

La coagulazione del sangue

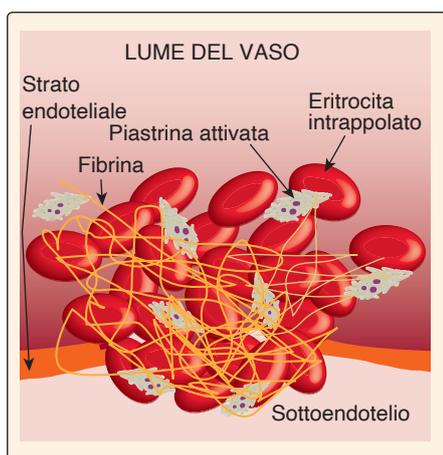


Figura 35.1 Coagulo di sangue costituito da un tappo di piastrine attivate da una rete di fibrina nella sede del danno vascolare.

35.1 Aspetti generali

La coagulazione del sangue ha lo scopo di arrestare rapidamente l'emorragia dovuta a un danno vascolare, in modo da mantenere costante il volume ematico (emostasi). La coagulazione prevede la vasocostrizione e la formazione di un coagulo (trombo), costituito da un tappo di piastrine (emostasi primaria) e da una rete formata dalla proteina fibrina (emostasi secondaria) che stabilizza il tappo piastrinico. La coagulazione si verifica a livello di membrana sulla superficie delle piastrine e dei vasi danneggiati (**Figura 35.1**) [nota: quando il coagulo si forma in un vaso intatto e genera un'occlusione che impedisce lo scorrimento del sangue, si manifesta la condizione nota come trombosi, che può determinare un grave danno ai tessuti e persino la morte. Questo è ciò che accade, per esempio, durante un infarto del miocardio (MI)]. I processi che contengono la formazione del coagulo all'interno dell'area danneggiata e rimuovono lo stesso coagulo man mano che il vaso viene riparato hanno ruoli altrettanto importanti nell'emostasi [nota: la descrizione di questi processi, caratterizzati da più tappe e dal coinvolgimento di molteplici componenti, ma che agiscono in modo coordinato per dare luogo all'emostasi, è resa qui più semplice trattando separatamente la formazione del tappo piastrinico e della rete di fibrina].

35.2 L'emostasi secondaria: come si forma la rete di fibrina

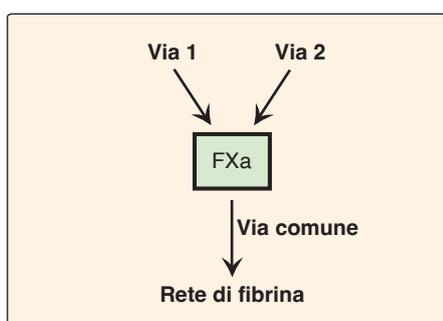


Figura 35.2 Le tre vie coinvolte nella formazione della rete di fibrina. F = fattore; a = attivo.

La formazione della rete di fibrina richiede la partecipazione delle piastrine e implica due processi distinti, la via estrinseca e la via intrinseca, che convergono in una via comune (**Figura 35.2**). In ciascuna delle due vie, gli elementi più importanti sono proteine (dette fattori della coagulazione, abbreviati con la lettera F indicate con numeri romani. Alcuni fattori hanno nomi specifici, come nel caso dei fattori I e II noti, rispettivamente, come fibrinogeno e protrombina. I fattori della coagulazione sono glicoproteine sintetizzate e secrete principalmente dal fegato.

A. La cascata proteolitica

I fattori della coagulazione che sono precursori inattivi di proteasi vengono trasformati in sequenza nella loro forma attiva mediante un taglio proteolico.

tico a seguito di un danno vascolare. La proteina prodotta da una reazione di attivazione è responsabile del taglio di un precursore successivo nel quadro di un processo a cascata. La forma attiva di un F viene indicata con il numero romano seguito dalla lettera "a". Le proteine attive FIIa (detta anche trombina), FVIIa, FIXa, FXa e FXIa sono enzimi della famiglia delle *serina proteasi*, in grado di rompere un legame peptidico sul lato carbossilico di un residuo di arginina o lisina di un polipeptide. Per esempio, FIX è attivato da FXIa mediante frammentazione a livello dei residui di arginina 145 e 180 (Figura 35.3). La cascata proteolitica determina una notevole accelerazione del processo poiché una proteasi attiva è in grado di produrre numerose molecole di prodotto attivo che, a loro volta, possono attivare un numero ancora maggiore di molecole del fattore successivo della cascata. In alcuni casi l'attivazione può essere provocata da un cambiamento conformazionale della proteina senza che vi sia proteolisi. Le proteine non enzimatiche giocano anche un ruolo come elementi accessori (cofattori) della via. Fra queste proteine accessorie vi sono FIII (detto anche fattore tissutale, TF), FV e FVIII.

B. I ruoli della fosfatidilserina e del calcio

La presenza del fosfolipide fosfatidilserina (PS), carico negativamente, e dello ione calcio (Ca^{2+}), carico positivamente, accelera alcune tappe della cascata di coagulazione.

- 1. La fosfatidilserina** La PS si trova principalmente nello strato citosolico (intracellulare) della membrana cellulare. La sua esposizione nello strato extracellulare segnala la presenza di un danno delle cellule endoteliali che rivestono i vasi sanguigni. La PS viene esposta anche sulla superficie delle piastrine attivate.
- 2. Gli ioni calcio** Il Ca^{2+} si lega ai residui di γ -carbossigluttammato (Gla), carichi negativamente, presenti in quattro *serina proteasi* coinvolte nella coagulazione (FII, FVII, FIX e FX), facilitando il legame di queste proteine ai fosfolipidi esposti (Figura 35.4). I residui di Gla sono buoni chelanti del Ca^{2+} grazie alla presenza di due gruppi carbossilici adiacenti carichi negativamente (Figura 35.5) [nota: l'impiego di agenti chelanti del Ca^{2+} , come il citrato di sodio, nelle provette o nelle sacche per la raccolta del sangue, impedisce la coagulazione].

C. La formazione dei residui di γ -carbossigluttammato

La γ -carbossilazione è una modifica post-traduzionale in cui 9–12 residui di glutammato (situati in prossimità dell'estremità N-terminale della proteina bersaglio) sono carbossilati sul carbonio γ per produrre residui di Gla. Il processo si svolge nel reticolo endoplasmatico rugoso (RER) degli epatociti.

- 1. La γ -carbossilazione** Questa reazione di carbossilazione necessita la presenza di una proteina substrato, di ossigeno (O_2) e diossido di carbonio (CO_2), di γ -glutammina carbossilasi e della forma idrochinonica della vitamina K come coenzima (Figura 35.6). Nel corso della reazione, l'idrochinone della vitamina K viene ossidato nella forma epossidica grazie alla riduzione dell' O_2 ad acqua [nota: la vitamina K di origine alimentare, una vitamina liposolubile (p. 429) in forma chinonica, viene ridotta nella forma coenzimatica idrochinonica dalla *vitamina K reduttasi* (Figura 35.7)].
- 2. L'inibizione da warfarin** La formazione dei residui di Gla è sensibile all'inibizione da warfarin, un analogo sintetico della vitamina K in grado di inibire l'enzima *vitamina K epossido reduttasi* (VKOR). La *reduttasi*, una proteina integrale della membrana del RER, è necessaria per rigenerare la forma idrochinonica funzionale della vitamina K dalla forma epossidica che si forma nella reazione di γ -carbossilazione. Il warfarin e i farmaci

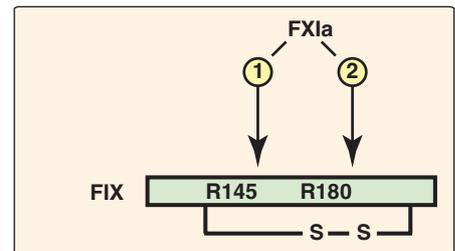


Figura 35.3 Attivazione di FIX mediante proteolisi catalizzata dalla *serina proteasi* FXIa [nota: per alcuni fattori, l'attivazione può avvenire attraverso un cambiamento conformazionale]. F = fattore; a = attivo; R = arginina.

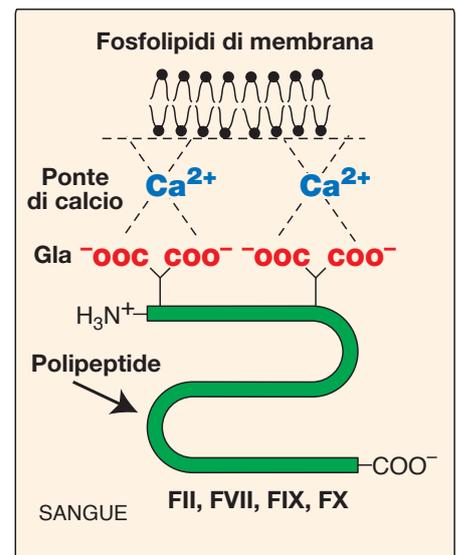


Figura 35.4 Lo ione Ca^{2+} facilita il legame dei fattori che contengono γ -carbossigluttammato (Gla) ai fosfolipidi di membrana. F = fattore.

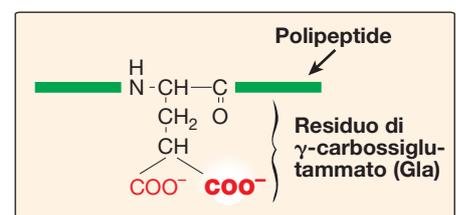


Figura 35.5 Residuo di Gla.

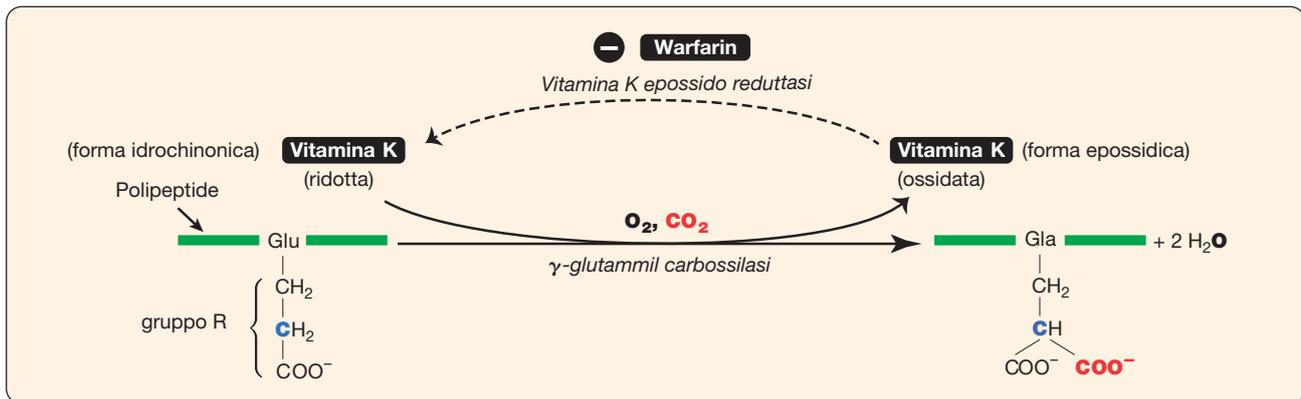


Figura 35.6 γ -carbossilazione di un residuo di glutammato (Glu) a γ -carbossigluttammato (Gla) catalizzata dalla γ -glutamnil carbossilasi dipendente dalla vitamina K. Il carbonio γ è mostrato in blu. O_2 = ossigeno; CO_2 = diossido di carbonio.

APPLICAZIONE CLINICA 35.1

La risposta al warfarin

Le differenze genetiche (genotipiche) nel gene della subunità catalitica 1 della VKOR (VKORC1) influenzano la risposta al warfarin. Per esempio, un polimorfismo (p. 530) nella regione del promotore del gene riduce l'espressione genica, portando a una minor produzione di VKOR e richiedendo così una dose più bassa di warfarin per ottenere l'effetto terapeutico. Sono noti anche polimorfismi dell'enzima citocromo P450 (CYP2C9) che metabolizza il warfarin. Nel 2010, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) ha stabilito che l'etichetta del warfarin debba riportare una tabella dei dosaggi in base al genotipo. L'influenza della genetica sulla risposta ai farmaci in persone diverse è nota come farmacogenetica.

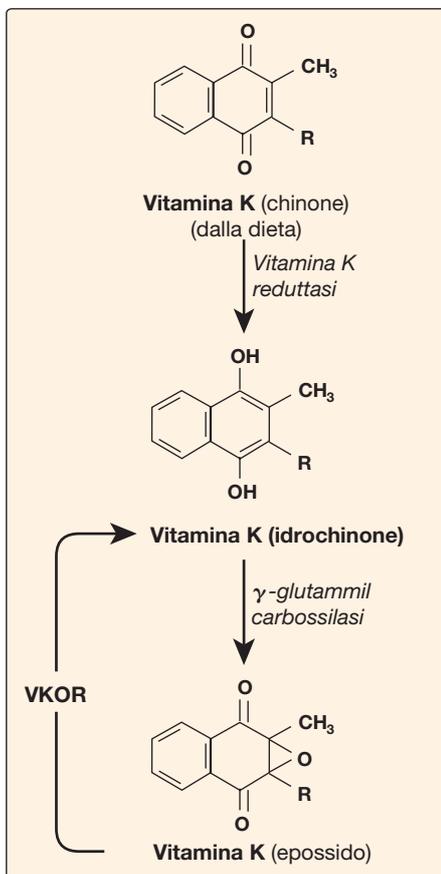


Figura 35.7 Il ciclo della vitamina K. VKOR = vitamina K epossido reductasi.

analoghi sono dunque anticoagulanti in grado di inibire la coagulazione agendo come antagonisti della vitamina K. I sali di warfarin sono utilizzati in terapia per limitare la formazione del coagulo [nota: il warfarin è utilizzato commercialmente anche come veleno per topi. Il nome della sostanza deriva dal Wisconsin Alumni Research Foundation, dove fu inizialmente sviluppato].

D. Le vie di formazione della rete di fibrina

Due vie diverse possono dare inizio alla formazione della rete di fibrina: la via estrinseca e la via intrinseca, che convergono su una via comune nella formazione del coagulo di fibrina. Entrambe le vie portano alla produzione di FXa che attiva la via comune (Figura 35.2).

1. La via estrinseca Questa via coinvolge una proteina, nota come fattore tissutale (TF), che non si trova di solito nel sangue ma che viene esposta a seguito di una lesione della parete dei vasi sanguigni. TF (o FIII) è una glicoproteina transmembrana che abbonda nel sottoendotelio vascolare; si tratta di una proteina accessoria extravascolare e non di una proteasi. Qualsiasi insulto che determini l'esposizione di TF al sangue dà rapidamente inizio (nel giro di alcuni secondi) alla via estrinseca, detta anche via del TF. Una volta esposto, TF si lega a FVII, una proteina circolante che contiene Gla: questa associazione attiva FVII a FVIIa mediante un cambiamento conformazionale [nota: FVII può anche essere attivato mediante proteolisi da parte della trombina (vedi oltre al punto 3) o di altre serina proteasi]. Successivamente, il complesso TF-FVIIa si lega a FX, attivandolo a FXa per proteolisi (Figura 35.8). L'attivazione di FX attraverso la via estrinseca avviene quindi a livello della membrana cellulare. FXa prosegue

nella via comune promuovendo l'attivazione di FII (protrombina) a FIIa (trombina). La via estrinseca viene rapidamente inattivata dall'inibitore della via del TF (TFPI) che, in un processo dipendente da FXa, si lega al complesso TF-FVIIa e impedisce l'ulteriore produzione di FXa.

L'inattivazione della via estrinseca da parte di TFPI fa sì che l'ulteriore produzione di FXa dipenda dalla via intrinseca. Ciò spiega perché una persona con emofilia sanguigni pur avendo una via estrinseca intatta.

- 2. La via intrinseca** Tutti i fattori proteici che partecipano alla via intrinseca sono presenti nel sangue e sono quindi intravascolari. La sequenza di eventi che conduce all'attivazione di FX a FXa attraverso la via intrinseca è iniziata dalla trombina. Quest'ultima trasforma FXI in FXIa che, a sua volta, attiva FIX, una *serina proteasi* che contiene Gla. FIXa si lega a FVIIIa (una proteina accessoria del sangue) e il complesso attiva FX, un'altra *serina proteasi* che contiene Gla (**Figura 35.9**) [nota: il complesso costituito da FIXa, FVIIIa e FX si forma su regioni esposte della membrana, cariche negativamente, dove FX viene attivato a FXa. Il complesso viene talvolta chiamato Xasi. Il legame del complesso ai fosfolipidi di membrana richiede la presenza di Ca^{2+}].

- 3. La via comune** L'FXa prodotto dalle vie estrinseca e intrinseca inizia la via comune, una sequenza di reazioni che porta alla produzione di fibrina (FIIa), come illustrato nella **Figura 35.11**. FXa si associa a FVa (una proteina accessoria del sangue) e, in presenza di fosfolipidi e Ca^{2+} , genera un complesso associato alla membrana che prende il nome di protrombinasi. Il complesso taglia la protrombina (FII) per formare trombina (FIIa) [nota: FVa potenzia l'attività proteolitica di FXa]. Il legame di Ca^{2+} ai residui di Gla di FII facilita l'associazione della protrombina alla membrana e al complesso della protrombinasi, con successiva formazione di FIIa. Il taglio proteolitico rimuove la regione contenente Gla, rilasciando FIIa dalla membrana in modo che questo possa liberamente attivare il fibrinogeno (FI) nel sangue [nota: questo è l'unico esempio di taglio di una proteina contenente Gla in grado di liberare il peptide in cui è presente Gla. Il peptide viene poi trasferito al fegato, dove si ritiene che agisca come segnale per aumentare la produzione di proteine coinvolte nella coagulazione]. Inibitori diretti di FXa che possano essere assunti per via orale sono attualmente allo studio clinico come anticoagulanti. A differenza del warfarin, questi farmaci hanno un effetto più rapido, un'emivita più breve e non richiedono monitoraggio di routine.

APPLICAZIONE CLINICA 35.2

L'emofilia

L'emofilia è una coagulopatia, cioè un'anomalia nella capacità di formare un coagulo. L'emofilia A, che rappresenta l'80% di tutte le forme di emofilia, è causata da un deficit di FVIII, mentre l'emofilia B deriva da un deficit di FIX. Ciascuno dei due deficit comporta una coagulazione ridotta e più lenta con formazione di coaguli particolarmente fragili e facili da dissolvere. Ciò si manifesta, per esempio, con sanguinamento delle articolazioni (**Figura 35.10**). Il grado del deficit determina la gravità della malattia. L'attuale trattamento dell'emofilia si basa sulla terapia sostitutiva dei fattori, utilizzando FVIII o FIX ottenuto dal sangue umano o mediante la tecnologia del DNA ricombinante. Con questo approccio è tuttavia possibile che l'organismo produca anticorpi diretti contro questi fattori. La terapia genica è oggi l'obiettivo principale. Dato che i geni di entrambe le proteine sono localizzati nel cromosoma X, l'emofilia è una disfunzione genetica legata al sesso [nota: il deficit di FXI comporta una patologia emorragica che talvolta viene chiamata emofilia C].

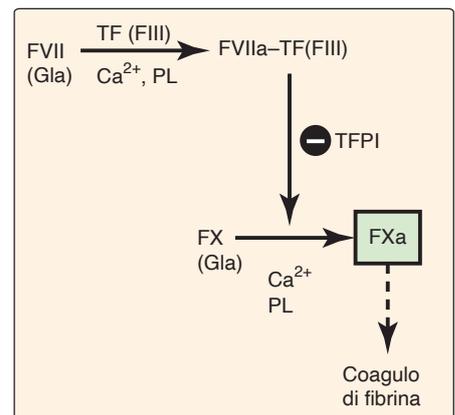


Figura 35.8 La via estrinseca o via del fattore tissutale (TF). Il legame di FVII al TF (FIII) esposto attiva FVII [nota: la via è rapidamente inibita dall'inibitore della via del fattore tissutale (TFPI)]. F = fattore; Gla = γ -carbossiglutamato; Ca^{2+} = ione calcio; PL = fosfolipide; a = attivo.

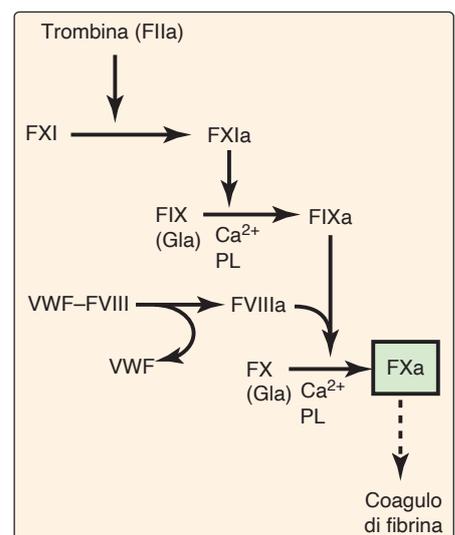


Figura 35.9 La fase di attivazione di FX nella via intrinseca [nota: il fattore di von Willebrand (VWF) stabilizza l'FVIII in circolo]. Gla = γ -carbossiglutamato; PL = fosfolipide; a = attivo; F = fattore; Ca^{2+} = ione calcio.

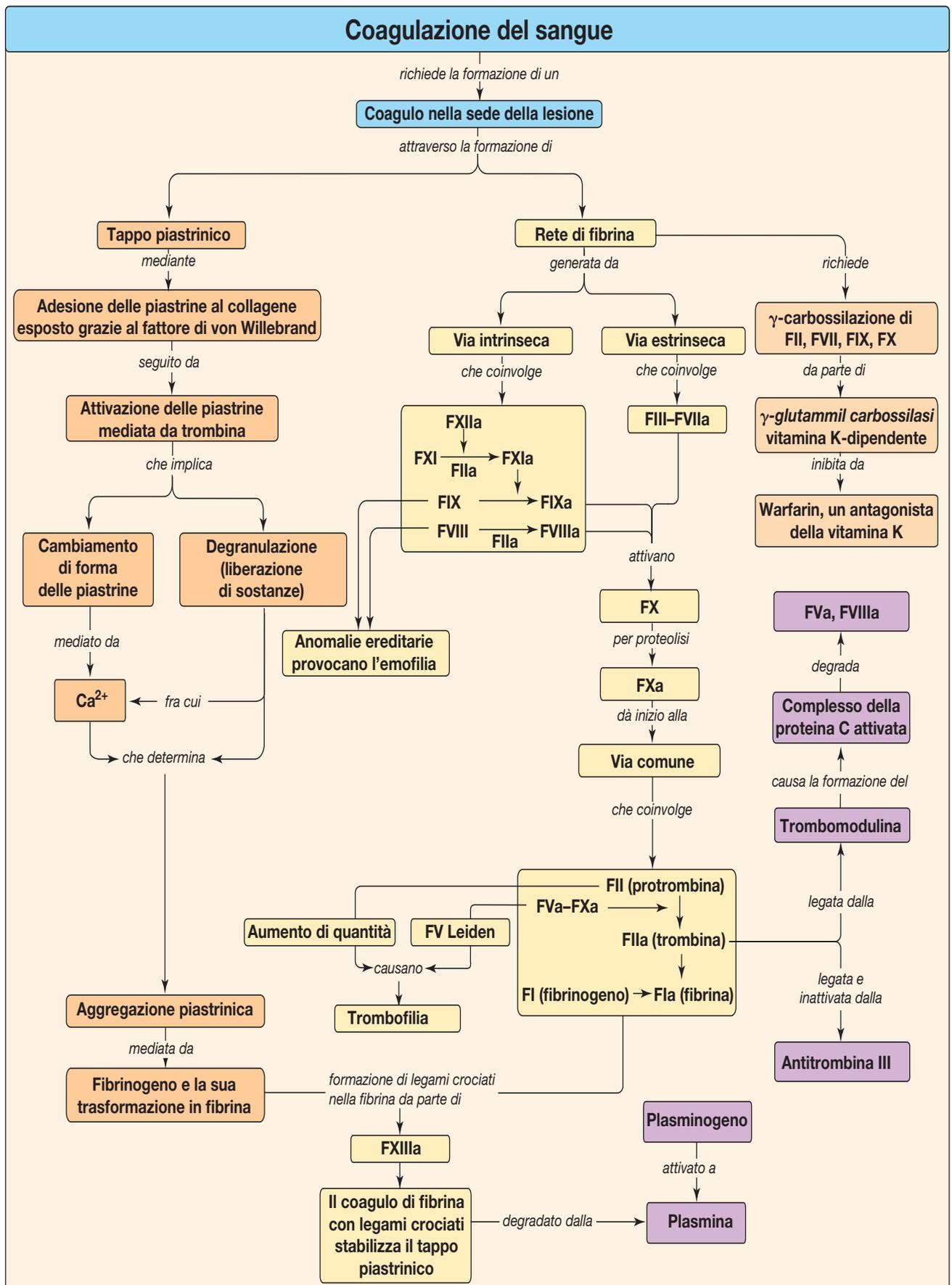


Figura 35.10 Sanguinamento acuto nell'articolazione del ginocchio (emartrosi) in una persona con emofilia.

L'attivazione inappropriata delle piastrine non avviene poiché (1) la parete vascolare intatta è separata dal sangue da cellule endoteliali che impediscono il contatto piastrine-collagene; (2) le cellule endoteliali sintetizzano la prostaglandina I₂ (PGI₂ o prostaciclina) e il monossido di azoto, due vasodilatatori e (3) hanno sulla loro superficie un'ADPasi che trasforma l'ADP in AMP.

SOMMARIO

- La **coagulazione del sangue** ha la funzione di arrestare rapidamente un sanguinamento di un vaso lesionato al fine di preservare il volume ematico (**emostasi**). La coagulazione avviene attraverso la formazione del **coagulo (trombo)** che è costituito da un tappo di **piastrine** e da una rete formata dalla proteina **fibrina (Figura 35.25)**.
- La formazione della **rete di fibrina** attraverso la **cascata della coagulazione** implica il coinvolgimento delle **vie estrinseca** e **intrinseca**, a cui partecipano molti fattori proteici (F), che convergono sull'**FXa** dando vita alla **via comune**. Molti fattori sono **serina proteasi**.
- La ***γ*-glutammina carbossilasi** e il suo coenzima, la forma idrochinonica della **vitamina K**, sono elementi necessari per la formazione dei residui di **γ**-carbossiglutammina nelle **proteasi FII, FVII, FIX e FX**. Il calcio e i residui di **Gla** facilitano il legame di queste proteine alle molecole di **PS** cariche negativamente nella sede del danno vascolare e sulla superficie delle piastrine.
- Nella carbossilazione, la vitamina K si ossida nella forma epossidica inattiva. Il **warfarin**, un analogo sintetico della vitamina K utilizzato come farmaco anticoagulante, inibisce l'enzima **VKOR** che rigenera la forma ridotta, funzionalmente attiva, della vitamina K.
- La via estrinseca ha inizio con l'esposizione di **FIII (TF)**, una **proteina accessoria** del sottoendotelio vascolare. L'**FVII** circolante si lega a questa proteina e si attiva formando il complesso **TF-FVIIa** che, a sua volta, attiva **FX** per proteolisi. **FXa** consente la formazione della **trombina (FIIa)** attraverso la via comune e questa attiva i componenti della via intrinseca. La via estrinseca viene inibita dal **TFPI**.
- La via intrinseca è iniziata dalla trombina che attiva **FXI** a **FXIa**. **FXIa** attiva **FIX** a **FIXa** che si combina con **FVIIIa** generando un complesso in grado di attivare **FX**. Il deficit di **FVIII** causa l'**emofilia A**, mentre il deficit di **FIX** causa la più rara **emofilia B**.
- Nella via comune, **FXa** si associa a **FVa** formando la **protrombinasi** che trasforma la **protrombina (FII)** in **trombina (FIIa)**. La trombina frammenta il **fibrinogeno (FI)** a **fibrina (FIa)**.
- I monomeri di fibrina si associano fra loro per formare un **coagulo solubile (molle) di fibrina**; successivamente, **FXIIIa** genera legami covalenti crociati fra i monomeri di fibrina producendo un **coagulo insolubile (duro)** di fibrina. Questo viene rimosso (**fibrinolisi**) dalla proteina **plasmina**, una serina proteasi che si forma a partire dal **plasminogeno** grazie all'azione di **attivatori del plasminogeno** come **TPA (o t-PA)**. Il TPA ricombinante viene usato nella terapia dell'ictus ischemico.
- Il fegato e i vasi sanguigni producono proteine dell'**anticoagulazione** che limitano il processo coagulativo. L'**AT**, un inibitore delle serina proteasi o **serpina**, viene attivata dall'eparansolfato (o dall'eparina, un farmaco anticoagulante) e si lega alla trombina e al **FXa** inattivandoli. La **proteina C** è attivata dal complesso **trombina-trombomodulina** e si associa alla **proteina S**, formando l'**APC**. Il complesso APC degrada le proteine accessorie **FVa** e **FVIIIa**. Il **FV Leiden** è resistente all'azione di APC.
- La formazione del **tappo piastrinico** ha inizio quando una lesione determina un danno ai vasi sanguigni, provocando l'esposizione del collagene del sottoendotelio vascolare al sangue circolante. Le piastrine (trombociti) aderiscono al collagene esposto mediante l'interazione fra la **GPIb** posta sulla loro superficie e il **VWF** legato al collagene nel sottoendotelio. Il deficit di **VWF** causa la **VWD**, la coagulopatia ereditaria più comune.
- Una volta che hanno aderito, le piastrine vengono attivate e quindi aggregano nella sede del danno. L'attivazione implica un cambiamento di forma e la **degranolazione**, cioè il processo con cui le piastrine liberano il contenuto dei loro granuli di deposito. La trombina è l'attivatore piastrinico più potente.
- Le piastrine attivate rilasciano sostanze che provocano vasocostrizione, che reclutano e attivano altre piastrine e che contribuiscono alla formazione del **coagulo di fibrina**. I cambiamenti strutturali del recettore di membrana **GPIIb/IIIa** causano l'esposizione di alcuni siti di legame per il fibrinogeno e collegano fra loro le piastrine attivate allo scopo di formare il **tappo piastrinico iniziale (emostasi primaria)**.
- Il fibrinogeno è trasformato in fibrina dalla trombina. Grazie al **FXIIIa** presente nel sangue e nelle piastrine si formano legami crociati fra le molecole di fibrina; ciò rafforza la rete di fibrina e stabilizza il **tappo piastrinico (emostasi secondaria)**.
- Le disfunzioni a carico delle piastrine e delle proteine della coagulazione possono alterare la capacità di formare il coagulo. **PT** e **aPTT** sono esami di laboratorio impiegati per valutare la cascata della coagulazione.



legata e inattivata dalla

Antitrombina III

legata dalla

Trombomodulina

causa la formazione del

Complesso della proteina C attivata

degrada

FVa, FVIIIa

Figura 35.25 Mappa dei concetti chiave relativi alla coagulazione del sangue. a = attivo; F = fattore; Ca²⁺ = ione calcio.

QUESITI

Accedi al sito del libro per ulteriori esercizi in formato interattivo: online.universita.zanichelli.it/abali

Associa ciascun fattore proteico (F) riportato nell'elenco alla descrizione delle domande 1-5.

- | | |
|---------------|----------------|
| A F1 | F FVIII |
| B FII | G FIX |
| C FIII | H FX |
| D FV | I FXI |
| E FVII | J FXIII |

- 1** Questo fattore attiva componenti delle vie estrinseca, intrinseca e comune della coagulazione.
 - 2** Questo fattore trasforma il coagulo solubile in un coagulo insolubile.
 - 3** Questo fattore dà inizio alla via comune.
 - 4** Questo fattore è una proteina accessoria che potenzia l'attività del fattore Xa.
 - 5** Questo fattore è una *serina proteasi* contenente γ -carbossi-glutammato della via estrinseca.
-
- 6** In quale di questi casi dovremmo trovare un tempo di protrombina (PT) inalterato e un tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) prolungato?
 - A** Persona in terapia con aspirina.
 - B** Persona con malattia epatica in fase terminale.
 - C** Persona con emofilia.
 - D** Persona con trombocitopenia.
-
- 7** Quale delle seguenti condizioni può essere esclusa in presenza di trombofilia?
 - A** Deficit di antitrombina.
 - B** Deficit di FIX.
 - C** Deficit di proteina C.
 - D** Eccesso di protrombina.
 - E** Espressione del FV Leiden.
-
- 8** Le attuali linee guida per il trattamento dell'ictus ischemico acuto (cioè un ictus causato da un coagulo di sangue che ostruisce un vaso encefalico) comprendono la raccomandazione di usare l'attivatore del plasminogeno tissutale (TPA) precocemente dopo l'insorgenza dei sintomi. La base di questa raccomandazione è che il TPA attiva:
 - A** l'antitrombina.
 - B** il complesso della proteina C attivata.
 - C** il recettore del fattore di von Willebrand.
 - D** la *serina proteasi* che degrada la fibrina.
 - E** la trombomodulina.

Risposte corrette = B, J, H, D, E. La trombina (FII) si forma nella via comune e attiva componenti di ciascuna delle tre vie della cascata coagulativa. FXIII, una transglutaminasi, forma legami crociati fra i monomeri di fibrina, trasformando così il coagulo solubile in un coagulo insolubile. La formazione di FXa nelle vie estrinseca e intrinseca dà inizio alla via comune. FV aumenta l'attività di FXa ed è una delle tre proteine accessorie (non proteasi). Le altre proteine accessorie sono FIII (fattore tissutale) e FVIII (complessato con FIX per attivare FX). FVII è una serina proteasi contenente γ -carbossi-glutammato della via estrinseca.

Risposta corretta = C. Il PT misura l'attività della via estrinseca e della via comune, mentre l'aPTT misura l'attività della via intrinseca e della via comune. Le persone con emofilia hanno un deficit di FVIII (emofilia A) o FIX (emofilia B), entrambi componenti della via intrinseca; la via estrinseca è intatta. Quindi il PT in questi casi non è alterato, mentre l'aPTT risulta prolungato. Le persone in terapia con aspirina e quelli con trombocitopenia presentano alterazioni, rispettivamente, della funzione e della quantità delle piastrine ma non delle proteine coinvolte nella cascata della coagulazione. In questi due casi, sia il PT sia l'aPTT risultano pertanto inalterati. Le persone che hanno una malattia del fegato in fase terminale hanno ridotta capacità di sintetizzare tutte le proteine della coagulazione e mostrano quindi PT e aPTT prolungati.

Risposta corretta = B. I deficit sintomatici dei fattori della coagulazione si presentano con una ridotta capacità di formare coaguli (coagulopatia). La trombofilia, tuttavia, è caratterizzata da un'umentata tendenza alla coagulazione. Le risposte A, C, D ed E portano a trombofilia.

Risposta corretta = D. Il TPA trasforma il plasminogeno in plasmina. La plasmina (una *serina proteasi*) degrada la rete fibrinica, rimuovendo l'ostruzione al flusso sanguigno. L'antitrombina III associata all'eparina si lega alla trombina e la trasporta al fegato, riducendo la disponibilità di trombina nel sangue. Il complesso della proteina C attivata degrada le proteine accessorie FV e FVIII. Il recettore piastrinico del fattore di von Willebrand non è influenzato dal TPA. La trombomodulina lega la trombina trasformandola in una proteina dell'anticoagulazione; ciò riduce l'attivazione del fibrinogeno e aumenta l'attivazione della proteina C.

Emine Ercikan Abali, Susan D. Cline, David S. Franklin, Susan M. Viselli

Le basi della biochimica

Terza edizione italiana condotta sull'ottava edizione americana

A cura di Niccolò Taddei

Le basi della biochimica fornisce una chiara visione d'insieme della biochimica generale e umana attraverso lo stile di scrittura conciso, il continuo riferimento alle applicazioni mediche e la presenza di oltre 500 schemi che illustrano processi e concetti.

Quattro elementi in ogni capitolo favoriscono l'orientamento all'interno di una disciplina complessa:

- *Aspetti generali*, un paragrafo iniziale con la panoramica di ciò che verrà trattato;
- un fondino azzurro che evidenzia lungo il testo i contenuti di maggior rilievo;
- un *Sommario* per punti che riepiloga e collega le informazioni più importanti;
- una o più **mappe dei concetti chiave** riassuntive, che presentano in modo visuale e gerarchico le connessioni tra i concetti, i processi e le molecole biochimiche.

La comprensione dei contenuti teorici è facilitata dai **video** presenti nel sito del libro, da cui è possibile

accedere anche a **test interattivi** per l'autovalutazione. È un libro fortemente orientato alla salute umana: le schede *Applicazioni cliniche* permettono di capire come i contenuti teorici si applicano alla pratica medica; i *Quesiti* a fine capitolo stimolano il ragionamento per mezzo di esercizi contestualizzati in situazioni realistiche; 14 **casì clinici**, disponibili in formato digitale, costituiscono un'occasione di approfondimento degli aspetti pratici della medicina. Di questi, 4 sono *Casi integrativi*, che richiedono di considerare le connessioni tra più vie metaboliche, mentre 10 sono *Casi particolari*, che studiano anomalie di specifiche vie biochimiche, con *Domande di verifica* e *Domande per riflettere* (con relative risposte) per ciascun caso.

In questa terza edizione italiana, oltre a un aggiornamento capillare e al rinnovamento degli esercizi di fine capitolo, sono stati aggiunti due nuovi capitoli: 29. *I micronutrienti: i minerali* e 35. *La coagulazione del sangue*; ed è stato ampliato il capitolo 27. *La nutrizione*.

Emine Ercikan Abali è Assistant Dean per il Basic Science Curriculum alla CUNI School of Medicine di New York, New York.

Susan D. Cline è professoressa di Biochimica presso il Dipartimento di Scienze biomediche della Mercer University School of Medicine di Macon, Georgia.

David S. Franklin è professore di Biochimica e Biologia molecolare presso la Tulane University School of Medicine di New Orleans, Louisiana.

Susan M. Viselli è professoressa di Biochimica e Genetica molecolare presso il College of Graduate Studies della Midwestern University di Downers Grove, Illinois.

Le risorse multimediali



online.universita.zanichelli.it/abali

A questo indirizzo sono disponibili le risorse multimediali di complemento al libro. Per accedere alle risorse protette è necessario registrarsi su **my.zanichelli.it** inserendo il codice di attivazione personale contenuto nel libro.

Libro con ebook



Chi acquista il libro nuovo può accedere gratuitamente all'**ebook**, seguendo le istruzioni presenti nel sito. L'ebook si legge con l'applicazione *Booktab*, che si scarica gratis da App Store (sistemi operativi Apple) o da Google Play (sistemi operativi Android).

L'accesso all'ebook e alle risorse digitali protette è personale, non condivisibile e non cedibile, né autonomamente né con la cessione del libro cartaceo.

Original English edition published by

 Wolters Kluwer

ABALI*BASIOBIOCHIMICA 3ED LUMK

ISBN 978-88-08-29982-6



9 788808 299826

4 5 6 7 8 9 0 1 2 (60F)