

Ogni specifica funzione è compiuta da una specifica struttura e la forma di una struttura è in relazione alla sua funzione – Principio di complementarità di struttura e funzione.

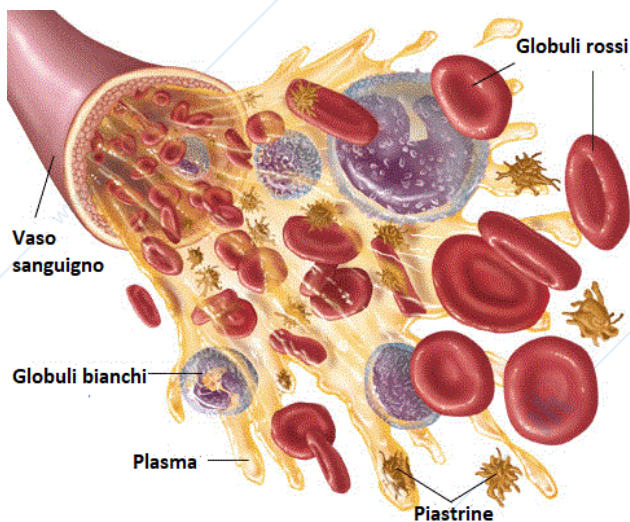
Pertanto, l'**Anatomia**, è lo studio delle strutture interne ed esterne del corpo e delle relazioni fisiche tra le parti del corpo; mentre la **Fisiologia** è lo studio di come gli organismi viventi svolgono le loro funzioni vitali. Si distinguono:

- **Fisiologia cellulare**, lo studio del funzionamento delle cellule ed include sia processi chimici all'interno delle cellule che interazioni chimiche tra cellule;
- **Fisiologia degli organi**, è lo studio della funzione di specifici organi (es la fisiologia cardiaca è lo studio del funzionamento del cuore);
- **Fisiologia sistemica**, comprende tutti gli aspetti del funzionamento di specifici apparati. (es la fisiologia cardiovascolare, respiratoria e la fisiologia della riproduzione);
- **Fisiopatologia**, è lo studio degli effetti delle malattie sul funzionamento di organi e apparati.

SANGUE

L'**Apparato Cardiovascolare** è costituito da una pompa (**Cuore**) e da una serie di condotti (**Vasi Sanguigni**) contenenti un fluido, ovvero il sangue.

Il **Sangue**, quindi, è un **Tessuto Connettivo Fluido** costituito da una matrice cellulare detta **Plasma** e da **Elementi Figurati** (Globuli Rossi, Globuli Bianchi e Piastrine). L'apparato cardiovascolare di un uomo adulto contiene circa 5-6 litri di sangue intero, mentre quello di una donna circa 4-5 litri.



Inoltre il sangue (venoso, capillare e arterioso) ha caratteristiche fisiche quali:

Temperatura di circa 38°C; è cinque volte più **Viscoso** dell'acqua, cioè più denso, coeso e resistente al flusso rispetto all'acqua, dovuto alle interazioni fra proteine disciolte, elementi figurati e molecole d'acqua nel plasma ed è **leggermente Alcalino**, con un **pH** fra i **7.35** e **7.45**.

FUNZIONI DEL SANGUE

Il sangue svolge molte funzioni essenziali per la vita delle cellule, ovvero:

- **Respiratoria:** Consiste nel trasporto dell'ossigeno dai polmoni ai tessuti periferici, operato essenzialmente dai globuli rossi, e nell'asportazione da questi dell'anidride carbonica ai polmoni, effettuata dagli eritrociti e dal plasma.
- **Nutritiva:** I principi alimentari vengono assorbiti dalla mucosa intestinale, entrano in circolo tramite il plasma sanguigno, raggiungono così tutte le cellule per essere poi utilizzati.
- **Depuratrice:** Il sangue, ed in particolare il plasma, rimuovono dai tessuti i prodotti di rifiuto del metabolismo convogliandoli negli organi emuntori (sono tali i reni, i polmoni, il fegato, l'intestino e la cute) che provvedono ad escretarli.
- **Funzione di correlazione chimica ed in particolare ormonica:** Nel sangue si riversano gli ormoni elaborati dalle ghiandole a secrezione interna (endocrine), i quali esercitano la loro funzione a distanza dell'organo che li produce.
- **di Difesa:** Il sangue trasporta leucociti, cellule specializzate che migrano nei tessuti periferici per combattere le infezioni o rimuovere detriti e con la capacità di fagocitare i germi; inoltre veicola anticorpi, come le gammaglobuline, ovvero speciali proteine che attaccano organismi patogeni.
- **Funzione di conservazione dell'equilibrio idro-salino:** Ovvero, sia l'assunzione che l'eliminazione di acqua e di sali è mediata dal sangue. La regolazione dell'equilibrio idro-salino è un sistema di controllo omeostatico.
- **Mantenimento della temperatura corporea:** Il sangue assorbe il calore generato dalla contrazione dei muscoli scheletrici e lo distribuisce agli altri tessuti.
Se la temperatura corporea è elevata, si verifica la *vasodilatazione*, cioè il calore viene perduto attraverso la cute, favorendo quindi la dispersione di calore; se la temperatura corporea è bassa, si attiva il meccanismo di *vasocostrizione*, che limita il flusso di sangue alla cute e facilita la conservazione del calore.
- **Regolazione del pH dei tessuti:** Il sangue assorbe e neutralizza gli acidi prodotti dalle attività tissutali, quale l'acido lattico prodotto dal muscolo scheletrico, regolando il pH e passando da acidosi ad alcalosi grazie alle sistemi tampone che esso contiene (es. l'emoglobina).
- **Regolazione della Pressione Osmotica:** È la pressione data dalle proteine, comprese in piccola parte nel plasma, che determinano un tipo di pressione osmotica. Più è alta la concentrazione di proteine

nel sangue, più acqua verrà richiamata dai tessuti; mentre più proteine ci sono nei tessuti più acqua verrà richiamata dai tessuti stessi.

- **Regolazione della pressione arteriosa:** I valori normali della Pressione Arteriosa (P.A.) di un soggetto sono 120/80 mmHg. Un soggetto che ha un'emorragia ha una conseguente perdita del suo volume di sangue in circolo quindi la P.A. è più bassa.
- **Riduzione delle perdite di liquidi in caso di ferite:** Il sangue contiene enzimi e altre sostanze che rispondono alla rottura delle pareti vascolari iniziando il processo di coagulazione, che permette di prevenire ulteriori perdite di sangue.

COMPONENTI DEL SANGUE

Il Sangue Intero è costituito dal Plasma e da Elementi Figurati:

Il **PLASMA** Forma il 55% circa il volume del sangue intero, rappresenta la matrice fluida.

La componente principale del plasma è l'**Acqua**; da Protidi Plasmatici (*albumina, globuline e fibrinogeno*); da Lipidi (*colesterolo, trigliceridi, fosfolipidi ed acidi grassi liberi*); sono presenti anche Enzimi (*esterasi, colinesterasi, creatinfosfochinasi, transaminasi*) ed infine da Elettroliti (*sodio, calcio, potassio, cloro e bicarbonati*).

Per quanto riguarda le **PROTEINE PLASMATICHE**, sono delle proteine in soluzione, ovvero: *albumine, globuline e fibrinogeno* (che costituiscono il 99% delle proteine plasmatiche, mentre il rimanente è formato da enzimi circolanti ed ormoni):

- Le **Albumine** sono prodotte nel fegato, costituiscono la maggior parte delle proteine plasmatiche e svolgono anche il ruolo di *trasporto* di acidi grassi, ormoni tiroidei, alcuni ormoni steroidei e altre sostanze; inoltre è responsabile della pressione *colloido-osmotica* (oncotica) delle proteine plasmatiche.
La diminuzione dell'albumina può provocare diminuzione della pressione oncotica e gravi alterazioni degli scambi idrici fra sangue e tessuti: si manifesta così un abnorme passaggio di liquido nei tessuti con formazione di *edemi*. In queste circostanze il rapporto albumina - globuline, che è normalmente a favore della prima si può invertire.
- **Globuline:** La loro sintesi avviene nel fegato e nel tessuto linfoide. Sono suddivise in *alfa1, alfa2, beta1, beta2* (che hanno funzione di trasporto e che legano piccoli ioni, ormoni o composti che potrebbero essere perduti nel rene o che sono poco solubili in acqua) e *gamma-globuline* (anche dette immunoglobuline, ovvero gli anticorpi). Ad es. la Transferrina appartiene alla classe Beta e svolge la funzione di trasportare del ferro nel plasma.
Sono costituite da protidi, lipoproteine e glicoprotidi (caratterizzati dalla presenza nella loro molecola di glicidi come esosi, esosamina e acido ossalico; sono chiamati anche mucoproteine):
 - La **Transferrina** (esiste in 13 varietà trasmesse ereditariamente) ha il compito di trasferire il ferro dall'intestino al midollo delle ossa e agli organi di deposito.

- La **Ceruloplasmina** è una alfa2-globulina di colore blu, di qui il suo nome. Il suo compito è il trasporto del rame nell'organismo.
 - **Aptoglobine** Sono alfa2-globuline che hanno la funzione di fissare l'emoglobina quando fuoriesce dal globulo rosso.
 - Le **gamma-globuline** vengono denominate immunoglobuline e distinte in 5 classi: IgG, IgM; IgA; IgD; IgE che hanno un ruolo fondamentale nel sistema immunitario. Le **IgG** intervengono nei casi in cui vi sia già stato un precedente incontro con l'antigene; Le **IgM** sono dedicate alla risposta immunitaria primaria e quindi all'esposizione iniziale dell'organismo estraneo.
- Il **Fibrinogeno** (o fattore I della coagulazione) è una proteina sintetizzata nel fegato ed ha lo scopo di favorire l'*emostasi* (processo di coagulazione del sangue o cascata coagulativa). In uno degli ultimi step, il fibrinogeno solubile viene convertito in filamenti di *fibrina* insolubili, che si intrecciano tra loro formando una rete che si stabilizza e aderisce al sito danneggiato fino alla guarigione. Più fibrinogeno in circolo, infatti, significa che c'è una maggiore tendenza del sangue a coagulare.

Altra componente del plasma sono i **LIPIDI PLASMATICI**, principalmente *colesterolo*, *trigliceridi*, *fosfolipidi* e *acidi grassi liberi*.

I costituenti dei lipoprotidi possono essere separati fra loro per mezzo della ultracentrifugazione in: **Chilomicroni**, molecole molto piccole, sintetizzate dalla mucosa intestinale e servono al trasporto dei trigliceridi alimentari dall'apparato digerente ai tessuti e al fegato; lipoprotidi a bassissima densità **VLDL** (Very Low density lipoproteins), che trasportano i trigliceridi al fegato ed altri tessuti; quelli a densità intermedia **IDL** (Intermediate Density Lipoproteins), che derivano dalle VLDL e sono cariche di colesterolo che trasportano e distribuiscono ai tessuti periferici; quelli ad alta e altissima densità **HDL** e **VHDL** (High Density Lipoproteins), deputati al trasporto del colesterolo dai tessuti periferici al fegato (trasporto inverso del colesterolo).

Infine abbiamo gli **ELETTROLITI**, ovvero:

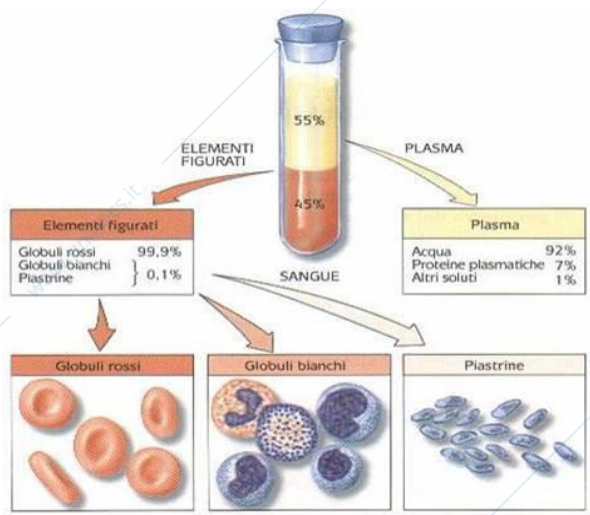
- **Sodio**: Questo elettrolita è distribuito soprattutto nei liquidi extracellulari; nel tessuto osseo (che funge da riserva); nel connettivo e nella cartilagine. Riveste un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'equilibrio idrico e dell'equilibrio acido-base dell'organismo, nonché dell'osmolarità del plasma e del liquido extracellulare: se presente in concentrazioni eccessive, richiama, per ragioni di osmosi, notevoli quantità di acqua, causando edema ed ipertensione (a causa dell'aumento di volume ematico); al contrario, in presenza di deficit di sodio, si assiste ad una diminuzione del volume del sangue e di liquido interstiziale. Inoltre forma gradienti elettrochimici a livello della membrana cellulare, che sono molto importanti per la trasmissione dell'impulso nervoso, per la contrazione muscolare e per gli scambi cellulari (nutrienti, ioni, acqua ecc.). La sorgente del sodio è rappresentata dal sale da cucina, nonché dal sodio presente negli alimenti e nell'acqua. Quello in eccesso viene eliminato attraverso le urine e la sudorazione. Il suo metabolismo è controllato dai mineralcorticoidi (ormoni steroidei), in particolare l'aldosterone,

prodotto dal surrene, che tende ad equilibrare il riassorbimento del sodio a livello renale; oppure il suo opposto, la vasopressina, ne determina l'aumento dell'escrezione. Questo equilibrio, vasopressina-aldosterone, determinerà la presenza di sodio nel sangue (*natriemia*).

- **Potassio:** È un elettrolita che si trova soprattutto all'interno delle cellule (liquidi intracellulari). Anch'esso svolge un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'equilibrio acido-base all'interno dell'organismo, di quello idrico, nonché del mantenimento della pressione osmotica e regola l'eccitabilità neuromuscolare. La maggior concentrazione di potassio all'interno delle cellule ha grande significato nella genesi del potenziale di riposo o di membrana. Il rene è l'organo principale attraverso cui viene eliminato: esso è infatti escreto nel tubulo distale.
- **Cloro:** È distribuito nei liquidi intra ed extracellulare, nelle ossa e nel tessuto connettivo. Anch'esso interviene nel mantenimento dell'equilibrio acido-base, della pressione osmotica e idro-salino (regola la distribuzione dei liquidi all'interno e all'esterno delle cellule e con essa la volemia, cioè il volume di sangue presente nell'organismo); facilita, inoltre, il trasporto dell'anidrite carbonica da parte dei globuli rossi durante la respirazione.
È molto difficile che si verifichino carenze di cloro, comunque possibili in presenza di vomito (per l'eliminazione di succhi gastrici), diarrea (per inadeguato scambio intestinale con i bicarbonati) o sudorazione eccessiva.
- **Calcio:** Ha un ruolo fondamentale nel processo della coagulazione del sangue e nel mantenimento della giusta eccitabilità del muscolo e del nervo. È il principale costituente delle ossa.
- **Fosforo:** Si trova nell'organismo sia in forma organica che inorganica, nelle ossa e nei denti, ma anche nel sangue e nei tessuti molli. Il fabbisogno di fosforo è paragonabile a quello del calcio. Le sue funzioni sono: formare legami ad alta energia (ATP e Fosfocreatina); costituisce, nel sangue, un sistema tampone per la regolazione del pH ecc. L'eliminazione dei fosfati avviene con le feci e con le urine.
- **Magnesio:** È localizzato nei liquidi intracellulari, è un componente della massa corporea e, insieme a calcio e fosforo, è un costituente essenziale del tessuto osseo. L'assorbimento del magnesio avviene soprattutto a livello dell'intestino tenue e la sua escrezione avviene principalmente con le urine e tramite sudorazione.
- **Bicarbonati:** Sono elementi fondamentali per l'equilibrio acido-base e la sua omeostasi.

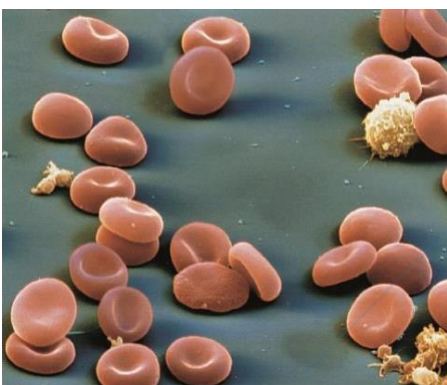
Gli **ELEMENTI FIGURATI** (o corpuscolati), invece, sono principalmente *globuli rossi*, *globuli bianchi* e *piastrine* (frammenti cellulari) e costituiscono il 45% del volume totale del sangue.

La percentuale di elementi figurati in un prelievo di sangue (di cui la maggior parte sono GR) è detta **Ematocrito**, il quale si determina centrifugando un campione di sangue in modo tale da far sedimentare tutti gli elementi figurati. Dopo la centrifugazione, i globuli bianchi e le piastrine formano un sottile anello lattescente al di sopra di uno spesso strati di GR. L'**Emopoiesi**, invece, rappresenta il processo di produzione degli elementi figurati.

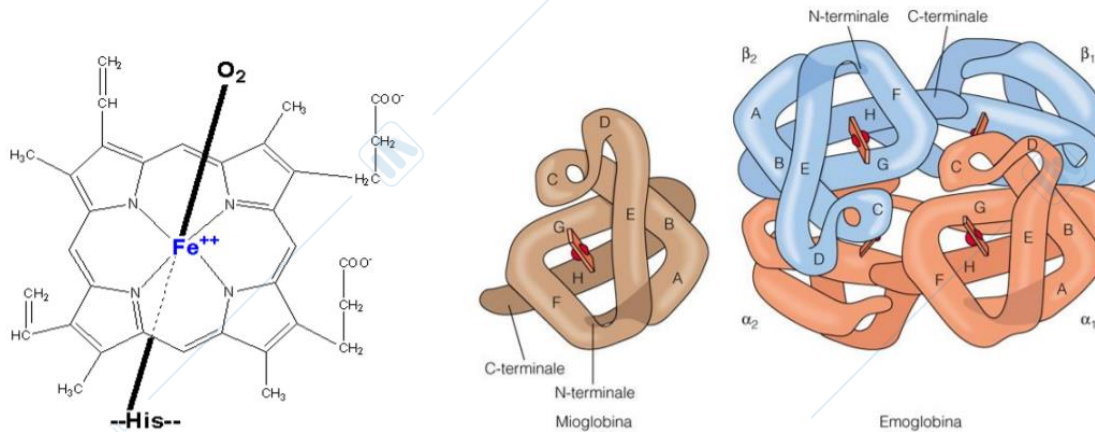


Le cellule ematiche più numerose sono i **GLOBULI ROSSI (GR)** o **eritrociti**, che costituiscono il 99,9% degli elementi figurati. Queste cellule danno al sangue il suo tipico colore rosso dovuto all'**Emoglobina**, un pigmento rosso, che contiene ferro in grado di legare e trasportare ossigeno e biossido di carbonio e quindi rendere possibile il processo di respirazione cellulare.

Non sono vere e proprie cellule, in quanto sono **anucleate** (*il nucleo viene perso durante l'emopoiesi*) e questo permette di lasciare più spazio all'emoglobina. Inoltre, ciascun GR è un disco biconcavo con una zona centrale appiattita e un margine esterno ingrossato e la superficie citoplasmatica della sua membrana è costituita da un reticolo di proteine flessibili, il che permette una più efficace diffusione dell'ossigeno e di poter facilitare il loro flusso nei capillari e vasi sanguigni più piccoli. I GR "vecchi" vengono poi eliminati dai fagociti di milza, fegato e midollo osseo, attraverso l'inglobazione.



L'**EMOGLOBINA (Hb o Hgb)** è una proteina tetramerica responsabile della capacità dei GR di trasportare ossigeno e biossido di carbonio e costituisce più del 95% delle proteine intracellulari.



Possiedono una complessa struttura quaternaria (molecole di mioglobina): *due catene polipeptidiche di tipo alfa e due di tipo beta*. Ciascuna catena emoglobinica è legata ad un gruppo **EME**, un pigmento non proteico a forma di anello e con la base formata da 4 atomi di azoto.

Ciascun gruppo eme lega uno ione ferro con una molecola di ossigeno, in modo tale che questo possa interagire e formare **Ossiemoglobina (HbO_2)**, che dona al sangue un colore rosso vivo; mentre una molecola di emoglobina in cui il ferro si sia separato dall'ossigeno è detta **Desossiemoglobina**, rendendo il sangue di colore rosso scuro.

Nei GR dell'embrione e del feto è possibile identificare una diversa forma di emoglobina, detta **Emoglobina Fetale**, che lega l'ossigeno con maggiore affinità di quella dell'adulto; per questa ragione il feto può sottrarre ossigeno al sangue materno nella placenta.

La quantità di ossigeno legata all'emoglobina dipende in primo luogo dal contenuto di ossigeno nel plasma, ovvero, quando i livelli plasmatici di ossigeno sono bassi, l'emoglobina cede ossigeno: è la situazione tipica nei capillari periferici, dove troviamo elevati livelli di biossido di carbonio; quindi, le catene alfa e beta dell'emoglobina si legano a quest'ultimo, formando **Carbaminioemoglobina**.

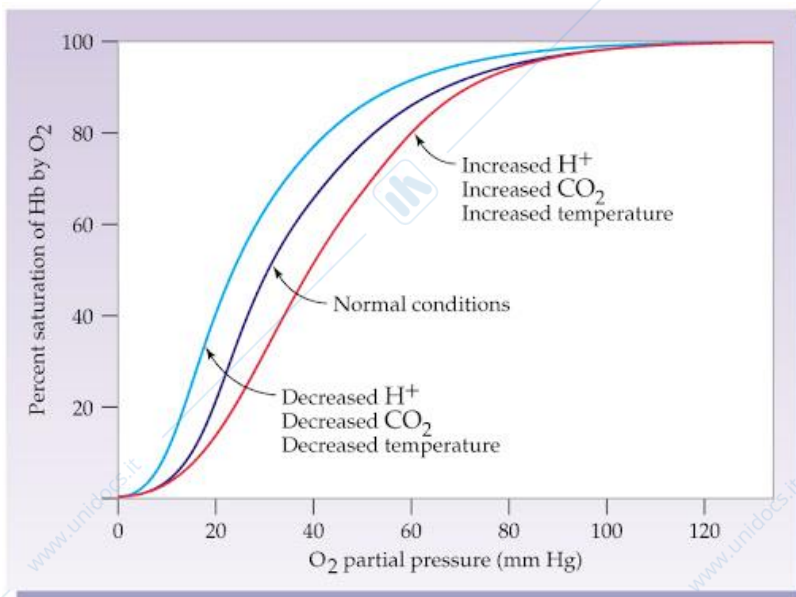
Nei capillari polmonari, invece, i livelli plasmatici di ossigeno sono più elevati rispetto a quelli di biossido di carbonio; e quando i globuli rossi giungono in questi capillari assorbono ossigeno (che si lega all'emoglobina) e rilasciano biossido di carbonio.

Le attività tissutali, quindi, si possono mantenere solo in presenza di normali quantità di ossigeno; pertanto, se c'è una carenza di GR nel sangue, nonché dei valori di emoglobina, si va in contro ad **anemia**.

I **sintomi** dell'anemia (*vertigini, svenimenti, disturbi cognitivi, cefalea; aumento della frequenza respiratoria; sudorazione accentuata; stanchezza; estremità fredde; crampi arti inferiori; visione offuscata; pallore; alterazione ritmo cardiaco; allargamento della milza; ingiallimento della cute*), quindi, sono principalmente riconducibili alla ridotta disponibilità di ossigeno nei tessuti.

Tale riduzione eritrocitaria (globuli rossi) è dovuta ad una ridotta sintesi o ad un'aumentata distruzione degli eritrociti (anemia **emolitica**); da loro anomalie funzionali o strutturali (anemia **falciforme**); da perdite legate a fenomeni emorragici acuti o dalla carenza di ferro ecc.

CURVA DI DISSOCIAZIONE DELL'EMOGLOBINA



L'**Emoglobina** è una proteina tetramericata composta sostanzialmente da quattro molecole di mioglobina legate assieme (*legandosi cambia la disposizione spaziale delle molecole*); di conseguenza ognuna di queste quattro parti presenta al suo centro un gruppo eme capace di legare ossigeno o anidride carbonica. Quasi la totalità dell'ossigeno nel sangue viene trasportato dall'emoglobina, mentre la minima percentuale restante è disciolta nel sangue secondo la legge di Henry.

PERCHE' L'EMOGLOBINA E NON LA MIOGLOBINA?

La **Mioglobina** è un monomero capace anch'esso di legare l'ossigeno grazie al suo gruppo eme, ma le sue proprietà chimiche le donano un'affinità con l'ossigeno molto alta e stabile, permettendole di cedere ossigeno solo ad alte concentrazioni di anidride carbonica.

L'**Emoglobina**, invece, possiede proprietà differenti dalla semplice mioglobina (*svolgendo una funzione analoga*) che le permettono di cambiare la sua affinità con l'ossigeno o con l'anidride carbonica in base alla pressione parziale dell'uno o dell'altro e in base alle caratteristiche dell'ambiente in cui si viene a trovare (*ad es. il pH*). L'emoglobina possiede una composizione particolare che la rende la molecola perfetta per **regolare nel modo migliore gli scambi gassosi** sia a livello polmonare che a livello periferico.

Per quanto riguarda la curva di dissociazione dell'emoglobina, è importante considerare che stiamo parlando di **Ossiemoglobina**, perché la relazione sulla curva riguarda l'ossigeno; mentre quando parliamo di anidride carbonica parleremo di **Carbossiemoglobina**.

La forma che questa curva assume è quella classica a **esse italica** e rappresenta la relazione che intercorre tra la **Pressione Parziale di ossigeno** (asse x) e la **Saturazione di ossigeno** dell'ossiemoglobina (asse y).

La cosa che si nota subito è come all'aumentare della Pressione O₂ aumenti anche il livello di Saturazione dell'emoglobina, in particolare nella **porzione centrale ripida** della curva, dove a piccole variazioni di pressione, si ottengono grandi variazioni in termini di saturazione.

Grazie a questa proprietà l'emoglobina ci permette di regolare in modo molto efficiente gli scambi gassosi: otteniamo infatti che dove la pressione è molto bassa, l'emoglobina cede facilmente l'ossigeno (**distretti periferici**); mentre dove la pressione aumenta, riesce a legarsi con facilità (**distretto polmonare**).

La forma ad esse itlica della curva dipende dal fatto che l'emoglobina è un **tetramero**, ovvero una proteina composta da 4 parti, ognuna delle quali presenta un gruppo **Eme** in grado di legare una molecola di ossigeno. Ogni volta che si crea un legame con una molecola di ossigeno, **aumenta l'affinità** per l'ossigeno degli altri gruppi eme e viceversa.

La **mioglobina**, che invece è un monomero, ha un'affinità maggiore per l'O₂ e quindi lo rilascia solo quando la pressione di ossigeno nei tessuti è molto bassa.

Nella figura notiamo inoltre che sono state disegnate 3 diversi tipi di curva: una a condizioni fisiologiche, una più spostata a destra e una più spostata a sinistra.

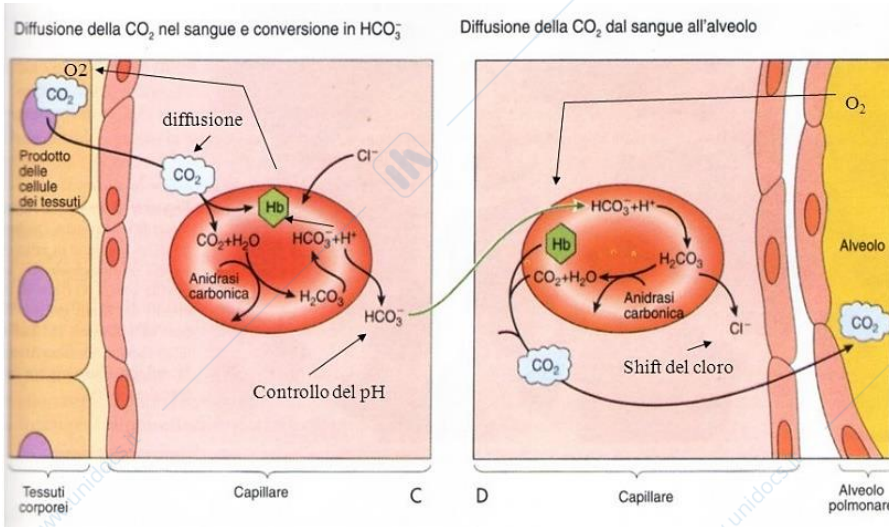
Quando la curva di dissociazione dell'emoglobina si sposta a **destra**, vuol dire che si riduce l'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno e quindi aumenta la capacità di cederlo; quando si sposta a **sinistra** succede l'esatto contrario.

COSA CAUSA LO SPOSTAMENTO DELLA CURVA?

Prendiamo ad esempio un tessuto periferico che sta consumando ossigeno, avremo: una **discesa del pH** con **aumento** della pressione **di anidride carbonica**; un **aumento della temperatura** e della **concentrazione nei di 2,3-difosfoglicerato** nei globuli rossi (*un intermedio del metabolismo glicolitico capace di legarsi all'emoglobina e di ridurre l'affinità per l'ossigeno*): tutto ciò sposterà la **curva verso destra**. Prende il nome di Effetto Bohr

Viceversa un **aumento di pH**, una **diminuzione di anidride carbonica**, di **temperatura** e di **2,3-difosfoglicerati** sposterà la **curva verso sinistra**.

DIFFUSIONE DELLA CO₂ NEL SANGUE, CONVERSIONE IN HCO₃⁻ E PASSAGGIO DEL SANGUE ALL'ALVEOLO POLMONARE



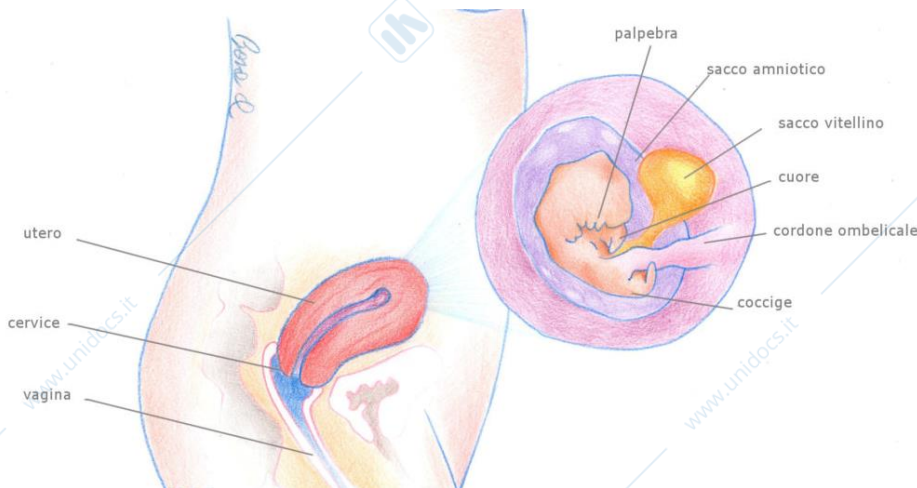
L'**Anidrite Carbonica (CO₂)** è un prodotto del metabolismo cellulare e viene lasciata per diffusione all'interno del Torrente Circolatorio. Viene catturata dal globulo rosso e va a legarsi ad una molecola di **Acqua (H₂O)** e, attraverso l'enzima **anidrasi carbonica**, le due molecole formano l'**Acido Carbonico (H₂CO₃)**; dopodichè viene scisso in **ioni Bicarbonato (HCO₃⁻)** e **ioni Idrogeno (H⁺)**.

L'**HCO₃⁻** (carica negativa), viene espulso dal GR e, per conservare l'equilibrio cellulare all'interno dello stesso, entra una carica negativa, lo **ione Cloro (Cl⁻)**.

L'**HCO₃⁻**, a livello dell'Alveolo, viene ricatturato ed inizia il processo inverso: l'**HCO₃⁻** entra nel globulo rosso; esce il cloro (Cl⁻); l'**HCO₃⁻** si rilega all'**H⁺** ricostituendo l'**H₂CO₃**; dopodichè, tramite **anidrasi carbonica**, viene diviso in **H₂O** e **CO₂** ed infine, l'**Anidrite Carbonica** si diffonde nell'Alveolo.

La formazione dei Globuli Rossi è detta **ERITROPOIESI** ed è stimolata da diversi fattori, ad es. una riduzione della concentrazione di ossigeno o un aumento dell'eritropoietina.

Le prime cellule ematiche appaiono nell'**Embrione**, in particolare, durante le prime otto settimane di sviluppo, la sede primaria è rappresentata dai vasi del **sacco vitellino** (*struttura membranosa*).

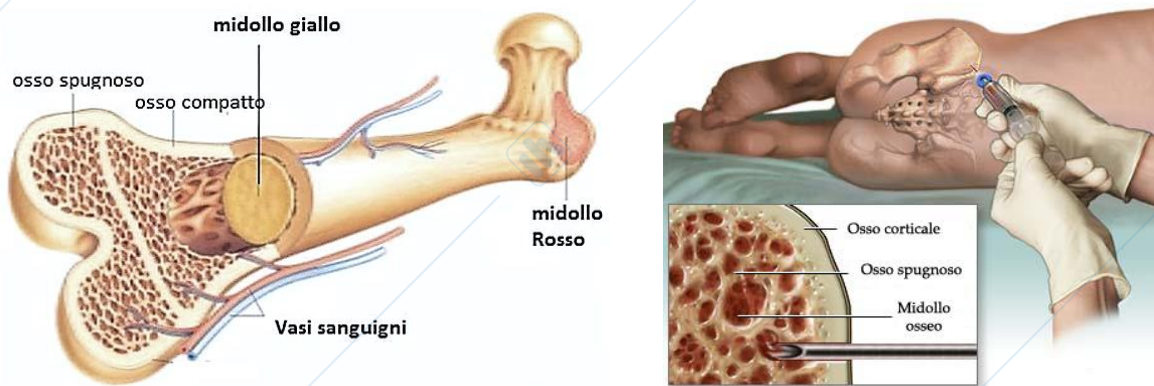


Man mano che altri organi fanno la loro comparsa, alcune delle cellule ematiche embrionali migrano al di fuori del circolo e penetrano nel fegato, nella milza, nel timo, nel midollo osseo.

Queste cellule embrionali si differenziano in **cellule staminali**, che a loro volta si dividono per dare origine a nuove cellule del sangue.

Dal secondo al quinto mese di sviluppo, le sedi principali dell'**Emopoiesi** sono **fegato e milza**; e con l'aumento di dimensioni dello scheletro, il midollo osseo assume sempre più importanza.

Negli adulti, la formazione dei GR è detta **Eritropoiesi**; ha luogo solo nel **midollo osseo Rosso** o *tessuto mieloide*. Questo tessuto è situato nelle vertebre, nello sterno, nelle coste, nella volta cranica, nelle scapole, nel bacino e nelle epifisi prossimali delle ossa lunghe; in altre sedi ossee, invece, è presente un tessuto adiposo detto **midollo osseo Giallo**, che può convertirsi in midollo osseo rosso per aumentare il ritmo di formazione dei GR (ad es. *nei casi di perdita ripetuta e abbondante di sangue*).



Nel processo di produzione del GR, le prime cellule coinvolte sono gli **emocitoblasti** o *cellule staminali multipotenti*; queste si dividono nel midollo osseo rosso e producono: **cellule staminali mieloidi**, che a loro volta si dividono per produrre globuli rossi e diverse classi di globuli bianchi; e **cellule staminali linfoidi**, da cui derivano le diverse classi di linfociti. Nel midollo osseo rosso, un globulo rosso percorre una serie di tappe:

- **1° giorno:** le cellule destinate a divenire globuli rossi si differenziano in **Proeritroblasti**
- **2° - 3° giorno:** attraversano vari stadi di **Eritroblasti** (basofilo e policromatofilo), in grado di sintetizzare attivamente emoglobina.
- **4° giorno:** l'eritroblasto, diviene **Normoblasto**, perdendo il nucleo
- **5° - 7° giorno:** diviene **Reticolocita** e contiene l'80% dell'emoglobina di un GR maturo. Dopo due giorni nel midollo osseo rosso, entra in circolo per poi completare la propria maturazione e divenire **Globulo Rosso**.

L'Eritropoiesi è stimolata direttamente dall'**Eritropoietina (EPO)**, un ormone peptidico, e indirettamente da alcuni ormoni (es. ormone della crescita).

L'EPO è una glicoproteina prodotta dai **Reni** e dal **Fegato**, che appare nel plasma quando i tessuti periferici (*specialmente il rene*) sono esposti a basse concentrazione di ossigeno, ovvero ad **ipossia**.

Inoltre è rilasciata in presenza di: anemia, scarso afflusso di sangue al rene e basso contenuto di ossigeno nei polmoni.

Attraverso il sangue, l'EPO, raggiunge il midollo osseo rosso e scaturlisce due effetti principali: *aumenta il ritmo delle cellule staminali e di divisione degli eritroblasti; e accelera il processo di maturazione dei GR* mediante una sintesi più veloce di emoglobina.

Questa capacità di **regolazione dell'eritropoiesi** è molto importante per un soggetto che ha subito, ad es. un'emorragia.

CATABOLISMO DELL'EMOGLOBINA (EME-FERRO)

Gli Eritrociti (GR) vivono in media 120 giorni, al termine dei quali possono andare in contro ad **Emolisi**, ovvero a **rottura spontanea** o ad essere intercettati dai **macrofagi della milza**; in entrambi i casi l'organismo riutilizza alcuni dei loro costituenti, primo tra tutti il **Ferro**, contenuto nel gruppo prostetico **EME**.

Le operazioni di riciclo avvengono soprattutto a livello della **Milza**, dove le molecole di rifiuto sono inglobate in un pigmento di colore verde, chiamato **BILIVERDINA** (*i lividi assumono un colore verdastro dovuto alla formazione di biliverdina nei tessuti con travasi ematici*), convertito poi in **BILIRUBINA** (*pigmento biliare di colore giallo-arancione e non riutilizzabile*), un metabolita di rifiuto derivante, appunto, dal catabolismo dei globuli rossi invecchiati.

La **Bilirubina** dev'essere eliminata, e per fare ciò l'organismo deve prima di tutto farle acquisire solubilità in acqua; per questo motivo viene trasportata nel torrente ematico da un **carrier** (*proteina trasportatrice*) specifico, in questo caso l'**Albumina**, che, quindi, veicola la Bilirubina sino al **Fegato** e la rende idrosolubile coniugandola con l'*acido glucuronico* e trasformandola in **Bilirubina Diretta** o *bilirubina coniugata*.

Si parla invece di **Bilirubina Indiretta** per indicare la quota di bilirubina che dev'essere ancora processata dal fegato; ed il loro rapporto costituisce un importantissimo criterio diagnostico per valutare la *funzionalità epatica*.

Il blocco o la deficienza dei meccanismi di escrezione della Bilirubina portano a un suo accumulo nel *sangue* (**Iperbilirubinemia**) e nei *tessuti*, inducendo una condizione nota come **ittero**, più evidente a livello cutaneo e della sclera oculare (cute e occhi gialli).

La **Bilirubina Diretta** viene escreta nella **Bile** e riversata, poi, nell'**intestino tenue**.

Qui, alcuni enzimi (*B-glucoronidasi*), operano un processo inverso a quello epatico staccando l'*acido glucuronico* dalla Bilirubina Diretta, la quale, viene metabolizzata dalla *flora microbica intestinale* (batteri dell'intestino), riducendosi a **Urobilinogeno**.

La maggior parte di quest'ultimo viene portata al rene e trasformata in **Urobilina** ed escreta con le *urine*; la restante quota dell'Urobilinogeno, raggiunge l'**intestino crasso**, dove subisce un ulteriore attacco da parte della *flora microbica intestinale*, trasformandosi in **Stercobilinogeno**, che viene escretato attraverso le **feci**.

Un eccesso di Ferro libero è tossico per le cellule, cosicché la maggior parte di esso è presente nell'organismo legata a proteine di trasporto o di deposito.

Il **Ferro** ricavato dalle molecole dell'*Eme* (Fe^{2+}) è sequestrato nelle *cellule fagocitarie* o liberato *nel sangue*, dove si lega alla **Transferrina**, una proteina plasmatica. I GR in sviluppo nel midollo osseo rosso prelevano aminoacidi e transferrina dal sangue e li usano per sintetizzare nuove molecole di Hb.

La transferrina in eccesso è rimossa da **Fegato** e **Milza**, dove il ferro viene depositato sotto forma di due *complessi ferro-proteici*: **Ferritina** ed **Emosiderina**.

Qualsiasi compromissione dell'assunzione e del metabolismo del ferro è fonte di serie conseguenze cliniche, perché esita in una diminuita produzione di GR. Ne è un esempio l'**Anemia Sideropenica**, conseguenza di carenze dietetiche o di deficitario assorbimento del ferro nell'intestino. Un eccesso di ferro causa ugualmente dei problemi, perché ne viene accumulato nei depositi epatici e cardiaci; in particolare, l'eccesso di ferro nel cuore si può associare a **Cardiopatìa**.

GRUPPI SANGUIGNI

Gli **Antigeni** (virus o una sua parte o una porzione di batterio) sono sostanze in grado di scatenare una risposta immunitaria, ovvero un meccanismo di difesa, grazie alla presenza di proteine plasmatiche chiamate **Anticorpi**.

Nelle membrane cellulari di ogni individuo sono contenuti **Antigeni di Superficie** che le difese immunitarie riconoscono come "*normali*"; in altre parole, il sistema immunitario di un individuo ignora questi antigeni invece di attaccarli.

Il **Gruppo Sanguigno** è una componente ereditaria di un individuo ed è determinato dalla presenza o assenza di specifici antigeni di superficie nella membrana dei suoi GR, i quali più importanti sono: **A**, **B** ed **Rh** (o **D**).

Il **SISTEMA DEI GRUPPI SANGUIGNI ABO** si basa sulla presenza o assenza degli antigeni di superficie dei GR: il sangue di **gruppo A** possiede solo l'*antigene A* ed il plasma contiene anticorpi *anti-B* che attaccano gli antigeni di superficie di tipo B; il sangue di **gruppo B** possiede solo l'*antigene B* ed il plasma contiene anticorpi *anti-A* che attaccano gli antigeni di superficie di tipo A; il sangue di **gruppo AB** possiede entrambi gli antigeni ed il plasma non contiene né anticorpi *anti-A* né *anti-B*; il **gruppo O** non possiede nessuno dei due antigeni ed il plasma contiene sia anticorpi *anti-A* che *anti-B*.

Il **SISTEMA Rh** si basa sulla presenza o sull'assenza dell'*antigene D* sulla superficie del globulo rosso. Il termine **Rh-positivo (Rh⁺)** indica la presenza di tale antigene (D⁺); l'assenza di questo antigene (D⁻) si indica con il termine **Rh-negativo (Rh⁻)**.

Il sistema immunitario reagisce alla presenza di sangue che non riconosce come proprio mediante la produzione di anticorpi, le **agglutinine**, legandosi a particolari antigeni. Questa reazione può causare l'**agglutinazione** dei globuli rossi e la loro distruzione.

Al contrario, il plasma di un individuo Rh-negativo non contiene anticorpi anti-Rh, in quanto questi anticorpi sono presenti solo se il soggetto è stato **sensibilizzato** da una precedente esposizione all'*antigene*, ovvero, a GR Rh-positivi (ad es. per una trasfusione di sangue o durante una normale gravidanza in cui la madre sia Rh-negativa e il feto Rh-positivo).

Quindi, in caso di **Trasfusione**, ovvero il processo di trasferimento di sangue intero o plasma, se le cellule del donatore e il plasma del ricevente non sono compatibili si può verificare una **Reazione Crociata** o *reazione da trasfusione*, cioè quando un anticorpo si lega al suo antigene specifico di superficie sui GR, le cellule agglutinano e possono emolizzare gli stessi, costituendo la probabilità di occludere piccoli vasi sanguigni nel rene, cuore, polmone o nell'encefalo, determinando gravi danni tissutali.

Per evitare reazioni crociate dev'essere effettuata una **PROVA DI COMPATIBILITA'**, che si svolge in due fasi:

1. La **Determinazione del Gruppo Sanguigno** prende in considerazione gli antigeni di superficie A, B ed Rh. Il test consiste nel prelevare e mescolare delle gocce di sangue con soluzioni contenenti anticorpi *anti-A*, *anti-B* e *anti-Rh* (*anti-D*), ed ogni reazione crociata viene registrata.
La procedura di tipizzazione sanguigna richiede pochi minuti, ma in casi di emergenza, il tempo per eseguirla può mancare; pertanto, è preferibile impiegare sangue di gruppo O (preferibilmente O⁻), perché i GR trasfusi sono privi degli antigeni di superficie A e B e il plasma del donatore non reagirà con essi.
Poiché le reazioni crociate con il sangue di *gruppo O* sono improbabili, gli individui di questo gruppo sono detti **donatori universali**; mentre gli individui del *gruppo AB* sono detti **riceventi universali**, perché non hanno anticorpi *anti-A* o *anti-B* e possono ricevere sangue di qualsiasi gruppo.
2. Le **Prove Crociate** (*cross-match testing*) prevedono l'esposizione dei GR del donatore ad un campione di plasma del ricevente, rilevando la presenza di reazioni crociate dovute ad antigeni diversi da A, B e Rh.
Poiché il gruppo sanguigno è determinato per eredità genetica, esami del sangue sono usati per accertamenti di paternità.
Il sangue ottenuto non può provare che un determinato individuo sia il padre di un bambino, ma può provare che quell'individuo non sia coinvolto.

MALATTIA EMOLITICA DEL NEONATO

L'**Eritroblastosi Fetale** o **Malattia Emolitica del Feto e del Neonato (MEFN)** è una forma di *anemia emolitica* causata dalla trasmissione, attraverso la placenta, di anticorpi materni diretti contro il fattore Rh dei globuli rossi del feto o del neonato, causando un'*iperdistruzione eritrocitaria fetale*. Solitamente è dovuta alla incompatibilità tra i gruppi sanguigni della madre e del feto.

Si ha **incompatibilità Rh** quando una donna Rh-negativa concepisce un figlio con gruppo Rh-positivo; mentre si ha **incompatibilità ABO** se la madre ha gruppo sanguigno O e il feto A o B. Di solito, questa condizione determina anemia più lieve rispetto all'incompatibilità Rh e, a differenza di quest'ultima, di solito porta problemi meno gravi a ogni successiva gravidanza.

Una madre con sangue del gruppo Rh-negativo può produrre gli anticorpi anti-Rh se è stata esposta a globuli rossi Rh-positivi (**sensibilizzazione**).

La causa più frequente di tale sensibilizzazione è la presenza di un feto con sangue Rh-positivo. Durante la gravidanza, infatti, gli eritrociti fetali attraversano continuamente la placenta verso la circolazione materna sensibilizzando il sistema immunitario.

Questa movimentazione aumenta verso la fine della gravidanza e durante il parto. Pertanto, il primo figlio con gruppo Rh⁺ di madre con Rh⁻ non avrà complicanze perché il sistema immunitario della madre si è attivato "tardi".

Una volta che la donna è sensibilizzata, però, a ogni successiva gravidanza con feto Rh⁺, sarà maggiore e più precoce la produzione di anticorpi anti-Rh che passano attraverso la placenta dal sangue materno al sangue del feto e, quindi, sarà più elevata la conseguente probabilità di avere emolisi dei globuli rossi fetali.

Ne derivano, per il feto, **anemia** (che induce il **rilascio di eritroblasti**, cioè globuli rossi immaturi, dal midollo osseo nella circolazione periferica, da qui *eritroblastosi fetale*) e **ipoalbuminemia** con possibile **insufficienza cardiaca ad elevata gittata**, fatale per il feto. L'emolisi continua anche dopo il parto e causa nei neonati **iperbilirubinemia**, con possibile **ittero**.

La profilassi è effettuata con due semplici iniezioni, nelle donne Rh-negative, di **immunoglobuline Rh₀ (D)** (o **immunoglobuline Anti-D**) durante la gestazione e dopo il parto.

A differenza dei GR, i **GLOBULI BIANCHI (GB)** o **Leucociti**, possiedono il nucleo e altri organuli citoplasmatici, ma sono privi di emoglobina.

Contribuiscono alla **difesa dell'organismo** dai patogeni (virus, batteri, miceti e parassiti) e rimuovono tossine, materiali di scarto e cellule danneggiate o anomale.

La maggior parte dei GB è localizzata nel **tessuto connettivo propriamente detto** (*lasso, reticolare, elastico e denso*) o negli **organi del sistema linfatico**.

I GB sono in circolo solo per una piccola parte della loro vita: migrano verso i tessuti connettivi lasso e denso e usano il torrente circolatorio come mezzo di trasporto da un organo all'altro e per raggiungere aree danneggiate dalla presenza di patogeni o altri motivi.

Durante il loro viaggio nei capillari, i GB sono in grado di: rilevare stimoli chimici (**chemiotassi**) generati da lesioni nei tessuti circostanti o da patogeni; lasciare il circolo ematico (**diapedesi**), ovvero, entrare in contatto con le pareti vasali e aderirci (**marginazione**) e, dopo ulteriori interazioni con le cellule endoteliali, penetrare nell'area lesa attraverso un **movimento ameboide**.

Inoltre i GB sono in grado di inglobare patogeni, detriti cellulari o altri materiali mediante **fagocitosi**.

I leucociti, così come le altre cellule circolanti del sangue, originano da precursori presenti nel **midollo osseo**, un tessuto morbido e "spugnoso", che si trova nell'interno cavo delle ossa (vertebre, coste, bacino, cranio e epifisi delle ossa lunghe).

Il midollo osseo è il **principale organo ematopoietico**, deputato quindi alla formazione di globuli rossi (*eritropoiesi*), dei granulociti (*granulopoiesi*, da cui originano i leucociti polimorfonucleati - neutrofili, eosinofili e basofili), dei monociti (*monocitopoiesi*, da cui derivano anche i macrofagi tissutali), dei linfociti (*linfocitopoiesi*) e delle piastrine (*megacariocitopoiesi*).

Durante la prima fase del differenziamento delle cellule staminali emopoietiche, si creano due linee cellulari che hanno origine dalla **cellula staminale mieloide** e dalla **cellula staminale linfoide**. La prima linea porta alla formazione di tutte le cellule ematiche (*globuli rossi, piastrine, neutrofili, basofili, eosinofili e monociti*), ad eccezione dei **linfociti** che derivano dalla seconda.

È possibile differenziare diversi tipi di Globuli Bianchi, utilizzando uno striscio di sangue colorato con uno dei due metodi: **colorazione di Wright** (che mette in evidenza il suo colore citoplasmatico e la forma nucleare distintiva) o **colorazione di Giemsa**; ed in base all'aspetto che assumono e alle caratteristiche morfologiche, sono suddivisi in due gruppi:

- **Leucociti Granulari** o **Granulociti** (contengono numerosi granuli colorati) comprendenti Neutrofili, Eosinofili e Basofili;
- **Leucociti Agranulari** o **Agranulociti** (contengono pochi o nessun granulo colorato), comprendenti Monociti e Linfociti (questi ultimi a loro volta distinti in più sottotipi, di cui i più importanti sono i *linfociti T, B e Natural Killer* o NK).

Neutrofili, Eosinofili, Basofili e Monociti, partecipano alle cosiddette **Difese Aspecifiche** dell'organismo, attivate da stimoli differenti ma non sono in grado di discriminarli gli uni dagli altri.

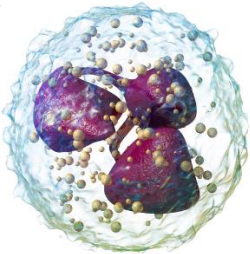
I *Neutrofili* e gli *Eosinofili* sono anche detti **Microfagi**, per differenziarli dai macrofagi del connettivo, ovvero, monociti usciti dal circolo con la capacità di fagocitosi.

I *Linfociti*, al contrario, sono responsabili delle **Difese Specifiche**, cioè una risposta immunitaria contro specifici patogeni o specifiche proteine estranee.

NEUTROFILI

Rappresentano il 50-70% dei GB circolanti. I granuli di questi GB sono neutri dal punto di vista chimico e quindi difficili da colorare con coloranti sia acidi che basici.

Il neutrofilo maturo ha un **nucleo addensato e segmentato**, che forma da 2 a 5 lobi (*il numero di lobi aumenta con l'età della cellula*) uniti da sottili ponti di materiale nucleico, da qui il nome di **Leucociti Polimorfonucleati (PMN)**.



Aumentano, ovviamente, in corso di **infezioni** di varia natura, ma anche in svariate altre situazioni come nelle **intossicazioni** (da farmaci o da sostanze chimiche), in caso di **malattie ematologiche**, nelle **malattie infiammatorie acute** ecc.

I neutrofili sono dotati di una notevole **attività fagica**, che gli permette di *inglobare* e *uccidere* batteri (tale azione si espleta soprattutto a livello ematico) e, nel caso si presenti la necessità, sono in grado di migrare nei siti extravascolari danneggiati o colpiti da un'infezione.

L'**attività microbica** (ovvero la *digestione* degli antigeni cellulari o molecolari), avviene tramite il rilascio degli **enzimi litici** contenuti nei loro granuli.

Durante le fasi di attività antibatterica, i neutrofili rilasciano anche *prostaglandine* e *leucotrieni*.

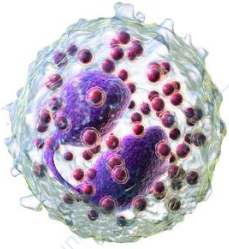
Le **prostaglandine**, limitano la diffusione della lesione e dell'infezione; i **leucotrieni**, invece, sono ormoni che attirano altri fagociti e aiutano a coordinare la risposta immunitaria.

L'insieme dei neutrofili in *disfacimento* o **degenerati**, che avviene dopo la fagocitazione di una o due dozzine di batteri, detriti cellulari e altri residui, forma il **pus**,

EOSINOFILI

Hanno granuli citoplasmatici che si colorano intensamente con l'*eosina* (un colorante rosso) e con altri coloranti acidi, pertanto sono detti anche **acidofili**.

Come i neutrofili e i basofili, sono **Leucociti Polimorfonucleati**, questo per la presenza di nucleo di forma bilobata (irregolare con due lobi) e **Granulociti**, per i loro abbondanti granuli citoplasmatici contenenti sostanze reattive in grado di uccidere i microrganismi e potenziare l'infiammazione.



Partecipano alle *reazioni infiammatorie* e sono cellule solitamente coinvolte nelle risposte immunitarie nei confronti di *allergeni* o *infestazioni parassitarie*.

Come i neutrofili, sono quindi capaci di **fagocitosi**, ma il loro compito nelle reazioni di difesa è quello di **attaccare i parassiti**, che, per le loro dimensioni, non possono essere inglobati.

Hanno un'elevata concentrazione in quei tessuti esposti ad agenti ambientali, come le mucose del tratto digerente e delle vie respiratorie, gli epiteli genitourinari ed il tessuto connettivo cutaneo; a questo livello, infatti, gli eosinofili proteggono l'organismo dall'eventuale attacco di parassiti: la loro strategia consiste nell'aderire al corpo dell'agente estraneo e scaricargli contro sostanze reattive tossiche (che provengono dai granuli di cui è dotato) in grado di danneggiarli o ucciderli.

A volte, però, la capacità di questa reazione nella risposta immune, può essere addirittura problematica, infatti, gli eosinofili possono produrre *danni tissutali* per il massivo rilascio delle loro sostanze citotossiche.

Gli eosinofili aumentano di numero nelle **malattie allergiche** (asma bronchiale, rinite allergica, orticaria ecc.) e possono essere responsabili di alcuni sintomi caratteristici di queste reazioni.

BASOFILI

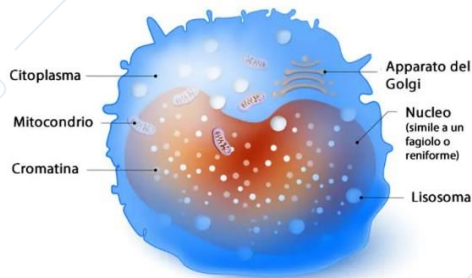
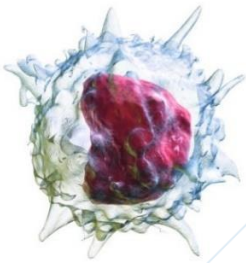
Possiedono numerosi granuli che si colorano intensamente con i coloranti basici. In uno striscio di sangue i granuli sono di color porpora o blu scuro; sono più piccoli dei neutrofili ed eosinofili e sono relativamente poco numerosi.



Vengono prodotti nel midollo osseo e migrano verso le sedi di lesione e attraversano l'**endotelio capillare**, accumulandosi nei tessuti danneggiati, dove scaricano i propri granuli nel fluido interstiziale. Tali granuli contengono **istamina**, un composto capace di dilatare i vasi ematici; **eparina**, un anticoagulante ed altre sostanze chimiche coinvolte nella risposta *allergica, infiammatoria* e ad alcuni *parassiti*, come ad es. vermi intestinali.

MONOCITI

Sono cellule sferiche grandi il doppio di un GR. Il loro nucleo tende ad una forma ovale o **reniforme**.



Svolgono più ruoli nell'ambito delle nostre difese immunitarie; tra questi compiti spicca la capacità **fagocitaria**, i cui processi di attivazione non sono solamente implicati nella classica **difesa da patogeni** (*infezioni*), ma anche nella **regolazione di altre attività fisiologiche** (*coagulazione*) e/o **patologiche** (*aterosclerosi*).

I monociti sono degli “spazzini” in grado di *inglobare* e *digerire* sostanze e microrganismi che potrebbero arrecare danno all'organismo.

Vengono prodotti dal midollo osseo e immessi nel circolo sanguigno, per poi migrare nei tessuti. A questo livello, aumentano di dimensioni, si arricchiscono di lisosomi e si differenziano, diventando **Macrofagi**.

Al pari dei granulociti neutrofili, i macrofagi appartengono alla categoria dei **fagociti**; rispetto a questi ultimi, però, hanno una maggiore capacità di inglobare e digerire le particelle grandi o pesanti.

Macrofagi altamente specializzati sono presenti in vari tessuti, dove assumono nomi particolari, come *istiociti* (cute), *cellule del Kupffer* (fegato), *osteoclasti* (ossa), *microglia* (cervello) e cellule *reticolo-endoteliali* (milza).

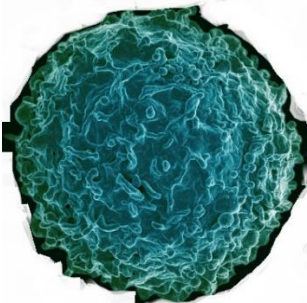
Nel corso della vita, i macrofagi, oltre ad essere in grado di fagocitare e uccidere per digestione batteri, riescono a rimuovere **cellule di dimensioni maggiori** (*come GR invecchiati e neutrofili necrotici*).

I macrofagi non sono in grado di riconoscere immediatamente tutte le sostanze estranee, alcune delle quali vengono attaccate soltanto dopo che gli anticorpi si sono legati ad esse, evidenziandone la pericolosità.

I macrofagi, inoltre, dopo aver digerito gli elementi estranei, ne elaborano dei frammenti molecolari inserendoli sulla propria membrana cellulare. Tali complessi proteici di superficie vengono riconosciuti da particolari globuli bianchi, detti **linfociti T helper**, che recepiscono il pericolo e aumentano la risposta immunitaria dell'organismo.

LINFOCITI

Leggermente più grande di un GR ed è privo di granuli; infatti, in uno striscio di sangue, appaiono come un grande nucleo circondato da un sottile alone citoplasmatico.



I linfociti sono cellule deputate all'**immunità acquisita**, cioè a combattere selettivamente, tramite cellule iperspecializzate, ogni diverso antigene che lo aggredisca.

Alla prima esposizione immunologica i tempi di risposta sono piuttosto lunghi, ma grazie alla conservazione di una "**memoria**" i successivi attacchi vengono debellati in maniera assai più rapida ed efficace. Principio su cui si basano le vaccinazioni.

Soltanto una piccola parte dei linfociti è presente nel **circolo sanguigno**; la quota preponderante si trova invece nei **tessuti linfatici** (*milza, timo, e soprattutto linfonodi*). A questo livello, i linfociti hanno la possibilità di maturare ed agire prontamente contro gli antigeni penetrati nell'organismo attraverso **mucose** o **soluzioni di continuo della cute** (ferite). In presenza di una severa infezione, i linfociti si moltiplicano velocemente, aumentando il volume dei linfonodi.

Nel sangue circolante si distinguono tre classi di linfociti:

I **LINFOCITI B** possono essere paragonati a tante sentinelle, ognuna delle quali possiede un numero esiguo di cloni capaci di riconoscere un ben preciso antigene grazie alla presenza di recettori (**anticorpi**) sulla propria membrana esterna.

Quando un linfocita B incontra il proprio antigene, prolifera diverse volte dando origine a cellule figlie dette cloni (sotto lo stimolo dei **linfociti T helper**); una parte della popolazione clonale si attiva in **plasmacellule**, che sintetizzano in gran quantità gli anticorpi specifici presenti sulla membrana del loro precursore; la rimanente quota funge da serbatoio di memoria contro future infezioni, che verranno contrastate in maniera più rapida ed efficace.

Gli anticorpi prodotti dalle plasmacellule, noti anche come **immunoglobuline**, non distruggono direttamente l'antigene, ma si legano ad esso, segnalandone la pericolosità alle cellule preposte alla loro distruzione (fagociti e cellule citotossiche).

Poiché l'immunità mediata dai linfociti B si giova degli anticorpi presenti nel sangue e negli altri umori dell'organismo viene chiamata **Immunità Umorale**.

Per quanto detto, gli anticorpi sono efficaci soltanto contro patogeni extracellulari, mentre se un antigene, ad es. un virus, si trova confinato all'interno di una cellula, l'incontro con il linfocita B non può avvenire.

Al posto delle immunoglobuline intervengono allora i **LINFOCITI T**, responsabili dell'**Immunità Cellulo-Mediata**, sono capaci di riconoscere e distruggere le cellule infettate, prevenendo la riproduzione del patogeno e delle cellule "impazzite" (tumoriali).

Il modo in cui i linfociti T riconoscono le cellule anomale e risparmiano quelle sane è piuttosto complesso, delicato e tipico di ogni individuo. Diciamo, brevemente, che il segnale di attivazione delle cellule T è dato dall'interazione con marcatori, o **complesso maggiore di istocompatibilità** (MHC), che contengono frammenti di antigene riconosciuti come estranei dai recettori del linfocita T.

La differenza con i recettori dei linfociti B (detti anticorpi o immunoglobuline) è che mentre questi ultimi sono in grado di legarsi direttamente agli antigeni, le cellule T si legano soltanto ad altre cellule umane che presentano frammenti di antigene, vuoi perché infettate, vuoi perché deputate alla digestione dell'estraneo. Nel primo caso, l'intervento dei linfociti T citotossici porta alla distruzione della cellula infettata, nel secondo l'intervento dei linfociti T helper aumenta la risposta immunitaria.

Il **complesso maggiore di istocompatibilità** sta alla base dei processi immunologici e svolge un ruolo cruciale anche nel rigetto in caso di *organi trapiantati*; Infatti, questa classe di proteine è diversa da persona a persona, proprio per garantire la variabilità.

Abbiamo, infine, i **LINFOCITI NATURAL KILLER** (o *cellule NK*), responsabili della **sorveglianza immunologica**. Sono in grado di rilevare e di indurre al "**suicidio**" cellule anormali nei tessuti (in particolare quelle tumorali e infettate da virus). Inoltre, secernano varie **citochine antivirali** che inducono le cellule non ancora infettate ad attuare meccanismo in grado di inibire la replicazione del virus.

Infezioni, infiammazioni e reazioni allergiche, causano alterazioni nelle popolazioni dei GB circolanti. Con il **CONTEGGIO DIFFERENZIALE DEI LEUCOCITI** o **Formula Leucocitaria**, ovvero un esame del sangue (*emocromo*) che include la conta dei Globuli Rossi e delle Piastrine, si avrà un **conteggio** e un'**analisi morfologica** di ciascun tipo di Globulo Bianco e, quindi, la loro composizione.

Quando si parla di **LEUCOPENIA**, si fa riferimento ad una diminuzione anomala del numero dei GB presenti nel sangue, dovuta a causa di *infezioni virali*, *malattie del sangue* o assunzione di alcuni *farmaci antipsicotici* o *immunosoppressivi* (ad esempio per bloccare il rigetto di un trapianto).

Mentre con il termine **LEUCOCITOSI** facciamo riferimento ad un aumento anomalo complessivo dei GB nel circolo sanguigno dovuta a *malattie* ed *infezioni acute* (un'estrema leucocitosi indica la presenza di leucemia).

LEUCOCITOPOIESI (processo di produzione dei GB)

Le cellule staminali, responsabili della produzione dei GB, originano nel midollo osseo per divisione degli emocitoblasti; in particolare, tale divisione, dà origine a cellule staminali mieloidi e linfoidi.

La divisione delle **Cellule Staminali Mieloidi**, dà origine a **cellule progenitrici** da cui derivano tutti gli *elementi figurati* del sangue, ad esclusione dei linfociti.

Da un tipo di cellula progenitrice derivano le cellule che si differenziano in *GR*; da un secondo tipo di cellula progenitrice derivano le cellule che danno origine alle *piastrine*; mentre *neutrofili*, *eosinofili*, *basofili* e *monociti* si sviluppano da cellule che derivano da un terzo tipo di cellula progenitrice:

I Granulociti, ovvero **Basofili**, **Eosinofili** e **Neutrofili**, vanno in contro ad una serie di *stadi maturativi*, i quali iniziano dai **mieloblasti**; per poi passare ai **mielociti** ed infine in **cellule a banda** (*cellule stab*) prima di diventare **leucociti maturi**; tale processo si completa nel midollo osseo.

I **Monociti**, invece, iniziano il loro differenziamento nel midollo osseo rosso, ma, prima di terminare la maturazione entrano nel torrente circolatorio e completano lo sviluppo solo quando diventano **macrofagi liberi** nei tessuti periferici.

Il processo di produzione dei **Linfociti** è detto **Linfocitopoiesi** ed alcuni di essi derivano da **Cellule Staminali Linfoidi**, che si trovano nel midollo osseo rosso; e tali linfociti si differenziano sia in **linfociti B** che in **cellule natural killer**.

La maggior parte delle cellule staminali linfoidi migra, poi, dal midollo osseo rosso in tessuti linfoidi periferici, quali *milza*, *timo* e *linfonodi*; le cellule linfoidi che migrano nel *Timo* danno origine a **linfociti T**.

Quindi, i linfociti vengono prodotti sia nel midollo osseo rosso sia negli organi linfoidi periferici.

PIASTRINE

Le Piastrine, o **Trombociti**, sono i più piccoli elementi figurati del sangue, con forma discoidale. Non sono vere e proprie cellule, ma **frammenti di citoplasma** dei *Megacariociti* localizzati nel midollo osseo rosso.

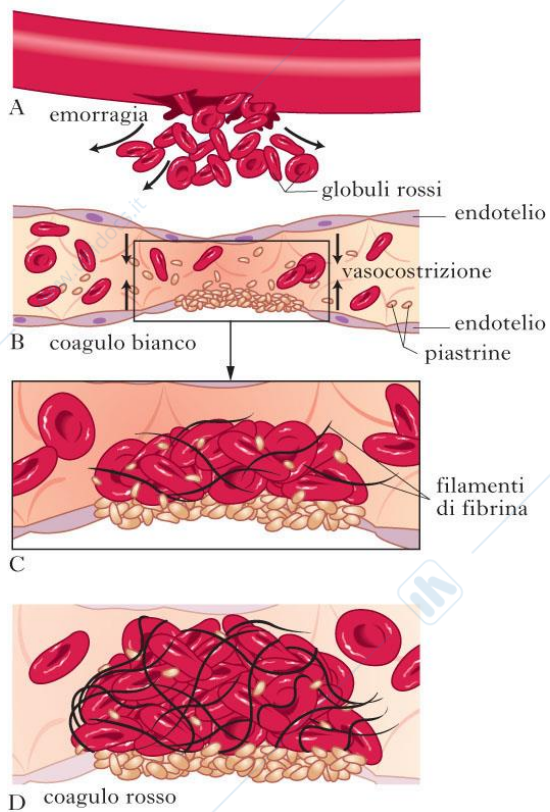
Questi, a loro volta, derivano da precursori chiamati *Megacarioblasti* che, dopo varie fasi di maturazione, subiscono fenomeni di frammentazione citoplasmatica, **originando Piastrine (Trombocitopoiesi)**.

I trombociti, di conseguenza, sono *anucleati* e privi di strutture quali il reticolo endoplasmatico e l'apparato di Golgi; sono tuttavia delimitati da una membrana che rende ogni piastrina indipendente dalle altre e posseggono granuli, vari organelli citoplasmatici ed RNA. Al termine della loro vita, vengono fagocitate o distrutte dai *macrofagi*, soprattutto nel **fegato** e nella **milza**.

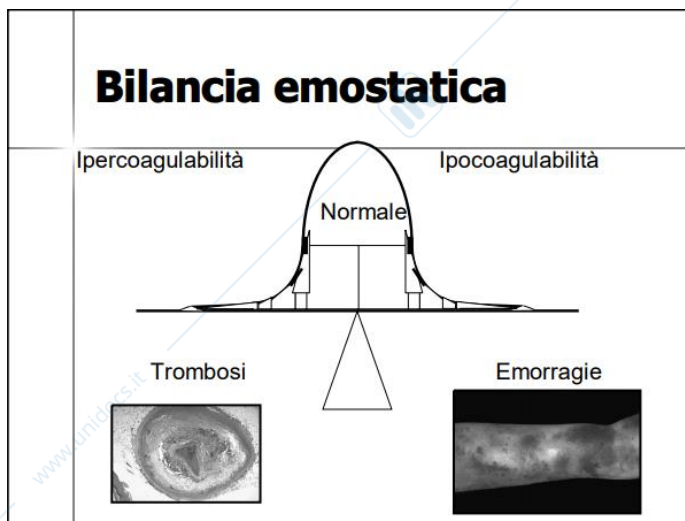


Questa loro struttura interna complessa, permette di intervenire in un processo biologico di primaria importanza chiamato *Emostasi*.

In sinergia con gli **Enzimi della coagulazione**, le piastrine permettono il passaggio del sangue dallo stato *fluido* a quello *solido*, formando il cosiddetto *tappo piastrinico (trombo)* che ostruisce i punti lesi dei vasi sanguigni. Inoltre le piastrine contengono **filamenti di actina e miosina**, che, in seguito alla formazione del coagulo, la loro contrazione ne comporta la retrazione, con conseguente riduzione delle dimensioni della rottura nella parete vascolare.



L'**EMOSTASI fisiologica** è una **reazione a cascata**, o a catena, in cui tutte le fasi avvengono contemporaneamente e tutte insieme interagiscono ogni qualvolta che si verifica una interruzione dell'integrità del *letto vascolare*, per ridurre il sanguinamento ed evitare la perdita di sangue.



Una corretta emostasi è necessaria alla sopravvivenza dell'organismo, in quanto, in sua assenza anche un piccolo trauma potrebbe determinare **emorragie** pericolose e letali; mentre delle sue alterazioni potrebbero determinare un pericoloso aumento della coagulazione con elevato rischio di **trombi**, con ostruzioni di vasi sanguigni e conseguenti danni ischemici.

Si parla, quindi, di una sorta di **Bilancia Emostatica** e di un equilibrio che va dall'**IPERcoagulabilità** (*trombosi*) all'**IPOcoagulabilità** (*emorragia*).

L'emostasi consta di tre fasi:

FASE VASCOLARE

Se la parete vascolare di un vaso sanguigno viene reciso, ne risulta lo **Spasmo Miogeno locale** (o *spasmo muscolare*), ovvero la contrazione delle cellule muscolari lisce, che determina la **Vasocostrizione Miogena locale**, ovvero la riduzione del calibro del vaso, rallentando o arrestando la perdita di sangue (se ovviamente si tratta di un vaso piccolo come il capillare).

Le **cellule Endoteliali**, invece, si contraggono ed espongono la sottostante lamina basale al sangue; inoltre rilasciano sostanze chimiche ed ormoni come l'**ADP** (*Adenosina Difosfato*), il **Fattore Tissutale** e la **Prostaciclina**; liberano anche **Endoteline**, ormoni peptidici che *stimolano la contrazione delle cellule muscolari lisce* facilitando lo spasmo vascolare; e *la moltiplicazione delle cellule endoteliali*, cellule muscolari lisce e fibroblasti per accelerare il processo di riparazione.

Le membrane delle cellule endoteliali divengono, quindi, "**adesive**", ovvero: la discontinuità presente a livello della parete di un'arteria o di una vena di piccolo calibro può essere parzialmente colmata da **cellule endoteliali**, le quali **aderiscono l'una all'altra**. Tale adesione è importante, in quanto, una volta innescata, l'**adesione piastrinica** facilita l'attacco di *ulteriori piastrine*.

FASE PIASTRINICA

Le piastrine si attivano man mano che giungono alla sede della lesione; il primo segno è il cambiamento della **forma**: le piastrine diviene più tondeggianti ed emette processi citoplasmatici che si estendono verso le piastrine vicine.

A questo punto, le piastrine iniziando a rilasciare sostanze, quali: **Adenosina Difosfato (ADP)**, che stimola l'aggregazione e la secrezione piastrinica; **Trombossano A₂** e **Serotonina**, che stimolano lo spasmo vascolare; **Fattori della Coagulazione**, ovvero, proteine che hanno un ruolo nella coagulazione del sangue; **Fattore di Crescita di Derivazione Piastrinica (PDGF)**, ovvero una **Citochina**, un peptide che favorisce la riparazione vascolare; e **Ioni Calcio**, che sono necessari per l'aggregazione piastrinica e per varie tappe del processo coagulativo.

La fase piastrinica procede rapidamente, in quanto, *ADP, trombossano e ioni calcio*, che ciascuna piastrina rilascia, stimolano *ulteriore aggregazione*.

Tale fenomeno, ovvero l'aggiunta di nuove piastrine che vanno man mano ad aderire alle precedenti, viene chiamato **Aggregazione Piastrinica**, che forma il cosiddetto **Trombo Bianco** o *Tappo Piastrinico*, andando così a chiudere l'interruzione nella parete vascolare (*se si tratta di capillare*).

Numerosi fattori limitano la crescita di tale tappo piastrinico, ovvero: la **prostaciclina**, una prostaglandina liberata dalle cellule endoteliali; **sostanze inibitorie** liberate dai globuli bianchi; **enzimi circolanti nel plasma** che degradano l'ADP vicino al tappo piastrinico; sostanze che inibiscono la formazione del tappo (ad es. la **serotonina** ad alte concentrazioni blocca l'azione dell'ADP); lo **sviluppo del coagulo**, che, mentre rinforza il tappo piastrinico, lo separa dal resto del sangue.

FASE COAGULATIVA

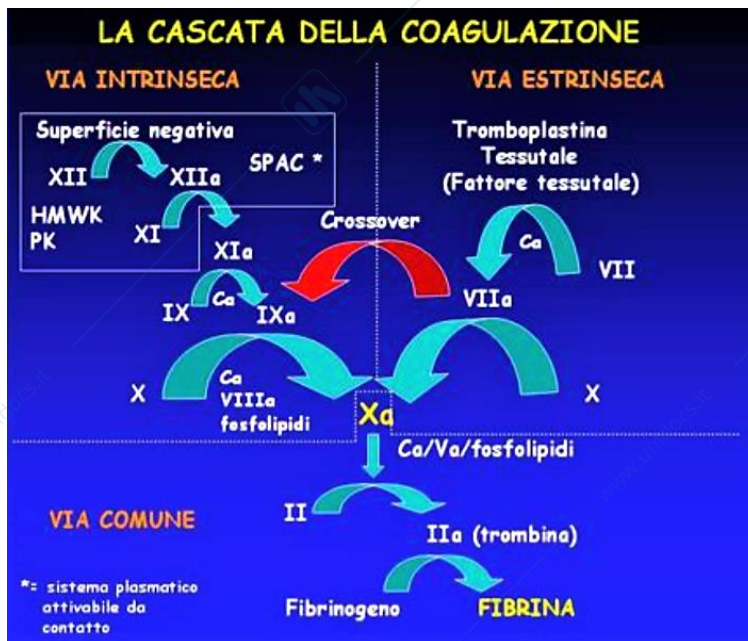
La fase coagulativa, o coagulazione del sangue, è composta da varie tappe:

- **FATTORI DELLA COAGULAZIONE**: o *Fattori Procoagulanti*, ovvero, **Ioni Ca²⁺** e **11 proteine**. Molte di queste proteine sono **Proenzimi** che, una volta convertiti in **Enzimi Attivi**, catalizzano reazioni essenziali del **meccanismo coagulativo**.

Durante la coagulazione, i proenzimi e gli enzimi interagiscono fra loro; l'attivazione di un proenzima comporta la formazione di un enzima che attiva un secondo proenzima, e così via, secondo una reazione a catena, o cascata.

Altro fattore importante è la **Vitamina K**, vitamina liposolubile, che dev'essere presente in quantità adeguata per far sì che il **fegato** possa sintetizzare quattro dei fattori della coagulazione, fra cui la *protrombina*.

- **COAGULAZIONE:** di cui fanno parte:
la *via intrinseca*, inizia all'interno del sangue con l'attivazione di un proenzima circolante; e queste due vie convergono nella *via comune*:



- La **Via Estrinseca** che inizia al di fuori del sangue, nella parete vascolare, con il rilascio del **Fattore III**, ovvero la **Tromboplastina**, noto come *Fattore Tissutale (FT)*, da parte di cellule endoteliali o tessuti periferici danneggiati; maggiore è il danno, maggiore è la quantità di fattore tissutale rilasciato e più rapida sarà la coagulazione.
Il *fattore tissutale* si combina con gli **Ioni Ca^{2+}** (*Fattore IV*) e con il **Fattore VII** (*Proconvertina*), per formare un complesso enzimatico in grado di attivare il **Fattore X**.
- La **Via Intrinseca** inizia con l'attivazione di **Proenzimi** (di solito il **Fattore XII**, o *Fattore Hageman*) quando entrano in contatto con le *fibre collagene* esposte nella sede della lesione.
Questa via procede con l'aiuto del **Fattore Piastrinico 3 (PF-3)**, un *fosfolipide* che riveste la superficie delle piastrine e che interagisce con la *tromboplastina*, liberato dalle piastrine stesse in aggregazione. Inoltre, le piastrine rilasciano anche altri fattori che accelerano le reazioni della vita intrinseca. Dopo una serie di reazioni, i **Fattori VIII** e **IX** si combinano per formare un complesso enzimatico capace di attivare il **Fattore X**.
- La **Via Comune** inizia quando gli **enzimi** delle due vie (intrinseca ed estrinseca) attivano il **Fattore X**, che a sua volta attiva un complesso enzimatico detto **Protombinasi**, la quale converte il proenzima **Protrombina** (*Fattore II*) nell'enzima **Trombina**; la quale, a sua volta, converte il **Fibrinogeno** (*Fattore I*), una proteina plasmatica, in **Filamenti insolubili di Fibrina**, che formano il **Coagulo**.

Quando un vaso sanguigno viene leso, si attivano sia la via estrinseca che la via intrinseca.

La via estrinseca è più breve e rapida dell'intrinseca ed è di solito la prima ad iniziare la coagulazione. In sostanza, la **via estrinseca** produce una piccola quantità di *trombina* in tempi molto rapidi; subentra, quindi, a rinforzo la **via intrinseca**, che produce maggiori quantità di *trombina* ma più lentamente.

La via comune, a sua volta, stimola le altre due. La *trombina* prodotta dalla **via comune** attiva la coagulazione, stimolando: la *formazione del fattore tissutale* e il *rilascio di PF-3* da parte delle piastrine.

Questo circuito a feedback positivo accelera il processo coagulativo.

Tale processo è limitato da fattori che disattivano o rimuovono, dal sangue, fattori della coagulazione e altri agenti stimolanti, ad esempio:

- Il plasma contiene numerosi *anticoagulanti*, enzimi che inibiscono la coagulazione; uno di questi è l'**Antitrombina III**, che inibisce la *trombina* e numerosi altri fattori.
- L'**Eparina**, sostanza rilasciata da basofili e mastociti, che accelera l'attivazione dell'*antitrombina III*.
- La **Trombomodulina**, liberata dalle cellule endoteliali, che si lega alla *trombina* e la converte in un enzima che attiva la **Proteina C**, una proteina plasmatica capace di inattivare numerosi fattori della coagulazione e stimolare la formazione di **Plasmina**, enzima che degrada i *filamenti di fibrina*.
- La **Prostaciclina**, rilasciata durante la fase piastrinica, inibisce l'aggregazione delle piastrine e si oppone all'azione di stimolazione della *trombina*, *ADP* ed altri fattori.
- Poi ci sono altre proteine plasmatiche quali l'**Alfa-2-Macroglobulina**, che inibisce la *trombina*; e il **C1-Inattivatore**, che inibisce numerosi *fattori nella via intrinseca*.

RETRAZIONE DEL COAGULO

Avvicina i bordi danneggiati del vaso, *riducendo* il sanguinamento e *stabilizzando* il sito della lesione riducendone l'area, in modo tale da facilitare la riparazione finale da parte dei fibroblasti, cellule muscolari lisce e cellule endoteliali.

Con il progredire della riparazione, il coagulo si dissolve gradualmente dando vita al processo di **FIBRINOLISI**; il quale inizia con l'attivazione del proenzima **Plasminogeno** da parte di due enzimi: *Trombina*, generata nella via comune; e l'*Attivatore Tissutale del Plasminogeno (t-PA)*, rilasciato dai tessuti danneggiati.

Il Plasminogeno diviene l'enzima **Plasmina**, che inizia a digerire i filamenti di fibrina ed erode la zona del coagulo.