

I GLOBULI BIANCHI (o LEUCOCITI): 6000-10000/mm³

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**

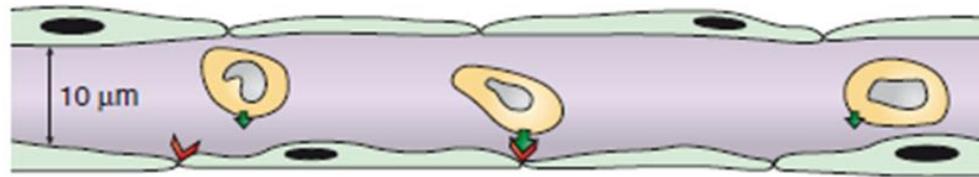
Never Let Monkeys Eat Bananas

Leucocitosi
Leucopenia



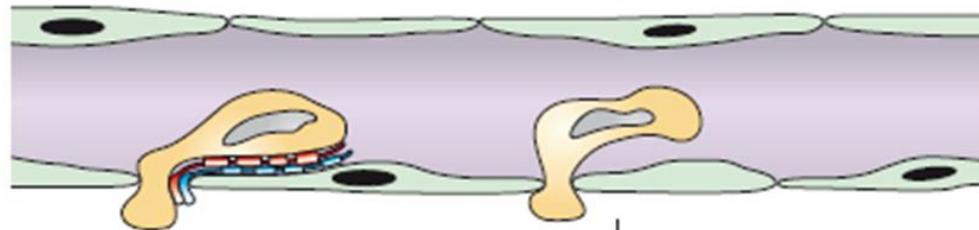
I granulociti circolanti sono solo una parte di tutti quelli presenti nell'organismo (compartimento ematico, midollare e tessutale)

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



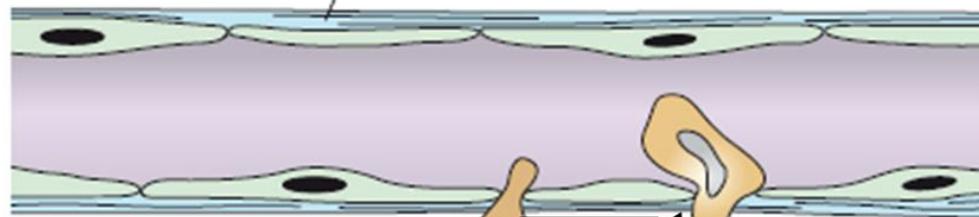
I **fattori chemotattici** (chemochine, C5a del complemento) **inducono la comparsa prima di selectine** (legame debole tra E selectine e leucociti e il leucocita «rotola» sulla superficie endoteliale)...

▼ E-selectina ▼ CD162



...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)

● Integrine β1
● CD18 (β2) Membrana basale



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).

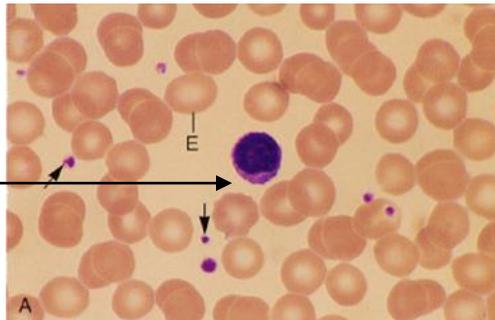


Il **gradiente delle molecole chemotattiche** guiderà infine i leucociti nei siti di infiammazione: **chemotassi**

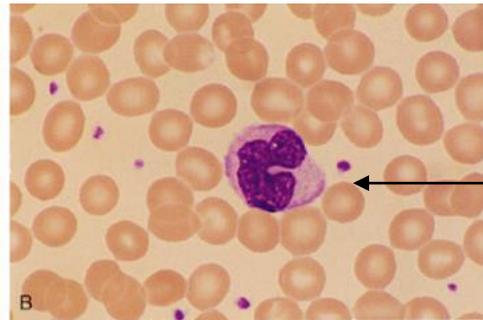
Leucociti o globuli bianchi

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

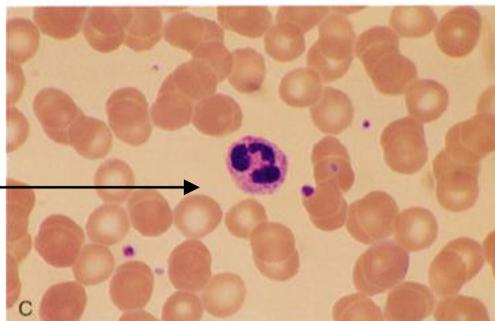
Linfocita
(8-10 μ)



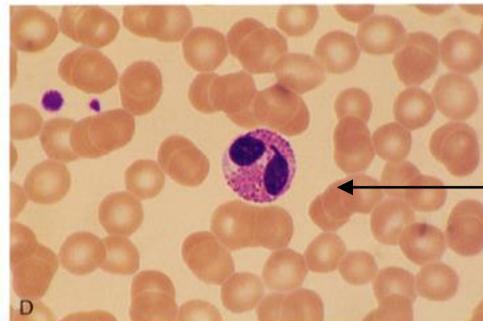
Monocita
(14 μ)



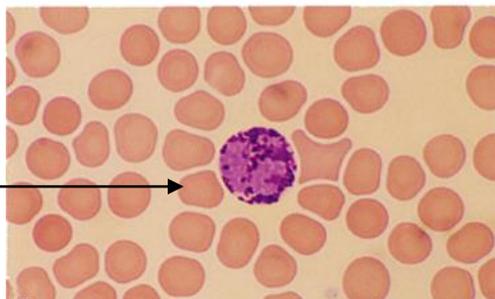
Granulocita
Neutrofilo
(9-10 μ)
"polimorfonucleato"

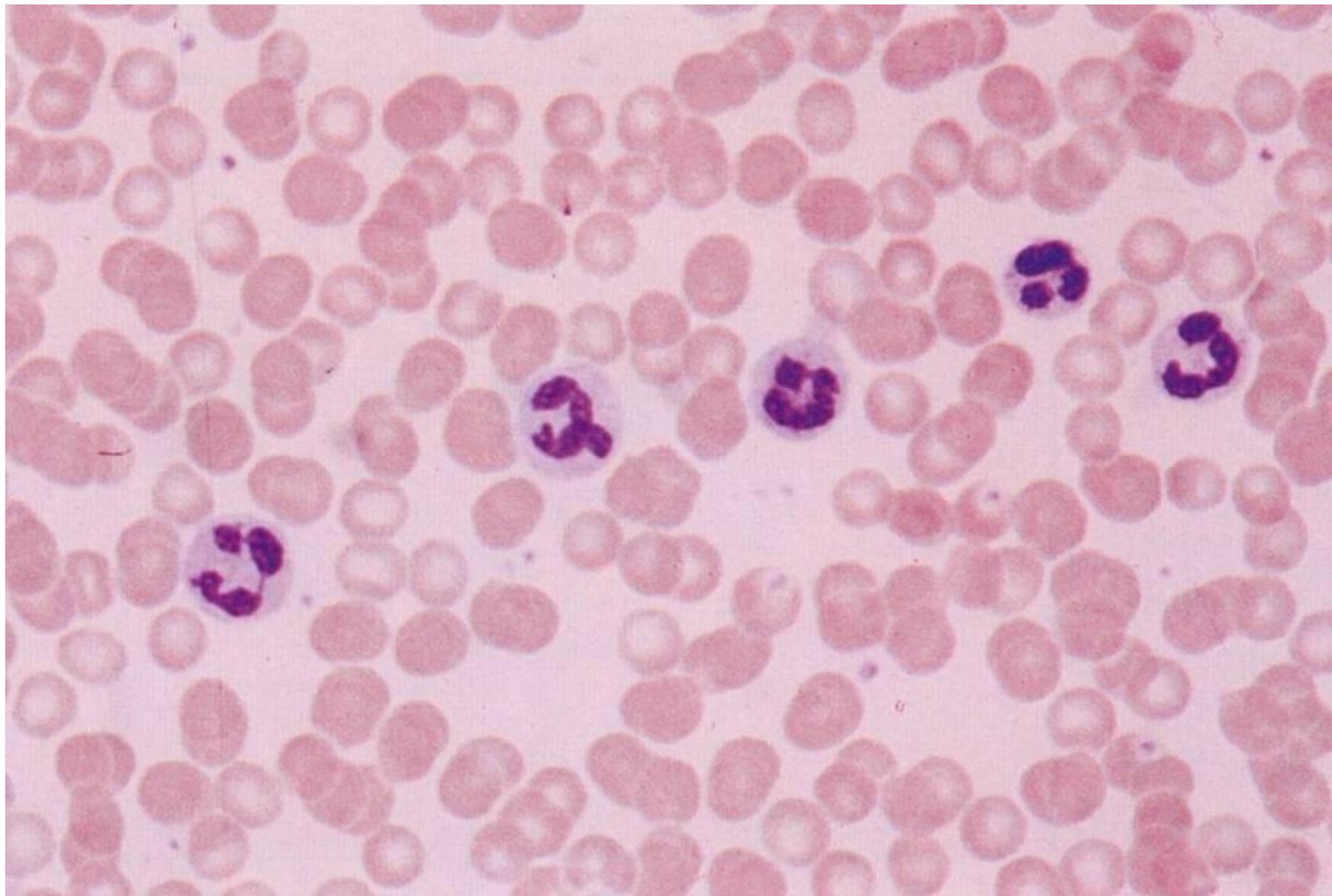


Granulocita
Eosinofilo (12 μ)

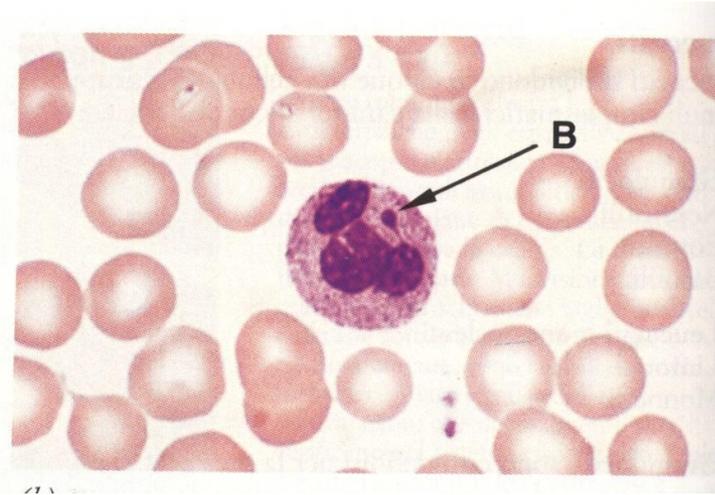
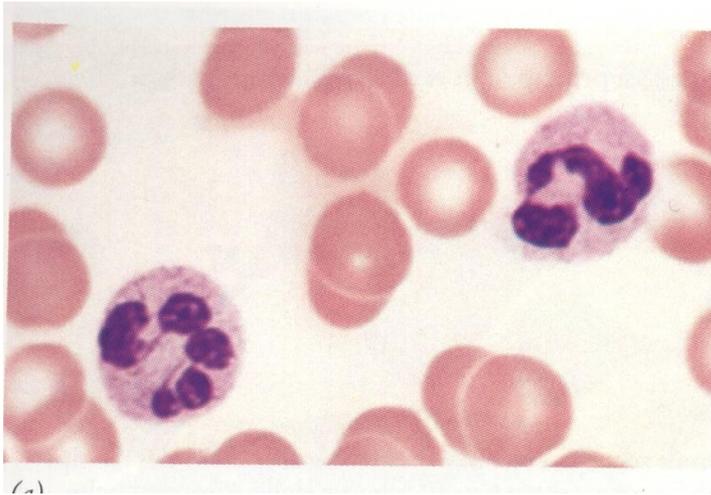


Granulocita
Basofilo (10 μ)





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

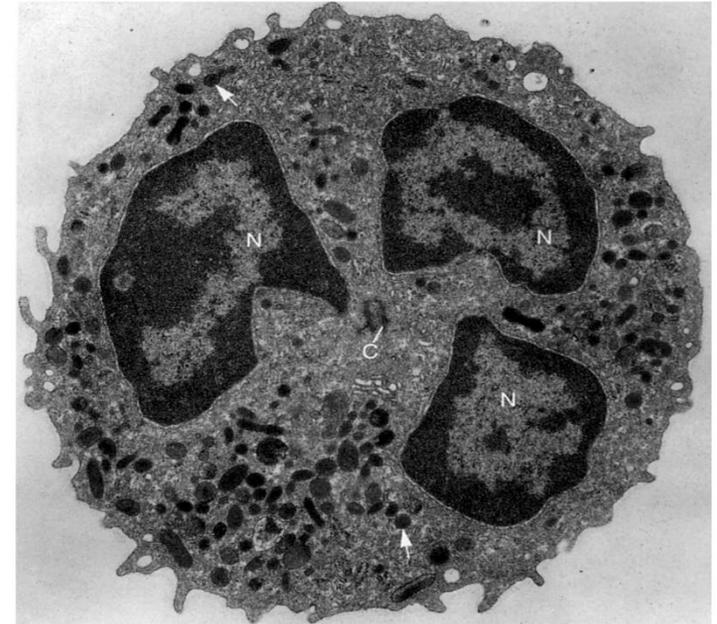
-Diametro di 9-12 μm

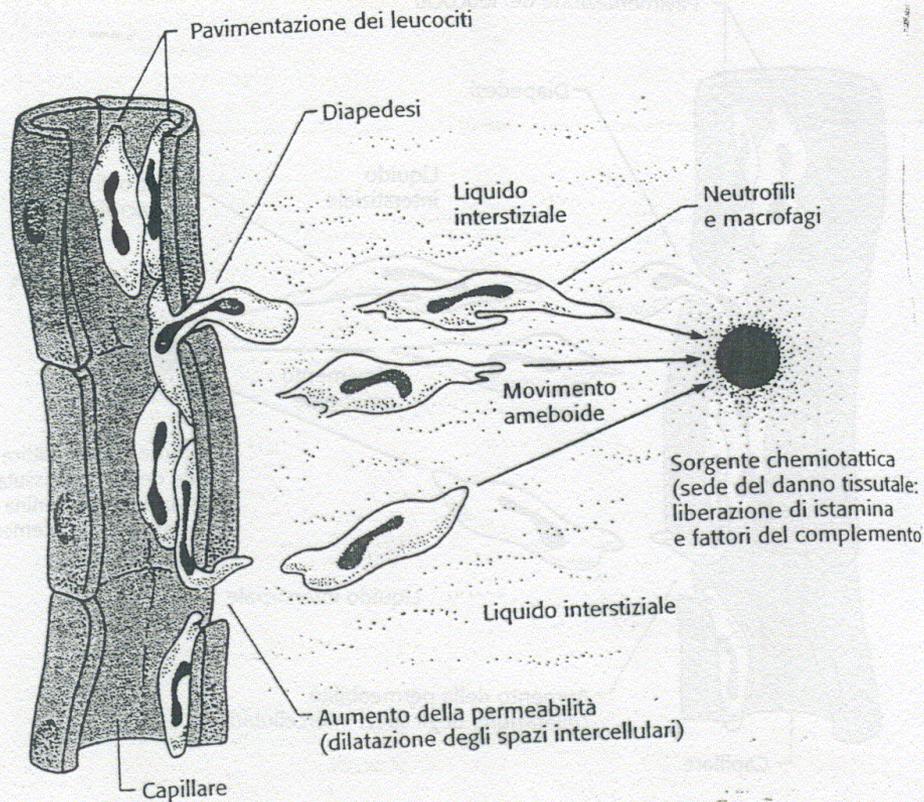
-Nucleo polilobato (2-5 lobi, facilitano il movimento ameboide) con espansioni unite da ponti cromatinici, ***molti granuli***

-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



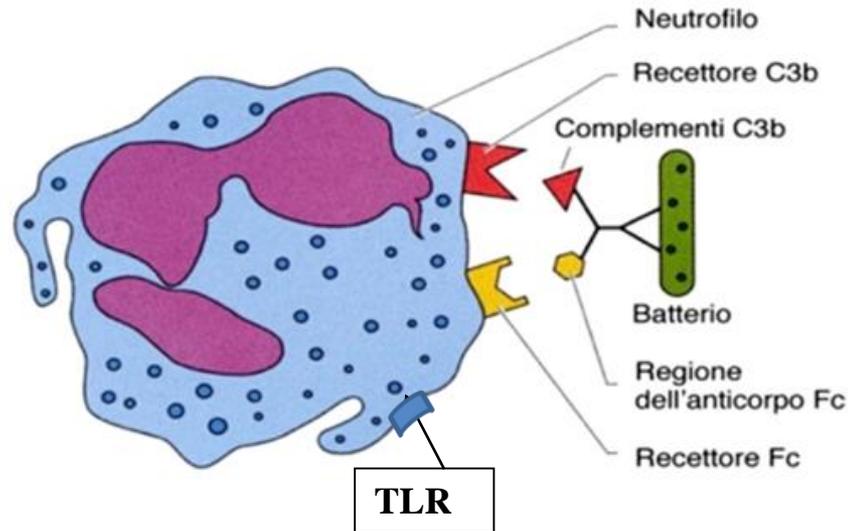


I neutrofili sono *richiamati nel sito di infiammazione da specifici fattori chemotattici* (prodotti dai batteri o da altri componenti del sangue o C5a del complemento, etc) e.....

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

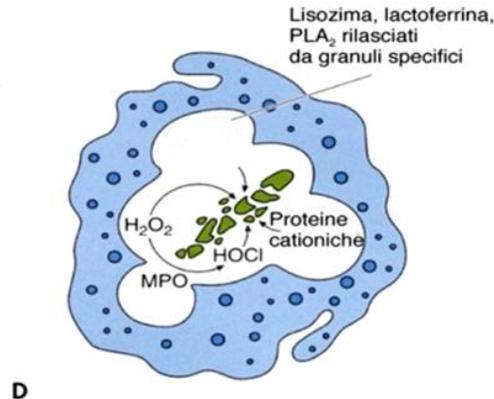
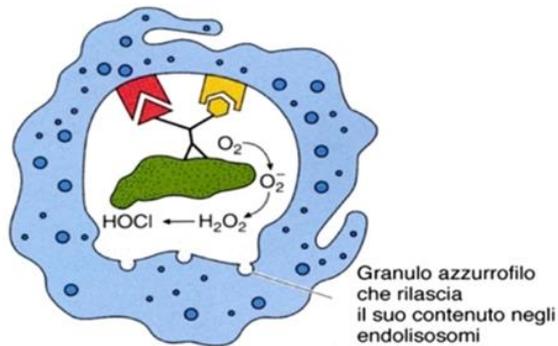
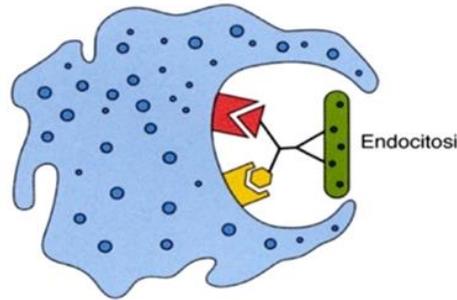
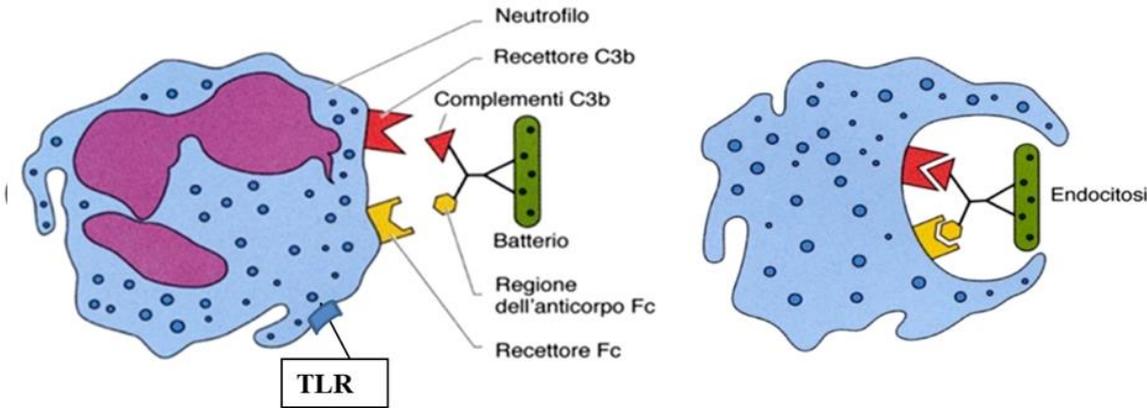


*Sulla membrana dei neutrofili sono presenti **recettori**:*

- 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.*

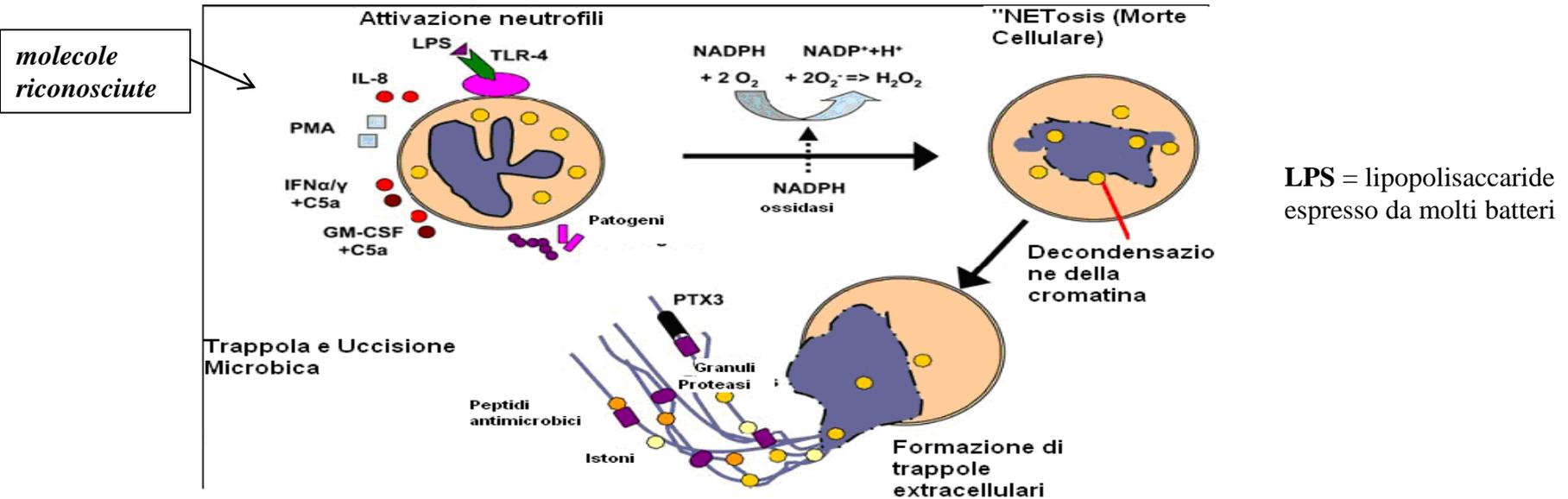
- I meccanismi battericidi ossigeno-dipendenti coinvolgono la formazione del perossido di idrogeno, di ROS e acido ipocloroso (**burst ossidativo o esplosione respiratoria**)

- 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

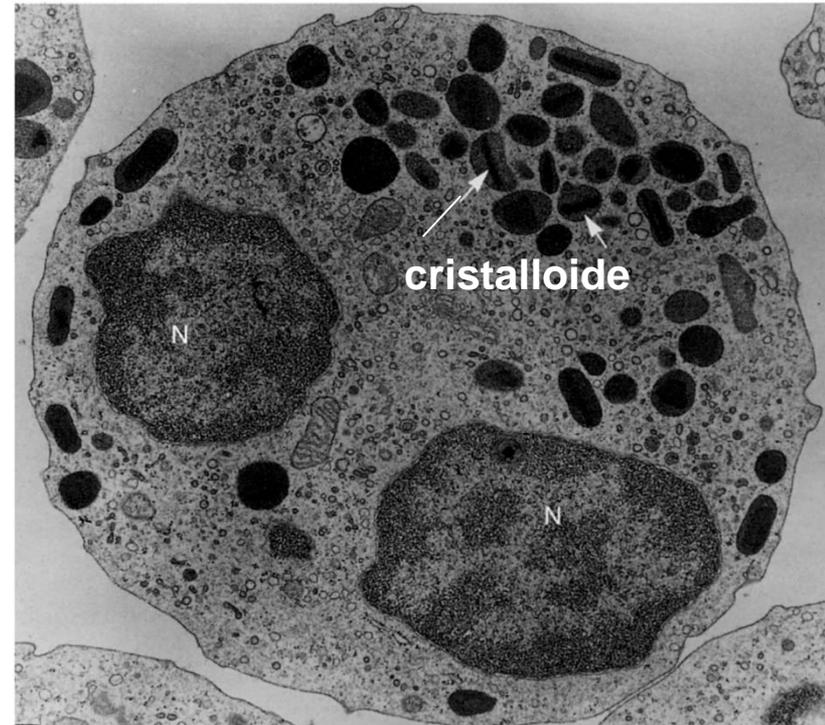
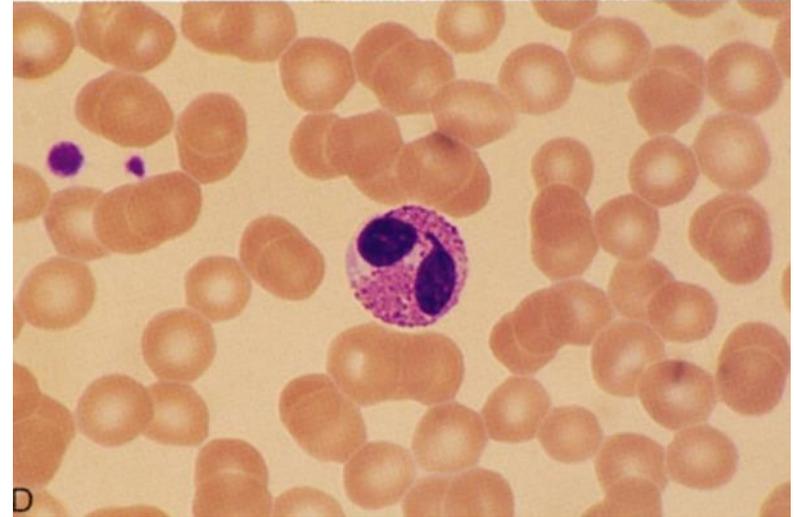
EOSINOFILI

- **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

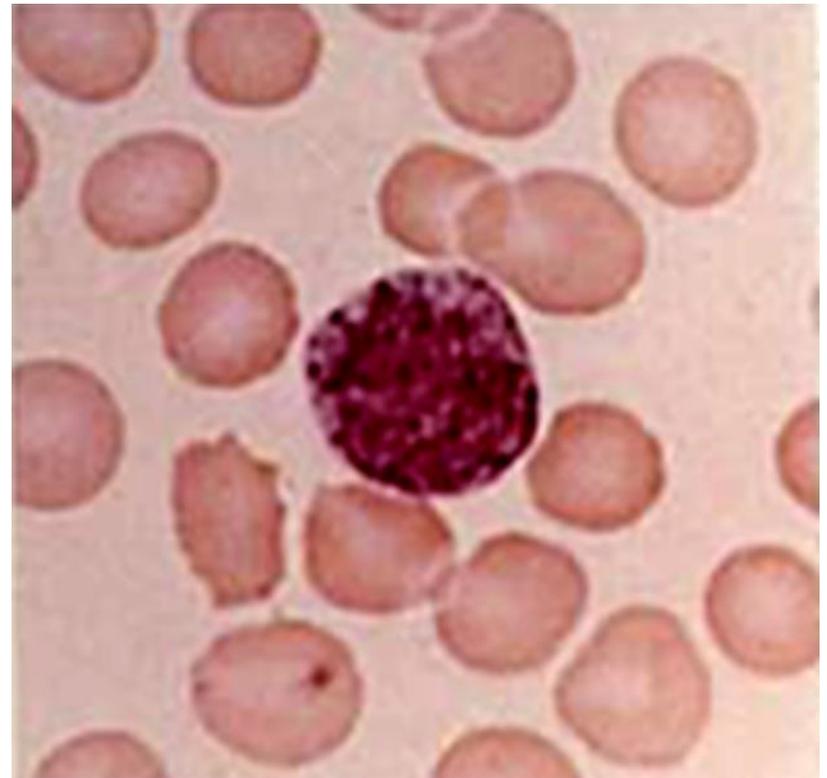
Cellule mobili, aumentano di numero nel corso di **infezioni parassitarie (elminti)** e delle **reazioni allergiche**

- *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)

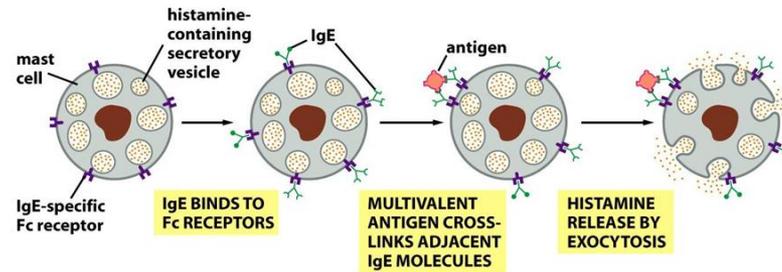
BASOFILI

- Sono *i leucociti meno numerosi* (0,5 - 1%) e sono soggetti a ritmo cicardiano (aumentano di notte); mobili; - *nucleo bilobato*, diametro di 8 – 10 μm



- 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**

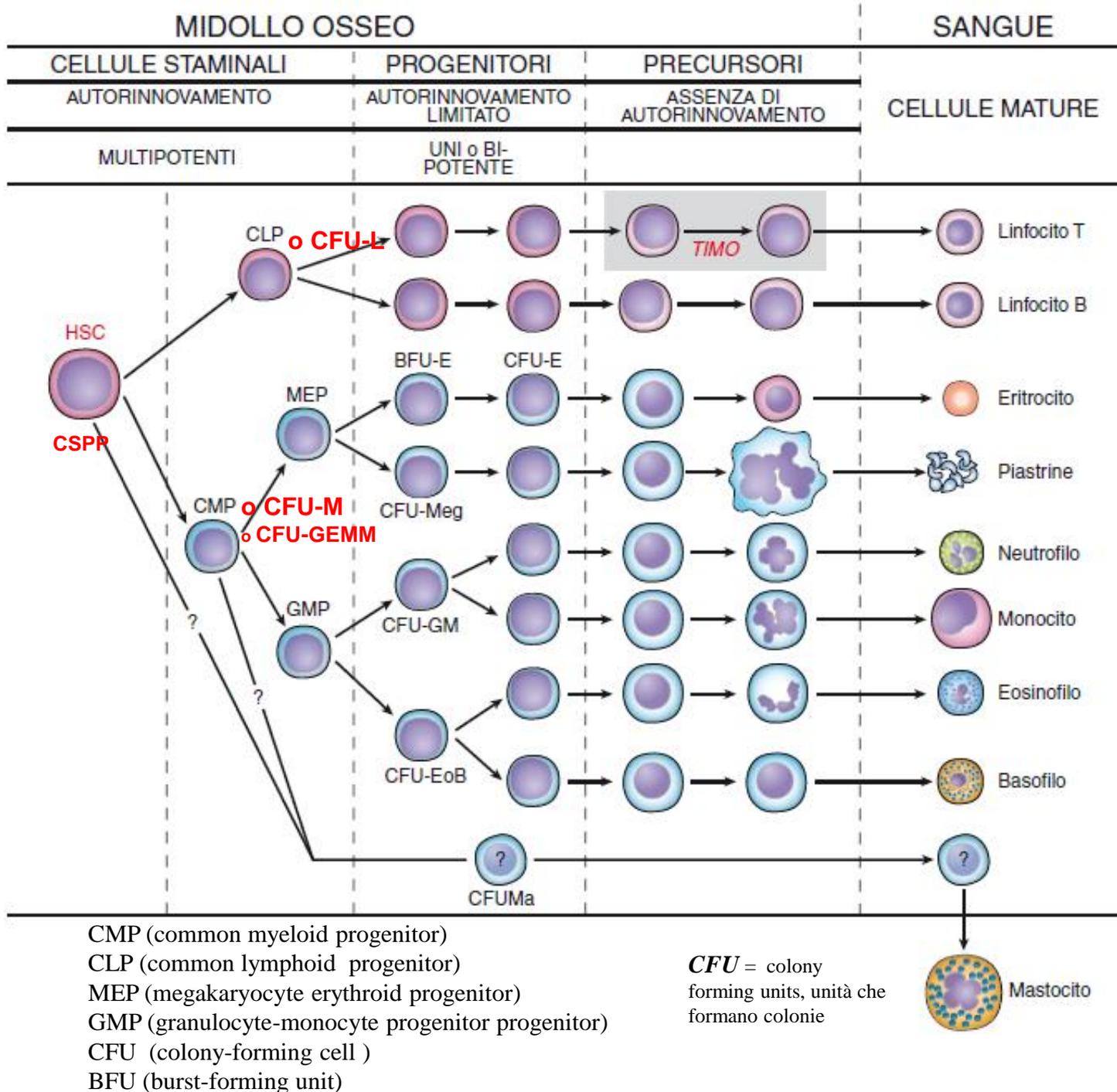
In casi estremi, shock anafilattico, se vasodilatazione generalizzata e quindi forte calo pressione

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

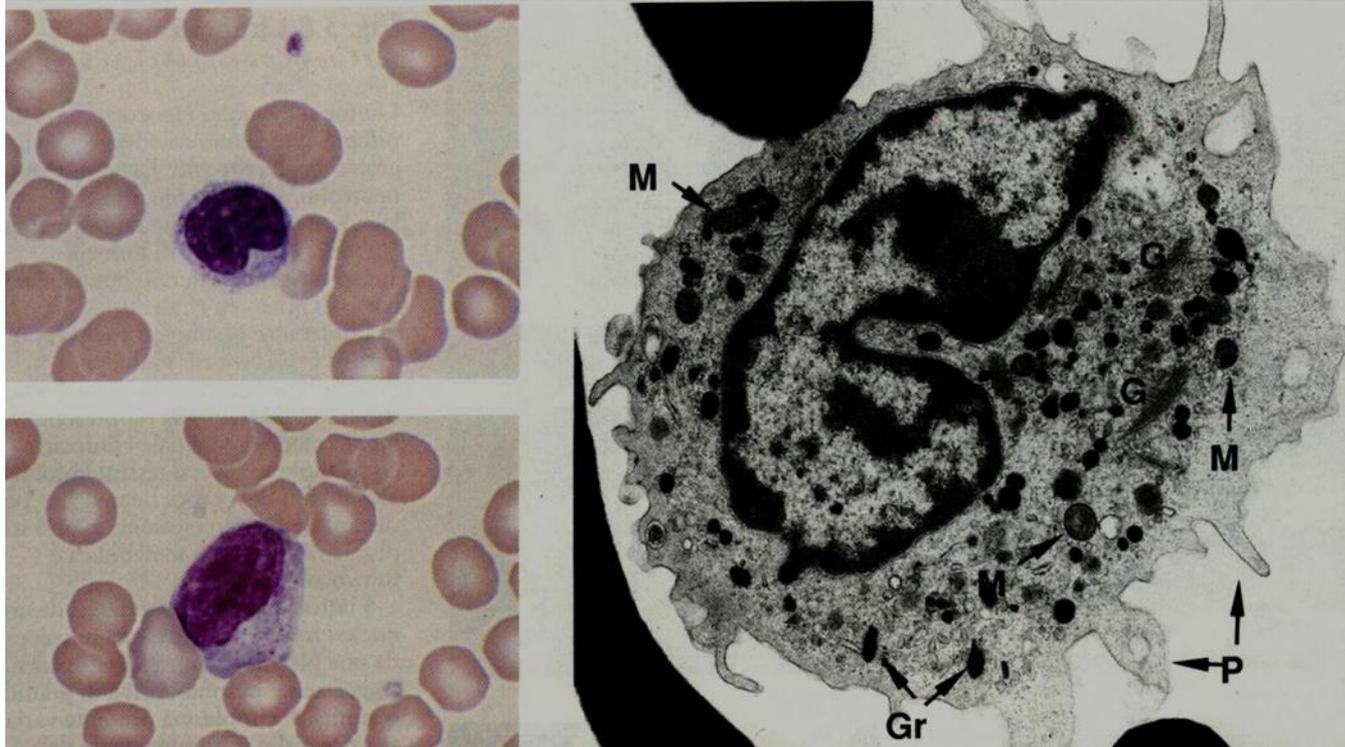
I BASOFILI VI MIGRANO VEICOLATI DAL SANGUE

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



MONOCITI: *precursori dei macrofagi*

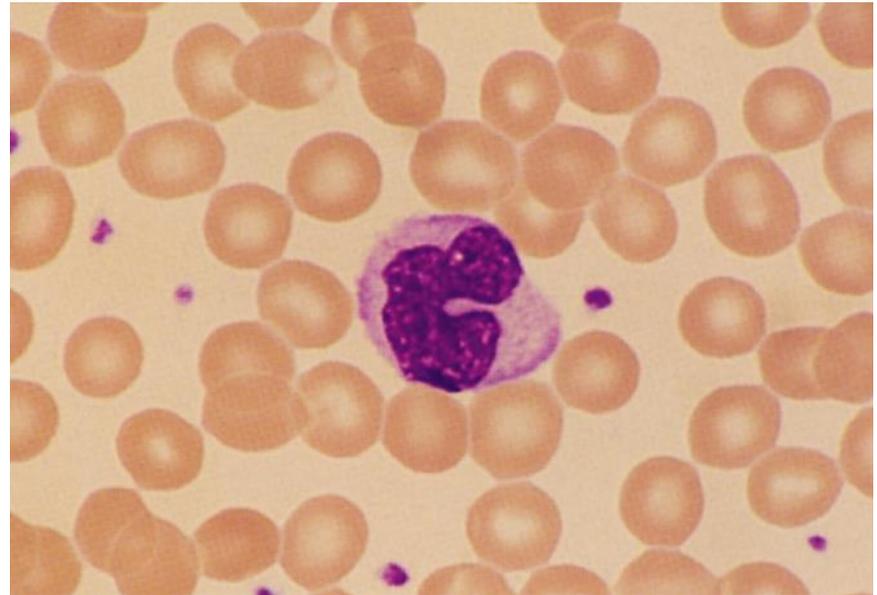
monociti in fase circolante, macrofagi in fase tissutale



- 3-8% dei leucociti, diametro di 12-18 μm
- **Nucleo** eccentrico, con forma variabile (generalmente **reniforme**)

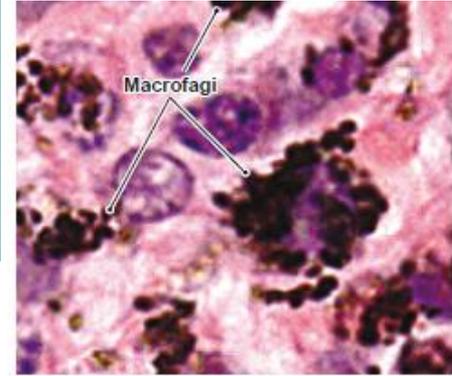
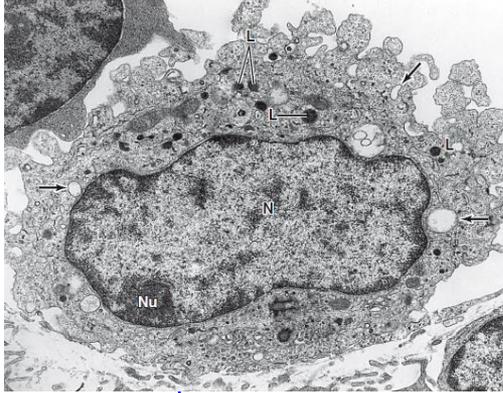
MONOCITI

- 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)

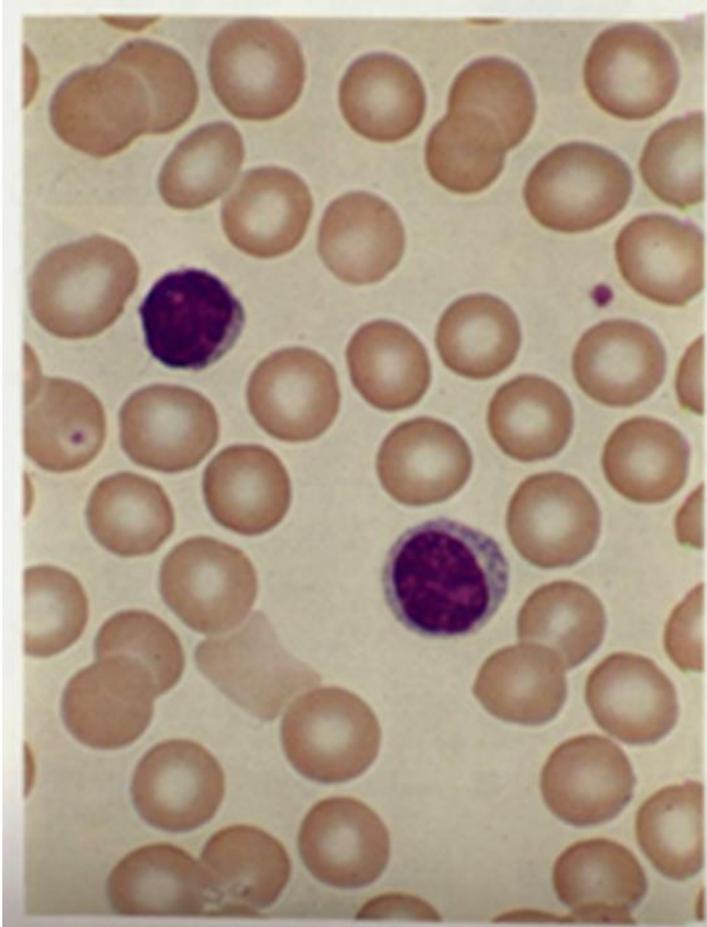
MACROFAGI POLMONARI
(DUST CELLS POLMONE)

CELLULA FAGOCITARIA
Emivita: circa 2 mesi

CELLULE MESANGLIALI
(RENE)

MACROFAGI
(CONNETTIVO LASSO, MILZA, LINFONODI)

LINFOCITI

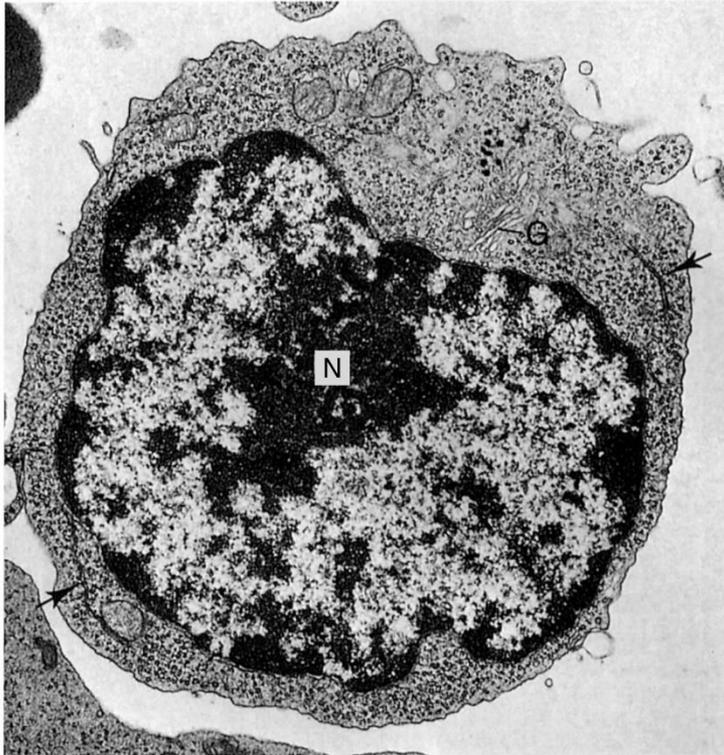


Rappresentano il 20-30 % dei leucociti

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 μm , la maggior parte) e **grandi linfociti** (9-15 μm)
- 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

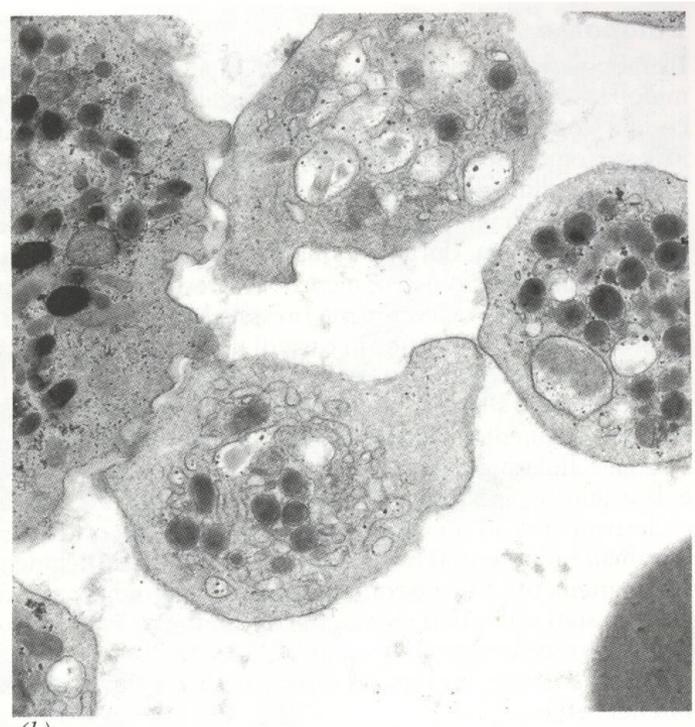
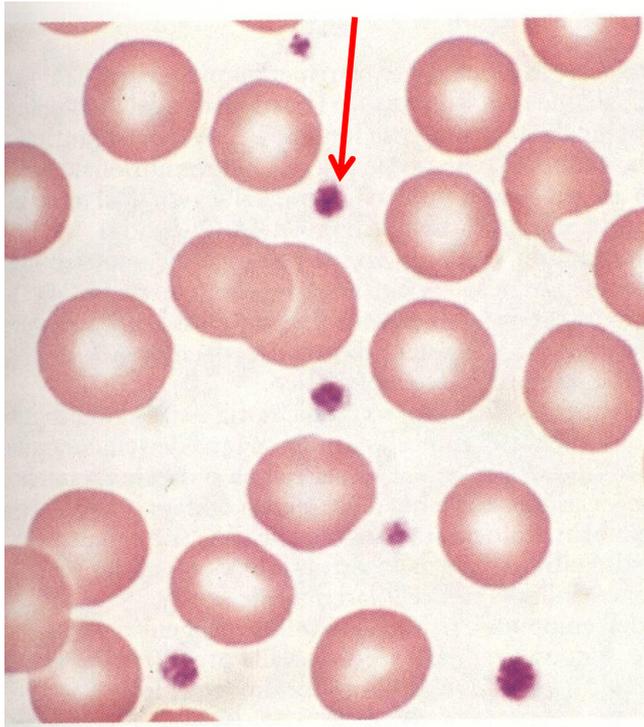
Esprimono *marker di superficie* (CD16, CD56 e CD 94) e il recettore per le IgG

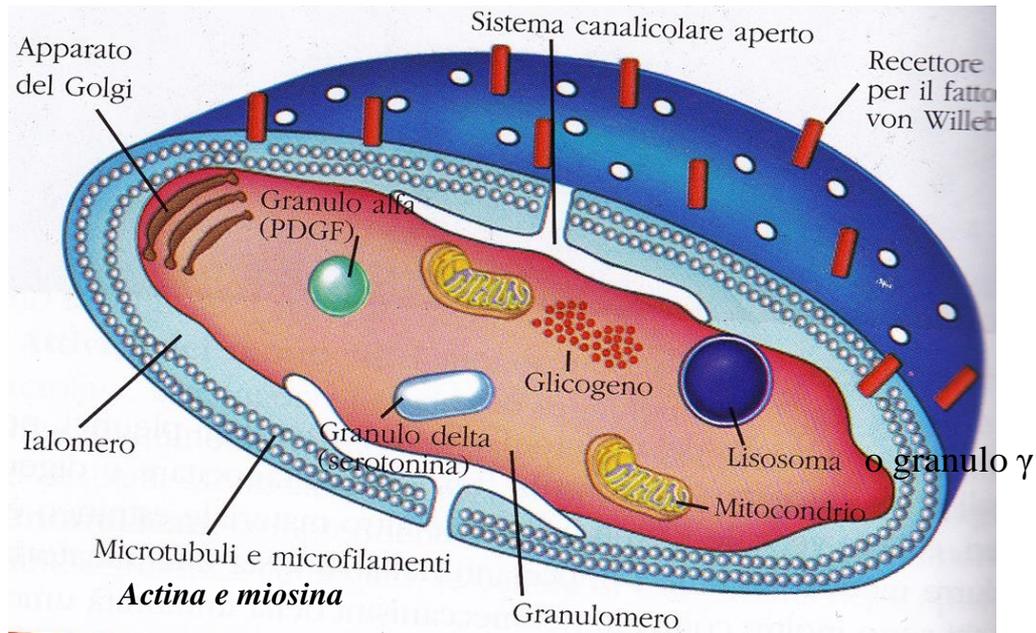
Il loro differenziamento avviene nel midollo osseo

PIASTRINE (o trombociti)

200.000/300.000 per μ l

- *Frammenti cellulari* di forma discoidale (diametro: 1,5 -4 μ 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**



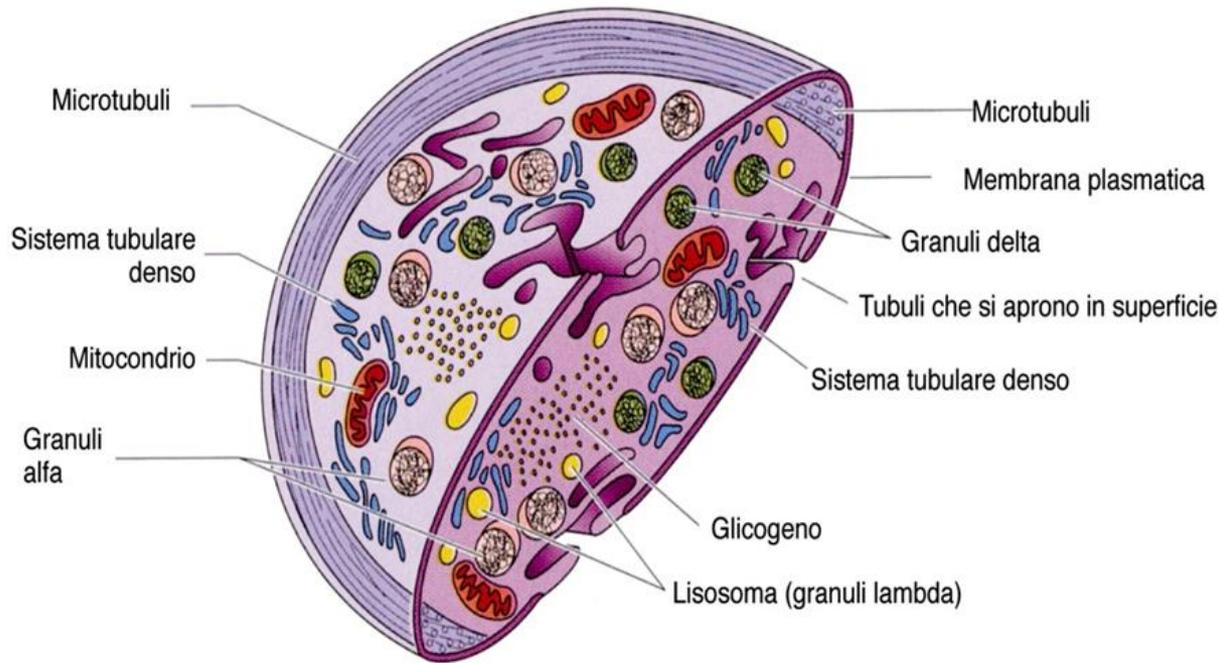


Lo **IALOMERO**, zona periferica, è costituita da un anello di microtubuli che danno forma discoidale alla piastrina e da elementi contrattili (filamenti di actina e di miosina)

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

- **granuli α** , 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 δ** (*istamina*, adrenalina, serotonina, Ca^{++} , ADP, ATP)
- **granuli λ** , 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 inflessioni che formano un **SISTEMA CANALICOLARE APERTO** (in comunicazione con l'ambiente esterno) per scambio di materiali e un **SISTEMA TUBULARE DENSO** (dove avviene accumulo 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 β 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...

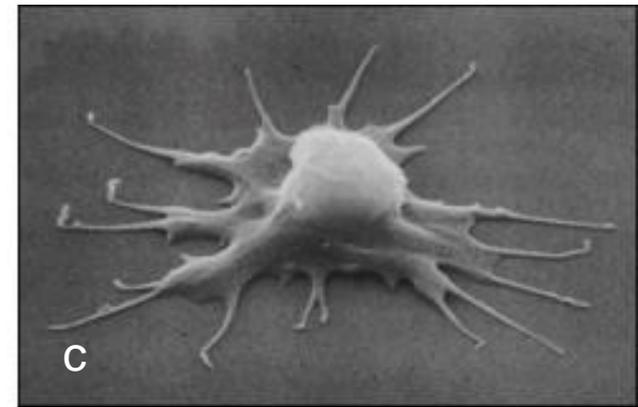
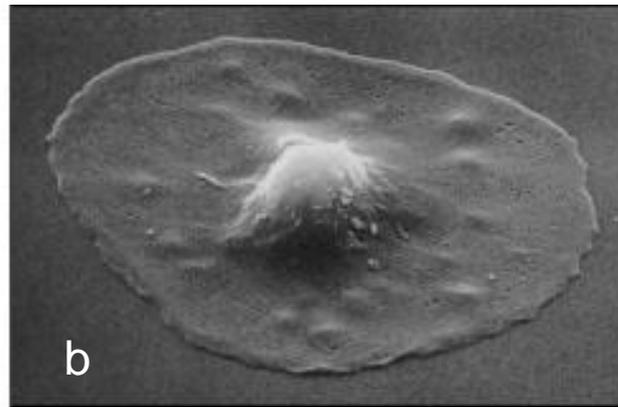
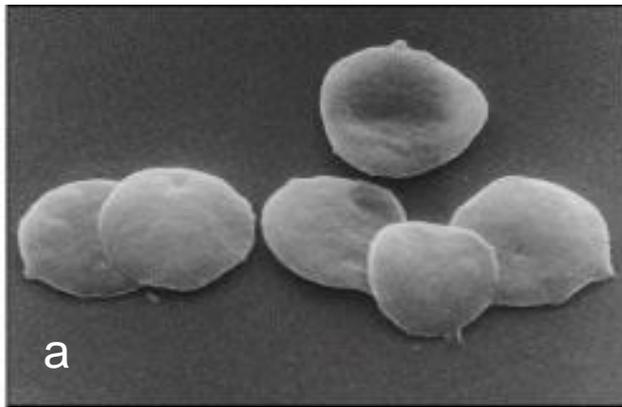


... 2. RILASCIO DEL CONTENUTO DEI GRANULI ..



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 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