

Lezione 11 & 12

Sangue I & II

Alcuni dati generali riguardo al sangue

Connettivo specializzato

Volume ca. 4-5 lt

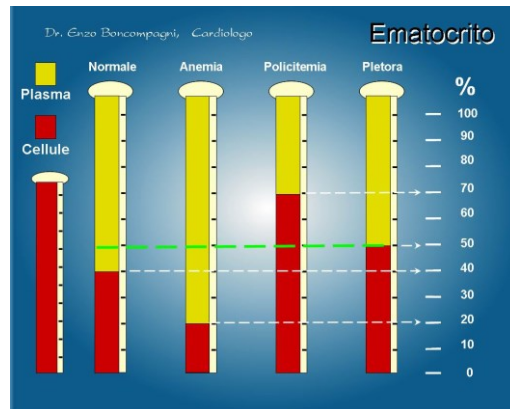
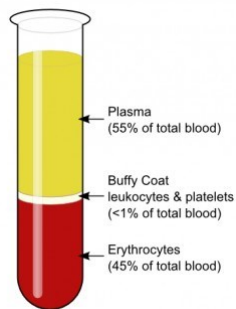
7% del peso corporeo

Il sangue è una sospensione composta di:

- **una fase acquosa continua** (**plasma**; matrice extracellulare) contenente elettroliti, zuccheri, metaboliti e proteine

- **elementi corpuscolati**, eritrociti (**globuli rossi**; più del 99,5% del corpuscolato – trasporto CO₂ e O₂), + leucociti (**globuli bianchi**) e **piastrine** (processo di coagulazione).

Il sangue – Ematocrito e VES (velocità di eritro-sedimentazione)



Per un atleta di uno sport di endurance è meglio avere un alto o basso valore di ematocrito ?

Il sangue - funzioni

Scambio di gas (distribuisce ossigeno ai tessuti e restituisce anidride carbonica ai polmoni)

Trasporto di sostanze nutritive, ormoni, prodotti di rifiuto

Trasporto di cellule specializzate alla **difesa** del corpo umano da microrganismi estranei ed altri anticorpi patogeni

Termoregolazione mantenendo costante la temperatura nelle diverse parti del Corpo

Regolazione di pH e la composizione elettrolitica dei liquidi interstiziali in ogni parte del corpo (pH 7.4, con oscillazioni comprese tra 7.35 e 7.45)

DIETA ALCALINIZZANTE

Mangiando in particolare frutta (non tutti i
evitando cibi acidi quali la carne, i grassi
«alcalinizzato», con un risultato eccez

Teoria promulgata da Robert Y
online da un'università non
professione e furto aggrava

Se per qualsiasi r
in uno stato p
se si va verso
metaboli
posso
a 7



BUFALLE.NET
Antibufala - Fact checking - Antitruffa - Antivirus

co
ebbe

to una «laurea»
nel 2014 per abuso di

otto la normalità del 7,4 si entra

«**acidobolica**», al contrario di «**alcalosi**
aso non vengano rapidamente risolte,
po (per valori di pH inferiori a 6,8 e superiori

are il pH normale in tempi brevissimi: i recettori
one reagiscono a un aumento dell'anidride
un ruolo meno «importante», ma molto più
urina gli elementi che condizionano il pH.



Esploriamo i misteri per raccontare la scienza

<http://medbunker.blogspot.it>



Il sangue - composizione

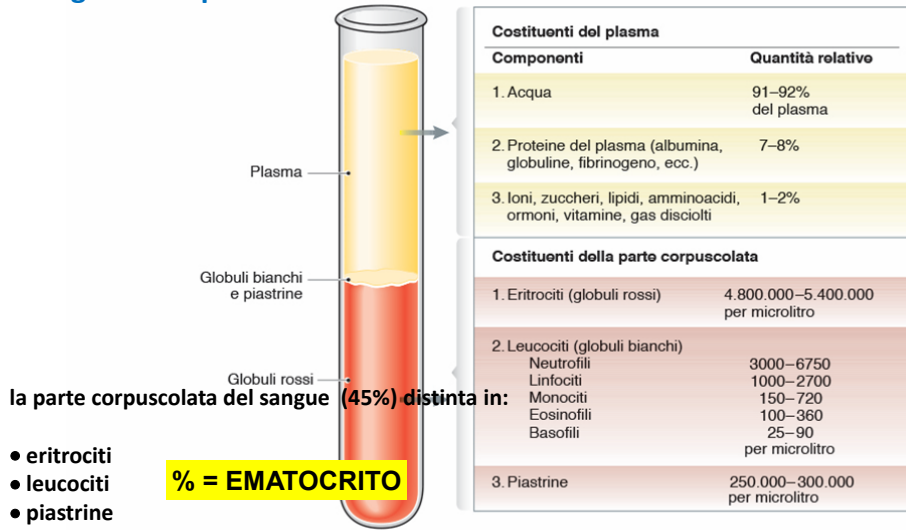


Figura 17.15 ▲ Componenti del sangue e loro quantità relative nell'uomo.

Valori normali ematocrito
 ♂ 42-52% ♀ 37-47%

Il plasma - composizione

91-92% Acqua

7-8% Proteine

1% Sali inorganici, ioni, sostanze azotate, nutrienti e gas

7-8% Proteine del plasma (circa 700)

- 60% Albumine (pressione osmotica, trasporto insol)
- 18 % Globuline (anticorpi, trasporto ioni e proteine)
- 4% Fibrinogeno etc (coagulazione del sangue)
- Proteine del complemento (infiammazione, difesa)
- Lipoproteine plasmatiche
- Ormoni e fattori (cortisolo, ormone tiroideo, citochine, chemochine, etc...)

1% Altri componenti

Glucosio, urea, aminoacidi, grassi (trigliceridi, colesterolo, fosfolipidi e acidi grassi), elettroliti (Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺, HCO₃⁻, PO₄³⁻), oligoelementi e ferro, rame, iodio veicolati da transferrina, ceruloplasmina e ormoni tiroidei



Autore Peter Foster-Locarno

Composizione del plasma

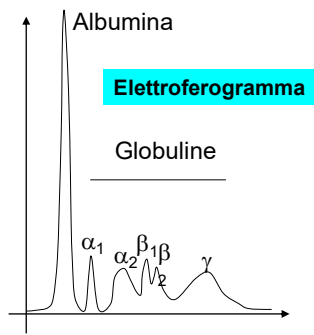
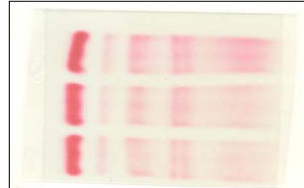
Frazioni	%	% Normale	g/dl
Albumina	55,3	52,0-68,0	4,04
Alfa1	4,6	2,0- 5,0	0,34
Alfa2	↑ 14,6	6,6-13,5	1,07
Beta	14,3	8,5-14,5	1,04
Gamma	11,2	11,0-21,0	0,82

Prot. Tot. (g/dl) (6,00-8,00) 7,30

Rapp. A/G 1,24

Alcune patologie sono caratterizzate da specifiche alterazioni del profilo elettroforetico delle proteine del siero.

Elettroforesi



Dopo EF su acetato di cellulosa a pH 8.6 si individuano 5 frazioni di ALBUMINE e GLOBULINE:

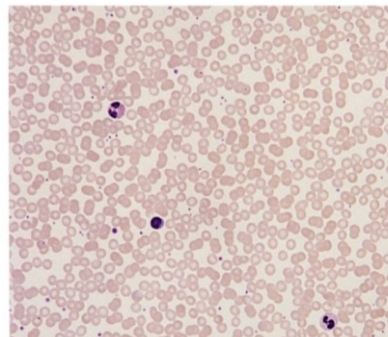
- albumina
- α_1 -globuline
- α_2 -globuline
- β -globuline
- γ -globuline

Eritrociti (globuli rossi)

Si formano nel midollo osseo (emopoiesi)
 5 milioni nei maschi, 4.5 nelle femmine
 Cellule biconcave (durata media 120 gg)
 7.5 micron diametro
 2,0 micron spessore in periferia
 >1,0 micron spessore al centro
 $S = 140 \text{ mm}^2$
 $St = 3800 \text{ m}^2$ (2000 volte quella del corpo)
 $S/Vol \gg 1$ in modo da favorire gli scambi gassosi

Cellule a-nucleate, prive di organelli
 ENZIMI PER LA GLICOLISI (produzione anaerobia di energia)
 necessitano di un ambiente osmoticamente controllato (emolisi)
 deformabili per facilitare il passaggio attraverso i capillari

Figura 10-1



Funzioni

- scambi gassosi
- anidraasi carbonica: formaz. acido carbonico da H_2O e $\text{CO}_2 = \text{HCO}_3^- \text{H}^+$
- proteina banda 3 spostamento del cloro (scambio bicarbonato/ Cl^- attraverso la membrana)
- Enzimi glicolisi anaerobica (NADPH) -> produzione ATP
- Emoglobina (proteina tetramerica 68 Kda + 4 gruppi eme)

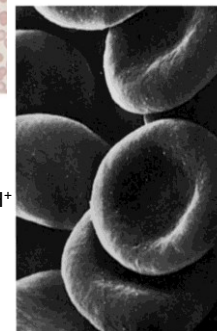
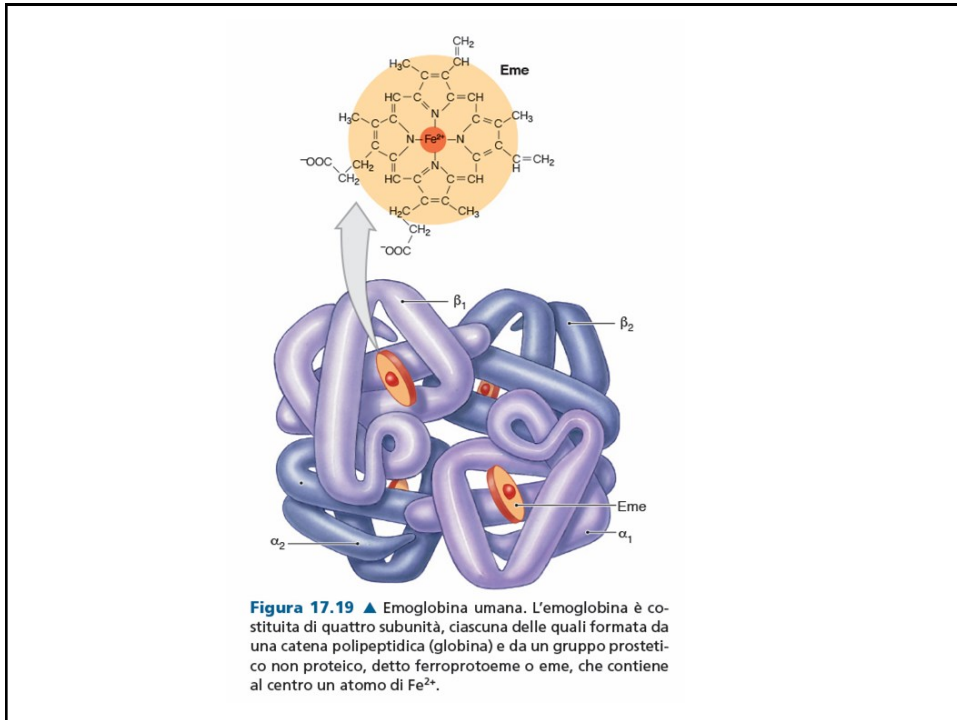


Figura 10-4

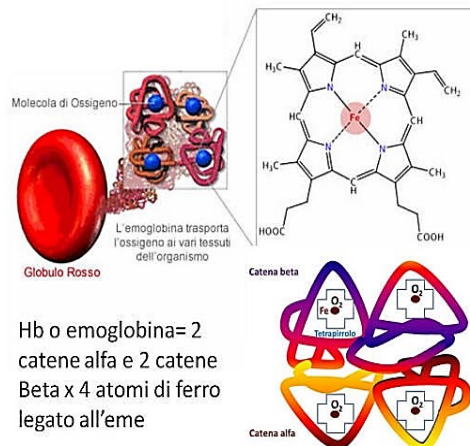


Emoglobina

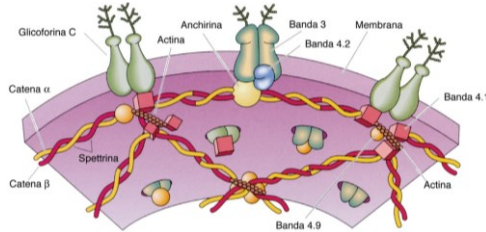
Emoglobina fetale HbF (α_2, γ_2) = 2%
 Emoglobina adulta A1 (α_2, β_2) = 96%
 Emoglobina adulta A2 (α_2, δ_2) = 2%

O_2 = Ossiemoglobina
 CO_2 = Carbaminoemoglobina
 NO = vasodilatazione

Tessuti ipossici = 2-3 difosfogliceride
 (facilita rilascio O_2 dall'eritrocita)



La membrana cellulare dell'eritrocita



Carboidrati: antigeni A,B,AB,O

Gruppo	Residuo caratteristico
O	-
A	N-acetilgalattosamina
B	Galattosio
AB	N-acetilgalattosamina e Galattosio

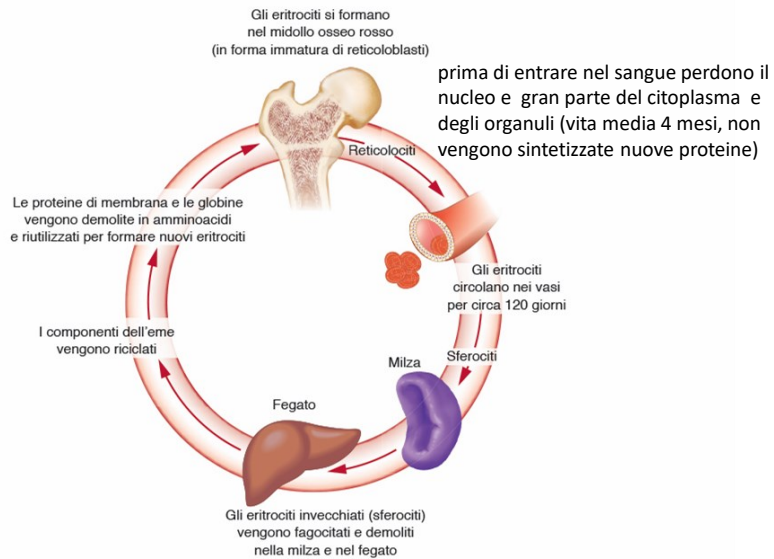
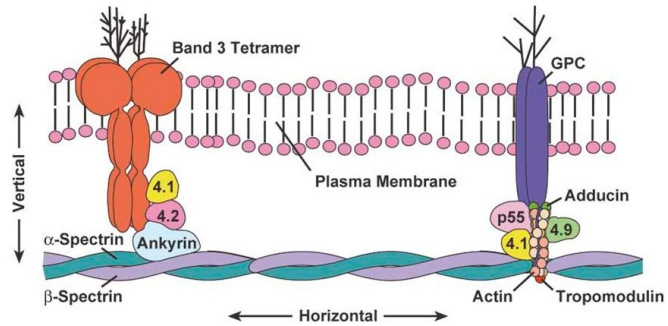


Figura 17.20 ► I globuli rossi hanno una vita media di circa 120 giorni. Gli eritrociti che arrivano alla fine del loro fisiologico ciclo vitale sono demoliti prevalentemente a livello della milza e del fegato (organi emocateretici). Dal processo di eritrocateresi sono ricavati diversi prodotti: ferro (che attraverso la proteina transferrina viene trasportato fino al midollo osseo o al fegato), eme (trasformato in bilirubina con conseguente secrezione biliare) ed aminoacidi.

Leucociti (globuli bianchi)

Funzione: difesa immunitaria/fagocitosi
NON SVOLGONO LA LORO FUNZIONE
nel torrente circolatorio (diapedesis)

Granulociti: granuli citoplasmatici

- > neutrofili
- > basofili
- > eosinofili

Agranulociti: privi di granuli

- > linfociti
- > monociti

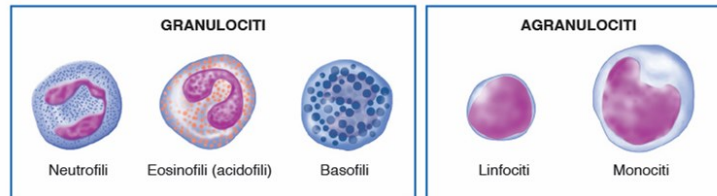



Figura 17.21 ▲ Leucociti. Lo schema illustra le tre classi di granulociti e le due classi di agranulociti. Ognuno dei tipi cellulari possiede morfologia e funzioni differenti; si noti, in particolare, la diversa forma del nucleo e la presenza, o l'assenza, di granulazione citoplasmatica evidente.

 **Isabella Dalle Donne**
Citologia e Istologia
Edises

Granulociti neutrofili: prima difesa contro le infezioni

Leucociti polimorfonucleati (60-70%)
(nucleo multilobato, 3-4 lobi)

Cromatina addensata (drumstick,
corpo di Barr, o cromosoma sessuale)

- Piccoli granuli specifici (antimicrobici)
- Grossi granuli azzurrofilo (lisosomi)
- Granuli terziari (catepsina, gelatinase)

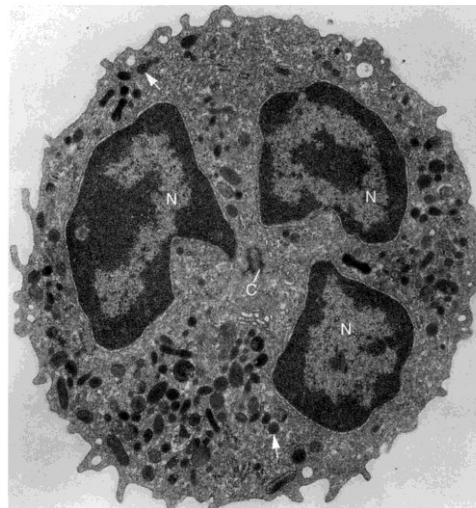


Figura 10-6

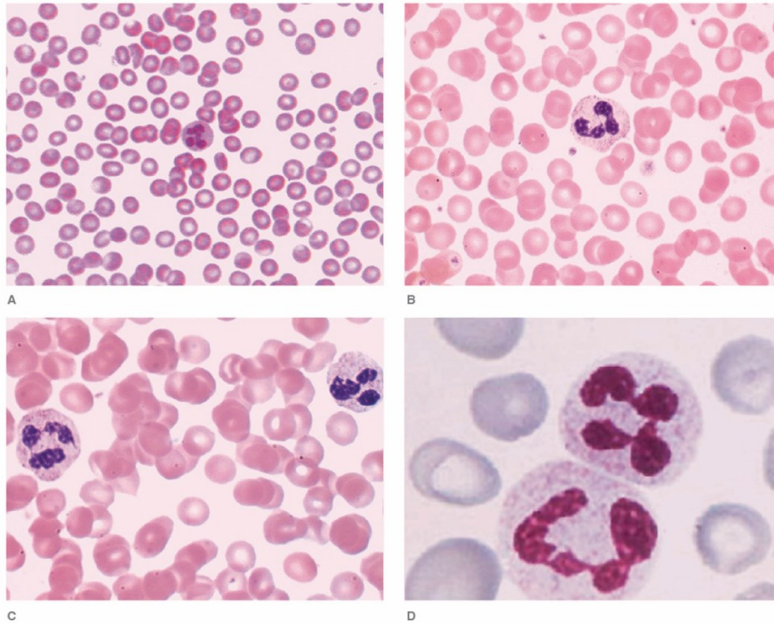


Figura 17.22 ▲ (A-D) Strisci di sangue periferico umano osservati a diversi ingrandimenti, in cui sono visibili granulociti neutrofili, con nucleo polilobato. Nei neutrofili i granuli secondari citoplasmatici sono molto numerosi, ma molto piccoli (0,1-0,5 μm , quindi al limite della risoluzione del microscopio ottico) e debolmente colorabili (di colore grigio-lilla con le miscele di Wright o di Giemsa).

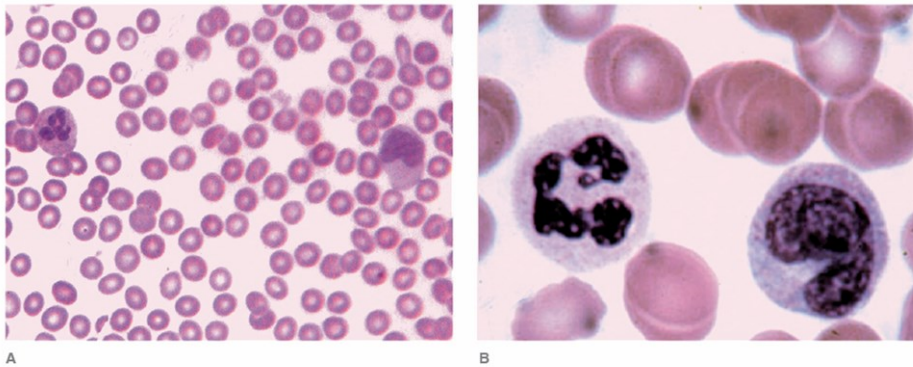
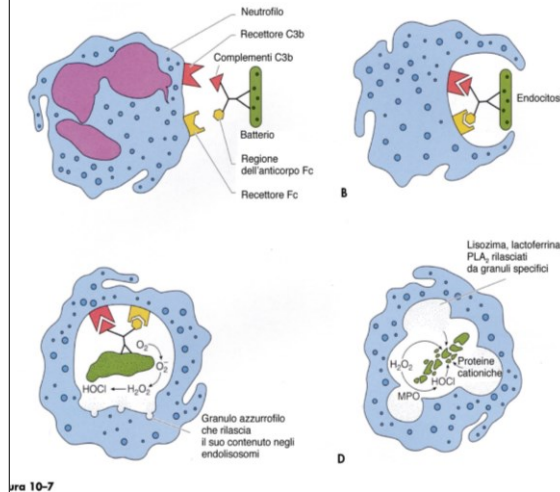


Figura 17.26 ▲ (A-B) Eritrociti, granulociti neutrofili e monociti di sangue umano osservati a diversi ingrandimenti. In B, da uno dei lobi del nucleo del neutrofilo sporge una piccola appendice di cromatina a forma di "mazza di tamburo", definita corpo di Barr: è il secondo cromosoma X, inattivato, ed è presente in circa il 3% dei granulociti neutrofili di soggetti femminili. Colorazione di Wright-Giemsa.

Granulociti neutrofili: prima difesa contro le infezioni

1. Sostanze chemiotattiche, rilascio granuli terziari (gelatinase, catepsina)
2. Gelatinasi degrada membr.basale, migrazione dei neutrofili
3. Rilascio dei granuli specifici (anti-microbici)
4. Fagocitosi microorganism (fagosomi)
5. Distruzione nei fagosomi mediante perossido di'idrogeno, superossido, ipoclorito
6. Rilascio granuli azzurrofilo (catalase, glutathione perossidasi)-danno tissutale
7. Accumulo leucociti e microorganism morti: formazione del PUS
8. Rilascio di leucotrieni (sintesi da acido arachidonico) e innesco infiammazione.



Granulociti eosinofili: fagocitano complessi antigene-anticorpo, uccidono i parassiti

Leucociti con nucleo bilobato (4%)

Limitati Golgi, ER e mitocondri

-Piccoli granuli specifici oblunghi (parte interna cristallina: proteina basica maggiore, proteina cationica eosinofila e neurotossina)

-Grossi granuli azzurrofilo (lisosomi)

Funzioni

1. Migrano nei siti di infezione in seguito a legame con istamina e fattore chemiotattico eosinofino (rilasciato dai mastociti basofili e neurotrofili).
2. Attacco ai parassiti: le proteine dei granuli specifici formano dei fori con passaggio di superossido e perossido d'idrogeno.
3. Internalizzazione complessi antigene-anticorpo e degradazione nel comparto endosomiale.

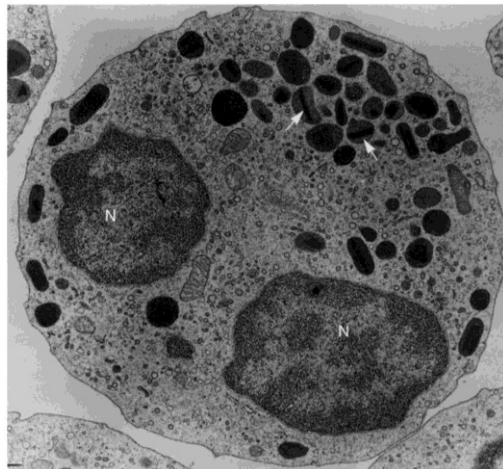


Figura 10-8

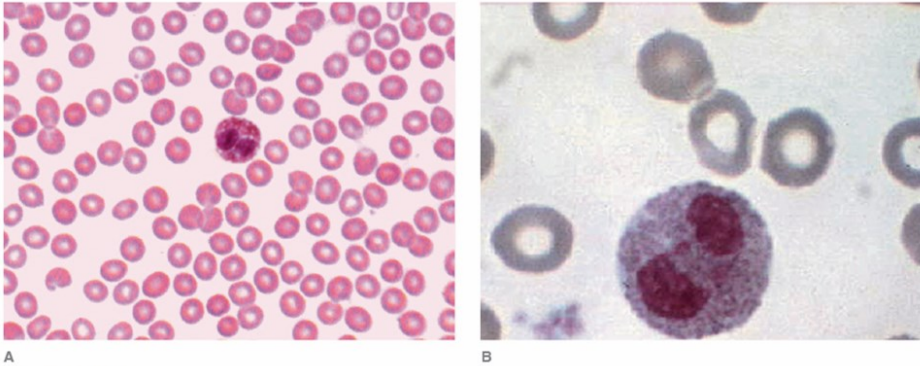


Figura 17.23 ▲ Strisci di sangue periferico umano osservati a diversi ingrandimenti in cui è presente un eosinofilo (o acidofilo), con nucleo bilobato e granuli citoplasmatici visibili. Colorazione di Wright-Giemsa.

Granulociti basofili: iniziatori dei processi infiammatori (recettori per IgE)

Leucociti con nucleo ad S (<1%)
 Limitati Golgi, e mitocondri – ER sviluppato,
 glicogeno
 Numerosi granuli specifici (mascherano il nucleo)
 -Piccoli granuli specifici alla periferia della cellula (eparina,
 istamina, fattore chemiotattico eosinofilo, fattore
 chemiotattico neutrofilo, perossidasi)
 -Grossi granuli azzurrofilo (lisosomi)

Funzioni

1. In seguito a legame con IgE rilasciano sostanze dei granuli specifici
2. Fosfolipasi trasforma lipidi di membrane in acido arachidonico e sua trasformazione in leucotrieni
3. Rilascio istamina (+leucotrieni) provoca vasodilatazione

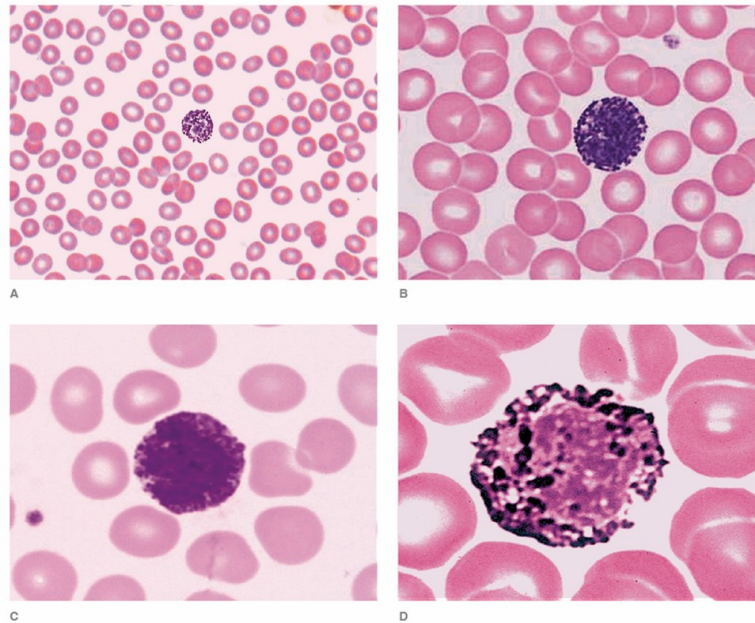


Figura 17.24 ▲ (A-D) Strisci di sangue periferico umano a diversi ingrandimenti in cui è visibile un basifilo, con grossi granuli citoplasmatici intensamente basofili che circondano, ed in parte nascondono, il nucleo irregolare e lobato. Colorazione di Wright-Giemsa.

Monociti: hanno la funzione di macrofagi
(in circolo per pochi gg)

Leucociti di grandi dimensioni con grande nucleo eccentrico (3-8%)
Limitati Golgi, mitocondri, ER, glicogeno

-Numerosi granuli azzurrofilii (lisosomi)
-Vacuoli

Funzioni

1. Fagocitano e distruggono cellule morte o danneggiate, antigeni e materiale corpuscolato – digestione enzimatica con superossido, perossido d'idrogeno e ipoclorito
2. Secrezione di citochine – attivano infiammazione e proliferazione e maturazione altri leucociti
3. Alcuni macrofagi sono "cellule che presentano l'antigene", presentano antigeni HLA di classe II (complesso maggiore di istocompatibilità MHC II)
4. Si possono fondere e dare origine a cellule giganti da corpo estraneo per fagocitare antigeni corpuscolati di grandi dimensioni

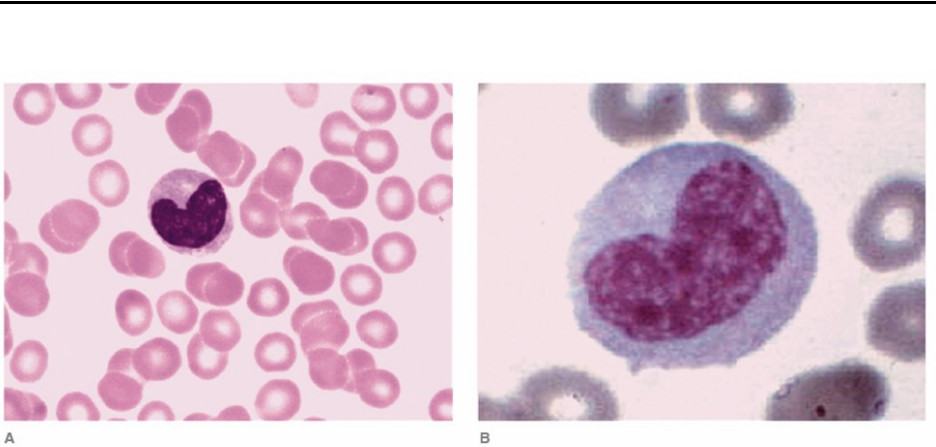



Figura 17.25 ▲ (A-B) Strisci di sangue periferico umano a diversi ingrandimenti con monocito, il più grande dei leucociti, in cui si osserva il caratteristico nucleo reniforme. Quando migra nel tessuto connettivo, questa cellula si differenzia in un macrofago. Colorazione di Wright-Giemsa.


Isabella Dalle Donne
 Citologia e Istologia
Edises

Linfocita: risposta immunitaria umorale e cellulare

20-25% dei globuli bianchi (tre tipi: T, B e Null Cells)

Nucleo grande e denso ricco di cromatina, posizione eccentrica.

Dimensioni variabili:

- Piccoli 8-10 micron
- Medi 12-15 micron
- Grandi 15-18 micron
- Pochi granuli azzurrofilii (lisosomi)

Cellule B immunocompetenti nel midollo osseo (bone marrow)

Cellule T immunocompetenti nel timo

Funzioni dei linfociti T e B

Dopo stimolazione mediante antigene I linfociti T e B si suddividono in:

1. Cellule con memoria (non partecipano alla risposta immunitaria)
2. Cellule effettrici (B = risposta umorale; T= risposta cellulo-mediata)
3. Cellule B = diventano plasmacellule e producono anticorpi
4. Cellule T = diventano T-citotossici, T-helper, T-suppressore
5. Null Cells = cellule staminali circolanti, cellule Natural killer

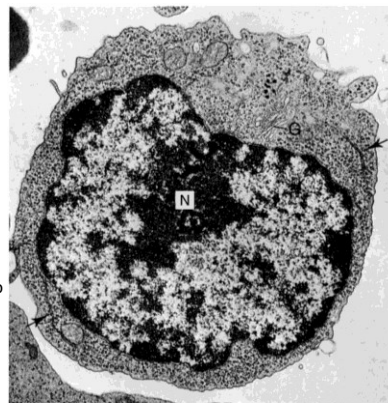


Figura 10-9

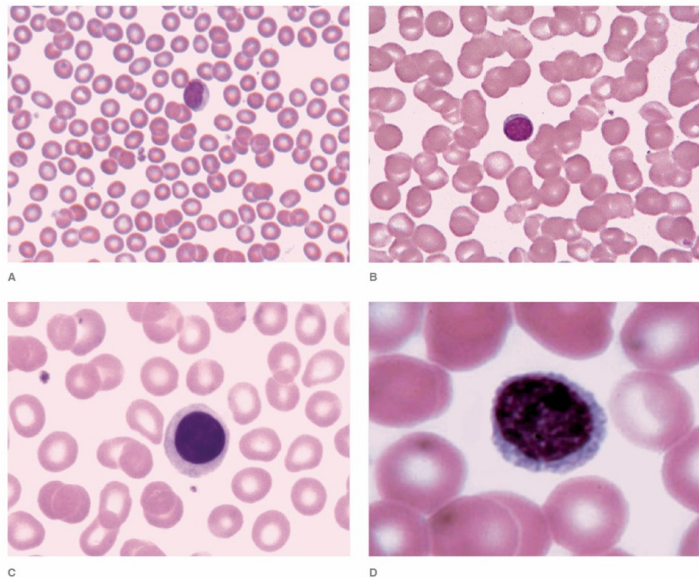


Figura 17.27 ▲ Strisci di sangue periferico umano a diversi ingrandimenti in cui sono visibili un piccolo linfocito, soltanto poco più grande dei globuli rossi e con un sottile bordo di citoplasma intorno ad un nucleo rotondo (B) ed un grande linfocito, in cui è presente più citoplasma (C). Ulteriore caratteristica morfologica di queste cellule, oltre alle piccole dimensioni, al nucleo tondeggiante ed allo scarso citoplasma, è quella di essere molto colorabili, indifferentemente dal metodo di colorazione usato. Dispersi tra i globuli rossi vi sono alcuni piccoli aggregati di piastrine (A). Colorazione di Wright-Giemsa.

Plasmacellule: la selezione clonale

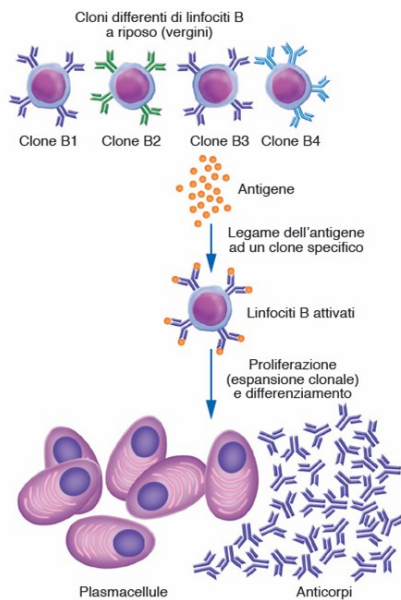


Figura 17.28 ▲ Selezione clonale. Il sistema immunitario è costituito da milioni di diversi cloni linfocitari, ciascuno composto da linfociti B o T. Durante lo sviluppo, i linfociti sono già indirizzati a reagire contro un determinato antigene prima ancora di essere stati esposti ad esso. Un antigene attiva soltanto quei cloni di linfociti che sono già predestinati a rispondere ad esso. Un linfocito predestinato a rispondere ad un determinato antigene possiede recettori sulla superficie cellulare che riconoscono specificamente l'antigene e tutte le cellule del clone mostrano lo stesso recettore. L'interazione dell'antigene con i recettori attiva le cellule del clone, che sono quindi stimolate a proliferare e a maturare. Benché nello schema siano illustrate solo le cellule B, anche le risposte immunitarie mediate da cellule T sono indotte da un meccanismo di selezione clonale simile: la principale differenza è che le cellule T riconoscono un antigene soltanto quando esso è legato alla superficie di una cellula bersaglio. La generazione di un numero di anticorpi estremamente eterogeneo (nell'ordine di miliardi di diversi anticorpi in ciascun individuo) è dovuta alla ricombinazione dei geni delle immunoglobuline. Nel loro insieme, questi meccanismi assicurano sia la possibilità di produrre anticorpi contro un'enorme varietà di antigeni diversi, sia l'elevata specificità e affinità della risposta anticorpale nei riguardi di un singolo antigene.

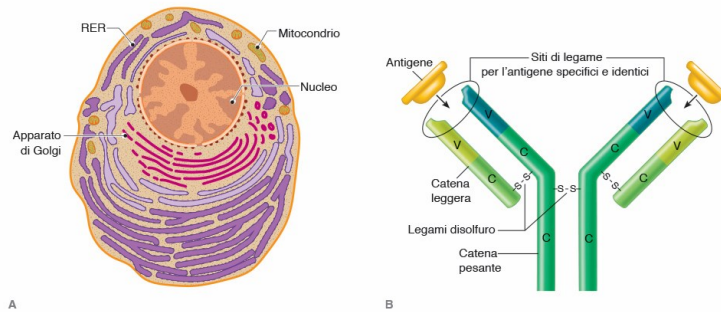



Figura 17.29 ▲ (A) Rappresentazione schematica di una tipica plasmacellula, stadio finale del linfocito B attivato. La plasmacellula ha una forma generalmente ovoidale, con nucleo tondeggiante in posizione eccentrica in cui la cromatina è disposta a forma di "ruota di carro". Il citoplasma mostra un apparato di Golgi sviluppato ed è molto ricco in reticolo endoplasmatico ruvido (citoplasma basofilo); infatti le plasmacellule sono specializzate a sintetizzare e secernere grandi quantità di anticorpi solubili (glicoproteine appartenenti alla classe delle immunoglobuline). (B) Schema di una tipica molecola di anticorpo. Gli anticorpi, o immunoglobuline, sono glicoproteine che riconoscono e si legano molto saldamente a molecole estranee all'organismo (antigeni) espresse da virus, batteri e altri agenti infettivi. Ciascuna molecola di anticorpo è costituita di due catene leggere identiche e due catene pesanti identiche: i due siti di legame per l'antigene sono quindi identici. La regione dell'antigene che interagisce con l'anticorpo viene chiamata epitopo. A causa dei loro due siti di legame per l'antigene, gli anticorpi vengono detti bivalenti. Sulla superficie del linfocito B, l'anticorpo agisce da recettore di membrana e il suo legame con l'antigene è necessario per l'attivazione, la proliferazione e il differenziamento del clone di linfociti B, fino alla formazione delle plasmacellule. V: regione variabile, C: regione costante.


Isabella Dalle Donne
 Citologia e Istologia
 EdiSES

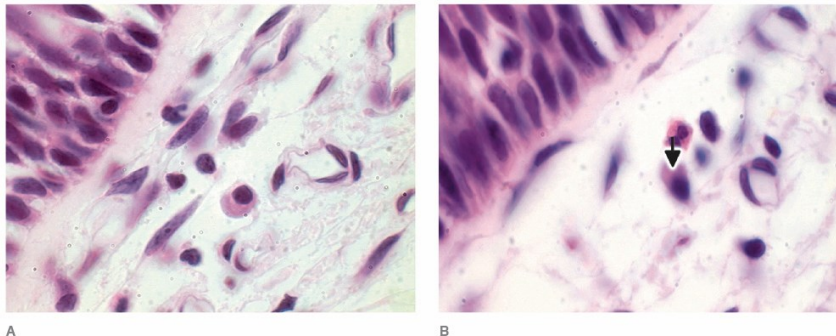

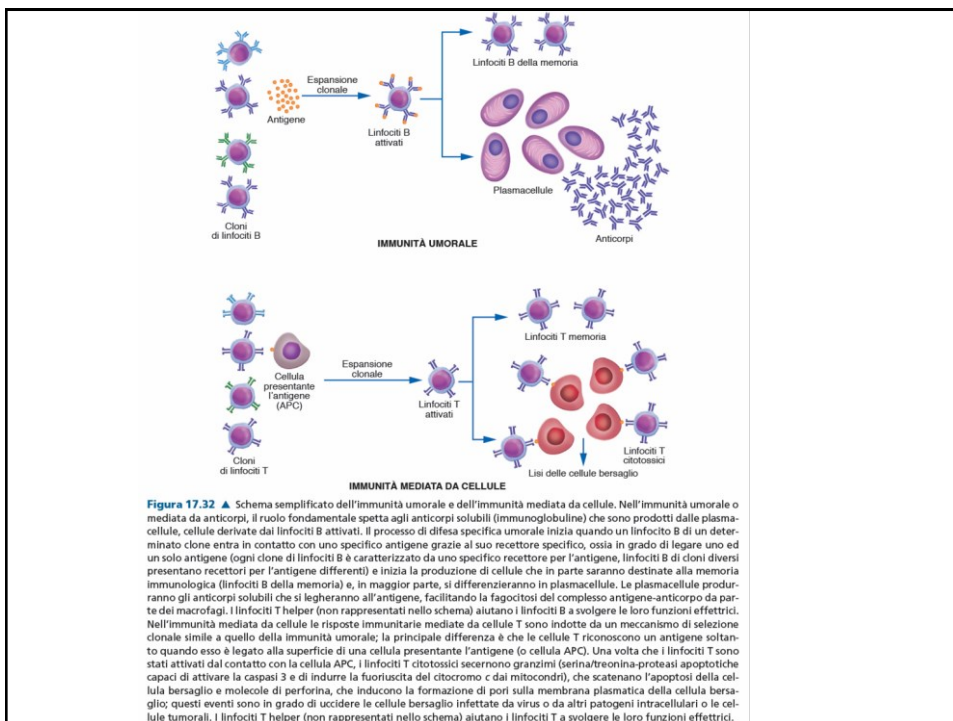
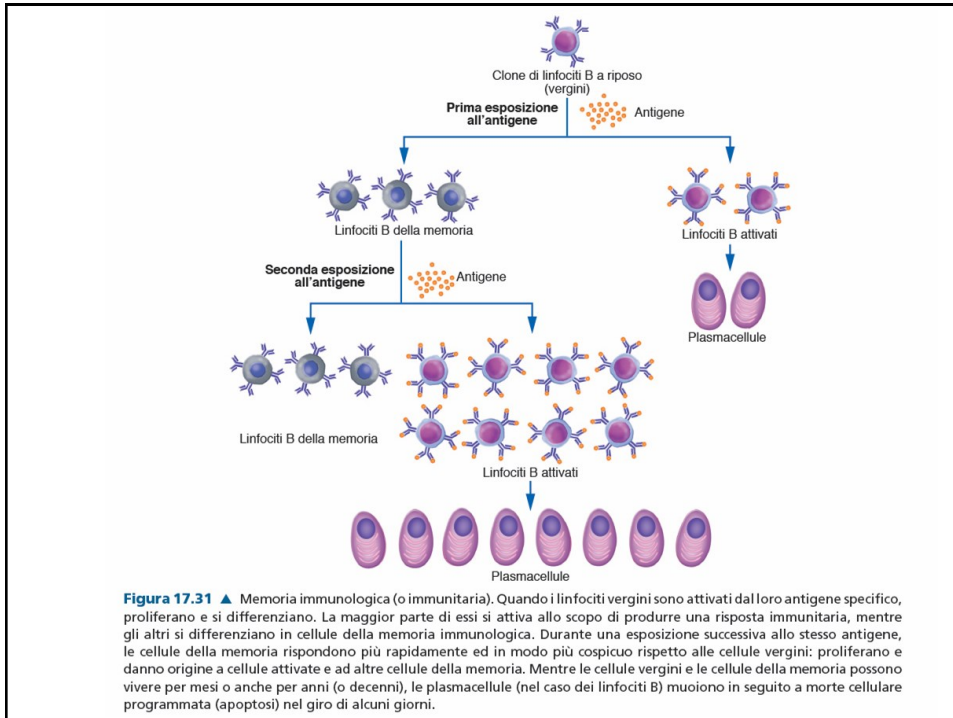


Figura 17.30 ▲ (A) Plasmacellula all'interno del tessuto connettivo fibrillare lasso (posizione centrale). Nei preparati istologici le plasmacellule appaiono come cellule di forma ovoidale, con un nucleo eccentrico e tondeggiante ed un esteso citoplasma. (B) Si può osservare una plasmacellula (freccia) affiancata superiormente da un granulocito eosinofilo. Colorazione ematossilina-eosina.


Isabella Dalle Donne
 Citologia e Istologia
 EdiSES



Le piastrine: bloccano le emorragie

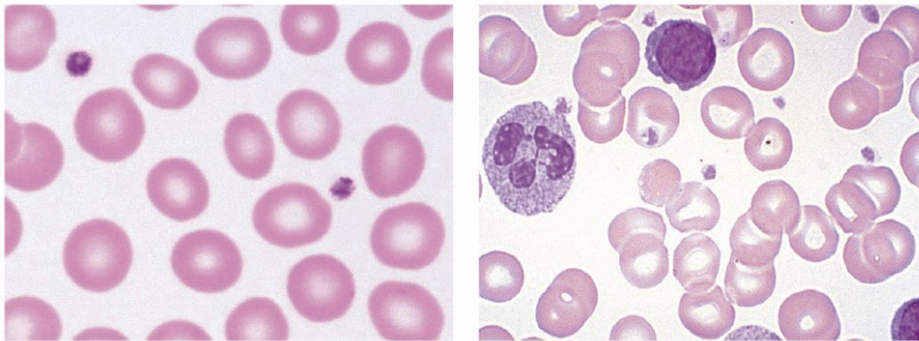
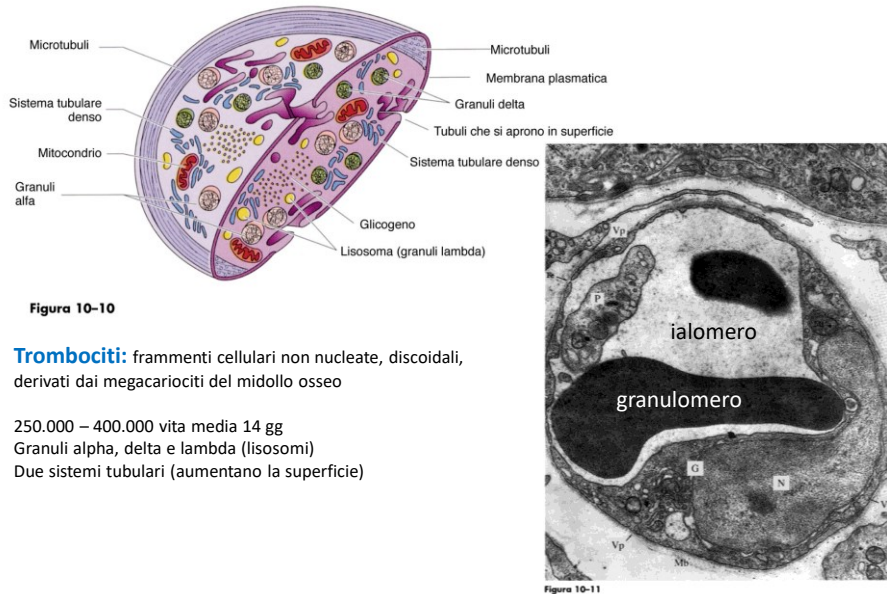
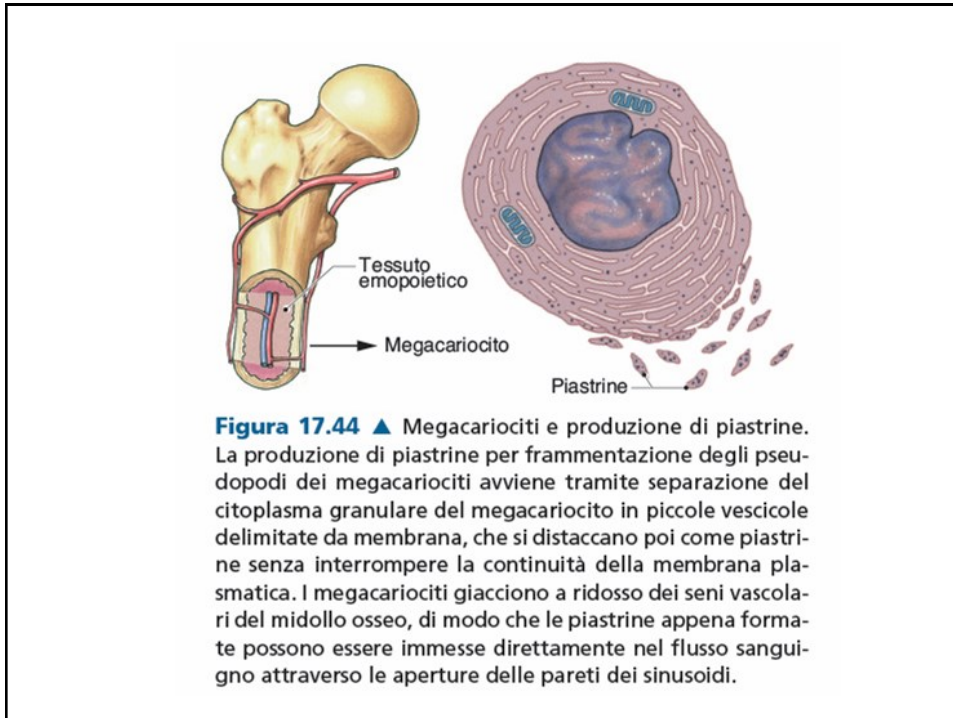


Figura 17.33 ▲ (A) Striscio di sangue periferico contenente eritrociti e piastrine. (B) Striscio di sangue periferico contenente un piccolo linfocita, un granulocito neutrofilo e piastrine. Colorazione di Wright-Giemsa.



Le piastrine

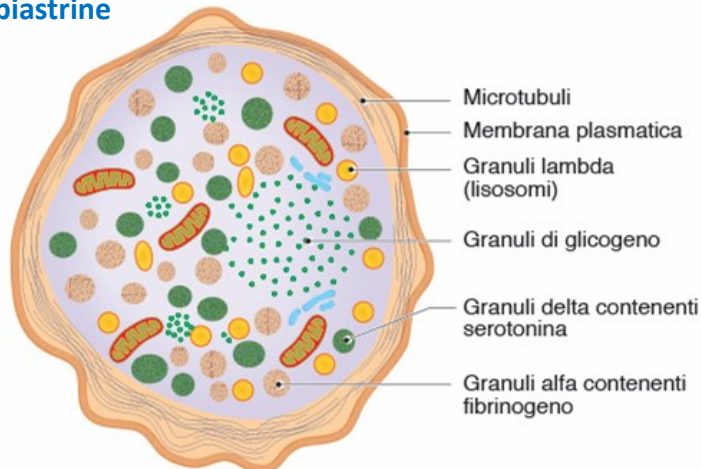


Figura 17.35 ▲ Schema di piastrina in cui sono rappresentati i principali componenti osservabili in questi frammenti cellulari derivati dai megacariociti del midollo osseo.

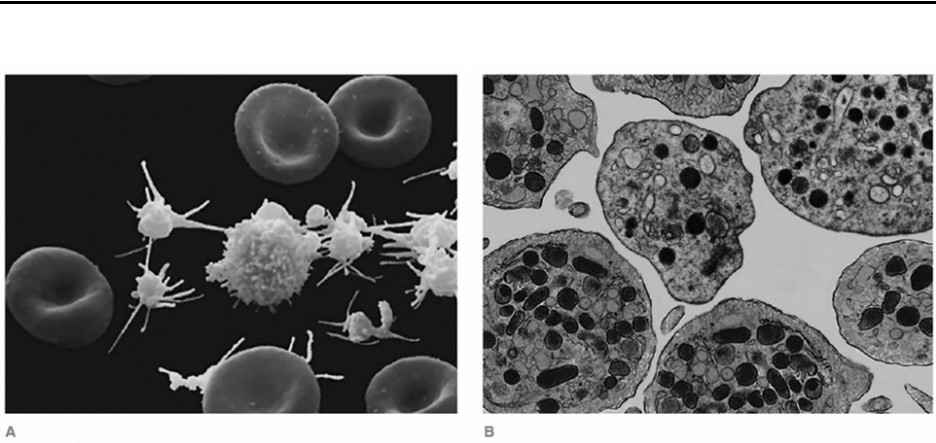



Figura 17.34 ▲ Piastrine osservate al microscopio elettronico. Le piastrine sono piccole porzioni cellulari anucleate che derivano dalla frammentazione del citoplasma dei megacariociti del midollo osseo. **(A)** Piastrine osservate al SEM; si noti anche la presenza di eritrociti e di un leucocito. **(B)** Piastrine osservate al TEM: presenza di numerosi granuli scuri.


Isabella Dalle Donne
 Citologia e Istologia
 Edises Edises

Le piastrine: formazione del coagulo

1. Cellule endoteliali rilasciano prostaciclina, eparina e NO impediscono aggregazione piastrinica
2. Epitelio danneggiato rilascia fattore Von Willenbrand e trombospondina tissutale, e blocca produzione fattori anti-aggreganti. Rilascio endotelina=vasocostrittore
3. Attivazione piastrinica: a) adesione al collagene subendoteliale, b) rilascio contenuto granuli, c) aderiscono tra loro.
4. Rilascio dai granuli: ADP, trombospondina
5. Acido arachidonico convertito in trombossano A2 = vasocostrittore
6. "Tappo" piastrinico, espressione fattore piastrinico 3 per l'assemblaggio fattori coagulazione.
7. Inizio cascata coagulazione: **protrombina** si trasforma in **trombina**.
8. Aggregazione fibrin (ingloba altre piastrine)
9. Monomeri actina e miosina + ATP contrazione del coagulo, avvicinamento bordi del vaso – riduzione emorragia.
10. Cellule endoteliali rilasciano attivatori del plasminogeno che converte plasminogeno in plasmina = protease che lisa il coagulo, assieme ai granuli delta delle piastrine.

Anticoagulanti/ antitrombotiche	Trombomodulina, eparina, proteina C, proteina S, attivatore tissutale del plasminogeno, ossido nitrico, prostaciclina
Procoagulanti/ protrombotiche	Fattore di Von Willebrand, fattore V, inibitore dell'attivatore del plasminogeno, trombossano, fattore tissutale
Immunologiche	E-selectina, molecole di adesione intercellulare (ICAM), molecole di adesione cellule vascolari (VCAM), interleuchine 1, 6 e 18, fattore di necrosi tumorale (TNF), fattore chemiotattico per i monociti-1

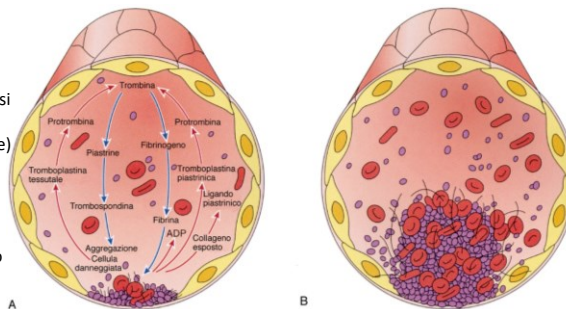


Figura 10-12

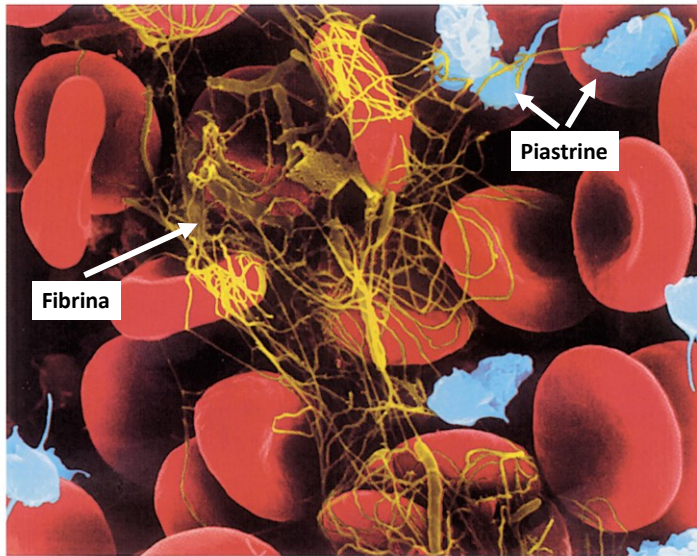
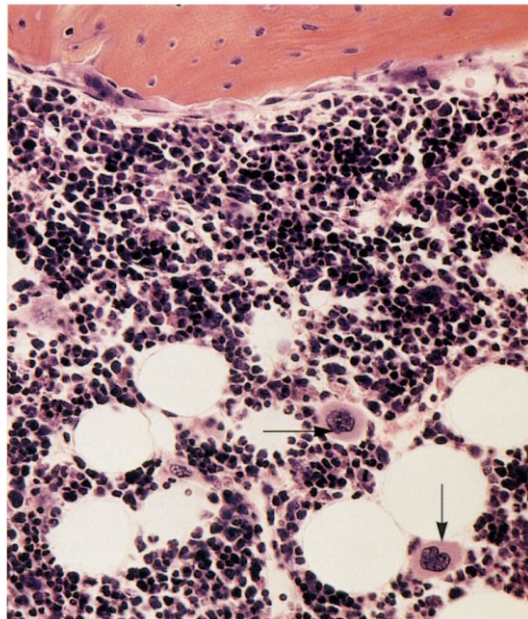
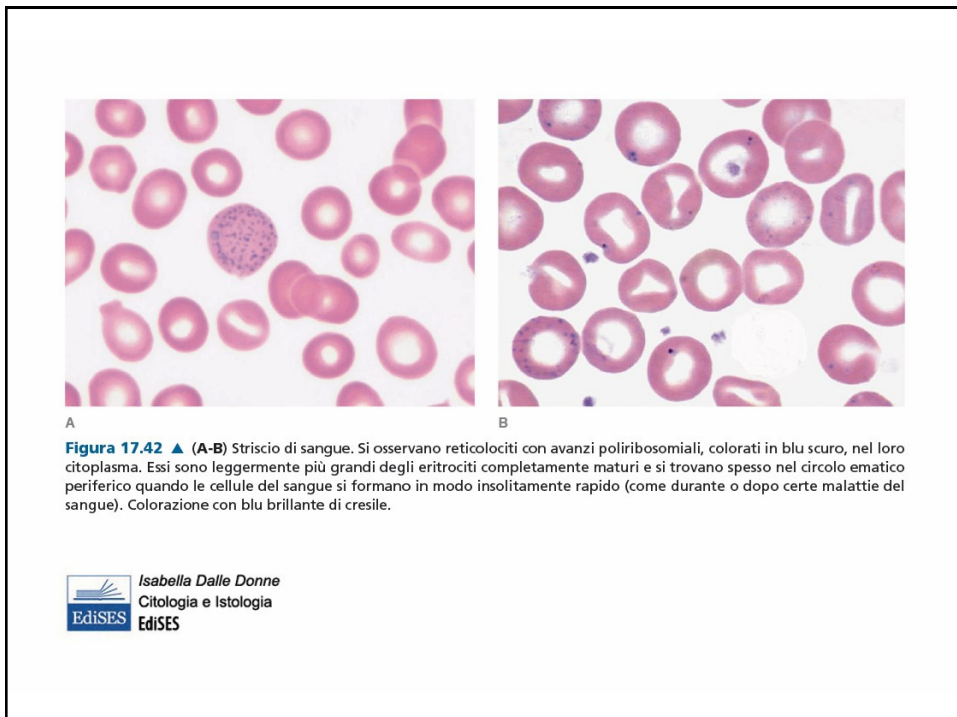
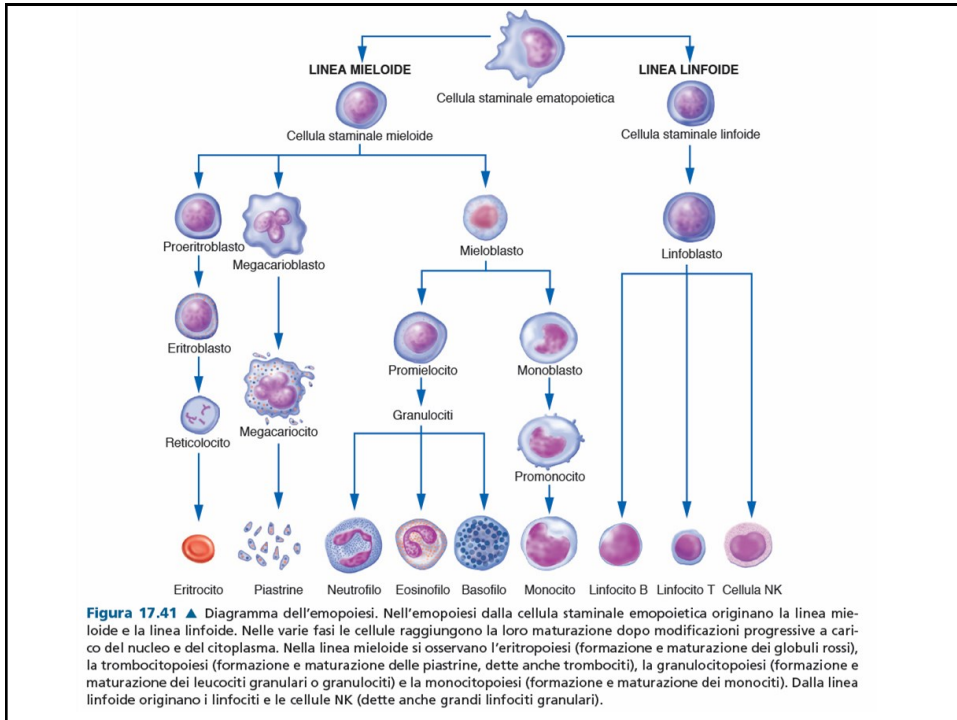


Figura 10-13

Ematopoiesi





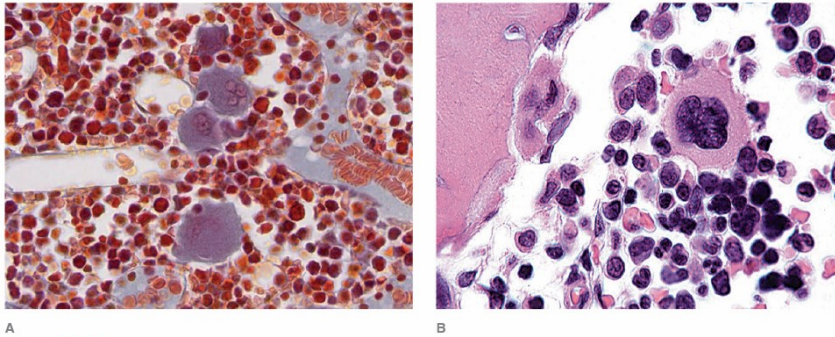



Figura 17.43 ▲ Megacariociti nel midollo osseo rosso. Queste cellule sono caratterizzate dai contorni irregolari e sono provviste di molti pseudopodi, il nucleo è multilobato (nucleo poliploide, fino a 64 volte N) e le dimensioni cellulari sono gigantesche rispetto a quelle delle altre cellule. (A) Colorazione tricromica; (B) Colorazione con ematossilina-eosina.


 Isabella Dalle Donne
 Citologia e Istologia
 EdiSES

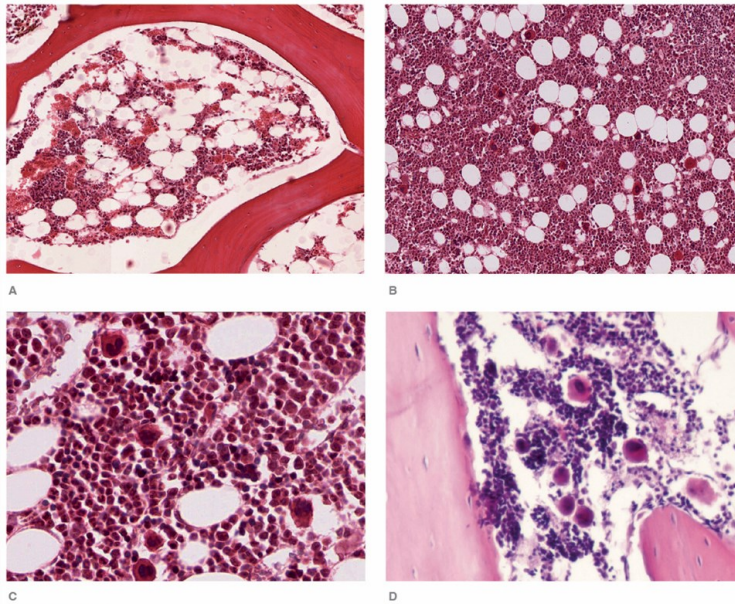
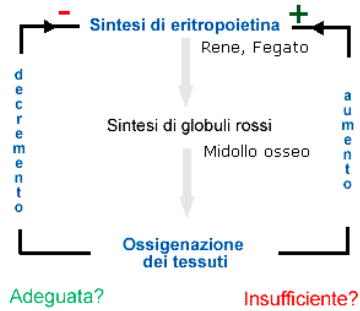


Figura 17.40 ▲ (A-D) Midollo osseo nelle cavità midollari di un osso spugnoso osservato a diversi ingrandimenti. Le cellule grosse (diametro 30-100 μm) sono megacariociti; sono presenti anche numerosi adipociti univacuolari. Colorazione ematossilina-eosina.

L'eritropoietina (EPO)



L'uso dell' EPO comporta gravi rischi per la salute a causa dell'aumento della densità del sangue e della pressione arteriosa (ictus, trombosi, infarto).

L'Epo è il principale fattore di crescita che regola la proliferazione e il differenziamento delle cellule staminali progenitrici nel midollo osseo, stimolandone la maturazione in globuli rossi.

