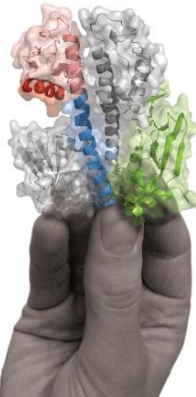




SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

la Scienza a portata di mano



Comunicazione delle Scienze Biomediche

Prof.ssa Cristina Cerboni

*L'immunità innata:
il ricircolo dei leucociti,
l'infiammazione
(parte IV)*



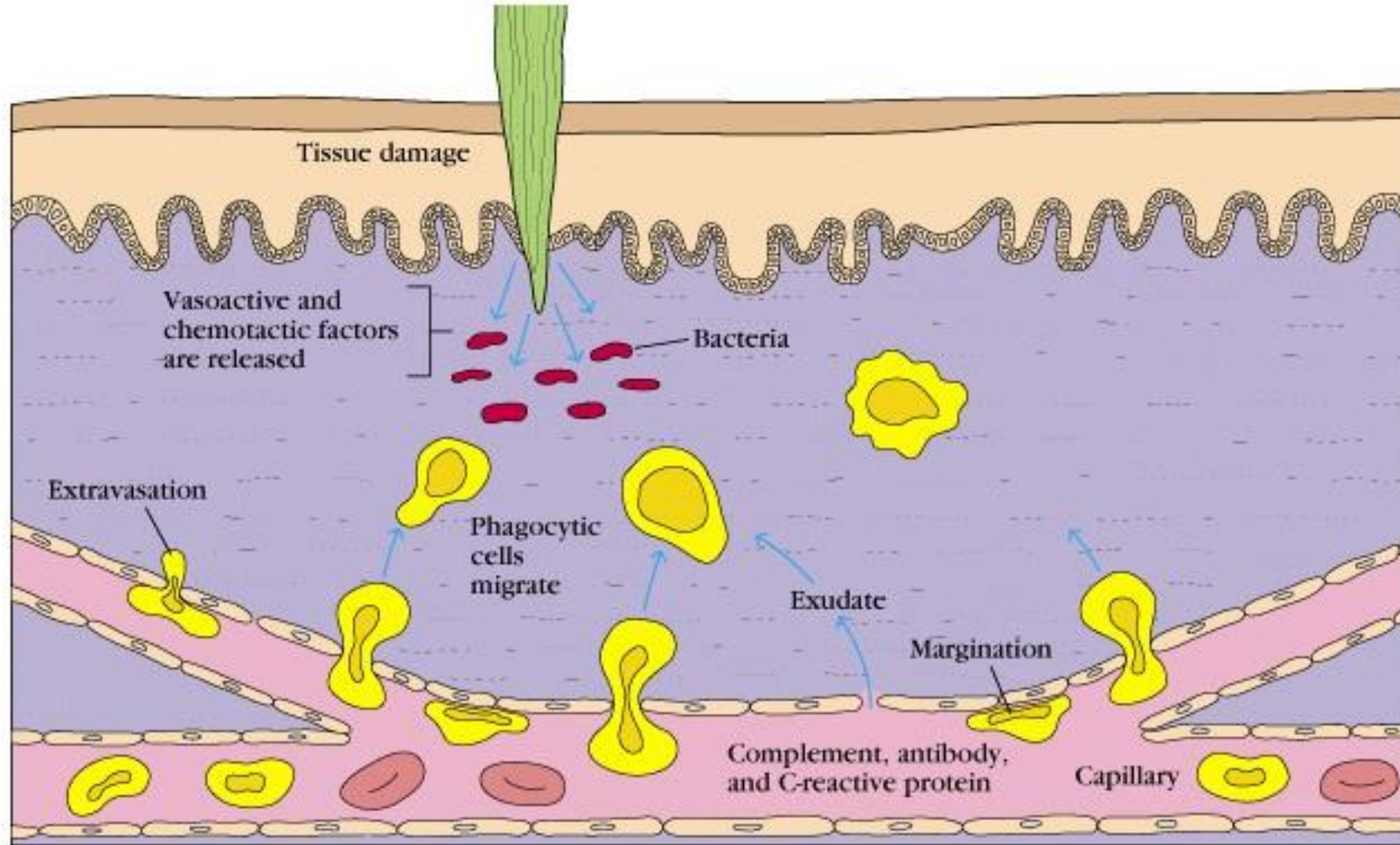
Anno Accademico 2025-2026

Il materiale presente in questo documento viene distribuito solamente per uso interno ed esclusivamente a scopo didattico.

La migrazione e il ricircolo dei leucociti



I FAGOCITI HANNO LA CAPACITA' DI MIGRARE NEI TESSUTI SEDE DI INFEZIONE



I fagociti sono parte integrante della **risposta infiammatoria**

La risposta infiammatoria

E' una modalità attraverso la quale il sistema immunitario risponde alle infezioni e ai danni nei tessuti:

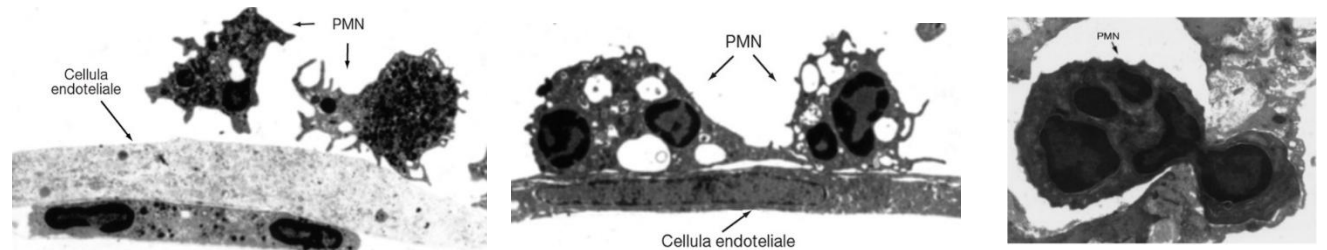
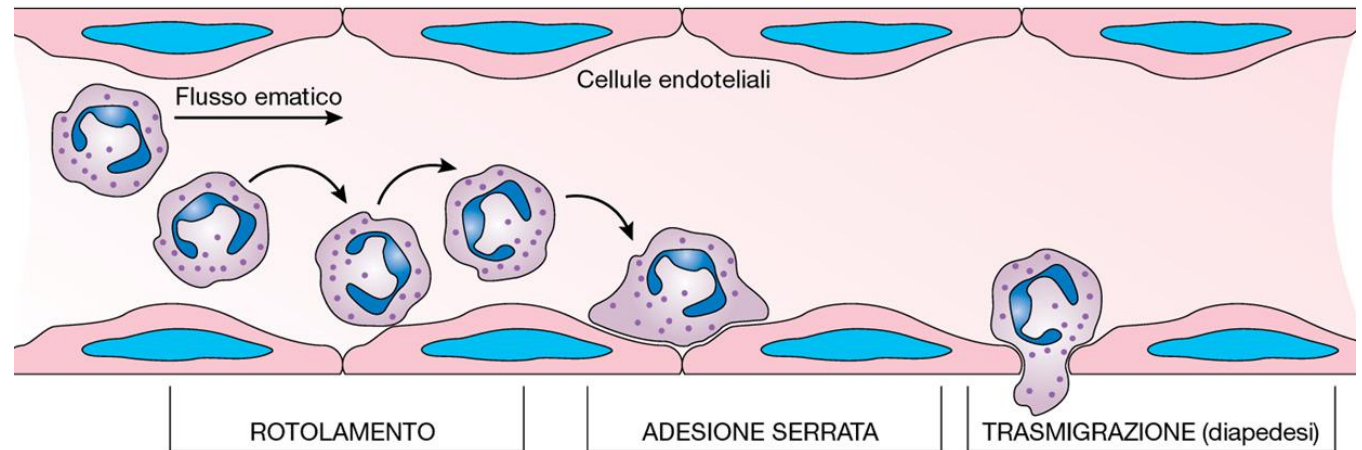
1. Accumulo di fluidi (derivati dal sangue) nei tessuti extravascolari del sito dell'infezione o del danno.
2. Accumulo di proteine plasmatiche
3. Accumulo di **leucociti**



Come avviene la fuoriuscita di cellule dai vasi?

Sono necessarie:

1. Molecole di adesione
2. Sostanze prodotte dalle cellule



Selectine-dipendenti

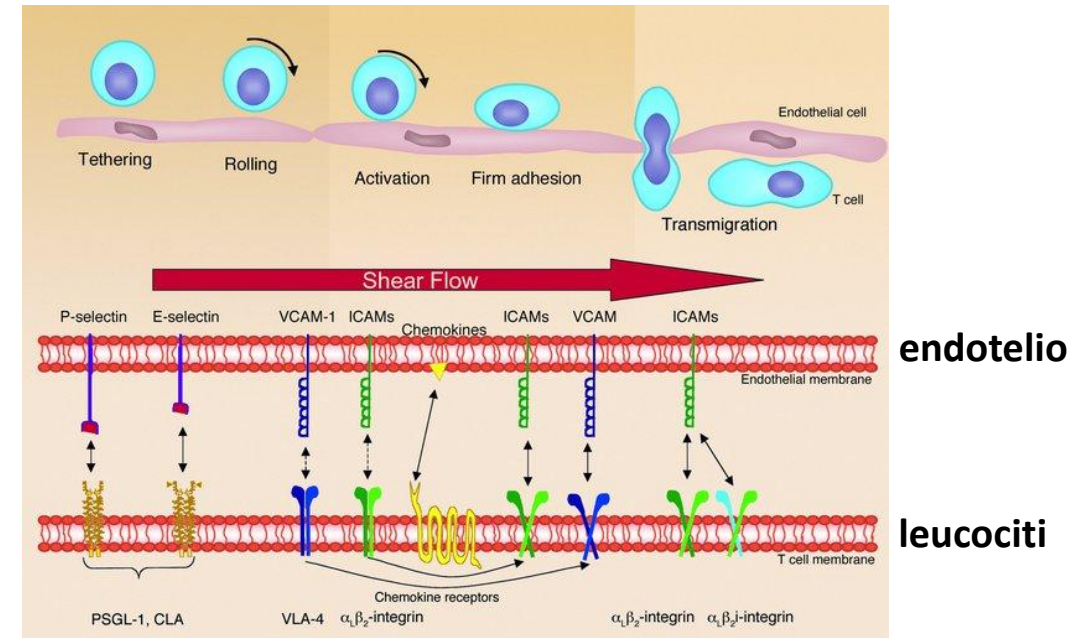
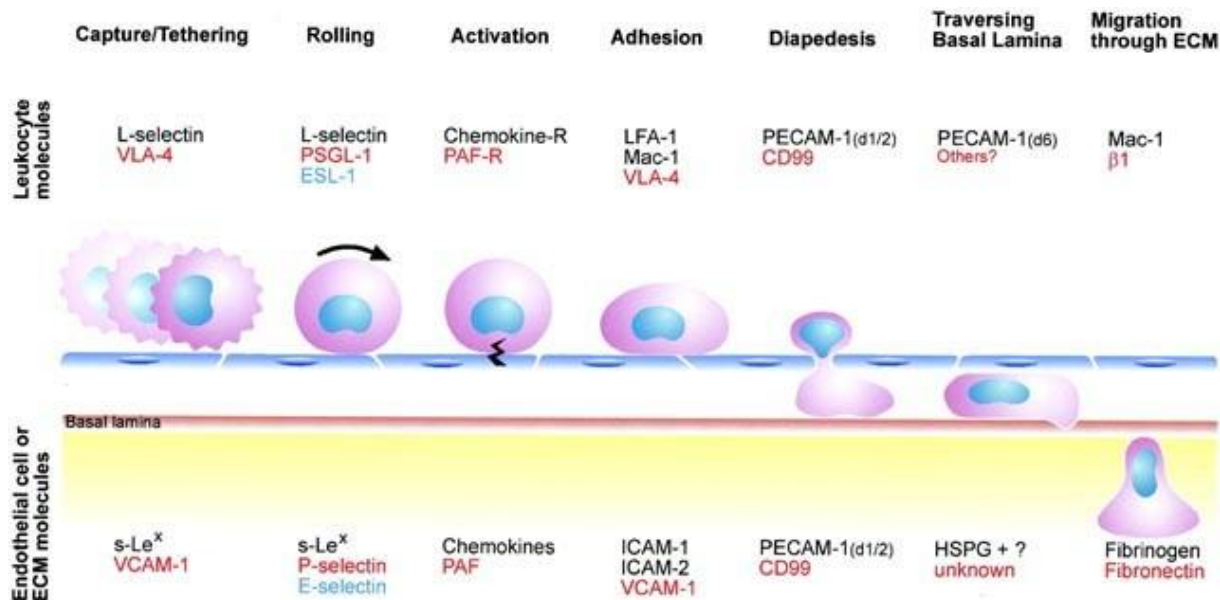
Integrine-dipendenti

Le diverse fasi sono mediate da molecole di adesione

1. Adesione e migrazione dei leucociti dal sangue ai tessuti

Le principali molecole di adesione che regolano la migrazione dei leucociti sono:

- Le **selectine** (P- e E-selettina), espresse sulla superficie delle cellule endoteliali. Legano glicoproteine espresse dai linfociti: es., PSGL-1, ESL-1) (N.B.: la **L-selettina** è invece espressa dai leucociti e lega **sialil Lewis X**, un carboidrato presente sui glicolipidi di membrana).
- le **integrine** espresse sulla superficie dei leucociti. Legano varie **ICAM/VCAM** (intercellular/vascular adhesion molecules) espresse sulla superficie delle cellule endoteliali.



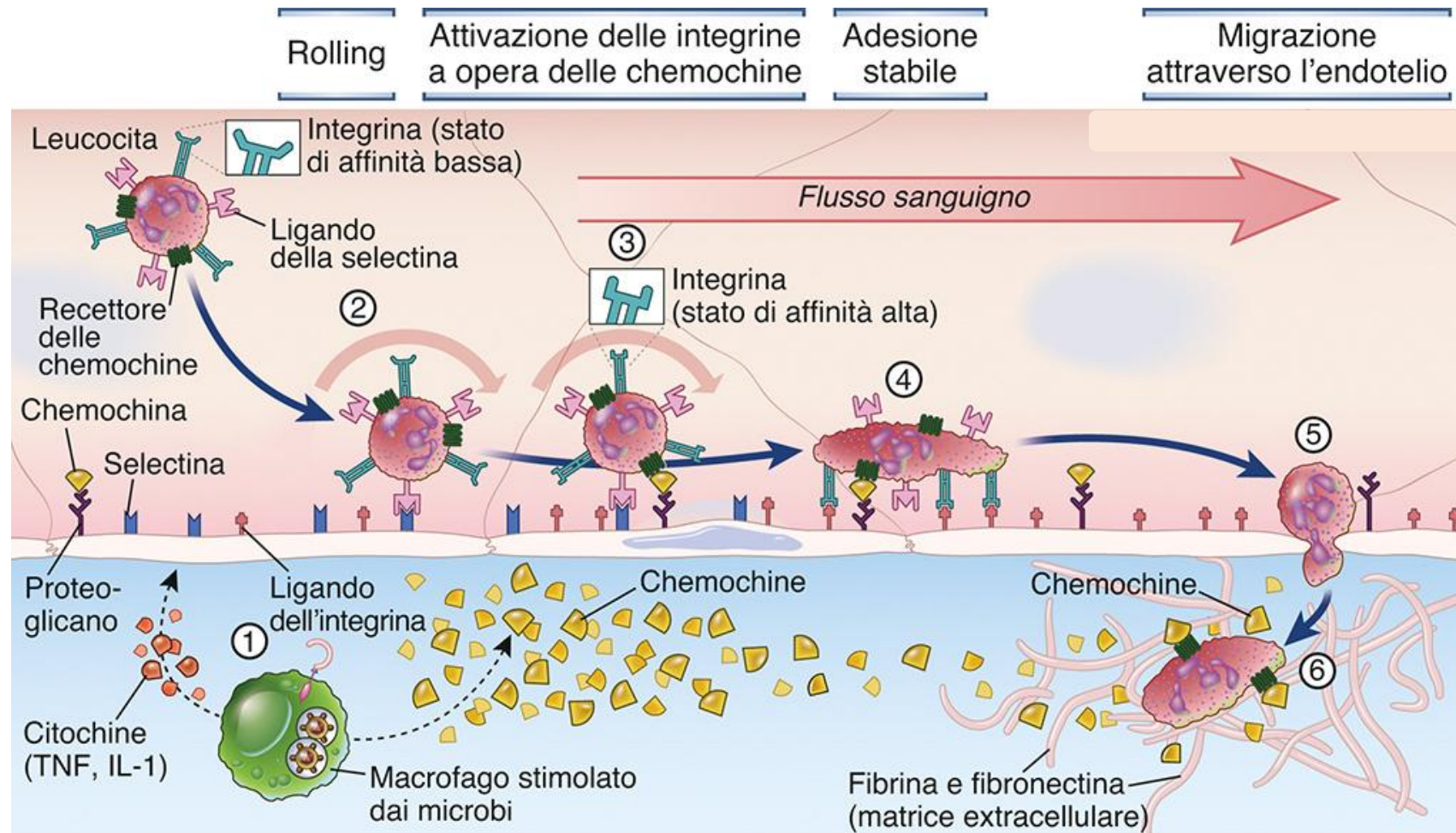
1. Molecole di adesione presenti sulla superficie cellulare

TABLE 3-1 Major Leukocyte-Endothelial Adhesion Molecules			
Family	Receptor	Distribution	Ligand (molecule; cell type)
Selectin	P-selectin (CD62P)	<u>Endothelium</u> activated by histamine or thrombin	Sialyl Lewis X on PSGL-1 and other glycoproteins; neutrophils, monocytes, T cells (effector, memory)
	E-selectin (CD62E)	<u>Endothelium</u> activated by cytokines (TNF, IL-1)	Sialyl Lewis X (e.g., CLA-1) on glycoproteins; neutrophils, monocytes, T cells (effector, memory)
	L-selectin (CD62L)	<u>Neutrophils, monocytes, T cells</u> (naive and central memory), B cells (naive) (leukocytes)	Sialyl Lewis X/PNAd on GlyCAM-1, CD34, MadCAM-1, others; endothelium (HEV)
Integrin	LFA-1 (CD11aCD18)	Neutrophils, monocytes, T cells (naive, effector, memory), B cells (naive)	ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); endothelium (upregulated when cytokine activated)
	Mac-1 (CD11bCD18)	Neutrophils, monocytes, dendritic cells	ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); endothelium (upregulated when cytokine activated)
	VLA-4 (CD49aCD29)	Monocytes, T cells (naive, effector, memory)	VCAM-1 (CD106); endothelium (upregulated when cytokine activated)
	$\alpha_4\beta_7$ (CD49dCD29)	Monocytes, T cells (gut homing, naive, effector, memory), B cells (gut homing)	VCAM-1 (CD106), MadCAM-1; endothelium in gut and gut-associated lymphoid tissues
<i>CLA-1</i>, cutaneous lymphocyte antigen 1; <i>GlyCAM-1</i>, glycan-bearing cell adhesion molecule 1; <i>HEV</i>, high endothelial venule; <i>ICAM-1</i>, intracellular adhesion molecule 1; <i>IL-1</i>, interleukin-1; <i>LFA-1</i>, leukocyte function-associated antigen 1; <i>MadCAM-1</i>, mucosal addressin cell adhesion molecule 1; <i>PNAd</i>, peripheral node addressin; <i>PSGL-1</i>, P-selectin glycoprotein ligand 1; <i>TNF</i>, tumor necrosis factor; <i>VCAM-1</i>, vascular cell adhesion molecule 1; <i>VLA-4</i>, very late antigen 4.			

2. Le molecole solubili prodotte dalle cellule

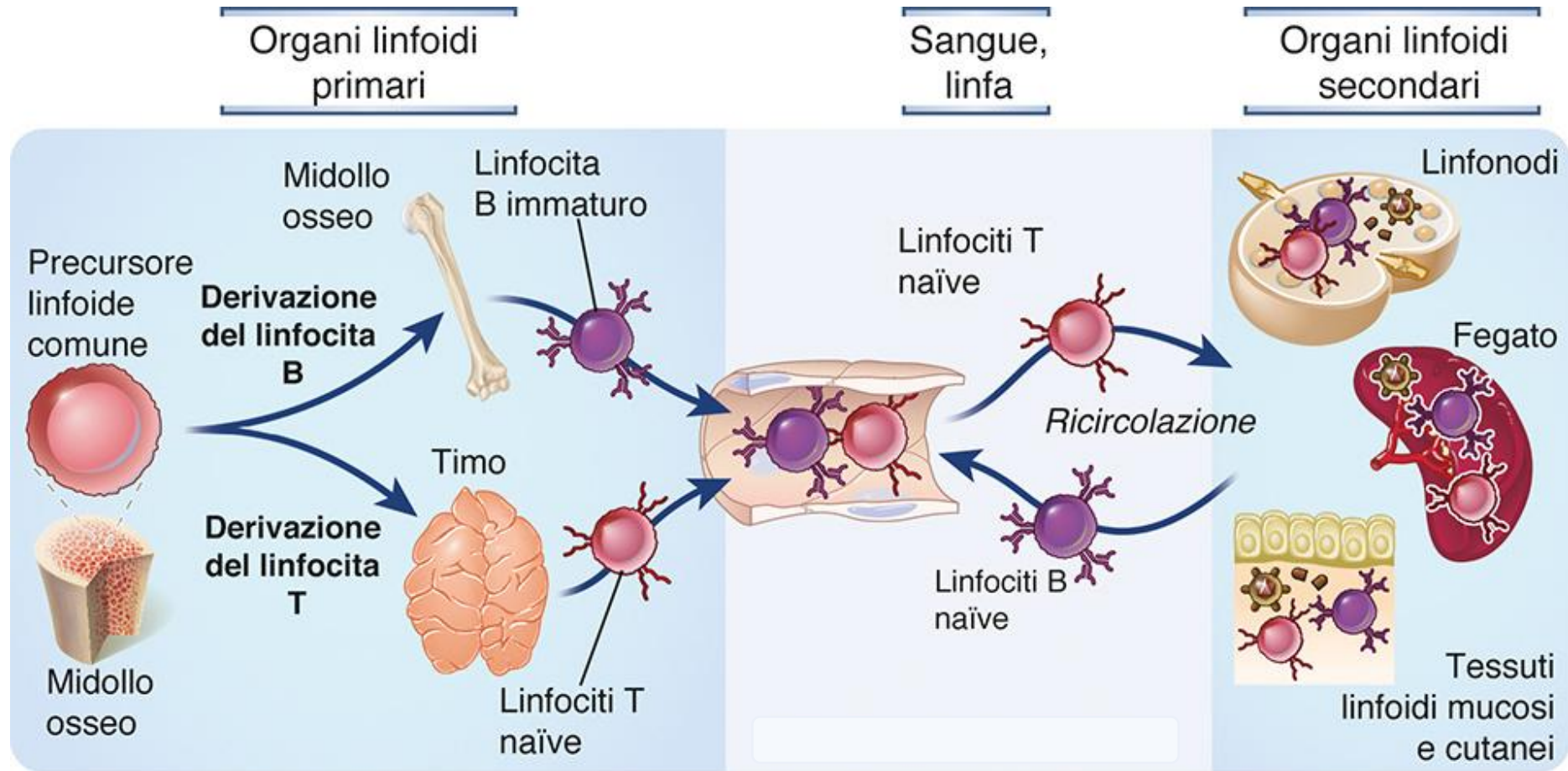
- Le **citochine**: rappresentano una sorta di linguaggio molecolare per la comunicazione tra le diverse cellule del sistema immunitario, nonché tra queste ed altri sistemi.
- Le **chemochine**: hanno azione chemotattica (attrazione dei leucociti nei siti di infezione):
 - regolano il traffico leucocitario nei tessuti linfoidei periferici, e in tutto l'organismo;
 - sono prodotte da moltissimi tipi cellulari (macrofagi, neutrofili, linfociti, cellule endoteliali e fibroblasti, ecc. ecc.)

La migrazione dei leucociti dal sangue ai tessuti



Neutrofili, monociti e linfociti usano meccanismi simili per uscire dai vasi

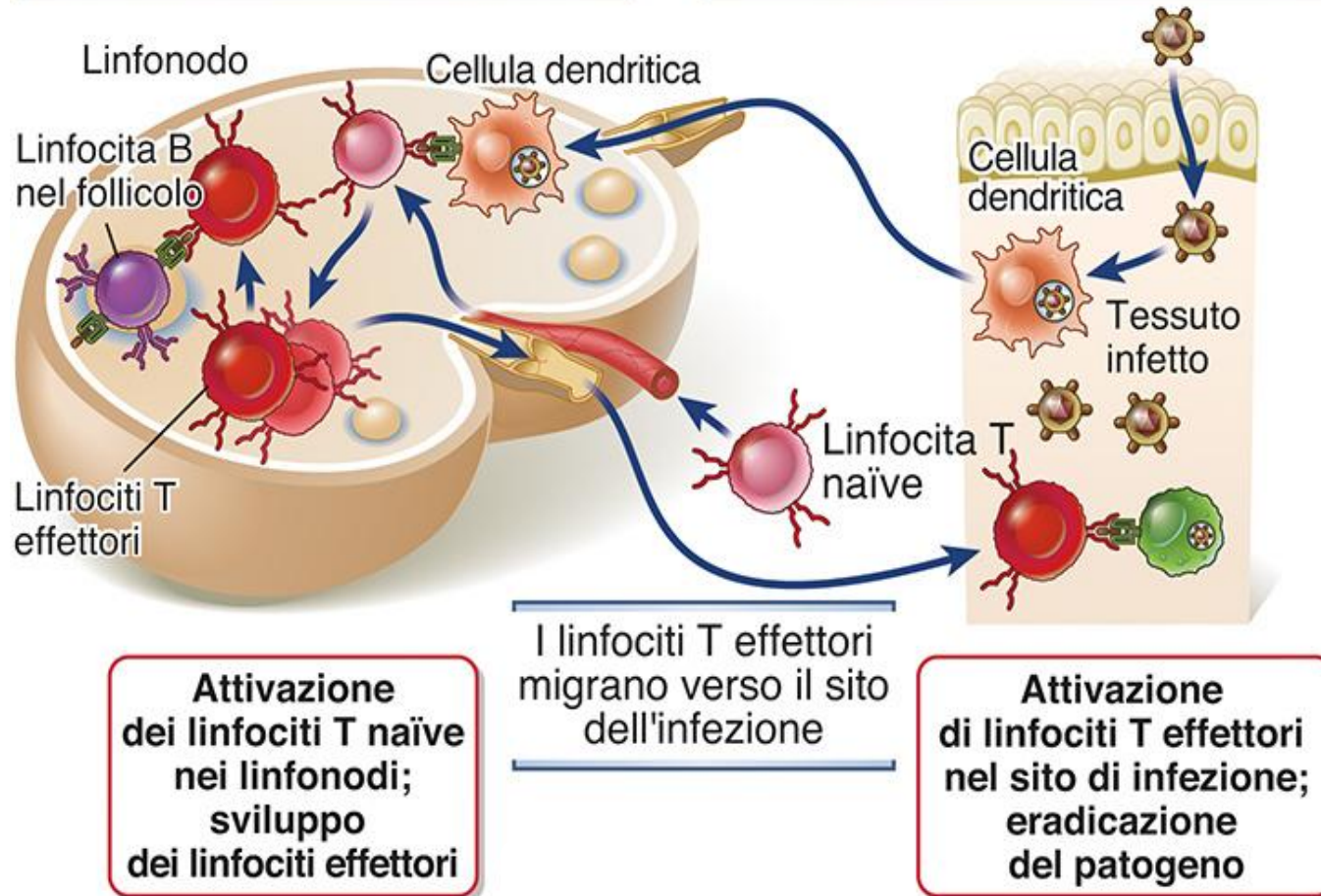
I linfociti circolano!



La migrazione dei linfociti dal sangue ai tessuti

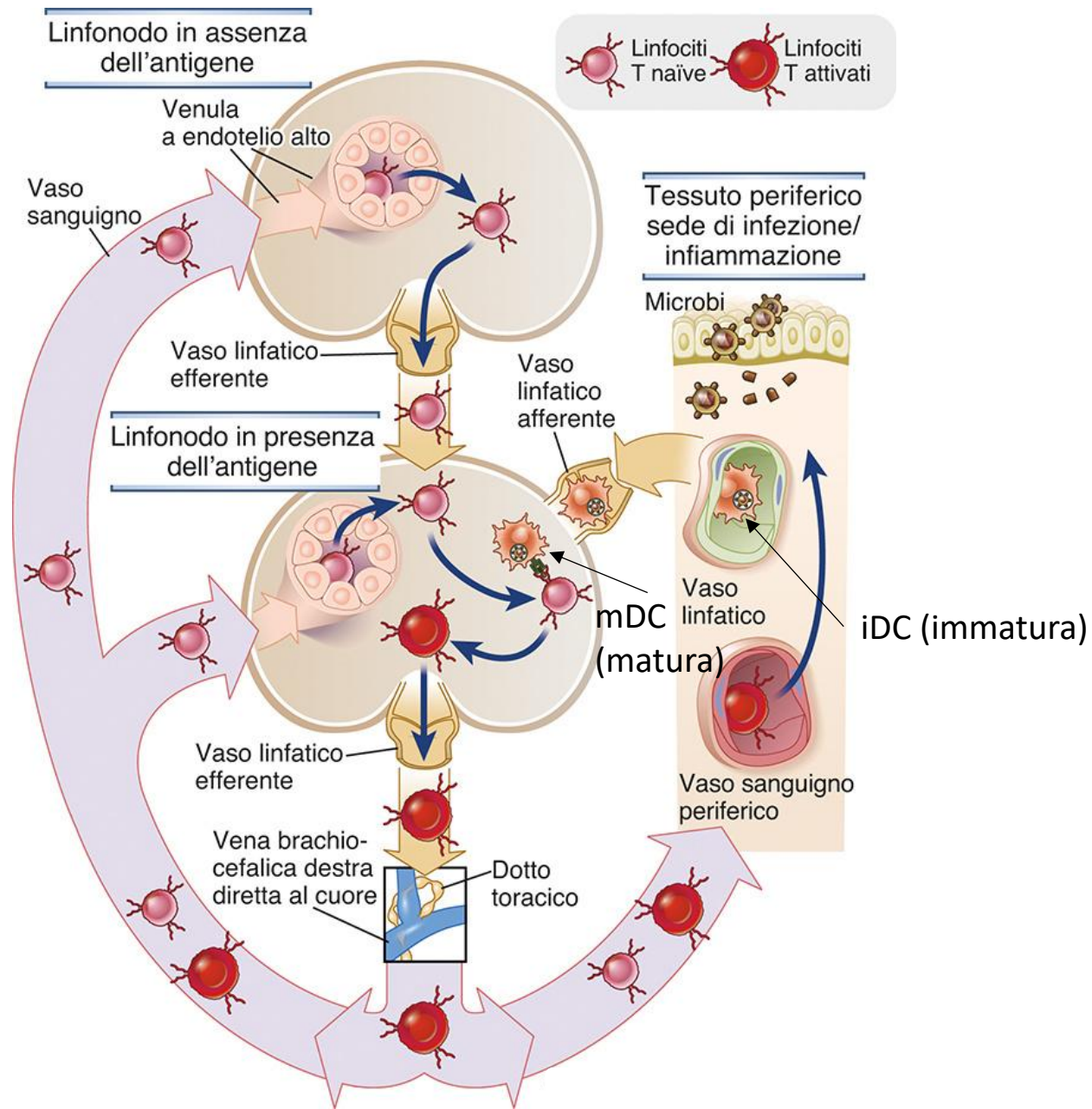
I linfociti T naïve individuano gli antigeni ricircolando attraverso i linfonodi

Le cellule dendritiche trasportano i patogeni o i loro antigeni ai linfonodi

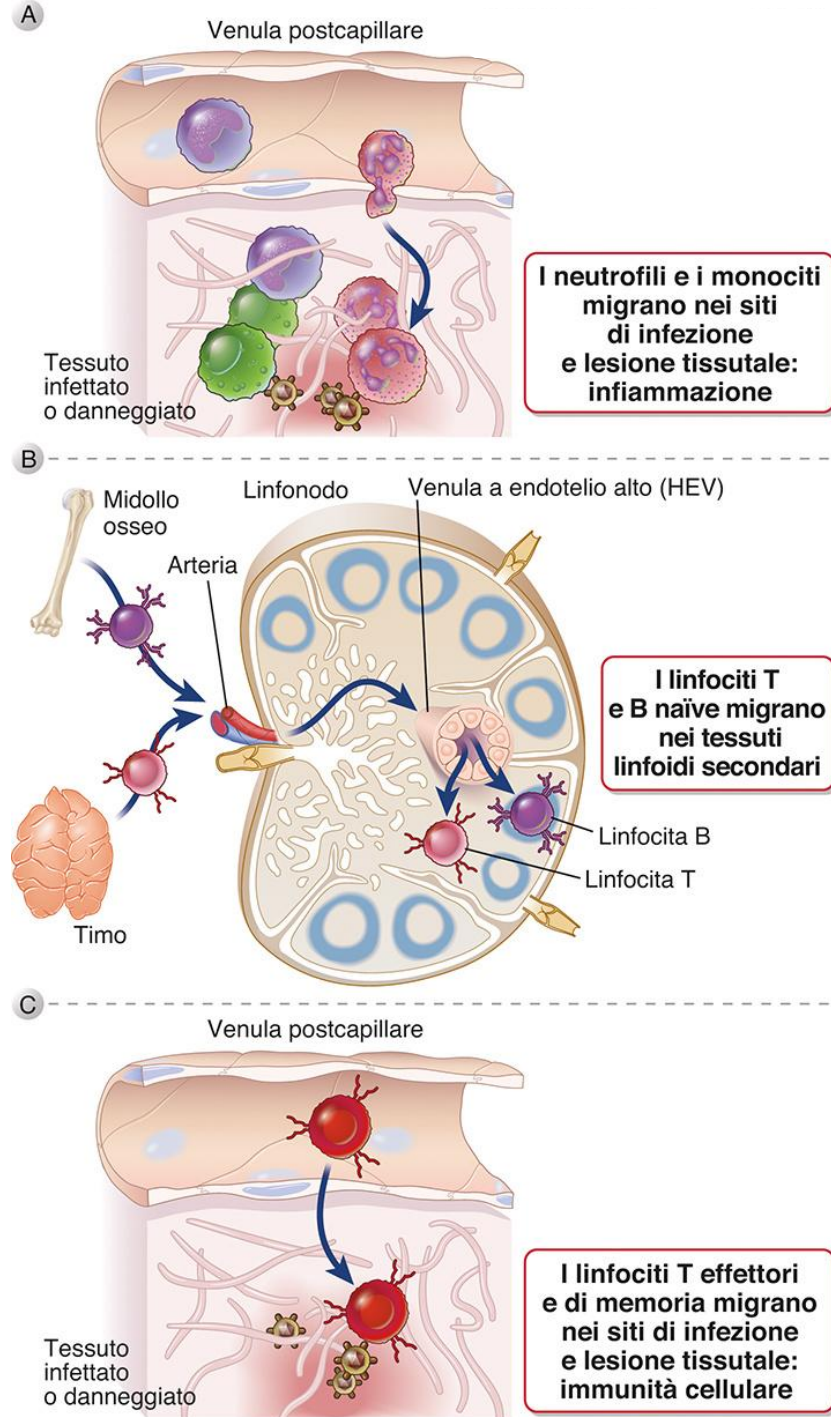


La migrazione dei leucociti e il ruolo delle DC: ATTIVANO e ISTRUISCONO i linfociti dell'immunità adattativa!

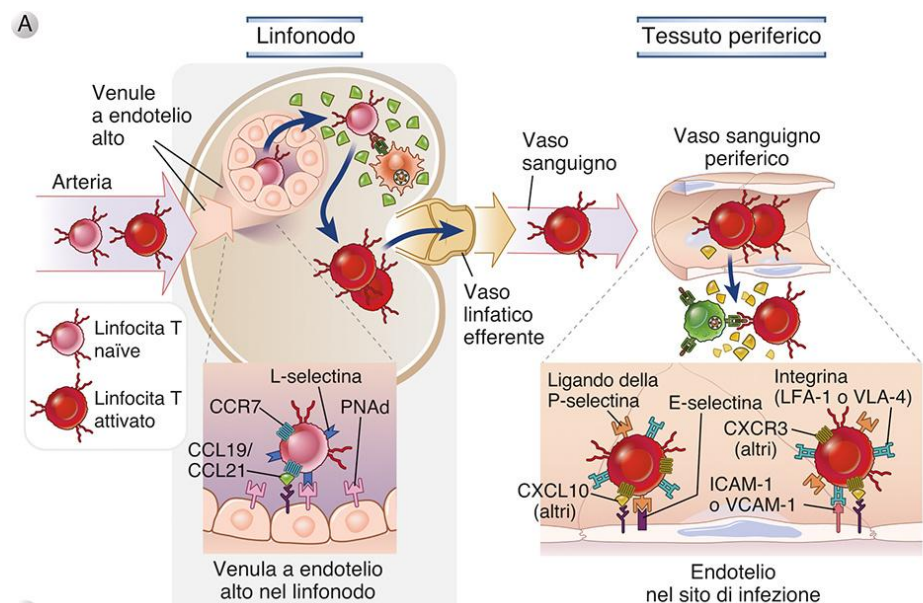
I linfociti circolano!



La migrazione dei leucociti



Il reclutamento di linfociti e cellule dendritiche è finemente regolato!



B

	Recettore di homing dei linfociti T	Ligando sulla cellula endoteliale	Funzione dell'interazione recettore: ligando
<i>linfonodi</i>	Linfociti T naïve		
	L-selectina	PNAd	Adesione iniziale debole dei linfociti T naïve alle venule a endotelio alto nel linfonodo
	CCR7	CCL19 o CCL21	Attivazione delle integrine e chemiotassi
<i>endotelio (periferia)</i>	LFA-1 (β_2 -integrina)	ICAM-1	Arresto sulle cellule a endotelio alto nel linfonodo
	Linfociti T attivati (effettori e della memoria)		
	Ligando della E- e P-selectina	E- o P-selectina	Adesione iniziale debole dei linfociti T effettori e della memoria all'endotelio attivato dalle citochine nel sito periferico di infezione
	CXCR3	CXCL10 (altri)	Attivazione di integrine e chemiotassi
	CCR5	CCL4 (altri)	Attivazione di integrine e chemiotassi
	LFA-1 (β_2 -integrina) o VLA-4 (β_1 -integrina)	ICAM-1 o VCAM-1	Arresto saldo su endotelio attivato da citochine nei siti di infezione

L'infiammazione



L'INFIAMMAZIONE o FLOGOSI

- **E' un processo dinamico messo in atto da un tessuto per rispondere ad una infezione o ad uno stimolo lesivo.**
- **Ha la funzione di far arrivare cellule e molecole di difesa nella sede del danno:**
 1. Accumulo di fluidi (derivati dal sangue) nei tessuti extravascolari del sito dell'infezione o del danno.
 2. Accumulo di proteine plasmatiche.
 3. Accumulo di **leucociti**.

Per indicare che un determinato tessuto è sede di un processo infiammatorio si usa il suffisso

-ITE

A cosa serve il processo infiammatorio?

- ha finalità difensive, serve infatti a distruggere, diluire o confinare l'agente lesivo allo scopo di preservare l'integrità dell'organismo.
- a sua volta mette in moto degli eventi che permettono la riparazione dei tessuti danneggiati.

In assenza di un processo infiammatorio le infezioni si svilupperebbero in maniera incontrollata e le ferite non guarirebbero!

Il processo infiammatorio può essere causa di danno tissutale!
Es., reazioni di ipersensibilità, malattie croniche.



Stimolo flogogeno o Noxa



Danno tissutale

Meccanismo di difesa

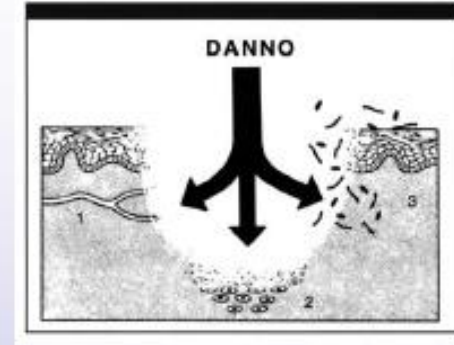
Infiammazione

Circoscrizione
/Neutralizzazione
agente
flogogeno

Eliminazione
agente
flogogeno

Riparazione
danni
tessutali

Guarigione



Infiammazione e Riparazione



possono diventare

Dannosi per l'organismo



possono dare

Malattia





I CINQUE SEGNI CARDINALI DELL'INFIAMMAZIONE



calor

rubor

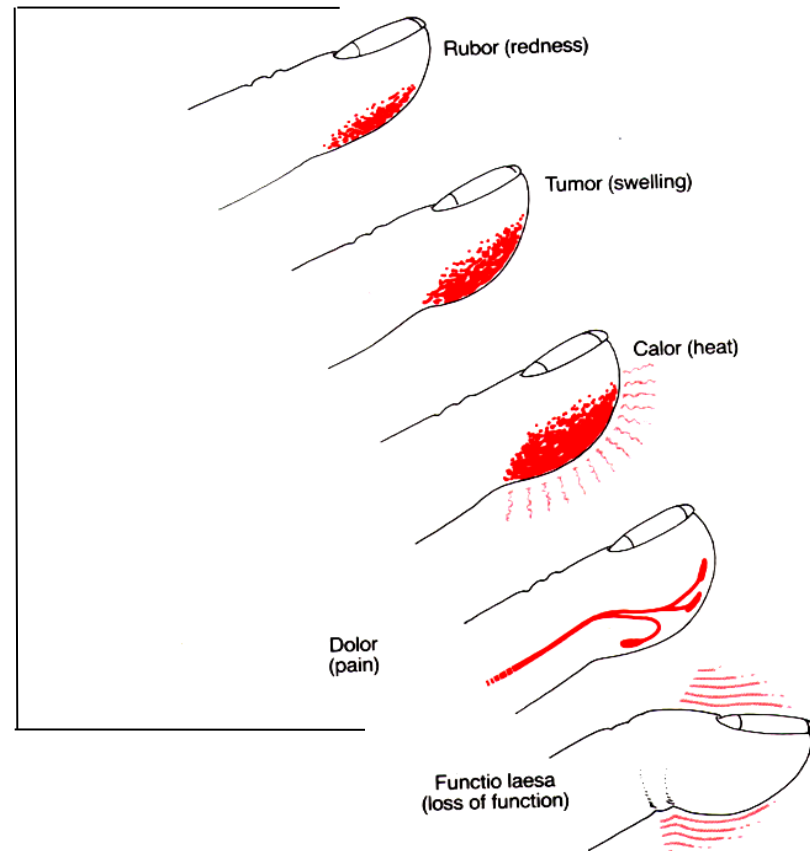
tumor

dolor

functio laesa

I CINQUE SEGNI CARDINALI DELL'INFIAMMAZIONE

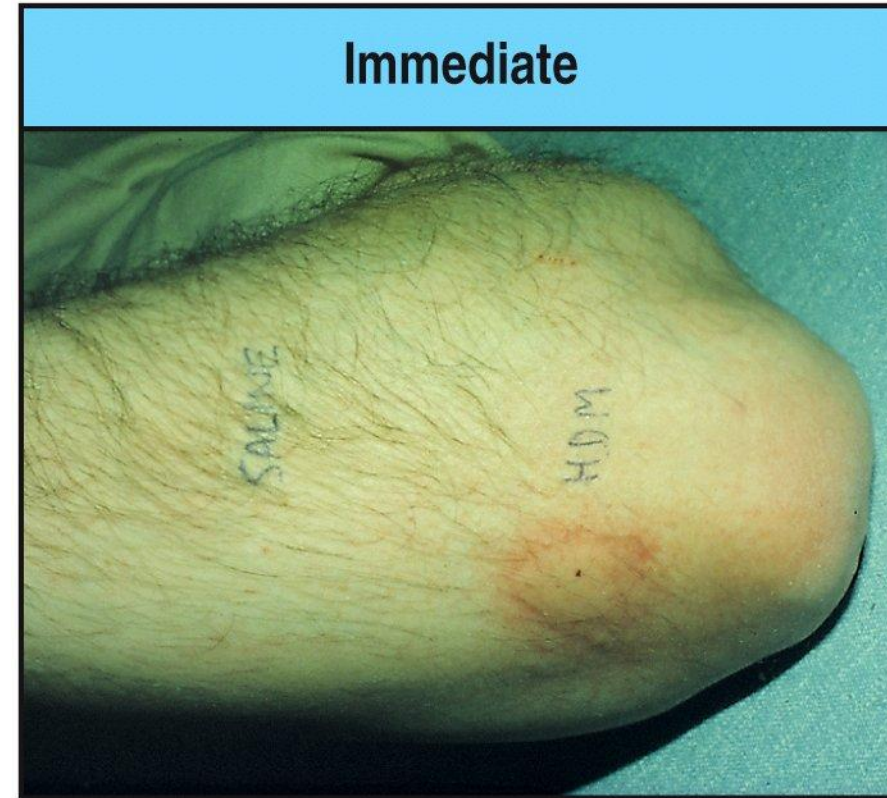
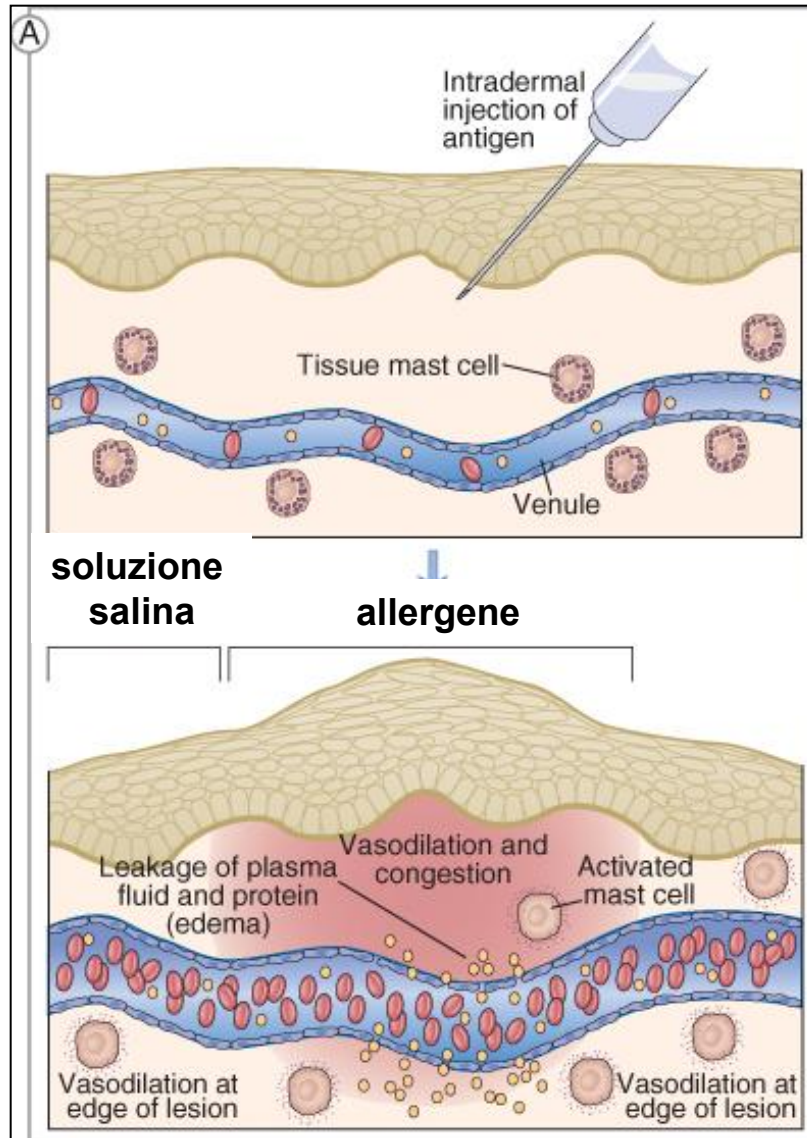
Descritti da
CELSUS
(100 D.C.)



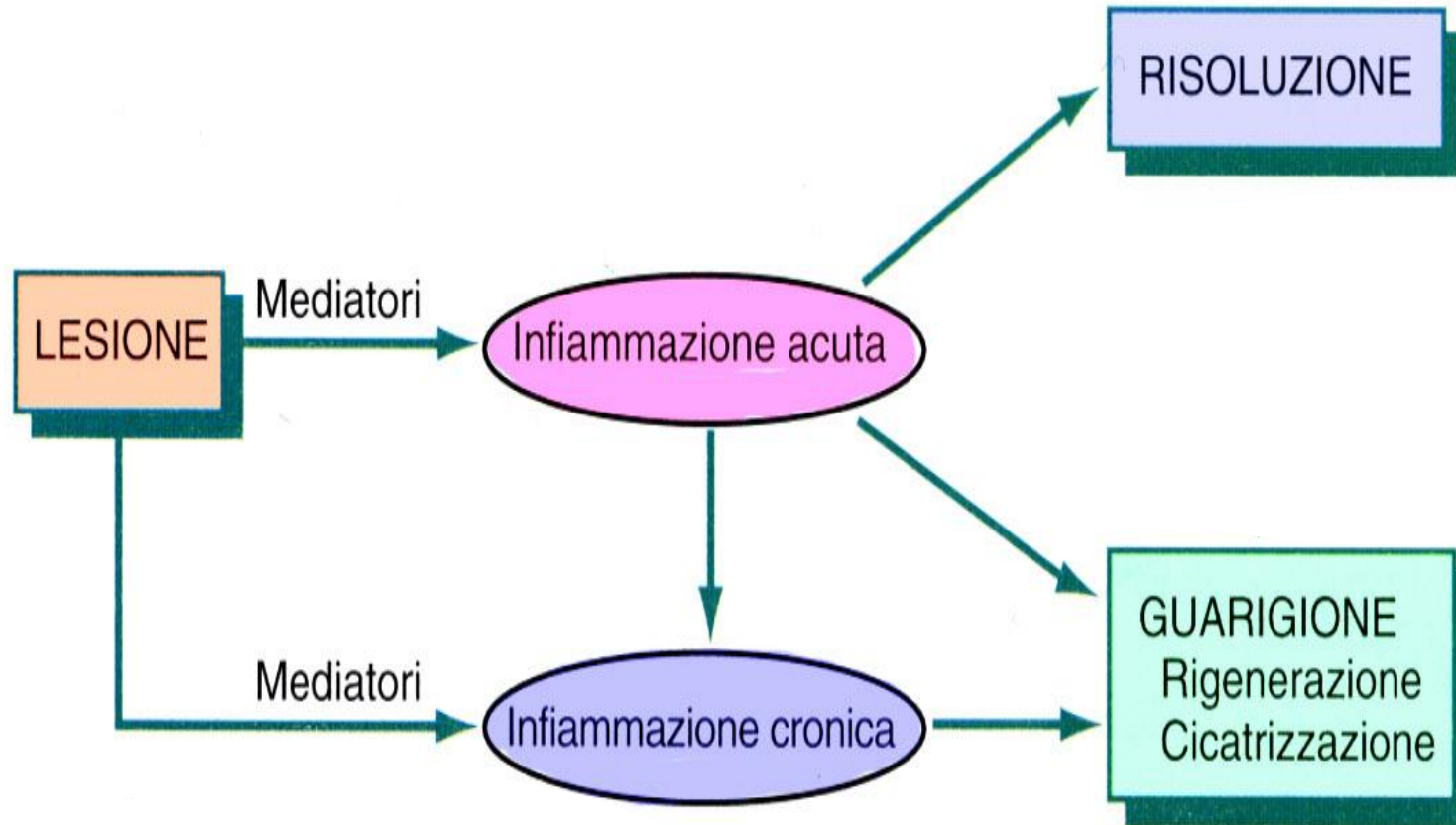
Aggiunto da
VIRCHOW
(1700-1800)

- L'aumento della temperatura locale (**calor**) e l'arrossamento (**rubor**) sono frutto della dilatazione dei vasi e dell'aumento del flusso sanguigno;
- la tumefazione (**tumor**) è causata dall'accumulo della componente fluida che fuoriesce dai vasi;
- il dolore (**dolor**) dipende dalla pressione esercitata sulle terminazioni nervose a causa di tumefazione e dall'effetto diretto di mediatori chimici.;
- quando la tumefazione ed il dolore sono marcati, c'è una perdita parziale o totale di funzione (**function laesa**).

Un esempio di infiammazione: la reazione ponfo-eritematosa nella reazione allergica



ESITI DELL'INFIAMMAZIONE



Si distinguono due tipi di INFIAMMAZIONE:

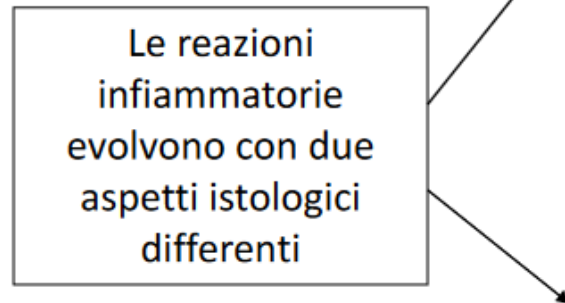
1. Infiammazione ACUTA o ANGIOFLOGOSI:

generalmente di breve durata, caratterizzata prevalentemente da fenomeni vascolari ed essudativi.

2. Infiammazione CRONICA o ISTOFLOGOSI:

di lunga durata, caratterizzata prevalentemente da una risposta di tipo cellulare.

ANGIOFLOGOSI E ISTOFLOGOSI



ANGIOFLOGOSI / INFIAMMAZIONE ACUTA

- Di breve durata (da pochi minuti a pochi giorni)
- Vasta e attiva partecipazione vasale, prevalgono fenomeni vascolari ed essudativi
- Accumulo predominante di **GRANULOCITI NEUTROFILI**

ISTOFLOGOSI / INFIAMMAZIONE CRONICA

- Di lunga durata (da giorni ad anni)
- La risposta cellulare prevale sulle modificazioni strutturali e funzionali dei capillari
- Accumulo di **LINFOCITI** e **MACROFAGI**, con **NEOANGIOGENESI** e **FIBROSI**

CAUSE DELL'INFIAMMAZIONE ACUTA

Le *infezioni* (batteriche, virali, fungine, parassitarie)

I *traumi* (contusivi e penetranti) e vari agenti fisici e chimici

La *necrosi tissutale*, inclusa l'ischemia (come nell'infarto del miocardio)

I *corpi estranei* (schegge, suture, etc...)

Le *reazioni immunitarie* contro sostanze ambientali o contro tessuti propri (reazioni da ipersensibilità).

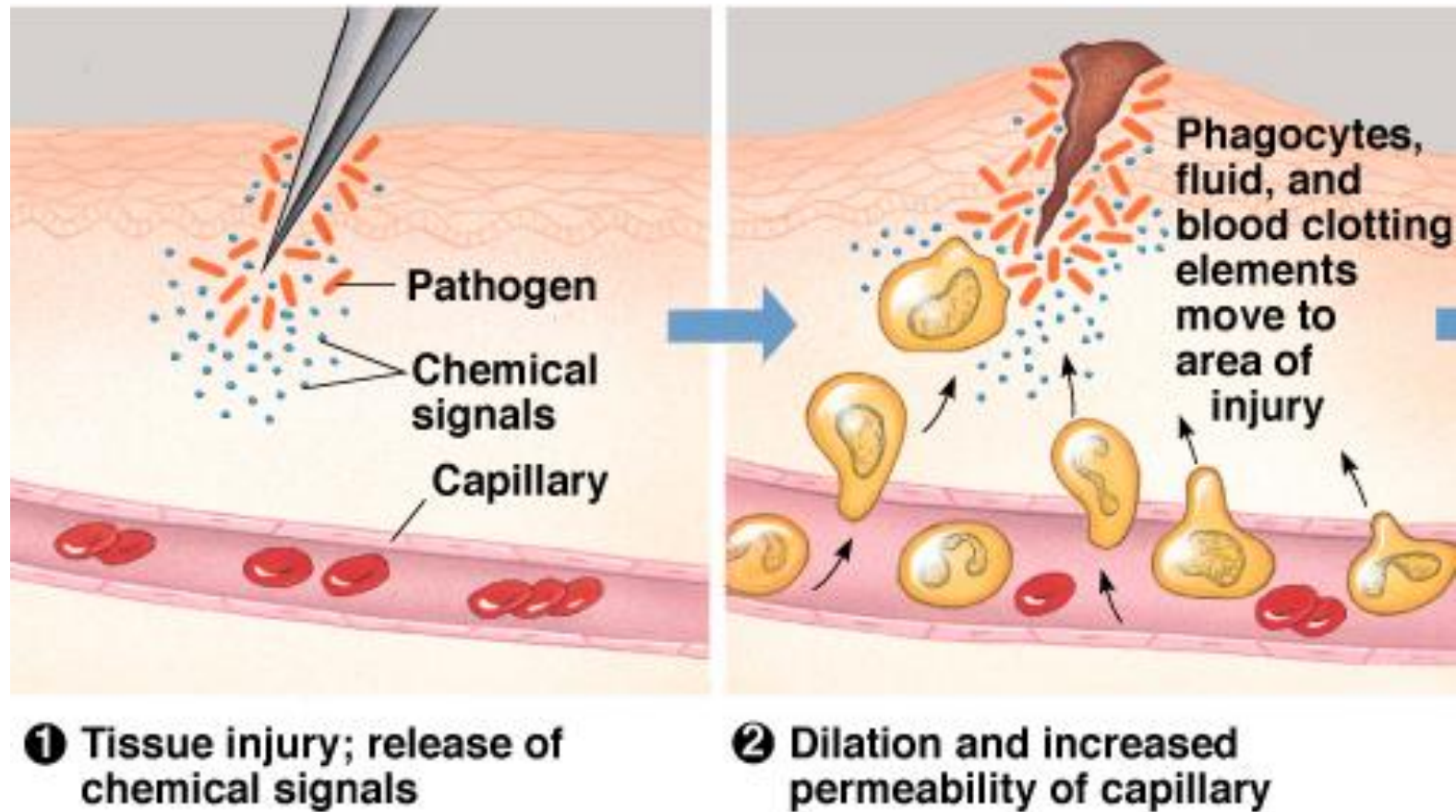
Poiché gli stimoli per queste risposte infiammatorie spesso non possono essere eliminati o evitati, tali reazioni tendono a persistere nel tempo, assumendo i caratteri dell'infiammazione cronica.

INFIAMMAZIONE ACUTA (angioflogosi)

L'infiammazione acuta è caratterizzata prevalentemente da fenomeni vascolari che includono:

- **dilatazione** del calibro dei vasi sanguigni nell'area coinvolta, con conseguente **aumento del flusso ematico**;
- modificazioni strutturali dei vasi (aumento della permeabilità vasale) con fuoriuscita di liquidi e proteine (**plasma**: anticorpi, complemento, ecc.) e passaggio di leucociti dal sangue al tessuto sede dell'infiammazione;
- la conseguenza è la formazione nei tessuti dell'**essudato infiammatorio** (formato da plasma+leucociti) e dell'**edema**.
- **pus**: essudato infiammatorio “cremoso”, perché arricchito di cellule.

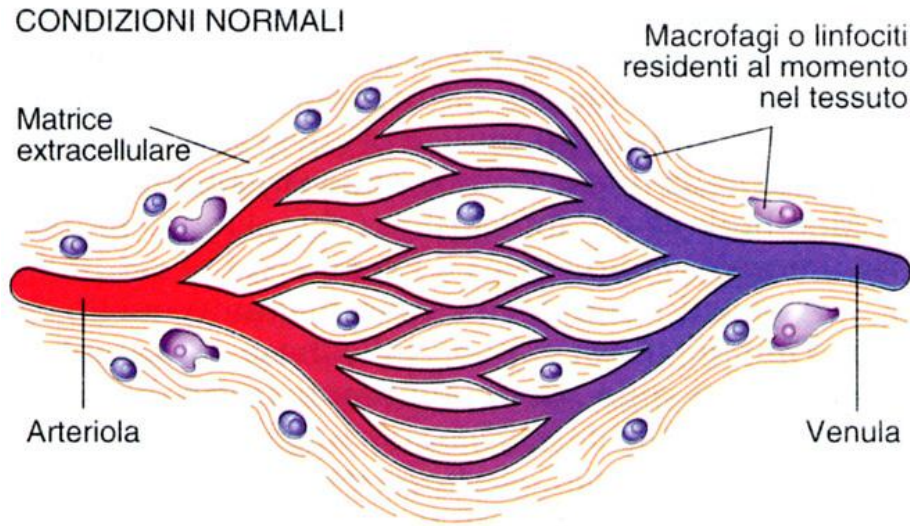
GLI EVENTI PRIMARI DELLA RISPOSTA INFIAMMATORIA ACUTA



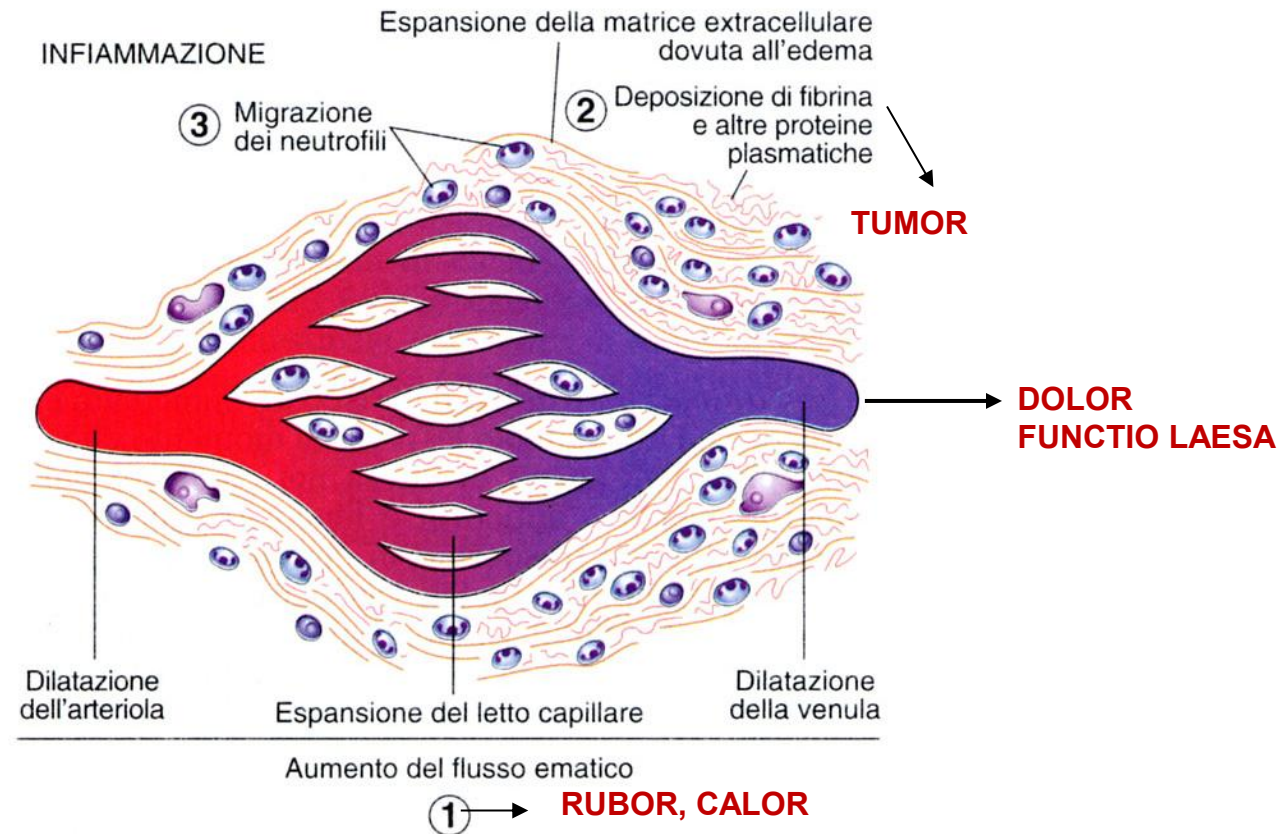
La migrazione
dei leucociti!

I MEDIATORI VASOATTIVI INDUCONO LA FORMAZIONE
DELL' EDEMA

Alterazioni del microcircolo nell'infiammazione acuta



- Dopo una breve e transitoria vasocostrizione
- si osserva una vasodilatazione a livello del microcircolo arterioso che provoca un aumento del flusso ematico;
- contemporaneamente si ha aumento della permeabilità vascolare
- che determina una fuoriuscita di liquidi e proteine dai vasi del microcircolo.
- Questo fenomeno è alla base della formazione dell'edema.



ESSUDATO INFIAMMATORIO

Si forma dai vasi sanguigni locali in seguito alla fuoriuscita dei costituenti molecolari e cellulari del plasma, causata dall'aumentata permeabilizzazione vascolare.

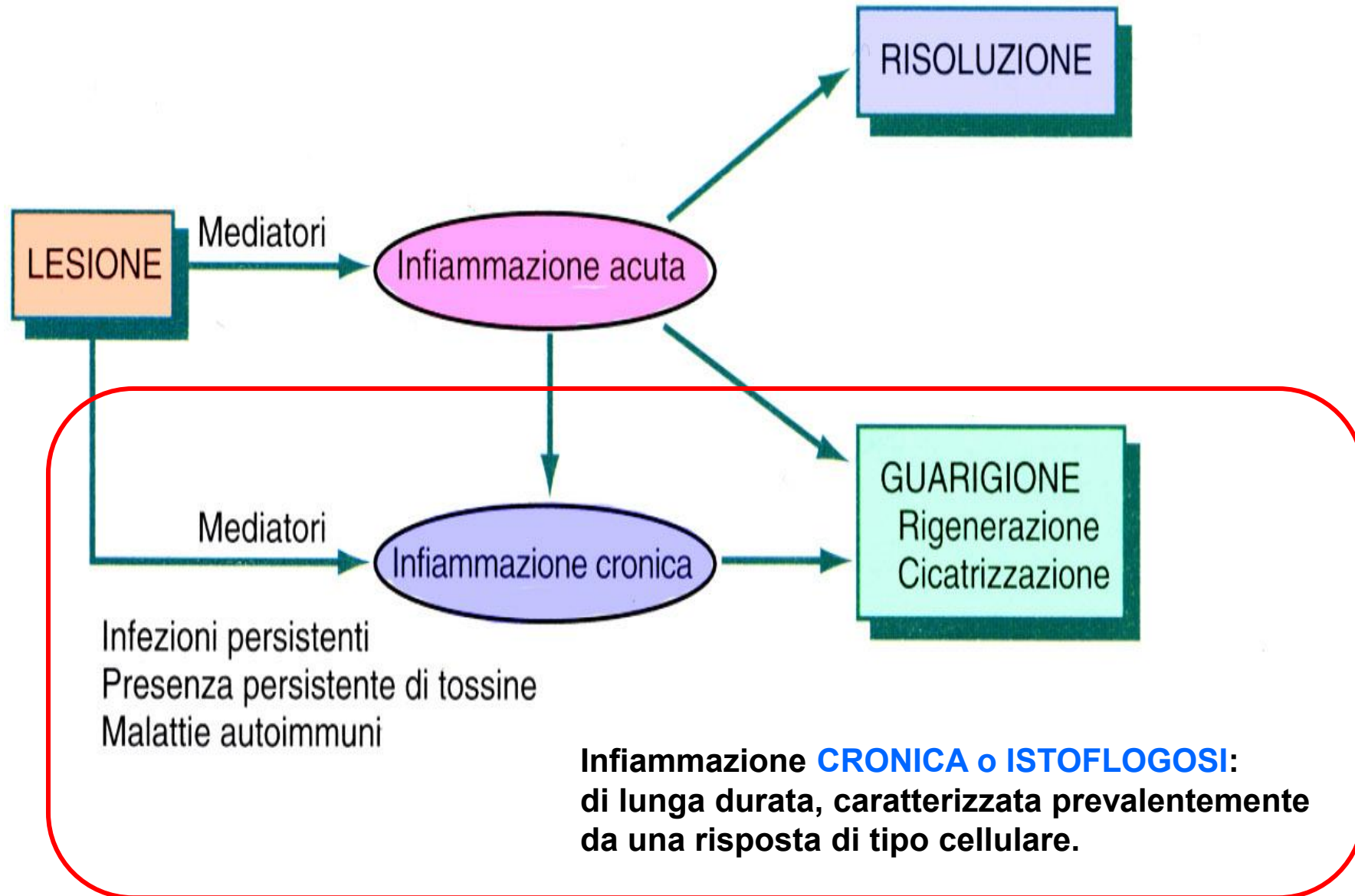
➤ CONTENUTO:

- liquidi, elettroliti e proteine (in particolare fibrinogeno/fibrina, complemento e anticorpi)
- leucociti (in particolare neutrofili)

➤ FUNZIONI

- diluizione di tossine batteriche e loro **neutralizzazione** da parte di anticorpi;
- **opsonizzazione** del patogeno da parte di anticorpi e complemento;
- coagulazione e deposizione di una fitta rete di fibrina che forma una **barriera**, limitando la diffusione del patogeno e facilitandone l'eliminazione (fagocitosi operata dai neutrofili).

ESITI DELL'INFIAMMAZIONE



INFIAMMAZIONE CRONICA (istoflogosi)

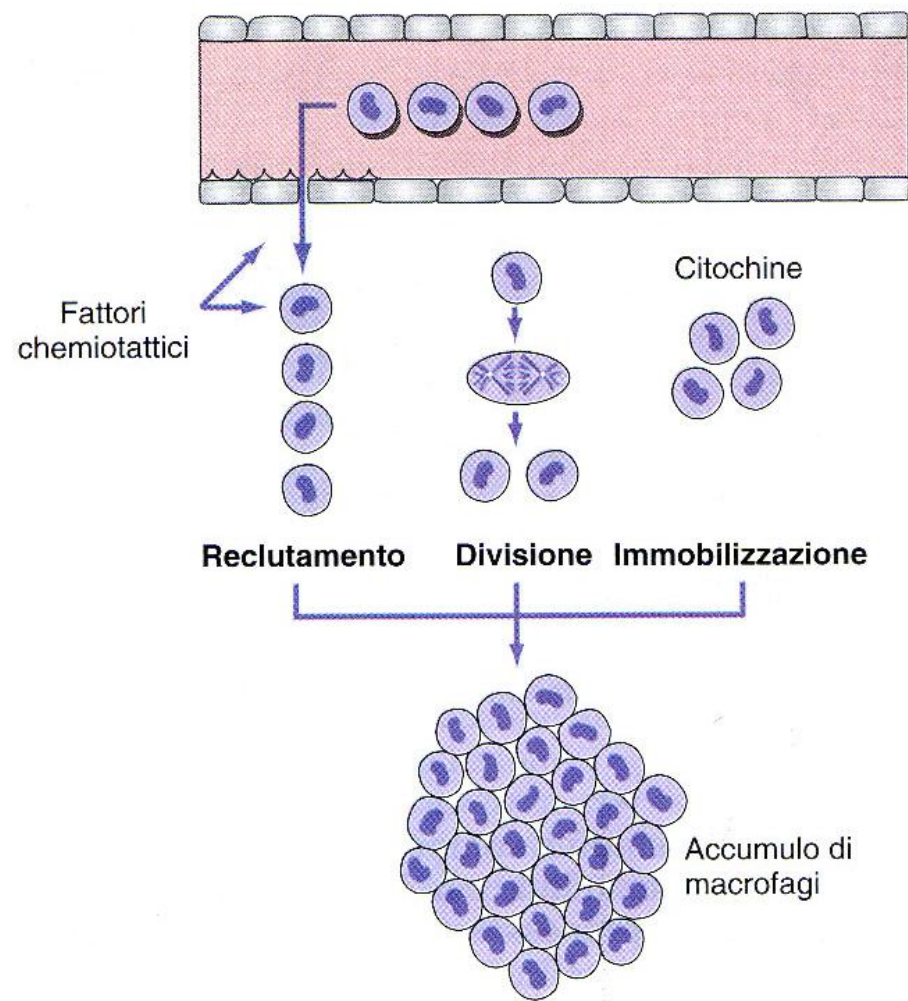
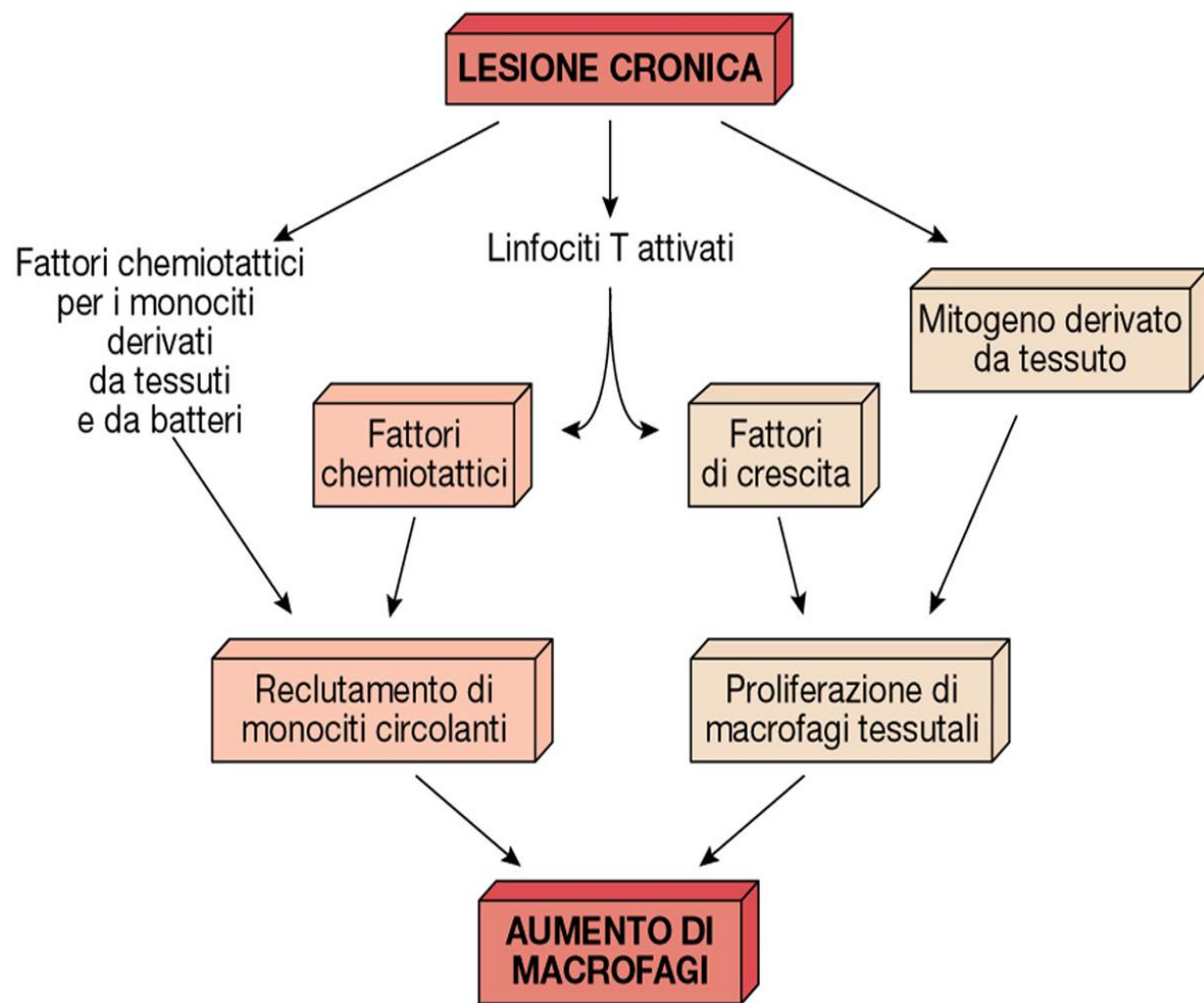
- **Evoluzione di un processo infiammatorio acuto, o di una risposta immunitaria cellulo-mediata.**
- **Prevalenza di una risposta cellulare (macrofagi, linfociti, plasmacellule) con scarsi fenomeni vascolari.**
- **Distruzione del tessuto mediata dalle cellule infiammatorie (++macrofagi).**
- **Sostituzione del tessuto danneggiato con tessuto connettivo, con produzione di nuovi vasi e nuove fibre > fibrosi e angiogenesi.**

Fattori predisponenti includono:

- ✓ **stimoli lesivi persistenti (o reazione persistente verso l'agente flogogeno);**
- ✓ **scarsa risposta immunitaria dell'ospite alle infezioni;**
- ✓ **malattie autoimmuni**

La guarigione da un'inflammazione cronica avviene sempre per riparazione!

I MACROFAGI SONO I PROTAGONISTI CELLULARI DELL'INFIAMMAZIONE CRONICA!



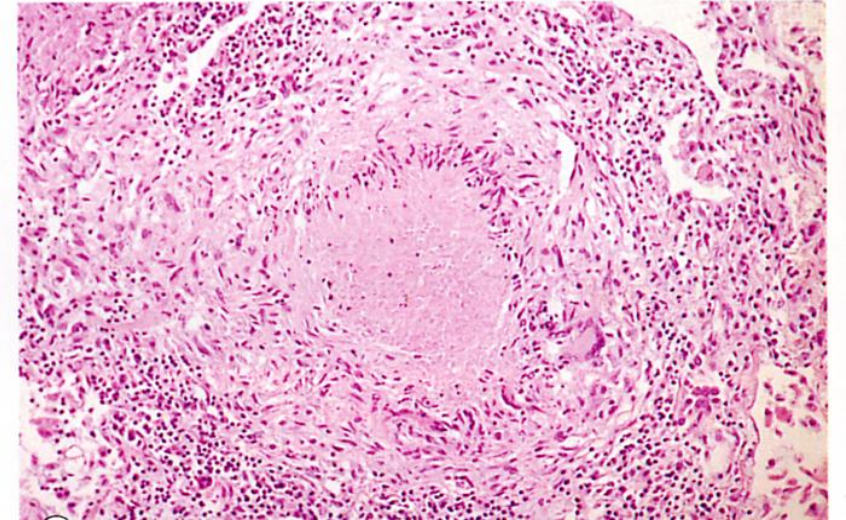
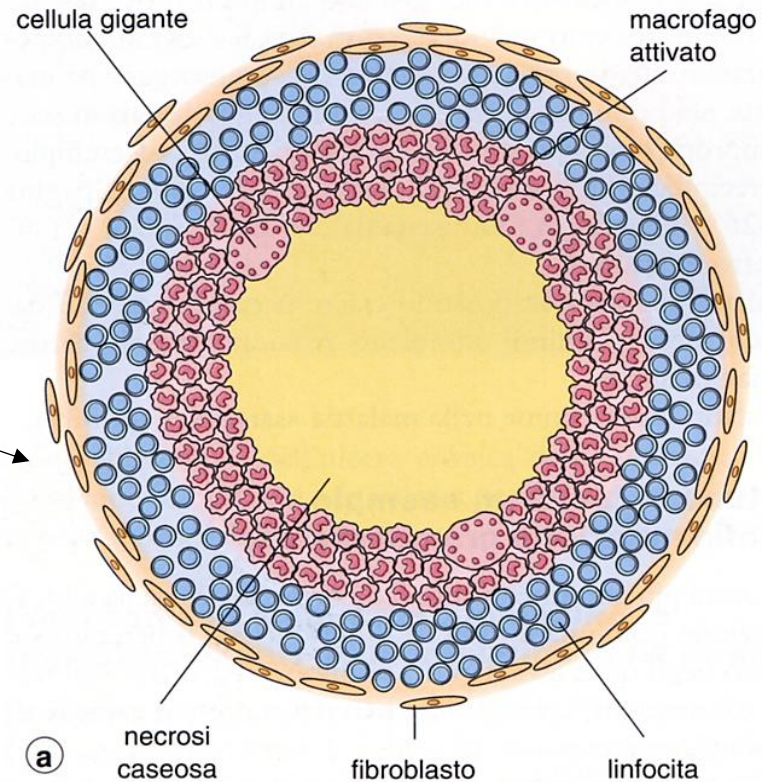
IL GRANULOMA TUBERCOLARE O TUBERCOLO

Mycobacterium tuberculosis

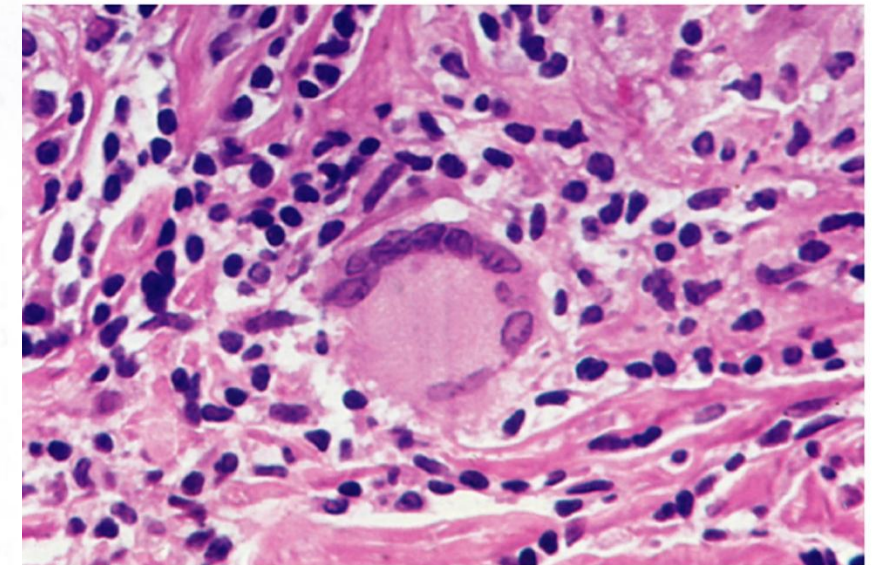


I neutrofili non sono in grado di eliminare i batteri, le cui pareti cellulari sono resistenti alla degradazione.

Dopo circa 3 settimane la risposta acuta iniziale è sostituita da una infiammazione cronica.

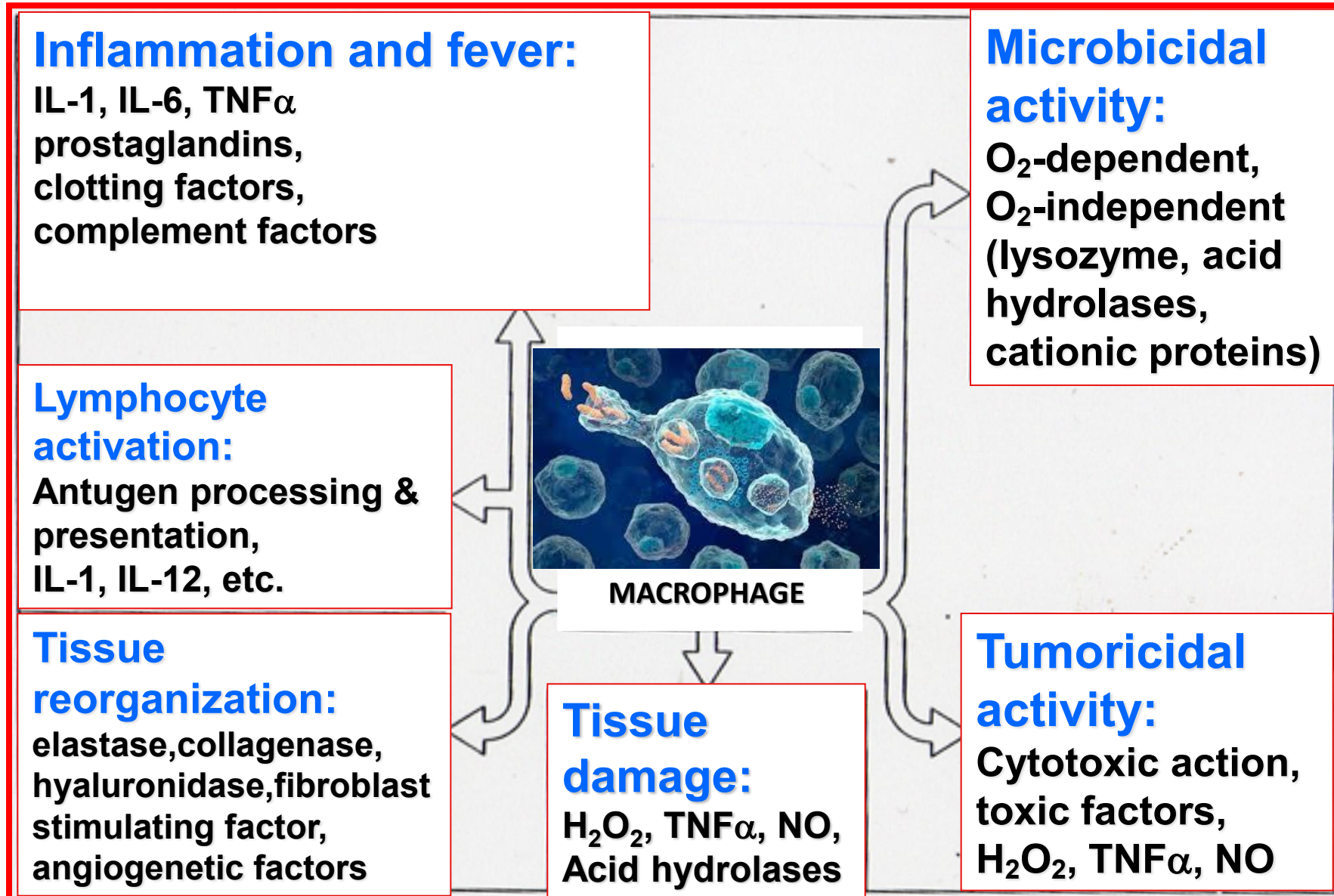


IL GRANULOMA



LA CELLULA GIGANTE (o EPITELIOIDE)

The central role of macrophages in immunity and inflammation



Altre caratteristiche dell'INFIAMMAZIONE CRONICA (istoflogosi)

- ❑ In una lesione infiammatoria cronica, all'esame istologico si osserva la presenza di detriti di cellule necrotiche, di essudato infiammatorio, di tessuto connettivo (tessuto di granulazione) vascolare e fibroso, di cellule linfoide, macrofagi e di collagene (cicatrice).
- ❑ Questo stato di infiammazione cronica persiste fino a che lo stimolo lesivo non viene rimosso o neutralizzato.
- ❑ Se lo stimolo lesivo non può essere rimosso l'equilibrio tra danno tessutale e riparazione è mantenuto in una specie di stallo e l'infiammazione cronica può persistere anche per molti anni.

I MEDIATORI CHIMICI DELL'INFIAMMAZIONE

Che cosa è un mediatore dell'infiammazione?

- **E' una qualsiasi molecola generata in un focolaio infiammatorio che modula - attivandola o inibendola - la risposta flogistica.**
- **Alcuni agiscono come ormoni locali legandosi a recettori specifici, mentre altri non si legano a recettori ma producono un cambiamento.**
- **Per esempio, gli enzimi lisosomiali e i radicali liberi dell'ossigeno e dell'azoto sono mediatori perché determinano un danno.**

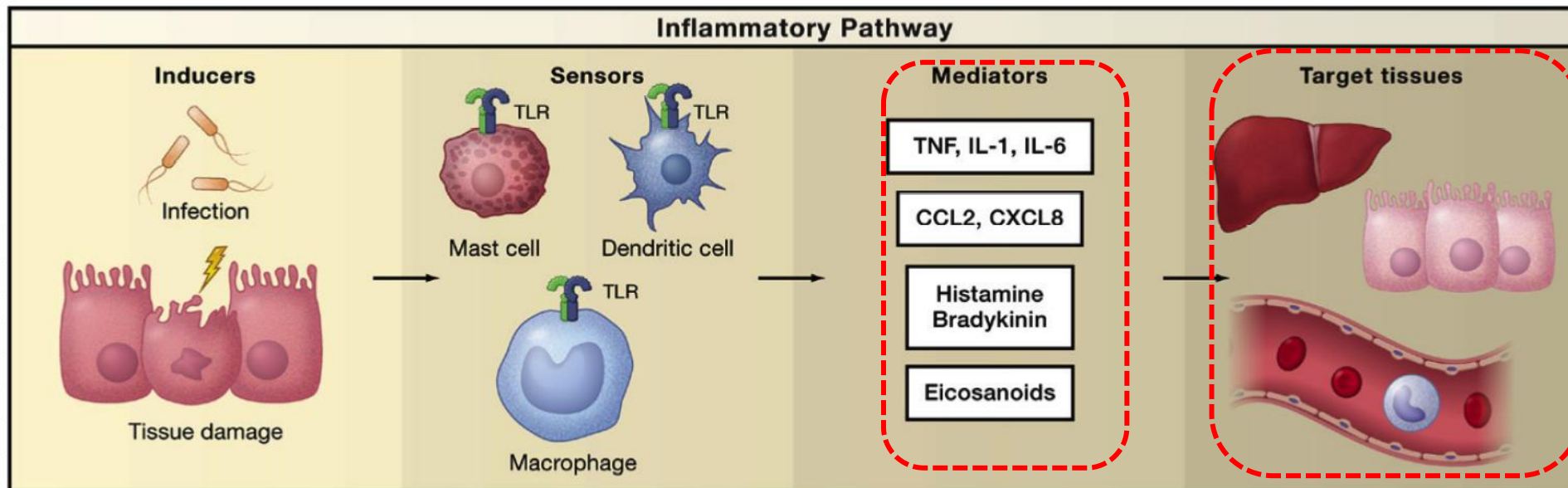
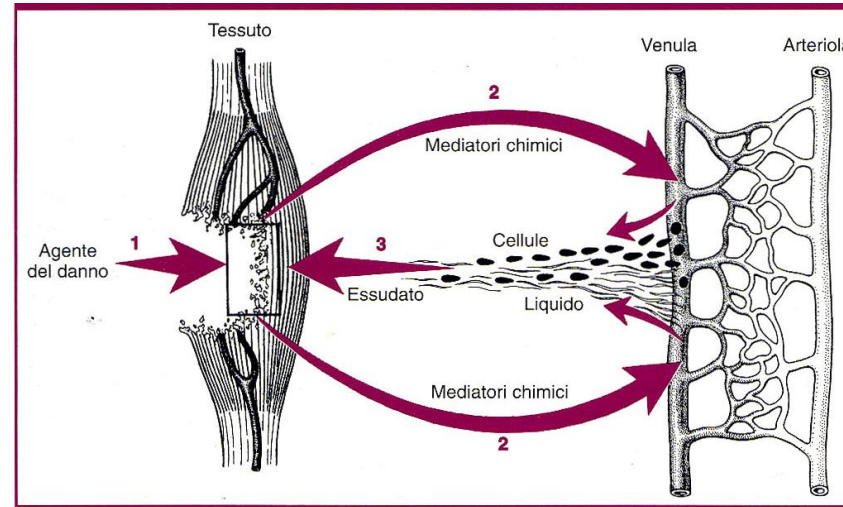
I MEDIATORI CHIMICI DELL'INFIAMMAZIONE

- vengono prodotti o attivati durante il processo infiammatorio;**
- sono responsabili delle diverse fasi che caratterizzano il processo infiammatorio;**
- sono presenti nel focolaio flogistico in forma attiva, ma dopo aver espletato le loro funzioni non si ritrovano nei tessuti;**
- funzionano per lo più legando recettori specifici e perdono rapidamente la loro attività;**
- i loro effetti possono essere bloccati da inibitori fisiologici o da farmaci.**

IL DANNO TISSUTALE INDUCE LA PRODUZIONE DEI MEDIATORI DELL'INFIAMMAZIONE

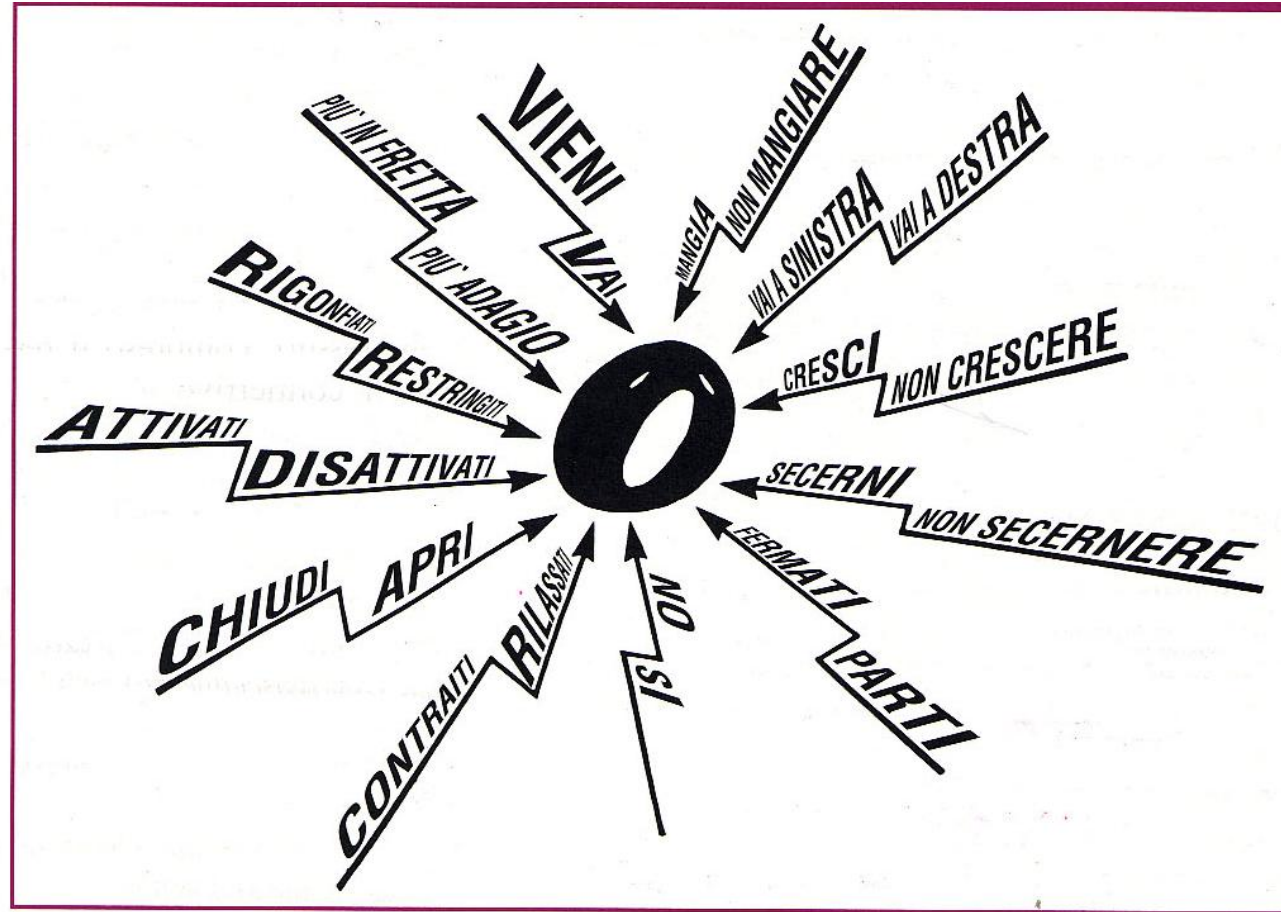


Il processo infiammatorio è promosso da mediatori chimici



Inducers → Sensors → Mediators → Effectors

Nel tessuto infiammato ogni cellula è sottoposta a molti messaggi!

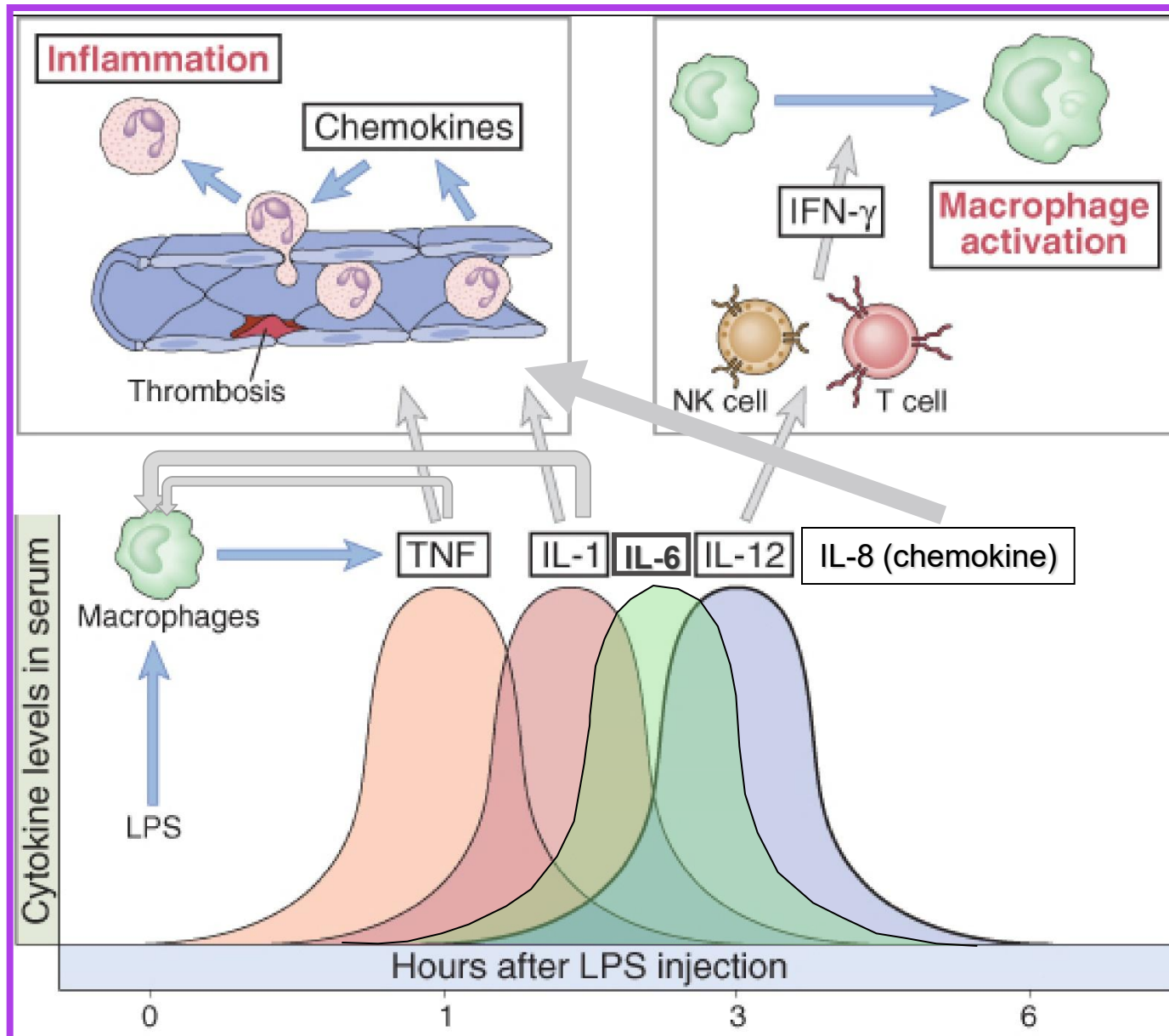


Come rispondono le cellule?

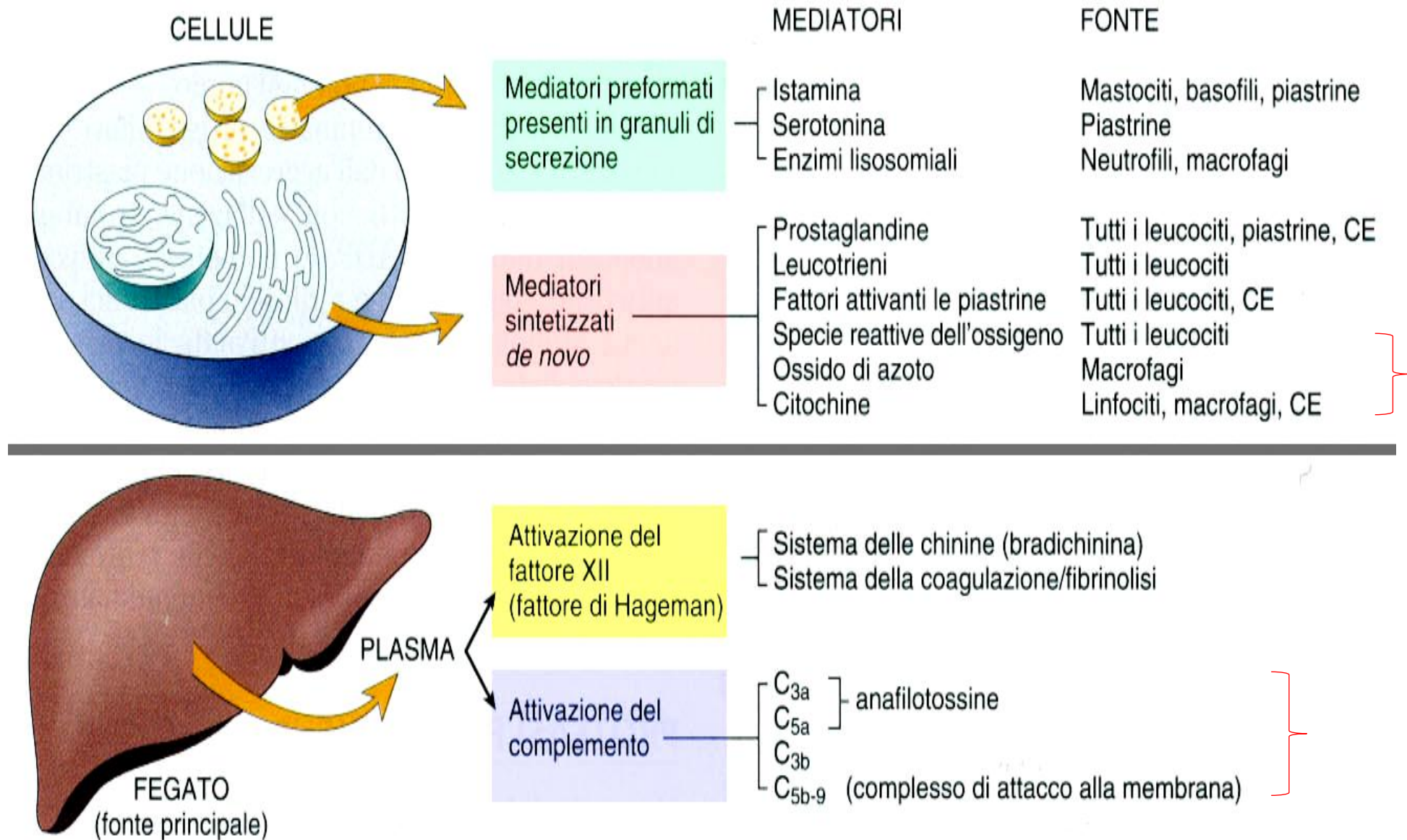
- MOVIMENTO
- SECREZIONE



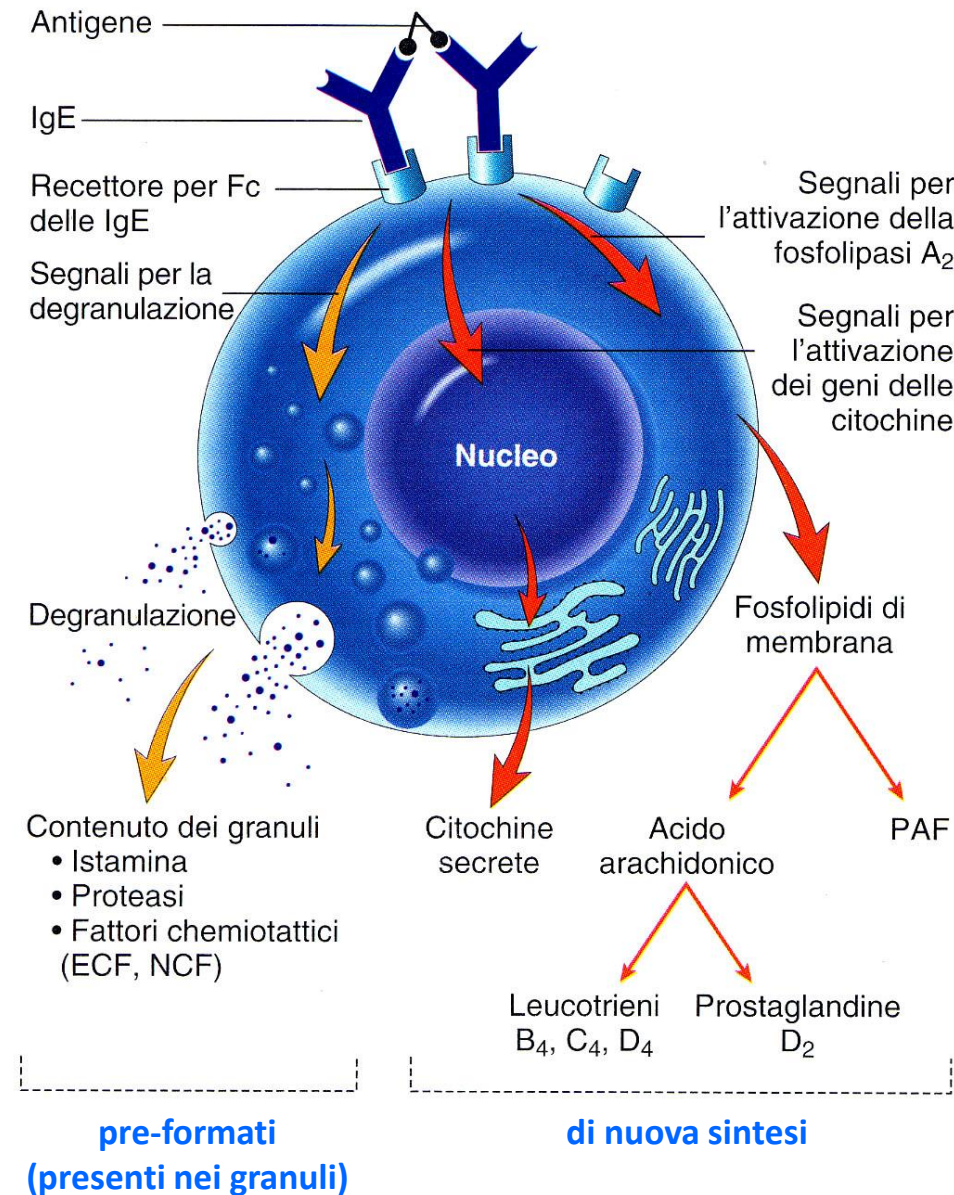
LE CITOCHINE (e CHEMOCHINE) INFIAMMATORIE!



I principali mediatori chimici dell'infiammazione

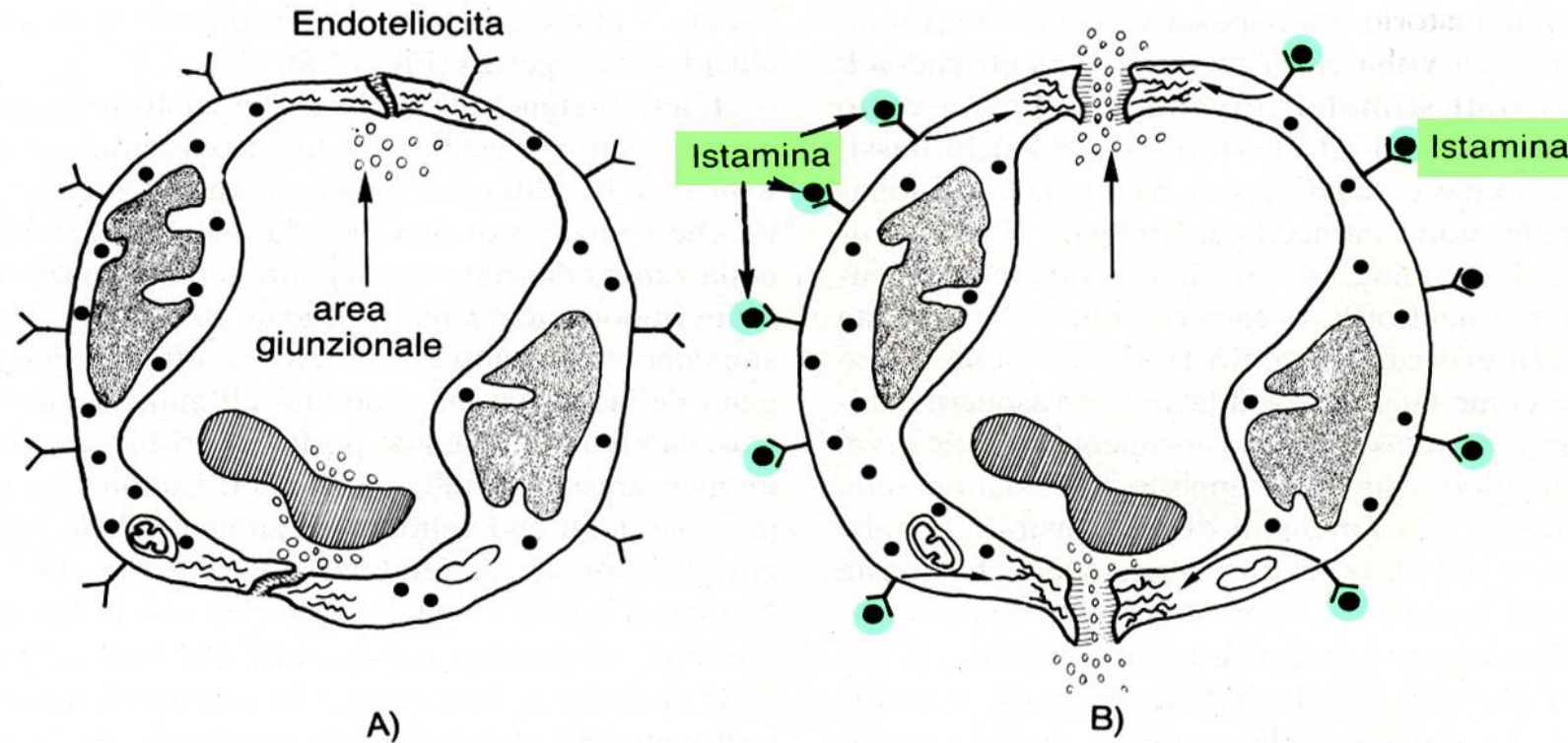


I MASTOCITI e i mediatori cellulari della reazione allergica



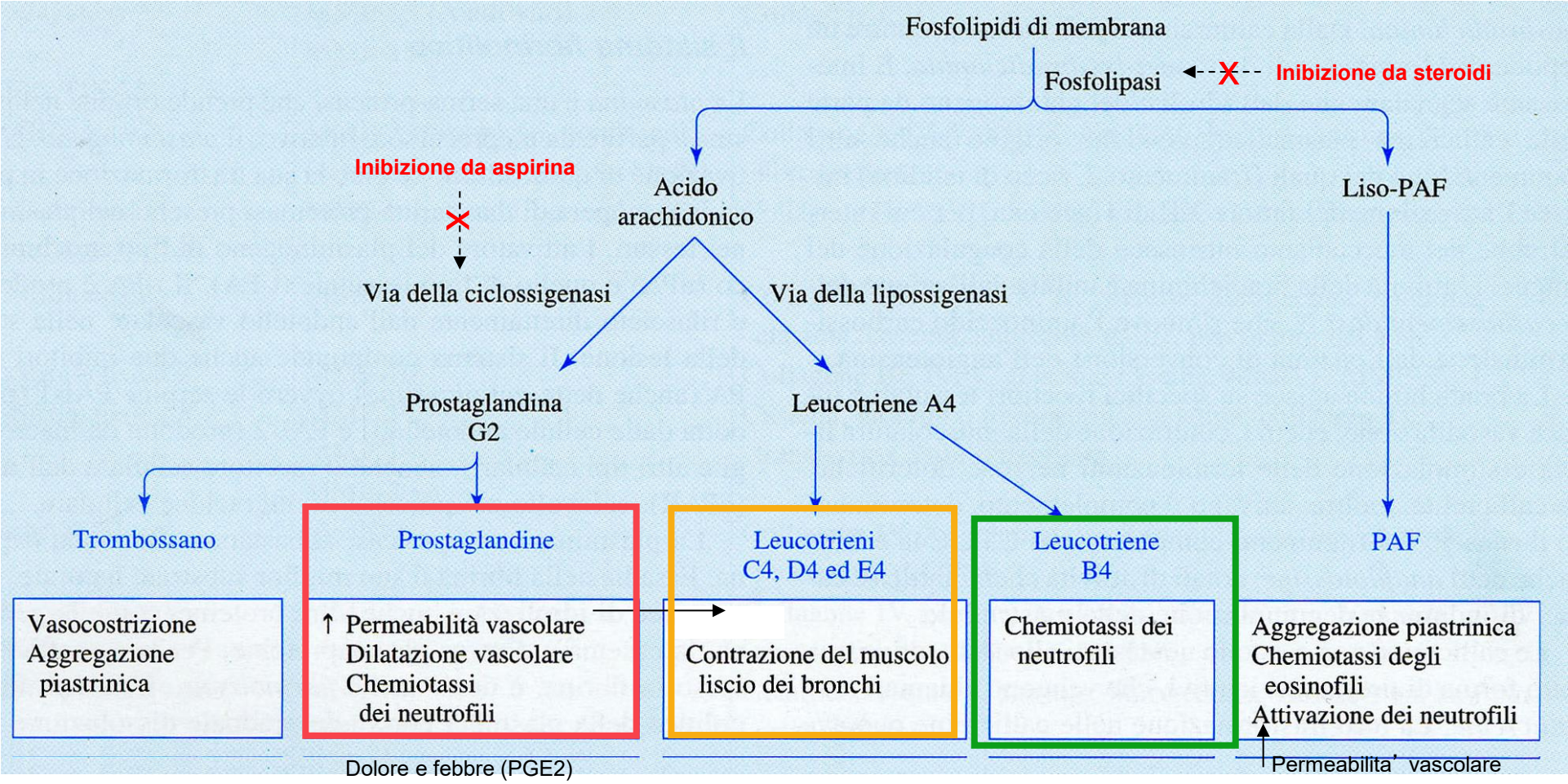
A livello del microcircolo **l'istamina** agisce sulle:

- **Cellule endoteliali**, provocando un aumento della **PERMEABILITA' VASALE**



- **Cellule muscolari lisce** dei vasi, determinandone il rilassamento e quindi **VASODILATAZIONE**

Mediatori di nuova sintesi: i metaboliti lipidici derivati dall'acido arachidonico

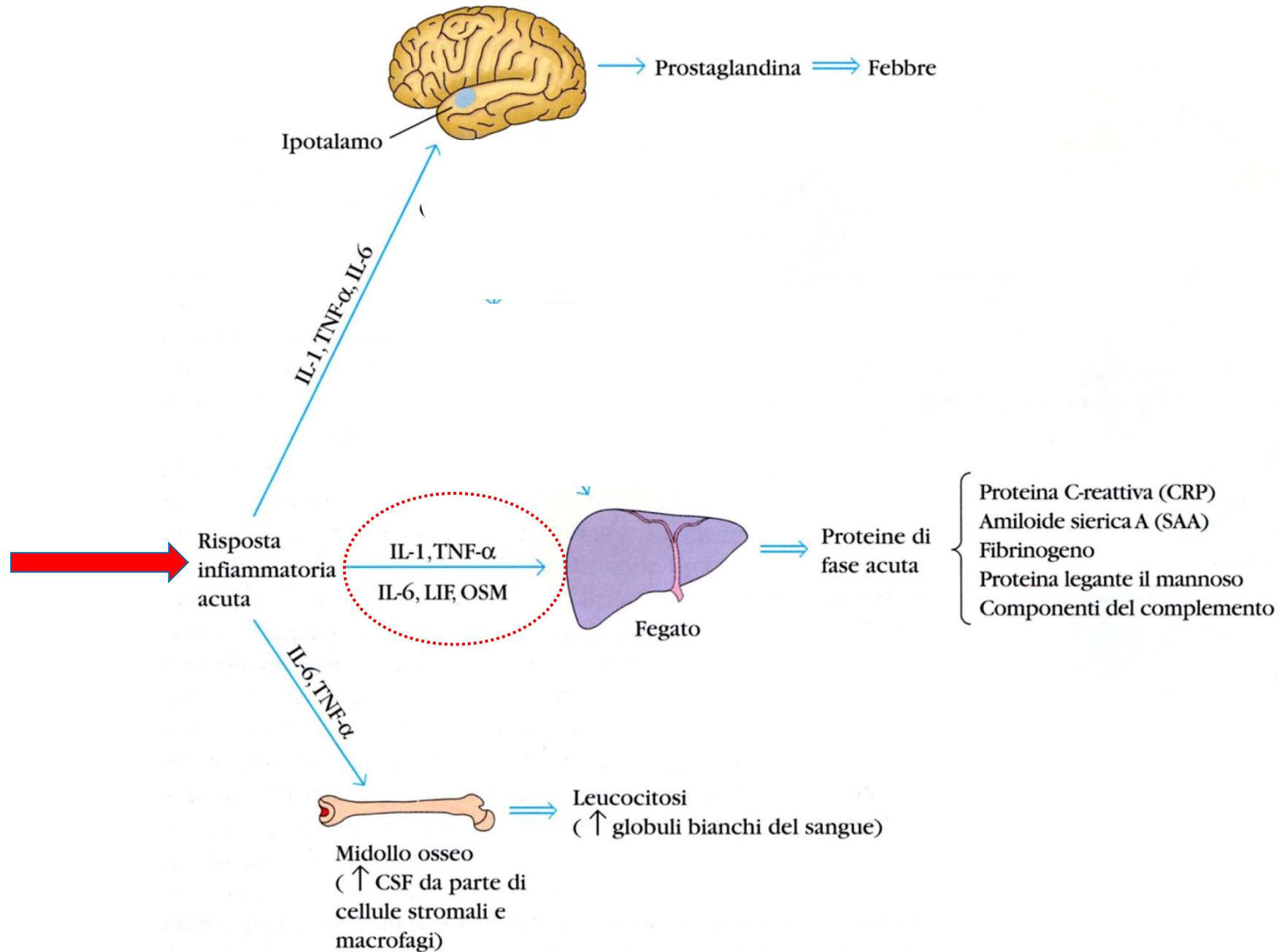


Fagociti, DC e mastociti rilasciano rapidamente i mediatori lipidici

I METABOLITI DELL'ACIDO ARACHIDONICO

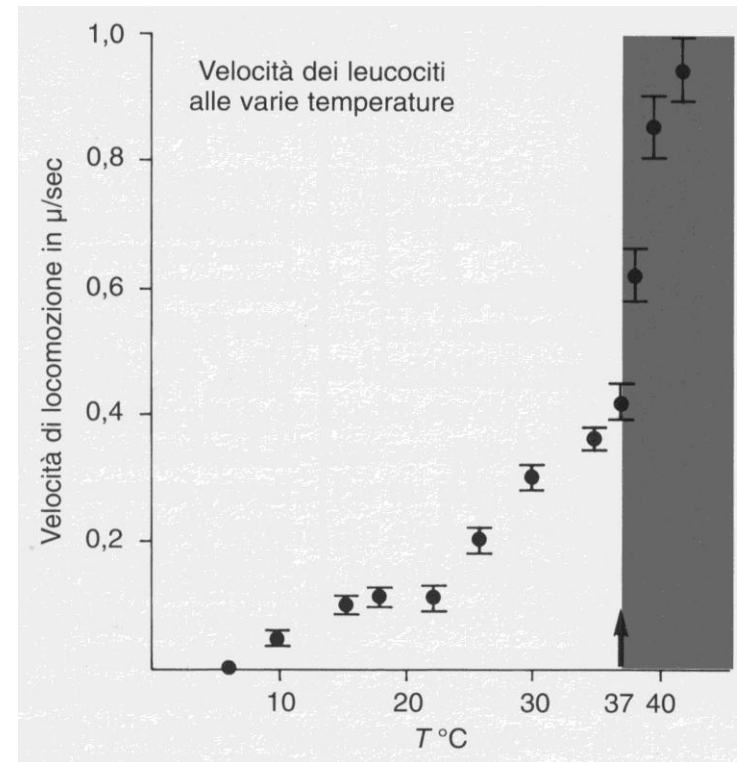
Leucotrieni	Vasodilatazione; contrazione della muscolatura liscia a livello dei bronchi; secrezione di muco
Prostaglandine	Vasodilatazione; contrazione della muscolatura liscia; chemiotassi; febbre; dolore
Fattore attivante le piastrine (PAF)	Aggregazione e degradazione piastrinica; aumento della permeabilità vasale; chemiotassi

Effetti sistemici

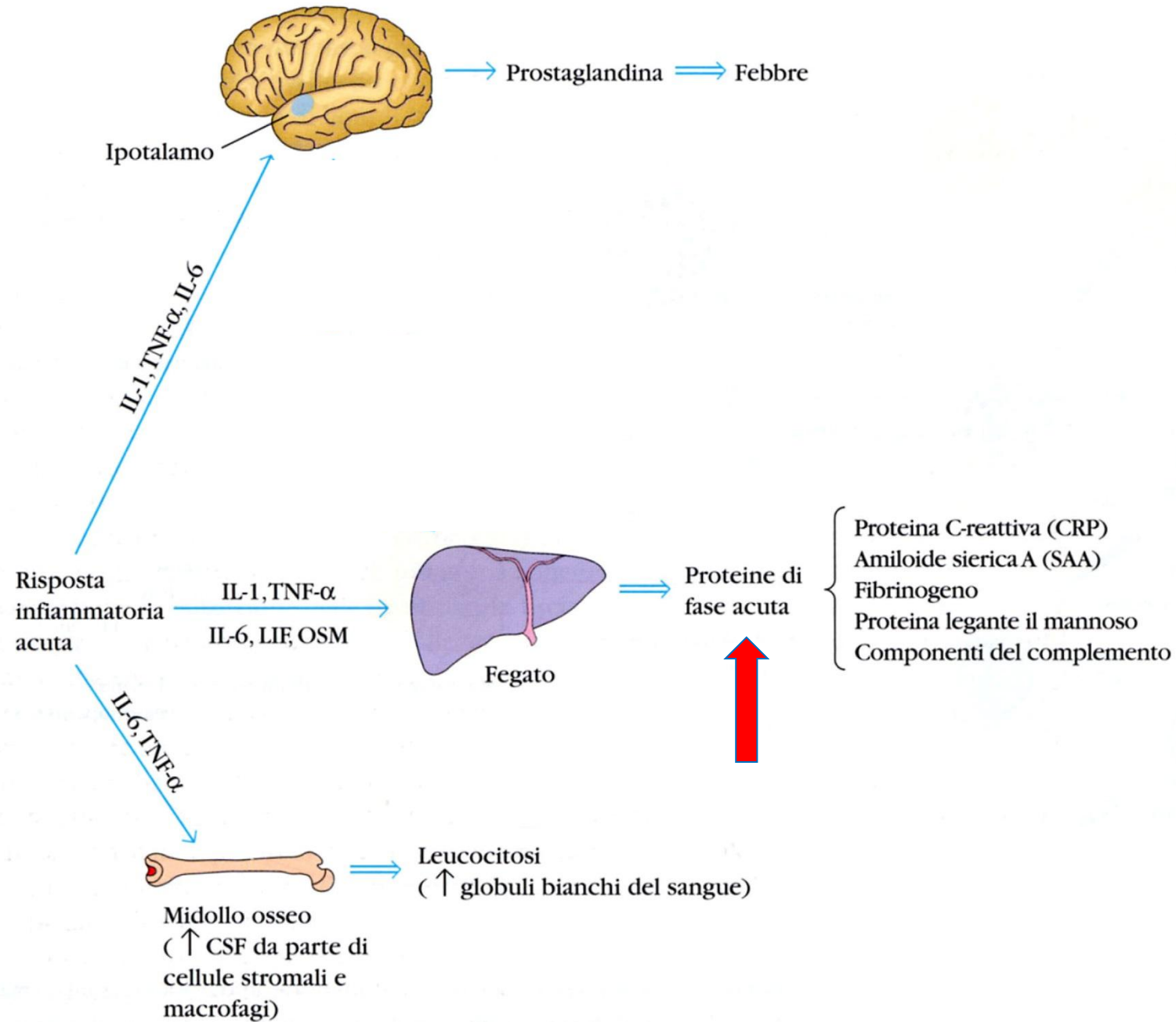


A cosa serve la febbre?

- Aumento della mobilità leucocitaria
- Aumento del metabolismo cellulare

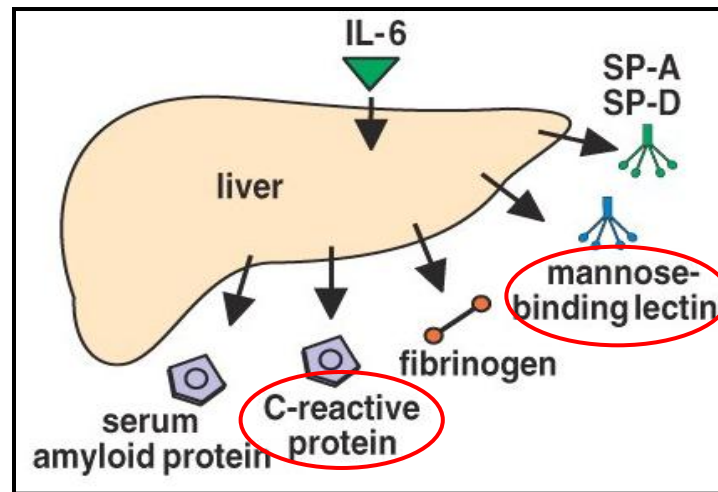


Effetti sistemici



Proteine di fase acuta

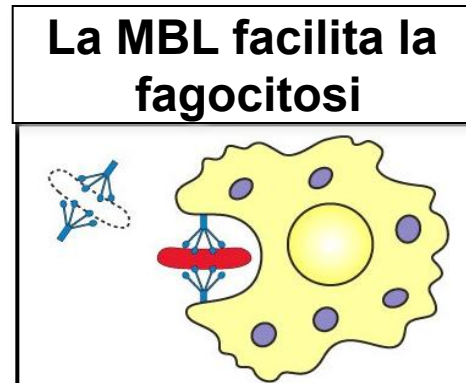
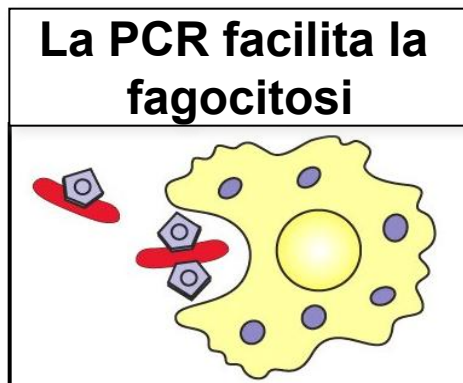
- Rappresentano un gruppo eterogeneo di proteine plasmatiche prodotte dagli epatociti in risposta a citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-6 e TNF- α).
- La loro presenza (*dosaggio delle proteine di fase acuta*) indica infiammazione ed è causa dell' aumento della *velocità di eritrosedimentazione (VES)*.



MBL=lectina legante il mannosio

PCR=proteina C reattiva

Agiscono su componenti del complemento attivandoli
Possono anche legare lipidi presenti sulla parete batterica



Proteine della fase acuta

✓ La proteina di fase acuta più utilizzata nella pratica clinica è la **proteina C reattiva (PCR)** perché:

- *è normalmente presente in minime quantità*

- *la sua risposta è pronta e sensibile*

- *non va incontro a processi di sequestro e degradazione locali*

- *la sua rapida cinetica ed i suoi limiti ematici corrispondono alla reale risposta biosintetica e rilevano quindi un processo patologico in atto*

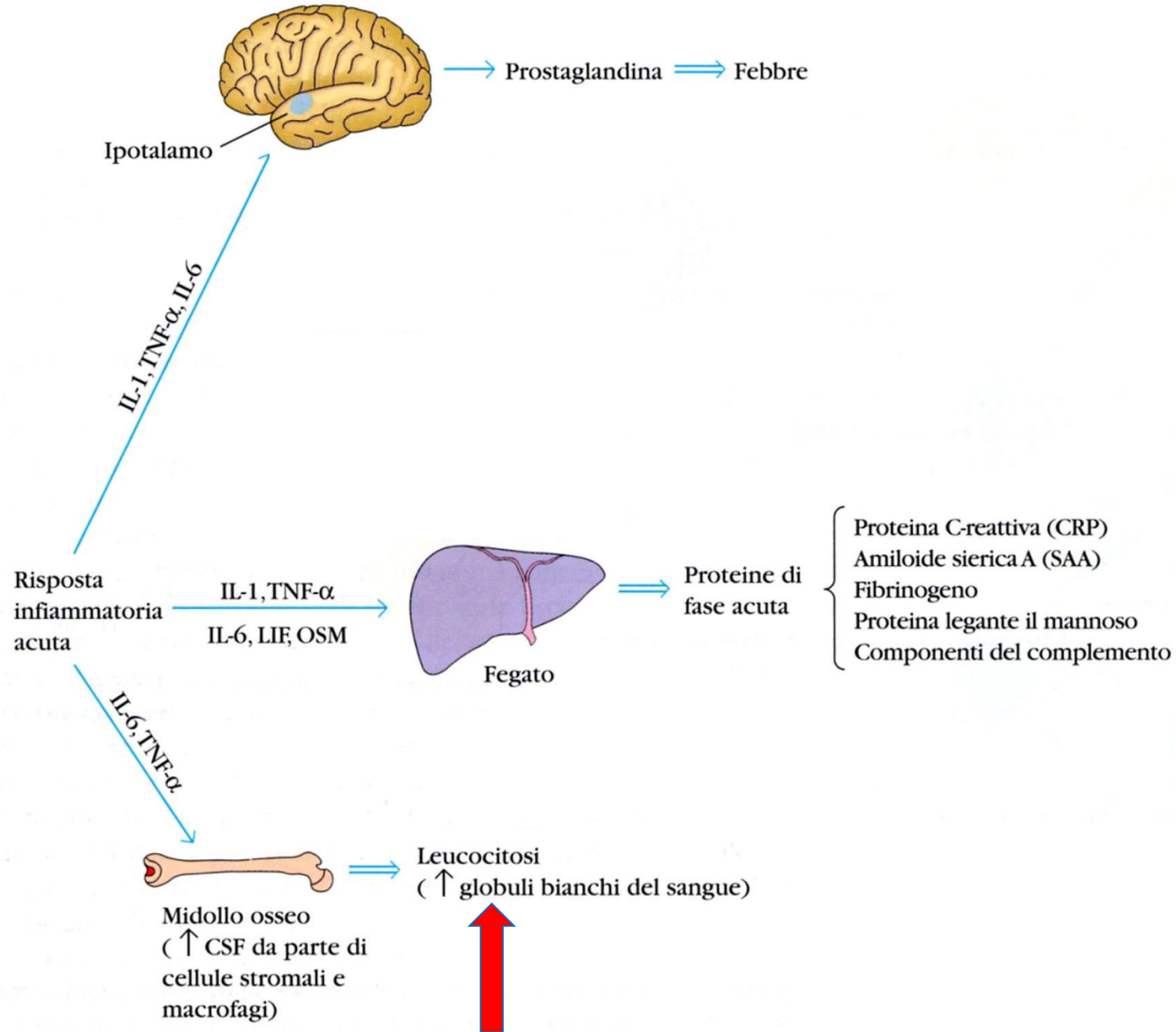
Pochi sono i processi patologici che non producono incrementi plasmatici di questa proteina (sia elevati o anche modici innalzamenti)

✓ Altre proteine della fase acuta come il fibrinogeno sono più lente a comparire e possiedono una cinetica completamente diversa; non sono quindi adatte a cogliere precocemente l'inizio di una minima alterazione.

La proteina C reattiva (PCR)

- La PCR aumenta nei traumi (fratture, interventi chirurgici, ustioni).
- L'aumento si riscontra già nella 6^a-8^a ora, raggiunge il picco a 24-48 ore per poi discendere velocemente ai livelli basali entro 96 ore, o al massimo una settimana.
- Il dosaggio quindi può essere utile per stabilire una prognosi a brevissimo termine.
- Se insorgono complicazioni infettive, i valori della PCR si mantengono costantemente elevati o, se già normalizzati, riprendono a salire.

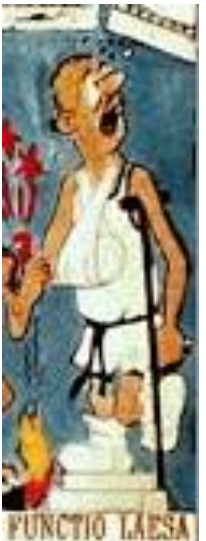
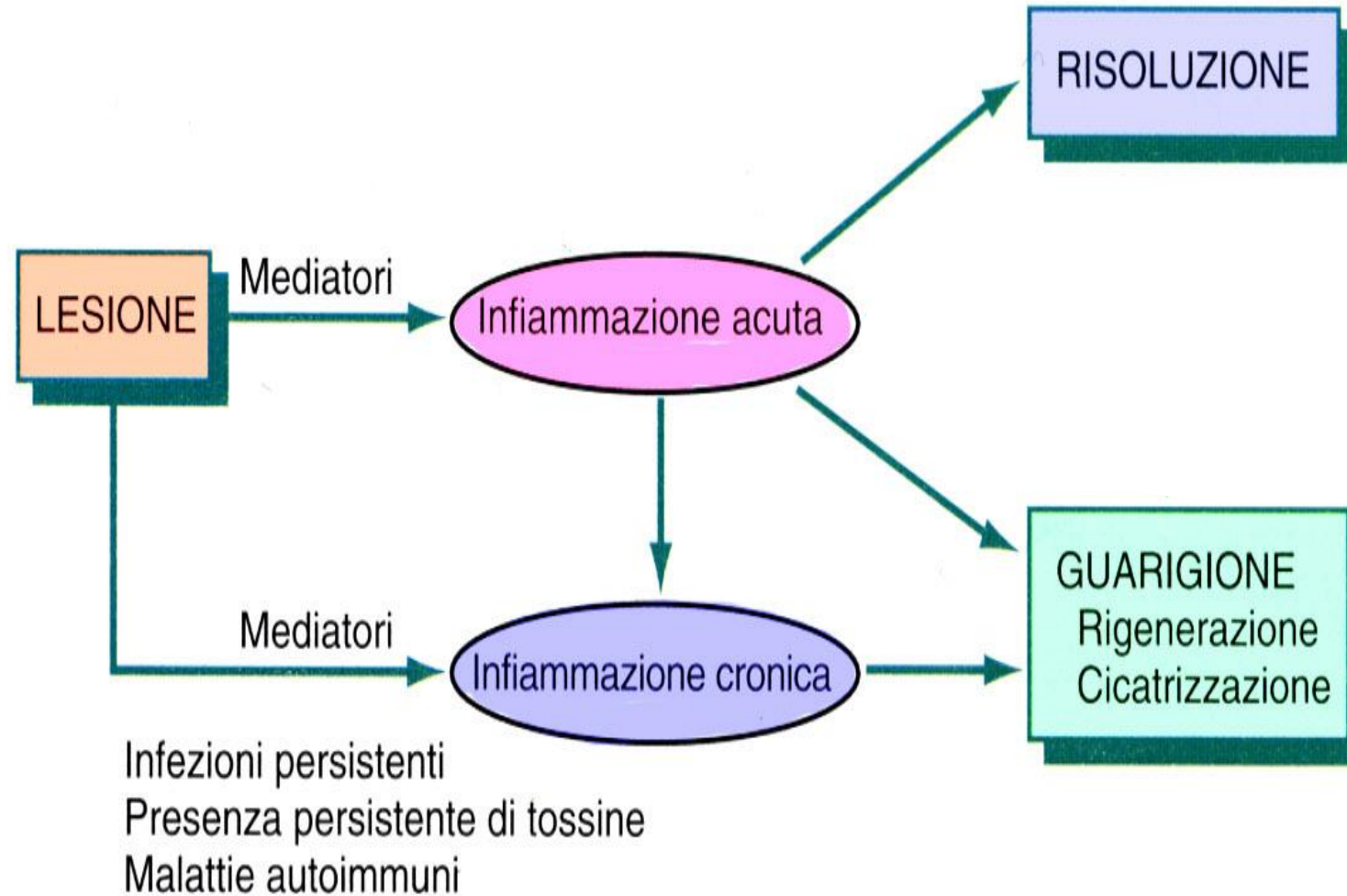
Effetti sistemici



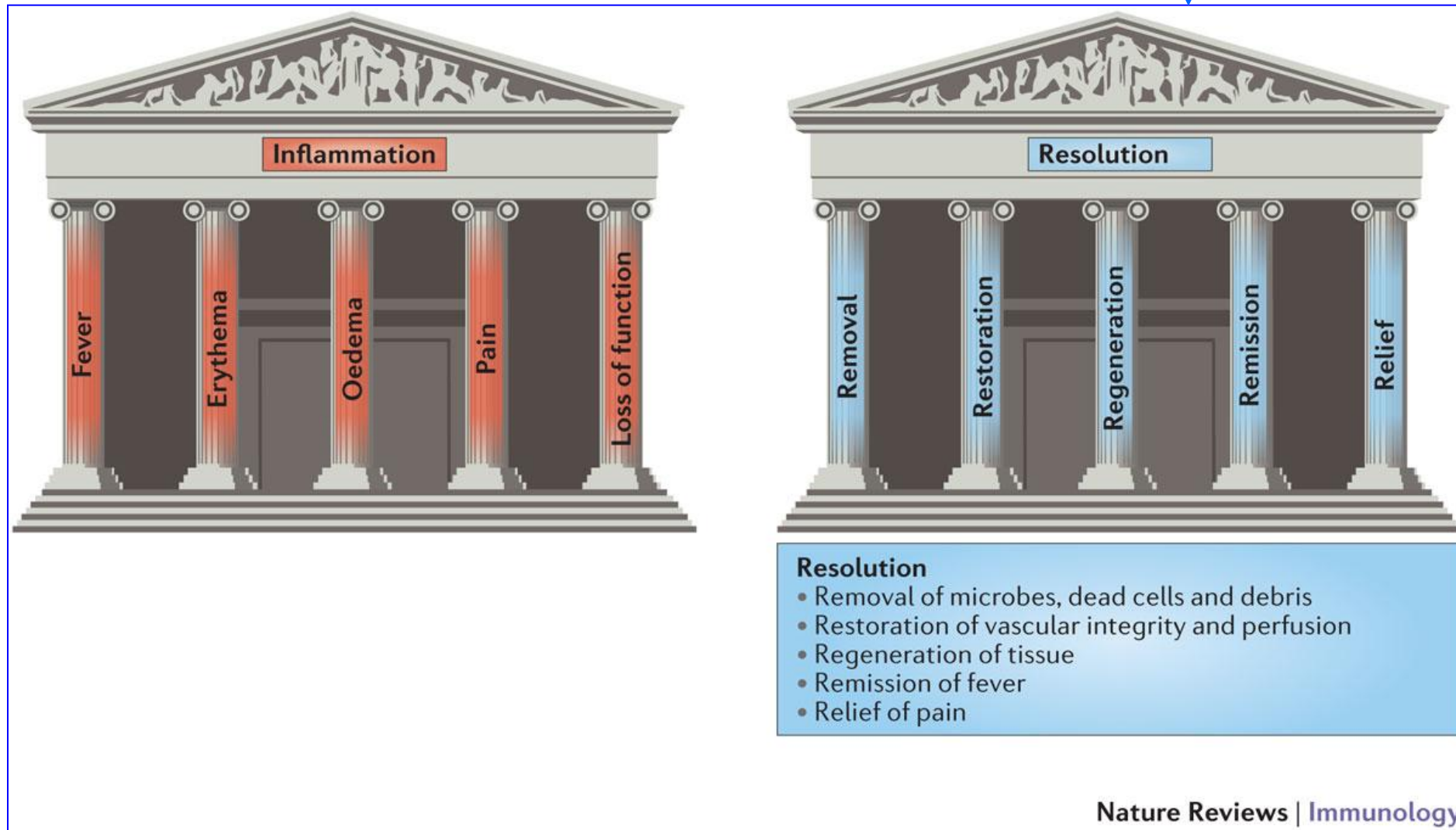
Leucocitosi

- **Leucocitosi assoluta:** a carico di tutti i tipi di leucociti
- **Leucocitosi relativa:** a carico di alcuni tipi di leucociti
- **Neutrofilia:** caratteristica dell'inflammazione acuta
- **Eosinofilia:** caratteristica delle reazioni allergiche e delle infezioni parassitarie
- **Linfomonocitosi:** tipica delle infiammazioni croniche
- La leucocitosi è dovuta alla maggiore attività leucopoietica del midollo osseo indotta da specifiche citochine (i *fattori di crescita emopoietici*, CSF) prodotti dalle cellule nel focolaio infiammatorio.

ESITI DELL'INFIAMMAZIONE



Innemmazione e risoluzione dell'innemmazione



I mediatori lipidici nell'infiammazione e nella risoluzione dell'infiammazione

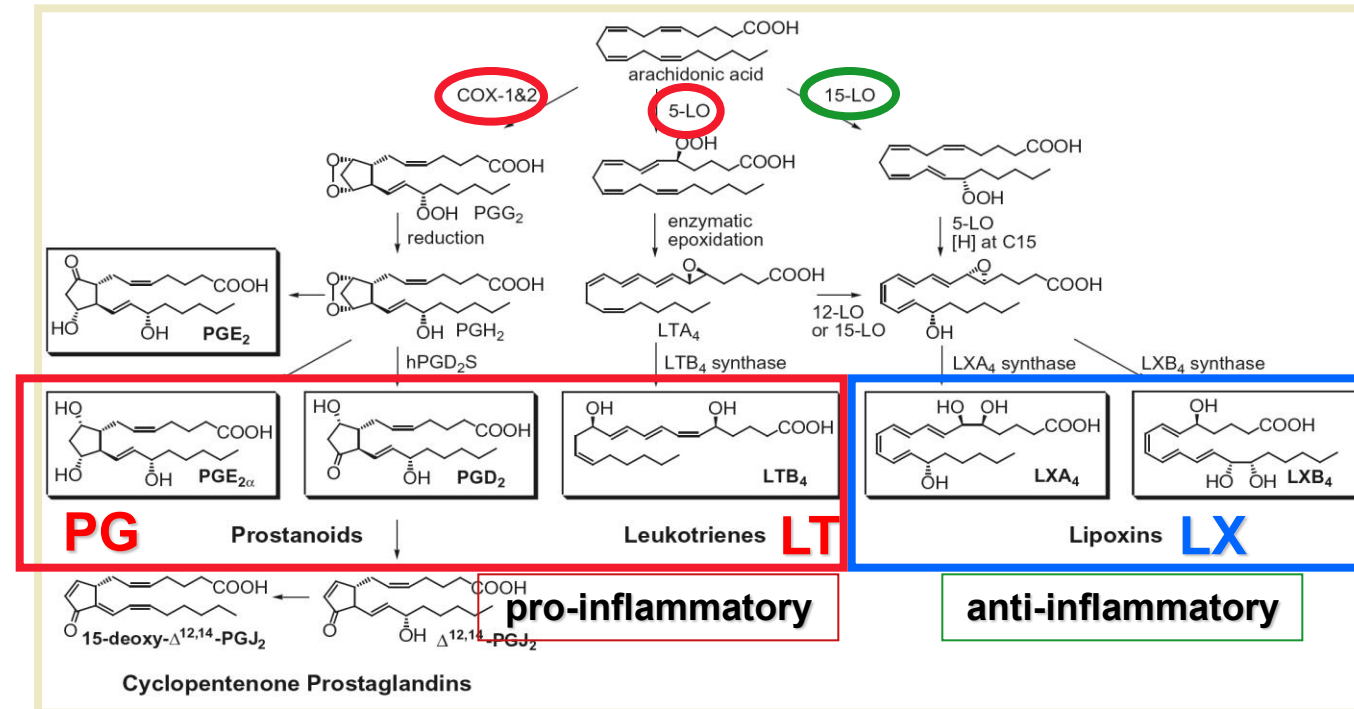
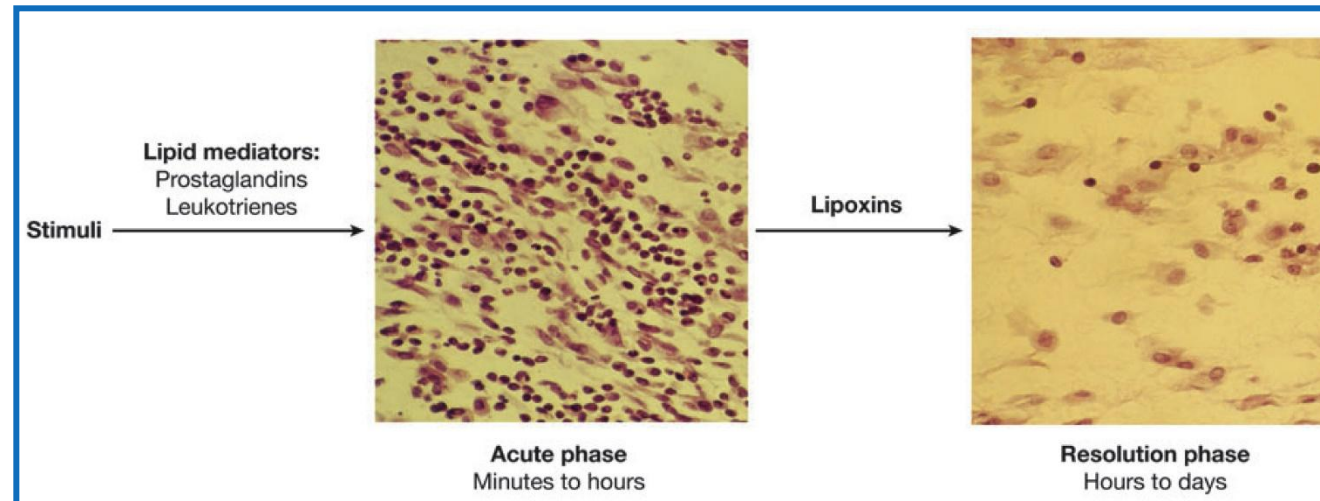
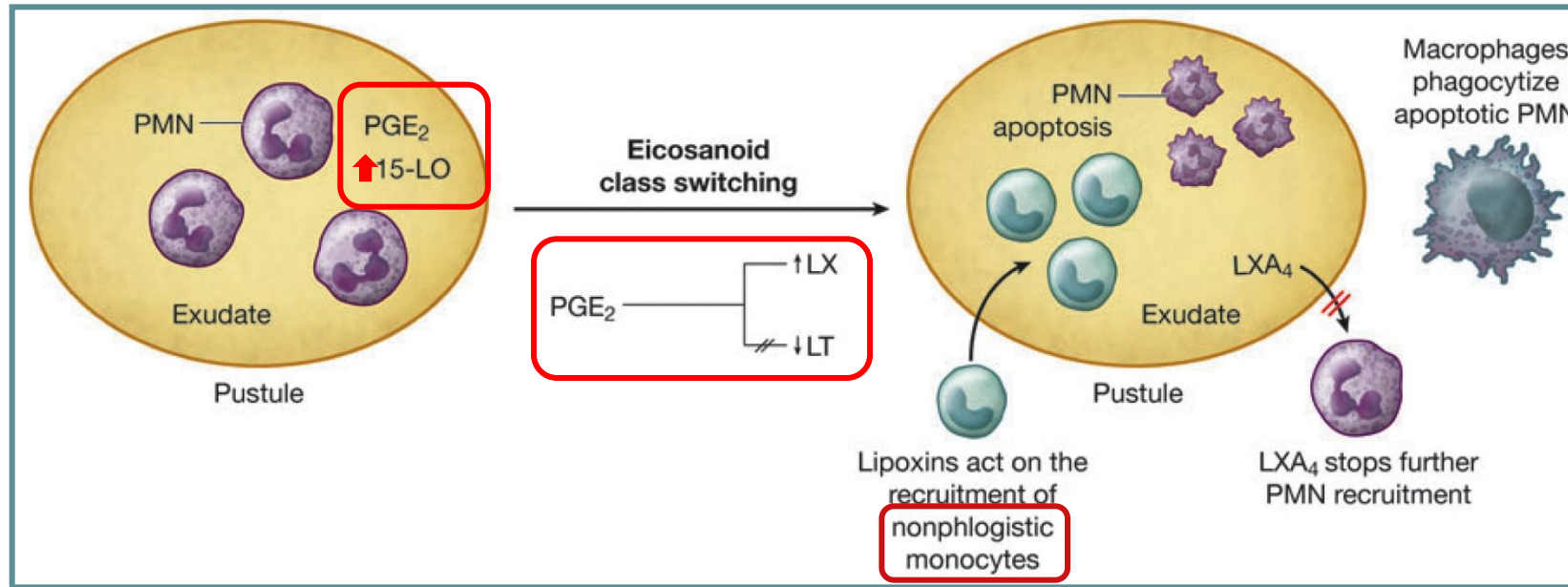


Table 1 Cardinal signs of inflammation: roles of eicosanoids

Signs	"Go" Signals	"Stop" Signals
Chemotaxis, leukocyte	LTB_4 , HETEs	LXA_4 , LXB_4
Vascular permeability	LTC_4 , LTD_4	LXA_4
Pain and hyperalgesia	PGE_2 , PGI_2 , LTB_4	LXA_4
Local heat and systemic fever	PGE_2 , PGI_2	LXA_4
Vasodilation (erythema)	PGI_2 , PGE_1 , PGE_2 , PGD_2	LXA_4 , LXB_4 , LTB_4
Edema (swelling)	PGE_2 , LTB_4	

Lipid mediators in the progression and outcomes of the inflammatory response



A switch from **pro-inflammatory (leukotrienes)** to **anti-inflammatory (lipoxins)** lipid mediators in the **resolution** of acute inflammation

Lipoxin and aspirin-triggered lipoxin actions

Regulate leukocyte traffic

- Reduce PMNs and eosinophil infiltration
- Stimulate nonphlogistic monocyte recruitment
- Stimulate macrophage uptake of apoptotic PMNs

Redirect the chemokine-cytokine axis

- Block IL-8, cytokine gene expression
- Block TNF- α actions and release
- Stimulate TGF- β

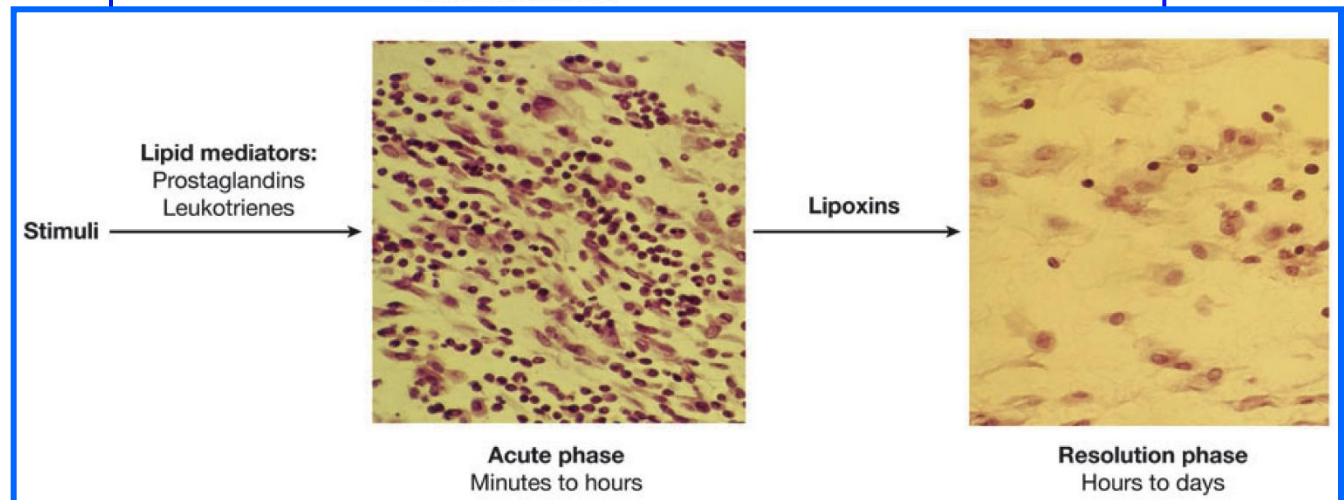
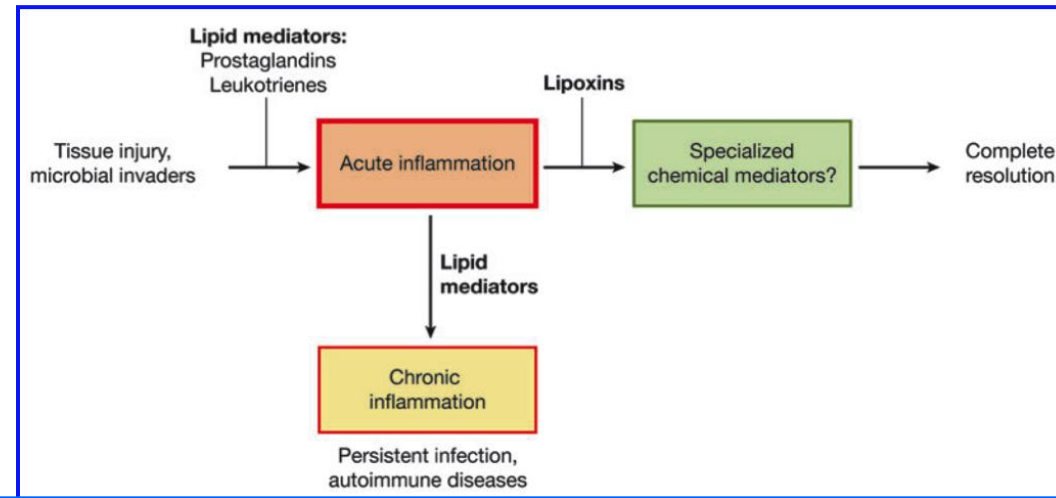
Reduce edema

- Regulate actions of histamine

Block pain signals

- LXs/LTs regulate neuronal stem cells, proliferation, and differentiation

Le lipossine regolano i segni cardinali dell'inflammation: riduzione e risoluzione



Innammazione e risoluzione dell'innammazione

