

Self-derived

Amyloid- β
ATP
Glucose
Hyaluronan
MSU crystals
Cholesterol crystals

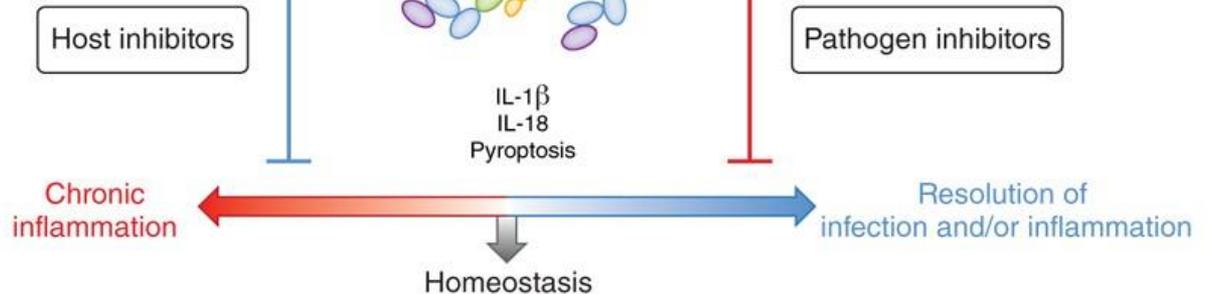
Environmentally derived

Alum
Asbestos
Silica
UV radiation

Sterile
activators

Pathogen-derived
activators

Bacteria
Virus
Fungi
Protozoa



Maurizio Romano, PhD

Dipartimento di Scienze della Vita

Edificio R

<http://tinyurl.com/edificior>

<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste

Via A. Valerio, 28

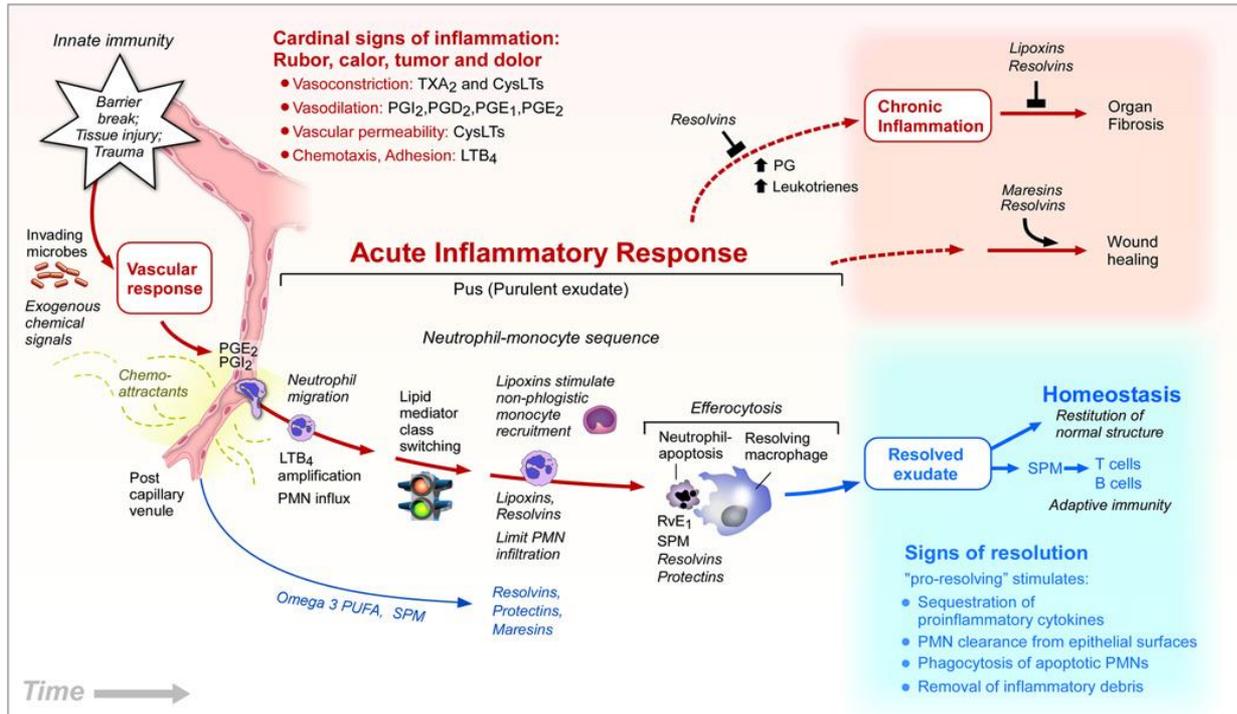
Tel: 040-3757316

e-mail: mromano@units.it

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>

Inflammation CRONICA

Evoluzione dell'infiammazione acuta



Evoluzione dell'infiammazione acuta

Risoluzione dell'Infiammazione Acuta

1. Inibizione della Produzione di Mediatori Infiammatori:

- Riduzione della produzione di citochine pro-infiammatorie.
- Inibizione della COX e LOX per ridurre la sintesi di prostaglandine e leucotrieni.

2. Fagocitosi e Clearance dei Patogeni e Dei Detriti Cellulari:

- Attivazione dei macrofagi e dei neutrofili per eliminare i patogeni e le cellule danneggiate.
- Clearance dei detriti cellulari attraverso processi fagocitari.

3. Risoluzione dell'Edema:

- Riduzione della permeabilità vascolare.
- Riassorbimento del liquido interstiziale ed edema.

4. Riparazione dei Tessuti:

- Proliferazione dei fibroblasti e deposizione di collagene.
- Angiogenesi per ripristinare la vascolarizzazione dei tessuti danneggiati.

5. Apoptosi dei Leucociti:

- Rimozione dei leucociti infiltrati tramite apoptosi e fagocitosi da parte dei macrofagi.

Evoluzione dell'infiammazione acuta

Trasformazione in Infiammazione Cronica

1. Persistenza dei Stimoli Infiammatori:

- Persistenza dell'agente patogeno o dello stimolo dannoso.
- Produzione continua di mediatori infiammatori.

2. Attivazione Prolungata dei Leucociti:

- Continua attivazione dei macrofagi e dei linfociti.
- Produzione di citochine pro-infiammatorie a livello locale.

3. Danno Tissutale Cronico:

- Accumulo di tessuto cicatriziale.
- Danno tissutale cronico dovuto alla risposta immunitaria persistente.

4. Alterazioni nel Microambiente Tissutale:

- Alterazioni nella composizione della matrice extracellulare.
- Cambiamenti nella vascolarizzazione e nell'ossigenazione dei tessuti.

5. Coinvolgimento dei Processi Autoimmuni:

- Reazioni immunitarie contro i tessuti stessi.
- Auto-antigeni possono mantenere l'infiammazione.

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

Citochine

Anticorpi

Accumulo di monociti / macrofagi
linfociti; fibroblasti

Neoangiogenesi

**Seconda linea
di difesa**

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

Protezione / danno locale

ISTOFLOGOSI vs ANGIOFLOGOSI

Infiammazione acuta (angioflogosi)

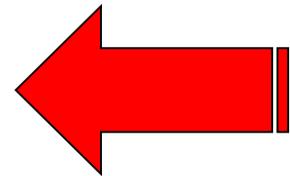
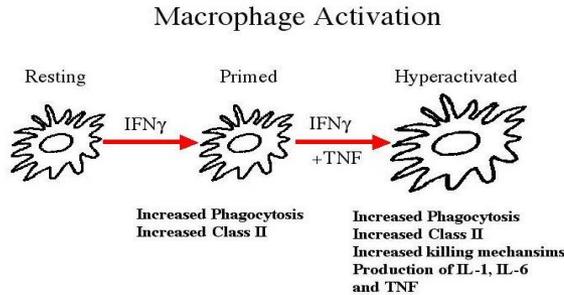
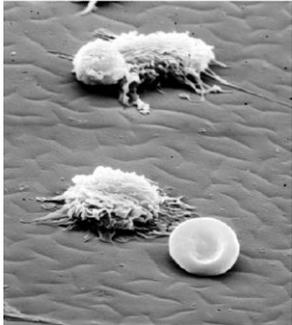
- Prevalenza dei fenomeni vascolari-essudativi
- Migrazione dei leucociti (**neutrofili** +++) nell'interstizio

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**.

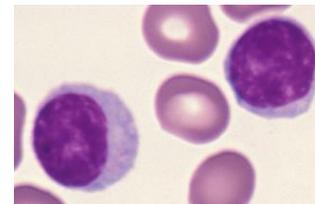
Special Guest Stars

- ❖ **MACROFAGI**
 - ❖ **Linfociti T e B** verso antigeni persistenti (antigeni endogeni, antigeni esogeni solubili o liberati da microrganismi)
 - ❖ **FIBROBLASTI**
 - ❖ **Granulociti eosinofili** in specifiche condizioni di flogosi cronica
- **Generazione del tessuto di “granulazione”**
- **Tendenza alla fibrosi**



CELLULE IMMUNOCOMPETENTI →

LINOCITI

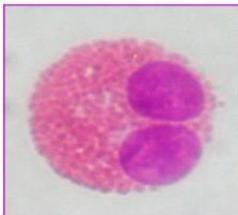


CELLULE DEL CONNETTIVO →

FIBROBLASTI



EOSINOFILI



MACROFAGI

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

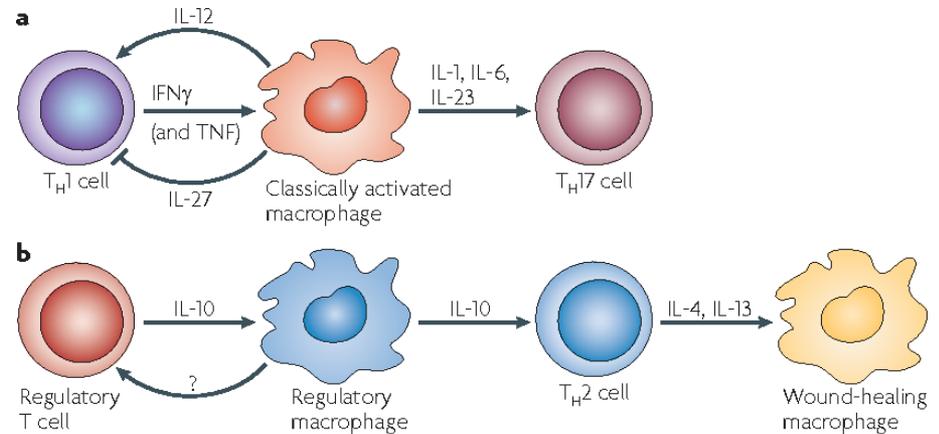
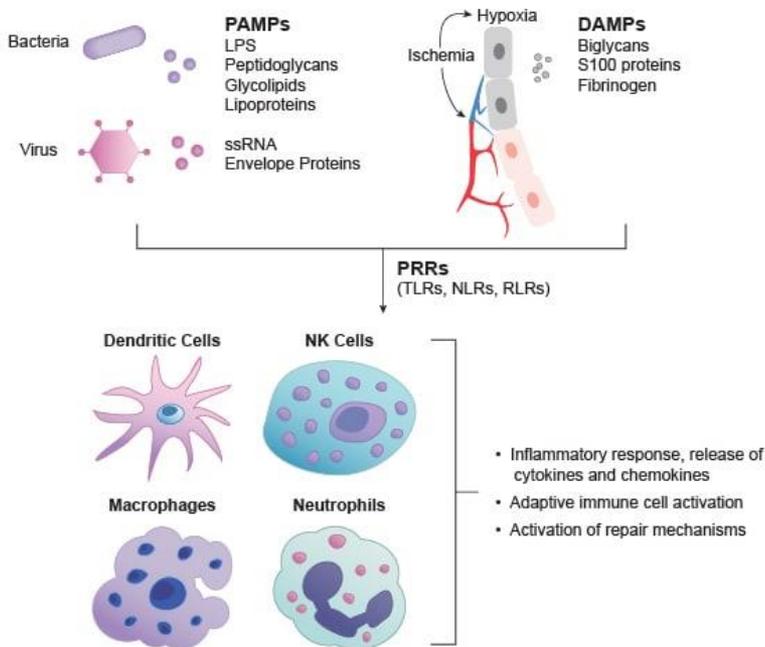


Figure 4 | Interactions between macrophage and T cells. a | Interferon- γ (IFN γ)

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) ❖ Sostanze estranee (cristalli e particolato). <p>AZIONI</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ producono NO e ROS ❖ Enzimi lisosomiali (distruzione del materiale ingerito) ❖ 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>AZIONI</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ NO attività microbica ❖ Citochine inibitorie l'attivazione M1 ❖ Riparazione tissutale (promozione dell'angiogenesi, attivazione di fibroblasti, e stimolazione della sintesi di collagene)

Macrofagi nella flogosi cronica

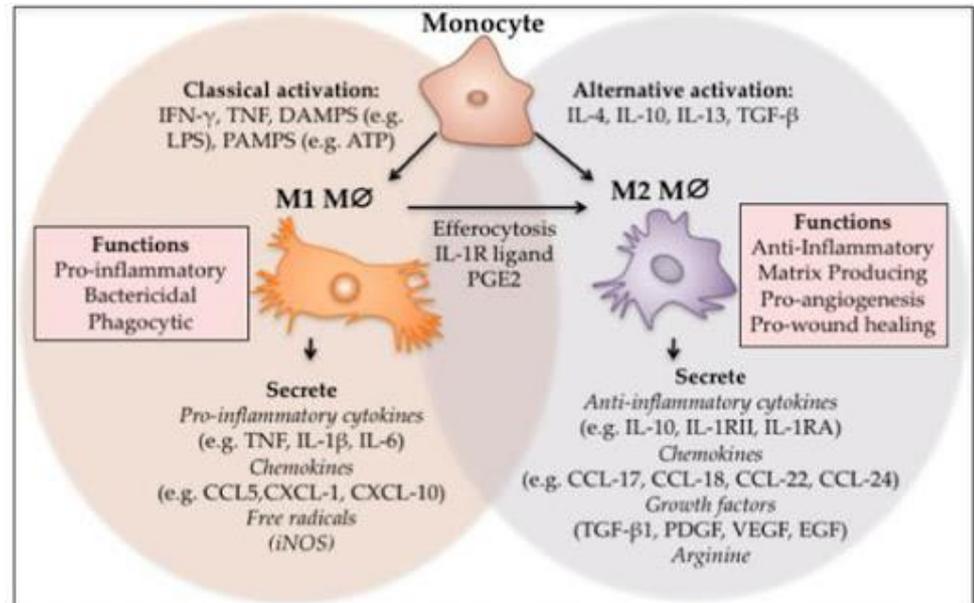
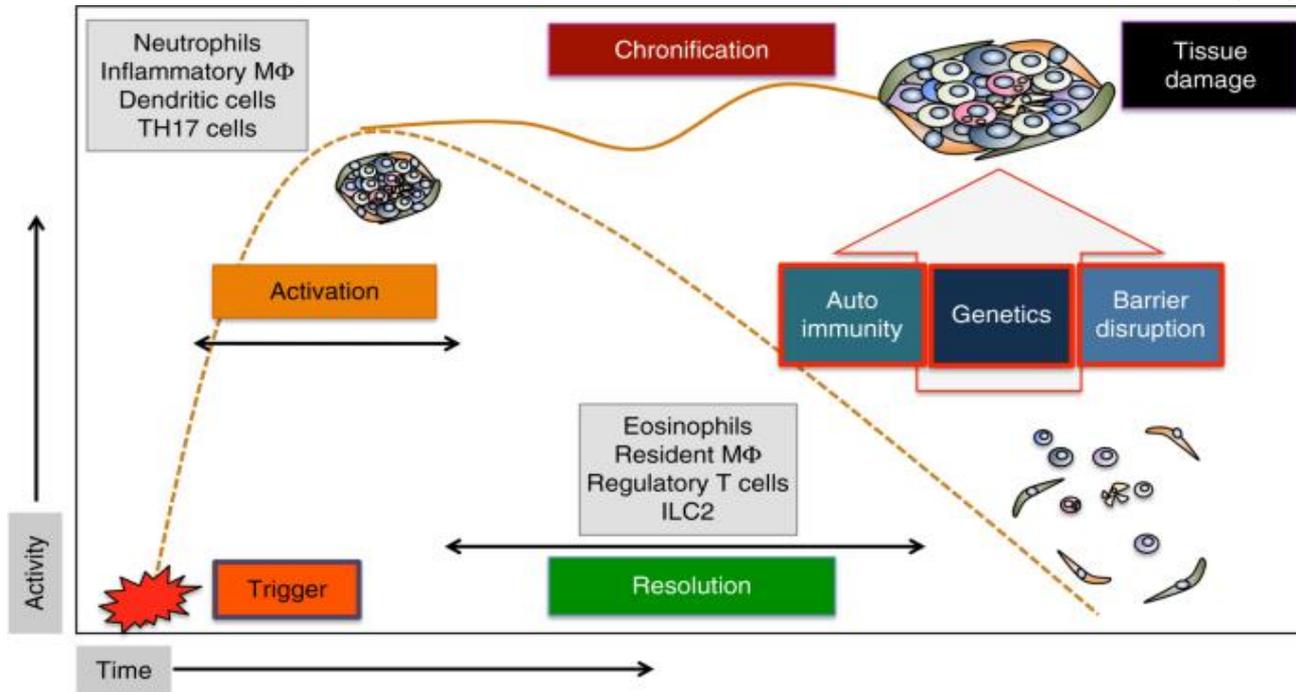


Fig. 1: Fenotipi dei macrofagi e loro funzioni durante il processo di riparazione tissutale.
(Da: Hesketh M, Sahin KB, West ZE e Murray RZ: Macrophage phenotypes regulate scar formation and chronic wound healing. Int J Mol Sci 2017, 18: 1545-55)

CAUSE

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



Fattori di Rischio Associati all'Infiammazione Cronica

Diversi fattori di rischio favoriscono una risposta infiammatoria a basso livello.

- ❖ **Età:** aumento dell'età è correlato positivamente con livelli elevati di diverse molecole infiammatorie. L'aumento correlato all'età delle molecole infiammatorie potrebbe essere dovuto a disfunzione mitocondriale o accumulo di radicali liberi nel tempo e ad altri fattori legati all'età come un aumento del grasso corporeo viscerale.
- ❖ **Obesità:** il tessuto adiposo è un organo endocrino, che secreta molteplici adipochine e altri mediatori infiammatori. Alcuni studi mostrano che l'indice di massa corporea di un individuo è proporzionale alla quantità di citochine pro-infiammatorie secrete. La sindrome metabolica ne è un esempio significativo.
- ❖ **Alimentazione:** dieta ricca di grassi saturi, grassi trans o zuccheri raffinati è associata a una maggiore produzione di molecole pro-infiammatorie, soprattutto in individui diabetici o in sovrappeso.
- ❖ **Fumo:** associato alla riduzione della produzione di molecole anti-infiammatorie e all'induzione di infiammazione.
- ❖ **Bassi Livelli di Ormoni Sessuali:** gli ormoni sessuali (testosterone e l'estrogeni) possono sopprimere la produzione e la secrezione di diversi marker pro-infiammatori ed è stato osservato che mantenere i livelli degli ormoni sessuali riduce il rischio di diverse malattie infiammatorie.
- ❖ **Stress e Disturbi del Sonno:** sia lo stress fisico che quello emotivo sono associati al rilascio di citochine infiammatorie. Lo stress può anche causare disturbi del sonno. Poiché gli individui con orari di sonno irregolari hanno maggiori probabilità di avere infiammazione cronica rispetto a coloro che dormono regolarmente, i disturbi del sonno sono considerati anche uno dei fattori di rischio indipendenti per l'infiammazione cronica.

Epidemiologia

- ❖ Le malattie infiammatorie croniche sono la causa più significativa di morte nel mondo.
- ❖ L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) classifica le malattie croniche come la più grande minaccia alla salute umana.
- ❖ Si prevede che la prevalenza delle malattie associate all'infiammazione cronica aumenterà costantemente nei prossimi 30 anni negli Stati Uniti.
- ❖ Nel 2000, quasi 125 milioni di americani vivevano con condizioni croniche e 61 milioni (il 21%) ne avevano più di una.
- ❖ Secondo le stime recenti della Rand Corporation, nel 2014 quasi il 60% degli americani aveva almeno una condizione cronica, il 42% ne aveva più di una e il 12% degli adulti ne aveva 5 o più.
- ❖ A livello mondiale, **3 persone su 5 muoiono a causa di malattie infiammatorie croniche**

❖ **Diabete:**

Nel 2015, secondo l'American Diabetes Association, 30,3 milioni di persone o il 9,4% della popolazione americana aveva il diabete, ed era la settima causa di morte negli Stati Uniti.

❖ **Malattie Cardiovascolari:**

le malattie cardiovascolari (CVD) rappresentano 1 decesso su tre, o circa 800.000 morti negli Stati Uniti. A livello globale, le CVD rappresentano il 31% di tutti i decessi, e la malattia coronarica (CHD) è responsabile della maggior parte dei decessi dovuti alle CVD, seguita dall'ictus (1 decesso su 20 negli Stati Uniti) e dall'insufficienza cardiaca.

❖ **Artrite e Malattie Articolari:**

colpiscono circa 350 milioni di persone nel mondo e quasi 43 milioni di persone negli Stati Uniti, ovvero quasi il 20% della popolazione. Si prevede che questo numero supererà i 60 milioni entro il 2020. Circa 2,1 milioni di americani soffrono di artrite reumatoide.

❖ **Allergie:**

sono tra le sei principali cause di malattie croniche negli Stati Uniti e colpiscono più di 50 milioni di americani ogni anno. L'asma colpisce più di 24 milioni di persone negli Stati Uniti, inclusi oltre 6 milioni di bambini. Nel 2015, l'8,2% degli adulti e l'8,4% dei bambini sono stati diagnosticati con il raffreddore da fieno.

❖ **Malattia Polmonare Ostruttiva Cronica (COPD):**

Terza causa più comune di morte negli Stati Uniti nel 2014, e quasi 15,7 milioni di americani (il 6,4%) sono stati diagnosticati con la COPD.

CAUSE

- ❖ Persistenza dello stimolo flogogeno o alterazioni dei normali processi di guarigione che portano alla prosecuzione della flogosi acuta.
- ❖ Episodi infiammatori ricorrenti o subentranti dovuti all'esposizione perdurante allo stimolo flogogeno.
- ❖ Processo cronico a sviluppo lento causato da stimoli persistenti, difficilmente eliminabili o che provocano risposte immunitarie anormali.

CAUSE

- ❖ **Infezioni persistenti** (micobatteri, HCV/HBV, Treponema pallidum, funghi, parassiti)
- ❖ **Sostanze esogene non "digeribili" o dannose** (silice, asbesto, corpi estranei) o endogene (es. acido gastrico, acido urico)
- ❖ **Malattie autoimmuni** (Artrite reumatoide, Sclerosi multipla)
- ❖ **Malattie ad eziologia ignota**

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

SCOPO

- **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**

CLASSIFICAZIONE

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
- ❖ Istologia diversa a seconda dell'agente eziologico, che agisce con un meccanismo patogenetico specifico
- ❖ Il granuloma evolve verso la sclerosi, non preceduta dal tessuto di granulazione

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:**
 - **Diabete**
 - **Infezioni virali (Epatite cronica di tipo C e B)**
 - **Aterosclerosi**
 - **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**

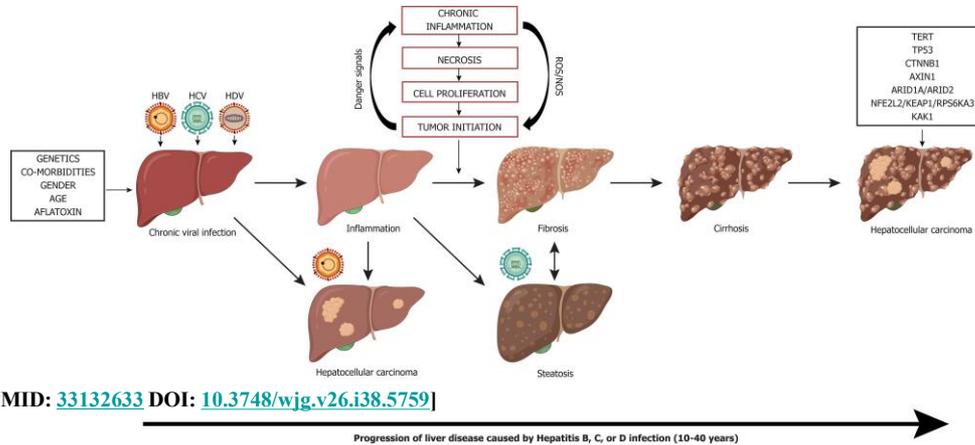
Diabete

- ❖ Condizione cronica caratterizzata da livelli elevati di zucchero nel sangue (iperglicemia) a causa di difetti nell'insulina, nell'azione dell'insulina o entrambi.
- ❖ Questa condizione può derivare da un'inflammatione cronica a livello dei tessuti adiposi e dell'organismo in generale, che porta a una ridotta risposta insulinica o alla produzione insufficiente di insulina.
- ❖ Tale infiammazione è generalmente aspecifica, e coinvolge una serie di mediatori infiammatori e processi ossidativi che danneggiano progressivamente il sistema endocrino e i tessuti bersaglio dell'insulina.

- ❖ **Inflammatione dei tessuti adiposi:** soprattutto nel **diabete di tipo 2**, si verifica un'**inflammatione cronica dei tessuti adiposi**. Questa condizione, chiamata adiposità infiammatoria, è caratterizzata dall'infiltrazione di cellule immunitarie infiammatorie come macrofagi e linfociti T nei depositi di grasso.
- ❖ **Attivazione del sistema immunitario:** nel **diabete di tipo 1**, si verifica una **reazione autoimmune** in cui il sistema immunitario attacca erroneamente le **cellule beta del pancreas**, responsabili della produzione di insulina. Questo porta alla distruzione delle cellule beta e alla riduzione della produzione di insulina.
- ❖ **Produzione di mediatori infiammatori:** infiammazione cronica associata al diabete porta alla produzione aumentata di mediatori infiammatori come **IL-1 β , TNF- α , IL-6 e CRP** (proteina C reattiva). Questi mediatori infiammatori contribuiscono alla **resistenza all'insulina**, alla **disfunzione endoteliale** e al **danno ai tessuti**.
- ❖ **Danno ossidativo:** infiammazione cronica nel diabete è associata a un aumento dello **stress ossidativo, causato da un'eccessiva produzione di radicali liberi e una ridotta capacità antiossidante**. Lo stress ossidativo danneggia le cellule e i tessuti, contribuendo alla progressione delle complicanze diabetiche.
- ❖ **Complicanze microvascolari e macrovascolari:** infiammazione cronica nel diabete contribuisce allo sviluppo di complicanze microvascolari come la retinopatia diabetica, la nefropatia diabetica e la neuropatia diabetica, così come complicanze macrovascolari come le malattie cardiovascolari, l'ictus e le malattie vascolari periferiche.

Epatite cronica

Inflammation del fegato che si protrae per oltre 6 mesi



[PMID: [33132633](#) DOI: [10.3748/wjg.v26.i38.5759](#)]

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)

Epatite cronica di tipo B & C presenta le seguenti caratteristiche principali nelle diverse fasi della malattia:

❖ **Neutrofilii:**

- Coinvolti nella fase iniziale dell'infiammazione acuta.
- Contribuiscono alla risposta immunitaria contro l'agente virale.

❖ **Macrofagi:**

- Giocano un ruolo chiave nella risposta infiammatoria cronica.
- Producono citochine e contribuiscono alla persistenza dell'infiammazione.

❖ **Linfociti T e B:**

- Partecipano alla risposta immunitaria specifica contro il virus dell'epatite.
- Contribuiscono all'infiammazione cronica e alla distruzione dei tessuti infetti.

❖ **Fibroblasti:**

- Si attivano durante la fase di riparazione del tessuto danneggiato.
- Contribuiscono alla formazione di tessuto cicatriziale (fibrosi) nel fegato.

❖ **Cellule stellate:** coinvolte nella produzione di collagene durante il processo di fibrosi epatica.

Caratteristiche che permettono di classificare la patogenesi come infiammazione cronica non specifica includono:

- ❖ Persistenza dell'infiammazione nel tempo senza risoluzione completa.
- ❖ Risposta immunitaria anomala che contribuisce al danno tissutale e alla progressione della malattia.
- ❖ Coinvolgimento dei fibroblasti e delle cellule stellate nella formazione di tessuto cicatriziale cronico, portando alla fibrosi epatica e alla cirrosi.

Ruolo del batterio *Helicobacter pylori*:

- ❖ *H. pylori* è spesso associato allo sviluppo di ulcere gastriche e duodenali, agendo come un fattore scatenante nell'infiammazione cronica.
- ❖ Il batterio colonizza la mucosa gastrica e induce un'infiammazione persistente, contribuendo alla formazione delle ulcere.

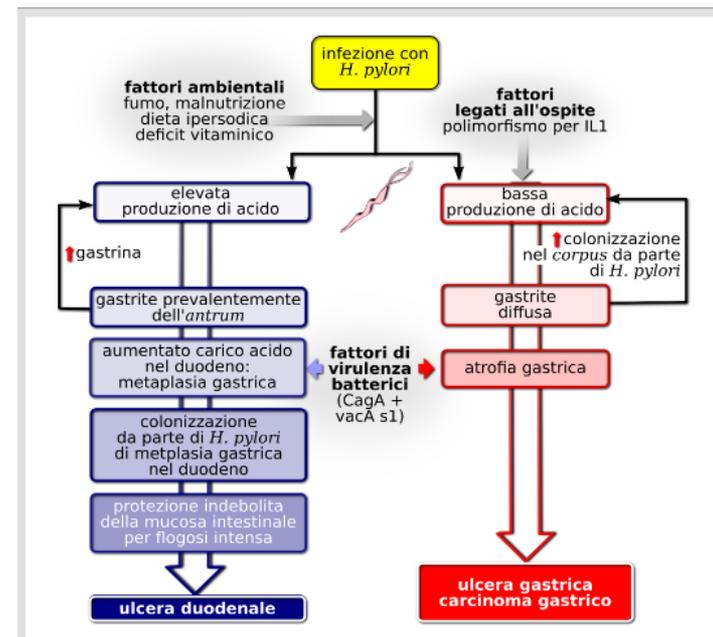
Fasi della malattia contraddistinte dal ruolo di diversi attori cellulari:

- ❖ **Neutrofili**: sono tra le prime cellule ad arrivare sul sito dell'infezione e contribuiscono all'infiammazione acuta.
- ❖ **Macrofagi**: svolgono un ruolo importante nella risposta infiammatoria cronica, producendo citochine e contribuendo alla formazione di tessuto cicatriziale.
- ❖ **Linfociti T e B**: sono coinvolti nella risposta immunitaria contro *H. pylori* e nel mantenimento dell'infiammazione cronica.
- ❖ **Fibroblasti**: si attivano durante la fase di riparazione del tessuto danneggiato, contribuendo alla formazione di tessuto cicatriziale.

Caratteristiche che permettono di classificare la patogenesi come infiammazione cronica non specifica includono:

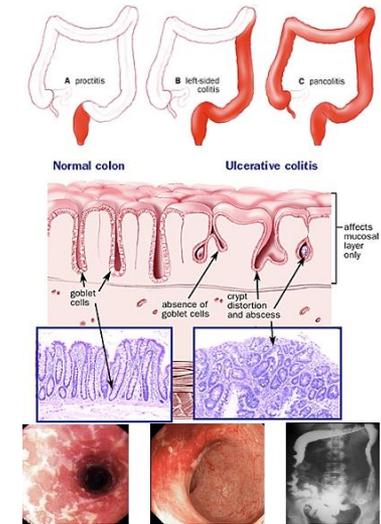
- Persistenza dell'infiammazione nel tempo, spesso a causa dell'infezione persistente da *H. pylori*.
- Coinvolgimento di diversi tipi di cellule immunitarie nell'infiammazione cronica e nella formazione di tessuto cicatriziale.
- Risposta immunitaria anomala che contribuisce al danno tissutale e alla formazione di ulcere gastriche e duodenali.

Ulcera peptica (gastrica/duodenale)



Eziopatogenesi

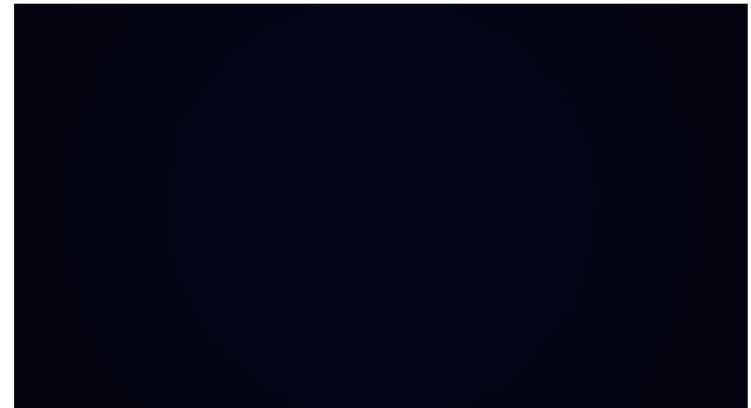
- ❖ **Infiemmazione cronica della mucosa rettale e del colon distale:** caratterizzata da infiltrazione infiammatoria delle cellule immunitarie nella mucosa intestinale, inclusi neutrofili, linfociti T e macrofagi.
- ❖ **Danno epiteliale e formazione di ulcere:** l'infiammazione cronica causa danni all'epitelio intestinale, portando alla formazione di **ulcere superficiali** nella mucosa del retto e del colon distale.
- ❖ **Produzione di citochine pro-infiammatorie:** le cellule immunitarie infiltranti producono citochine pro-infiammatorie (TNF- α e l'interleuchina-6) che contribuiscono al mantenimento dell'infiammazione cronica e al danno tissutale.



<https://youtu.be/hvIPCxbULNE?si=TGmmVIRNIEFCDzCu>

Ruolo dei diversi tipi cellulari nella patogenesi del danno intestinale attraverso infiammazione cronica aspecifica:

- ❖ **Neutrofili:** contribuiscono all'infiammazione acuta e alla formazione di lesioni tissutali attraverso il rilascio di enzimi proteolitici e radicali liberi.
- ❖ **Linfociti T:** svolgono un ruolo chiave nell'infiammazione cronica, rilasciando citochine pro-infiammatorie e amplificando la risposta infiammatoria.
- ❖ **Macrofagi:** attivati dall'infiammazione, producono citochine infiammatorie e inducono la fagocitosi dei batteri intestinali, contribuendo alla perpetuazione dell'infiammazione.
- ❖ **Cellule epiteliali:** subiscono danni diretti dall'infiammazione, compromettendo l'integrità della barriera intestinale e favorendo l'ulcerazione della mucosa.



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.

PATOGENESI

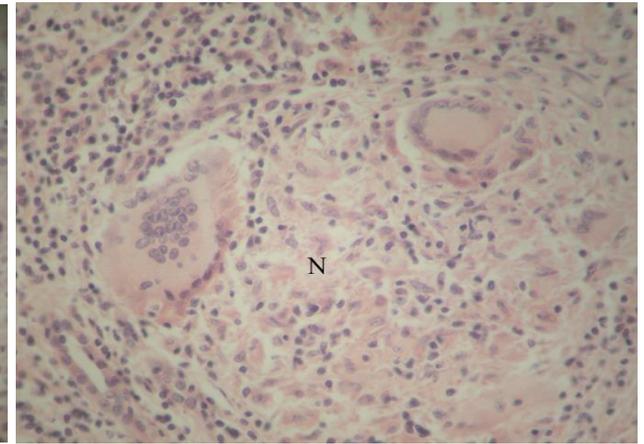
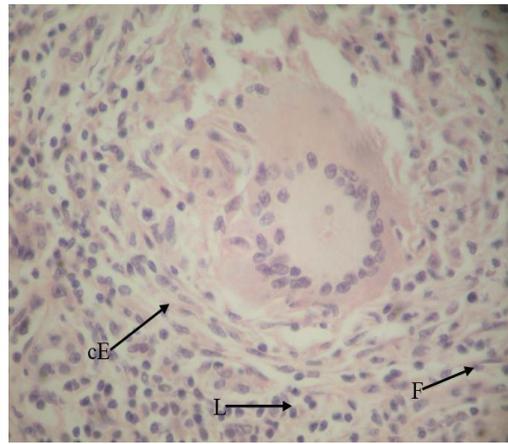
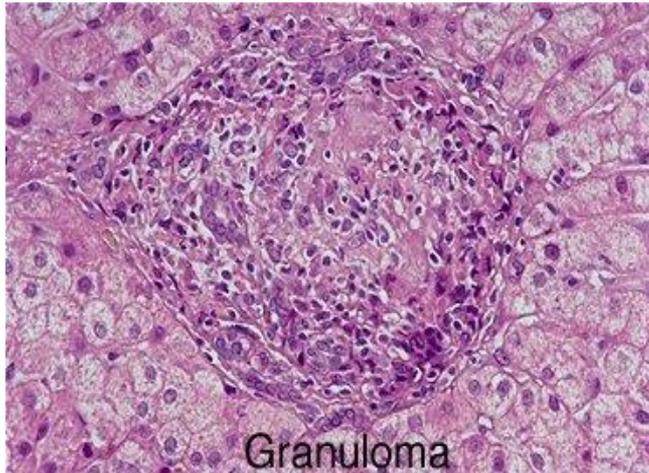
- ❖ **Produzione di autoanticorpi:** mediano danni ai tessuti articolari.
 - **Fattori reumatoidi** (FR = anticorpi diretti contro IgG, specificamente contro il dominio Fc delle molecole di IgG)
 - **Anticorpi anti-proteine citrullinate** (anti-CCP)
 - **Anticorpi anti-proteine carbamilate** (CarP)
- ❖ **Formazione di immunocomplessi:** gli immunocomplessi si depositano nelle articolazioni, attivando il complemento e richiamando neutrofili che rilasciano enzimi proteolitici e radicali liberi, contribuendo all'infiammazione e al danno tissutale.
- ❖ **Coinvolgimento dei neutrofili:** i neutrofili vengono reclutati nei siti infiammati, rilasciando enzimi proteolitici e svolgendo un ruolo nella formazione di pannus, un tessuto infiammatorio che danneggia le articolazioni.
- ❖ **Produzione di citochine infiammatorie:** sia i linfociti T che le cellule presentanti l'antigene rilasciano citochine infiammatorie, come il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) e l'interleuchina-1 (IL-1), che promuovono l'infiammazione e il danno articolare.
- ❖ **Attivazione dei macrofagi:** I macrofagi, stimolati dalle citochine pro-infiammatorie, contribuiscono alla distruzione delle articolazioni attraverso la produzione di enzimi proteolitici e radicali liberi.



**Inflammatione granulomatosa
o
specifica**

Infiemmazione 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**



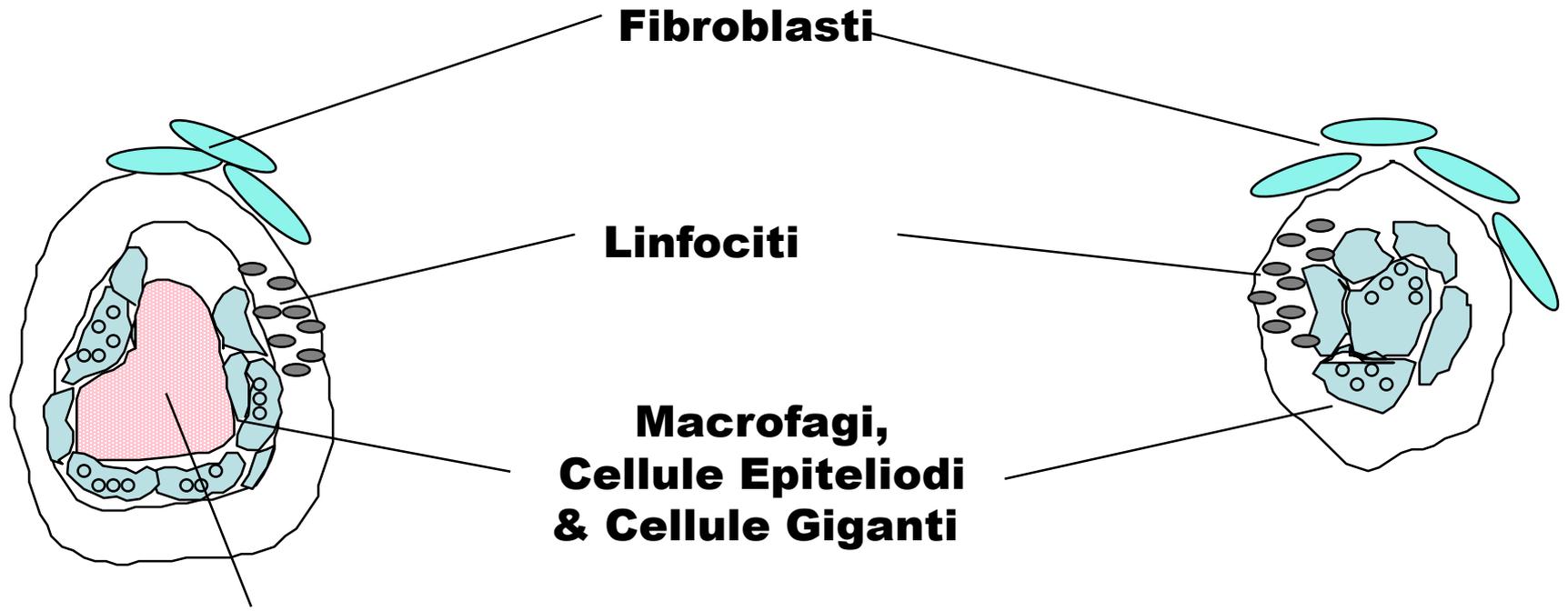
Corpi endogeni

- ❖ **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

Infiemmazione 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)	-

Ganulomi immuni

- ❖ **Origine:** Dovuti alla risposta immunitaria del corpo a un agente patogeno o a una sostanza estranea.
- ❖ **Agenti patogeni:** Possono derivare da batteri, funghi, parassiti o altri agenti infettivi.
- ❖ **Risposta immunitaria:** Coinvolgimento di cellule immunitarie come macrofagi, linfociti T e B, che si aggregano per formare un granuloma.
- ❖ **Struttura:** Composta principalmente da macrofagi e cellule giganti multinucleate, circondate da linfociti, plasmacellule e fibroblasti.
- ❖ **Localizzazione:** Possono verificarsi in vari organi e tessuti, tra cui polmoni, fegato, linfonodi, pelle, ossa.
- ❖ **Patologie associate:** Sono associati a malattie infettive come tubercolosi, lebbra, sifilide, nonché a malattie da deposizione di immunocomplessi.
- ❖ **Manifestazioni cliniche:** Le manifestazioni cliniche dipendono dalla causa sottostante e dalla localizzazione del granuloma, e possono variare da asintomatiche a gravi sintomi sistemici.
- ❖ **Trattamento:** Il trattamento dipende dalla malattia sottostante e può includere terapia antibiotica per le infezioni batteriche, farmaci immunosoppressori per le malattie autoimmuni, e interventi chirurgici in alcuni casi.

Tubercolosi

Eziopatogenesi:

1. Inalazione del batterio Mt e localizzazione sub-pleurica del polmone:

- Fagocitosi da parte dei macrofagi tessutali.
- Resistenza alla fagocitosi con persistenza del Mt all'interno dei macrofagi.

2. Trasporto del Mt ai linfonodi satelliti e diffusione dell'infezione:

- Mt trasportato dai macrofagi ai linfonodi, estendendo l'infezione.

3. Sviluppo della risposta immunitaria cellulo-mediata (linfociti T):

- **TH1:** Produzione di IFN- γ , attivazione dei macrofagi e formazione del granuloma.
- **CTL:** Uccisione dei macrofagi infetti, necrosi caseosa del granuloma.

4. Formazione di granulomi e necrosi caseosa:

- Localizzazione del Mt nel focolaio periferico di Ghon e nei linfonodi peri-bronchiali.

Fasi della malattia:

Guarigione:

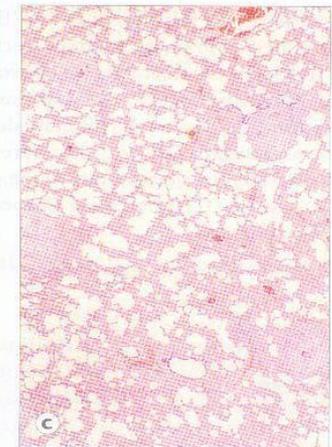
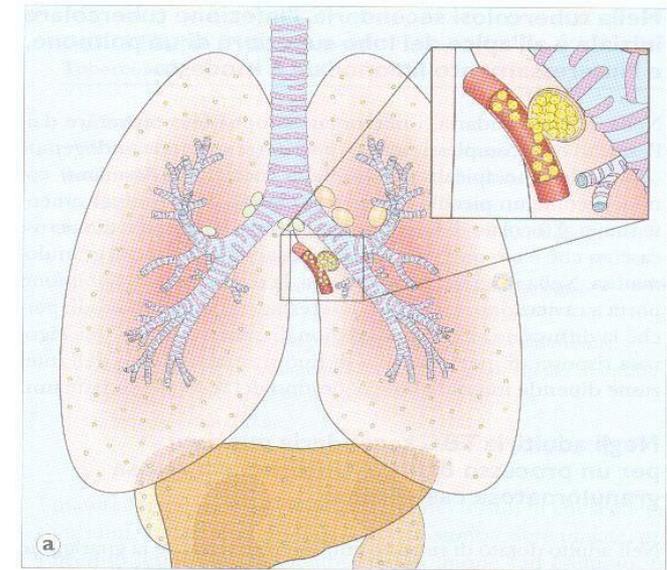
- ❖ Mt eliminato, guarigione con sclerosi e calcificazione (cicatrice fibrocalcifica) nel 95% dei casi.
- ❖ Tubercolosi latente con batteri vivi quiescenti nel focolaio primario guarito.

Tubercolosi primaria progressiva:

- ❖ Risposta immune scarsa, tubercolosi primaria progressiva con polmonite tubercolare.

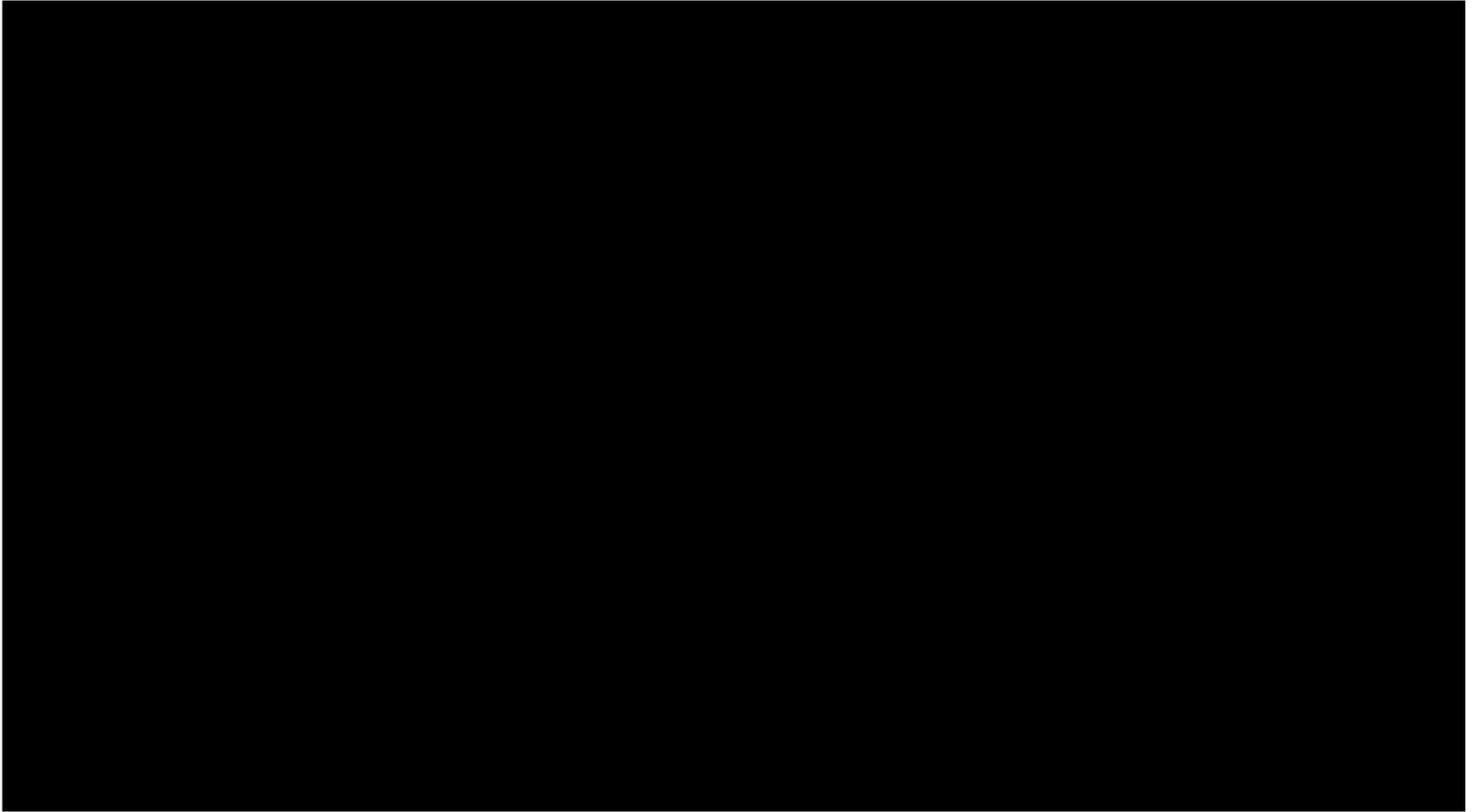
Tubercolosi miliare:

- ❖ Ceppo batterico particolarmente patogeno (e risposta immune debole), diffusione linfo-ematica con molti piccoli foci di aspetto istologico intermedio tra angio- e isto-flogosi, disseminati nel polmone e/o in altri organi.



Tubercolosi...in movimento

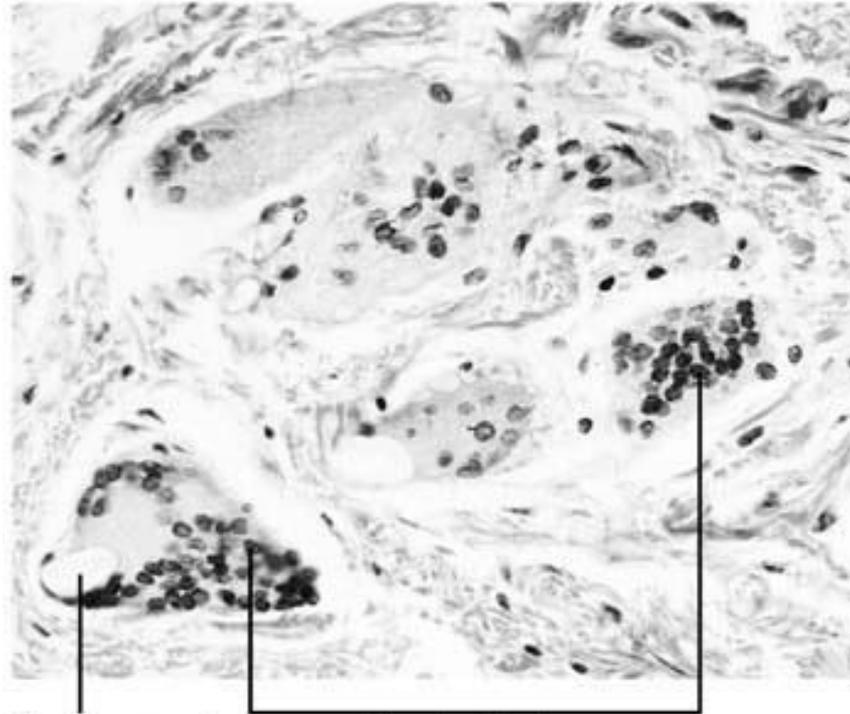
<https://youtu.be/EXcuAWxsoEE>



Ganulomi non immuni

- ❖ **Origine:** Dovuti alla presenza di corpi estranei o endogeni nel tessuto.
- ❖ **Corpi estranei:** Possono derivare da agenti esogeni come talco, silice, legno.
- ❖ **Corpi endogeni:** Derivano da materiali biologici o metabolici interni al corpo, come cheratina, colesterolo, urati.
- ❖ **Struttura:** Composti da una raccolta di macrofagi, fibroblasti e tessuto fibroso, con spaziati centrali o contenuti.
- ❖ **Localizzazione:** Possono verificarsi in varie parti del corpo, inclusi polmoni, pelle, tessuti molli, ossa.
- ❖ **Patologie associate:** La presenza di granulomi non immunitari può essere associata a condizioni patologiche specifiche, come ascessi, cisti, o condizioni causate dall'inalazione o ingestione di particelle estranee.
- ❖ **Manifestazioni cliniche:** Possono causare sintomi locali, come tumefazione o dolore, o possono essere asintomatici.
- ❖ **Trattamento:** Il trattamento dipende dalla causa sottostante e può includere la rimozione del corpo estraneo, il trattamento delle infezioni associate e la gestione dei sintomi.

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.
- ❖ **Talco borato**: 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 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>

Ganuloma da Talco

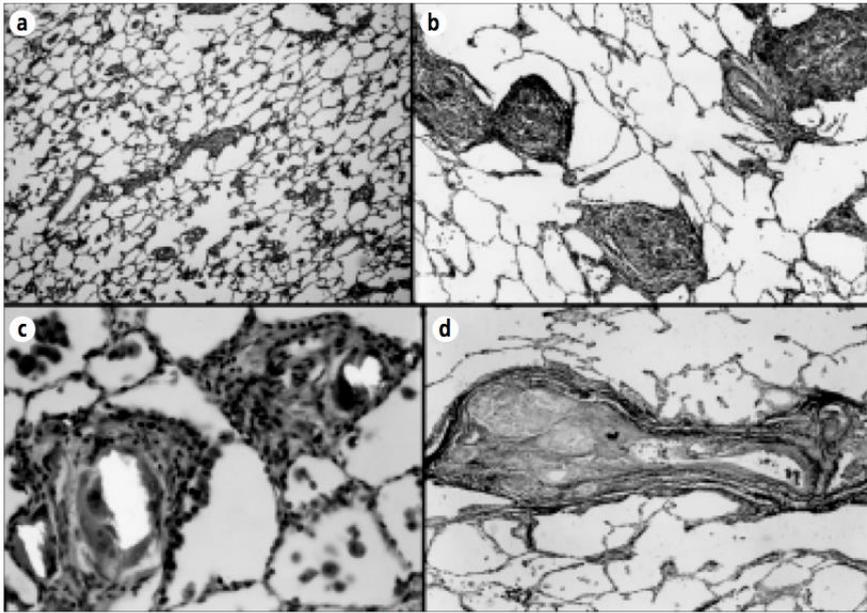


Figure 1. Histologic sections from the excised left lower lobe of the lung of a 23-year-old man who had been an intravenous drug addict (heroin, methadone, and methylphenidate tablets) since age 18. Interstitial talc granulomas are shown in (a), (b), and (c) at progressively higher magnifications. The 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.

- ❖ 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.

Il talco iniettato con l'eroina tende a concentrarsi nel tessuto polmonare per diverse ragioni:

- ❖ **Dimensione delle particelle:** talco utilizzato come agente di taglio per l'eroina è spesso micronizzato (particelle sono estremamente piccole). Le particelle molto piccole possono viaggiare attraverso i vasi sanguigni fino ai capillari polmonari.
- ❖ **Capillarizzazione polmonare:** polmoni sono altamente vascolarizzati, con una grande rete di capillari. Quando il talco iniettato raggiunge il flusso sanguigno, ha maggiori probabilità di essere trasportato attraverso il sistema circolatorio polmonare a causa dell'abbondante rete di vasi sanguigni nei polmoni.
- ❖ **Filtraggio polmonare:** polmoni agiscono come un filtro per il sangue, eliminando le particelle indesiderate. Quando le particelle di talco raggiungono i polmoni, possono rimanere intrappolate nei capillari polmonari o depositarsi sui tessuti polmonari a causa della loro dimensione e della struttura del tessuto polmonare.
- ❖ **Reazioni infiammatorie:** una volta depositato nei tessuti polmonari, il talco può scatenare una reazione infiammatoria cronica. Questa risposta immunitaria può portare alla formazione di granulomi e all'infiammazione dei tessuti circostanti, contribuendo alla concentrazione del talco nel tessuto polmonare nel lungo termine.

Non solo eroina

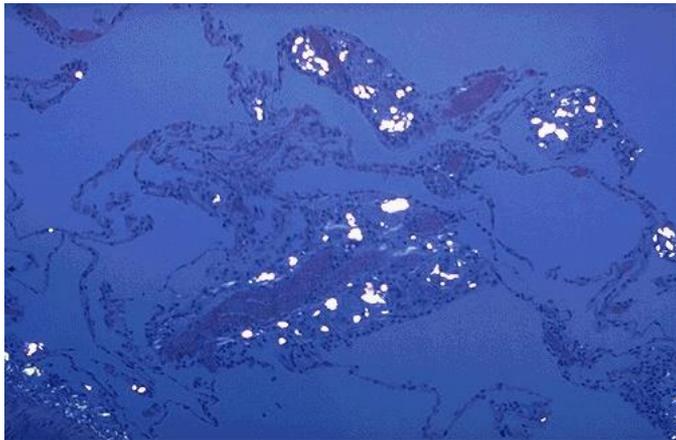


Tabella 12.2. Alcune preparazioni orali contenenti talco, assunte per via iniettiva, associate a granulomi polmonari.

Molecola	Nome commerciale
Metadone	Eptadone
Propossifene	Liberen
Propilesdrina	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

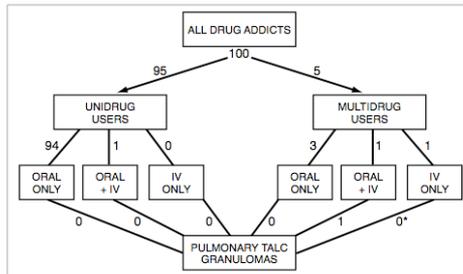


Figure 2. Among all persons who abuse drugs, those who use only one drug constitute the great majority, and those who abuse many drugs, the minority. Virtually all intravenous drug abusers appear to fall into the multidrug group. Talc granulomas form only in multidrug users because the intravenous injectors 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.

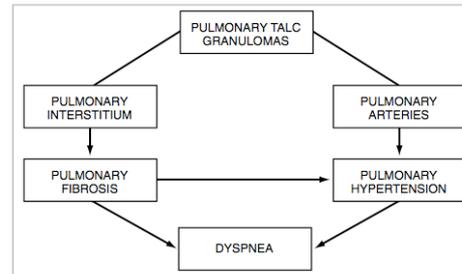


Figure 3. The effect of pulmonary talc granulomas located in pulmonary interstitium or in lumens of pulmonary arteries. Reprinted from reference 4, copyright 1976, with permission from Excerpta Medica Inc.

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

Silicosi: Eziologia

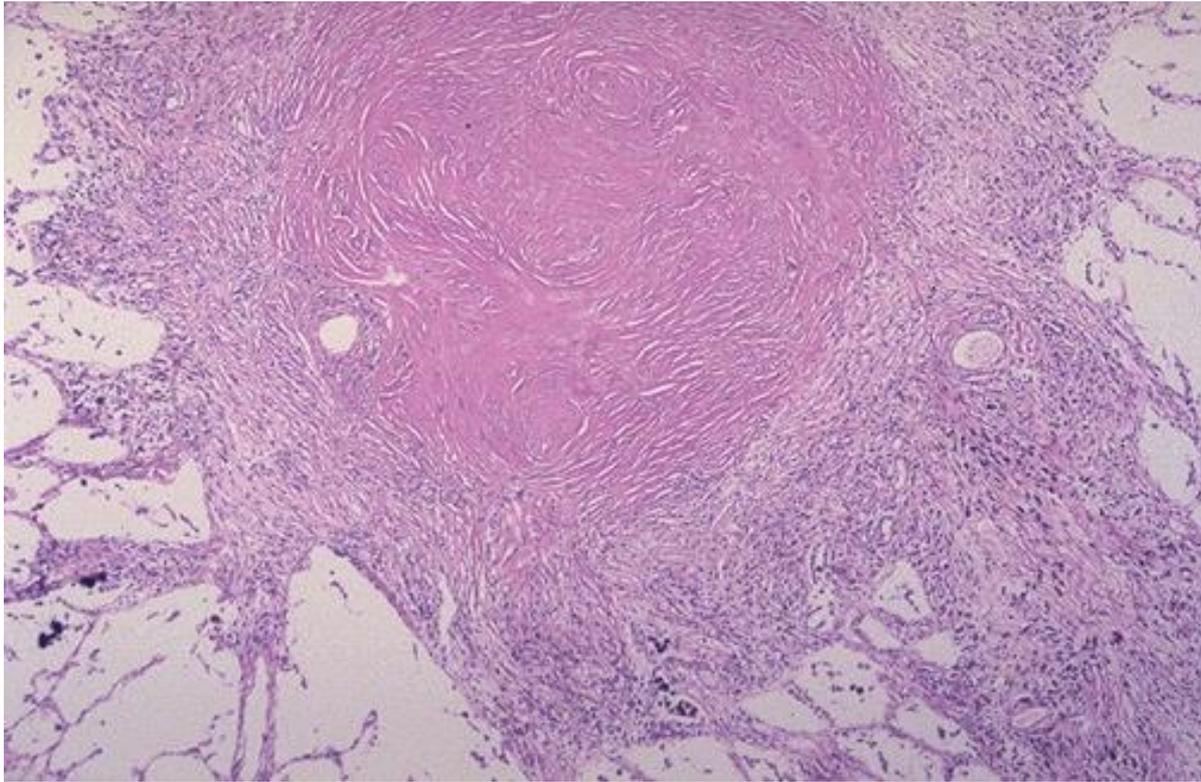
- ❖ La silicosi è causata dall'**inalazione** di fini particelle di **diossido di silicone** nella forma non legata (libera) di **crystalli di silice** (solitamente **quarzo**) o, meno comunemente, dall'inalazione di **silicati**, minerali contenenti **diossido di silicio legato** ad altri elementi (**talco**).
- ❖ **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 patognomonic 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

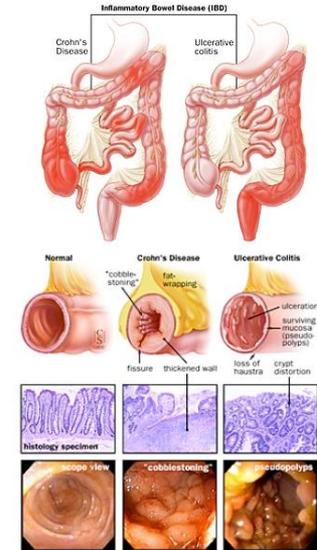
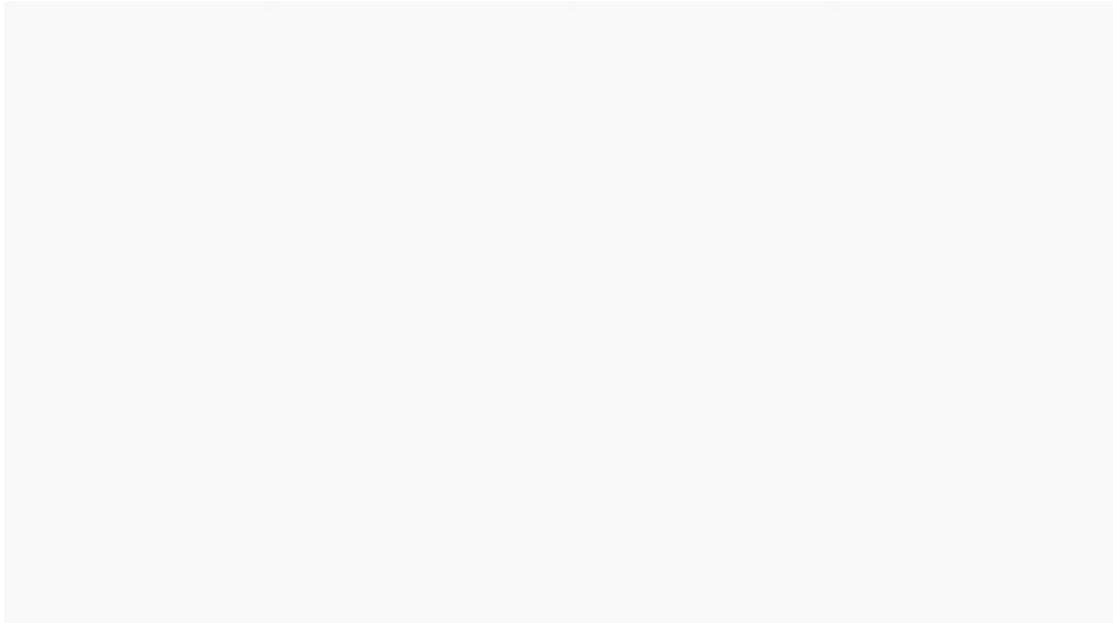


- Il nodulo silicotico di solito ha tre zone: una centrale, una pericentrale e una periferica, caratterizzate da diversi tipi e contenuti di tessuto connettivo.
- Al centro di solito c'è un contenuto, il tessuto connettivo che chiamiamo ialinizzato, cioè nel quale non si riconosce più la struttura del 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 celluline 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.

Ganulomi da cause ignote

https://youtu.be/Qh28CBKMEuQ?si=t_8OxSQjESnYq1_D

Morbo di Crohn



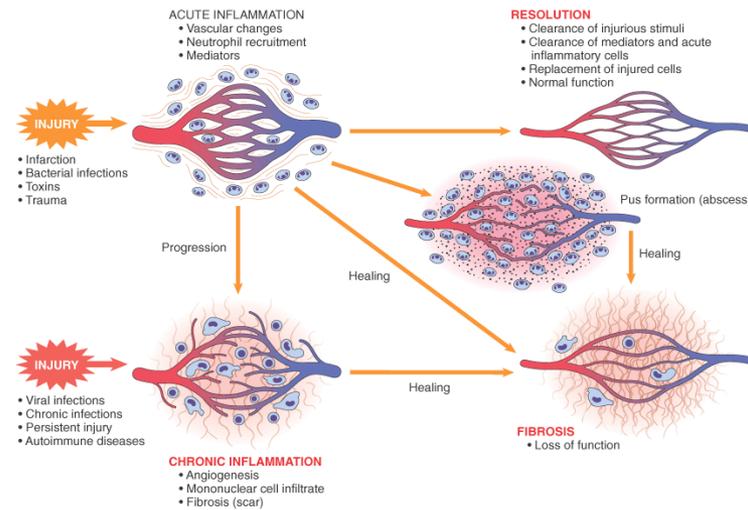
- ❖ **Eziologia:** cause esatte sconosciute, ma coinvolge una risposta immunitaria eccessiva a batteri intestinali nel contesto di predisposizione genetica.
- ❖ **Patogenesi:** granulomi epitelioidi senza caseificazione si formano nella parete intestinale a causa dell'infiammazione cronica. Infiltrato infiammatorio **transmurale** con aggregati linfoidi. Coinvolgimento di macrofagi, linfociti T, cellule plasmatiche.
- ❖ **Localizzazione:** anche se può 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". Può interessare anche altre parti del corpo come la pelle, gli occhi, le articolazioni.
- ❖ **Manifestazioni cliniche:** Dolore addominale, diarrea, sanguinamento rettale, perdita di peso, febbre, fistole, malassorbimento.
- ❖ **Diagnosi:** Basata su endoscopia, biopsia e imaging. Importante escludere altre cause di infiammazione intestinale.
- ❖ **Trattamento:** Gestione dei sintomi attraverso farmaci anti-infiammatori, immunosoppressori, modifiche della dieta e interventi chirurgici in casi gravi o complicati.



Sarcoidosi

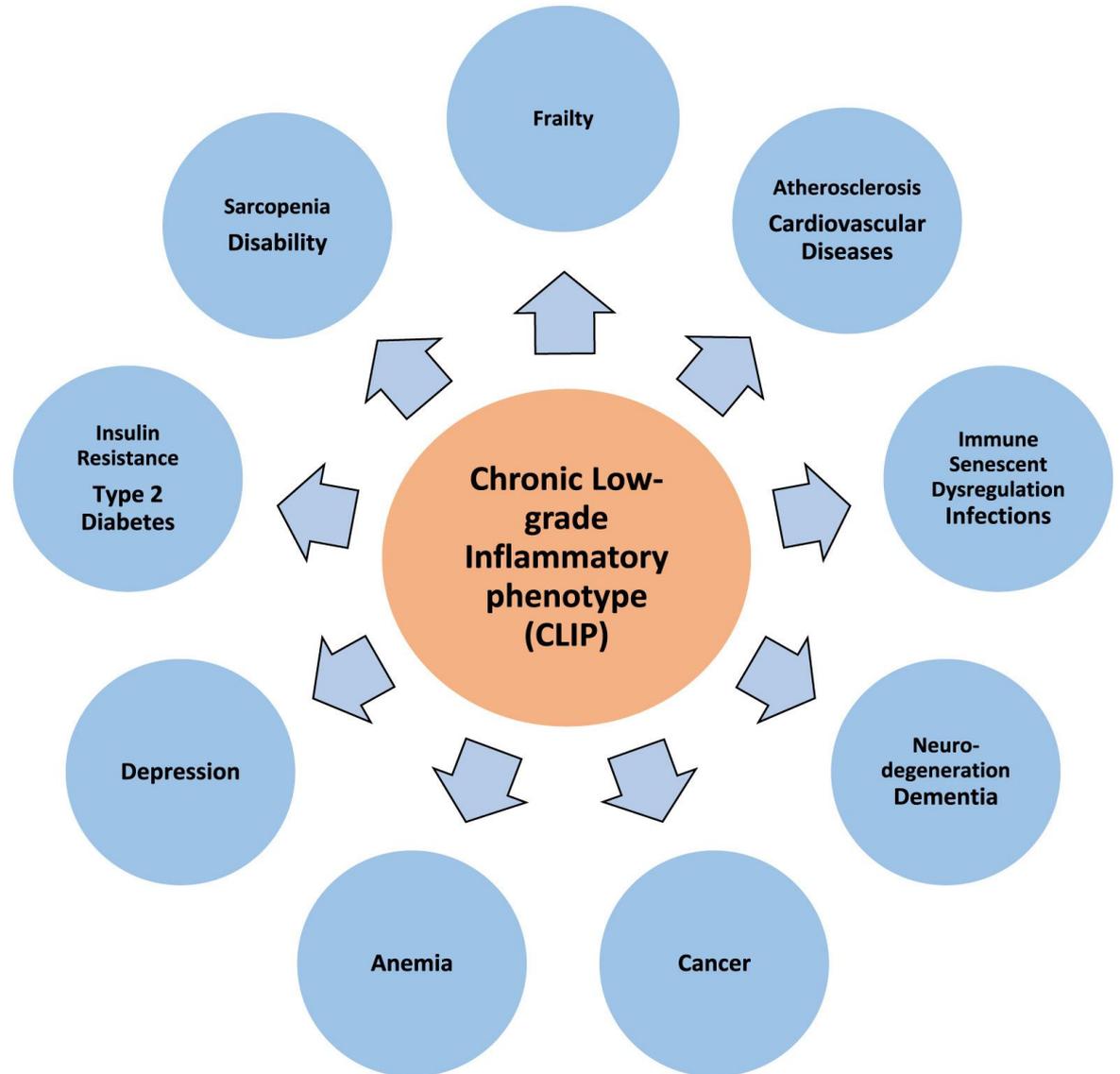
- ❖ **Eziologia:** cause esatte sconosciute, ma si ritiene che coinvolga una risposta immunitaria anomala a un agente scatenante.
- ❖ **Patogenesi:** formazione di granulomi non caseosi costituiti principalmente da macrofagi attivati, linfociti T, plasmacellule e fibroblasti.
- ❖ **Localizzazione:** granulomi possono interessare vari organi, ma sono più comuni nei polmoni, nei linfonodi, nella cute, nei globi oculari e nei visceri.
- ❖ **Manifestazioni cliniche:** variano ampiamente a seconda dell'organo coinvolto e possono includere dispnea, tosse, rash cutaneo, lesioni oculari, ipercalcemia.
- ❖ **Diagnosi:** basata su biopsia dei tessuti interessati e esclusione di altre cause di granulomatosi.
- ❖ **Trattamento:** Dipende dalla gravità dei sintomi e dalla localizzazione dei granulomi, può includere corticosteroidi, immunosoppressori e terapie biologiche.

Evoluzione infiammazione cronica



- ❖ **Risoluzione spontanea:** può risolversi spontaneamente nel tempo, con il ripristino della normale funzione dell'organo o del tessuto interessato.
- ❖ **Persistenza cronica:** può persistere nel tempo senza risoluzione completa, causando danni progressivi agli organi o ai tessuti interessati.
- ❖ **Progressione verso la fibrosi:** può portare alla formazione di tessuto fibroso cicatriziale, compromettendo la funzione dell'organo coinvolto e portando a disfunzione cronica.
- ❖ **Formazione di granulomi:** può portare alla formazione di granulomi, aggregati di cellule infiammatorie che si accumulano intorno a sostanze estranee o cellule danneggiate.
- ❖ **Degenerazione neoplastica:** può aumentare il rischio di sviluppare tumori, poiché i mediatori infiammatori possono promuovere la proliferazione cellulare e la sopravvivenza delle cellule tumorali.
- ❖ **Complicanze sistemico-vascolari:** può predisporre a una serie di complicanze vascolari e sistemico-vascolari, come aterosclerosi, ictus, malattie cardiovascolari e malattie autoimmuni.

**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

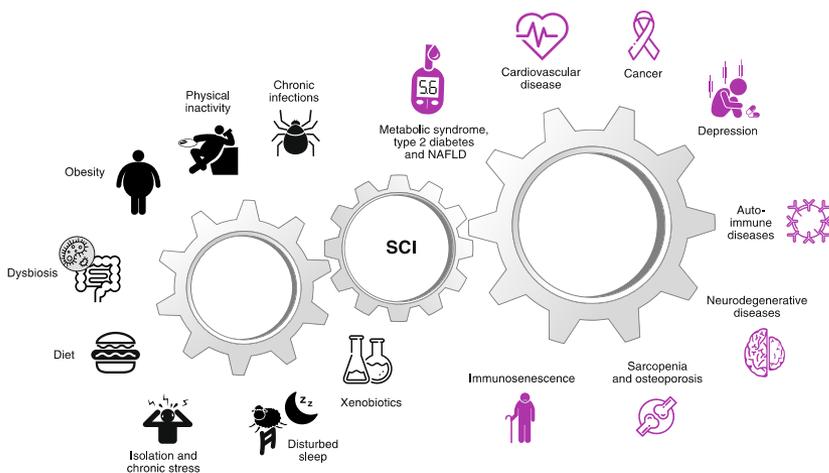
Published: March 01, 2019

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



❖ **Danno tissutale progressivo:** può causare danni progressivi ai tessuti interessati nel tempo, compromettendo la loro funzione e portando a disfunzioni croniche.

❖ **Insorgenza di malattie croniche:** associata allo sviluppo di una serie di malattie croniche, tra cui malattie cardiovascolari, diabete di tipo 2, malattie neurodegenerative, malattie autoimmuni e alcuni tipi di cancro.

❖ **Alterazioni metaboliche:** può interferire con il metabolismo dell'organismo, causando resistenza all'insulina, alterazioni del metabolismo lipidico e accumulo di grasso viscerale, contribuendo al rischio di sviluppare obesità e diabete.

❖ **Disfunzione del sistema immunitario:** può compromettere la funzione del sistema immunitario, portando a un aumento del rischio di infezioni e una risposta immunitaria alterata.

❖ **Stress ossidativo:** può aumentare lo stress ossidativo nell'organismo, con un aumento della produzione di radicali liberi e danni cellulari associati, contribuendo alla progressione delle malattie croniche e all'invecchiamento.

❖ **Complicazioni vascolari:** può contribuire alla disfunzione endoteliale e alla formazione di placche aterosclerotiche, aumentando il rischio di malattie cardiovascolari come l'aterosclerosi, l'infarto miocardico e l'ictus.

❖ **Alterazioni neurologiche:** può influenzare la funzione del sistema nervoso centrale e periferico, contribuendo allo sviluppo di malattie neurodegenerative come l'Alzheimer e il morbo di Parkinson.

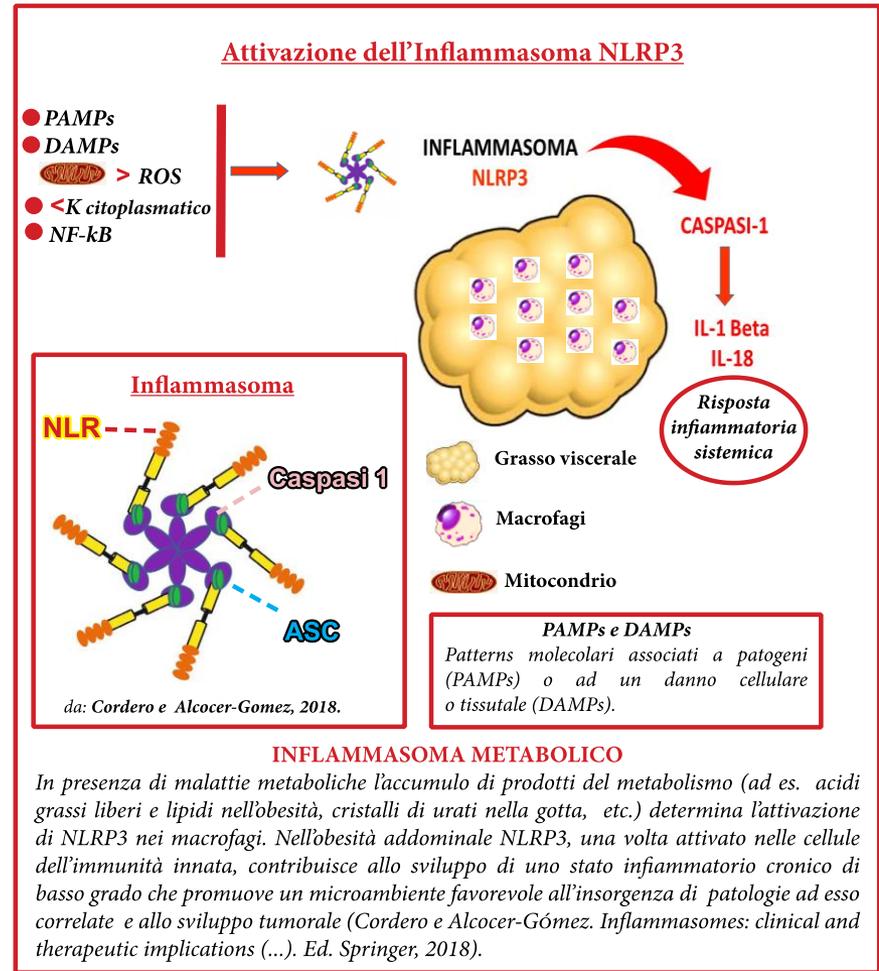
Sistema immunitario, infiammazione, inflammosoma e stress ossidativo

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

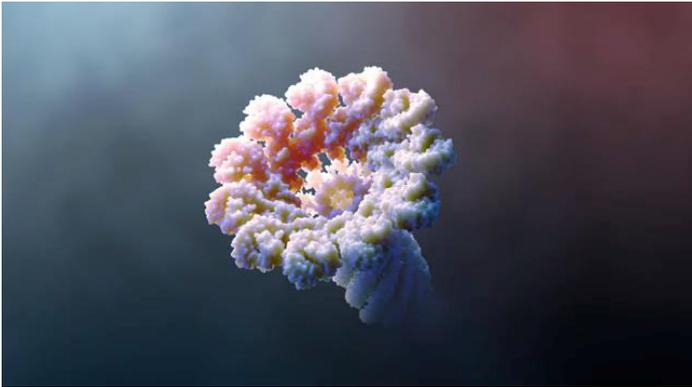


Appendice

INFLAMMASOMI



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).

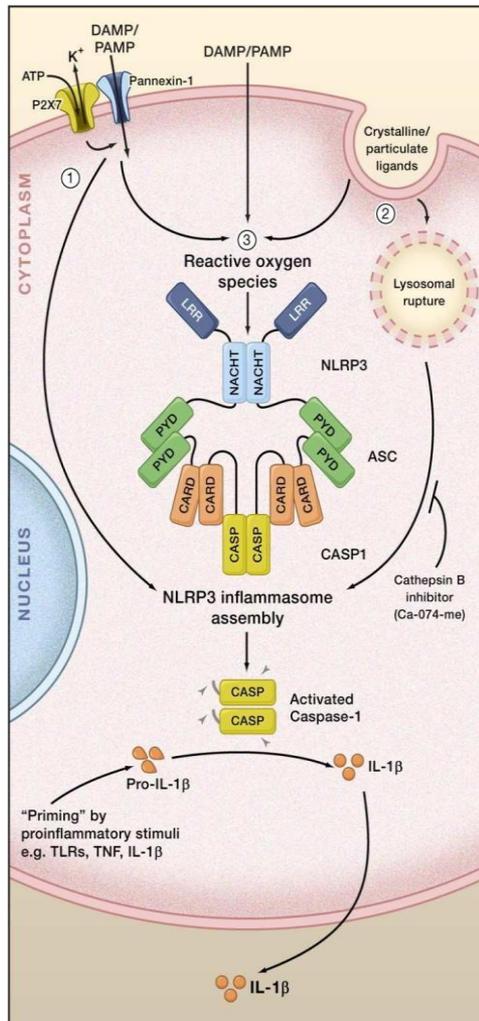


Jürg Tschopp
1951-2011
Dept. of Biochemistry
University of
Lausanne

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

Definizione e Caratteristiche:

- ❖ Complesso proteico a localizzazione citoplasmatica coinvolto nell'**attivazione della caspasi-1**.
- ❖ Risponde alla presenza di PAMPs (Pattern-Associated Molecular Patterns) e DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns) nell'ambiente extracellulare e nel citoplasma.
- ❖ L'attivazione dell'inflammasoma viene avviata da diversi tipi di **recettori di riconoscimento del pattern (PRR) citosolici**.
- ❖ La caspasi-1 attivata scinde le citochine pro-infiammatorie immature **pro-IL-1 β** e **pro-IL-18**, così come **Gasdermin-D**.

Complessi "Sensoriali" dell'Inflammasoma:

- ❖ NLRP1 (NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 1)
- ❖ NLRP3 (NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3)
- ❖ NLRC4 (NOD-like receptor family CARD domain-containing protein 4)
- ❖ AIM2 (Absent in Melanoma 2)
- ❖ PyHIN (PYHIN family proteins)

SENSORI

Le differenze funzionali riflettono la specificità di riconoscimento dei segnali molecolari di pericolo e i meccanismi di attivazione delle diverse proteine **sensoriali** dell'inflammasoma, così come i loro ruoli in patologie specifiche e nella risposta immunitaria.

NLRP (NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein):

- ❖ Riconosce una vasta gamma di segnali molecolari di pericolo, inclusi danni tissutali, cristalli, batteri e virus.
- ❖ Richiede spesso un secondo segnale per la sua piena attivazione.
- ❖ Coinvolto in varie malattie infiammatorie, come l'artrite reumatoide, la gotta e la malattia di Alzheimer.

AIM2 (Absent in Melanoma 2):

- ❖ Riconosce il DNA batterico e virale nel citoplasma delle cellule ospiti.
- ❖ Coinvolto nella risposta a infezioni batteriche e virali, e nelle malattie autoimmuni e infettive.

PyHIN (PYHIN family proteins):

- ❖ Riconosce il DNA citoplasmatico (virus, batteri, danni "nucleari").
- ❖ Include proteine come IFI16 (Interferon Gamma Inducible Protein 16) e MNDA (Myeloid cell Nuclear Differentiation Antigen).

NLRC (NOD-like receptor family CARD domain-containing protein):

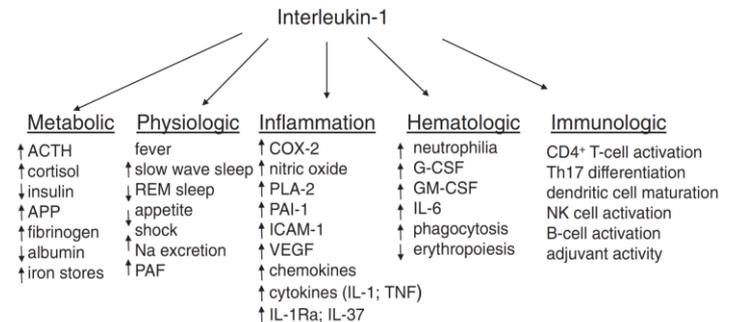
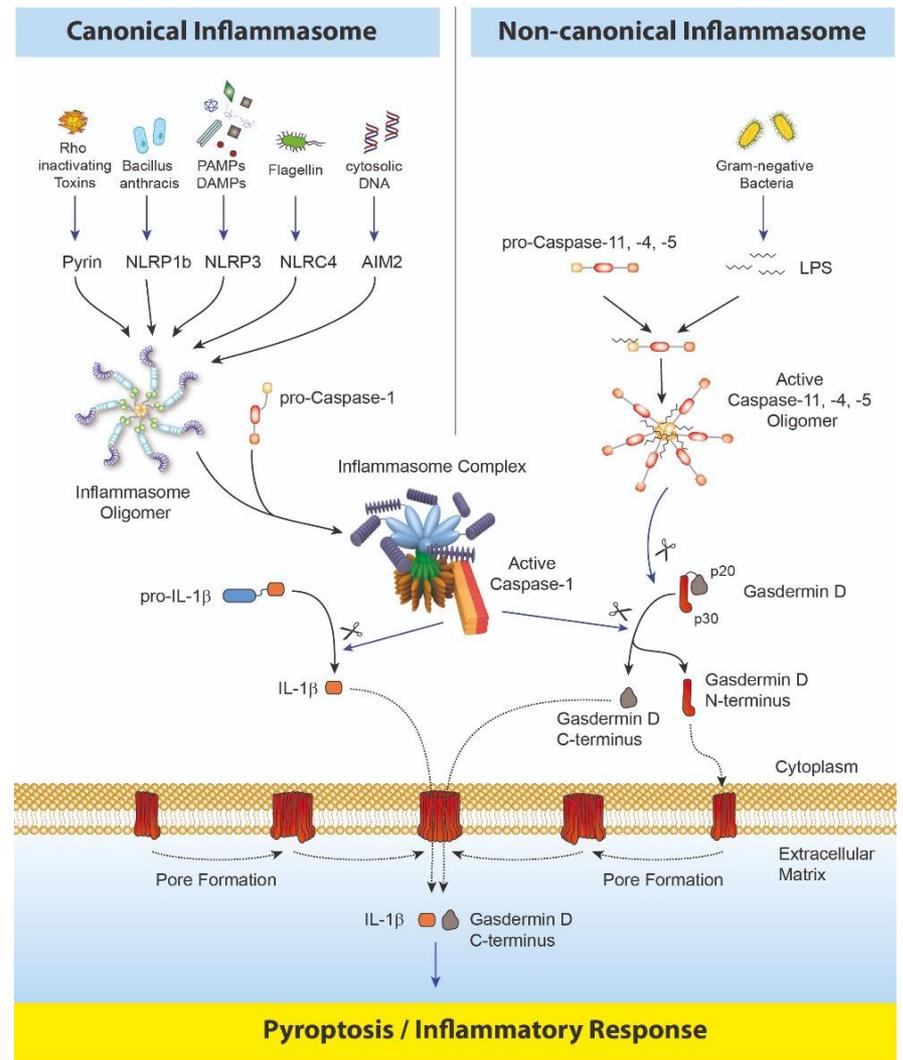
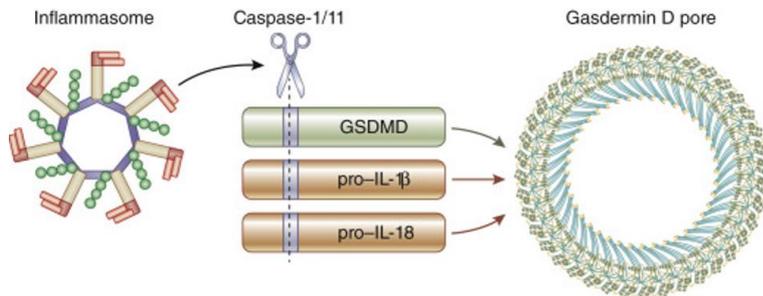
- ❖ NLRC4 riconosce i componenti delle vie di secrezione di tipo III di alcuni batteri patogeni, attivando l'inflammasoma.
- ❖ Coinvolto nella risposta alle infezioni batteriche intracellulari e nel controllo dell'infiammazione intestinale.

Rig-I-like receptors (RLRs):

- ❖ Riconoscono il RNA virale nel citoplasma e possono attivare l'inflammasoma attraverso complessi meccanismi.
- ❖ Coinvolto nella risposta immunitaria antivirale e nell'infiammazione indotta da virus.

E alla fine arriva...

- ❖ La caspasi-1 attivata scinde le citochine pro-infiammatorie immature **pro-IL-1 β** e **pro-IL-18**, così come **Gasdermin-D**.
- ❖ Induzione della piroptosi, una forma di morte cellulare infiammatoria.



...flogosi & Malattie

Coinvolgimento nell'Angioflogosi e nell'Istoflogosi:

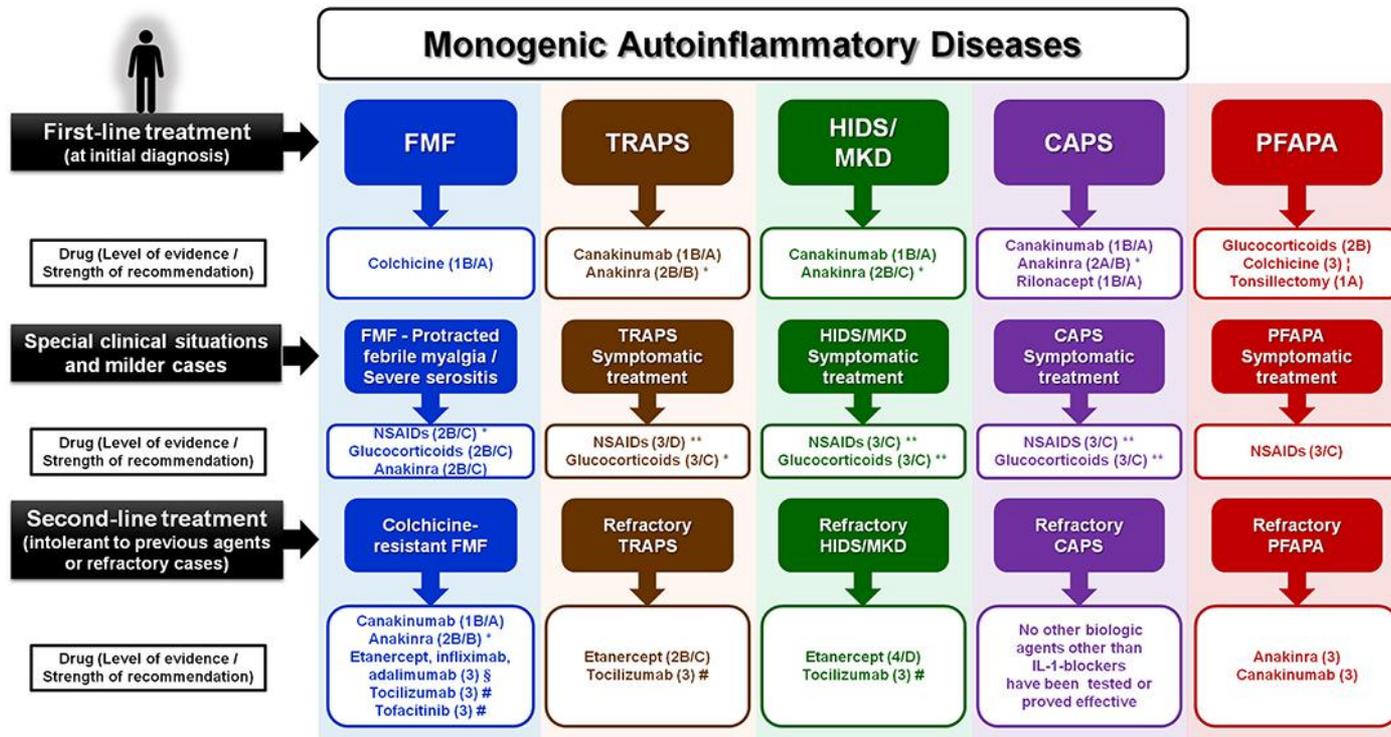
- ❖ Nell'angioflogosi, l'attivazione dell'inflammasoma contribuisce alla vasodilatazione e all'aumento della permeabilità vascolare, facilitando l'arrivo di cellule immunitarie nell'area infiammata.
- ❖ Nell'istoflogosi, l'inflammasoma promuove l'infiammazione tissutale attraverso il rilascio di citochine pro-infiammatorie.

Principali Malattie in cui Gioca un Ruolo Patogenetico Importante:

- ❖ **Malattie autoinfiammatorie genetiche** come la **febbre mediterranea familiare (FMF)**, il **deficit di mevalonato chinasi (MKD)**, la sindrome associata a difetto del recettore del fattore di necrosi tumorale (**TRAPS**), le **criopirinopatie**.
- ❖ **Malattie infiammatorie croniche** come l'**artrite reumatoide**, la **gota**, le **malattie infiammatorie intestinali**, le **malattie autoimmuni**, le **malattie cardiovascolari**, le **malattie neurodegenerative**.
- ❖ **Sindromi autoinfiammatorie** come la sindrome da febbre ricorrente con aftosi, adenite e faringite (PFAPA).

Malattie AUTOINFIAMMATORIE

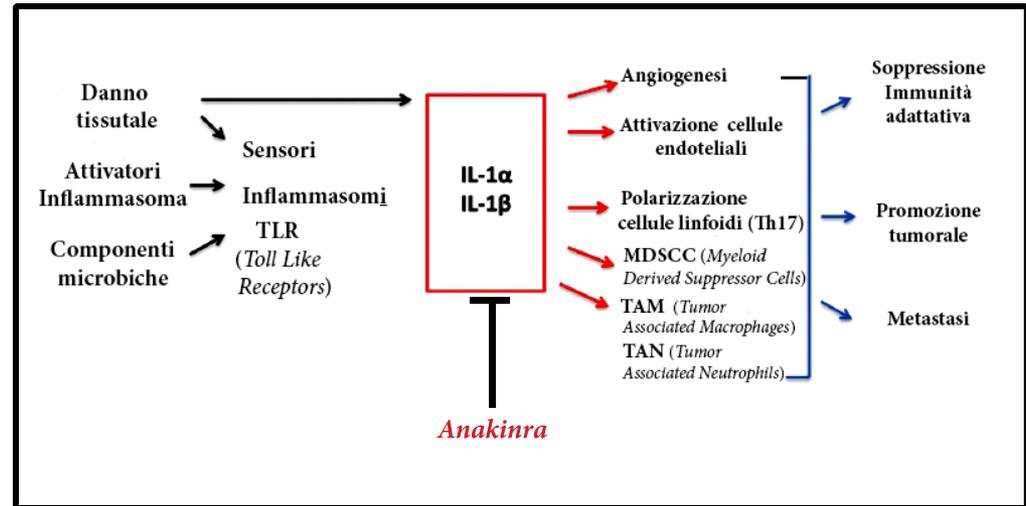
- ❖ Le malattie autoinfiammatorie sono rare e di **origine genetica**: sono caratterizzate da episodi ripetuti di febbre che arrivano all'improvviso, senza una causa apparente. Si spengono da soli dopo alcuni giorni
- ❖ **Febbre Familiare Mediterranea**, gli episodi di febbre durano 1-3 giorni. Hanno 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'infiammazione 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'infiammazione 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