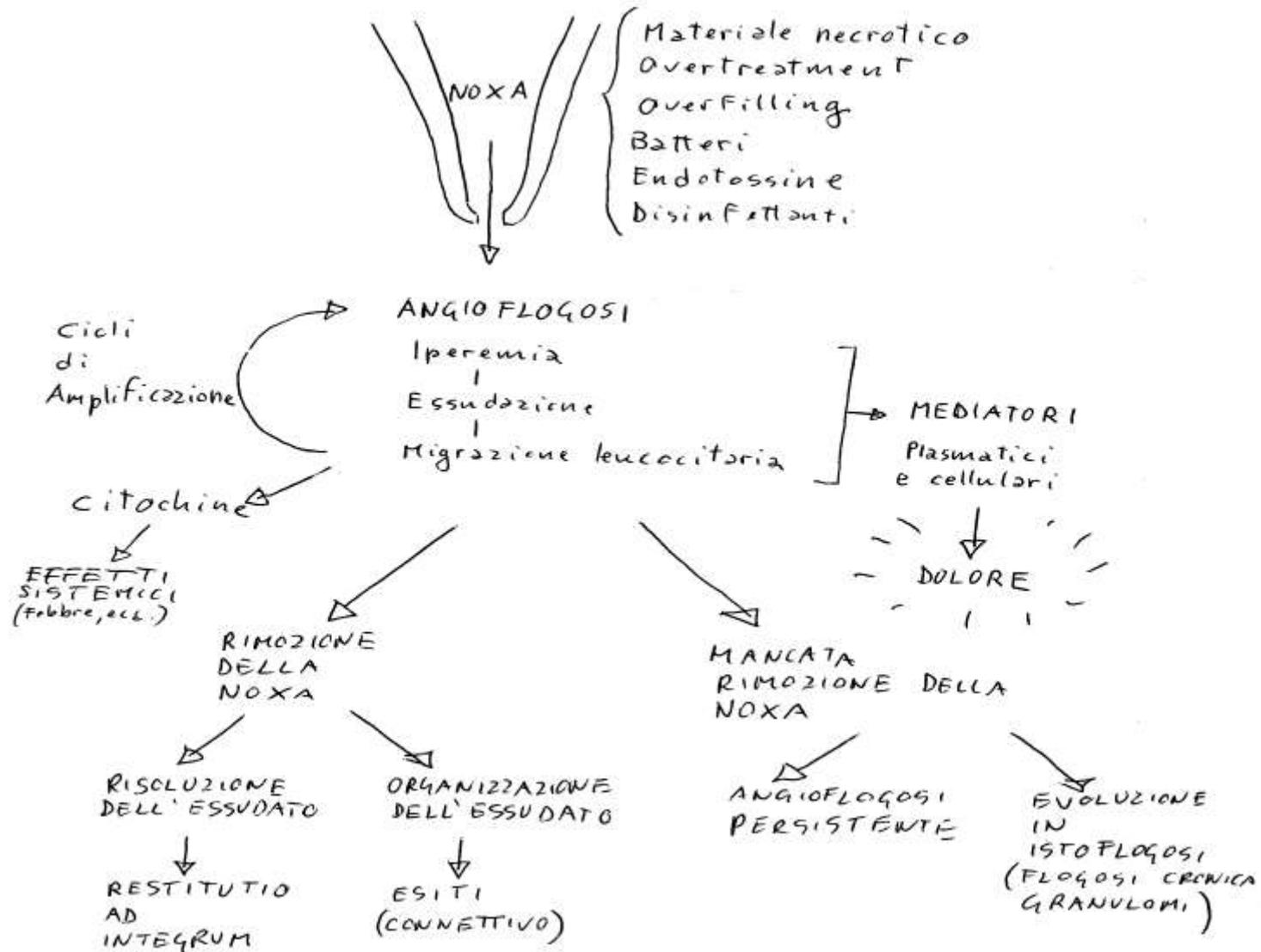


AGGIORNAMENTI SULL'INFIAMMAZIONE

Infiammazione cronica

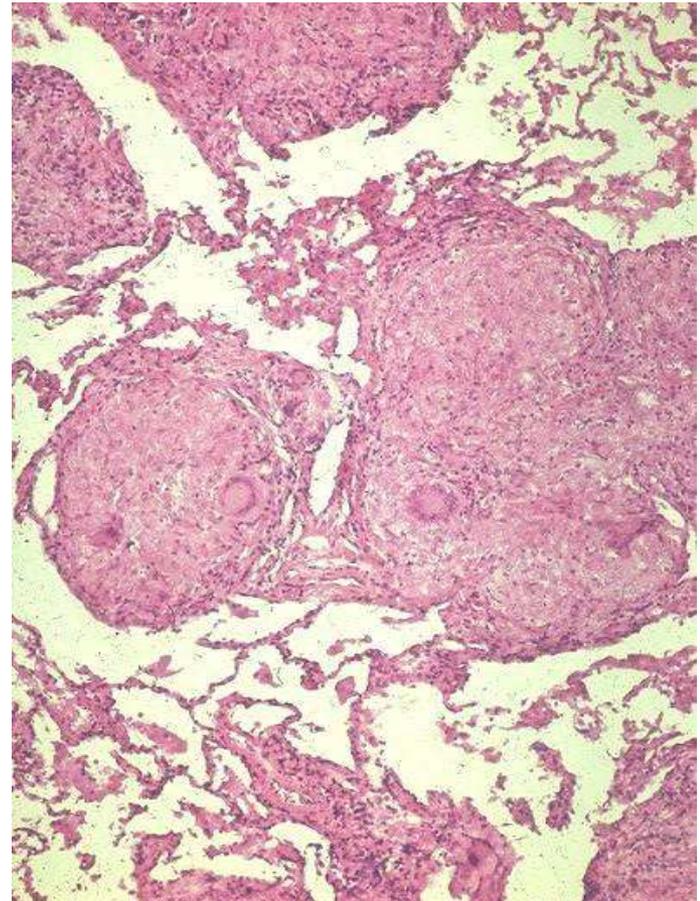
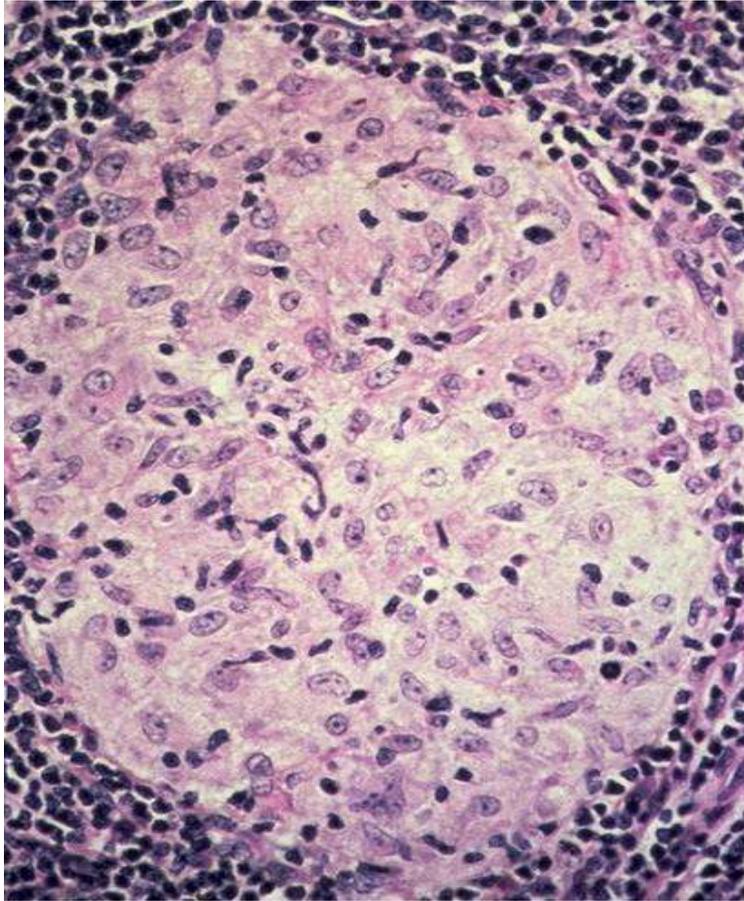
- i fenomeni
- i protagonisti
- i mediatori
- cenni di immunologia
- riparazione (Guarigione dei traumi)
- cenni alle malattie dei vasi

Evoluzione della flogosi



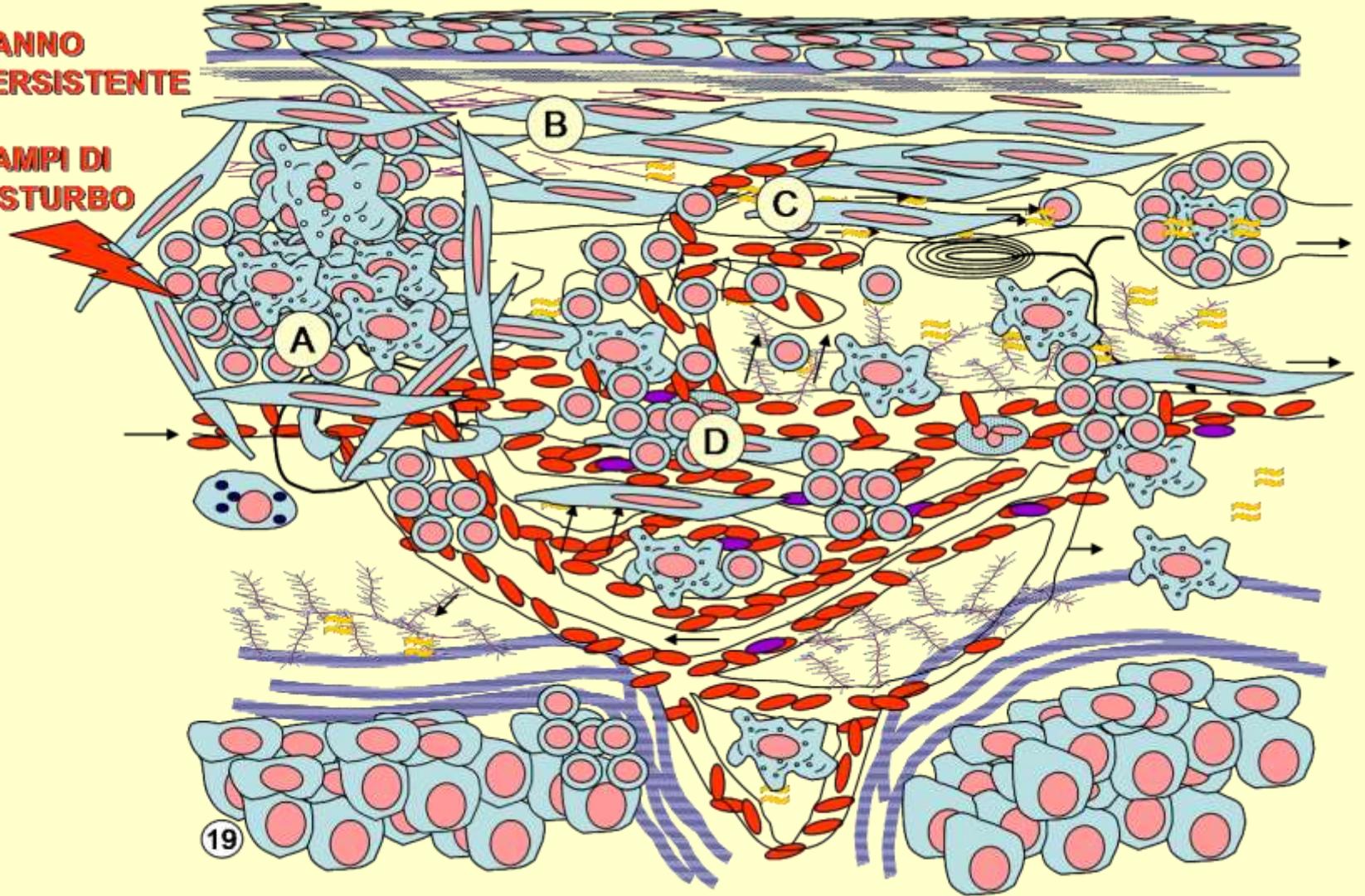
Inflammatione cronica

(Granulomi nella sarcoidosi e nella tbc)



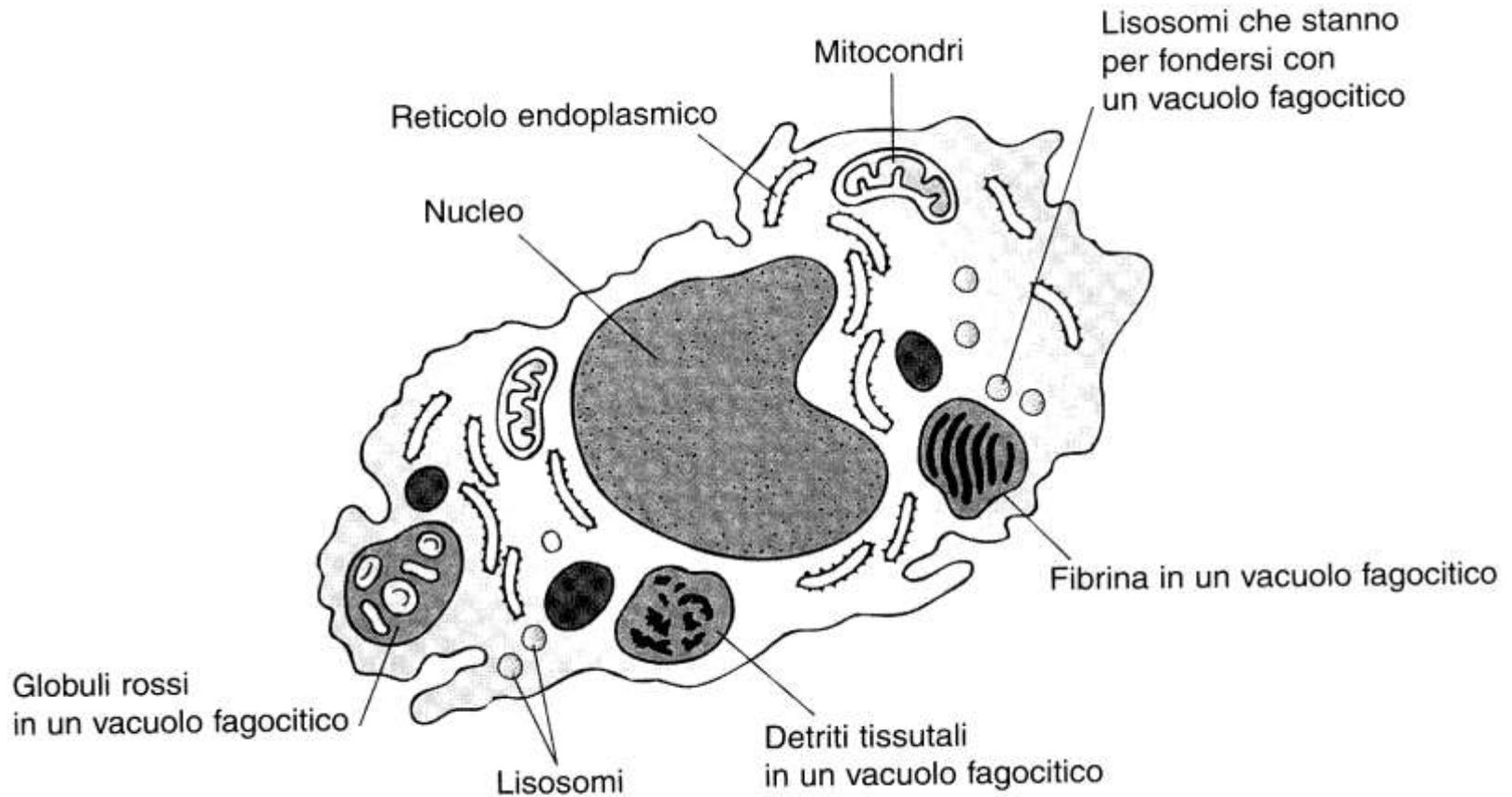
OMEODINAMICA DEL TESSUTO CONNETTIVO: Infiamm. granulomatosa

**DANNO
PERSISTENTE
E
CAMPI DI
DISTURBO**

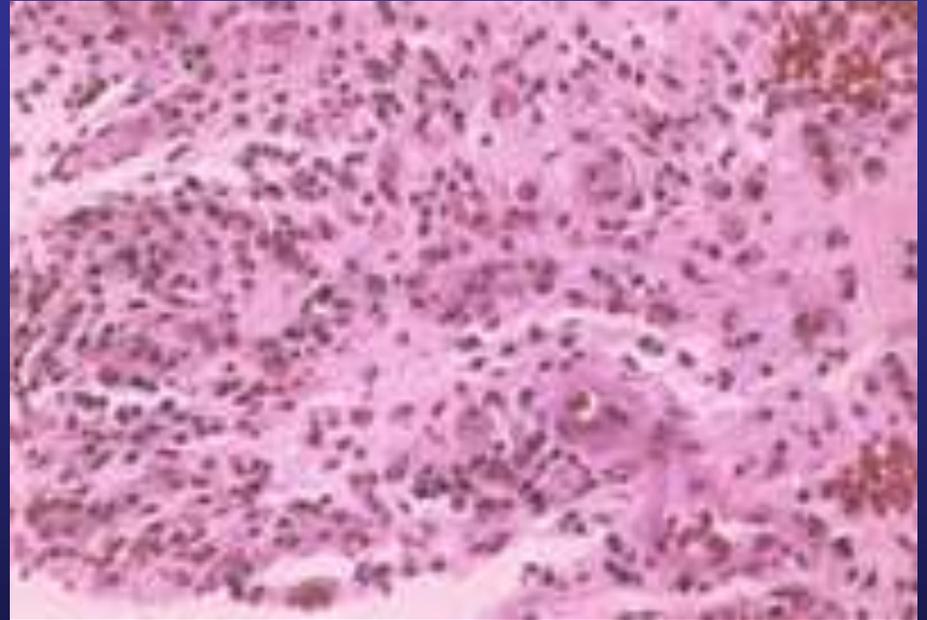


19

Il macrofago cellula “spazzino”

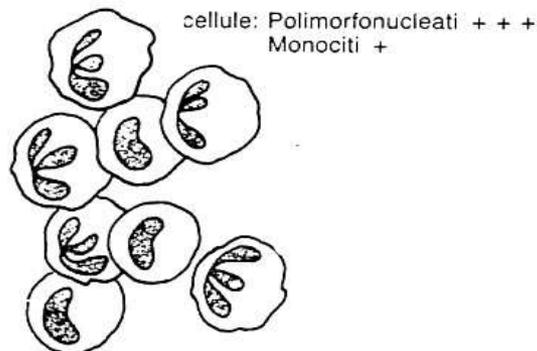


Granuloma periapicale

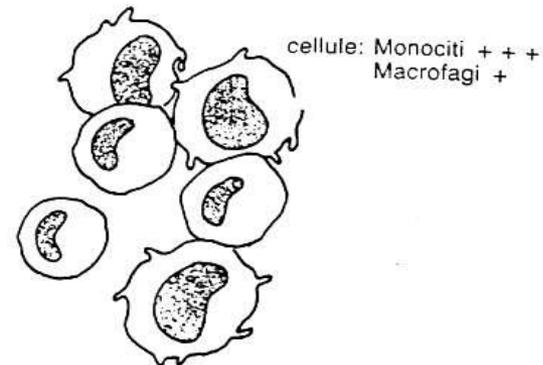


Popolazioni cellulari della flogosi acuta e cronica

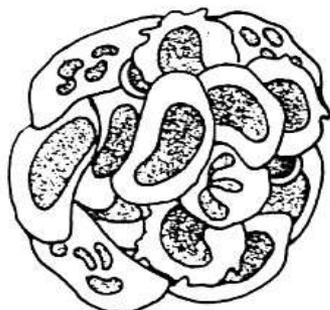
LESIONE 



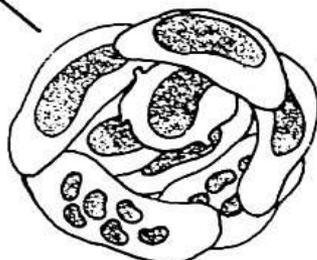
INFIAMMAZIONE ACUTA



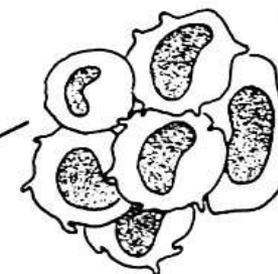
INFIAMMAZIONE CRONICA



GRANULOMA COMPLESSO
cellule: Macrofagi + +
C. epitelioidi + + +
C. giganti + +
talvolta: linfociti, plasma-
cellule, eosinofili



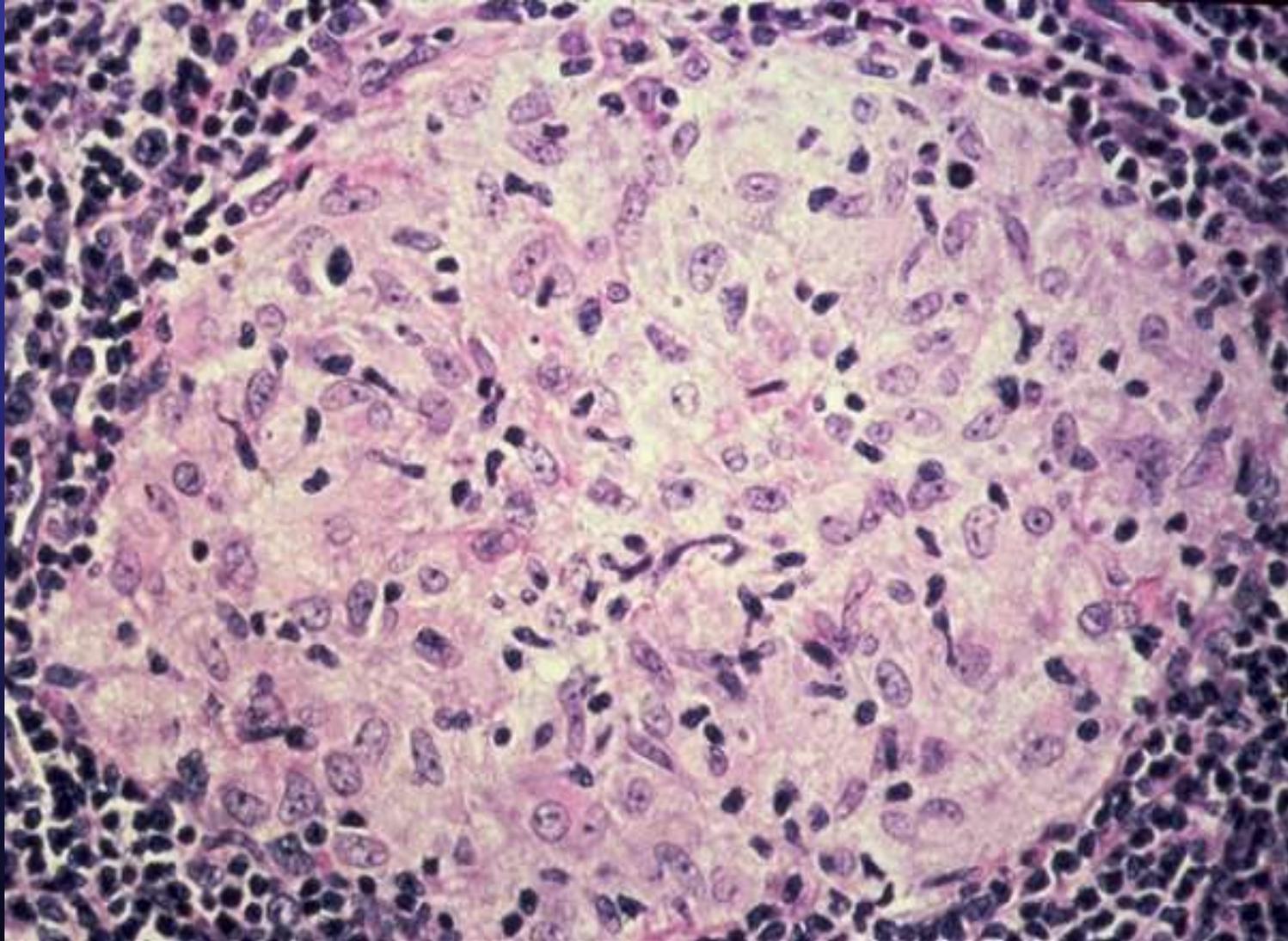
GRANULOMA EPITELIOIDE
cellule: Macrofagi +
C. epitelioidi + + +
C. giganti + +



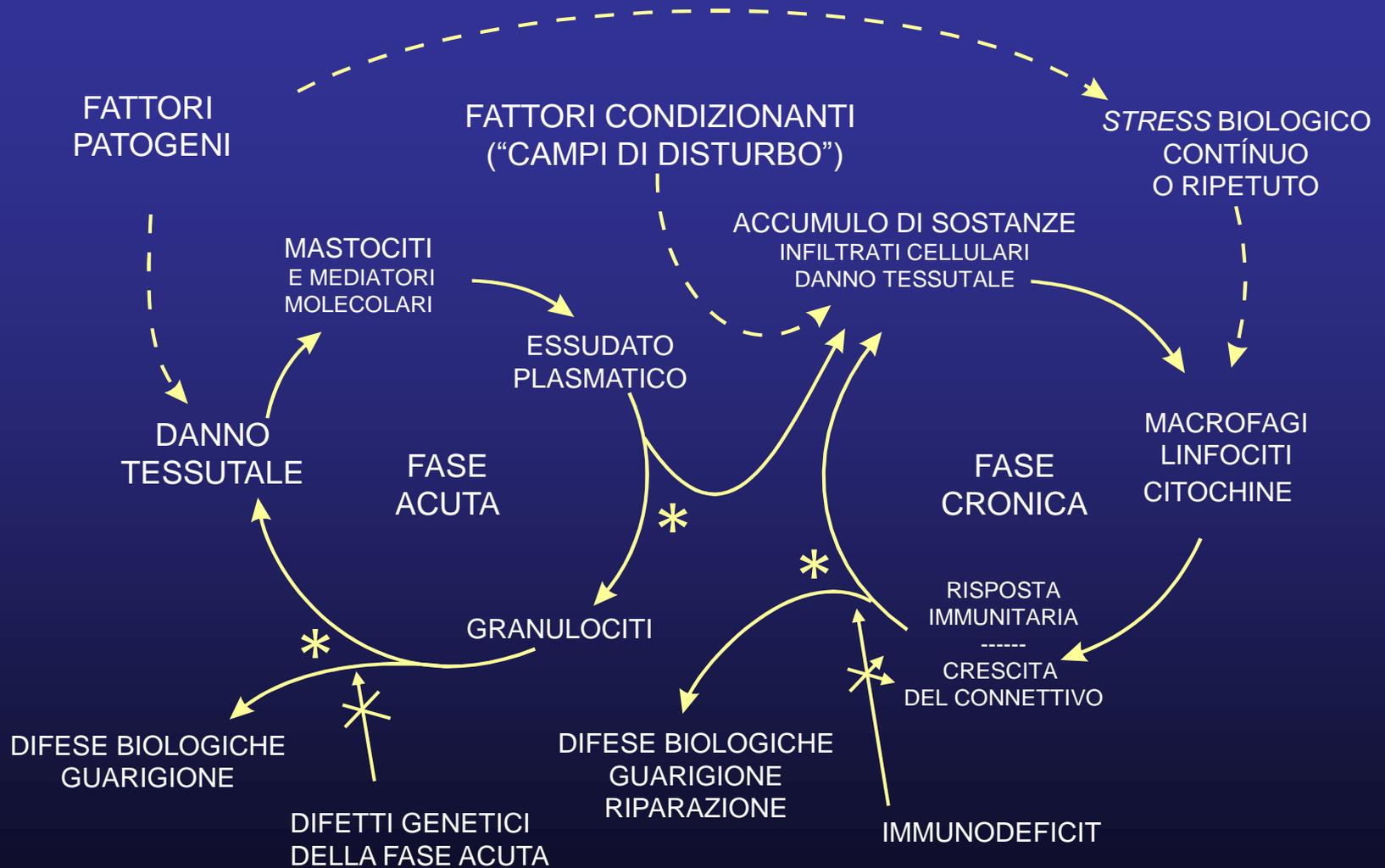
GRANULOMA MATURO

cellule: Monociti +
Macrofagi + + +
c. giganti +

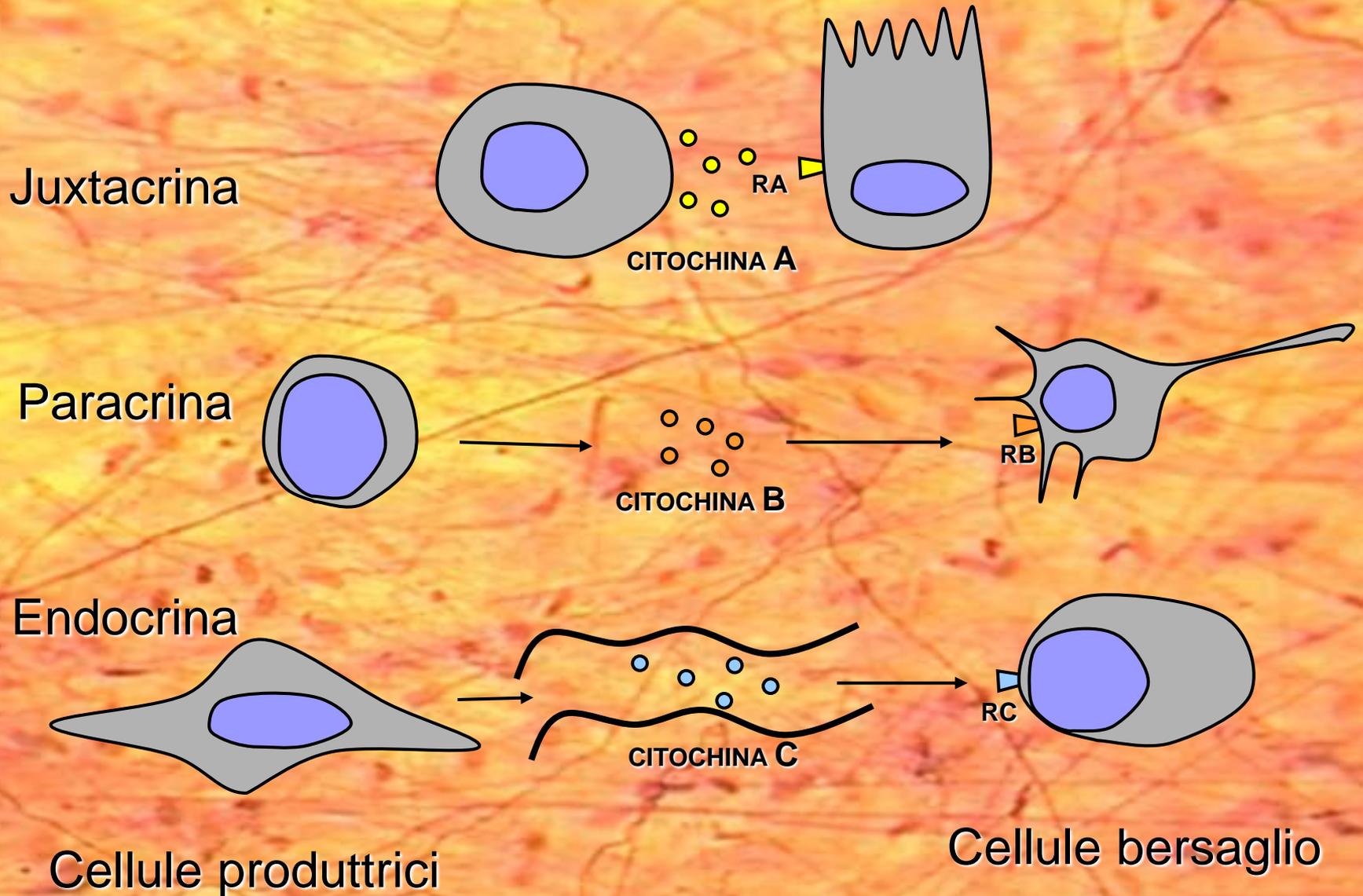
Granuloma sarcoidotico



DINAMICHE DI INFIAMMAZIONE ACUTA E CRONICIZZAZIONE



CITOCINE: PROTEINE COME MEZZI DI COMUNICAZIONE E REGOLAZIONE



ALCUNE CITOCHINE E LORO PROPRIETÀ

Tipo I: Mediatori dell'immunità innata e dell'infiammazione

CITOCHINE	SORGENTI CELLULARI	BERSAGLI ED EFFETTI
Fattore di necrosi tumorale (TNF- α)	Macrofagi, linfociti T	Cellule endoteliali: attivazione; neutrofilo: attivazione; fegato: proteine fase acuta; Muscolo, grasso: catabolismo
Interluchina-1, Interleuchina-6	Macrofagi, cellule endoteliali, alcune cellule epiteliali	Cellule endoteliali: attivazione; ipotalamo: febbre; fegato: proteine fase acuta
Chemochine, interleuchina-8	Macrofagi, cellule endoteliali, linfociti T, fibroblasti, piastrine	Leucociti: chemiotassi, attivazione
Interluchina-10	Macrofagi, linfociti (prevalentemente T_H2)	Macrofagi: inibizione; Linfociti B: proliferazione
Interferone (IFN) di tipo I (IFN- α , IFN- β)	IFN- α : macrofagi IFN- β : fibroblasti	Tutti i tipi cellulari: stato antivirale, aumento espressione MHC di classe I; Cellule NK: attivazione
Interluchina-15, Interluchina-18	Macrofagi, altre cellule	Cellule NK e linfociti T: proliferazione, sintesi IFN- γ

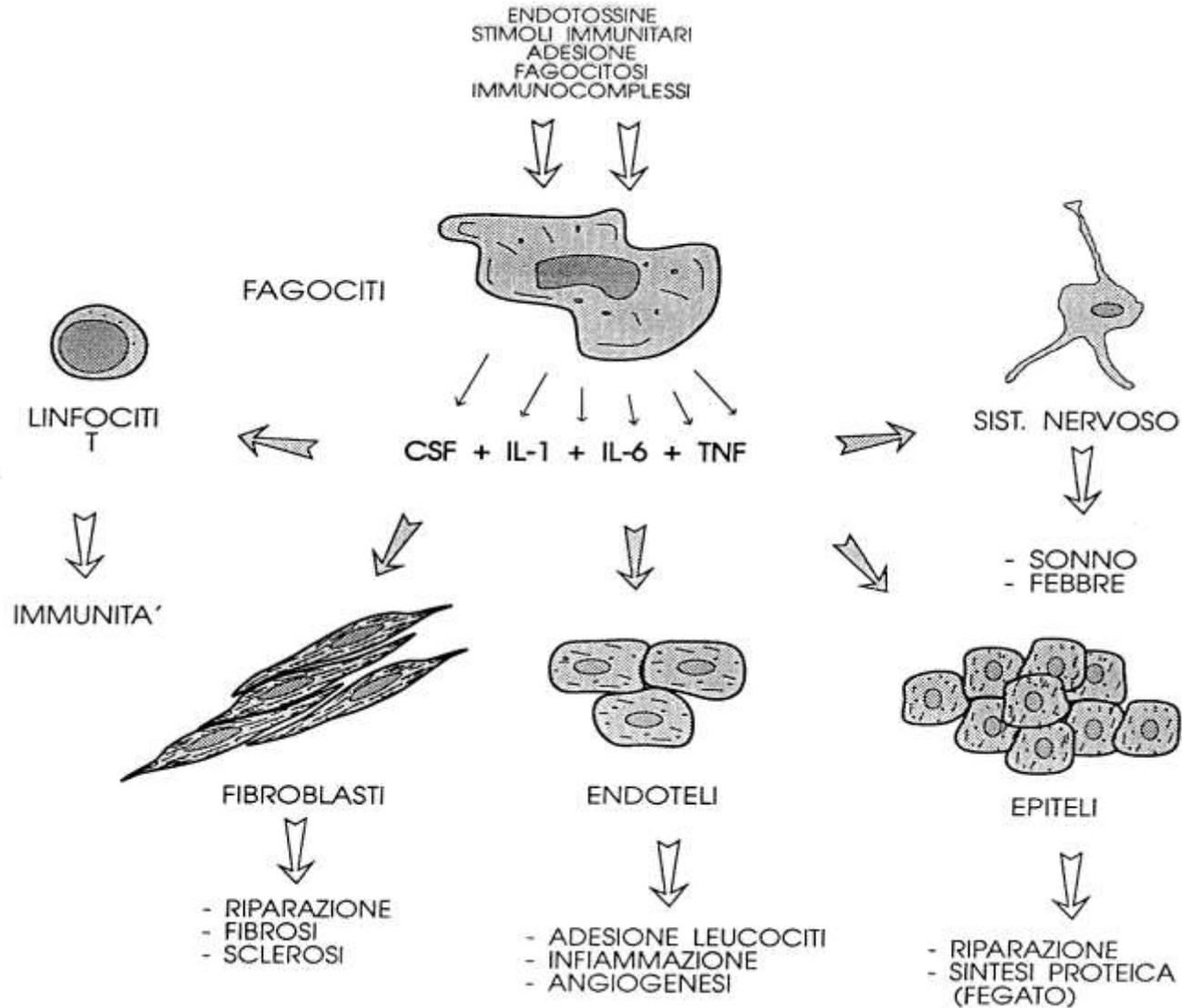
Tipo II: Mediatori dell'immunità specifica

Interluchina-2	Linfociti T	Linfociti T e B: proliferazione, sintesi di anticorpi; cellule NK: proliferazione
Interluchina-4	Linfociti T $CD4^+$ (T_H2), Mastociti	Linfociti B: scambio isotipico verso le IgE; Linfociti T: differenziazione T_H2 ; Mastociti: proliferazione
Interluchina-5	Linfociti T $CD4^+$ (T_H2)	Eosinofili: attivazione, aumento generazione dal midollo; Linfociti B: proliferazione, produzione IgA
Interferone- γ (IFN- γ)	Linfociti T (T_H1 , cellule $CD8^+$), cellule NK	Macrofagi: attivazione, potenziamento funzioni microbicide, processazione e presentazione antigene.
Fattore di crescita trasformante β (TGF- β)	Linfociti T, macrofagi, altri tipi cellulari	Linfociti T: inibizione proliferazione e funzioni effettrici; Linfociti B: inibizione proliferazione, produzione di IgA

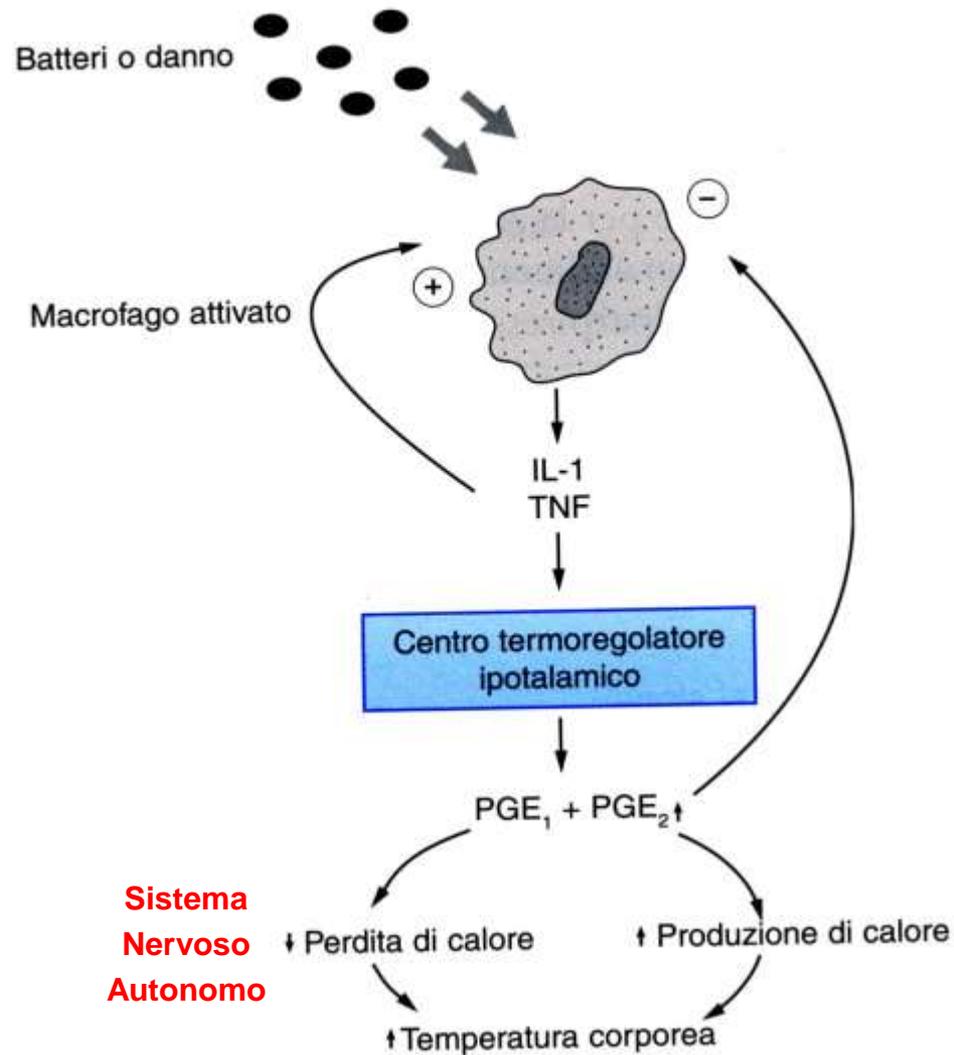
Tipo III: Fattori di crescita

Fattore delle cellule staminali (lig. c-kit)	Cellule stromali del midollo osseo	Cellule staminali pluripotenti
Interluchina -3	Linfociti T	Progenitori immaturi
CSF per granulociti-monociti (GM-CSF)	Linfociti T, macrofagi, cellule endoteliali, fibroblasti	Progenitori immaturi e già destinati a stipti cellulari specifici
CSF per monociti (M-CSF)	Macrofagi, cellule endoteliali, cellule midollari, fibroblasti	Progenitori già destinati a stipti cellulari specifici
CSF per granulociti (G-CSF)	Macrofagi, fibroblasti, cellule endoteliali	Progenitori già destinati a stipti cellulari specifici
Interluchina -7	Fibroblasti, cellule stromali del midollo osseo	Progenitori linfoidi immaturi
Platelet-derived-growth factor PDGF	Piastrine	Fibroblasti
Epidermal-growth factor (EGF)	Macrofagi, fibroblasti	Cheratinociti

CITOCHINE MULTIFUNZIONALI E REGOLAZIONI SISTEMICHE



Ruoli di citochine e prostaglandine nella febbre



ORIGINE DEI SINTOMI



Disturbi dell'umore



Dolore, astenia



Febbre, anoressia

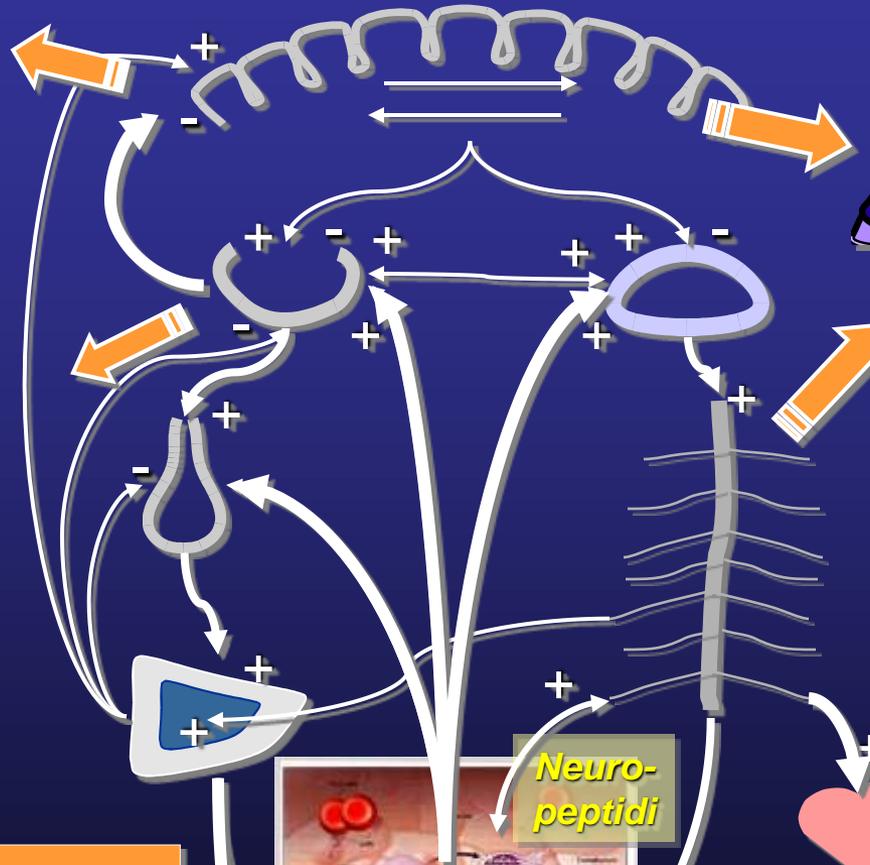
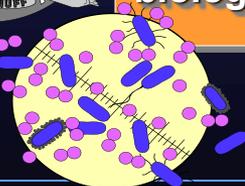


Tachicardia



Stress biologico

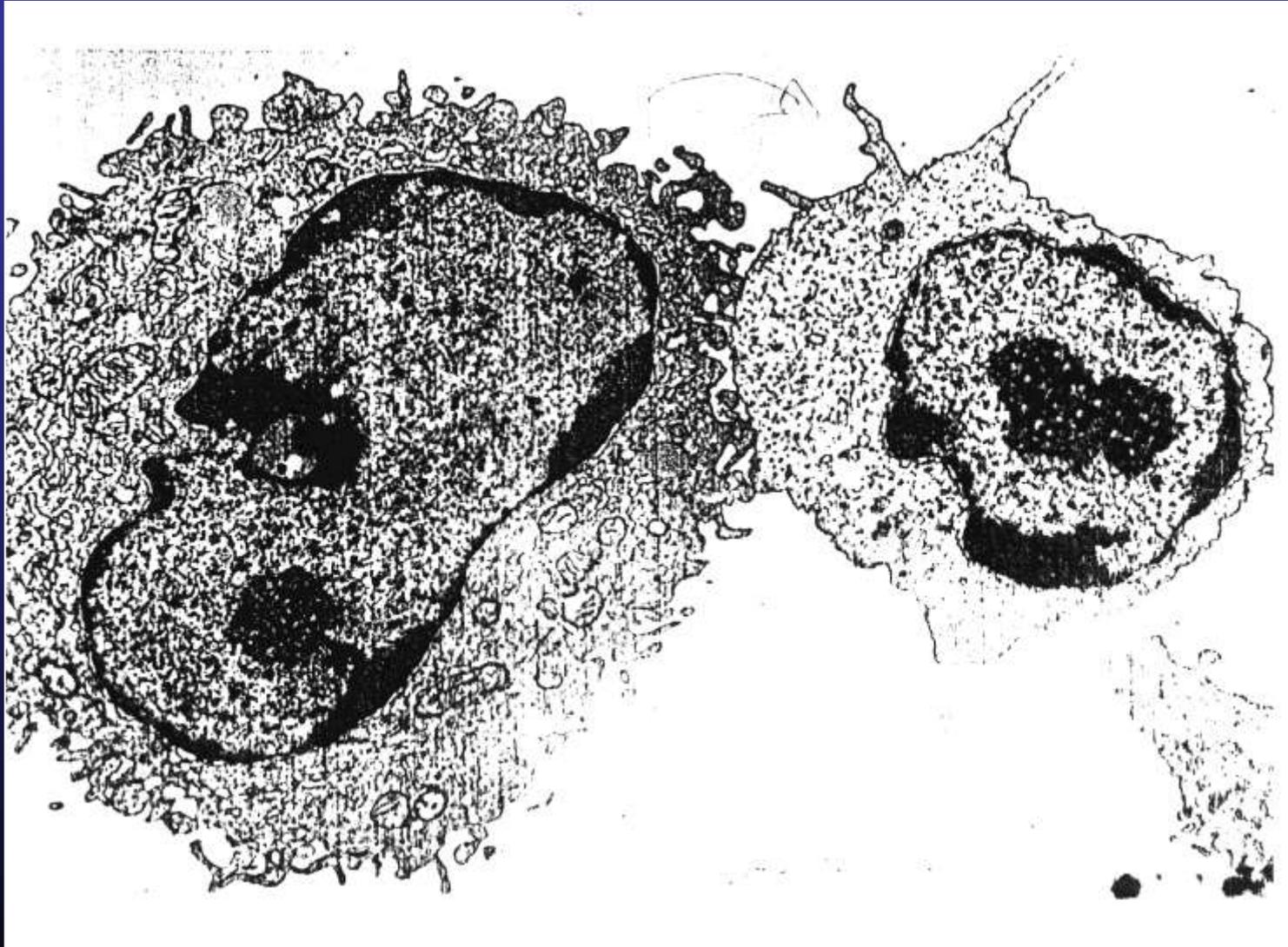
Fattori patogeni



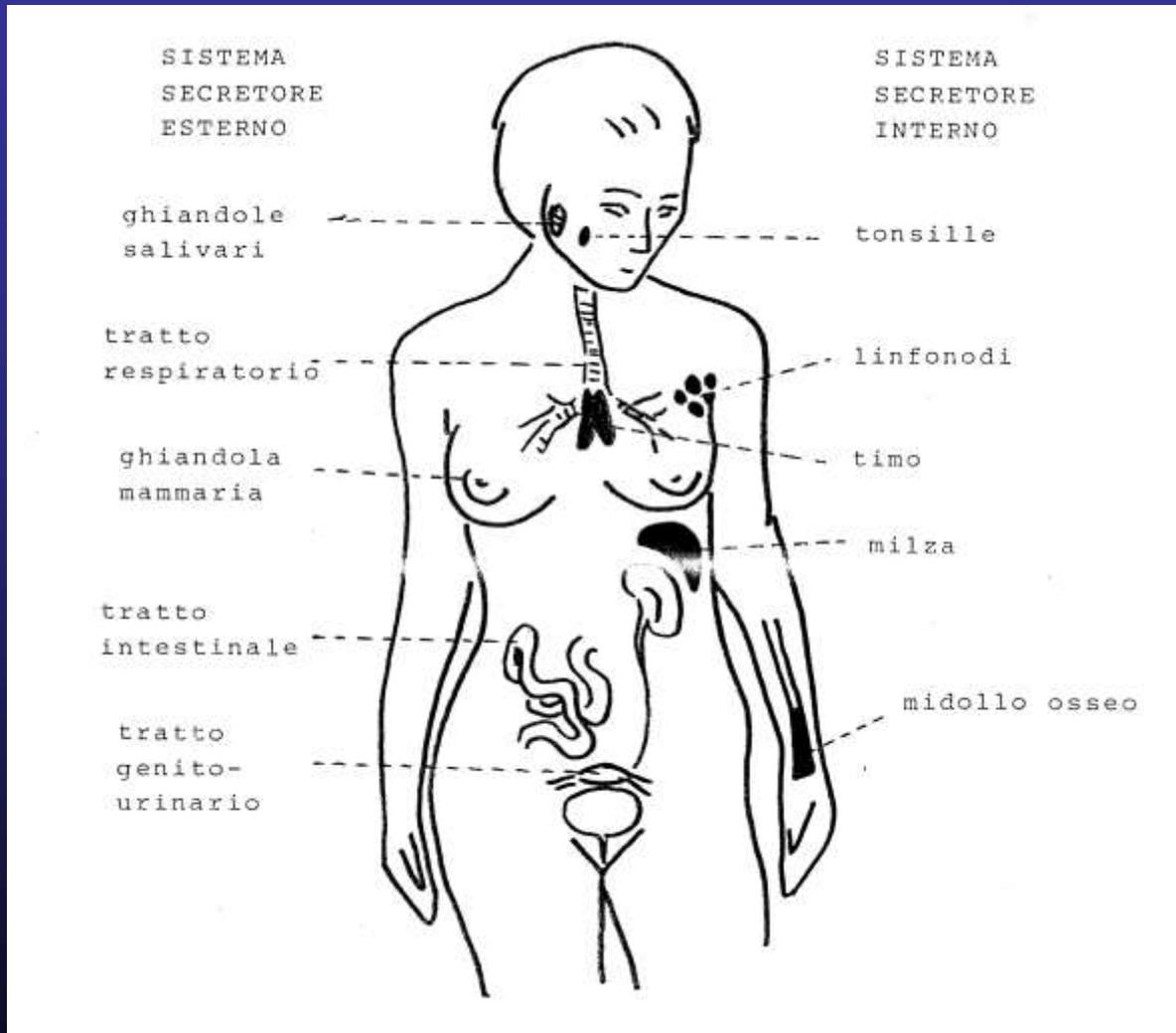
Neuropeptidi

Danni organici, infiammazione

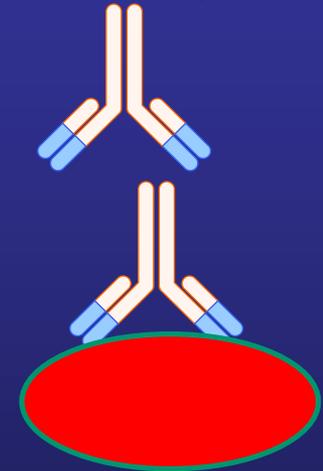
Innesco della risposta immunitaria



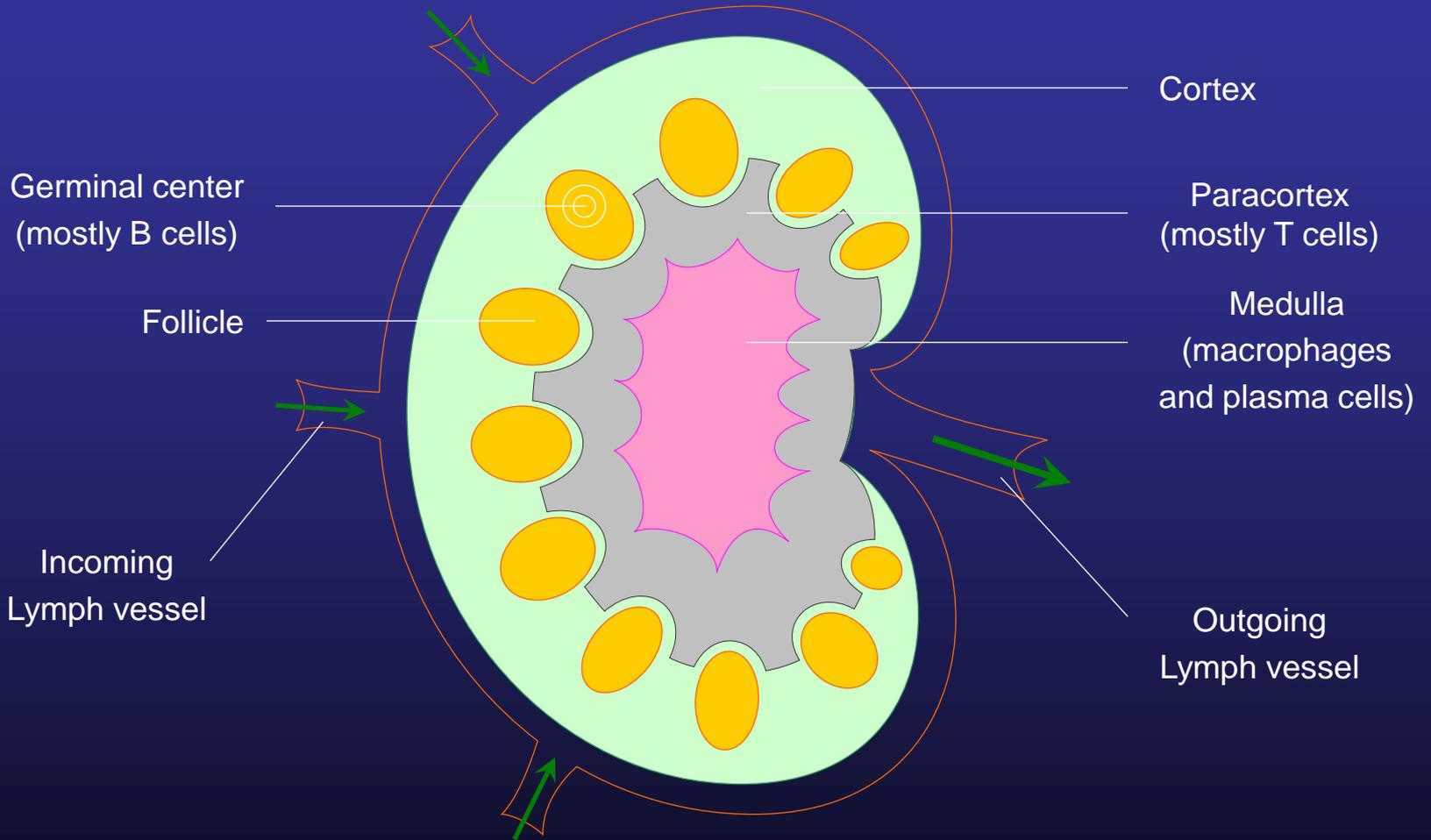
Sistema immunitario



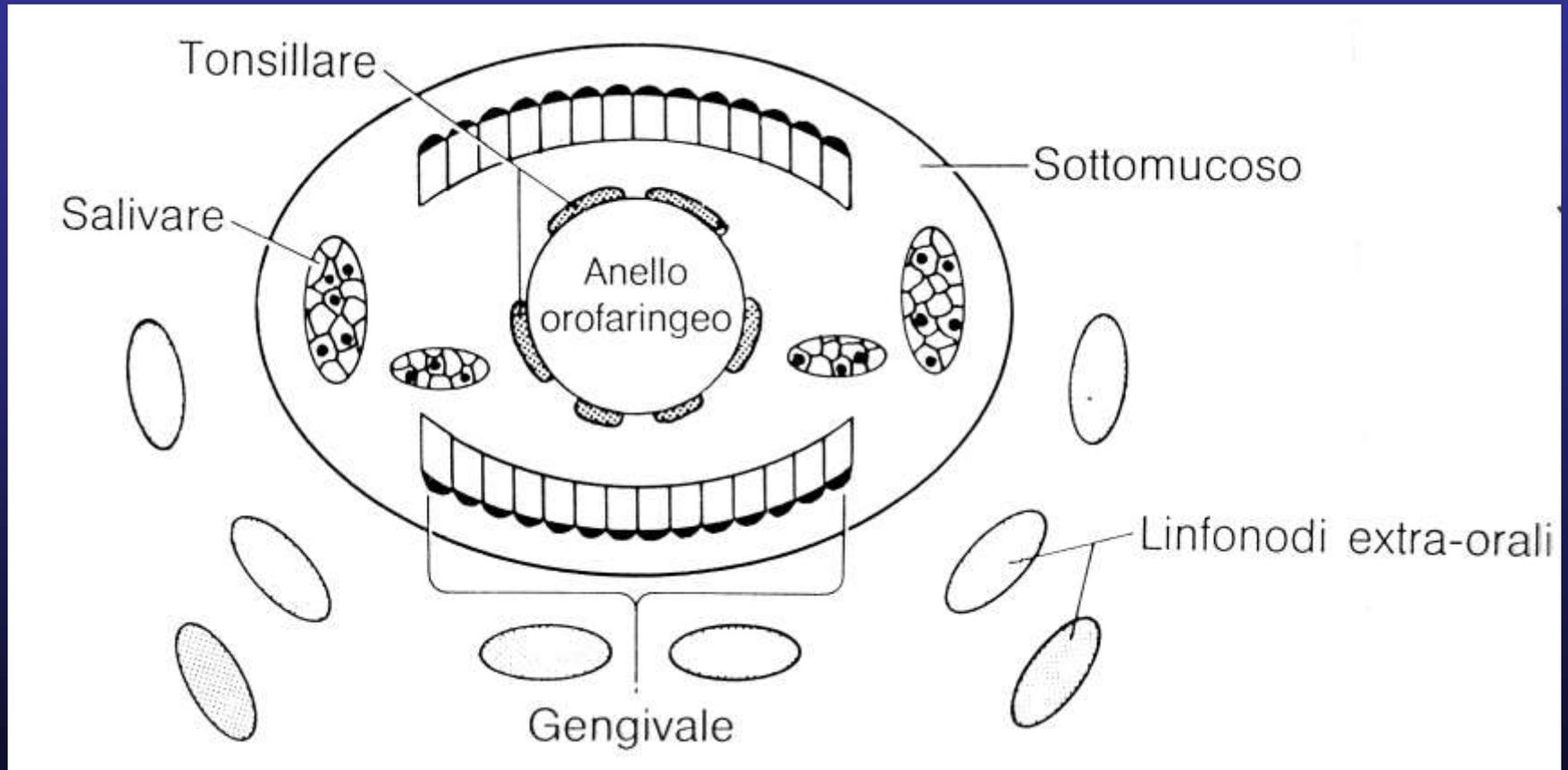
Anticorps

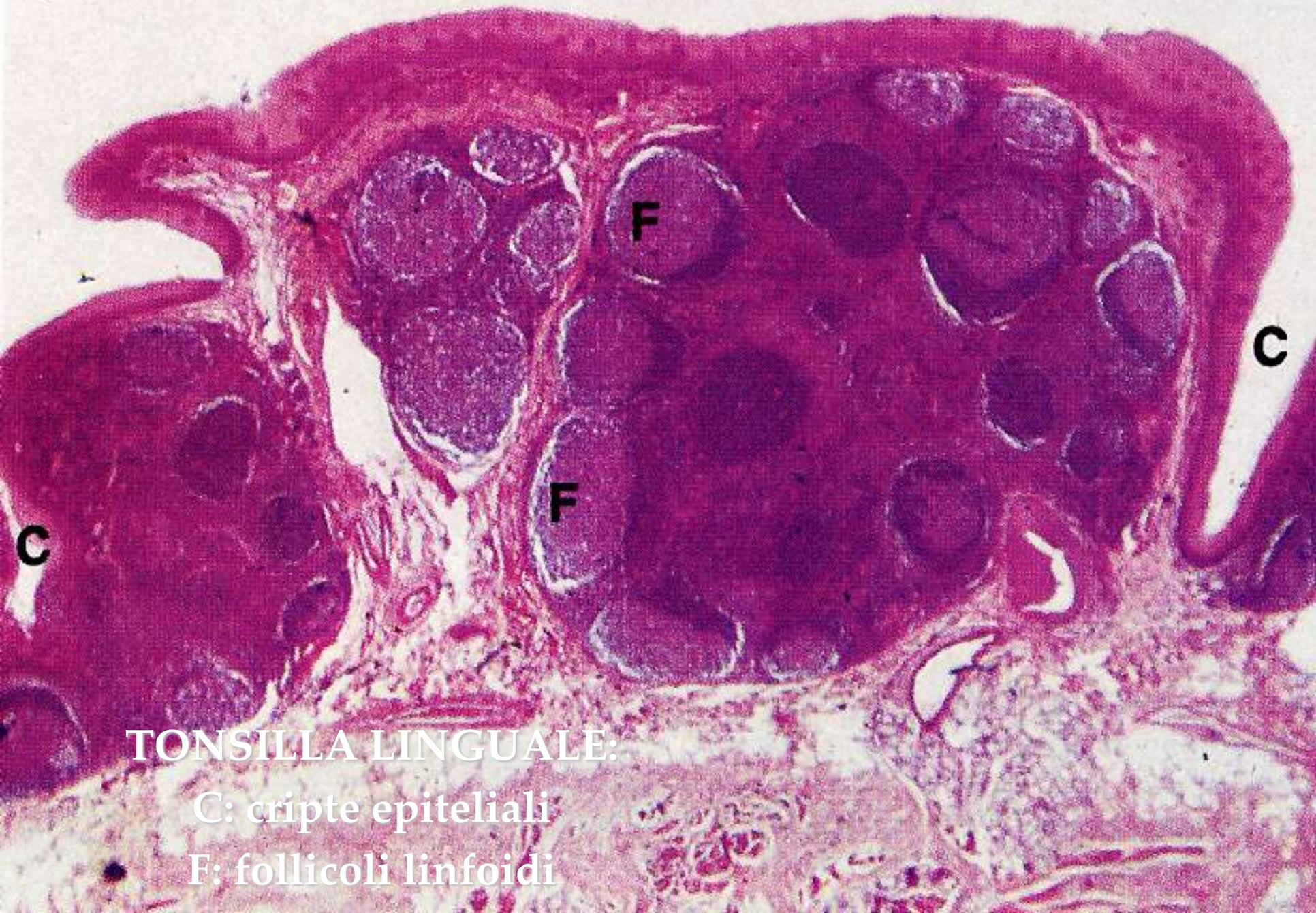


Lymph node



Organizzazione del sistema immunitario orale



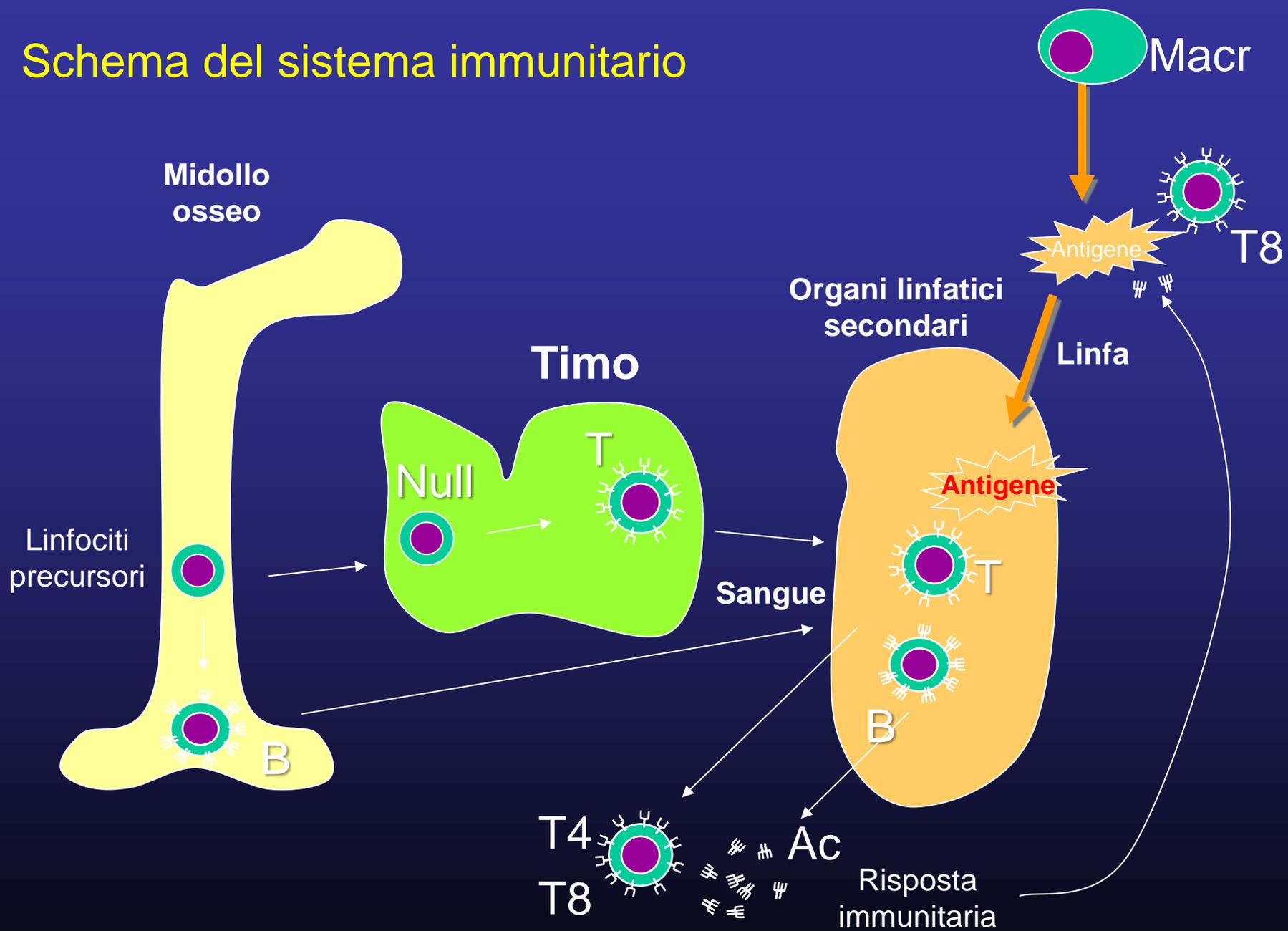


TONSILLA LINGUALE:

C: cripte epiteliali

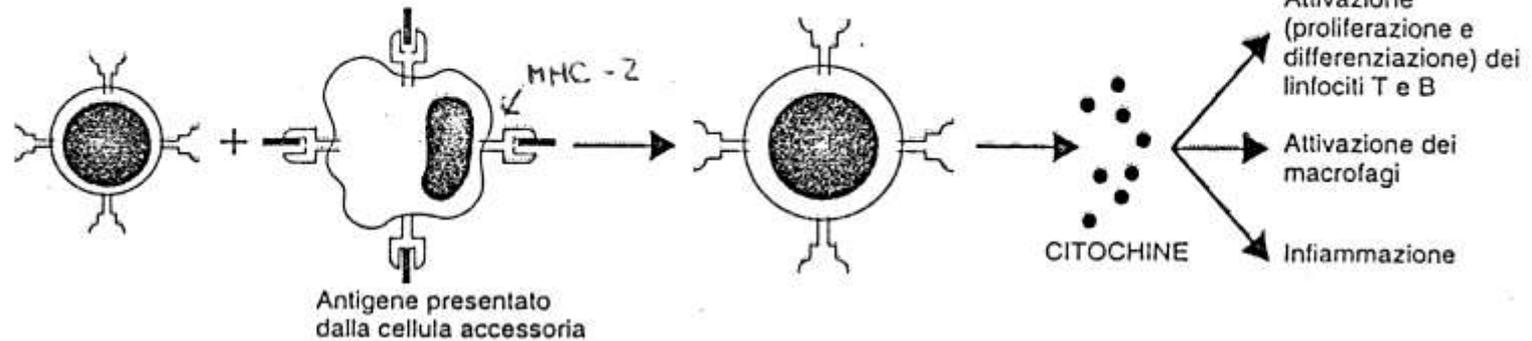
F: follicoli linfoidi

Schema del sistema immunitario

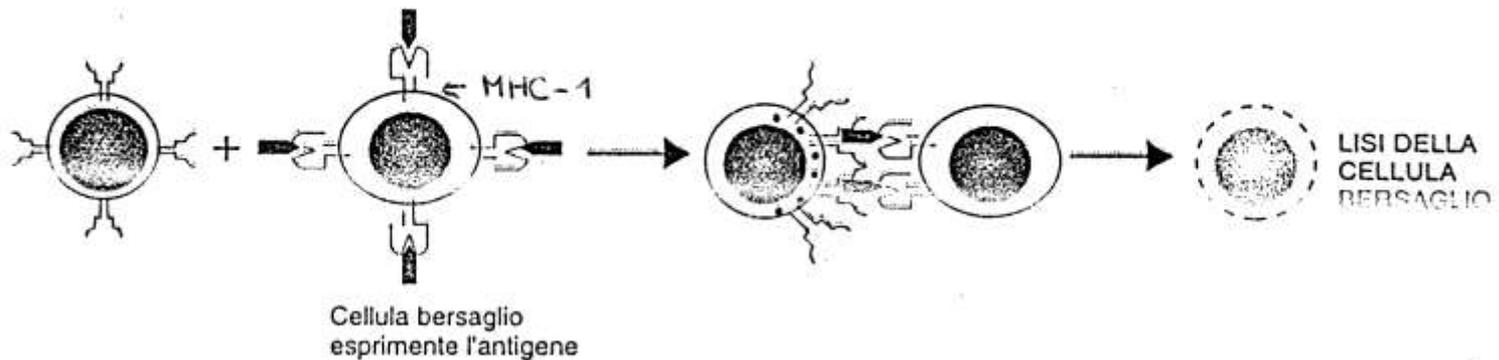


Linfociti TH (4) TS (CTL) (8)

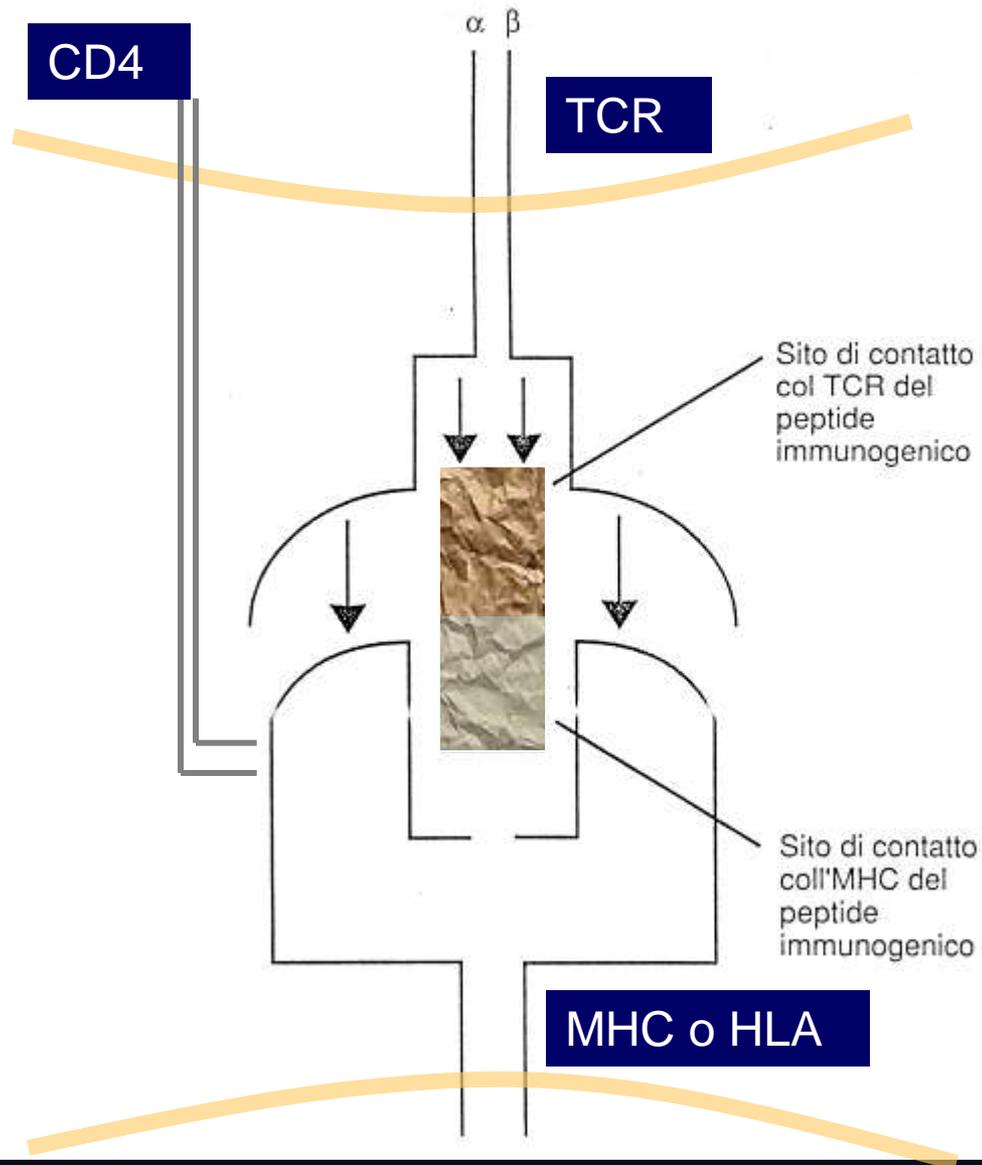
LINFOCITA T HELPER



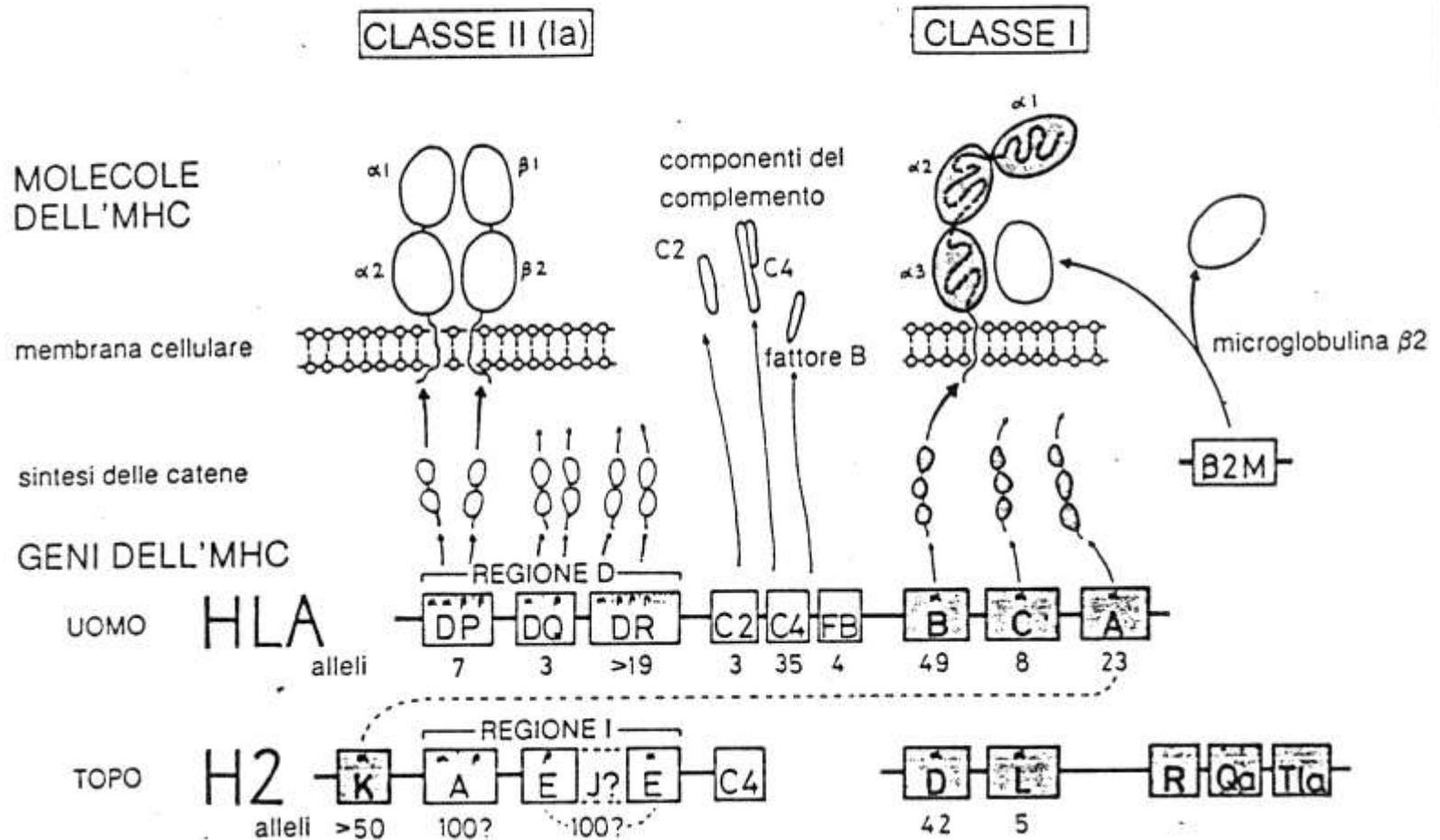
LINFOCITA T CITOTOSSICO (CTL)



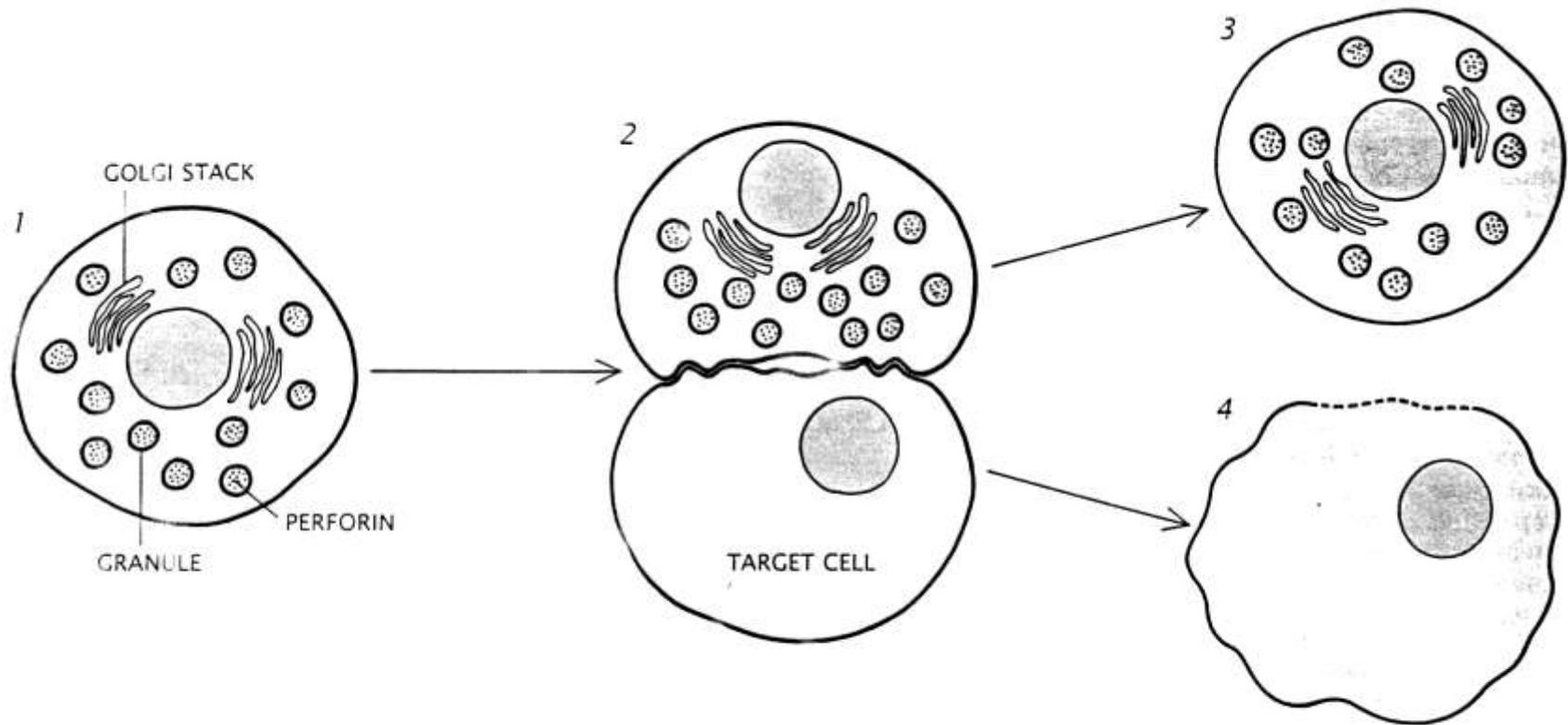
Legame informativo tra linfocita T e MHC/HLA



Il maggior complesso di istocompatibilità



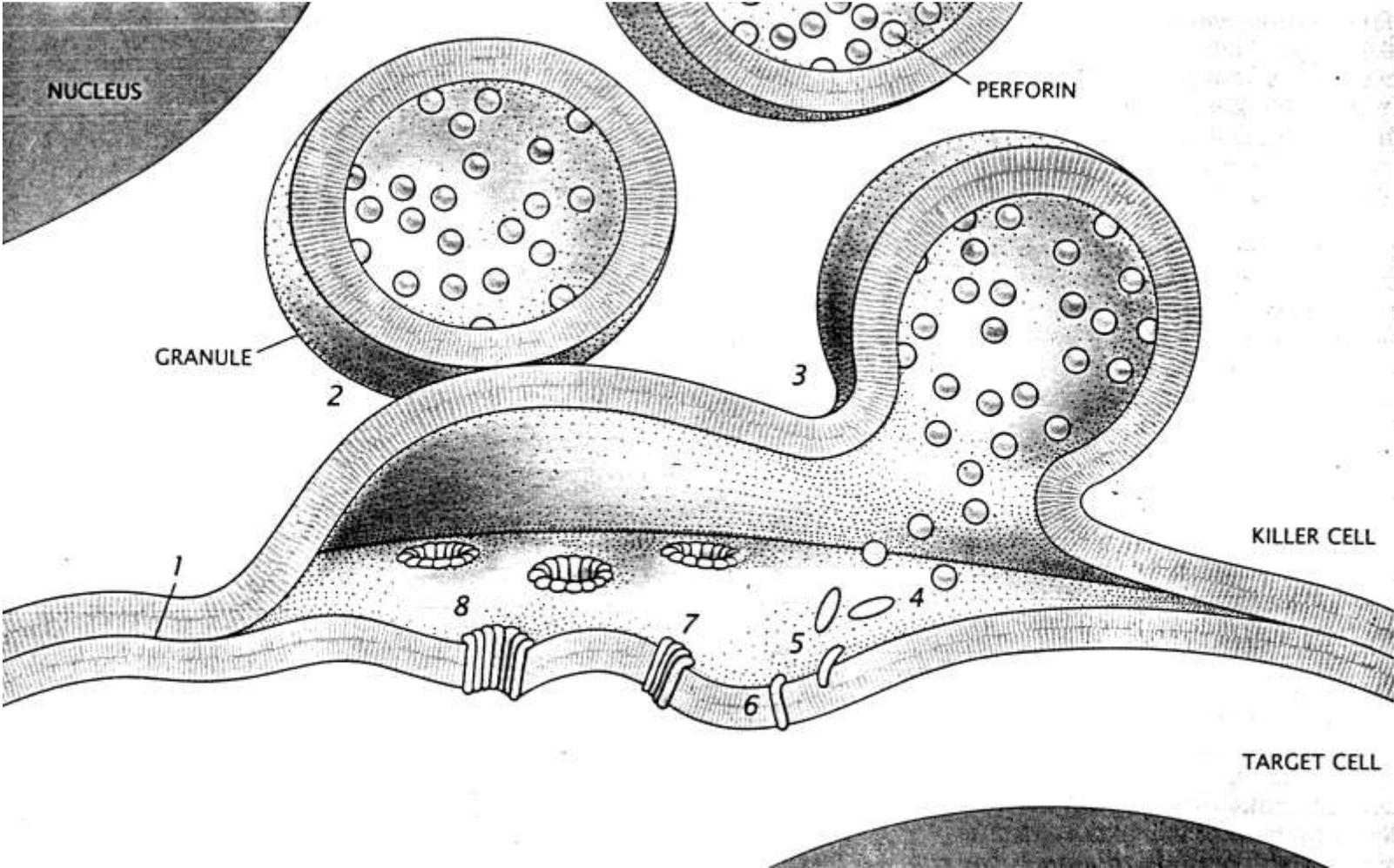
Effetto killing dei T8

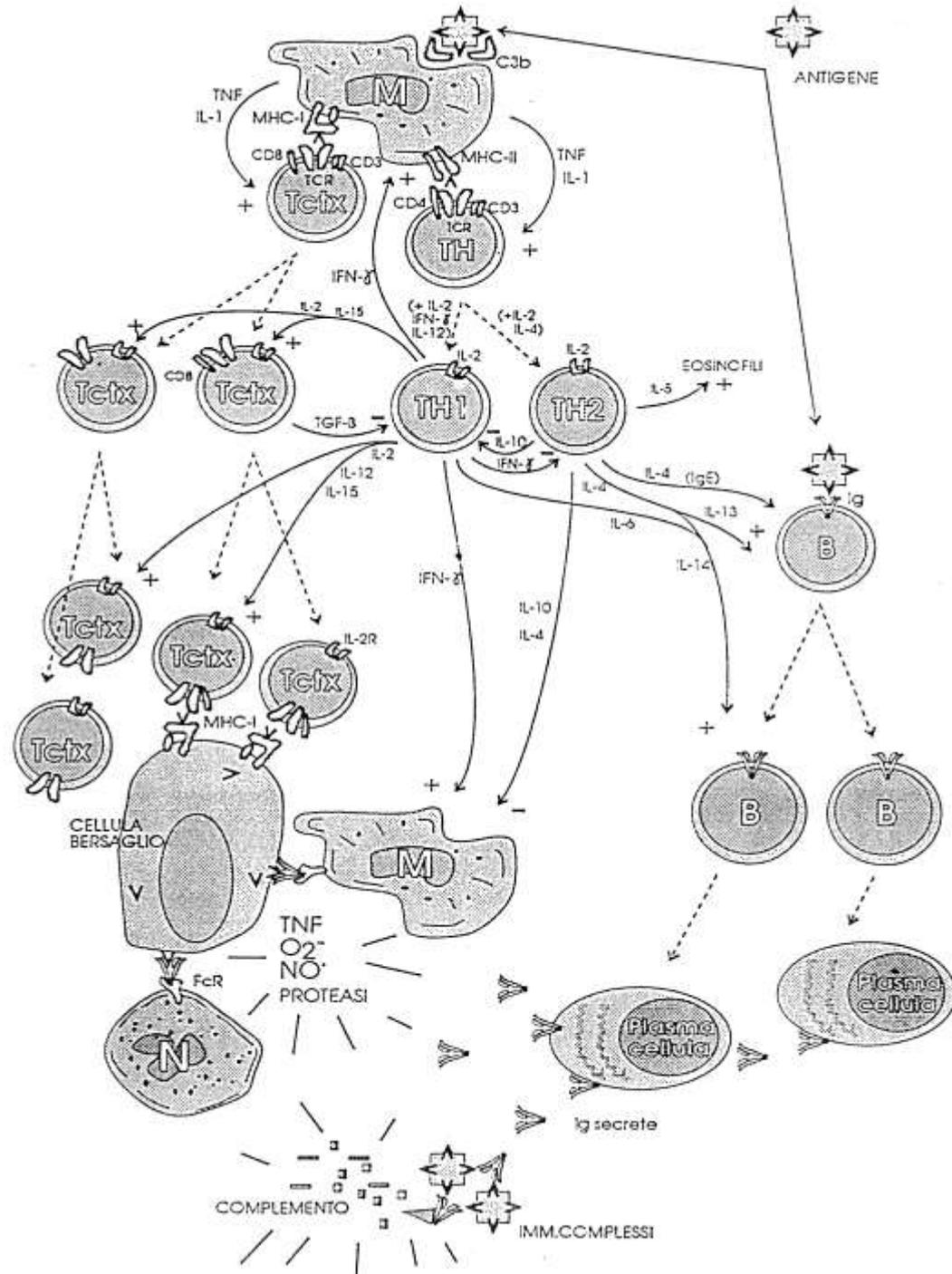


STAGES IN KILLING PROCESS were identified some time ago. The killer lymphocyte (1) recognizes the target cell and makes close contact with it (2). On contact the cell's granules and the Golgi complex that forms them are reoriented toward the target

cell; perforin is secreted and forms pores in the target-cell membrane (see illustration below). Having launched its lethal missiles, the killer cell withdraws and goes on to kill again (3); the damaged target cell dies a programmed death within minutes (4).

Effetto killing dei T8





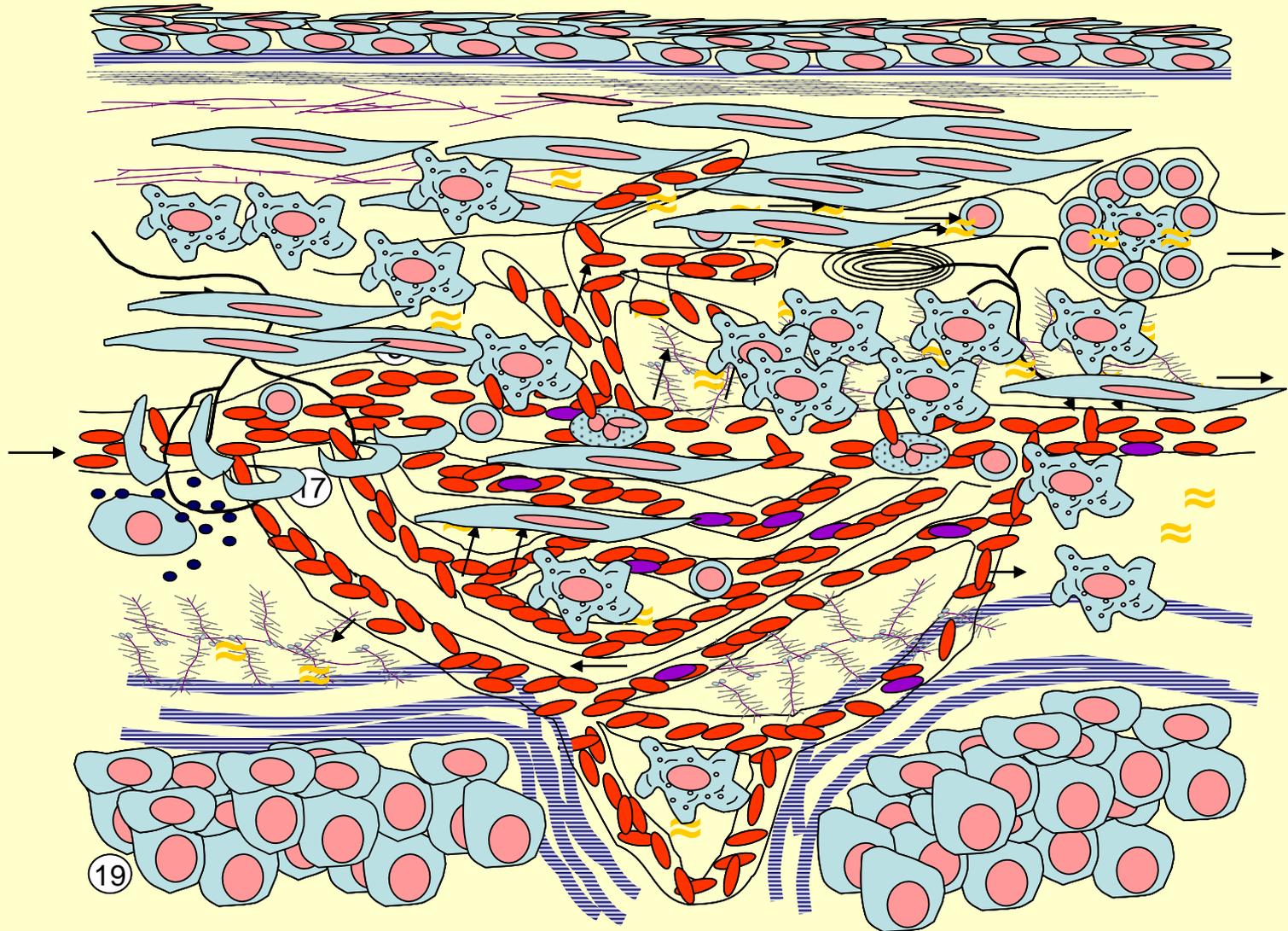
Reazioni immunopatogene (1-4)

<i>Tipo</i>	<i>Esempi</i>	<i>Meccanismi</i>
I. Anafilattico	Allergia gastro-intestinale, orticaria, dermatite atopica, rinite, asma	IgE ed altre Ig
II. Citotossico	Anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia, malattia emolitica del neonato	IgG, IgM
III. Arthus: Immuno-complexi	Malattia da siero, lupus eritematoso sistemico, glomerulonefrite cronica (IgG)	Complessi antigene-anticorpo
IV. Cellulo-mediata (ip. ritardata)	Tubercolosi, dermatite da contatto, tiroidite, rigetto da omo-trapianto primario	Linfociti sensibilizzati

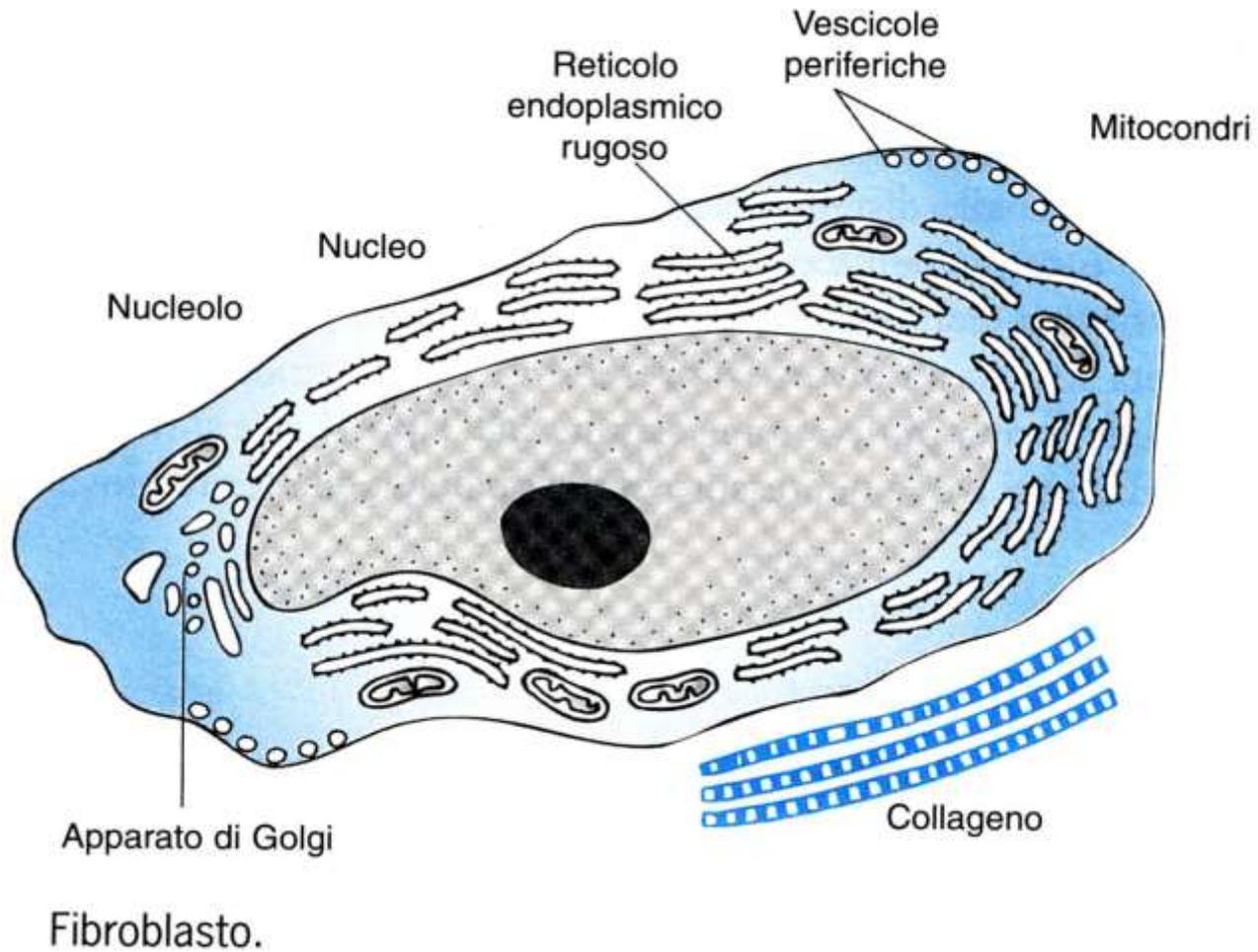
Reazioni immunopatogene (5-7)

V. Stimolatorio Anticorpo mediata	Tireotossicosi	IgG
VI. Citotossico mediata da Ab e cellule K	Autoimmunità organo-specifica reazione verso Ag di trapianto e verso antigeni neoplastici	IgG cellule K (ADCC)
VII. Inibitorio Ab-mediata	Miastenia gravis, Insulino-resistenza in alcune forme di diabete	
	Alcune forme di asma bronchiale (Ab anti- β 2 rec)	Ig ad azione antagonista

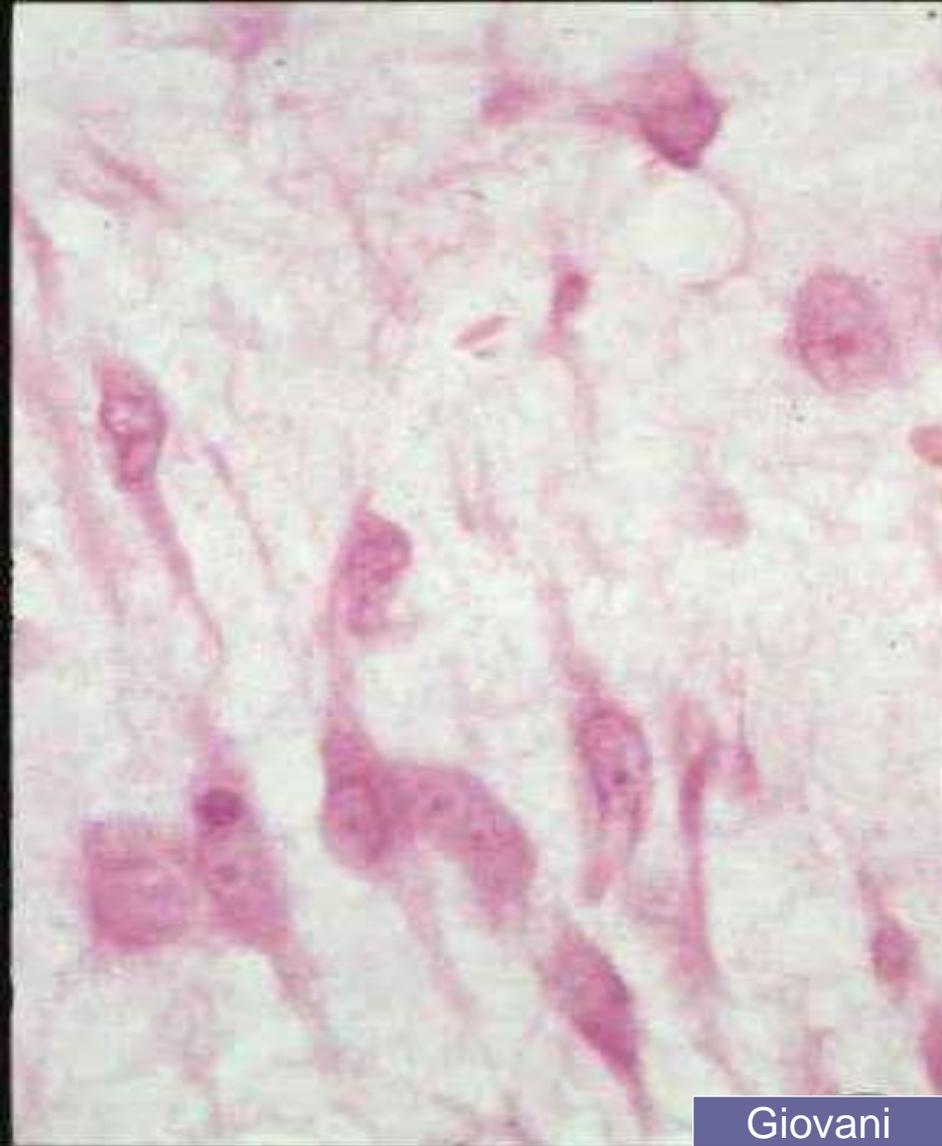
OMEODINAMICA DEL TESSUTO CONNETTIVO: Riparazione



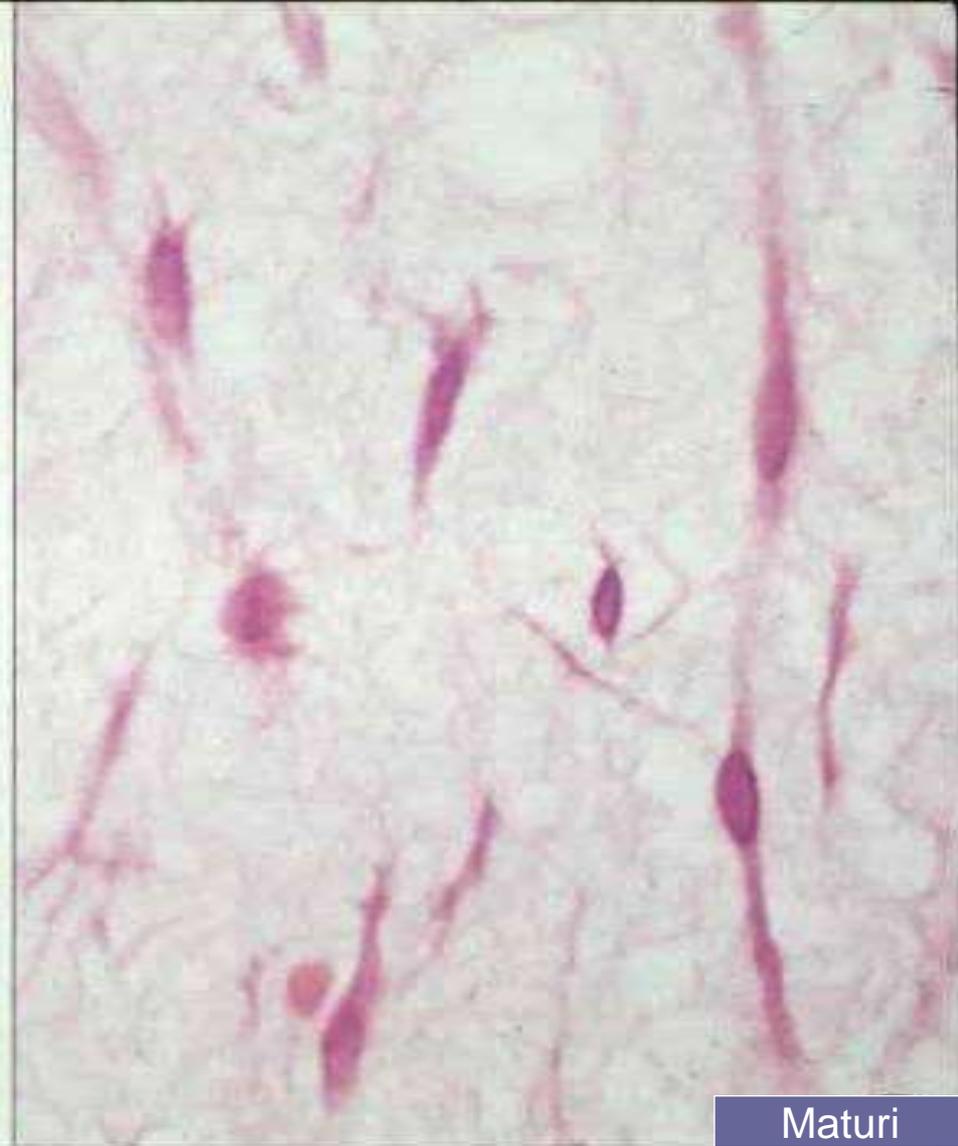
Il fibroblasto cellula “muratore”



FIBROBLASTI

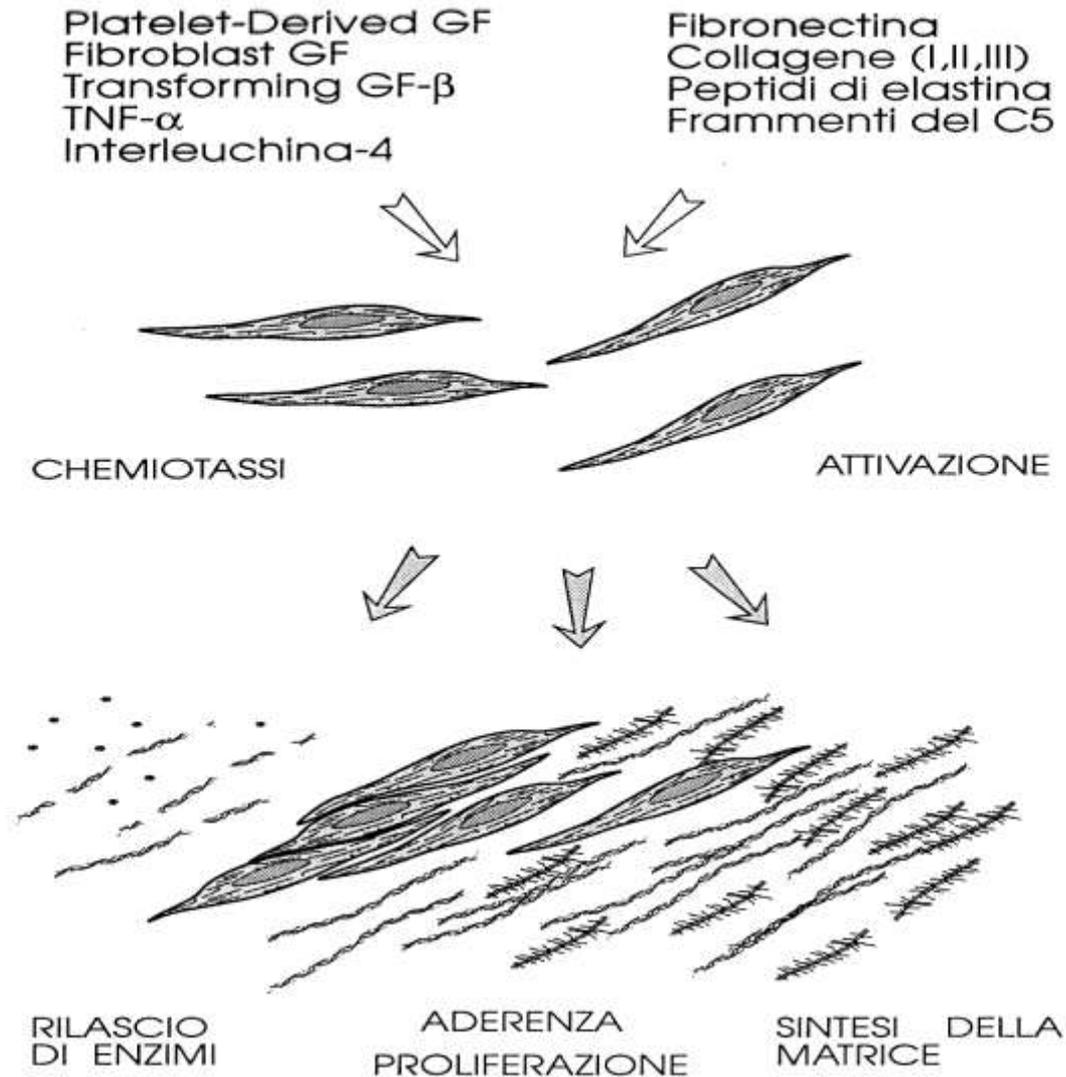


Giovani

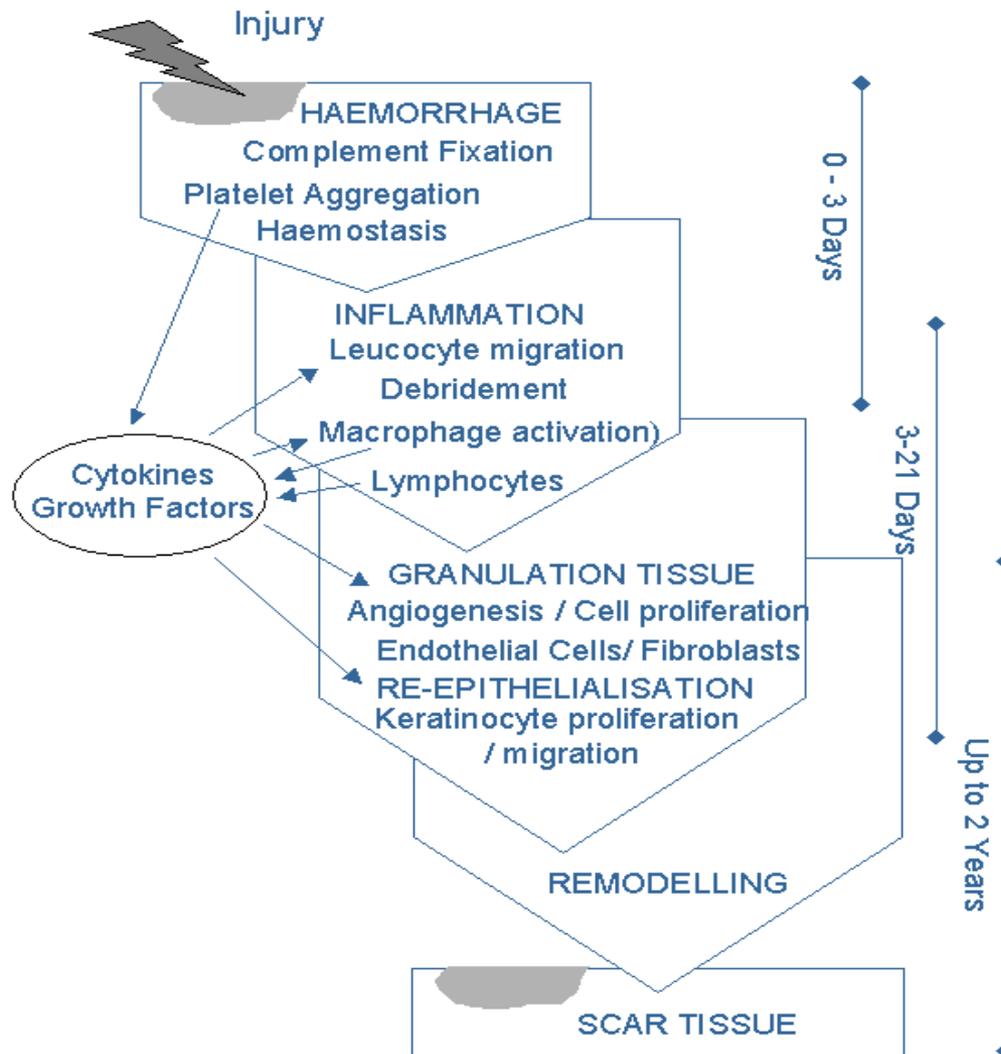


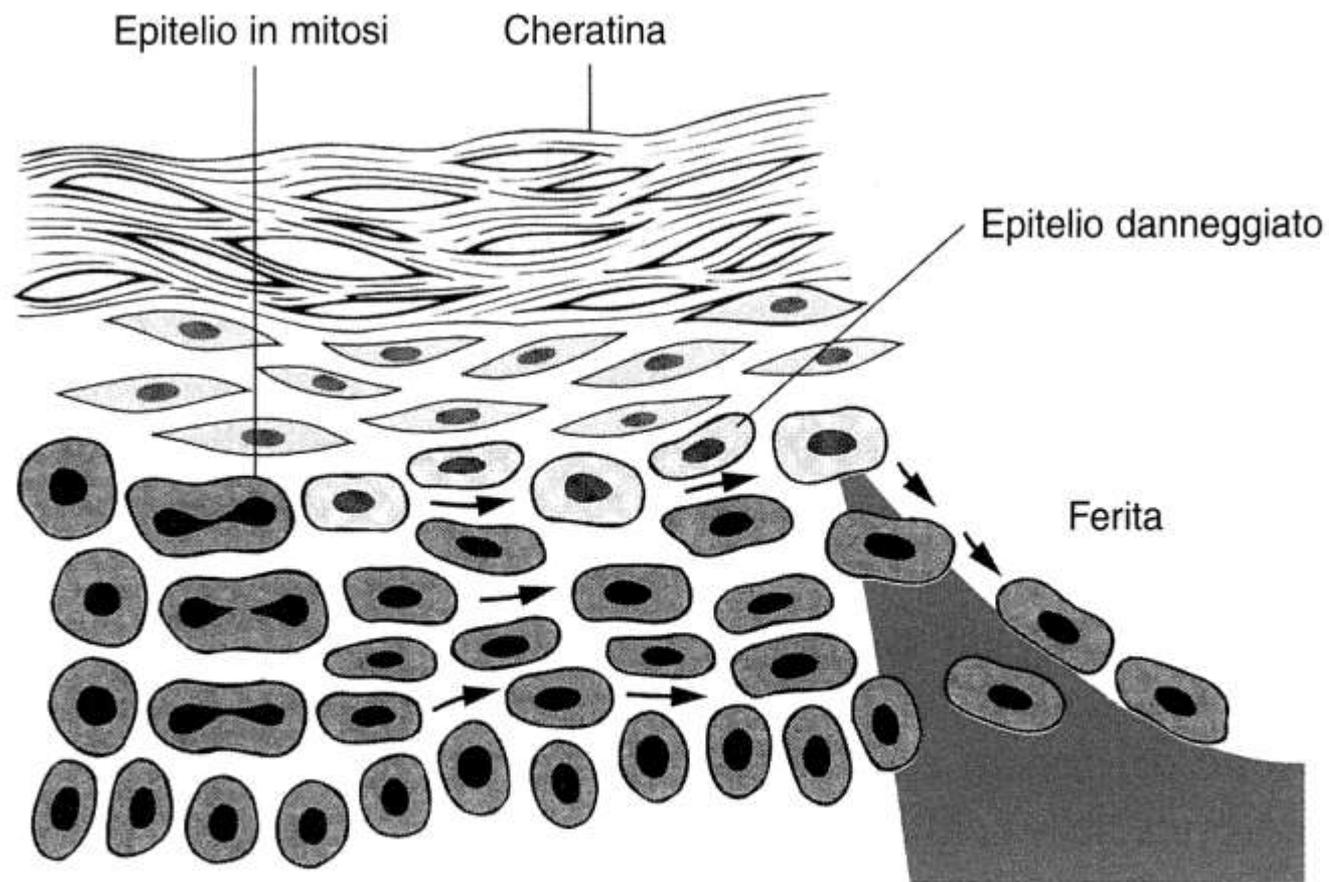
Maturi

REGOLAZIONE E FUNZIONI DEI FIBROBLASTI

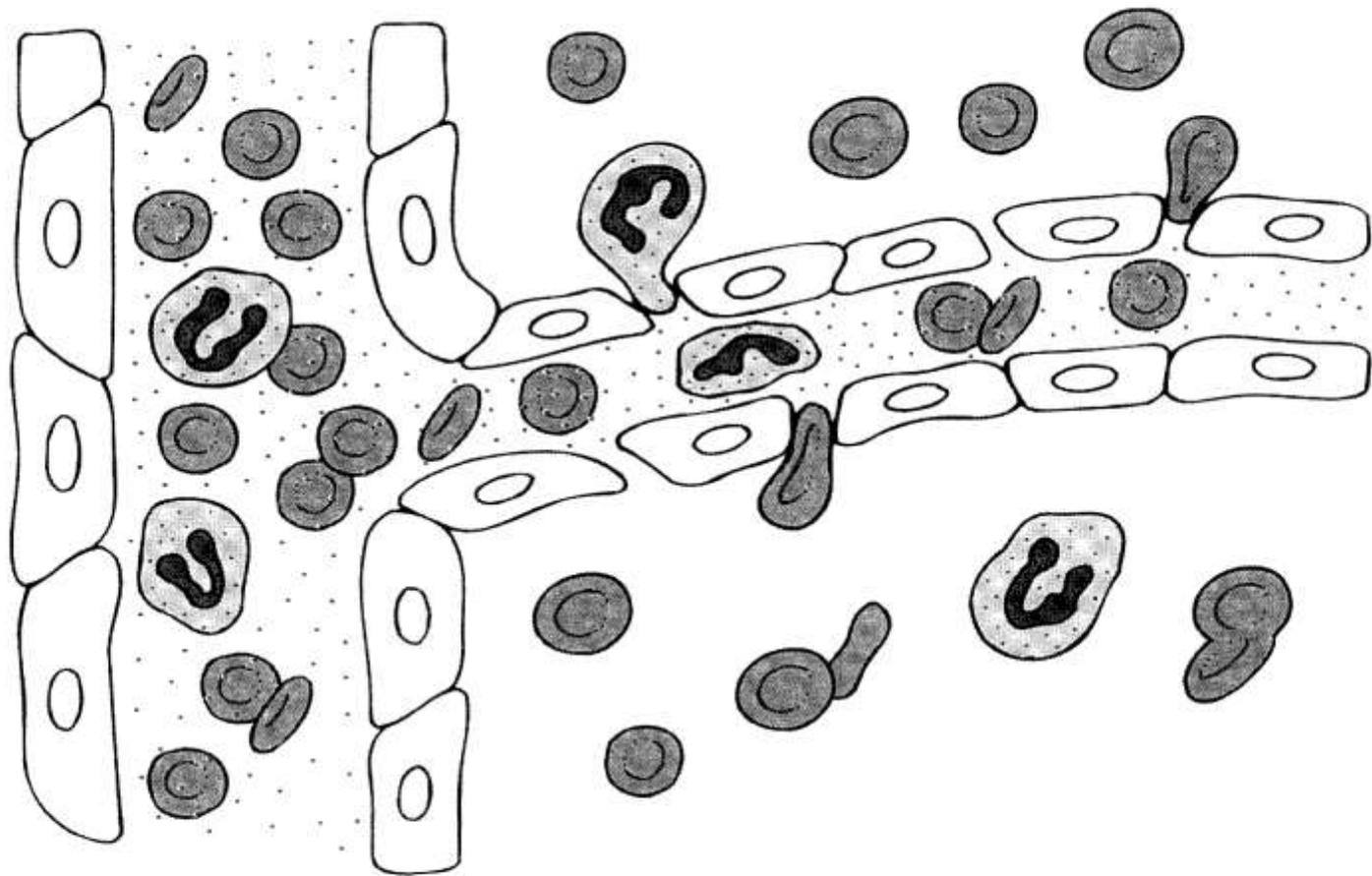


PARTECIPAZIONE DELLE CITOCHINE ALLA GUARIGIONE DELLE FERITE

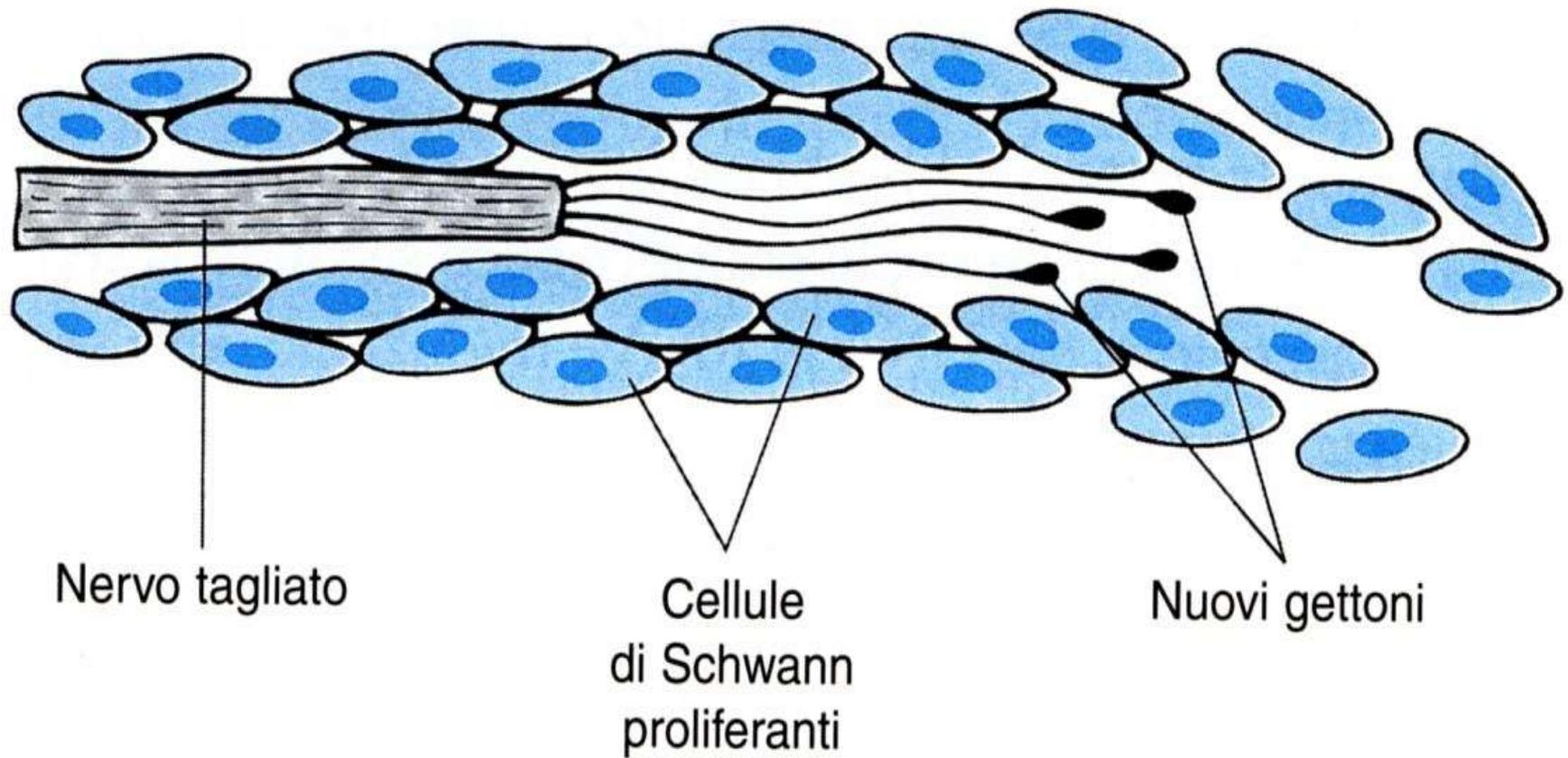




Rigenerazione di una superficie epiteliale con cellule che si stanno dividendo e migrando per ricoprire la ferita.

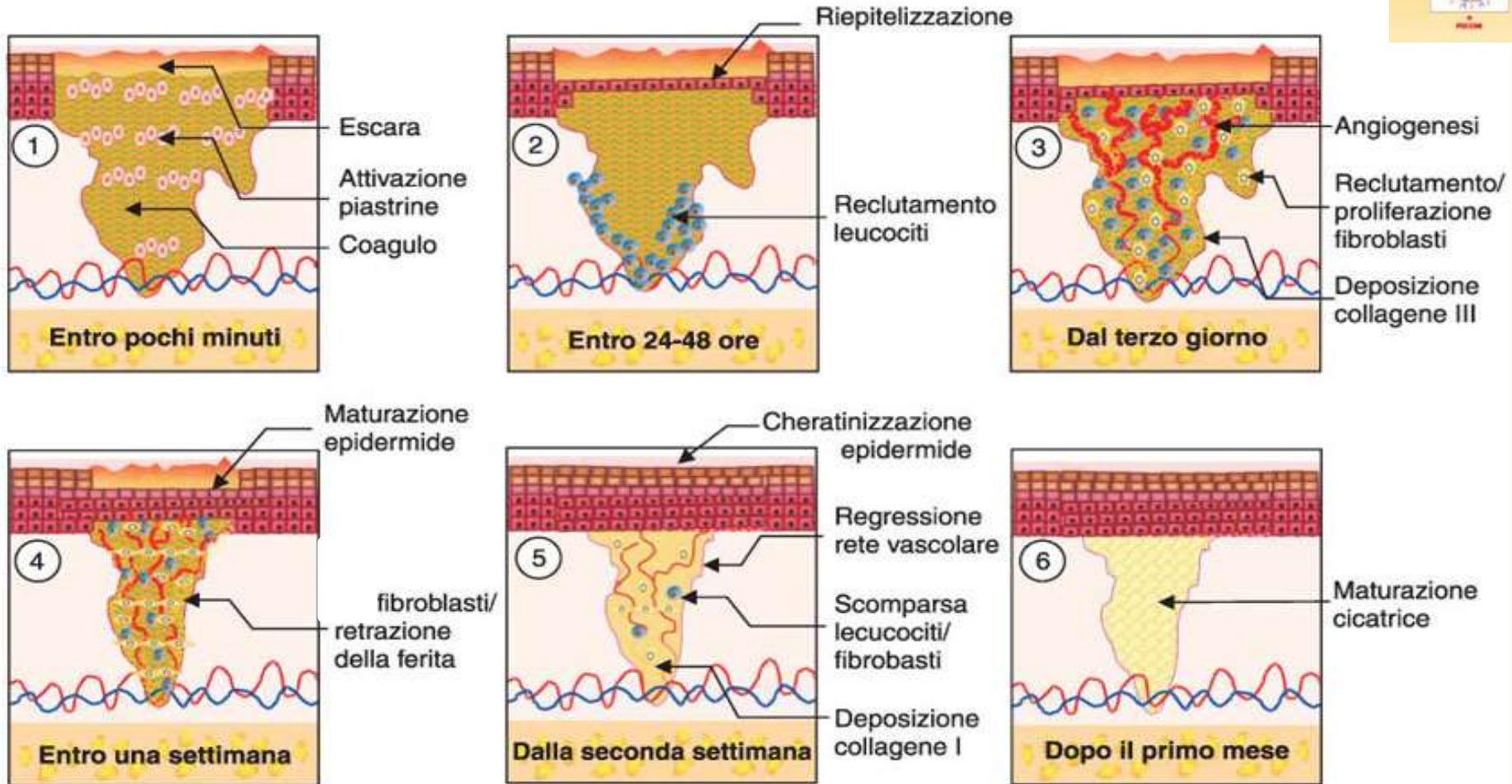
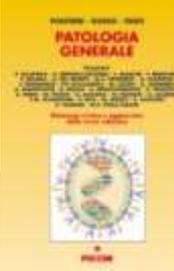


Apertura di un lume di un nuovo gettone capillare.



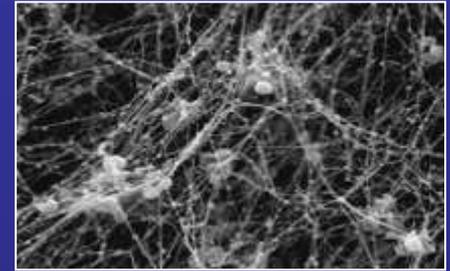
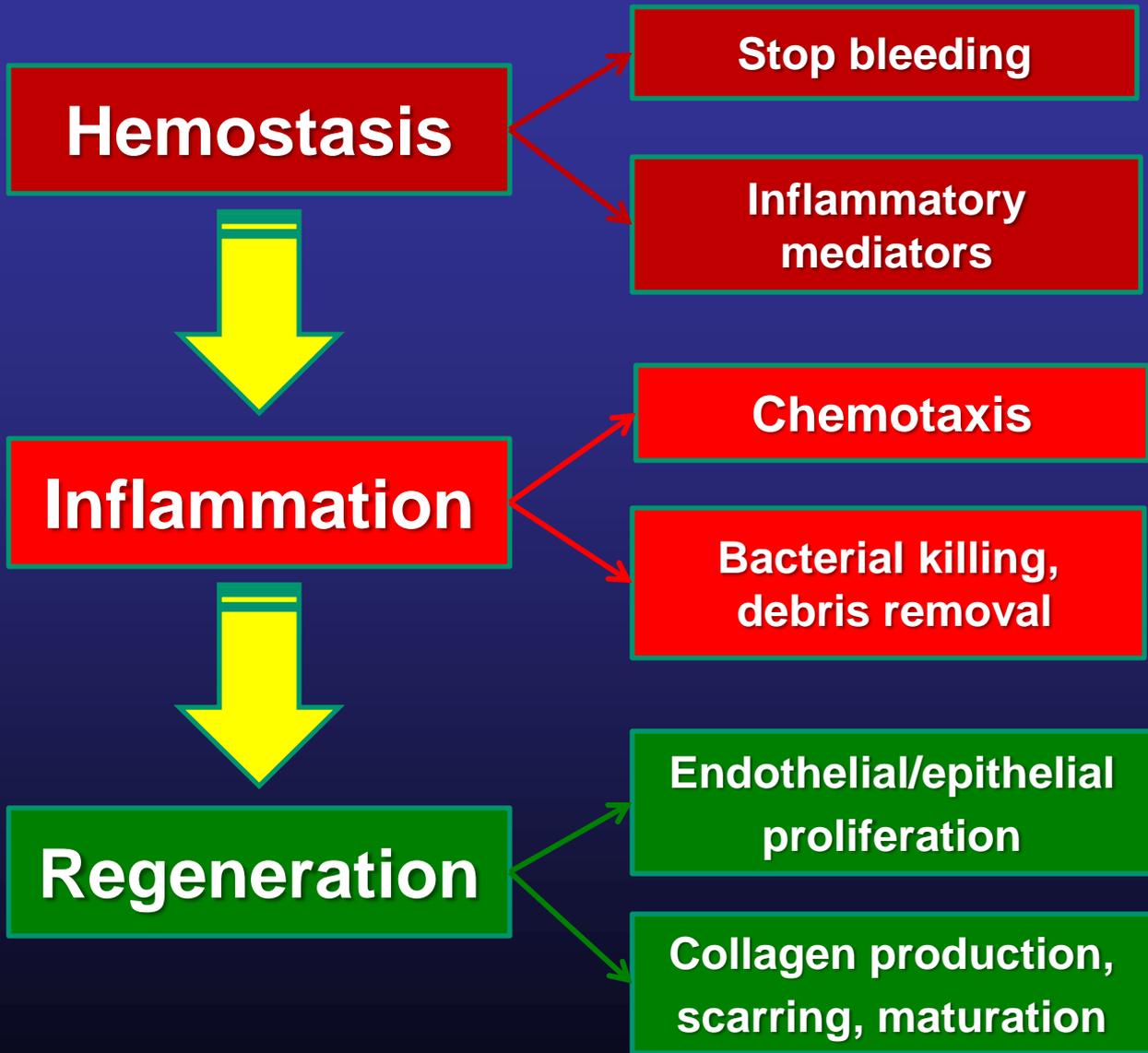
Rigenerazione di un nervo danneggiato.

Rappresentazione schematica dei principali processi biologici che caratterizzano la riparazione di una ferita dermo-epidermica.

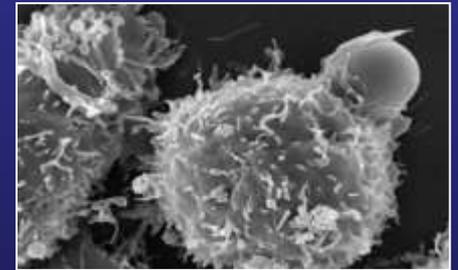


■ Figura 14.9 - Rappresentazione schematica dei principali processi biologici che caratterizzano la riparazione di una ferita dermo-epidermica.

Phases of wound healing process



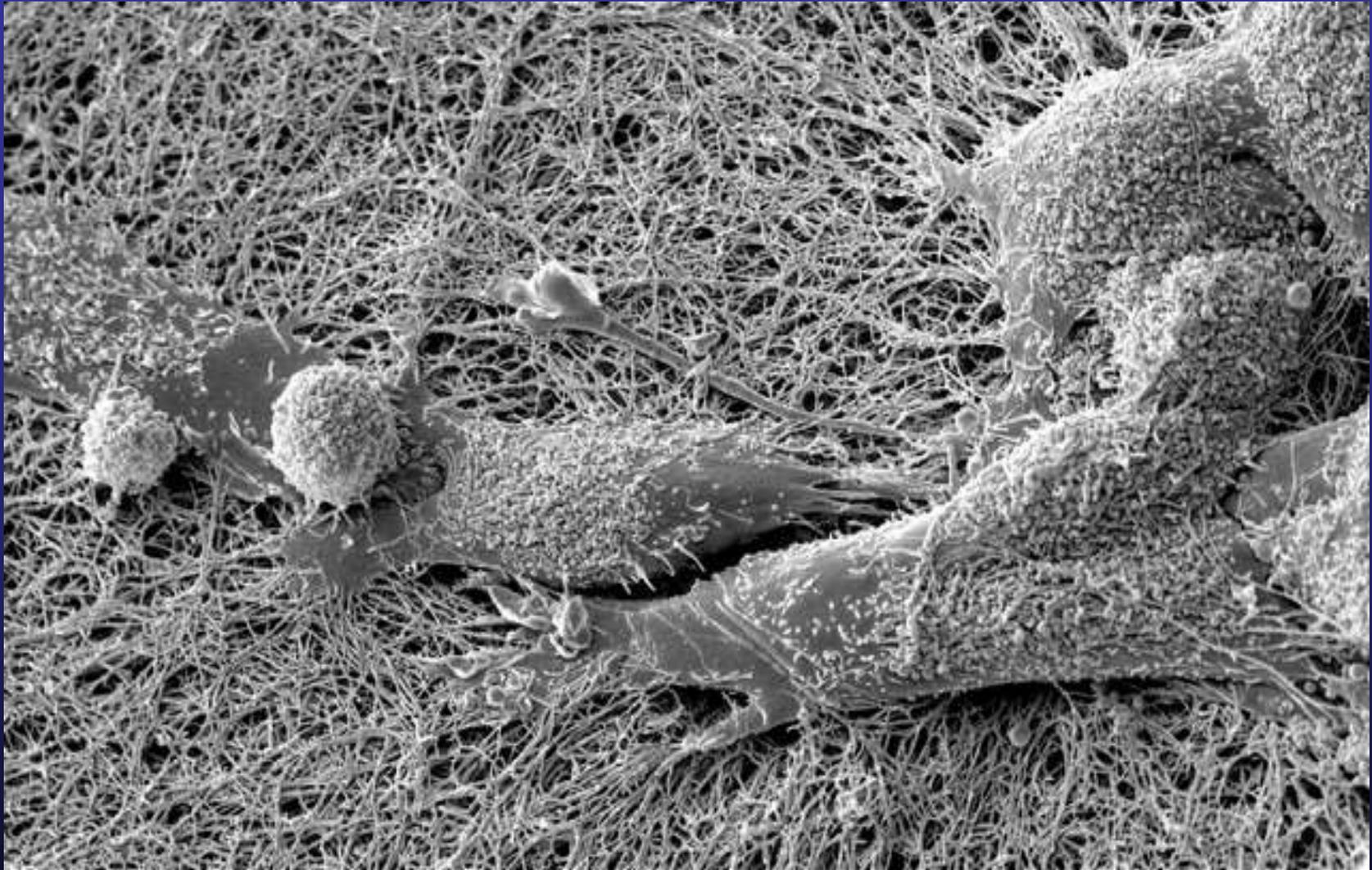
Coagulation, Platelets, Fibrinopeptides



Cytokines, Neutrophils, Macrophages, Fibronectin



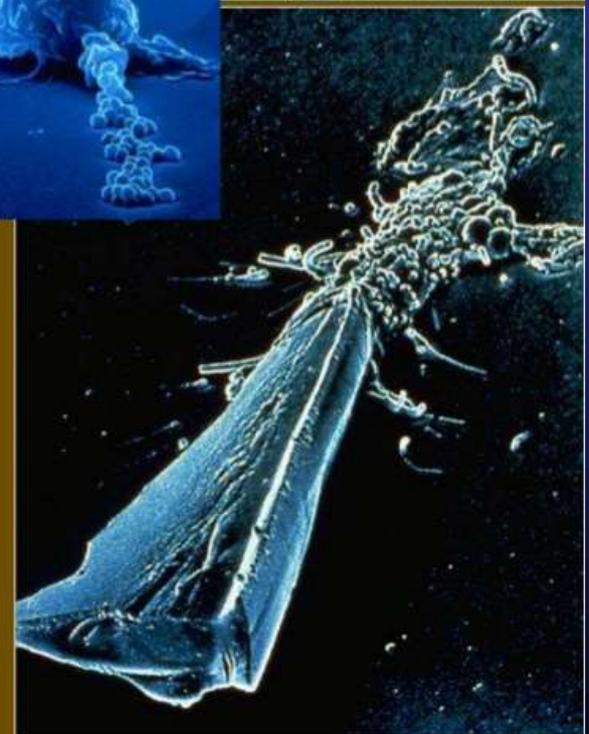
Microvessels, Fibroblasts, Collagen, Keratinocytes



Fibroblast on collagen

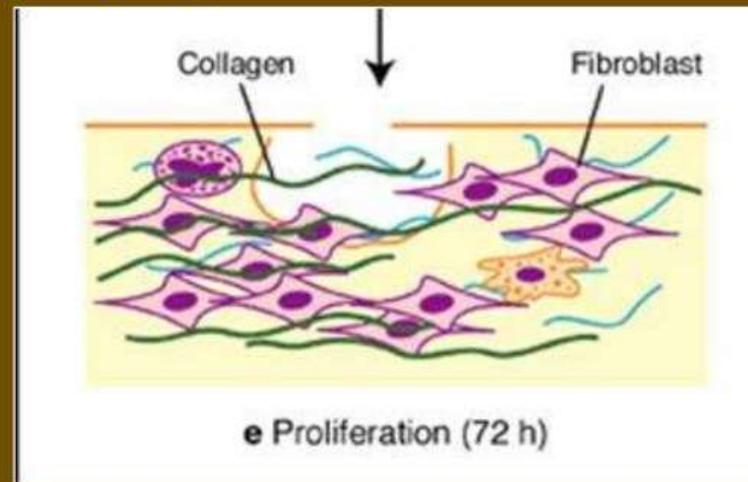
Macrophages Necessary

- Monocytes migrate & activate: Macrophages
- Appear when PMN's disappear 24-48 hr
- Do the same activities as PMN
- Plus orchestrate release of enzymes (collagenase, elastase), PGE's, **cytokines (IL-1, TNF alpha, IFN)**, **growth factors (TGF & PDGF)**, and **fibronectin** (scaffold/anchor for fibroblasts)
- Activate **Fibroblasts**, endothelial and epithelial cells to form Gran.

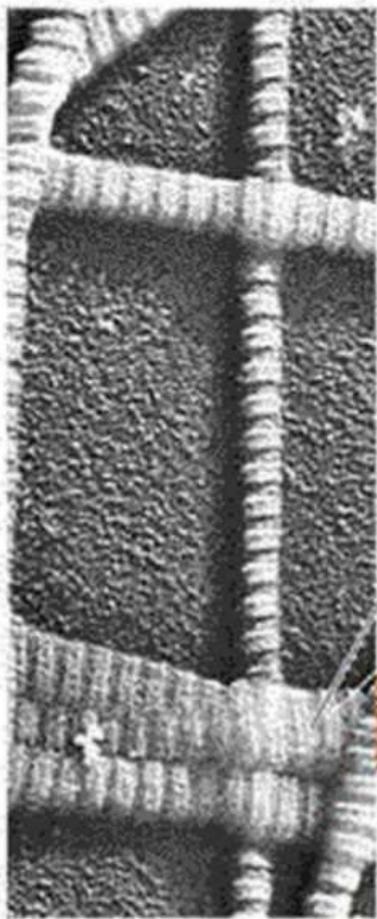


Granulation tissue

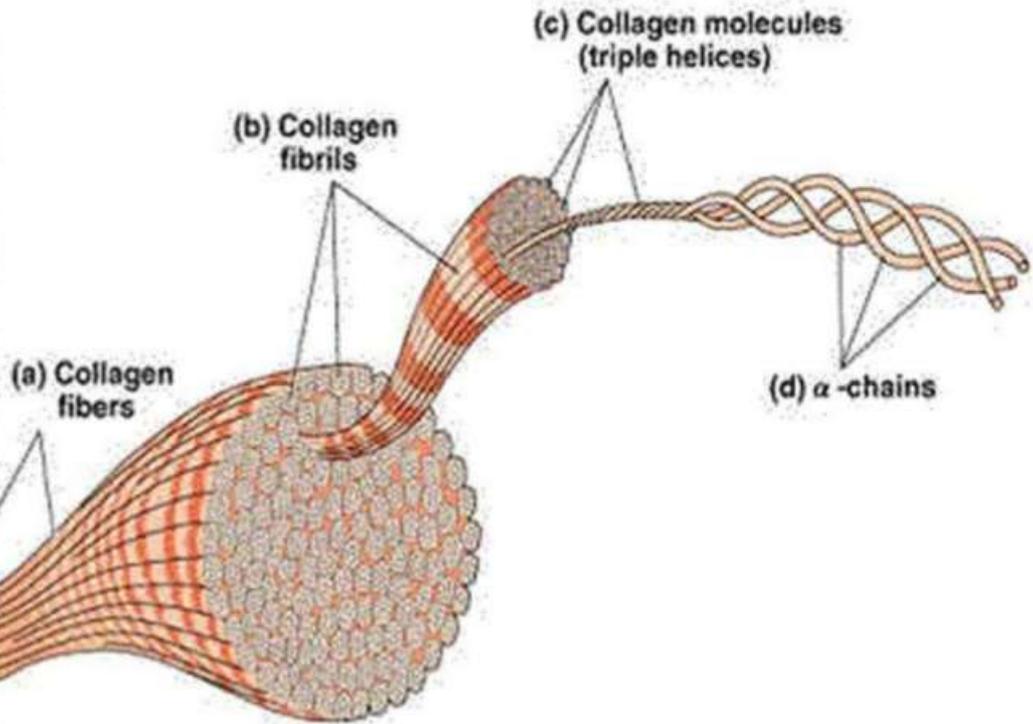
- Granulation tissue formation occurs 3-5 days following injury



- Includes: Inflammatory cells, Fibroblasts and collagen, ground substance and Vascular and lymphatic proliferation



0.5 μm



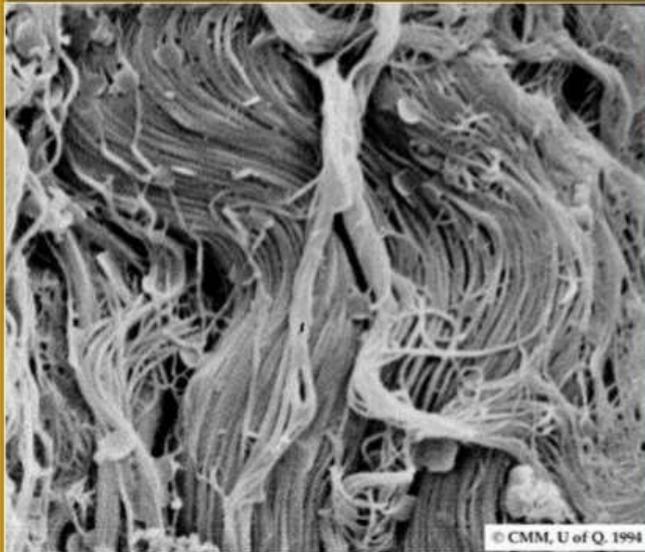
©Addison Wesley Longman, Inc.

Collagen

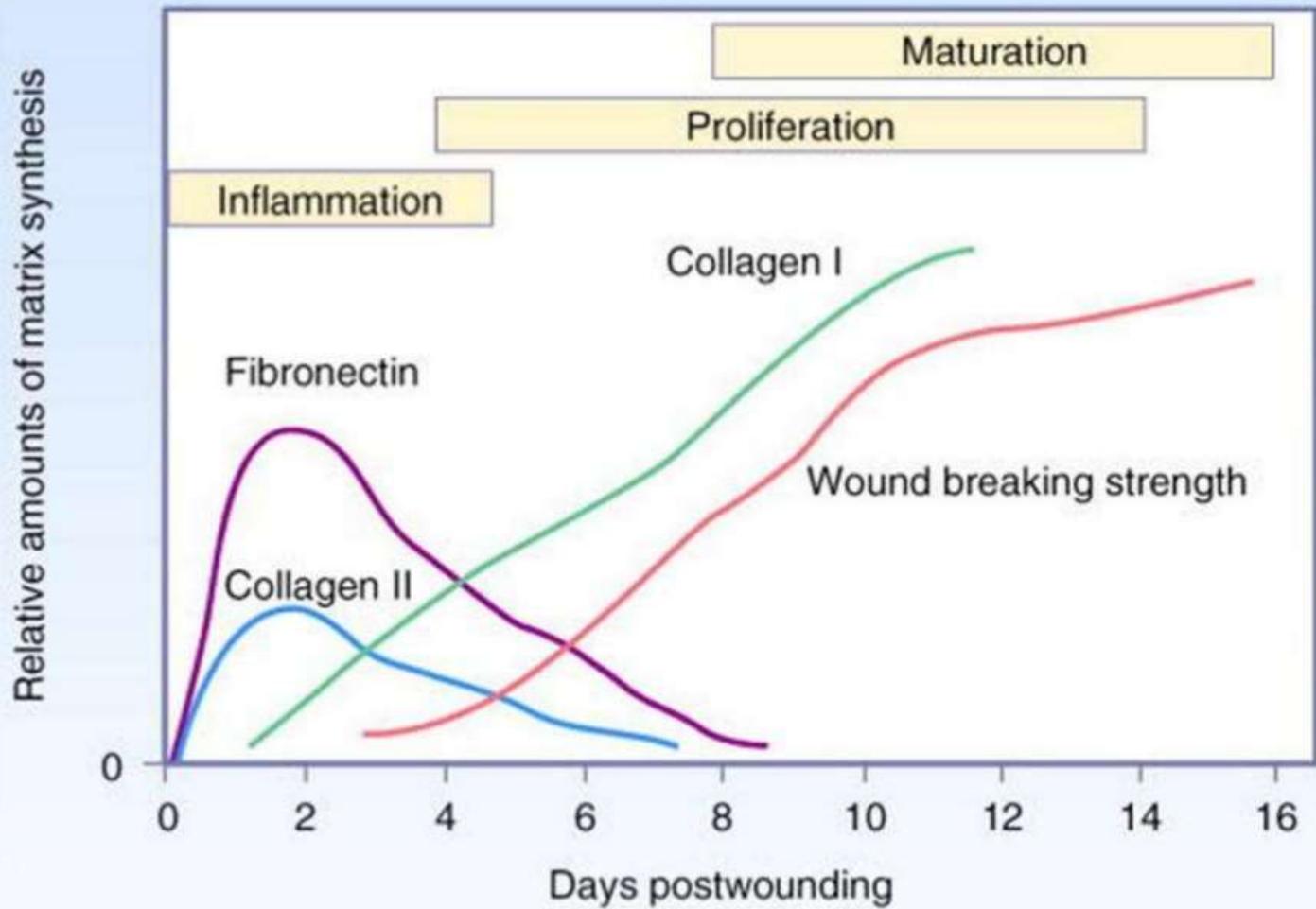
Type III predominant collagen synthesis **days 1-2**

Type I days **3-4**

Type III replaced by **Type I** in **3 weeks**



I (80% skin)	Most Common: skin, bone, tendon. Primary type in wound healing.
II	Cartilage
III (20 % skin)	Increased Ratio in healing wound, also blood vessels and skin
IV	Basement Membrane
V	Widespread, particularly in the cornea





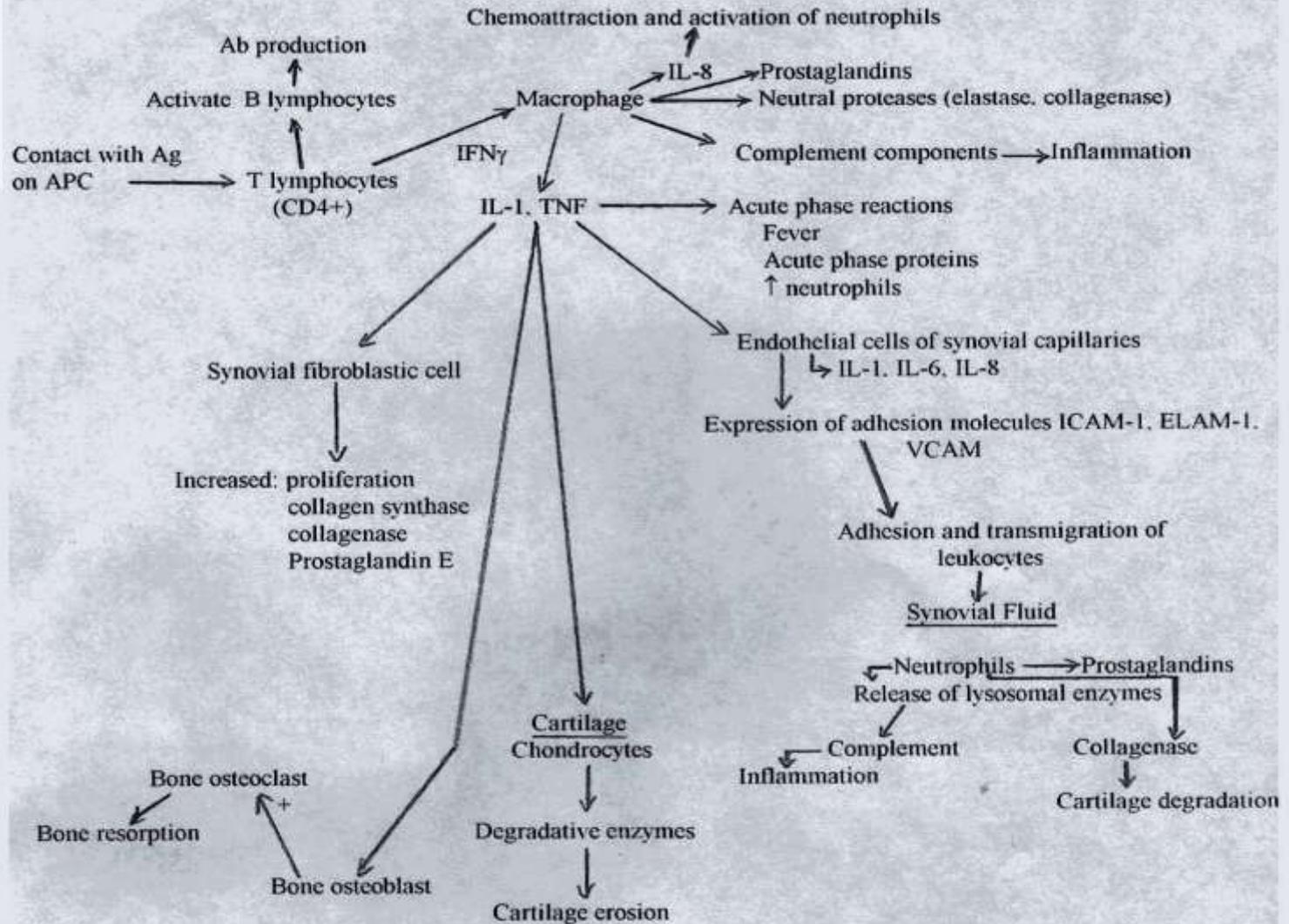
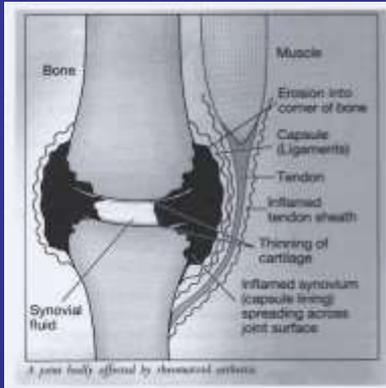
Osteoarthritis



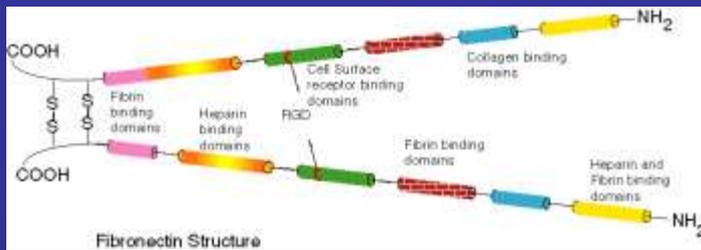
- Osteoarthritis (OA) is the progressive breakdown of the joints' natural shock absorbers. This can cause discomfort when you use the affected joints -- perhaps an ache when you bend at the hips or knees, or sore fingers when you type. Most people over 60 have some degree of OA

<http://www.webmd.com/osteoarthritis/ss/slideshow-osteoarthritis-overview>

MECCANISMI DI DISTRUZIONE DEL CONNETTIVO NELLA ARTRITE



Il ruolo della fibronectina



- La fibronectina è uno dei componenti del coagulo ma è anche presente normalmente nel connettivo (ECM).
- Agisce come fattore chemotattico per i monociti, che sono attratti dai frammenti di fibronectina che contengono il dominio in grado di legarsi alle proteine della superficie cellulare.
- Per la sua capacità di legarsi, la fibronectina probabilmente ricopre i debris presenti nella ferita, le molecole di collagene denaturate, di DNA, di fibrina e di actina, nonché i batteri, e consente la fagocitosi da parte dei macrofagi.
- Interagendo contemporaneamente con la superficie delle cellule e con i componenti della matrice extracellulare (ad esempio con il collagene, l'eparina e la fibrina), la fibronectina promuove la migrazione ai margini della ferita delle cellule dell'epidermide, e la crescita dei fibroblasti e dei capillari.
- Infine si ritiene che la fibronectina costituisca un ordito per la formazione della matrice, ed un indispensabile supporto all'attività dei miofibroblasti che determinano la contrazione della ferita.



Arnica montana subsp. montana

Caption: Dipartimento di Scienze della Vita, Università di Trieste -

L'Arnica (*Arnica montana* L.) è un'erba medicinale della famiglia delle Asteraceae, ghiandolosa, perenne, a fusto eretto e mediamente robusto, alta 20 – 60 cm, dai grandi capolini di colore giallo aranciato con caratteristici petali "spettinati" e dal gradevole odore aromatico.

Un médicament naturel



Iannitti T, Morales-Medina JC, Bellavite P,
Rottigni V, Palmieri B.

**Effectiveness and Safety of Arnica
montana in Post-Surgical Setting, Pain
and Inflammation.**

Am J Ther. 2016 Jan-Feb;23(1):e184-97

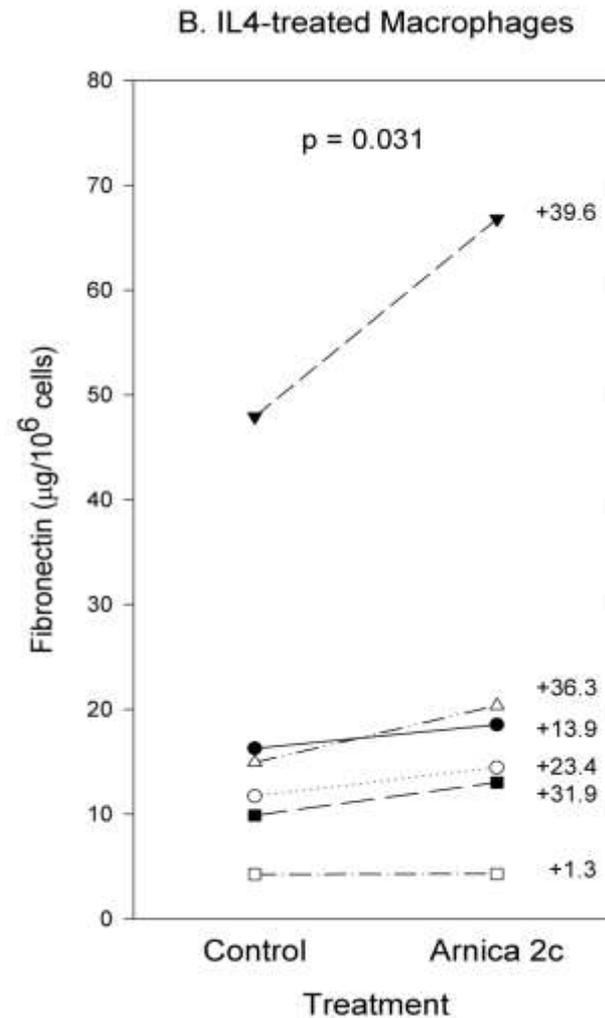
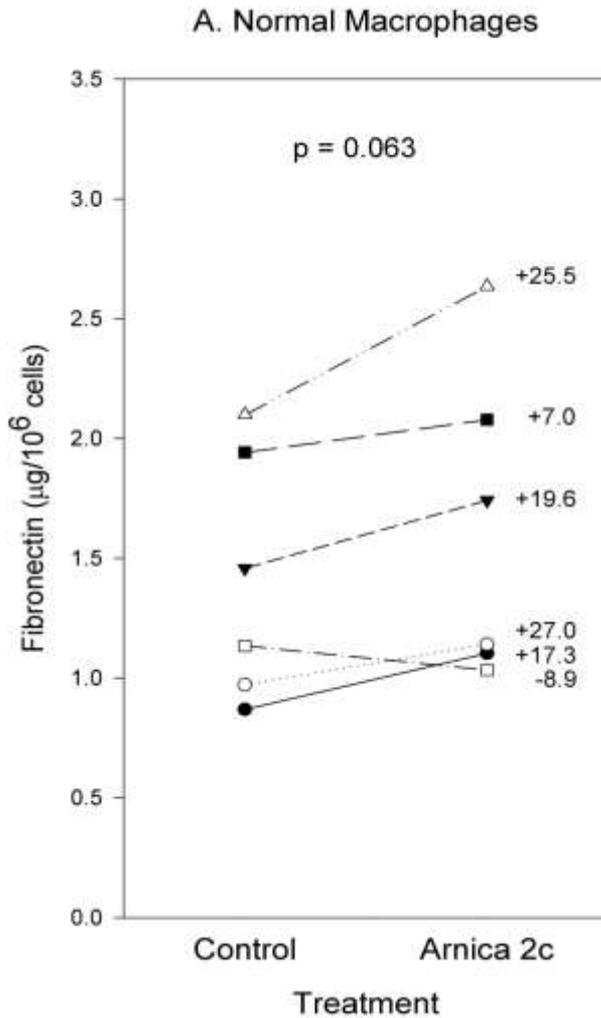
Marzotto M, Bonafini C, Oliosio D,
Baruzzi A, Bettinetti L, Di LF, Galbiati
E, Bellavite P.

**Arnica montana Stimulates
Extracellular Matrix Gene
Expression in a Macrophage Cell
Line Differentiated to Wound-
Healing Phenotype**

PLoS ONE 2016;11:e0166340.



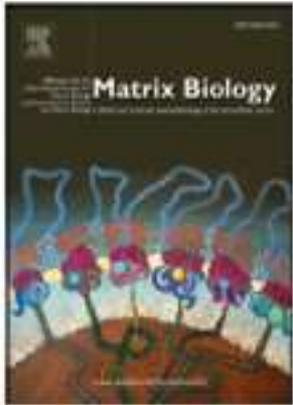
Fibronectin detected in supernatants of cell cultures in the absence and in the presence of *Arnica m. 2c*.



Fibronectin

MATBIO-1277;

Matrix Biol. Aug. 2016. doi: 10.1016/j.matbio.2016.07.011.



Fibronectin, the extracellular glue

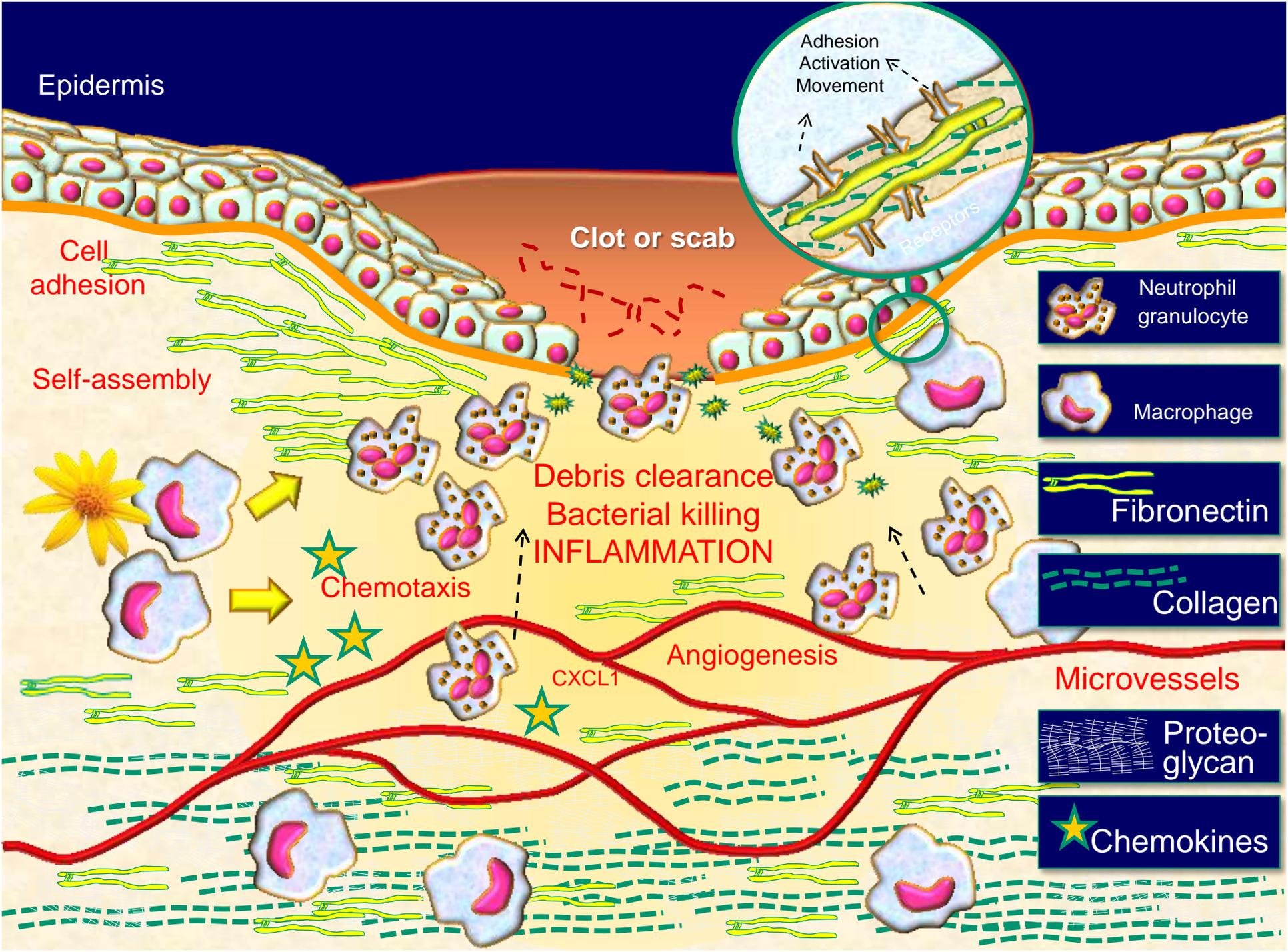
Alicia J. Zollinger and Michael L. Smith

Department of Biomedical Engineering, Boston University, Boston, MA 02215, U

Fibronectin is an extracellular matrix protein that is present during periods of change within tissues.

It is upregulated and necessary in a number of developmental contexts, and it is also present during wound healing.

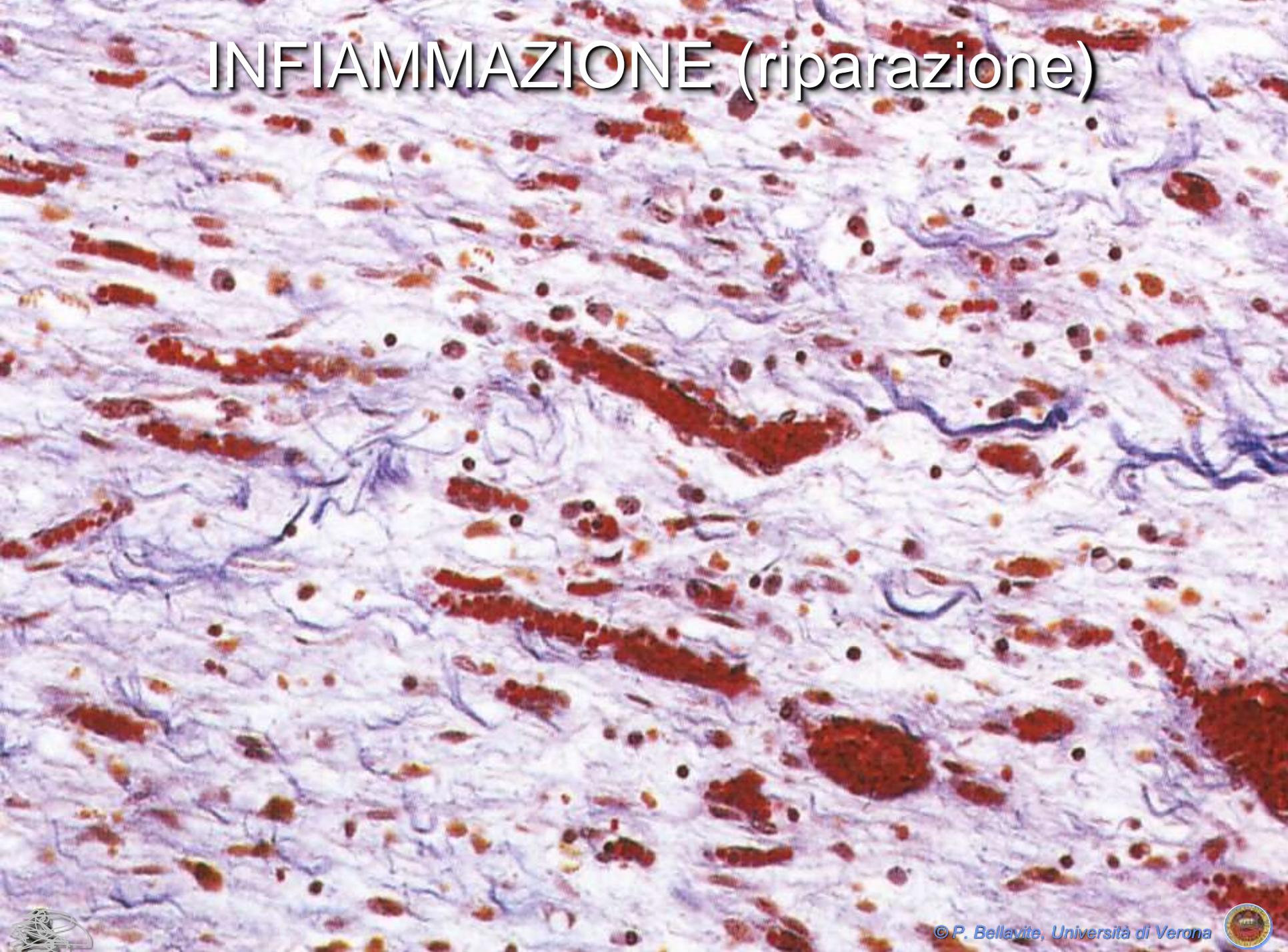






Cicatrice: fibrosi tessutale causata da un'ustione

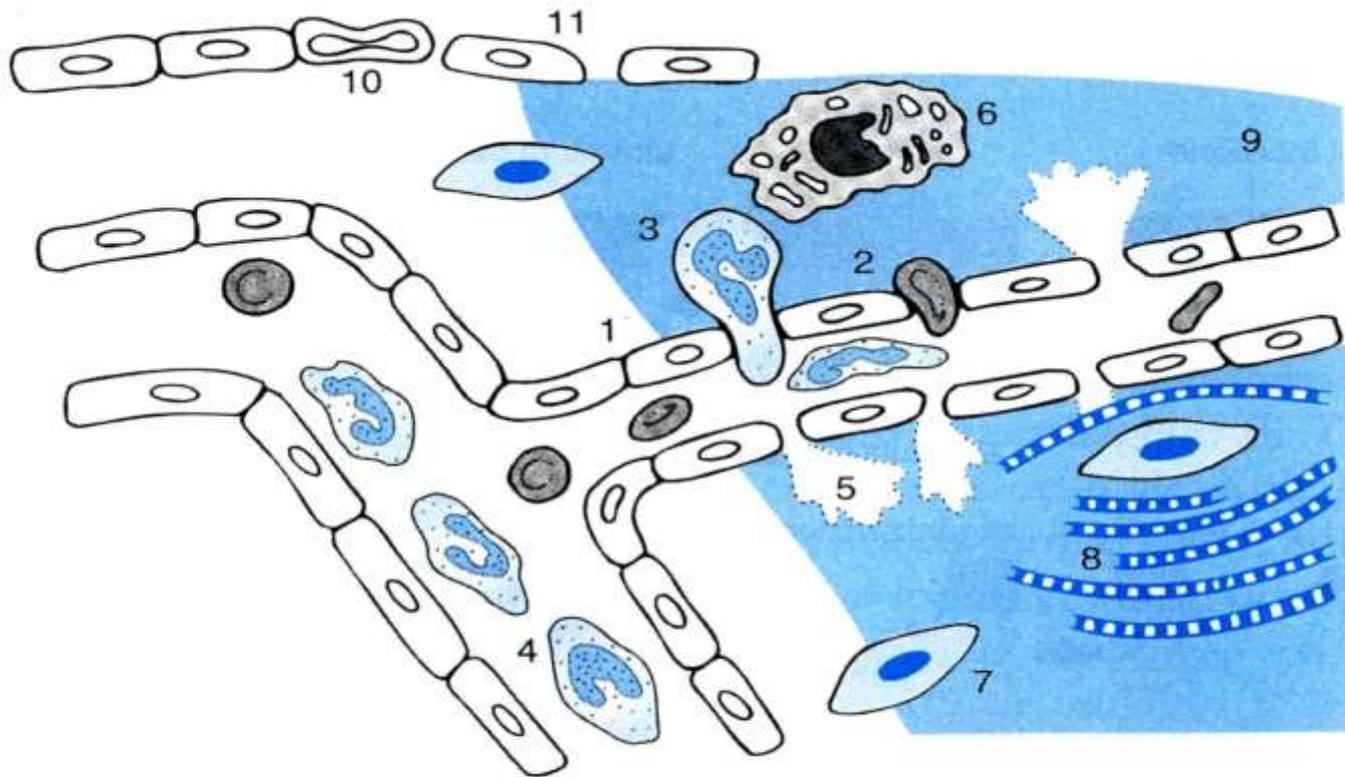
INFIAMMAZIONE (riparazione)





INFIAMMAZIONE (cheloide)





I principali aspetti della riparazione di una ferita: 1. nuovo endotelio vascolare; 2. fuoriuscita passiva dei globuli rossi; 3. migrazione di leucociti; 4. monociti; 5. filtrazione di plasma; 6. macrofago; 7. fibroblasto; 8. collagene; 9. mucopolisaccaridi; 10. epitelio proliferante; 11. epitelio migrante.

Fattori che interferiscono con la guarigione di una ferita

Locali

Inadeguato apporto ematico

Infezioni

Movimento precoce

Corpi estranei

Irradiazione

Sistemici

Malnutrizione (proteine)

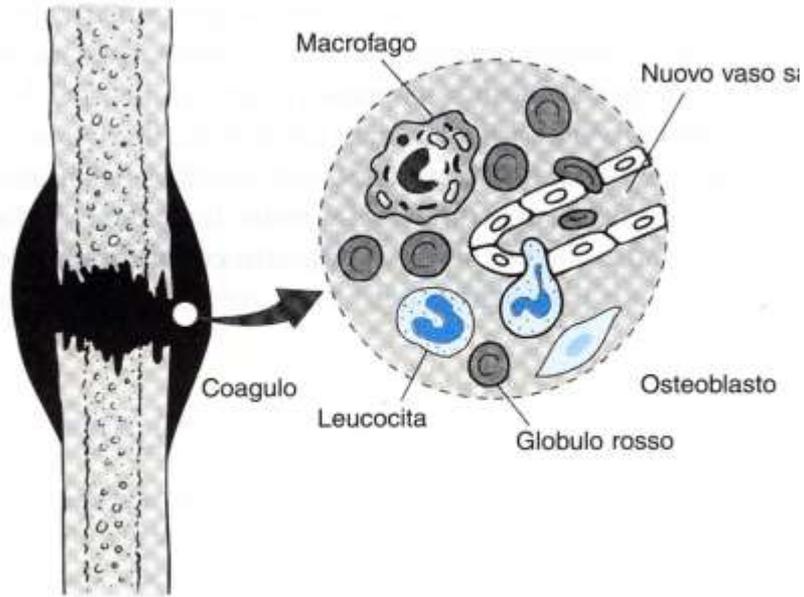
Deficienza di vitamina C

Deficienza di zinco

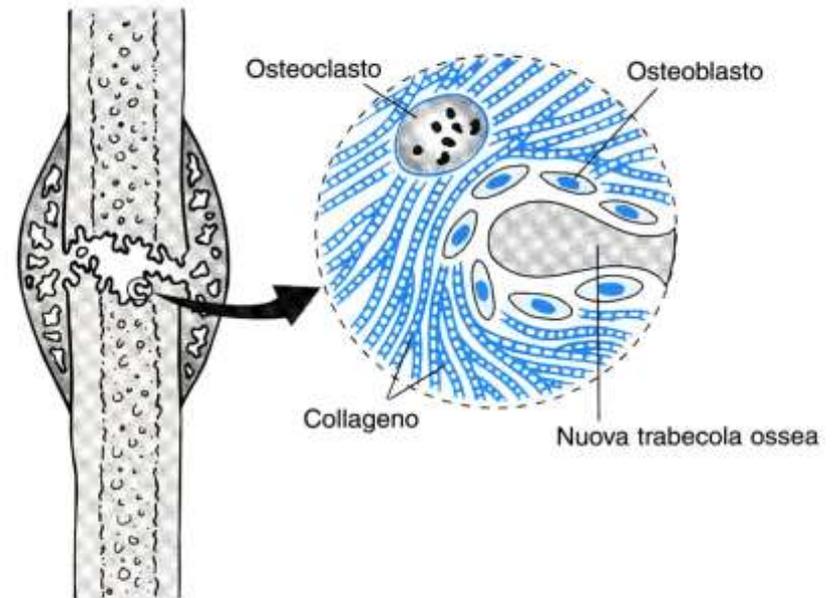
Corticosteroidi

Ittero

Riparazione della frattura ossea

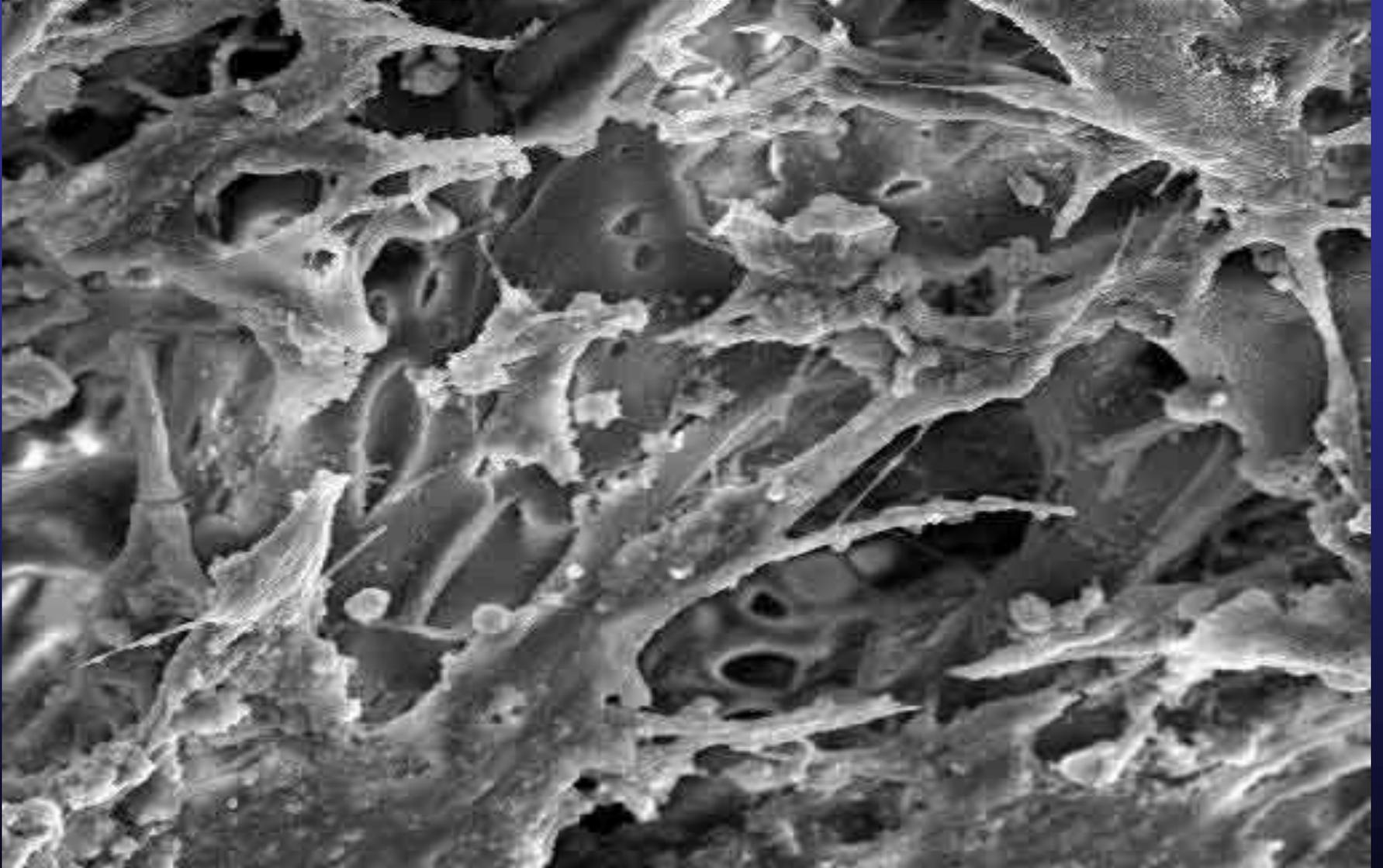


Eventi precoci nella riparazione di una frattura.

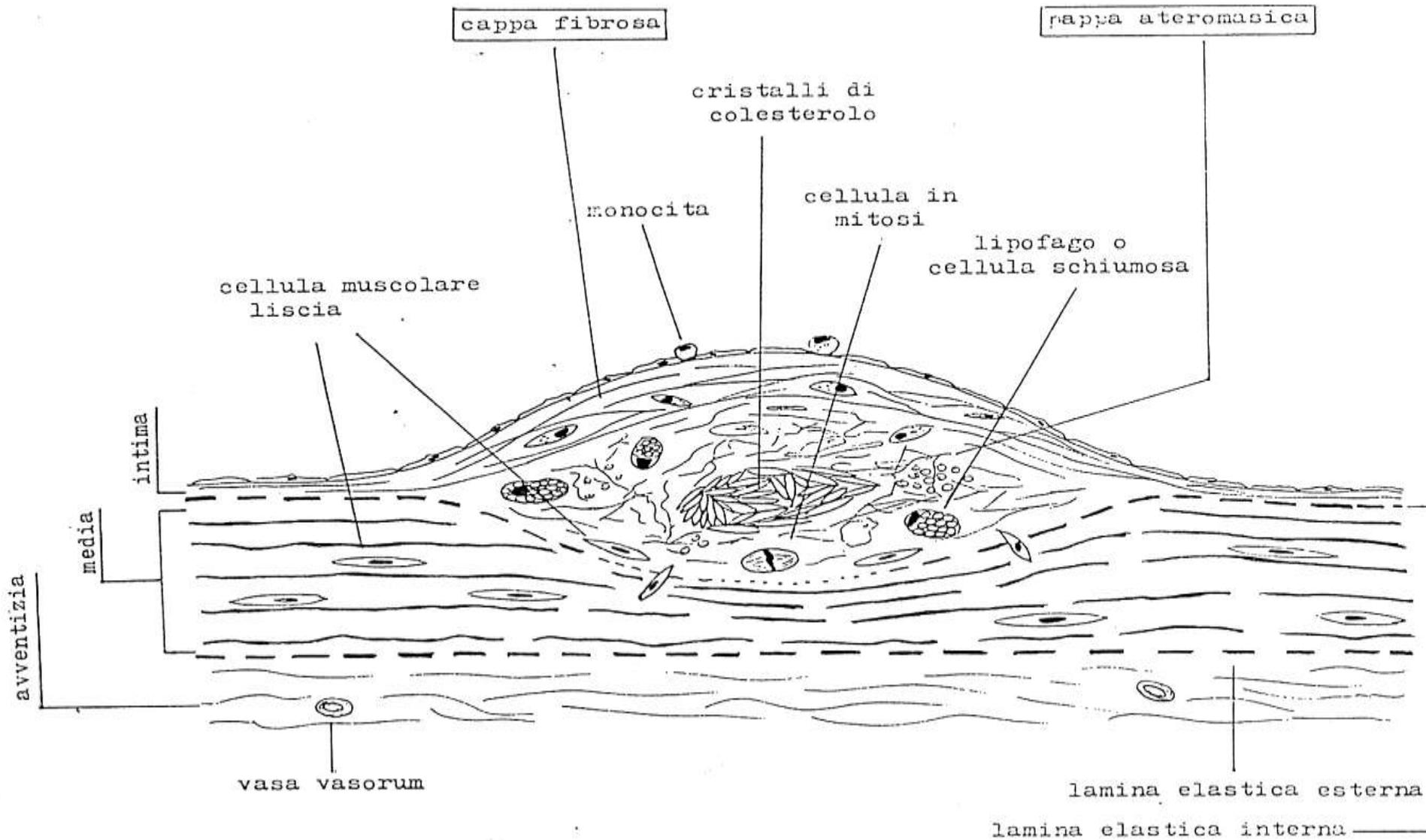


Eventi tardivi nella riparazione di una frattura.

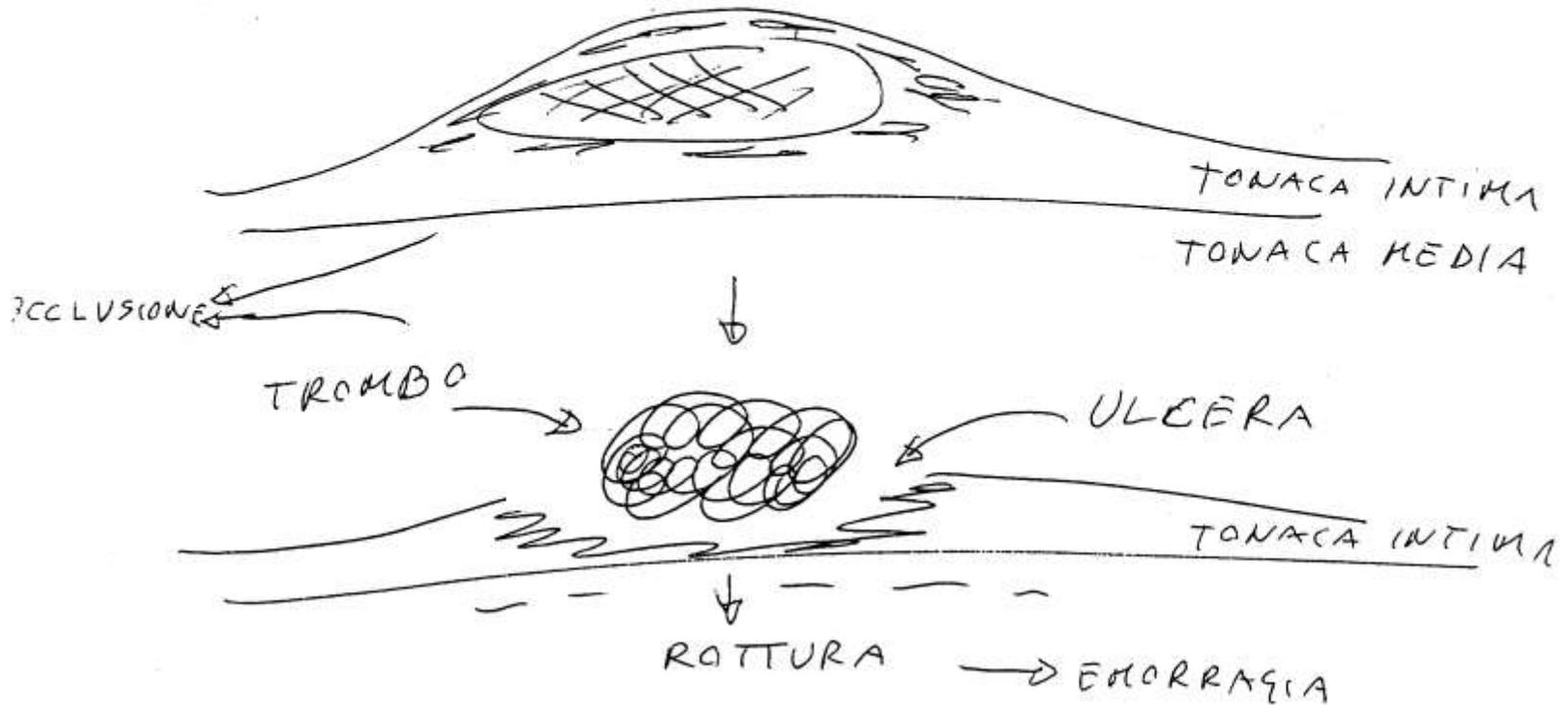
OSTEOBLASTI



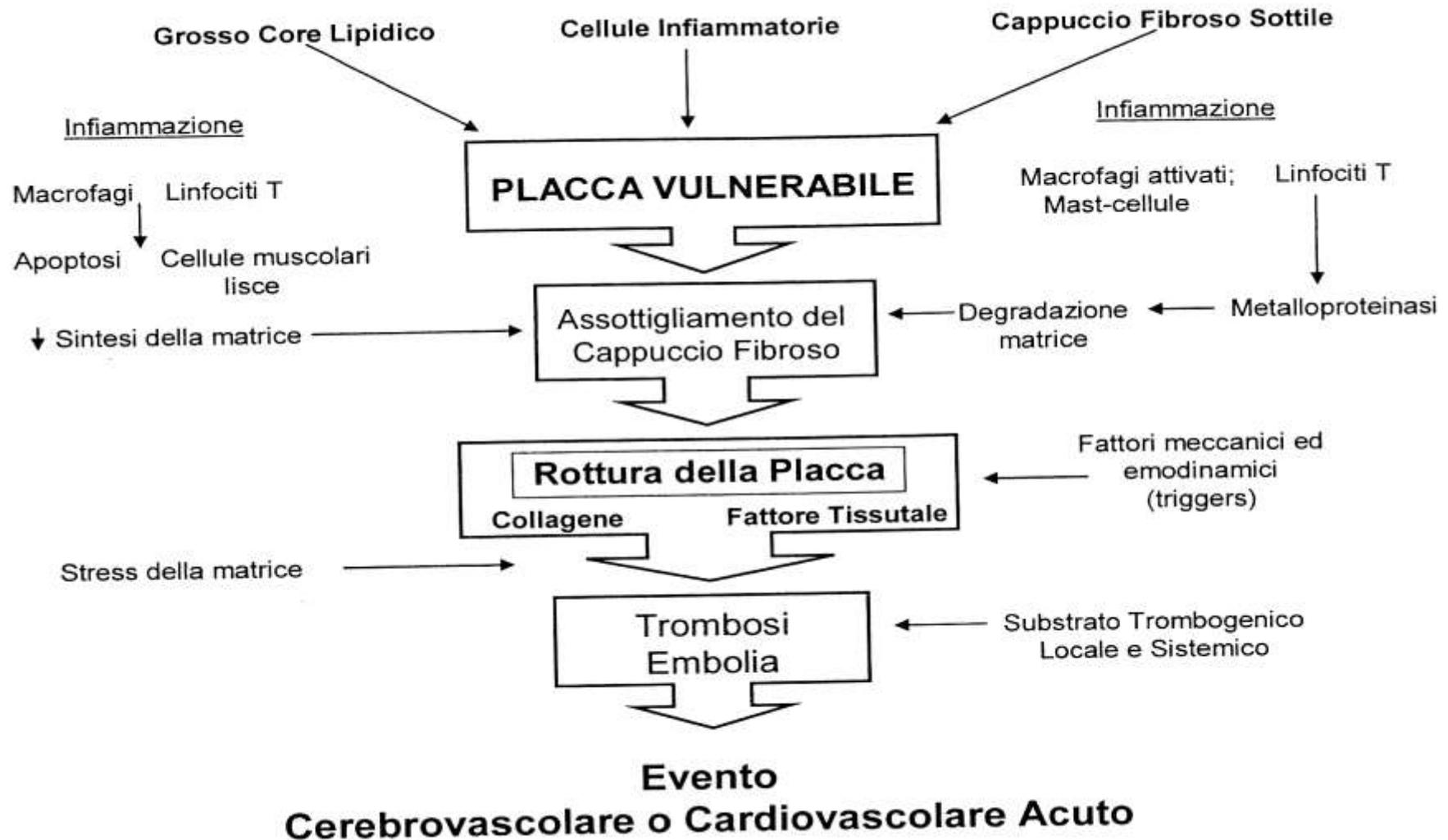
ATEROMA



PLACCA
FIBROSA
+
DEPOSIZIONE
DI LIPIDI

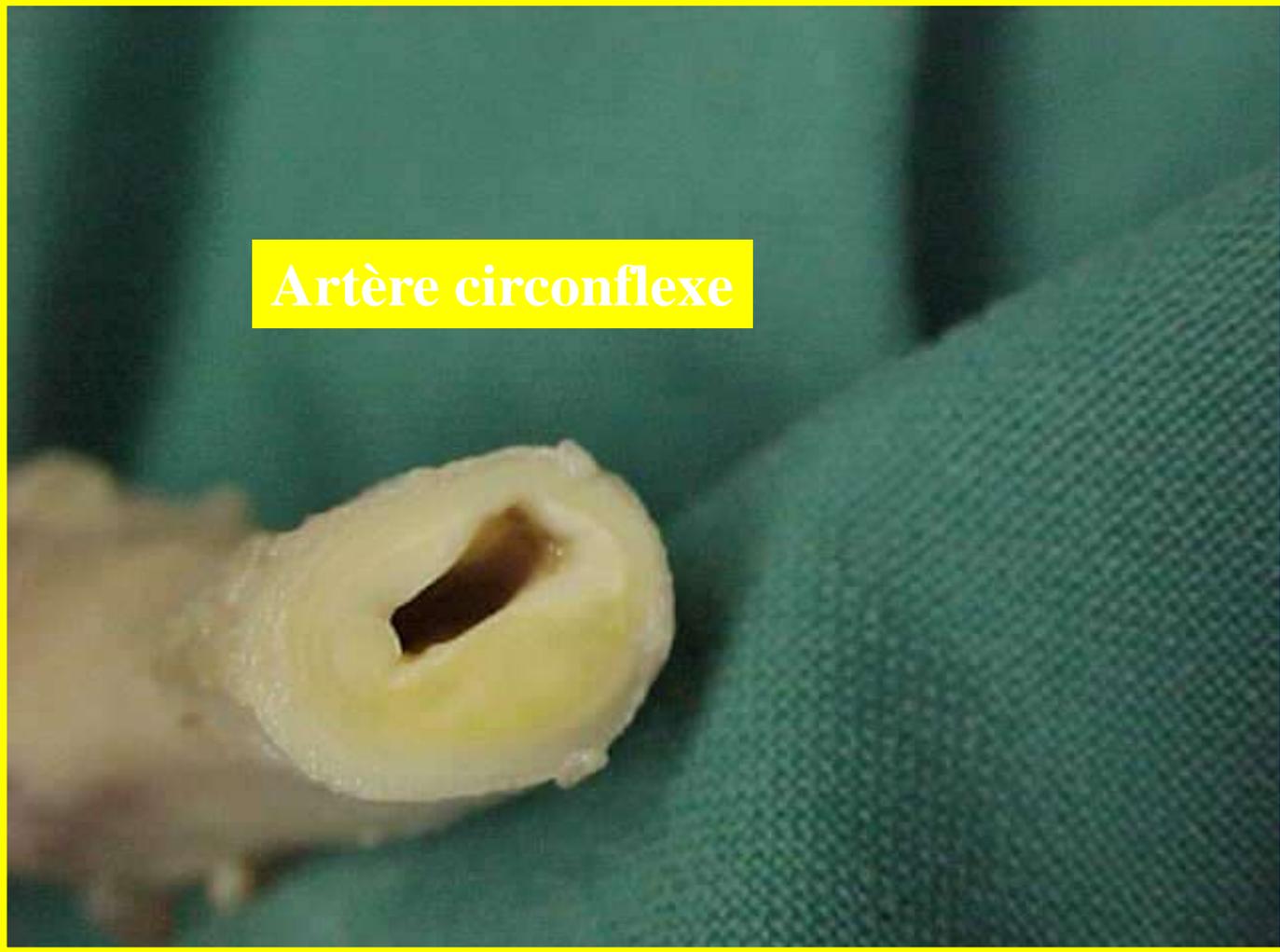


COMPLICAZIONI DELLA ATEROSCLEROSI



Athérosclérose

Artère circonflexe



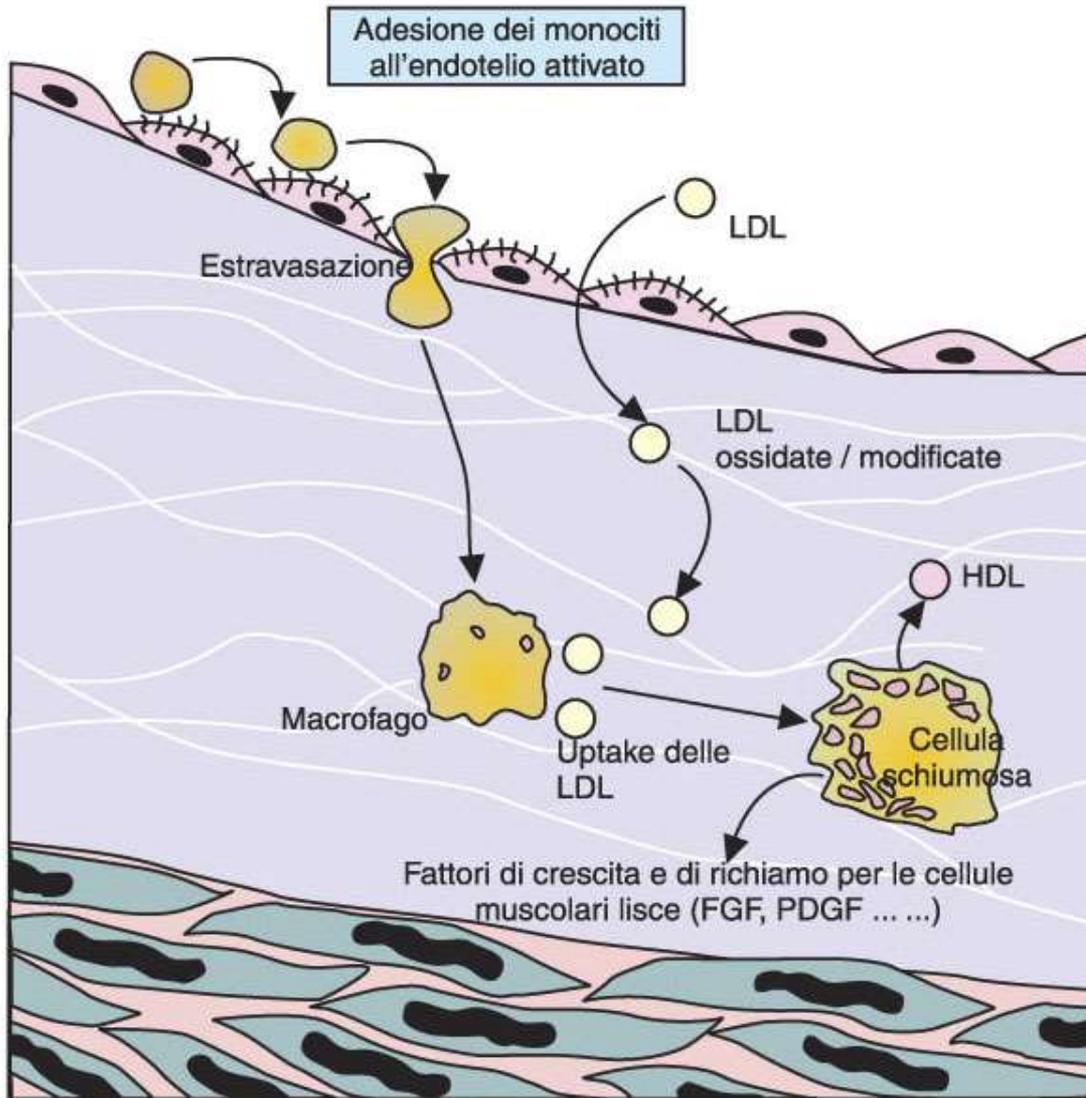
Athérosclérose

Plaque compliquée: ulcération + thrombose



De le cours de Pathologie Générale, Pr Paul HofmanHofman (www.umvf.prd.fr/ressources/campus.php)

Figura 49.1 - Rappresentazione schematica delle prime fasi del danno aterosclerotico alla parete.



■ **Figura 49.1 - Rappresentazione schematica delle prime fasi del danno aterosclerotico alla parete.** Le cellule endoteliali attivate da stimoli diversi, come LDL ossidate o modificate, esprimono sulla loro superficie molecole di adesione per i monociti. Questi aderiscono alla parete, si infiltrano nel sottointimito e fagocitano LDL modificate diventando cellule schiumose. I monociti liberano fattori di crescita e di richiamo per le cellule muscolari lisce. Parte del colesterolo viene trasportato fuori dalle cellule e legato alle HDL che provvedono a riportarlo nel plasma.

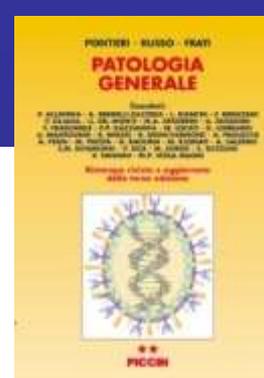
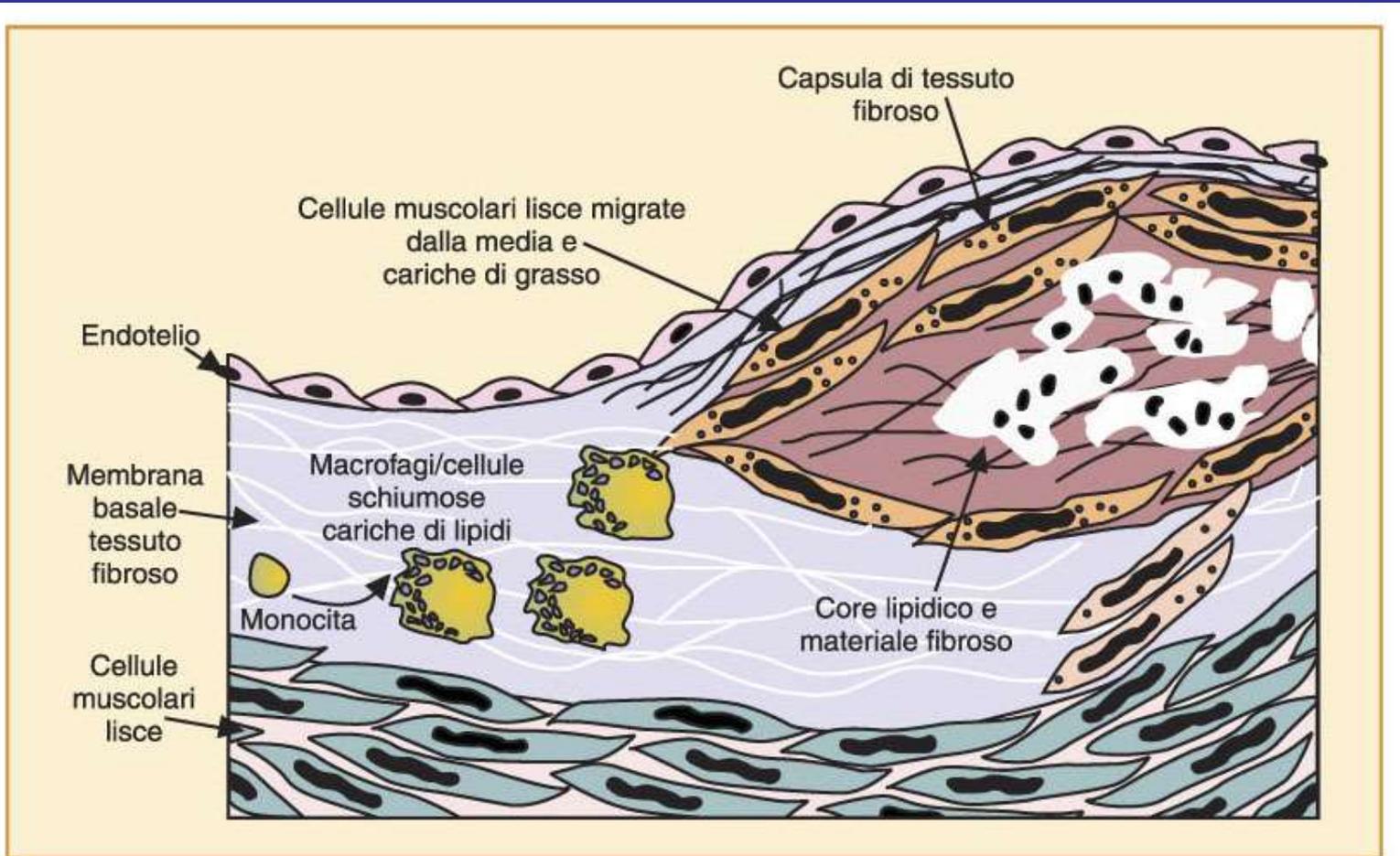


Figura 49.2 - La figura rappresenta una placca aterosclerotica avanzata con un core lipidico formato da cellule schiumose morte e lisate, depositi di grassi e materiale fibroso.



■ Figura 49.2 - La figura rappresenta una placca aterosclerotica avanzata con un core lipidico formato da cellule schiumose morte e lisate, depositi di grassi e materiale fibroso. Il core lipidico è delimitato da una capsula formata da materiale fibroso e da cellule muscolari lisce che, in alcuni casi, sono cariche di lipidi.

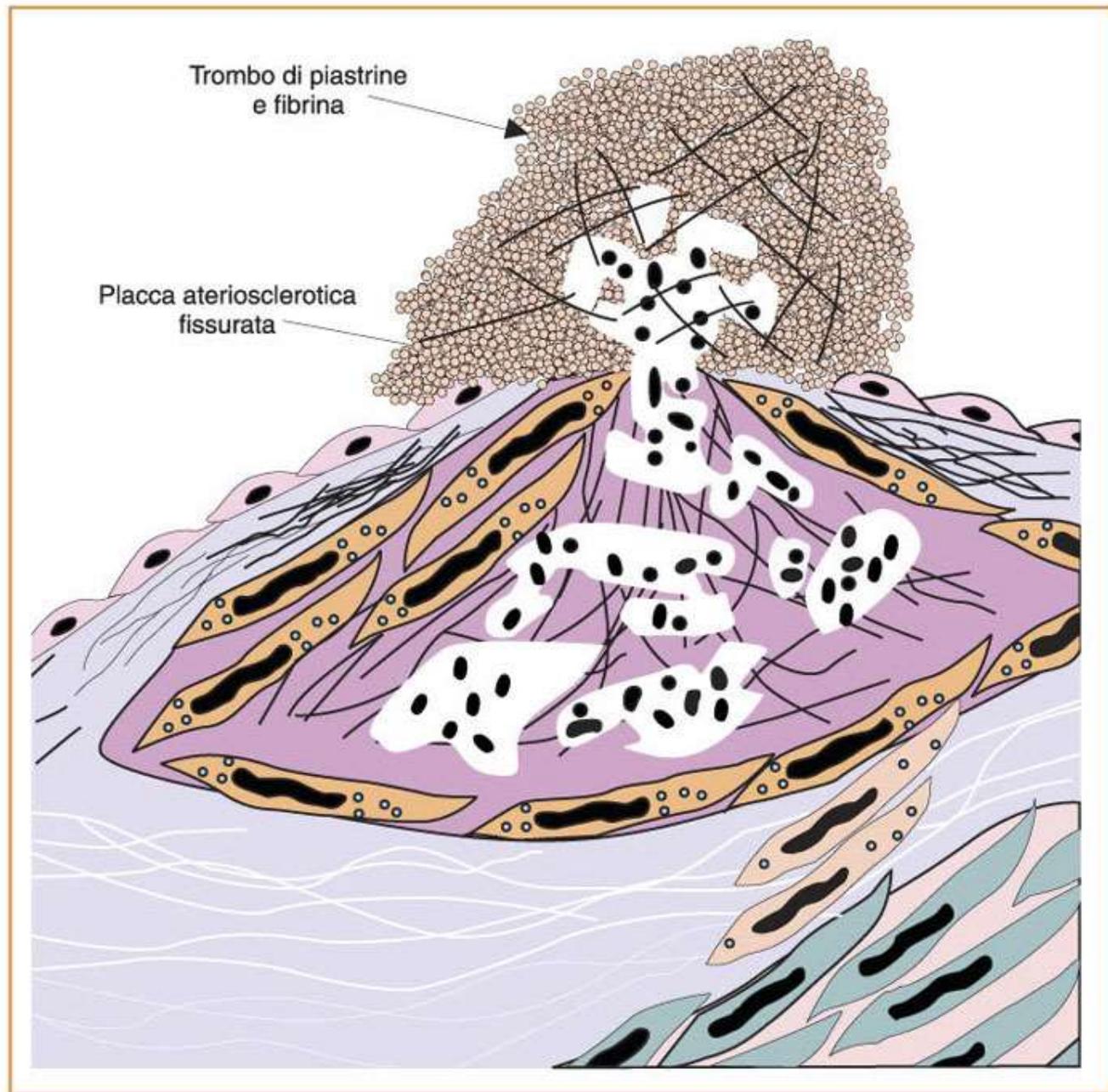
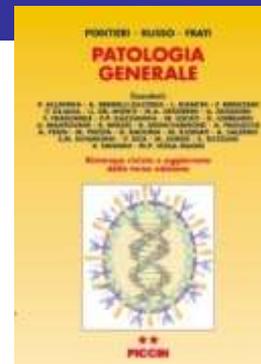
PONTIERI - RUSSO - FRATI

**PATOLOGIA
GENERALE**

Conoscere
il sistema di difesa umana, il sistema circolatorio
e respiratorio, il sistema digestivo, il sistema urinario
e riproduttivo, il sistema endocrino, il sistema
immunitario e il sistema nervoso, il sistema
cardiaco e il sistema vascolare, il sistema
muscolare e il sistema scheletrico, il sistema
oculare e il sistema uditivo, il sistema
olfattivo e il sistema gustativo.



PICCIN



■ **Figura 49.3 - Rappresen-tazione di una placca atero-sclerotica fissurata.** Per cause emodinamiche o per l'attività litica dei macrofagi la capsula che delimita il core lipidico può fissurarsi ed esporre al sangue materiale fortemente trombogenico. Questo causa la rapida forma-zione di un aggregato piastrinico e la deposizione di fibrina che, in ultima istanza, può portare ad una occlusione rapida del vaso.

Fattori di rischio per aterosclerosi

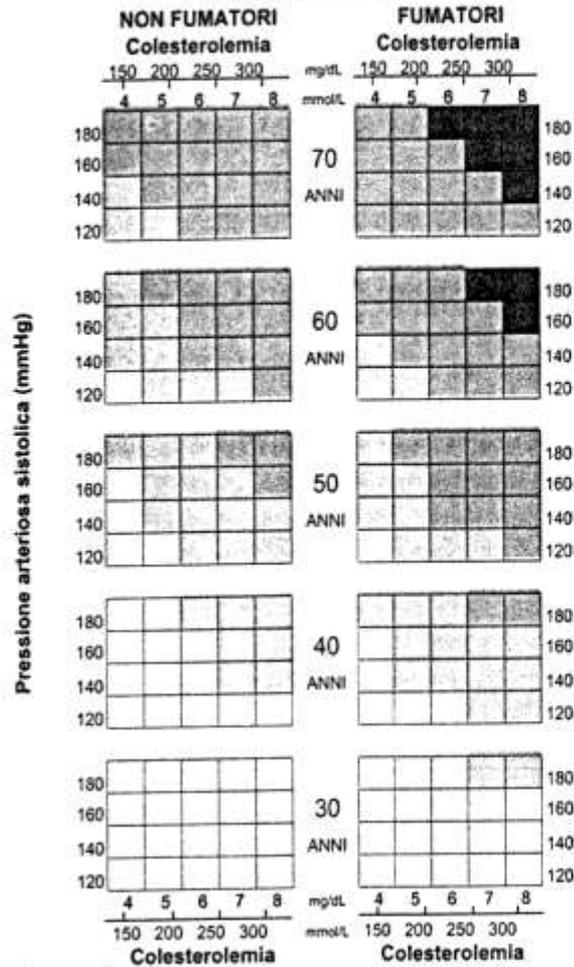
- 1. Età
- 2. Sesso maschile
- 3. Ipertensione arteriosa
- 4. Dislipidemie (↑LowDensityLipoproteins
↓HighDensityLipoproteins)
- 5. Fumo di sigaretta
- 6. Diabete
- 7. Dieta ricca di grassi animali e povera di fibre
- 8. Vita sedentaria
- 9. Scarsa igiene orale

Modificabili , Non modificabili

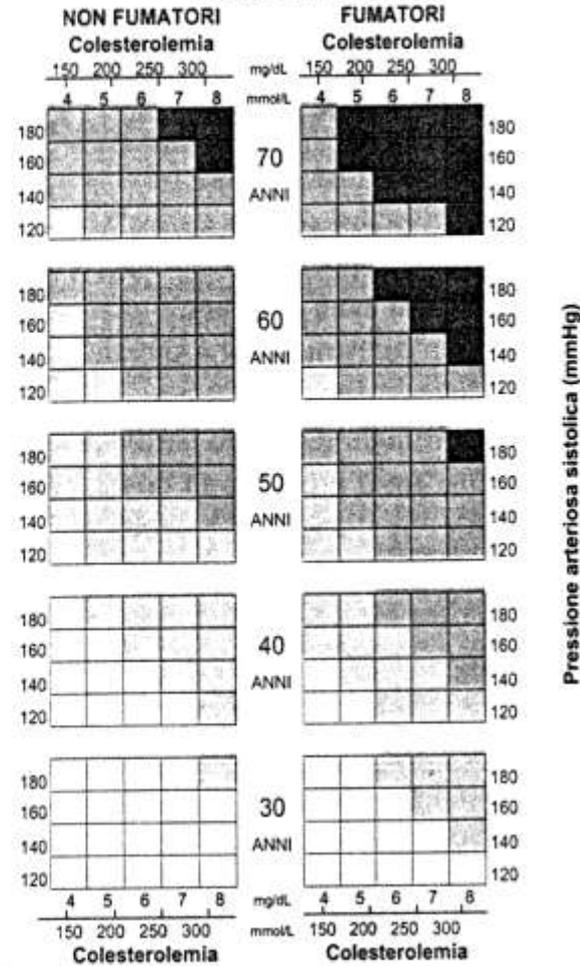
Fattori di rischio cardiovascolare

CARTA DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE PER I SOGGETTI CHE NON HANNO AVUTO UN EVENTO CARDIOVASCOLARE

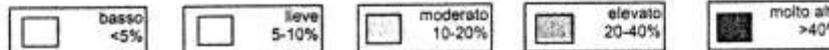
UOMINI SENZA DIABETE

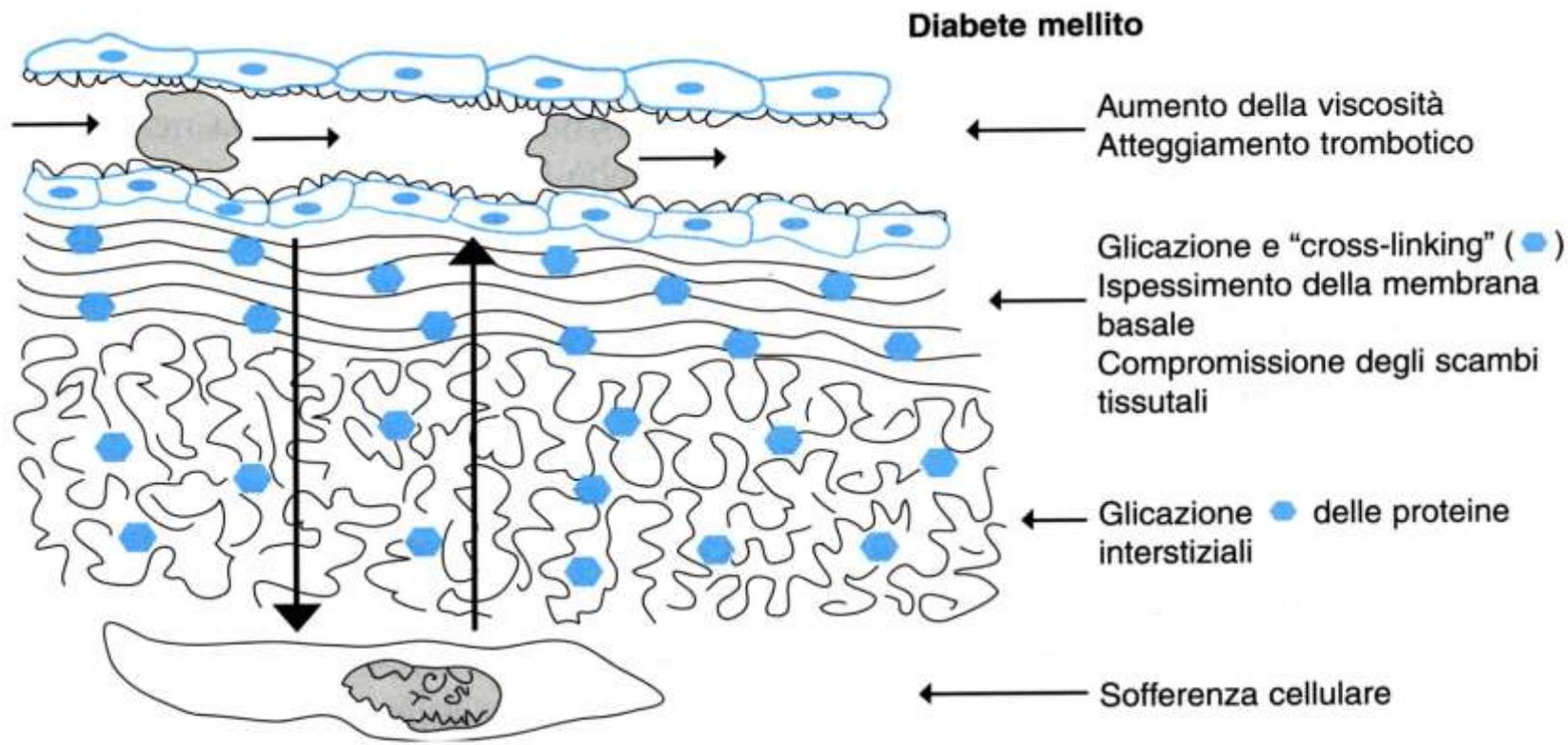


UOMINI CON DIABETE



LIVELLO DI RISCHIO





Alterazioni strutturali della parete vascolare in corso di microangiopatia diabetica.

● = AGE, Prodotto terminale della glicazione delle proteine.

TROMBOSI, EMBOLIA

