

# 8. Flogosi: mediatori molecolari

III edizione print edition

Luigi Barbieri, Loris Grossi



(vedi singoli sotto-capitoli)

8. Flogosi: mediatori molecolari.....	233	8.5.5. Complemento e mediatori della flogosi.....	247
8.1. IL SEGNALE FLOGISTICO.....	235	8.6. I METABOLITI DELL'ACIDO ARACHIDONICO.....	248
8.2. MECCANISMI NEURO-DIPENDENTI.....	236	8.6.1. Acido arachidonico.....	248
8.2.1. La triplice risposta locale di Lewis.....	236	8.6.2. Metaboliti dell'acido arachidonico: prostaglandine, trombossani, leucotrieni e lipossine.....	248
8.2.2. Flogosi e dolore.....	237	8.6.3. Metaboliti dell'acido arachidonico e flogosi.....	250
8.3. MEDIATORI MOLECOLARI DELLA FLOGOSI.....	238	8.7. PRODOTTI DEI LEUCOCITI.....	251
8.3.1. Classificazione didattica dei mediatori molecolari della flogosi.....	238	8.7.1. Classificazione dei mediatori molecolari di origine cellulare.....	251
8.3.2. Flogosi e mediatori.....	239	8.7.2. Effetti dei mediatori molecolari cellulari.....	252
8.4. AMMINE VASOATTIVE.....	240	8.7.3. Chemiochine.....	252
8.4.1. Istamina.....	240	8.8. ALTRI MEDIATORI.....	253
8.4.2. Istamina nell'uomo.....	241	8.8.1. Composti reattivi dell'ossigeno.....	253
8.5. PROTEASI PLASMATICHE.....	242	8.8.2. PAF-acetil-etero.....	253
8.5.1. Tangled web.....	243	8.8.3. Ossido d'azoto: NO.....	254
8.5.2. Il sistema delle chinine.....	244	8.9. MEDIATORI MOLECOLARI E MODIFICAZIONI SISTEMICHE NELLA FLOGOSI ACUTA.....	256
8.5.3. Coagulazione e flogosi.....	245		
8.5.4. Complemento e flogosi.....	246		


8.9.1. Proteine di fase acuta.....	257	8.9.4. Modificazioni ematologiche.....	259
8.9.2. Esempi di proteine di fase acuta.....	258	8.9.5. Modificazioni metaboliche.....	259
8.9.3. Modificazioni neuroendocrine.....	259	8.10. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	260



## 8.1. Il segnale flogistico

### Definizione di mediatori molecolari della flogosi

*I mediatori della flogosi sono le molecole 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 molecolari sinaptici

Il segnale elettrico passa da cellula a cellula direttamente forse soltanto nel miocardio ed in qualche altro sistema di cellule muscolari

I mediatori molecolari della flogosi 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: la 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 anti-dromici 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



### 8.3.2. FLOGOSI E MEDIATORI

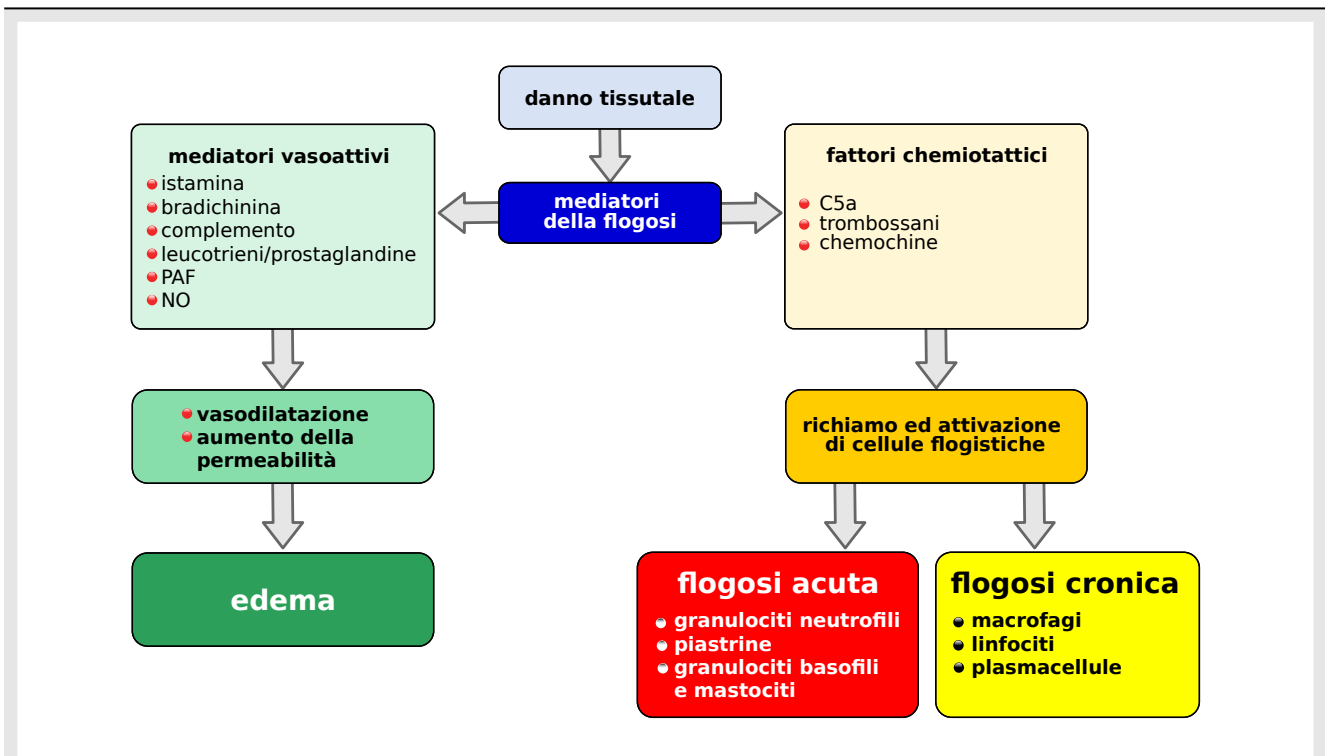




Figura 8.2. Flogosi e mediatori. Liberamente tratto da Rubin (2008). C5a: anafilossina frammento del complemento

## 8.4. Ammine vasoattive

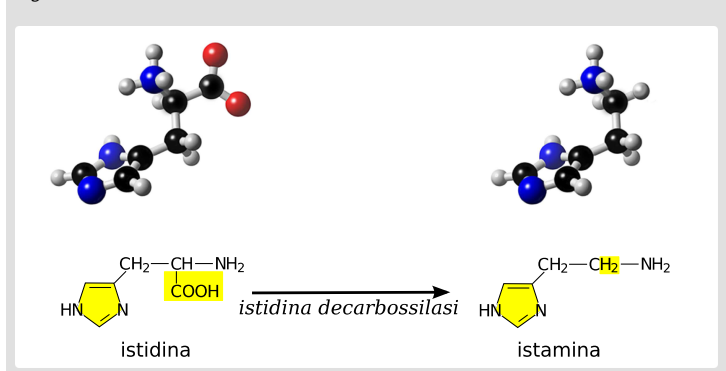
### 8.4.1. ISTAMINA

-  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 coinvolgono il legame di anticorpi IgE sui mastociti
- frammenti del complemento (anafilossine)
- 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, tavola botanica. 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 quantitativamente 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

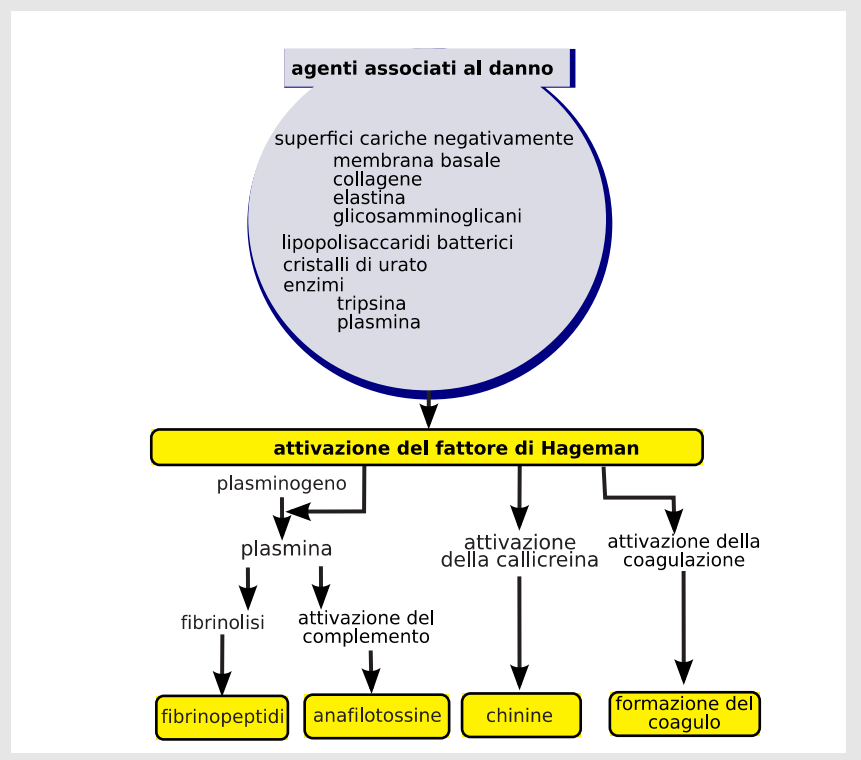


Figura 8.5. Tangled web o ragnatela intricata

### 8.5.2. IL SISTEMA DELLE CHININE

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

Come l'istamina causa:

- dilatazione arteriolare
- aumento della permeabilità delle venule
- contrazione della muscolatura liscia extra-vascolare
- dilatazione degli spazi tra le cellule endoteliali agendo direttamente sugli endoteli

Diversamente dall'istamina:

- non ha azione chemiotattica sui leucociti
- è algogena

La bradichinina viene rapidamente inattivata dalle chininasi presenti nel plasma e nei tessuti

Il suo ruolo è limitato alla prima fase dell'aumento della permeabilità vascolare

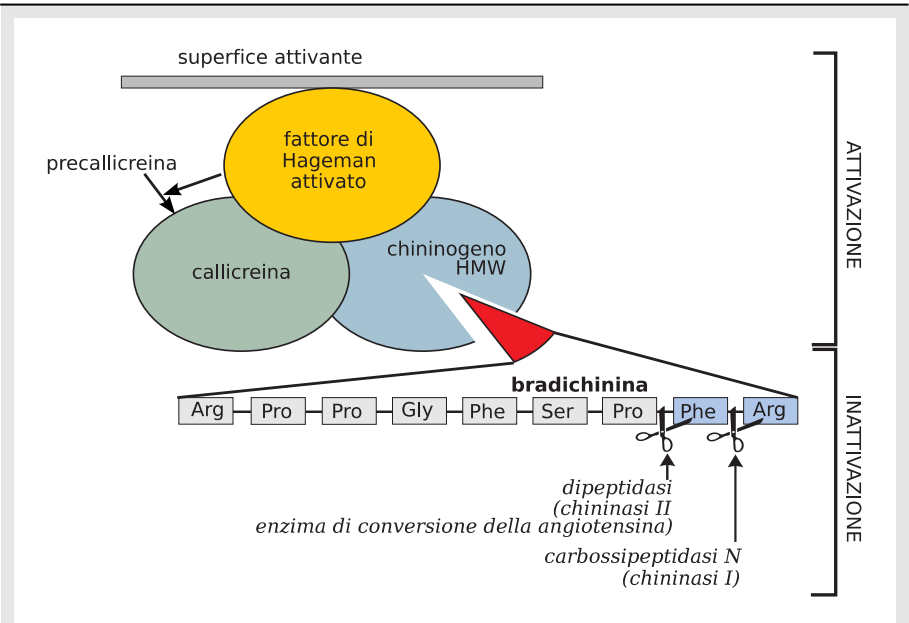


Figura 8.6. Formazione della bradichinina

- 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. COAGULAZIONE E FLOGOSI

- ☞ Molte sono le connessioni tra i fattori della coagulazione e la flogosi
  - la coagulazione viene correttamente attivata nel momento di un danno vascolare
  - ogni situazione di danno innesca la flogosi
  - la flogosi è necessaria per dare avvio ai sistemi riparativi

☞ Tra i punti di contatto tra flogosi e coagulazione vi è la *tangled web* delle proteasi plasmatiche

A lato (fig. 8.7) è riportata al connessione tra coagulazione, flogosi e riparazione (angiogenesi)

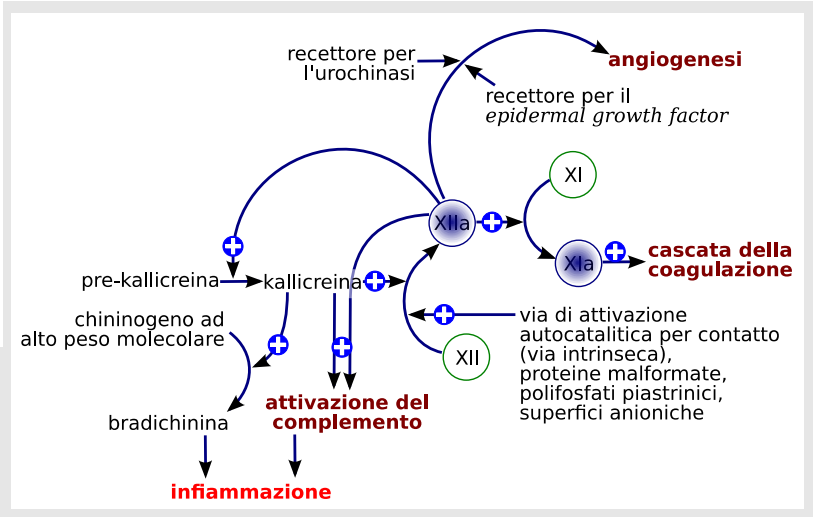


Figura 8.7. Connessione tra sistema della coagulazione e sistema delle chinine  
 Liberamente tratto da Borissoff (2011)  
 XII sta per fattore XII di Hageman (a: attivato); XI: fattore XI (a: attivato)

### 8.5.4. COMPLEMENTO E FLOGOSI

Il sistema del complemento  
 Vedi capitolo 9

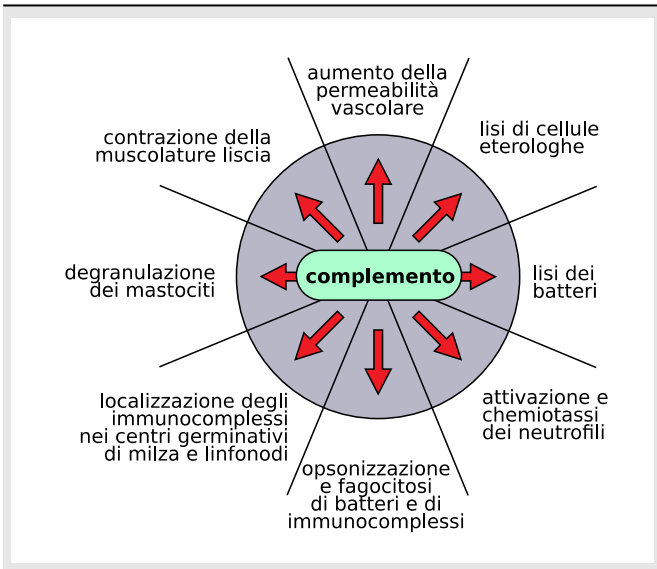


Figura 8.8. Effetti flogistici del complemento  
 Liberamente tratto da Roitt (1993)

Il complemento ha due ruoli biologici generali:

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

### 8.5.5. COMPLEMENTO E MEDIATORI DELLA FLOGOSI

Il sistema del complemento produce importanti mediatori molecolari della flogosi

I mediatori derivati dal complemento sono importanti:

- nell'infiammazione collegata alla risposta difensiva non adattativa
- nell'infiammazione collegata alla risposta immunitaria adattativa

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 neutrofilii e nei monociti
- **chemiotassi**. Il C5a causa adesione dei neutrofilii all'endotelio ed è chemiotattico per monociti e neutrofilii
- **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 neutrofilii e dei macrofagi che portano sulla superficie cellulare recettori per il C3b

## 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 essere utilizzato nella generazione dei mediatori, l'acido arachidonico deve venir rilasciato dai fosfolipidi di membrana dall'attivazione di fosfolipasi cellulari

Nell'infiammazione i lisosomi dei neutrofilii sono un'importante fonte di fosfolipasi

Altri mediatori molecolari come il C5a possono anch'essi attivare le fosfolipasi cellulari e scatenare la cascata metabolica dell'acido arachidonico

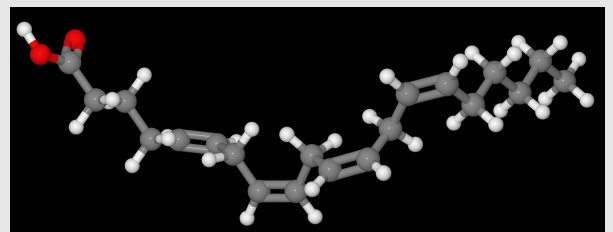


Figura 8.9. Acido arachidonico. Rendering ottenuto con Jmol e Pov-Ray

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

I prodotti derivati dal metabolismo dell'acido arachidonico sono ubiquitari nei tessuti ed intervengono nella:

- regolazione fisiologica della funzione renale
- regolazione fisiologica della funzione polmonare
- regolazione fisiologica della funzione cardiocircolatoria
- emostasi
- flogosi

## Derivati dell'acido arachidonico e farmaci anti-infiammatori

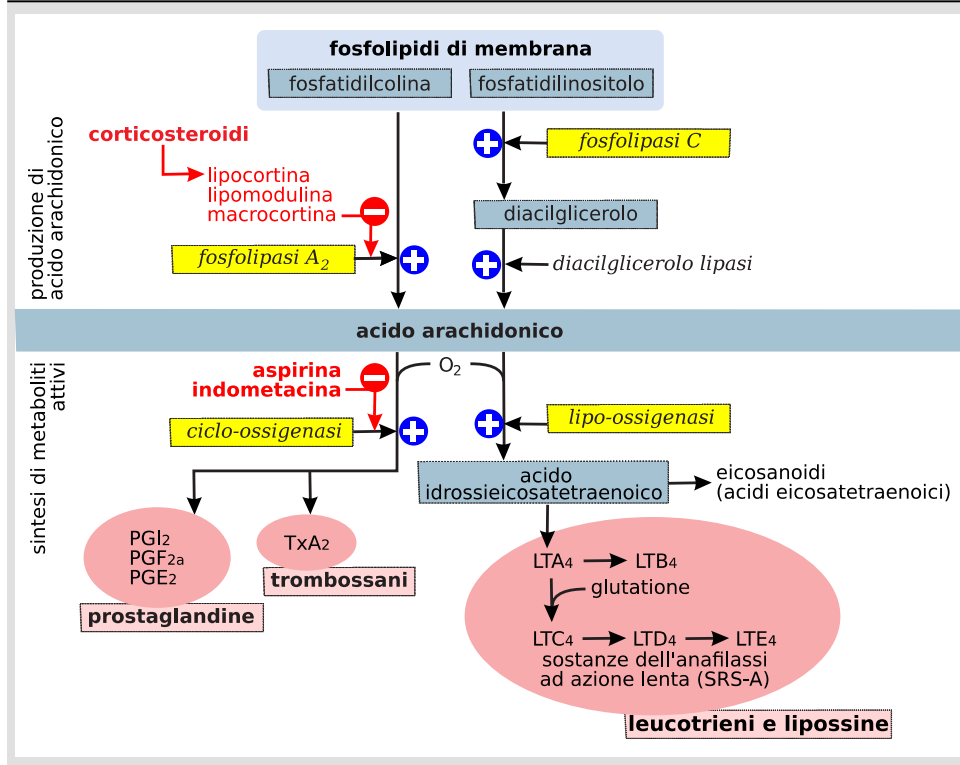


Figura 8.10. Derivati dell'acido arachidonico: schema essenziale  
PG: prostaglandina; LT: leucotriene; Tx: trombossano

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

- 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 difatti 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 PGE<sub>2</sub> e la prostaciclina sono potenti vasodilatatori. Il loro effetto è fondamentalmente sulle arteriole, è lento nella sua insorgenza e dura per parecchie ore
- PGD<sub>2</sub>, un prodotto dei mastociti, causa vasodilatazione
- PGE<sub>2</sub> e prostaciclina potenziano la formazione di edema indirettamente inducendo 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 LTC<sub>4</sub> e LTD<sub>4</sub> 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. LTC<sub>4</sub> e LTD<sub>4</sub> 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

- ☞ ● LTB<sub>4</sub>, è un potente agente chemiotattico per i neutrofili e i monociti. Favorisce l'adesione dei neutrofili 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

- ☞ ● PGE<sub>2</sub> 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. CLASSIFICAZIONE DEI MEDIATORI MOLECOLARI DI ORIGINE CELLULARE

- ☞ I prodotti dei leucociti si dividono da un punto di vista operativo in:
  - molecole che hanno attività pro-flogistica propria (mediatori diretti)
  - molecole che agiscono inducendo altre cellule a produrre mediatori effettori finali (mediatori indiretti)
- ☞ I mediatori molecolari ad origine cellulare si dividono su base biochimico/farmacologica in:
  - piccole molecole non proteiche (es.: NO, prostaglandine, trombossani, leucotrieni, lipossine, etc.)
  - proteine ad attività enzimatica o anti-batterica (prevalentemente proteasi ed altri enzimi litici)
  - proteine ad attività di segnale per altre cellule: le citochine (variamente suddivise in interleuchine, linfocine, monochine, fattori di crescita, etc.) (vedi cap.10-15)
  - chemiochine (piccole proteine tipiche dell'infiammazione)
- ☞ I mediatori molecolari di origine cellulare possono essere rilasciati
  - con un processo attivo
  - a seguito della morte cellulare per rottura delle membrane

### 8.7.2. EFFETTI DEI MEDIATORI MOLECOLARI CELLULARI

- ☞ Gli effetti dei mediatori molecolari diretti sono dovuti alla attività pro-flogistica della molecola stessa di mediatore e son sempre gli stessi. Es.: attività proteasica
- Gli effetti dei mediatori molecolari indiretti invece non dipendono da una caratteristica proprietà della molecola di mediatore ma da:
  - cellula bersaglio. Lo stesso mediatore può avere effetti diversi su diverse cellule bersaglio
  - recettore. Cellule diverse possono avere recettori diversi, oppure una stesso tipo cellulare può modulare i propri recettori o esprimerne di diversi
  - secondo mediatore. A seconda del sistema molecolare associato al recettore avremo effetti diversi sulla cellula bersaglio
  - stato metabolico/funzionale della cellula bersaglio. Una cellula in condizioni metabolico/funzionali diverse può rispondere in modi quantitativamente/qualitativamente diversi

### 8.7.3. 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>● la famiglia di quelle che possiedono la sequenza glu-leu-arg: chemiotattiche per i neutrofilii</li> <li>● la famiglia di quelle che non la possiedono: chemiotattiche per i linfociti</li> </ul>
β-chemiochine	<ul style="list-style-type: none"> <li>● la famiglia MCP-eotassina (<i>macrophage chemotactic protein-eotaxin</i>)</li> <li>● un'altra famiglia contenente tutte le altre</li> </ul>

## 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 o -estere (PAF: *platelet activating factor*, fattore attivante le piastrine)
- 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 enzimatica dell'acido arachidonico, con formazione di lipidi ad attività chemiotattica

### 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, neutrofilo e macrofagi. La sua azione aumenta inoltre la permeabilità dei vasi, causa adesione leucocitaria e stimola sia i neutrofilo che i macrofagi

### 8.8.3. OSSIDO D'AZOTO: NO

NO è un composto gassoso, biologicamente molto reattivo, solubile, prodotto da:

- cellule endoteliali
- macrofagi
- alcuni neuroni specifici nel sistema nervoso centrale

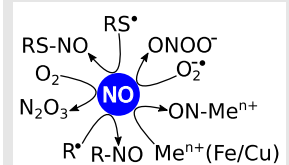


Figura 8.11. Reazioni più comuni di NO in vivo  
Me: metallo

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 ha anche una potente attività microbica, in particolare è attivo contro il *Mycobacterium tuberculosis*

### 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- $\gamma$ ) o da altri agenti: nessun aumento del calcio intra-cellulare è richiesto



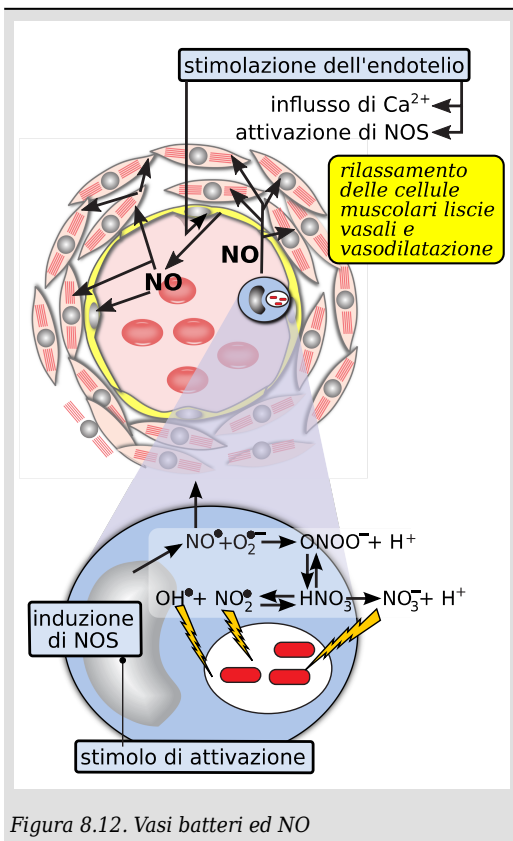


Figura 8.12. Vasi batteri ed NO

## 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 in presenza di ossigeno 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 molecolari e modificazioni sistemiche nella flogosi acuta

- ☞ Lo *status* infiammatorio generale dipende dal livello complessivo di mediatori molecolari
- ☞ I mediatori molecolari della flogosi hanno anche la funzione di attivare le risposte sistemiche acute e croniche
- ☞ Modificazioni sistemiche si associano ai fenomeni flogistici quando questi sono quantitativamente rilevanti: una flogosi eritematosa estesa può avere effetti sistemiche, mentre una flogosi necrotica emorragica localizzata può non avere effetti sistemiche
- ☞ 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

Spesso la flogosi con i suoi mediatori molecolari è alla base delle interrelazioni tra vari sistemi come esemplificato nell'approccio integrato neuro-psico-endocrino-immunologico (vedi cap. 14)

- ☞ L'andamento delle concentrazioni plasmatiche primarie o secondarie della flogosi (es.: 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

Vedi anche Pasquinelli (2013)

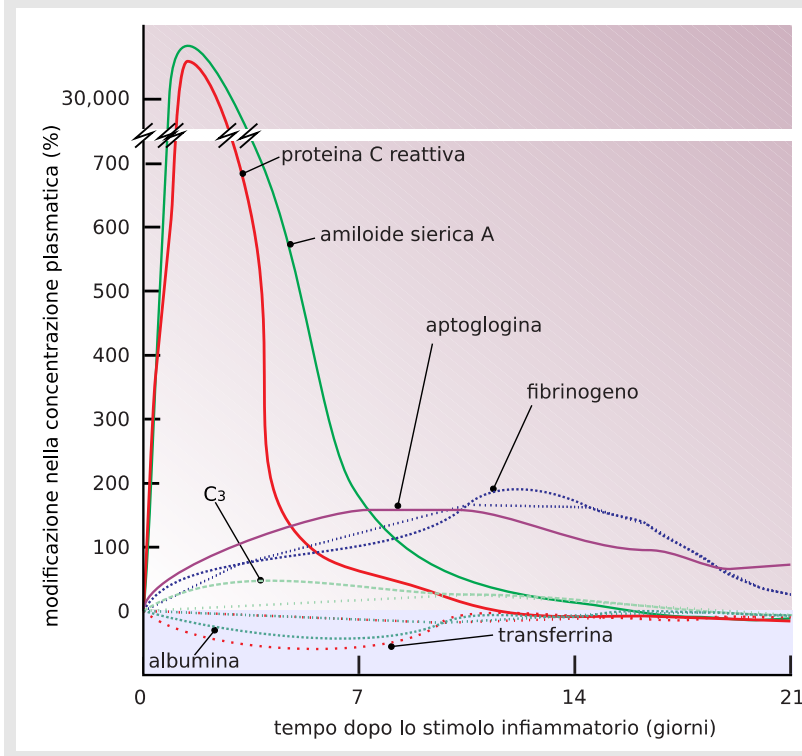


Figura 8.13. Caratteristiche modificazioni nelle concentrazioni plasmatiche di alcune proteine di fase acuta dopo un moderato stimolo infiammatorio

Dati 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

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 a scapito di un effetto deleterio nel lungo periodo

### 8.9.2. ESEMPI DI PROTEINE DI FASE ACUTA

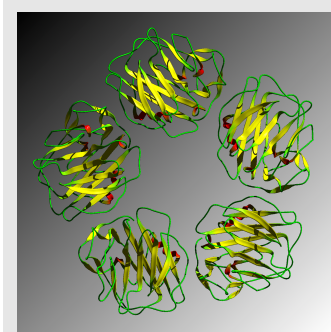


Figura 8.14. Proteina C reattiva. Rendering della struttura [pdb 1GNH](#) (Shrive, 1996) ottenuto con i programmi [Avogadro](#) e [Pov-Ray](#)

☞ L'**aptoglobina**, nel plasma lega con alta affinità l'emoglobina libera rilasciata in circolo dagli eritrociti, con i conseguenti effetti protettivi:

- blocco della filtrazione glomerulare dell'emoglobina per aumento delle dimensioni
- blocco dell'attività ossido-riduttiva dell'eme

L'aptoglobina:

- viene prodotta dal fegato
- viene eliminata come complesso aptoglobina-emoglobina nella milza

☞ La **proteina C reattiva** ha come ruolo fisiologico di legarsi alla fosforil-colina espressa sulla superficie di cellule morenti o morte oltre che sulla superficie di alcuni batteri, attivando *in loco* il complemento

La proteina C reattiva viene sintetizzata dal fegato anche in risposta a fattori rilasciati dagli adipociti (vedi *sindrome metabolica, cap.35*)

È un *pattern recognition receptor* (recettore che riconosce strutture comuni)

☞ L'**amiloide sierica A** (*serum amyloid A, SAA*) è costituita da una famiglia di apo-lipoproteine prodotte dal fegato associate alle HDL (*high-density lipoprotein*, lipo-proteine ad alta densità). Diverse forme di SAA sono prodotte o costitutivamente o in risposta a stimoli infiammatori

Le SAA hanno più di un ruolo biologico: trasporto del colesterolo al fegato, reclutamento di cellule infiammatorie nei siti di flogosi, induzione di enzimi per la degradazione della matrice extra-cellulare

Le SAA sono implicate nella patogenesi di malattie infiammatorie croniche (es.: amiloidosi, aterosclerosi, artrite reumatoide)

### 8.9.3. MODIFICAZIONI NEUROENDOCRINE

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

### 8.9.4. MODIFICAZIONI EMATOLOGICHE

- ☞ ● anemia tipica della malattia cronica
- leucocitosi
- trombocitosi

### 8.9.5. 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

- Borissoff, J.I., Spronk, H.M.H., Cate, H. (2011) *The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis*. *N. Engl. J. Med.* 364, 1746-1760
- 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
- Ryan, G.B., Majno, G. (1977) *Acute inflammation. A review*. *Am. J. Pathol.* 86, 183-276
- 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
- Shrive, A.K., Cheatham, G.M., Holden, D., Myles, D.A., Turnell, W.G., Volanakis, J.E., Pepys, M.B., Bloomer, A.C., Greenhough, T.J. (1996) *Nat. Struct. Biol.* 3, 346-354
- Thomè, O.W. (1885) *Flora von Deutschland Östereich und der Schweiz*. Gera-Untermhaus, Deutschland

#### Siti web

[avogadro.openmolecules.net](http://avogadro.openmolecules.net)

visitato il 22/11/2011

accessibile il 03/07/2013

[jmol.org](http://jmol.org)

visitato il 29/10/2011

accessibile il 03/07/2013

[pdb.rcsb.org](http://pdb.rcsb.org)

visitato il 22/11/2011

accessibile il 03/07/2013

[povray.org](http://povray.org)

visitato il 22/11/2011

accessibile il 03/07/2013

