

Il sangue è un tessuto connettivo costituito da cellule (eritrociti e leucociti) e frammenti di cellule (piastrine) sospesi in una sostanza intercellulare fluida detta plasma. Il sangue rappresenta circa il 7% del peso corporeo ha un Ph tra il 7,35 e 7,45 ed è isotonic rispetto ad una soluzione di NaCl all'0,85%. un campione di sangue trattato con eparina (anticoagulante) evidenzia più frazioni: Uno strato inferiore di colore rosso rappresentato soprattutto da eritrociti, corrisponde all'ematocrito; un sottile strato intermedio di leucociti e piastrine circa l'1, % e uno strato superiore costituito dal plasma. In assenza di anticoagulante il sangue va incontro a coagulo con la separazione di un liquido giallo chiaro denominato siero.

Le principali funzioni del sangue sono: trasporto di ossigeno e nutrienti a tutti i tessuti; trasporto dell'anidride carbonica e dei prodotti di rifiuto rilasciati dalle cellule; trasporto di ormoni e fattori di crescita; regolazione della temperatura del pH ed elettroliti; controllo delle emostasi dopo lesioni; difesa dell'organismo mediante trasporto di cellule implicate nell'immunità.

Per esaminare al microscopio ottico gli elementi cellulari del sangue si procede in questo modo: una piccola goccia di sangue viene posta su un vetrino da microscopio e strisciava in strato molto sottile sopra la superficie, lo striscio di sangue viene quindi fissato e colorato.

il plasma:

Il plasma (55% del volume del sangue) a un PH alcalino. è costituito prevalentemente da acqua al 90% che funge da solvente per proteine, lipidi, glucosio, ormoni, fattori di crescita, enzimi sintetizzati da differenti tessuti, aminoacidi, elettroliti, composti di azoto come l'urea l'acido urico la creatinina e l'ammoniaca. Questi soluti contribuiscono al mantenimento dell'omeostasi cioè uno stato di equilibrio con il Ph e osmolarità. le proteine sono rappresentate soprattutto dall'albumina, dalle globuline, dalle proteine del sistema del complemento e dalle proteine che intervengono nel processo della coagulazione, quale fibrinogeno e la prototrombina. l'albumina è la componente proteica più abbondante, è prodotta dal fegato ed è responsabile della pressione colloid-osmotica del plasma, è importante per il mantenimento della corretta proporzione tra volume ematico volume del liquido interstiziale. Il liquido interstiziale ha una composizione elettrolitica simile a quella del plasma. l'albumina ha anche la capacità di legare e trasportare ormoni, bilirubina e farmaci. la componente lipidica del sangue rappresenta le trigliceridi fosfolipidi, colesterolo e acidi grassi liberi.

gli Elementi figurati:

1. ERITROCITI

Gli eritrociti, detti anche i globuli rossi rappresentano gli elementi figurati del sangue più numerosi. Originano nel midollo osseo o osseo da cellule nucleate che durante i processi di maturazione perdono il nucleo e gli organuli riducendosi a corpuscoli contenenti molecole di emoglobina. il loro numero è di 4,5- 5milioni a millimetro cubo. hanno il compito di legare ossigeno che rilasciano ai tessuti e diossido di carbonio che rimuovono dai tessuti. hanno la forma di disco biconcavo con un diametro di circa 7-8 um. Se il plasma è ipotonico si ha passaggio di acqua all'interno degli eritrociti che si gonfiano diventano tondi e possono scoppiare (emolisi), liberando emoglobina. se al contrario il plasma è troppo concentrato (ipertonico) tipo disidratazione, gli eritrociti perdono acqua si raggrinziscono assumendo morfologia con protuberanze. In ogni eritrocito sono presenti 250-300 milioni di molecole di emoglobina costituita da quattro catene peptidiche a due a due uguali ognuna legata ad un gruppo eme contenente ferro 2+ capace di legare reversibilmente ossigeno.

Si possono distinguere diversi tipi di emoglobina: il 96% dell'emoglobina totale di un individuo adulto è rappresentato dall'emoglobina che possiede due catene alfa e due beta. Il due 3% comprenderemo globina a due con due catene alfa e due sigma; in misura inferiore all'1% è presente l'emoglobina F costituita da due catene alfa due gamma la ritroviamo nel feto.

L'emoglobina è specializzata nel trasporto dell'ossigeno e del diossido di carbonio. La forma biconcava dell'eritrocito consente che più molecole di emoglobina si trovino nei pressi della membrana plasmatica. La membrana dell'eritrocita presenta un tipico doppio strato fosfolipidico per il 95% formato da fosfolipidi e colesterolo e una componente proteica che delimita una complessa rete, il citoscheletro. funzionalmente vi sono due gruppi di proteine di membrana di particolare interesse: 1) **le proteine integrali di membrana**, quali le GLICOPROTEINE A, B e C e le proteine della banda tre. nel dominio extracellulare dell'Eritrocito le glicoforine sono glicosilate ed esprimono gli antigeni specifici dei gruppi sanguigni.

2) **le proteine periferiche di membrana** formano un reticolo citoschelerico superficiale in cui però domina la spectrina filamentosa che funge da supporto allo strato lipidico ed è ancorata alla membrana cellulare tramite l'ankirina e tramite le proteine della banda quattro. questa complessa impalcatura citoschelerica è responsabile della flessibilità e della plasticità della forma e dell'integrità strutturale e funzionale degli eritrociti. gli eritrociti vanno incontro a continue deformazioni attraversando il sistema circolatorio perché passano anche attraverso capillari il cui lume è più piccolo rispetto all'oro diametro. Gli eritrociti hanno una vita media di circa 120 giorni e divenuti senescenti vengono fagocitati dai macrofagi nella milza e nel fegato e nel polmone. l'emoglobina viene idrolizzata da aminoacidi che verranno a far parte del Pool metabolico e riutilizzati mentre il ferro dell'eme viene depositato sottoforma di emoderina o ferritina ed è utilizzato per la sintesi di emoglobina. la restante parte dell'eme viene in parte degradata a bilirubina che legata all'albumina viene trasportata al fegato viene coniugata ed escreta nella bile.

I leucociti o globuli bianchi sono cellule nucleate coinvolte nella difesa dell'organismo verso agenti esterni (virus, batteri, miceti, parassiti e tossine). nell'adulto sono 6000-10.000 al millimetro cubo e comprendono due grandi gruppi cellulari, i **granulociti** e i **agranulociti**, in relazione alla presenza o meno di voluminosi granuli specifici nel citoplasma. i **granulociti** presentano un nucleo con forme diverse caratterizzato da lobature multiple collegate fra di loro da sottili punti di cromatina. nel citoplasma sono evidenti voluminose inclusioni granulari detti granuli specifici, in base alla caratteristica dei granuli i **granulociti** vengono suddivisi in **granulociti neutrofili**, **granulociti basofili**, **granulociti eosinofili**, gli **agranulociti** non presentano granuli specifici; nel citoplasma e comprendono due tipi di leucociti: i **linfociti** e **monociti**. sia **granulociti** che gli **agranulociti** presentano granuli aspecifici o granuli azzurrofilo che si colorano in rosso porpora con l'azzurro di metile e identificabili come lisosomi.

1. GRANULOCITI

- GRANULOCITI NEUTROFILI

I **granulociti neutrofili** sono i globuli bianchi più abbondanti; hanno forma rotondeggiante e un diametro di 12 Umm. nel 3% dei neutrofili degli individui femminili è presente in uno dei lobi del nucleo una piccola appendice, il corpo di Barr e corrispondente al cromosoma X condensato e inattivo. hanno una vita media di 12-14 ore e soggetti al continuo turn-over. I **granulociti neutrofili** Contengono numerosi granuli classificabili in:

- Granuli azzurrofilo o primari, sono tipici Lisosomi;
- Granuli specifici o secondari che sono distribuiti uniformemente nel citoplasma e contengono collagenasi, lisozima, l'actoferrina e proteine basiche.
- Granuli terziari che contengono fosfatasi e metalloproteasi.

Al microscopio la cromatina nucleare appare condensata, il citoplasma presenta un piccolo apparato di Golgi, un reticolo rugoso poco sviluppato, pochi mitocondri, le granulazioni specifiche presentano una forma allungata o tondeggiate e debolmente sono elettrondense; i granuli azzurrofilo appaiono elettrondensi intensamente. i granuli terziari costituiscono la componente più numerosa e presentano densità elettronica intermedia.

FUNZIONE

I **neutrofili** sono fagociti attivi nella sede della lesione tissutale; esercitano un ruolo difensivo contro le infezioni batteriche; la loro principale funzione, integrata dai macrofagi e linfociti è l'attività fagocitaria. sono presenti nel circolo ematico per poche ore e abbandonato il letto vascolare migrano nel tessuto connettivo. il processo di migrazione trans endoteliale avviene in varie fasi.

I macrofagi attivati nei siti di infiammazione producono citochine che inducono l'espressione di molecole di adesione appartenenti alle Selectine sulla membrana del neutrofilo. A seguito delle interazioni delle Selectine con i recettori delle cellule endoteliali, il granulocita rallenta il suo flusso e rotola lungo la parete dei vasi. Successivamente, molecole di adesione intercellulare, e integrine espresse sulla membrana dei neutrofili interagiscono con i recettori presenti sulle cellule endoteliali e fanno aderire alla parete del vaso il neutrofilo che emette un pseudopodio verso una giunzione intercellulare. Il passaggio dei neutrofili attraverso le pareti dei vasi è favorito dall'allentamento delle giunzioni intercellulari determinato da istamina ed eparina. la migrazione dei neutrofili fino al sito di infiammatorio è dovuto ad un processo di chemiotassi, caratterizzato da legami tra molecole chemiotattiche e proteine della matrice a recettori specifici presenti sulla membrana dei microvilli. raggiunto il focolaio infiammatorio i granulociti neutrofili fagocitano il materiale estraneo.

FASE DELLA FAGOCITOSI:

I **neutrofili** emettono pseudopodi che circondano la particella estranea la internalizzata in un vacuolo digestivo detto fagosoma.

I granuli specifici e granuli azzurrofilo si fondono con il fagosoma formando il fagolisosoma all'interno del quale avviene il processo digestivo.

la distruzione di microrganismi all'interno dei fago il fagolisosomi avviene anche per l'azione di composti reattivi dell'ossigeno. La formazione di molecole di O₂ in seguito a reazioni tra super ossidi e H₂O₂ ossidano direttamente la parete batterica e hanno notevole effetto citotossico. il materiale digerito viene esocitato o immagazzinato nei corpi residui all'interno dei neutrofili. Al termine del processo di fagocitosi i neutrofili degenerano e nel sito di infezione si accumula un essudato giallastro: il pus costituito da centinaia di neutrofili morti.

I granulociti eosinofili hanno forma rotondeggiante, nucleo con due lobi collegati da un sottile filamento di cromatina. nel citoplasma sono presenti: pochi granuli azzurrofilii e numerosi granuli specifici ovoidali eosinofili.

I granuli specifici sono voluminosi presentano al microscopio elettronico una porzione esterna poco elettronica densa e una porzione centrale contenente un cristalloide costituito da quattro proteine principali: proteina basica maggiore, proteina catatonica eosinofila, la perossidasi eosinofila, e la neurotossina derivata dall' eosinofilo.

FUNZIONE

I granulociti eosinofili circolano nel sangue per 16 ore, migrano quindi nel collettivo dove completano il loro ciclo vitale nell'arco di otto 12 giorni. sono in grado di internalizzare e disattivare i complessi antigene-anticorpo formatosi a seguito di reazioni allergiche e inattivano con le loro proteine basiche alcuni tra i più importanti parassiti. Gli eosinofili presenti nei siti di infiammazione cronica riducono i processi infiammatori con il rilascio di stammina e arilsulfatasi.

— GRANULOCITI BASOFILI

I granulociti basofili sono i meno numerosi tra i globuli bianchi e presentano forma rotondeggiante con un diametro di 10:15 μm . è un nucleo lobato irregolare oscurato da numerosi granuli. nel citoplasma sono presenti granuli specifici di dimensioni maggiori, contenenti istamina e Lucco treni. i granuli sono basofili e metà cromatici per cui si tingono di rosso al microscopio elettronico i granuli presentano contenuto microgranulare omogeneo.

I granuli azzurrofilii rappresentano il lisosomi dei granulociti basofili.

FUNZIONE

I granulociti basofili svolgono alcune attività analoghe a quelle dei mastociti. rispetto i mastociti hanno vita più breve e sono mobili. presentano sulla membrana cellulare recettori per la porzione FC delle immunoglobuline IGE secreti dalle plasmacellule. legano tali immunoglobuline quando particolari allergeni ne inducono la formazione. La successiva esposizione all'allergene specifico per le IGE induce il rilascio degli antigeni vasattivi dei granuli. Leparina agisce come anticoagulante, l'istamina e l'eparan solfato determinano dilatazione dei piccoli vasi sanguigni, i luccotreni inducono prolungata costrizione della muscolatura liscia. Vaso dilatazione, edema e contrazione della muscolatura liscia dell'albero respiratorio possono essere gravi disordini associati a fenomeni di ipersensibilità e anafilassi.

2. AGRANULOCITI

— LINFOCITI

I linfociti costituiscono la popolazione leucocitaria più numerosa, dopo i granulociti neutrofilii. sono presenti nel sangue, negli organi linfoidi e nella linfa. hanno forma sferica e sono classificati in piccoli medi e grandi linfociti. il nucleo ovoidale con cromatina condensata. Nel citoplasma sono assenti granuli specifici e granuli azzurrofilii sono scarsi, il reticolo endoplasmico è poco rappresentato. I linfociti, privi di attività fagocitaria sono responsabili della risposta immunitaria specifica che svolgono grazie al fatto di essere cellule mobili. transitano infatti nei vari organi che raggiungono tramite la circolazione sanguigna e linfatica. vengono distinte tre categorie di linfociti, per proprietà e funzioni molto diverse: **I linfociti B**, **I linfociti T** e **I linfociti natural killer**.

-I linfociti B sono prodotti nel midollo osseo e in quella sede maturano ed esprimono specifiche molecole sulla membrana plasmatica. hanno una durata di vita variabile e sono coinvolti nella risposta immunitaria di tipo umorale perché dopo stimolazione antigenica, danno origine a cloni di plasmacellule che producono anticorpi. oltre a secernere immunoglobuline esprimono immunoglobuline legate alla membrana (GM, IGD).

-I linfociti T pure avendo origine al pari dei linfociti B nel midollo osseo, diventano immunocompetenti con l'espressione di marker specifici, solo dopo migrazione nella corticale del timo. hanno una vita lunga e sono effettori nei processi immunitari mediati da cellule (immunità cellulo-mediata). Comprendono le seguenti sotto classi funzionali: **I linfociti T citotossici**, che secernono sostanze in grado di distruggere per lisi o apoptosi cellule estranee o trasformate da virus; **I linfociti T helper** che stimolano i linfociti B e cooperano con i macrofagi.

-I linfociti natural killer non producono immunoglobuline ne esprimono TCR sulla loro superficie e quindi non sono antigeni specifici. sono in grado di riconoscere e distruggere cellule bersaglio rivestite da anticorpi, cellule infettate da virus e alcuni tipo di cellule tumorali.

— MONOCITI

I monociti sono gli elementi ematici circolanti più voluminosi, sferici, hanno un nucleo grande eccentrico e presentano piccoli granuli azzurrofilii identificabili come lisosomi. nel citoplasma sono osservabili un apparato del Golgi poco sviluppato e ribosomi liberi. i monociti sono i precursori dei macrofagi. Rimangono nel circolo sanguigno da uno a tre giorni, dopo aver attraversato l'endotelio, raggiungono i tessuti dove si differenziano negli elementi cellulari che caratterizzano il sistema dei fagociti monocleati comprendente i macrofagi, i macrofagi alveolari, le cellule di Kupffer, le cellule di Langherans e le cellule delle microciglia. il monocita-macrofago ha la funzione di fagocitare e digerire batteri cellule vecchie, detriti cellulari e altro materiale estraneo e di produrre mediatori chimici importanti nella risposta infiammatoria. è inoltre coinvolto nelle risposte immunitarie in quanto processo gli antigeni, degradandoli parzialmente e presentando dei frammenti ai linfociti T helper, sintetizza molte interleuchine che hanno effetti biologici importanti sull'emopoiesi e sull'attivazione E attivazione di linfociti. i monociti danno anche origine agli osteoclasti.

3. LE PIASTRINE

Le piastrine o **trombociti** sono elementi corpuscolati anucleati di dimensioni molto ridotte in quanto frammenti citoplasmatici, delimitati da membrana derivanti dai megacariociti, cellule giganti poliploidi del midollo osseo. abbandonato il midollo osseo ed entrato nel sistema vascolare presenta una forma discoidale, una regione più chiara e sottile detta **ALOMERO** e una più centrale detta cromòmero o granulomero. in circolo sono presenti in numero di 200.000 400.000 al millimetro cubo e hanno una vita media di circa 10 giorni. la membrana cellulare è ricoperta da uno strato di glicocalice con glicoproteine a funzione recettoriale. E fattori della coagulazione assorbiti dal plasma. nel granulomero sono presenti i mitocondri, perossisomi e tre tipi di granuli delimitati da membrana: i granuli alfa più numerosi contenenti fibrinogeno fattori della coagulazione e inibitori dell' inattivatore plasminogeno e fattore di crescita;

i granuli densi o granuli delta contenenti serotonina istamina ADP e ATP;

i granuli lambda simile ai lisosomi contenenti fosfatasi acida, catepsina D e glucosidasi.

L'osservazione al microscopio evidenzia due tipi di canali di membrana: un sistema canalicolare aperto in continuazione con la superficie esterna e un sistema tubulare denso costituito da canalicoli non associati alla membrana che serve come sito di stoccaggio per gli ioni calcio. al di sotto della membrana cellulare il citoscheletro è ben sviluppato ed è costituito da un sistema di microtubuli disposti a formare un anello e da una rete di filamenti di actina, presente sia sottoforma di microfilamenti che nella forma monomerica. Il cito scheletro svolge ruolo importante nel mantenimento della forma discoidale delle piastrine nel controllo della loro deformabilità, nel processo Di attivazione aggregazione piastrinica e nella secrezione del contenuto dei granuli.

Le piastrine svolgono un ruolo determinante dell'emostasi (controllo dell'emorragia), il cui processo di seguito schematizzato:

Il fattore di **VON WILLEBRANT** sintetizzato dalle cellule endoteliali del vaso lesionato, legandosi ai recettori presenti sulle piastrine facilita l'adesione e l'aggregazione piastrinica alle proteine della matrice sottoendoteliale;

l'ingresso di adesione innesca la degradazione delle piastrine e rilascio di serotonina ADP e trombassano A2 con formazione di un tappo emostatico piastrinico primario;

l'attivazione piastrinica che segue è caratterizzata da esocitosi, attraverso il sistema canicolare aperto, del contenuto dei granuli alfa e Delta in particolare Del fattore tromboloplastico piastrinico;

La successiva trasformazione del tappo emostatico piastrinico primario in coagulo avviene attraverso una complessa serie di eventi in cui intervengono a cascata vari fattori della coagulazione, intrinseci e estrinseci;

il contenuto dei granuli piastrinici arriva attiva fattori della coagulazione del plasma e fattori di derivazione tissutale che trasformano la prototrombina plasmatica inattiva in trombina. quest'ultima converte il fibrinogeno in fibrina una proteina filamentosa e insolubile nella cui rete rimangono intrappolati piastrine e globuli rossi leucociti;

un ammasso gelatinoso che rappresenta il coagulo chiude della porzione del vaso danneggiato poi, il siero si separa dopo 60 minuti.

la retrazione del coagulo dovuta all'interazione tra actina, miosina ATP porta all'avvicinamento dei bordi del vaso lesionato.

la lisi del coagulo avviene per mezzo della plasmina, un enzima fibrinolitico che circola nel plasma in forma inattiva, il plasminogeno e per mezzo degli enzimi lisosomiali rilasciati dei granuli lambda.

Lesioni del sangue hanno un ciclo vitale limitato si rende pertanto necessaria una produzione continua di nuove cellule, il tasso di produzione giornaliero degli eritrociti è di circa 250 miliardi di cellule, 60 miliardi di neutrofilii e 150 miliardi di piastrine. il processo che porta alla formazione delle cellule del sangue ho detto emopoiesi e si attua in sedi diverse nell'arco della vita. la fase vitellina dell'emopoiesi inizia durante la terza settimana di sviluppo embrionale nel mesenchima splenico del sacco vitellino, la fase epatica e poi la fase splenica si manifestano rispettivamente verso la quarta quinta settimana di sviluppo e nel secondo trimestre. i progenitori delle cellule ematiche sono presenti anche nel mesenchima splenico della regione compresa travolta Conad e mi sono fiero. a partire dal secondo mese di sviluppo e il periodo post natale il midollo osseo diventa il principale tessuto emopoietico.

Secondo la **teoria monofiletica** tutte le cellule del sangue derivano da un'unica cellula la cellula staminale emopoietica pluripotente denominata HSC. Le cellule staminali hanno la capacità di automantenimento, cioè può dare origine a due cellule figlie entrambe con caratteristiche identiche alla cellula madre, per mantenere il Pool delle cellule staminali, oppure a due cellule, di cui una identica alla madre l'altra che va incontro ad un processo di differenziazione. La HSC è definita anche pluripotente perché è capace di differenziarsi in tutte le linee cellulari ematiche. ogni cellula del sangue ha una propria linea differenziativa. infatti anche se non sono morfologicamente riconoscibili in uno striscio di midollo osseo, sono identificabili altre popolazioni cellulari del midollo e del sangue. Sotto azione di citochine e fattori di trascrizione si differenziano in progenitori emopoietici multi potenti capaci di costituire aggregati cellulari che formano colonie da cui derivano i linfociti e originano tutte le cellule della serie mieloida: dei progenitori multi potenti discendono i progenitori commissionati cioè progenitori di linea specifica quali quelli per la linea eritrocitaria, per le linee dei granulociti e dei monociti e per la linea dei megacariociti. i progenitori danno origine ad elementi emopoietici immaturi, i precursori. Identificabile al microscopio per le caratteristiche morfologiche tipiche di ciascuna linea ematica. dai precursori, al termine della maturazione, originano gli elementi maturi del sangue. da centinaia di cellule indifferenziate si hanno quindi origine miliardi di cellule mature. Il sistema emopoietico risulta estremamente complesso per l'identificazione di più compartimenti in cui sono localizzate le cellule a diversi stadi di maturazione: il compartimento staminale, il compartimento dei progenitori, il compartimento dei precursori e il compartimento degli elementi maturi di riserva.

il compartimento staminale è caratterizzato da cellule che presentano le caratteristiche di cellule indifferenziate: nucleo eucromatico, nucleolo voluminoso, citoplasma denso di Poliribosomi liberi. nel momento in cui entrano nel compartimento dei progenitori le cellule staminali perdono la pluri potenzialità e pure sono in grado di dividersi per amplificare la popolazione specifica sono indirizzate verso le varie linee differenziate. Dai progenitori derivano i precursori cellulari che funzionalmente fanno parte di un compartimento di maturazione e hanno perso la capacità di auto mantenimento pur continuando attività mitotica. vanno incontro a differenziazione per formare un clone di cellule mature con caratteristiche morfologiche peculiari delle singole filiere emopoietiche. al termine della maturazione gli elementi maturi costituiscono il Pool del compartimento midollare di riserva e vengono rilasciati nel circolo sanguigno. per la progressione delle tappe differenziativo e fondamentale il Micro ambiente di cui fa parte la nicchia emopoietica e rappresenta una struttura anatomica del midollo osseo all'interno della quale le cellule pluri potenti originali sono circondate da una grande varietà di cellule con monociti macrofagi linfociti cellule endoteliali della muscolatura liscia e fibroblasti. queste cellule producono citochine e fattori di trascrizione che legandosi a recettori specifici le indirizzano verso un determinato stipite cellulare. il fattore staminale è espresso sulla superficie delle cellule stromali del midollo osseo e agisce sulle cellule staminali pluri potenti. l'eritropoietina controlla la maturazione degli eritrociti, la trombopoietina controlla la produzione di piastrine.

LERITROPOIESI

La cellula staminale mieloida multipotente stimolata dall'eritropoietina, dal fattore stimolante delle colonie granulocitiche-macrofagica e dalle interleuchine, dà origine alla CFU-E. Queste iniziano i processi differenziali dando vita ai PROERITROBLASTI, precursori della linea eritrocitaria. L'ERITROPOIESI avviene attraverso vari stadi maturative che comprendono i seguenti elementi cellulari: PROERITROBLASTO > ERITROBLASTO BASOFILO > ERITROBLASTO

POLICROMATOFILO > ERITROBLASTO ORTOCROMATICO > ERITROCITO.

Durante l'eritropoiesi (4-5 giorni) le cellule vanno incontro a una serie di trasformazioni morfologiche: diminuzione progressiva del volume cellulare, riduzione delle dimensioni del nucleo, progressivo addensamento della cromatina. E si passa da un iniziale basofilia a un acidofilia.

PROERITROBLASTO: È il primo stadio della prima linea dei eritrociti. Piuttosto voluminoso, presenta un nucleo grande ed è eucromatico e il citoplasma basofilo con numerosi poliribosomi. Va incontro a numerose divisioni mitotiche.

ERITROBLASTO BASOFILO: È di dimensioni più piccole, presenta un nucleo più etero cromatico, un citoplasma basofilo ed esprime i recettori per la transferrina.

ERITROBLASTO POLICROMATOFILO: Presenta un nucleo più piccolo, con cromatina addensata. Il termine policromatofilo è dovuto alla caratteristica tintoriale del citoplasma. Scompare l'apparato del golgi. La cellula è ancora in grado di dividersi per mitosi.

ERITROBLASTO ORTOCROMATICO: A un nucleo piccolo, intensamente etero cromatico. a questo stadio le cellule blasto traumatico non è più in grado di dividersi. il citoplasma è completamente acidofilo per la gran quantità di emoglobina accumulata.

ERITROCITO: A seguito della perdita del nucleo, l'eritroblasto ortocromatico si trasforma in eritrocito maturo pronto ad entrare nei sinusoidi del midollo osseo e passare il circolo sanguigno. persistono nel circolo periferico reticolociti, così denominati per la presenza di un fine reticolato nel citoplasma dovuto alla precipitazione di ribosomi visibili.

Regolazione dell'eritropoiesi: circa 250 miliardi di eritrociti vengono prodotte e distrutti ogni giorno. L'omeostasi è assicurata da un'attività proliferativa tra le più elevate del nostro organismo e numerosi sono i meccanismi di controllo. particolare importanza rivestono l'azione della eritropoietina dell'isolotto eritroblastico. **LERITROPOIETINA** è un ormone glicoproteico prodotto dal rene che si lega ai recettori specifici presenti sulla superficie delle cellule CFU-E stimolando l'eritropoiesi. **L'ISOLOTTO ERITROBLASTICO** rappresenta una piccola unità istofisiologica nel midollo osseo. È costituito da un macrofago centrale e numerosi prolungamenti citoplasmatici. tra le membrane del macrofago e quelle degli eritroblastosi esistono giunzioni funzionali, attraverso le quali avviene il rilascio da parte dei macrofagi di fattori che raggiungono le cellule in maturazione. in particolare il macrofago ha la funzione di cedere ai precursori degli eritrociti numerose molecole di ferritina, proteina che lega il ferro necessario per la sintesi dell'eme e di tagocitare i nuclei espulsi degli eritroblastosi.

La cellula staminale mieloida multipotente sotto stimoli specifici da origine a una cellula staminale Bipotente denominata con la sigla **CFU-GM** (unità formanti colonie miste di granulociti e monociti) che, sotto l'effetto di fattori induttivi specifici viene orientata verso la serie granulocitica o monocitica. la granulopoiesi ha complessivamente una durata di 12 giorni ed è caratterizzata dai seguenti stadi:

MIELOBLASTO>PROMIELOCITO>MIELOCITO>METAMIELOCITO>GRANULOCITA MATURO.

Le modifiche morfologiche sono caratterizzate dalla condensazione del nucleo che cambia forma, la rotonda lobata, dalla progressiva scomparsa di nucleo, dalla comparsa del citoplasma di granulazione neutrofile acidofile e basofile.

MIELOBLASTO: Il mieloblasto è una cellula con dimensioni di 14-20 μm , un elevato rapporto nucleo citoplasma, il nucleo appare sferico è urocromatico con 2-3 nucleoli, il citoplasma è intensamente basofilo per la presenza di numerosi ribosomi. non ci sono ancora le granulazioni citoplasmatiche.

PROMIELOCITO: È di dimensioni anche superiori del Mieloblasto, presenta cromatina aggregata a formare grumi. la basofilia citoplasmatica è ridotta e compaiono granuli primari o azzurro filii.

MIELOCITO: Ha dimensioni pari a 12-18 μm , cromatina granulare in assenza di nucleo visibili. nel citoplasma compaiono granuli specifici.

METAMIELOCITO: È caratterizzato dall'incurvatura del nucleo che assume una forma a cavallo. l'apparato del Golgi e il reticolo endoplasmico rugoso sono inattivi. I granuli specifici sono in numero molto più elevato dei granuli azzurrofilii.

GRANULOCITI: Presentano una lobatura nucleare più evidente. i neutrofilii hanno 3-5 lobi, gli eosinofili due lobi, i basofili un nucleo a forma di S con un restringimento centrale.

I mieloblasti, i promielociti, I mielociti sono precursori che fanno parte del compartimento midollare di amplificazione differenziazione. la popolazione dei neutrofilii si trova distribuita tra il compartimento midollare, ematico e il compartimento tissutale. il compartimento midollare comprende il Pool di neutrofilii maturi presenti come riserva nel midollo osseo che li produce a ritmi elevatissimi. il compartimento ematico comprende la quota di neutrofilii circolanti nel sangue e la quota di neutrofilii adesi alla parete delle venule post capillari. il compartimento tissutale è costituito da neutrofilii che abbandonano il letto ematico raggiungendo i tessuti. una riserva di granulociti neutrofilii è sempre presente nel compartimento vascolare e costituisce il Pool di cellule circolanti liberamente in equilibrio dinamico con il Pool marginato presente nei piccoli vasi. I neutrofilii marginati aderiscono tramite proteine di adesione all'endotelio dei vasi e migrano nel tessuto connettivo risposta a processi infiammatori e infettivi.

IL MIDOLLO OSSEO

Il midollo rosso, o midollo osseo costituisce il principale tessuto emopoietico. Nel periodo fetale l'attività emopoietiche è presenti in quasi tutte le ossa. Dopo i primi anni di vita si osserva una progressiva trasformazione del midollo rosso in midollo giallo per accumulo di adipociti e nell'adulto il midollo rosso è attivo solo in alcune sedi (cranio, sterno, vertebre, coste e creste iliache). Il midollo giallo presente nelle ossa lunghe delle braccia, gambe e dita conserva il suo potenziale emopoietico, in caso di necessità può diventare midollo rosso. L'architettura del midollo osseo è caratterizzata da un compartimento vascolare, un compartimento di sostegno, e un compartimento emopoietico.

Il compartimento vascolare è costituito da capillari sinusoidali che consentono alle cellule mature del sangue di entrare nella circolazione sanguigna. I processi di emopoiesi avvengono negli spazi extra vascolari, tra i sinusoidi. le cellule ematiche mature entrano nel circolo sanguigno migrando attraverso i sinusoidi che presentano lume ampio e parete sottile costituita da tre strati: endotelio, membrana basale e uno strato costituito da periciti o cellule aventizia.

il compartimento di sostegno o stroma è costituito da cellule reticolari, queste sintetizzano fibre reticolari che formano l'impalcatura strutturale delle nicchie in seno alla quale sono situate le cellule emopoietiche nei vari stadi di maturazione.

Il compartimento emopoietico è rappresentato da cellule del sangue in via di sviluppo aggregate in nidi o cordoni contenenti anche i macrofagi mastociti e cellule adipose. i nidi cellulari sono localizzati vicino alla parete dei sinusoidi per permettere il passaggio delle cellule mature. il midollo osseo oltre ad avere funzione emopoietica svolge anche attività emoclasica per l'azione dei macrofagi residenti che fagocitano cellule ematiche invecchiate. è anche l'organo del sistema immunitario in quanto sito di maturazione dei linfociti B coinvolti nella produzione di anticorpi.

L'immunità consiste nella protezione contro agenti patogeni e contro molecole estranee (non Self), il processo si attua attraverso due fondamentali modalità che caratterizzano, rispettivamente, l'immunità naturale (o innata) e l'immunità acquisita (o adattiva o specifica).

IMMUNITÀ INNATA

L'immunità innata fa capo a meccanismi di difesa presenti fin dalla nascita in tutti gli individui. Non è specifica ma è molto efficiente, si realizza in un breve arco di tempo. È la prima barriera di difesa contro gli agenti patogeni e la sua attivazione è necessaria anche per dare inizio risposta immunitaria adattiva ed è mediata da particolari recettori definiti toll like questi appartengono ad una classe di glicoproteine della membrana, sono recettori che riconoscono profili molecolari in grado di legarsi a molecole tipiche di patogeni e batteri. I componenti dell'immunità innata sono di vario tipo, ad esempio barriere fisico chimiche, quali la pelle, l'ambiente ostile delle mucose. Ci sono inoltre alcune proteine ematiche tra cui componenti del sistema del complemento che cooperano a cascata per distruggere la membrana di eventuali microrganismi ed indurre la fagocitosi da parte di macrofagi e granulociti neutrofil. questi ultimi usano una combinazione di enzimi degradativi, peptidi antimicrobici e specie reattive all'ossigeno per uccidere i microrganismi invasori rilasciando citochine determinando così una risposta infiammatoria e iniziano ad arruolare le forze del sistema immunitario ad attivo. Anche le cellule infettate da virus o producono interferoni, che inducono risposte cellulari in ambienti la replicazione cellulare e che portano le cellule stesse ad apoptosi.

IMMUNITÀ ACQUISITA

Immunità acquisita o adattiva si definisce anche secondaria perché si instaura in seguito al contatto con un antigene esterno questo tipo di immunità è in grado di fornire una protezione specifica e duratura contro un particolare patogeno grazie ad un particolare meccanismo di memoria immunologica l'immunità acquisita aumenta di efficacia con l'esposizione ripetuta all'antigene per cui, nel tempo, le risposte immunitarie secondarie diventano più rapide e più intense. L'immunità acquisita fa capo a milioni di cloni linfocitari in grado di discriminare i diversi determinanti antigenici. può attivarsi attraverso due differenti percorsi:

attraverso una risposta umorale, attuata dai linfociti B che reagiscono producendo anticorpi (immunoglobuline) che, immessi nel sangue e nella linfa si legano agli antigeni disattivandoli;

e attraverso la risposta mediata da cellule, nella quale linfociti T sono attivati da un determinante antigenico esposto alle cellule APC in associazione con le proteine MHC. le varie classi di linfociti esprimono anche un recettore deputata al riconoscimento di una parte specifica di proteina MHC: i due con recettori chiamati CD4 e CD8 aiutano invece a dirigere le cellule Th e Tc e verso i bersagli appropriati e più esattamente:

-I linfociti TC che esprimono CD8 riconoscono antigeni estranei legati al proteine MHC di classe uno di cellule APC. ciò ne determina l'attivazione a cui consegue la proliferazione del clone e la comparsa delle cellule della memoria.

-I linfociti TH che presentano CD4 riconoscono antigeni estranei legati a proteine del sistema MHC di classe due esposte sulla superficie di cellule APC. ne consegue l'espansione clonale e successivamente l'attivazione di altre cellule mediante la secrezione di mediatori locali con effetto paracrino (linfocine, interleuchine e citochine).

Sia le cellule B che le cellule T circolano continuamente tra il sangue e la linfa; soltanto se incontrano il loro antigene estraneo specifico in un organo linfoide smettono di migrare proliferano e si differenziano in cellule effattrice e cellule della memoria. In seguito al primo contatto con l'antigene si ha quella che viene comunemente definita risposta primaria, caratterizzata da una lenta e progressiva produzione di anticorpi e o all'attivazione di una risposta cellulo-mediata in relazione alla natura dell'antigene. Che l'ha innescata, tale risposta declina gradualmente. a una successiva esposizione al medesimo antigene la presenza della cellula della memoria instaura una risposta secondaria più immediata e più intensa.

La cartilagine è un tessuto connettivo di sostegno. questo tessuto è caratterizzato dalla capacità di contrapporsi efficacemente a forze di compressione e stiramento, deformandosi in maniera assai contenuta e ripristinando elasticamente la propria forma originale. Tali proprietà dipendono dall'assetto strutturale e dalla natura chimica delle macro molecole che caratterizzano la sua abbondante matrice extra cellulare, matrice cartilaginea.

Nella cartilagine sono presenti cellule prive di lamina basale denominate condroblastiche o condrociti, le quali si trovano confinate entro nicchie dette lacune contro citare. queste sono distribuite nella matrice cartilaginea secreta dalle stesse cellule. ogni cartilagine, ad eccezione di quelle articolari, e circoscritta da pericondrio uno strato di tessuto connettivo propriamente detto di tipo fibroso di origine mesenchimale che gioca ruoli funzionali trofico respiratorio generativo. La sua componente cellulare è rappresentata da fibroblasti sparsi, da cellule mesenchimali. Per quanto riguarda l'aspetto trofo respiratorio va rilevato che gli scambi di metaboliti e gas sono consentite dall'alto grado di diffusibilità caratterizzante la matrice cartilaginea. I processi differenziali in senso condroblastico a carico delle cellule staminali presenti nello strato condrogenico pericondrale esistono nel cosiddetto accrescimento per apposizione, consiste nella formazione periferica di un nuovo tessuto condrale durante l'accrescimento pre e post natale.

CONDROBLASTI si differenziano a partire da sottopopolazioni di cellule mesenchimali commissionate in direzione condroblastica. tale differenzamento è accompagnato da una riduzione delle espansioni citoplasmatica proprie delle cellule mesenchimali e dall'assunzione di una forma che appare più o meno fusa agli stadi iniziali per divenire poi grossolanamente sferoidale. a livello ultrastrutturale nel citoplasma gli organelli più rappresentati sono quelli implicati nella sintesi di proteine destinate a secrezione quali reticolo endoplasmatico rugoso, apparato Golgi e vescicole di secrezione. Sono considerevoli sia la quantità che la gamma delle molecole che caratterizzano la matrice cartilaginea. l'intensa attività secretoria dei condroblasti si traduce nella produzione della matrice secondo gradienti quantitativamente e qualitativamente eterogenei infatti nella cartilagine matura individuiamo diverse aree distinte: 1 matrice pericellulare o matrice lacunare, 2 matrice territoriale e 3 matrice interterritoriale.

la matrice pericellulare è confinata all'interno delle lacune condrocitarie.

La matrice territoriale occupa il territorio iuxta lacunare includendo una lacuna condrocitaria.

infine la matrice interterritoriale si trova interposta fra le varie diverse aree formate da matrice territoriale. all'interno delle lacune condrocitarie i condroblasti mantengono potenzialità mitotiche potendo innescare una prima divisione cellulare. Le due o più cellule intralacunari che ne derivano costituiscono i gruppi isogeni. Questi ultimi contano da due a sei condrociti. I condrociti dei gruppi esogeni modificano il loro profilo rimanendo convessi e appiattendosi nei fronti di contrapposizione reciproca. il complesso condroita o gruppo esogeno e matrice pericellulare, essendo inteso come unità morfofunzionale nei processi di omeostasi del tessuto, viene denominata **CONDRONE**. nelle cartilagini fetali soggetti a processi di ossificazione si riscontra la presenza di un ulteriore popolazione di cellule denominate **CONDROCLASTI**. Voluminosi fagociti multinucleati ricchi di Lisosomi che appartengono alla linea differenziativa monocito-macrofagica. Queste cellule sono responsabili del processo di erosione del tessuto cartilagineo calcificato che prelude all'arrivo di cellule osteo progenitrici destinate ad avviare la deposizione della matrice osteoide.

La matrice extracellulare della cartilagine è costituita per il 70,80% d'acqua, circa il 50% del peso spetta al collagene. La componente macromolecolare è in buona parte di natura tessuto specifico e conferisce al tessuto proprietà meccaniche come la grande resistenza a pressione trazione. La flessibilità ed elasticità. La matrice cartilaginea è caratterizzata dalla marcata permissività alla diffusione molecolare. tale funzione dipende dall'alto grado di idratazione della matrice garantita da glicosaminoglicani costituenti la sostanza fondamentale, e dal limitato grado di espansibilità dovuta al collagene. pertanto l'acqua è sottoposta livelli pessori tali da conferire turgore. la componente collagenica è in massima parte appartenente al tipo due. a livello molecolare il protocollagene di tipo due differisce dagli altri per posizione e natura di alcuni aminoacidi. il protocollagene di tipo due inoltre ha molecole omotrimeriche. una volta secrete dai condroblasti le molecole protocollageniche subiscono il clivaggio di regioni con sequenza aminoacidica non collageniche posti all'estremità, che non vengono però eliminato ma accorciata in brevità tratti: telopeptide N e telopeptide C. I telopeptidi sono cruciali del processo della fibrille genesi perchè sono implicati nella stabilizzazione dell'assemblaggio di topocollagene. Inoltre le fibre collagene di tipo due sono peculiari nel tessuto cartilagineo. Le fibre collagene di tipo due non si associano fra loro a formare fibre di collagene. al collagene di tipo due si aggiungono quantità assai più ridotti di altri due tipi di collagene e tessuto specifico. uno è rappresentato dal tipo 11 eterotrimerico che polimerizza con quello di tipo due dando luogo alla costituzione di fibrille collagene ibride. L'altro è rappresentato dal tipo nove non fibrillare, eterotrimerico che aderisce alla superficie delle fibrille. poi abbiamo quello di tipo 10 e di tipo sei.

riguardo ai proteoglicani queste macro molecole sono presenti in grandi quantità. Si tratta di grandissimi proteoglicani, agricciani e versicani, caratterizzati da core proteico al quale associato condroitin solfato e cheratinsolfato. Ogni proteoglicano attrae elettrostaticamente attorno a sé grandi quantità di molecole d'acqua che ne rappresentano il cosiddetto dominio acquoso. ad incrementare il tasso di idratazione della matrice e la proprietà di questi proteoglicani ad assembrarsi in forma aggregata. in particolare gli aggregati di proteoglicani originano in seguito al legame mediato da specifiche proteine che si instaura fra ciascun aggregato ed una lunga catena di acido ialuronico. vengono così a crearsi le condizioni per la costituzione di enormi domini acquosi. Ci sono poi due varietà di piccoli proteoglicani che contraggono rapporto diretto con le fibrille collagene di tipo due favorendone l'interazione reciproca. Il primo è caratterizzato da un Core proteico, decorina, legato ad una singola catena di condroitinsolfato; mentre nel secondo il core proteico, fibromodulina e legata ad una catena di cheratansolfato. Nella matrice cartilaginea sono presenti anche vari glicoproteine che contribuiscono alla costituzione del microambiente riportandosi tra loro e a molecole di adesione cellula matrice.

La cartilagine ialina è il tipo di cartilagine più diffuso rappresentando la maggior parte dello scheletro transitorio nel feto, mentre nell'adulto costituisce le cartilagini costali articolari e quelle annesse all'apparato respiratorio.

Le cartilagini articolari presentano alcune caratteristiche peculiari correlate al ruolo di ammortizzare distribuzione di forze e agevolare scorrimento fra superfici articolari all'interno delle di artrosi. esse presentano una faccia profonda in rapporto di continuità con il sottostante tessuto osseo. una peculiarità risiede nell'assenza di pericondrio che comporta un'esposizione diretta in cavità articolare della matrice cartilaginea assicurando un basso coefficiente di attrito. L'assenza di pericondrio comporta un'ulteriore limitazione delle già scarse proprietà proliferative dei tessuti cartilaginei. dal punto di vista trofo respiratorio la mancanza del pericondrio viene funzionalmente compensata dalla presenza del liquido sinoviale. esso risulta dall'attività secretoria e filtrazione a livello della membrana sinoviale, strato di tessuto connettivo propriamente detto. Dal punto di vista dell'organizzazione strutturale, nelle cartilagini articolari si possono distinguere quattro strati sovrapposti:

-zona superficiale che ha spessore principale dal 10 al 20% dello spessore totale. Essa è caratterizzata da condrociti appiattiti immersi in una matrice ricca di fibrille di collagene. A livello più superficiale questa zona presenta una lamina splendens che ha importanti implicazioni sia meccaniche che biologiche, (anche grazie alla presenza di un rivestimento di acido ialuronico e lubrificina).

-Zona intermedia che presenta uno spessore pari a 40-60% del totale, presenta lacune condrocitarie Rotondegianti contenenti gruppi isogeni e fibrille collagene.

-zona profonda e lo spessore pari a circa il 30% del totale, presenta alcune lacune condrocitarie impalate immerse in una matrice da fibrille collagene. Il suo confine inferiore presenta un bordo sottile basofilo di natura glicoproteina denominato tideMark, funge presumibilmente da barriera di protezione della cartilagine da agenti procalcifici.

-zona calcificata caratterizzata da alcune lacune condrocitarie di piccole dimensioni distribuite in una matrice mascherata dalle precipitazioni di sali di calcio sottoforma di cristalli di idrossiapatite. questo strato profondo funge da strato di ancoraggio dalla cartilagine all'osso Subcondrale dell'epifisi interessata.

Un altro tipo di cartilagine ialina è la cartilagine di accrescimento o anche detta di coniugazione o metafisaria: è localizzata fra i fronti di ossificazione in condrale che si instaurano nel corso della vita fetale a livello degli abbozzi cartilaginei delle ossa lunghe e permangono nella vita post natale fino al termine della crescita. è interposta tra diafisi ed epifisi essa contribuisce all'accrescimento in lunghezza dell'osso grazie alle spiccate proprietà proliferative in una cartilagine di accrescimento si distinguono istologicamente le seguenti cinque zone:

-zona di cartilagine a riposo presenta uniformemente alcune lacune contro citare.

-zona di cartilagine in proliferazione caratterizzata da lacune contro citare contigue disposti in colonne.

-zona di cartilagine ipertrofica con lacune contro citare disposte in colonna e caratterizzate da un ulteriore aumento volumetrico in cui condrociti sono ipertrofici. la cartilagine ipertrofica è caratterizzata dalla presenza di collagene di tipo 10.

- zona di cartilagine calcificata o di cartilagine in regressione. qui la matrice ha subito il processo di mineralizzazione per cui viene a perdersi la proprietà della difusibilità dei fattori vitali per i condrociti. I condrociti sono quindi avviati a morte cellulare. le lacune perdono la loro integrità e alle loro pareti aderiscono i condroclasti.

LA CARTILAGINE FIBROSA

questa denominata anche fibrocartilagine deve il suo nome al fatto che i caratteri istologici del cartilagineo si sovrappongono alla presenza di numerose fibre collagene. i condrociti sono di dimensioni contenute. Le lacune possono essere ridotte a condrocita singolo o contenere gruppi isogeni. esse sono disperse in una matrice costituita dalle componenti tipiche del tessuto cartilagineo mentre la componente fibrosa è rappresentata da fibre collagene di tipo uno. Le cartilagini fibrose non sono dotate di pericondrio ma contengono rapporti di continuità con tessuti connettivi propriamente detti come capsule articolari o peristio. Da queste i condrociti ricevono ossigeno e nutrienti. questa cartilagine si riscontra nelle lamelle più interne costituenti l'anello fibroso che circonda il nucleo polposo dei dischi intervertebrali, nella sinfisi pubblica e altre sinartrosi. inoltre questo tessuto costituisce le strutture accessorie delle diartrosi.

LA CARTILAGINE ELASTICA

di colore giallastro e con l'aspetto più opaco rispetto alla ialina, questo tipo di cartilagine si ritrova a costruire lo scheletro cartilagineo nel padiglione auricolare oltre a costituire le cartilagini cuneiformi della laringe. la condizione strutturale che la caratterizza sta nella cospicua presenza nella matrice di fibre elastiche. la presenza della componente elastica conferisce al tessuto accentuate doti di flessibilità. sono invece ridotte le proprietà di resistenza a causa della scarsità della matrice. Nella cartilagine elastica, le lacune sono alquanto ravvicinate e possono presentare dimensioni notevoli. la presenza di pericondrio consente alla cartilagine elastiche di accrescersi grazie a deposizione di matrice per apposizione.