

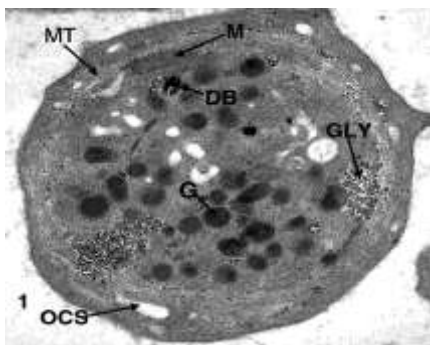
21. settembre

La milza monitora continuamente lo stato di attivazione delle piastrine circolanti modulando la reattività piastrinica e del rischio trombo-infiammatorio

*Quand le ciel bas et lourd pèse comme un couvercle
Sur l'esprit gémissant en proie aux longs ennuis,
Et que de l'horizon embrassant tout le cercle
Il nous verse un jour noir plus triste que les nuits;
Quand la terre est changée en un cachot humide,
Où l'Espérance, comme une chauve-souris,
S'en va battant les murs de son aile timide
Et se cognant la tête à des plafonds pourris;
Quand la pluie, étalant ses immenses traînées,
D'une vaste prison imite les barreaux,
Et qu'un peuple muet d'infâmes araignées
Vient tendre ses filets au fond de nos cerveaux,
Des cloches tout à coup sautent avec furie
Et lancent vers le ciel un affreux hurlement,
Ainsi que des esprits errants et sans patrie
Qui se mettent à geindre opiniâtrement.
– Et de longs corbillards, sans tambour ni musique,
Défilent lentement dans mon âme; l'Espoir,
Vaincu, pleure et l'Angoisse atroce, despotique,
Sur mon crâne incliné plante son drapeau noir.*

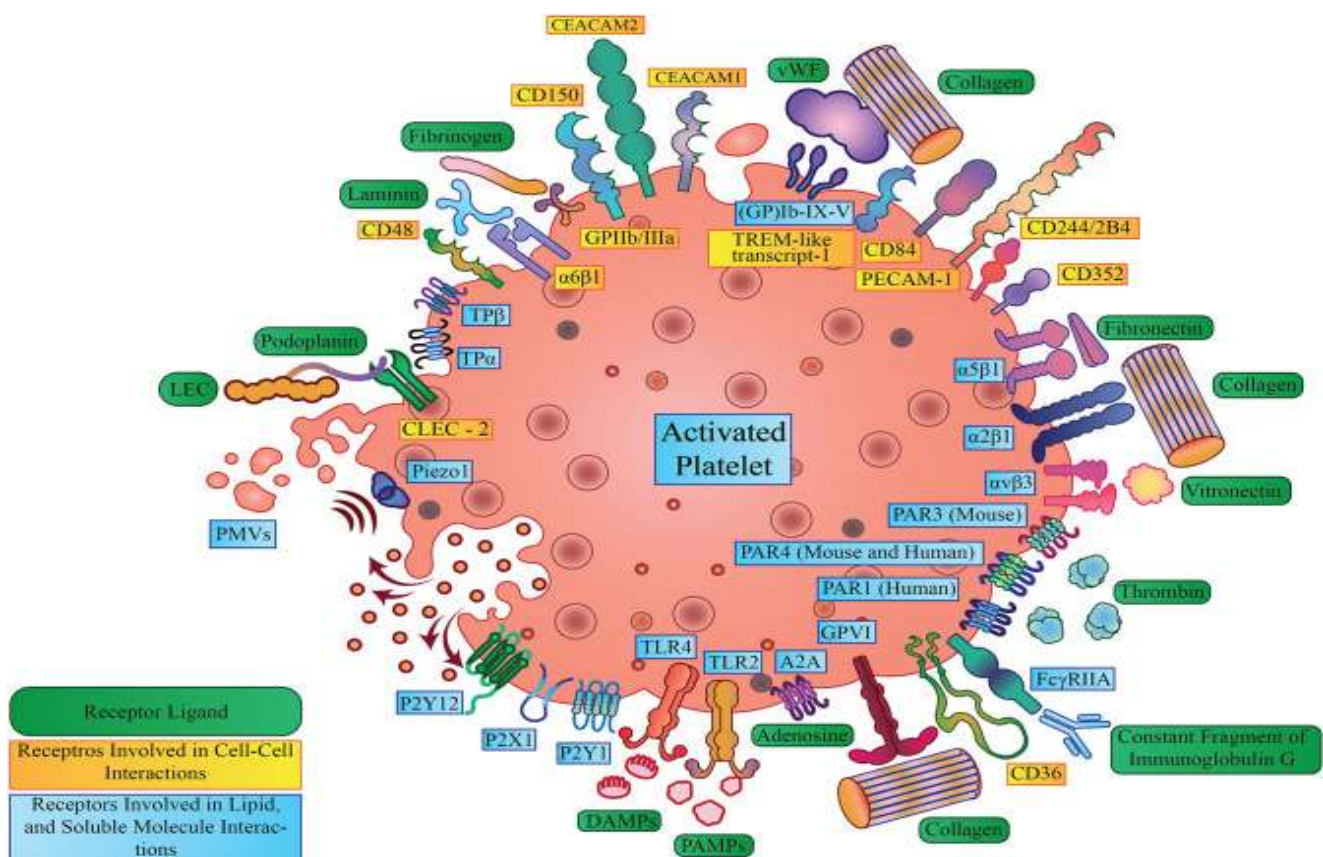
Charles Baudelaire

Le piastrine sono fondamentali per l'emostasi, poiché prevengono le emorragie sigillando rapidamente i vasi sanguigni danneggiati. Sono quindi predisposte a passare rapidamente da uno stato di quiete e quiescenza a uno stato di attività nel sistema vascolare.



Questa sensibilità è essenziale per l'integrità vascolare, ma ha un costo: è noto che le piastrine attivate in circolo nel sangue contribuiscono ad attacchi cardiaci, ictus e danni tissutali durante le infezioni, e i meccanismi protettivi che limitano l'attivazione piastrinica sistemica sono ancora poco conosciuti.

Normalmente, le cellule del sangue rimangono all'interno dei vasi sanguigni, protette dai componenti tissutali che potrebbero innescare un'attivazione indesiderata. La milza è un organo particolare, in quanto le cellule del sangue lasciano i vasi interamente nella polpa rossa e attraversano lentamente i tessuti prima di rientrare in circolo.



Un team di ricercatori tedeschi e francesi coordinati dal **Medizinische Klinik und Poliklinik I, LMU University Hospital, LMU Medizin, LMU Munich, Germany**.



nel report:

Laun L et al

Splenic regulation of systemic platelet activation state

Science. 2026 Sep 17;393(6817):eaec7230.

Hanno ipotizzato che questa anatomia insolita potesse consentire alla milza di ispezionare le piastrine in transito e rimuovere selettivamente quelle iperattive, lasciando passare quelle quiescenti. Questa ipotesi è stata testata studiando gli effetti della rimozione piastrinica splenica in modelli di malattia e scoprendo i segnali molecolari che permetterebbero alla milza di rimuovere selettivamente le piastrine attivate.

Utilizzando l'imaging intravitale e modelli di trasfusione nei topi, hanno dimostrato che le piastrine attivate da segnali trombotici o infiammatori venivano catturate e rimosse dalla milza in modo molto più efficiente rispetto alle piastrine quiescenti.

Il blocco di questo filtro splenico, sia mediante la rimozione della milza sia interrompendone temporaneamente l'afflusso di sangue, ha aumentato la trombosi, il danno polmonare e l'embolia polmonare nei modelli murini di malattia.

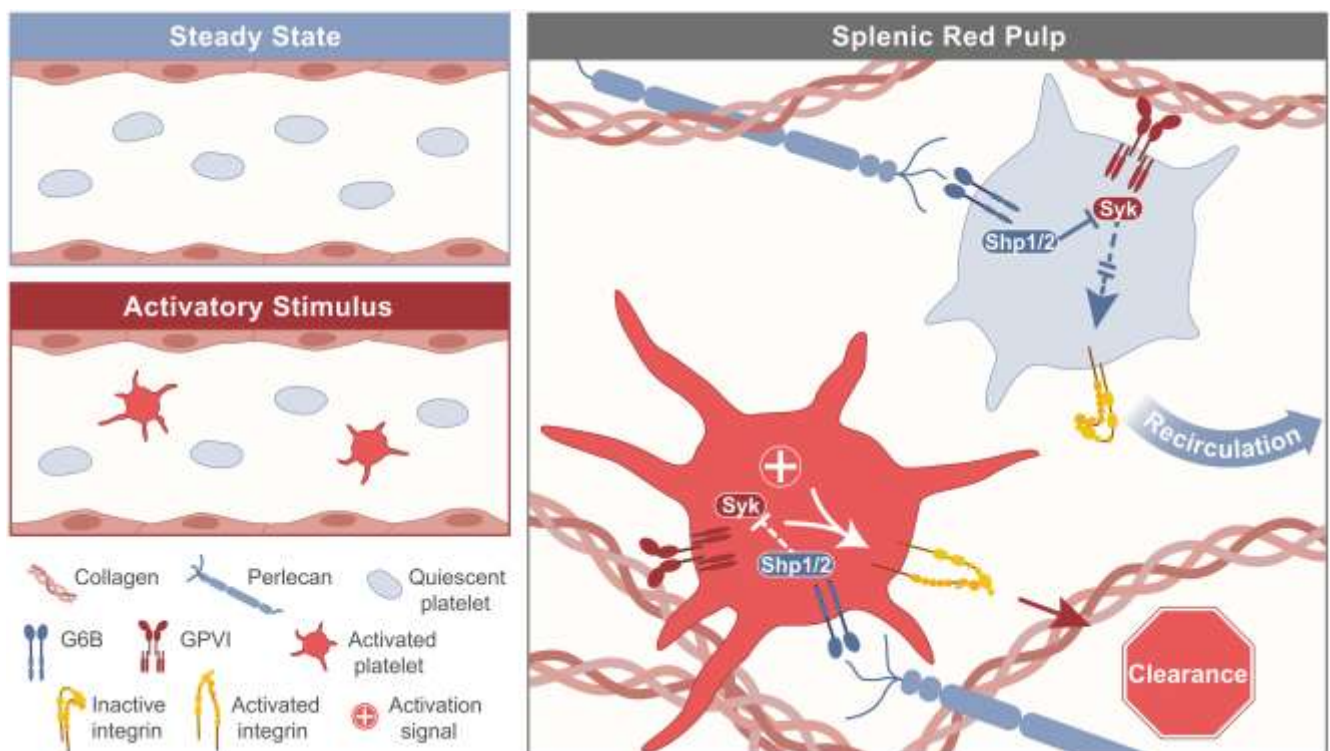
Esaminando i tessuti dei pazienti e conducendo studi di imaging cellulare su pazienti colpiti da infarto, hanno trovato prove analoghe che dimostrano come anche la milza umana si ingrossi e accumuli piastrine attivate in queste condizioni, indicando che lo stesso sistema protettivo opera anche nell'uomo.

Sostanzialmente le piastrine che attraversano la polpa rossa splenica incontrano proteine della matrice extracellulare che innescano segnali di attivazione nelle piastrine stesse.

Allo stesso tempo, un recettore di superficie inibitorio separato, il **G6b**, (Glicoproteina VI) invia un segnale di contrasto che normalmente tiene sotto controllo questa attivazione, permettendo alle piastrine sane di rientrare nel flusso sanguigno.

Tuttavia, le piastrine che arrivano già iperattivate, ad esempio dopo un evento trombotico, non vengono frenate dal segnale inibitorio.

Al contrario, il loro segnale di attivazione prevale e innesca l'attivazione delle integrine e l'arresto nella milza, contrassegnandole per la rimozione permanente da parte delle cellule spazzine residenti nella milza.



(A sinistra) In condizioni di equilibrio, le piastrine circolanti rimangono quiescenti. In seguito a uno stimolo attivante, una parte delle piastrine si attiva. (A destra) Nella polpa rossa splenica, le piastrine incontrano componenti della matrice extracellulare che forniscono segnali sia attivanti che inibitori: i ligandi della glicoproteina VI innescano l'attivazione, mentre la G6b-B, legandosi al perlecano, mantiene la quiescenza e permette la ricircolazione. Nelle piastrine attivate, i segnali di attivazione vengono integrati e la segnalazione inibitoria viene soppressa, con conseguente attivazione delle integrine e ritenzione splenica.

In sintesi la milza filtra le piastrine attivate in condizioni trombotiche e infiammatorie, limitando la patologia mantenendo la quiescenza piastrinica.

L'attivazione delle piastrine dipendente dalla glicoproteina VI, innescata dai componenti della matrice extracellulare nella polpa rossa splenica, è stata controbilanciata dalla segnalazione del motivo inibitorio a base di tirosina dell'immunorecettore **G6b-B**, attivata dal perlecano nelle piastrine quiescenti, consentendo loro di ricircolare.

Al contrario, i segnali di attivazione di soglia nelle piastrine preattivate potrebbero superare l'inibizione, portando alla cattura splenica attraverso la segnalazione inside-out e l'attivazione dell'integrina $\beta 1$. Pertanto, la milza agisce come modulatore della reattività piastrinica e del rischio trombo-infiammatorio.

In sintesi:

Quando le piastrine lasciano il sistema vascolare nella polpa rossa della milza, incontrano componenti della matrice extracellulare che attivano vie di segnalazione. Nelle piastrine quiescenti, questi segnali vengono contrastati da vie inibitorie, consentendo alle piastrine di ricircolare.

Tuttavia, per le piastrine attivate, l'equilibrio si inverte e la segnalazione inibitoria viene soppressa, in modo che vengano catturate nella milza, dove possono essere eliminate.

L'analisi dei tessuti di pazienti che avevano subito eventi trombotici, sepsi o infarto miocardico ha suggerito che la milza potrebbe svolgere una funzione di filtraggio delle piastrine simile anche negli esseri umani.

Osservazioni di BAEDEKER

Questi risultati hanno rivelato che la milza monitora continuamente lo stato di attivazione delle piastrine circolanti, filtrando le cellule iperattive e preservando quelle quiescenti. Ciò potrebbe spiegare le osservazioni cliniche di lunga data secondo cui i pazienti senza milza presentano un rischio maggiore di trombosi e morte a causa dell'iperinfiammazione. Gli assi di segnalazione identificati potrebbero rappresentare nuovi bersagli per terapie volte a ridurre l'attivazione piastrinica in condizioni quali infarto, ictus e sepsi, in cui un'eccessiva attività piastrinica contribuisce alla gravità della malattia.