



SISTEMA DEL COMPLEMENTO

- Il **SISTEMA DEL COMPLEMENTO** consiste in una serie numerosa di ***proteine plasmatiche*** che svolgono un ruolo fondamentale nella risposta immunitaria come nell'infiammazione (immunità e flogosi sono due meccanismi assai complessi e per molti versi complementari).



SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Il fine dell'attivazione del complemento è rappresentato dalla formazione di pori nella parete dei microrganismi.



SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Durante tale processo si producono alcune sostanze che intervengono nella risposta infiammatoria causando vasodilatazione ed aumento della permeabilità vasale (**C3a, C5a**). Le componenti plasmatiche del complemento sono presenti in circolo in forma inattiva.



SISTEMA DEL COMPLEMENTO

L'attivazione può avvenire attraverso una “**via classica**” (formazione di complessi antigene-anticorpo) od “**alternativa**” (es. endotossine, polisaccaridi complessi, IgA). Il punto chiave è rappresentato, in entrambi i casi, dall'attivazione della frazione C3.



SISTEMA DEL COMPLEMENTO

il complemento interviene a vario titolo nella risposta infiammatoria:

- ***effetti sui vasi.*** Le anafilotossine (***C3a, C5a***) aumentano la permeabilità vasale e causano vasodilatazione inducendo la liberazione di istamina da parte dei mastociti. Inoltre, C5a attiva la lipossigenasi dei neutrofili e dei monociti (vedi seguito).



SISTEMA DEL COMPLEMENTO

- ***attivazione dei leucociti, adesione, chemiotassi.*** Il fattore C5a aumenta notevolmente l'interazione fra le integrine dei leucociti e l'endotelio ed è, inoltre, un potente chemiotattico nei confronti di neutrofili, monociti, eosinofili e basofili.



SISTEMA DEL COMPLEMENTO

- ***fagocitosi***. Il fattore C3b stimola la fagocitosi da parte dei granulociti neutrofili e dei macrofagi.



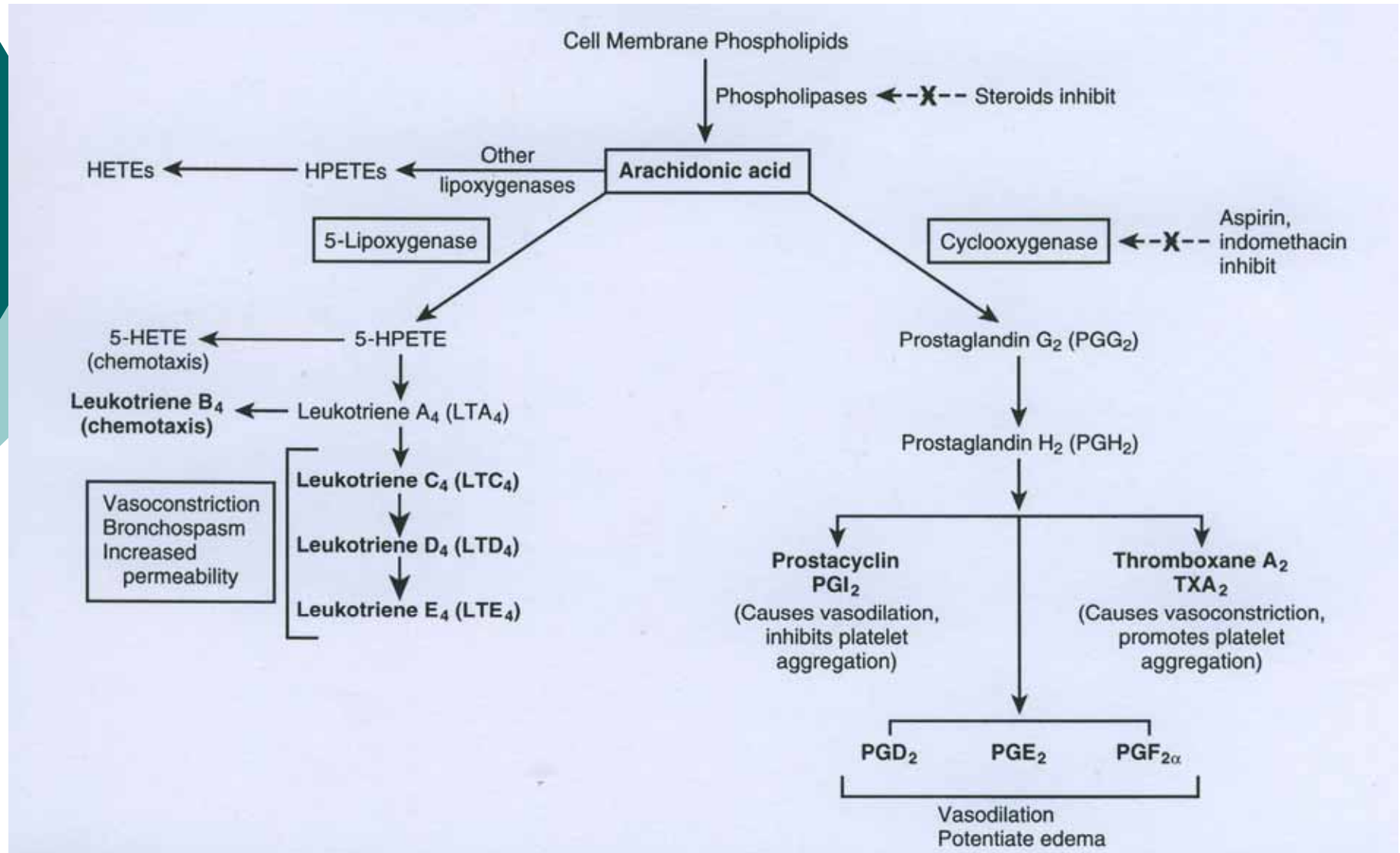
SISTEMA DEL COMPLEMENTO

- L'importanza dei fattori C3 e C5 del complemento è resa ancora maggiore dal fatto che essi possono essere attivati anche dagli enzimi proteolitici presenti nell'essudato (***idrolasi lisosomiali*** rilasciate dai neutrofili, ***plasmina***). In tal modo, la risposta infiammatoria si protrae e si amplifica.



METABOLITI DELL'ACIDO ARACHIDONICO (PROSTAGLANDINE E LEUCOTRIENI)

- L'*acido arachidonico* (AA) è un acido grasso poli-insaturo, a 20 atomi di carbonio, che deriva principalmente dall'acido linoleico assunto con la dieta e presente nell'organismo solo come componente dei fosfolipidi di membrana.





I METABOLITI DELL'ACIDO ARACHIDONICO (PROSTAGLANDINE E LEUCOTRIENI)

- AA viene rilasciato dalle membrana a seguito dell'attivazione delle fosfolipasi (**fosfolipasi A2**), a loro volta attivate da stimoli fisici, chimici, meccanici o da mediatori dell'infiammazione (es. C5a).
- Il metabolismo dell'AA può seguire due strade: la via della **ciclossigenasi** (COX) e la via della **lipossigenasi** (LOX).



I METABOLITI DELL'ACIDO ARACHIDONICO (PROSTAGLANDINE E LEUCOTRIENI)

- **VIA DELLA CICLOSSIGENASI.** Porta alla formazione di *prostaglandine* (PGE₂, PGD₂, PGF₂, PGI₂) e *trombossani* (TXA₂), per azione a sua volta di enzimi specifici.



I METABOLITI DELL'ACIDO ARACHIDONICO (PROSTAGLANDINE E LEUCOTRIENI)

- Ciascuno di questi enzimi ha una ben precisa distribuzione tissutale. Ad esempio, la “**TXA sintetasi**” è presente all'interno delle piastrine (TXA₂ è un potentissimo aggregante piastrinico). Al contrario, l'endotelio è provvisto dell'enzima atto alla produzione di **prostaciclina** (PGI₂), potente antiaggregante piastrinico.



I METABOLITI DELL'ACIDO ARACHIDONICO (PROSTAGLANDINE E LEUCOTRIENI)

- L'aspirina, ed i **FANS** (farmaci anti-infiammatori non steroidei) in genere, inibiscono la COX e quindi la produzione di tutte le prostaglandine ed i trombossani.
- Recentemente si è visto che esistono due COX, dette COX1 e COX2. la COX1 è espressa nella mucosa gastrica. È per tale motivo che gli inibitori selettivi della COX2 hanno effetti lesivi della mucosa gastrica molto più attenuati.



I METABOLITI DELL'ACIDO ARACHIDONICO (PROSTAGLANDINE E LEUCOTRIENI)

- **VIA DELLA LIPOSSIGENASI.** La 5-LOX è l'enzima metabolizzante l'AA più importante dei neutrofili.
- Il prodotto della 5-LOX è altamente instabile e viene successivamente convertito in ***leucotrieni*** (LTA₄, LTB₄, LTC₄).



I METABOLITI DELL'ACIDO ARACHIDONICO (PROSTAGLANDINE E LEUCOTRIENI)

- I leucotrieni, ed LTB_4 in particolare, sono potenti agenti chemiotattici per i neutrofili. LTC_4 ed i suoi metaboliti (LTD_4 , LTE_4) causano vasocostrizione, broncospasmo e aumento della permeabilità vasale.



I METABOLITI DELL'ACIDO ARACHIDONICO (PROSTAGLANDINE E LEUCOTRIENI)

- I farmaci anti-infiammatori steroidei (cortisone e derivati) inibiscono la fosfolipasi A₂ e, quindi, la produzione di prostaglandine, trombossani e leucotrieni.



IL FATTORE ATTIVANTE LE PIASTRINE (PAF)

- PAF deriva dai fosfolipidi di membrana dei neutrofili, delle piastrine, dei monociti, dei basofili, delle cellule endoteliali etc per azione della fosfolipasi A₂.



IL FATTORE ATTIVANTE LE PIASTRINE (PAF)

- PAF determina vasocostrizione, broncospasmo, **vasodilatazione ed aumento della permeabilità vasale** (100-10.000 volte più potente dell'istamina).
- Inoltre, PAF facilita l'adesione dei leucociti attraverso modificazioni conformazionali delle integrine, ha **azione chemiotattica**, induce la degranulazione leucocitaria e il **burst ossidativo**.



IL FATTORE ATTIVANTE LE PIASTRINE (PAF)

- PAF agisce sulle cellule bersaglio interagendo con **recettori specifici** e stimola la produzione di ulteriori mediatori (es. prostaglandine).