

mercoledì 29 aprile 2026

# Emopoiesi

## Concetti Generali sull'Emopoiesi

L'**emopoiesi** (o ematopoiesi) è il processo biologico continuo e finemente regolato deputato al rinnovamento degli elementi figurati del sangue. Poiché le cellule ematiche possiedono una vita media limitata, variabile da pochi giorni a poche settimane, l'organismo deve garantire una produzione costante per mantenere l'omeostasi funzionale. In un individuo adulto sano, si stima che vengano prodotte giornalmente circa  $10^{11}$ - $10^{12}$  nuove cellule.

Questo processo origina dalle **cellule staminali emopoietiche** (CSE o HSC, dall'inglese *Hematopoietic Stem Cells*), cellule multipotenti capaci di auto-rinnovamento e di differenziazione in diverse linee progenitrici. A seconda del prodotto differenziativo finale, si distinguono tre linee principali:

- **Eritropoiesi**: finalizzata alla formazione dei globuli rossi (eritrociti).
- **Linfopoiesi** (o linfocitopoiesi): deputata alla produzione dei linfociti.
- **Mielopoiesi**: un termine ampio che include la **granulocitopoiesi** (granulociti neutrofili, eosinofili e basofili), la **monocitopoiesi** (monociti-macrofagi) e la **mielopoiesi** in senso stretto per la produzione di piastrine (trombocitopoiesi).

## Ontogenesi e Sedi dell'Emopoiesi

La localizzazione del processo emopoietico muta drasticamente durante lo sviluppo, passando da siti extra-embryonali a organi definitivi attraverso un processo di migrazione cellulare e colonizzazione.

### Fase Prenatale ed Embrionale

Il sistema emopoietico origina nel mesoderma durante la vita embrionale. Le prime cellule staminali multipotenti compaiono nel **sacco vitellino** (fase mesoblastica) e nella **regione aorta-gonado-mesonefrica** (AGM).

A partire dalla **quinta settimana** di gestazione, le HSC iniziano a colonizzare il **fegato**, che diventa il principale organo emopoietico durante la vita fetale, occupandosi della produzione di cellule eritroidi, mieloidi e dei linfociti B. Successivamente, intorno all'ottava settimana, le cellule migrano verso il **timo** (per la T-linfocitopoiesi) e il **midollo osseo**. La **milza** viene colonizzata intorno alla dodicesima settimana, contribuendo temporaneamente al processo.

### Fase Postnatale e Adulta

Con l'avvicinarsi della nascita, il **midollo osseo** assume il ruolo di organo emopoietico primario. In condizioni patologiche o di estrema necessità, organi come il fegato, la milza e il timo possono riprendere l'attività emopoietica, fenomeno noto come **emopoiesi extramidollare**, che spesso comporta un aumento volumetrico (organomegalia) dei suddetti visceri.

## Il Midollo Osseo e il Microambiente

Il midollo osseo (o tessuto mieloide) risiede all'interno delle cavità ossee ed è l'unico sito fisiologico di produzione di tutti gli elementi maturi del sangue nell'adulto. Si distingue tra:

1. **Midollo Rosso:** Attivo dal punto di vista emopoietico, ricco di precursori eritroidi. Nell'adulto permane nello scheletro assiale (sterno, vertebre, coste, ossa piatte del cranio e del bacino) e nelle epifisi prossimali di omero e femore.
2. **Midollo Giallo:** Inattivo, caratterizzato dalla sostituzione del tessuto emopoietico con tessuto adiposo. Questa trasformazione inizia dopo i primi 5-6 anni di vita.

### Architettura e Compartimenti

L'architettura midollare è sostenuta da uno stroma di **fibre reticolari** e cellule stromali che formano un reticolo spugnoso. Funzionalmente, il midollo si divide in:

- **Compartimento Vascolare:** Costituito da un sistema di seni venosi (o sinusoidi) con parete formata da endotelio, lamina basale e uno strato avventiziale incompleto.
- **Compartimento Emopoietico:** Situato tra i seni venosi, ospita le HSC, i progenitori e le cellule in fase di maturazione organizzate in nicchie specifiche (es. le isole eritroblastotiche).
- **Microambiente (Nicchia):** Fondamentale per la regolazione delle HSC. È composto da fattori cellulari e componenti diffusibili (fattori di crescita) che determinano se una cellula staminale debba restare quiescente, auto-rinnovarsi o intraprendere il percorso di differenziazione (**commitment**).

L'emopoiesi non è un evento isolato, ma il risultato di una complessa interazione tra il potenziale genetico delle cellule staminali e i segnali biochimici e strutturali provenienti dal microambiente midollare.

### Il Midollo Osseo: Organo Emopoietico Primario

Il **midollo osseo** rappresenta il principale organo emopoietico dell'adulto, situato all'interno delle cavità ossee. La sua attività inizia precocemente durante la vita fetale, intorno al quinto o sesto mese, per poi proseguire ininterrottamente dopo la nascita. Dal punto di vista funzionale e macroscopico, distinguiamo due forme principali: il **midollo rosso** e il **midollo giallo**.

- Il **midollo rosso** deve il suo colore alla massiccia presenza di elementi della serie eritrocitaria. Nell'adulto, la sua distribuzione è limitata ad alcune sedi specifiche come lo sterno, le vertebre, le coste, le ossa della volta cranica (diploe), le ossa pelviche e le epifisi prossimali di omero e femore.
- Il **midollo giallo** è il risultato di una progressiva involuzione del midollo rosso, che avviene fisiologicamente dopo i primi 5-6 anni di vita. Questa trasformazione è causata dall'accumulo di **cellule adipose** che sostituiscono il tessuto emopoietico attivo, portando alla perdita della capacità di produrre elementi del sangue.

### Architettura del Midollo Rosso

L'architettura del midollo rosso è estremamente sofisticata e può essere suddivisa in tre compartimenti funzionali e strutturali interconnessi: il **compartimento vascolare**, il **compartimento di sostegno** (stroma) e il **compartimento emopoietico**.

#### Il Compartimento Vascolare e i Seni Venosi

Il midollo è riccamente vascolarizzato da un sistema che garantisce sia il nutrimento che il passaggio delle cellule mature nel circolo sistemico. Il sangue entra attraverso le arterie nutritizie, che si ramificano in un'**arteria longitudinale centrale**. Da qui originano rami radiali che terminano in una rete capillare periferica, la quale sfocia in ampi **seni venosi** o sinusoidi.

I **seni venosi** sono l'elemento chiave degli scambi tra midollo e sangue. La loro parete è composta da tre strati distinti:

1. **Endotelio:** Formato da cellule piatte e sottili. Il citoplasma presenta aree estremamente assottigliate, talvolta provviste di diaframmi (fenestrature), che facilitano la migrazione delle cellule mature. Le cellule endoteliali hanno inoltre capacità endocitotica.
2. **Membrana basale:** Uno strato discontinuo, PAS positivo, ricco di proteoglicani.
3. **Strato avventiziale:** Composto da **cellule avventiziali** o periciti. Queste cellule non formano un rivestimento completo, ma possiedono un'attività fagocitaria che impedisce il passaggio in circolo di cellule danneggiate o immature.

### Il Compartimento di Sostegno: Lo Stroma

Lo stroma costituisce l'impalcatura strutturale del midollo, creando le cosiddette **nicchie** in cui alloggiano le cellule staminali e i progenitori. È formato da una complessa rete di **fibre reticolari** (argirofile) e cellule stromali.

- **Cellule Reticolari:** Emettono lunghi processi citoplasmatici che avvolgono la parete esterna dei sinusoidi, contribuendo alla guaina avventiziale. Sono responsabili della sintesi delle fibre reticolari stesse.
- **Matrice Extracellulare:** Oltre alle fibre, lo stroma è rinforzato da proteine di adesione come **laminina** e **fibronectina**, e da proteoglicani che regolano i segnali biochimici necessari all'emopoiesi.
- **Adipociti midollari:** Spesso localizzati in posizione parisinusoidale, aumentano con l'invecchiamento del tessuto.

### Il Compartimento Emopoietico

In questo spazio extravascolare, compreso tra i seni venosi, le cellule emopoietiche si aggregano in cordoni o interstizi cuneiformi. La distribuzione delle diverse linee cellulari non è casuale, ma segue una logica topografica precisa:

- **Isolotti eritroblastici:** Gli eritroblasti si raggruppano attorno a un **macrofago centrale**. Quest'ultimo fornisce supporto metabolico e fagocita i nuclei espulsi dagli eritrociti e le cellule difettose. Si trovano solitamente vicino ai seni venosi.
- **Granulociti:** Maturano in profondità nei cordoni emopoietici, lontano dai vasi.
- **Megacariociti:** Si posizionano a ridosso della parete vascolare dei sinusoidi, dove rilasciano direttamente le piastrine nel lume.
- **Linfociti e Macrofagi:** Tendono a disporsi intorno alle arterie longitudinali, al centro dei cordoni.

### Composizione Cellulare: Il Miелограмма

La valutazione quantitativa delle popolazioni cellulari nel midollo rosso viene definita **miелограмма**. In un soggetto adulto sano, la maggior parte delle cellule appartiene alla filiera granulocitaria.

Filiera / Tipo Cellulare	Percentuale (%)
Filiera granulocitaria (totale)	56%
Mielocito	11,9%
Metamielocito	18,0%
Forme band (a nastro)	11,0%

Filiera eritroide (totale)	21,5%
Eritroblasto policromatofilo	12,4%
Linfociti	15,8%
Monociti	1,8%
Megacariociti	meno di 0,1%

Oltre alla funzione emopoietica, il midollo svolge un ruolo fondamentale come organo **emocateretico** (distruzione di emazie invecchiate tramite macrofagi) e come presidio del sistema immunitario, ospitando plasmacellule e fornendo continuamente progenitori linfoidi al timo e ai tessuti periferici.

### Il Sistema Emopoietico e la sua Organizzazione Funzionale

Il sistema emopoietico rappresenta un apparato biologico di straordinaria complessità, deputato alla produzione continua e regolata di tutte le popolazioni cellulari del sangue. La sua architettura si fonda su una gerarchia ben definita, che si evolve da cellule con massima potenzialità e capacità di **autorinnovamento** verso elementi terminali altamente specializzati.

Gli studi pionieristici sulla cinetica midollare, basati inizialmente su modelli animali irradiati e successivamente su colture *in vitro*, hanno permesso di mappare le tappe maturative e di identificare tre compartimenti funzionali principali:

- Il compartimento delle **cellule staminali** (HSC).
- Il compartimento dei **progenitori**.
- Il compartimento dei **precursori**.

### Cellule Staminali Emopoietiche (HSC)

Le **Cellule Staminali Emopoietiche (CSE o HSC)** sono elementi multipotenti, capaci di dare origine a tutte le linee differenziate (eritrociti, leucociti e piastrine). La loro identità molecolare è classicamente definita dalla presenza dell'antigene **CD34** e dall'assenza di marcatori di differenziamento (lin-).

Le proprietà cardine delle HSC includono:

1. **Autorinnovamento**: la capacità di compiere divisioni cellulari che mantengono costante il pool staminale, evitando l'esaurimento del sistema.
2. **Quiescenza**: la maggior parte delle HSC si trova in fase  $G_0$  del ciclo cellulare, venendo "reclutata" solo sotto l'influenza di specifici fattori di crescita o segnali provenienti dal microambiente (la **nicchia staminale**).
3. **Multipotenzialità**: la capacità di intraprendere qualsiasi via differenziativa emopoietica.

Dalle HSC si originano popolazioni a potenzialità più ristretta, denominate **oligopotenti**, che rappresentano il primo passo verso il *commitment* definitivo.

### Progenitori Emopoietici e il Processo di Commitment

I **progenitori** sono cellule che hanno già intrapreso una specifica direzione differenziativa, perdendo la multipotenzialità a favore di una specializzazione crescente. A differenza delle staminali, i progenitori possiedono una capacità di autorinnovamento estremamente limitata o assente.

Il **commitment** (o condizionamento) è il processo mediante il quale una cellula staminale si "impegna" verso una determinata linea cellulare, riducendo progressivamente le proprie opzioni differenziate.

Questo passaggio è regolato da due modelli principali:

- **Modello Stocastico:** suggerisce che la transizione dipenda dall'espressione casuale di recettori specifici sulla superficie cellulare.
- **Modello Induttivo:** attribuisce un ruolo determinante al microambiente midollare, che fornisce i segnali (citochine e contatti cellula-cellula) necessari a guidare il differenziamento.

Secondo la visione classica, la gerarchia si divide inizialmente in due grandi rami: il **Common Myeloid Progenitor (CMP)**, da cui derivano le linee mieloide, eritroide e megacariocitaria, e il **Common Lymphoid Progenitor (CLP)**, precursore dei linfociti B e T. Tuttavia, studi recenti mettono in discussione questa dicotomia netta, suggerendo l'esistenza di popolazioni altamente eterogenee che potrebbero bypassare questi stadi intermedi.

### Caratteristiche dei Progenitori di Linea

I progenitori vengono spesso identificati attraverso la loro capacità di formare colonie in sistemi di coltura *in vitro*, prendendo il nome di **CFU (Colony Forming Units)**.

Sigla Progenitore	Significato	Linea Differenziativa
BFU-E	Burst Forming Unit-Erythroid	Eritrocitaria (fase precoce)
CFU-E	Colony Forming Unit-Erythroid	Eritrocitaria (fase tardiva)
CFU-GM	Colony Forming Unit-Granulocyte Macrophage	Granulociti Neutrofili e Monociti
CFU-Meg	Colony Forming Unit-Megakaryocyte	Megacariociti (Piastrine)
CFU-EoB	Colony Forming Unit-Eosinophil Basophil	Granulociti Eosinofili e

La sopravvivenza e la proliferazione di questi elementi dipendono strettamente dalla presenza di fattori stimolanti le colonie, come il **G-CSF** (per i neutrofili), l'**Eritropoietina** (per la linea eritroide) e le interleuchine specifiche.

### Precursori e Differenziamento Terminale

I **precursori unipotenti** rappresentano l'ultimo stadio prima della cellula matura. Questi elementi, a differenza dei progenitori che sono morfologicamente non distinguibili (simil-linfocitari), presentano caratteristiche citologiche peculiari che permettono il loro riconoscimento al microscopio ottico.

I precursori sono caratterizzati da un'intensa **attività mitotica**, necessaria per espandere numericamente la popolazione cellulare prima del differenziamento finale. In questa fase, avvengono cambiamenti drastici:

- Modificazioni del volume cellulare e nucleare.
- Variazioni dell'affinità tintoriale del citoplasma (es. sintesi di emoglobina o comparsa di granuli specifici).
- Perdita della capacità replicativa una volta raggiunta la maturità funzionale.

Questo flusso unidirezionale garantisce che l'emopoiesi risponda prontamente alle esigenze fisiologiche o patologiche dell'organismo, mantenendo un equilibrio dinamico tra produzione midollare e consumo periferico.

### Il Ruolo del Microambiente e della Matrice Extracellulare

L'emopoiesi non è un processo isolato, ma dipende strettamente dal **microambiente emopoietico**, un complesso morfofunzionale che agisce come una vera e propria **nicchia differenziativa**. Questa struttura è composta da

una rete intricata di vasi sanguigni (sinusoidi), cellule stromali e una sofisticata **matrice extracellulare (ECM)**. La funzione della matrice va ben oltre il semplice supporto meccanico: essa è il mediatore fondamentale delle interazioni tra le cellule staminali e i segnali regolatori.

Le molecole principali della matrice, come il **collagene**, la **laminina**, la **fibronectina** e la **trombospondina**, lavorano in sinergia con i **glicosaminoglicani** e i **proteoglicani**. Questi ultimi sono cruciali perché fungono da "ancore" molecolari; la loro struttura biochimica fornisce un'abbondanza di siti di legame per i fattori di crescita, permettendo una **concentrazione localizzata** di molecole segnale che altrimenti verrebbero disperse. In sintesi, la matrice extracellulare:

- Garantisce l'**adesione cellulare**, permettendo alle cellule staminali e ai progenitori di rimanere confinati in domini molecolari specifici.
- Regola la **biodisponibilità delle citochine**, modulandone la distribuzione spaziale e favorendo l'interazione con i recettori cellulari.
- Influenza il processo di **commitment**, ovvero la decisione della cellula staminale di imboccare una specifica linea differenziativa.

### Dinamiche dei Fattori di Crescita e Segnalazione Paracrina

I **fattori di crescita** emopoietici sono glicoproteine indispensabili per la sopravvivenza, la proliferazione e la differenziazione degli elementi pluripotenti e dei progenitori commissionati. La loro azione è finemente regolata attraverso complessi meccanismi di comunicazione cellulare che possono essere classificati in base alla distanza e alla sorgente del segnale.

### La Comunicazione Paracrina e il Supporto Stromale

Nel contesto del midollo osseo, la segnalazione **paracrina** domina la regolazione emopoietica. Le cellule di supporto, come i **fibroblasti**, gli **osteoblasti**, le **cellule endoteliali** e i **macrofagi**, secernono citochine che agiscono sulle cellule staminali adiacenti. Questo tipo di segnalazione crea un gradiente di concentrazione locale fondamentale per la progressione delle tappe maturative. Ad esempio, il contatto diretto tra osteoblasti e cellule staminali è necessario per mantenere lo stato di **staminalità** (autorinnovamento), impedendo l'esaurimento della riserva cellulare.

### Meccanismi Autocrini e Loop di Regolazione

Sebbene la regolazione paracrina sia la più descritta, esistono evidenze di meccanismi **autocrini**, in cui i progenitori stessi o le cellule del microambiente producono fattori che stimolano i propri recettori. Questo crea un loop di feedback che può accelerare la proliferazione in risposta a necessità sistemiche. L'azione dei fattori di crescita può essere:

- **Diretta**: quando il fattore si lega ai recettori presenti sulla membrana del progenitore.
- **Indiretta**: quando il segnale stimola le cellule di supporto a produrre ulteriori citochine secondarie.

### Esempi Chiave di Fattori Regolatori

La complessità del sistema è evidente nella ridondanza e nella sinergia dei fattori. Di seguito sono riportati alcuni dei principali mediatori descritti:

Fattore di	Sorgente	Funzione Principale
Eritropoietina (EPO)	Rene (cellule interstiziali)	Stimola la proliferazione dei progenitori eritroidi (CFU-E) e la sintesi di emoglobina.
Interleuchina 3 (IL-3)	Linfociti T	Fattore multilineage che stimola la produzione di granulociti, macrofagi ed

G-CSF	Macrofagi,	Stimola specificamente la formazione di
-------	------------	---

"L'emopoiesi è regolata da un controllo numerico basato sull'equilibrio tra il rilascio in circolo di cellule mature e la loro distruzione; i fattori di crescita sono i sensori e gli effettori di questo equilibrio."

In conclusione, per una studentessa di medicina è essenziale comprendere che il destino di una cellula staminale non è scritto unicamente nel suo genoma, ma è continuamente scritto e riscritto dalle interazioni fisiche con la **matrice** e dai segnali chimici **paracrini** che riceve dalla sua nicchia. Senza questo supporto biochimico e strutturale, la differenziazione ordinata e la produzione costante di elementi figurati del sangue non sarebbero possibili.

### Le basi dell'eritropoiesi e le linee differenziative

L'**eritropoiesi** (o eritrocitopoiesi) è il processo finemente regolato che porta alla formazione degli eritrociti maturi a partire dalle cellule staminali emopoietiche. Questo percorso differenziativo si svolge prevalentemente nel **midollo osseo** ed è caratterizzato da una serie di stadi cellulari definiti, durante i quali i precursori subiscono trasformazioni morfologiche e biochimiche radicali.

L'intero processo di maturazione richiede circa **4-5 giorni** e si sviluppa attraverso quattro tipi principali di precursori nucleati, collettivamente denominati **eritrone**. Durante questa progressione, si osservano cambiamenti sistematici fondamentali per la futura funzione di trasporto dei gas:

- Progressiva **riduzione del diametro** cellulare.
- Scomparsa dei nucleoli e condensazione della cromatina (**picnosi nucleare**).
- **Accumulo di emoglobina** (che determina il passaggio dalla basofilia all'acidofilia citoplasmatica).
- **Espulsione finale del nucleo**.

### Fasi della maturazione morfologica

La linea eritroide inizia con il **proeritroblasto**, la prima cellula identificabile. È una cellula voluminosa (20-25 micron) con citoplasma intensamente basofilo a causa dell'abbondanza di ribosomi necessari per iniziare la sintesi proteica. In questa fase, l'emoglobina è presente in quantità minima (inferiore al 2%).

### Evoluzione verso l'eritrocito maturo

Il passaggio attraverso i vari stadi riflette la specializzazione funzionale della cellula:

1. **Eritroblasto basofilo**: le dimensioni si riducono e la cromatina inizia a condensarsi in grosse zolle. La basofilia citoplasmatica rimane intensa per l'elevato numero di poliribosomi.
2. **Eritroblasto policromatofilo**: è uno stadio cruciale in cui la concentrazione di emoglobina raggiunge il 10-20%. Il termine "policromatofilo" deriva dalla sovrapposizione cromatica tra l'**eosinofilia** (data dall'accumulo di emoglobina) e la residua **basofilia** (dovuta ai ribosomi). In questa fase l'attività mitotica è ancora presente.
3. **Eritroblasto ortocromatico (o normoblasto)**: il nucleo diventa piccolo, con cromatina molto densa (picnotico) e si sposta verso la periferia. Il citoplasma appare nettamente acidofilo. In questo stadio l'attività mitotica si arresta definitivamente.

L'evento culminante della maturazione è l'**espulsione del nucleo** picnotico, che viene successivamente fagocitato dai macrofagi del midollo osseo. La cellula risultante, priva di nucleo ma ancora dotata di alcuni ribosomi, è il **reticolocito**.

### Il reticolocito e l'eritrocito

I **reticolociti** rappresentano circa lo 0,8% degli eritrociti circolanti. Conservano per circa 24 ore la capacità di sintetizzare emoglobina grazie ai residui di RNA messaggero e ribosomi, che formano un caratteristico "reticolo" quando colorati con coloranti vitali come il blu-cresile-brillante. Una volta completata la sintesi e persi gli organuli residui, la cellula diventa un **eritrocito maturo**, un disco biconcavo con un'emivita di circa **120 giorni**.

### Il ruolo centrale dell'Eritropoietina (EPO)

L'**eritropoietina** è una glicoproteina prodotta principalmente dalle cellule interstiziali del **rene** (e in piccola parte dal fegato) in risposta all'ipossia tissutale. Essa funge da ormone fondamentale per la sopravvivenza, la proliferazione e la differenziazione dei precursori eritroidi.

### Meccanismo d'azione e regolazione

L'EPO agisce legandosi a recettori specifici presenti sulla superficie delle cellule progenitrici. La densità di questi recettori è massima sulle **CFU-E** (Colony Forming Unit-Erythroid) e sui **proeritroblasti**, diminuendo progressivamente con la maturazione.

Le funzioni principali dell'eritropoietina includono:

- **Stimolazione della produzione:** agisce sinergicamente con altre citochine, come l'**Interleuchina 3 (IL-3)**, per aumentare il numero di colonie eritroidi.
- **Risposta omeostatica:** la produzione di EPO è controllata dalla pressione parziale di ossigeno nel sangue.

Condizione Fisiologica	Effetto sull'Eritropoietina	Risposta Midollare
Ipossia (es. altitudine)	Aumento della produzione	Aumento della produzione di eritrociti
Emorragia acuta	Aumento della produzione	Stimolazione rapida dell'eritrono
Trasfusione di sangue	Riduzione della produzione	Inibizione dell'eritropoiesi

L'integrità del processo dipende non solo dagli stimoli ormonali, ma anche dalla disponibilità di nutrienti essenziali, in particolare il **ferro**, che viene trasportato dalla **transferrina** e accumulato sotto forma di **ferritina** o **emosiderina** per essere incorporato nel gruppo eme della molecola di emoglobina.

### La Granulocitopoiesi: Dal Mieloblasto al Granulocito Maturo

La **granulocitopoiesi** è il processo differenziativo che porta alla formazione dei granulociti (neutrofili, eosinofili e basofili) a partire dai progenitori mieloidi. Questo percorso, della durata complessiva di circa **12 giorni**, è caratterizzato da precise modificazioni morfologiche: la progressiva lobatura del nucleo, la condensazione della cromatina, la scomparsa dei nucleoli e, soprattutto, l'accumulo citoplasmatico di granulazioni specifiche.

Il processo si divide didatticamente in due fasi principali:

1. **Pool Mitotico:** comprende le cellule capaci di dividersi (mieloblasto, promielocito e mielocito).
2. **Pool Post-mitotico:** comprende le cellule in fase di maturazione terminale che hanno perso la capacità replicativa (metamielocito e granulocito maturo).

### Gli Stadi Maturativi

Il differenziamento segue una gerarchia cellulare rigida, dove ogni stadio acquisisce caratteristiche strutturali e funzionali peculiari:

- **Mieloblasto:** è la prima cellula riconoscibile. Ha un diametro di circa 14  $\mu\text{m}$  con un nucleo voluminoso, cromatina dispersa e nucleoli evidenti. Il citoplasma è basofilo e privo di granulazioni.
- **Promielocito:** è la cellula più grande della linea (circa 20  $\mu\text{m}$ ). In questa fase compaiono i **granuli primari o azzurrofilo**, caratterizzati dalla presenza di mieloperossidasi, fosfatasi acida e arilsulfatasi.
- **Mielocito:** rappresenta l'ultimo stadio capace di mitosi. Qui compaiono le **granulazioni specifiche** (neutrofile, acidofile o basofile) che permettono di distinguere le tre linee. Il nucleo inizia a presentare indentature e la cromatina si condensa.
- **Metamielocito:** il nucleo assume una tipica forma "a ferro di cavallo". La cellula non è più in grado di dividersi e gli organuli citoplasmatici come il Golgi e il RE si riducono.
- **Granulocito maturo:** il nucleo diventa segmentato o lobato. La cellula acquisisce piena motilità ameboide, essenziale per la diapedesi attraverso l'endotelio dei sinusoidi midollari per immettersi nel circolo sanguigno.

### Marcatori Citochimici e Antigenici

L'identificazione dei diversi stadi maturativi non si basa solo sulla morfologia, ma anche sull'espressione sequenziale di enzimi e antigeni di superficie (CD - Clusters of Differentiation).

Stadio Cellulare	Marcatori Citochimici	Antigeni di Superficie (CD)
HSC / Progenitori	\-	CD34, HLA-DR
Mieloblasto	Inizio Mieloperossidasi	CD33, CD13
Promielocito	Mieloperossidasi (picco)	CD33, CD13
Mielocito	Mieloperossidasi, Fosfatasi alcalina	CD11b, CD15
Metamielocito	Fosfatasi alcalina, PAS	CD11b, CD15
Granulocito	Fosfatasi alcalina, PAS	CD15, CD16

La **Mieloperossidasi** è il marcatore cardine della linea mieloide, comparando precocemente nel promielocito, mentre la **Fosfatasi Alcalina** è un marker più tardivo, tipico degli stadi di mielocito e successivi.

### Regolazione da parte delle Citochine

La proliferazione e il differenziamento dei precursori granulocitari sono finemente regolati da fattori di crescita glicoproteici, prodotti dalle cellule del microambiente midollare (cellule endoteliali, stromali) e dai macrofagi.

- **GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor):** stimola i progenitori bipotenti CFU-GM a differenziarsi sia verso la linea granulocitaria che verso quella monocitaria.
- **G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor):** è il fattore più specifico. Agisce sui progenitori già indirizzati in senso granulocitario e anche sui precursori multipotenti **CMP**. La sua importanza clinica è enorme: il G-CSF ricombinante è utilizzato per trattare le neutropenie indotte da chemioterapia o patologie mieloidi.
- **Interleuchine (IL-3, IL-5, IL-4):** la **IL-3** agisce precocemente sui progenitori multipotenti, mentre la **IL-5** e la **IL-4** sono cruciali rispettivamente per il differenziamento dei progenitori eosinofili e basofili.

## Cinetica e Distribuzione

Una volta completata la maturazione, i granulociti non vengono immessi tutti immediatamente in circolo. Il midollo osseo funge da **pool di riserva**, pronto a mobilitare grandi quantità di neutrofili in caso di infezione. Nel sangue, i granulociti si dividono tra un *pool circolante* e un *pool marginato* (aderenti alle pareti dei vasi), tra i quali esiste un equilibrio dinamico. La loro emivita nel sangue è molto breve (circa 6-10 ore), dopodiché migrano nei tessuti dove svolgono la loro funzione per 1-2 giorni prima di andare incontro ad apoptosi.

## La Monocitopoiesi: Dalla Differenziazione Midollare al Sistema dei Fagociti Mononucleati

Il processo di formazione dei monociti, o **monocitopoiesi**, condivide le fasi iniziali con la linea granulocitaria. Entrambe le linee originano infatti da un progenitore comune bipotente, la **CFU-GM** (*Colony Forming Unit-Granulocyte Macrophage*). Sotto l'influenza di specifici fattori stimolanti le colonie, in particolare il **M-CSF** (*Macrophage Colony-Stimulating Factor*), la cellula progenitrice imbecca la via differenziativa che porterà alla formazione dei macrofagi tissutali.

### Gli stadi maturativi nel midollo osseo

A differenza della granulocitopoiesi, le fasi maturative del monocito sono morfologicamente meno definite, ma possono essere riassunte in tre stadi principali che si compiono in circa **60 ore** all'interno del compartimento midollare:

- **Monoblasto**: è la prima cellula riconoscibile, morfologicamente molto simile al mieloblasto. Presenta un elevato rapporto nucleo/citoplasma e uno o più nucleoli evidenti. Una caratteristica biochimica distintiva è la presenza di **esterasi specifiche**, rilevabili tramite colorazioni citochimiche.
- **Promonocito**: derivante dalla divisione del monoblasto, è una cellula di grandi dimensioni (10-15 micron) con citoplasma abbondante e basofilo. In questa fase il complesso di Golgi è molto sviluppato e iniziano a comparire i lisosomi. Il promonocito possiede già una modesta attività perossidasi e recettori per la porzione Fc delle IgG.
- **Monocito**: rappresenta l'ultimo stadio midollare prima del rilascio nel sangue. Il passaggio da promonocito a monocito è segnato dall'acquisizione della **motilità** ameboide e da un ulteriore incremento del corredo lisosomiale.

### Destino dei monociti e dei macrofagi tissutali

Una volta immessi nel circolo ematico, i monociti vi rimangono per un tempo brevissimo, mediamente tra le **8 e le 12 ore**. Successivamente, migrano nei tessuti connettivi dove completano il loro differenziamento in **macrofagi** o in **cellule dendritiche (DC)**. Questa transizione è accompagnata da un aumento del volume cellulare, della capacità fagocitaria e della complessità degli organelli citoplasmatici.

I macrofagi tissutali non sono una popolazione uniforme, ma si specializzano in base al microambiente in cui risiedono, formando il cosiddetto **sistema dei fagociti mononucleati**:

1. **Istiociti**: macrofagi mobili del tessuto connettivo propriamente detto.
2. **Macrofagi fissi**: cellule altamente specializzate con nomi specifici a seconda della sede, come le **cellule di Kupffer** nel fegato, i **macrofagi alveolari** nei polmoni, la **microglia** nel sistema nervoso centrale e gli **osteoclasti** nel tessuto osseo.
3. **Cellule dendritiche (APC)**: fondamentali per l'immunità adattativa, poiché processano e presentano l'antigene ai linfociti T.

### Cenni sulla Linfocitopoiesi

Parallelamente alla linea mieloide, la **linfocitopoiesi** descrive la genesi dei linfociti a partire dalla cellula staminale emopoietica pluripotente. Il primo progenitore orientato è la **CFU-L** (*Colony Forming Unit-Lymphoid*), da cui originano le tre popolazioni principali: linfociti B, linfociti T e cellule NK (*Natural Killer*).

- **Linfociti B:** il loro sviluppo avviene interamente nel **midollo osseo** (organo linfoide primario nell'adulto). Gli stadi includono il pro-B, il pre-B e il linfocito B immaturo, che una volta maturo migrerà verso gli organi linfoidei secondari (milza, linfonodi).
- **Linfociti T:** i loro precursori, chiamati **pre-timociti**, lasciano precocemente il midollo osseo per colonizzare il **timo**. Qui, attraverso una complessa selezione, maturano in linfociti T CD4+ (helper) o CD8+ (citotossici).
- **Cellule NK:** maturano prevalentemente nel midollo osseo e sono parte integrante della risposta immunitaria innata contro cellule tumorali o infette da virus.

Mentre la linea monocito-macrofagica è focalizzata sulla fagocitosi e sulla regolazione dell'infiammazione (producendo citochine come **IL-1** e **TNF-alfa**), la linea linfocitaria è responsabile della specificità e della memoria della risposta immunitaria.

### La Megacariocitopoiesi e la formazione delle piastrine

La **megacariocitopoiesi** è il processo emopoietico che porta alla formazione delle piastrine (o trombociti), elementi anucleati fondamentali per l'emostasi. A differenza delle altre linee cellulari, la produzione di piastrine non avviene per divisione cellulare classica, ma attraverso la frammentazione del citoplasma di una cellula gigante: il **megacariocito**.

Il processo inizia nel midollo osseo a partire da un precursore comune con la linea eritroide, il **CFU-MEP** (*Megakaryocyte-Erythroid Colony Forming Unit*). Sotto l'influenza della **trombopoietina** — un ormone prodotto principalmente da fegato e reni — questo precursore si differenzia in senso megacariocitario, attraversando diversi stadi maturativi: **BFU-Meg**, **CFU-Meg** e infine i precursori morfologicamente riconoscibili.

### La Poliploidizzazione e l'Endomitosi

Una caratteristica distintiva ed essenziale della linea megacariocitaria è la **poliploidizzazione**. Mentre le altre cellule emopoietiche proliferano aumentando di numero, il megacariocito aumenta le proprie dimensioni e il proprio contenuto di DNA attraverso un processo chiamato **endomitosi**.

L'**endomitosi** consiste in una serie di cicli cellulari in cui la duplicazione del DNA non è seguita dalla citocinesi (divisione del citoplasma) né dalla carilocinesi (separazione dei nuclei).

Questo meccanismo porta alla formazione di un'unica cellula con un nucleo voluminoso e multilobato, il cui contenuto cromosomico può raggiungere livelli di  $16N$ ,  $32N$  o addirittura  $64N$ . Questa espansione genomica è finalizzata a sostenere una massiccia sintesi proteica e organulare, necessaria per la successiva produzione di migliaia di piastrine da un singolo megacariocito.

### Gli stadi maturativi: dal Promegacarioblasto al Megacariocito Maturo

Il percorso maturativo è segnato da cambiamenti morfologici e biochimici precisi:

- **Promegacarioblasto:** la prima cellula identificabile, con diametro di 7-10 micron e nucleo non segmentato. Inizia a esprimere marcatori specifici come il complesso integrinico  $\alpha IIb\beta IIIa$  (GPIIb/IIIa).
- **Megacarioblasto:** cellula di dimensioni maggiori (>14 micron), non più proliferante, con citoplasma basofilo ricco di ribosomi.
- **Megacariocito maturo:** una cellula gigante (60-100 micron) con nucleo polimorfo e lobato. Il citoplasma perde la basofilia, diventa lievemente acidofilo e si riempie di granuli (alfa, densi e lisosomiali) e di un complesso sistema di membrane noto come **sistema di demarcazione**.

### Il Meccanismo di Rilascio delle Piastrine

Il rilascio delle piastrine è un processo dinamico che avviene a ridosso dei **sinusoidi midollari**. I megacariociti maturi emettono delle lunghe estroflessioni citoplasmatiche chiamate **pro-piastrine**, che attraversano l'endotelio dei vasi sanguigni per immettersi nel lume vascolare.

1. **Formazione delle pro-piastrine:** Il megacariocito rimodella il proprio citoplasma in propaggini ramificate, lunghe anche oltre 100 micron, simili a "catenelle" di piastrine. I microtubuli giocano un ruolo strutturale chiave in questa fase.
2. **Frammentazione meccanica:** Il flusso sanguigno all'interno dei sinusoidi esercita uno **stress idrodinamico** che strappa i frammenti di pro-piastrine, trasformandoli in elementi circolanti.
3. **Maturazione polmonare:** Molte pro-piastrine terminano la loro frammentazione in singole piastrine all'interno del microcircolo dei **polmoni**. Questo spiega perché la concentrazione di piastrine è spesso maggiore nelle vene polmonari rispetto alle arterie polmonari.

Al termine del processo, ciò che resta del megacariocito è un nucleo nudo circondato da un velo di citoplasma, che viene rapidamente rimosso e degradato dai macrofagi del midollo osseo. Le piastrine così prodotte avranno una vita media di circa **10 giorni** prima di essere rimosse a livello della milza e del polmone.