una reazione infiammatoria. Le cellule sentinella presenti nei tessuti (macrofagi, cellule dendritiche, e altre) liberano i mediatori che attivano le reazioni vascolari e cellulari dell'infiammazione in seguito al riconoscimento di microrganismi e cellule danneggiate.

Sequenza di eventi della reazione infiammatoria:

Riconoscimento: le cellule residenti nei tessuti quali mastociti, macrofagi e cellule dendritiche in seguito al riconoscimento dell'agente flogogeno (prodotti microbici, detriti cellulari) da parte di recettori producono mediatori (molecole vasoattive e citochine) che favoriscono le fasi successive del processo infiammatorio (vasodilatazione, aumento della permeabilità dei vasi e reclutamento dei leucociti e fuoriuscita di proteine del plasma)

Reclutamento i leucociti e le proteine del plasma lasciano i vasi sanguigni per raggiungere il sito dove è presente lo stimolo flogogeno. La fuoriuscita di cellule e proteine plasmatiche richiede le modificazioni dei vasi sanguigni

Rimozione dello stimolo infiammatorio operata dai fagociti che ingeriscono e degradano i patogeni e i detriti cellulari

Riparazione del tessuto leso attraverso la rigenerazione delle cellule e la formazione di tessuto connettivo (cicattrizzazione)

I 4 segni cardinali dell'inflammatione

CELSUS nel 40 DC definì per primo le manifestazioni che caratterizzano l'inflammatione: **rubor** (rossore), **calor** (calore), **dolor** (dolore), **tumor** (gonfiore, tumefazione), R. Virchow nel XIX aggiunse la '**functio lesa**' (perdita di funzione) .

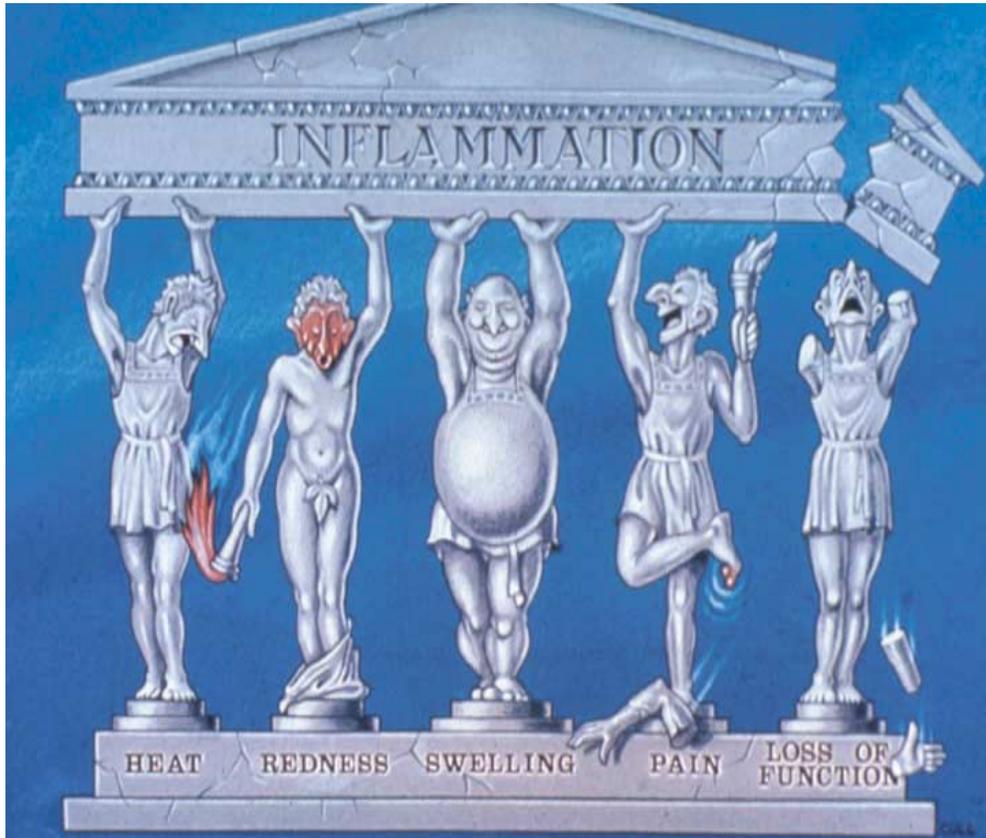
Questi segni sono la conseguenza delle modificazioni vascolari e del reclutamento cellulare nel sito offeso.

La presenza di inflammatione in un organo viene denominata utilizzando il nome dell'organo con l'aggiunta del suffisso *-ite* es: polmonite, epatite, nefrite.

L'inflammatione è solitamente una risposta difensiva, infatti c'è un rischio di infezioni anche mortali negli individui con difetti nei geni che codificano per componenti del processo infiammatorio.

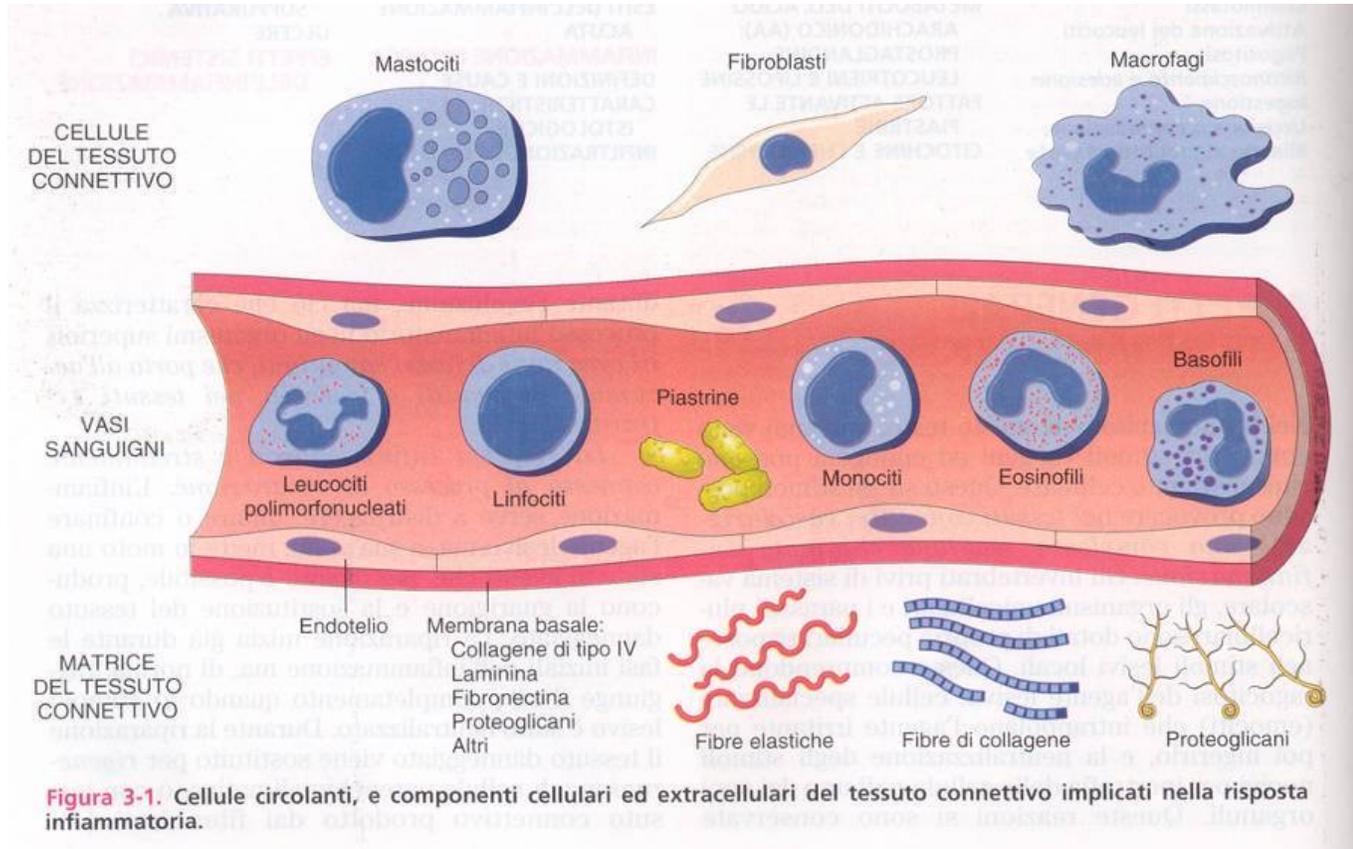
Oggi l'inflammatione rappresenta ancora una sfida intellettuale in termini molecolari. Infatti moltissime malattie si accompagnano ad inflammatione e spesso questa può provocare più danni dello stesso agente patogeno.

Inoltre, quando gli eventi patogenetici primari sono sconosciuti, il controllo dell'inflammatione diventa la scelta obbligata per un intervento terapeutico.



Cellule e molecole della risposta infiammatoria acuta

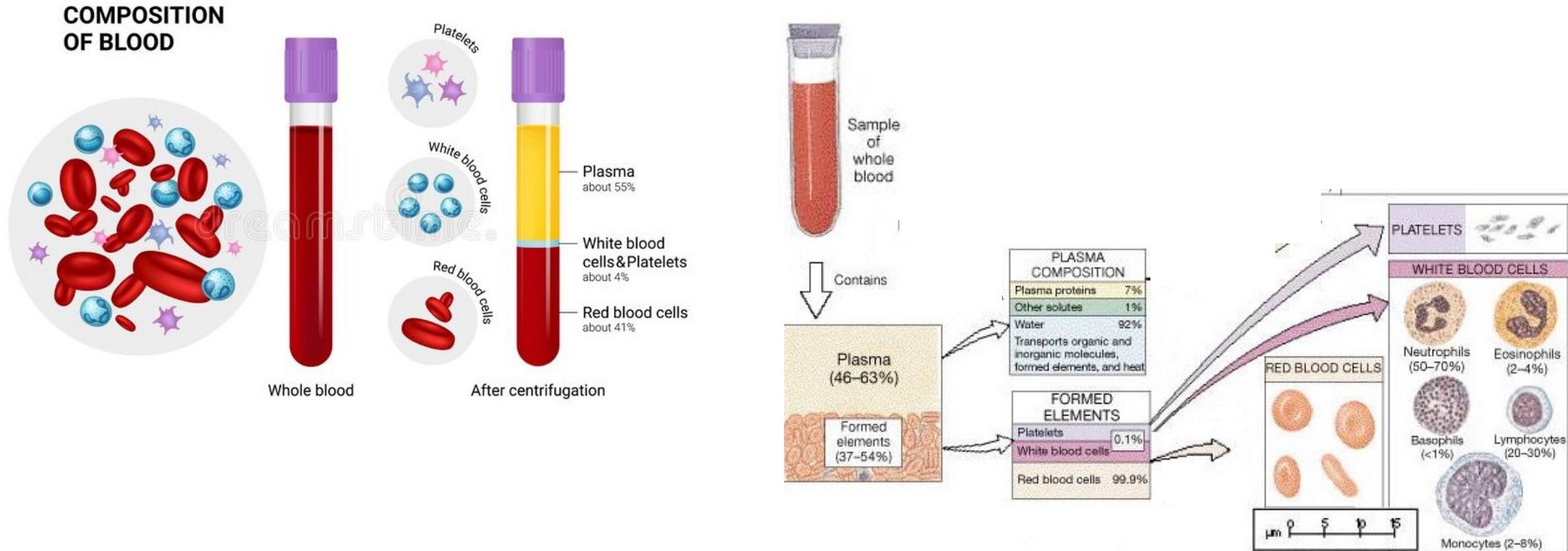
L'infiammazione è indotta da cellule e mediatori dell'ospite che agiscono in risposta a stimoli dannosi.



- Quando un microbo penetra in un tessuto o quando un tessuto viene danneggiato, la presenza del danno viene rilevata dalle cellule residenti nel tessuto, principalmente da mastociti, macrofagi e cellule dendritiche che attraverso la produzione di mediatori fra cui molecole vasoattive e citochine, modificano i vasi sanguigni favorendo il reclutamento dei leucociti (granulociti, monociti) circolanti nel sangue e la fuoriuscita di proteine plasmatiche nel tessuto infetto.

- I leucociti reclutati (neutrofili, monociti) e le proteine nel sito infetto hanno la funzione di rimuovere l'agente patogeno attraverso la fagocitosi.

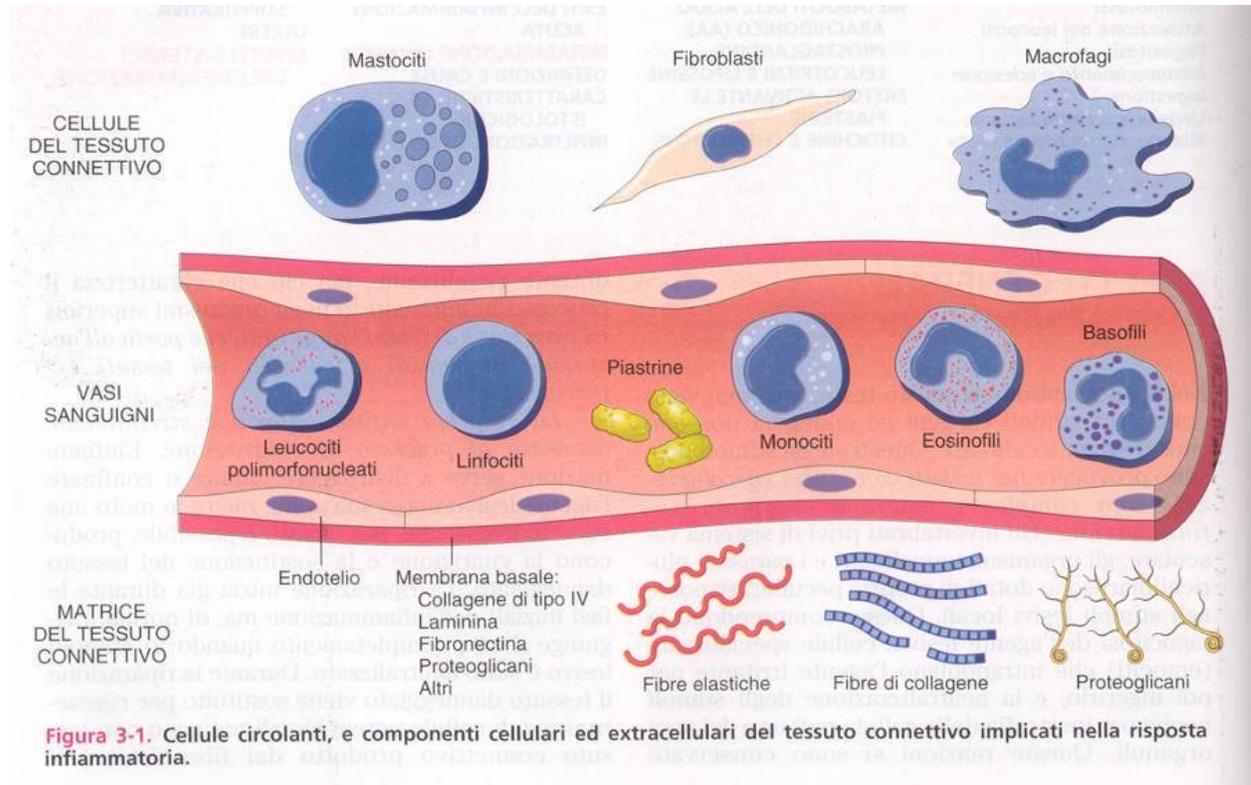
Composizione del sangue



Globuli rossi *Valori normali: femmine 4-5 milioni x mm³; maschi 4,5-5,5 milioni x mm³.*

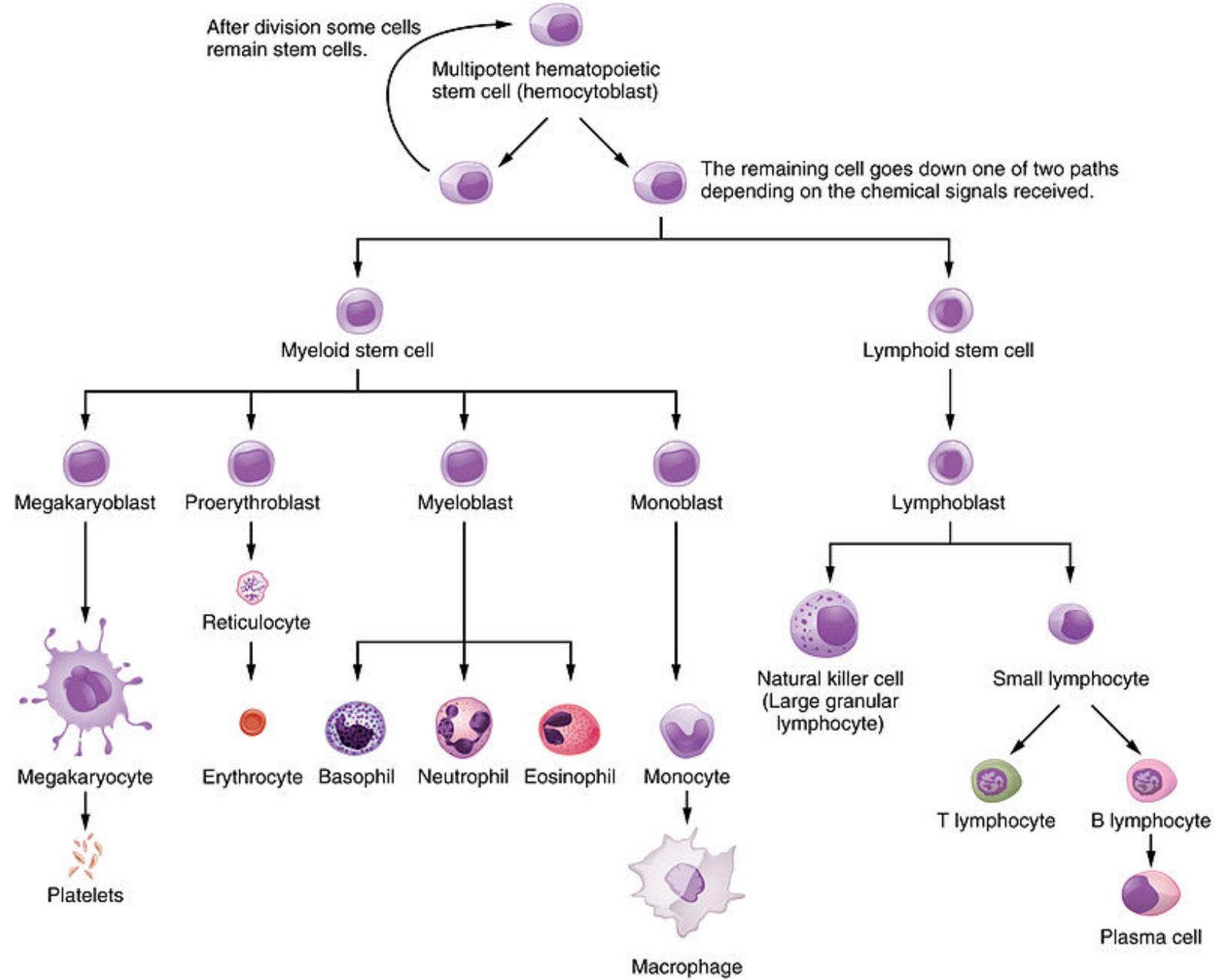
Globuli bianchi *Valori normali: Donne/Uomini 4.800 – 10.800 mm³.*

Le cellule circolanti nei vasi sanguigni: i leucociti o globuli bianchi



I leucociti includono i granulociti (neutrofilo, eosinofilo, basofilo), monociti e linfociti.

Cellule del sangue



L'infiammazione acuta



L'infiammazione acuta è la risposta rapida ad un agente lesivo che serve a portare nel sito offeso i mediatori della difesa dell'ospite che includono i leucociti (neutrofili, monociti) e le proteine plasmatiche (complemento, anticorpi).

L'infiammazione acuta ha tre componenti principali:

- **VASODILATAZIONE:** aumento del diametro dei vasi che determina un aumento del flusso sanguigno
- **AUMENTO DELLA PERMEABILITA' VASCOLARE:** cambiamenti della parete dell'endotelio che permettono la fuoriuscita di liquidi e proteine dal plasma al tessuto
- **MIGRAZIONE DEI LEUCOCITI DAL SANGUE:** migrazione dei neutrofili e dei monociti dal sangue al tessuto offeso

Caratteristiche dell'infiammazione acuta e dell'infiammazione cronica

Inflammation	Acute	Chronic
<i>Causative agent</i>	Pathogens, injured tissues	Persistent acute inflammation due to non-degradable pathogens, persistent foreign bodies, or autoimmune reactions
<i>Major cells involved</i>	Neutrophils, mononuclear cells (monocytes, macrophages)	Mononuclear cells (monocytes, macrophages, lymphocytes, plasma cells), fibroblasts
<i>Primary mediators</i>	Vasoactive amines, eicosanoids	IFN- γ and other cytokines, growth factors, reactive oxygen species, hydrolytic enzymes
onset	immediate	delayed
duration	few days	up to many months or yr
outcomes	resolution, Chronic inflammation	tissue destruction, fibrosis

L'infiammazione è normalmente controllata e autolimitante; i mediatori e le cellule sono attivati in risposta allo stimolo nocivo e sono degradati appena l'agente nocivo è stato eliminato.

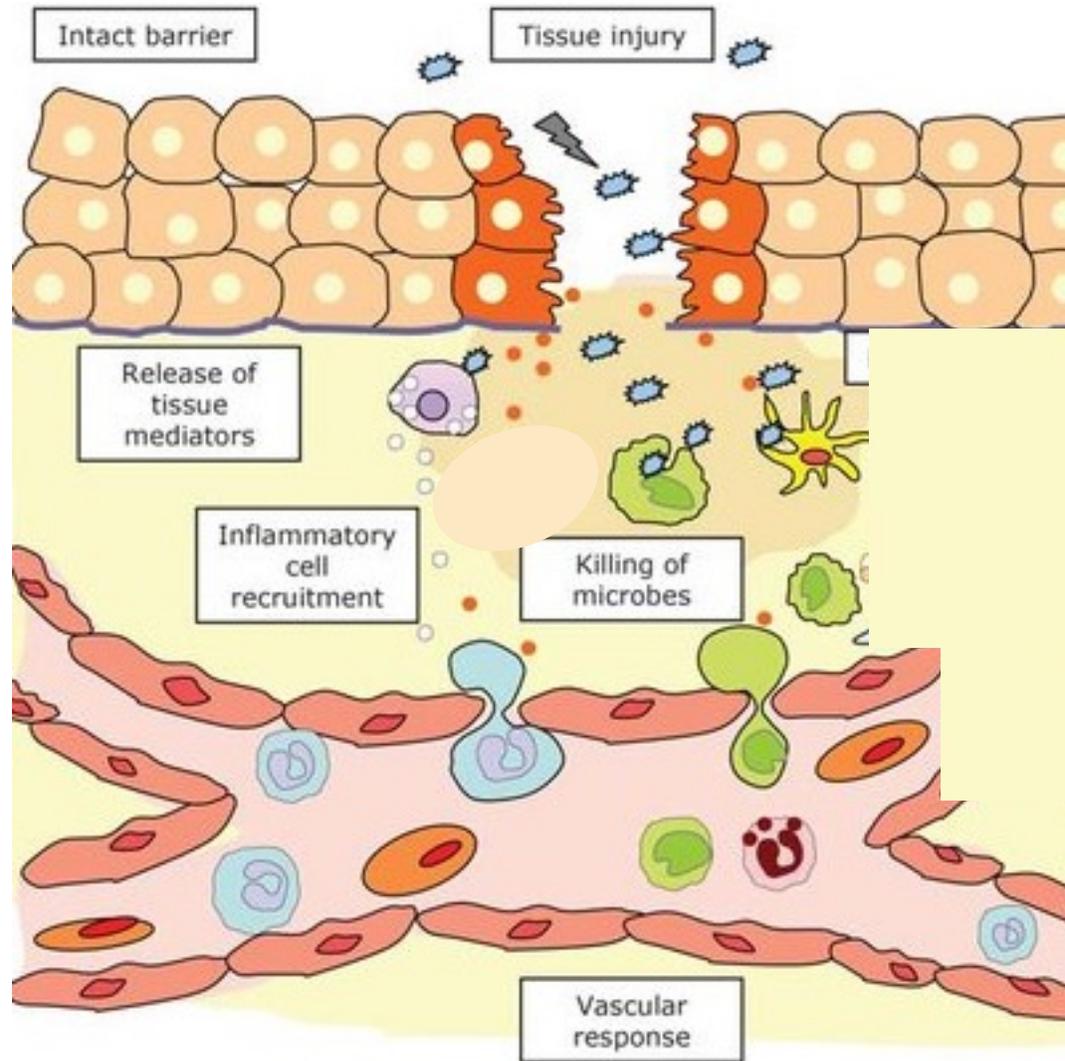
Nel caso in cui l'agente lesivo non sia eliminato rapidamente si può instaurare una infiammazione cronica.

Infiammazione acuta è caratterizzata da un inizio rapido e dalla prevalenza dei fenomeni vascolari (aumento della permeabilità e vasodilatazione) e dall'accumulo predominante di neutrofili.

L'infiammazione cronica ha un esordio lento ed è caratterizzata da un accumulo di linfociti e monociti con distruzione tissutale e formazione di fibrosi.

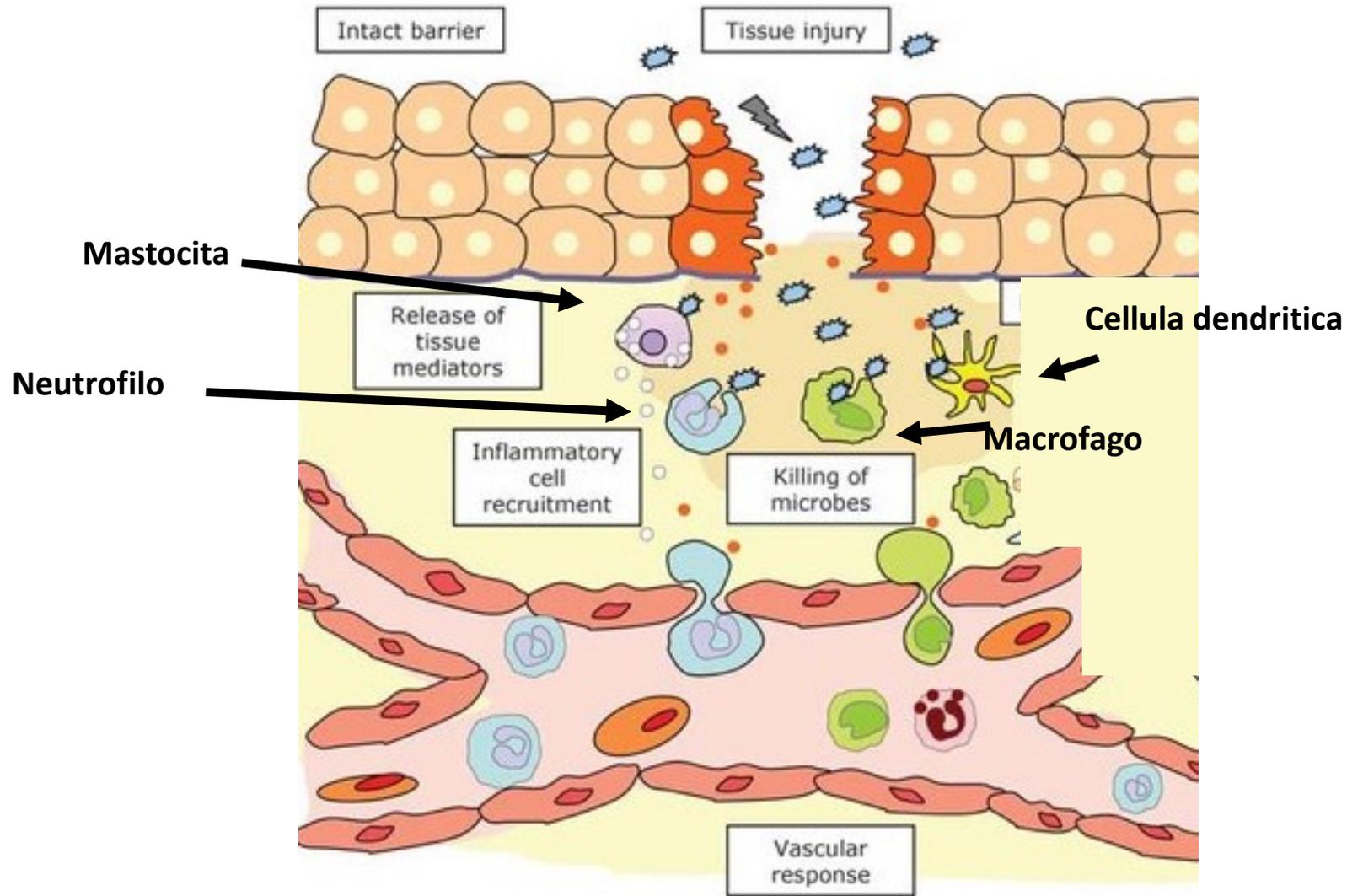
L'infiammazione acuta è di breve durata la cronica può durare anni.

La risposta infiammatoria è indotta e regolata da mediatori prodotti dalle cellule residenti nel tessuto



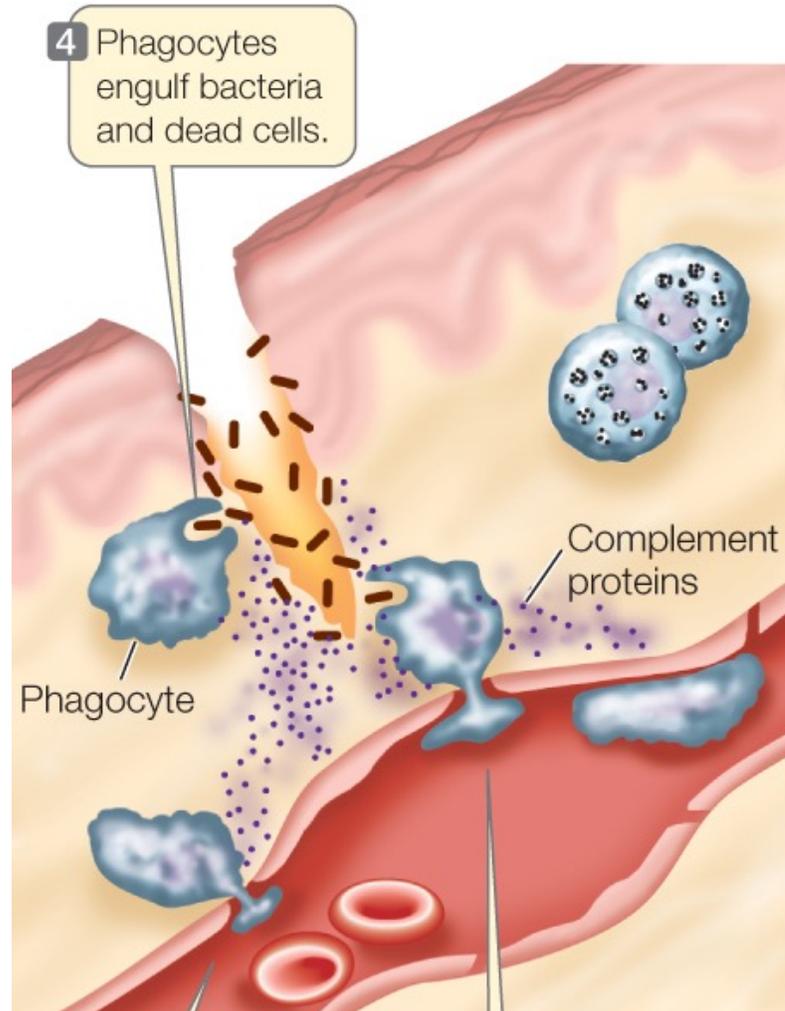
La risposta infiammatoria ha inizio con la produzione di mediatori solubili (amine vasoattive, eicosanoidi, citochine, chemochine) da parte delle cellule residenti nei tessuti e che includono: mastociti, macrofagi, e cellule dendritiche. Le cellule responsabili della produzione di molecole pro-infiammatorie sono principalmente i mastociti e i macrofagi.

La risposta infiammatoria è indotta e regolata da mediatori prodotti dalle cellule residenti nel tessuto



La risposta infiammatoria ha inizio con la produzione di mediatori solubili (amine vasoattive, eicosanoidi, citochine, chemochine) da parte delle cellule residenti nei tessuti e che includono: mastociti, macrofagi, e cellule dendritiche. Le cellule responsabili della produzione di molecole pro-infiammatorie sono principalmente i mastociti e i macrofagi. Le cellule reclutate dal circolo sanguigno sono i leucociti e in particolare inizialmente i neutrofili e successivamente i monociti.

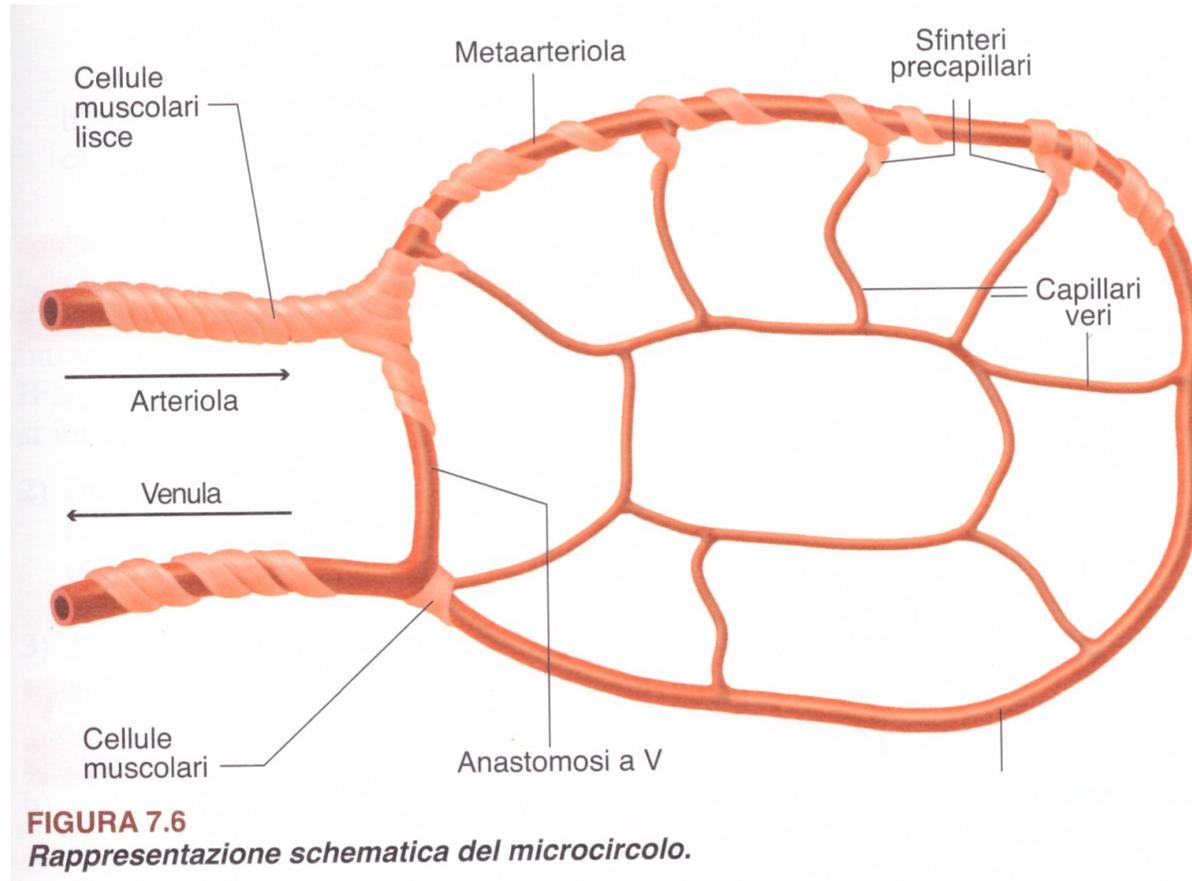
Ruolo dei fagociti nella infiammazione



I fagociti comprendono macrofagi e neutrofili
Queste cellule legano e ingeriscono i
microrganismi e le cellule morte.

I macrofagi sono cellule residenti nei tessuti
mentre i neutrofili sono cellule circolanti nel
sangue che sono reclutate nei tessuti durante
l'infiammazione.

Modificazioni vascolari del microcircolo nell'inflammazione acuta

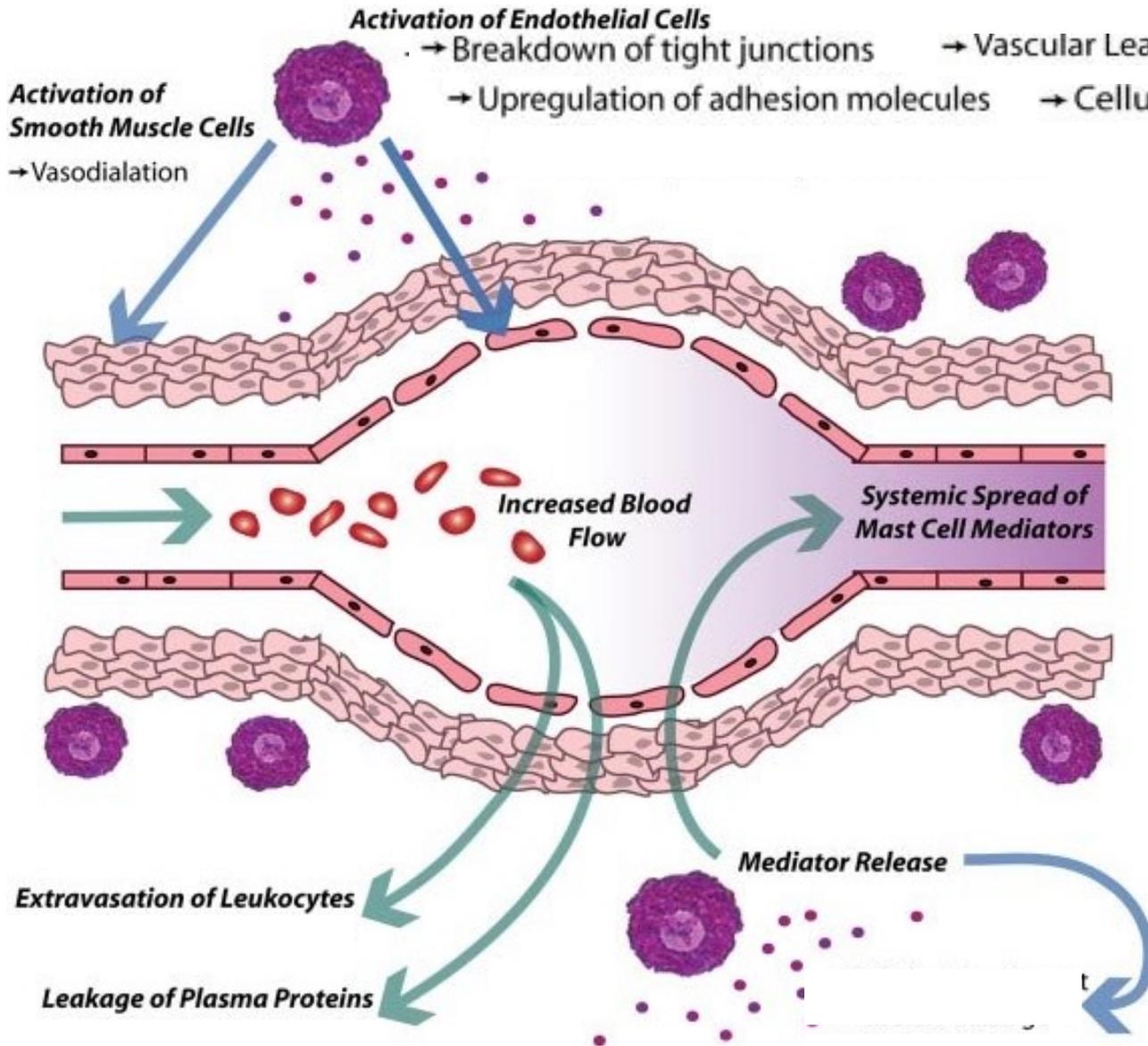


La risposta vascolare ad uno stimolo infiammatorio si svolge principalmente nel microcircolo.

Il microcircolo è la parte periferica del sistema circolatorio costituito dai vasi che hanno il più piccolo diametro e nei quali hanno luogo gli scambi di O_2 e nutrienti fra sangue e tessuti. Il microcircolo è costituito da arteriole, capillari e venule interposti fra le piccole arterie e le piccole vene.

Fra le pareti dei capillari e quella delle cellule dei vari tessuti dell'organismo si trova interposto uno spazio in cui è presente il fluido interstiziale attraverso il quale avvengono gli scambi di molecole.

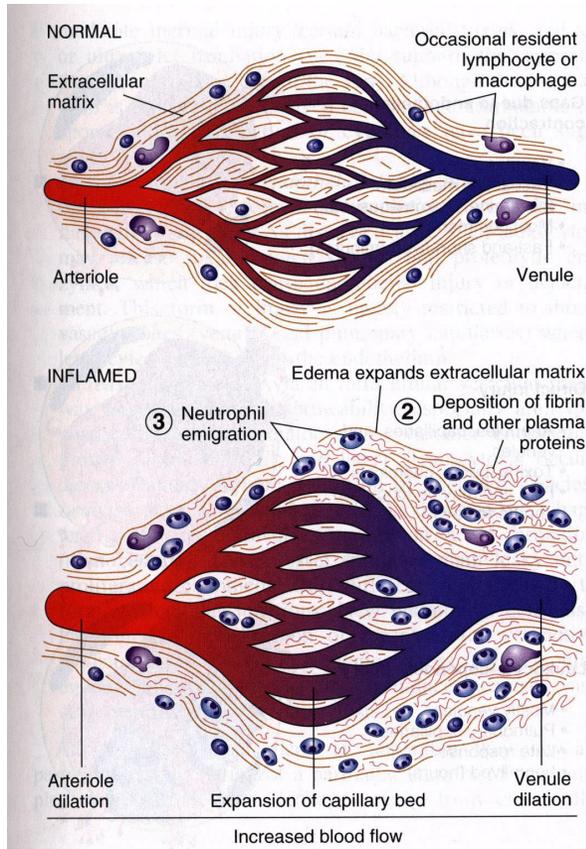
Modificazioni vascolari nell'inflammatione acuta



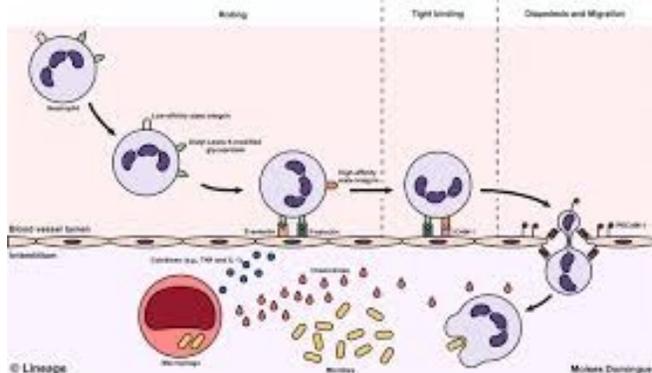
Durante l'inflammatione acuta le modificazioni dei vasi includono:

- Vasodilatazione= rilassamento delle cellule muscolari lisce delle arteriole che determina aumento dell'afflusso di sangue nel sito colpito
- Aumento della permeabilità dei vasi nel sito colpito
- Modificazioni dell'espressione di molecole di adesione sulle cellule endoteliali

MODIFICAZIONI VASCOLARI NELL'INFIAMMAZIONE ACUTA



Leukocyte Extravasation



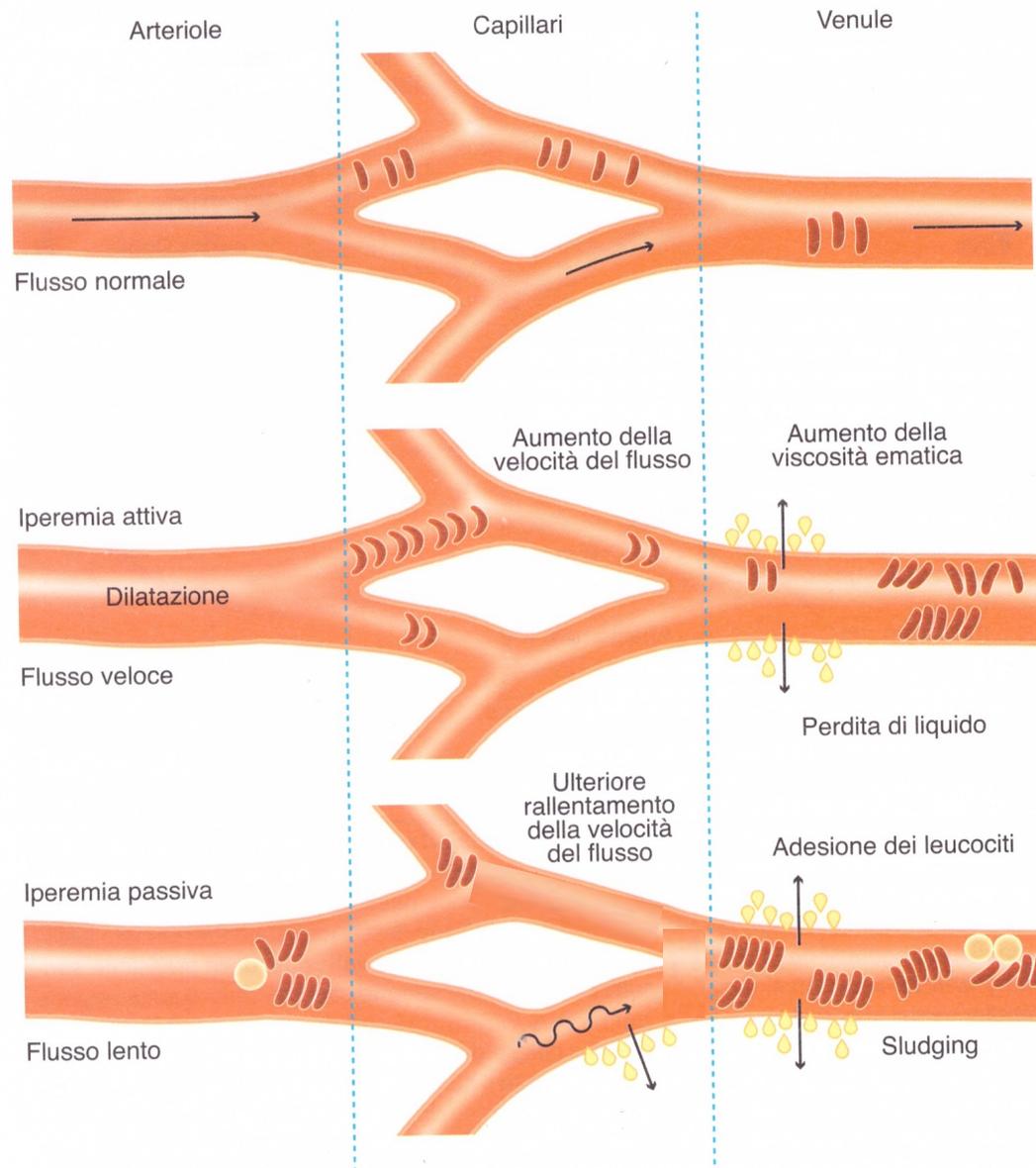
Le modificazioni vascolari nell'infiammazione acuta si verificano con il seguente ordine:

i) **La vasodilatazione** è una delle prime manifestazioni del processo infiammatorio. Questa interessa le arteriole e causando un aumento dell'afflusso di sangue causa arrossamento e calore. La vasodilatazione è mediata da istamina, bradichinina, prostaciclina e ossido nitrico (NO) che agiscono sulla muscolatura liscia dei vasi;

ii) **Aumento della permeabilità vasale** che determina la perdita di liquidi e proteine che causa un aumento della viscosità del sangue e determina una concentrazione degli eritrociti.

iii) Il rallentamento del flusso e **l'attivazione dell'endotelio** favoriscono l'accumulo dei leucociti, specialmente neutrofili lungo l'endotelio promuovendo **l'extravasazione dei leucociti** nel tessuto.

Vasodilatazione e aumento del flusso del sangue nel microcircolo durante l'infiammazione

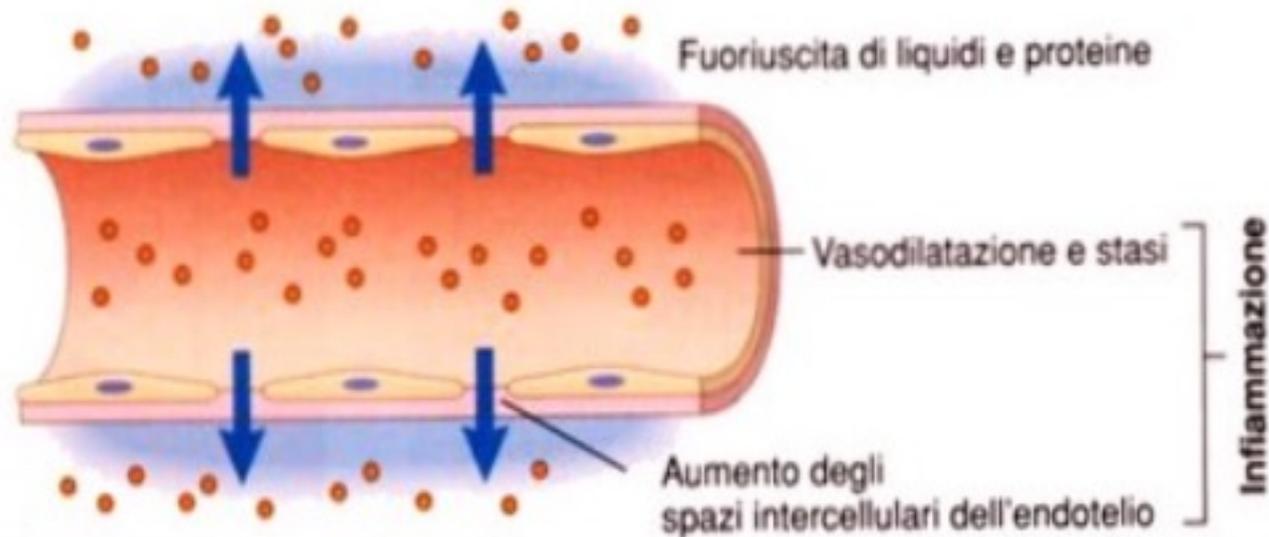


In risposta ad uno stimolo infiammatorio si osserva:

- 1) Vasodilatazione della durata di minuti o ore** a livello delle arteriole che determina un aumento del flusso sanguigno. Tale vasodilatazione è causata dall'azione dell'istamina sulla muscolatura liscia dei vasi.
- 2) Aumentato afflusso di sangue (iperemia)** nel microcircolo conseguente alla dilatazione della parete arteriolare e all'apertura degli sfinteri precapillari che immette sangue nei capillari (**iperemia attiva**).
- 3) Rallentamento della velocità del sangue** che può culminare nella stasi, dovuto all'aumento del letto circolatorio e all'aumento della viscosità del sangue causato dalla fuoriuscita della parte liquida del sangue.

L'aumento del flusso sanguigno sono la causa del rubor e calor.

Formazione dell'essudato durante l'infiammazione

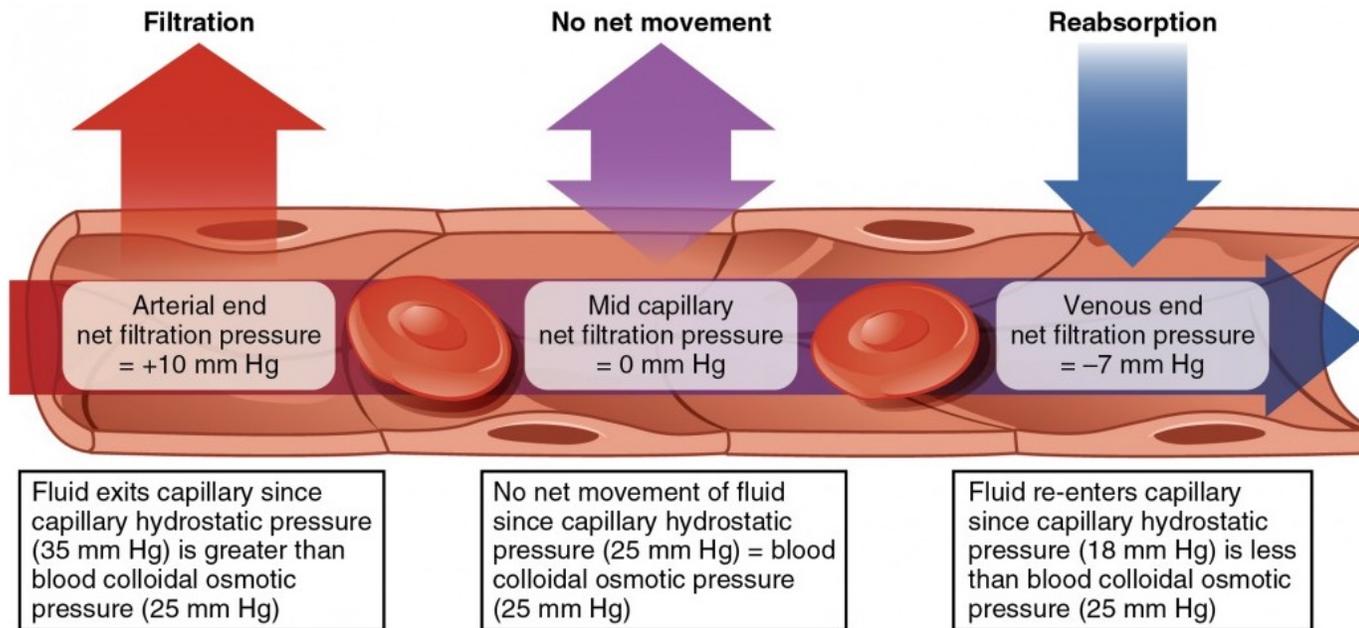


Durante il processo infiammatorio si ha un accumulo di fluido e proteine del sangue nei tessuti extravascolari.

Tale liquido prende il nome di essudato ed è costituito dal 5-6% di proteine.

L'essudato si forma come conseguenza dell'aumento della permeabilità dei capillari e della pressione idrostatica nel sito infiammato. L'accumulo di fluidi nello spazio interstiziale causa l'edema (tumor).

Equilibrio dei fluidi fra comparto intra- ed extra-vascolare



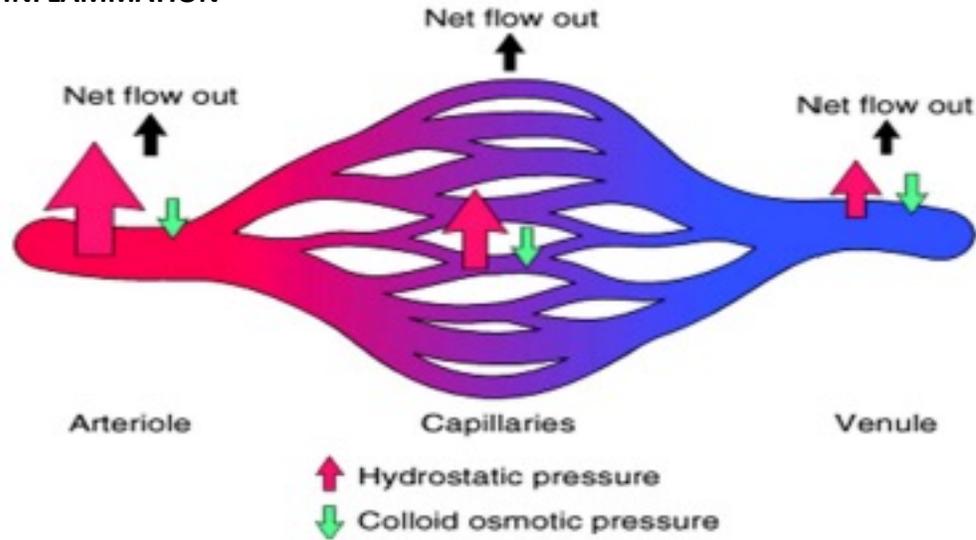
Il movimento di fluidi fra i capillari e i tessuti circostanti dipende da due forze: la pressione idrostatica e la pressione colloido-osmotica. La pressione idrostatica è dovuta alla pressione sanguigna che tende a far uscire i fluidi con i sali e piccole molecole dal sangue verso i tessuti mentre la pressione oncotica, dovuta alla maggiore presenza di proteine nel plasma rispetto ai tessuti, tende a richiamare l'acqua dai tessuti al circolo sanguigno.

In condizioni normali

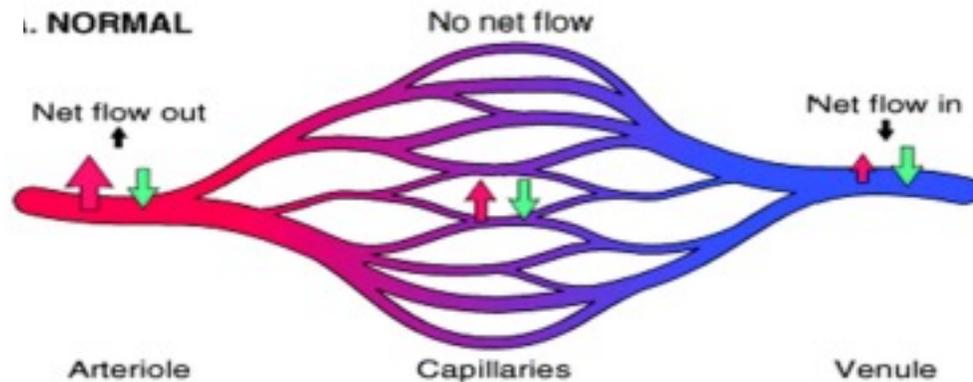
- alla estremità arteriosa la pressione sanguigna è superiore alla pressione oncotica e quindi i fluidi tenderanno a uscire verso lo spazio interstiziale
- Alla estremità venosa la pressione sanguigna è inferiore alla pressione oncotica e quindi i fluidi tenderanno a essere richiamati nei capillari

Modificazioni della pressione arteriosa e forze colloido-osmotiche plasmatiche

INFLAMMATION



NORMAL



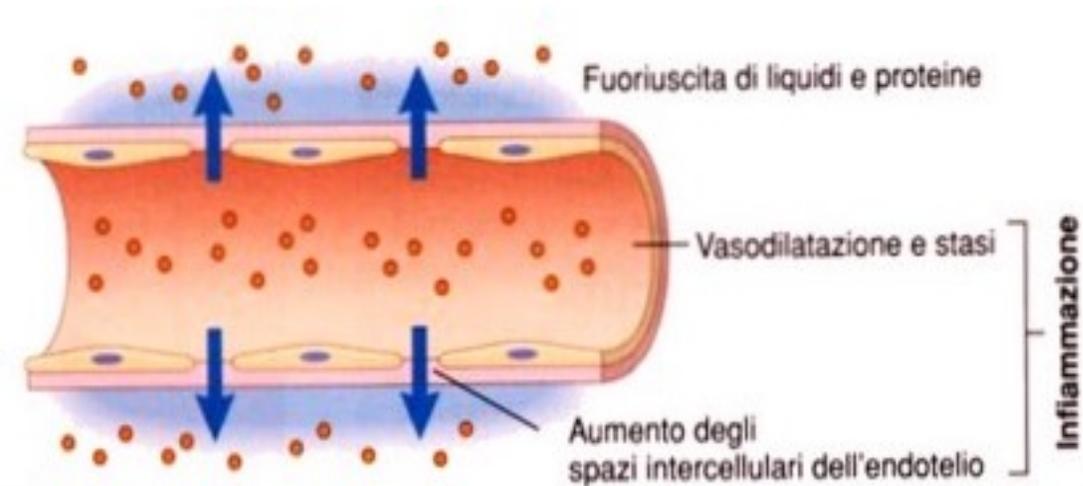
Nell'infiammazione acuta la pressione arteriolare aumenta fino a 50mm Hg, come conseguenza della dilatazione arteriolare e la pressione venosa sale a circa 30mm Hg. La pressione oncotica o colloidale osmotica resta invariata. Questo determina uscita di liquidi dai vasi.

Aumento della permeabilità vascolare e formazione di essudato

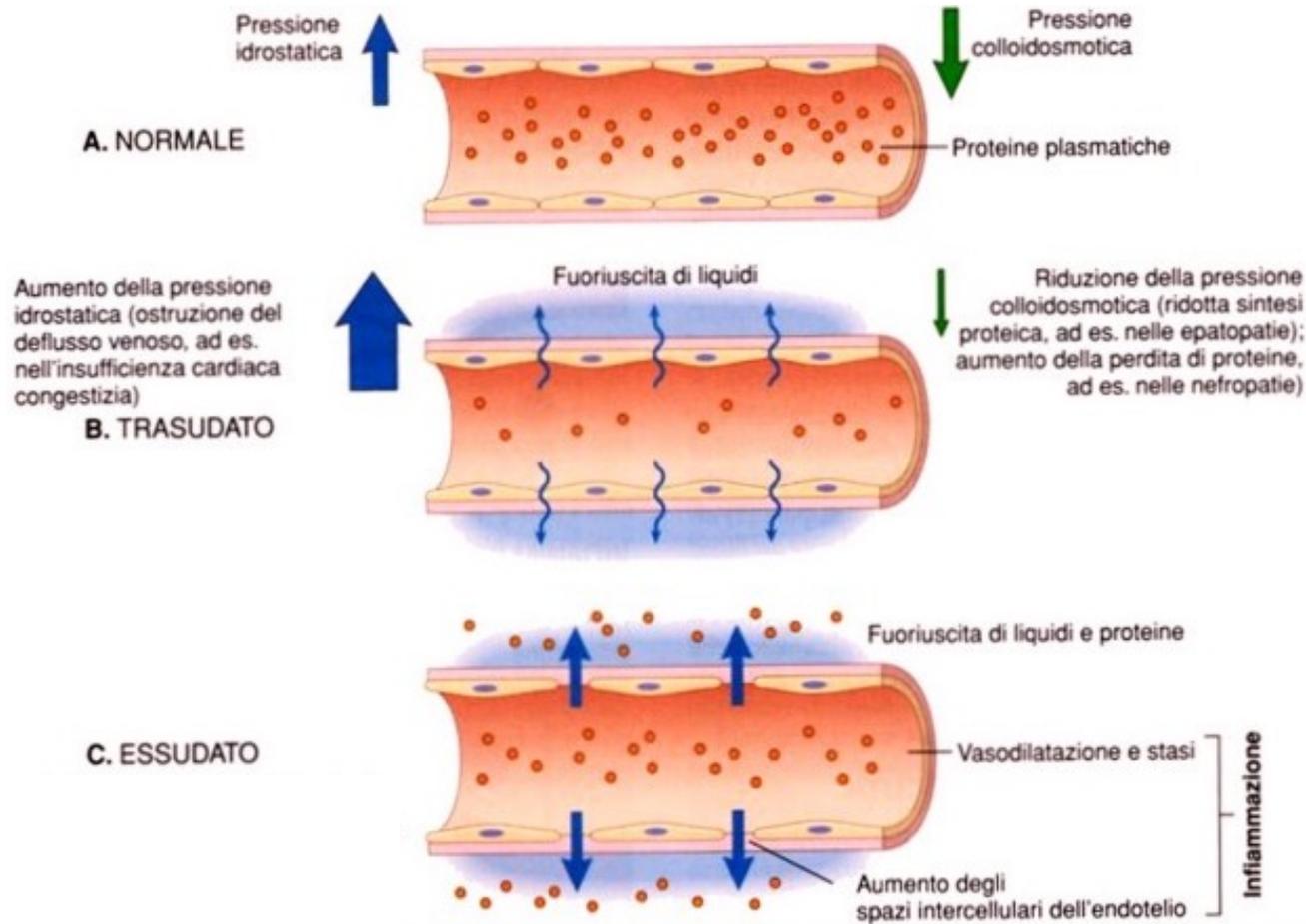
L'aumento della pressione idrostatica in seguito alla vasodilatazione insieme all'aumento della permeabilità vascolare determinano la fuoriuscita di liquidi e proteine e il loro accumulo nei tessuti interstiziali.

L'accumulo di liquido ricco in proteine nel tessuto interstiziale è definito **ESSUDATO**.

Il **TRASUDATO** si distingue dall'essudato perché è un accumulo di liquidi con poche proteine.



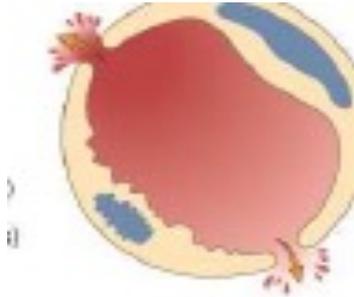
ESSUDATO e TRASUDATO



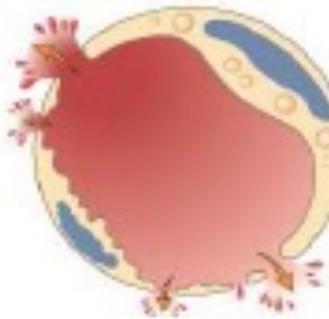
TRASUDATO → liquido ultrafiltrato attraverso la parete del capillare normale. E' povero di proteine (0,2-2%)

ESSUDATO → liquido che filtra dal capillare alterato dall'infiammazione. E' ricco di proteine (5-6%)

Meccanismi di aumento della permeabilità vascolare nell'infiammazione

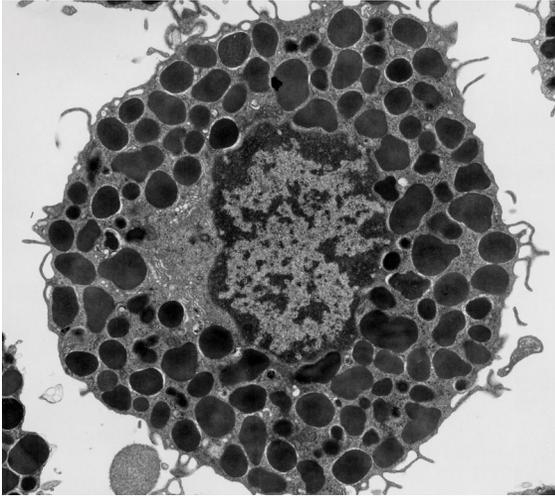


Formazione di **aperture nell'endotelio** dovuto alla contrazione delle cellule endoteliali. Avviene rapidamente, interessa le venule. E' mediato da: istamina, leucotrieni, bradichinine. E' il meccanismo più frequente.



Lesione endoteliale diretta con necrosi e distacco delle cellule endoteliali. E' dovuto ad un danno dell'endotelio causato da ustioni o infezioni batteriche litiche. La fuoriuscita di liquidi e proteine ha inizio subito dopo la lesione ed è mantenuta per diverse ore. Interessa venule arteriole e capillari.

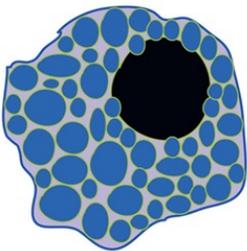
Ruolo dei mastociti nell'inflammazone



Le modificazioni emodinamiche sono mediate dal rilascio di mediatori vasoattivi da parte di cellule tissutali quali i mastociti.

I mastociti rilasciano: istamina ed sintetizzano eicosanoidi causando la **vasodilatazione responsabile del calore (calor) e del rossore (rubor), e aumento della permeabilità dei vasi, causa del rigonfiamento (tumor).**

Mast cell



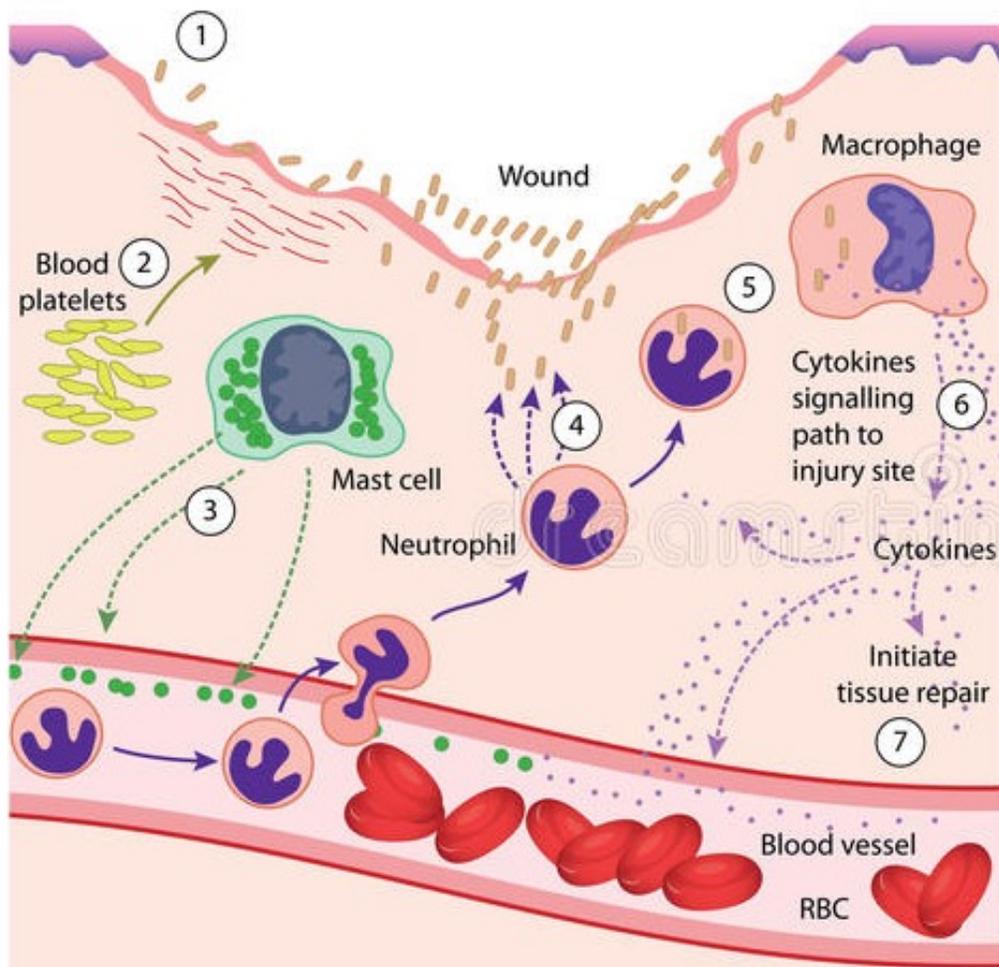
Granule content
Histamine
Heparin
Serine proteases
Carboxypeptidase A3

I mastociti sono cellule ampiamente presenti nell'organismo e si localizzano nel tessuto connettivo e nelle mucose in prossimità dei vasi sanguigni e dei vasi linfatici.

I mastociti sono numerosi nella pelle, nel tratto respiratorio e nel tratto gastrointestinale.

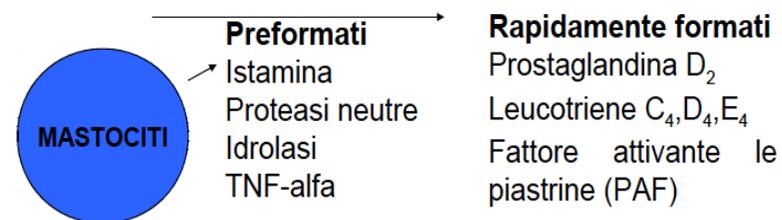
I mastociti sono caratterizzati dalla presenza di granuli citoplasmatici contenenti: istamina, proteasi e citochine quali il $\text{TNF-}\alpha$

Mediatori vasoattivi prodotti dai mastociti



I mastociti producono fattori che mediano la vasodilatazione e l'aumento della permeabilità vasale.

MEDIATORI PRODOTTI DAI MASTOCITI

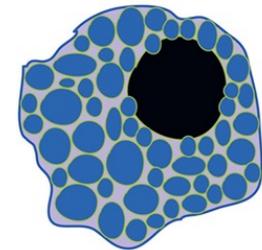


Caratteristiche dei mastociti

Caratteristica	Mastociti
Principale sito di maturazione	Tessuto connettivo
Principali tipi di cellule circolanti	No
Cellule mature reclutate nei tessuti dal sangue	No
Cellule mature residenti nei tessuti connettivi	Sì
Capacità proliferativa delle cellule mature	Sì
Emivita	Da settimane a mesi
Fattore principale nello sviluppo (citochina)	Fattore della cellula staminale, IL-3
Espressione di FcεRI	Livelli elevati
Contenuto principale dei granuli	Istamina, eparina e/o condroitinsolfato, proteasi

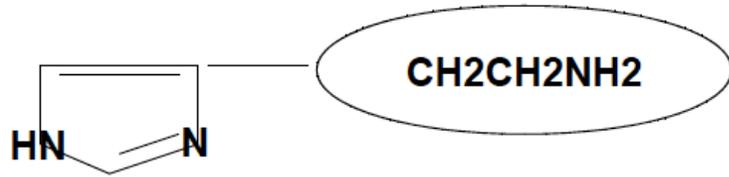
I mastociti sono cellule di origine midollare e la loro maturazione è influenzata dal fattore delle cellule staminali (stem cell factor, SCF) e altre citochine quali l'IL-3, IL-4, IL-9, IL-10.

Mast cell



Granule content
Histamine
Heparin
Serine proteases
Carboxypeptidase A3

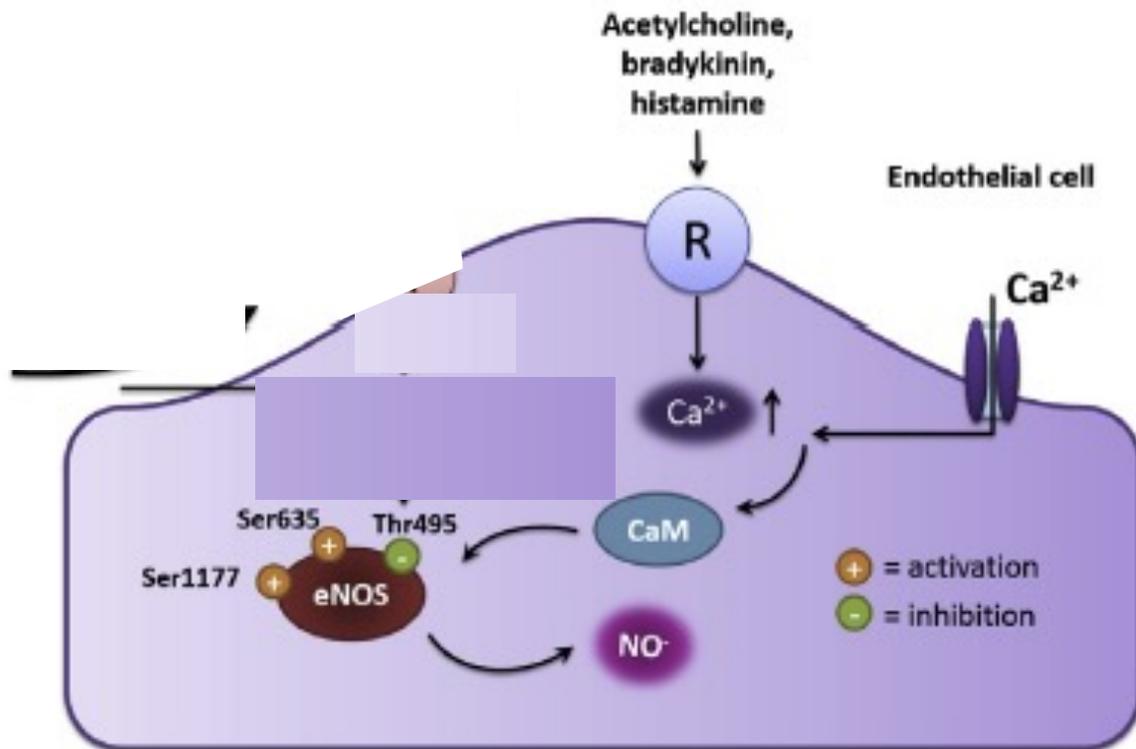
L'istamina



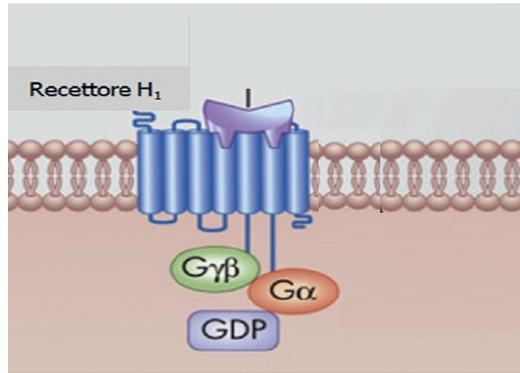
L'istamina deriva dalla decarbossilazione dell'istidina ed agisce legandosi a recettori espressi sulle cellule bersaglio (H1, H2, H3, H4).

L'istamina legando il recettore H1 sulle cellule endoteliali media:

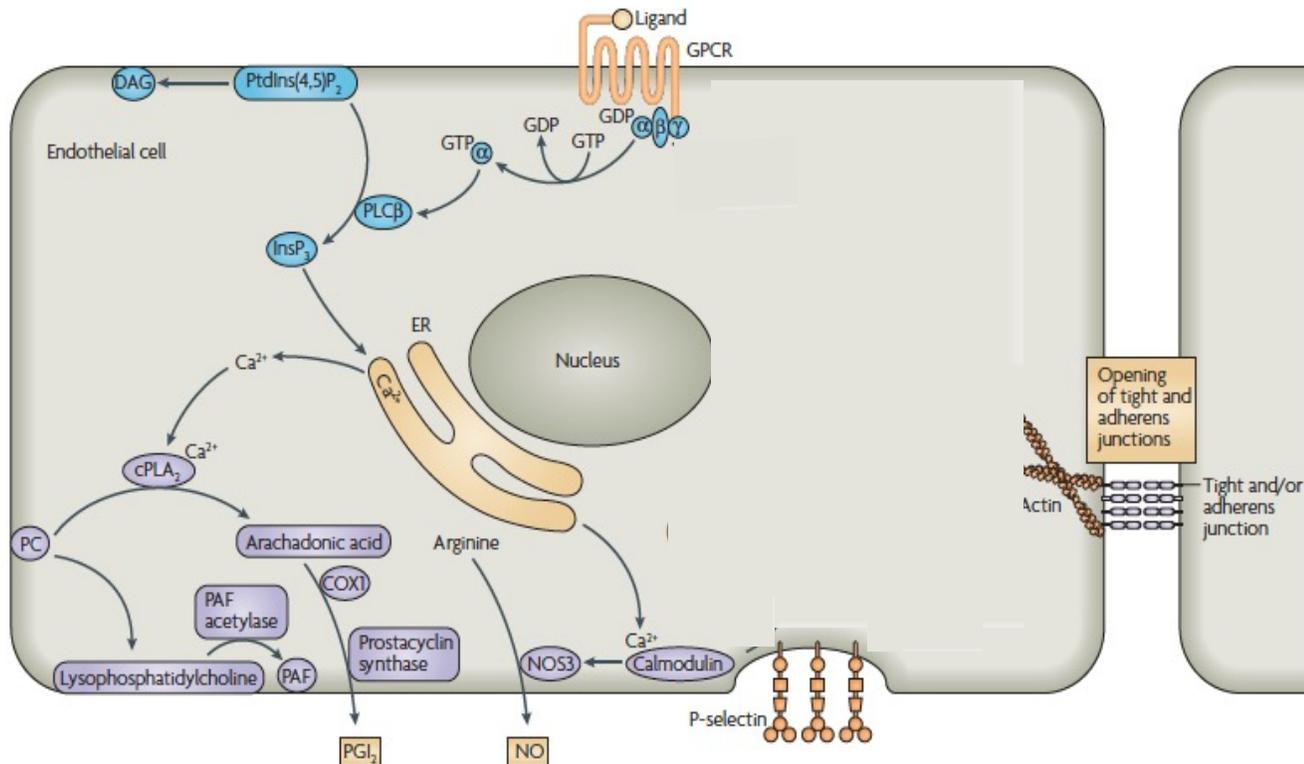
- 1) **Vasodilatazione** attraverso l'attivazione della eNOS (ossido nitrico sintetasi) e la produzione di NO che insieme alla PGI_2 rilassano la muscolatura liscia dei vasi.
- 2) Contrazione delle **cellule endoteliali** (aumento della permeabilità vasale)



Vasodilatazione e aumento della permeabilità mediato dall'istamina



Cellula endoteliale



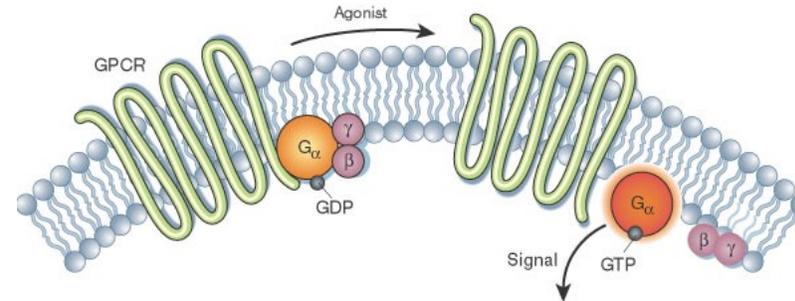
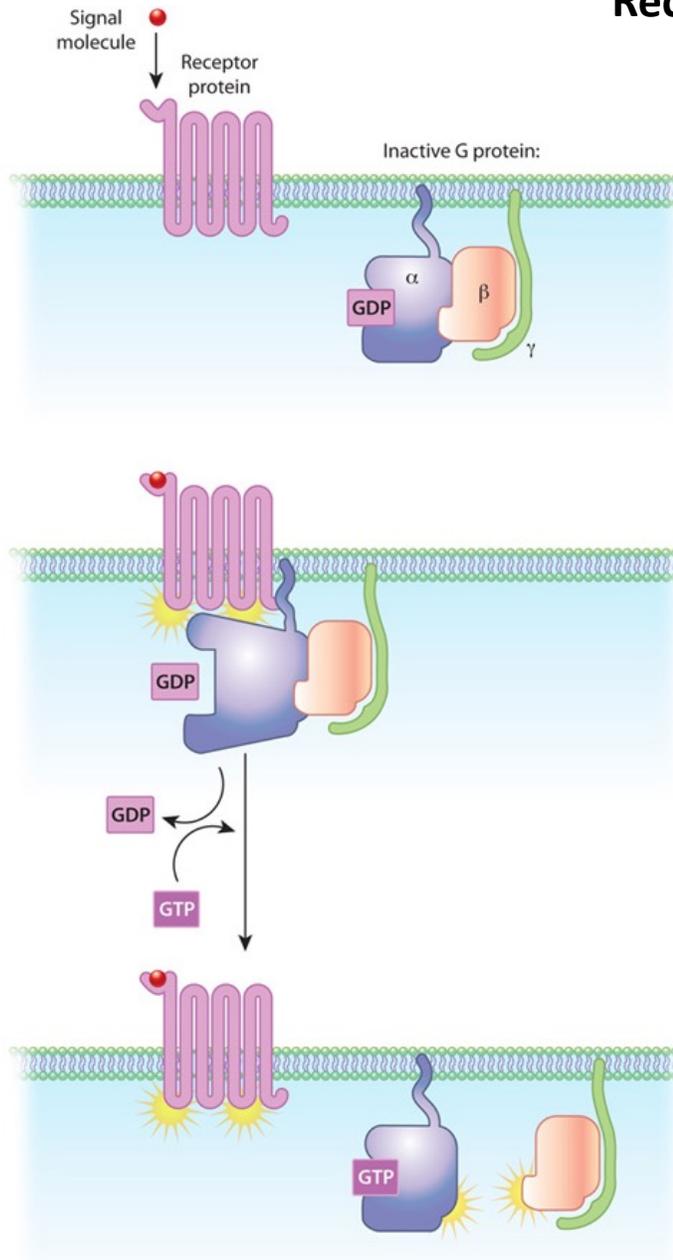
L'istamina lega il recettore H₁ sulle cellule endoteliali. Tale recettore è associato alle proteine G (GPCR G-protein coupled receptor).

In risposta al legame del recettore con l'istamina, la subunità $G\alpha$ lega il GTP e attiva la PLC β (fosfolipasi C beta). La PLC β scinde il fosfatidil inositolo bifosfato della membrana plasmatica rilasciando inositolo trifosfato (InsP₃, IP₃) che media il rilascio del Ca²⁺ dal RE.

L'aumento di calcio

- attiva la fosfolipasi A₂ che media la liberazione di acido arachidonico dai fosfolipidi di membrana
- lega la calmodulina formando il complesso Ca²⁺-calmodulina che attiva l'ossido nitrico sintetasi

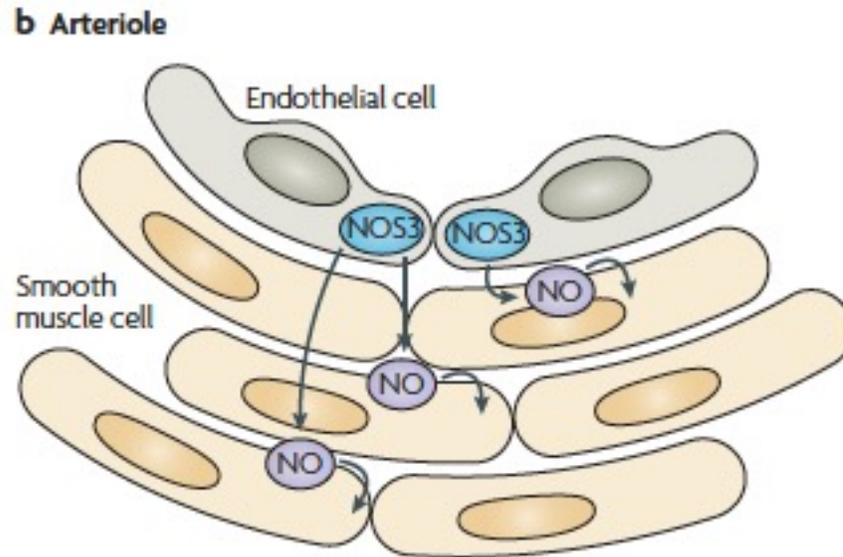
Recettori accoppiati alle proteine G (GPCR = G protein coupled receptors)



I recettori accoppiati alle proteine G sono un ampio gruppo di recettori negli eucarioti. Quando un segnale esterno lega un GPCR questo causa un cambiamento conformazionale nel recettore che attiva la subunità alfa che lega il GTP e si dissocia dal recettore e dalle subunità beta e gamma. Sia la sub-unità alfa che beta e gamma rimangono associate alla membrana e possono interagire con altre molecole attivandole. In seguito alla idrolisi del GTP le sub-unità si riassociano a formare il trimero alfa, beta e gamma inattivo.

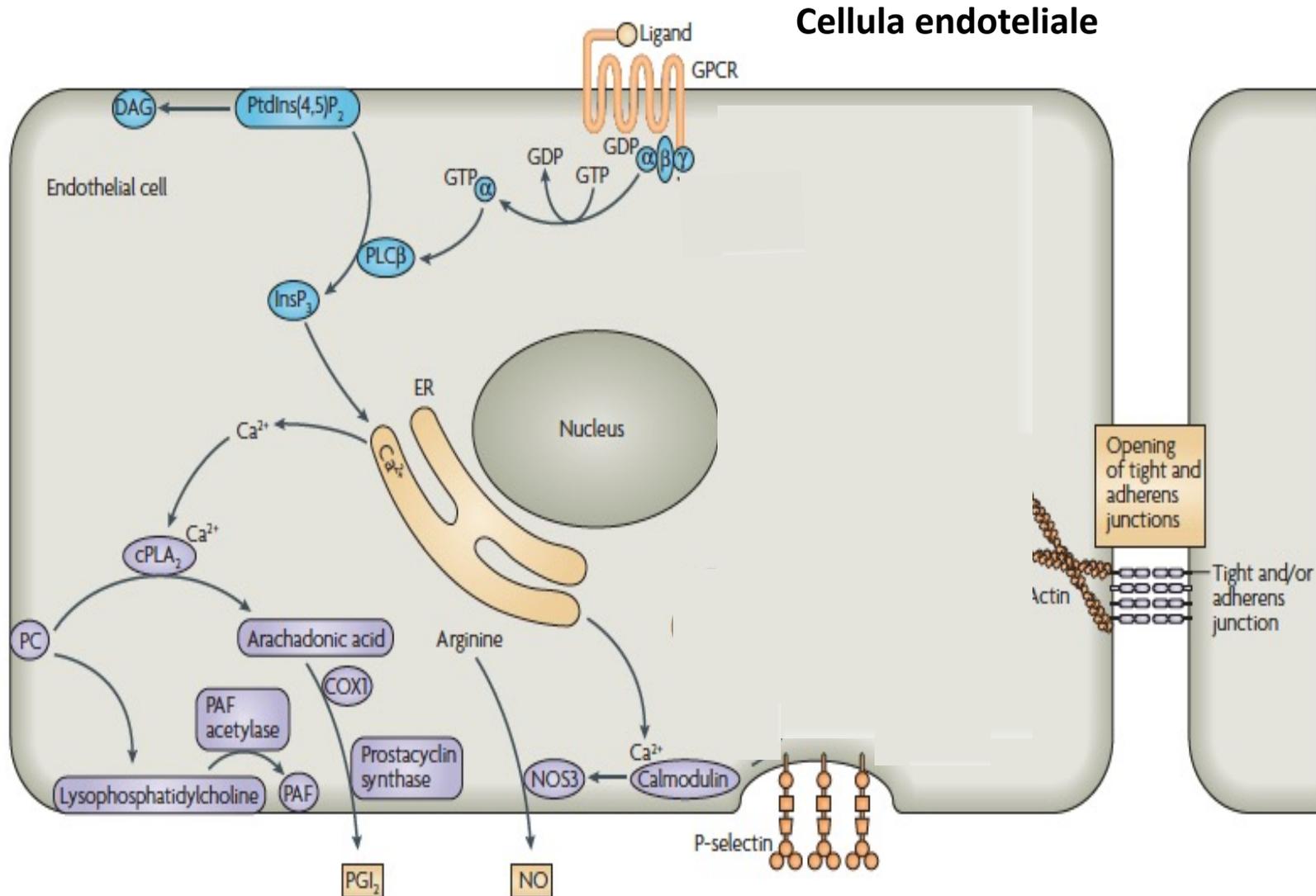
Azione vasodilatante dell'ossido nitrico e della prostaciclina

La prostaciclina (PGI_2) è un metabolita dell'acido arachidonico ha azione vasodilatante



L'ossido nitrico è sintetizzato a partire da L-arginina, ossigeno molecolare e NADPH dall'enzima ossido nitrico sintetasi. L'ossido nitrico è un radicale libero gassoso con azione vasodilatante.

La prostaglandina I₂ (prostaciclina) causa vasodilatazione



La prostaglandina I₂ o prostaciclina è un metabolita dell'acido arachidonico ed è sintetizzata dalla prostaciclina sintetasi. La prostaciclina sintetasi espressa dalle cellule endoteliali media la sintesi di PGI₂. PGI₂ si lega al recettore espresso dalle cellule muscolari lisce delle arteriole rilassandole e mediando la vasodilatazione.