



Il sangue : la sua composizione e le sue funzioni

a cura di Antonio Incandela

Che cos'è ?

Il sangue è un fluido dalla composizione complessa, che circola nei vasi sanguigni di alcuni taxa animali, incluso l'uomo.

Si tratta di un tessuto allo stato liquido, in particolare di un tessuto connettivo specializzato.

Esso risulta costituito da elementi corpuscolati come cellule e frazioni cellulari, sospesi nel plasma costituito da acqua, sali minerali in forma ionica, proteine, glicidi ed altri soluti.



Le caratteristiche del sangue umano

Il sangue umano è un liquido rosso rubino (arterioso) o rosso violaceo (venoso)

Presenta una viscosità circa 4 volte superiore a quella dell'acqua e un peso specifico di 1,041-1,062 g/cm³.

Esso costituisce circa il 7,7% del peso corporeo.

Ha un volume in media di circa 5-6 litri in un uomo adulto,
di 4-5 litri in una donna adulta

Ha una temperatura di circa 37/38 °C e un pH (a livello arterioso) di 7,38-7,42 .

Quali le sue funzioni ?

REGOLAZIONE

- del pH dei fluidi corporei
- della temperatura corporea
- della pressione arteriosa
- della pressione osmotica
- dell'equilibrio idrico e salino

TRASPORTO

- di sostanze nutritive
- di gas respiratori
- di sostanze di rifiuto
- di ormoni



PROTEZIONE

- difesa dagli agenti patogeni
- emostasi



Il plasma

Il plasma è un liquido di color giallo chiaro costituito per il 90% da acqua, per il 10% da sostanze organiche e sali disciolti.

Le proteine maggiormente rappresentate (60% del totale) sono le **albumine** che contribuiscono a determinare una corretta pressione osmotica del sangue, impedendo un eccessivo passaggio di acqua dal torrente circolatorio ai tessuti

Numerose le **globuline** (35% del totale), di cui fanno parte, tra le altre,

le **alfa globuline** con funzioni di trasporto

le **beta globuline** es. il **plasminogeno** (idrolizza la fibrina dei trombi), la **transferrina** (trasporta il ferro), il **fibrinogeno** (5% del totale), la forma inattiva della fibrina, fondamentale per la costituzione dei coaguli)

le **gamma globuline** dette immunoglobuline o anticorpi con funzione di difesa.

Esistono 5 classi di immunoglobuline: IgA, IgM, IgE, IgD e IgG.

Il plasma contiene anche glucidi, principalmente sotto forma di glucosio, nonché lipidi quali i trigliceridi e i fosfolipidi, quindi numerosi ioni, magnesio, sodio, potassio, cloruro, calcio, acido urico, urea e altri cataboliti.

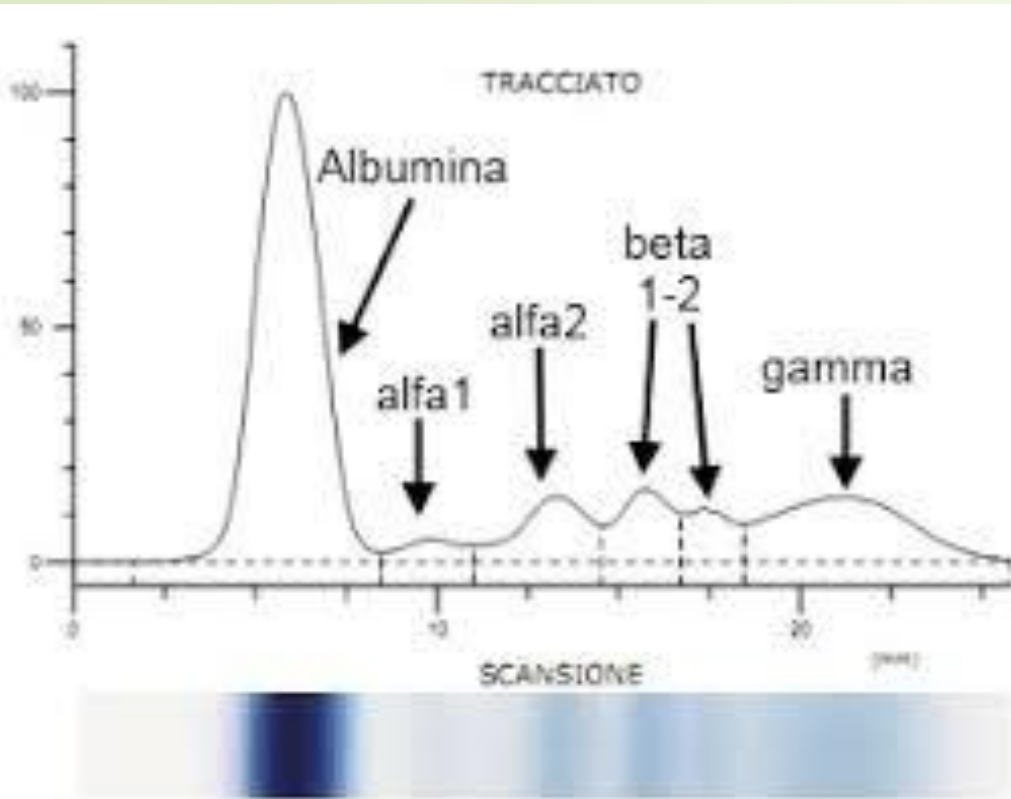
N.B. Il plasma privo di fibrinogeno viene definito siero.

Elettroforesi delle proteine plasmatiche

L'elettroforesi delle sieroproteine è un esame di screening che permette di separare le proteine del siero in base alla loro mobilità in campo elettrico.

A che cosa serve l'elettroforesi delle sieroproteine?

L'elettroforesi delle sieroproteine consente il riconoscimento visivo di eventuali alterazioni della concentrazione delle proteine nel sangue che consente di verificare la presenza eventuale di disturbi dei reni o del metabolismo.



Un aumento dei valori può essere originato da una condizione di disidratazione.

Un abbassamento dei valori può dipendere da:
infezioni acute, febbre, digiuno, diarrea, epatopatie, dieta con poche proteine, vomito, traumi, interventi chirurgici subiti da poco, insufficienza renale, malnutrizione cronica.

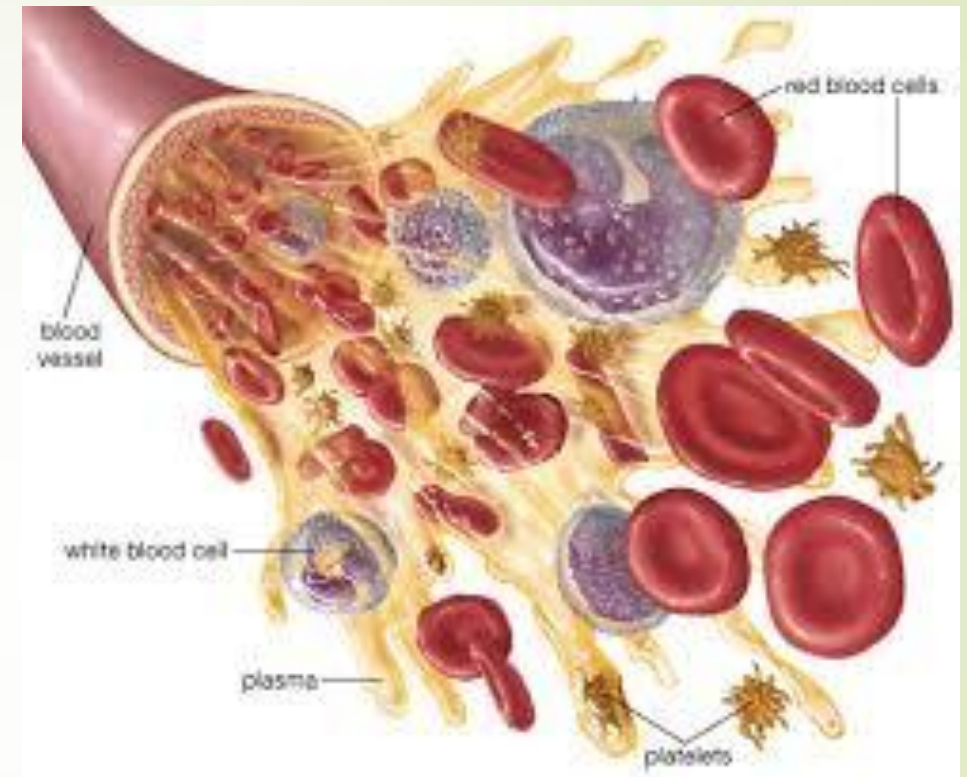
Gli elementi figurati del sangue

Globuli rossi o eritrociti o emazie

Globuli bianchi o leucociti:

- Granulari
(Neutrofili • Eosinofili • Basofili)
- Non granulari
(Linfociti T e B • Cellule natural killer • Monociti)

Piastrine o trombociti



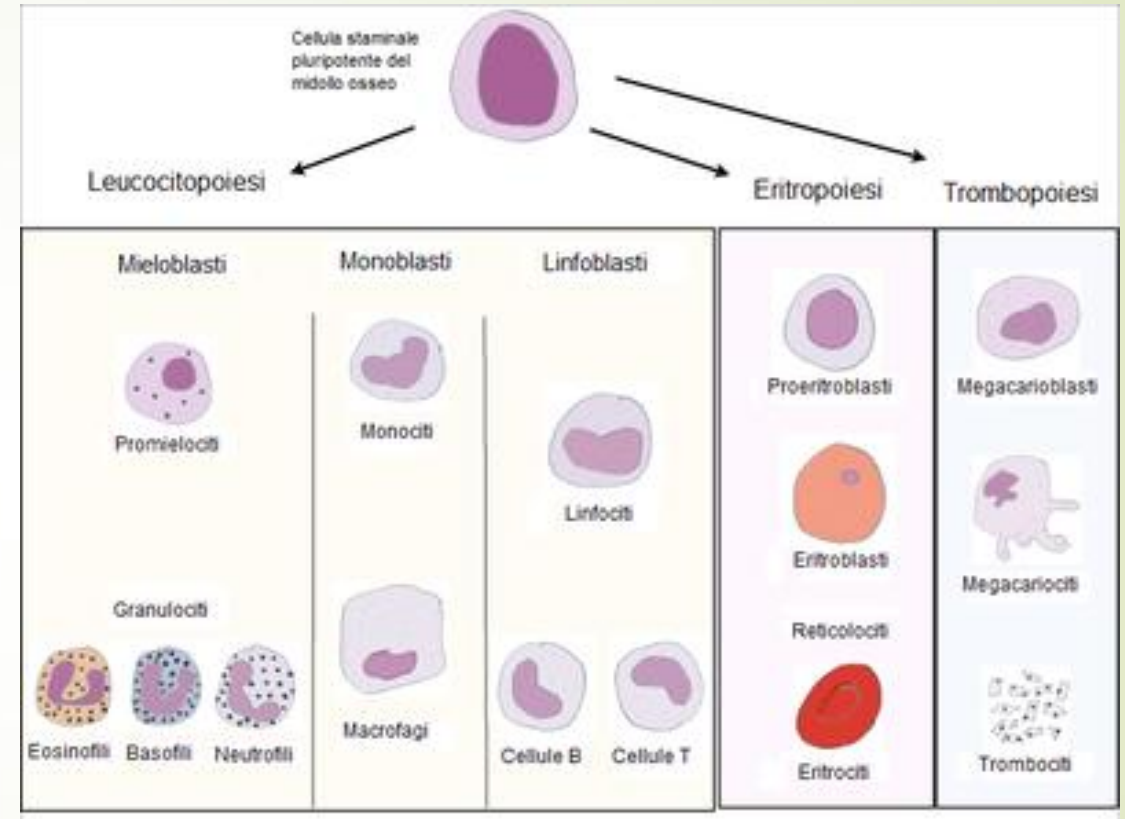
In un campione di sangue reso incoagulabile e centrifugato, gli elementi figurati si separano dal plasma. È definito **ematocrito** la percentuale in volume occupata dagli elementi figurati rispetto al volume complessivo del sangue. Tale valore è in media del 45%.

I globuli rossi rappresentano più del 99% degli elementi figurati. I globuli bianchi e le piastrine occupano meno dell'1% del volume totale e nella provetta formano un anello sottile detto **buffy-coat**.

L'**emopoiesi** è l'insieme dei processi attraverso i quali vengono prodotti gli elementi cellulari del sangue.

Essa comprende:

- **Eritropoiesi** → globuli rossi
- **Leucocitopoiesi** → globuli bianchi
- **Trombocitopoiesi** → piastrine



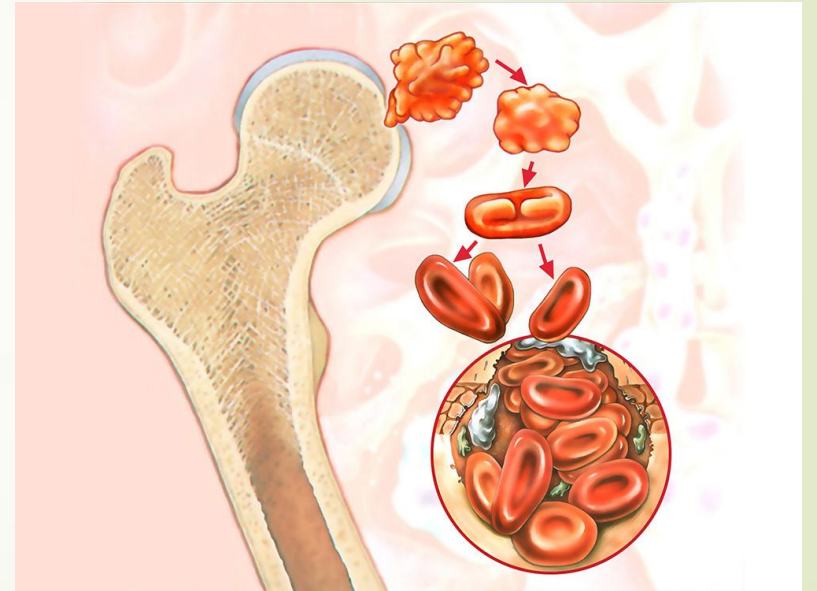
Nell'embrione inizia nel **sacco vitellino** già a partire dalla terza settimana di gestazione, successivamente avviene nel **fegato** e poi nella **milza**, nel **timo**.
Già negli ultimi tre mesi di gestazione, il **midollo osseo** diventa il sito primario dell'emopoiesi e continua ad esserlo per tutta la vita.



Il **midollo osseo rosso** è un tessuto connettivo riccamente vascolarizzato presente nelle cavità che si generano tra le trabecole del tessuto osseo spugnoso.

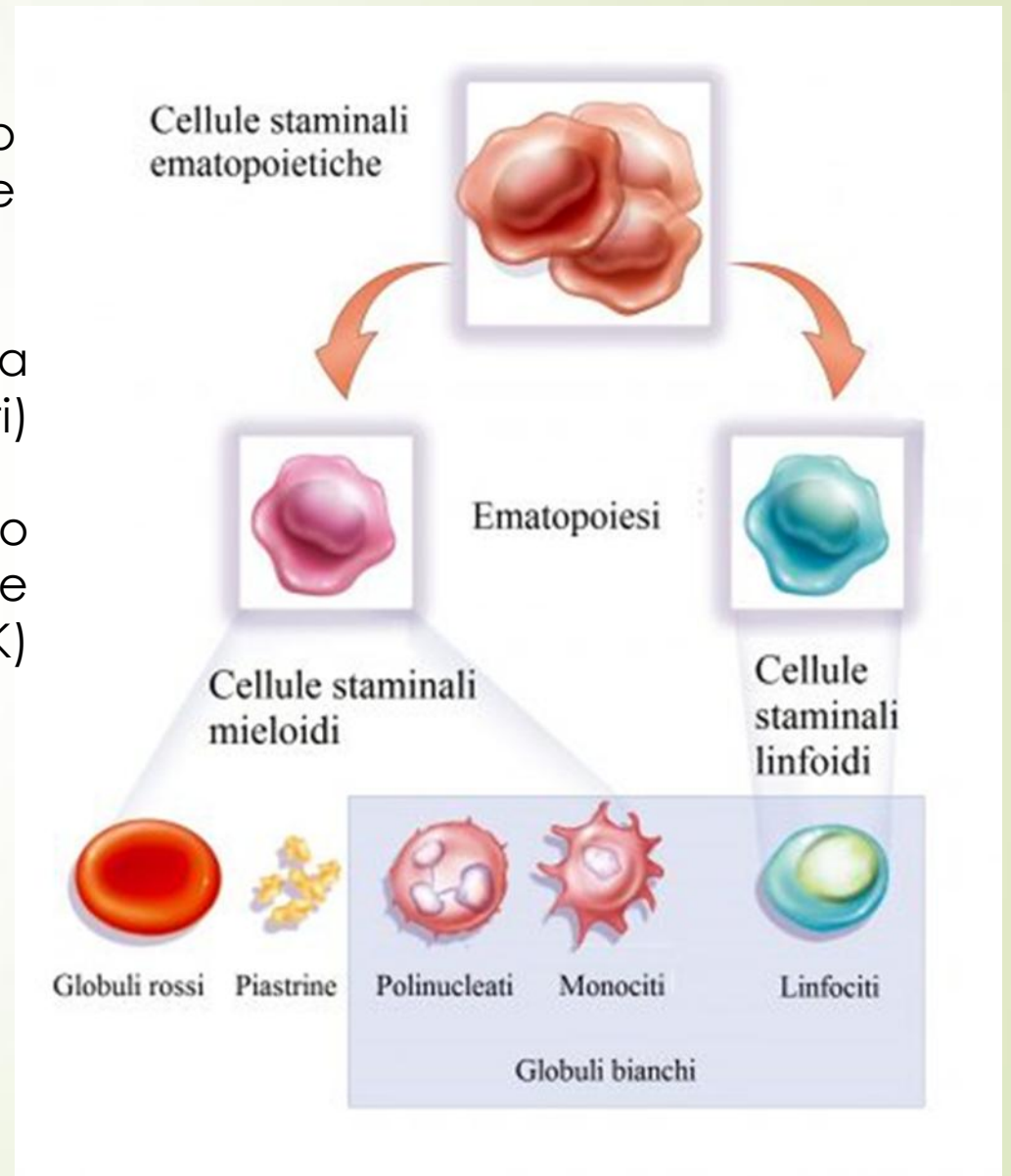
È localizzato soprattutto nelle ossa piatte e nelle epifisi delle ossa lunghe.

Circa lo 0,5-1 % delle sue cellule sono cellule staminali multipotenti (**emocitoblasti**).



L'**emocitoblasto**, cellula staminale multipotente, in seguito a specifici stimoli ormonali, può dare origine a due diverse serie di cellule staminali:

- le **cellule staminali mieloidi** (che danno origine a eritrociti, piastrine, granulociti e monociti)
- le **cellule staminali linfoidi** (che completano il loro sviluppo nei tessuti linfatici, dove si differenziano in cellule linfoidi da cui derivano i linfociti Te B – cellule NK)



Eritrociti (RBC = Red Blood Cells)

Gli eritrociti sono gli elementi figurati più numerosi del sangue; nell'uomo adulto superano i 5 milioni, nella donna 4,5 milioni per millimetro cubo. Lo 0,8% dei g. rossi circolanti si presenta in forma di **reticolociti**, le forme immature dei g. rossi

I globuli rossi sono prodotti dal midollo osseo rosso, hanno una vita di circa 120 giorni. Ogni giorno ne vengono sostituiti 200/250 miliardi.

Hanno la forma di un disco biconcavo, che facilita gli scambi per diffusione della membrana plasmatica, e, non possedendo nucleo (lo perdono nel corso dell'eritropoiesi), non possono essere definite cellule vere e proprie.

La membrana plasmatica conferisce agli eritrociti la possibilità di modificare velocemente la loro forma per poter scorrere anche nel lume dei più piccoli capillari spesso aventi un diametro comparabile con quello dello stesso eritrocita



Nell'eritrocita non vi sono mitocondri e, per tal motivo, la fonte di energia principale, rappresentata dal glucosio, viene scissa tramite la glicolisi.

Il citoplasma degli eritrociti contiene l'**emoglobina**, un tetramero formato da quattro globine (due catene α e due catene β), che racchiudono ciascuna, in una gabbia di amminoacidi idrofobici, un gruppo eme, contenente ferro bivalente.

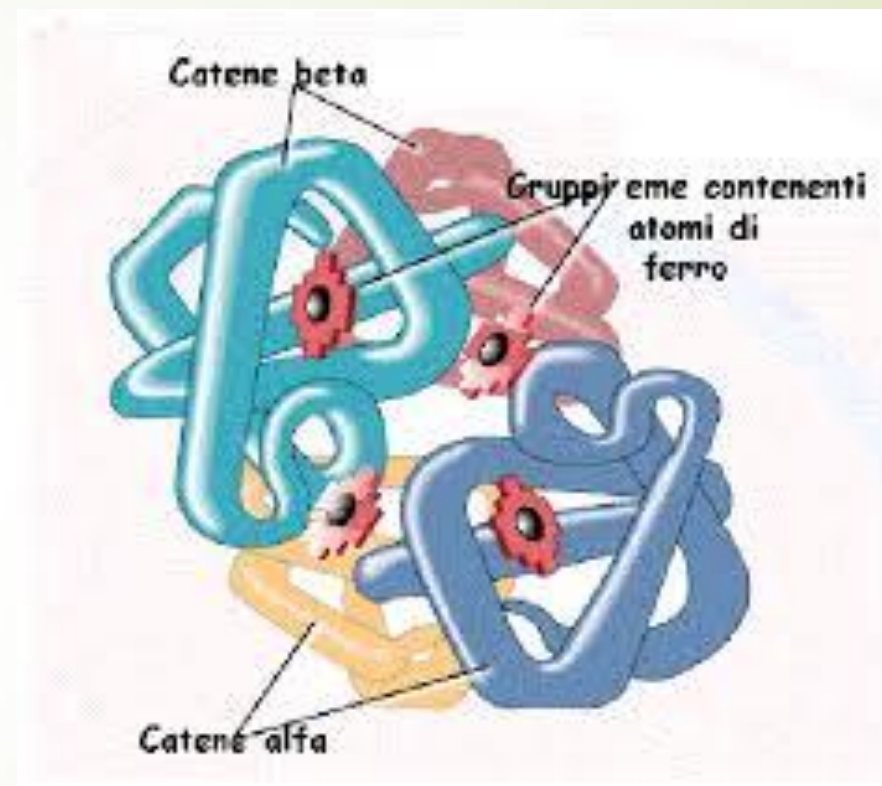
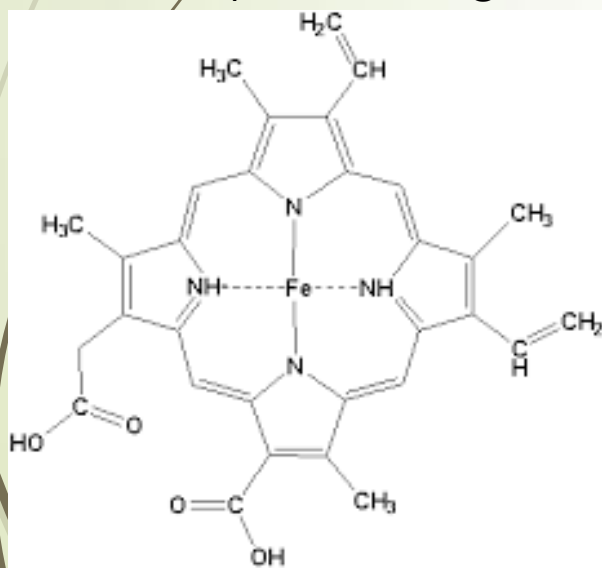
In alcune condizioni patologiche, l'eritrocita umano subisce cambiamenti morfologici, come nel caso **dell'anemia falciforme** dove si presenta come una foglia avvolta su se stessa.



Emoglobina

L'emoglobina è una **proteina coniugata** formata da 4 catene polipeptidiche (2 alfa e 2 beta) e da 4 gruppi eme

Ciascun gruppo eme contiene un atomo di ferro capace di legare una molecola di ossigeno.



Il tempo necessario affinché una cellula precursore maturi fino allo stadio di eritrocita è di circa 7-10 giorni, durante i quali essa subisce una serie di trasformazioni morfologiche.

Nel primo stadio le cellule precursori vengono chiamate **proeritroblasti**, cellule dotate di un grande nucleo ed in grado di dividersi

Nel secondo stadio i proeritroblasti diventano **eritroblasti basofili**, cellule più piccole delle precedenti, dal citoplasma molto più basofilo e in grado ancora di dividersi

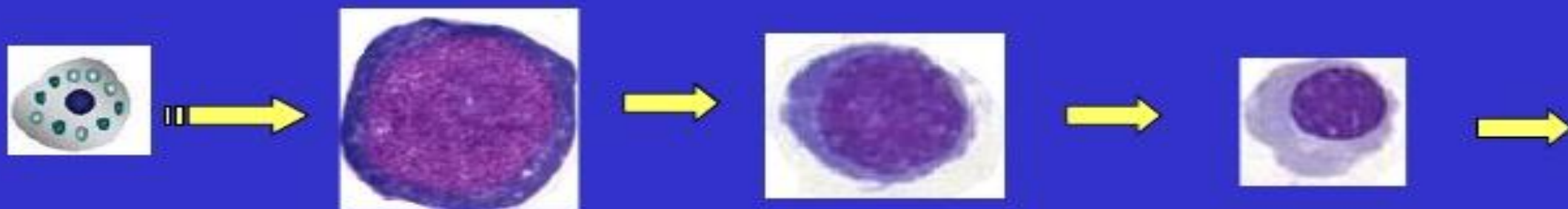
Nel terzo stadio le cellule precursori diventano **eritroblasti policromatici**, le dimensioni del nucleo diminuiscono, la cromatina si addensa, scompare l'apparato di Golgi, inizia la sintesi di emoglobina.

Nel quarto stadio si formano gli **eritroblasti ortocromatici**, caratterizzati da un nucleo piccolo, da citoplasma acidofilo per l'accumulo di emoglobina e non più in grado di dividersi

Nel quinto stadio avviene l'espulsione del nucleo, le cellule precursori diventano **reticolociti** in quanto presentano un reticolo dovuto alla precipitazione dei ribosomi; i nuclei espulsi vengono fagocitati dall'**isolotto eritroblastico**, formato da macrofagi, che avvolge i vari eritroblasti

Alla fine del processo si formano gli **eritrociti maturi** che dal midollo osseo passano in circolo.

ERITROPOIESI

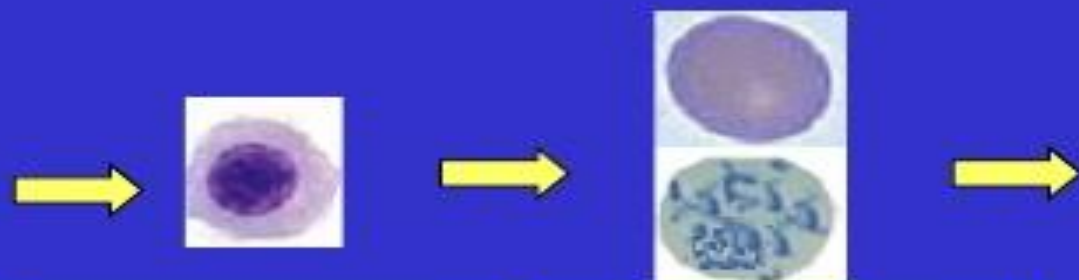


CELLULA
STAMINALE

PROERITROBLASTO

ERITROBLASTO
BASOFILO

ERITROBLASTO
POLICROMATOFILO
(inizia la sintesi di
emoglobina)



ERITROBLASTO
ORTOCROMATICO

RETICOCITA
INTRAMIDOLLARE



RETICOCITA
CIRCOLANTE

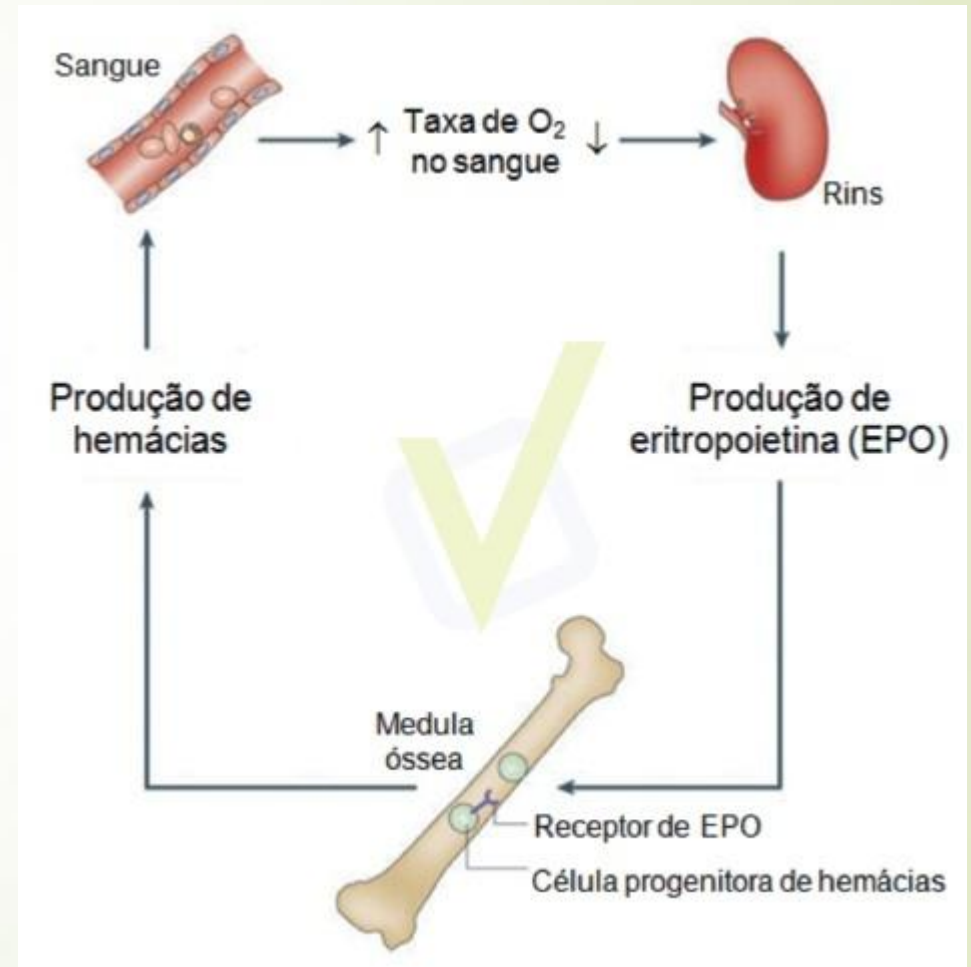


ERITROCITA
MATURO

La regolazione dell'eritropoiesi

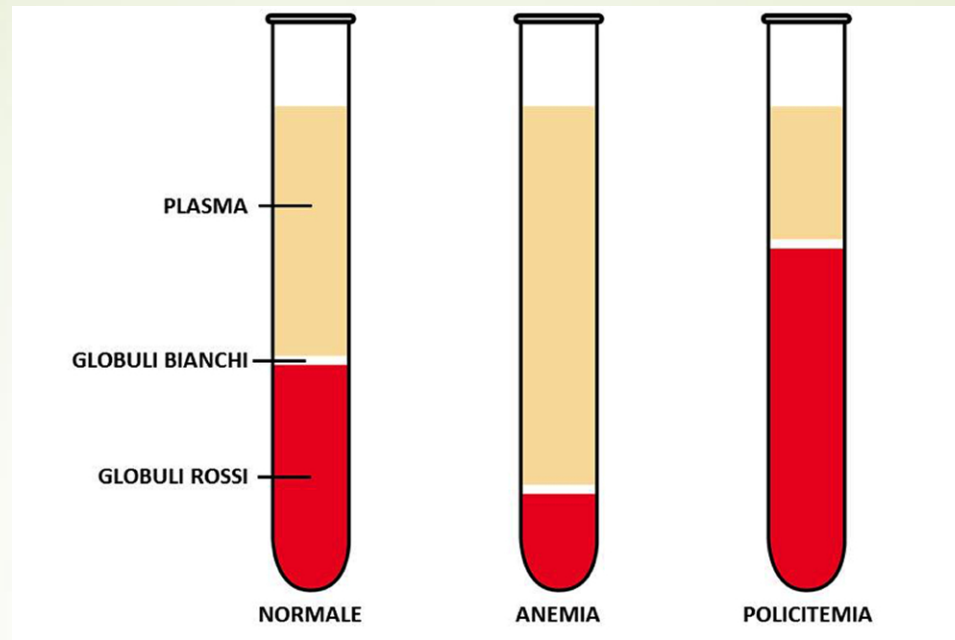
L'eritropoiesi è regolata da vari meccanismi di controllo che permettono una costante immissione in circolo di nuovi eritrociti maturi in sostituzione dei globuli rossi invecchiati.

Uno di questi meccanismi di controllo a **feedback negativo** fa capo all'**eritropoietina (EPO)**, un ormone prodotto dal rene che, nel momento in cui si verifica una carenza di ossigeno, stimola il midollo osseo a produrre globuli rossi.



Un numero troppo basso di eritrociti determina l'**anemia**, in genere dovuta a carenza dietetica di ferro o di vitamina B12 o di acido folico (vit. B9).

L'**anemia perniciosa** deriva invece da un difetto di produzione da parte dello stomaco del fattore intrinseco necessario per l'assorbimento della vitamina B12.



Anemie e Policitemie

Un numero troppo elevato di eritrociti determina la **policitemia**.

La **policitemia primaria** è un difetto congenito nella produzione di globuli rossi.

La **policitemia secondaria** è determinata da malattie che causano ipossia cronica (es. bronchite cronica, malattie cardiovascolari, difetti ereditari dell'emoglobina) o da tumori produttori di eritropoietina come il carcinoma renale e il tumore dell'utero.

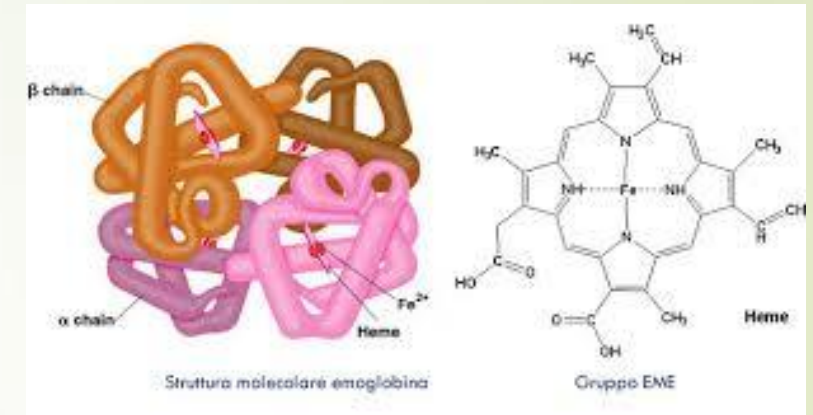
I **globuli rossi** in circolo hanno una vita media di circa 120 giorni e, una volta invecchiati, la loro membrana diventa fragile, per cui si rompono nel passaggio attraverso i capillari.

I macrofagi presenti nella milza, nel fegato e nel midollo osseo rosso fagocitano i globuli rossi danneggiati, separando l'emoglobina nella **globina** e nel gruppo **eme**.

La **globina** viene degradata in amminoacidi riutilizzabili per la sintesi di nuove proteine

Il ferro, rimosso dal gruppo **eme**, si lega alla proteina plasmatica transferrina e veicolato fino al midollo osseo dove viene ad essere riutilizzato.

La porzione non ferrosa del gruppo eme viene convertita in **biliverdina** e poi in **bilirubina**, che dal sangue è trasportata al fegato, dove è secreta con la bile nell'intestino tenue.



Nell'intestino crasso i batteri convertono la bilirubina in **urobilinogeno**, che in parte è assorbito dal sangue e va al rene, dove forma un pigmento giallo (**urobilina**) escreto con le urine.

La maggior parte dell'urobilinogeno viene però eliminato con le feci sotto forma di un pigmento marrone detto **stercobilina**.

Se l'eritrocateresi avvenisse in modo eccessivo la quantità di bilirubina nel sangue aumenta e se supera i 2,5 mg/dl si può manifestare l'**ittero** ovvero la colorazione giallastra della cute e della sclera.



L'ittero neonatale solitamente viene considerato fisiologico ed è causato da aumentata emocateresi, tale da non essere supportato dalle capacità epatiche, essendo il fegato ancora immaturo. Si osserva in circa il 50% dei neonati a termine e nell'80% dei neonati pretermine.

Si presenta in seconda/terza giornata e può durare fino a 8 giorni nei neonati a termine e fino a 14 nei pretermine. I neonati con l'ittero neonatale vengono trattati con l'esposizione a una intensa luce blu (fototerapia).

L'ittero neonatale può provocare danni permanenti quando la sua concentrazione supera i 20–25 mg/dL



Leucociti (WBC=White Blood Cells)

I **leucociti** (o globuli bianchi) sono cellule nucleate, più grandi ma meno numerose dei globuli rossi.

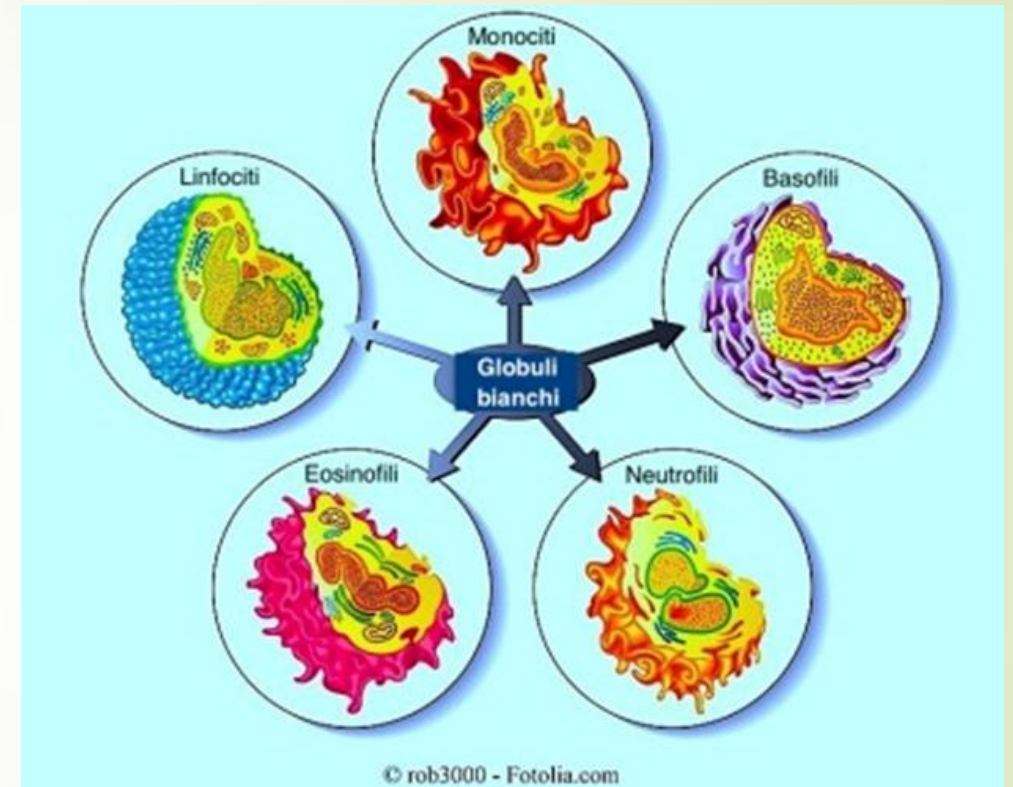
In condizioni normali, la loro concentrazione nel sangue è di circa 7.000/mm cubo.

Essi hanno il compito di difendere l'organismo dagli attacchi di agenti patogeni come batteri o virus migrando per mezzo di agenti chemio-attraenti che permettono loro di raggiungere la sede dell'infiammazione

processo di diapedesi o extravasazione leucocitaria

I leucociti si distinguono in base alla presenza o assenza di granuli nel citoplasma.

Dopo aver combattuto un'infezione, sono distrutti nei tessuti connettivi dei vari organi. Il **pus** è, infatti, costituito in gran parte da leucociti morti.



Tutti i leucociti sono generati da cellule staminali multipotenti (**emocitoblasti**) presenti nel midollo osseo rosso.

L'emocitoblasto origina due diverse serie di cellule staminali:

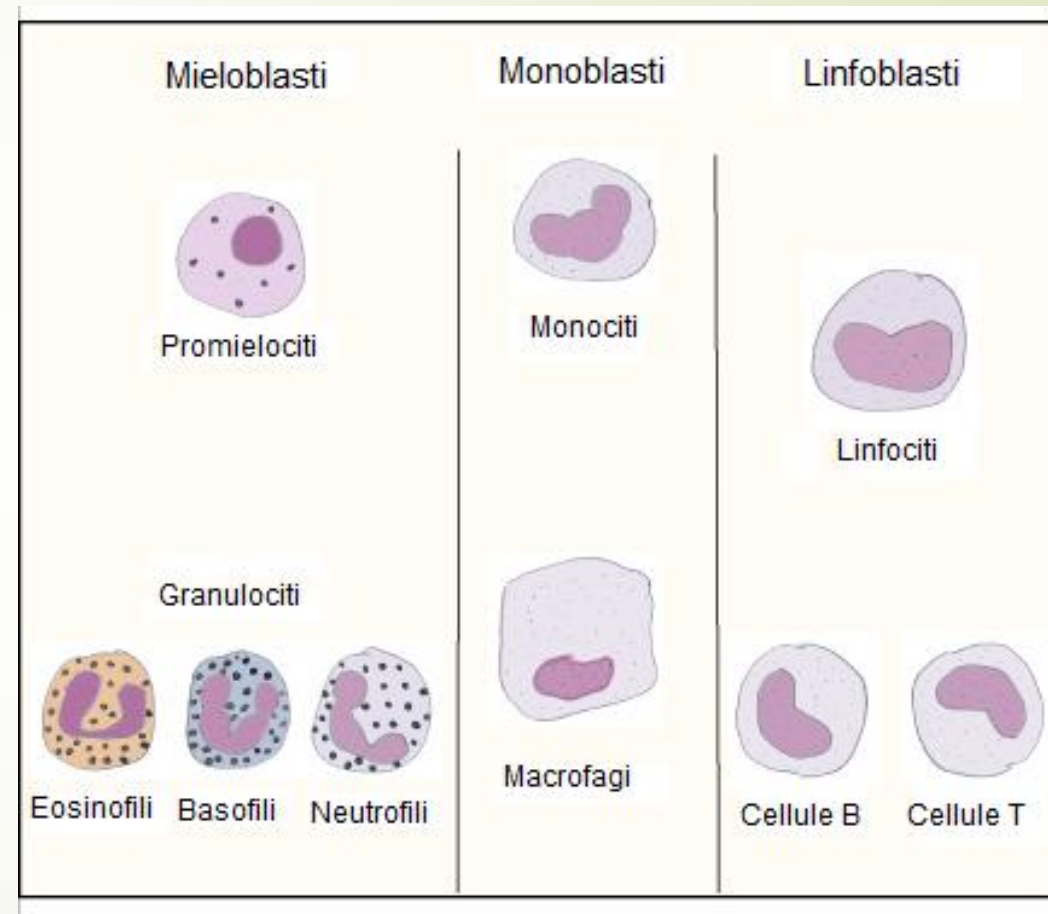
- le **cellule staminali mieloidi** che danno vita a granulociti e monociti

- le **cellule staminali linfoidi** che danno origine ai linfociti.

I **linfociti B** e le **cellule NK** completano il loro sviluppo nel midollo osseo rosso.

I **linfociti T** immaturi migrano nel timo, dove completano la maturazione

La durata della vita dei globuli bianchi varia da poche ore per i granulociti, a mesi per i monociti, ad anni per alcuni tipi di linfociti.

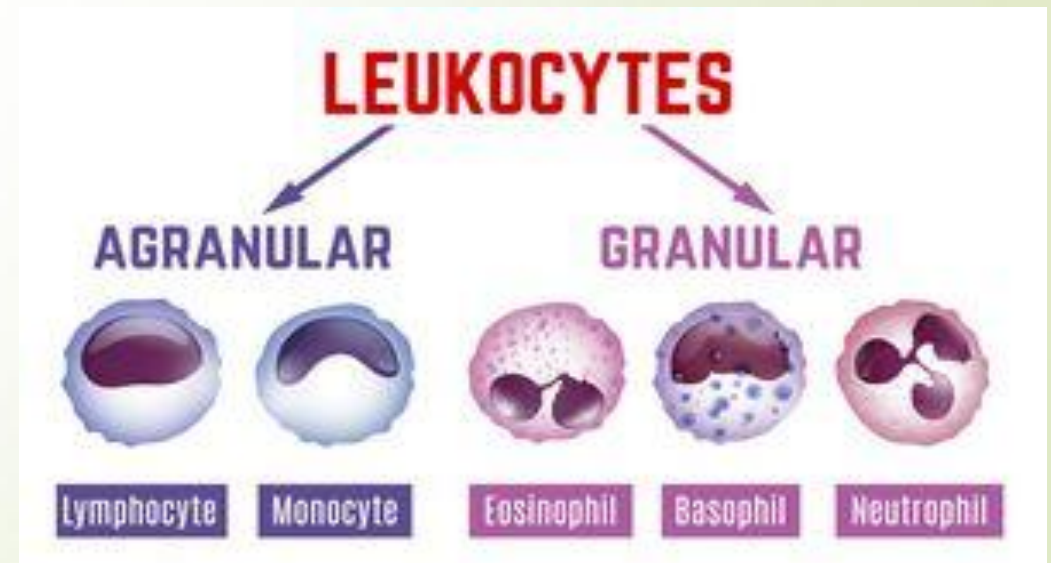
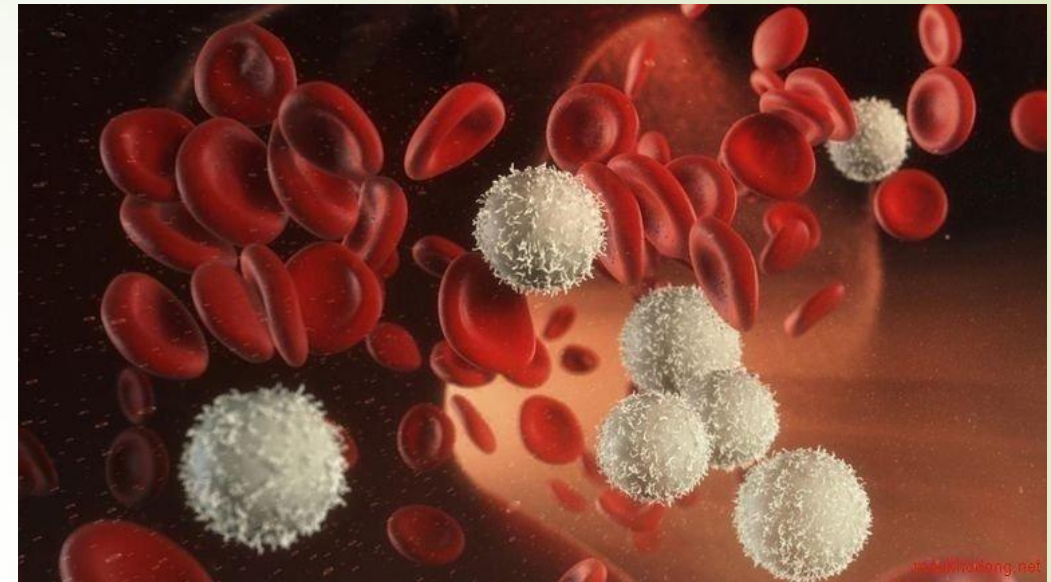


Classificazione dei leucociti

I leucociti vengono classificati in base alle caratteristiche morfologiche del nucleo e in base alla presenza/assenza di granuli citoplasmatici.

- I **leucociti polimorfonucleati** o **granulociti** hanno il nucleo di forma irregolare, provvisto di due o più lobi e il citoplasma ricco di granuli. Essi comprendono **neutrofili**, **eosinofili** e **basofili**.

- I **leucociti mononucleati** o **agranulociti** possiedono un nucleo di forma più regolare e non hanno granuli specifici. Essi comprendono **monociti** e **linfociti**.





La **leucemia** indica un insieme di tumori del sangue, caratterizzati dalla proliferazione incontrollata delle cellule staminali emopoietiche che producono un numero elevato di globuli bianchi anormali (blasti)

Never Let Monkeys Eat Bananas

La **formula leucocitaria** indica la percentuale dei tipi diversi di globuli bianchi nel sangue.

Neutrofili 50-70 %

Linfociti 20-30 % (fino al 40 % sono ancora normali)

Monociti 6-8 %

Eosinofili 2-4 % (fino al 5 % sono ancora normali)

Basofili 0,5 -1 %

Un difetto di leucociti viene definito **leucopenia**.
Il calo di leucociti può essere associato a gravi infezioni, a danni al midollo osseo, al cancro, a chemioterapia e radioterapia.

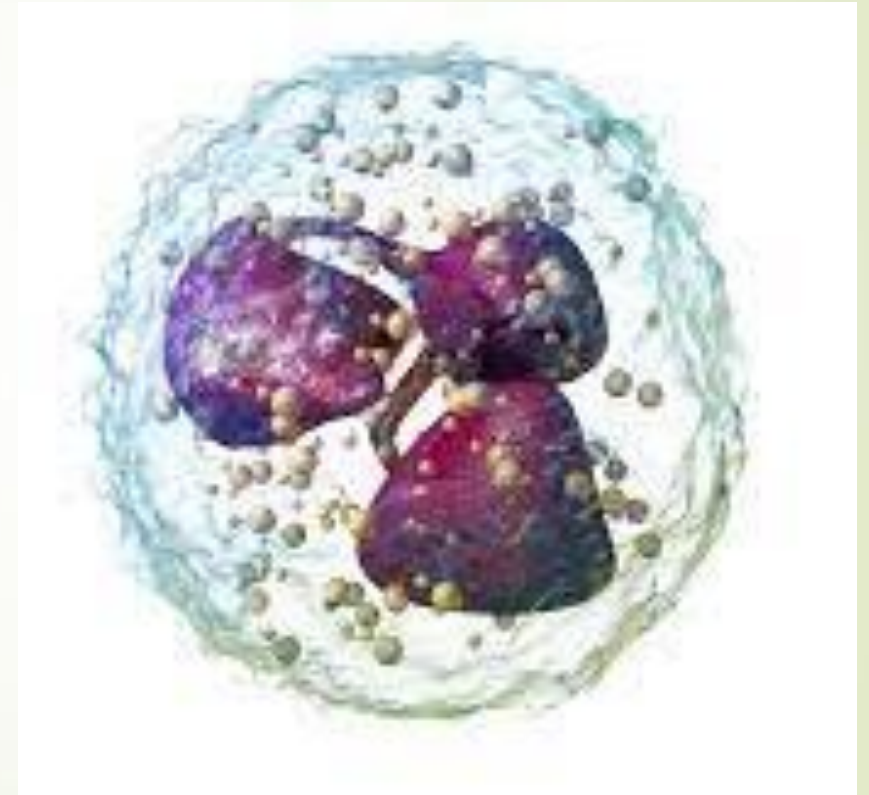
Un eccesso di leucociti di morfologia normale nel sangue si definisce **leucocitosi**
se aumentano i **neutrofili** → l'infezione è di natura batterica
se aumentano i **linfociti** → è in genere di origine virale
se aumentano gli **eosinofili** → si può sospettare un'allergia o un'infestazione da parassiti.

Granulociti neutrofili

Il loro nome deriva dal fatto che non incorporano coloranti istologici, né acidi né basici

Presentano un nucleo plurilobato e rispondono per primi all'invasione batterica con la fagocitosi, rilasciando enzimi, come il **lisozima**, in grado di distruggere la parete batterica

Il loro numero aumenta in pazienti soggetti ad infezioni batteriche e fungine.



Granulociti eosinofili

Il loro nome deriva dal fatto che contengono nel citoplasma granuli acidofili che legano fortemente il colorante **eosina**, assumendo una tipica colorazione rosso-arancio

Presentano un nucleo bilobato, con i due lobi legati da un sottile filo di cromatina (forma a occhiale)

Essi combattono l'infiammazione nel corso di reazioni allergiche, fagocitano i complessi antigene-anticorpo e sono efficaci contro alcuni parassiti, come gli elminti

Il loro numero aumenta in presenza di reazioni allergiche e nelle infezioni parassitarie.



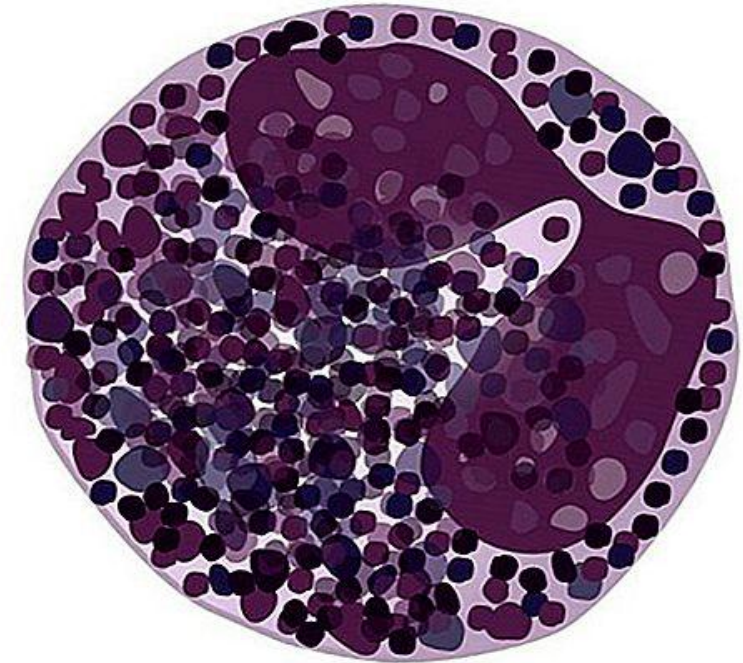
Granulociti basofili

Sono cellule con granuli fortemente basofili, contenenti **eparina** e **istamina**, che si colorano con **ematossilina eosica** assumendo un tipico colore viola scuro/blu.

Presentano un nucleo bilobato o trilobato spesso mascherato dai granuli citoplasmatici

I basofili sono coinvolti nelle reazioni infiammatorie e allergiche.

Portandosi nei tessuti, liberano sostanze che intensificano la risposta infiammatoria, come eparina, istamina e serotonina.

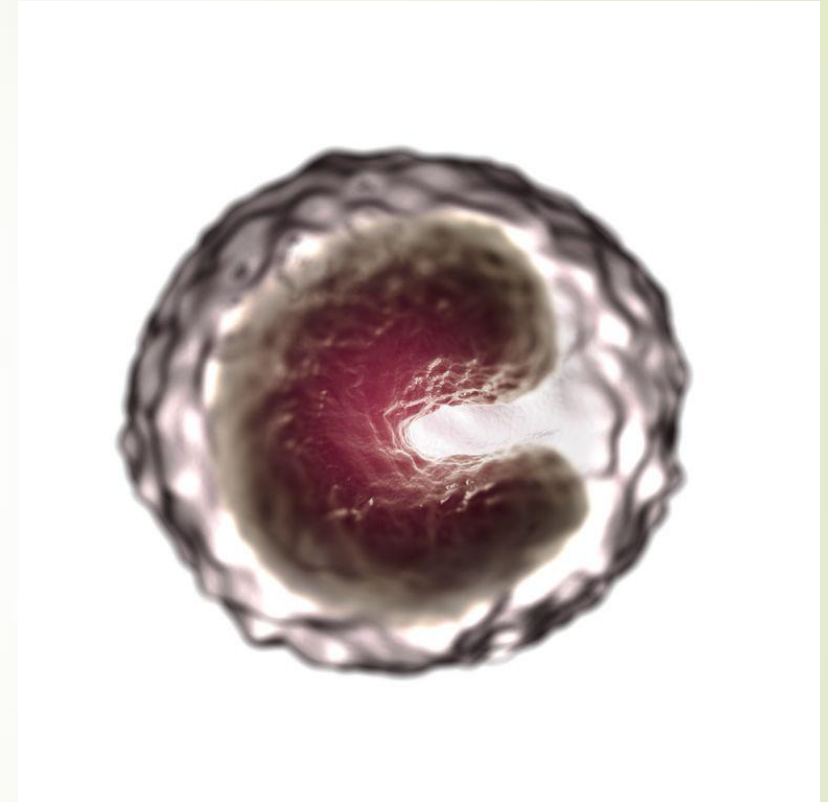


Monociti

Sono i leucociti più grandi, caratterizzati da un grosso nucleo reniforme o a ferro di cavallo

In risposta a stimoli chemiotattici e infiammatori, migrano per diapedesi nei tessuti infetti ove si trasformano in cellule fagocitarie attive dette **macrofagi** (nel fegato in cellule di Kupffer)

La loro funzione principale è la fagocitosi cioè la capacità di inglobare particelle estranee e microrganismi.



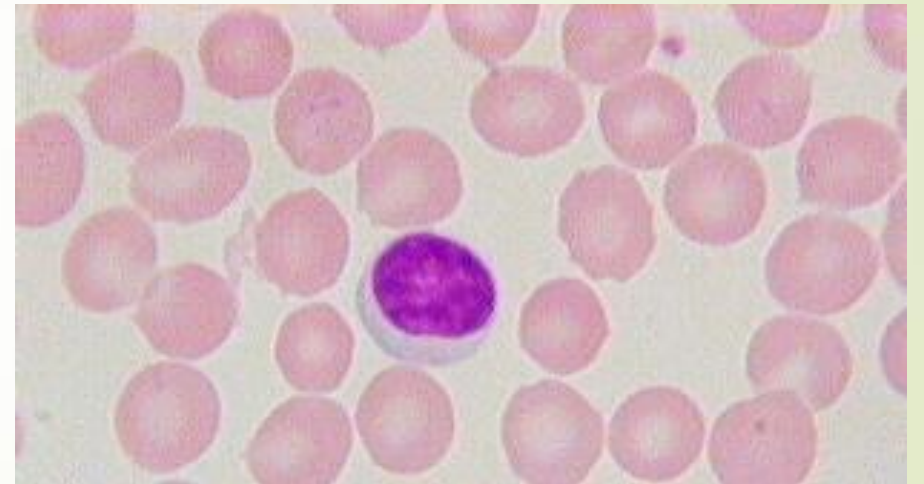
monociti e **macrofagi** rappresentano, pertanto, stadi funzionali diversi di una stessa linea cellulare

Linfociti

Sono elementi cellulari caratterizzati dalla presenza di un nucleo sferico e citoplasma ridotto

Essi comprendono vari tipi cellulari, impegnati, in vario modo, nella risposta immunitaria:

- linfociti B
- linfociti T
- cellule natural killer(NK)

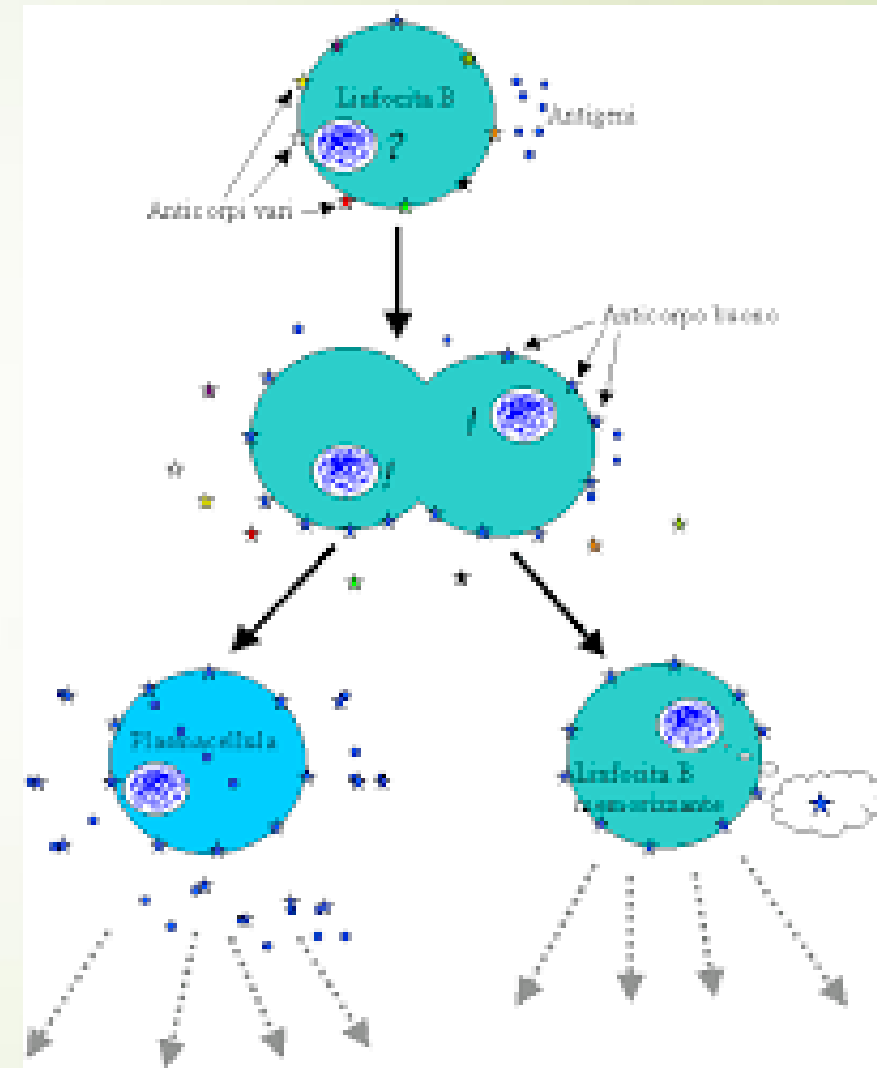


Il nome loro attribuito deriva dalla **Borsa di Fabrizio**, organo linfoide, presente negli uccelli, dove tali cellule si sviluppano e maturano.

Nei mammiferi tali processi si compiono nel **midollo osseo**.

Tali cellule, in seguito al contatto con un antigene, proliferano e si differenziano in **plasmacellule** cellule capaci di produrre anticorpi specifici contro l'antigene e **linfociti B della memoria** capaci di sopravvivere anche per tutta la vita dell'organismo.

Ogni plasmacellula secerne centinaia di milioni di anticorpi al giorno per 4-5 giorni, poi muore.

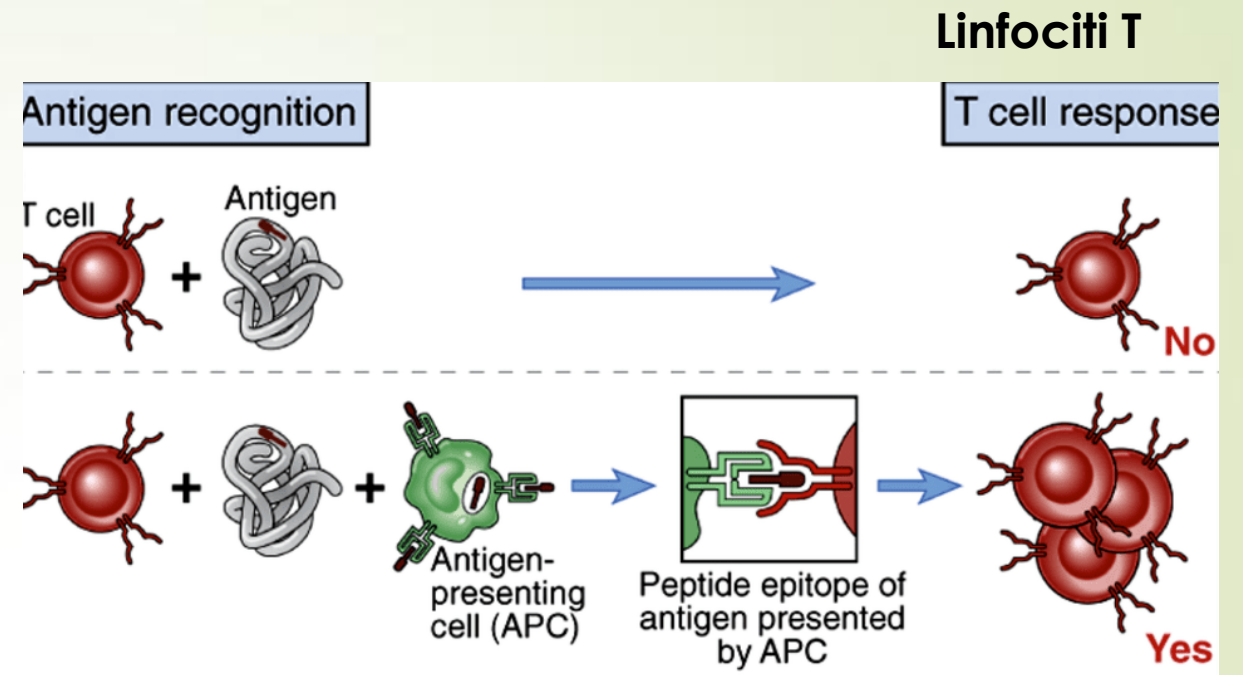
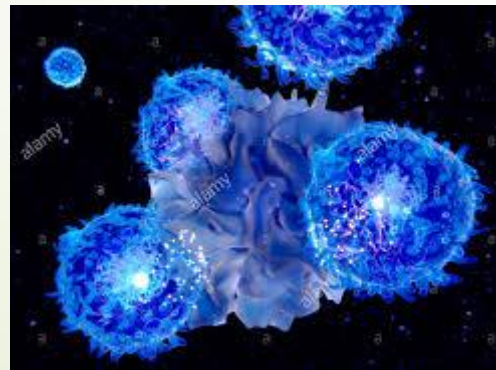


Il nome dato a tali cellule deriva dal timo,
l'organo linfoide in cui maturano

Essi presentano un ruolo primario nell'immunità acquisita cellulo-mediata e la loro funzione sta nel riconoscere e attaccare **cellule trapiantate, cellule cancerose e cellule del corpo infettate da virus, funghi e batteri.**

I linfociti T riescono a riconoscere un antigene solo se esso viene "presentato" sulla superficie di una cellula a ciò adibita.

I linfociti T, infatti, non riconoscono direttamente gli antigeni espressi dal "non-self". Il corpo umano, si serve, dunque di "intermediari", che hanno il compito di processare l'antigene, ovvero di donargli le caratteristiche strutturali adatte a legarsi alle molecole MHC - e quindi di esporlo sulla superficie cellulare - e di presentarlo negli organi linfoidei secondari, dove sono concentrati la maggior parte dei **linfociti T naif** (linfociti T non ancora differenziati).



Le cellule che catturano gli antigeni dal patogeno sono dette cellule presentanti l'antigene (APC, Antigen Presenting Cell).

Linfociti T citotossici

uccidono le cellule del corpo infettate o tumorali

Linfociti T helper

attivano e coadiuvano le altre cellule del sistema immunitario
stimolano la maturazione dei linfociti B in plasmacellule e la produzione di anticorpi
rilasciano proteine che attirano i fagociti e potenziano l'attività dei macrofagi

Linfociti T regolatori o soppressori

inibiscono la risposta immunitaria, in modo che non diventi eccessiva e pericolosa per l'organismo

Linfociti T della memoria

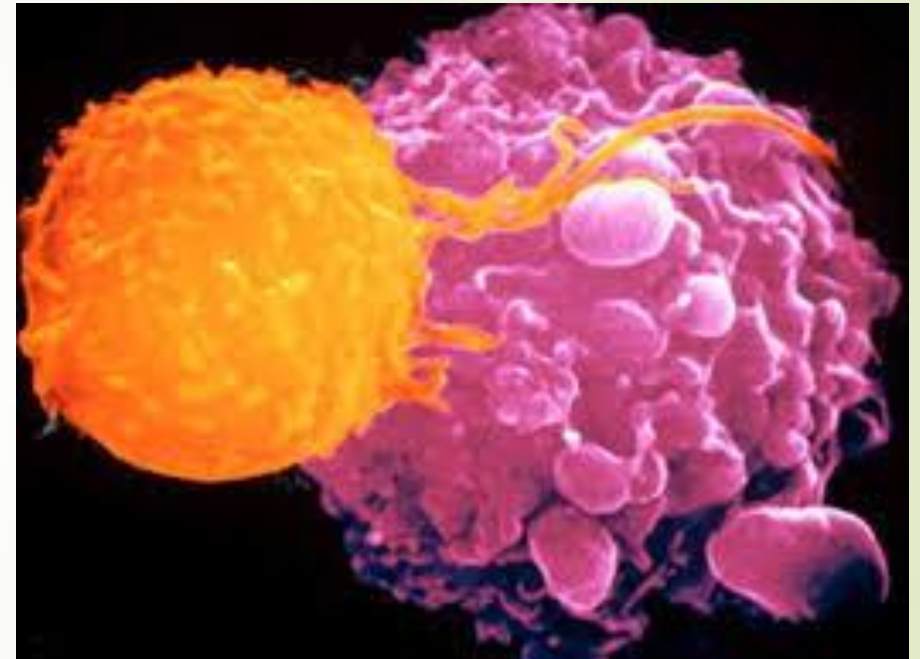
sopravvivono a lungo dopo la prima infezione, conservando la capacità di riconoscere l'antigene in modo da poterlo combattere rapidamente in caso di una sua nuova invasione (risposta secondaria).

Cellule Natural Killer (NK)

Sono dei linfociti particolarmente importanti nella distruzione di cellule tumorali e infettate da virus.

La loro azione consiste nel causare la lisi delle cellule bersaglio rilasciando proteine che creano dei fori nella membrana plasmatica (**perforine**)

Sono presenti anche nella milza, nei linfonodi e nel midollo osseo rosso.



Piastrine ○ Trombociti

Sono frammenti cellulari, di forma discoidale, privi di nucleo e ricchi di vescicole contenenti sostanze che promuovono la coagulazione (emostasi)

Vengono prodotte nel midollo osseo a partire da cellule staminali mieloidi che si differenziano in cellule dette **megacarioblasti**, che a loro volta si trasformano in **megacariociti**, cellule di grandi dimensioni che si scindono in migliaia di frammenti.

Hanno vita breve: dopo appena 7-9 giorni vengono distrutte dai macrofagi del fegato e della milza.

