

Programma Patologia Generale

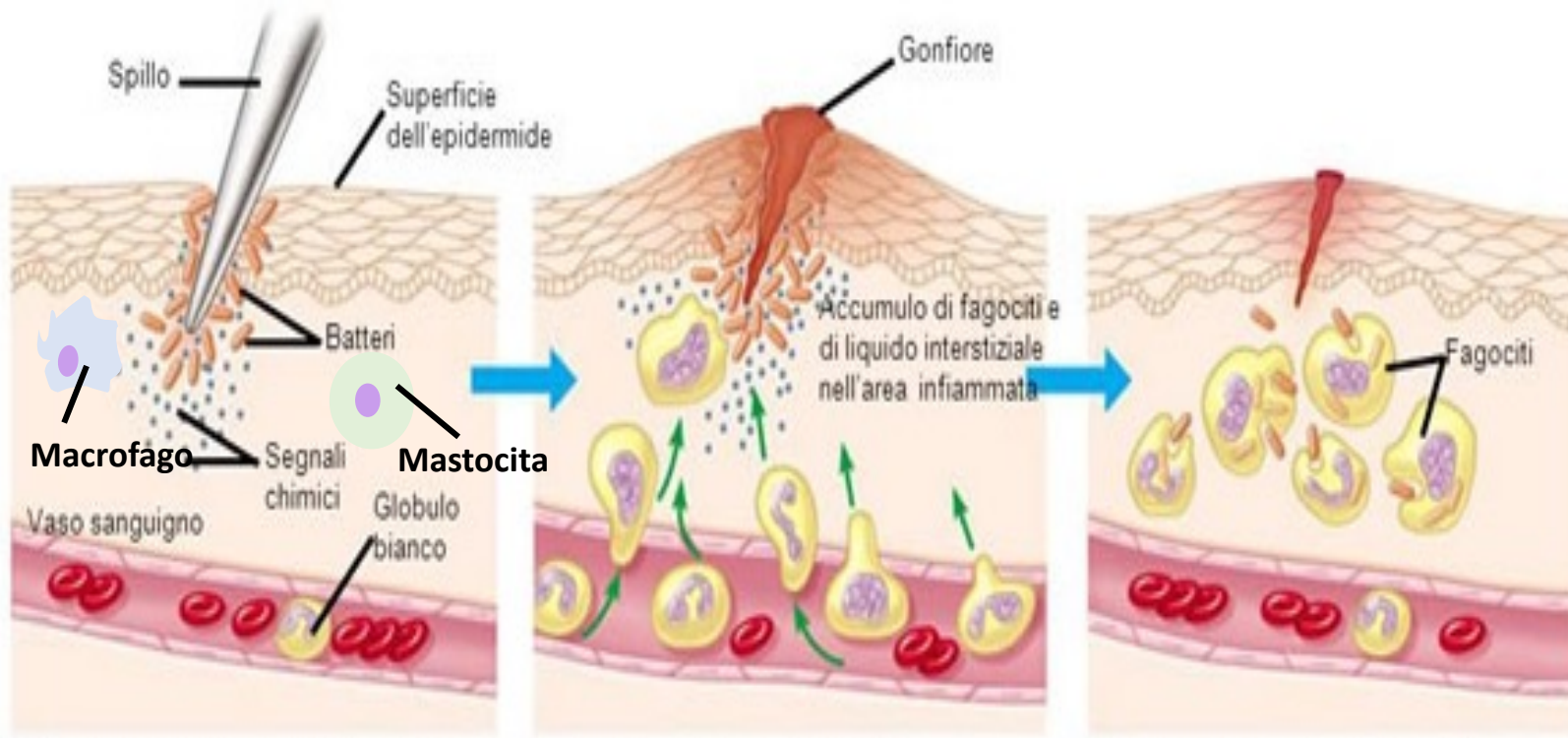
Docenti Prof. P. Del Porto, Prof. M. T. Fiorillo

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, trombosi 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:

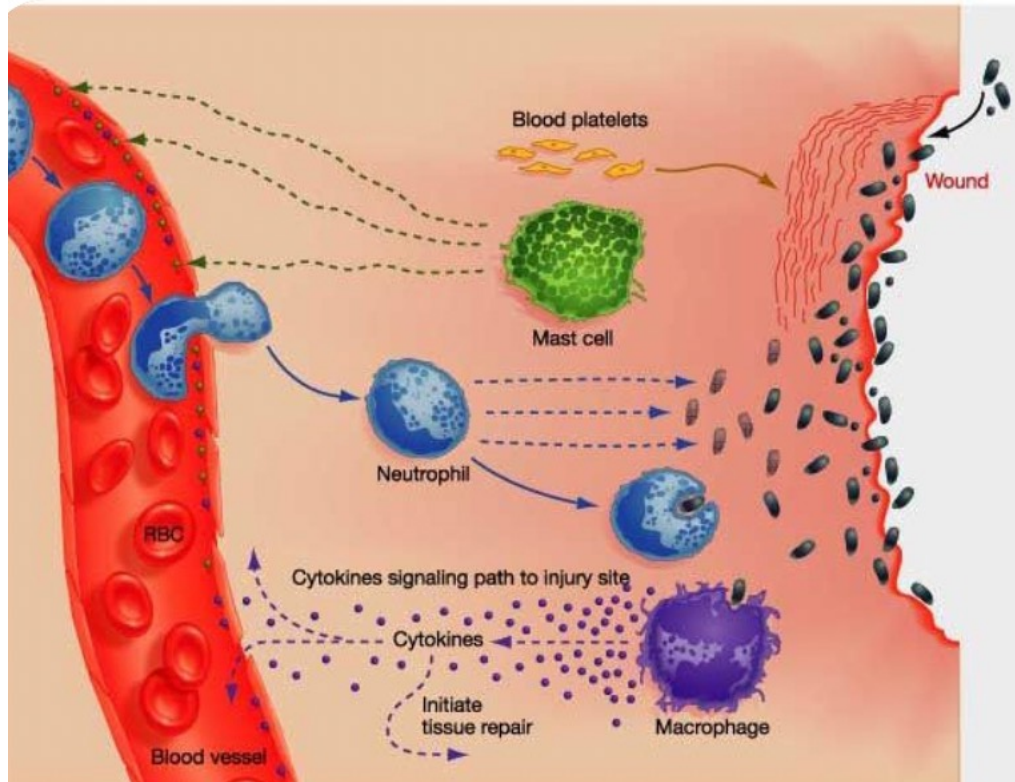
Kumar V., Abbas A. K., Aster J. C. ROBBINS E COTRAN. Le basi patologiche delle malattie. Patologia generale. EDRA Decima edizione

La risposta infiammatoria



La risposta infiammatoria 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 la riparazione dei siti danneggiati.

Induzione e finalità del processo infiammatorio



Il processo infiammatorio è indotto da cellule e mediatori dell'ospite che agiscono in risposta a stimoli dannosi.

Il processo infiammatorio consiste nel reclutamento e attivazione delle cellule e delle proteine presenti nel circolo sanguigno (es. complemento) con lo scopo di eliminare le sostanze nocive.

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

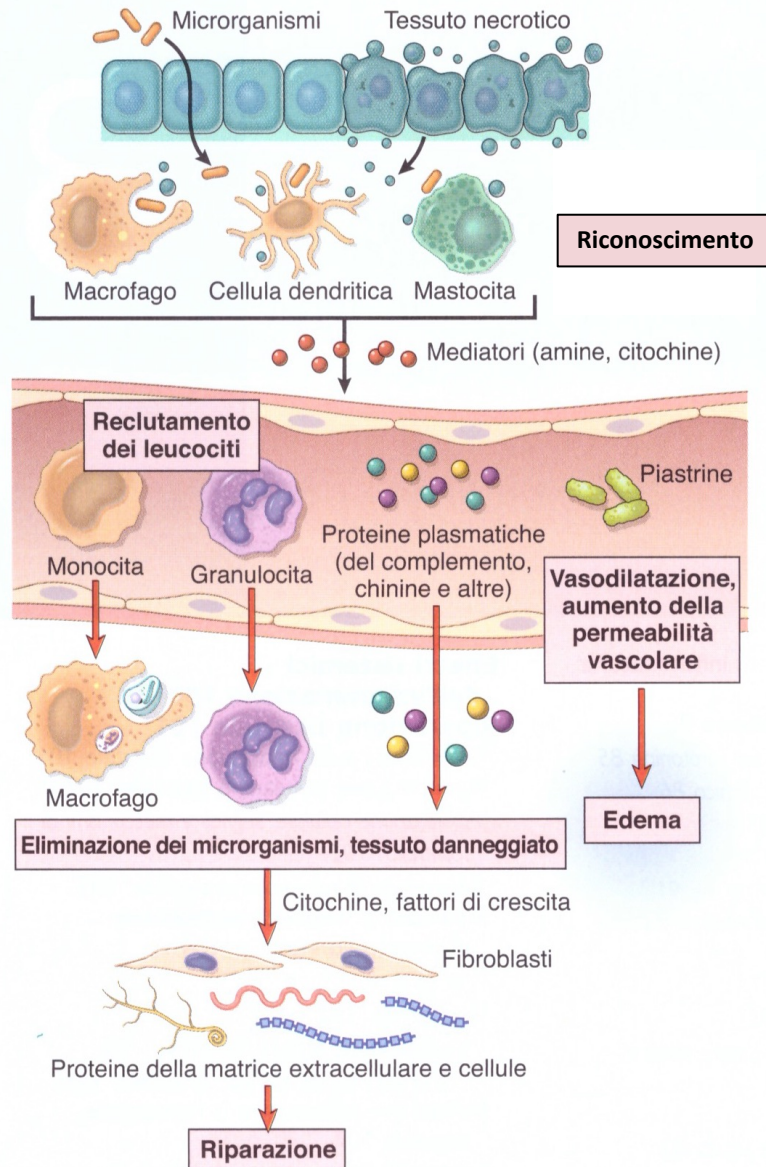


Figura 3.1 Sequenza di eventi in una reazione infiammatoria. Le cellule sentinella presenti nei tessuti (macrofagi, cellule dendritiche, e altre) liberano i mediatori che attivano le reazioni vascolari e cellulari dell'infiammazione in seguito al riconoscimento di microrganismi e cellule danneggiate.

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 (reclutamento dei leucociti e fuoriuscita di proteine del plasma)

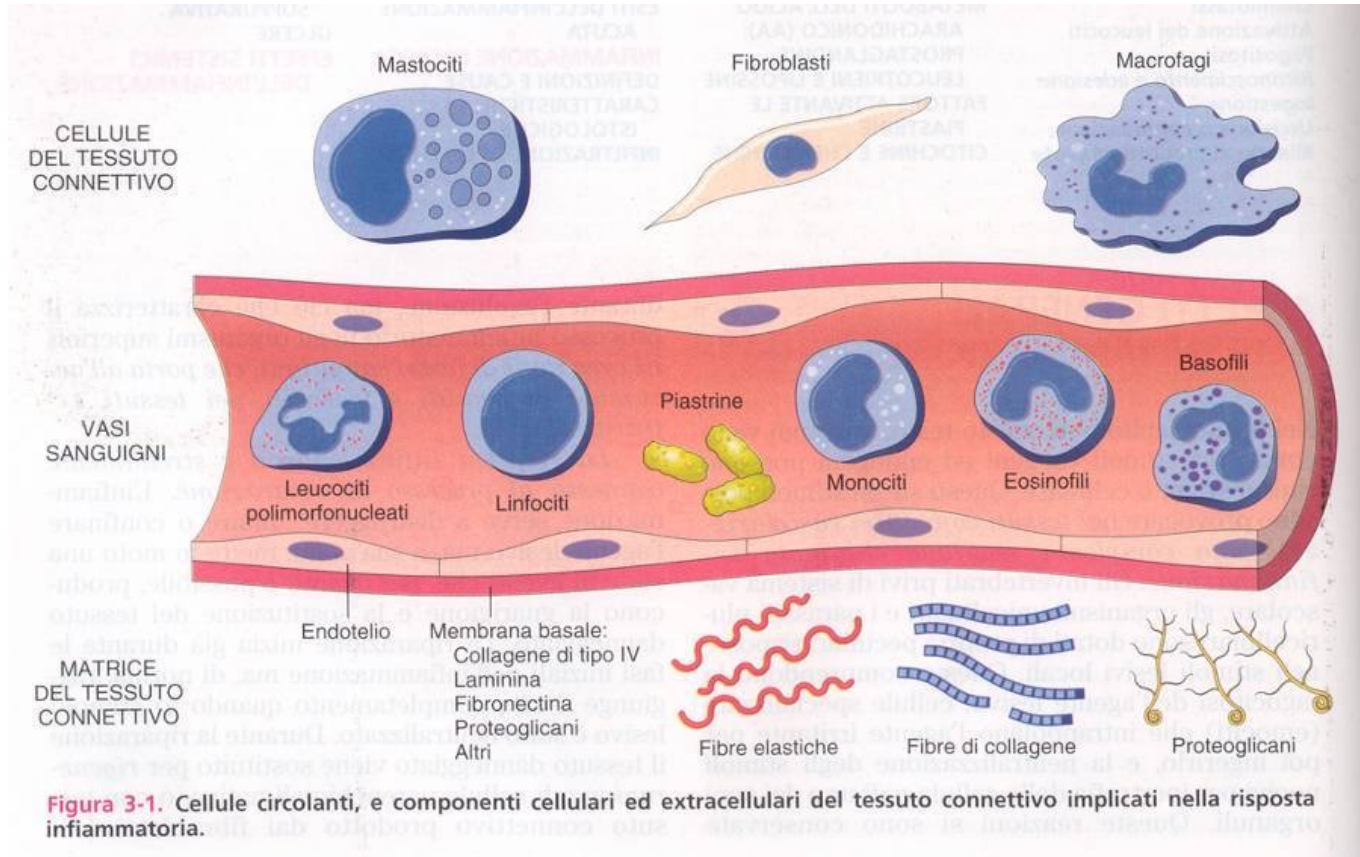
Reclutamento i leucociti e le proteine del plasma lasciano i vasi sanguigni per raggiungere il sito dove è presente lo stimolo flogogeno. La fuoriuscita di cellule e proteine plasmatiche richiede delle modificazioni dei vasi sanguigni

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 (cicatizzazione)

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 reclutano i leucociti (granulociti, monociti) circolanti nel sangue
- I leucociti reclutati (neutrofili, monociti) nel sito danneggiato hanno la funzione di rimuovere l'agente patogeno attraverso la fagocitosi.

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** (tumefazione), R. Virchow nel XIX aggiunse la '**functio lesa**' (perdita di funzione).

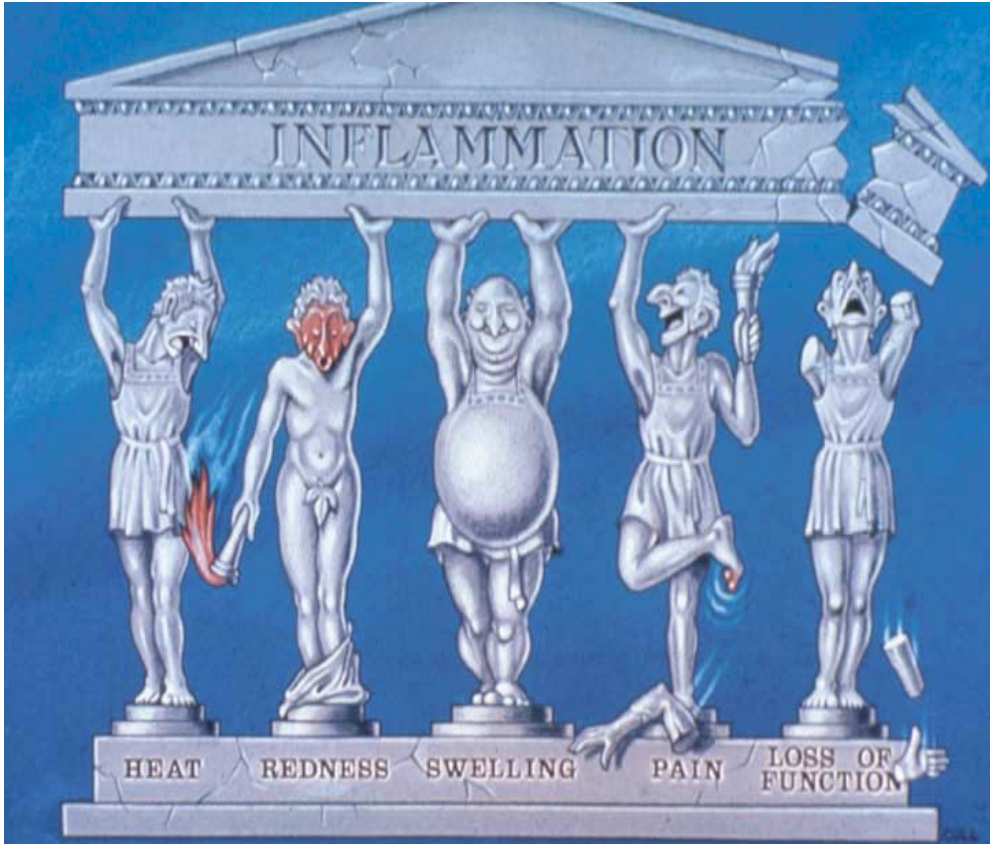
Questi segni sono la conseguenza delle modificazioni vascolari e del reclutamento cellulare nel sito offeso.

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 genici nei componenti più importanti 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.



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, abscess formation, 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.

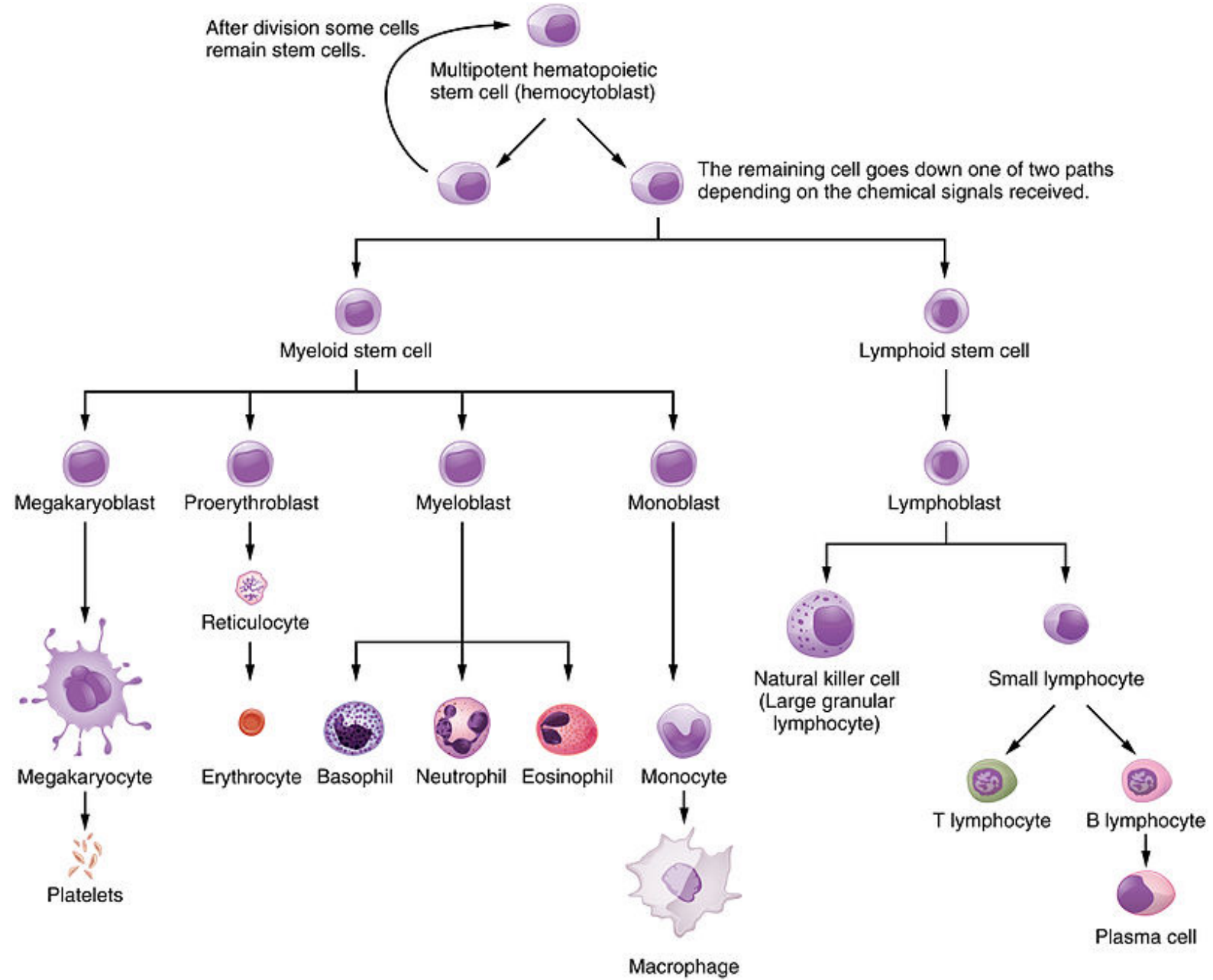
Nel caso in cui l'agente lesivo non sia eliminato rapidamente si può instaurare una infiammazione cronica.

L'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.

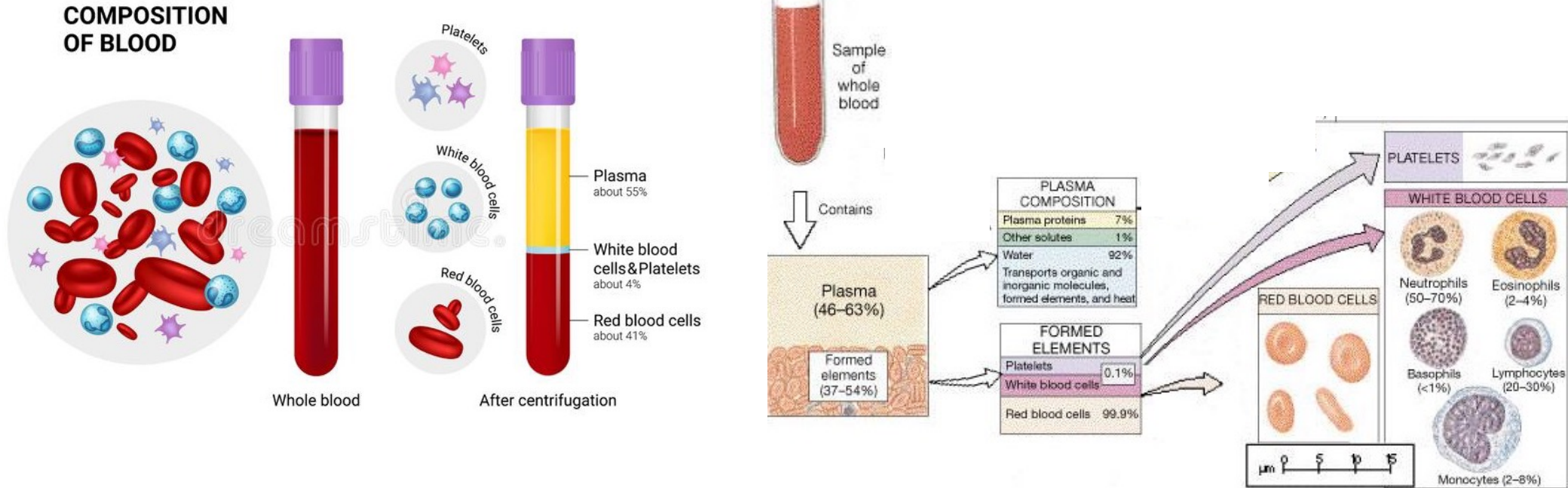
L'infiammazione cronica ha un esordio lento è caratterizzata da un accumulo di linfociti e monociti con distruzione tissutale e formazione di fibrosi.

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

Cellule del sangue

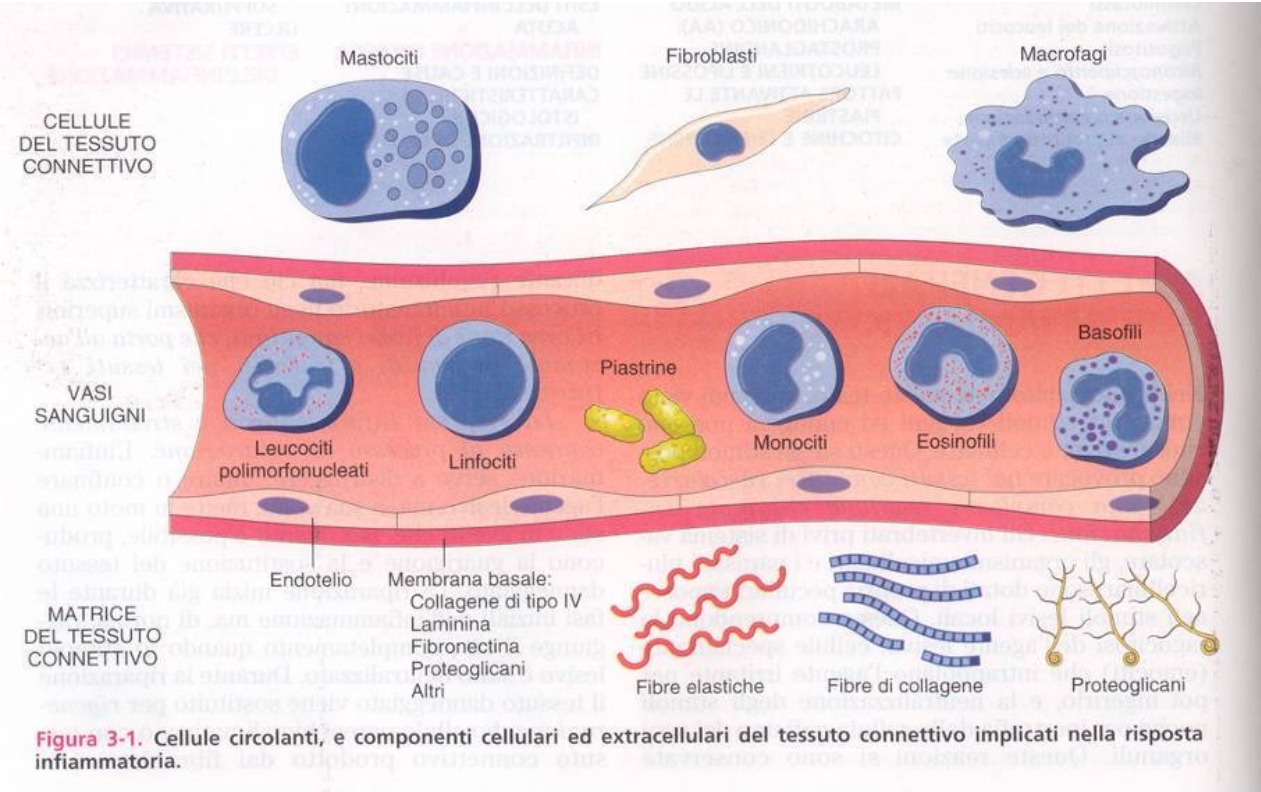


Composizione del sangue



Globuli rossi *Valori normali: femmine 4-5 milioni x mm³; maschi 4,5-5,5 milioni x mm³.*
 Globuli bianchi *Valorinormali: Donne/Uomini 4.800 – 10.800 mm³.*

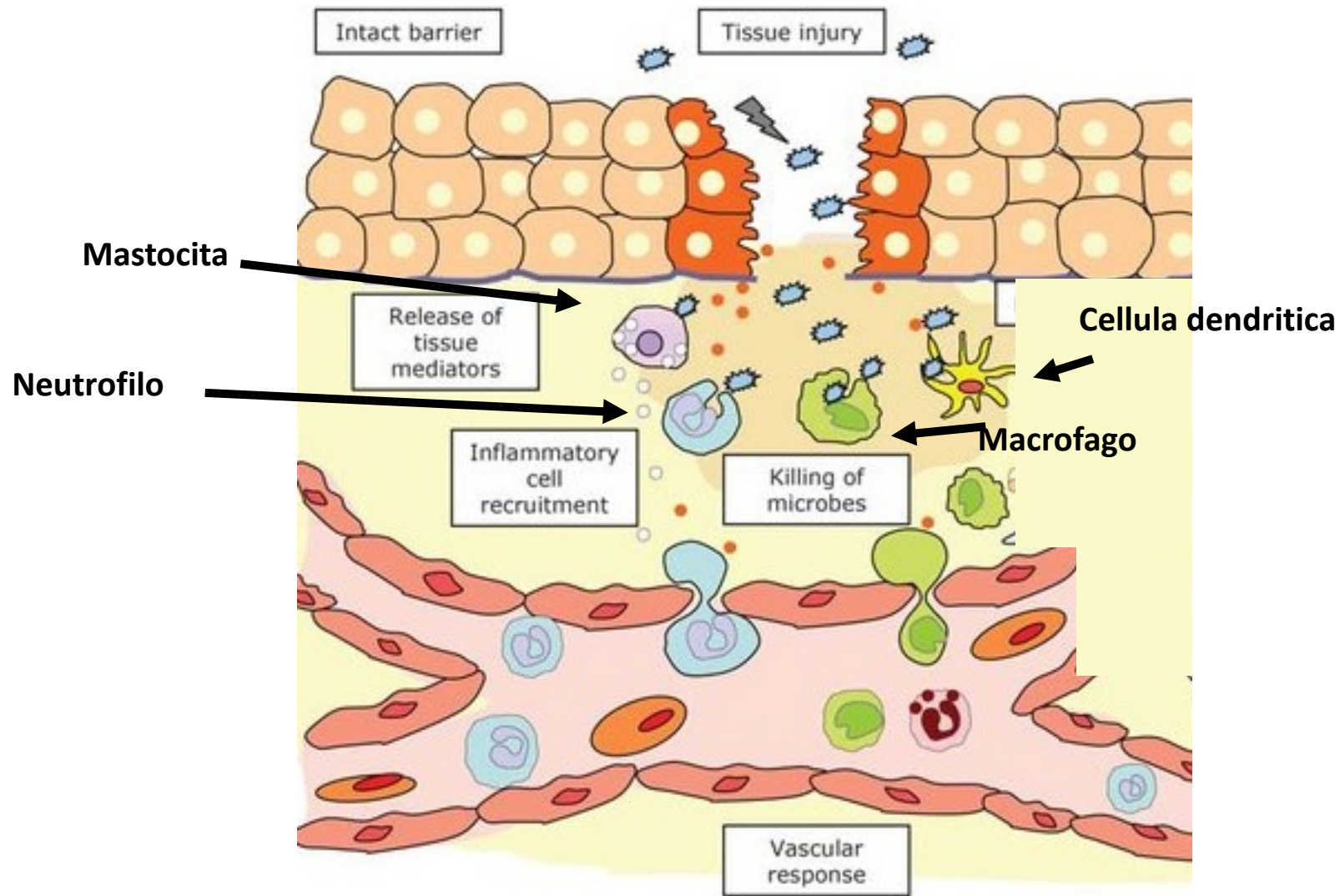
Le cellule circolanti nei vasi sanguigni: i leucociti o globuli bianchi



I leucociti includono i granulociti (neutrofili, eosinofili, basofili), monociti e linfociti.

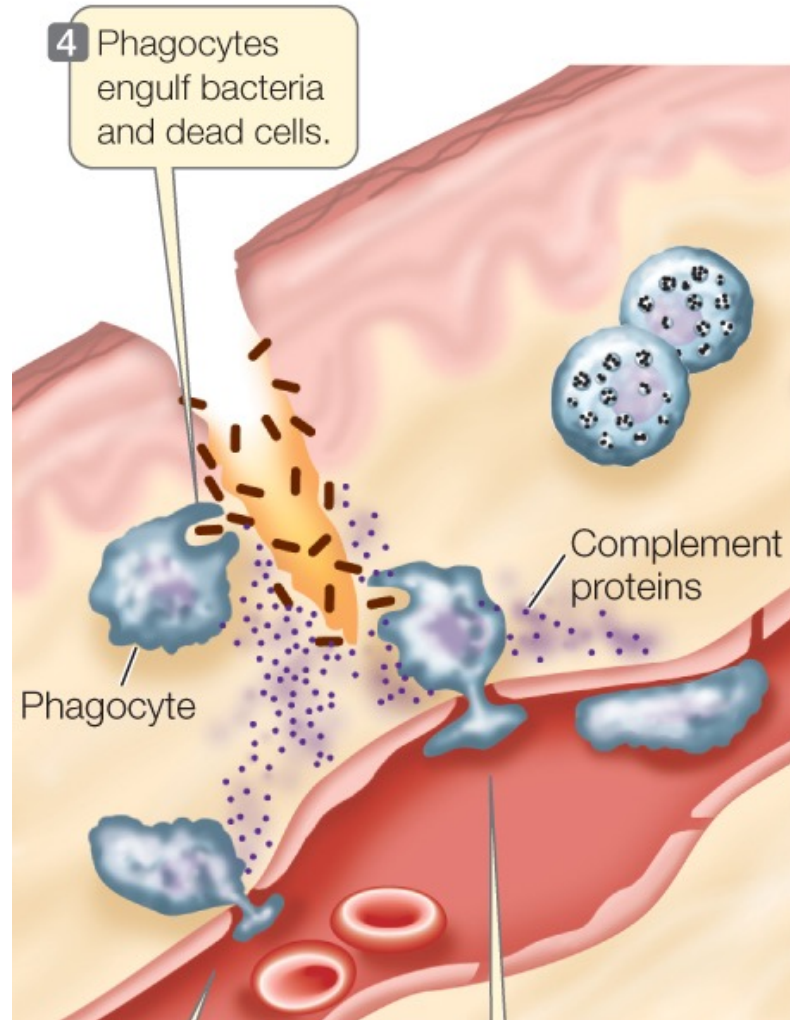
Figura 3-1. Cellule circolanti, e componenti cellulari ed extracellulari del tessuto connettivo implicati nella risposta infiammatoria.

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.

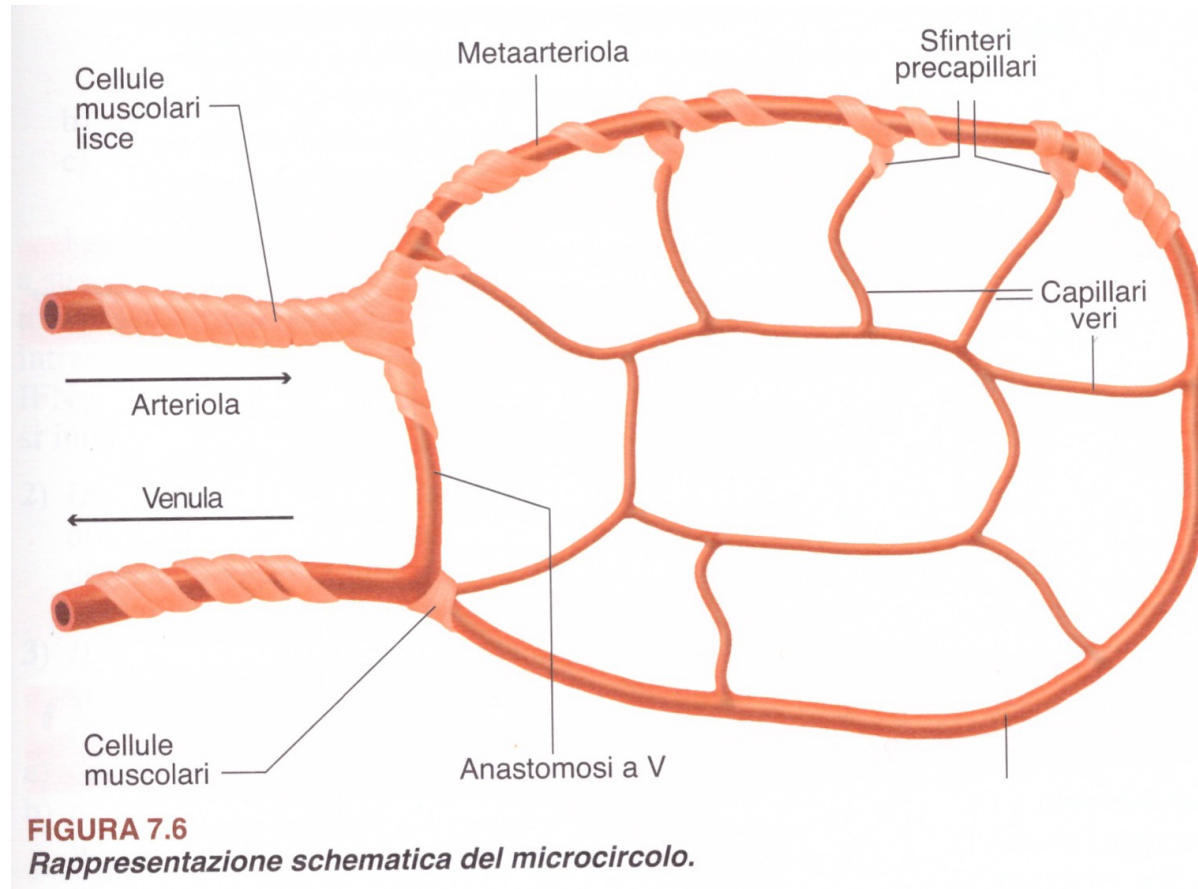
Ruolo dei fagociti nella infiammazione



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

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

Modificazioni vascolari del microcircolo nell'inflammazione acuta

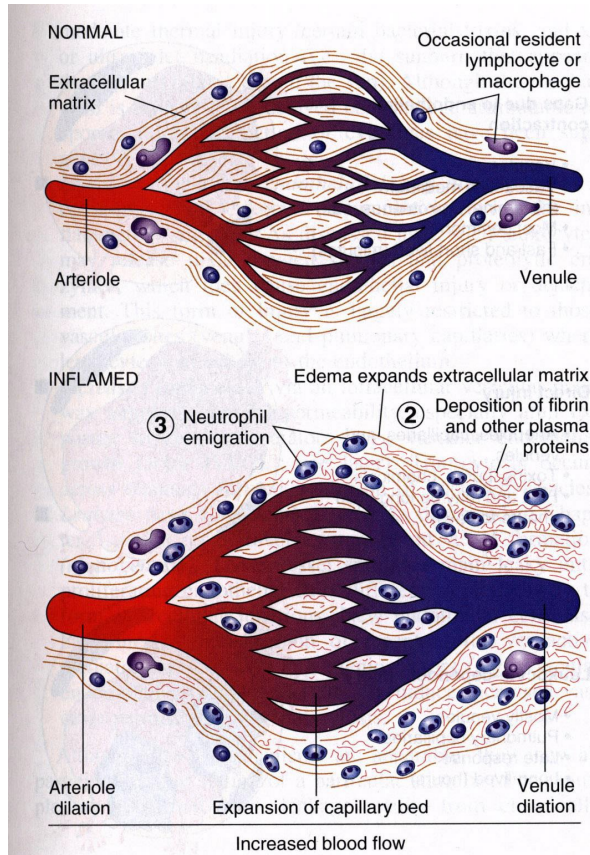


La risposta vascolare ad uno stimolo infiammatorio si svolge principalmente nel microcircolo.

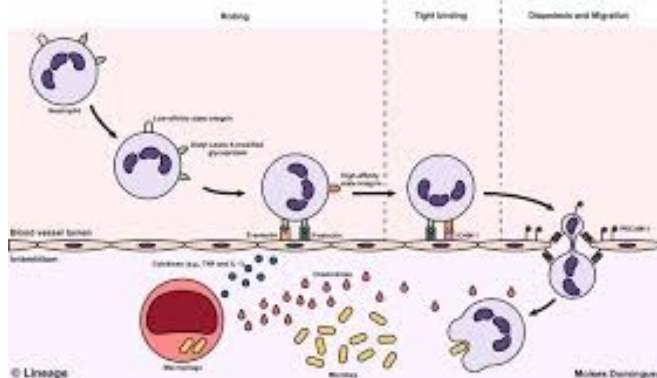
Il microcircolo è la parte periferica del sistema circolatorio costituito dai vasi che hanno il più piccolo diametro e nei quali hanno luogo gli scambi di O_2 e nutrienti fra sangue e tessuti. Il microcircolo è costituito da arteriole, capillari e venule interposti fra le piccole arterie e le piccole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



Leukocyte Extravasation



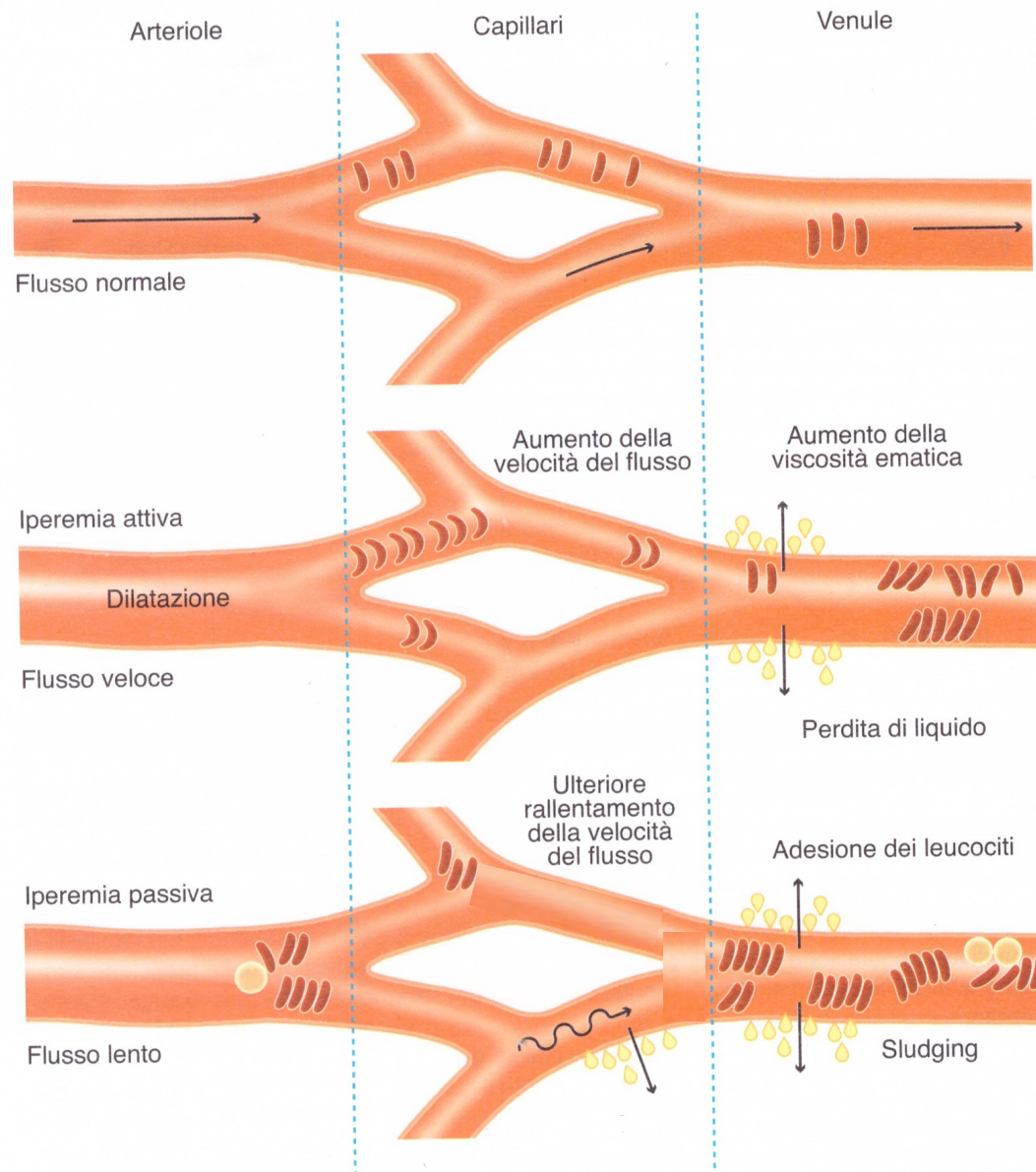
Le modificazioni vascolari nell'infiammazione acuta si verificano con il seguente ordine:

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 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'inflammatione

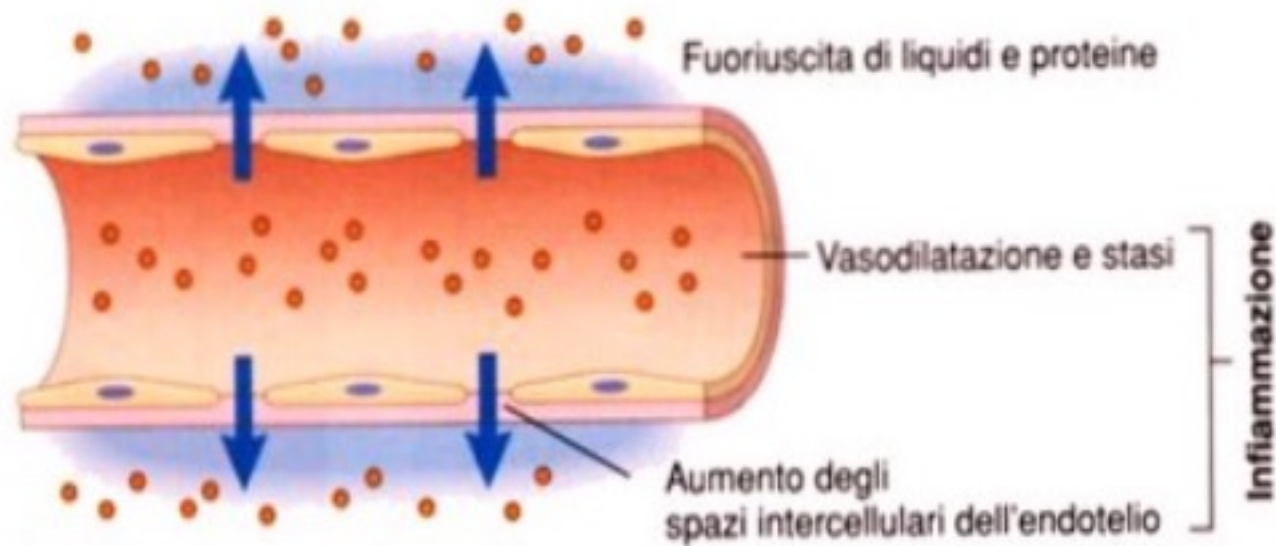


In risposta ad uno stimolo infiammatorio si osserva:

- 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 e dell'ossido nitrico 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

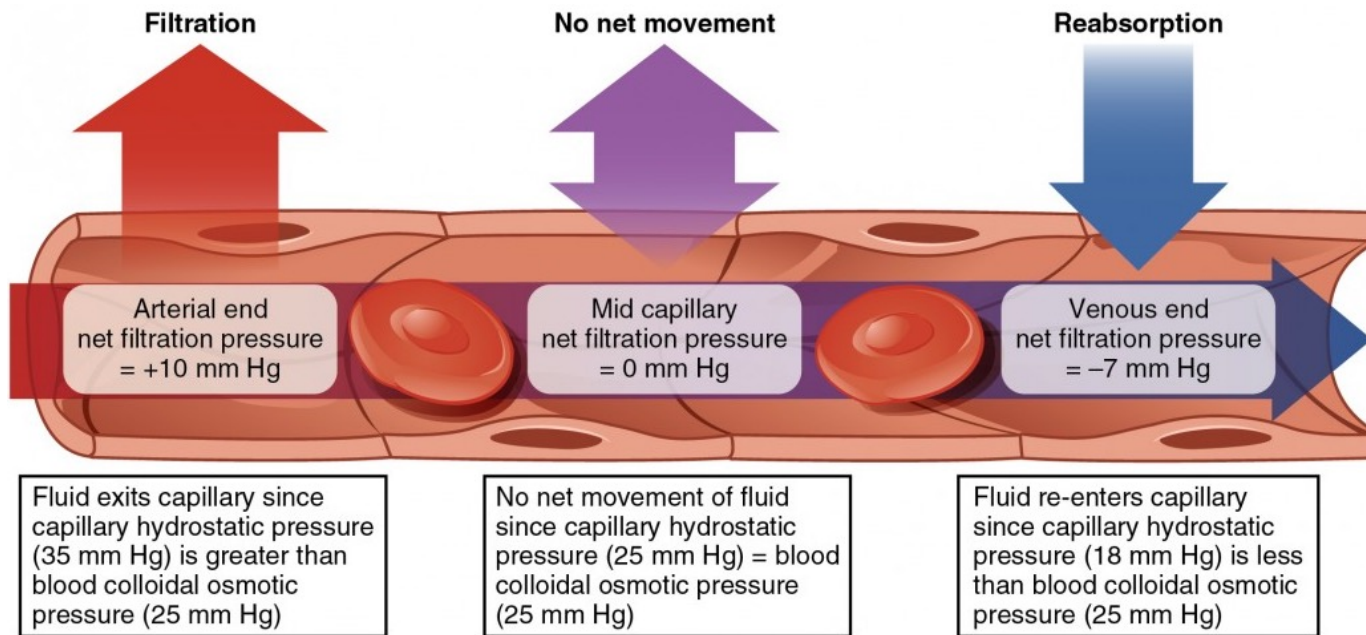


Durante il processo infiammatorio si ha un accumulo di fluido e proteine del sangue nei tessuti extravascolari.

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 (tumore).

Equilibrio dei fluidi fra comparto intra- ed extra-vascolare



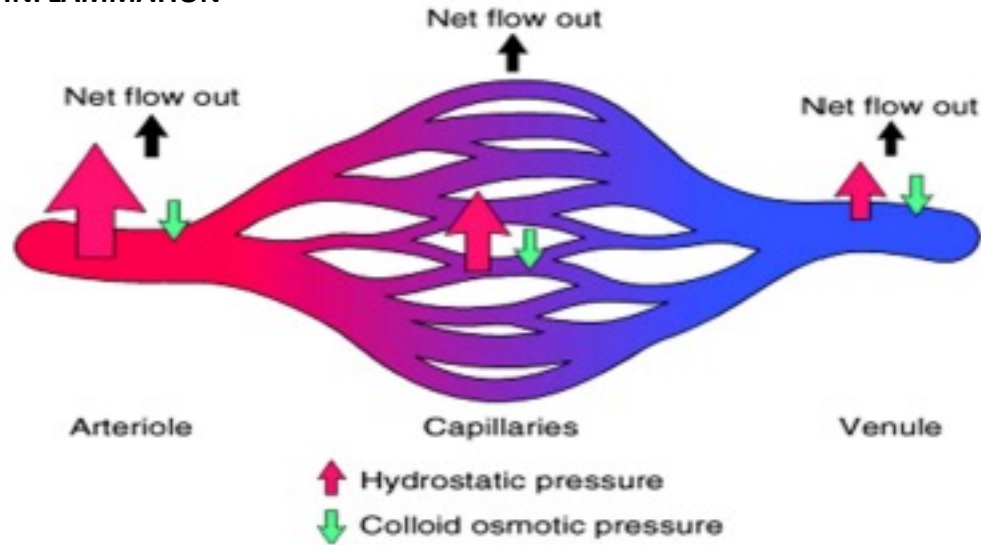
Il movimento di fluidi fra i capillari e i tessuti circostanti dipende da due forze: la pressione idrostatica e la pressione colloidale osmotica. La pressione idrostatica è dovuta alla pressione sanguigna che tende a far uscire i fluidi con i sali e piccole molecole dal sangue verso i tessuti mentre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

In condizioni normali

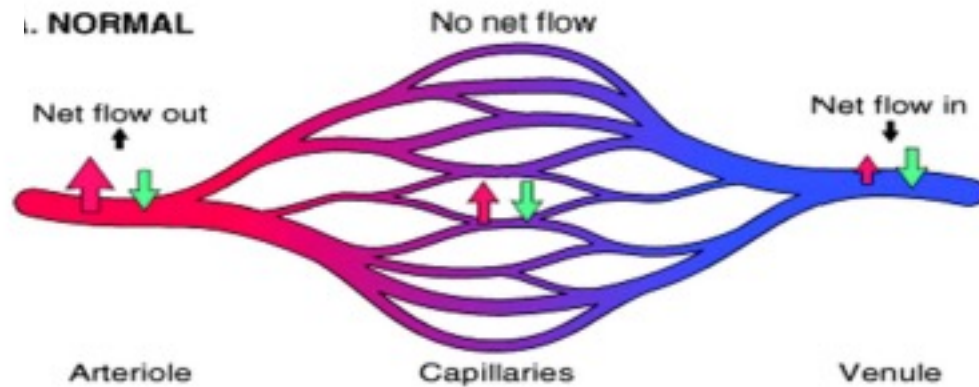
- alla estremità arteriosa la pressione sanguigna è superiore alla pressione oncologica e quindi i fluidi tenderanno a uscire verso lo spazio interstiziale
- Alla estremità venosa la pressione sanguigna è inferiore alla pressione oncologica e quindi i fluidi tenderanno a essere richiamati nei capillari

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.

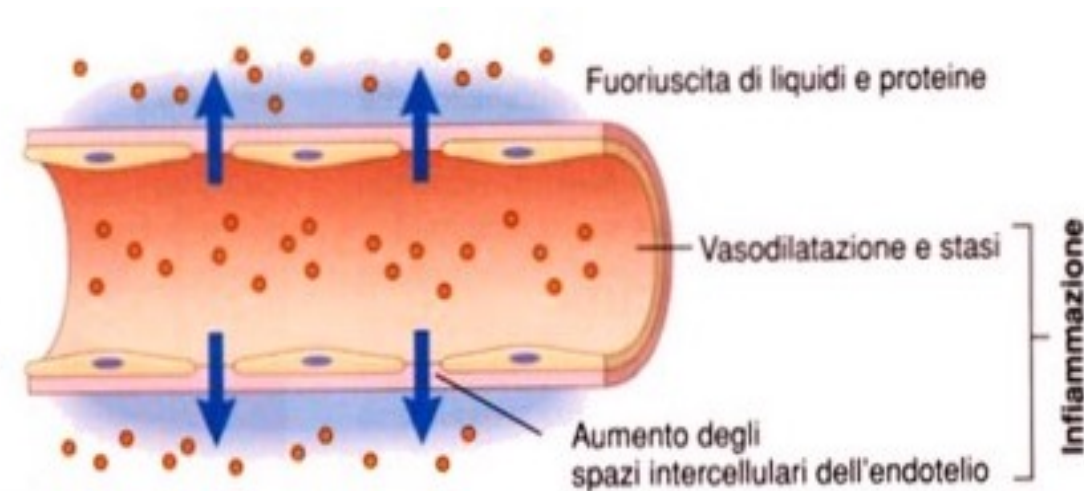
Questo determina uscita di liquidi dai vasi .

Aumento della permeabilità vascolare e formazione di essudato

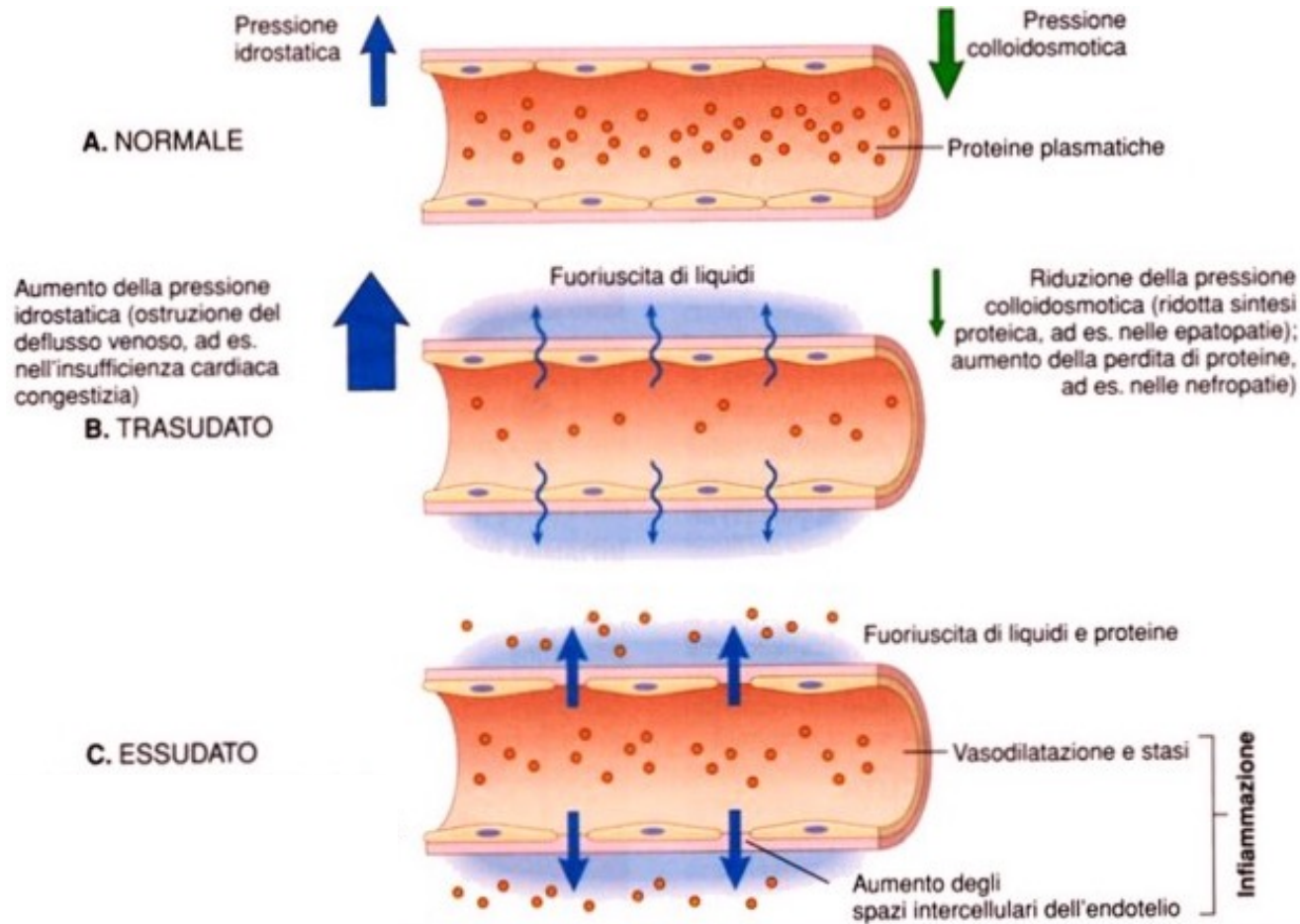
L'aumento della pressione idrostatica in seguito alla vasodilatazione insieme all'aumento della permeabilità vascolare determinano la fuoriuscita di liquidi e proteine e il loro accumulo nei tessuti interstiziali.

Questo aumenta la pressione osmotica del tessuto interstiziale con ulteriore richiamo di acqua dal sangue verso i tessuti. L'accumulo di liquido ricco in proteine è definito **ESSUDATO**.

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



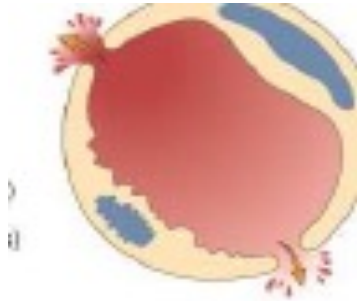
ESSUDATO e TRASUDATO



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

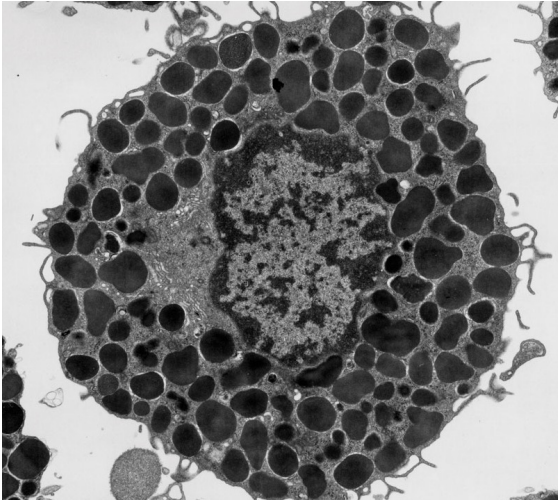


Formazione di **aperture nell'endotelio** dovuto alla contrazione delle cellule endoteliali. Avviene rapidamente, interessa le venule. E' mediato da: istamina, leucotrieni, bradichinine. E' il meccanismo più frequente.



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.

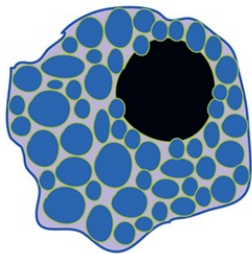
Ruolo dei mastociti nell'infiammazione



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

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

Mast cell

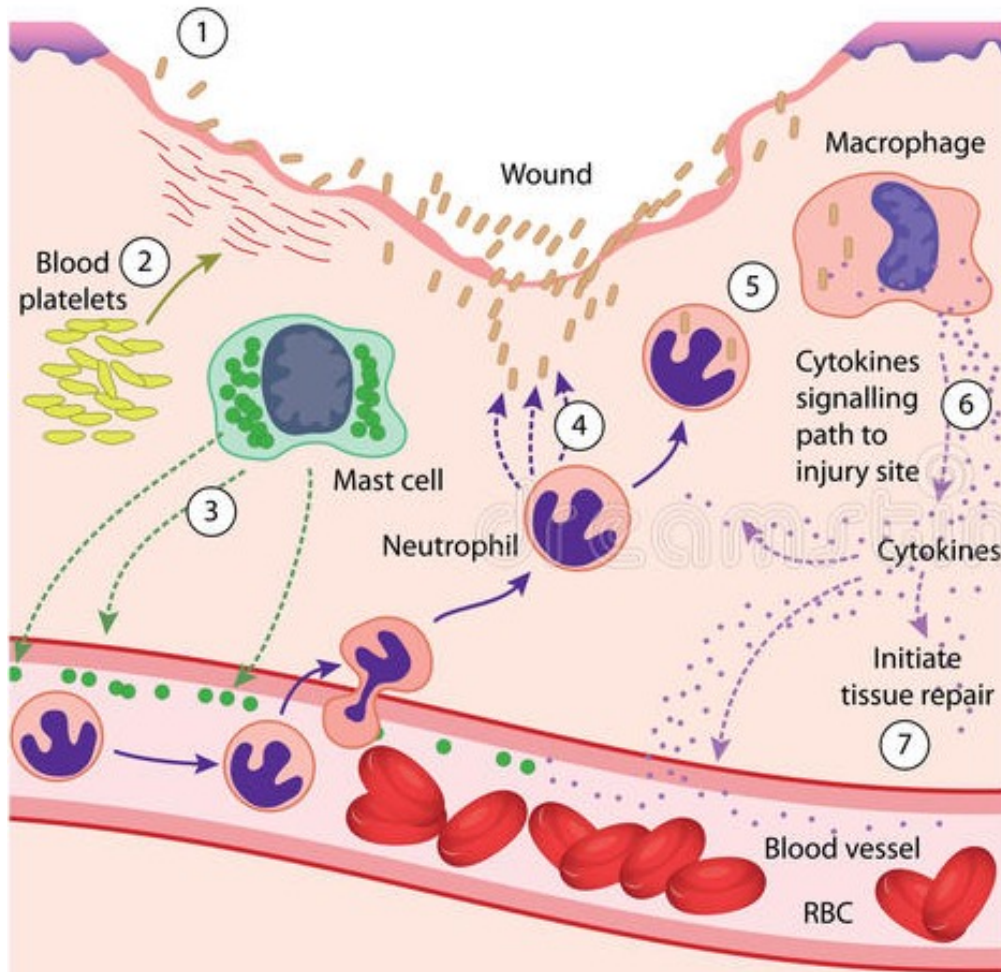


Granule content
Histamine
Heparin
Serine proteases
Carboxypeptidase A3

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.

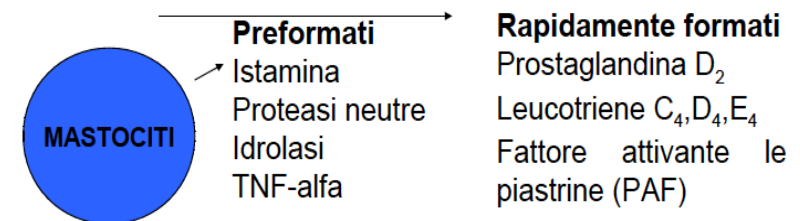
I mastociti sono numerosi nella pelle, nel tratto respiratorio e nel tratto gastrointestinale.

I mastociti sono caratterizzati dalla presenza di granuli citoplasmatici contenenti: istamina, proteasi e citochine quali il TNF- α



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

MEDIATORI PRODOTTI DAI MASTOCITI

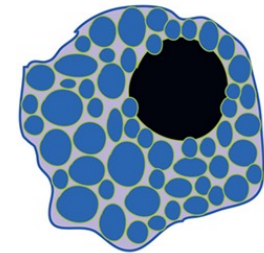


Caratteristiche dei mastociti

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



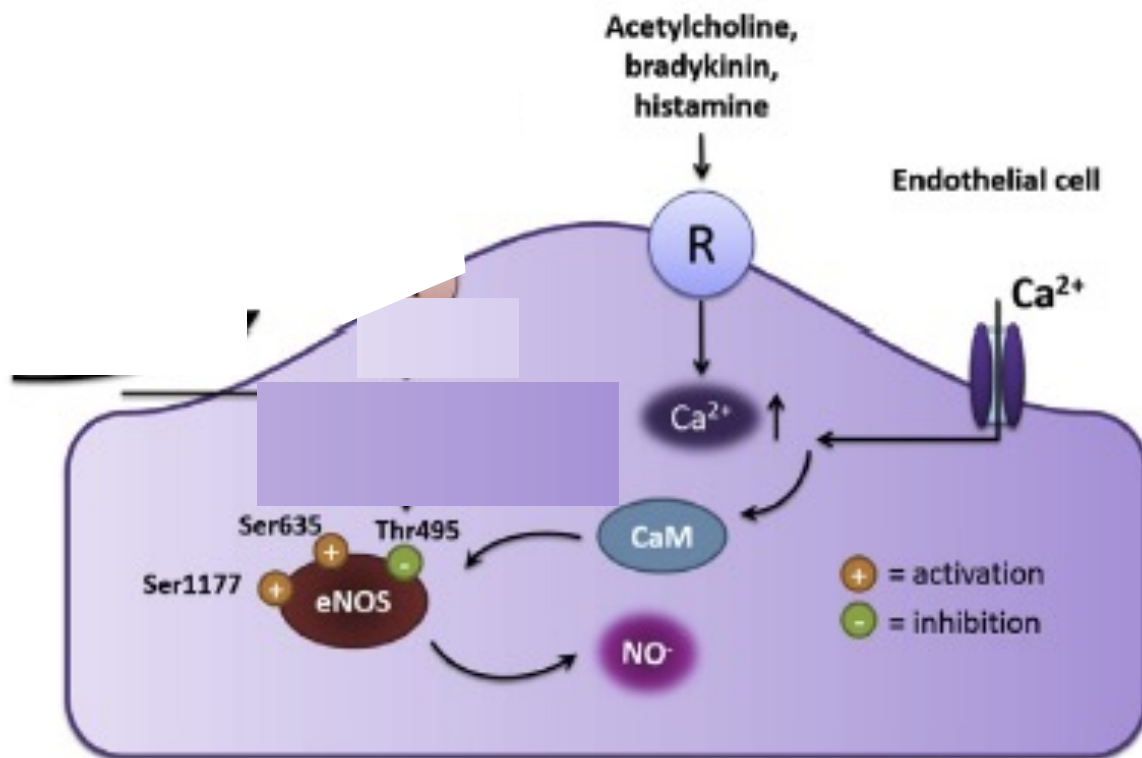
Granule content
Histamine
Heparin
Serine proteases
Carboxypeptidase A3

L'istamina

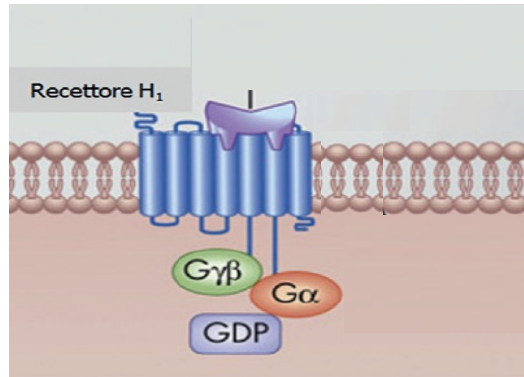


L'istamina deriva dalla decarbossilazione dell'istidina ed agisce legandosi a recettori espressi sulle cellule bersaglio (H1, H2, H3, H4) mediando:

- 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

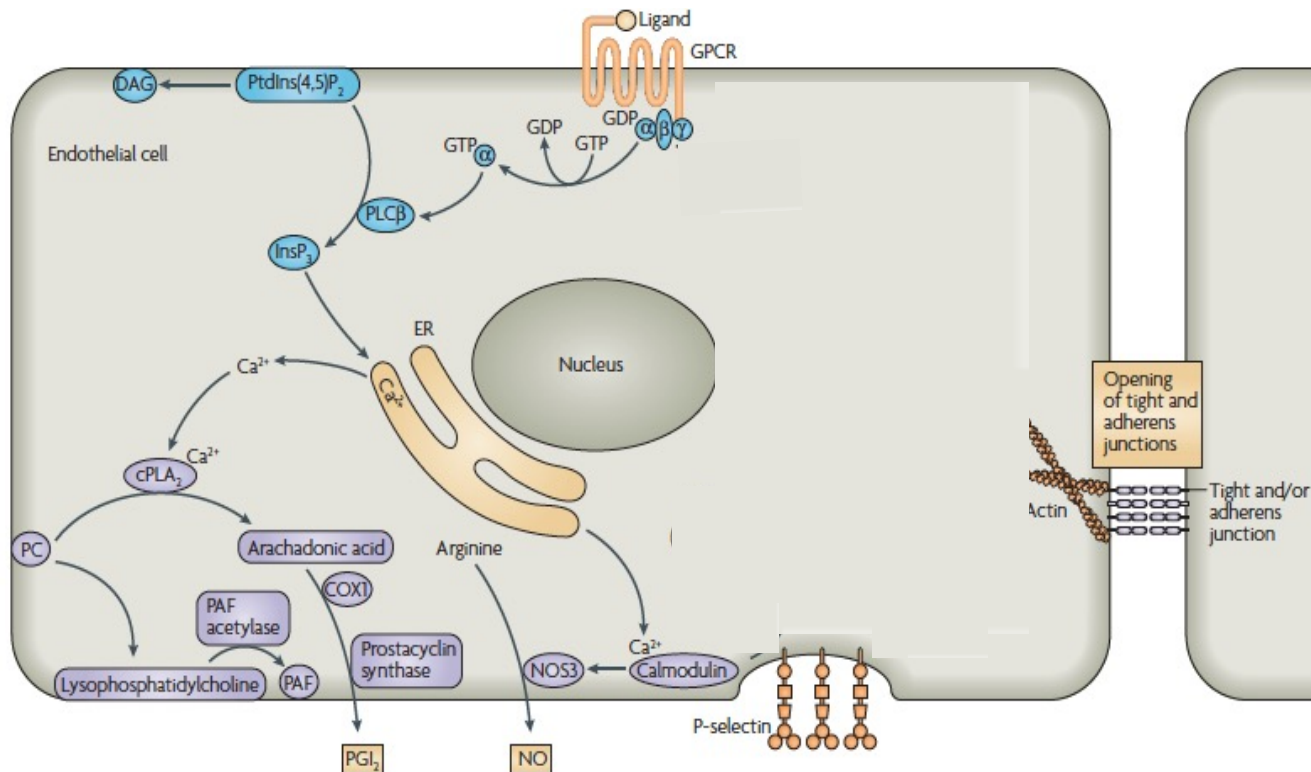


L'istamina lega il recettore H₁ sulle cellule endoteliali. Tale recettore è associato alle proteine G (GPCR G-protein coupled receptor).

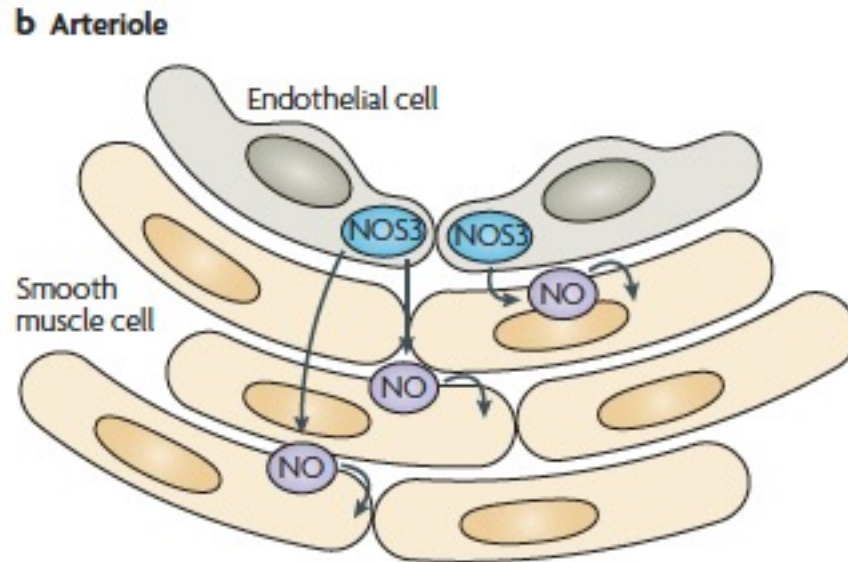
In risposta al legame del recettore con l'istamina, la subunità G α lega il GTP e attiva la PLC β (fosfolipasi C beta). La PLC β scinde il fosfatidil inositolo bifosfato della membrana plasmatica rilasciando inositolo trifosfato (InsP₃) che media il rilascio del Ca²⁺ dal RE.

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



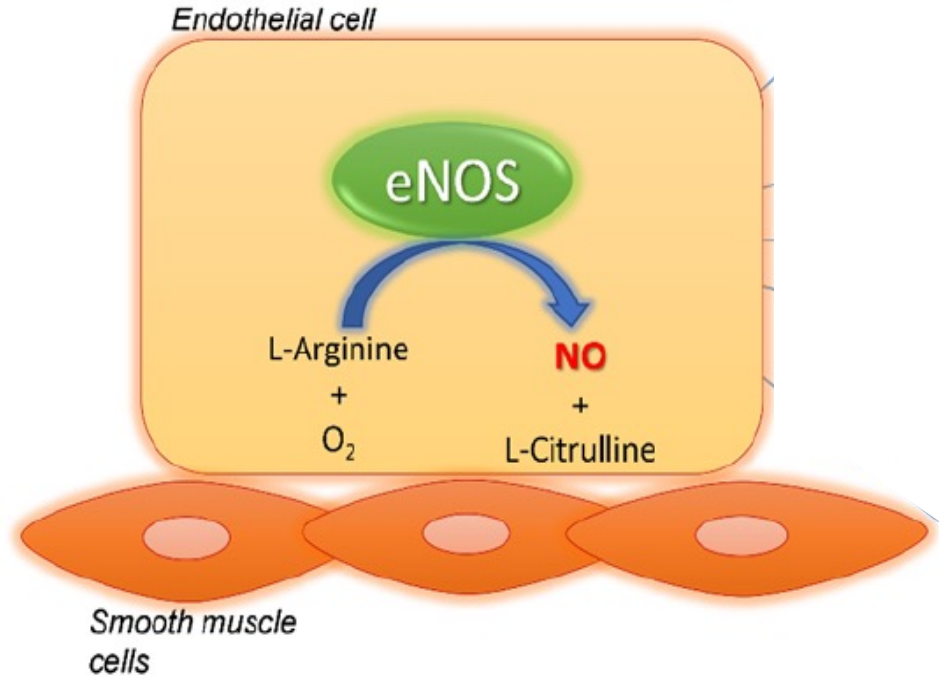
Azione vasodilatante dell'ossido nitrico e della prostaciclina



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 che ha diverse azioni fra cui l'azione vaso dilatante agendo sulle cellule muscolari dei vasi.

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

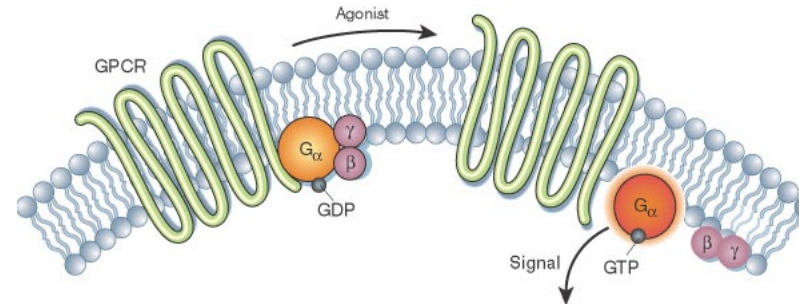
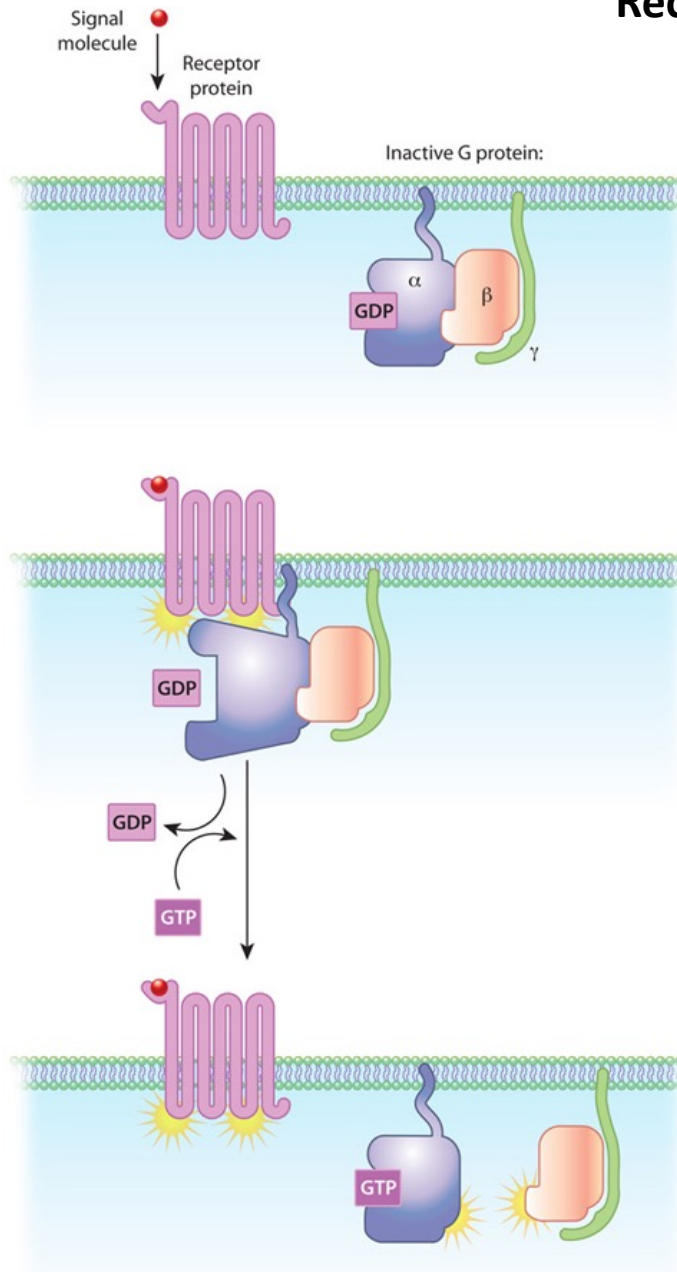
L'astamina stimola le cellule endoteliali a produrre i due mediatori della vasodilatazione: l'ossido nitrico (NO) e prostaciclina (PGI₂)



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 che ha diverse azioni fra cui l'azione vasodilatante agendo sulle cellule muscolari dei vasi.

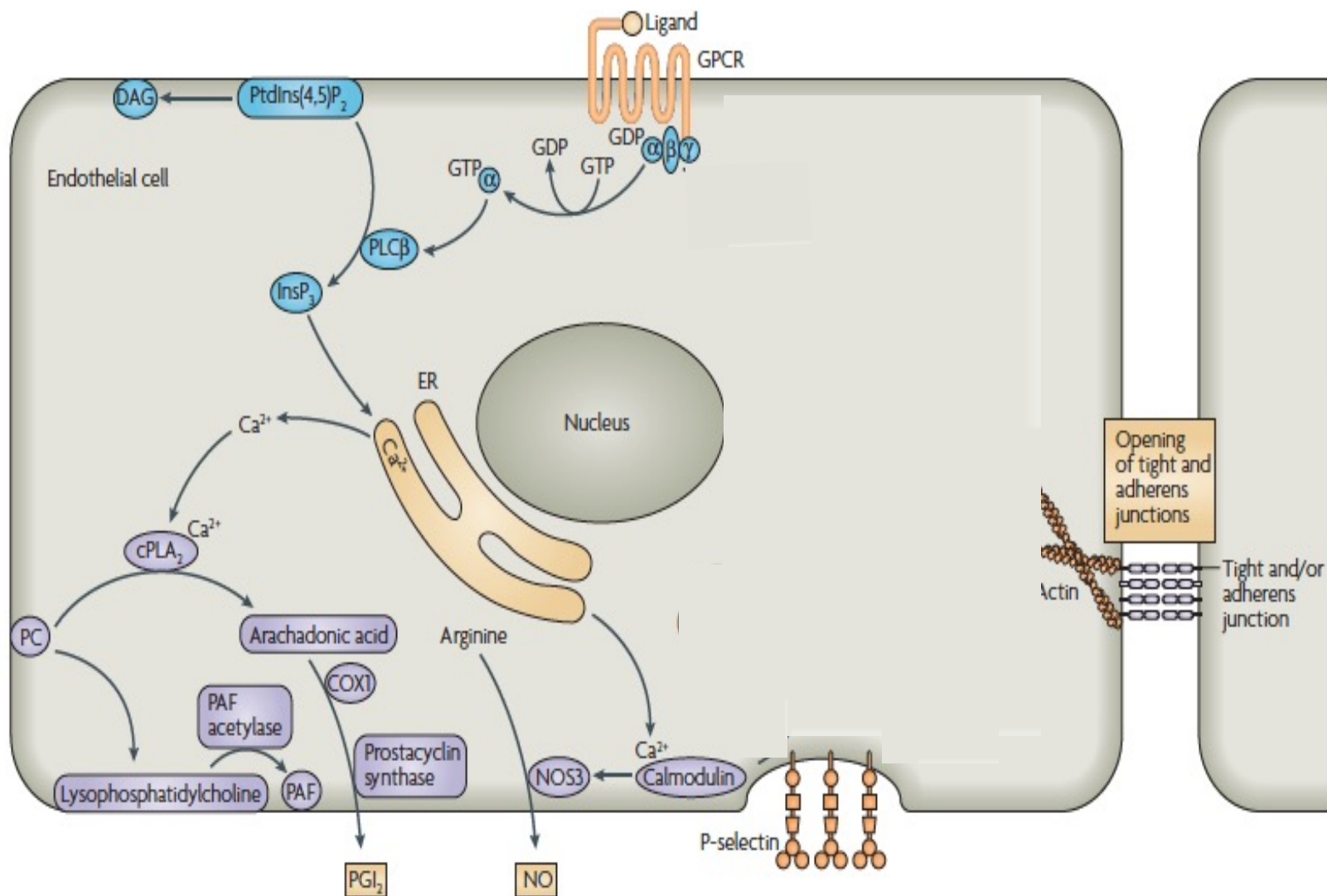
La prostaciclina (PGI₂) è un metabolita dell'acido arachidonico.

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.

La prostaglandina I₂ (prostaciclina) causa vasodilatazione mediata dall'istamina

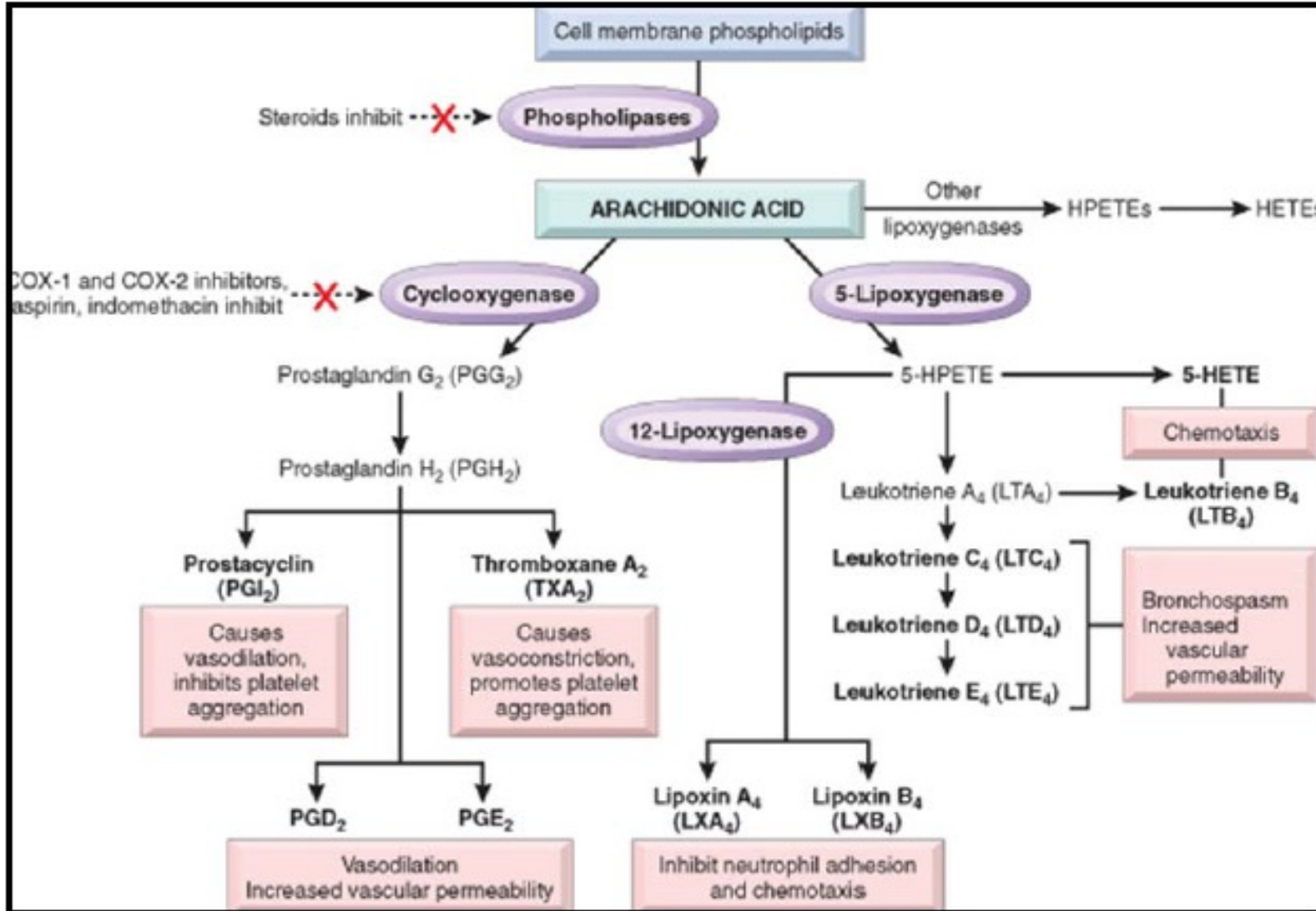


La prostaglandina I₂ o prostaciclina è un metabolita dell'acido arachidonico ed è sintetizzata dalla prostaciclina sintetasi.

La prostaciclina sintasi espressa dalle cellule endoteliali media la sintesi di PGI₂ che rilassando la muscolatura liscia delle arteriole media la vasodilatazione.

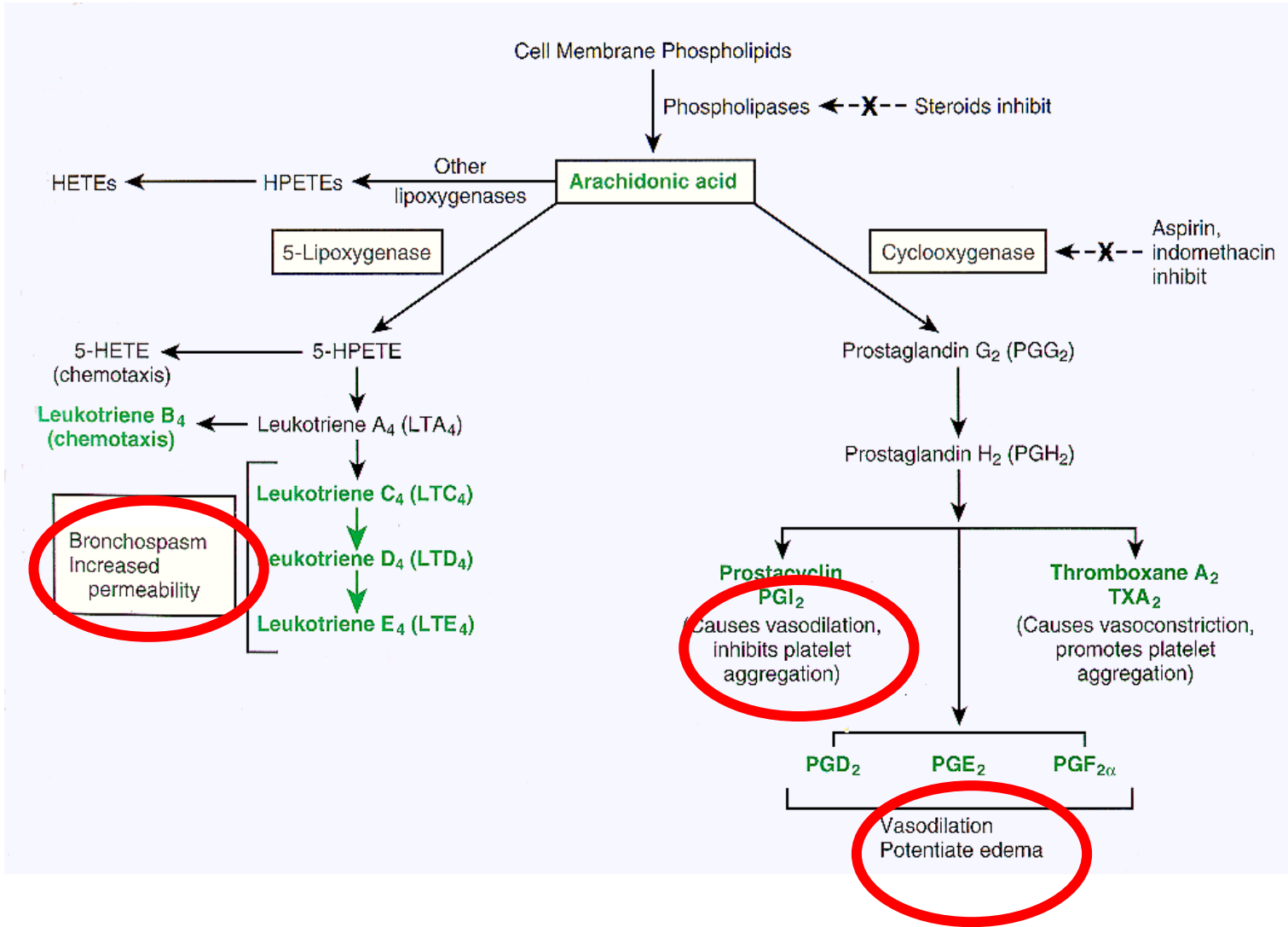
Il legame dell'istamina con il recettore H1 espresso dalle cellule endoteliali attraverso l'aumento di Ca²⁺ intracellulare attiva la fosfolipasi A2 che media la liberazione di acido arachidonico dai fosfolipidi di membrana.

I metaboliti dell'acido arachidonico



Le prostaglandine e i leucotrieni sono mediatori lipidici che promuovono la reazione infiammatoria acuta. Questi mediatori anche denominati eicosanoidi sono prodotti a partire dall'acido arachidonico (AA) presente nei fosfolipidi di membrana. L'acido arachidonico è liberato dalla fosfolipasi A₂; le prostaglandine e i leucotrieni sono sintetizzati da due classi di enzimi: le ciclossigenasi e le lipossigenasi.

Metaboliti dell'acido arachidonico: prostaglandine

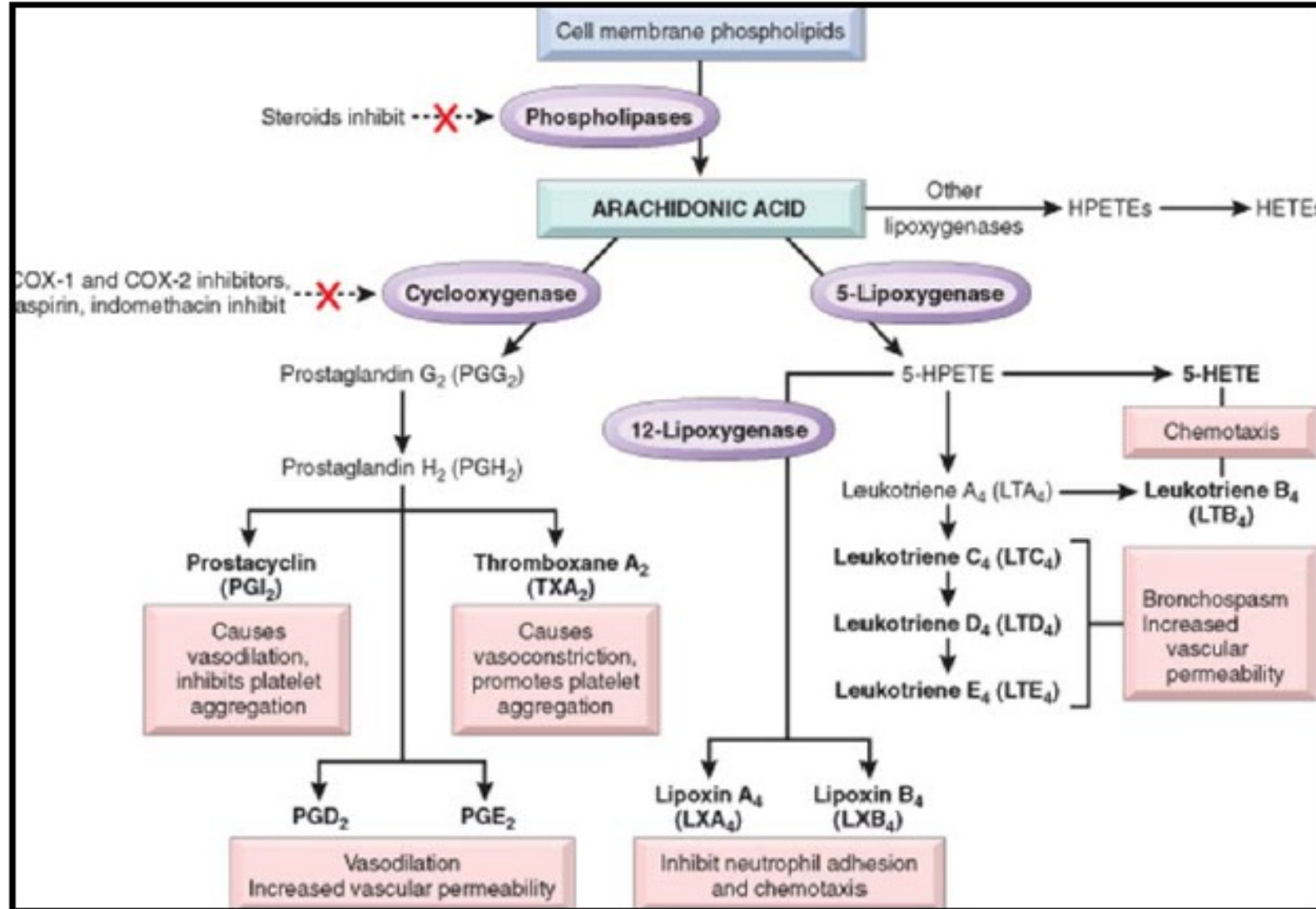


La via della ciclossigenasi mediata dai due enzimi COX-1 e COX-2 porta alla produzione delle **prostaglandine (PG)**.

I prodotti della via della ciclossigenasi includono la PGE₂, la PGD₂, la PGF_{2α}, la PGI₂ e il trombossano A₂.

La COX-1 è costitutivamente espressa dalla maggior parte dei tessuti. COX-2 è indotta nelle cellule che partecipano al processo infiammatorio. La reazione iniziale delle ciclossigenasi trasforma l'acido arachidonico in PGG₂ e la perossidasi in PGH₂. Le diverse PG sono successivamente sintetizzate dall'azione di specifici enzimi che hanno una espressione tissutale ristretta. Per esempio le cellule endoteliali esprimono la prostaciclina sintasi responsabile della produzione di PGI₂ o prostaciclina che è un vasodilatatore.

I metaboliti dell'acido arachidonico: leucotrieni



I leucotrieni sono prodotti dai leucociti e dai mastociti ad opera dell'enzima lipossigenasi. La 5-lipossigenasi converte l'AA in acido 5-idrossieicosatetraenoico (5-HPETE) che è il precursore dei leucotrieni. Il leucotriene B₄ è un fattore chemiotattico per i leucociti. LTC₄, LTD₄, LTE₄ causano un aumento della permeabilità dei vasi.

Anche le lipossine sono prodotte a partire dall'AA. Queste molecole sopprimono l'infiammazione inibendo l'adesione dei neutrofili all'endotelio e la loro migrazione.

Metaboliti dell'acido arachidonico

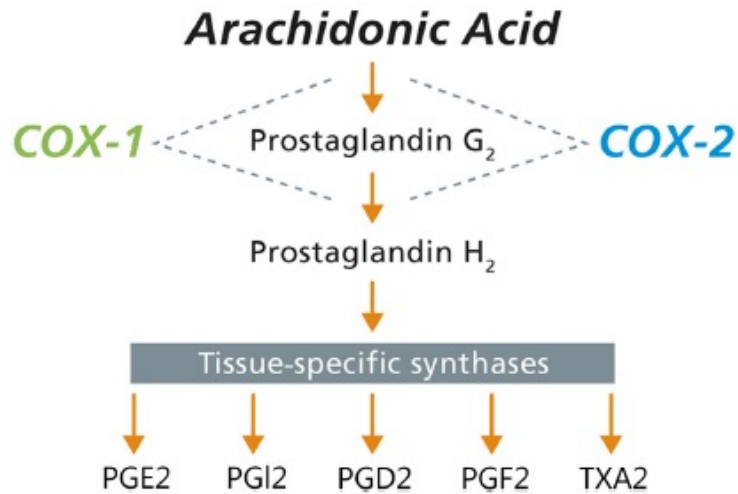


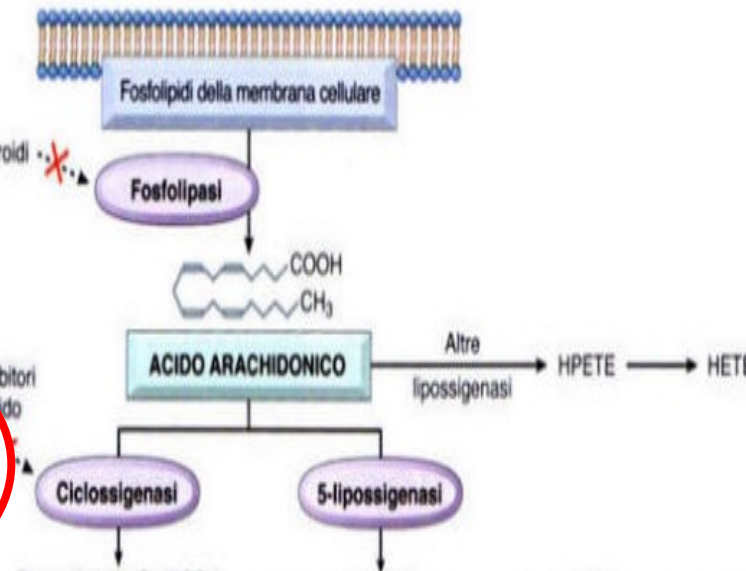
Figure 1. COX pathway of arachidonic acid metabolism. COX-1 or COX-2 converts arachidonic acid to PGG₂ and furthermore to PGH₂ via COX and peroxidase activity. PGH₂ is next metabolized to 5 major bioactive prostanooids—PGE₂, PGI₂, PGD₂, PGF₂, and TXA₂—through their respective tissue-specific synthases.
COX, cyclooxygenase; PG, prostaglandin; TX, thromboxane.

Le prostaglandine e i leucotrieni sono prodotti principalmente dai leucociti, mastociti, cellule endoteliali e piastrine.

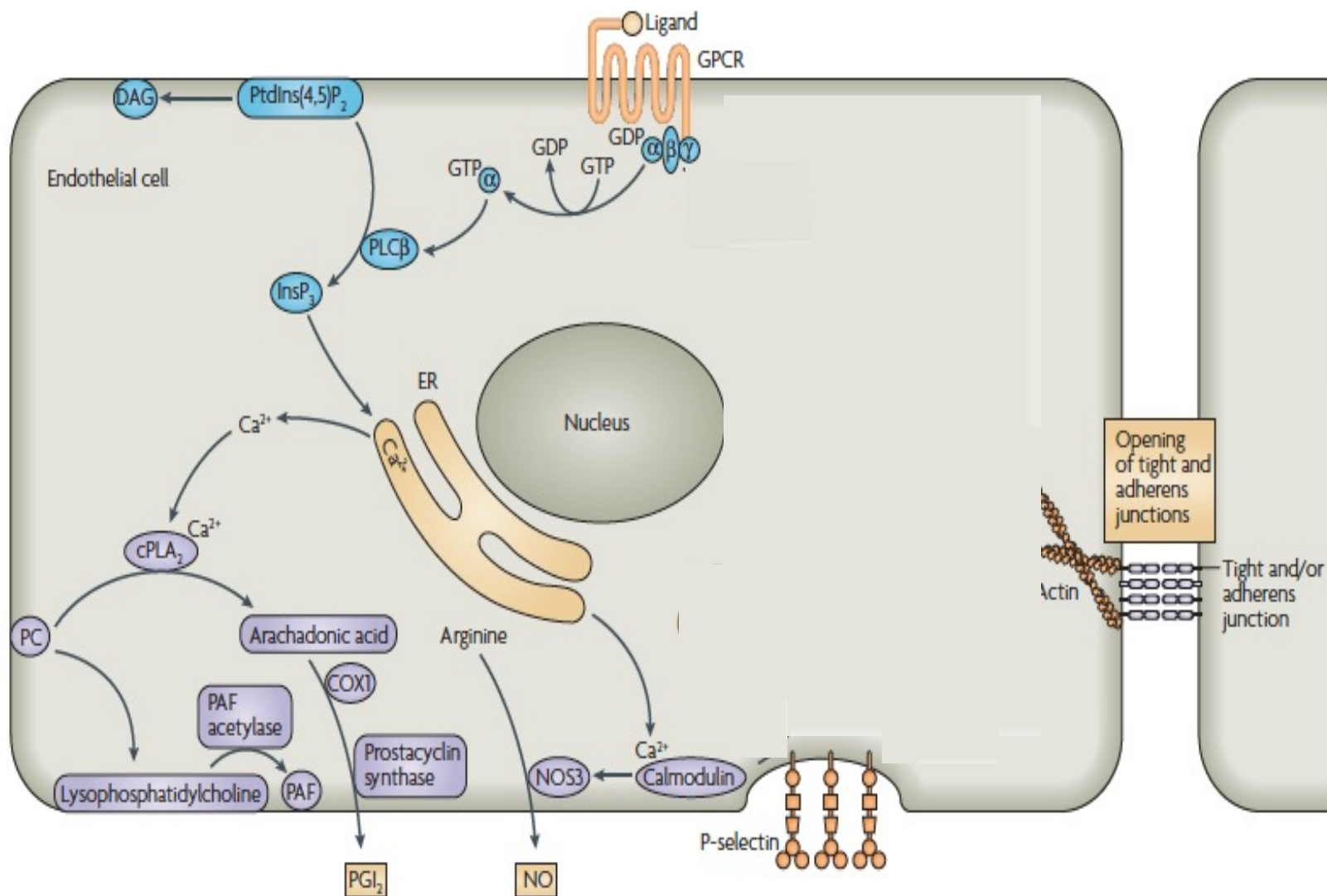
Gli enzimi responsabile della sintesi delle diverse prostaglandine hanno una distribuzione tissutale specifica

Inibizione da steroidi

Inibizione mediata da inibitori di COX-1 e COX-2 FANS (farmaci anti-infiammatori non-steroidi) Acido acetilsalicilico (aspirina) e Ibuprofene



La prostaciclina causa vasodilatazione mediata dall'istamina

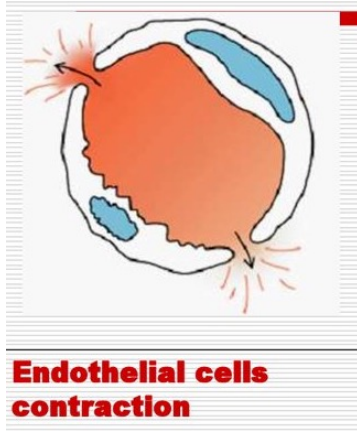


Il legame dell'istamina con il recettore H1 espresso dalle cellule endoteliali attraverso l'aumento di Ca $^{2+}$ intracellulare attiva la fosfolipasi A2 che media la liberazione di acido arachidonico dai fosfolipidi di membrana.

La prostaciclina sintasi espressa dalle cellule endoteliali media la sintesi di PGI $_2$ che rilassando la muscolatura liscia delle arteriole media la vasodilatazione.

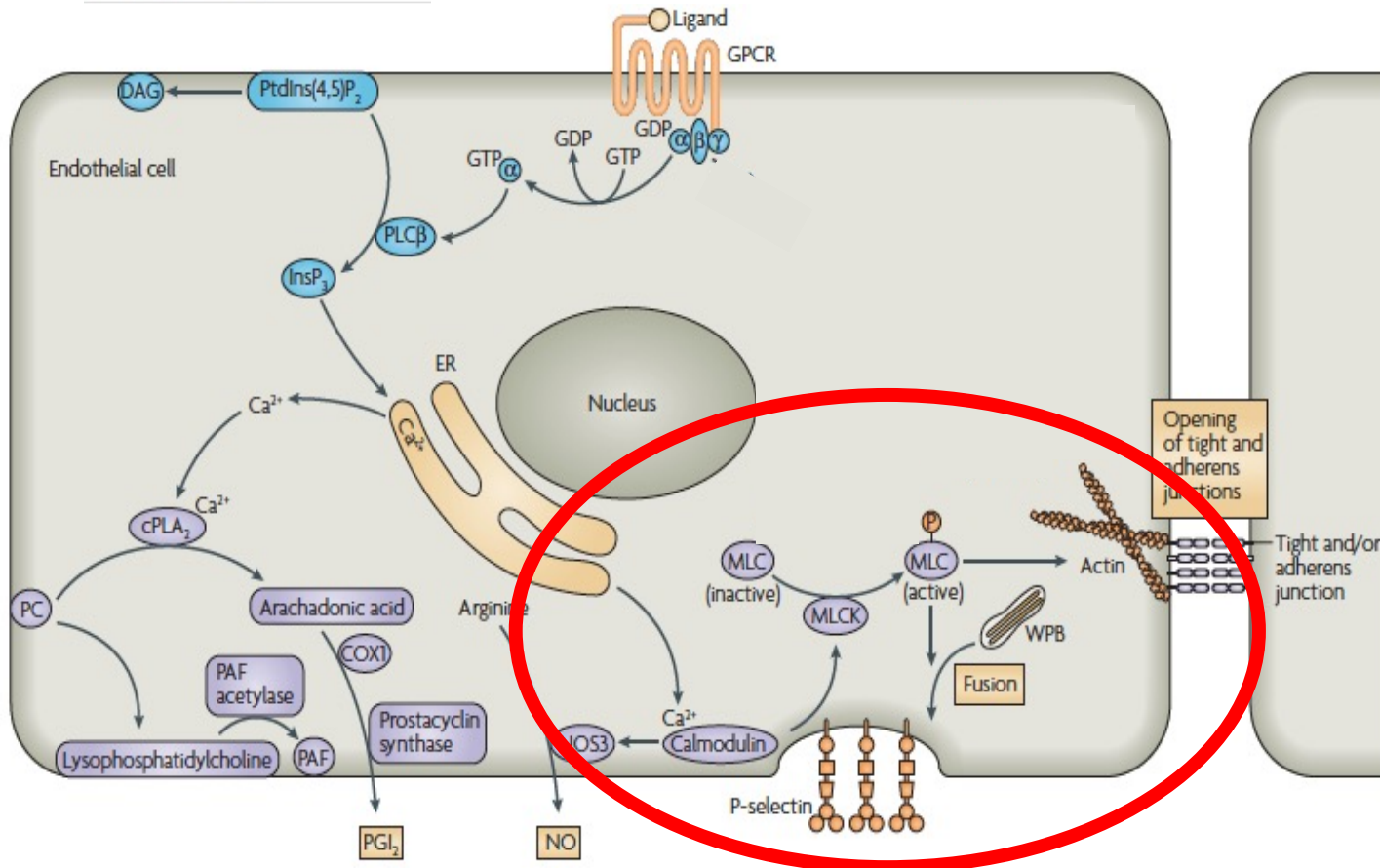
In seguito alla liberazione dell'acido arachidonico dalla fosfatidilcolina viene generata lisofosfatidilcolina che darà origine al PAF (platelet activating factor).

L'istamina aumenta la permeabilità vascolare inducendo la contrazione delle cellule endoteliali



La contrazione delle cellule endoteliali è il meccanismo più comune di aumento della permeabilità vascolare provocata dall'istamina, leucotrieni e altri mediatori.

Questa contrazione avviene rapidamente dopo l'esposizione al mediatore.



Il complesso Ca $^{2+}$ -calmodulina attiva l'enzima myosin-light-chain kinase (MLCK) che fosforila la miosina. La miosina fosforilata inizia la contrazione dei filamenti di actina che sono associati tight junctions causando l'apertura di spazi fra le cellule.

Principali meccanismi che causano l'aumento della permeabilità vascolare nella risposta infiammatoria

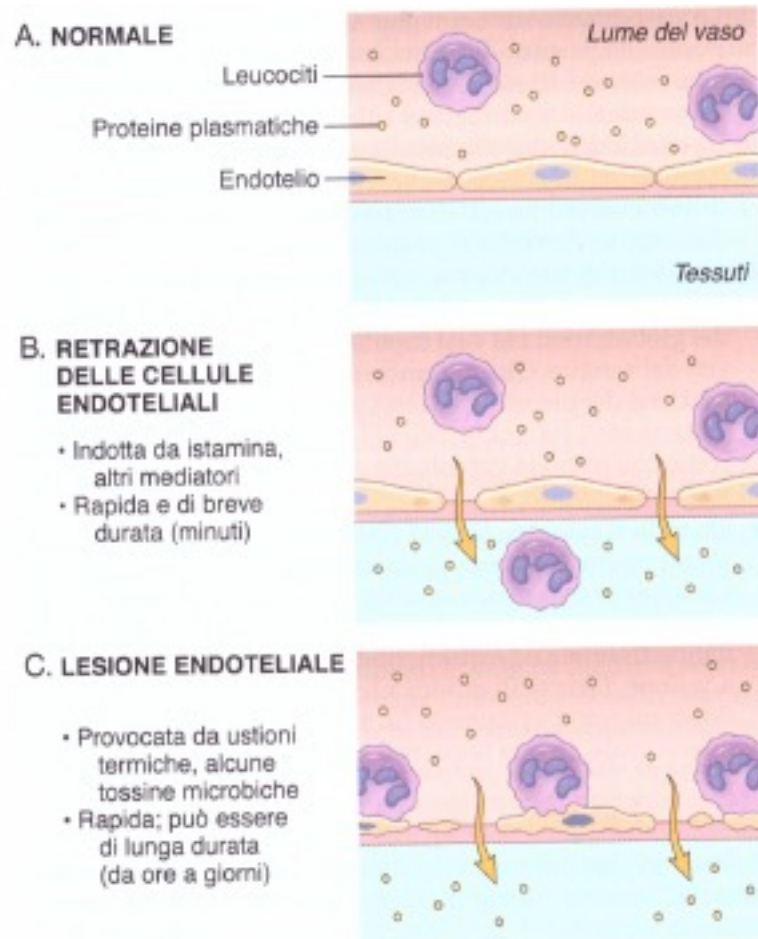
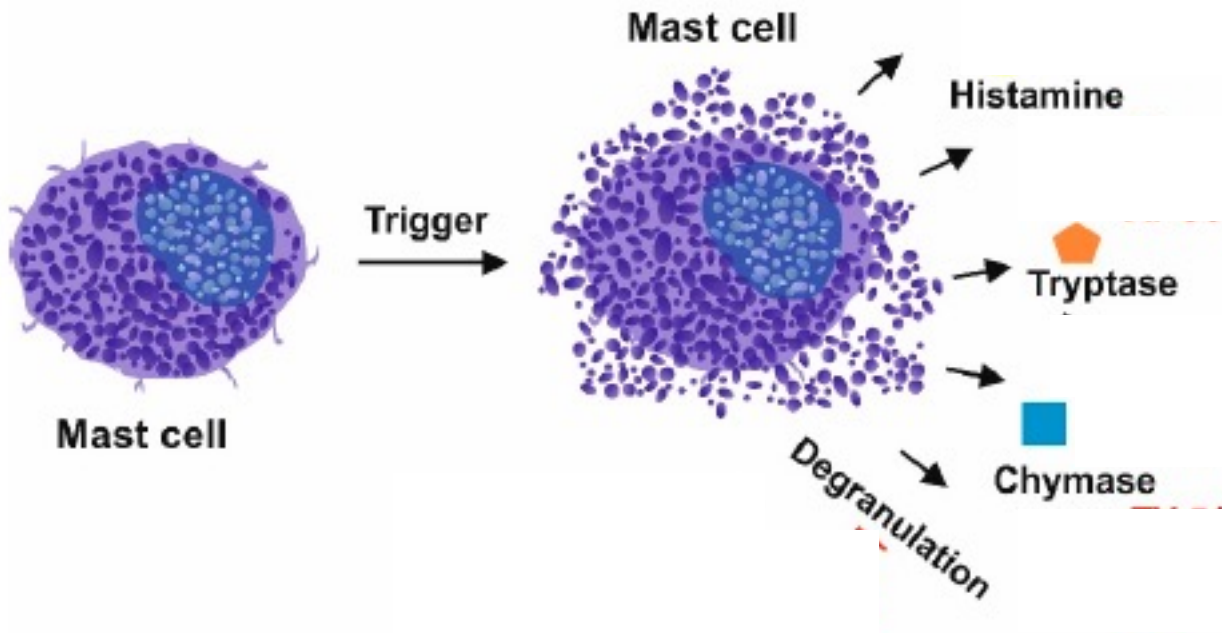


Figura 3.3 I principali meccanismi, le caratteristiche e le cause che determinano l'aumento della permeabilità vascolare nella risposta infiammatoria.

- La **contrazione delle cellule endoteliali** è provocata anche da altri mediatori come la bradichinina e i leucotrieni.
- Il **danno diretto dell'endotelio** si manifesta con necrosi delle cellule endoteliali. Questo può essere causato da danni fisici gravi come ustioni e tossine batteriche.

Stimoli che inducono la degranulazione dei mastociti



La degranulazione dei mastociti è indotta da diversi stimoli:

- calore , trauma meccanico
- legame con il fattore C3a e C5a del complemento
- interazione con batteri