

8. Mediatori della flogosi

I edizione



(vedi singoli sottocapitoli)

8. Mediatori della flogosi.....	1	8.5.5. C3, C5 e flogosi.....	14
8.1. IL SEGNALE FLOGISTICO	3	8.5.6. Attività biologiche delle anafilotossine.....	15
8.2. MECCANISMI NEURO-DIPENDENTI	4	8.6. I METABOLITI DELL'ACIDO ARACHIDONICO	16
8.2.1. La triplice risposta locale di Lewis	4	8.6.1. Acido arachidonico.....	16
8.2.2. Flogosi e dolore	5	8.6.2. Metaboliti dell'acido arachidonico: prostaglandine, trombossani e leucotrieni	16
8.3. MEDIATORI CHIMICI DELLA FLOGOSI	6	8.6.3. Metaboliti dell'acido arachidonico e flogosi.....	18
8.3.1. Classificazione dei mediatori della flogosi.....	6	8.7. PRODOTTI DEI LEUCOCITI	19
8.3.2. Flogosi e mediatori.....	7	8.7.1. Granulociti polimorfonucleati neutrofili.....	19
8.4. AMMINE VASOATTIVE	8	8.7.2. Macrofagi.....	20
8.4.1. Istamina.....	8	8.7.3. Linfociti e linfocine.....	20
8.4.2. Istamina nell'uomo.....	9	8.7.4. Chemiochine.....	20
8.5. PROTEASI PLASMATICHE	10	8.8. ALTRI MEDIATORI	21
8.5.1. Tangled web.....	11	8.8.1. Composti reattivi dell'ossigeno.....	21
8.5.2. Il sistema delle chinine.....	12	8.8.2. PAF-acetil-etero.....	21
8.5.3. Il sistema del complemento.....	13	8.8.3. Ossido d'azoto: NO.....	22
8.5.4. Complemento e flogosi.....	14	8.9. MEDIATORI E MODIFICAZIONI SISTEMICHE NELLA FLOGOSI ACUTA	24

8.9.1. Proteine di fase acuta.....	25	8.9.4. Modificazioni metaboliche.....	26
8.9.2. Modificazioni neuroendocrine.....	26	8.10. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	27
8.9.3. Modificazioni ematologiche.....	26		

8.1. Il segnale flogistico

 I mediatori della flogosi sono le sostanze che consentono la trasmissione dell'informazione tra cellula e cellula per l'innescò, lo sviluppo e lo spegnimento della flogosi

Ricordiamo che le cellule hanno come unici organi di senso i recettori di membrana, e che quindi ogni segnale deve essere mediato da un ligando di ben precisa specificità

Fa parziale eccezione la trasmissione del segnale elettrico lungo le vie nervose, anche se, alla fin fine, il passaggio del segnale elettrico tra cellula e cellula è quasi sempre mediato dai mediatori chimici sinaptici

Il segnale elettrico passa da cellula a cellula direttamente forse soltanto nel miocardio ed in qualche altro muscolo liscio

I mediatori possono avere origine:


- umorale (fattori solubili)
- cellulare
- nervosa

8.2. Meccanismi neuro-dipendenti

 I meccanismi nervosi implicati nella flogosi sono di due tipi:

- locali (vedi risposta triplice di Lewis)
- associati alla sensazione di dolore

8.2.1. LA TRIPLICE RISPOSTA LOCALE DI LEWIS

 Alle primissime fasi di un evento flogogeno partecipano meccanismi mediati dal sistema nervoso. Subito dopo la lesione iniziale vi è una fase, molto transitoria, di vasocostrizione arteriolare, subito seguita dalla dilatazione delle arteriole coinvolte: **triplice risposta di Lewis**

- I. quando venga colpita fortemente la cute con uno strumento ottuso, (es.: la punta smussa di una matita) si forma in corrispondenza della linea di pressione esercitata una stria rossa (circa 1 minuto)
- II. segue un alone rosso chiaro che circonda l'impronta lasciata dal corpo contundente
- III. segue un rigonfiamento (edema) lungo la linea segnata dal corpo contundente

Il secondo evento è mediato da vasodilatazione neuro-dipendente. Ciò si verifica attraverso un arco riflesso comprendente assoni antidromici che interessano l'innervazione vasomotoria delle arteriole

Il primo e il terzo evento vanno attribuiti alla liberazione nei tessuti lesi di un mediatore chimico: istamina

8.2.2. FLOGOSI E DOLORE



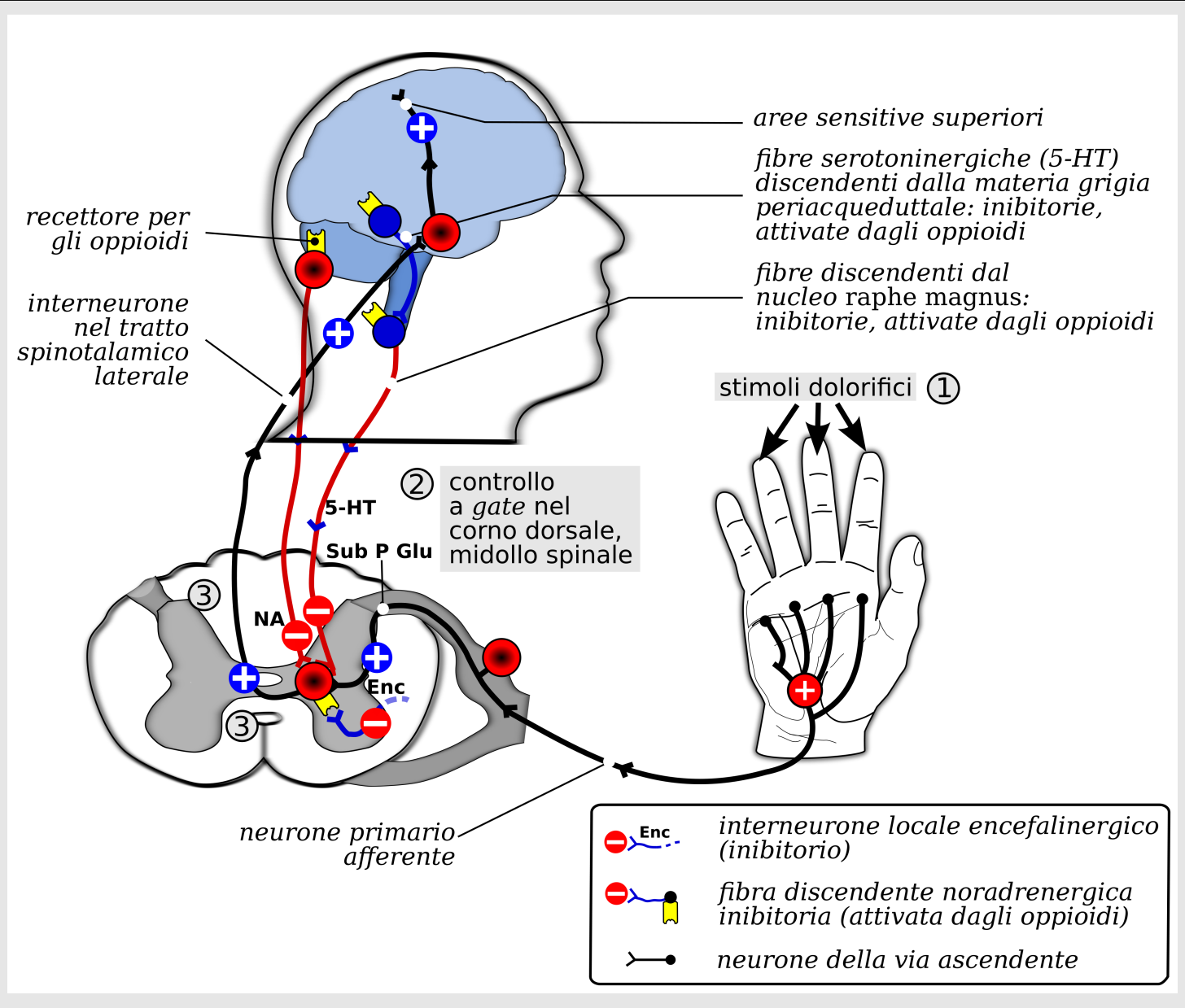
L'innesco della sensazione dolorosa avviene per mezzo di:

- mediatori chimici che stimolano le terminazioni nervose locali
- stimolazione diretta delle fibre nocicettive da parte dell'agente flogogeno


Figura 8.1. Vie nervose del dolore e punti di controllo da parte dei recettori oppioidi

1. Attivazione dei nocicettori nei tessuti periferici
2. Trasmissione dell'informazione dolorosa
3. Passaggio dell'informazione dolorosa ai centri superiori

(Glu, glutammato; 5-HT, 5-hydroxytryptamine (serotonina); NA, noradrenalina; Sub P, sostanza P)



8.3. Mediatori chimici della flogosi

-  I mediatori della flogosi sono sostanze chimiche semplici (es. NO) o complesse (es.: proteine):
- derivano sia dal plasma che dalle cellule circolanti o dai tessuti lesi
 - sono il principale tramite tra un'azione lesiva e l'insorgenza dei fenomeni che costituiscono l'infiammazione
 - mediatori diversi possono interagire tra loro amplificando la loro azione

8.3.1. CLASSIFICAZIONE DEI MEDIATORI DELLA FLOGOSI

● *ammine vasoattive*

- istamina e serotonina

● *proteasi plasmatiche*

- il sistema delle chinine
- il sistema del complemento
- il sistema della coagulazione
- il sistema della fibrinolisi

● *metaboliti dell'acido arachidonico*

- prostaglandine, leucotrieni, e trombossani

● *prodotti dei leucociti*

- enzimi lisosomiali
- chemiochine

● *miscellanea*

- radicali liberi dell'ossigeno
- fattori attivanti le piastrine (PAF)
- ossido di azoto (NO)

8.3.2. FLOGOSI E MEDIATORI

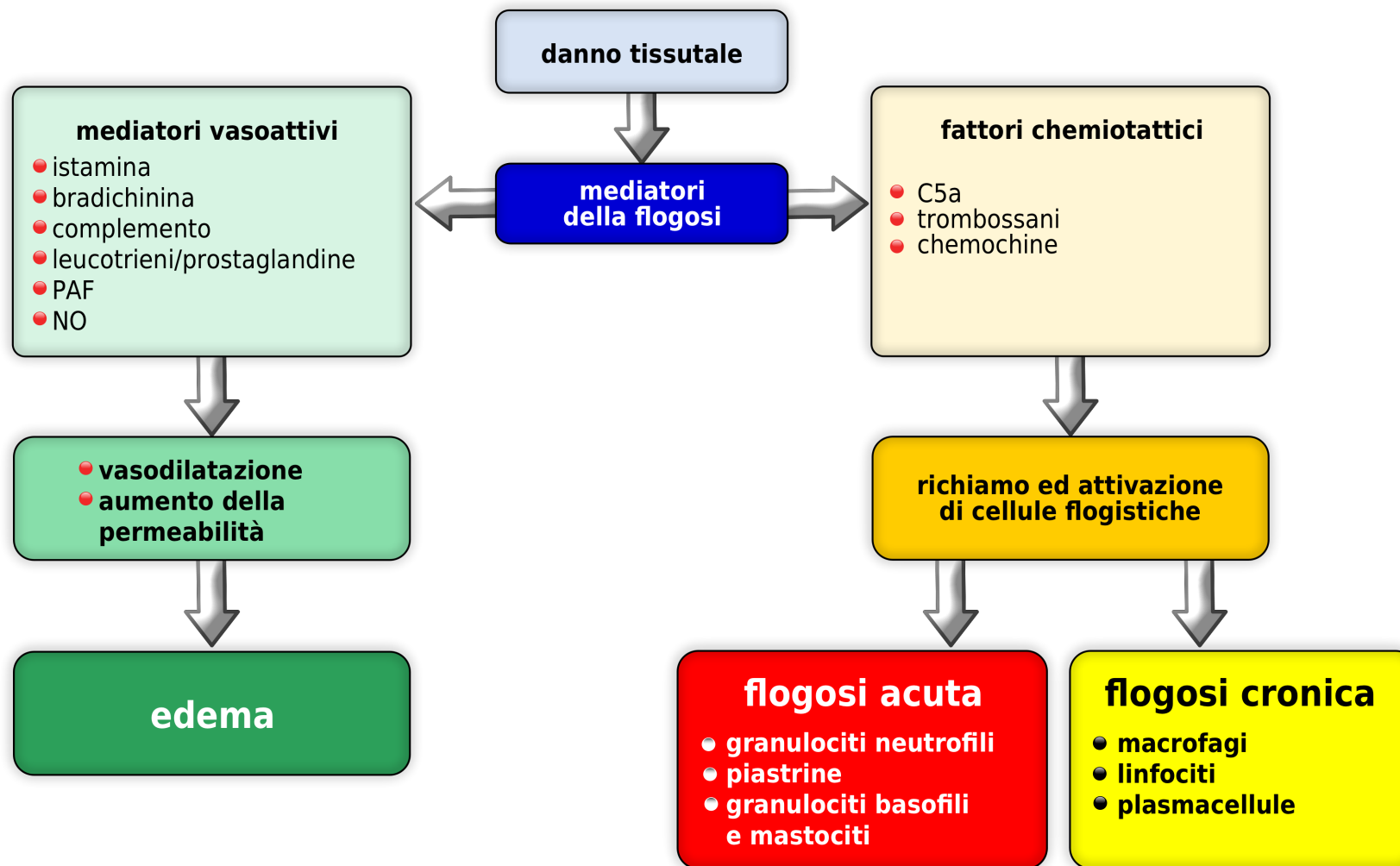


Figura 8.2. Flogosi e mediatori. Liberamente tratto da Rubin (2008). C5a: anafilotossina frammento del complemento

8.4. Ammine vasoattive

8.4.1. ISTAMINA



L'istamina è ampiamente distribuita nei tessuti

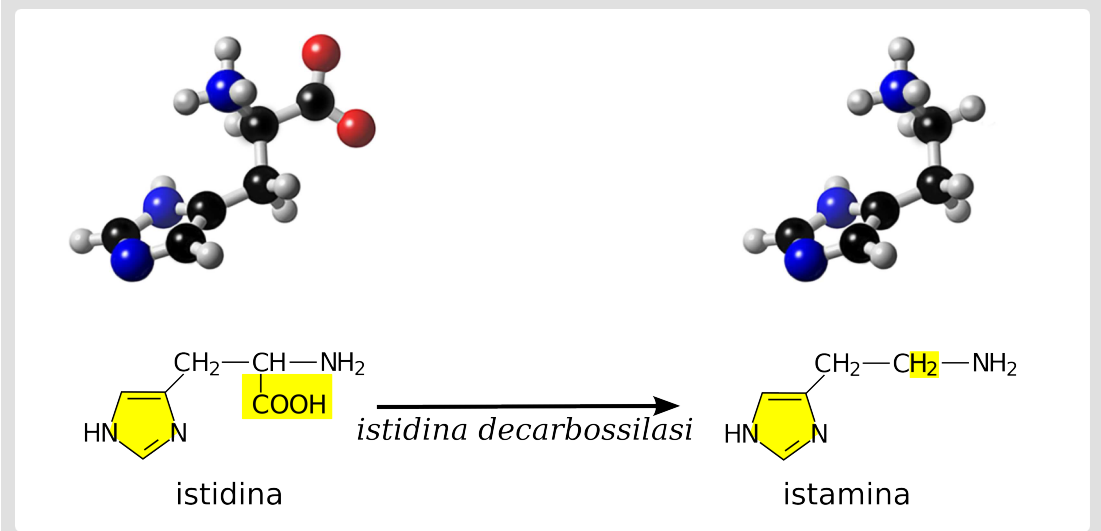
- nelle cellule granulose basofile (mastociti e basofili circolanti)
- nelle piastrine

L'istamina preformata è presente nei granuli delle cellule granulose basofile e viene rilasciata dalla degranolazione che si ha in risposta ad una ampia varietà di stimoli:



- lesioni di origine fisica; per esempio traumi e calore
- reazioni immunitarie che coinvolgano il legame di anticorpi IgE sui mastociti
- frammenti del complemento (anafilotossine)
- proteine lisosomiali cationiche (prodotte dai neutrofili)

Figura 8.3. Sintesi e struttura dell'istamina



8.4.2. ISTAMINA NELL'UOMO

L'istamina nell'uomo:


- causa dilatazione delle arteriole ed aumento della permeabilità vascolare a livello delle venule (le venule sono parte integrante della struttura morfo-funzionale chiamata rete capillare)
- è il mediatore principale della fase immediata dell'aumento della permeabilità vascolare
- causa la contrazione degli endoteli venulari e l'allargamento delle giunzioni tra le cellule endoteliali
- è specificamente chemiotattica per i granulociti eosinofili
- viene rapidamente inattivata da una istaminasi poco dopo il suo rilascio

Figura 8.4. *Urtica dioica*. Da Thomé (1885)

Istamina viene inoculata con la punture delle micro-spine delle ortiche: la lesione da ortica è un esempio di flogosi da istamina pura




8.5. Proteasi plasmatiche

 Si tratta di serie di proteasi che si attivano per proteolisi da parte del fattore precedente e che attivano il fattore seguente: si ottiene così un'amplificazione molto rapida (es.: fattori della coagulazione).

L'ultimo fattore è il substrato del prodotto attivo (es.: substrato fibrinogeno, prodotto fibrina)


Anche frammenti generati durante la proteolisi possono essere attivi (es.: fibrinopeptidi)

 Di regola ogni fattore è una proteasi specifica per il substrato seguente che è a sua volta una proteasi. I prodotti di queste proteolisi attivano anche sistemi di proteasi che vanno ad inattivare i fattori attivi per ulteriore proteolisi.

Si realizza quindi un equilibrio tra attivazione ed inibizione.

In condizioni di riposo queste cascate sono sempre attive a basso livello in equilibrio con i fattori inattivanti.

A causa di questa continua attività la vita media dei fattori che costituiscono le proteasi plasmatiche è assai breve, a volte solo di ore.

 Quando il sistema viene attivato si ha una forte accelerazione prima del sistema effettore e solamente in un secondo tempo dei fattori inibitori.

L'attivazione dei fattori inibitori è essenziale per far terminare la reazione, sia temporalmente, sia spazialmente (es.: quando si forma un coagulo per la rottura di un vaso la reazione si ferma e non coinvolge tutto il sangue circolante).

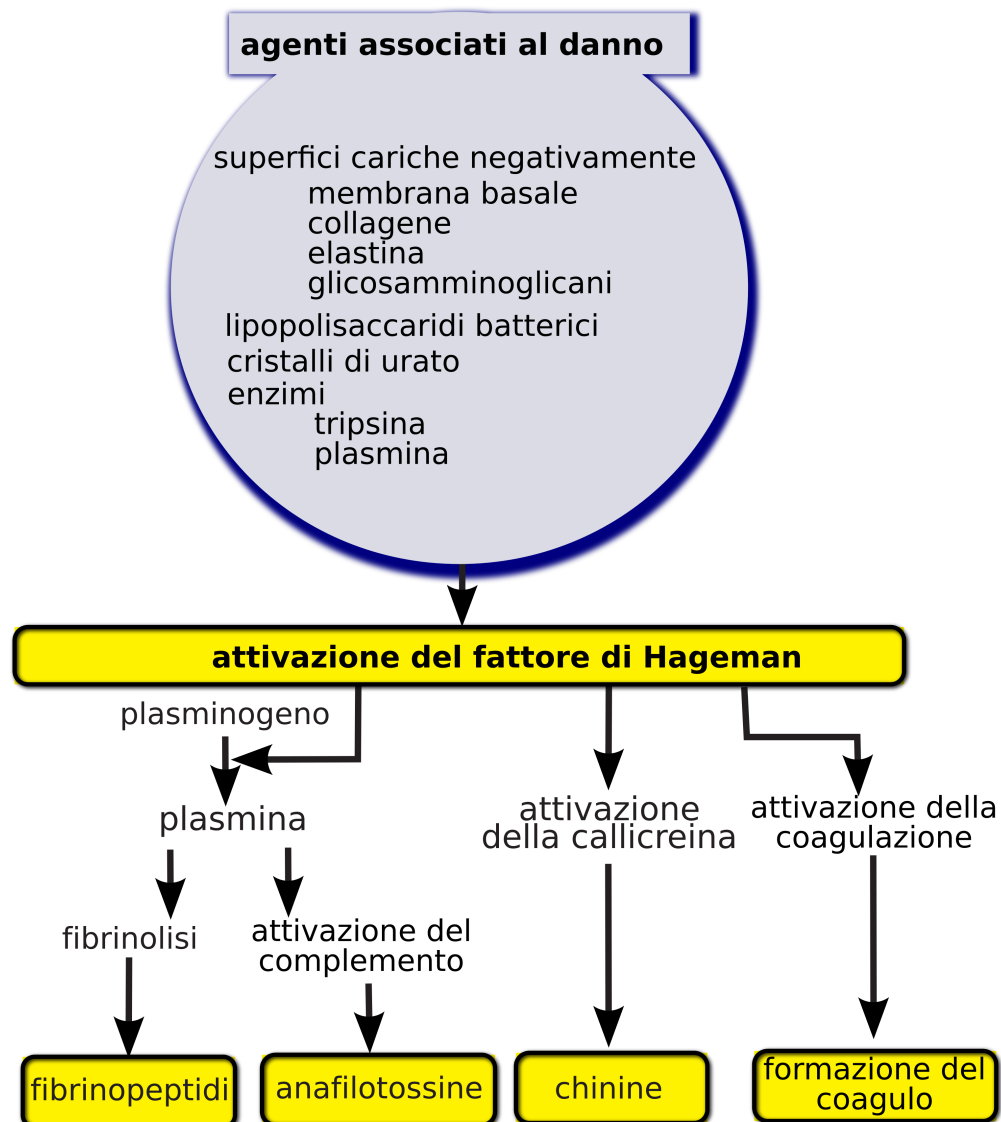
8.5.1. *TANGLED WEB*

☞ Molti fenomeni della risposta infiammatoria vengono mediati da sistemi di proteasi plasmatiche interagenti tra loro e con altri sistemi proteasici minori:

- il sistema delle chinine
- il sistema del complemento
- il sistema della coagulazione
- il sistema della fibrinolisi o plasmina

Queste interazioni vengono chiamate per la loro complessità *tangled web*, ovvero ragnatela intricata

Figura 8.5. Tangled web o ragnatela intricata



8.5.2. IL SISTEMA DELLE CHININE

Quando viene attivato il sistema delle chinine, esso porta alla formazione della bradichinina

Come l'istamina, la bradichinina causa:

- dilatazione arteriolare
- aumento della permeabilità delle venule
- contrazione della muscolatura liscia extra-vascolare
- la bradichinina agisce sulla cellula endoteliale aumentando gli spazi tra le cellule

Diversamente dall'istamina

- non ha azione chemiotattica sui leucociti
- è algogena

La bradichinina viene rapidamente inattivata dalle chininasi presenti nel plasma e nei tessuti ed il suo ruolo è limitato alla prima fase dell'aumento della permeabilità vascolare

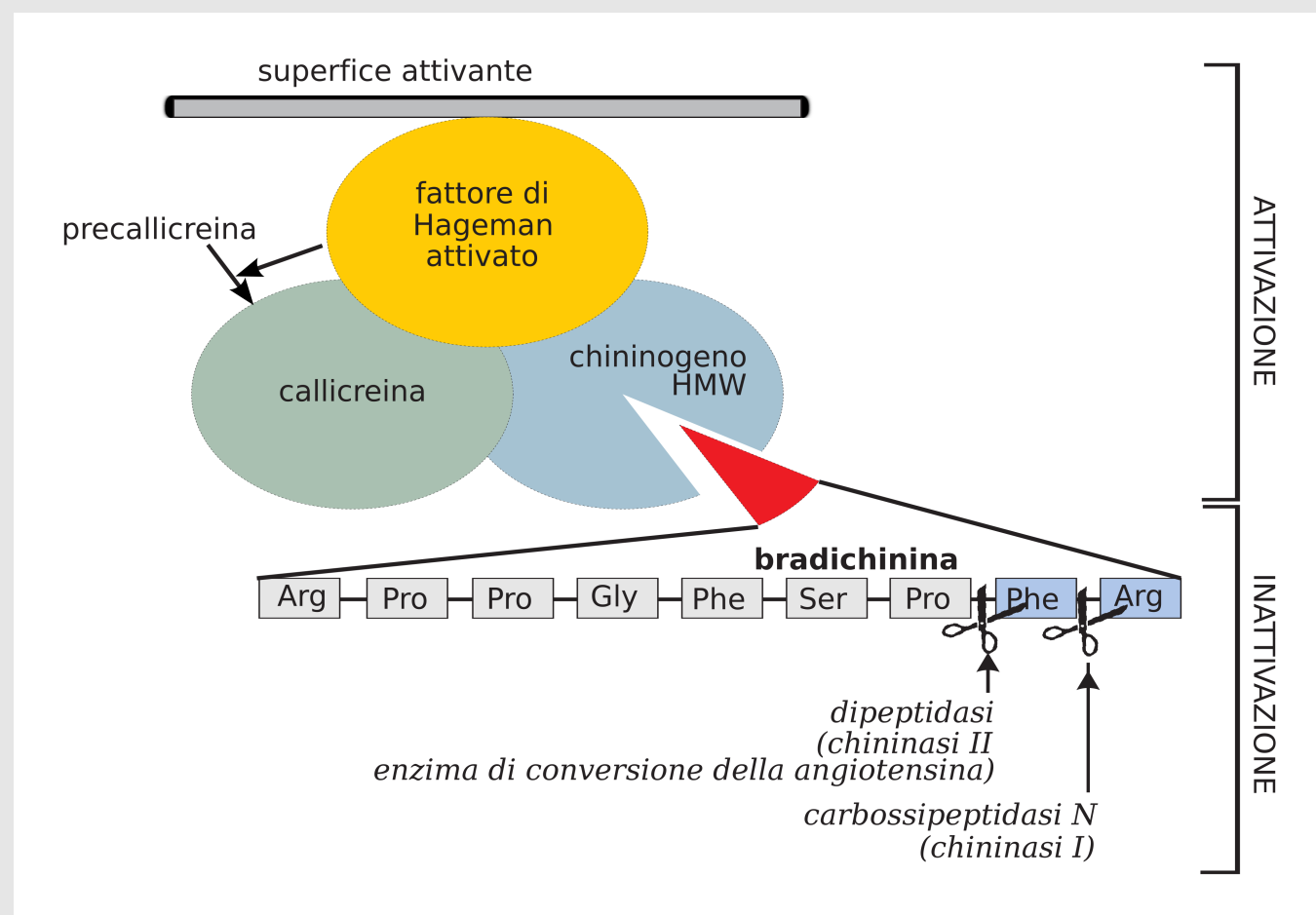


Figura 8.6. Formazione della bradichinina

- Il chininogeno, precursore della bradichinina, interagisce con la callicreina ed il fattore di Hageman attivato formando un complesso tri-molecolare
- La callicreina rilascia bradichinina dal chininogeno per taglio proteolitico
- La bradichinina è a sua volta inattivata dalle chininasi per ulteriore taglio proteolitico

8.5.3. IL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

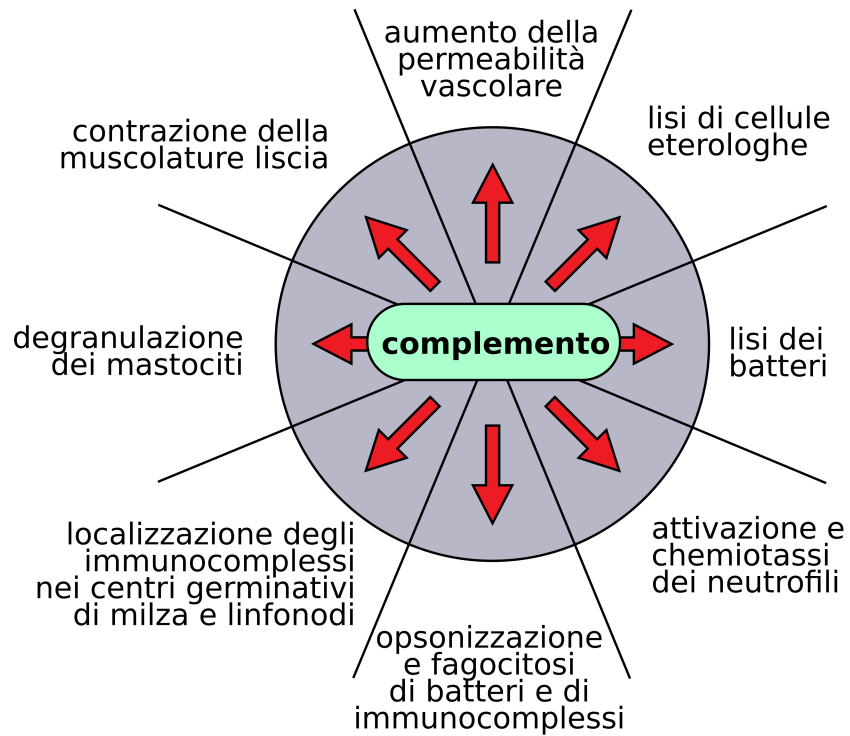



Figura 8.7. Effetti flogistici del complemento

Da Roitt (1993), ridisegnato


Il complemento ha due ruoli biologici generali:

- *come iniziante dell'infiammazione*
- *come effettore dell'immunità specifica*

8.5.4. COMPLEMENTO E FLOGOSI

-  Il sistema del complemento produce importanti mediatori dell'infiammazione
- I mediatori derivati dal complemento sono importanti non solo nell'infiammazione immunitaria ma anche in quella non immunitaria
- I fattori che derivano dal complemento hanno un ruolo in molti eventi della flogosi inducendo:
- **fenomeni vascolari.** Il C3a e il C5a (chiamate anche anafilotossine), sono i prodotti della scissione dei corrispondenti componenti del complemento, aumentano la permeabilità vascolare e causano vasodilatazione attraverso il rilascio di istamina dai mastociti. Il C5a attiva anche la via delle lipo-ossigenasi dell'acido arachidonico nei neutrofilo e nei monociti
 - **chemiotassi.** Il C5a causa adesione dei neutrofilo all'endotelio ed è chemiotattico per i monociti ed i neutrofilo
 - **fagocitosi.** Il C3b quando si fissa alle pareti di una cellula batterica agisce come una opsonina (sostanza che facilita la fagocitosi) favorendo la fagocitosi da parte dei neutrofilo e dei macrofagi che portano sulla superficie cellulare recettori per il C3b

8.5.5. C3, C5 E FLOGOSI

-  Tra i componenti del complemento il C3 ed il C5 sono i mediatori più importanti
- Il C3 e il C5 possono essere attivati anche da diversi enzimi proteolitici presenti nell'essudato infiammatorio tra cui la plasmina ed enzimi lisosomiali rilasciati dai neutrofilo
 - L'effetto chemiotattico del complemento e gli effetti dell'attivazione complementare da parte dei neutrofilo possono quindi suscitare un ciclo auto-mantenentesi di migrazione dei neutrofilo stessi
-

8.5.6. ATTIVITÀ BIOLOGICHE DELLE ANAFILOTOSINE

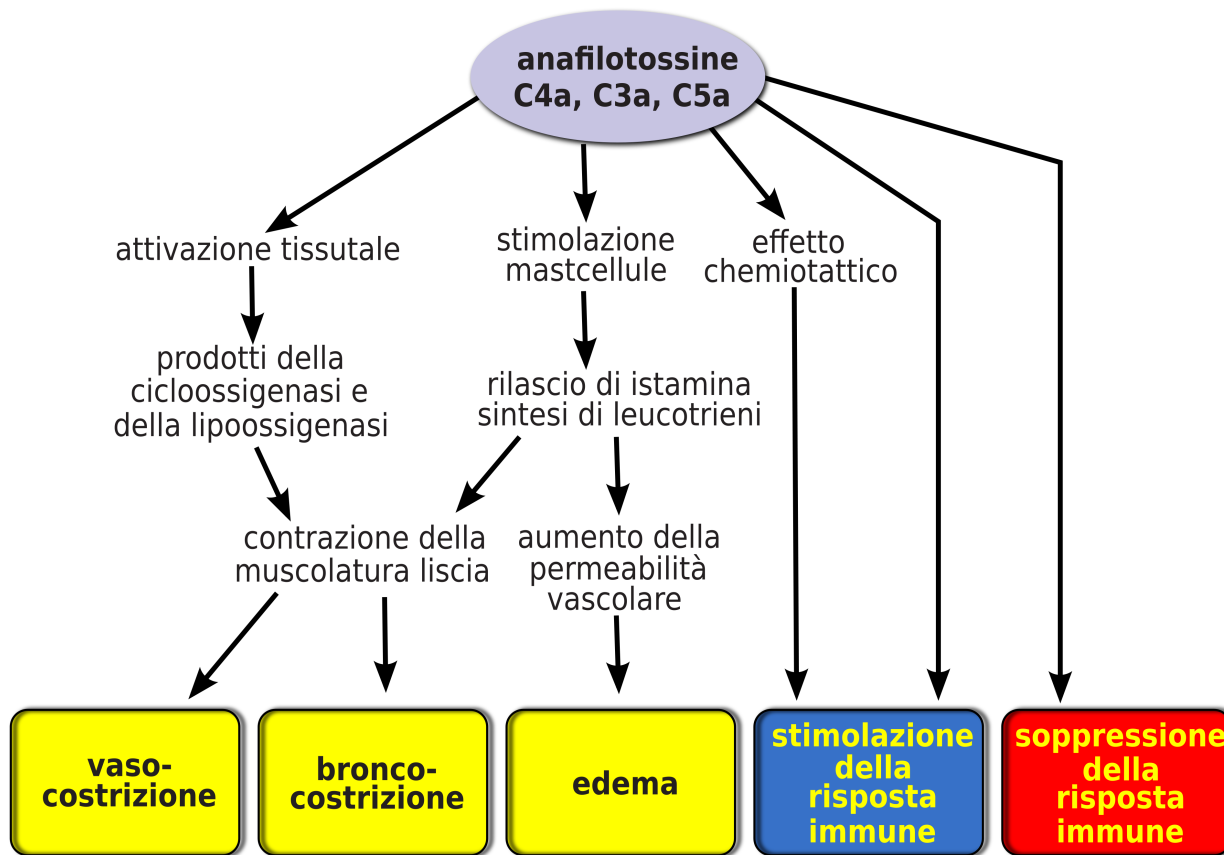



Figura 8.8. Attività biologiche delle anafilotosine


Si noti che a seconda del contesto si possono avere effetti contrastanti sulle risposte immunitarie

8.6. I metaboliti dell'acido arachidonico

8.6.1. ACIDO ARACHIDONICO

-  L'acido arachidonico è un acido grasso poli-insaturo che è presente in grandi quantità nei fosfolipidi delle membrane cellulari
- Per poter essere utilizzato dalla cellula nella generazione dei mediatori, l'acido arachidonico deve essere rilasciato dai fosfolipidi di membrana dall'attivazione di fosfolipasi cellulari
- Nell'infiammazione i lisosomi dei neutrofili sono un'importante fonte di fosfolipasi
- Altri mediatori chimici come il C5a possono anch'essi attivare le fosfolipasi e scatenare la cascata dell'acido arachidonico

8.6.2. METABOLITI DELL'ACIDO ARACHIDONICO: PROSTAGLANDINE, TROMBOSSANI E LEUCOTRIENI

-  I prodotti derivati dal metabolismo dell'acido arachidonico sono ubiquitari nei tessuti ed intervengono ne:
- regolazione fisiologica della funzione renale
 - regolazione fisiologica della funzione polmonare
 - regolazione fisiologica della funzione cardiocircolatoria
 - emostasi
 - infiammazione

Derivati dell'acido arachidonico e farmaci anti-infiammatori

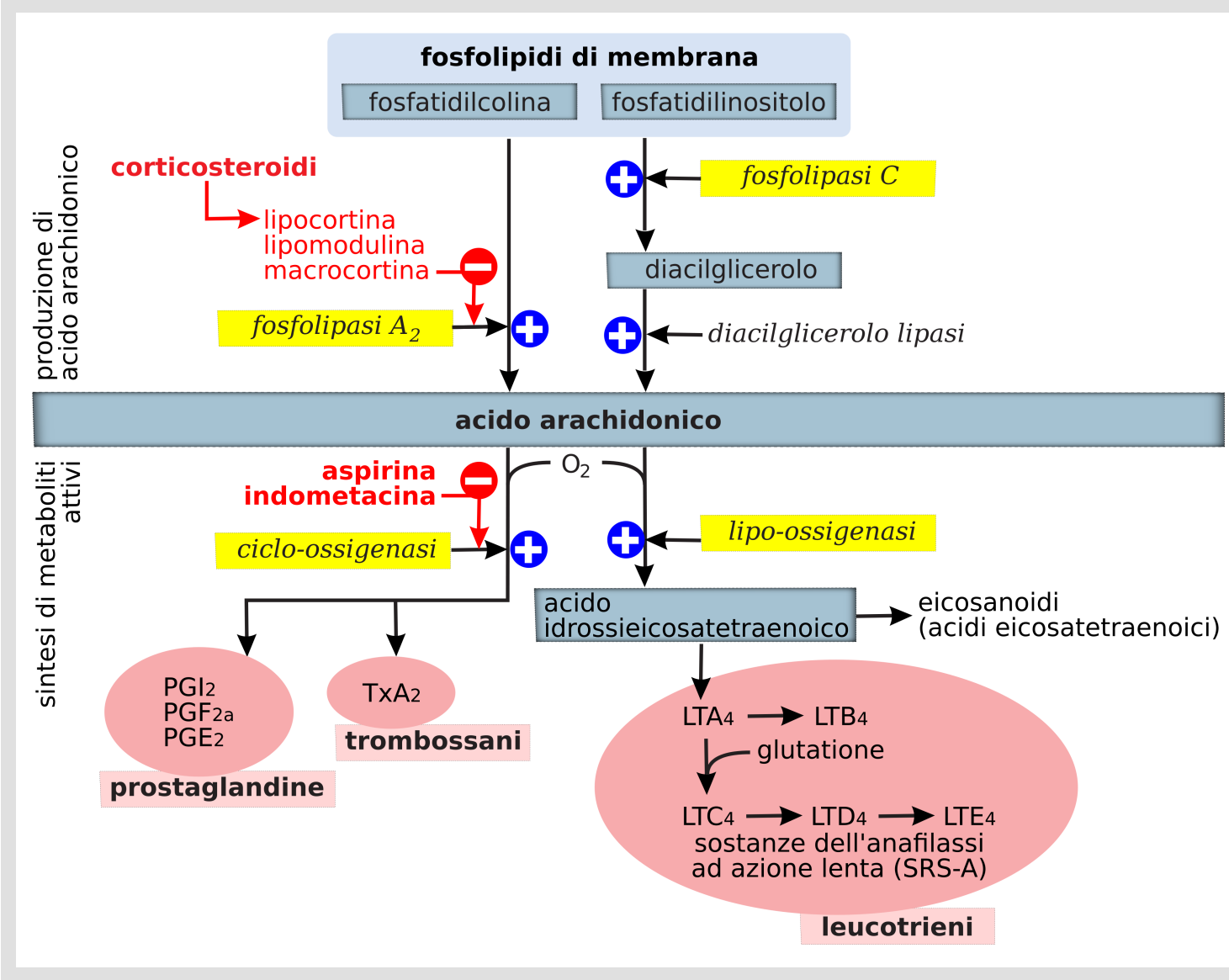


Figura 8.9. Derivati dell'acido arachidonico

PG: prostaglandina; LT: leucotriene; Tx: trombossano

Il metabolismo dell'acido arachidonico procede lungo vie che prendono il nome dall'enzima iniziante:

- **via ciclo-ossigenasica**
- **via lipo-ossigenasica**

Si noti che i corticosteroidi agiscono rallentando entrambe le vie metaboliche (ciclo- e lipo-ossigenasi) mentre l'aspirina e farmaci correlati agiscono solo sulla via ciclo-ossigenasica.

L'aspirina infatti non ha azione sulla flogosi provocata dalle reazioni allergiche immediate mediate dai leucotrieni, al contrario del cortisone

8.6.3. METABOLITI DELL'ACIDO ARACHIDONICO E FLOGOSI

Fenomeni vascolari



- La prostaglandina PGE₂ e la prostaciclina sono potenti vasodilatatori. Il loro effetto è fondamentalmente sulle arteriole, è lento nella sua insorgenza e dura per parecchie ore
- PGD₂, un prodotto dei mastociti, causa vasodilatazione
- PGE₂ e prostaciclina potenziano la formazione di edema attraverso l'aumento di altri mediatori che sono capaci di aumentare la permeabilità. Ciò è dovuto alla loro capacità di aumentare il flusso sanguigno nelle aree infiammate. L'aumento del flusso sanguigno non potenzia soltanto la formazione dell'edema ma favorisce anche l'afflusso di leucociti nell'area dell'infiammazione
- I leucotrieni LTC₄ e LTD₄ generati attraverso la via della 5-lipo-ossigenasi sono estremamente potenti nell'aumentare la permeabilità vascolare. La loro potenza è approssimativamente mille volte più grande di quella dell'istamina stessa. Essi causano anche vasocostrizione e broncospasmo. LTC₄ e LTD₄ collettivamente possono dar conto di quella attività biologica che un tempo era nota come *slow reacting substance of anaphylaxis*, (SRS-A, sostanza ad azione lenta dell'anafilassi)

Chemiotassi



- LTB₄ è un potente agente chemiotattico per i neutrofilo e i monociti. Favorisce l'adesione dei neutrofilo all'endotelio vascolare con formazione di aggregati all'interno del microcircolo. La sua attività come agente chemiotattico è paragonabile a quella del componente C5a del complemento



Dolore, febbre




- PGE₂ produce dolore e potenzia gli effetti inducenti dolore della bradichinina ed è coinvolta nella genesi della febbre

8.7. Prodotti dei leucociti

8.7.1. GRANULOCITI POLIMORFONUCLEATI NEUTROFILI

-  Enzimi e altre proteine vengono rilasciati dai neutrofili:
- in seguito alla loro morte
 - per diretta liberazione durante la formazione del vacuolo di fagocitosi per endocitosi inversa
-  ● *Le proteasi neutre comprendono:*
- elastasi, collagenasi, catepsina che degradano l'elastina, il collagene ed altre proteine tissutali
 - proteasi che frammentano il C3 ed il C5 formando direttamente anafilotossine
 - la callicreina che scinde il chininogeno formando bradichinina
- *Le proteine cationiche includono parecchi fattori biologicamente attivi che*
- causano aumento della permeabilità vascolare attraverso la degranolazione dei mastociti
 - possiedono attività chemiotattiche per i monociti
 - immobilizzano i neutrofili nel focolaio d'infiammazione
- *Le fosfolipasi liberano acido arachidonico mettendolo a disposizione degli enzimi cellulari come substrato*
- la stimolazione della superficie del neutrofilo anche in assenza di fagocitosi, può “iniziare” la cascata dell'acido arachidonico e la successiva liberazione dei suoi mediatori


8.7.2. MACROFAGI

 I monociti ed i macrofagi, come i neutrofili, contengono nei loro lisosomi numerose sostanze biologicamente attive nel favorire l'infiammazione

Il loro rilascio può essere importante non solo nelle fasi acute ma anche in quelle dell'infiammazione cronica


Le citochine rilasciate dai macrofagi vengono chiamate anche **monochine**

8.7.3. LINFOCITI E LINFOCHINE

 I linfociti, se sensibilizzati da un antigene, rilasciano un'altra notevole quantità e varietà di messaggeri, noti come **linfocchine** (citochine linfocitarie) che costituiscono il fondamento delle comunicazioni inter-cellulari immunitarie

Tra le linfocchine sono compresi fattori che mediano l'accumulo e l'attivazione dei macrofagi nei focolai flogistici; questi ultimi sono particolarmente importanti nell'infiammazione cronica

8.7.4. CHEMIOCHINE

 Sono state identificate più di 40 chemiochine (proteine di 8-10 kDa con omologie di sequenza tra 20 e 70 %) prodotte essenzialmente dai leucociti e strutturalmente correlate tra loro

 Le chemiochine sono state suddivise in 4 famiglie sulla base della posizione dei residui di cisteina:

α -chemiochine

- la famiglia di quelle che possiedono la sequenza glu-leu-arg: chemiotattiche per i neutrofili


- la famiglia di quelle che non la possiedono: chemiotattiche per i linfociti

β -chemiochine

- la famiglia MCP-eotassina


- un'altra famiglia contenente tutte le altre

8.8. Altri mediatori

 Un altro notevole numero di sostanze potrebbero agire quali mediatori della flogosi, in base ad azioni dimostrate *in vitro*, mentre *in vivo*, rispetto ad altri mediatori, la loro azione è meno evidente. Fanno eccezione in questo gruppo avendo un ruolo ben identificato:

- radicali liberi dell'ossigeno e derivati
- PAF-acetil-etero (estere)
- NO (ossido d'azoto)


8.8.1. COMPOSTI REATTIVI DELL'OSSIGENO

 Composti reattivi dell'ossigeno vengono prodotti nei macrofagi durante la fagocitosi e possono liberarsi nell'ambiente extra-cellulare

- I radicali liberi causano un aumento della permeabilità capillare per azione lesiva diretta sull'endotelio
- Ioni superossidi ed idrossili possono causare la perossidazione non enzimatiche dell'acido arachidonico, con formazione di lipidi chemiotattici

Il siero, i liquidi tissutali e le cellule dispongono di vari, efficaci meccanismi anti-ossidanti; pertanto il danno reale inflitto dai radicali dipende dall'equilibrio tra generazione e spegnimento

8.8.2. PAF-ACETIL-ETERE

 Il PAF-acetil-etero è una aggiunta relativamente recente alla famiglia dei mediatori lipidici

Il suo effetto principale è l'attivazione delle piastrine, da cui il nome (PAF, *platelet activating factor*)

Viene sintetizzato da mastociti, neutrofili e macrofagi. La sua azione aumenta inoltre la permeabilità dei vasi, causa adesione leucocitaria e stimola sia i neutrofili che i macrofagi

8.8.3. OSSIDO D'AZOTO: NO



NO è un composto gassoso, altamente reattivo, solubile che viene prodotto da

- cellule endoteliali
- macrofagi
- alcuni neuroni specifici nel SNC



NO si lega all'eme della guanilico-ciclastasi ed attiva l'enzima. L'aumento di cGMP che si ottiene attraverso la cascata delle chinasi, media il rilassamento dei miociti e conseguentemente produce vasodilatazione

NO sintetasi (NOS)



NO viene sintetizzato a partire dalla L-arginina, ossigeno molecolare e NADPH dall'enzima *nitric oxide synthase* (NOS)

Esistono due tipi di enzima NOS:

- **costitutivo**: nelle cellule endoteliali e nei neuroni l'enzima NOS è presente costitutivamente e può essere rapidamente attivato da un aumento di ioni calcio citoplasmatici in presenza di calmodulina. L'influsso di calcio in queste cellule conduce ad una rapida produzione di NO
- **indotto**: il l'enzima NOS macrofagico viene invece indotto quando i macrofagi vengono attivati dalle citochine (IFN- γ) o da altri agenti: nessun aumento del calcio intra-cellulare è richiesto

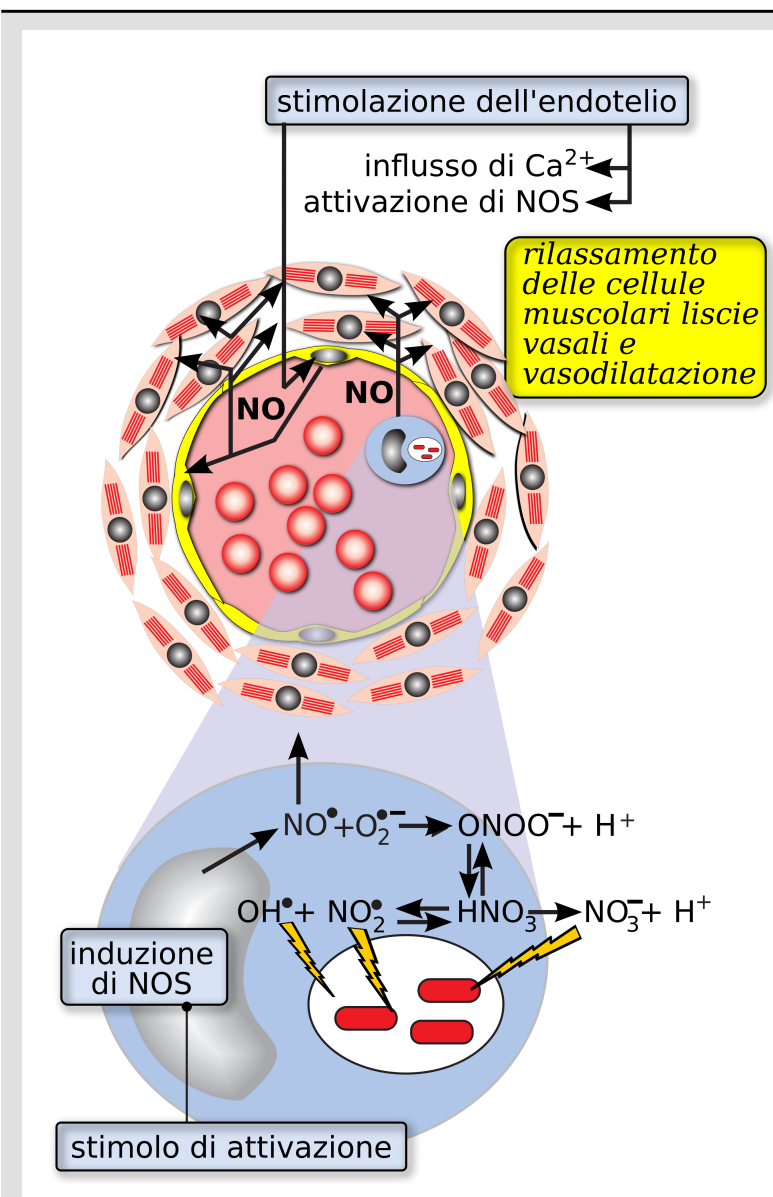


Figura 8.10. Vasi batteri ed NO

Attività biologica di NO



- Dato che l'emivita *in vivo* di NO è solo una questione di secondi, il gas agisce solo sulle cellule viciniori
- L'attività così localizzata rende conto della specificità



- NO induce rilassamento delle cellule muscolari lisce
- NO riduce l'adesione e l'aggregazione piastrinica
- NO sotto forma radicalica è citotossico per batteri e cellule tumorali. Ossida gruppi sulfidrilici delle proteine, provoca la deplezione del glutathione ridotto citosolico, reagisce con l'anione superossido formando il potente ossidante biossido di azoto ed il radicale altamente reattivo idrossile

Patologie da produzione di NO







- NO è implicato in molte malattie a base infiammatoria
- Nello *shock* settico, la produzione massiva di NO da parte dei macrofagi attivati conduce ad una vasodilatazione periferica generalizzata e *shock*
- Inibitori della produzione di NO sono in grado di ridurre la dimensione dell'area necrotica nell'infarto miocardico



La trinitrina, farmaco d'elezione nell'*angina pectoris*, esplica la sua potente azione vasodilatatrice tramite la produzione di NO

8.9. Mediatori e modificazioni sistemiche nella flogosi acuta

-
-  I mediatori della flogosi hanno anche la funzione di attivare le risposte sistemiche
-
-  Modificazioni sistemiche si associano ai fenomeni flogistici quando questi sono quantitativamente rilevanti: una flogosi eritematosa estesa può avere effetti sistemici, mentre una flogosi necrotico emorragica localizzata può non avere effetti generali
-
-  Le principali manifestazioni sistemiche della flogosi sono
- modificazioni nell'assetto proteico plasmatico: proteine di fase acuta
 - modificazioni neuroendocrine
 - modificazioni ematologiche
 - modificazioni metaboliche
 - attivazione del sistema immunitario
-
-  L'andamento delle concentrazioni plasmatiche della proteina C-reattiva e di altre proteine di fase acuta è usato in clinica per determinare la presenza di una patologia flogistica e per seguirne l'evoluzione
-

8.9.1. PROTEINE DI FASE ACUTA

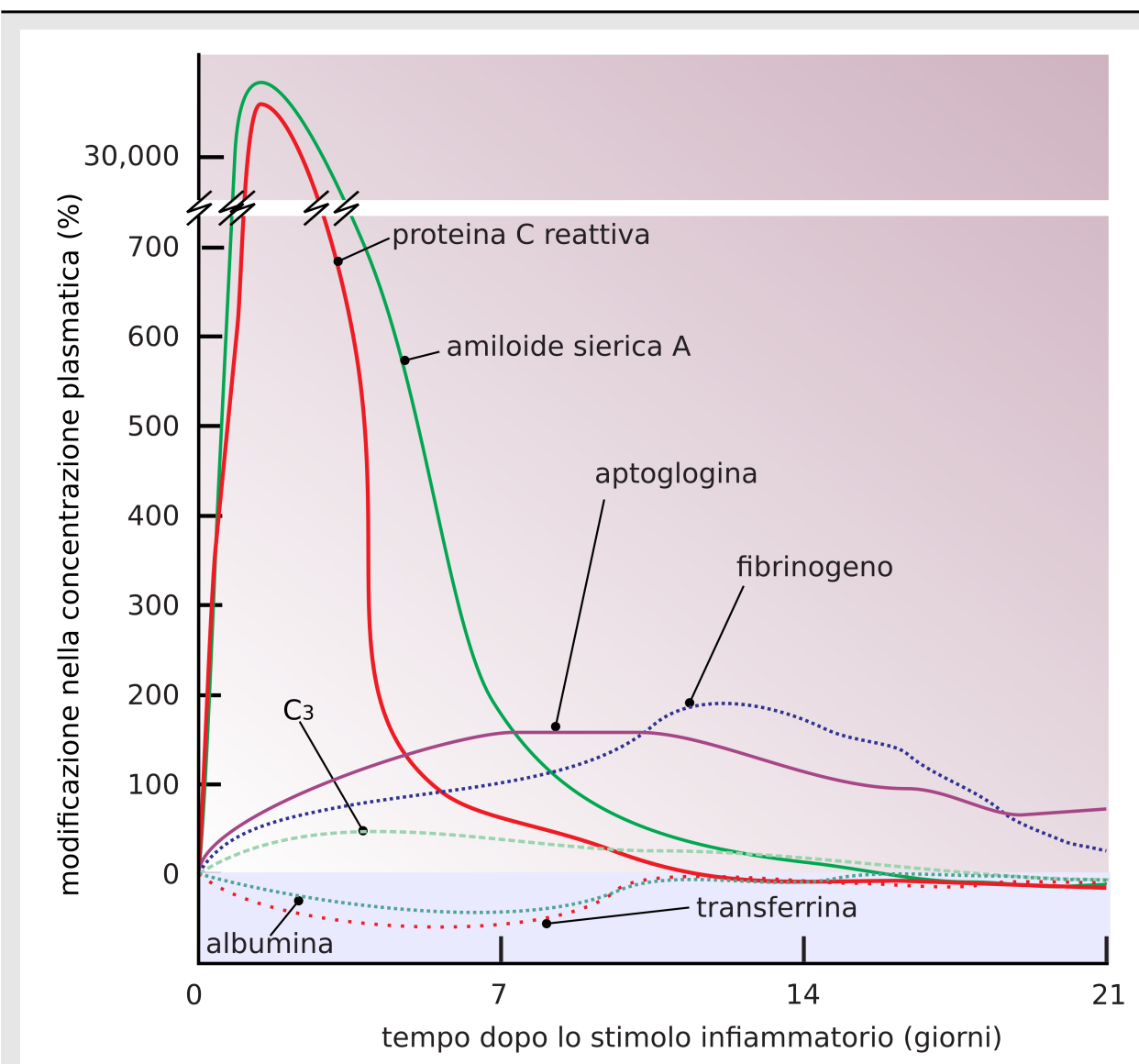


Figura 8.11. Caratteristiche modificazioni nelle concentrazioni plasmatiche di alcune proteine di fase acuta dopo un moderato stimolo infiammatorio

Modificato da Gitlin (1987)

Le concentrazioni di molti fattori plasmatici possono subire variazioni significative rispetto ai valori basali raggiungendo un altro livello che offre maggiore protezione in caso di stress acuto. Es.:

- il livello basale di fibrinogeno garantisce un compromesso ideale tra capacità di formare fibrina quando dovuto, e controllo della coagulazione non propria (trombosi)
- in condizioni di stress la concentrazione di fibrinogeno nel plasma aumenta offrendo una maggiore capacità di formare coaguli e quindi di far fronte a lesioni più massicce: questo offre un vantaggio evolutivo in termini di sopravvivenza a breve

Se tuttavia la produzione di fibrinogeno fosse costantemente più alta allora le probabilità di una coagulazione intra-vascolare non desiderata aumenterebbero con uno svantaggio evolutivo

Ed ecco che l'evoluzione ha premiato la capacità di modificare temporaneamente la concentrazione di fattori plasmatici (proteine di fase acuta) nel breve periodo in presenza di uno stress

8.9.2. MODIFICAZIONI NEUROENDOCRINE



- febbre, sonnolenza, anoressia
 - aumentata secrezione di *corticotropin-releasing hormone*, corticotropina (ACTH), cortisolo
 - aumentata secrezione di Arg-vasopressina
 - diminuita produzione di *insulin-like growth factor I*
 - aumentata secrezione surrenalica di catecolamine
-

8.9.3. MODIFICAZIONI EMATOLOGICHE



- anemia tipica della malattia cronica
 - leucocitosi
 - trombocitosi
-

8.9.4. MODIFICAZIONI METABOLICHE



Le principali modificazioni metaboliche nella flogosi acuta sono:

- perdita di massa muscolare, bilancio dell'azoto negativo
 - diminuita gluconeogenesi
 - osteoporosi
 - aumentata lipogenesi epatica, aumentata lipolisi nel tessuto adiposo, diminuita attività lipoprotein-lipasica nel muscolo e nel tessuto adiposo
 - cachessia
-

8.10. Principali fonti utilizzate

Gitlin, J.D., Colten, H.R. (1987) *Molecular biology of the acute phase plasma proteins*. In: Pick, E., Landis, M. (eds) *Lymphokines*. Academic Press, Los Angeles, 14, 123-153

Roitt, I. M., Brostoff, J., Male, D. K. (1993) *Immunology*. III ed. Mosby, Edinburgh

Rubin, R., Stryer, D.S. (2008) *Rubin's Pathology: clinicopathological foundations of medicine*. V ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

Thomè, O.W. (1885) *Flora von Deutschland Österreich und der Schweiz*. Gera-Untermhaus, Deutschland

