

## PATOLOGIA GENERALE 2

Prof: Corsonello – 26/10/2023 - Sbobbinatore: Marika Mangiavillano, Carmine Buffone – Revisionatore:  
Sofia De Bei

---

### LEZIONE 19

#### ELEMENTI DI FISIOPATOLOGIA

##### TERMOREGOLAZIONE

La nostra temperatura corporea viene automaticamente regolata da una serie di sistemi, per cui non possiamo salire sopra una determinata temperatura o scendere sotto una certa temperatura senza che vi siano delle conseguenze. Quindi, i nostri sistemi biologici sono programmati per funzionare bene in un **range di temperatura** che va da 36,2 a 37,7 °C.

- In tutti gli animali omeotermi la termoregolazione avviene attraverso il bilanciamento preciso di produzione di calore, conservazione di calore e dispersione di calore.

Negli esseri umani la temperatura corporea si mantiene attorno ai 37 °C e supera raramente i 41°C.

- Noi misuriamo la temperatura cutanea ma occorrerebbe misurare la temperatura corporea interna (misurazione rettale) che è generalmente superiore di 0,5 ° C alla temperatura superficiale (misurazione orale) e presenta fluttuazioni minime.

La temperatura interna varia normalmente in risposta all'attività, alla temperatura ambientale e alla fluttuazione giornaliera del ritmo circadiano (ritmo caratterizzato da un periodo di 24 ore).

Le temperature orali variano generalmente di 0,2-0,5 ° C durante un periodo di 24 ore.

Le donne tendono a presentare fluttuazioni più ampie che seguono il ciclo mestruale, con un forte aumento della temperatura immediatamente prima dell'ovulazione. In entrambi i sessi la temperatura raggiunge il picco intorno alle ore 18:00 e il valore più basso durante il sonno.

- Elementi cardini e fondamentali per la **regolazione della temperatura** sono rappresentati dall'ipotalamo e dalle fibre nervose del sistema nervoso periferico che conduce, fino al sistema nervoso centrale (quindi all'ipotalamo), gli stimoli legati ai cambiamenti di temperatura.

Si tratta di **fibre amieliniche C** e **fibre lievemente mielinizzate Aδ** che sono in grado di trasferire le informazioni relative alle variazioni di temperatura dalla periferia del nostro organismo fino al sistema nervoso centrale dove abbiamo i cosiddetti termocettori.

Questi ultimi, si trovano in diversi punti del nostro sistema nervoso centrale e innescano una serie di reazioni all'interno dell'organismo (che riguardano prevalentemente alcune funzioni endocrine) che tendono ad aumentare la dispersione del calore verso l'esterno oppure a conservare il calore verso l'interno.

I termorecettori centrali del midollo spinale e di altre regioni centrali forniscono all'ipotalamo informazioni sulla temperatura superficiale e interna.

- L'aumento della produzione di calore è legato all'attivazione dell'**asse ipotalamo-ipofisi-tiroide**. L'elemento fondamentale, a livello ipotalamico, è il **TSH-Releasing Hormone**.

Attraverso l'ormone ipotalamico, si realizza la stimolazione sull'ipofisi che rilascia il TSH (Thyroid-Stimulating Hormone).

Il TSH agisce producendo una stimolazione della tiroide a secernere una maggiore quantità di tiroxina (T4).

- La **tiroxina** è uno degli ormoni tiroidei che rappresenta il precursore dell'ormone attivo. Non è così metabolicamente attiva come la T3 e per poter essere pienamente attivo (l'ormone tiroideo), deve essere deiodato e quindi deve diventare T3 (ha un atomo di iodio in meno rispetto alla T4).

Questa deiodazione è specifica e molto importante per la produzione dell'ormone tiroideo metabolicamente attivo che poi determinerà quello che succede a valle ovvero l'incremento, attraverso l'attivazione delle catecolamine, della frequenza cardiaca e della vasocostrizione (elemento che ci interessa per gli aspetti relativi alla termoregolazione). Viene stimolata la glicolisi e il metabolismo basale, determinando un incremento della produzione di calore da parte dell'organismo.

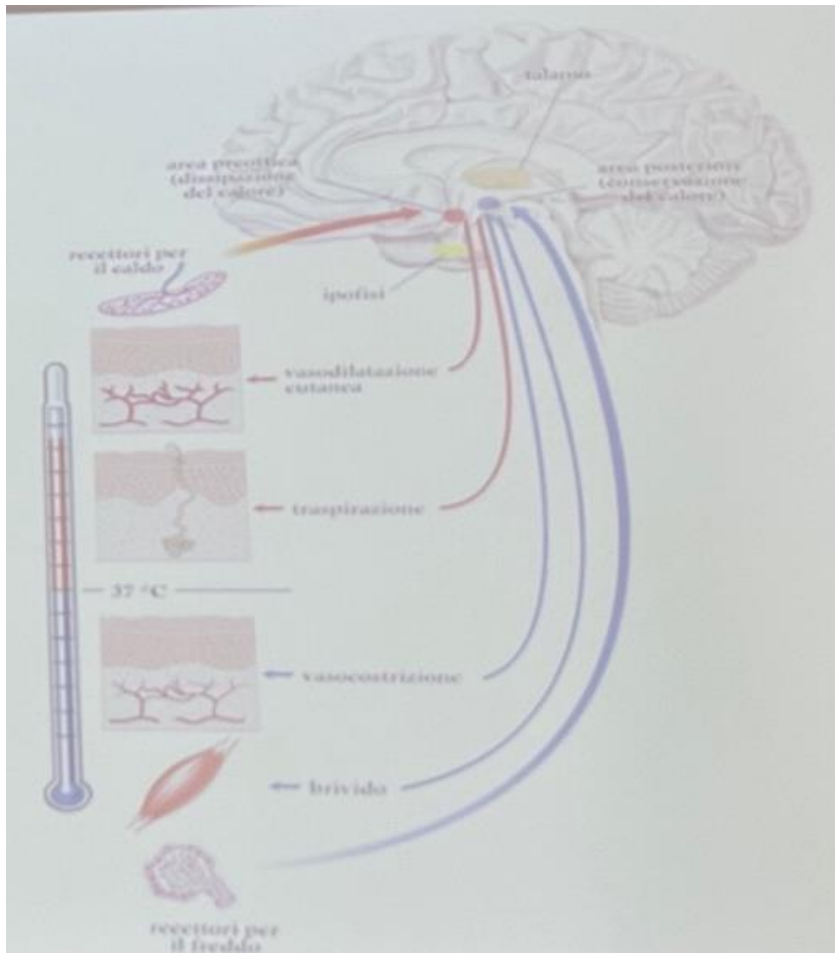
- Anche la **conservazione di calore** viene innescata dall'ipotalamo. L'ipotalamo può attivare il sistema nervoso simpatico, responsabile della stimolazione della corteccia surrenale e quindi l'avvio di una serie di meccanismi che portano ad un incremento del tono muscolare e la comparsa dei brividi.

Il **brivido** è uno dei meccanismi con cui noi produciamo calore andandolo a conservare. La consapevolezza del freddo provoca risposte volontarie come l'aumento del movimento corporeo.

- L'ipotalamo risponde a un aumento della temperatura interna agendo in maniera opposta sullo stesso meccanismo. La via TSH-RH viene interrotta.

La via simpatica viene inibita con conseguente vasodilatazione cutanea accompagnata da diminuzione del tono muscolare e aumento della sudorazione.

Si ha una maggiore dispersione del calore verso l'esterno così da mantenere la temperatura interna dell'organismo in un range di normalità (tra 36,6°C e 37,7°C).



- Se i **recettori per il caldo** vengono attivati, sulla nostra cute abbiamo lo stimolo nell'area preottica dell'ipotalamo con attivazione dei meccanismi che portano a vasodilatazione cutanea; quindi, avremo una dissipazione di calore verso l'esterno.

- Se i **recettori per il freddo** vengono attivati, essi vanno sull'area posteriore dell'ipotalamo e si attiverà il TSH, l'adrenalina ed il sistema simpatico, con la comparsa della vasocostrizione e del brivido. Quest'ultimo produce conservazione di calore all'interno dell'organismo con lo scopo di mantenere la temperatura corporea costante.

La **produzione di calore** all'interno dell'organismo

avviene attraverso una serie di meccanismi:

- **Reazioni chimiche del metabolismo cellulare.** Le reazioni chimiche che si verificano durante l'ingestione e il metabolismo degli alimenti e quelle necessarie a mantenere l'organismo a riposo (metabolismo basale) richiedono energia e producono calore. Questi processi avvengono all'interno dell'organismo (principalmente nel fegato) e sono parzialmente responsabili del mantenimento della temperatura interna.

- **Contrazione della muscolatura scheletrica.**

I muscoli scheletrici producono calore attraverso due meccanismi:

1. Aumento graduale del tono muscolare;
2. Produzione di oscillazioni muscolari rapide (brividi – che mancano nei neonati).

L'aumento del tono muscolare e i brividi sono entrambi controllati dall'ipotalamo posteriore e si verificano in risposta al freddo. Con l'abbassamento della temperatura periferica il tono muscolare aumenta, provocando i brividi. I brividi sono un metodo piuttosto efficace per aumentare la produzione di calore, perché il corpo non compie alcuna attività e l'intera energia prodotta viene mantenuta sotto forma di calore.

- **Termogenesi chimica.** La termogenesi chimica, nota anche come termogenesi "non da brivido" o termogenesi adrenergica, è dovuta al rilascio di adrenalina e noradrenalina. Adrenalina e noradrenalina producono un aumento rapido e transitorio della produzione di calore, incrementando il metabolismo basale. La termogenesi chimica sembra essere diversa dall'incremento del metabolismo basale di tipo ormonale; produce un innalzamento rapido e di breve durata del metabolismo basale, mentre l'ormone tiroxina innesca un aumento lento e prolungato.

La termogenesi chimica avviene nel tessuto adiposo bruno. Il tessuto adiposo bruno è ricco di mitocondri e vasi sanguigni ed è essenziale per la termogenesi “non da brivido”.

Gli adipociti bianchi e bruni si trovano entrambi nel tessuto adiposo viscerale e nel sottocutaneo. Gli adipociti bianchi immagazzinano energia e gli adipociti bruni producono calore. Gli adipociti mostrano una transdifferenziazione e tale plasticità permette la conversione diretta da una tipologia cellulare all'altra. Con l'esposizione cronica al freddo, la conversione da adipociti bianchi ad adipociti bruni aumenta la termogenesi, mentre il consumo eccessivo di cibo induce la conversione da adipociti bruni ad adipociti bianchi per soddisfare la domanda di immagazzinamento energetico.

Anche per la **dispersione del calore**, esistono diversi meccanismi:

- **Irraggiamento:** Il termine irraggiamento fa riferimento alla dispersione di calore attraverso le onde elettromagnetiche. Tali onde vengono emanate dalle superfici a temperature superiori alla temperatura ambiente circostante. Di conseguenza, se la temperatura cutanea è superiore alla temperatura ambiente, la cute e quindi il corpo disperdono il calore nell'ambiente.

- **Conduzione:** Il termine conduzione fa riferimento alla dispersione di calore mediante trasferimento diretto da molecola a molecola, da una superficie all'altra.

Attraverso la conduzione, la superficie più calda disperde il suo calore verso la superficie più fredda.

In questo modo, la cute disperde calore attraverso il contatto diretto con l'aria, con l'acqua o con un'altra superficie a temperatura inferiore.

Allo stesso modo, l'interno del corpo disperde calore verso la superficie corporea più fredda.

- **Convezione:** Il termine convezione indica il trasferimento di calore attraverso correnti di gas o liquidi.

La convezione contribuisce ampiamente alla dispersione di calore scambiando l'aria più calda in corrispondenza della superficie corporea con l'aria più fredda dello spazio circostante.

La convezione avviene passivamente quando l'aria più calda in corrispondenza della superficie corporea viene emanata dal corpo e sostituita da aria più fredda, ma il processo può essere agevolato dalla presenza di ventilatori o dal vento. (L'effetto combinato di conduzione e convezione dovuta al vento viene tradizionalmente misurato come fattore di raffreddamento da vento.)

- **Vasodilatazione:** La vasodilatazione periferica aumenta la dispersione di calore deviando il sangue riscaldato dall'intervento dell'organismo verso la superficie corporea. Al passaggio del sangue riscaldato attraverso la periferia, il calore viene trasferito mediante conduzione verso la superficie cutanea e dalla superficie cutanea all'ambiente circostante. Poiché la dispersione di calore per conduzione dipende dalla temperatura superiore a quella della superficie corporea. La vasodilatazione dipende dalla risposta autonoma controllata dall'ipotalamo. Si tratta di un fenomeno utile nei casi di aumento moderato della temperatura. All'aumento della temperatura corporea centrale, la vasodilatazione aumenta fino a raggiungere la massima dilatazione. A questo punto, l'organismo deve avvalersi di ulteriori meccanismi di dispersione di calore.

- **Diminuzione tono vascolare:** Per diminuire la produzione di calore, è possibile ridurre moderatamente il tono muscolare e diminuire l'attività dei muscoli volontari. Tali meccanismi spiegano, in parte, la sensazione di spossatezza associata alle alte temperature e al clima caldo. La riduzione del tono e dell'attività muscolare ha tuttavia un effetto limitato sulla diminuzione della produzione di calore, poiché il tono muscolare e la produzione di calore non possono essere ridotti a un valore inferiore ai requisiti basali dell'organismo.

• **Evaporazione:** Rappresenta un meccanismo rilevante da un punto di vista quantitativo, visto che rappresenta in alcune condizioni specifiche, un elemento di controllo della dispersione del calore e della temperatura corporea. L'evaporazione dell'acqua corporea dalla superficie cutanea e dai rivestimenti delle mucose è un'importante fonte di riduzione del calore. La perdita idrica insensibile (In assenza di sudorazione percepibile) rappresenta una perdita di circa 600 ml d'acqua al giorno. Il calore viene disperso mediante la conversione superficiale dei liquidi in gas e pertanto la dispersione di calore per evaporazione aumenta in presenza di una maggiore quantità di liquidi nella superficie corporea. Per velocizzare tale processo, i liquidi vengono secreti attivamente attraverso le ghiandole sudoripare. L'organismo può perdere 2,2 L di liquidi all'ora mediante la sudorazione. La perdita idrica determina una perdita di elettroliti. Di conseguenza, la perdita di grandi volumi attraverso la sudorazione può determinare una riduzione del volume plasmatico, una riduzione del calore, la stimolazione della sudorazione avviene in risposta all'attività neuronale simpatica e dipende dalla presenza di una differenza di temperatura favorevole tra organismo e ambiente. Inoltre, la dispersione di calore attraverso l'evaporazione è influenzata dall'umidità relativa dell'aria. Se l'umidità è bassa il sudore evapora velocemente; al contrario, se l'umidità è alta, il sudore non evapora velocemente; al contrario, se l'umidità è alta, il sudore non evapora, rimane sulla cute e cade a gocce.

• **Vasocostrizione:** La costrizione dei vasi sanguigni periferici determina la deviazione del sangue riscaldato dalla periferia (dove la dispersione di calore è favorita dall'irraggiamento, dalla conduzione e dalla convezione) all'interno dell'organismo, dove è possibile conservare il calore. Questo meccanismo sfrutta gli strati isolati della cute e il grasso sottocutaneo per proteggere la temperatura interna.

• **Meccanismi volontari:** In risposta all'abbassamento della temperatura corporea, in genere le persone si rannicchiano o continuano a muoversi. Tra i meccanismi volontari figura la scelta di vestirsi con diversi strati di indumenti, che consentono di intrappolare il calore tra la cute e gli indumenti stessi, con conseguente aggiunta di un ulteriore strato isolante. Continuare a muoversi, battere i piedi, battere le mani, correre e altri tipi di attività fisica aumentano l'attività della muscolatura scheletrica, con conseguente promozione della produzione di calore. L'azione di rannicchiarsi riduce la superficie corporea disponibile per la perdita di calore mediante irraggiamento, convezione e conduzione.

## TERMOREGOLAZIONE

Consideriamo gli aspetti specifici relativi alla termoregolazione nei bambini e negli anziani. Per motivi talvolta diversi, talvolta simili, possono esserci problemi di efficienza dei sistemi di termoregolazione, di seguito descritti:

### Bambini:

- I neonati a termine producono sufficientemente calore corporeo, principalmente attraverso il metabolismo degli adipociti bruni.
- Ridotta capacità di conservare efficacemente il calore per via delle ridotte dimensioni corporee, della maggiore proporzione di superficie corporea rispetto al peso corporeo, con conseguente perdita di calore mediante conduzione, e convezione, e dell'incapacità di produrre brividi.
- Ridotto isolamento rispetto agli adulti
- Anche i bambini hanno un rapporto superficie corporea/peso corporeo superiore, un minor tasso di sudorazione, un flusso sanguigno periferico maggiore alle alte temperature e un maggior tasso di vasocostrizione alle basse temperature rispetto agli adulti.

- I bambini possono acclimatarsi alle variazioni della temperatura ambiente, ma a una velocità inferiore rispetto a quanto osservato negli adulti.

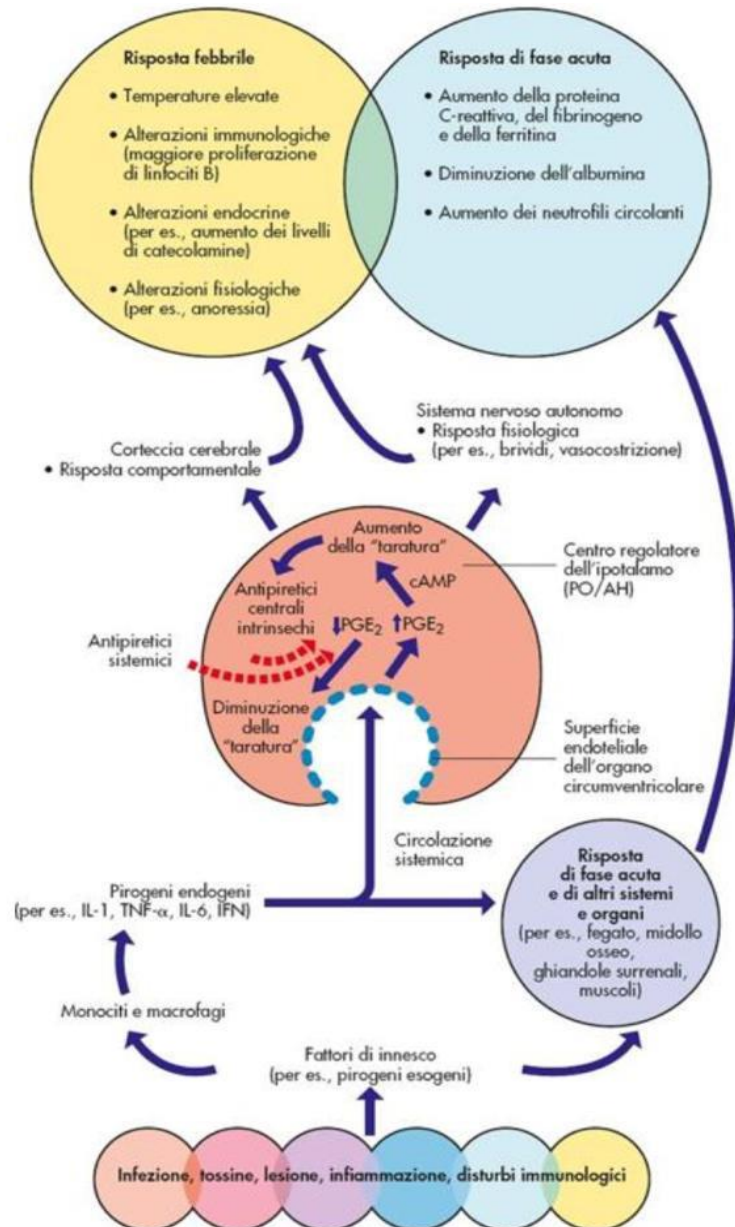
Anziani:

- Scarsa risposta alle temperature estreme, conseguente al rallentamento della circolazione sanguigna, ai cambiamenti strutturali e funzionali della cute e a una diminuzione complessiva delle attività che portano alla produzione di calore, oltre che alla presenza di malattie (per es. insufficienza cardiaca congestizia, malattie polmonari croniche, diabete mellito o vasculopatia periferica).
- Lo stress da freddo negli anziani riduce la perfusione coronarica e altri distretti come quello cerebrale o quelli periferici.
- Riduzione della risposta attraverso i brividi (innesco ritardato e ridotta efficacia), rallentamento del metabolismo, stile di vita sedentario, minore risposta vasocostrittiva e vasodilatazione, sudorazione ridotta o assente, desincronizzazione del ritmo circadiano e riduzione della percezione di caldo e freddo.

## **FEBBRE**

La febbre (risposta febbrile o piressia) è una modifica temporanea della taratura del termostato dell'ipotalamo a un livello superiore in risposta alla presenza di sostanze dette pirogeni endogeni o esogeni. I pirogeni esogeni più frequentemente riscontrati sono il complesso lipopolisaccaride della parete cellulare di batteri Gram + e i virus, e stimolano la produzione e il rilascio di pirogeni endogeni. Questi ultimi, tra cui la prostaglandina E2 (PGE2), l'interleuchina-1 (IL-1), la IL-6, e il TNF- $\alpha$  e l'interferone- $\gamma$ , sono prodotti dai fagociti (monociti macrofagi) mentre distruggono i microrganismi all'interno dell'ospite. I pirogeni endogeni agiscono sul nucleo preottico dell'ipotalamo. La risposta febbrile è dovuta ad una serie di meccanismi che coinvolgono l'apparato cardiocircolatorio (in particolare le cellule endoteliali), il sistema nervoso non solo a livello ipotalamico ma anche a livello del sistema nervoso autonomo e di corteccia cerebrale, visto che si ha anche una risposta comportamentale (infatti c'è differenza fra il 38 di febbre di una donna e quello di un uomo) con una riduzione dell'appetito ecc. La risposta in fase acuta si caratterizza per una serie di eventi biochimici quali l'aumento di produzione di proteina C reattiva, incremento di produzione di fibrinogeno e ferritina, l'aumento dei neutrofili circolanti (in particolare nel caso di infezioni batteriche, tuttavia questo non accade sempre). C'è anche una serie di alterazioni di tipo immunitario con attivazione delle varie linee linfocitarie e aumento della produzione anticorpale dell'attività dei natural killer, e alterazioni endocrine che riguardano soprattutto le catecolammine. Durante la febbre, la vasopressina, l'MSH alfa e il fattore di rilascio della corticotropina sono rilasciati dal cervello e le citochine sistemiche antinfiammatorie (Per es: l'antagonista del recettore IL-1 e IL-10) possono agire come criogeni endogeni o antipiretici per aiutare a diminuire e controllare la risposta febbrile. La defervescenza della febbre è dovuta proprio a questi sistemi endocrini.

Schema riassuntivo:



## L'INDUZIONE DELLA FEBBRE DURANTE UN'INFEZIONE

Durante un'infezione, il riconoscimento di motivi molecolari associati al danno (DAMPs) o motivi molecolari associati ai patogeni (PAMPs), come il lipopolisaccaride (LPS), da parte dei recettori tipo Toll (TLR) e altri recettori di riconoscimento dei modelli, stimola l'attivazione delle cellule dendritiche (DC) e dei macrofagi, componenti del sistema immunitario innato.

Queste cellule immunitarie innate rilasciano prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) e citochine pirogene, come l'interleuchina-1 (IL-1), l'IL-6 e il fattore di necrosi tumorale (TNF), che agiscono a livello sistemico per indurre la febbre. L'IL-6 agisce a valle dell'IL-1 nella regione del nucleo preottico mediano all'interno dell'ipotalamo per indurre la sintesi della cicloossigenasi 2 (COX2), l'enzima responsabile della produzione di ulteriore PGE<sub>2</sub>. La PGE<sub>2</sub> è considerata il principale mediatore della febbre.

Il recettore attivatore di NF- $\kappa$ B (RANK) espresso dalle cellule gliali agisce anch'esso attraverso la via COX2-PGE<sub>2</sub> per indurre la febbre. Tuttavia, non si sa se questa via proceda parallelamente alla

risposta dell'IL-6 o se le vie dell'IL-6 e del RANKL convergono potenzialmente attraverso la regolazione da parte dell'IL-6 dell'espressione del RANKL nelle cellule endoteliali vascolari nell'ipotalamo.

I neuroni che esprimono il recettore della PGE<sub>2</sub> di tipo 3 (EP<sub>3</sub>) innescano il sistema nervoso simpatico a rilasciare noradrenalina, che aumenta la temperatura corporea aumentando la termogenesi nel tessuto adiposo bruno e inducendo la vasocostrizione per prevenire la perdita di calore passiva.

Inoltre, l'acetilcolina contribuisce alla comparsa della febbre stimolando i miociti muscolari per indurre brividi.

## **RISPOSTA DELLE CELLULE IMMUNITARIE INNATE ALLO STRESS TERMICO**

Le temperature tipiche della febbre influenzano diversi aspetti cruciali dell'immunità innata. L'ipertermia da febbre stimola il rilascio di neutrofili dal midollo osseo in modo guidato dal fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF). Le temperature febbrili promuovono anche il reclutamento di neutrofili nei polmoni e in altri siti locali di infezione in modo dipendente da una proteina chiamata CXCL8. Questo coinvolge anche una diminuzione della funzione barriera dei vasi sanguigni. Quando i neutrofili arrivano sul sito dell'infezione, lo stress termico aumenta ulteriormente l'esplosione respiratoria, la quale incrementa l'attività batteriolitica dei neutrofili.

Il trattamento termico migliora l'attività citolitica delle cellule natural killer (NK) attraverso l'induzione dell'espressione di MICA (una proteina correlata alla classe I dell'MHC) sulle cellule bersaglio, come ad esempio le cellule tumorali. Inoltre, induce il clustering del controduttore NKG2D di MICA sulla superficie delle cellule NK.

Le temperature nell'intervallo febbrile aumentano la capacità delle cellule presentanti l'antigene di sostenere la formazione della risposta immunitaria adattativa. Il calore migliora il potenziale fagocitario dei macrofagi e delle cellule dendritiche (DC) e aumenta la loro reattività nei confronti dei patogeni invasori, aumentando l'espressione dei recettori tipo Toll (TLR2 e TLR4). Il trattamento termico induce anche il rilascio di molecole immunomodulatrici, come le citochine e l'ossido nitrico, nonché la proteina da shock termico 70 (HSP70). Inoltre, il calore aumenta l'espressione delle molecole MHC di classe I e II, così come delle molecole co-stimolatorie (CD80 e CD86) nelle DC mature, e potenzia la loro migrazione tramite i vasi linfatici afferenti che servono da collegamento ai linfonodi. Le DC esposte a temperature febbrili sono inoltre più efficienti nel presentare antigeni e nell'indurre la polarizzazione delle cellule T helper di tipo 1 (Th1).

## **STRESS TERMICO NELL'INTERVALLO FEBBRILE E RISPOSTA IMMUNITARIA ADATTATIVA**

Lo stress termico nell'intervallo febbrile supporta un aumento dell'immunità adattativa agendo su due aspetti distinti dell'attivazione delle cellule T nei linfonodi. Il calore migliora il tasso di traffico linfocitario attraverso i vasi linfatici ad endotelio alto (HEVs) nei linfonodi periferici, influenzando ciascun passaggio della cascata di adesione. Il trattamento termico dei linfociti aumenta la frequenza delle interazioni di ancoraggio e rotolamento dipendenti da L-selectina. Le temperature febbrili agiscono in modo indipendente sugli HEV per potenziare la transizione dei linfociti dal rotolamento transitorio all'arresto stabile, aumentando la densità intravascolare di CCL21 e della molecola di adesione intracellulare 1 (ICAM1). ICAM1 supporta anche il movimento dei linfociti verso le giunzioni intercellulari endoteliali e la migrazione attraverso l'endotelio. Il calore agisce direttamente anche sulle cellule T all'interno degli organi linfoidi pre-clustering componenti della sinapsi immunologica (TR e CD8) in microdomini lipidici. Ciò prolunga i contatti stabili con le

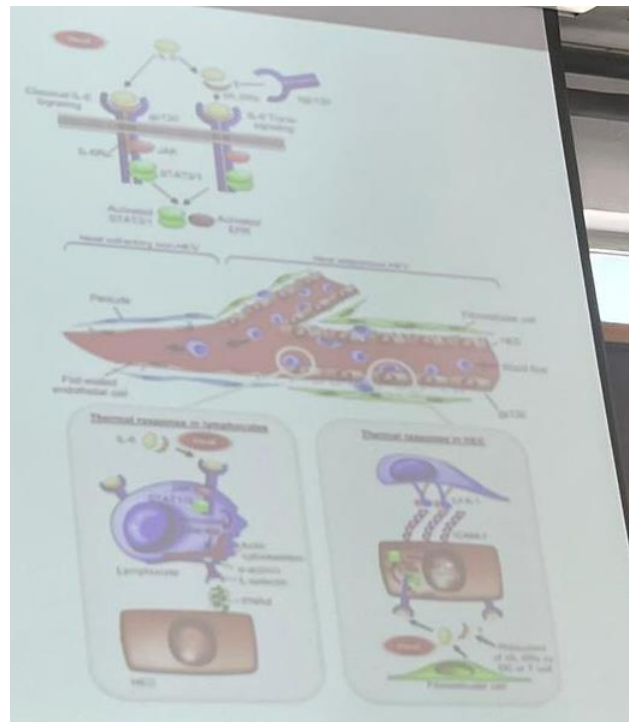


cellule presentanti l'antigene e aumenta la differenziazione delle cellule T CD8+ verso un fenotipo effettore caratterizzato da una riduzione dell'espressione di L-selectina, una funzione citotossica e la produzione di interferone-gamma (IFN $\gamma$ ) migliorati.

### **LO STRESS TERMICO AGISCE TRAMITE LA TRANS-SEGNALAZIONE DI IL-6 PER MIGLIORARE IL TRAFFICO LINFOCITARIO NEI LINFONODI.**

- La trans-segnalazione dell'interleuchina-6 (IL-6) dipendente dal calore si avvia legando la forma solubile della subunità alfa del recettore dell'IL-6 (sIL-6Ra) sia all'IL-6 che al recettore membranoso gp130 ancorato alla membrana. Il gp130 solubile funziona come un antagonista selettivo della trans-segnalazione di IL-6 e dell'attivazione a valle delle vie di segnalazione JAK-STAT e MEK1-ERK1/ERK2 canoniche, ma non interferisce con il segnale classico del recettore dell'IL-6 ancorato alla membrana e del gp130 transmembrana.
- Le temperature febbrili agiscono su linfociti e cellule endoteliali ad alto potenziale di traffico (HEC) per migliorare esclusivamente il traffico dei linfociti attraverso le vene endoteliali alte (HEVs) nei linfonodi.

- **Nell'inserzione a sinistra**, le temperature nell'intervallo febbrile agiscono direttamente sui linfociti attraverso la trans-segnalazione di IL-6 per stimolare la via di segnalazione MEK1-ERK1/ERK2, promuovendo l'adesione di L-selectina e le interazioni tra il citoscheletro basato sull'actina, l'alfa-actinina e la coda citoplasmatica di L-selectina. I segmenti dei vasi immediatamente prossimali alle HEVs sono refrattari al trattamento termico, il che potrebbe riflettere una minore espressione di gp130 nelle cellule endoteliali squamose non specializzate che rivestono i vasi non-HEVs.



- **Nell'inserzione a destra**, la trans-segnalazione di IL-6 aumenta la densità intravascolare di ICAM1 nelle HEVs durante il trattamento termico dei topi, sebbene i mediatori di segnalazione a valle rimangano sconosciuti. Le cellule reticolari fibroblastiche che sono in contatto diretto con le HEC potrebbero essere una possibile fonte di IL-6, mentre le cellule dendritiche prossimali (DCs) e le cellule T potrebbero fornire il sIL-6R necessario per migliorare le proprietà adesive delle HEVs durante lo stress termico.

### **In sintesi:**

- Una febbre moderata contribuisce alla risposta ai processi infettivi attraverso svariati meccanismi.
- L'aumento della temperatura corporea uccide numerosi microrganismi e ha effetti avversi sulla crescita e sulla replicazione di altri.

- Temperature corporee più elevate riducono i livelli sierici di ferro, zinco e rame, elementi necessari alla replicazione batterica. L'organismo passa dalla combustione di glucosio a un metabolismo basato sulla lipolisi e sulla proteolisi, privando quindi i batteri di una fonte di nutrimento. Anoressia e sonnolenza riducono la domanda di glucosio a livello muscolare.
- L'aumento della temperatura provoca inoltre la rottura lisosomiale e l'autodistruzione delle cellule, impedendo così la replicazione virale nelle cellule infette.
- Le proteine di fase acuta prodotte dal fegato durante lo stato infiammatorio si legano ai cationi necessari per la riproduzione batterica.
- Il calore aumenta la trasformazione linfocitaria e la mortalità dei neutrofili PMN, facilitando quindi la risposta immunitaria.
- La fagocitosi viene potenziata, con possibile aumento della produzione di interferone ad attività antivirale.
- Essendo la febbre una risposta benefica a un'infezione, la soppressione della febbre con farmaci antipiretici dovrebbe essere valutata attentamente.