

FASI DELLE FLOGOSI

- FASE DELLA VASOCOSTRIZIONE
- FASE DELLA VASODILATAZIONE E DELL'IPEREMIA ATTIVA
- AUMENTO DELLA PERMEABILITA' VASALE
- ESSUDAZIONE LIQUIDA= EDEMA INFIAMMATORIO
- **DIAPEDESI ED ESSUDAZIONE CELLULARE**
- FORMAZIONE DELL'ESSUDATO
- IPEREMIA PASSIVA
- FENOMENI PRODUTTIVI E RIPARATIVI

Essudazione liquida



Emoconcentrazione=Inspissatio sanguinis
Diminuzione ritorno venoso



Iperemia passiva o stasi



Essudazione cellulare

ESSUDAZIONE CELLULARE

La fase del processo infiammatorio che segue immediatamente la formazione della componente liquida dell' essudato è la diapedesi, ovvero l'uscita dei leucociti dai vasi verso il tessuto sede dell'infiammazione.

L'essudazione cellulare consiste di vari momenti:

- 1) MARGINAZIONE DEI LEUCOCITI
- 2) ADESIONE DEI LEUCOCITI ALLE PARETI DEL VASO
- 3) DIAPEDESI
- 4) CHEMIOTASSI
- 5) FAGOCITOSI

1) MARGINAZIONE

Consiste nell'avvicinamento dei leucociti alla pareti dei vasi e conseguente adesione agli endotelioцити (c.d.rolling stop).

Tale processo è favorito dal rallentamento del flusso ematico (cioè all'iperemia passiva), dall'emoconcentrazione e dall'aumento della viscosità del sangue.

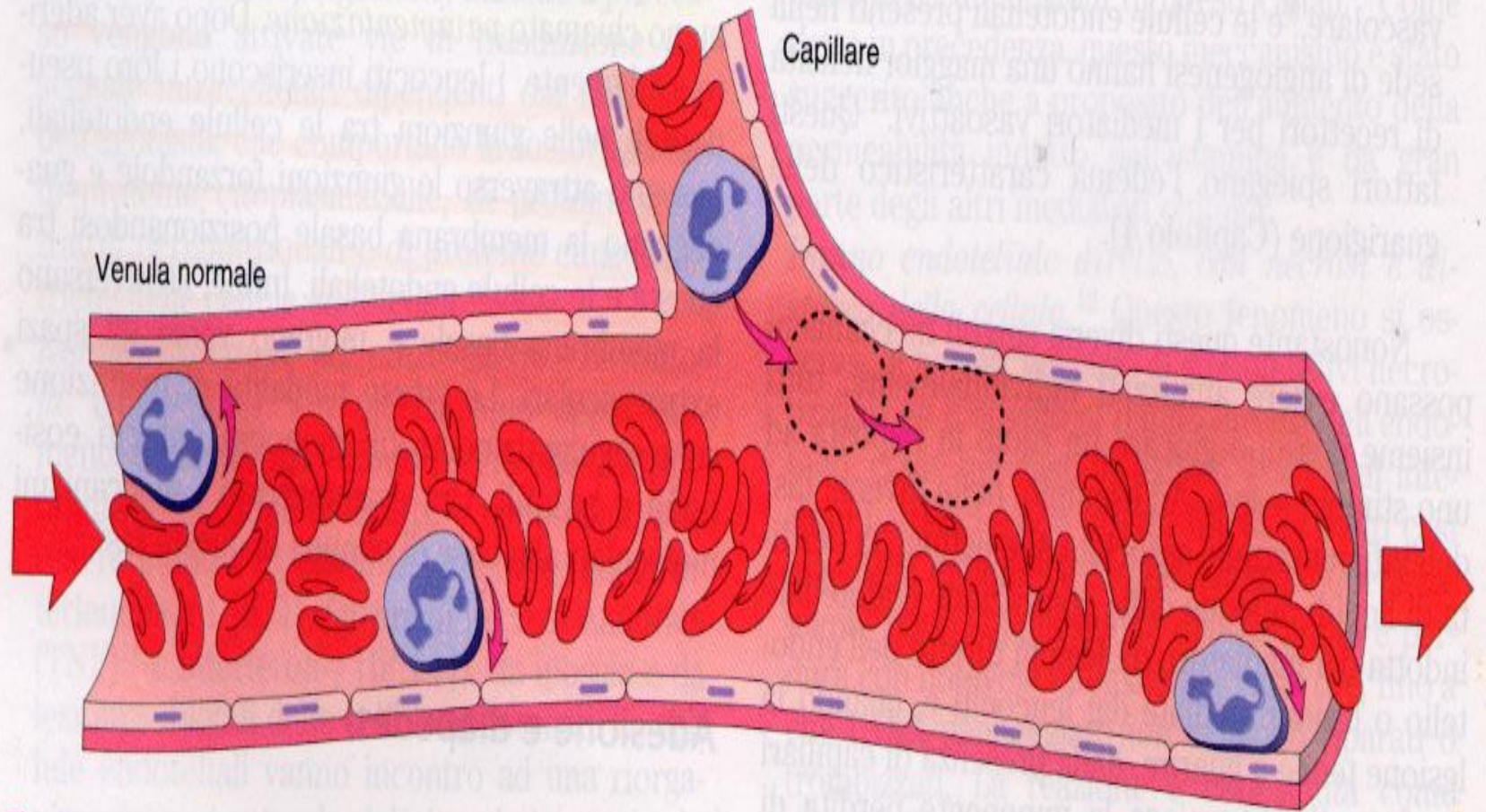


Figura 3-7. Il flusso ematico laminare sposta i leucociti verso la parete della venula. (Modificato e ridisegnato da Majno G, Joris I: Cells, Tissues and Disease. Principles of General Pathology. Cambridge, MA, Blackwell Science, 1966.)

2) ADESIONE

Alla marginazione dei leucociti all'endotelio dei vasi segue l'adesione che avviene grazie alla presenza di glicoproteine, c.d. citoadesine o fattori di adesione e alla modificazione delle cariche elettriche di superficie dei granulociti (da - in +).

CITOADESINE

➤ SELECTINE (aderenza precoce)

LAM -1 neutrofili, linfociti

ELAM-1 endotelioцити (recettore)

CD62 granuli di endotelioцити

➤ FAMIGLIA IG (aderenza tardiva e diapedesi)

ICAM 1 e 2 endotelioцити

VCAM-1 endotelioцити

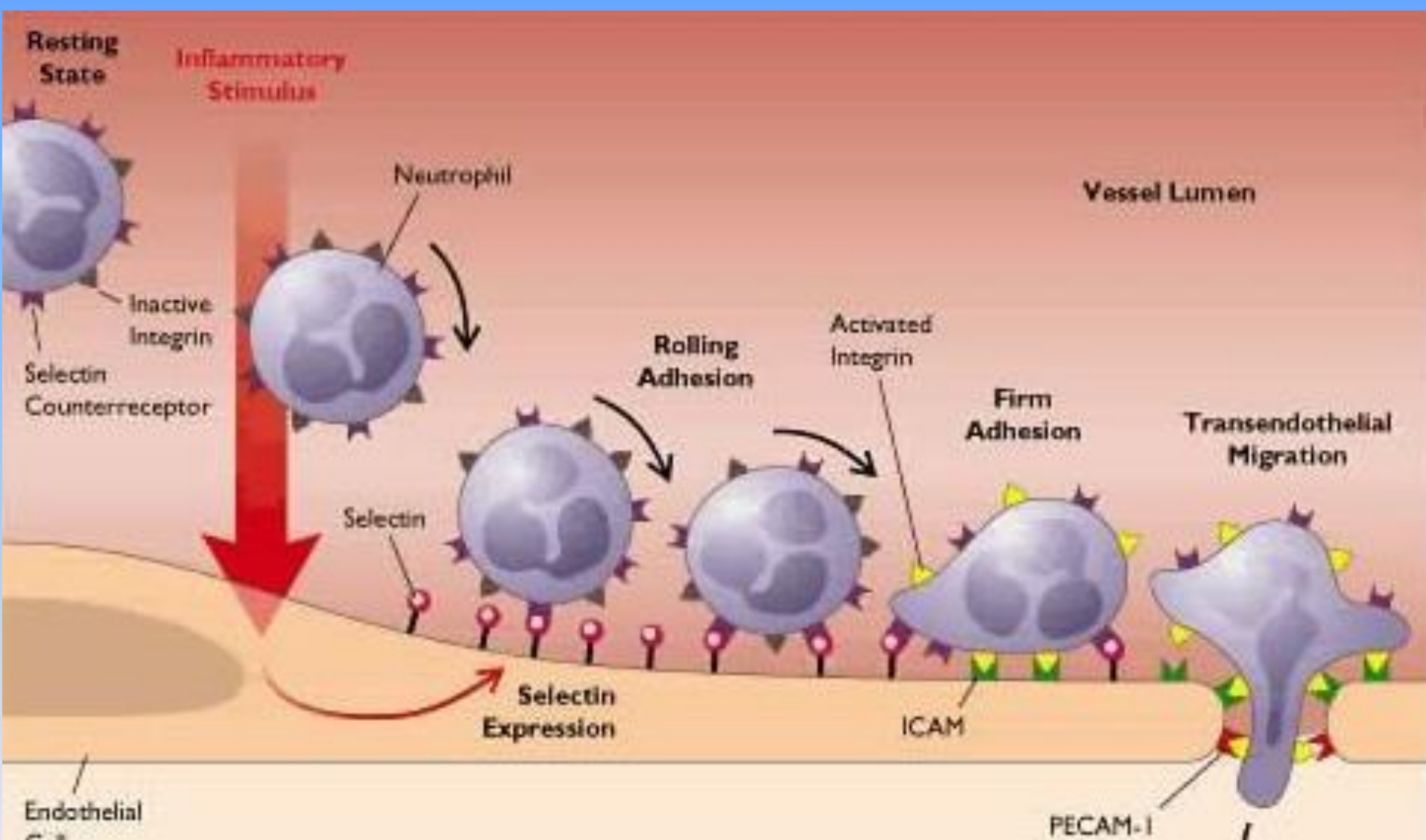
PECAM-1 endotelioцити, linfociti



INTEGRINE (ad. tardiva, diapedesi, chemiotassi)

Leu- CAM granulociti, monociti

VLA-4 linfociti, monociti, fibroblasti



3) DIAPЕDESI

Per diapedesi si intende il passaggio dei leucociti attraverso la parete dei vasi.

Tale passaggio avviene a livello venulare e, solo occasionalmente, attraverso i capillari; dura 5-10 minuti per i neutrofili, un po' più a lungo per i monociti.

L'attraversamento della parete vasale avviene, nel caso dei neutrofili e monociti, fra cellula e cellula.

I linfociti possono migrare invece anche attraverso le cellule.

Gli eritrociti migrano soltanto nelle infiammazioni gravi determinando le cosiddette emorragie per diapedesi.

FATTORI CHE INTERVENGONO NELLA DIAPEDESI

- ✓ Emissione di uno pseudopodio da parte del leucocita che, una volta incontrata una giunzione, vi si incastra, ne forza l'apertura e consente il transito di tutta la cellula.

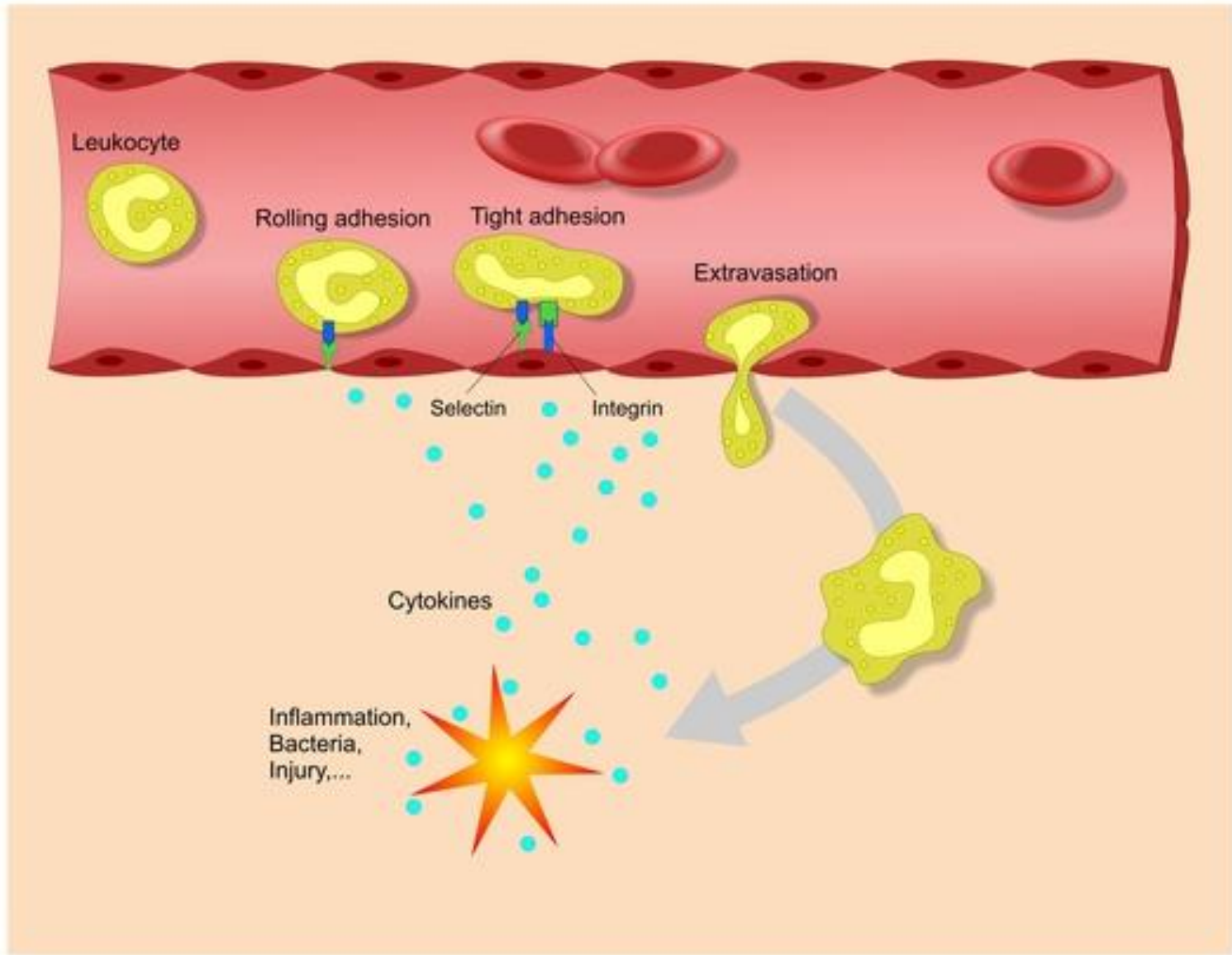
La formazione dello pseudopodio è dovuta ad alcune modificazioni del citoscheletro del leucocita (contrazione della componente actinica), il quale è in contatto, tramite proteine di collegamento (talina, vinculina, tensina) con le integrine.

✓ Espressione della PECAM da parte degli endotelioцити

✓ Rilascio di granuli citoplasmatici (particelle C o granuli terziari) da parte dei neutrofili

Tra le sostanze presenti in tali granuli vi è la gelatinasi, un enzima in grado di digerire vari componenti della membrana basale.

I leucociti, una volta oltrepassata la parete dei vasi, si muovono quindi in direzione dello stimolo flogogeno, secondo un gradiente di concentrazione diretti da sostanze chimiche dette **fattori chemiotattici**, e lì esplicano la loro funzione fagocitaria tesa alla rimozione dei detriti cellulari ed alla eliminazione (qualora possibile) dell'agente eziologico.



3) CHEMIOTASSI

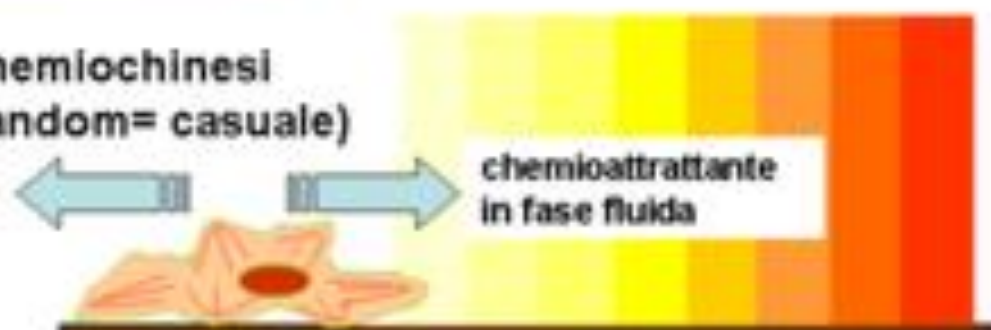
CHEMIOTASSI: movimento unidirezionale delle cellule in risposta a stimoli chimici (c.d. Fattori chemiotattici) e che avviene quindi secondo gradiente di concentrazione.

•
CHEMIOCINESI: motilità intrinseca e non orientata (random) che possiedono alcune cellule.

Risposte migratorie correlate alla chemiotassi



Chemiochinesi (random= casuale)

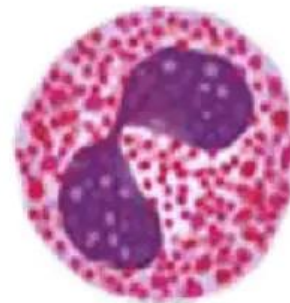


I leucociti possiedono recettori di membrana per i fattori chemiotattici e alla interazione con questi segue metilazione della componente fosfolipidica di membrana con aumentato deflusso di ioni Ca^{++} nella cellula e modificazione del citoscheletro.



Segmentato e giovane

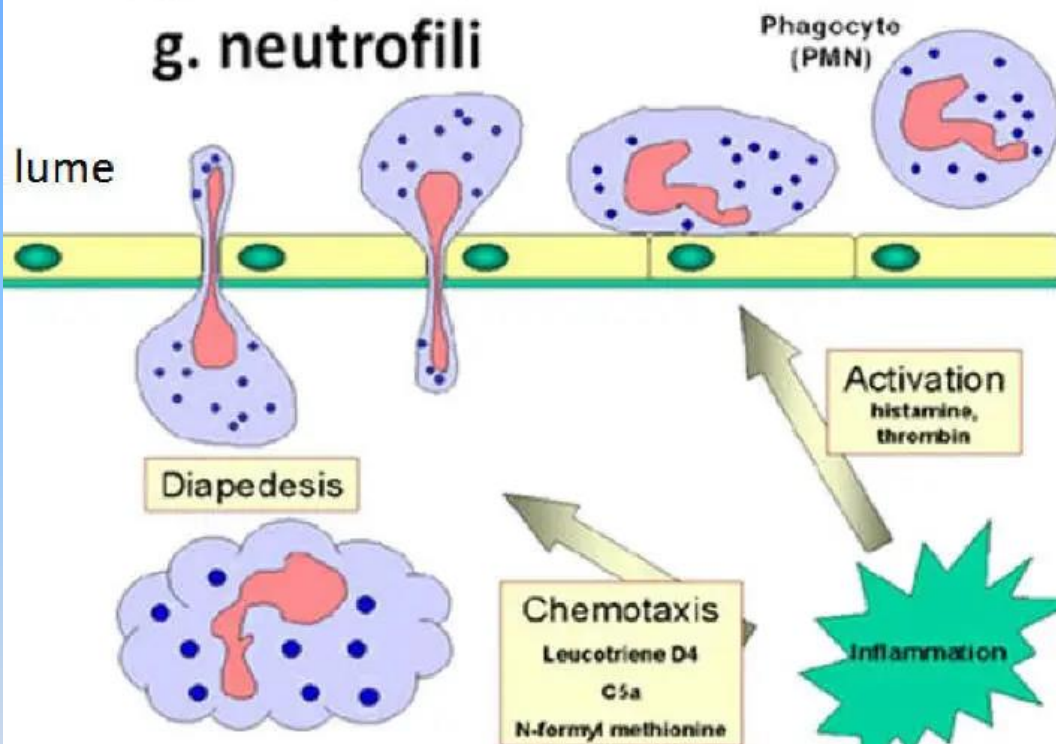
g. neutrofili



eosinofilo



basofilo



La chemiotassi

Chemiotattici endogeni

Prot.del complemento (C5a)
Chemochine (IL-8)
Leucotreni (LTB₄)

Chemiotattici esogeni:

Prodotti batterici
come i peptidi
contenenti N-formyl
metionina terminale
Lipidi provenienti da
membrane danneggiate

FATTORI CHEMIOTATTICI (endogeni ed esogeni)

- 1) Fattori derivati dall'attivazione dei sistemi polienzimatici plasmatici es. C5a
- 2) Fattori che derivano dalle cellule infiammatorie (leucociti, piastrine, mastociti)
 - MAF (macrophage activating factor) = derivato dai linf. T
 - LEUCOTRIENI (A4 e B4)
 - INTERLEUCINE (IL2 e IL8) = liberate dai macrofagi
 - MIP-2 (macrophage inflammatory protein) = liberato dai macrofagi
 - MCP-1 (monocyte chemoattractant protein) = fattore chemiotattico per i monociti
- 3) Fattori liberati dai microrganismi aggressori
- 4) Fattori che derivano dalla distruzione delle membrane cellulari e dei tessuti
 - Lipidi, Emoglobina e mioglobina (in seguito a rimozione del gruppo eme)

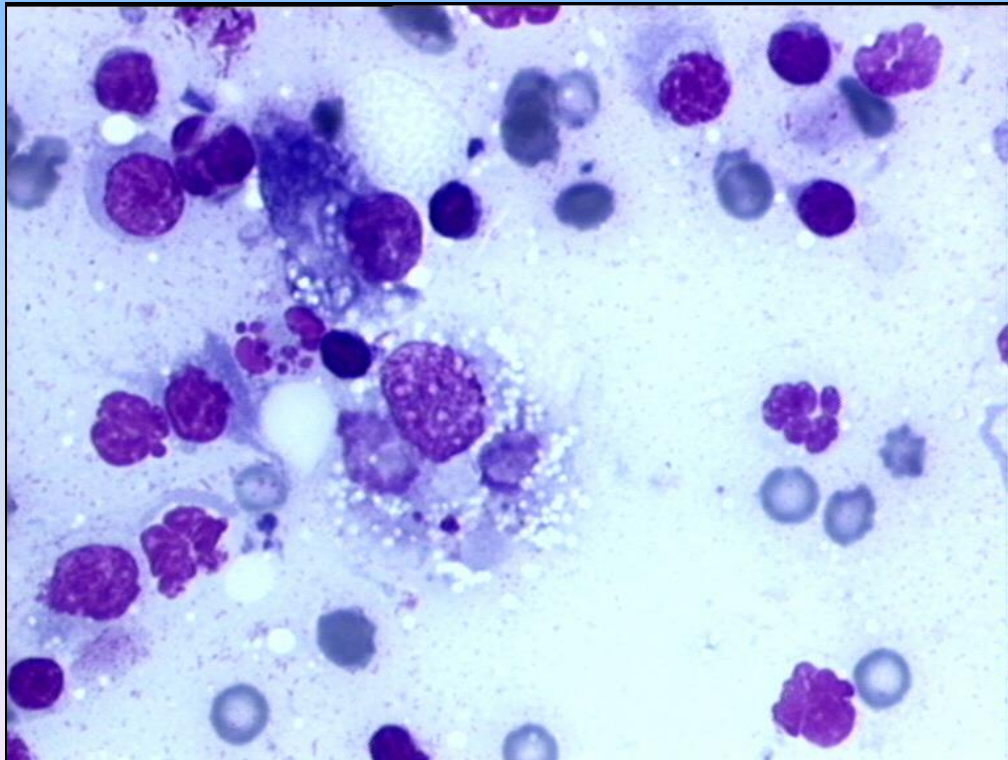
FASE DELLA FAGOCITOSI

I granulociti neutrofili e i macrofagi hanno la funzione di rimuovere gli agenti patogeni e i detriti cellulari tramite la fagocitosi. Sono per questo chiamati FAGOCITI PROFESSIONALI, in quanto sono i protagonisti in assoluto del processo della fagocitosi.

Altre cellule che solo occasionalmente acquisiscono la funzione della fagocitosi sono chiamate FAGOCITI FACOLTATIVI ed il loro contributo nel corso di flogosi è del tutto marginale. Tra tali cellule si ricordano i mastociti, le cellule endoteliali, le cellule reticolari spleniche e linfonodali.

La Fagocitosi

La fagocitosi è il meccanismo per mezzo del quale i fagociti professionali rimuovono, inglobandoli, gli agenti patogeni e/o i detriti cellulari dal sito infiammato.



La fagocitosi si svolge in varie fasi :

1) Riconoscimento

Il fagocita riconosce la particella estranea da fagocitare grazie alla presenza di alcune sostanze presenti nel siero, le "opsonine".

Tra le opsonine ricordiamo:

- anticorpi IgG, che interagiscono con specifici recettori dei leucociti chiamati FcR (recettori per il frammento F delle IgG)

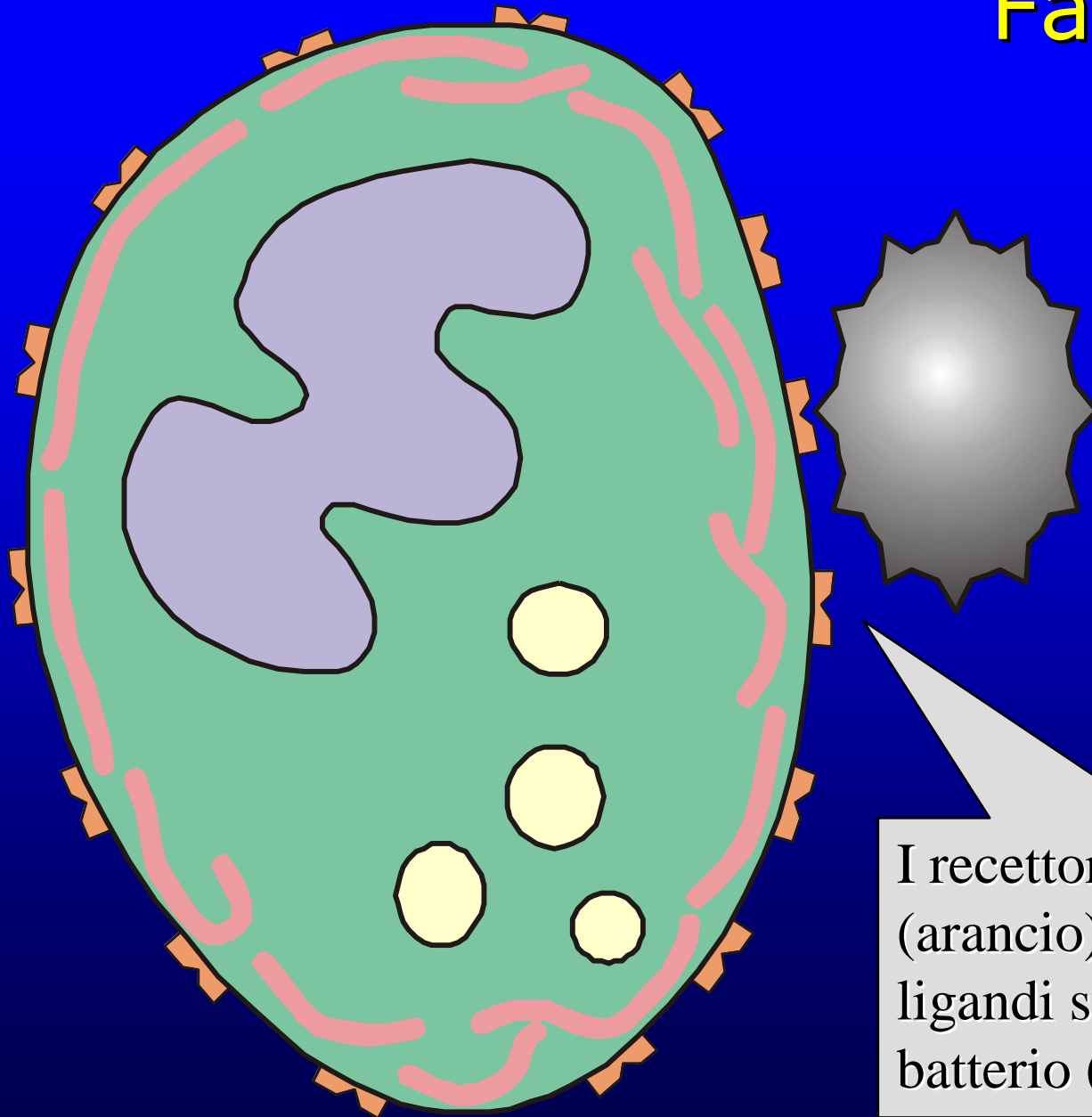
- componenti del complemento (C3b, C3d, C4b) che interagiscono con recettori CR1 e CR2 dei leucociti

2) Aderenza

IL fagocita una volta riconosciuto l'agente estraneo vi aderisce.

L'adesione è resa possibile dai fattori di adesione e alla modificazione delle cariche elettriche di superficie del fagocita ad opera, probabilmente, delle opsonine.

Fagocitosi 1

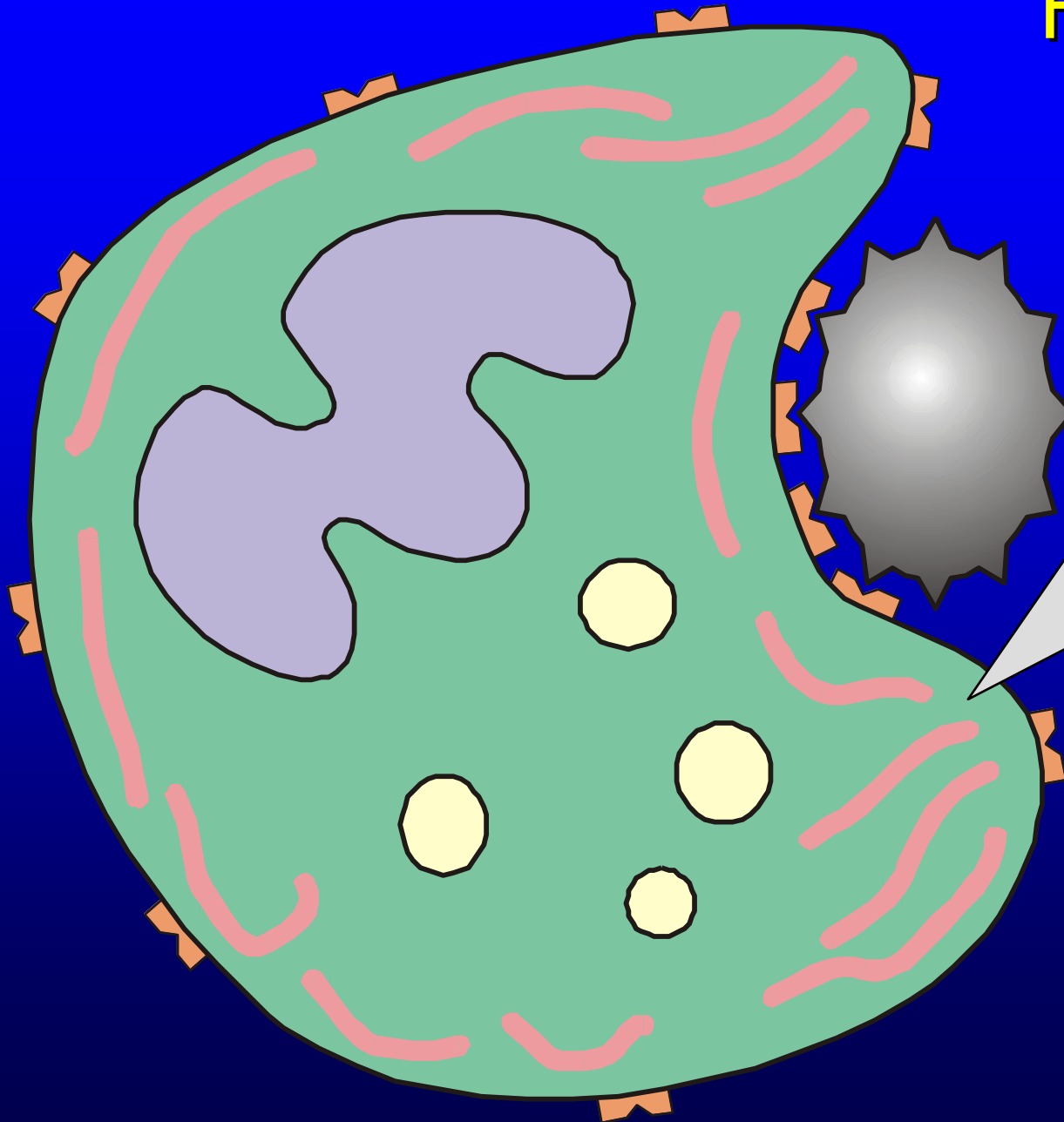


I recettori di membrana (arancio) interagiscono con ligandi sulla superficie del batterio (nero)

3) Ingestione e formazione del fagosoma

Nel punto di contatto con la sostanza estranea, sulla membrana del fagocita si forma un' invaginazione, derivante dall'emissione di propaggini citoplasmatiche, i cui margini esterni si richiudono come una cerniera e unendosi vanno a formare un vacuolo, chiamato fagosoma, all'interno del quale rimane inglobata la sostanza estranea.

Fagocitosi 2

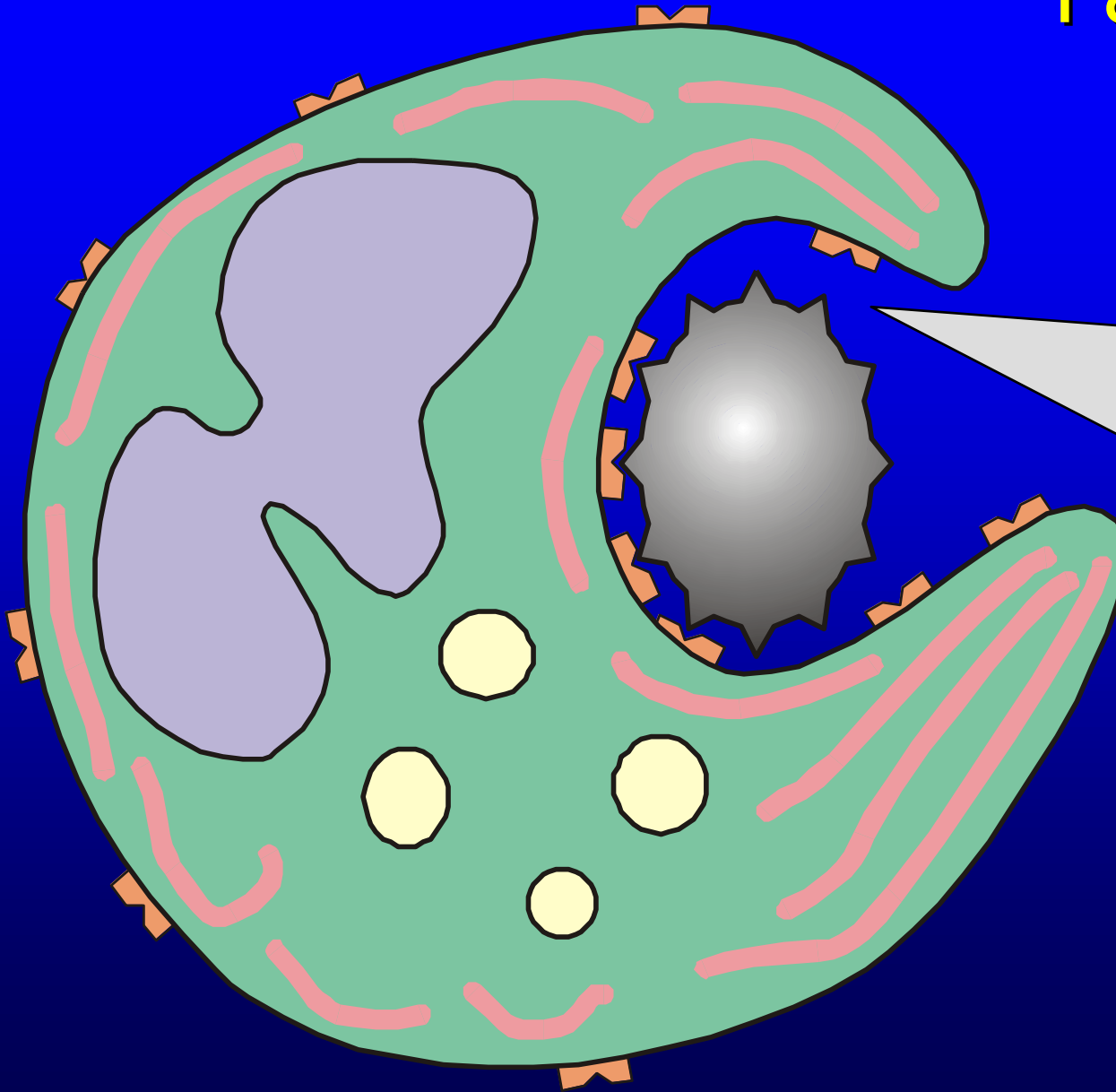


Il batterio viene progressivamente inglobato da estroflessioni citoplasmatiche (pseudopodi) guidate dal citoscheletro di actina (rosa)...

4) Fusione del fagosoma con il lisosoma e formazione del fagolisosoma

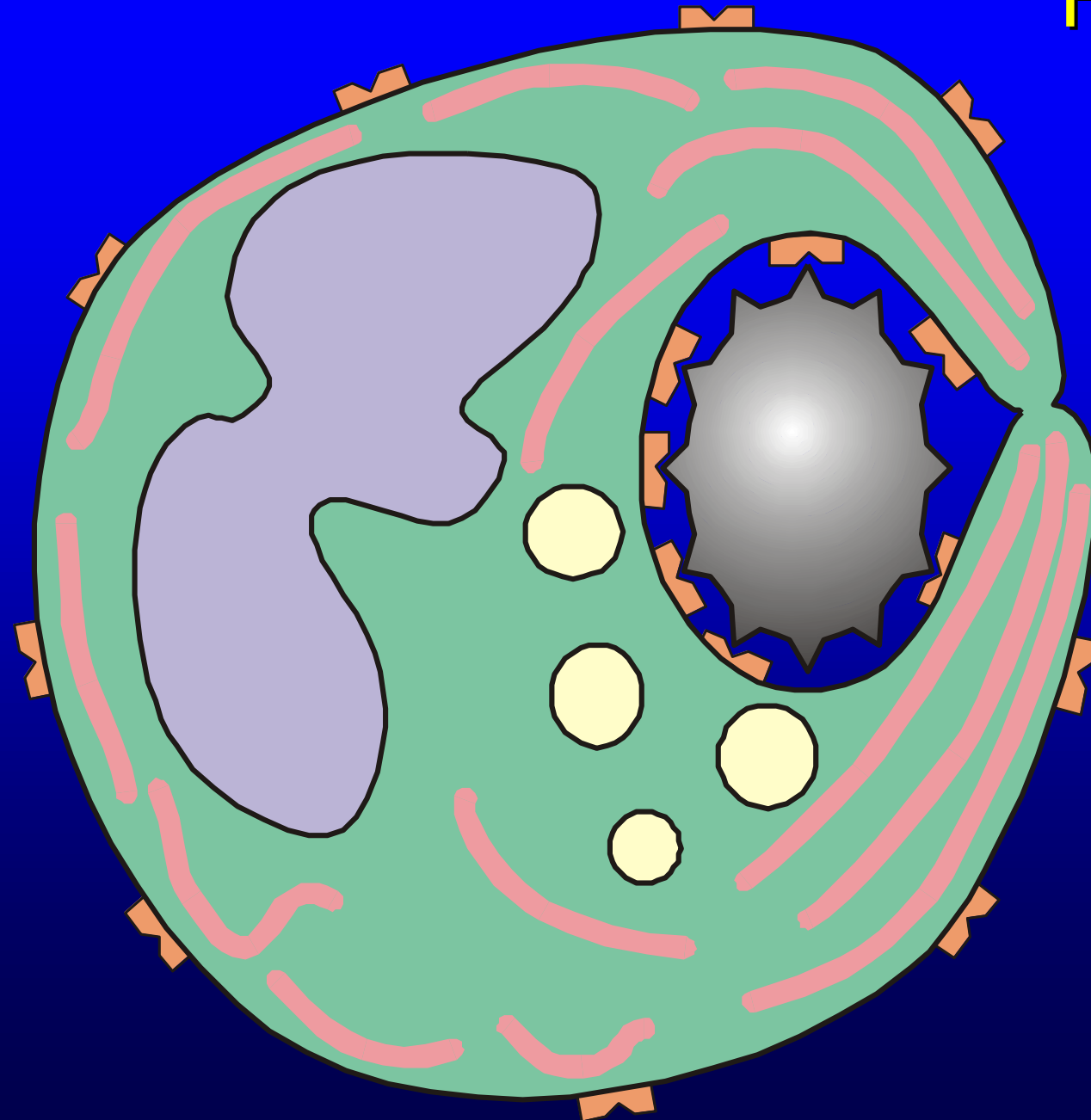
La membrana dei vari lisosomi si fonde con la membrana del fagosoma e vengono quindi liberati gli enzimi digestivi presenti nei lisosomi, solitamente solo dopo aver concluso la fusione delle membrane.

Fagocitosi 3



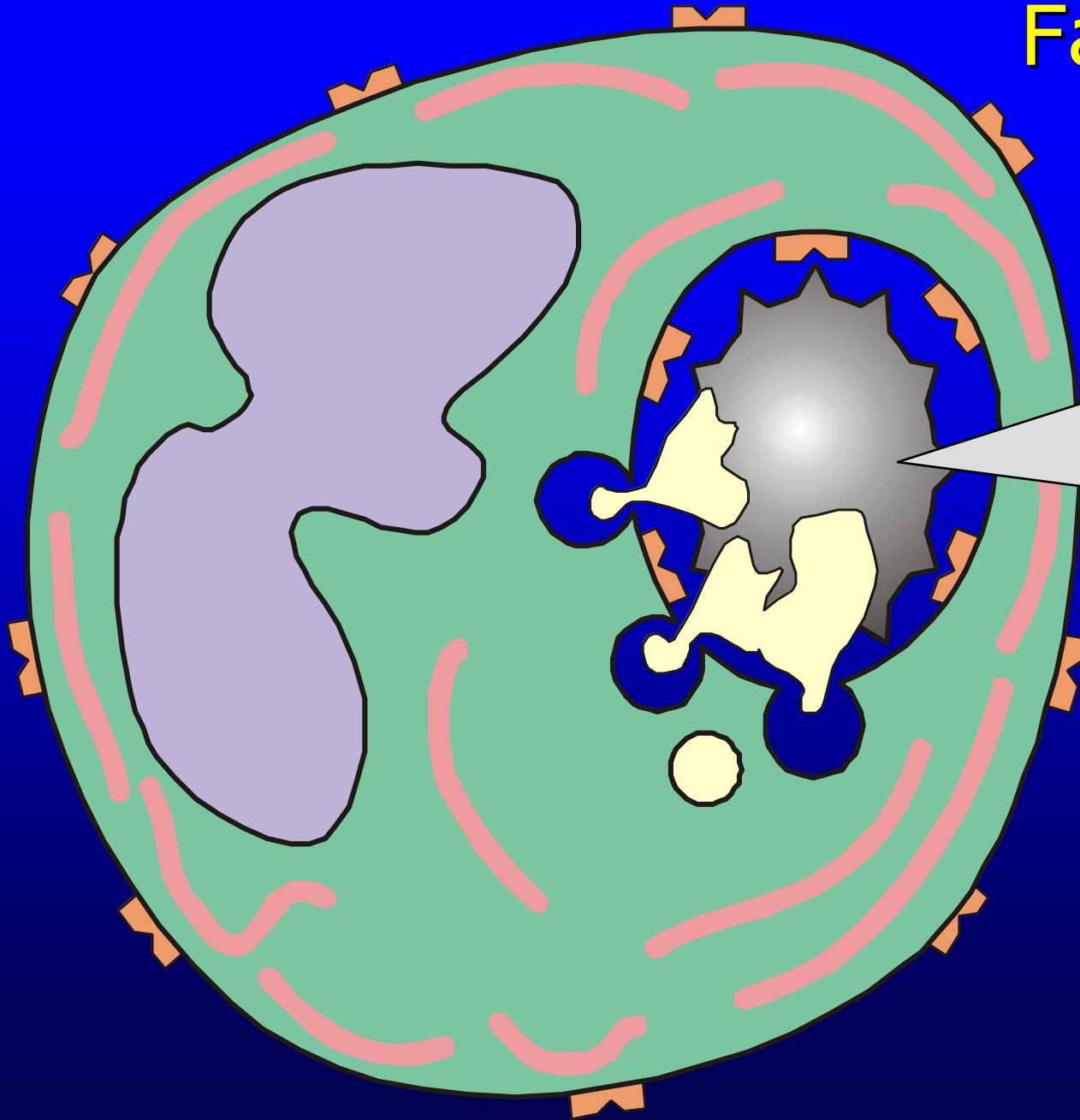
...e
dall'ulteriore
legame fra
recettori di
membrana e
ligandi della
superficie
batterica

Fagocitosi 4



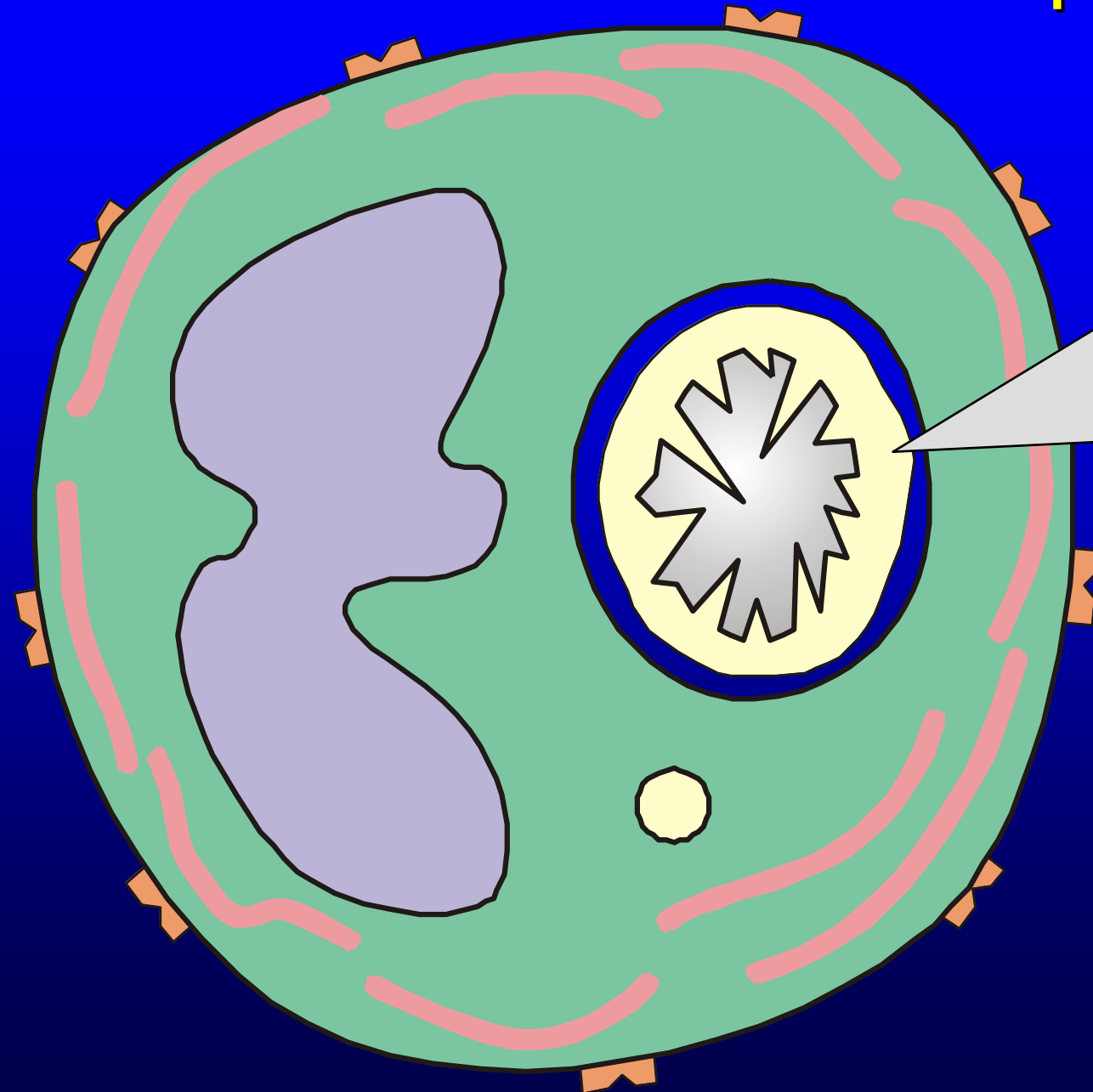
Il citoplasma
si richiude su
se stesso
inglobando il
batterio in
una vescicola
(fagosoma)

Fagocitosi 5



I lisosomi si fondono con il fagosoma, riversando enzimi idrolitici al suo interno (fagolisosoma)

Fagocitosi 6

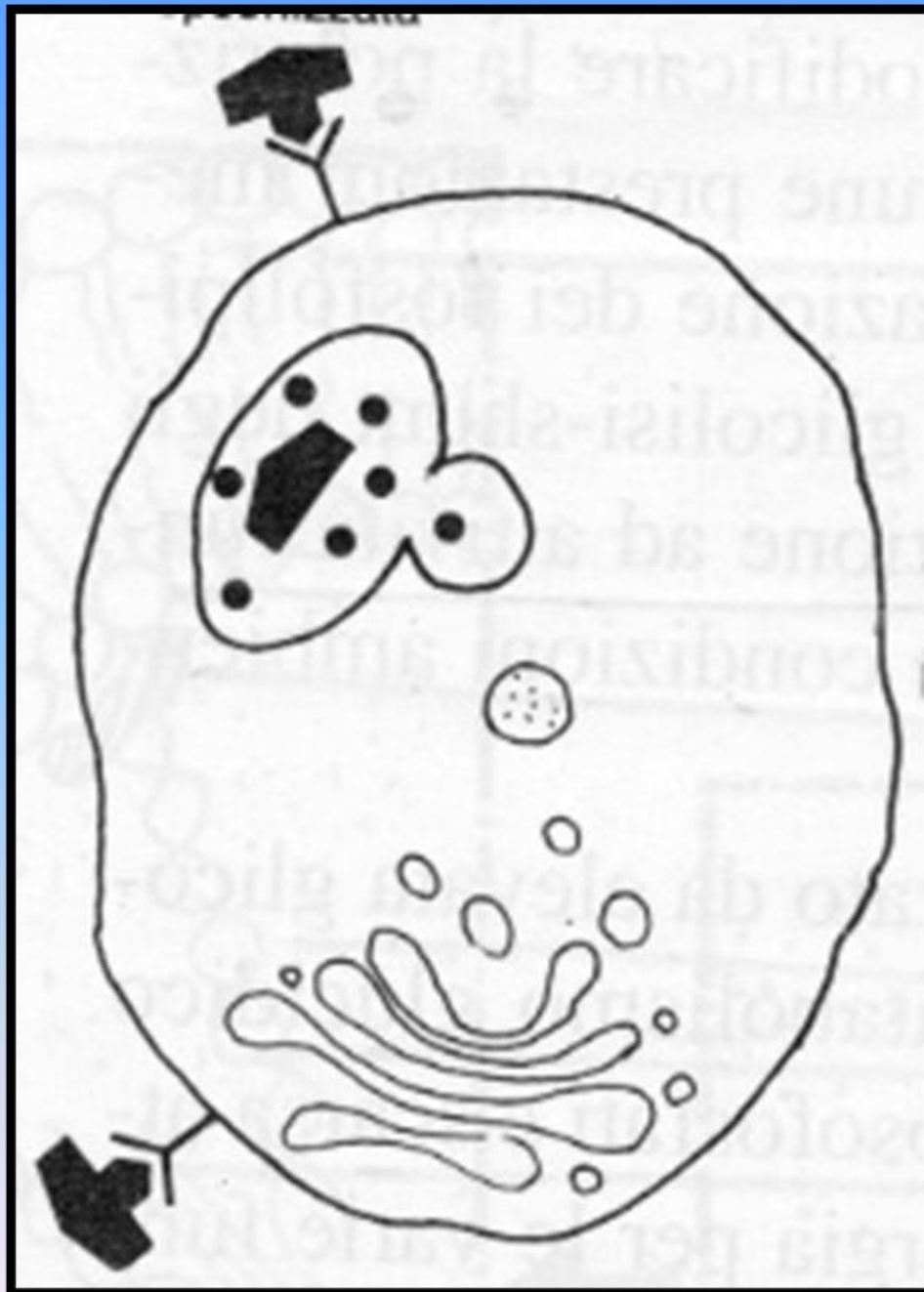


Al termine del processo, il materiale degradato (corpo residuo) può essere espulso dalla cellula attraverso l'esocitosi

5) Digestione del materiale inglobato

□ FAGOCITOSI SENZA EXOCITOSI

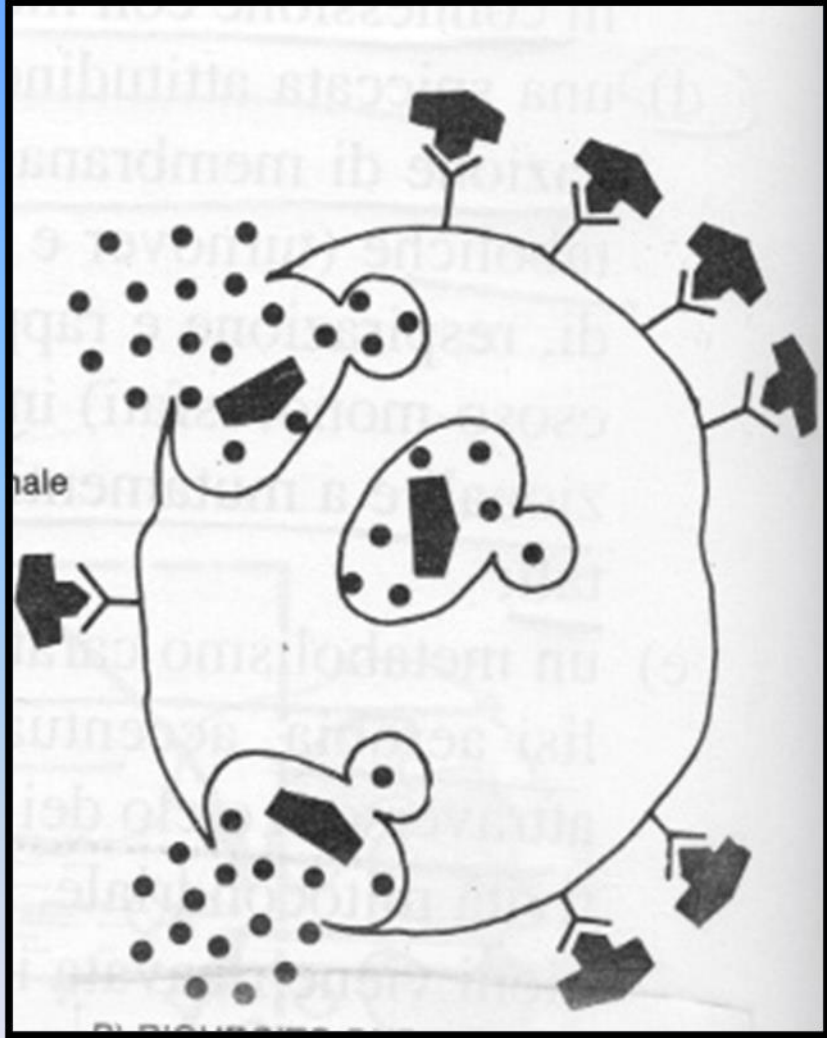
In condizioni di basso rapporto particelle estranee/fagociti, gli enzimi lisosomiali vengono riversati all'interno di un fagosoma chiuso



□ FAGOCITOSI CON EXOCITOSI

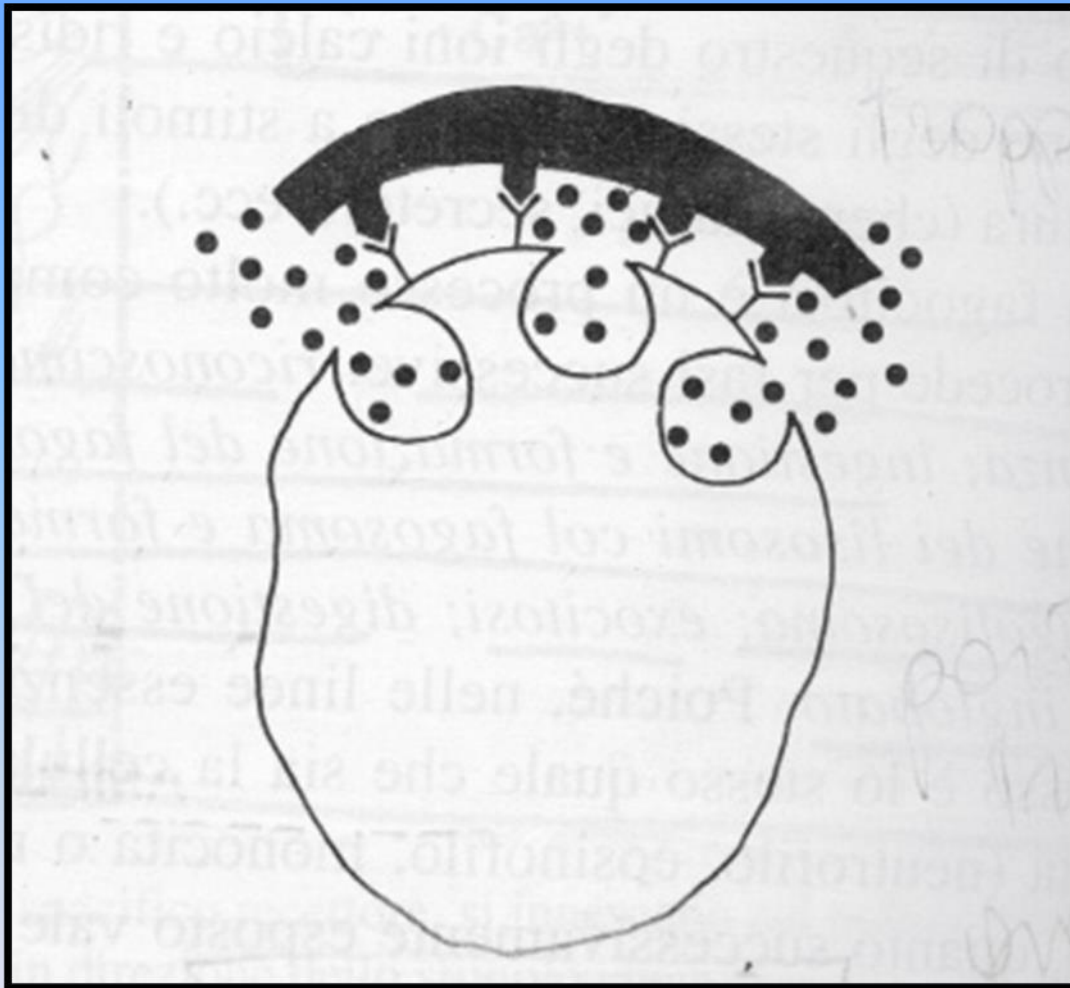
✓ Rigurgito durante il pasto

In condizioni di elevato rapporto particelle/fagociti la liberazione degli enzimi si verifica prima della chiusura del fagosoma, per cui parte di essi si riversano nell'ambiente extracellulare.



✓ Fagocitosi frustrata

Si verifica quando il corpo estraneo è troppo grande (parassita) e non può essere fagocitato, per cui i fagociti aderiscono ad esso e lo "bombardano" con i propri enzimi.



Meccanismi di degradazione dei Fagociti Professionali

Durante la fagocitosi si verificano modificazioni metaboliche, che concorrono a degradare, digerire e distruggere il materiale fagocitato.

I meccanismi degradativi dei fagociti professionale possono essere:

- 1) Ossigeno-indipendenti
- 2) Ossigeno-dipendenti

MECCANISMI DI DEGRADAZIONE OSSIGENO-INDIPENDENTI

LIBERAZIONE DI PROTEINE ENZIMATICHE

- o Idrolasi acide= degradazione di macromolecole
- o Proteasi neutre (collagenasi, catepsina)= degradazione di macromolecole
- o Lisozima= scissione dei peptidoglicani batterici
- o Lattoferrina= sottrazione del ferro necessario per la replicazione batterica
- o Proteine cationiche (fagocitina, leuchina)= alterazione delle membrane microbiche
- o Proteine permeabilizzanti(BPI)=alterazione delle membrane microbiche
- o Proteine a basso peso molecolare (difensine)= batteriostasi

MECCANISMI DI DEGRADAZIONE OSSIGENO-DIPENDENTI

Durante la fagocitosi si verifica un notevole aumento del metabolismo ossidativo (scoppio respiratorio) che consiste in un notevole consumo di ossigeno e nella produzione di alcune sostanze che concorrono alla distruzione e alla successiva digestione del materiale inglobato.

- **anione superossido**, generato in seguito all'azione di un'enzima, la NADPH-ossidasi.

- **perossido di idrogeno**, che deriva dalla riduzione dell'anione superossido operata dalla SOD (superossido-dismutasi).

- **radicali ossidrilici liberi**, formati in seguito all'azione delle mieloperossidasi

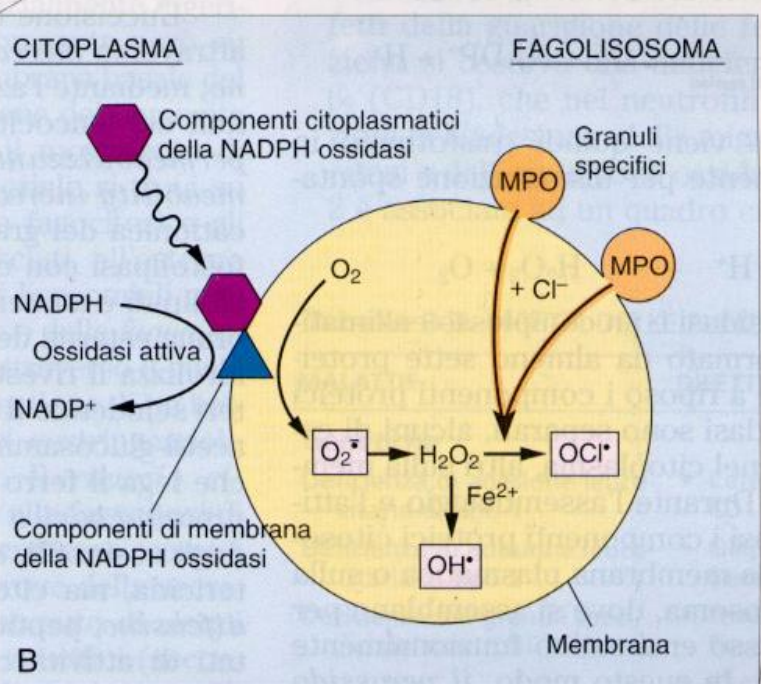
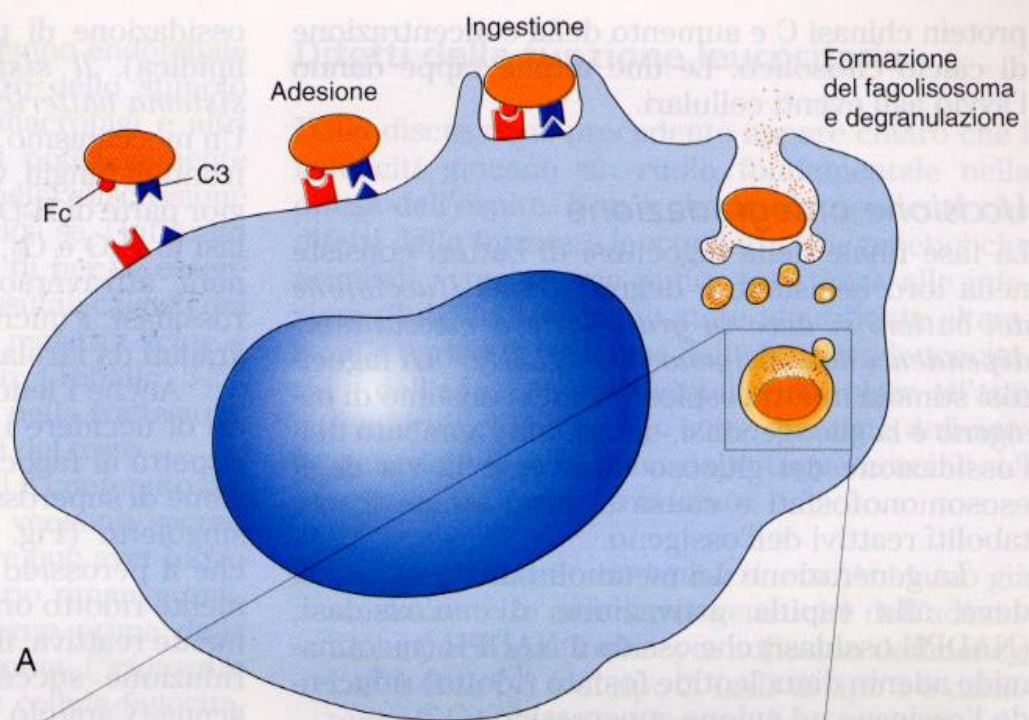
- **ione ipocloroso**, generato da alcune reazioni catalizzate da metalli di transizione, come il ferro.

Conclusione

I meccanismi degradativi ossigeno-dipendenti utilizzano l'O₂ e l'H₂O₂ prodotti durante il cosiddetto "scoppio respiratorio" per sintetizzare potenti agenti ossidanti (come lo ione ipocloroso e radicali idrossilici).

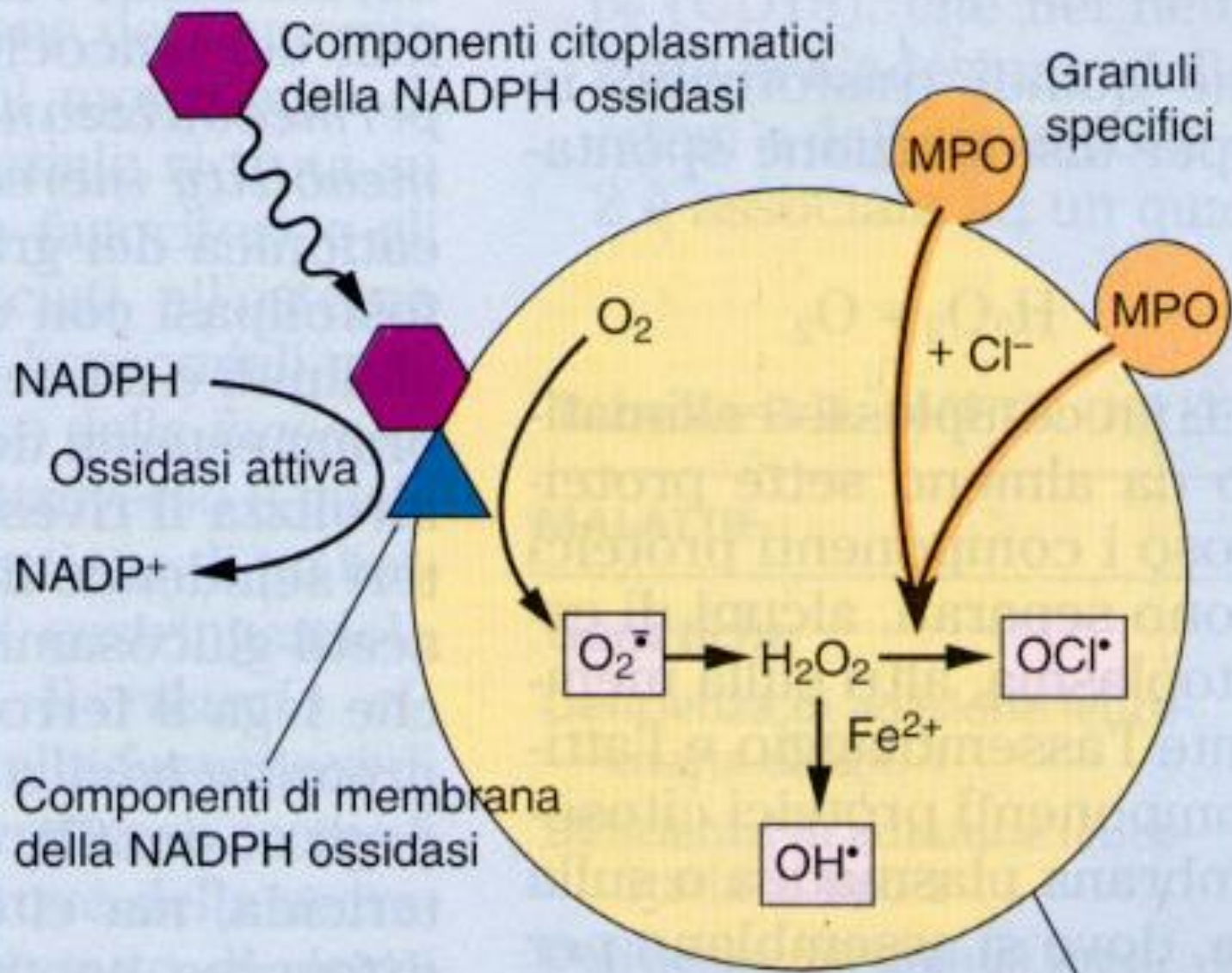
Per "scoppio respiratorio" si intendono quell'insieme di eventi metabolico-enzimatici, che si esprimono con un'imponente aumento del consumo di ossigeno, della formazione di anione superossido, della produzione di H₂O₂, del catabolismo glucidico, che accompagnano la fagocitosi.

L'aumento del consumo di ossigeno, nello scoppio respiratorio, è direttamente correlato alla formazione di anione superossido (O₂⁻). Questo si forma mediante la riduzione dell'ossigeno ad opera della NADPH-ossidasi, che utilizza NADPH come donatore di elettroni.



CITOPLASMA

FAGOLISOSOMA



B

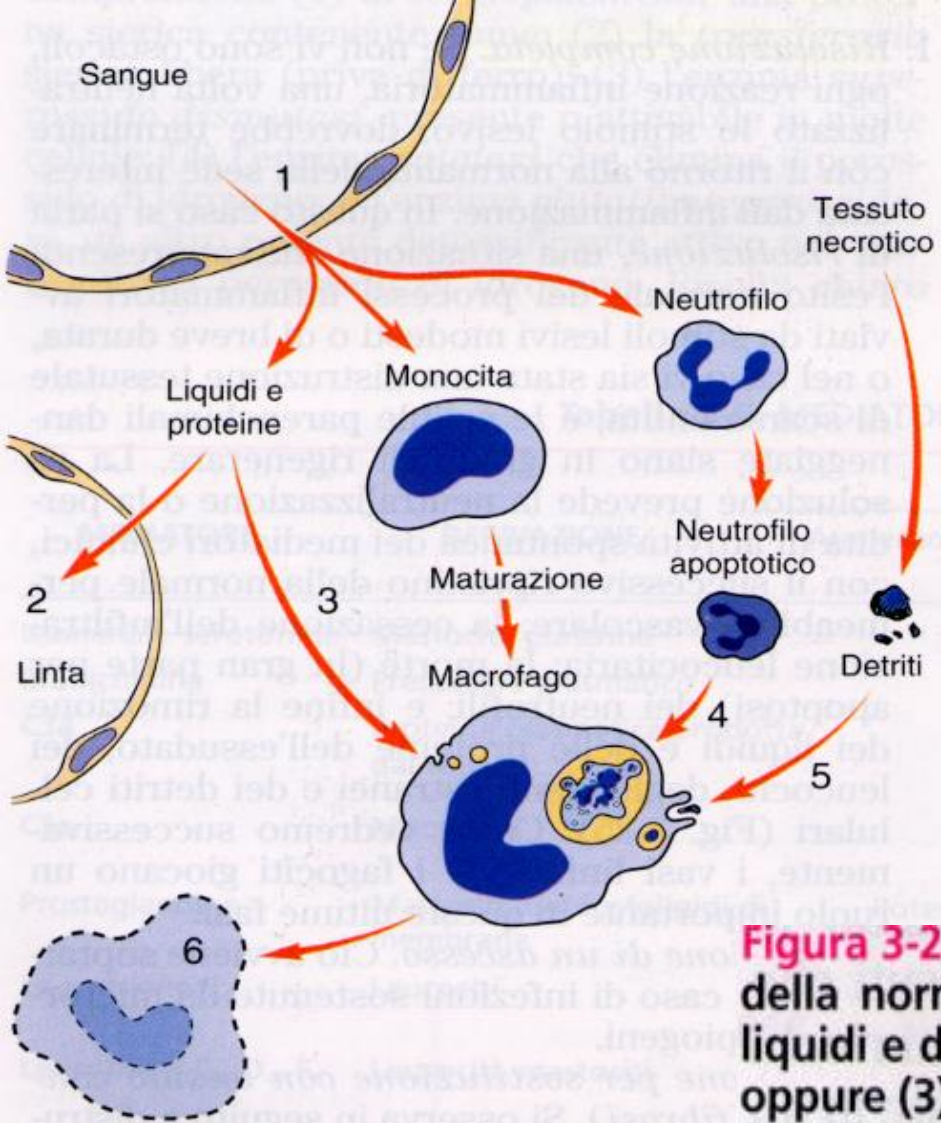


Figura 3-25. Risoluzione dell'inflammatione: (1) ripristino della normale permeabilità vascolare; (2) drenaggio dei liquidi e delle proteine dell'essudato da parte dei linfatici oppure (3) per pinocitosi ad opera dei macrofagi; (4) fagocitosi dei neutrofili apoptotici e (5) dei detriti necrotici da parte dei macrofagi; ed infine (6) eliminazione dei macrofagi. Si osservi il ruolo cardine dei macrofagi nella risoluzione. (Modificato da Haslett C, Henson PM: In Clark R, Henson PM (eds): The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair. New York, Plenum Press, 1996.)