

TESSUTI BIOLOGICI

Quinta parte

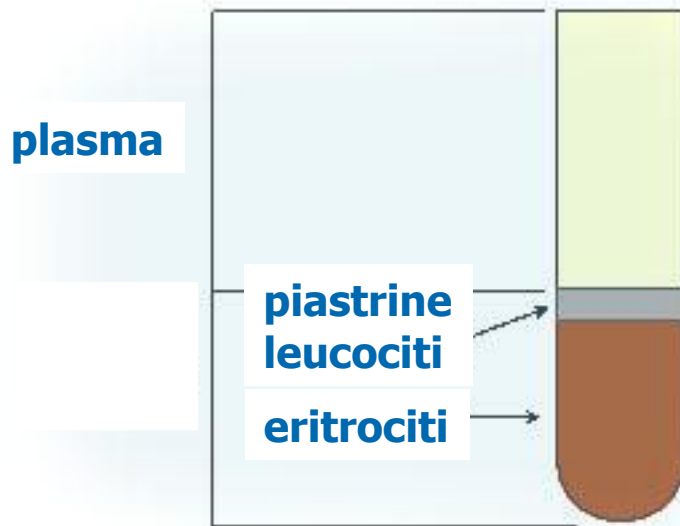
sangue

Il sangue è un tessuto (connettivo) formato da una componente liquida, denominata **plasma**, che rappresenta il 55% del volume del sangue, e da una componente solida, detta **frazione corpuscolare**, che occupa il volume residuo

Il plasma si presenta come un fluido giallo citrino ed è costituito per circa il 90% da acqua; esso contiene diversi tipi di sostanze: principalmente albumina e immunoglobuline, proteine della coagulazione ed enzimi del metabolismo, ormoni, molecole solubili quali nutrienti organici, prodotti di rifiuto, numerosi elettroliti e gas respiratori

Cellule del sangue

Il sangue è una miscela di **plasma** (acqua, sali e proteine), diversi **tipi cellulari** e **piastrine** (frammenti cellulari biologicamente attivi)



Plasma = acqua, sali (sodio, potassio, calcio, magnesio, cloro, bicarbonato), proteine (albumina, fibrinogeno, immunoglobuline)
52 ÷ 57% sul volume

Piastrine < 1% sul volume

Leucociti circa 1% sul volume

Eritrociti 42 ÷ 47% sul volume

Con il termine **ematopoiesi** si intende il complesso processo di produzione di tutte le cellule del sangue all'interno del midollo osseo

Alla nascita, tutto il midollo presente nell'organismo appare rosso ed è adibito alla produzione delle cellule del sangue; con il tempo, gran parte del midollo cambia colore (giallo) e cessa di produrre le cellule del sangue

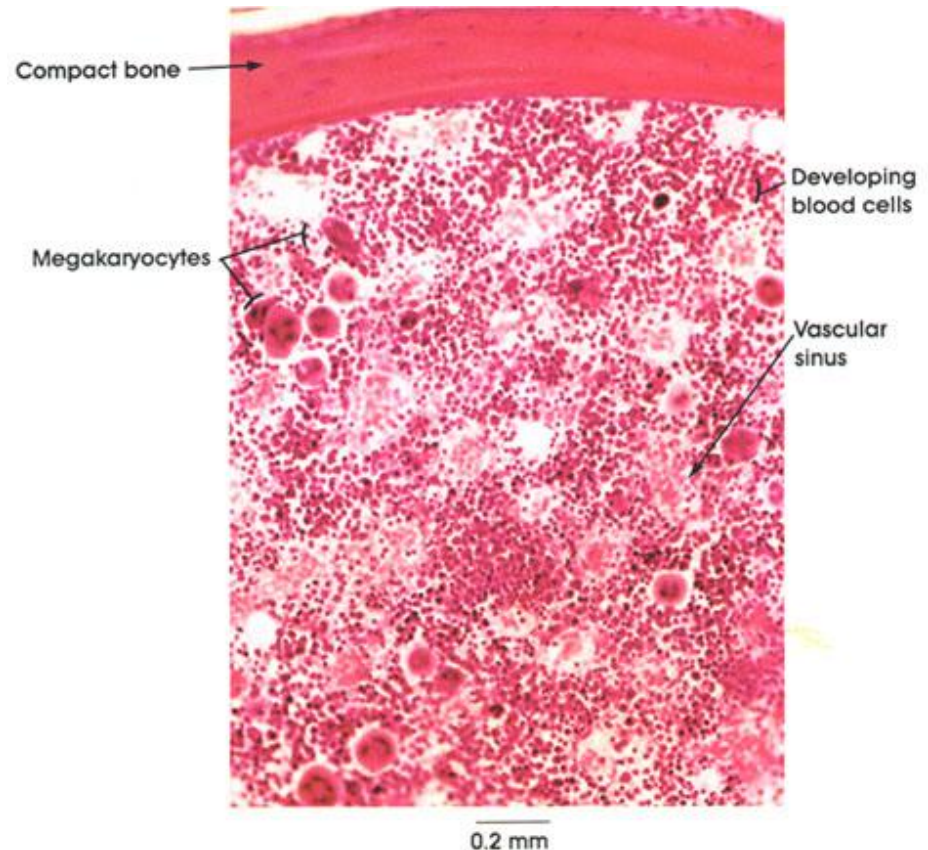
Questa transizione è reversibile in condizioni di malattia e di stress

In età adulta, il midollo che produce le cellule del sangue è localizzato nel tessuto osseo spongioso (vertebre, cranio, coste, ossa lunghe delle braccia e delle gambe)

All'interno del midollo rosso è presente lo **stroma**, una struttura spongiforme tridimensionale formata da fibre e cellule

Nello stroma sono localizzati degli spazi vuoti attraverso i quali i capillari trasferiscono il sangue alla cavità del midollo

Le cellule del sangue sono formate in continuazione all'interno dello stroma per essere poi fatte circolare nel flusso ematico



Tutte le cellule che circolano nel flusso sanguigno derivano da un solo tipo di cellule nel midollo osseo: le **cellule staminali ematopoietiche pluripotenti*** indicate con l'acronimo **PHSCs**

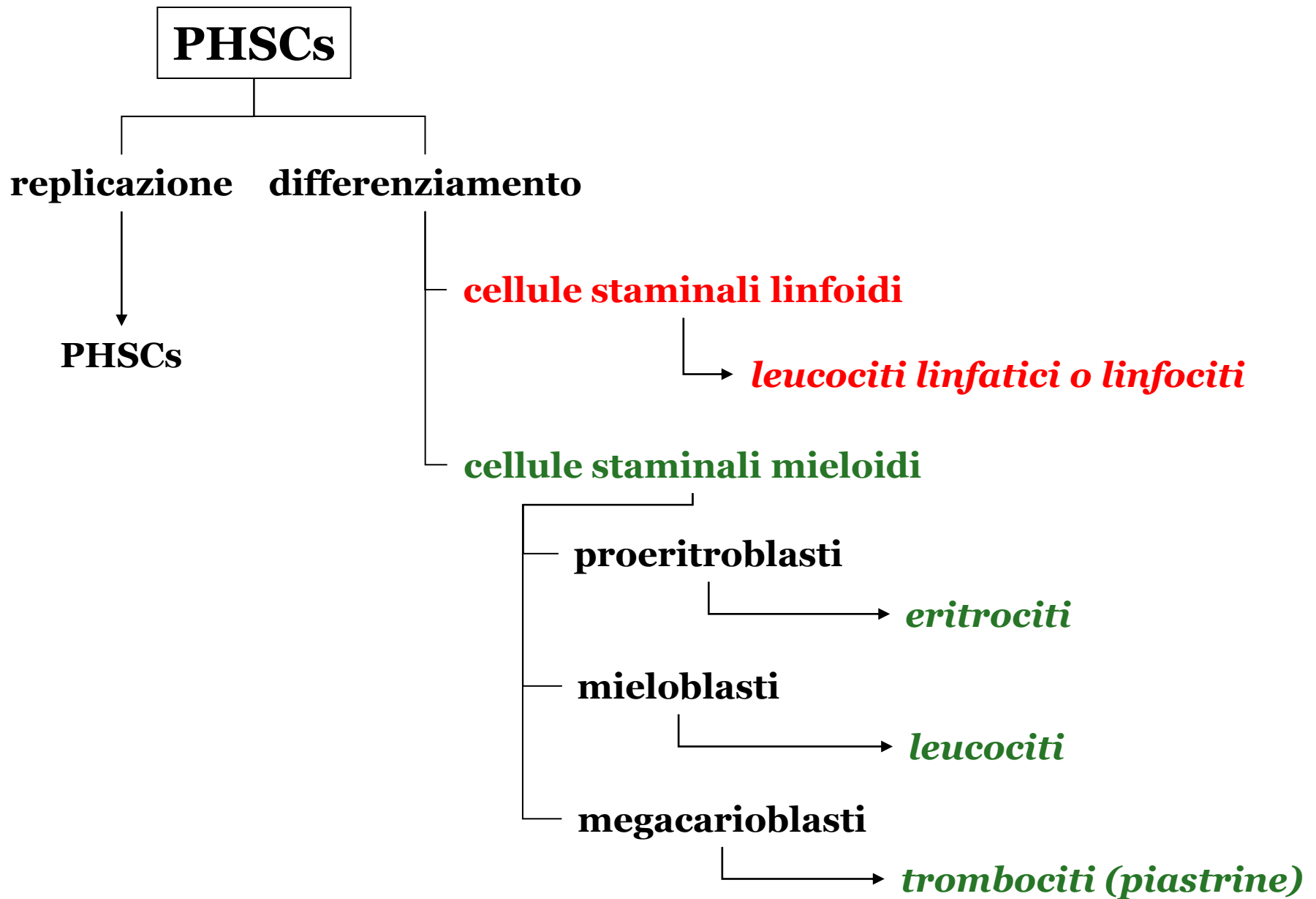
Tali cellule sono relativamente rare e si ritiene che rimangano inesauribili nell'arco della vita di ogni individuo, a meno di esposizione a radiazioni o di alcune malattie

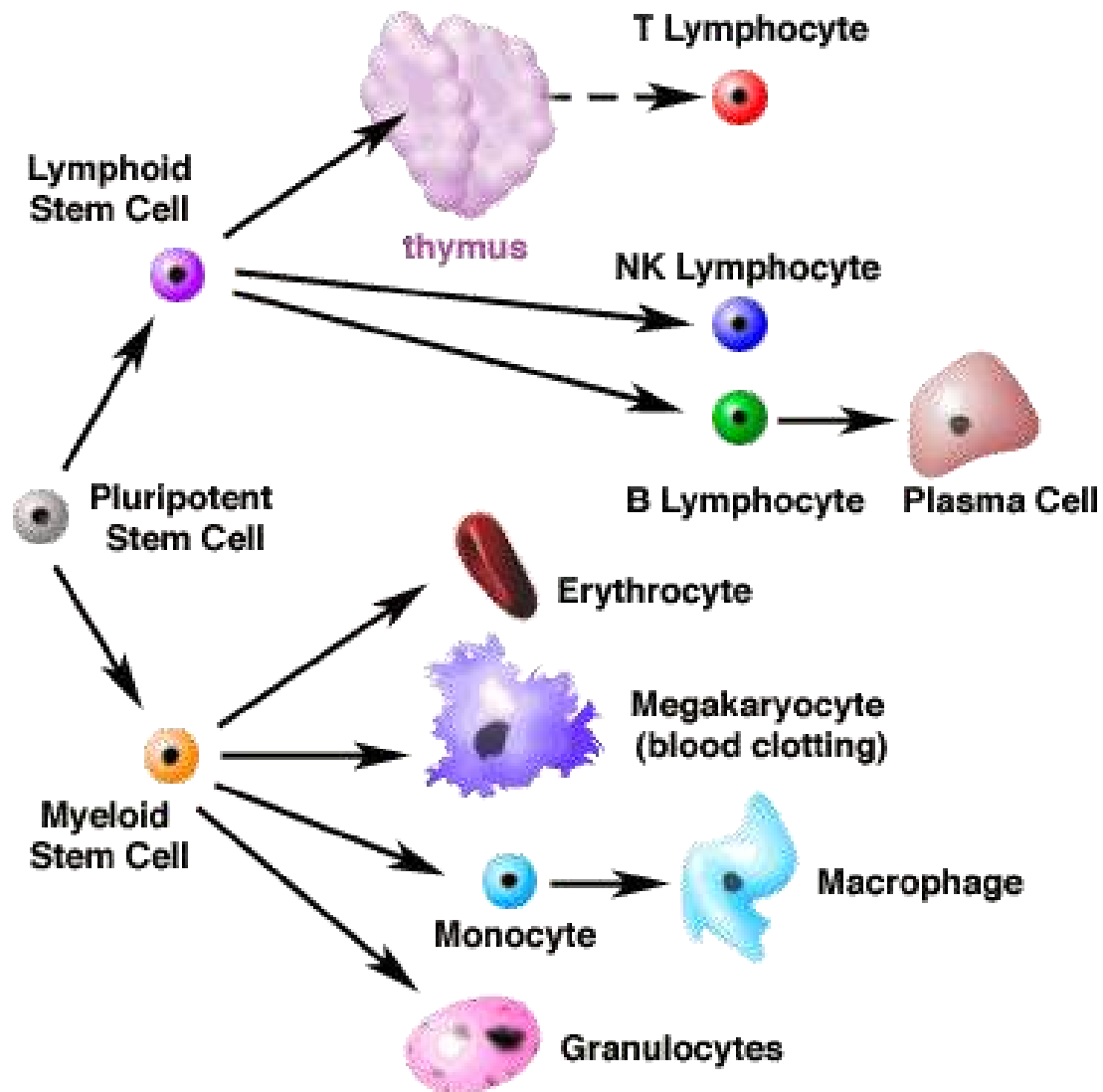
Le PHSCs sono in grado di replicarsi (producendo nuove PHSCs) e di differenziarsi generando due nuovi tipi di cellule staminali: **linfoidi** e **mieloidi**

*Il termine “pluripotente” indica la capacità delle cellule di replicarsi e differenziarsi in più tipi cellulari di una data classe (cellule del sangue piuttosto che della pelle)

Le **cellule staminali linfoidi** migrano verso il sistema linfatico (nodi linfatici, timo, milza) dove eventualmente producono linfociti (cellule bianche del sangue)

Le **cellule staminali mieloidi** restano nel midollo a produrre tutte le altre cellule: **eritrociti, piastrine, leucociti**





Eritrociti

I globuli rossi sono i principali costituenti della frazione corpuscolare e rappresentano il 99% della popolazione cellulare del sangue

Un millimetro cubo di sangue contiene 5.1 - 5.8 milioni di eritrociti nei maschi e 4.3 - 5.2 milioni nelle femmine; lo stesso volume di sangue contiene solamente 5.000 - 9.000 leucociti

Gli eritrociti sono cellule prive di nucleo e di mitocondri, molto ricche di emoglobina; la loro caratteristica forma a disco biconcavo con diametro di circa $7\text{ }\mu\text{m}$ e spessore di $2.2\text{ }\mu\text{m}$, risulta ideale per massimizzare l'area superficiale e per facilitare, di conseguenza, l'assorbimento ed il rilascio di ossigeno



La funzione di trasportatore di ossigeno è svolta dall'**emoglobina**: si tratta di una complessa proteina colorata in rosso formata da 4 subunità e dotata di un gruppo eme contenente un atomo di ferro che lega oltre il 97% dell'ossigeno presente nell'organismo

Ciascun eritrocita contiene oltre 280 milioni di molecole di emoglobina la cui funzione è essenziale: l'emoglobina consente infatti di trasportare una quantità di ossigeno 70 volte superiore a quella che potrebbe essere trasportata dalla sola corrente sanguigna, essendo l'ossigeno assai poco solubile in acqua

Gli eritrociti non possiedono né il nucleo né gli organelli necessari alla sintesi proteica; non possono proliferare e sintetizzare l'emoglobina: queste cellule, che sopravvivono per circa 120 giorni nel torrente circolatorio, hanno una “semplice” funzione di trasporto per ossigeno e CO_2

Gli eritrociti vengono quindi rimossi da cellule specializzate contenute nella milza e nel midollo osseo (macrofagi)

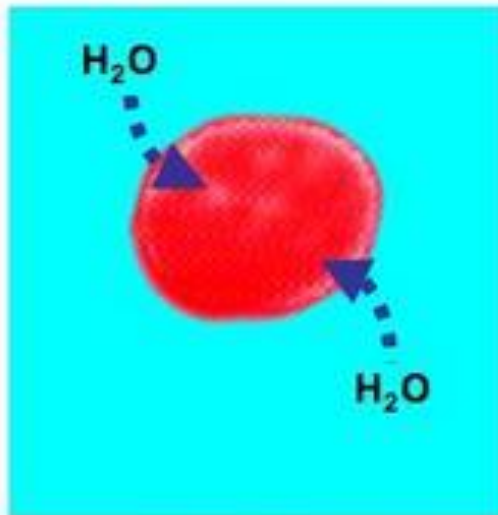
Per fare fronte alle richieste di ossigeno dell'organismo, il processo di produzione degli eritrociti è continuamente in corso e può essere up-regolato quando vi sia un aumento nella richiesta di ossigeno

Le variazioni della forma degli eritrociti possono essere dovute a variazioni del pH e di osmolarità*, o a stati patologici: se una cellula è posta in una soluzione **ipertonica**, cioè con elevata concentrazione di soluti (o **alta osmolarità**), l'acqua tende a passare all'esterno della membrana procurando un restringimento della cellula

Al contrario, la cellula in una soluzione **ipotonica** si rigonfia per effetto del passaggio di acqua all'interno della membrana: ciò può comportare la rottura della membrana e la morte della cellula (lisi)

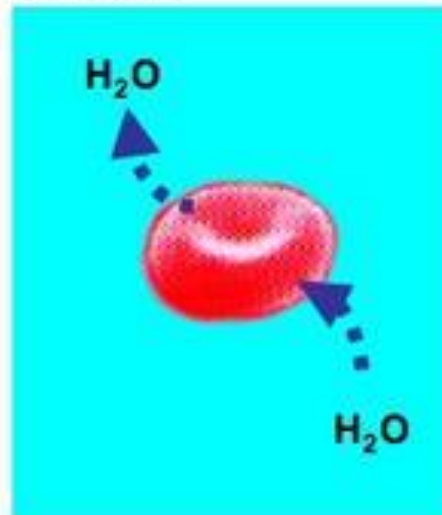
* Tendenza dell'acqua a muoversi attraverso una membrana semi-permeabile allo scopo di stabilire un equilibrio nella concentrazione di un soluto (numero di particelle) e nel potenziale chimico.

La cellula in una soluzione ipotonica (soluzione dei soluti minore di quella del citoplasma) si rigonfia a causa dell'ingresso di acqua per osmosi



Soluzione ipotonica

La cellula in una soluzione isotonica (soluzione dei soluti uguale a quella del citoplasma) mantiene la sua forma, perché il flusso di acqua che entra è uguale a quello che esce



Soluzione isotonica

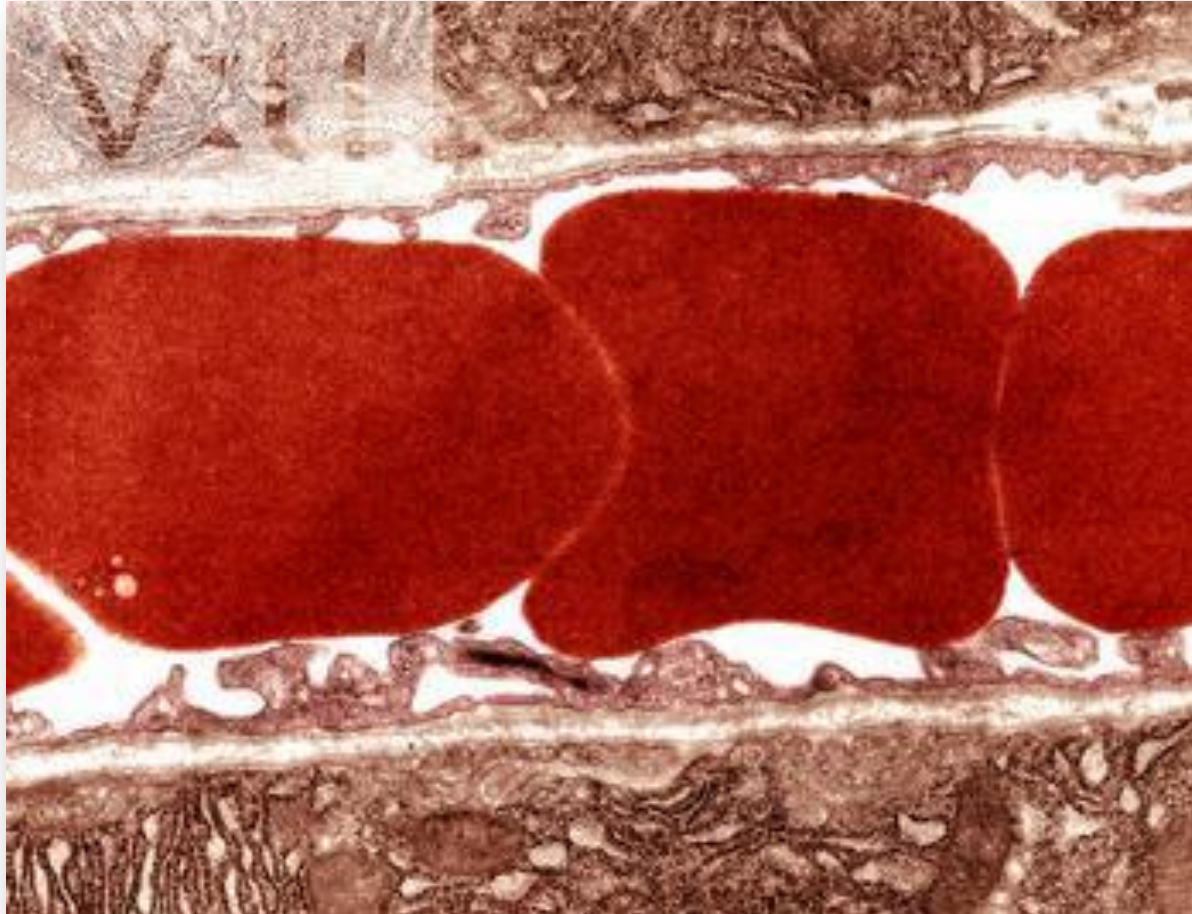
La cellula messa in una soluzione ipertonica (soluzione dei soluti maggiore di quella del citoplasma) si contrae per la perdita di acqua per osmosi

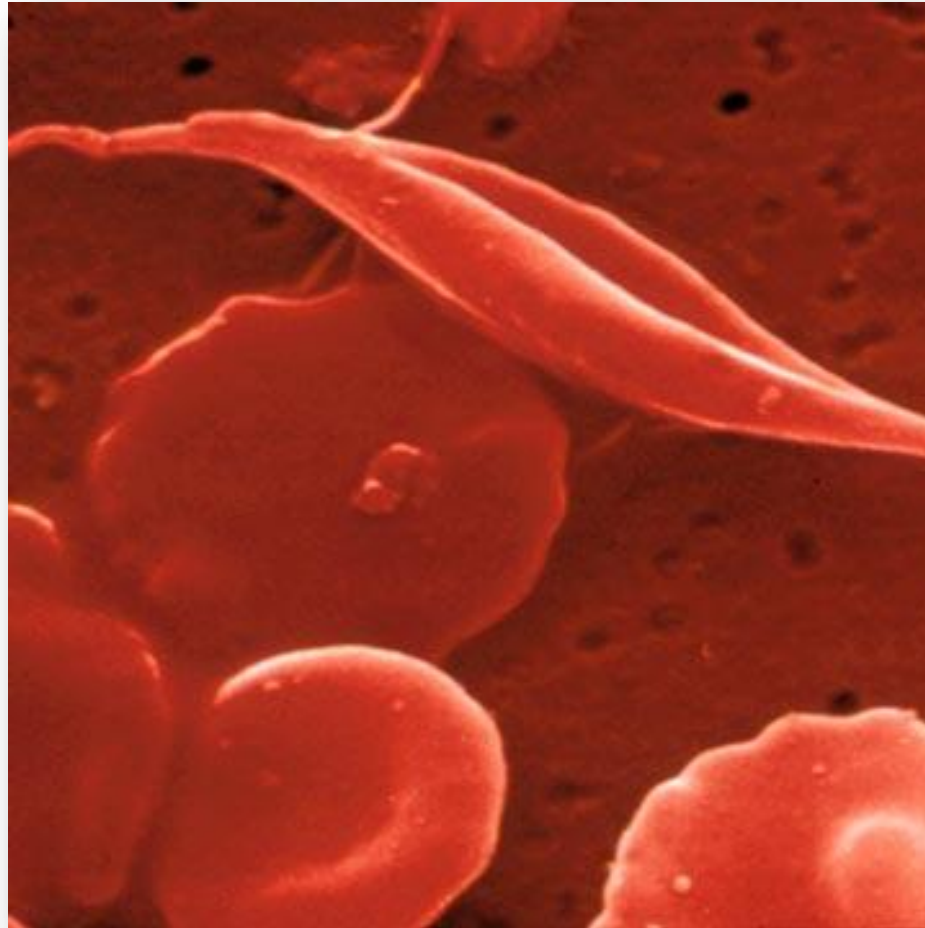


Soluzione ipertonica

La flessibilità degli eritrociti è fondamentale per la loro funzione; se non fossero così deformabili, non sarebbero in grado di transitare attraverso i capillari più piccoli, così arrestando il flusso sanguigno e provocando condizioni di ipossia nei tessuti

Tutto ciò è quanto avviene nel **sickle-cell disease (SCD)**, detta anche **anemia falciforme (drepanocitosi)**, malattia ereditaria che riguarda l'emoglobina





Leucociti

I globuli bianchi sono cellule dotate di nucleo e di mitocondri; non essendo pigmentati sono difficili da vedere al microscopio e la loro evidenziazione è ottenuta per mezzo di coloranti specifici

Esistono 5 diverse classi di leucociti:
neutrofili, eosinofili, basofili, monociti e linfociti

I leucociti, contrariamente ai globuli rossi che non sono in grado di muoversi da soli, si muovono con movimenti ameboidi ed hanno funzioni di degradazione e di smaltimento delle cellule morte e dei frammenti derivanti dalla degradazione dei tessuti il cui accumulo potrebbe creare problemi

La funzione più importante e caratteristica dei leucociti è quella legata alla difesa dell'organismo dagli attacchi provenienti dall'esterno; l'attacco infettivo stimola infatti il rilascio nella corrente sanguigna di un grande numero di leucociti che, in condizioni normali, sono invece tenuti di riserva

Piastrine

Le piastrine rappresentano gli elementi corpuscolari più piccoli, sono prive di nucleo e sono capaci di movimenti ameboidi; il loro numero per millimetro cubo di sangue è compreso tra 130.000 e 360.000

Esse sono costituite da piccoli frammenti di citoplasma avvolti da membrana e derivano dalla frammentazione di grandi cellule, denominate megacariociti, presenti nel midollo osseo

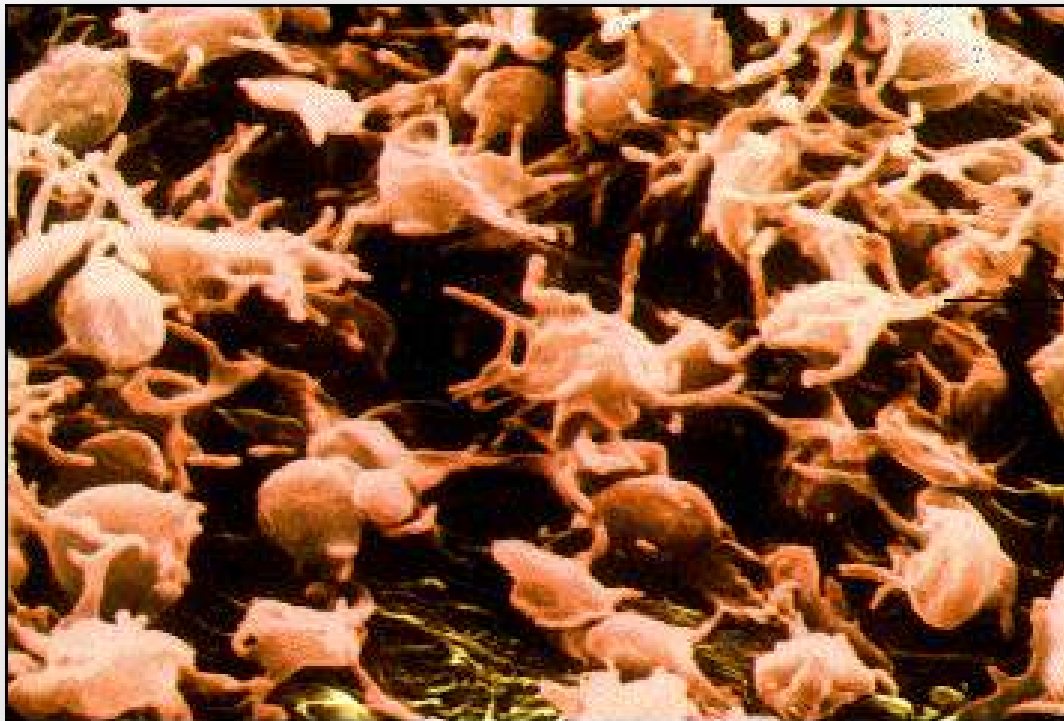
Le piastrine svolgono un importante ruolo nel processo di coagulazione del sangue: i pazienti che ne sono carenti rischiano gravissime emorragie

Le piastrine costituiscono la maggior parte della massa del coagulo e rilasciano la serotonina che stimola la costrizione dei vasi sanguigni riducendo l'emorragia

ACTIVATED PLATELETS

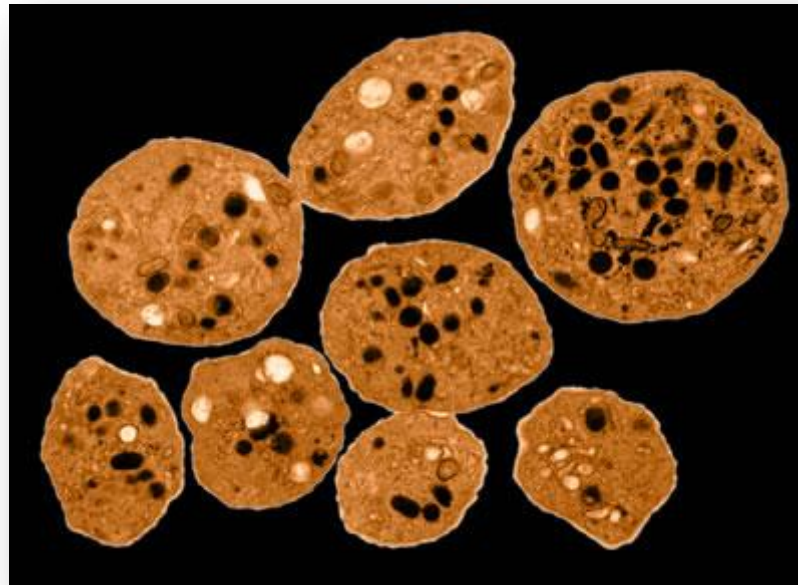
THE PLATELETS that make up part of your blood are derived from special blood cells found in the soft marrow inside bones. When your body is wounded, the

platelets become activated and help plug the wound and clot the blood. When inactivated, they are irregularly shaped but without the projections known as processes.

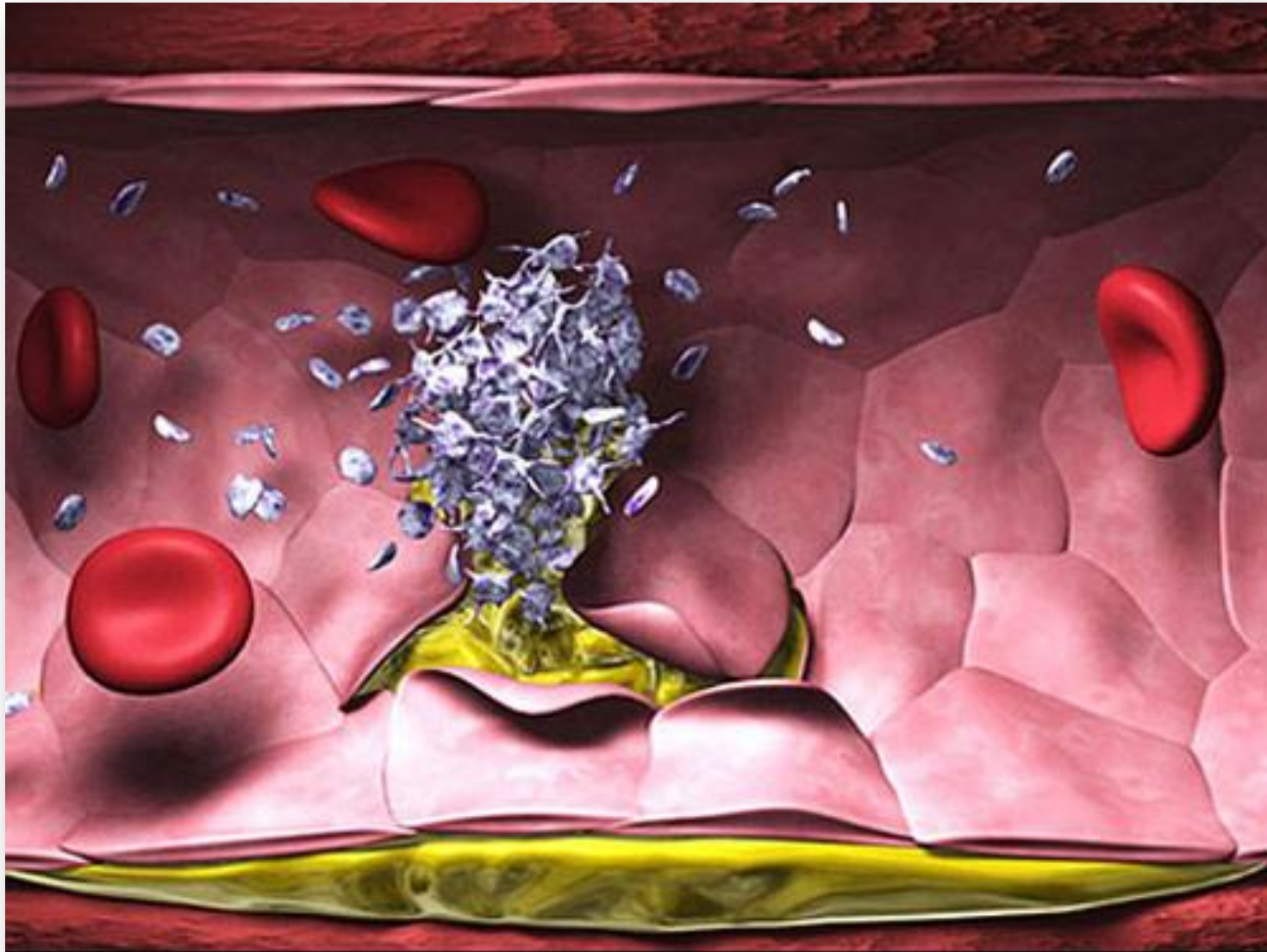


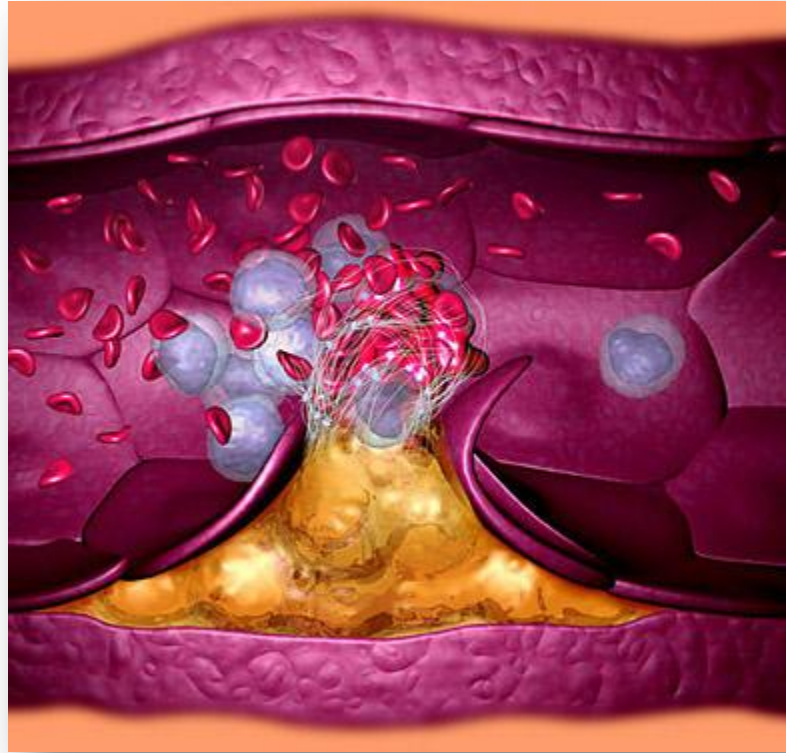
Process of
activated
platelet

Le piastrine non hanno nucleo e quindi non possono proliferare; dopo una emi-vita di circa 8-10 giorni, le piastrine inattive vengono rimosse dai macrofagi della milza; le piastrine umane contengono dei granuli arrotondati che a loro volta contengono diversi composti chimici, importanti nel processo di coagulazione



Le piastrine non aderiscono al tessuto endoteliale di rivestimento dei vasi sani, ma aderiscono invece al tessuto connettivo che viene esposto in vasi danneggiati (così come alla superficie di biomateriali sintetici)





Il disegno riproduce la formazione del coagulo
sulla parete del vaso

Funzioni del sangue

Le funzioni del sangue sono numerose e complesse e coinvolgono non solo gli elementi corpuscolari, ma anche le numerose sostanze disciolte nel plasma che riflettono le attività metaboliche dei tessuti collegati tra loro attraverso la circolazione sanguigna

Le principali funzioni del sangue sono:

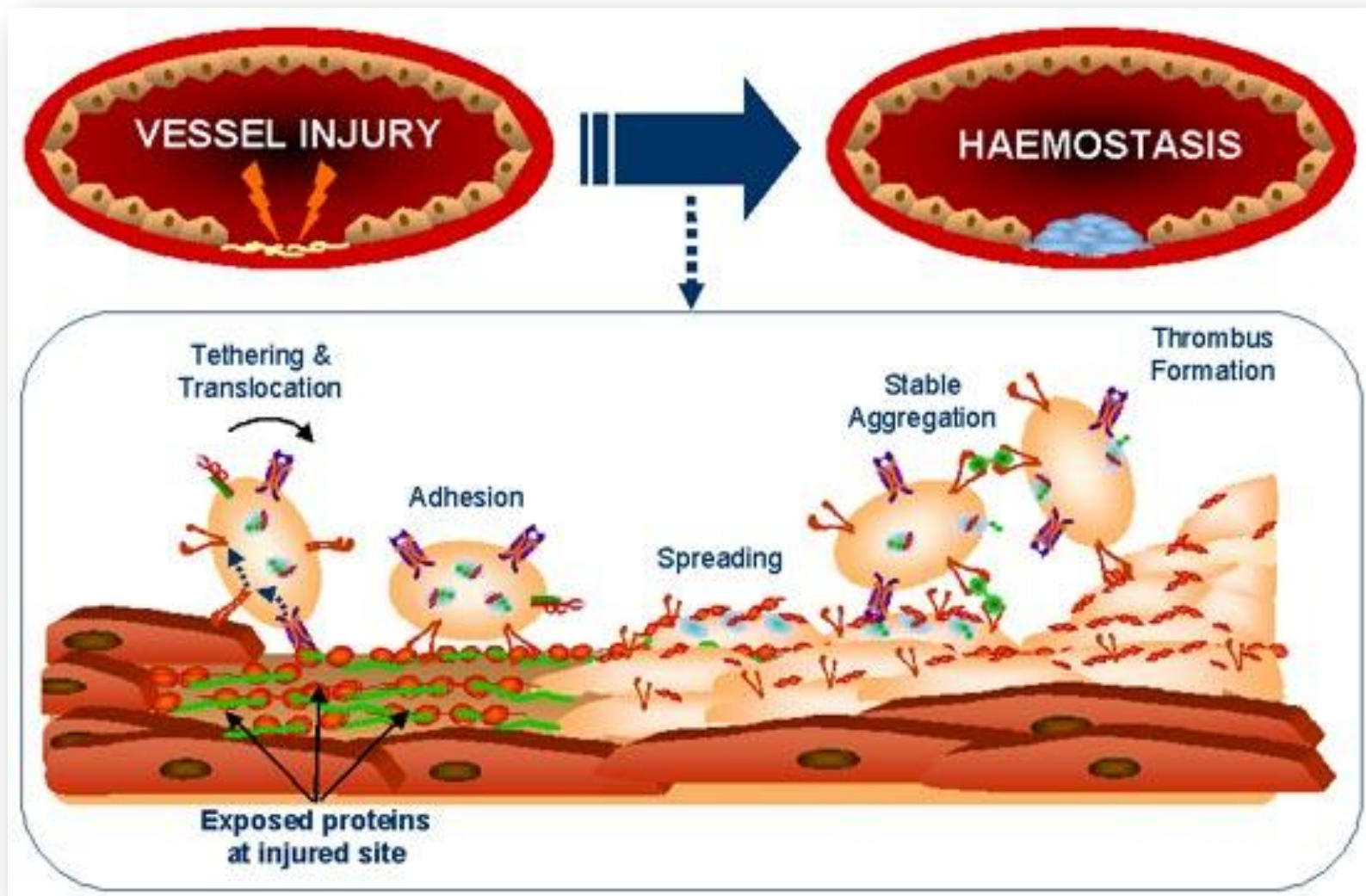
1. trasporto di O_2 verso i tessuti ed rimozione di CO_2 ;
2. assunzione e trasporto di nutrienti processati nell'intestino e nel fegato;
3. trasporto di ormoni prodotti dalle ghiandole di secrezione interna alle cellule bersaglio;
4. termoregolazione;
5. regolazione di pH, elettroliti, glucosio, colesterolo;
6. mantenimento del volume del fluido vascolare;
7. difesa dell'organismo dalle infezioni e contenimento della perdita di sangue in seguito a ferite;
8. trasporto dei prodotti di rifiuto non volatili verso i reni

Coagulazione

La rottura di un vaso sanguigno mette in moto una serie di meccanismi fisiologici volti all'emostasi, ossia alla cessazione della perdita di sangue

La ferita comporta, infatti, la rottura del rivestimento endoteliale del vaso con conseguente esposizione del collagene contenuto nel tessuto subendoteliale che viene così in contatto con il sangue

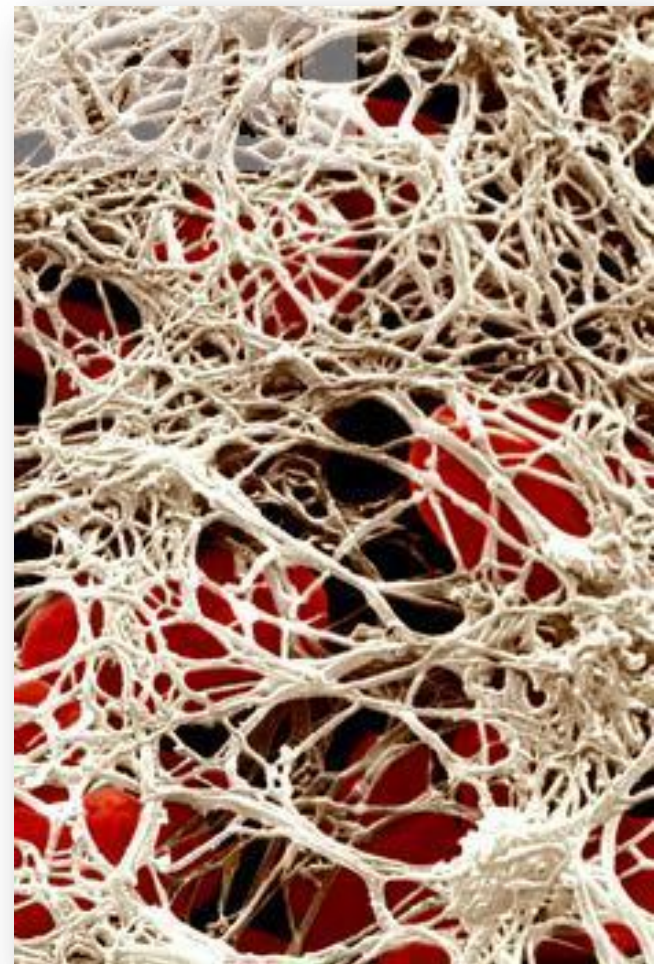
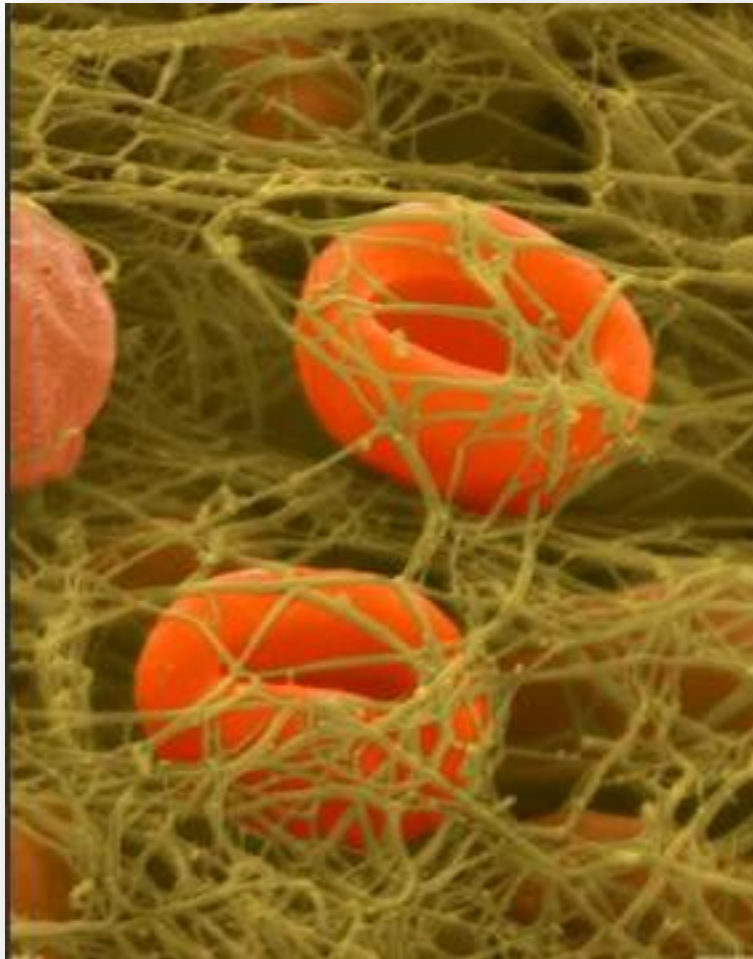
Questo fatto scatena tre diversi tipi di eventi, separati ma sovrapposti: la **vasocostrizione**, la formazione di un **tappo di piastrine** e, attorno a questa, la deposizione di una fitta rete proteica di **fibrina**



La coagulazione consiste in una serie di processi che, attraverso la trasmissione di segnali positivi e negativi, controllano l'attivazione della molecola chiave: la **trombina**

Questo enzima trasforma il **fibrinogeno**, un precursore solubile, in **fibrina** che, essendo insolubile, permette la formazione del **coagulo**

Il processo è mediato dall'attivazione sequenziale di una cascata di eventi proteolitici, catalizzati da una serie di enzimi specifici presenti nel plasma sotto forma di **zimogeni**, ossia di precursori in forma inattiva, che vengono attivati nel momento in cui servono

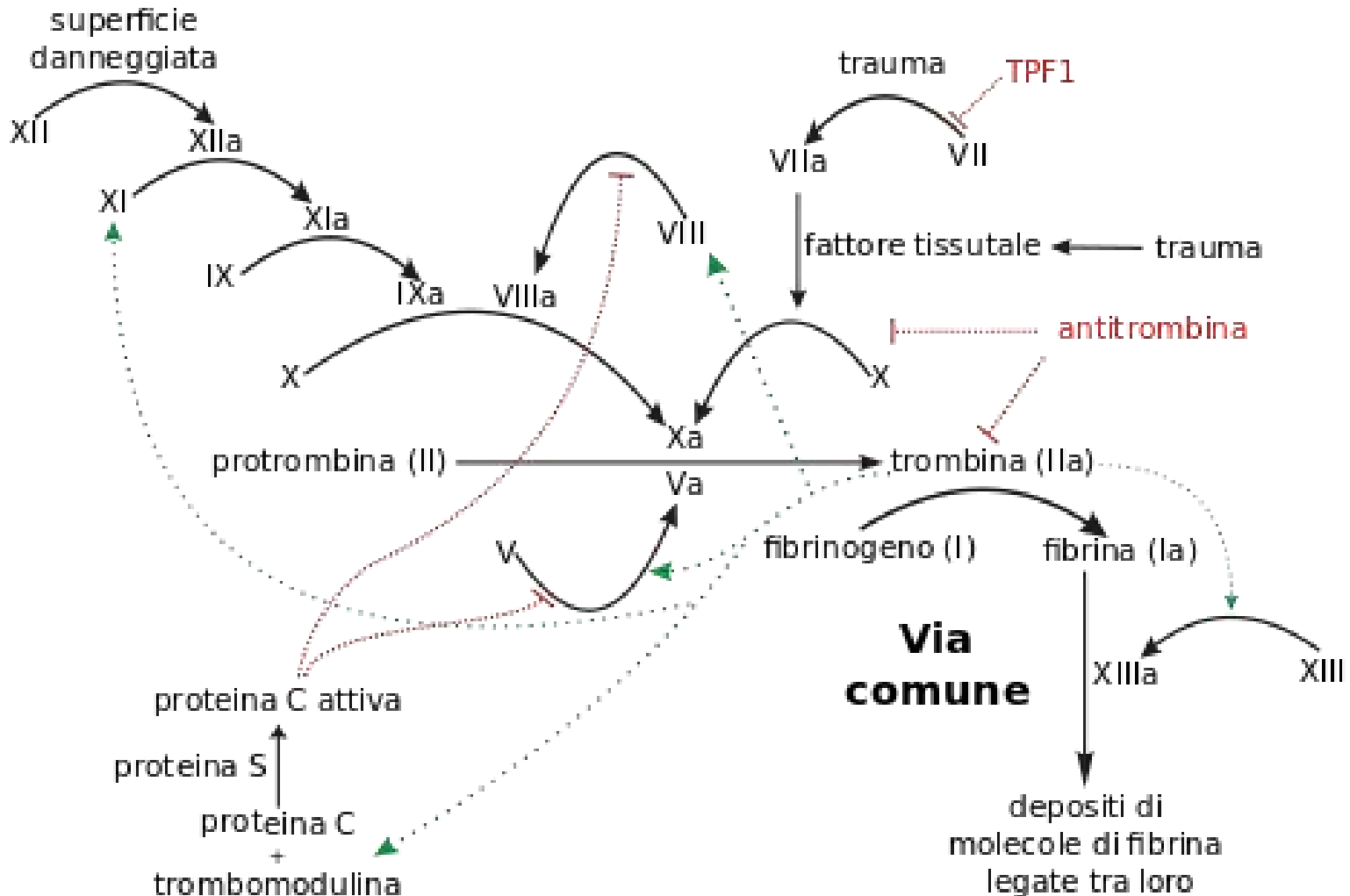


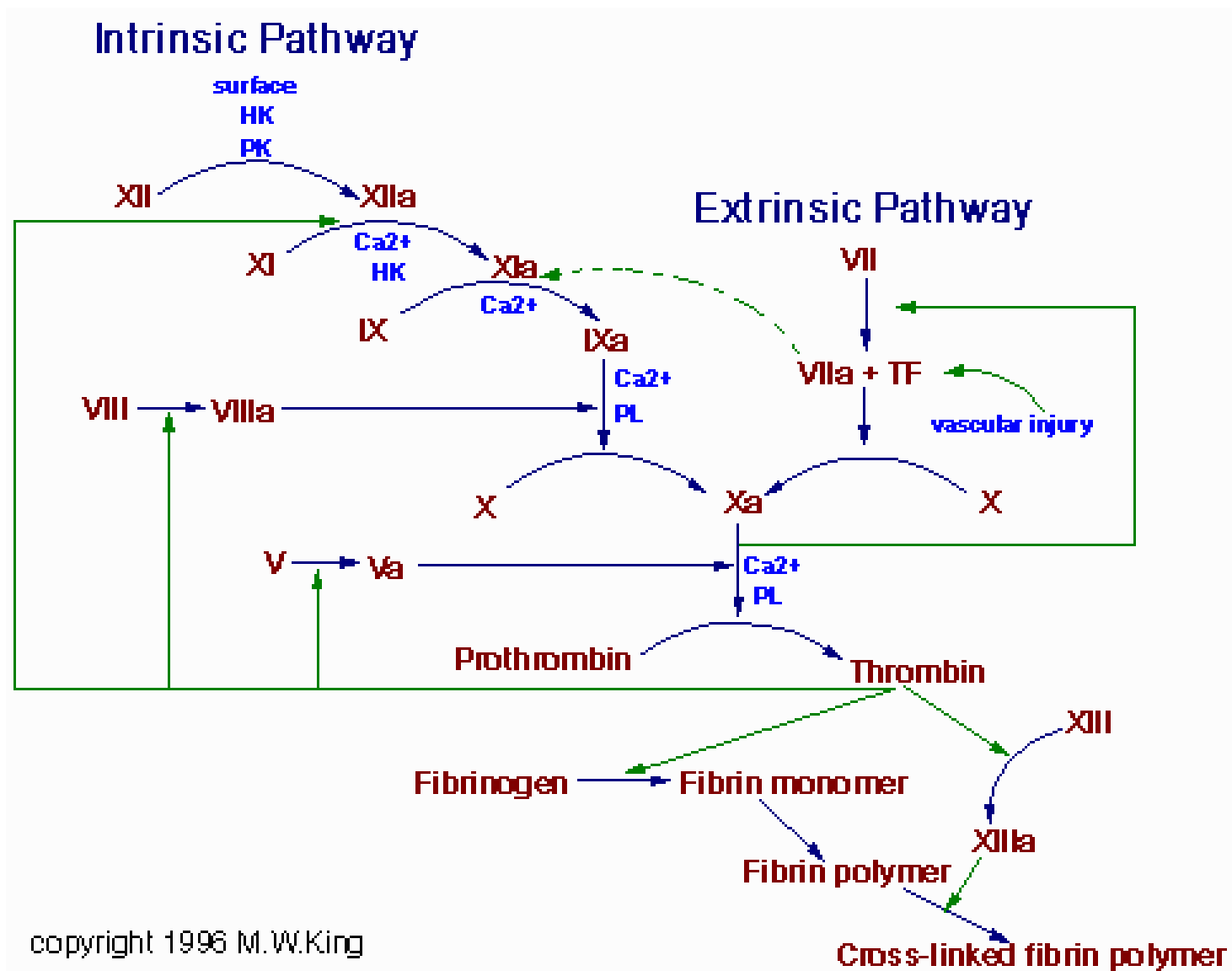
La trasformazione di fibrinogeno in fibrina può realizzarsi attraverso due diversi percorsi denominati:

via intrinseca e via estrinseca

Via intrinseca

(contatto con superficie non endoteliale)





La via intrinseca è anche seguita nel caso in cui il collagene, a seguito di una ferita, incontri il plasma sanguigno

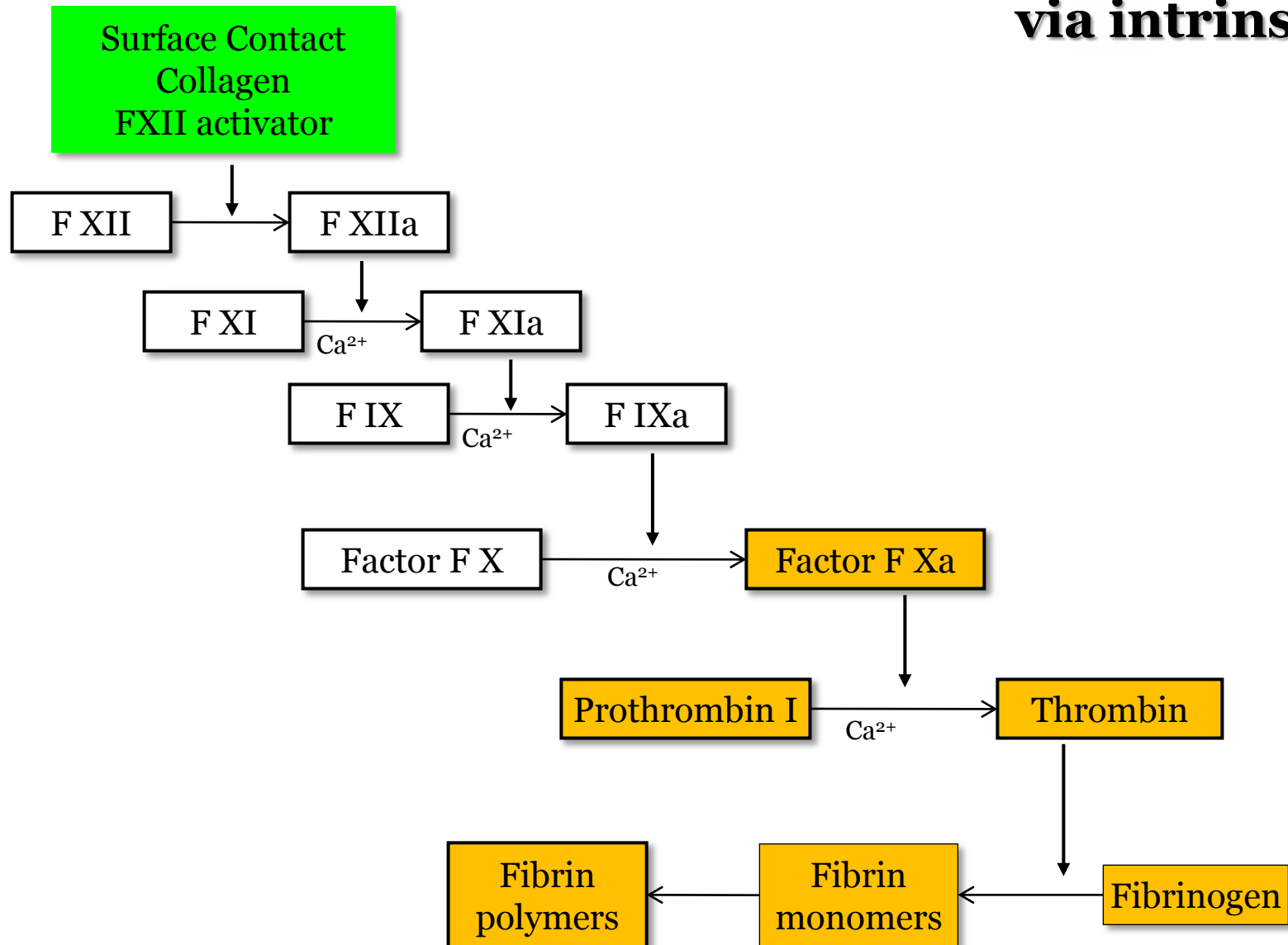
La via intrinseca si attiva, infatti, quando il sangue viene in contatto con i tessuti sub-endoteliali o con superfici cariche negativamente che vengono esposte dal trauma o dalla ferita subita dal tessuto.

Dal punto di vista quantitativo questo processo è il più importante

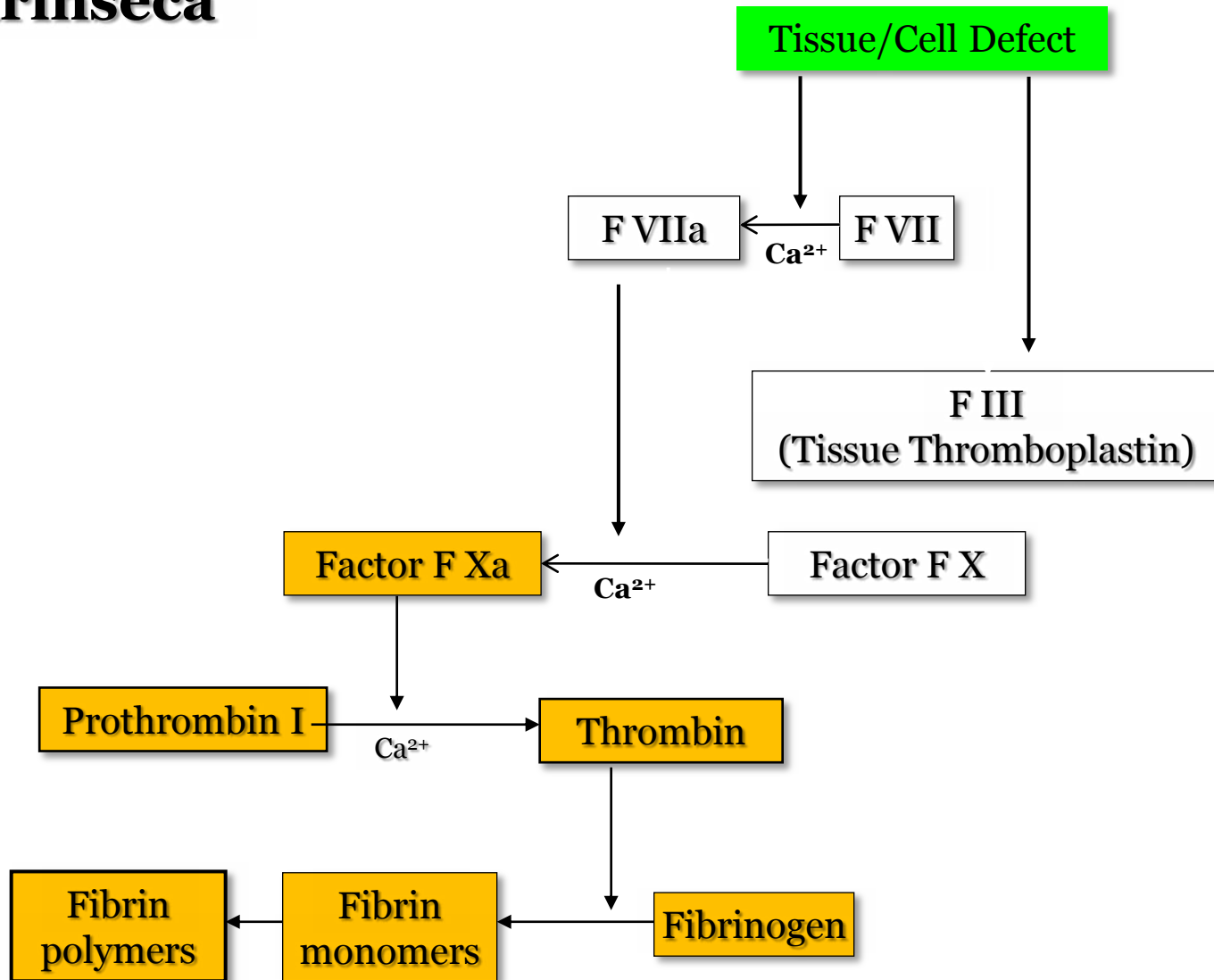
Nella via estrinseca, il danno dei tessuti dei vasi provoca generalmente il rilascio di fattori chimici che attivano un percorso alternativo più breve per la produzione di fibrina

Poiché questi fattori chimici non fanno parte del sangue, questa “scorciatoia” viene denominata via estrinseca

I due cammini alternativi sono caratterizzati dall'azione di una serie di fattori e cofattori e convergono in un processo finale comune, che porta alla formazione della trombina

via intrinseca

via estrinseca



La trombina è un enzima che converte il fibrinogeno, un dimero solubile e inattivo presente nel plasma, in frammenti che polimerizzano spontaneamente per dare un gel insolubile denominato **fibrina**

Questi aggregati insolubili di fibrina insieme con gli aggregati piastrinici, denominati **trombi**, formano il **coagulo** che blocca il vaso danneggiato arrestando l'emorragia

Successivamente, in un processo correlato, viene attivato il plasminogeno che si trasforma in plasmina, un altro enzima proteolitico che determina la fibrinolisi, permettendo il riassorbimento e quindi la rimozione del coagulo

Cascata emocoagulativa

Lo scopo dell'emostasi è quello di formare un “tappo” a partire dai costituenti stessi del sangue, inizialmente piastrine e poi fibrina, che si ottiene dal fibrinogeno alla fine della cosiddetta cascata coagulativa

Affinché sia assicurata un'efficiente emostasi è necessario che siano perfettamente funzionanti tre compartimenti che, agendo in sintonia fra di loro, portano alla rapida riparazione di una ferita e mettono fine alla fuoriuscita del sangue

Questi tre compartimenti sono:

- ☐ la parete dei vasi arteriosi e venosi
- ☐ le piastrine
- ☐ i fattori della coagulazione

I fattori della coagulazione sono proteine circolanti nel sangue e prodotte quasi tutte dal fegato

Se ne conoscono una dozzina circa, indicati in genere con un numero romano (fattore VII, VIII o IX) o con il loro nome proprio (fibrinogeno)

Hanno la caratteristica peculiare di **agire in sequenza**, uno dietro l'altro, e ad ogni passo il fattore, che circola inattivo nel sangue, viene attivato ed agisce sul fattore successivo, che viene attivato a sua volta

NUMBER AND/OR NAME	FUNCTION
I (fibrinogen)	Forms clot (fibrin)
II (prothrombin)	Its active form (IIa) activates I, V, VII, VIII, XI, XIII, protein C, platelets
III Tissue factor	Co-factor of VIIa (formerly known as factor III)
IV Calcium	Required for coagulation factors to bind to phospholipid (formerly known as factor IV)
V (proaccelerin, labile factor)	Co-factor of X with which it forms the prothrombinase complex
VI	Unassigned – old name of Factor Va
VII (stable factor, proconvertin)	Activates IX, X
VIII (Antihemophilic factor A)	Co-factor of IX with which it forms the tenase complex
IX (Antihemophilic factor B or Christmas factor)	Activates X: forms tenase complex with factor VIII
X (Stuart-Prower factor)	Activates II: forms prothrombinase complex with factor V
XI (plasma thromboplastin antecedent)	Activates IX
XII (Hageman factor)	Activates factor XI, VII and prekallikrein
XIII (fibrin-stabilizing factor)	Crosslinks fibrin
von Willebrand factor	Binds to VIII, mediates platelet adhesion
prekallikrein (Fletcher factor)	Activates XII and prekallikrein; cleaves HMWK

NUMBER AND/OR NAME	FUNCTION
high-molecular-weight kininogen (HMWK) (Fitzgerald factor)	Supports reciprocal activation of XII, XI, and prekallikrein
fibronectin	Mediates cell adhesion
antithrombin III	Inhibits IIa, Xa, and other proteases
heparin cofactor II	Inhibits IIa, cofactor for heparin and dermatan sulfate ("minor antithrombin")
protein C	Inactivates Va and VIIIa
protein S	Cofactor for activated protein C (APC, inactive when bound to C4b-binding protein)
protein Z	Mediates thrombin adhesion to phospholipids and stimulates degradation of factor X by ZPI
Protein Z-related protease inhibitor (ZPI)	Degrades factors X (in presence of protein Z) and XI (independently)
plasminogen	Converts to plasmin, lyses fibrin and other proteins
alpha 2-antiplasmin	Inhibits plasmin
tissue plasminogen activator (tPA)	Activates plasminogen
urokinase	Activates plasminogen
plasminogen activator inhibitor-1 (PAI1)	Inactivates tPA & urokinase (endothelial PAI)
plasminogen activator inhibitor-2 (PAI2)	Inactivates tPA & urokinase (placental PAI)
cancer procoagulant	Pathological factor X activator linked to thrombosis in cancer

Ad ogni tappa aumenta notevolmente il numero di molecole formate, cosicché alla fine di questa cascata coagulativa partendo da poche molecole dei fattori che intervengono per primi, si ottiene un numero enorme di molecole di fibrina

Per la produzione epatica di alcuni di questi fattori è essenziale la vitamina K

In condizioni normali il meccanismo emostatico è attivato solo localmente, cioè solo dove è necessario e per il tempo strettamente indispensabile ad arrestare l'emorragia, mentre nelle altre zone dell'organismo il sangue continua a mantenere la sua abituale fluidità

In altre parole, affinché non si verifichino danni all'organismo, **la coagulazione deve essere perfettamente controllata nello spazio e nel tempo**, altrimenti si potrebbe avere un'eccessiva coagulazione che potrebbe provocare una trombosi

Il controllo della coagulazione avviene a vari livelli ad opera di altre sostanze presenti nel sangue:

1. **sostanze anticoagulanti**, le principali essendo l'antitrombina III (AT III), la Proteina C, la Proteina S: ognuna di esse inibisce l'attività di diversi fattori della coagulazione;
2. la **plasmina**, che si forma dal **plasminogeno** circolante nel sangue, come risultato finale dell'attivazione del meccanismo della fibrinolisi; la plasmina ha il compito di sciogliere il coagulo di fibrina che si era formato alla fine della cascata coagulativa

Un aspetto fondamentale da ricordare è che tutti questi meccanismi sono attivi continuamente nell'organismo in condizioni normali, cosicché la normale fluidità del sangue può essere considerata come **l'equilibrio che si raggiunge fra la naturale tendenza del sangue a coagulare da una parte e, dall'altra, dell'attività dei meccanismi anticoagulanti e fibrinolitici che vi si oppongono**

I tre compartimenti agiscono in sintonia e pressoché contemporaneamente

Qualsiasi lesione della superficie interna di un vaso comporta l'interruzione dello strato delle cellule endoteliali, le quali formano un rivestimento liscio e regolare della parete per permettere al sangue di scorrere regolarmente

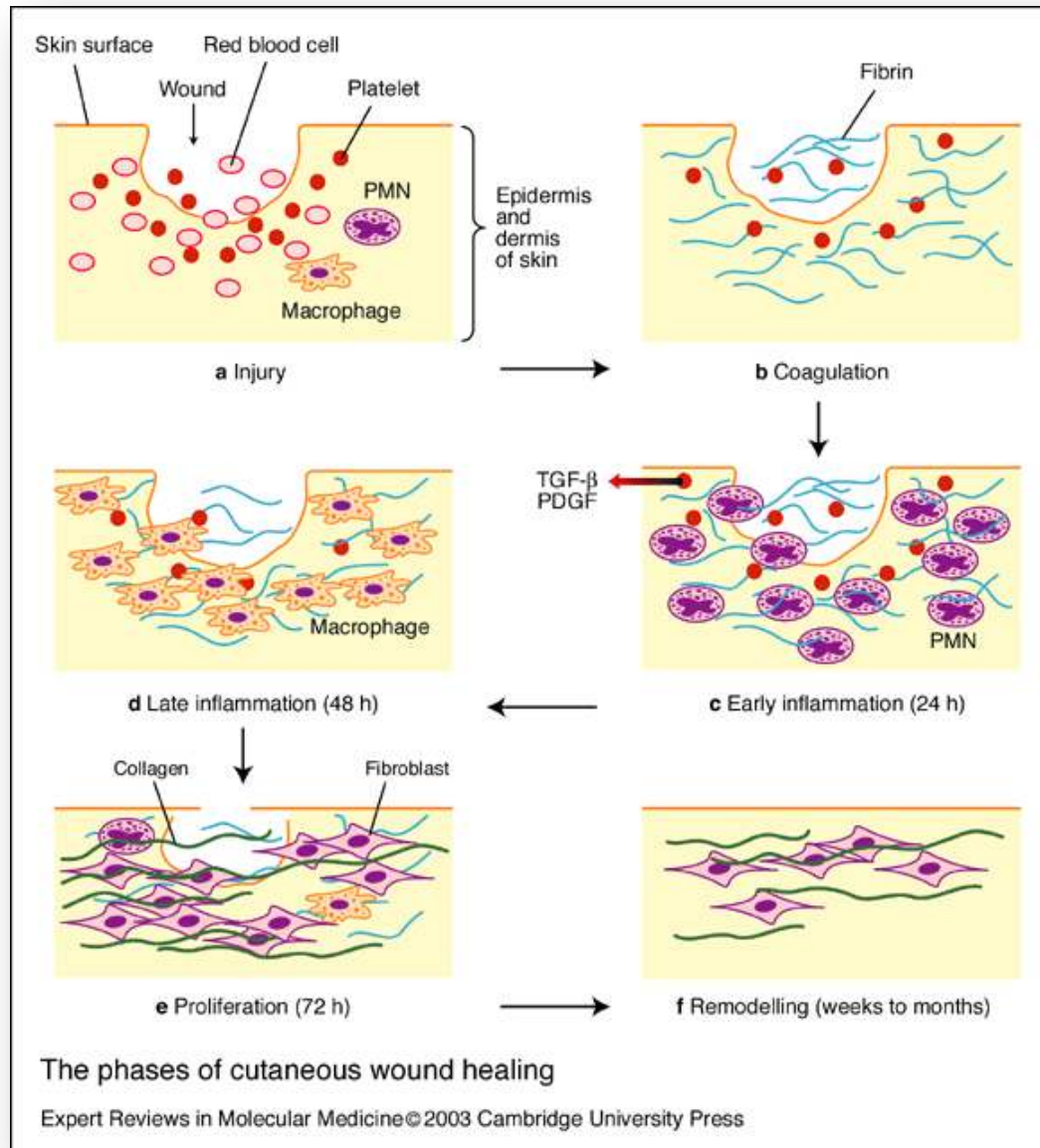
Nella zona lesionata si verifica una **vasocostrizione** che riduce il calibro del vaso, il quale libera anche nel sangue il **fattore tessutale** e delle sostanze che facilitano l'adesione delle piastrine alla zona lesionata

Si forma così il cosiddetto **tappo emostatico primario** che ha il compito di arrestare l'emorragia

Contemporaneamente il fattore tessutale attiva il fattore VII, che a sua volta attiva il fattore X innescando l'attivazione della cascata coagulativa attraverso la via estrinseca, alla fine della quale si ha la trasformazione del fibrinogeno in fibrina, ad opera del fattore II o protrombina

La fibrina stabilizza e rinforza il tappo emostatico primario, consolidando così in modo definitivo il coagulo formatasi nella zona lesionata

Successivamente viene attivata la **fibrinolisi** che ha il compito di sciogliere il coagulo; questo viene riassorbito e, contemporaneamente, si avvia il processo di riparazione della ferita, al termine del quale si ricostituisce lo strato di cellule endoteliali e la parete vasale riacquista la sua normale struttura



Il **fibrinogeno (fattore I)**, è una glicoproteina dal peso di circa 340 kD, costituita da tre coppie di catene peptidiche unite da ponti disolfuro per formare una molecola composta da due metà simmetriche

La **trombina** scinde con rapidità soltanto 4 dei circa 300 legami arginina-glicina trasformando il fibrinogeno in fibrina

Il fibrinogeno piastrinico rappresenta fino il 15% delle proteine totali dei trombociti; in parte deriva dal plasma e viene quindi adsorbito ed in parte è intrapiastrinico

Per mezzo della trombina si trasforma in fibrina per un processo di polimerizzazione, intervenendo nella formazione del coagulo

Il fattore II o protrombina e i fattori VII, IX e X rappresentano le 4 proteine della coagulazione che richiedono la vitamina K per la loro completa biosintesi

La protrombina umana è formata da 579 aminoacidi ed è una catena polipeptidica singola che contiene dal 10 al 15% di carboidrati disposti in tre catene laterali

La protrombina viene convertita in trombina in seguito all'idrolisi di alcuni legami peptidici operati dal fattore Xa e dalla trombina stessa e la velocità di questi tagli è regolata dal fattore V

Il **fattore III**, noto anche come **fattore tessutale**, contiene 236 residui amminoacidici, comprendenti tre siti potenziali di N-glicosilazione e si trova associato alla membrana di numerose cellule, in particolar modo quelle del cervello, dei polmoni e della placenta

Esso funge da cofattore per il fattore VII o VIIa, con il quale forma un complesso catalitico in presenza di ioni calcio

Il fattore IV è rappresentato dagli ioni Ca^{2+}

Il fattore V è molto simile al **fattore VIII** dal punto di vista sia strutturale che funzionale, infatti entrambi fungono da cofattori essenziali per una proteasi serinica, rispettivamente per il fattore Xa e per IXa

Il fattore V serve inoltre a regolare la velocità di conversione della protrombina in trombina

Il **fattore VII** è una glicoproteina circolante nel plasma in forma di singola catena di 406 aminoacidi

L'attivazione in presenza di fattore tessutale, fosfolipidi e calcio genera una molecola composta da due catene con spiccata attività serina-proteasica

L'attività del fattore VII è spesso più alta nel siero che non nel plasma ed è incrementata dal contatto con il vetro o con altre superfici

Il **fattore VIII** (proteina cofattore) e il **fattore di von Willebrand**, sono stati per lungo tempo ritenuti la stessa molecola, o comunque strettamente correlati in una maniera complessa e sconosciuta

Studi genetici hanno invece dimostrato che si tratta di due proteine diverse, strettamente associate tra loro nel plasma

Il fattore VIII contiene 2332 aminoacidi organizzati in una singola catena e possiede una minima attività coagulante, che però viene notevolmente aumentata dalla presenza di tracce di trombina o di fattore Xa

Il fattore VIII attivato dalla trombina viene stabilizzato dagli ioni calcio, ma poi la sua attività tende a diminuire

Il fattore VIII è molto simile al fattore V dal punto di vista sia strutturale che funzionale, infatti entrambi fungono da cofattori essenziali per una proteasi serinica, rispettivamente per il fattore IXa e per Xa

Il **fattore IX** per essere attivato necessita della partecipazione del fattore VIII, il quale opera su di esso un taglio proteolitico specifico

Il **fattore X** ha il compito di attivare altri fattori della coagulazione, quali la protrombina che viene quindi convertita in trombina e il fattore V, inoltre ha la funzione di aumentare notevolmente l'azione coagulante del fattore VIII

Il **fattore XI** è una glicoproteina formata da due subunità unite tra di loro da ponti disolfuro

L'attivazione del fattore XI comporta la rottura di legami 369Arg-370Leu all'interno di ciascuna subunità, con formazione di un tetramero comprendente due catene leggere e due pesanti

Il **fattore XII**, glicoproteina zimogeno di serina-proteasi, richiede per l'attivazione superfici con cariche negative, quali ad esempio vetro, collagene, acidi grassi, terra ricca di diatomee e così via

Il fattore XIIa è a sua volta in grado di attivare la precallicreina in callicreina, tagliando un legame Arg-Ile

La **callicreina**, serina-proteasi costituita da una catena leggera e una pesante legate da ponti disolfuro, taglia a sua volta altre molecole di fattore XII per attivarle enzimaticamente

Il **fattore XIII** si trova in due forme: quella libera nel plasma, costituita da un tetramero con due catene " α " e due catene " β " (ricche di carboidrati) e la forma presente nelle piastrine, che ha un peso molecolare pari a circa la metà della forma libera e presenta solo due catene a

Il fattore XIII viene attivato da un taglio Ca^{++} -dipendente operato dalla trombina, che comporta il rilascio di un peptide di 37 aminoacidi

Fino a qualche tempo fa si riteneva che il fattore di von Willebrand (vWF) facesse parte di una singola specie macromolecolare che possedeva sia l'attività coagulante del fattore VIII, che la capacità di promuovere l'adesione delle piastrine al tessuto vasale danneggiato

In realtà, oggi sappiamo che ciascuna attività biologica è associata ad una proteina specifica; il vWF è responsabile solamente dell'adesione piastrinica

Il vWF circola nel plasma sottoforma di una serie di polimeri che sono costituiti interamente da una singola unità fondamentale

Il vWF plasmatico svolge la duplice funzione di mediare l'adesione e l'aggregazione piastrinica e di servire come "carrier" del fattore VIII

Il vWF media la fase iniziale dell'adesione delle piastrine con il subendotelio dei vasi sanguigni che hanno subito lesioni e l'adesione tra piastrina e piastrina; entrambi i tipi di interazione sono di importanza vitale nel mantenere il corretto equilibrio tra sangue fluido e sangue coagulato

infiammazione (cenni)

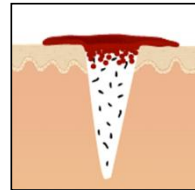
Il secondo stadio del processo di guarigione di una ferita è rappresentato dalla **infiammazione**

Molte cellule che derivano dal processo di ematopoiesi sono coinvolte nell'infiammazione con il compito di:

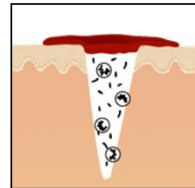
- rimozione del *debris* cellulare e tessutale dal sito danneggiato;
- distruzione del materiale estraneo, di batteri e di microrganismi presenti nella ferita;
- secrezione di sostanze chimiche che attraggono nuove cellule verso la zona ferita per la generazione di nuovo tessuto

L'infiammazione è una fase normale e necessaria del processo di guarigione di una ferita e tutti i materiali impiantati sono esposti, almeno in parte, al processo di infiammazione nel corso della guarigione del sito anatomico

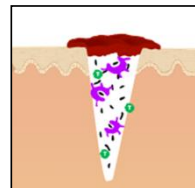
Infiammazione :
da pochi minuti a 5 giorni



Le piastrine e i fattori di coagulazione producono il coagulo

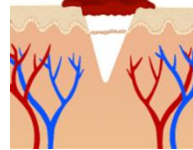


I leucociti penetrano nella ferita fagocitando ed uccidendo i batteri

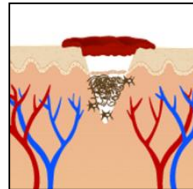


Macrofagi e linfociti T entrano nella ferita per aiutare la fagocitosi di batteri e per digerire patogeni e *debris* tessutale, rilasciando fattori di crescita e citochine

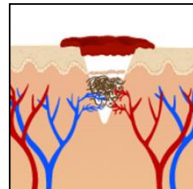
Fase proliferativa :
da 3 a 14 giorni



Riepitelizzazione le cellule epiteliali migrano al di sotto la crosta e sopra il tessuto connettivo vitale sottostante

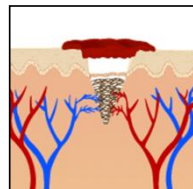


I fibroblasti producono grandi quantità di fibronettina, proteoglicani, collagene ed elastina che sono i principali componenti della matrice extra-cellulare per riparare il tessuto lesa

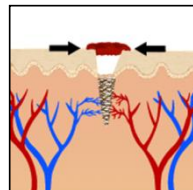


Rivascolarizzazione dai capillari vicini, si producono nuovi capillari che vascolarizzano lo spazio della ferita

Fase di maturazione :
da giorni ad anni



Rimodellamento del collagene: le fibre di collagene cross-linkano e si aggregano in fasci per conferire resistenza alla trazione al tessuto in via di guarigione



Contrazione della ferita: i margini della ferita si avvicinano

Wound Healing



The Process Of Phagocytosis



Neutrophil Chemotaxis



White Blood Cell vs Bacteria

