

Self-derived

Amyloid- β
ATP
Glucose
Hyaluronan
MSU crystals
Cholesterol crystals

Environmentally derived

Alum
Asbestos
Silica
UV radiation

Sterile
activators

Pathogen-derived
activators

Bacteria
Virus
Fungi
Protozoa

Host inhibitors

Pathogen inhibitors

IL-1 β
IL-18
Pyroptosis

NLR (such as NLRP3)
ASC
Caspase-1

Chronic
inflammation

Resolution of
infection and/or inflammation

Homeostasis

Henao-Mejia, J., Elinav, E., Strowig, T. *et al.* Inflammasomes: far beyond inflammation. *Nat Immunol* 13, 321–324 (2012). <https://doi.org/10.1038/ni.2257>

Maurizio Romano, PhD

Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R – Stanza 219

<http://tinyurl.com/edificior>

<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste

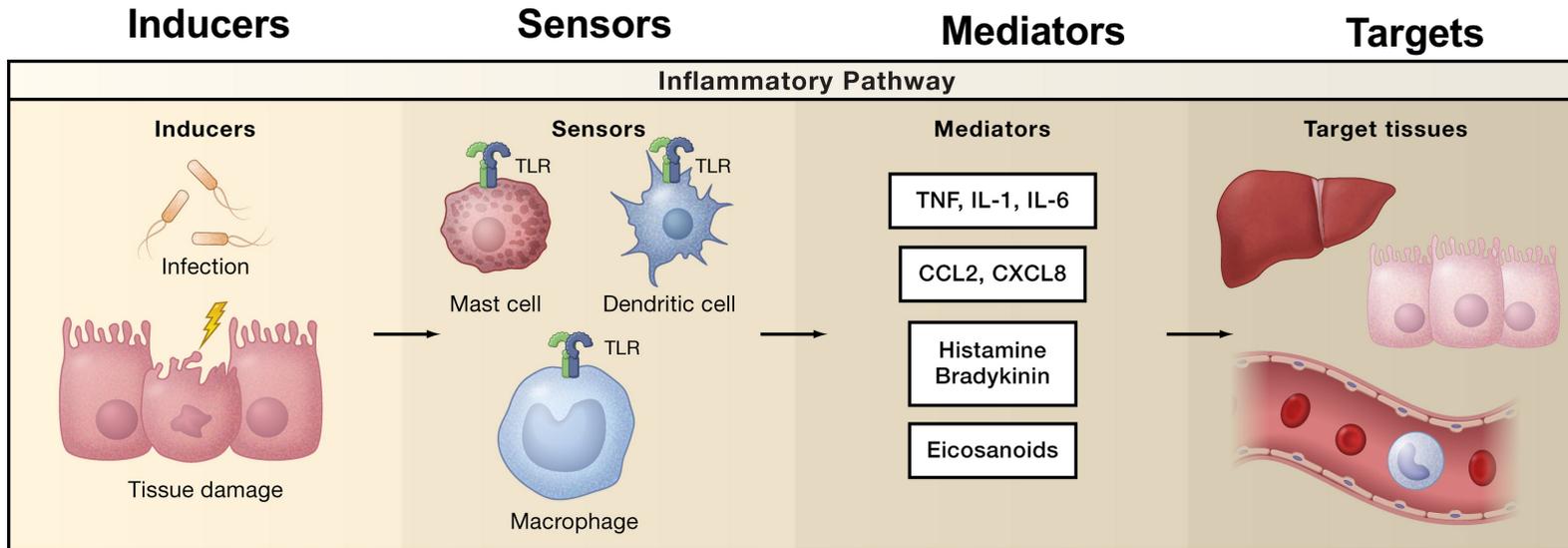
Via A. Valerio, 28

Tel: 040-3757316

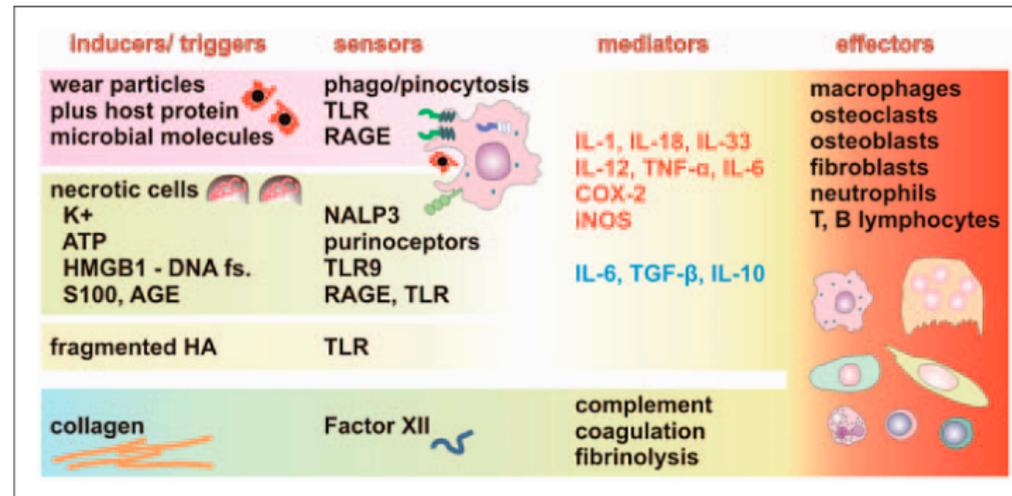
e-mail: mromano@units.it

Inflammation CRONICA

Elementi chiave della risposta infiammatoria



Volume 140, ISSUE 6, P771-776, March 19, 2010

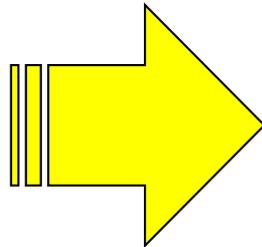


Innate Immun. 2013;19(2):213-24.
doi: 10.1177/1753425912451779.

Elementi chiave della risposta infiammatoria

Inducers / Triggers

- ❖ Viruses, bacteria, protozoa
- ❖ Poisons, toxic, xenobiotics
- ❖ Cancer
- ❖ Misfolded proteins
- ❖ Cell and Tissue stressors...(ischemia!!!)
Metabolic dysfunction
- ❖ Trauma



Inflamazione SETTICA

Inflamazione STERILE

Fire...starters

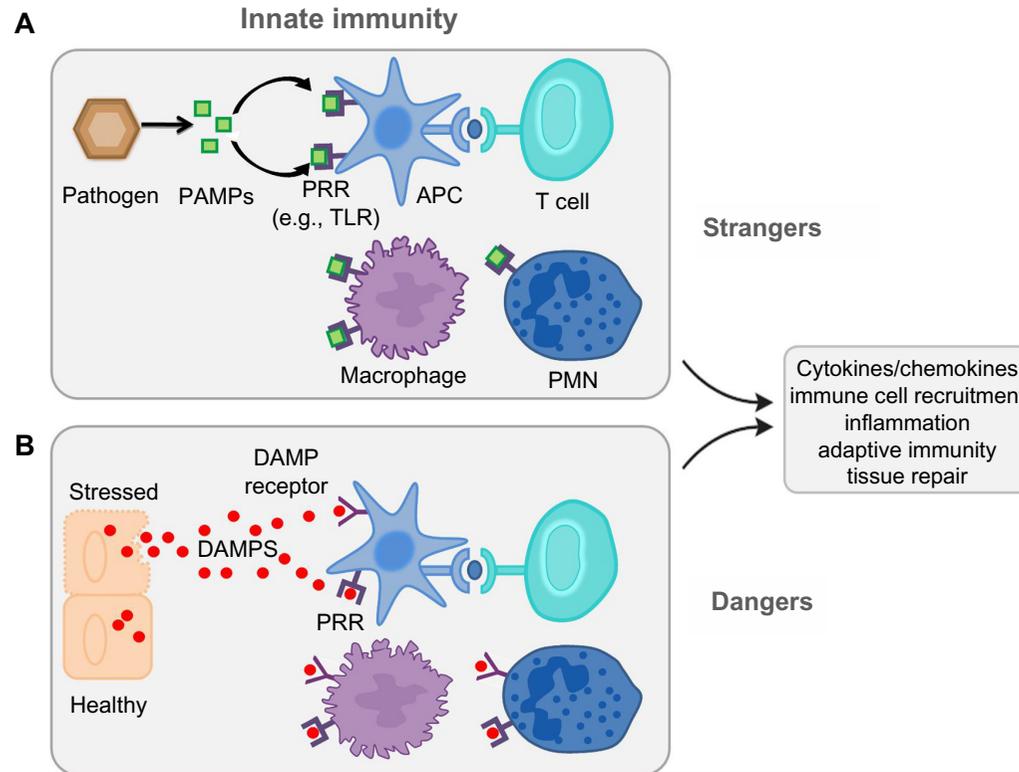
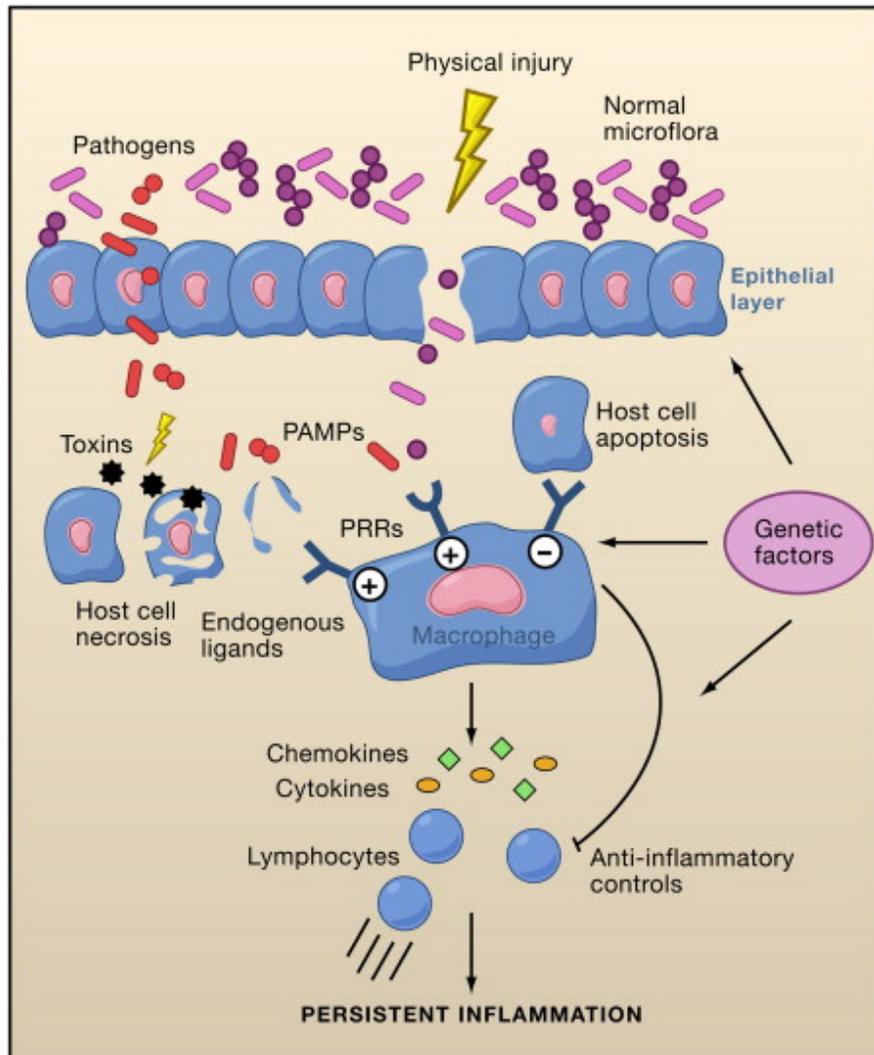


Figure 2 Danger and stranger models.

Notes: (A) Infections of pathogenic bacteria or viruses cause release of PAMPs that bind to PRRs, such as TLRs, on immune cells and stimulate an innate immune response that is accompanied by inflammation, activation of adaptive immunity, and eventually processes to resolve the infection and allow for tissue repair. (B) The dangers model recognizes that similar events occur when cells are stressed or injured and that necrotic cells release molecules that are normally hidden within the cell. In the extracellular space, these DAMPs can bind to TLRs or to specialized DAMP receptors to elicit an immune response by promoting the release of proinflammatory mediators and recruiting immune cells to infiltrate the tissue. The immune cells that participate in these processes include APC, such as dendritic cells and macrophages, as well as T-cells and PMN. Republished with permission of from American Society of Nephrology, from Dangers within: DAMP responses to damage and cell death in kidney disease, Rosin DL and Okusa MD, 22(3), 2011; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

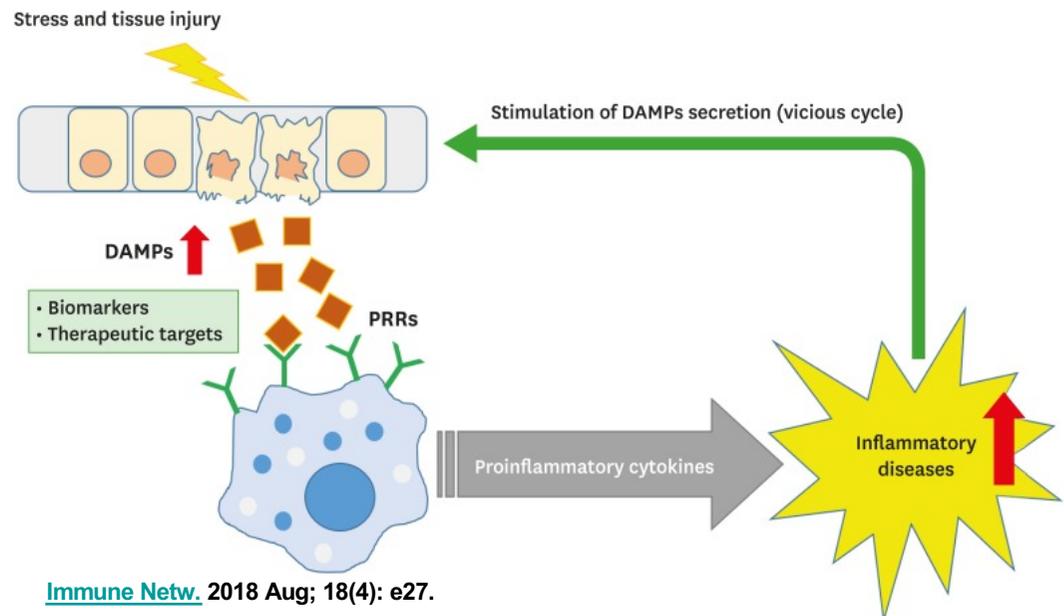
Abbreviations: PAMP, pathogen-associated molecular patterns; PRR, pattern recognition receptors; TLR, toll-like receptor; DAMP, danger-associated molecular patterns; APC, antigen-presenting cells; PMN, neutrophils.

Triggers / Induttori



<https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.016>

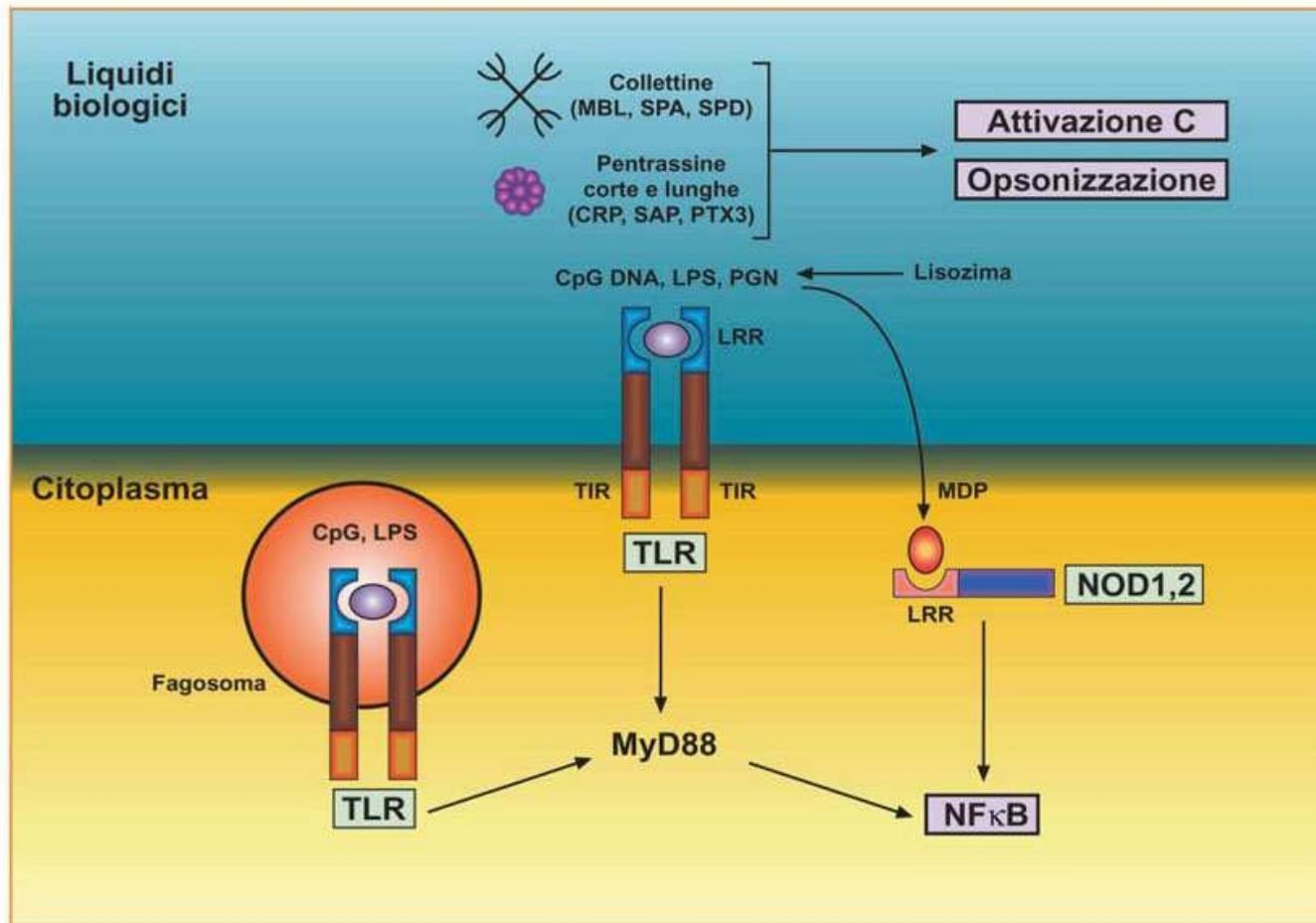
- ❖ Evento iniziale chiave nell'**infiammazione cronica** innescata da **microrganismi** è la **perdita di integrità della barriera epiteliale** che porta ad una maggiore esposizione delle cellule infiammatorie residenti (macrofagi, mastociti, cellule dendritiche) a microbi patogeni e non patogeni.
- ❖ **PAMPs (+ DAMPs)** sono riconosciuti dai macrofagi attraverso i recettori di riconoscimento del modello (**PRRs**).
- ❖ Attivazione **PRRs** => vie di segnalazione => chemochine e citochine + reclutamento Linfociti => propagazione infiammazione cronica.
- ❖ Fattori genetici possono influenzare il sistema in più punti di controllo.



[Immune Netw.](#) 2018 Aug; 18(4): e27.

Elementi chiave della risposta infiammatoria

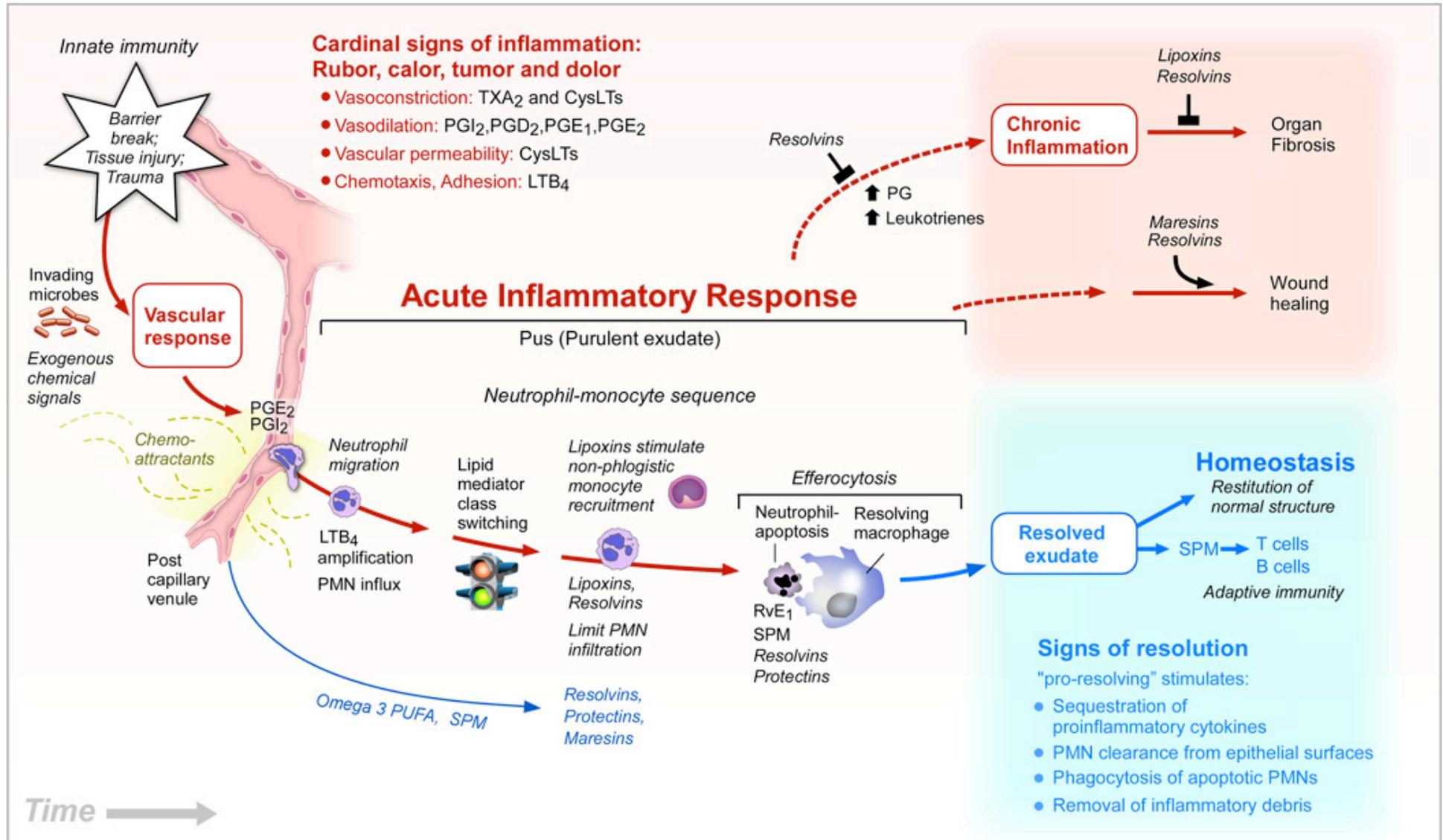
Sensors



■ **Figura 13.3 - I recettori dell'immunità innata e dell'infiammazione.**

I recettori dell'immunità innata e dell'infiammazione riconoscono la presenza di patogeni o di tessuti danneggiati in compartimenti diversi: nei liquidi biologici, come recettori solubili (ante-antibodies); come recettori presenti sulla membrana plasmatica, come alcuni membri della famiglia dei Toll like receptors (es. TLR4 che riconosce la endotossina dei batteri Gram⁻); come recettori presenti sul fagolisosoma (es. TLR9 che riconosce sequenze ipometilate, CpG, tipiche del DNA batterico); come sensori citoplasmatici quali 2 proteine della famiglia NOD.

ANGIOFLOGOSI => ISTOFLOGOSI



DANNO BATTERICO, CHIMICO, TERMICO, MECCANICO

Infiammazione acuta
(reazione vascolare; reazione cellulare)

**Prima linea
di difesa**

Eliminazione dell' agente dannoso e del tessuto danneggiato → **Guarigione**

Agenti persistenti o ricorrenti →
Danno persistente / ripetuto

Infiammazione cronica
Reazione immunitaria; reazione da corpo estraneo

**Seconda linea
di difesa**

Citochine

Anticorpi

Accumulo di monociti / macrofagi
linfociti; fibroblasti

Neoangiogenesi

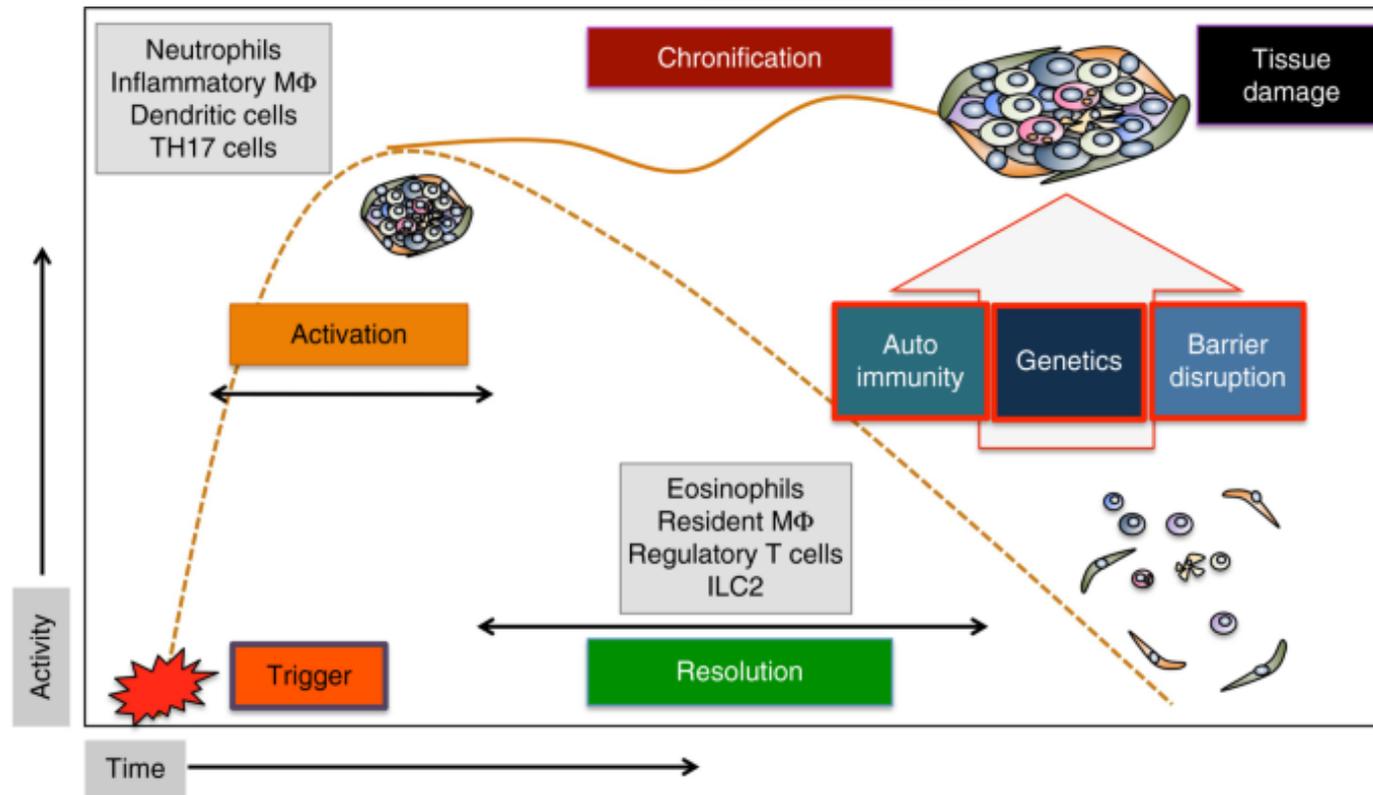
Identificazione → Isolamento → Eliminazione dell' agente dannoso → **Guarigione**

Protezione / danno locale

CAUSE dell'Infiammazione CRONICA

! Persistenza dello stimolo lesivo !

Nature Communications volume 9, Article number: 3261 (2018)



- **Infezioni persistenti** (micobatteri, HCV/HBV, *Treponema pallidum*, funghi, parassiti)
- **Sostanze esogene non "digeribili"** (silice, asbesto, corpi estranei) o endogene (es. acido gastrico, acido urico)
- **Malattie autoimmuni** (Artrite reumatoide, Sclerosi multipla)
- **Malattie auto-infiammatorie** (patologie genetiche che si manifestano con attacchi febbrili accompagnati da infiammazione localizzata a diversi organi)

Inflammation Cronica: scopi

- **Facilitare l'incontro tra patogeni e elementi effettori aumentando la permeabilità vascolare e richiamando cellule effettrici (**Macrofagi+++**, Linfociti, Fibroblasti, Eosinofili)**
- **Delimitare area di infezione**
- **Avviare guarigione**

ISTOFLOGOSI vs ANGIOFLOGOSI

Infiammazione acuta (angioflogosi)

- Prevalenza dei fenomeni vascolari-essudativi
- Migrazione dei leucociti (**neutrofili** +++) nell'interstizio

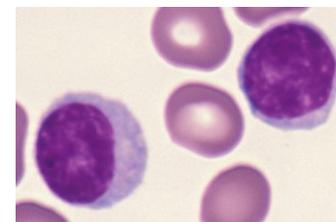
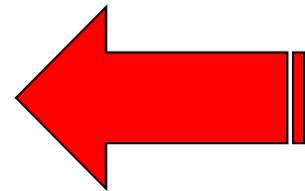
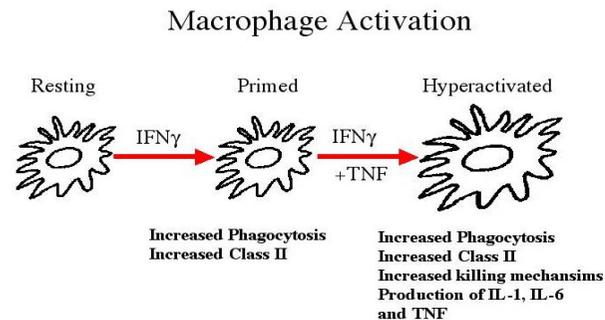
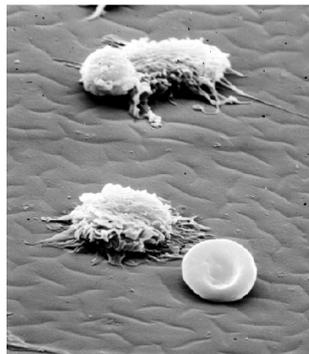
Infiammazione cronica (istoflogosi)

- Può rappresentare il seguito di quella acuta oppure può essere un evento a se stante.
- Prevalenza alterazioni tissutali.
- Migrazione di leucociti mononucleati (**macrofagi** +++; **linfociti**) nell'interstizio. Possibile presenza di **fibroblasti** ed **eosinofili**.

Elementi essenziali della flogosi cronica

- Reclutamento e attivazione del sistema del fagocita mononucleato
- Reclutamento e attivazione dei granulociti eosinofili in specifiche condizioni di flogosi cronica
- Reclutamento e attivazione delle cellule della risposta immunitaria (linfociti T e B) verso antigeni persistenti (antigeni endogeni, antigeni esogeni solubili o liberati da microrganismi)
- Reclutamento e attivazione dei fibroblasti
- Generazione del **tessuto di "granulazione"** con i suoi elementi caratteristici (macrofagi, fibroblasti e neoangiogenesi)
- Progressiva evoluzione verso la fibrosi

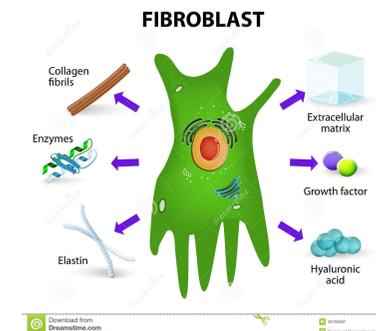
CELLULE DELL' INFIAMMAZIONE CRONICA



CELLULE IMMUNOCOMPETENTI → LINFOCITI

CELLULE DEL CONNETTIVO → fibroblasti

EOSINOFILI



Download from
Dreamstime.com

Download from
Dreamstime.com

MACROFAGI

- ❖ Protagonisti principali della infiammazione cronica. Regolazione della loro attività:
 - Sistema immune aspecifico: **DAMPs/PAMPs**
 - Sistema immune specifico: **Linfociti TH1 / Linfociti Treg.**

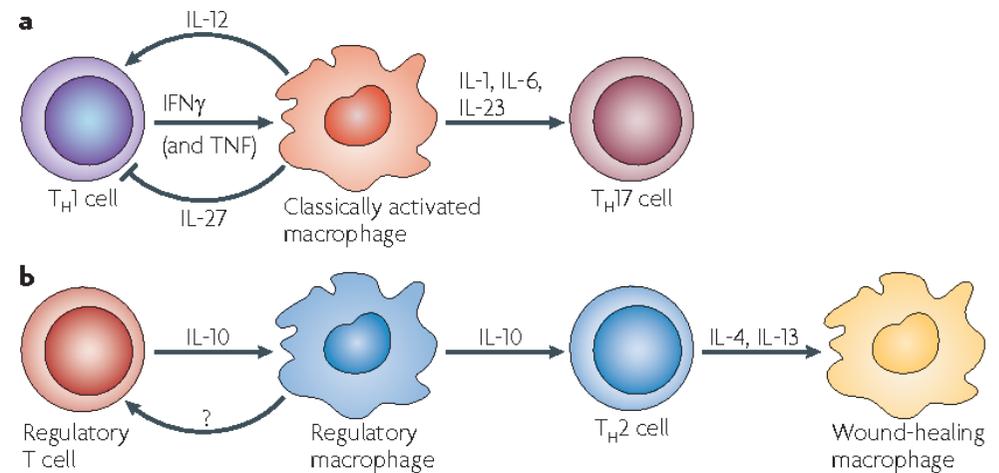
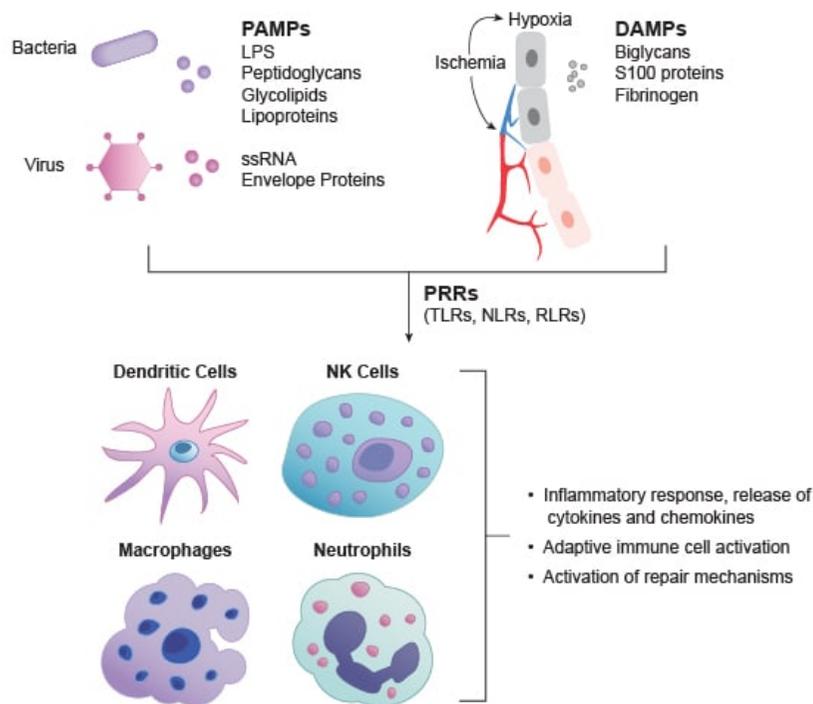


Figure 4 | Interactions between macrophage and T cells. a | Interferon- γ (IFN γ)

Nature Reviews Immunology volume 8, pages 958–969 (2008)

<p>Programma pro-infiammatorio</p> <p>Attivazione classica, o polarizzazione M1</p>	<p>Indotta da:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prodotti microbici (interazione LPS-TLR) • Citochine di Linfociti T (IFN-γ da cellule Th1) <p>Sostanze estranee (cristalli e particolato).</p> <p>M1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • producono NO e ROS • iperesprimono enzimi lisosomiali (distruzione del materiale ingerito) • Secernono citochine pro-infiammatorie (TNF, IL-1, e IL-12 che stimola la differenziazione Th1)
<p>Programma anti-infiammatorio</p> <p>Attivazione alternativa, o polarizzazione M2</p>	<p>Indotta da:</p> <ul style="list-style-type: none"> • citochine (IL-4 e IL-13 prodotte da linfociti Th2 e da altre cellule). <p>M2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • non hanno attività microbica • producono citochine che possono inibire l'attivazione M1 • sono attivi nella riparazione tissutale (promozione dell'angiogenesi, attivazione di fibroblasti, e stimolazione della sintesi di collagene).

Macrofagi nella flogosi cronica

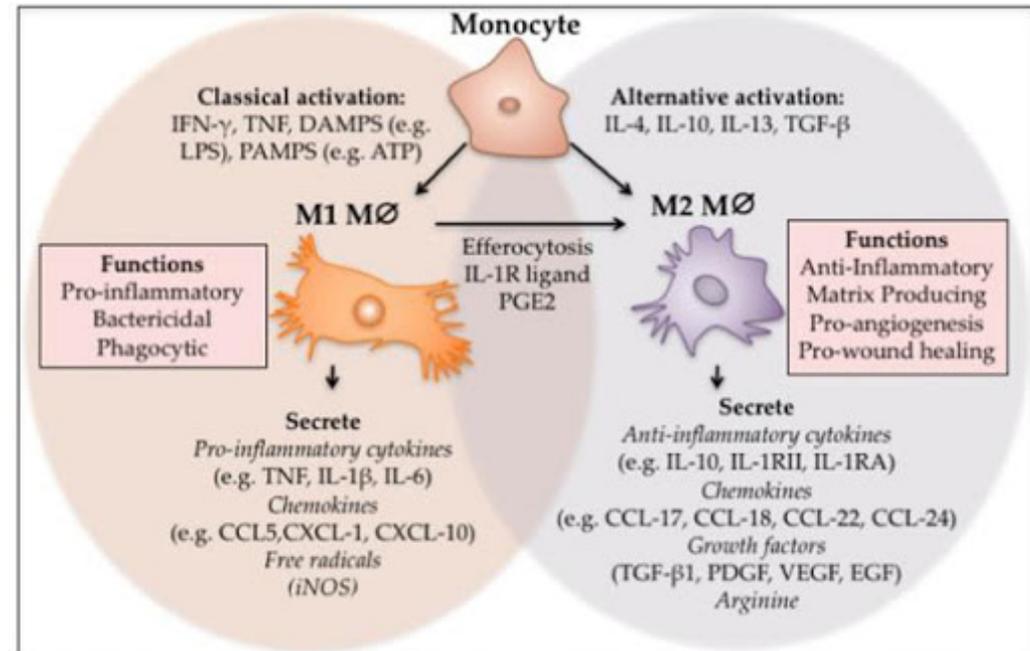


Fig. 1: Fenotipi dei macrofagi e loro funzioni durante il processo di riparazione tissutale.
(Da: Hesketh M, Sahin KB, West ZE e Murray RZ: Macrophage phenotypes regulate scar formation and chronic wound healing. Int J Mol Sci 2017; 18: 1545-55)

Inflammation Cronica: caratteristiche generali

- Prosecuzione della flogosi acuta per persistenza dello stimolo flogogeno o alterazioni dei normali processi di guarigione.
- Episodi infiammatori ricorrenti o subentranti per esposizione perdurante allo stimolo flogogeno
- Processo cronico a sviluppo lento indotto da stimoli persistenti, difficilmente eliminabili o che provocano risposte immunitarie abnormi

Infezioni

- Tubercolosi
- Lebbra
- Sifilide
- Brucellosi
- Leishmaniosi
- Actinomicosi
- Micosi (criptococcosi, istoplasmosi, coccidiomicosi)
- Infezioni da agenti batterici non-specifici in organi particolari o in ospiti immunodeficienti
- Infezioni virali

Malattie da deposizione di corpi estranei

- Silicosi
- Asbestosi
- Berilliosi
- Corpi estranei inerti (fili di seta, schegge, cheratina)

Malattie autoimmunitarie

- Glomerulonefriti autoimmunitarie
- Artrite reumatoide
- Tiroidite
- Lupus eritematoso sistemico

Malattie infiammatorie croniche ad eziologia ignota

- Sarcoidosi
- Malattia di Crohn

Infiammazione Cronica aspecifica & specifica

L'infiammazione cronica può essere distinta dal punto di vista morfologico in:

Interstiziale (o aspecifica)

- ✓ Cronicizzazione di una flogosi acuta
- ✓ Le cause sono le stesse della flogosi acuta
- ✓ Le flogosi acute possono cronicizzarsi per la persistenza dell'agente eziologico e, quindi, dello stimolo flogogeno
- ✓ Alle caratteristiche originarie si aggiunge la riparazione, mediata dal tessuto di granulazione

Granulomatosa (o specifica)

- ✓ Caratterizzate dalla formazione di granulomi
- ✓ La causa è diagnosticabile istologicamente
- ✓ Esordiscono con l'accumulo di cellule, che modifica la morfologia del tessuto, dando origine al granuloma
- ✓ L'aspetto istologico è diverso a seconda dell'agente eziologico, che agisce con un meccanismo patogenetico specifico
- ✓ Il granuloma evolve verso la sclerosi, non preceduta dal tessuto di granulazione

Caratteristiche istologiche

Cellule mononucleate: Macrofagi (cellule chiave nella risposta cronica ed in quella granulomatosa)
Si riproducono localmente, nel sito della lesione. Producono numerose citochine, che continuano a reclutare altre cellule tra cui più macrofagi

Possono presentare l'antigene ai linfociti T, innescando reazioni di ipersensibilità),
Linfociti e plasmacellule

Distruzione tissutale, dovuta probabilmente alle citochine prodotte localmente

Tentativi di rigenerazione e riparazione

Infiammazione interstiziale o aspecifica

- **Caratterizzata da accumulo di cellule infiammatorie, linfociti sensibilizzati, plasmacellule e macrofagi che infiltrano il tessuto in maniera diffusa.**
- **Caratteristiche istologiche**
 - ✓ possibile infiltrazione di linfociti e plasmacellule
 - ✓ possibile presenza di eosinofili
- **Esempi:**
 - ✓ Infezioni virali (Epatite cronica di tipo B)
 - ✓ Malattie Autoimmuni (artrite reumatoide)
 - ✓ Malattie da intossicazione cronica (pancreatite ed epatopatia cronica alcolica)
 - ✓ Reazioni di ipersensibilità di tipo I (Asma bronchiale)
 - ✓ Reazioni di ipersensibilità di tipo IV (Dermatite da contatto, reazione alla tuberculina)
 - ✓ Ulcera gastrica
 - ✓ Rettocolite ulcerosa

Esempi di infiammazione cronica: Epatite cronica

Infiammazione del fegato che si protrae per oltre 6 mesi

Cause più comuni di epatite cronica:

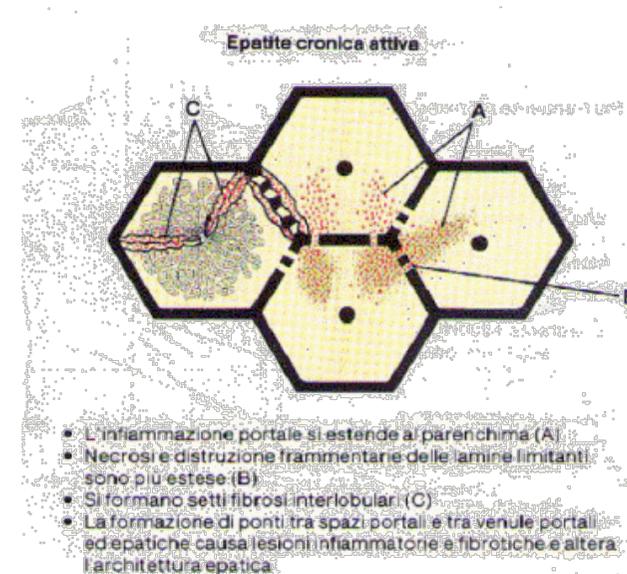
- ❖ **Virus dell'epatite C** (60-70% dei casi di epatite cronica)
- ❖ **Virus dell'epatite B** (5-10% dei casi di epatite cronica)
- ❖ **Steatosi epatica non alcolica** (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)
 - Si manifesta nei soggetti con peso corporeo eccessivo (obesità), diabete e/o livelli anomali di colesterolo e altri grassi (lipidi) nel sangue.
 - Queste condizioni inducono l'organismo a sintetizzare più grasso oppure a metabolizzare ed eliminare il grasso più lentamente.
 - Il grasso si accumula => steatosi epatica => infiammazione cronica => cirrosi.

❖ Epatopatia alcolica

Caratterizzata da steatosi epatica e da infiammazione epatica diffusa che può portare alla necrosi degli epatociti. Nel tempo, si può formare tessuto cicatriziale che può sostituire gran parte del tessuto epatico sano e causare la comparsa della cirrosi.

Cause più rare di epatite cronica:

- **Epatite autoimmune** (Tipo 1: forma più comune di epatite autoimmune con positività agli anticorpi antinucleo (ANA) o antimuscolo liscio (ASMA). Si manifesta a qualsiasi età e in circa la metà dei pazienti si associa ad altre malattie autoimmuni, come colite ulcerosa, tiroiditi, artrite reumatoide; Tipo 2: con maggior frequenza nelle donne di età giovanile o pediatrica con altre patologie su base autoimmune. Tipo positivo per anticorpi microsomiali fegato-rene, LKM1).
- **Farmaci** (amiodarone; isoniazide; metotressato; metildopa; nitrofurantoina; tamoxifene; raramente paracetamolo)

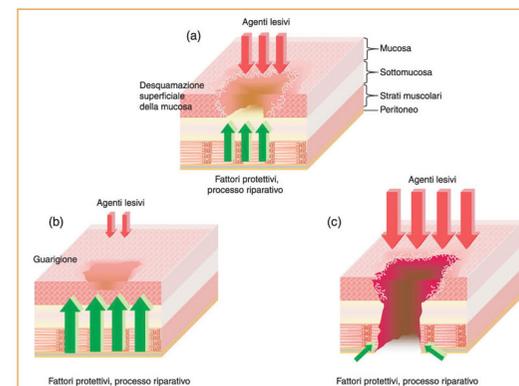
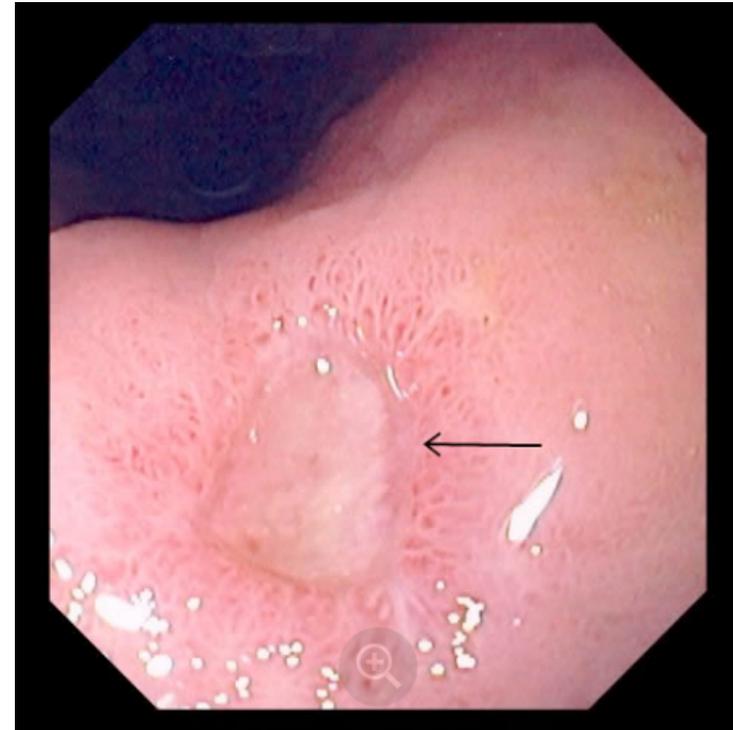


- **Deficit di alfa-1 antitripsina** (una malattia ereditaria)
- **Malattia celiaca**
- **Emocromatosi** (una malattia ereditaria che causa un eccessivo assorbimento di ferro da parte dell'organismo)
- **Colangite biliare primitiva** (patologia autoimmune del fegato, che colpisce i dotti biliari)
- **Disturbi della tiroide**
- **Malattia di Wilson** (nei bambini e nei giovani adulti, una malattia ereditaria rara che provoca ritenzione anomala di rame nel fegato)

Ulcera peptica (gastrica/duodenale)

Escavazione locale della superficie di un organo o di un tessuto risultante dalla eliminazione di tessuto necrotico

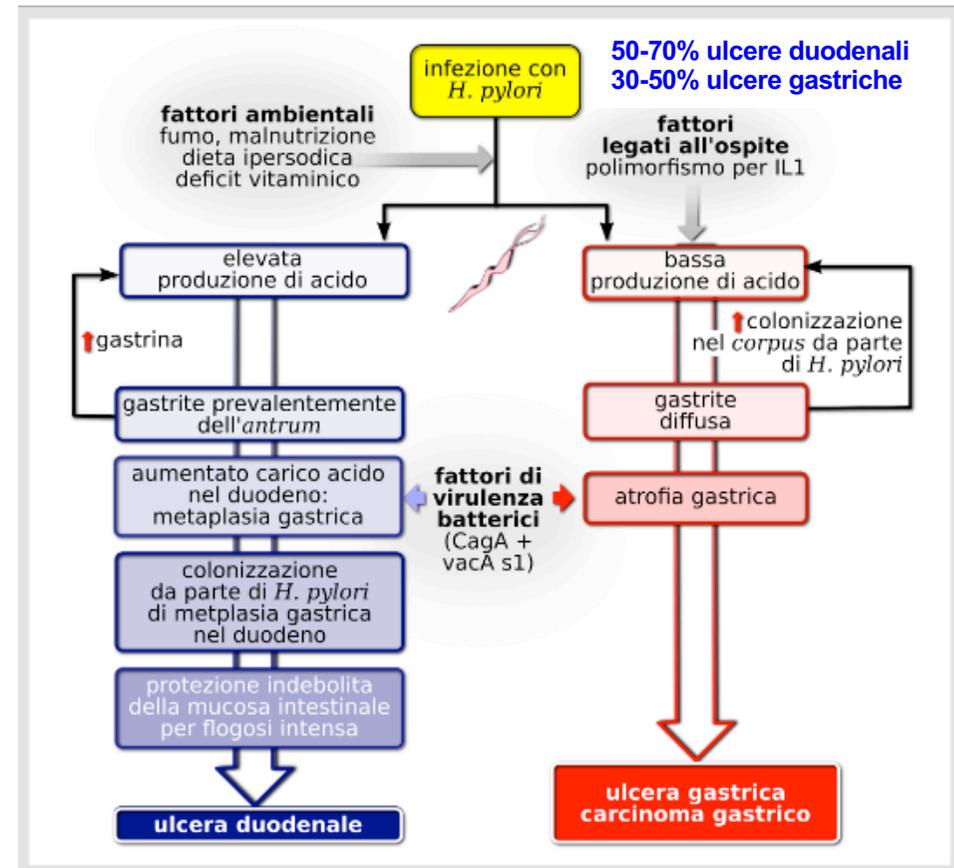
- **Superficie:** in genere coperta da materiale essudatizio (fibrina+neutrofili)
- **Strato intermedio:** linfociti e macrofagi, plasmacellule
- **Sottomucosa:** fibrosi (segno della cronicità)



■ Figura 14.22 - Rappresentazione schematica dei possibili esiti dell'ulcera gastrica: a) un sostanziale equilibrio tra agenti lesivi e protettivi può determinare la desquamazione superficiale dell'epitelio e la cronicizzazione del danno; b) la perdita di intensità dei fattori lesivi e/o il sopravvento dei fattori protettivi, unitamente all'attivazione dei processi riparativi, porta alla guarigione; c) quando l'equilibrio tra agenti protettivi e lesivi si sbilancia a favore di questi ultimi il processo di ulcerazione si amplifica arrivando alla completa perforazione della parete gastrica.

Ulcera peptica

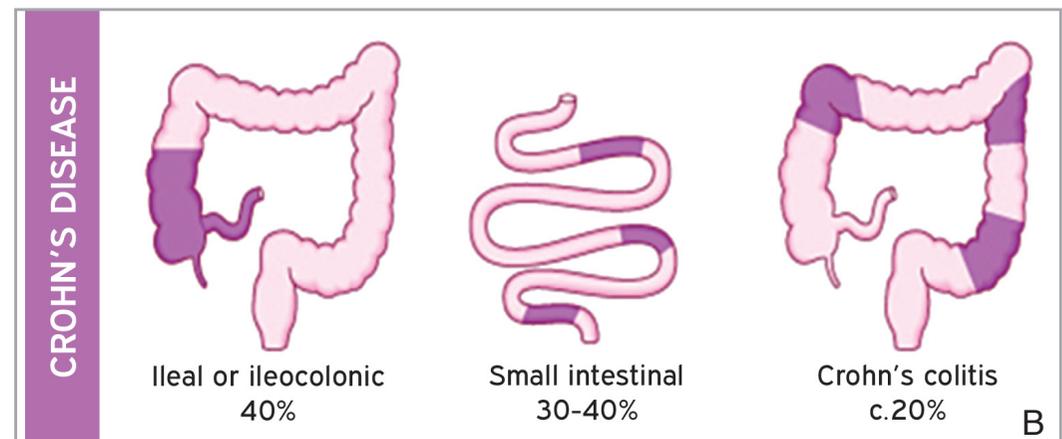
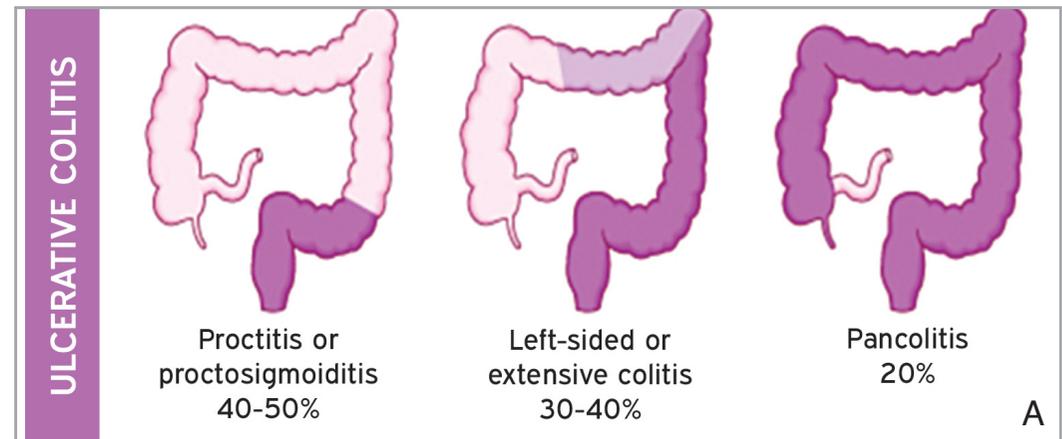
- ❖ Si manifesta quando le normali difese e i meccanismi di riparazione della mucosa gastrica o del duodeno sono indeboliti, => aumento probabilità di danno a carico della mucosa per azione dell'acido gastrico.
- ❖ Le due cause più comuni di ulcere peptiche:
 - Infezione da **Helicobacter pylori** dello stomaco
 - **Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)**
- ❖ Infezione da *H. pylori* è presente nel **50-70%** dei soggetti con **ulcere duodenali** e nel **30-50%** dei soggetti con **ulcere gastriche**.
- ❖ I FANS causano più del 50% delle ulcere peptiche. Tuttavia, la maggior parte dei soggetti in terapia con FANS non sviluppa ulcere peptiche.
- ❖ **FUMO:** I fumatori sono più predisposti a sviluppare ulcere peptiche rispetto ai non fumatori e le loro ulcere guariscono più lentamente, oltre ad avere maggiori probabilità di essere recidivanti.
- ❖ **ALCOL:** Sebbene l'alcol aumenti la produzione di acido gastrico, bere moderate quantità di alcol non sembra causare ulcere o ritardarne la guarigione.
- ❖ **Stress psicologico** può favorire ulcere.



MICI: Rettocolite Ulcerosa e Malattia di Crohn

- ❖ Sono due malattie croniche intestinali causate da un'inflammazione della parete intestinale ad etiopatogenesi non ben definita, con un andamento cronico e periodiche riacutizzazioni.
- ❖ Differenze macroscopiche tra la Colite Ulcerosa (RCU) e la Malattia di Crohn (MC):

- **RCU** può colpire solo il retto, ma può anche estendersi a tutto il colon sinistro fino ad interessare l'intero colon.
- **MC** può interessare tutto il tratto gastroenterico, con coinvolgimento soprattutto dell'ileo ed in genere con risparmio del retto (importante valutare tutto il tratto gastroenterico compreso stomaco ed esofago).
- **RCU** in genere si presenta come una lesione continua.
- **MC** mostra discontinuità.
- **RCU**: prevalgono **erosioni ed ulcere superficiali**; spessore della parete è normale. **Inflammazione "aspecifica" marcata a tutto spessore della mucosa**
- **MC**: **ulcere lineari e profonde**, talora fino alla formazione di vere e proprie fistole; aumento dello spessore della parete e talora restringimenti del lume; **flogosi ad interessamento trasmurale e, talora, la presenza di granulomi**, in particolar modo nelle forme pediatriche.



<https://youtu.be/2Om62ScCvZI>

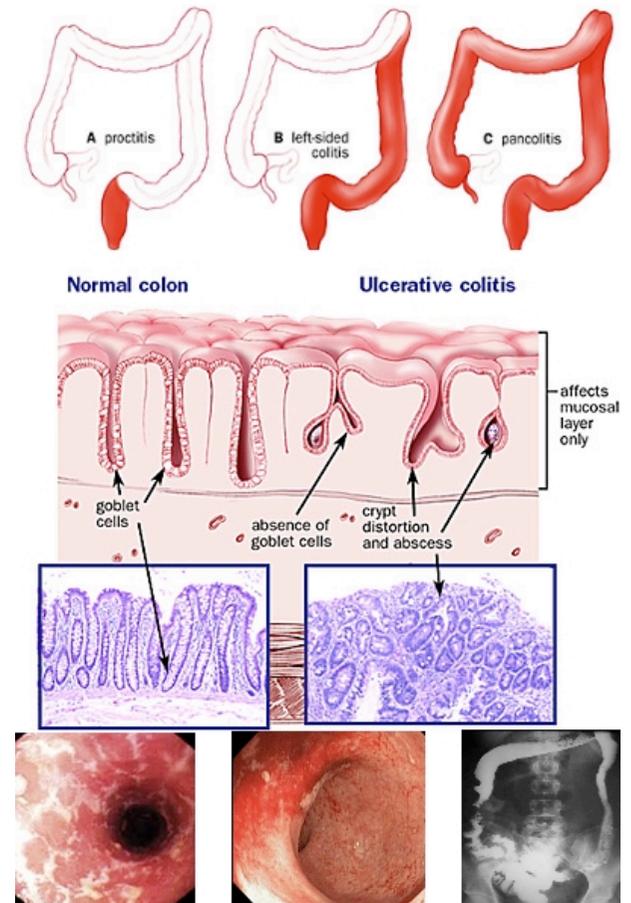
ELSEVIER

Endoscopic Findings in Ulcerative Colitis

video
Journal &
Encyclopedia
GI Endoscopy

Helmut Neumann
University of Erlangen-Nuremberg
Erlangen, Germany

2012 Elsevier. All Rights Reserved

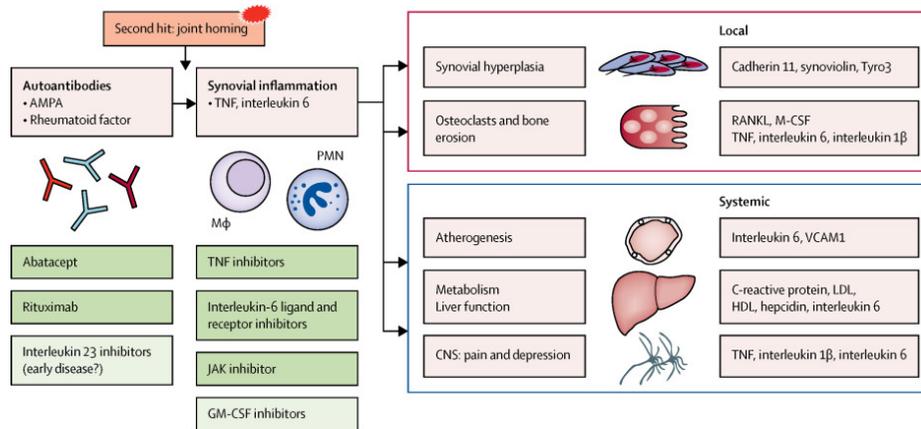
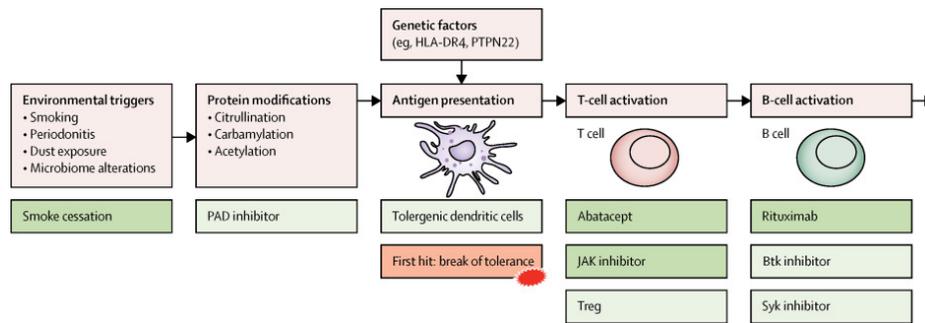


Artrite reumatoide

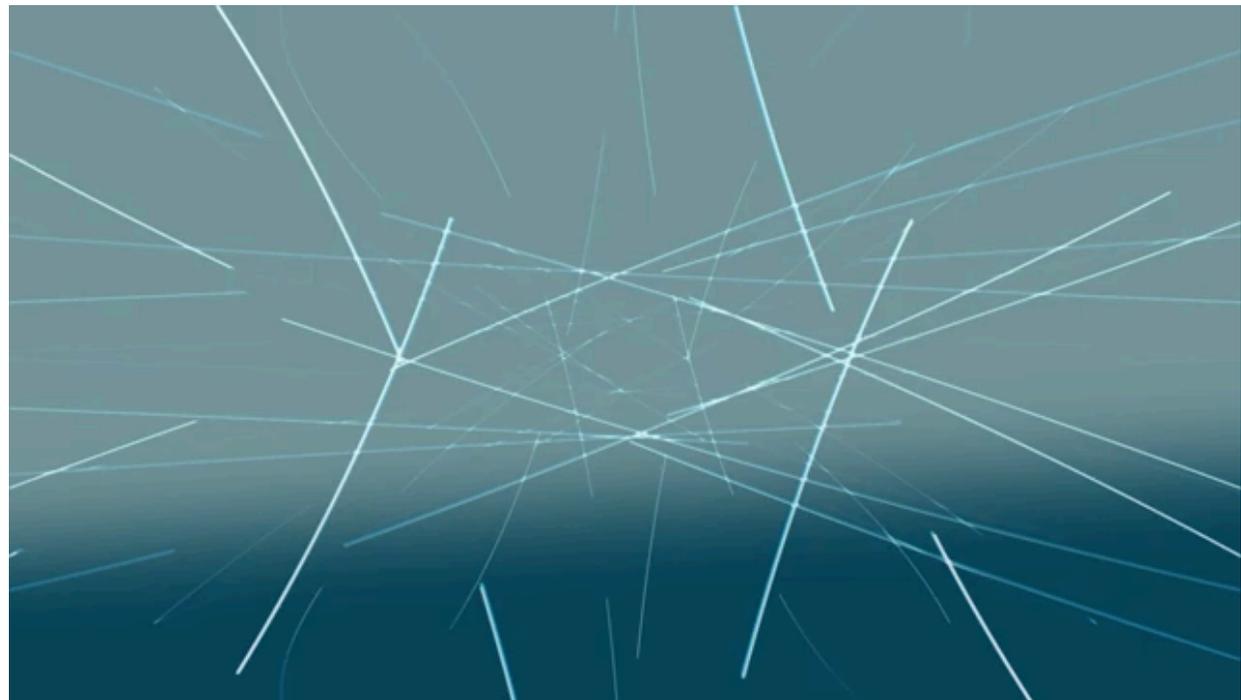
- ❖ **Malattia cronica sistemica autoimmune. Danno tissutale da immunocomplessi (IC) ed azione immunità cellulo-mediata, con vasculite e proliferazione delle cellule sinoviali + infiltrazione linfocitaria per liberazione di linfocine ed aspetti proliferativi.**
- ❖ **Alti livelli di IgG ed IgM a livello articolare, nelle cellule sinoviali di rivestimento delle articolazioni;**
- ❖ **Formazione Immunocomplessi -> attivazione complemento -> richiamo di Neutrofili (~60% dei globuli bianchi del liquido sinoviale) e la liberazione in circolo di enzimi idrolitici, superossidi e radicali che poi sono responsabili del perpetrarsi dell'infiammazione e dell'attivazione di macrofagi e fibroblasti e deposizione di fibre collagene.**
- ❖ **Anomalie immunologiche prevalenti comprendono immunocomplessi. Le plasmacellule producono anticorpi (FR, Abs anti-proteine citrullinate, CCP e anti-proteine carbamilate, CarP) che compongono gli immunocomplessi, ma artrite può comparire anche in loro assenza.**
- ❖ **Linfociti nel tessuto sinoviale sono principalmente cellule T CD4+. Macrofagi e linfociti producono citochine e chemochine proinfiammatorie (TNF-alfa, GM-CSF, ILs, interferone-gamma) nella sinovia. I mediatori dell'infiammazione rilasciati e i vari enzimi contribuiscono alle manifestazioni sistemiche e articolari dell'artrite reumatoide => distruzione cartilagine + osso.**
- ❖ **AR "sieropositiva": Abs anti-CCP compaiono molto prima di qualsiasi segno di infiammazione.**
- ❖ **Abs contro proteine carbamilate (anti-CarP) predicono una maggiore progressione radiologica nei pazienti con artrite reumatoide anti-CCP-negativa.**
- ❖ **La progressione verso l'artrite reumatoide nella fase preclinica dipende dalla diffusione degli epitopi autoanticorpali in cui è presente la risposta immunitaria al rilascio di autoantigeni con successiva infiammazione.**
- ❖ **Nelle articolazioni cronicamente affette, la sinoviale normalmente sottile prolifera, si ispessisce e sviluppa molte pliche villose. Le cellule sinoviali di rivestimento producono materiali vari, tra cui collagenasi e stromelisin, che contribuiscono alla distruzione della cartilagine, e IL-1 e TNF-alfa, che stimolano la distruzione della cartilagine, l'assorbimento osseo mediato da osteoclasti, l'infiammazione sinoviale e le prostaglandine (che potenziano l'infiammazione).**
- ❖ **Sono anche presenti depositi di fibrina, fibrosi e necrosi. Il tessuto sinoviale iperplastico (panno) libera questi mediatori infiammatori che erodono la cartilagine, l'osso subcondrale, la capsula articolare e i legamenti.**
- ❖ **Noduli reumatoidi si sviluppano nel 30% circa dei pazienti con artrite reumatoide. Sono dei granulomi costituiti da un'area centrale necrotica circondata da macrofagi istiocitici a palizzata, il tutto avvolto da linfociti, plasmacellule e fibroblasti. Noduli e vasculiti possono svilupparsi anche negli organi viscerali.**



Artrite Reumatoide: patogenesi e biomarkers

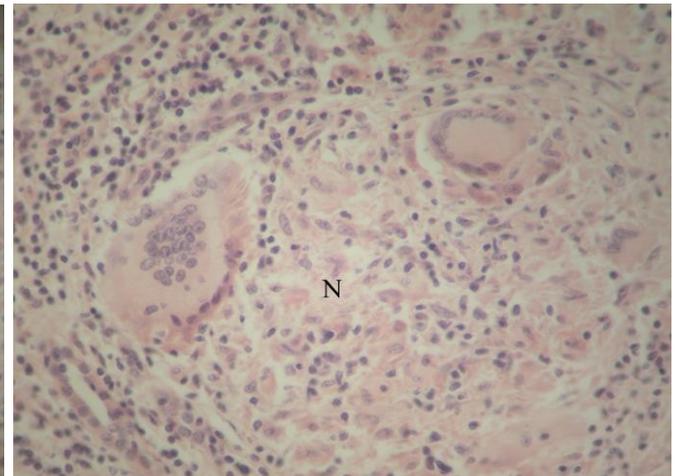
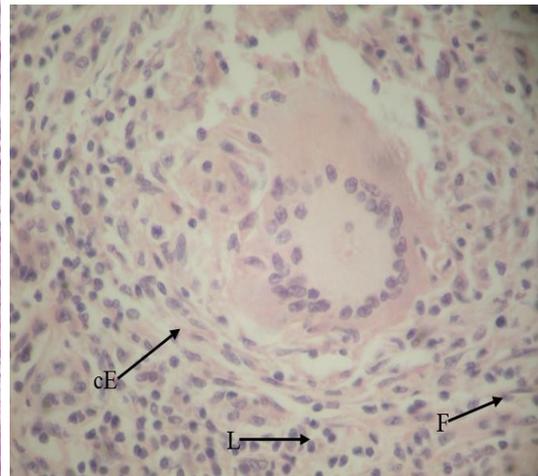
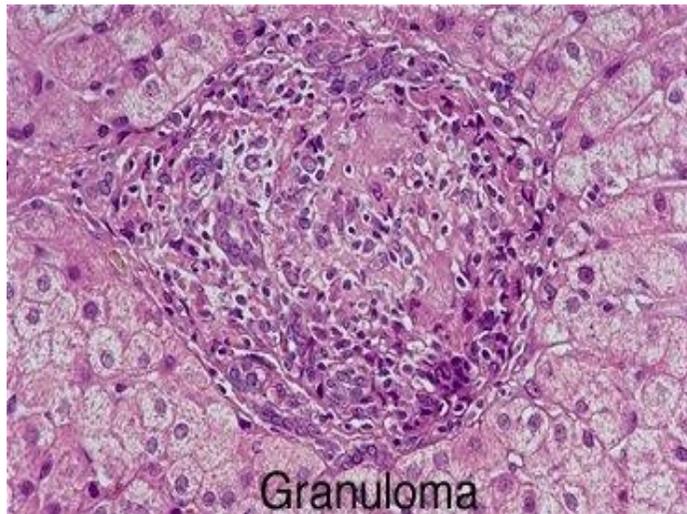


<https://youtu.be/VtPJGBpFdJ0>



Infiammazione granulomatosa o specifica

- Lesioni compatte classificate inizialmente come tumori, da cui il nome “granulomi”
- Granuloma: area focale di infiammazione cronica contenente macrofagi attivati con prevalente attività esocitica (cellule epitelioidi) circondate da fibroblasti, linfociti (T e B).
- Possono presenti cellule plurinucleate derivate dalla fusione di più macrofagi (cellule giganti) ed aree necrotiche al centro della lesione (necrosi caseosa)



Classificazione Eziologica

Granulomi immune

Batteri

- ❖ **Mycobacterium tuberculosis** granulomi (tubercoli con necrosi caseosa) nel polmone o in altri organi. Se la necrosi interessa più tubercoli vicini si formano delle cavità chiamate "caverne".
- ❖ **Mycobacterium leprae** Due forme cliniche: lepromatosa (con granulomi, lepromi), e tubercoloide, caratterizzata da lesioni dei nervi periferici. Lepromi con cellule giganti contenenti microrganismi, cellule epitelioidi, linfociti, plasmacellule. Rara necrosi.
- ❖ **Treponema pallidum** sifilide primaria e la secondaria si manifestano localmente con formazione di roseole a livello di cute e mucose. Sifilide terziaria è la forma "cronica" con presenza di granulomi (gomme) che presentano necrosi caseosa.
- ❖ **Actinomyces israelii** G+, batteri commensali delle gengive, Actinomicosi
- ❖ **Bartonella henselae** G-, Malattia da graffio di gatto

Parassiti

- ❖ **Toxoplasma gondii** Toxoplasmosi
- ❖ **Schistosoma** S. mansoni, S. japonicum
- ❖ **Leishmania** L. donovani
- ❖ **Elminti** Cisticercosi

Funghi

- ❖ **Histoplasma capsulatum** Istoplasmosi, malattia polmonare ed ematogena
- ❖ **Blastomyces dermatitidis** Blastomicosi, malattia di Gilchrist, micosi sistemica

Metalli

- ❖ **Berillio**

Granulomi non immune - Da corpo estraneo

Corpi esogeni

- ❖ **Talco** silicato di magnesio idrato
- ❖ **Legno**
- ❖ **Silice**



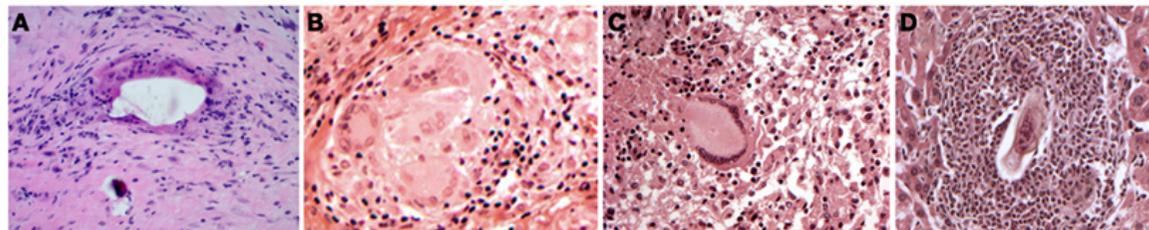
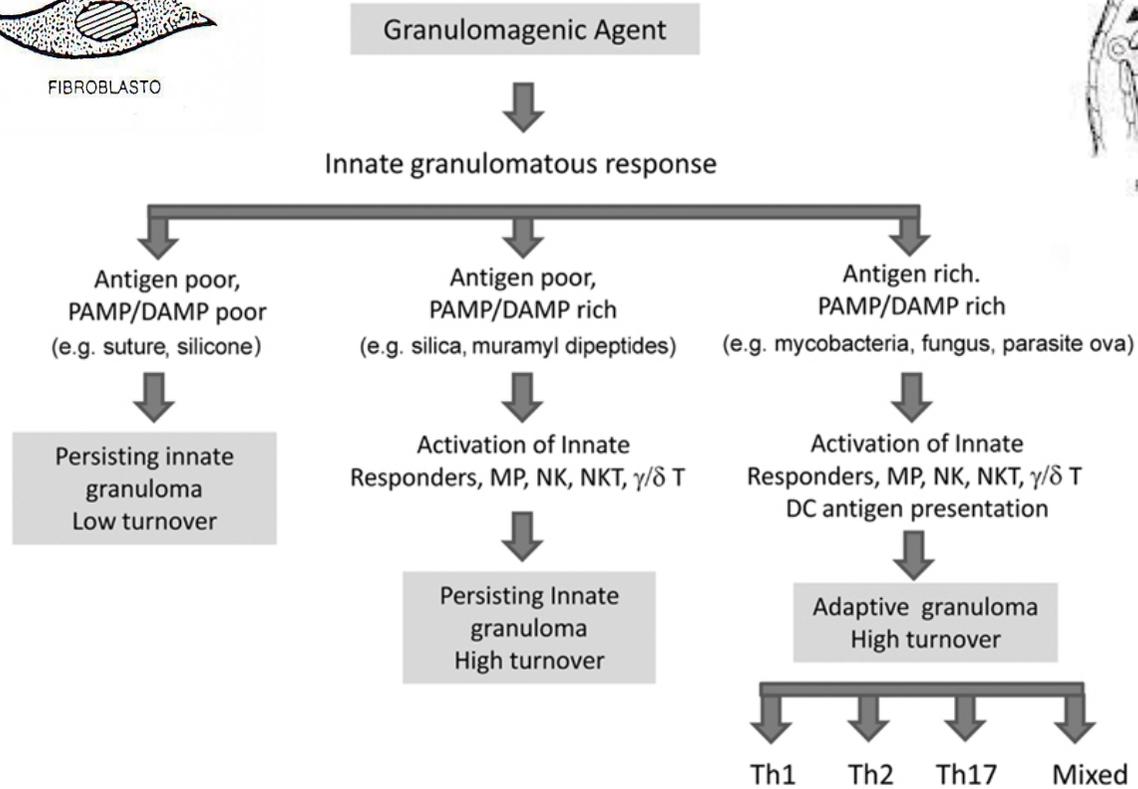
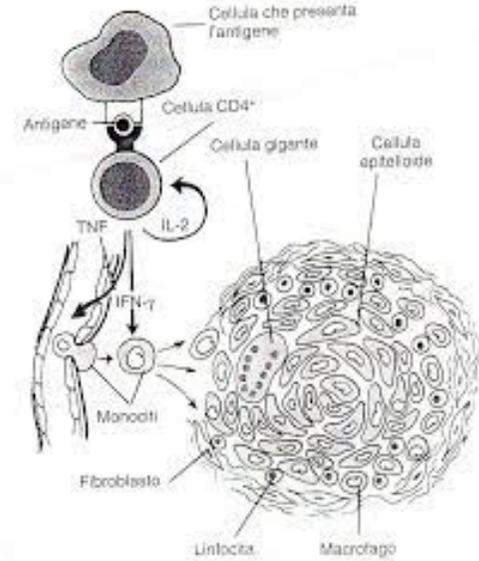
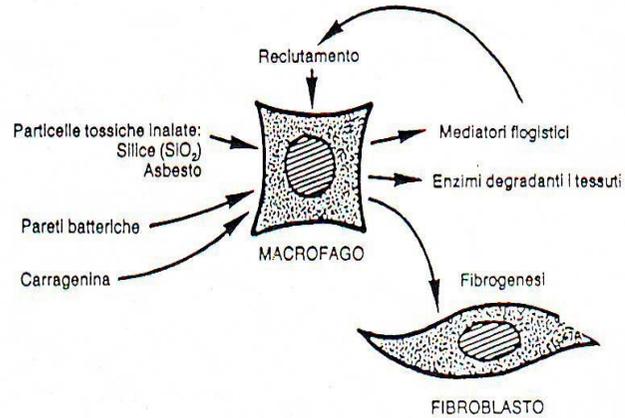
Corpi endogeni

- ❖ **Cheratina** "cisti" cheratiniche, a lenta crescita, contenente materiale follicolare, cheratinico, sebaceo, riscontrabili nel cuoio capelluto, orecchie, viso, dorso.
- ❖ **Colesterolo** Granuloma colesterinico: "cisti" benigne (con liquido, grassi e cristalli di colesterolo, circondate da una membrana fibrosa) che possono originare sulla punta dell'apice della Rocca petrosa dell'orecchio e parte delle strutture vicine.
- ❖ **Urati** Gotta, deposizione cronica nelle articolazioni di cristalli di urato monosodico - tofo gottoso (infiltrazione ossa)

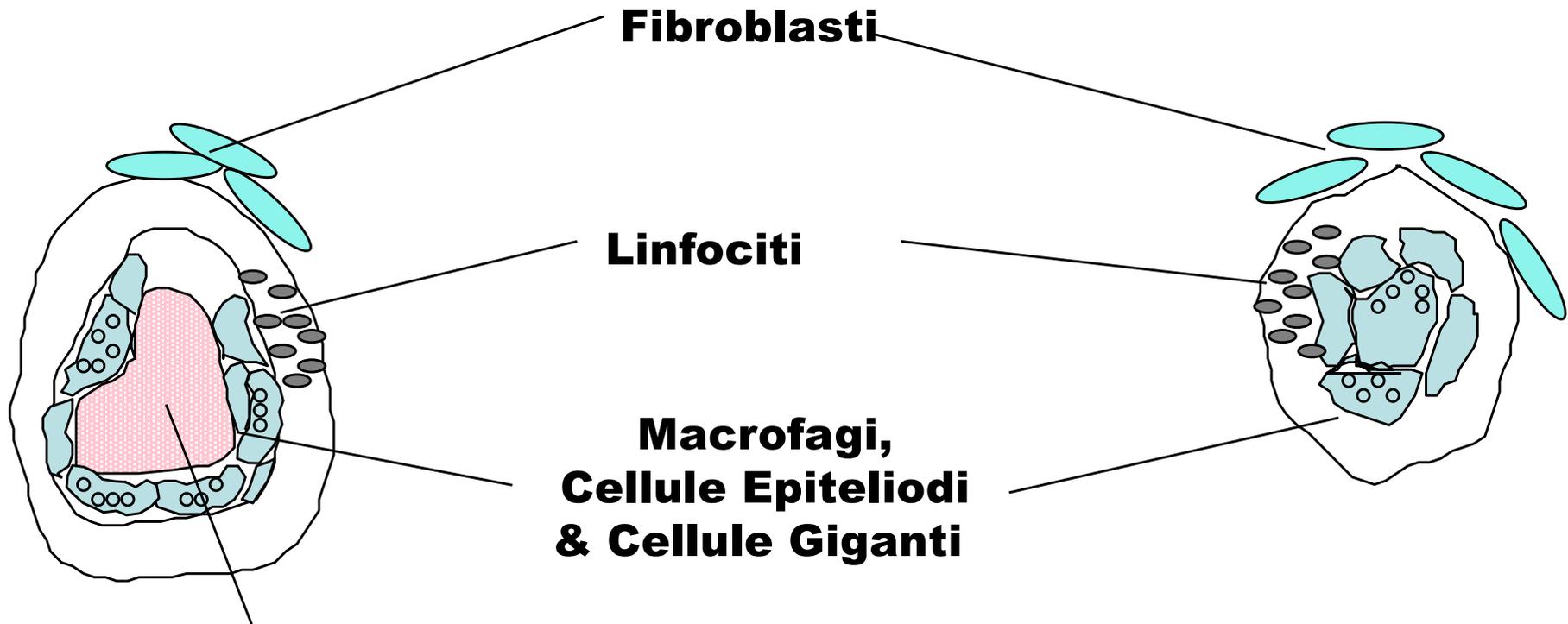
Granulomi di causa ignota

- ❖ **Sarcoidosi** Sedi granulomi: polmoni, linfonodi, fegato, occhi, cute, milza, ossa, articolazioni, muscoli scheletrici, reni, cuore e sistema nervoso. I granulomi possono alla fine scomparire completamente o diventare tessuto cicatriziale.
- ❖ **Morbo di Crohn** granulomi epitelioidi (tipo sarcoide) nella parete intestinale o nei linfonodi nel 25-50% dei casi

Il destino di un granuloma



Inflammation CRONICA: Granuloma +/- NECROSI CASEOSA



necrosi caseosa

Granuloma

con necrosi caseosa

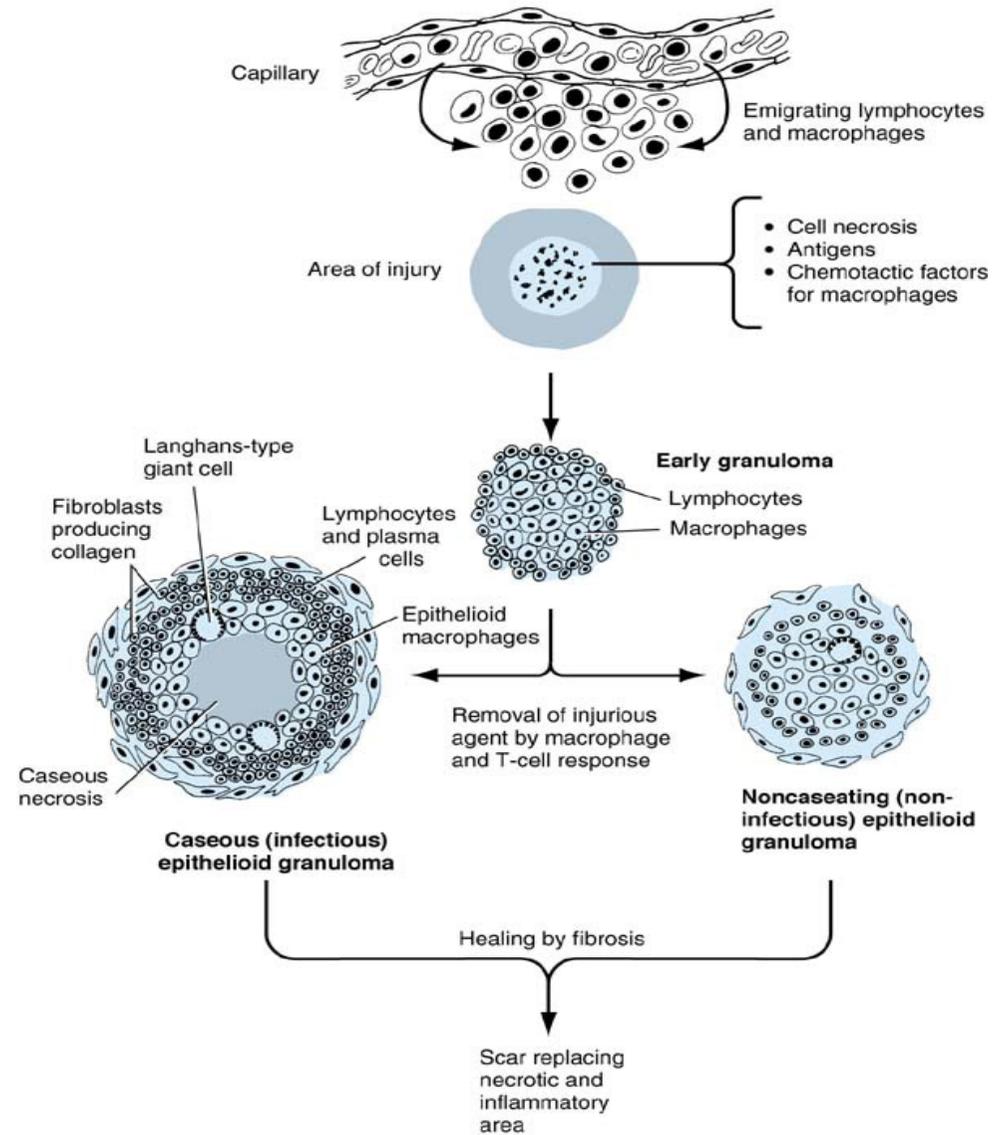
Granuloma

**senza necrosi
caseosa**

Inflammation granulomatosa con necrosi caseosa

Malattia	Antigene	Necrosi Caseosa
Immunologic response		
Tuberculosis	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	++
Leprosy (tuberculoid type)	<i>Mycobacterium leprae</i>	–
Histoplasmosis	<i>Histoplasma capsulatum</i>	++
Coccidioidomycosis	<i>Coccidioides immitis</i>	++
Q fever	<i>Coxiella burnetii</i> (rickettsial organism)	–
Brucellosis	<i>Brucella</i> species	–
Syphilis	<i>Treponema pallidum</i>	++ ¹
Sarcoidosis ²	Unknown	–
Crohn's disease ²	Unknown	–
Berylliosis ³	Beryllium (? +protein)	–
Nonimmunologic response		
Foreign body (eg, in intravenous drug abuse)	Talc, fibers (? +protein)	–

Inflammation granulomatosa o specifica



Inflammation CRONICA: Granuloma

Inflammation Granulomatosa

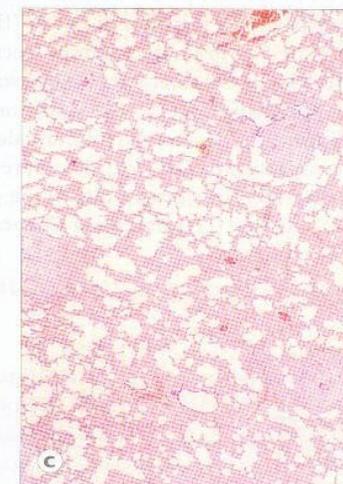
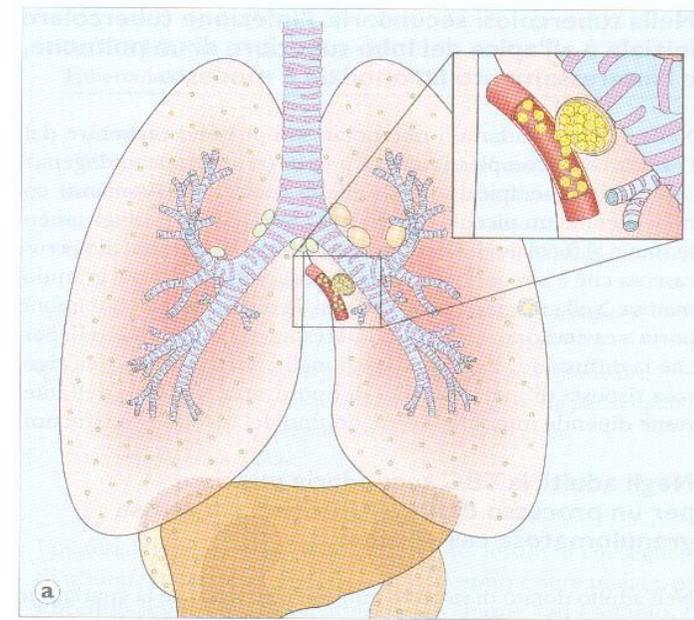
- **Meccanismo per trattare sostanze non digeribili**
- **Le principali cellule coinvolte sono macrofagi e linfociti**
- **Cellule epiteliodi & cellule giganti sono tipiche dei granulomi immuni**
- **La distruzione tissutale è mediata principalmente dai linfociti killer T (CD8⁺), diretti dai macrofagi**



Tuberculous lung, showing massive destruction by granulomatous inflammation. This type of response is simply the best the body can do, since the inciting organism cannot be removed. Mycobacteria may live for years, perhaps even a lifetime, within granulomas.

Tubercolosi

- ❖ Inalazione del batterio Mt e localizzazione in una regione sub-pleurica del polmone
- ❖ Fagocitosi da parte dei macrofagi tessutali => resistenza alla fagocitosi => **Mt persiste all'interno dei macrofagi**
- ❖ Trasporto del Mt da parte dei macrofagi ai linfonodi satelliti ai quali si estende l'infezione
- ❖ Dopo **tre settimane si sviluppa una risposta immunitaria cellulo-mediata** (linfociti T):
 - **TH1**: produzione di IFN- γ → attivazione dei macrofagi → formazione del granuloma (tubercolo)
 - **CTL**: uccidono i macrofagi infetti → necrosi caseosa del granuloma che ha la funzione di controllare l'infezione: Mt cresce difficilmente nell'ambiente acido, povero di cellule e di O₂.
- ❖ Localizzazione del Mt nel **focolaio** periferico di **Ghon** e nei linfonodi peribronchiali => formazione di **granulomi + necrosi caseosa**.
- ❖ Nei soggetti in buona salute:
 - Mt viene eliminato => Nel 95% dei casi guarigione con sclerosi e calcificazione (cicatrice fibrocalcifica).
 - Batteri vivi quiescenti possono però rimanere all'interno del focolaio primario guarito (tubercolosi latente).
- ❖ Se la risposta immune scarsa: tubercolosi primaria progressiva con polmonite tubercolare
- ❖ Se il ceppo batterico è particolarmente patogeno: **tubercolosi miliare** per diffusione linfo-ematica
- ❖ Caratterizzata da molti piccoli foci di aspetto istologico intermedio tra angio- e isto-flogosi, disseminati nel polmone e/o in altri organi

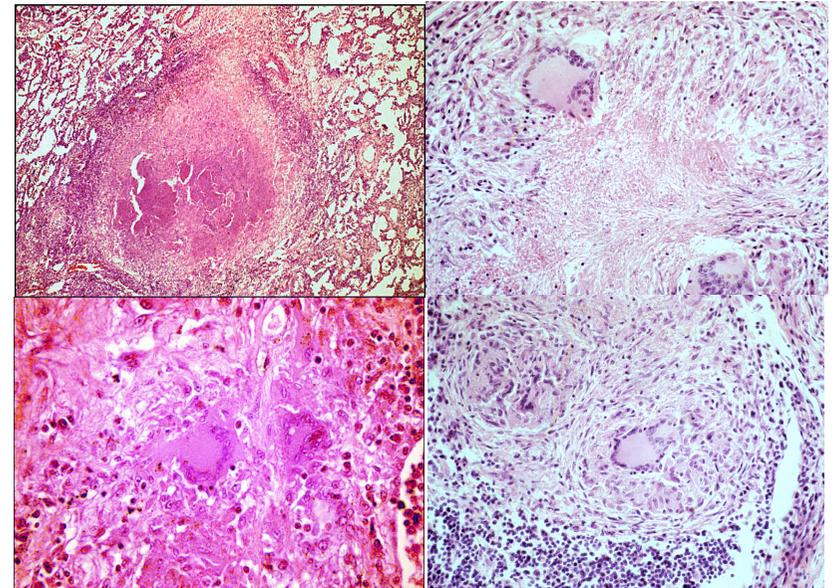


Riattivazione del focolaio iniziale per abbassamento delle difese immunitarie

- ✓ Sviluppo della tubercolosi polmonare progressiva con formazione di caverne (ipersensibilità del IV tipo con molta necrosi e molta sclerosi)
- ✓ Diffusione ad altri organi per via alimentare, linfatica o ematica
- ✓ Se la risposta immune è molto scarsa, tubercolosi miliare

Tubercolosi Secondaria

- ❖ In un soggetto guarito dalla TBC primaria si può verificare:
 - Reinfezione esogena dall'esterno
 - Reinfezione endogena dai complessi primari calcificati, in seguito ad immunodepressione
- ❖ Mt si localizza negli apici polmonari (complesso di Assmann) simile al focolaio di Ghon
- ❖ A causa della SENSIBILIZZAZIONE, i fenomeni sono più intensi rispetto alla tubercolosi primaria (reazione di ipersensibilità di IV tipo). Compare necrosi caseosa-colliquativa che può provocare rottura del granuloma (cavitazione)
- ❖ Risposta immunitaria adeguata: focolaio di Assmann può guarire con la stessa modalità del focolaio di Ghon.
- ❖ Risposta immunitaria ridotta: focolaio di Assmann si ingrandisce con distruzione del parenchima polmonare (cavitazione) (tubercolosi polmonare progressiva), con rischio di erosione della parete dei bronchi o dei vasi.



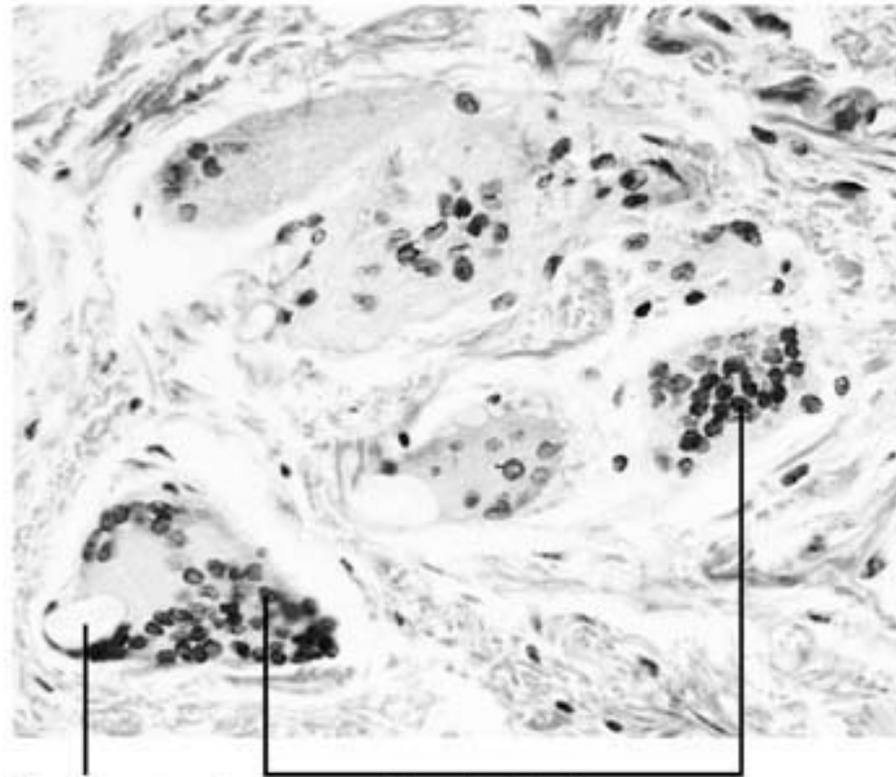
Via di diffusione	Sede TBC secondaria
Alimentare	Intestino
Linfatica	Linfonodi e milza
Ematica	Polmone Ossa Rene Meningi Tube

Tubercolosi...in movimento

<https://youtu.be/EXcuAWxsoEE>



Ganulomi da corpo estraneo



Phagocytosed
foreign
material

Foreign body
giant cell

Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved.

Il talco nei cosmetici: amico o nemico della pelle e della salute?

<https://youtu.be/NFzUDCBV4VQ>



Talcosi

- **Talco** (dall'arabo talq): minerale, un fillosilicato di magnesio, molto diffuso sulla Terra e il cui uso è noto sin dall'antichità.
- Il nome “talco borato” identifica un prodotto a base di talco e acido bórico.
- **Talcosi**: pneumoconiosi causata dalla prolungata inalazione di polveri di talco.
- **Malattia professionale** che può colpire gli addetti all'industria della ceramica, dei coloranti, della carta e della porcellana in cui viene utilizzata la sostanza, anche se si ritiene che i responsabili siano più che altro i contaminanti come il quarzo o l'asbesto, essendo il talco puro inerte.
- **Malattia è correlata all'uso di eroina**, nella quale il talco può essere utilizzato come adulterante per incrementarne il peso ed il valore di mercato



<https://www.mindat.org/min-3875.html>

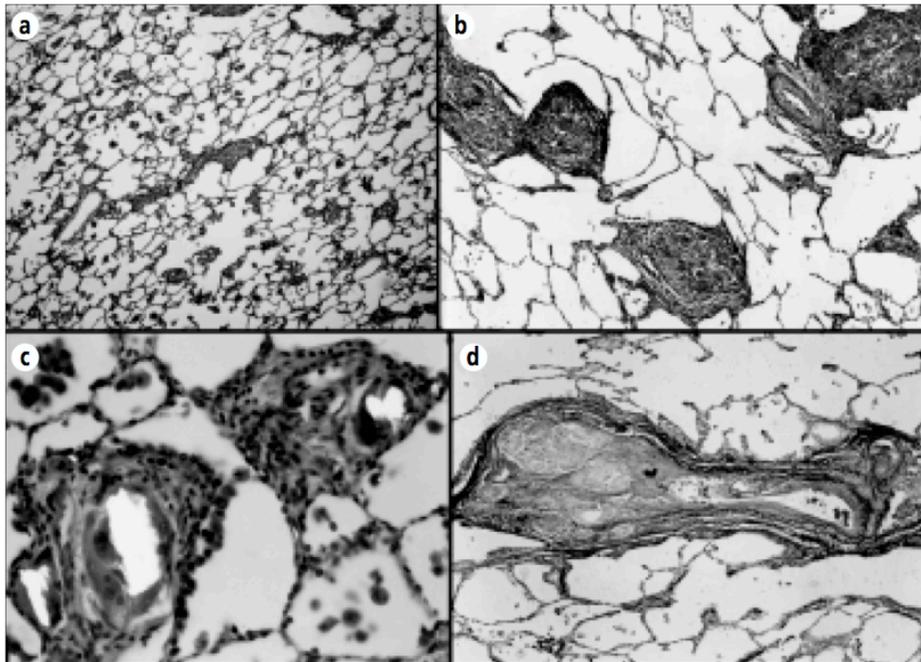


Figure 1. Histologic sections from the excised left lower lobe of the lung of a 23-year-old man who had been an intravenous drug addict (heroin, methadone, and methylphenidate tablets) since age 18. Interstitial talc granulomas are shown in (a), (b), and (c) at progressively higher magnifications. The refractile talc is best seen in (c). Intra-arterial granuloma, shown in (d), is an unusual occurrence in this patient. (a, b, c) Hematoxylin and eosin stains; (d) elastic van Gieson stain. Original magnification: (a) $\times 16$; (b) $\times 54$; (c) $\times 160$, and (d) $\times 80$. Reprinted from reference 4, copyright 1976, with permission from Excerpta Medica Inc.

Ganuloma da Talco

- ❖ I fattori responsabili della fibrosi polmonare sono numerosi e fra i tossicodipendenti si annovera la **somministrazione endovenosa di droga tagliata, specialmente con talco.**
- ❖ Fra le cause della granulomatosi polmonare, che può interessare oltre all'interstizio anche le strutture vascolari polmonari, vi è l'assunzione endovenosa preparazioni orali adulterate con talco o metilcellulosa.
- ❖ Recentemente è stata sospettata anche la marijuana, quando sia stata trattata con il paraquat.
- ❖ Mentre sembra accreditato che a promuovere la formazione dei granulomi sia responsabile l'additivo più che la droga, non è ancora ben chiaro perché, in risposta alla medesima sostanza, alcuni soggetti sviluppino le lesioni nel distretto interstiziale, altri in quello vascolare.
- ❖ La presenza di granulomi a livello della parete vasale si associa spesso a ipertensione polmonare, che, invece, è assente nei soggetti che hanno localizzazioni granulomatose soprattutto a livello interstiziale.

Embolia polmonare e abuso di droghe

- ❖ Embolia polmonare da talco: grave condizione in cui può incorrere chi abusa di droghe iniettabili (eroina).
- ❖ Narcotici di questo tipo vengono preparati mescolando alla droga anche altre sostanze, tra cui il talco.
- ❖ Una volta iniettato e attraverso il circolo sanguigno, il talco può raggiungere i capillari polmonari e innescare una reazione infiammatoria cronica che dà origine a **granulomi da corpo estraneo.**
- ❖ Granulomi alterano la normale anatomia dei vasi sanguigni polmonari, pregiudicando la normale ossigenazione del sangue a livello dei polmoni.

Ganulomi non immuni: da Talco

Ganulomatosi da talco

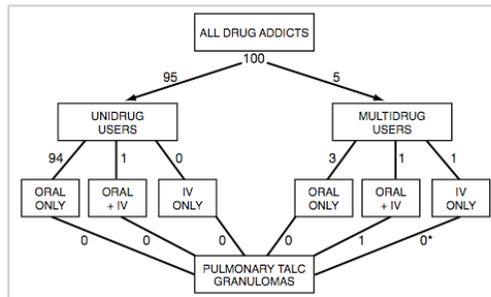
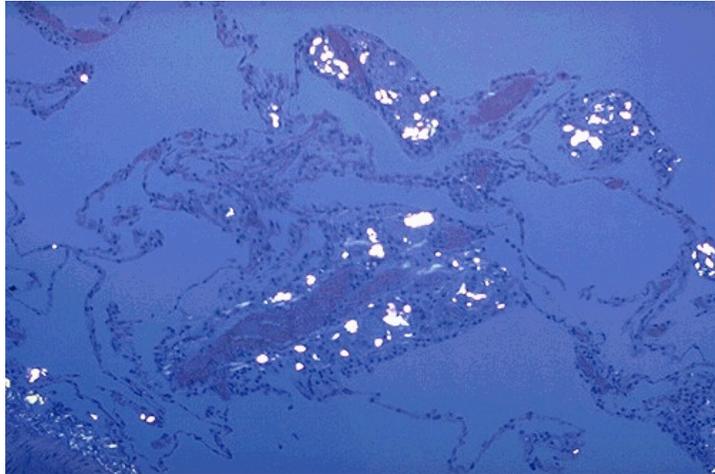


Figure 2. Among all persons who abuse drugs, those who use only one drug constitute the great majority, and those who abuse many drugs, the minority. Virtually all intravenous drug abusers appear to fall into the multidrug group. Talc granulomas form only in multidrug users because the intravenous injectors of tablets intended for oral use also usually use intravenous opiates and/or ingest drugs orally as well. Reprinted from reference 4, copyright 1976, with permission from Excerpta Medica Inc.

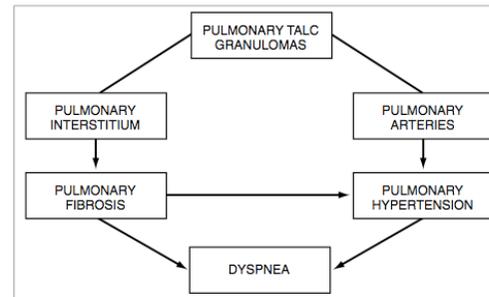


Figure 3. The effect of pulmonary talc granulomas located in pulmonary interstitium or in lumens of pulmonary arteries. Reprinted from reference 4, copyright 1976, with permission from Excerpta Medica Inc.

lungs. The occurrence of plexiform lesions indicates that the pulmonary hypertension is irreversible (11).

Tabella 12.2. Alcune preparazioni orali contenenti talco, assunte per via iniettiva, associate a granulomi polmonari.

Molecola	Nome commerciale
Metadone	Eptadone
Propossifene	Liberen
Propilesedrina	Benzedrina
Anfetamine	
Metilfenidato	Rilatin
Fenmetrazina	Preludin
Tripelennamina	Piribenzamina
Pentazocina	Talwin

La quantità di talco necessaria per provocare la lesione è importante, ma probabilmente non è l'unico elemento responsabile della granulomatosi vascolare (11).

Secondo alcuni studi, le compresse di pentazocina, contenenti cellulosa ed amido, sono le più usate, sebbene altre (Tabella 12.2) siano ugualmente adoperate (13).

12.5. RILIEVI CLINICI

Molti tossicodipendenti sono asintomatici ed i granulomi costituiscono un reperto autoptico occasionale.

La localizzazione dei granulomi, che può interessare alcune strutture e risparmiarne altre, condiziona le manifestazioni cliniche della granulomatosi polmonare e vascolare, che generalmente è possibile osservare dopo un lungo periodo di assunzione per via endovenosa di sostanze destinate alla somministrazione orale (11). Infatti, alcuni individui mostrano una prevalente distribuzione interstiziale, senza segni di ipertensione arteriosa polmonare: questa è presente invece in altri che presentano i granulomi localizzati principalmente a livello della parete vascolare.

Le manifestazioni cliniche sono rappresentate da:

- dispnea
- emottisi
- tosse insistente
- pneumotorace spontaneo
- insufficienza respiratoria

Silicosi

<https://youtu.be/zig4r-ZuHKc>



Silicosi: Eziologia

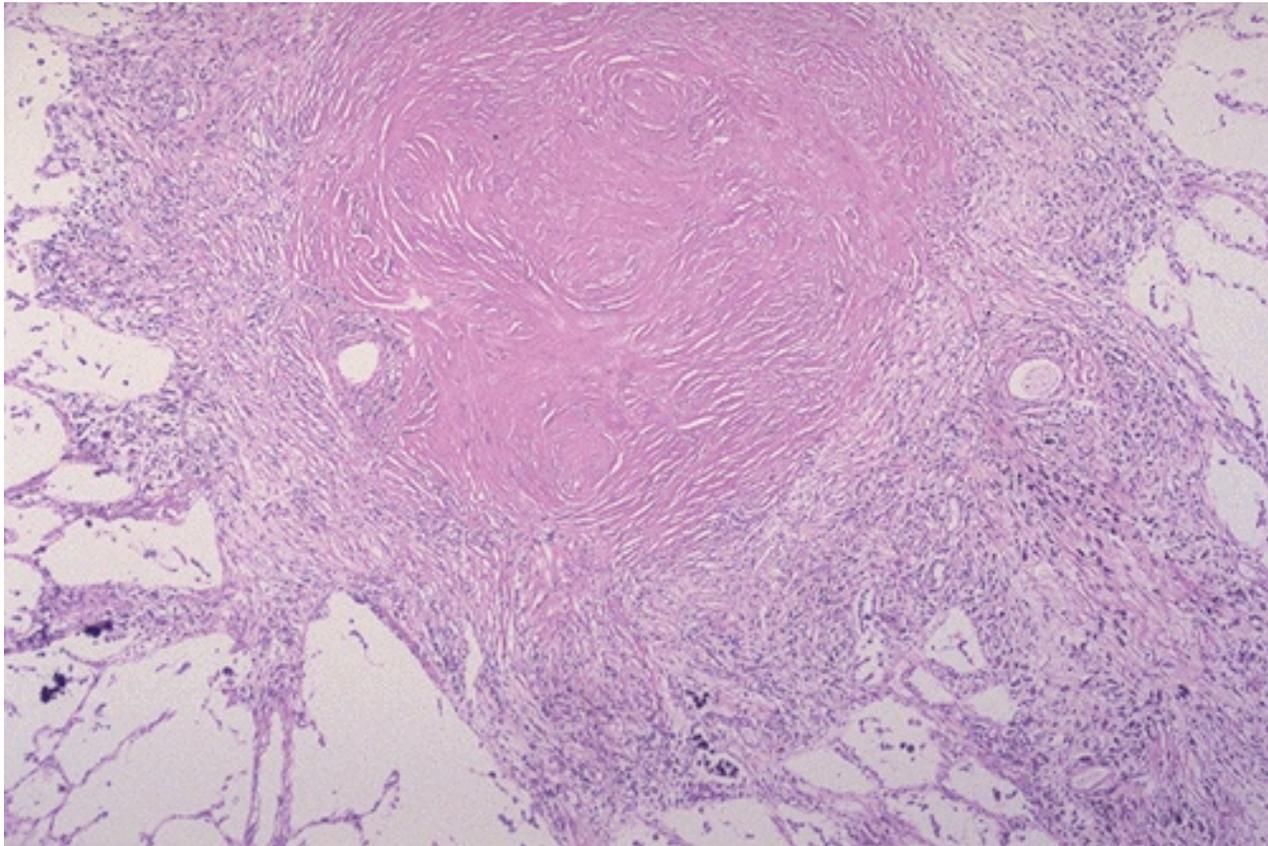
- ❖ La silicosi è causata dall'**inalazione** di fini particelle di **diossido di silicene** nella forma non legata (libera) di **crystalli di silice** (solitamente **quarzo**) o, meno comunemente, dall'inalazione di **silicati**, minerali contenenti **diossido di silicio legato** ad altri elementi (**talco**).
- ❖ **Malattia professionale**: i lavoratori a maggior rischio sono quelli che spostano o fanno esplodere rocce o sabbia (minatori, lavoratori delle cave, spaccapietre) o quelli che utilizzano rocce o sabbie abrasive contenenti silice (addetti alla produzione della sabbia; lavoratori del vetro, operai di fonderia, addetti alla lavorazione di gemme, della ceramica; vasai). I minatori di carbone sono a rischio di silicosi mista a pneumoconiosi dei minatori di carbone.
- ❖ Fattori che influenzano la probabilità di sviluppo di silicosi comprendono:
 - Durata e intensità dell'esposizione
 - Tipo di silicio (l'esposizione alla forma cristallina dà un rischio più elevato rispetto alla forma legata)
 - Caratteristiche della superficie del silicio (l'esposizione alla forma non rivestita dà un rischio più elevato rispetto alla forma rivestita)
 - Rapidità di inalazione dopo la frantumazione quando la polvere diventa volatile (l'esposizione immediatamente dopo la frantumazione dà un rischio più elevato rispetto all'esposizione ritardata)

Silicosi: Fisiopatologia

- ❖ I macrofagi alveolari fagocitano le particelle di silice libera inalata ed entrano nei linfatici e nel tessuto interstiziale.
- ❖ I macrofagi causano il rilascio di citochine (**TNF-alfa, IL-1**), fattori di crescita (**TGF-beta**) e **agenti ossidanti**, **stimolano** la **flogosi** parenchimale, la **sintesi del collagene** => **fibrosi**.
- ❖ Quando i macrofagi muoiono, rilasciano la silice nel tessuto interstiziale che circonda i piccoli bronchioli, provocando la formazione del patognomonico nodulo silicotico. Questi noduli inizialmente contengono macrofagi, linfociti, mastociti, fibroblasti con pezzi disorganizzati di collagene e particelle birifrangenti sparse che sono meglio visualizzabili con il microscopio a luce polarizzata. Durante la loro maturazione, i centri dei noduli diventano dense palle di tessuto cicatriziale fibrotico con il classico aspetto a pelle di cipolla, e sono circondati da uno strato esterno di cellule infiammatorie.
- ❖ **Esposizioni a bassa intensità o di breve durata:** questi noduli rimangono isolati e non compromettono la funzionalità respiratoria (silicosi cronica semplice).
- ❖ **Esposizioni ad alta intensità o più prolungate (silicosi cronica complicata):** questi noduli si fondono e provocano fibrosi progressiva e riduzione dei volumi polmonari (capacità polmonare totale, capacità vitale) nelle prove di funzionalità respiratoria o possono confluire, talora formando grosse masse conglomerate (chiamate fibrosi massiva progressiva).
- ❖ La silicosi cronica è la forma di malattia più comune e generalmente si sviluppa soltanto dopo decenni di esposizione.

Ganuloma non immune da silice

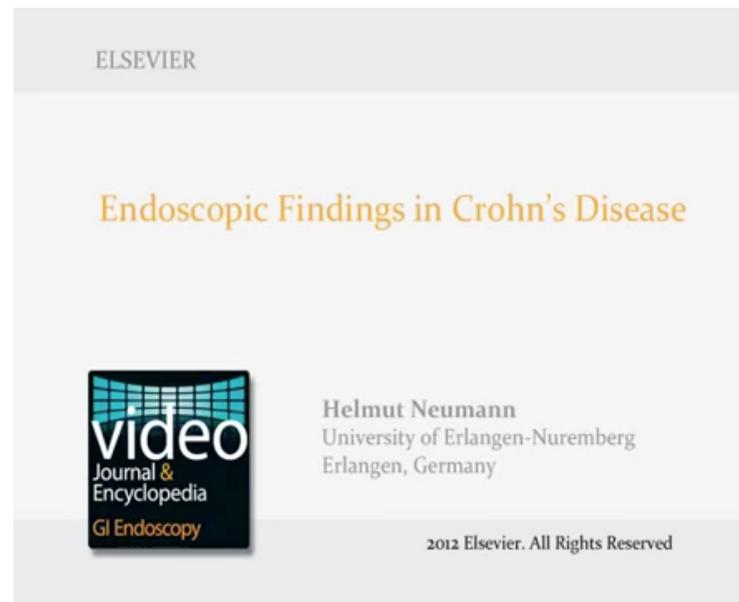
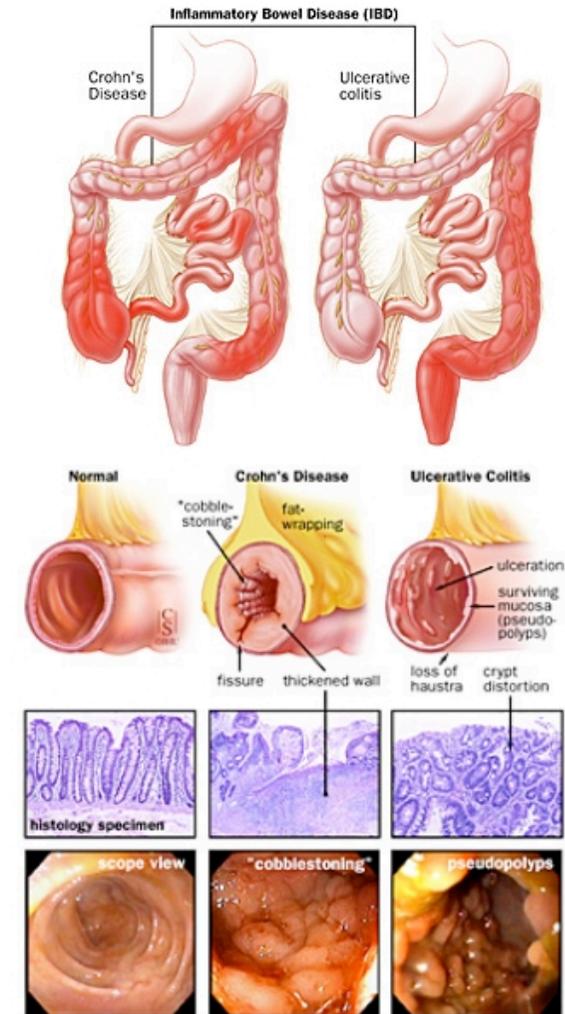
Ganuloma da silice non immune



- Il nodulo silicotico di solito ha tre zone: una centrale, una pericentrale e una periferica, caratterizzate da diversi tipi e contenuti di tessuto connettivo.
- Al centro di solito c'è un contenuto, il tessuto connettivo che chiamiamo ialinizzato, cioè nel quale non si riconosce più la struttura del connettivo ma una sostanza informe
- Attorno al materiale ialino ci sono delle fibre collagene a disposizione concentrica, mentre la parte più esterna del nodulo ha delle fibre collagene irregolari che soprattutto debordano dal nodulo e vanno ad infiltrare il parenchima circostante.
- Attorno vi sono dei macrofagi, quelle cellule che dicevo prima hanno la funzione di spazzini, che inglobano la silice, e infatti è possibile vederla, la silice, con microscopio a rifrangenza vedere il contenuto di silice all'interno dei macrofagi che circondano in questo caso un nodulo maturo di tipo silicotico.

- La **malattia di Crohn** è una importante malattia infiammatoria cronica dell'intestino.
- Il morbo di Crohn è caratterizzato da una flogosi cronica idiopatica, **a tutto spessore, della parete del tubo digerente**, con interessamento del mesenterio e dei linfonodi regionali.
- Sebbene possa colpire tutto il canale alimentare, dalla bocca all'ano, si localizza prevalentemente nell'ultima parte dell'intestino tenue chiamato ileo "ileite" o del colon "colite" o in entrambi "ileo-colite".
- Il **Morbo di Crohn** si comporta in maniera simile alla **colite ulcerosa**, da cui talvolta può essere differenziata solo con difficoltà, le due malattie sono raggruppate insieme sotto il nome di “**Malattie Croniche Infiammatorie Intestinali**”
 - **Ulcerazione della mucosa**
 - **Infiltrato infiammatorio transmurale con aggregati linfoidi**
 - **Granulomi senza caseificazione**

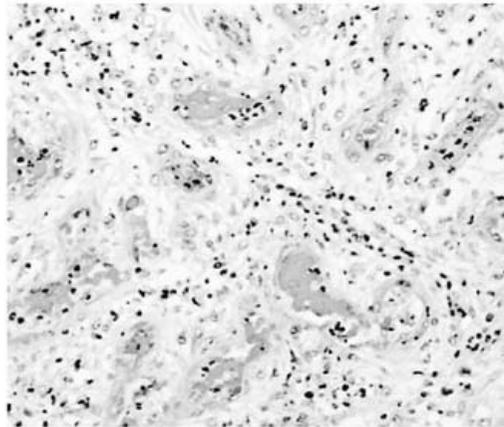
Morbo di Crohn



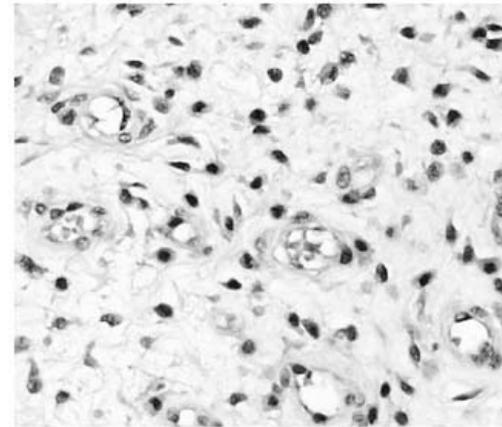
<https://youtu.be/z4osh315-7E>

Cicatrizzazione del Granuloma

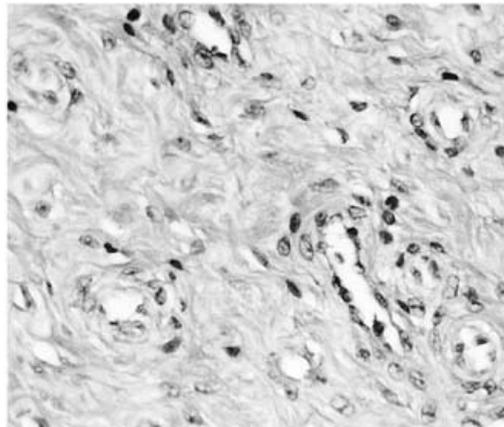
A



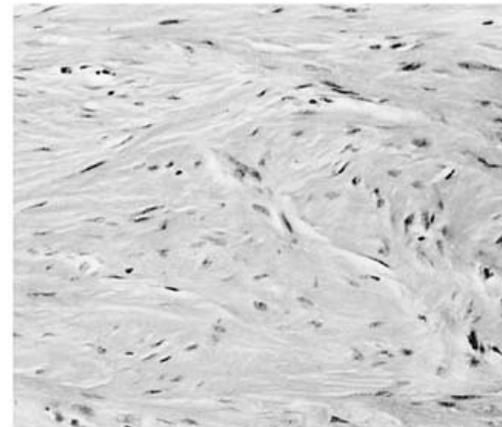
B



C

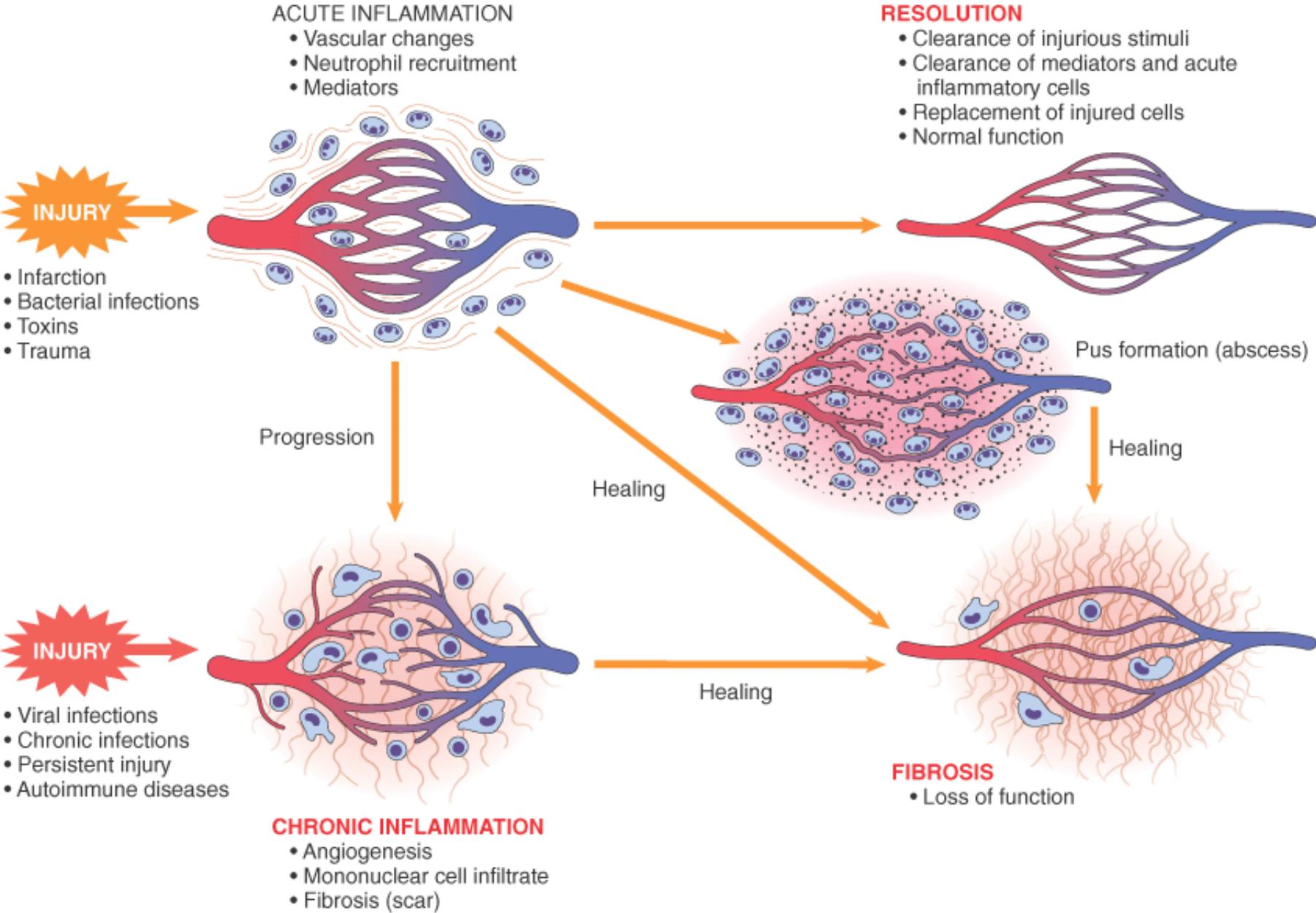


D



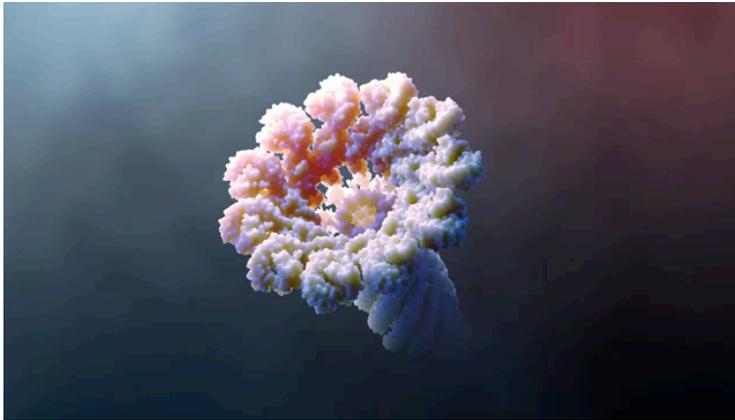
Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved.

Evoluzione infiammazione acuta & cronica



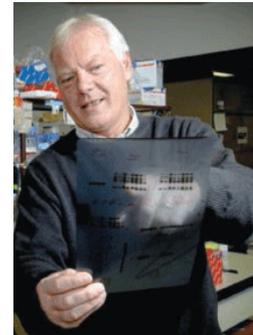
Appendice I

INFLAMMASOMI



Inflammasomi:
complessi multiproteici
intracellulari che si
assemblano in risposta a
patterns molecolari associati
ad agenti patogeni (PAMPs), o
a un danno cellulare (DAMPs)
in grado di indurre la reazione
infiammatoria.

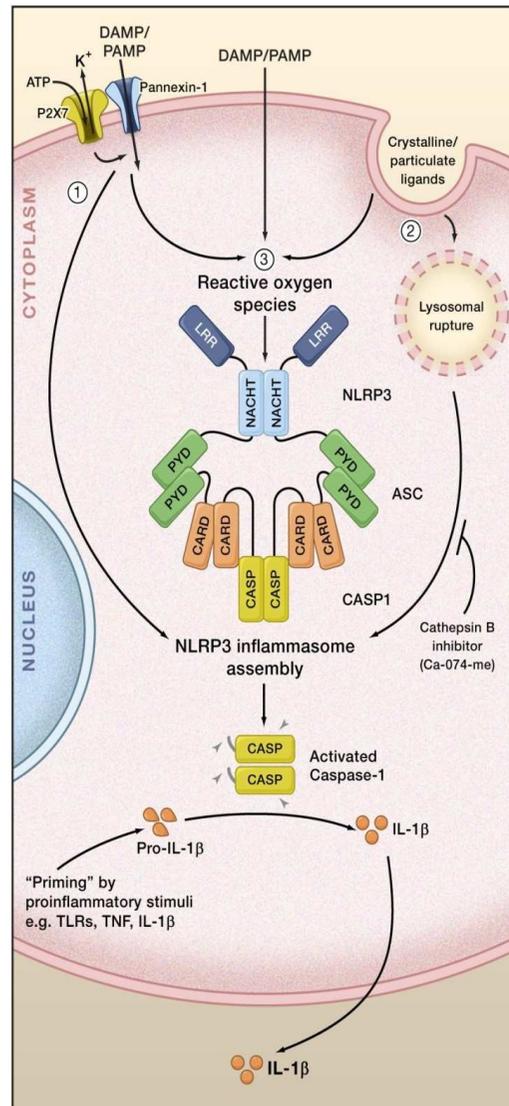
- ❖ La **reazione infiammatoria** si attiva per azione di agenti nocivi di varia natura ed in presenza di dismetabolismi grazie ad una serie di sensori a cui è stato dato il nome complessivo di **inflammasomi**.
- ❖ Sono stati scoperti nel 2001 dallo studioso Jürg Tschopp (Università di Losanna).



Jürg Tschopp
1951-2011
Dept. of Biochemistry
University of
Lausanne
First reported about the
"Inflammasome"
2001

- ❖ I processi attivati dagli inflammasomi hanno grande importanza non solo come risposta antimicrobica, ma anche nel regolare vie metaboliche e reazioni immunitarie.

INFLAMMASOMI



Schroeder and Tschopp, Cell 2010

Inflammasomi originano come immuno-risposta a segnali esogeni o endogeni

- ❖ Si formano nel compartimento citosolico di cellule immunitarie e infiammatorie come risposta a segnali esogeni o endogeni.
- ❖ Prendono origine in presenza di una condizione di disordine causato da agenti biologici, fisici, chimici, metabolici (ad esempio: deposizione di cristalli di acido urico nella gotta, di colesterolo nell'arteriosclerosi, di acidi grassi liberi e lipidi nell'obesità, della proteina beta-amiloide nel m. di Alzheimer), di elevati livelli di ROS, per riduzione della concentrazione citosolica di ioni potassio ed altri fattori.

Gli inflammasomi attivano la risposta infiammatoria

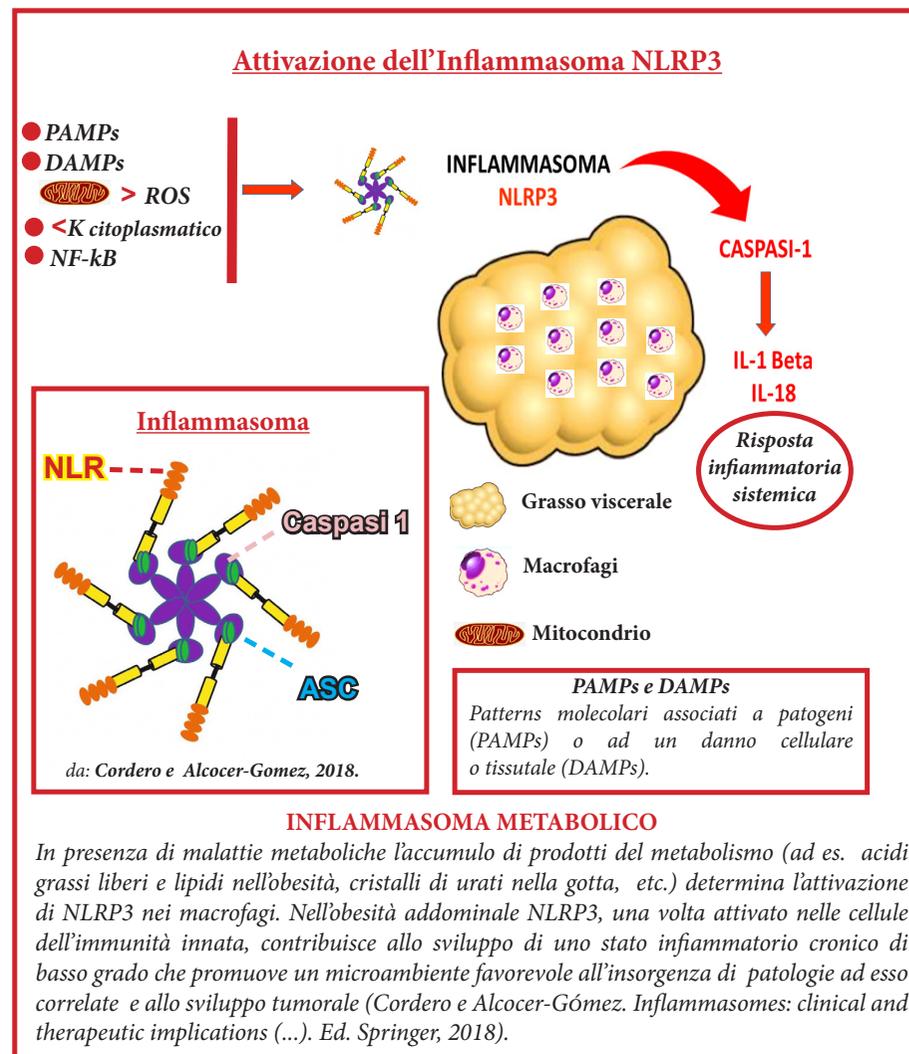
- ❖ Sono in grado di integrare una moltitudine di segnali e convergerli in risposte pro-infiammatorie.
- ❖ Questi complessi multiproteici inducono l'attivazione della caspasi-1 infiammatoria che, a sua volta, attiva le citochine interleuchina-1 beta (IL-1 Beta) e interleuchina-18 (IL-18) che danno luogo ad una risposta infiammatoria sistemica.
- ❖ Inoltre l'attivazione di caspasi-1 è in grado di indurre una forma di morte cellulare infiammatoria denominata piroptosi.

Elementi chiave della risposta infiammatoria - 02

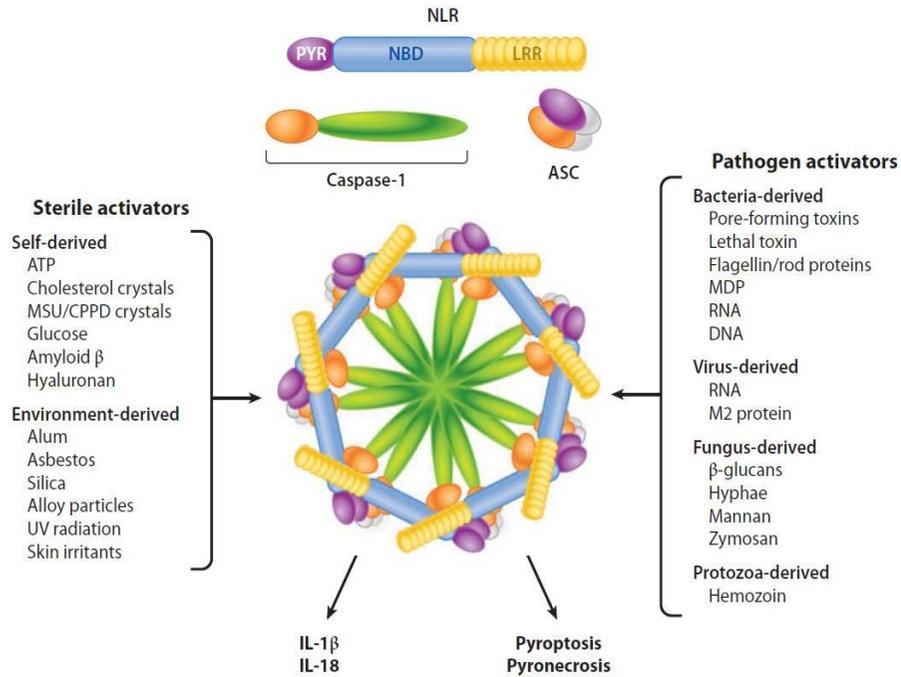
- ❖ Famiglia di proteine del recettore del dominio simile all'oligomerizzazione del legame nucleotidico (NLR) è coinvolta nella regolazione delle risposte dell'immunità innata.
- ❖ Queste proteine rilevano PAMPs citosolici + DAMPs
- ❖ Alcuni NLR inducono l'assemblaggio di grandi complessi attivanti la **CASPASI-1** chiamati **inflammasomi**
- ❖ Attivazione caspasi-1 attraverso la maturazione auto-proteolitica porta all'elaborazione e alla secrezione delle citochine proinfiammatorie interleuchina-1 β (IL-1 β) e IL-18.
- ❖ Quattro inflammasomi sono stati identificati e definiti in base alle proteine NLR contenute:
 - **NLRP1/NALP1b**
 - **NLRC4/IPAF**
 - **NLRP3/NALP3**
 - **AIM2 (assente nel melanoma 2)**
- ❖ IL-1 β + IL-18: citochine correlate che causano un'ampia varietà di effetti biologici associati a infezioni, infiammazioni e processi autoimmuni.
- ❖ IL-1 β partecipa alla generazione di risposte sistemiche e locali a infezioni e lesioni generando febbre, attivando linfociti e promuovendo l'infiltrazione dei leucociti nei siti di infezione o lesione.
- ❖ IL-18 induce la produzione di IFN- γ e contribuisce alla polarizzazione delle cellule T-helper 1 (Th1).
- ❖ Maturazione di IL-1 β e IL-18 (mediata da caspasi-1): prerequisito per indurre le risposte immunitarie.
- ❖ Caspasi-1 viene sintetizzata come uno zimogeno inattivo da 45 kDa (pro-caspasi-1) che subisce un'elaborazione autocatalitica a seguito di uno stimolo appropriato.
- ❖ La forma attiva dell'enzima comprende le subunità p20 e p10
- ❖ La caspasi-1 viene attivata all'interno del complesso multiproteico dell'inflammasoma attraverso l'interazione con l'ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a carboxy-terminal CARD), proteina adattatrice bipartita che collega gli NLR e la caspasi-1.

Elementi chiave della risposta infiammatoria - 03

- ❖ **Inflammasoma NLRP3** è il più studiato
- ❖ **Sua attivazione nei macrofagi può essere ottenuta con una pletera di PAMPs, a condizione che le cellule siano esposte all'ATP.**
- ❖ In assenza di ATP, i macrofagi stimolati con LPS producono grandi quantità di pro-IL-1 β , ma rilasciano poche citochine mature nel mezzo. **L'ATP causa cambiamento nella composizione ionica intracellulare che porta all'attivazione del NLRP3.**
- ❖ Effetto dell'ATP è mediato dal recettore purinergico P2X7 insieme alla Pannexina, che provoca un rapido efflusso di potassio dal citosol dopo l'attivazione.
- ❖ **Cristalli di urato monosodico (MSU) e fosfato di calcio diidrato (CPPD) attivano la caspasi-1 in modo NLRP3-dipendente.** La deposizione di cristalli di MSU e CPPD nelle articolazioni è responsabile delle condizioni infiammatorie gotta e pseudogotta, rispettivamente, che implicano NLRP3 nella loro eziologia. **L'acido urico viene inoltre rilasciato nell'ambiente extracellulare dalle cellule necrotiche, suggerendo un ruolo importante di NLRP3 nel rilevamento del segnale di "pericolo" endogeno.**
- ❖ **Silice cristallina e l'amianto sono noti per attivare l'inflammasoma NLRP3, implicando il suo ruolo nella patogenesi della silicosi e dell'asbestosi.**
- ❖ **Allume (sale di alluminio) può anche attivare l'inflammasoma NLRP3, sebbene in presenza di PAMP come LPS.**



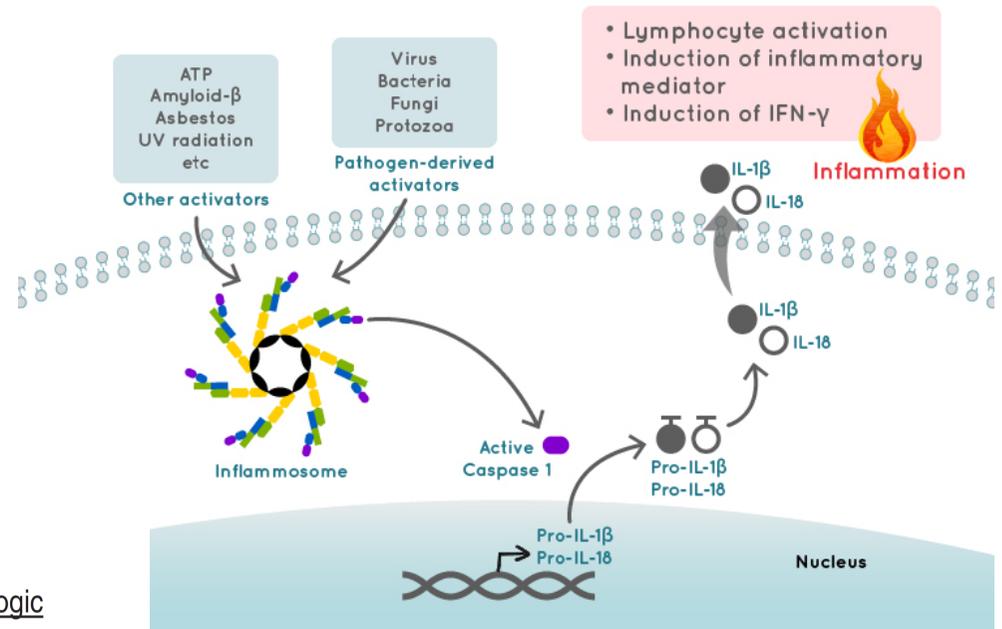
ATTIVATORI dell' INFLAMMASOMA



❖ **Inflammasoma: complesso proteico a localizzazione citoplasmatica responsabile attivazione della caspasi-1 \Rightarrow conversione pro-IL-1 β \Rightarrow IL-1 β .**

❖ **Il meccanismo di attivazione non è ancora ben conosciuto, però è chiaro che l' inflammasoma risponde alla presenza di PAMPS e DAMPS nell' ambiente extracellulare e nel citoplasma.**

...Induttore della sintesi di IL-1 β



Interleukin-1

Metabolic	Physiologic	Inflammation	Hematologic	Immunologic
↑ ACTH	fever	↑ COX-2	↑ neutrophilia	CD4 ⁺ T-cell activation
↑ cortisol	↑ slow wave sleep	↑ nitric oxide	↑ G-CSF	Th17 differentiation
↓ insulin	↓ REM sleep	↑ PLA-2	↑ GM-CSF	dendritic cell maturation
↑ APP	↓ appetite	↑ PAI-1	↑ IL-6	NK cell activation
↑ fibrinogen	↑ shock	↑ ICAM-1	↑ phagocytosis	B-cell activation
↓ albumin	↑ Na excretion	↑ VEGF	↓ erythropoiesis	adjuvant activity
↑ iron stores	↑ PAF	↑ chemokines		
		↑ cytokines (IL-1; TNF)		
		↑ IL-1Ra; IL-37		

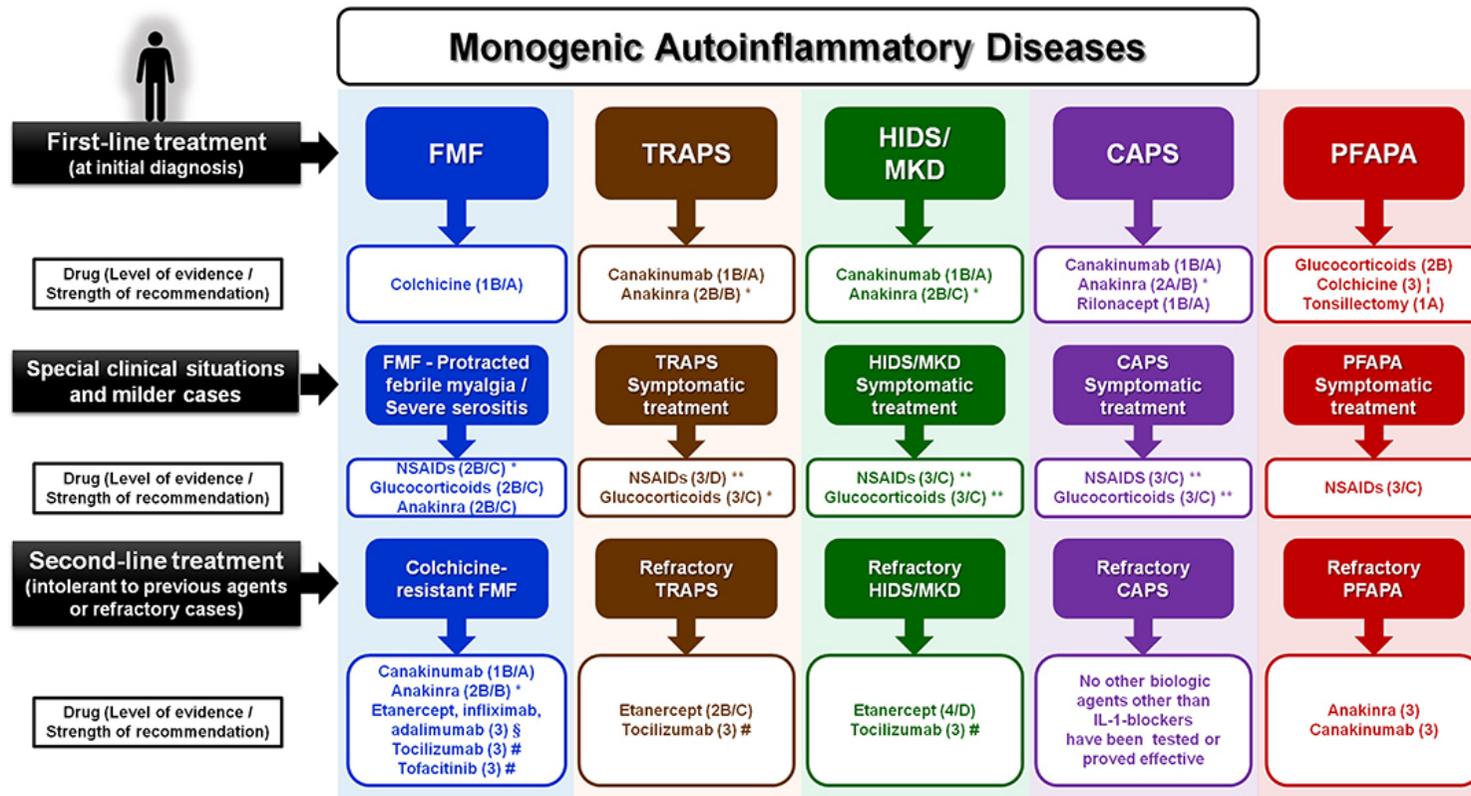
Inflammasoma ↔ Malattie

Difetti nell'attivazione/disattivazione dell'inflammasoma sono alla base di numerose malattie infiammatorie croniche caratterizzate da ipersecrezione (locale o sistemica) di IL-1 β .

Disease	Gene (chromosome)	Protein (synonyms) or <i>pathogenic stimulus</i>
Type 1: IL-1β activation disorders (inflammasomopathies)		
<i>Intrinsic</i>		
FCAS ^a , MWS ^b , NOMID ^c /CINCA ^d	<i>NLRP3/CIAS1</i> (1q44)	NLRP3 ^e (cryopyrin, NALP3, PYPAF1)
<i>Extrinsic</i>		
FMF ^f	<i>MEFV</i> (16p13.3)	Pyrin (marenostrin)
PAPA ^g	<i>PSTPIP1</i> (15q24–25.1)	PSTPIP1 ^h (CD2BP1 ⁱ)
CRMO ^j /SAPHO ^k	Complex	
Majeed syndrome	<i>LPIN2</i> (18p11.31)	Lipin-2
HIDS ^l	<i>MVK</i> (12q24)	Mevalonate kinase
Recurrent hydatidiform mole	<i>NLRP7</i> (19q13)	NLRP7 (NALP7, PYPAF3, NOD12)
DIRA ^m	<i>IL1RN</i>	IL-1Ra
<i>Complex/acquired</i>		
Gout, pseudogout	Complex	<i>Uric acid/ CPPD</i>
Fibrosing disorders	Complex	<i>Asbestos/silica</i>
Type 2 diabetes mellitus	Complex	<i>Hyperglycemia</i>
Schnitzler syndrome	Sporadic	

Malattie AUTOINFIAMMATORIE

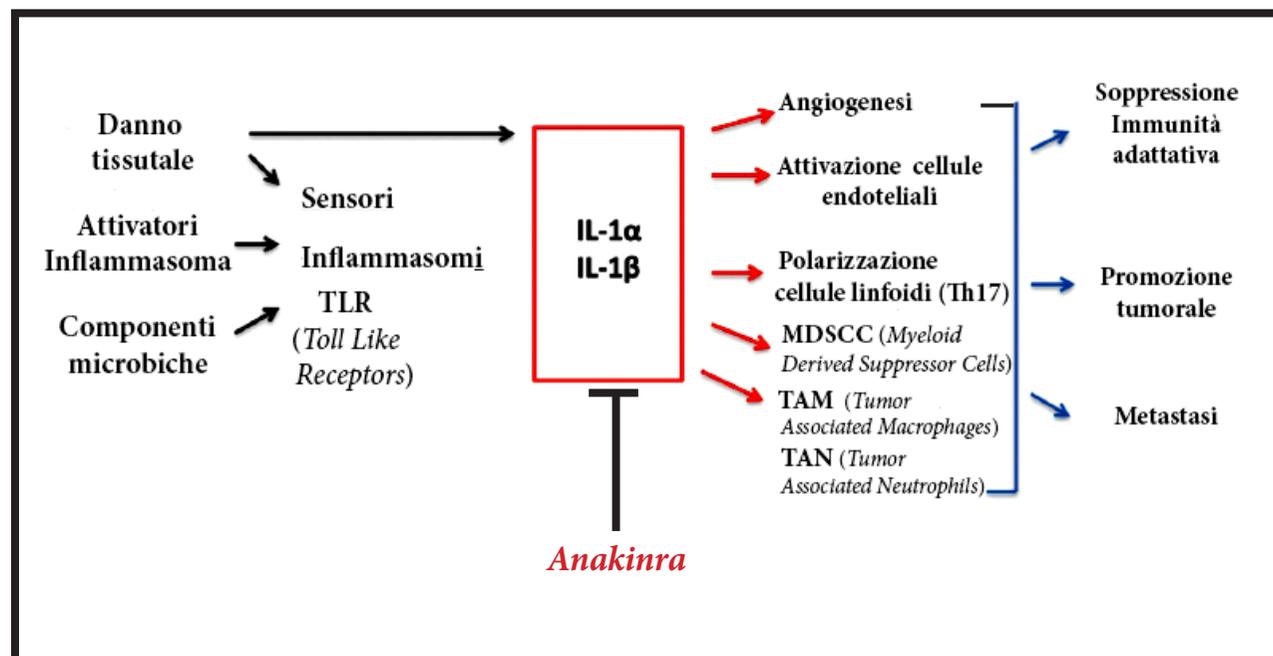
- ❖ Le malattie autoinfiammatorie sono rare e di **origine genetica**: sono caratterizzate da episodi ripetuti di febbre che arrivano all'improvviso, senza una causa apparente. Si spengono da soli dopo alcuni giorni
- ❖ **Febbre Familiare Mediterranea**, gli episodi di febbre durano 1-3 giorni. Hanno sintomi come vomito, diarrea, dolore all'addome, rash cutaneo, dolore o gonfiore alle articolazioni
- ❖ **Deficit di Mevalonato kinasi**, gli episodi febbrili scompaiono nel giro di 5 giorni. Hanno sintomi come rash cutaneo, gonfiore dei linfonodi del collo, dolori addominali, vomito, dolori articolari
- ❖ **Sindrome associata a difetto del recettore del Tumor Necrosis Tactor (TRAPS)**, la febbre dura almeno una settimana e può durare per oltre 20 giorni
- ❖ **Criopirinopatie**: la febbre variabile. Ha sintomi come orticaria, dolori all'addome e al torace, congiuntivite, mal di testa e sordità nei casi più gravi
- ❖ **Febbre ricorrente con aftosi, adenite e faringite (PFAPA)**: febbre dura circa 5 giorni e si ripete ad intervalli regolari. La PFAPA non è genetica e si risolve spontaneamente dopo alcuni anni
- ❖ Le malattie autoinfiammatorie genetiche durano tutta la vita. Da qualche anno ci sono nuovi farmaci che possono controllare i sintomi e che consentono una vita perfettamente normale



IL-1 ⇔ Malattie

IL-1 nell'inflammatione correlata al cancro

(Meccanismi con i quali la citochina infiammatoria IL-1 promuove la carcinogenesi, la progressione tumorale e le metastasi)



da: Mantovani et al. *IL-1 and IL-1 regulatory pathways in cancer progression and therapy. Immunol Rev.*, 2018.

- ❖ **Anakinra**, inibitore di IL-1 beta e IL-1 alfa, approvato nel 2002 per il trattamento dell'**artrite reumatoide e di altre malattie infiammatorie**.
- ❖ **Testato in aggiunta alle terapie antitumorali specifiche** per ridurre l'inflammatione in **tumori maligni metastatici** (cancro del colon-retto, cancro della mammella HER2-negativo, carcinoma della prostata, carcinoma del pancreas, altri) ottenendo un miglioramento clinico e, talora, della sopravvivenza dei pazienti trattati.
- ❖ Risultati positivi con **Canakinumab** (antagonista IL-1 beta) nel trattamento di **malattie autoimmuni e autoinfiammatorie**

Inflammasomes as therapeutic targets in human diseases

Table 1. Clinical trials targeting the NLRP3 inflammasome signaling pathway

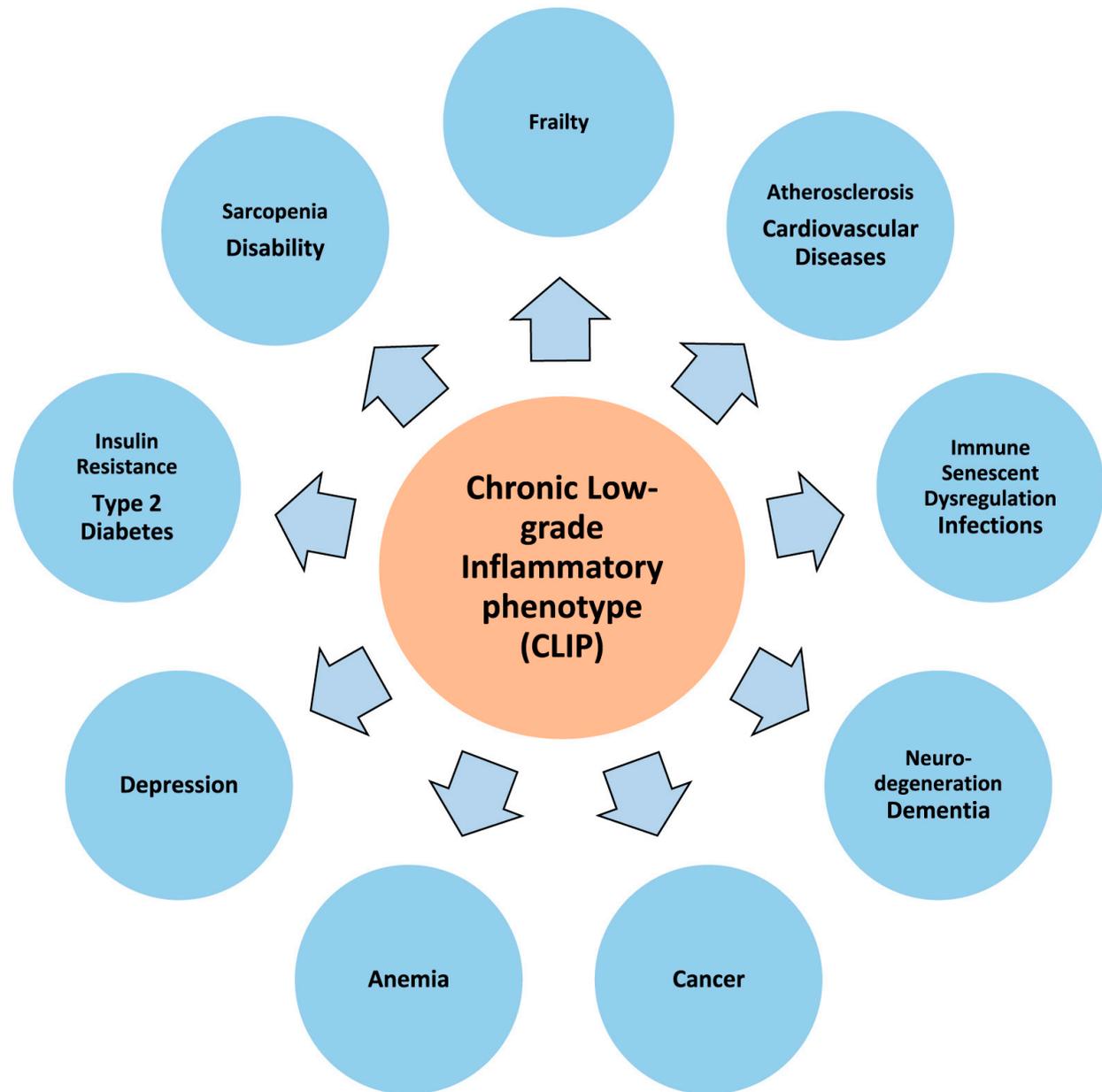
Drugs	Diseases	Mechanism	Phase	Trial identifier
Anakinra	Metastatic breast cancer	Antagonist to IL-1 receptor (blocking both IL-1 α and IL-1 β)	Phase 1	NCT01802970
Anakinra	Metastatic colorectal cancer	Antagonist to IL-1 receptor (blocking both IL-1 α and IL-1 β)	Phase 2	NCT02090101
Anakinra/dexamethasone acetate	Multiple myeloma and plasma cell neoplasm	Antagonist to IL-1 receptor (blocking both IL-1 α and IL-1 β)	Phase 2	NCT00635154
Anakinra/dexamethasone	Indolent plasma cell myeloma, plasma cell myeloma	Antagonist to IL-1 receptor (blocking both IL-1 α and IL-1 β)	Phase 1	NCT02492750
Anakinra	Heart failure with normal ejection fraction	Antagonist to IL-1 receptor (blocking both IL-1 α and IL-1 β)	Phase 2	NCT02173548
Anakinra	Heart failure	Antagonist to IL-1 receptor (blocking both IL-1 α and IL-1 β)	Phase 3	NCT01936909
Anakinra	Heart failure	Antagonist to IL-1 receptor (blocking both IL-1 α and IL-1 β)	Phase 3	NCT01936844
Anakinra	ST segment elevation, acute myocardial infarction	Antagonist to IL-1 receptor (blocking both IL-1 α and IL-1 β)	Phase 3	NCT00789724
Anakinra	Heart failure	Antagonist to IL-1 receptor (blocking both IL-1 α and IL-1 β)	Phase 2	NCT01300650
Anakinra	Heart failure	Antagonist to IL-1 receptor (blocking both IL-1 α and IL-1 β)	N/A	NCT01542502
Anakinra	Acute myocardial infarction, heart failure	Antagonist to IL-1 receptor (blocking both IL-1 α and IL-1 β)	Phase 2	NCT01175018
Canakinumab	Non-small-cell lung cancer	Antibody targeting IL-1 β	Phase 3	NCT03626545
Canakinumab	Non-small-cell lung cancer	Antibody targeting IL-1 β	Phase 3	NCT03631199
Canakinumab	HIV, cardiovascular disease	Antibody targeting IL-1 β	Phase 2	NCT02272946
Canakinumab	Type 2 diabetes	Antibody targeting IL-1 β	Phase 2	NCT01068860
Canakinumab	Type 2 diabetes	Antibody targeting IL-1 β	Phase 2	NCT00605475
Memantine/Dopamine receptor-agonists	Neurodegenerative disease	NLRP3 inhibition by blocking P2X7 receptor	N/A	NCT03918616
MCC950	Head and neck squamous cell carcinoma	Targeting NLRP3	N/A	N/A
BOT-4-one	Lymphoma	Targeting NLRP3	N/A	N/A

The Inflammosoma

https://youtu.be/l4-DYqS_LbY

Appendice II

**Conseguenze
Infiammazione
cronica di basso
grado**



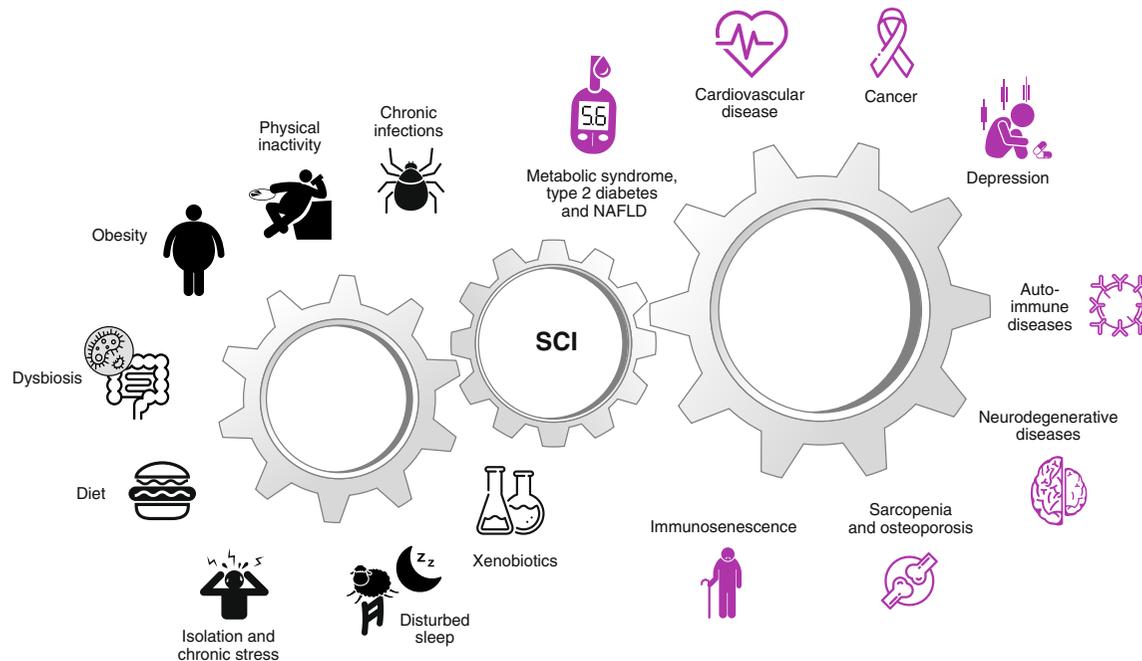
Volume 41, ISSUE 3, P400-409, March 01, 2019

Chronic Low-grade Inflammatory Phenotype (CLIP) and Senescent Immune Dysregulation
Published: March 01, 2019

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.02.001>

Cause e conseguenze dell'infiammazione cronica sistemica di basso grado

- ❖ **Fattori scatenanti più comuni di infiammazione cronica sistemica di basso grado (SCI/CLIP):**
 - infezioni
 - inattività fisica
 - obesità (viscerale)
 - disbiosi intestinale
 - dieta
 - isolamento sociale
 - stress psicologico
 - sonno disturbato e ritmo circadiano interrotto
 - esposizione a xenobiotici (inquinanti atmosferici, i rifiuti pericolosi, i prodotti chimici industriali)
 - fumo di tabacco

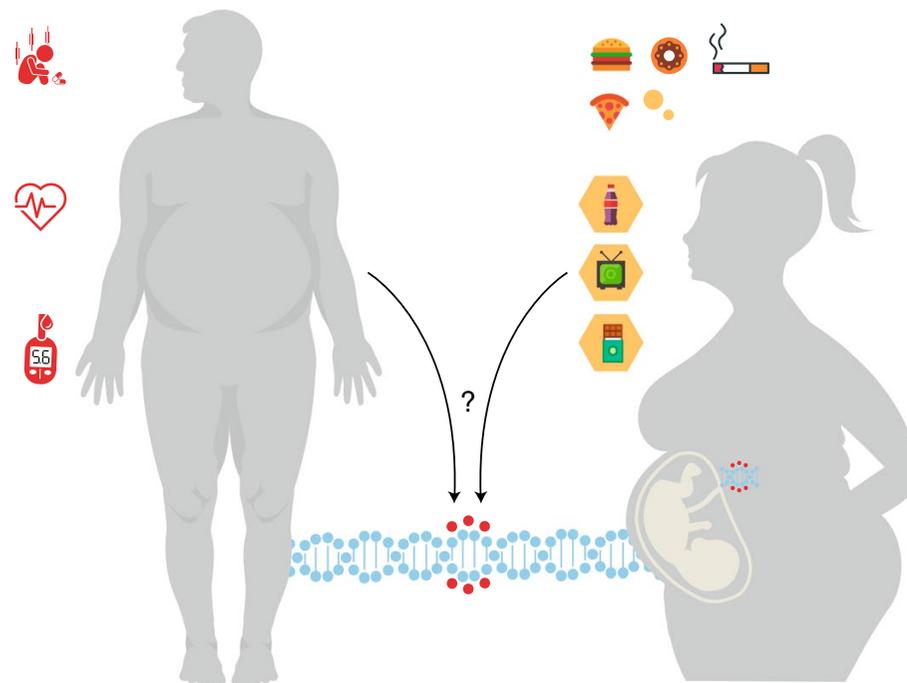


❖ **Conseguenze di SCI/CLIP**

- **Sindrome metabolica**
- **Diabete di tipo 2**
- **Malattia del fegato grasso non alcolico (NAFLD)**
- **Malattie cardiovascolari**
- **Cancro**
- **Depressione**
- **Autoimmunità**
- **Malattie neurodegenerative**
- **Sarcopenia**
- **Osteoporosi**
- **Immunosenescenza**

Cause e conseguenze dell'infiammazione cronica sistemica di basso grado

- Lo stile di vita materno e le esposizioni ambientali - **exposoma** - includono la **dieta**, l'**attività fisica**, **stress psicologico** e l'**esposizione a vari xenobiotici** (inquinanti e fumo) **durante la vita intrauterina**.
- Questi fattori, poi, possono influenzare la programmazione del sistema immunitario della prole, potenzialmente portando ad un fenotipo più pro-infiammatorio più tardi nella vita.
- Fattori rilevanti, compresi i fattori ambientali come lo scarso accesso a cibo sano, insicurezza abitativa, stress psicologico e aria inquinata, portano ad una madre che dà alla luce un feto con segni epigenetici che aumentano il rischio del bambino per l'obesità, SCI di basso grado e le sue conseguenze associate in adolescenza e in età adulta.

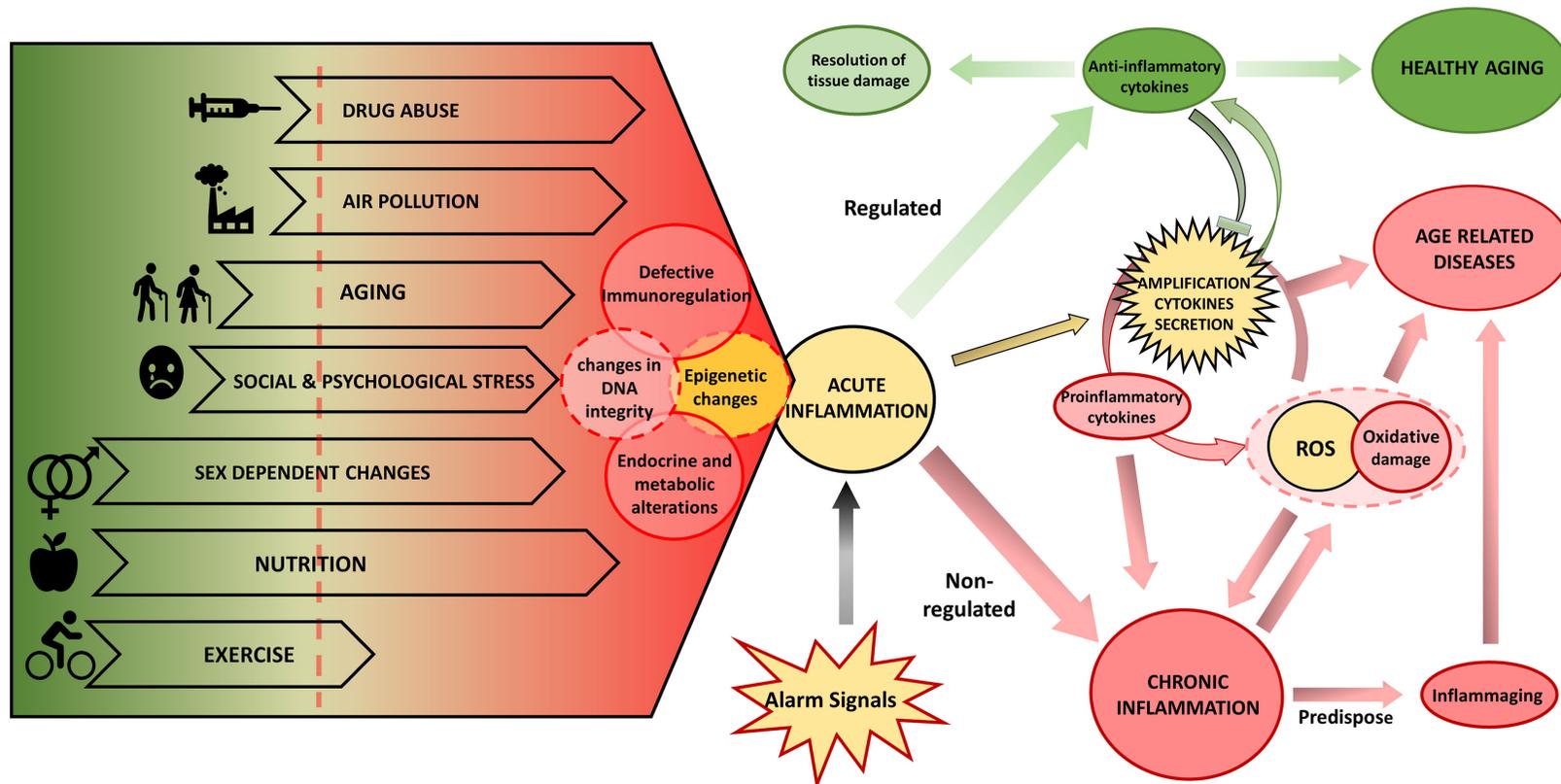


- ❖ **Conseguenze di SCI**
 - **Sindrome metabolica**
 - **Diabete di tipo 2**
 - **Malattia del fegato grasso non alcolico (NAFLD)**
 - **Malattie cardiovascolari**
 - **Cancro**
 - **Depressione**
 - **Autoimmunità**
 - **Malattie neurodegenerative**
 - **Sarcopenia**
 - **Osteoporosi**
 - **Immunosenescenza**

Inflammation acute => Inflammation chronic => Inflamm-aging

Inflammaging: “inflammation” (inflammation) + “aging” (invecchiamento).

- ❖ Termine **Inflamm-aging**, coniato negli anni 2000 dall'immunologo **Dott. Claudio Franceschi dell'Università di Bologna**.
- ❖ Condizione dell'organismo con infiammazione cronica lieve (low grade), persistente (cronica), che non ha sintomi visibili (latente), ma che è in grado di produrre effetti sistemici su tutto l'organismo.
- ❖ **L'infiammazione cronica di basso grado è infatti considerata come precursore di patologie** cardiovascolari, aterosclerosi, neoplasie, malattie cerebrali, patologie epatiche, sarcopenia (progressivo declino della massa e della forza muscolare).



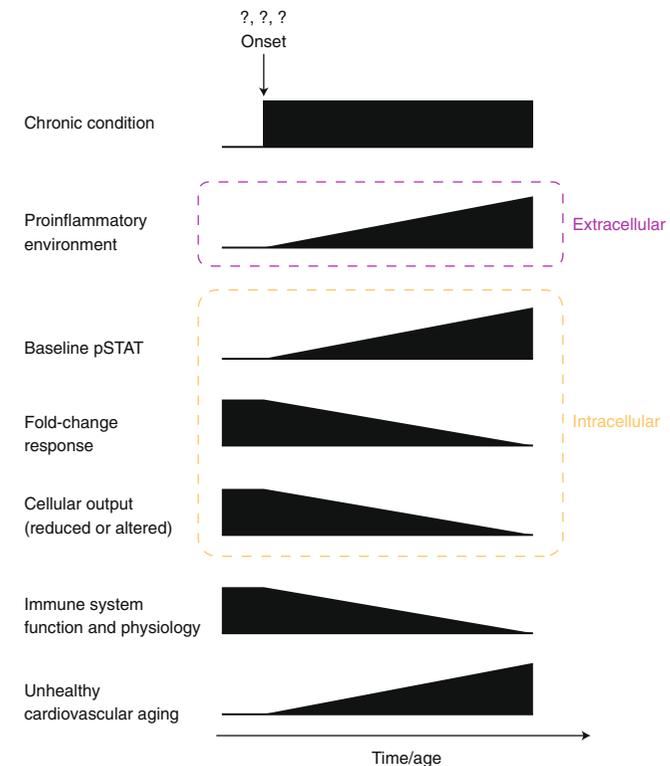
Infiammazione cronica sistemica

- ❖ Citochine e fattori di crescita sono essenziali per il corretto svolgimento di numerose funzioni dell'organismo, e sono gli elementi determinanti per il corretto funzionamento di sistemi quali lo sviluppo dell'organismo o l'immunità naturale e specifica.
- ❖ A differenza dei recettori dei fattori di crescita, dotati di attività tirosin chinasi intrinseca, l'attività tirosin chinasi dei **recettori delle citochine** è mediata da **tirosin chinasi citoplasmatiche associate al recettore** (le chinasi della famiglia JAK)
- ❖ L'**interazione con il ligando** induce **dimerizzazione del recettore + attivazione delle chinasi JAK** ad esso associate, che a loro volta **fosforilano** in tirosina le **porzioni citoplasmatiche del recettore stesso**.
- ❖ Questi **residui fosforilati** fungono da **siti di aggancio per i fattori di trascrizione STATs** (per **Signal Transducers and Activators of Transcription**). La fosforilazione delle STAT in tirosina determina la loro dimerizzazione e traslocazione nel nucleo, dove si legano a sequenze specifiche presenti nei promotori dei geni responsivi a questa via di trasduzione.
- ❖ Esiste un discreto grado di sovrapposizione nell'attivazione di distinti fattori della famiglia STAT da parte di diverse citochine, in quanto la stessa proteina STAT può essere attivata da citochine diverse, anche se con cinetiche ed intensità specifiche per ciascuno stimolo.

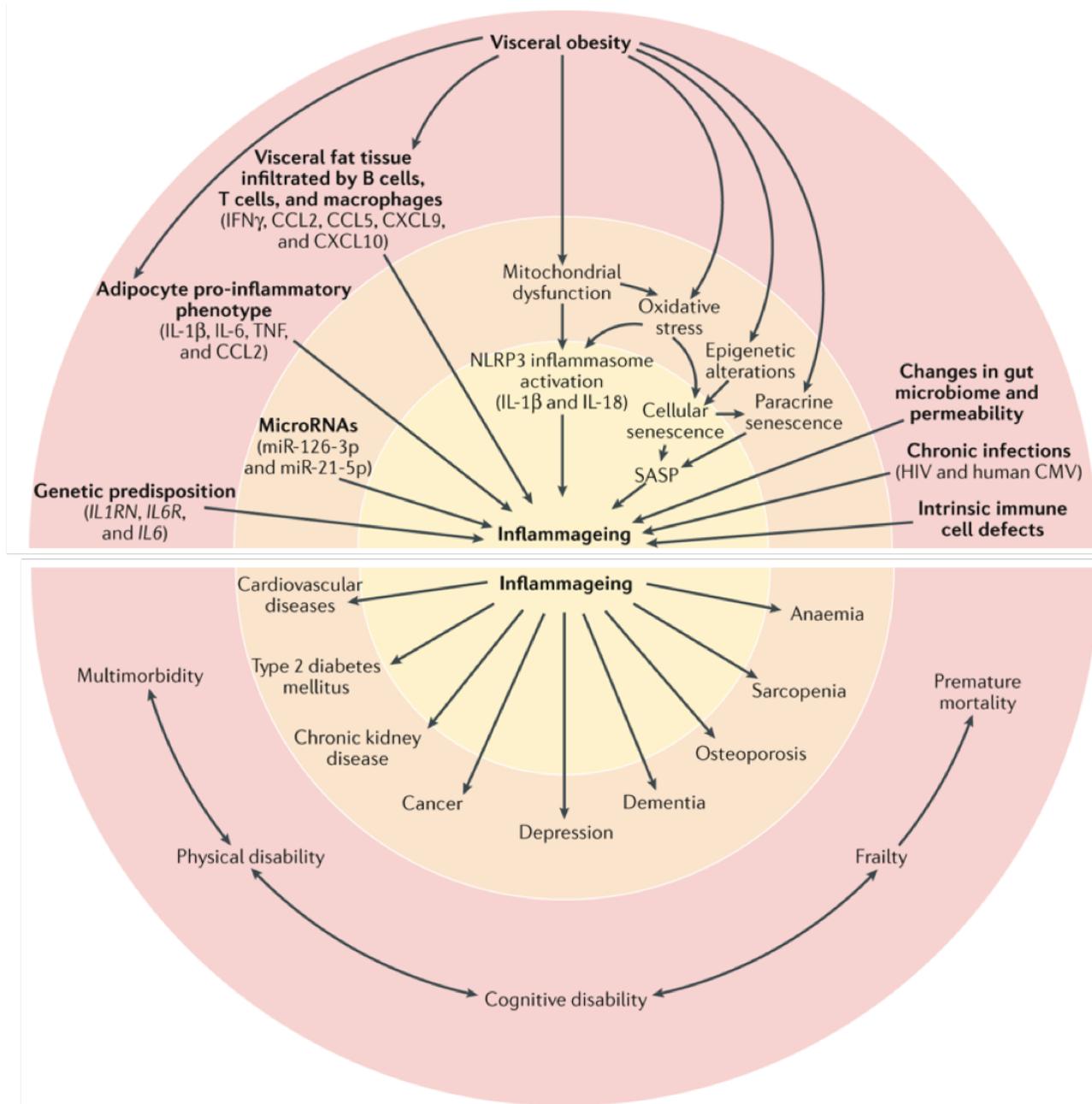
▪ **Elevati livelli di base fosforilazione di proteine di segnalazione (STAT fosforilata) => perdita di responsività cellulare ed infiammazione cronica di altro grado di attività.**

▪ **Elevazione dei livelli basali di pSTAT e la sua associazione con:**

- ✓ immunosenescenza;
- ✓ un ambiente pro-infiammatorio "aumentato";
- ✓ cellule non reattive e un impatto clinico sulla risposta immunitaria.



Inflammation can cause:



Sistema immunitario, infiammazione, inflammosoma e stress ossidativo

<https://youtu.be/a52Q6pM-ybE>

