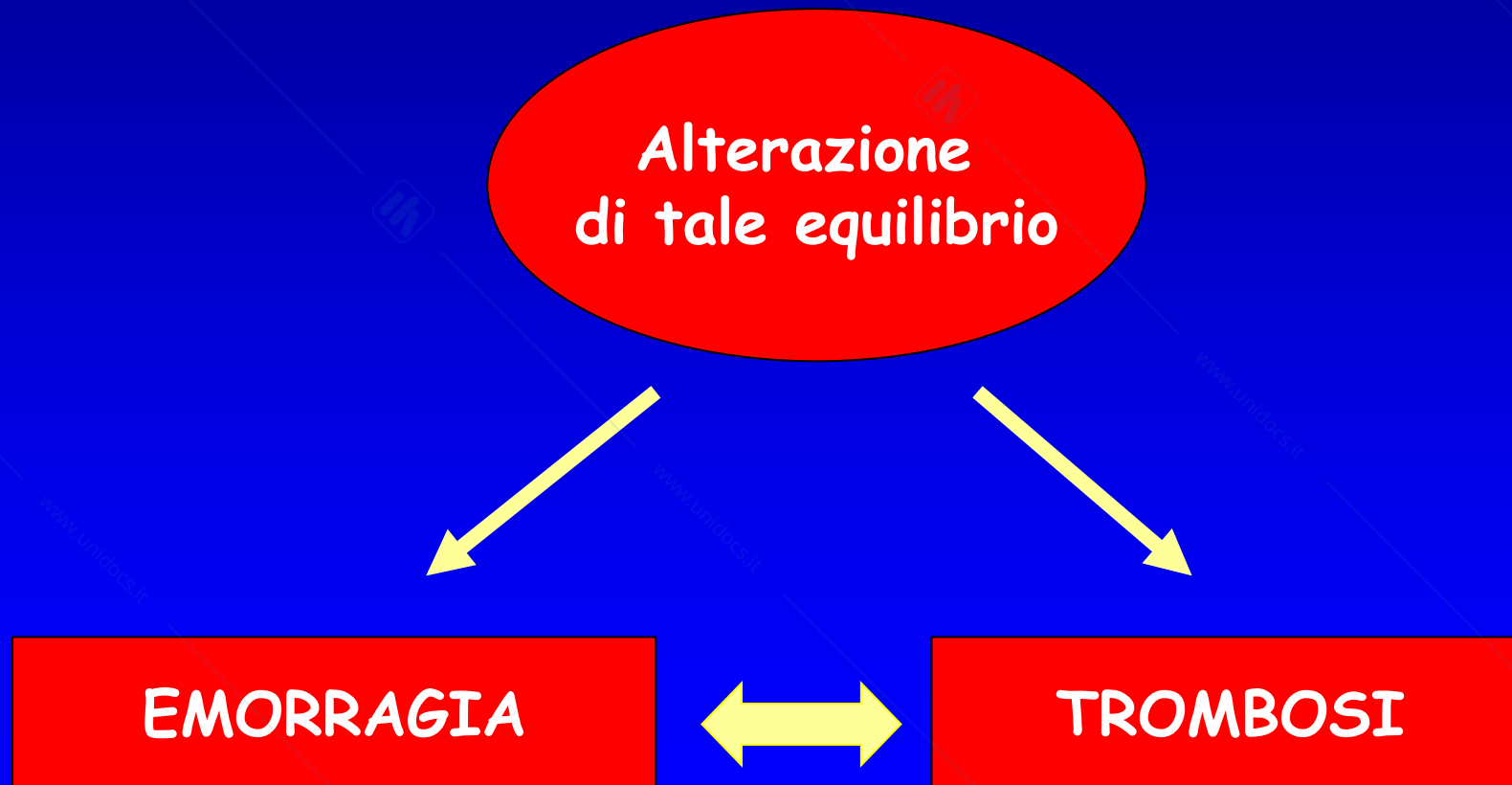


EMOSTASI

Reazioni biochimiche sequenziali e sinergiche
finalizzate a mantenere
l'integrità dei vasi e la fluidità del sangue

EMOSTASI



EMOSTASI

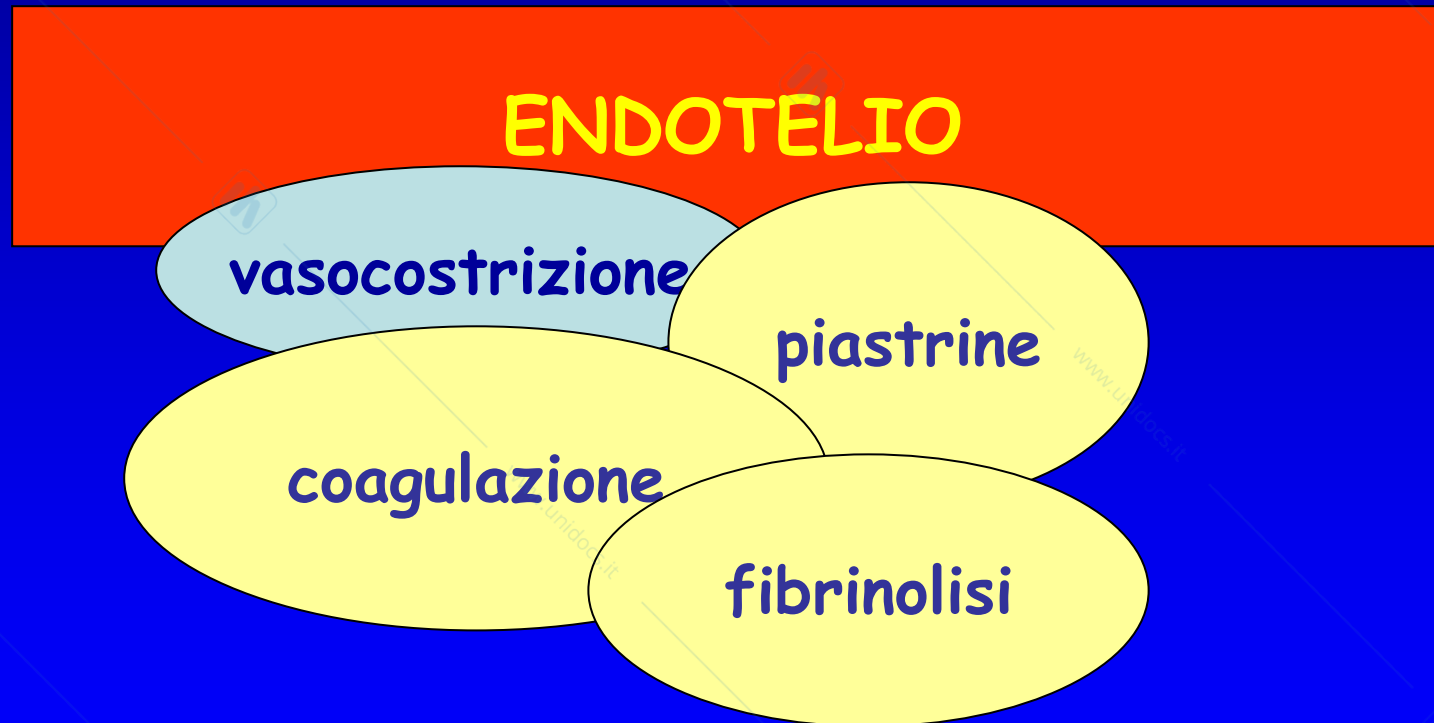
Fase vasale

Fase piastrinica

Fase coagulativa

Fase fibrinolitica

FASE VASALE



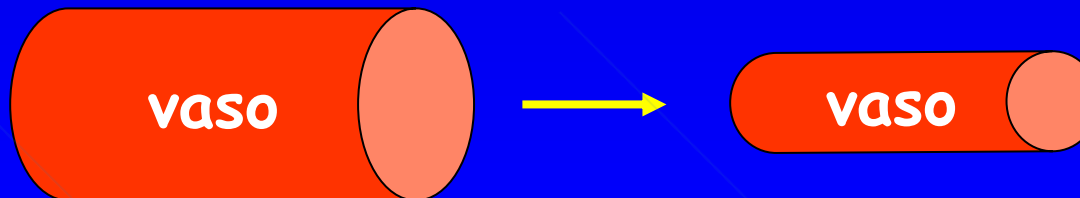
FASE VASALE

contrazione cellule tunica media

stimolazione nerva vasorum

rilascio endotelina

rilascio serotonina



vasocostrizione

FASE PIASTRINICA

ADESIONE PIASTRINICA
AGGREGAZIONE PRIMARIA
REAZIONE DI LIBERAZIONE
AGGREGAZIONE SECONDARIA

LE PROTEINE DELLA SUPERFICIE PIASTRINICA

Funzione	Classificazione elettroforetica	Classificazione integrinica
Recettori collageno	GpIa/ IIa	α_2/β_1
Recettori fibronectina	GpIc*/IIa	α_5/β_1
Recettori fibrinogeno	GpIIb/IIIa	α_{IIb}/β_3
Recettori laminina	GpIc/IIa	α_6/β_1
Recettori vWF	GpIb/IX	non integrina
Recettori collageno	GpIV	non integrina

CONTENUTO DEI GRANULI PIASTRINICI

LISOSOMI → enzimi lisosomiali

CORPI DENSI (granuli delta) → agonisti dell'aggregazione

(ADP, ATP, Ca, serotonina)

GRANULI ALFA:

- Proteine specifiche piastriniche: beta- tromboglobulina, PF4
- Proteine adesive: fibronectina, trombospondina, vitronectina
- Modulatori di crescita: PDGF, PD-ECGF, TGF, HGF, EGF, CTAP-III
- Fattori della coagulazione: fibrinogeno, fattore von Willebrand, fattore V, fattore VIII, fattore XIII-alfa, t-PA inhibitor , alfa1 antitripsina

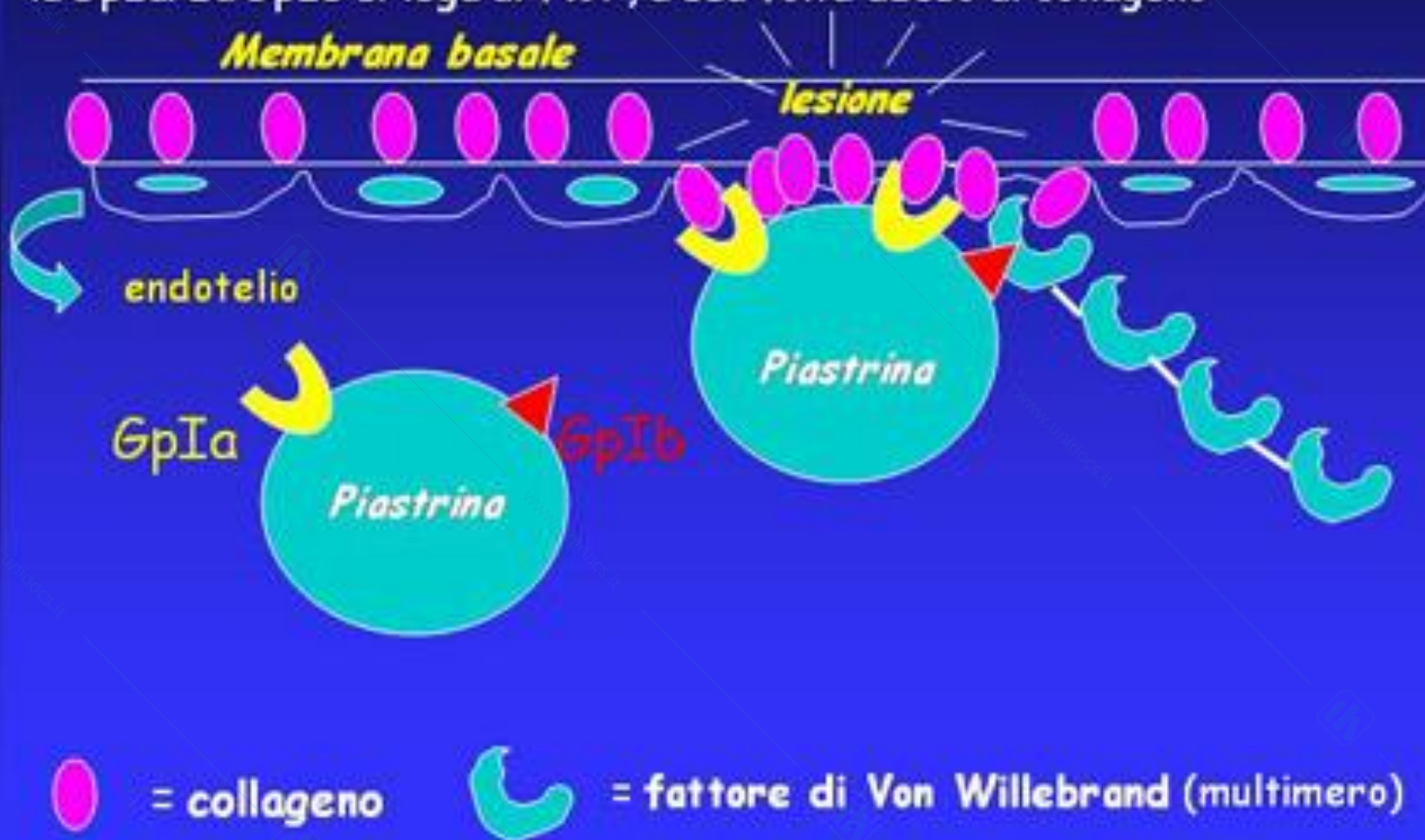
FASE PIASTRINICA

ADESIONE PIASTRINICA

Quando un vaso subisce una lesione le piastrine aderiscono, stimulate dall'esposizione delle fibre collagene e della membrana vasale ed influenzate dalla presenza del vWF e della fibronectina

ADESIONE PIASTRINICA

- L'endotelio integro e la superficie piastrinica si respingono in virtù delle loro cariche negative
- La perdita dell'endotelio espone il collagene sottoendoteliale, che lega la GpIa. La GpIb si lega al vWF, a sua volta adeso al collagene



FASE PIASTRINICA

AGGREGAZIONE PIASTRINICA

Cambiamento di forma: la piastrina reagisce allo stimolo aggregante modificandosi da discoide in sfera spinosa

Aggregazione primaria (reversibile): per effetto dell' agente aggregante esogeno, le piastrine si avvicinano l' una all' altra e centralizzano i granuli intracellulari; se lo stimolo non è sufficiente gli aggregati si disperdono, i granuli si ridistribuiscono e la piastrina torna allo stato di riposo

FASE PIASTRINICA

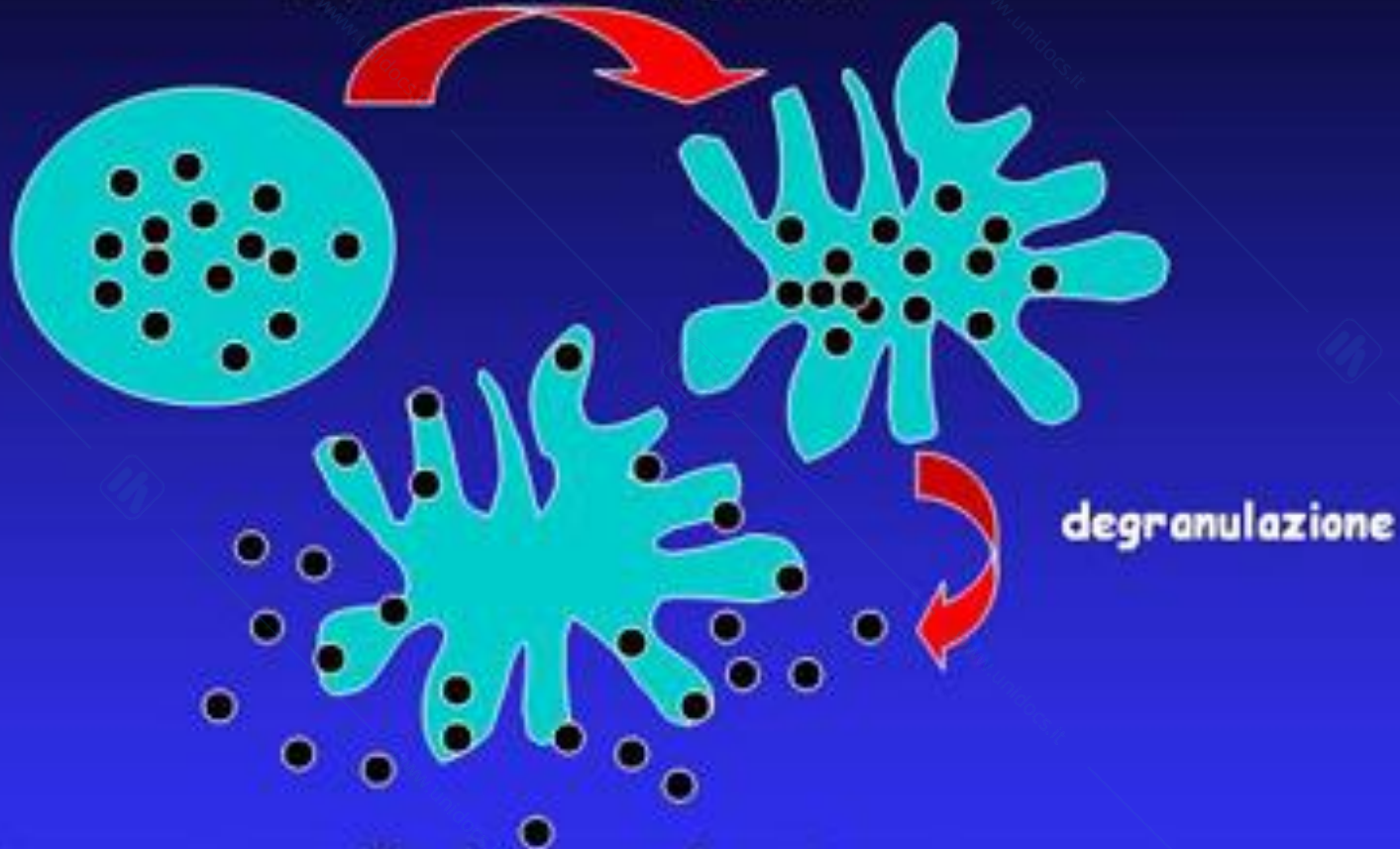
AGGREGAZIONE PIASTRINICA

Reazione di liberazione: se lo stimolo aggregante esogeno è stato sufficiente, si attiva il metabolismo dell'acido arachidonico ed i granuli centralizzati vengono liberati

Aggregazione secondaria (irreversibile): le sostanze contenute nei granuli (ADP, serotonina, ecc) e quelle formate dal metabolismo dell'acido arachidonico (prostaglandine e trombossani) aggregano le piastrine irreversibilmente

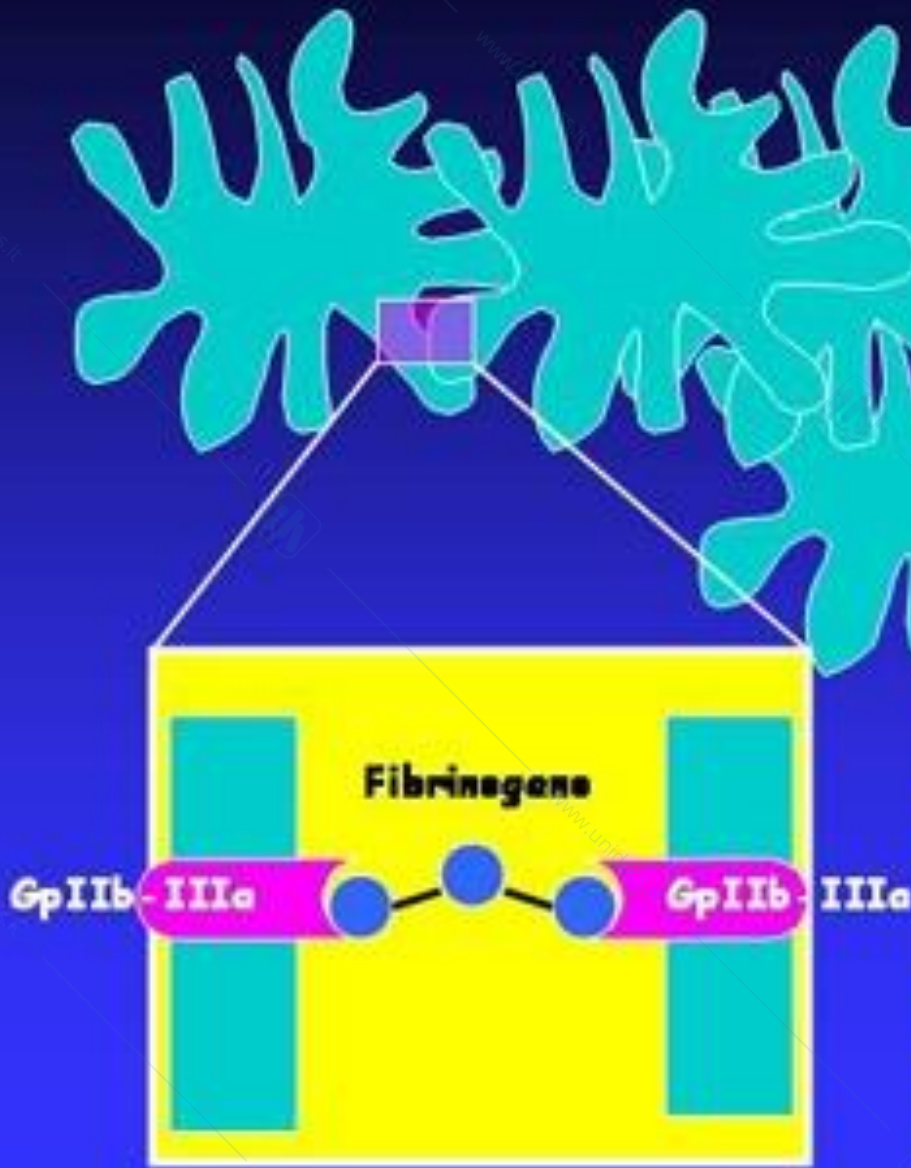
ATTIVAZIONE PIASTRINICA

cambiamento di forma



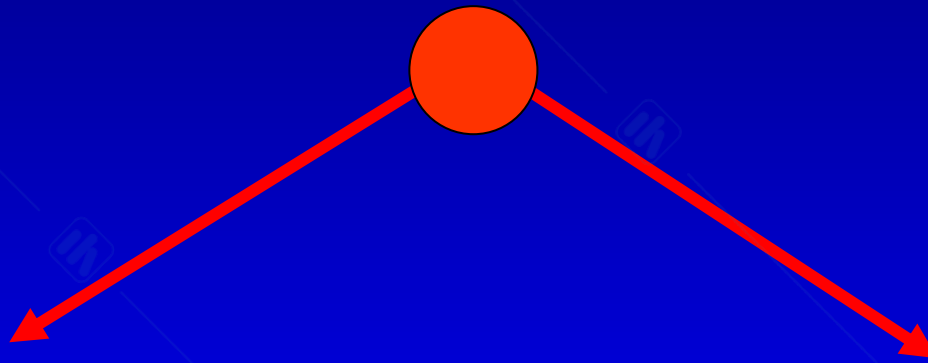
In seguito all'adesione le piastrine attivano meccanismi di trasduzione che determinano il cambiamento di forma e la reazione di degranulazione

AGGREGAZIONE PIASTRINICA



L'aggregazione piastrinica si verifica perché il fibrinogeno si pone a ponte tra il GpIIb-IIIa di una piastrina e quello di altre piastrine. Il fibrinogeno è quindi il "collante" dell'aggregazione. Il cross-linking della trombospandina stabilizza il legame

COAGULAZIONE



Fattori coagulativi

Inibitori fisiologici

FATTORI COAGULATIVI

fattore	PM	Cromos.	funzione
XIII	320,000	6-1	Stab.fib
XII	80,000	5	zimogeno
XI	160,000	4	zimogeno
IX	56,000	X	zimogeno
VII	50,000	13	zimogeno
VIII	330,000	X	cofattore
V	330,000	1	cofattore
X	56,000	13	zimogeno
II	72,000	11	zimogeno
I	340,000	4	strut.

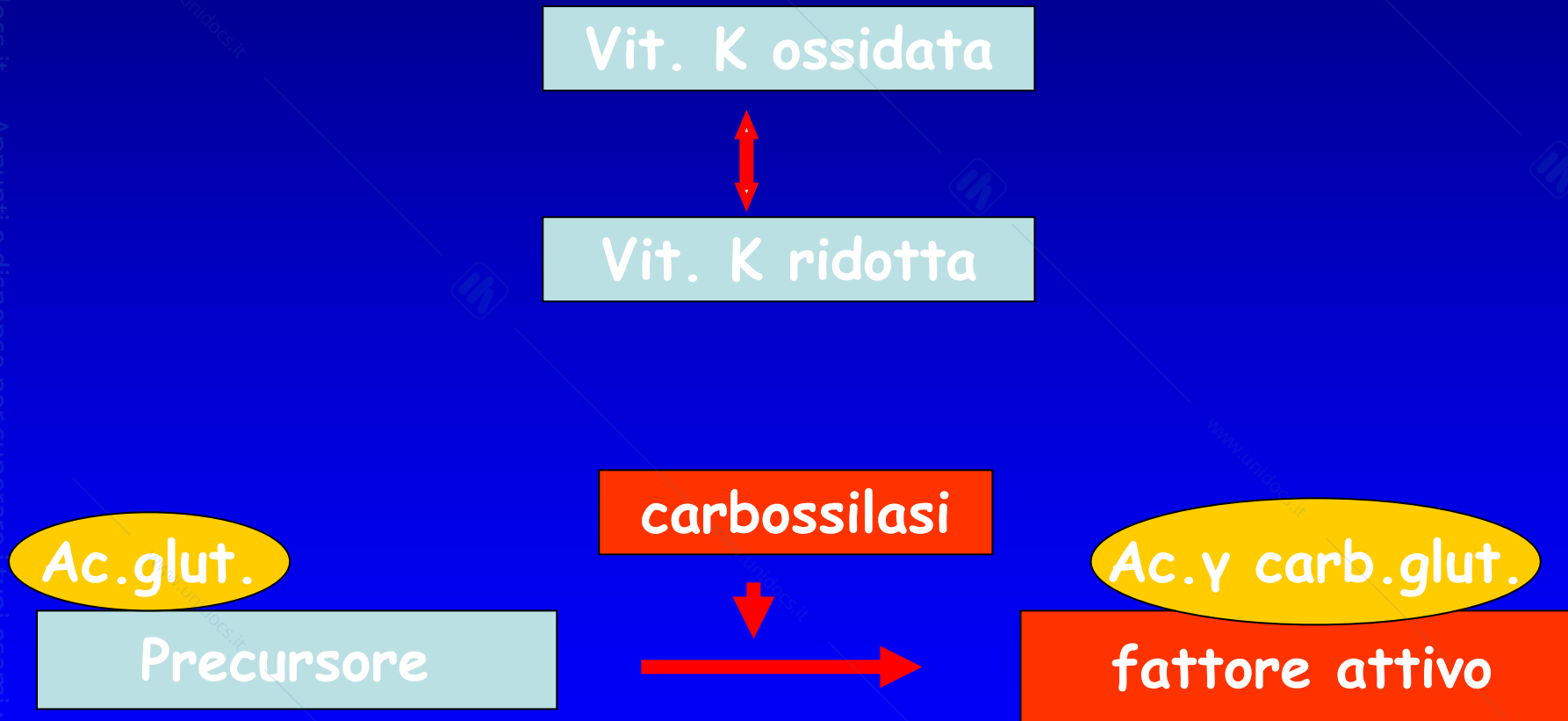
SERIN PROTEASI

Presentano la **serina** nel sito attivo

Precursore a catena singola

Quando attivati,
due catene unite da ponti disolfuro

Fattori vit. K dipendenti



COAGULAZIONE

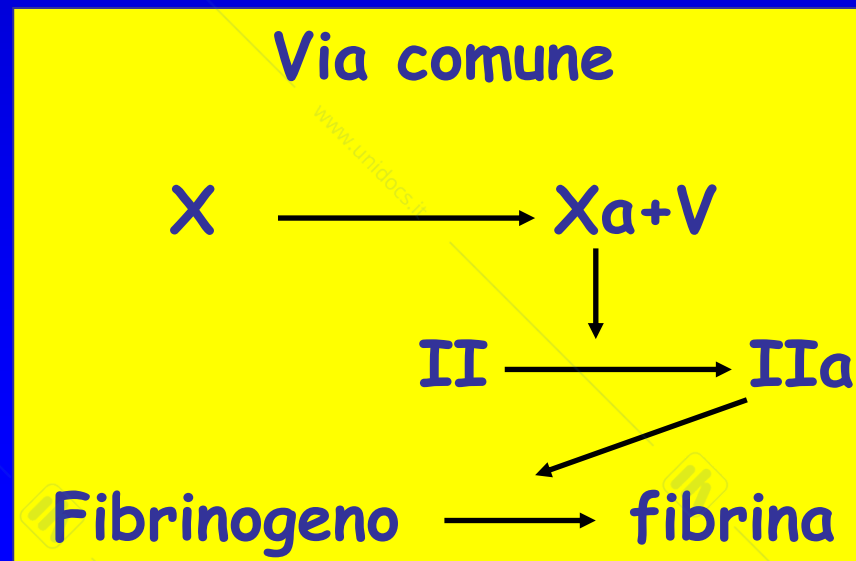
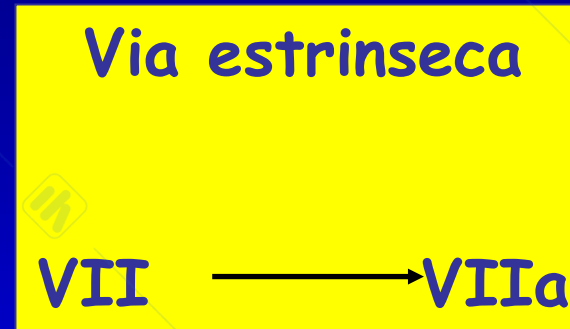
FOSFOLIPIDI

costituiscono la superficie di reazione

Calcio

favorisce le interazioni
tra enzimi, cofattori, fosfolipidi

COAGULAZIONE



FATTORE TISSUTALE

Proteina integrale di membrana

Espressa dai fibroblasti
della matrice sottoendoteliale

Le cellule endoteliali non espongono
il TF sul lato luminale dei vasi

Se lesione endoteliale

Il TF viene esposto
sulla superficie endoteliale

FATTORE TISSUTALE

Viene attivato da

Lesione meccanica

macrofagi

citochine

XIIa XIa

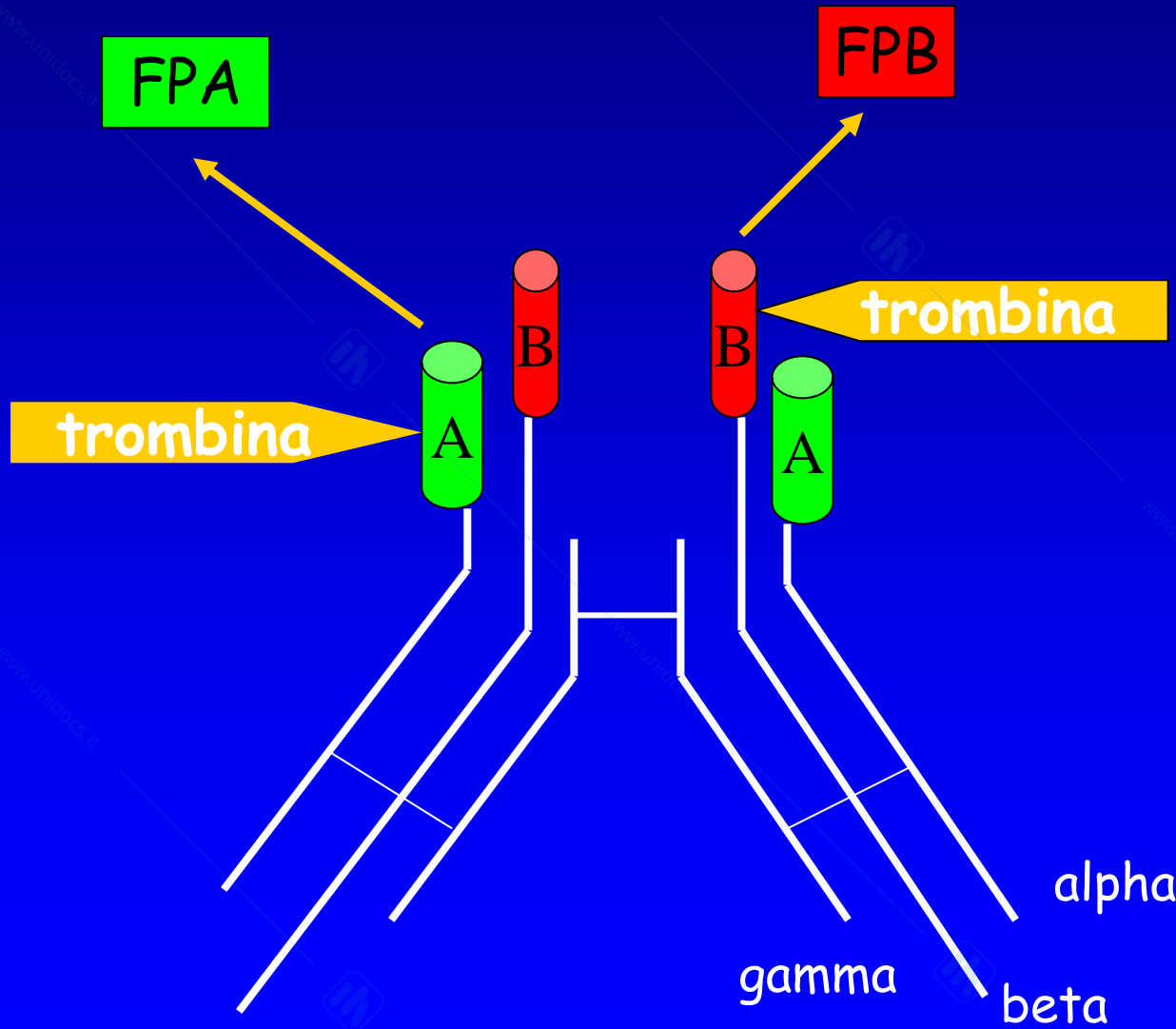
IXa Xa

Attiva
(TF/VIIa/Ca)

IX

X

FORMAZIONE DELLA FIBRINA



FORMAZIONE E STABILIZZAZIONE DELLA FIBRINA

FIBRINOGENO $\xrightarrow{\text{Trombina}}$ FIBRINMONOMERO

FIBRINMONOMERO \longrightarrow AGGREGATI DI FIBRINA

AGGREGATI DI FIBRINA \longrightarrow FIBRINA SOLUBILE (polimerizzazione I)

FIBRINA SOLUBILE $\xrightarrow{\text{F XIII}_a}$ FIBRINA INSOLUBILE (polimerizzazione II)

FATTORE XIII

2 SUBUNITA' **A**
ATTIVITA' CATALITICA

2 SUBUNITA' **B**
FUNZIONE CARRIER

ATTIVATO DALLA TROMBINA
(rimozione subunità B)

Catalizza legami covalenti tra
gruppi carbonilici e
gruppi aminici di residui lisinici della fibrina

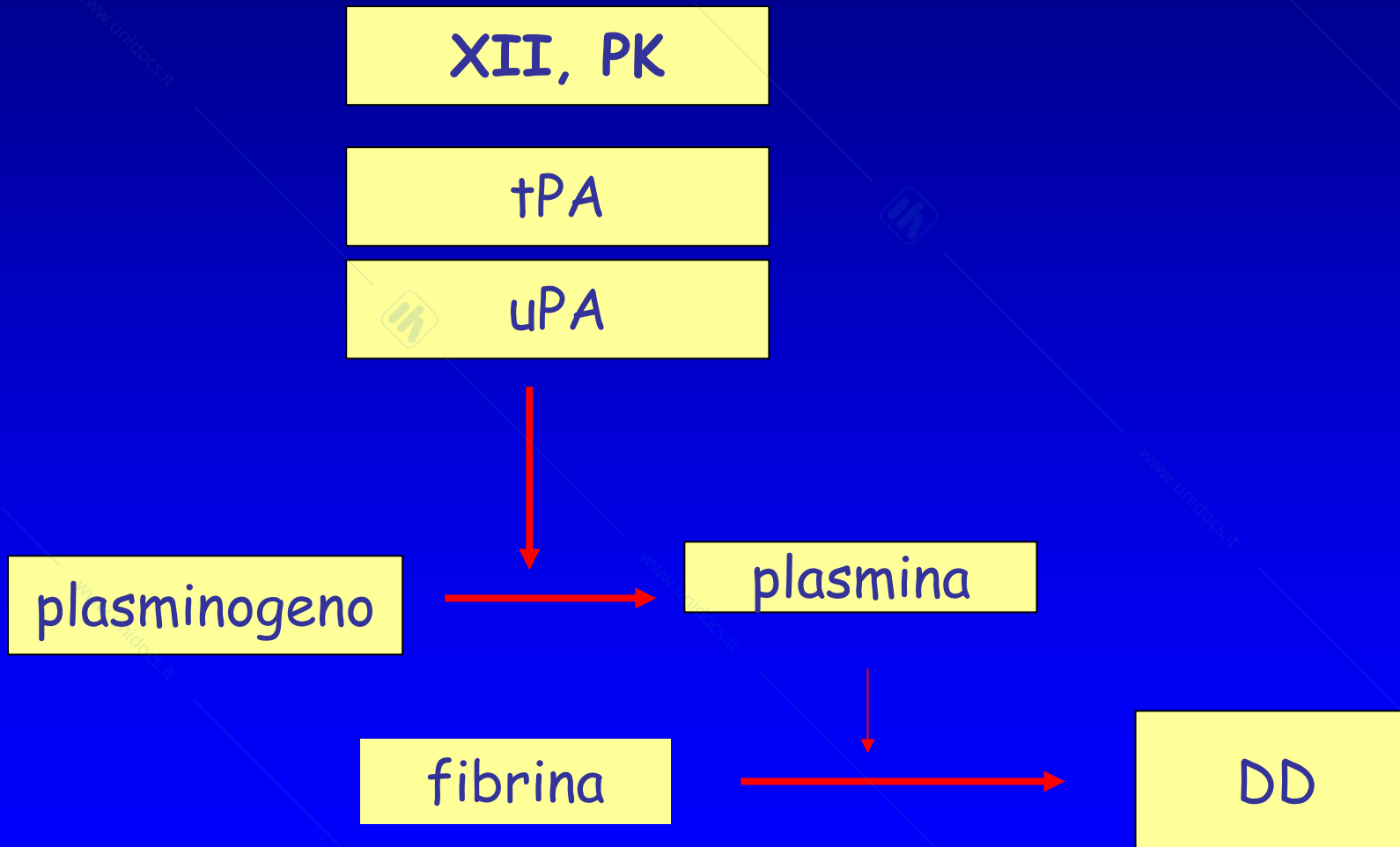
FIBRINOLISI

Processo di degradazione proteolitica della fibrina

Meccanismo **cellulare**,
mediato da enzimi proteolitici,
di derivazione leucocitaria

Meccanismo **plasmatico**,
trasformazione del plasminogeno in
plasmina

FIBRINOLISI



FIBRINOLISI

Plasminogeno

Glicoproteina a catena singola
Glu-plasminogeno
Lys-plasminogeno

Plasmina

degrada
fibrinogeno,
fibrina solubile, fibrina stabilizzata

tPA

sintetizzato e secreto dall'endotelio
tPA circolante: ↓ affinità per plasminogeno
tPA legato fibrina: ↑ affinità plasminogeno

FIBRINOLISI

inibizione

tPA

PAI 1 (endotelio)

PAI 2 (macrofagi, placenta)

Plasmina

alpha 2 antiplasmina

alpha 2 macroglobulina

DEGRADAZIONE DEL FIBRINOGENO

Rimozione di parte delle catene laterali
(frammenti alpha, beta, X)

Degradazione frammento X
(frammenti D, Y)

Degradazione frammento Y
(frammenti D, E)

MECCANISMI DI CONTROLLO

Di autocontrollo

Aspecifici

Specifici

MECCANISMI DI CONTROLLO DELLA COAGULAZIONE

Meccanismo
di autocontrollo

inibizione della protrombinasi
da parte dei peptidi di attivazione
della protrombina

MECCANISMI DI CONTROLLO DELLA COAGULAZIONE

Meccanismi aspecifici

- flusso ematico
- adsorbimento della trombina sulla fibrina
- sistema reticolo-endoteliale

MECCANISMI DI CONTROLLO DELLA COAGULAZIONE

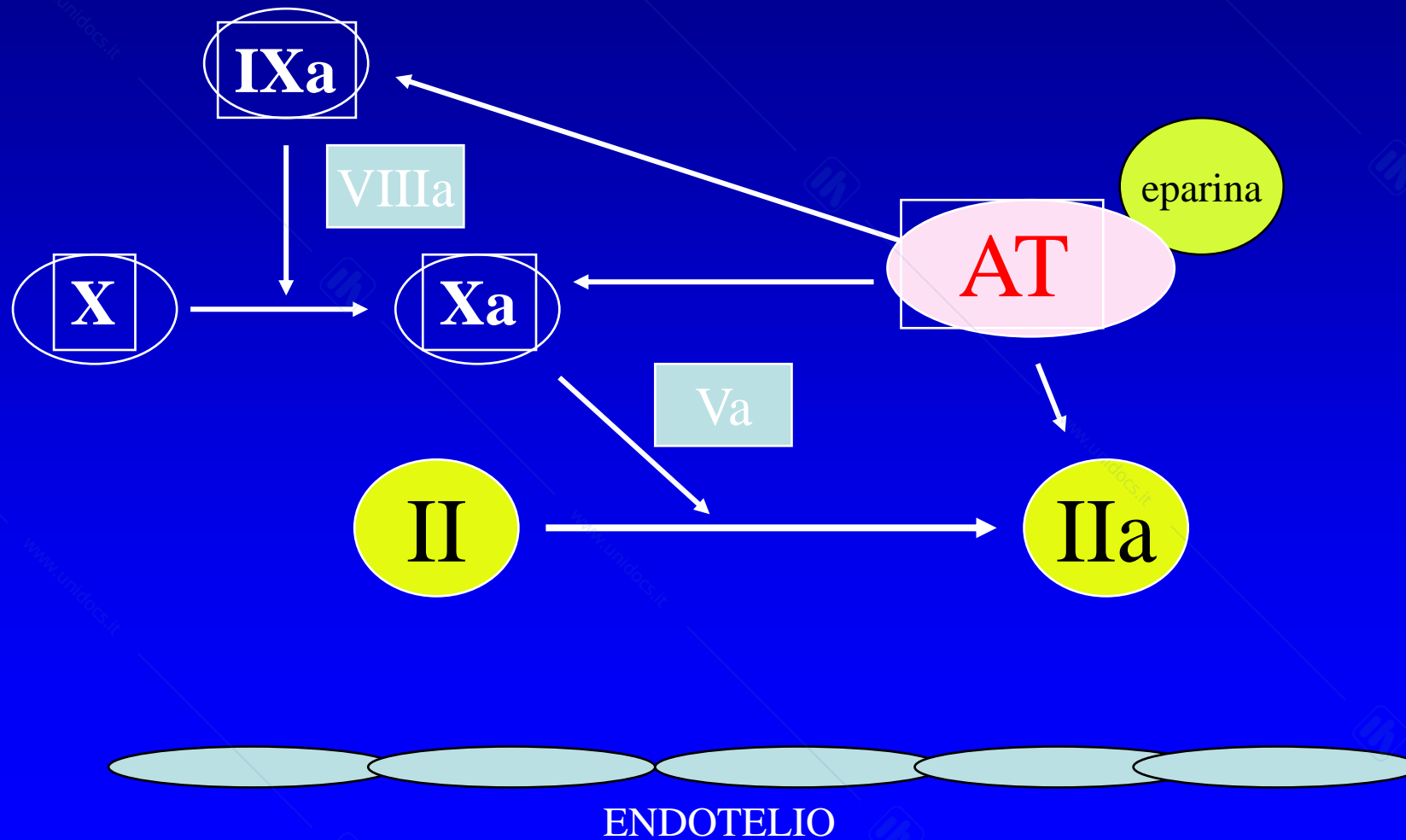
Meccanismi
specifici

inibitori fisiologici della
coagulazione

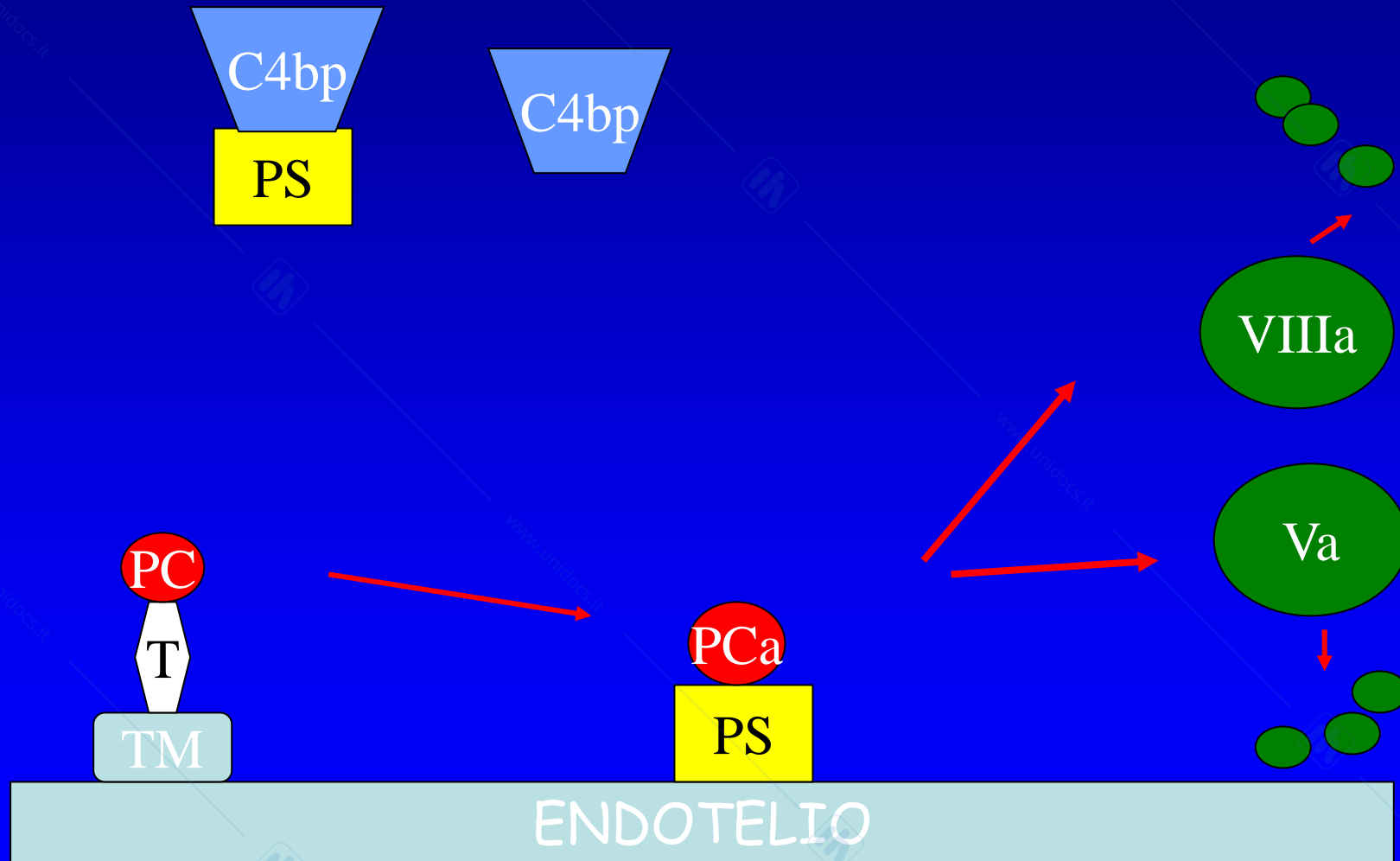
Inibitori fisiologici

Inibitore	tessuto di produzione	meccanismo
AT	fegato	inibizione IIa e Xa
Cofattore eparinico II	fegato	inibizione IIa
Proteina C	fegato	inibizione Va e VIIa
Proteina S	fegato	cofattore proteina C
Trombomodulina	endotelio	cofattore attivazione proteina C
TFPI	fegato	inibizione complesso TF/VIIa

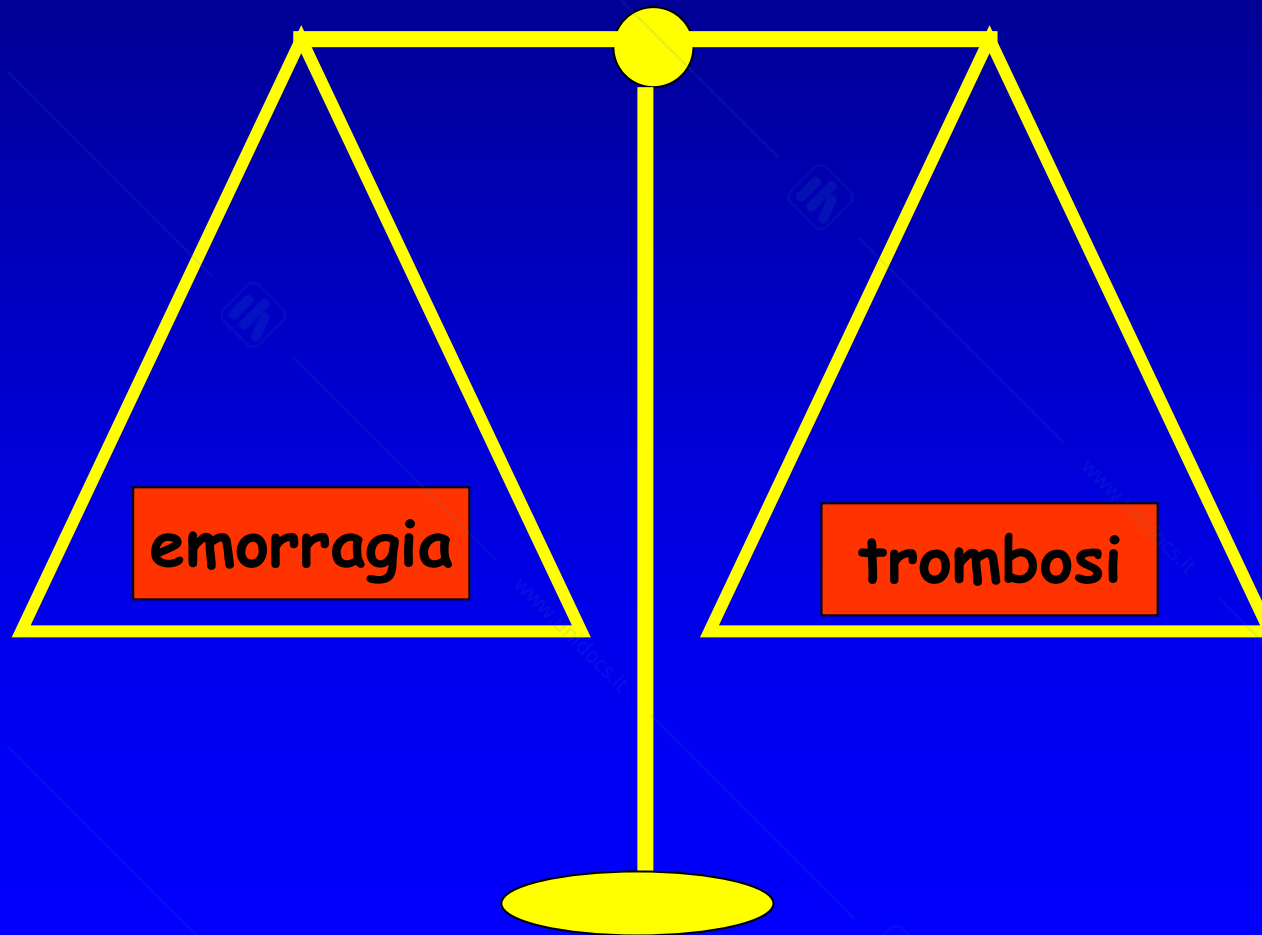
Meccanismo anticoagulante dell' Antitrombina



PROTEINA S

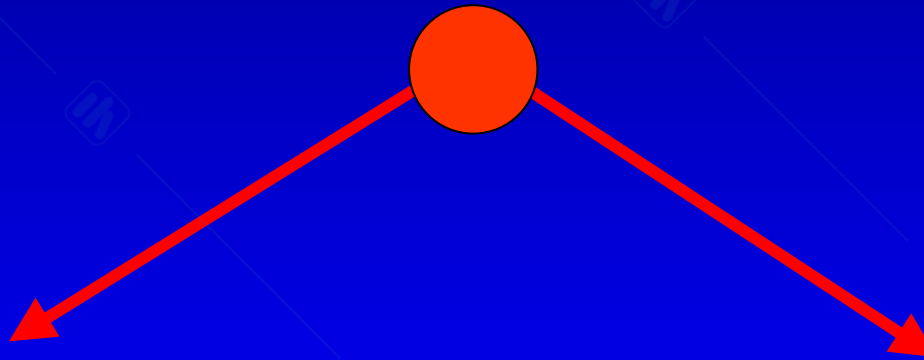


EMOSTASI



FISIOPATOLOGIA DELLA TROMBOSI

COAGULAZIONE



Fattori coagulativi

Meccanismi di controllo

MECCANISMI DI CONTROLLO

Di autocontrollo

Aspecifici

Specifici

MECCANISMI DI CONTROLLO DELLA COAGULAZIONE

Meccanismo
di autocontrollo

inibizione della protrombinasi
da parte dei peptidi di attivazione
della protrombina

MECCANISMI DI CONTROLLO DELLA COAGULAZIONE

Meccanismi
aspecifici

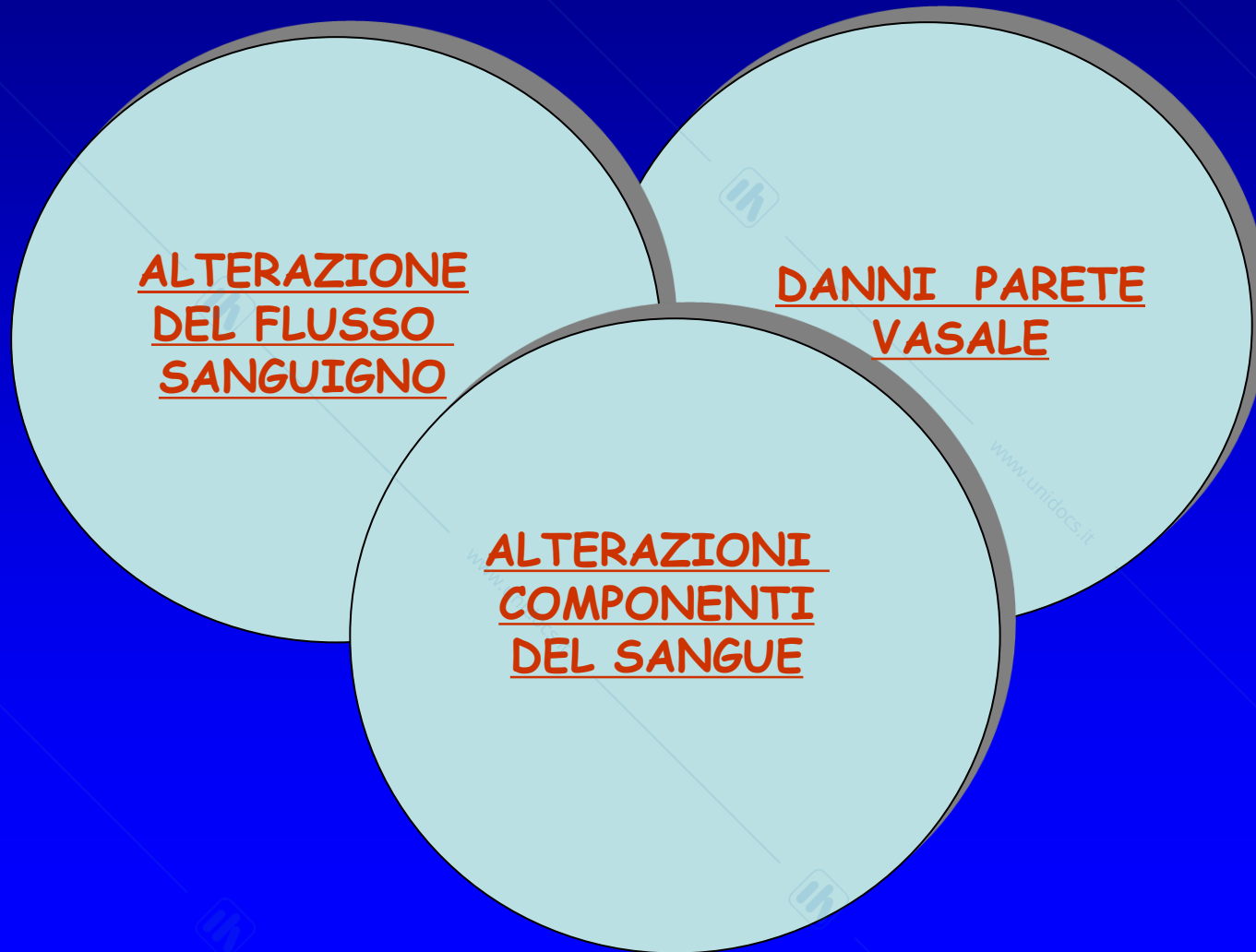
- flusso ematico
- adsorbimento della trombina sulla fibrina
- sistema reticolo-endoteliale

MECCANISMI DI CONTROLLO DELLA COAGULAZIONE

Meccanismi
specifici

inibitori fisiologici della
coagulazione

FATTORI DI RISCHIO PER LA TROMBOSI



ALTERAZIONE DEL FLUSSO SANGUIGNO

ALTERAZIONI DEL FLUSSO SANGUIGNO

RIDUZIONE DELLA VELOCITA' DEL
FLUSSO

VARIAZIONE REGOLARITA' DEL
FLUSSO

DANNI DELLA PARETE VASALE

DANNI DELLA PARETE VASALE

- **Endotossine batteriche**
- **Tutte le condizioni di alterazione del flusso**
 - **Anossia**
 - **Ustioni e congelamenti**
 - **Traumi meccanici**
 - **Fattori immunitari**

TROMBOFILIA

Disordine congenito o acquisito
dei meccanismi dell'emostasi
predisponente alla trombosi.

TROMBOFILIA

TROMBOFILIA
CONGENITA

TROMBOFILIA
ACQUISITA

CAUSE DIMOSTRATE DI TROMBOFILIA

↓ AT

↓ PC

↓ PS

F. V LEIDEN

DISFIBRINOGENEMIA

MUTAZIONE G20210A PROTROMBINA

IPEROMOCISTEINEMIA

CAUSE SOSPETTE DI TROMBOFILIA

↑ livelli di FVIII

↑ livelli di FIX

↑ livelli di FXI

scarso rilascio di TFPI

↑ livelli di fibrinogeno

Inibitori fisiologici

Inibitore	tessuto di produzione	meccanismo
AT	fegato	inibizione IIa e Xa
cofattore eparinico II	fegato	inibizione IIa
Proteina C	fegato	inibizione Va e VIIIa
Proteina S	fegato	cofattore proteina C
Trombomodulina	endotelio	cofattore attivazione proteina C
TFPI	fegato	inibizione complesso TF/VIIIa

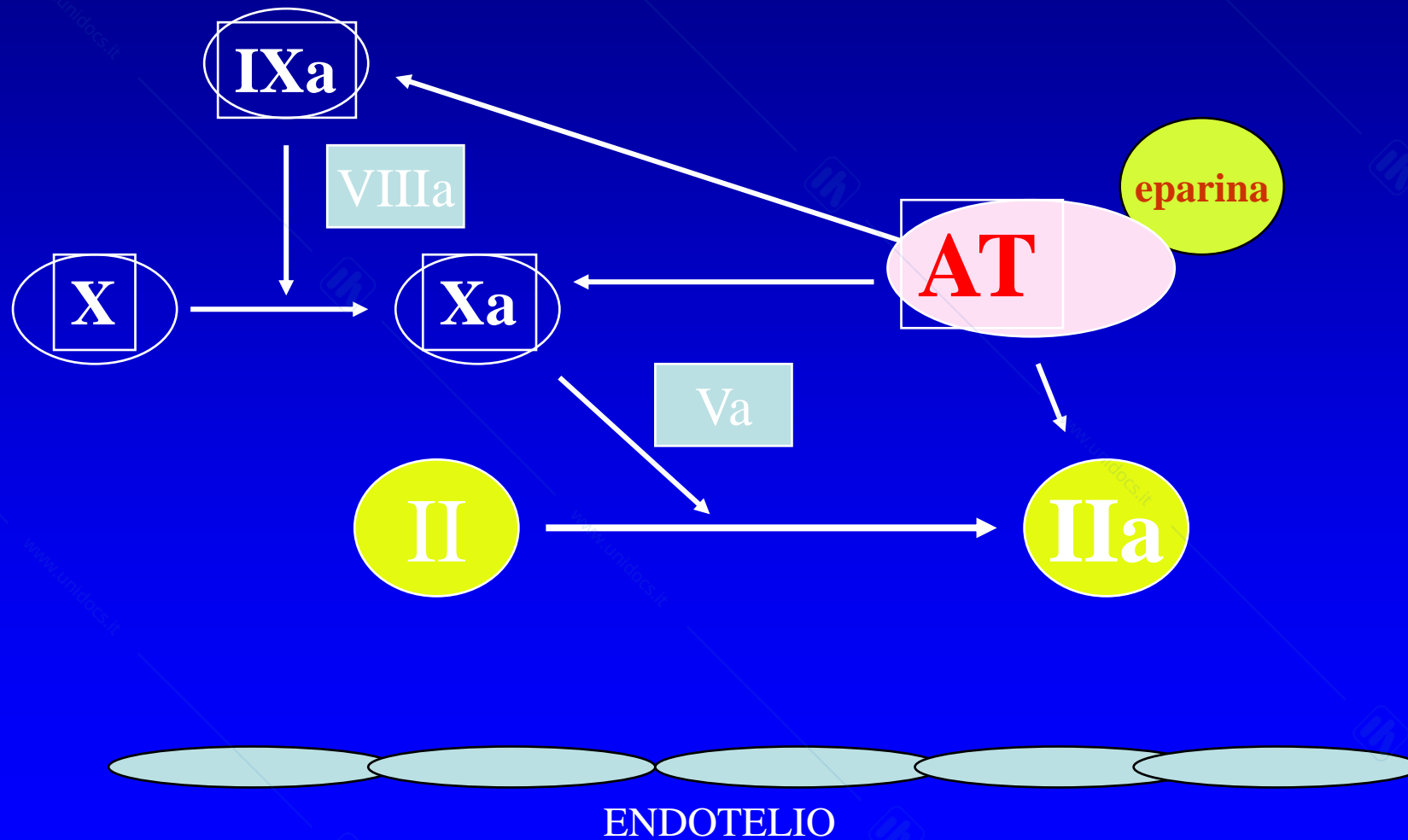
ANTITROMBINA

SINTETIZZATA DAGLI EPATOCITI

INIBISCE LA TROMBINA, IL F. XA, IL F. IXA

**(L'EPARINA ACCELERA IL LEGAME AT -
TROMBINA)**

Meccanismo anticoagulante dell' Antitrombina



ANTITROMBINA

**FREQUENZA DELLA CARENZA NELLA
POPOLAZIONE**

1:2000-1:5000 (SINTOMATICI)

MODALITA' DI TRASMISSIONE

AUTOSOMICA DOMINANTE

MUTAZIONI NOTE

N= 80

Patologie della coagulazione su base congenita

Trombofilia

Antitrombina (AT): Inibitore serin-proteasi

Tipo I: difetto quantitativo

Tipo II: difetto qualitativo

Popolazione generale 0-0,2%

Prevalenza

Pazienti con trombosi 0,5-1%

Ereditarietà: autosomica dominante – Gene su cromosoma 1

DEFICIT AT TIPO I: RISCHIO RELATIVO DI TROMBOEMBOLISMO 25-50 VOLTE MAGGIORE RISPETTO A SOGGETTI NON CARENTI

CARENZA DI AT

cause

CONGENITA

EPATOPATIA

CID

TERAPIA EPARINICA

FARMACI (ASPARAGINASI)

PROTEINA C

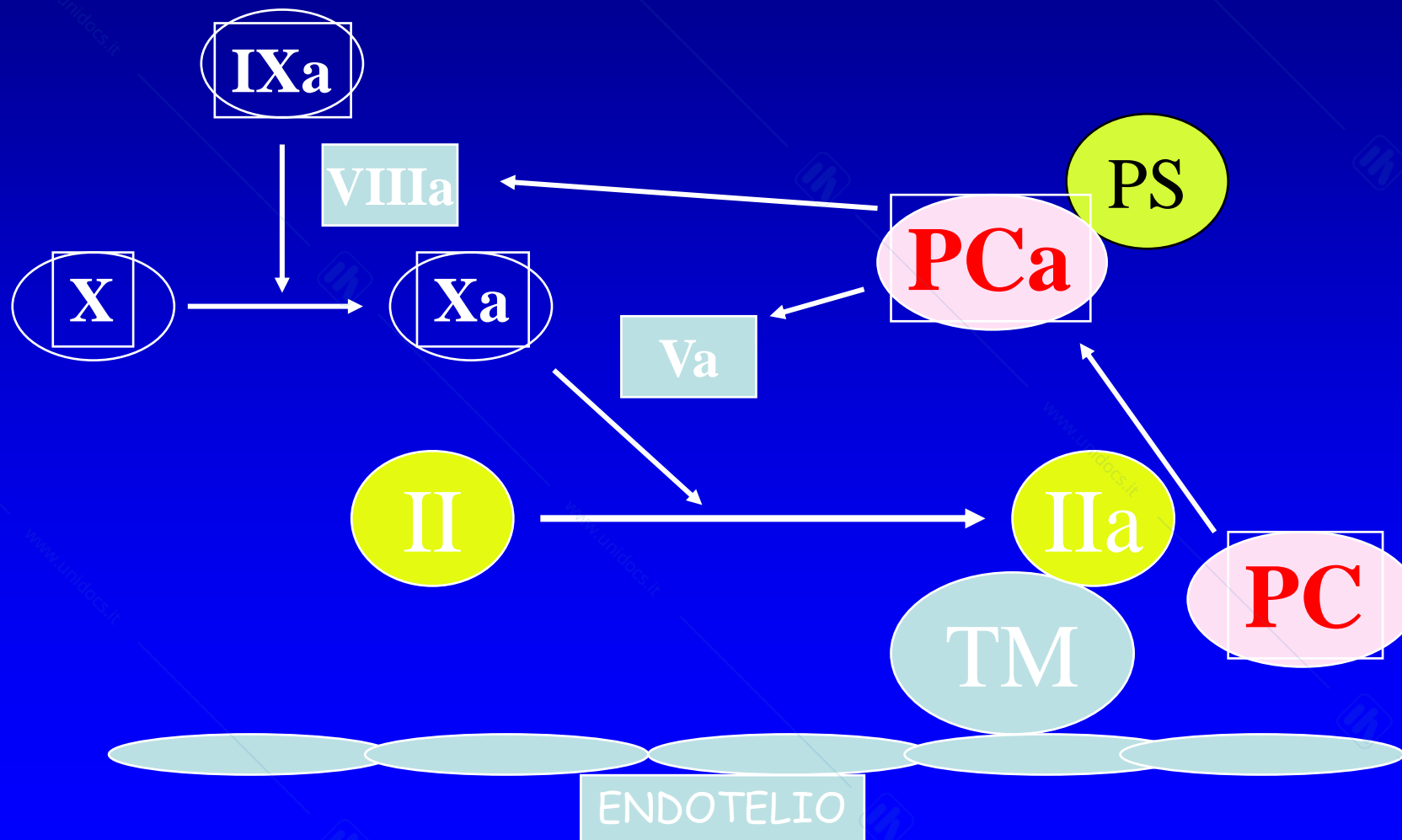
SINTETIZZATA DAGLI EPATOCITI

PROTEINA VIT. K DIPENDENTE

**ATTIVATA DAL COMPLESSO TROMBINA-
TOMBOMODULINA
(REAZIONE ACCELERATA DALLA PS)**

INATTIVA IL F.VA, VIIIA

Meccanismo anticoagulante del sistema Proteina C



PROTEINA C

**FREQUENZA DELLA CARENZA NELLA
POPOLAZIONE**

1:15.000 (SINTOMATICI)

MODALITA' DI TRASMISSIONE

AUTOSOMICA DOMINANTE

MUTAZIONI NOTE

N= 160

Patologie della coagulazione su base congenita Trombofilia

Proteina C (PC): Forma attiva APC degrada FVIIIa e FVa

Ereditarietà: autosomica dominante – Gene su cromosoma 2

Tipo I: difetto quantitativo

Tipo II: difetto qualitativo

Prevalenza	→ Popolazione generale	0,2-0,3%
	→ Pazienti con trombosi	3%

**DEFICIT PC: RISCHIO RELATIVO DI TROMBOEMBOLISMO
10-15 VOLTE MAGGIORE RISPETTO A SOGGETTI
NON CARENTI**

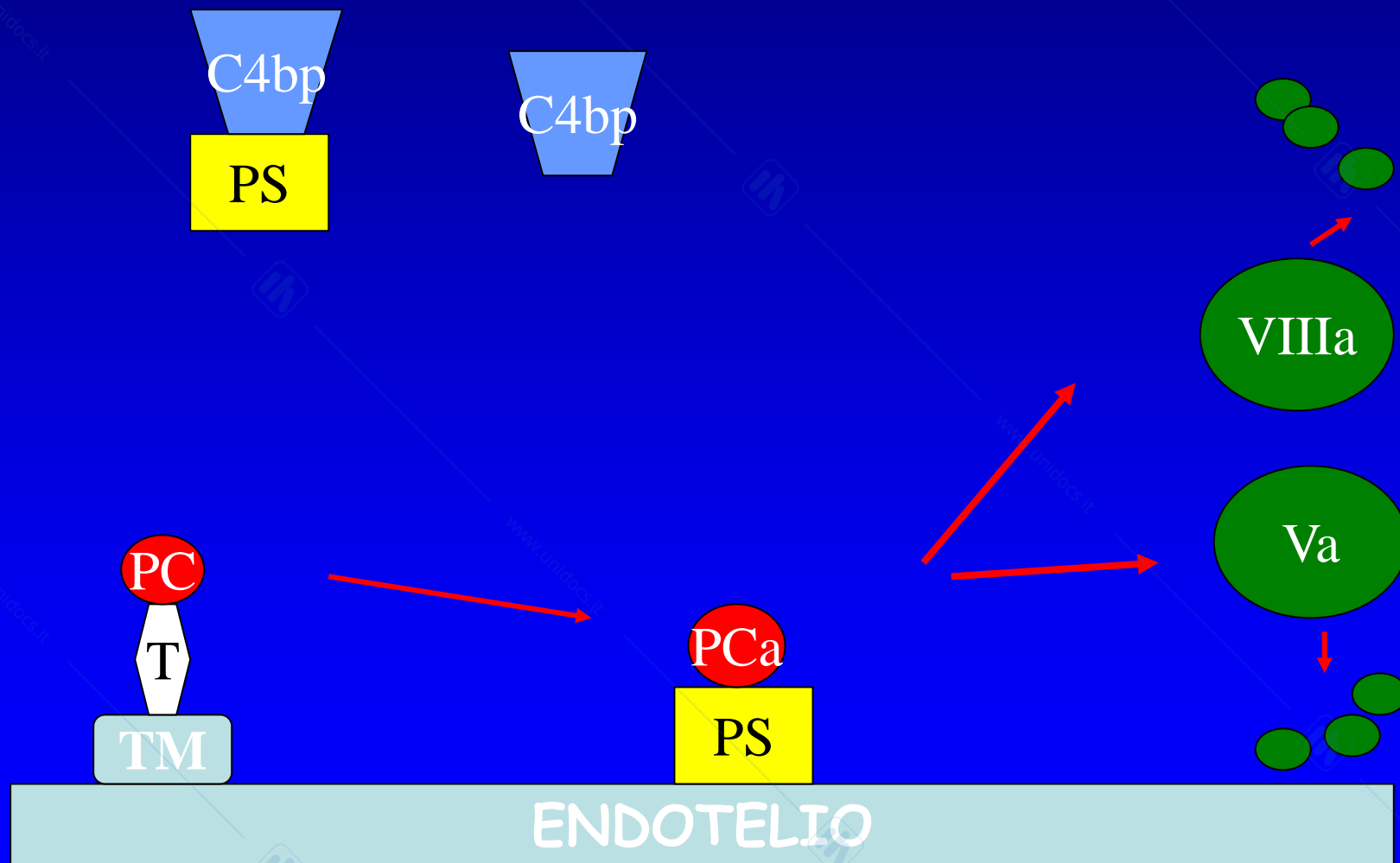
PROTEINA S

SINTETIZZATA DAGLI EPATOCITI

PROTEINA VIT. K DIPENDENTE

**STIMOLA L' ATTIVAZIONE DELLA PC,
AUMENTANDO LA SUA ATTIVITÀ PER I
FOSFOLIPIDI**

PROTEINA S



PROTEINA S

**FREQUENZA DELLA CARENZA NELLA
POPOLAZIONE**

1:33.000

MODALITA' DI TRASMISSIONE

AUTOSOMICA DOMINANTE

CARENZA PC PS

CONGENITA

EPATOPATIA

TERAPIA CON DICUMAROLICI

TERAPIA ORMONALE

GRAVIDANZA (PS)

Patologie della coagulazione su base congenita

Trombofilia

Proteina S (PS): cofattore PC

Ereditarietà: autosomica dominante - Gene su cromosoma 3

Tipo I: deficit quantitativo

Tipo II: deficit qualitativo

Tipo III: PST:Ag: normale; PSL:Ag: ridotto

Prevalenza	→	Popolazione normale	? (<1% -2%)
	→	Pazienti con trombosi	3%

DEFICIT PS: RISCHIO RELATIVO DI TROMBOEMBOLISMO ~ 2 VOLTE MAGGIORE RISPETTO A SOGGETTI NON CARENTI

MANIFESTAZIONI CLINICHE DEGLI OMOZIGOTI

- **ATIII** il deficit è rarissimo ed è incompatibile con la vita nella maggior parte dei casi
- **PC** porpora fulminante e necrosi ischemica cutanea o sottocutanea
- **PS** porpora neonatale fulminante

FATTORE V LEIDEN

MUTAZIONE PUNTIFORME DEL GENE F.V

SOSTITUZIONE ARG.--- LIS. IN POSIZIONE 506

**RESISTENZA ALL' INATTIVAZIONE DA PARTE
DELLA PC**

FATTORE V LEIDEN

(Prevalenza in Italia 2.5%)

AUMENTO DEL RISCHIO TROMBOTICO

ETEROZIGOTI 7-8 VOLTE

OMOZIGOTI 40-80 VOLTE

Patologie della coagulazione su base congenita

Trombofilia

F V Leiden – (resistenza alla APC)

Ereditarietà: autosomica dominante-Gene su cromosoma 1

G → A nel nucleotide 1691 gene FV

↓
Sostituzione ARG-506 con GLN nella molecola FV

↓
FV R 506Q = FV LEIDEN

Prevalenza popolazione generale: 2-15%

Prevalenza nei soggetti con trombosi: 20%

Prevalenza in famiglie selezionate per trombofilia: > 50%

PRESENZA FV LEIDEN: RISCHIO RELATIVO DI TROMBOEMBOLISMO:
•PORTATORI ETEROZIGOTI 3,8 VOLTE MAGGIORE RISPETTO AI SOGGETTI
NORMALI
•PORTATORI OMOZIGOTI 80 VOLTE MAGGIORE RISPETTO AI SOGGETTI
NORMALI

PROTROMBINA G 20210 A

(Prevalenza in Italia 2,6%)

MUTAZIONE NEL GENE DELLA PROTROMBINA

**AUMENTO DEI LIVELLI CIRCOLANTI DI
PROTROMBINA**

AUMENTO DEL RISCHIO TROMBOTICO: 2 VOLTE

Patologie della coagulazione su base congenita

Trombofilia

Protrombina mutante (G 20210A)

Nuovo fattore di trombofilia

Ereditarietà: autosomica dominante-Gene su cromosoma 11

G → A in posizione 20210 del gene F II

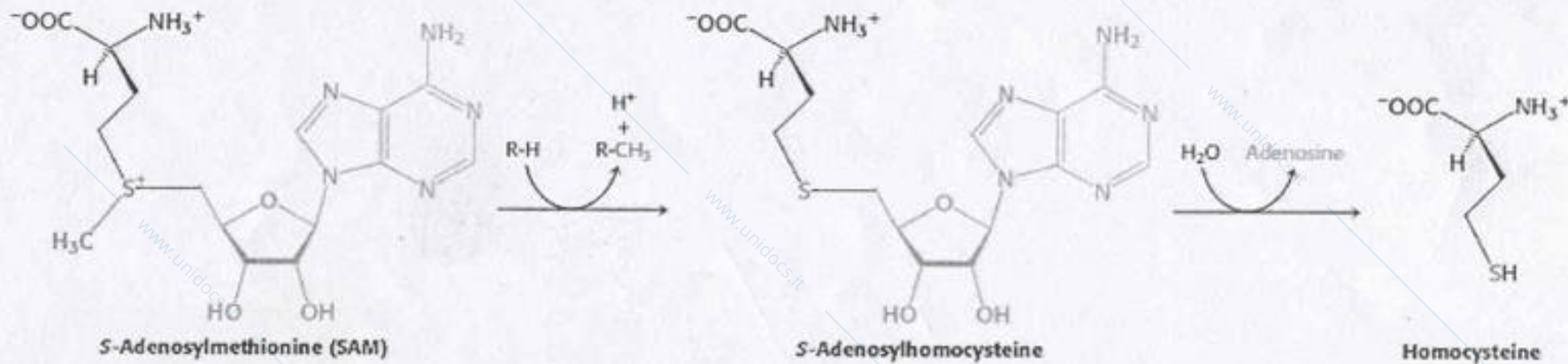
↑ Livelli F II → ↑ Rischio trombotico

Prevalenza allele mutante	→	Popolazione generale	2,3%
	→	Pazienti con trombosi	6,2%

**PRESENZA DI PROTROMBINA MUTANTE:
RISCHIO RELATIVO DI TROMBOEMBOLISMO
3 VOLTE MAGGIORE RISPETTO AI SOGGETTI NORMALI**

Che cos'è l'Omocisteina

Amminoacido solforato,
che interviene nel metabolismo della Metionina



Meccanismi patogenetici del danno da Iperomocisteinemia

Danno vascolare

Hcy interferisce con la produzione di Acido Nitrico da parte dell'endotelio determinando:

Iperplasia della cellule muscolari lisce

Aumento della produzione dei radicali liberi, con danno ossidativo

Aumento dell'adesività ed aggregazione piastrinica

Patologie della coagulazione su base congenita

Trombofilia

Variante MTHFR

Sostituzione C → T (bp677) nel gene

↓
Sintesi di enzima alterato (VAL → ALA)

↓
Ridotta remetilazione dell'omocisteina

↑
OMOCISTEINA

• Eterozigosi: 40-45%

• Omozigosi: 12%

Cause congenite

Mutazione di MTHFR

MTHFR è responsabile della riduzione del 5-10 MTHF a 5-MTHF, la forma principale del folato circolante, fondamentale per la rimetilazione dell'Hcy

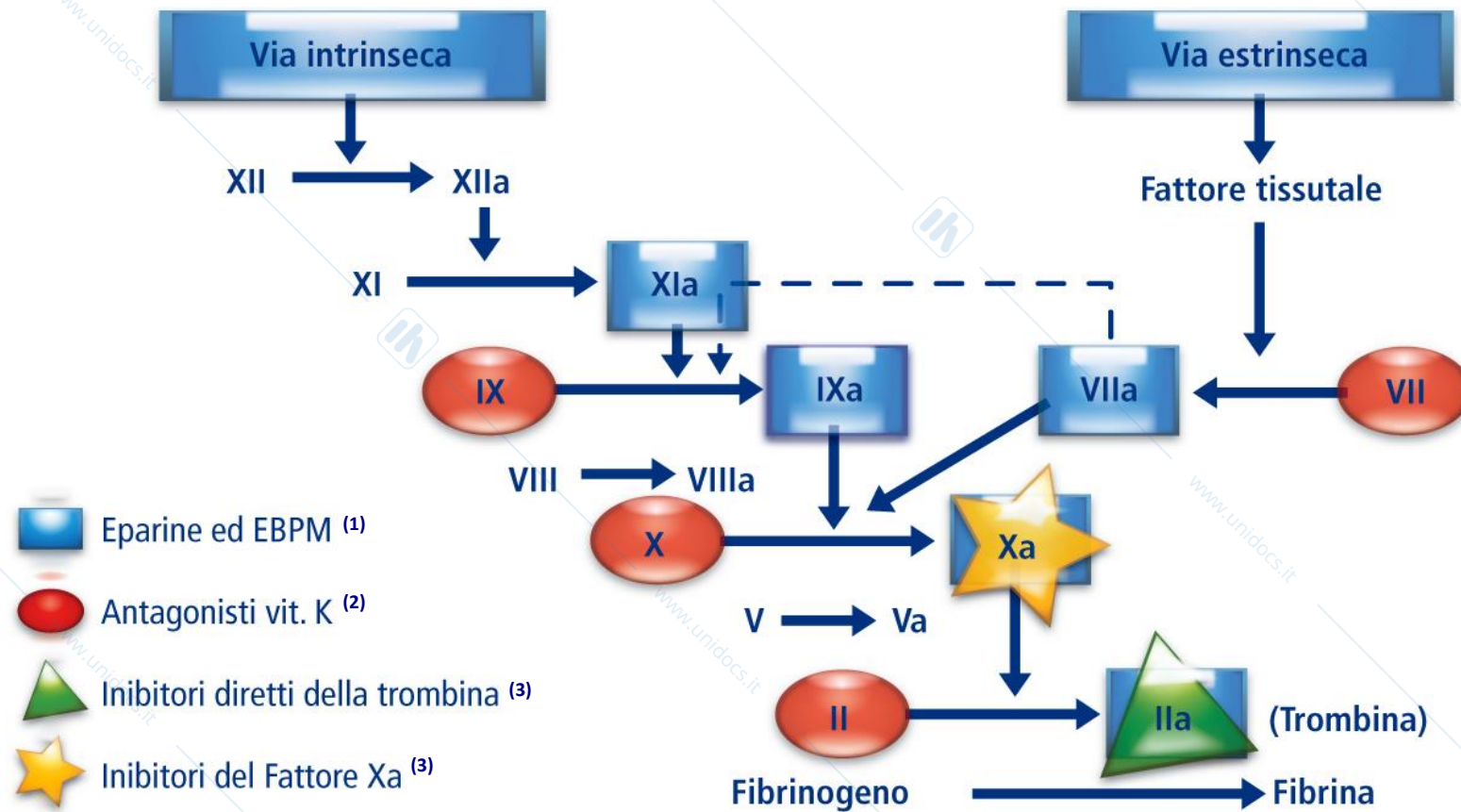
Farmaci anticoagulanti

Trombina: enzima chiave della coagulazione

Come si può ottenere l' anticoagulazione?

- 1) Potenziando l' azione dell' antitrombina
(eparina)**
- 2) Riducendo l' attività dei fattori della coagulazione
(Inibitori vitamina K)**
- 3) Inibendo direttamente la trombina
(Lepirudina; Bivalirudina; Dabigatran)**
- 4) Inibendo il F.Xa (1 U F.Xa attiva 1000 U trombina)
(Fondaparinux; Idrabiotaparinux; Rivaroxaban)**

Principali target dei farmaci antitrombotici



1. Hirsh J., Raschke R. "Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy" Chest 2004; 126 (3 Suppl): 188S-203S
2. Ansell J., Hirsh J., Poller L. et al. "The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy" Chest 2004; 126 (3 Suppl): 204S-233S
3. Bates S.M., Weitz J.I. "The status of new anticoagulants" British Journal of Haematology 2006; 134 (1): 3-19

EPARINA

ATTIVA AT

**INDUCE LIBERAZIONE
DI TFPI**

**SI LEGA ALLE
PIASTRINE**

INIBISCE:

**IIa
Xa
IXa
XIa
XIIa**

INIBISCE IL TF

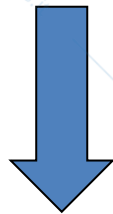
**INIBISCE LE
FUNZIONI
PIASTRINICHE**

**EFFETTO
ANTICOAGULANTE**

Farmaci Antagonisti Vitamina K (VKA)



**fattori critici della coagulazione,
riducendo la trasformazione
della protrombina in trombina
(Anticoagulanti indiretti)**



Riduzione di fibrina

FONDAPARINUX (Arixtra)

Pentassaccaride sintetico :

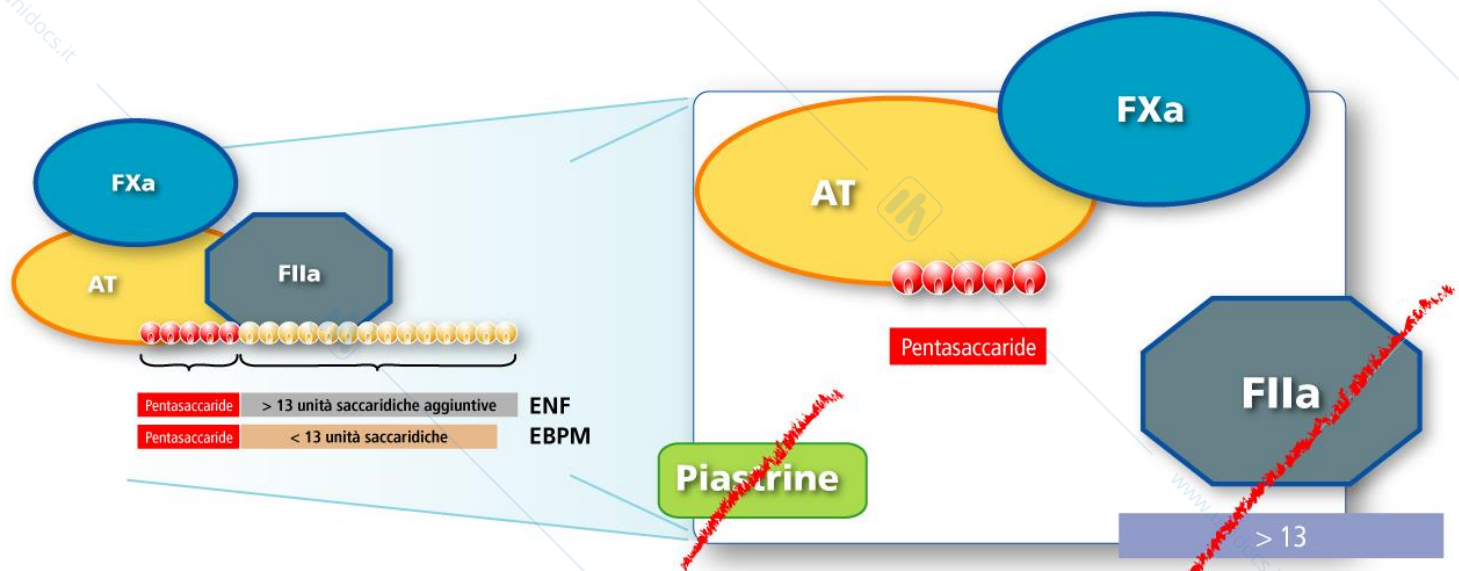
Potenzia l'attività anti F.Xa dell'antitrombina

Emivita 17 h

Per via sottocutanea

Arixtra® vs EBPM: meccanismo d'azione

- Mentre le EBPM presentano molteplici effetti, **Arixtra®** inibisce esclusivamente il Fattore Xa ⁽¹⁾



Rappresentazione grafica del meccanismo d'azione

- **Arixtra®**, al contrario dell'eparina e delle EBPM, non si lega alle piastrine ⁽²⁾
- **Arixtra®**, in ampi studi clinici di fase 2 e 3, non ha evidenziato episodi di trombocitopenia eparino-indotta (HIT) ⁽³⁾

1. Alban S. "From heparins to factor Xa inhibitors and beyond" Eur. J. Clin. Invest. 2005; 35 (suppl 1): 12-20

2. Reynolds N.A., Perry C.M., Scott L.J. et al. "Fondaparinux sodium. A review of its use in the prevention of venous thromboembolism following major orthopaedic surgery" Drugs 2004; 64 (14): 1575-1596

3. Savi P., Chong B.H., Greinacher A. et al. "Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparin-dependent antibodies: a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin" Blood 2005; 105: 139-144

Nuovi anticoagulanti orali

	dabigatran	rivaroxaban
target	trombina	Fattore Xa
posologia	fissa	fissa
monitoraggio coagulazione	no	no
Emivita (h)	12-17	5-9

Dabigatran etexilate (Pradaxa)

- **Rapidamente trasformato in dabigatran (principio attivo) nel fegato**
- **Emivita 12-17 h**
- **Escreto dal rene**
- **Bassa interferenza farmacologica**
- **No interferenza con alimenti**
- **Dose fissa: 220 mg/die**
150 mg/die in p.con rischio emorragico, età > 75 aa,
creatinina clearance < 50 ml/min
- **Registrato; profilassi antitrombotica protesi anca e ginocchio**
- **NO antidoto (in caso di necessità Novoseven)**

Rivaroxaban (Xarelto)

Inibitore anti F.Xa

(1 U/dl di F.Xa attiva 1000 U di trombina)

Emivita: 5-9 h (nei soggetti età > 75 aa. 13-15 h)

Metabolismo: epatico 75%; 25% rene

Non effetti clinici in rapporto al peso

No interferenze farmacologiche o alimentari

Limiti

Non c'è antidoto !

(in caso di necessità Novoseven o Feiba)

Danno
endoteliale

