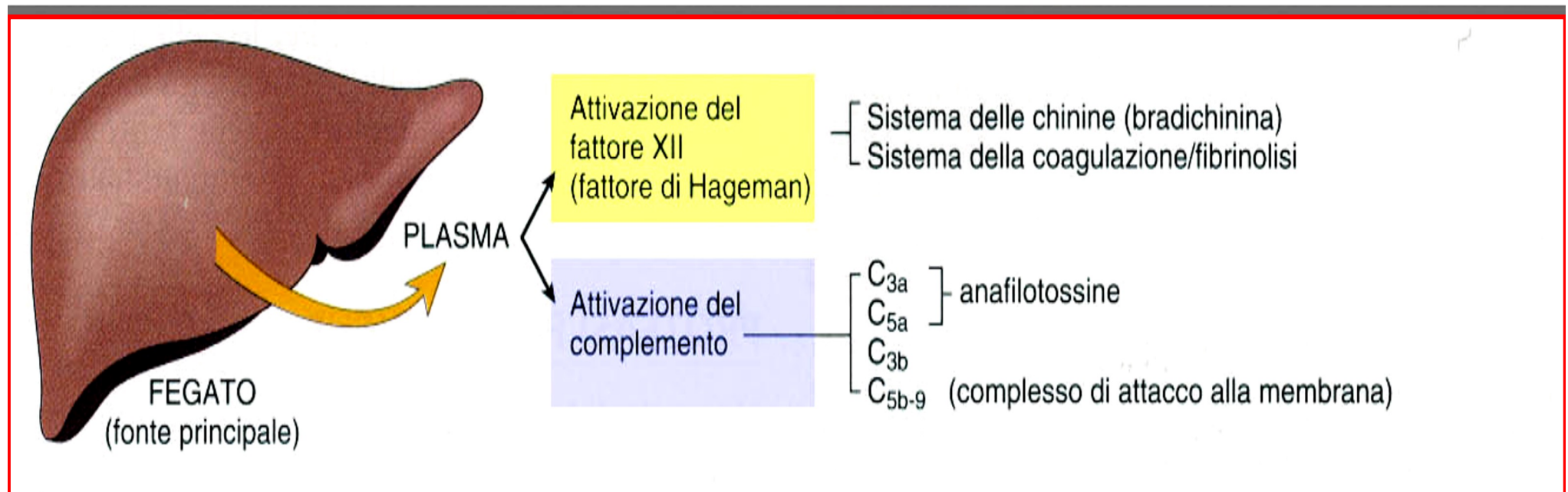
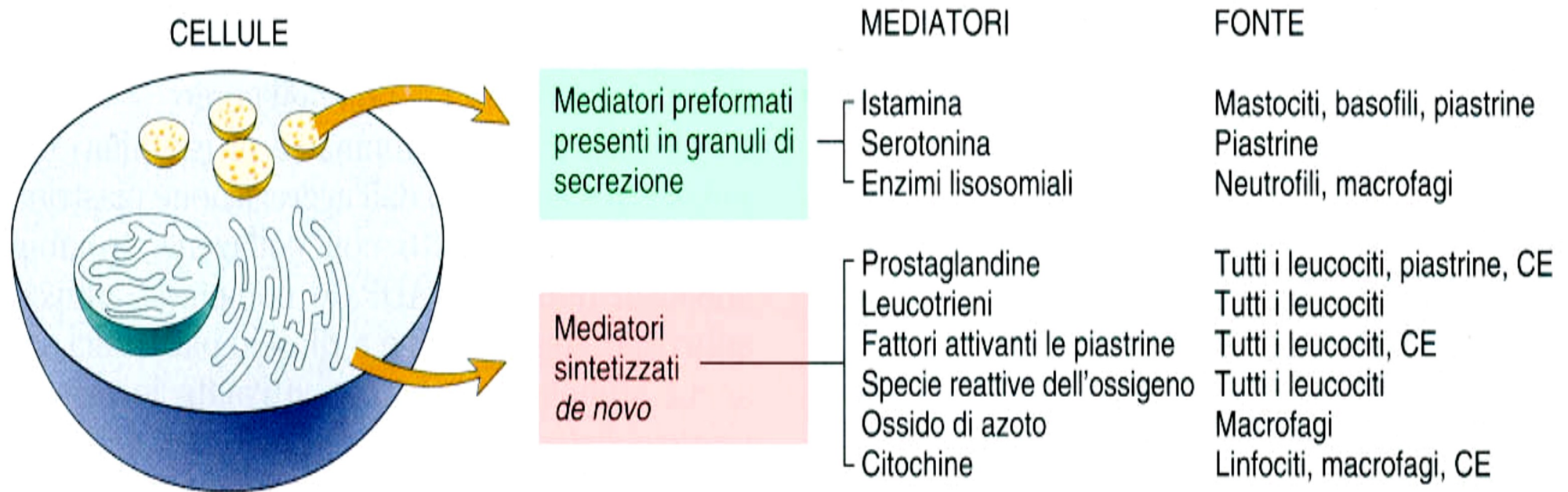
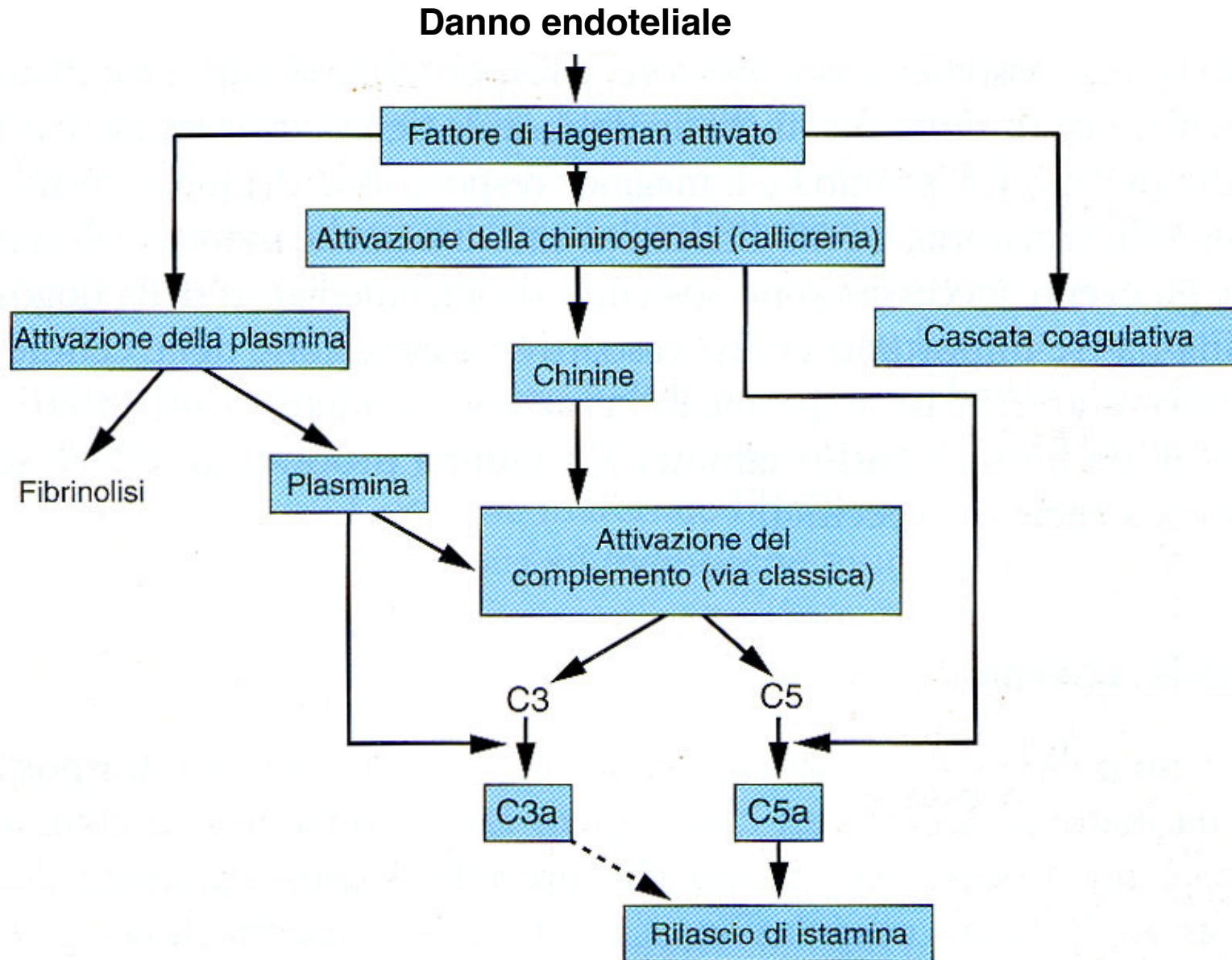


I principali mediatori chimici dell' infiammazione



Mediatori plasmatici



Il Fattore di Hageman ha un ruolo centrale nell'attivazione dei mediatori plasmatici

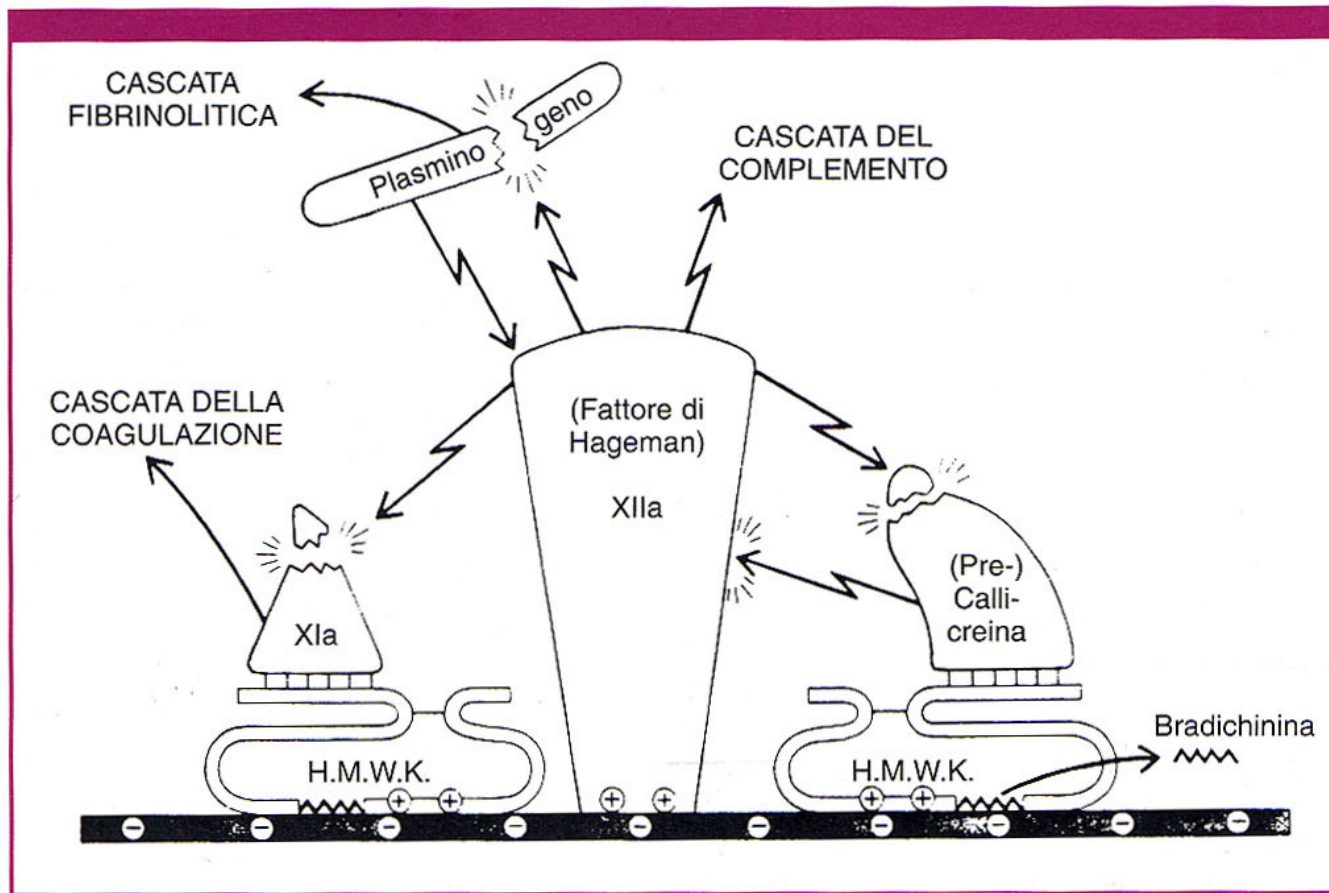


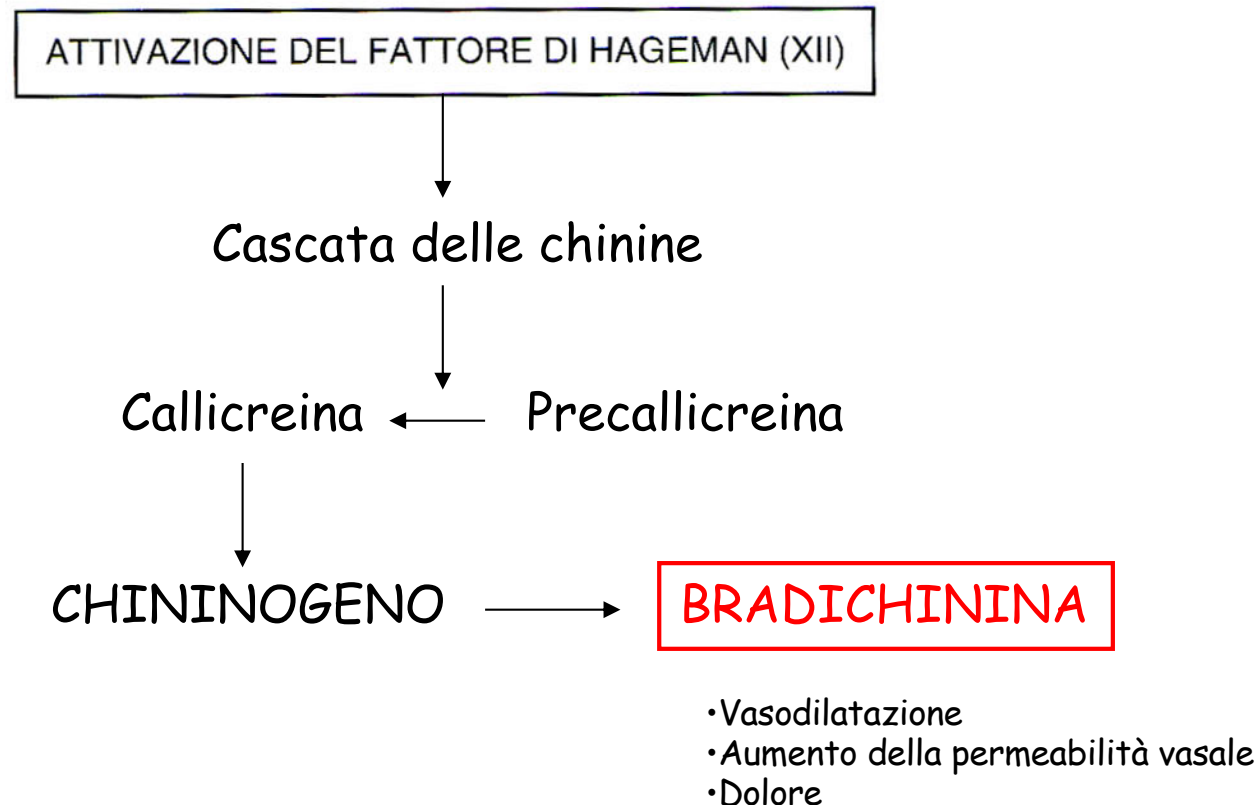
FIGURA 9.25 Il diagramma illustra i ruoli multipli del fattore di Hageman, attivato dal contatto con una superficie caricata negativamente. Grazie alla vicinanza del chininogeno ad alto peso molecolare (HMWK), il fattore di Hageman può attivare il sistema delle chinine come pure la cascata della coagulazione, e può attivare, inoltre, il sistema fibrinolitico e la cascata del complemento. Si noti l'attivazione a feedback del fattore di Hageman da parte della callicreina attivata e della plasmina.

Mediatori plasmatici:

IL SISTEMA DELLE CHININE

Genera **peptidi vasoattivi** a partire da precursori plasmatici (chininogeni) per azione di proteasi (callicreina).

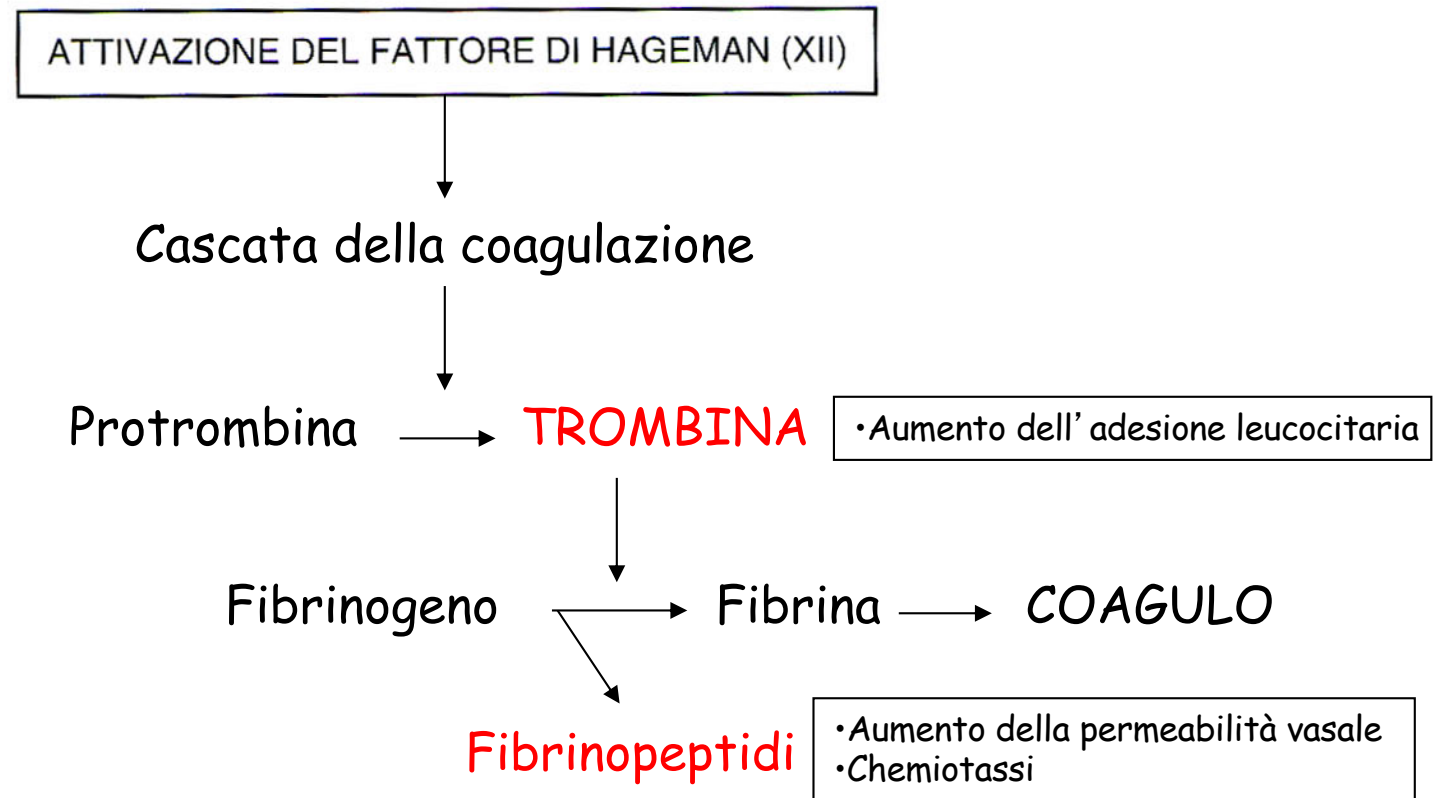
Si tratta di una cascata enzimatica che ha inizio con l'attivazione del fattore di Hageman:



Mediatori plasmatici:

IL SISTEMA DELLA COAGULAZIONE

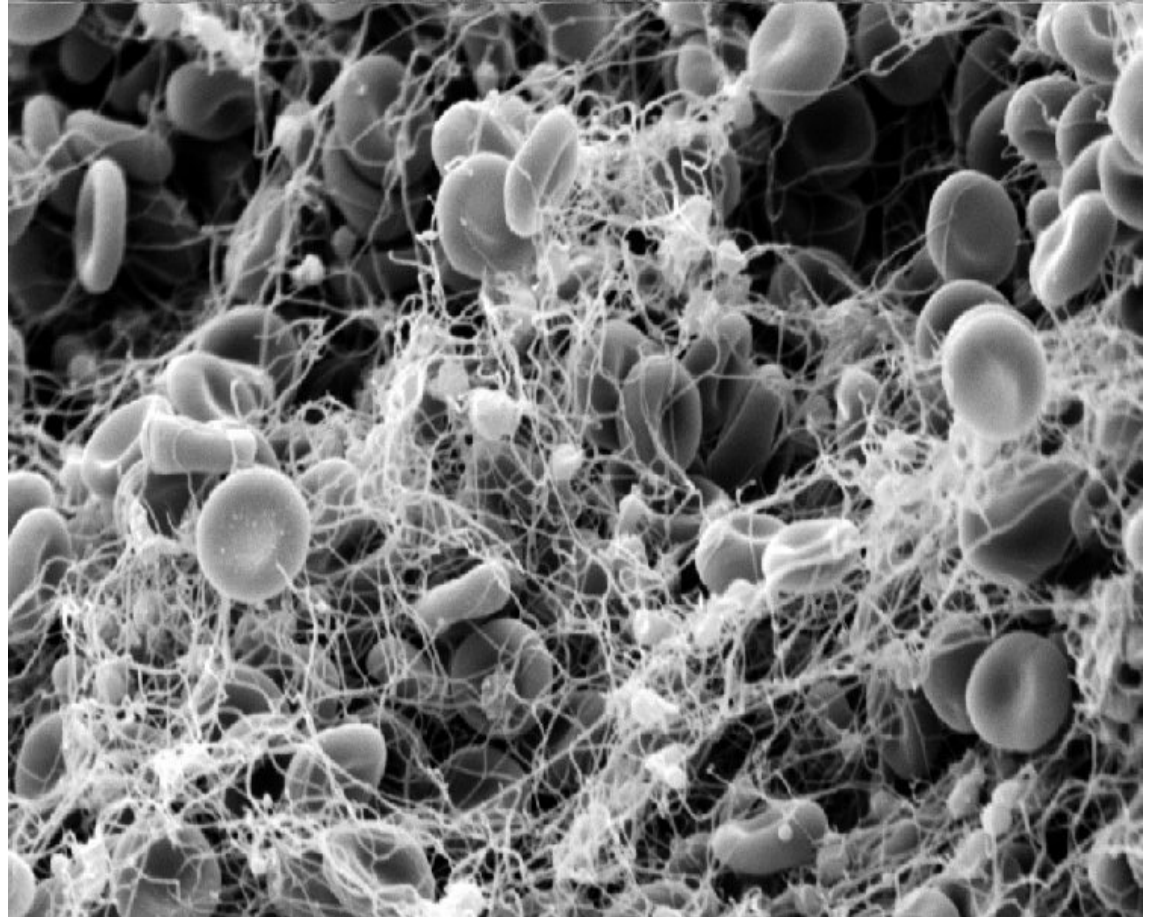
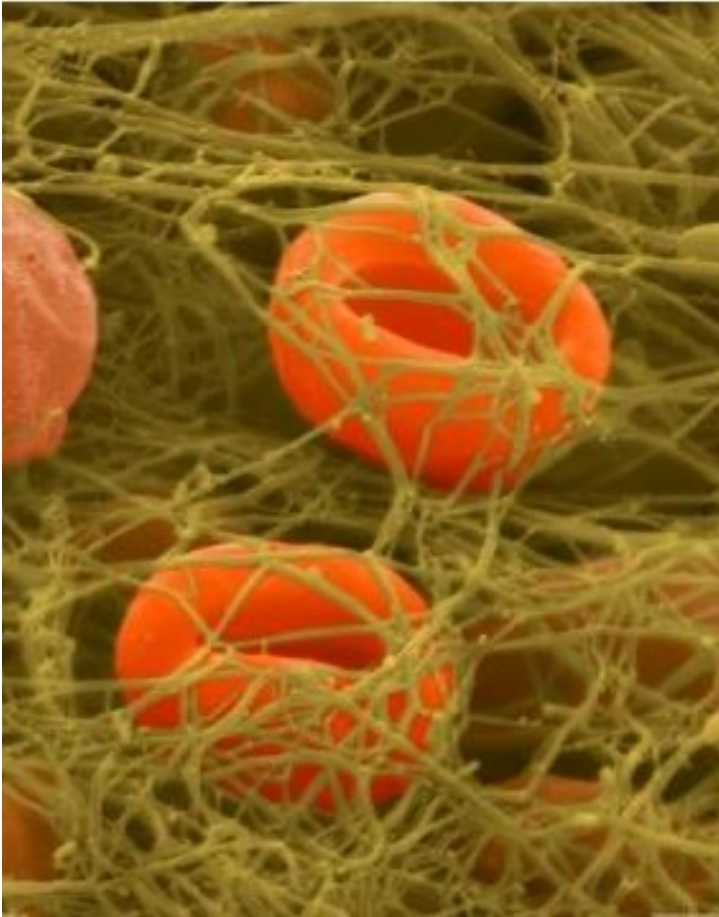
Un'altra cascata enzimatica innescata con l'attivazione del fattore di Hageman porta alla produzione di grandi quantità di trombina:



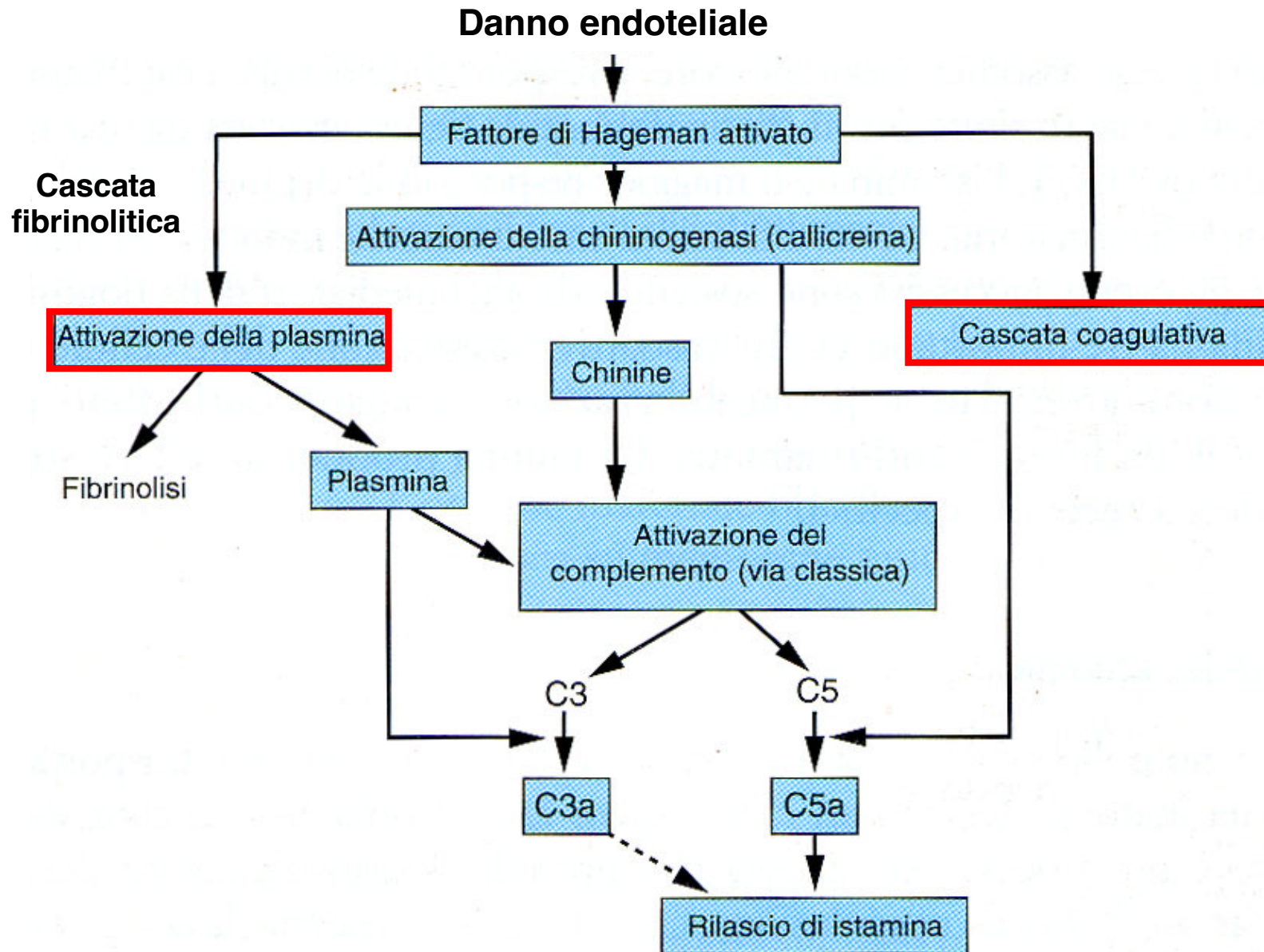
Il sistema della coagulazione è innescato rapidamente dopo il danno per impedire il sanguinamento e limitare la diffusione dei patogeni nel torrente circolatorio

IL SISTEMA DELLA COAGULAZIONE

Coagulo ematico in via di sviluppo: i globuli rossi sono imbrigliati in una fitta rete di filamenti di fibrina



Mediatori plasmatici



Mediatori plasmatici:

IL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

- è tra le forme di difesa più primitive contro le infezioni essendo conservato attraverso l'evoluzione: è infatti il sistema di difesa filogeneticamente più antico;
 - è uno dei primi sistemi attivati in risposta ad una infezione;
 - è un costituente importante dell'immunità innata e dell'immunità adattativa;
 - è formato da circa 30 proteine circolanti o legate alla membrana di cui molte con attività proteasica.
- Molte di esse sono poco stabili e termolabili.

Il sistema del C è caratterizzato da un meccanismo "a cascata" altamente regolato in cui ogni componente attiva il successivo in maniera analoga al sistema della coagulazione.

Funzioni del Complemento

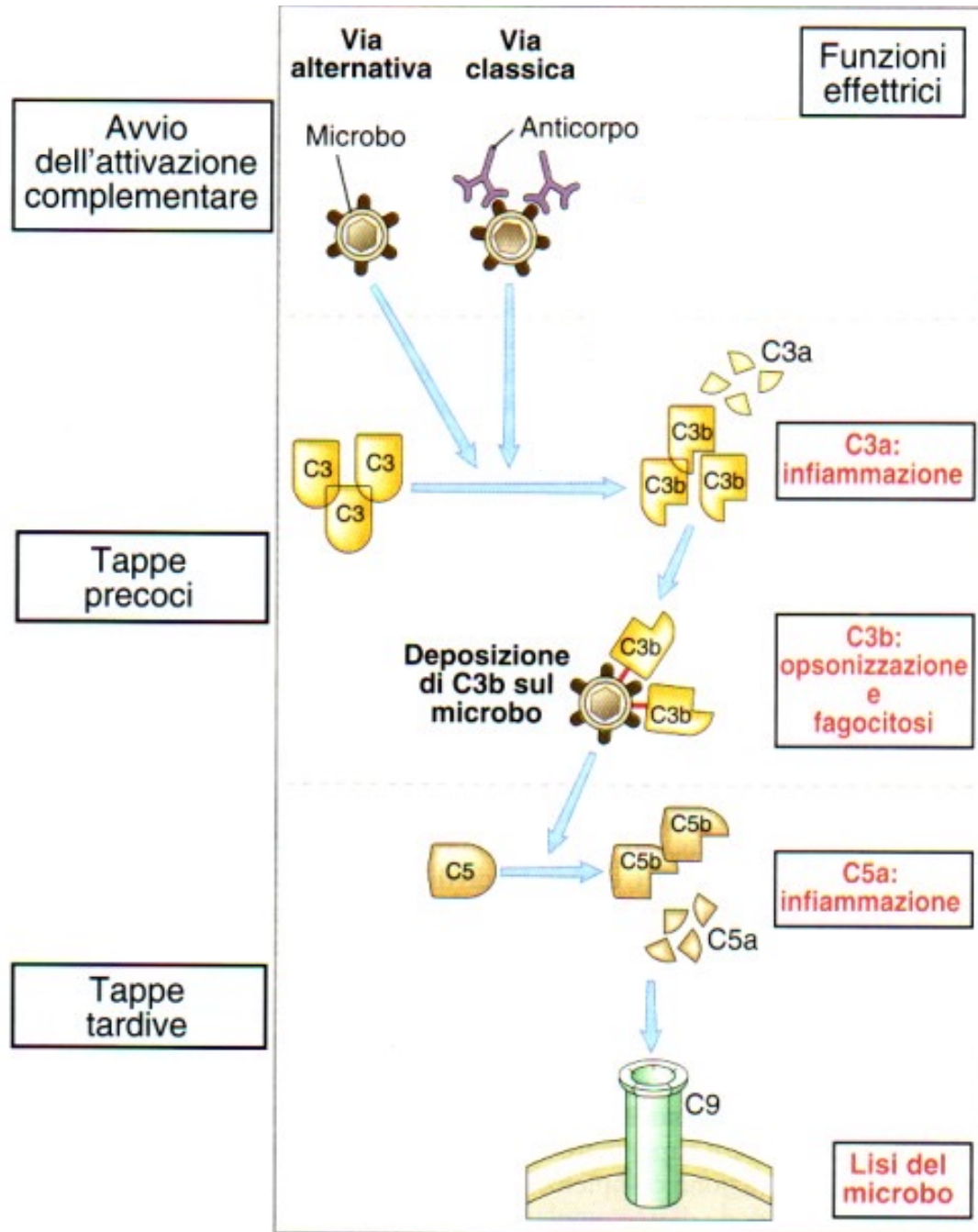
Benefiche per l'ospite:

- lisi dei batteri e delle cellule infettate
- opsonizzazione e fagocitosi
- eliminazione dei complessi immuni (Ag/Ab)

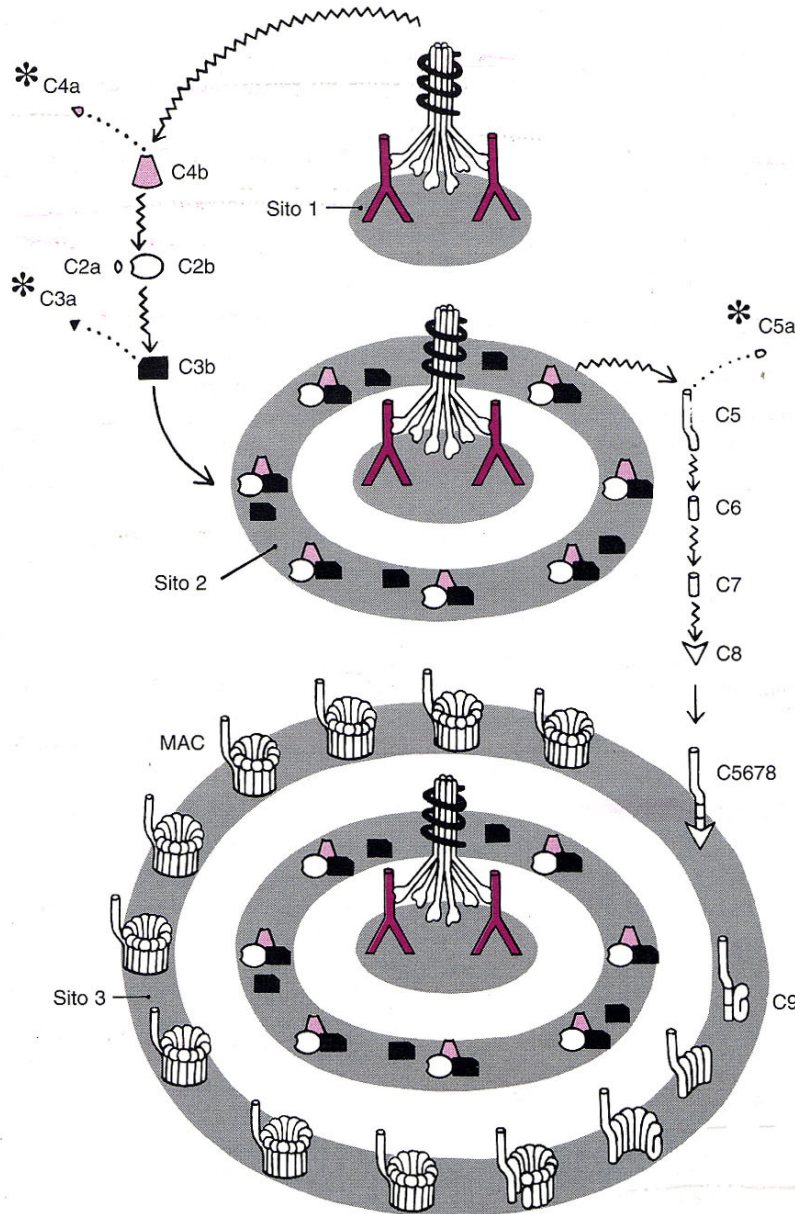
Dannose per l'ospite:

- infiammazione
- anafilassi

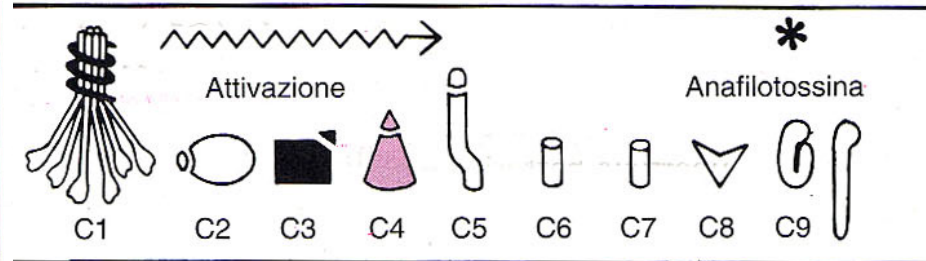
Le principali vie di attivazione del Complemento



La via classica di attivazione del Complemento



I componenti coinvolti:

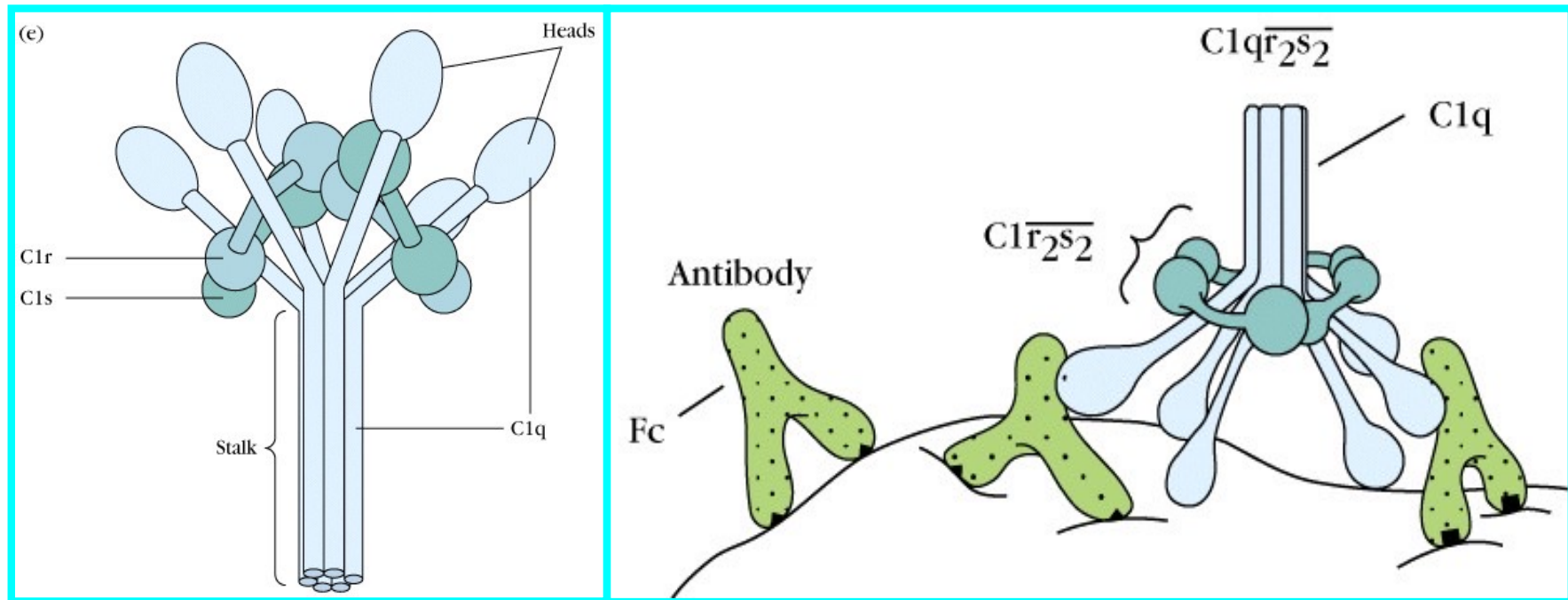


Quando una componente viene tagliata enzimaticamente, la frazione maggiore si lega al complesso di attivazione o alla membrana e la frazione minore viene rilasciata nel microambiente

La via classica di attivazione del Complemento

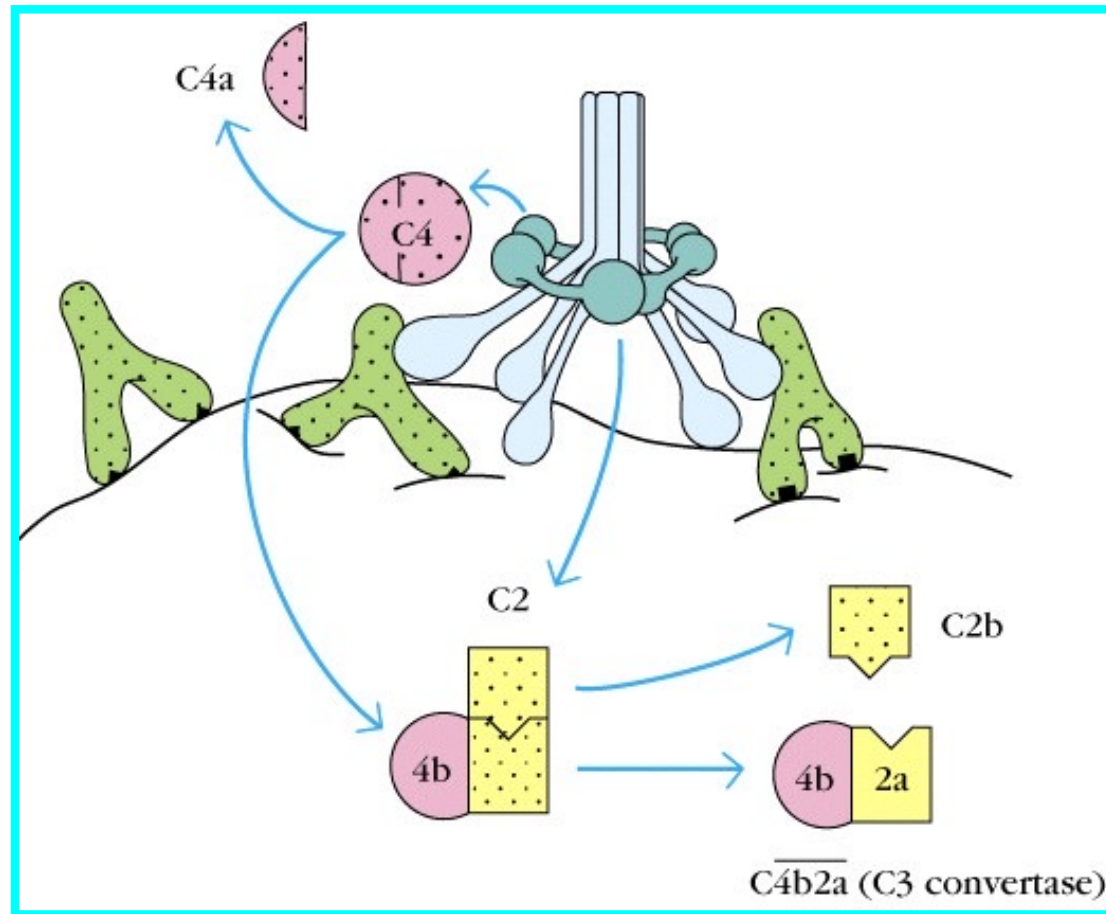
Il Complesso C1qrs

Il C1qrs lega la regione Fc delle IgG



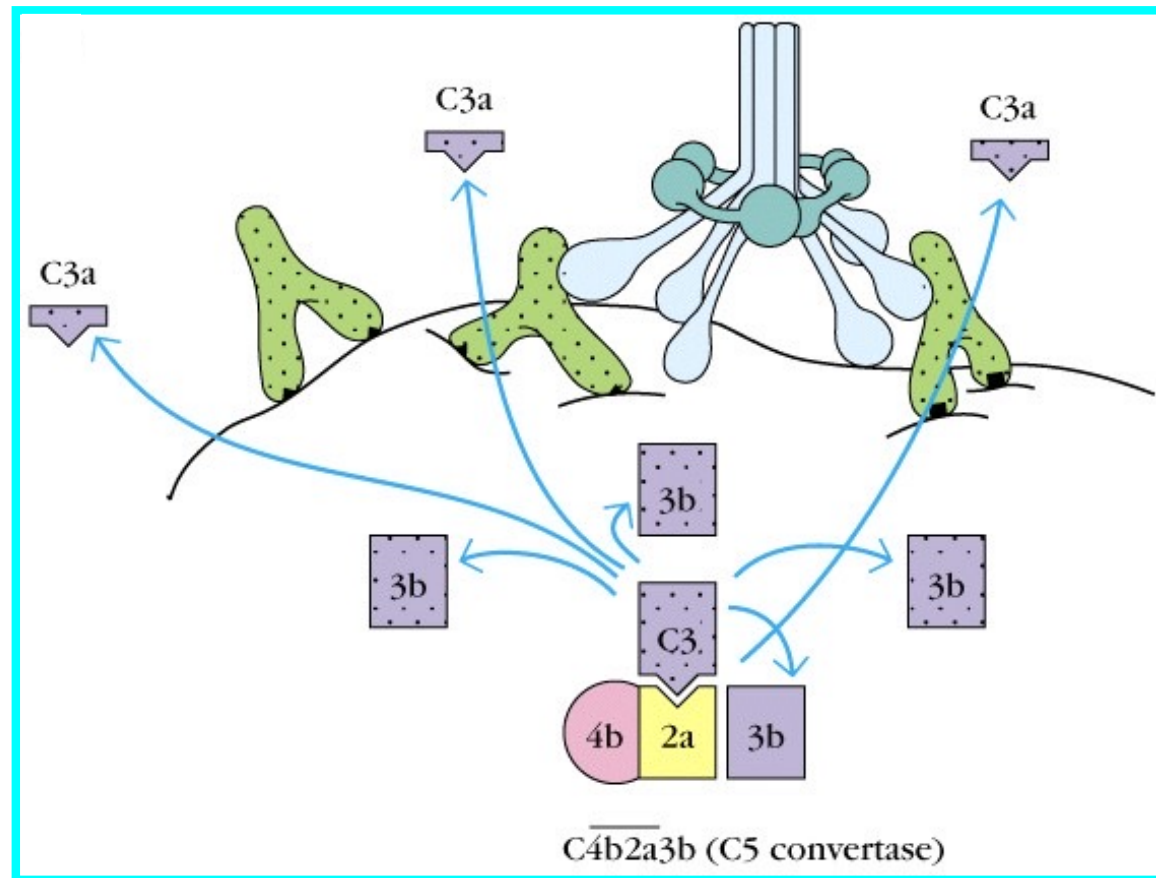
La via classica di attivazione del Complemento

La formazione della C3 Convertasi



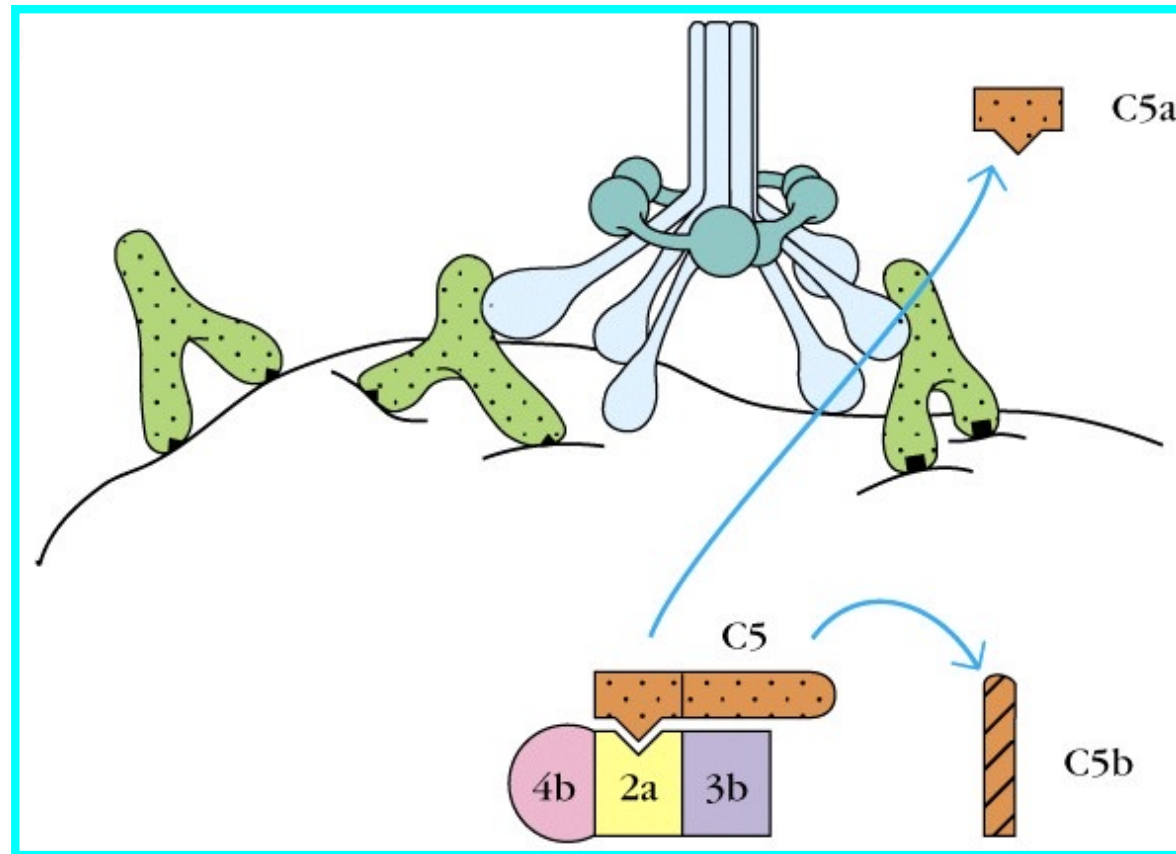
La via classica di attivazione del Complemento

La formazione della C5 Convertasi

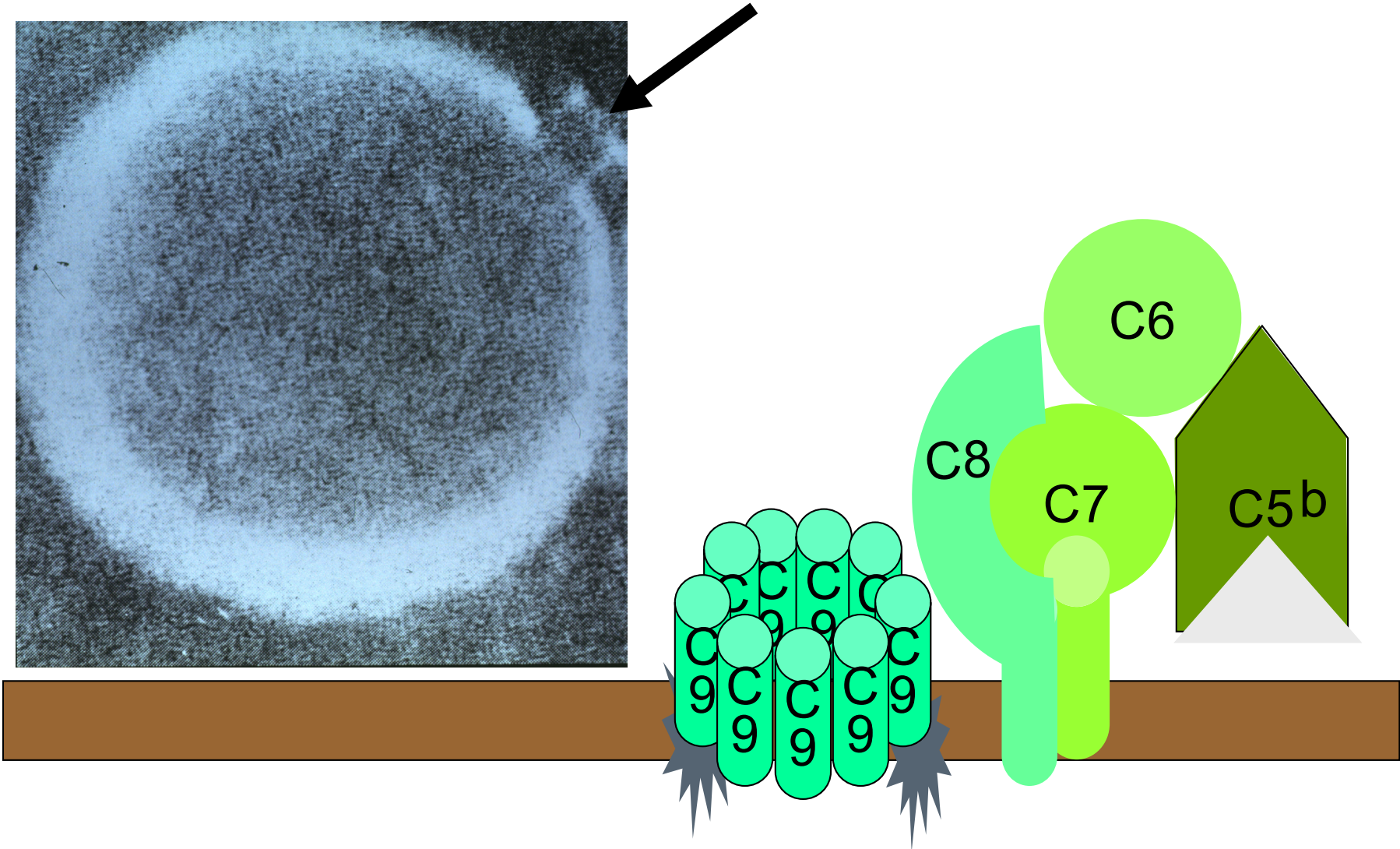


La via classica di attivazione del Complemento

La C5 convertasi agisce sul componente C5



La lisi del bersaglio avviene per inserzione del complesso litico (MAC) nella membrana plasmatica

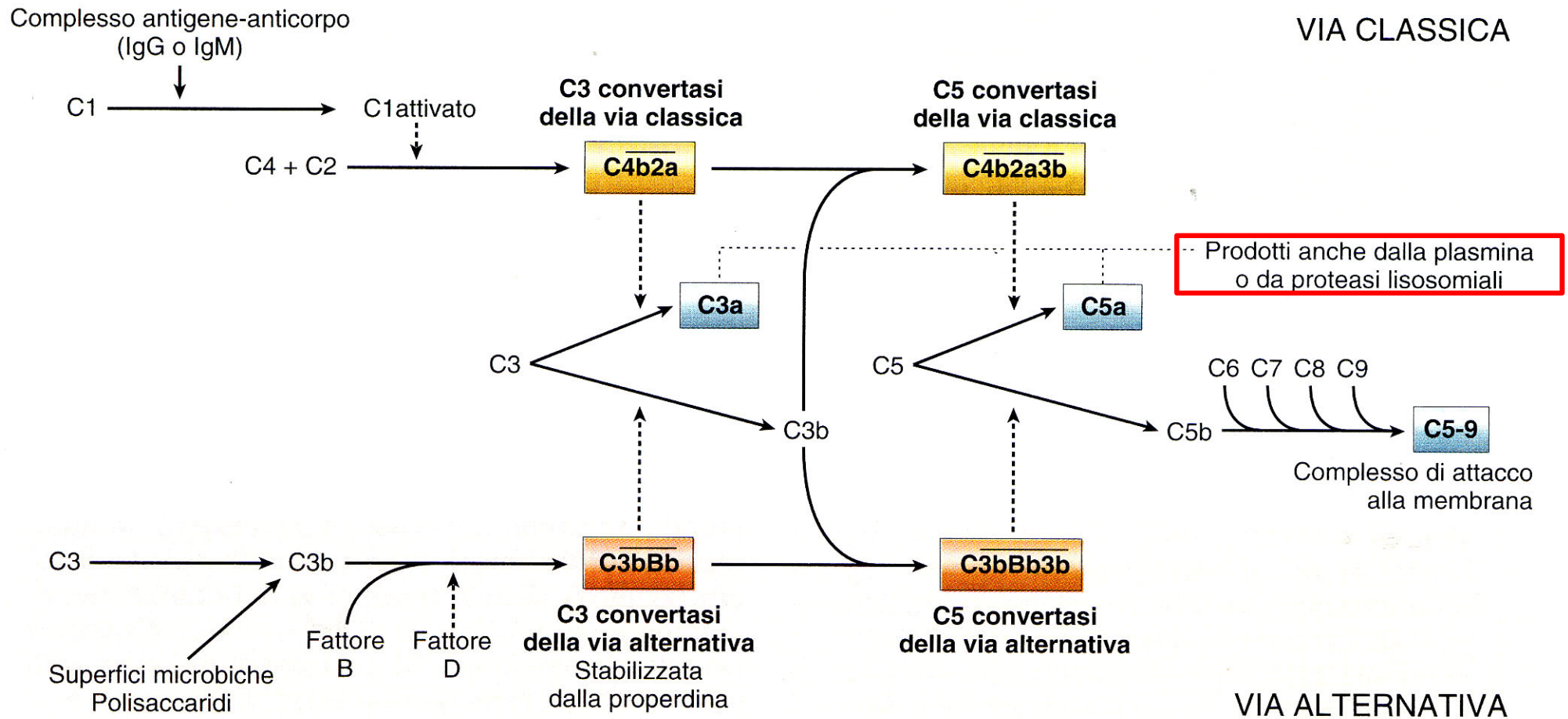




La via classica di attivazione del Complemento



Schema riassuntivo delle vie di attivazione del complemento



PROPRIETA' BIOLOGICHE DEI FRAMMENTI DEL COMPLEMENTO

Membrane-binding proteins and opsonins	C4b C3b
Peptide mediators of inflammation	C5a C3a C4a

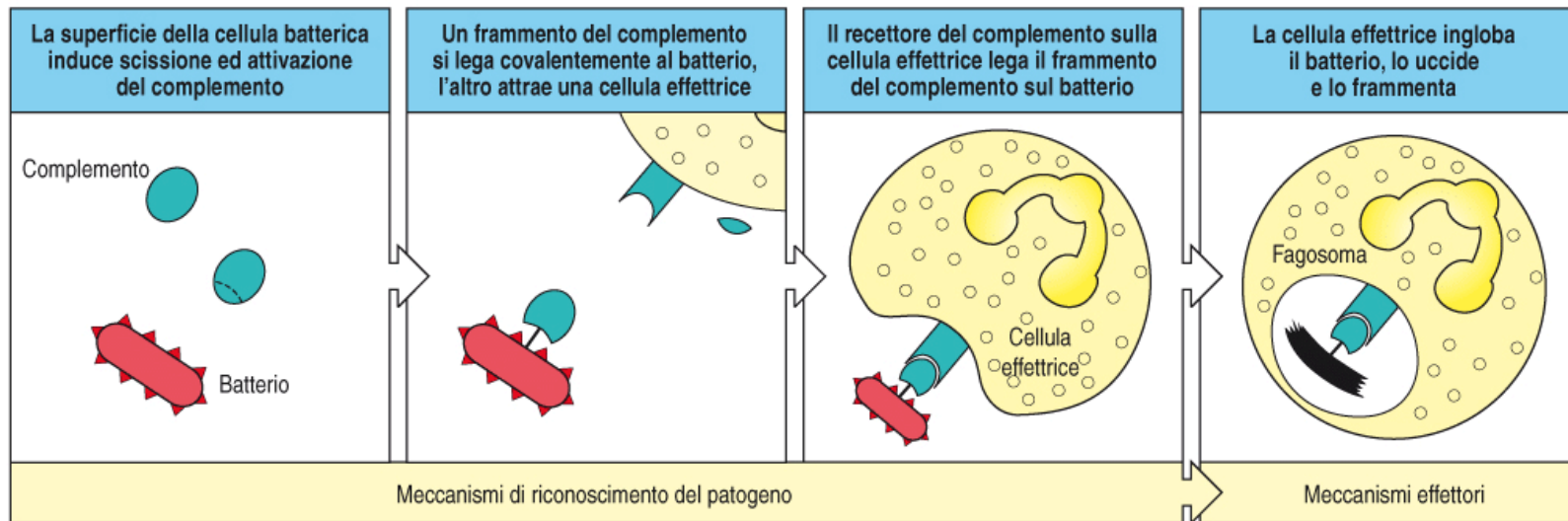


Figura 1.7 La difesa immunitaria implica il riconoscimento dei patogeni seguito dalla loro distruzione.

Quasi tutte le componenti del sistema immunitario contribuiscono ai meccanismi di riconoscimento o di distruzione dei patogeni o ai meccanismi di comunicazione tra queste due attività. Ciò è qui illustrato da un processo fondamentale utilizzato per liberarsi dai patogeni. Le proteine sieriche del sistema del complemento (in turchese) sono attivate in presenza di un patogeno (in rosso) per formare un legame covalente tra un frammento di proteina del complemento e il patogeno. Il pezzo di complemento attaccato marca il patogeno come pericoloso. Il frammento di complemento solubile richiama una cellula bianca del sangue, detta fagocita, sul sito di attivazione del complemento. Questa cellula effettrice presenta un recettore di superficie che si lega al frammento di complemento legato al patogeno. Il recettore e il suo ligando legato vengono internalizzati dalla cellula per fagocitosi, che trasporta il patogeno in una vescicola intracellulare detta fagosoma, dove esso viene distrutto. Un fagocita è una cellula che mangia; "phago" deriva dal Greco e significa mangiare.

Tabella 6.5. Principali molecole che si formano per attivazione del sistema del complemento (C) e loro intervento nella reazione infiammatoria.

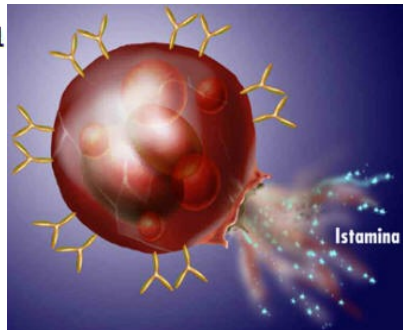
Molecole proflogogistiche che si formano in seguito all'attivazione del C

Principali effetti espletati nel corso della flogosi

C2-chinina (prodotto di scissione del C2)

Agisce da chinina (vasodilatazione e contrazione della muscolatura liscia)

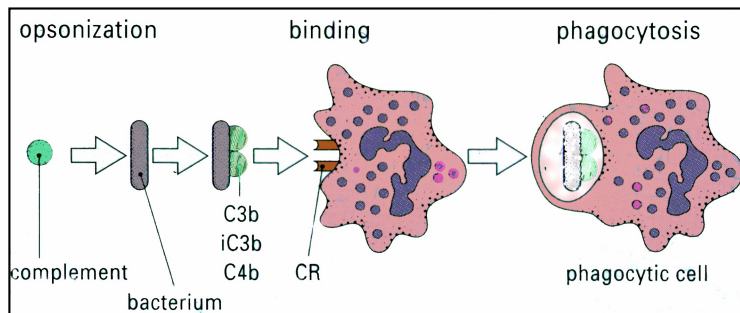
C3a e C5a



Si comportano da anafilotossine in quanto, interagendo con recettori di superficie dei mastociti e dei basofili, inducono la loro degranulazione esplosiva con liberazione di mediatori (istamina, metaboliti dell'A.A., etc).

Agiscono anche da fattori chemiotattici per i fagociti professionali.

C3b



Si deposita sulla superficie dei batteri, dei virus e delle cellule che replicano i virus opsonizzandoli (fenomeno dell'opsonizzazione e della immunoaderenza), cioè favorendo l'interazione con i fagociti che esprimono sulla loro superficie recettori per esso.

Interagendo con recettori specifici espressi dai linfociti B, favorisce la risposta immunitaria umorale.

C5b

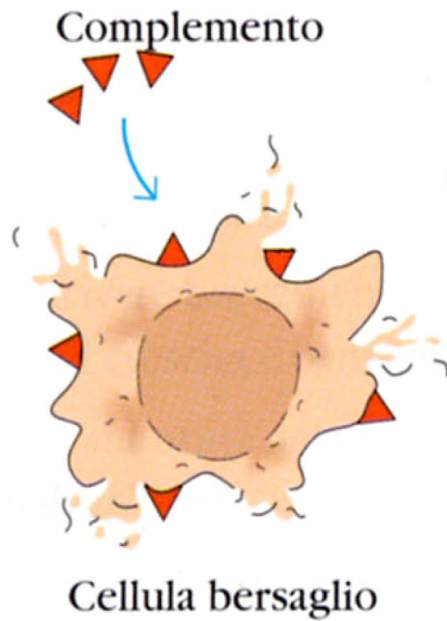
Potenzia l'opsonizzazione effettuata dal C3b ed agisce da fattore chemiotattico per i fagociti.

C5, 6, 7

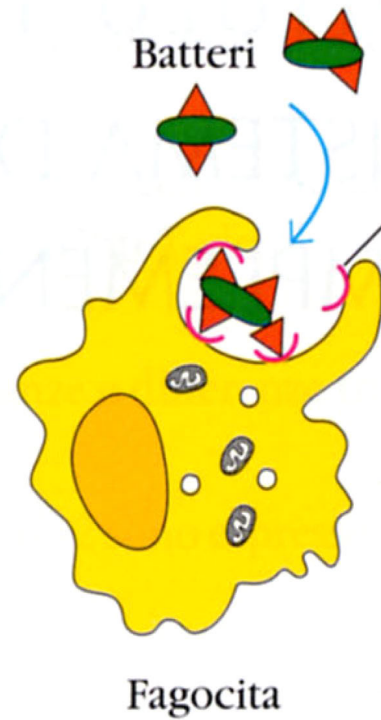
Favorisce la chemiotassi dei fagociti professionali.

LE FUNZIONI DEL COMPLEMENTO

LISI

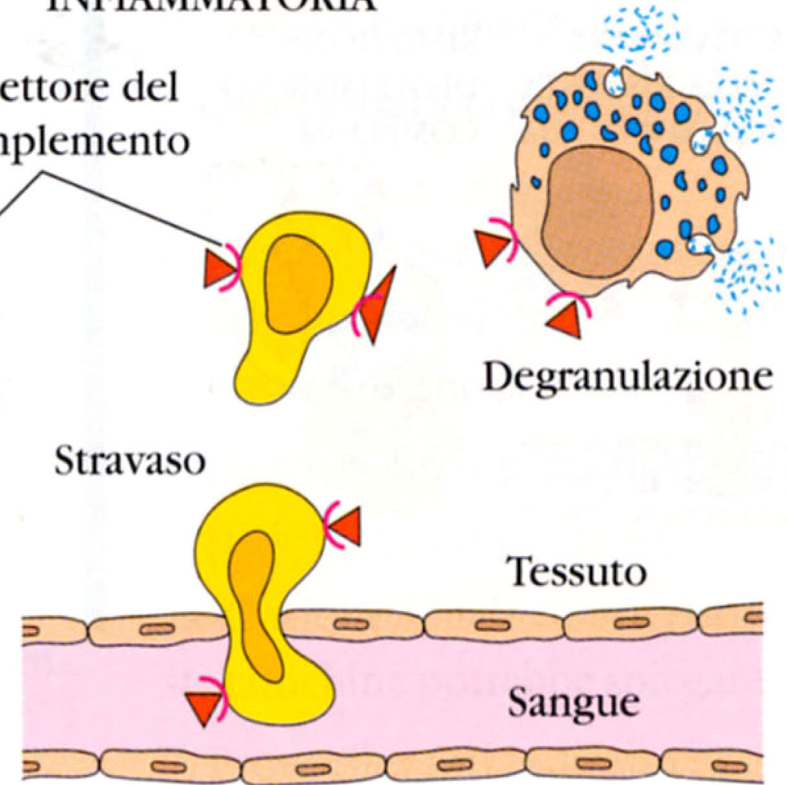


OPSONIZZAZIONE



ATTIVAZIONE DELLA RISPOSTA
INFIAMMATORIA

Recettore del
complemento



Proteine Regolatorie del Sistema del Complemento

Proteine di controllo della via classica e alternativa

Nome (simbolo)	Ruolo nella regolazione dell'attivazione del complemento
Inibitore C1 (C1INH)	Si lega a C1r,C1s attivato, rimuovendolo da C1q
Fattore accelerante il decadimento (DAF)	Proteina di membrana che sposta C2b da C4b
CD59 (protectina)	Previene la formazione del complesso di attacco alla membrana su cellule allogene o autologhe. Molto espresso sulle membrane

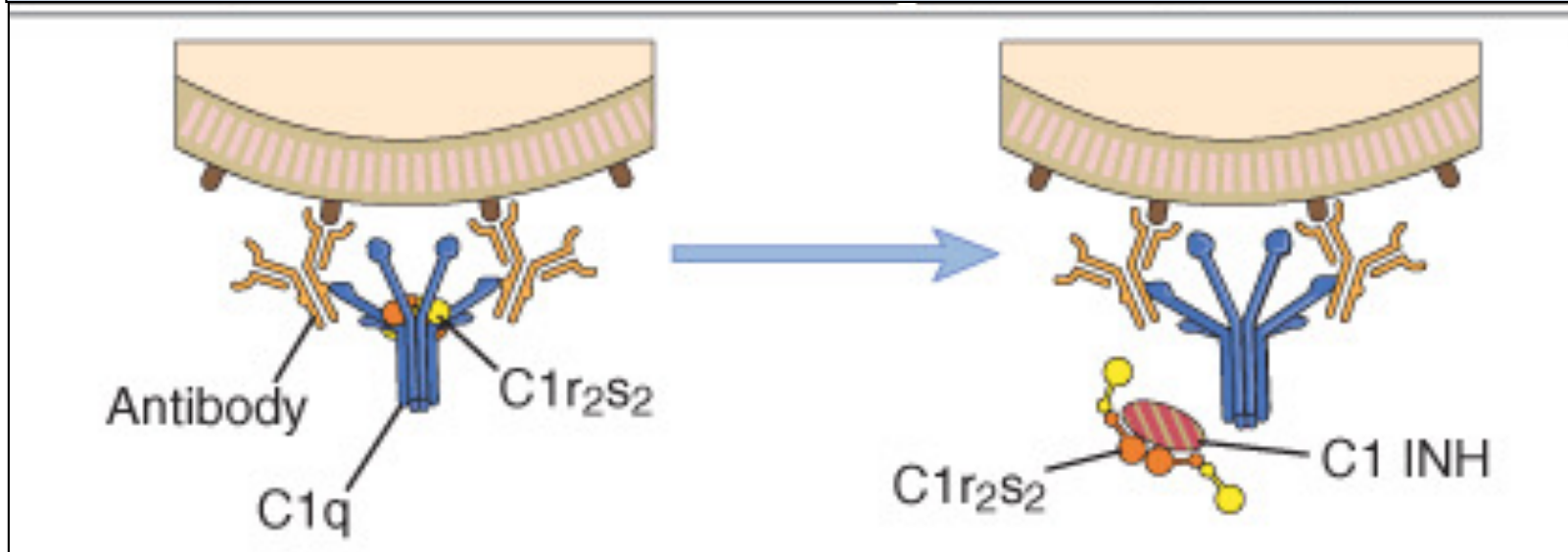
LE PATOLOGIE DEL COMPLEMENTO
dovute
a deficit congeniti dei FATTORI di Regolazione

Proteine plasmatiche

Proteina	Conc. sierica ($\mu\text{g/ml}$)	Funzione
C1 INH	200	Inibisce l'attività delle proteasi seriniche C1r e C1s

C1q si lega agli anticorpi complessati con l'antigene, con conseguente attivazione di C1r2s2

C1 INH previene l'attivazione di C1r2s2



Deficienza di C1-inibitore :
edema angioneurotico ereditario o EDEMA di QUINKE



- episodi ricorrenti di edema a carico della cute e delle mucose
- dolori addominali associati a vomito e diarrea
- ostruzioni a carico delle vie respiratorie

*Le proteine del complemento si comportano come proteine "di fase acuta", cioè **aumentano** nel sangue all'inizio di uno stato infiammatorio o quando c'è un danno ai tessuti.*

Quando c'è una attivazione cronica della risposta immunitaria, con formazione di complessi antigene-anticorpo, i componenti del complemento vengono consumati e il loro livello in circolo **diminuisce**. Malattie che causano una riduzione dei componenti del complemento sono malattie autoimmuni (Lupus Eritematoso), glomerulonefriti, endocarditi infettive, vasculiti, rigetto di trapianto renale ecc.

Il C3 rappresenta da solo circa il 70% delle proteine del complemento, è sintetizzato dal fegato, dai macrofagi, dai fibroblasti, dalle cellule linfatiche e dalla pelle. Partecipa ad entrambe le vie di attivazione, *è la frazione più comunemente misurata per ricercare i segni di attivazione e di consumo del complemento.*