

10. Fagocitosi

I edizione



(vale per tutto il capitolo)

10. Fagocitosi.....	1	10.3.2. Prodotti secreti dai macrofagi ad attività locale.....	13
10.1. BIOLOGIA DELLA FAGOCITOSI.....	3	10.3.3. Prodotti secreti dai macrofagi con attività generalizzata.....	13
10.1.1. Classificazione.....	3	10.3.4. Funzioni dei fagociti mononucleati nella risposta immunitaria specifica....	14
10.1.2. Funzioni della membrana esterna.....	4	10.3.5. Attivazione dei macrofagi.....	15
10.1.3. Recettori e ligandi.....	5	10.3.6. Segnali di attivazione dei macrofagi.....	15
10.1.4. Ripulitura della membrana.....	5	10.3.7. Mediatori prodotti.....	16
10.1.5. Manutenzione della membrana.....	6	10.3.8. Macrofagi nei focolai di flogosi cronica.....	17
10.1.6. Auto-fagocitosi.....	6	10.4. IL PROCESSO DELLA FAGOCITOSI.....	18
10.1.7. Fagociti professionali.....	7	10.4.1. Aderenza e riconoscimento: opsonizzazione.....	19
10.2. I FAGOCITI MONONUCLEATI.....	8	10.4.2. Recettori per IgG e complemento.....	19
10.2.1. Aschoff.....	8	10.4.3. Recettori pattern recognition (PRR) dei macrofagi.....	20
10.2.2. Sviluppo dei fagociti mononucleati.....	9	10.4.4. Inglobamento.....	22
10.2.3. Macrofagi tissutali.....	10	10.4.5. Degranolazione (nel caso dei granulociti neutrofili).....	22
10.3. ATTIVAZIONE E FUNZIONI DEI FAGOCITI MONONUCLEATI.....	12	10.4.6. Fagocitosi e metabolismo cellulare.....	23
10.3.1. Principali funzioni dei fagociti mononucleati nell'immunità naturale.....	12	10.4.7. Uccisione e degradazione.....	23
		10.5. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	26



10.1. *Biologia della fagocitosi*

Definizione

La fagocitosi è il meccanismo attraverso il quale una cellula introflette la membrana cellulare esterna formando una vescicola intra-cellulare. Viene generalmente innescata dal legame di recettori sulla superficie cellulare con ligandi di provenienza extra-cellulare

10.1.1. CLASSIFICAZIONE

-  Si possono individuare a scopo didattico vari tipi di fagocitosi:
- fagocitosi propriamente detta è innescata da particelle esogene
 - auto-fagocitosi: è innescata da particelle endogene
 - endocitosi o pinocitosi: fagocitosi in fase liquida (liquidi e molecole solubili)
 - trans-citosi: endocitosi ad un polo di una cellula polarizzata associata a trasporto intra-cellulare del vacuolo fagocitosico e esocitosi all'altro polo (es.: lipoproteine attraverso le cellule endoteliali)

10.1.2. FUNZIONI DELLA MEMBRANA ESTERNA



La cellula ha una superficie enorme di membrana esterna, con una gran quantità di prolungamenti citoplasmatici (fanno eccezione le cellule epiteliali nella porzione che è a contatto con le cellule epiteliali adiacenti e gli eritrociti)

La membrana cellulare esterna non ha solo la funzione di compartimentalizzare la cellula delimitando un ambiente intra-cellulare a composizione assai differente dal fluido interstiziale: tutte le comunicazioni della cellula con l'esterno avvengono attraverso la membrana cellulare

Le comunicazioni arrivano alla cellula per due vie:

- elettrica (anche se le sinapsi o le giunzioni neuro-muscolari o muscolo-muscolari spesso utilizzano un mediatore chimico)
 - chimica
-

10.1.3. RECETTORI E LIGANDI

 La superficie della cellula è interamente ricoperta da recettori, diversi tra di loro per composizione chimica per specificità e per affinità

Questi recettori rendono la cellula molto “appiccicosa”: continuamente molecole si fissano ai recettori cellulari a volte con alta affinità, a volte con bassa affinità o del tutto casualmente

Facendo un esempio estremo:

- una cellula ha due molecole di recettore per cui sono presenti due tipi di ligandi nel fluido interstiziale. Il primo ha una affinità di 10^6 il secondo di 10^0 (= 1)
- del primo, il ligando specifico, ce ne sono 2×10^0 molecole (= 2), del secondo tipo ce ne sono moltissime diverse ciascuna delle quali in minima quantità e con minima affinità (10^6 volte inferiore), ma il loro numero complessivo è per ipotesi è 2×10^6
- in queste condizioni ad ogni istante avremo che 1 recettore sarà accoppiato al suo specifico ligando, mentre l'altro recettore sarà accoppiato casualmente ad un altro ligando a bassa affinità

Questa situazione comporta che la cellula veda i suoi recettori rapidamente occupati da molecole pertinenti o non: viene **accecata**

Risulta necessario ripulire i recettori

10.1.4. RIPULITURA DELLA MEMBRANA

 La ripulitura della membrana esterna è compito della fagocitosi

- La membrana viene invaginata e si forma un vacuolo in cui quella che era la superficie esterna diviene quella rivolta all'interno del vacuolo
- Il vacuolo viene fuso con organuli contenenti enzimi litici (es.: lisosomi). Gli enzimi litici digeriscono quanto si è legato ai recettori ripulendoli
- Il vacuolo ripulito viene ricondotto alla membrana esterna e fuso con essa: i recettori ripuliti sono di nuovo a disposizione

10.1.5. MANUTENZIONE DELLA MEMBRANA



La fagocitosi viene utilizzata per la sostituzione di parti di membrana danneggiati o per sostituire i recettori
In particolare nel vacuolo di fusione

- gli enzimi litici possono digerire anche il recettore, operando quindi una *down regulation* dei recettori
- può unirsi al vacuolo un vacuolo di provenienza dal reticolo endoplasmico che porta recettori nuovi: *up regulation* dei recettori

In conclusione attraverso la fagocitosi la membrana

- viene mantenuta pulita
- ha le parti danneggiate sostituite
- ha i propri recettori regolati quantitativamente e qualitativamente

10.1.6. AUTO-FAGOCITOSI



La fagocitosi ha anche un ruolo determinante nel *turnover* e nella regolazione del numero degli organuli intracitoplasmatici: **auto-fagocitosi**

10.1.7. FAGOCITI PROFESSIONALI



Benché tutte le cellule possedano questa proprietà, esistono dei fagociti professionali

Queste cellule hanno:

- un citoplasma ampio in modo da poter fagocitare particelle di dimensioni proporzionalmente maggiori
- una struttura citoscheletrica (e conseguente forma) non rigida in modo da accomodare all'interno vacuoli di grandi dimensioni senza distruggere il proprio citoscheletro



I fagociti professionali hanno ruoli importanti nell'immunità

- come cellule in grado di innescare il processo flogistico-immunitario
 - come effettori dell'immunità innata
 - come effettori dell'immunità specifica acquisita
-

10.2. I fagociti mononucleati

Il sistema dei fagociti mononucleati rappresenta la seconda per numero maggiore popolazione cellulare del sistema immunitario

È formato da cellule derivanti da una linea ontogenetica comune, la cui funzione primaria è la fagocitosi

10.2.1. ASCHOFF

All'inizio del '900, i morfologi osservarono che alcune cellule assumevano coloranti iniettati per via endovenosa (chiamati "coloranti vitali" perché coloravano le cellule vive)

Aschoff identificò queste cellule come:

- macrofagi nel tessuto connettivo
- microglia nel sistema nervoso centrale
- cellule endoteliali nel pavimento dei sinusoidi vascolari
- cellule reticolari negli organi linfoidei

Aschoff suggerì che questi diversi tipi cellulari funzionassero nella difesa dell'ospite tramite la fagocitosi di agenti estranei quali i microbi, e li raggruppò collettivamente nel cosiddetto:

sistema reticolo-endoteliale (*reticuloendothelial system, RES*)



Figura 10.1. Karl Albert Ludwig Aschoff. Modificato da: clendening.kumc.edu

10.2.2. SVILUPPO DEI FAGOCITI MONONUCLEATI

- ☞ Tutte le cellule appartenenti al sistema dei fagociti mononucleati originano nel midollo osseo e passano nel sangue come monociti con una emivita nel sangue da 1 a 3 d
- Dopo maturazione e successiva attivazione, possono assumere aspetti morfologici diversi
- In particolare possono fondersi tra loro ed assumere l'aspetto di una cellula gigante anche con molte centinaia di nuclei. Il vantaggio evolutivo della formazione di cellule giganti in condizioni di flogosi non risulta è data dalla capacità di una cellula più grande di fagocitare corpuscoli più grandi

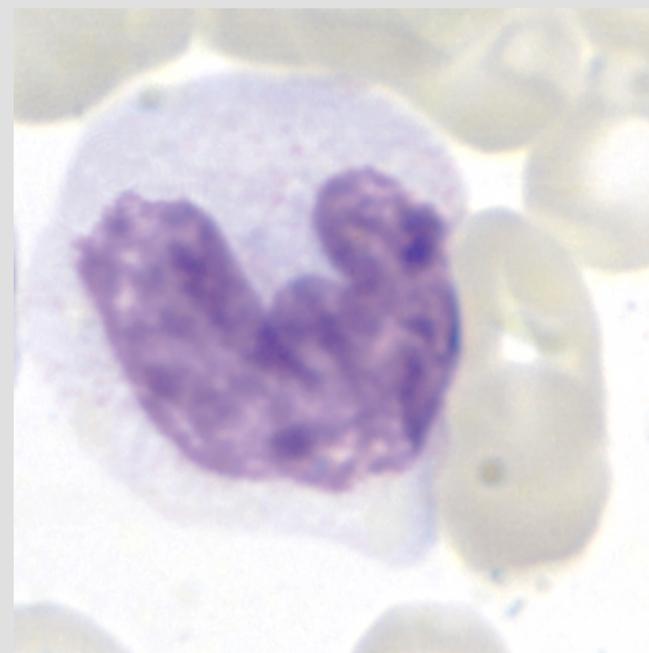


Figura 10.2. Monocito nel sangue periferico. Colorazione di Giemsa.

Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

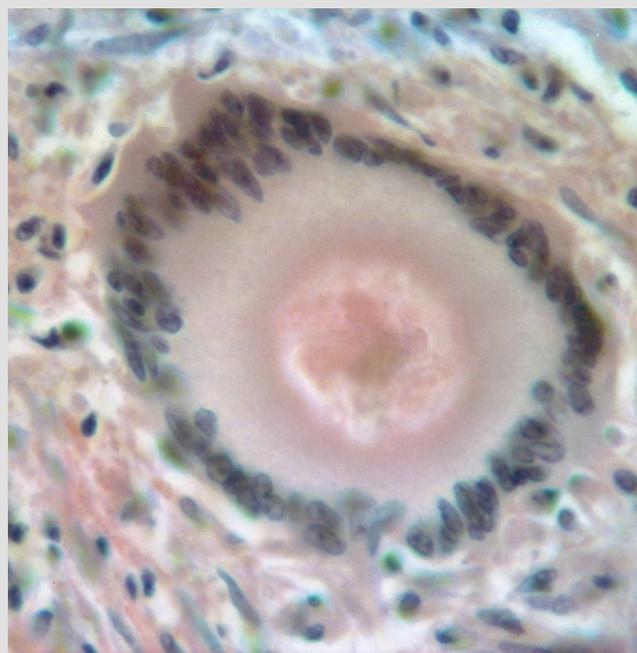


Figura 10.3. Cellula gigante di Langhans derivata dalla fusione di macrofagi in un granuloma tubercolare. Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

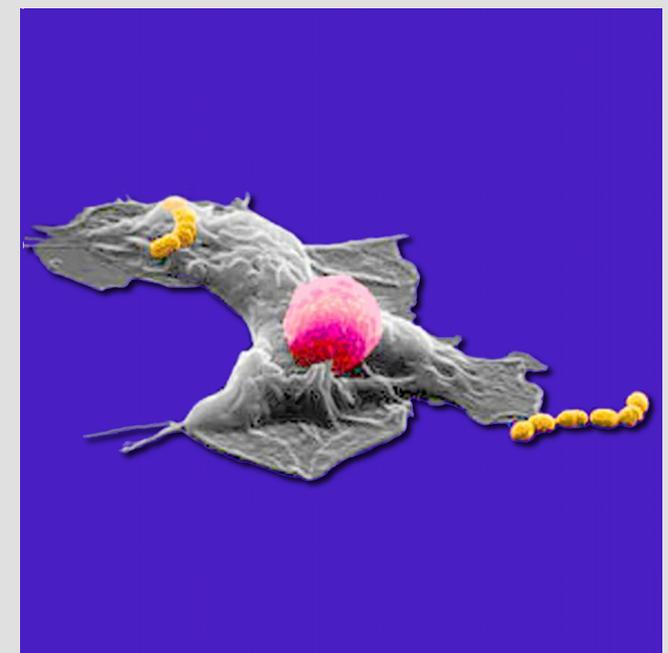


Figura 10.4. Macrofago con catene di streptococchi. In rosso un linfocito, in giallo catenelle di *Streptococcus pyogenes*

Modificato da Cellsalive.com

10.2.3. MACROFAGI TISSUTALI

 Una volta insediatisi nei tessuti, i monociti maturano e si trasformano in macrofagi, conosciuti anche col nome di istiociti

I macrofagi possono essere attivati da un gran numero di stimoli, e possono assumere forme diverse

Es.:

- alcuni di essi sviluppano un abbondante citoplasma e sono chiamati cellule epitelioidi, data la loro somiglianza con le cellule epiteliali cutanee
- altri possono anche fondersi per formare cellule giganti polinucleate

I macrofagi sono reperibili in tutti gli organi e nei tessuti connettivi, ed hanno ricevuto nomi particolari per designarne le diverse localizzazioni e differenziazioni

Le morfologie assunte dai macrofagi nei vari tessuti corrispondono a funzioni differenziate, es.:

- mantenere pulite le sierose in modo che possano scorrere tra di loro senza attrito
- rimuovere nel fegato componenti assimilati dal tratto digerente prima che questi vadano a raggiungere i tessuti
- rimuovere i globuli rossi senescenti nella milza
- rimuovere tutte le particelle inalate che giungono sino agli alveoli

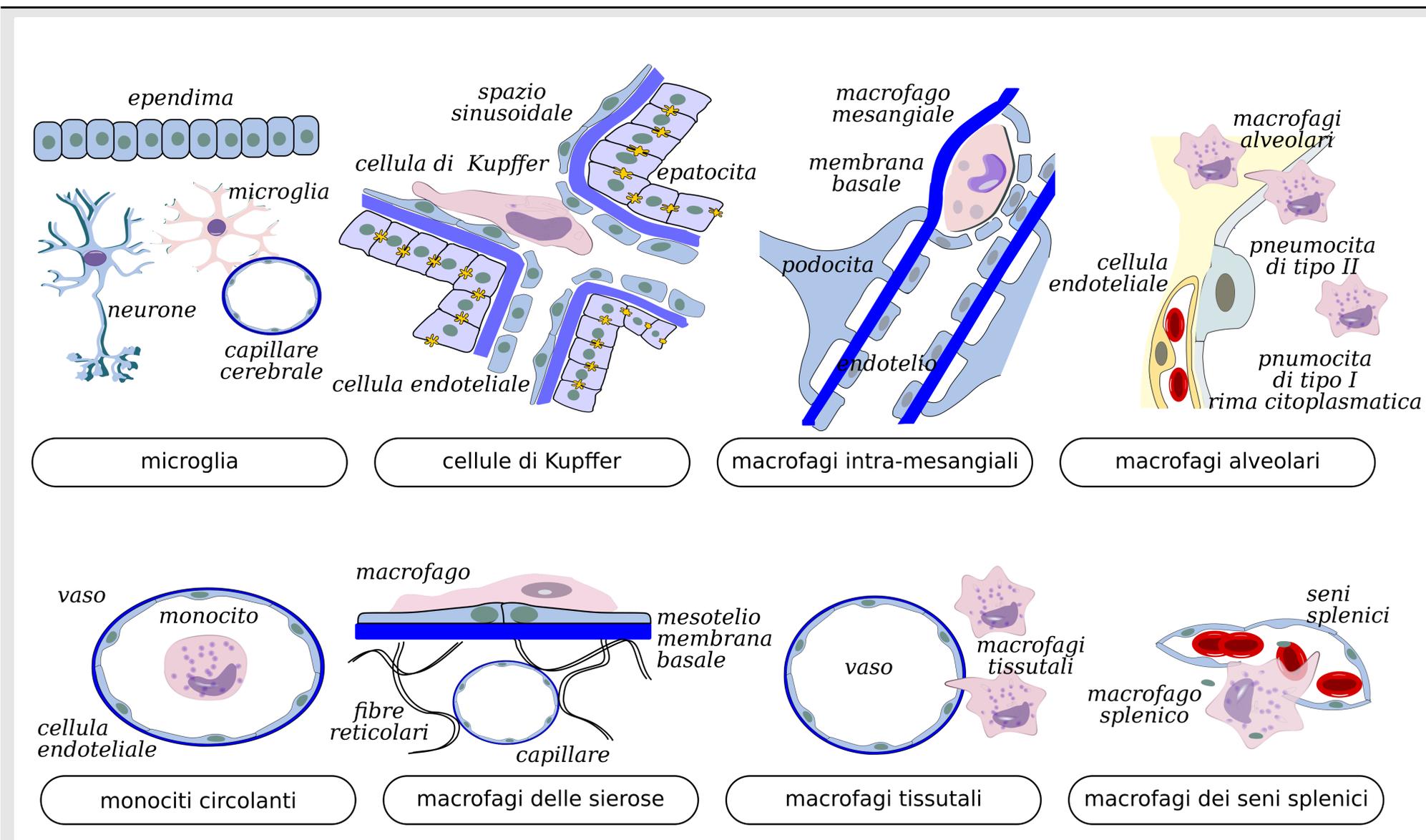


Figura 10.5. Vari tipi di fagociti. Adattato da Roitt (1993), ridisegnato. A questi vanno aggiunte le cellule dendritiche mieloidi e plasmacitoidi, gli osteoclasti ed altre forme di differenziamento secondario

10.3. Attivazione e funzioni dei fagociti mononucleati

-  I fagociti mononucleati rappresentano l'esempio di una popolazione cellulare fondamentale per l'immunità naturale, che ha acquisito un ruolo centrale anche nell'immunità specifica acquisita
 - I macrofagi svolgono molte delle loro funzioni nella difesa dell'ospite prima che si sviluppi un'immunità specifica
 - Queste stesse funzioni divengono molto più efficienti nelle sedi dove si sviluppa una risposta immune
 - La risposta immune potenzia e conferisce specificità a meccanismi di difesa operativi anche in assenza di un riconoscimento antigenico specifico da parte dei linfociti
-

10.3.1. PRINCIPALI FUNZIONI DEI FAGOCITI MONONUCLEATI NELL'IMMUNITÀ NATURALE

-  I macrofagi fagocitano particelle estranee, quali microrganismi, macromolecole quali gli antigeni, nonché costituenti autologhi danneggiati o morti, come i globuli rossi invecchiati.
 - Il riconoscimento delle sostanze estranee e dei tessuti danneggiati da parte dei macrofagi implica probabilmente l'intervento di recettori per fosfolipidi e polisaccaridi
 - Le sostanze fagocitate vengono degradate all'interno dei macrofagi da enzimi lisosomiali
 - I macrofagi costituiscono le principali cellule "spazzino" dell'organismo
-

10.3.2. PRODOTTI SECRETI DAI MACROFAGI AD ATTIVITÀ LOCALE



I macrofagi sono inoltre in grado di secernere

- enzimi
- forme attive dell'ossigeno
- ossido nitrico
- mediatori derivati dal metabolismo lipidico quali le prostaglandine

Tutte queste sostanze servono

- per uccidere i microbi
- per controllare la diffusione delle infezioni

ma possono anche

- danneggiare i tessuti normali nelle immediate vicinanze della reazione
-

10.3.3. PRODOTTI SECRETI DAI MACROFAGI CON ATTIVITÀ GENERALIZZATA



Tra i prodotti dei macrofagi:

- citochine, che reclutano altre cellule infiammatorie (ed in particolare neutrofili), e sono responsabili di molti effetti sistemici della infiammazione, quali la febbre
 - fattori di crescita per i fibroblasti e per gli endoteli vascolari, che favoriscono la riparazione dei tessuti danneggiati
-

10.3.4. FUNZIONI DEI FAGOCITI MONONUCLEATI NELLA RISPOSTA IMMUNITARIA SPECIFICA

 I macrofagi funzionano sia come cellule accessorie che come cellule effettrici nelle risposte immuni:

- collaborano nella presentazione dell'antigene e nella attivazione dei linfociti T
- sono effettori dell'immunità cellulo-mediata
- sono effettori dell'immunità umorale

La capacità dei macrofagi e dei linfociti di stimolare reciprocamente le rispettive funzioni costituisce un meccanismo di amplificazione dell'immunità specifica

Presentazione dell'antigene ed attivazione dei linfociti T

 I macrofagi espongono gli antigeni estranei sulla loro superficie in una forma riconoscibile dai linfociti T antigene-specifici: cellule presentanti l'antigene (*antigen presenting cells, APC*)

I macrofagi esprimono proteine che promuovono l'attivazione dei linfociti T: i macrofagi funzionano quindi come cellule accessorie nell'attivazione linfocitaria

Effettori dell'immunità cellulo-mediata

 Nella fase effettrice delle risposte immuni cellulo-mediate, i linfociti T stimolati dall'antigene secernono citochine che attivano i macrofagi rendendoli più efficienti

I macrofagi sono tra i principali effettori dell'immunità cellulo-mediata

Effettori dell'immunità umorale

 Nella fase effettrice della risposta immune umorale, gli antigeni estranei quali i batteri vengono rivestiti (opsonizzati) da molecole di anticorpi e complemento

I macrofagi esprimono recettori di superficie per gli anticorpi e per alcune proteine complementari, legando e fagocitando le particelle opsonizzate con avidità assai maggiore che non le particelle non rivestite

I macrofagi contribuiscono all'eliminazione degli antigeni riconosciuti nelle risposte immunitarie umorali

10.3.5. ATTIVAZIONE DEI MACROFAGI

-  I fagociti mononucleati hanno la capacità di venire attivati; un processo che avrà il risultato di
- aumentare il volume cellulare
 - aumentare il livello di enzimi lisosomiali
 - rendere più attivo il metabolismo
- potenziando la capacità di fagocitare e di uccisione dei batteri
- I macrofagi attivati sono fagociti molto più efficaci ma anche più dannosi: la loro entrata in funzione provoca spesso danno tissutale anche severo (vedi tubercolosi), per cui è importante che i macrofagi si attivino solo in presenza di uno stimolo molto forte
-

10.3.6. SEGNALI DI ATTIVAZIONE DEI MACROFAGI

-  Segnali di attivazione per i macrofagi sono:
- le linfochine (come l'interferone γ) secrete dai linfociti T sensibilizzati
 - alcune endotossine batteriche
 - il contatto con superfici rivestite di fibronectina
 - una quantità di altri agenti chimici, alcuni dei quali aumentano durante l'infiammazione acuta
-

10.3.7. MEDIATORI PRODOTTI

 A seguito dell'attivazione, il macrofago secerne a sua volta una varietà di prodotti biologicamente attivi, molti dei quali intimamente correlati al loro ruolo nell'infiammazione e nella riparazione
Sono già stati identificati più di 50 prodotti bioattivi
Questo arsenale di mediatori può causare considerevoli danni tissutali e, se prodotti in quantità massicce, anche sistemici:

-  ● *enzimi. Es.:*
- proteasi come l'elastasi e la collagenasi (mediatori del danno alle strutture interstiziali)
 - l'attivatore del plasminogeno, che scatena l'attivazione della plasmina ed ha come prodotto finale la produzione di fibrinopeptidi (potenti agenti flogogeni)
- *metaboliti attivi dell'ossigeno*
- *mediatori lipidici: inclusi i prodotti del metabolismo dell'acido arachidonico ed il PAF-acetil-etero*
- *fattori regolanti la funzione e la proliferazione di altre cellule (citochine e fattori di crescita), tra cui:*
- interferoni
 - fattori di crescita dei fibroblasti, delle cellule endoteliali, e dei precursori mieloidi
 - interleuchine (tra cui IL-1)
-

10.3.8. MACROFAGI NEI FOCOLAI DI FLOGOSI CRONICA

 I macrofagi presenti nei focolai di flogosi cronica derivano dai monociti circolanti e fuoriescono dai vasi sotto l'influenza di fattori chemiotattici

La liberazione dei fattori derivati dai linfociti, è un importante meccanismo grazie al quale i macrofagi continuano ad affluire ed accumularsi nei focolai dell'infiammazione cronica

Una volta nei tessuti, i macrofagi hanno la capacità di sopravvivere per tempi lunghissimi

I macrofagi hanno scarsa capacità di dividersi

Cellule giganti

 I macrofagi, quando non riescono a portare a termine l'eliminazione della particella verso cui hanno iniziato il processo di fagocitosi tendono a fondersi tra loro (sincizi) e la loro fusione può portare alla formazione di cellule giganti multi-nucleate

Il vantaggio evolutivo di questo meccanismo sta nella capacità di fagocitare particelle di dimensioni maggiori allo stesso singolo fagocita; questo meccanismo però, essendo innescato dalla difficoltà di portare a termine il processo di fagocitosi, si innesca anche nel caso di particelle relativamente piccole non digeribili

- es.: i micobatteri
-

10.4. Il processo della fagocitosi



Il fenomeno della fagocitosi può essere distinto in tre fasi:

- adesione delle particelle alla superficie del fagocita
- inglobamento
- degradazione (preceduta dall'uccisione degli eventuali batteri, miceti o protozoi) della particella inglobata

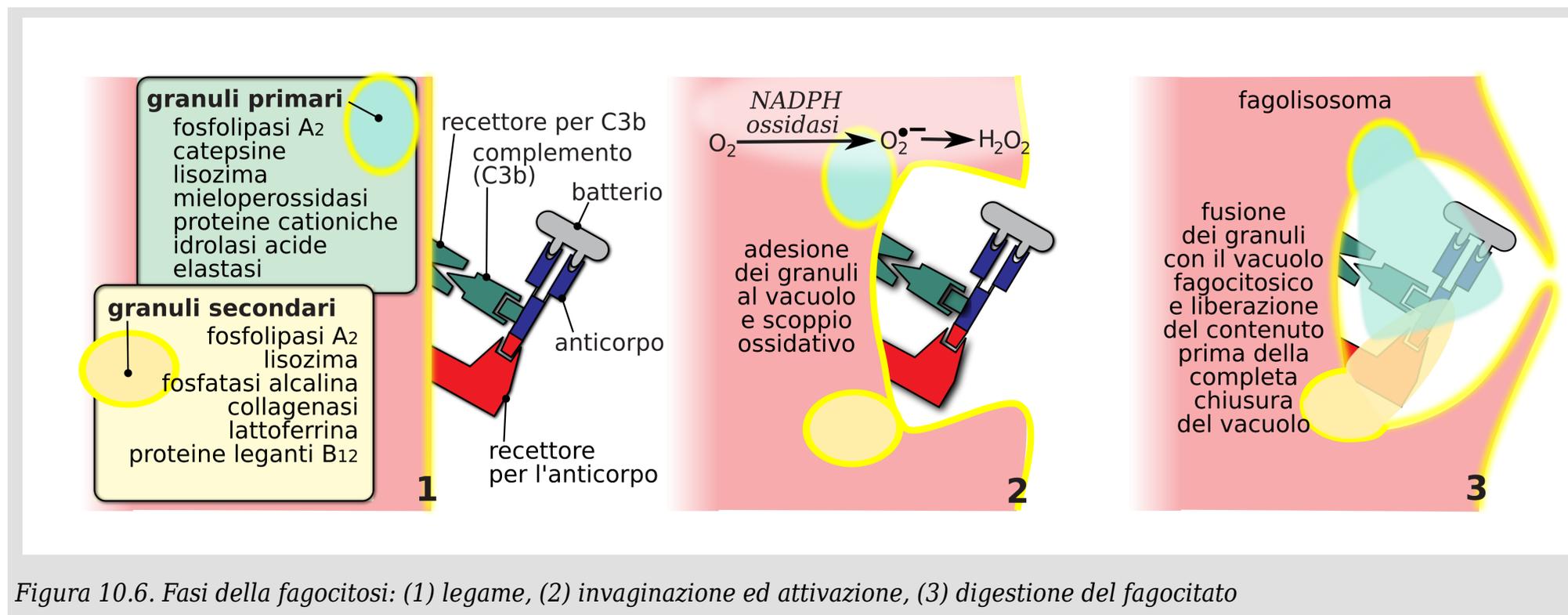


Figura 10.6. Fasi della fagocitosi: (1) legame, (2) invaginazione ed attivazione, (3) digestione del fagocitato

10.4.1. ADERENZA E RICONOSCIMENTO: OPSONIZZAZIONE

 Benché i fagociti possano aderire a particelle inerti ed a batteri senza alcun precedente, specifico processo di riconoscimento, la fagocitosi dei microrganismi è molto facilitata se questi vengono rivestiti dalle opsonine sieriche. Es.:

- immunoglobuline G (IgG)
- componenti del complemento

10.4.2. RECETTORI PER IgG E COMPLEMENTO

 Le superfici cellulari dei granulociti polimorfonucleati neutrofilo e dei macrofagi possiedono recettori per il frammento Fc (frammento cristallizzabile, lo *stem*) delle immunoglobuline IgG e per il terzo componente del complemento (C3b)

Quando un microrganismo è ricoperto da anticorpi IgG presenti nel siero, la porzione Fc della molecola immunoglobulinica fornisce un punto di attacco per il fagocita

La presenza di recettori per il C3b sui fagociti favorisce l'aderenza e la fagocitosi se il C3b viene fissato sulla superficie del microrganismo

Il frammento C3b può essere prodotto sia da reazioni anticorpo-dipendenti, che per vie alternative dell'attivazione del complemento

10.4.3. RECETTORI *PATTERN RECOGNITION* (PRR) DEI MACROFAGI

 I macrofagi portano parecchi recettori differenti tra loro in grado di riconoscere componenti microbici comuni (*pattern*) e di indurre fagocitosi e rilascio di citochine (interleuchine, IL; interferoni, IFN)

Tabella 10.1: Pattern recognition receptors (PRR). HIV: virus dell'immunodeficienza umana, HCV: virus dell'epatite C

Famiglia di recettori	ligandi	citochine prodotte in risposta
Toll-like receptors	Lipopetide batterico, LPS di <i>E. coli</i> , ssRNA, CpGDNA	IL-6, -10, -12, IFN- α
Lectine di tipo C	Env di HIV, proteina <i>core</i> di HCV, componenti di <i>H. pylori</i> , <i>M. tuberculosis</i>	Soppressione di IL-12
NOD	Muramil dipeptide	IL-10
Recettore per il mannosio	Strutture batteriche e fungine esponenti mannosio	(fagocitosi)

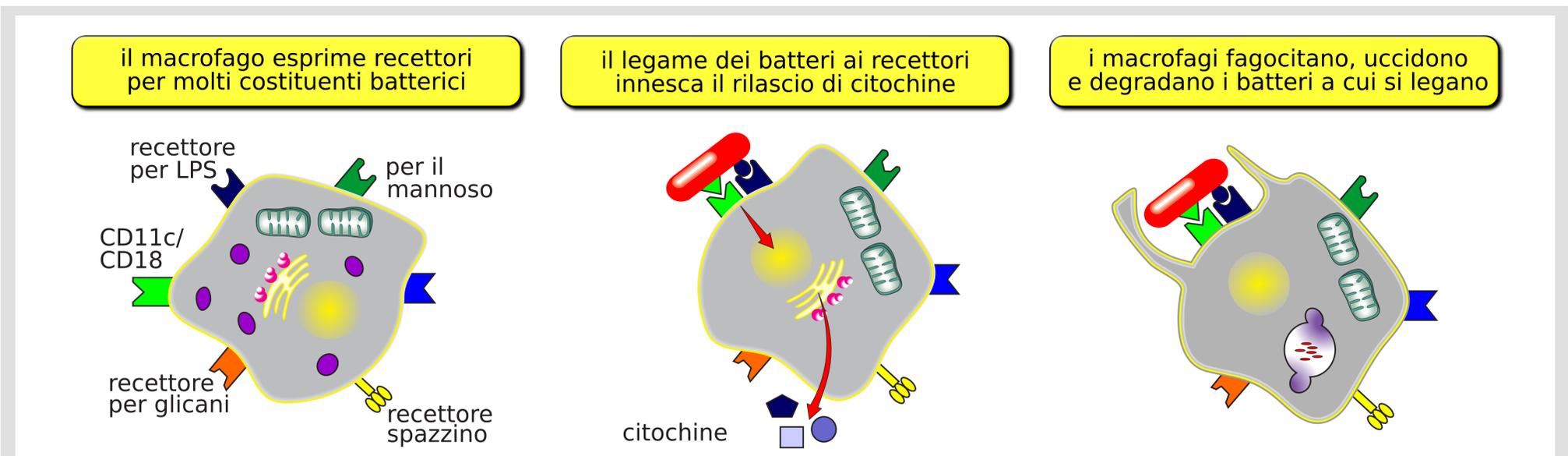


Figura 10.7. Recettori dei macrofagi. La figura illustra il fenomeno per il recettore specifico per il lipopolisaccaride batterico (LPS)

Vari tipi di recettori macrofagici

 I recettori **scavenger** (spazzini) o *pattern specific* (specifici per strutture ampiamente diffuse) sono recettori che reagiscono con una varietà di ligandi diversi, da qui il nome

 Il **mannoso** è molto comune nelle strutture glucidiche delle glicoproteine umane, ma costituendo il *core* delle molecole non è normalmente esposto come invece lo è su pareti e capsule batteriche e fungine

I recettori per il mannosio hanno due funzioni:

- rimuovere le glicoproteine circolanti invecchiate che avendo perso gli zuccheri terminali, per lo più acido sialico, vengono legate per il *core* mannosidico così esposto, fagocitate e degradate
- rimuovere tutte le strutture estranee contenenti mannosio esposto che si presentino: strutture batteriche e micetiche ampiamente diffuse

Si afferma che il recettore per il mannosio (come altri recettori dei macrofagi)

- sia dotato di grande specificità chimica (distingue il mannosio dagli altri epimeri del glucosio)
- mentre non sia specifico biologicamente, perché sono molti i microrganismi e le sostanze di derivazione biologica che lo contengono

 Il recettore per il lipopolisaccaride LPS è il tipico esempio di recettore dotato di grande specificità chimica, che è in grado tuttavia di legarsi ad innumerevoli specie batteriche caratterizzate dalla presenza del lipopolisaccaride sulla parete cellulare:

- *un solo recettore quindi rimuove con grandissima efficienza un vasto numero di batteri*

10.4.4. INGLOBAMENTO

- 
- Quando una particella opsonizzata abbia aderito alla superficie di un fagocita, la membrana citoplasmatica di questo scorre attorno alla particella fino ad inglobarla in una invaginazione della membrana stessa
 - La bocca della sacca della invaginazione si chiude per la movimentazione di microfilamenti del citoscheletro che agiscono in modo simile al laccio che chiude una borsa di tabacco
 - La particella si trova quindi racchiusa in una vescicola citoplasmatica rivestita da una membrana, che prende il nome di fagosoma

Definizione di opsonizzazione

Si chiama opsonizzazione (letteralmente rendere appetibile) il processo attraverso il quale una particella viene resa fagocitabile attraverso l'unione con una molecola per la quale il fagocita possiede recettori

10.4.5. DEGRANULAZIONE (NEL CASO DEI GRANULOCITI NEUTROFILI)



Prima che il fagosoma sia completamente chiuso, i granuli citoplasmatici dei neutrofili si fondono con il fagosoma e scaricando il loro contenuto: degranulazione

Nel citoplasma dei neutrofili sono contenuti due tipi di granuli che sono:

- azzurrofilo (primario) formati da lisosomi che contengono idrolasi acide, proteasi neutre, proteine cationiche, mieloperossidasi e lisozima
- granuli detti specifici (secondari) che contengono, tra l'altro, lisozima (enzima ad attività litica per strutture virali e batteriche) e lattoferrina (capace di sequestrare il ferro sottraendolo al metabolismo batterico)

10.4.6. FAGOCITOSI E METABOLISMO CELLULARE

-  Nelle cellule in seguito al processo di fagocitosi si verificano alterazioni metaboliche:
- ↑ della glicolisi
 - ↑ del consumo di ossigeno
-
-  L'aumentato consumo di ossigeno non ha alcun rapporto con l'aumentata produzione di energia tramite i mitocondri: l'aumentato consumo di ossigeno è dovuto alla produzione di potenti agenti anti-microbici
-
-  La capacità di respirare anaerobicamente è di particolare valore per i neutrofili, poiché essi devono funzionare nei focolai della flogosi in condizione di estrema ipossia
-
-  Gli enzimi e metaboliti reattivi ossidanti possono spargersi nell'ambiente extra-cellulare, dato che i granuli scaricano il contenuto prima che il fagosoma si sia chiuso. I prodotti rilasciati all'esterno della cellula possono:
- avere proprietà di mediatori dell'infiammazione
 - danneggiare il tessuto circostante
-

10.4.7. UCCISIONE E DEGRADAZIONE

-  Benché molti microrganismi siano prontamente distrutti dal fagocita, alcuni, particolarmente virulenti, possono invece essere loro a distruggere il leucocita
D'altra parte alcuni microrganismi (es.: i micobatteri) possono sopravvivere all'interno dei fagociti
-
-  I meccanismi microbicidi all'interno delle cellule fagocitanti si possono classificare come:
- *ossigeno-dipendenti*
 - *ossigeno-indipendenti*
-

Meccanismi microbicidi ossigeno-dipendenti



Il contatto tra il neutrofilo e lo stimolo rappresentato dalle particelle comporta:

- la rapida attivazione della NADPH-ossidasi (enzima legato alla membrana)
 - ossidazione del NADPH a $\text{NADP}^+ \text{H}^+$
 - formazione di ione superossido $\text{O}_2^{\bullet-}$
-

Meccanismi microbicidi ossigeno-indipendenti



Questi includono i seguenti agenti lisosomiali:

- proteine cationiche ricche di arginina
- enzimi quali il lisozima, l'elastasi
- lattoferrina (una proteina legante ferro)
- il pH esistente nei fagosomi (da 3.4 a 4.0)

Gli enzimi lisosomiali sono di solito più importanti per la digestione e la degradazione dei germi già uccisi, che non per la loro diretta uccisione; infatti un germe vivo ripara con efficienza i danni avendo un metabolismo generalmente assai più veloce di quello della cellula ospite

Meccanismi ossigeno-dipendenti nei neutrofili

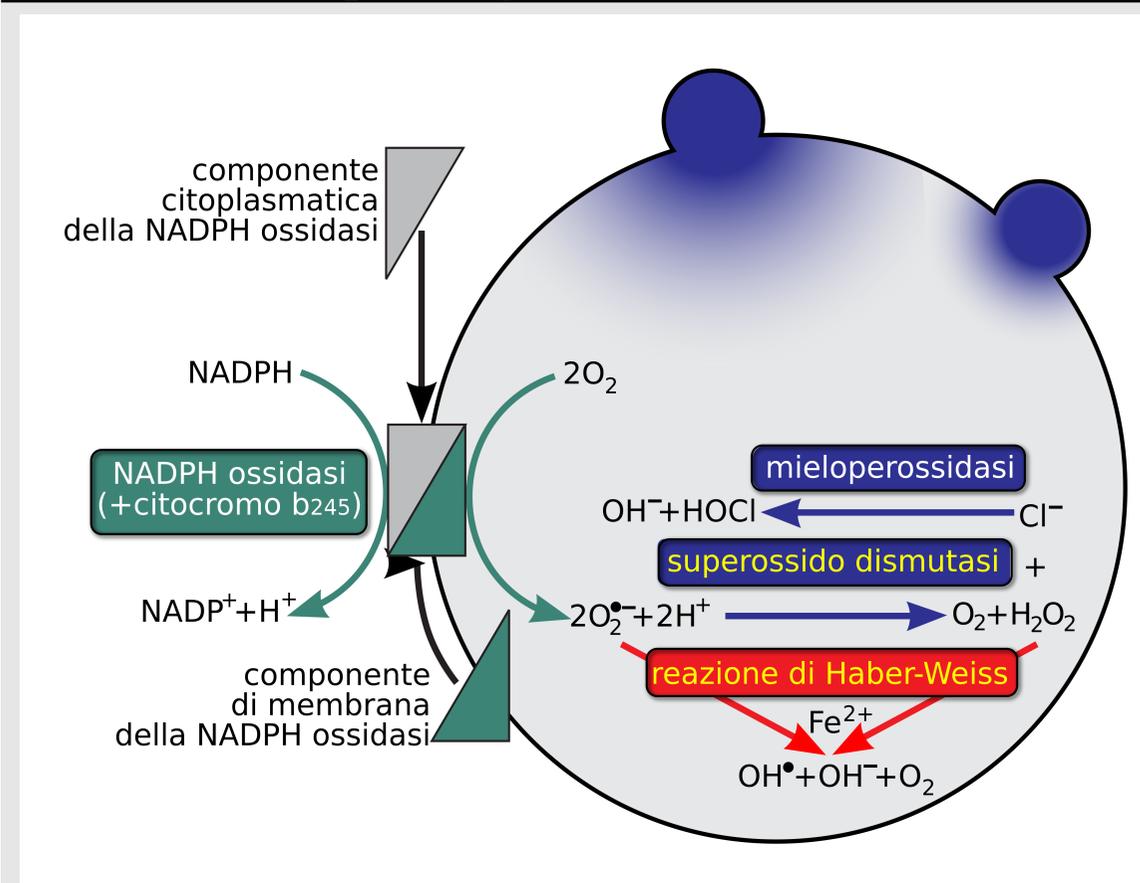


Figura 10.8. Meccanismi microbicidi ossigeno-dipendenti

- Nel fagosoma la maggior parte del O₂^{•-} è convertita in H₂O₂ per scambio spontaneo
- O₂^{•-} e H₂O₂ hanno di per sé solo un modesto potere microbicida, però permettono la produzione di fattori ossidanti con maggiore attività microbicida
- L'enzima mieloperossidasi, presente nei granuli dei neutrofili, fa reagire H₂O₂ con uno ione negativo (es.: cloro, Cl⁻, a formare ipoclorito). Questo è un potente agente microbicida (si usa comunemente la clorazione per la potabilizzazione dell'acqua e nelle piscine)
- In altre reazioni l'anione superossido O₂^{•-} agisce come precursore di radicali liberi potenti quali il radicale ossidrilico OH[•]
- Il sistema H₂O₂-alogenuro-mieloperossidasi viene considerato il principale sistema microbicida all'interno dei neutrofili

☞ ● Riassumendo si può dire che i granulociti neutrofili usano acqua ossigenata e varechina per uccidere i batteri

10.5. *Principali fonti utilizzate*

Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (1999) Robbins pathologic basis of disease. VI ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia
Roitt, I. M., Brostoff, J., Male, D. K. (1993) Immunology. III ed. Mosby, Edinburgh

Siti web

cellsalive.com

visitato il 10/06/2010 accessibile il 22/06/2011)



