

Il sangue

(un tessuto liquido)

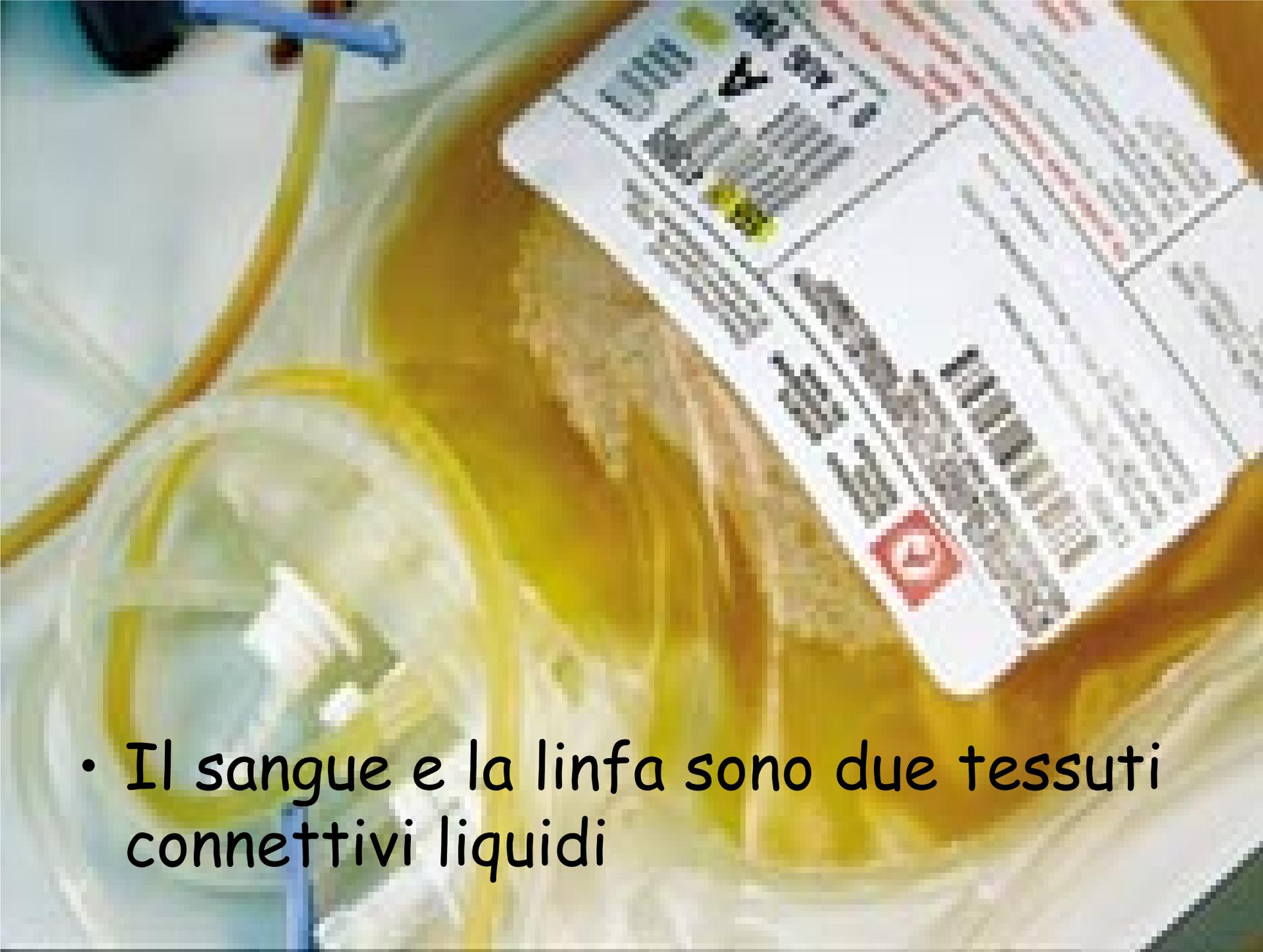


- Il sangue è un tessuto liquido circolante all'interno di vasi (tempo di circolazione 1 minuto; velocità di flusso da 25cm/sec, aorta, a 0.2 mm/sec nei capillari) lunghezza complessiva dei vasi più di 2 volte la circonferenza della terra
- Un adulto contiene dai 4.5 ai 6 litri in rapporto al peso corporeo (circa 8% del peso corporeo)
- Più di 50 parametri possono essere misurati a scopo diagnostico in un campione di sangue



$$8:100=x:70$$

$$X=5.6 \text{ l}$$

- 
- Il sangue e la linfa sono due tessuti connettivi liquidi

Al di fuori dei vasi il sangue coagula

- La coagulazione del sangue ha lo scopo di impedire emorragie in caso di rottura dei vasi

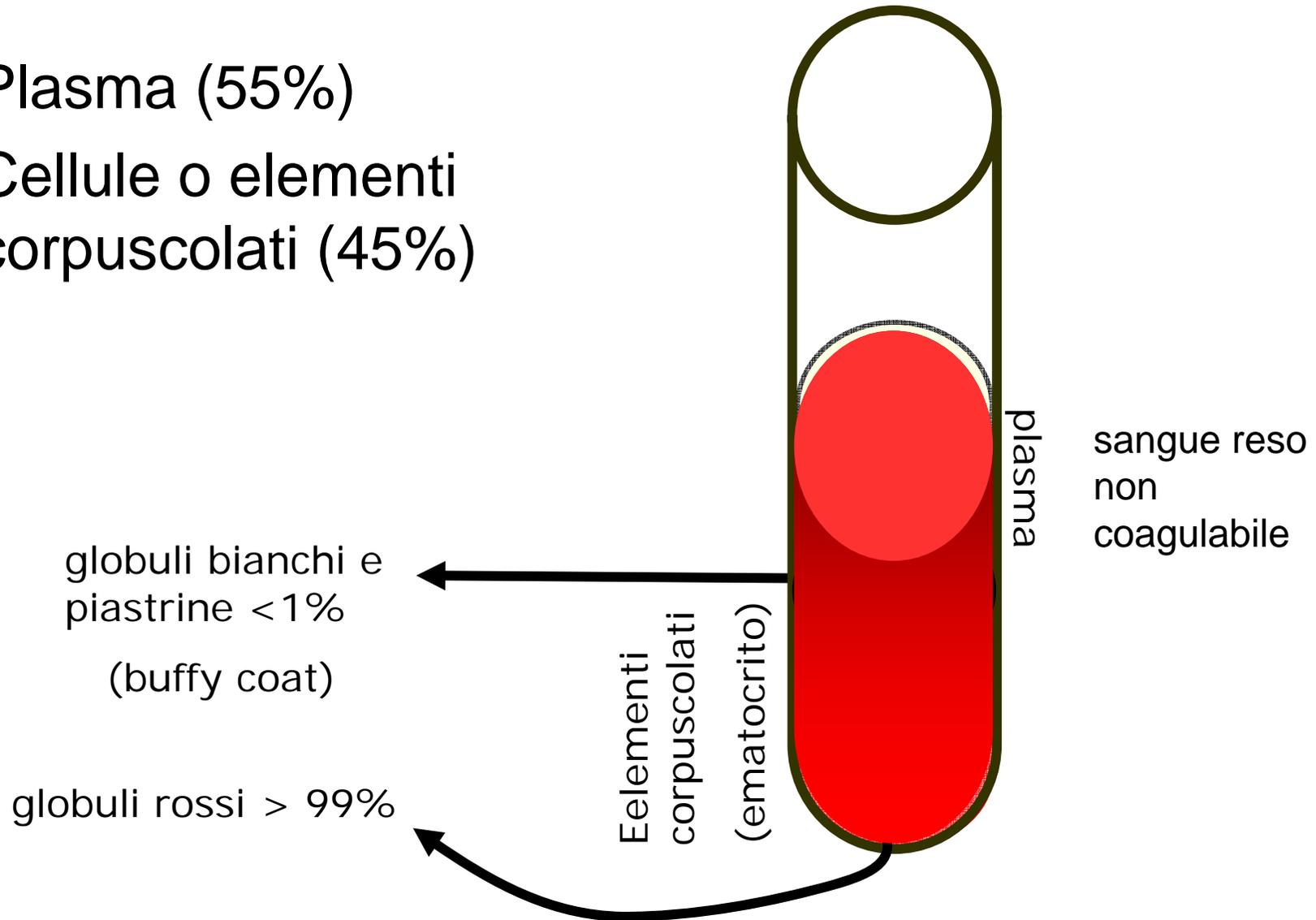


Funzioni del sangue

- Trasporto di sostanze nutritive dall'intestino ai tessuti
- Trasporto di sostanze di rifiuto dai tessuti agli organi destinati ad eliminarle
- Trasporto di ormoni e ioni
- Trasporto di O_2 e CO_2 mediante i GR
- Trasporto di globuli bianchi
- Mantenimento della temperatura corporea e della pressione osmotica dei liquidi tissutali

Composizione

- Plasma (55%)
- Cellule o elementi corpuscolati (45%)



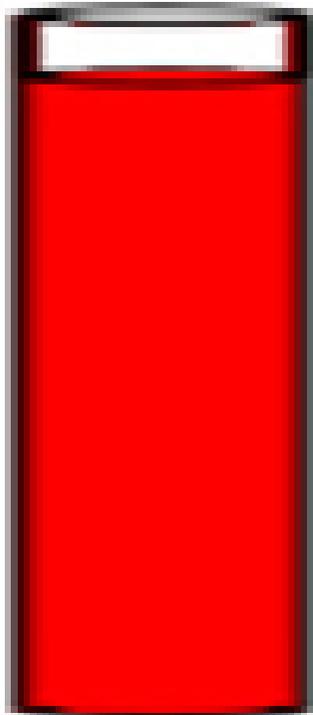


- E' la sostanza intercellulare liquida del sangue
- Dopo la coagulazione del sangue e la perdita del coagulo il plasma diventa **siero**

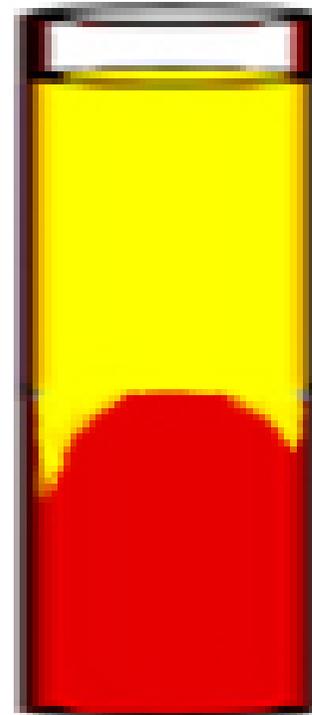
plasma $\xrightarrow{\text{coagulazione}}$ **siero**

Se si lascia coagulare il sangue, si
ottiene il **siero**

Sangue
non trattato



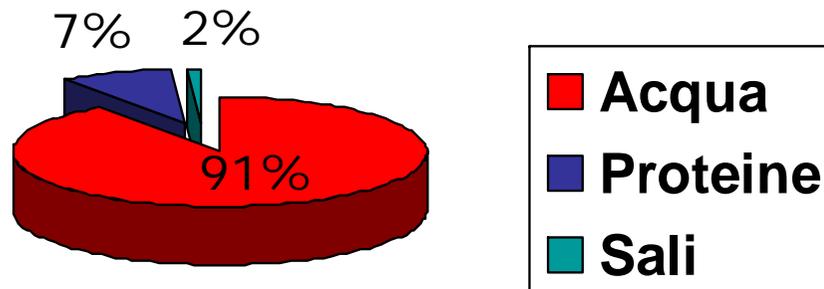
coagulazione



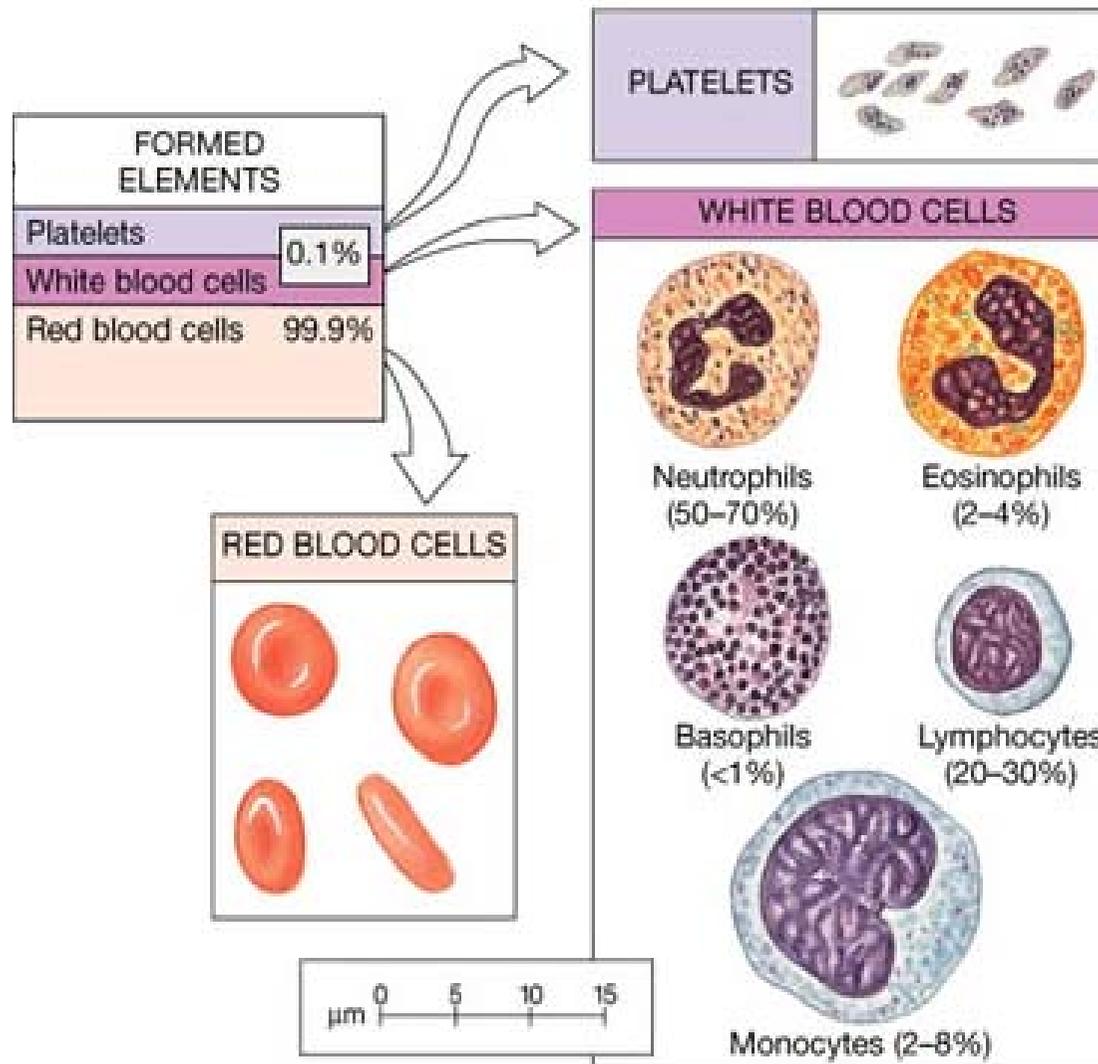
Siero

Coagulo

Composizione del plasma

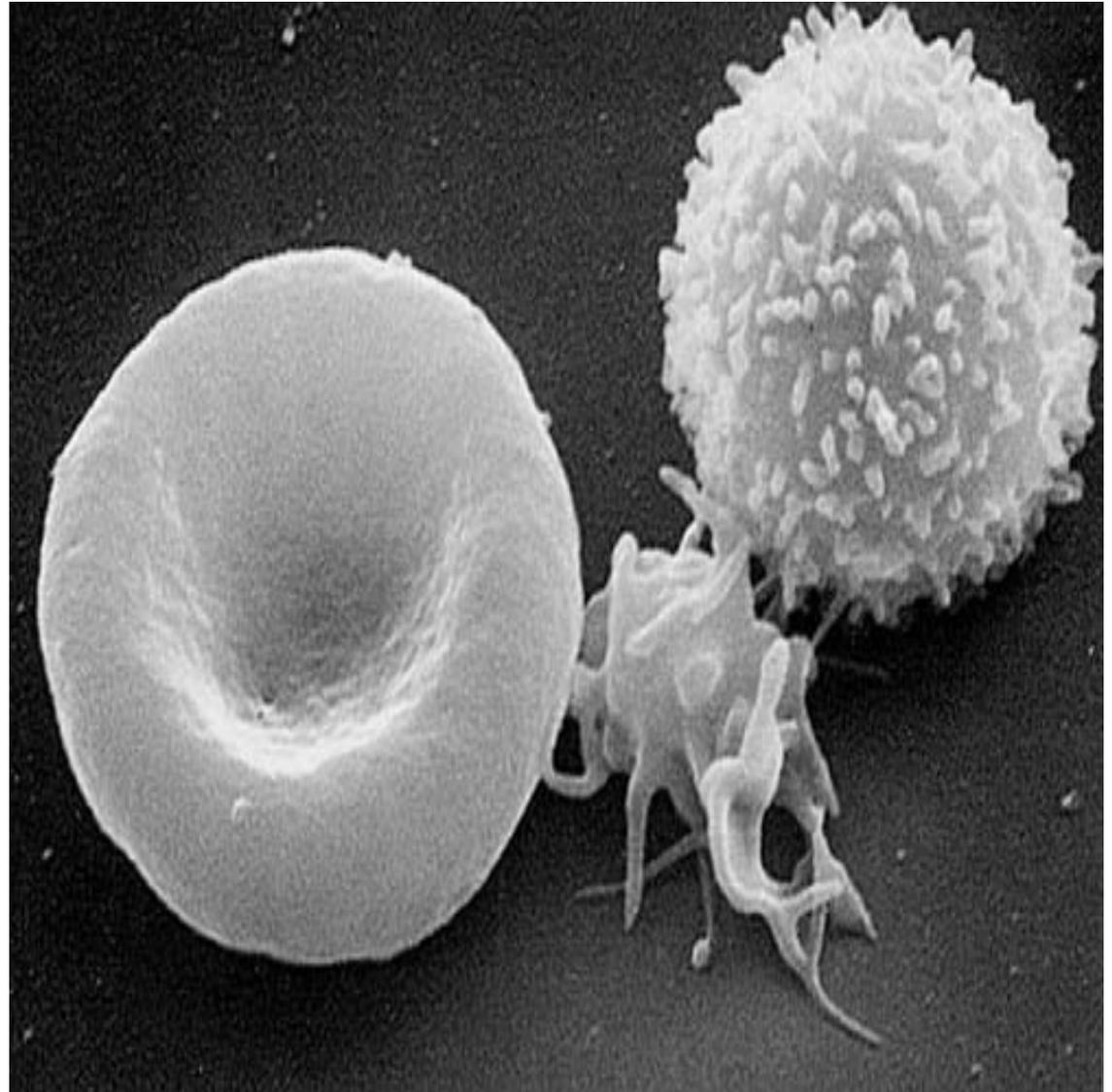


- **Proteine del sangue:**
Albumine, Globuline,
Proteine della
coagulazione, Proteine
del complemento,
Lipoproteine



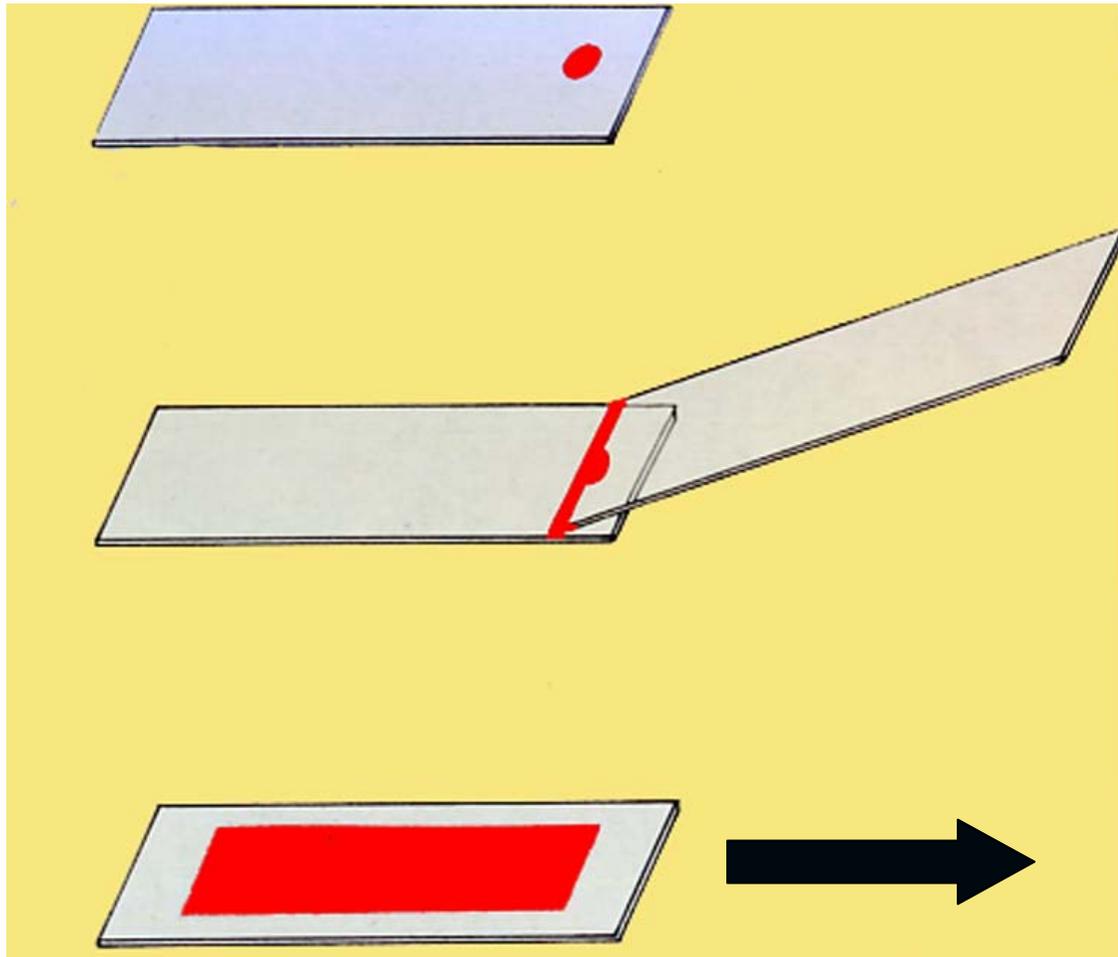
Gli elementi corpuscolati del sangue

- Globuli rossi
- Piastrine
- Globuli bianchi



Colorazione
Romanowski
SEM

Lo striscio di sangue è il modo più semplice per identificare le cellule del sangue



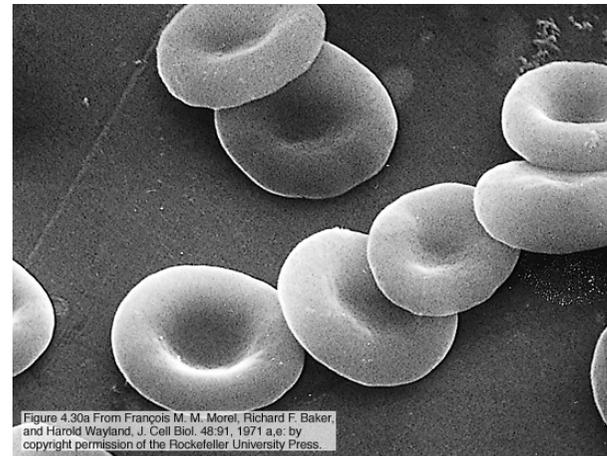
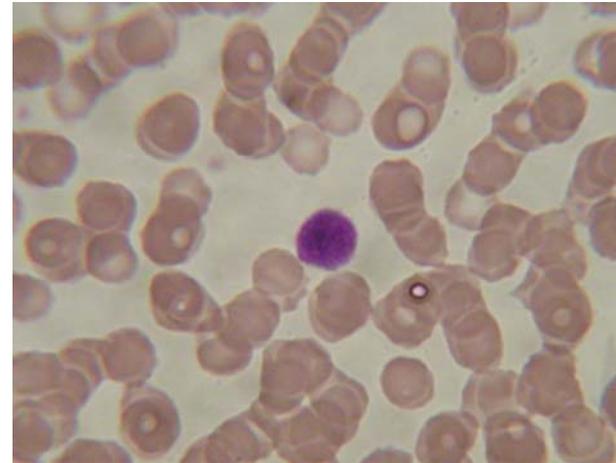
fissazione



colorazione: Giemsa,
May-Grunvald,
Romanowski

GLOBULI ROSSI (emazie o eritrociti)

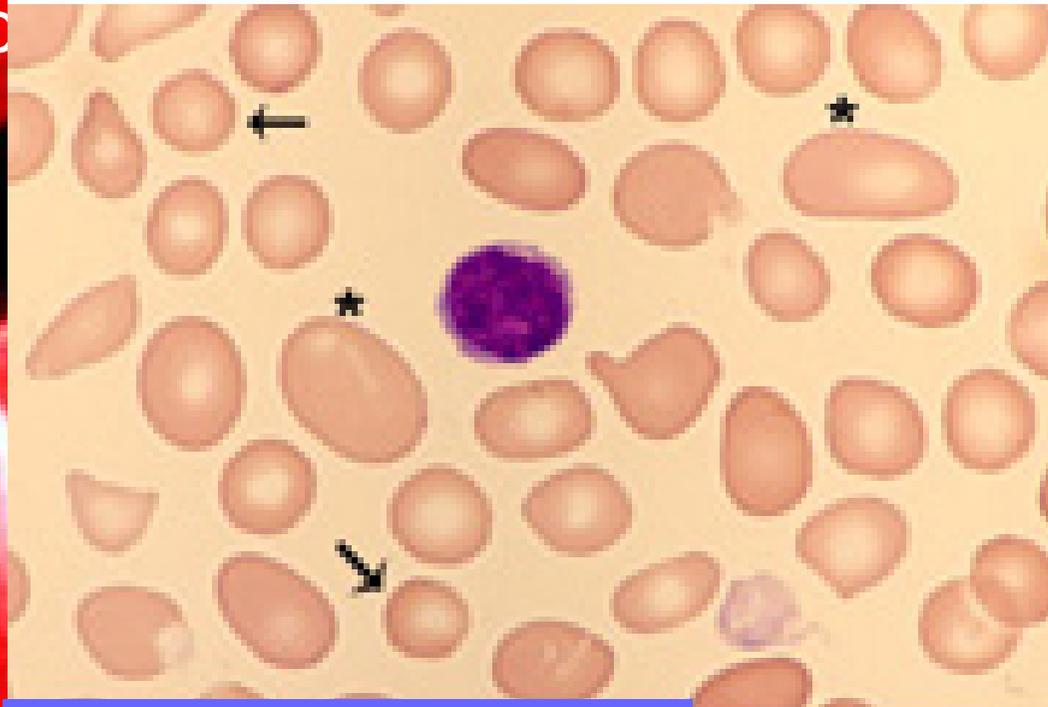
- Non sono vere cellule in quanto non hanno nucleo e organelli citoplasmatici
- Hanno una forma biconcava
- Possono essere paragonati a sacchetti di membrana deformabili riempiti di emoglobina
- Si formano nel midollo osseo e in circolo vivono circa 4 mesi



Dimensioni

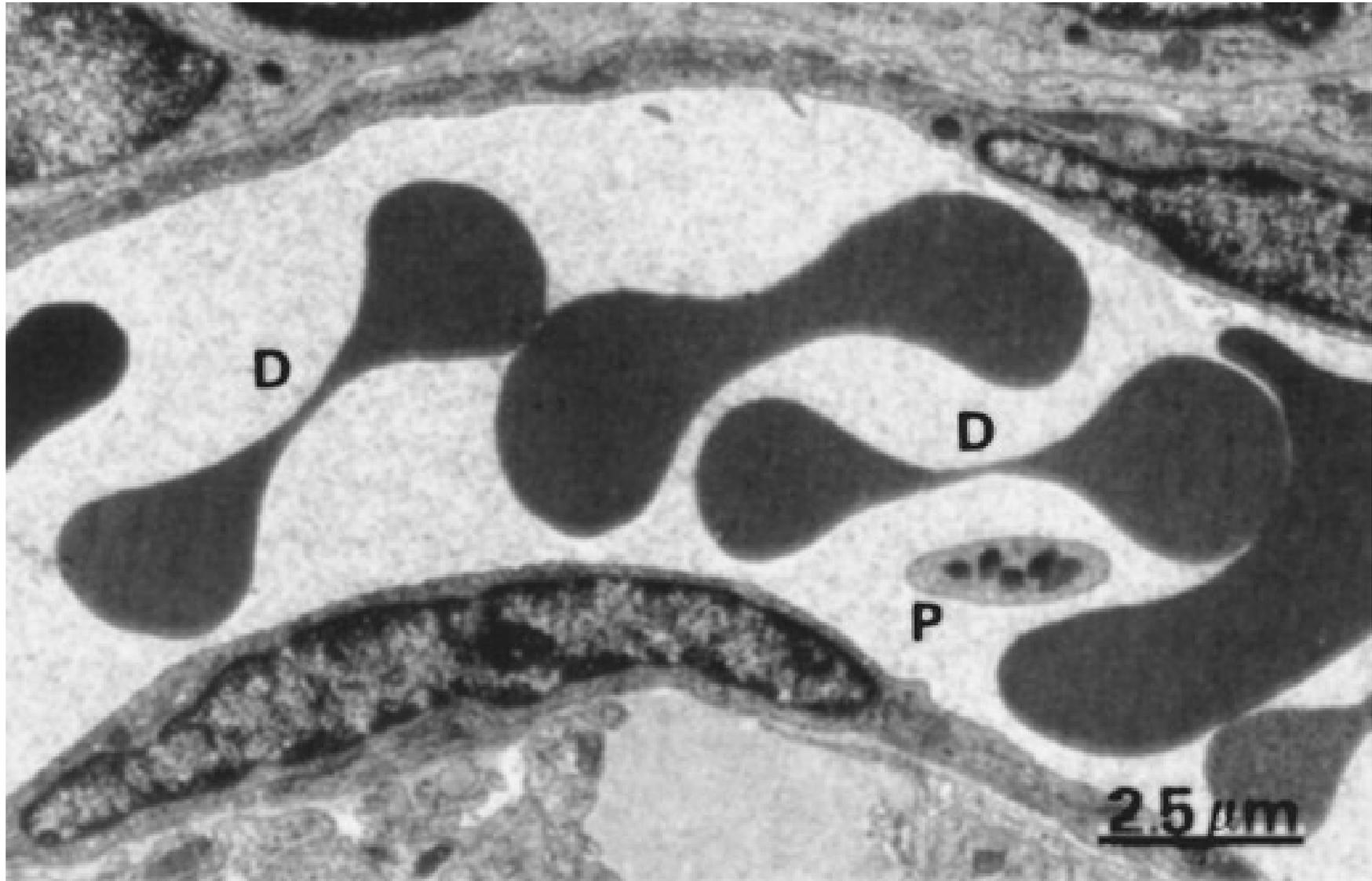
- 7 μm in diametro
- 1-3 μm in spessore

Variazioni delle dimensioni (anisocitosi): microciti o macrociti



Una tipica microcitemia è quella della talassemia mediterranea

Eritrociti (TEM)



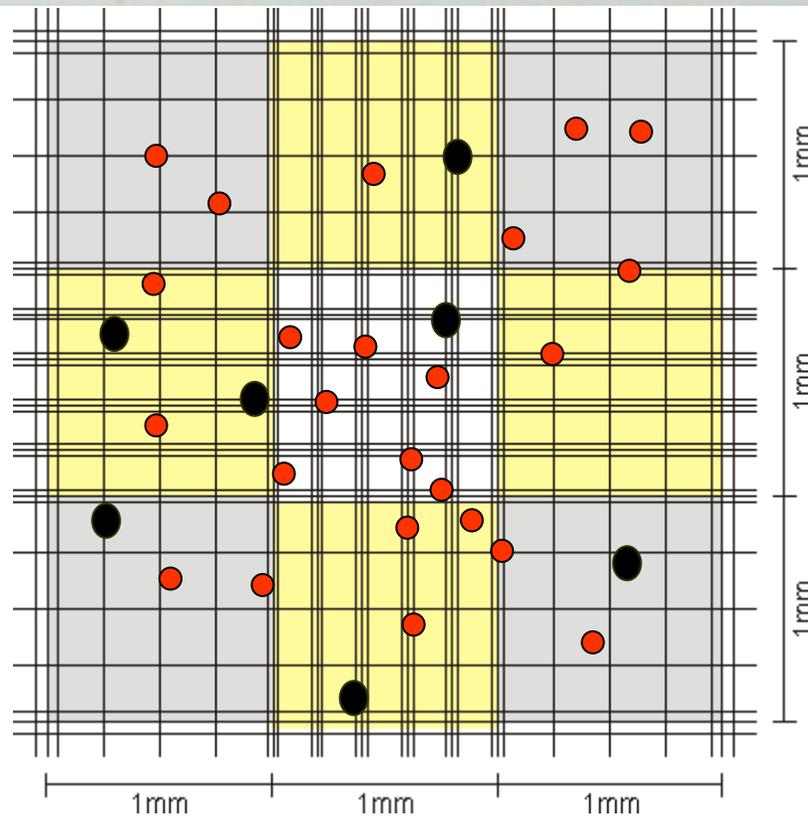
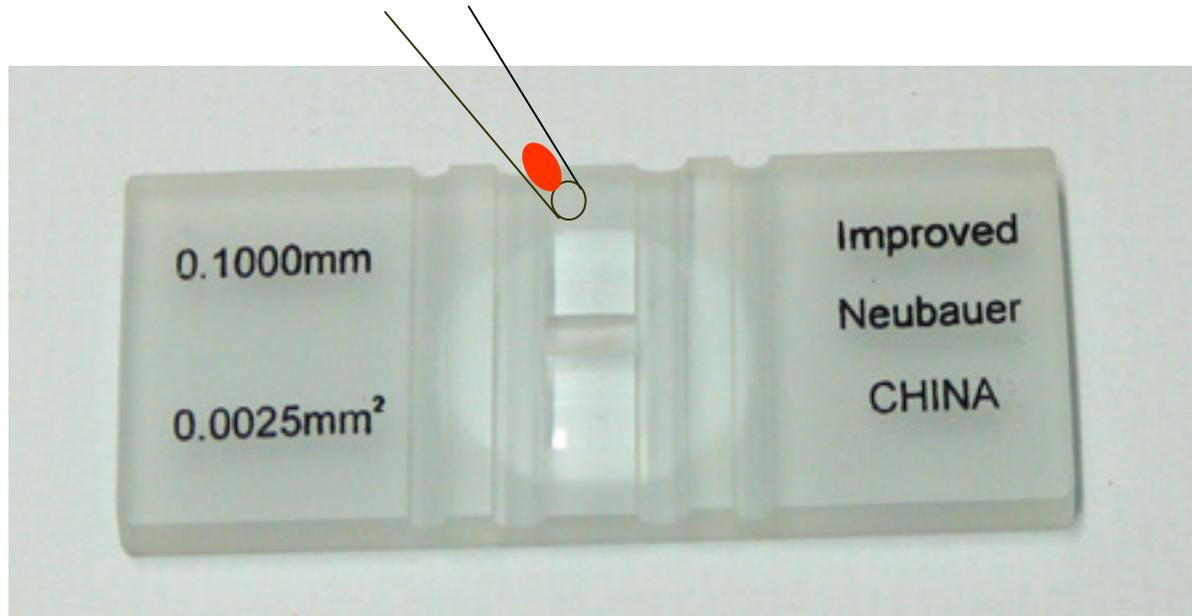
Numero

- 5 milioni/mm³ o μ l nei maschi
- 4 milioni/mm³ o μ l nelle femmine

Circa 10^{12} in 1 litro di sangue

1.000.000.000.000 (mille miliardi)



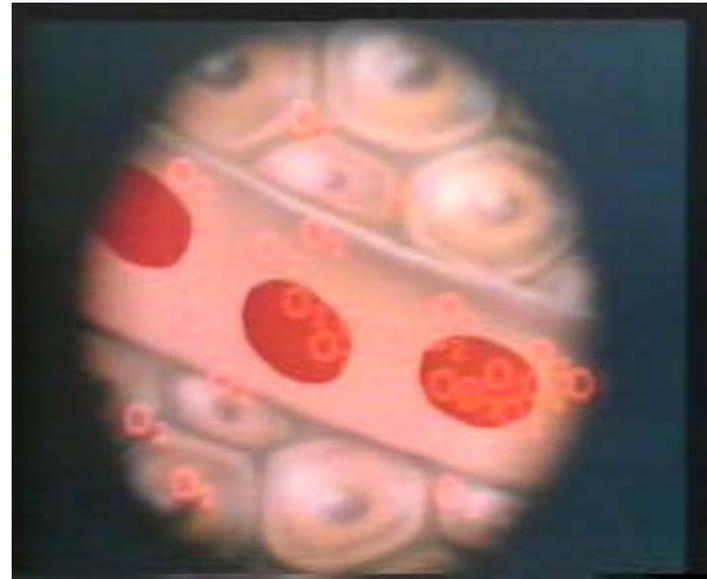


Analizzatore ematologico computerizzato

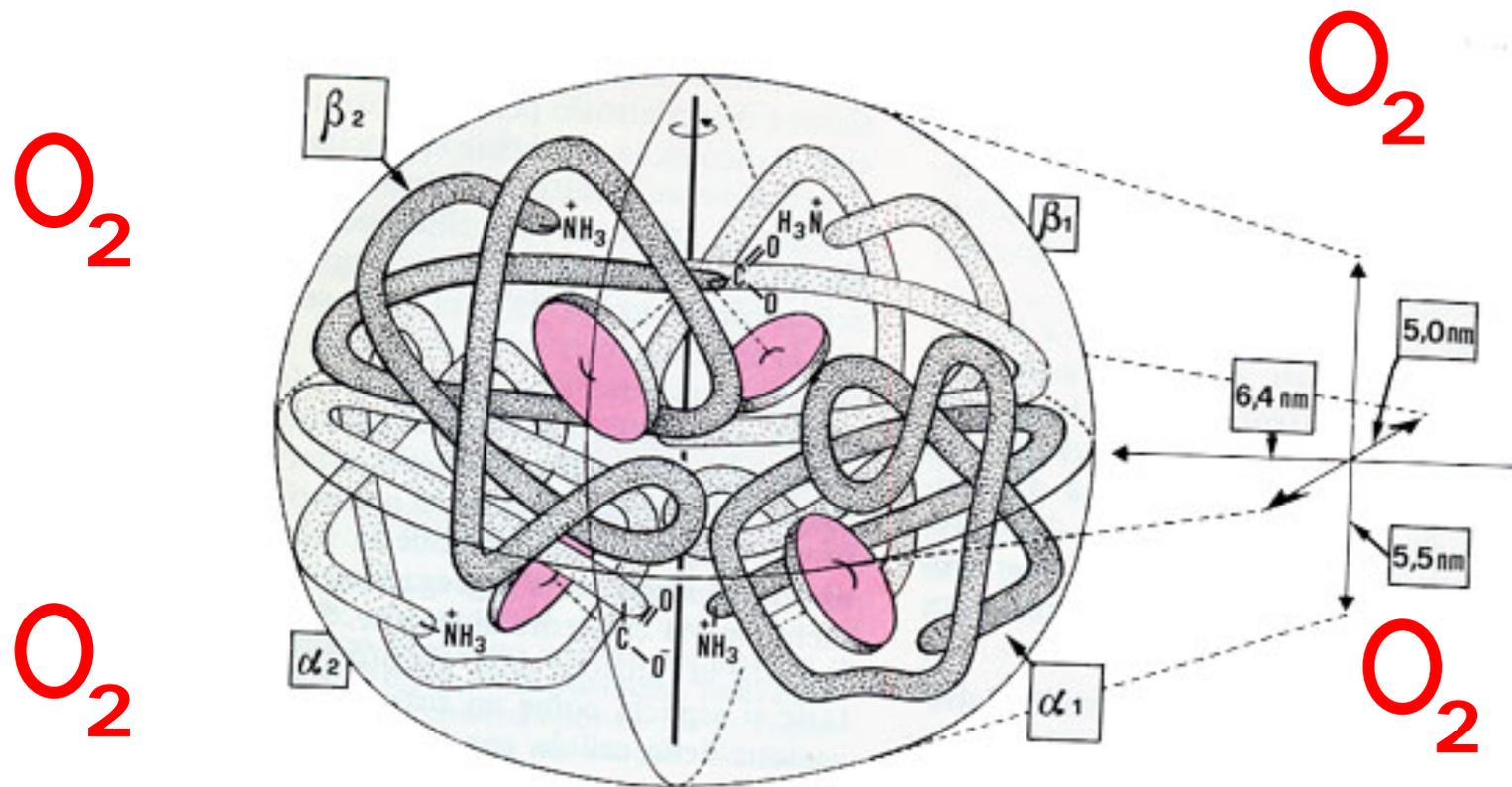


Funzione dei globuli rossi

- Trasportano ossigeno dai polmoni ai tessuti e anidride carbonica dai tessuti ai polmoni

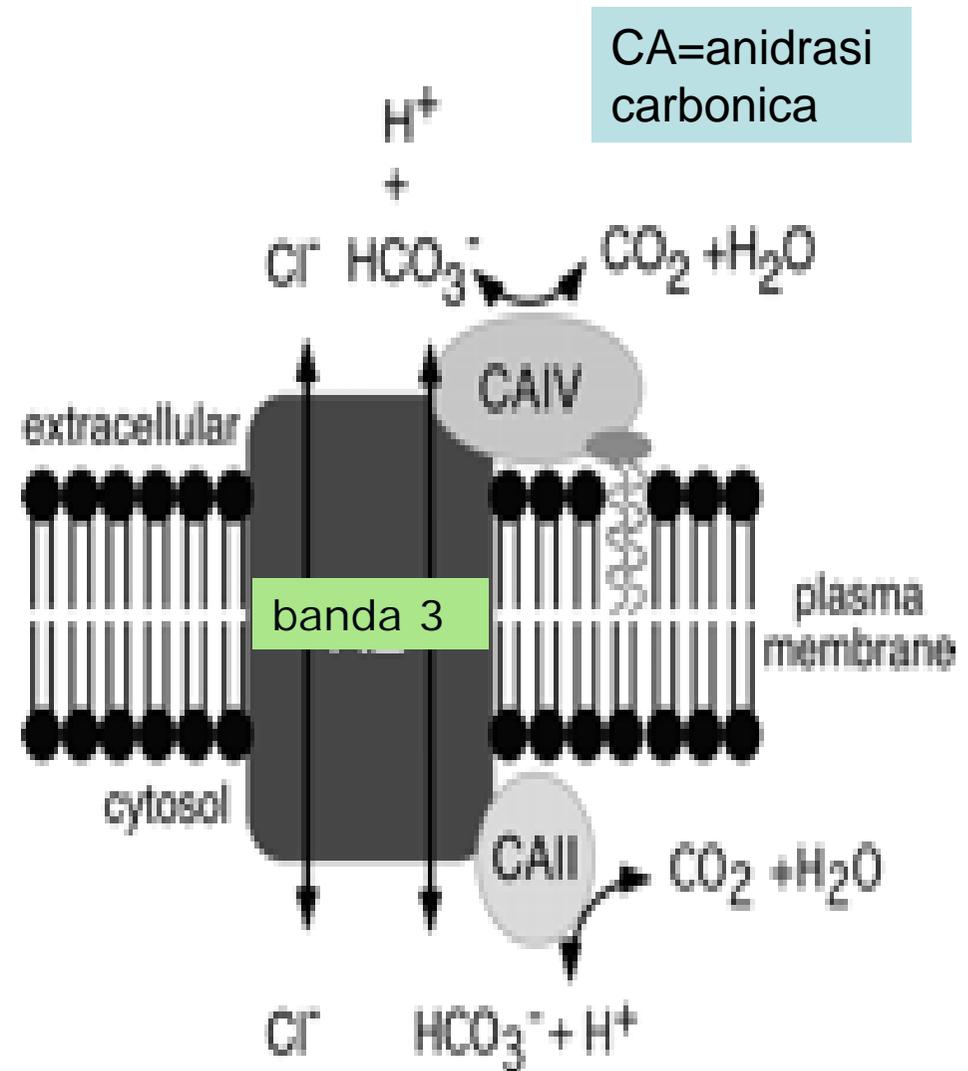


L'emoglobina (Hb): PM 68.000 è una proteina formata da 4 catene polipeptidiche (2 alfa e 2 beta) e 4 gruppi eme di colore rosso contenenti Fe; ogni GR contiene in media 250 milioni di molecole di emoglobina



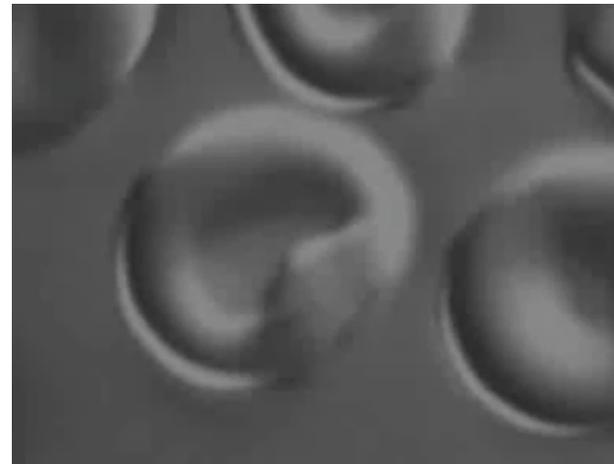
Il trasporto della CO_2 nel sangue

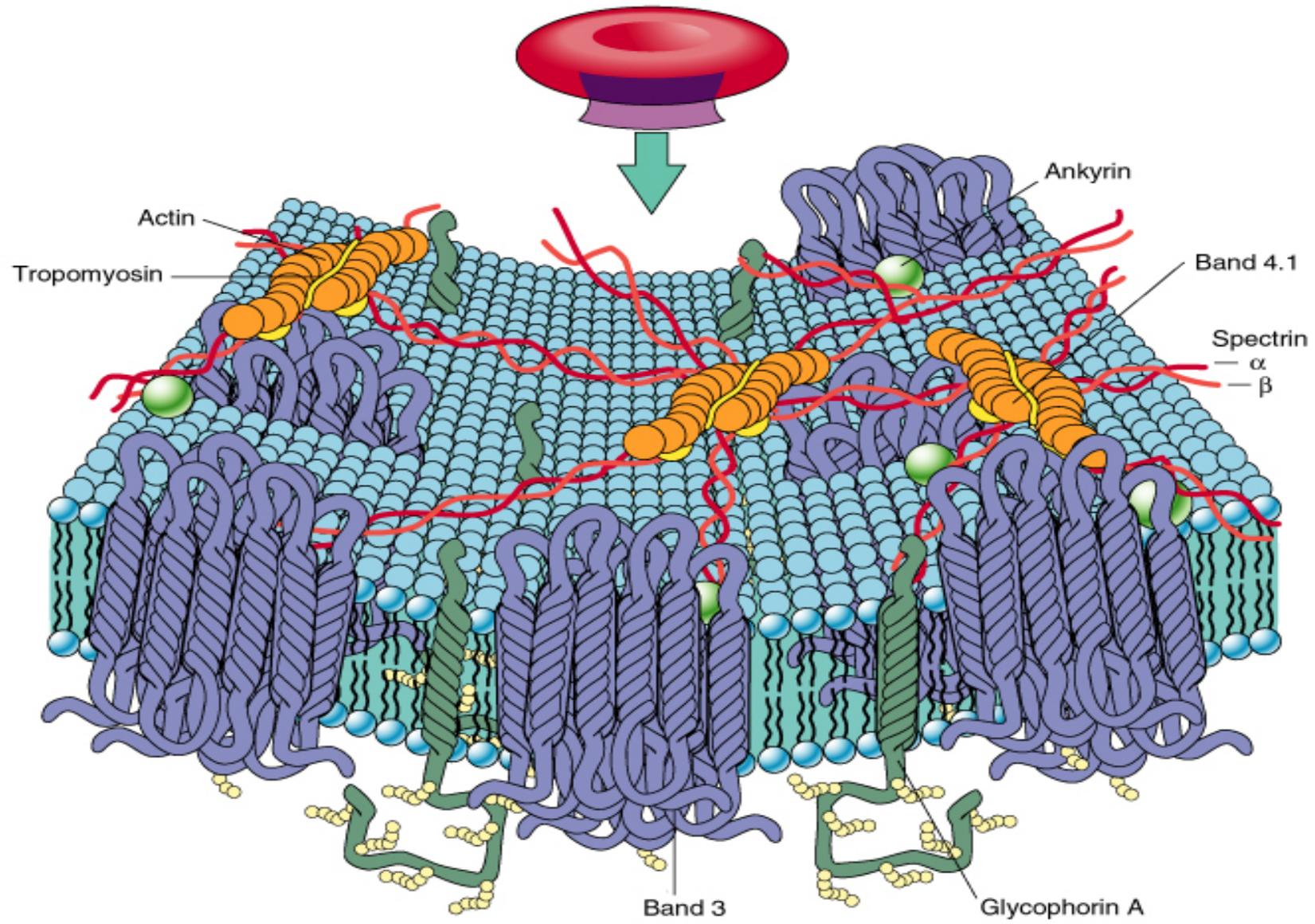
- Il 23% viene legata all'emoglobina dei GR (non all'eme)
- Il 7% libera nel plasma
- Il 70% come bicarbonato (HCO_3^-) nel plasma



La forma biconcava del globulo rosso è fondamentale per la sua funzione

- Dipende dall'organizzazione del citoscheletro della membrana plasmatica
- Pur mantenendo la forma biconcava i GR sono elastici





- Il mantenimento dei valori normali del numero dei GRs e della concentrazione di Hb si basa sull'equilibrio dinamico tra produzione e distruzione dei GRs
- I GRs sono prodotti nel midollo osseo (eritropoiesi) ed eliminati (emolisi) nella milza e nel fegato

Emolisi (eritrocataresi)

- I GR vivono in media 120 giorni
- I GR invecchiati perdono elasticità del plasmalemma e vengono eliminati nella milza
- Altri cambiamenti di proteine e oligosaccaridi del plasmalemma vengono riconosciuti dai macrofagi del fegato (cellule di Kupffer) che eliminano i GR

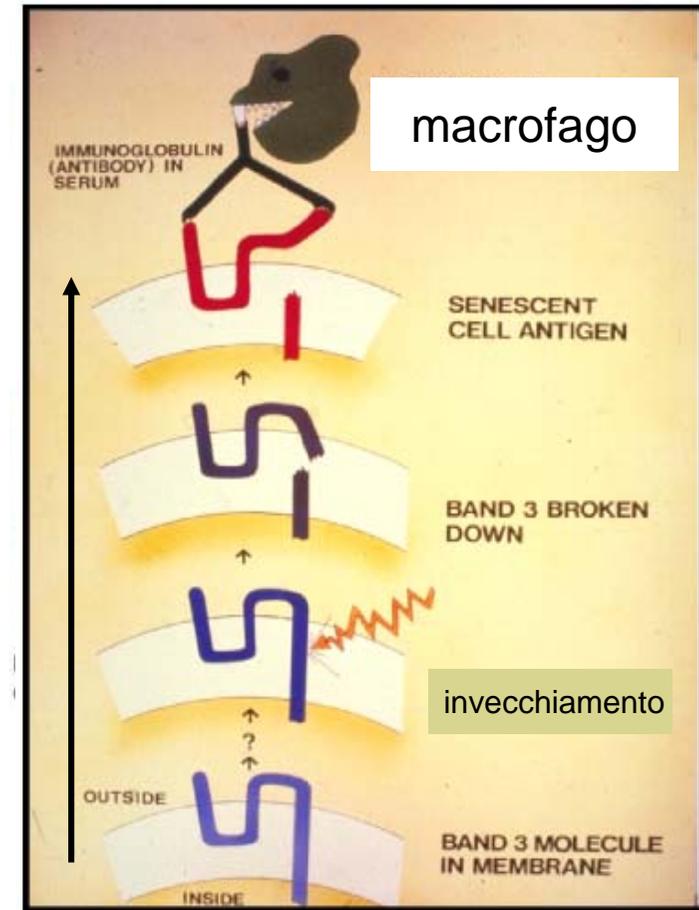


Fig. 1. Breakdown of band 3 within the membrane domain leads to a change in protein conformation, and generates senescent cell antigen [5].

ANEMIE

Diminuzione della concentrazione di Hb nel sangue (meno di 125 mg/ml uomo e 115 mg/ml donna):

1. diminuita produzione di Hb e/o GRs; 2. aumentata emolisi dei GRs

Aumentata emolisi dei GR (anemie emolitiche)



Forme anormali dei GR (poichilocitosi)

- Difetti del citoscheletro di membrana
- Difetti dell'emoglobina (emoglobinopatie)



ELIMINAZIONE



anemie

Difetti del citoscheletro di membrana

ERITROCITI



ECHINOCITI



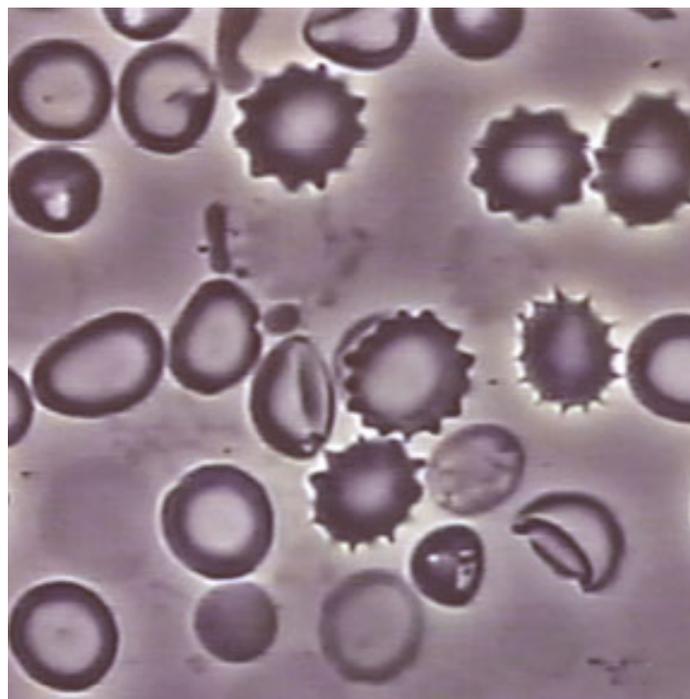
Difetti del citoscheletro di membrana



POICHILOCITI



A, eritrociti normali; B, eritrociti a riccio o spinosi; C, poichilociti, per variazione della forma eritrocitaria; D, poichilociti con forme bizzarre (da L.W. Diggs et al.).



ENZIMOPATIE

Quando
G6PD è
scarso non
bisogna
mangiare
fave

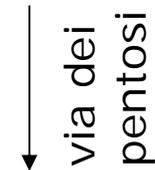
FAVISMO



Il favismo è un difetto congenito di un enzima normalmente presente nei globuli rossi, la glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, essenziale per la vitalità degli eritrociti e in particolare per i processi ossidoriduttivi che in essi si svolgono. La carenza di questo enzima provoca un'improvvisa distruzione dei globuli rossi (emolisi) e quindi la comparsa di anemia emolitica con ittero, quando il soggetto che ne è carente, ingerisce fave, piselli, Verbena Hybrida varie droghe vegetali o alcuni farmaci, che agiscono da "fattori scatenanti", inibendo cioè l'attività della glucosio-6-fosfato-deidrogenasi eritrocitaria, impoverendo ulteriormente i globuli rossi che sono già carenti dell'enzima.

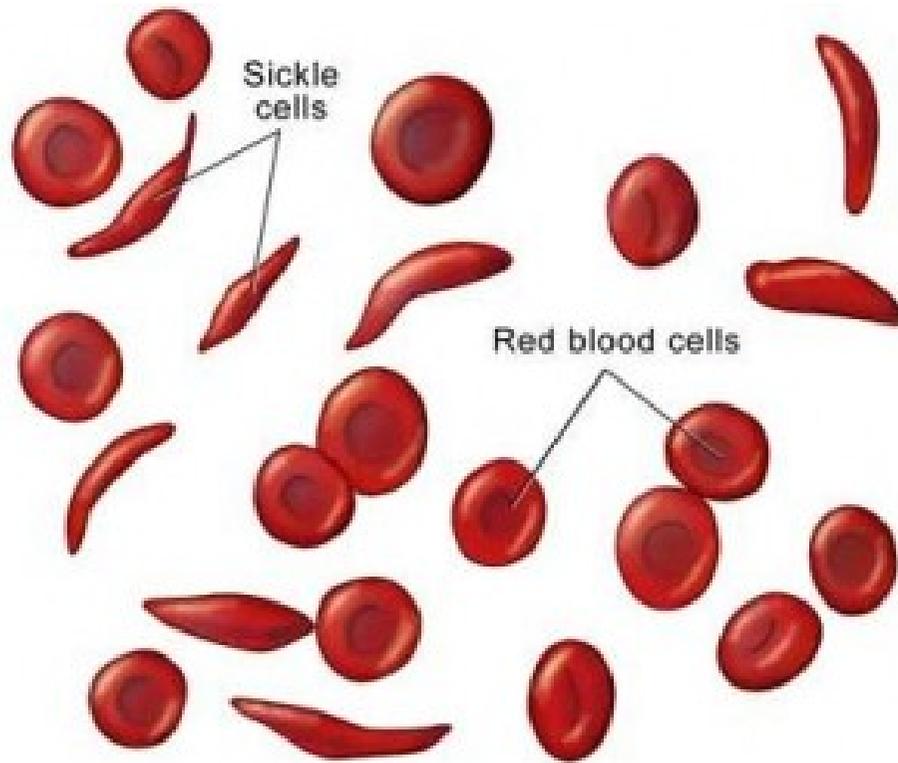
Il difetto enzimatico si trasmette ereditariamente con il cromosoma X del sesso: i maschi ne sono colpiti in forma grave mentre le femmine, che sono portatrici del gene anomalo e possono trasmetterlo ai propri figli, si ammalano di forme più lievi.

G6PD

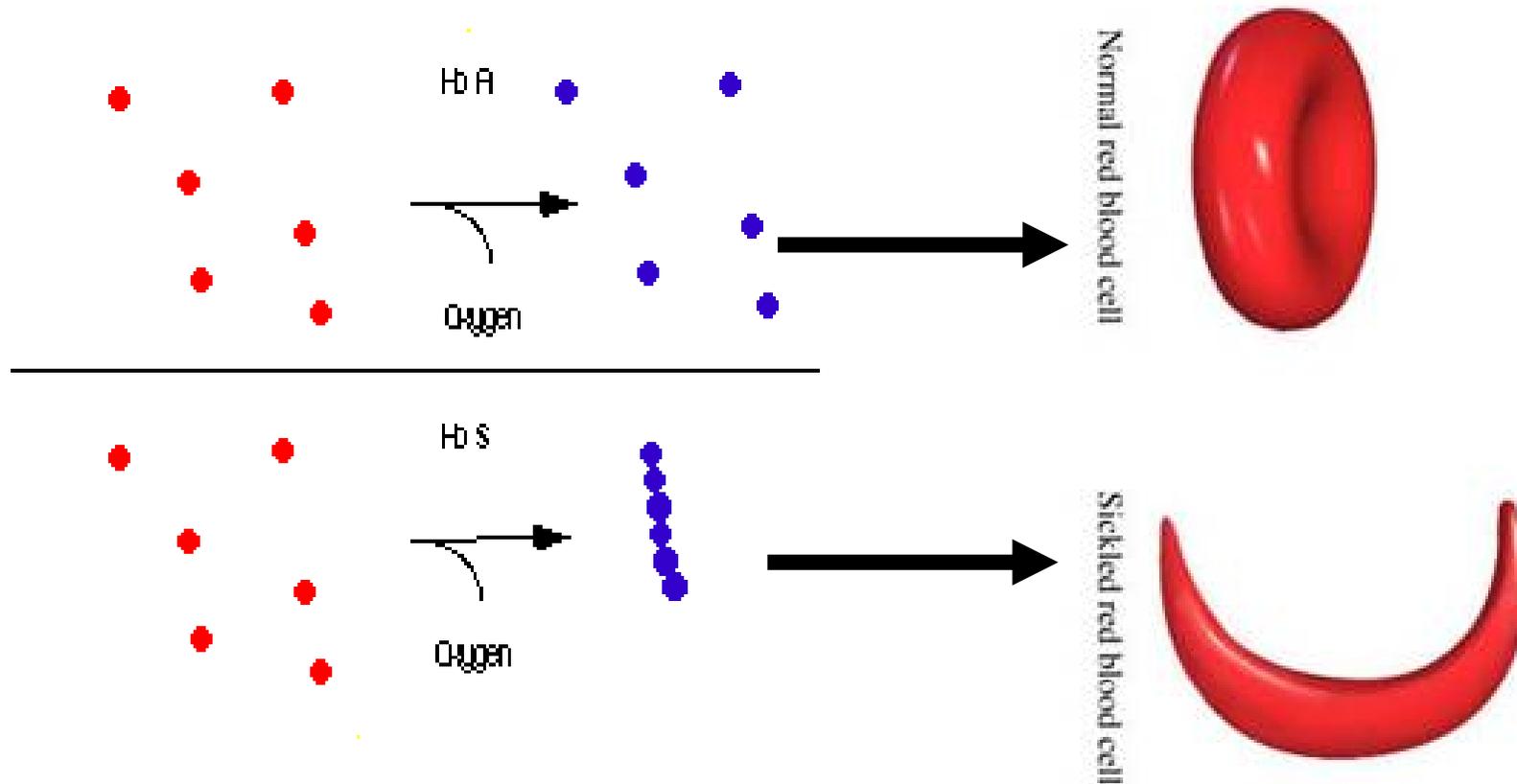


NADPH è
fondamentale
per eliminare i
perossidi

Emoglobinopatie: anemia falciforme, è dovuta a una mutazione puntiforme nel gene della catena beta dell'Hb (DNA: adenina sostituita dalla timina) che causa sostituzione del glutammato in valina

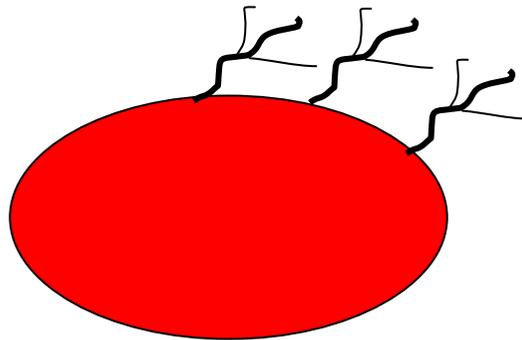


- Sickle hemoglobin exists as isolated units in the red cells when they have oxygen bound. When sickle hemoglobin releases oxygen in the peripheral tissues, however, the molecules tend to stick together and form long chains or polymers. These rigid polymers distort the cell and cause it to bend out of shape.

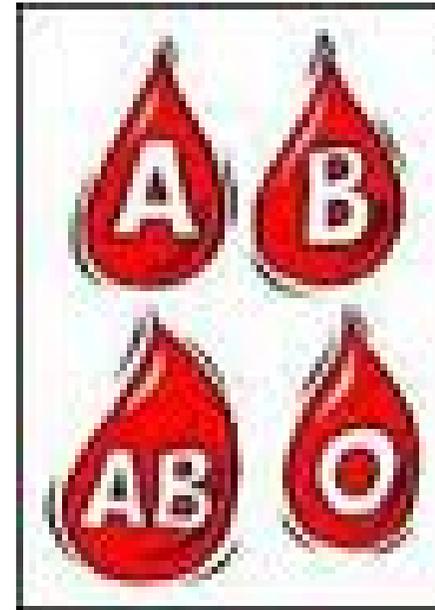


I gruppi sanguigni

- La presenza di zuccheri (oligosaccaridi) diversi sulla membrana dei GR è responsabile dei gruppi sanguigni: A, B, AB e O

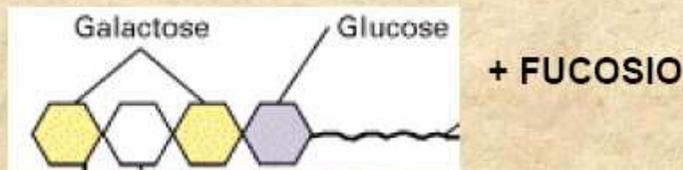


Nei GR alcuni oligosaccaridi della mp determinano i gruppi sanguigni A, B, AB e O



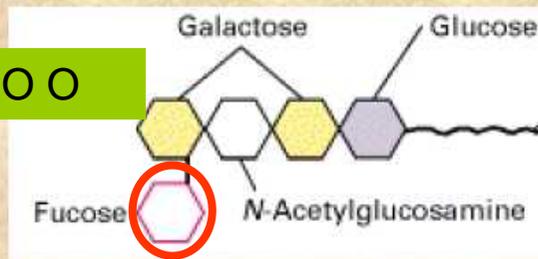
I GRUPPI SANGUIGNI A - B - O

L'ENZIMA FUCOSIL-TRANSFERASI AGGIUNGE UN FUCOSIO AD UN PERCURSORE PRODOTTO AD OPERA DI ALTRI ENZIMI

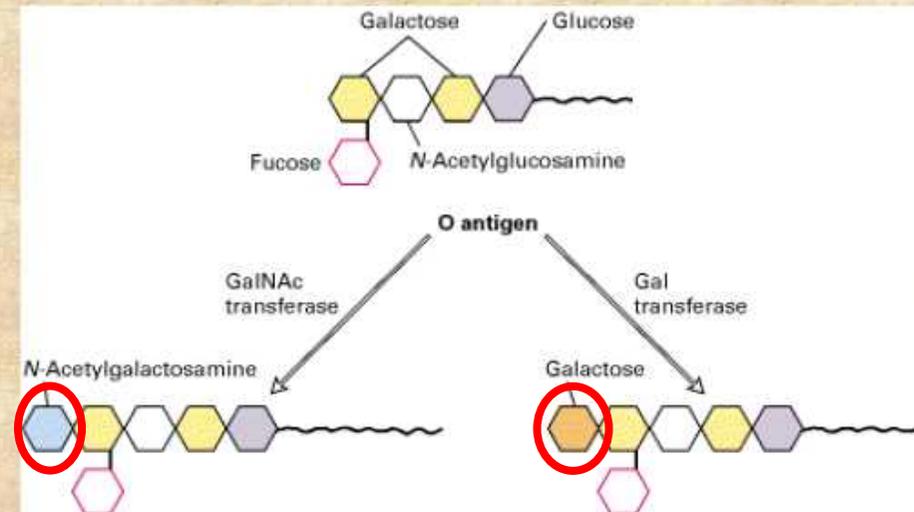


PRODUCENDO L'ANTIGENE O (ZERO)

GRUPPO O



SU QUESTO POSSONO AGIRE L'ENZIMA GalNAc-TRANSFERASI (CODIFICATO DAL GENE A) CHE PRODUCE L'ANTIGENE A OPPURE L'ENZIMA Gal-TRANSFERASI (CODIFICATO DAL GENE B) CHE PRODUCE L'ANTIGENE B.

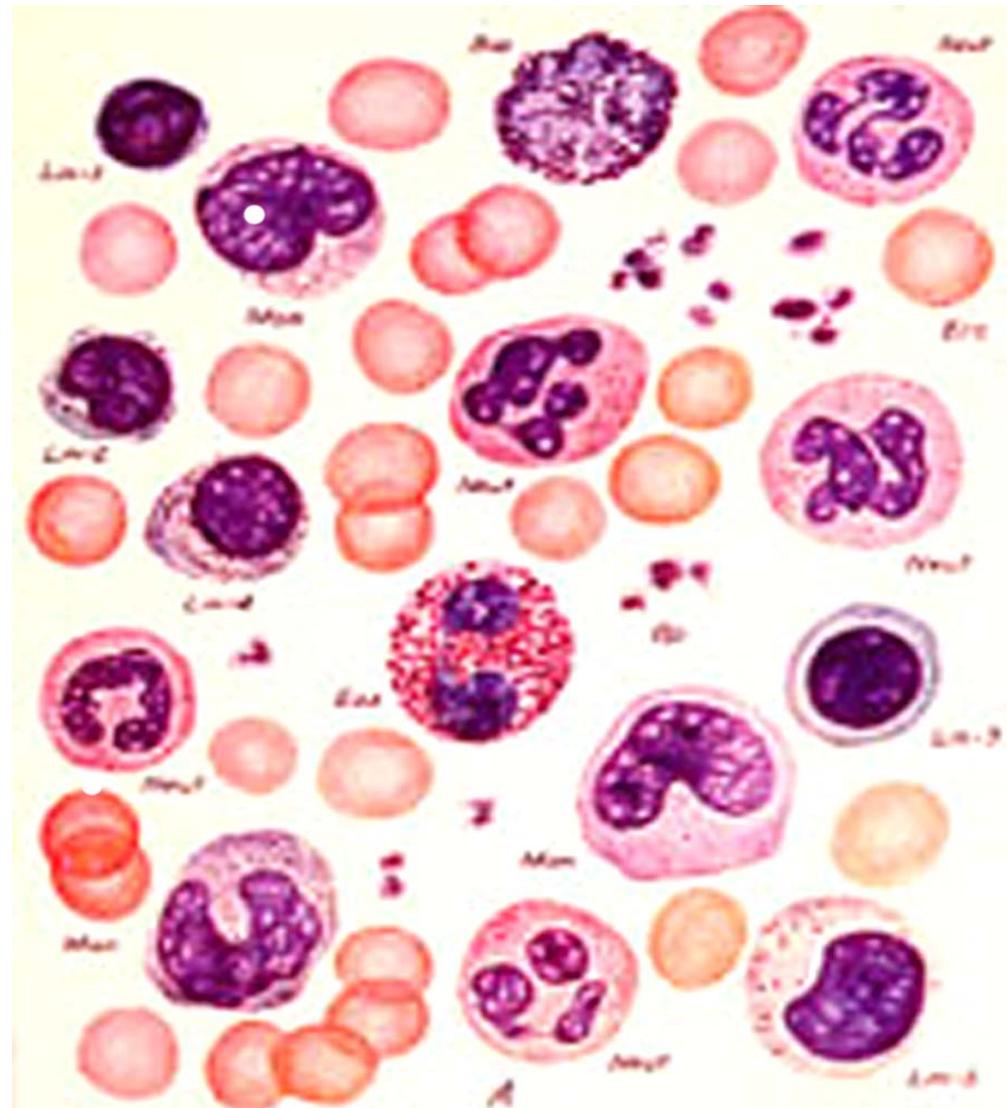


GRUPPO A

GRUPPO B

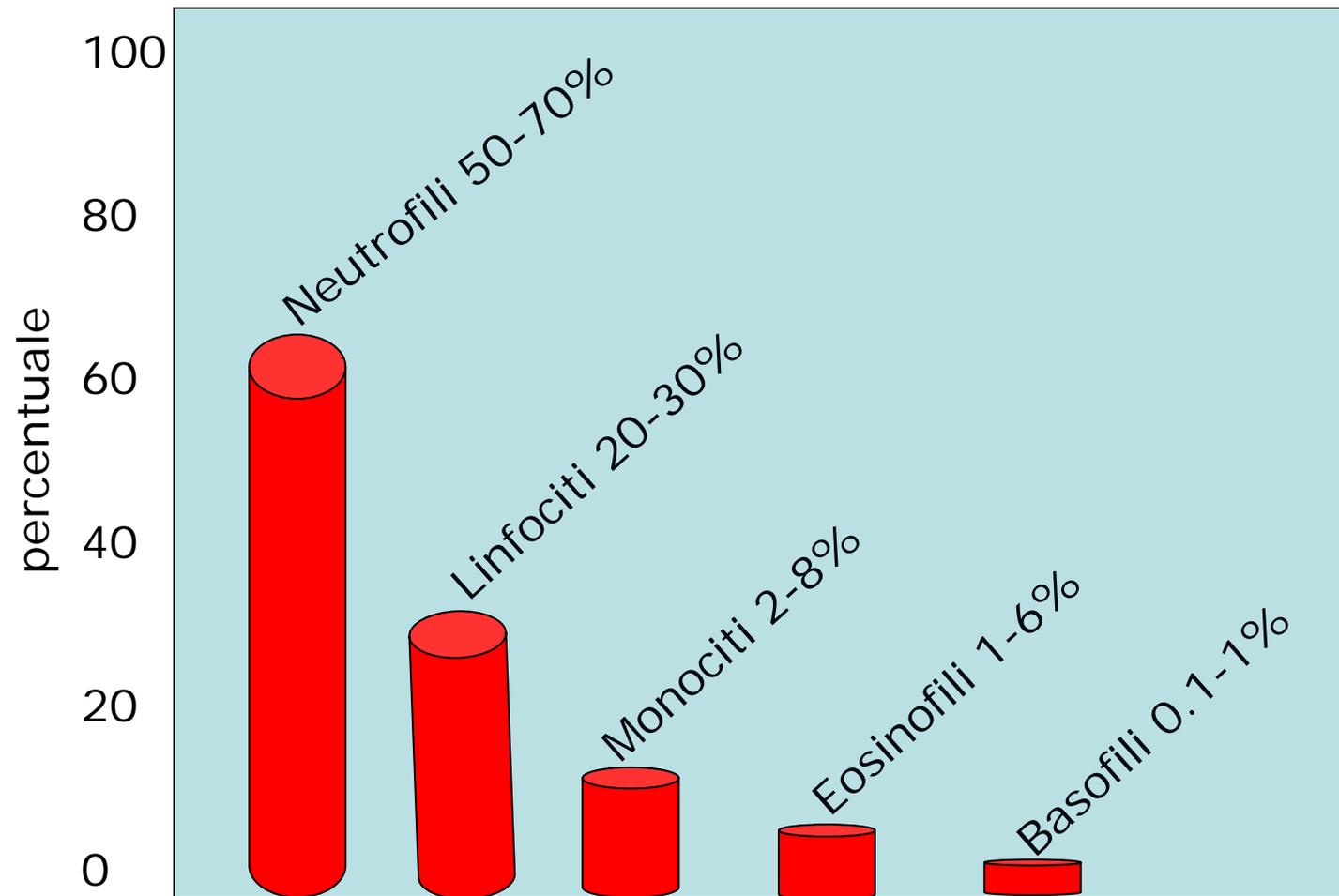
GLOBULI BIANCHI o leucociti

- $7-10 \times 10^3 / \mu\text{l}$ (maschi),
 $4-6 \times 10^3 / \mu\text{l}$ (femmine)
- Due classi: **granulociti** (neutrofili, eosinofili, basofili) e **agranulociti** (linfociti, monociti)



Formula leucocitaria (adulto)

Never let monkey eat bananas



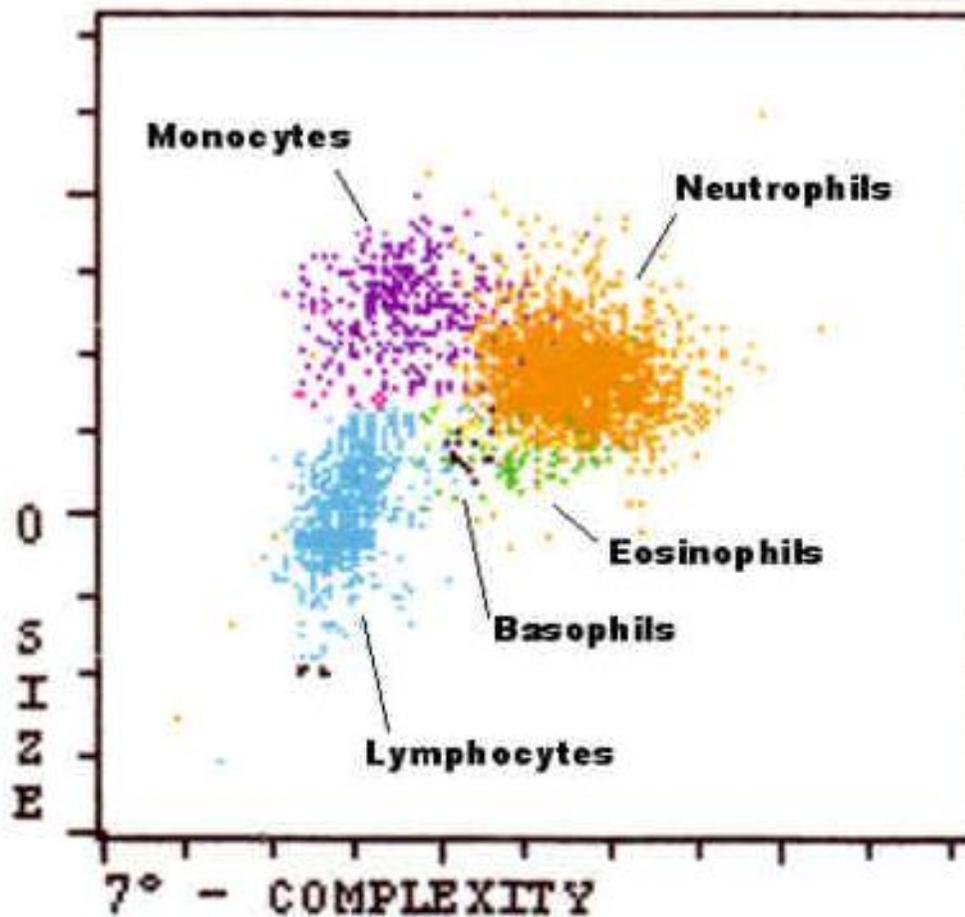
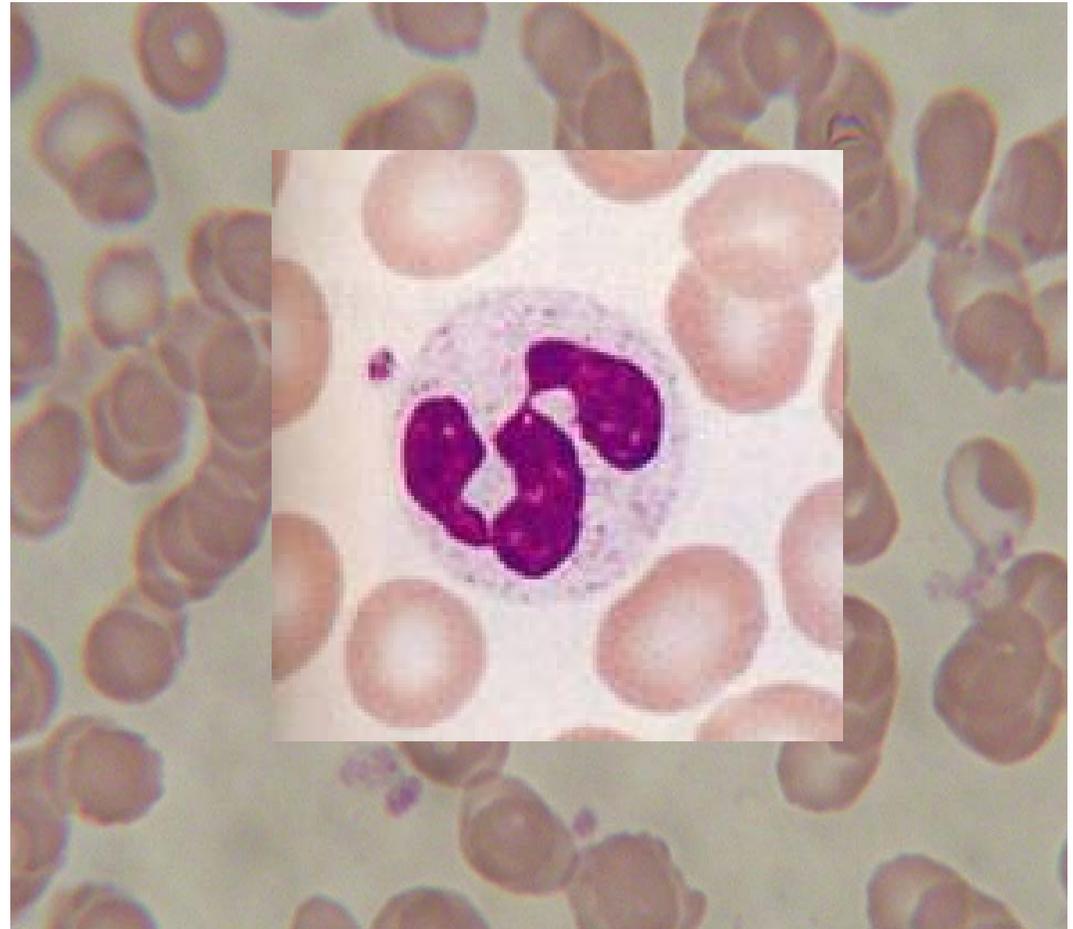


Fig. 6. Normal leukocyte differential histogram from a modern hematology analyzer (Cell-Dyn 4000, Abbott Diagnostics).

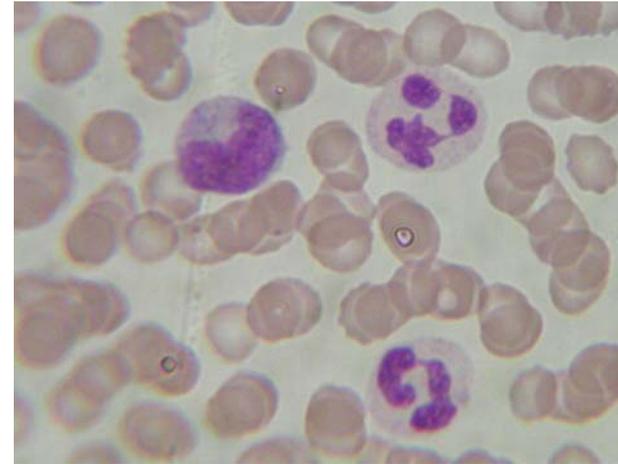
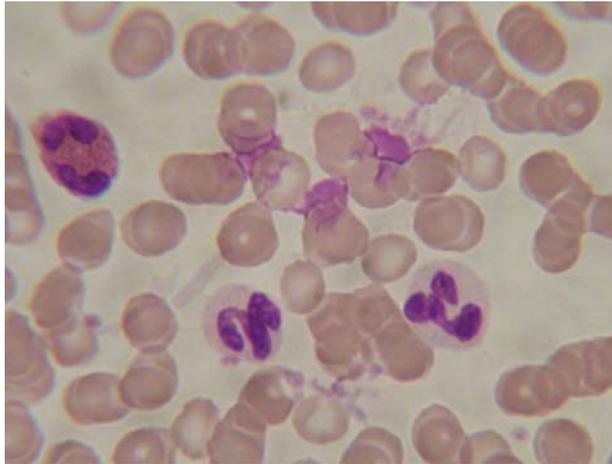
Each "dot" represents data from a single cell. Clusters of cells represent neutrophils (66.6%), monocytes (8.63%), lymphocytes (22.2%), eosinophils (2.23%), and basophils (0.35%) present in the specimen. The total white blood count was $6.89 \times 10^9/L$.

Neutrofili

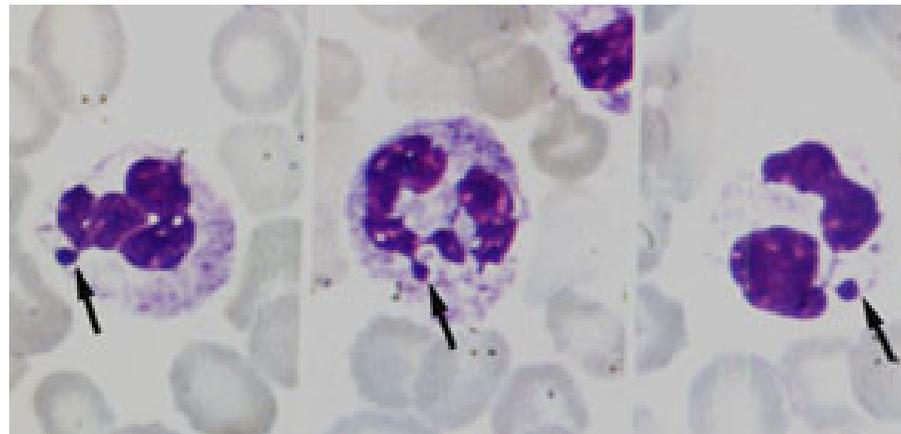
- 50-70% dei globuli bianchi
- si formano nel midollo osseo e vivono circa 6 ore nel sangue e 1-3 gg nei tessuti
- forma: tonda
- diametro: 9-15 μm
- nucleo polilobato (3-5 lobi)
- granuli nel citoplasma poco colorabili



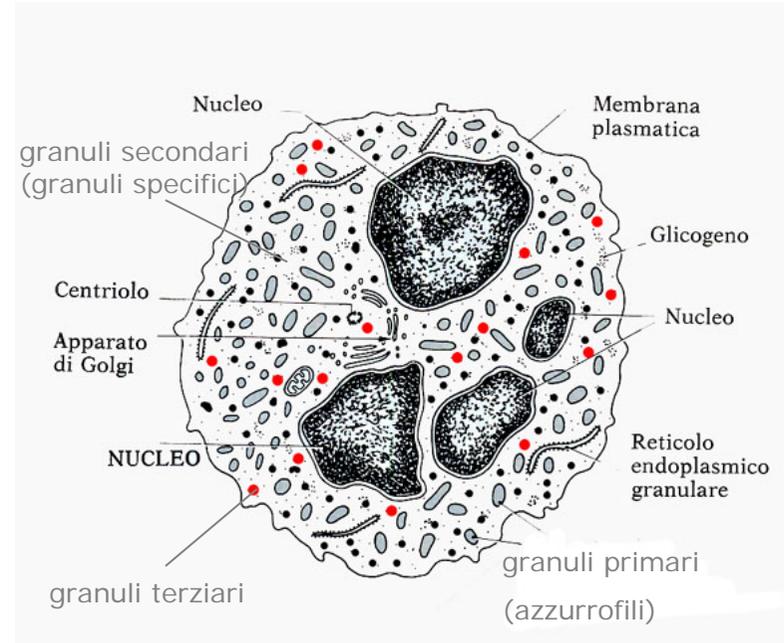
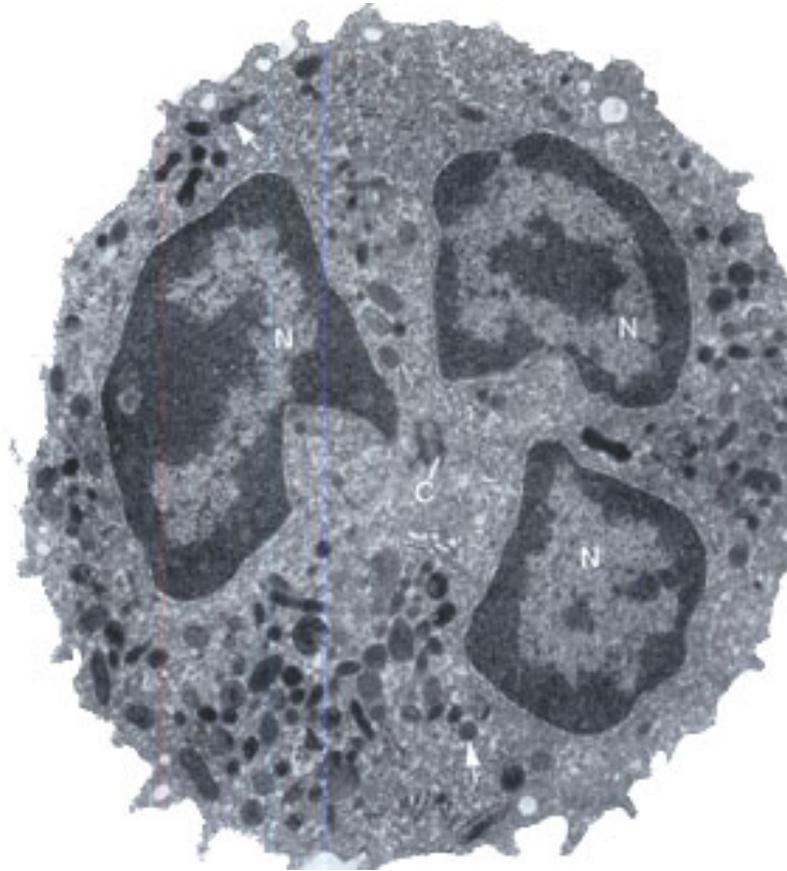
Neutrofili al MO



bacchetta di tamburo
(cromatina sessuale del cromosoma X inattivo)



Neutrofilo al TEM



granuli specifici

granuli primari
(azzurrofilii)
(10-20%)

lisosomi

granuli secondari
(80%)

lisozima
fagocitina
fosfatasi alcalina
catalasi

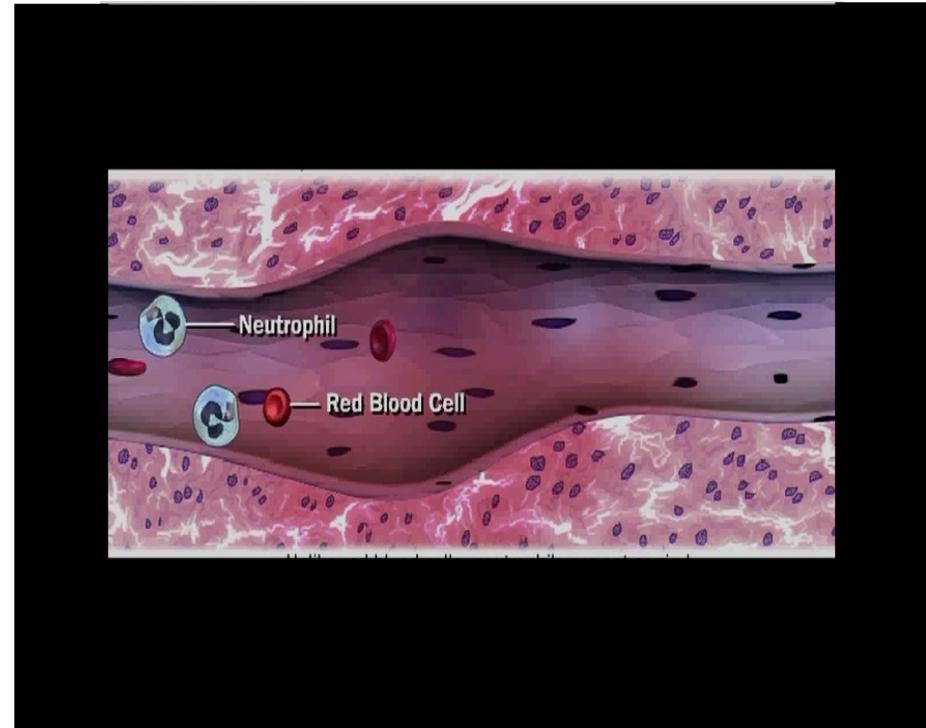
granuli terziari
(5-10%)

gelatinasi
lattoferrina

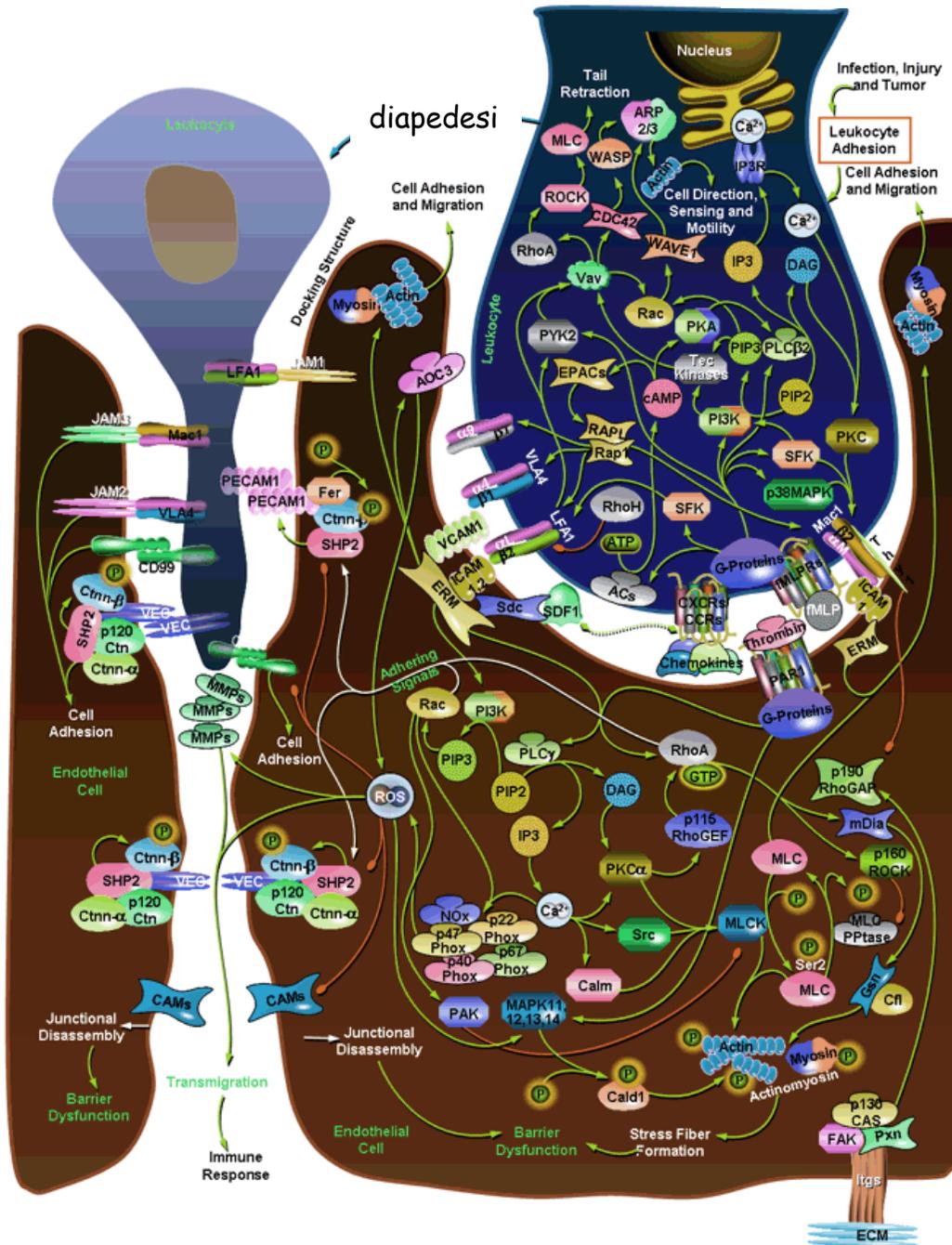
- Le funzioni di tutti i leucociti nelle risposte immunitarie comportano interazioni reciproche e coinvolgono spesso i macrofagi e i mastociti dei tessuti connettivi

Funzioni

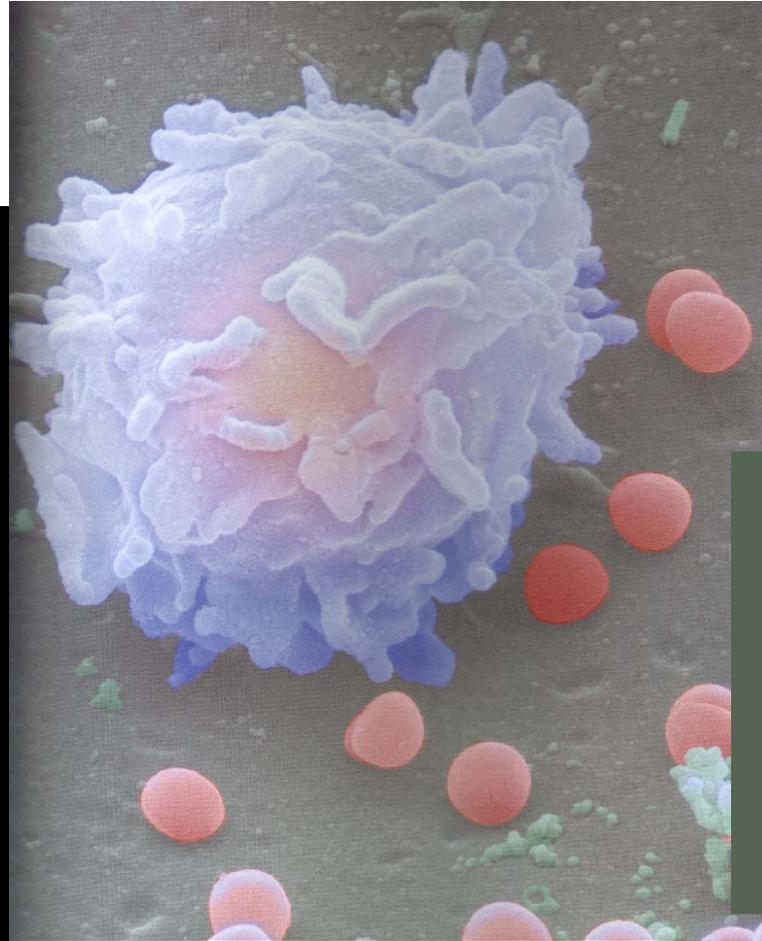
- Migrano nei tessuti connettivi passando attraverso la parete dei capillari (diapedesi); fagocitano batteri e cellule morte o uccidono i batteri rilasciando il contenuto dei granuli secondari e terziari



Molecole coinvolte nella adesione e nella diapedesi di un leucocita



Fagocitosi

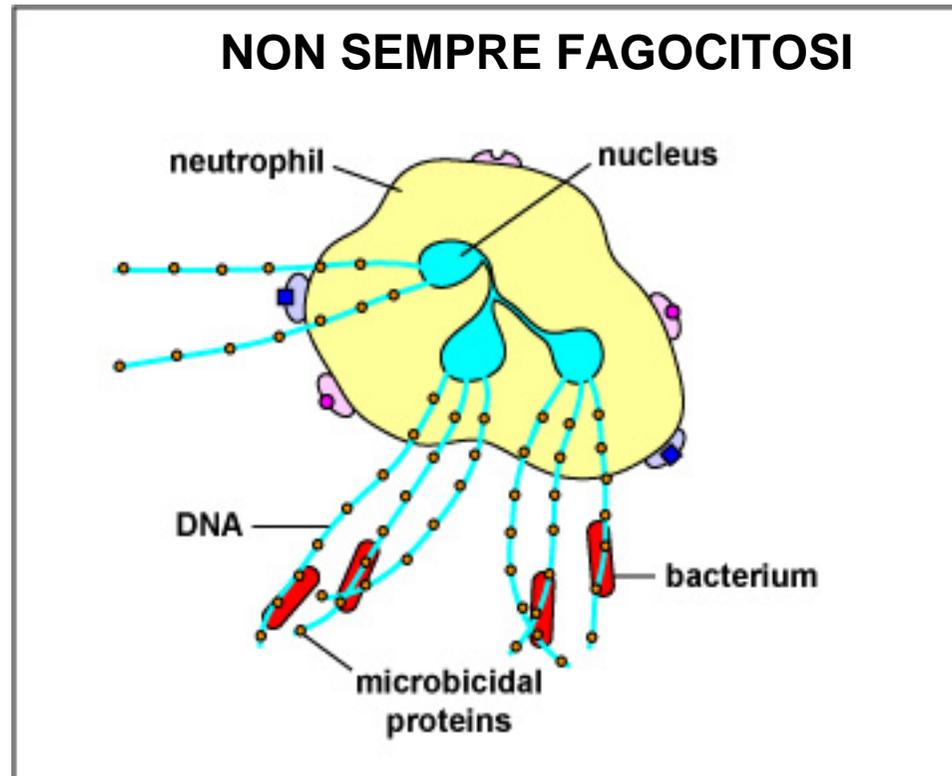


Degranulazione di un neutrofilo (effetto Kamikaze con formazione del pus)

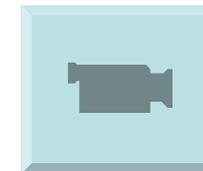
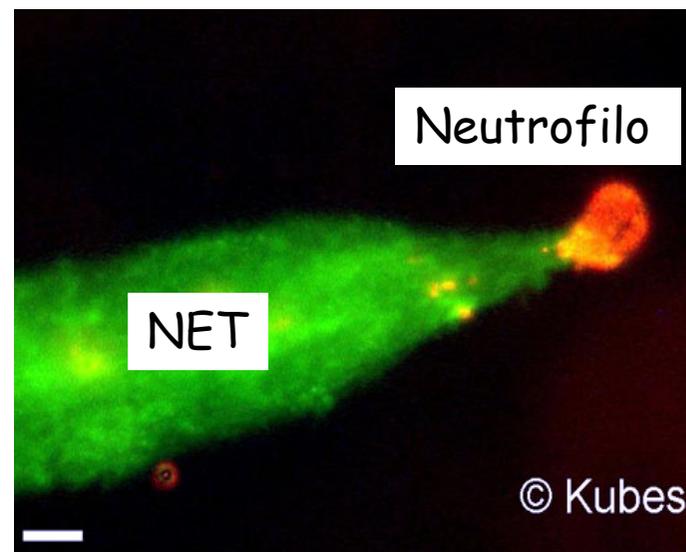


In 1868-9, Friedrich Miescher first isolated DNA from pus and called this substance "nuclein" which was rich in phosphorus but lacked sulfur

il **NET**
(Neutrophil
Extracellular
Trap)
(cromatina e
proteine dei
granuli
formano
fibre: effetto
Spiderman): è
stimolata dai
ROS in
particolare
 H_2O_2 prodotto
dai batteri; i
batteri
vengono uccisi
dall'esocitosi
dei granuli



Può avvenire con
morte del neutrofilo
(cromatina+proteine
dei granuli) o lasciare
la cellula intatta (DNA
mitocondriale+
proteine dei granuli)



Eosinofili

- 1-6% dei globuli bianchi
- si formano nel midollo osseo e vivono circa 18 ore nel sangue e 8-12 gg nei tessuti
- forma: tonda
- diametro: 12-17 μm
- nucleo bilobato
- granuli nel citoplasma colorabili con coloranti acidi

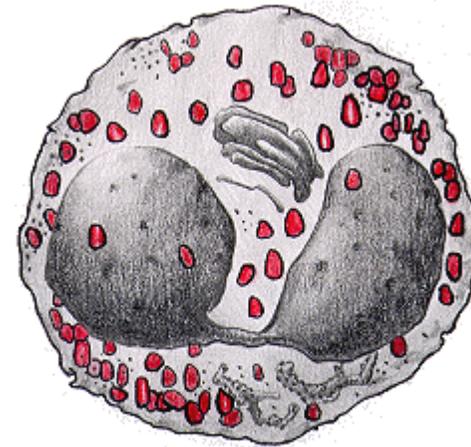
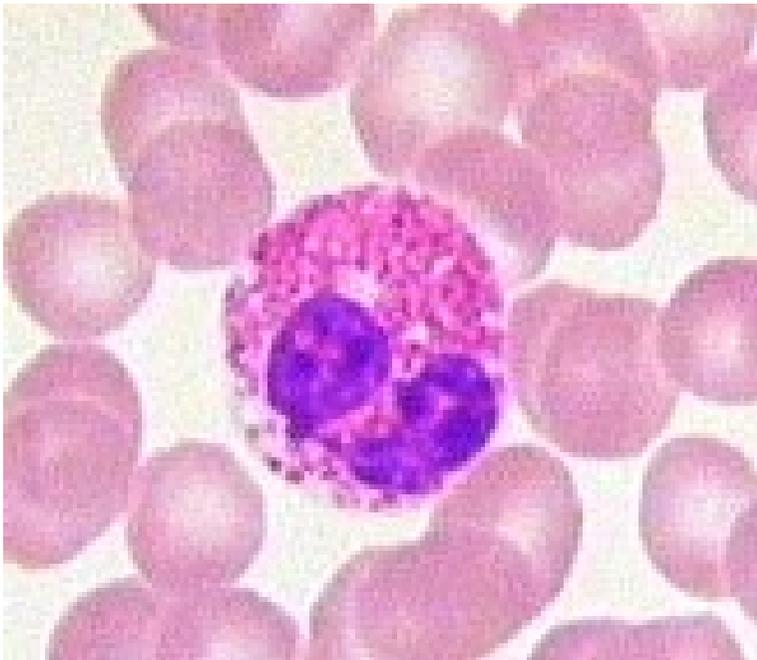
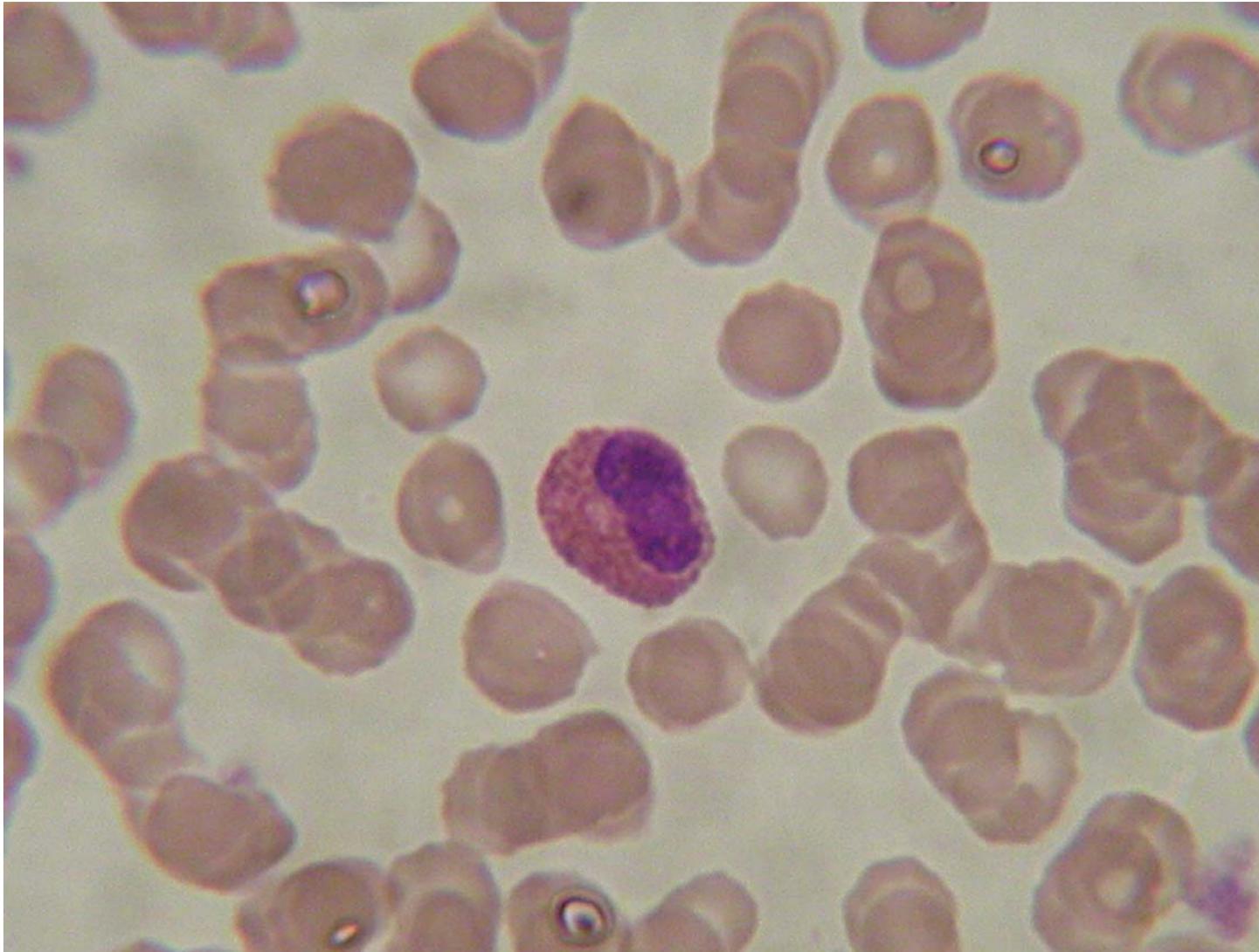


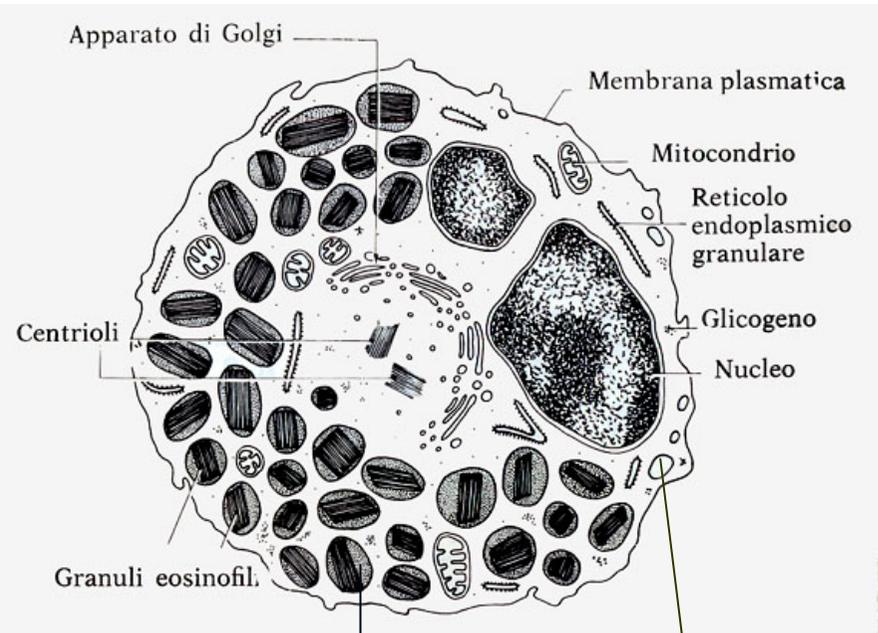
Fig. 9 - Granulocita Eosinofilo

Eosinofilo al MO



Eosinofilo al TEM

La proteina basica maggiore (PRG2 o MBP) is a 117-residue protein that predominates in [eosinophil](#) granules. It is a potent enzyme against [helminths](#) and is toxic towards bacteria and mammalian cells *in vitro*. The [eosinophil](#) major basic protein also causes the release of [histamine](#) from [mast cells](#) and [basophils](#), activates [neutrophils](#) and alveolar [macrophages](#), and is directly implicated in [epithelial](#) cell damage, and [bronchospasm](#) in [asthma](#).



Perossidasi
Proteina maggiore
basica
Fosfatasi acida

granuli
specifici

lisosomi

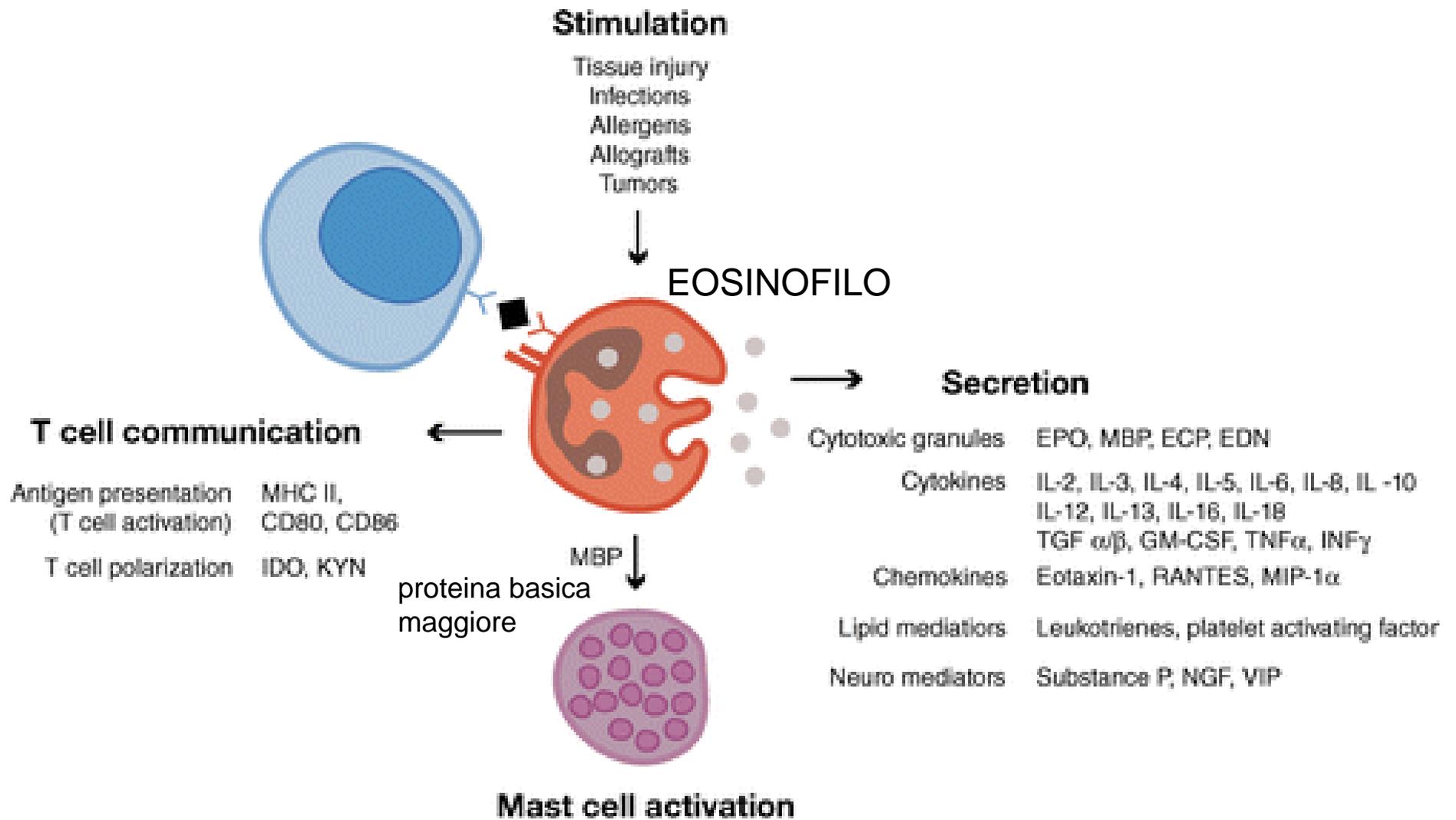
granuli primari

- Gli eosinofili possono essere attivati da una varietà di stimolazioni per es: interleuchine, citochine, Toll-like recettori, recettori IgE.

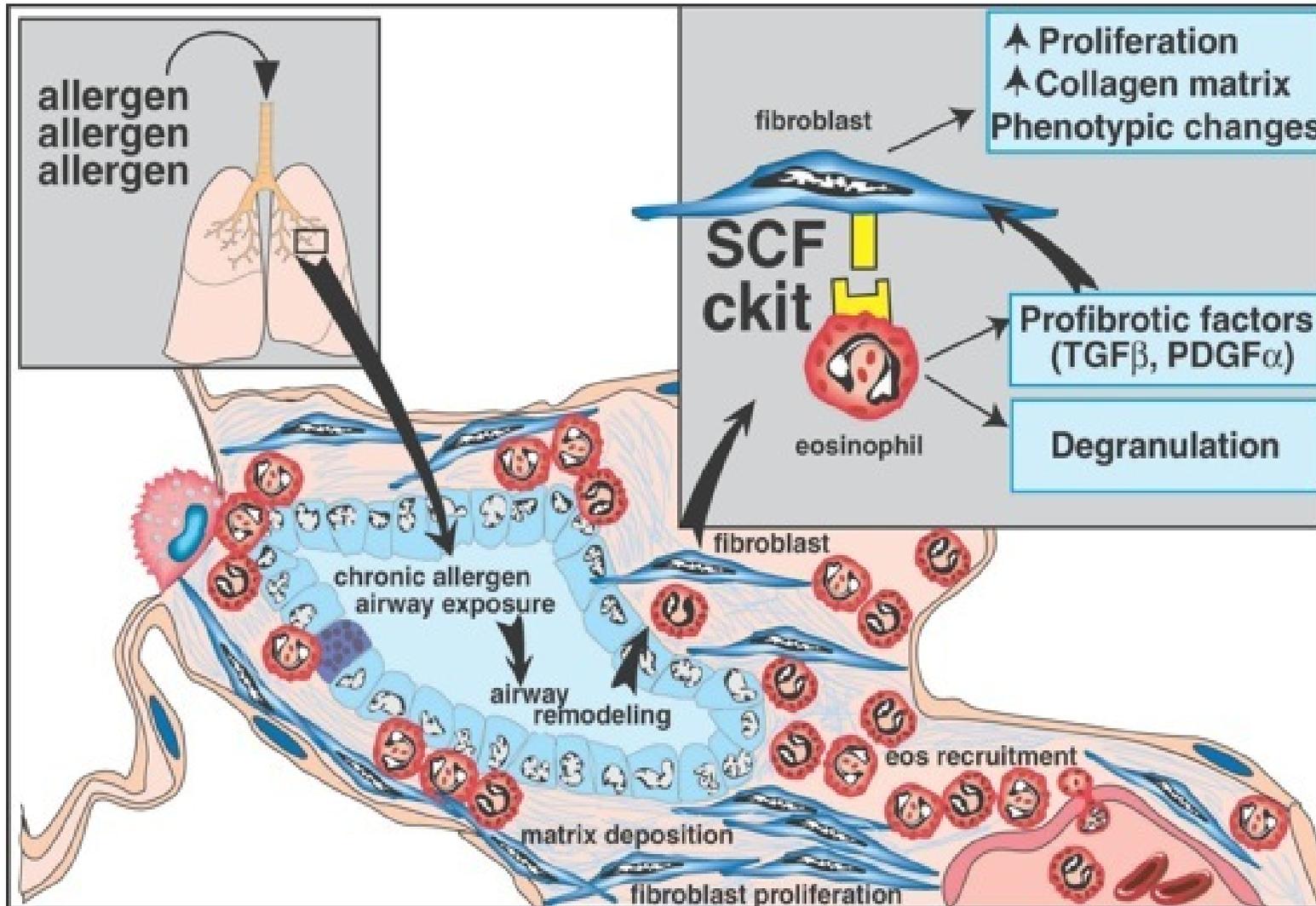
Eosinofili: funzioni

Svolgono molte delle loro funzioni nei tessuti connettivi:

- Uccisione di parassiti (soprattutto elminti o vermi intestinali)
- Fagocitosi di complessi antigene-anticorpo
- Moderata capacità di fagocitare batteri
- Partecipano alle allergie (possiedono recettori \times IgE)
- Spengono i processi infiammatori
- Rilasciano numerose molecole con cui modulano l'attività di mastociti e altri processi
- Possono agire da APC



- Gli eosinofili sono coinvolti nelle patologie asmatiche (infiammazione cronica delle vie respiratorie)

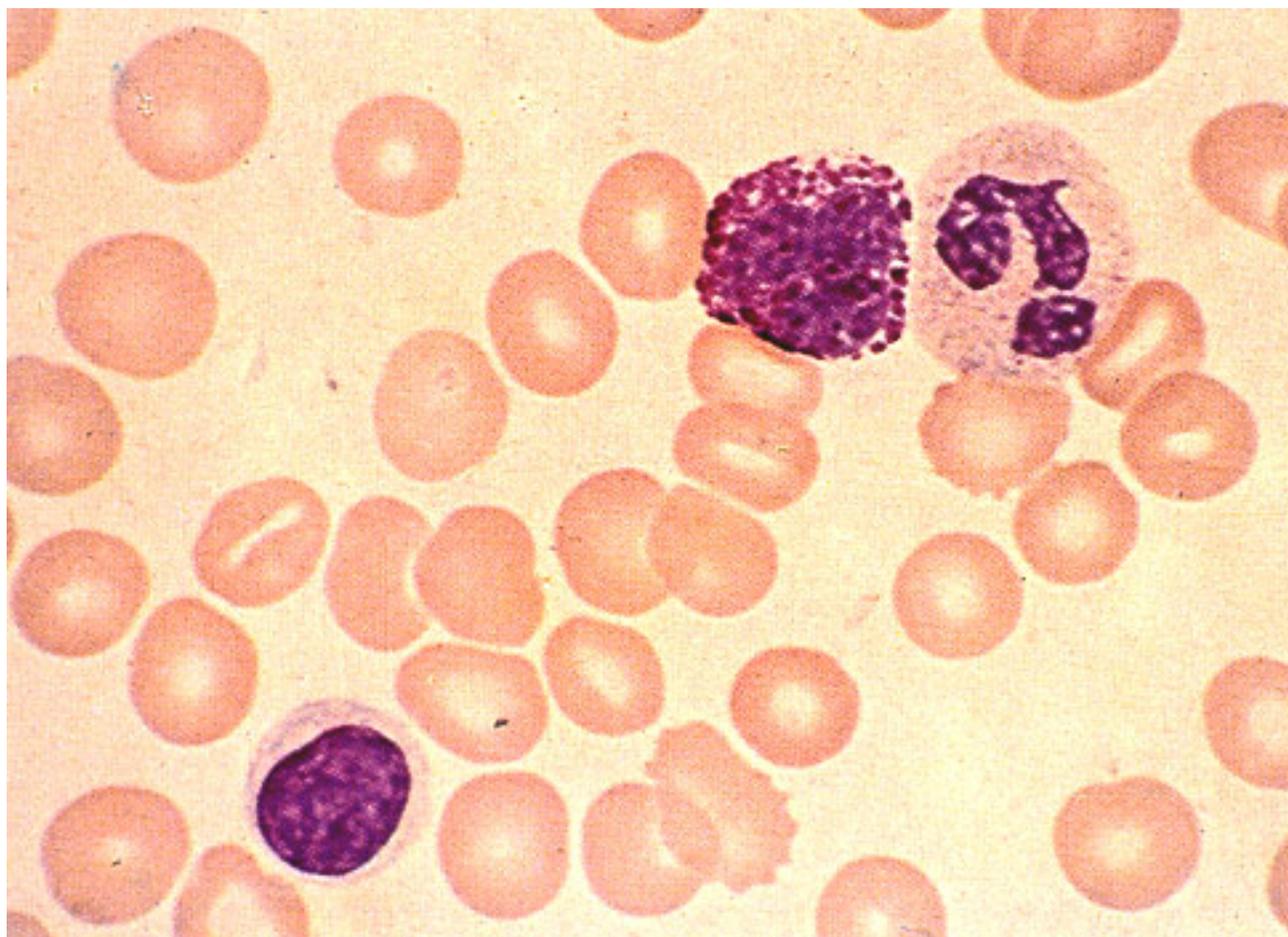


Basofili



- 0.1-1% dei globuli bianchi
- si formano nel midollo osseo e vivono ore o giorni nel sangue (più a lungo degli altri granulociti)
- forma: tonda
- diametro: 10-14 μm
- nucleo bilobato
- pochi granuli nel citoplasma colorabili con coloranti basici

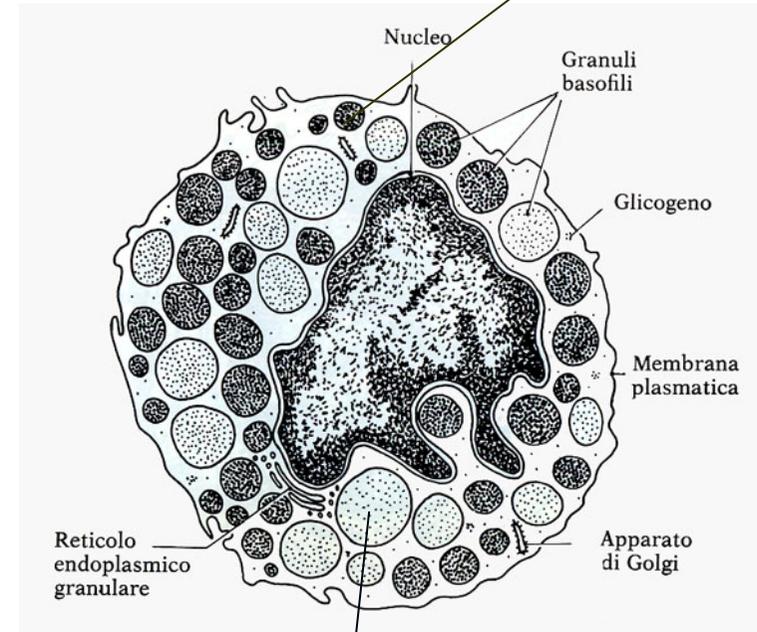
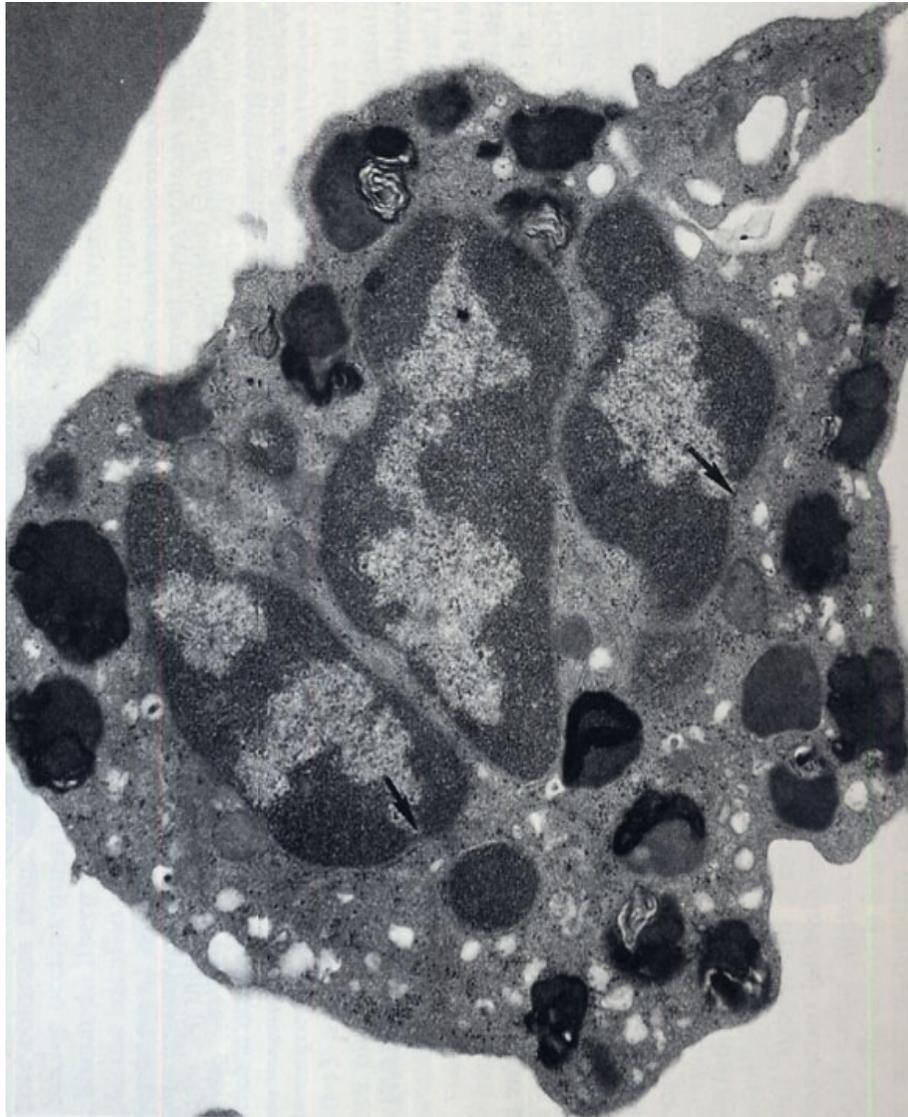
Basofilo al MO



Basofilo al TEM

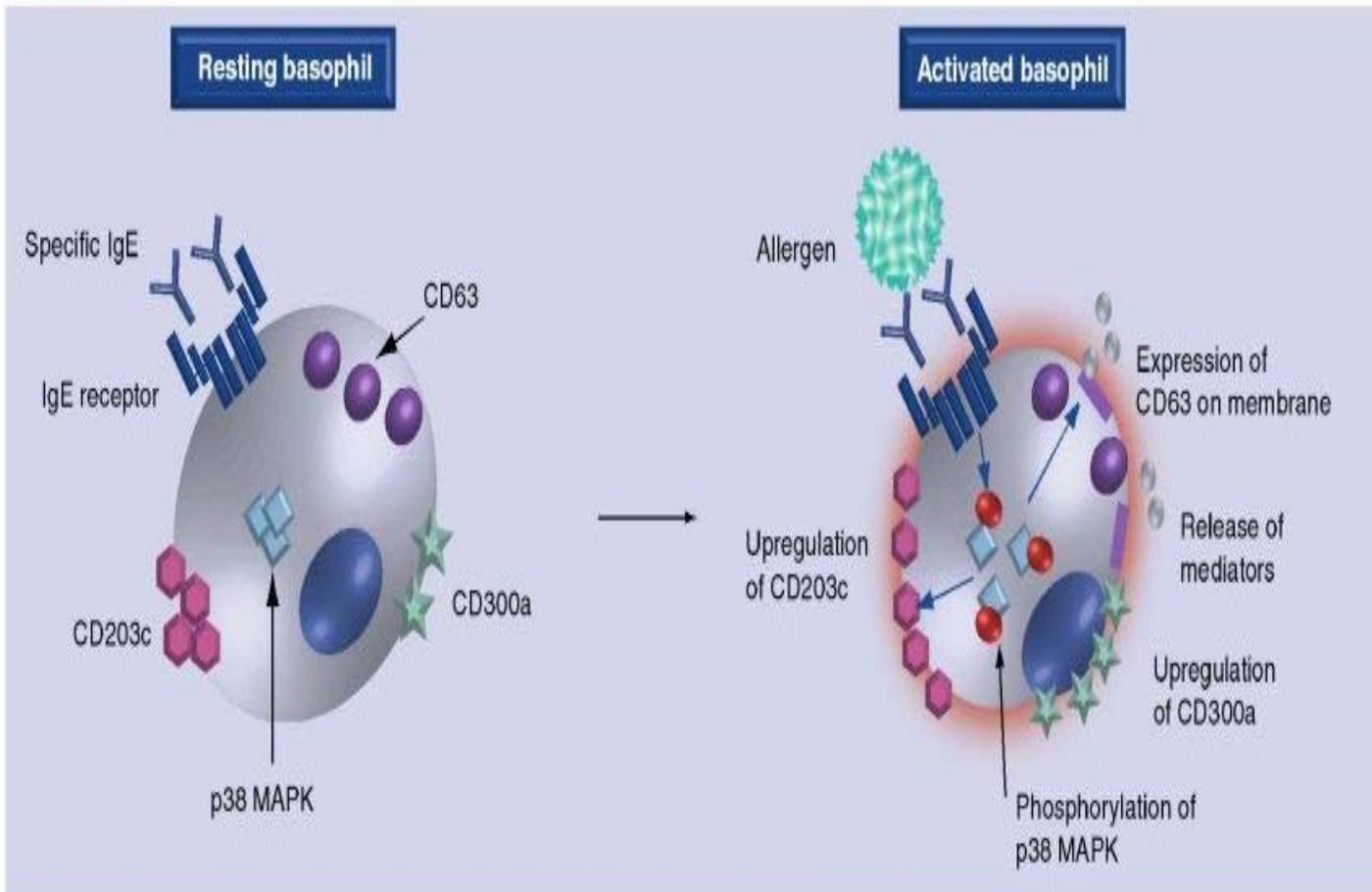
granuli primari

lisosomi



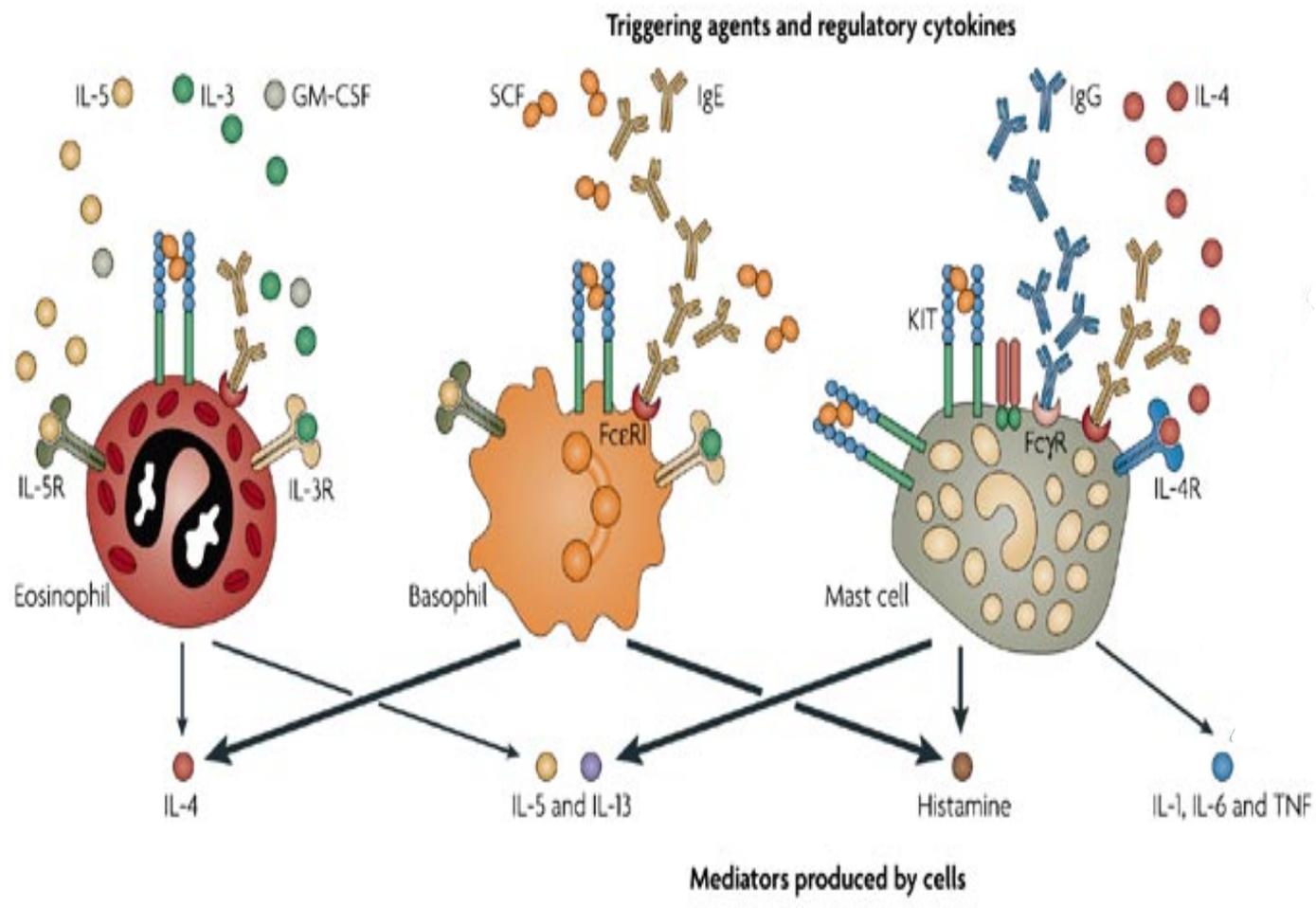
Istamina
Eparina

granuli
specifici



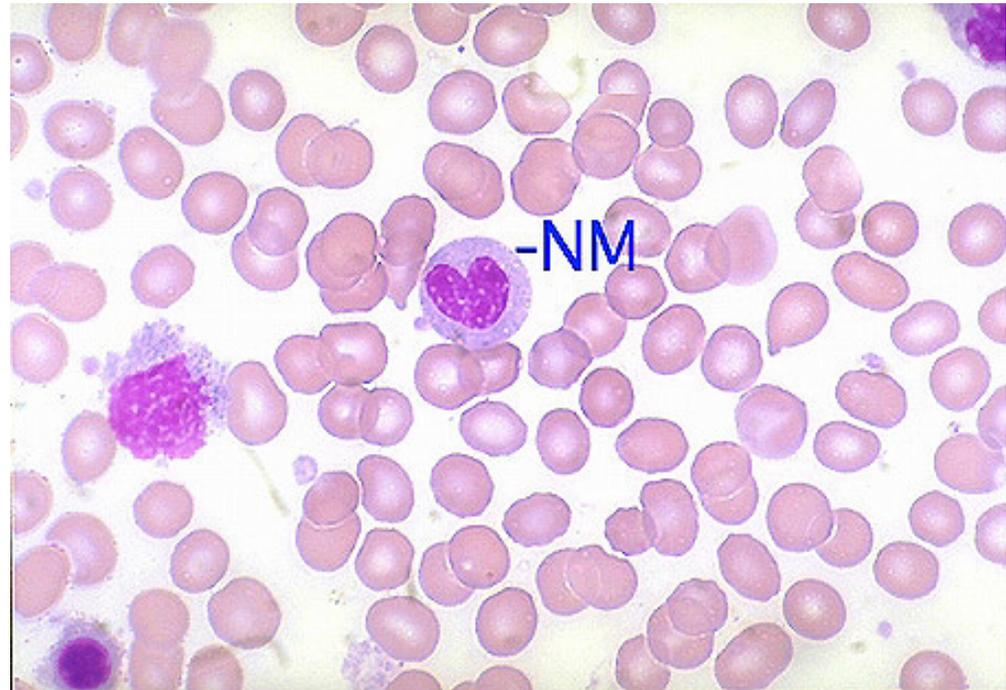
Funzioni dei basofili

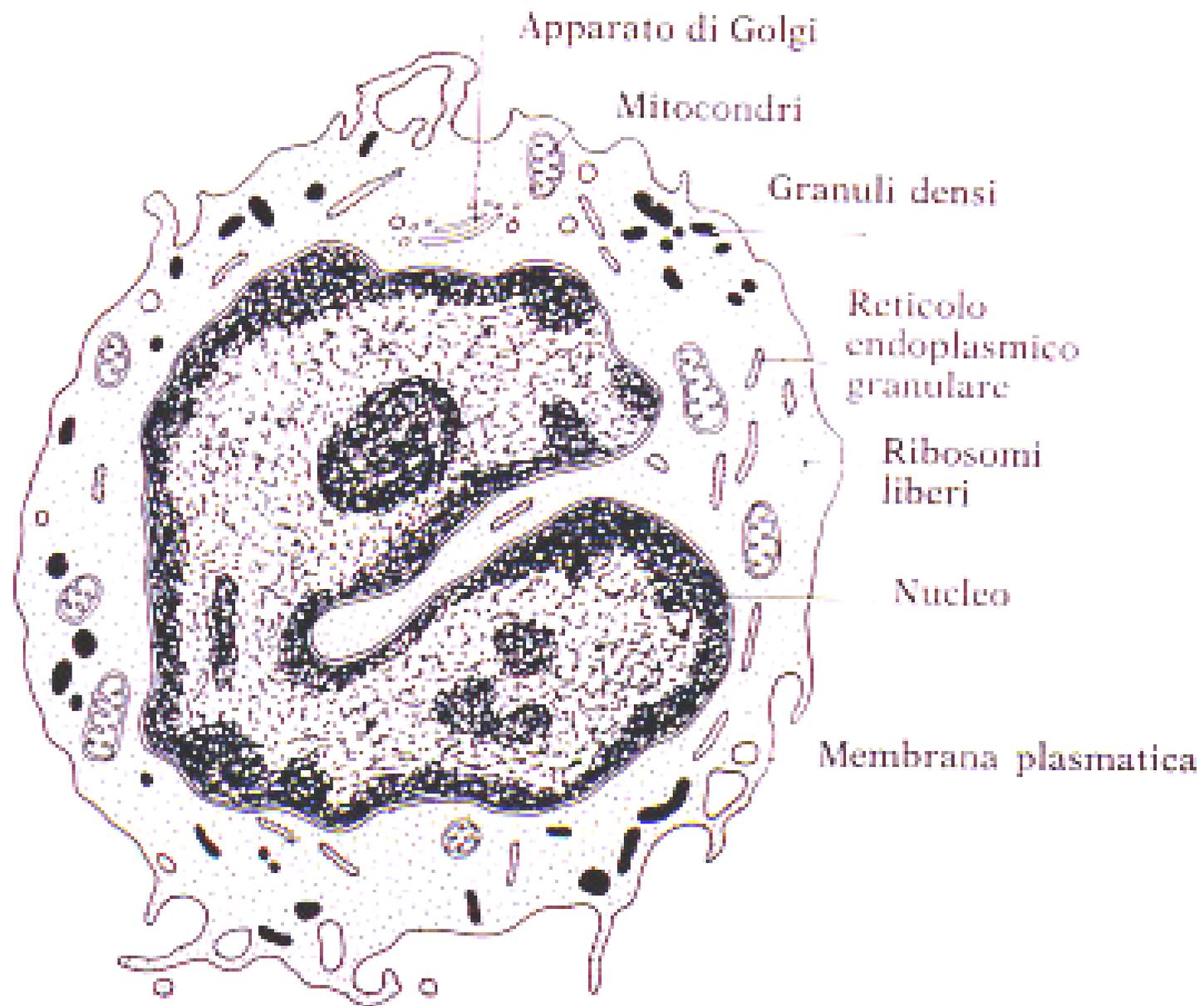
- Intervengono nelle infiammazioni rilasciando istamina e eparina, prostaglandine
- Partecipano alle allergie



Monociti

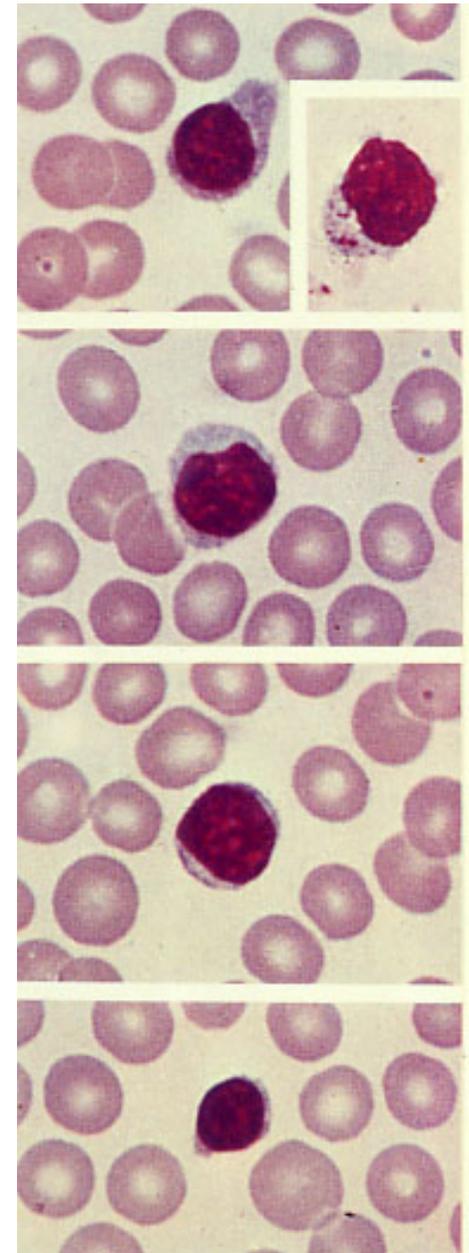
- 2-8% dei globuli bianchi
- si formano nel midollo osseo
- forma: tonda
- diametro: 12-18 μm
- nucleo reniforme
- differenziano in vari tipi di macrofagi





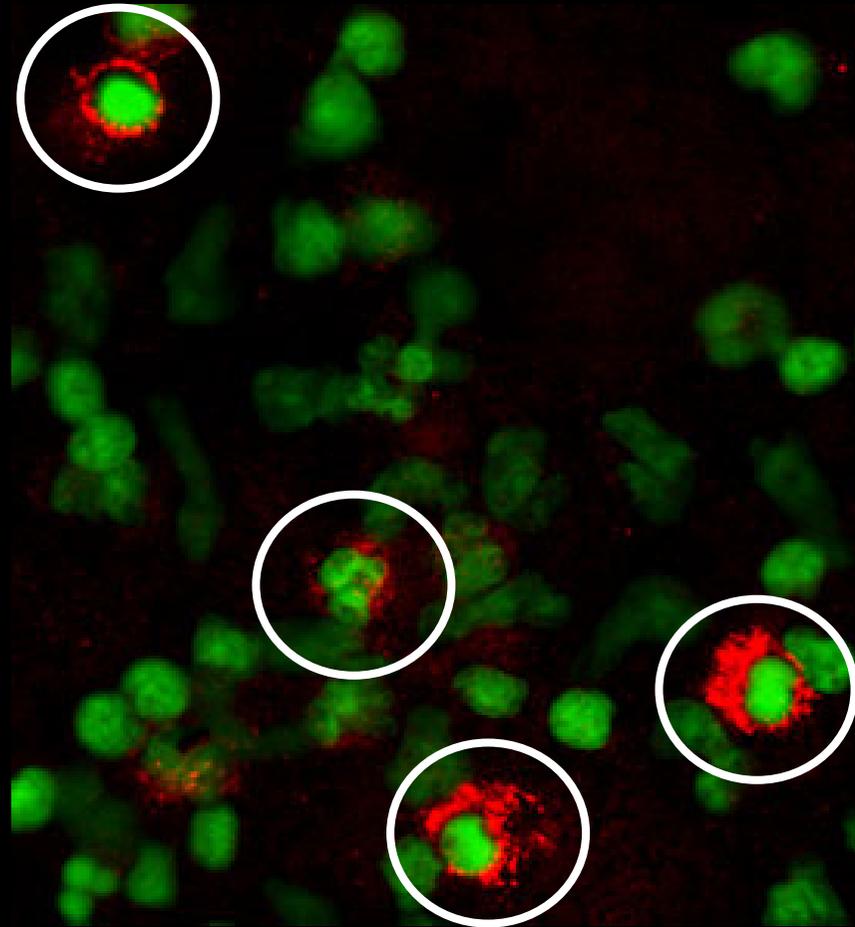
Linfociti del sangue

- 20-30% dei globuli bianchi
- In base alle dimensioni si dividono in piccoli (90%, diametro 6-8 μm , grande nucleo tondo eterocromatico e scarso citoplasma) e grandi (10%, diametro 9-15 μm)
- In base alle funzioni si classificano in linfociti B, T e NK



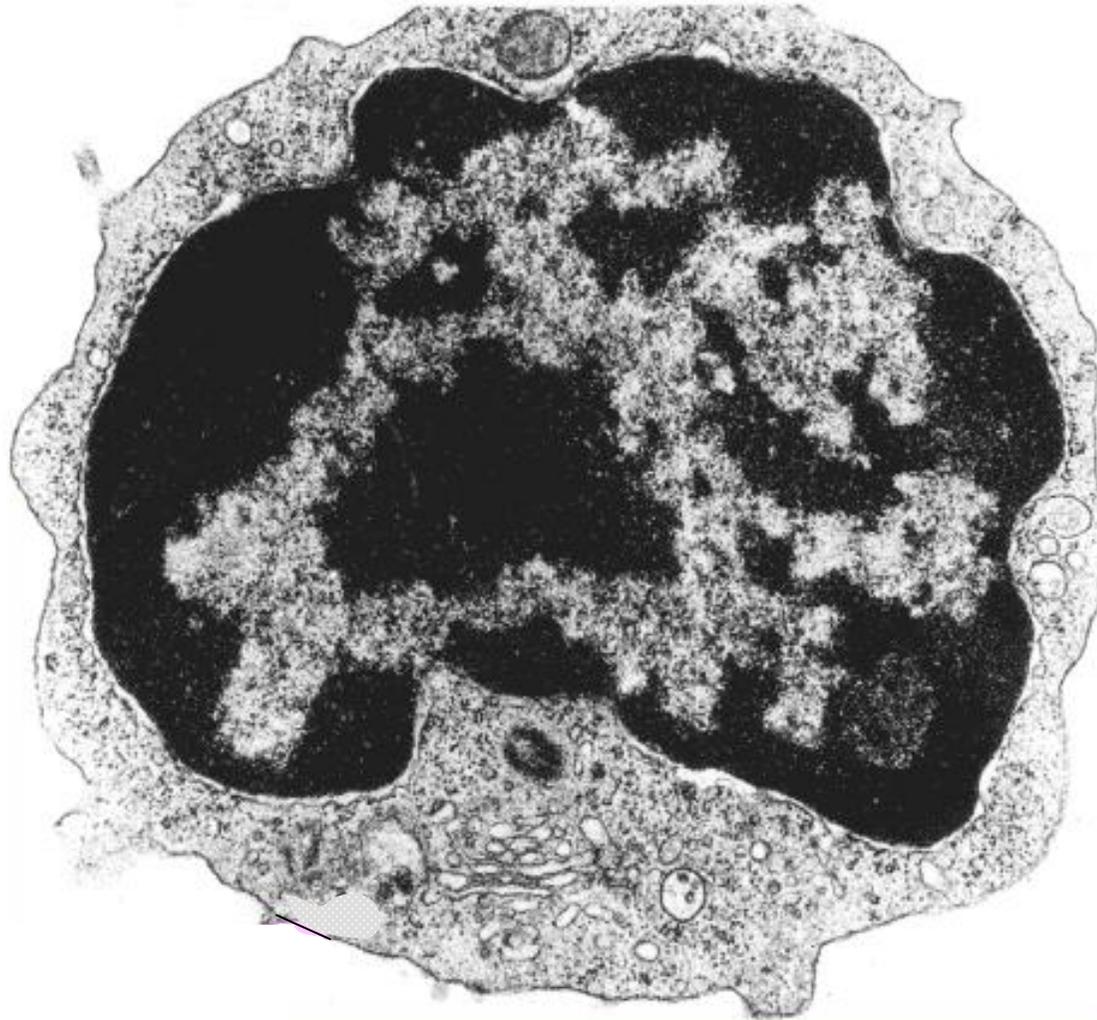
I linfociti T e B sono morfologicamente indistinguibili, ma possono essere identificati con tests funzionali (i linfociti B producono anticorpi, i T no) o anticorpi specifici.

I linfociti B sono circa il 10-15% del linfociti del sangue; i T sono l'85-90%.



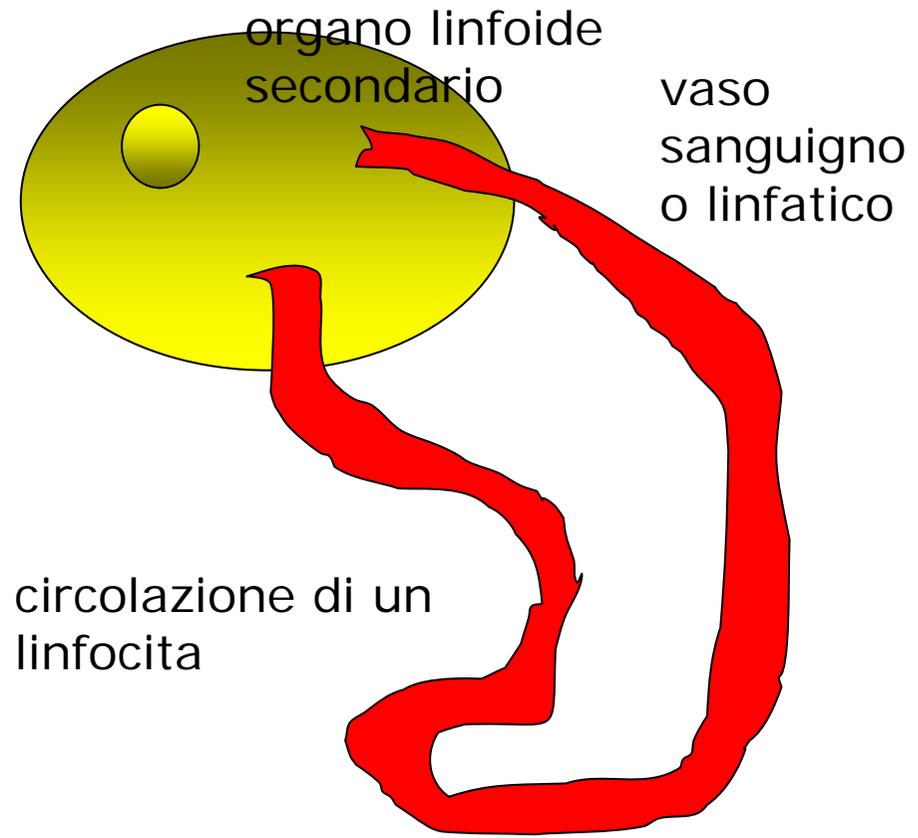
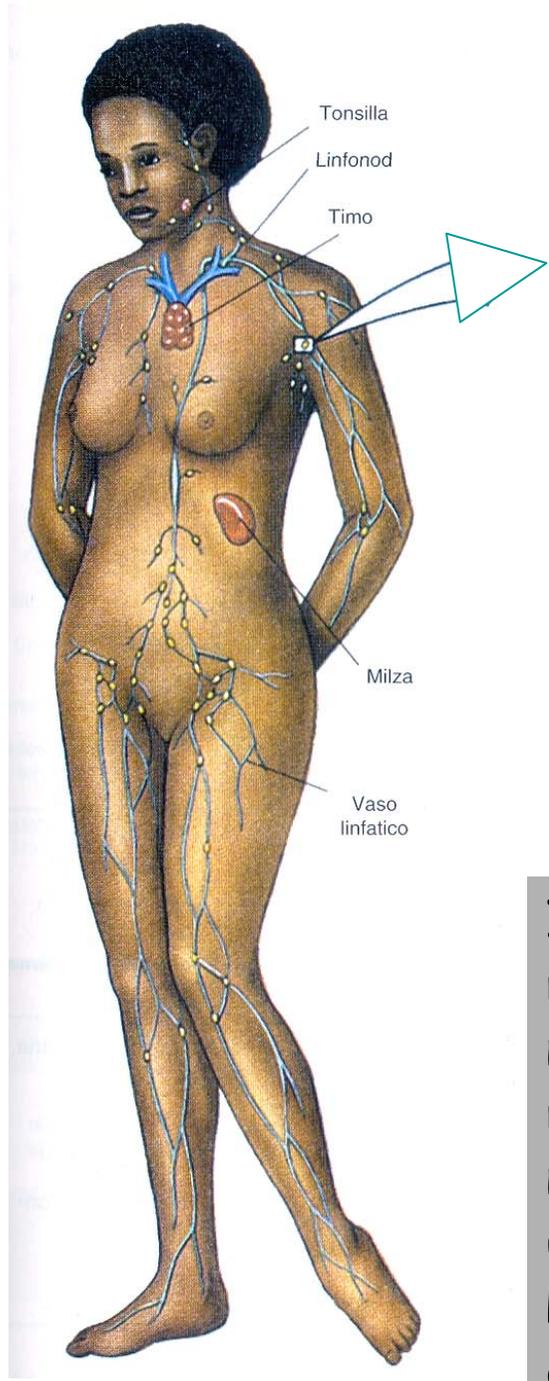
Linfociti T e B (cerchiati) del sangue

Linfocita al TEM



- I linfociti costituiscono le cellule più importanti dell'immunità acquisita

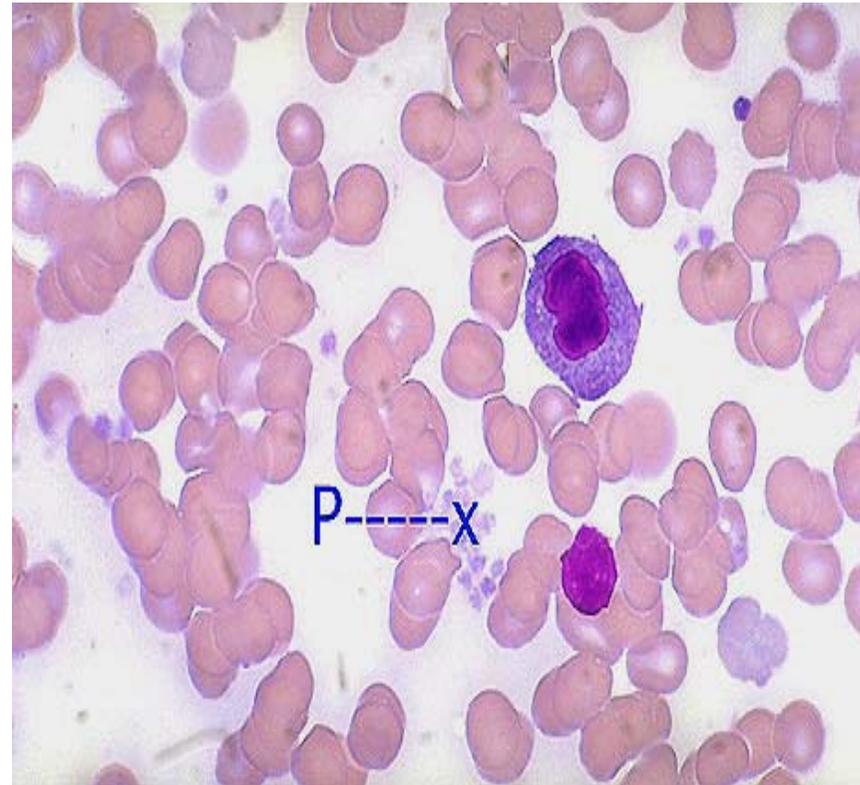
- I linfociti si formano e maturano negli **organi linfoidi primari** (midollo osseo: si formano i linfociti B e T e maturano i linfociti B; timo: maturano i linfociti T)
- I linfociti risiedono e vengono attivati negli **organi linfoidi secondari** (linfonodi, milza, tonsille, placche di Peyer)
- I linfociti circolano nel sangue

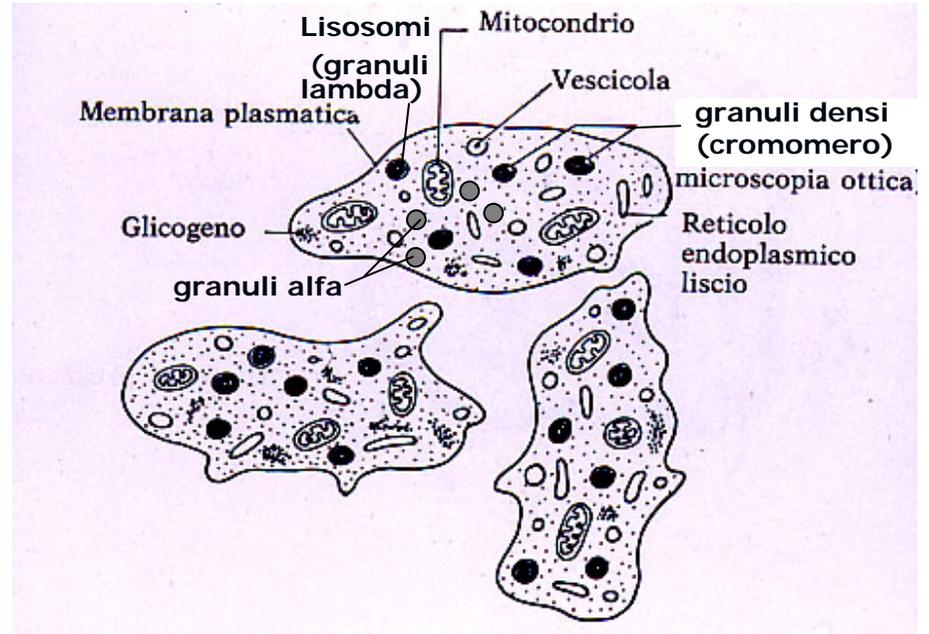
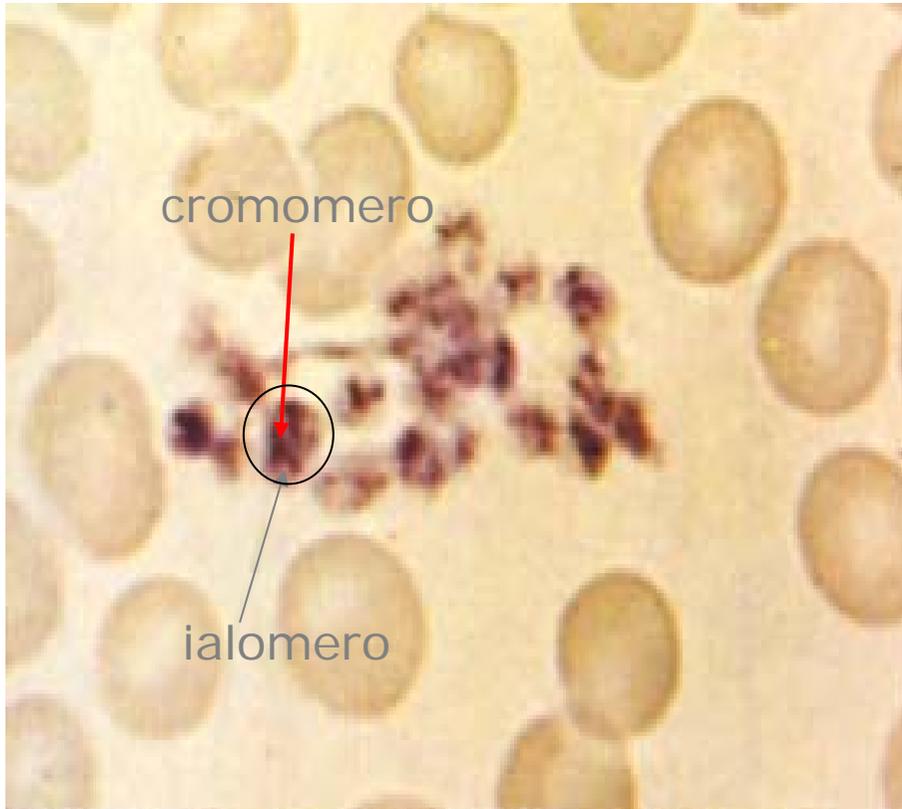


I linfociti del sangue si formano nel midollo osseo; i linfociti T maturano nel timo (organi linfoidi primari); la maggior parte dei linfociti risiede negli organi linfoidi secondari (linfonodi, milza, tonsille, placche di Peyer) e circola nel corpo attraverso il sangue e la linfa

PIASTRINE o trombociti

- Non sono delle vere cellule, in quanto non hanno nucleo; sono dei frammenti di citoplasma con pochi organelli
- Numero: $3 \times 10^5 / \mu\text{l}$
- Scoperte nel 1800 da Giulio Bizzozzero

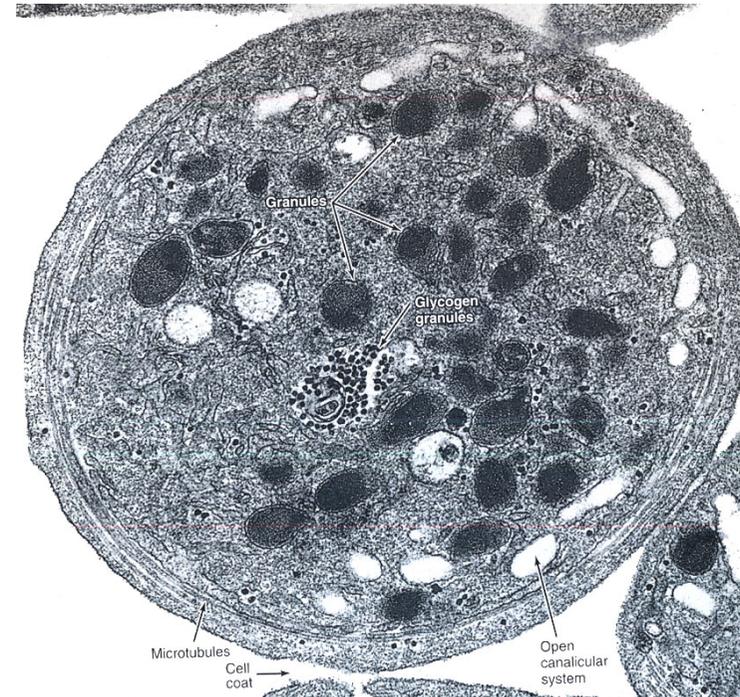
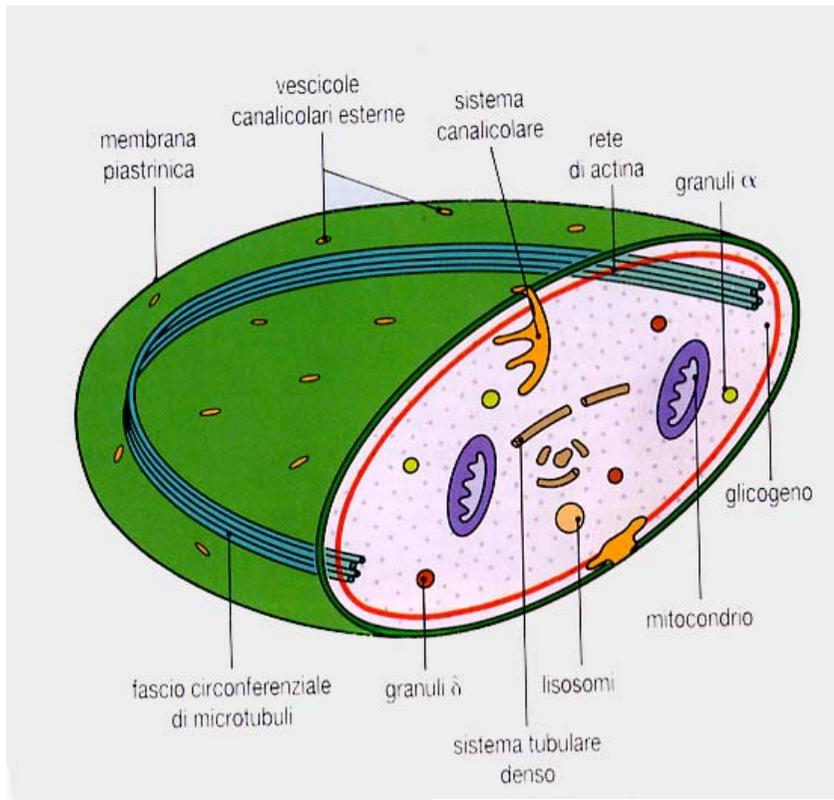




Forma e Dimensioni

- Discoidale quando circolano, sferica con prolungamenti quando formano il tappo emostatico
- Dimensione 2-3 μm





Organelli di una piastrina

Fascio di microtubuli

Sistema canalicolare

REL

Mitocondri

Glicogeno

Granuli rivestiti da membrana

derivano dal plasmalemma e servono all'esocitosi dei granuli alfa e delta

GRANULI

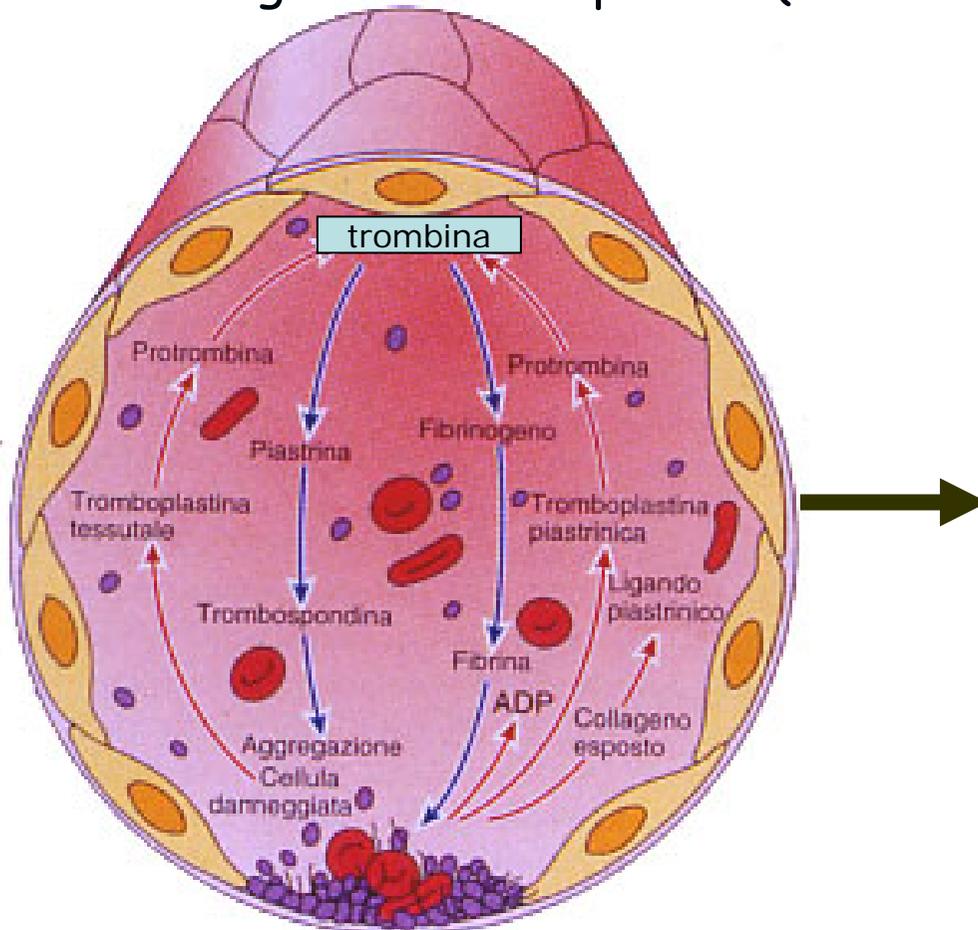
Granuli alfa (IGF-1, PDGF, TGFbeta, vWF, FN, PAF, TxA2, fattore di coagulazione V)

Granuli delta (granuli o corpi densi; ADP, ATP, Ca²⁺, serotonina)

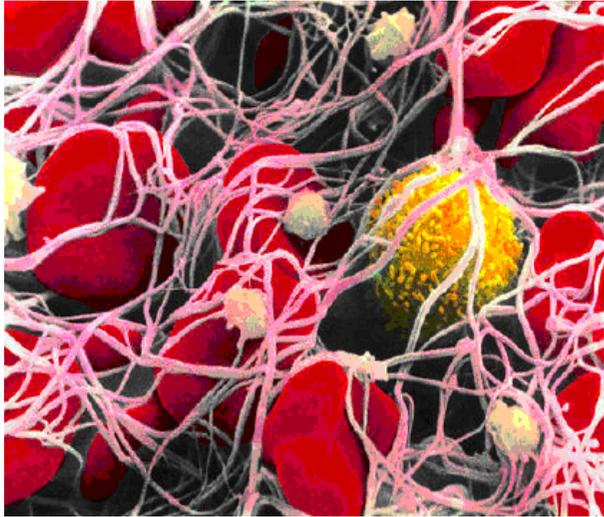
Granuli lambda (lisosomi)

Funzione

Intervengono nei processi di riparazione delle lesioni della parete dei vasi e nella coagulazione del sangue. 1. formano il tappo emostatico che chiude la lesione del vaso, 2. rilasciano il fattore V della coagulazione e la serotonina (vasocostrittore), 3. espongono sulla loro membrana molecole necessarie all'attivazione di fattori di coagulazione del plasma (es. trombina).

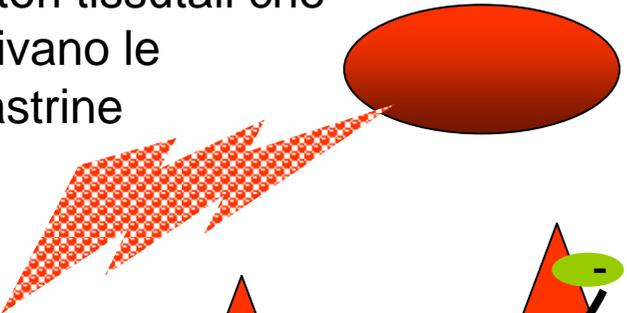


Tappo piastrinico+coagulo= trombo

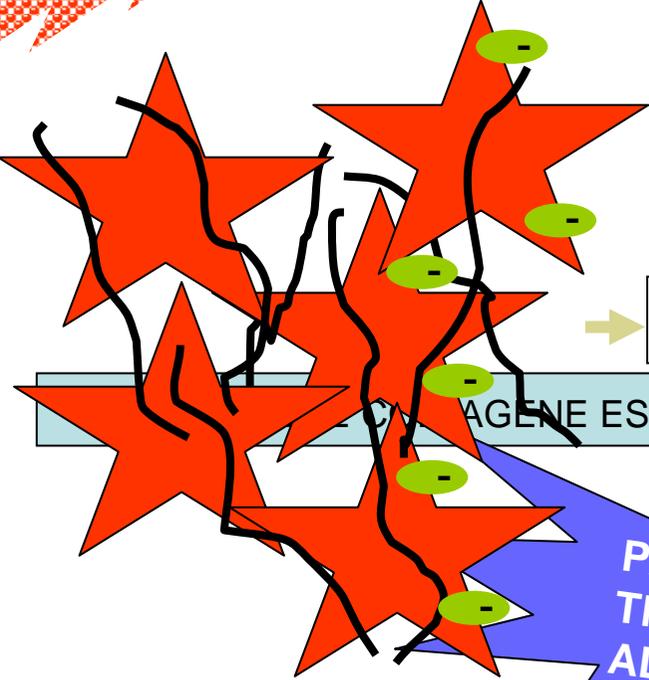


piastrina

fattori tissutali che attivano le piastrine



trombina



Fibrinogeno → fibrina

AGENE ESPOSTE DOPO IL DANNO ALL'ENDOTELIO

PAF+COX-1 →
TROMBOESANO,
ADP, fattore V



fosfolipide

La coagulazione

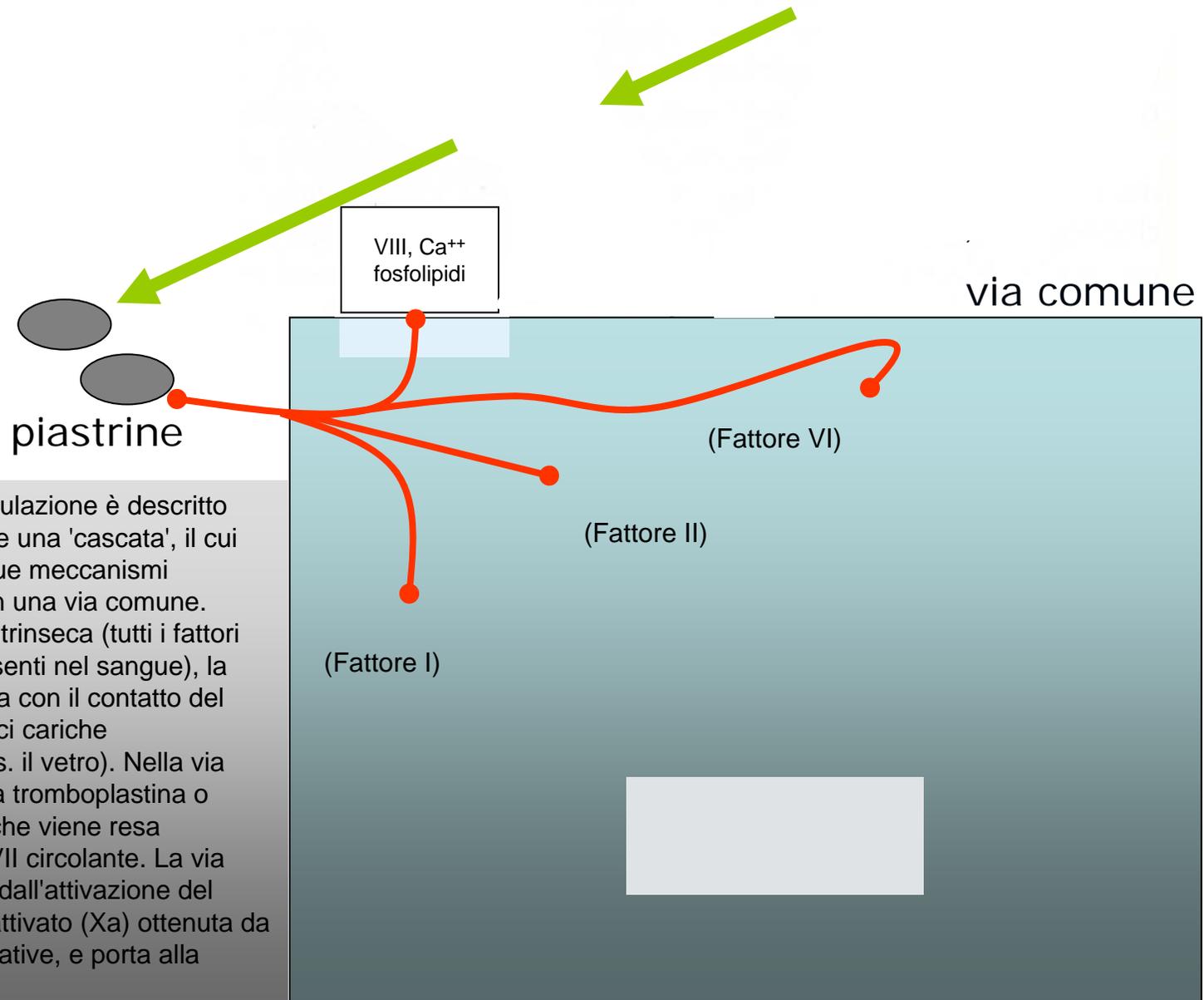
13 molecole o fattori di coagulazione

La coagulazione del sangue è un processo fisiologico che appartiene all'insieme di meccanismi di difesa dell'organismo ed ha lo scopo di impedire l'emorragia che avverrebbe in seguito alla lesione di un vaso sanguigno.

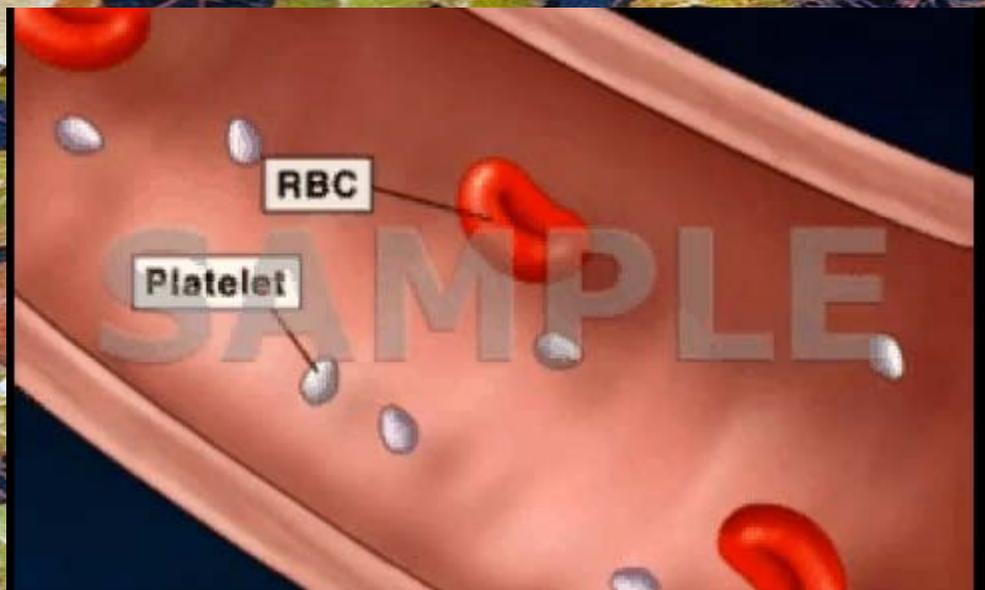
La coagulazione consiste nella solidificazione, parziale o totale, di una certa massa di sangue. Tale solidificazione non è un cambiamento di stato reversibile, ma è il risultato di una serie complessa di reazioni biochimiche che portano alla formazione del *coagulo*.

piastrine →
(fattore V: è
anche
presente nel
sangue)

Numerazione	Denominazione	Forma attivata	Tipo di composto	Via
I	Fibrinogeno	Fibrina	Proteina	Comune
II	Protrombina	Trombina	Serina proteasi	Comune
III	Fattore tissutale		Cofattore	Estrinseca
IV	Calcio ^[1]		Elemento chimico	Comune
V	Proaccelerina		Cofattore	Comune
VI	Accelerina ^[2]			Comune
VII	Proconvertina	Convertina	Serina proteasi	Estrinseca
VIII	Fattore antiemofilico A		Cofattore	Intrinseca
IX	Fattore di Christmas		Serina proteasi	Intrinseca
X	Fattore di potenza di Stuart		Serina proteasi	Comune
XI	Antecedente plasmatico della tromboplastina		Serina proteasi	Intrinseca
XII	Fattore di Hageman		Serina proteasi	Intrinseca
XIII	Fattore stabilizzante la fibrina		Enzima	Comune

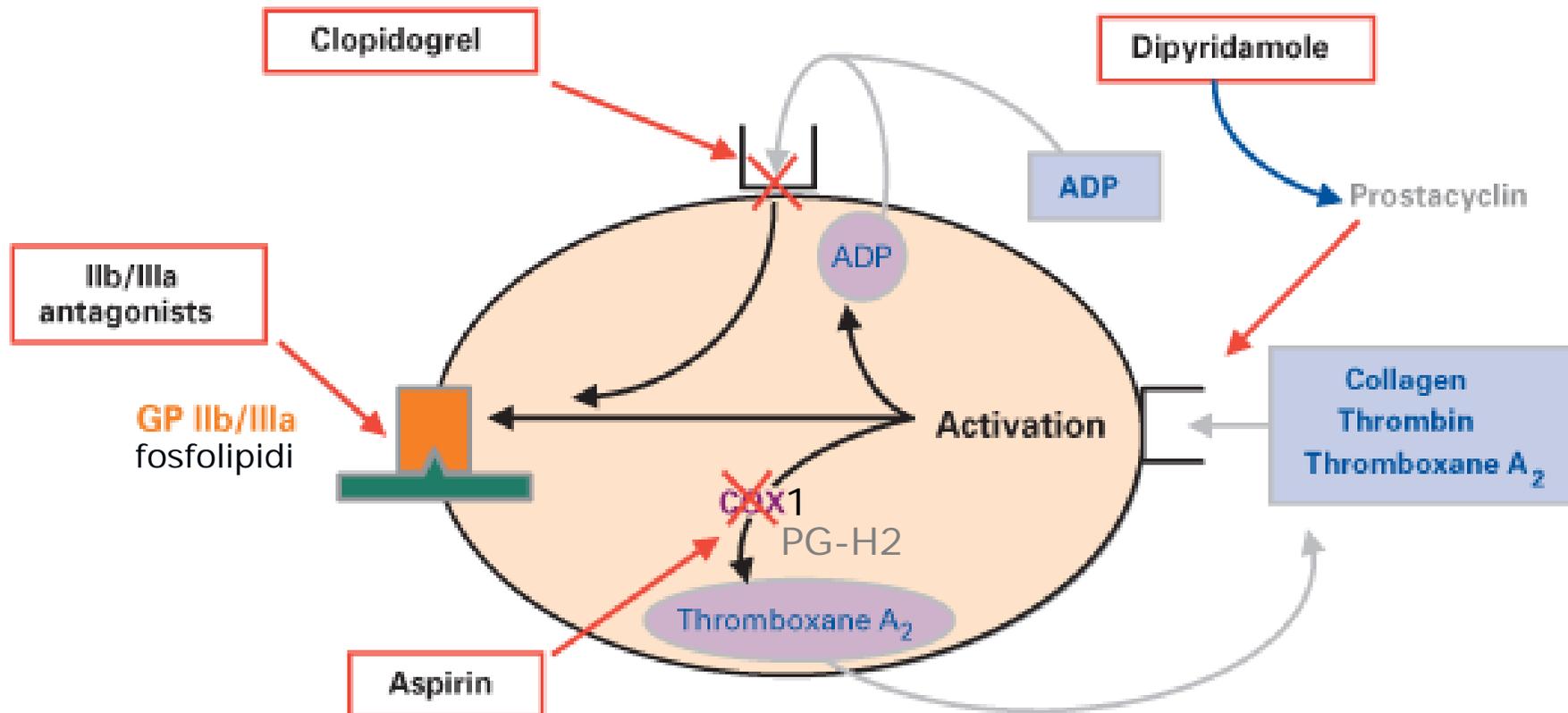


Il processo della coagulazione è descritto tradizionalmente come una 'cascata', il cui inizio è attribuibile a due meccanismi alternativi confluenti in una via comune. Nella cosiddetta via intrinseca (tutti i fattori partecipanti sono presenti nel sangue), la coagulazione comincia con il contatto del fattore XII con superfici cariche negativamente (per es. il vetro). Nella via estrinseca invece, è la tromboplastina o fattore tissutale (TF) che viene resa disponibile al fattore VII circolante. La via comune, infine, parte dall'attivazione del fattore X in fattore X attivato (Xa) ottenuta da entrambe le vie alternative, e porta alla formazione di fibrina.



Un aggregato di piastrine (trombo) si può formare anche in circolo indipendentemente dalla rottura di un vaso per ragioni fisiologiche o patologiche (placca ateromatosa), normalmente questo viene rimosso senza provocare danno

Antiaggreganti e anticoagulanti piastrinici



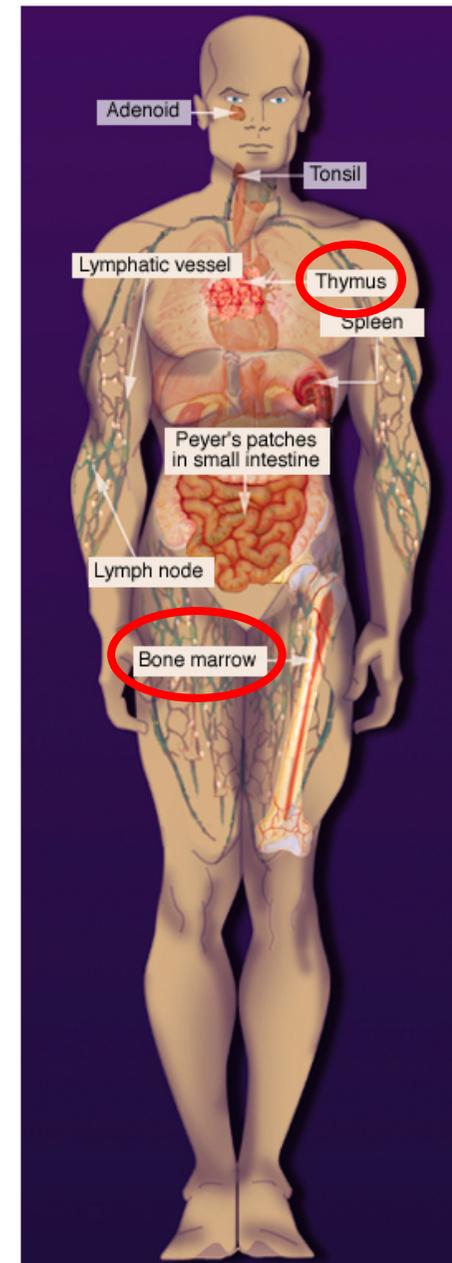
TESSUTI LINFO-EMOPOIETICI

- Tessuti linfoidei e tessuto mieloide (sono varietà di tessuto connettivo)
- Tessuti linfoidei formano il timo (organo linfoide primario) e gli organi linfoidei secondari
- Tessuto mieloide forma il midollo osseo (tessuto emopoietico)

Organi linfoidi secondari

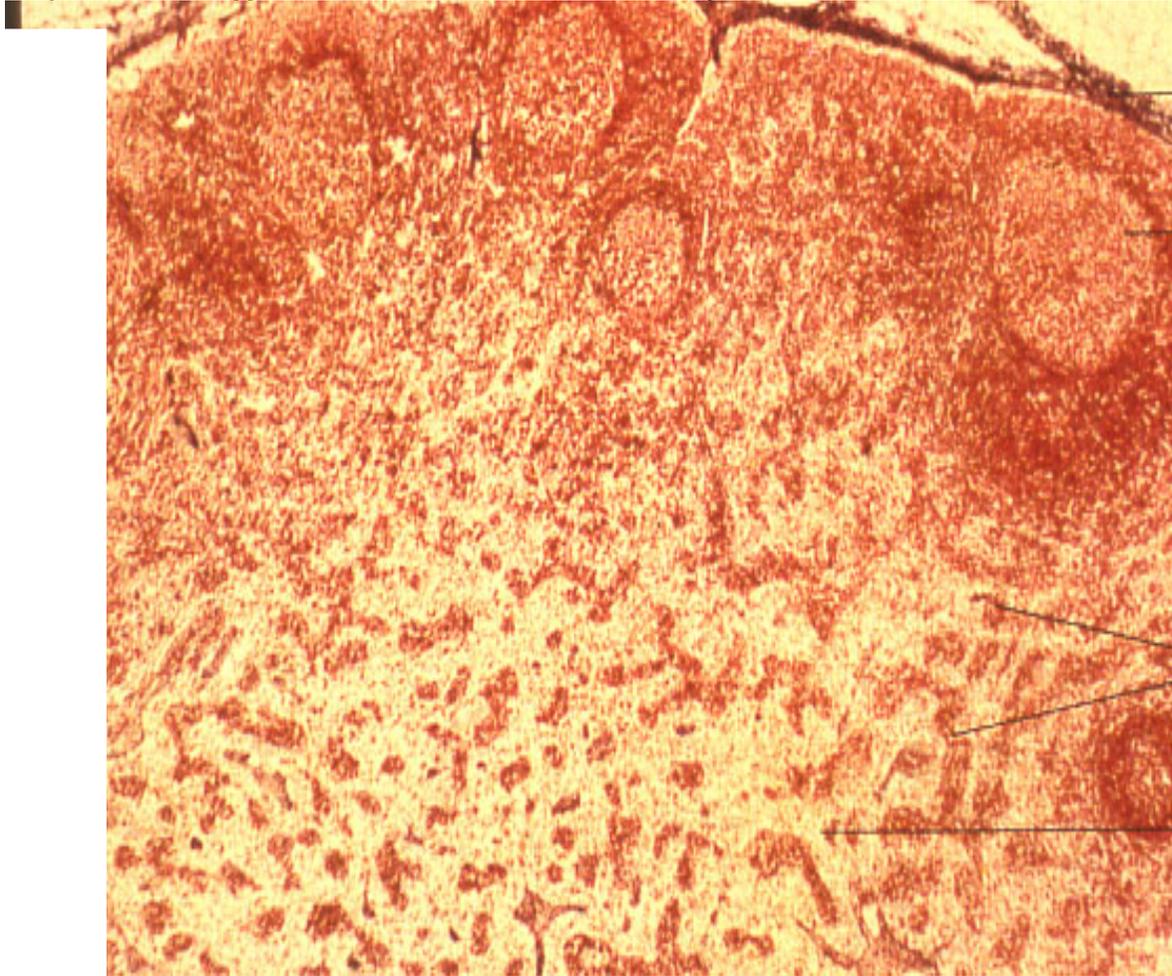
Gli organi linfoidi secondari sono i linfonodi, la milza, le tonsille, le placche di Peyer, dove risiedono i linfociti maturi.

Gli organi linfoidi secondari sono formati da **tessuto linfoide reticolare** in cui gruppi di linfociti sono sostenuti da un connettivo reticolare riccamente vascolarizzato

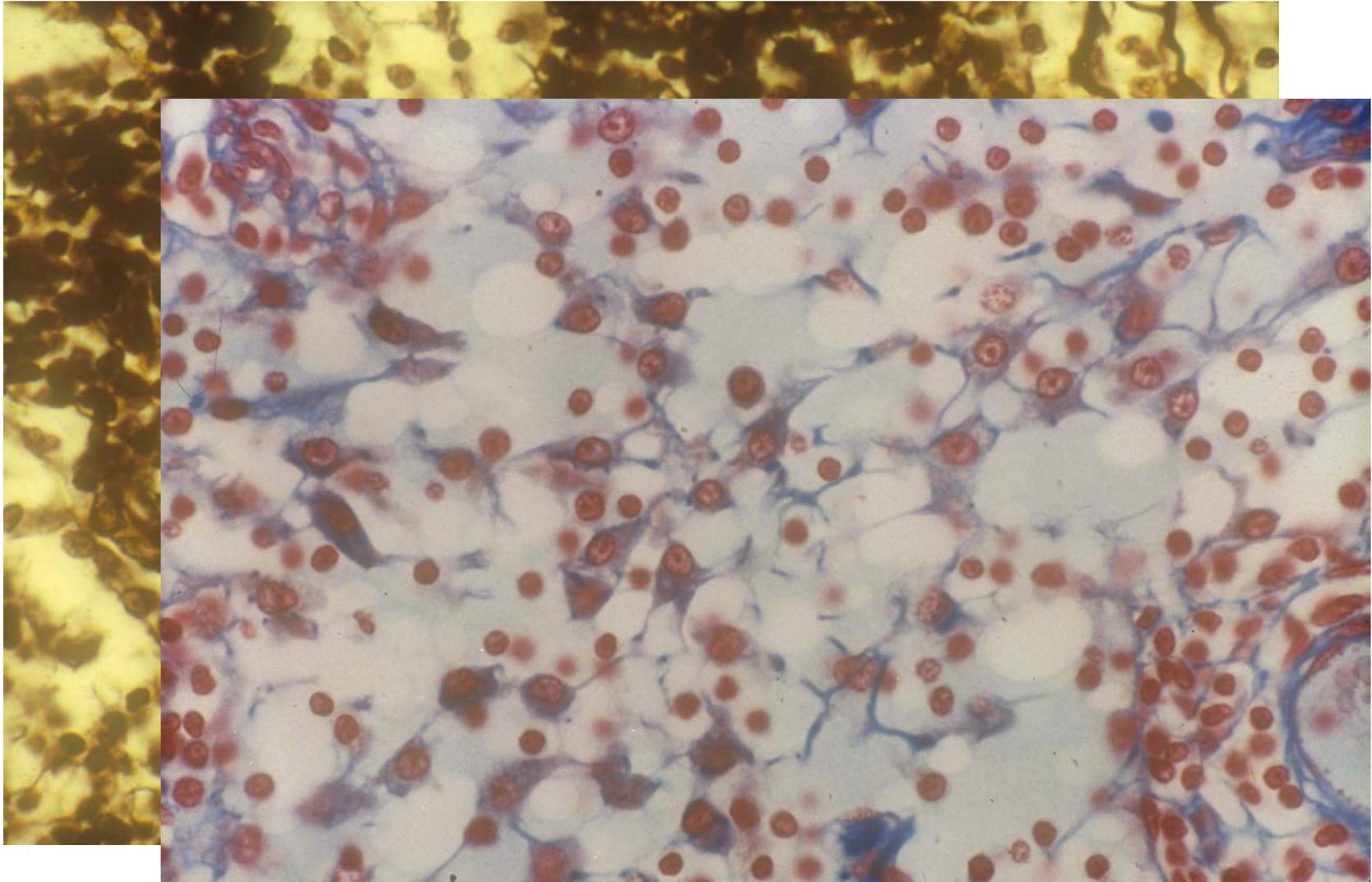


Tessuto linfoide reticolare:

Stroma+linfociti: stroma formato da connettivo reticolare, fibre e cellule reticolari; parenchima: linfociti e APCs (macrofagi e cellule dendritiche)

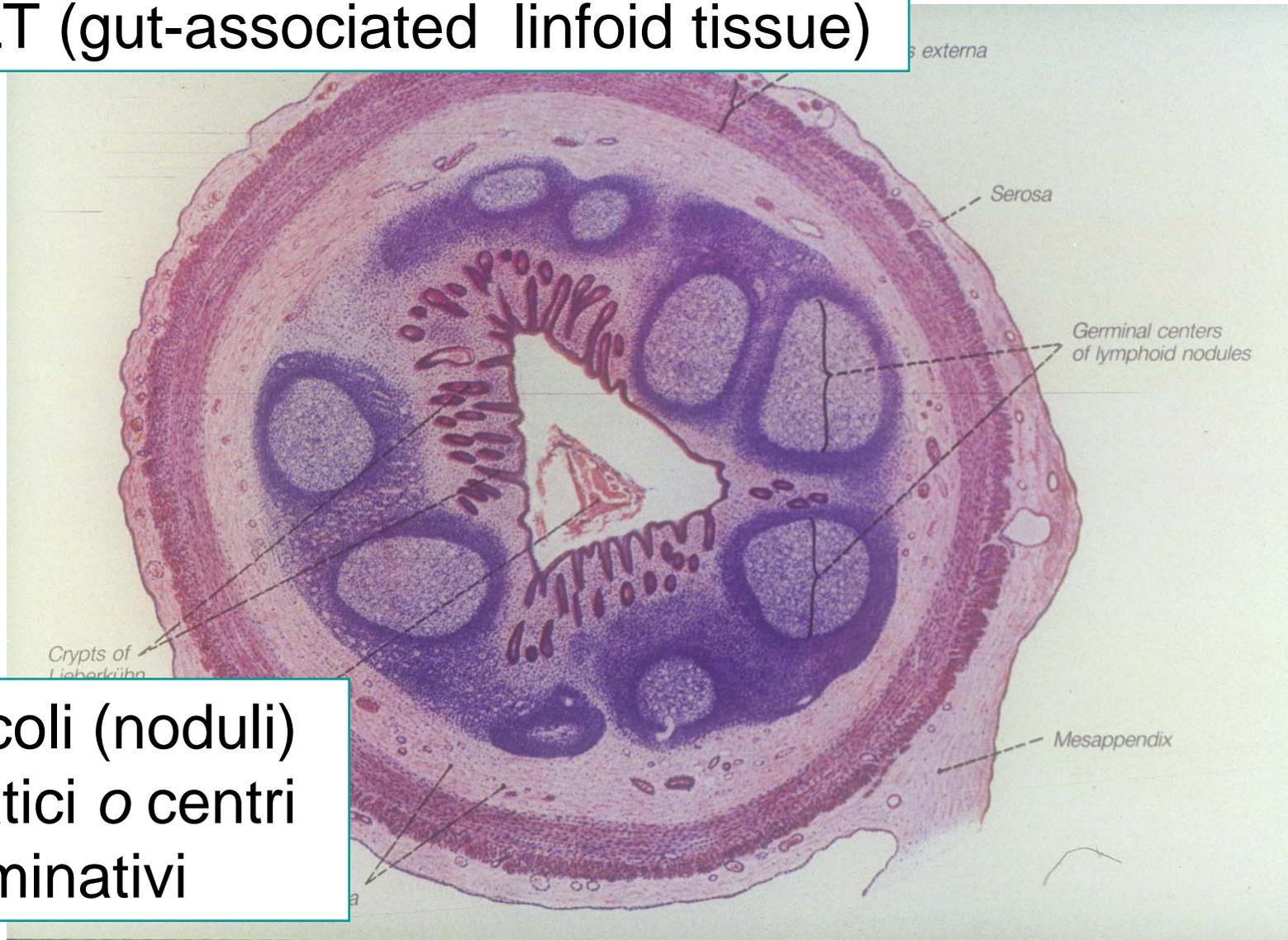


Organizzazione istologica del tessuto linfoide: impalcatura di fibre reticolari



Organizzazione istologica del tessuto linfoide reticolare diffuso

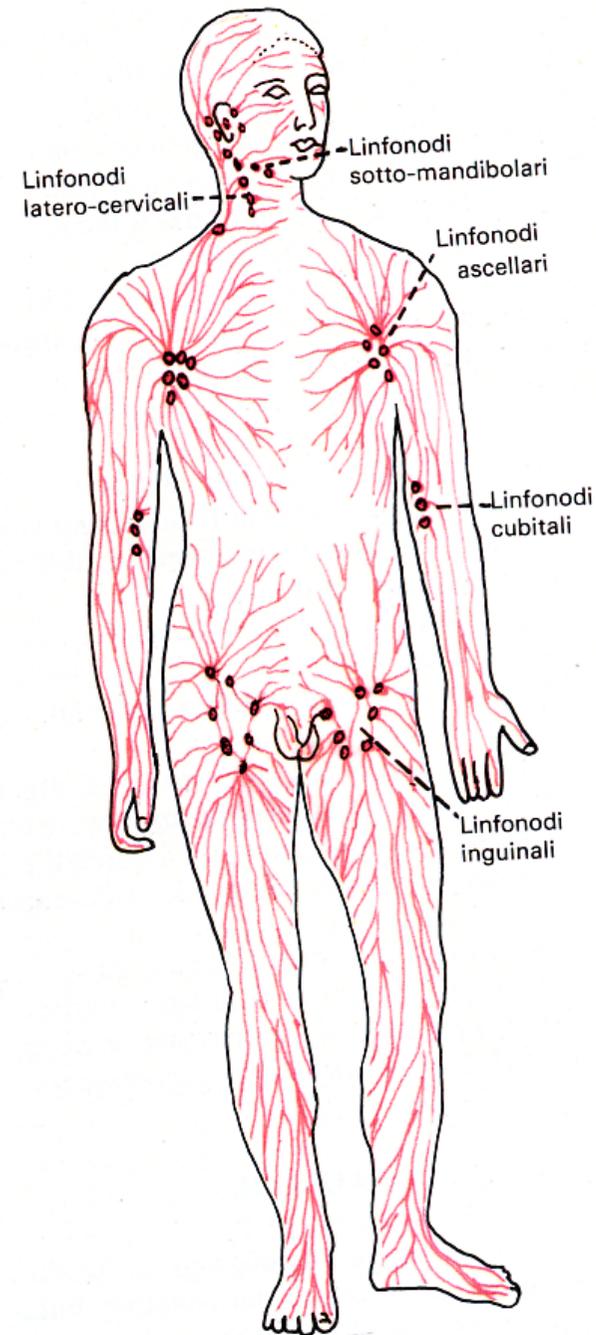
GALT (gut-associated lymphoid tissue)

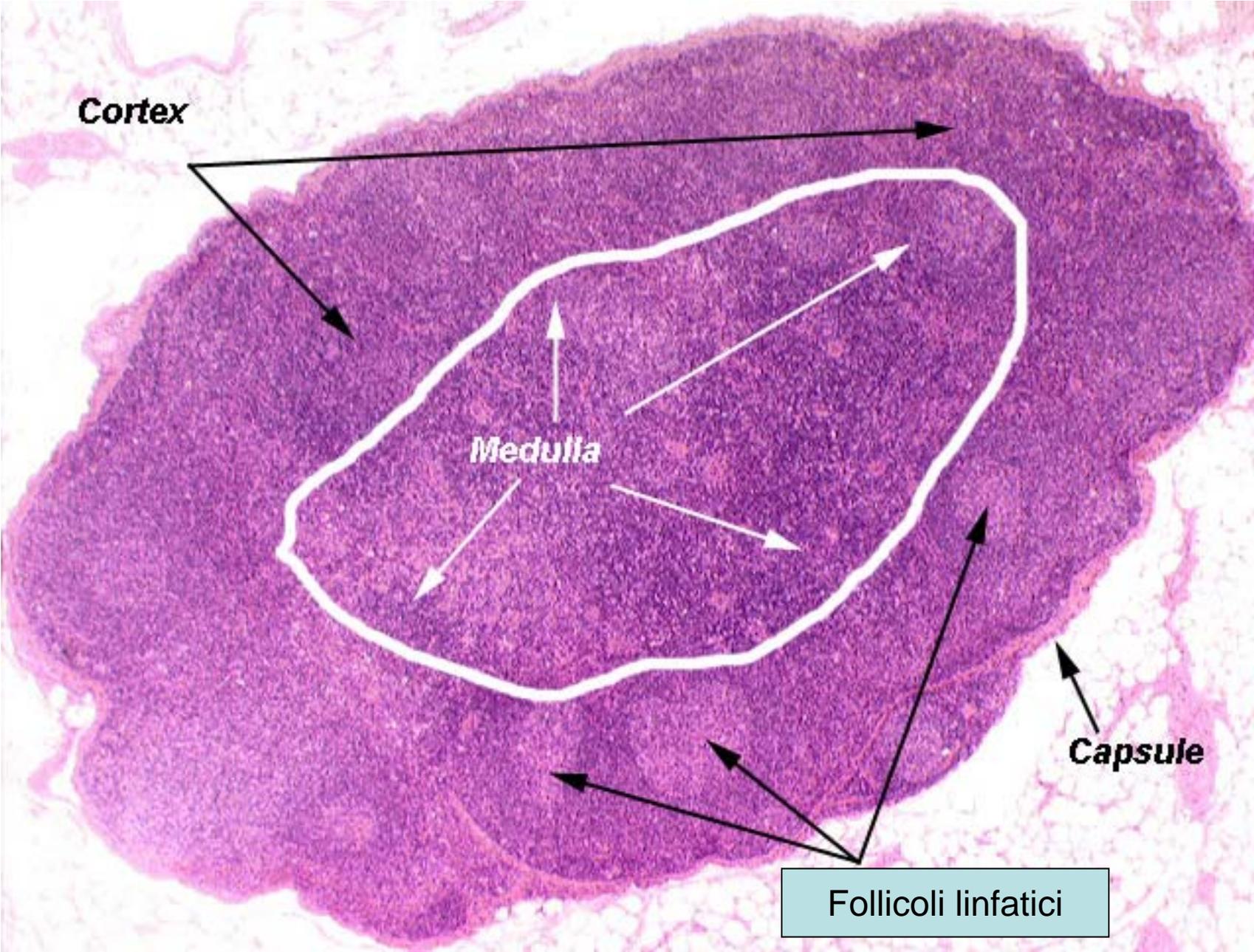


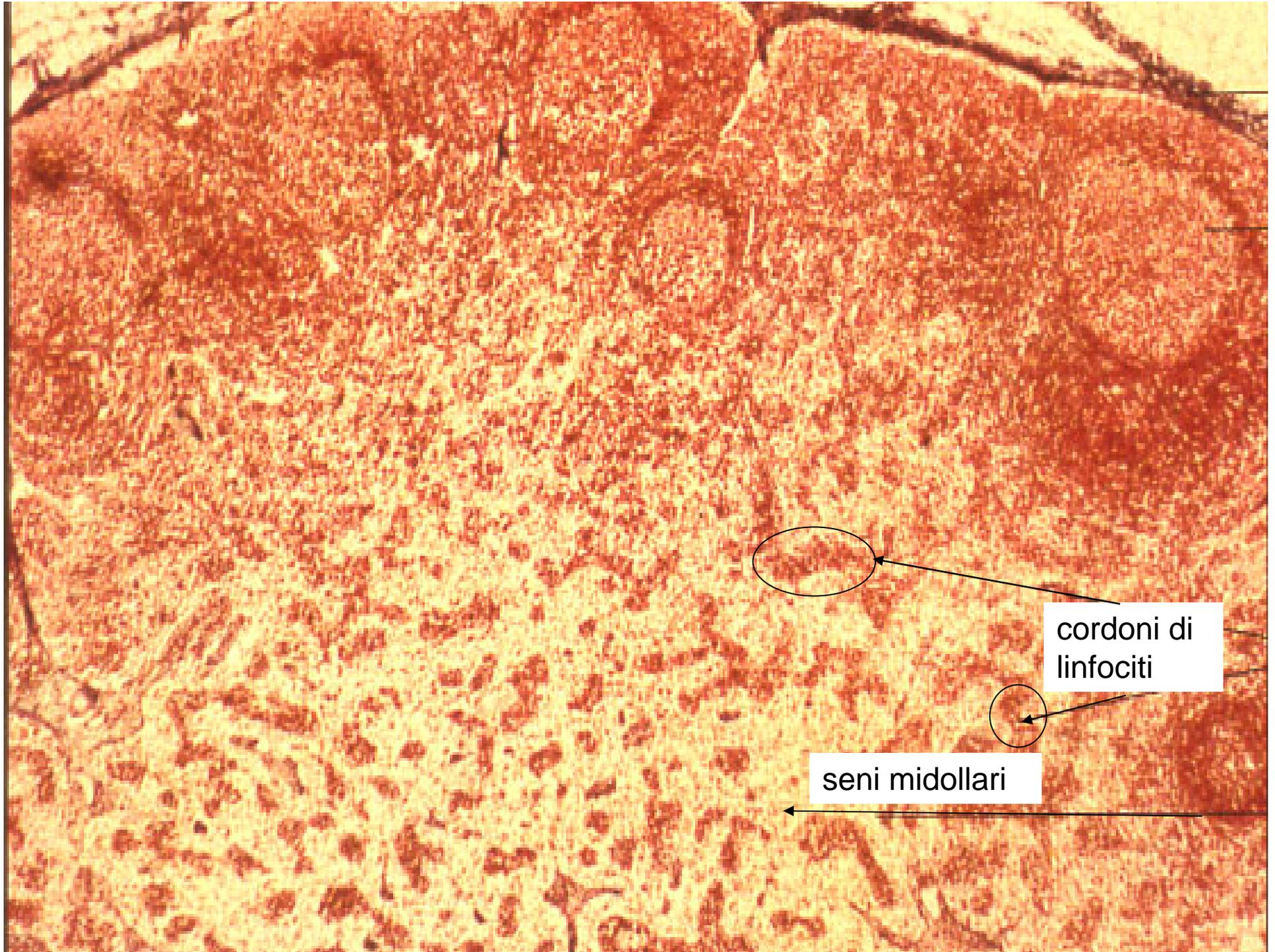
follicoli (noduli)
linfatici o centri
germinativi

Linfonodi

- Sono piccole formazioni ovoidali delle dimensioni di un fagiolo (500-600 nel corpo umano) interposte lungo i vasi linfatici che servono come filtro per la rimozione dei batteri o antigeni estranei;
generalmente i linfociti vengono a contatto di antigeni estranei nei linfonodi







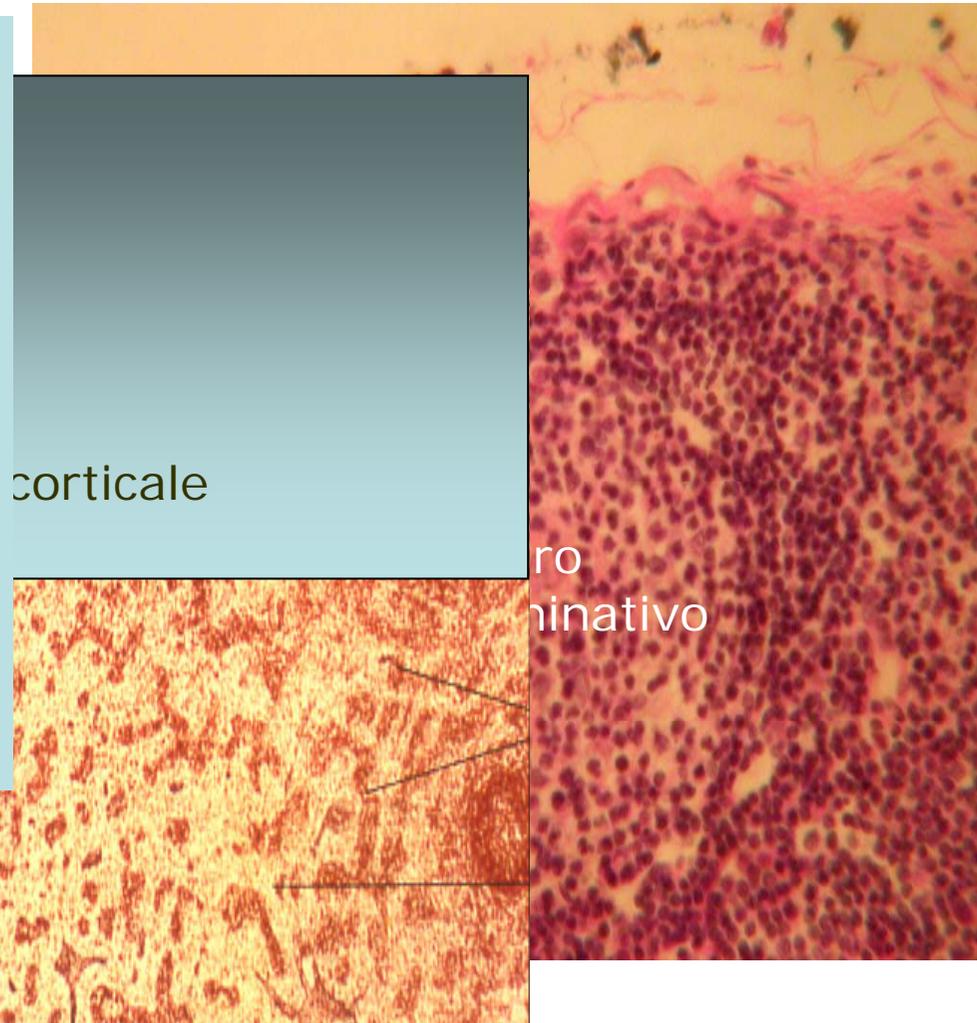
cordoni di linfociti

seni midollari

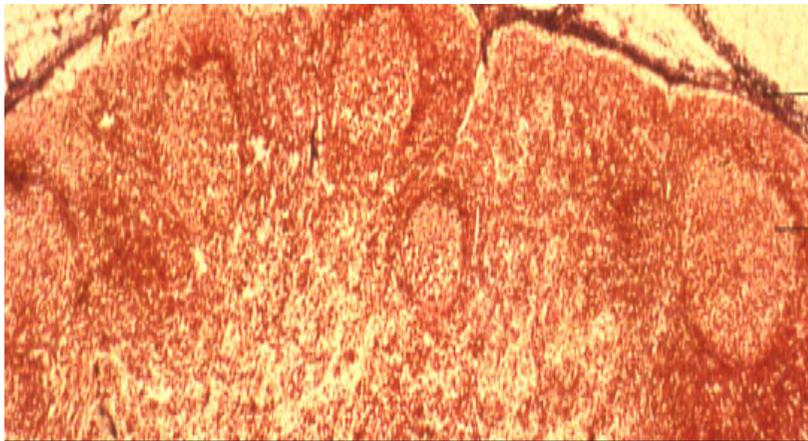
Regione corticale: capsula connettivale con setti (trabecole) e follicoli linfatici

Un follicolo
formato pr
linfociti B
dendritiche
qualora i li
proliferazi
presenta u
centrale pi
centro ger
periferica
chiamata m
follicoli ci
linfociti T

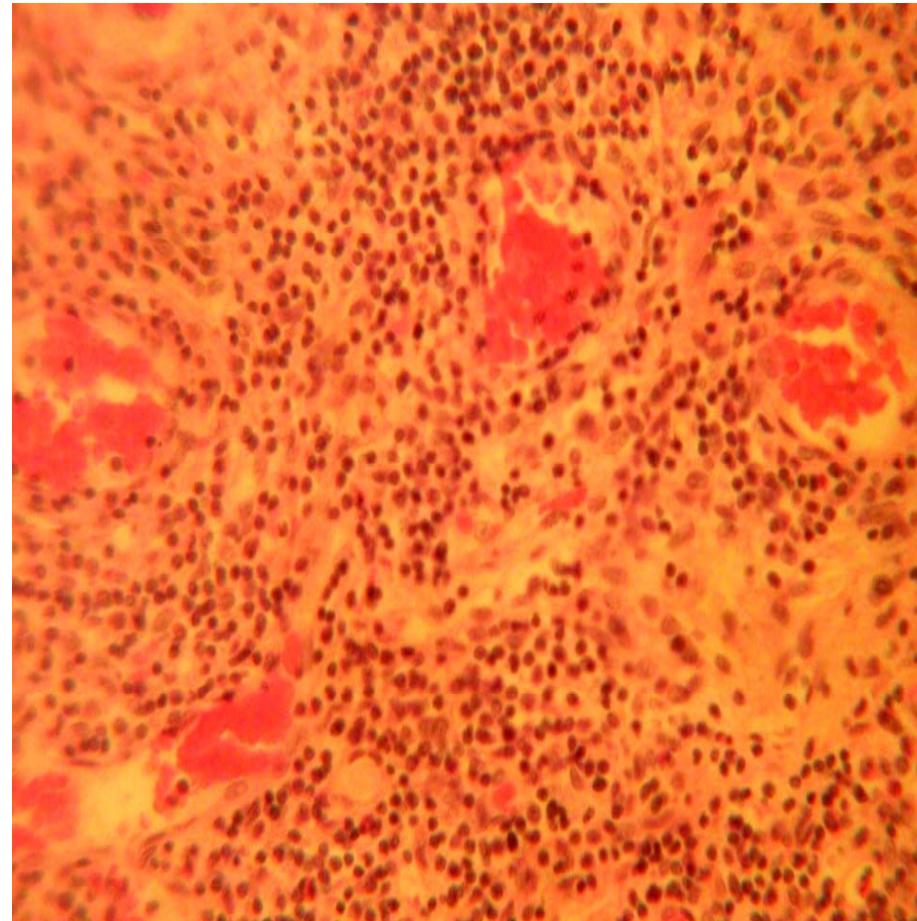
atico è
almente da
s (cellule
colari)
i B siano in
follicolo
gione
ra chiamata
vo e una
ura
lo; tra i
numerosi

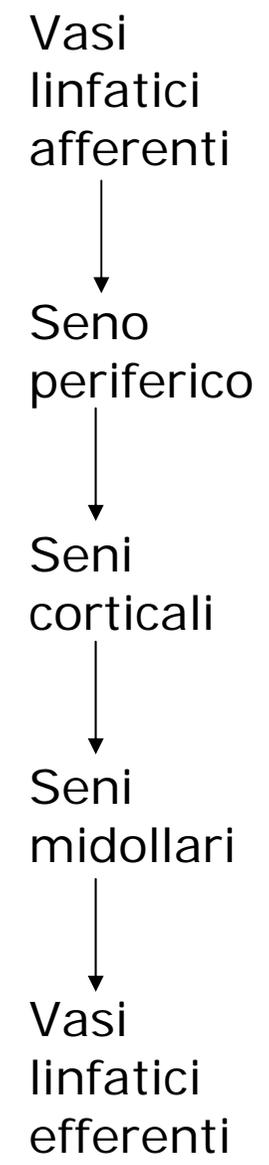
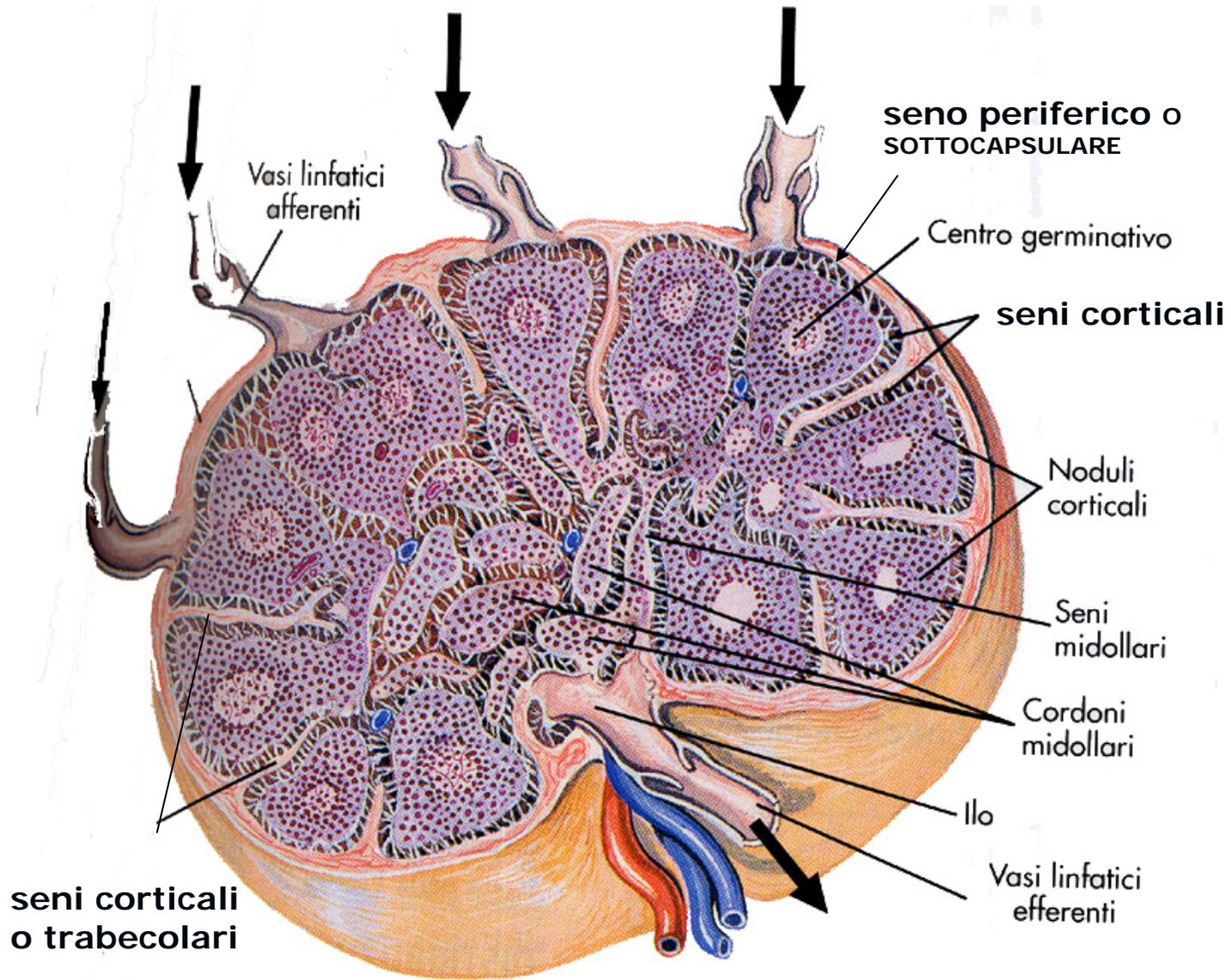


Regione midollare: contiene principalmente vasi ematici, ampi seni linfatici, linfociti T (ma anche B) e plasmacellule organizzati in cordoni midollari



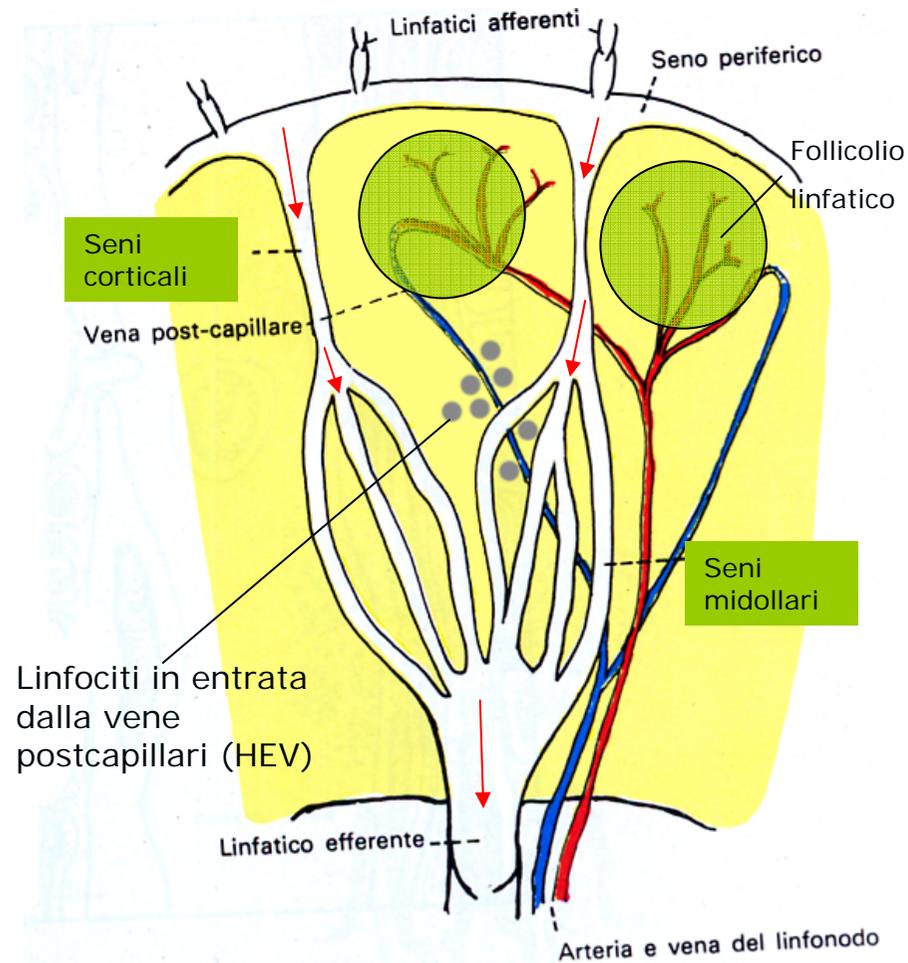
Regione midollare



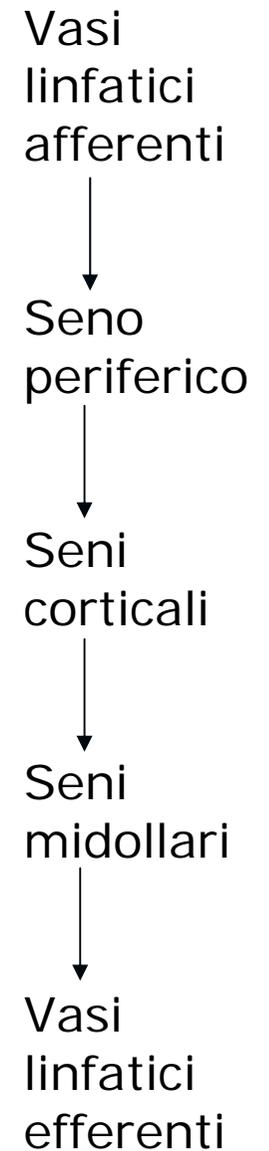


La linfa entra nel linfonodo attraverso diversi vasi afferenti ed esce da alcuni vasi efferenti; la linfa circola nel linfonodo attraverso i seni linfatici (seno periferico, seni corticali e midollari)

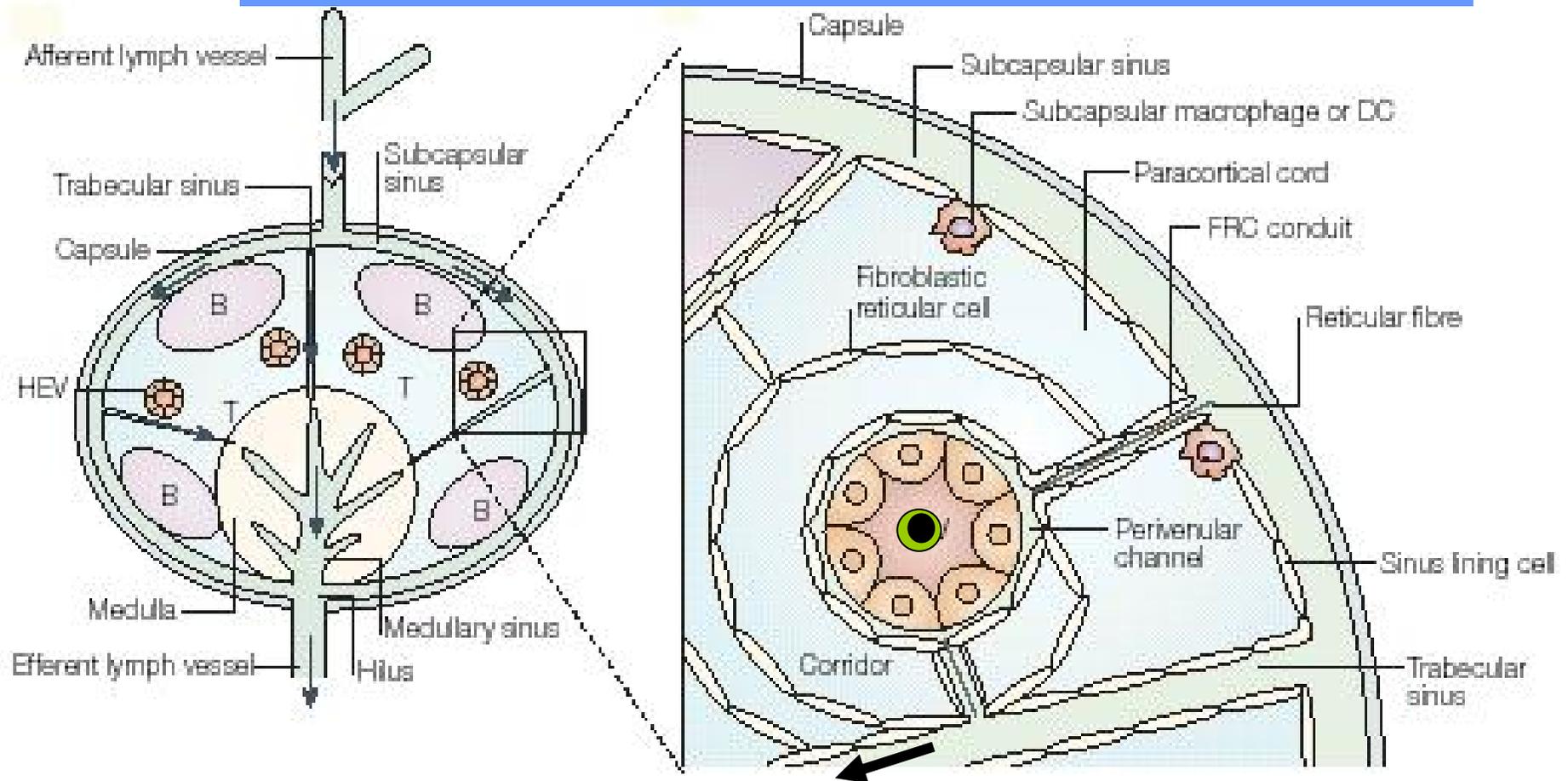
I seni o sinusoidi linfatici sono dei capillari linfatici di diametro maggiore di $8 \mu\text{m}$; la loro parete è formata da fibroblasti reticolari con capacità fagocitaria



Circolazione linfatica e sanguigna nel linfonodo: in rosso il percorso della linfa



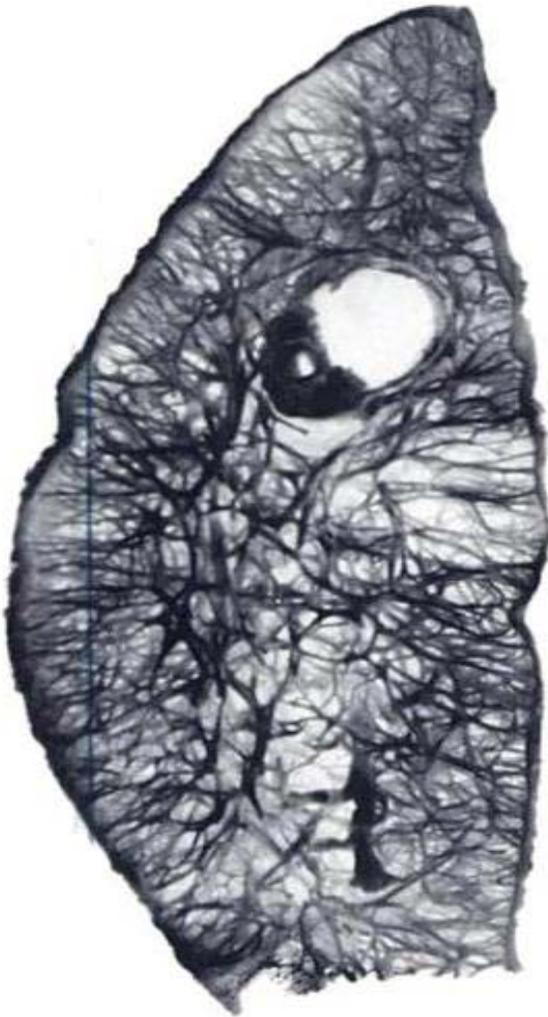
I linfociti entrano nei linfonodi passando attraverso le HEV, capillari venosi in cui le cellule endoteliali sono cubiche (high) e lasciano i linfonodi attraverso i seni corticali che li portano nel circolo linfatico



I seni o sinusoidi linfatici sono dei capillari linfatici di diametro maggiore di $8 \mu\text{m}$; la loro parete è formata da fibroblasti reticolari con capacità fagocitaria

(HEV=high endothelial venus; FRC=fibroblast reticular cells)

La milza

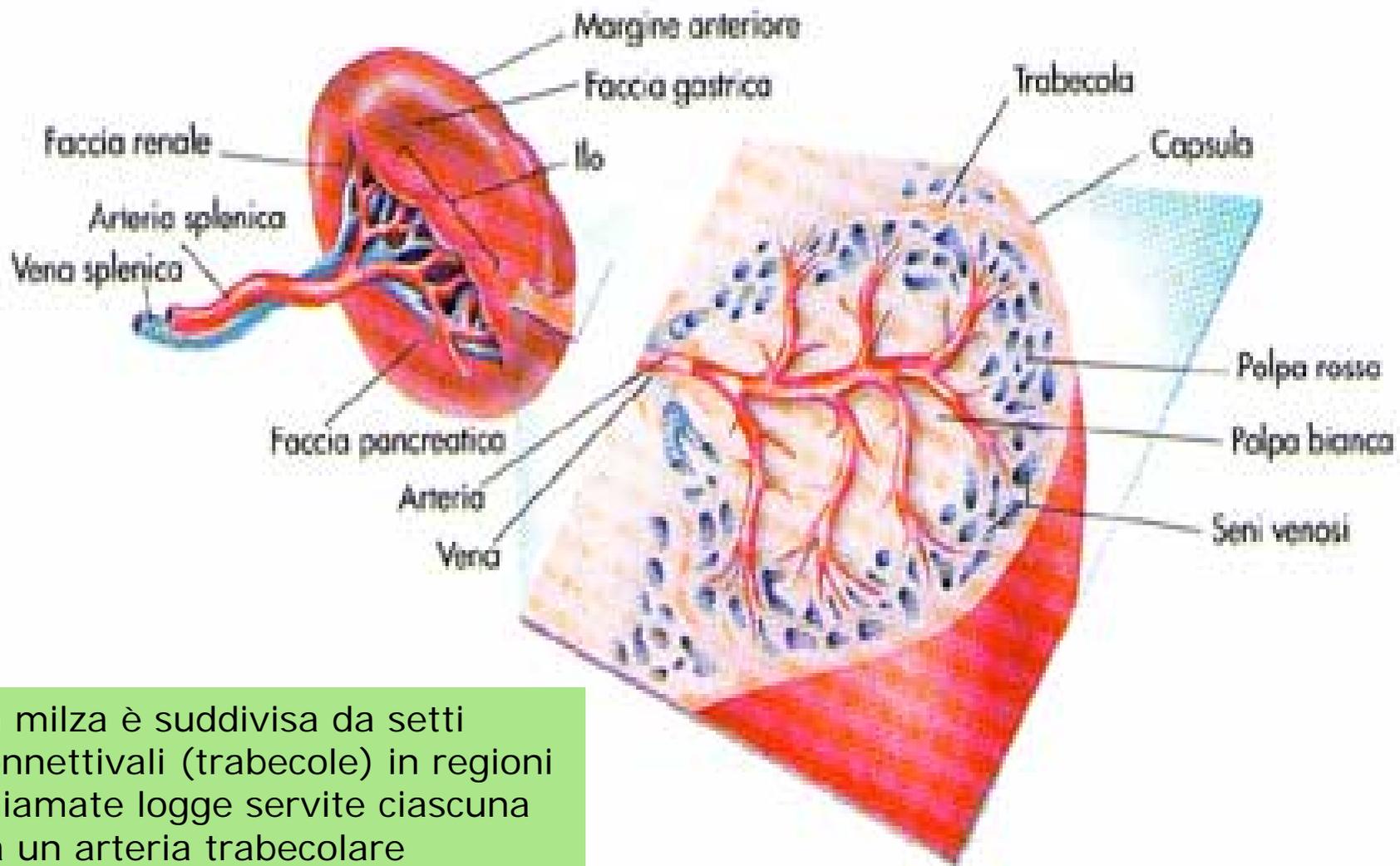


Angelo Ruffini (1864-1929): una singolare preparazione istologica

Il Ruffini ha dato il nome di *scheletro connettivo-muscolare della milza* all'insieme *della capsula*, delle trabecole e delle guaine vasali che compongono così un tutto simile a quello di una grande spugna, spugna contrattile per virtù *della* ricca presenza di *fibrocellule muscolari*. Pertanto la *milza* è capace di dilatarsi e di contrarsi per mezzo di questo dispositivo trabecolare contrattile.

Funzioni della milza

- 1. In certe condizioni presenta un'azione di carattere immunitario (trattiene antigeni estranei presenti nel sangue).
- 2. Provvede alla distruzione dei globuli rossi vecchi o deteriorati.
- 3. Provvede una riserva di cellule sanguigne che resta a disposizione e viene liberata nel caso di necessità.
- 4. Ha un'azione filtrante sul sangue che, attraversandola, viene perciò depurato da alcuni tipi di rifiuti organici.
- 5. Durante la vita fetale collabora, con il midollo e le ossa, alla formazione dei globuli rossi; processo che si può anche riscontrare nelle persone adulte nel caso fossero affette da anemie.



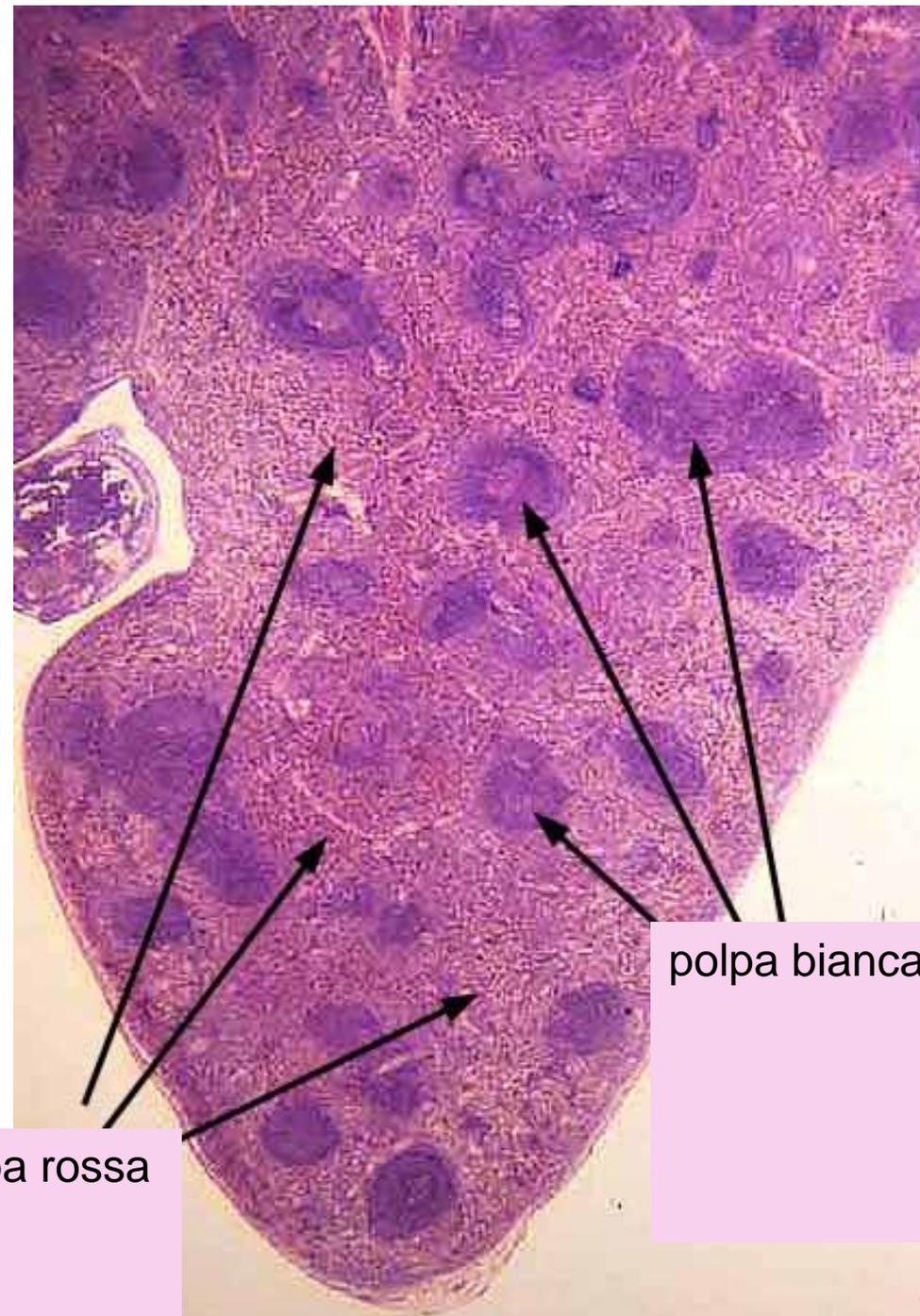
La milza è suddivisa da setti connettivali (trabecole) in regioni chiamate logge servite ciascuna da un arteria trabecolare

La *polpa bianca* appare sotto forma di piccoli noduli di colorito grigiastro e del diametro di 1-2 mm (*corpuscoli di Malpighi*), che risultano composti da accumuli di [tessuto linfoide](#) disposto attorno alle arteriole di minor calibro.

La *polpa rossa*, è formata da ampi spazi vascolari a parete sottile (*sinusoidi splenici*), ripieni di sangue, entro i quali si aprono le arteriole originate dalle ramificazioni dell'[arteria splenica](#).

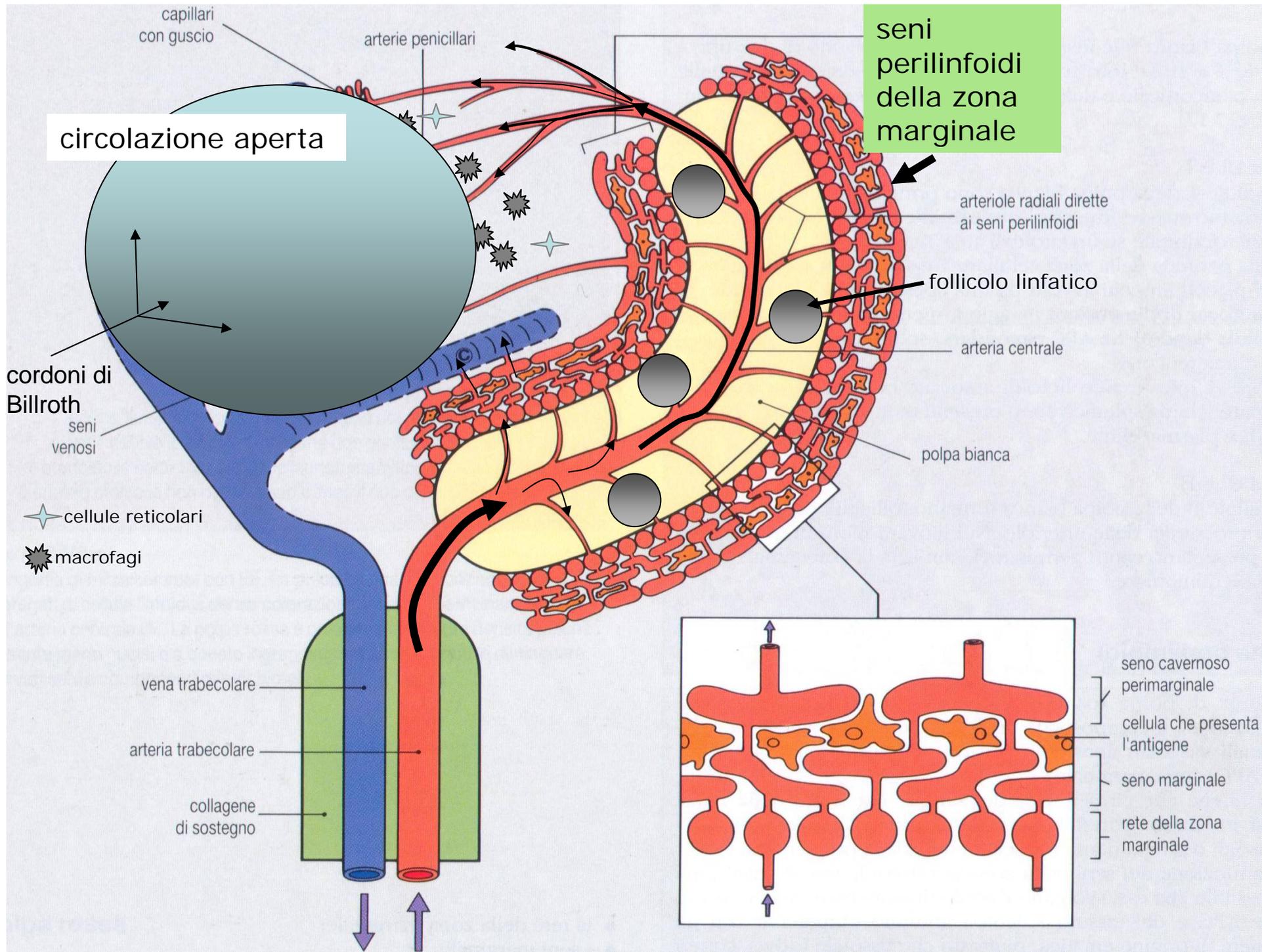
Nell'interstizio tra questi spazi vascolari si trova un gran numero di macrofagi, circondati da un fitto reticolo di fibrille reticolari. Queste cellule, situate esternamente ai sinusoidi, costituiscono i cosiddetti *cordoni di Billroth*.

Dai sinusoidi prendono origine le prime ramificazioni venose, che confluiscono poi nella vena splenica.

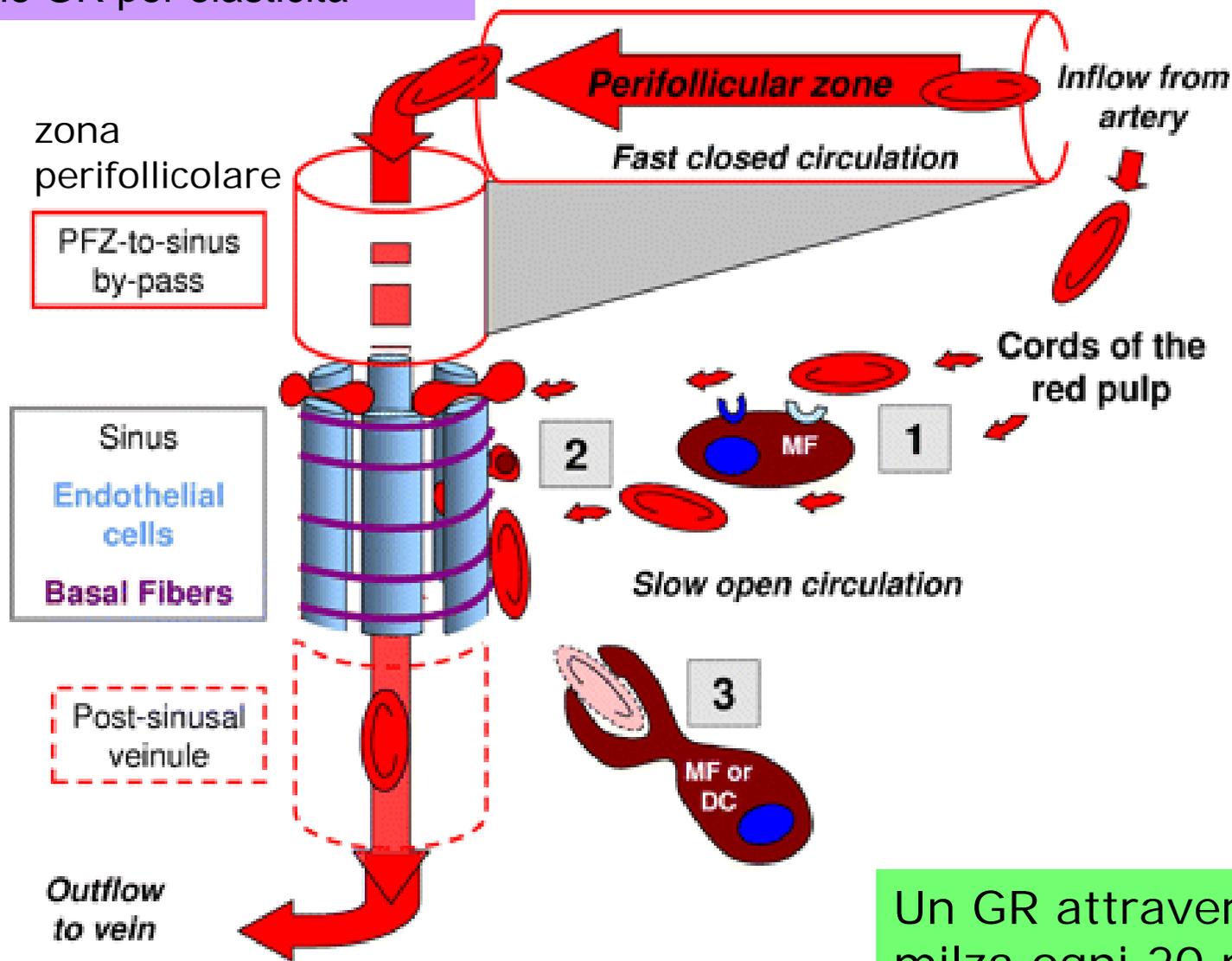


polpa rossa

polpa bianca

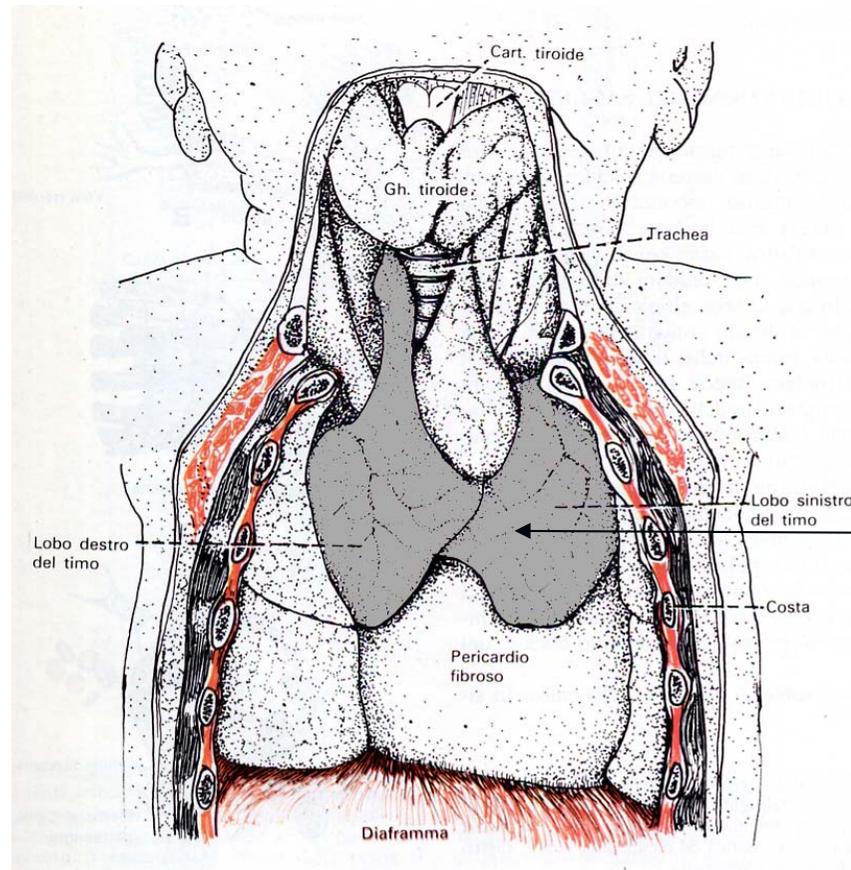


Circolazione chiusa e aperta:
selezione GR per elasticità



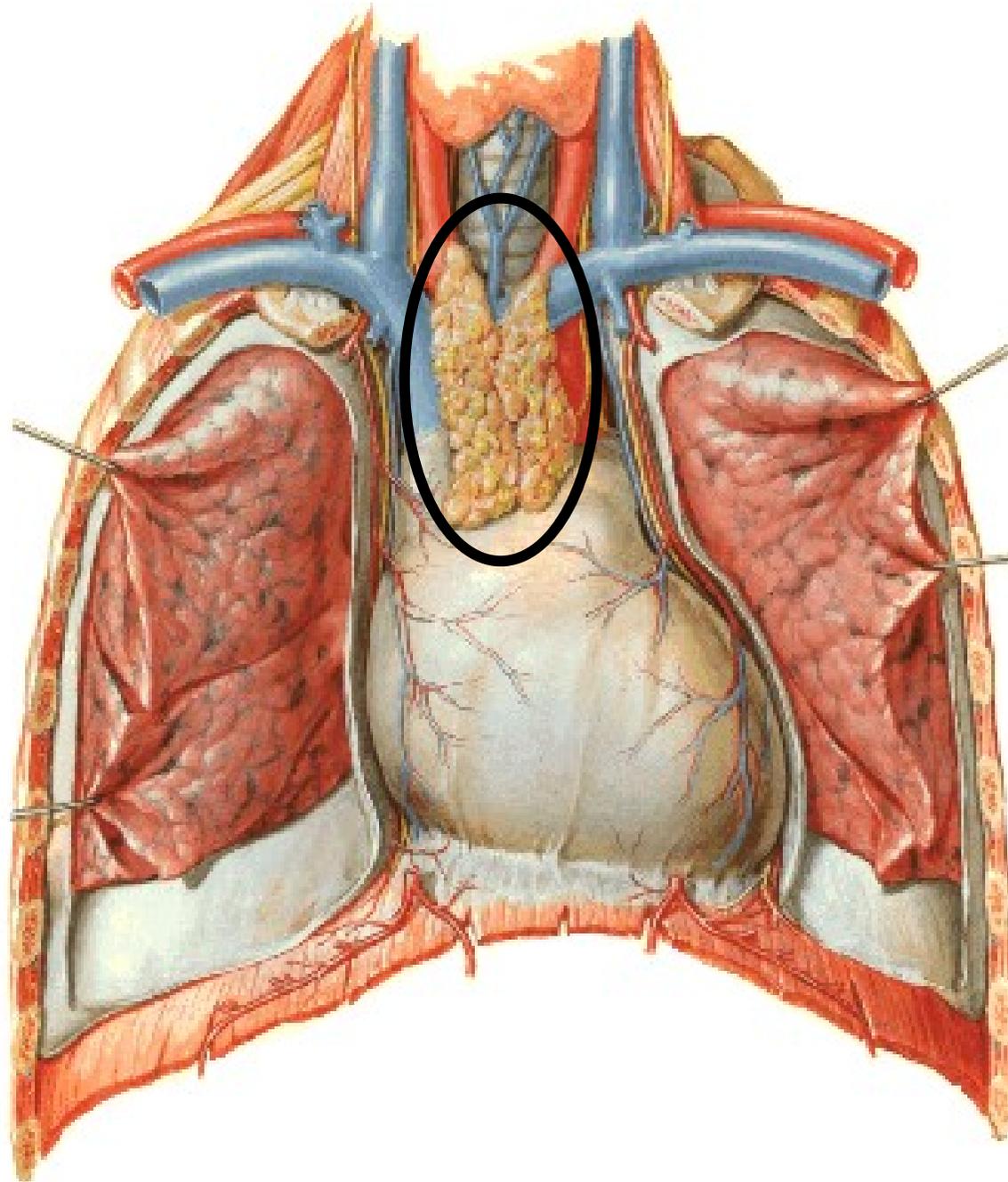
Un GR attraversa la milza ogni 20 min

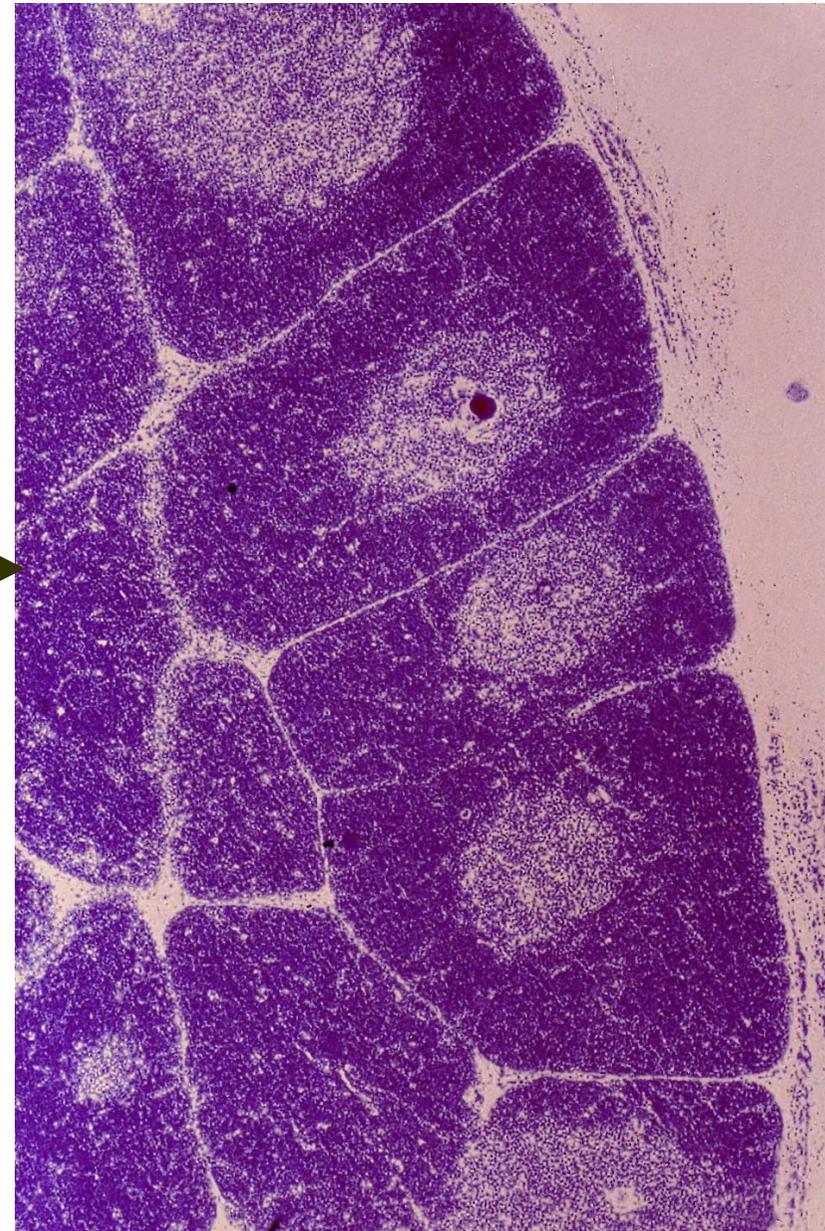
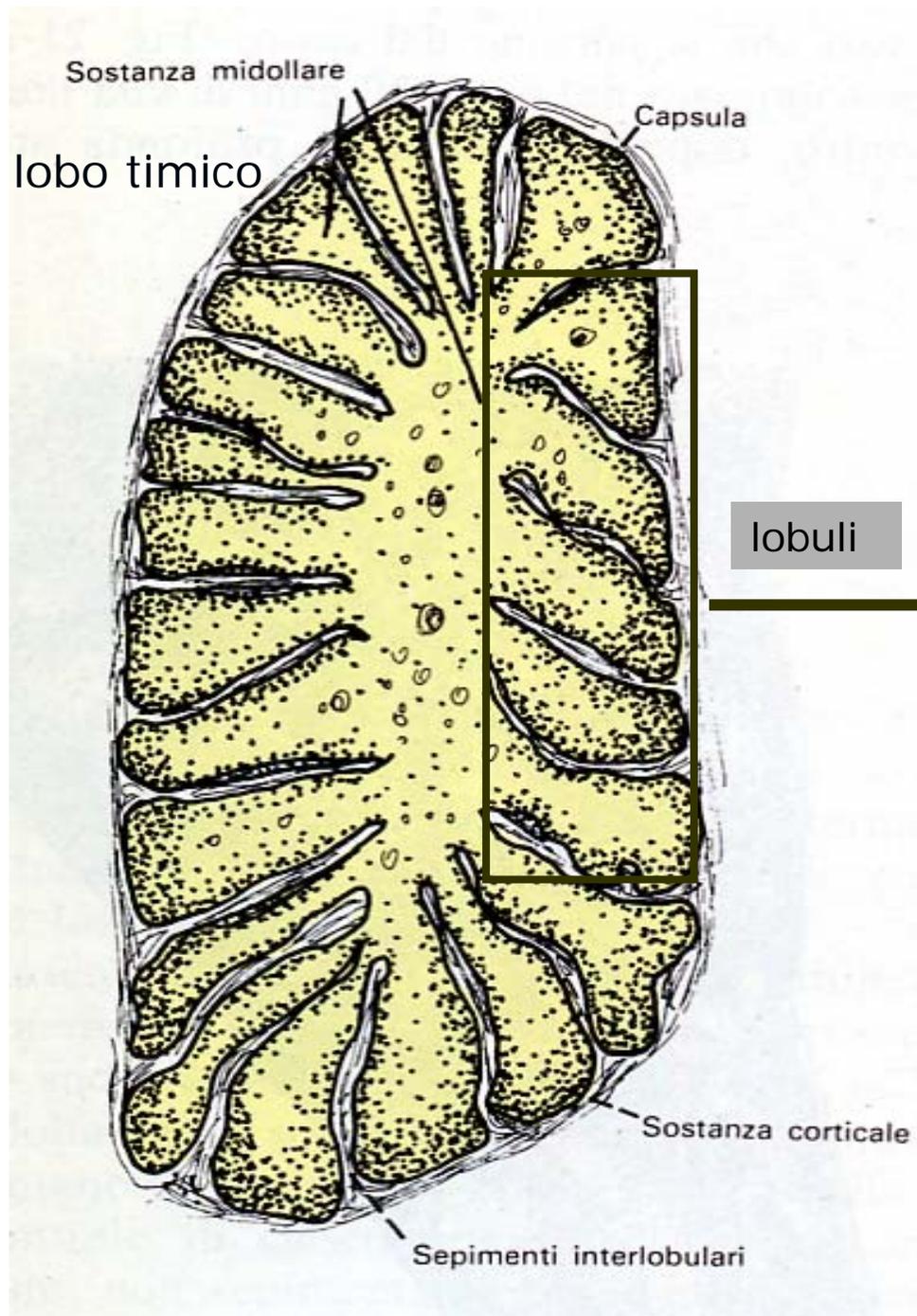
Il Timo: un organo linfoide primario ad organizzazione linfoepiteliale: i linfociti T sono sostenuti da cellule ad organizzazione epitelioreticolare

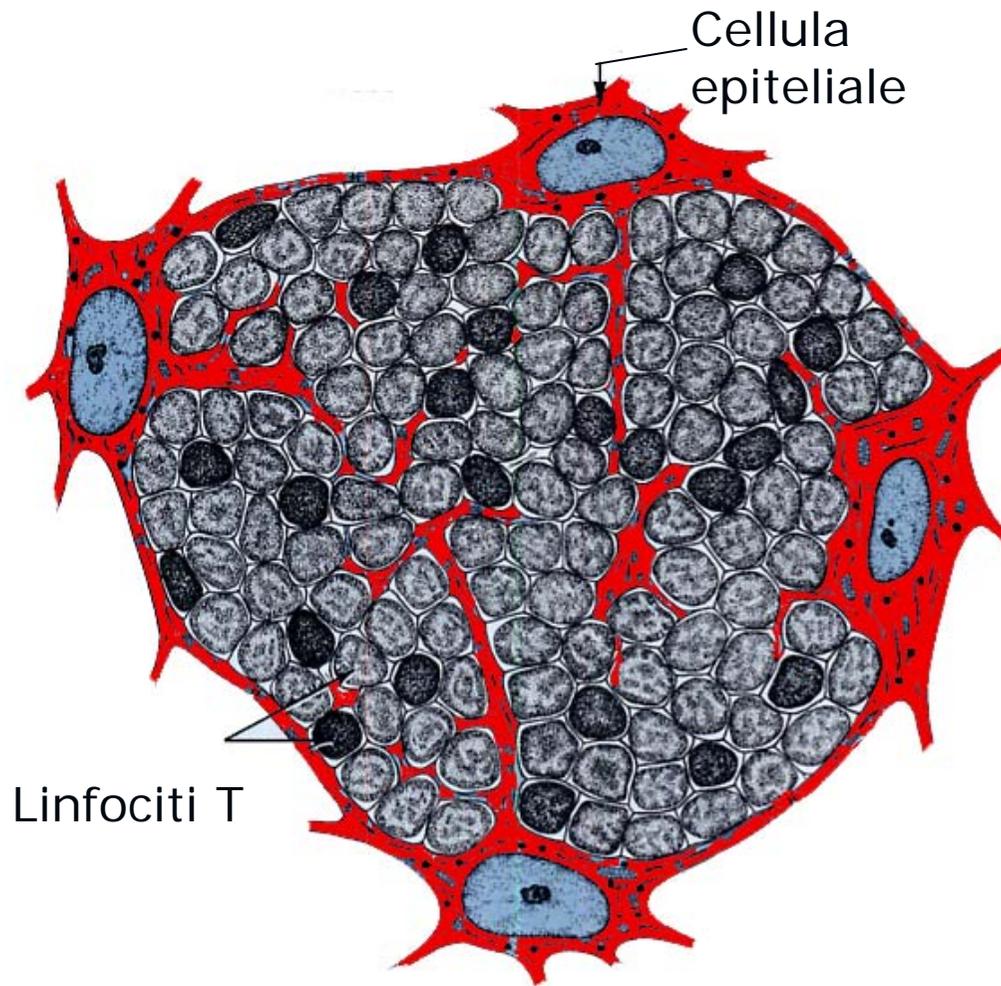


Timo: due lobi suddivisi in lobuli

il timo

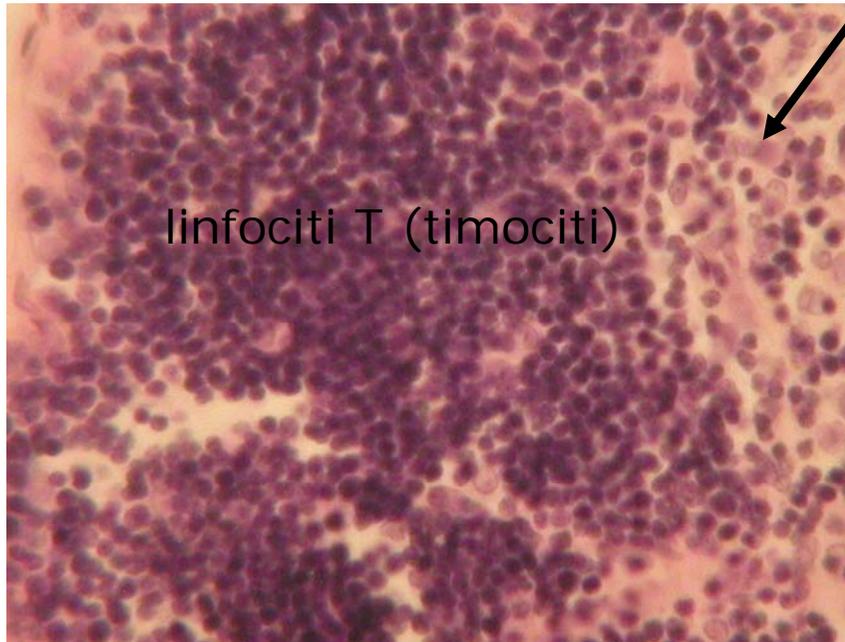






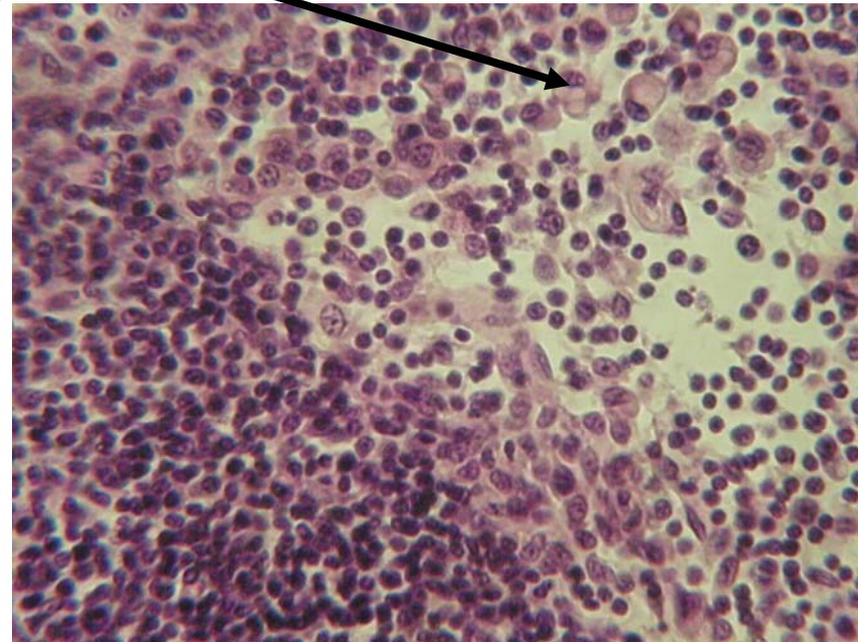
Le cellule epitelio-reticolari del Timo sono le cellule di supporto dei linfociti T, ne promuovono il differenziamento e secernono almeno due sostanze (timulina e timopoietina) che agiscono sia a livello locale sul differenziamento dei linfociti T sia attraverso il sangue sui linfociti T degli altri organi linfoidi

cellule epiteliali

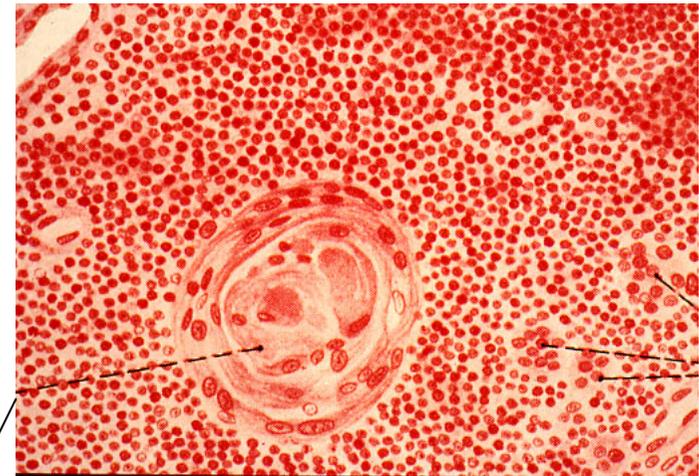
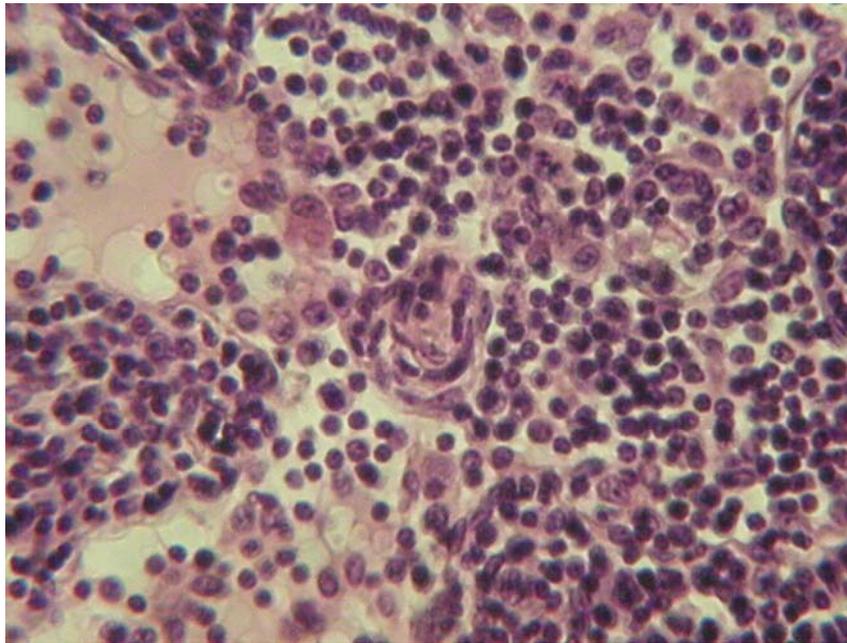


linfociti T (timociti)

Regione corticale del Timo

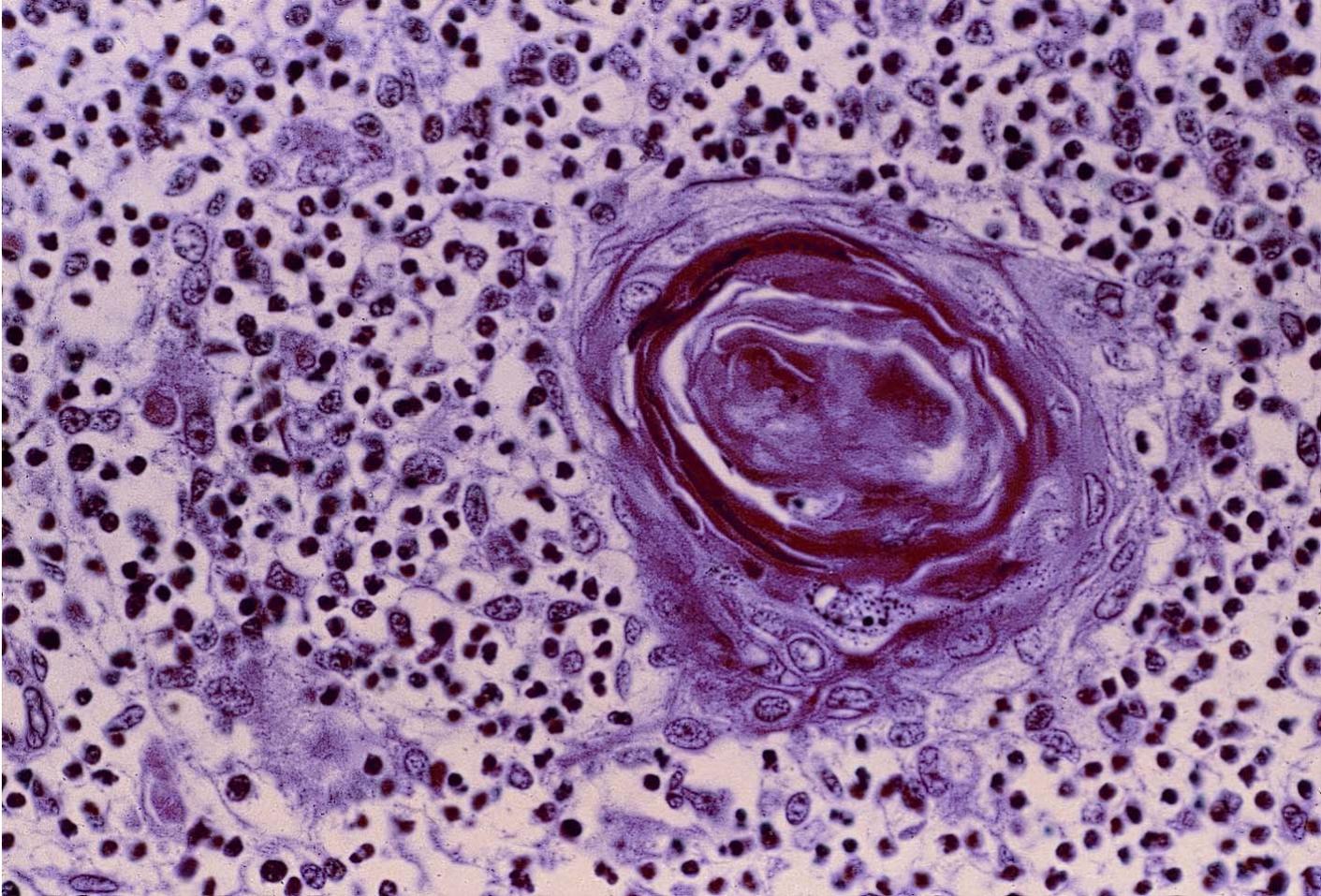


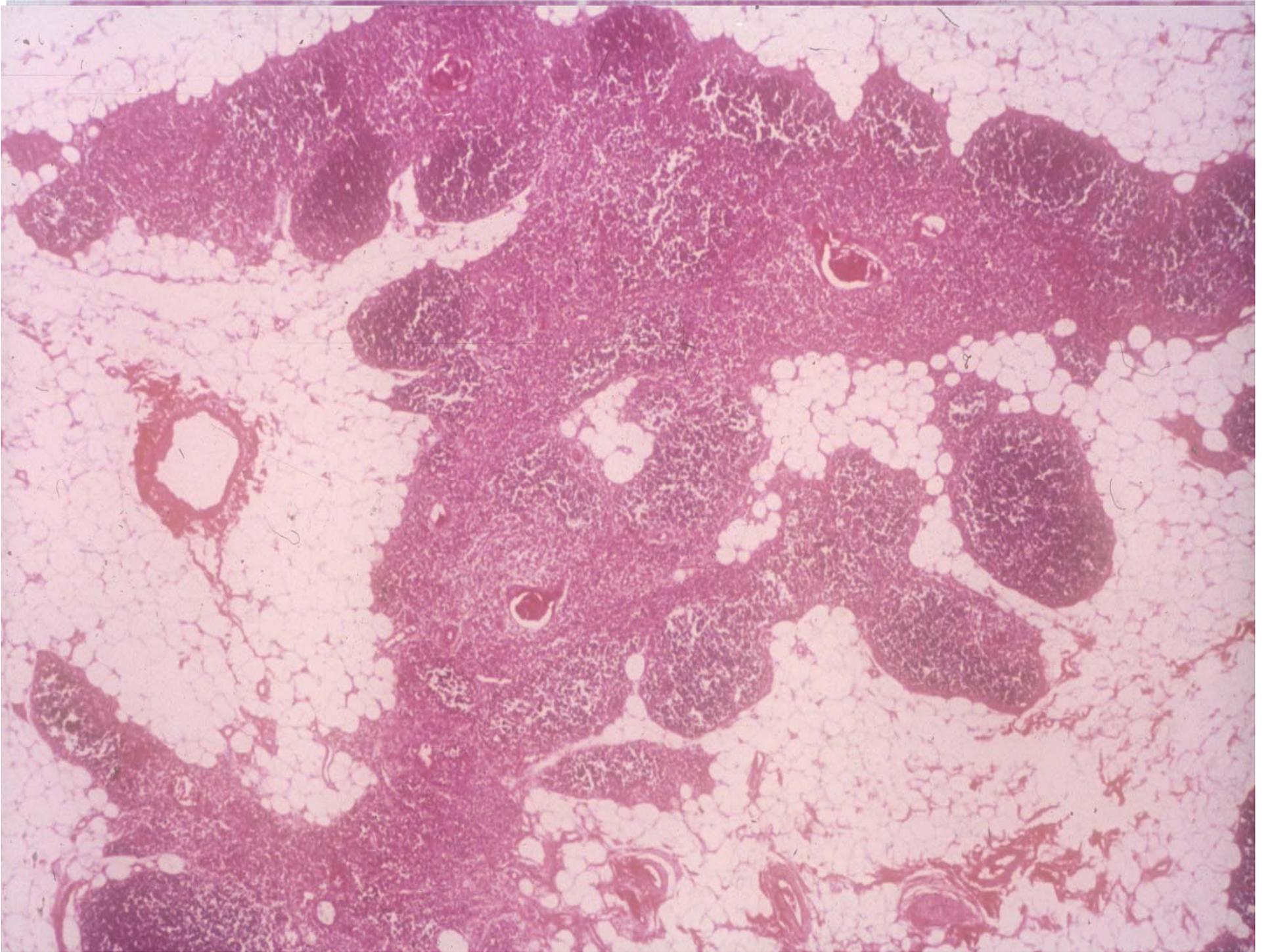
Confine tra regione corticale e midollare



corpuscolo
di Hassal

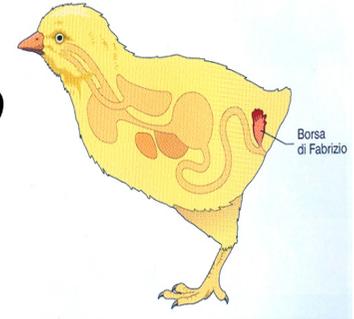
Midollare del Timo





I linfociti circolanti e degli organi linfoidei: linfociti B, T e NK

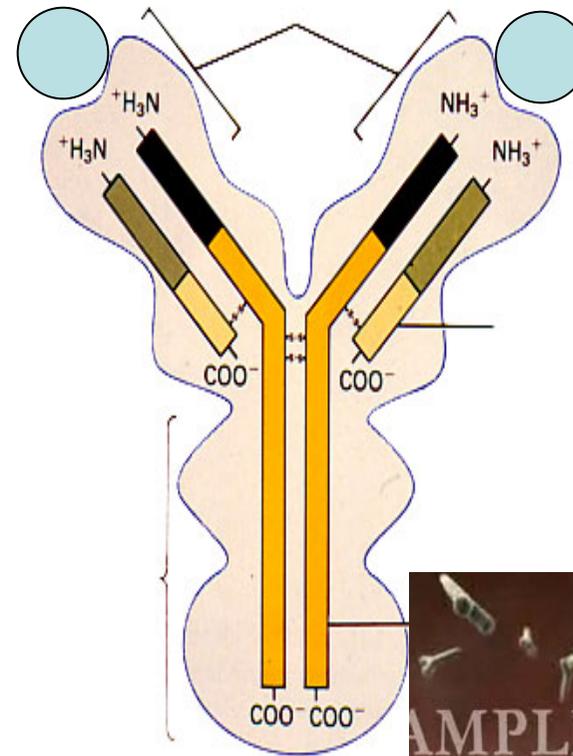
Linfociti B (B da *Bursa di Fabricious* o *Bone Marrow*)



- Rappresentano il 5-10% dei linfociti nel sangue
- Vengono prodotti e maturano nel midollo osseo
- La maggior parte di essi risiede negli organi linfoidei secondari
- Circolano poco nel sangue e nella linfa
- Partecipano alla risposta immunitaria producendo e secernendo **anticorpi** (immunità umorale) qualora incontrino antigeni estranei all'individuo a cui essi appartengono

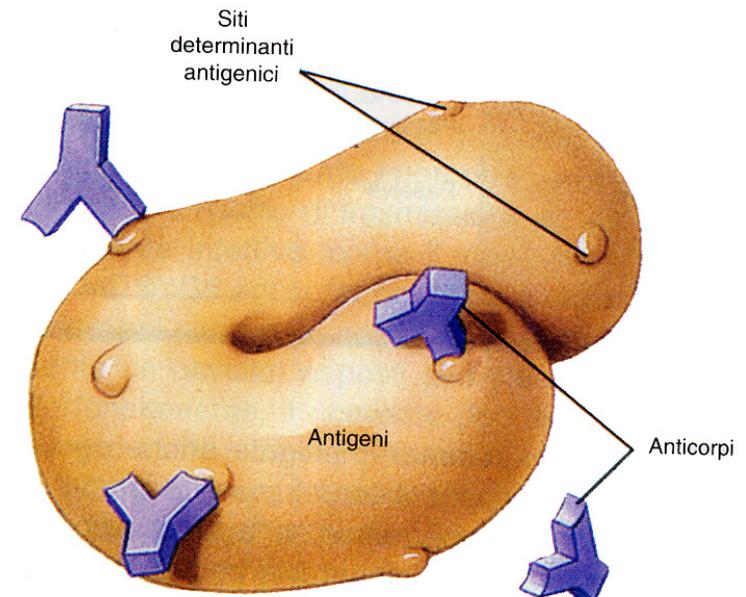
Che cos'è un anticorpo?

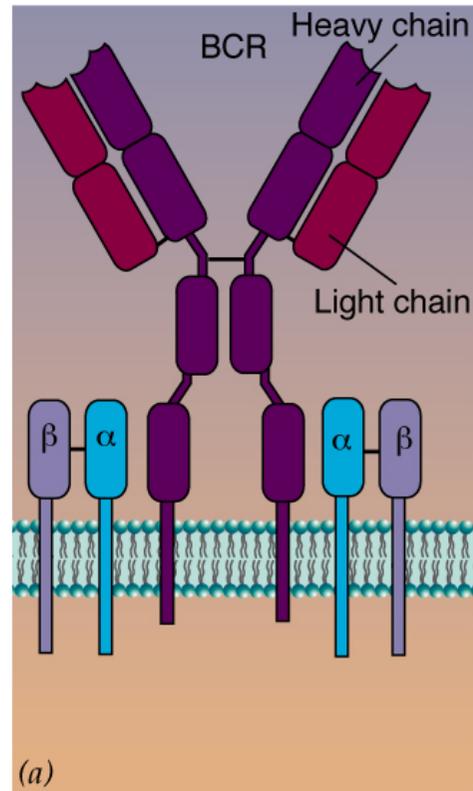
- Un anticorpo o immunoglobulina è una proteina a forma di Y prodotta dai linfociti B che è in grado di riconoscere e legarsi ad una regione specifica di una molecola chiamata sito antigenico.
- Il legame di un anticorpo ad un sito antigenico ha lo scopo di eliminare la molecola che porta l'antigene
- Ci sono 5 classi di anticorpi: IgM, IgD, IgG, IgA, IgE



Che cos'è un antigene?

- Un antigene è una molecola o un organismo che viene riconosciuto come estraneo, ovvero non facente parte del proprio organismo.
- Un antigene ha diversi siti antigenici e può quindi attivare diversi linfociti. Per esempio un polisaccaride della parete di un batterio ha diversi siti antigenici e attiva per ogni sito un linfocita diverso.



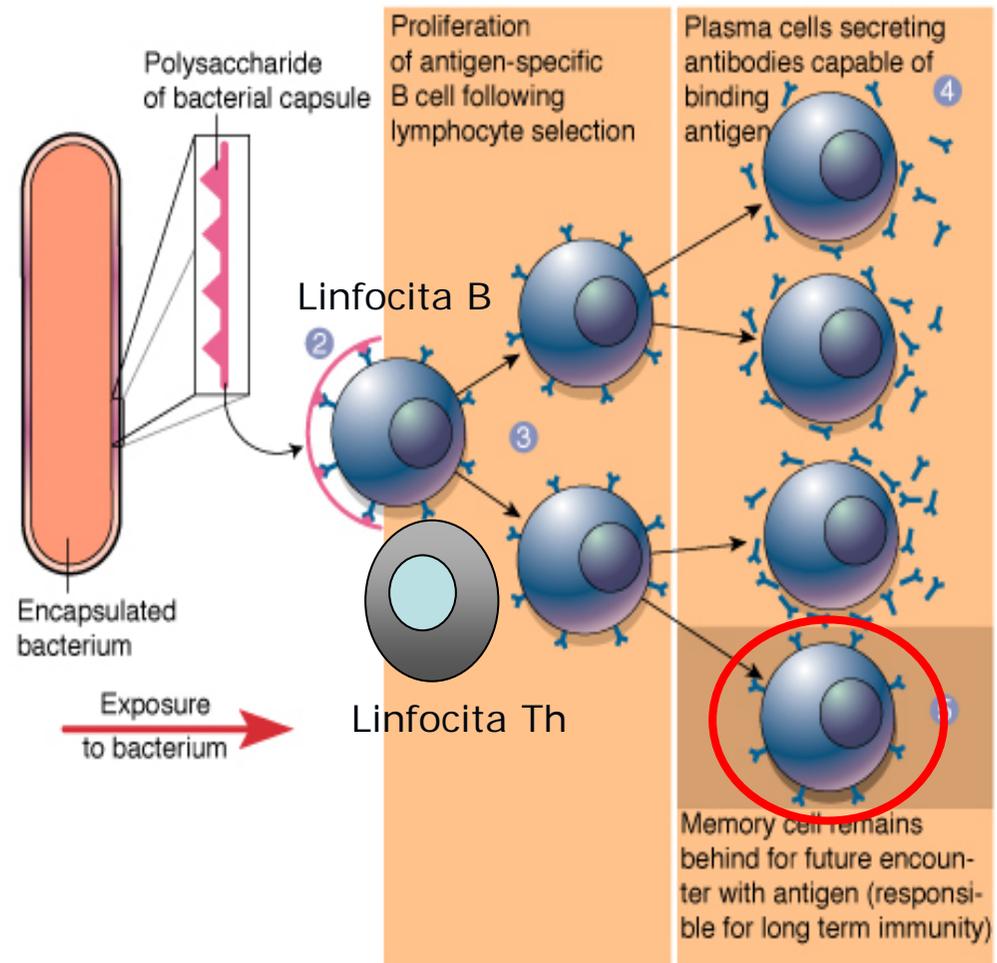


I linfociti B riconoscono gli antigeni mediante il recettore BCR che è un IMMUNOGLOBULINA

Quando un linfocita B incontra un antigene estraneo, lo lega mediante il recettore BCR e si attiva: prolifera producendo milioni di altri linfociti eguali (clone). Una parte di questi linfociti si trasforma in plasmacellule che iniziano a secernere anticorpi, una parte rimangono linfociti (linfociti con memoria).

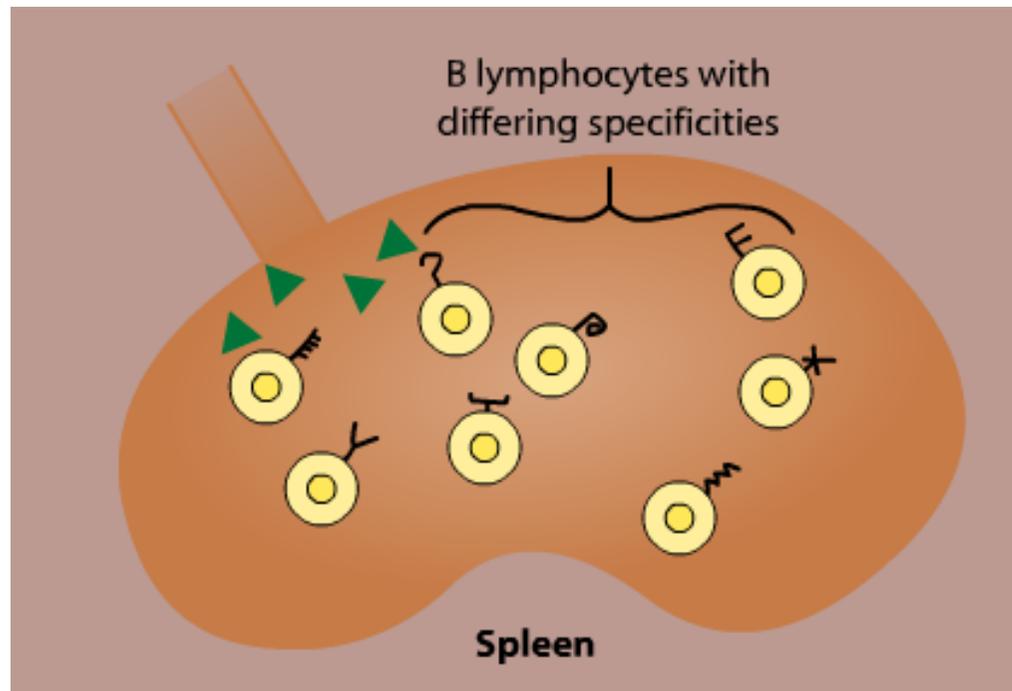
Attivazione dei linfociti:

1. Selezione clonale
2. Proliferaazione
3. Differenziamento in plasmacellule o linfociti con memoria



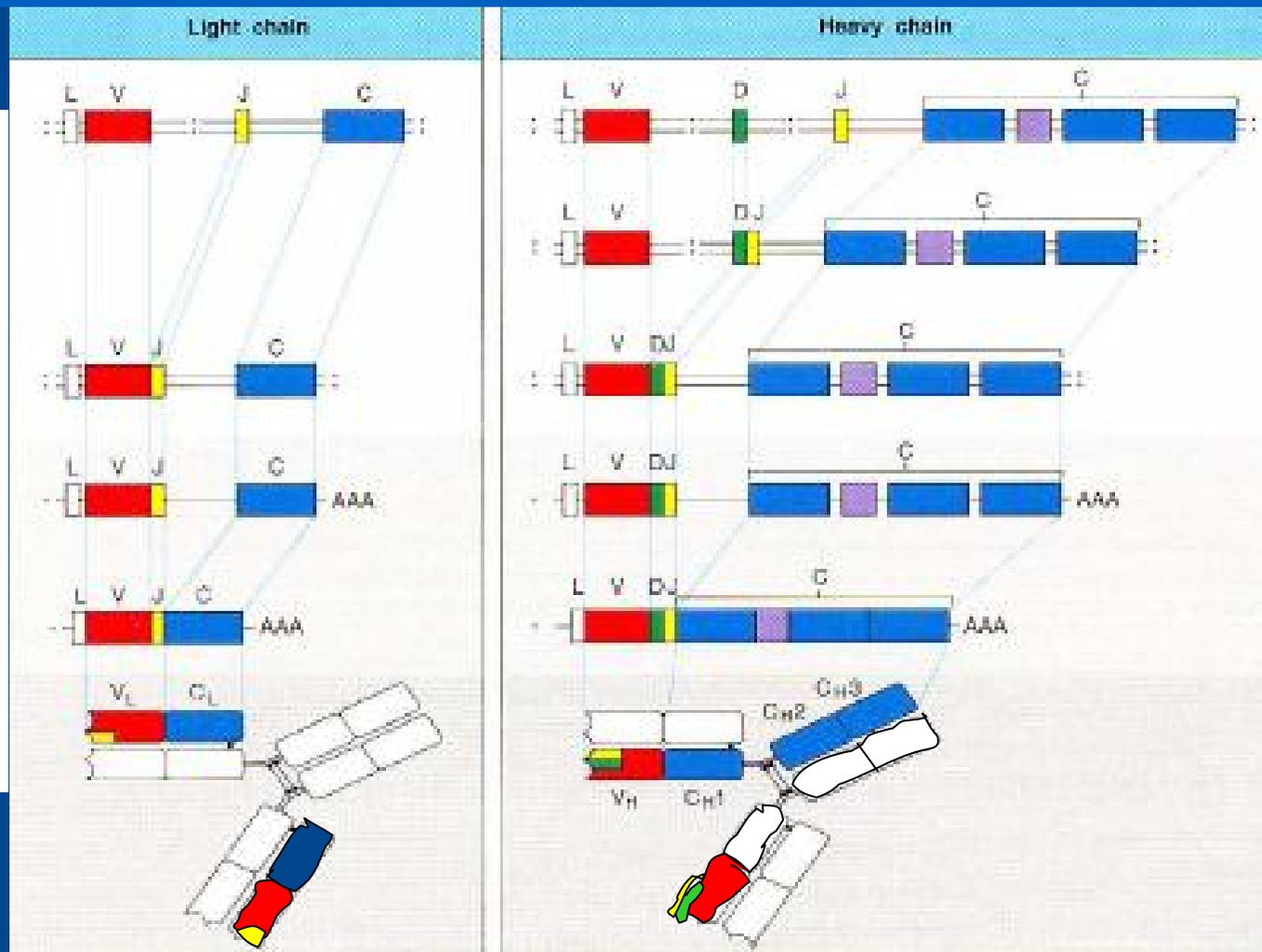
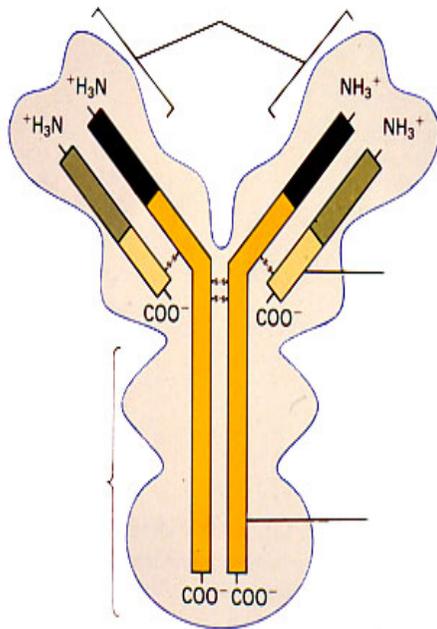
NB: Il linfocito B per attivarsi ha bisogno di interagire anche con un linfocito Th

I linfociti di un individuo sono in grado di riconoscere gli antigeni estranei con cui l'individuo viene a contatto durante la vita; poiché ogni linfocita è in grado di riconoscere un solo tipo di antigene, questo significa che un individuo possiede tanti linfociti diversi (si calcola 100 miliardi di B e T) quanti sono gli antigeni estranei con cui potrà venire a contatto durante la vita

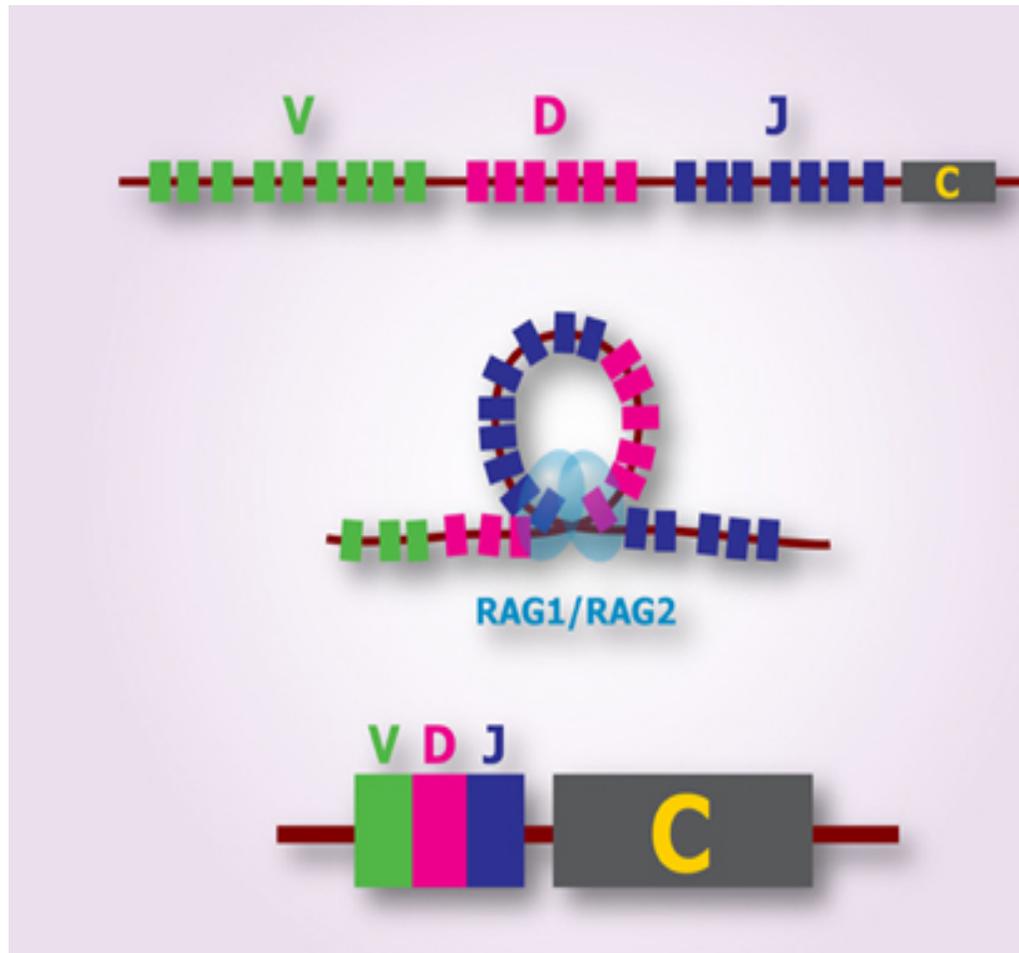


La sintesi di una catena pesante e di una catena leggera di una immunoglobulina avviene in maniera modulare:

2 segmenti di geni (V, J)+1C per la catena leggera e 3 segmenti di geni (V, J, D)+1 C per una catena pesante



La ricombinazione VDJ

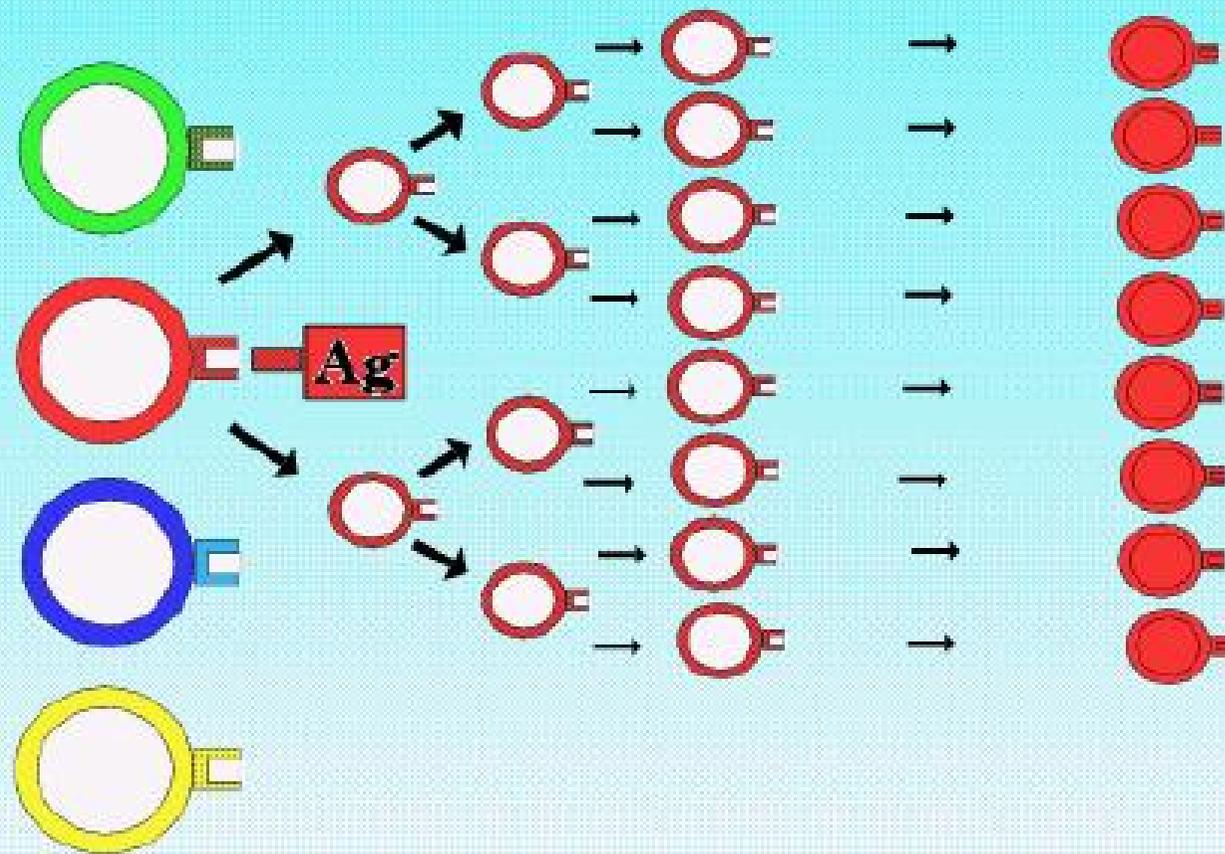


Number of <u>functional</u> gene segments in human immunoglobulin loci			
Segment	Light chains		Heavy chain
	κ	λ	H
Variable (V)	40	30	40
Diversity (D)	0	0	25
Joining (J)	5	4	6

$$\begin{aligned}
 & 200 \times 6 \times 10^3 = 1.2 \times 10^6 + \\
 & 120 \times 6 \times 10^3 = 0.72 \times 10^6 = \\
 & \text{Possibili combinazioni teoriche} \rightarrow 1.92 \times 10^6
 \end{aligned}$$

Grazie ad un processo di ricombinazione tra regioni di geni che codificano per le catene pesanti di BCR durante le mitosi dei precursori dei linfociti (ricombinazione somatica omologa), si formano mRNA diversi che presiedono alla sintesi di un grande numero di BCR diversi (circa 100 miliardi); il risultato è la formazione di linfociti B in grado di riconoscere ogni tipo di antigene

CLONAL SELECTION

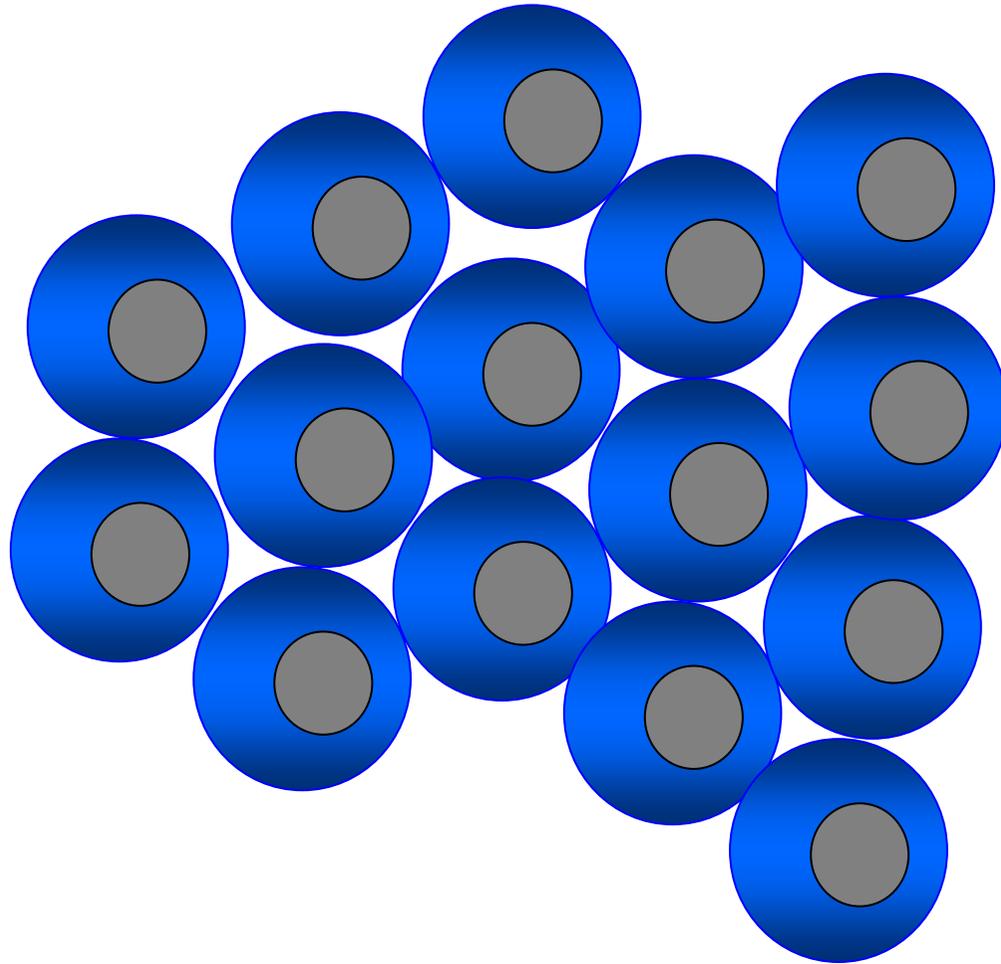


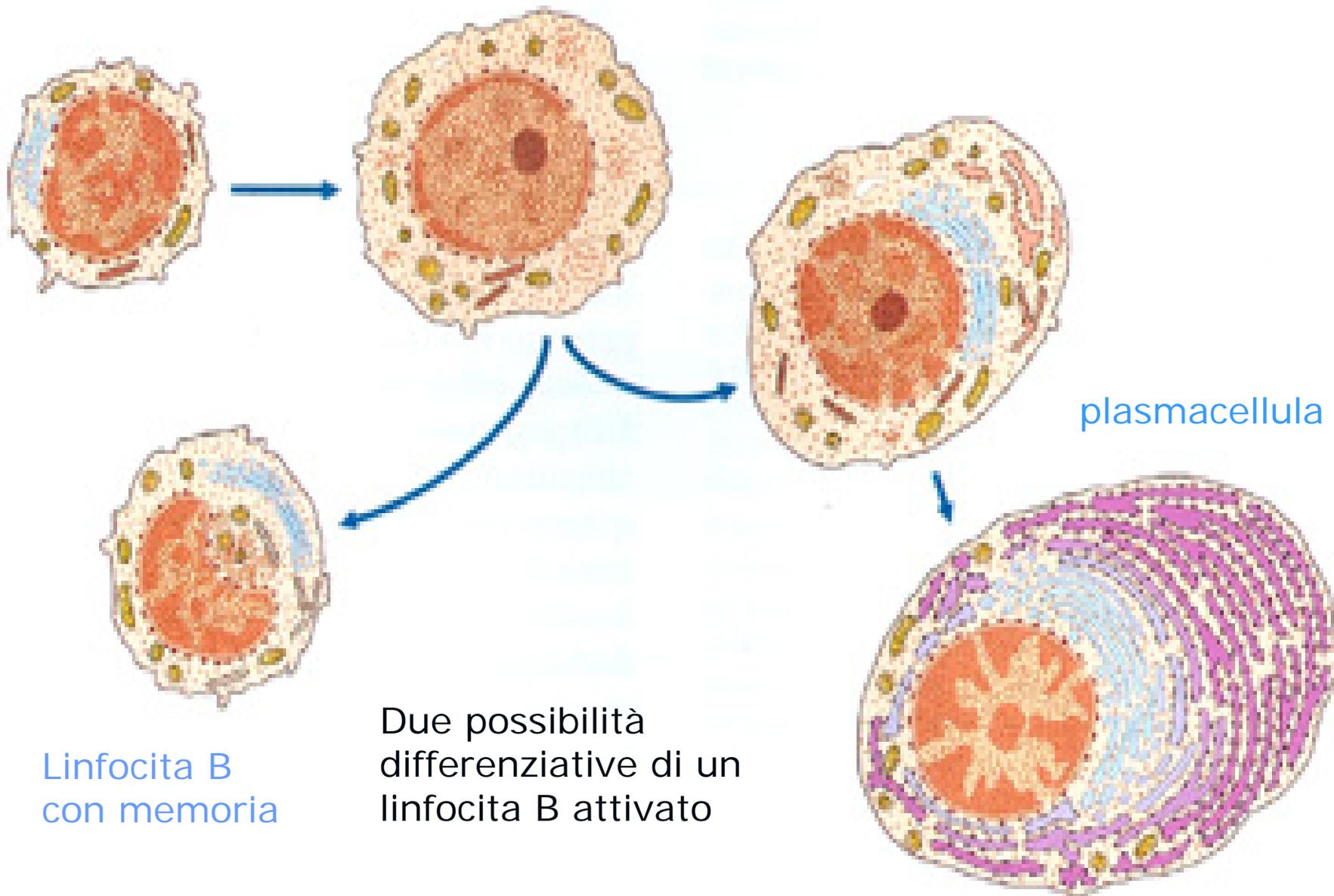
INDUCTION

PROLIFERATION

**EFFECTOR
MEMORY**

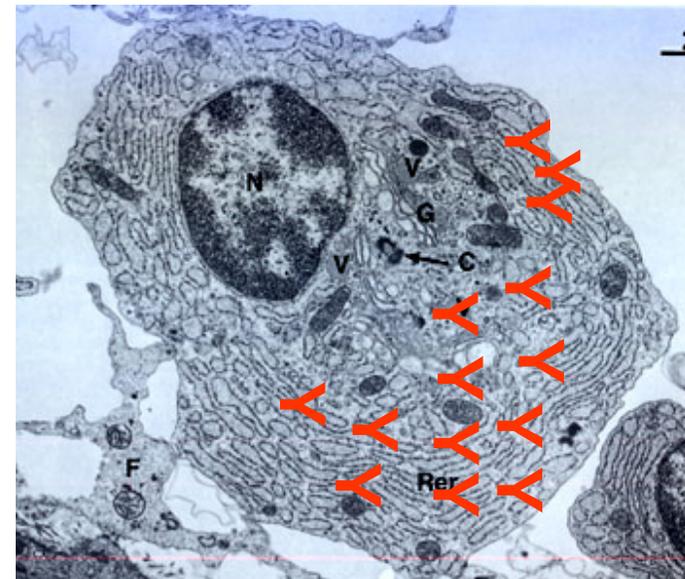
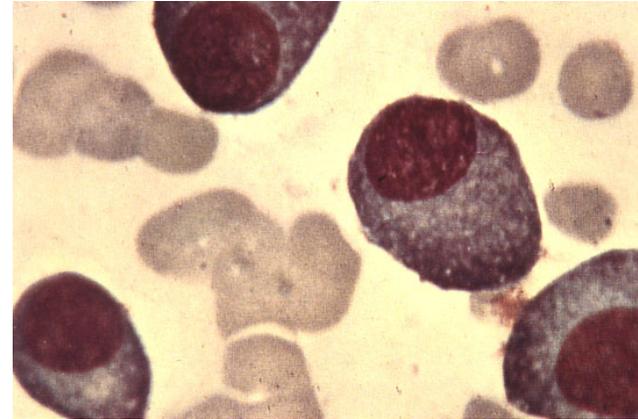
Selezione clonale e clone di linfociti





Plasmacellule

- Le plasmacellule sono dei linfociti B attivati dall'antigene.
- Si trovano in genere nel tessuto connettivo lasso o negli organi linfoidei
- Ogni plasmacellula produce milioni di anticorpi che distruggono il portatore dell'antigene



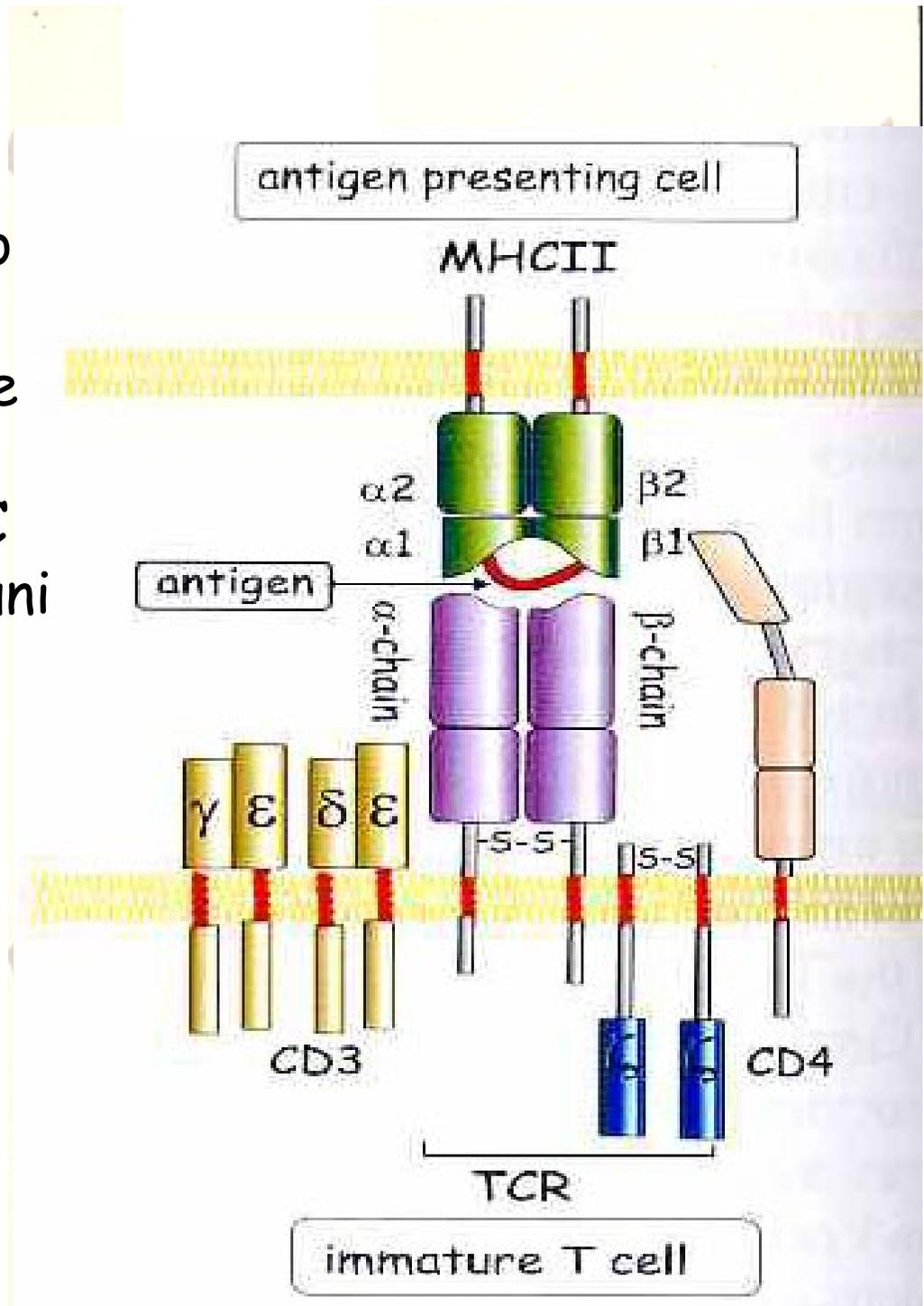
Linfociti T (T per timo)

- Sono il 60-80% dei linfociti nel sangue
- Vengono prodotti nel midollo osseo, ma per maturare migrano nel timo; circolano continuamente tra il sangue, la linfa e gli organi linfoidi secondari
- I linfociti T maturi si dividono in tre categorie: Aiutanti (Th), Citotossici (Tc) e Soppressori (o Regolatori) (Ts)
- Partecipano alla risposta immunitaria mediante complesse attività che culminano nell'eliminazione delle cellule (infettate da virus o estranee) da parte dei linfociti Tc portatrici di antigeni estranei (immunità cellula mediata)

Il recettore TCR:

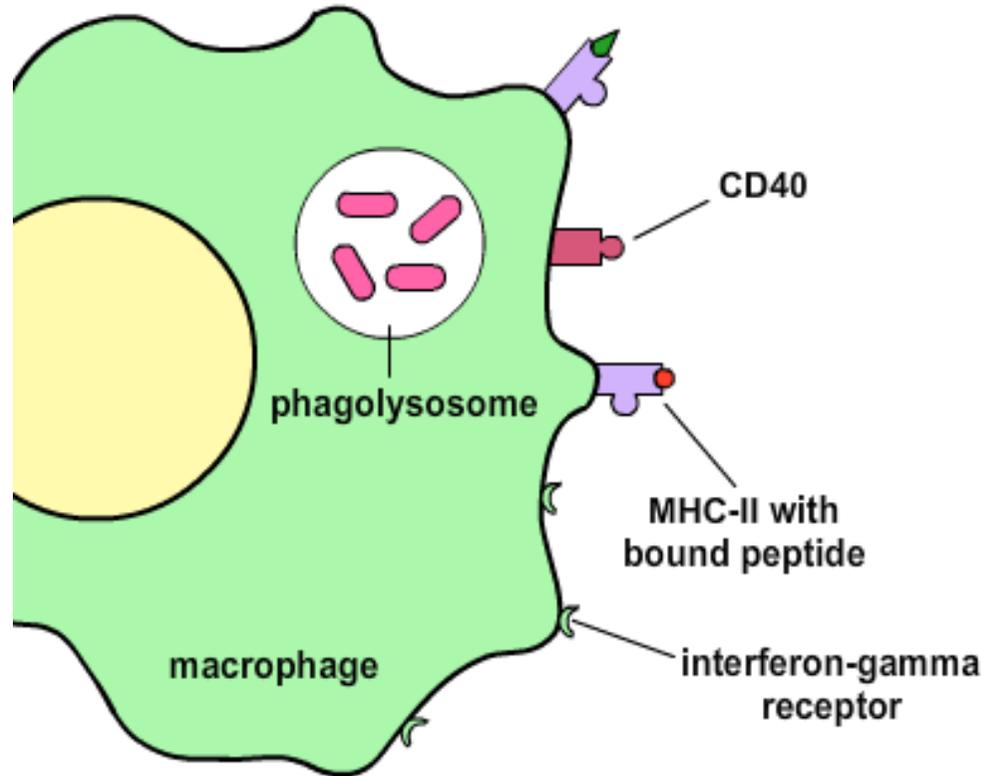
Non riconosce antigeni solubili. Per attivarsi contro un antigene i linfociti T hanno bisogno che l'antigene gli venga presentato modificato dalle cellule APC (α +MHC2) (Th) o dalle comuni cellule (α +MHC1) (Tc); ogni linfocita T può riconoscere un solo tipo di antigene

NB: le cellule APC possono presentare l'antigene anche ai linfociti B, ma non modificato



I **linfociti Th** (CD4) vengono attivati dalle cellule APC (cellule dendritiche e macrofagi) che modificano antigeni estranei e che li espongono insieme a MHC-II (o HLA-II). Essi quindi proliferano e rilasciano sostanze (interleuchine, in particolare IL-2, e interferone gamma, $IFN\gamma$) che attivano linfociti B, i linfociti T citotossici, le cellule dendritiche e i macrofagi.

NB: Nel periodo finale della loro attivazione si trasformano in linfociti T soppressori

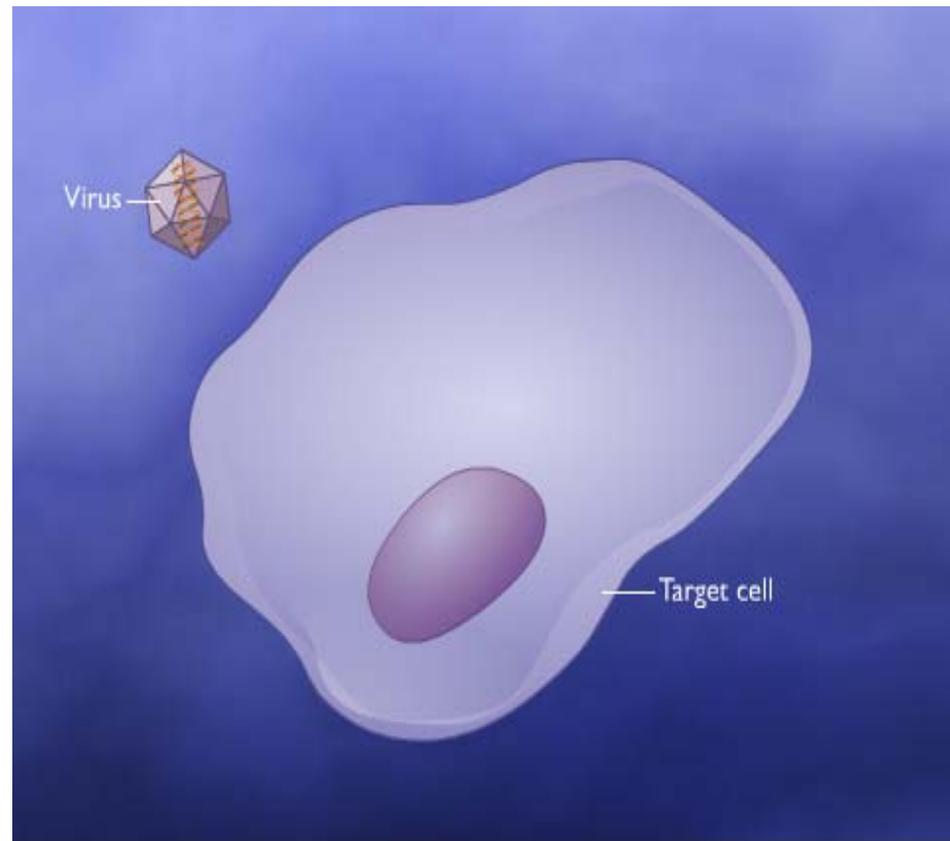


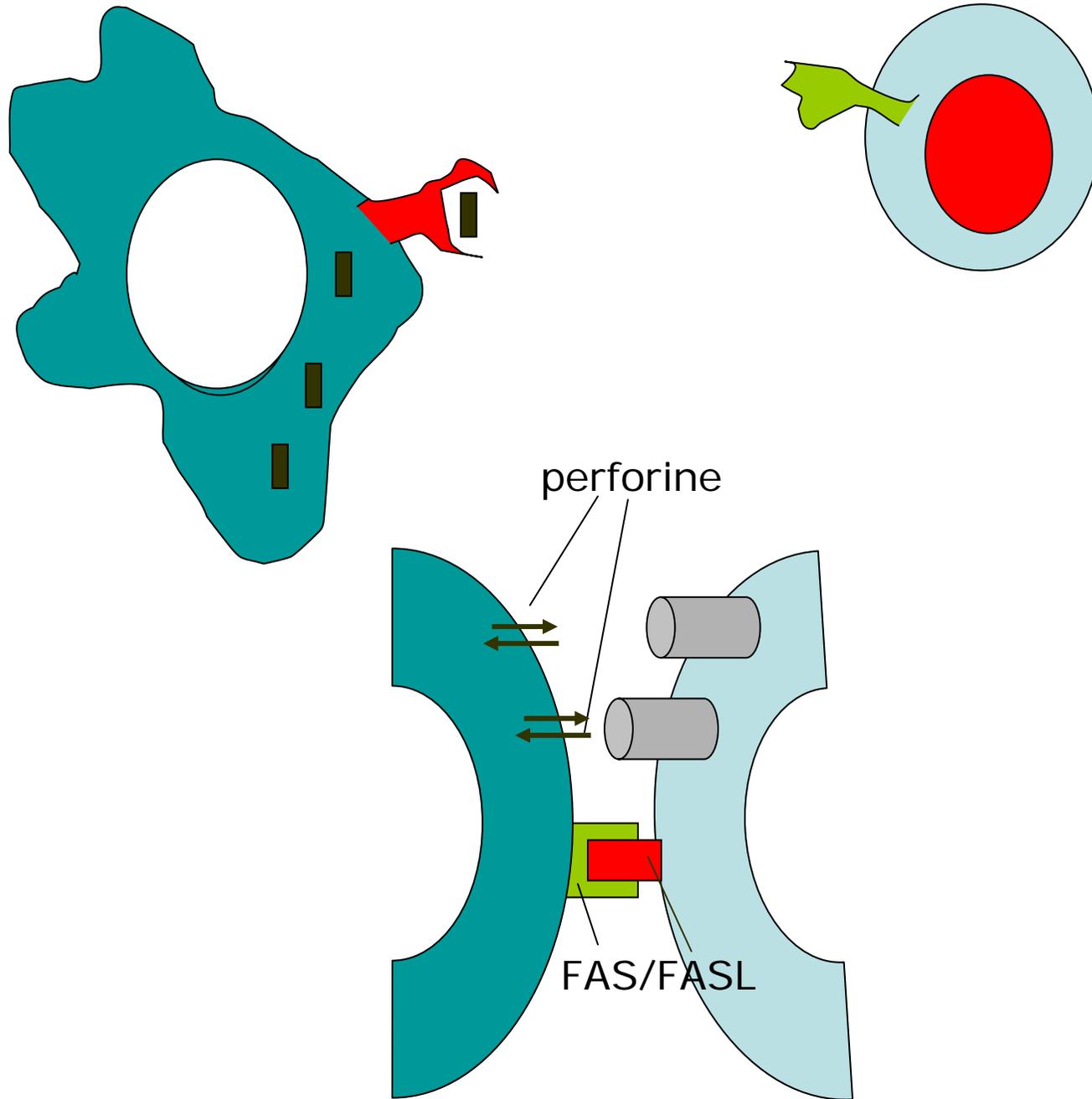
Reciproca attivazione tra macrofagi (o cellule APC) e linfociti Th



Il linfocita Th una volta attivato orchestra la risposta immunitaria mediante secrezione di interleuchine e contatti adesivi

I **linfociti T citotossici** (CD8) riconoscono le cellule che portano antigeni estranei che li espongono insieme a MHC-I (HLA-I) e le uccidono (perforine, FASL)





Un linfocito T citotossico manda in apoptosi una cellule infettata

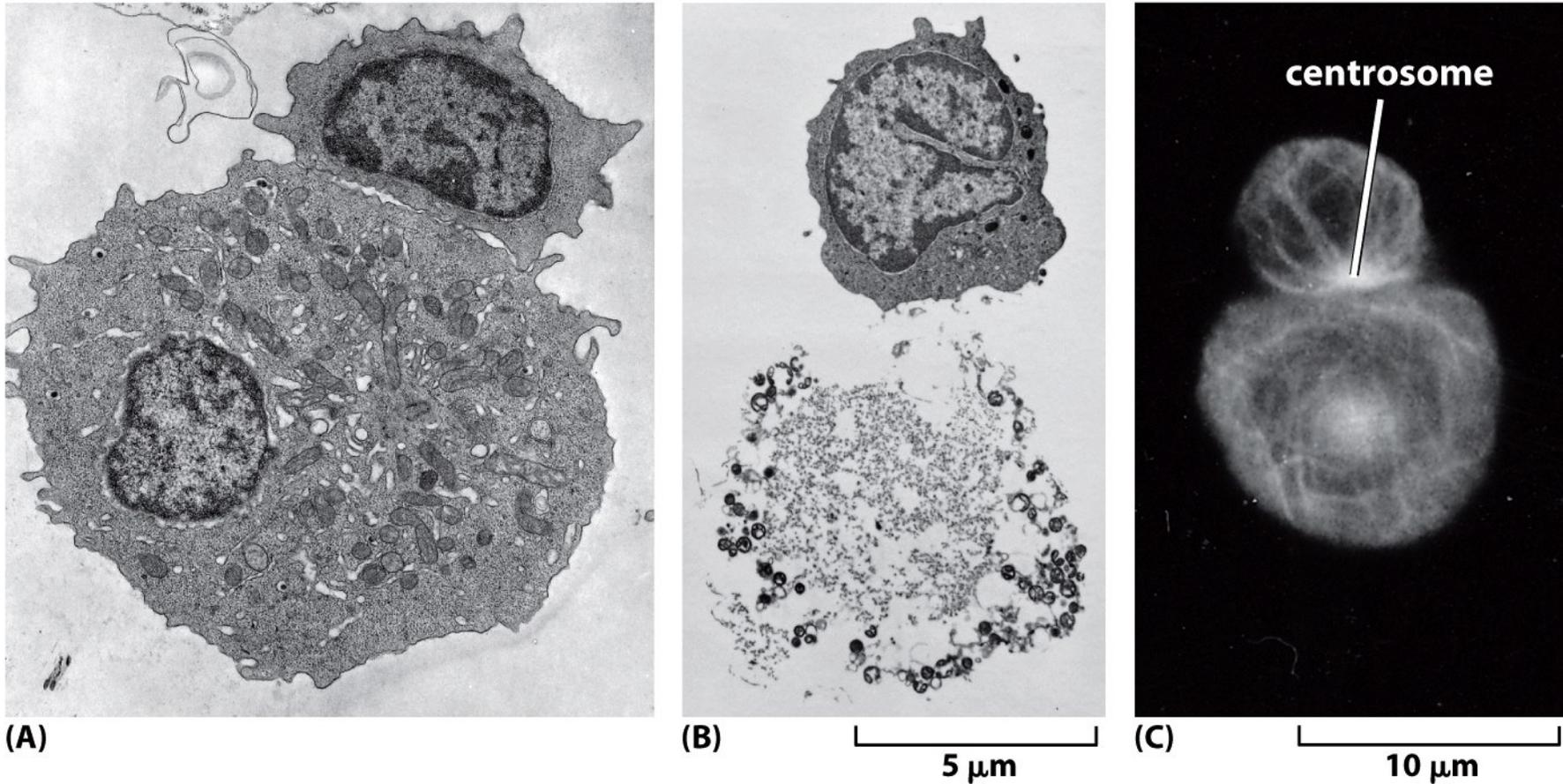
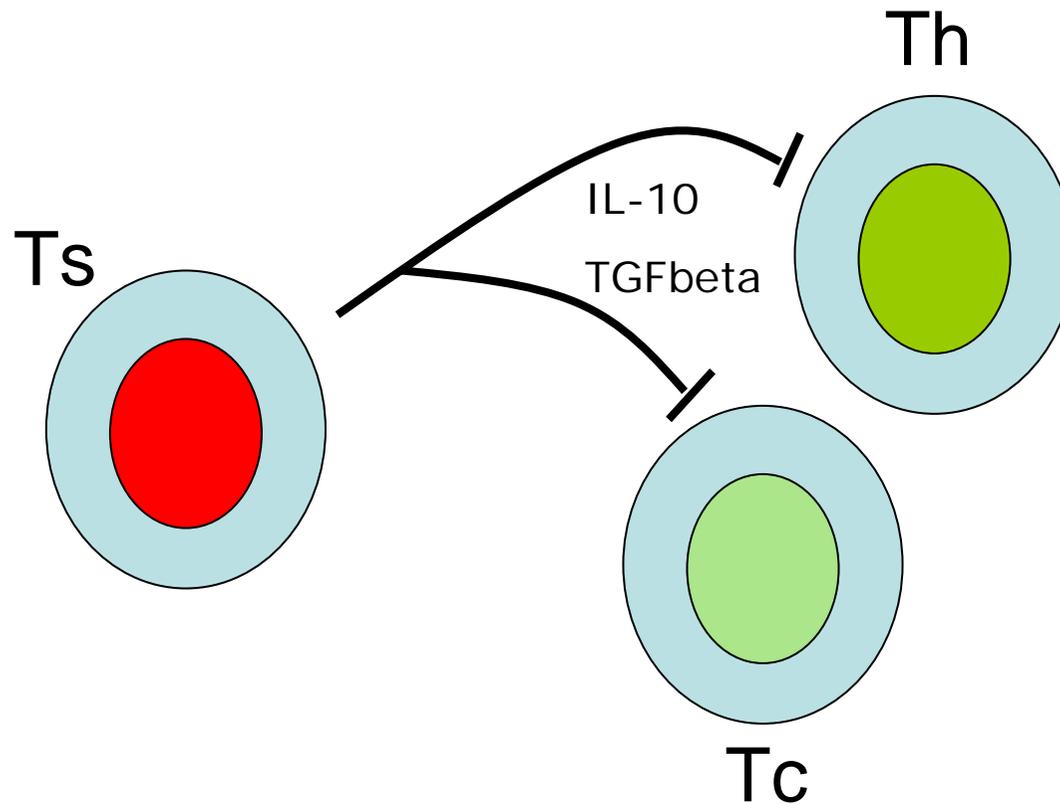
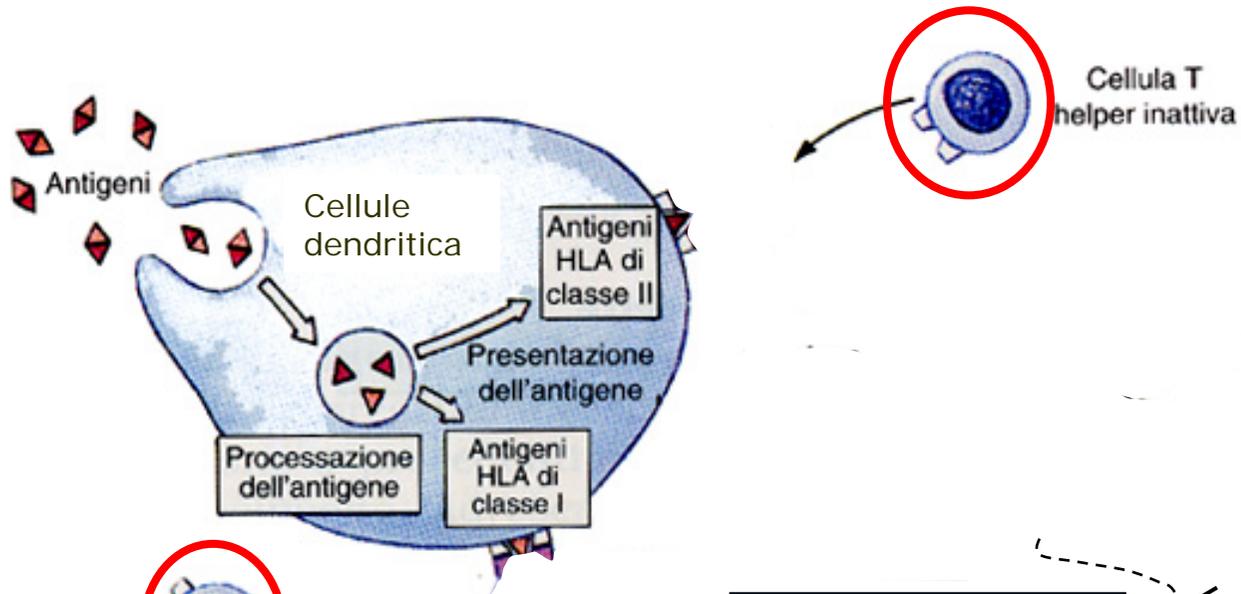


Figure 25-46 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

I **linfociti T soppressori** (CD4) derivano dai linfociti T helper attivati e producono molecole (IL-10, TGFbeta) che inibiscono l'attività degli altri linfociti terminando la risposta immunitaria





Cellule C citotossiche inattive

Cellule T helper attivano altre cellule producendo interleuchine e interferone gamma

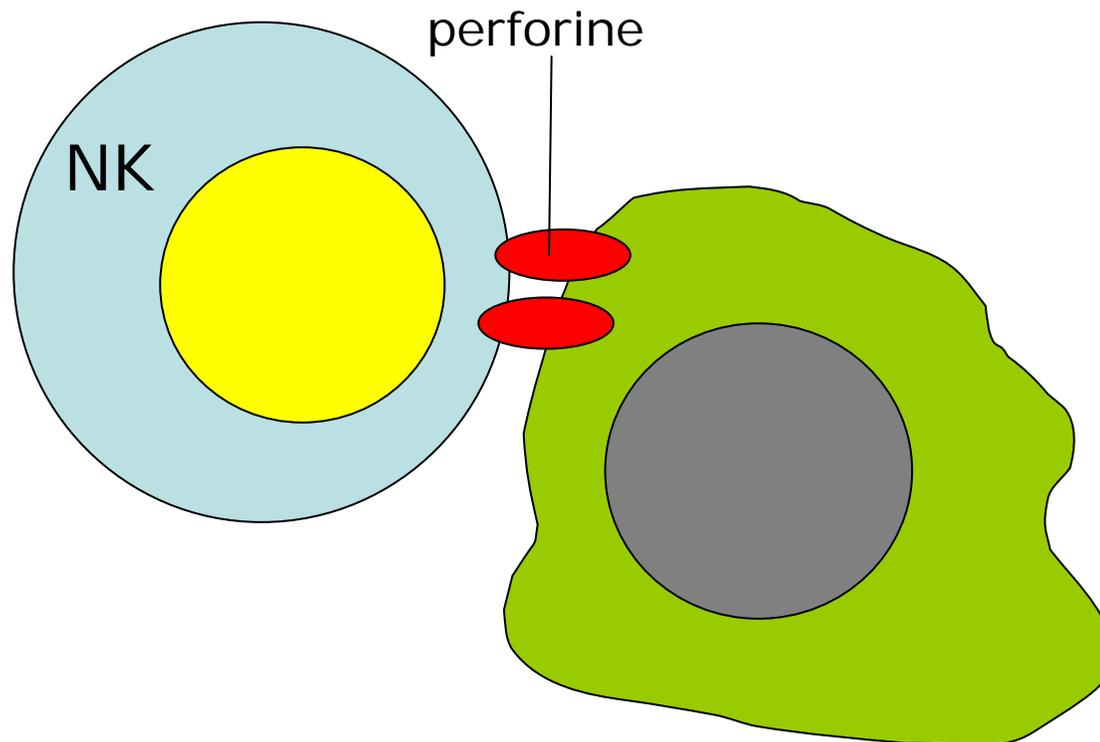
IL-10
TGFβ

IL-10
TGFβ



I linfociti NK

- Sono cellule di grandi dimensioni presenti sia nel sangue che negli organi linfoidi con numerosi lisosomi nel citoplasma. Non possiedono recettori anticorpali né TCR. Non è chiaro come riconoscono i loro bersagli che sono: cellule tumorali e infettate da virus



- Le difese del nostro corpo contro patogeni e non self

Immunità innata

Prima linea di difesa

Barriere meccaniche e chimiche

Seconda linea di difesa

Risposta infiammatoria (mastociti, eosinofili e basofili)

Attività dei macrofagi e neutrofili

Molecole presenti nei liquidi del nostro corpo (lisozima, lattoferrina e molte altre) e sistemi enzimatici (es: complemento)

Immunità acquisita

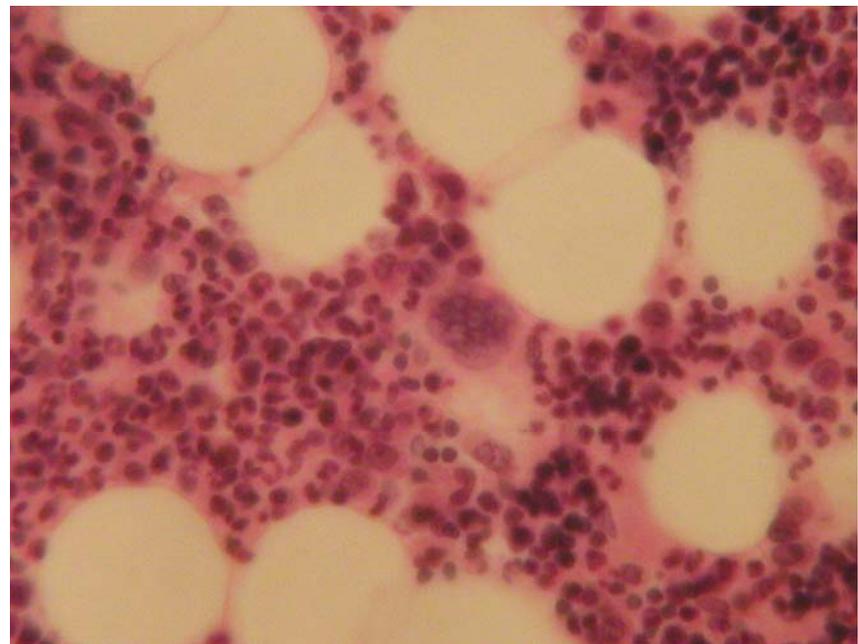
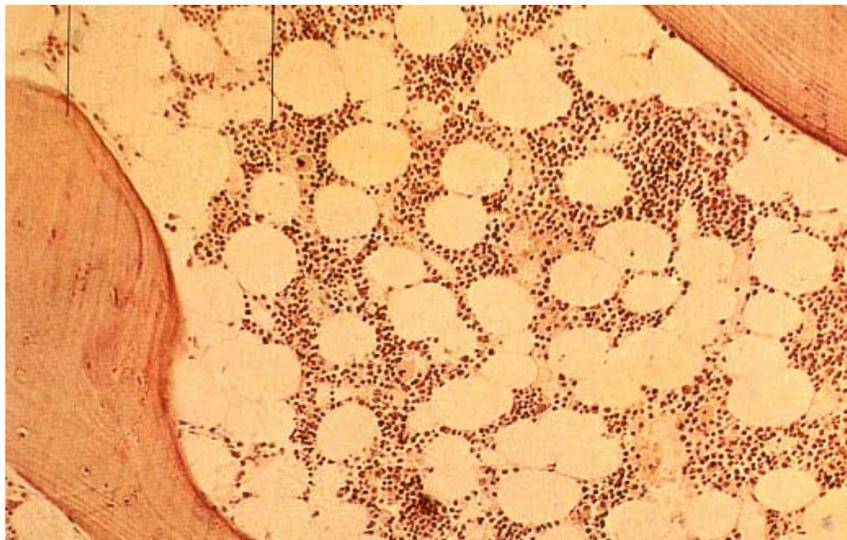
Terza linea di difesa

Risposta immunitaria umorale (linfociti B) e cellula mediata (linfociti T e NK)

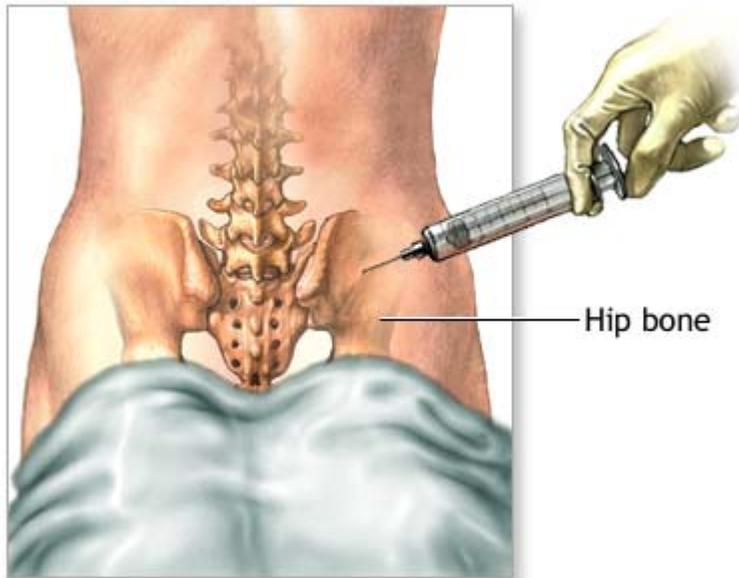
TESSUTO EMOPOIETICO

Midollo osseo: due varietà rosso e giallo.

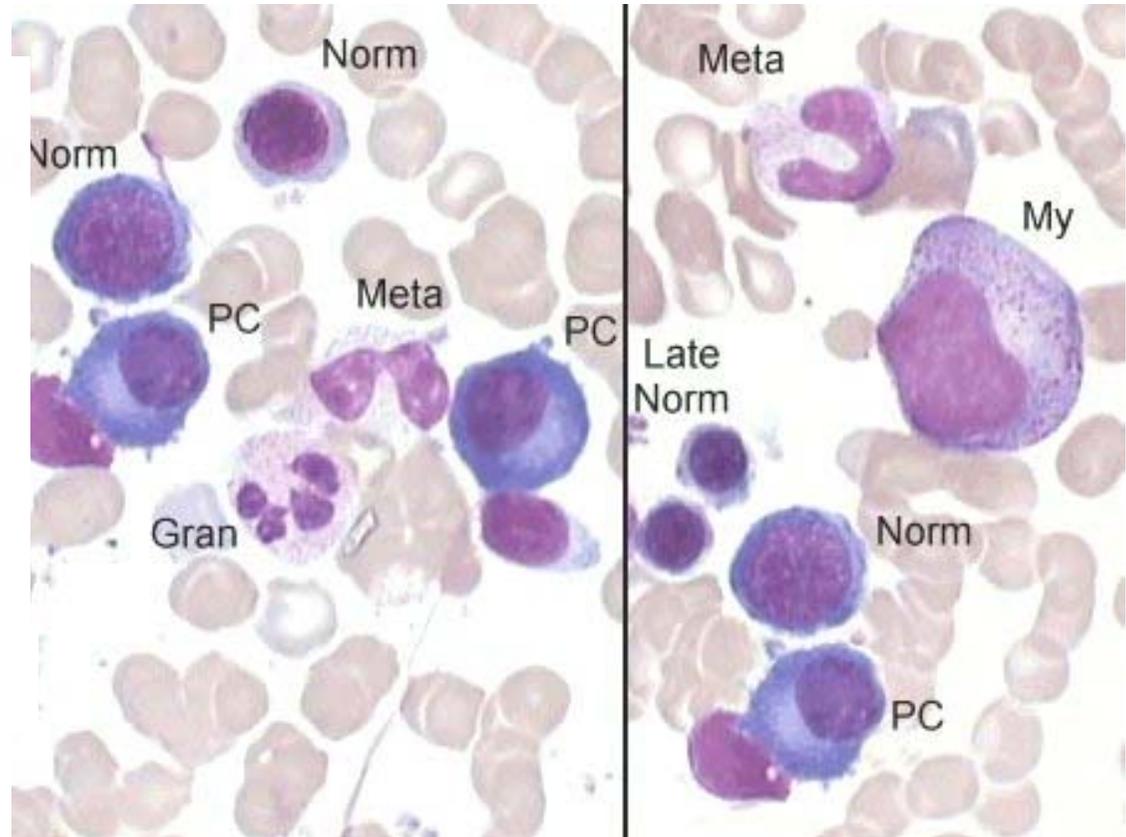
Il suo volume nell'adulto è di circa 3 litri. Il midollo rosso è quello più attivo nell'emopoiesi. E' contenuto negli spazi midollari di alcune ossa; quando invecchia si riempie di adipociti, perde la capacità emopoietica e viene chiamato giallo



Harvesting bone marrow from the donor

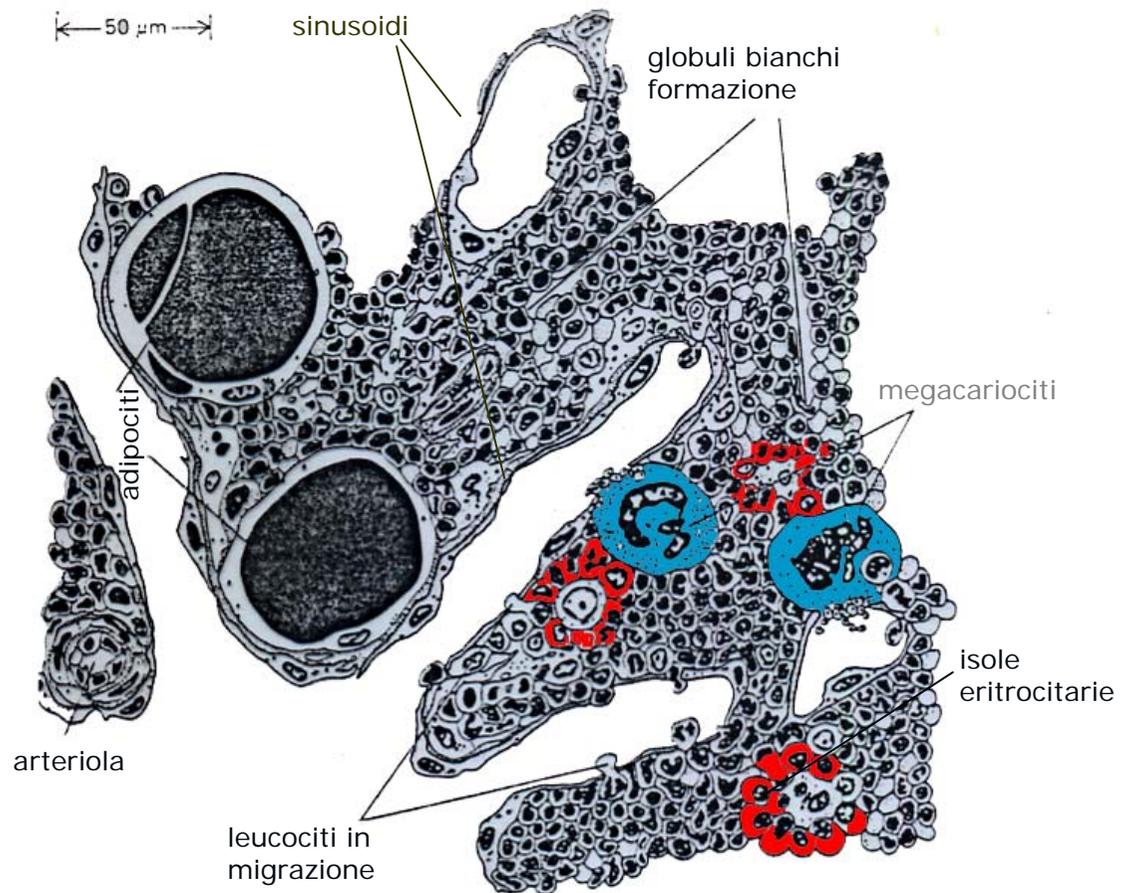
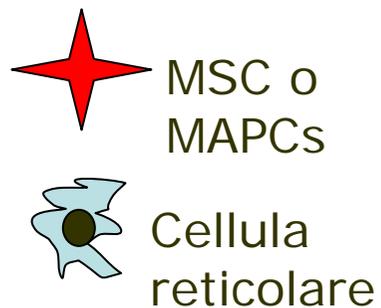


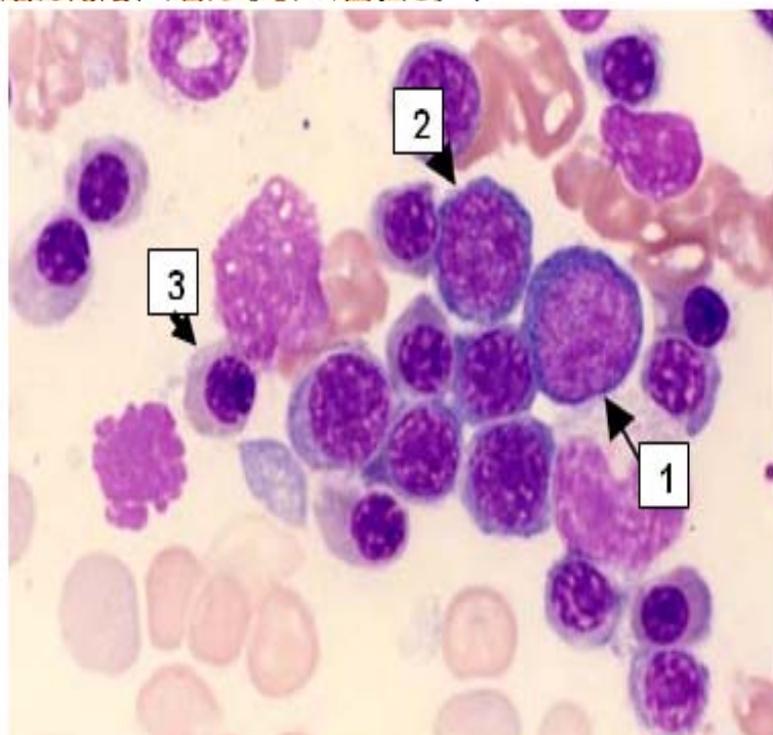
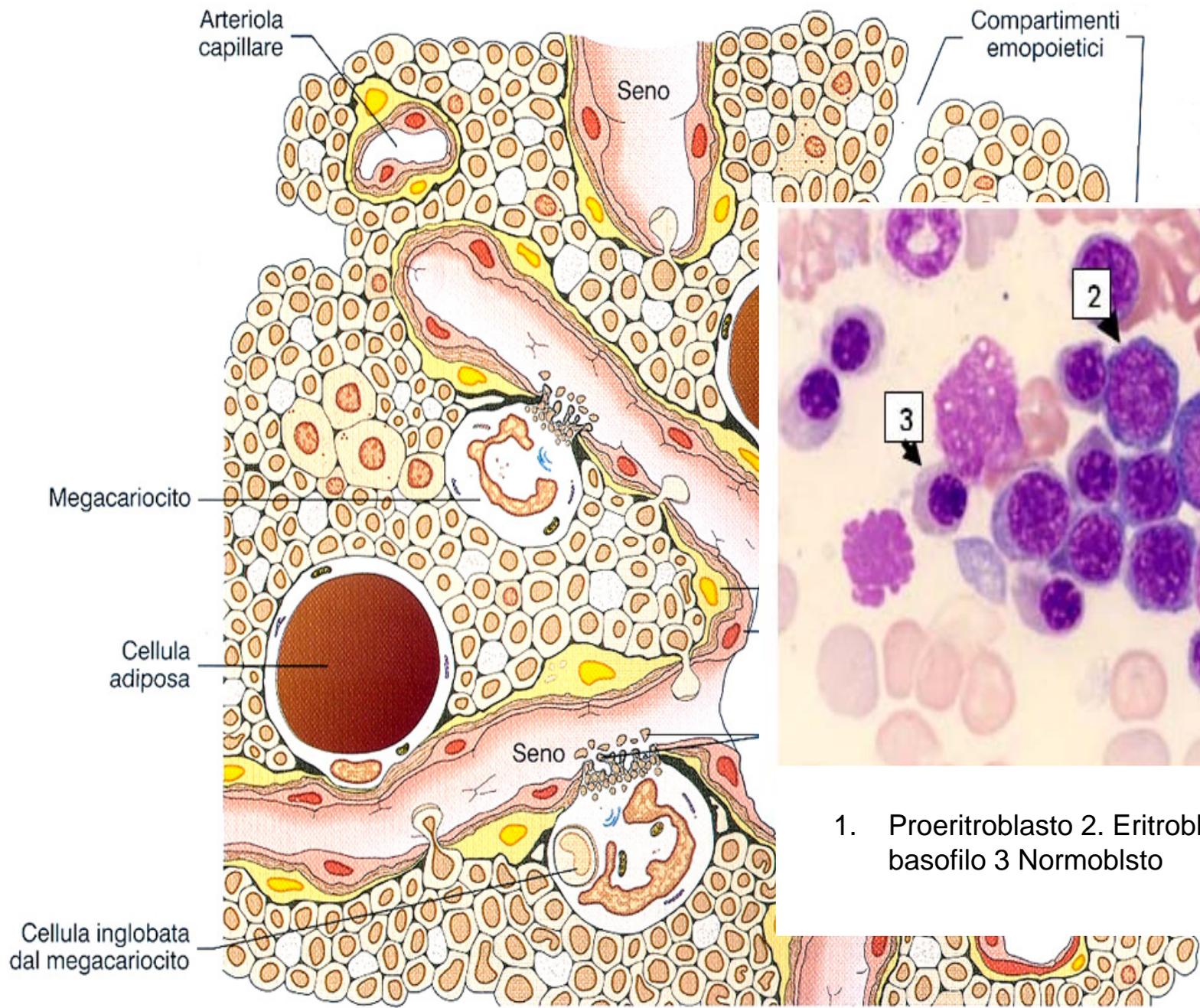
Il midollo osseo si preleva di norma dalla cresta dell'ileo o lo sterno e si studia istologicamente con il metodo dello striscio



Istologia del midollo osseo rosso:

tessuto mieloide: connettivo reticolare, sinusoidi e compartimenti delle cellule emopoietiche





1. Proeritroblasto 2. Eritroblasto basofilo 3 Normoblasto

i
e

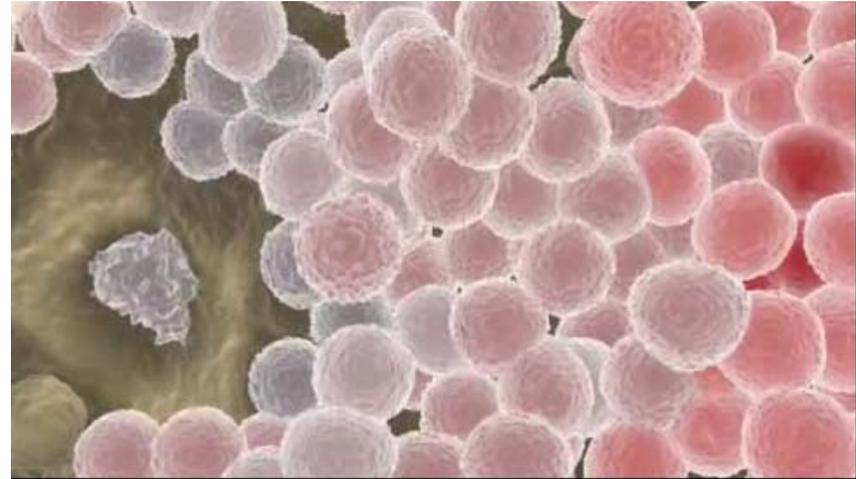
EMOPOIESI

- Per emopoiesi s'intende l'insieme dei processi di formazione di nuove cellule del sangue
- Nell'adulto l'emopoiesi ha luogo nel midollo osseo
- Ogni giorno vengono prodotti circa 50 miliardi di globuli rossi (2 miliardi l'ora)



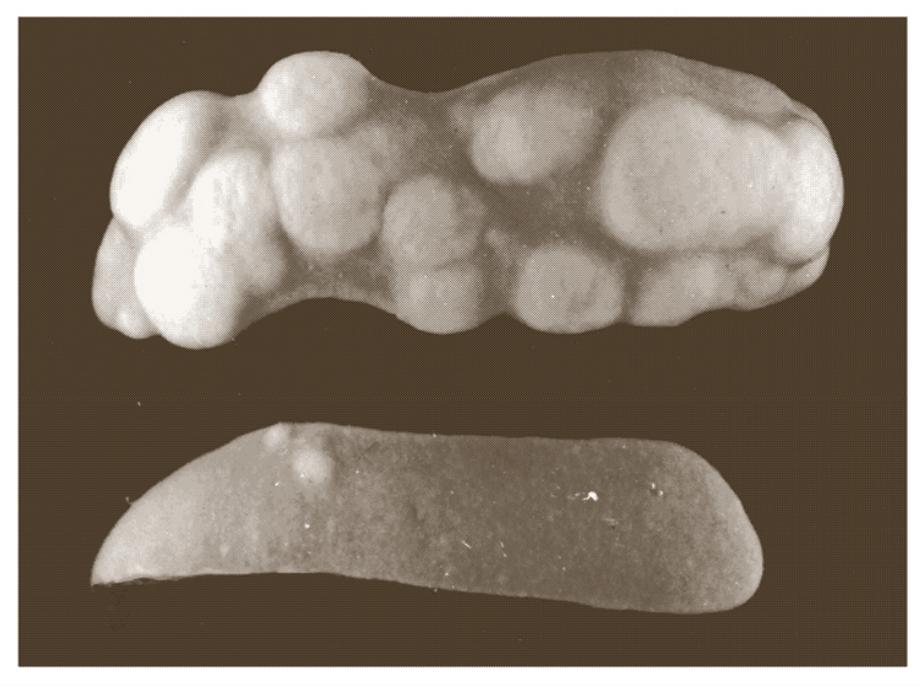
La cellula staminale emopoietica

- L'emopoiesi inizia da una cellula staminale emopoietica pluripotente (**P-HSC**)
- 1/10.000 delle cellule del midollo osseo
- Questa cellula si trova principalmente nel midollo osseo in una regione a ridosso dell'osso chiamata "nicchia" delle PHSCs; è in grado di moltiplicarsi rimanendo indifferenziata e allo stesso tempo di differenziare in progenitori mieloidi e linfoidi

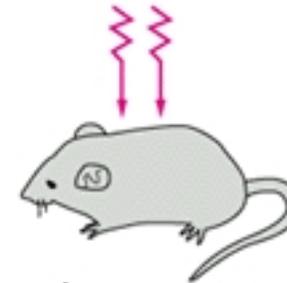


La scoperta delle PHSCs

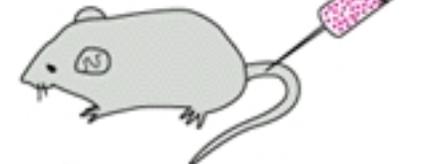
- Till and McCulloch (anni '60)



x-irradiation halts blood cell production; mouse would die if no further treatment was given



INJECT BONE MARROW CELLS FROM HEALTHY DONOR



mouse survives; 2 weeks after infection, many newly formed blood cells are in circulation

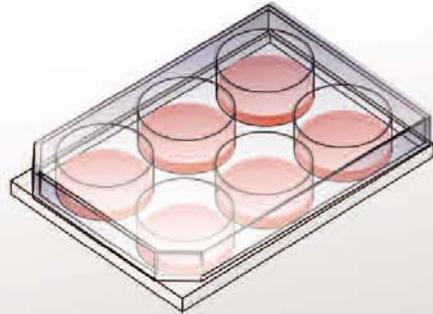


EXAMINATION OF SPLEEN REVEALS LARGE NODULES ON ITS SURFACE



each spleen nodule contains a clone of hemopoietic cells, descended from one of the injected bone marrow cells

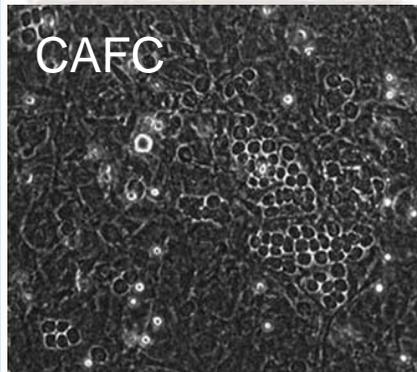
in vitro assays



HSC

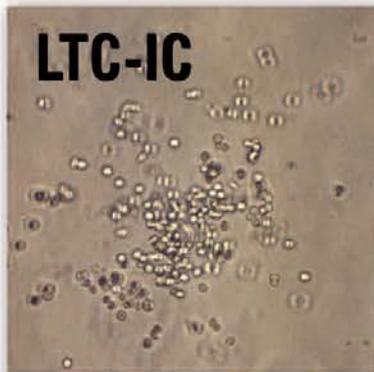


in vivo assays



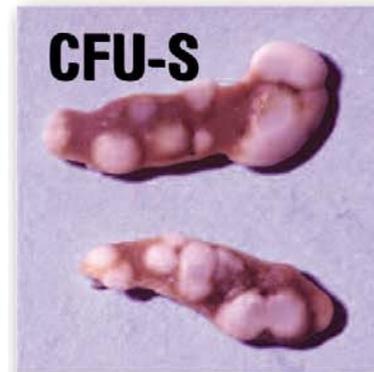
CAFC

growth as "cobblestones"
for 5 to 7 weeks



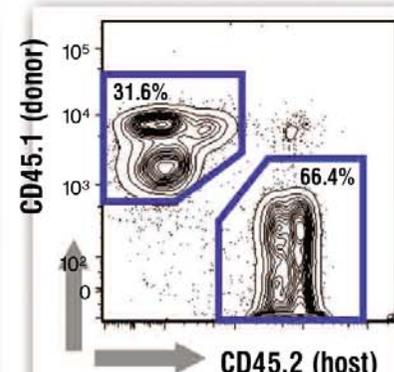
LTC-IC

Maintenance of progenitors
for 5 to 7 weeks



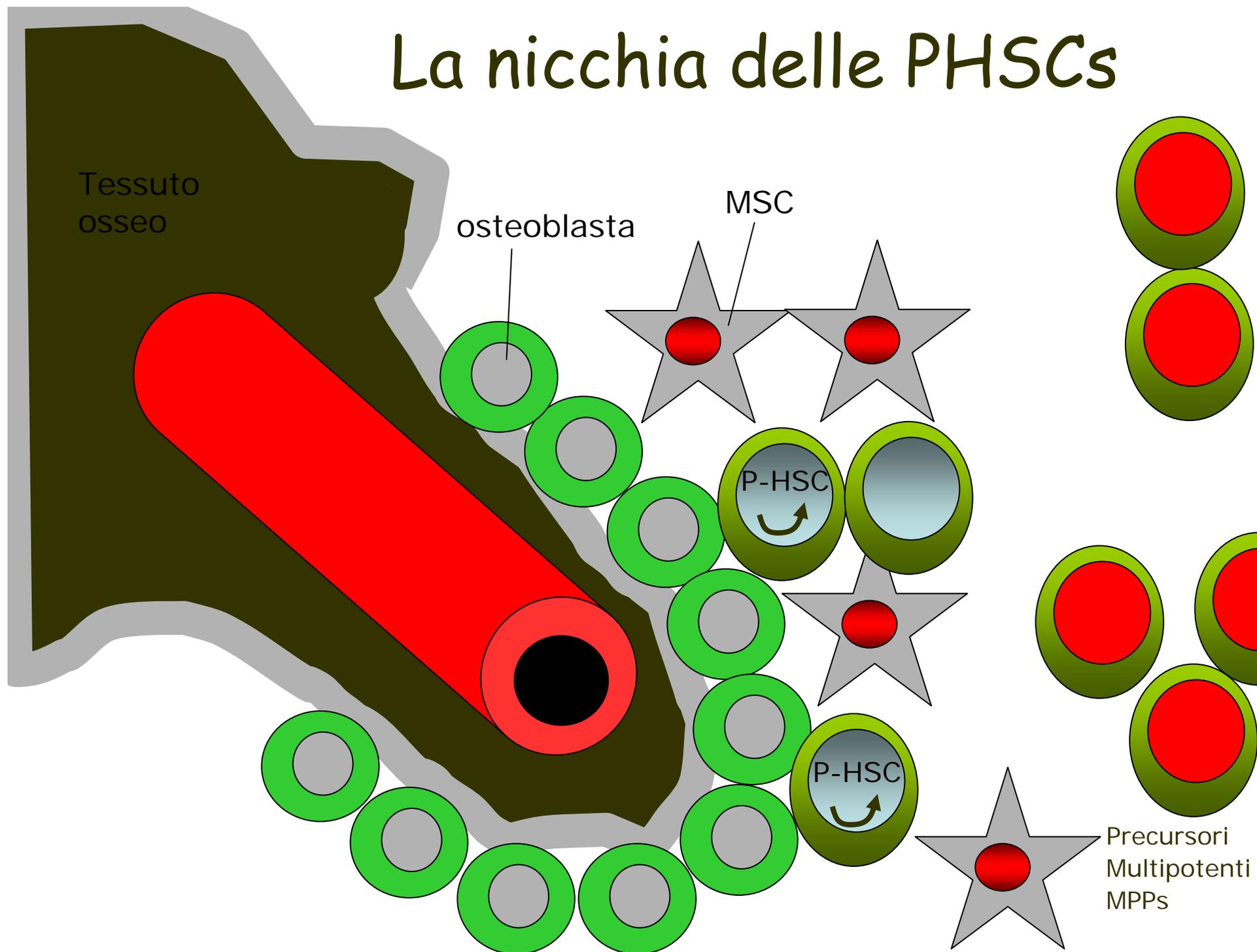
CFU-S

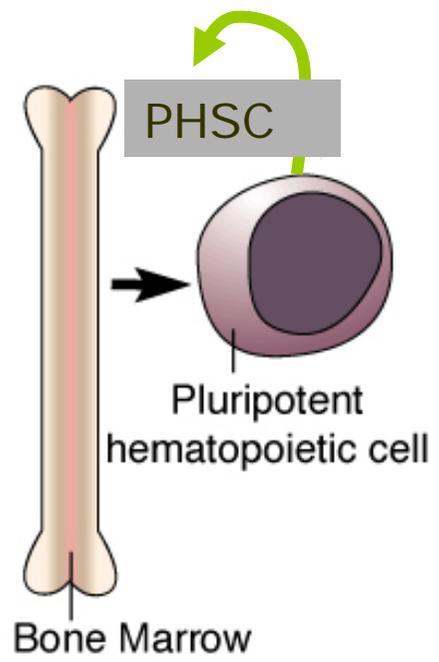
Short-term assays (CFU-S)



Long-term reconstitution

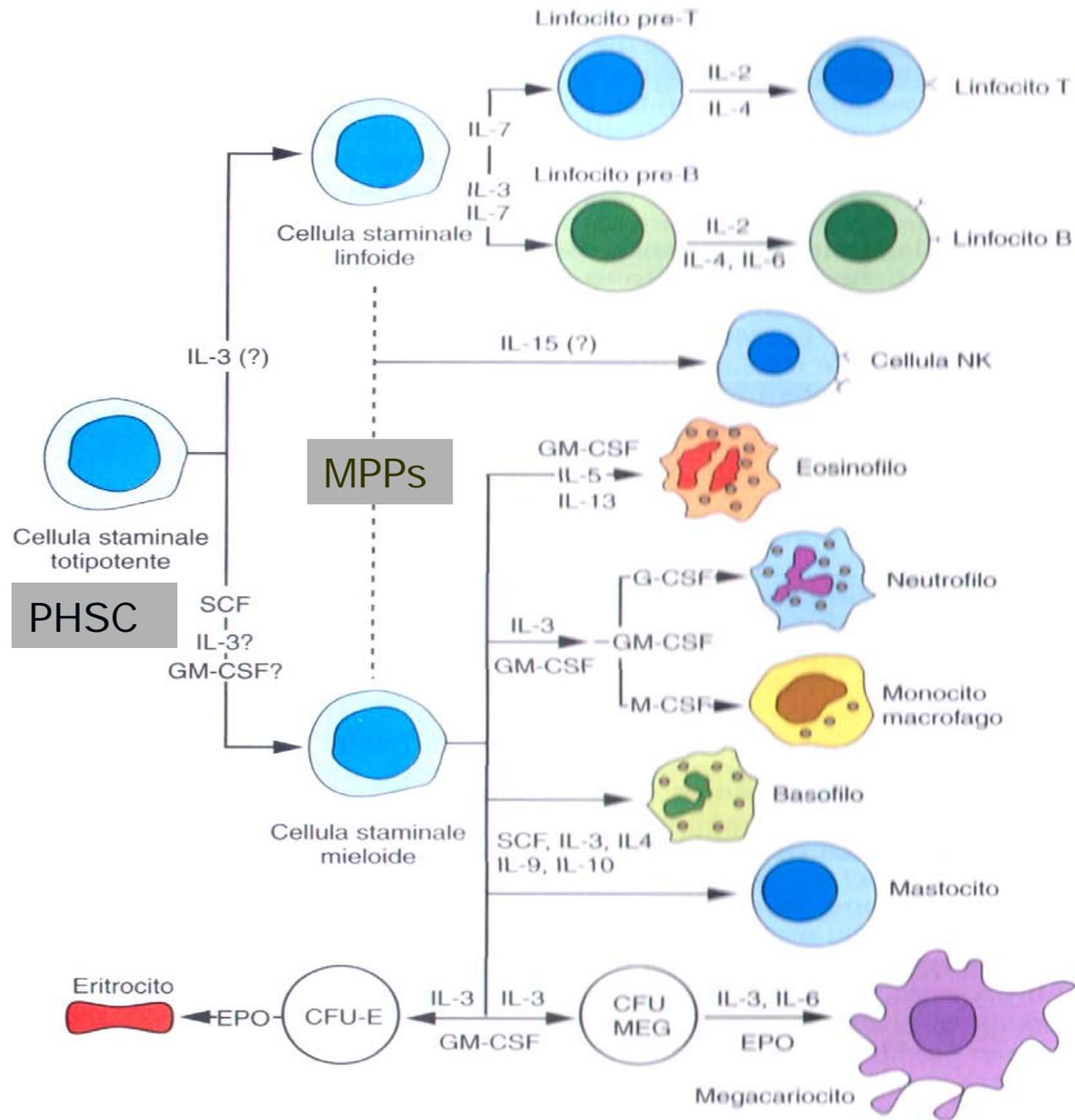
La nicchia delle PHSCs

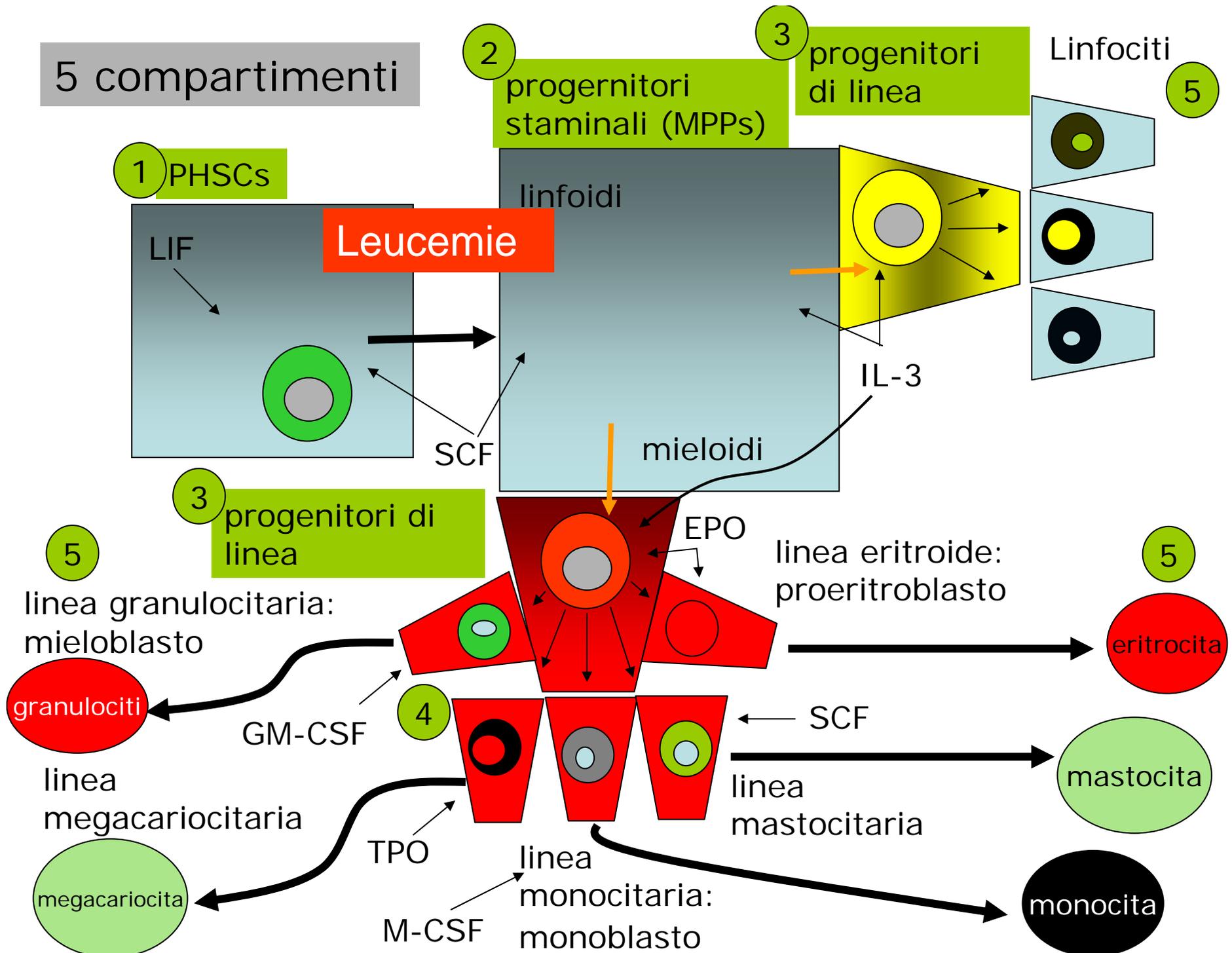




L'emopoiesi è regolata da proteine chiamate fattori di crescita o citochine che controllano la proliferazione e il differenziamento di tutte le cellule emopoietiche

Tabella 10-6. Fattori di crescita emopoietici		
Fattori	Azione principale	Origine
Fattore delle cellule staminali	Promuove l'emopoiesi osseo	Cellule stromali del midollo
GM-CSF	Promuove la mitosi di CFU-GM e la differenziazione; facilita l'attività dei granulociti	Linfociti T, cellule endoteliali
G-CSF	Promuove la mitosi di CFU-G e la differenziazione, facilita l'attività dei neutrofilii	Macrofagi, cellule endoteliali
M-CSF	Promuove la mitosi di CFU-M e la differenziazione	Macrofagi, cellule endoteliali
IL-1	Assieme a IL-3 e IL-6 promuove la proliferazione di PHSC, CFU-S e CFU-Ly, sopprime i precursori della serie eritrocitaria	Monociti, macrofagi, cellule endoteliali
IL-2	Stimola l'attivazione della mitosi dei linfociti T e B, induce il differenziamento delle cellule NK	Attivati da linfociti T
IL-3	Assieme a IL-1 e IL-6 promuove la proliferazione di PHSC, CFU-S e CFU-Ly, come tutti i precursori totipotenti (ad eccezione dei linfociti B e T)	Attivati da linfociti T e B
IL-4	Stimola l'attivazione dei linfociti B e T e lo sviluppo dei mastociti e dei basofili	Attivati da linfociti T
IL-5	Promuove la mitosi di CFU-Eo e attiva gli eosinofili	Linfociti T
IL-6	Assieme a IL-3 e IL-6 promuove la proliferazione di PHSC, CFU-S e CFU-Ly, inoltre facilita la differenziazione delle CTL e dei linfociti B	Monociti e fibroblasti
IL-7	Promuove la differenziazione di CFU-LyB, intensifica la differenziazione delle cellule NK	Cellule reticolari avventiziali?
IL-8	Induce la migrazione e degranulazione dei neutrofilii	Leucociti, cellule endoteliali, cellule del muscolo liscio
IL-9	Induce la proliferazione ed attivazione dei mastociti, modula la produzione di IgE, promuove la proliferazione dei linfociti T helper	Linfociti T helper
IL-10	Inibisce la produzione di citochine da parte dei macrofagi, linfociti T e delle cellule NK; facilita la differenziazione delle CTL e la proliferazione dei linfociti B e mastociti	Macrofagi e linfociti T helper
IL-12	Stimola le cellule NK, potenzia le funzioni delle cellule NK e CTL	Macrofagi
Interferone γ	Attiva i linfociti B e i monociti, potenzia la differenziazione di CTL, aumenta l'espressione degli HLA di classe II	Linfociti T e cellule NK
Eritropoietina	Differenziazione di CFU-E; mitosi di BFU-E	Cellule endoteliali della rete capillare peritubulare del rene; epatociti
Trombopoietina	Proliferazione e differenziazione di CFU- meg e megacarioblasti	Non noto

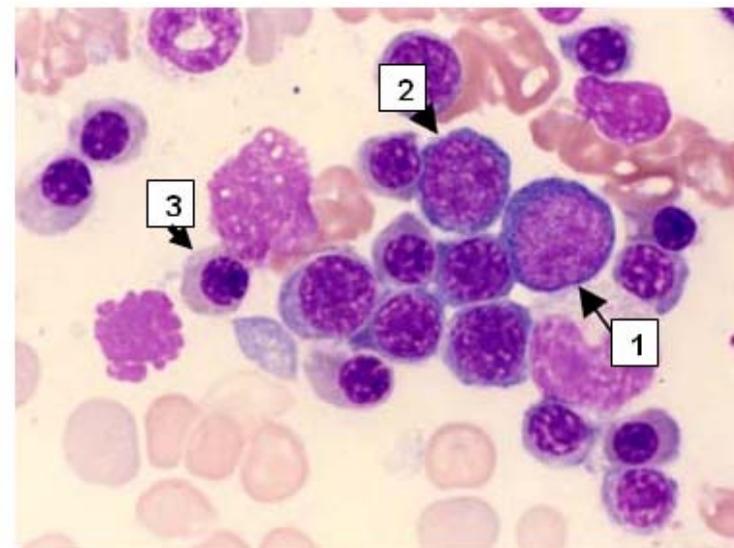
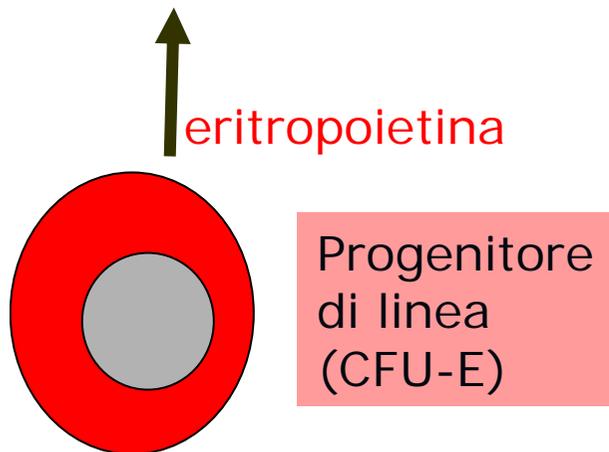
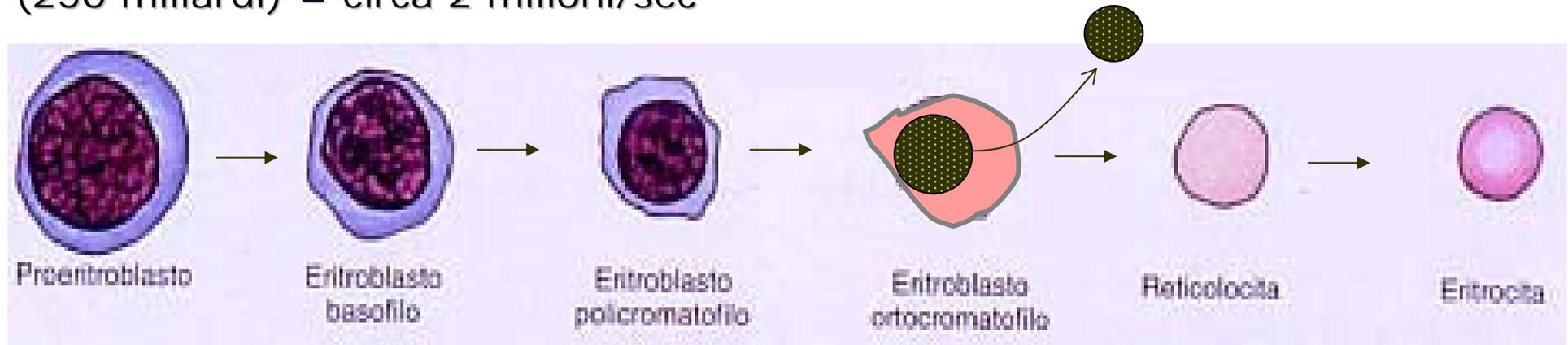




Eritropoiesi

La formazione dei globuli rossi:

ogni giorno vengono prodotti 2.5×10^{11} globuli rossi = 250.000.000.000 (250 miliardi) = circa 2 milioni/sec



1. Proeritroblasto 2. Eritroblasto basofilo 3 Normoblasto

eritropoiesi

e. ortocromatico

eritroblasti basofili

e. policromatofilo

P-HSC

MPP

CFU-E

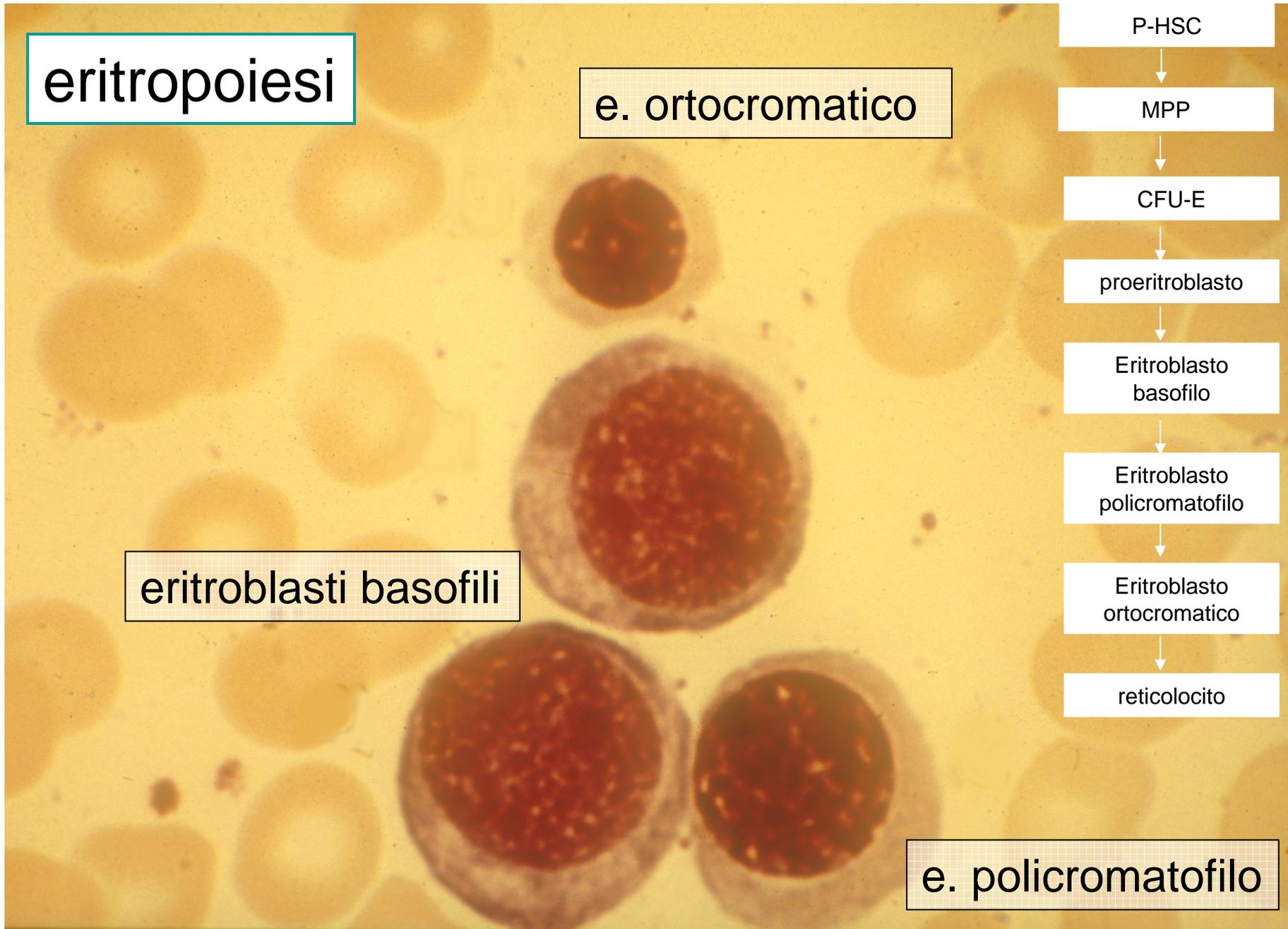
proeritroblasto

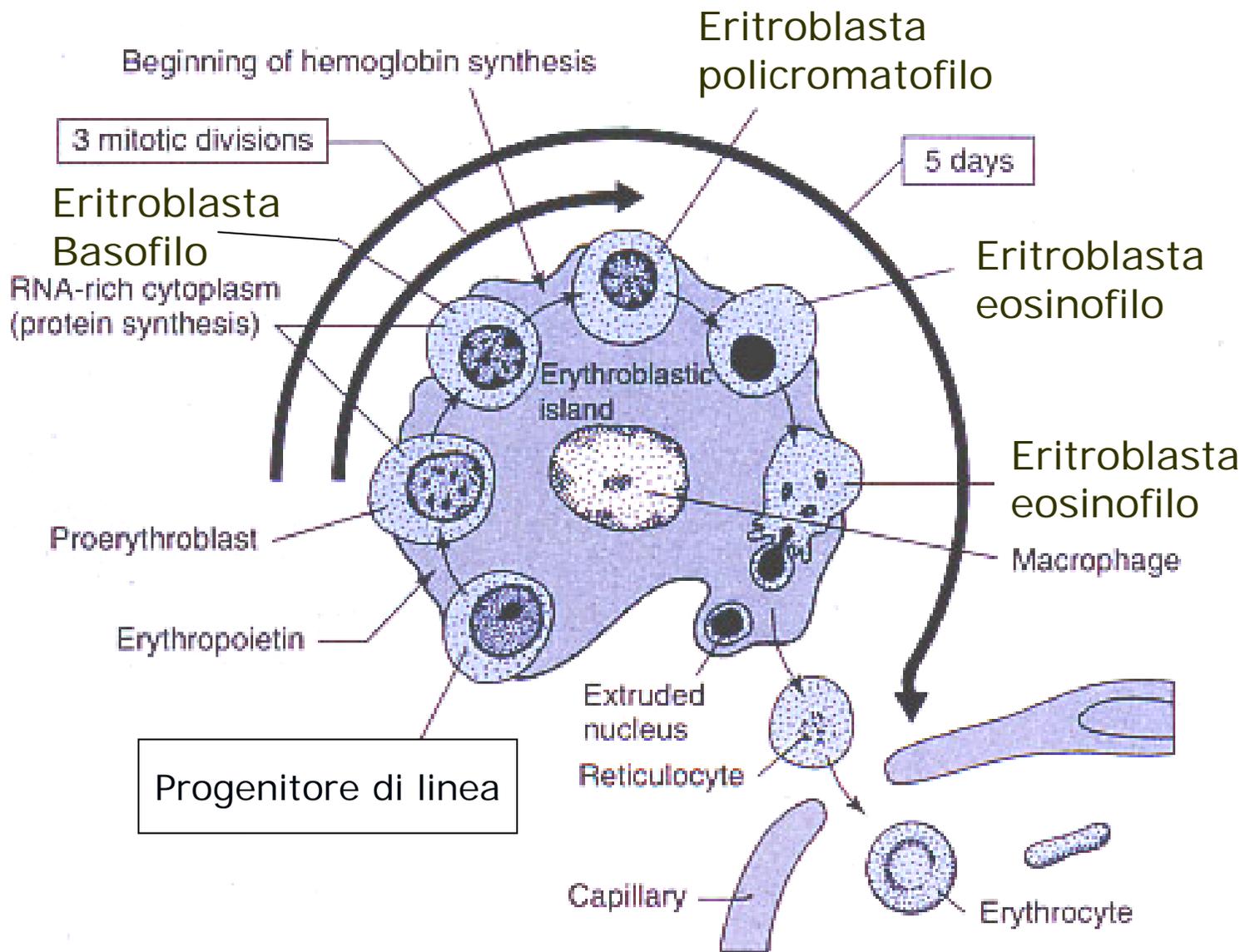
Eritroblasto
basofilo

Eritroblasto
policromatofilo

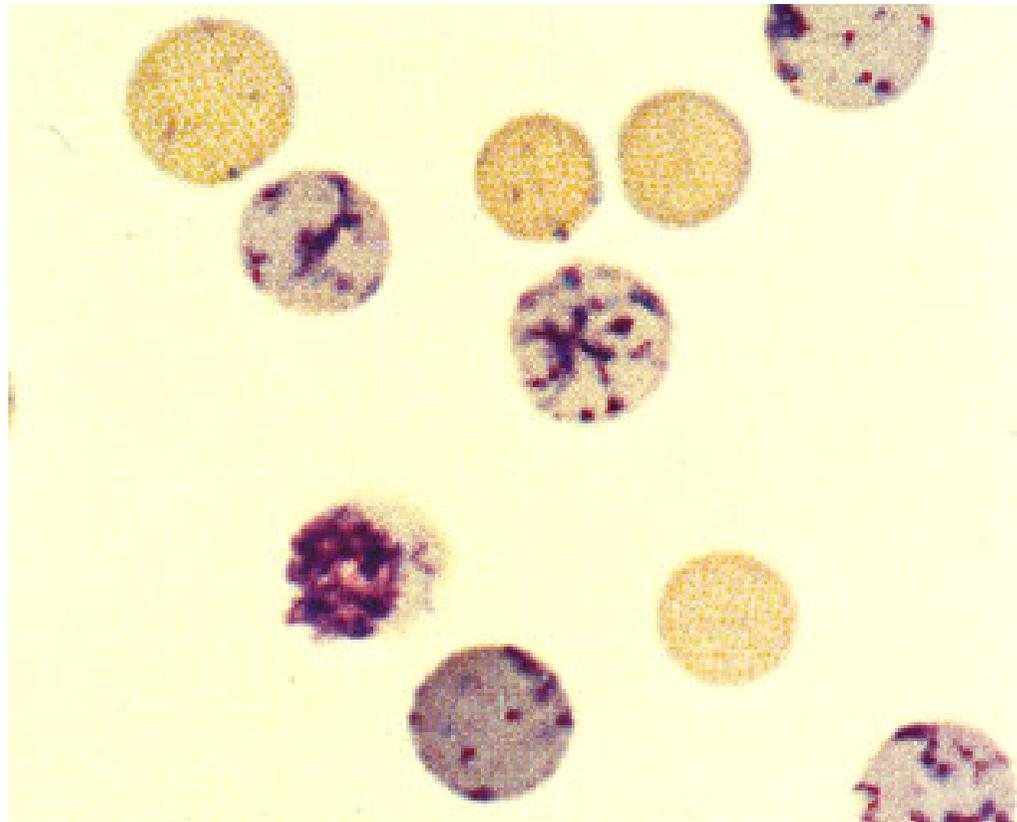
Eritroblasto
ortocromatico

reticolocito

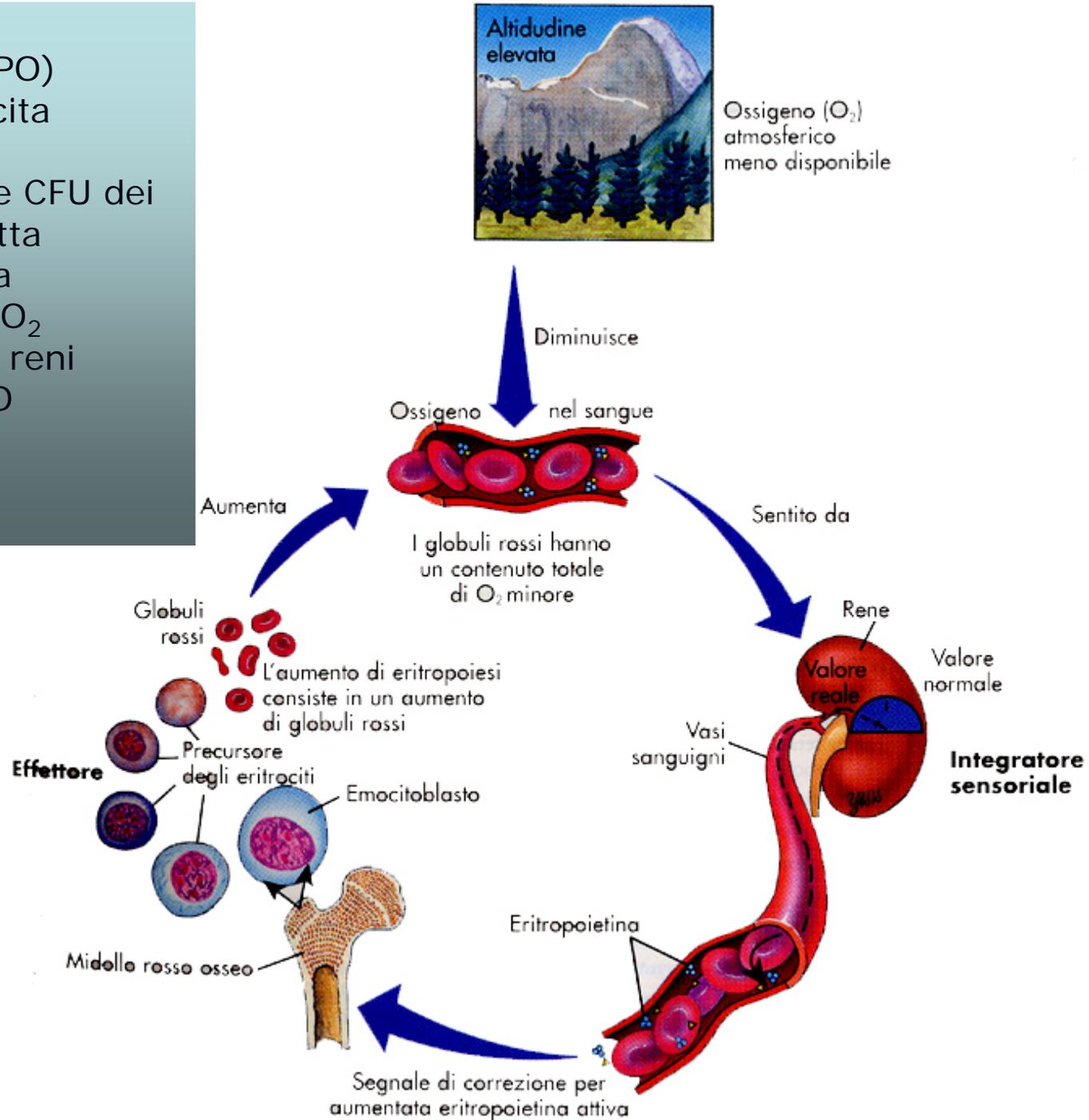




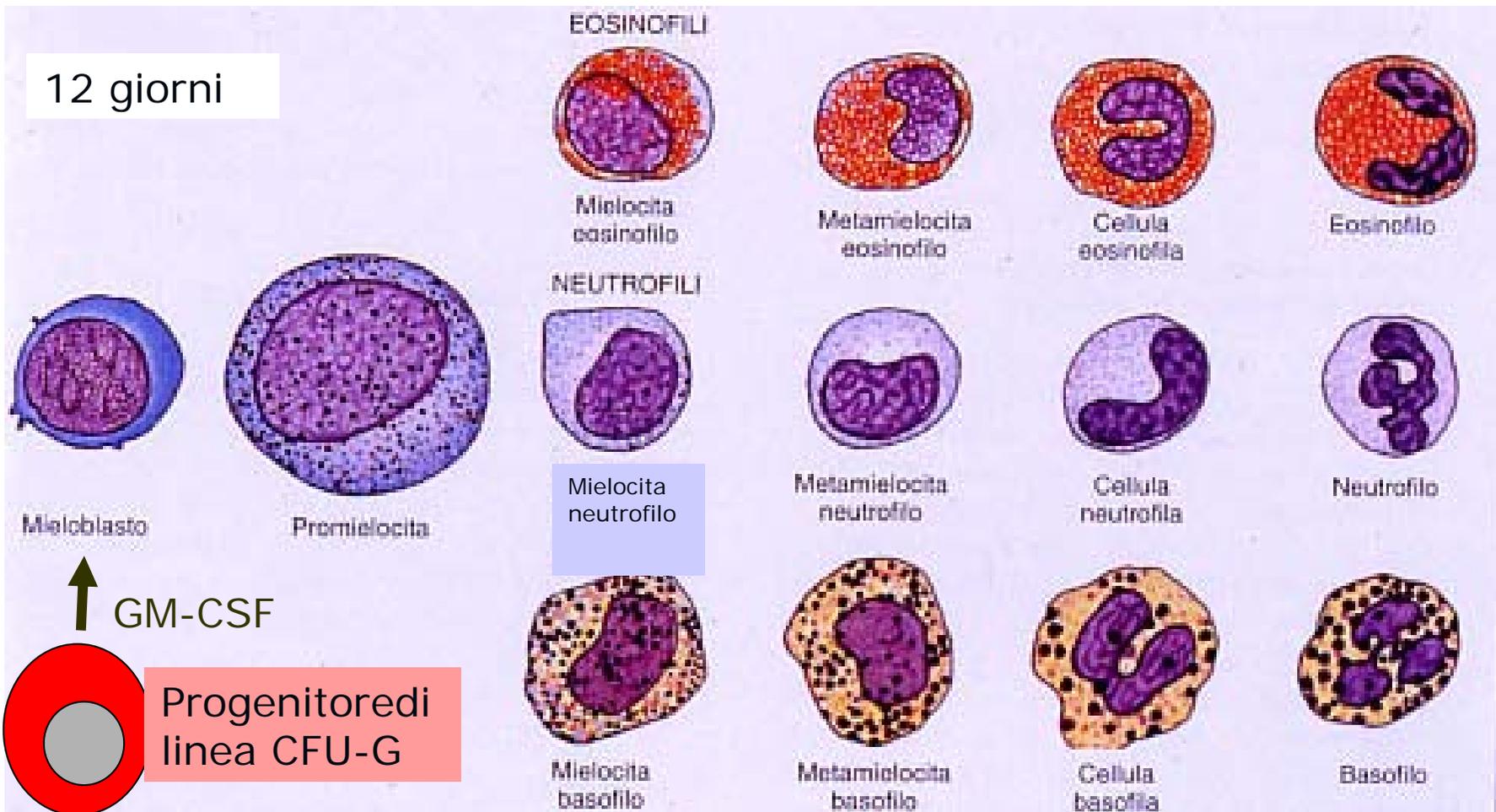
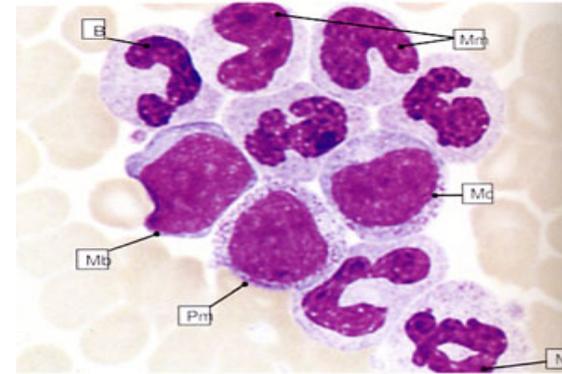
Reticolociti: possono trovarsi anche nel sangue ad una concentrazione di circa lo 0.8% dei globuli rossi circolanti, si colorano con il blu di cresile o metilene



L'eritropoietina (EPO) è il fattore di crescita necessario per la proliferazione delle CFU dei GR; l'EPO è prodotta dai reni; quando la concentrazione di O_2 nell'aria è bassa, i reni producono più EPO per aumentare l'eritropoiesi

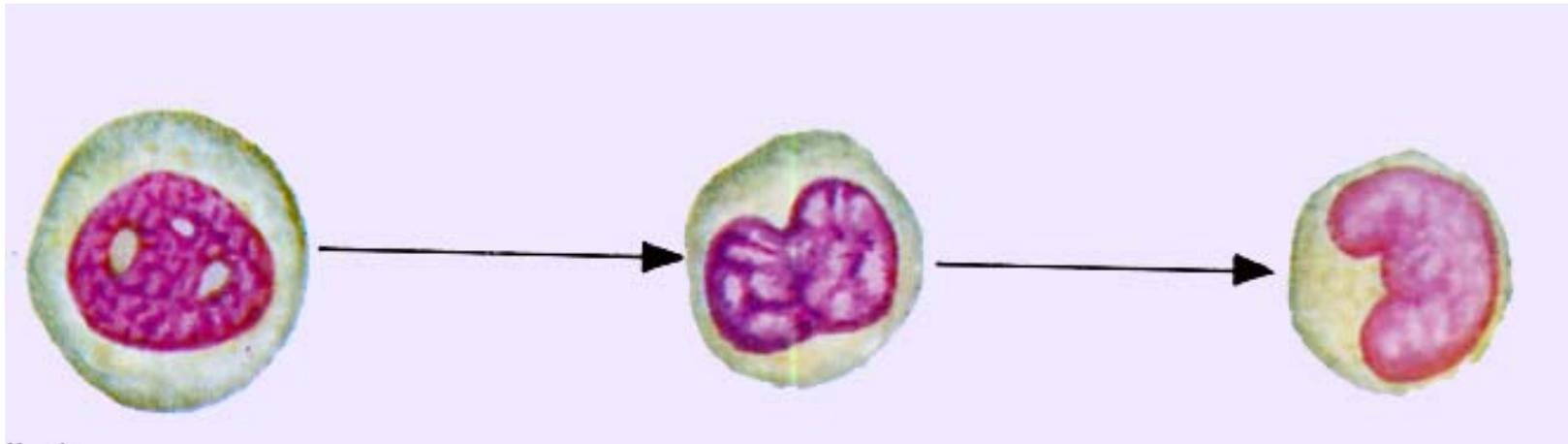


Granulocitopoiesi:
 formazione dei granulociti;
 ogni giorno vengono prodotti circa 70-100
 miliardi di nuovi granulociti



Monocitopoiesi: formazione dei monociti

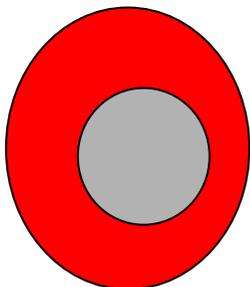
3 giorni



Monoblasto

Promonocito

Monocito

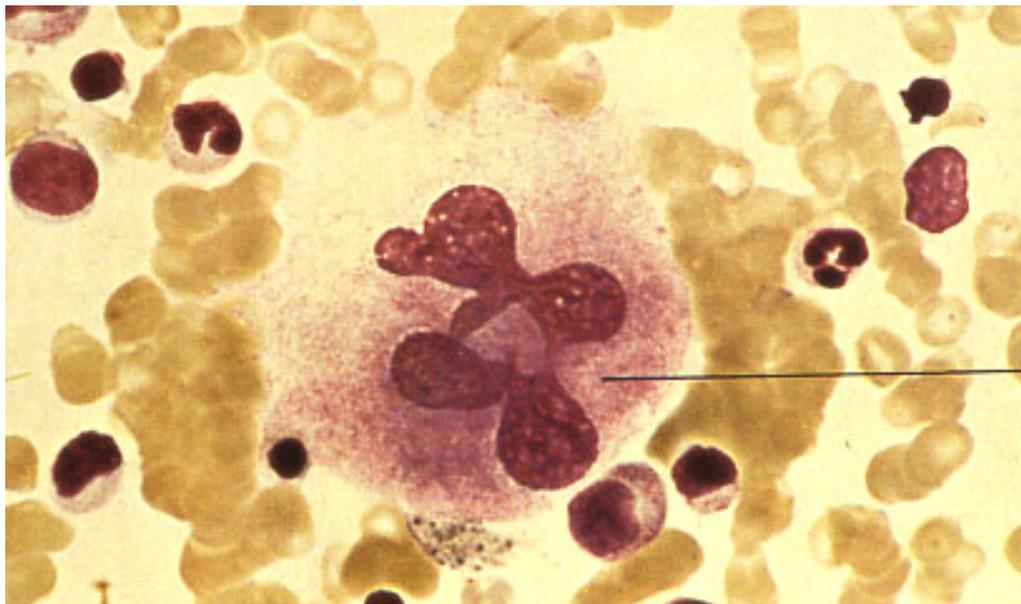


Progenitore di
linea CFU-M

Trombocitopoiesi

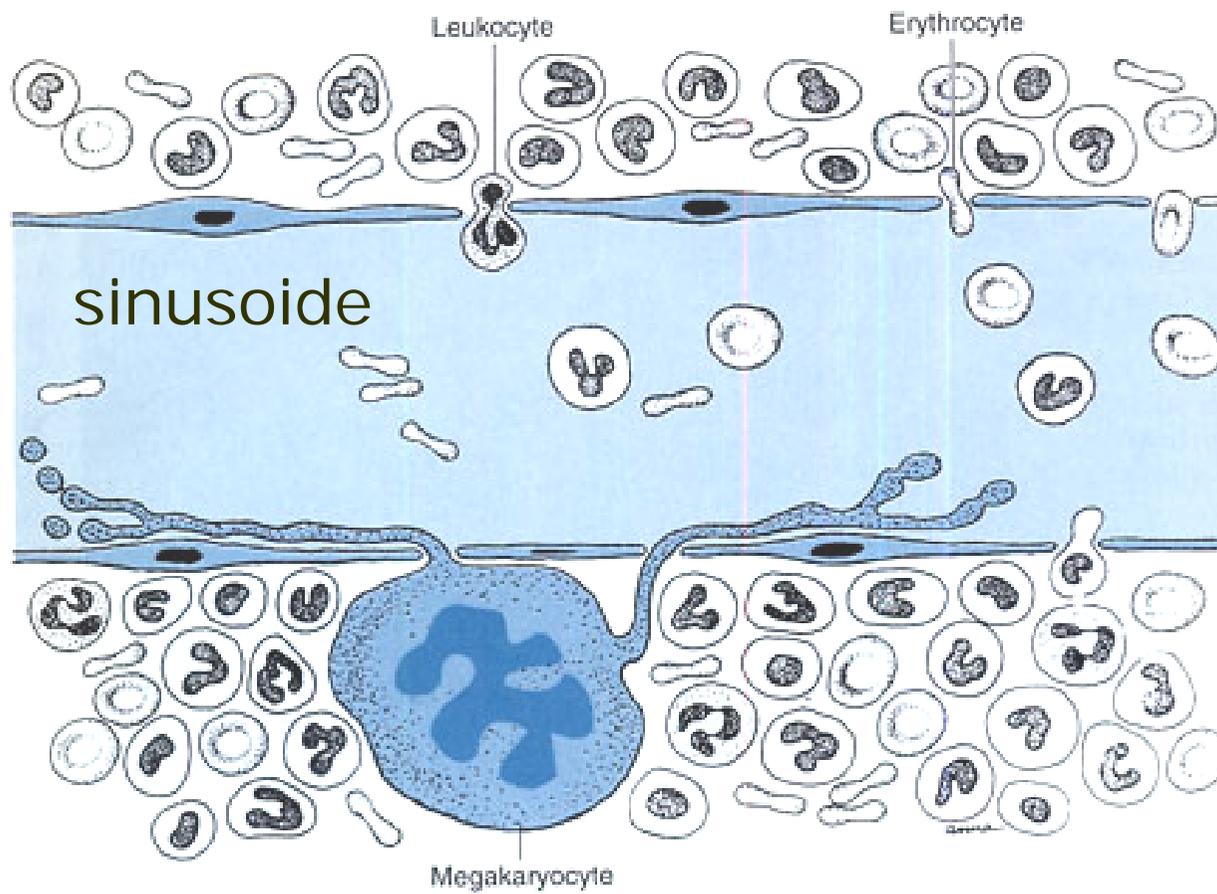
Il progenitore delle piastrine, CFU-Meg, da origine ad una cellula molto voluminosa, il **megacarioblasto** (IL-1, IL-3, EPO) che va incontro ad endomitosi, per cui il nucleo diventa poliploide (fino a 64N). Al termine di tale processo si forma il **megacariocita** (diametro 40-100 μm). Durata del processo 10 giorni. Circa 300 miliardi di nuove piastrine al giorno.

I megacariociti si dispongono vicino ai sinusoidi emettendo prolungamenti che si frammentano in piastrine.

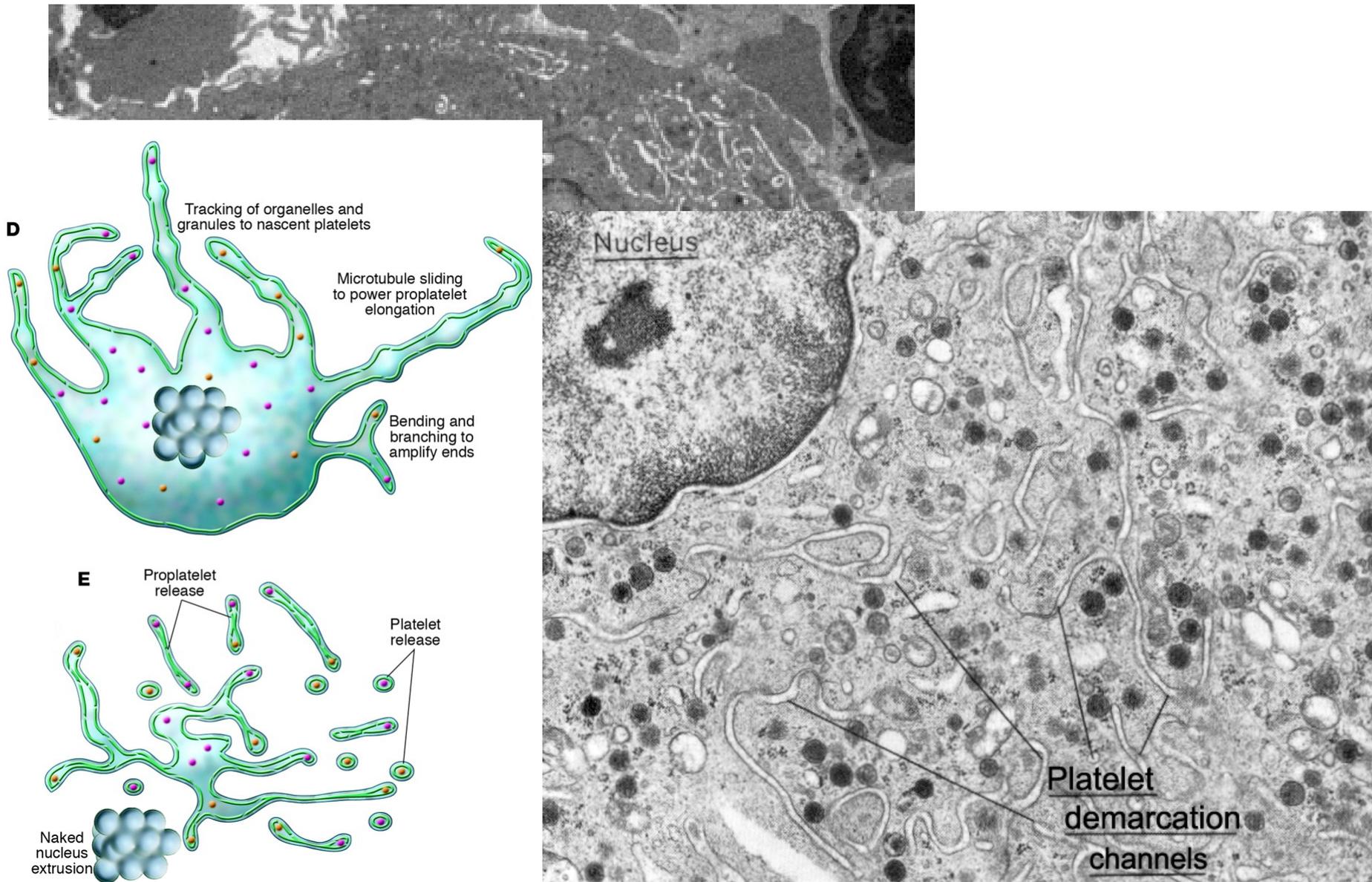


megacariocita



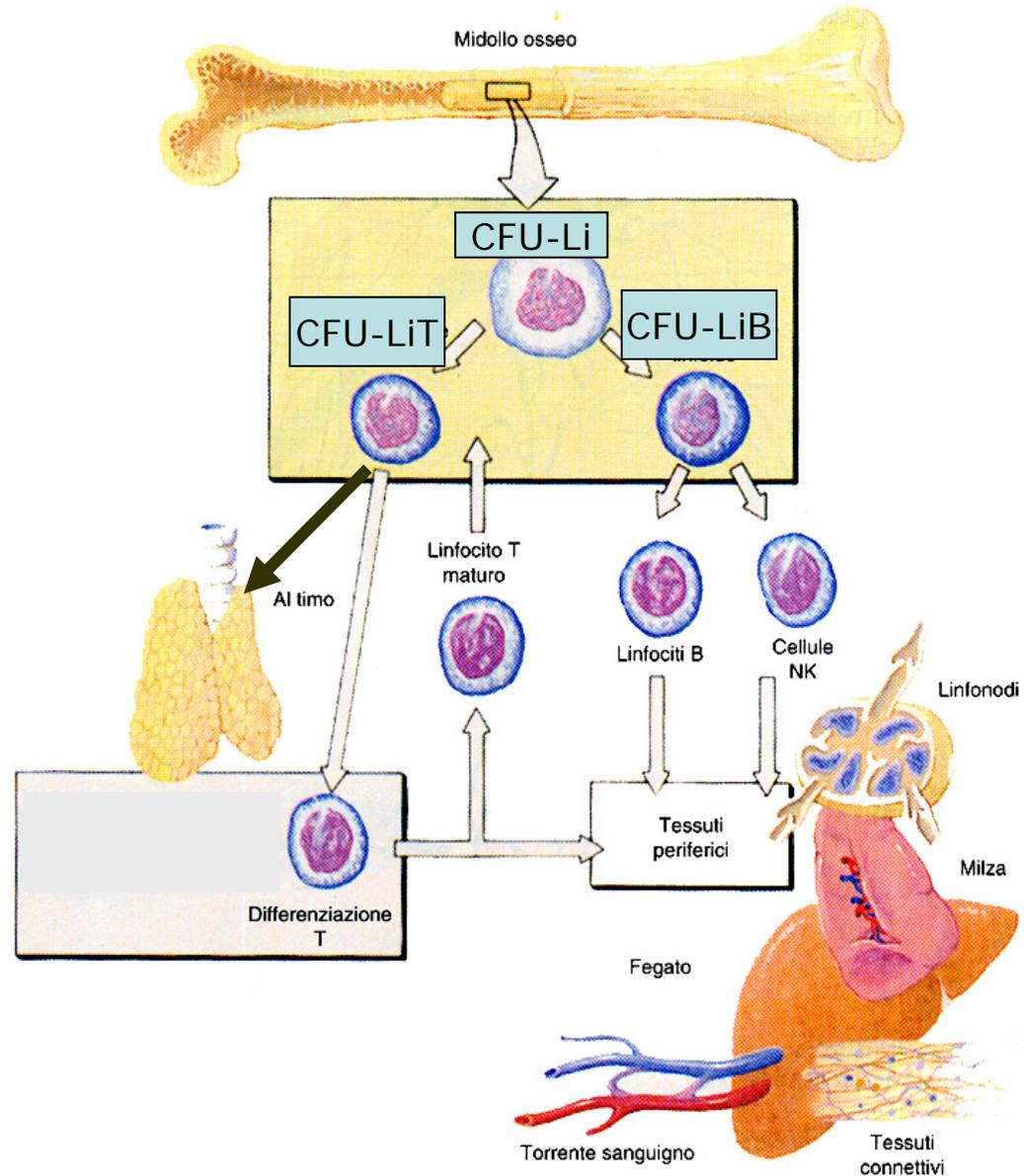


TROMBOPOIESI (*fasi iniziali*)



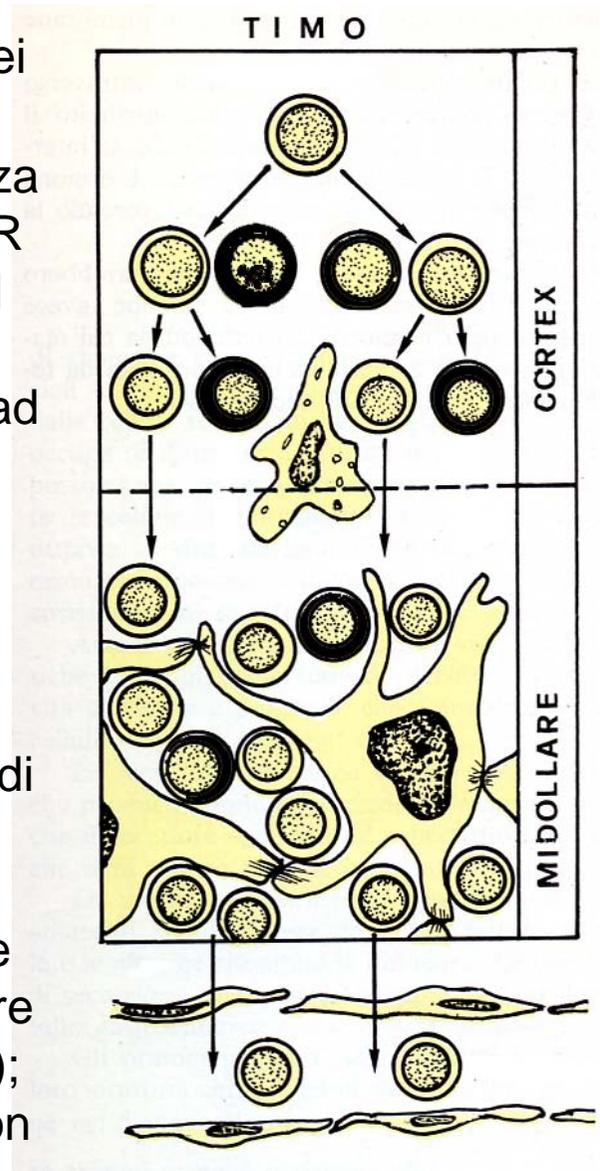
Linfopoiesi: formazione dei linfociti

- La cellula staminale linfoide bipotente CFU-Li da origine alle cellule CFU-LiB e CFU-LiT.
- La prima rimane nel midollo osseo e diviene linfocita B o NK, la seconda migra nel Timo. La migrazione nel timo avviene fino alla pubertà, quindi il Timo progressivamente involge.



La selezione positiva dei linfociti T consiste nella promozione della sopravvivenza di quelli che esprimono un TCR in grado di legare self MHC-I/II + self peptidi (avviene principalmente nella corticale ad opera delle cellule epitelio-reticolari)

La selezione negativa dei linfociti T consiste nell'eliminazione per apoptosi di quelli che esprimono un TCR che lega con forte affinità self MHC-I/II + self peptidi (avviene prevalentemente nella midollare ad opera di cellule dendritiche); sopravvivono solo linfociti T con TCR che lega self MHC-I/II + self con bassa affinità, sono quelli che riconosceranno gli antigeni not self

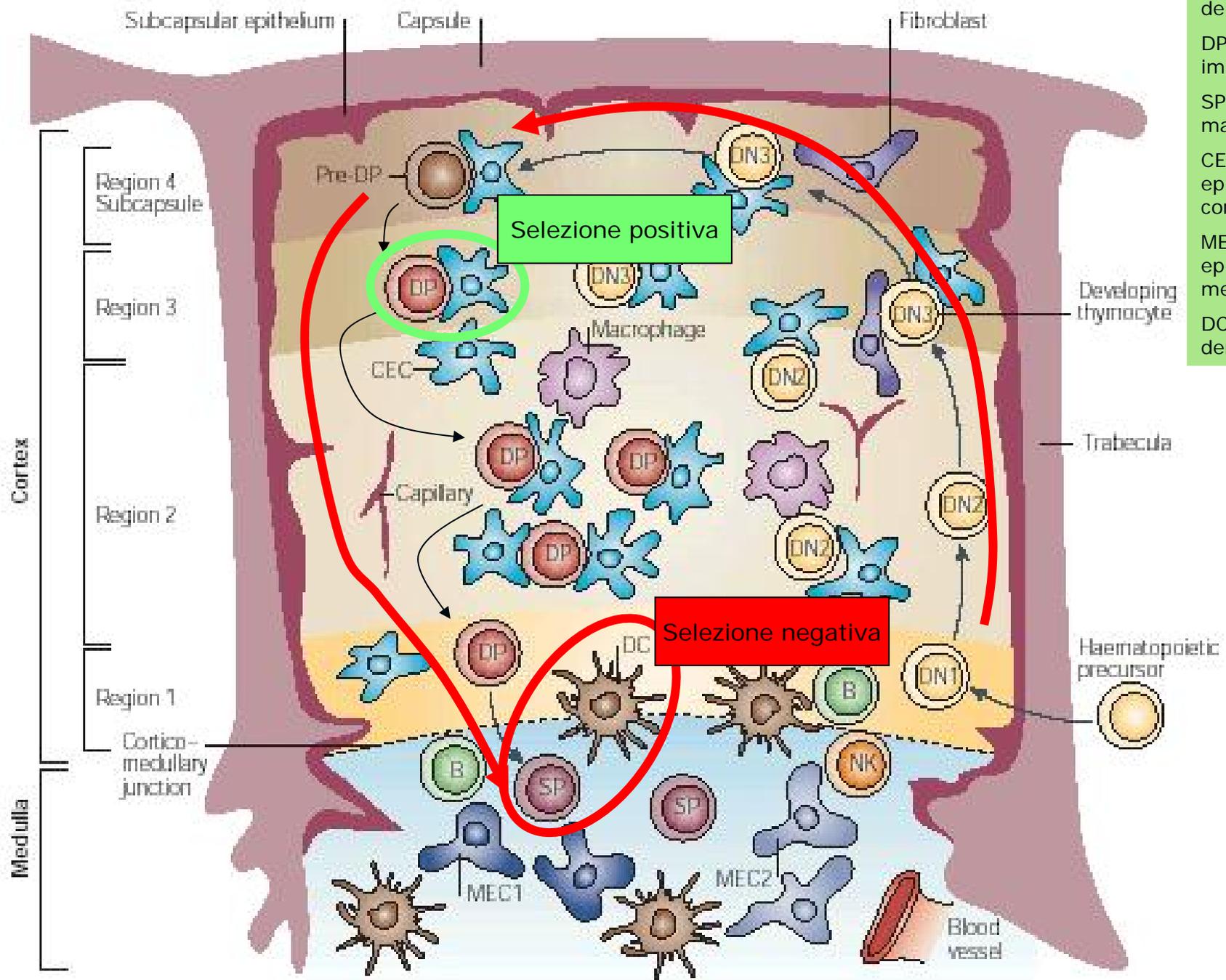


NB: durante le selezioni i linfociti cominciano ad esprimere prima sia CD4 e CD8, poi CD4 rimarrà solo nei Th e CD8 solo nei Tc

Alla fine solo il 2% circa dei linfociti iniziali sopravvive.

I linfociti T terminato il processo di maturazione e vengono immessi nel circolo sanguigno

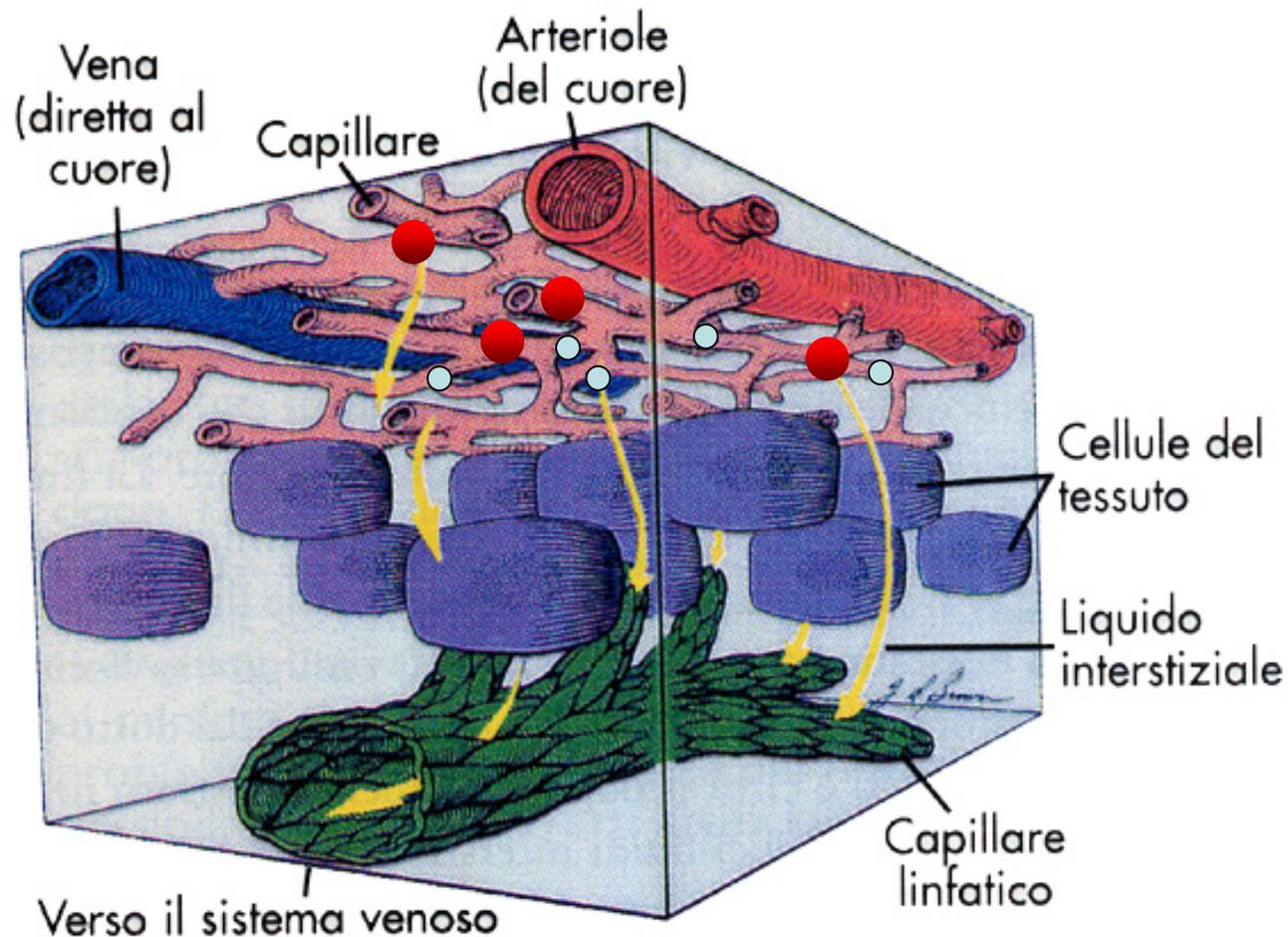
- DN= precursori dei linfociti
- DP= linfociti T immaturi
- SP= linfociti T maturi
- CEC=cellule epiteliali della cortex
- MEC= cellule epiteliali della medulla
- DC=cellule dendritiche



La linfa

- La linfa è un tessuto liquido formato dal liquido tissutale (plasma linfatico) molto ricco di lipidi e dai linfociti circolanti (prevalentemente T); contiene pochissimi granulociti e di norma non contiene globuli rossi
- La linfa si forma dal liquido tissutale, viene assorbita dai vasi linfatici e trasportata nel circolo venoso
- Il tempo di circolazione della linfa è di 2-3 giorni
- Quantità 2-4 litri

L'acqua e le piccole molecole del plasma attraversano i capillari arteriosi e si portano nei tessuti formando il liquido tissutale; questo viene riassorbito dai capillari venosi e dai vasi linfatici (linfa) muniti di valvole che ne impediscono il reflusso

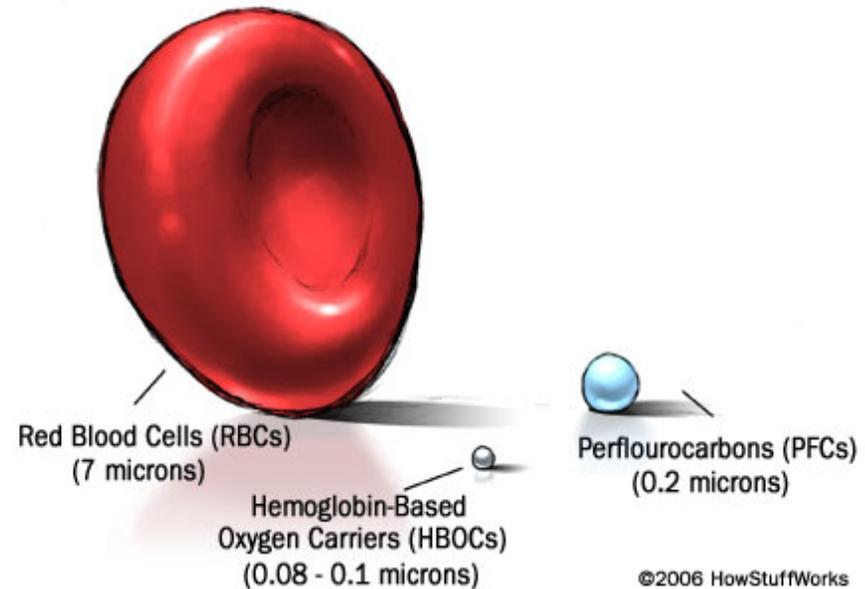




La linfa si forma dal liquido tissutale, viene assorbita dai vasi linfatici (notare le valvole che impediscono il reflusso) e trasportata nel circolo venoso; a sinistra attraverso il dotto toracico, a sinistra sbocca nella vena succlavia e giugulare sinistra e a destra attraverso il dotto linfatico destro sbocca nella vena succlavia e giugulare destra

Il sangue artificiale

- Blood substitutes can be subdivided in two classes: **hemoglobin-based oxygen carriers (HBOCs)** and **perflourocarbons (PFCs)**. Some of these substitutes are nearing the end of their testing phase and may be available to hospitals soon. Others are already in use. For example, an HBOC called Hemopure is currently used in hospitals in South Africa, where the spread of HIV has threatened the blood supply. A PFC-based oxygen carrier called Oxygent is in the late stages of human trials in Europe and North America.



HBOC Blood

- HBOC vaguely resemble blood. They are very dark red or burgundy and are made from real, sterilized hemoglobin, which can come from a variety of sources:
- RBCs from real, expired human blood
- RBCs from cow blood
- Genetically modified bacteria that can produce hemoglobin
- Human placentas

However, doctors can't just simply inject hemoglobin into the human bloodstream. When it's inside blood cells, hemoglobin does a great job of carrying and releasing oxygen. But without the cell's membrane to protect it, hemoglobin breaks down very quickly. Disintegrating hemoglobin can cause serious kidney damage. For this reason, most HBOCs use modified forms of hemoglobin that are sturdier than the naturally-occurring molecule. Some of the most common techniques are:

- **Cross-linking** portions of the hemoglobin molecule with an oxygen-carrying hemoglobin derivative called **diaspirin**
- **Polymerizing** hemoglobin by binding multiple molecules to one another
- **Conjugating** hemoglobin by bonding it to a polymer
- Scientists have also researched HBOCs wrap hemoglobin in a synthetic membrane made from lipids, cholesterol or fatty acids. One HBOC, called MP4, is made from hemoglobin coated in polyethylene glycol.
- HBOCs work much like ordinary RBCs.

WASHINGTON, March 14, 2006 (UPI) -- U.S. Sen. Charles Grassley, R-Iowa, says the Food and Drug Administration has made patients into "potential guinea pigs" in a blood substitute study. Grassley says a patient-safety office within the Department of Health and Human Services has been expressing ethical concerns about the study to the FDA for nearly two years, The Wall Street Journal reported Tuesday. The concerns centered on the design and implementation of a study of the blood substitute PolyHeme, made by Northfield Laboratories Inc.

Summary & Timeline



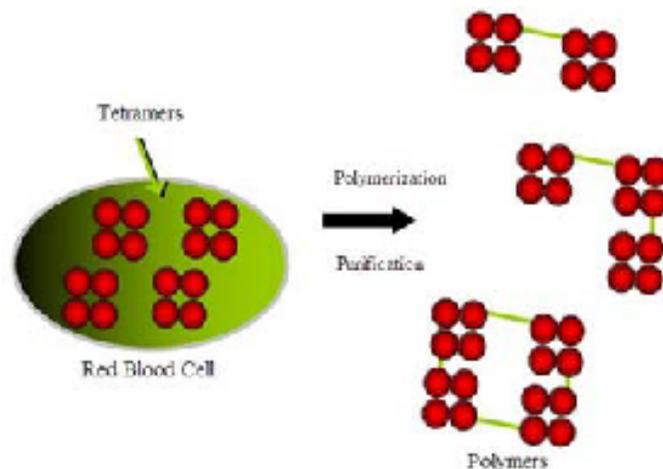
December 2003: Phase III Trial of Polyheme begins enrolling patients in a study investigating the "Safety and Efficacy of PolyHeme® in Hemorrhagic Shock Following Traumatic Injuries Beginning in the Pre-Hospital Setting." The study starts at the injury scene and continues through ambulatory transport and up to 12 hours of inpatient hospital stay or 6 units of PolyHeme. Trauma victims are automatically enrolled unless they wear a blue bracelet that indicates their desire to "opt out" of the study.

As of March 2006, more than 600 patients at 31 trauma centers in 18 states have been enrolled. Northfield Laboratories has reported that a total of 2000 people have requested the blue bracelets, and 11 victims who initially received the blood substitute declined to continue participation once in the hospital.

An earlier non-randomized trial (October 2004) has been published in the [Journal of the American College of Surgery](#).

■ What is PolyHeme?

Created by Northfield Laboratories, this blood substitute is an oxygen-carrying resuscitative fluid. PolyHeme uses hemoglobin extracted from red blood cells and then modifies the hemoglobin into a polymerized form. This is a chemical reaction in which two or more small molecules combine to form larger molecules that contain repeating structural units. The polymerized hemoglobin is then put into solution in approximately the same concentration that hemoglobin is found in natural blood.



PFCs

- PFCs are usually white and are entirely synthetic. They're a lot like **hydrocarbons** -- chemicals made entirely of hydrogen and carbon -- but they contain fluorine instead of carbon.
- PFCs are chemically inert, but they are extremely good at carrying dissolved gasses. They can carry between 20 and 30 percent more gas than water or blood plasma, and if more gas is present, they can carry more of it. For this reason, doctors primarily use PFCs in conjunction with supplemental oxygen.
- PFCs are oily and slippery, so they have to be **emulsified**, or suspended in a liquid, to be used in the blood. Usually, PFCs are mixed with other substances frequently used in intravenous drugs, such as lecithin or albumin.



Scientists Develop Artificial Blood

ScienceDaily (May 14, 2007) — Scientists from the University of Sheffield are developing an artificial 'plastic blood', which could act as a substitute for real blood in emergency situations. The 'plastic blood' could have a huge impact on military applications.

See Also:

Health & Medicine

- ◆ Hypertension
- ◆ Blood Clots
- ◆ Anemia
- ◆ Heart Disease
- ◆ Leukemia
- ◆ Lung Cancer

Reference

- ◆ Healing
- ◆ Skin grafting
- ◆ Blood transfusion
- ◆ Blood test

Because the artificial blood is made from a plastic, it is light to carry and easy to store. Doctors could store the substitute as a thick paste in a blood bag and then dissolve it in water just before giving it to patients – meaning it's easier to transport than liquid blood.

Donated blood has a relatively short shelf-life of 35 days, after which it must be thrown away. It also needs refrigeration, whereas the 'plastic blood' will be storable for many more days and is stable at room temperature.

The artificial blood is made of plastic molecules that hold an iron atom at their core, just like haemoglobin, that can bind oxygen and could transport it around the body. The small plastic molecules join together in a tree-like branching structure, with a size and shape very similar to that of natural haemoglobin molecules. This creates the right environment for the iron to bind oxygen in the lungs and release it in the body.

While still in its development, the scientists hope this will make it particularly useful for military applications and being plastic, it's also affordable. The scientists are now seeking further funding to develop a final prototype that would be suitable for biological testing.

Dr Lance Twyman, from the Department of Chemistry at the University of Sheffield and who has been developing the artificial blood for the last five years, said: "We are very excited about the potential for this product and about the fact that this could save lives. Many people die from superficial wounds when they are trapped in an accident or are injured on the battlefield and can't get blood before they get to hospital. This product can be stored a lot more easily than blood, meaning large quantities could be carried easily by ambulances and the armed forces.

He added: "I hope people take the opportunity to go and see the display at the Science Museum and hopefully in the future it will be more than just a prototype, but will be a real product used in life or death situations."

Editor's Note: This article is not intended to provide medical advice, diagnosis or treatment.



Artificial blood. (Credit: image courtesy of University Of Sheffield)

Ads by Google

Blood Pressure Technology

Customized Blood Pressure Modules with Excellent Service & Support!
www.??Sun?Tech?Med?.com

Stem Cell Research

Learn About Breakthroughs in Stem Cell Research in Biotech Briefing
www.??Fierce?Biotech?.com/?/?Stem_?Cell

Stem Cell Therapy

World Leader in Stem Cell Therapy
 2500+ Treated - Free Evaluation Now
www.??Stem?Cell?Therapy?Asia?.com

Blood Clot Treatments

A resource for physicians and patients about thrombosis!
www.??Thrombosisadviser?.com

Related Stories

Search for an Artificial Blood Substitute (Jan. 17, 2010) — Among those around the globe seeking a viable blood alternative are scientists in the UK who have just submitted a worldwide patent for their engineered ... [> read more](#)

Bone Marrow Stem Cells Used To

Just In:

[Pelicans Have Evolved Anti-Inbreeding Genes](#)

Science Video News



Next Generation Of Heart Stents

Interventional cardiologists used magnetic particles to accelerate the process of healing after the placement of a stent. To do this, they

extract ... [> full story](#)

- ▶ [Vascular Surgeons Lower Blood Pressure with Implanted Device](#)
- ▶ [Epidemiologists Use Wireless Technology To Improve Blood Sugar Monitoring](#)
- ▶ [Otolaryngologists Use New Gel to Reduce Bleeding and Pain](#)
- ▶ [more science videos](#)

Breaking News

... from NewsDaily.com

- ▶ [Hydrogen leak cancels shuttle Discovery launch](#)
- ▶ [Electric brain stimulation can improve maths: study](#)
- ▶ [Bad weather delays space shuttle launch to Friday](#)
- ▶ [DNA shows remains are Romania ex-dictator Ceausescu](#)
- ▶ [Retinal implant trial helps blind people see shapes](#)



Cenni sulla struttura istologica dei vasi sanguigni

Arterie

- Elastiche (grandi o di conduzione)
- Muscolari (medie o di distribuzione)
- Arteriolo

Vene

- Grandi
- Medie
- Piccole (venule)

Capillari

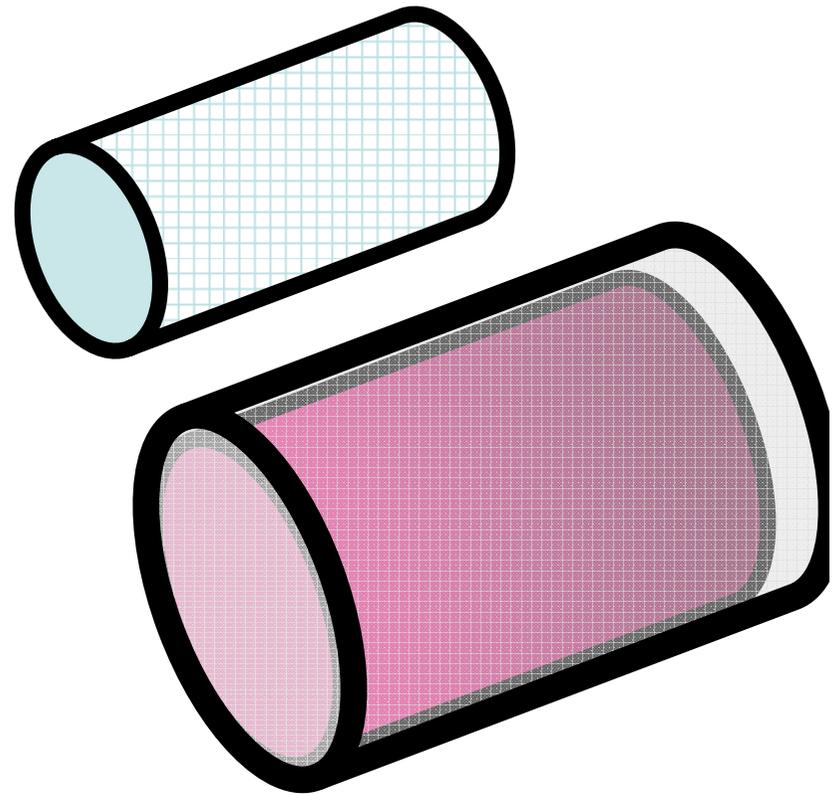
- Continui
- Fenestrati
- Sinusoidali

Sia le arterie che le vene sono formate da 3 strati concentrici di tessuti di diverso spessore e composizione a seconda del vaso chiamati dall'interno all'esterno: **tonaca intima**, **tonaca media** e **tonaca avventizia**

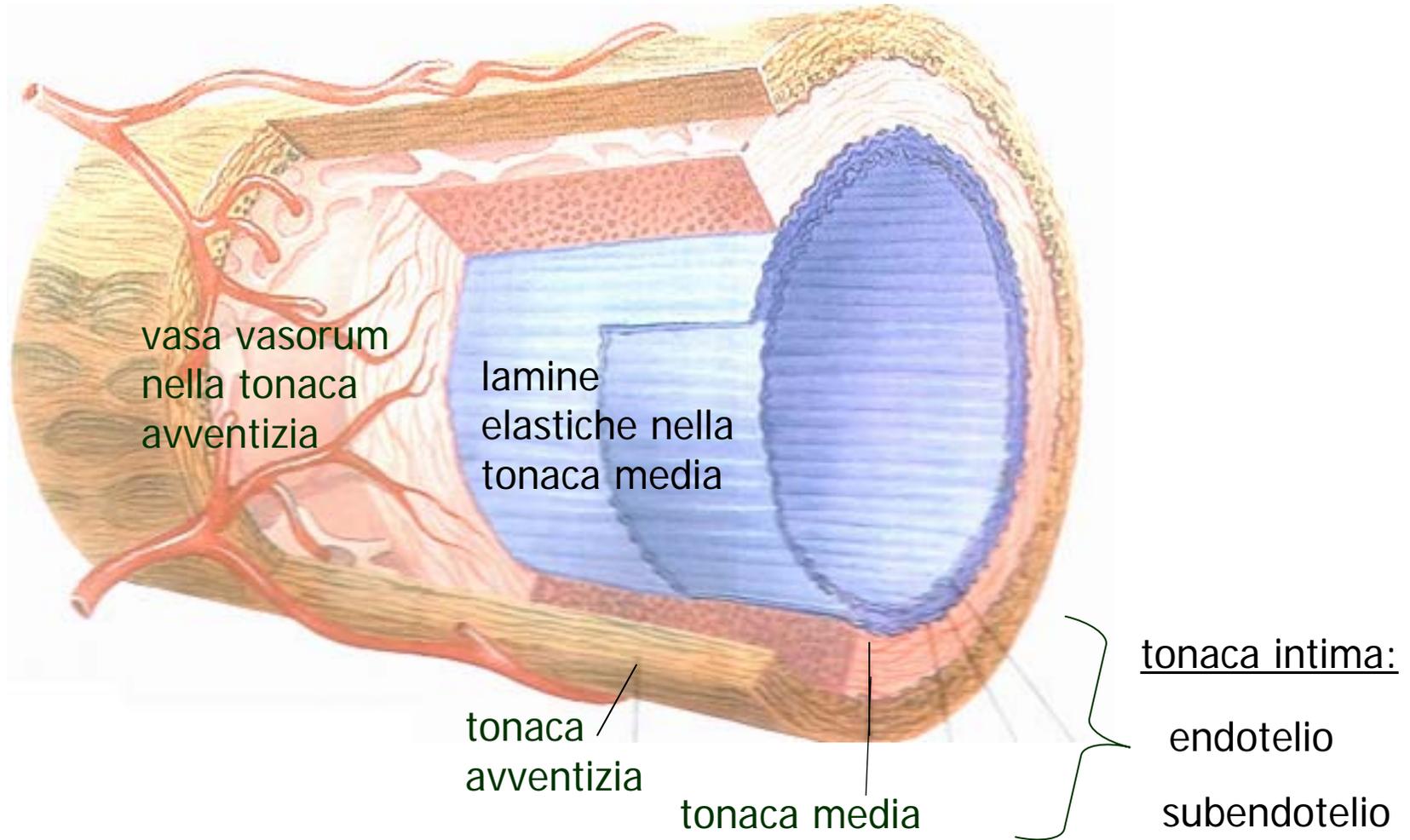
tonaca intima {
endotelio
subendotelio (connettivo)

tonaca media {
t. muscolare liscio
t. connettivo fibro-
elastico
lamine elastiche
(eventuali)

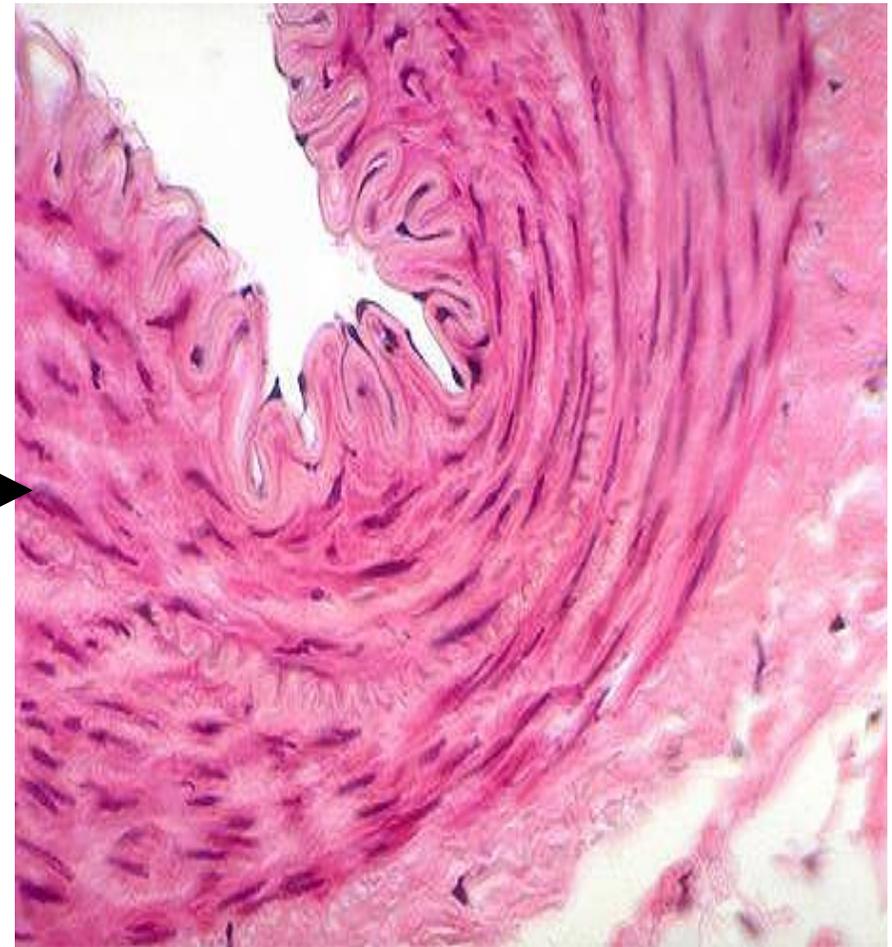
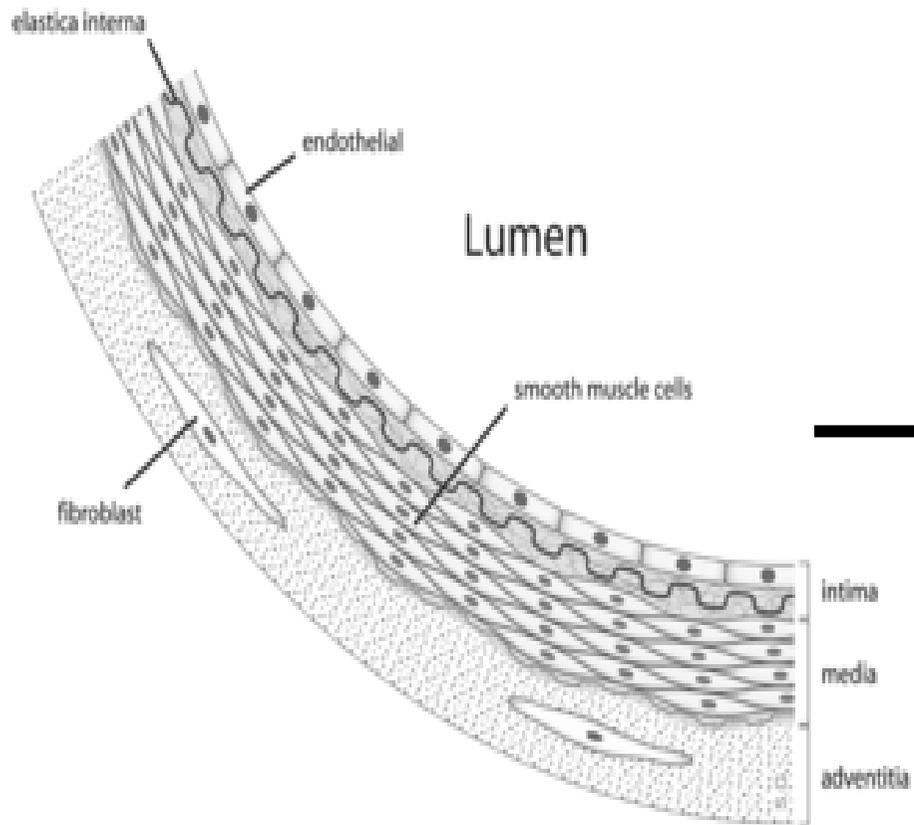
tonaca avventizia: t. connettivo fibro-
elastico con vasa
vasorum



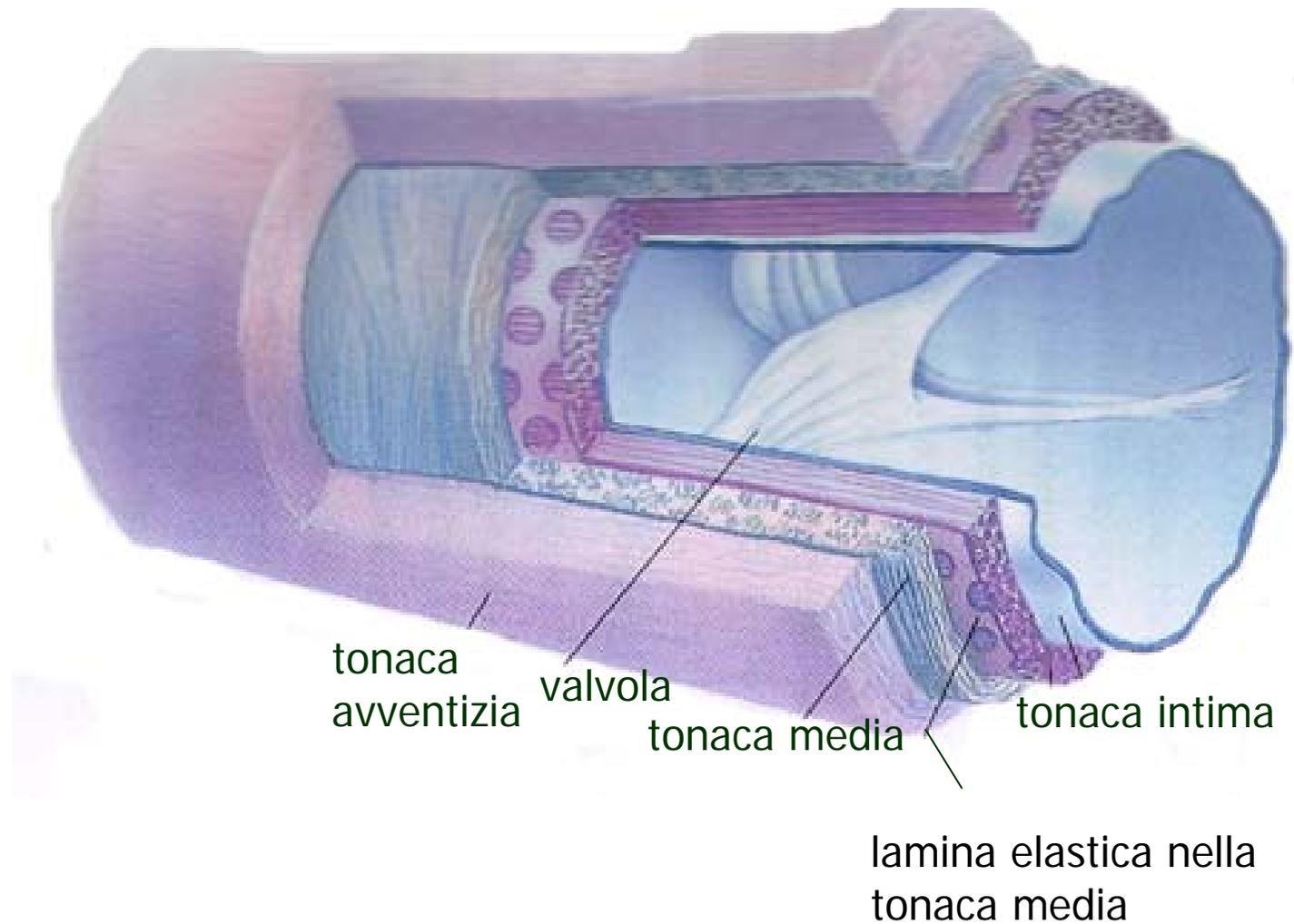
Struttura istologica di arteria elastica (aorta)



Arteria muscolare (es: arterie coronarie)

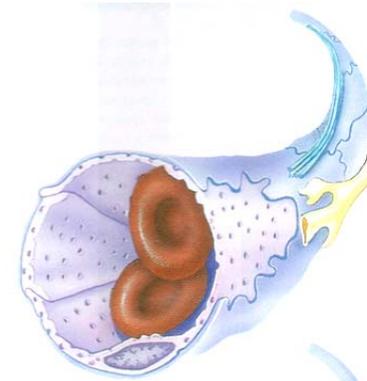


Struttura istologica di una grande vena

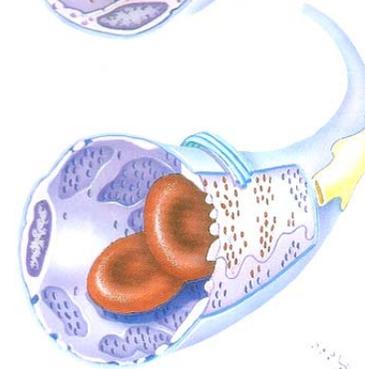


Struttura istologica dei capillari

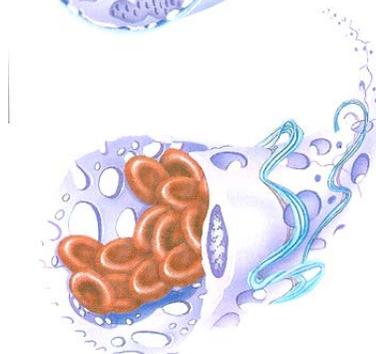
continuo →

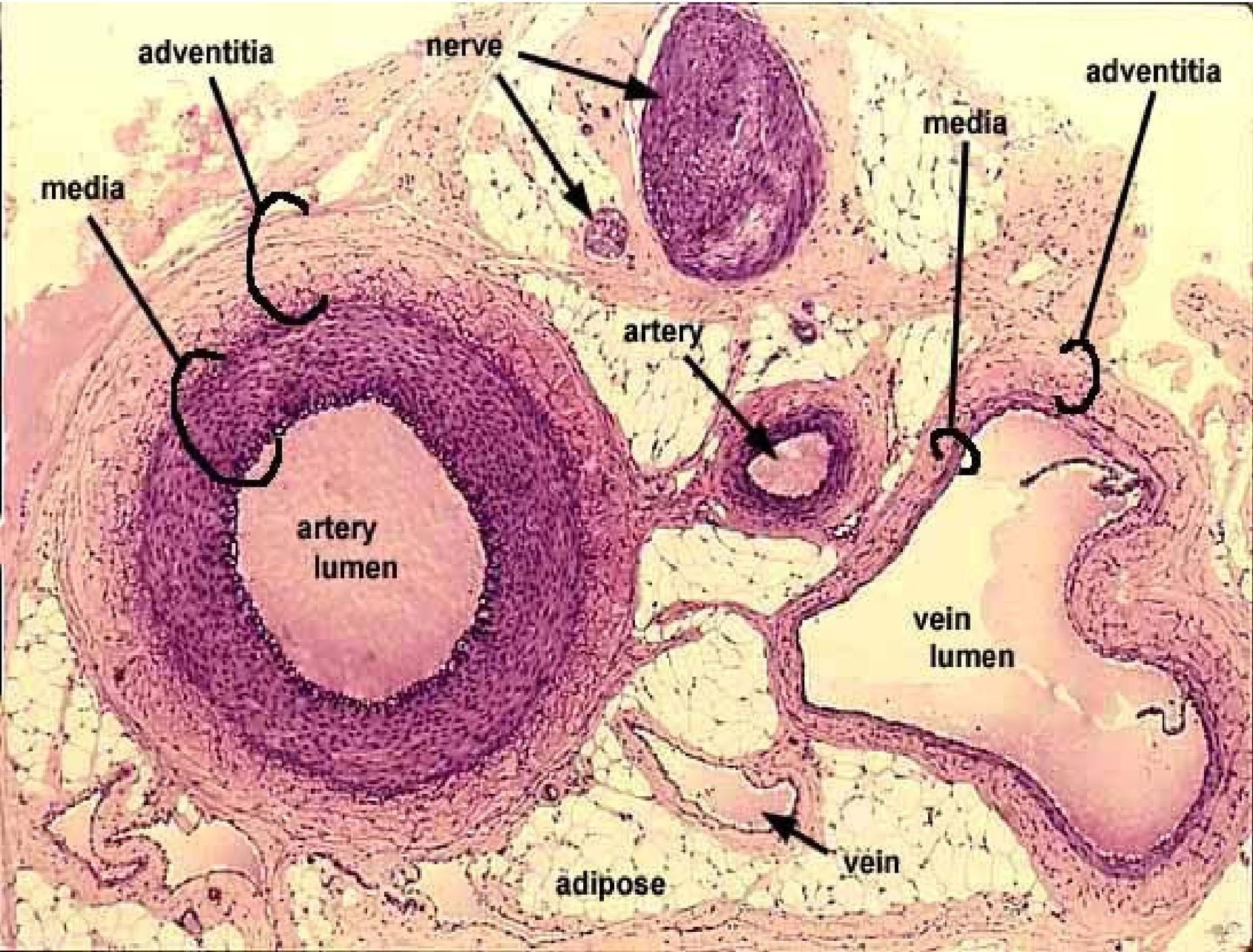


fenestrato →



discontinuo
(sinusoidale) →



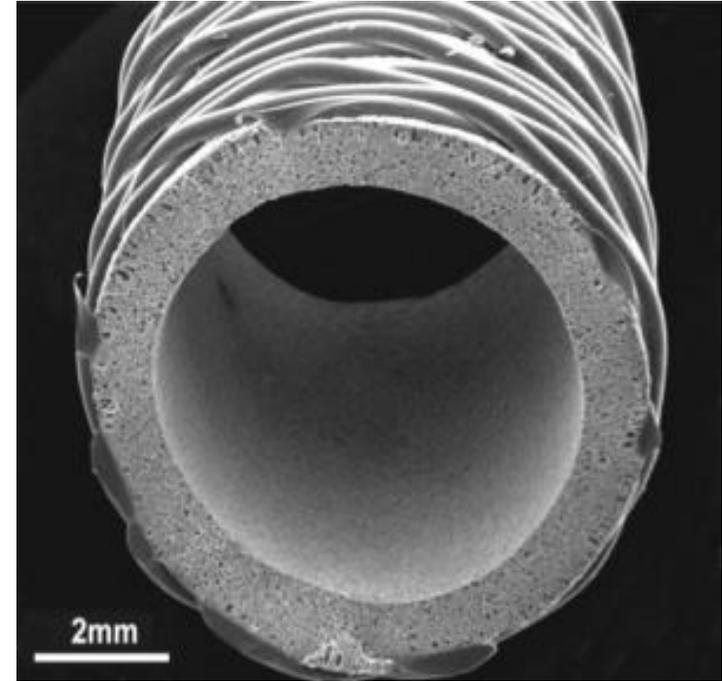


Vasi artificiali

- An artery is a blood vessel in the body. It carries blood away from the heart. This is an artificial artery. Artificial means that humans made it not nature. It is made from Teflon. Surgeons use artificial blood vessel where there is a problem with an artery.

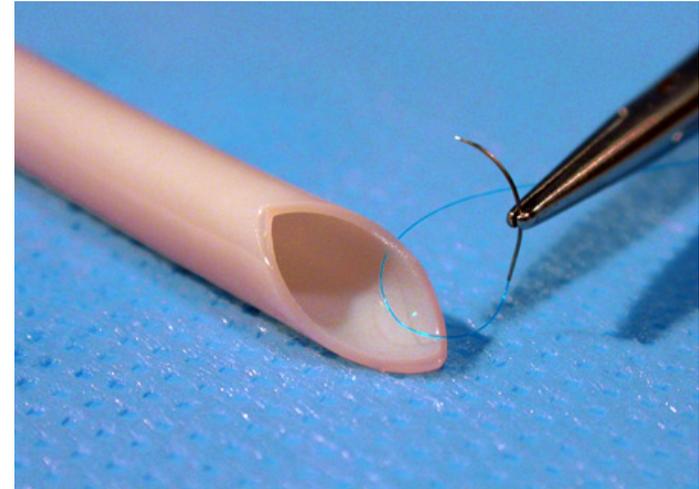


- **Scientists Create Artificial Veins/Arteries for Coronary Bypass Surgery**
- London 2008. Scientists have made a remarkable achievement in the field of bypass surgery. Doctors no longer have to rely on natural veins from the patient's body. They can opt for artificial veins and arteries that can act as grafts. The artificial graft tissue is made by combining man-made materials with human cells to make it elastic and durable and so it can attach to host tissue.



Compliant poly(carbonate-urea)urethane serves as an elastic scaffold that gives the artificial graft its shape.

- Science 2009.
- Scientists report today that artificial blood vessels made using a person's own skin cells work well in patients receiving kidney dialysis.
- The new blood vessels mark the first vascular grafts to be derived entirely from a patient's own tissues, which lowers the odds of a harmful immune reaction.
- They start by harvesting skin cells known as fibroblasts and growing these in a sheet. They then roll up the sheet and allow the cells to produce an interpenetrating mixture of structural support proteins, known as collagen and elastin.
- The trouble with fibroblasts is that they can transform into smooth muscle cells that can eventually clog the vessel. So McAllister's team removed the fibroblasts, leaving behind just the protein scaffold. Then the researchers layered another sheet of fibroblasts on the outside of this scaffold, which is dense enough to prevent the cells from easily migrating to the inside of the engineered vessel. Finally, the team added a layer of the patient's own endothelial cells, which promote smooth blood flow, on the inside of the vessel.



2010. British Scientists Invent Artificial Bypass Artery

- London, Jan.03,
- British researchers have developed an artificial artery which has the ability to mimic the function of a natural blood vessel. Human trials of the tiny bypass graft is expected to begin this year and if the initiative turns out to be successful, it would mark a significant development in the treatment of cardiovascular ailments. During a heart bypass surgery, a damaged blood vessel is replaced with a vein taken from the patient's own body and at times plastic arteries are also used to ape the function of an artery. However, in a number of cases it has been seen that the patients do not have an appropriate blood vessel that can be used for grafting, which makes them more prone to heart attacks. At the same time, plastic arteries also do not turn out to be a reliable option as it leads to clotting and lack enough flexibility to match up with the rhythm of the heart.
- The artificially made artery, which looks similar to a small piece of spaghetti, is made up of a distinct polymer material that enables it to imitate the function of a natural blood vessel as closely as possible. The revolutionary device which has been developed using nanotechnology, consists of millions of innovative spikes that attracts the stem cells present in the blood. These stem cells then blend completely with endothelial linings of the blood vessels which prevents clot formation.

