

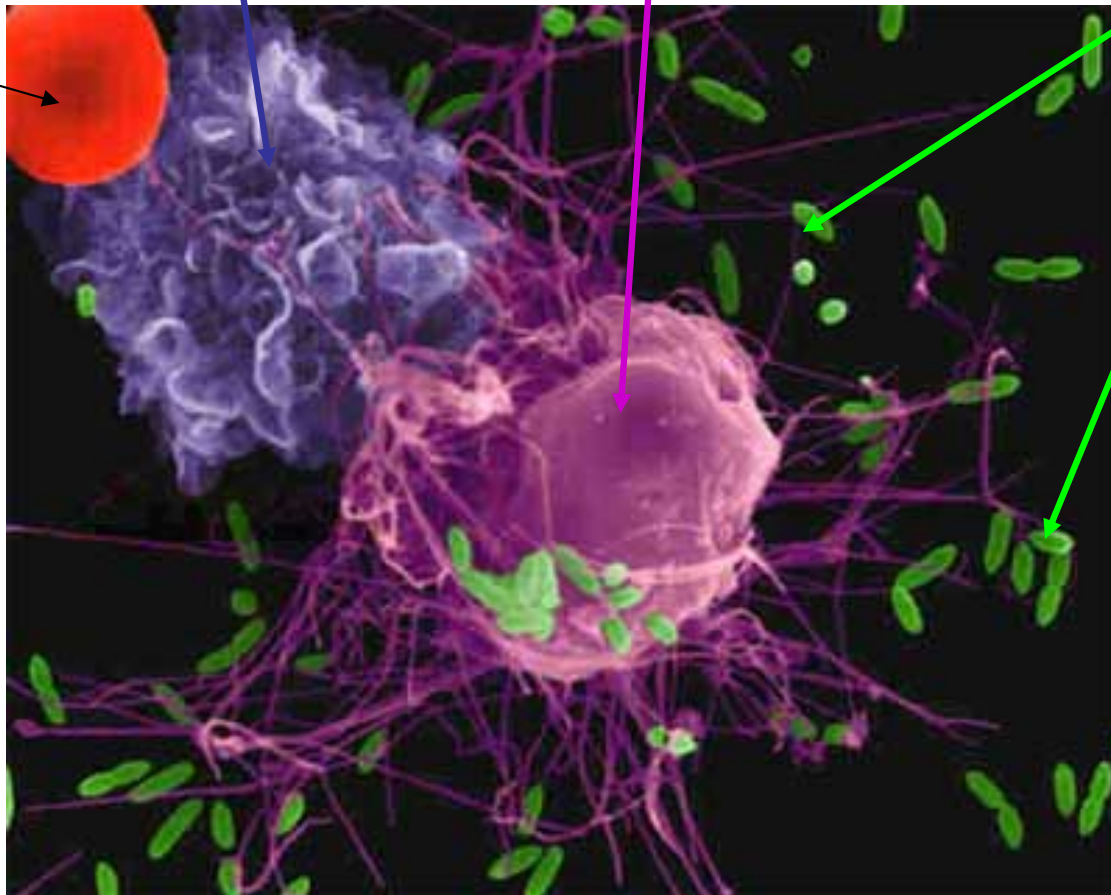
Cellule del sangue & Risposta immunitaria

LINFOCITA T

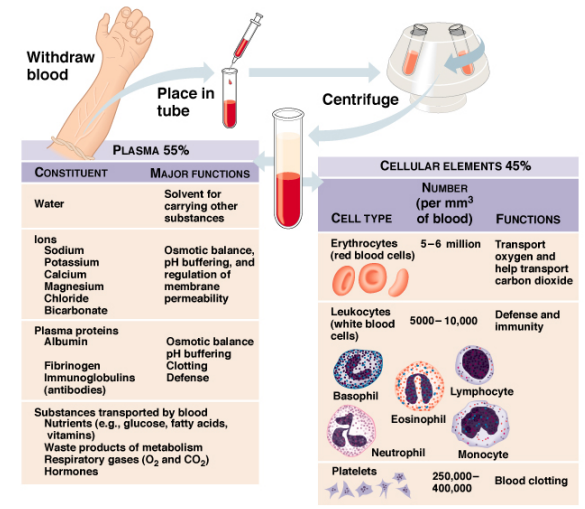
MACROFAGO

BATTERI

Globulo rosso

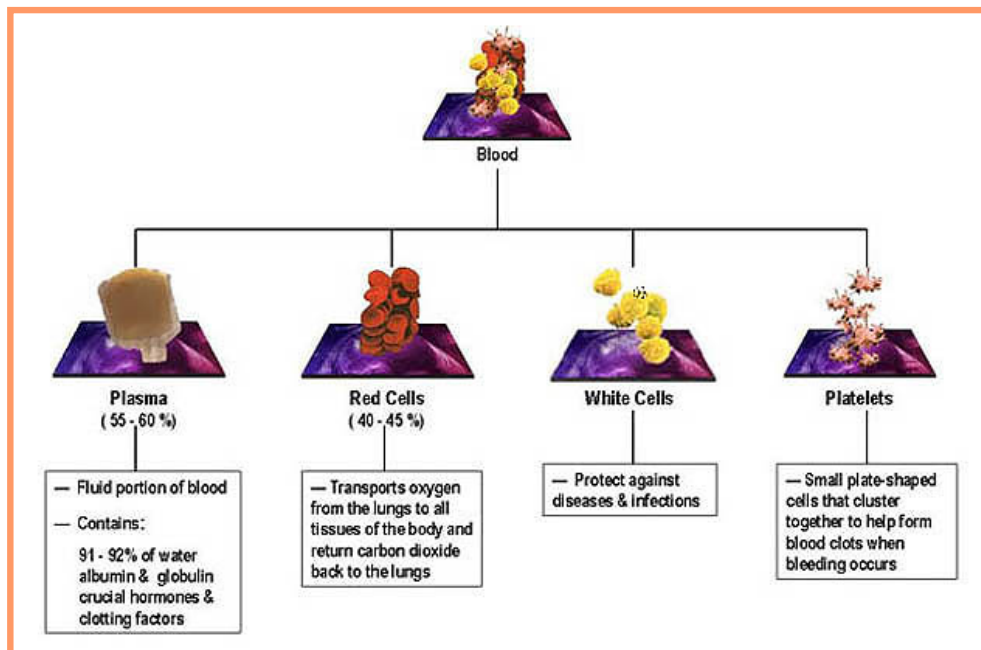


Maurizio Romano
 Dipartimento di Scienze della Vita
 Università di Trieste
 Via A. Valerio, 28
 Tel: 040-3757316
 e-mail: mromano@units.it
 e-mail: mromano@icgeb.org



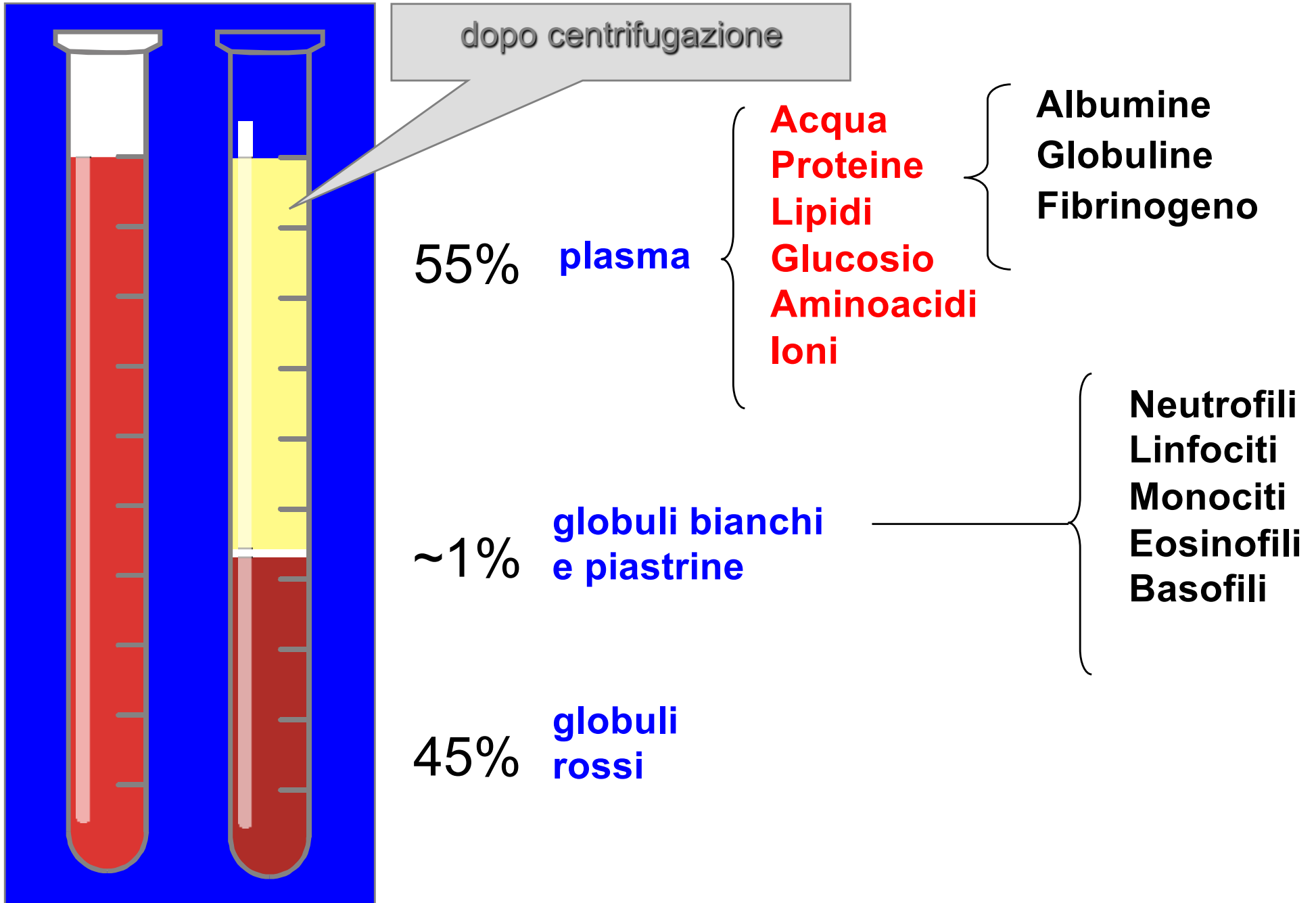
Funzioni del Sangue

- Temperatura 37 ° C
- pH 7.35 - 7.45
- Rappresenta ~7% del peso corporeo
- Volume
 - Maschi: 5 a 6 L
 - Femmine: 4 to 5 L
- 5x la viscosità dell'acqua



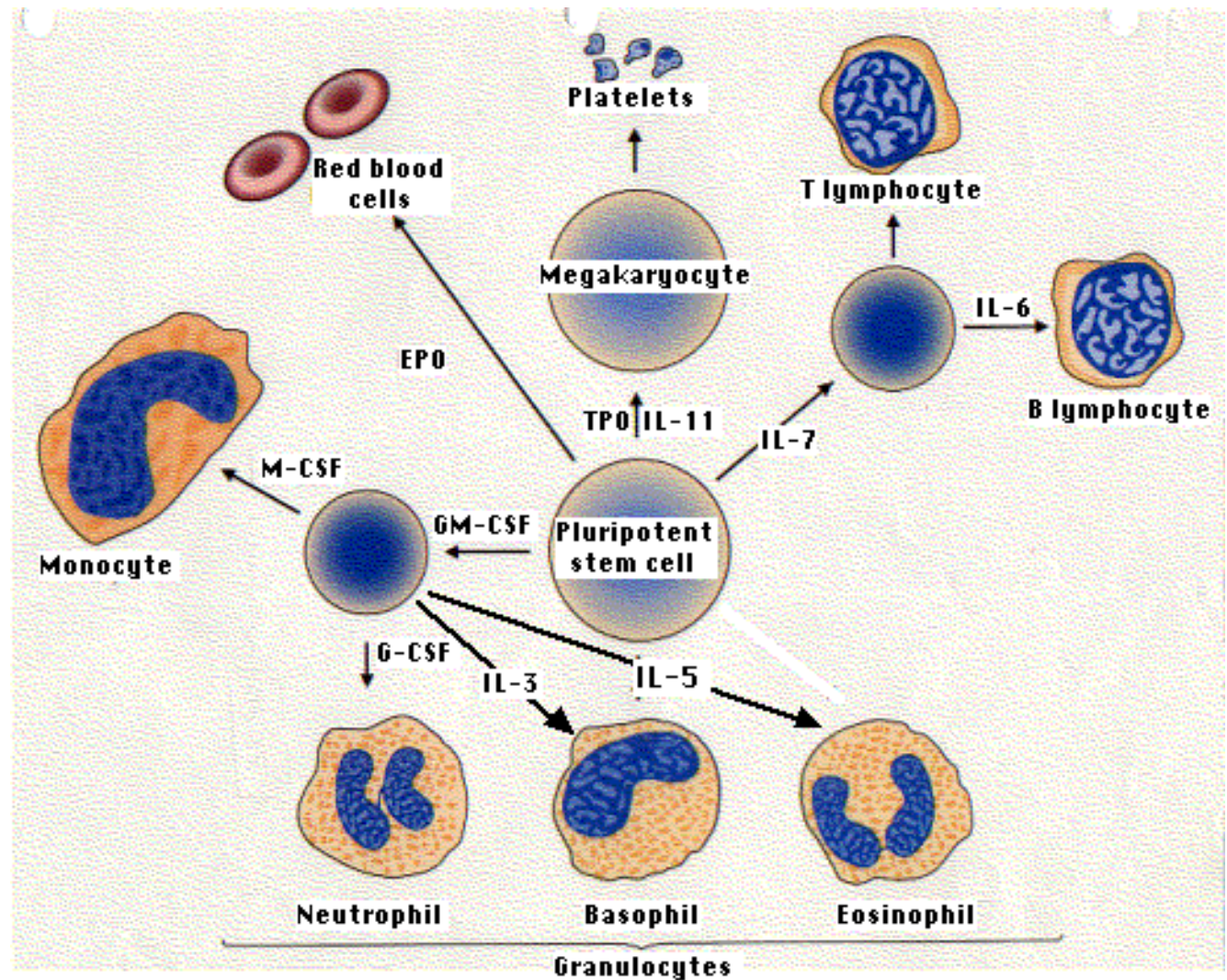
- Trasporta gas disciolti
- **Distribuisce sostanze nutritive**
- Trasporta i prodotti del catabolismo
- **Consegna enzimi e ormoni a specifici tessuti-bersaglio**
- Regola pH e composizione elettrolitica dei liquidi interstiziali
- **Riduce la perdita di liquidi attraverso lesioni di vasi e di altri tessuti**
- Difende il corpo dalle tossine e dai patogeni
- **Contribuisce a regolare la temperatura corporea**

Il Sangue: Composizione



Elementi figurati del sangue

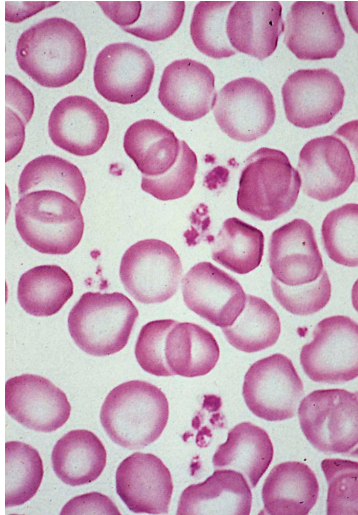
GLOBULI ROSSI
PIASTRINE
GLOBULI BIANCHI



Emopoiesi

MARROW	BLOOD	TISSUES
Megakaryoblast	platelet	
Erythroblast	erythrocyte	
Mast cell precursor	mast cell	mucosal and connective tissue mast cells
Myeloblast	basophil eosinophil neutrophil	in sites of inflammation
Monoblast	monocyte	tissue / lymphoid tissue macrophages; Kupffer cell; osteoclast
Precursor?	dendritic cell	tissue dendritic cell / Langerhans' cell; veiled cell; interdigitating cell
Precursor?	natural killer cell	lymphoid tissues; sites of inflammation
Pro-B cell (matures in marrow)	type 1 and type 2 B cells in blood and secondary lymphoid tissues; plasma cells also in mucosal surfaces and bone marrow	
T cell precursor (matures in thymus)	α / β and γ / δ T cells; CD4+ve and CD8+ve T cells; in blood, secondary lymphoid tissues and sites of inflammation	

Globuli Rossi (eritrociti/emazie)



- **Emazie** dal greco αἷματιον, haimàtion, derivato da αἷμα, hàima, **sangue**
- **Eritrociti** dal greco ἔρυθρός, erythròs, **rosso** e κύτος, cytos, **cellula**

- Si originano nel midollo osseo e li completano la maturazione **eliminando il nucleo** prima di passare in circolo.
- Le cellule mature non hanno la capacità di moltiplicarsi: **vivono per un periodo di circa 4 mesi (120gg)** dopodichè vengono distrutti soprattutto nella milza.



- In un globulo rosso:

66% acqua

33% proteine, di cui 95% emoglobina

- L'emoglobina è responsabile della maggior parte del trasporto di ossigeno e anidride carbonica

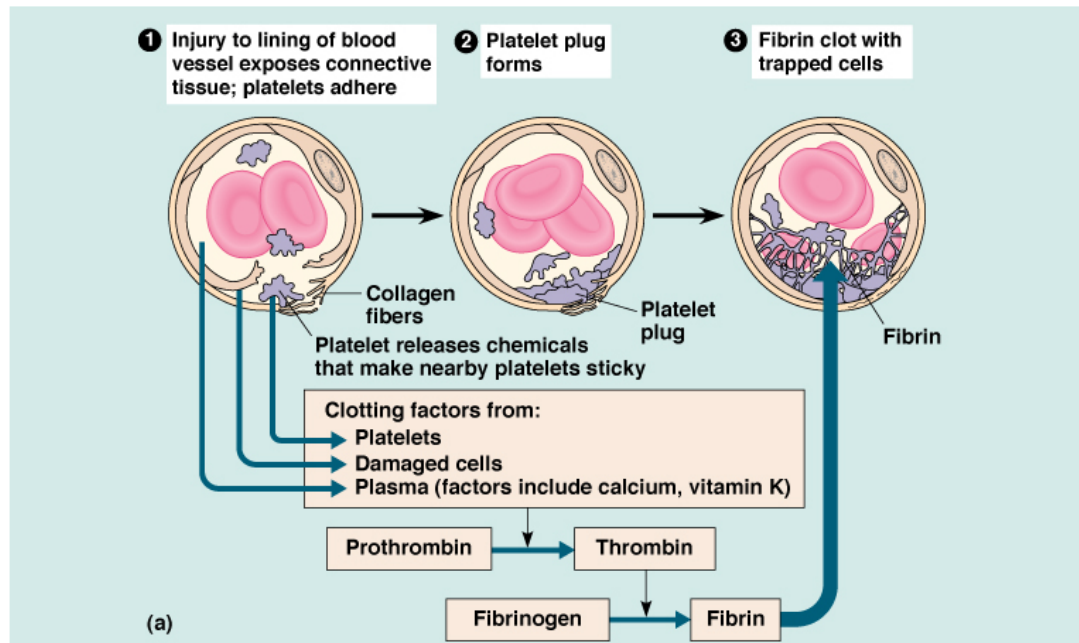
- in condizioni normali:
 5.4×10^6 per mm^3 (μL)

- Circa 1000 per ogni globulo bianco

- **ADULTI:** 2.5×10^{13} **Totali**

- 3×10^6 nuovi GR immesi nel circolo ogni secondo

Piastrine



- ✓ **TROMBOCITI** (θρόμβος, "coagulo" and κύτος, "cellula")
- ✓ Elementi figurati più piccoli del sangue ($d=2\mu\text{l}$)
- ✓ Derivano dalla frammentazione dei megacariociti
- ✓ Si trovano in numero di $150-400 \times 10^5 / \mu\text{l}$.
- ✓ Ciclo vitale è compreso tra 10 e 12 giorni.
- ✓ **FUNZIONE: COAGULAZIONE**

- ✓ Le piastrine tendono ad aderire alle superfici irregolari, per cui si accumulano l'una sull'altra e, se il vaso è di piccolo diametro, lo otturano completamente
- ✓ Le molecole di fibrina si intrecciano fittamente tra di loro dando origine a una matrice fibrosa, una sorta di ragnatela proteica che immobilizza la porzione fluida del sangue, provocandone la solidificazione in una massa gelatinosa.
- ✓ Via via che nella ragnatela restano imprigionati i globuli rossi, la densità del coagulo aumenta.
- ✓ Le piastrine si attaccano poi al reticolo fibroso ed emanano estroflessioni appiccicose che si agganciano l'una con l'altra. Si crea così un coagulo denso e compatto che contrae la ferita ravvicinando le superfici danneggiate e favorendo la cicatrizzazione.

Globuli Bianchi

- ✓ Sono presenti in numero 1000 volte inferiore rispetto agli eritrociti ($5-10 \times 10^6$ /ml)

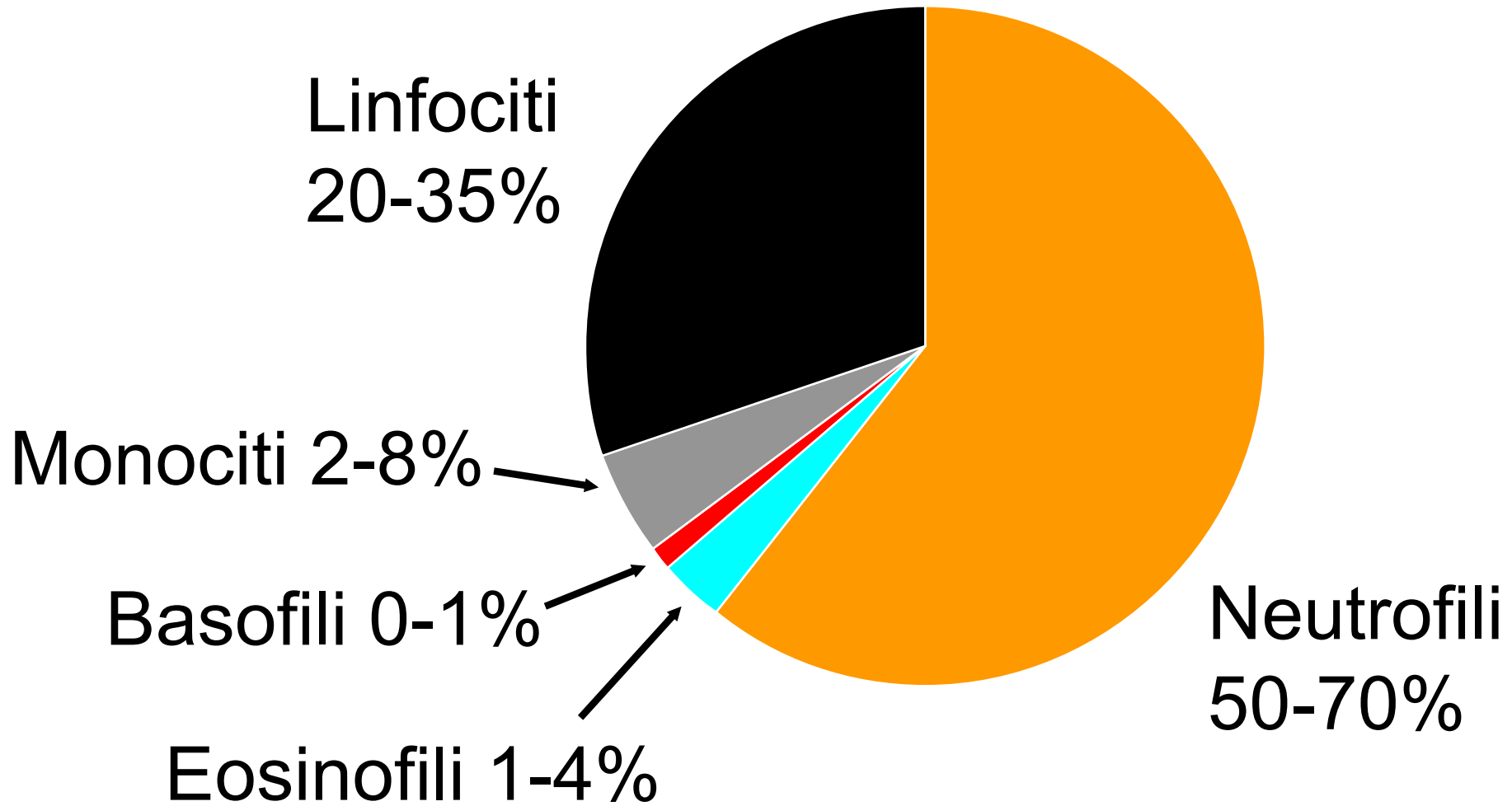
Possono comunque subire delle variazioni fisiologiche durante il lavoro muscolare e la digestione (aumentano fino a 10 milioni).

Sono cellule dotate di nucleo, e citoplasma e si distinguono in base alle caratteristiche morfologiche

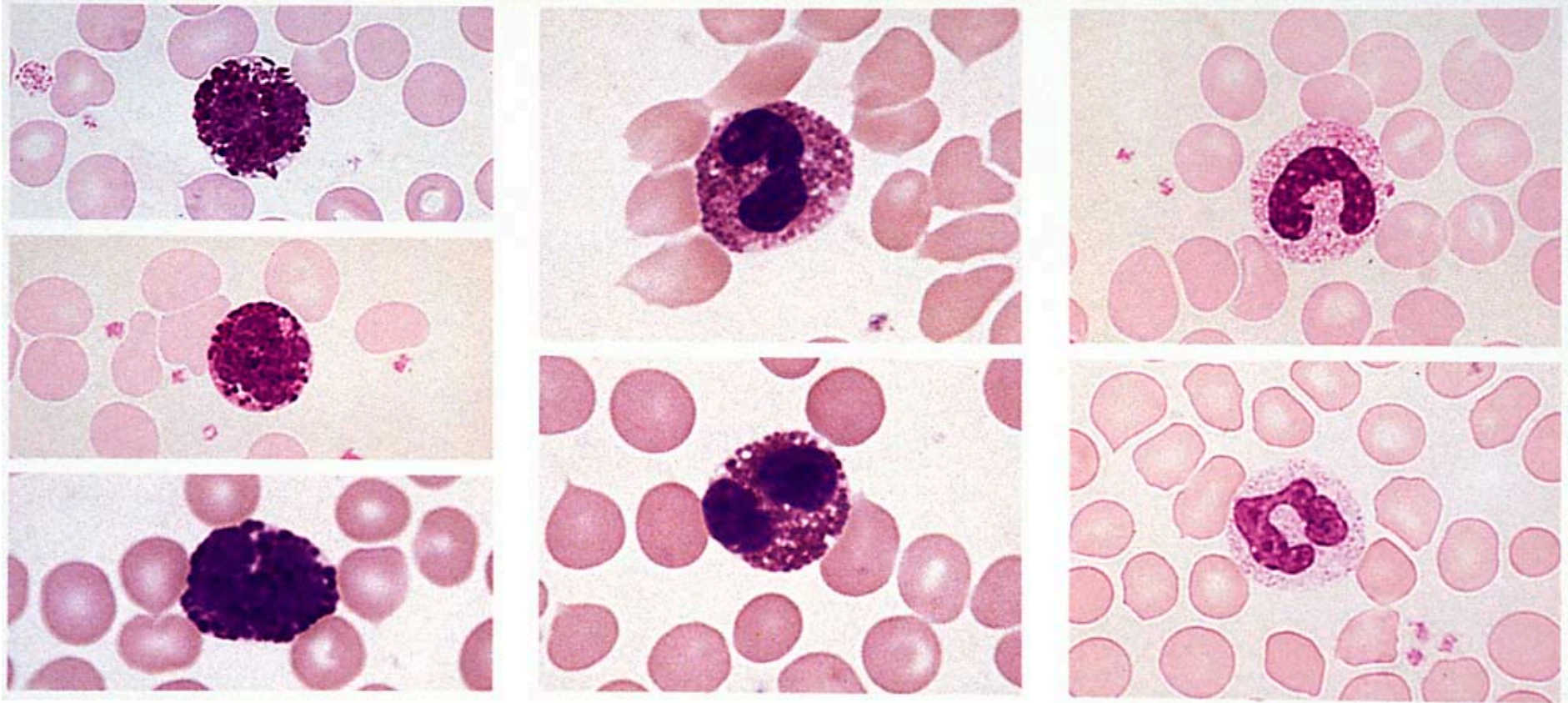
- **GRANULOCITI**: cellule di 10-14 μ di diametro, con nucleo lobato e citoplasma ricco di granuli. Sulla base delle caratteristiche tintoriali si distinguono in **NEUTROFILI**, **BASOFILI** ed **EOSINOFILI**
- **MONOCITI**: cellule grandi (10-18 μ di diametro), ricche in citoplasma e con nucleo leggermente lobato (reniforme)
- **LINFOCITI**: presentano un diametro di 7-10 μ e sono caratterizzati dall' avere un nucleo todeggiante che occupa quasi per intero la cellula stessa.

In base alle funzioni si distinguono in T, B, NK.

Formula Leucocitaria



Granulociti



Basofili

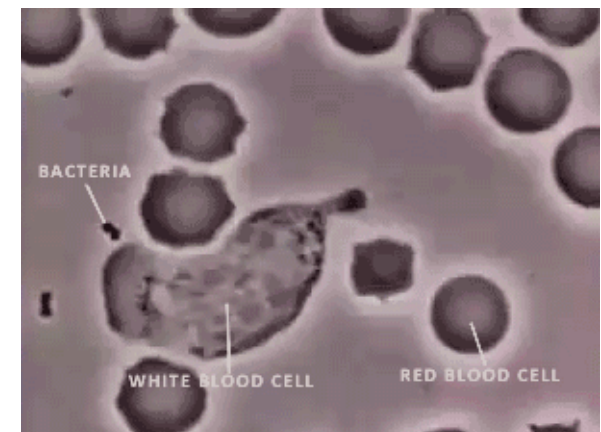
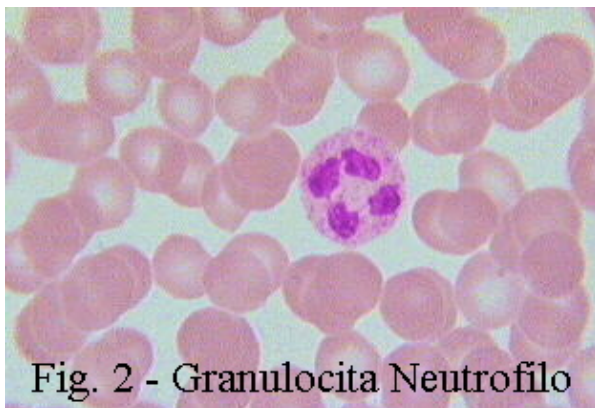
Eosinofili

Neutrofili

- Il termine di **granulociti** è dovuto alla presenza di granuli nel citoplasma di queste cellule. Questi granuli sono differenti nei vari tipi di granulocita e aiutano a distinguerli
- Questi granuli hanno una differente affinità verso i coloranti neutri, acidi o basici e fanno assumere al citoplasma un colore differente.
- I granulociti si distinguono dunque in **neutrofili**, **eosinofili** (o acidofili), **basofili**.

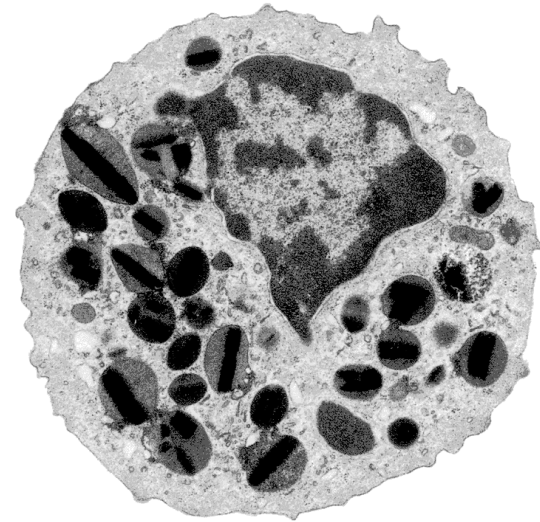
Granulociti Neutrofili: Funzioni

- **FUNZIONI: Uccisione di batteri (capacità citocida)**
- **Produzione di mediatori infiammatori (metaboliti dell'acido arachidonico, metaboliti dell'O₂, fattori che regolano le modificazioni vascolari)**
- **Produzione di fattori che influenzano l'attività di altre cellule infiammatorie.**
- **Percentuale: 50-70%**
- **Numero: 5.000.000-7.000.000 /ml**
- **I NEU sono infatti le prime cellule a giungere nel sito infiammatorio e la loro principale funzione è quella di FAGOCITARE E DISTRUGGERE batteri e virus.**
- **Originano nel midollo osseo dove restano per circa 360 ore (6-7 gg), dopodiché passano nella circolazione sanguigna con una emivita di 6-7 ore;**
- **Passano poi dal sangue ai tessuti: sono stati ritrovati nelle mucose, nel tessuto gastro-intestinale ed anche nelle urine, ma non è chiara quale sia la principale via di smaltimento.**

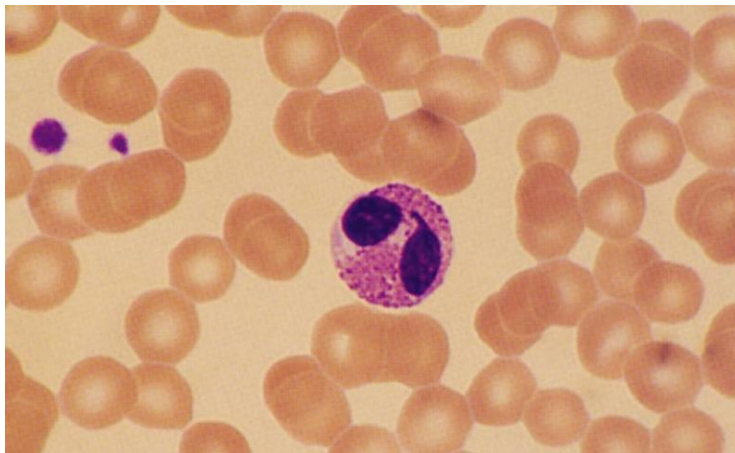


Granulociti Eosinofili: Funzioni

- **FUNZIONI:**
 - **Intervengono nelle reazioni allergiche**
 - ✓ forme allergiche IgE mediate - tra cui l'asma allergica, la febbre da fieno o l'ipersensibilità a farmaci come l'aspirina
 - **Partecipano alla reazione antiparassitaria**
 - ✓ infestazioni da parassiti invasive: l'anchilostomiasi, la schistosomiasi, la strongiloidiasi, la toxocariasi, la trichinosi, la filariasi, l'echinococcosi e la cisticercosi.

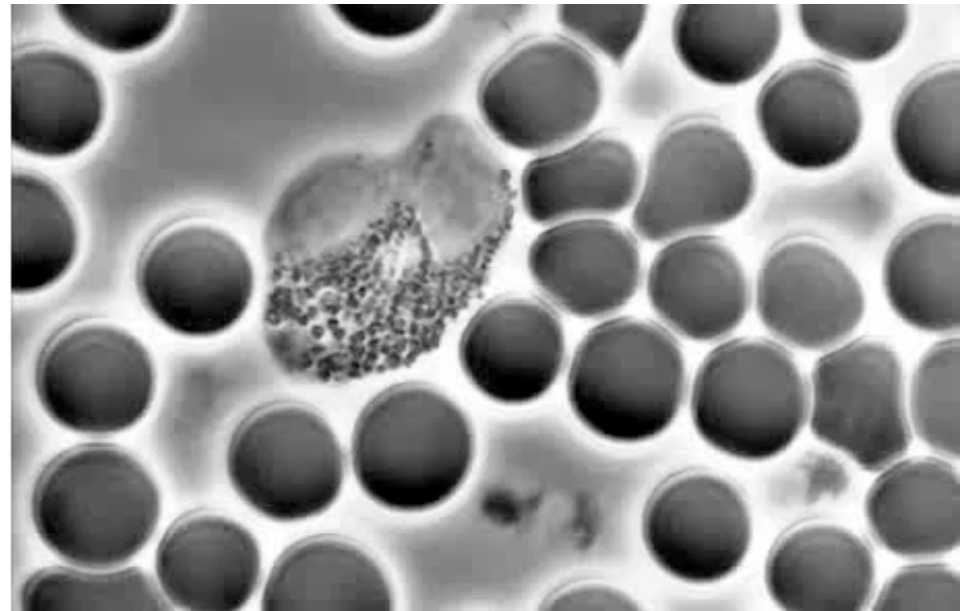


- **Percentuale:** 2-5%
- **Numero:** 200.000-500.000 /ml



Granulociti Basofili

- **FUNZIONI:** Insieme ai mastociti tissutali, sono considerati le **cellule effettrici primarie delle reazioni di ipersensibilità immediata (tipo I)**.
- **Percentuale:** 0.01-0.1%
- **Numero:** 10.000-100.000 /ml
- hanno un diametro di 5-10 μm , nucleo eccentrico e citoplasma ricco di granuli secretori contenenti importanti mediatori della flogosi come l'**istamina**, la basogranulina, alcune citochine (IL-4 e IL-13) e chemiochine (MIP-1 α e IL-8).
- Esprimono sulla superficie cellulare il recettore ad alta affinità per le IgE (Fc ϵ RI). L'attivazione di tale recettore stimola la sintesi e il rilascio dei mediatori contenuti nei granuli stessi.
- L'attivazione induce anche la sintesi di citochine che modulano, tra l'altro, la funzione dei linfociti.
- Queste cellule svolgono un ruolo anche in alcune infezioni batteriche (per es., da *Helicobacter pylori*), virali (infezioni da HIV-1) e parassitarie.

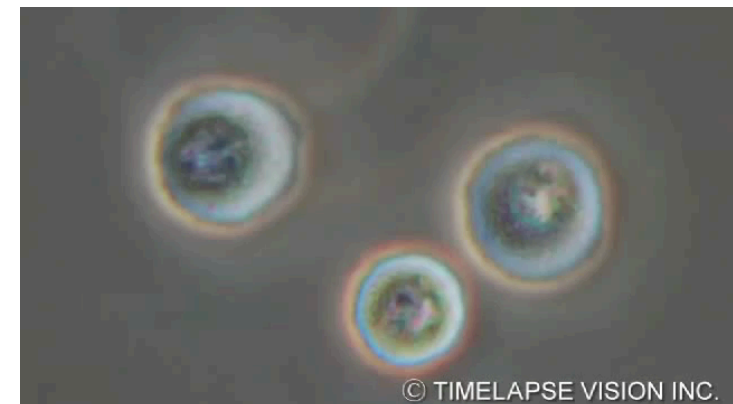
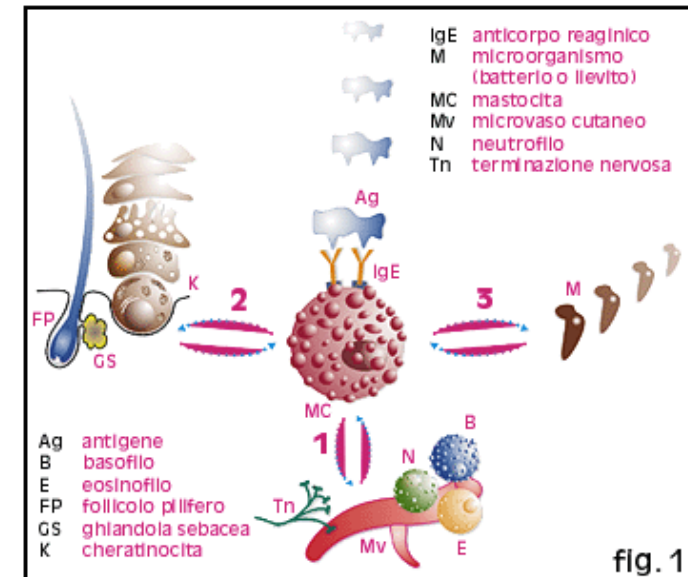
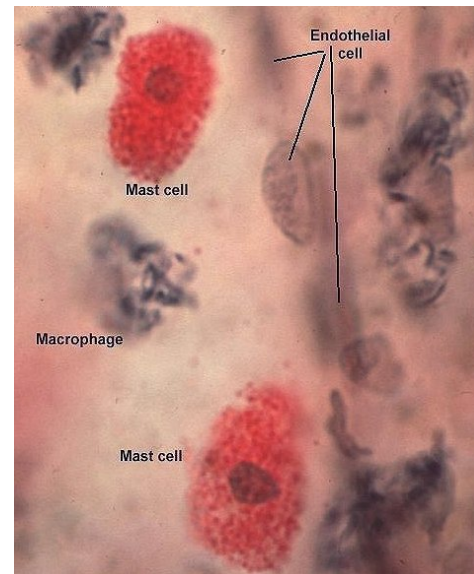
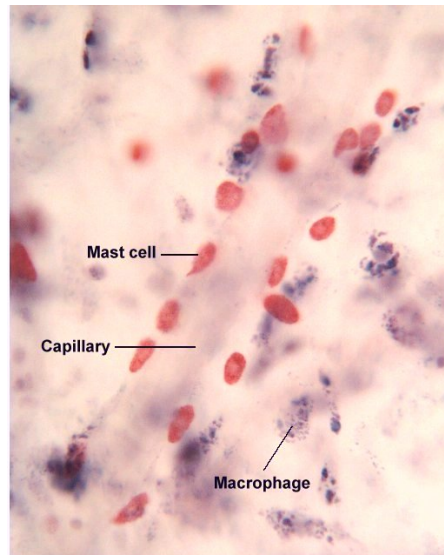
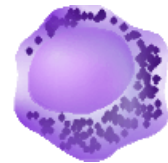
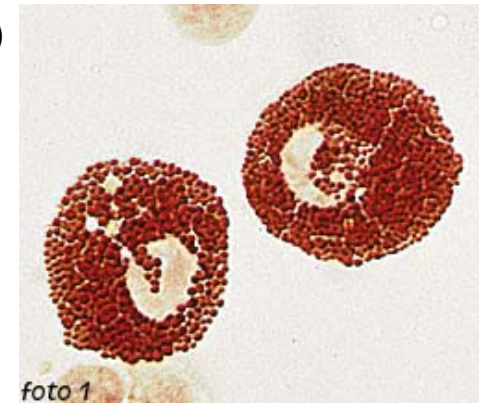


Mastociti

(dal tedesco Mastzelle, "cellula infarcita")

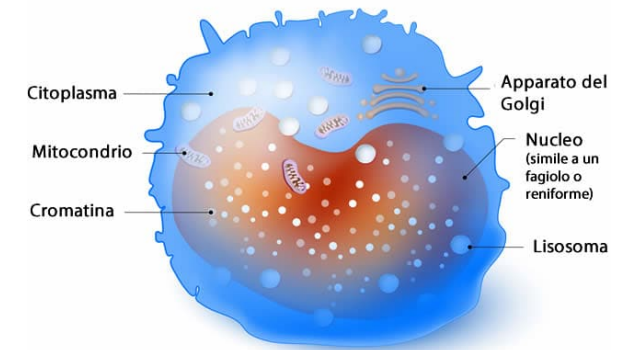
Funzioni:

- **Reazioni di ipersensibilità e anafilattiche (shock anafilattico).**
- **Attivano l'Infiammazione acuta**
- **Cellule del sistema immunitario che si **ORIGINANO NEL MIDOLLO OSSEO** e, passando attraverso il sangue, **RAGGIUNGONO DIFFERENTI ORGANI** del corpo umano**
- **In particolare, tessuti intorno ai vasi venosi, presso le superfici cutanee, mucose e sierose).**



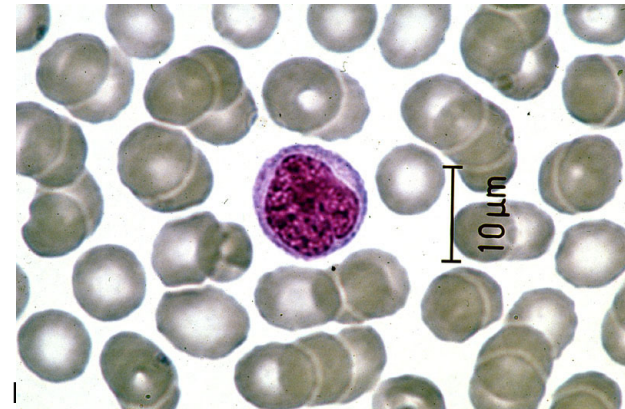
Monociti/Macrofagi

- I monociti sono precursori dei macrofagi. Quando nel midollo osseo raggiungono la maturità, vengono immessi nella circolazione sanguigna dove permangono per 24-36 ore.
- **Migrano poi nel tessuto connettivo, dove diventano macrofagi e si muovono nei tessuti.**



Il monocita passa dal sangue nei tessuti:

- **COMPLETARE LA MATURAZIONE** in vari distretti (fegato, osso, rene, milza, peritoneo, alveoli polmonari) dove svolgono funzioni fisiologiche.
 - ✓ Ricambio delle cellule morte
 - ✓ Uccisione degli spermatozoi non utilizzati
 - ✓ Emocateresi
 - ✓ Pulizia degli alveoli polmonari
 - ✓ Rimodellazione dell'osso
 - ✓ Guarigione delle ferite
 - ✓ Detossificazione epatica da endotossine
- **Risposta a Stimolo infiammatorio**
 - In presenza di un focolaio infiammatorio, i monociti sanguigni e iniziano una intensa attività fagocitaria.
- **Attività fagocitaria antibatterica**
- **Rapporti con linfociti per coordinare la risposta immune**
 - Essi producono sostanze che hanno funzioni difensive, come il lisozima, gli interferoni ed altre sostanze che modulano la funzionalità di altre cellule.
 - **I macrofagi cooperano nella difesa immunitaria, espongono sulla membrana molecole dei corpi digeriti e li presentano alle cellule più specializzate, come i linfociti Th e B.**



Linfociti

- **I linfociti sono abbastanza comuni nel sangue: 20-40%.**
 - Con 8-10 μm di diametro, sono in generale più piccoli degli altri leucociti, ma sono ancora un po' più grandi dei globuli rossi.
 - Il nucleo è rotondo e grande in rapporto alla cellula e la occupa quasi interamente.
 - **Cellule del sistema di *immunità specifica***
- ✓ Tre tipi di Linfociti: T, B e NK



Fig. 11 - Linfocita

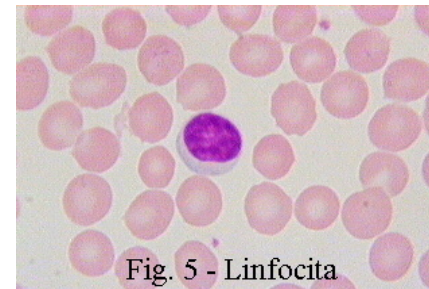
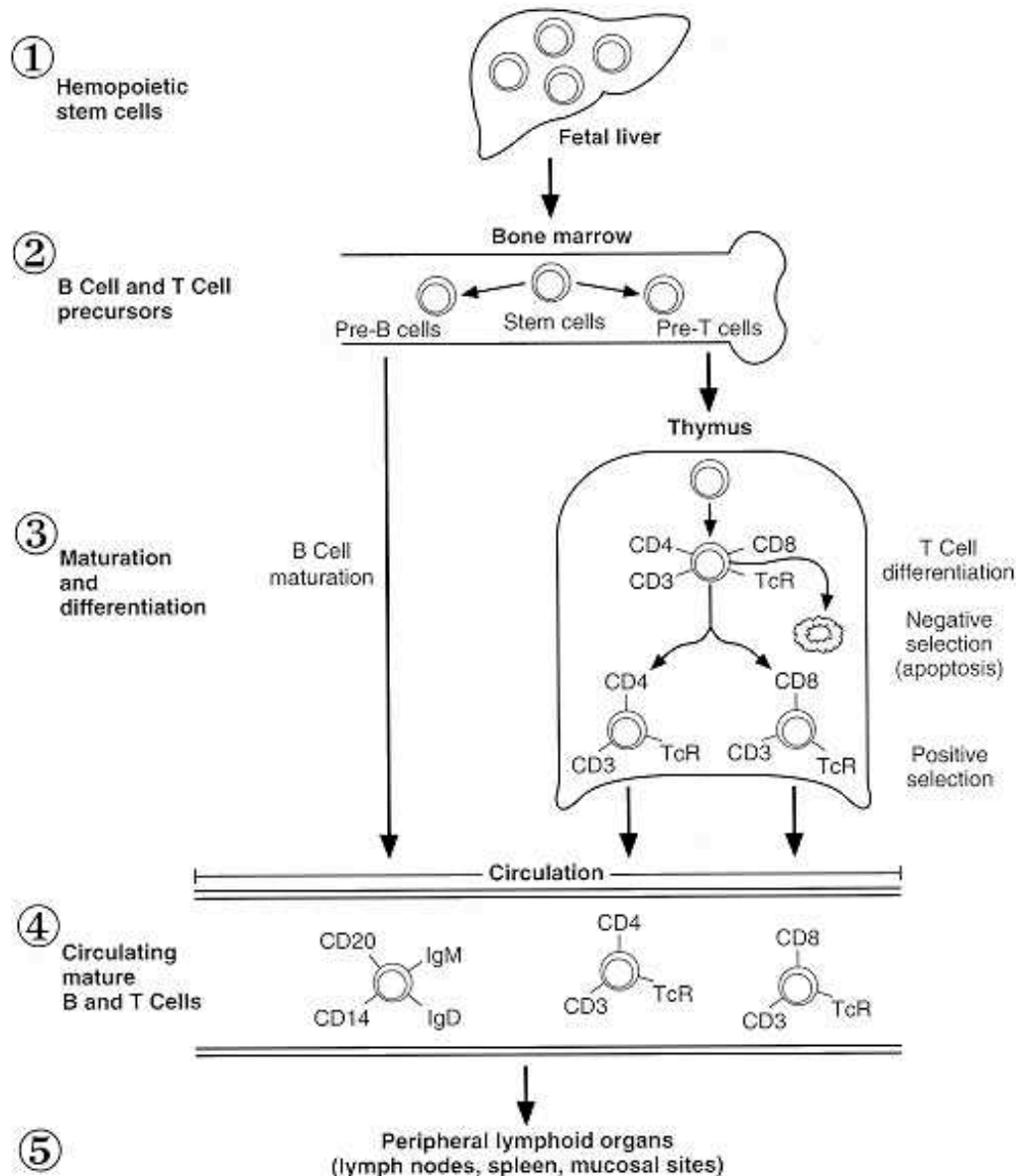


Fig. 5 - Linfocita

Ontogenesi dei linfociti B e T



- Nell' uomo e nel topo, la maturazione dei linfociti B e T procede attraverso fasi ordinate o stadi che si svolgono in organi e tessuti diversi nelle varie epoche dell' individuo: sacco vitellino, fegato e midollo fetale e, successivamente alla nascita nel midollo, timo ed organi linfoidi secondari.

- L' ontogenesi dei **linfociti T** (così chiamati perché **la loro maturazione si compie nel timo a partire da progenitori provenienti dal midollo**) è più complessa di quella dei linfociti B in quanto prevede la produzione di due distinte popolazioni linfocitarie provviste di un diverso TCR, a/b o d/g, che emergono fin dalle prime fasi della maturazione linfocitaria T.

- Inoltre, è prevista la successiva suddivisione dei linfociti T a/b in **cellule CD4+ e CD8+**, suddivisione che si verifica nei linfociti T immaturi dopo che il riarrangiamento dei geni per il TCR e l' assemblaggio dei loro prodotti proteici sono stati completati con la comparsa dei recettori completi sulla superficie linfocitaria.

- L' ontogenesi o formazione, dei **linfociti B avviene in parte nel midollo (fase della maturazione antigene-indipendente) e in parte negli organi linfoidi secondari (fase della maturazione antigene-dipendente)**

- I progenitori midollari attraversano diversi stadi, attraverso i quali viene attuato in modo rigoroso e preciso un programma genetico che porterà alla generazione di linfociti maturi dotati un complesso recettoriale multiproteico, il BCR o B Cell Receptor, grazie al quale essi potranno riconoscere in modo specifico l' antigene e partecipare alla sua eliminazione.

- A partire dalle cellule staminali multipotenti, attraversando lo stadio di cellula pro-B, quindi pre-B e B immaturo, si arriva alla comparsa di **linfociti B maturi, i quali migrano dal midollo attraverso il sangue periferico nei tessuti linfoidi secondari dove inizia la fase di maturazione antigene-dipendente dei linfociti B maturi.**

- Nei linfonodi e nella milza i linfociti B diventano plasmacellule, le quali producono anticorpi specifici ad elevata affinità diretti contro l' antigene che ne ha stimolato la formazione.

Maturazione Linfociti T nel timo:

<https://www.youtube.com/watch?v=odLLr6mjaUQ>

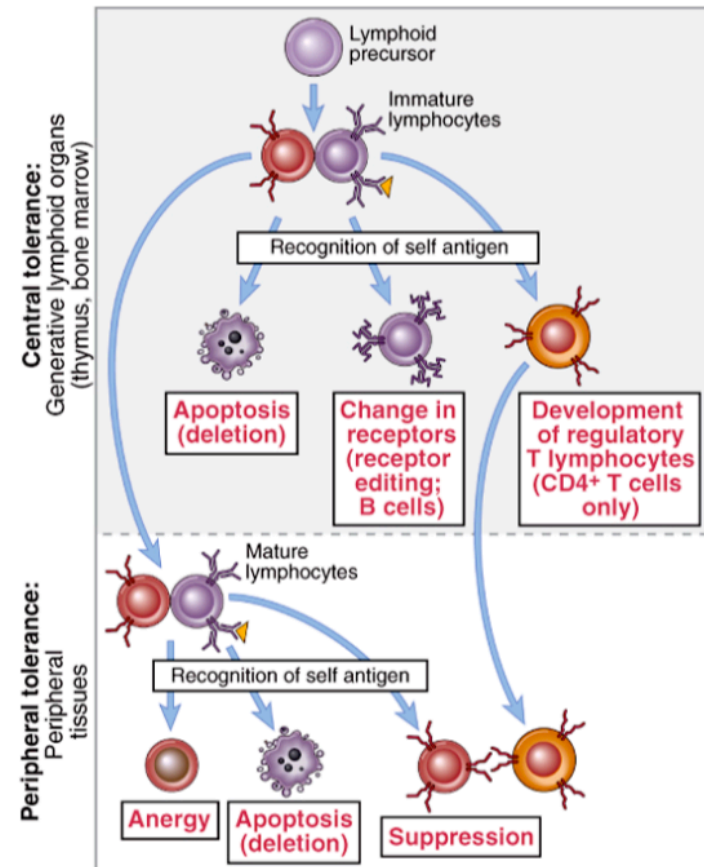
Tolleranza centrale e periferica

TOLLERANZA CENTRALE:

- tipo di tolleranza immunitaria che si verifica nel timo e nel midollo osseo (organi linfoidi primari).
- È il meccanismo principale che aiuta il sistema immunitario a discriminare il "self"
- E' importante per rimuovere i cloni di linfociti autoreattivi **prima** che si sviluppino in cellule completamente immunocompetenti
- Alla selezione timica sopravvivono unicamente i linfociti T capaci di riconoscere il nostro MHC di classe II e di riconoscere in modo IMPRECISO antigeni SELF

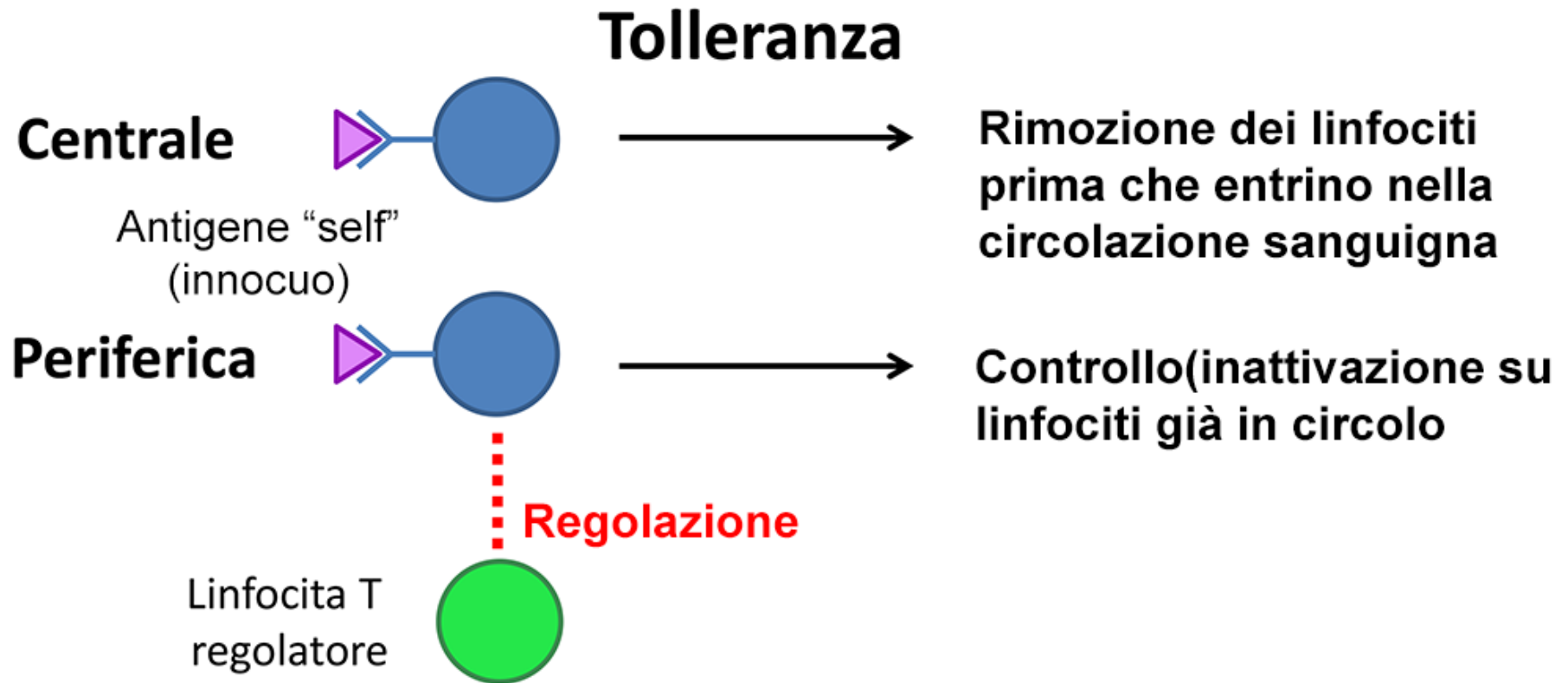
TOLLERANZA PERIFERICA

- Si verifica nei tessuti periferici e nei linfonodi.
- Poiché la tolleranza centrale non è un processo perfetto, la tolleranza periferica opera come meccanismo secondario per garantire la delezione dei linfociti T e B autoreattivi o la conversione dei linfociti T e B nello stato anergico.
- Al fine di eliminare o convertire i linfociti T e B in uno stato anergico, la tolleranza periferica avviene attraverso tre meccanismi.
- Anergia
- Delezione di cellule T autoreattive tramite apoptosi
- Sviluppo di cellule T regolatorie "indotte" (Treg)



Tipo di tolleranza	Meccanismo	Sito di azione
Tolleranza centrale	Delezione Editing BCR	Timo Midollo Osseo
Segregazione dell'antigene	Barriera fisica all'accesso di autoantigeni nel sistema linfoide	Organi periferici (tiroide, pancreas)
Anergia periferica	Inattivazione mediante segnale debole senza co-stimolo	Organi linfoidi secondari
Linfociti T regolatori	Soppressione mediata da citochine	Organi linfoidi secondari e siti d'infiammazione
Deviazione citochinica	Differenziamento verso TH2, per limitare le citochine infiammatorie	Organi linfoidi secondari e siti d'infiammazione
Esaurimento clonale	Apoptosi al termine dell'attivazione	Organi linfoidi secondari e siti d'infiammazione

Tolleranza centrale e periferica



Linfociti T

T-CELLULE: T-CD4+

DICOTOMIA Th1 - Th2 per profili citochinici -----> FUNZIONI

ANTIGENI BATTERICI: Differenziamento verso Th1: Sintesi di IFN- γ , IL-2

Facilitazione sintesi IgG, IgA

ALLERGENI: Differenziamento verso Th2: Sintesi di IL-4, IL-5, IL-6

Facilitazione sintesi IgE


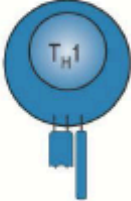
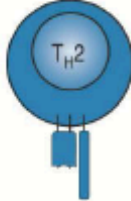

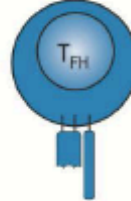

T-CELLULE: T-CD8+

-Attività regolatrice, in senso negativo e soppressorio delle risposte immuni

-Attività citotossica nei confronti di cellule estranee

Cellule T effettrici della risposta immune adattativa cellulare ed umorale

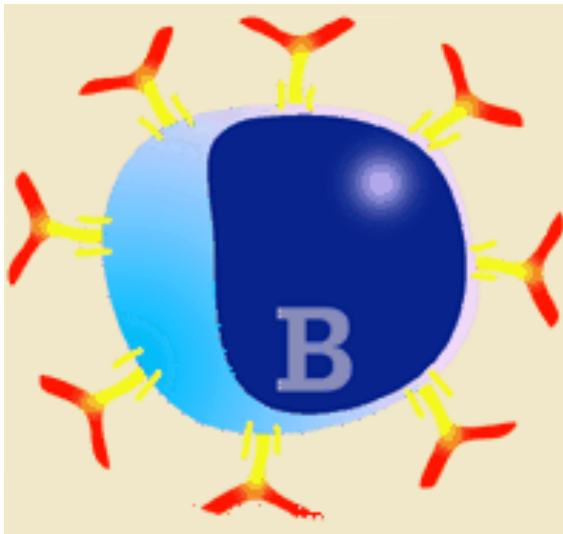
Svolgono un ruolo centrale nella funzionalità del sistema immunitario, agendo direttamente, o indirettamente, in collaborazione con altre cellule accessorie, regolando il TIPO ed INTENSITA' della risposta nei confronti dei singoli antigeni.

	CD8 cytotoxic T cells	CD4 T _H 1 cells	CD4 T _H 2 cells	CD4 T _H 17 cells	T _{FH} cells	CD4 regulatory T cells (various types)
Types of effector T cell						
Main functions in adaptive immune response	Kill virus-infected cells	Activate infected macrophages Provide help to B cells for antibody production	Provide help to B cells for antibody production, especially switching to IgE	Enhance neutrophil response Promote barrier integrity (skin, intestine)	B-cell help Isotype switching Antibody production	Suppress T-cell responses
Pathogens targeted	Viruses (e.g. influenza, rabies, vaccinia) Some intracellular bacteria	Microbes that persist in macrophage vesicles (e.g. mycobacteria, <i>Listeria</i> , <i>Leishmania donovani</i> , <i>Pneumocystis carinii</i>) Extracellular bacteria	Helminth parasites	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Fungi (<i>Candida albicans</i>)	All types	

Linfociti B

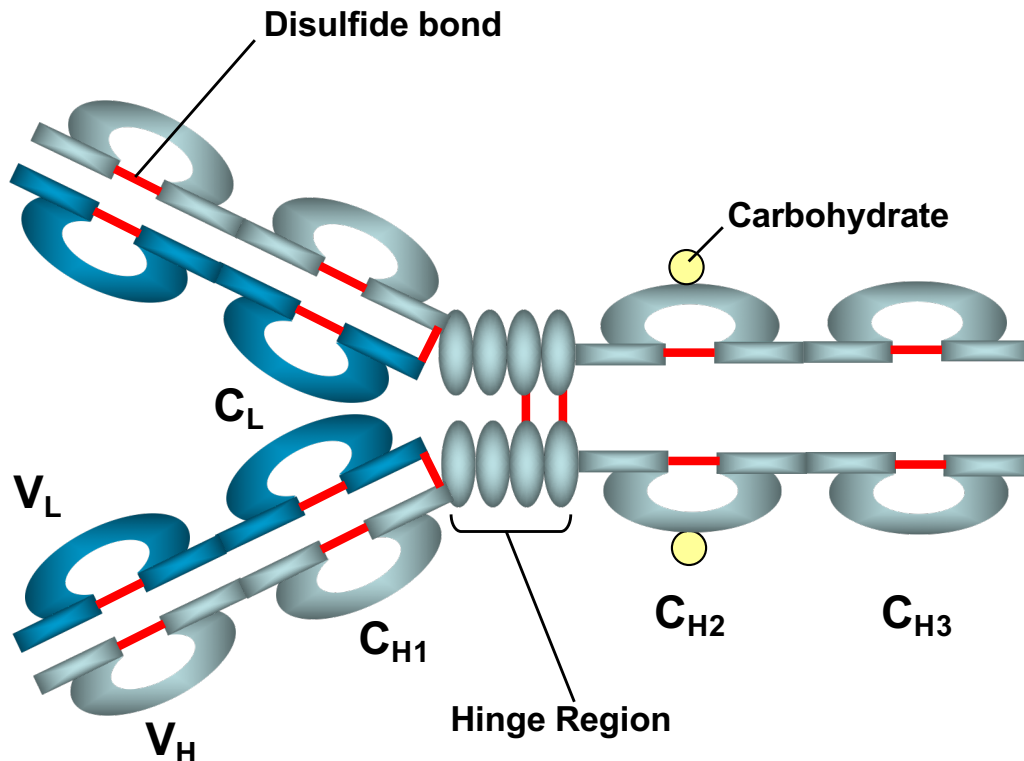
- Si sviluppano nel **midollo osseo** (non passano dal timo)
- Responsabili della produzione degli **anticorpi / immunoglobine** circolanti.
- Forniti di **recettori per gli antigeni** => **immunoglobuline** poste sulla loro **membrana plasmatica**.
- Al contatto con lo specifico antigene (**selezione clonale**, le cellule B si trasformano in plasmacellule (**PL**) => sintetizzano e secernono ~2000 molecole di anticorpi al secondo (**risposta umorale**).

<https://youtu.be/JnXxU5XAVWU>

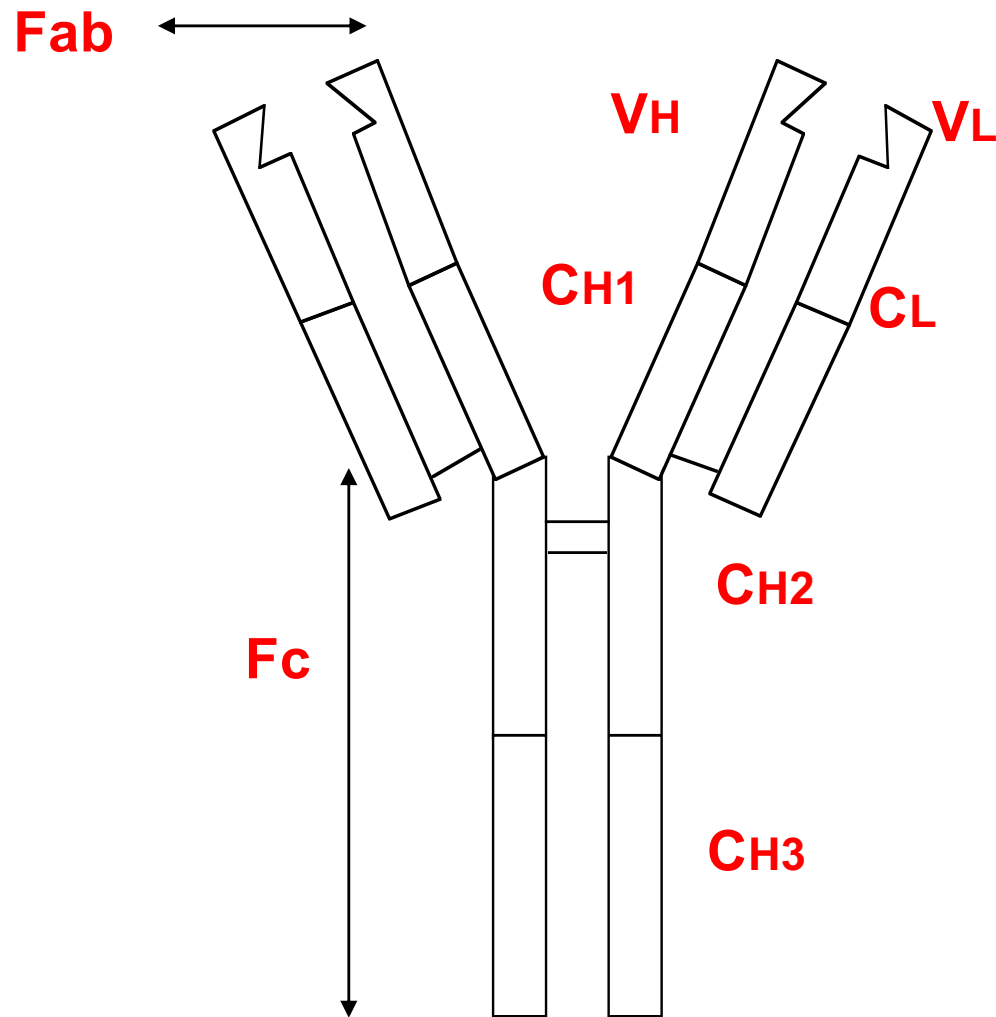


Anticorpi = Immunoglobuline

- ✓ Riconoscono e legano particolari antigeni con specificità alta (**Ag = molecola in grado di essere riconosciuta dal sistema immunitario**)
- ✓ Possono esistere sia come **molecole di membrana** (linfociti B) che come **molecole solubili** (plasmacellule).
- ✓ Un virus od un batterio può presentare diversi antigeni riconosciuti da diversi anticorpi.
- ✓ Ciascun anticorpo ha almeno due siti identici di legame per l'antigene



Struttura degli Anticorpi (Abs)



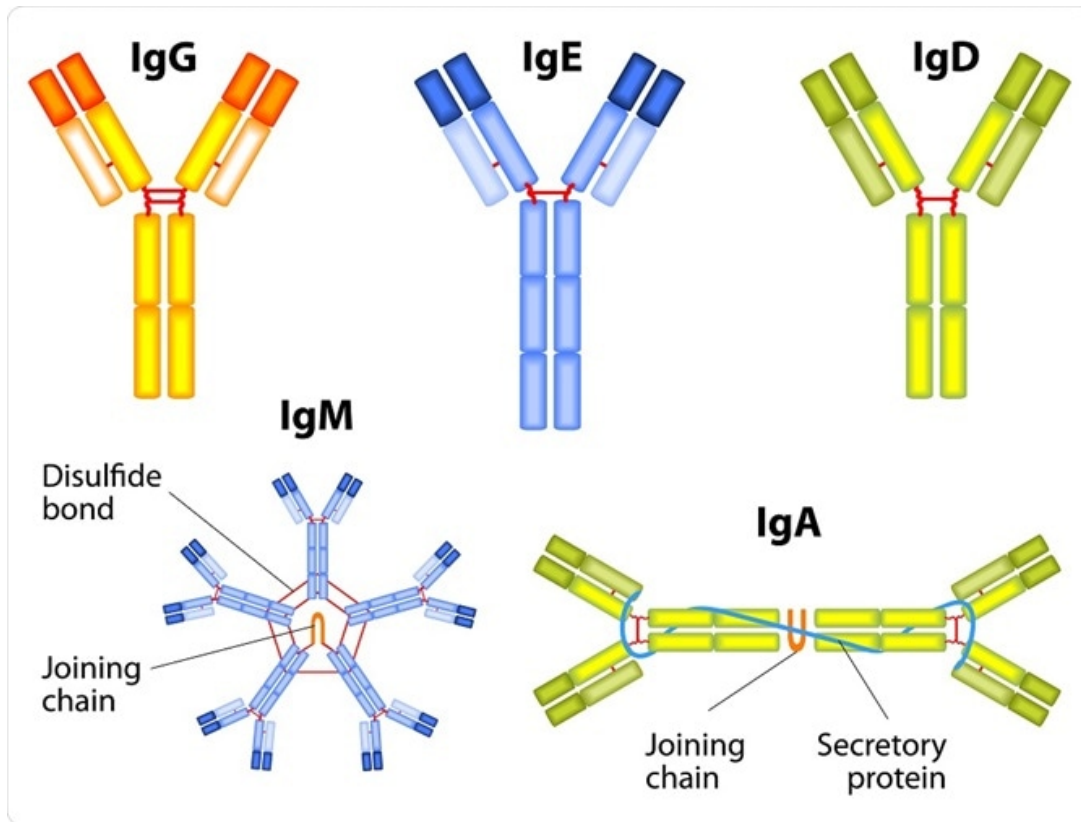
- Proteina a forma di Y con 4 catene polipeptidiche
- Due identiche Catene Pesanti (5 tipi)
- Due identiche Catene Leggere (2 tipi)
- **Frammento Fab:** Sito di legame dell' antigene
- **Frammento Fc:** gambo alla base del monomero. Importante perchè può legare il complemento o recettori su cellule
- **Regioni costanti:** gambo alla base del monomero e la parte più bassa della Y
- **Regioni variabili:** due porzioni alla fine dei bracci della Y. Contengono il sito di legame dell' antigene (Fab). Identiche nello stesso Ab; possono variare nei diversi Abs
- Carboidrati
- Legami disolfuro

Caratteristiche degli ISOTIPI anticorpali

Isotipo dell' anticorpo	Sottotipo	Catena H	Concentr. nel siero (mg/ml)	Emivita Plasmatica (giorni)	Funzioni
IgA	IgA1, 2	α (1 o 2)	3.5	6	Immunità delle mucose
IgD	Nessuno	δ	Tracce	3	Recettore per l'ag dei linfociti B naive
IgE	Nessuno	ϵ	0.05	2	Ipersensibilità immediata, difesa contro gli elminti
IgG	IgG1-4	γ (1,2,3 o 4)	13.5	23	Opsonizzazione, attivazione del complemento, citotossicità Ab-dipendente e cellulare, immunità neonatale, feedback inibitorio delle cellule B
IgM	Nessuno	μ	1.5	5	Recettore per l'Ag dei linfociti B naive, attivazione del complemento

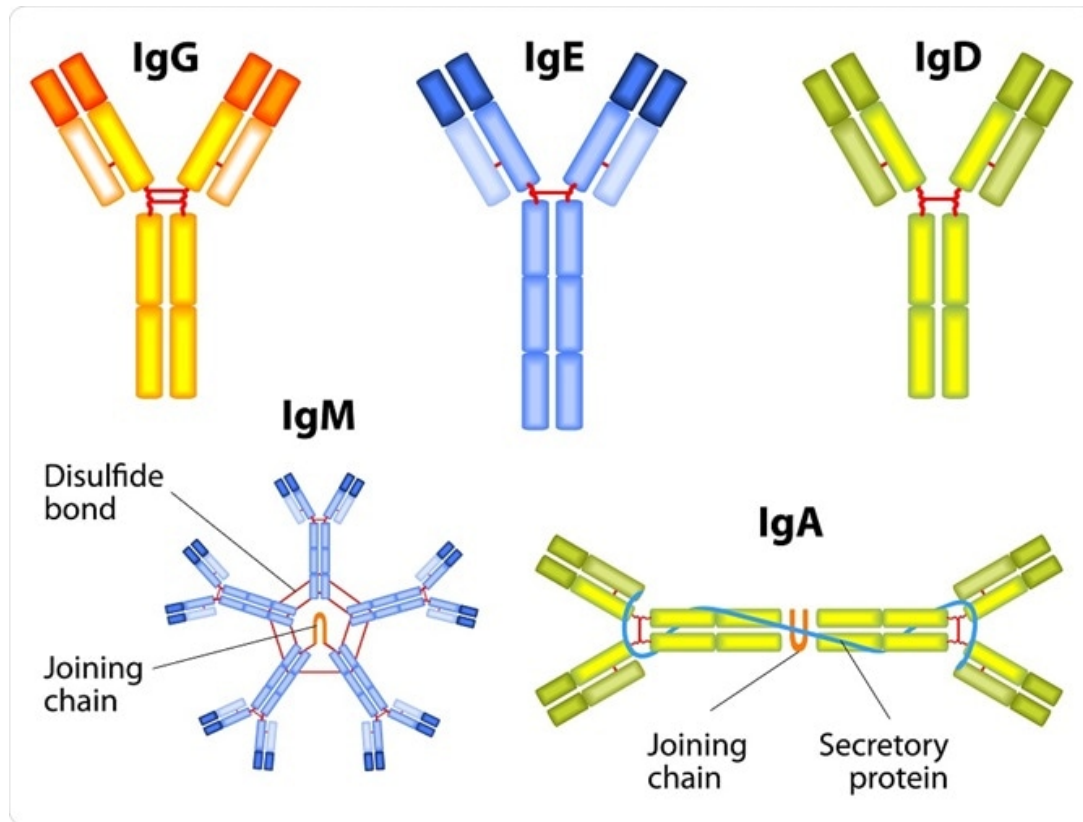
Classi di Immunoglobuline: IgD

IgD



- ✓ **Struttura: Monomero**
- ✓ **Peso Molecolare: 180 kDa**
- ✓ **Percentuale di Ab nel siero: <1%**
- ✓ **Localizzazione: Membrana linfociti B**
- ✓ **Emivita nel siero: 3 giorni**
- ✓ **Fissazione del complemento: NO**
- ✓ **Transfer Placentale: NO**
- ✓ **Funzioni: Nessuna funzione nota nel siero. Recettore di membrana e Marker di differenziamento dei linfociti B**

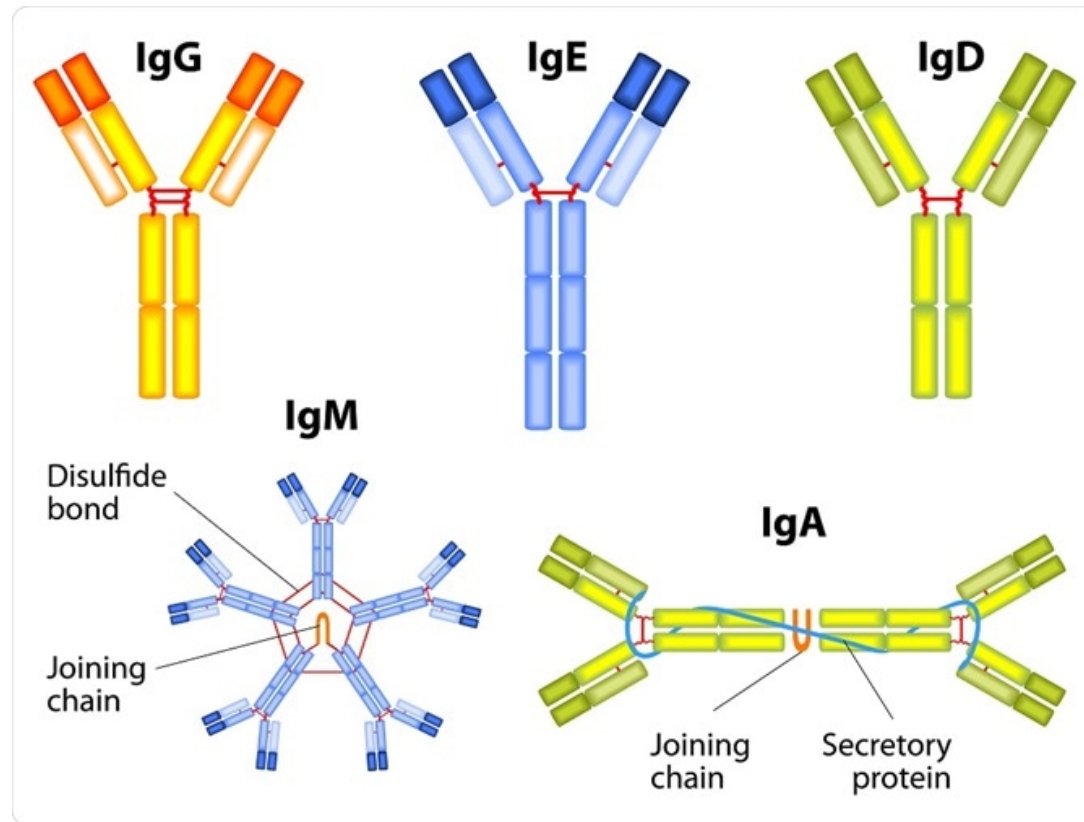
Classi di Immunoglobuline: IgM



IgM

- ✓ **Struttura: Pentameri**
- ✓ **Peso Molecolare: 900 kDa**
- ✓ **Percentuale di Ab nel siero: 5-10%**
- ✓ **Localizzazione: Sangue, Linfa, Membrana linfociti B**
- ✓ **Emivita nel siero: 5 giorni**
- ✓ **Fissazione del complemento: SI**
- ✓ **Transfer Placentale: NO**
- ✓ **Funzioni: primo Ab prodotto durante la risposta immune. Efficienti contro batteri. Isoemoagglutinine**

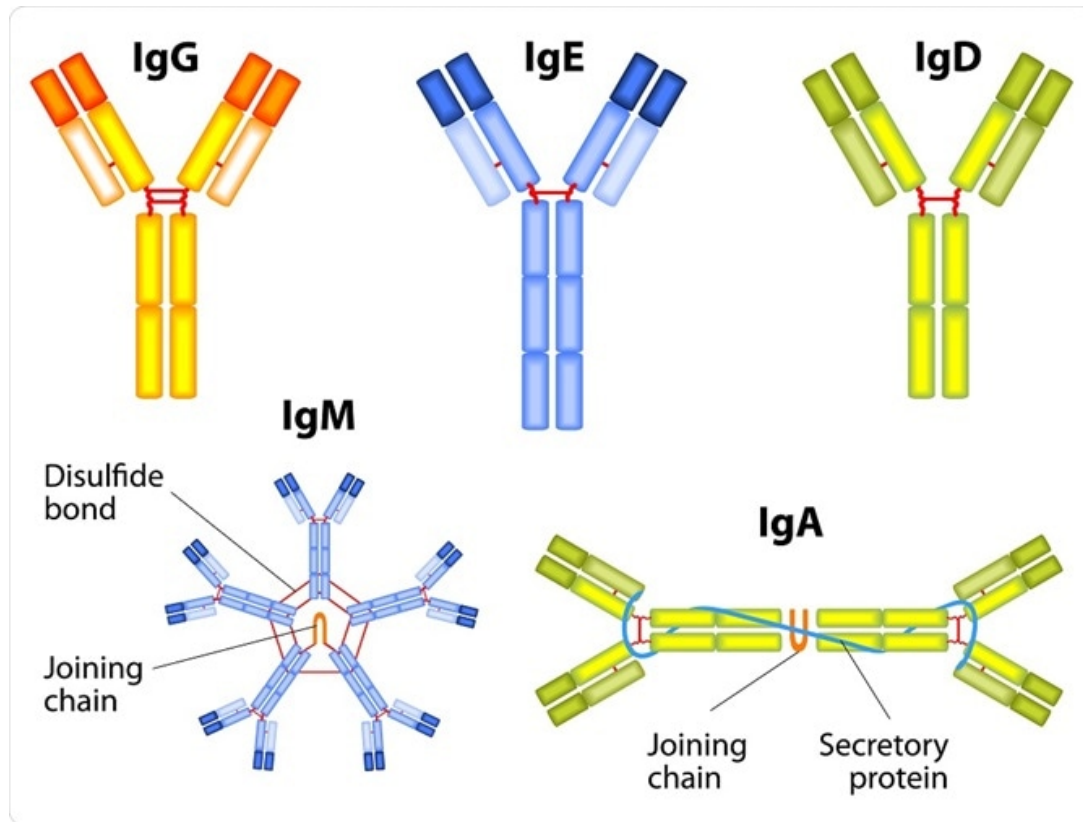
Classi di Immunoglobuline: IgG



IgG

- ✓ **Struttura: Monomero**
- ✓ **Peso Molecolare: 150 kDa**
- ✓ **Sottoclassi: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4**
- ✓ **Percentuale di Ab nel siero: 80%**
- ✓ **Localizzazione: Sangue, linfa, liquido cerebrospinal, fluido peritoneale.**
- ✓ **Emivita nel siero: 23 giorni**
- ✓ **Fissazione del complemento: SI**
- ✓ **Transfer Placentale: SI**
- ✓ **Funzioni: Stimolano fagocitosi, neutralizzano tossine & virus, proteggono feto & neonati**

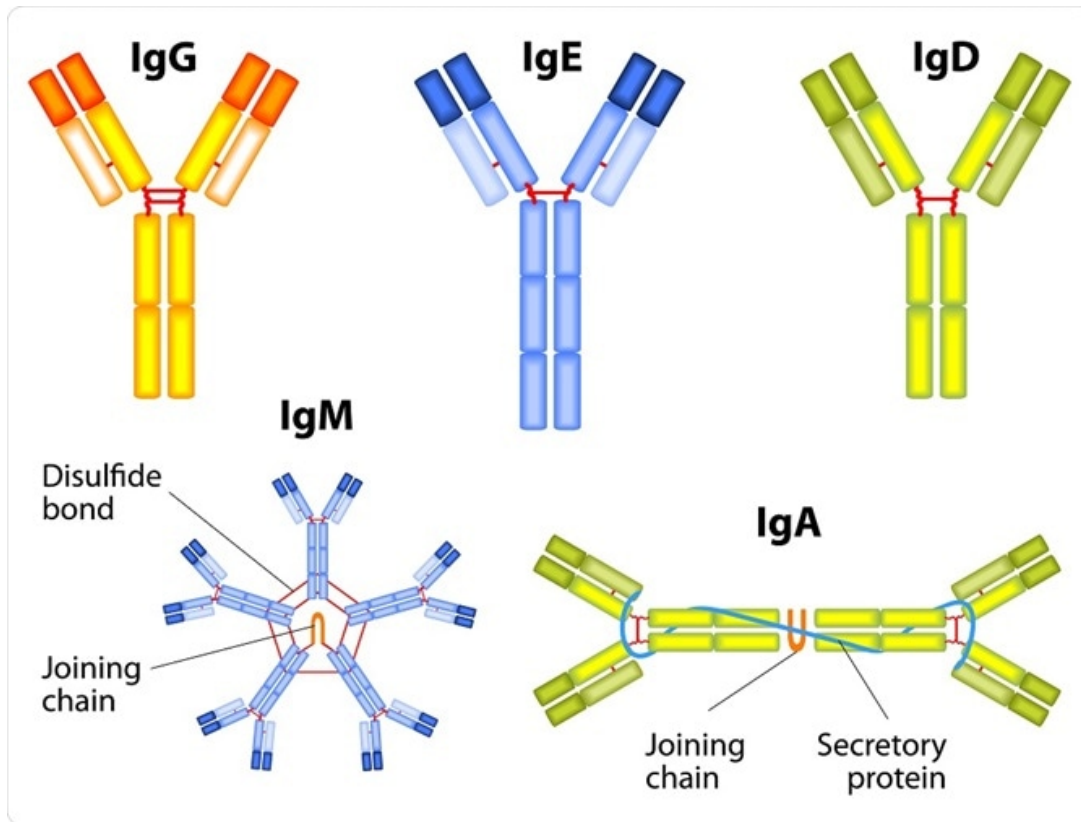
Classi di Immunoglobuline: IgA



IgA

- ✓ **Struttura: Dimero**
- ✓ **Peso Molecolare: 150 kDa**
- ✓ **Sottoclassi: IgA1, IgA2**
- ✓ **Percentuale di Ab nel siero: 10-15%**
- ✓ **Localizzazione: Secrezioni** (saliva, muco, sudore, fluido gastrico, lacrime). **E' la principale immunoglobulina presente nel colostro e nel latte**
- ✓ **Emivita nel siero: 6 giorni**
- ✓ **Fissazione del complemento: NO**
- ✓ **Transfer Placentale: NO**
- ✓ **Funzioni: Protezione localizzata a livello delle mucose. Immunità del tratto digestivo dei neonati**

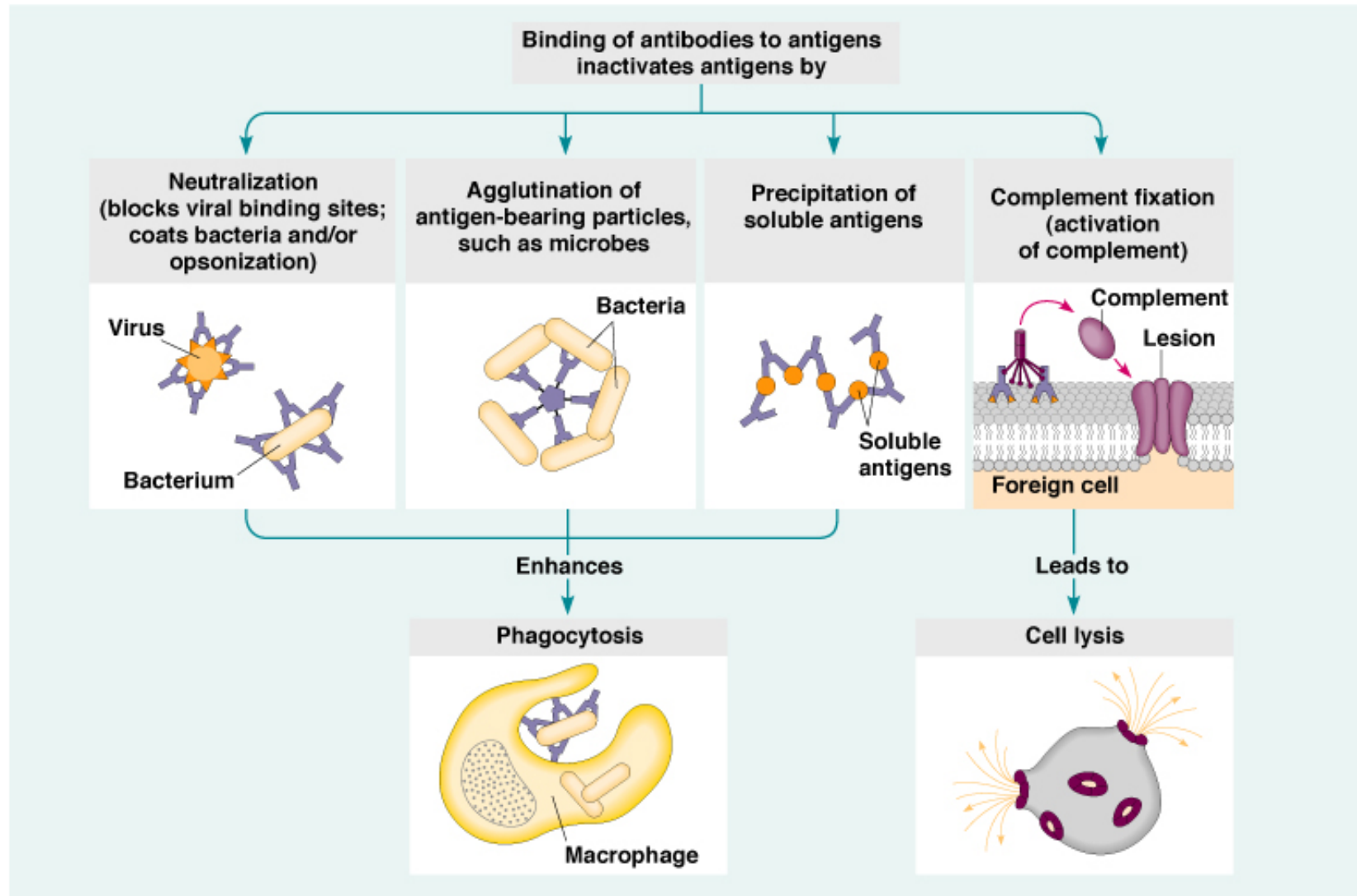
Classi di Immunoglobuline: IgE



IgE

- ✓ **Struttura: Monomero**
- ✓ **Dominio extra: CH4**
- ✓ **Peso Molecolare: 190 kDa**
- ✓ **Percentuale di Ab nel siero: 0.002%**
- ✓ **Localizzazione: Legate sulla superficie di mastcellule e basofili**
- ✓ **Emivita nel siero: 2 giorni**
- ✓ **Fissazione del complemento: NO**
- ✓ **Transfer Placentale: NO**
- ✓ **Funzioni: Reazioni ipersensibilità I tipo. Immunità verso vermi**

Conseguenze del legame Antigene-Anticorpo (immunità umorale)



Linfociti NK

- Altra denominazione: **Grandi Linfociti Granulari (large granular lymphocyte, LGL)** a causa delle dimensioni maggiori rispetto ai linfociti B e T e per la presenza di granuli preformati nel citoplasma, contenenti i mediatori della loro citotossicità (ad esempio l'interferone di tipo γ , il TNF e GM-CSF).
- **Rappresentano fino al 15 % dei linfociti circolanti e non presentano sulla superficie recettori per l'antigene né dei linfociti T che B.**
- Riconoscono come non-self le cellule con bassa/nulla espressione di MHC-I, inducendone la lisi.
- **La funzione dei linfociti NK è quella di riconoscere ed uccidere le cellule tumorali e le cellule infettate da virus o batteri intracellulari.**
- Le cellule NK attivate liberano IFN-gamma e altre citochine (IL-1, GM-CSF) importanti nella regolazione dell'emopoiesi e delle risposte immunitarie.

Recettori inibitori

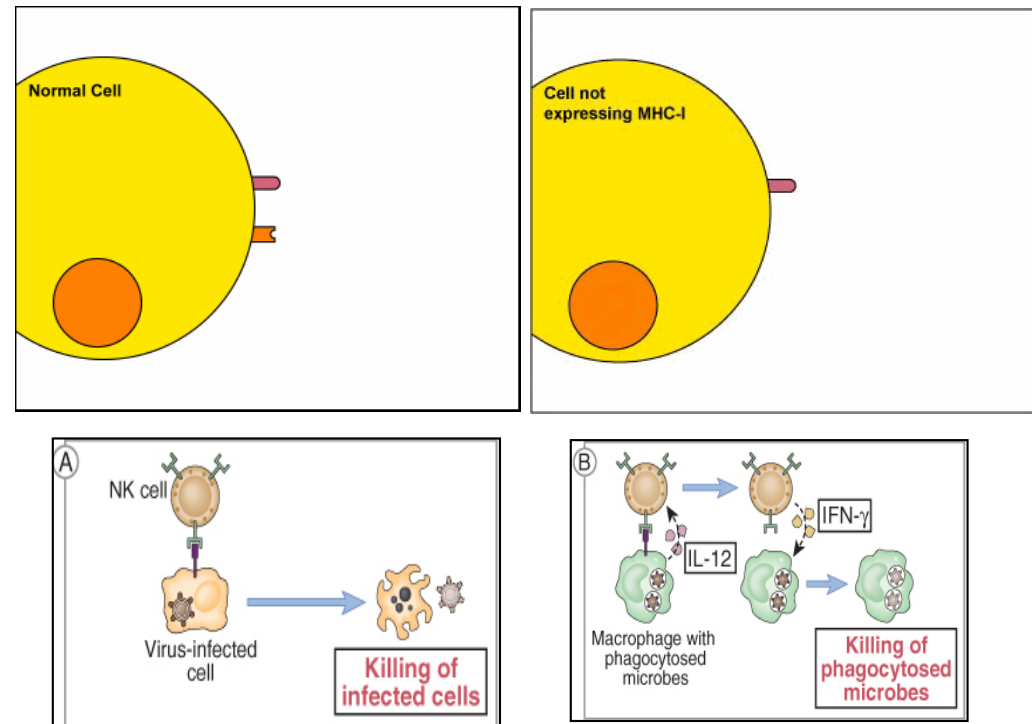
- La cellula NK dispone di **recettori inibitori**, che, se attivati, trasducono un **segnale inibitorio alla cellula stessa impedendo di esplicare la sua azione litica.**

Recettori attivatori

- La mancanza di attivazione dei segnali inibitori e la contemporanea attivazione dei segnali attivatori (**recettori attivatori**) provoca l'attivazione dei NK.

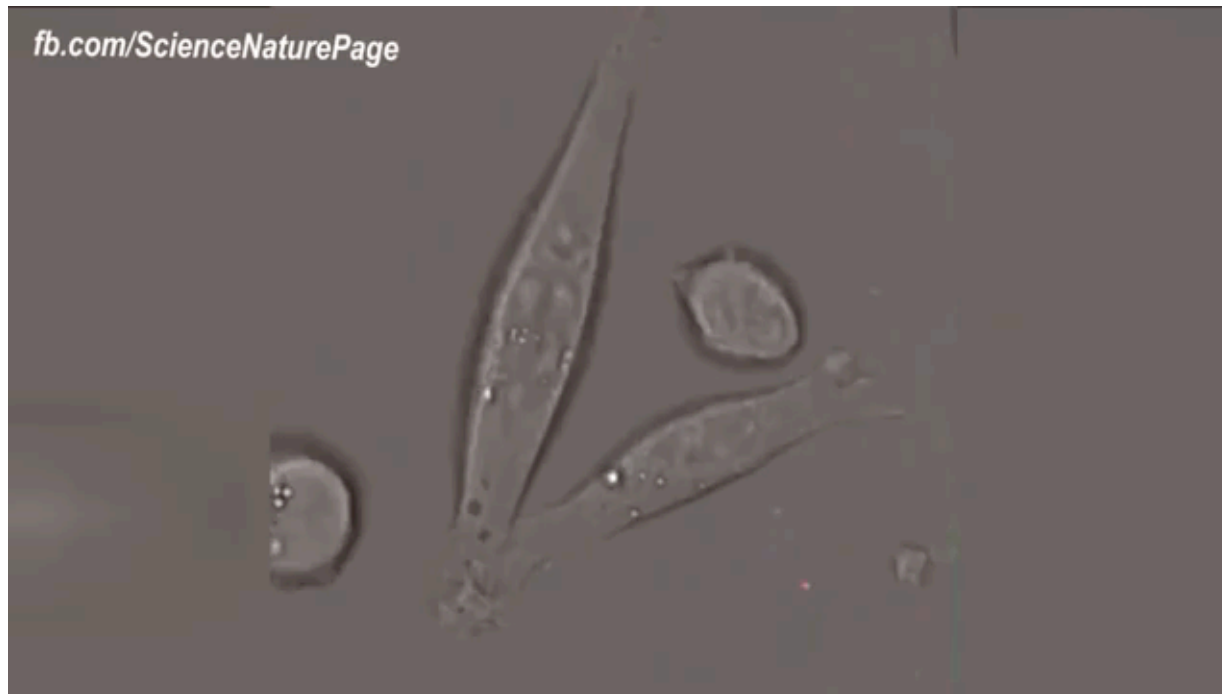
FUNZIONI

- Apoptosi citolitica granulo-mediata
- Citotossicità cellulo mediata anticorpo dipendente



Linfociti NK

<https://youtu.be/Va1jaBGwoT8>



Gli organi del sistema linfatico

Organi linfatici primari

- **Midollo osseo**

Origine di tutte le cellule del sistema immune e luogo di maturazione dei linfociti B

- **Timo**

Luogo di maturazione dei linfociti T (educazione timica)

Organi linfatici secondari (riserva delle cellule immunitarie)

- **Milza (50% L.B, 30% L.T)**

- **Sistema linfatico**

- **Linfonodi**

- **Tonsille**

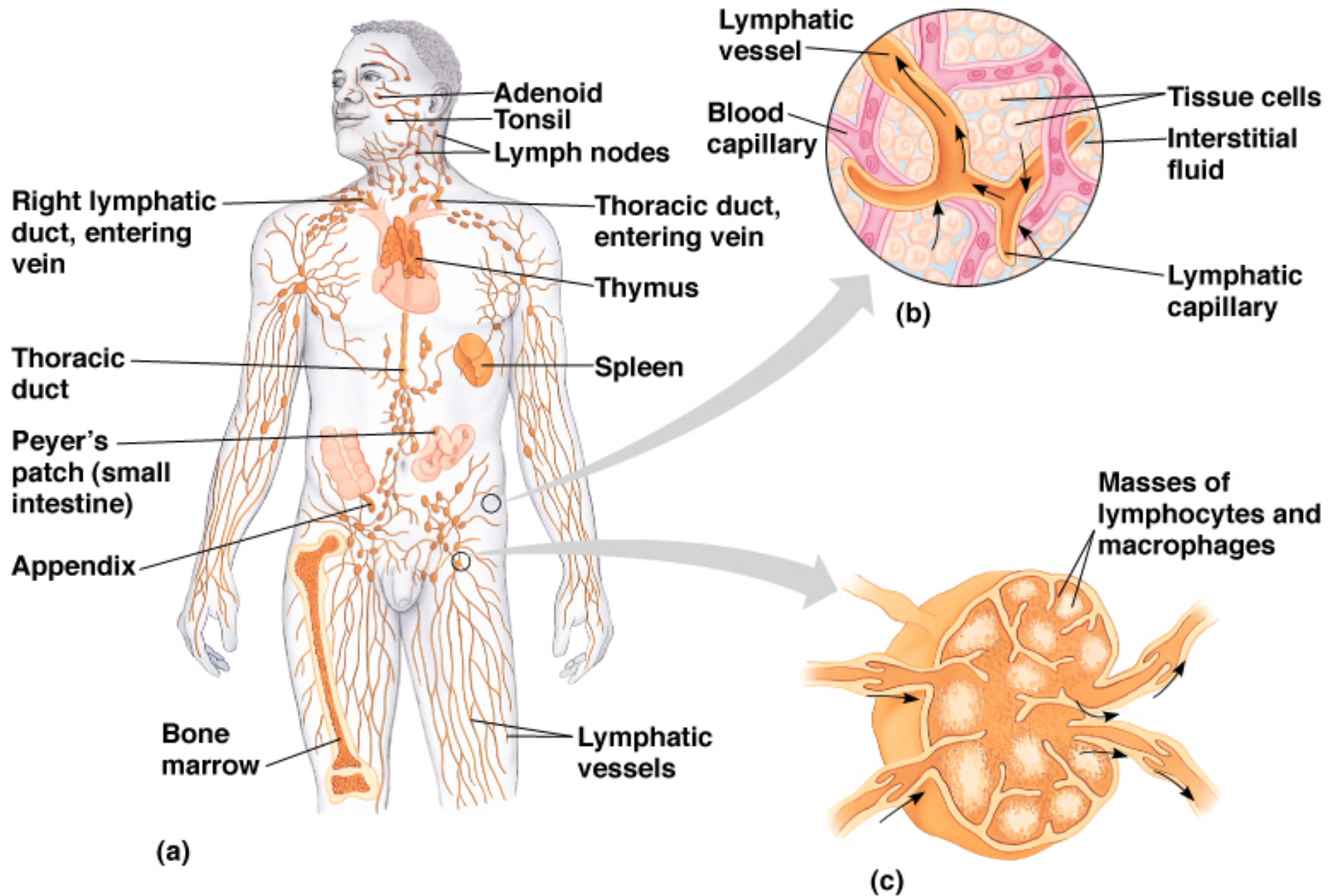
- **Adenoidi**

- **Placche del Peyer's**

- **Appendice**

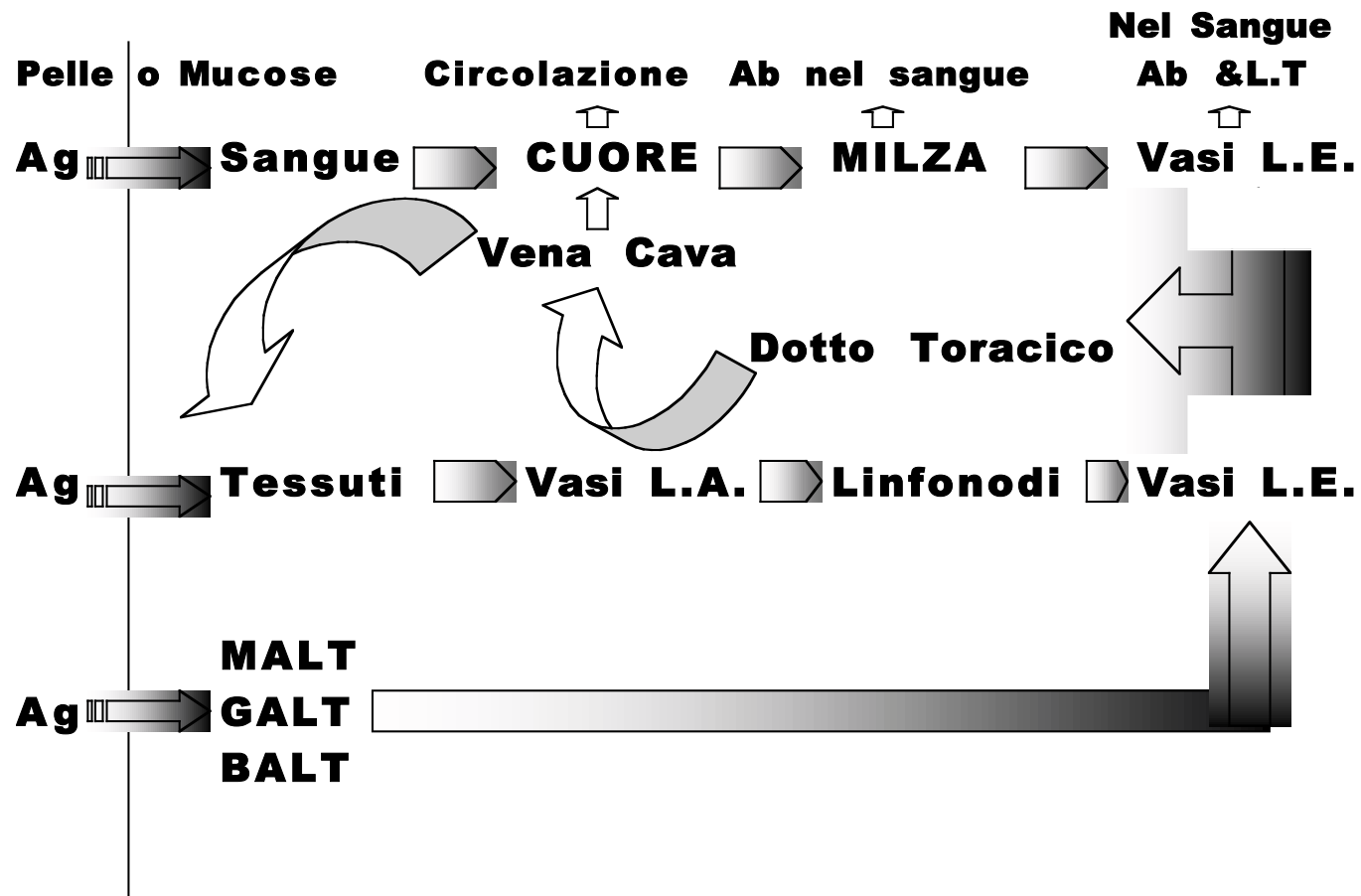
- **Pelle**

“Autostrade” del sistema immune



Destino dell'antigene dopo la penetrazione

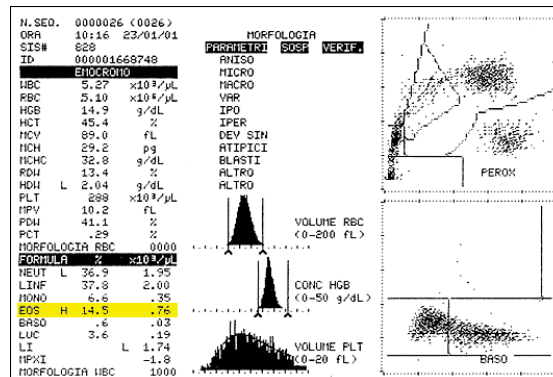
DESTINO DELL'ANTIGENE DOPO LA PENETRAZIONE



Emocromo

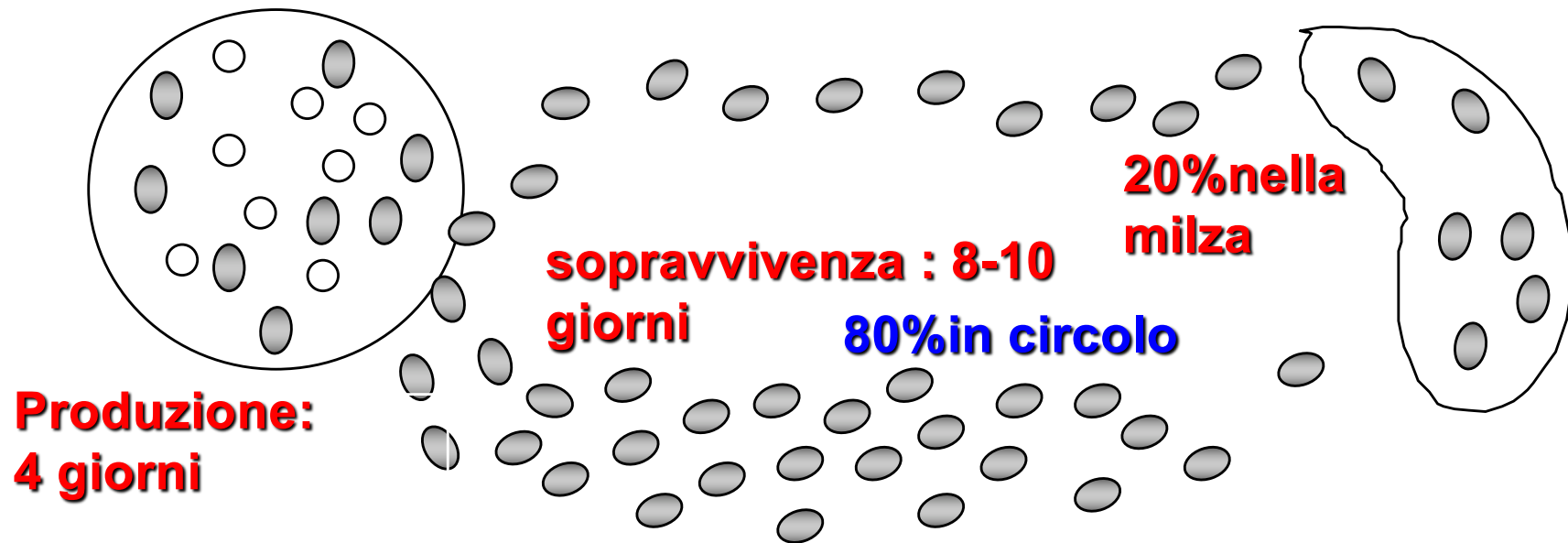
WBC (Globuli bianchi)	6,08	$\times 10^3/uL$	4,00 - 10,00
RBC (Globuli Rossi)	4,59	$\times 10^6/uL$	4,50 - 6,00
HGB (Emoglobina)	13,30	gr/dl	13,00 - 17,50
HCT (Ematocrito)	38,90	%	38,00 - 48,00
MCV	84,70	fL	82,00 - 98,00
MCH	29,00	pg	27,00 - 32,00
MCHC	34,20	gr/dl	32,00 - 37,00
RDW-CV	12,40	%	11,50 - 14,50
PLT (Piastrine)	193	$\times 10^3/uL$	150 - 450
Formula Leucocitaria			
NEUT %	50,7	%	
LYMPH %	37,5	%	
MONO %	5,9	%	
EO %	5,6	%	
BASO %	0,3	%	
NEUT	3,08	$\times 10^3/uL$	
LYMPH	2,28	$\times 10^3/uL$	
MONO	0,36	$\times 10^3/uL$	
EO	0,34	$\times 10^3/uL$	
BASO	0,02	$\times 10^3/uL$	

Emocromo
Esame che valuta il
numero di globuli rossi,
globuli bianchi, piastrine
e diversi parametri
correlati



Numero piastrine circolanti

Valori normali: 150.000-400.000/mmc



Condizioni patologiche

**Trombocitopenia/
Piastrinopenia**

**Trombocitosi/
Piastrinosi**

Trombocitosi/Trombocitemia/ Piastrinosi/

TROMBOCITOSI PRIMARIE:

la causa degli elevati livelli di piastrine è insita nel midollo osseo, dov'è presente un disordine mieloproliferativo di tipo neoplastico o displastico. Si assiste quindi ad un aumento della piastrinopoiesi midollare, le cui cause sono elencate di seguito. Si nota l'assenza di malattie inducenti, tali per cui anche curando eventuali cause di probabile induzione (ad esempio processi infettivi) permane l'alto numero di piastrine.

TROMBOCITOSI SECONDARIE O REATTIVE:

aumento delle piastrine è secondario a condizioni patologiche sottostanti, che determinano uno stimolo alla sintesi di trombociti nel midollo osseo (megacariocitopoiesi midollare). Ne consegue il carattere di reversibilità della trombocitosi secondaria qualora la patologia primitiva sottostante si risolva spontaneamente o mediante terapia.

Piastrinopenia indotta da farmaci

- La piastrinopenia indotta da farmaci può essere causata da moltissimi farmaci.
- Poiché la piastrinopenia può avere molte altre cause, la diagnosi di piastrinopenia indotta da farmaci può facilmente sfuggire.
- Spesso, i pazienti con piastrinopenia indotta da farmaci vengono trattati per piastrinopenia autoimmune e possono avere due o tre ricadute prima che il farmaco che causa il problema sia identificato.
- Sintomi sistemici quali stordimento, sensazione di freddo, febbre, nausea e vomito spesso precedono la comparsa di sintomi emorragici.
- I pazienti più gravi presentano porpora florida e sanguinamento dal naso, dalle gengive e dal tratto gastrointestinale o urinario (“porpora umida”). In questi casi, la piastrinopenia è invariabilmente severa (<20.000 piastrine/mm³).
- Se il farmaco causale viene sospeso, i sintomi in genere ritornano alla normalità entro 1 o 2 giorni e la conta piastrinica ritorna alla normalità in meno di 1 settimana.
- Per motivi che sono poco comprensibili, i pazienti con piastrinopenia indotta da farmaco occasionalmente presentano coagulazione intravascolare disseminata o insufficienza renale e altre situazioni indicative di sindrome uremico-emolitica o di porpora trombotica trombocitopenica

Farmaci causa di piastrinopenia

Tabella 1. Farmaci comunemente implicati come agenti scatenanti piastrinopenia		
Categoria di farmaci	Farmaci implicati in > 5 segnalazioni	Altri Farmaci
Eparine	Eparine non frazionate, eparine a basso peso molecolare	
Alcaloidi della Cincona	Chinino, chinidina	
Inibitori piastrinici	Abciximab, eptifabotide, tirofiban	
Agenti antireumatici	Sali d'oro	D-penicillamina
Agenti antimicrobici	Linezolid, rifampicina, sulfonamidi, vancomicina	
Sedativi ed anticonvulsivanti	Carbamazepina, fenitoina, acido valproico	Diazepam
Antagonisti dei recettori istaminici	Cimetidina	Ranitidina
Diuretici	Clorotiazide	Idroclorotiazide
Chemioterapici ed immunosoppressori	Fludarabina, oxaliplatino	Ciclosporina, rituximab
Analgesici	Paracetamolo, diclofenac, naprossene	Ibuprofene

Incidenza

- L'incidenza della piastrinopenia farmaco-indotta non è ben definita, in parte perchè le segnalazioni sono volontarie e non sono state criticamente revisionate.
- Sulla base di alcuni studi epidemiologici negli USA e in Europa, l'incidenza minima stimata è di circa 10 casi per milione di abitanti l'anno, ma il numero potrebbe essere più alto in gruppi selezionati come i pazienti ospedalizzati e quelli anziani
- Uno studio caso-controllo di pazienti in Massachusetts, Rhode Island, e Philadelphia ha dimostrato che durante ogni settimana di esposizione, il trimetoprim-sulfametossazolo e il chinino-chinidina hanno causato piastrinopenia rispettivamente in 38 e 26 casi per 1.000.000 di utilizzatori.
- Poichè questi farmaci hanno un rischio relativamente alto di piastrinopenia farmaco-indotta, il tasso al quale la maggior parte dei farmaci causa la suddetta condizione è probabilmente più basso.
- Tuttavia, pochi farmaci (inclusi l'abciximab e i sali d'oro) causano piastrinopenia immune in circa l'1% dei pazienti.

CONSEGUENZE CLINICHE

Una diminuzione delle piastrine è in genere asintomatica finché le piastrine non raggiungono livelli molto bassi, attorno ai 20-30.000/mL. Molte persone stanno benissimo anche con piastrine inferiori, altre possono avere lievi emorragie come petecchie, epistassi, gengivorragie.



SANGUINAMENTI CUTI/
MUCOSE



Principali manifestazioni emorragiche

glossario

- ✓ **Petecchie:** piccole macchie rosse di grandezza $< 3\text{mm}$, dovute a fuoriuscita di sangue dai vasi per alterazione della loro permeabilità. Sono generalmente raggruppate e si presentano in pazienti con trombocitopenia o trombocitopatia.
- ✓ **Porpora:** petecchie molto numerose con tendenza a confluire in macchie più grandi (diametro di queste lesioni è compreso tra 3 mm ed 1 cm).
- ✓ **Ecchimosi:** spandimento di sangue fuoriuscito dai vasi in seguito a trauma. Frequenti in pazienti con disordini piastrinici o vascolari.
 - Cromia → La cromia dell'ecchimosi varia nel corso del tempo: rosso (subito dopo la lesione), blu/viola (dopo 4-6 gg) e verde giallo (dopo 7-10 gg).
 - Dimensioni → non presenta una forma definita. Diametro: 1 - 2 cm

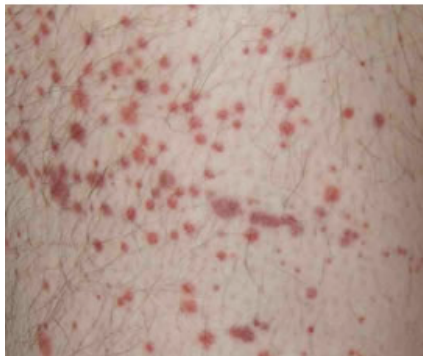


TABELLA 23.1.
Principali forme di leucocitosi patologiche

FORME	PRINCIPALI CAUSE
Neutrofilia (> 8.000/ μ l)	Infezioni localizzate o diffuse sostenute da batteri, in particolare dai cocci piogeni. Processi infiammatori, anche ad eziologia non infettiva. Neoplasie. Necrosi tissutali (ad esempio dopo gravi ustioni o dopo un infarto). Dopo emorragie.
Eosinofilia (> 700/ μ l)	Malattie allergiche. Infezioni da parassiti (in particolare da elminti, da ossiuri, da ascaridi). Linfoma di Hodgkin. Alcune malattie della cute.
Basofilia (molto rara)	Neoplasie del sistema emopoietico. Alcune infezioni.
Linfocitosi (> 4000/ μ l)	Spesso associata a neutrofilia, soprattutto nell'infanzia e nell'adolescenza. Infezioni virali. Tubercolosi, sifilide, brucellosi, toxoplasmosi.
Monocitosi (> 1500/ μ l)	Alcune malattie infettive (ad es. pertosse, brucellosi, mononucleosi) e croniche (tubercolosi). Infezioni da protozoi. Sindromi mielodisplastiche.

LEUCOCITOSI & LEUCOPENIE

TABELLA 23.2.
Principali forme di leucopenie

FORME	PRINCIPALI CAUSE
Neutropenia (< 1500/ μ l)	<i>Da ridotta produzione midollare</i> Alcune malattie ereditarie (Sindrome di Kostman). Alcune malattie sistemiche. Infezioni molto gravi e durature da batteri (salmonelle brucelle etc.), da virus e da rickettsie. Iatrogene (farmaci antitumorali, radiazioni ionizzanti). Alcuni avvelenamenti. <i>Da accelerata distruzione</i> Malattie autoimmuni aventi per bersaglio i leucociti, Infezioni sistemiche gravi.
Linfopenia (< 1500/ μ l nell'adulto; < 3000 μ l nel bambino)	Immunodeficienze ereditarie ed acquisite (vedi Cap. 6). Aplasia midollare. Malattie neoplastiche. Iatrogene: da glicocorticoidi, da farmaci immunosoppressori, da radiazioni. Da AIDS.

Malattie genetiche dei Leucociti

TABELLA 23.3.
Principali difetti ereditari a carico dei leucociti

MALATTIA	CONSEGUENZA
Deficit dei granuli azzurofilii dei neutrofilii	Riduzione dell'attività microbica (vedi Cap. 4).
Sindrome di Chediak-Higashi	Alterazioni della fagocitosi associata ad altri sintomi. Deficit di adesione leucocitaria. Infezioni batteriche ricorrenti per deficiente espressione di molecole di adesione sulla superficie dei leucociti, che riduce la loro partecipazione al processo flogistico (vedi Cap. 6).
Deficit di mieloperossidasi	Ridotta capacità difensiva verso alcuni microrganismi con frequente comparsa di candidosi (vedi Cap. 5).
Sindrome di Giobbe	Infezioni batteriche ricorrenti conseguenti ad alterazioni della chemiotassi leucocitaria. Incremento della sintesi di IgE con conseguenti manifestazioni atopiche (vedi Cap. 6).
Malattia granulomatosa cronica	Infezioni recidivanti a causa di alterazioni del metabolismo ossidativo dei polimorfonucleati e dei monociti che determinano riduzione dell'attività microbica e rilascio di citochine attive sui monociti/macrofagi, che favoriscono la formazione di granulomi in tutti gli organi (vedi Cap. 5).

Autoanalisi in FARMACIA

In questa farmacia
autoanalisi

EMOCROMO
completo del sangue

18 parametri tra cui i valori di:

- globuli bianchi e formula leucocitaria
- globuli rossi con ematocrito ed emoglobina, ecc.
- piastrine, ecc.

Micros Care ST offre alle Farmacie la stessa affidabilità e precisione analitica comune a tutti gli analizzatori HORIBA Medical usati presso le più importanti strutture Ospedaliere e Laboratori Analisi in tutto il mondo

- Parametro analitico singolo euro 5
- Quadro completo lipidemia euro 18
- Emocromo Completo euro 18
- Emoglobina Glicata euro 18

- Oggi, è possibile effettuare le autoanalisi direttamente in farmacia senza lunghe attese e senza perdere giorni di lavoro.
- In pochi minuti e con solo una goccia di sangue si possono ottenere preziose informazioni sul nostro stato di salute: controllare, ad esempio, la funzionalità di reni e fegato, oppure misurare il livello del colesterolo, trigliceridi, glicemia ed altro ancora.
- La Farmacia **offre da oggi la possibilità di effettuare delle autoanalisi ancora più approfondite utilizzando gli strumenti più all'avanguardia autorizzati dal ministero della sanità**
- la Farmacia offre a disposizione del cliente/paziente, in esclusiva, la possibilità di valutare i propri livelli di **emoglobina glicata**, il parametro più importante per la prevenzione della patologia diabetica e per monitorare l'andamento della glicemia nel tempo, e anche di effettuare **l'emocromo**; grazie alle nuove tecnologie messe a disposizione è possibile anche in pochissimi minuti misurare con un unico prelievo capillare dal dito i livelli di **colesterolo totale, buono, cattivo e i trigliceridi**.

Autoanalisi sangue con Samsung LABGEO PT10S

