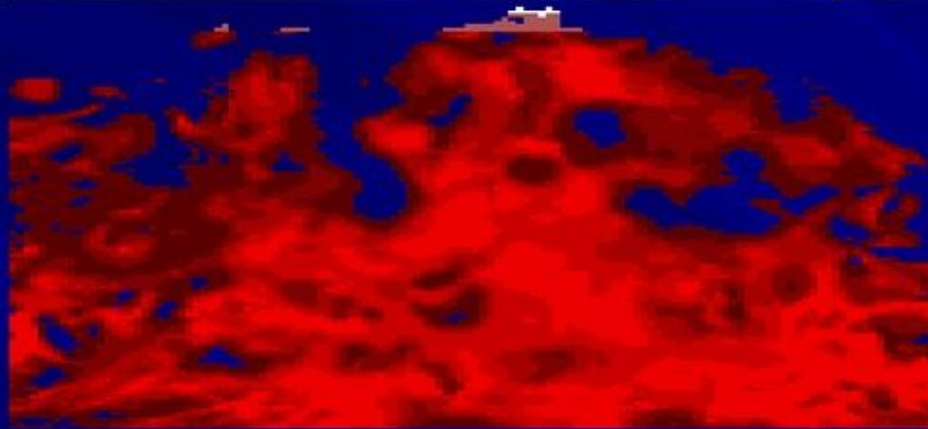


INFLAMAȚIA



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

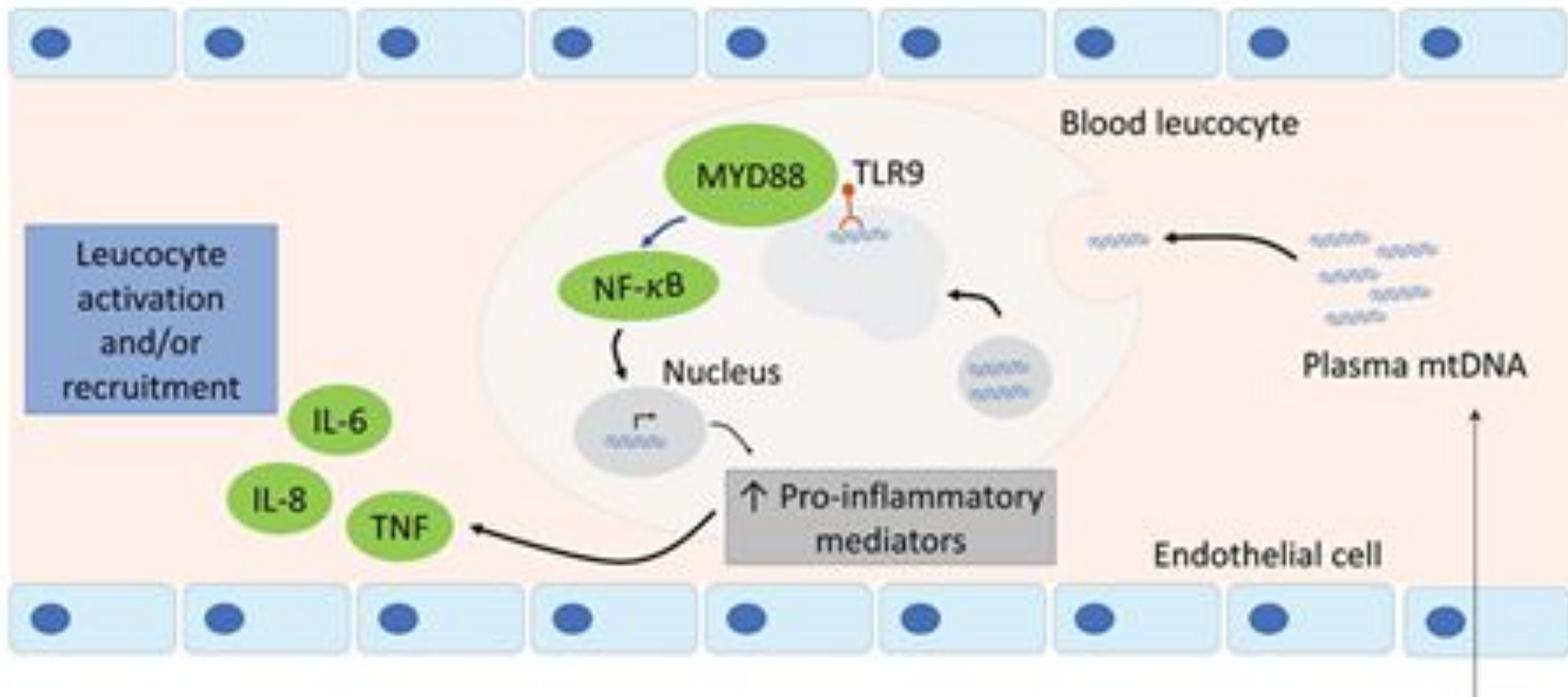
**Acidul lipoteihoic (structură a peretelui
bacteriilor gram pozitive) – TollLR-2**

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

Flagelina (proteina din flagel) – TollLR-5

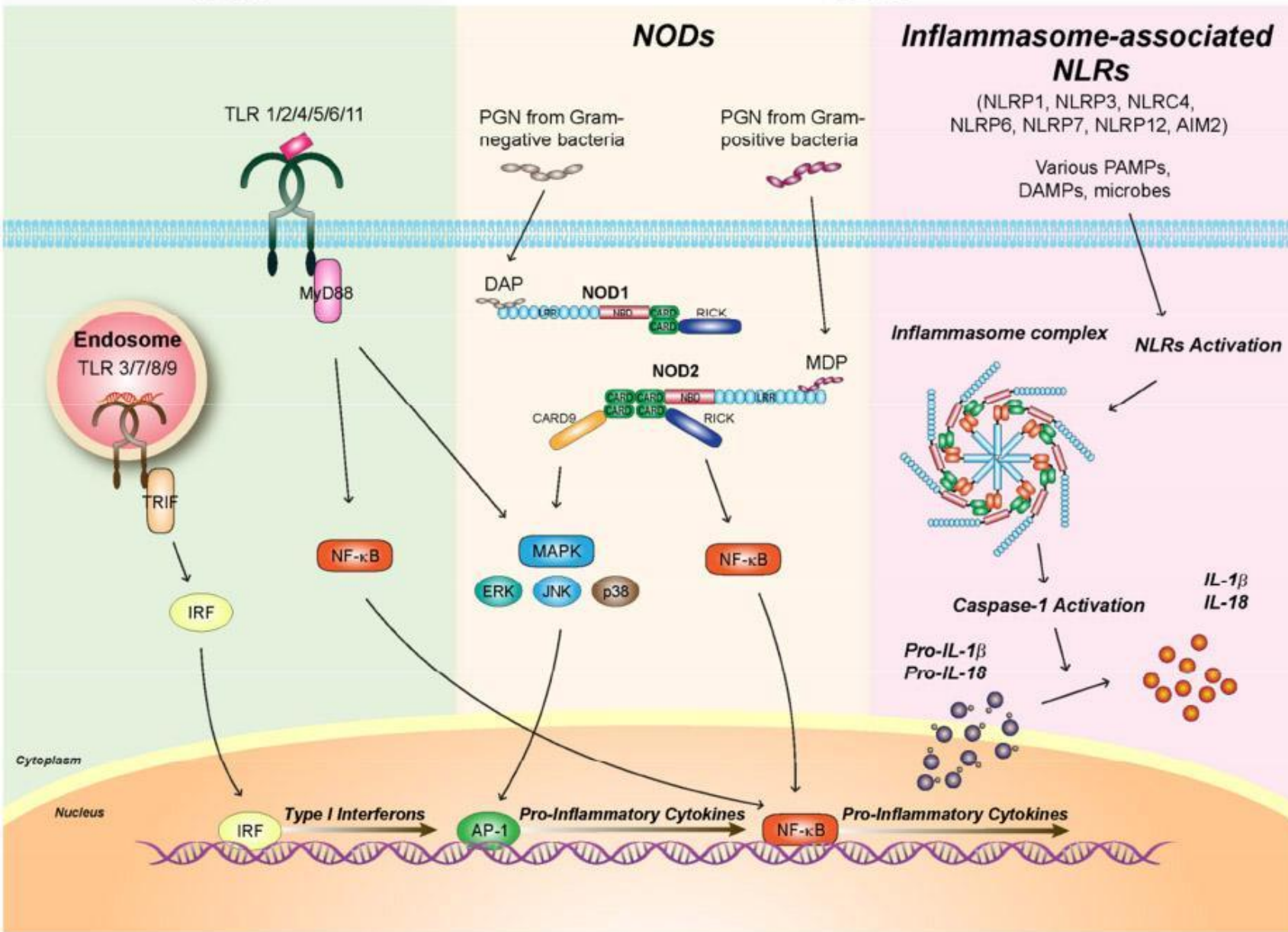
Zimozanul (glicanul fungilor) – TollLR-2

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



TLRs

NLRs

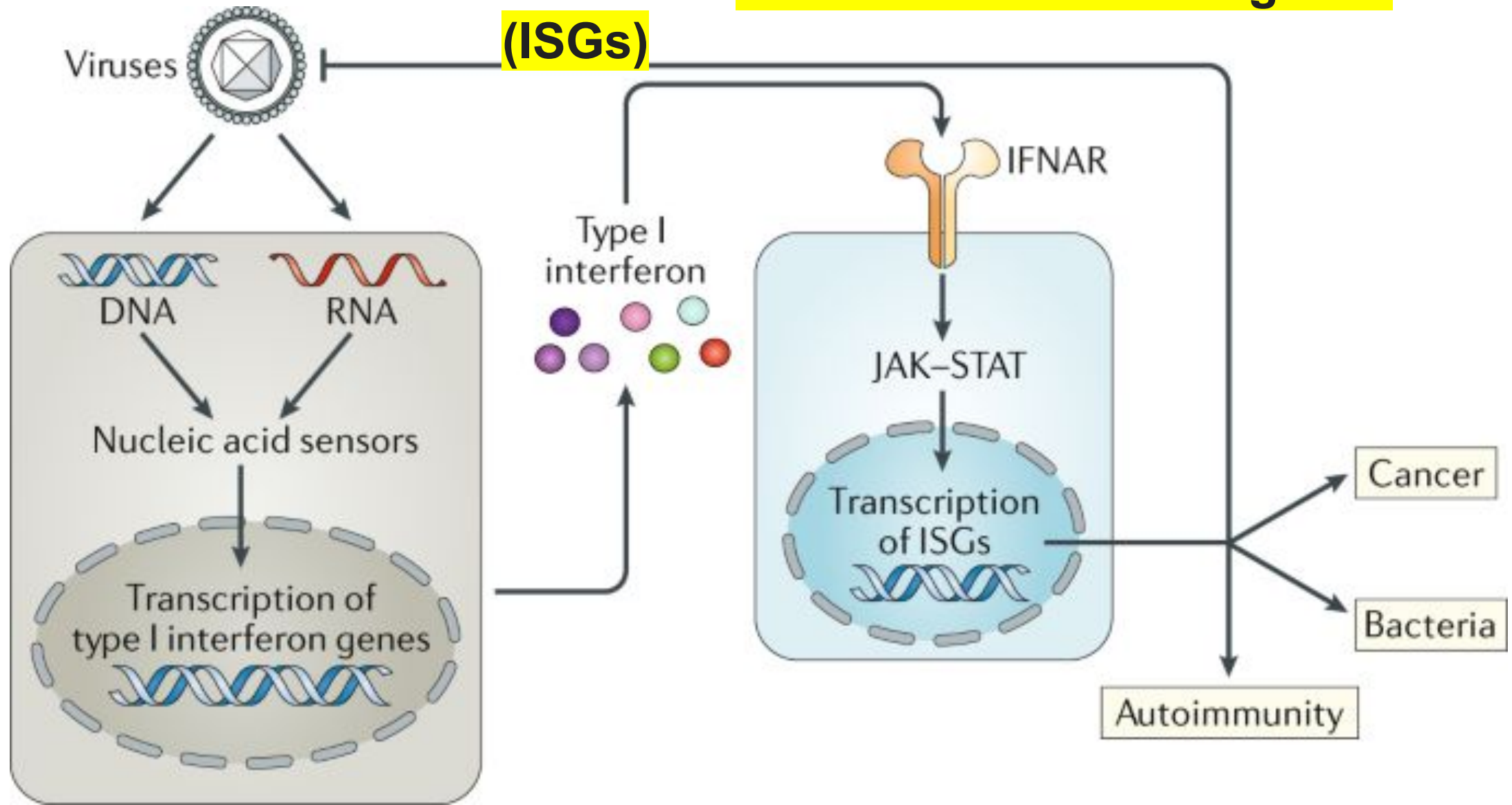


Factorii intracelulari de activare a genelor proinflamatoare:

1. NF- κ 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

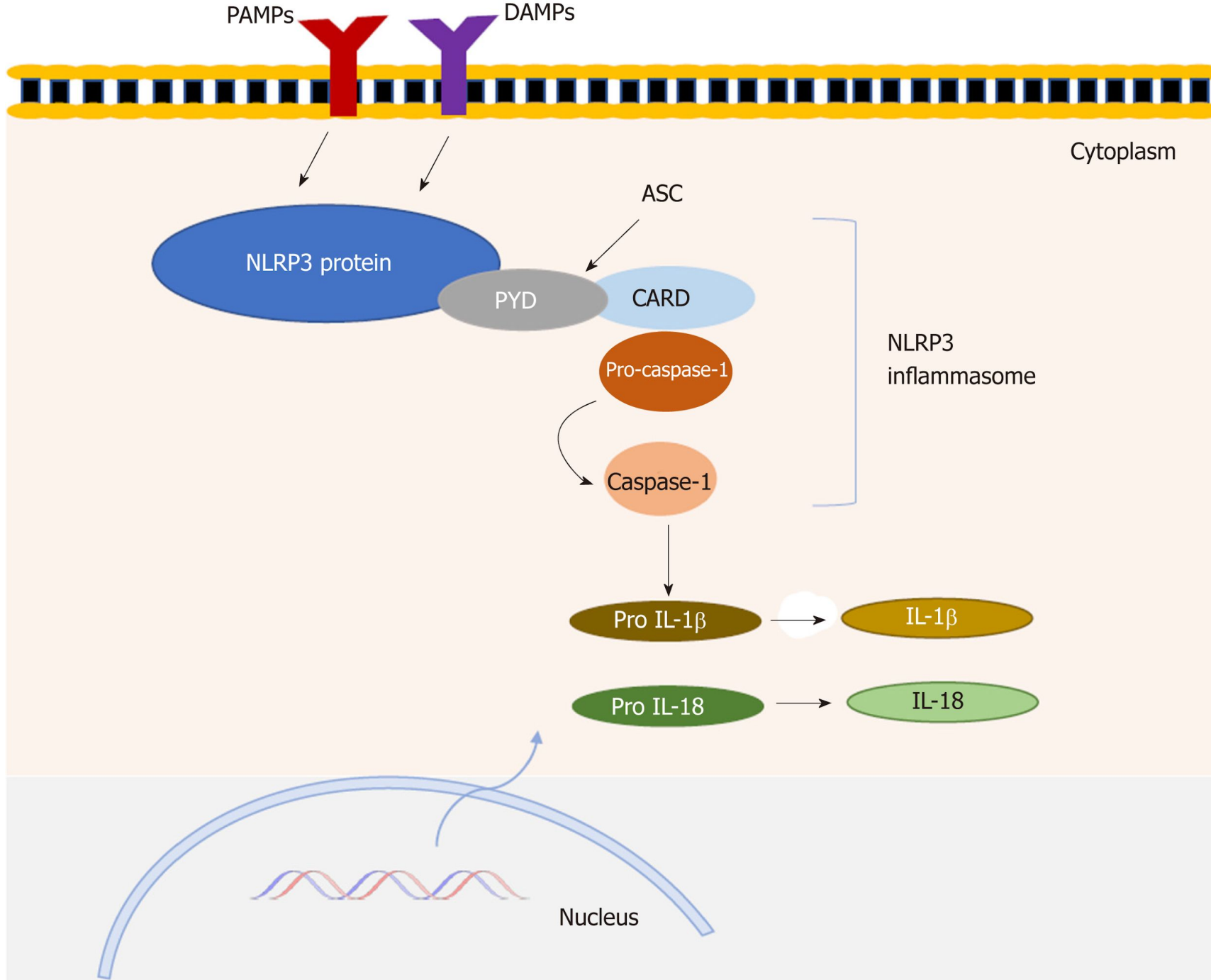
**C-Lectin Receptori – receptori transmembranari,
care recunosc structurile carbo-hidrate ale diferitor
factori infecțioși cu capacitate de internalizare și
activare a inflamasonului.**

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.**



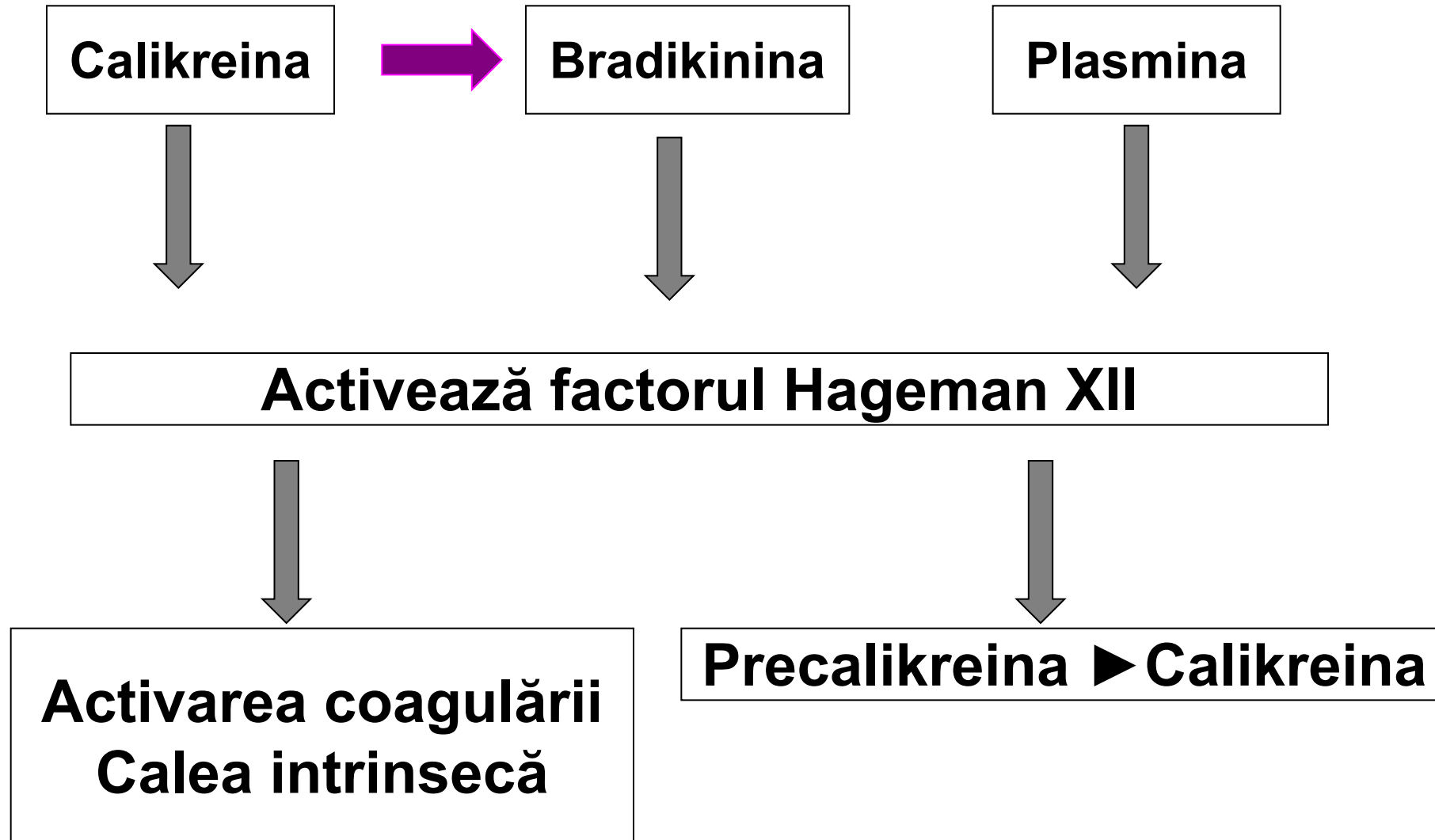
**C-terminal
caspase
recruitment
domain (CARD)**

**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 β , rezistina),**
 - antioxidantele (resveratrolul, vitamina E),**
 - trombomodulina,**
 - substanțe medicamentoase (antiinflamatoarele).**



Proteinelor fazei acute:

Proteina C reactivă

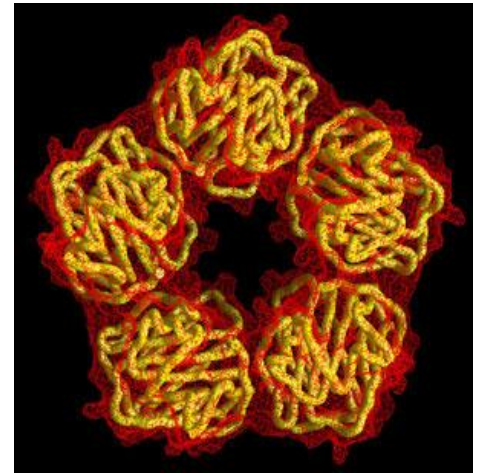
Fibrinogenul

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

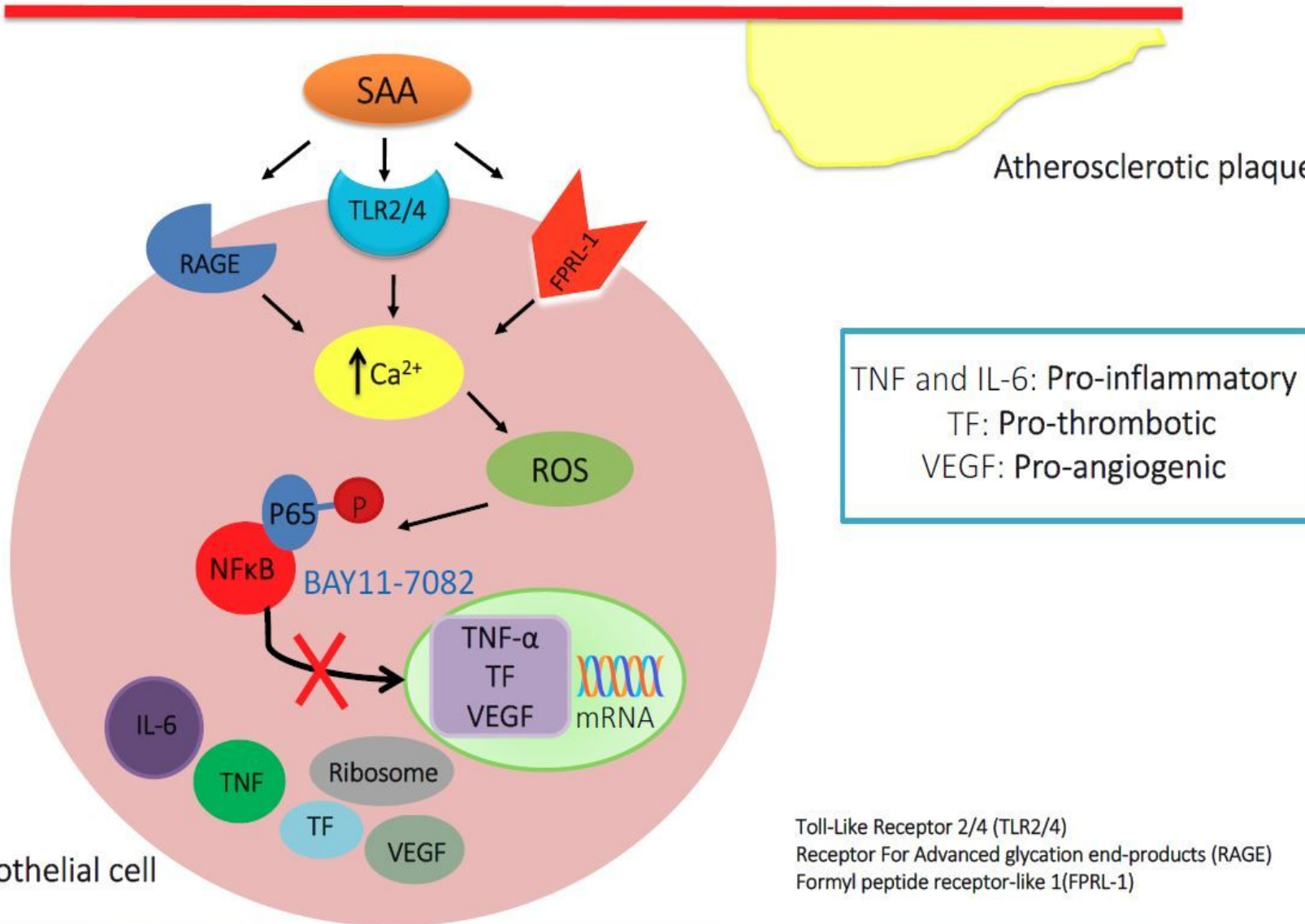
SAA – Serum Amiloid A

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

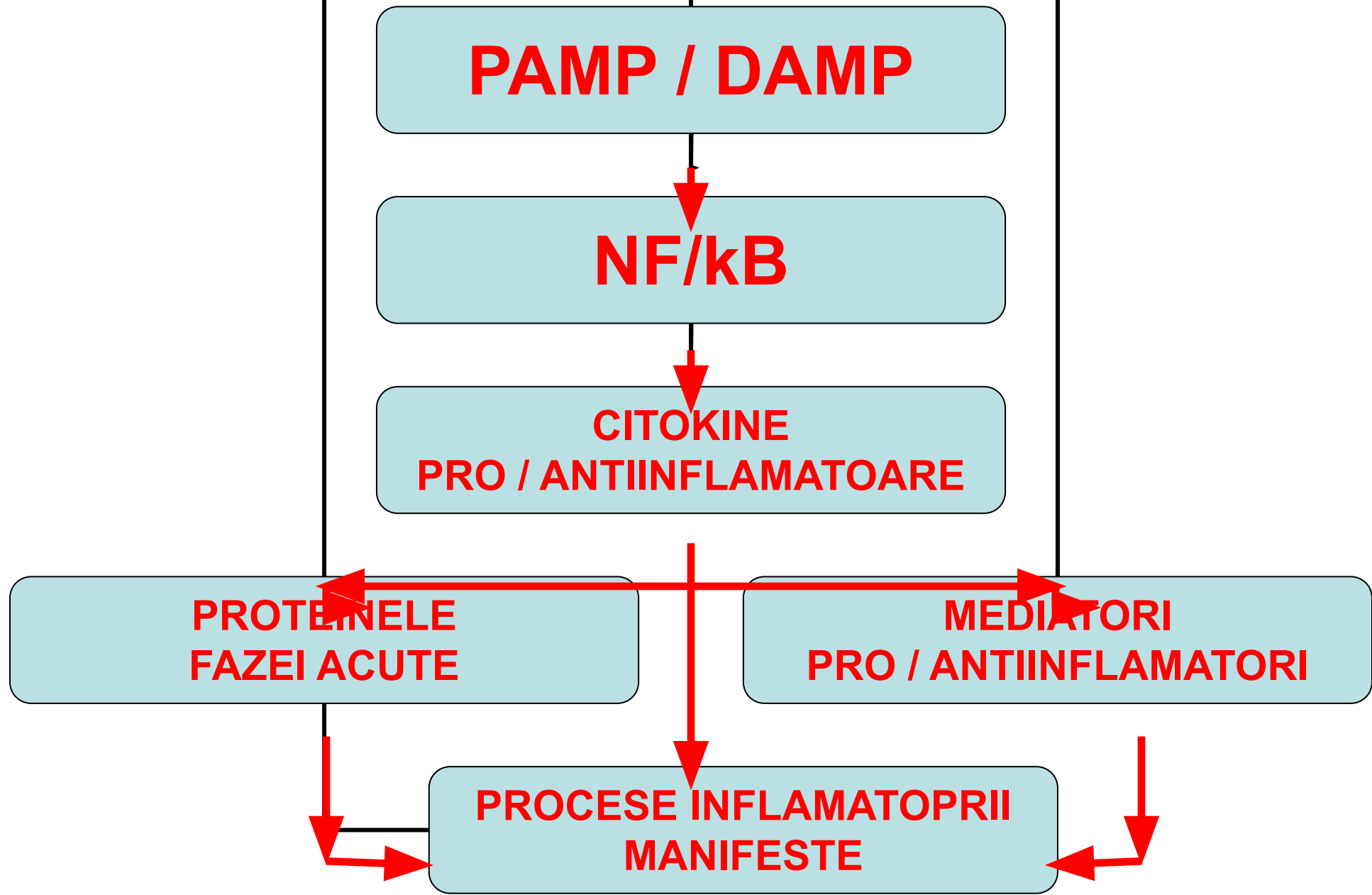
SINTEZA CITOKINELOR PRO/ANTIINFLAMATOARE

SINTEZA PROTEINELOR FAZEI ACUTE

SINTEZA MEDIATORILOR INFLAMATORI

REAȚIILE ȘI PROCESELE 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

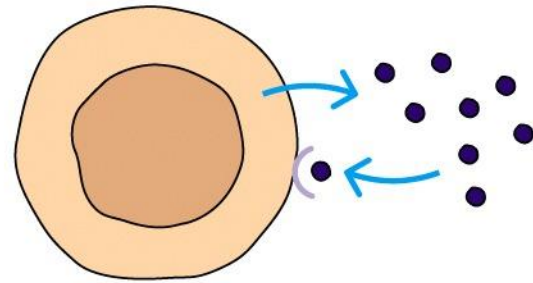
perioada de viață – minute

acțiune pleiotropă (asupra multor celule)

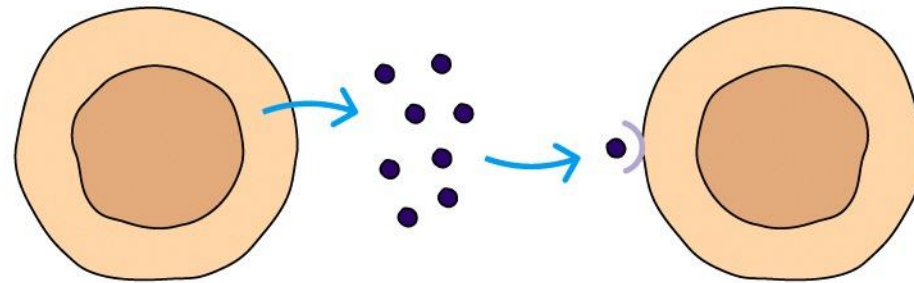
citokine pro- și anti-inflamatoare

Efectele locale – inflamație acută

Efectele generale – inflamație sistemică

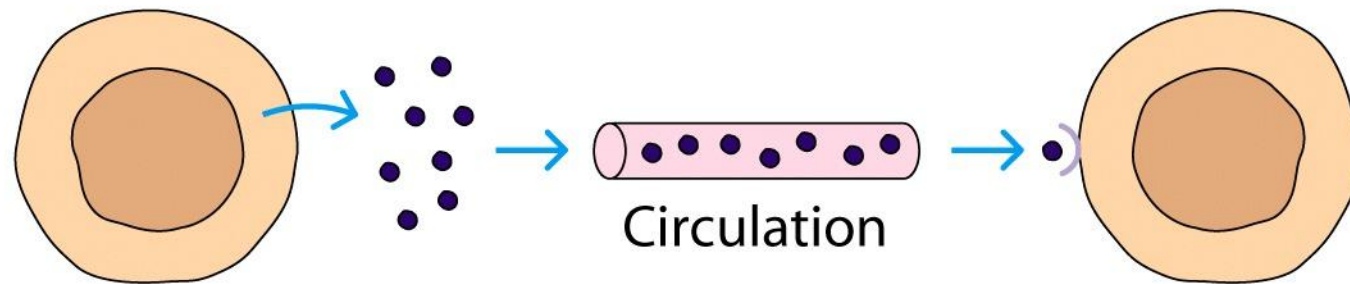


Autocrine action



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- α ; TNF- β :

Efectele biologice:

Activează **NF-kB**

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:

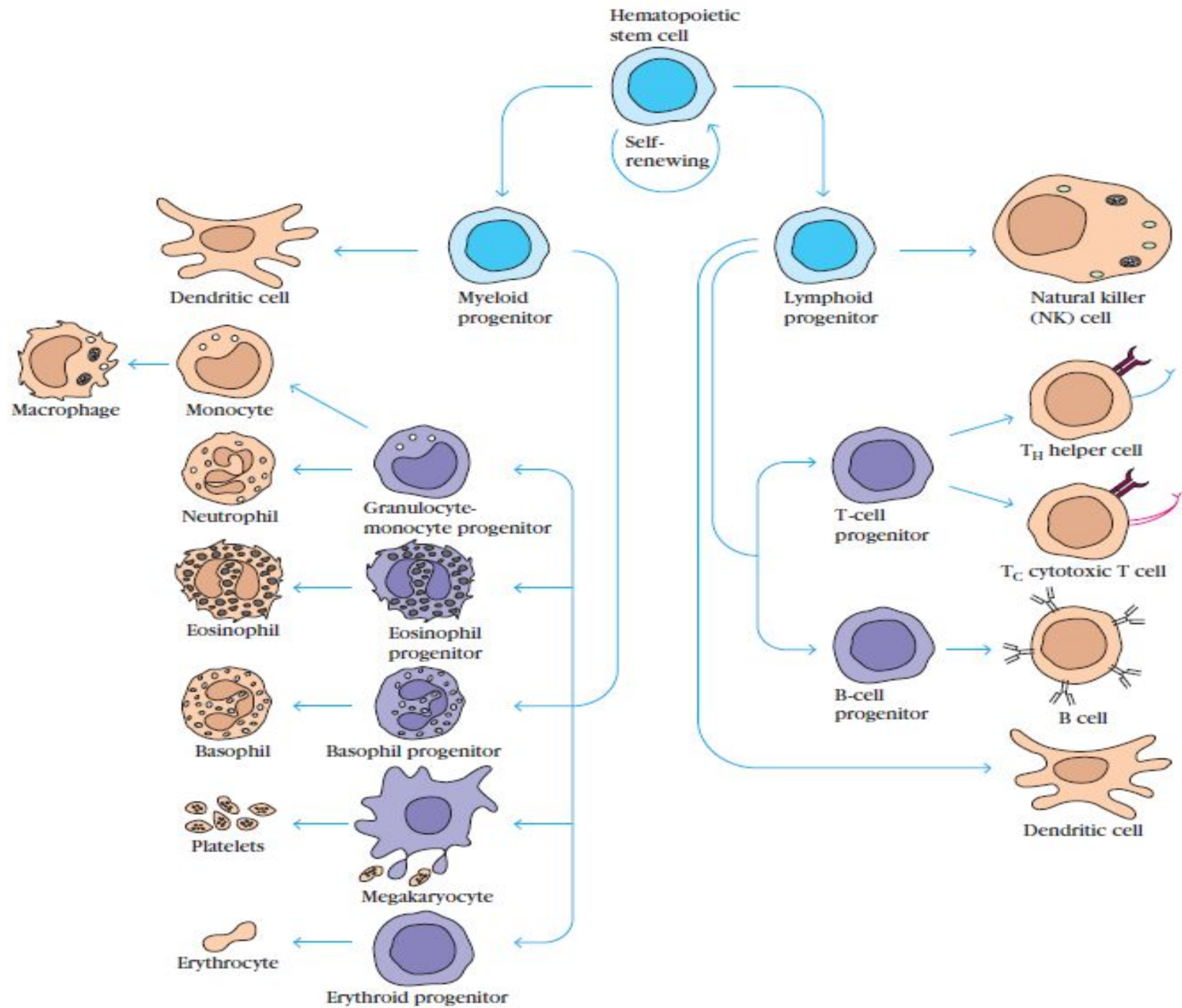
- **micșorarea sensibilității receptorului către insulină;**
- creșterea eliberării în sânge a adipokinelor (citokinele celulelor adipoase), în primul rând, a leptinei și rezistinei;
- activarea procesului de aterogenitate;
- activarea statusului protrombotic;
- creșterea radicalilor liberi de oxigen,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

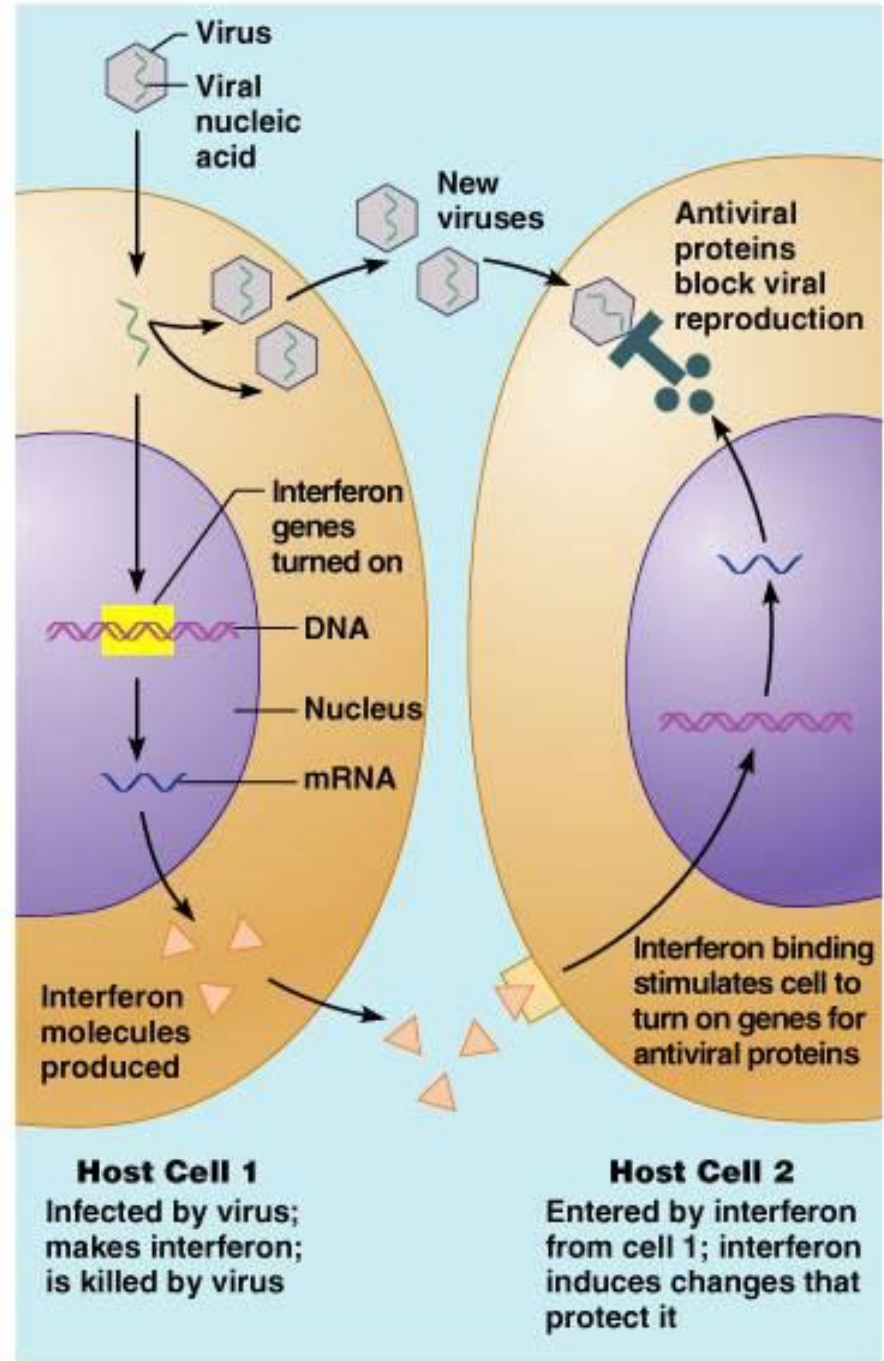
INF-gamma - Th, CD8, B, NK, Celule Prezentatoare de Antigen
(cromozomul 12) sub acțiunea IL-12 și IL-18.

INTERFERONII

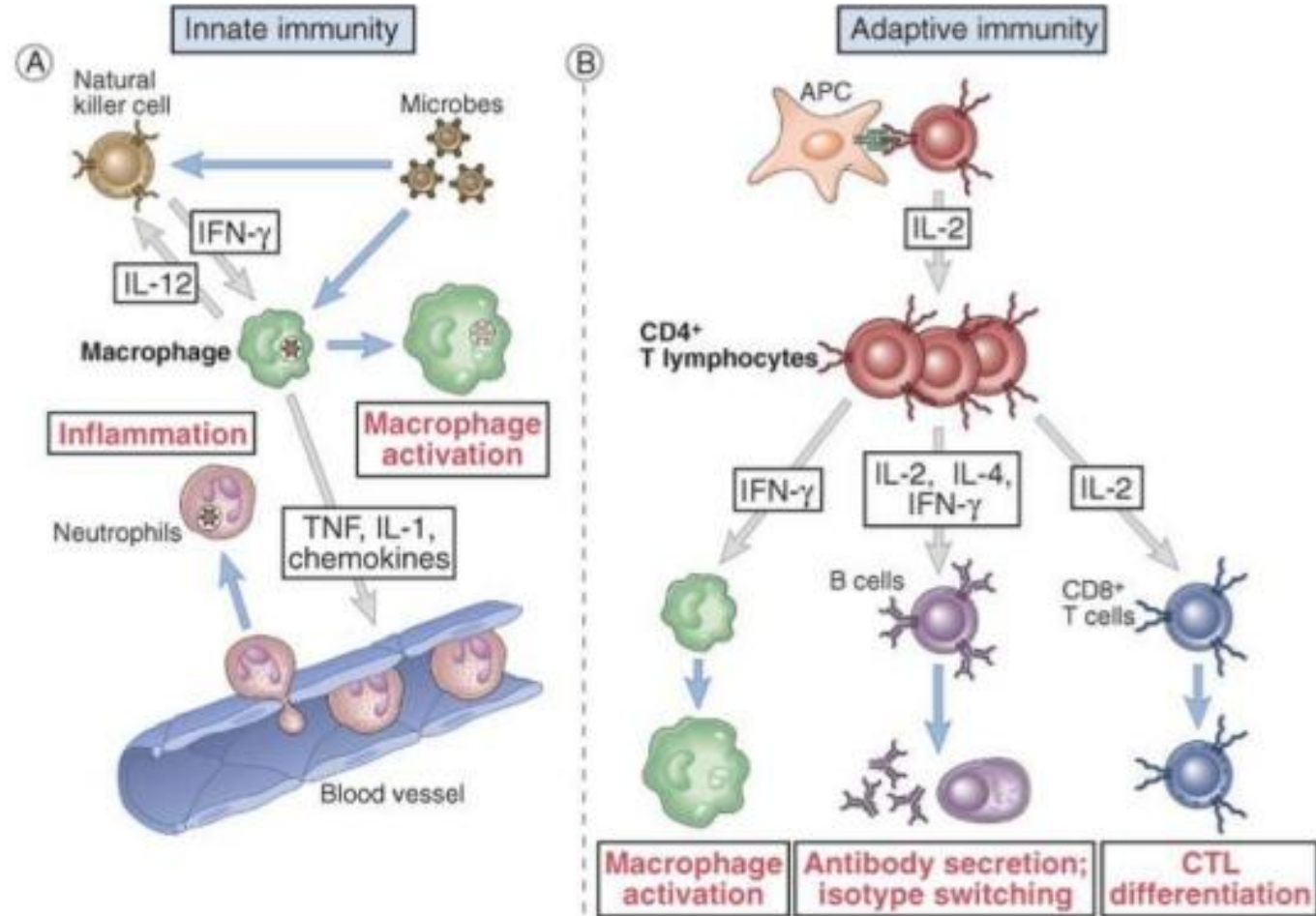
**Secreția INF-gamma este controlată de IL-12 și IL-18.
Participă în imunitatea înnăscută și adaptivă.**

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**

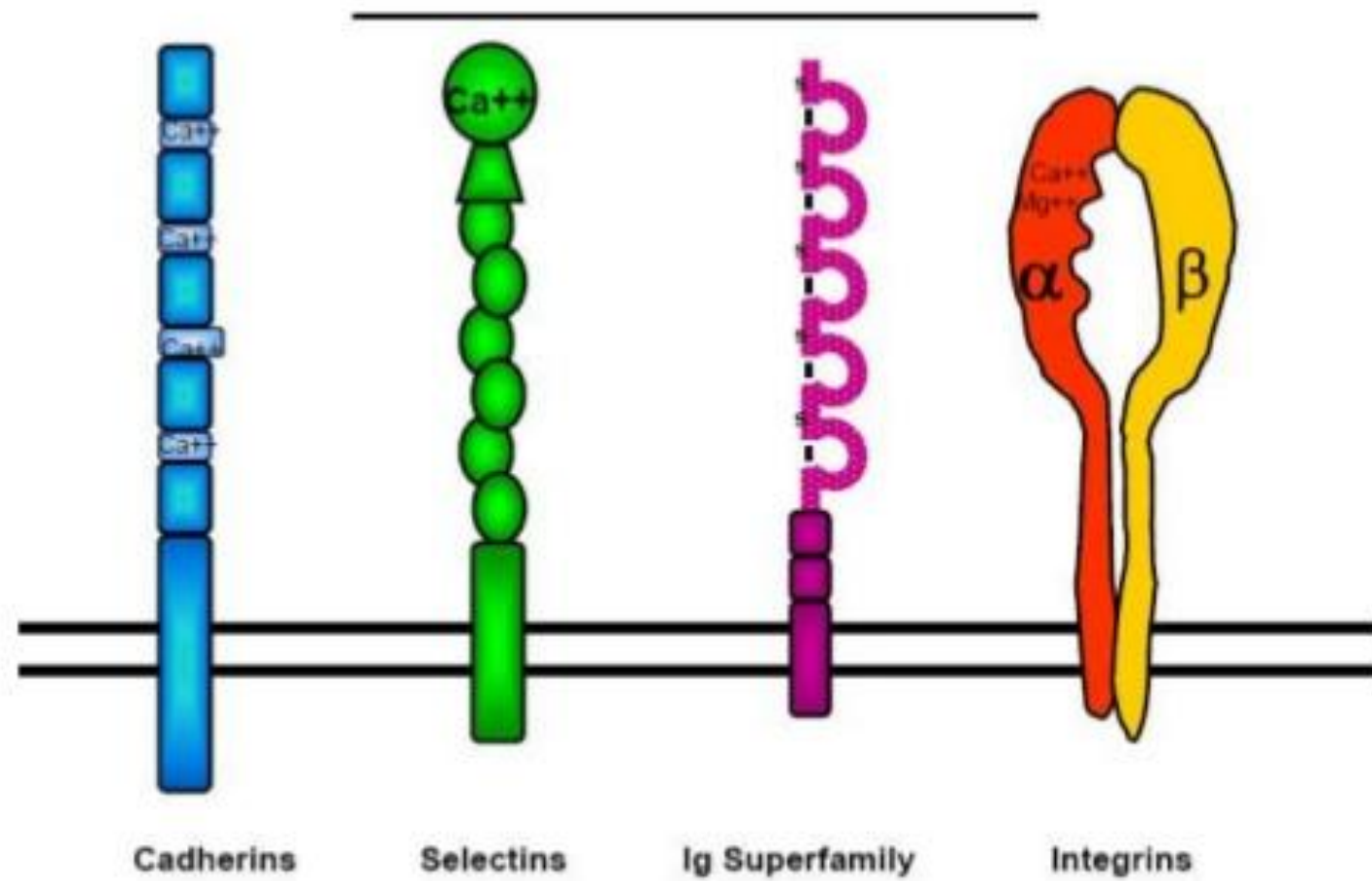
→ **caderine**

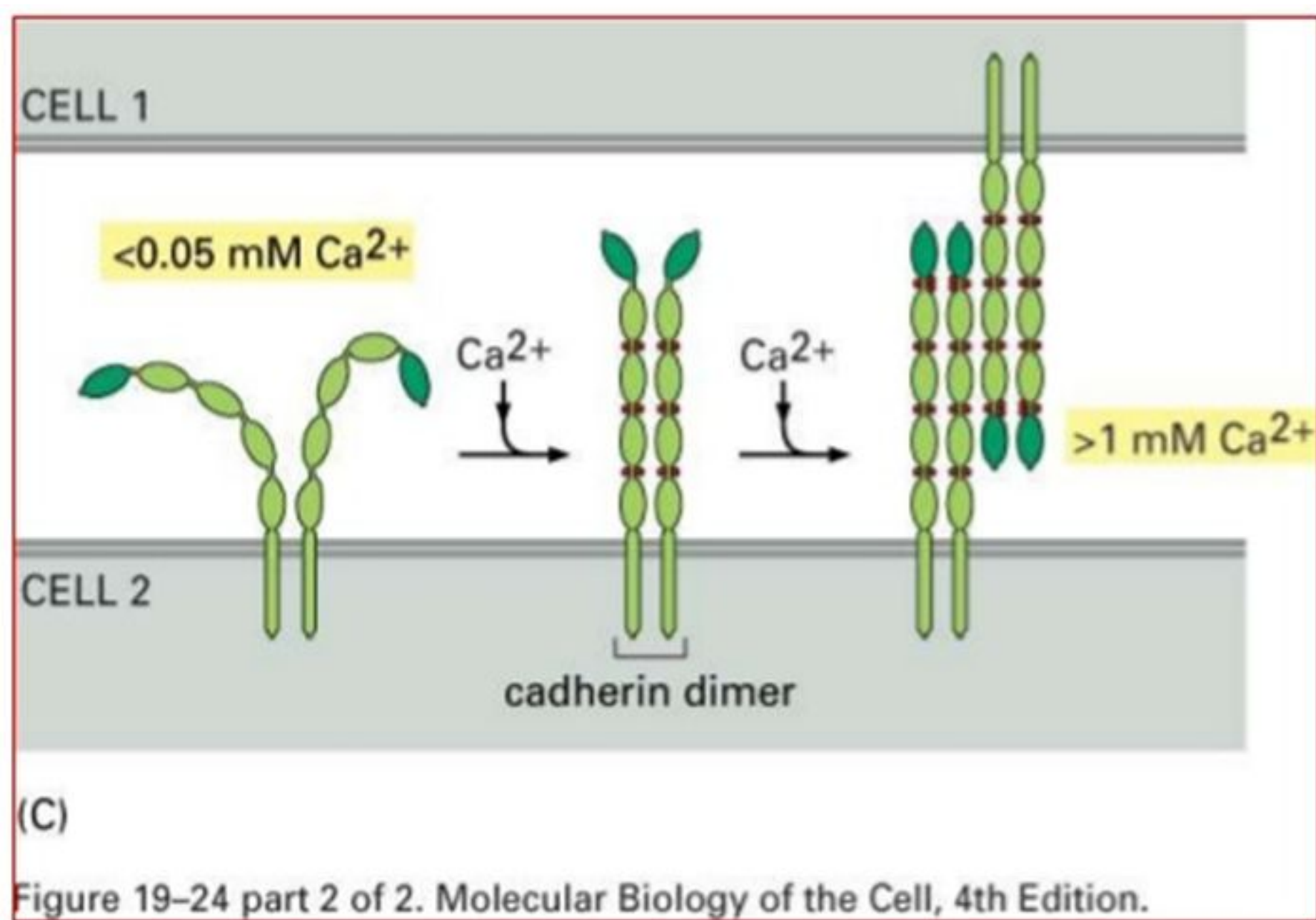
→ **superfamilie de imunoglobuline**

FUNCȚIA DE BAZĂ – adeziunea celulară:

Activarea, migrarea și conectarea celulelor

la alte celule sau la structurile matricei extracelulară.





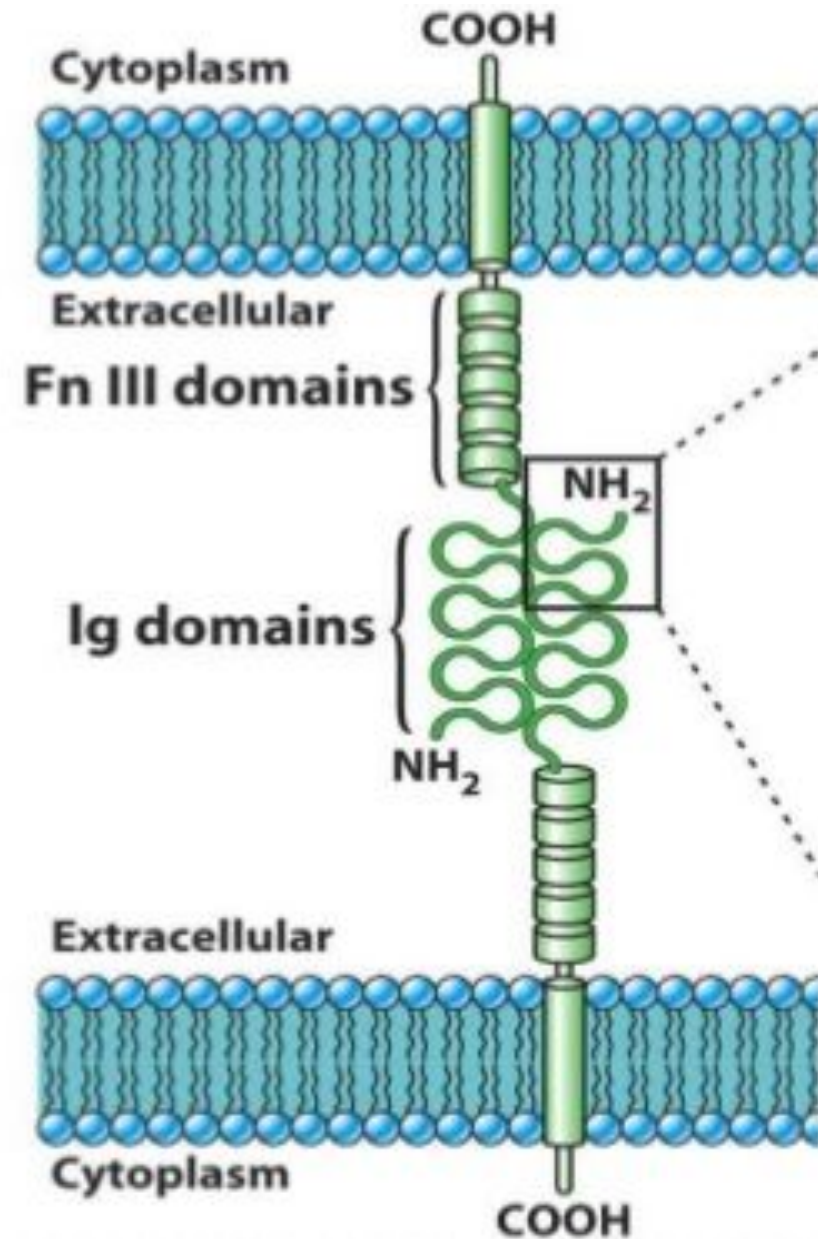
Dacă concentrația de Ca este joasă, atunci fragmentul exterior al receptorului este degradat de enzimele proteolitice.

Figure 19-24 part 2 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

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

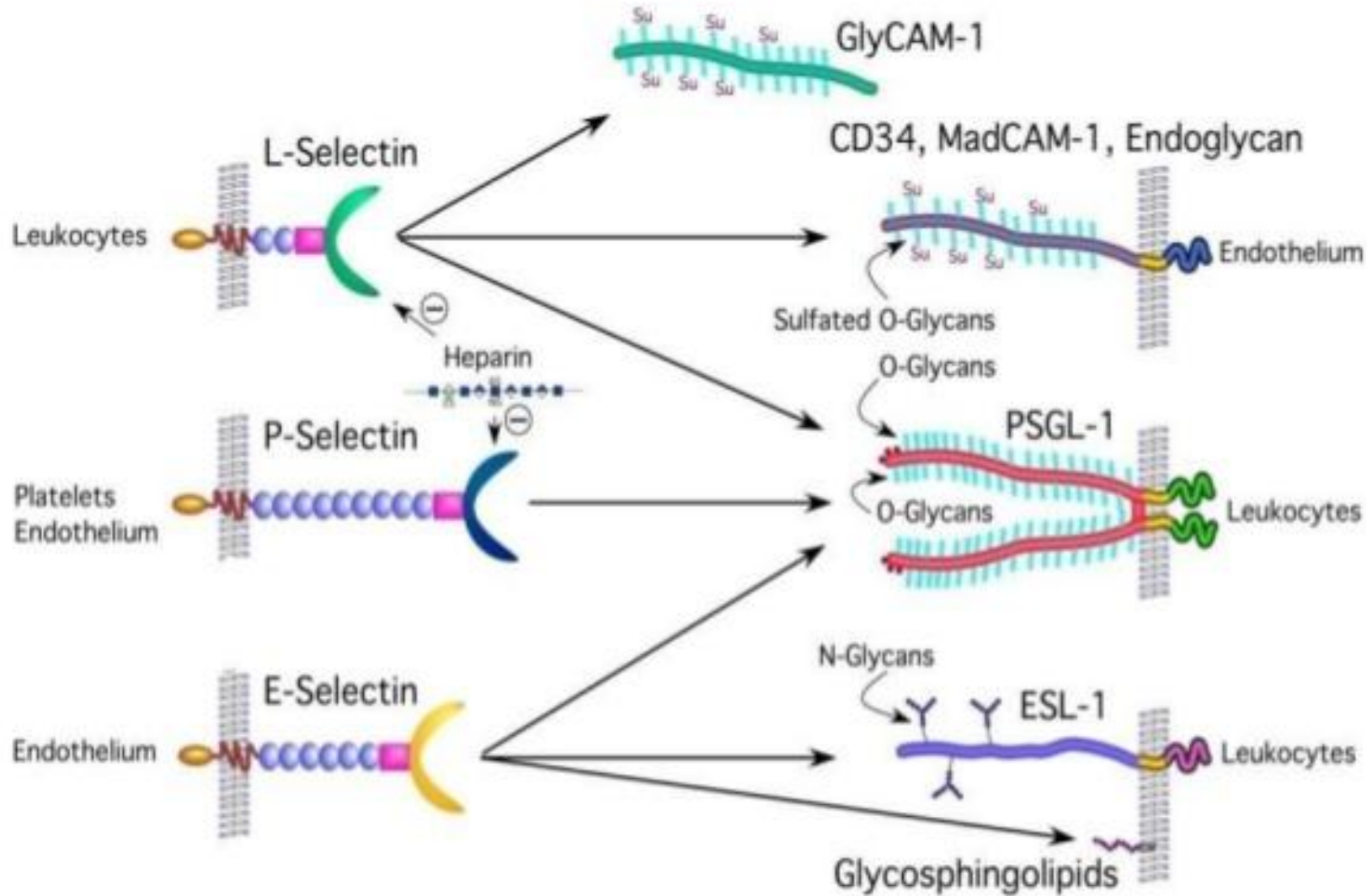
Asigură **aderarea** celulelor sanguine la matricea intercelulară (colagen, fibronectină, laminină) și la alte celule.

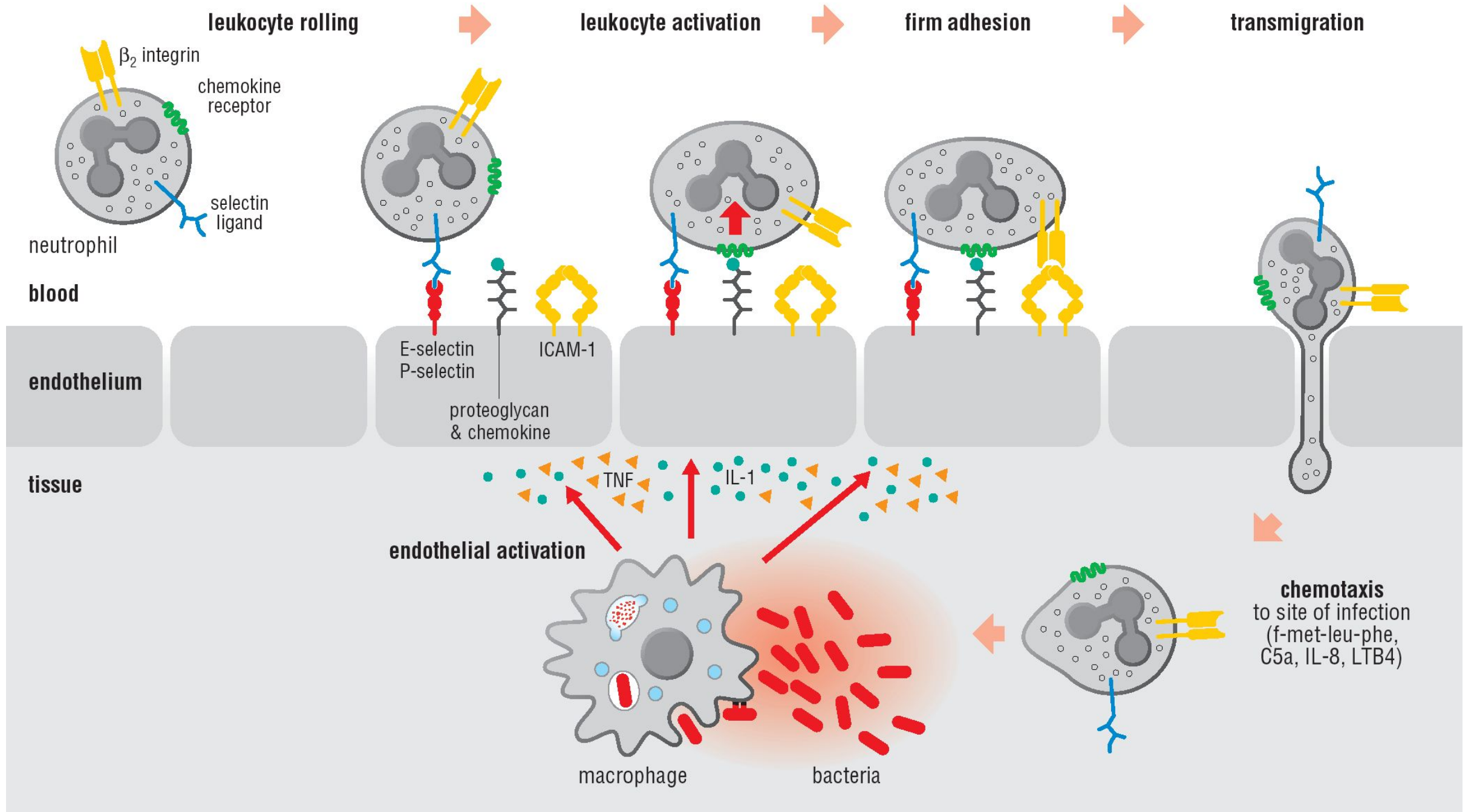
Activează **trombocitele**

Activează **T-limfocitele**

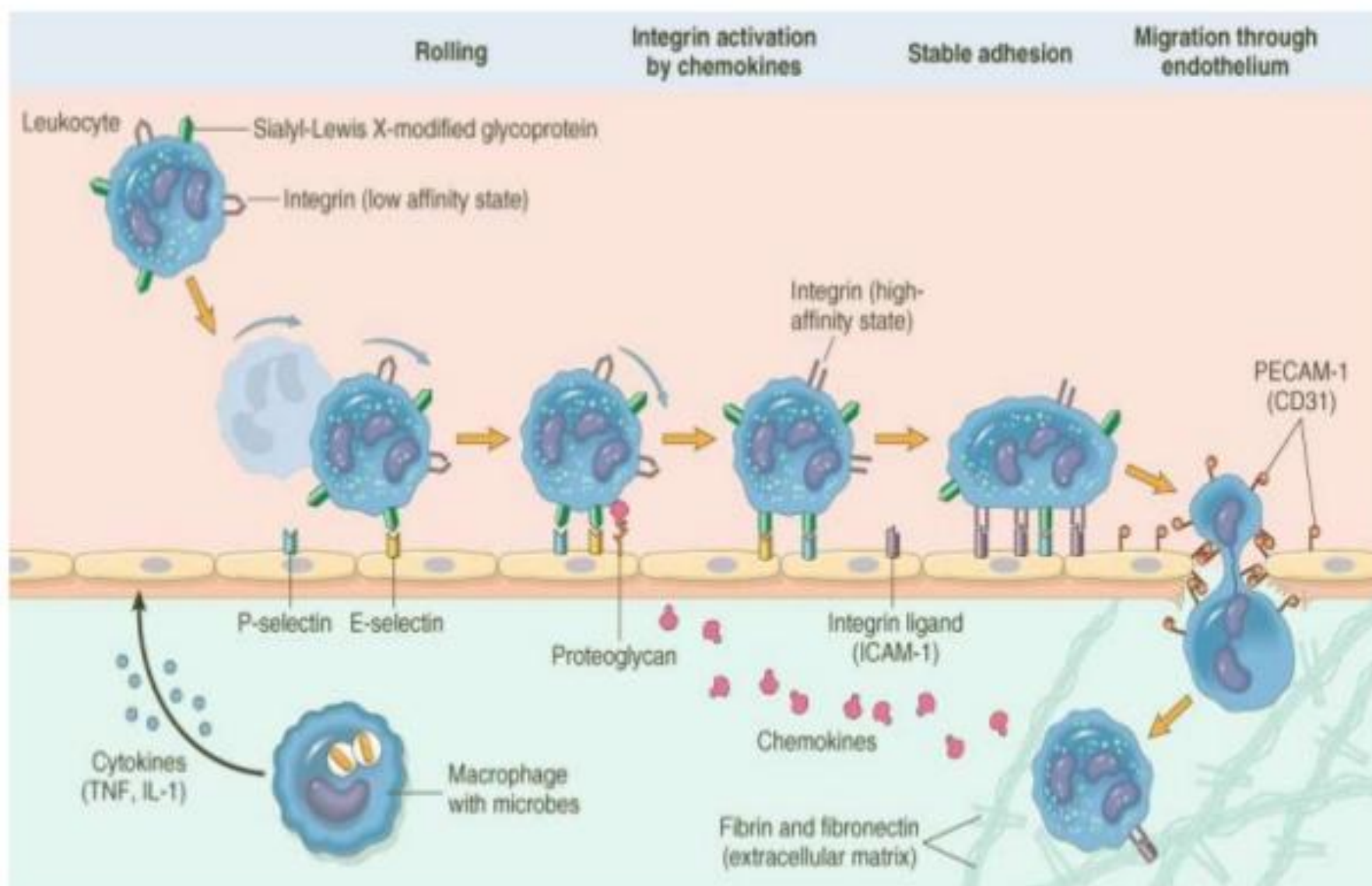
Adeziunea leucocitelor la endoteliu și **emigrarea** ulterioară.

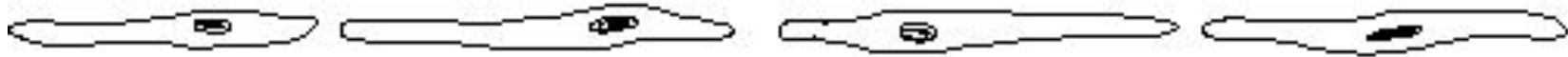
Macromolecular Ligands for Selectins





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**

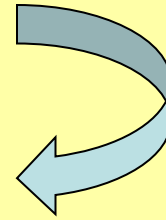
2 CATEGORII DE MEDIATORI:

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

MEDIATORII INFLAMATORI PLASMATICI

MEDIATORII INFLAMATORII CELULARI:

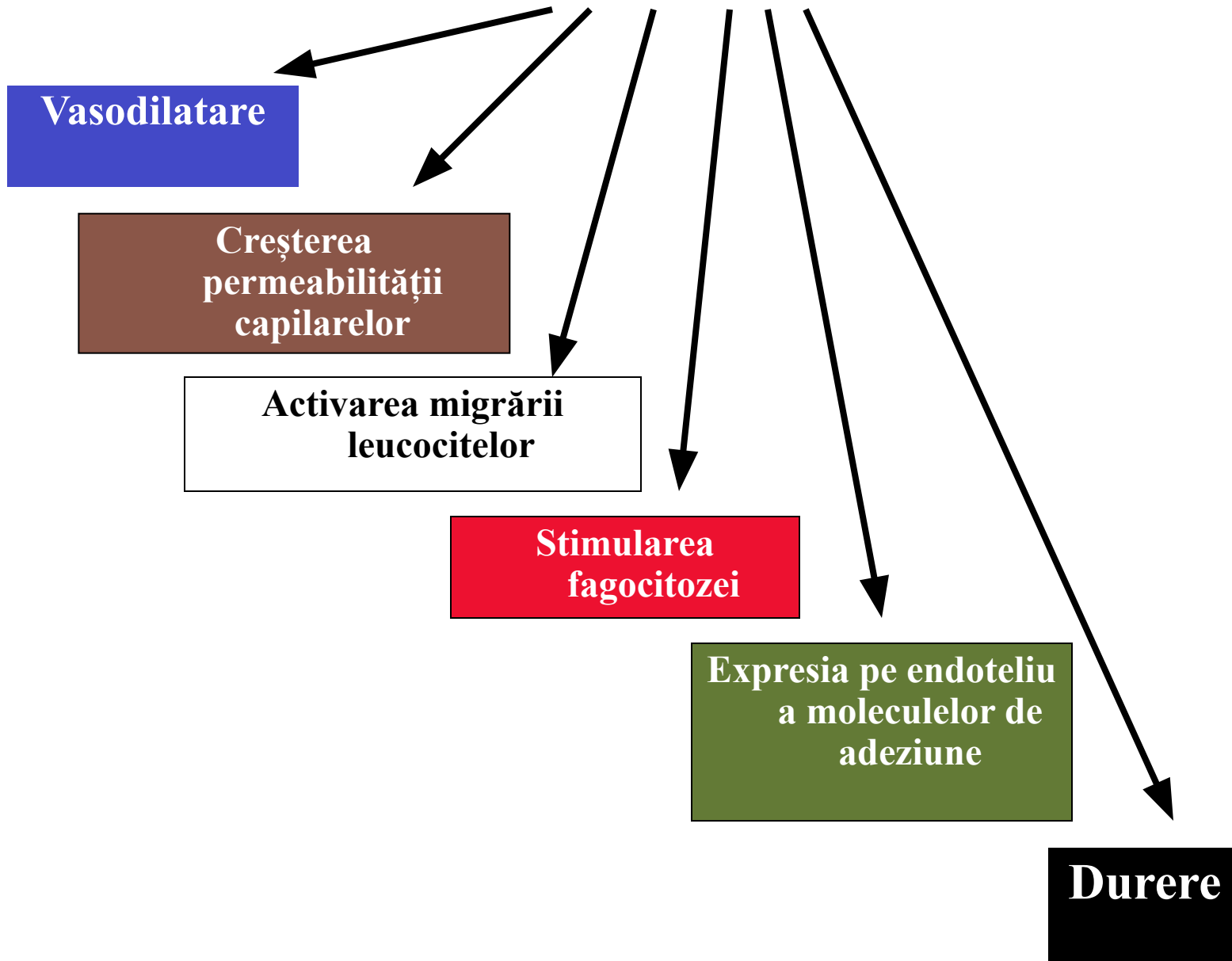
- **Mastocite:** prostaglandine
tromboxani
leucotriene
factorii chemotactici
triptaza
histamina + heparina
factorul de activare a plachetelor
bradikinina
acetilcolina
substanța P



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

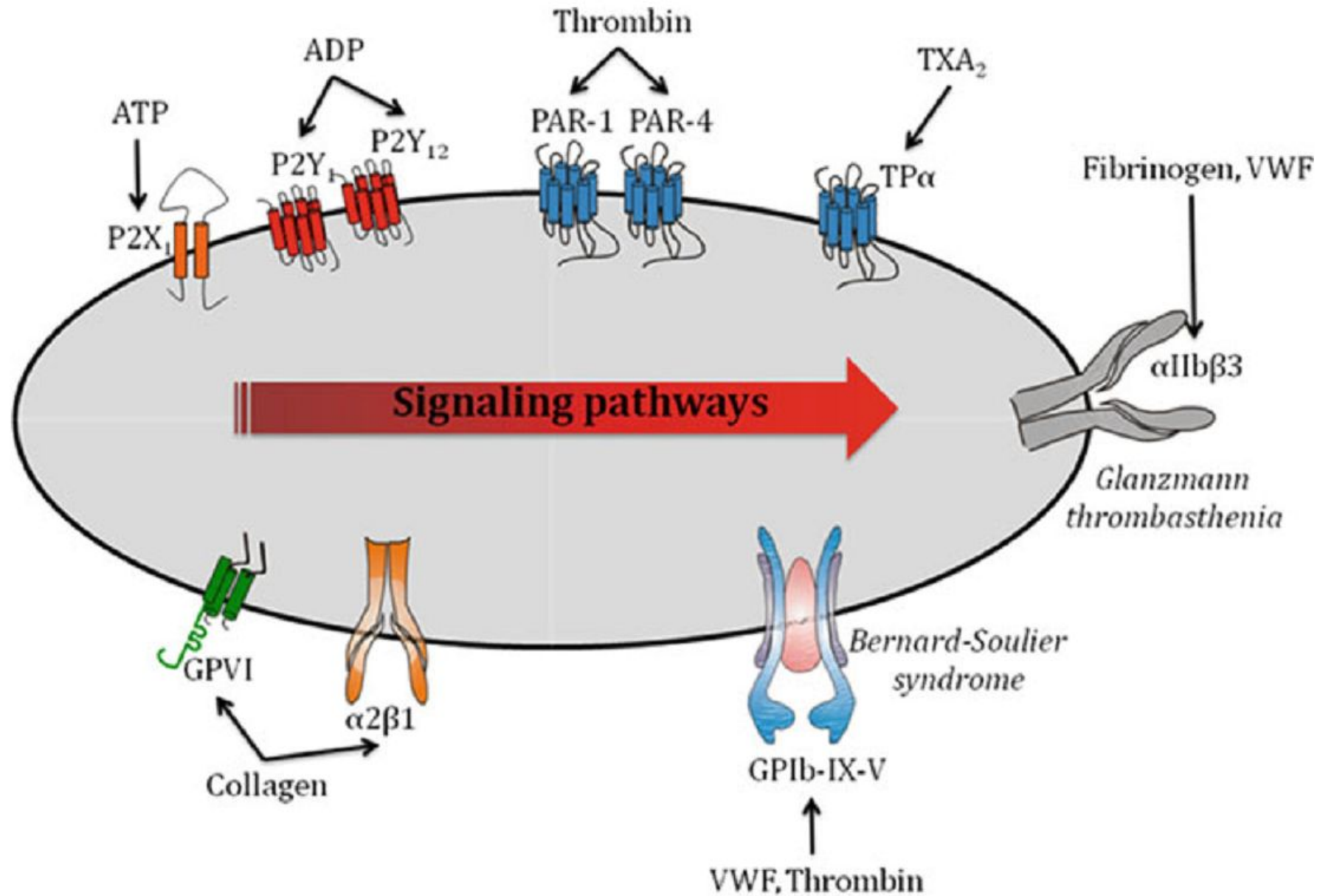
Subclasă de fosfolipide

Sintetizat de plachetele activate, leucocite, endoteliocite

- **Efecte inflamatoare:**

- **Bronhospasm**
- **Vasodilatare și creșterea permeabilității**
- **Adeziunea leukocitelor la endoteliu**
- **Potențarea formării radicalilor liberi de oxigen**
- **Sinteza eicosanaizilor**
- **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:**

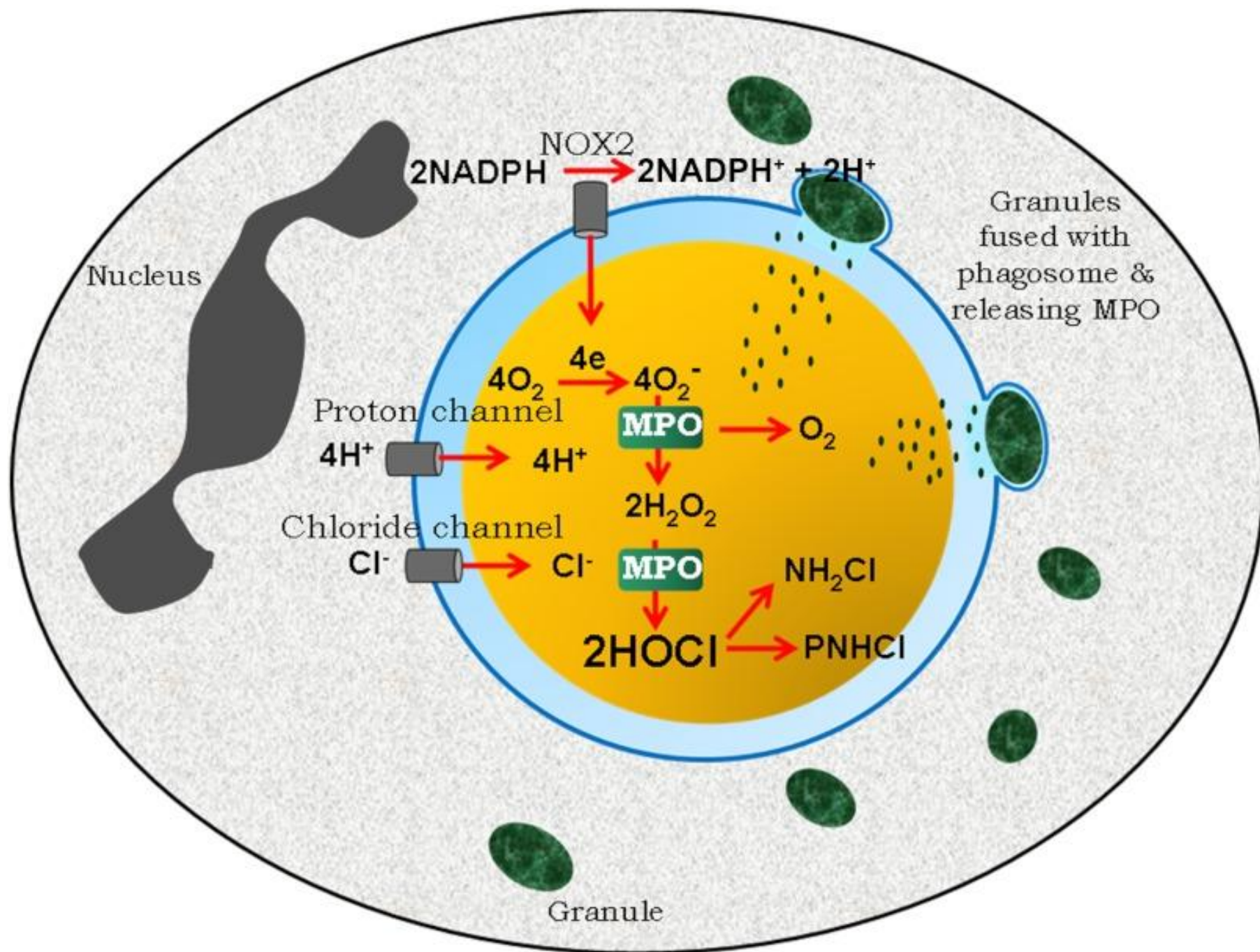
enzime lizozomale,

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 H₂O₂), 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.

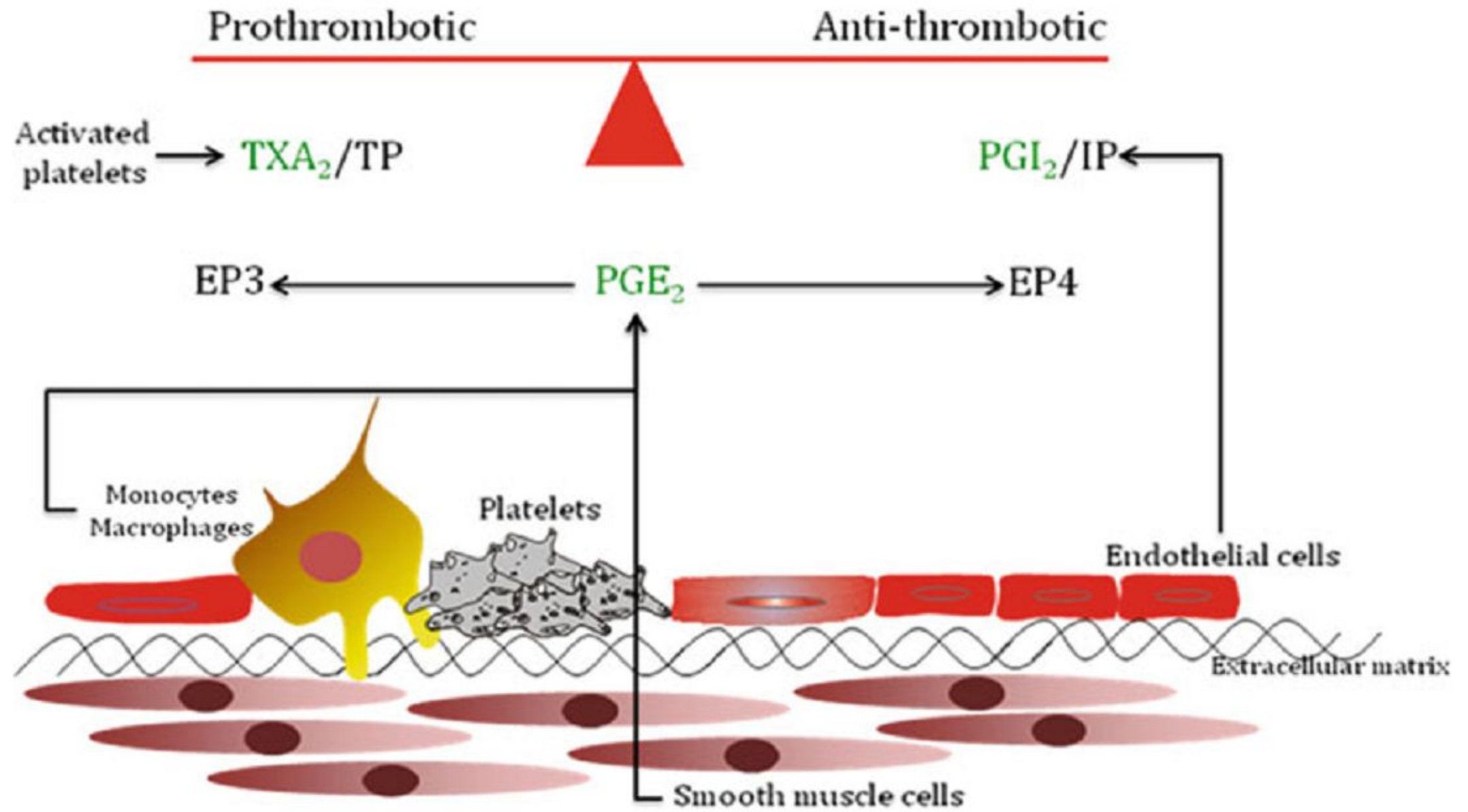
- **perforina (enzimă proteolitică) structură analoagă cu C9.**

→ **Macrofage** - interleukine pro- și anti-inflamatoare, TNF-alpha, interferon- γ (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- γ (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 O₂**
- 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 implicări cardinale

1. Inflamația

2. Durerea

3. Anxietatea

4. Depresia

5. Alergia

- **Prostaglandinele:**

Dilatarea arteriolelor
hiperemie arterială

- **Troboxanii**

Agregarea trombocitelor

- **Prostaciclina (PGI₂)**

Efect antiagregant,
permeabilizant, vasodilatator

- **Leucotrienele**

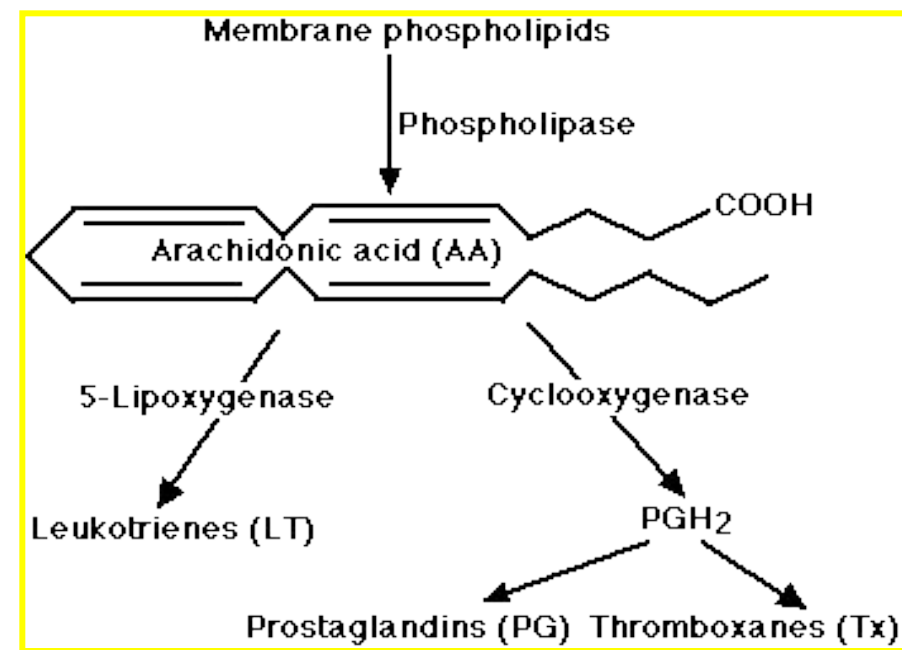
Efect chemiotactic. Emigrarea leucocitelor PMN, bronhospasm

- **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

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

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 O₂, 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

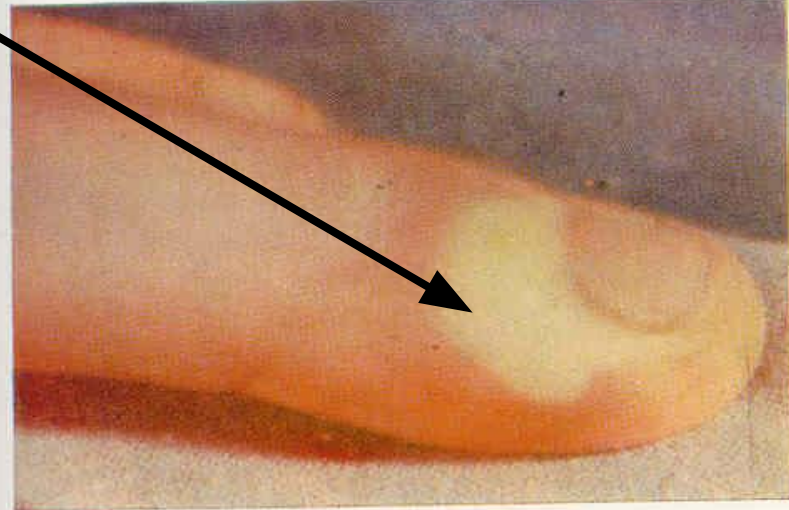
EXSUDAT PURULENT

**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);

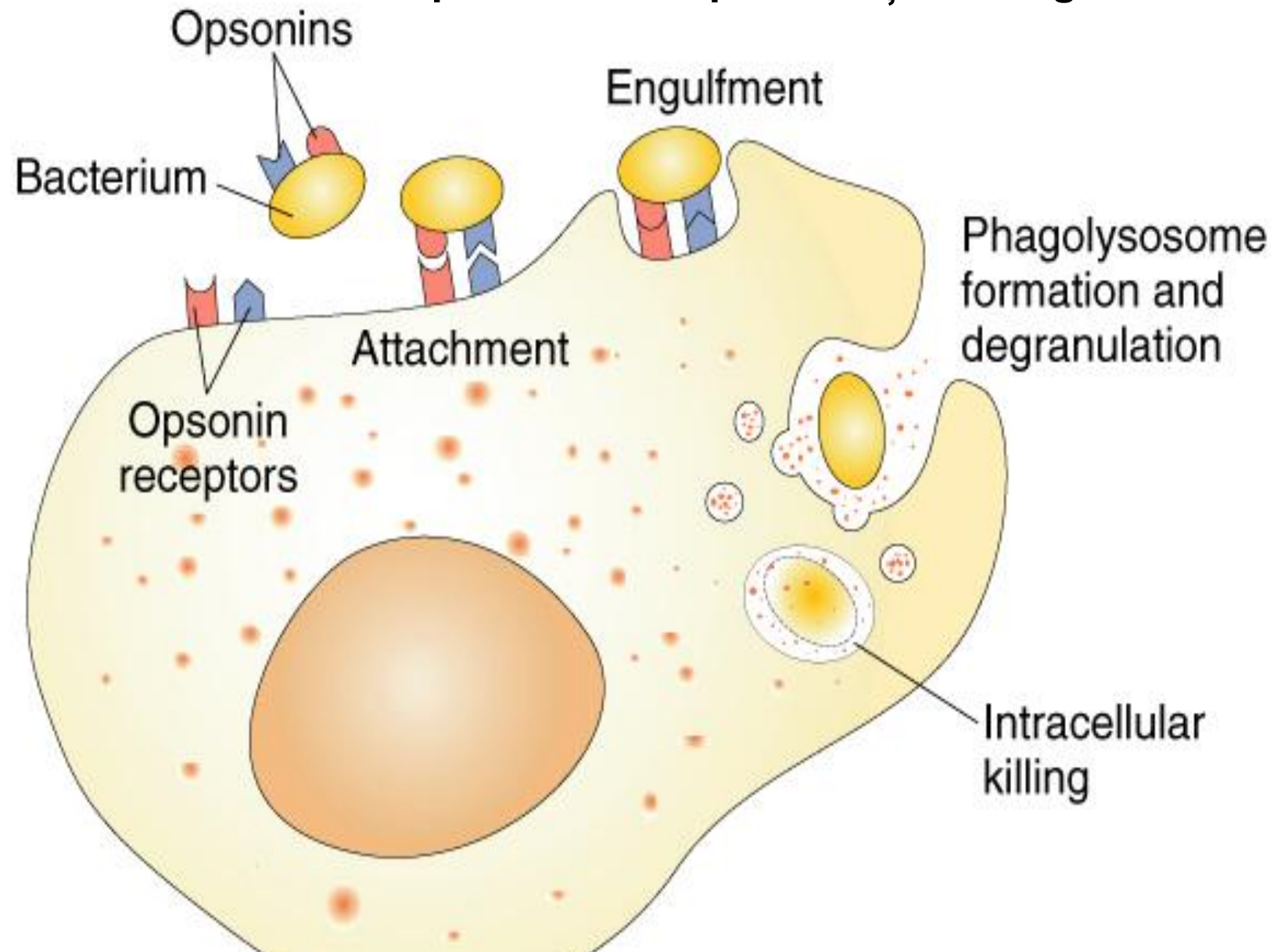
- b. mecanism nespecific natural prin activarea complementului pe cale alternativă cu formarea C3b și asocierea lui la microorganism (i.e. opsonizare) – interacțiunea cu receptorii de pe membrana fagocitului;

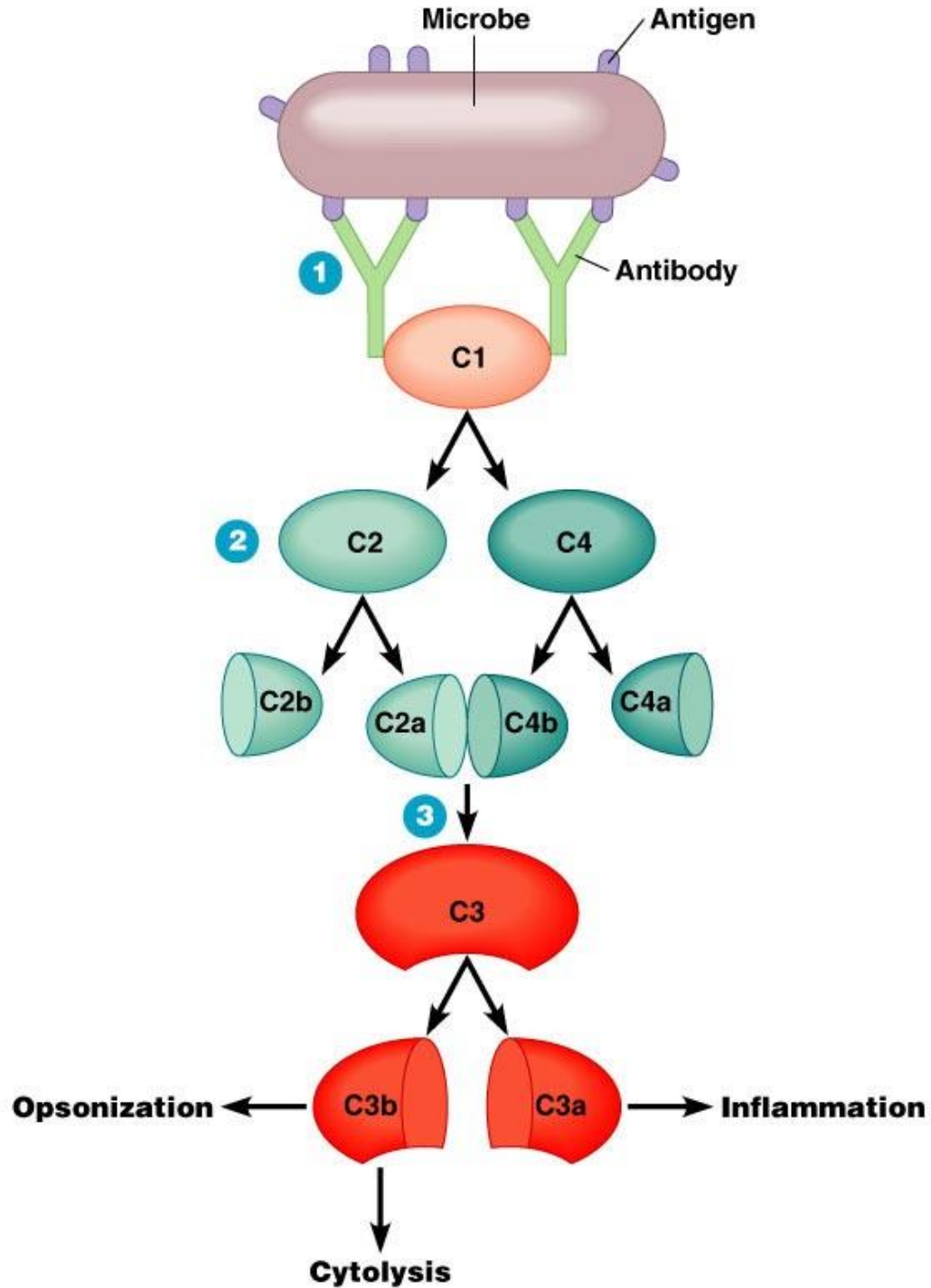
7. FAGOCITOZA

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 O₂ și formarea anionului superoxid - **efect bactericid.**

☉ În special în neutrofile:

Expresia mieloperoxidazei:

$(MPO) + H_2O_2 + Cl = HOCl$ (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.

$MPO + H_2O_2 + Cl^- = HOCl$ (hipoclorit)

$MPO + NO =$ distrugerea oxidului nitric

8. PROLIFERAREA

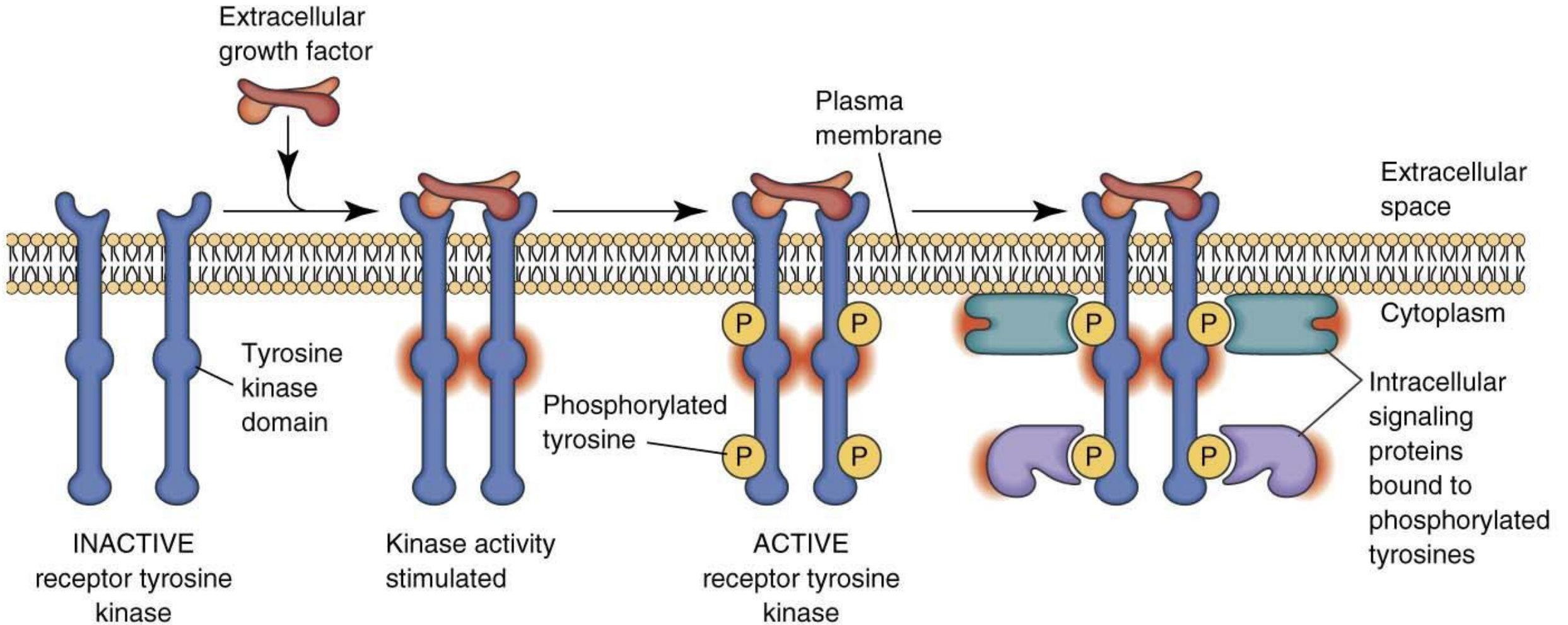
Multiplicarea celulelor de origine mezenchimală în focarul inflamator

- **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

▶ Înnăscută

- 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.

