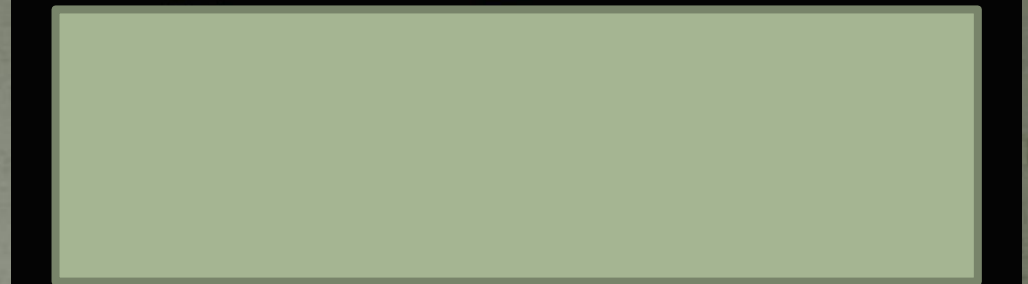


CELLULE INFIAMMATORIE



- ***Granulociti polimorfonucleati:***
 - Neutrofilii
 - Eosinofili
 - Basofili

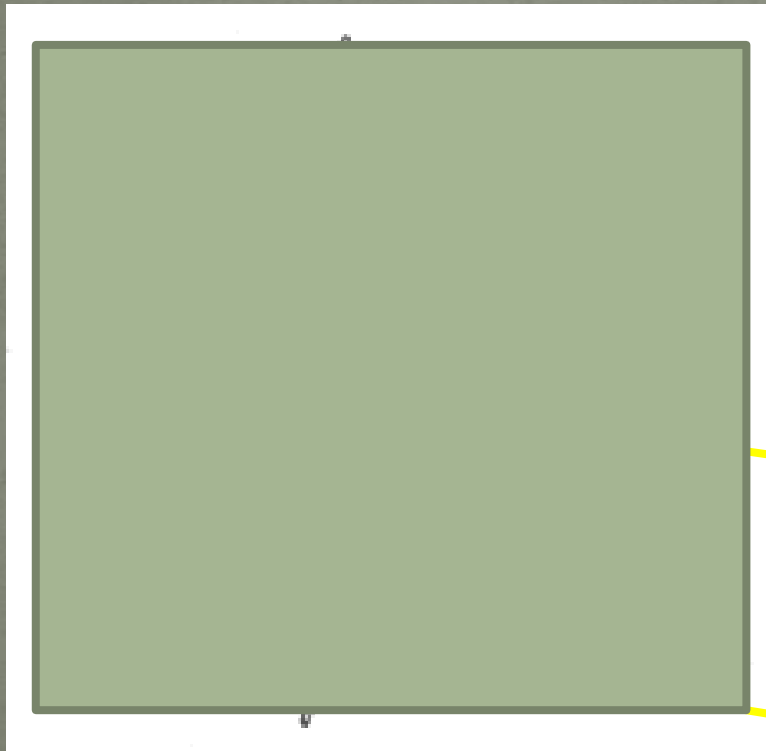


- ***Cellule mononucleate:***
 - Linfociti
 - Plasmacellule
 - Monociti/macrofagi
 - Mastociti

Granulociti neutrofili

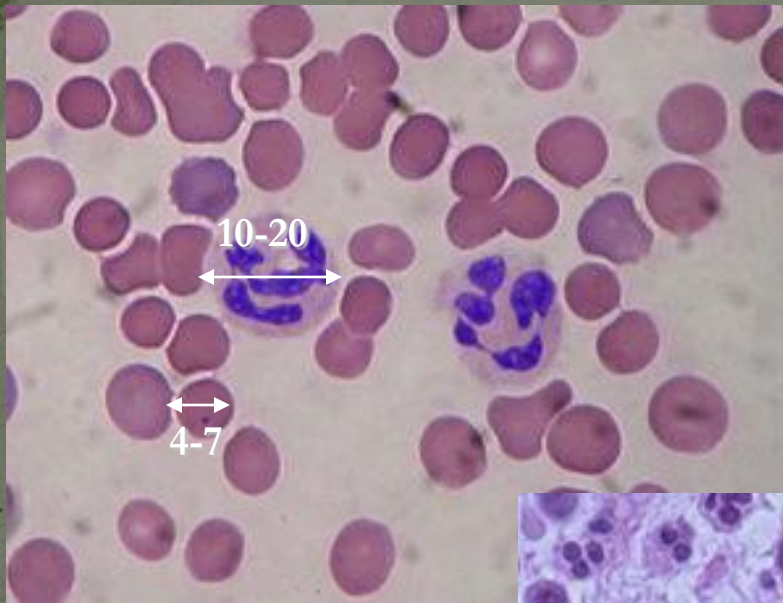
Caratteristiche morfologiche:

- 1) Diametro: 10-20 μm
- 2) Emivita in circolo: 5-10 ore
- 3) Nucleo polilobato
- 4) Citoplasma debolmente colorato e contenente granuli rosa chiaro



Granuli specifici
(secondari)

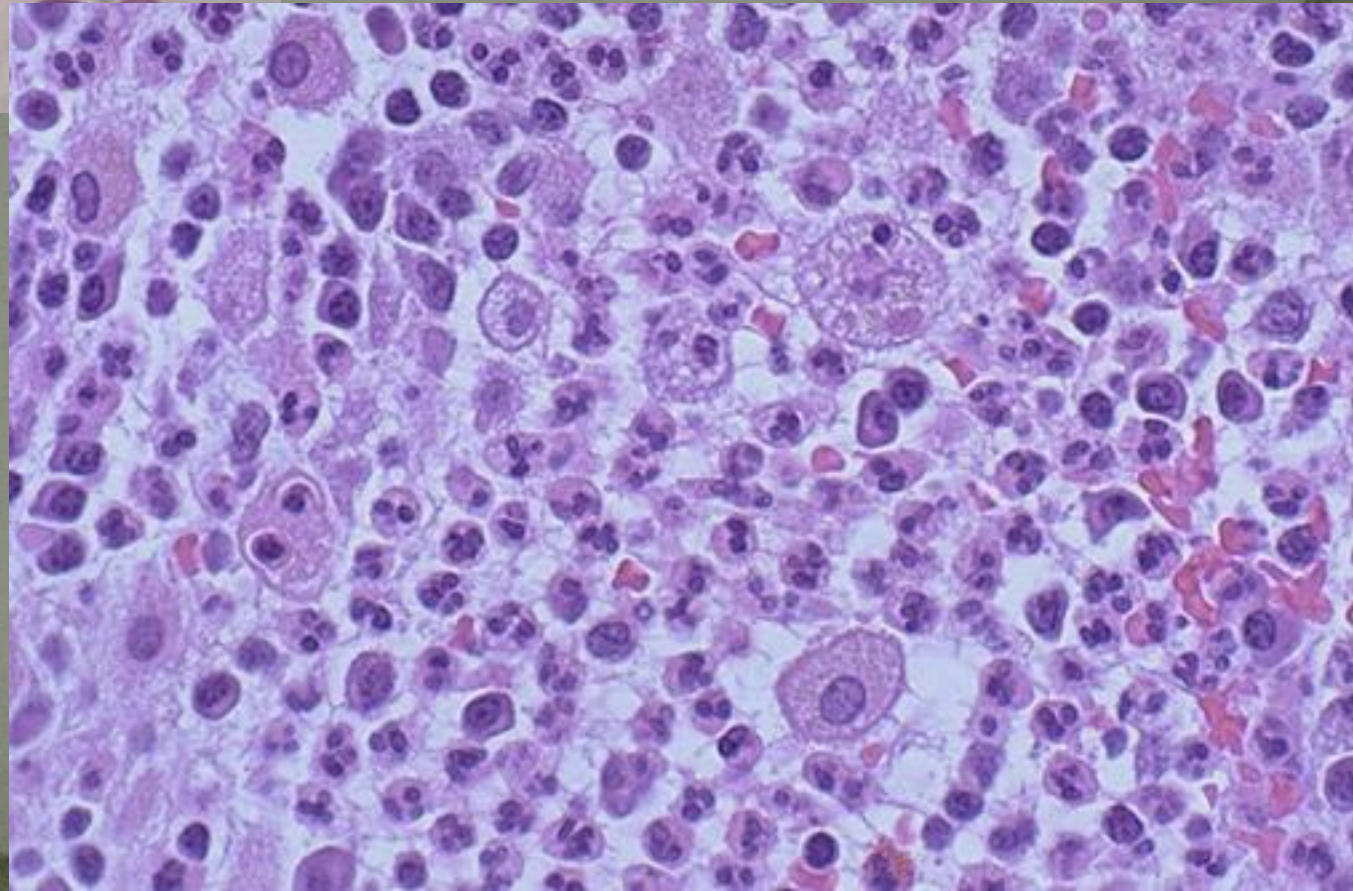
Granuli aspecifici
(azzurrofilii)



Funzioni:

a. Fagocitosi di microbi o materiale estraneo

b. Secrezione o rilascio del contenuto dei granuli



Granulociti eosinofili

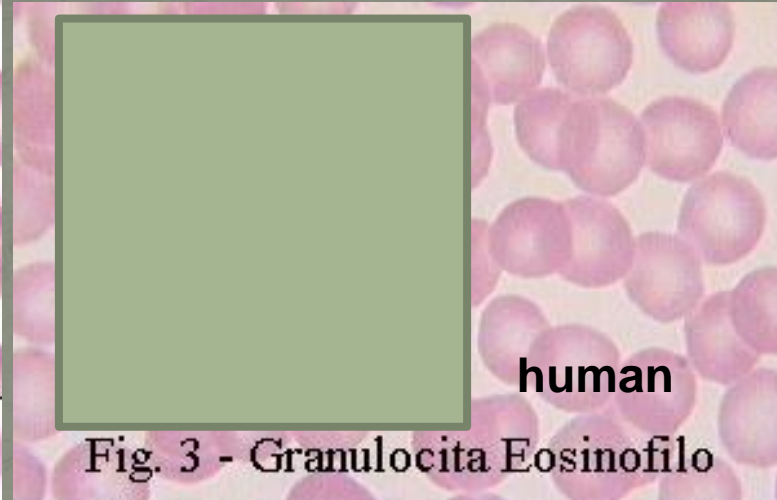
Caratteristiche morfologiche:

- 1) Diametro: 10-15 μm
- 2) Nucleo polilobato
- 3) Citoplasma contenente granuli eosinofili



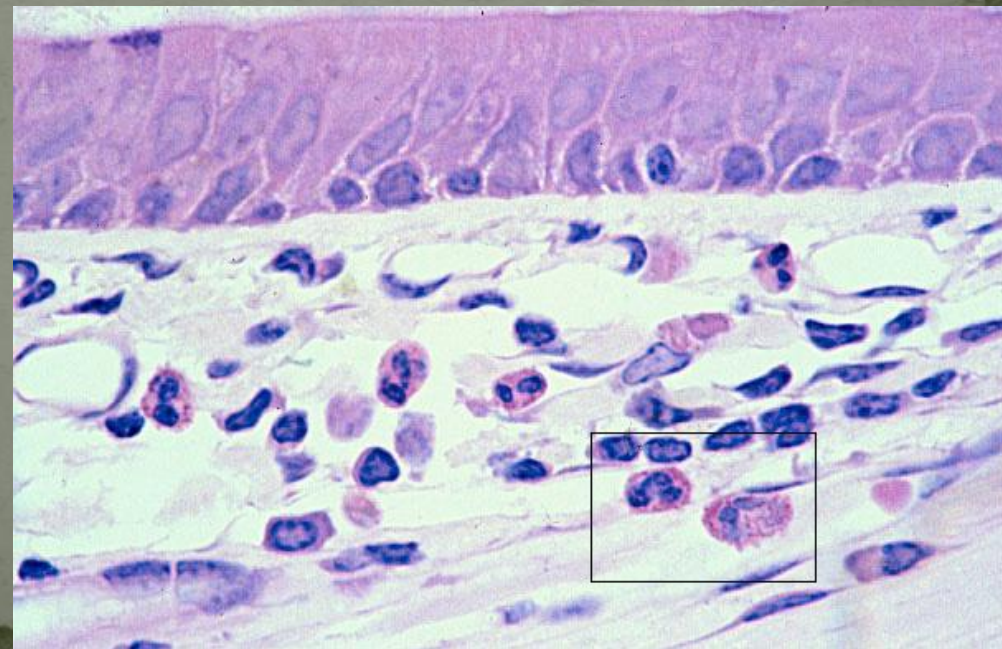
Reazioni allergiche

Infestazioni parassitarie (produzione di proteine cationiche citotossiche utilizzate per l'uccisione di organismi troppo grandi per essere fagocitati)



Proteine dei granuli specifici:

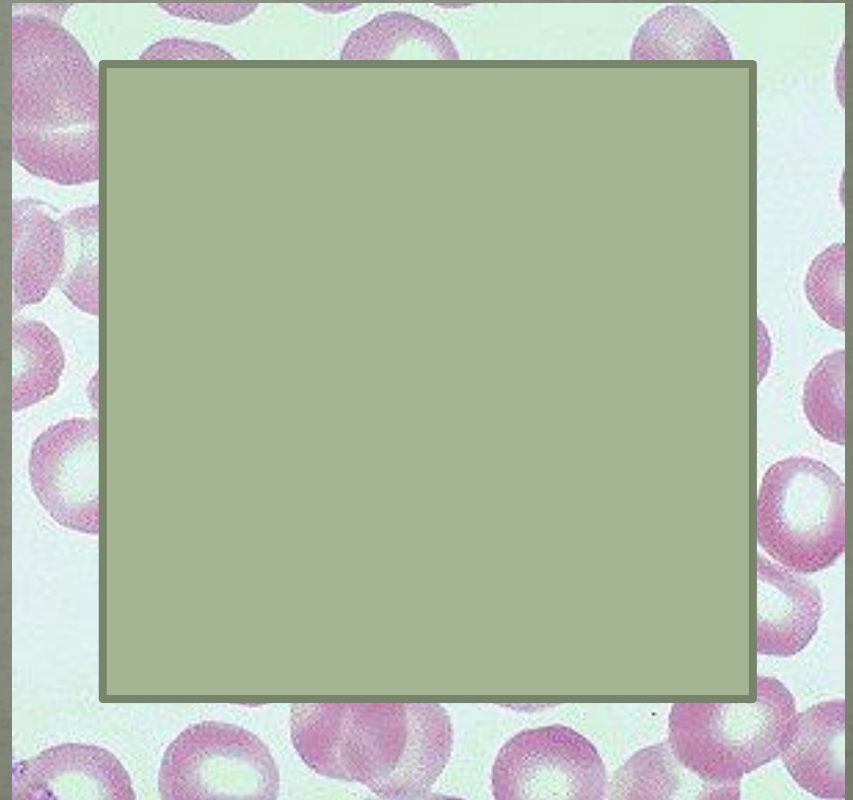
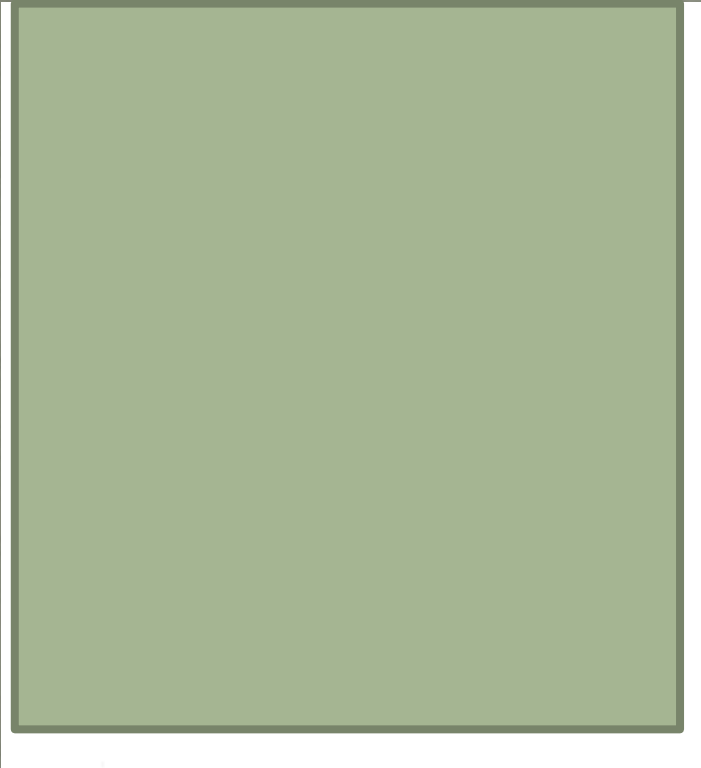
- Proteina basica maggiore
- Proteina cationica eosinofila
- Neurotossina
- Perossidasi eosinofila



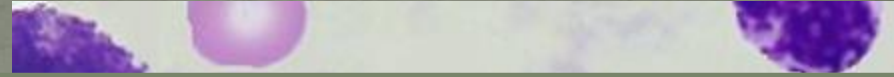
Granulociti basofili

Caratteristiche morfologiche:

- 1) Diametro: 10-12 μm
- 2) Nucleo polilobato
- 3) Granulazioni basofile



Mastociti



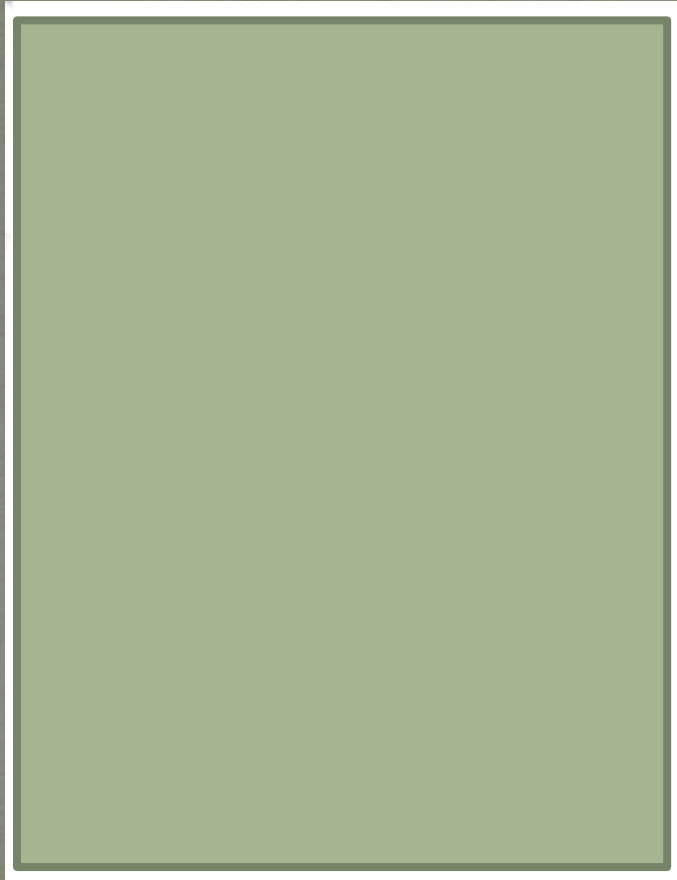
- resident cell of several types of tissues
- contains many granules rich in histamine and heparin
- role in allergy



Mastociti

Caratteristiche morfologiche:

- 1) Forma sferica-ovoidale
- 2) Nucleo rotondo-ovalare
- 3) Citoplasma abbondante
- 4) Granulazioni citoplasmatiche blu-violetto

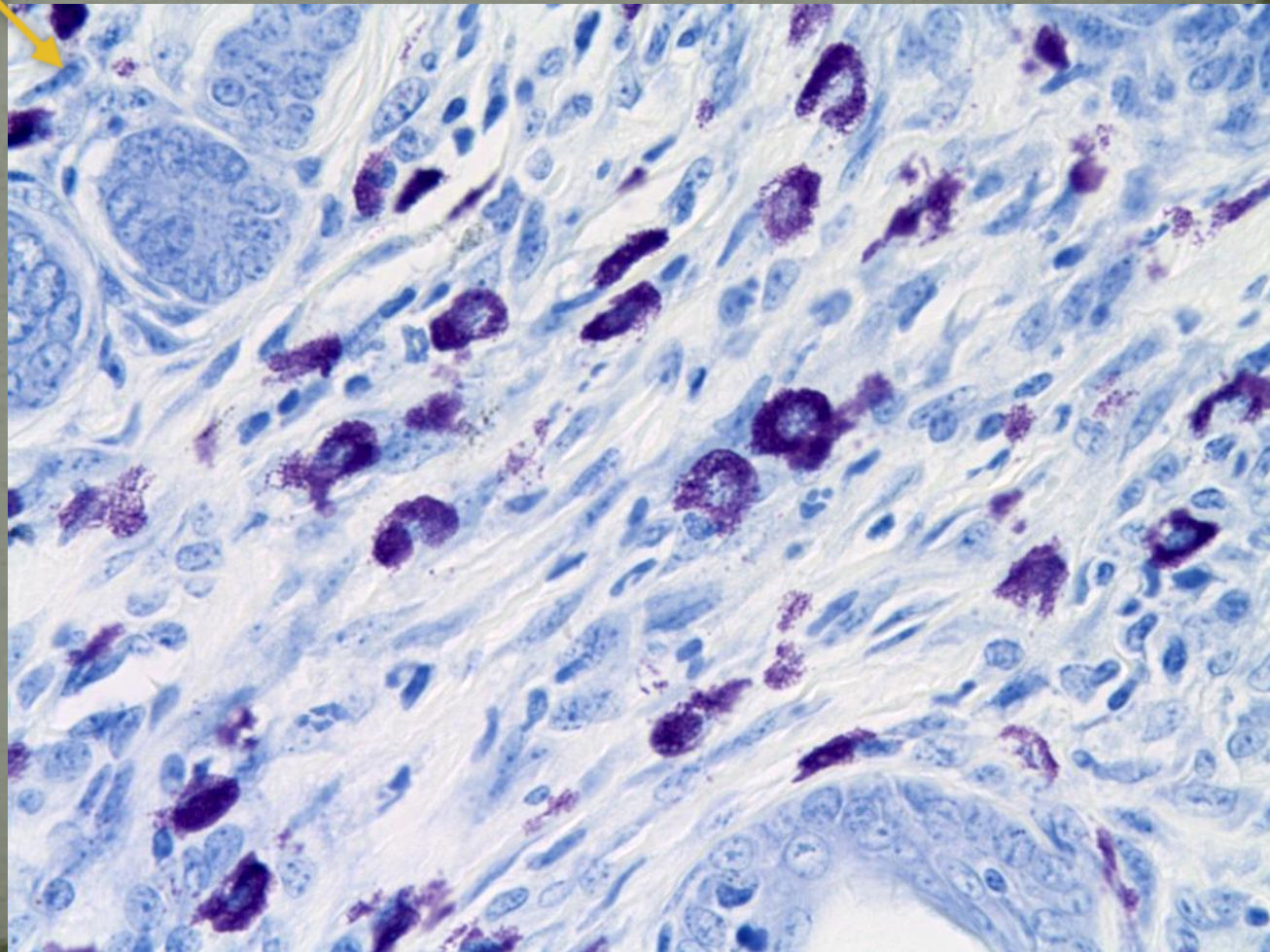


Principale fonte di istamina

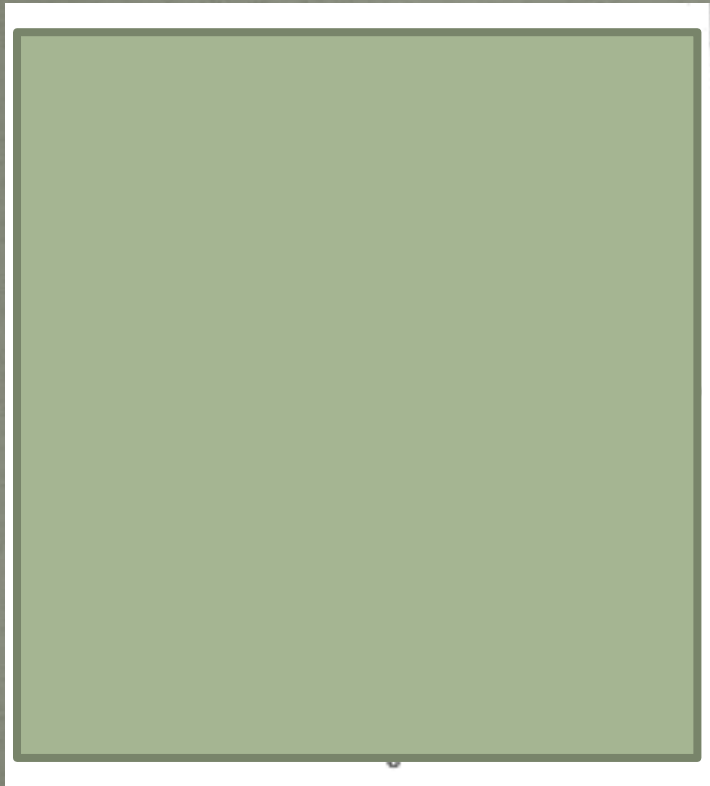


Nel citoplasma sono presenti numerosissimi granuli circondati da membrana, i quali si colorano metacromaticamente con i coloranti basici, come il blu di toluidina, che li fa apparire rosso-porpora.

Questi granuli sono spesso così stipati da mascherare il nucleo.

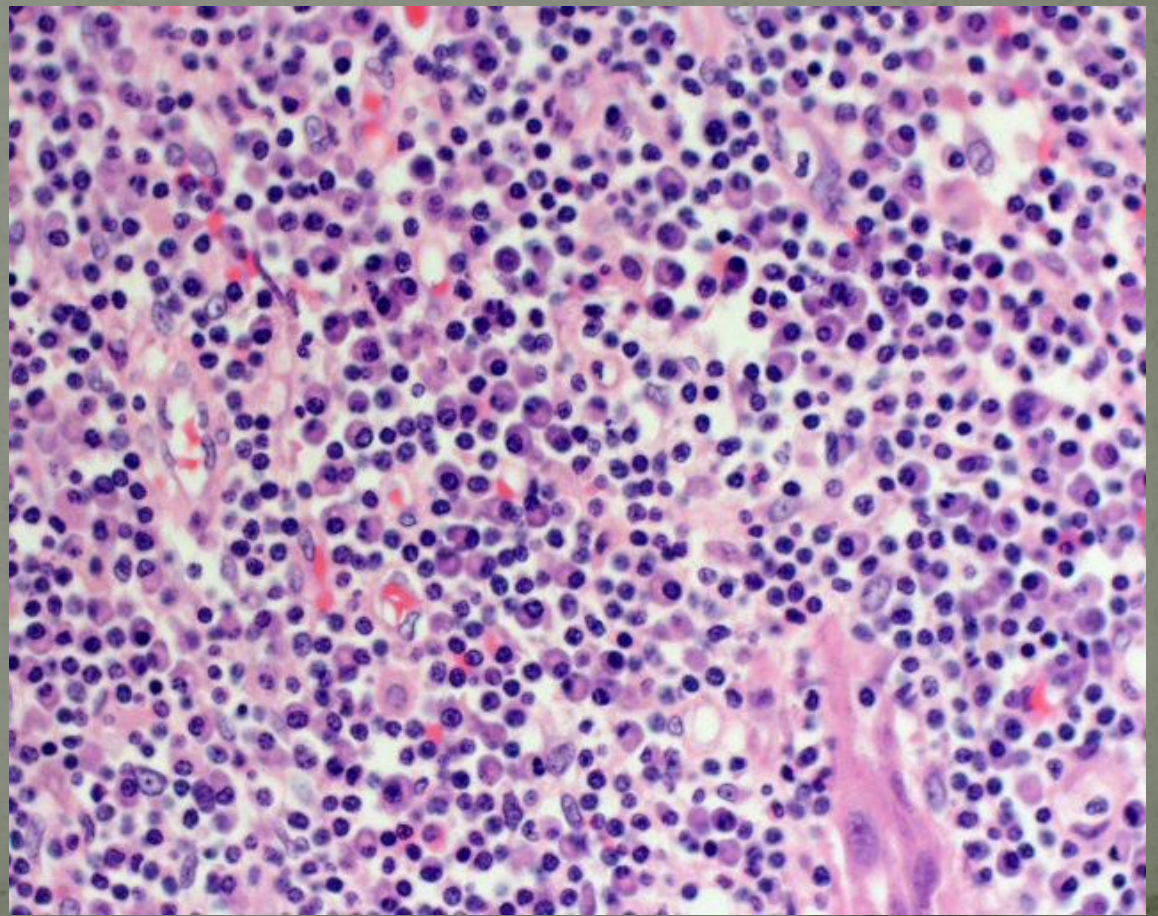
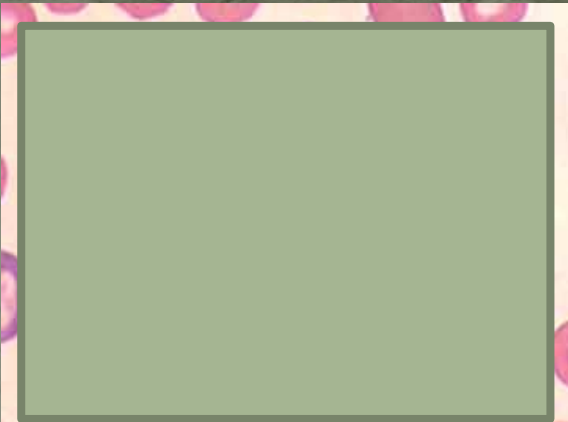
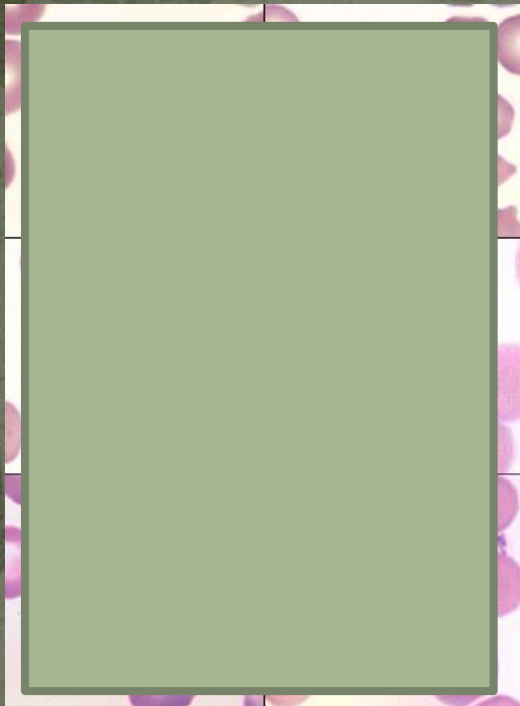


Linfociti



Caratteristiche morfologiche:

- 1) Diametro: 6-9 μm (piccoli linfociti), 12-15 μm (grandi linfociti)
- 2) Nucleo rotondo
- 3) Scarso citoplasma (più abbondante nei grandi linfociti)



Plasmacellule

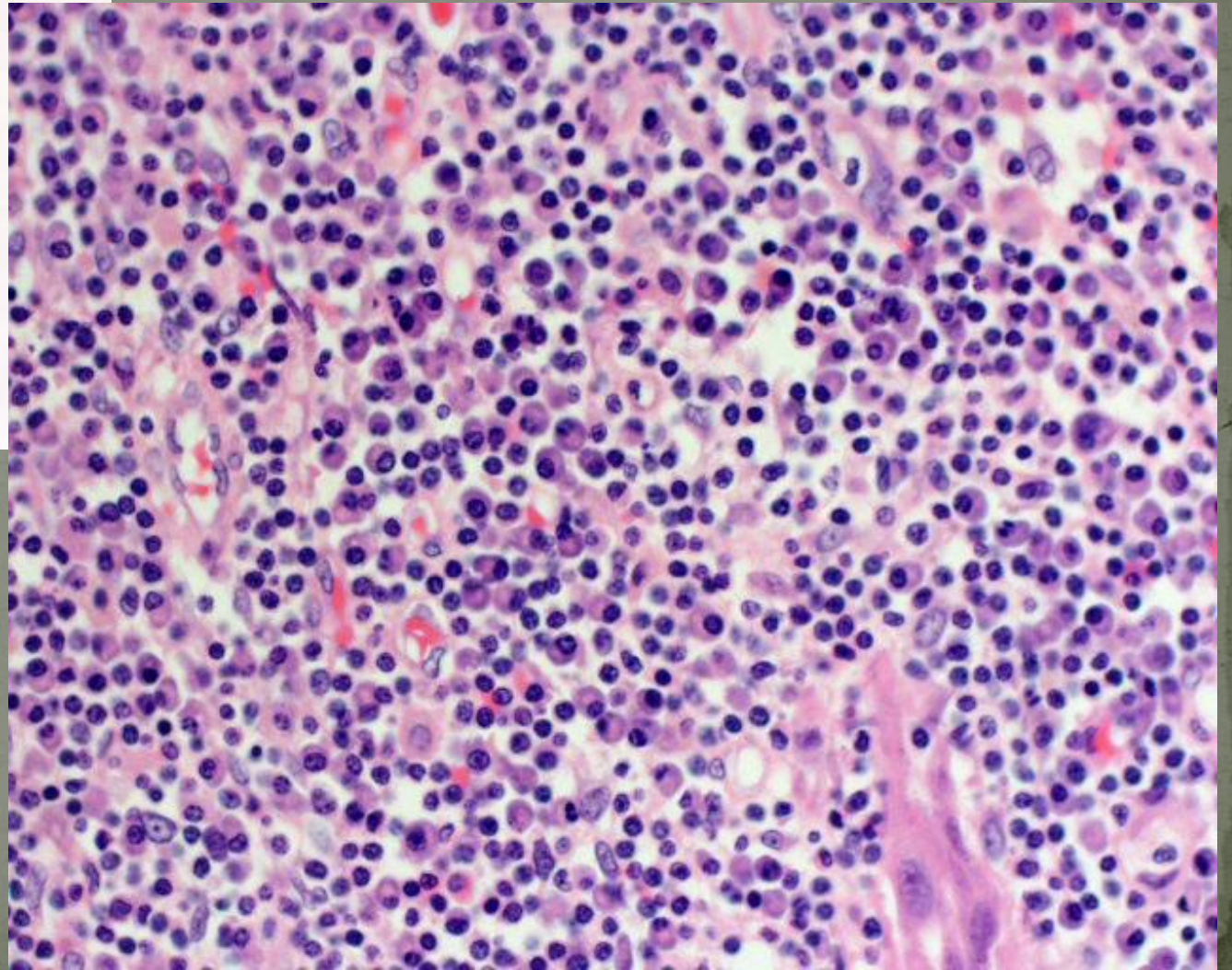
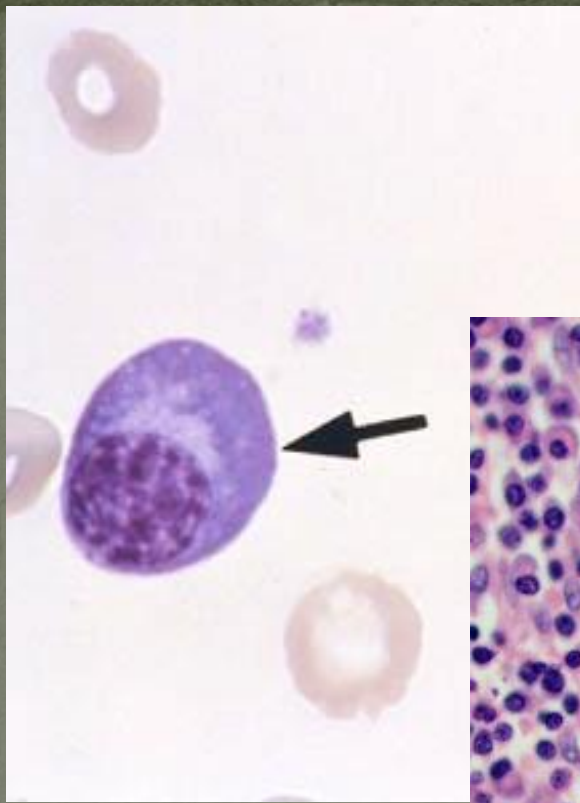
Apparato di Golgi



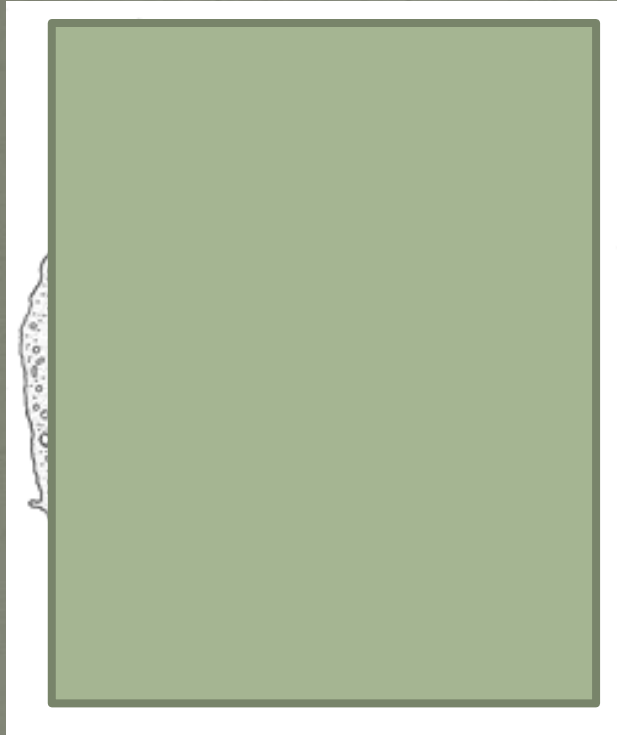
Caratteristiche morfologiche:

- 1) Diametro: 8-15 μm
- 2) Sferiche, ovoidali, piriformi
- 3) Nucleo rotondo, eccentrico
- 4) Cromatina a “ruota di carro”
- 5) Citoplasma abbondante basofilo
- 6) Area chiara iuxtannucleare

RER molto sviluppato

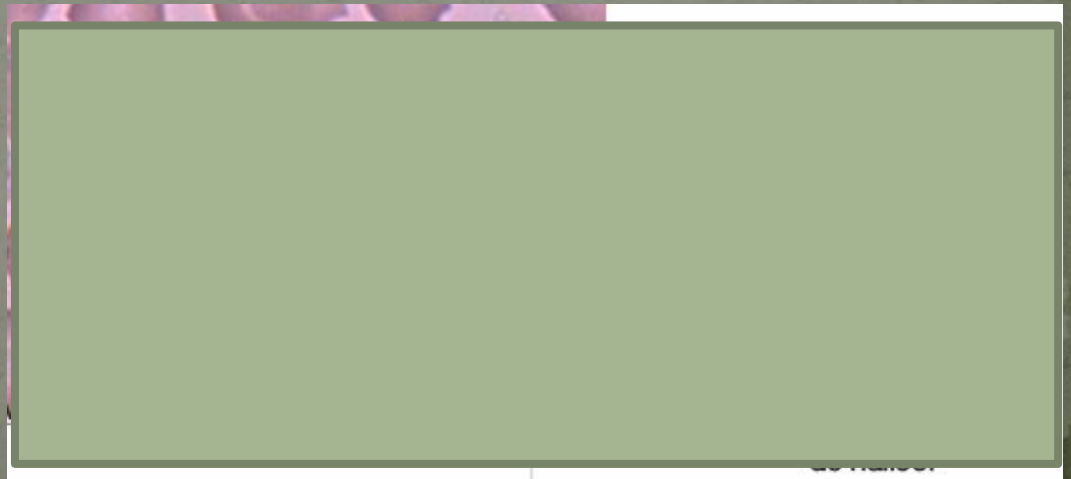


Monociti

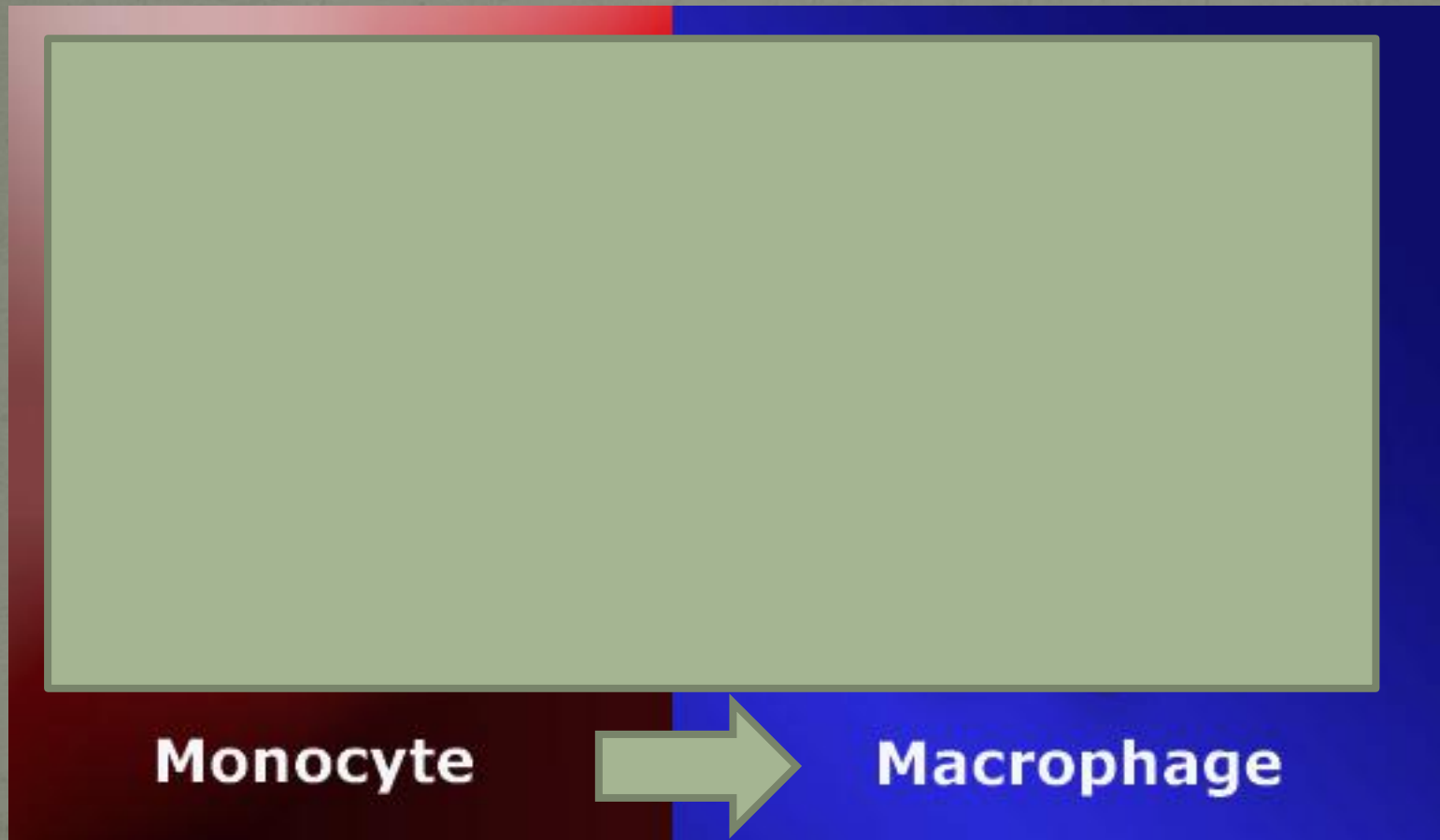


Caratteristiche morfologiche:

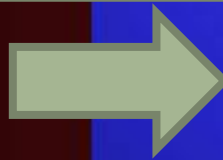
- 1) Diametro: 10-20 μm
- 2) Emivita: 1 giorno
- 3) Nucleo reniforme
- 4) Citoplasma abbondante basofilo



Macrofagi



Monocyte

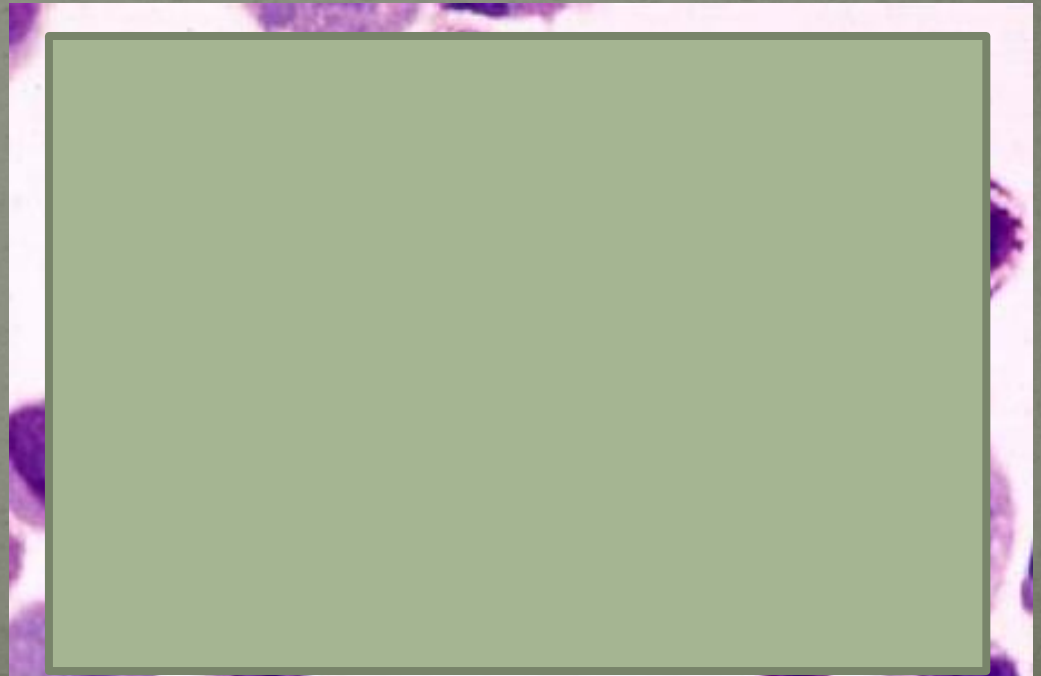


Macrophage

Migration from the vessels to the tissues

Caratteristiche morfologiche:

- 1) Emivita: mesi
- 2) Grandi dimensioni
- 3) Nucleo rotondo-ovalare
eccentrico
- 4) Citoplasma molto abbondante



Macrofagi ed infiammazione

- 1) Presentazione dell'antigene
- 2) Stimolazione linfocitaria
- 3) Attività fagocitaria
- 4) Amplificazione della risposta infiammatoria (produzione di fattori chemiotattici)
- 5) Infiammazione cronica



Inflammation

Insieme delle **modificazioni reattive**
che compaiono nelle **strutture vascolari e connettivali**
di un distretto organico,
per arginare e riparare i danni prodotti
da agenti lesivi di diversa natura

healthy reaction by the body
to virtually any trauma.

Inflammation is the intricate
process within the body in
charge of overcoming
damaging conditions caused
by virtually any
organism foreign to the body
or injury from any traumatic
event.

**Effetti benefici
dell'infiammazione**

**DILUIZIONE O INATTIVAZIONE
DI SOSTANZE TOSSICHE
CHIMICHE O BIOLOGICHE**

**SEQUESTRO O UCCISIONE DI
AGENTI MICROBICI O
CELLULE NEOPLASTICHE**

**PRODUZIONE DI FATTORI
FAVORENTI LA GUARIGIONE**

**DEGRADAZIONE DI
MATERIALI ESOGENI**

Effetti dannosi dell'infiammazione

Malattie in cui il meccanismo patogenetico è l'infiammazione:

PATOLOGIE ALLERGICHE ed AUTOIMMUNI

- Asma
- Malattia di Alzheimer (presenza di depositi di amiloide, attivazione della microglia, produzione di citochine infiammatorie, danno neuronale)
- Tiroidite di Hashimoto (autoanticorpi anti-tireoperossidasi e anti-tireoglobulina)
- Sclerosi multipla (malattia infiammatoria cronica demielinizzate a patogenesi autoimmune)

Tumore: possibile
evoluzione di un
processo infiammatorio
cronico



- 1) Infiammazione persistente
- 2) Aumentato turnover cellulare
- 3) Possibile emergenza di cellule ad alto rischio di trasformazione neoplastica

<i>Virus dell'epatite B e C</i>	Tumore epatocellulare
<i>Papillomavirus</i>	Tumore della cervice
<i>Helicobacter pylori</i>	Tumore gastrico

Helicobacter pylori



Gastrite cronica



Carcinoma gastrico

Considerazioni generali

Infiammazione = *processo localizzato*,
ma...

Risposta dell'organismo:

- 1) *Modificazioni neuro-ormonali*
(turbe metaboliche generali)
- 2) *Attivazione del sistema linfo-reticolare*
(esaltazione della fagocitosi e aumento della produzione anticorpale)

Segni dell'infiammazione



CALOR

RUBOR

TUMOR

DOLOR

FUNCTIO LAESA

Celso

Virchow

RUBOR
(ARROSSAMENTO)



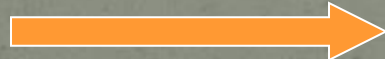
Dilatazione del
letto vascolare
periferico

CALOR
(AUMENTO DELLA
TEMPERATURA LOCALE)



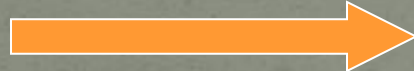
Aumento del flusso
ematico nel
microcircolo

TUMOR
(TURGORE)



Aumento della
permeabilità vasale ed
accumulo di essudato

DOLOR
(DOLORE)



Stimolazione degli
algocettori

FUNCTIO LAESA (PERDITA DI FUNZIONE)

ACUTE & CHRONIC INFLAMMATION



Tipologie di infiammazione

✚ Acuta:

- breve durata
- edema
- leucociti neutrofili
- Modificazioni vascolari

✚ Cronica:

- lunga durata
- linfociti e macrofagi
- proliferazione di vasi ematici
- fibrosi
- necrosi tissutale

Fasi dell'infiammazione

1) Turbe circolatorie	-alterazione del calibro dei vasi -alterazione del flusso sanguigno e delle pareti vasali
2) Fenomeni essudativi	-essudazione liquida -essudazione cellulare
3) Fenomeni proliferativi	-delle cellule essudate -delle cellule locali tissutali



INFIAMMAZIONE ACUTA

Acute inflammation

- A RAPID and relatively SHORT-LIVED, STEREOTYPIC response characterised by the movement of polymorphonuclear leukocytes" and fluid into the affected tissue"

NEUTROPHILS are the most prominent leukocyte

Fasi dell'infiammazione acuta

1) Modificazioni vascolari:

- A. Modificazioni del flusso e del calibro dei vasi
- B. Aumento della permeabilità vascolare

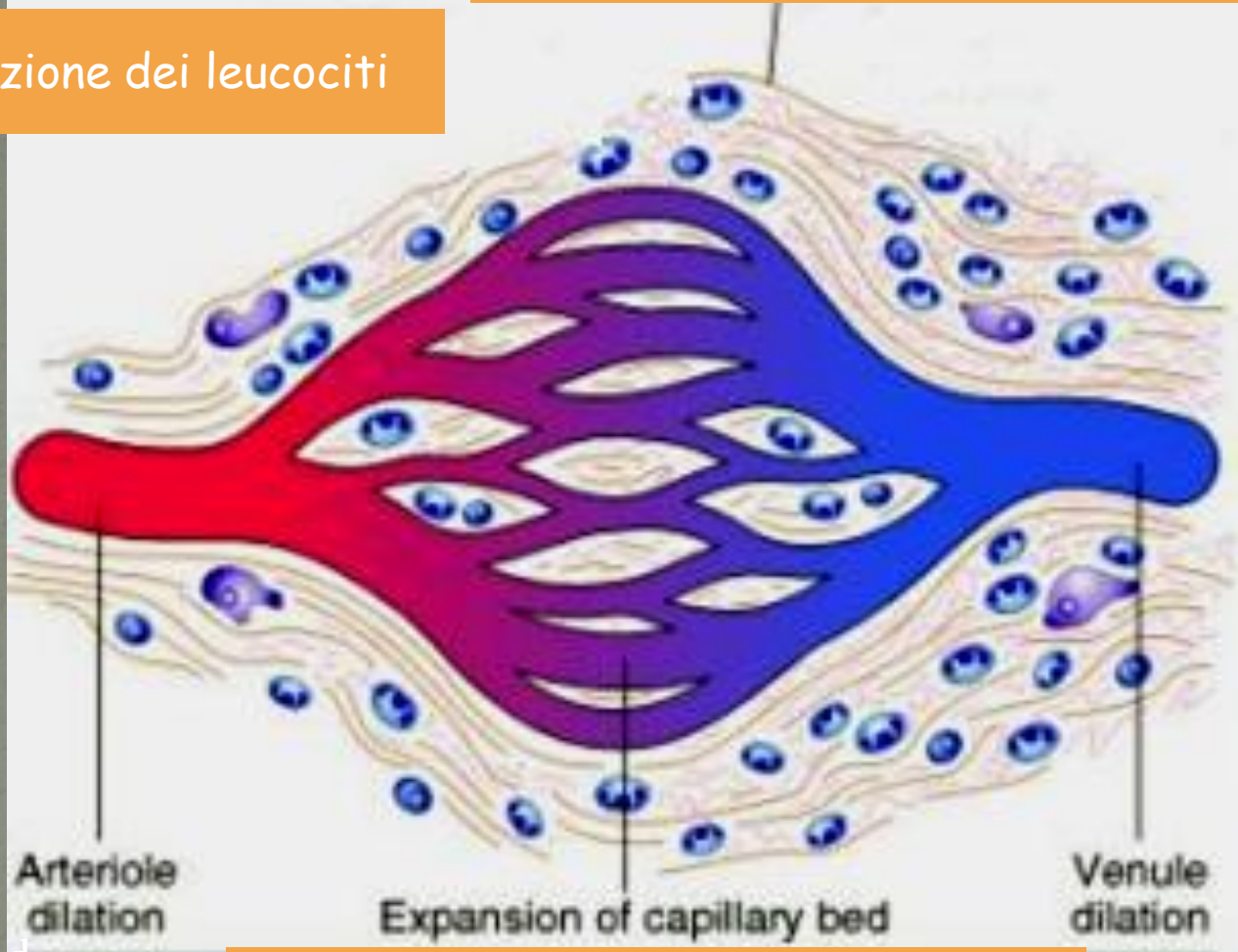
2) Modificazioni cellulari:

- C. Migrazione dei leucociti
- D. Fagocitosi

INFLAMED

2) Accumulo di proteine plasmatiche nell'interstizio (essudato)

3) Migrazione dei leucociti



1) Aumento del flusso ematico (per alterazioni del calibro vascolare)

How is exudate created in acute inflammation?

- Injury of tissue forms :
 - Vasoactive Mediators (increases permeability to fluids, salts, proteins, and hydrostatic pressure)
 - Chemotactic Factors (which activates neutrophils)

which eventually lead to fluids, salts, complement, antibody and neutrophils moving into affective tissue. Collectively this is the **exudate**.

OEDEMA

- Accumulation of fluid extra-vascularly in tissues.
- Inflammation is NOT just the only cause of oedema

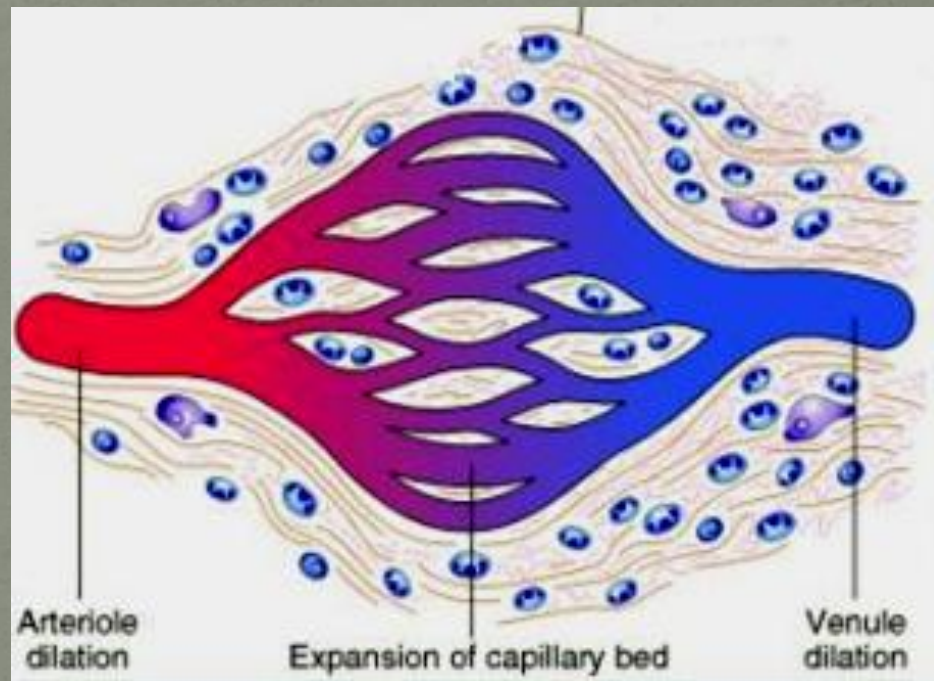
EXUDATE

- Oedema fluid with high protein content, (as these proteins are plasma proteins) resulting from increased permeability of endothelial layer. This is associated with inflammation.

1. Modificazioni vascolari

A. modificazioni del flusso e del calibro dei vasi

Azione dei mediatori chimici (es.: istamina, NO) sulle cellule muscolari lisce vasali



vasodilatazione

Vasodilatazione delle arteriole

Aumento del
flusso ematico

Rubor, calor

Rallentamento
della circolazione

Aumento della
permeabilità del
microcircolo

Emoconcentrazione
(inspissatio
sanguinis) e aumento
della viscosità
ematica (stasi)

Ridotta quantità
di fluido
circolante

Essudazione di
fluido

Orientazione periferica dei
leucociti lungo l'endotelio
(marginazione)

1. Modificazioni vascolari

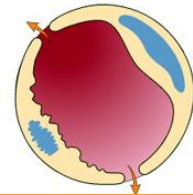

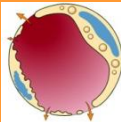
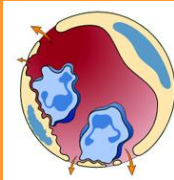

B. Aumento della permeabilità vascolare

INFIAMMAZIONE ACUTA

INFIAMMAZIONE CRONICA

1. TRANSICITOSI
2. PASSAGGIO PARACELLULARE
 - a) Gaps endotheliali
 - b) Danno diretto
 - c) Danno mediato da leucociti

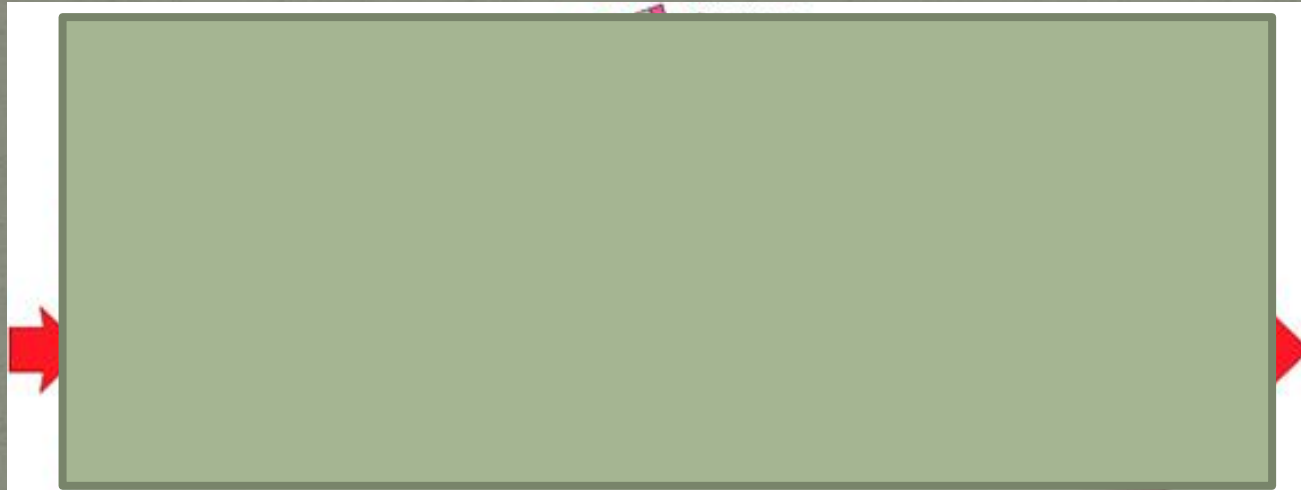
3. FORMAZIONE DI NUOVI VASI SANGUIGNI

meccanismo	Citochine coinvolte	Tipo di risposta	localizzazione	
Formazione di gaps endoteliali	Istamina, bradichinina, leucotrieni, sostanza P	Immediata transitoria	venule	
	Il1, TNF, IFN γ ,	Ritardata, lunga durata	venule	
Aumento transitosi	VEGF		venule	
Danno endoteliale diretto	Danno termico, agenti chimici, tossine	Rapida; durata dipendente dalla riparazione	Arteriole, capillari, venule	
Danno endoteliale mediato dai leucociti	Metaboliti reattivi dell'ossigeno, enzimi proteolitici	Tardiva, lunga durata	Venule; capillari polmonari e glomerulari	
Formazione di nuovi vasi sanguigni				

2 - Modificazioni cellulari

C. Migrazione dei leucociti

Marginazione



**Rallentamento del
flusso ematico.
Posizione periferica
dei leucociti
(marginazione).**



1. Rotolamento sulle cellule endoteliali (**rolling**).
2. Arresto (**adesione**).
3. Inserimento di pseudopodi nelle giunzioni intercellulari e transmigrazione endoteliale (**diapedesi**)
4. Passaggio nel tessuto interstiziale

Robbins and
Cotran_Pathologic
Basis of Disease.

Meccanismi molecolari delle modificazioni cellulari

Adesione e transmigrazione

- **Molecole di adesione** su leucociti e cellule endoteliali:
 - *Selectine*
 - *Immunoglobuline*
 - *Integrine*
 - *Glicoproteine mucino-simili*
- **Mediatori chimici** (modulazione dell'espressione o dell'avidità delle molecole di adesione)

...Leucociti coinvolti nella risposta infiammatoria...

6-24 ore
(neutrofili)

24-48 ore
(monociti)

Eccezioni...

- Infezioni virali (linfociti)
- Reazioni di ipersensibilità (eosinofili)

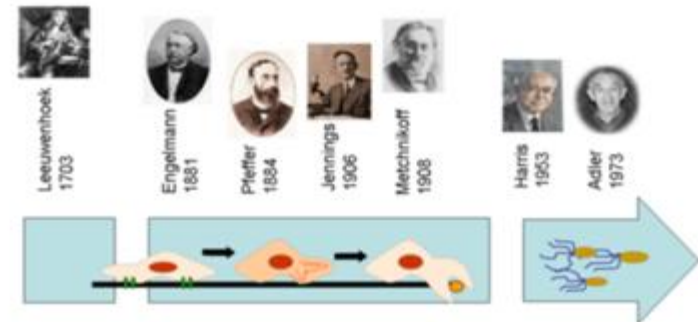
Chemiotassi

LOCOMOZIONE ORIENTATA LUNGO UN GRADIENTE CHIMICO

Sostanze chemiotattiche:

- 1) Esogene (prodotti batterici)
- 2) Endogene:
 - Componenti del C (C5a)
 - Prodotti della via lipossigenasica (+++ LTB4)
 - Citochine (+++ IL8)

Pietre miliari nella ricerca chemiotattica



Fagocitosi

1. Riconoscimento
2. Inglobamento
3. Distruzione
(2 tipi)

Inglobamento



(a) Phases of phagocytosis

Terapia anti- infiammatoria

Aspirina

- Inibizione COX
- Aumentata produzione di resolvine (inibizione reclutamento ed attivazione leucocitaria)

Glucocorticoidi

- down-regulation dell'espressione di fosfolipasi A₂, citochine proinfiammatorie (IL₁, TNF), ossido nitrico sintasi
- Upregulation dei geni che codificano proteine anti-infiammatorie (lipocortina-1 che inibisce il rilascio di acido arachidonico)

EVOLUZIONE DELL'INFIAMMAZIONE ACUTA

RISOLUZIONE COMPLETA

Neutralizzazione o riduzione spontanea dei mediatori chimici

Ripristino permeabilità vascolare

Rimozione dell'edema



- Neutralizzazione stimolo lesivo
- Danno limitato
- Minima distruzione tissutale
- Rigenerazione cellule danneggiate

Morte neutrofili

Rimozione detriti

FORMAZIONE DI UN ASCESSO

- Distruzione tissutale estesa
- Tessuto incapace di rigenerare
- Abbondante essudazione di fibrina

FIBROSI

Mancata risoluzione della flogosi acuta (persistenza dello stimolo o interferenza con i normali processi di riparazione)

INFIAMMAZIONE CRONICA

INFIAMMAZIONE CRONICA

Flogosi

+

**Distruzione
tissutale**

+

**Tentativi di
riparazione**

- Conseguenza della flogosi acuta
- Infiammazione cronica primitiva (TBC)

CAUSE

- Infezioni persistenti
 - (bacillo tubercolare, funghi...)
- Infezioni da "agenti isolati"
 - (non resistenti alla fagocitosi ma in grado di "isolarsi" dalla risposta immunitaria e dai farmaci antimicrobici negli ascessi)
- Esposizione cronica ad agenti potenzialmente tossici
 - (silicosi, aterosclerosi)
- Patologie immuno-mediate infiammatorie
 - (autoimmuni e allergiche)
- Episodi ripetuti di flogosi acuta

CARATTERISTICHE MORFOLOGICHE

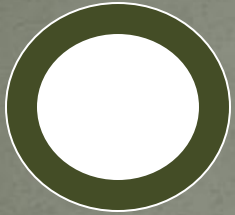
1. Infiltrazione di cellule mononucleate
 1. macrofagi,
 2. linfociti,
 3. plasmacellule
2. Distruzione tissutale
3. Tentativi di riparazione del tessuto danneggiato da parte di:
 - tessuto connettivo + angiogenesi + fibrosi

CELLULE EFFETTRICI DELLA RISPOSTA INFIAMMATORIA CRONICA

1

MONOCITI/MACROFAGI

Midollo osseo



Cellula staminale

↓ 1/2-3 gg

Monoblasto

Sangue

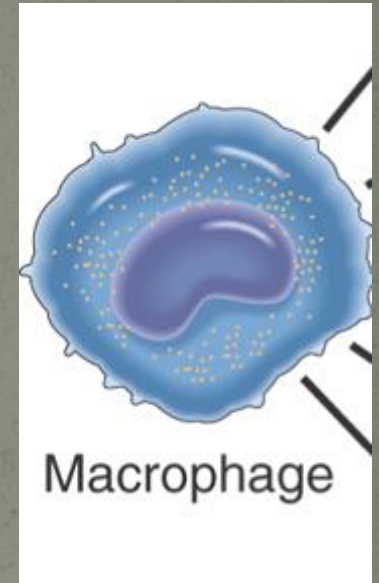


Monocita

24-48 hr

Macrofago

Tessuti



Macrophage

Macrofagi attivati
Cellule epitelioidi
Cellule giganti

Microglia (SNC)
Cellule del Kupffer (fegato)
Macrofagi alveolari (polmone)
Osteoclasti (osso)
Istiociti dei linfonodi

RECLUTAMENTO DEI MONOCITI NELLA FLOGOSI....

- 1. CHEMIOTASSI**
- 2. ROLLING**
- 3. ADESIONE**
- 4. TRANSMIGRAZIONE**

- Prodotti microbici → TLR
- Citochine (IFN γ) ← T cell and NK

Attivazione dei Macrofagi



Prodotti per eliminare l'agente estraneo, che determinano:

- Distruzione di microbi o di cellule ospiti (Specie reattive dell'ossigeno)
- Distruzione della matrice extracellulare (Proteasi)
- Richiamo di altri tipi cellulari (Citochine, fattori chemiotattici)
- Proliferazione di fibroblasti, deposizione di collagene
- Angiogenesi



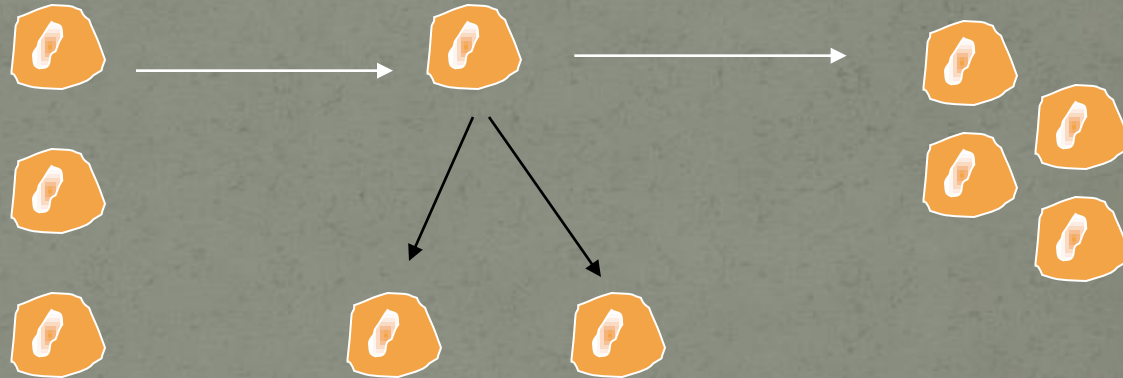
**DANNO TISSUTALE
E DISTRUZIONE**

Meccanismi di accumulo dei macrofagi

Vaso sanguigno

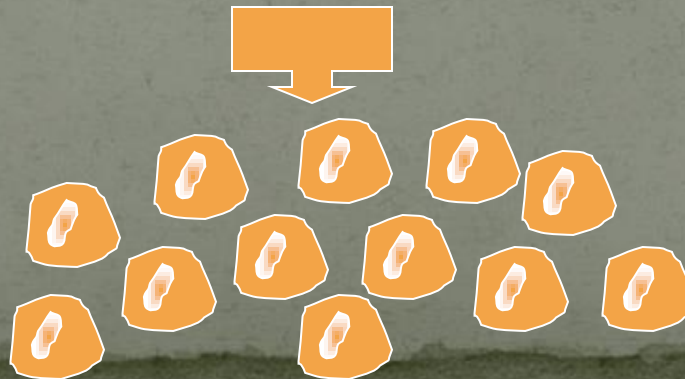


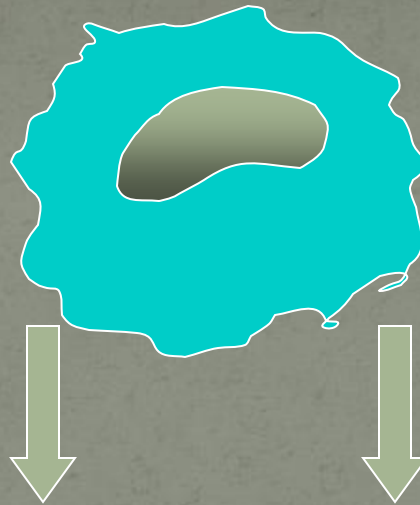
Proliferazione locale dei macrofagi



Continuo reclutamento di monociti dal circolo

Immobilizzazione nel sito di flogosi





DANNO TISSUTALE:

- Metaboliti reattivi dell'ossigeno
- Proteasi
- Fattore chemiotattico per i neutrofili
- Fattori della coagulazione
- Metaboliti dell'acido arachidonico
- Ossido nitrico

FIBROSI:

- Fattori di crescita (FGF)
- Citochine fibrogeniche
- Fattori di angiogenesi (FGF)
- Collagenasi per il rimodellamento

Inflammation granulomatosa

- Macrofagi epitelioidi
- Cellule giganti



ALTRE CELLULE

- LINFOCITI
- PLASMACELLE
- EOSINOFILI
- MASTOCITI
- NEUTROFILI
- FIBROBLASTI
- CRESCITA NUOVI VASI SANGUIGNI E LINFATICI

RIPARAZIONE DEI TESSUTI

Conseguenze delle lesioni cellulari e tissutali

• RIGENERAZIONE

Crescita di cellule e tessuti per ripristinare le strutture lese

Es. crescita delle estremità amputate anfibi

Es. rigenerazione epatica dopo epatectomia parziale o necrosi

Tessuti elevato potenziale rigenerativo (midollo osseo, epitelio cutaneo e gastroenterico, SENZA distruzione cellule staminali)

• RIPARAZIONE

Ricostruisce solo parzialmente il tessuto

Si associa a alterazioni strutturali

= combinazione di

RIGENERAZIONE

+

CICATRIZZAZIONE con deposito di collagene

Attività proliferativa dei tessuti

labile tissues

epidermis and GI tract
may cycle continuously;

PROLIFERANTI

stable cells

hepatocytes
quiescent but can enter the
cell cycle;

QUIESCENTI

permanent cells

neurons and cardiac
myocytes
have lost the capacity to
proliferate

NON
PROLIFERANTI

Mechanisms regulating cell populations.

Cell numbers can be altered by
:

- *increased or decreased rates of stem cell input,*
- *cell death due to apoptosis,*
or
- *changes in the rates of proliferation or differentiation.*

Cellule staminali adulte

Cellule staminali adulte → progenitori di transito → progenitori

Si moltiplicano
molto lentamente

Capaci di rigenerarsi
indefinitamente

Si dividono
rapidamente

Potenziale
differenziativo
limitato

Perdita delle caratteristiche di staminalità



Passaggio graduale

Main components of the extracellular matrix (ECM), including **collagens, proteoglycans, and adhesive glycoproteins**. Both epithelial and mesenchymal cells (e.g., fibroblasts) interact with ECM via **integrins**. Basement membranes and interstitial ECM have different architecture and general composition, although there is some overlap in their constituents. (many ECM components - e.g., elastin, fibrillin, hyaluronan, and syndecan - are not included).

Angiogenesi

- **VASCULOGENESI**

Sviluppo embrionale; a partire da precursori delle EC = ANGIOBLASTI e da EMANGIOBLASTI = precursori sia di EC che emopoietiche

- **ANGIOGENESI O NEOVASCULOGENESI**

NELL'ADULTO

Da vasi preformati o da Precursori delle Cellule endoteliali

Wound healing and scar formation.

A, Healing of wound that caused little loss of tissue: note the small amount of granulation tissue, and formation of a thin scar with minimal contraction.

B, Healing of large wound: note large amounts of granulation tissue and scar tissue, and wound contraction

FIBROSI

- Deposizione di COLLAGENE nelle patologie croniche
- Insulto persistente → infiammazione cronica associata a proliferazione e attivazione di MACROFAGI E LINFOCITI
- Attivazione dei macrofagi – 2 vie
 - Attivazione classica – M1
 - Attivazione alternativa – M2