MEDIATORI FLOGISTICI CELLULARI

- **PREFORMATI**
  - Molecole già pronte all'uso; sono segregate in granuli
  - Granuli di secrezione lisosomiali — (macrofagi e neutrofili)
  - **Istamina**
    - Derivata dalla decarbossilazione di L-istidina; vita media ~ 60'
    - Contenuta nei granuli di mastociti e basofili
    - Azione molto rapida tramite 2 recettori:
      - **Recettore H1** — Endotelio di arteriole e sfinteri precapillari — Rilascio delle cellule muscolari liscie (tramite produzione di NO -> attovazione di eNOS) — Vasodilatazione
      - Recettore H2
    - Risposta contro infezioni parassitarie — Potenziamento dell'attività chemiotattica degli eosinofili
    - Azione a livello:
      - Locale — -> effetti specifici
      - Sistemico — -> shock
  - **Serotonina**
    - Azione istamino-simile
    - Azione a livello di:
      - SNC
      - Sistema gastroenterico
  - **Ammine vasoattive** — (sostanze molto instabili che determinano aumento della permeabilità dei capillari e vasodilatazione delle arteriole)
- **Di NUOVA SINTESI**
  - **Ossido Nitrico (NO)**
    - Prodotto a partire da L-arginina tramite NO sintetasi (NOS)
      - Diversi tipi di NOS:
        - **eNOS** (endoteliociti)
        - **nNOS** (SNC)
        - **iNOS** (neutrofili e macrofagi attivati)
          - Inducibile per vasodilatazione (-> maggior produzione di NO durante l'infiammazione)
          - In ogni caso, NO viene prodotto in maniera costitutiva
    - Funzioni:
      - **Vasodilatatore arteriolare**
      - Promuove la **distruzione della parete batterica all'interno del fagosoma** — (formazione di perossinitriti, ad azione ossidante)
  - **Eicosanoidi**
    - Prodotti a partire dall'**acido arachidonico** (20C)
      - Diversi prodotti a seconda dell'enzima:
        - 5-LIPOSSIGENASI — **Leucotrieni**
        - 12-LIPOSSIGENASI — **Lipossine**
        - CICLOSSIGENASI
          - **Prostaglandine** — PGD2, PGE2
            - **Aumento della permeabilità vascolare e vasodilatazione** (azione istamino-simile) — (viene mantenuto il tempo di risposta necessario affinché possano essere continuamente reclutate le cellule infiammatorie)
          - **Prostacicline** — PGI2
            - Prodotte da cellule endoteliali
            - Provocano:
              - Vasodilatazione
              - **Inibizione dell'aggregazione piastrinica**
          - **Trombossani** — TXA2
            - Provocano:
              - Vasocostrizione
              - Promuove l'aggregazione piastrinica
        - I farmaci antinfiammatori, generalmente, hanno come bersaglio le ciclossigenasi (le inibiscono)
  - **Citochine**
    - Tipologie:
      - Emopoietiche
        - **CSF** (fattori stimolanti le colonie)
          - Presente a livello locale nel sito infiammatorio
          - Fattore di crescita
      - Dell'immunità specifica
        - IL-2
        - IL-4
        - IL-5
      - Infiammatorie primarie
        - **IL-1α**
          - Costitutiva e inducibile in alcuni tipi cellulari (infiammatori)
            - Accumulata nei lisisomi (in fase di quiescenza)
            - Costitutiva perchè viene prodotta sempre (è il target di NF-kB)
          - Sintetizzata come precursore (proIL-1α); localizzato nel citoplasma, nel nucleo e in parte legato alla membrana plasmatica
            - Clivaggio da parte di proteasi (calpaina)
              - Forma matura
              - Rilasciata velocemente
          - Funzioni:
            - Fattore trascrizionale
              - (insieme a p300 regola trascrizione di geni per IL-6 e IL-8)
            - Durante l'apoptosi il precursore viene secquestrato e legato alla cromatina
              - (-> viene impedita la trascrizione poichè non si deve innescare un processo infiammatorio)
        - **IL-1β**
          - Prodotta solo da cellule infiammatorie (-> **inducibile**)
            - Inflammosoma (attivato da DAMPs)
          - Attivazione
            - Primo segnale:
              - Segmale di priming da DAMPs e PAMPs (presenti nel contesto necrotico)
                - Attivazione di NF-kB
                - Sintesi di:
                - proIL-1β;
                - proIL-18;
                - forma inattiva di NLRP3
            - Secondo segnale (possibili diverse vie):
              - Secrezione attiva di ATP extracellulare
              - Aumento di ROS
              - Rottura dei fagolisosomi (-> attività proteolitica delle catepsine)
              - Aumento di Ca intracellulare
              - Danneggiamento mitocondri
              - Disfunzioni del processo apoptotico
                - Attivazione di NLRP3
                - Attivazione di Caspasi-1 e proteina ASC
                - Attivazione di IL-1β e IL-18
        - **IL-1**
          - RECETTORI PER IL-1
            - **IL-1RI**
              - Recettore trasnmembrana
                - Nella porzione citoplasmatica contiene **dominio TIR** — (TIR permette di trasdurre il segnale)
              - Recettore **attivatore**
              - Può legare:
                - IL-1α;
                - IL-1β;
                - IL-1ra
              - Per attivarsi necessita del recettore accessorio IL-1AcP
                - Formazione di un trimero (IL-1 + IL-1RI + AcP)
                - Attivazione di NF-kB (-> va nel nucleo e trascrive i geni target)
                - Ulteriore attivazione delle cellule infiammatorie — Amplificazione della risposta infiammatoria
            - **IL-1RII**
              - Recettore **antagonista** del pathway di attivazione di IL-1 — *(interagisce con IL-1 e impedisce la trasduzione del segnale)*
              - Recettore decoy ("esca") che esiste in 2 forme (entrambe con la stessa funzione):
                - Transmembrana — (identico a IL-1R1 ma **senza il dominio TIR** citoplasmatico)
                - Libero — (formatosi per splicing alternativo)
        - **IL-18**
          - Funzioni:
            - Ruolo nel differenziamento dei linfociti T helper in Th1 (che producono IFN-γ)
              - (-> polarizzazione dei macrofagi in senso M1) — Secrezione citochine pro-infiammatorie
        - **TNF-α**
          - Prodotta da:
            - Ly T;
            - mastocito;
            - macrofagi;
            - cellule NK
          - Presente in 2 forme:
            - **s**TNF-α (forma solubile)
            - **m**TNF-α (forma associata alla membrana)
          - Agisce mediante 2 recettori:
            - **TNF-RI**
              - Induce la via estrinseca dell'**apoptosi**
              - Può anche indurre necroptosi
              - (morte cellulare)
            - **TNF-RII**
              - Determina l'attivazione di **NF-kB** (→ amplificazione risposta infiammatoria) ma anche effetti di **sopravvivenza** e proliferazione cellulare
      - Infiammatorie secondarie
        - **IL-6**
          - Prodotta da:
            - macrofagi;
            - epatociti
          - Recettore = IL-6 receptor
            - Forme:
              - Forma transmembrana
              - Forma solubile (sIL-6R)
              - NO dominio citoplasmatico di trasduzione del segnale
                - Si associa a **gp130** per la trasduzione del segnale
                - *gp130 attiva il segnale intracellulare perchè possiede Box1 e Box2 nel dominio citoplasmatico, che vanno a reclutare STAT1 e STAT3*
        - Chemochine
      - **Anti-infiammatorie (immunosoppressive)**
        - **IL-1ra**
          - Blocca il recettore per IL-1α e IL-1β
          - *"ra" = receptor antagonist*

Presented with xmind