

Network funzionali dei segnali molecolari in Fisiologia

Il cuore

Prof. Angelone Tommaso – 6/12/2022- Autori: Rodinò, Mandolito, Salvati, Vladasel, Galluccio - Revisionatori: Gervasi

Il cuore ha due atri e due ventricoli.

La circolazione può essere distinta in: piccolo e grande circolo.

Fisiologicamente, la struttura del cuore è fondamentale perché il ventricolo ha una componente muscolare significativa e lo spessore dei due ventricoli richiama la funzione fisiologica pressoria; quindi, il ventricolo sinistro è molto più spesso del destro perché deve generare pressioni molto più ampie rispetto al destro che deve portare il sangue solo a livello polmonare.

Il destro non ha esigenze di generare pressioni elevate; il sinistro, invece, deve vincere la resistenza dell'aorta e di conseguenza deve avere uno spessore molto più ampio.

Nel funzionamento del cuore, un ruolo importante è rivestito dalle **valvole** che devono garantire, non solo il passaggio del sangue dall'atrio al ventricolo, ma devono essere adese e resistere alla pressione.

Infatti, nel momento in cui si chiudono, le valvole atrio-ventricolari generano un aumento di pressione a livello del ventricolo e se non resistessero a questa pressione, il sangue riuscirebbe a passare facilmente più nell'atrio che nell'aorta (nel caso della mitrale).

La resistenza delle valvole viene anche garantita dal fatto che sono tenute sia dalle corde tendinee che dai muscoli papillari.

I **muscoli papillari** sono delle piccole estroflessioni del ventricolo, che hanno il compito di tenere le valvole adese ed evitare il ritorno del sangue.

Le valvole si distinguono in: **bicuspidi, tricuspide, semilunari**.

Altra funzione importante è legata al sistema di conduzione cardiaco che è un sistema caratteristico del cuore, in cui, a livello del nodo senoatriale viene generato l'impulso che attraverso questi fasci atriali arriva al nodo atrio-ventricolare e poi da qui passa a livello dei ventricoli.

Questo circuito è importante perché il cuore si genera autonomamente l'impulso.

Ciò permette i trapianti di cuore, ad esempio.

L'impulso è fondamentale perché deve garantire una contrazione atriale e ventricolare sincrona, cioè gli atri devono contrarsi contemporaneamente, i ventricoli altrettanto, altrimenti avremo uno scompenso nell'erogazione del sangue tra il grande circolo e il piccolo circolo.

Il cuore viene perfuso, come massa cardiaca, dal sangue grazie ad un **sistema coronarico**.

Le coronarie giocano un ruolo fondamentale nel processo di contrazione perché, come illustrato nel Diagramma di Wiggers, le alte pressioni intraventricolari che si verificano durante la sistole generano una compressione delle coronarie, fermando il flusso subendocardiale.

Al contrario, nella fase diastolica il cuore risulta rilassato, per cui, la maggior parte della sua perfusione avviene in questa fase.

Le coronarie, quindi, garantiscono alla massa cardiaca la funzionalità e l'apporto di ossigeno necessaria.

La loro ostruzione è alla base dell'ischemia miocardica e in base a dove essa si va a collocare provoca la perdita più o meno importante di massa, ciò incide sulla funzionalità del cuore stesso.

I tessuti del cuore sono due:

-Il **miocardio comune** che è il miocardio che genera la forza di contrazione e si caratterizza per eccitabilità, contrattilità, refrattarietà e conduzione.

-Il **miocardio di conduzione**, quindi, il tessuto elettrico del cuore che si caratterizza per: eccitabilità, refrattarietà, conduzione, ma soprattutto per automatismo e ritmicità, che rappresenta il grado di controllare la funzione elettrica del cuore.

I tessuti cardiaci, come abbiamo visto, a differenza del tessuto muscolare scheletrico, pur essendo un muscolo striato, ha le fibre che sono collegate attraverso dischi intercalari, che garantiscono la conduzione e il collegamento tra i cardiomiociti stessi.

I fasci di muscolari sono, quindi, collegati tra di loro e ciò garantisce anche la propagazione dell'impulso e la contrattilità sincrona.

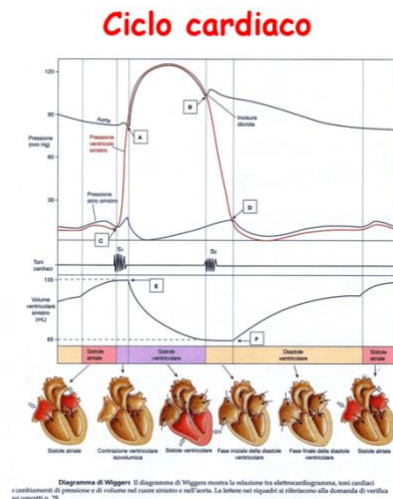
Quali sono i parametri che si devono considerare per controllare la funzionalità cardiaca?

- La **frequenza**, che si calcola in battiti al minuto,
- La **gittata sistolica**: la quantità di sangue che ogni ventricolo riesce ad espellere nell'unità di tempo.
- La **gittata cardiaca**: la quantità di sangue pompato al minuto.
Si calcola come rapporto fra gittata sistolica e frequenza.

La conduzione dell'impulso generato dal **nodo seno-atriale** è una conduzione che deve avere una velocità tale da eccitare tutte le cellule del cuore.

L'impulso si genera a livello del nodo seno-atriale, esso è collocato allo sbocco della vena cava superiore.

La collocazione è anche molto importante, perché è come se fosse un sensore del ritorno del sangue dalla periferia.



Quindi il nodo seno atriale genera l'impulso, questo poi si propaga verso il nodo atrio-ventricolare, è importante precisare che questa via è molto più breve della successiva.

Ci potrebbe essere una non sincronia di contrazione, perché se dal nodo seno-atriale si genera l'impulso che arriva subito al nodo successivo, abbiamo che l'atrio destro inizialmente si contrae prima rispetto all'atrio sinistro.

In realtà, però, succede che mentre l'impulso arriva al nodo seno-atriale, esso si propaga ed eccita anche l'atrio sinistro stesso.

Si ha un leggero ritardo nella conduzione al nodo atrio-ventricolare, che è quindi ciò che permette la contrazione dei due atri prima di quella ventricolare.

Si ritorna quindi alla Legge della Dominanza, la quale afferma che il nodo seno-atriale detta la contrazione, mentre le altre parti del sistema di conduzione devono seguire il ritmo imposto, altrimenti, le cellule (*che sono tutte eccitabili*) non avrebbero un controllo, facendo impazzire il cuore.

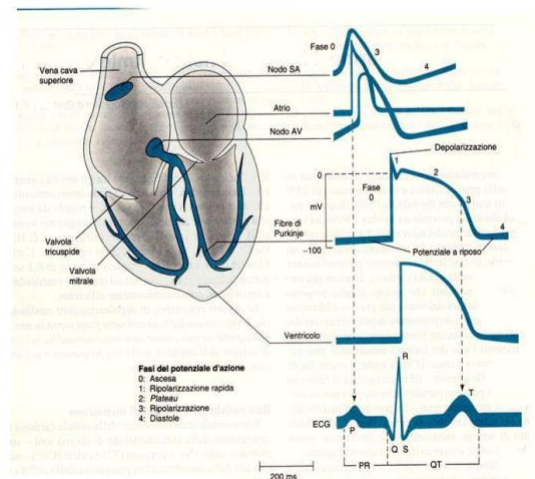
Quindi, serve a far sì che il nodo seno-atriale detti "legge", ma anche per permettere ai due atri di contrarsi in sincronia, così che anche i due ventricoli si eccitino contemporaneamente, per permettere al sangue di uscire allo stesso tempo (altrimenti ci sarebbe anche uno sfasamento temporale che comprometterebbe poi l'ossigenazione dei tessuti).

POTENZIALI D'AZIONE CARDIACI

Qui sono illustrati i potenziali visti all'inizio del corso sulla dominanza.

- Il **nodo seno-atriale** parte per primo,
- Poi c'è il **potenziale della contrazione dell'atrio**,
- Successivamente abbiamo il **potenziale atrio-ventricolare** (un po' spostato nel tempo).

Questo spostamento del grafico nel tempo è fondamentale perché il nodo atrio-ventricolare da solo potrebbe generare l'impulso e ciò in un'emergenza sarebbe di vitale importanza, perché permetterebbe comunque al cuore di contrarsi.



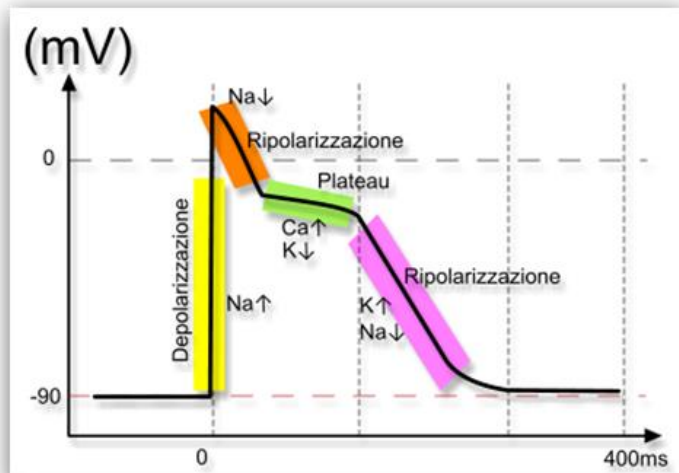
In una situazione patologica, invece, non è ottimale perché vuol dire che c'è qualcosa che non va nel sistema di conduzione stesso.

- A seguire, il potenziale di azione si propaga nel **Fascio di Hiss**.
- Infine, si propaga alle altre cellule che partecipano alla contrazione in maniera 'in differita'.

A sinistra, è rappresentato il **potenziale del miocardio comune** dove abbiamo la particolarità della presenza di questa base piatta con difficoltà di ripolarizzazione.

È come se il cuore avesse una difficoltà di ripolarizzazione a causa della presenza di calcio che contrasta il potassio, il quale, generalmente, tende a ripolarizzare.

Questa strategia permette al cuore di seguire la contrazione.

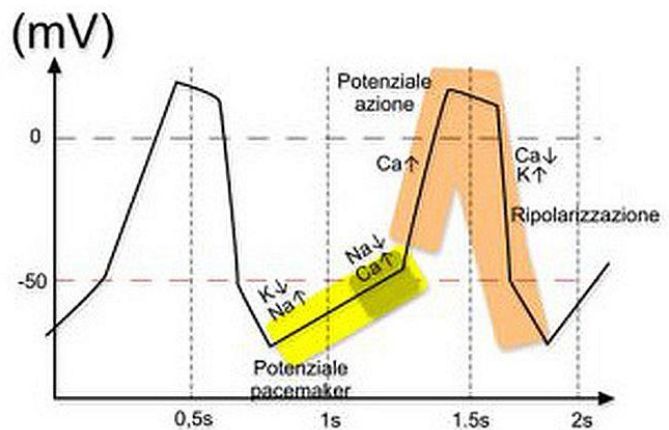


La contrazione dura quanto dura il potenziale, a differenza del muscolo scheletrico in cui il potenziale precede la contrazione e quindi permette il fenomeno della sommazione (che può causare il tetano).

Il cuore, invece, non va mai in tetano, perché nel momento in cui si ripolarizza entra nella refrattarietà relativa, quindi, ha già concluso la prima contrazione e non può in alcun modo far avvenire la sommazione.

Il **potenziale pacemaker** è importante perché, a differenza degli altri potenziali, ha la capacità di autogenerarsi la contrazione.

La prima fase non è piatta ma è un pre-potenziale grazie alla presenza dei canali *funny* (hanno una piccola apertura che non si chiude mai, come un rubinetto che sgocciola di continuo) che fanno sì che il potenziale di riposo sia obliquo.



Le cellule pacemaker raggiungono spontaneamente la soglia che scatena il potenziale.

Il potenziale è generato dal calcio perché i canali del sodio in quell'intervallo di tempo sono inattivi, mentre la ripolarizzazione è dovuta soprattutto alla chiusura dei canali calcio e all'apertura di una piccola corrente di potassio.

Le **catecolammine** giocano un ruolo importante nell'aumento della frequenza cardiaca, perché aumentano la pendenza del pre-potenziale e, quindi, generano più impulsi e determinano un aumento del battito cardiaco.

L'**acetilcolina**, invece, allontana il potenziale dalla soglia e quindi riduce la pendenza e ha l'effetto opposto delle catecolammine.

Ricorda:

Le correnti del potassio, in particolare quelli che si attivano nella fase tardiva, ripolarizzano la cellula per farla tornare nelle condizioni basali.

I canali del calcio sono quelli che una volta aperti, invece, permettono la depolarizzazione della cellula.

Essi hanno un'attivazione lenta e sono influenzati da catecolammine, acetilcolina ma anche da sostanze calcio-antagonisti (*una classe di farmaci usati come antiipertensivi e per curare varie patologie dell'apparato cardiocircolatorio, vengono chiamati anche 'bloccanti dei canali lenti al calcio'*).

Il **calcio** è importante nel processo di contrazione del cuore; infatti, nel cuore un ruolo importante viene giocato dalla **pompa sodio-calcio** a livello della membrana esterna.

Essa ha un'attività di antiporto che rimuove il Calcio dalle cellule a favore del sodio, non utilizza energia e può invertire la sua direzione per far entrare il calcio nel caso in cui si vuole aumentare l'effetto inotropo del cuore.

Meno importante è la Calcio-ATPasi.

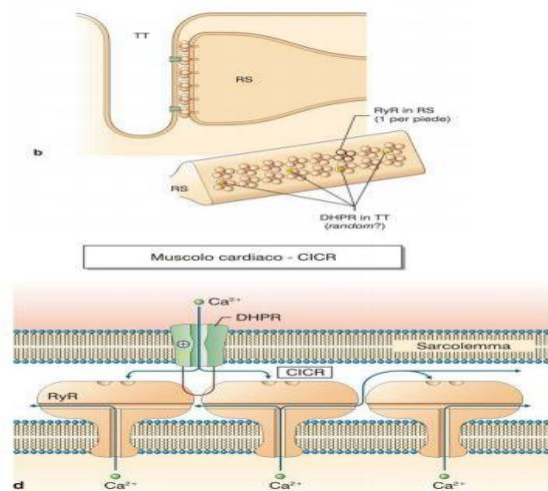
Mentre nella muscolatura scheletrica succede il contrario, cioè il ruolo fondamentale è rivestito dalla **Calcio-ATPasi**.

Il **reticolo sarcoplasmatico** ha lo scopo di recuperare il calcio immagazzinato e, quindi, di regolare la concentrazione di ioni Calcio attorno ai miocardiociti.

Approfondimento

In fisiologia si parla di *'rilascio di calcio indotto da calcio'*, perché l'apertura dei canali DHPR (recettori diidropiridinici) per gli ioni calcio, dovuta all'arrivo del potenziale d'azione, permette al calcio di entrare nello spazio intracellulare.

Questo determina il rilascio di Calcio in grandi quantità dal reticolo sarcoplasmatico mediante dei canali per il Calcio attivati proprio dalla presenza di Calcio (RyR, recettori rianodinici).



Il cuore genera di per sé l'impulso e, quindi, rappresenta un automatismo che è al di fuori della nostra volontà.

Nessuno può dire al cuore di battere con più forza o meno; tuttavia, subisce delle innervazioni simpatiche e parasimpatiche; quindi, è soggetto a delle accelerazioni e decelerazioni in base alla stimolazione che avviene e, di conseguenza, è influenzato da stati quali: nervosismo, ansia (che può generare un impulso accelerato), ecc...

Una fase di rilassamento può ridurre la frequenza di contrazione.

Il nervo vago raggiunge il cuore mediante le branche cardiache (superiori e inferiori) e toraciche (destra e sinistra).

Esso gioca un ruolo importante (soprattutto sulla **frequenza**), perché agisce sulle cellule pacemaker ed è in grado di ridurre la contrazione cardiaca.

Le fibre simpatiche, invece, che derivano anche dai nervi toracici T2-T4 sono quelle che influenzano non solo la frequenza, ma pure la contrazione del tessuto cardiaco.

È importante precisare che i nervi toracici riescono ad innervare tutto il muscolo ventricolare (a differenza del parasimpatico).

Questa è un'altra situazione in cui vi è un collegamento con il centro cardioregolatore situato nella formazione reticolare a livello del bulbo del tronco encefalico.

Il centro cardio regolatore stimola il sistema nervoso simpatico a causare vasocostrizione (se i livelli di anidride carbonica percepiti sono bassi) o vasodilatazione.

Quindi, l'innervazione cardiaca attraverso le fibre ortosimpatiche avviene grazie ai gangli che da cui si diramano i nervi cardiaci superiori, medi ed inferiori; l'azione di questi gangli è contrapposta rispetto all'effetto del nervo vago (che invece fornisce le fibre parasimpatiche).

Il centro di controllo riceve informazioni da appositi recettori che segnalano cambiamenti della pressione sanguigna e della composizione del sangue.

Si tratta di: **barocettori, chemocettori e osmocettori**.

L'**elettrocardiogramma** permette la registrazione sulla superficie del corpo dell'attività elettrica del cuore.

È un processo importante perché, attraverso l'analisi delle onde, si riesce a capire se le alterazioni elettriche sono secondarie ad eventuali problemi cardiaci.

GAMMA GLOBULINE E FIBRINOGENO

Le **gamma globuline** (anche definite immunoglobuline) sono di diversa classe e diversa natura.

Le immunoglobuline vengono suddivise in quattro classi generali: **IgG, IgA, IgE** (nei fenomeni allergici, ad esempio, sono utilizzate le IgE), **IgM e IgD**.

Un'altra proteina importante è il **FIBRINOGENO**.

Definizione: Il fibrinogeno, o fattore I della coagulazione, è una glicoproteina plasmatica sintetizzata dal fegato, precursore della **fibrina** che ha un ruolo principale nella formazione del coagulo sanguigno; quindi, (il fibrinogeno) ha lo scopo di favorire l'emostasi (coagulazione).

Fibrinogeno e albumina sono prodotte **esclusivamente dal fegato** (mentre le gamma globuline si formano anche nel fegato, ma maggiormente nel tessuto linfatico).

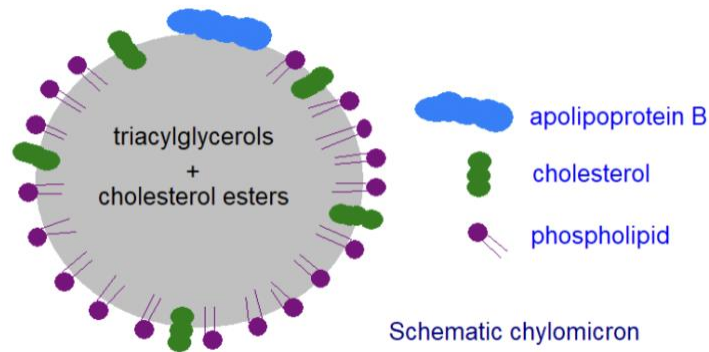
I LIPIDI NEL SANGUE

I lipidi nel plasma sono fondamentali.

Sono rappresentati da:

- **Colesterolo**
- **Fosfolipidi**
- **Trigliceridi**

Le sostanze grasse, insolubili in ambiente acquoso, possono infatti essere trasportate nel torrente ematico **soltanto se legate a specifiche lipoproteine.**



Vediamo in seguito la spiegazione del prof riguardante le lipoproteine del sangue, che è stata leggermente approfondita dalle sbobine di biochimica e da siti quali www.mypersonaltrainer.it e www.gymnet.it

CHILOMICRONI

I chilomicroni sono lipoproteine costituite da un “cuore” lipidico (formato da trigliceridi, fosfolipidi, colesterolo e vitamine liposolubili), circondato da molecole proteiche. Questa sorta di mantello, grazie all'idrosolubilità conferitagli dalle proteine, aumenta il grado di solubilità del chilomicrone nel mezzo acquoso.

Queste macromolecole vengono prodotte negli enterociti (*cellule intestinali*), dai quali fuoriescono per entrare nel circolo linfatico e, successivamente, in quello ematico.

Dopo aver distribuito il loro contenuto lipidico ai vari tessuti, i chilomicroni vengono convogliati al fegato, che provvede a distruggere il loro involucro proteico e a riciclare i residui lipidici racchiusi al loro interno.

Le **VLDL** (lipoproteine a bassissima densità) sono sintetizzate dagli epatociti.

Trasportano trigliceridi dal fegato (*dove sono stati sintetizzati, per esempio, a partire dal glucosio*) ad altri tessuti (*soprattutto quello adiposo e muscolare*).

Le **LDL** (lipoproteine a bassa densità) derivano dalle VLDL, per progressivo impoverimento del loro contenuto in trigliceridi. Sono cariche di colesterolo che trasportano e distribuiscono ai tessuti periferici.

Le **HDL** (lipoproteine ad alta densità) sono secrete nel sangue da fegato e intestino.

Sono, quindi, deputate al trasporto del colesterolo dai tessuti periferici al fegato (attuano il cosiddetto trasporto inverso del colesterolo).

Quali sono le differenze tra colesterolo buono e cattivo?

Buono: **lipoproteine ad alta densità HDL** (High Density Lipoproteins)

Cattivo: **lipoproteine a bassa densità LDL** (Low Density Lipoproteins).

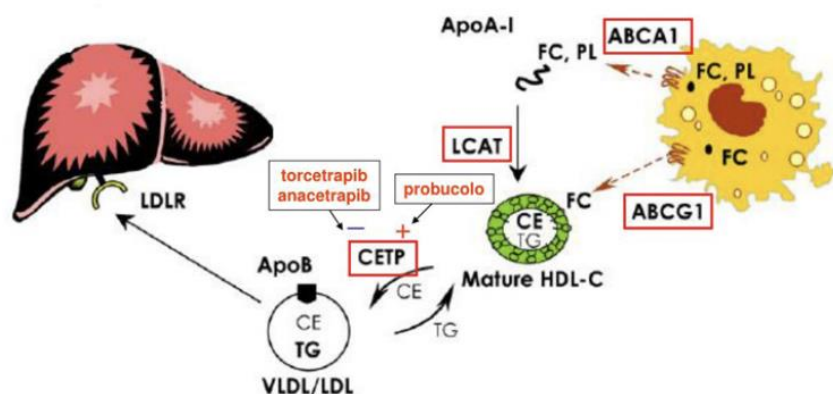
Il colesterolo trasportato dalle lipoproteine a bassa densità è comunemente noto come “**colesterolo cattivo**”, questo perché le LDL contengono la maggior parte del colesterolo dell'organismo e un livello elevato di queste lipoproteine può determinare un accumulo di grasso nelle arterie, con

formazione di **placche aterosclerotiche** e un conseguente aumento di rischio di malattie cardiovascolari.

Le HDL invece, hanno la funzione di trasportare il colesterolo dalle periferie verso gli organi che lo utilizzano o lo eliminano. Si comportano in pratica come delle specie di "spazzini" in grado di raccogliere l'eccesso di colesterolo e veicolarlo al fegato, l'unico organo in grado di eliminare l'eccesso. Al contrario delle LDL, le HDL svolgono quindi un ruolo "protettivo", da qui il nome di **"colesterolo buono"**.

Il recettore principale delle LDL è una glicoproteina di membrana, l'**LDLR** (LDLReceptor). Le LDL si legano all'LDLR sulla superficie delle cellule: il complesso così costituito viene internalizzato per endocitosi e trasportato nei lisosomi, dove il colesterolo esterificato delle LDL viene idrolizzato.

Il trasporto inverso del colesterolo (RCT) è quel processo con cui il colesterolo viene rimosso dai **tessuti periferici**, attraverso la sua incorporazione nelle **lipoproteine HDL** ed il successivo trasporto al fegato per l'escrezione biliare.



Questa via metabolica prevede più fasi: il colesterolo è trasferito dai tessuti periferici verso il fegato dapprima attraverso il sistema linfatico, poi tramite il flusso sanguigno.

I principali componenti che prendono parte al trasporto inverso del colesterolo sono le HDL, ABCA1 e apo A-I.

Come tutte le cellule non intestinali od epatiche, le **cellule periferiche** non sono in grado di degradare il colesterolo in eccesso; pertanto, allo scopo di mantenere l'omeostasi cellulare, è essenziale la presenza di un **meccanismo** dedicato alla **rimozione del colesterolo**.

Questo meccanismo finalizzato al **recupero epatico del colesterolo** periferico in eccesso, è detto **"trasporto inverso del colesterolo"** (RCT: *reverse cholesterol transport*).

PRIMA VIA EPATICA

In un primo caso, le HDL ricche in colesterolo esterificato cedono questo lipide alle **lipoproteine ricche in trigliceridi** (*lipoproteine a bassissima e a bassa densità*), poi intercettate dal fegato mediante specifici recettori (LDL-R) e rimosse dalla circolazione.

Lo scopo è quello di veicolare il colesterolo periferico al fegato tramite il sistema dell'LDL recettore, quindi "scaricare" a livello periferico le HDL dall'eccesso di colesterolo, in modo da renderle nuovamente disponibili ad accoglierlo dai tessuti; svuotandosi di colesterolo, le HDL

accettano in cambio trigliceridi e ciò avviene grazie alla proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (CETP).

Il compito di questa proteina è, dunque, quello di favorire la **redistribuzione** e l'**equilibrio** degli esteri del **colesterolo** e dei **trigliceridi** tra le lipoproteine HDL, LDL, IDL, VLDL, chilomicroni e remnants dei chilomicroni, portando, come risultato netto, ad un **arricchimento in trigliceridi** delle HDL, a discapito degli esteri del colesterolo, e ad una **riduzione delle dimensioni delle HDL**.

SECONDA VIA EPATICA

La seconda via coinvolge **recettori epatici SR-B1** per le HDL ricche in colesterolo esterificato, in assenza di concomitante degradazione della porzione proteica delle HDL, che viene quindi riciclata. In pratica, quest'enzima consente di svuotare le HDL dal loro contenuto e rigenerare nuove pre-B-HDL.

Parte delle HDL e delle ApoA-I viene comunque internalizzata e degradata a livello lisosomiale, sia nelle cellule epatiche che in quelle renali.

L'uptake mediato da SR-B1 è reso più efficiente dall'**attività della lipasi epatica**, capace di rimodellare le HDL idrolizzando i fosfolipidi di superficie e consentendo il flusso del colesterolo esterificato dal core lipoproteico verso la membrana plasmatica (*si ipotizza, tra l'altro, che anche l'ApoE sia coinvolta nell'uptake selettivo, poiché topi deficienti per il gene dell'ApoE presentano una riduzione nell'efficacia di questa via*).

SR-B1 è espresso prevalentemente a livello del fegato, surreni ed ovaio.

ATEROSCLEROSI

La spiegazione è più massiccia, per aiutare chi non conosceva questa patologia precedentemente a questa lezione.

Cos'è un Ateroma?

L'ateroma, meglio conosciuto come placca aterosclerotica, è definibile come una degenerazione delle pareti arteriose dovuta al deposito di placche formate essenzialmente da grasso e tessuto cicatriziale.

Un'arteria infarcita di materiale lipidico e tessuto fibrotico perde elasticità e resistenza, risulta più suscettibile alla rottura e riduce il proprio lume interno ostacolando il flusso sanguigno.

Inoltre, in caso di rottura dell'ateroma, si instaurano dei processi riparativi e coagulativi che possono portare alla rapida occlusione del vaso (**trombosi**), o generare embolie più o meno severe qualora un frammento dell'ateroma si stacchi e venga spinto - come una mina vagante - in periferia, con il rischio - se i fenomeni fibrinolitici non intervengono in tempo - di ostruire un vaso arterioso a valle.

Alla luce di questa descrizione ben si comprende come le placche aterosclerotiche - sebbene asintomatiche anche per decenni - diano spesso luogo a complicazioni, tipicamente a partire dalla tarda età adulta, come: angina pectoris, infarto del miocardio, ictus, cancrena.

L'ateroma è la tipica espressione di una malattia infiammatoria cronica chiamata **aterosclerosi**, causa principale delle malattie cardiovascolari a loro volta - almeno nei paesi industrializzati - rappresentano la prima causa di morte tra la popolazione.

Il processo di formazione e crescita dell'ateroma, che si sviluppa nel corso di anni o addirittura decenni, si compone di vari stadi, che descriviamo in seguito:

- **Adesione, infiltrazione e deposito di particelle lipoproteiche LDL nell'intima dell'arteria;** tale deposito prende il nome di stria lipidica ("fatty streak") ed è legato principalmente all'eccesso di lipoproteine LDL (ipercolesterolemia) e/o al difetto di lipoproteine HDL.
L'ossidazione delle proteine LDL gioca un ruolo di primo piano nei processi iniziali di formazione dell'ateroma.
 - Ricordiamo come l'ossidazione delle LDL possa essere favorita dai radicali liberi formati in seguito al fumo di sigaretta (ridotta attività della glutazione perossidasi), all'ipertensione (per aumento della produzione di angiotensina II), al Diabete Mellito (prodotti di glicosilazione avanzata presenti nei diabetici), ad alterazioni genetiche e all'iperomocisteinemia; viceversa, le specie reattive dell'ossigeno vengono inattivate da antiossidanti assunti con la dieta, come le vitamine C ed E, e da enzimi cellulari come ad esempio la glutazione perossidasi
- **Il processo infiammatorio scatenato dall'intrappolamento e dall'ossidazione dei lipidi LDL,** con conseguente danno endoteliale, porta all'espressione di molecole di adesione sulla membrana cellulare, e alla secrezione di sostanze biologicamente attive e chemiotattiche (citochine, fattori di crescita, radicali liberi), che nell'insieme favoriscono il richiamo e la successiva infiltrazione di leucociti (globuli bianchi), con trasformazione dei monociti in macrofagi.
 - Ricordiamo come l'ossido nitrico (NO) prodotto dalle cellule endoteliali, oltre alle ben note proprietà vasodilatatrici, esibisca anche proprietà antinfiammatorie locali, limitando l'espressione di molecole di adesione; per questo è attualmente considerato un fattore protettivo nei confronti dell'aterosclerosi.
Ebbene, l'attività fisica si è dimostrata in grado di aumentare la sintesi di ossido nitrico.
In altri studi invece, in risposta ad un esercizio fisico acuto, si è dimostrata una riduzione dell'adesione endoteliale dei leucociti, mentre è noto ormai da tempo come l'esercizio fisico regolare si associ ad una più bassa concentrazione di proteina C reattiva (termometro dell'infiammazione) a riposo.
Più in generale, l'esercizio fisico previene e corregge alcune condizioni che costituiscono un rischio per l'aterosclerosi, come l'ipertensione, l'iperglicemia e l'insulino-resistenza.
Inoltre, aumenta i livelli delle HDL e potenzia i sistemi antiossidanti endogeni, prevenendo così l'ossidazione delle LDL ed il loro deposito nelle arterie.
- **I macrofagi fagocitano le LDL ossidate accumulando lipidi nel loro citoplasma e trasformandosi in cellule schiumose (foam cells),** ricche di colesterolo.
Fino a questo punto - pur rappresentando una lesione (puramente infiammatoria) precorritrice delle placche aterosclerotiche - la stria lipidica può dissolversi.

Si è, infatti, verificato solo l'accumulo di lipidi, liberi o sotto forma di cellule schiumose. Nelle fasi successive, l'accumulo di tessuto fibrotico porta alla crescita irreversibile dell'ateroma vero e proprio.

- Se la **risposta infiammatoria** non è in grado di neutralizzare efficacemente o di rimuovere gli agenti dannosi, può continuare indefinitamente e stimolare la migrazione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce, che migrano dalla tunica media all'intima producendo matrice extracellulare che funge da impalcatura strutturale della placca aterosclerotica (**ateroma**).
Se queste risposte continuano ulteriormente, possono provocare un ispessimento della parete arteriosa: la lesione fibrolipidica va a sostituire il semplice accumulo lipidico delle fasi iniziali e diventa irreversibile.
Il vaso, da parte sua, risponde con un processo detto di rimodellamento compensatorio, cercando di porre rimedio alla **stenosi** (restringimento indotto dalla placca), dilatandosi gradualmente in modo da mantenere inalterato il lume dei vasi.
- La **sintesi di citochine infiammatorie** da parte delle cellule endoteliali funge da richiamo per cellule immunocompetenti come linfociti T, monociti e plasmacellule, che migrano dal sangue e si moltiplicano all'interno della lesione.
A questo punto si ritiene che con l'ingrandirsi della lesione, a causa della carenza di sostanze nutritive e dell'ipossia, le cellule muscolari lisce e i macrofagi possano andare incontro ad apoptosi (morte cellulare), con deposito di calcio sui residui delle cellule morte e sui lipidi extracellulari.
Nascono così le lesioni aterosclerotiche complicate.
- **Il risultato finale** è la formazione di una lesione più o meno grande, costituita da un nucleo centrale lipidico (lipid core) avvolto da un cappuccio fibroso connettivale (fibrous cap), infiltrati di cellule immunocompetenti e noduli di calcio.

È importante sottolineare come nelle lesioni possa esservi una grande variabilità nell'istologia del tessuto formatosi: alcune lesioni aterosclerotiche appaiono prevalentemente dense e fibrose, altre possono contenere grandi quantità di lipidi e residui necrotici, mentre la maggior parte presenta combinazioni e variazioni di ciascuna di queste caratteristiche.

La distribuzione dei lipidi e del tessuto connettivo all'interno delle lesioni ne determina la stabilità, la facilità alla rottura e alla trombosi, con i conseguenti effetti clinici.

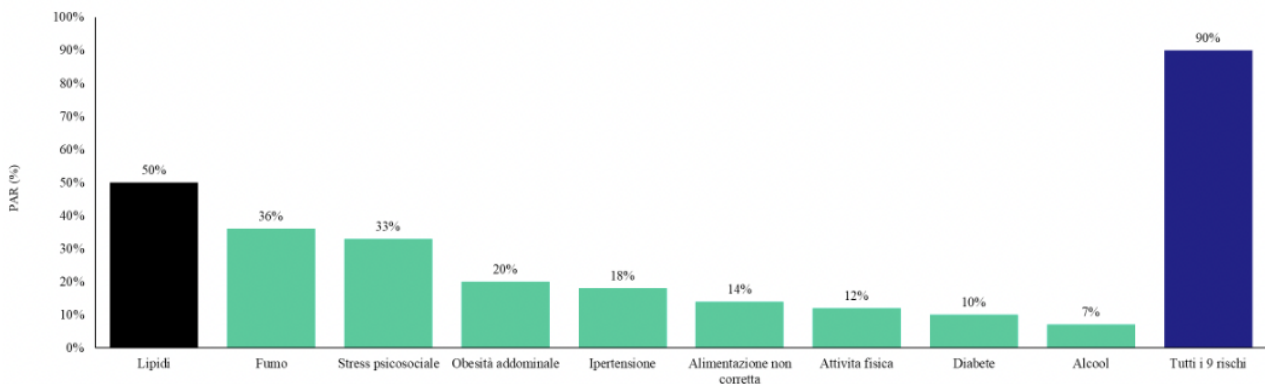
TOMOGRAFIA A COERENZA OTTICA INTRAVASCOLARE

L'OCT permette la visualizzazione dettagliata delle placche aterosclerotiche e fornisce informazioni affidabili sulla composizione della placca (*lipidica, fibrosa, calcifica*), sebbene la penetrazione limitata nel tessuto precluda un'analisi completa del carico totale di placca.

RICORDA:

La dislipidemia (livelli elevati di colesterolo totale o di lipoproteine a bassa densità [LDL] o livelli ridotti di lipoproteine ad alta densità [HDL]), **l'ipertensione e il diabete** promuovono l'aterosclerosi amplificando o aumentando la disfunzione endoteliale e le vie infiammatorie a livello dell'endotelio vascolare.

9 fattori di rischio modificabili sono responsabili di oltre il 90% del rischio di primo IM in tutto il mondo



COSA SONO LE STATINE?

Le statine sono un tipo di farmaco che blocca l'azione di un enzima epatico che aiuta a produrre colesterolo.

Sono generalmente prescritte per abbassare i livelli di colesterolo nel sangue.

Le statine inibiscono un enzima chiamato HMG-CoA, che controlla la produzione di colesterolo nel fegato.

NUOVI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'IPERCOLESTEROLEMIA

Tra le novità degli **Standard di Cura per il diabete, Revisione 2018** (le linee guida italiane redatte in maniera congiunta dalle due società scientifiche SID e AMD) ci sono anche gli **inibitori della PCSK9, anticorpi monoclonali capaci di inibire la funzione della PCSK9**, una proteina che impedisce ai recettori del **colesterolo LDL (C-LDL, colesterolo cattivo)** di tornare in superficie per **smaltire l'eccesso di colesterolo circolante** e che sono indicate in particolare nei soggetti con **colesterolo alto con elevato rischio cardiovascolare** nei quali il trattamento con le statine non riesce a raggiungere gli obiettivi ottimali.

OLTRE LE STATINE, PERCHÉ?

Elevati livelli plasmatici di **colesterolo (ipercolesterolemia)** legato alle **lipoproteine a bassa densità (C-LDL)** si associano a un **aumentato rischio di malattie cardiovascolari**.

Come noto, la terapia d'elezione (*gold standard*) per il trattamento dell'**ipercolesterolemia** è rappresentato dalle **statine**, farmaci che, bloccando l'enzima idrossimetilglutaril coenzima A reductasi, aumentano l'espressione del recettore per le **lipoproteine LDL** a livello del fegato; questo favorisce un aumento della captazione di LDL circolanti e contribuisce a **ridurre i livelli di colesterolo-LDL** circolante. In altri termini, queste azioni si traducono in una riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolare.

Tuttavia, nonostante l'ampia e documentata efficacia delle **statine**, in numerosi pazienti, in particolare quelli caratterizzati da un **alto rischio cardiovascolare**, con questi farmaci risulta nella pratica difficile raggiungere i livelli ottimali (livelli target) di **colesterolo-LDL** circolante.

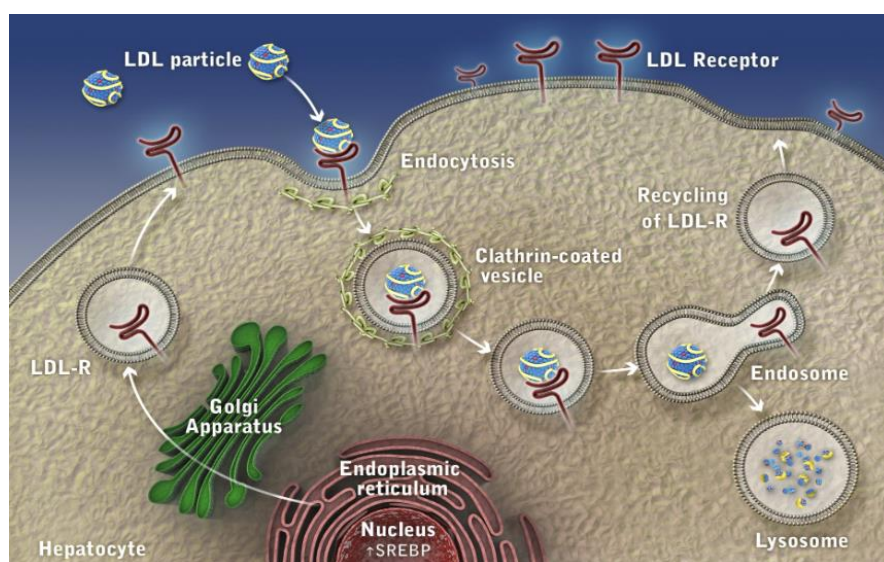
L'efficacia delle **statine** inoltre risulta limitata dal fatto che in parallelo all'aumento di espressione del recettore per le LDL viene anche attivata l'espressione della **proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9)**, come meccanismo di controllo negativo. La **PCSK9** è una proteina di

692 aminoacidi che è coinvolta nella degradazione del recettore delle LDL, per cui una sua inibizione aumenta il catabolismo delle LDL, favorendo così la riduzione dei livelli circolanti di **Colesterolo-LDL**.

Numerosi studi hanno evidenziato un ruolo importante di questa proteina nell'insorgenza di alcuni tipi di **ipercolesterolemia**, stimolando un'intensa attività di ricerca sulla **PCSK9** negli ultimi 10 anni e rendendo questa proteina uno dei più promettenti target per lo sviluppo di nuove terapie per il trattamento dell'**ipercolesterolemia**, come appunto gli **inibitori della PCSK9**.

GLI INIBITORI DELLA PCSK9

Oggi, l'approccio più promettente per l'**inibizione della PCSK9** è rappresentato dall'utilizzo degli **anticorpi monoclonali (Monoclonal Antibodies, MAb)**, ovvero proteine omogenee ibride, ottenute da un singolo clone di **linfocita** (*cellula immunitaria che produce anticorpi*) con sofisticate tecniche di **ingegneria genetica (DNA ricombinante)**.



Una volta ottenuti, tali anticorpi vengono **coniugati con uno o più farmaci** così da dirigere in modo mirato e con estrema precisione il principio attivo verso il target di interesse, riducendo il più possibile i potenziali effetti collaterali e aumentando le probabilità di efficacia terapeutica.

I risultati degli studi condotti indicano che la terapia con gli **anticorpi monoclonali** è in grado di **abbassare i livelli circolanti di colesterolo-LDL (C-LDL)** anche fino al **60% in monoterapia o in aggiunta alla terapia con statine**.

GLI INIBITORI DELLA PCSK9 NEI PAZIENTI CON DT2

Gli **inibitori della PCSK9** sono nuovi e potenti strumenti terapeutici, da poco disponibili in Italia.

Vengono somministrati per **via sottocutanea**, a cadenza quindicinale o mensile e sono in grado di ridurre in maniera importante i livelli di **colesterolo LDL (colesterolo cattivo)** nei pazienti già sottoposti a trattamento con **statina**.

Alcuni studi focalizzati sulla popolazione con **diabete di tipo 2 (DT2)** hanno mostrato risultati molto positivi sulla riduzione del **colesterolo LDL**.

“Pertanto – ha sottolineato il **prof. Giorgio Sesti**, Presidente SID, durante il **27° Congresso della Società Italiana di Diabetologia (SID)**, Rimini, 16-19 maggio 2018 – gli **inibitori della PCSK9** possono trovare impiego nei soggetti con **DT2** con i profili di rischio cardiovascolare più

***alti**, nei quali le **statine** non sono sufficienti a raggiungere l'obiettivo terapeutico o nei pazienti con **intolleranza alle statine**".*

Quello che succede è che la proteina PCSK9 agisce creando un legame con il recettore per le LDL extracellulari.

Questa è una proteina che poi viene internalizzata insieme al recettore per le LDL e in qualche modo va a modificare il processo lisosomiale: alla fine dei conti fa sì che ci sia una bassa esposizione dei recettori LDL sulla superficie.

Ciò non dà la possibilità di internalizzare nuove LDL, di conseguenza i livelli di colesterolo rimangono elevati.

L'unico modo è quello di inibire con un anticorpo monoclonale la proteina PCSK9: questo ha permesso in clinica il trattamento dei pazienti con ipercolesterolemia, o comunque dei pazienti che non sono responsivi al trattamento con statine e con ezetimibe, un farmaco che inibisce l'assorbimento di colesterolo a livello intestinale.

Si stabilisce, quindi, un algoritmo terapeutico con uno scopo specifico per il paziente: se dopo un intervallo di tempo ci sono dei risultati, si continua con il trattamento, altrimenti si cambia approccio.

Quando la statina non produce i risultati, si dà l'ezetimibe e quando anche quest'ultimo non dà risultati si procede con gli anticorpi monoclonali per la proteina PCSK9.

GLI ELEMENTI FIGURATI DEL SANGUE

Si distinguono in:

- Eritrociti
- Leucociti
- Piastrine

I **leucociti**, chiamati anche globuli bianchi, a loro volta vengono divisi in:

- cellule agranulocitiche (monociti e linfociti)
- cellule granulocitiche (eosinofili, basofili, neutrofili)

Gli **eritrociti**, chiamati anche globuli rossi o emazie, sono le cellule del sangue più numerose presenti in 4/6 milioni per mm³.

Rappresentano il 40-45% del volume totale del sangue.

Acquisiscono in massa una colorazione rossa, da cui prendono il nome.

La responsabile della colorazione rossa è l'**emoglobina**, una proteina coniugata (cromoproteina), costituita da una parte proteica (globina) e da un gruppo prostetico (eme ferroso).

È una molecola tetrameric, costituita da 4 subunità (2 α e 2 β) ciascuna delle quali è associata ad un gruppo eme ferroso.

L'**eme** è formato da 4 gruppi pirrolici legati da ponti metinici (-CH=) a formare l'anello tetrapirrolico o nucleo porfirinico.

Al centro è presente un atomo Fe bivalente che stabilisce i seguenti legami:

- 2 legami di valenza con gli atomi di azoto di due gruppi pirrolici.
- 2 legami di coordinazione con gli atomi di azoto degli altri due gruppi pirrolici.
- 2 legami di coordinazione più labili dei precedenti, con la molecola di globina.

Uno dei legami di coordinazione della globina è disponibile per combinarsi con una molecola di O₂: è questo il legame che, essendo facilmente reversibile, conferisce all'emoglobina la sua funzione di trasporto dell'O₂. Se il ferro viene ossidato, la funzione respiratoria dell'emoglobina viene perduta.

Gli **eritrociti** hanno una forma particolare, a disco biconcavo.

Insieme alle piastrine, rappresentano le uniche cellule dell'organismo prive di nucleo: questo fa sì che queste cellule non siano in grado né di replicarsi né di produrre proteine.

Presentano vita media di circa 4 mesi.

La mancanza del nucleo lascia più spazio all'emoglobina e la forma biconcava aumenta il rapporto tra la superficie e il volume della cellula.

La forma biconcava, infatti, garantisce una superficie maggiore di quella di una cellula sferica di uguale volume, ciò esalta la capacità della cellula di assorbire e cedere ossigeno attraverso la sua membrana.

I globuli rossi vengono prodotti nel midollo delle ossa brevi o piatte, nonché nelle epifisi di omero e femore.

I globuli rossi possono essere di forme diverse:

- **normali (discociti).**
- **a riccio o spinosi (echinociti).**
- **con variazioni della forma eritrocitaria (poichilociti)**

Possono, però, presentare anche alcune alterazioni morfologiche, come accade nell'anemia falciforme: anemia = riduzione del numero degli eritrociti, falciforme = forma a falce.

Tale patologia è diffusa soprattutto in Sud-Italia, motivo per cui esistono dei centri con specialisti definiti "talassemologi", cioè dei medici, in particolare ematologi, sotto-specializzati nel trattamento delle microcitemie, dell'emoglobinopatie, ecc.

L'anemia falciforme è una malformazione genetica ereditaria, caratterizzata da un'anemia cronica dovuta ad una iperemolisi (eccessiva emolisi) degli eritrociti.

La forma anomala dell'emoglobina, in questo caso, è rappresentata dall'emoglobina S, la quale si può visualizzare tramite un tracciato elettroforetico, con il quale si possono classificare i diversi tipi di emoglobina.

I globuli rossi con un elevato contenuto di emoglobina S, hanno, quindi, la capacità di potersi deformare assumendo la forma a falce e perdendo di flessibilità: sono delle cellule molto fragili, e, al contempo, molto rigide (in quanto poco flessibili).

Ciò comporta una grande difficoltà da parte di queste cellule di spostarsi a livello dei vasi capillari, il che provoca un blocco del flusso ematico con conseguente riduzione della fornitura di ossigeno ai tessuti delle zone periferiche.

L'ostruzione del flusso ematico genera compromissione di una serie di organi e può essere accompagnata da insufficienza renale, insufficienza cardiaca, tipiche in questi pazienti che sviluppano le cosiddette "crisi emolitiche".

Una qualsiasi condizione che aumenta il fabbisogno di ossigeno può portare ad una crisi dolorosa, definita in questi pazienti come crisi falciforme: crisi vaso – occlusive molto dolorose, che possono comparire con una certa frequenza.

Negli uomini, l'anemia è definita da una condizione caratterizzata da un'emoglobina al di sotto di 14 g/dl, con un ematocrito al di sotto del 42% e un numero di eritrociti sotto 4,5 milioni per mm³.

Nelle donne, invece, i livelli sono solitamente più bassi e, quindi, l'anemia si verifica con un'emoglobina al di sotto di 12 g/dl, ematocrito al di sotto del 37% e numero di eritrociti sotto 4 milioni per mm³.

Le emoglobine anomale sono delle varianti dell'emoglobina normale: ce ne sono diverse, con condizioni tipiche abbastanza complesse e questo permette di classificare le emoglobinopatie.

Le emoglobine anomale sono dovute, quindi, a mutazioni su base ereditaria e comprendono la talassemia (major o minor), l'anemia falciforme e altre forme varie.

In questi casi, i trattamenti variano sulla base della sintomatologia e della gravità, ad esempio:

- in alcune persone la terapia può non essere necessaria;
- in altre persone è fondamentale procedere con delle trasfusioni non particolarmente ricorrenti;
- nei casi più gravi, è necessario procedere con delle trasfusioni molto frequenti e si può anche procedere con l'asportazione della milza.

L'effetto collaterale più importante delle trasfusioni di sangue è **l'accumulo di ferro intra – organo**, noto come emocromatosi da trasfusione: i pazienti sono costretti a sottoporsi a vita ad una terapia con farmaci chelanti per il ferro (*ad esempio deferasiroxi*).

Da un punto di vista fisiologico, esiste una curva specifica di saturazione dell'ossigeno per l'emoglobina.

Il 98% dell'ossigeno presente a livello ematico viene trasportato dall'emoglobina e la restante parte è disciolta nel sangue secondo la famosa Legge di Henry.

La quantità disciolta è proporzionale alla pressione parziale dell'ossigeno stesso.

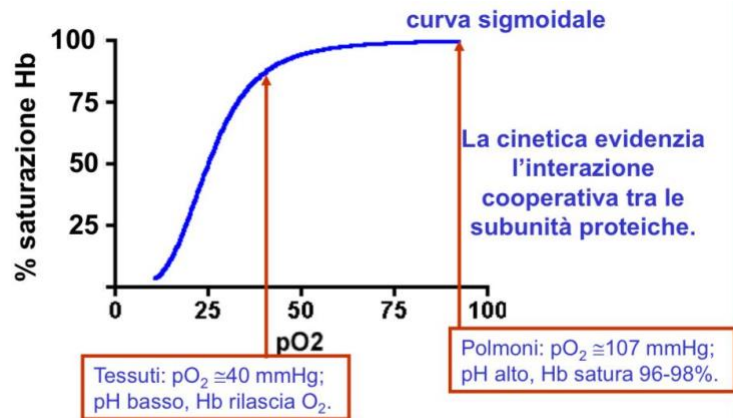
La pressione dell'ossigeno è anche in grado, in questa curva, di regolare quanto ossigeno è possibile legare all'emoglobina.

Quando la pressione parziale dell'ossigeno è di circa 95 mmHg (situazione presente a livello arterioso), la saturazione dell'ossigeno è di circa 97%; mentre, quando la pressione parziale dell'ossigeno scende a circa 40 mmHg (situazione presente a livello venoso) la saturazione scende al 75%.

Dal grafico si può notare che all'aumento della pressione parziale dell'ossigeno segue l'aumento della saturazione dell'ossigeno all'emoglobina: questo permette, fisiologicamente, di regolare in maniera ottimale gli scambi gassosi.

A livello dei tessuti, dove la pressione parziale dell'ossigeno è bassa, l'emoglobina può cedere con facilità l'ossigeno. Bisogna tenere presente, però, che sotto certi valori di

saturazione dell'ossigeno, la pressione parziale dell'ossigeno scende rapidamente e questo può succedere nei casi di insufficienza respiratoria.



La forma sigmoide della curva corrisponde alle necessità dell'organismo. Per valutare il significato fisiologico della curva della Hb è utile analizzare la curva di saturazione della mioglobina (Mb).

La forma della curva dipende dal fatto che l'emoglobina è un tetramero e ogni monomero che la compone presenta un gruppo eme in grado di legare un atomo di ossigeno.

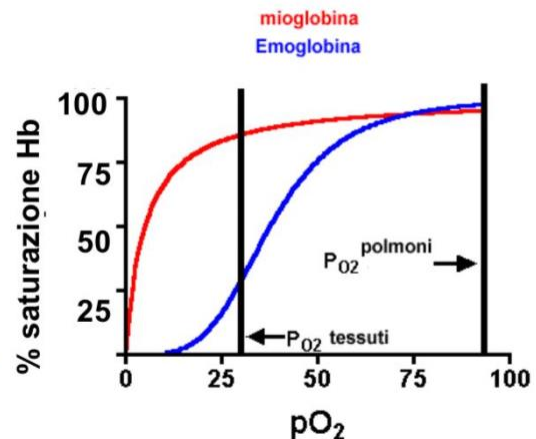
Ogni volta che si crea un legame con un atomo di ossigeno, aumenta l'affinità per l'ossigeno degli altri gruppi eme e viceversa: questo è il motivo per cui si parla di legame di coordinazione, cioè il legame di una singola unità monomerica va a coordinare il legame delle unità monomeriche successive.

La mioglobina è, invece, un monomero con un'affinità maggiore per l'ossigeno: essa rilascia l'ossigeno solo quando la sua pressione parziale nei tessuti è molto bassa.

A livello del midollo osseo è presente una cellula staminale pluripotente in grado di originare questo sviluppo selettivo dei cosiddetti **progenitori committed**: progenitori orientati verso la formazione di precursori differenziati e morfologicamente identificabili nei diversi tipi di cellule ematiche.

Mentre entrambe Hb e Mb sono saturate con O₂ alla pressione parziale di O₂ nei polmoni, solo l'emoglobina rilascerà significative quantità di O₂ alla pressione parziale dell'O₂ nei tessuti.

Infatti l'O₂ rilasciato da Hb può essere assunto da Mb per immagazzinarlo nei tessuti come i muscoli che hanno una quantità significativa di mioglobina.



Le **CSF** (colony – stimulating factors) sono dei fattori che stimolano la differenziazione coloniale, mentre l'**eritropoietina**, una proteina prodotta a livello dei reni, induce maturazione e proliferazione dei precursori del sangue (in particolare della linea eritrocitica) in seguito a variazioni del contenuto di ossigeno nel sangue.

Variazioni a livello del processo di eritropoiesi, determinano il passaggio in circolo di forme immature di eritrociti.

Questo avviene nelle:

- Patologie neoplastiche maligne del sistema emopoietico quali **leucemie** ed **eritremie**;
- Anemie, in particolare nell'**anemia perniciosa** che rientra tra le **anemie megaloblastiche**, in quanto caratterizzata dalla presenza di globuli rossi di volume notevolmente aumentato, con vita breve ed in numero inferiore alla norma.

Approfondimento eritremie

Con “**eritremia**” (anche dette “**mielosi eritemiche**”) si indica un gruppo di patologie ematologiche rare, caratterizzate da una proliferazione tumorale che riguarda le cellule dei tessuti emopoietici e che determina una abnorme proliferazione di **eritroblasti**, cellule progenitrici dei globuli rossi presenti nel sangue circolante. Colpisce soprattutto soggetti in età infantile.

Le eritremie sono state individuate ed esattamente definite dall'ematologo **Giovanni Di Guglielmo**: l'eritremia acuta viene anche chiamata “eritremia di Di Guglielmo” in suo onore. Alcune eritremie sono rapidamente letali.

Dal punto di vista ematologico, isto-patologico e patogenetico, una eritremia è perfettamente sovrapponibile all'analogo processo che riguarda la serie bianca, la leucemia, in cui a proliferare sono i leucociti (globuli bianchi), mentre nell'eritremia proliferano gli elementi della serie rossa (eritrociti, cioè globuli rossi, e precursori).

È importante sottolineare che le eritremie sono **molto più rare** rispetto alle leucemie.

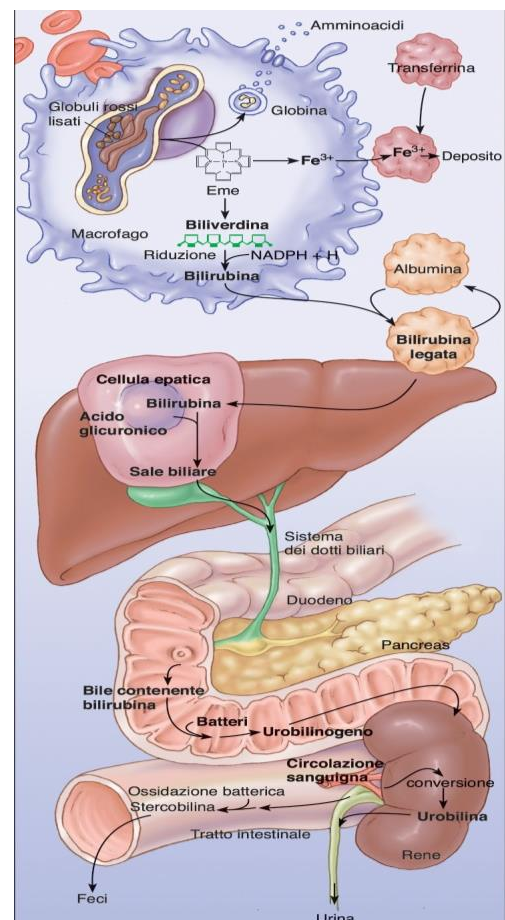
IL METABOLISMO DELL'EMOGLOBINA

L'**emoglobina**, come del resto tutte le proteine, va incontro al cosiddetto **turnover**: ogni giorno circa sette/otto grammi di emoglobina sono catabolizzati e sostituiti da altrettanti grammi di emoglobina neo sintetizzata. È dunque fondamentale conoscere l'insieme delle reazioni che costituiscono il **catabolismo dell'emoglobina**.

La componente amminoacidica della proteina viene degradata in monomeri e riutilizzata.

Il **gruppo eme**, invece, che presenta una struttura tetramericica ciclica costituita da quattro anelli pirrolici. Con una reazione di ossidazione si rompe un legame che tiene uniti due anelli pirrolici e si giunge ad una conformazione tetrapirrolica lineare.

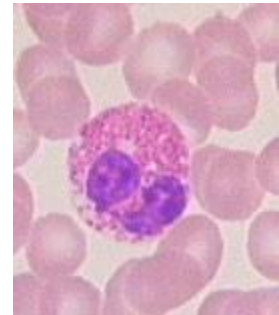
La struttura ottenuta è la **biliverdina**, che possiede ancora i sostituenti che erano legati precedentemente all'emoglobina e tra questi bisogna fare particolare attenzione ai due **gruppi propionici** (caratterizzati da un gruppo carbossilico -COOH terminale).



La **bilirubina**, idrofobica ed insolubile in ambiente acquoso, viene trasportata al fegato. Il trasporto attraverso il sangue è reso possibile dal legame della bilirubina stessa con una speciale proteina plasmatica, conosciuta come albumina.

Giunta al fegato, la bilirubina entra all'interno degli epatociti (le cellule del fegato) e qui la sua struttura, ancora idrofobica, viene modificata e resa solubile in ambiente acquoso, grazie all'aggiunta di due molecole di acido gluconico che si legano a livello del gruppo carbossilico dei due gruppi propionici: la bilirubina è diventata ora **bilirubina diglucoronide**.

La bilirubina diglucoronide viene portata all'intestino, dove viene processata dai batteri che risiedono nell'intestino stesso e trasformata in **urobilina**.



La maggior parte dell'urobilina viene assorbita a livello intestinale, portata al rene, trasformata in **urobilinogeno** ed escreta con le urine, cui tra l'altro conferisce il colore giallo.

La restante quota di urobilina viene nuovamente processata dai batteri intestinali, trasformata in **stercobilina** ed escreta con le feci, cui conferisce il caratteristico colore.

LEUCOCITI

I leucociti, o globuli bianchi, fanno parte di un complesso sistema di cellule deputate alla difesa dell'organismo. Nel sangue essi sono assai meno numerosi dei globuli rossi ed a differenza di questi sono cellule complete di nucleo ed organuli citoplasmatici.

I **leucociti** si possono suddividere in base alla loro morfologia in **due macrocategorie**:

- **Granulociti** (o leucociti polimorfonucleati): sono contraddistinti dalla presenza di granuli di differente pigmentazione nel citoplasma che vengono rilasciati all'occorrenza per contrastare gli organismi invasori. In base alla colorazione assunta quando trattati con agenti reattivi si possono distinguere tre tipologie di granulociti: *eosinofili*, *basofili* e *neutrofili*.
- **Agranulociti** (o cellule linfoidi): sono dotati di un unico lobo e citoplasma privo di granuli. Si distinguono in monociti e linfociti

Tutte queste cellule originano nel midollo osseo da un progenitore comune staminale noto come **emocitoblasto**.

Successivamente, si differenziano in una linea mieloide, da cui si sviluppano i globuli rossi, i granulociti e i monociti, e in una linfoide, progenitrice dei linfociti.

Per questo motivo un'ulteriore classificazione raggruppa queste cellule in mieloidi (neutrofili, eosinofili, basofili) e linfoidi (linfociti, monociti), in base al progenitore immaturo (mieloblasto o linfoblasto) da cui derivano.

Granulociti neutrofili

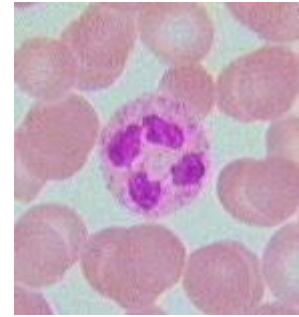
Sono i leucociti più comuni (diametro 12-15 μm).

Si riconoscono per il nucleo suddiviso in 2-5 lobi, collegati da un sottile filamento di materiale nucleico.

Il citoplasma è trasparente con granuli piccoli e debolmente colorati di rosa.

I neutrofili immaturi hanno un nucleo nastriforme o a ferro di cavallo.

Nel nucleo dei neutrofili delle femmine, è visibile un'appendice a forma di piccola mazza: è il secondo cromosoma X, inattivato.



Contengono enzimi, incapaci di reagire con coloranti acidi o basici, fondamentali per esercitare una funzione antimicrobica: proteasi, fosfatasi ... (utili ai fini della digestione dei microorganismi batterici).

I neutrofili sono inoltre dotati di capacità migratoria: circolano nel sangue e penetrano esclusivamente nei tessuti infetti sfruttando una serie di interleuchine.

In particolare, l'**interleuchina 1- β** induce le cellule endoteliali ad esprimere la proteina di adesione **ICAM-1** che permette il reclutamento dei neutrofili nella sede di infiammazione.

Granulociti eosinofili

Sono abbastanza rari nel sangue. La loro dimensione è la stessa dei neutrofili.

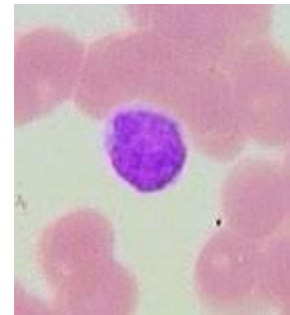
Il nucleo è generalmente bilobato, ma sono stati osservati anche nuclei con 3 o 4 lobi.

Il citoplasma è pieno di granuli che assumono un colore rosa-arancione caratteristico reagendo con l'eosina.

Il nucleo risulta ben visibile.

Contengono **enzimi antiparassitari**.

Aggrediscono i parassiti e fagocitano i complessi antigene-anticorpo.



Granulociti basofili

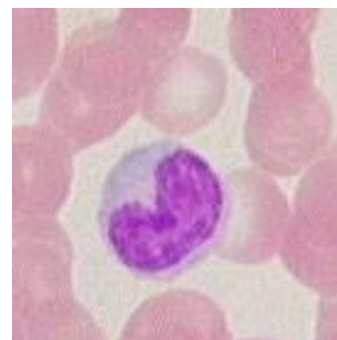
Sono i leucociti più rari (meno dell'1%). Sono relativamente piccoli: 9-10 μm di diametro. Il citoplasma è molto ricco di granuli che prendono una colorazione porpora scuro.

Nei basofili, la quantità di granuli è tale da nascondere il nucleo, generalmente bi-trilobato, che quindi è difficilmente visibile al microscopio.

Sono fondamentali perché sulla membrana cellulare esprimono dei recettori specifici per le **immunoglobuline E (IgE)**, anticorpi coinvolti soprattutto nelle reazioni allergiche e attivati dal legame con lo specifico antigene (ad es. un granulo di polline).

Difatti i basofili rilasciano istamina, eparina, citochine ed altre sostanze chimiche coinvolte nella risposta allergica ed immunitaria.

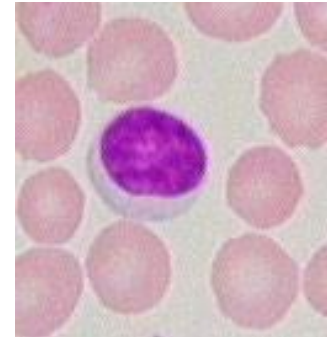
Dal punto di vista funzionale sono simili ai mastociti.



Monociti

Sono i leucociti più grossi: 16-20 μm . Rappresentano il 3-8 % dei leucociti. Hanno un grosso nucleo reniforme o a ferro di cavallo, in certi casi anche bilobato. Il citoplasma è trasparente, ma con aspetto di "vetro smerigliato". Non posseggono granuli. Permangono in circolo solo per alcuni giorni.

Sono i **precursori** dei **macrofagi**. In presenza di un focolaio infiammatorio, migrano attivamente dai vasi, attraversando la barriera endoteliale e iniziano l'attività fagocitaria. Hanno anche un'intensa attività secretoria che modula la funzionalità di altre cellule. Cooperano alla difesa immunitaria esponendo sulla membrana molecole dei corpi digeriti che presentano alle cellule più specializzate, come i **linfociti Th e B**.



Approfondimento su MHC e cellule APC

I monociti possono differenziarsi in **macrofagi** e **cellule dendritiche di lignaggio mieloide**.
Si tratta di cellule APC professionali.

Le cellule APC (cellule che presentano l'antigene, dall'inglese Antigen-Presenting Cell) sono una classe di cellule del sistema immunitario in grado di esporre antigeni sulla propria superficie di membrana attraverso l'[MHC](#) di classe II.

Il **Complesso Maggiore di Istocompatibilità** (Major Histocompatibility Complex, MHC) è un gruppo di geni polimorfici costituito da 30 unità (tuttora individuate), localizzato sul braccio corto del cromosoma 6.

È un complesso proteico che si trova espresso sulla superficie cellulare delle **cellule presentanti l'antigene** (APC) nel caso di infezione batterica, o in tutte le cellule nucleate danneggiate o infettate da patogeni intracellulari.

Cellule prive di patogeni o non trasformate presenteranno sulla loro superficie antigeni di tipo "self", ovvero proteine cellulari che sono andate incontro a processi di catabolismo proteico.

L'MHC, una volta che ha legato l'antigene proteico, viene riconosciuto dai Linfociti T naïve e, in seguito al suo riconoscimento da parte del TCR (T Cell Receptor), questi si attivano ed andranno a svolgere le loro funzioni nei pressi del tessuto infiammato.

Esistono 2 tipi di molecole MHC: le **MHC di classe I** e le **MHC di classe II**, che differiscono fondamentalmente per la capacità di differenziare l'espressione dell'antigene e il tipo di antigene stesso.

Questo è alla base dell'unicità individuale ed è fondamentale per la corretta tipizzazione tissutale.

Linfociti

Oltre a essere presenti nel sangue, popolano gli organi e i tessuti linfoidei, nonché la linfa che circola nei vasi linfatici.

Sono i costituenti principali del sistema immunitario e si dividono in: cellule B (risposta umorale), cellule T (risposta cellulo - mediata), cellule NK (attività citotossica).

Sono abbastanza comuni: 20-40%.

Con 8-10 μm di diametro, sono in generale più piccoli degli altri leucociti, ma sono un po' più grandi dei globuli rossi.

Il citoplasma è trasparente.

Il nucleo è rotondo e grande in rapporto alla cellula e la occupa quasi interamente. Resta comunque visibile un po' di citoplasma, in posizione generalmente laterale. A seconda della quantità di citoplasma presente, i linfociti si distinguono in piccoli, medi e grandi.

Con una semplice colorazione non è possibile distinguere i vari tipi di linfocita (B, T, NK) sia perché nel sangue essi non sono attivati, sia perché è necessario effettuare speciali colorazioni immunochimiche.

Si distinguono due tipi di risposta immunitaria acquisita:

- **immunità umorale** (o mediata da anticorpi): è mediata da linfociti B che si trasformano in plasmacellule che sintetizzano e secernono anticorpi;
- **cellulo mediata** (o mediata da cellule): mediata principalmente dai linfociti T che attaccano direttamente l'antigene invasore (intervento dei linfociti T helper e Cito-tossici);

Affinché divengano competenti i linfociti migrano in organi specifici dove possono maturare:

- I linfociti B maturano nel **midollo osseo**.
- I linfociti T maturano a livello del **timo**.

Dopo la stimolazione dell'antigene sia i linfociti B che i linfociti T si differenziano in due sottogruppi: cellule della memoria e cellule effettrici.

Le **cellule della memoria** non partecipano alla risposta immunitaria ma hanno il compito di riconoscere l'antigene in caso di un'eventuale successiva invasione.

Le cellule effettrici sono invece responsabili dell'eliminazione diretta dell'antigene.

- **CELLULE EFFETTRICI**: pronte ad affrontare l'agente estraneo e a distruggerlo.
- **CELLULE DELLA MEMORIA**: non attaccano l'agente estraneo ma entrano in uno stato di quiescenza pronte ad intervenire ad un successivo attacco dello stesso **IDENTICO ANTIGENE**.

I linfociti B sono responsabili della risposta immunitaria umorale, si possono differenziare in **plasmacellule**: la cui funzione è quella di produrre le immunoglobuline.

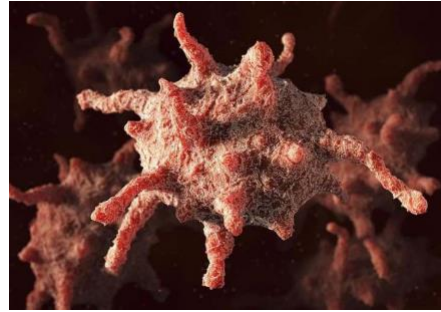
I linfociti T sono responsabili della risposta immunitaria cellulo-mediata, e si suddividono in linfociti T helper CD4+ e linfociti T citotossici (CTL) CD8+.

La funzione effettrice dei primi è quella di coordinare il complesso della risposta immunitaria attivando linfociti CD8+ e macrofagi (T-helper 1) o linfociti B (T-helper 2) e di sostenere il processo infiammatorio. Tale attività è svolta attraverso interazioni cellula-cellula o mediante rilascio di particolari fattori solubili detti **citochine**.

La funzione effettrice dei linfociti CD8+ è quella di lisare le cellule infette grazie alla produzione delle linfochine.

DIAPEDESI LEUCOCITARIA E CHEMIOTASSI (approfondito)

La **extravasazione leucocitaria** o **diapedesi leucocitaria** è il processo di extravasazione attraverso cui i leucociti migrano, attraversando le pareti dei vasi sanguigni, in risposta a segnali chimici infiammatori. Questo fenomeno è necessario per permettere ai globuli bianchi, normalmente presenti nel torrente circolatorio, di svolgere le loro funzioni nei tessuti.



Di norma avviene solo nelle venule post-capillari dei tessuti in cui sta avvenendo l'infezione nelle quali il flusso ematico è rallentato e quindi la possibilità dei leucociti di rallentare ulteriormente è molto amplificata.

L'unica eccezione in cui non è venulare è costituita dai capillari polmonari.

Diverse sostanze chimiche presenti nei tessuti inducono i leucociti a movimenti di avvicinamento o di allontanamento (**chemiotassi**).

Distinguiamo:

- **chemiotattici endogeni;**
- **chemiotattici esogeni;**

I prodotti della degenerazione dei tessuti infiammatori, soprattutto i polisaccaridi tissutali, ed anche uno dei prodotti di reazione di un complesso di sostanze noto come "complemento", hanno la capacità di promuovere la migrazione di neutrofili e di monociti verso la sede della flogosi.

Ancora, numerose tossine batteriche possono esplicare azione chemiotattica sui leucociti. La chemiotassi dipende dall'esistenza di un gradiente di concentrazione della sostanza chemiotattica.

La concentrazione è maggiore in vicinanza della fonte di produzione della sostanza e, man mano che questa se ne allontana per diffusione, va diminuendo in funzione del quadrato della distanza.

Di conseguenza, in corrispondenza del polo della cellula più lontano dalla fonte, la concentrazione della sostanza chemiotattica è più bassa che in corrispondenza del polo della cellula rivolto verso la sede di produzione della sostanza chemiotattica.

La maggiore concentrazione su un lato della cellula vi provoca l'emissione di pseudopodi verso la fonte della sostanza, mentre nella chemiotassi negativa si verifica l'effetto opposto.

LEUCOPOIESI

Il termine leucopoiesi si riferisce al processo fisiologico di formazione dei leucociti nel midollo osseo.

È caratterizzato da una fase proliferativa, che riguarda l'elemento staminale indifferenziato, e da successive tappe maturative.

In relazione alla morfologia delle cellule si distinguono: **una granulocitopoiesi, una linfopoiesi e una monocitopoiesi.**

PIASTRINE

Le piastrine o trombociti sono i più piccoli elementi figurati del sangue, con forma discoidale e diametro compreso tra i 2 ed i 3 μm .

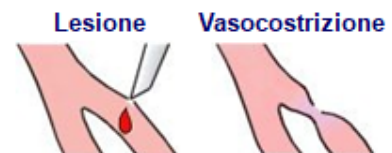
Al contrario dei globuli bianchi (o leucociti) e rossi (o eritrociti), le piastrine non sono vere e proprie cellule, ma frammenti di citoplasma dei megacariociti localizzati nel midollo rosso.

Dividendosi, l'ampio citoplasma dei megacariociti genera migliaia di piastrine, le quali, in quanto frammenti di citoplasma, sono prive di nucleo.

Penetrate in circolo dal midollo osseo, le piastrine sopravvivono in media 10 giorni nei vari animali domestici e nell'uomo.

Un terzo delle piastrine viene rimosso dalla circolazione e trattenuto dalla milza dove costituiscono una riserva.

Pur avendo una ridottissima capacità di sintesi proteica, le piastrine hanno un attivo metabolismo che fornisce l'energia per varie funzioni.



Al microscopio elettronico, oltre agli scarsi mitocondri e lisosomi e ai granuli di glicogeno, le piastrine mostrano due tipi principali di granuli:

- **granuli densi**, contenenti serotonina, calcio, ADP e ATP;
- **granuli alfa**, molto più numerosi contenenti varie proteine tra cui una proteina che neutralizza l'eparina (fattore 4), la fibronectina, un fattore di crescita che stimola la proliferazione delle cellule muscolari lisce e probabilmente anche la proliferazione di quelle endoteliali, il fibrinogeno, il fattore V ed enzimi idrolitici (glicosidasi e catepsine).

Le piastrine sono essenziali per i processi di emostasi e coagulazione del sangue.

EMOSTASI

È un meccanismo di difesa deputato al mantenimento dell'integrità dei vasi sanguigni e della fluidità del sangue e consiste in una serie di reazioni biochimiche e cellulari, sequenziali e sinergiche, finalizzate a impedire la perdita di sangue dai vasi.

I sistemi coinvolti nel processo emostatico sono 4:

- **vasi e costituenti della parete vascolare;**
- **piastrine;**
- **cascata enzimatica della coagulazione;**
- **sistema fibrinolitico.**

Le fondamentali fasi dell'emostasi includono:

- **fase vascolare**, contrazione della muscolatura vasale con conseguente riduzione del lume vasale;
- **fase piastrinica** o emostasi primaria, adesione ed aggregazione piastrinica con conseguente formazione del tappo piastrinico;
- **fase coagulativa** o emostasi secondaria, attivazione di protesi plasmatiche con conseguente formazione del coagulo di fibrina;
- **fase fibrinolitica** o della dissoluzione del coagulo, attivazione sistema fibrinolitico con conseguente dissoluzione del coagulo.

La formazione del coagulo è un processo reversibile, perché altrimenti si trasformerebbe in un trombo. Il trombo è un evento che deriva da una irreversibilità del fenomeno emostatico. Il tutto conduce alla riparazione della lesione vascolare.

FASE VASCOLARE

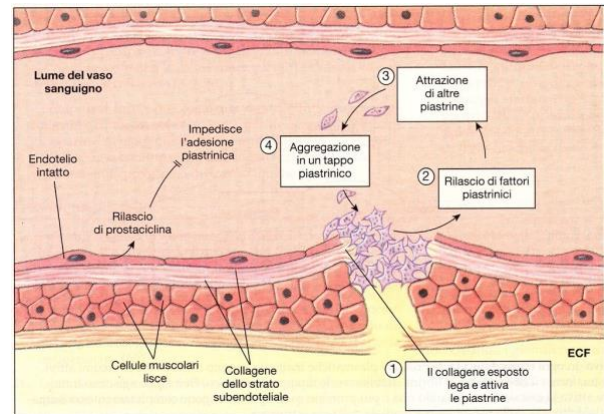
Dopo la lesione si manifesta un fenomeno intrinseco di vasocostrizione. Intrinseco perché è dovuto a meccanismi neurogeni riflessi ed a fattori umorali come l'endotelina 1 di origine endoteliale, la serotonina ed il trombassano di origine piastrinica. La contrazione è maggiormente evidente nei vasi con una parete muscolare ben definita e serve a ridurre l'eventuale perdita di sangue.

FASE PIASTRINICA: emostasi primaria (pochi minuti)

La lesione delle cellule endoteliali espone il tessuto connettivo endoteliale al quale le piastrine vanno ad aderire.

L'aggregazione piastrinica è un fenomeno "autorigenerativo" ed inizia con il contatto delle piastrine col collagene del connettivo sottoendoteliale che è altamente trombogenetico.

Vi è un reclutamento progressivo di altre piastrine, andando a costituire un tappo piastrinico.



Questa reazione avviene entro pochi minuti dalla lesione e, in associazione a una fase di vasocostrizione iniziale va a costituire la **fase di emostasi primaria**.

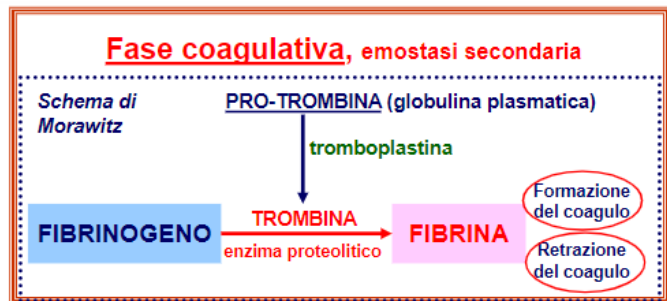
Se si dovesse trattare di lesioni di calibro maggiore, l'esposizione in superficie di fattore tissutale e fattori piastrinici nel sito di lesione attiverà il **fenomeno della cascata coagulativa** (o **emostasi secondaria**) il cui evento principale è la formazione di **trombina**.

CASCATA COAGULATIVA O EMOSTASI SECONDARIA

La trombina converte il **fibrinogeno** in **fibrina**: questa conversione risulta essere la condizione indispensabile per la formazione del coagulo di fibrina e per la stimolazione del reclutamento di altre piastrine; chiaramente tutto questo richiede del tempo.

Per mezzo dell'emostasi secondaria si forma un tappo emostatico permanente fatto da fibrina e piastrine le quali

formano una vera e propria massa solida che va a "bloccare" l'emorragia nel sito di lesione; si tratta di un meccanismo di emergenza che l'organismo attua ed è finemente regolato da tutta una serie di fattori noti come **fattori della coagulazione** (sono, nella maggioranza dei casi, delle glicoproteine).

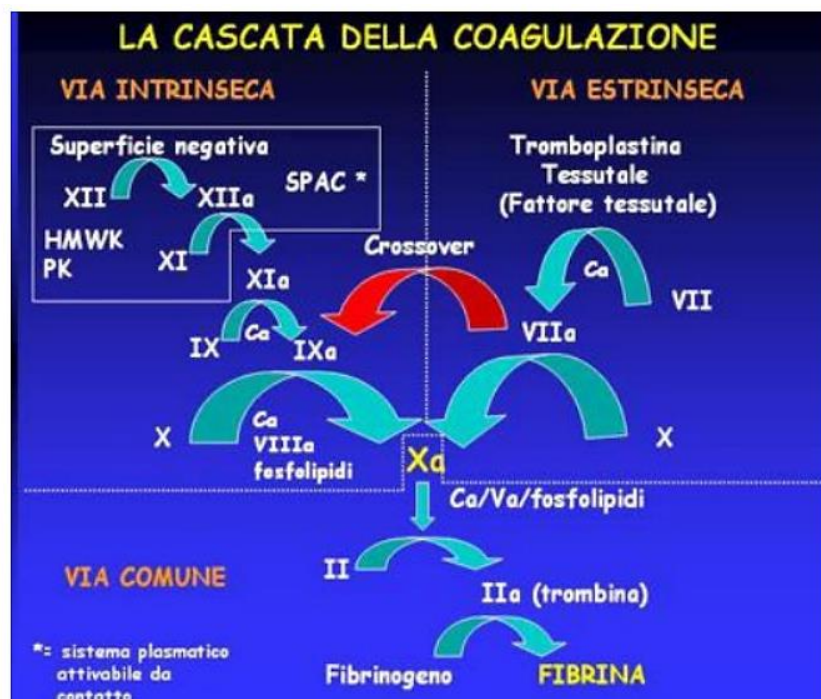


Nell'ambito coagulativo dobbiamo, infatti, distinguere:

- **Via intrinseca della coagulazione**, alla quale prendono parte i fattori intrinseci della coagulazione.
- **Via estrinseca della coagulazione**, alla quale partecipano altri fattori "esterni" come la tromboplastina tissutale prodotta dalle cellule lese in sede della lesione.

La glicoproteina che più in particolare interviene nel processo di attivazione della coagulazione è la **tromboplastina tissutale** (o **fattore III della coagulazione**), la quale è responsabile dell'attivazione e della regolazione di una delle vie della coagulazione.

La tromboplastina tissutale è una glicoproteina presente nel tessuto subendoteliale, nelle piastrine e nei leucociti, è necessaria per la formazione della trombina dal suo zimogeno: la protrombina. La formazione di trombina porta alla coagulazione del sangue.



La **VIA ESTRINSECA** viene attivata in presenza di un danno o trauma tissutale, si tratta di una via molto rapida e viene co-innescata dalla tromboplastina tissutale.

1. La tromboplastina tissutale attiva il fattore VIIa in presenza di Ca^{2+} .
2. Il fattore VIIa attiva il fattore X in fattore Xa della coagulazione ed è a questo livello che si innesca la **via comune della coagulazione**.
3. Il fattore Xa insieme a Ca^{2+} e fosfolipidi attiva il fattore II in fattore IIa, ossia attiva la **protrombina** (inattiva in questo stato a livello plasmatico) in **trombina**. Quest'ultima scinde proteoliticamente il **fibrinogeno plasmatico** (normalmente insolubile) in monomeri di **fibrina** (ora solubili).

Al contempo la trombina attiva il fattore XIII della coagulazione (anche detto **fattore stabilizzante della fibrina**), è a questo punto che si forma una di rete che intrappola le cellule del sangue formando una sorta di coagulo.

La **VIA INTRINSECA** viene attivata anche questa in seguito a lesione ma, in particolare, quando il sangue entra in contatto con un “vaso” diverso rispetto a quella in cui si è verificata la lesione (esempio un prelievo).

1. Si attiva il **fattore di contatto** (fattore XII) in fattore XIIa.
2. Il fattore XIIa attiva il fattore XI in fattore XIa.
3. Il fattore XIa in presenza di Ca^{2+} attiva il fattore IX in fattore IXa.
4. Segue la formazione del fattore Xa a partire dal fattore X (o **fattore Stuart**) in presenza di Ca^{2+} , fosfolipidi e del fattore VIIIa che innesca anche in questo caso della **via comune della coagulazione** che porterà alla formazione di **fibrina**.

La via estrinseca forma un coagulo molto labile, sarà poi in seguito all'attivazione della via intrinseca che si formerà un coagulo molto stabile. Questo abbinato ad una reazione molto complessa porterà all'emostasi.

La cascata della coagulazione risulta molto complessa in quanto concorrono numerosi meccanismi nei processi di regolazione della coagulazione e altrettanti meccanismi endogeni inibitori impediscono che la coagulazione una volta avviata diventi incontrollabile e inarrestabile; potrebbero infatti verificarsi episodi di:

- **Trombosi.**
- **Contrazione intravascolare disseminata (CID):** emergenza clinica che può portare alla morte immediata del paziente soprattutto in ambito ginecologico, è una condizione che può derivare da una alterazione dei fenomeni della cascata coagulativa.
- È caratterizzata dallo sviluppo di piccoli trombi all'interno del torrente circolatorio; infatti, bisogna prestare particolare attenzione nella donna in gravidanza.

Prima di tutto viene valutato il fibrinogeno, agente pro-coagulativo che aumenta generalmente in situazioni infiammatorie, in gravidanza aumenta fisiologicamente lo stimolatore tromboplastina tissutale della via estrinseca.

La valutazione del fibrinogeno viene spesso affiancata alla valutazione del didimero, prodotto della degradazione della fibrina.

La maggior parte dei fattori della coagulazione sono prodotti dal fegato, che insieme ai sali biliari (importanti nell'assorbimento della vitamina K, essenziale a sua volta per la sintesi di alcuni fattori della coagulazione vitamina K dipendenti: protrombina (II), fattore VII, fattore IX e X) assumono un ruolo di grande rilevanza in questo contesto.

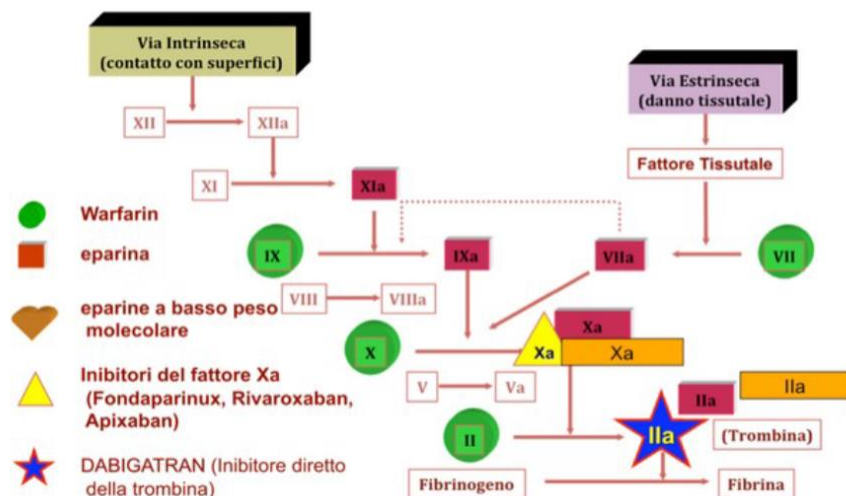
Uno stato di epatopatia, che conduce ad insufficienza epatica, porta infatti ad una alterazione dei processi emocoagulativi sia in senso pro-trombotico che in senso emorragico.

L'industria farmaceutica ha creato dei farmaci anticoagulanti come:

- L'**eparina** aumenta l'attività antitrombina; l'antitrombina è una glicoproteina plasmatica sintetizzata dal fegato che agisce come inibitore naturale della coagulazione.
- La **warfarina**, dalla quale nasce il farmaco warfarin antagonista della vitamina K, impedisce la generazione delle forme funzionali di prodotti di coagulazione vitamina K dipendenti.

Ad oggi esistono farmaci anticoagulanti somministrati per via orale, i quali risultano essere meno indaginosi e più facilmente gestibili dal punto di vista clinico.

Tra i farmaci anticoagulanti orali quello maggiormente utilizzato è il rivaroxaban, farmaco facente parte della famiglia degli inibitori diretti del fattore Xa (fattore implicato nella formazione della trombina).



Questi farmaci vengono utilizzati come forma di prevenzione verso:

- **Ictus.**
- **Trombolisi sistemica.**
- **Fenomeni embolici** a seguito di sostituzione di protesi al ginocchio/anca (chirurgia ortopedica).
- In soggetti presentanti **fibrillazione atriale** (chi ha avuto un intervento di sostituzione valvolare non può beneficiare di questi farmaci di ultima generazione, risultano utilizzabili quelli di vecchia generazione).

FIBRILLAZIONE ATRIALE

La fibrillazione atriale è un'alterazione del ritmo cardiaco (aritmia) ad origine dagli atri del cuore. È una complessa patologia elettrica degli atri, eterogenea dal punto di vista fisiopatologico e clinico, spesso multifattoriale, che presenta costantemente due caratteristiche: l'attivazione elettrica rapida e apparentemente caotica del tessuto atriale e l'aumentato rischio tromboembolico.

La fibrillazione atriale è il risultato di un gran numero di disordini cardiaci ed extra cardiaci: da malattie strutturali, come le valvulopatie e le cardiomiopatie, all'ipertensione arteriosa, a malattie genetiche ereditarie, ai distiroidismi, fino ai casi in cui non è possibile determinare la causa, detti idiopatici.

L'approccio clinico corrente, oltre ad affrontare la patologia cardiaca o extra cardiaca sottostante, mira a trattare i sintomi e a minimizzare l'incidenza di embolie e di scompenso cardiaco. Dunque, questi farmaci anticoagulanti di nuova generazione trovano applicazione nella gestione della profilassi del paziente con fibrillazione atriale; tali farmaci devono essere sottoposti all'attivazione dell'**ABC pathway**:

- (A) **Azione anticoagulante**: è necessario effettuare una valutazione del rischio tromboembolico e di sanguinamento nel paziente per determinare la corretta terapia di anticoagulanti di ultima generazione, a patto che l'assistito non abbia subito interventi di sostituzione ventricolare.
- (B) **Migliore controllo della sintomatologia**
- (C) **Correzione delle comorbidità e del rischio cardiovascolare**: è necessario che il paziente riformuli le proprie abitudini, che riduca il consumo di alcolici e che faccia esercizio fisico regolarmente.

GRUPPI SANGUIGNI

La presenza di determinati antigeni a livello eritrocitario stabilisce quello che è definito il **Sistema AB0** (scoperto nel 1900 dal medico austriaco Karl Landsteiner).

Il Sistema AB0 dell'uomo comprende due diversi antigeni (A e B) per cui gli individui possono essere raggruppati in quattro categorie: A, B, AB, 0 a seconda che possiedano solo l'antigene A, solo l'antigene B, entrambi o nessuno. Con la scoperta del fattore Rh, gli individui sono stati raggruppati poi anche con il criterio Rh- e Rh+.

Le glicoproteine che compongono questi antigeni necessitano di una particolare sostanza, nota come **sostanza ABH**, per aderire alla superficie degli eritrociti.

Tale sostanza è una proteina transmembrana grazie alla quale i due zuccheri N-acetilgalattosamina (per l'antigene A) e galattosio (per l'antigene B), possono aderire sugli eritrociti. Se il soggetto presenta il gene che codifica:

- Per l'N-acetilgalattosamina sarà del gruppo A e, avrà sviluppato anticorpi verso l'antigene B.
- Per il galattosio sarà del gruppo B e, avrà sviluppato anticorpi per l'antigene A.

- Per entrambi sarà del gruppo AB e, non avrà sviluppato anticorpi per alcun antigene.
- Per nessuno dei due sarà gruppo 0 e, avrà sviluppato anticorpi per entrambi gli antigeni.