

# I GLOBULI BIANCHI (o LEUCOCITI): 6000-10000/mm<sup>3</sup>

Nella pratica medica è importante il numero relativo dei vari tipi di leucociti: **FORMULA LEUCOCITARIA DI UN INDIVIDUO SANO**

- neutrofili (50 -75%)
  - eosinofili (2 -4%)
  - basofili (0.5 -1 %)
  - linfociti (20 - 40%)
  - monociti (3 - 8%)
- } **Granulociti**
- } **Agranulociti**

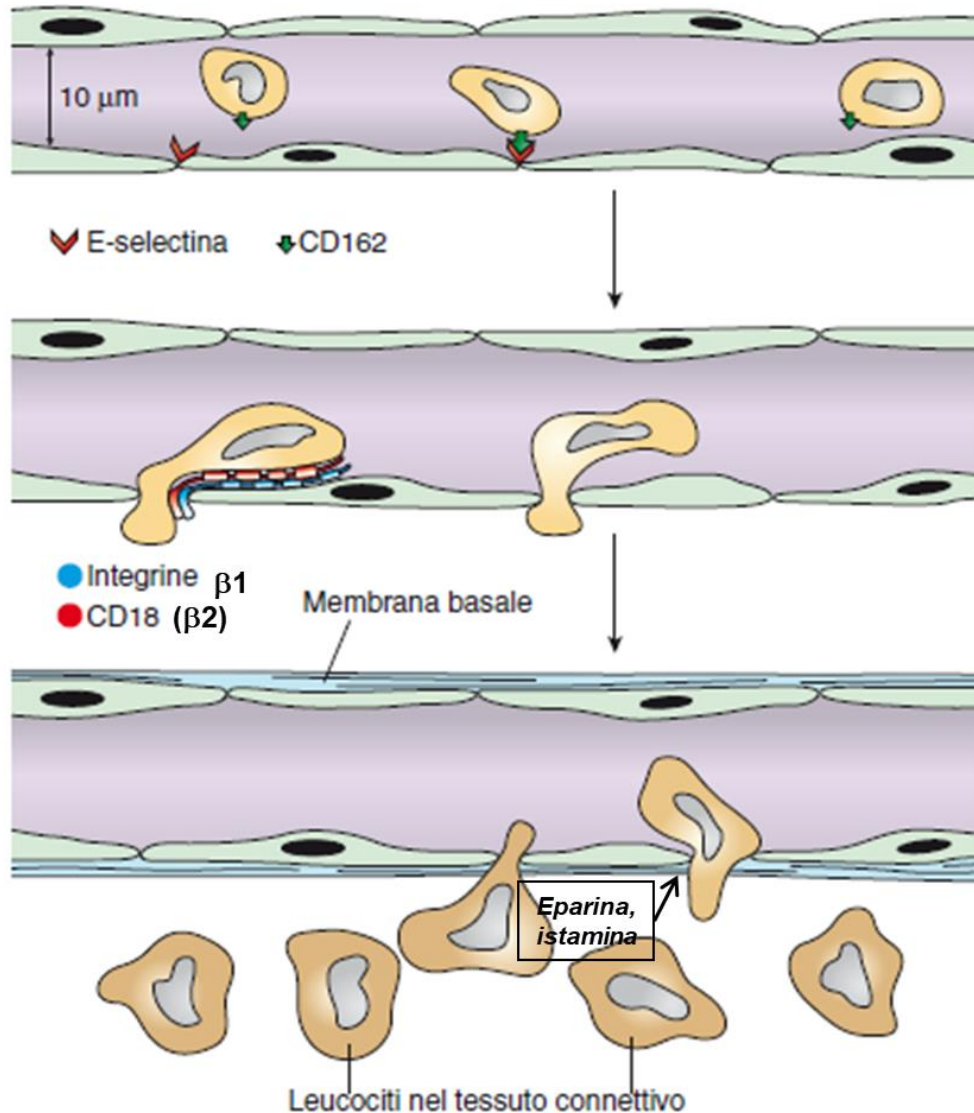
**Never Let Monkeys Eat Bananas**

**Leucocitosi**  
**Leucopenia**



*I granulociti circolanti sono solo una parte di tutti quelli presenti nell'organismo* (compartimento ematico, midollare e tessutale)

**Diapedesi** : migrazione dei leucociti attraverso la parete del vaso in seguito a opportuni stimoli chemotattici.



I fattori chemotattici (chemochine, C5a del complemento) inducono la comparsa prima di selectine (legame debole tra E selectine e leucociti e il leucocita «rotola» sulla superficie endoteliale)...

...poi integrine (LFA-1 VLA-5, CD-18 e altre) e di molecole di adesione della superfamiglia delle immunoglobuline (ICAM): si forma un legame più forte (adesione stabile)

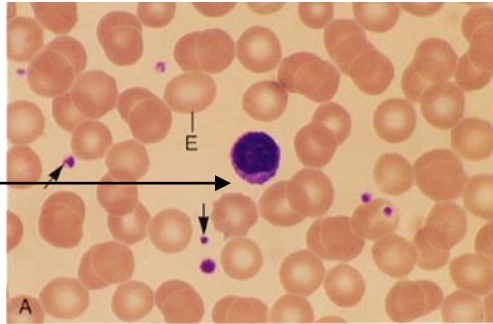
Infine si ha la migrazione del leucocito attraverso la giunzione intercellulare aperta dall'istamina ed eparina (rilasciate dai mastociti del t. connettivo) e successivo passaggio della membrana basale (dopo la digestione del collagene IV).

Il gradiente delle molecole chemotattiche guiderà infine i leucociti nei siti di infiammazione: **chemotassi**

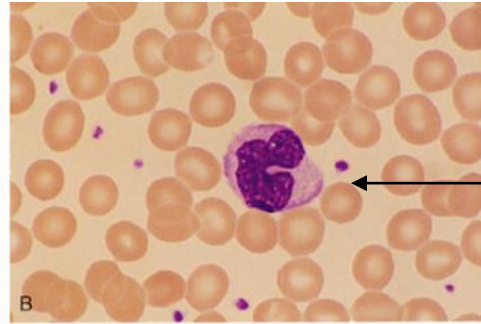
# Leucociti o globuli bianchi

**GRANULOCITI** con granuli: neutrofili, eosinofili, basofili  
**AGRANULOCITI** : linfociti e monociti (senza granuli)

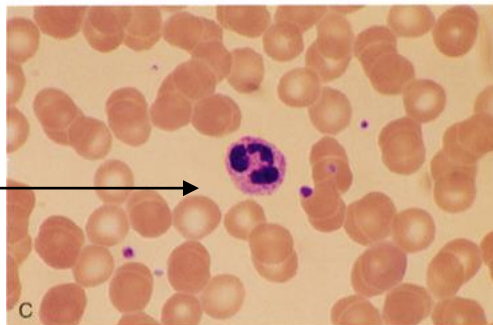
Linfocita  
(8-10  $\mu$ )



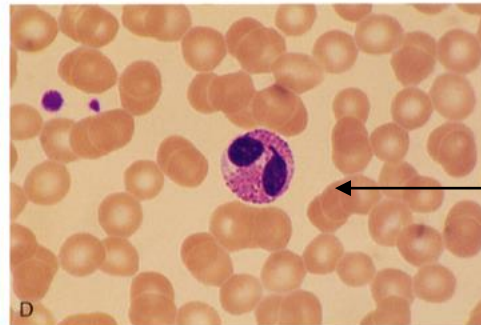
Monocita  
(14  $\mu$ )



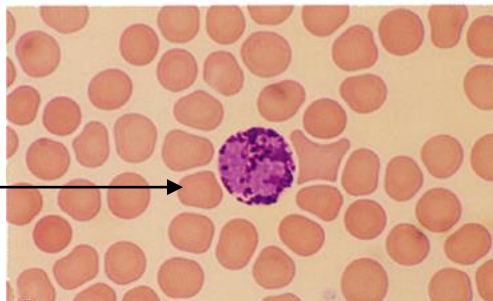
Granulocita  
Neutrofilo  
(9-10  $\mu$ )  
"polimorfonucleato"

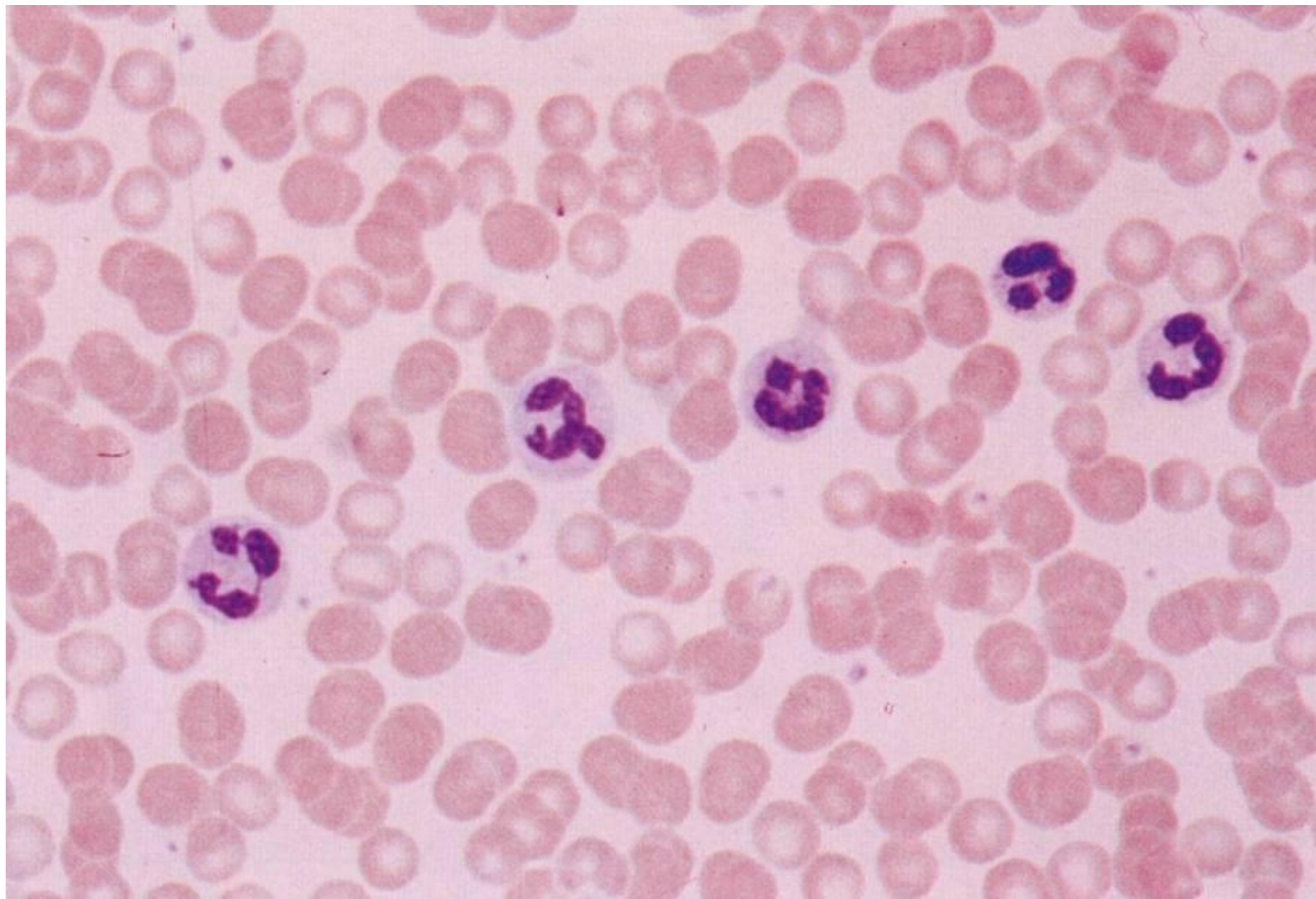


Granulocita  
Eosinofilo (12  $\mu$ )

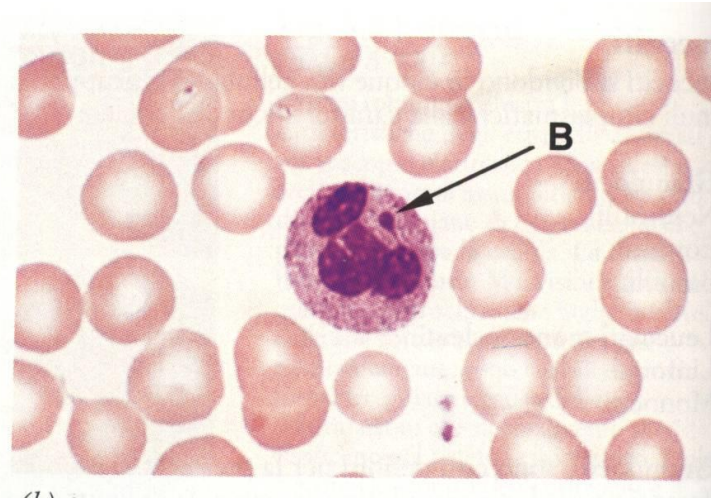
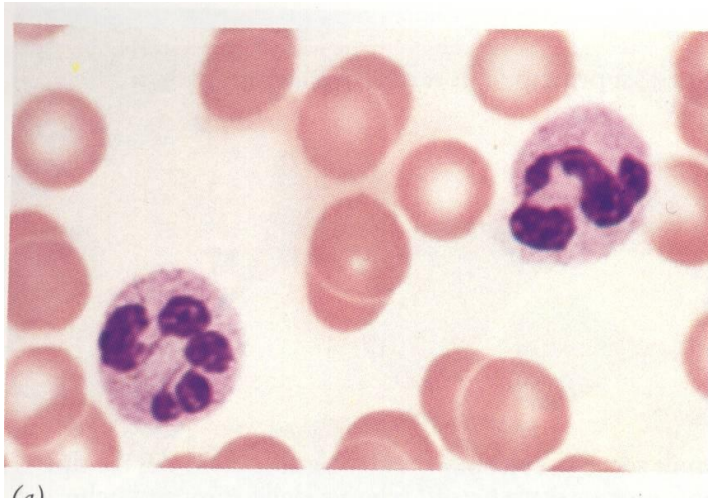


Granulocita  
Basofilo (10  $\mu$ )





# NEUTROFILI (o polimorfonucleati):



**Combattono le infezioni batteriche e fungine: le prime cellule a migrare nei siti di infiammazione richiamati da molecole chemiotattiche**

- Sono il **40-70% dei leucociti circolanti nel sangue** ( $3000-6000/\text{mm}^3$ ); *si trovano anche nei compartimenti midollare (riserva) e tissutale*

*-Vita media: 8 ore nel sangue periferico e fino a 4 gg nei tessuti*

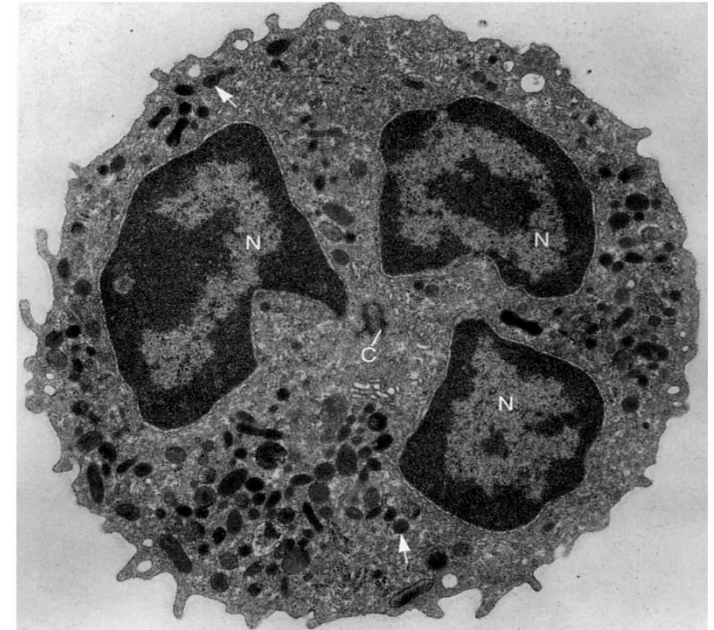
**-Diametro di 9-12  $\mu\text{m}$**

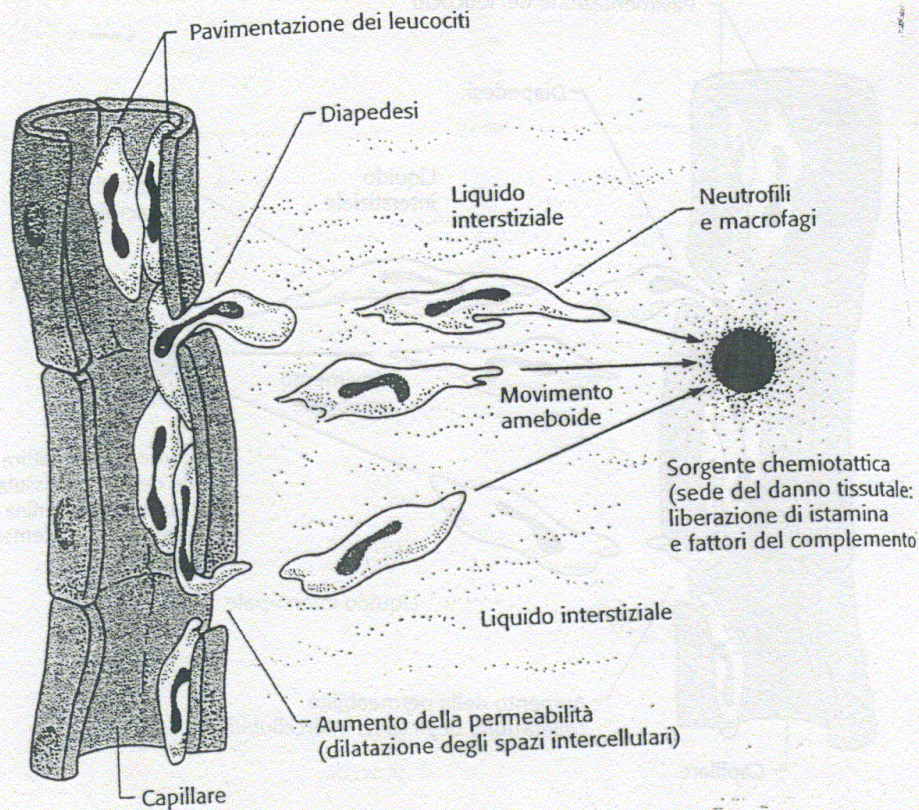
**-Nucleo polilobato** (2-5 lobi, facilitano il movimento ameboide) con espansioni unite da ponti cromatinici, ***molti granuli***

**-Presenza di cromosoma X etero-cromatinico nel 3% degli individui di sesso femminile** (Corpo di Barr)

# *Granulociti NEUTROFILI*

- *granuli primari o azzurrofili* : lisosomi con idrolasi acide (**mieloperossidasi**, fosfatasi acida, glucuronidasi, elastasi); contengono anche il lisozima, defensine e le serin-proteasi neutre
- *granuli secretori secondari o specifici* (i più numerosi): lattoferrina, lisozima, proteasi (collagenasi), fosfatasi alcalina e glicoproteine di tipo diverso che determinano l'inizio del processo di fagocitosi
- *granuli terziari* con gelatinasi, catepsine



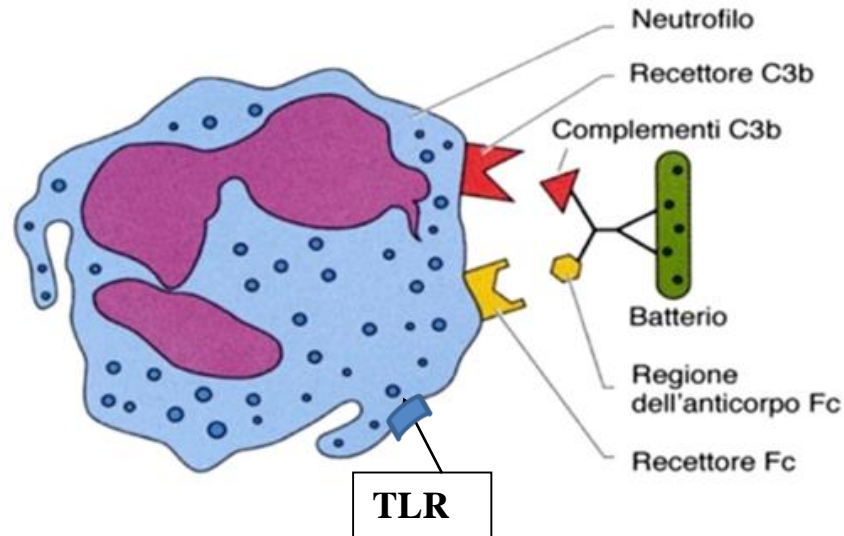


***I neutrofili*** sono *richiamati nel sito di infiammazione da specifici fattori chemotattici* (prodotti dai batteri o da altri componenti del sangue o C5a del complemento, etc) e.....

***1- Fagocitano batteri e funghi***

***2- Intrappolano batteri e miceti in reti*** (di MEC, enzimi antimicrobici e DNA extracellulari) ***o NET*** (*neutrophil extracellular traps*), utili forse anche per i virus

***3- Degranulano:*** rilasciano sostanze antimicrobiche e fattori chemotattici per altre cellule infiammatorie



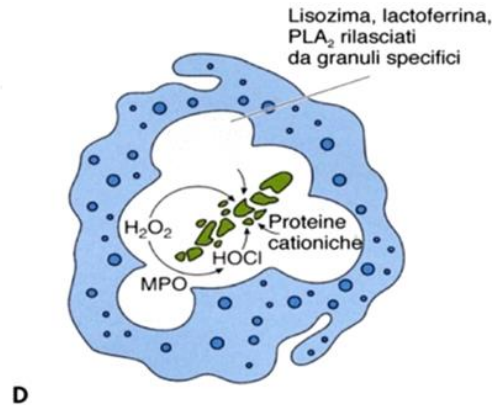
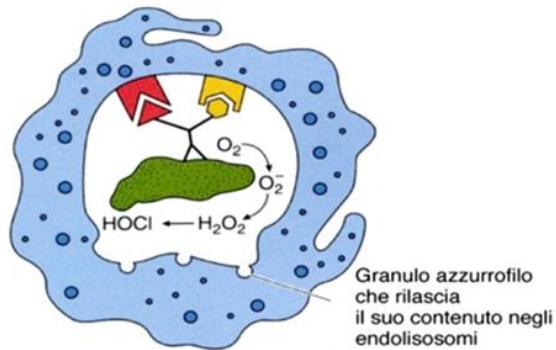
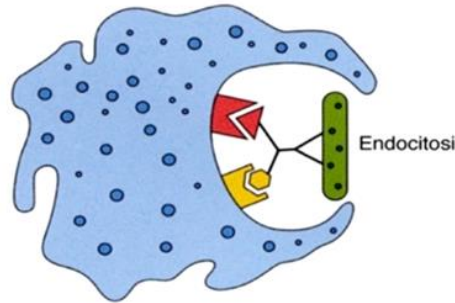
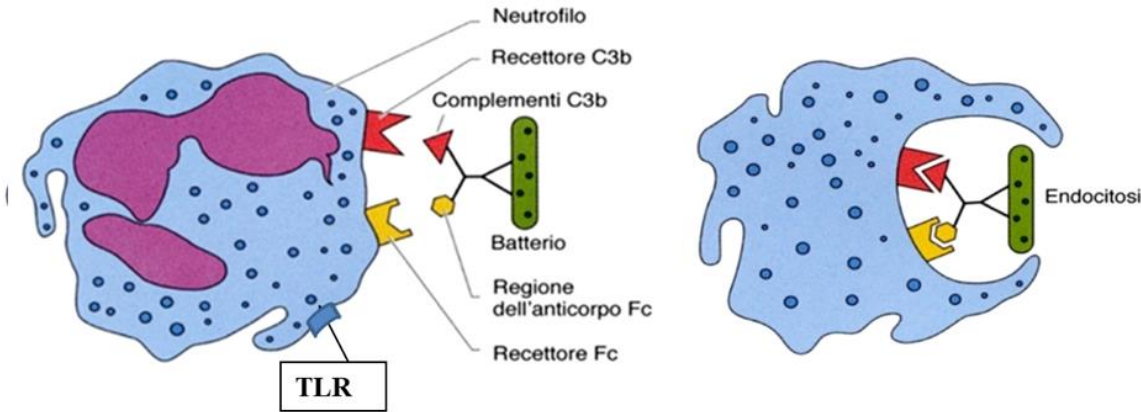
*Sulla membrana dei neutrofili sono presenti **recettori**:*

- per **molecole espresse o rilasciate dal microrganismo; alcuni sono chiamati *TLR* (**Toll-like**) che *riconoscono sequenze* delle molecole microbiche (es, *lipopolisaccaride sui batteri*)**
- per **molecole che si legano agli antigeni** quali le immunoglobuline e recettori **per componenti del complemento o altre molecole che legano e rendono riconoscibili microrganismi: opsonizzazione**



# Fagocitosi operata dai neutrofili

- 1) Riconoscimento del microorganismo (opsonizzazione)
- 2) Cambiamenti nel citoscheletro e formazione di pseudopodi e del *fagosoma* con il microorganismo opsonizzato



3) *Fusione di granuli azzurrofilici e specifici con il fagosoma e utilizzo di meccanismi ossidativi e non ossidativi per l'uccisione dei microorganismi.*

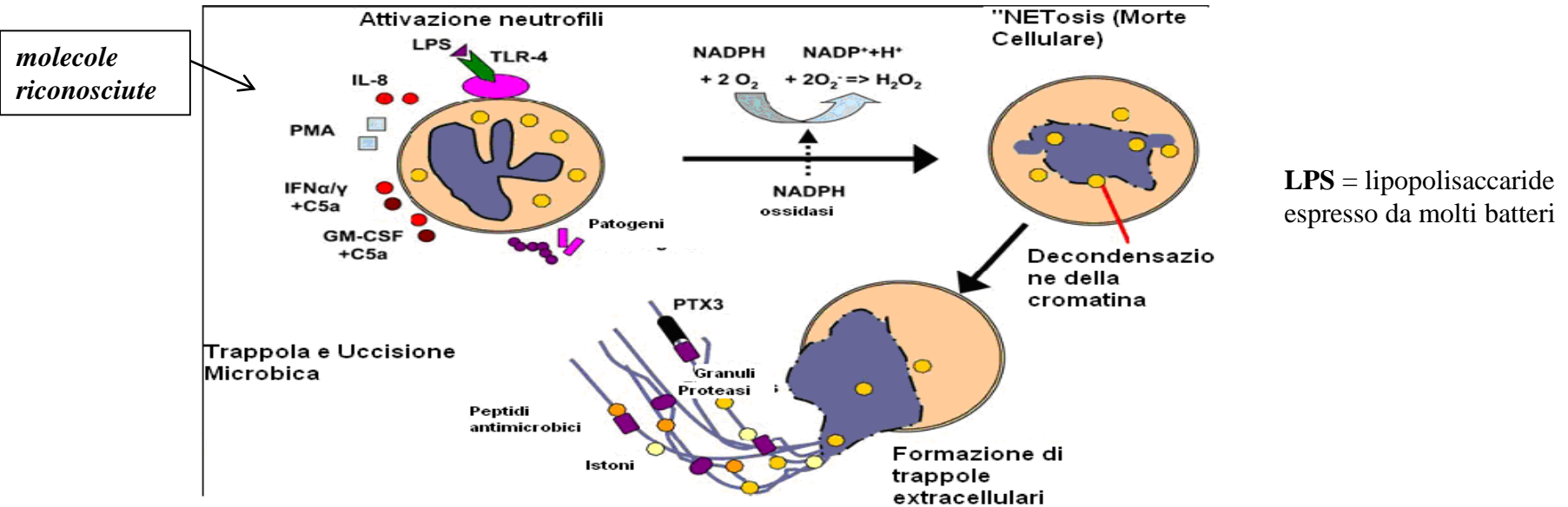
- I meccanismi battericidi ossigeno-dipendenti coinvolgono la formazione del perossido di idrogeno, di ROS e acido ipocloroso (**burst ossidativo o esplosione respiratoria**)

- I meccanismi non ossidativi coinvolgono **defensine, serin-proteasi, lisozima e lactoferrina** di granuli primari e secondari che degradano le membrane del microorganismo e legano il ferro, necessario per la crescita batterica, prevenendone così la proliferazione

4) **Formazione del corpo residuale**

5) **Degenerazione e morte dei neutrofili** che possono essere fagocitati dai macrofagi o accumularsi con formazione del *pus*

# Formazione delle «trappole» per microorganismi o NET (neutrophil extracellular traps)



**Strutture di DNA condensato** (cromatina nucleare o mitocondriale) *cariche di molecole, enzimi antimicrobici (serina-proteasi) e probabilmente piastrine: catturano ed uccidono patogeni.*

Enzimi dei granuli citoplasmatici (elastasi neutrofila, che promuove la decondensazione dei cromosomi e in una fase successiva, la mieloperossidasi con ruolo poco chiaro) entrano nel nucleo per svolgere la cromatina e formare le "trappole" extracellulari di neutrofili (NET) ovvero reti utilizzate per catturare e neutralizzare i patogeni.

*I neutrofili e i batteri catturati verranno poi fagocitati dai macrofagi tissutali*

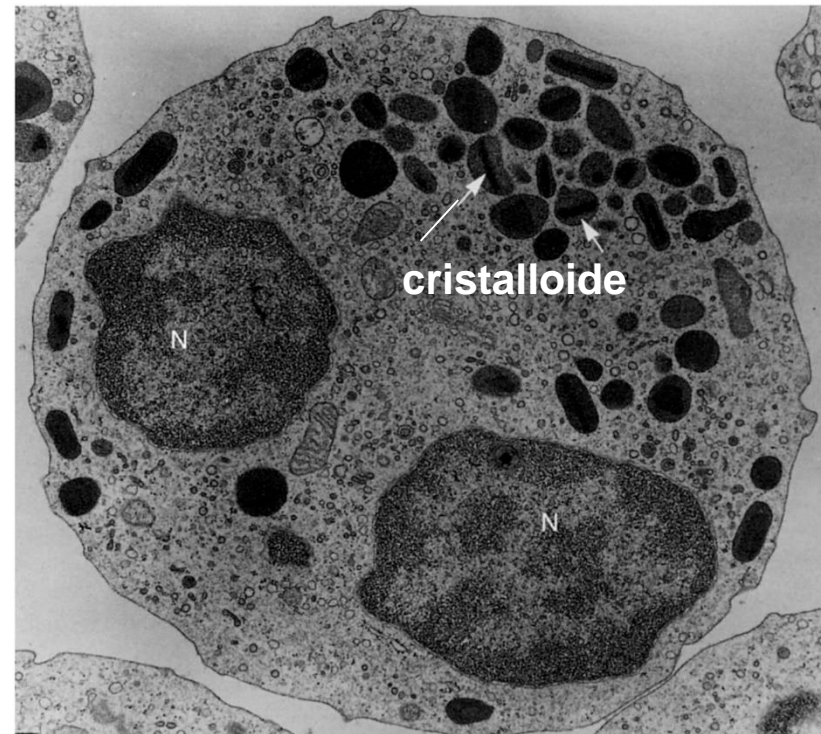
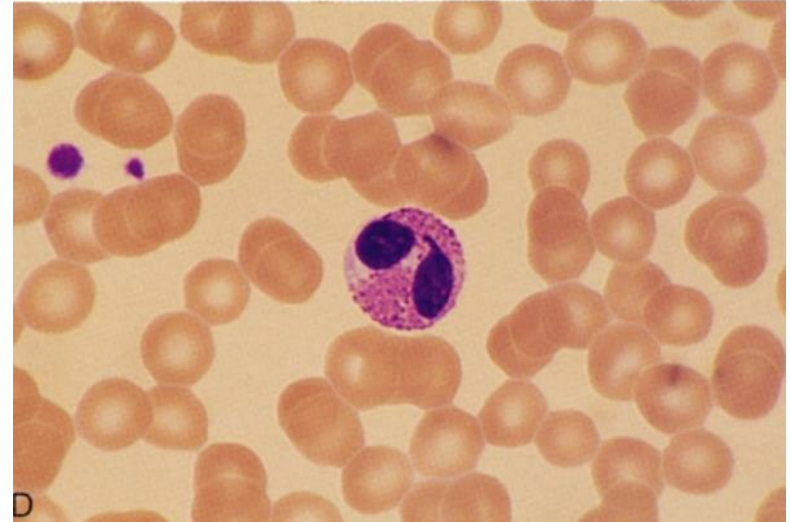
# EOSINOFILI

- 2 – 4% *LEUCOCITI CIRCOLANTI*

Il numero degli eosinofili è soggetto ad un ritmo cicardiano (aumenta la mattina);  
diametro:  $\sim 12\mu\text{m}$

- **Combattono le infezioni parassitarie e intervengono nelle reazioni allergiche**

- *Ciclo vitale* di 3-6 ore nel sangue e 8-12 giorni nel connettivo
- *Nucleo bilobato*
- **Granuli primari e secondari** tondeggianti con *cristalloide* al centro contenente proteina basica maggiore (MBP) con cui *si lega a molecole cariche negativamente della membrana di cellule parassitarie, tramite Ac*), altre proteine *cationiche* (ECP, neutralizza l'eparina), perossidasi, citochine, fattori di crescita, etc



# *Funzioni dei GRANULOCITI EOSINOFILI*

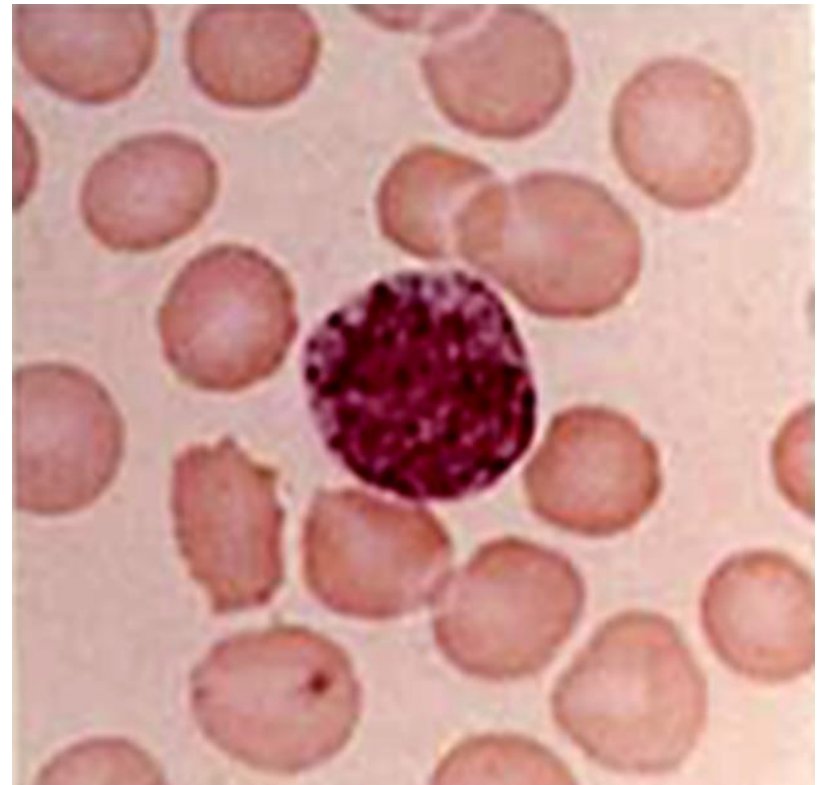
Cellule mobili, aumentano di numero nel corso di **infezioni parassitarie (elminti)** e delle **reazioni allergiche**

- *Infezioni parassitarie: quando l'organismo da fagocitare è troppo grosso, rilasciano il contenuto dei granuli o i granuli all'esterno (meccanismi diversi). Posseggono recettori TLR per il complemento e per immunoglobuline (IgG e IgE)*
- *Reazioni allergiche: moderano i processi infiammatori e le reazioni allergiche o di ipersensibilità degradando l'istamina e altri mediatori e fagocitando i complessi Ag-Ac. Sono attratti nei siti di infiammazione da sostanze rilasciate dai mastociti e dai basofili (istamina, eparina, fattore chemotattico per gli eosinofili)*

Sono **abbondanti nelle mucose dell'organismo** (naso, polmone, tratto gastro-intestinale, apparato riproduttivo, cute) e **migrano anche nei tessuti linfoidei** (linfonodi, timo, milza)

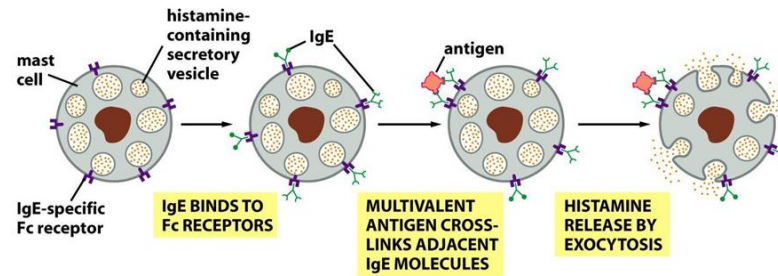
# BASOFILI

- Sono *i leucociti meno numerosi* (0,5 - 1%) e sono soggetti a ritmo cicardiano (aumentano di notte); mobili; - *nucleo bilobato*, diametro di 8 – 10  $\mu\text{m}$



- Svolgono **funzioni simili a quelle dei mastociti: producono e liberano il contenuto dei loro granuli in infiammazioni e reazioni allergiche**
- Contengono:
  - *granuli primari o azzurrofilo* (lisosomi)
  - *granuli basofili o specifici* con eparina (anticoagulante) ed istamina (vasodilatatore), leucotrieni (provocano contrazione muscolatura liscia), IL-4

# **I BASOFILI** sono coinvolti nell'infiammazione e nelle reazioni allergiche



**ALLERGENI** (polveri, pollini, farmaci): provocano produzione di IgE che si legano ai recettori sulle cellule con conseguente ...



... **ESOCITOSI DEI GRANULI** (eparina, istamina) che richiede anche presenza di calcio ed energia



**RILASCIO ISTAMINA E ALTRI MEDIATORI**



**VASODILATAZIONE** (abbassamento p. arteriosa, edema) E  
**CONTRAZIONE MUSCOLATURA DEI BRONCHI**

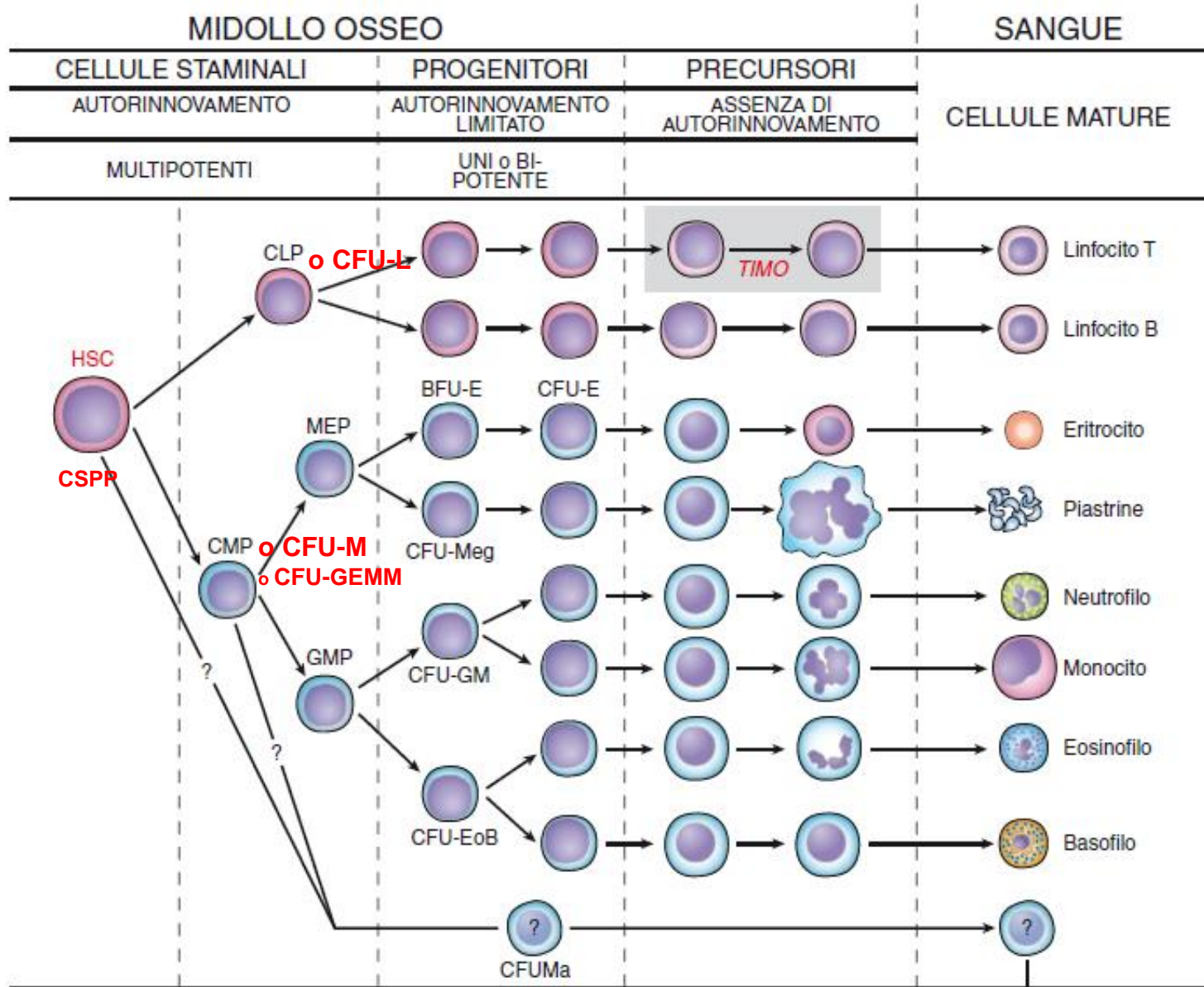
*In casi estremi, shock anafilattico, se vasodilatazione generalizzata e quindi forte calo pressione*

**I GRANULOCITI BASOFILI SONO SIMILI AI MASTOCITI DEL TESSUTO CONNETTIVO PER CONTENUTO E FUNZIONE, MA derivano da LINEE CELLULARI DISTINTE a partire da cellule staminali emopoietiche**

**I MASTOCITI SONO RESIDENTI NEL CONNETTIVO**

**I BASOFILI VI MIGRANO VEICOLATI DAL SANGUE**

HSC (Human Staminal Cell) o CSPP (cellula staminale pluripotente)



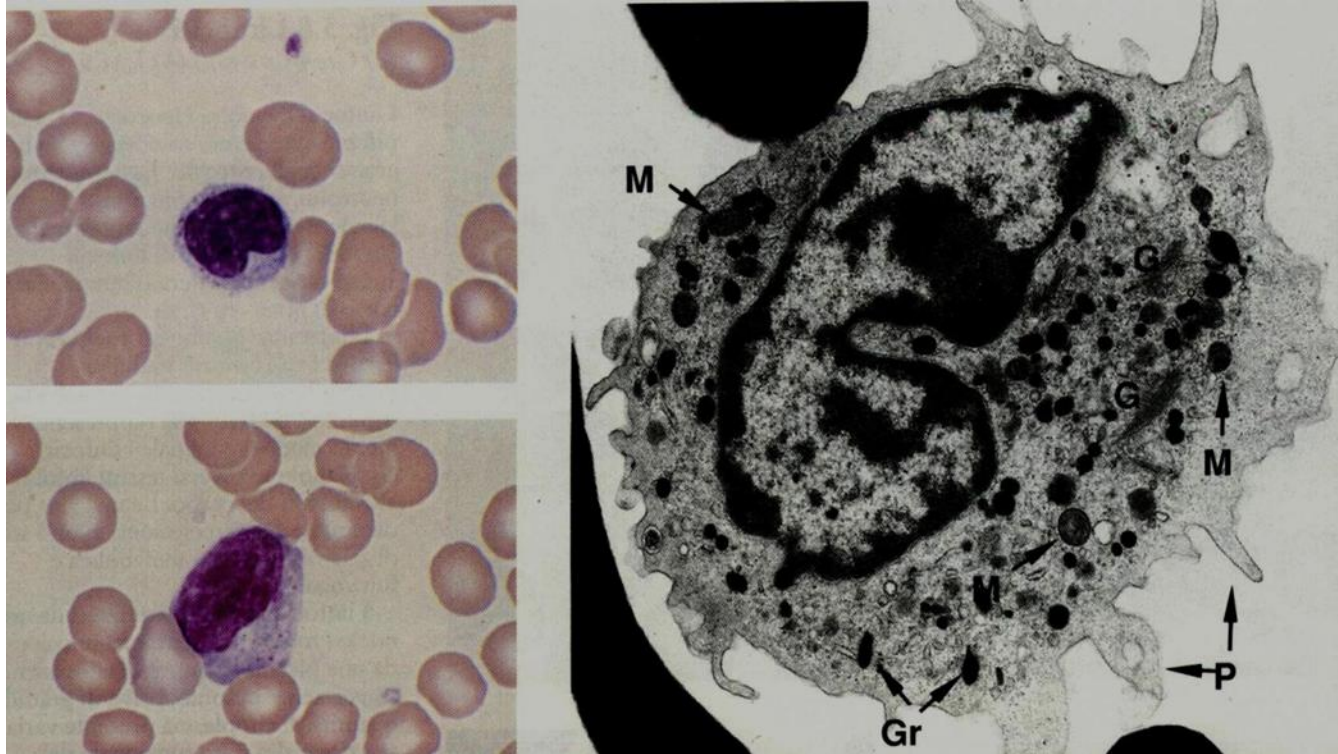
CMP (common myeloid progenitor)  
 CLP (common lymphoid progenitor)  
 MEP (megakaryocyte erythroid progenitor)  
 GMP (granulocyte-monocyte progenitor progenitor)  
 CFU (colony-forming cell )  
 BFU (burst-forming unit)

**CFU** = colony forming units, unità che formano colonie



# MONOCITI: *precursori dei macrofagi*

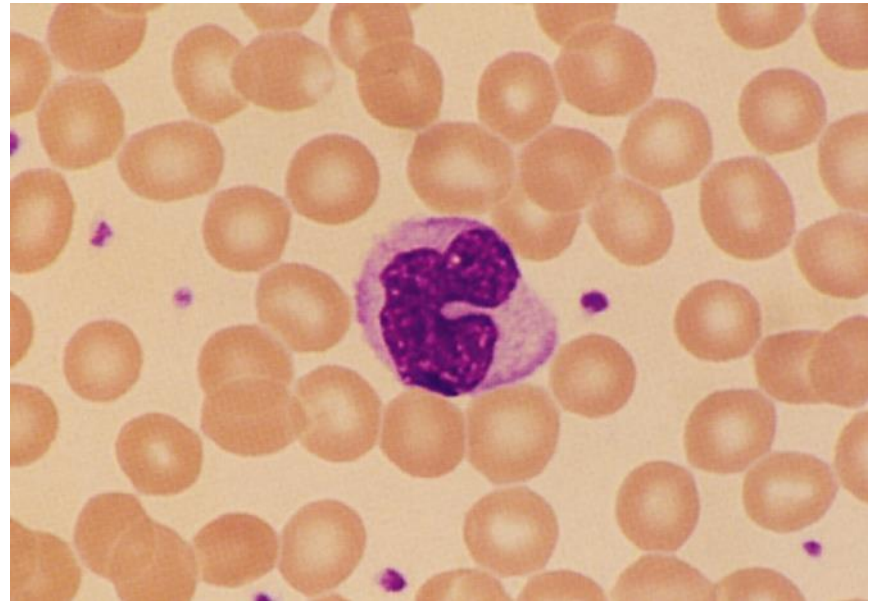
*monociti in fase circolante, macrofagi in fase tissutale*



- 3-8% dei leucociti, diametro di 12-18  $\mu\text{m}$
- **Nucleo** eccentrico, con forma variabile (generalmente **reniforme**)

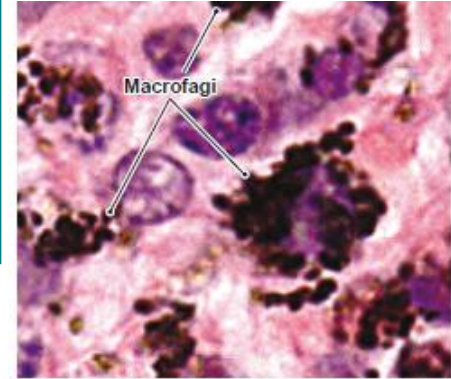
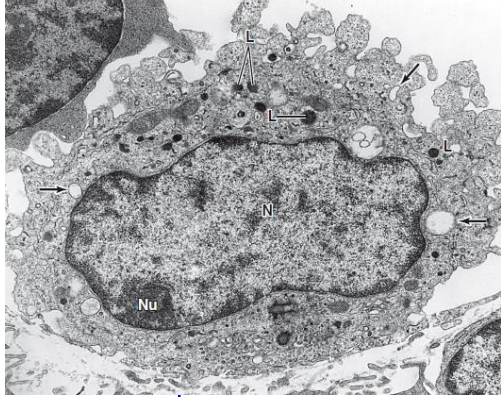
# MONOCITI

- Classificati come agranulociti ma contengono **granuli azzurrofil** (lisosomi)
- Presentano sulla loro superficie *recettori per la porzione Fc delle immunoglobuline*
- Hanno *vita breve* (2-3 giorni)
- Sono dotati di movimento



*Dopo attivazione divengono macrofagi (sistema dei fagociti mononucleati)* e fagocitano microrganismi e materiale estraneo

# SISTEMA DEI MACROFAGI O DEI FAGOCITI MONONUCLEATI: cellule capaci di fagocitare



**MONOCITA** (NEL SANGUE)

**ESCE DAI VASI DEL CONNETTIVO E DIVENTA:**

**OSTEOCLASTI**  
(T.OSSEO)

**CELLULA DI KUPFFER**  
(NEL FEGATO)

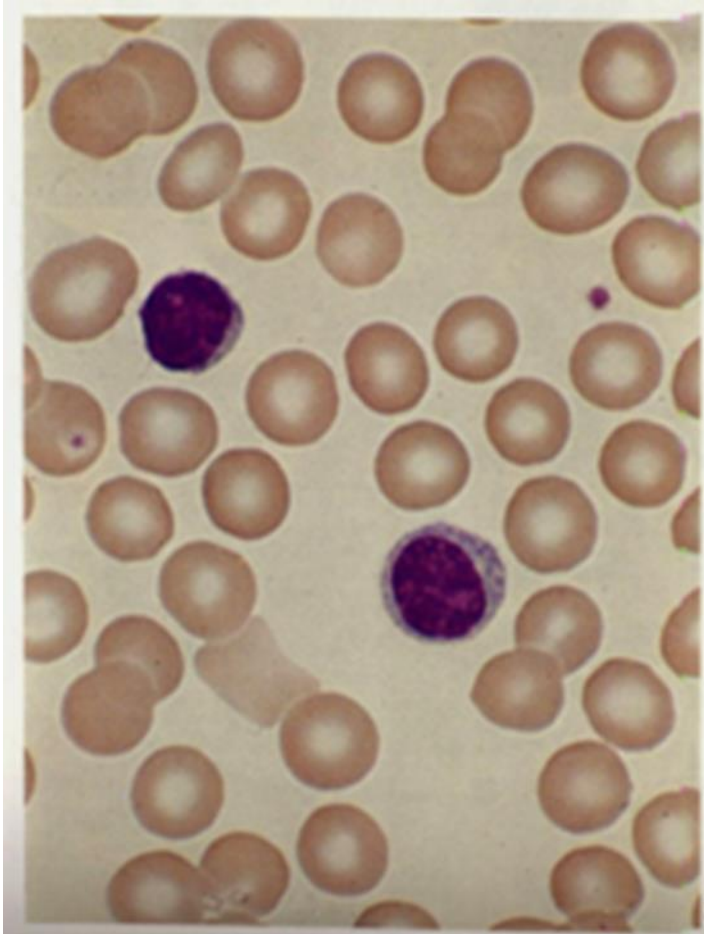
**MACROFAGI POLMONARI**  
(DUST CELLS POLMONE)

**CELLULA FAGOCITARIA**  
Emivita: circa 2 mesi

**CELLULE MESANGLIALI**  
(RENE)

**MACROFAGI**  
(CONNETTIVO LASSO, MILZA, LINFONODI)

# LINFOCITI

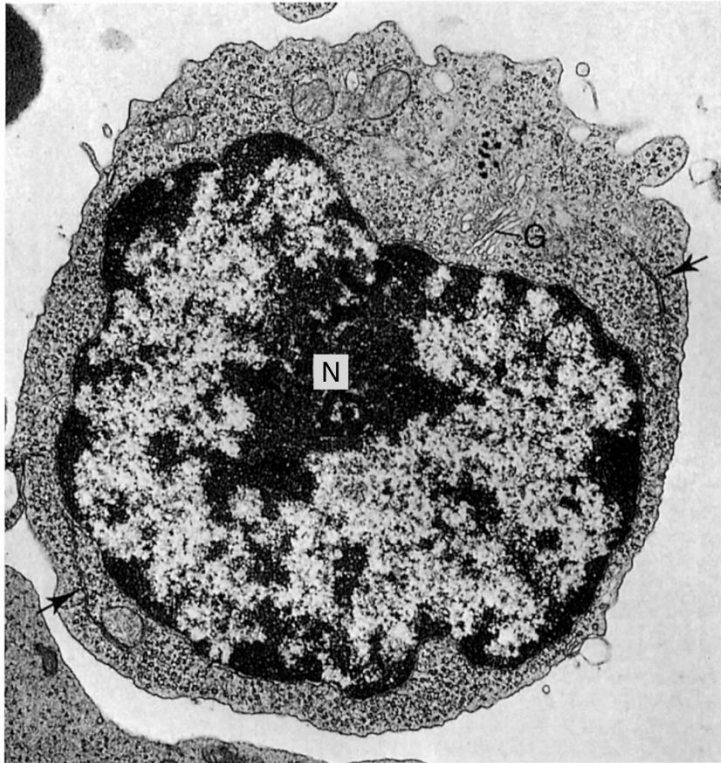


Rappresentano il 20-30 % dei leucociti

**Si trovano nel sangue, nella linfa e negli organi linfoidi:** sono cellule che transitano da un tessuto linfoide all'altro, circolando nel sangue

- **Piccoli** (diametro di 9-12  $\mu\text{m}$ , la maggior parte ) e **grandi linfociti** (9-15  $\mu\text{m}$  )
- Nucleo **sferico**, **membrana plasmatica con estroflessioni**
- **Pochi** granuli azzurrofilii
- Dotati di **attività ameboide**

# Funzioni dei LINFOCITI



- Sono **responsabili della risposta immunitaria specifica** (acquisita o adattativa): riconoscono e rispondono agli antigeni
- Non sono fagociti.  
Hanno bassa attività metabolica

## **I LINFOCITI** *si distinguono in base alla funzione in:*

- **Linfociti B**, derivanti dalla «borsa di Fabrizio» dei polli (dall'anatomista Fabrizio Acquapendente), *si differenziano nel midollo osseo*
- **Linfociti T** che *diventano immunocompetenti nel timo*; diversi sottotipi (citotossici, helper, etc.)
- **Linfociti natural killer (NK)**

**I diversi tipi di linfociti assolvono a funzioni diverse anche se correlate tra di loro.** Non sono distinguibili dal punto di vista morfologico ma presentano marker di superficie diversi

# Linfociti B

**I linfociti B**, piccoli linfociti (20-30% dei linfociti circolanti)

Posseggono il recettore BCR (Ig di superficie) per il riconoscimento di antigeni. Si differenziano in **plasmacellule** che producono grandi quantità di anticorpi (*risposta immunitaria di tipo umorale*).

*Si distinguono linfociti B naive e memory*

# Linfociti T

- Nel sangue sono il 60-80% dei linfociti circolanti
- Posseggono il recettore **TCR** con cui riconoscono antigeni presentati da altre cellule, legati al complesso maggiore di istocompatibilità (MHC). *Varie sottopopolazioni*
- **Funzione:** alcuni sottotipi (T citotossici) sono responsabili direttamente della *risposta immunitaria mediata da cellule* (killer con restrizione MHC); altri sottotipi (T helper) partecipano all'attivazione dei linfociti B e quindi, *indirettamente, partecipano all'immunità umorale che porta sempre alla distruzione di cellule 'estranee'* (funghi, parassiti, cellule infettate da virus, cellule tumorali)
- *Sono presenti anche in questo caso linfociti T memory*



# I linfociti Natural Killer (NK)

Sono i grandi linfociti ( 5-20% dei linfociti del sangue periferico) che uccidono cellule modificate senza restrizioni MHC (cellule tumorali, cellule infette prive di antigeni di istocompatibilità MHC) mediante le serino-proteasi che secernono

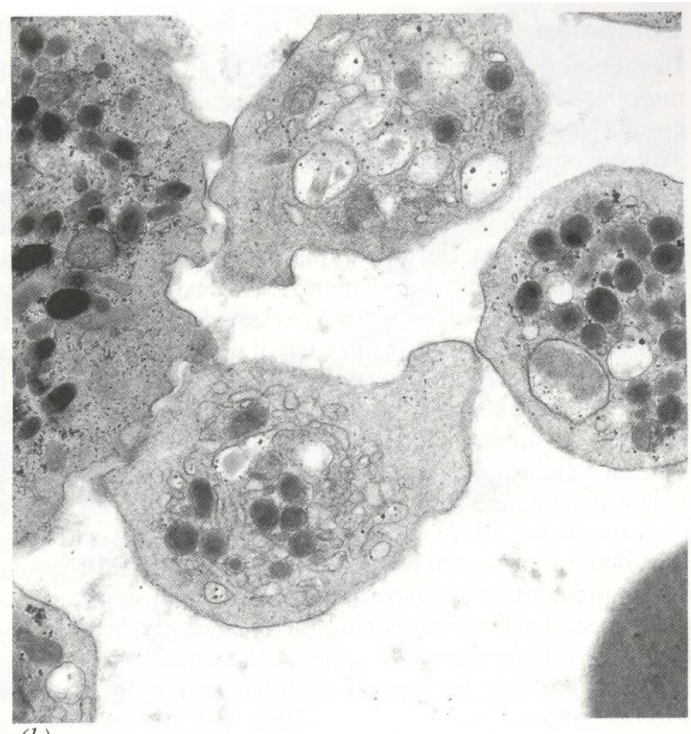
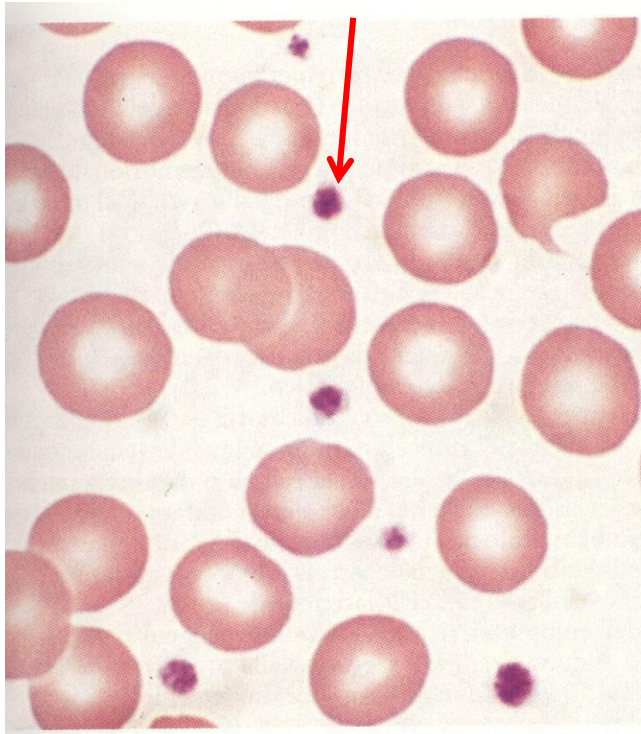
Esprimono *marker di superficie* (CD16, CD56 e CD 94) e il recettore per le IgG

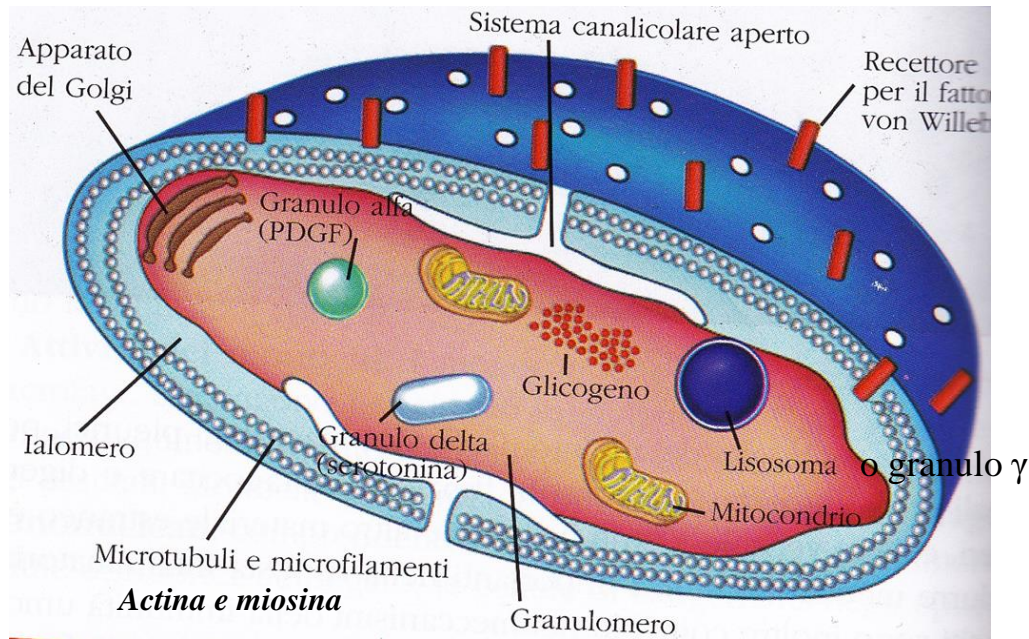
Il loro differenziamento avviene nel midollo osseo

# PIASTRINE (o trombociti)

*200.000/300.000 per  $\mu$ l*

- *Frammenti cellulari* di forma discoidale (diametro: 1,5 -4  $\mu$ m)
- *Derivano dai megacariociti*; vita media: 5-10 giorni
- Sono *anucleate* e contengono *granuli di vario tipo*, citoscheletro di microtubuli e microfilamenti, actina e miosina, mitocondri, glicogeno.
- *Presentano due zone*: una centrale granulare o **CROMOMERO**, e una periferica ialina o **IALOMERO**



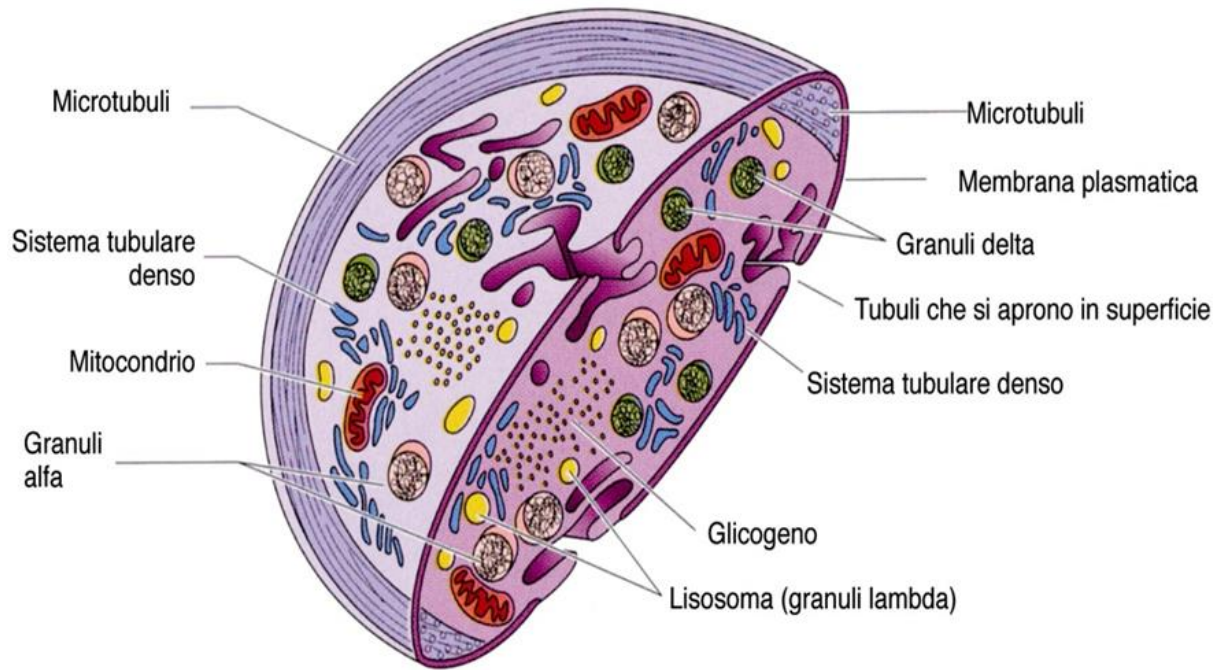


Lo **IALOMERO**, zona periferica, è costituita da un anello di microtubuli che danno forma discoidale alla piastrina e da elementi contrattili (filamenti di actina e di miosina)

IL **CROMOMERO** o **GRANULOMERO** o zona degli organelli contiene diversi tipi di granuli:

- **granuli  $\alpha$** , con proteine specifiche con ruolo nella coagulazione (tromboglobulina, fattore V e fattore VI della coagulazione, fibrinogeno), PDGF (*platelet derived growth factor*) e proteine di adesione
- **granuli densi o  $\delta$**  (*istamina*, adrenalina, serotonina,  $\text{Ca}^{++}$ , ADP, ATP)
- **granuli  $\lambda$** , lisosomi con enzimi idrolitici

# **PIASTRINE: caratteristiche della MEMBRANA PLASMATICA**



Nella **zona periferica**, presenza di:

- **INTEGRINE**  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  e altri recettori
- **GLICOCALICE** esterno costituito da proteoglicani, proteine adesive

**Zona membranosa** formata da introflessioni che formano un **SISTEMA CANALICOLARE APERTO** (in comunicazione con l'ambiente esterno) per scambio di materiali e un **SISTEMA TUBULARE DENSO** (dove avviene accumulo  $\text{Ca}^{2+}$  e metabolismo dell'acido arachidonico, acido grasso polinsaturato da cui derivano prostaglandine (vasodilatatori) e tromboxano (aggregazione piastrinica))

# Funzione delle piastrine

- **Emostasi e coagulazione del sangue**
- **Rigenerazione dei tessuti** (grazie ai fattori di crescita quali PDGF e TGF $\beta$  che inducono proliferazione cellulare)

## ***LE CELLULE ENDOTELIALI ALTERATE PRODUCONO:***

**Fattore di Von Willebrand**

**Tromboplastina tissutale**

**Endotelina  
(vasocostrittore)**

## ***LE PIASTRINE:***

**1. ADERISCONO** alle strutture **SOTTOENDOTELIALI** (lamina basale, collagene, fibre elastiche) mediante **integrine di membrana** e ciò innesca...

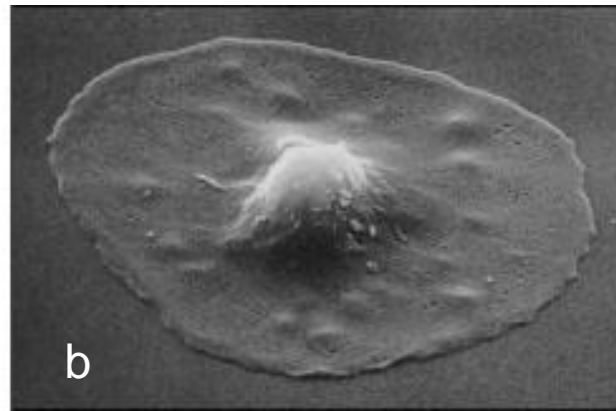
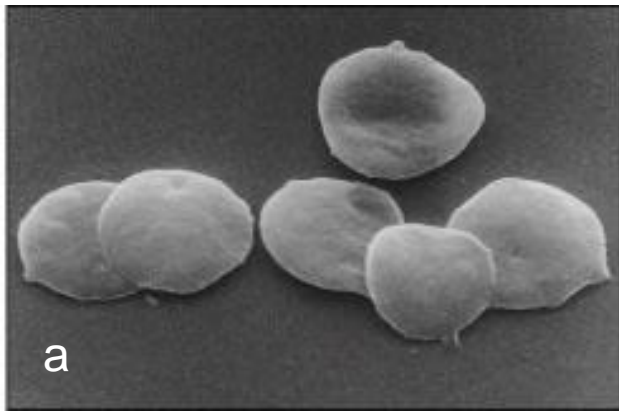


**... 2. RILASCIO DEL CONTENUTO DEI GRANULI ..**



**3. ... Vasocostrizione, ULTERORE AGGREGAZIONE CON CONSEGUENTE ATTIVAZIONE PIASTRINICA** (cambiamento forma), formazione del trombo piastrinico o trombo bianco e sua successiva conversione in coagulo dalla **trasformazione del fibronogeno in fibrina**

# *Attivazione piastrinica (cambiamento della forma)*



a) *Piastrine prima dell'attivazione*

b) *Piastrina attivata (ADP, trombina, fibre collagene, etc)*

c) *Piastrina attivata in uno stadio successivo, dopo contrazione mediata da liberazioni di ioni  $\text{Ca}^{2+}$  e dalla conseguente polimerizzazione della miosina-II.*

## ***Fasi dell' EMOSTASI:***

- 1 - Vasocostrizione***
- 2 - Aggregazione delle piastrine***
- 3 - Formazione del coagulo***
- 4- Retrazione e lisi del coagulo***



# Via classica della coagulazione

La coagulazione è caratterizzata da un funzionamento a cascata, in cui ogni fattore è una proteina ad attività enzimatica in grado di attivare un'altra proteina : *la successione degli eventi è estremamente specifica*

**Fattori intrinseci**  
(plasmatici e piastrinici)

*Reazioni  
a cascata*



**Fattore X**




**PROTROMBINA**  
plasmatica



**TROMBINA**



**FIBRINOGENO** plasmatico  **FIBRINA**  
(forma rete in cui rimangono impigliati globuli rossi, piastrine,  
e leucociti)



**COAGULO e sua  
retrazione**

**Fattori estrinseci**  
(tissutali)



**TROMBOPLASTINA**

Le reazioni avvengono  
sulla superficie del vaso  
danneggiato

## **EMOSTASI: *fasi finali***

- **Retrazione del coagulo** (grazie alla contrazione di actina e miosina): **i bordi del vaso danneggiato si avvicinano**
- **Lisi del coagulo**, ad opera della *plasmina* che deriva dal plasminogeno