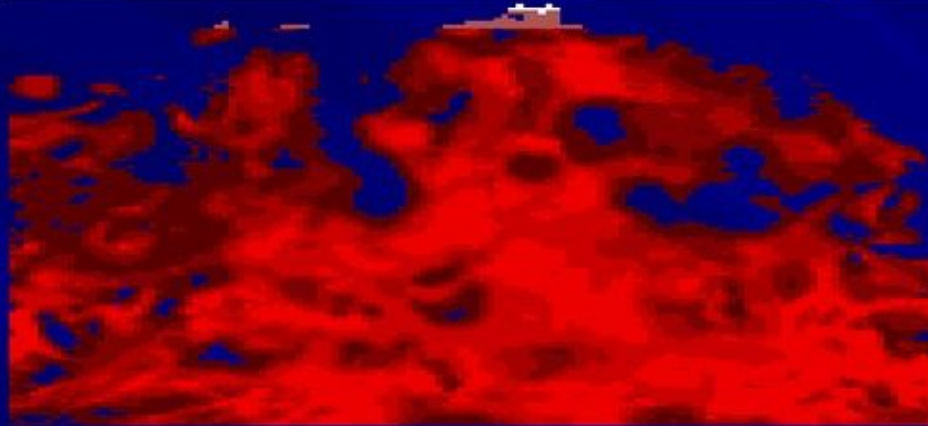


# INFLAMAȚIA



*phlogosis* – greacă

*inflamacio* – latină - a aprinde

# Inflamația

**Este un proces protectiv menit în contextul evoluției filogenetice să înlăture factorii exogeni și endogeni, ce provoacă leziuni celulare sau consecințele acestor leziuni.**

**Prin acest efort, inflamația poate *per se* să fie o precondiționare de injurie a țesutului (proces ce decurge paralel cu alterarea microorganismelor.**

# Inflamația

- Un proces patologic tipic (o sabie cu două tăișuri: **protecție și reparație plus distrugere**)
- Încearcă să elimine factorul patogen
- Înlăturarea structurilor lezate
- Regenerare cu structuri vitale

# **Fără inflamație**

- 1. Rănile nici odată nu se vor vindeca**
- 2. Injuriile vor perpetua drept focare purulente**
- 3. Focarele infecțioase vor prelua caracter diseminat cu ultraj real de septicemie**

# Semnificația clinică

**Este provocată de diverși factori (etiologie polivalentă)**

- **În inflamație pot fi angrenate toate organele**
- **Înflamația este prezentă în majoritatea maladiilor**
- **Inflamația poate prelua din patern local o stare de generalizare**

# CLASIFICAREA GENERALĂ

## **Conform localizării:**

### **Inflamație locală**

Inflamația fiecărui organ:encefalită,  
tiroidită,  
gastrită,  
orhită,  
miocardită,  
miozită,  
hepatită ... etc.

### **Inflamație sistemică (generalizată)**

# CLASIFICAREA GENERALĂ

Conform evoluției clinice:

**Inflamație acută**

**Inflamație cronică**

Durata: **minute-ore-zile**

**zile-ani**

Celule care predomină:

**neutrofile**

**macrofage și limfocite**

Patern de Rezoluție:

**exudație**

**necroză, proliferație, fibroză**

# CARACTERISTICA GENEARALĂ

**Inflamația este controlată,  
monitorizată și susținută de:**

- programul genetic **proinflamator**
- programul genetic **antiinflamator**

**la acțiunea flogogenilor (Greacă – Flogosis):**

- factorilor biologici
- factorilor neinfecțioși



**Xenobionții și leziunile celulare**  
**activează**  
**programele pro/antiinflamatoare**

► **Echilibrul programelor pro/antiinflamator**  
**menține inflamația în diapazon fiziologic în lipsa**  
**xenobionților și a leziunilor.**

**Programele genetice se mențin în stare latentă (nemanifestă)**

# **Inflamația vizează:**

- **localizarea acțiunii** factorului patogen;
- **localizarea leziunilor** provocate de acesta;
- **înlăturarea** patogenului;
- **înlăturarea structurilor lezate** (celulelor necrotizate)
- **restabilirea homeostaziei** structurale și funcționale.

**Inflamația - complex stabil de reacții consecutive **vasculare și tisulare** orchestrate de factori reglatori biologici**

**Inflamația - proces patologic integral fenomene locale plus fenomene generale**

**Inflamația – procese patologice plus reacții fiziologice**

# CAUZELE INFLAMAȚIEI

(factorii declanșatori, trigger) flogogeni:

**1. Xenobionții** – (virusuri, bacterii, fungi, paraziți, etc).

**2. Leziuni mecanice, fizice, chimice, etc.**

**Pârghii intermediare de declanșare a inflamației asemănătoare.**

# ETIOLOGIA INFLAMAȚIEI

## CAUZE, FACTORII DECLANȘATORI:

### **Xenobionții - factorul biologic**

(virusuri, bacterii, fungi, paraziți, etc.)

### **Molecule speciale din componența patogenilor (PAMP)**

**PAMP** – *Pathogen associated molecular pattern*

- **Lipopolizaharide**
- **Proteoglicani (proteină glicolizată)**
- **Flagelina**
- **Zimozanul (polizaharidă din membrana agentului biologic)**
- **Epave proteice**
- **Fragmente de ADN și ARN bacterian, virotic**

**Factori nebiologici: mecanici, fizici, chimici, etc.**

**În leziunile respective se eliberează DAMP**

**(Damage - associated molecular pattern)**

**Molecule endogene din dezintegrarea celulară în leziuni.**

**■ ADN, ARN, polipeptide, enzime, fosfolipide, heparansulfați, acidul hialuronic, fibrinogen, cardiolipina, etc.).**

**Este important efectul pro-inflamator al ADN-ului mitochondrial.**

**DAMP ca și PAMP declanșează  
răspunsul inflamator prin  
acțiunea asupra receptorilor  
transmembranari și citozolici!**

# DECLANȘAREA INFLAMAȚIEI

**Receptorii PRRs** (Pattern Recognition Receptors)  P.Matzinger

Recunosc PAMP și DAMP.

Prin activarea lor se produce declanșarea răspunsului inflamator, care în final va condiționa distrugerea patogenilor – misiunea imunității înnăscute.

**Sunt importante 4 familii de PRR:**

1. **Toll-like "Das ist ja toll!" - Christiane Nüsslein-Volhard**
2. **NOD-like (receptor citozolic – santinele celulare –n=22) – celule imune (dendrite, macrofage, limfocite, și ne-imune (ex. epitelioците) - receptor pentru bacterii.**
3. **RIG-I-Like (receptor citozolic activat de VIRUS).**
4. **C-type Lectin (receptor membranar).**



**Molecule speciale principale  
din componența patogenilor (PAMP)**

**Lipopolizaharidele – TollLR-4**

**Peptidglicanii – TollLR-2,3**

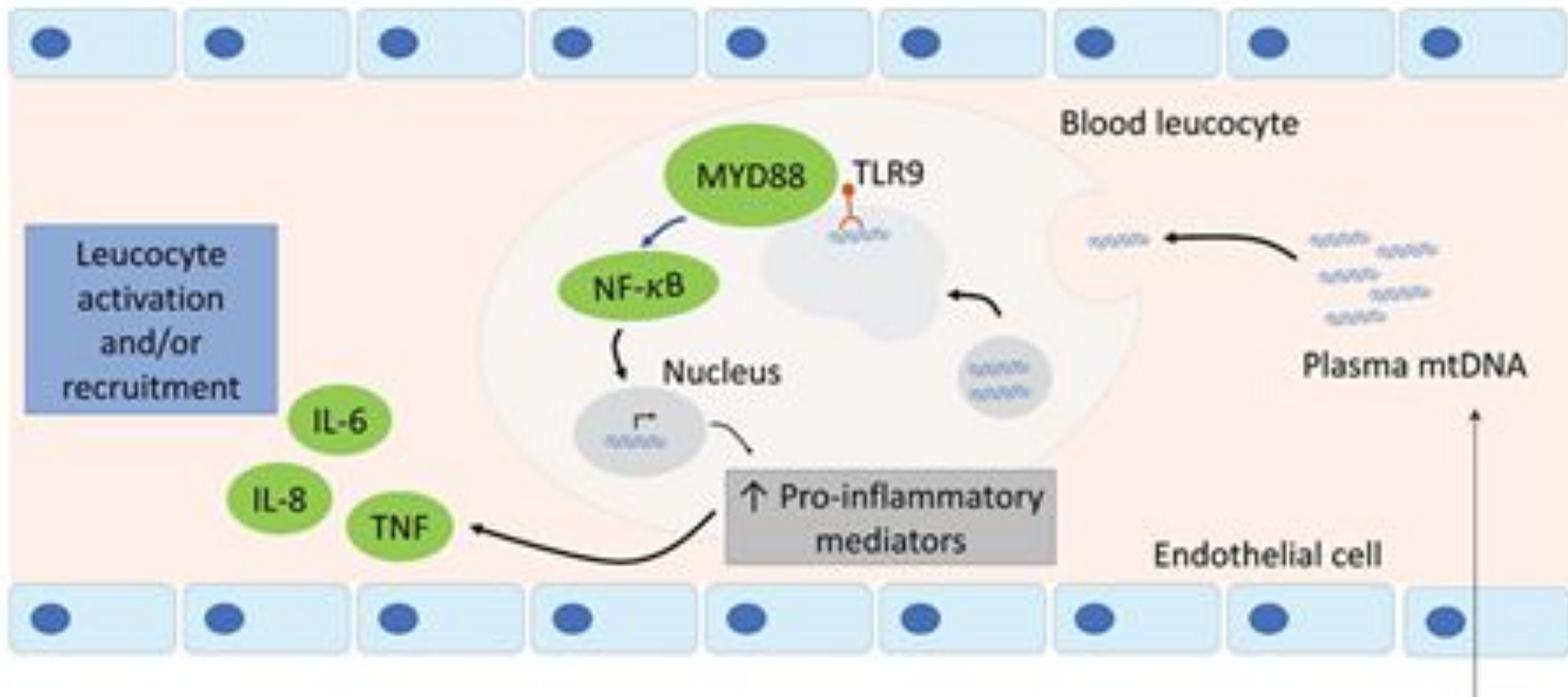
**Acidul lipoteihoic (structură a peretelui  
bacteriilor gram pozitive) – TollLR-2**

**ARN și ADN eterogen (*i.e.* viral) – TollLR-3,7,9**

**Flagelina (proteina din flagel) – TollLR-5**

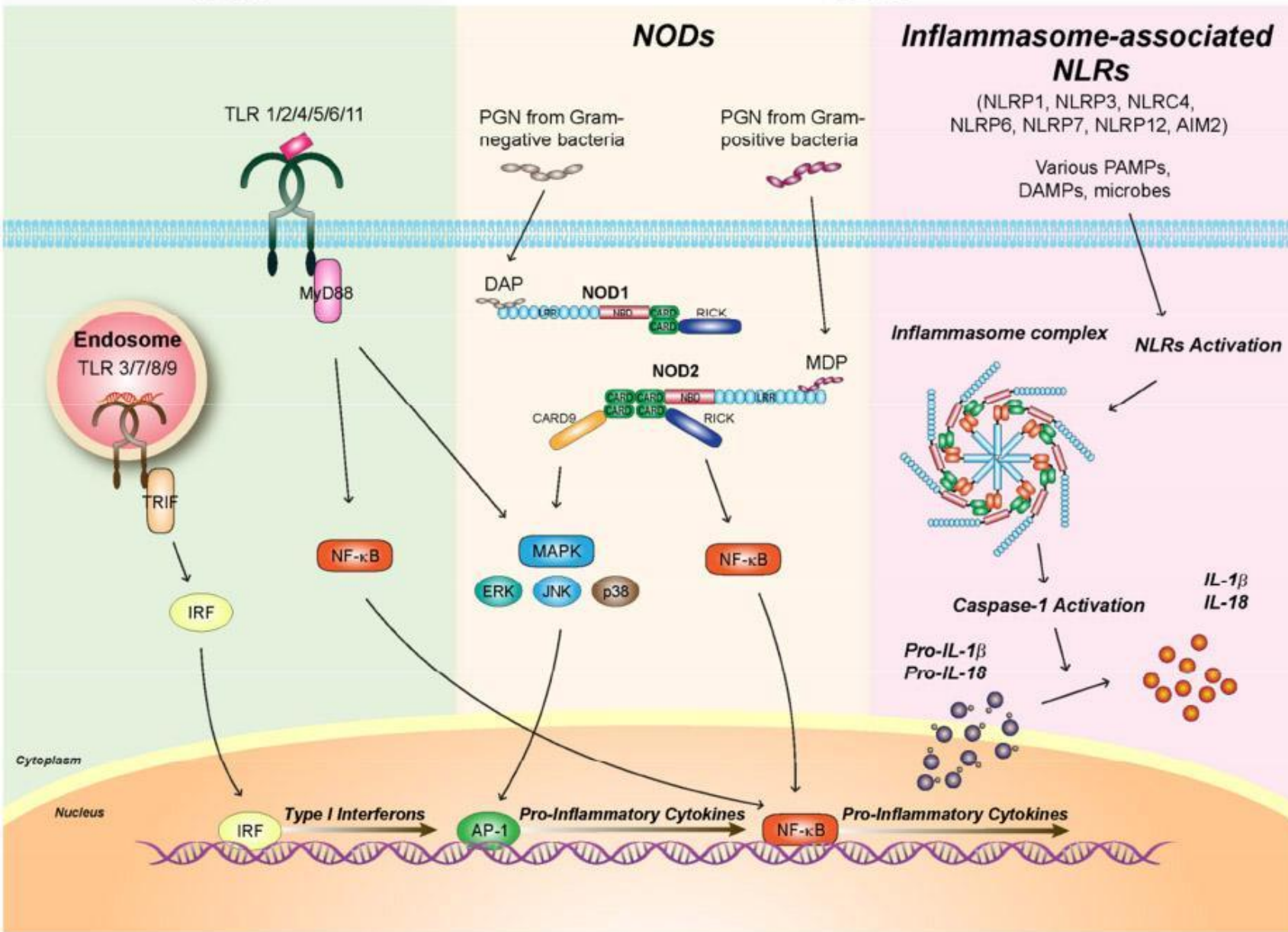
**Zimozanul (glicanul fungilor) – TollLR-2**

**Astăzi sunt  
descoperiți și  
receptori Toll-like cu  
expresie  
intracelulară**



## TLRs

## NLRs

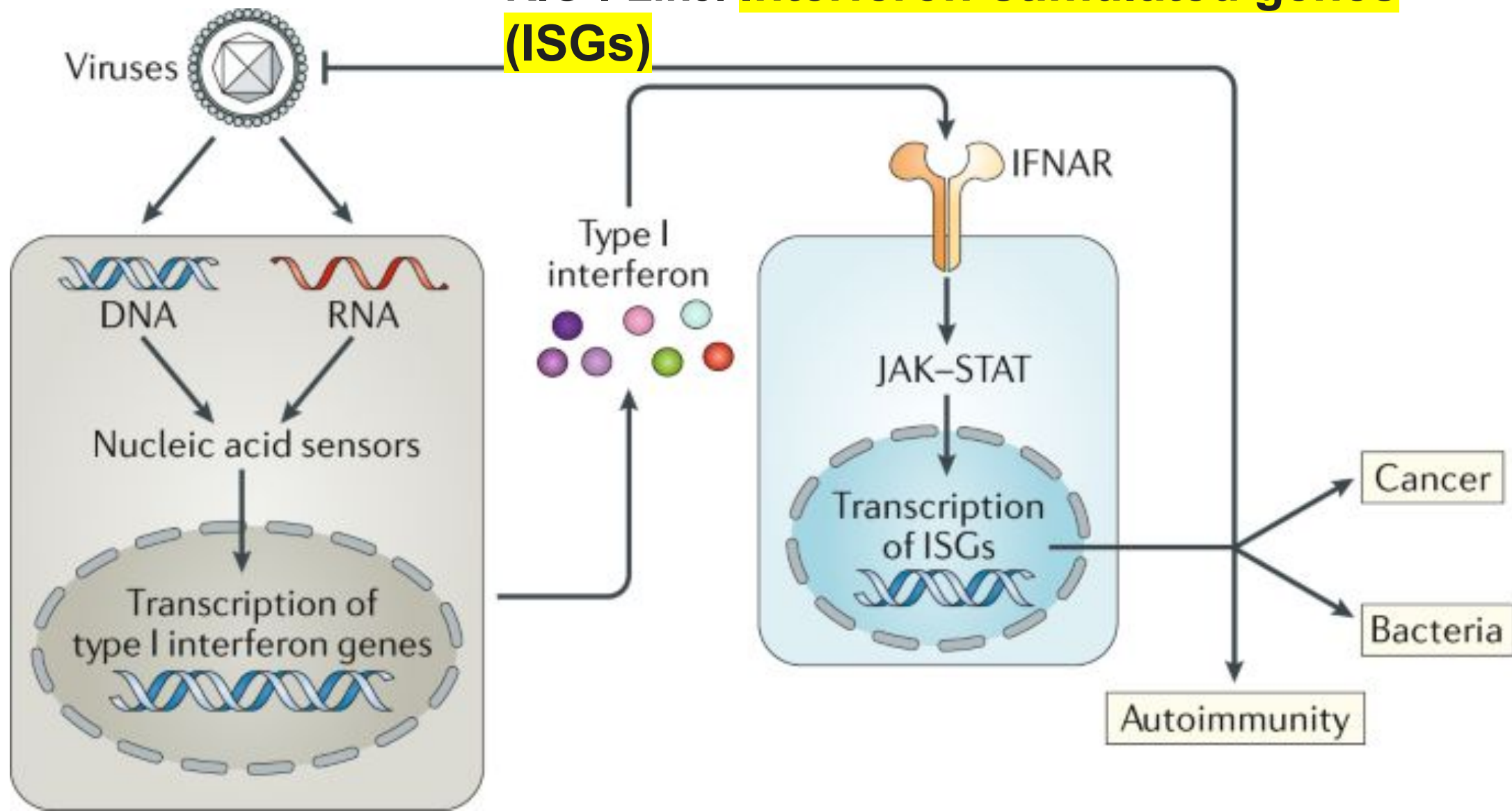


Factorii intracelulari de activare a genelor proinflamatoare:

1. NF- $\kappa$ B
2. MAPK (proteina-kinaza activată de factori mitogeni)
3. Kinaza Janus
4. P38kinaza (proteina activată de MAPK).
5. ERK (kinaza ce adaptează celula la semnalele extracelulare) se opune MAPK!!!

**NOD Like– Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors**

# RIG-I-Like. Interferon-stimulated genes (ISGs)



**STAT - Signal Transducer and Activator of Transcription 1**

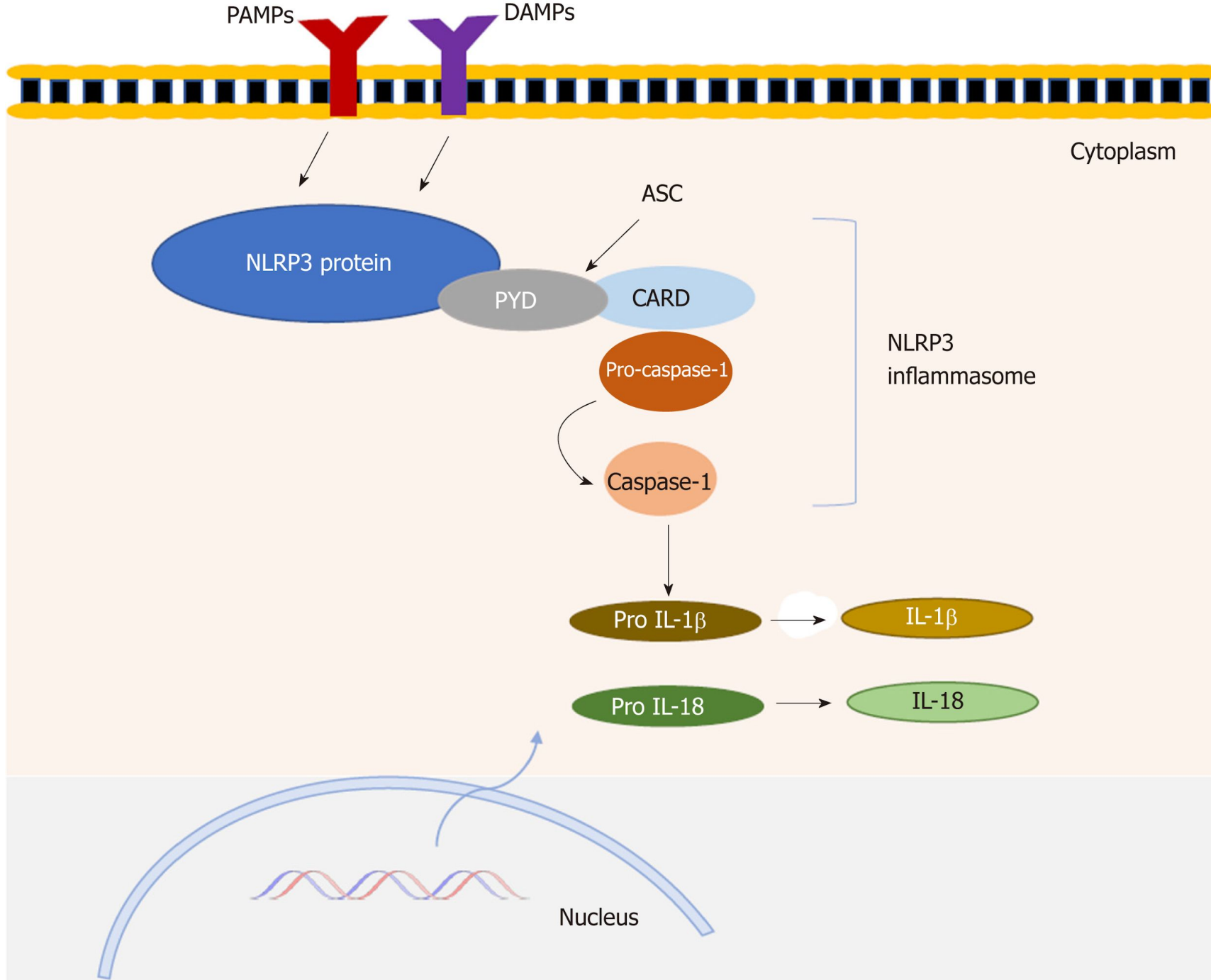
**C-Lectin Receptori – receptori transmembranari,  
care recunosc structurile carbo-hidrate ale diferitor  
factori infecțioși cu capacitate de internalizare și  
activare a inflamasonului.**

## INFLAMAȚIA și INFLAMASOMUL

Afectarea metabolismului **acidului uric** →

Acumularea **AU** în celulă → Activarea  
inflamasonului →→→→

1. Activarea caspazei 1 și declanșarea apoptozei.
2. Declanșarea expresiei IL-1beta, interleukina cheie în promovarea inflamației.
3. **Expresia NF-kappaB și activarea programului genetic pro- și anti-inflamator.**



**C-terminal  
caspase  
recruitment  
domain (CARD)**

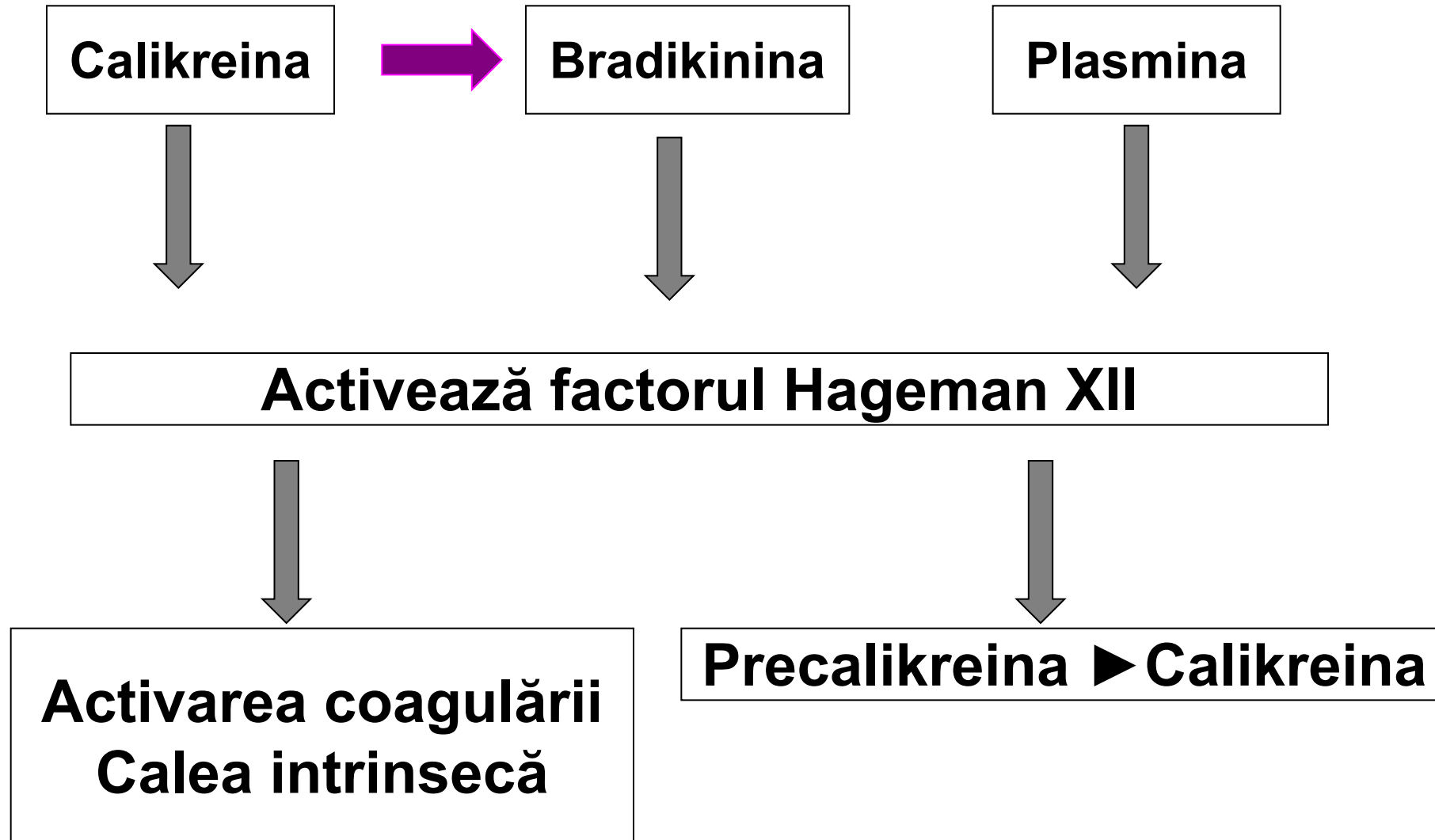
**Adaptor-apoptosis  
-associated  
speck-like protein  
(ASC)**



# CONDIȚIILE CE INFLUENȚEAZĂ INFLAMAȚIA

- 1. Factori proinflamatori** (declanșează și amplifică inflamația):
  - instabilitatea **mastocitelor**
  - defectele **sistemului imun** (reacții autoimune)
  - activarea **complementului**,
  - activarea **sistemului coagulant** (f.Hageman XII),
  - activarea **sistemului fibrinolitic** (plasmina → C3 → C3a),
  - activarea **sistemului kinin-caliceinic** (bradikinina)
  - formarea proteinelor fazei acute (proteina C reactivă, fibrinogenul, amiloidul A),
  - trombospondina (activează TLR macrofagelor și fibroblastelor).

- 2. Factorii antiinflamatori (diminuează inflamația),**
- hormonii glucocorticosteroizi,**
  - eicosanaizii,**
  - citokine antiinflamatoare (IL-4, IL-10, IL-33, heregulina-1 $\beta$ , rezistina),**
  - antioxidantele (resveratrolul, vitamina E),**
  - trombomodulina,**
  - substanțe medicamentoase (antiinflamatoarele).**



# **Proteinelor fazei acute:**

**Proteina C reactivă**

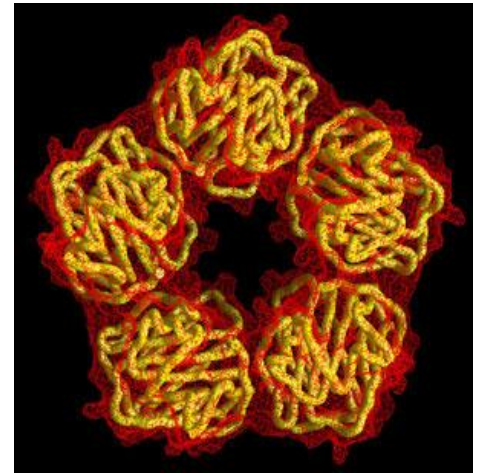
**Fibrinogenul**

**Amiloidul A**

**Se eliberează în sânge deja după 6-12 ore  
de la declanșarea răspunsului inflamator**

## Proteina C reactivă (pentamer sintetizat de hepatocite, precum și de alte celule):

- crește expresia citokinelor proinflamatoare;
- acționează ca opsonină (se fixează pe receptorul de fosfatidilcolină pe membrana bacteriei, conducând la activarea complementului, fapt ce rezultă în fagocitoza facilitată asistată de macrofage);
- participă în diseminarea inflamației prin acțiunea sa endocrină (>10 g/L – criteriu al inflamației acute); scade afinitatea receptorului către insulină;
- este cantonată în placa aterogenă și activează macrofagele din peretele vascular.



## **PROTEINELE FAZEI ACUTE ALE INFLAMAȚIEI**

### **Fibrinogenul (sintetizat de hepatocite):**

- efect de adeziune a plachetelor (prin intermediul receptorilor glicoproteici IIb, IIIa, IIb/IIIa, etc.);
- efect de aglutinare a eritrocitelor (prin reducerea sarcinii negative a hematiilor) și inducerea stazei în capilare și venule;
- formarea exudatului fibrinic.

### **Amiloidul seric A (sintetizat de hepatocite și adipocite – familia apolipoproteinelor):**

- facilitează transportul HDL către macrofage;
- crește expresia citokinelor proinflamatoare;
- stimulează formarea granulocitelor (în special a neutrofilelor).

# SAA-MEDIATED ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

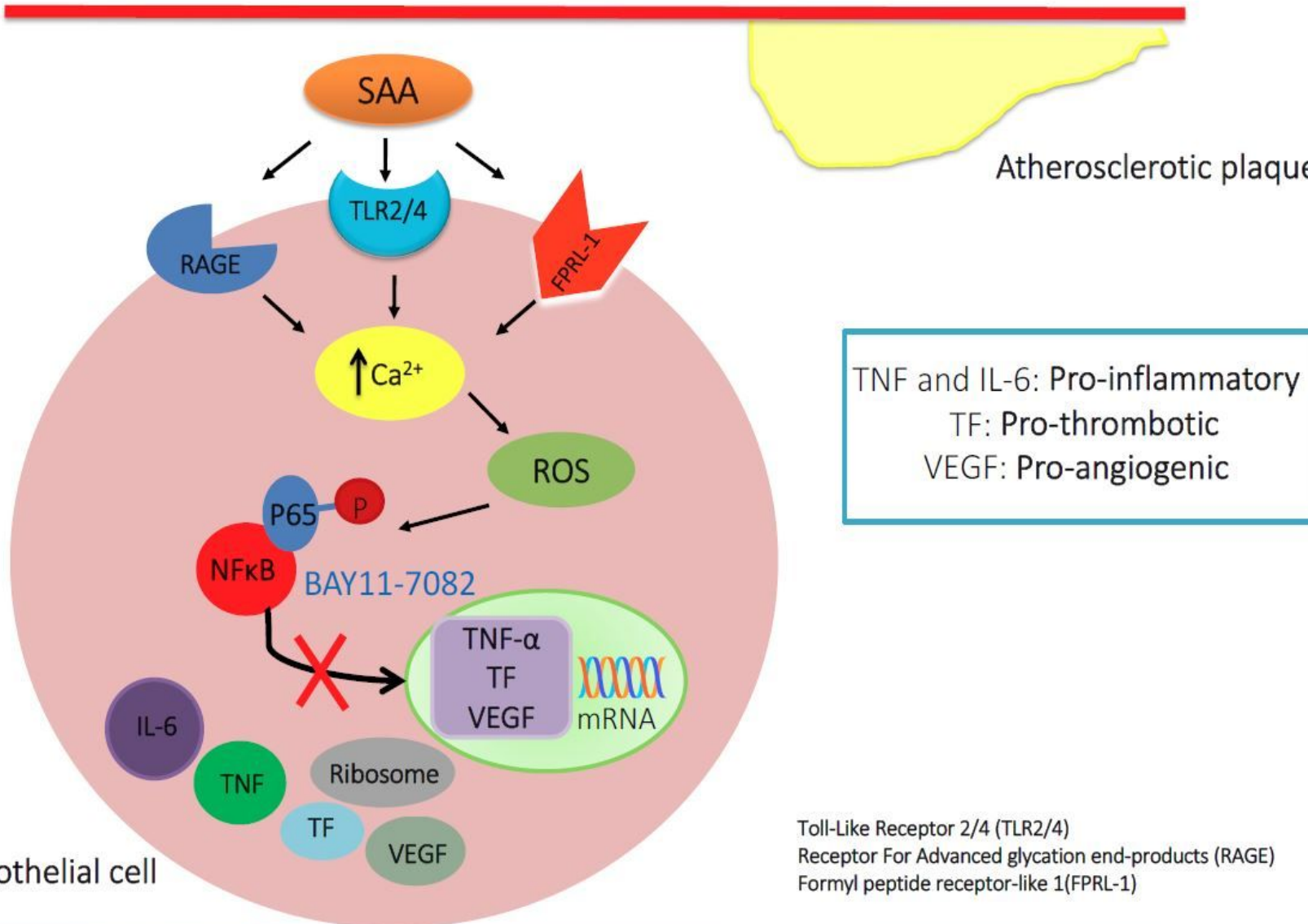
## SAA – Serum Amiloid A

Atherosclerotic plaque

TNF and IL-6: Pro-inflammatory  
TF: Pro-thrombotic  
VEGF: Pro-angiogenic

Toll-Like Receptor 2/4 (TLR2/4)  
Receptor For Advanced glycation end-products (RAGE)  
Formyl peptide receptor-like 1(FPRL-1)

Endothelial cell



# PATOGENIA INFLAMAȚIEI

## **XENOBIONȚII**

(Pathogen associated  
molecular pattern)

## **LEZIUN CELULARE**

(Damage- associated  
molecular pattern)

**RECEPTORI CELULARI PENTRU PAMP și DAPM  
(Pattern- recognition receptors; Toll-like receptors TLR 1-10)**

**FORMAREA COMPLEXULUI PATTERN MOLECULAR + RECEPTOR PE CELULE**

**ACTIVAREA FACTORULUI NUCLEAR NF-κB ÎN CELULELE MEZENCHIMALE**

**SINTEZA CITOKINELOR PRO/ANTIINFLAMATOARE**

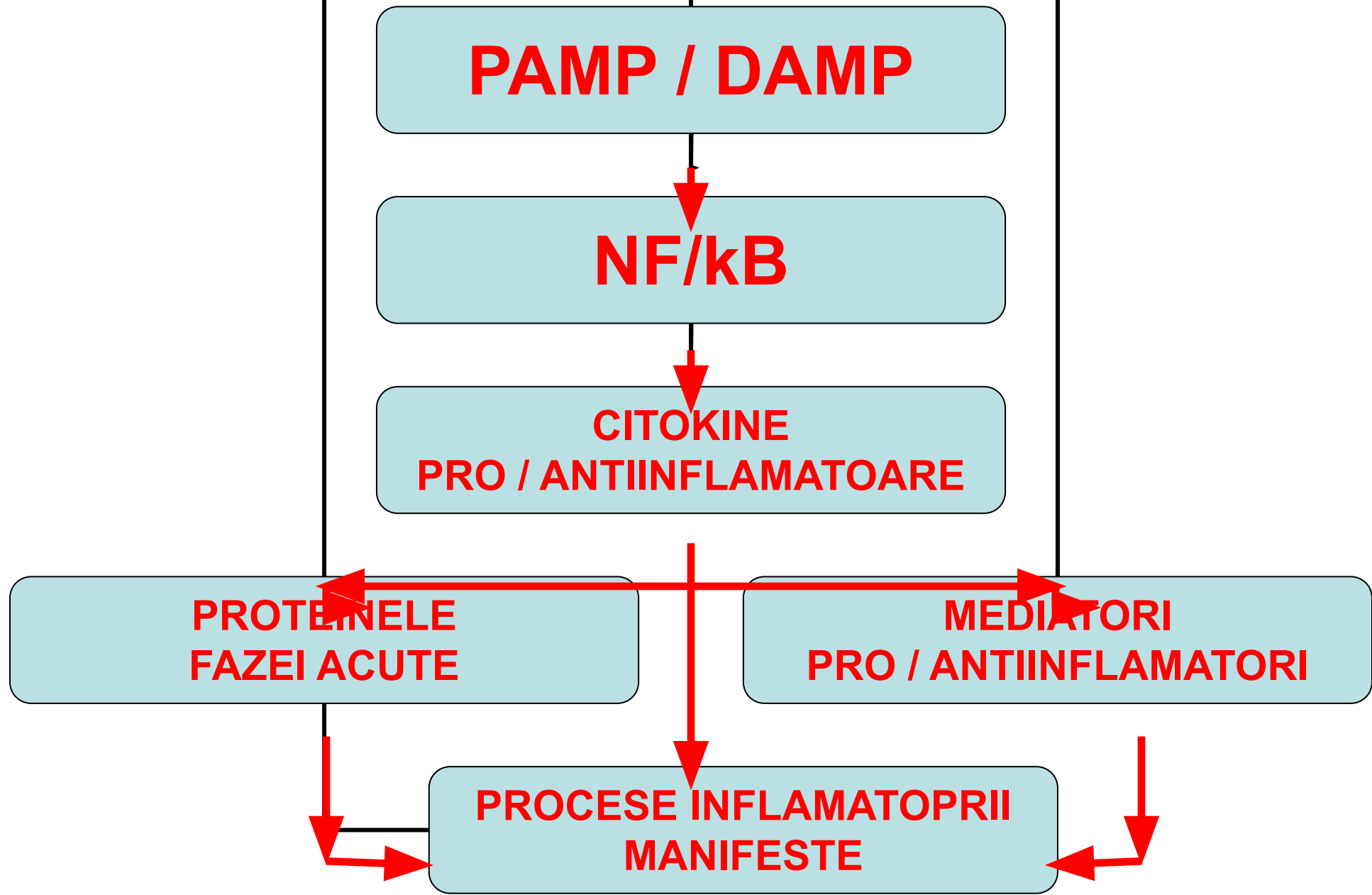
**SINTEZA PROTEINELOR FAZEI ACUTE**

**SINTEZA MEDIATORILOR INFLAMATORI**

**REAȚIILE ȘI PROCESSELE MANIFESTE ALE INFLAMAȚIEI**



# PATOGENIA INFLAMAȚIEI



**COMPLEXUL PATTERN + RECEPTOR**



**ACTIVAREA FACTORULUI NUCLEAR NF-kB**



**ACTIVAREA GENELOR PROINFLAMATOARE**



**TRANSCRIȚIA**



**TRANSLAȚIA**



**SINTEZA CITOKINELOR  
Pro- și anti- inflamatoare**

# CITOKINE. CARACTERISTICA GENERALĂ

## Citokinele –

molecule de comunicare intercelulară **MM** 5-50 kDa

**sintetizate** de celulele mezenchimale

**tipul acțiunii:** autocrin, paracrin, endocrin

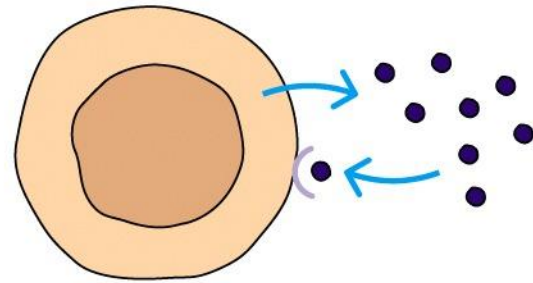
**perioada de viață** – minute

**acțiune pleiotropă** (asupra multor celule)

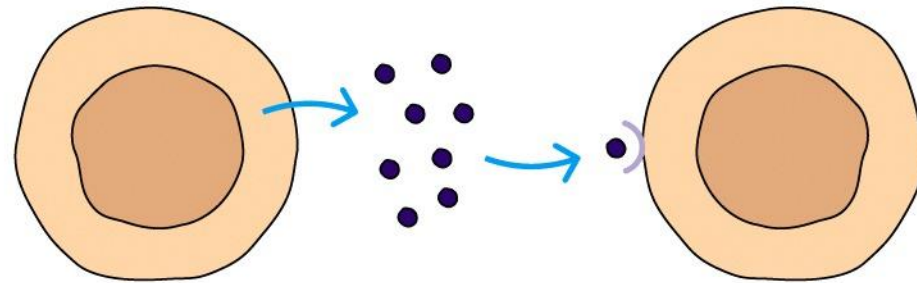
**citokine pro- și anti-inflamatoare**

**Efectele locale** – inflamație acută

**Efectele generale** – inflamație sistemică

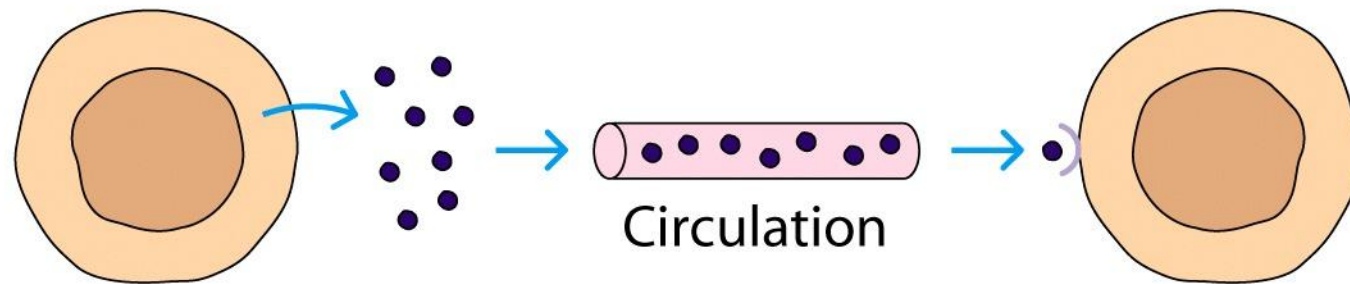


Autocrine action



Paracrine action

Nearby cell



Endocrine action

Distant cell

# **CITOKINE - CLASIFICAREA**

**1. INTERLEUKINE**

**2. FACTORUL DE NECROZĂ A TUMORII**

**3. FACTORII STIMULATORI DE COLONII**

**4. INTERFERONII**

**5. MOLECULELE ADEZIUNII  
INTERCELULARE (ICAM-1)**

# I. INTERLEUKINELE - IL

**IL proinflamatoare: IL-1, IL-6, IL-8, IL-18**

**Eliberate majoritar de macrofage (tip 1, M1)**

**Efectele biologice:**

**Stimularea sintezei proteinelor fazei acute**

**Febra**

**Anorexie**

**Degradarea mușchilor și cartilajelor**

**Activarea endoteliocitelor**

**Creșterea permeabilității vaselor**

**Acțiune chimiotactică**

**Stimulează fagocitoza**

**Activează trombocitele**

**Activează fibroblastele**

## **Interleukinele antiinflamatoare:**

**IL- 4,IL-10, IL-13, IL-23, IL-27, IL-33.**

**Sursa principală – macrofagele de tip 2 (M2).**

### **Efectele biologice:**

- ▶ **Inhibă efectele interleukinelor proinflamatoare.**
- ▶ **Acțiune imunosupresivă.**
- ▶ **Reducerea expresiei factorului NF-kappaB.**
- ▶ **Inhibiția sintezei proteinelor fazei acute ale inflamației.**
- ▶ **Modularea activității limfocitelor TH1, Th2 și Th17.**

# Factorii necrozei tumorale

**TNF- $\alpha$ ; TNF- $\beta$ :**

**Efectele biologice:**

**Activează NF- $\kappa$ B**

**Activează limfocitele T și B, macrofagii**

**Efect chemotactic pentru neutrofile, eozinofile**

**Activează endoteliocitele**

**Crește permeabilitatea vaselor**

**Efect procoagulant**

**Efecte metabolice catabolizante (cachexie)**

**Efect pro-apoptotic**



**Macrofagele sunt sursa principală de sinteză a TNF-alpha.**

**Markerii pro-inflamatori sanguini sunt monocitele.**

**Este important de a estima cantitativ 2 populații de monocite:**

**1). CD+14/CD-16**

**2). CD+14/CD+16**

**Paternalul CD+14/CD+16 este predictorul proinflamator și se impune prin sinteza activă a TNF-alpha.**

**Mai mult, CD+14/CD+16 nu secretă citokine anti-inflamatoare (de exemplu IL-10).**

**CD+14/CD+16** elevează în sânge în cadrul inflamației.

Rata lor în condiții normale este de circa 10%.

În inflamație **CD+14/CD+16** poate atinge valori de până la 50-60% și se corelează cu un set de manifestări patologice, cum ar fi:

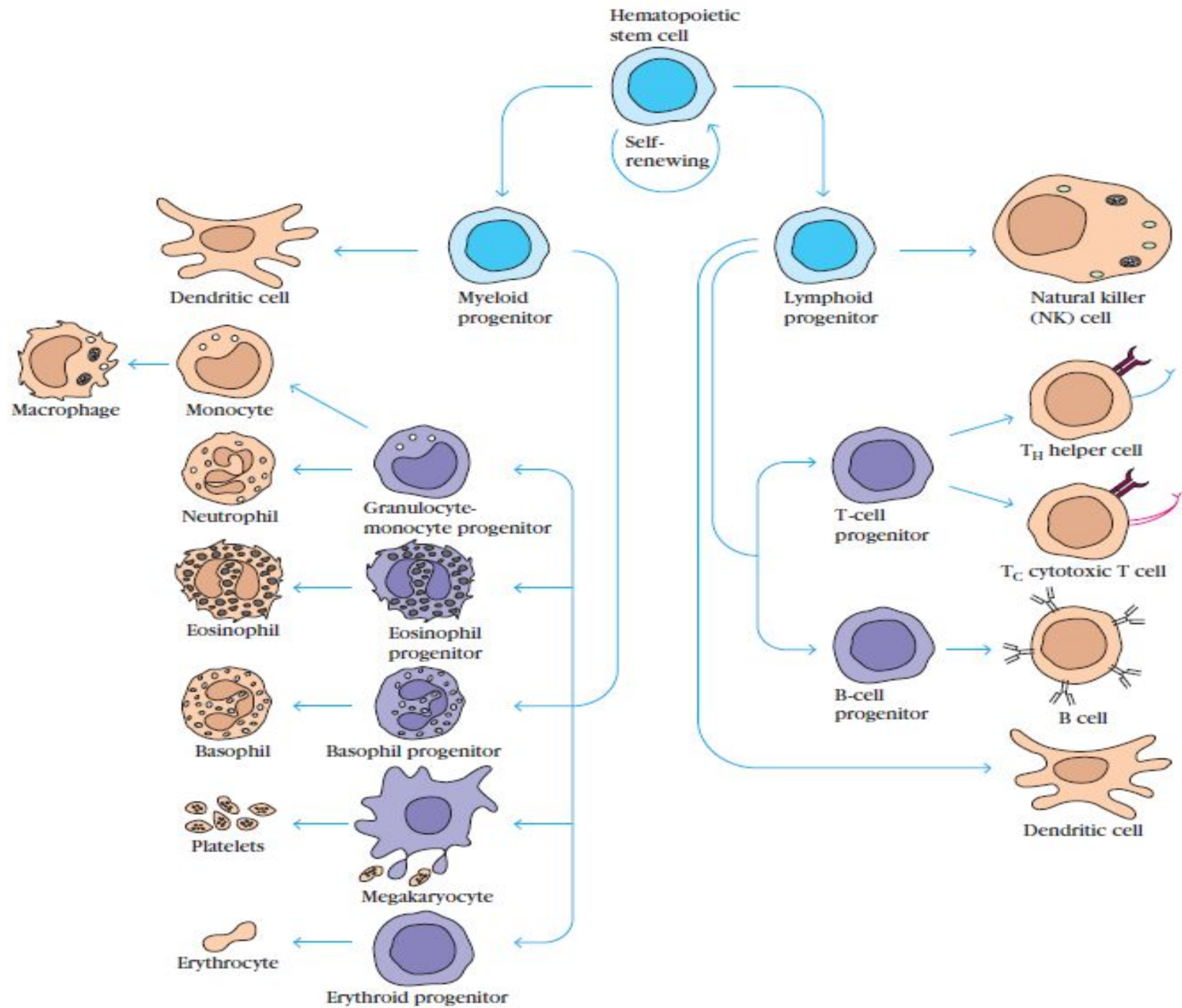
- **micșorarea sensibilității receptorului către insulină;**
- creșterea eliberării în sânge a adipokinelor (citokinele celulelor adipoase), în primul rând, a leptinei și rezistinei;
- activarea procesului de aterogenitate;
- activarea statusului protrombotic;
- creșterea radicalilor liberi de oxigen, etc.

## 2. FACTORII STIMULATORI DE COILONII

### EFECTE GENERALE:

- stimularea hematopoiezei;
- diferențierea și multiplicarea **celulei-stem pluripotente în celulă unipotentă.**

**IL-3:** stimulatorul comun al leucocitelor.



# FACTORII STIMULATORI DE COILONII

**G-CSF** – stimulează multiplicarea și diferențierea  
**granulocitelor (Cromozomul 17).**

**GM-CSF** - stimulează multiplicarea și diferențierea  
**granulocitelor și macrofagelor (Cromozom. 5).**

**M-CSF** - stimulează multiplicarea și diferențierea  
**monocitelor.**

## **G-CSF**

**Sinteza este stimulată de:**

IL-1, IL-17, TNF-alpha, amiloidul A și liganzii receptorilor Toll-like (predilect lipopolizaharidele bacteriene prin Toll Like-R4).

**Celulele de sinteză:**

- endoteliocitul;
- macrofagul;
- fibroblastul (miofibroblastul).

## **M-CSF**

- Activează diferențierea și proliferarea monocitelor și macrofagelor.
- Activează celulele progenitoare derivate de măduvă.
- Activează fagocitoza macrofagelor.
- Produs de celule vasului și cantonat stimulează aterogenitatea.
- Miocitele netede vasculare, endoteliocitele, epiteliocitele, fibroblastele și miofibroblastele produc activ **MCSF**.

## INTERFERONII 1957 (descrierea primară)

Sunt proteine (145-166 a.a.) și glicoproteide eliberate predilect în atacul viral și tumori de macrofage, limfocite și celule infectate.

**Efect general:** imunitate nespecifică **antivirală**

efect nespecific **antiparazitar**

efect nespecific **antitumoral**

efect **imunomodulator** –

expresia **MHC I și MHC II**

**INF-alpha** – leucocitar (cromozomul 9) și alte celule

**INF-beta** – fibroblastic (cromozomul 9)

**INF-gamma** - Th, CD8, B, NK, Celule Prezentatoare de Antigen  
(cromozomul 12) sub acțiunea IL-12 și IL-18.

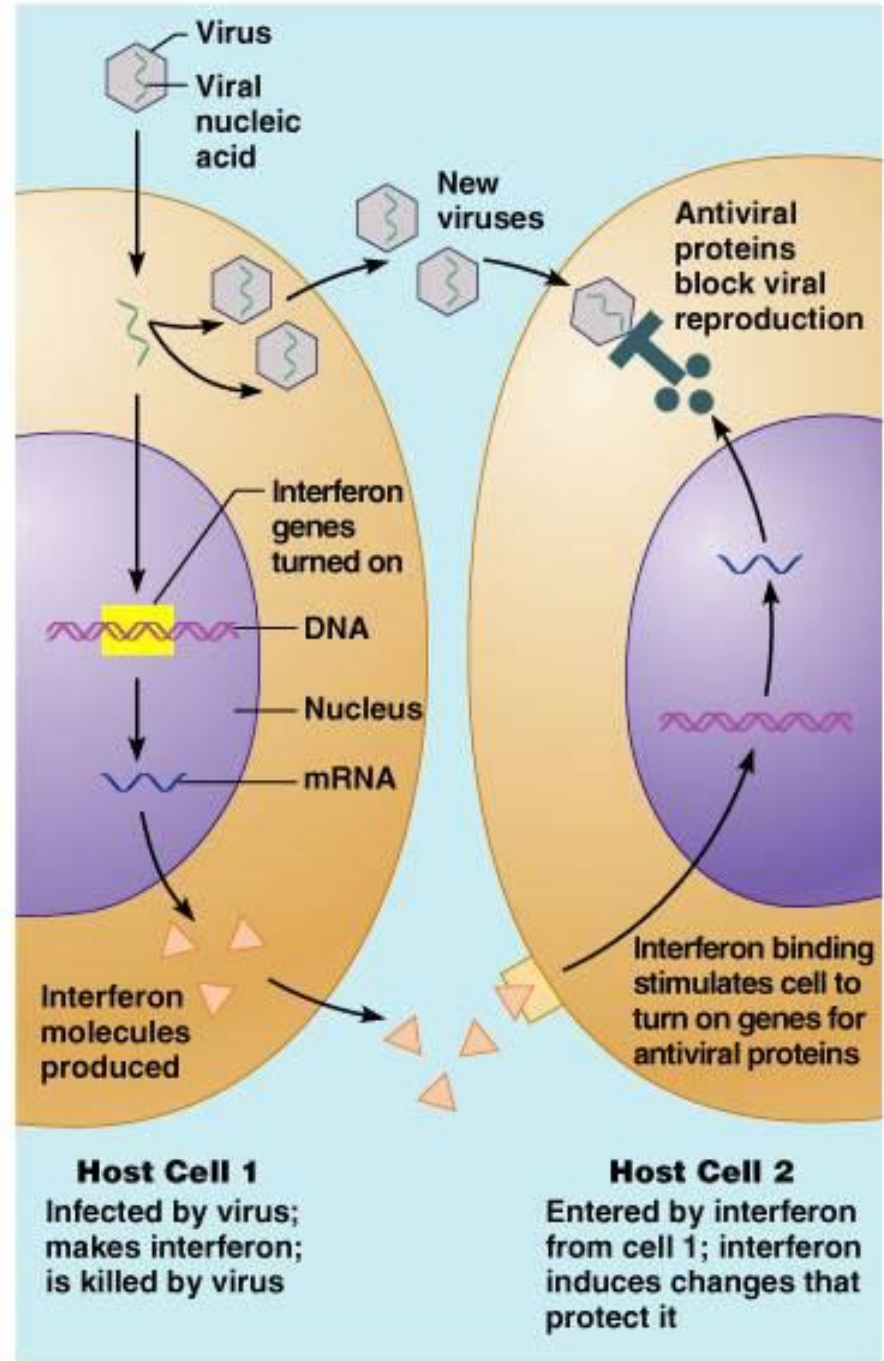


# INTERFERONII

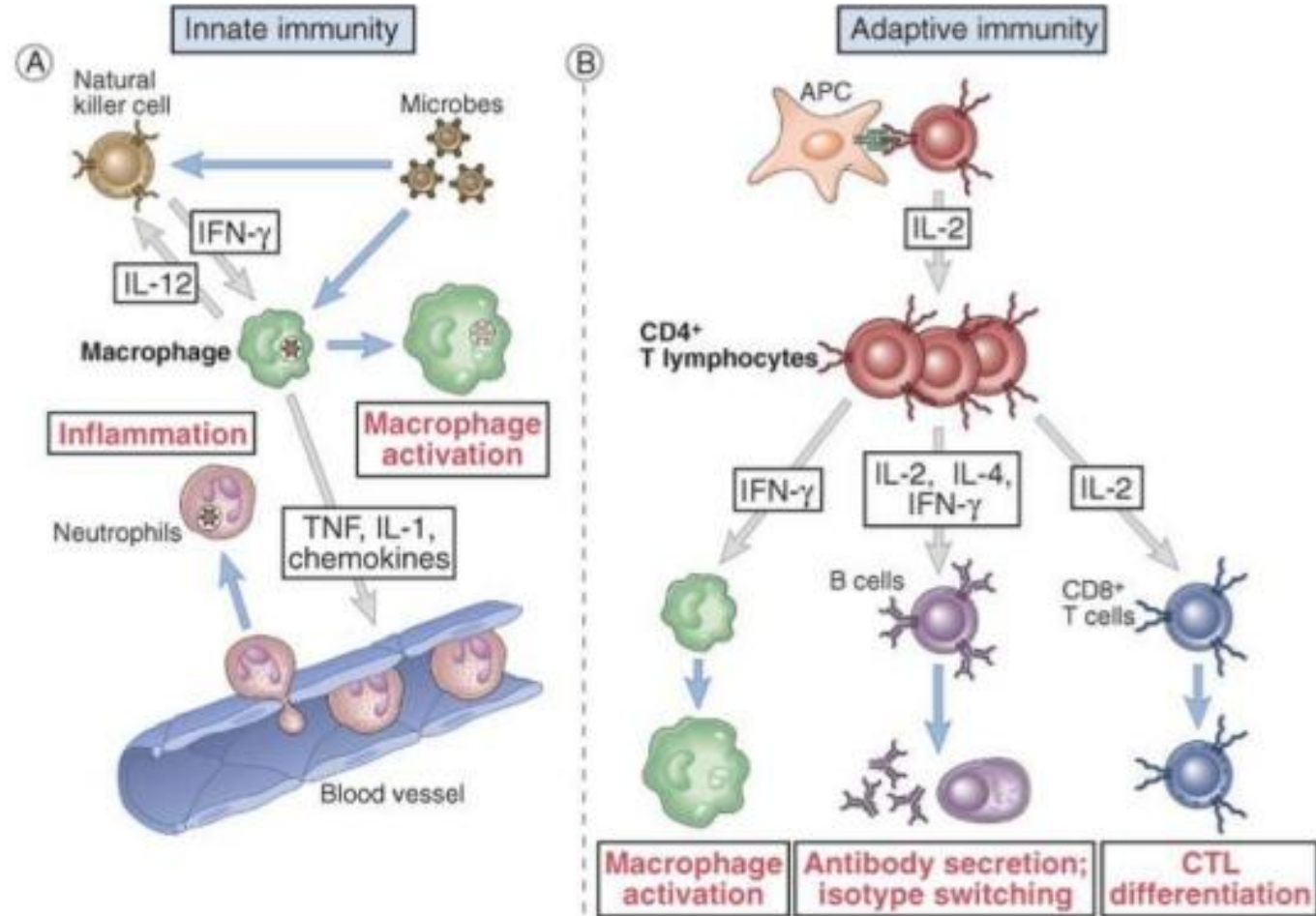
**Secreția INF-gamma este controlată de IL-12 și IL-18.  
Participă în imunitatea înnăscută și adaptivă.**

**Funcții (efecte pleiotrope):**

- 1. Activarea macrofagelor.**
- 2. Stimularea sintezei imunoglobulinelor.**
- 3. Acțiune antitumorală.**
- 4. Reducerea replicării virale (1957, Lindenmann).**
- 5. Diferențierea T-limfocitelor.**
- 6. Modularea expresiei Th17.**



# FUNCTIONS OF SELECTED CYTOKINES IN HOST DEFENSE



© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

# MOLECULELE ADEZIUNII INTERCELULARE

**ICAM (intercellular adhesion molecule)**

**/receptori transmembranari ai celulelor/**

→ **selectine**

→ **integrine**

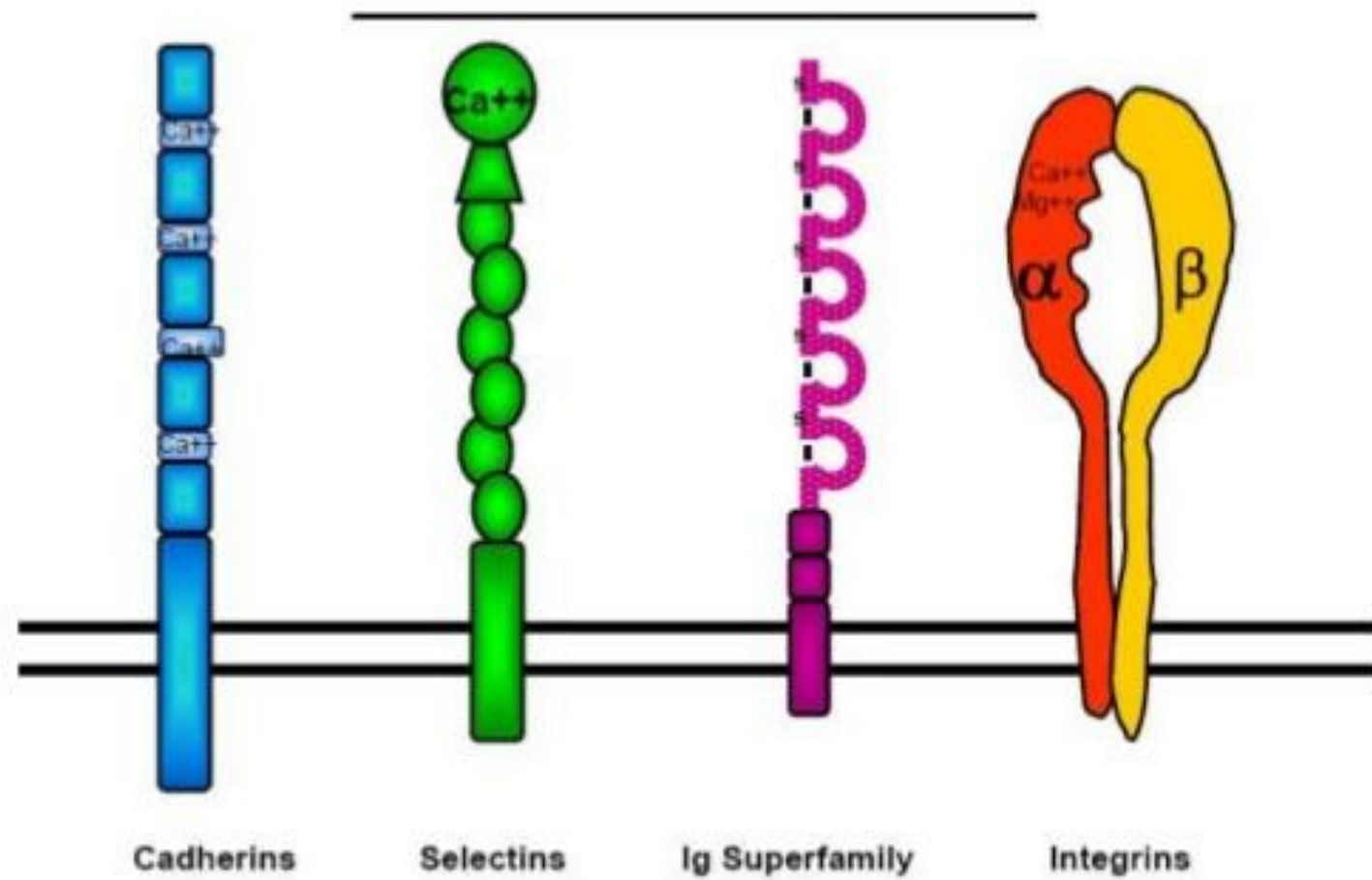
→ **caderine**

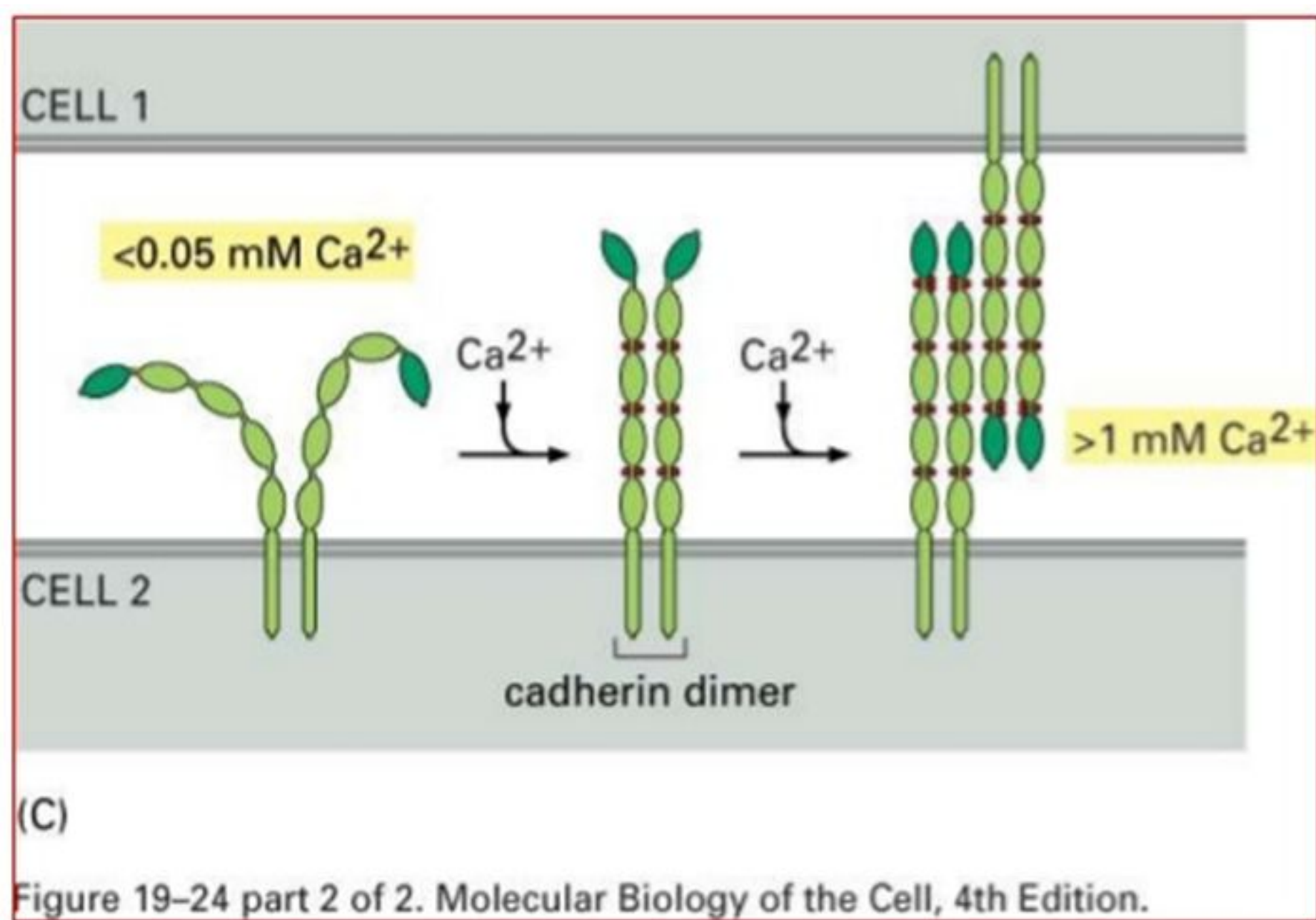
→ **superfamilie de imunoglobuline**

**FUNCȚIA DE BAZĂ – adeziunea celulară:**

**Activarea, migrarea și conectarea celulelor**

**la alte celule sau la structurile matricei extracelulară.**



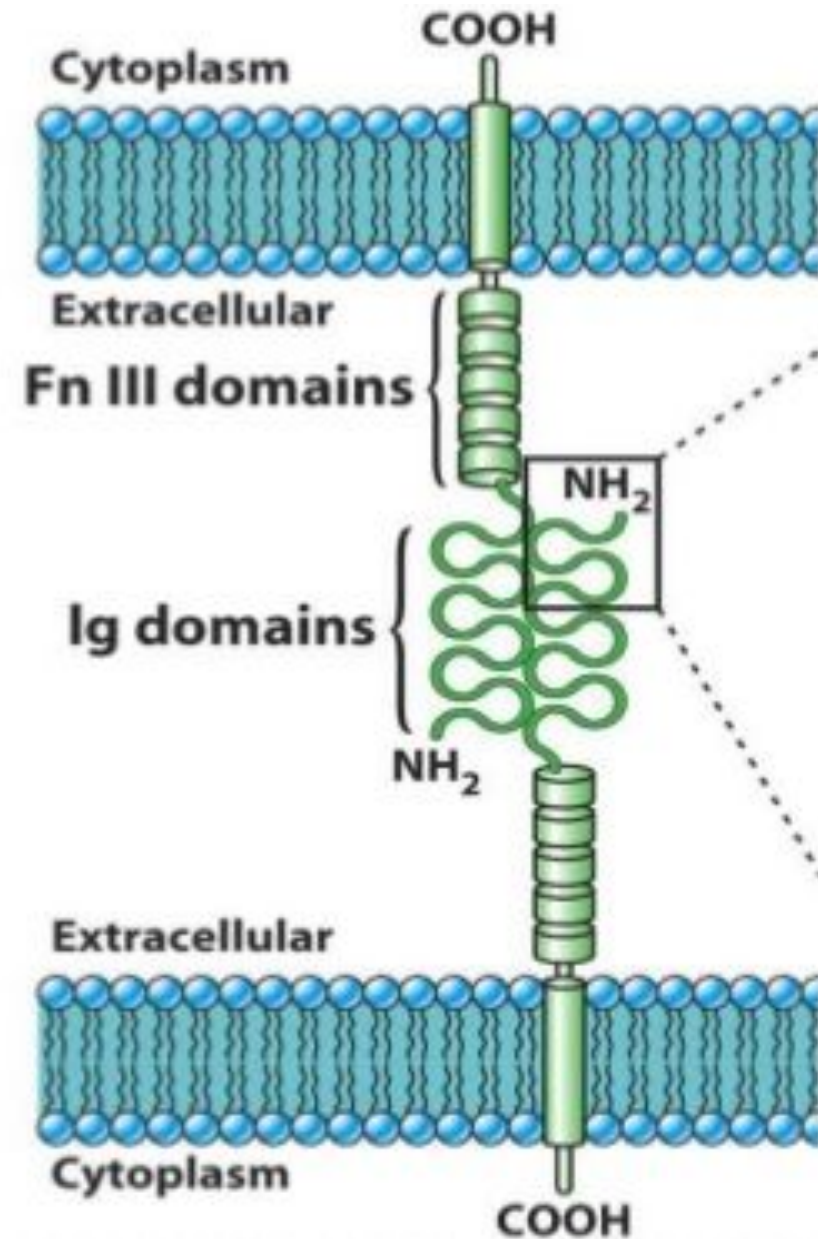


**Dacă concentrația de Ca este joasă, atunci fragmentul exterior al receptorului este degradat de enzimele proteolitice.**

# IMMUNOGLOBULIN SUPERFAMILY CAM(IgSF-CAM)

Sunt receptori  
transmembranari,  
calciu – independenți

Au un aport deosebit în  
creier.



**Selectine** (liganzi pentru receptorii specifici):

**E – selectine** – expresate pe endoteliocite: **fixează** granulocitele, limfocitele și monocitele din sânge cu **emigrarea** ulterioară a acestora:

**neutrofile → monocite → limfocite**

**L – selectine** - expresate pe leucocite:

**P – selectine** - expresate constitutiv pe plachete și endoteliocite (cantonate în granulele Weibel-Palade).

► **IL-1 și lipopolizaharadile activează deja în primele 4-6 ore Selectinele-E!**



**Integrine** – receptori transmembranari, glicoproteine

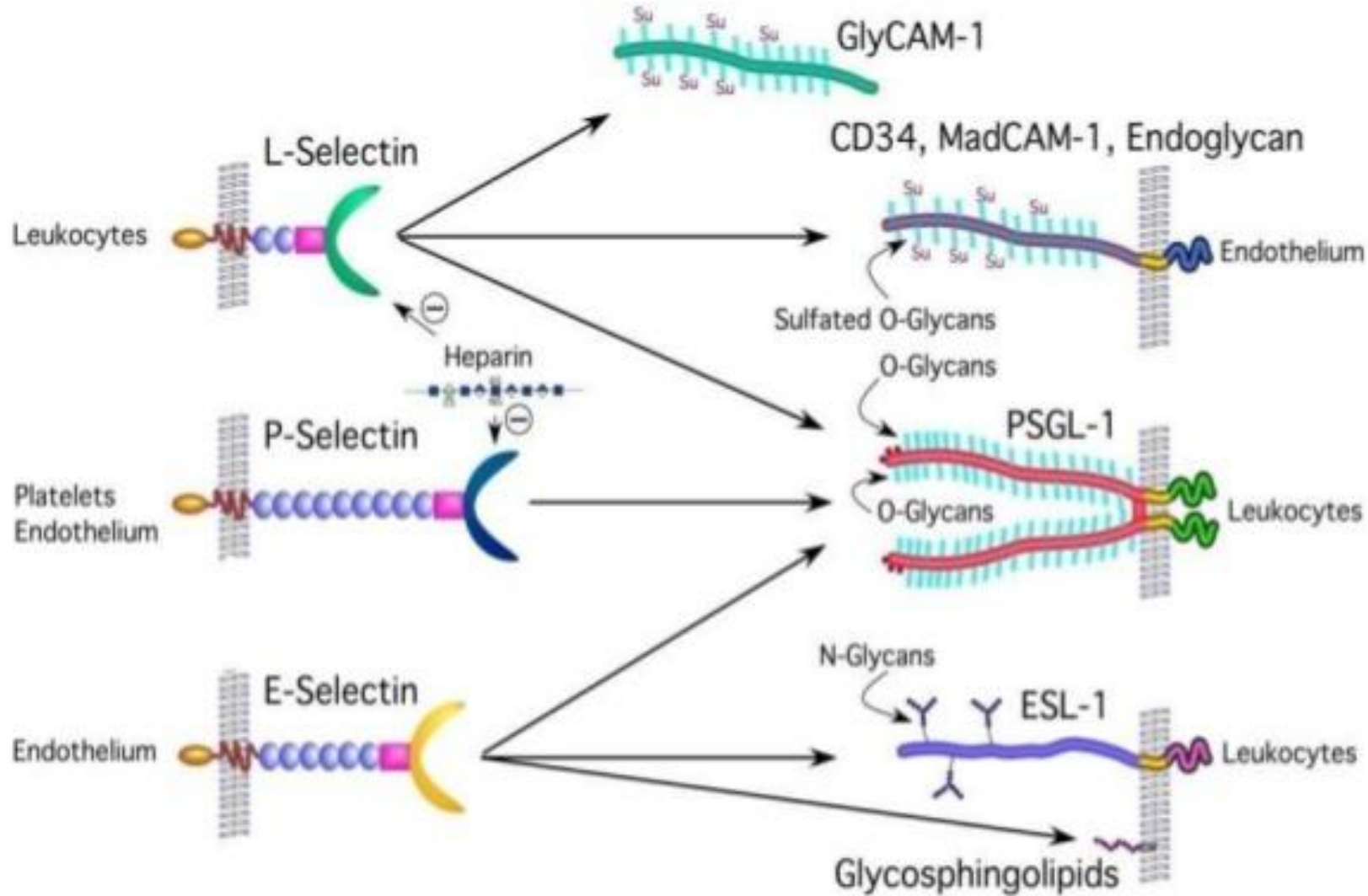
Asigură **aderarea** celulelor sanguine la matricea intercelulară (colagen, fibronectină, laminină) și la alte celule.

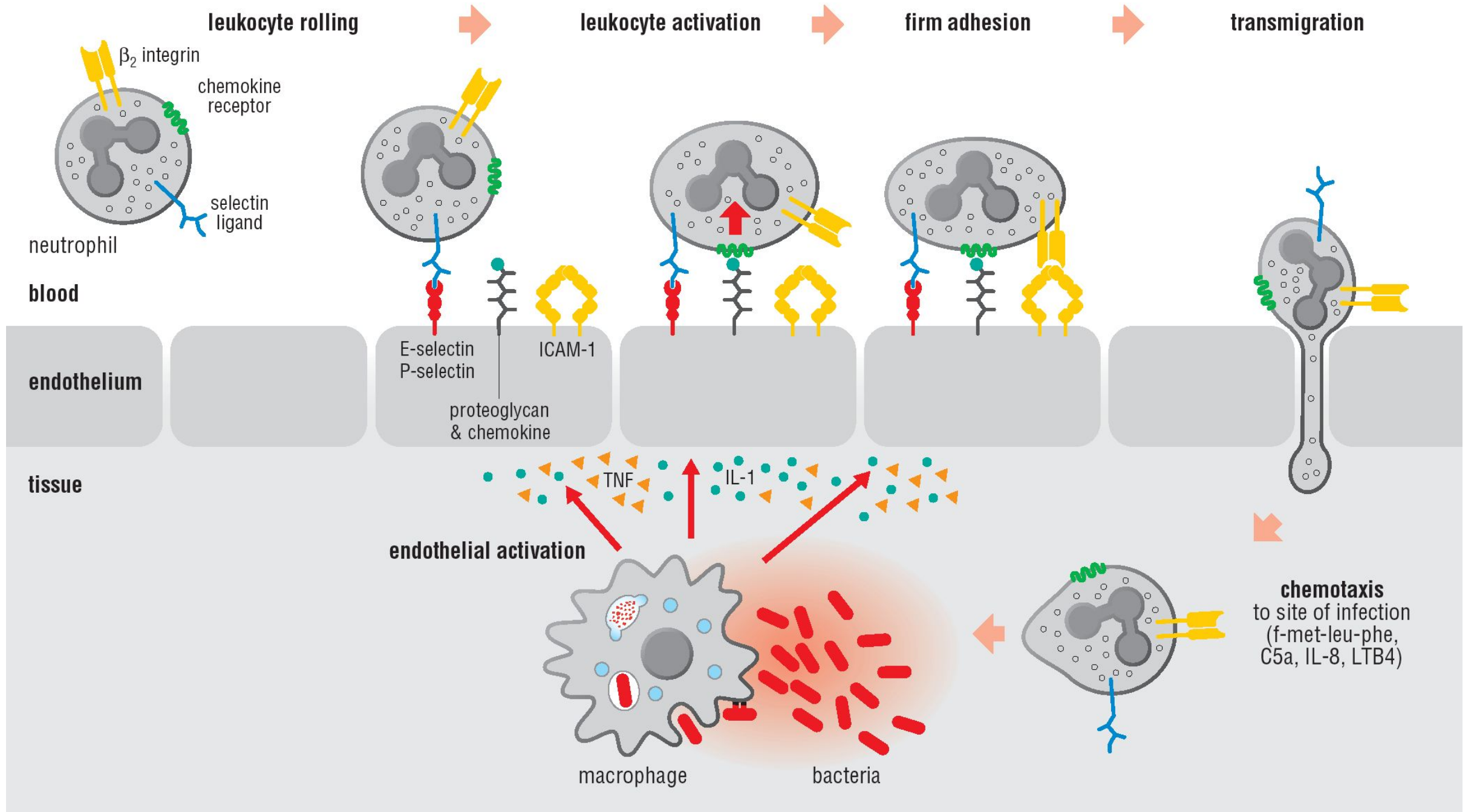
Activează **trombocitele**

Activează **T-limfocitele**

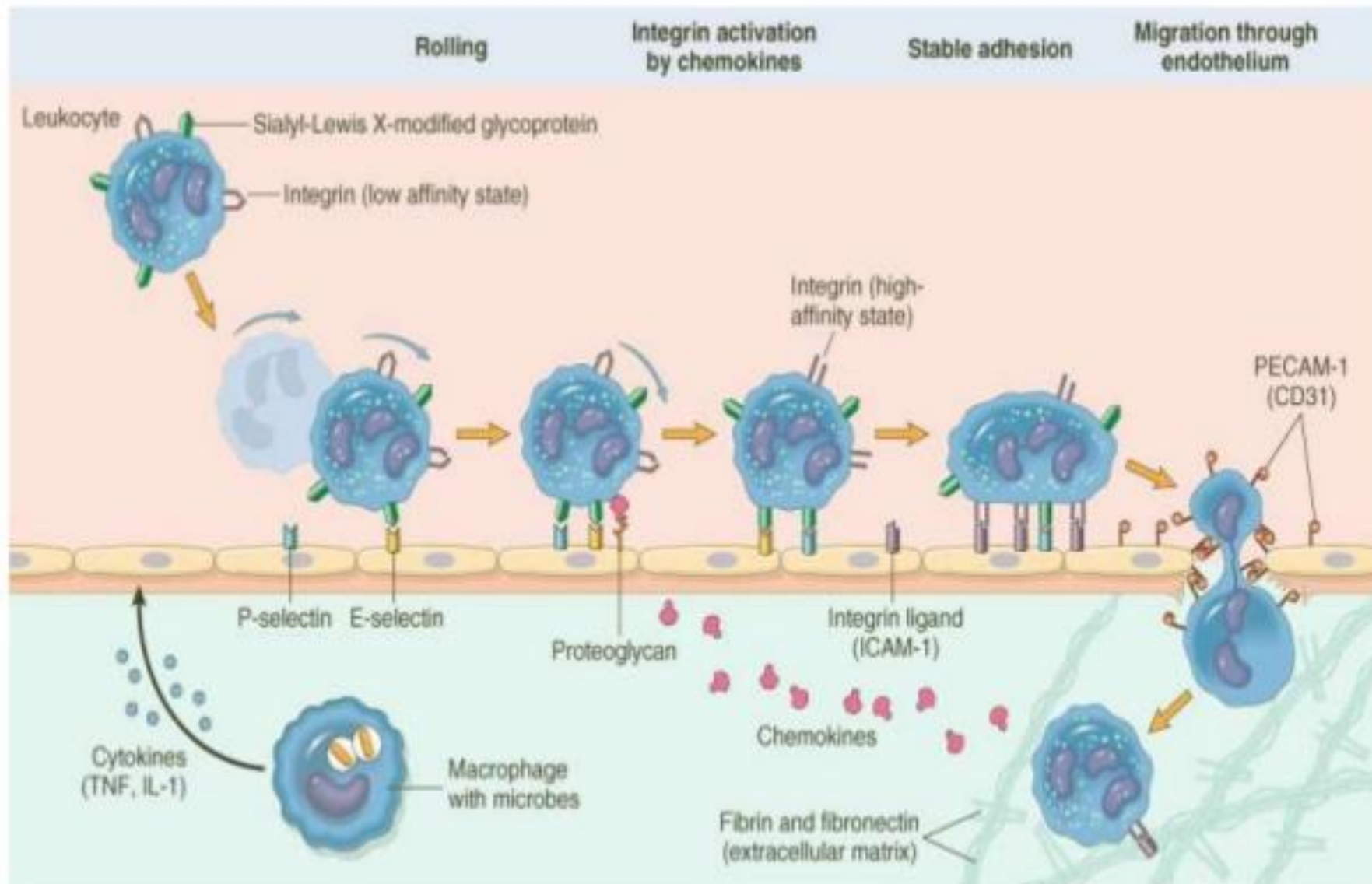
Adeziunea leucocitelor la endoteliu și **emigrarea** ulterioară.

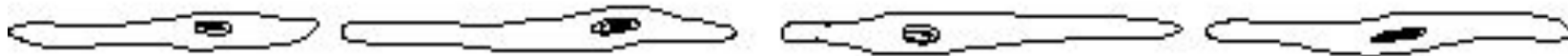
# Macromolecular Ligands for Selectins





# Leukocyte migration and CAM





# PROTEINELE FAZEI ACUTE

sintetizate în ficat sub acțiunea **citokinelor proinflamatoare**

**Proteina C-reactivă (CRP)** - opsonizare

**Amiloidul seric A** - expresia citokinelor proinflamatoare

**Fibrinogenul** – formarea ecsudatului fibrinic

**Alfa-antitripsina** – inhibă proteazele din sânge

**Ceruloplasmina** – fixează cuprul; efect antibacterian

**Transferina** fixează fierul – inhibă stresul oxidativ

**Lactoferina** – fixează fierul:

inhibă stresul oxidativ; efect bacteriostatic

# MEDIATORII PROINFLAMATORI

Se sintetizează, eliberează și se activează  
sub acțiunea **citokinelor**

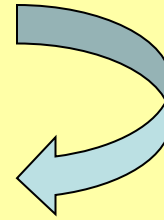
## 2 CATEGORII DE MEDIATORI:

**MEDIATORII INFLAMATORI CELULARI**  
(mastocitele, macrofagele, neutrofilele,  
limfocitele, euzinofilele, endotelicoitele, etc.)

**MEDIATORII INFLAMATORI PLASMATICI**

## MEDIATORII INFLAMATORII CELULARI:

- **Mastocite:** prostaglandine  
tromboxani  
leucotriene  
factorii chemotactici  
triptaza  
histamina + heparina  
factorul de activare a plachetelor  
bradikinina  
acetilcolina  
substanța P

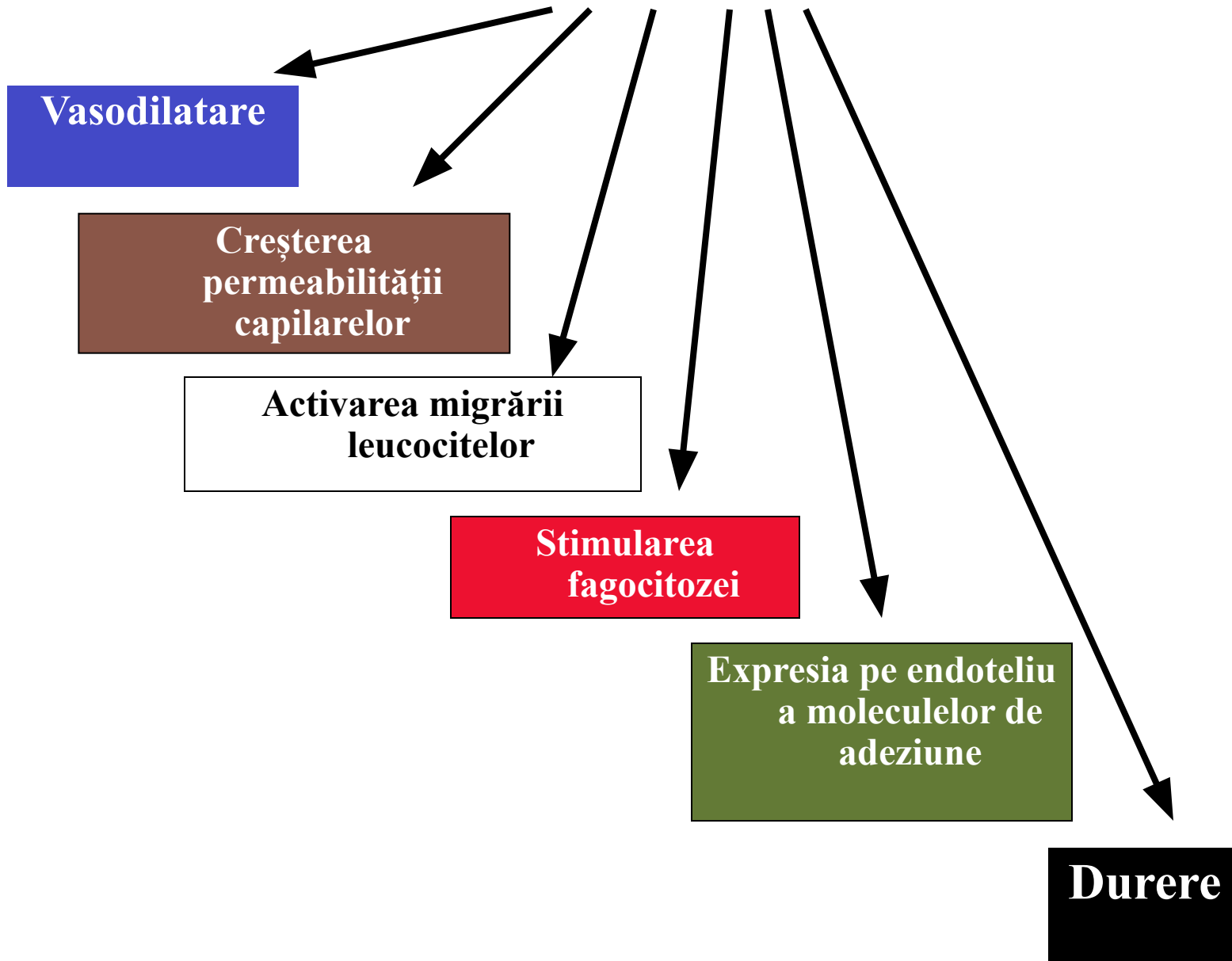


**Eicosatrienele**



- **Triptaza (protează serină) și chimazele din mastocit:**
  - **Activarea complementului pe cale alternativă cu formarea C3b, C3a, C4a, C5a C5-9**
  - **Opsonizarea microorganismelor**
  - **Activarea sistemului kinin-kalikrein**
  - **Hiperpermeabilizarea vaselor**
  - **Stimularea eliberării chemokinelor din endoteliocite (recrutarea neutrofilelor din sânge)**
  - **Stimularea eliberării IL-13 și iritarea bronșilor**
  - **Activarea locală a sistemului RAAS și formarea Ang II**

# HISTAMINA



# Factorul de activare a plachetelor

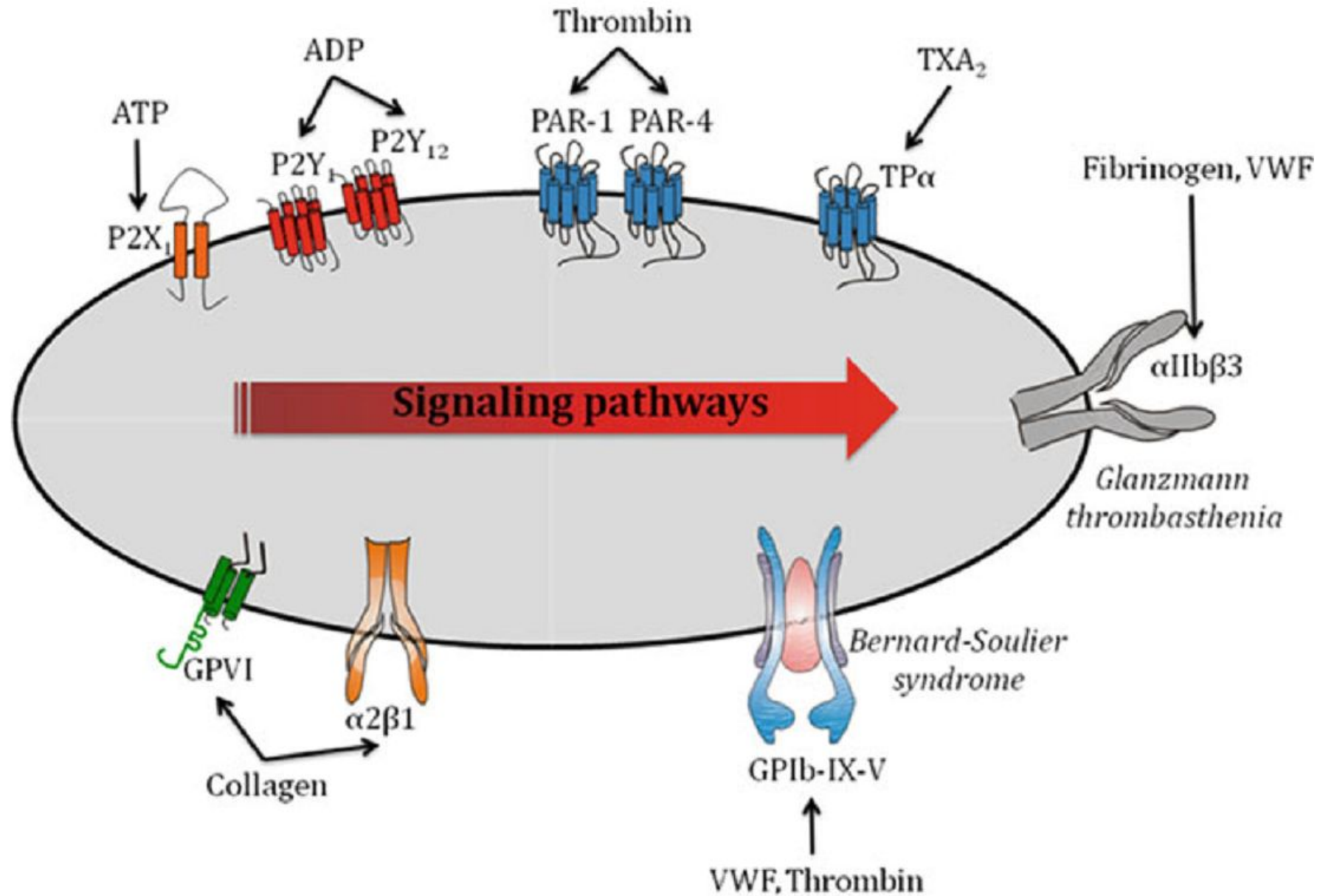
**Subclasă de fosfolipide**

**Sintetizat de plachetele activate, leucocite, endoteliocite**

- **Efecte inflamatoare:**

- **Bronhospasm**
- **Vasodilatatie și creșterea permeabilității**
- **Adeziunea leukocitelor la endoteliu**
- **Potențarea formării radicalilor liberi de oxigen**
- **Sinteza eicosanoidelor**
- **Activarea plachetelor și expresia receptorilor de adeziune**
- **Stimulează agregarea plachetelor**

# Activarea plachetelor se impune prin expresia receptorilor de adeziune propice formării trombusului în vene – hiperemia venoasă



- **Leucocite neutrofile:**

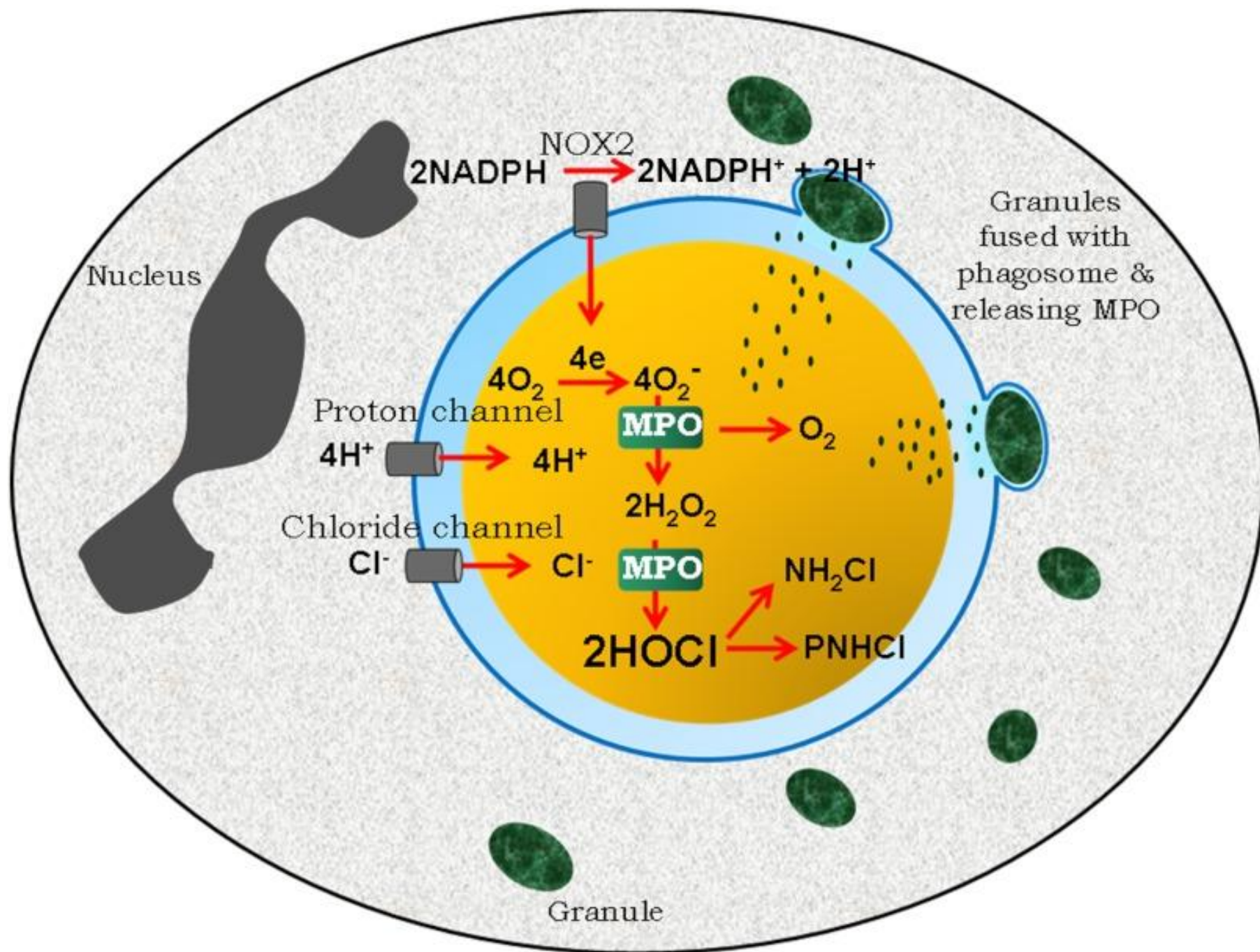
**enzime lizozomale,**

**citokine și chemokine,**

**radicali liberi de oxigen (NADPH oxidaza),**

**(mieloperoxidaza în granule speciale → efect bactericid),**

**(mieloperoxidaza → activează metaloproteinaza matricei extracelulare 7, MMP-7).**



→ **Lactoferina (neutrofile)**

**glicoproteină din 703 a.a., familia transferinei - acțiune bacteriostatică (receptori pe mai multe celule, inclusiv membrana bacteriilor).**

→ **Peroxidaza sistemului glutathion-redox (expresia este activată de factorul nuclear kappaB) - acțiune antioxidantă (neutralizarea H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), inhibă COX2, inhibă expresia moleculelor de adeziune intercelulară, migrația celulară și cancerogeneza**

- **Leucocite eozinofile:**

- **proteine cationice:**

Efect bactericid + degranularea mastocitelor.

Se leagă de heparină și inhibă coagularea sângelui.

- **perforina (enzimă proteolitică) structură analoagă cu C9.**

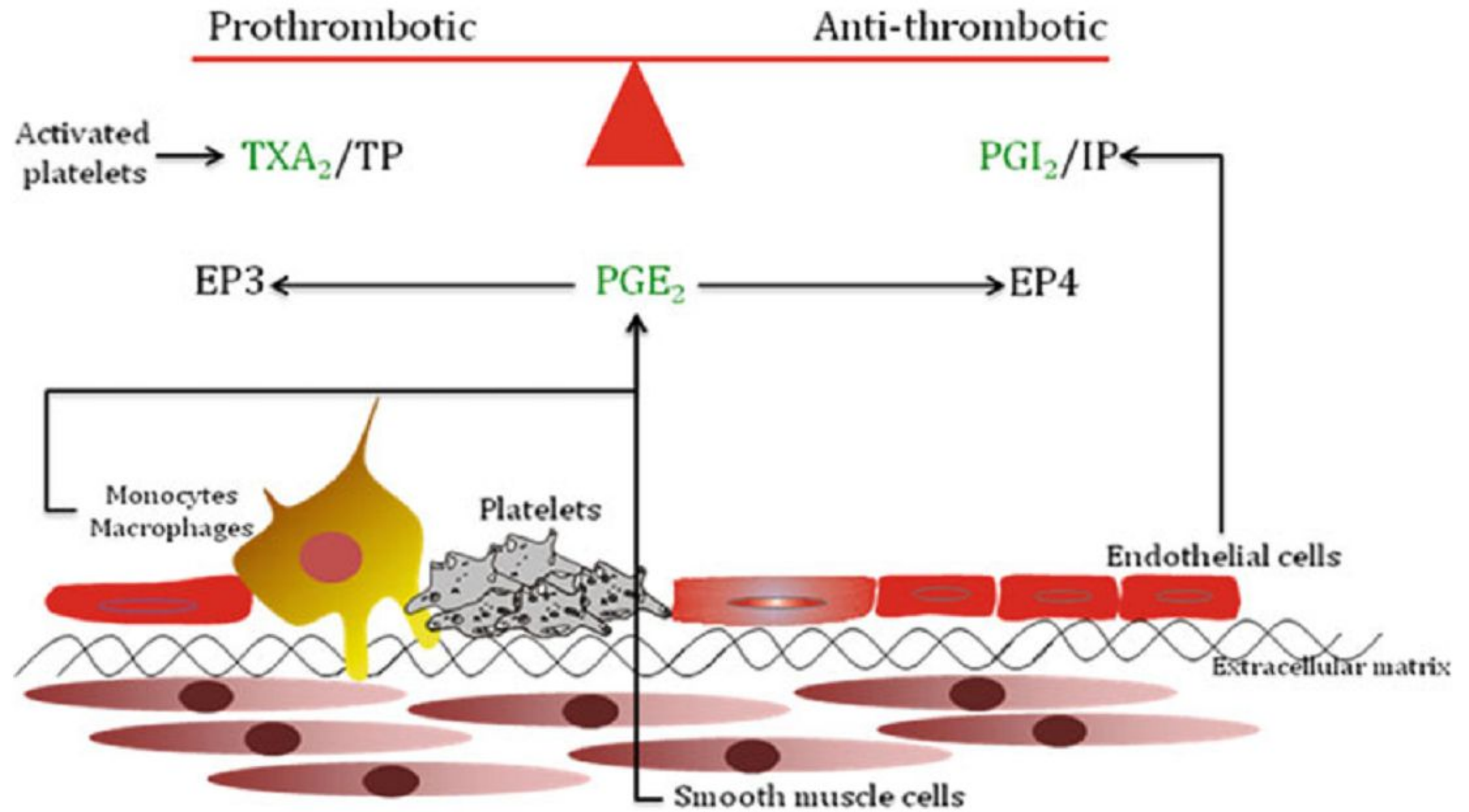


→ **Macrofage** - interleukine pro- și anti-inflamatoare, TNF-alpha, interferon- $\gamma$  (la stimularea macrofagelor cu IL-12 și IL-18).

Macrofage de tip 1 (pro-) și tip 2 (anti-inflamatoare).

→ **Limfocite:** limfokine – factorul mitogen  
factorul citotoxic  
factorul chemotactic  
limfocitotoxina  
factorul inhibitor al migrării mononuclearelor  
interferonul- $\gamma$  (limfocitele T).

• **Trombocite** – serotonina, tromboxanul A2 (TxA2)



# EFECTELE MEDIATORILOR CELULARI

- **Histamina:**

- Dilată arteriolele prin receptorii H2 (localizați predilect pe CMNV) și induce hiperemie arterială
- Poate dilată arteriolele și prin receptorii H1 localizați pe endoteliocitul vascular → NO
- Spasmează venulele (mastocite prezente în peretele lor)
- Sfericizarea endoteliocitelor (contractia citoskeletului): pierderea proteinelor și facilitarea dezvoltării edemului interstițial

# EFECTELE MEDIATORILOR CELULARI

- **Histamina:**

- Hiperpermeabilitatea peretelui vascular
- Ecsudație
- Activează chemotactismul față de monocite prin creșterea expresiei CD11b și activează chemocinetica euzinofilelor prin intermediul receptorilor H4.
- Crește expresia moleculelor de adeziune și stimulează pasajul neutrofilelor.

**N.B.** Euzinofilele distrug histamina prin eliberarea histaminazei.

**Heparina:** anticoagulant

→ **Substanța P (neuroni, macrofage, euzinofile, limfocite, celulele dendritice), Ulf von Euler și Gaddum, 1931:**

- Activarea fibroblastelor și stimularea sintezei de colagen**
- Activarea macrofagelor pro-inflamatoare de tip 1 (M1)**
- Efect chemotactic**
- Potențarea formării de radicali liberi de O<sub>2</sub>**
- Stimularea eliberării tromboxanului și activării plachetelor**
- Stimularea eliberării histaminei din mastocite**
- Excitația fibrelor nervoase periferice C și A (promovarea nocicepției)**

**N.B. Glucocorticoizii inhibă receptorii substanței P (neurokinina-1) și prin aceasta posedă o fațetă a efectului anti-inflamator!**

# **Substanța P: 5 implicații cardinale**

**1. Inflamația**

**2. Durerea**

**3. Anxietatea**

**4. Depresia**

**5. Alergia**

- **Prostaglandinele:**

Dilatarea arteriolelor  
hiperemie arterială

- **Troboxanii**

Agregarea trombocitelor

- **Prostaciclina (PGI<sub>2</sub>)**

Efect antiagregant,  
permeabilizant, vasodilatator

- **Leucotrienele**

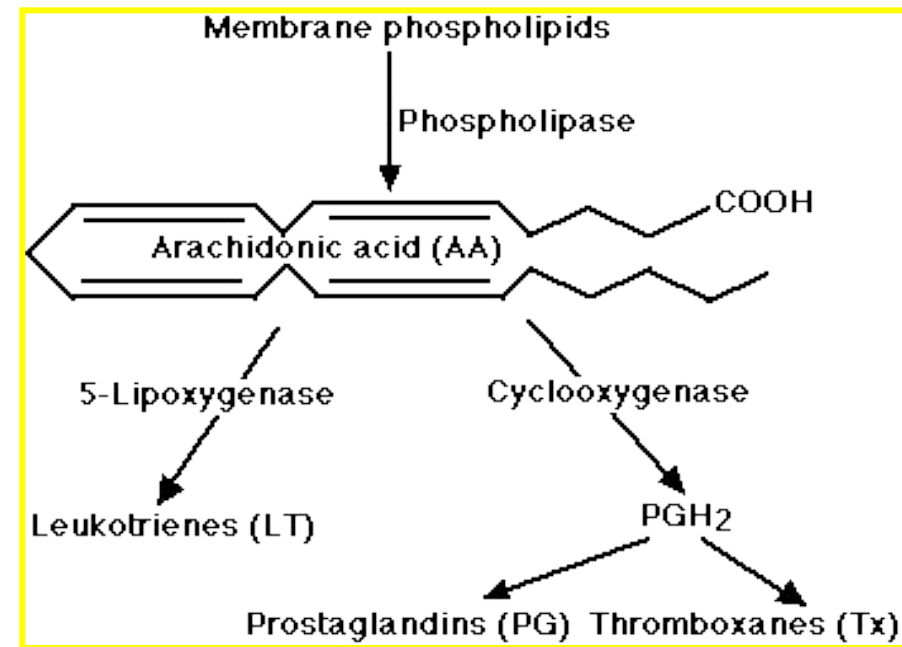
Efect chemiotactic. Emigrarea leucocitelor PMN, bronhospasm

- **Enzimele lizozomale**

Liza structurilor organului; alterație secundară

- **Radicali liberi de oxigen și halogeni**

Efect bactericid; leziuni celulare



# MEDIATORII INFLAMATORII PLASMATICI:

- **Complementul** – **C3a, C4a, C5a, C5-C9, C4b, C5b, C5-9**
- **Sistemul coagulant** – **factorul XII Hagemann trombina, fibrina**
- **Sistemul fibrinolitic** – **enzimele fibrinolitice (plasmina)**
- **Sistemul kininic** – **kalicreina, bradikinina,**



# **Efectele mediatorilor plasmatici:**

- Opsonizarea microorganismelor**
- Degranularia mastocitelor**
- Vasodilatație**
- Hiperpermeabilizarea vaselor**
- Activarea fagocitozei.**

## Mediatori ai inflamației și aportul lor în manifestări

<b>Vasodilatare</b>	<b>Prostaglandine Oxid nitric Histamină</b>
<b>Creșterea permeabilității</b>	<b>Amine vasoactive C3a și C5a Bradikina Leukotriene C4, D4, E4 PAF (Factorul de activare a plachetelor) Substanța P</b>
<b>Chemotactism</b>	<b>C5a Leukotriene B4 Chemokine IL-1, TNF Produse bacteriene</b>
<b>Febră</b>	<b>IL-1, TNF Prostaglandinele (în special PGI2)</b>
<b>Durere</b>	<b>Prostaglandinele (în special PGE și PGF2a) Bradikina</b>
<b>Leziune</b>	<b>Lizozomii PMN și ai macrofagelor Radicalii liberi de O2 Oxidul nitric</b>

# ETAPELE INFLAMAȚIEI

1. ALTERAȚIA PRIMARĂ ȘI SECUNDARĂ
2. REACȚIILE VASCULARE:
  - ISCHEMIA
  - HIPEREMIA ARTERIALĂ
  - HIPEREMIA VENOASĂ
  - STAZA
  - HIPERPERMEABILIZAREA VASELOR
  - TROMBOZA
  - LIMFOSTAZA
3. ECSUDAȚIA
4. EMIGRAREA LEUCOCITELOR
5. FAGOCITOZA
6. PROLIFERAREA
7. REGENERAREA

- **“rubor et tumor cum calore et dolore”**  
**(roșeața și umflarea cu căldură și durere)**

**Cornelius Celsus „*De Medicina*”, 100 A.D.**

- **Mai târziu - “functio laesa” (funcție compromisă)**

# PROCESELE MANIFESTE ALE INFLAMAȚIEI:

**1. ALTERAȚIA**

**2. REACȚIILE VASCULARE:**

**ISCHEMIA**

**HIPEREMIA ARTERIALĂ**

**HIPEREMIA VENOASĂ**

**STAZA**

**3. EXSUDAȚIA**

**4. EMIGRAREA LEUCOCITELOR**

**5. PROLOFERAREA**

**6. REGENERAREA**

# 1. ALTERAȚIA

**Alterația primară** – sub acțiunea factorului flogogen: **leziuni mecanice, fizice, chimice, bacteriene etc.**

**Alterația secundară** – sub acțiunea efectelor alterației primare:

**produsele leziunii celulare,  
produsele metabolismului dereglat,  
mediatorii degradării mastocitelor**

# Dereglările circulației regionale

Y. Kongame a descoperit  
succesiunea modificărilor

## I etapă

Spasmul vascular

Ischemia durează de la 10-20 sec până la minute

## II etapă

Hiperemia arterială

Durata - 20-30 min, dar nu mai mult decât 1 oră!!!

## III etapă

Hiperemia venoasă: ore până la zile

## IV etapă

PRESTAZA

## V etapă

STAZĂ



Yung Kongame

1839-1884

## 2. ISCHEMIA

- **spasmul arteriolelor cu diminuarea perfuziei organului**

• **cauzele:**

**acțiunea directă a factorului flogogen;**

**mediatorii vasoconstrictori:**

**--- NE;**

**--- polipeptidul Y eliberat din axonii simpatici.**

• **patogenia:**

**mecanism angiospastic.**



### 3. HIPEREMIA ARTERIALĂ

#### - dilatarea arteriolelor cu sporirea perfuziei:

- **Cauzele:** mediatorii inflamatori:
- Histamina, C3a,4a 5a, bradikinina, PGE2, PGI2 (inhibiția COX reduce producția prostanoizilor)
- **Patogenia:** mecanism neurogen - axon-reflex  
mecanism umoral (paracrin)  
mecanism neuro-mioparalitic
- **Particularitățile** hiperemiei arteriale inflamatoare:  
caracter persistent; permeabilitate ↑

## 4. HIPEREMIA VENOASĂ

Mecanismele:

- 1. Hiperpermeabilizarea vaselor** – extravazarea lichidului – edem (începe în hiperemia arterială grație creșterii presiunii hidrostatice) – creșterea presiunii interstițiale – compresia vaselor sanguine și limfatice – stagnarea sângelui și limfei.
- **Hemoconcentrația** – creșterea vâscozității sângelui - deteriorarea reologiei sângelui - creșterea rezistenței circulației.

#### 4. HIPEREMIA VENOASĂ

- **sferizarea endoteliocitelor, aderarea leucocitelor la peretele vascular - îngustarea lumenului venos;**
- **agregarea intravasculară a trombocitelor și leucocitelor - tromboza - încetinirea refluxului venos.**

**Mediatorii celulari și plasmatici**



**Activarea plachetelor. Creșterea expresiei receptorilor: P2Y1, P2Y12 și P2X1**



**Adeziunea și agregarea plachetelor:  
formarea trombului și reducerea efluxului  
venos = hiperemia venoasă**

## **4. STAZA VENOASĂ ȘI CAPILARĂ**

- sistarea circulației sanguine  
în organ;**

**Creșterea presiunii hidrostactice în  
capilare, crearea condițiilor pentru ieșirea  
plasmei în spațiul extravascular**

## 5. ECSUDAȚIA

**Este extravazarea lichidului în interstițiu  
(edem inflamator)**

**EDEM HIDROSTATIC:**

**hiperemia venoasă și staza**

**creșterea presiunii hidrostactice a sângelui  
în capilar și creșterea presiunii de filtrație**

## 5. ECSUDAȚIA

# Extravazarea lichidului în interstițiu (edem inflamator)

### EDEM HIPERONCOTIC:

**hiperpermeabilizarea peretelui capilar**

**extravazarea proteinelor–**

**creșterea presiunii oncotice interstițiale -**

**ceșterea presiunii de filtrație**

# 5. EXSUDAȚIA

**Extravazarea lichidului în interstițiu  
(edem inflamator)**

**EDEM HIPEROSMOLAR:**

**acumularea substanțelor micromoleculare  
în interstițiu – hiperosmolaritatea lichidului  
interstițial – creșterea presiunii de filtrație.**



## 5. ECSUDAȚIA

### Extravazarea lichidului în interstițiu (edem inflamator)

**Etapa timpurie: primele 10-15 min după alterație, determinat de degranularea mastocitelor → efectul histaminei, leukotrienei E4, serotoninei, bradikininei.**

- **Crește presiunea hidrostatică datorită hiperemiei arteriale.**
- **Creșterea permeabilității venulelor.**
- **Permeabilitatea capilarelor nu este modificată.**
- **Începe extravazarea lichidului și celulelor.**

## 5. EXSUDAȚIA

### Extravazarea lichidului în interstițiu (edem inflamator)

**Etapa tardivă: 2-3 ore până la 100 ore după alterare → efectul histaminei, leukotrienei E4, serotoninei, bradikininei la care se adaugă efectul radicalilor liberi de O<sub>2</sub>, enzimelor lizozomale.**

- **Creșterea permeabilității arteriolelor, capilarelor și venulelor.**
- **Extravazarea perpetuă (încep să extravazeze și albuminele), iar rezorbția se depreciază.**
- **În interstițiu crește presiunea oncotică.**

## **5. ECSUDAȚIA**

### **Consecințe:**

- 1. Progresarea edemului interstițial.**
- 2. Crește compresia asupra venulelor și vaselor limfactice (reducerea drenajului limfatic).**
- 3. Condiție pentru oprirea circulației sanguine și localizarea focarului inflamator.**
- 4. Condiției pentru apariția durerii (compresie mecanică asupra terminațiilor nervoase).**
- 5. Alterarea funcționalității celulelor parenchimotoase.**
- 6. Deformația organului.**

# Clasificarea exsudatului după compoziție:

## **EXSUDAT SEROS (inflamație catarală)**

proteine – **sub 3% (albumine)**

celule – **puține (granulocite solitare)**

consistență - **apoasă**

aspect - **transparent**

fluiditate- **notabilă**

pH: **6-7**

densitatea: **1015-1020**

**e.g. pleurită seroasă. Se supune ușor rezorbției!**

# Clasificarea exsudatului după compoziție:

## EXSUDAT FIBRINOS

proteine – peste 3%

(globuline, fibrinogen, fibrină)

exsudatul coagulează

aspect gelatinos

fluiditate absentă

O mică parte de fibrina este lizată, iar restul este  
înconjurată de țesut conjunctiv →

aderențe și cicatrice

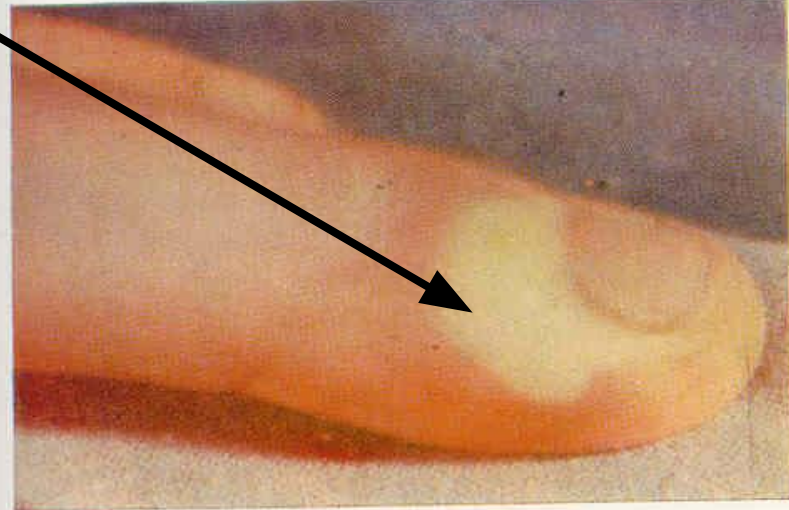
## EXSUDAT PURULENT

**De regulă este determinat  
de coci**

**staphylococcus,  
streptococcus,  
gonococcus,  
meningococcus.**

**Multe leucocite moarte, în stare  
de liză, microorganisme vii și  
moarte, epave celulare, multe  
proteine (în special globuline)**

**Se caracterizează prin pH redus**



**Empiema – acumularea exudatului  
purulent în cavități**

# Clasificarea exsudatului după compoziție:

- **Hemoragic**

Determinat de eritrocite ieșite din vas prin diapedeză (poate fi o formă a exsudatului seros, fibrinos sau purulent).

- **Putrid** – asocierea florei anaerobe - scindarea proteinelor (putrefacție).

- **Necrotizant** – dezvoltarea inflamației pe fondal de necroză (e.g. ulcer).

## 6. EMIGRAREA LEUCOCITELOR

### CELULELE MIGRATOARE:

**neutrofile – predominant în inflamație acută  
provocată de cocii piogeni;**

**eozinofile – predominant în inflamație  
parazitară și alergică;**

**limfocite – predominant în inflamațiile  
cronice specifice (tuberculoza);**

**monocite – în toate tipurile de inflamație (obligatoriu  
în faza finală a inflamației)**



# Patogenia emigrării leucocitelor:

## 1. CSF - factorii stimulatori colonii

stimularea leucocitopoiezei – leucocitoză.

## 2. selectinele și integrinele (leziunea endoteliului)

aderarea leucocitelor la peretele vascular.

## 3. histamina, interleukinele

acțiune chemokinetică – activizarea locomoției leucocitelor.

## 4. histamina, interleukinele, TNF-a

creșterea permeabilității peretelui vascular – inocularea leucocitelor în spații interendoteliale.

## Patogenia emigrării leucocitelor:

### 5. enzimele lizozomale

leucocitare (hialuronidaza, colagenaza, elastaza): liza membranei bazale a peretelui vascular și ieșirea leucocitelor în interstițiu.

### 6. factorii chemotactici

chemokine (CC, CXC, CCL, CXCL /8-10 kDa/), TNF-a, C3-5a, prostaglandine, endotoxine microbiene – chimiotactism - deplasarea dirijată a leucocitelor spre focarul inflamator.

### 7. factorul inhibitor al migrării macrofagelor:

reținerea acestora în focarul inflamator în cantități cât mai mari pentru o fagocitoză concludentă.

# 7. FAGOCITOZA

**1. Apropierea** fagocitului de obiectul fagocitozei:

- **substanțele chemotactice - mediatori inflamatori;**
- **factori eliberați de microorganism.**

# 7. FAGOCITOZA

## 2. Aderarea fagocitului la obiect:

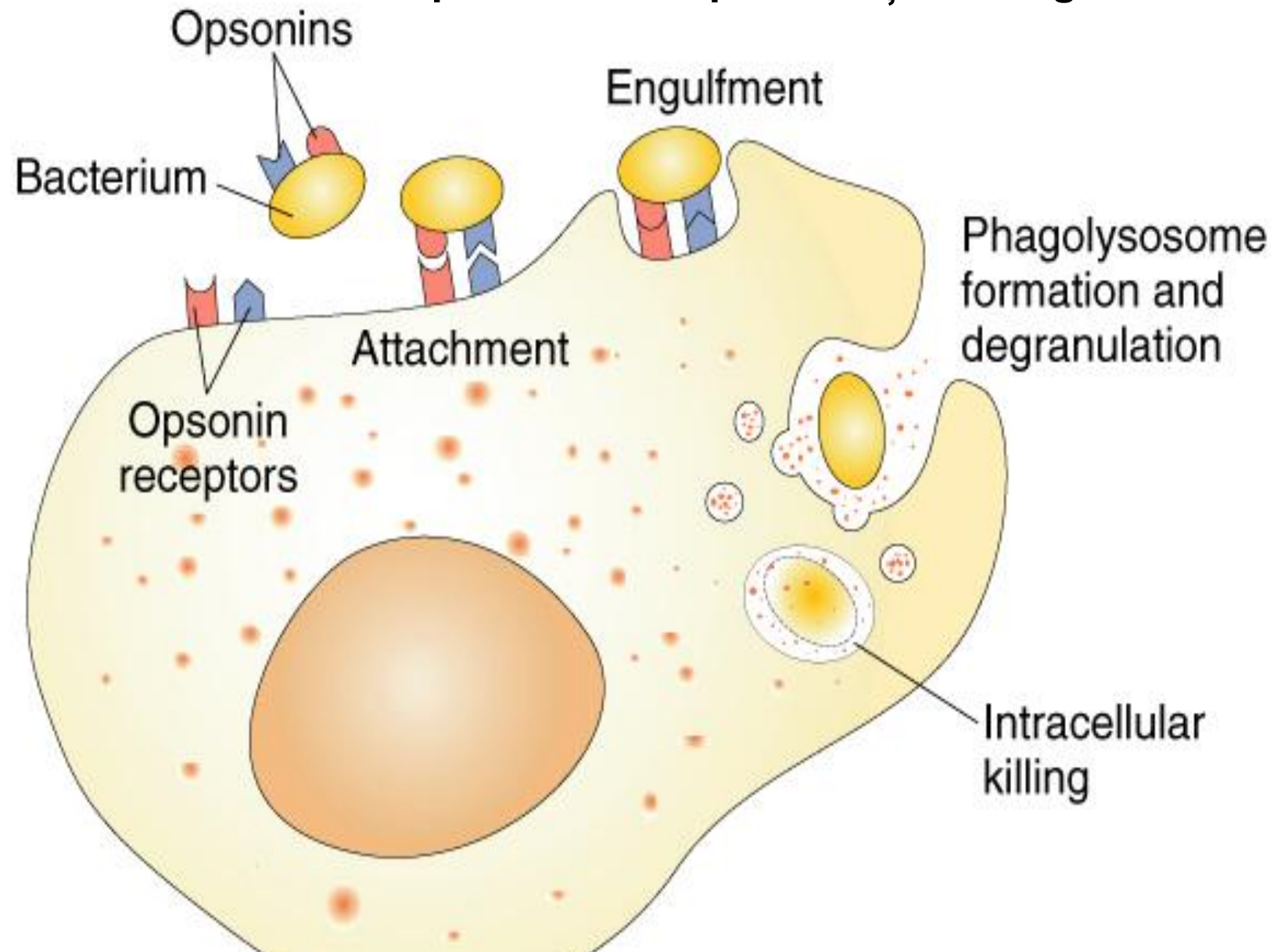
- a. mecanism nespecific natural realizat prin receptorii naturali de pe fagocit (de ex., pentru lipopolizaharide);
  
- b. mecanism nespecific natural prin activarea complementului pe cale alternativă cu formarea C3b și asocierea lui la microorganism (i.e. opsonizare) – interacțiunea cu receptorii de pe membrana fagocitului;

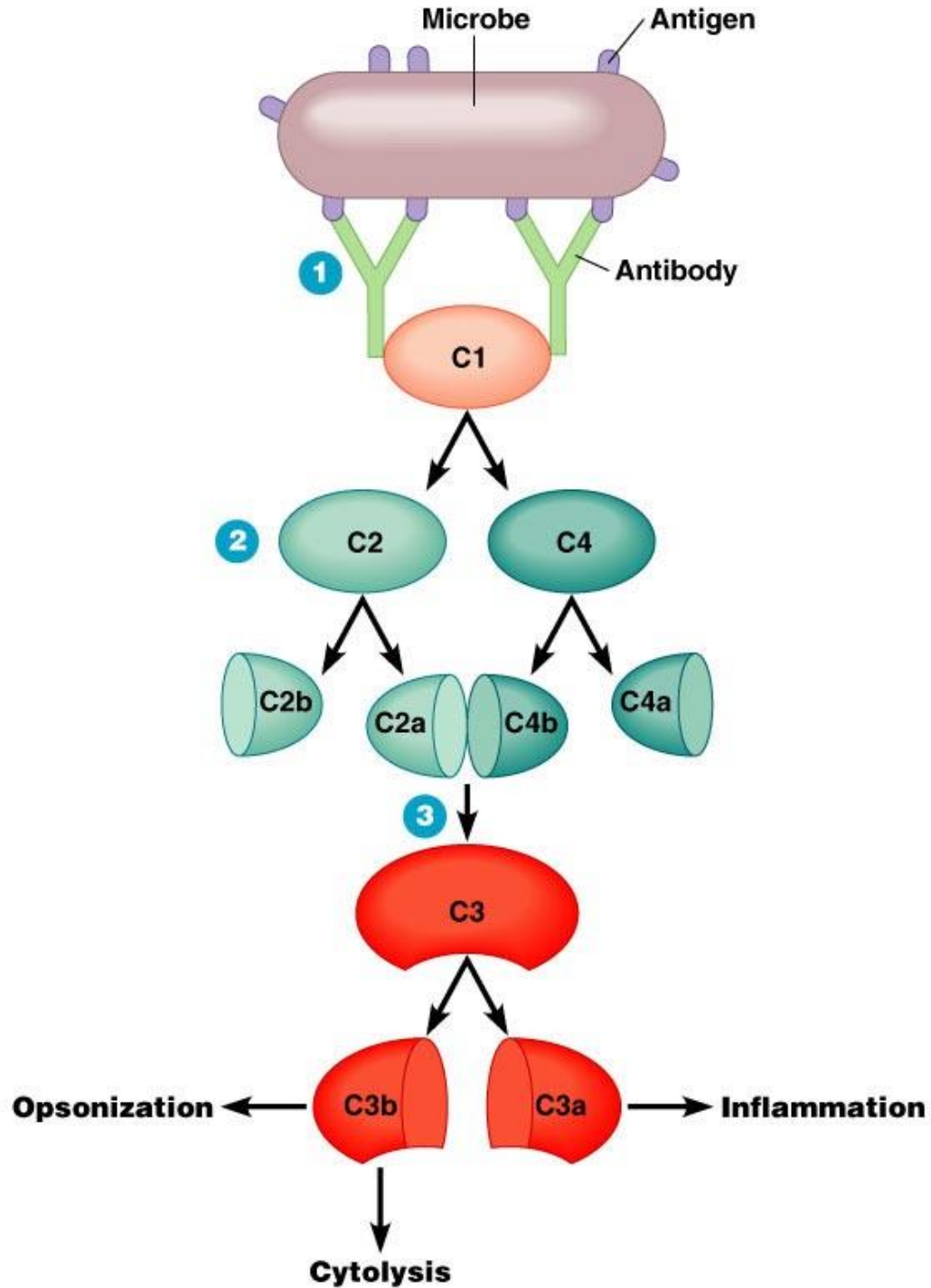
# 7. FAGOCITOZA

## 2. Aderarea fagocitului la obiect:

**c. mecanism specific imun: interacțiunea microbului cu anticorpii specifici– asocierea fragmentului variabil al anticorpului (Fab) și marcarea cu fragmentul constant Fc (i.e. opsonizarea) – interacțiunea microorganismului marcat cu receptorii naturali de pe membrana macrofagului; complexul antigen-anticorp activează complementul pe cale clasică – opsonizarea dublă cu C3b;**

## Opsonine: Complement și imunoglobuline





# Activarea clasică a sistemului complementului

**3. Înglobarea** obiectului în citoplasma fagocitului - formarea fagozomului;  
Contopirea fagozomului cu lizozomul - formarea fagolizozomului.

**4. Dezintegrarea** obiectului fagocitat:

## 2 mecanisme cheie de distrugere a obiectului fagocitat:

**Oxigen-dependente:**

**Oxigen-independente:**



## ☐. Mecanismele oxigen-dependente:

### ☉ În neutrofile, monocite și macrofage:

Activarea receptorului Fc produce → „Explozia Metabolică” în ciclul pentozofosfat - formarea excesivă de NADPH - reducerea O<sub>2</sub> și formarea anionului superoxid - **efect bactericid.**

### ☺ În special în neutrofile:

Expresia mieloperoxidazei:

(MPO) + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Cl = HOCl (Acidul hipocloros)

## ☐. ☐. Mecanisme oxigen-independente:

enzimele lizozomale, nucleazele, proteinele cationice.

**Mieloperoxidaza (hemoproteină) – un factor oportun al inflamației și fagocitozei.**

**Este eliberată predilect de neutrofile și mai puțin de macrofage.**

**MPO + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Cl<sup>-</sup> = HOCl (hipoclorit)**

**MPO + NO = distrugerea oxidului nitric**

## 8. PROLIFERAREA

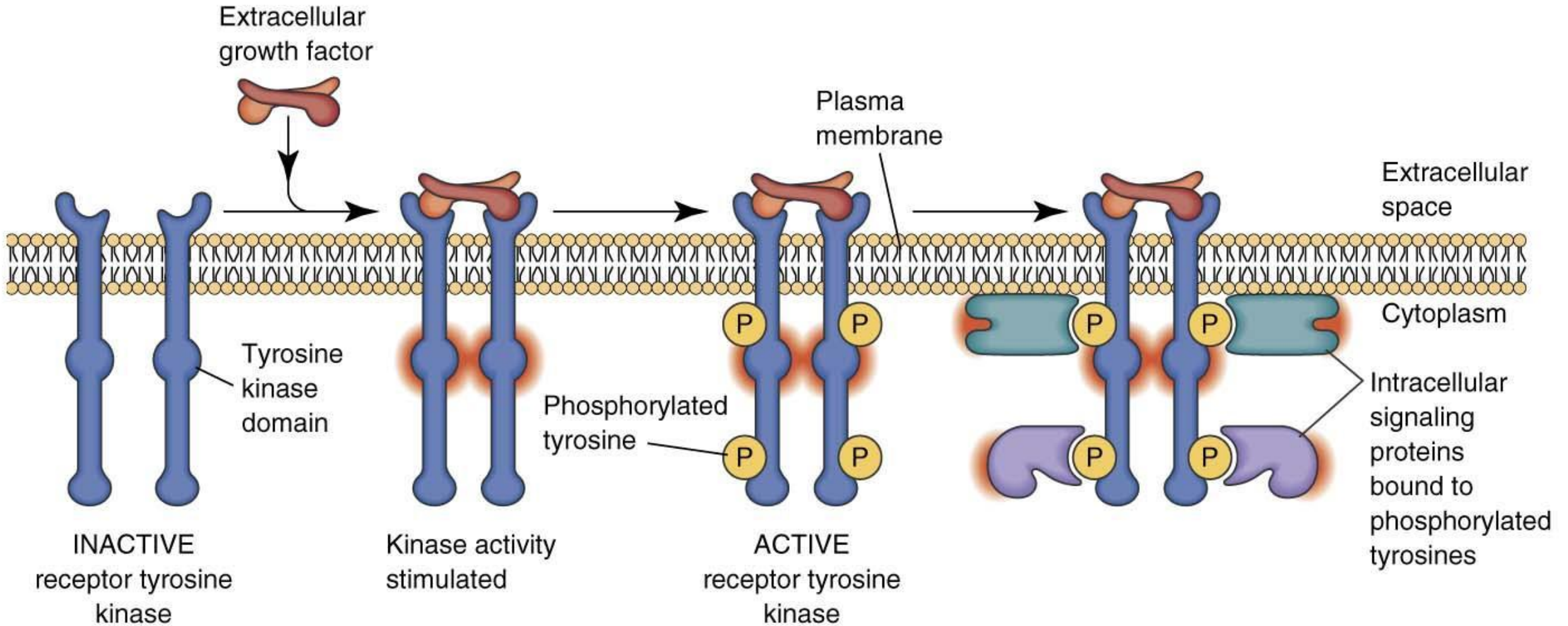
### **Multiplicarea celulelor de origine mezenchimală în focarul inflamator**

- **Sursele de proliferare:**  
**celulele stem hematopoietice emigrate din sânge;**  
**celulele stem rezidente;**  
**monocitele,**  
**limfocitele T și B,**  
**plasmocitele,**  
**fibroblastele,**  
**celulele epiteliale.**

## 8. PROLIFERAREA

- **Stimulii proliferării:**
- **citokine, hormoni, factorii de creștere (FGF, NGR, PDGF, TGF, EGF, etc.) care acționează prin receptori activatori ai tirozin-kinazei.**
- **Importanța proliferării:**  
reacție protectivă locală  
fagocitoza (**neutrofilele, macrofagele**),  
reacții imune (**limfocitele T, B, macrofagele**),
- **Formarea barierelor, izolarea focarului inflamator (fibroblaste – colagen –fibroză sau scleroză).**

# Receptorul factorului de creștere- structură transmembranară



**În dependență de prevalența  
acestor faze ale inflamației:**

- 1. Inflamație exsudativă**
- 2. Inflamație proliferativă**

# Inflamație proliferativă

- a. Pentru infecția bacteriană (excepția febra tifoidă) proliferația **nu este** caracteristică.
- b. Infecția virală **stimulează** proliferația (e.g. herpes, variolă, varicelă).
- c. În inflamația cronică **este activ** procesul de proliferația al macrofagelor, fibroblastelor și celulelor endoteliale.

# Tipurile inflamației proliferative

a. Interstițială

b. Granulomatoasă

c. Cu formarea polipurilor



## **Inflamația proliferativă interstițială:**

- **Se impune prin infiltrarea în focarul inflamator al monocitelor, neutrofilelor, limfocitelor, euzinofilelor, plasmocitelor (miocard, rinichi, ficat, pulmon).**
- **Rezultă în scleroza organului (e.g. miocardita ce derivă în fibroza difuză a miocardului).**

## **Inflamația proliferativă granulomatoasă:**

- Se impune prin formarea granulomei (acumularea locală a celulelor cu capacitatea de fagocitoză).
- Are o suprafață de circa 1 mm, compusă în centru predilect din macrofage, celule epiloide și la periferie din limfocite.
- Formarea celulelor gigante prin fuziunea celulelor epiteloide cu un marcaj de 50-100 de nuclee – **celule gigante Langhans.**

**Tuberculoza, lepra, sifilis, asbestoze, silicoze, etc.**

# **Inflamația proliferativă cu formarea polipilor:**

- **Se impune prin formarea polipilor în țesutul epitelial (polipii intestinali).**
- **Polipii conțin structuri de țesut conjunctiv. de țesut glandular și celule infiltrative (limfocite, plasmocite, euzinofile).**
- **Are aderență la țesutul scuamos.**

## **9. REGENERAREA**

**Restabilirea structurilor alterate în inflamație**

**Variantele: fiziologică și patologică (sclerozare)**

**Sursele regenerării:**

**Parenchimul în organele cu potențial regenerativ:**

**epiteliul**

**ficatul**

**țesutul conjunctiv**

**vasele sanguine (angiogeneza)**

**astrocitele**

**Mezenchimul – fibroblastele**

**Stimulii regenerării: factorii de creștere**

# 2 TIPURI DE IMUNITATE

## ▶ Innăscută

- fagocitoza;
- activarea complementului;
- celulele NK;
- răspuns imediat;
- -memorie și răspuns secundar neamplificat.

## ▶ Dobândită

- răspunsul mediat prin anticorpi;
- răspunsul mediat prin celule;
- răspuns întârziat;
- răspuns secundar amplificat.

