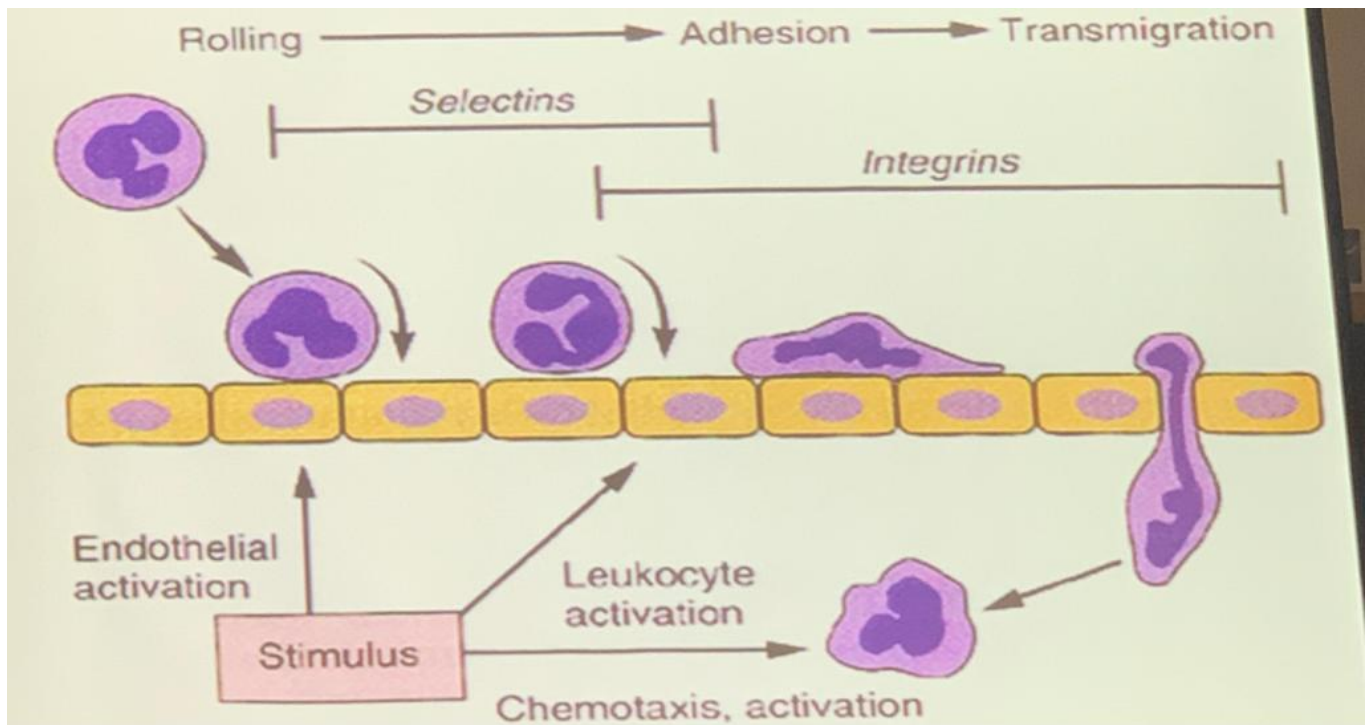


### Come reagiscono le pareti dell'endotelio a tutti i cambiamenti causati dalla flogosi?

Le cellule endoteliali sono fortemente interessate ai cambiamenti dovuti alla flogosi e si contraggono. Le pareti dei vasi sono costituite da cellule endoteliali che si trovano giustapposte le une con le altre; le giunzioni tra queste cellule possono ritrarsi, quindi questo meccanismo è flessibile riesce a dare una risposta tale da consentire fuoriuscita di liquidi e cellule.

In caso di flogosi le cellule endoteliali non solo hanno una risposta attiva, ma possono andare anche incontro a necrosi.



### Eventi cellulari dei Granulociti neutrofili:

Vi è l'attivazione dell'endotelio e poi:

- Marginalizzazione e rolling: i leucociti possono adagiarsi sulla parete del vaso e rotolano finché non c'è l'attrazione e l'adesione con la parete.
- Dopo l'adesione alla parete, vi è la Transmigrazione
- Infine vi è la Migrazione nel tessuto interstiziale, attraverso il processo di emissione di uno pseudopodo nella fessura tra due cellule endoteliali, le quali si staccano a causa del rilascio di enzimi proteolitici. Lo pseudopodo passa nella parte extravasale e pian piano tutto il corpo del leucocita passa all'esterno del vaso.  
Un farmaco sublinguale è veloce quasi quanto ad un'endovena, perché passa nei vasi sublinguali.

**Il processo della marginalizzazione** è quello in cui i globuli rossi e bianchi scorrono all'interno del vaso, poi vi è un rallentamento del flusso sanguigno che causa un accumulo dei globuli bianchi.

## Attivazione Endoteliale

La flogosi, fondamentalmente per mezzo di granulociti neutrofili, causa il rilascio di mediatori che attivano l'endotelio e delle **Selectine**. Quest'ultime si muovono sulla superficie della cellula endoteliale, causando la contrazione e il distacco tra cellule endoteliali per far sì che i granulociti neutrofili possano infiltrarsi.

- Le selectine sono in grado di legare gli zuccheri e ve ne sono di diversi tipi: alcuni sono presenti sulle cellule endoteliali (**E-Selectine**), altre sui leucociti (**L-Selectine**) e altri ancora sulle piastrine (**P-Selectine**); queste selectine legano tra loro quando un leucocita è vicino all'endotelio e permettono l'attuazione del processo di marginazione e di rolling.

Le L-selectine, presenti sulle pareti dei leucociti, hanno interazioni con altre selectine presenti sulle cellule endoteliali; quest'interazione porta al processo di marginazione: si formano dei ponti tra le varie forme di selectine e attraverso il processo di rolling legano selettivamente i loro recettori, contribuendo anche all'adesione. Questi processi attrattivi sono dati da citochine che hanno funzione chemioattraente e di attivazione affinché i polimorfonucleati vadano in contro al processo di marginazione e di passaggio all'esterno del vaso. Il processo di adesione è mediato dalle integrine ICAM-1 e VCAM-1, che hanno la funzione specifica di regolare il fenomeno di chemoattrazione.

La L-Selectina interagisce con le CD34, proteine presenti sulla superficie endoteliale. E' presente poi sui PMN il fattore **Sialyl-Lewis X-modified glycoprotein**, che interagisce con le E-caderine delle cellule endoteliali, ci sono anche delle integrine del PMN che interagiscono con ICAM-1. Possiamo comprendere quindi come esistano una serie di ponti dovuti all'interazione tra più molecole da un lato sulla parete del granulocita, dall'altro su quella endoteliale.

La **transmigrazione** è mediata dalle molecole PECAM1, altro fattore presente sul granulocita, il quale interagisce con un altro recettore, il CD31. Quest'ultimo fa sì che il granulocita scosti la cellula endoteliale e che riesca a passare nella parte extra-vascolare. Questo fenomeno è legato all'interazione recettore ligando.

## Patologie

I fenomeni descritti precedentemente ci permettono di guarire dalle infezioni, dalle flogosi di varia natura. Ma quando questi fenomeni non sono fisiologicamente adeguati, ci è l'insorgenza di patologie.

**La sindrome da deficit di adesione leucocitaria di tipo 1 (LAD)**, presenta:

- Infezioni ricorrenti
- Le infiammazioni non presentano l'infiltrato neutrofilo

- Un alto numero di neutrofili in circolazione che non marginano e rotolano, quindi non migrano nel punto del danno. Nei soggetti che hanno flogosi ricorrenti, dove non vi è il processo di adesione, si può andare più facilmente incontro a flogosi acuta.
- **Mancata espressione, nella regione N-terminale, dell'isoforma-beta** delle integrine sulla parete dei neutrofili, che impedisce l'assemblaggio e quindi l'interazione delle catene delle integrine. Ciò può essere risolto con una trasfusione di leucociti normali che possiedono quella particolare isoforma beta per riassemblare le catene tra integrine. La funzione normale è ripristinata dopo la trasfusione delle cellule del paziente con il cDNA per catene beta

Tutto ciò può avvenire perché:

- C'è assenza delle integrine sui neutrofili
- Mutazione della regione del DNA che codifica per le integrine, la quale potrebbe causare l'inibizione dell'assemblaggio delle integrine

## Attivazione leucocitaria

### Chemotassi

Flusso di fattori verso il sito di danno. I fattori che intervengono nella chemotassi sono:

- Componenti della cascata di proteine, detta **Complemento**
- Metaboliti dell'acido Arachidonico
- Prodotti proteici dei batteri
- Varie chemiochine o citochine

### Attivazione Leucocitaria

Sono le chemochine che andranno ad attivare i PMN, ovvero li preparano per un ambiente in cui è in corso un processo infiammatorio facendoli circolare nel sangue (cellula circola nel sangue=attiva). Una volta attiva:

- Permette la produzione dei metaboliti dell'Acido Arachidonico
- Degranulazione e Secrezione di enzimi lisosomiali, cioè enzimi proteolitici contenuti in dei granuli per ovviare all'autodigestione della cellula. I granuli vanno incontro ad un processo di emissione dalla cellula, degranulazione, che comporta uno stress ossidativo. Uno dei fenomeni indotti dai granulociti neutrofili è la produzione di fattori ossidativi, come l'acqua ossigenata che ha funzione battericida.
- Modulazione dell'adesione delle molecole

### Fagocitosi e Degranulazione

Il processo di attivazione serve a fagocitare e degranulare le cellule batteriche.

- Fagocitosi:
  - Attraccano
  - Ingoiano

- uccidono il batterio
- Degranulazione:
  - Consiste nel rilascio all'esterno della cellula del contenuto dei granuli intracitoplasmatici, che ha azione battericida.

#### **Danno tissutale indotto dai leucociti:**

- Gli enzimi lisosomiali sono rilasciati nello spazio extracellulare durante la fagocitosi causando danno cellulare e degradazione della matrice
  - I leucociti attivati rilasciano ossigeno reattivo e prodotti del metabolismo dell'acido arachidonico, che può danneggiare il tessuto e le cellule endoteliali
- Questi eventi sono infatti tipici di molte malattie umane

*l'artrite reumatoide* malattia che deriva dall'iperattività dei fenomeni immunitari che succedono alla flogosi.

*La sindrome Chediak-Higashi:* deriva da un difetto di chemiotassi e di degranulazione dei fagosomi che non vanno in contro a lisi e quindi persistono

*Sindrome granulomatosa cronica:* malattia in cui vi è una marcata diminuzione nell'abilità di uccidere i microorganismi e quindi persistono così come anche la flogosi, non si va incontro a guarigione