

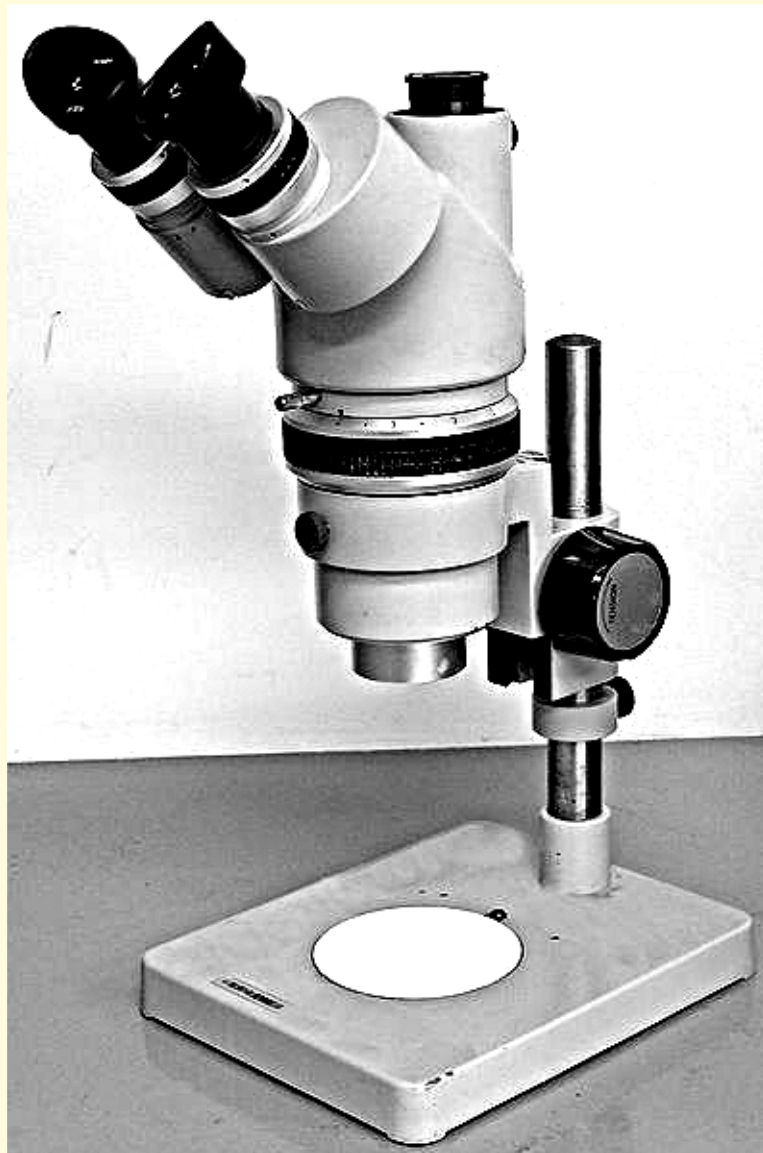
APPUNTI DI ISTOLOGIA

aa 2007/2008
Giordano Perin



1

microscopia



MICROSCOPIA:

Per studi di tipo istologico è fondamentale il corretto uso di tecnologie di microscopia ottica ed elettronica, le strutture studiate, infatti, non sono visibili ad occhio nudo.

Il nostro corpo è organizzato in strutture gerarchiche molto diverse fra loro sia per tipo che per dimensioni:

- ATOMI 0,1nm.
- MOLECOLE PROTEICHE 10nm.
- ORGANELLI CELLULARI 1 μ m (mitocondrio).
- CELLULE 10-100 μ m (eccezione delle uova).
- TESSUTI.
- ORGANI.
- APPARATI.

Per quanto concerne cellule e organismi non eucariotici:

- VIRUS: 10-100nm.
- BATTERI: 1-10 μ m.

LE CELLULE EUCARIOTICHE di un organismo pluricellulare complesso come può essere l'uomo sono estremamente diverse una dall'altra, sia a livello funzionale che a livello visivo, è importante tenere presente che queste differenze derivano unicamente da diversa espressione genica, e in nessun caso da perdita o acquisizione di materiale genetico. Esempi rimarcabili sono sicuramente:

- ✚ Cellule della circolazione sanguigna: sono numerose, le più rappresentative sicuramente gli eritrociti; sono generalmente caratterizzate da forma sferica, idrodinamica; addirittura gli eritrociti sono privi di nucleo, i leucociti possono muoversi liberamente anche attraverso tessuti epiteliali.
- ✚ Cellule muscolari: generalmente allungate e associate a formare una fibra compatta; il nucleo stesso è schiacciato e compatto.
- ✚ Cellule nervose: caratterizzate da enormi estroflessioni sostenute da componenti citoscheletriche fondamentali; raggiungono, in particolare i motoneuroni, delle dimensioni enormi.
- ✚ Adipociti: sono caratterizzati da presenza di vacuoli molto grossi di contenimento dell'adipe, il nucleo è schiacciato spesso ad un lato della cellula.

Queste cellule hanno perso completamente la totipotenza che caratterizzava i loro predecessori durante lo sviluppo embrionale.

COMPOSIZIONE CHIMICA DEGLI ORGANISMI VIVENTI: si riconoscono due grandi componenti fondamentali

1. INORGANICA: si tratta sostanzialmente di

- a. ACQUA: nessuna funzione cellulare può prescindere dalla presenza di acqua, questa garantisce la presenza di alcune componenti fondamentali e la funzionalità di numerosi processi:
 - i. Ambiente ideale per molecole polari essenziali al metabolismo cellulare.
 - ii. Possibilità di legame ad idrogeno con le molecole di acqua, fondamentale per la conservazione di numerose componenti.
 - iii. Mezzo di trasporto di GAS, SOSTANZE NUTRITIZIE, ORMONI.
 - iv. Mezzo di eliminazione di sostanza di rifiuto (urea).
 - v. Regolazione termica (sudore).
- b. SALI MINERALI: fondamentali per numerosissime funzioni cellulari; in equilibrio con l'acqua e con vari rapporti interno-esterno cellula consentono la conservazione di gradienti cellulari e non solo (vedi soluzione fisiologica):
 - i. Na⁺, K⁺ Cl⁻ regolano la permeabilità della membrana plasmatica.

- ii. Ca^{++} contrazione muscolare, ossa, eccitabilità neuronale, coagulazione del sangue.
- iii. HPO_4^- ossa, denti, inoltre a livello cellulare è fondamentale per la sintesi nei **nucleotidi e dei fosfolipidi**.
- iv. Mg^{++} reazioni enzimatiche e ossa.
- v. HCO_3^- equilibrio acido base del corpo, forma un tampone fisiologico.
- vi. SO_4^- consente la creazione di ponti fra le molecole.

Il meccanismo dell'osmosi è fondamentale per il corretto mantenimento della funzionalità cellulare e in generale del nostro corpo; è sufficiente pensare alle reazioni di un eritrocita in un ambiente non idoneo al suo normale metabolismo:

- 🚦 IPERTONICO: il globulo cerca di equilibrare il gradiente della soluzione e emette H_2O fino a crenatura e morte.
- 🚦 IPOTONICO: il globulo cerca di equilibrare il suo gradiente a quello ambientale e immette H_2O attraverso la membrana fino ad emolisi.

2. ORGANICA: componenti biochimiche come acidi nucleici, amminoacidi, glucidi, lipidi.

TECNICHE DI STUDIO DI CAMPIONI CELLULARI: in prima battuta è necessario specificare che esistono due tecniche ben distinte di approccio allo studio della cellula e di campioni tissutali; l'approccio **biochimico** che va ad analizzare le componenti cellulari tramite lisi della cellula con l'uso di omogeneizzatori, e l'approccio istologico che invece mantiene il più possibile integra la struttura del campione. L'approccio istologico può essere affrontato in due modi diversi:

1. MATERIALE VIVO osservazione diretta: studio con microscopia con uso di coloranti non mortali per la cellula o senza uso di coloranti.
2. MATERIALE NON VIVO osservazione di campioni fissati: studio di campioni di vario genere tramite taglio e coloranti.

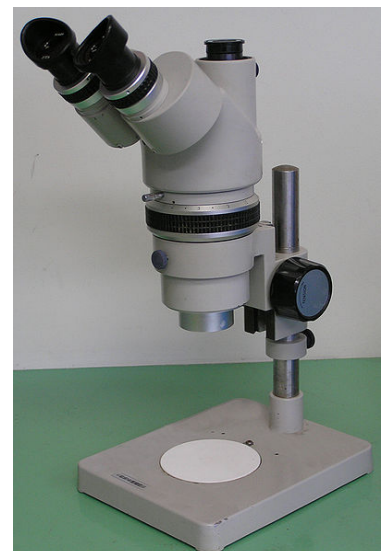
In entrambi i casi è indispensabile l'uso di coloranti e microscopi. Per quanto riguarda lo studio di campioni fissati è indispensabile una ulteriore componente: IL FISSATORE, questo mantiene l'integrità del tessuto indispensabile per l'osservazione microscopica che seguirà.

MICROSCOPIO OTTICO: strumento fondamentale di osservazione costituito di più parti:

- BASE: struttura base del microscopio, contiene una fonte di radiazione luminosa fondamentale per l'osservazione; un lampadina a basso voltaggio emette luce bianca che viene riflessa verso un condensatore.
- CONDENSATORE: condensa il fascio di luce che riceve alle dimensioni del foro sul tavolino di osservazione.
- TAVOLINO: struttura su cui si poggia il vetrino e attraverso il cui foro passa la luce che andrà poi a convergere nell'obiettivo.
- OBIETTIVO: struttura che devia la luce nel tubo di osservazione, può essere multiplo montato cioè su un revolver a scorrimento dotato di una serie di obiettivi a diversa risoluzione.
- TUBO: percorso finale dotato di un sistema di lenti che ingrandisce ancora l'immagine.

Si definisce per un microscopio ottico il POTERE DI RISOLUZIONE, cioè la **distanza minima alla quale riusciamo a vedere due punti distinti come distanti fra loro**, naturalmente minore è la risoluzione, migliore è il microscopio; questa grandezza è influenzata da due fattori:

1. LUNGHEZZA D'ONDA della luce emessa dalla fonte di calore.
2. AMPIEZZA DEL CONO DI LUCE fra il foro sul tavolino e l'obiettivo.



Il tutto riassunto nell'equazione:

risoluzione = $d = \lambda/2n\sin\alpha$ dove α è l'angolo del cono di luce, λ la lunghezza d'onda della luce emessa.

Applicazioni possibili sono veramente numerose, tuttavia per ciascun campione di tessuto si segue una procedura standard in modo da renderlo osservabile in modo corretto:

FISSAZIONE: chimica con formaldeide o fisica tramite congelamento.

DISIDRATAZIONE del tessuto con alcoli.

CHIARIFICAZIONE.

INCLUSIONE IN PARAFFINA, la paraffina utilizzata è fluida, scaldata a 60gradi, viene fatta filtrare nel campione e poi riportata a temperatura ambiente alla quale solidifica.

TAGLIO CON MICROTOMO: il microtomo è uno strumento estremamente preciso che taglia il tessuto in blocchi osservabili al microscopio, con un dispositivo blocca il campione, con una lama lo taglia. Per eseguire osservazioni rapide è possibile utilizzare il CRIOSTATO, un microtomo a congelazione, con questa procedura:

- Immersione del blocco in azoto liquido.
- Conservazione a -20°C nel criostato stesso.
- Taglio.
- Colorazione e osservazione.

Questo genere di procedura è utilizzato quando è necessario avere una osservazione rapida di tessuto durante operazioni chirurgiche per esempio.

DEPOSIZIONE SU VETRINO.

COLORAZIONE.

MONTAGGIO SUL VETRINO COPRI-OGGETTO e osservazione.

I COLORANTI: la scelta del colorante è estremamente importante per una corretta visualizzazione dei risultati di microscopia ottica, i coloranti sono numerosi, ma vengono generalmente classificati in:

- **BASICI:** danno una colorazione blu-viola, sono:
 - Ematossilina.
 - Blu di metilene.
 - Blu di toluidina.

Questi coloranti, in quanto acidi, reagiscono con zone acide del tessuto, in particolare quindi colorano: **acidi nucleici**, in particolare nucleo e citoplasmi particolarmente ricchi di mRNA, **zone acide e cartilagini (GAG)**.

- **ACIDI:** danno una colorazione rosa-arancio, sono:
 - Eosina.
 - Orange.

Reagiscono con sostanze basiche, in particolare quindi con il **citoplasma** e con **fibre di collagene**.

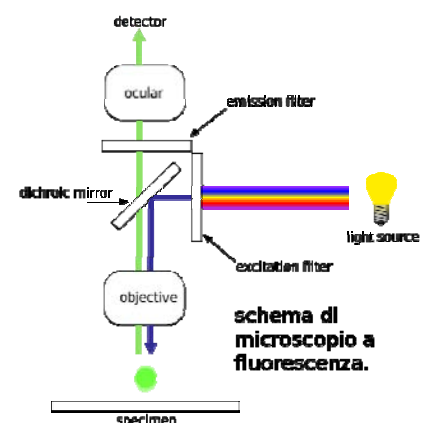
In generale si tende ad utilizzare entrambe le colorazioni per ottenere il contrasto fra le due zone.

MICROSCOPIO A FLUORESCENZA: altro strumento molto utilizzato, posso riconoscere cellule e tessuti grazie ad immunofluorescenza estremamente specifica ed attendibile. Uso una gamma di fluoro cromi e coloranti che possono essere sfruttati in più modi diversi:

- ❖ **FLUORESCENZA NON VISIBILE:** viene colta dal macchinario stesso, si tratta di emissioni con lunghezze d'onda intorno ai 3000-4000 Å.
- ❖ **FLUORESCENZA VISIBILE** che può essere:



microtomo



- Primaria o spontanea.
- Secondaria o indotta.

In ogni caso dipende dal tipo di fluorocromo scelto.

LE SEZIONI: la scelta della appropriata sezione di taglio è estremamente importante per una corretta osservazione del campione in questione, è inoltre importante tenere presente che una struttura tridimensionale tissutale può essere sezionata in modi molto diversi fra loro, può quindi risultare decisamente diversa da campione a campione, una cellula può essere sezionata:

- LATERALMENTE e quindi il nucleo risulta invisibile.
- A META': e quindi essere completamente visibile.
- SULLA MEMBRANA: e quindi risultare praticamente invisibile.

Quando si ha a che fare con strutture più complesse le combinazioni aumentano molto.

MICROSCOPIO ELETTRONICO: il microscopio elettronico è molto utilizzato in istologia per le sue capacità di risoluzione praticamente irraggiungibili con altri strumenti di livello simile; un microscopio di questo tipo deve essere mantenuto in situazioni ottimali per funzionare correttamente.

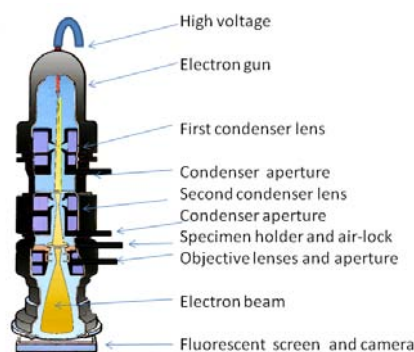
MICROSCOPIO ELETTRONICO A TRASMISSIONE: un microscopio elettronico a trasmissione funziona grazie ad una differenza di potenziale estremamente elevata (80.000V) che accelera degli elettroni da un filamento di tungsteno lungo un tubo; questo flusso va ad attraversare una sezione sottilissima di campione fissato su un retino estremamente fine, l'immagine è infine ulteriormente ingrandita da un sistema di lenti. Il funzionamento SFRUTTA LA DIVERSA DENSITA' DEI TESSUTI e quindi la DIVERSA RISPOSTA ALLA COLLISIONE CON IL FASCIO DI ELETTRONI ACCELERATI. Per garantire il corretto funzionamento del meccanismo:

1. È necessario creare delle sezione piccolissime di tessuto: per poterlo fare si utilizza l'ULTRAMICROTOMO, uno strumento capace di creare sezioni di 80nm, uno spessore sufficiente a far passare gli elettroni; questo macchinario funziona grazie ad una lama estremamente tagliente e precisa che va spesso cambiata per garantire la sua efficienza, il campione cade in un pozzetto d'acqua da quale viene pescato con il retino metallico di sostegno stesso.
2. Non si può utilizzare paraffina, altererebbe l'integrità dell'immagine, uso una resina epossidica come fissatore.
3. Devo utilizzare un retino metallico di sostegno, non un vetrino.

Velocità e correttezza delle operazioni sono essenziali per ottenere un buon campione.

MICROSCOPIO ELETTRONICO A SCANSIONE: utilizzato per visualizzare parti di tessuto disidratate e ricoperte d'oro per far emergere dati dettagli.

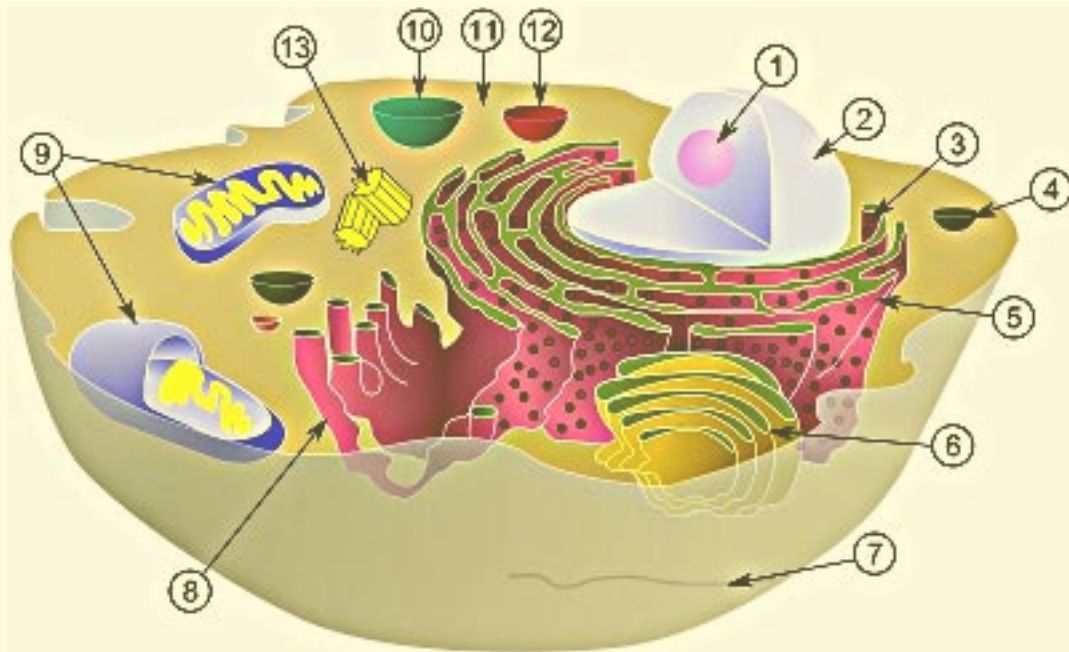
In generale per la MICROSCOPIA ELETTRONICA qualsiasi errore operativo compromette il campione in analisi.



Transmission Electron Microscope

2

citologia



CITOLOGIA

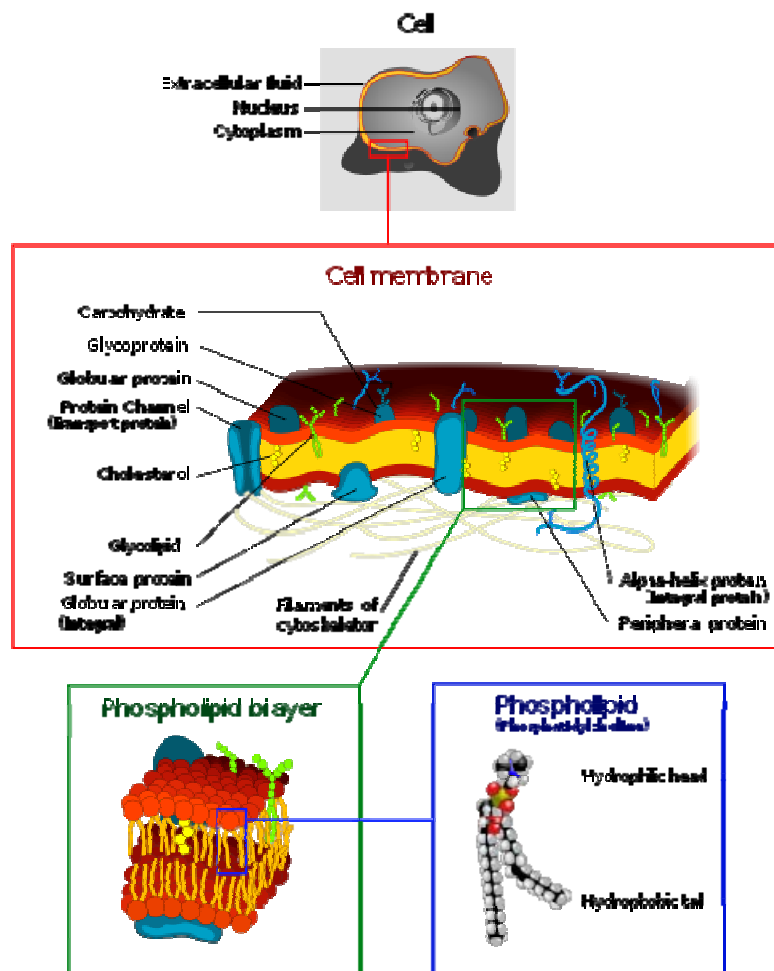
LA MEMBRANA: la membrana è una struttura fondamentale per qualsiasi tipo di cellula, vegetale o animale che sia.

La membrana cellulare svolge numerose funzioni:

- ✚ Interfaccia fra l'ambiente citoplasmatico e quello extracellulare.
- ✚ Garantisce l'integrità strutturale della cellula, è un confine che consente la creazione di compartimenti distinti e ben localizzati.
- ✚ Controlla il traffico in e out della cellula attraverso numerosi processi:
 - Attraverso la membrana stessa tramite numerosi tipi di recettori di membrana.
 - Tramite processi di endocitosi, esocitosi e gemmazione.
- ✚ Riconoscimento di specifiche molecole tramite l'uso di recettori specializzati.
- ✚ Trasduzione del segnale, come per ormoni della crescita e numerosi altri messaggeri intercellulari.
- ✚ All'interno della cellula divide numerosi compartimenti diversi permettendo l'esecuzione contemporanea di più funzioni.
- ✚ Garantisce il mantenimento del potenziale elettrochimico fra interno ed esterno della cellula e numerosi altri gradienti funzionali.

STRUTTURA: due foglietti di fosfolipidi con spessore complessivo di circa 7,5nm, composto di:

LIPIDI	PROTEINE
Fosfolipidi	Intrinseche
Glicolipidi	Estrinseche
Colesterolo	



Esistono alcune particolari strutture lipidiche da ricordare sia per la loro composizione sia per la loro funzione:

RAFTS LIPIDICI: zattere di lipidi capaci di muoversi sulla membrana plasmatica, sono ricche di glicolipidi e colesterolo e contengono una o più proteine di cui influenzano la funzionalità.

COLESTEROLO: funzione particolarmente importante a livello strutturale, regola la fluidità della membrana in entrambi i sensi a seconda delle necessità. Particolarmente presenti negli eritrociti aiutano a mantenere la struttura.

GLICOLIPIDI: svolgono funzioni protettive, di ricezione e di riconoscimento, gli oligoglicosilceramidi per esempio determinano il gruppo sanguigno dell'individuo. Particolarmente presenti nelle cellule della guaina mielinica per la loro funzione isolante e trasmittente.

La componente fondamentale della membrana plasmatica che consente la realizzazione della gran parte di queste funzioni è sicuramente la parte proteica, le proteine di membrana possono essere:

▪ Trasportatori, classe eterogenea.	▪ Enzimi ATPasici.
▪ Recettori ormonali.	▪ Proteine di adesione cellulare.
▪ Recettori per la fagocitosi.	▪ MHC, complessi di istocompatibilità.
▪ Recettori di neuro mediazione.	▪ Inibitori da contatto cellula-cellula e cellula-matrice.

LA STRUTTURA DELLE MEMBRANE CELLULARI è MOLTO DIVERSA SIA FRA CELLULA E CELLULA CHE FRA TESSUTO A TESSUTO.

Altra struttura fondamentale costituita di GLICOLIPIDI E PROTEINE GLICOSILATE è sicuramente il **GLICOALICE:** il glicocalice è una struttura tipica di alcune membrane cellulari con molteplici funzioni, non è visibile al microscopio ottico perché i fissatori lo degradano, ma conosciamo molte cose su questa struttura:

- **RICONOSCIMENTO DI SEGNALI** sia grazie alle proteine che ai glicolipidi.
- **ADESIONE CELLULARE** con le sue numerose possibilità di contatto con altri recettori.
- **FILTRO** addirittura anteposto alla membrana stessa, con la sua fitta rete di oligosaccaridi blocca particelle e le riconosce prima che entrino in contatto con la membrana.
- **MANTIENE DELLE CARICHE ELETTRICHE** funzionali e importanti anche per il mantenimento del gradiente (eritrocita).
- **IMPERMEABILIZZA** alcune strutture molto importanti a livello fisiologico come la membrana plasmatica dell'epitelio di transizione della vescica (interno-esterno).

La presenza del glicocalice è fondamentale per numerosi processi fisiologici:

1. **GLOBULI ROSSI**, addirittura in due modi diversi:
 - a. Impedisce che globuli rossi giunti nei capillari si uniscano in strutture aberranti provvedendo a fornire alle membrane cariche uguali, quindi fra loro repulsive (acido sialico).
 - b. Riconoscimento di globuli rossi invecchiati, in particolare dopo i 120 giorni di vita normali, i globuli rossi perdono un oligosaccaride (acido sialico) e ne espongono un altro (galattosio), questo stimola la loro degradazione.
2. **GRUPPI SANGUIGNI**, contribuiscono alla loro determinazione (oligoglicosilceramidi).
3. **SPERMATOZOI**, al momento del loro arrivo nella vagina non sono ancora maturi, la **CAPACITAZIONE**, cioè la maturazione dello spermatozoo che lo rende in effetti fecondo, avviene nell'apparato genitale femminile grazie alla perdita di alcune glicoproteine del glicocalice.

METODI DI TRASPORTO ATTRAVERSO LA MEMBRANA: si distinguono tre metodi di trasporto fondamentalmente: classico (mediato da proteine) e di eso-endo citosi; il secondo in particolare è interessante a fini istologici:

- **ESOCITOSI:** dall'apparato del golgi si staccano delle vescicole che giungono alla membrana plasmatica dove si fondono con essa dando vita ad un poro dal quale esce il materiale da esocitare. Questo crea un surplus di membrana che andrà bilanciato con processi di endocitosi.
- **ENDOCITOSI:** attraverso questo processo la cellula si procura materiale dall'esterno, una piccola zona di membrana plasmatica si invagina dando vita ad un peduncolo, questo rimane in continuità con la membrana finché la clatrina non lo avvolge e la membrana non si invagina a sufficienza, a questo punto la vescicola si stacca e l'endocitosi è completa. Si riconoscono due tipi di endocitosi.
 - Fagocitosi: endocitosi di molecole grosse e solide come per esempio batteri, altre cellule; esistono delle dimensioni discriminanti: **DIAMETRO VESCICOLA > 150nm**.
 - Pinocitosi: endocitosi di materiale fluido, in questo caso **DIAMETRO VESCICOLA < 150nm**; si inglobano molecole associate a liquido in modo assolutamente aspecifico.
 - Endocitosi mediata da recettore: un recettore di membrana, legato al suo ligando, stimola la formazione di una vescicola di endocitosi.
- **GEMMAZIONE:** si staccano interi pezzi di membrana plasmatica, complessivamente il processo consta di questo: si ha la nascita di una estroflessione, la formazione di un grande peduncolo esterno e infine la gemmazione di una grossa vescicola piena di materiale.

Processo molto importante per l'uomo nel quale sono coinvolti questi meccanismi è sicuramente l'allattamento: alla fuoriuscita di latte materno dalla ghiandola mammaria contribuiscono sia il processo di **esocitosi** che quello di **gemmazione**: in questo modo il latte materno non solo è ricco di lipidi, ma anche di proteine di membrana e citoplasmatiche, di ioni funzionali e di numerose altre componenti cellulari fondamentali.

RIBOSOMI: sono strutture fondamentali per la sintesi proteica.

STRUTTURA: sono costituiti di:

- RNA con funzione enzimatica, quindi detto ribozima.
- **DUE SUBUNITA'** una maggiore una minore:
 - **MAGGIORE:** 60s.
 - **MINORE:** 40s.
 - **COMPLESSO ASSOCIATO:** 80s
 N.B.: si misurano in svedberg, una unità di misura che tiene in considerazione numerosi aspetti molecolari come il rapporto massa/volume ecc...
- **PROTEINE** con numerose diverse funzioni:
 - Meccaniche e strutturali, consentono mantenimento della struttura e assemblaggio.
 - Enzimatiche in associazione con l'RNA.
 - Di riconoscimento per l'mRNA e di numerose sequenze in esso contenute.

Complessivamente è una struttura che, associata, ha un diametro molto variabile, da 15 a 25nm.

Le due sub unità ribosomiali vengono sintetizzate nel nucleolo grazie all'associazione fra rRNA sintetizzati in loco o comunque nel nucleo e proteine traslocate dal citoplasma.

Cellule particolarmente ricche di ribosomi sono tutte quelle cellule che devono svolgere una sintesi proteica molto consistente, in particolare:

- ❖ **GHIANDOLE SALIVARI:** la saliva è molto ricca di enzimi digestivi e non solo.
- ❖ **PLASMACELLULE:** devono produrre anticorpi proteici in massa quando è necessario.

- ❖ **FIBROBLASTI:** devono produrre numerose proteine della matrice extracellulare, in particolare fibre di collagene, ma non solo, anche elastina ecc...
- ❖ **PANCREAS ESOCRINO:** deve produrre una serie di enzimi molto importanti per la digestione e anche molti altri peptidi funzionali.
- ❖ **NEURONI:** in quanto cellule perenni, devono occuparsi costantemente di un continuo ricambio di organelli, una compensazione dell'incapacità replicativa (corpuscoli di Nissl).

PRESENZA DI NUMEROSI RIBOSOMI = BASOFILIA, quindi colorazione scura del citoplasma.

IL RETICOLO ENDOPLASMATICO LISCIO E RUGOSO:

IL RER o REG: reticolo endoplasmatico rugoso o granulare.

- **MORFOLOGIA:** una serie di cisterne appiattite impilate una sull'altra, caratterizzato dalla presenza di numerosi ribosomi adesi alla membrana; queste cisterne comunicano fra loro.
- **FUNZIONI:** sono sostanzialmente due:
 - sintesi e parziale processamento di **proteine** destinate alla secrezione, al golgi, alla membrana plasmatica, al lisosoma.
 - Sintesi di **lipidi di membrana**, questi vanno direttamente senza subire alcuna modificazione alla membrana plasmatica.

IL REL: reticolo endoplasmatico liscio.

- **MORFOLOGIA:** sistema di tubuli e vescicole tridimensionali, non presenta ribosomi associati; le sezioni a livello di analisi microscopica di questi segmenti sono difficili da ottenere.
- **FUNZIONI:** ha numerose funzioni diverse;
 - **SINTESI DI NUMEROSE COMPONENTI CELLULARI** come:
 - Lipidi complessi.
 - Ormoni steroidei.
 - Colesterolo.
 - Trigliceridi.
 - **DETOSSIFICAZIONE** da farmaci e sostanze nocive in generale, spesso vengono modificate da agenti chimici e perdono la loro tossicità, più raramente vengono distrutte.
 - **ACCUMULO DI IONI Ca⁺⁺** e loro rilascio, in particolare nelle cellule muscolari dove prende il nome di reticolo sarcoplasmatico.
 - **GLICOGENOSINTESI e GLICOGENOLISI**, in generale nel metabolismo del glicogeno.

In virtù di queste sue funzioni è particolarmente sviluppato: negli epatociti (detossificazione), ghiandole endocrine steroidee, fibre muscolari (reticolo sarcoplasmatico), cellule adipose.

L'APPARATO DEL GOLGI: altro apparato fondamentale per il processamento delle proteine e loro successivo smistamento, nonché sintesi di numerosi prodotti della secrezione cellulare.

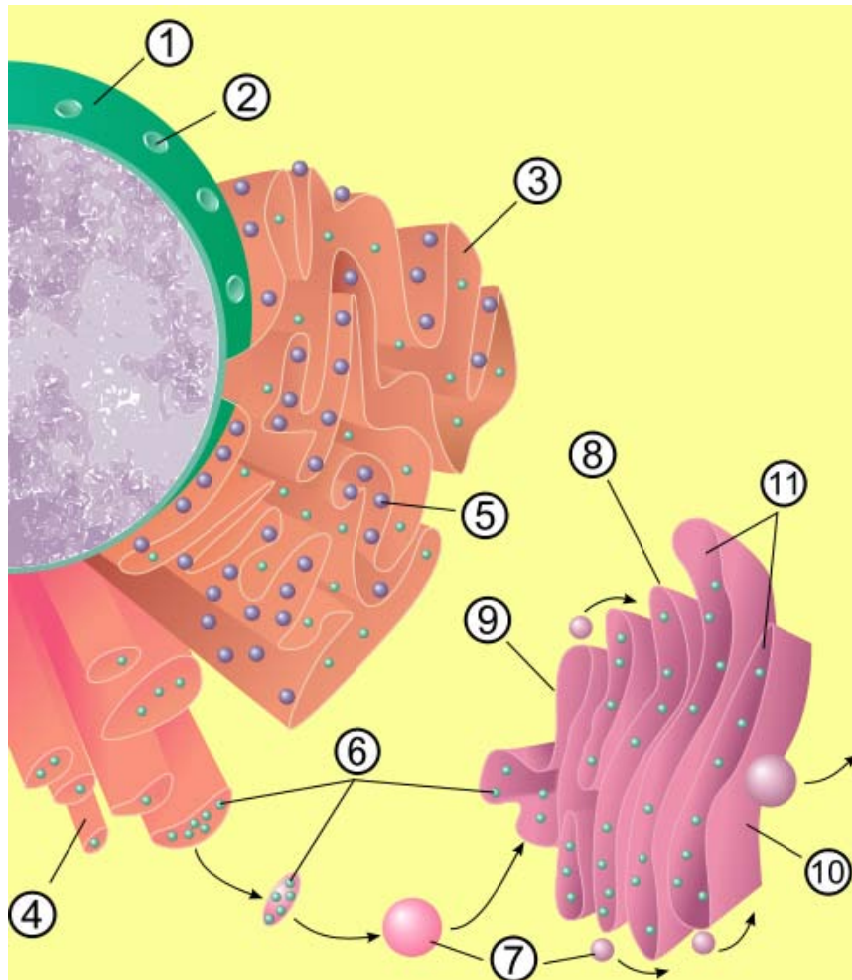
- ✚ **MORFOLOGIA:** struttura di cisterne appiattite una sull'altra e dilatate in periferia, le cisterne sono presenti in numero limitato, da 5 a 9 circa, l'espansione fisica è quindi molto limitata. È sempre rivolto con una concavità verso il nucleo e una convessità verso la membrana. La struttura interna è organizzata in tre compartimenti detti, nell'ordine dal nucleo verso il citoplasma, CIS→MEDIALE→TRANS.
- ✚ **FUNZIONI:** svolge numerose funzioni correlate principalmente alla secrezione di molecole e al loro processamento:
 - **SINTESI DI GLUCIDI** che possono:
 - Essere montati su proteine o lipidi.
 - Essere secreti come componente della matrice extracellulare.
 - Fungere ad altri usi diversi.

- COMPLETAMENTO DI PROTEINE SINTETIZZATE NEL RE: con processamento di oligosaccaridi e numerose altre modificazioni.
- INSERIMENTO DEFINITIVO DI PROTEINE NELLA MEMBRANA.
- RILASCIO DI PROTEINE E GLUCIDI NELLO SPAZIO INTERCELLULARE tramite vescicole di esocitosi.
- FORMAZIONE DI VESCICOLE SPECIALI DESTINATE A DIVENIRE LISOSOMI.
- FORMAZIONE DI VESCICOLE DI TRASPORTO CON COENZIMI FUNZIONALI.

In generale queste strutture non possono dare estensione fisica, bensì estensione numerica, in particolare in cellule che secernono un gran numero di proteine, ve ne sono in grande quantità; alcuni esempi possono essere:

CONDROBLASTI: devono produrre numerose proteine della matrice cellulare fra cui proteoglicani e collagene nonché numerosi glucidi costituenti fondamentali anch'essi della matrice, arrivano ad avere decine di apparati di Golgi.

CELLULE MUCIPARE: molto sviluppate in tutto il corpo, producono delle proteine che una volta in contatto con acqua danno vita ad una sostanza viscosa detta MUCCO, queste proteine vengono prodotte in grande quantità nella cellula e accumulate in vescicole in prossimità della membrana dalla quale vengono secrete per esocitosi contemporaneamente.



3: reticolo endoplasmico.

4: apparato di Golgi.

I MITOCONDRI: sono organelli tipici delle cellule eucariotiche; la loro funzione principale è quella di convertire l'energia, reperita sotto forma di nutrienti, in forme utili a promuovere reazioni cellulari.

Si occupa sostanzialmente di catabolizzare sostanze digerite dal sistema digerente in componenti più semplici; in particolare la reazione complessiva è la seguente:

ADP + Pi → ATP schematizzabile in modo più preciso in questo modo:

ingresso	catabolizzazione	uscita
ADP+Pi =accumulatore di energia Ossigeno = agente ossidante Carboidrati grassi e proteine = sostanze combustibili	→ OSSIDAZIONE	ATP = fonte energetica cellulare CO2 e H2O = espulsi con la respirazione

Generalmente si chiama in causa il caso del glucosio:



Reazioni in natura che richiedono l'uso di ATP:

- CONTRAZIONE MUSCOLARE.
- BIOSINTESI di numerosissimi composti fondamentali per la cellula.
- TRASPORTO CONTRO GRADIENTE, la pompa Na+K+ATPasi consuma circa il 25% di tutto l'ATP cellulare.
- TRASMISSIONE DEGLI IMPULSI nervosi e non.
- BIOLUMINESCENZA ANIMALE.

Il mitocondrio è una struttura cellulare molto particolare, caratterizzata da AUTOREPLICAZIONE, contiene infatti del DNA proprio che si replica, trascrive e traduce autonomamente.

✚ **MORFOLOGIA:** possono essere a bastoncino o sferici, sono generalmente flessibili, elastici. Sono dotati di doppia membrana:

- Esterna, normale, divide l'ambiente intermembrana, detto **camera esterna**, da quello citoplasmatico.
- Interna, caratterizzata da numerose pieghe dette creste mitocondriali, ad aumentare enormemente la superficie di reazione. Divide la **camera interna** da quella esterna. Questa membrana è ricoperta di proteine addette alla sintesi dell'ATP: **F1 FO ATPSINTETASI** o ATPasi; queste strutture sono caratterizzate dalla presenza di una coda fibrosa e di una testa globulare per un'altezza complessiva di circa 8-10nm. Le creste mitocondriali possono essere di forma TUBULARE O LINEARE, in maniera piuttosto indifferente, l'importante è che siano capaci di ampliare la superficie cellulare in modo efficace.

Si ricordano inoltre alcune proteine fondamentali:

- CITOCROMO OSSIDASI: caratterizzato dalla presenza di tre sub unità maggiori.
- ATPasi o ATPsintetasi.
- Proteine strutturali.
- Citocromo BC1.

Si possono inoltre classificare le aree mitocondriali in base alla loro funzione:

- Matrice mitocondriale = ciclo di krebs.
- Membrana interna = catena respiratoria.
- Membrana interna = ATPsintetasi.

✚ **FUNZIONI:** le funzioni del mitocondrio sono più numerose di quanto si possa pensare, in particolare questo organello si occupa di:

- RESPIRAZIONE CELLULARE, attraverso la quale si ottiene energia utile per la cellula.
- COLLABORAZIONE ALLA SINTESI DI ORMONI STEROIDEI con il RE liscio, mettono a disposizione componenti particolari.
- METABOLISMO DI LIPIDI E FOSFOLIPIDI: sempre in collaborazione con il RELiscio possono:
 - Importare decarbossilasi.

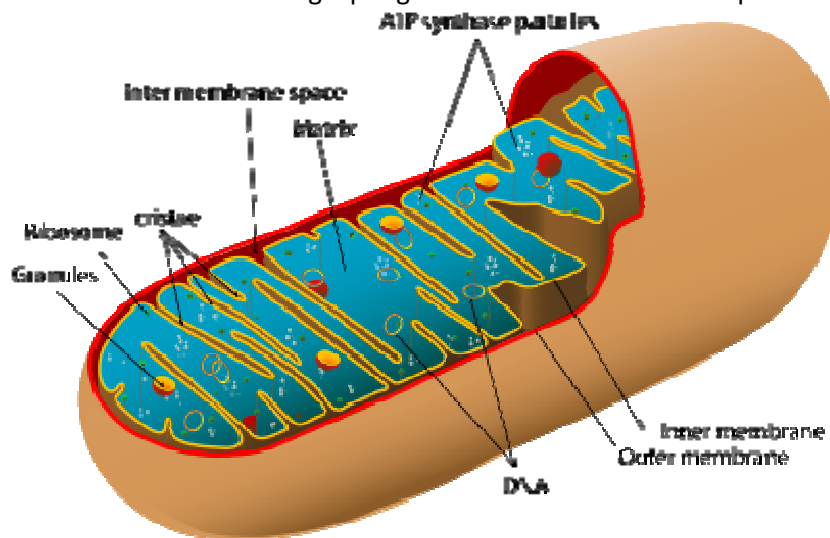
- Sintetizzare CARDIOPALMINA.
- Sintetizzare acidi grassi e fosfolipidi
- SINTESI DI GLUCOSIO.
- METABOLISMO DEGLI AMMINOACIDI.
- ACCUMULO DI:
 - Ioni = Mg^{++} , Ca^{++} , Na^+ , K^+ .
 - Piccole molecole.
- PRODUZIONE DI ENERGIA TERMICA nel tessuto adiposo bruno in particolare, grazie ad una proteina particolare detta TERMOGENINA, in particolare questa è fortemente presente in:
 - Animali in letargo, che devono affrontare periodi freddi abbassando il loro metabolismo al minimo per garantire all'organismo sopravvivenza.
 - Bambino dopo il parto, serve per affrontare lo sbalzo termico di uscita utero-ambiente esterno.

Inoltre il DNA mitocondriale consente all'organello in questione di auto replicarsi e produrre alcune proteine fondamentali per la sua stessa funzionalità.

Alcune cellule sono caratterizzate da un'elevata presenza di mitocondri, in particolare:

LABIRINTO O MEMBRANA BASALE: queste cellule e in particolare questa parte della loro membrana è caratterizzata da un continuo flusso di materiali contro gradiente in e out, necessita quindi di una gran quantità di ATP per far fronte alle esigenze del trasporto attivo.

SPERMATOZOI: devono fornire energia per garantire il movimento allo spermatozoo.



IL CITOSCHELETRO: il citoscheletro è una struttura fondamentale per numerosi aspetti della vita cellulare, dalla riproduzione al mantenimento dell'integrità strutturale.

- ✚ STRUTTURA GENERALE: in generale le componenti del citoscheletro sono tre, ciascuna con le proprie peculiarità e funzioni:
 - MICROFILAMENTI DI ACTINA: sono i più sottili, hanno un diametro di circa 5-7nm.
 - FILAMENTI INTERMEDI: hanno un diametro di circa 8-12nm.
 - MICROTUBULI: sono le strutture più spesse, hanno un diametro di circa 25nm.
- ✚ FUNZIONI GENERALI: queste tre strutture sopradescritte contribuiscono a queste funzioni in modo diverso, comunque nel suo complesso il citoscheletro:
 - GARANTISCE MOVIMENTO CELLULARE attraverso deformazione della membrana plasmatica stessa, interviene in numerosi casi diversi:
 - Mitosi, in particolare i microtubuli e i filamenti di actina.

- Attività secretoria, in particolare spostamento di vescicole nel citoplasma.
- Contrazione muscolare, in particolare l'actina con altre proteine contrattili.
- Spostamento di cellule non muscolari come i leucociti ma non solo.
- MANTENIMENTO DELLA FORMA DELLE CELLULE in modi diversi, casi particolarmente importanti sono sicuramente:
 - Globulo rosso, che mantiene la sua forma a disco biconcavo a prescindere dallo stress strutturale.
 - Epidermide dove fa da vera e propria impalcatura di sostegno.
- SOSTEGNO E REGOLAZIONE DINAMICA INTERNA con movimento di vescicole, ma anche sostegno agli organelli e adesione cellula-cellula e cellula-matrice.

I MICROTUBULI: i microtubuli sono strutture estremamente dinamiche e vanno a costituire, oltre a tutte le varie strutture funzionali mitotiche e non, anche delle strutture motrici estremamente importanti quali CIGLIA E FLAGELLI. È indispensabile descrivere la struttura del

CENTRIOLO: si tratta di un cilindro vuoto, dotato di numerose proteine accessorie

- ✚ STRUTTURA: 9 triplette di microtubuli associate a formare una struttura circolare.
- ✚ FUNZIONE: presenti in coppia a livello del centriolo, organizzano numerose funzioni correlate ai microtubuli stessi:
 - ORGANIZZAZIONE IN INTERFASE dei microtubuli.
 - DUPLICAZIONE per dar vita ai microtubuli mitotici e gestione quindi del fuso mitotico stesso.
 - COSTITUISCONO IL CORPO BASALE DI CIGLIA E FLAGELLI.

Le ciglia sono strutture fondamentali per numerose tipologie cellulari e per gli apparati che compongono, in particolare un ciglio è costituito di:

- BASE centriolare fondamentale che si spinge in profondità nella struttura cellulare e dà resistenza al ciglio stesso.
- CORPO cioè il vero e proprio ciglio, costituito questa volta di 9 coppie periferiche di microtubuli e una coppia centrale; ad essa sono associate numerose DINEINE che consentono il movimento coordinato delle ciglia, con spesa di ATP, e l'integrità strutturale necessaria alla vita della cellula.



Esempio tipico di utilizzo di queste strutture sono sicuramente le CIGLIA VIBRATILI presenti nel sistema respiratorio nella laringe, nella faringe e nella trachea; associate al MUCO secreto dalle cellule vicine, queste ciglia purificano l'aria in entrata, svolgono due funzioni:

- Rendono l'azione mucipara più efficace e contribuiscono ad intrappolare particelle.

- Con spesa di ATP possono riportare verso l'alto il muco che scivola normalmente verso il basso del sistema respiratorio.

Altra funzione delle ciglia vibratili è riscontrabile nell'apparato genitale femminile dove le ciglia trasportano l'ovulo fecondato verso l'utero per l'impianto.

I FILAMENTI INTERMEDI: la loro funzione principale è quella di aumentare la resistenza della struttura cellulare, in particolare nell'epidermide.

✚ **FUNZIONE:**

- Supporto meccanico alla cellula.
- Sostegno di proteine e strutture soggette a stress meccanico.
- Compongono la lamina nucleare, sono le uniche proteine citoscheletriche a far parte del nucleo.
- Mediano alcune relazioni cellula-cellula e cellula-matrice importanti come DESMOSOMI ed EMIDESMOSOMI.
- Generalmente la loro funzionalità è regolata da fosforilazione (ciclina-chinasi).

✚ **TIPOLOGIA E LOCALIZZAZIONE:**

LOCALIZZAZIONE	NOME
Epitelio	Cheratine, vanno a costituire tutti i tessuti solidi e l'epitelio stesso in alcuni casi che è molle.
Diffuse in varie parti del corpo	Vimentine
Cellule muscolari	Desmine
Cellule cerebrali gliali	Proteina acida gliale, consente il riconoscimento di cellule della glia.
Lamina nucleare	Lamine A, B e C

Si ricorda come proteina associata la filaggrina, una proteina accessoria di compattazione.

I FILAMENTI DI ACTINA: l'actina è la proteina in assoluto più presente a livello cellulare, rappresenta circa il 15% delle proteine delle cellule non muscolari e il 20% nelle cellule muscolari, esiste in varie isoforme:

α → muscolare.

β e γ → non muscolari.

L'actina esiste in due forme particolari nella cellula:

G actina: actina globulare a forma di fagiolo di lunghezza circa 5,6nm e peso 42,3Kd, è l'actina non polimerizzata.

F actina: actina filamentosa, polimerizzata e strutturata in varie funzioni cellulari.

L'actina si trova in particolare:

- FASCIA CORTICALE dove costituisce il vero e proprio cortex cellulare.
- TRAMA TRIDIMENSIONALE CITOPLOSMATICA, associata a vari tipi di proteine accessorie:
 - FILAMINA stimola la polimerizzazione.
 - GELSOLINA stimola la depolimerizzazione.
- FASCE ADERENTI, strutture di coesione cellula-cellula.
- GIUNZIONI FOCALI, strutture di coesione cellula-matrice.
- CITOSCHELETRO DEGLI ERITROCITI associata a SPECTRINA che consente il mantenimento della forma.
- MICROVILLI con proteine associate consente il movimento del villo e il mantenimento dell'integrità strutturale allo stesso tempo.
- MUSCOLI in associazione con la miosina.

I MICROVILLI sono strutture estremamente importanti per numerosissime funzioni cellulari, non sono dotati di movimento ma possono accorciarsi ed allungarsi rispetto ad una misura standard, sono molto

meno dinamici di ciglia e flagelli; sono presenti in modo molto consistente nell'apparato digerente dove ampliano la superficie di assorbimento delle sostanze digerite.

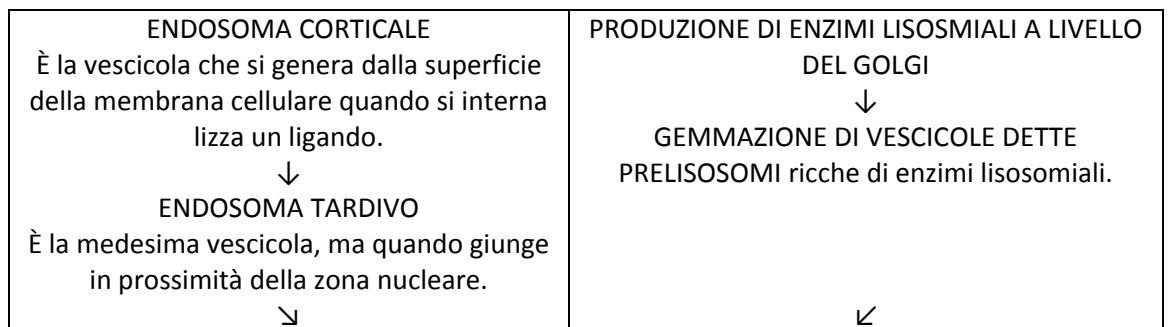
I microfilamenti di actina, inoltre sono caratterizzati dalla presenza di numerosissime proteine associate in particolare nella forma filamentosa, queste danno ai filamenti particolari proprietà o funzioni:

- **SPECTRINA:** collega i microfilamenti di actina fra loro dando all'eritrocita, per esempio, la sua tipica struttura a disco biconcavo e l'elasticità necessaria a svolgere le sue funzioni.
- **DISTROFINA:** nelle fibre muscolari collega l'apparato delle miofibrille alla membrana plasmatica, garantisce un meccanismo di TRASDUZIONE DELLE FORZE, in sua mancanza si ha distrofia muscolare.
- **α ACTININA:** si trova in numerose strutture cellulari come:
 - Dischi Z a livello muscolare.
 - Corpi densi.
 - Zona corticale.
- **TALINA VINCOLINA E INTEGRINE** associate a numerosi tipi di giunzioni intercellulari e cellula-matrice.
- **TROPOMIOSINA:** stabilizza l'actina nelle miofibrille muscolari.
- **FILAMINA:** permette polimerizzazione (ATP exchanging factor)
- **GELSOLINA:** depolimerizzazione dell'actina filamentosa.
- **MIOSINA:** anche in cellule non muscolari contribuisce alla formazione di strutture come le giunzioni focali.
- **FIMBRINA E FASCINA:** sono proteine accessorie dei microvilli.

LISOSOMI: organelli particolari estremamente importanti per il catabolismo e la digestione di numerosissime strutture extracellulari, è una struttura dinamica necessaria per numerosi processi e può essere generata tramite due processi distinti: fagocitosi e autofagia.

- ✚ **STRUTTURA:** è una vescicola di diametro di circa 0,3-0,8µm; contiene numerosi enzimi di natura litica quali:
 - Solfatasi.
 - Nucleasi.
 - Lipasi.
 - Glicosidasi.

- ✚ **FORMAZIONE E FUNZIONAMENTO:** tale struttura può originare in due modi diversi a seconda della funzione che svolge:
 - **FAGOCITOSI o ETEROFAGOCITOSI:** si tratta dell'internalizzazione dall'esterno di materiali solidi e non che devono essere digeriti, in generale si tratta di batteri ma non solo, possono essere anche frammenti cellulari o proteine ligando. L'intero sistema trae origine da due vie diverse:



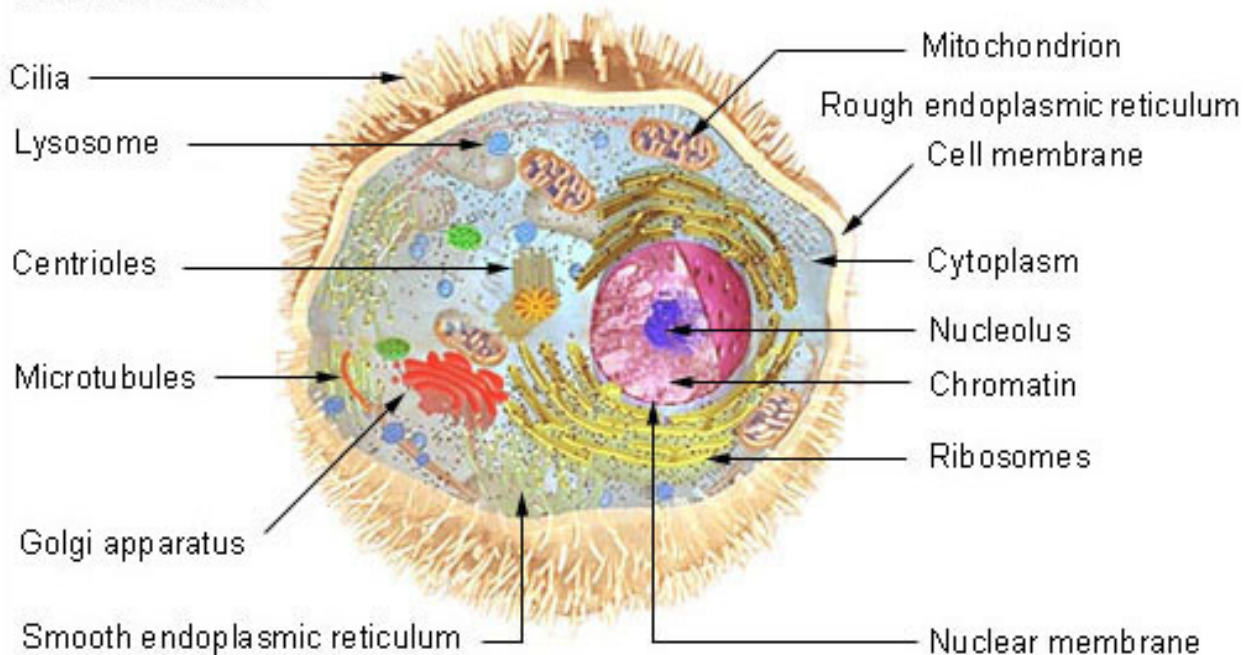
LISOSOMA o fagolisosoma

- AUTOFAGIA ○ AUTOFAGOCITOSI: membrane del reticolo endoplasmatico ricoprono l'organello che deve essere degradato, questo si unisce a vescicole ricche di enzimi lisosomiali e dà vita ad un AUTOFAGOSOMA.

In entrambi i casi è indispensabile che il processo sia isolato per due motivi:

1. ENZIMI LISOSMIALI lavorano solo a pH5, mettere in condizione di digerire l'intera cellula degli enzimi così pericolosi sarebbe rischioso.
2. LA STRUTTURA DEL LISOSOMA, per mantenere un pH così acido deve per forza avere sulla sua membrana una serie di pompe di trasporto attivo per ioni H⁺.

Cell Structure



PEROSSISOMI: sono organelli più piccoli caratterizzati dalla presenza di numerosi enzimi particolarmente efficaci per reazioni di catabolizzazione di sostanze nocive.

- ✚ STRUTTURA: sono piccole vescicole presenti nel citoplasma, isolate dal restante materiale cellulare per la pericolosità della loro carica enzimatica e per garantirne il funzionamento.
- ✚ FUNZIONI: l'enzima principale è la CATALASI, questa, associato a numerosi altri enzimi ossidativi, provvede a:
 - CATABOLIZZARE ACIDI GRASSI A LUNGA CATENA, dando vita sostanzialmente a due prodotti:
 - Acetil coenzima A che partecipa al ciclo di Krebs dove viene smaltito.
 - H₂O₂ perossido di idrogeno; che ha molte funzioni, ma può anche essere tossica in alcuni casi:
 - Disinfettante, distrugge microorganismi batterici.
 - Detossifica dando vita a particolari reazioni chimiche.
 Il suo uso controllato è particolarmente utile per la cellula.
 - SMALTISCE ALCOOL tramite meccanismi ossidativi fondamentali per la cellula:
ETANOLO → ALDEIDE ACETICA → ACIDO ACETICO
Questo tipo di reazione è particolarmente sviluppato nelle cellule epatiche.

IL NUCLEO: il nucleo è una struttura molto complessa visibile in numerosi campioni istologici; a livello osservativo si distinguono:

- NUCLEI ROTONDEGGIANTI: sono più o meno regolari, dipende in grande misura dalla cromatina contenuta nei nuclei stessi.
- NUCLEI A FERRO DI CAVALLO: caratteristici dei monociti, una sezione errata può portare a pensare di avere a che fare con una cellula polinucleata.
- NUCLEI ALLUNGATI: tipici invece di cellule muscolari, i nucleoli all'interno mantengono struttura rotondeggiante.
- NUCLEI NEURONALI: presentano particolarità di colorazione, il nucleo risulta piuttosto chiaro (acidofilo) e il citoplasma piuttosto scuro (basofilo) questo è dovuto al fatto che è presente una continua trascrizione che porta quindi ad avere numerosi ribosomi nel citoplasma e DNA libero nel nucleo.
- NUCLEI INDENTATI: caratteristici di alcune cellule, si invagina numerose volte aumentando la sua superficie esterna.

Si distinguono anche cellule che presentano più nuclei, o nessun nucleo, si distinguono:

- CELLULE BIUCLEATE: molto presenti
 - Nell'epitelio della vescica.
 - Nel tessuto muscolare cardiaco.
- CELLULE POLINUCLEATE: presenti nel
 - Tessuto muscolare scheletrico.
- CELLULE ANUCLEATE: l'esempio più importante sono sicuramente i
 - Globuli rossi.

Il nucleo quindi può essere molto diverso per FORMA, DIMENSIONE, POSIZIONE nella cellula.

Un altro metodo per distinguere le cellule in base alle differenze fra i loro nuclei può essere quello di utilizzare il RAPPORTO nucleo/citoplasma; esempi particolarmente significativi a riguardo sono:

- CELLULE DELL'EPITELIO VAGINALE: presentano un citoplasma esteso e un nucleo molto piccolo, hanno quindi un rapporto nucleo/citoplasma molto basso.
- LINFOCITI: cellule di dimensioni intorno agli 8-10µm con nucleo molto esteso e citoplasma limitato, hanno un rapporto nucleo/citoplasma elevato.
- CELLULE DI EPITELI PLURISTRATIFICATI: sono caratterizzate da un fenomeno particolare tale per cui man mano che si sale dalla lamina basale fino alla superficie si ha MATURAZIONE DELLE CELLULE e ABBASSAMENTO del rapporto nucleo/citoplasma; queste cellule perdono la capacità di replicarsi salendo attraverso l'epitelio.

VICINO ALLA LAMINA BASALE = cellule staminali, rapporto nucleo/citoplasma molto alto.

↓

VERSO LA META' DELLO STRATO EPITELIALE = cellula matura produce numerose cheratine, diminuzione del nucleo e aumento del volume del citoplasma.

↓

SULLA SUPERFICIE DELL'EPITELIO = cellula morta incapace di replicarsi, ha praticamente perso il nucleo, ha un volume citoplasmatico molto esteso e ricco di cheratine.

Il nucleo è una caratteristica delle cellule eucariotiche, ha il compito di custodire, replicare e tramandare il messaggio genetico, è presente nella cellula unicamente durante l'interfase.

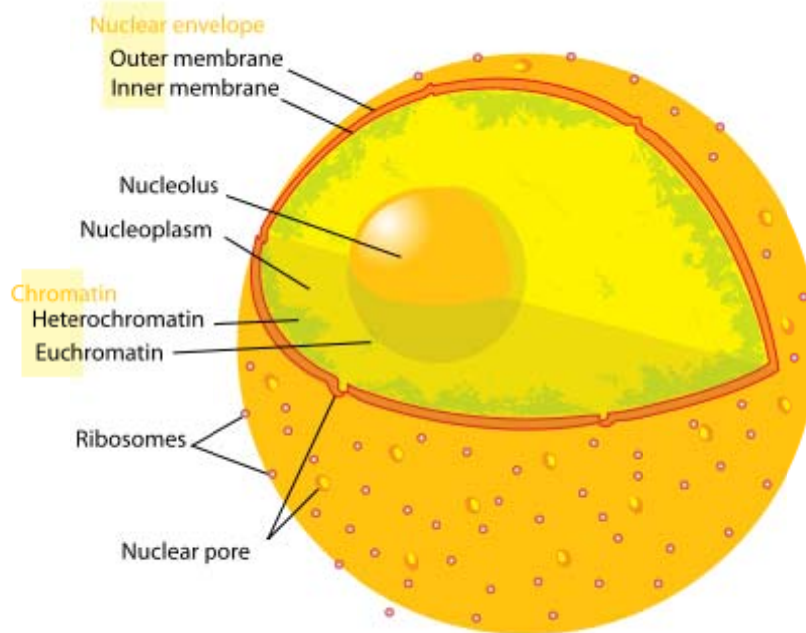
Le componenti del nucleo sono numerose e piuttosto varie:

- ✚ INVOLUCRO NUCLEARE: è costituito di due membrane, una interna e l'altra esterna, continuative a livello topologico grazie al poro nucleare; la membrana esterna inoltre è continuativa in certi punti rispetto alla struttura del RE rugoso, queste zone vengono definite anche CISTERNA PERINUCLEARE e in affetti è spesso associata a ribosomi che sintetizzano proteine per la cisterna stessa.

- ✚ PORO NUCLEARE: è una struttura di comunicazione interno esterno dal nucleo fondamentale per numerosissimi processi, i pori sono distribuiti in modo uniforme lungo tutta la membrana nucleare, si tratta di 8 complessi proteici che complessivamente interessano circa una cinquantina di proteine presenti in più copie che possono avere funzione
 - Regolativa.
 - Strutturale.
- ✚ MATRICE O NUCLEOSCHELETRO: è una struttura importante e sofisticata del nucleo, per poterla osservare devo prima isolare il nucleo stesso quindi eliminare con endonucleasi di vario tipo il materiale interno, anche dopo queste operazioni la forma e la struttura nucleari permangono.
 - COMPONENTI:
 - Lamina periferica.
 - Trama fibrogranulare interna.
 - Residui nucleolari.
 - FUNZIONI: sono sia meccaniche che enzimatiche:
 - Danno forma e dimensioni al nucleo, la matrice è correlata al citoscheletro stesso e grazie ad esso il nucleo assume una posizione stabile e idonea alla funzione della cellula.
 - Regola l'architettura del DNA in particolare ovviamente la cromatina.
 - Contiene recettori per ormoni steroidei fondamentali per dati stimoli.
 - Gestione della decomposizione momentanea del nucleo durante la mitosi e successivo riassetto dopo la telofase grazie ad interazioni con chinasi e fosforilasi di vario tipo.
Le lamine sono proteine che compongono la lamina nucleare, sono un particolare tipo di filamenti intermedi.
- ✚ CROMATINA: struttura di DNA e proteine fondamentale per la conservazione del materiale genetico e la sua compattazione. È sempre presente in forme più o meno condensate a seconda del momento del ciclo cellulare, in particolare:
 - Interfase: è dispersa in:
 - Eucromatina, fibrillare, granulare, è attivamente trascritta.
 - Eterocromatina, costituita di masserelle dense, ulteriormente distinta in:
 - Costitutiva, che non viene mai trascritta.
 - Facoltativa, che può essere in alcuni casi despiralizzata e trascritta.
 - Mitosi: massima condensazione, costituisce il cromosoma.

La condensazione della cromatina permette di distinguere fisicamente cellule in attiva trascrizione e cellule che non trascrivono: un nucleo scuro e di dimensioni normali è tipico di una cellula inattiva, un nucleo invece ancora più grande e chiaro è tipico di una cellula in attività.
- ✚ NUCLEOLO: organello privo di membrana interno al nucleo stesso, sintetizza i RIBOSOMI che verranno poi espulsi nel citoplasma; è costituito di:
 - PARTE FIBRILLARE DENSA: si tratta di gomitoli di rRNA densi, è la parte in fase di trascrizione.
 - PARTE GRANULARE: costituita di granuli, che altro non sono se non subunità ribosomiali.
 - MATRICE NUCLEOLARE: tiene insieme l'intera struttura del nucleolo.
 - CROMATINA ASSOCIATA AL NUCLEOLO: si tratta di veri e propri segmenti di DNA, questi:
 - Codificano per rRNA 28s, 18s, 5.8s (5s viene trascritto altrove).
 - Sono parte dei cromosomi 13, 14, 15, 21, 22.

- PROTEINE IDENTIFICATIVE, CARATTERISTICHE: nucleolina e fibrillarina. Queste naturalmente vengono importate nel nucleolo post tradizionalmente.
- ✚ GRANULI DI INTERCROMATINA O FIBRILLE DI PERICROMATINA: tutto quello che non è quanto sopra descritto, questa componente si presenta in due forme, granulare e fibrosa, a seconda del suo aspetto viene definita in modo diverso.



PROLIFERAZIONE CELLULARE: la proliferazione cellulare è un processo molto particolare che coinvolge più aspetti del metabolismo cellulare in stretta correlazione fra loro. La presenza di un tessuto in un organismo pluricellulare implica necessariamente il concetto di OMEOSTASI TISSUTALE: EQUILIBRIO DEL NUMERO DI CELLULE DI UN DATO TESSUTO, generalmente viene espresso attraverso il concetto di tasso di proliferazione; il tasso di proliferazione riassume in unica grandezza numerica I 4 FATTORI OMEOSTATICI:

- ✚ PROLIFERAZIONE.
- ✚ DIFFERENZIAZIONE.
- ✚ MORTE CELLULARE.
- ✚ SENESCENZA.

Per quanto riguarda la differenziazione cellulare spesso si tratta di una trasformazione fisiologico-funzionale data dalla replicazione mirata di dati geni; questo processo avviene frequentemente nell'embrione e più raramente nell'organismo adulto; in particolare nell'adulto si riconoscono alcuni casi di superspecializzazione come:

- ERITROCITA: si sviluppa da cellule staminali degli organi emopoietici, raggiungono un livello di specializzazione tale da impedire qualsiasi altra funzione che non sia quella di trasporto dell'ossigeno nel sangue.
- CELLULE EPITELIALI: come già spiegato lo sviluppo dell'epitelio in verticale parte da cellule staminali in attività e arriva a cellule morte costituite praticamente di sola cheratina.
- SPERMATOZOO: a partire da una cellula germinale immatura si sviluppano 4 cellule super specializzate caratterizzate da:
 - Aploidia.
 - Capacità di movimento.

- Capacità di fecondare attivamente un ovulo.

Per diversi tessuti del nostro corpo si riconoscono diverse capacità proliferative, tanto che i tessuti si possono classificare in:

1. **PERENNI:** non si dividono in situazioni normali, la ripresa della capacità proliferativa è molto difficile.
 - a. Cellule nervose.
 - b. Cellule del miocardio.

Sono generalmente SUPERSPECIALIZZATE e LA LORO DURATA è CORRELATA CON LA DURATA DELL'INTERO ORGANISMO, garantiscono la loro integrità con un ricambio di organelli molto veloce.
2. **STABILI:** conservano capacità proliferativa, ma la possono esprimere unicamente in dati casi specifici, nel tessuto sono presenti delle cellule-satellite sparse che conservano capacità proliferativa tale da permettere ricostruzione del tessuto.
 - a. Cellule muscolari scheletriche.
 - b. Endotelio.
 - c. Fegato.
3. **LABILI:** caratterizzati da cellule in attiva proliferazione, continuo sviluppo di nuove unità cellulari da staminali attive.
 - a. Cellule del sangue, sia eritrociti che leucociti che piastrine.

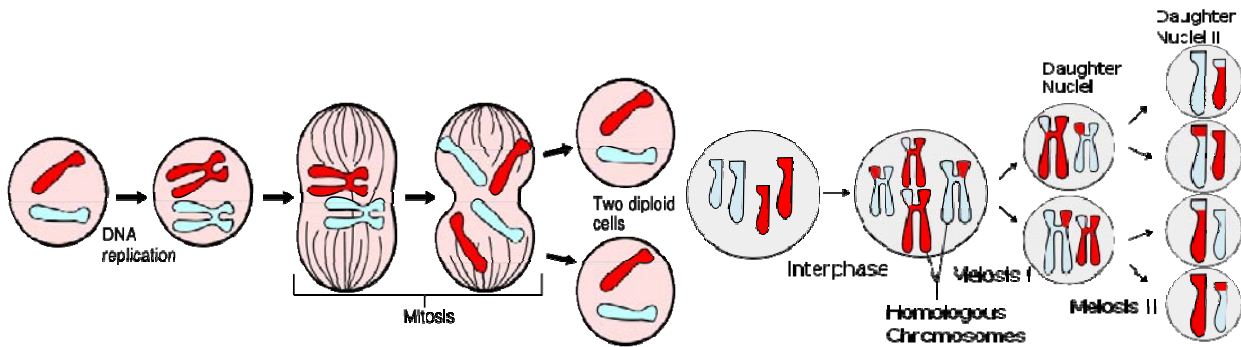
Il destino di una cellula in un organismo può quindi essere molto diverso a seconda dei casi, in particolare si parla di due vie principali:

DIVISIONE CELLULARE: processo di proliferazione cellulare, si può svolgere in due modi con funzioni completamente diverse. Un organismo è caratterizzato da due tipi di cellule diverse:

- **SOMATICHE:** costituiscono tutto il corpo, sono diploidi caratterizzate da un numero di cromosomi $2n = 46$.
- **GERMINALI:** sono i gameti stessi, possono essere di due tipi a seconda che l'organismo sia di sesso maschile o femminile; in ogni caso sono aploidi, caratterizzate da un numero di cromosomi $n = 23$.
Uniti due gameti danno vita ad una cellula con un corredo diploide completo.

Si distinguono quindi due processi proliferativi essenziali:

MITOSI	MEIOSI
<ul style="list-style-type: none"> • Interessa le cellule somatiche. • Costituita di un'unica divisione cellulare preceduta da replicazione del DNA in fase S. • Conservazione del patrimonio genetico. • Interessa tutti i distretti dell'organismo pluricellulare. 	<ul style="list-style-type: none"> • Interessa le cellule germinali. • Costituita di due divisioni cellulari distinte precedute da una sola replicazione del DNA. • Porta a dimezzamento del patrimonio genetico. • Avviene in distretti diversi a seconda del sesso dell'individuo in questione: TESTICOLO nel maschio, OVAIO nella femmina.



LA MEIOSI: insieme di avvenimenti che portano alla formazione di gameti aploidi a partire da una cellula diploide. Il significato di questo processo è duplice:

- FORMAZIONE DI GAMETI indispensabili alla riproduzione.
- GARANZIA DI VARIABILITA' GENETICA tramite fusione di due corredi diversi fra loro.

La meiosi è un processo complesso che viene convenzionalmente diviso in due grandi fasi, meiosi I e meiosi II ciascuna delle quali a sua volta divisa in fasi specifiche:

MEIOSI I: caratterizzata da alcune modificazioni a livello quantitativo del genoma:

$2C \rightarrow 2C$ la quantità di cromatina per ciascun centromero non varia, resta identica.

$2n \rightarrow n$ il corredo passa da diploide ad aploide, si parla di DIVISIONE RIDUZIONALE.

Si riconoscono quindi:

1. PROFASE I: divisa a sua volta in:

- a. Leptotene: avvenuta la replicazione del DNA:
 - i. I cromosomi si addensano.
 - ii. Le estremità di ciascun cromosoma si legano all'involucro nucleare.
- b. Zigotene: formazione del complesso sinaptemale; si forma cioè una tetradè nella quale gli alleli sono associati fra i cromosomi omologhi in modo perfettamente coincidente.
- c. Pachitene: si forma il complesso del crossing over con formazione dei NODULI DI RICOMBINAZIONE che gestiscono lo scambio di materiale fra cromosomi omologhi.
- d. Diplotene: nell'oocita questa fase può durare per anni;
 - i. Si rompe il complesso sinaptemale.
 - ii. I cromosomi omologhi rimangono associati unicamente in corrispondenza dei chiasmi.
 - iii. Comincia una breve fase di trascrizione attiva, le zone che non hanno subito crossing over possono despiralizzarsi per dar vita a trascritti.
- e. Diacinesi: fase finale della profase I:
 - i. I cromosomi si staccano dall'involucro nucleare.
 - ii. Ogni coppia di cromatidi fratelli è unita ancora dal centromero.
 - iii. I chiasmi sono ancora presenti.

2. METAFASE I

3. ANAFASE I

4. TELOFASE I

Raramente fra meiosi I e II c'è una vera e propria interfase, generalmente segue subito la

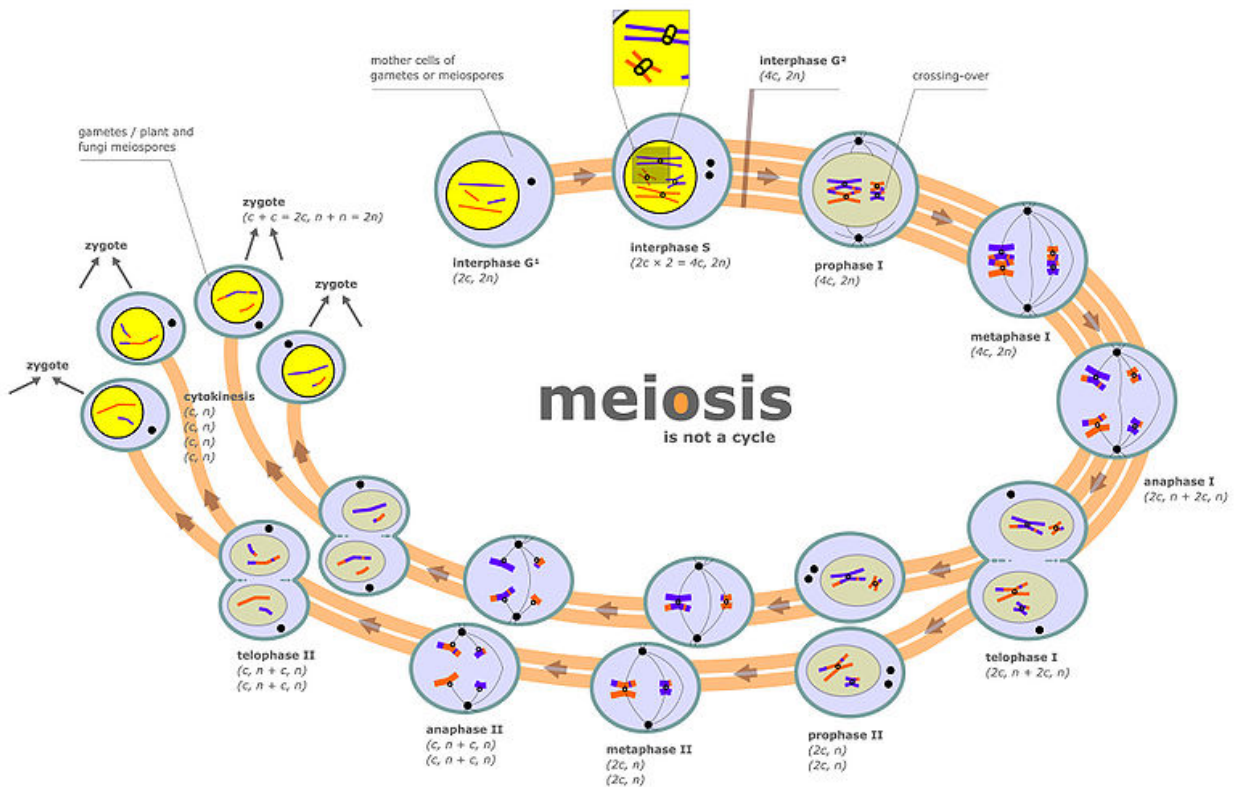
MEIOSI II: caratterizzata da altre modificazioni a livello quantitativo del genoma:

$2C \rightarrow C$, quindi la cromatina associata a ciascun centromero dimezza.

$n \rightarrow n$, quindi il corredo rimane aploide, si parla di divisione EQUAZIONALE.

Si riconoscono quindi:

1. PROFASE II.
2. METAFASE II.
3. ANAFASE II.
4. TELOFASE II.



MORTE CELLULARE: processo che porta alla morte della cellula e sua eliminazione dal tessuto dove essa si trovava; può avvenire in due modi:

APOPTOSI	NECROSI
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Processo fisiologico o patologico in casi più rari. ➤ Avviene in situazione ottimale per la cellula. ➤ È un processo controllato geneticamente. ➤ Può essere indotto per svariati motivi diversi. ➤ Generalmente una proliferazione eccessiva è seguita da induzione di morte controllata. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ È un processo unicamente patologico. ➤ Avviene in risposta ad uno stress esterno. ➤ non risponde ad alcun programma genetico. ➤ Seguito da risposta infiammatoria e reintegro tissutale.

L'APOPTOSI: è un processo dalle molteplici funzionalità:

1. SCALPELING: eliminazione di cellule per dar vita ad organi o strutture complesse e indispensabili per l'organismo come le mani nell'uomo.
2. DELEATING STRUCTURES: eliminazione di strutture in date fasi dello sviluppo di un individuo.
 - a. La coda del girino.
 - b. Apparato urinario umano, si sviluppa a partire da numerosi organi che vengono parzialmente eliminati.

- c. **UDJUSTING CELL NUMBERS** e **ELIMINATING DNGEROUS PROLIFERATING CELLS**: questi processi sono fondamentali per:
- i. Mantenimento dell'omeostasi tissutale.
 - ii. Prevenire la formazione di cancro.

Alcuni esempi di apoptosi funzionale negli adulti si trovano:

- Involuzione del timo: opera principalmente in età di sviluppo.
- Involuzione della ghiandola mammaria dopo l'allattamento.
- Omeostasi emopoietica con eliminazione di cellule del sangue non più utili.
- Sistema immunitario tramite T citotossici e NK stimola l'apoptosi di cellule infette.
- Turnover tissutale.

IL **NUCLEO APOPTOTICO**: il nucleo apoptotico assume conformazione particolare, si distinguono alcune fasi fondamentali:

1. Contrazione del nucleo e della cromatina.
2. Attivazione delle endonucleasi CAM.
3. Migrazione della cromatina verso i poli del nucleo sotto forma di semilune.
4. Frammentazione della matrice con taglio proteolitico di numerose proteine.
5. Il nucleo si divide in micronuclei ciascuno circondato da membrana.

A livello dell'intera cellula si ha formazione di corpi apoptotici e successiva fagocitosi da parte delle cellule vicine.

Un processo di questo tipo una volta innescato diviene irreversibile, spesso si riconoscono patologie correlate ad un eccesso o ad una mancanza di induzione apoptotica.

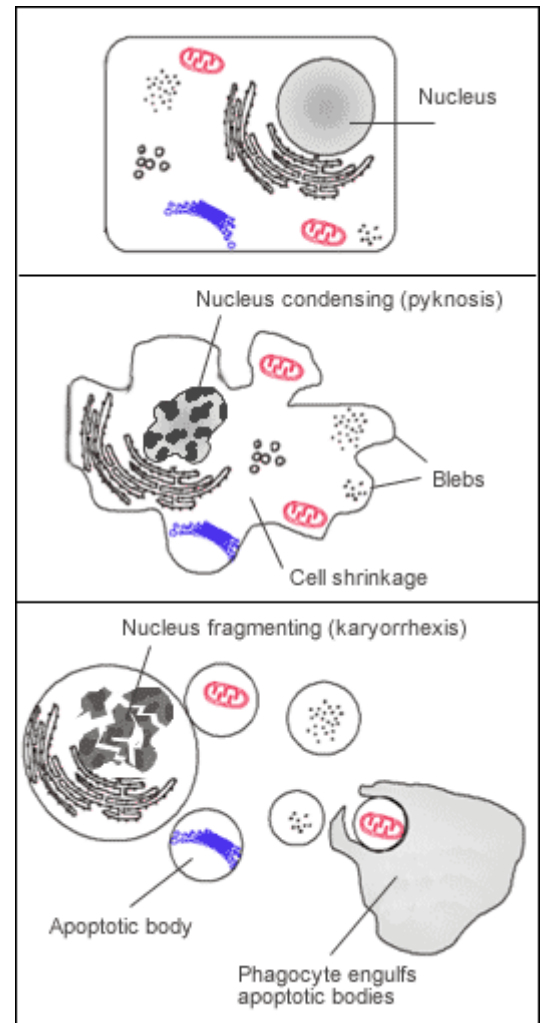
LA **NECROSI**: la necrosi è un processo diverso caratterizzato dalla presenza di una risposta infiammatoria tissutale, può essere causata da:

- **EMORRAGIA**: mancanza di apporto di ossigeno e nutrienti.
- **ISCHEMIA**: formazione di trombi porta ancora mancanza di ossigeno e nutrienti.
- **IPERTERMIA**: temperatura troppo alta danneggia la funzionalità cellulare fino a morte della cellula stessa.
- **SOSTANZE TOSSICHE**: di vario genere possono provocare morte cellulare.
- **TRAUMI** di vario genere.

La necrosi procede in questo modo:

1. Contrazione nucleare.
2. Rigonfiamento del citoplasma dato da mancanza di funzionamento delle pompe a gradiente.
3. Rottura delle membrane.
4. Rilascio di enzimi lisosomiali e non che vanno ad attaccare la struttura cellulare e tissutale.
5. Risposta infiammatoria e morte della cellula.
6. Risposta tissutale infiammatoria e successivo reintegro delle cellule perdute.

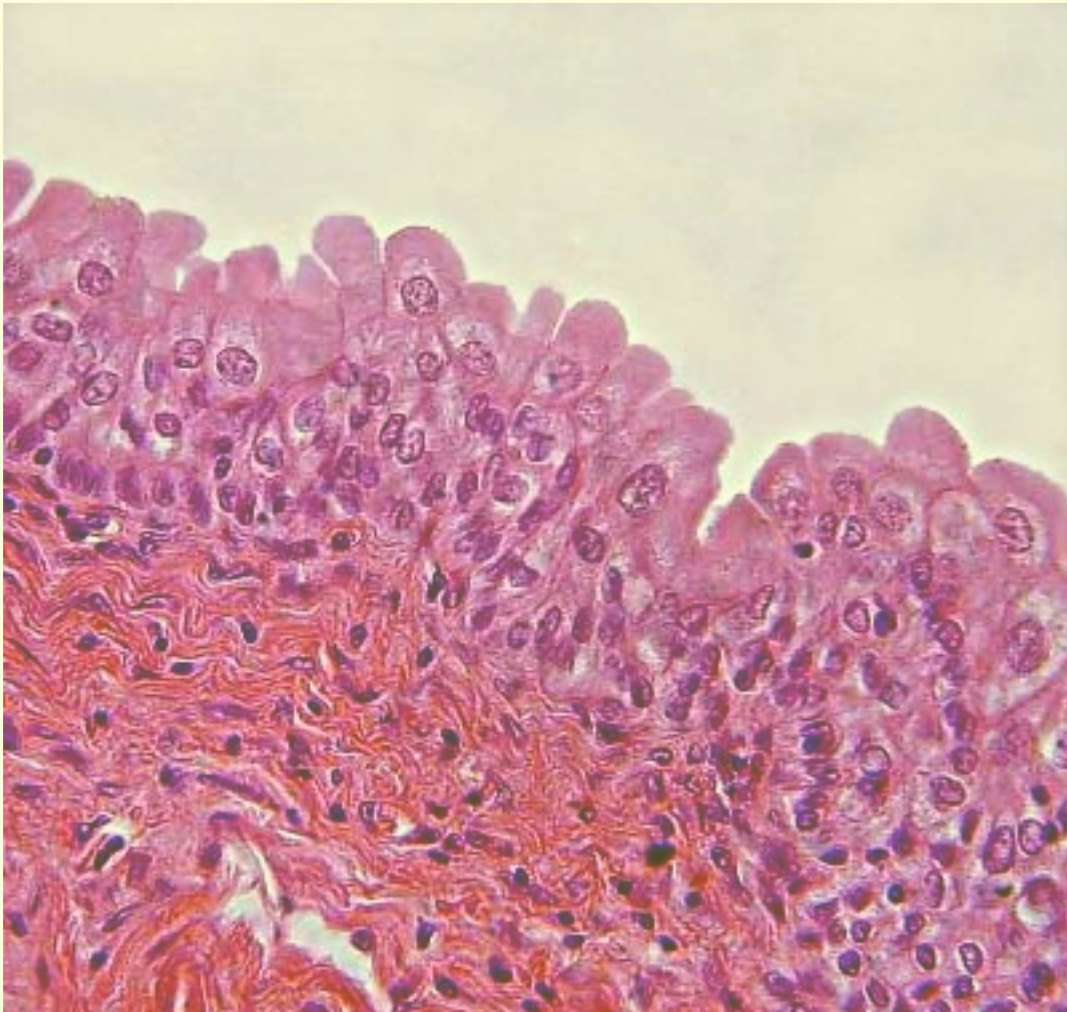
Problemi legati alla risposta tissutale: in alcuni casi di eccessivo stress epatico a rimpiazzare le cellule morte non è il tessuto epatico vero e proprio, ma cellule della matrice extracellulare, questo porta ad infiltrazioni



della matrice nel tessuto e conseguente perdita di funzionalità epatica sia per MANCATA FUNZIONALITA' sia per COMPRESSIONE TISSUTALE.

3

il tessuto epiteliale



IL TESSUTO EPITELIALE

TESSUTO EPITELIALE: un tessuto costituito di numerose cellule avvicinate fra loro con una quantità molto ridotta di materiale extracellulare; in generale si riconoscono:

1. EPITELI DI RIVESTIMENTO.
2. EPITELI GHIANDOLARI.
3. EPITELI SENSORIALI.

Sono costituiti di cellule POLARIZZATE, cioè cellule di cui si distinguono non solo fisicamente ma anche a livello di componenti due poli opposti, e poggiano sempre su una MEMBRANA BASALE E SU UN CONNETTIVO AD ESSA SOTTOSTANTE (negli organi cavi detti rispettivamente epitelio di rivestimento e lamina propria).

DERIVAZIONE EMBRIONALE: gli epitelii tipici dell'adulto derivano da tutti e tre i foglietti germinativi embrionali; in particolare:

- ECTODERMA: epidermide, epitelio della cornea, mucosa della cavità orale e per successiva differenziazione e proliferazione anche le ghiandole sebacee, sudoripare e mammarie.
- ENDODERMA: epitelio delle mucose che rivestono cavità comunicanti con l'esterno, e per proliferazione e differenziazione successive anche le ghiandole ad essi connesse (sistema digerente e non solo).
- MESODERMA: rivestimento delle vie urinarie e genitali, corticale del surrene, ovaio, cavità sierose, epitelio di rivestimento dei vasi sanguigni.

FUNZIONI: le funzioni di questo tipo di tessuto sono varie e diverse fra loro, mutano molto anche in base all'epitelio che si prende in considerazione:

- PROTETTIVA: a molteplici livelli; in particolare:
 - Meccanico.
 - Fisico.
 - Chimico.
 - Contro l'evaporazione; in particolare se fossimo privi dell'epidermide perderemmo una quantità immensa di liquidi; questo inconveniente è evitato in particolare da due barriere fondamentali:
 - Sostanze grasse che sono secrete dalle ghiandole esocrine.
 - Epitelii di rivestimento.
- ASSORBIMENTO: in particolare l'epitelio intestinale è fondamentale a riguardo, grazie alla sua struttura e ai microvilli di cui è dotato, è capace di assorbire a livello ottimale numerosissime sostanze.
- SECREZIONE: generalmente si tratta di una funzione tipica degli epitelii ghiandolari, ma non solo, anche numerosi altri epitelii possono compiere questa funzione; nello STOMACO agiscono ad un pH molto basso degli enzimi capaci di digerire numerosissime sostanze, per impedire che le pareti dello stomaco stesso siano digerite, l'intera struttura è rivestita di un epitelio secernente che produce sostanze mucoproteiche che proteggono le pareti dagli attacchi degli enzimi in esso prodotti. La peculiarità di questo tipo di tessuto epiteliale, è che ogni

singola cellula secerne, oltre al muco secreto in ogni caso da cellule mucipare, anche delle altre sostanze protettive fondamentali.

- SCAMBI GASSOSI: in particolare a riguardo è sicuramente l'epitelio alveolare.
- LUBRIFICAZIONE: rivestono superfici lisce a contatto come nel caso della PLEURA.
- SENSORIALI: in particolare di ricezione di stimolo dall'esterno.

In linea generale, questo tipo di tessuto è caratterizzato da:

- ✚ NON VASCOLARIZZAZIONE, alla quale supplisce il sottostante tessuto connettivo.
- ✚ INNERVAZIONE per la ricezione di stimoli anche molto superficiali (abrasione dell'epidermide).

EPITELI DI RIVESTIMENTO:

sono epitelii estremamente importanti per numerose funzioni, si classificano generalmente in base a: FORMA DELLE CELLULE e NUMERO DI STRATI CHE LI COMpongONO.

In linea generale sono caratterizzati da:

- CITOSCHELETRO CONSISTENTE: per due motivi principalmente:
 - Importanza della solidità della struttura.
 - Necessità di numerose giunzioni cellula-cellula fondamentali per le funzioni di natura protettiva.
- GENERALMENTE DISTINZIONE FRA I DIVERSI LATI DELLA MEMBRANA:
 - Apicale.
 - Laterali.
 - Basale.

In linea generale, tutte queste strutture derivano dall'ECTODERMA embrionale assieme a numerose altre strutture di rivestimento e sensoriali.

Sono classificabili in base alla forma delle cellule che li compongono:

- ✚ EPITELI MONOSTRATIFICATI: sono epitelii particolarmente fini e dotati quindi di elevata permeabilità; sono generalmente classificati in base alla forma delle cellule che li compongono:
 - PAVIMENTOSO SEMPLICE: costituito di un unico strato di cellule piatto; si trova in particolare:
 - Negli alveoli polmonari, a favorire lo scambio gassoso.
 - Nel mesotelio.
 - Nel rene, a favorire la filtrazione.
 - Nei dotti di alcune ghiandole.
 - Endotelio dei vasi sanguigni, a facilitare lo scambio interno-esterno di sostanze dal vaso, in particolare nei capillari, attraverso un meccanismo di transitosi: una cellula dell'epitelio di rivestimento assorbe per endocitosi una sostanza dal vaso e la immette nel circolo del sangue. Grazie al suo scarso spessore consente anche il passaggio di globuli bianchi.
 - CUBICO SEMPLICE (isoprismatico): costituito di cellule cubiche, si trova in particolare:
 - Nel rene.
 - Nei piccoli dotti di alcune ghiandole.
 - Sulla superficie dell'ovaio.
 - Nei follicoli steroidei.
 - Dotti delle ghiandole.
 - Retina dove costituisce la capsula del cristallino in particolare è in questo caso un epitelio pigmentato.

- **CILINDRICO SEMPLICE (batiprismatico):** costituito di cellule allungate e alte; si trova in particolare:
 - Stomaco.
 - Intestino.
 - Apparato genitale maschile e femminile.

Si può trovare associato a microvilli e ciglia vibratili: questo in particolare nell'apparato genitale femminile e nella via respiratoria.

- ✚ **EPITELI PSEUDO STRATIFICATI:** costituito di cellule che non toccano entrambi i lati del tessuto: tutte le cellule che lo compongono toccano la lamina basale, ma non tutte la superficie apicale dell'epitelio stesso; si riconoscono generalmente tre tipi di cellule in questo epitelio (prendiamo ad esempio l'epitelio della via respiratoria in numerosi suoi tratti):

- **Cigliate:** sono le cellule in assoluto più superficiali dell'intero tessuto; toccano la lamina con un'estremità molto piccola generalmente.
- **Mucipare caliciformi:** sono caratterizzate dalla forma a calice e dalla capacità di secernere muco; sono delle cellule importantissime per numerosi tessuti del nostro organismo.
- **Cellule di rimpiazzo:** sono cellule staminali ancorate al fondo dell'epitelio; conservando capacità proliferativa, possono andare a rimpiazzare le cellule che eventualmente a livello della superficie possano venir meno col tempo; il destino evolutivo di queste cellule è dato dalla presenza o assenza di alcuni fattori ormonali per esempio (acido retinoico).

- ✚ **EPITELI PLURISTRATIFICATI O COMPOSTI:** si tratta di un epitelio particolarmente spesso, generalmente ha una funzione protettiva, ma non solo, si può anche in questo caso classificare in base alla forma delle cellule che lo compongono:

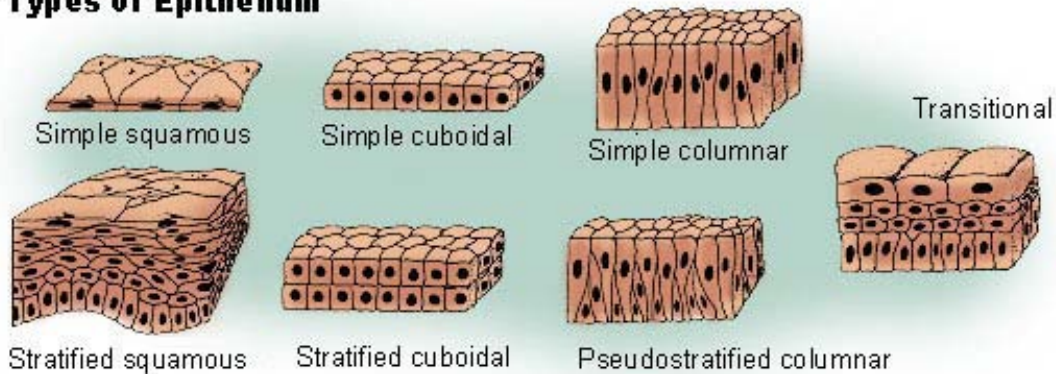
- **CUBICO:** costituito di cellule cubiche poste una sopra l'altra; si trova generalmente in dotti delle ghiandole.
- **CILINDRICO:** molto spesso, si trova nell'uretra maschile; generalmente è cigliato in testa.
- **PAVIMENTOSO:** è importante sottolineare come in questo tipo di epitelio solo lo strato superficiale debba essere pavimentoso, non è detto che lo siano anche gli strati inferiori; in ogni caso è classificabile come:
 - Non cheratinizzato, cioè privo di cellule cheratinizzate morte in superficie; come nel caso di:
 - Cavo orale.
 - Esofago.
 - Vagina.
 - Cheratinizzato, cioè ricco in superficie di cellule cheratinizzate morte; come nel caso di:
 - Epidermide.

- ✚ **EPITELI DI TRANSIZIONE:** si tratta di epiteli pluristratificati, ma in modo piuttosto particolare: un esempio tipico è quello dell'epitelio della vescica; la vescica viene ogni giorno sottoposta ad uno stress non indifferente di estensione-distensione, per risolvere questo problema la struttura dell'epitelio della vescica si adatta con un metodo particolare:

- La vescica si riempie, il tessuto si appiattisce fino a divenire quasi spesso come due strati di cellule; come è possibile una tale tensione dello strato cellulare? In corrispondenza della membrana basale dell'epitelio della vescica sono presenti numerose vescicole la cui unica funzione è quella di fondersi con la membrana per ampliarne la superficie, all'arrivo nella vescica di liquido la membrana si amplia e si schiaccia.

- La vescica si svuota, le vescicole precedentemente fuse con la membrana tornano ad essere indipendenti, in questo modo il tessuto si ridistende tornando alle dimensioni originali.

Types of Epithelium



L'EPIDERMIDE: l'epidermide è la prima barriera difensiva del nostro corpo e svolge inoltre una lunga serie di altre funzioni essenziali per la vita umana; si tratta di un epitelio pavimentoso pluristratificato cheratinizzato dello spessore da 30 μm a 2mm (ma anche oltre).

L'epidermide è caratterizzata dalla presenza di molteplici linee cellulari; in particolare si distinguono:

- **CHERATINOCITI:** sicuramente le cellule più presenti in assoluto nell'epidermide; vanno a costituire tutto lo strato solido dell'epidermide, si trovano in diversi stadi del loro ciclo di cheratinizzazione dalla lamina basale alla superficie.
- **NON CHERATINOCITI:** sono tutte le cellule non strutturali dell'epidermide; in particolare si distinguono:
 - **MELANOCITI:** sono le cellule che si occupano della produzione della melanina; generano direttamente dalle creste neurali dell'embrione.
 - **CELLULE DI LANGHERANS** e di **GRANSTEIN:** sono cellule immunocompetenti che si occupano della prima difesa da invasioni esterne tramite epidermide; costituiscono il **SALT**, tessuto linfoide associato alla pelle.
 - **CELLULE DI MERCKEL:** si occupano della recezione di stimoli meccanici e di trasmetterli ai nervi che passano attraverso il tessuto epiteliale; si tratta di **MECCANORECETTORI** organizzati generalmente in strutture epiteliali nervose più complesse.

Il processo fondamentale che caratterizza l'epidermide è sicuramente la **CHERATINIZZAZIONE: processo che porta alla formazione di un cheratinocita maturo, cioè di un cellula morta costituita di sola cheratina.**

Questo processo si svolge salendo lungo gli strati dell'epidermide fino ad arrivare alla superficie. Il tempo che impiega una cellula a compiere questa trasformazione si definisce **TURNOVER** ed è in media lungo 30-90 giorni, la sua durata è profondamente influenzata da fenomeni quali:

1. Tipo di esposizione ad agenti ambientali.
2. Il fatto che l'attività mitotica delle cellule alla base dell'epitelio è maggiore di notte.
3. Grado di desquamazione dell'epidermide stessa.

Come si può intuire immediatamente da quello che è il processo di cheratinizzazione stesso, una cellula fra uno strato e l'altro dell'epidermide, muta moltissimo la sua fettezza:

- **CELLULA DELLO STRATO BASALE:** ha una forma ancora regolare e ciclica; aderisce alla lamina basale con una forza sorprendente: questo è possibile unicamente grazie alla presenza di giunzioni cellula matrice estremamente forti: si tratta di **EMIDESMOSOMI**, ma in questo particolare caso i filamenti intermedi coinvolti sono definiti **TONOFILAMENTI** e le loro associazioni **TONOFIBRILLE**. Un patologia

associata a questo strato dell'epidermide è il BENFIGIO VOLGARE: si ha distacco dell'epidermide con perdita di liquidi enorme.

- CELLULA DELLO STRATO SPINOSO: le cellule appaiono in questo strato al microscopio come spinate, anche se in realtà non lo sono; questo avviene perché naturalmente quando si essicca il campione da analizzare la perdita di acqua è tale che le cellule si restringono e il citoplasma si ritrae; le cellule rimangono quindi associate unicamente attraverso i desmosomi che tirano la membrana nelle varie direzioni facendola apparire come spinata; cominciano ad apparire i cosiddetti CHERATINOSOMI cioè strutture granulari di tonofilamenti e tonofibrille associate a lipidi che impediscono l'evaporazione dell'acqua.
- CELLULA DELLO STRATO GRANULOSO: questo strato è ricco di granuli di CHERATINOALINA, si tratta di strutture di tono filamenti associati a FILAGGRINA che vanno a creare una compattezza tissutale maggiore; inoltre le cellule di questo strato sintetizzano la LOCRINA.
- CELLULA DELLO STRATO LUCIDO: questo strato è presente unicamente nei punti più spessi dell'epidermide, in particolare nelle zone del piede e della mano; in ogni caso limita l'inizio della vera e propria trasformazione della cellula a blocco di cheratina.
 - Comincia a mancare il nucleo.
 - Il citoplasma diviene acidofilo e non più basofilo.
 - I tonofilamenti si associano fra loro in modo ancora più consistente.
- CELLULA DELLO STRATO CORNEO: la cellula è ormai una lamella cornea, ha perso ogni caratteristica cellulare tipica nucleo compreso; si distinguono:
 - STRATO CORNEO COMPATTO, si tratta dello strato inferiore che non presenta ancora desquamazione.
 - STRATO CORNEO DISGIUNTO, si tratta dello strato più superficiale che presenta invece desquamazioni consistenti.

Come precedentemente sottolineato, l'epidermide è ricca di cellule non cheratinocitiche; in particolare:

1. MELANOCITI: sono cellule addette alla formazione della melanina che deve essere distribuita a tutto il tessuto; saranno quindi caratterizzate da una forma ramificata. È importante sottolineare come fra gli individui di colore o non di colore non vi sia nessuna differenza a livello numerico per i melanociti, a fare la differenza è quindi unicamente l'attività dei melanociti stessi. La melanina esiste in numerose forme; in particolare si ricordano in quanto più diffuse:
 - EUMELANINA: presente in tutte le persone abbronzate e di colore.
 - FEOMELANINA: presente principalmente:
 - Nelle persone dalla pelle gialla.
 - Nelle persone dai capelli rossi.

La melanina è un pigmento dalle numerose funzioni:

- a. PROTEGGE DAI RAGGI UV, quella che viene definita fotoprotezione.
- b. PROTEGGE I FOTORECETTORI RETINICI.
- c. AIUTA LA TERMOREGOLAZIONE CORPOREA.
- d. NEUTRALIZZA I RADICALI LIBERI.

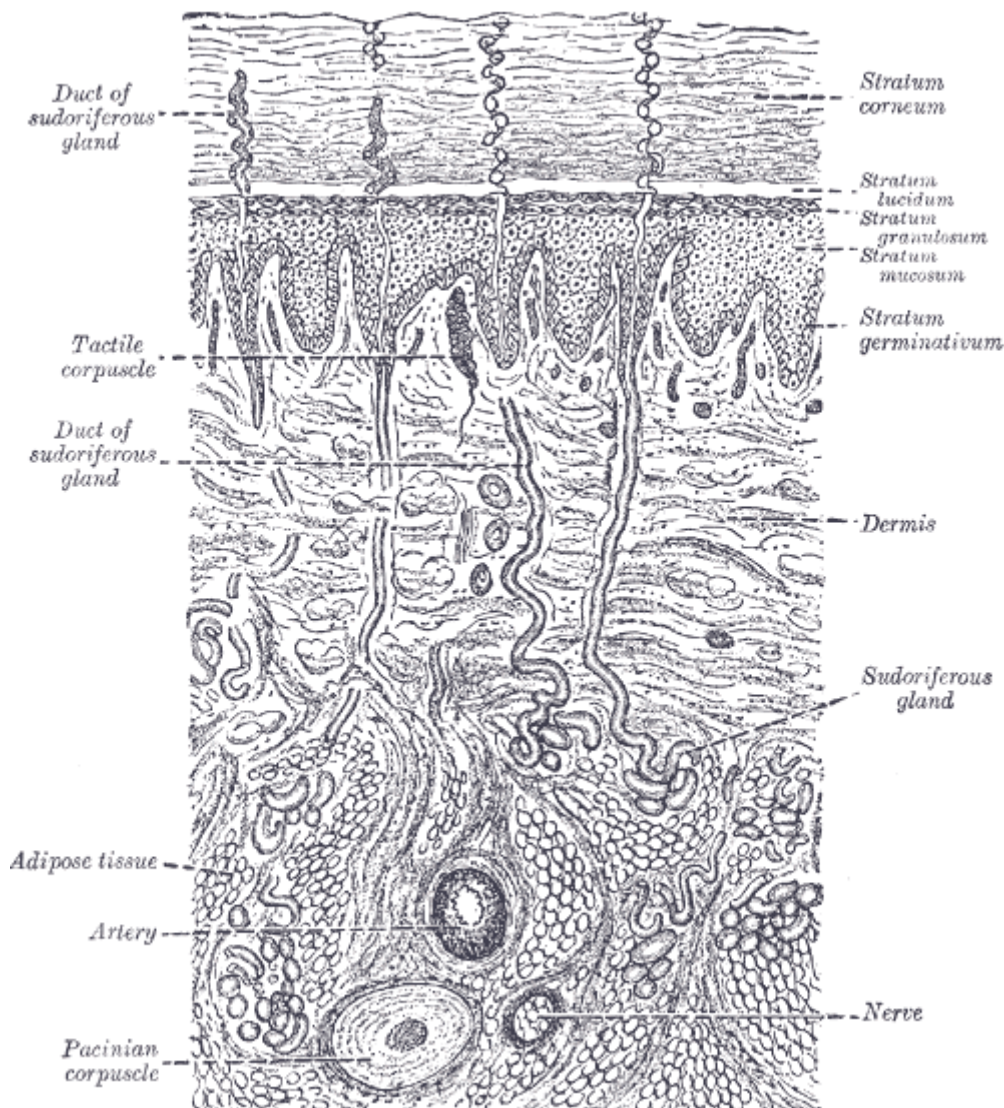
Per la loro funzione protettiva dai raggi UV sono molto presenti:

- Nello strato profondo dell'epidermide, a preservare l'integrità genetica delle cellule staminali basali.
- Nel derma sottostante, anche da quella posizione proteggono le cellule staminali.
- Sparse fra i cheratinociti.

La formazione della melanina è un processo complesso che interessa l'amminoacido diidrossifenilalanina o DOPA che viene trasformata in eu o feo melanina a seconda dei casi

dall'enzima tirosinasi; in ogni melanocita sono presenti delle strutture dette MELANOSOMI addette alla produzione della melanina.

2. **CELLULE DI LANGHERANS O DENDRITICHE:** sono cellule immunocompetenti, derivano dai monociti del sangue, si tratta in ogni caso di macrofagi super specializzati; svolgono in effetti principalmente una funzione di APC; con la loro struttura dendritica queste cellule sono capaci di catturare antigeni che entrano nell'epidermide e portarli nel circolo sanguigno dove vengono riconosciuti da linfociti T helper che vanno a stimolare l'azione di linfociti B che producono anticorpi per quel dato antigene. I granuli di Birbeck sono coinvolti nel processamento dell'antigene. Con le cellule di Granstein costituiscono il sistema linfoide associato alla pelle.
3. **CELLULE DI MERCKEL:** aggregate in una struttura detta "disco di merckel" queste cellule sono dei meccanorecettori, recepiscono stimoli meccanici che inviano al sistema nervoso; si collocano in profondità nell'epidermide.



LE SPECIALIZZAZIONI DELLA MEMBRANA PLASMATICA: la membrana plasmatica delle cellule può assumere diverse funzioni in base alla sua localizzazione e alle strutture con cui entra in contatto: anzitutto è importante distinguere:

- **ZONA APICALE** (superficie libera): si trovano spesso:
 - Microvilli.
 - Stereociglia.

- Ciglia e flagelli.
- Glicocalice.
- ZONA BASALE: si distinguono:
 - Emidesmosomi.
 - Labirinto basale, una struttura caratterizzata da numerosissime introflessioni di membrana indispensabili per ampliare la superficie di contatto cellula-matrice e da numerosi carrier di membrana per il trasporto attivo citoplasma-matrice; in vicinanza a quest'area si trovano numerosi mitocondri a fornire energia per i processi di trasporto attivo.
- ZONE LATERALI: caratterizzate dalla presenza di diversi tipi di giunzioni cellula-cellula:
 - Giunzioni occludenti.
 - Giunzioni aderenti che si dividono in:
 - Fasce aderenti.
 - Desmosomi.
 - Giunzioni comunicanti.

Definite queste polarità di membrana, si individuano:

1. MICROVILLI: estroflessioni di filamenti di actina associati a numerose proteine diverse fra cui:
 - a. Villina e fimbrina che si occupano di creare legami trasversali fra i filamenti paralleli di actina.
 - b. Miosina e calmodulina, che si occupano invece di creare i ponti laterali fra i filamenti di actina e la struttura del microvillo stesso.
 - c. Miosina e spectrina, che si occupano di creare le interazioni del microvillo con la struttura del citoscheletro consentendo così la dinamicità del microvillo: queste proteine possono quindi far muovere, creare o distruggere il microvillo stesso.
2. LE STEREOCIGLIA: non assomigliano alle ciglia, sono piuttosto degli enormi microvilli digitiformi; si trovano soprattutto:
 - a. Nell'epididimo.
 - b. Nel dotto efferente degli spermatozoi.
 - c. Nell'orecchio associate all'organo dell'equilibrio.
 - d. Nelle cellule intestinali in alcuni casi.
3. CIGLIA VIBRATILI: si trovano principalmente:
 - a. Nella trachea.
 - b. Nella tuba di Falloppio.

Sembra siano coinvolte nella produzione del liquido seminale maschile.

La struttura generale di questa estroflessione della membrana è la seguente:

- BLEFOROPLASTO O CORPO BASALE: la base vera e propria del ciglio, ancora la struttura al citoscheletro, ed è immersa nel citoplasma; è costituita di 9 triplette di microtubuli, è identica strutturalmente ad un centriolo.
- ASSONEMA: anima delle strutture di cigli a e flagelli; è organizzato in una struttura circolare costituita di 9 COPPIE PERIFERICHE, si tratta di due strutture definite A e B rispettivamente di 11 e 13 microtubuli associati in circolo, e una coppia centrale normale, non associata come quelle periferiche.



Sono numerose anche le proteine associate ai microtubuli in questo caso:

- Dineine: collegate ai microtubuli in modo molto variabile rendono il movimento possibile.
- Nexina: proteina che stabilizza la struttura del ciglio.

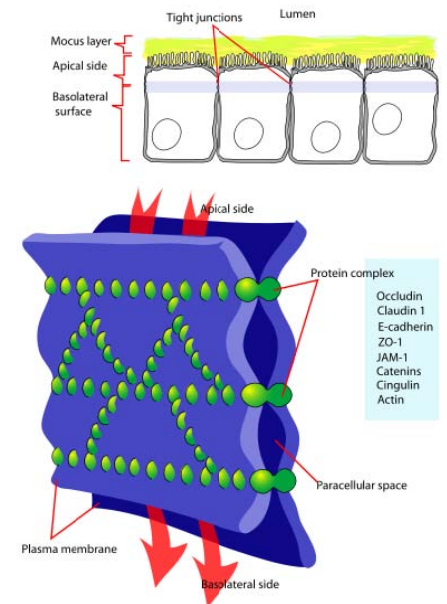
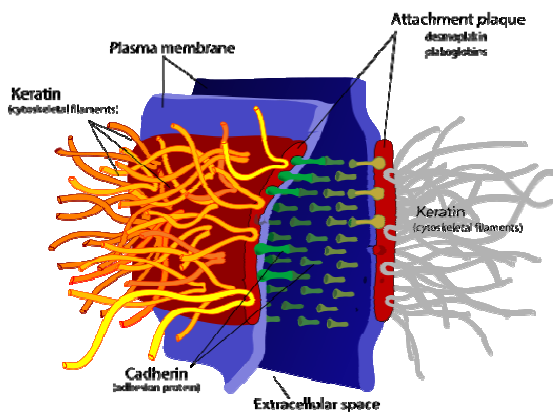
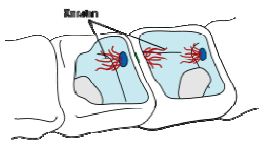
Le ciglia possono radicarsi molto in profondità nel citoplasma.

I DISPOSITIVI DI GIUNZIONE FRA CELLULE: sono strutture fondamentali a livello del tessuto epiteliale per garantire allo stesso tempo sia compattezza strutturale al tessuto che comunicazione fra cellule.

1. **GIUNZIONE OCCLUDENTE** o tight o zonula occludens: giunzione estremamente stretta tra cellule vicine, impedisce perfino il passaggio di liquidi e molecole, si trova in particolare nelle cellule dell'epitelio pseudo stratificato della vescica urinaria: in una situazione come quella della vescica è indispensabile che liquidi non filtrino attraverso la membrana portando al reintegro di sostanze di scarto come scorie azotate presenti nell'urina; in generale questi tipi di giunzioni:
 - a. Danno impermeabilità al tessuto.
 - b. Impediscono la traslocazione di proteine di membrana fra i domini apicale e basale; costituiscono cioè una vera e propria barriera che in pratica genera la polarità delle cellule del tessuto epiteliale.

SI formano grazie all'adesione di proteine trans membrana delle due cellule fra loro.

2. **GIUNZIONI ANCORANTI O ADERENTI:** comprendono:
 - a. **DESMOSOMI** o maculae adherentes: strutture a bottone, coinvolgono il citoscheletro di filamenti intermedi, cioè il più stabile in assoluto. Una applicazione particolare sono sicuramente quelli presenti nell'epidermide associati a tonofibrille. In generale sono costituiti da :
 - i. Proteine trans membrana di collegamento, si tratta di CADERINE.
 - ii. Placche citoplasmatiche di collegamento con il citoscheletro; si tratta di DESMOPLACHINE E PLACOGLOBINE.
 - iii. Filamenti intermedi presenti nel citoplasma.
 - b. **FASCE ADERENTI:** coinvolgono i filamenti di actina a formare un nastro di collegamento tramite proteine trans membrana di nuovo della famiglia delle caderine.



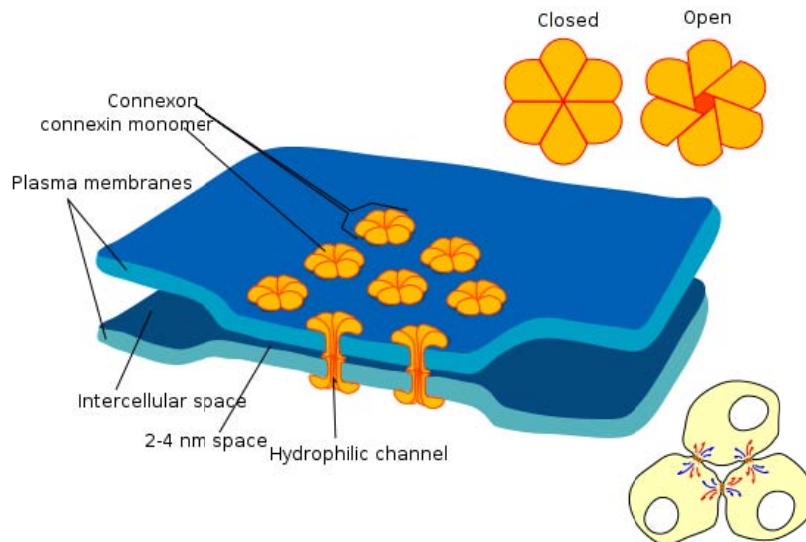
3. **EMIDESMOSOMI:** sono giunzioni di adesione fra la cellula e la membrana basale, àncorano anche in questo caso i filamenti intermedi. Sono molto simili strutturalmente ai desmosomi, ma differiscono dagli stessi perché:
 - a. Le proteine di connessione trans membrana sono delle integrine e non delle caderine.
 - b. Le giunzioni che si formano coinvolgono le integrine che si legano a proteine della lamina basale quali LAMININE E COLLAGNE IV.
4. **GIUNZIONI COMUNICANTI** o gap o serrate o nexus: sono giunzioni particolari ed estremamente labili, possono polimerizzare e depolimerizzare in poche ore; sono costituite di proteine trans membrana dette connessine; in generale la struttura è organizzata gerarchicamente in questo modo:
 - a. **CONNESSINA:** è la proteina trans membrana monomero.
 - b. **CONNESSONE:** struttura complessa costituita di 6 connessine associate.

- c. Giunzione comunicante o gap costituita da due connexoni associati fra due cellule adiacenti.

Tali canali si chiudono e si aprono grazie alla diversa inclinazione delle proteine rispetto alla normale alle membrane coinvolte.

Le funzioni di questo tipo di giunzione sono essenziali per numerosi tipi di cellule e tessuti:

1. Danno integrità strutturale anche se non molto stretta.
2. Consentono passaggio di piccole molecole come per esempio cAMP e ioni calcio permettendo in questo modo una reazione tissutale più omogenea.



Sono quindi essenziali per tessuti quali:

- IL MIOCARDIO per uniformare la risposta allo stimolo.
- MUSCOLO LISCIO per uniformare la risposta allo stimolo.
- NEURONI per uniformare la risposta allo stimolo, ma è un sistema poco usato, generalmente si utilizza la gemmazione di vescicole.
- OSTEOCITI anche in un tessuto duro come il tessuto osseo regolano la crescita in modo omogeneo e più controllato.

EPITELI ghiandolari:

si tratta di epitelii costituiti di cellule secernenti in generale; non solo di ghiandole. In linea generale si distinguono tre tipi di epitelii in base a forma e distribuzione delle cellule:

1. CELLULE SECERNENTI ISOLATE: sono cellule sparse in un tessuto più ampio che secernono sostanze utili all'epitelio stesso; un esempio è quello delle cellule mucipare caliciformi.
2. LAMINE SECERNENTI: si tratta di strutture laminari di cellule che secernono sostanze insieme; un esempio tipico sono sicuramente le cellule dell'epitelio dello stomaco che producono, associate con cellule mucipare caliciformi, sostanze essenziali a rendere le pareti dello stomaco impermeabili agli attacchi degli enzimi digestivi.
3. ORGANI SECERNENTI: si tratta in definitiva di vere e proprie ghiandole.

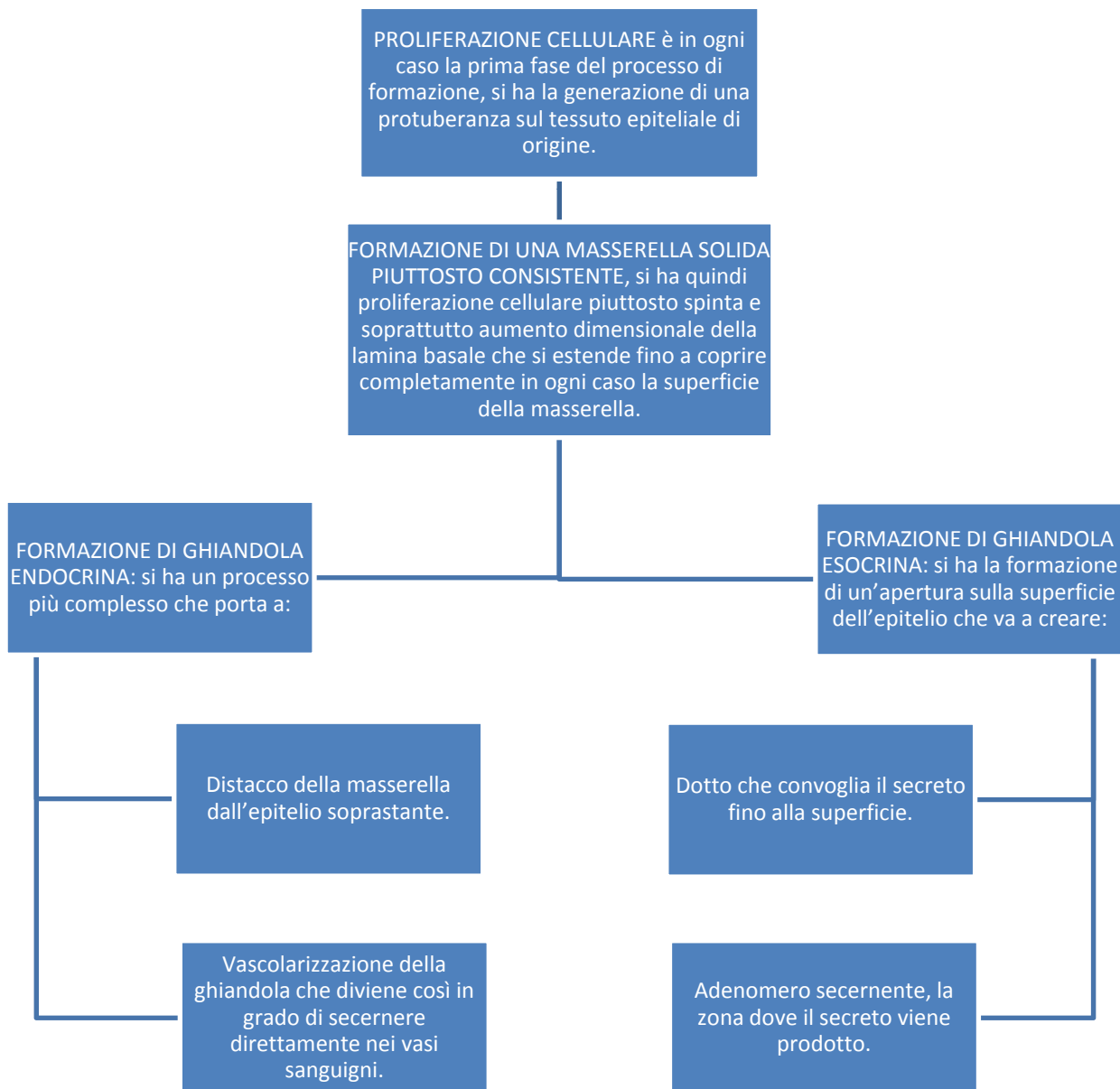
È importante sottolineare che la produzione di sostanze è una caratteristica di numerose cellule del nostro organismo, ma non tutte sono da considerare degli epitelii ghiandolari; basti pensare ai neuroni o alle cellule del tessuto connettivo.

Per quanto riguarda gli epitelii ghiandolari che vanno a formare delle vere e proprie ghiandole è importante distinguere fra:

- ghiandole endocrine: riversano il loro secreto nel sangue.

- **GHIANDOLE ESOCRINE:** riversano il loro secreto all'esterno del corpo.

La genesi di entrambi questi tipi ghiandolari è la medesima, lo sviluppo comincia a divergere unicamente dalla terza fase in poi:



GHIANDOLE ESOCRINE: sono ghiandole il cui secreto è destinato a essere portato all'esterno; si riconoscono a livello strutturale:

- Dei lobi, che sono in effetti le parti più visibili al microscopio.
- Dei lobuli più piccoli.
- Dei setti, cioè delle suddivisioni di connettivo legate in qualche modo alla ghiandola stessa.

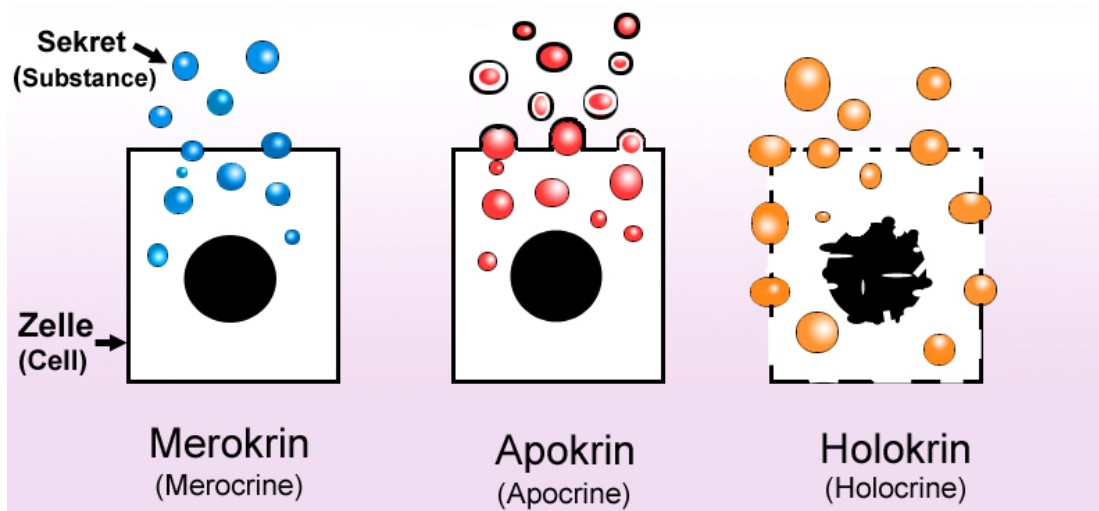
L'ADENOMERO: è la struttura secernente della ghiandola e deve anche occuparsi di spingere il secreto fino alla superficie della ghiandola stessa. Sono caratterizzati da:

1. Presenza di cellule mioepiteliali contrattili associate a canestro, queste sono:
 - a. Stellate.
 - b. Distribuite equamente nel tessuto ghiandolare.
 - c. Molto numerose per garantire l'efficienza del dotto stesso.
2. Forme diverse a seconda della funzione e della posizione della ghiandola:

- a. ADENOMERI TUBULARI: sono sicuramente i più diffusi nel nostro organismo, possono assumere in realtà una serie molto lunga di forme alternative.
- b. ADENOMERI ACINOSI: sono adenomeri molto diffusi, caratterizzati dalla presenza di poco spazio di accumulo e, conseguente, da una secrezione continua.
- c. ADENOMERI ALVEOLARI: sono adenomeri al contrario caratterizzati dalla presenza di uno spazio di accumulo molto consistente, sono piuttosto rari, un esempio molto noto è sicuramente la ghiandola mammaria.

Le ghiandole possono differire fra loro per numerosi motivi, fra questi sono particolarmente rimarchevoli:

- ✚ LA FORMA COMPLESSIVA DELLA GHIANDOLA, una ghiandola può infatti essere costituita di più dotti e di più diramazioni; si distinguono in ogni caso ghiandole:
 - SEMPLICI: sono ghiandole costituite di un solo adenomero e un solo dotto comunicanti.
 - RAMIFICATE: si contano numerosi adenomeri che confluiscono in un unico dotto centrale che porta all'esterno.
 - COMPOSTE: formate di numerosi adenomeri che confluiscono in numerosi dotti via via più grandi fino all'esterno.
- ✚ LA MODALITA' DI SECREZIONE: ogni ghiandola secerne in modo diverso a seconda della natura del suo secreto e della sua funzione; in generale si ricordano:
 - SECREZIONE ECCRINA o MEROCRINA: si tratta di esocitosi semplicemente; può essere di due tipi:
 - Costitutiva: per esempio la secrezione che dal RE porta al Golgi e quindi alla membrana plasmatica, questa avviene in continuazione, senza un turnover preciso.
 - Regolata: vescicole di secreto si accumulano vicino alla membrana e secernono unicamente in presenza di segnale di secrezione (meccanismo tipicamente utilizzato nella regolazione della secrezione ormonale).
 - SECREZIONE APOCRINA: secrezione per gemmazione, si ha quindi perdita netta di materiale di membrana; agiscono in questo modo, ma non solo, cellule della ghiandola mammaria e cellule delle ghiandole sudoripare.
 - SECREZIONE OLOCRINA: si ha distacco dell'intera cellula che va a formare il secreto; questo tipo di secrezione è tipico unicamente delle cellule sebacee, secernono grasso che va a proteggere l'epidermide formando un vero e proprio scudo protettivo.
 - SECREZIONE CITOCRINA: è una secrezione tipica ed esclusiva dei melanociti dell'epidermide, si assiste al distacco di parti del citoplasma.



Naturalmente è possibile classificare anche il secreto, non solo la modalità di secrezione:

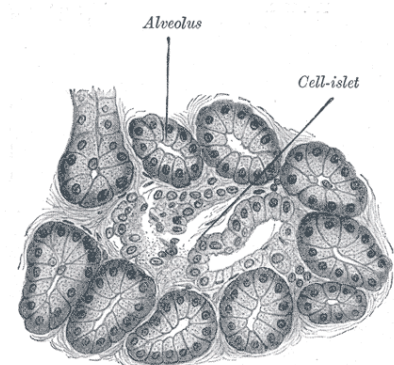
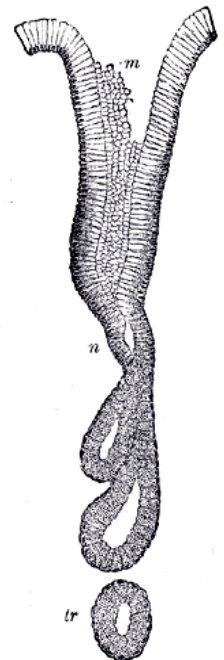
- **PROTEICO O SIEROSO:** un liquido ricco di enzimi e molto acquoso; le cellule secernenti questo tipo di composti presentano citoplasma tipicamente basofilo scuro e un nucleo più rotondo.
- **MUCOSO:** produzione di glicoproteine che a contatto con l'acqua creano un secreto detto muco; in questo caso il citoplasma delle cellule secernenti è tipicamente incolore, le glicoproteine che formano il muco sono infatti completamente incolori.
- **LIPIDICO.**
- **MISTO** generalmente sieroso e mucoso.

✚ **NUMERO DI CELLULE E LORO LOCALIZZAZIONE RISPETTO ALL'EPITELIO DI ORIGINE:**

- Uni o pluri cellulari.
- Intra o extra epiteliali a seconda che si collochino completamente all'interno o parzialmente fuori dell'epitelio di origine.
- Intra o extra parietali a seconda che si trovino dentro o fuori del viscere da cui traggono origine.

Le ghiandole del corpo umano sono, come già sottolineato, moltissime, tuttavia si possono classificare in base alla struttura congiunta di adenomeri e dotti:

- ❖ **GHIANDOLE TUBULARI SEMPLICI:** non è chiaramente distinguibile la differenza fra adenomero e dotto a livello strutturale. Questo tipo di ghiandole si individua in particolare a livelli:
 - Gastrico.
 - Intestinale.
 - Uterino.
- ❖ **GHIANDOLE TUBULARI SEMPLICI A GOMITOLO o GLOMERULARI:** la forma dell'adenomero è tipicamente a gomito:
 - Sudoripare eccrine ed apocrine.
- ❖ **GHIANDOLE TUBULARI RAMIFICATE:** caratterizzate dalla presenza di numerosi adenomeri associati ad un solo dotto escretore:
 - Stomaco: in corrispondenza di ingresso ed uscita:
 - Vicino al cardias.
 - Vicino al piloro.
 - Duodeno: prima parte dell'intestino.
- ❖ **GHIANDOLE ACINOSE RAMIFICATE:** numerosi adenomeri acinosi associati ad un solo dotto:
 - Sebacee.
 - Salivari minori.
 - Ghiandole delle palpebre, dette anche del meibomio.
- ❖ **GHIANDOLE TUBULO ACINOSE RAMIFICATE:** numerosi adenomeri acinosi e tubulari associati ad un solo dotto:
 - Esofagee.
- ❖ **GHIANDOLE TUBULARI COMPOSTE:** numerosi adenomeri tubulari si riversano in numerosi dotti via via più grandi fino al principale:
 - Duodeno.
 - Rene.
 - Cardias.
- ❖ **GHIANDOLE ALVEOLARI COMPOSTE:** numerosi adenomeri alveolari si uniscono in dotti via via più grandi fino a quello principale:



- Mammaria, viene definita anche **OTRICOLARE COMPOSTA** per le dimensioni estese del lume dell'adenomero.
- ❖ **GHIANDOLE TUBULO ACINOSE COMPOSTE**: numerosi adenomeri acinosi associati in dotti via via più grandi fino a quello principale:
 - Lacrimali.
 - Salivari maggiori.
 - Pancreas esocrino.
 - Trachea.
 - Duodeno (ghiandole del Brunner).

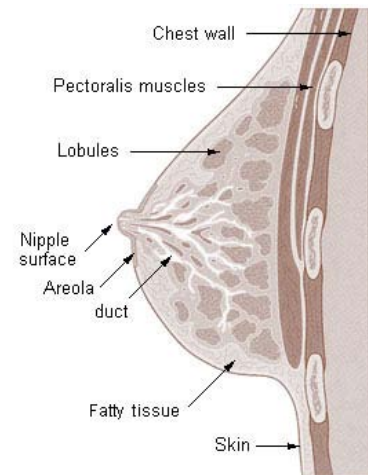
È importante sottolineare che a secreti di natura diversa corrispondono generalmente diversi adenomeri (per ovvie differenze a livello delle modalità di secrezione al secreto associate).

LA COMPOSIZIONE DI ALCUNI SECRETI DI GHIANDOLE ENDOCRINE:

1. **IL SEBO**: il sebo, secreto dalle ghiandole sebacee con modalità olocrina, cioè con distacco di tutta la cellula, è un composto caratterizzato da:
 - a. pH acido.
 - b. Composizione ricca di:
 - i. Acidi grassi.
 - ii. Trigliceridi.
 - iii. Esteri del colesterolo.
 - iv. Steroidi.
 - v. Paraffine.
 - vi. Residui cellulari (modalità olocrina di secrezione).
 - c. Lo sbocco del dotto di secrezione è direttamente nel follicolo pilifero.
2. **IL SUDORE**: il sudore è un secreto fondamentale per numerose funzioni, in particolare serve per **REGOLARE LA TEMPERATURA CORPOREA** e **ESPELLERE SOSTANZE DI SCARTO**. Si conoscono due tipi di sudore classificati sia in base alla loro composizione che alla loro modalità di secrezione e, di conseguenza, due tipi di cellule sudoripare:
 - a. **ECCRINE**: con funzione di termoregolazione ed escrezione caratterizzate da:
 - i. Sbocco diretto sull'epidermide.
 - ii. Secreto misto acquoso e mucoso.
 - iii. Dotto assorbente porta al riciclo di elettroliti fondamentali la cui perdita sarebbe grave.

Il sudore eccrino è caratterizzato da :

- ❖ pH acido generalmente, variabile da 5 a 7.5.
- ❖ dal carattere:
 - acquoso.
 - Incolore.
 - Inodore.
 - Fluido.
- ❖ Composto di:
 - 99% acqua.
 - 1% di varie componenti:
 - Cloruro di sodio.
 - Acido urico.



- Acido lattico.
 - Urea.
 - Creatinina.
- b. APOCRINE: secrezione per gemmazione; sono filogeneticamente più antiche, hanno funzione di richiamo sessuale legato all'odore della pelle. Sono localizzate:
- i. Sull'ascella.
 - ii. Sulla fronte.
 - iii. Nell'areola mammaria.
 - iv. Sul palmo delle mani.
 - v. Nelle aree paragenitale e perianale.
- In presenza di peli sbocca nel follicolo pilifero sopra lo sbocco della ghiandola sebacea. Il sudore apocrino è caratterizzato da:
- ❖ Basicità; ha un pH superiore a 7.
 - ❖ Carattere:
 - Viscoso.
 - Opaco.
 - ❖ Composto di:
 - Glucidi.
 - Lipidi.
 - Proteine.
 - Ferro.
 - È in dubbio il fatto che questo tipo di sudore contenga o meno feromoni.
3. IL CERUME: è un secreto dalle funzioni tipicamente protettive presente nell'apparato uditivo; contiene antibiotici e antimicotici; la composizione principale è:
- a. Cere.
 - b. Granuli di pigmento.
 - c. Lipidi.
- È capace di:
- Imprigionare batteri e polveri.
 - Eliminare batteri e funghi.
 - Mantenere morbido e funzionale il timpano.
- Costituisce un vero e proprio presidio di prima difesa contro gli agenti esterni.
4. LA SALIVA: la saliva è un secreto molto attivo e soprattutto estremamente variabile in composizione, osmolarità e pH. In generale è caratterizzata da una composizione di questo tipo:
- a. Sali minerali.
 - b. Amilasi: detta anche ptialina, è l'enzima principale, capace di demolire parzialmente gli amidi cotti, non quelli crudi; inizia la digestione del cibo.
 - c. Glicoproteine: che a contatto con l'acqua vanno a formare il muco.
 - d. Immunoglobuline: anticorpi di prima difesa contro le invasioni del cavo orale.
 - e. Batteriostatici: agenti che limitano la proliferazione batterica.
 - f. Battericidi: come il lisozima, uccidono i batteri esogeni.
5. LE LACRIME: sono sostanze secrete da ghiandole situate vicino al bulbo oculare; il secreto è costituito di:
- a. Acqua.
 - b. Sali minerali.
 - c. Lisozima.

6. LATTE: sostanza adatta al neonato in numerosissimi sensi:
- OTTIMAMENTE DOSATO in ogni sua componente.
 - PROTEZIONE DA INFEZIONI.
 - OTTIMIZZA LA CRESCITA.
 - EVITA, entro certi limiti, L'OBESITA' INFANTILE.

Il latte materno non è sempre identico nel corso dell'allattamento, si distinguono:

- COLOSTRO: sostanza prodotta dalla ghiandola mammaria nei 2-3 giorni successivi al parto; da difese immunitarie al bambino; è caratterizzato da un colore giallo-trasparente e da una composizione ricca in:
 - Taurina, un amminoacido essenziale per il corretto sviluppo della retina del neonato.
 - Lattosio, essenziale a livello nutrizionale.
 - Immunoglobuline secretorie o IgA e cellule immunitarie che costituiscono la prima difesa immunitaria del neonato.
 - Prostaglandine.
- LATTE MATERNO: contiene:
 - Proteine fondamentali per la crescita.
 - Lipidi.
 - Glucidi, soprattutto lattosio.
 - Sali minerali.
 - IgA.
 - Fattori della crescita.
 - Linfociti e monociti.
 - Prostaglandine.
 - Insulina.
 - Lisozima.
 - Lattoferrina: sostanza capace di sottrarre ferro ai batteri impedendone la proliferazione.
 - Vitamine.

GHIANDOLE ENDOCRINE: sono ghiandole il cui secreto è destinato ad essere riversato nel sangue; il sistema è più complesso e regolato da una ghiandola centrale, L'IPOFISI, a sua volta regolata dall'ipotalamo, una parte del cervello.

L'IPOOTALAMO: fa parte del diencefalo e regola due funzioni fondamentali:

- SISTEMA NERVOSO AUTONOMO: si occupa di rispondere in modo involontario a numerosi stimoli esterni, influenza quindi:
 - Contrazione della muscolatura liscia.
 - Ritmo cardiaco e contrazione muscolare in generale.
 - In parte secrezione ghiandolare.

Reagisce agli stimoli esterni in modo rapido ed efficace in modo estremamente specifico.

- SISTEMA ENDOCRINO: è più lento e generico, si tratta di tutta una serie di meccanismi che vanno a regolare le varie vie metaboliche in modi anche molto diversi e complessi.

Le ghiandole endocrine si possono classificare in base alla loro **modalità di secrezione** che può essere:

- ENDOCRINA: si tratta di una modalità di secrezione che prevede l'immissione in circolo di un ormone con un organo bersaglio lontano.
- PARACRINA: secrezione di un ormone con organo bersaglio estremamente vicino alla ghiandola stessa; non c'è passaggio nella circolazione sanguigna dell'ormone.

- **AUTOCRINA:** è un tipo di secrezione molto particolare che va ad influire sulla cellula secernente stessa; estremamente utilizzato dalle cellule tumorali in forma di auto stimolazione alla proliferazione.
- **SINAPTICA:** è una secrezione particolare associata a cellule nervose per la trasmissione dell'impulso.

Altro tipo di classificazione possibile relativa a questo tipo di ghiandole concerne la **tipologia dell'ormone** che viene secreto:

- ✚ **ORMONI DERIVATI DA AMMINOACIDI:** sono spesso amminoacidi modificati:
 - Ormoni tiroidei: tirosina.
 - Catecolamine: adrenalina e noradrenalina che derivano dalla tirosina.
 - Melatonina: triptofano.
- ✚ **ORMONI PEPTIDICI:** formati da polipeptidi; sono principalmente:
 - Ipofisari.
 - Insulina.
 - Glucagone.
- ✚ **ORMONI STEROIDEI:** derivati dal colesterolo; secreti da:
 - Corticale del surrene.
 - Apparati genitali maschile e femminile.
- ✚ **EICOSANOIDI:** derivano da ossidazione di acidi grassi a lunga catena; sono caratterizzati dalla presenza di un anello a pentagono ad una estremità; si distinguono:
 - Prostaglandine.
 - Trombossani.
 - Prostacicline.
 - Leucotrieni.

Altro tipo di classificazione possibile inerisce con l'organizzazione istologica delle ghiandole stesse; cioè l'organizzazione complessiva delle cellule che compongono la ghiandola:

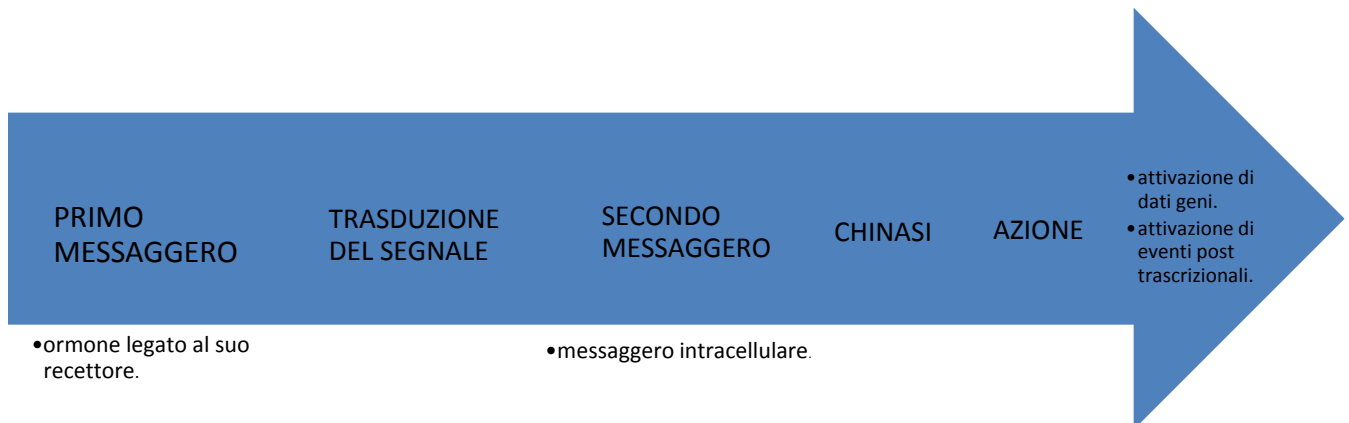
- **CORDONALI:** si tratta di cordoni di cellule associati; appartengono a questa categoria:
 - IPOFISI.
 - PARATIROIDI.
 - CORTICALE DEL SURRENE.
 - EPIFISI (ghiandola posta a livello del neurocranio detta anche ghiandola pineale).
- **FOLLICOLARI:** cellule organizzate a formare un follicolo; sono:
 - UNICAMENTE LA TIROIDE.
- **INTERSTIZIALI:** cellule sparse nel tessuto interstiziale isolate o in piccoli gruppi; sono:
 - Nel TESTICOLO e nell'OVAIO.
 - PARAFOLLICOLARI DELLA TIROIDE.
 - CELLULE APUD.
- **A ISOLOTTI:**
 - ISOLE DI LANGHERANS.
- **NIDI CELLULARI:**
 - MIDOLLARE DEL SURRENE.

I MECCANISMI DI AZIONE DEGLI ORMONI: a seconda del tipo di ormone con cui abbiamo a che fare la reazione della cellula bersaglio sarà diversa; in linea generale:

3. Ormoni peptidici e amminoacidici richiedono per agire correttamente la presenza di recettori sulla membrana plasmatica che possano innescare una pathway efficace nella cellula.

4. Ormoni di origine steroidea invece non necessitano di alcun recettore a livello di membrana, bensì di recettori a livello citoplasmatico o nucleare; questo perché gli ormoni steroidei, in virtù della loro natura lipidica, possono attraversare la membrana plasmatica senza alcun problema.

La pathway di un ormone tipo è la seguente:



Esistono alcuni tipi particolari di cellule secernenti nel nostro organismo; queste vanno a costituire delle ghiandole interstiziali importanti; in particolare si ricordano le cellule **APUD**, chiamate anche DNES o argentaffini, enterocromaffini, enteroendocrine (questi ultimi tre nomi in particolare per via delle tecniche di microscopia che le rendono visibili).

APUD = ammine precursor uptake and decarboxylation; si occupano cioè di prelevare e decarbossilare precursori delle ammine.

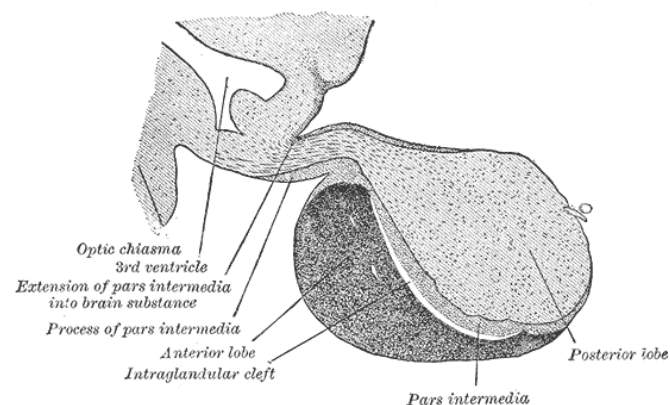
DNES = sistema neuro-endocrino diffuso; questo perché alcuni ormoni secreti sono identici a neurotrasmettitori.

Queste cellule si trovano sparse in tutto il nostro corpo, in particolare sono presenti nelle vie respiratoria, digerente e genitale; spesso operano per secrezione paracrina regolandosi vicendevolmente.

L'IPOFISI: è il centro di controllo di tutto il sistema endocrino; è fondamentale il suo funzionamento in modo corretto per svariate ragioni ma soprattutto perché secerne una quantità considerevole di ormoni regolativi per l'intero organismo umano.

Ghiandola posta in una depressione dell'osso sfenoide chiamata sella turcica; è costituita di:

- **ADENOIPOFISI;** o ipofisi anteriore, è fortemente vascolarizzata, composta di:
 - Parte distale; senza dubbio la più attiva a livello secretorio.
 - Parte tuberale.
 - Parte intermedia, secerne pochi ormoni.
- **NEUROIPOFISI;** o ipofisi posteriore, fortemente innervata, secerne generalmente due ormoni; è costituita di:
 - Eminenza mediana.
 - Peduncolo infundibolare.



- Processo infundibolare.

L'ipofisi è controllata direttamente dall'IPOTALAMO: posto poco sopra l'ipofisi stessa, controlla numerosi aspetti del metabolismo umano, fa parte del diencefalo, è estremamente importante per il sistema endocrino in quanto controlla il funzionamento dell'ipofisi e tramite questa numerosissime funzioni dell'organismo umano; inoltre controlla in modo diretto la midollare del surrene.

È costituito di:

- ✚ DUE NUCLEI: detti SOPRAOTTICO e PARAVENTRICOLARE che rilasciano direttamente ormoni all'ipofisi posteriore o neuroipofisi.
- ✚ SISTEMA PORTALE IPOFISARIO: controlla e regola l'adenoipofisi attraverso il rilascio di fattori inibitori (RI) e di rilascio (RH).
- ✚ CONTROLLO DIRETTO SULLA MIDOLLARE DEL SURRENE.

Il sistema IPOTALAMO-IPOFISI sintetizza e secerne numerosissimi ormoni; questi sono classificabili anche in base all'area dell'ipofisi da cui traggono origine oltre che per la loro funzione:

1. ORMONI SECRETI DALL'ADENOIPOFISI: sono principalmente 6-7 dalle funzioni molto diverse:
 - a. SOMATOTROPO o ormone della crescita o GH o STH: stimola le cellule del fegato a produrre ormoni della crescita che vanno a:
 - i. Stimolare la crescita della cartilagine.
 - ii. Stimolare la crescita ossea in lunghezza.
 - b. ADENOCORTICOTROPO: ormone che agisce sulla corticale del surrene, in particolare in zone di interesse per il metabolismo del glucosio e della omeostasi ionica dell'organismo tramite sintesi di:
 - i. Cortisolo.
 - ii. Corticosterone.
 - c. PROLATTINA o luteotropo o mammotropo o PRL o LTH o MT; è indispensabile per:
 - i. Sviluppo della mammella prima della gravidanza.
 - ii. Stimolazione della produzione del latte in gravidanza.
 - d. LUTEINIZZANTE o LH, è un ormone particolare, ha effetto diverso nei due sessi; in particolare:
 - i. MASCHIO: stimola le cellule di Leidigh a produrre e secernere testosterone.
 - ii. FEMMINA: promuove l'ovulazione e la formazione del corpo luteo tramite stimolazione alla secrezione di estrogeni e progesterone.
 - e. FOLLICOLO STIMOLANTE o FSH: anche in questo caso l'ormone ha effetto diverso nei due sessi:
 - i. MASCHIO: agisce nel testicolo dove stimola le cellule del sertoli a produrre la proteina legante gli androgeni in particolare il testosterone.
 - ii. FEMMINA: stimola la crescita e maturazione dei follicoli oofori secondari.
 - f. TIREOTROPO o TSH: stimola la produzione di ormoni tiroidei.
 - g. MELANOSTIMOLANTE, ormone secreto dalla parte intermedia: stimola i melanociti a produrre melanina.
2. ORMONI SECRETI DALLA NEUROIPOFISI; è importante sottolineare che la neuroipofisi è costituita di diversi tipi di cellule; si ricordano in particolare:
 - Pitociti: cellule della glia.
 - Terminazioni nervose i cui corpi cellulari sono nell'ipotalamo; questi neuroni secernono ormoni (costituiscono un caso di secrezione neuronale) in particolare secernono ADH o ADIURETINA.

In generale la neuroipofisi produce due ormoni:

- a. VASOPRESSINA O ANTIDIURETICO o ADH: agisce sulla circolazione sanguigna e non solo;
 - i. Prodotto dal nucleo supraottico.
 - ii. Funzione di:
 1. Riduzione della diuresi.
 2. Vasocostrizione periferica.
 3. Aumento della pressione sanguigna.
- b. OSSITOCINA ha numerose funzioni:
 - i. Prodotta dal nucleo paraventricolare.
 - ii. Funzione di:
 1. Azione sulle cellule mioepiteliali della ghiandola mammaria stimolando la produzione di latte.
 2. Contrazione uterina durante il parto.
 3. Contrazione muscolare liscia della prostata nella formazione del liquido seminale.
 4. Nell'orgasmo femminile stimola la contrazione della muscolatura liscia per far risalire gli spermatozoi.

Oltre all'ipofisi numerose sono le ghiandole endocrine del nostro corpo; fra queste si ricordano:

1. LA TIROIDE: ghiandola costituita di tre lobi di cui due piccoli e uno grande; è costituita di due tipologie cellulari principalmente:
 - a. TIREOCITI: tappezzano i follicoli steroidei, sono cellule cubiche, ma possono mutare la loro forma a seconda del livello di attività che le contraddistingue; da appiattite possono aumentare le loro dimensioni fino a cilindriche in crescendo di attività. Producono due ormoni principalmente:
 - i. Tetraiodotirodina o tiroxina o T4.
 - ii. Triiodotirodina o T3.

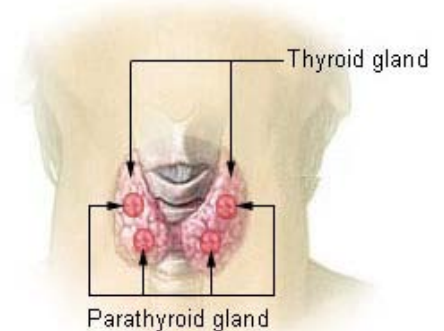
Entrambi coinvolti nella stimolazione del metabolismo cellulare e, nell'infanzia, nella stimolazione allo sviluppo e riproduzione cellulare.

Possono trattenere nel follicolo, tramite l'uso della proteina TIREOGLOBULINA, glicoproteine e ormoni; questa proteina funge da accumulatore di prodotto per consentire una secrezione veloce nel momento del bisogno; quando arriva lo stimolo alla secrezione il tireocita capta la tireoglobulina dall'ambiente follicolare, la digerisce, ed espelle infine l'ormone nel sangue.

- b. CELLULE PARAFOLLICOLARI: si collocano fra i tireociti e la membrana basale, producono:
 - i. Tirocalcitonina: questo ormone presenta azione IPOCALCEMIZZANTE, diminuisce la concentrazione di Ca^{++} nel circolo sanguigno inibendo l'azione degli osteoclasti.
2. LA PARATIROIIDE: secerne ormoni di vario tipo, in particolare:
 - a. PARATORMONE: antagonista della tirocalcitonina che:
 - i. Presenta azione ipercalcemizzante.
 - ii. Stimola l'attività degli osteoclasti.

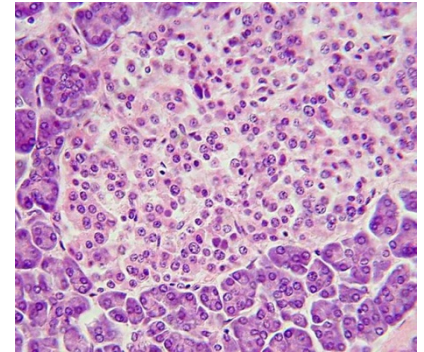
Costituita di due tipi di cellule principalmente: PRINCIPALI e OSSOFILIE.

Thyroid and Parathyroid Glands



3. IL PANCREAS: è una delle ghiandole più grandi del nostro organismo; in particolare la componente secernente endocrina è costituita dalle isole di Langherans, a loro volta costituite di:

- a. CELLULE α : 20%, secernono glucagone, l'antagonista dell'insulina, che è quindi un ormone iperglicemizzante.
- b. CELLULE β : 70%, secernono insulina, l'antagonista del glucagone, che è quindi un ormone ipoglicemizzante.
- c. CELLULE δ : secernono somatotropina, con azione paracrina, inibisce l'attività delle cellule α e β , stimola inoltre la contrazione della muscolatura dell'apparato digerente.
- d. CELLULE G: producono gastrina, un ormone che stimola le cellule gastriche e parietali dello stomaco a produrre acido cloridrico.
- e. CELLULE PP: cioè del polipeptide pancreatico; inibisce la secrezione esocrina del pancreas.



4. LA SURRENALE: ghiandola posta al di sopra delle reni, non è equamente distribuita per via della diversa dimensione delle reni stesse; è composta di due parti:

- a. CORTICALE DEL SURRENE: parte esterna della ghiandola, è di carattere cordonale, fra i vari cordoni si collocano numerosi vasi sanguigni. Produce ormoni steroidei, quindi le cellule che la compongono sono caratterizzate dalla presenza di un RE liscio molto sviluppato e dalla presenza di numerosi mitocondri; questa parte della surrenale è a sua volta divisa in tre zone:

- i. GLOMERULARE: zona più periferica, i cordoni sono avvolti a gomito, produce:
 1. Mineralcorticoidi: come l'aldosterone, modula l'equilibrio idrico-salino del corpo umano.

- ii. FASCICOLATA: zona più interna, caratterizzata dalla formazione in fasci paralleli delle cellule; produce:

1. Glucocorticoidi: cortisolo e corticosterone; cortisonici naturali; agiscono sul metabolismo del glucosio, inoltre abbassano le difese immunitarie.

- iii. RETICOLARE: zona più interna in assoluto, i cordoni in questo caso formano un reticolo, produce:

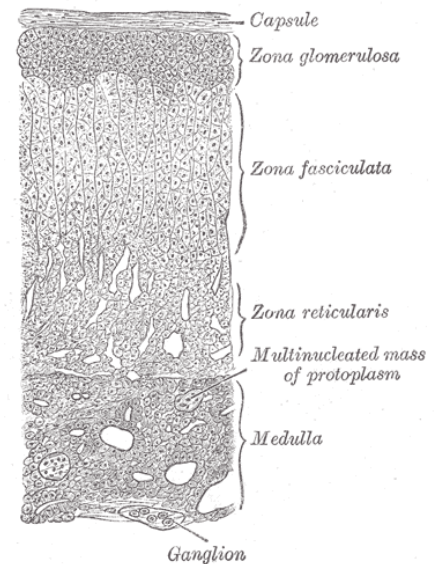
1. Androgeni: sono ormoni necessari per lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari.

- b. MIDOLLARE DEL SURRENE: parte più interna, controllata direttamente dall'ipotalamo; produce vari tipi di ormoni:

- i. CATECOLAMINE: sono adrenalina e noradrenalina, dette anche epinefrina e norepinefrina; sono ormoni ad azione rapida:

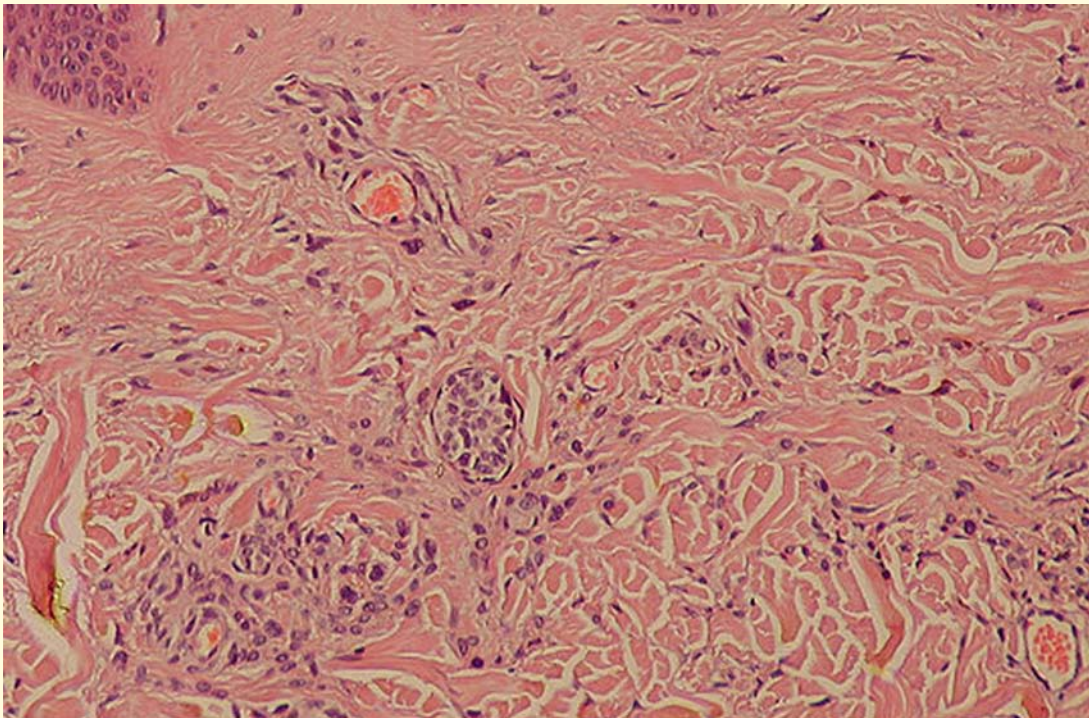
1. Aumento del battito cardiaco con conseguente vasocostrizione periferica.
2. Aumento della pressione del sangue.
3. Aumento della glicogenolisi epatica con conseguente aumento della glicemia.

Si distinguono due tipi cellulari diversi, uno produce adrenalina, l'altro noradrenalina.



4

***il tessuto connettivo
propriamente detto***



IL TESSUTO CONNETTIVO PROPRIAMENTE DETTO:

Il tessuto connettivo è un tessuto caratterizzato dalla presenza di una grande quantità di materiale extracellulare; gli epitelii poggiano praticamente sempre su un tessuto connettivo che li sostiene.

Al microscopio si può avere una visione del tessuto connettivo con coloranti molto comuni; in particolare all'osservazione si possono notare:

- PARTE MOLTO ESTESA DI COLORE BLU che rappresenta la matrice.
- PARTE MARRONE- ARANCIONE che rappresenta la componente cellulare del tessuto.

La composizione del tessuto connettivo è estremamente variabile così come la sua organizzazione e la sua composizione; in ogni caso è sempre VASCOLARIZZATO.

L'unico sistema del corpo umano che non contiene connettivo è il sistema nervoso centrale; utilizza infatti delle cellule diverse ma con medesima funzione, le cellule della glia.

Il tessuto connettivo è quindi costituito di due componenti:

CELLULARE.

EXTRACELLULARE; a sua volta classificabile come:

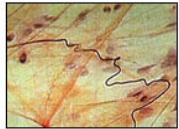
- SOSTANZA FONDAMENTALE AMORFA contrasta la pressione.
- SOSTANZA FIBROSA contrasta la trazione, con le fibre elastiche da elasticità e resistenza allo stesso tempo.

Le funzioni del tessuto connettivo sono molto varie; in particolare:

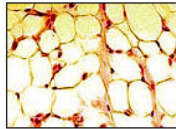
- TROFICA: con la sua vascolarizzazione riesce a portare nutrimento ai tessuti epiteliali che sostiene.
- DI SOSTEGNO.
- DI CONNESSIONE.
- DI TRASPORTO: molecolare e cellulare.
- DI DIFESA: contiene nella sua matrice numerose cellule immunocompetenti ed esso stesso costituisce una forma di difesa fisica.
- RIPARAZIONE DI LESIONI: non è mai il tessuto epiteliale a proliferare riparando eventuali lesioni dell'epidermide, ma il tessuto connettivo stesso si amplia fino a richiudere la ferita.
- PROTEZIONE DI ORGANI: come per esempio la scatola cranica.
- RISERVA: il tessuto adiposo in particolare contiene sostanze di riserva ad elevato contenuto energetico.

Esistono diversi tipi di tessuto connettivo; classificabili anche in base alla loro provenienza:

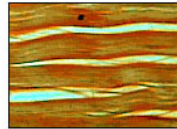
1. EMBRIONALI: sono due:
 - a. Mesenchimale: unicamente embrionale, scompare con lo sviluppo.
 - b. Mucoso maturo: si trova anche nell'adulto, ma in piccolissime quantità.
2. PROPRIAMENTE DETTO: sono quattro classificati sulla base della resistenza e composizione del tessuto stesso:
 - a. Lasso.
 - b. Denso o fibroso.
 - c. Reticolare.
 - d. Adiposo.
3. SPECIALIZZATI: sono tre, sono accomunati dalla presenza di cellule sparse in una matrice molto estesa:
 - a. Cartilagineo.
 - b. Osseo.
 - c. Sangue e linfa.



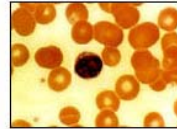
Areolar connective tissue



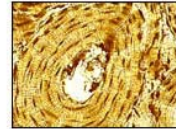
Adipose tissue



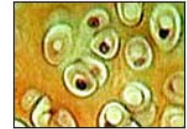
Fibrous connective tissue



Blood



Osseous tissue



Hyaline cartilage

LA COMPONENTE AMORFA: o matrice amorfa o sostanza fondamentale; consente allo stesso tempo permeabilità e diffusione di varie molecole gassose. Si riconoscono:

1. FASE DISPARENDE ACQUOSA: composta di acqua, gas, Sali minerali; è liquido interstiziale, estremamente variabile in composizione nei vari compartimenti del corpo umano in componenti e quantità. I GAG stessi sono componenti solubili e molto affini all'acqua.
2. FASE DISPERSA generalmente solida, costituita di varie componenti:
 - a. Enzimi.
 - b. Proteoglicani.
 - c. Glicoproteine di adesione.
 - d. Glicoproteine.

Tutte le componenti vengono sintetizzate dai fibroblasti, cioè la componente cellulare principale del tessuto connettivo.

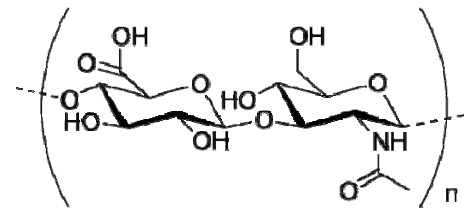
Entrambe queste fasi sono essenziali per dare alla matrice extracellulare le sue caratteristiche fondamentali come l'importantissima permeabilità selettiva della matrice a componenti BATTERICHE, VIRALI E NEOPLASTICHE.

Le componenti della matrice extracellulare sono numerose e variabili; in particolare si ricordano:

- GLICOSAMINOGLICANI o GAG: sono polimeri di disaccaridi e polianioni glucidici, cioè zuccheri modificati tramite AMMINAZIONE e AGGIUNTA DI GRUPPI FOSFATO; ciascuno di essi è composto di un acido uronico e di un amminozucchero sono:

- Acido ialuronico: è il GAG sicuramente più diffuso nelle matrici extracellulari in generale, contribuisce a numerose funzioni della matrice extracellulare, in particolare:
 - Controllo della diffusione tissutale.
 - Controllo della diffusione di agenti esogeni.
 - Crea spazio essendo estremamente voluminoso per altre sostanze.

Viene sintetizzato in zone molto vicine alla superficie cellulare e resiste molto bene a stimoli di compressione; è molto resistente ma viene facilmente digerito dall'enzima IALURONIDASI; è così efficace come barriera che molti batteri secernono ialuronidasi proprio per inibirne le funzioni.



- Chondroitin solfato.
- Eparina: utilizzata in numerosissime altre procedure; costituita da GLUCOSAMINA e ACIDO IALURONICO, è secreta principalmente dai mastociti e ha una forte funzione anticoagulante.
- Cheratanosolfato: si riconoscono due tipi di cheratan solfato:
 - I presente nella cornea, è l'unico GAG presente nella struttura oculare.
 - II presente a livello prevalentemente scheletrico.
- Eparinosolfato: un GAG ubiquitario nelle matrici extracellulari, è simile all'eparina ma con meno gruppi solfato e più gruppi amminici.

Generalmente queste strutture sono associate a proteine.

- **PROTEOGLICANI:** sono molecole costituite da un asse proteico molto consistente cui si legano numerosi GAG in catene; hanno la capacità di:
 - Richiamare molecole di acqua.
 - Fornire resistenza alla compressione del tessuto.
 - Ostacolo alla diffusione di:
 - Sostanze batteriche e virali.
 - Cellule anomale.
 - Veicolo di fattori di crescita, in due modi diversi:
 - FGF cioè il fattore di crescita dei fibroblasti è direttamente veicolato da loro.
 - In linea generale favoriscono la formazione di interazioni cellula-cellula fra cellule in crescita.
 - Contribuiscono alla adesione cellula-matrice grazie ad alcune forme trans membrana.

Sono molecole estremamente polimorfe, sia per la quantità di GAG che li compongono sia per la qualità dei GAG stessi.

Esempi particolarmente importanti di proteoglicani sono sicuramente:

- ✚ **AGGREGANO:** è il proteoglicano tipo della cartilagine; queste strutture si associano in complessi enormi attorno ad un asse di acido ialuronico; arrivando a formare strutture di 3-4µm di lunghezza e fino al milione di dalton di peso.
- ✚ **SINDECANO:** è uno dei proteoglicani di membrana; come le integrine consente adesione fra il citoscheletro di actina e la matrice extracellulare.

I proteoglicani, nonostante condividano le stesse componenti di base, sono strutture decisamente diverse dalle glicoproteine:

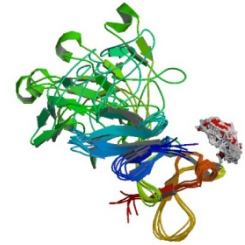
PROTEOGLICANI	GLICOPROTEINE
Sono costituiti di una matrice proteica associata a molti GAG.	Sono proteine alla cui estremità ammino terminale sono associati oligosaccaridi non appartenenti alla famiglia dei GAG.
Hanno svariate funzioni generalmente extracellulari.	Vanno spesso a formare il glicocalice ancorate alla membrana plasmatica.

- **LE PROTEINE DI ADESIONE:** sono proteine fondamentali per mantenere l'adesione fra le componenti del tessuto connettivo; si distinguono:
 - **FIBRONECTINA:** sicuramente la componente più diffusa di questa classe di proteine; si tratta di un grosso dimero che media l'interazione fra le proteine di membrana e collagene e GAG, cioè le componenti principali della matrice.
 - **LAMININA:** proteina costituita di tre subunità a croce; quasi trifogliare; si colloca a livello della membrana basale e media le relazioni fra le cellule del tessuto epiteliale soprastante e le componenti della matrice extracellulare.
 - **CONDRONECTINA:** proteina di adesione delle cartilagini.
 - **OSTEONECTINA:** proteina di adesione del tessuto osseo.
 - **TENASCINA:** proteina di adesione tipicamente embrionale.
 - **INTEGRINA:** proteina costituita di un etero dimero di due subunità:
 - Subunità α che media la relazione con lo ione Mg^{++} .
 - Subunità β che media la relazione con la matrice extracellulare.

Questa proteina ha numerose funzioni oltre a quelle di connessione fra cellule e matrice, questo in virtù delle numerose possibili composizioni eterodimeriche:

- ✚ Si occupa della trasduzione del segnale.
 - In numerose attività del ciclo cellulare.

- Nel differenziamento cellulare.
- Nell'apoptosi.
- Nella riorganizzazione del citoscheletro.
- ✚ A livello intracellulare media il legame con Talina e α actinina, due proteine accessorie dell'actina.
- ✚ A livello extracellulare media il legame fra cellula e numerose componenti della matrice extracellulare e quindi del tessuto connettivo:
 - Proteoglicani.
 - Fibronectina.
 - Laminina.
 - Collagene.



Modello molecolare di fibronectina.

LA COMPONENTE FIBROSA: La componente fibrosa è composta di due parti principali in percentuali diverse fra loro:

- **FIBRE DI COLLAGENE;** sono la componente più importante, conferiscono all'intera struttura del connettivo una solidità e soprattutto una forte resistenza alla trazione.
- **FIBRE ELASTICHE:** sono una componente fondamentale soprattutto per alcuni tessuti spesso sottoposti a stress di tensione e distensione; contribuiscono dando alla struttura una forte elasticità.

Entrambe queste componenti sono presenti in tutti i tessuti connettivi, ma in percentuali diverse a seconda della tipologia e funzione del tessuto stesso; inoltre entrambe queste componenti sono sintetizzate dai FIBROBLASTI cioè le cellule che compongono la matrice extracellulare.

IL COLLAGENE: il collagene rappresenta da solo il 20% delle proteine totali presenti nel nostro corpo; definito spesso TROPOCOLLAGENE, è caratterizzato da:

- ✚ **PESO MOLECOLARE DI CIRCA 300 KD.**
- ✚ **STRUTTURA COSTITUITA DI 3 CATENE PEPTIDICHE α intrecciate ad elica;**
 - Ognuna costituita di circa 1000 amminoacidi.
 - Costituite da un dominio base di tre amminoacidi ripetuti: generalmente si tratta di GLICINA-PROLINA- IDROSSIPROLINA.
 - Si conoscono 25 forme diverse di catene α .
- ✚ **POSSIBILE PRESENZA IN BEN 15 ISOFORME.**
- ✚ **FLESSIBILITA'.**
- ✚ **GRANDE RESISTENZA ALLA TRAZIONE.**
- ✚ **ALLUNGAMENTO MINIMO,** arriva circa al 2-3% della lunghezza si base.

In realtà si tratta di una glicoproteina, è infatti molto spesso associata a glucidi quali galattosio e glicosilgalattosio.

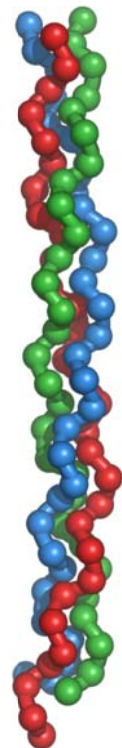
Nell'ambiente della matrice extracellulare le molecole di collagene si associano fra loro tramite legami covalenti in due modi diversi: **IN SERIE E IN PARALLELO:** in serie si ha associazione testa coda di molecole di collagene fra loro, in parallelo invece le molecole di collagene si associano fra loro sfalsate di un quarto della loro lunghezza fino a formare delle strutture via via più grandi e complesse:

- I. **MICROFIBRILLE:** sono strutture di spessore da 20 a 300 nm; non sono visibili al microscopio se associate fra loro.
- II. **FIBRILLE:** sono strutture si circa 0,2-0,3 μm , visibili al microscopio elettronico.

- III. FIBRE: sono strutture sicuramente più spesse e voluminose, arrivano anche a 12 μm di spessore.
- SONO MOLTO SPESE.
 - SONO COSTITUITE DI NUMEROSE FIBRILLE.

LE SPECIE DI COLLAGENE sono numerose, come già detto se ne conoscono ben 15 isoforme; tuttavia quattro sono le forme principali e più comuni:

- COLLAGENE DI TIPO I: costituisce tessuti molto resistenti, come:
 - Osso.
 - Derma, che è una struttura estremamente resistente.
 - Legamenti.
 - Dentina.
 - Cartilagine fibrosa: questa si colloca in particolare sulla colonna vertebrale dove costituisce i dischi intervertebrali; la sua funzione è di.
 - Sostenere il peso del corpo.
 - Sopportare gli urti.
 - Cemento.
 - Capsule di alcuni organi.
- COLLAGENE DI TIPO II: compone sostanzialmente i tessuti cartilaginei di cui si riconoscono due forme principali:
 - Ialino.
 - Elastico.
- COLLAGENE DI TIPO III: costituisce delle fibre reticolari; è una qualità di collagene diversa sia per composizione che per organizzazione; si organizza in sottili maglie 3D all'interno di organi; da un sostegno ragionato ad alcuni movimenti in particolare per tessuti e organi quali:
 - Sistema linfatico.
 - Milza.
 - Fegato.
 - Sistema cardiovascolare.
 - Polmoni.
 - Derma.
- COLLAGENE DI TIPO IV: si organizza in LAMINE invece che in normali fibre; crea buona parte delle lamine basali; è prodotto quindi da FIBROBLASTI e CELLULE EPITELIALI. Queste strutture si organizzano prima in fibre e poi in reti bidimensionali.



Una sindrome legata a problemi nella sintesi del collagene, in questo caso a livello genetico, è la sindrome di Ehlers-Danlos; caratterizzata da:

- Ipermobilità delle articolazioni.
- Iperelasticità della pelle.

Altra sindrome, legata però a problemi inerenti alla via di sintesi del collagene, è lo SCORBUTO: si tratta di una patologia dovuta a carenza di vitamina C (acido ascorbico); in particolare si manifesta attraverso sanguinamento gengivale; la prima manifestazione si ha proprio a livello gengivale perché nel cavo orale il turnover del collagene è elevatissimo.

IL PROCESSO DI SINTESI DEL COLLAGENE: il processo di sintesi del collagene deve rispondere a due esigenze strutturali sostanzialmente:

- La fibra di collagene deve essere sintetizzata in modo da impedirne l'assemblaggio in fibrille all'interno della cellula, se così non fosse l'associazione nella cellula provocherebbe un accumulo interno con conseguente morte della cellula stessa.

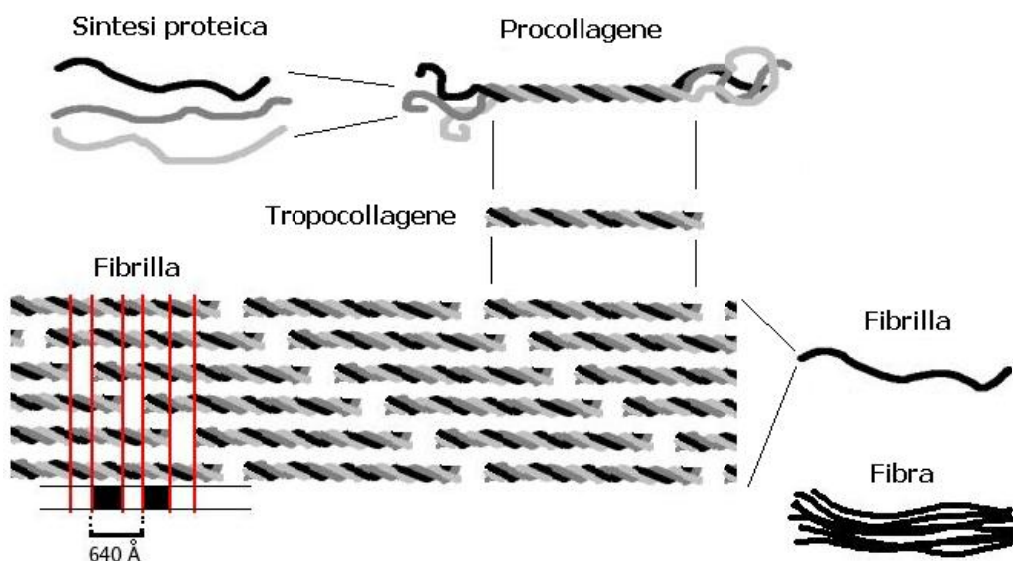
- 2) La fibra di collagene deve assemblarsi in fibrilla appena fuori dalla struttura della cellula, se così non fosse rimarrebbero delle fibre libere senza alcun tipo di coesione e funzionalità.

La sintesi avviene quindi in questo modo:



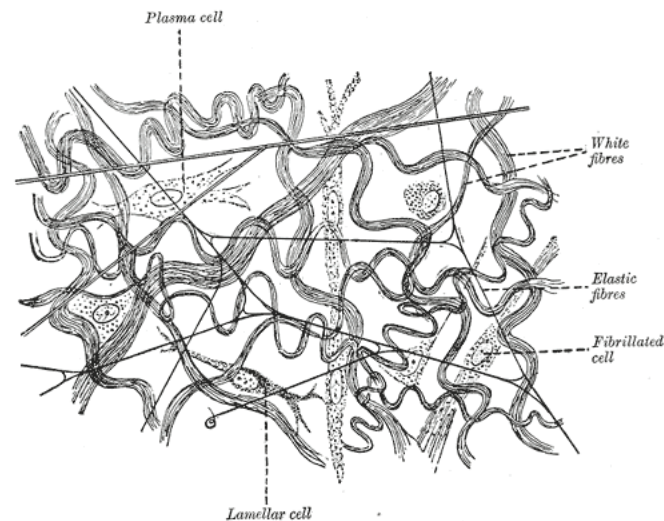
Il turnover del collagene è molto rapido, si arriva a sostenere che vi sia produzione di ben 400 grammi di fibre di collagene al giorno. I fattori che influenzano il turnover del collagene sono:

- 1) Controllo genetico.
- 2) Controllo ormonale in particolare:
 - a. GLUCOCORTICOIDI: cortisolo e corticosterone riducono la biosintesi del collagene.
 - b. ESTROGENI E PROGESTERONE: impediscono la degenerazione del collagene.
- 3) Nutrizione (vitamina C).



LE FIBRE ELASTICHE: la fibra elastica rende il tessuto connettivo particolarmente elastico; queste fibre sono quindi caratterizzate da:

- ❖ COLORE GIALLO.
- ❖ SINTETIZZATE DA FIBROBLASTI E DA CELLULE MUSCOLARI LISCE dei vasi sanguigni.
- ❖ POSSONO ESSERE:
 - Isolate.
 - Organizzate in reti o lamine che si anastomizzano fra loro cioè si collegano fra loro in modo stretto (le fibre di collagene non possono anastomizzare).
- ❖ SI TROVANO:
 - Nella cute.
 - Nei tendini e legamenti.
 - Nelle pareti dei vasi sanguigni, in particolare nelle arterie dove consentono alla struttura del vaso di rispondere in modo efficace alla pressione enorme esercitata ad ogni battito cardiaco sulle pareti.
 - Nell'epiglottide dove consente la corretta separazione fra il sistema respiratorio e digerente.
 - Nel padiglione auricolare.
- ❖ È COSTITUITA DI DUE COMPONENTI:
 - FIBRILLARE: costituita principalmente di fibrillina esterna alla fibra stessa e in piccola parte interna, spesso associata alla proteina MAGP1 per un diametro di 11nm.
 - AMORFA: parte centrale della fibra, costituita di associazioni di una proteina detta elastina; questa viene sintetizzata nella cellula in questo modo:
 - DENTRO LA CELLULA si ha associazione della struttura proteica con proteine anti polimerizzanti; nel reticolo avviene una idrossilazione dei residui di prolina.
 - FUORI DALLA CELLULA: si ha ad opera dell'enzima LISIL OSSIDASI ossidazione e deaminazione dei residui e conseguente distacco di peptidi anti polimerizzanti e POLIMERIZZAZIONE tramite gli amminoacidi modificati.



Questa componente è insolubile, ma allo stesso tempo è estremamente idratata.

LE CELLULE CHE COMPONGONO IL TESSUTO CONNETTIVO: le cellule che compongono il tessuto connettivo sono numerose e presenti in quantità variabile a seconda del tipo di tessuto connettivo; in ogni caso si distinguono due vie di derivazione embrionale:

CELLULA STAMINALE MESENCHIMALE:	CELLULA EMOPOIETICA EMBRIONALE:
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Condroblasto. ➤ Adipocita. ➤ Fibroblasto. ➤ Mesoteliale. ➤ Endoteliale. ➤ Osteoblasto. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Linfociti. ➤ Eritrociti.

Quindi si distinguono alcuni tipi di cellule peculiari:

1) IL FIBROBLASTO: è una cellula che può presentarsi in più forme FUSIFORME O STELLATA. Generalmente:

- a. È immerso in una matrice di fibrille di collagene.
- b. Presenza di apparato di Golgi molto sviluppato per elaborazione rapida di proteine.
- c. Presenza di REG particolarmente sviluppato per la sintesi rapida ed efficiente di proteine.
- d. Citoplasma basofilo per la presenza di numerosi mRNA.
- e. Visibile anche al microscopio ottico.

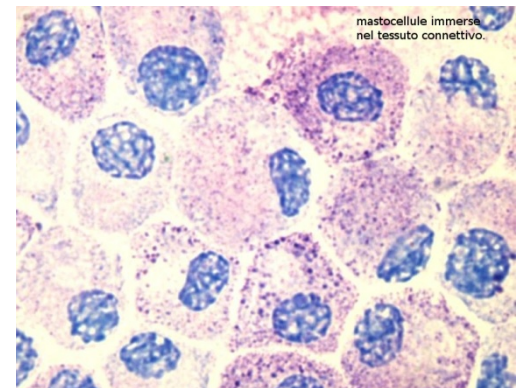


2) LA PLASMACELLULA: spesso presenta dei nuclei con cromatina organizzata in modo anomalo, si hanno concentrazioni eterocromatiniche alle estremità nucleari e a volte al centro, raramente in altri luoghi, è così facilmente distinguibile al microscopio; si caratterizza per:

- a. Forma tonda-ovale.
- b. Nucleo tondo con cromatina distribuita in modo anomalo.
- c. Immunocompetenza: sono capaci di sintetizzare immunoglobuline per neutralizzare uno specifico antigene; producono quindi proteine anticorpali, di conseguenza:
 - i. Citoplasma basofilo.
 - ii. REG molto sviluppato, arrivano a formare delle cisterne sviluppate in larghezza, una cosa molto anomala, detti CORPI DEL RUSSEL.

3) MASTOCITI: sono grosse cellule situate in vicinanza dei vasi sanguigni, hanno una funzione immunocompetente molto forte, arrivano ad un diametro di 20-30µm. sono molto simili ai granulociti basofili ma non identici:

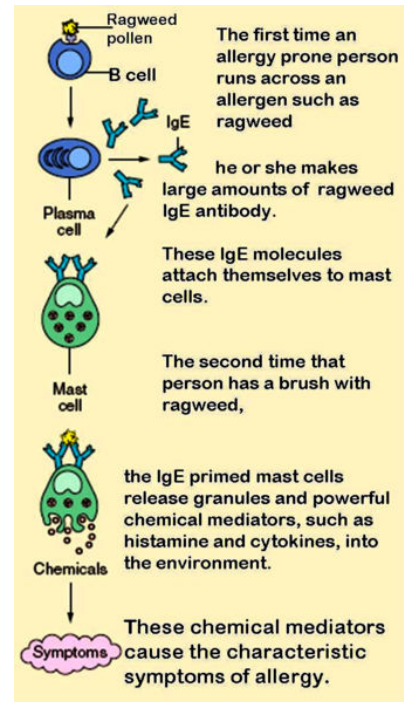
- a. Hanno come precursori delle cellule staminali del midollo osseo.
- b. Passano velocemente in circolo, giungono quindi al tessuto connettivo dove si stabiliscono e non si muovono più.
- c. Hanno generalmente una vita di pochi mesi.
- d. Le divisioni nel tessuto connettivo sono molto rare.
- e. Possiedono sulla membrana dei recettori per gli anticorpi, in particolare per lo stelo della struttura dell'anticorpo detta frammento Fc delle immunoglobuline E.
- f. Mediano la risposta immunitaria a:
 - i. Veleno di insetti.
 - ii. Pollini.
 - iii. Farmaci.



La risposta immunitaria mediata da questo tipo di cellule immunocompetenti è molto particolare e si svolge in due fasi:

- I. Primo contatto con l'antigene: non c'è risposta immunitaria vera e propria, ma una sensibilizzazione causata da formazione di anticorpi IgE.
- II. Seconda esposizione con l'antigene: in questo caso si ha una risposta immunitaria molto forte dovuta all'azione del mastocita che si comporta in questo modo:
 - a. Più recettori si associano in complessi particolari sulla membrana, si dice che clusterizzano; questo stimola una serie di reazioni a catena con due fasi di esocitosi.

- b. **DEGRANULAZIONE DI MEDIATORI PRIMARI:** è una forma di esocitosi semplicemente, in prima battuta il mastocita emette vescicole ricche in:
- Istamina.
 - Eparina.
 - Fattore chemiotattico per gli eosinofili = ECF.
 - Fattore chemiotattico per i neutrofili = NCF.
- c. **DEGRANULAZIONE DI MEDIATORI SECONDARI:** contengono sostanze più complesse dal punto di vista della sintesi; per questo motivo vengono secrete in un secondo momento; queste derivano in buona parte dall'acido arachidonico che in queste cellule viene ricavato da un lipide di membrana, la fosfatidil serina; sono:
- Leucotrieni.
 - Trombossani.
 - Prostaglandine.
 - Fattore di attivazione delle piastrine.
 - TNF α .



In linea generale si ha, per l'azione di numerosi ormoni e sostanze attive:

- Rigonfiamento dei tessuti connettivi.
- Vasodilatazione.
- Diminuzione della pressione sanguigna.

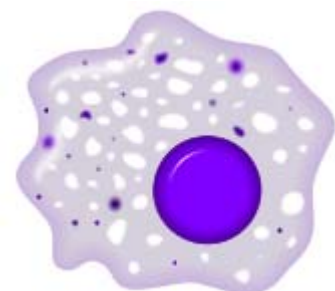
In caso di reazione eccessiva si ha quello che viene chiamato **SHOCK ANAFILATTICO**: dato da eccessi delle reazioni normali di risposta da parte del mastocita: esso reagisce all'antigene secernendo in modo diverso:

SECREZIONE NORMALE: in due parti, detta ordinata, risponde alle esigenze del corpo.

SECREZIONE DA SHOCK ANAFILATTICO: detta asincrona o disorganizzata o anafilattica, si ha secrezione immediata e massiccia di numerose sostanze molto pericolose in quantità eccessive; per contrastare tale reazione viene usato un ormone con azione opposta, l'**ADRENALINA** che da:

- Vasocostrizione.
- Aumento della gittata cardiaca.

- 4) **PERICITI:** sono cellule associate ai vasi sanguigni e in particolare alla lamina basale che ricopre la loro struttura epiteliale o endotelio; regolano le dimensioni dei vasi sanguigni più piccoli tramite contrazione.
- 5) **MACROFAGI:** sono cellule estremamente voluminose e spesso polinucleate, ve ne sono numerosi in molti tessuti del corpo umano, nel connettivo in particolare svolgono un ruolo fondamentale di difesa dall'assalto di agenti esogeni. Sono caratterizzati da:
- Derivazione comune da **MONOCITI DEL SANGUE**.
 - Due mesi di vita in media.
 - Si possono distinguere:
 - Fissi, inattivi e quiescenti.
 - Mobili, attivi ed efficaci.
 - Hanno una attività di fagocitosi estremamente efficace contro: batteri, numerosi antigeni, cellule morte, detriti



cellulari, cellule del sangue invecchiate, cellule tumorali, corpi inerti e molte altre cose.

e. In generale condividono un apparato lisosomiale molto efficace, caratterizzato in particolare da:

- i. Lisozima.
- ii. Mieloperossidasi.
- iii. Anione superossido O_2^- ; altra sostanza con forte azione battericida, si tratta di un radicale libero che essendo particolarmente reattivo attacca il batterio uccidendolo.

f. Si trovano in varie diverse forme in tutto il corpo umano e costituiscono in questo modo il sistema DEI MACROFAGI O MONOCITO-MACROFAGICO O RETICOLO ENDOTELIALE O SISTEMA MACROFAGICO DIFFUSO:

- i. Sistema nervoso centrale = cellule della microglia.
- ii. Fegato = cellule di kuppfer.
- iii. Respiratorio = macrofagi alveolari negli alveoli polmonari stessi; si collocano fra il tessuto connettivo e le cellule dell'epitelio alveolare, sono in grado di fagocitare numerosissimi prodotti nocivi.
- iv. Vie genitali femminili: dove fagocitano gli spermatozoi che risalgono le vie genitali femminili.
- v. Epidermide: sono le cellule di langerhans.
- vi. Osteoclasti: cellule macrofagiche dell'osso.

Il riconoscimento dell'oggetto da fagocitare è un processo essenziale che interessa due componenti fondamentalmente:

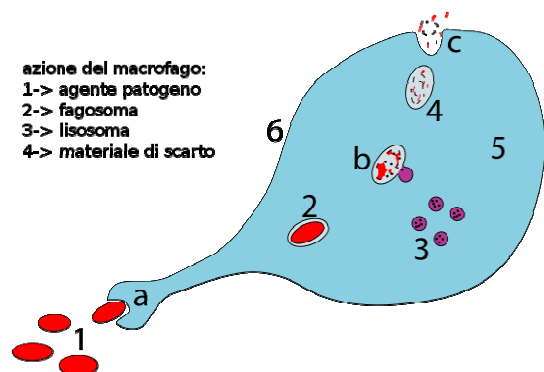
- ✚ ANTICORPI che circondano l'antigene.
- ✚ PROTEINE DEL COMPLEMENTO: che aiutano nel processo di riconoscimento.

ATTIVAZIONE: i macrofagi, riconosciuto un antigene esterno, entrano in azione producendo:

- 1) Ossido di azoto o ossido nitrico.
- 2) Prostaglandine che provocano:
 - a. Vasodilatazione.
 - b. Aumento della permeabilità capillare.
- 3) Richiamo di varie particelle sia per segnalazione sia per permeabilizzazione:
 - a. Colony stimulating factors.
 - b. Eritropoietina.
 - c. Interferone.
 - d. TNF.
 - e. FGF.
 - f. PGDF.

In caso di infiammazioni croniche, come possono essere tubercolosi sifilide e lebbra, si ha spesso la formazione di GRANULOMI: i macrofagi per dare una risposta immunitaria più efficace e forte si raggruppano fino a divenire una cellula epitelioidale detta CELLULA GIGANTE caratterizzata dalla presenza di numerosissimi nuclei per:

- ✚ Aumento numerico dei fagociti.
- ✚ Aumento di volume dei fagociti.



- 6) **ADIPOCITI**: cellula che va a costituire in associazione con altre già citate un tessuto connettivo a parte, il **TESSUTO CONNETTIVO ADIPOSO**: si tratta di un tessuto dinamico estremamente importante per numerose funzioni del nostro corpo. Gli adipociti sono cellule piene di grasso che al microscopio sono visibili in due modi diversi:
- a. **CAMPIONE NON VIVO**: prima dell'inclusione in paraffina per poter osservare la struttura è necessario eseguire un lavaggio con un solvente inorganico, la chiarificazione; in questo modo gli accumuli di adipe, che non sono limitati da una membrana, si sciolgono e vengono dispersi è quindi possibile osservare unicamente cellule praticamente vuote.
 - b. **CAMPIONE VIVO**: il metodo di isolamento del campione è tale per cui è possibile vedere il campione integro anche se in modo meno preciso.

IL TESSUTO ADIPOSO: il tessuto adiposo è un tipo particolare di tessuto connettivo costituito prevalentemente da adipociti; si distinguono due tipi di tessuto connettivo adiposo:

- 1) **TESSUTO ADIPOSO BIANCO** è il più diffuso sicuramente, può essere bianco o giallo in dipendenza dalla presenza di pigmenti liposolubili come il carotene; funge da:
 - a. **FORMA DI IMMAGAZZINAMENTO DI SOSTANZE MOLTO NUTRIENTI.**
 - b. **SINTESI E LIBERAZIONE DI LIPIDI** in risposta a stimoli di natura:
 - i. Ormonale.
 - ii. Nervosa.
 - c. **ASSICURA UN APPORTO COSTANTE DI NUTRIENTI ALL'ORGANISMO.**
 - d. **RIEMPIMENTO DI VUOTI FISICI** in particolare nelle reni e nell'occhio.
 - e. **ACCUMULO IN ZONE COME**:
 - i. Sottocutanea, ipoderma; si parla di pannicolo adiposo, isola il corpo da dispersioni di calore.
 - ii. Loggia renale dove si colloca il rene.
 - iii. Mediastino: spazio connettivale dove è contenuto il cuore.
 - iv. Peritoneo.
 - f. Si nota una forte differenza distributiva dopo la pubertà fra uomini e donne.

Le cellule che compongono questo tessuto sono definite **UNILOCULARI** perché la cellula contiene una sola grande goccia di grasso circondata da filamenti intermedi e priva di membrana.

Le possibili modalità di colorazione dei lipidi sono:

- Sudan nero.
- Sudan III.
- Tetrossido di osmio.

Le vescicole adipose contengono **TRIGLICERIDI, COLESTEROLO, MONO E DI GLICERIDI**; la limitazione della dimensione dell'accumulo di grasso, che in ogni caso genera una diminuzione consistente della quantità di citoplasma e relegazione del nucleo in posizione periferica, è garantita dalla presenza di una copertura di filamenti intermedi che consente, in caso di necessità, anche traspirazione.

In linea generale il tessuto adiposo può svilupparsi in due modi diversi:

- **IPERPLASIA**: si tratta di un meccanismo di proliferazione cellulare molto semplice tramite mitosi.
- **IPERTROFIA**: si tratta di una metodologia di crescita diversa, associata alla crescita in dimensione dell'adipocita stesso che diviene più grande.

La combinazione di questi due fattori di crescita cellulare può provocare numerosi problemi a partire da obesità fino al cancro.

Gli adipociti inoltre possono svolgere numerose funzioni a livello di secrezione endocrina paracrina, autocrina, endocrina e locale; generalmente secernono:

- A. Leptina: una proteina codificata dal gene OB la cui secrezione è direttamente proporzionale alla presenza di tessuto adiposo e coinvolta nei meccanismi di:
 - a. Regolazione del peso corporeo.
 - b. Regolazione della sensazione di sazietà.
 - c. Regolazione del pancreas esocrino e di alcune cellule immunocompetenti.
- B. Ormoni steroidei come $TGF\beta$.
- C. Adipsina o $TNF\alpha$.

L'adipocita è una cellula capace di sintetizzare lipidi anche a partire da glucosio e amminoacidi.

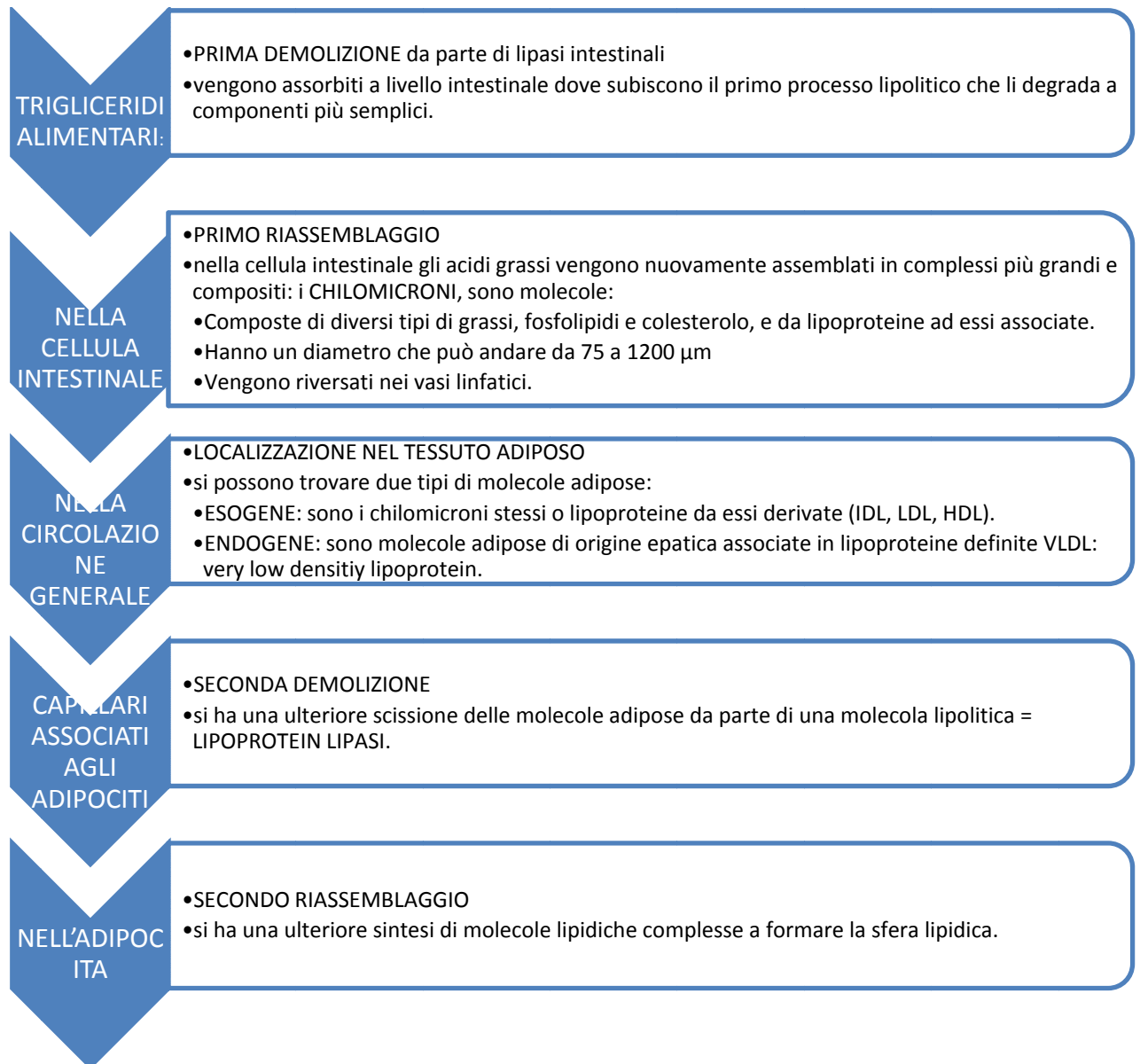
La regolazione del turnover degli acidi grassi e in generale della dimensione e della quantità degli adipociti è data da ormoni diversi con funzioni anche molto diverse fra loro:

- I. **ORMONI LIPOLITICI:** sono ormoni dotati della capacità di smantellare i lipidi assunti e consentire il loro trasporto nel sangue; sono principalmente:
 - a. **CATECOLAMINE:** sono ormoni prodotti dalla midollare del surrene, sono adrenalina e noradrenalina.
 - b. **GLUCAGONE.**
 - c. **ACTH.**
 - d. **TIROSINA.**
 - e. **TSH o tireotropo.**
 - f. **STH.**

Sono tutti ormoni che attivano lipasi di vario tipo che possono degradare i trigliceridi ad acidi grassi che vengono poi disciolti nel circolo sanguigno dove si associano ad una proteina detta **ALBUMINA PLASMATICA**.

- II. **ORMONI LIPOGENICI:** sono ormoni che favoriscono l'ingresso di glucosio, amminoacidi e altre sostanze favorendo in questo modo la sintesi dei lipidi nella struttura dell'adipocita stesso, l'insulina, stimolando l'ingresso di glucosio nell'adipocita e la sintesi di lipidi dal glucosio, è un ormone lipogenetico.

IL METABOLISMO DEI LIPIDI: i lipidi, prima di poter entrare a contatto con l'adipocita subiscono una serie di trattamenti molto vari che comportano la loro distruzione e ricostruzione numerose volte:



Il metabolismo dei lipidi è così rapido che il tempo di emivita dei trigliceridi nell'adipocita è di circa 8-10 giorni.

- 2) **TESSUTO ADIPOSO BRUNO:** si definisce bruno o multiloculare, ed è caratterizzato da una distribuzione molto limitata a pochi organismi e a pochi organi:
- Animali che vanno in letargo, sono ricchi di questo tipo di tessuto in particolare perché devono resistere a temperature molto rigide e molto a lungo.
 - Neonati: devono resistere allo sbalzo termico dell'uscita dall'utero materno.

Tale tessuto è costituito di numerose cellule piccole e ricche di piccoli depositi di grasso pigmentati così da conferire al tessuto il suo tipico colore scuro.

In linea generale esso è PIÙ VASCOLARIZZATO E PIÙ INNERVATO DEL TESSUTO ADIPOSO BIANCO.

La sua funzione principale è quella di produrre calore, ENERGIA TERMICA e questo è reso possibile unicamente dalla natura particolare di questo tessuto:

- **LA PRODUZIONE DI CALORE:** è indispensabile per il periodo del letargo, questa è possibile unicamente perché negli adipociti del tessuto adiposo bruno I PROCESSI DI OSSIDAZIONE E FOSFORILAZIONE SONO SEPARATI, cioè la catabolizzazione ossidativa di nutrienti non è associata alla produzione di ATP, bensì esiste una proteina chiamata TERMOGENINA che

consente la liberazione della energia elettronica della ossidazione trasformandola in calore; in questo modo attraverso ossidazione dell'accumulo adiposo si ha produzione di calore invece che produzione di ATP.

- IL RISVEGLIO: parte un impulso nervoso che va a stimolare la produzione di catecolamine, noradrenalina e adrenalina, che vanno ad attivare le lipasi di scissione dei trigliceridi che divengono così accessibili per la produzione di ATP; viene eliminato parte del meccanismo di disaccoppiamento descritto in precedenza consentendo la produzione di energia fruibile per le cellule.

Come precedentemente sottolineato, il tessuto connettivo propriamente detto si può classificare in quattro grandi categorie: **tessuto adiposo**, **tessuto connettivo lasso**, **tessuto connettivo fibroso** e **tessuto connettivo reticolare**; è però, per completezza, necessario citare anche il **tessuto mucoso maturo**, una struttura tipica dell'embrione ma che si trova, anche se in piccolissime quantità, anche negli adulti.

- ❖ TESSUTO MUCOSO MATURO: è molto simile al mesenchima a livello strutturale, contiene cellule fusiformi o stellate ed è decisamente poco rappresentato nella struttura fisica dell'adulto; si trova:
 - Nei denti e in particolare nella polpa.
 - Nei dischi intervertebrali.
 - Nel cordone ombelicale dove va a costituire una sostanza gelatinosa detta gelatina di Wharton; questa sostanza serve per proteggere il cordone ombelicale da stress di compressione che potrebbero occludere i vasi sanguigni essenziali per la vita dell'embrione.
 - Umor vitreo.
- ❖ TESSUTO CONNETTIVO LASSO: è un tessuto connettivo molto acquoso; esaminato al microscopio tende moltissimo a disidratarsi ed è caratterizzato da una forte prevalenza della componente amorfa su quella fibrosa. È sicuramente molto diffuso, si trova principalmente:
 - Nelle tonache proprie, che altro non sono se non il connettivo situato al di sotto del tessuto epiteliale.
 - Tonache sottomucose caratterizzate da elevata vascolarizzazione e funzionali al trasporto di numerosi nutrienti essenziali.
 - Stroma di organi pieni, riempie gli spazi vuoti.
 - Costituisce la tonaca avventizia dei vasi sanguigni.
 - Si occupa della connessione fra organi.
 - Sostegno dei muscoli.
 - Sostegno delle estroflessioni di alcuni nervi.

In generale si trova nel rivestimento di numerosi organi cavi.

- ❖ TESSUTO CONNETTIVO DENSO o FIBROSO o COMPATTO: caratterizzato da una decisiva prevalenza della componente fibrosa su quella amorfa, si riconoscono tre tipi di connettivo fibroso:
 - Regolare: costituito di fibre parallele e fasci incrociati; va a costituire:
 - Tendini: strutture di giunzione fra muscolo e osso.
 - Legamenti: strutture di giunzione articolari fra osso e osso.
 - Aponeurosi: particolari tipi di tendini appiattiti.
 - Irregolare: le fibre sono poste in modo decisamente più disordinato e casuale; va a costituire:
 - Il derma.
 - Capsule fibrose di alcuni organi.
 - Il periostio nelle ossa.
 - Il pericondrio nelle cartilagini.

- Elastico: caratterizzato da una presenza in percentuale molto elevata di fibre elastiche; si trova principalmente:
 - Legamento nucale.
 - Membrane elastiche delle arterie; in particolare nella tonaca media è fondamentale la sua presenza per resistere alla pressione elevatissima che il cuore da quando pompa il sangue nelle arterie.
 - Legamenti gialli delle vertebre.
 - Corde vocali.

❖ **TESSUTO CONNETTIVO RETICOLARE:** è parte del tessuto emopoietico; è costituito in lamine 3D di collagene di tipo III molto delicate ma molto fitte; sono essenziali per il sostegno dinamico della struttura di emopoiesi caratterizzata da cellule in continua proliferazione. In questo ambiente i fibroblasti prendono il nome di **CELLULE RETICOLARI**.

LA MEMBRANA O LAMINA BASALE: si tratta di una struttura extracellulare che marca il confine fra il tessuto connettivo e la struttura epiteliale soprastante; si trova:

- A. Sotto gli epiteli.
- B. Attorno alle fibrocellule muscolari lisce e fra le cellule nervose.
- C. Spesso tra due foglietti di cellule come nel caso degli alveoli polmonari: questi sono in contatto con i capillari sanguigni, ma vi si frappone una fine membrana basale.

Le funzioni svolte da questo tipo di struttura sono numerose ed essenziali per il corretto funzionamento sia del tessuto connettivo sia di quello epiteliale soprastante:

- ✚ Meccanica di supporto delle strutture soprastanti.
- ✚ Permeabilità selettiva, non tutte le sostanze possono passare da una parte all'altra della membrana basale.
- ✚ Filtro e guida alla migrazione di cellule.
- ✚ Rigenerazione dei tessuti danneggiati.
- ✚ Determinazione della polarità cellulare epiteliale.
- ✚ Influenza del metabolismo cellulare, fa passare ormoni e fattori di crescita.

Qualsiasi sostanza destinata al tessuto epiteliale deve passare per la membrana basale.

LA STRUTTURA DELLA MEMBRANA BASALE è costituita di tre strati e viene sintetizzata in parte dal sottostante tessuto connettivo e in parte dal soprastante epitelio:

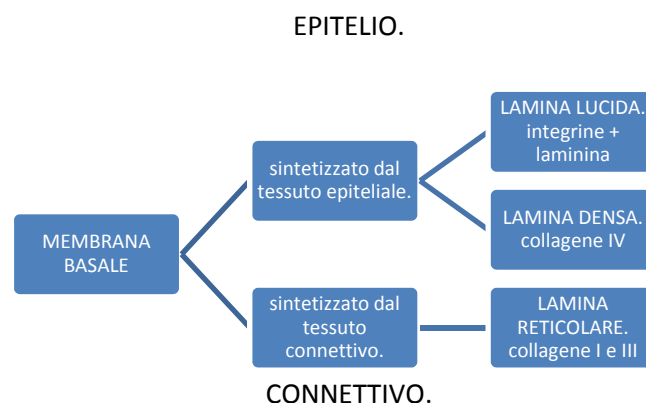


Immagine di una lamina basale:



5

***il tessuto connettivo
specializzato:
cartilagine e osso***



TESSUTO CONNETTIVO SPECIALIZZATO: CARTILAGINE E OSSO

Questi tessuti sono tessuti connettivi estremamente specializzati e svolgono funzioni specifiche e dettagliate; presentano quindi delle caratteristiche proprie che li differenziano molto dal tessuto connettivo propriamente detto.

LA CARTILAGINE: è un tessuto connettivo specializzato molto particolare, estremamente importante per l'organismo adulto, e ancora di più per il feto; è tipicamente:

➤ non innervato.

➤ non vascolarizzato.

Riceve quindi nutrimento dai connettivi circostanti.

Si trova:

➤ Nello scheletro fetale.

➤ Nelle articolazioni dell'adulto ma non solo.

Il turnover sarà quindi estremamente diverso fra il feto e l'organismo adulto; nel feto il turnover è elevatissimo mentre nell'adulto il turnover è decisamente ridotto e la costruzione molto lenta.

In linea generale è rivestito di una struttura detta pericondrio, una lamina di tessuto connettivo fibroso di protezione e sostegno.

Si conoscono tre tipi di cartilagine:

1. IALINA, è la cartilagine principale, la quantità di cartilagine in prossimità delle articolazioni è direttamente proporzionale allo sviluppo che deve ancora compiersi a livello osteoarticolare nel paziente.
2. ELASTICA.
3. FIBROSA: la meno rappresentata sicuramente.

Come per qualsiasi connettivo si riconoscono:

MATRICE FIBROSA: estremamente idratata e ricca di diversi tipi di collagene:

✚ Collagene di tipo II in associazione fibrillare.

✚ Collagene di tipo IX.

✚ Collagene di tipo XI in associazione fibrillare.

E anche di GLICOPROTEINE come la CONDRONECTINA in particolare molto rappresentata.

I proteoglicani della cartilagine si definiscono AGGREGANI e sono caratterizzati da:

➤ PRESENZA DI UN ASSE PROTEICO.

➤ CIRCA UN CENTINAIO DI CATENE LATERALI DI GAG.

➤ POSSONO ARRIVARE AI TRE MILIONI DI DALTON DI PESO MOLECOLARE.

Anche in questo caso è caratteristica la formazione di aggregati molecolari di aggregani; si tratta di strutture costituite da ANIMA DI UN POLIMERO DI ACIDO IALURONICO, PROTEINE DI COLLEGAMENTO e AGGREGANI e può arrivare ai 100 milioni di dalton e a circa 3-4µm di lunghezza (visibili cioè al microscopio elettronico).

LA CARTILAGINE IALINA: è caratterizzata da un colore bianco azzurrognolo traslucido; è decisamente più diffusa nel periodo prenatale, compare infatti intorno alla quinta settimana di gravidanza dal mesenchima embrionale, e postnatale che nel periodo adulto, si trova:

- a. Nel naso dove costituisce parte della piramide nasale e del setto nasale (cartilagini nasali).
- b. Cartilagini laringee in parte.
- c. Cartilagini tracheali e bronchiali.
- d. Le giunzione fra le coste e lo sterno per le coste dette false.

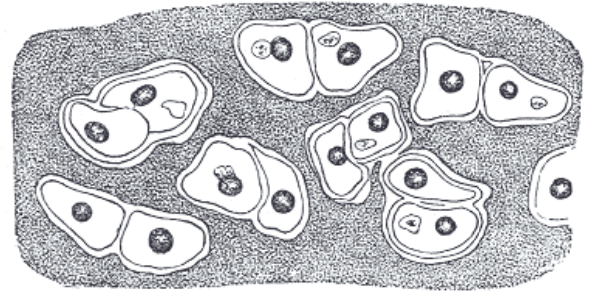
- e. Cartilagini articolari che sono le uniche, vista le necessità assoluta di non generare attrito, a non essere dotate di pericondrio.
- f. Cartilagine metafisaria delle ossa, è funzionale all'allungamento osseo.

I condroblasti sono le cellule che compongono questa sostanza, quando perdono la loro attività diventano condrociti; in linea generale sono caratterizzati da:

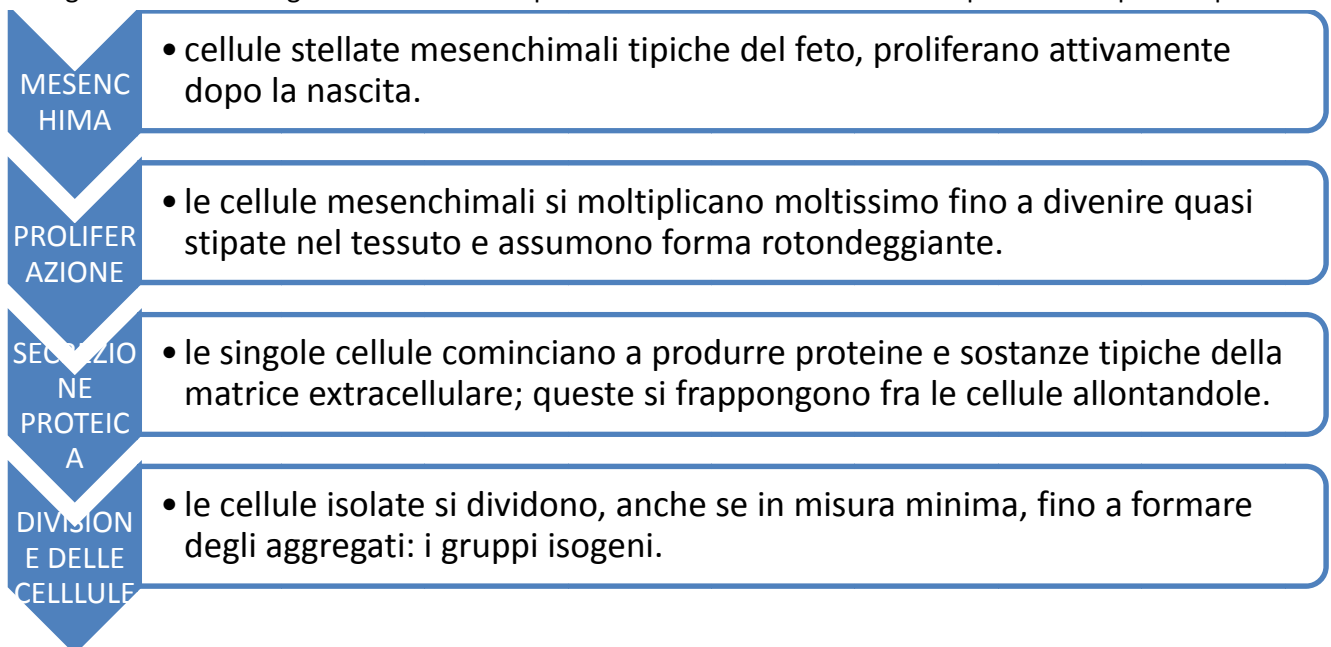
- ✚ Forma globosa.
- ✚ Un solo nucleo, in rari casi possono averne due.
- ✚ Contengono numerosi apparati di Golgi, devono infatti provvedere alle necessità di tutto il tessuto circostante.
- ✚ Presentano delle gocce lipidiche al loro interno.
- ✚ Presentano delle piccole estroflessioni.

Questo tessuto connettivo è organizzato in modo particolare: si riconoscono delle zone ben distinte al suo interno:

- GRUPPI ISOGENI: sono zone concentrate di condroblasti.
- AREE TERRITORIALI: sono zone immediatamente adiacenti i gruppi isogeni, sono altamente basofile a causa della presenza di numerosi GAG e glicoproteine, scarsa presenza di fibre; spesso queste aree sono come racchiuse da capsule, occupano uno spazio ben delimitato.
- AREE INTERTERRITORIALI: sono aree che circondano le aree territoriali e si frappongono fra tutti i gruppi isogeni; sono quasi acidofile vista la presenza di abbondanti fibre di collagene III, IX e XI.



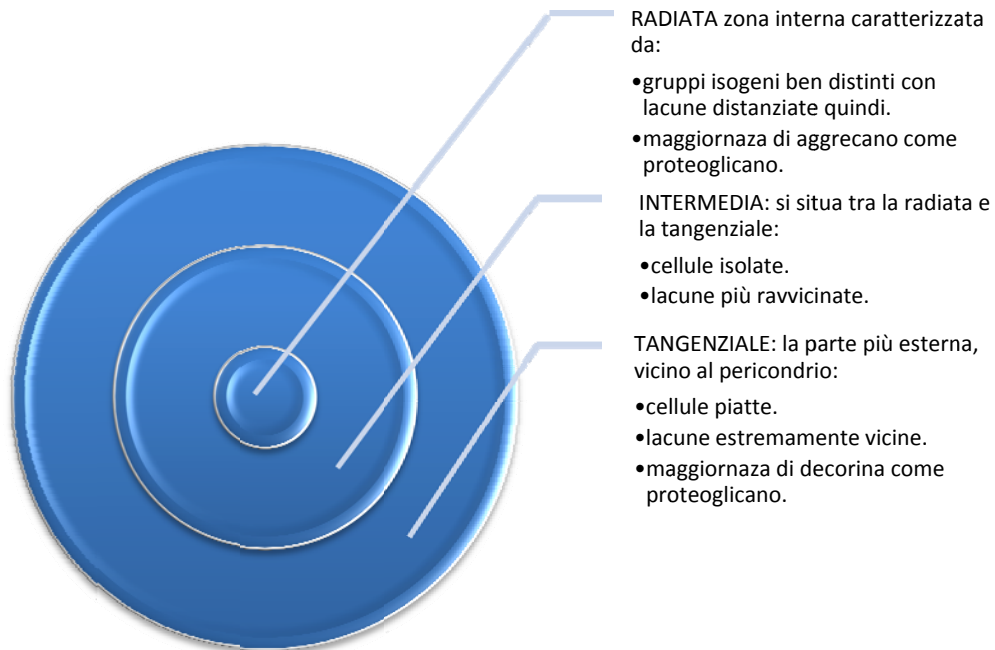
L'istogenesi della cartilagine ialina avviene a partire dal mesenchima secondo un processo di questo tipo:



Si tratta di un vero e proprio processo di differenziamento cellulare e come tale viene stimolato da ormoni e fattori vari, in particolare le MBP: morphogenic bone proteins.

Esiste un'altra via di ampliamento delle cartilagini ialine: APPOSIZIONE; dove è già presente una componente cartilaginea ialina è possibile tramite il suo pericondrio costruire dell'altra cartilagine ialina; il pericondrio ha quindi CAPACITA' CONDROGENICHE, in particolare fornisce le cellule connettivali necessarie alla formazione della nuova cartilagine.

Entrambi i processi sopradescritti sono comunque finemente regolati da ormoni e stimoli della crescita. Nel suo complesso la cartilagine ialina si organizza in più zone dopo lo sviluppo:



Si riconoscono inoltre diversi proteoglicani, oltre all'aggregano, coinvolti nella strutturazione della cartilagine, in particolare:

- **VERSICANO:** molto grande, possiede domini di legame con l'acido ialuronico.
- **BIGLICANO E DECORINA:** presenti ciascuno in pari quantità complessivamente con l'aggregano, presentano domini di legame con il collagene.
- **LUMICANO.**

LA CARTILAGINE METAFISARIA: si tratta di una cartilagine ialina estremamente particolare: SI OCCUPA DELLA SINTESI DI NUOVO MATERIALE OSSEO nell'individuo in crescita e all'interno dell'osso stesso assume vari e diversi aspetti; si riconoscono ben quattro strati con cellule fra loro profondamente diverse, in particolare a partire dall'epifisi andando verso la diafisi dell'osso stesso si riconoscono:



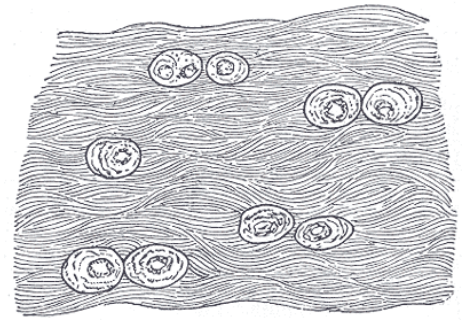
I vuoti lasciati dai condroblasti degenerati verranno poi riempiti dall'arrivo, tramite cellule del sangue, di precursori del tessuto osseo che andranno a creare nuova matrice ossea dove prima si collocava quella cartilaginea.

LA CARTILAGINE ELASTICA: si tratta di un tessuto cartilagineo estremamente elastico e di colore giallo, raramente calcifica e non è ricoperta di pericondrio, si trova:

- a) Nella laringe assieme alla cartilagine ialina; in particolare la cartilagine elastica va a formare una struttura essenziale per il funzionamento del sistema digerente: l'epiglottide; si tratta di una struttura estremamente elastica capace di tappare la trachea quando necessario per la deglutizione:
 - a. Respirazione normale: la trachea è aperta, l'aria passa attraverso di essa fino a giungere ai polmoni.
 - b. Deglutizione: la trachea si chiude portando alla ostruzione momentanea della via respiratoria per impedire il soffocamento.
- b) Canale uditivo esterno; in particolare placche di cartilagine ricoprono il canale uditivo esterno.
- c) Tuba di Eustachio.
- d) Padiglione auricolare.

LA CARTILAGINE FIBROSA: struttura molto più dinamica, di colore bianco; si trova:

- a) Nei dischi intervertebrali.
- b) Nei dischi o menischi interarticolari.
- c) Sinfisi pubica, è particolarmente importante per quanto riguarda la gravidanza.
- d) Inserzioni fra tendini e legamenti.



IL TESSUTO OSSEO: è un tessuto particolare molto diffuso nel corpo di un individuo adulto; si trova principalmente:

- Nello scheletro.
- Nel dente a comporre:
 - Il cemento.
 - La dentina.

Questo tessuto è caratterizzato da:

- **DUREZZA** data dalla presenza di numerosi sali minerali.
- **RESISTENZA:** data dalla presenza di fibre di collagene organizzate in lamelle.
- **LEGGEREZZA:** data spesso dalla presenza di cavità piene d'aria presenti all'interno dell'osso.

Si tratta comunque di un tessuto dinamico in continuo rimodellamento grazie all'opera di numerose cellule ad esso associate.

Campionatura a livello istologico; sono possibili due metodi di isolamento del campione osseo:

- 1) Demineralizzazione, è una tecnica che prevede l'immersione del campione osseo in acidi forti per lungo tempo, che estraggono i Sali minerali presenti; in questo caso sono possibili **COLORAZIONE E TAGLIO**.
- 2) Usura, è una tecnica eseguita in modo completamente diverso tramite macchine e paste abrasive fino a creare delle lamine di vario tipo; colorazione e taglio non sono possibili.

Le componenti del tessuto osseo a livello strutturale sono sostanzialmente due: minerale e fibrosa, la prima da durezza alla struttura, la seconda da al tessuto una forte resistenza ad ogni tipo di stimolo meccanico (torsione, flessione, trazione, pressione).

Il tessuto osseo ha numerose funzioni sia fisiche che chimiche; in particolare si ricordano:

- ✚ Sostegno, ovviamente affidato all'intera struttura scheletrica.
- ✚ Protezione, in particolare per quanto riguarda la scatola cranica.
- ✚ Leva per i muscoli.
- ✚ Contenitore di midollo osseo emopoietico.
- ✚ Riserva di Sali minerali, in particolare il Ca⁺⁺.

Generalmente il tessuto osseo è ricoperto di periostio, verso l'esterno della struttura, ed endostio, al suo interno: si tratta di due tipi particolari di connettivo di rivestimento.

Il tessuto osseo è classificabile inoltre, in virtù della diversa struttura e disposizione delle fibre, in:

1. NON LAMELLARE o PRIMARIO o IMMATURO o A FIBRE INTRECCiate: presenta un contenuto decisamente minore in Sali minerali rispetto alle strutture degli altri tessuti ossei; si trova:
 - a. Nell'embrione e nel feto.
 - b. Coinvolto nei processi di riparazione delle ossa.
 - c. Costituisce le suture, cioè giunzioni articolari fisse come possono essere quelle tra le ossa del cranio.
 - d. Inserzione di tendini e legamenti a livello osseo in associazione con la cartilagine fibrosa.
 - e. Il cemento del dente.
2. LAMELLARE o SECONDARIO o STRATIFICATO: grazie all'elevato contenuto in fibre di collagene e in minerali è decisamente più resistente del precedente; si trova in modo particolare:
 - a. Nel dente, dove va a costituire:
 - i. La dentina, un tessuto fondamentale per il dente:
 1. Estremamente calcificato.
 2. Più duro del tessuto osseo compatto.
 3. Organizzato da cellule dette ODONTOBLASTI.
 - ii. Il cemento, si tratta di una struttura che si colloca più in basso rispetto alla struttura della dentina, è inoltre:
 1. Avvolta dal legamento peridontale.
 2. Organizzato da cellule particolari dette CEMENTOCITI.
 - b. In tutto lo scheletro, dove va a comporre:
 - i. Ossa piatte: in particolare cranio coste e sterno.
 - ii. Ossa corte: in particolare le ossa alla base della mano.
 - iii. Ossa irregolari.
 - iv. Ossa lunghe: femore e omero
 - v. Ossa sesamoidi: in particolare si tratta di ossa articolari come la patella.
 - c. Le suture embrionali in buona parte si chiudono in questo modo.

IN GENERALE LE OSSA SONO COMPOSTE IN MODO ABBASTANZA UNIFORME di questo tessuto; in particolare si riconoscono due componenti predominanti come in ogni tessuto connettivo:

- MATRICE: nella quale si riconoscono componenti:
 - ORGANICHE: sintetizzate dagli osteoblasti, in particolare:
 - Collagene I, la componente sicuramente più presente, rappresenta circa il 90-95% dell'intera matrice.
 - Glicoproteine di vario genere, in particolare:
 - Osteocalcina.
 - Osteopontina.
 - Sialoproteina ossea o BSP.

Proteine di adesione

- Osteonectina, una proteina che si trova anche in numerosi altri luoghi nel corpo.
 - Proteoglicani anche in questo caso organizzati in aggregati come nella cartilagine; si riconoscono in particolare:
 - Decorina.
 - Biglicano.
- INORGANICHE: vanno a costituire il 65% circa del peso osseo secco; in particolare si riconoscono:
 - Fosfati di calcio: 85% di tutta la componente salina, si trovano in due forme:
 - Amorfa.
 - Cristalli di idrossiapatite di formula: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$; si tratta di strutture particolari che:
 - Si possono associare ai proteoglicani.
 - Si possono associare al collagene.
 - Sono aghiformi.
 - Dimensioni:
 - Lunghezza 20-40nm.
 - Spessore 1,5-3nm.
 - Carbonato di calcio: 10% della componente salina.
 - Fosfato di magnesio.
 - Fluoruro di calcio.
 - Citrati di vario tipo.
 - Ioni di vario tipo: sodio, potassio, stronzio, zinco.
- CELLULARE: derivano in gran parte dal mesenchima prenatale; si riconoscono in particolare i seguenti citotipi:
 - CELLULE OSTEOPROGENITRICI: che possono seguire due destini principalmente:
 - Quiescenza.
 - Proliferazione.
 - OSTEOLASTI: sono il risultato della proliferazione delle cellule osteoprogenitrici, sintetizzano la componente organica della matrice amorfa dell'osso; possono subire due destini:
 - Osteociti: cellule inattive ma con funzione regolativa indispensabile.
 - Cellule di rivestimento: regolano scambi metabolici di vario genere.
 - OSTEOLASTI: sono le uniche cellule dell'osso ad avere come progenitore una cellula del midollo osseo; sono indispensabili per mantenere la struttura ossea in equilibrio, sostanzialmente si occupano di distruggerne la struttura quando necessario.

Come precedentemente sottolineato il tessuto osseo lamellare può essere classificato come:

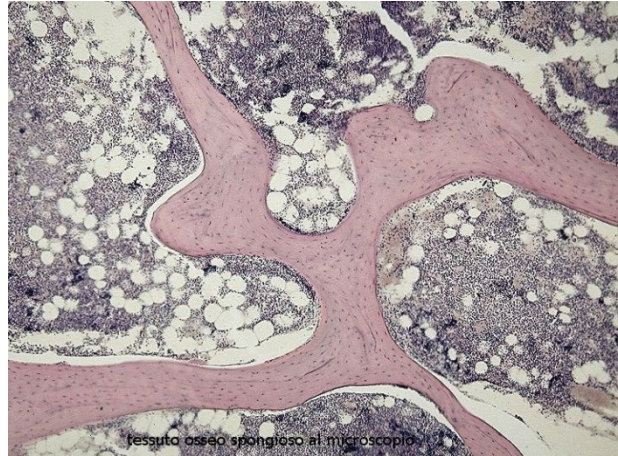
1. SPUGNOSO: costituito di fibre organizzate in strutture dette TRABECOLE; che definiscono delle cavità tridimensionali comunicanti contenenti:
 - a. Midollo emopoietico.
 - b. Vasi sanguigni.
 - c. Nervi.

Questo tipo di tessuto osseo si trova all'interno delle ossa, mai all'esterno, in particolare: EPIFISI DELLE OSSA LUNGHE.

DENTRO LE OSSA PIATTE.

ALL'INTERNO DI OSSA BREVI E IRREGOLARI.

2. COMPATTO: si tratta di un tessuto fibroso organizzato in modo diverso rispetto al precedente, si parla di unità strutturali di osteoni; si trova nelle diafisi delle ossa lunghe; organizzato in una sezione ideale, dall'esterno verso l'interno, in questo modo:



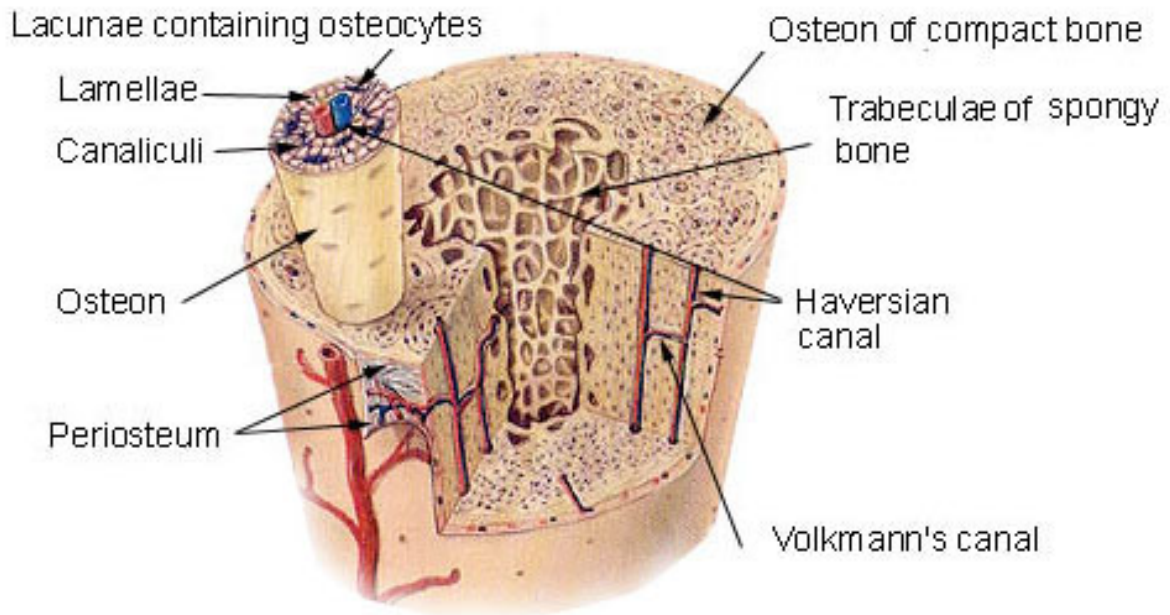
- a. PERIOSTIO: rivestimento esterno di connettivo fibroso estremamente importante in quanto consente di RIPARARE E NUTRIRE L'OSSO; la sua struttura è ulteriormente divisibile in due strati:
- i. Esterno: caratterizzato dalla presenza di poche cellule e una elevata vascolarizzazione.
 - ii. Interno: caratterizzato da un numero elevato di cellule e un elevata vascolarizzazione; in questo strato si trovano le cellule che consentono:
 1. OSTEOGENESI.
 2. OSTEORIPARAZIONE.

Si riconoscono in questo strato delle strutture fibrose di collagene particolari dette FIBRE DI SHARPEY, o PERFORANTI; si immettono nel tessuto osseo in direzione perpendicolare alla struttura della lamella; questa struttura di rivestimento si trova su tutte le ossa eccetto:

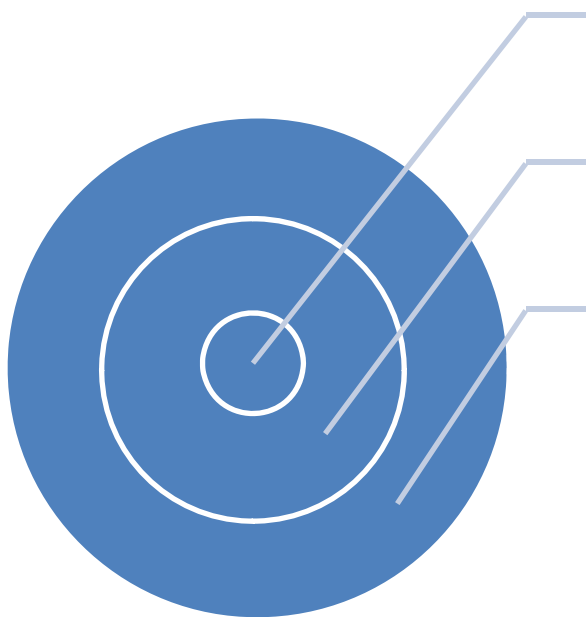
- Sulle superfici articolari delle ossa.
 - In relazione alle inserzioni fra tendini e legamenti.
 - Sulle ossa sesamoidi.
- b. TESSUTO OSSEO LAMELLARE COMPATTO: è organizzato in modo estremamente ordinato e preciso in tre livelli fra loro intersecati:
- i. LAMELLE CIRCONFENZIALI ESTERNE: rivestono tutta la struttura degli osteoni, ricoprono l'intero perimetro della struttura.
 - ii. OSTEONI: sono strutture cilindriche che costituiscono l'intera epifisi ossea: si tratta di lamelle ossee circolari concentriche con una cavità interna detta CANALE DI HAVERS o CANALE CENTRALE; questo è pieno di tessuto connettivo lasso altamente VASCOLARIZZATO ed INNERVATO, ospita generalmente vasi sanguigni.
 - iii. CANALI DI WOLKMAN: sono canali ortogonali all'epifisi dell'osso e contengono numerosi vasi sanguigni, consentono la comunicazione fra diversi canali di Havers e fra la cavità midollare interna e l'esterno dell'osso, attraversano cioè anche periostio ed endostio.
- c. SISTEMI INTERSTIZIALI: sono costituiti di lamelle ossee parallele fra loro che si collocano fra le strutture cilindriche degli osteoni a riempire gli spazi vuoti.
- d. ENDOSTIO: è un connettivo fibroso con capacità osteogeniche; contiene numerosi tipi cellulari, non è continuo nel suo rivestire la struttura della cavità midollare dell'epifisi ossea; contiene:
- i. Cellule osteoprogenitrici.
 - ii. Fibroblasti, è infatti un tessuto connettivo.
 - iii. Cellule di rivestimento.

iv. Osteoclasti, cellule che distruggono l'osso.

Compact Bone & Spongy (Cancellous Bone)



L'OSTEONE: Il tessuto lamellare osseo subisce un turnover nella struttura dell'osteone di questo tipo (sezione ideale schematica):



OSTEOBLASTI: si collocano affacciati al canale di Havers:

- sintetizzano il grosso della matrice ossea.
- sono di forma globosa, basofili.

OSTEOCITI: sono osteoblasti che hanno perso la capacità di sintetizzare proteine della matrice:

- lenticolari, cioè appiattiti con numerosi prolungamenti che tramite giunzioni gap:
 - consentono comunicazione fra osteociti diversi.
 - consentono comunicazione fra osteociti e canale di Havers.
- contenuti in una lacuna.

OSTEOCLASTI: cellule capaci di distruggere la struttura ossea dall'esterno, cioè dalla parte sintetizzata da tempo maggiore.

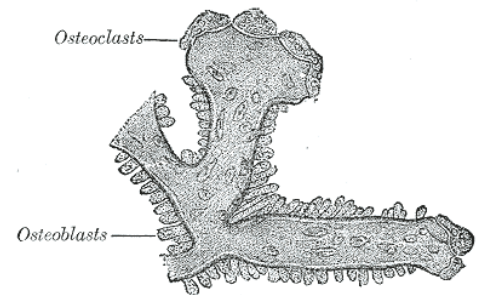
In questa struttura le cellule si trovano ad essere distribuite su tutto l'osteone, in particolare: gli osteoblasti sintetizzano matrice che va a distanziarli gradualmente dalla loro posizione originale adiacente al canale di Havers; in questo modo vanno verso la periferia dell'osteone fino a divenire osteociti.

L'osteone è costituito principalmente di fibre di collagene organizzate in questo modo: si pongono in ciascun livello fra loro parallele, e di livello in livello perpendicolari fra loro così da organizzare una struttura resistente a qualsiasi tipo di trazione. Possiamo dire che gli osteoblasti sono cellule mecano sensibili e che sintetizzano fibre di collagene posizionate in modo diverso a seconda dello stress a cui devono rispondere.

IL SISTEMA INTERSTIZIALE: si tratta di sistemi di riempimento della struttura del tessuto osseo compatto, sono fibre poste in parallelo fra loro e si pensa siano il residuo di quello che erano osteoni piuttosto vecchi quasi completamente demoliti dagli osteoclasti. Appare quindi chiaro come la struttura del tessuto osseo compatto sia in continuo rinnovamento e ricostruzione.

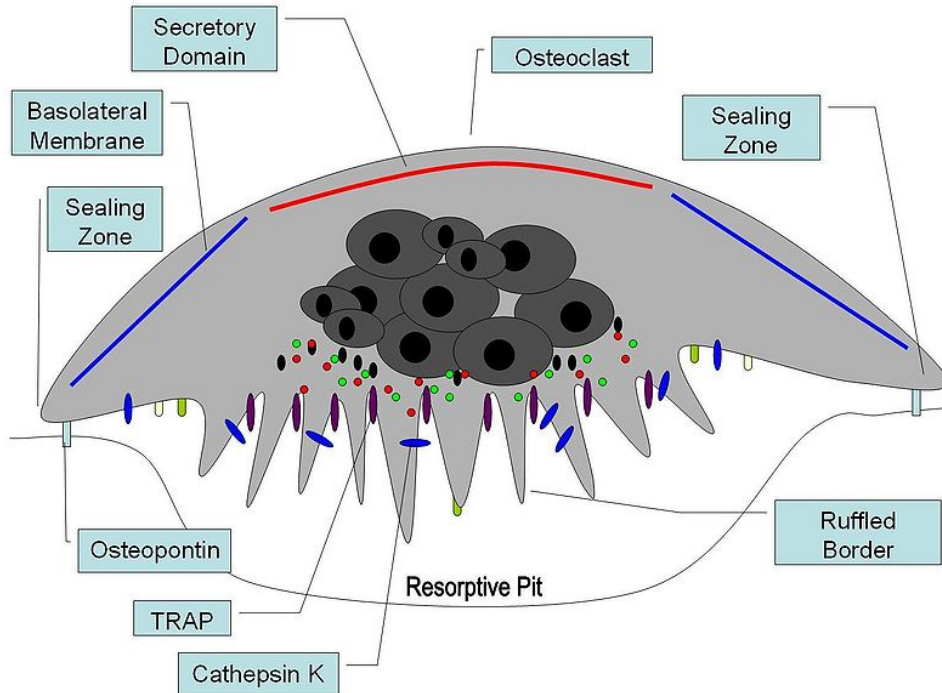
Le cellule coinvolte nel metabolismo del tessuto osseo sono numerose e varie:

- ✚ CELLULE DI RIVESTIMENTO: derivano da osteoblasti quiescenti, la loro funzione è quella di mediare gli scambi tra il sangue e il liquido interstiziale del tessuto osseo.
- ✚ CELLULE OSTEOGENITRICI: si trovano nel periostio e nell'endostio, entrambe le strutture forniscono materiale cellulare per creare nuova struttura ossea quando necessario.
- ✚ OSTEOBLASTI: sono le cellule più presenti e principali del tessuto osseo:
 - Possono subire due destini distinti:
 - Divenire osteociti.
 - Divenire cellule di rivestimento.
 - Si trovano su superfici di espansione del tessuto osseo.
 - Producono la componente organica del tessuto.
 - Regolano la mineralizzazione della struttura.
- ✚ CELLULE QUIESCENTI: sono fondamentali per la regolazione di numerose funzioni del tessuto osseo, sono coinvolte in:
 - Meccanotrasduzione del segnale.
 - In presenza di stimoli di tensione rilasciano fattori stimolanti gli osteoblasti.
 - Coinvolti nella regolazione della omeostasi del Ca^{++} nel sangue e nell'osso.
- ✚ OSTEOCLASTI: sono cellule deputate alla distruzione dell'osso, in particolare sono:
 - Plurinucleate, possono arrivare ad avere anche 50 nuclei per cellula.
 - Derivano da fusione dei monociti del sangue; le cellule possono affollarsi a tal punto che un osteoclasto può arrivare ai 150 μm di diametro.
 - Sono cellule quindi che derivano indirettamente dal midollo osseo.
 - Citoplasma basofilo.
 - Presenza di numerose idrolasi acide nelle vescicole.
 - Ruffled borders o orletto striato: sono versanti caratterizzati dalla presenza di:
 - MICROVILLI DI ASSORBIMENTO: sono più lunghi di quelli intestinali, in particolare sono funzionali all'assorbimento della struttura dell'osso digerito.
 - LACUNE DI HOWSHIP: sono la vera e propria sede del assorbimento della sostanza ossea digerita, sono le fossette sede della localizzazione dell'osteoclasto sulla superficie.
 - Podosomi: sono zone di giunzione alla matrice dell'osso estremamente forti e resistenti mediate da integrine, si collocano ai confini delle lacune di Howship per garantire due aspetti fondamentali al processo:
 - Limitazione dell'azione di distruzione.
 - Ancoraggio della cellula al suo luogo di azione.
 - PROTEINE DI TRASPORTO: sono proteine particolarmente importanti per il mantenimento del gradiente acido esterno all'osteoclasto per la digestione della struttura dell'osso; in particolare l'osteoclasto sfrutta il tampone bicarbonato per smantellare la struttura ossea; di tratta di pompe $H^+ATPasi$.



- EMISSIONE DI IDROLASI: di natura proteolitica per eliminare la matrice organica prodotta dagli osteoblasti.
 - Collagenasi come la METALOPROTEASI.
 - Gelatinasi.
 - CATEPSINA K.
- ASSORBIMENTO della matrice ossea degradata.

Il calcio ricavato dall'eliminazione della struttura ossea viene poi inviato al circolo sanguigno.



OSTEOCLASTOGENESI: l'osteoclastogenesi è un processo che coinvolge due diverse cellule e due proteine ad esse associate. In linea generale l'osteoclasto deriva dalla fusione di DIVERSI MONOCITI FRA LORO, il contatto attivo fra le cellule porta a fusione e differenziazione in osteoclasto. Si presentano più possibilità da prendere in considerazione: è necessario per prima cosa specificare che OSTEOBLASTO E MONOCITO sono in grado di sintetizzare due proteine essenziali per questo processo: rispettivamente RANKL (ligando, che viene rilasciato nel torrente sanguigno dall'osteoblasto) e RANK (che invece si situa sulla membrana del monocito); queste due proteine se si riconoscono vicendevolmente danno vita al processo di fusione e differenziazione in osteoclasto della cellula neo formata.

- **SITUAZIONE NORMALE:** si tratta di una situazione in cui il recettore e il suo ligando, libero nel sangue, si possono fondere portando alla formazione della cellula osteoclastica.
- **SECREZIONE DA PARTE DELL'OSTEOBLASTO DI OPG:** osteoprotegerina, è una proteina solubile con la capacità di competere con la proteina RANKL saturando il legame e impedendo la formazione di un osteoclasto.

Le proteine RANK e RANKL fanno parte della famiglia rispettivamente delle TNF e TNFR.

Gli ormoni coinvolti nel processo dell'equilibrio del tessuto osseo sono diversi e presentano funzioni diverse:

- ❖ **PARATORMONE:** ormone ipercalcemizzante secreto dalla paratiroide, stimola in particolare:
 - Formazione di osteoclasti da monociti.
 - Stimola l'aumento della concentrazione del calcio nel sangue.
 - Inibisce l'apoptosi degli osteoblasti.

- ❖ TIREOCALCITONINA: ormone ipocalcemizzante secreto dalle ghiandole follicolari della tiroide agisce direttamente sugli osteoclasti bloccandone l'attività.
- ❖ GLUCOCORTICOIDI: secreti dalla zona fascicolata della corticale del surrene cortisolo e corticosterone:
 - Diminuiscono la massa totale dell'osso senza generare difetti minerali, agiscono quindi direttamente sugli osteoblasti e sulla sintesi che compiono della matrice organica.
 - Inducono la apoptosi degli osteoblasti.
- ❖ CITOCHINE: (sistema immunitario) diverse componenti hanno azione diversa sul tessuto osseo:
 - INTERLEUCINE stimolano.
 - INTERFERONE inibiscono. Agiscono sull'osteoclastogenesi
 - RECETTORI DELLE TNF TGF β inibisce.
- ❖ INSULINA: prodotta dalle cellule β del pancreas, ipertrofizza il tessuto: possiamo dire che essendo un ormone di natura anabolica genera un incremento della massa muscolare ed adiposa generando di conseguenza una tensione tendinea e legamentosa che stimola la crescita ossea.
- ❖ ESTROGENI: rendono trofico il tessuto.

Altro elemento importante per il processo di formazione delle ossa è la vitamina D: si tratta di una vitamina fondamentale per la formazione delle ossa, in particolare il RACHITISMO è una malattia che da deformazione ossea molto accentuata ma è facilmente curabile, eccezion fatta per le forme genetiche, con iniezioni di vitamina D stessa. Una delle forme della vitamina D, la vitamina D3, viene prodotta dal nostro organismo a partire dal colesterolo e grazie alla azione di due idrossilasi, la sua funzione fondamentale è quella di GARANTIRE UN MIGLIOR ASSORBIMENTO INTESTINALE DELLO IONE CALCIO in particolare in seguito ad ipocalcemie prolungate.

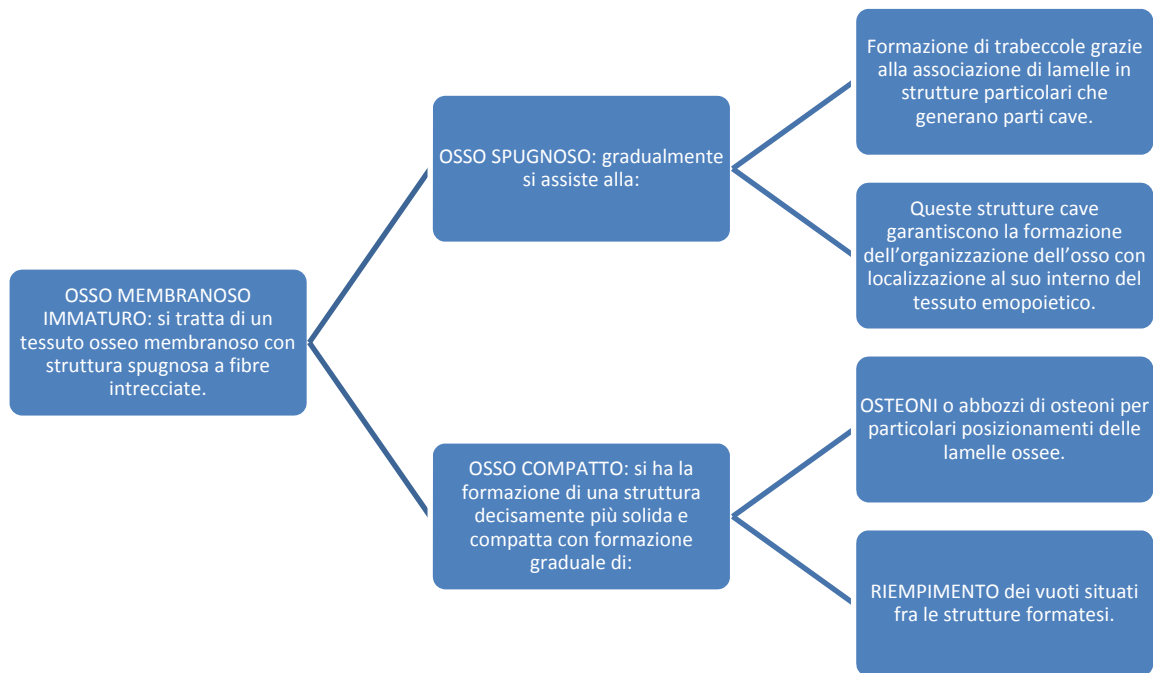
ISTOGENESI DELL'OSSO: l'istogenesi dell'osso è quel processo che porta, a partire da una struttura di natura cartilaginea, alla formazione di una struttura ossea matura; naturalmente questo processo riguarda principalmente lo sviluppo embrionale e può avvenire in due modi diversi fra loro:

1. DIRETTA o ossificazione intramembranosa.
2. INDIRETTA o condrale divisibile a sua volta in:
 - a. Endocondrale.
 - b. Pericondrale.

L'OSSFICAZIONE INTRAMEMBRANOSA: ossificazione diretta dal mesenchima, non c'è modello cartilagineo. Si tratta dell'ossificazione che va a formare alcuni particolari tipi di ossa quali OSSA PIATTE del cranio e OSSA DELLA FACCIA; il processo avviene in questo modo:

- Le cellule mesenchimali cominciano a secernere una matrice più densa del normale che andrà a formare il cosiddetto tessuto preosseo.
- Le cellule stesse si raggruppano in strutture epitelioidi attorno alla struttura del TESSUTO PREOSSEO NEOFORMATO al quale continuano ad aggiungere materiale.
- L'OSTEOIDE, o tessuto preosseo, è un tessuto di abbozzo caratterizzato da alcune qualità fondamentali:
 - Resistenza.
 - Nessun tipo di mineralizzazione.
- PER APPOSIZIONE continuano a depositarsi nuovi osteoblasti che diventeranno poi piano piano osteociti e l'intero tessuto subirà un processo di mineralizzazione.

Si distinguono quindi degli stadi particolari da prendere in considerazione quando si ha a che fare con una struttura ossea di questo tipo:



L'OSSIFICAZIONE CONDRALE: ossificazione a partire da una matrice cartilaginea. Interessa in modo particolare la struttura delle ossa lunghe; queste sono divisibili in due parti principalmente un'EPIFISI e una DIAFISI; queste due strutture crescono in modo diverso e hanno funzione diversa nella struttura dell'osso stesso. In un osso lungo i centri di ossificazione possibili sono:

- PRIMARIO O DIAFISARIO, al centro della diafisi dell'osso.
- MANICOTTO PERIOSTALE.
- ZONE METAFISARIE.
- CENTRI EPIFISARI O SECONDARI.

Si sviluppano e proliferano in momenti e modi diversi

Nell'adulto restano delle cartilagini, come già citato, dette metafisarie che consentono l'allungamento della struttura ossea.

In linea generale il processo di formazione dell'osso funziona in questo modo (in particolare per un primo ampliamento in larghezza nello sviluppo fetale):

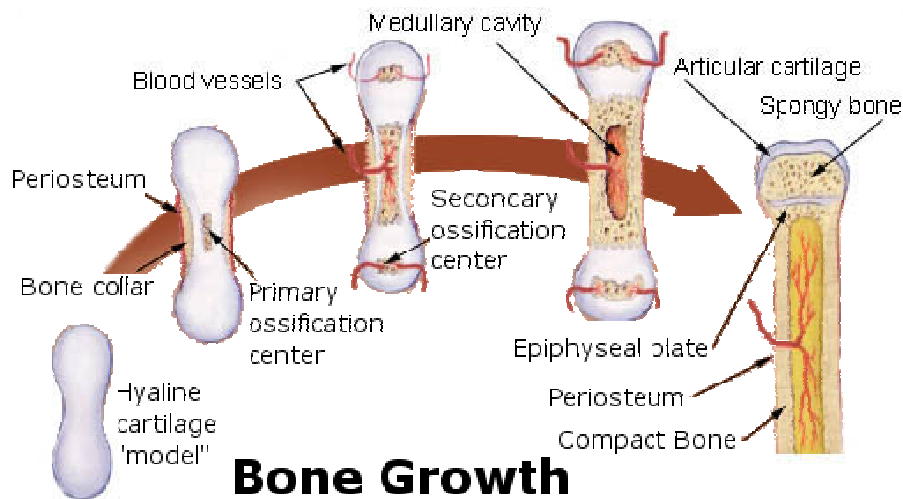
- ✚ **CENTRO DELLA DIAFISI:** il processo comincia nella zona centrale dell'abbozzo cartilagineo della diafisi; in particolare si assiste a:
 - Proliferazione dei condroblasti della cartilagine ialina che si situano in file ordinate in modo da garantire la crescita controllata dell'osso.
 - Ipertrofia di queste cellule con ampliamento della lacuna che le contiene.
 - Assottigliamento della matrice extracellulare; in particolare vi è produzione del fattore VEGF, un forte fattore di vascolarizzazione,, che va a stimolare alla produzione di vasi nella zona dell'osso in questione; questi vasi neoformati portano:
 - Cellule mesenchimali che vanno ad ampliare la struttura dell'osso.
 - Osteoblasti.

- Condrocisti, che sono cellule che provocano erosione della cartilagine.
- Segnali di apoptosi per i condrociti ipertrofici.
- CALCIFICAZIONE della matrice cartilaginea in assottigliamento.
- EROSIONE da parte dei condrocisti delle strutture cartilaginee rimaste.
- ARRIVO DI UNA MAGGIORE QUANTITA' DI VASI SANGUIGNI che portano quindi:
 - Cellule osteoprogenitrici.
 - Osteoblasti che continuano a produrre sostanza fibrosa che compone l'OSTEOIDE.
- EROSIONE INTERNA DELLA STRUTTURA OSSEA per formare la cavità diafisaria essenziale per contenere il tessuto emopoietico.
- FORMAZIONE DEL MANICOTTO O COLLARE PERIOSTALE: il pericondrio fornisce materiale mesenchimale per formare il periostio, questo si amplia per ossificazione diretta garantendo così l'ampliamento del diametro della diafisi.
- ✚ EPIFISI: crescita e modalità di proliferazione sono molto simili, le differenze si riscontrano nel fatto che:
 - La struttura non evolve oltre lo stadio di osso spugnoso.
 - La crescita non è direzionata in modo preciso, ma si svolge in tutte le direzioni spaziali. Inoltre lo sviluppo di queste aree è particolarmente accentuato dopo il parto.
- ✚ ALLARGAMENTI SUCCESSIVI sono garantiti dalla presenza del manicotto periostale.
- ✚ ALLUNGAMENTI SUCCESSIVI avvengono grazie alla presenza di una cartilagine metafisaria essenziale per garantire la crescita: si tratta di una cartilagine ialina estremamente particolare, SI OCCUPA INFATTI DELLA SINTESI DI NUOVO MATERIALE OSSEO nell'individuo in crescita e all'interno dell'osso stesso assume vari e diversi aspetti; si riconoscono ben quattro strati con cellule fra loro profondamente diverse che in particolare a partire dall'epifisi andando verso la diafisi dell'osso stesso sono:



I vuoti lasciati dai condrocisti degenerati verranno poi riempiti dall'arrivo, tramite vasi sanguiferi, di precursori del tessuto osseo che andranno a creare nuovo tessuto osseo dove prima si collocava quello cartilagineo; inoltre questa zona viene definita ZONA DI REGRESSIONE in quanto si hanno ben due fattori che vanno ad intaccare la struttura della cartilagine:

- APOPTOSI DEI CONDROBLASTI.
- DIGESTIONE DELLA CARTILAGINE DA PARTE DEI CONDROCLASTI.



IL MECCANISMO DI OSTEOGENESI E DI EQUILIBRIO DELLA STRUTTURA OSSEA si giostra quindi su due piani:

1. Periostio ed endostio che influiscono sulla regolazione del diametro della diafisi.
2. Cartilagini metafisarie che influiscono invece sulla lunghezza della struttura.

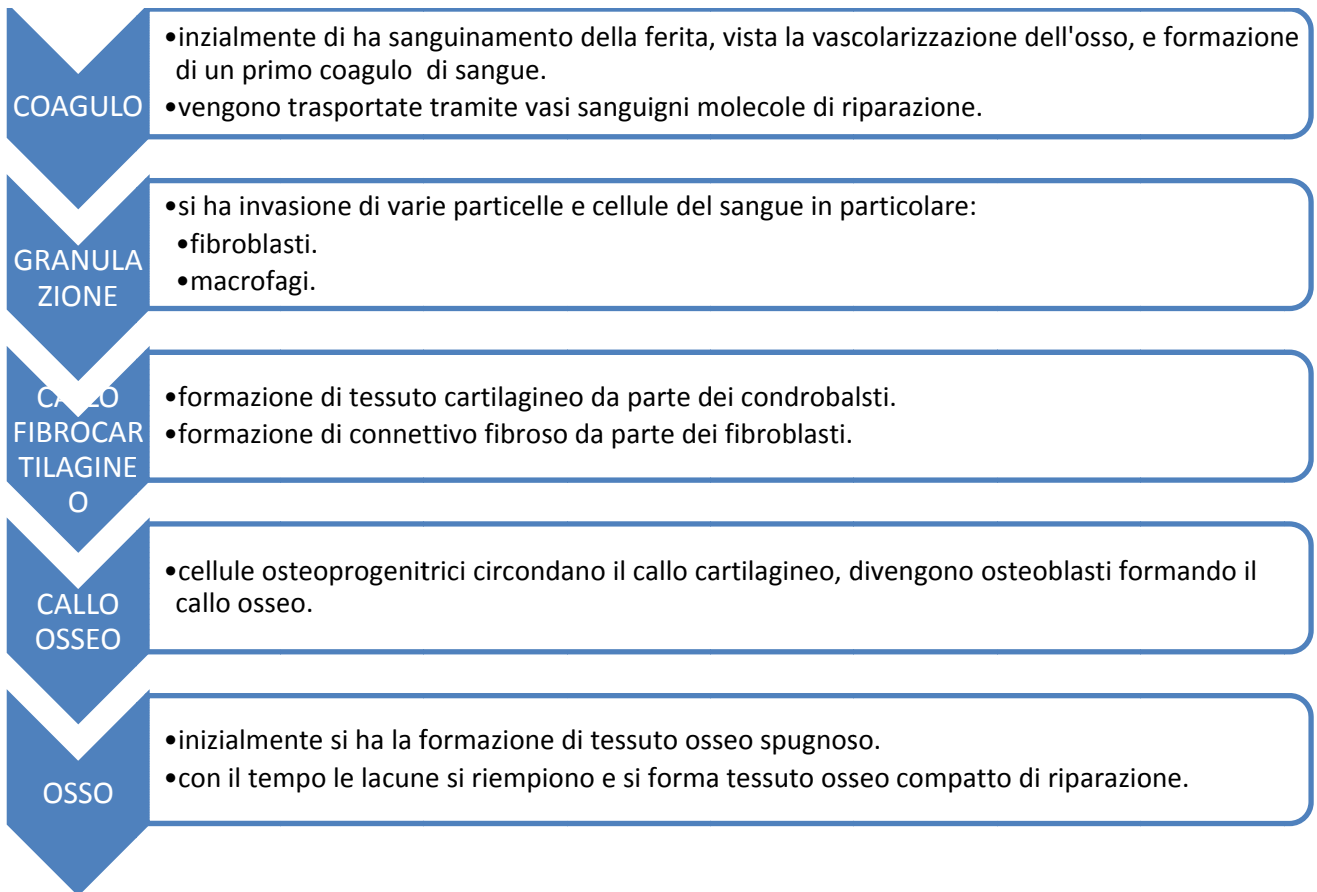
I meccanismi di calcificazione dell'osso sono meccanismi che si manifestano in diversi momenti della vita dell'uomo, in particolare sono capaci di innescare questo processo CONDRIOBLASTI, OSTEOBLASTI, ODONTOBLASTI tramite gemmazione, semplice escitosi di vescicole o globuli calcificanti contenenti:

- ❖ Glicoproteine.
- ❖ Enzimi.
- ❖ Fosfatasi alcaline.
- ❖ Proteoglicani.
- ❖ Microcristalli di CALCIO E FOSFORO.

Nel complesso questo porta tramite propagazione dello stimolo di calcificazione e del materiale necessario per la calcificazione e conseguentemente:

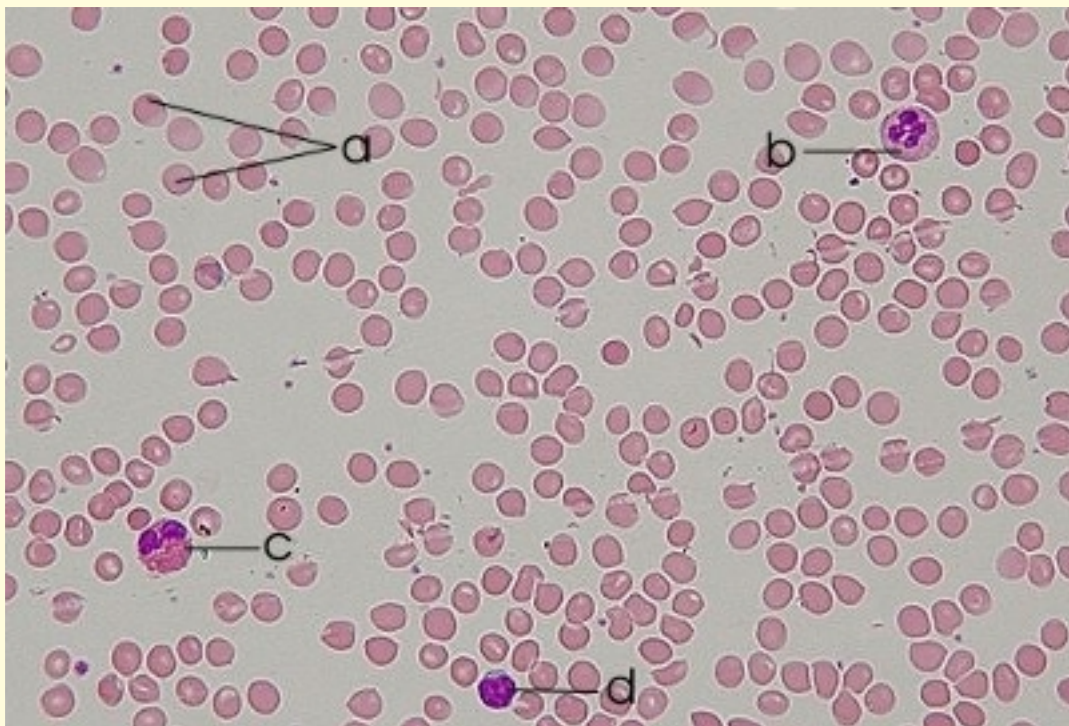
- ✚ Deposizione di Sali minerali nel tessuto e loro orientamento.
- ✚ Coalescenza di aree mineralizzate fra loro vicine.
- ✚ Instaurazione di rapporti fra le aree mineralizzate e le fibre di collagene della matrice.

IL PROCESSO DI RIPARAZIONE DELL'OSSO è un processo che interessa numerose componenti connettivali diverse, dal sangue alla cartilagine al tessuto osseo, e si può schematizzare in questo modo:



6

*il tessuto connettivo
specializzato:
sangue linfa ed
emopoiesi*



TESSUTO CONNETTIVO SPECIALIZZATO: SANGUE, LINFA ED EMOPOIESI

IL SANGUE: il sangue è un tessuto connettivo estremamente specializzato caratterizzato da colore rosso, consistenza fluida e confinato all'interno delle strutture dei vasi sanguigni; una mala collocazione del sangue nel corpo umano attiva immediatamente i sistemi di coagulazione per arginare prontamente il problema.

Come ogni tipo di tessuto connettivo il sangue è caratterizzato dalla presenza di UNA ABBONDANTE MATRICE EXTRACELLULARE liquida all'interno della quale si colloca una parte più spiccatamente cellulare o corpuscolare; nel dettaglio possiamo dire:

- ✚ SOSTANZA LIQUIDA INTERCELLULARE o PLASMA rappresenta il 55% in peso del tessuto sanguigno.
- ✚ ELEMENTI FIGURATI costituiscono circa il 45% in peso del tessuto sanguigno, sono:
 - Eritrociti.
 - Leucociti.
 - Piastrine.

IL sangue inoltre è caratterizzato da:

- pH basico intorno a 7,2-7,4.
- Densità poco superiore a quella dell'acqua 1048-1066 kg/m³.
- Pressioni:
 - Osmotica.
 - Oncotica

Caratteristiche e funzionalmente essenziali.

Un fenomeno essenziale che interessa in particolare il tessuto del sangue è sicuramente la COAGULAZIONE: processo durante il quale una parte della componente del plasma, che diviene siero, e va a formare il coagulo; questa componente è la proteina FIBRINOGENO.

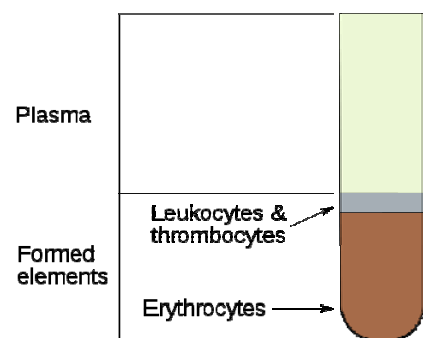
Nella pratica clinica due sono le procedure principali che interessano il sangue:

CONSERVAZIONE DEL CAMPIONE E ISOLAMENTO DELLE COMPONENTI: per conservare il campione è necessario impedire la coagulazione, per fare questo si usano generalmente degli anticoagulanti molto forti come EPARINA o EDTA e si colloca il campione in un tubo da ematocrito. Per isolare le componenti del sangue si usa la **CENTRIFUGAZIONE DEL CAMPIONE:** centrifugo il tubo da ematocrito così da dividere le componenti in base alla loro densità: nell'ordine dall'alto al basso, quindi dal meno denso al più denso, avremo un risultato di questo tipo dall'alto verso il basso:

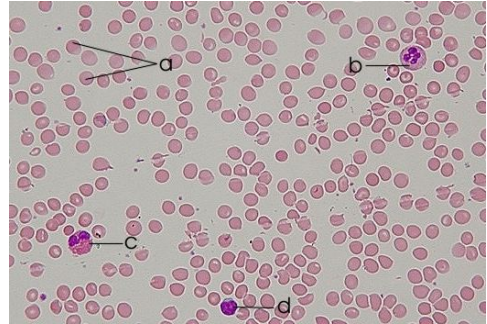
1. PLASMA: essendo la componente non cellulare è sicuramente la parte meno densa del tessuto.
2. BUFFY COAT: strato sottile di globuli bianchi che si collocano a metà del campione.
3. ERITROCITI: si tratta della componente più densa soprattutto per la presenza di ferro nella struttura dell'emoglobina.

Di fatto l'ematocrito è la percentuale in peso della componente particellare del sangue, di norma si colloca intorno al 45-46%.

IL CAMPIONE ISTOLOGICO: si tratta di un campione di sangue detto striscio di sangue, in particolare viene versata una goccia di sangue sulla superficie di un vetrino che viene immediatamente ricoperta da un copri vetrino che viene fatto scorrere su di essa generando di fatto uno striscio di sangue. Il campione viene poi colorato; la funzione di questa operazione:



- Un tempo veniva eseguita per contare le cellule del sangue e controllarne i valori principali.
- Oggi si utilizza per due motivi fondamentalmente:
 - Visualizzare la forma delle cellule nel campione, in particolare forma e numero di nuclei dei globuli bianchi può essere fortemente indicativo relativamente a presenza di infezioni o meno.
 - Valutare la presenza di componenti diverse o anomale.



LE CELLULE DEL SANGUE, in ogni caso, HANNO UNA VITA PIUTTOSTO BREVE, elementi del sangue vengono continuamente distrutti e rimpiazzati da organi emopoietici; è importante sottolineare che:

- Nessuna cellula viene immessa nel sangue se prima non si è completamente differenziata; casi in cui questo non avviene sono spesso legati a forme tumorali (leucemie) con immissione continua di cellule non completamente formate nel sangue.
- Gli organi dove avvengono sia creazione che distruzione delle cellule emopoietiche sono detti organi EMOPOIETICI ed EMOCATETERETICI.

IL PLASMA: il plasma costituisce il 55% in peso di tutto il tessuto del sangue; le sue componenti sono numerose e varie, in particolare si ricordano:

- ❖ ACQUA 90%.
- ❖ ANIDRIDE CARBONICA.
- ❖ COMPONENTI INORGANICHE:
 - Sodio.
 - Potassio.
 - Calcio.
 - Magnesio.
 - Ferro.
 - Rame.
 - Cloro.
 - Acido carbonico.
- ❖ LIPIDI: sono tutte le componenti tipicamente lipidiche del corpo umano, in particolare:
 - Colesterolo.
 - Fosfolipidi.
 - Acidi grassi.
 - Trigliceridi.
 - Ormoni steroidei.
- ❖ VITAMINE.
- ❖ SCARTI: azoto non proteico espresso in forma di urea, acido urico e creatinina, spesso vengono smaltiti tramite il sudore.
- ❖ PROTEINE: sono una componente consistente, dal 7 al 9 % delle componenti del plasma; si ricordano in particolare:

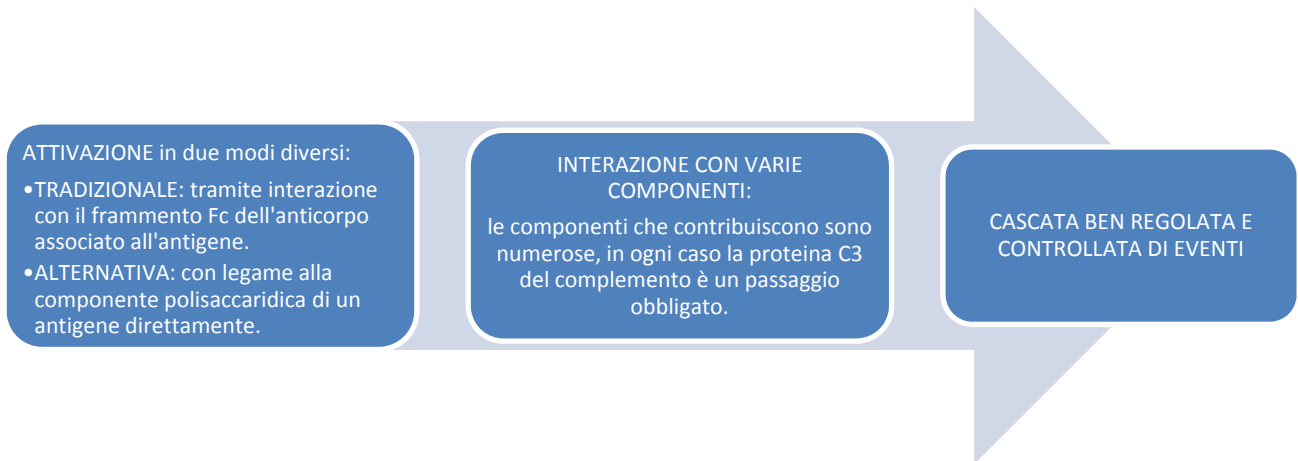
NOME	LUOGO DI PRODUZIONE	FUNZIONE
GLICOPROTEINE in particolare Ormoni glicoproteici secreti dall'adenoipofisi. Transferrina.	Cellulare	Possono essere messaggeri o trasportatori di sostanze.
ALBUMINA	Fegato	Trasporto di metaboliti e varie

		molecole associate al sangue.
GLOBULINE possono essere α e β γ	Fegato Plasmacellule	Trasportatori. Difesa immunitaria (anticorpi).
FIBRINOGENO PROTROMBINA	Fegato	Coinvolte nella coagulazione con numerose altre componenti.
COMPLEMENTO	Fegato	Azione immunitaria.
LIPOPROTEINE PLASMATICHE (chilomicroni)	Intestino	Trasporto di grassi.
VLDL e LDL	Fegato	Trasporto di grassi
ORMONI PROTEICI	ghiandole	Messaggeri.

Un particolare tipo di proteine del sangue è sicuramente la categoria delle proteine del complemento, esse aiutano il sistema immunitario a reagire agli attacchi esterni: si riconoscono ben 30 proteine di questa famiglia, si collocano sia nel plasma che nel siero che su membrane di particolari cellule; interessano con la loro azione 2 tipi di immunità:

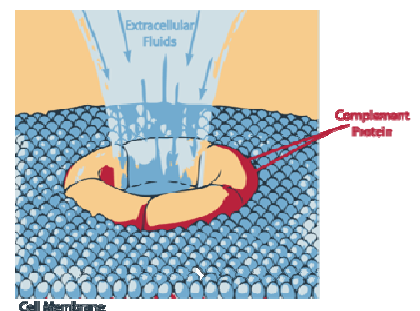
- ❖ Innata dove agiscono più velocemente all'ingresso dell'antigene.
- ❖ Acquisita dove la risposta è invece più a lungo termine e complessa.

In linea generale l'azione di queste proteine si può schematizzare in questo modo:



Le funzioni di queste proteine sono varie e diverse fra loro, in particolare:

- Inducono in vari modi lisi di cellule, batteri e virus.
- OPSONIZZAZIONE: cioè indizione alla fagocitosi di date componenti da parte dei fagociti.
- LEGAME A RECETTORI IMMUNOCOMPETENTI: innescano una serie di eventi nel sistema immunitario.
- STIMOLAZIONE ALLA RIMOZIONE DI IMMUNOCOMPLESSI: segnalano la presenza di immunocomplessi nel circolo del sangue e stimolano la loro rimozione.



Il sangue è una componente del corpo umano con **molteplici funzioni**:

1. TRASPORTO DI OSSIGENO è sicuramente la funzione principale.
2. ASSUNZIONE DI SOSTANZE: a livello intestinale i nutrienti passano per il fegato e vengono riversati nel sangue.
3. TRASPORTO DI SECRETI GHIANDOLARI.
4. TRASPORTO DI SOSTANZE DI SCARTO in particolare:
 - a. Nelle reni.
 - b. Alle ghiandole sudoripare.

5. MANTENIMENTO TERMICO in particolare tramite:

- a. Sudorazione.
- b. Vasodilatazione e contrazione.

Regolate da stimoli ormonali e nervosi

6. DIFESA DA AGENTI ESTERNI che può essere specifica o aspecifica a seconda delle componenti coinvolte.

7. MANTENIMENTO DELLE PRESSIONI VITALI come

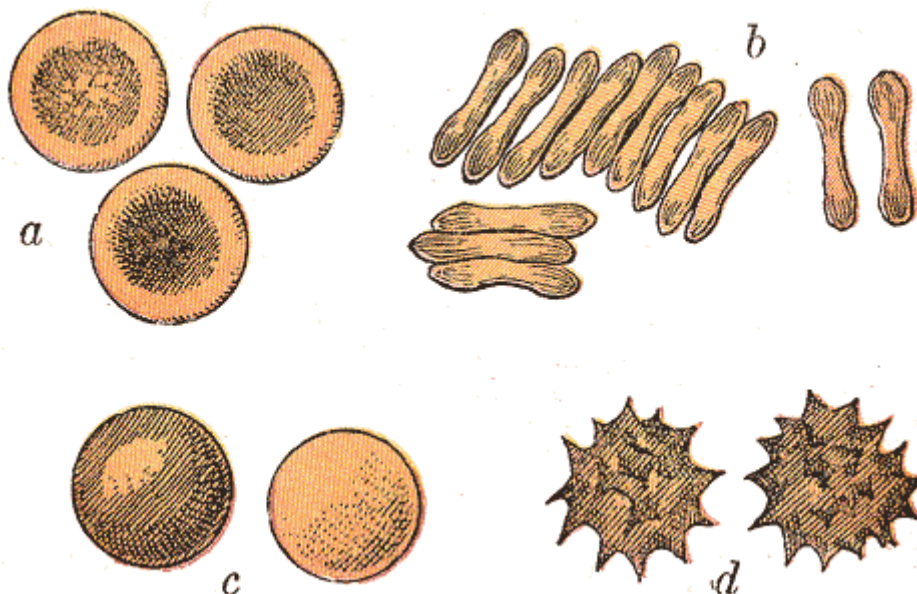
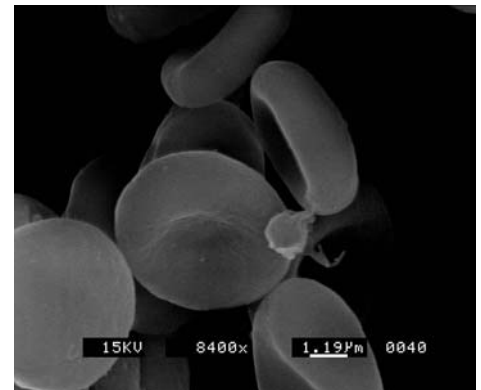
- a. Osmotica.
- b. Oncotica.

8. MANTENIMENTO DELL'EQUILIBRIO ACIDO BASE in particolare grazie al tampone bicarbonato.

9. EMOSTASI cioè corretto dosaggio di elementi del sangue stesso per la coagulazione, la fluidità e molte altre cose.

ERITROCITI: CELLULE PRESENTI NEL SANGUE sono diverse e numerose, ma sicuramente le più presenti sono gli eritrociti, si tratta di cellule anucleate a forma di disco biconcavo(a), che presentano:

- o Presenza diversa fra maschi e femmine:
 - MASCHIO: 5milioni/mm³.
 - FEMMINE: 4,5milioni/mm³.
- o Dimensioni tipiche:
 - Diametro medio 7,7µm.
 - Spessore massimo 2-3µm.
- o Vita media: 120 giorni.
- o Struttura è rigida ma flessibile.
- o Sono estremamente sensibili a variazioni di pressione osmotica che si esprimono spesso come fenomeni di emolisi (c) e crenatura(d).
- o possono aggregarsi tra loro formando i cosiddetti "rouleaux"(a), soprattutto a velocità di scorrimento del sangue molto basse.



I globuli rossi possiedono un metodo per rimanere fra loro separati che sfrutta le peculiarità elettrostatiche di proteine di membrana e di lipidi di membrana.

Le peculiarità citologiche dei globuli rossi sono numerose , in particolare si ricordano:

- ❖ **CITOPLASMA:** privo di qualsiasi tipo di organulo, neanche i mitocondri sono presenti in queste cellule, sostanzialmente si tratta di glicoproteine e acqua; la molecola sicuramente più presente è l'emoglobina con circa 280 milioni di unità per ciascun globulo rosso.
- ❖ **MEMBRANA:** caratterizzata dalla presenza di alcune proteine transmembrana tipiche quali:
 - Glicoforine.
 - Proteine di banda 3.
- ❖ **CITOSCHELETRO** che per la funzionalità stessa dell'eritrocita deve possedere degli elementi particolari, si ricordano:
 - **SPECTRINA:** collega le proteine trans membrana della molecola garantendo ad un tempo collegamento fra le due membrane e forma all'eritrocita.
 - **ACTINA ERITROCITARIA:** raggruppata in strutture dette corpi pezzi, in particolare proteine di collegamento associate ad essi generano una rete tridimensionale che attraversa tutto l'eritrocita.
- ❖ **EMOGLOBINA:** si tratta di una struttura particolare composta di quattro subunità dette globine a due a due uguali, presenta delle caratteristiche fondamentali quali:
 - È una **CROMOPROTEINA**, si tratta del pigmento che dà colore al sangue.
 - **GRUPPO EME** con presenza di una molecola di ferro che lega la molecola di O₂; in una molecola di emoglobina ci sono quattro gruppi EME si possono trasportare quattro molecole di ossigeno.
 - Subunità lievemente diverse fra loro:
 - α = 141 amminoacidi.
 - β = 146 amminoacidi.

L'emoglobina è in grado di legare altre molecole coinvolte nei meccanismi di respirazione:

- CO₂ che viene trasportata dall'emoglobina in modo diverso, si lega infatti alla componente proteica della proteina e non al gruppo EME; generalmente l'anidride carbonica viene trasportata nel sangue come componente dell'equilibrio del sistema tampone dell'acido carbonico.
- NO° ossido nitrico, è un vasodilatatore, provoca tramite legame con l'emoglobina la stimolazione ad un maggiore flusso di sangue nei vasi.
- CO monossido di carbonio, composto che si forma in caso di combustione di idrocarburi in carenza di ossigeno, si tratta di una molecola pericolosissima in quanto presenta una affinità per l'emoglobina 200 volte maggiore dell'ossigeno.

INVECCHIAMENTO DELL'ERITROCITA: si hanno una serie di reazioni diverse fra cui:

- Perdita di funzione da parte dell'eritrocita.
- Modificazioni del glicocalice della cellula con:
 - Eliminazione di acido sialico o Nacetil neuraminico, che dà alla cellula la sua carica negativa funzionale a mantenere separate fra loro le molecole e ad impedire l'impilamento.
 - Esposizione di galattosio che normalmente non si colloca sulla superficie.

Questo porta dopo 120 giorni circa all'eliminazione dell'eritrocita.

Il processo di eliminazione dell'eritrocita si definisce **ERITROCATRESI**, e avviene in tre organi principalmente:

- Milza.
- Midollo osseo.

- Fegato.

Questo organi operano grazie alla presenza di macrofagi che fagocitano i globuli rossi vecchi. I globuli rossi sono ricchi di componenti utili, di conseguenza è molto utilizzato un meccanismo di riciclo efficiente soprattutto per quanto riguarda l'emoglobina:

- ✚ GLOBULINE: vengono degradate ad amminoacidi.
- ✚ FERRO: viene recuperato ed associato a ferritina e quindi inviato al sangue dove circola fino agli organi emopoietici dove va a formare nuova emoglobina.
- ✚ EME: viene trasformato in pigmento biliare, la BILIRUBINA; in particolare questa viene elaborata in questo modo:
 - Associata ad acido glucuronico.
 - Associata alla bile.
 - Riversata nel duodeno dove emulsiona i grassi e collabora alla digestione.

LE ANOMALIE DEI GLOBULI ROSSI: sono numerose, in particolare si ricordano anomalie a livello conformazionale come:

- MACROCITI: dimensioni eccessive.
- MICROCITI: dimensioni ridotte.
- MEGALOCITI: dimensioni veramente eccessive.
- ANISOCITOSI: dimensioni diverse fra le varie cellule.
- RACCHETTA.
- SPINOSI.
- FALCE in particolare collegata all'anemia falciforme.

Quindi tipi e cause di anemia possono essere estremamente diversi fra loro, sia per causa vera e propria che per tipo di manifestazione, ricordiamo a livello genetico:

TALASSEMIA legata ad una diminuita sintesi di emoglobine.

ANEMIA FALCIFORME correlata ad una anomalia dell'emoglobina cui consegue formazione di eritrociti a falce.

I GRUPPI SANGUIGNI: dipendono sostanzialmente dalla presenza di oligosaccaridi associati a proteine di membrana o lipidi di membrana posti all'esterno della cellula, questi sono stabiliti su base genetica, in particolare importanti per il riconoscimento del self e not self, sono un elemento essenziale da prendere in considerazione nel momento in cui si esegue una trasfusione. Gli antigeni associati ai gruppi sanguigni sono detti AGGLUTINOGENI.

GRUPPO	A	B	AB	0
ANTIGENE	Tipo A	Tipo B	Tipo AB	Nessuno
ANTICORPO	Tipo B	Tipo A	Nessuno	Tipo AB
DONATORE	Tipo A e AB	Tipo B e AB	Tipo AB	Tipo A, B, AB, 0
ACCETTORE	Tipo A e 0	Tipo B e 0	Tipo A; B, AB, 0	Tipo 0

LEUCOCITI: sono cellule che partecipano a diversi livelli alla protezione del nostro corpo da agenti esogeni:

- ❖ Aspecifica, naturale o innata; è la prima forma di difesa che interviene generalmente quando si entra in contatto con un nuovo antigene.
- ❖ Specifica o acquisita o immunità semplicemente; si acquisisce tramite il contatto con antigeni ed è estremamente efficace in caso di invasioni successive.

Costituiscono circa l'1% del peso totale del sangue, sono una componente tutto sommato ridotta, ma estremamente efficace. Sono visibili, in caso di studio tramite ematocrito del campione di sangue, nel cosiddetto BUFFY COAT; una piccola linea densa biancastra che si colloca fra la parte superiore plasmatica e

la parte inferiore eritrocitaria del campione analizzato con le piastrine (che però sono presenti in quantità infinitesimale). Normalmente:

- Vanno da 6.000 a 8.000 elementi per mm^3 .
- Il range di normalità però è considerato da 4.000 a 12.000 per mm^3 .
- Sono caratterizzati da:
 - Non pigmentazione.
 - Nucleazione di vario tipo.
 - Vita limitata nel tempo, molto variabile in realtà nelle diverse categorie.

I globuli bianchi sono classificabili in base principalmente alla forma del nucleo che possiedono, in particolare si distinguono:

GRANULOCITI: sono caratterizzati dalla presenza di un nucleo fortemente granulato all'osservazione di microscopia ottica, questo è dovuto alla presenza di una struttura cromatinica estremamente polimorfa e distribuita che in sezione porta alla visione di un nucleo a granuli; si trovano nel nostro corpo in tre compartimenti principali: EMATICO, TISSUTALE, MIDOLLARE (che funge da deposito in caso di necessità); gli attivatori di questi leucociti sono: IL1, LPS (lipopolisaccaride) TNF β . sono:

✚ **NEUTROFILI:** molto frequenti nei campioni istologici:

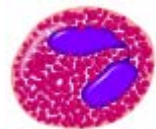
- 50-70% del totale dei leucociti del sangue.
- 10-12 μm di diametro.

✚ **EOSINOFILI o ACIDOFILI:** molto meno frequenti, il loro nome è dovuto alla colorazione con eosina, un colorante acido; sono caratterizzati da:

- 2-3% del totale dei leucociti del sangue.
- 12 μm di diametro.

✚ **BASOFILI:** sono sicuramente i più rari fra i leucociti:

- 0,1-1% del totale dei leucociti del sangue.
- 10 μm di diametro.



AGGRANULATI: sono caratterizzati da un nucleo ben definito e lineare; sono abbastanza presenti, ma meno dei granulociti; sono.

✚ **MONOCITI:** abbastanza rappresentativi:

- 3-8% del totale dei linfociti del sangue, sono molto presenti in ambiente extravasale, si trovano spesso nel connettivo in forma di macrofagi.
- 12-18 μm di diametro.



✚ **LINFOCITI:** dopo i neutrofili sono i più presenti, sono caratterizzati da una differenza di volume correlata al loro stato di attività nel corpo.

- 20-30% del totale dei linfociti del sangue.
- 6-9 μm non attivo, nucleo ovoidale o reniforme, citoplasma basofilo ridotto.
- 9-15 μm attivo, sono molto meno presenti solitamente, la cromatina è meno addensata e l'attività elevata, il citoplasma più ridotto e lievemente acidofilo per la trascrizione.

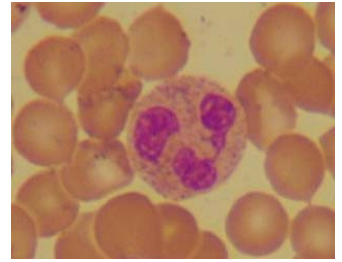


I NEUTROFILI O POLIMORFONUCLEATI: sono globuli bianchi specializzati nella fagocitosi; questo processo può essere indotto in modi diversi:

- **RECETTORI** per la componente Fc delle immunoglobuline (catene lunghe delle Ig che sono sempre uniformi).
- **FATTORI DEL COMPLEMENTO:** che stimolano la fagocitosi di agenti esogeni.
- **POLISACCARIDI DI RICONOSCIMENTO** collocati sul batterio stesso.

Sono caratterizzati da una modalità di azione tipicamente generica ed estremamente efficace:

1. Vengono richiamati sul luogo dell'infezione da fattori di vario genere, possono muoversi:
 - a. Attraverso il sangue con la circolazione.
 - b. Grazie a movimento ameboide che consente loro di filtrare attraverso l'epitelio di rivestimento del vaso sanguigno e giungere al connettivo.
2. Giunti nel tessuto connettivo, dove si trova l'antigene da eliminare, per muoversi il neutrofilo DEVE CREARSI UNO SPAZIO nella matrice; per farlo utilizza delle idrolasi di vario tipo; quindi un accumulo di neutrofili per reagire all'azione esogena:
 - a. Provoca una forte distruzione della matrice extracellulare.
 - b. Provoca la morte di numerosi batteri e quindi l'accumulo di detriti.
 - c. Provoca la morte, per evitare problemi di ulteriore spostamento attraverso la matrice, dei neutrofili stessi e accumulo quindi di ulteriori residui.



Tutto questo va a generare il PUS.

3. L'azione di questi leucociti si manifesta tramite l'esocitosi di 3 tipologie di granuli diversi:
 - a. AZZURROFILI O PRIMARI: sono i granuli secreti per primi da questi leucociti, sono idrolasi acide di vario tipo che vanno a colpire le componenti del connettivo, permettendo il passaggio attraverso le stesse, e gli agenti esogeni stessi in una prima forma di attacco.
 - b. SECONDARI O SPECIFICI: sono caratterizzati dalla presenza di:
 - i. Lisozima: potente battericida.
 - ii. Lattoferrina: batteriostatico, sottrae ferro ai batteri e inibisce la loro crescita.
 - iii. Enzimi digestivi specifici per proteine della matrice extracellulare:
 1. Collagenasi.
 2. Elastasi.
 3. Gelatinasi.
 - c. TERZIARI: sono simili ai secondari.

Altra reazione tipica, non solo dei neutrofili, ma anche di altri leucociti e L'ESPLOSIONE RESPIRATORIA: si tratta di una produzione deliberata e controllata di ossigeno sotto forme chimiche microbicide; queste sono:

- Anione superossido $O_2^{\bullet-}$.
- Perossido di idrogeno H_2O_2 .
- Radicale ossidrilico HO^\bullet .
- Acido ipocloroso o candeggina $HClO$.

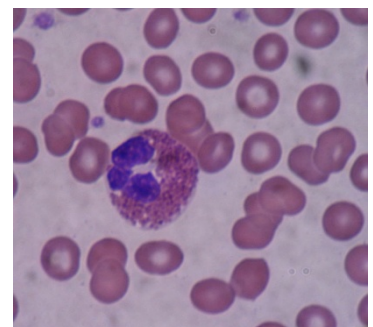
Prodotti a partire da ossigeno molecolare all'esterno della cellula sfruttando meccanismi di ossidoriduzione intracellulari.

Vengono secrete anche forme antibiotiche e battericide non O_2 dipendenti:

- Batteriostatici come la lattoferrina.
- Lisozima che è un battericida forte.
- Proteine cationiche.

GLI EOSINOFILI: sono poco presenti nel sangue ma svolgono numerose funzioni importanti, sono caratterizzati da:

- Presenza in numerosi tessuti oltre al sangue.
- Granulazione del nucleo.
- Colorazione acidofila con eosina.
- Diametro lievemente maggiore rispetto a quello dei globuli rossi.



- Vita media piuttosto breve 8-12gg.

Sono responsabili di una parte fondamentale della risposta immunitaria come: determinati tipi di allergie, infestazioni parassitarie; in altri vari casi collaborano con altri leucociti.

Presentano inoltre numerosi recettori funzionali alla loro azione difensiva:

- ✚ Componente Fc delle immunoglobuline G, M ed E.
- ✚ Per le proteine del complemento.
- ✚ Per l'istamina che stimola la loro azione.
- ✚ Per vari e diversi tipi di PARASSITI.

Nella sua azione l'eosinofilo secerne composti particolari con granulazione diversa, in particolare i secreti più significativi sono:

1. MBP proteina basica maggiore.
2. Proteina cationica.
3. Perossidasi: che ha due funzioni diverse:
 - a. Degrada la parete del parassita durante la reazione immunitaria.
 - b. Degrada i leucotrieni inibendo così l'infiammazione.
4. Aril sulfatasi: enzima che degrada i proteoglicani per garantire il passaggio della cellula attraverso la matrice.
5. Istaminasi: demolisce l'istamina modulando quindi indirettamente l'azione di:
 - a. Mastociti.
 - b. Basofili.

LE FUNZIONI di queste cellule del sistema immunitario sono quindi:

- ❖ FAGOCITOSI del complesso antigene-anticorpo o proteina del complemento.
- ❖ MODULAZIONE DELL'INFIAMMAZIONE in particolare tramite:
 - Istaminasi.
 - Perossidasi.
- ❖ DIFESA DAI PARASSITI.
- ❖ AUMENTANO IN DATE FORME DI ALLERGIA.

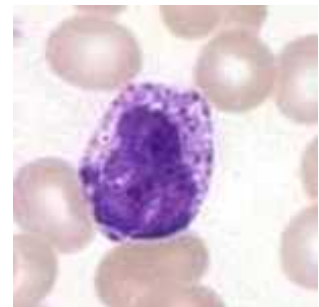
I BASOFILI: rappresentano circa l'1-0,1% di tutto il complesso dei leucociti; sono simili per certi aspetti ai mastociti, sono estremamente basofili in particolare in relazione al nucleo (ematossilina), che appare essere molto irregolare; contengono una grande quantità di ISTAMINA ED EPARINA.

Proteine di membrana possono riconoscere numerosi tipi di anticorpi e antigeni, regolano in particolare:

- Ipersensibilità immediata correlata soprattutto a:
 - Riniti allergiche.
 - Asma.
 - Anafilassi.
 - Orticaria.
- Ipersensibilità cutanea ritardata.
- Risposta tardiva all'anafilassi.

IL SISTEMA HLA O MHC: sistema importantissimo di riconoscimento e discriminazione del self e not self grazie a date glicoproteine di membrana di riconoscimento. Si conoscono due classi di queste proteine, MHCI e MHCII, entrambe fungono da segnalatore per antigeni o corpi anomali che devono essere eliminati dalle cellule del sistema immunitario; in linea generale attivano i linfociti, ma in due modi diversi:

- ✚ MHC I: presente in quasi tutte le cellule nucleate del nostro corpo, il loro funzionamento si può riassumere in questo modo: quando un antigene virale entra in contatto con una cellula e la infetta



va a modificare una parte fondamentale della funzionalità della cellula stessa, il nucleo, la cellula reagisce in questo modo:



Questo sistema è efficace anche con cellule tumorali, queste esprimono un HLA anomalo che viene riconosciuto dai T citotossici. Tuttavia in date forme di cancro la cellula neoplastica acquisisce la capacità di nascondere il proprio HLA, non lo espone e diviene così automaticamente invisibile al sistema immunitario.

✚ MHC II: viene espresso da altri tipi cellulari:

- APC antigen presenting cells.
- LINFOCITI B.
- MACROFAGI.

La funzione principale di questo tipo di MHC è quella di esporre a componenti del sistema immunitario la presenza di uno specifico antigene: il processo di elaborazione è il seguente:

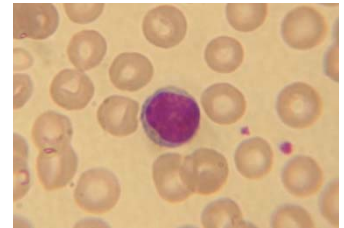


Le immunoglobuline presenti nel nostro corpo sono numerose e sono suddivisibili in classi sulla base delle loro componenti:

- Catena leggera: la catena leggera può presentarsi in due forme: κ e λ .
- Catena pesante, si può presentare in molteplici forme, ma 5 sono le principali a livello di classificazione:
 - γ = IgG
 - α = IgA
 - μ = IgM
 - δ = IgD
 - ϵ = IgE

naturalmente queste sono classificazioni che non rispecchiano la enorme variabilità delle forme delle immunoglobuline.

I LINFOCITI: fanno parte della categoria dei leucociti aggranulati, se ne conoscono di vari tipi con diverse funzioni complementari generalmente nell'ambito di una risposta immunitaria specifica. Sono tuttavia molto simili fra loro, in particolare non sono distinguibili se non in virtù di diverse proteine di membrana che esprimono: I MARCATORI DI MEMBRANA. Tali proteine compaiono sulle membrane delle cellule in diversi momenti del loro sviluppo e della loro maturazione, quelli a cui si fa riferimento sono marcatori relativi alle cellule nel loro stadio maturo.



Spesso queste proteine di membrana, CD8+ e CD4+, sono dei recettori di legame accessori rispettivamente per MHC di tipo I e II (CD8+ in particolare per l'HLAI nei T citotossici, CD4+ per l'HLAII nei linfociti B).

- LINFOCITI B: si occupano della risposta immunitaria UMORALE o ANTICORPO-MEDIATA trasformandosi in due linee cellulari funzionali diverse:
 - PLASMACELEULE importanti per la reazione anticorpale immediata nei confronti dell'antigene.
 - CELLULE B DELLA MEMORIA che si occupano della protezione dell'organismo a lungo termine difendendolo da seconde invasioni del medesimo antigene.

Si chiamano così per la loro derivazione dalla BORSA DI FABRIZIO o dal BONE MARROW.

Sono caratterizzati dalla presenza sulla membrana di RECETTORI PER ANTIGENI SOLUBILI, circolanti nel plasma, detti BCR (B cells receptors) = immunoglobuline di membrana.

Il processo evolutivo che porta alla formazione di due linee cellulari diverse dai linfociti B viene definito SELEZIONE CLONALE.

Queste cellule, inoltre, presentano sulla membrana un HLA di classe II, sono capaci infatti, per stimolare la loro reazione, di presentarsi vicendevolmente l'antigene. Quindi in generale:



Durante la selezione clonale e la produzione dei numerosi cloni vengono a volte prodotte delle cellule anomale a livello funzionale che riconoscono gli HLA self come nocivi, questo accade normalmente ed è previsto tanto che esistono numerose forme di protezione da questo fenomeno di potenziale autoimmunità:

- ❖ Non attivazione dei linfociti anomali.
 - ❖ Scarsa capacità costituzionalmente da parte dell'antigene di stimolare il legame e l'attivazione della pathway.
 - ❖ Anergia del linfocita B.
 - ❖ Distruzione del linfocita anomalo.
- LINFOCITI T: si occupano della risposta immunitaria cellulo-mediata, si distinguono diversi tipi di cellule T:

- TH O HELPER, riconoscibili tramite il marcatore di membrana CD4+.
- TC O CITOTOSSICI.
- TS O SOPPRESSORI.
- CELLULE T DELLA MEMORIA.

Riconoscibili tramite il marcatore di membrana CD8+, ma la questione è ancora aperta

LINFOCITI T SOPPRESSORI: Questi linfociti hanno una funzione fondamentale, devono rallentare la risposta immunitaria quando questa non è più necessaria, in particolare:

- Sopprimono la risposta al termine dell'invasione.
- Sopprimono fenomeni di autoimmunità.

I LINFOCITI T sono caratterizzati dalla presenza sulla membrana plasmatica di un complesso di due proteine operanti in modo associato nella identificazione dell'antigene e nella trasduzione del segnale per l'attivazione del linfocita stesso, questi sono:

TCR t cell receptor è il recettore vero e proprio.

CD3 si occupa invece della trasduzione del segnale nella cellula.

Lavorano sempre in coppia e sono associati uno vicino all'altro sulla membrana plasmatica; tutti i linfociti T condividono questi due recettori, tuttavia se ne conoscono degli altri specifici delle diverse categorie:

- T HELPER: condividono:
 - Proteina di membrana CD4+.
 - MHC II, infatti:
 - Sono riconosciuti e stimolati dalle APC.
 - Tramite la secrezione di citochine vanno a stimolare l'azione dei linfociti B.

I linfociti T helper inoltre sono classificabili in due categorie diverse:

- Th 1 sono attivati da componenti esogene o da componenti fagocitate ed esposte da APC; producono IL2 e interferone γ .
- Th 2 sono invece quelli che vanno ad attivare i linfociti B, producono IL4 e IL5; stimolano la selezione clonale in modo specifico; sono i linfociti che vengono colpiti dall'HIV (recettore CD4+)
- T CITOTOSSICI che condividono:
 - Proteina di membrana CD8+.
 - MHC I interagiscono infatti con le cellule infette o anomale che provvedono a eliminare.
- T SOPPRESSORI condividono:
 - Proteine di membrana CD4+/CD8+.
 - MHC diversi, devono infatti interagire con le più diverse forme cellulari:
 - Bloccano la risposta immunitaria quando non necessaria.
 - Sopprimono l'autoimmunità.

➤ LINFOCITI NK O NULL CELLS O NATURAL KILLERS: si tratta di cellule molto più primitive dal punto di vista evolutivo, non possiedono indicatori di membrana, sono più grandi e granulati lievemente, il loro meccanismo di funzionamento è il seguente:

- Incontro con cellula anomala.
- Reazione con secrezione di PERFORINE che vanno a:
 - Danneggiare la parete cellulare.
 - Provocare la lisi della cellula colpita.

MONOCITI: fanno parte del sistema monocito-macrofagico, la linea cellulare di queste due cellule del sistema immunitario è la medesima, come per molte altre linee (osteoclasti); il MONOCITA in effetti è la cellula circolante nel sangue. Sono caratterizzati da:

- ✚ Nucleo a ferro di cavallo.
- ✚ Diametro di 12-18µm.
- ✚ Ricchi di estroflessioni filiformi.
- ✚ Possono stare per mesi posizionati nel connettivo.
- ✚ In circolo hanno una vita estremamente breve.
- ✚ Recettori di membrana per i frammenti Fc delle Ig, in particolare aiutano il riconoscimento della particella da fagocitare.

In particolare nella forma macrofagica sono dei fagociti professionali, possono fagocitare moltissime cose, dai globuli rossi vecchi a batteri a cellule.

La loro IMMUNOCOMPETENZA non finisce con la fagocitosi:

- Interagiscono con i TH nell'attivazione dei linfociti B, sono della APC molto efficienti.
- Secernono CITOCHINE in particolare per:
 - Stimolazione della risposta immunitaria.
 - Stimolazione dell'infiammazione.
- Secernono inoltre fattori di crescita diversi per numerose funzioni dell'organismo GM-CSF, G-CSF, M-CSF.
- Interagiscono con il funzionamento del sistema del complemento:
 - Secernono proteine del complemento.
 - Bloccano l'azione di tali proteine se necessario.

LE PIASTRINE: Altro sistema fondamentale correlato alle funzioni del sangue ed indispensabile per la nostra sopravvivenza è sicuramente il sistema delle coagulazione in particolare correlato alle PIASTRINE o TROMBOCITI, si tratta di molecole particolari dal diametro di qualche micron:

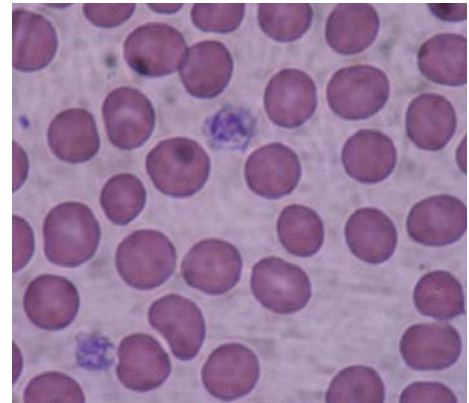
- Forma a disco.
- Massimo 4 µm di diametro.
- 250.000/mm³ di sangue.
- Circondati da membrana.
- Privi di nucleo.

All'osservazione microscopica appaiono come frammenti viola basofili dalla struttura più o meno disordinata a seconda dello stato di attivazione.

Le piastrine derivano da cellule emopoietiche particolari dette MEGACARIOCITI: si tratta di cellule estremamente voluminose rispetto alle altre cellule del tessuto emopoietico, sono estremamente sviluppati:

- Sistema membranoso interno.
- Reticolo endoplasmatico sia per la produzione lipidica che per la produzione proteica che per la funzione di rivestimento.

Il funzionamento di queste cellule è molto semplice: la cellula si sviluppa in numerosi sensi con estroflessioni di vario tipo che, isolate dal sistema membranoso interno, si staccheranno divenendo piastrine. Alcuni megacariociti raggiungono con le loro estroflessioni direttamente l'interno di alcuni vasi sanguigni nei quali riversano il loro prodotto.



LA PIASTRINA è una molecola dalla struttura complessa, ricca di proteine e fattori nella membrana racchiusi in granuli particolari secreti, in virtù della loro funzione, in momenti diversi:

1. Granuli α : ricchi di FIBRINOGENO E FATTORI DI COAGULAZIONE, aiutano il processo di formazione del trombo.
2. Corpi densi: contengono Ca^{++} e serotonina, funzionali al processo di ricostruzione del vaso: la serotonina in particolare funge da vasocostrittore per restringere la parete del vaso e facilitare la riparazione; il calcio si lega ad altre proteine della coagulazione facilitando così la chiusura della lesione.
3. Vacuoli lisosomiali: contengono enzimi digestivi funzionali alla distruzione del coagulo quando questo non serve più.

Si ha quindi che il metabolismo del coagulo è il seguente:



TESSUTO EMOPOIETICO: si tratta di un tessuto estremamente dinamico e mutevole, necessita quindi di strutture adeguatamente dinamiche per essere efficiente:

- Connettivo reticolare di sostegno, va a formare uno stroma che avvolge tutto il tessuto in una struttura tridimensionale, sono quindi ovviamente presenti fibroblasti, detti in questo caso cellule reticolari.
- Vasi sanguigni: in particolare si parla di sinusoidi, sono vasi particolari caratterizzati da:
 - Parete molto sottile.
 - Ampio volume.
 - Andamento tortuoso.
 - Fenestrazione.
- Oltre ai fibroblasti vi sono numerose altre cellule nel connettivo:
 - Precursori del sangue, sono cellule emopoietiche vere e proprie.
 - Adipose, mutano il carattere del tessuto con il tempo:
 - Tessuto emopoietico giovane e funzionante: la percentuale adiposa è bassa e il colore rosso.

- Tessuto emopoietico vecchio e non funzionante: la percentuale adiposa è decisamente maggiore, il colore del tessuto diviene, di conseguenza, giallo.
- Macrofagi: sono presenti in tale tessuto per la loro funzione EMOCATERETICA.

In generale per quanto riguarda la struttura del tessuto emopoietico si riconoscono due componenti:

1. STRUTTURATA: si tratta della componente organizzata composta cioè delle fibre reticolari e delle cellule del tessuto in questione.
2. DIFFUSIBILE: si tratta della componente più variabile in termini quantitativi e qualitativi, principalmente composta di fattori di crescita.

ERITROCATERESI E ERITROPOIESI sono delle funzioni associate: di riconoscono delle ISOLE ERITROBLASTICHE sostituite dalla presenza di un grosso macrofago centrale che:

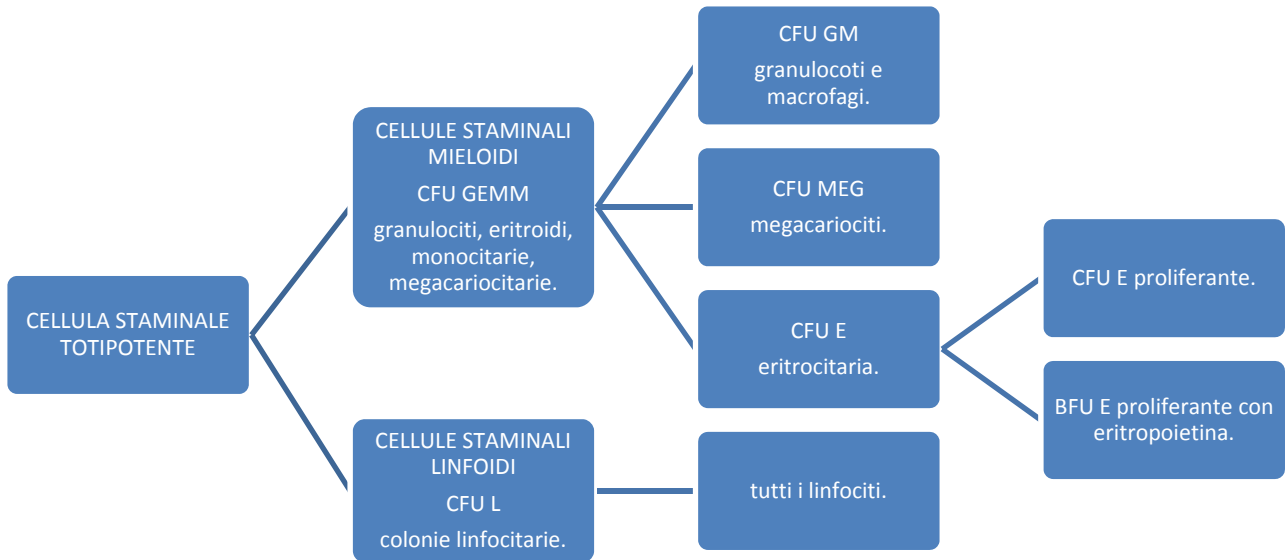
1. Accompagna la formazione del globulo rosso nella sua costruzione addirittura ospitandolo nelle sacche, dette logge citoplasmatiche, che si creano nella sua stessa membrana.
2. Fagocita e distrugge cellule del sangue invecchiate che esso stesso percepisce essere in circolo e preleva dal sangue.

EMOPOIESI FETALE: è una delle prime funzioni che si sviluppano nel feto, in particolare sappiamo che ALLA TERZA SETTIMANA DI GRAVIDANZA COMINCIANO AD ESSERE PRODOTTE LE PRIME CELLULE DEL SANGUE fetali. Il processo di formazione del tessuto emopoietico è particolarmente dinamico e si sviluppa nel corso di tutta la vita embrionale, fetale e postnatale:

1. INIZIALMENTE L'ORGANO EMOPOIETICO è il SACCO VITELLINO, in particolare le cellule derivate dalle isole di Wolf che formano i vasi stessi.
2. In seguito diventa operativo IL FEGATO.
3. Con il passare del tempo LA MILZA.
4. Infine al QUARTO MESE DI GRAVIDANZA compare il MIDOLLO OSSEO.

Nel corso della vita postnatale, il midollo osseo in alcuni punti perde capacità emopoietica rimanendo invece in altri estremamente attivo: nella colonna vertebrale l'attività è continua, mentre per esempio in zone come la tibia con la crescita l'attività emopoietica diminuisce in modo consistente.

IL MECCANISMO DELL'EMOPOIESI IN EFFETTI PORTA, A PARTIRE DA UN'UNICA CELLULA PRECURSORE, ALLA FORMAZIONE DI TUTTE LE CELLULE DEL SANGUE:



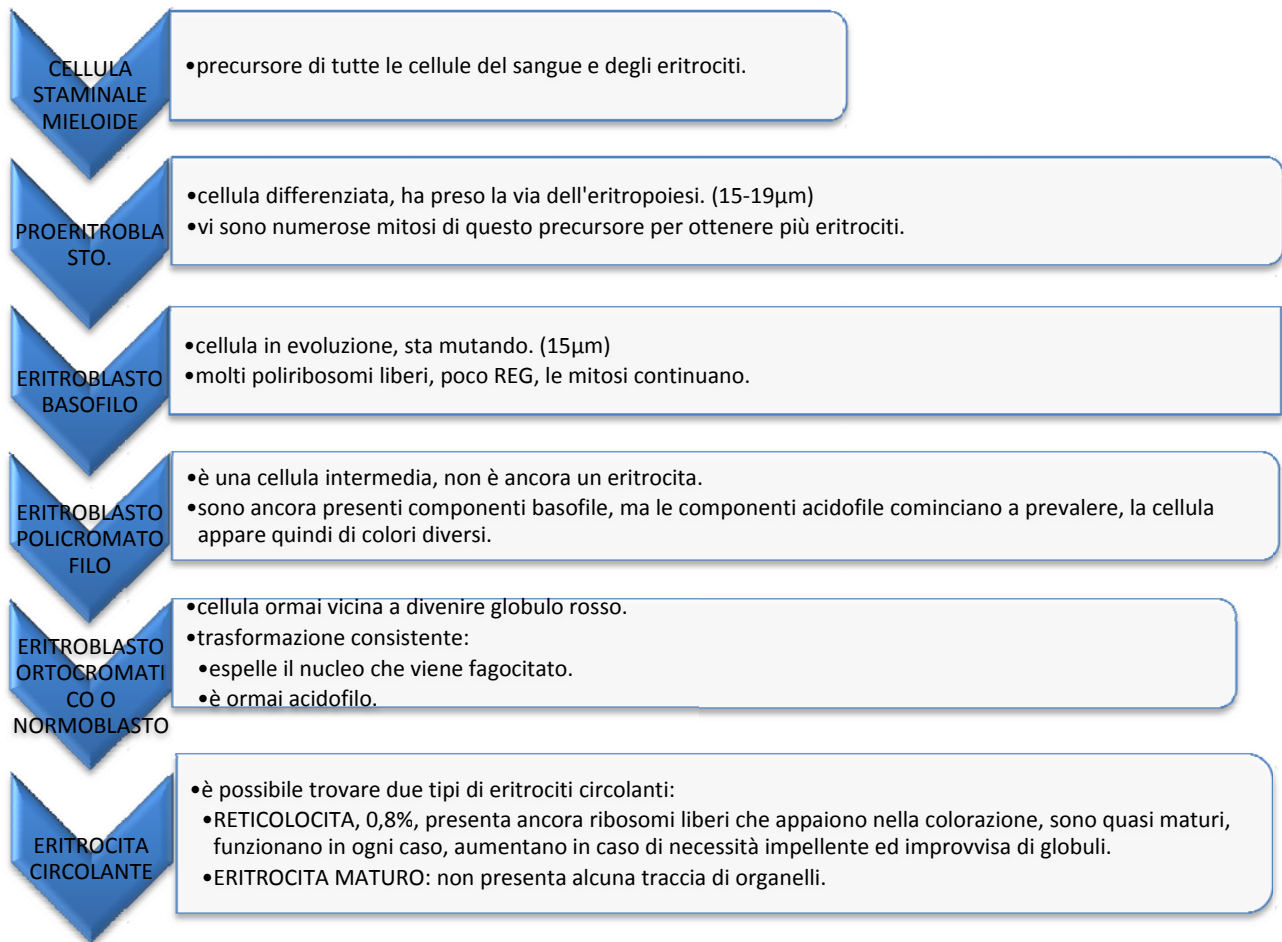
CFU = COLONY FORMING UNIT.

Tale processo è anche noto con il nome di commitment.

Nel dettaglio linee di sviluppo diverse, ovviamente, danno origine a linee cellulari diverse, che comportano anche un processo di formazione diverso una dall'altra nonché coinvolgono ormoni diversi:

- CFU GM: linea cellula derivata da CFU GEMM che dà vita a granulociti e macrofagi, i fattori di crescita interessati in questo caso sono:
 - GM-CSF granulocyte-macrophage colony stimulating factor.
 - G-CSF granulocyte colony stimulating factor.
 - CSF-I fattore di attivazione dei macrofagi.
- CFU E: linea eritroide, deriva da CFU GEMM, si sviluppa in due linee cellulari diverse con modalità di attivazione e proliferazione diverse, entrambe sono stimulate dalla presenza dell'ormone eritropoietina:
 - BFU E: burst forming unit eritroid, è una linea di proliferazione che per funzionare necessita di eritropoietina in maniera consistente. Si dice che è molto proliferativa potenzialmente (situazioni particolari).
 - CFU E: colony forming unit eritroid, è una linea cellulare che richiede meno eritropoietina per proliferare, è quindi sempre attiva, a prescindere; questo è dovuto al fatto che le cellule componenti questo gruppo sono praticamente dei proeritroblasti, il loro stadio di sviluppo è tale da richiedere meno eritropoietina.
- CFU Mega: megacariocitaria, comprende due progenitori cellulari:
 - BFU MEG.
 - CFU MEG.

L'ERITROPOIESI: è un processo di differenziamento che porta un precursore della linea eritroide a divenire eritrocita; si svolge attraverso numerose fasi, in particolare ricordiamo:



La presenza di globuli rossi reticolari nel sangue e la loro percentuale è un indice della funzionalità del sistema emopoietico.

L'intero processo avviene nella loggia eritropoietica di un macrofago in un'isola di eritropoiesi; in questo processo il macrofago svolge delle funzioni fondamentali:

- Da supporto meccanico alla trasformazione.
- Da supporto funzionale alla trasformazione eliminando il nucleo esocitato dall'eritroblasto ortocromatico, fornisce inoltre elementi utili alla eritropoiesi.
- Elimina globuli rossi invecchiati che preleva dal sangue.




Nell'adulto i siti ove si colloca midollo emopoietico attivo sono:

- Sterno.
- Diploe delle ossa della volta cranica.
- Vertebre.
- Coste.
- Pelvi.
- Epifisi di omero e femore.

In tali regioni del nostro corpo il tessuto emopoietico è organizzato, a livello di contatto con il sangue, in SENI VENOSI: si tratta di strutture venose particolari: vene post capillari di diametro irregolare e anastomizzate fra loro a formare delle reti complesse. Negli spazi extravascolari si trovano le isole eritropoietiche. I seni venosi sono caratterizzati da una struttura a tre strati particolare che dall'interno verso l'esterno è così organizzata:

1. ENDOTELIO: si tratta della struttura epiteliale di rivestimento, la sua funzione principale è quella di regolare la dimensione del vaso. Si tratta di cellule:
 - a. Piatte.
 - b. Interdigitate.
 - c. Giustapposte. Permette ampliamento del diametro.
 - d. Capaci di endocitosi.
 - e. Citoplasma assottigliato senza discontinuità.
2. MEMBRANA BASALE molto discontinua.
3. MEMBRANA AVVENTIZIALE INCOMPLETA: non sempre presente, in particolare ricopre parte della superficie del vaso ed è costituita di periciti che in questo caso hanno anche capacità fagocitaria.

Rispetto a questa organizzazione venosa le strutture emopoietiche si collocano:

-  ISOLOTTI ERITROBLASTICI: vicino alla superficie dei seni venosi.
-  MEGACARIOCITI: anch'essi molto vicini, se non parzialmente dentro, il seno venoso.
-  STRUTTURE MIELOIDI: sono più lontani dai seni venosi, sono sottocorticali ai cordoni emopoietici.

LA LINFOPOIESI: la linfoiesi, o produzione e differenziamento di globuli bianchi, avviene ovunque nell'organismo, tuttavia vi sono delle zone o aree privilegiate nelle quali avviene in modo migliore e più frequentemente. Si distinguono nella formazione dei globuli bianchi diverse strutture:

- ORGANI LINFOIDI PRIMARI: si distinguono in quanto ospitano globuli bianchi non maturi, sono:
 - Midollo osseo (bone marrow).
 - Timo.
- ORGANI LINFOIDI SECONDARI: si distinguono in quanto sono ricchi di globuli bianchi maturi pronti per entrare in contatto con l'antigene.
- TESSUTO LINFOIDE SPARSO O NON ORGANIZZATO, si trova in molte parti dell'organismo, si tratta di strutture di vario genere, in particolare si ricordano:
 - Anello di Waldeyer in associazione alle tonsille.
 - Placche di Payer, nell'intestino.
 - Appendice vermiforme, che è un vero e proprio organo.
- NODULI LINFATICI SOLITARI si trovano in molte parti del nostro organismo.

In generale si tratta di un tessuto molto ricco di globuli bianchi dove si producono e mantengono funzioni del sistema immunitario.

Altro caso possibile è quello del tessuto linfoide associato a mucose, questo è caratterizzato da:

- Instabilità.
- Formazione dinamica legata alla necessità del momento.

A LIVELLO MICROSCOPICO il tessuto linfoide è caratterizzato da una colorazione violacea molto scura e concentrata, le cellule che lo compongono sono infatti caratterizzate da un rapporto nucleo citoplasmatico molto alto (soprattutto per i linfociti non attivi), e come sappiamo il nucleo è fortemente basofilo.

COMPONENTI ISTOLOGICHE DEL TESSUTO LINFOIDE: sono numerose e legate sia all'aspetto strutturale del tessuto che all'aspetto di produzione linfocitaria, in particolare si distinguono:

1. LINFOCITI T, B, NK.
2. PLASMACELLULE. PARENCHIMA: componente cellulare del tessuto.
3. MACROFAGI.
4. Antigen Presenting Cells.
5. FIBROBLASTI, che vanno a sintetizzare la componente fibrosa di lamine di collagene III in strutture reticolari.
6. FIBRE RETICOLARI. STROMA = matrice extracellulare

Il tessuto linfoide associato alle mucose si trova in particolari casi nel tessuto connettivo, in particolare si definisce genericamente MALT ed è presente:

- ❖ GALT associato all'intestino, si tratta delle placche di Peyer.
- ❖ BALT associato ai bronchi.
- ❖ Apparato urinario.
- ❖ ANELLO DI VALDAYER associato alle tonsille.
- ❖ Apparato respiratorio.

In tutti i casi si tratta di formazioni tondeggianti di cellule linfoidee e non solo, associate a formare una struttura compatta e riconoscibile.

Diversi linfociti hanno strutture diverse e vengono creati e maturano in modo diverso:

- LINFOCITI B: maturano completamente nel midollo osseo, passano poi nel sangue dove vengono stimolati ad una ulteriore differenziazione ed attivazione da parte dei Thelper in risposta alla presenza di dati antigenici.
- LINFOCITI T: maturano nel timo, vengono però prodotti dal midollo osseo; naturalmente il passaggio dal midollo al timo deve avvenire senza passaggio nel sangue.
Il timo è un organo retro sternale dove linfociti T helper, citotossici e natural killers maturano acquisendo immunocompetenza.

In particolare una volta riversati nel circolo sanguigno:

- Possono rimanere nel sangue.
- Colonizzare tessuti linfoidei.

Follicolo linfoide organizzato è l'unità tondeggianti funzionale del MALT, è costituito di:

- ✚ CELLULE DEL SISTEMA IMMUNITARIO, associate in complessi rotondi e in contatto con le tasche di cellule epitelioidee particolari dette cellule M.
- ✚ CELLULE M: sono cellule, situate fra le altre cellule della mucosa, che contribuiscono alla funzionalità delle difese del nostro corpo, in particolare nelle tonache mucose, sono quindi una componente del MALT, sono strutturate in questo modo: la loro superficie apicale è in contatto con una zona ove non sono presenti cellule del sistema immunitario, esse entrano in contatto con l'antigene su questa superficie. L'antigene viene fagocitato dalla cellula o integrato a seconda della sua natura ed esposto sulla membrana basale della cellula stessa dove è situata una cavità che contiene CELLULE DEL TESSUTO LINFOIDE, queste possono, in particolare i linfociti B, prepararsi all'invasione dell'antigene in modo più rapido.

ANTIGEN PRESENTING CELLS: sono cellule importanti per il funzionamento del sistema difensivo del corpo umano, sono numerose e diverse, in particolare si ricordano:

- ✚ CELLULE DI LANGHERANS.
- ✚ CELLULE DENDRITICHE INTERSTIZIALI.
- ✚ CELLULE DENDRITICHE INTERDIGITATE che si trovano in particolare nei:
 - Linfonodi.
 - Midollare del timo.
- ✚ CELLULE DENDRITICHE CIRCOLANTI che si trovano:
 - Nel sangue.
 - Nella linfa.

Non sono cellule normali a livello strutturale, per circolare con il sangue devono per forza assumere una struttura idrodinamica che consente loro di non ostruire vasi e di essere più rapide.

- ✚ CELLULE DENDRITICHE FOLLICOLARI: sono cellule associate a follicoli linfoidei del linfonodo, in esso esistono delle zone particolari dette B DIPENDENTI, queste cellule presentano l'antigene usano un MHC II, quindi comunicano direttamente con i LINFOCITI B, senza passare per i linfociti T helper.

LA LINFA: la linfa è un liquido dalle caratteristiche molto particolari che circola nel nostro corpo:

- ❖ COLORE GIALLO TRASPARENTE a seconda anche delle componenti.
- ❖ PARTE LIQUIDA che comprende anche il fibrinogeno, può coagulare quindi, i suoi coaguli, non essendoci piastrine, sono bianchi; è presente in piccole quantità anche l'anidride carbonica.
- ❖ PARTE CORPUSCOLARE: costituita di numerose componenti:
 - Linfociti in buona misura.
 - Monociti in misura minore.
 - Granulociti e globuli rossi in piccolissima parte.

La linfa drenata va a finire nel circolo sanguigno tramite grosse vene toraciche.

IL LINFONODO: il linfonodo è una struttura fondamentale del sistema immunitario, tramite questo possono agire molteplici livelli di difesa sia di secondo che di terzo tipo.

LA STRUTTURA DEL LINFONODO: il linfonodo ha una struttura peculiare ben visibile al microscopio, in particolare ha una forma a fagiolo che distingue chiaramente una parte concava e una convessa:

- ✚ CONVESSA: dotto afferente della linfa.
- ✚ CONCAVA: dotto efferente della linfa.

Naturalmente tutto il sistema linfatico interno al linfonodo è complesso e composto di numerosi vasi, si distinguono:

- ✚ SENO LINFATICO CORTICALE in periferia sotto uno strato di connettivo si tratta di una serie di vasi linfatici associati.
- ✚ una serie di vasi centrali rispetto alla struttura dell'organo.
- ✚ ILO, si tratta di una struttura fibroconnettivale dove passano numerosi vasi sanguigni e linfatici e nervi.

Il linfonodo, inoltre, viene convenzionalmente diviso in più parti:

CORTICALE: dove si collocano i follicoli linfatici, si tratta di parti rotondeggianti molto ricche in linfociti, si distinguono:

- Follicoli linfatici primari: rotondeggianti e molto ricchi in linfociti inattivi, presentano quindi colorazione molto scura da ematosilina.
- Follicoli linfatici secondari: caratterizzati dalla presenza di una zona centrale chiara, in essa si collocano i linfociti attivi che hanno un citoplasma più ampio e una colorazione meno basofila. In particolare si tratta di linfociti B in selezione clonale.

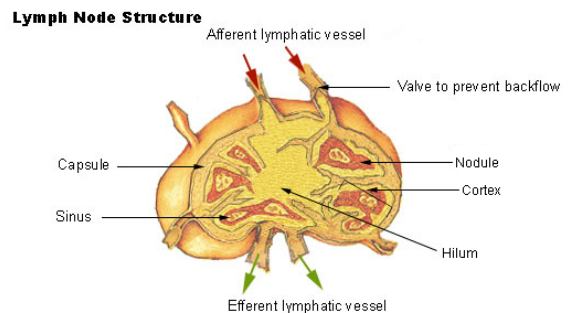
PARACORTICALE che è una zona T dipendente.

MIDOLLARE: ben visibile al microscopio ottico, in questa zona si alternano due strutture: **CORDONI DELLA MIDOLLARE** e **SENI LINFATICI**, in particolare si tratta di vasi linfatici, è **UNA ZONA DI SCAMBIO:** sono vasi:

- Dalla parete sottile.
- Fenestrati.
- Sinuosi.
- Caratterizzati dalla presenza di un notevole traffico in e out.

Nel linfonodo sono presenti poi un gran numero di cellule a percentuale variabile, si tratta di un tessuto estremamente dinamico. L'attività di un linfonodo generalmente implica il suo rigonfiamento.

IL TIMO: altro organo linfoide, si sviluppa intorno all'ottava settimana dalla tasca branchiale quarta; si tratta di un organo **LINFO EPITELIALE:** la sua funzione è chiaramente associata al sistema linfoietico, ma la sua struttura è parzialmente epiteliale, durante lo sviluppo migrano verso il timo alcuni gruppi di cellule epiteliali con funzione non di rivestimento. Quindi, complessivamente, **IL PARENCHIMA DELLA STRUTTURA** è costituito di:



- Cellule epiteliali.
- Cellule linfoidi.

Nel timo si trovano unicamente i linfociti T, essi provengono dal midollo osseo dove sono nati e vi migrano per il processo di maturazione che devono subire prima di entrare nel circolo sanguigno.

Il timo è una struttura organizzata in questo modo:

- ❖ Connettivo di rivestimento che circonda tutta la struttura penetrando al suo interno in dati punti.
- ❖ 2 lobi si trovano all'interno, divisi fra loro da tessuto connettivo.
- ❖ Numerosi lobuli suddivisi a loro volta in due parti:
 - CORTICALE scura ricca di linfociti in maturazione.
 - MIDOLLARE più chiara dove sono presenti cellule epiteliali e un minor numero di linfociti più maturi di quelli presenti nella regione corticale.

Il percorso del linfocita T nel timo è quindi CORTICALE → MIDOLLARE → CIRCOLO.

Sono molto poco presenti i vasi linfatici, al contrario la vascolarizzazione ematica del timo è consistente, questo è funzionale al fatto che i linfociti maturi devono essere riversati nel sangue attraverso il quale possono raggiungere il loro luogo di destinazione.

Complessivamente quindi la composizione cellulare del timo è la seguente:

CELLULE EPITELIALI O NUTRICI presenti nel timo hanno numerose funzioni fondamentali, vanno a costituire:

- ✚ la barriera EMATO TIMICA, cioè quella struttura che consente la separazione fra le cellule linfoidi in formazione nel timo e le cellule del sangue, fondamentale nella zona corticale dove impediscono contatto fra sangue e linfociti immaturi.
- ✚ CORPUSCOLI DI HASSAL, sono strutture presenti nella zona midollare a forma di cipolla costituite di cellule epiteliali in degenerazione.
- ✚ CELLULE DETTE RETICOLARI vanno a formare una struttura di sostegno reticolare, ma non hanno nulla a che fare con il collagene III o i fibroblasti.
- ✚ IN COLLABORAZIONE CON LE INTERDIGITATE sono in grado di esporre antigeni.

TIMOCITI: sono cellule T in maturazione; la maggior parte di essi, essendo difettosi, verrà distrutta.

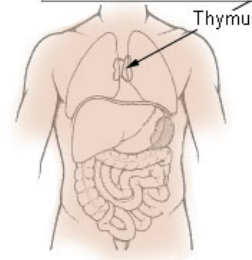
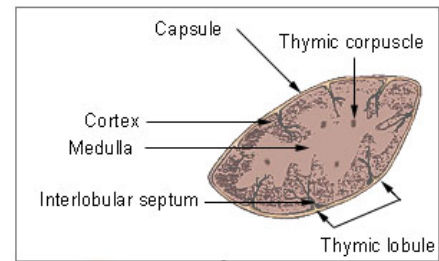
CELLULE INTERDIGITATE: sono delle antigen presenting cells, la loro funzione è molteplice:

- Stimolano la maturazione delle cellule T, le abitano al riconoscimento di antigeni.
- Testano le cellule T in maturazione per verificare il loro funzionamento.
- Eliminazione delle cellule che presentano malfunzionamento di riconoscimento self-not self.

I timociti non correttamente funzionanti devono essere assolutamente eliminati e in modo efficiente, questo per non immettere nel sangue delle cellule non funzionanti o peggio provocare fenomeni di autoimmunità.

Il timo inoltre è una ghiandola a secrezione paracrina, i suoi ormoni vanno a stimolare la formazione dei linfociti T, produce:

- Timosina.
- Timopietina.
- Timulina.
- Fattore timico umorale.



Thymus

LA MILZA: la milza è un organo situato nella cavità addominale nell'ipocondrio sinistro, caratterizzata dalla presenza dell'ILO e dalla presenza di due parti chiaramente distinguibili a occhio nudo:

1. POLPA BIANCA basofila e caratterizzata da attività linfoide.
2. POLPA ROSSA: meno basofila e molto vascolarizzata.

Separate da zone marginali

In origine la polpa rossa aveva funzione eritropoietica, ma con lo sviluppo tale funzione va perdendosi.

In linea generale diciamo che nella milza:

- Staziona una grande quantità di sangue, che in condizioni particolari di sforzo e di necessità può essere espulso grazie a CONTRAZIONE DELLA CAPSULA FIBROMUSCOLARE DI EMERGENZA.
- Funzione di ERITROCATERESI: distruzione ad opera di macrofagi delle strutture di globuli rossi e piastrine, lo scorrimento lento del sangue e lo stazionamento è funzionale a questo processo.

Nella milza la regolazione della vascolarizzazione è particolare: il connettivo capsulare di rivestimento, o CAPSULA FIBRO ARTICOLARE, è caratterizzato da setti che penetrano all'interno dell'organo accompagnando vasi di discrete dimensioni, detti ARTERIOLE TRABECOLARI, questi si svincolano poi dai setti e penetrano nel parenchima della milza. L'arteriola penetrata nella struttura parenchimale viene definita ARTERIOLA CENTRALE, andrà infatti a costituire il nucleo della polpa bianca.

LA POLPA BIANCA: le arteriole in questa struttura sono circondate da:

- GUAINE LINFATICHE PERIARTERIORI: manicotti cilindrici ricchi di linfociti T maturi pronti per entrare in circolo, contengono circa il 25% di tutti linfociti T del sangue.
- CORPUSCOLI DI MALPIGHI, che sono follicoli linfatici associati alla arteriola, cioè manicotti ampliati e ricchi in questo caso di linfociti B, non più T; questi complessi più ampi a volte contengono anche dei COMPLESSI GERMINATIVI di colore più chiaro; complessivamente ospitano il 10-15% dei linfociti B del corpo.

In queste zone, grazie alla copresenza di linfociti sia T che B è possibile una interazione di formazione più efficace, con una più rapida produzione di immunoglobuline anticorpali, in particolare IgM.

LA POLPA ROSSA: in queste zone, ben distinguibili dalle precedenti, l'arteriola si divide in capillari di due tipi:

- CAPILLARI PENICILLARI: capillari normali che vascolarizzano la struttura.
- CAPILLARI CON GUSCIO: ricoperti di uno strato di fibrocellule muscolari lisce e macrofagi.

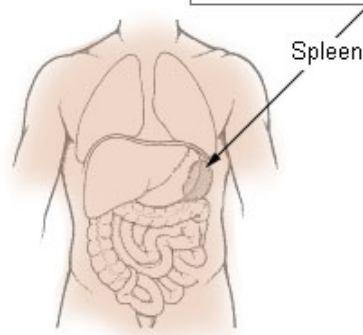
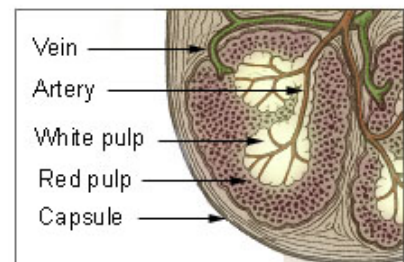
I capillari quindi si riuniscono nelle strutture venose dei SENI VENOSI, cioè venule dal diametro molto grande e andamento tortuoso che si riversano nelle vene più grandi.

Inframmezzati ai seni venosi si trovano i cosiddetti CORDONI DI BILLROTH o della polpa rossa, caratterizzati da:

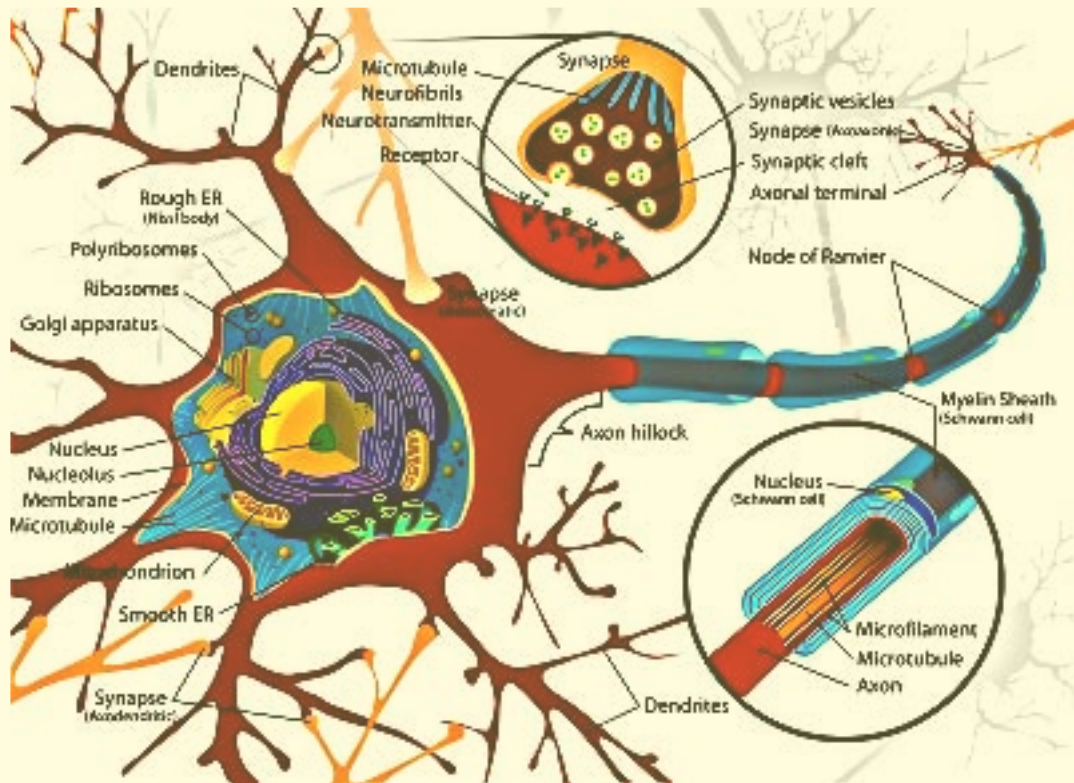
- Trama reticolare.
- Numerosi macrofagi e plasmacellule immersi all'interno.

Si tratta di strutture VASCOLARI, contengono grandi spazi per il sangue che viene drenato per selezionare le cellule per l'emocateresi.

Spleen



il tessuto nervoso



IL TESSUTO NERVOSO:

il tessuto nervoso è una componente fondamentale del nostro corpo ed è costituito di diverse linee cellulari; queste generalmente sono classificate in NERVOSE e ACCESSORIE, strutturalmente e logisticamente molto diverse una dall'altra.

Il sistema nevoso è quella struttura che integra, controlla e coordina tutte le funzioni del corpo umano, sia a livello di vita psichica che di funzionamento generale. Il sistema nervoso generalmente viene classificato come:

➤ **SISTEMA NERVOSO CENTRALE o NEVRASSE:** costituito, dal basso verso l'alto, sostanzialmente di:

- Encefalo, a sua volta suddiviso in:
 - Tronco encefalico.
 - Ponte mesencefalico.
 - Diencefalo.
 - Telencefalo.

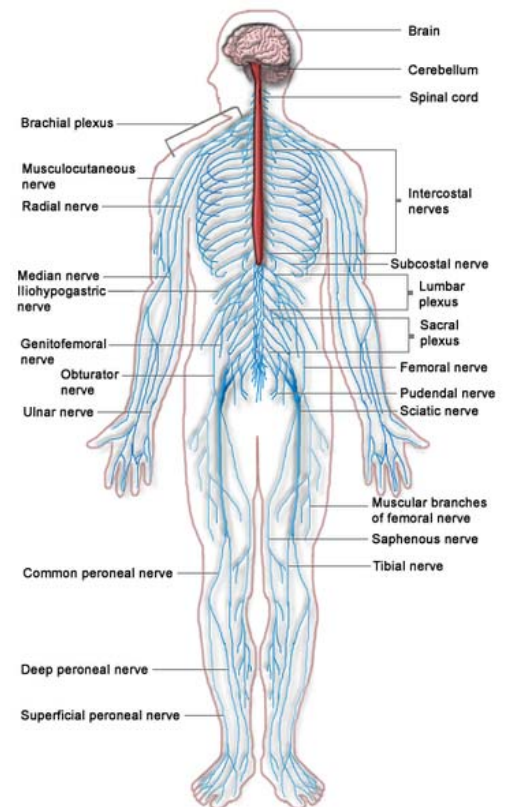
- Midollo spinale.

➤ **SISTEMA NERVOSO PERIFERICO:** composto di:

- Nervi spinali: caratterizzati dalla presenza di due connessioni con il midollo spinale funzionalmente differenti:
 - **POSTERIORE o DORSALE:** si tratta di fibre sensitive afferenti.
 - **ANTERIORE o VENTRALE:** si tratta invece di fibre motrici efferenti.

In ogni caso queste di fibre si fondono a formare il tronco nervoso spinale, complessivamente si tratta quindi di nervi **MISTI IN SENSO DI MOTO E FUNZIONE**.

- Nervi cranici: sono composti di un'unica radice, in ogni caso sono misti sia in senso di moto che funzione.
- Gangli.
- Recettori nervosi sparsi in tutte le regioni del corpo.



È possibile inoltre classificare il sistema nervoso sulla base delle funzioni ad esso associate, in linea generale si distinguono:

- **SOMATICO:** o della vita di relazione, e a volte detto impropriamente volontario; esso comprende in effetti tutta la serie di comportamenti volontari che regolano la vita di relazione delle persone, ma anche tutta quella vasta serie di comportamenti involontari o comunque non riflessivi, cioè non propriamente volontari; a livello fisico si situa sia nel sistema nervoso centrale che in quello periferico, va ad innervare la muscolatura striata scheletrica.
- **AUTONOMO:** vegetativo, è quel sistema nervoso che lavora a livello basale e regola tutte le funzioni involontarie del nostro corpo; a livello fisico si colloca sia nel sistema nervoso centrale che periferico, le sue strutture vanno ad innervare **GHIANDOLE, MUSCOLATURA LISCIA, MUSCOLATURA STRIATA CARDIACA**. Inoltre il sistema nervoso autonomo è classificabile in:
 - **ORTOSIMPATICO:** prepara l'organismo ad una attività logorante e dispendiosa a livello energetico.

- PARASIMPATICO: associato ad attività caratteristica dei momenti di ozio o comunque non di stress.

Tutto il funzionamento del sistema nervoso si basa su una serie di stimoli in input e output che generano date reazioni precise:



All'osservazione macroscopica il sistema nervoso centrale appare chiaramente suddiviso in due grandi aree:

1. **SOSTANZA GRIGIA:** si tratta della zona più periferica nell'encefalo, centrale nel midollo spinale, costituita di:
 - a. **CORPI CELLULARI DEI NEURONI.**
 - b. **PROLUNGAMENTI CORTI DEI NEURONI.**
2. **SOSTANZA BIANCA:** fibra nervose, sono i prolungamenti lunghi dei neuroni, i cui corpi sono situati nella sostanza grigia, ricoperti di guaina mielinica.

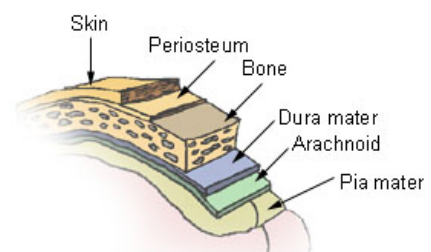
Le due zone sono geograficamente organizzate in questo senso:

ENCEFALO: si riconoscono dei solchi la cui superficie è composta di sostanza grigia, la parte più profonda, invece, di sostanza bianca.

MIDOLLO SPINALE: si riconoscono in sezione una regione centrale di sostanza grigia e una periferica di sostanza bianca.

IL SISTEMA NERVOSO CENTRALE alloggia per la maggior parte nella scatola cranica, ma non si rapporta mai direttamente alla struttura ossea che lo protegge, a mediare il rapporto fra la scatola cranica e il cervello sono tre strutture connettivali diverse e distinguibili dette **MENINGI**:

- ❖ **DURA MADRE:** è l'involucro che ricopre tutta la struttura esterna e prende rapporto con l'osso, si tratta di tessuto connettivo compatto.
- ❖ **ARACNOIDE:** l'aracnoide media il contatto fra la dura madre e la sottostante pia madre, in particolare si tratta di tessuto connettivo fibroso che ospita al suo interno numerose strutture di tipo vascolare e non solo.
- ❖ **PIA MADRE:** è l'involucro più interno, si tratta sempre di connettivo non reticolare, in particolare è una struttura più fine di rivestimento.



Meninges of the CNS

Il **LIQUOR** o liquido cerebro spinale o cefalo rachidiano è una componente liquida del tessuto nervoso fondamentale per numerosi aspetti, si colloca in date regioni del tessuto e non ovunque, in particolare:

- 🚩 Nello spazio **SUBARACNOIDEO**.

- ✚ Nei VENTRICOLI CEREBRALI, che sono strutture cave situate dentro l'encefalo.
- ✚ CANALE EPENDIMALE che si colloca verso la spina dorsale al di sotto della struttura encefalica.

Il liquido cerebro spinale è costituito di: acqua, Sali minerali, proteine (in particolare di albumine), glucosio, ossigeno, anidride carbonica e leucociti; le funzioni che svolge sono numerose e importantissime:

- MECCANICA: in due sensi:
 - Riempie i vuoti.
 - Consente al tessuto nervoso di sopportare, entro certi limiti, urti e colpi.
- METABOLICA: regola e gestisce scambi fra le cellule con cui entra in contatto.
- IMMUNITARIA: grazie alla componente leucocitaria.
- NUTRITIVA: grazie soprattutto alla presenza di glucosio e di ossigeno fondamentali per il funzionamento delle cellule cerebrali (anche se tale funzione è svolta principalmente dalla componente che vascolarizza il tessuto nervoso).

I neuroni sono cellule caratterizzate in primo luogo dalla presenza di numerosi prolungamenti citoplasmatici; il sistema nervoso, tuttavia, non è composto solamente di neuroni, ma anche di altre componenti cellulari:

NEURONI sono cellule fondamentali per numerose funzioni del sistema nervoso, in particolare sono caratterizzate dalla capacità di CONDURRE L'IMPULSO NERVOSO e generalmente la loro specializzazione è tale da impedire qualsiasi forma di replicazione cellulare.

CELLULE DELLA NEUROGLIA: sono cellule che non conducono l'impulso nervoso e permangono in uno stato di non differenziazione che permette loro di replicarsi. Esistono diverse cellule della neuroglia classificabili anche in base alla loro localizzazione nel sistema nervoso:

- ✚ SISTEMA NERVOSO PERIFERICO: se ne riconoscono di due diversi tipi:
 - CELLULE DI SCHWANN: rivestono i prolungamenti lunghi dei neuroni.
 - CELLULE SATELLITI: rivestono i gangli dei neuroni spinali, cranici e vegetativi.
- ✚ SISTEMA NERVOSO CENTRALE: se ne riconoscono di diversi tipi con funzione diversa:
 - Astrociti: collaborano alla formazione della barriera emato-cranica, in particolare mediano i rapporti tra i vasi sanguigni e i neuroni.
 - Oligodendrociti: formano la guaina mielinica dei neuroni della sostanza bianca.
 - Cellule della microglia: hanno funzione immunitaria.
 - Cellule dell'ependima o ependimali circondano le cavità ependimali del sistema nervoso e sintetizzano il liquor.

I NEURONI: sono cellule estremamente specializzate caratterizzate da alcune capacità specifiche o particolarmente affinate:

- ❖ ECCITABILITA': come tutte le cellule del nostro corpo, tuttavia i neuroni sono capaci di rispondere in modo efficace a stimoli di natura:
 - Elettrica.
 - Chimica.
 - Meccanica.
- ❖ CONDUTTIVITA': la capacità di condurre il segnale ricevuto fino alle altre cellule di trasmissione o a cellule effettrici.
- ❖ CAPACITA' DI TRASMETTERE IL SEGNALE in modo molto preciso alle cellule adatte alla sua esecuzione.
- ❖ POLARIZZAZIONE FUNZIONALE: (in particolare correlata alle sinapsi) l'impulso viaggia infatti sempre nella medesima direzione.

Il tutto finalizzato alla funzione principale di queste cellule, la comunicazione e la trasmissione.

Per questo stesso motivo si identificano due perturbazioni della membrana plasmatica neuronale funzionali a questo utilizzo:

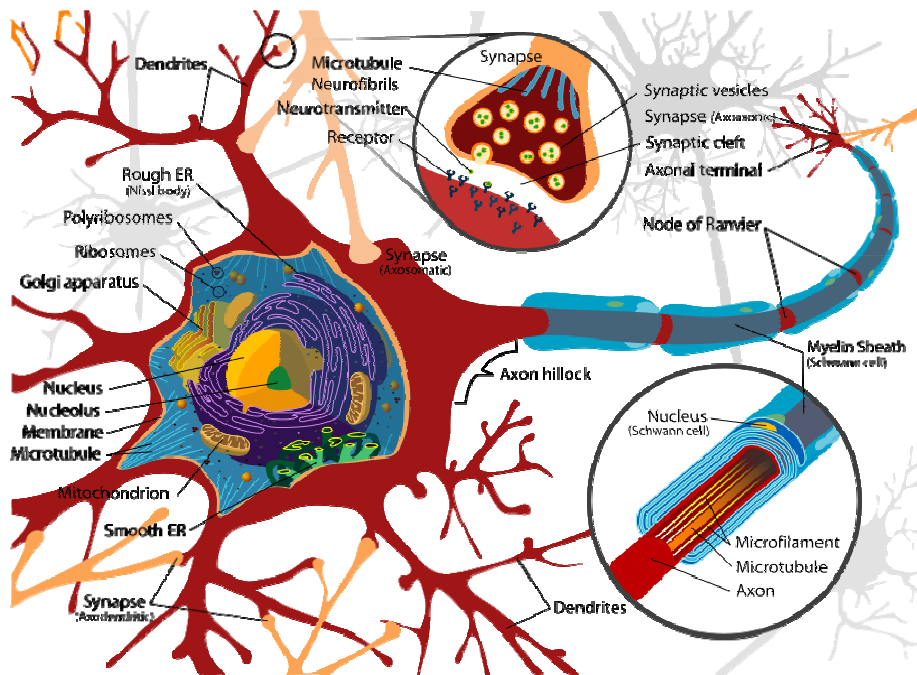
POTENZIALE SINAPTICO che non si propaga oltre il neurone, non porta cioè nessun tipo di messaggio.

POTENZIALE D'AZIONE che invece si propaga nel neurone successivo .

Esistono anche dei neuroni con capacità endocrine, in particolare si ricordano i nervi SOPRAOTTICO E PARAVENTRICOLARE che secernono vasopressina e ossitocina.

Le tipologie di neuroni presenti nel nostro sistema nervoso sono numerose, in particolare la più diffusa è sicuramente quella del NEURONE MULTIPOLARE strutturato in questo modo:

- DENDRITI: sono le estremità riceventi della struttura del neurone, sono in contatto con il corpo cellulare.
- CORPO CELLULARE O SOMA O PIRENOFORO: è il corpo cellulare vero e proprio del neurone.
- ASSONE O CILINDRASSE: si tratta del prolungamento più lungo che si occupa della conduzione del segnale fino alle sinapsi.
- SINAPSI: sono le strutture terminali del neurone (del cilindrase in questo caso), si occupano della trasmissione del segnale o ad altri neuroni o ad altre cellule a cui il messaggio è destinato.



Tecniche istologiche legate a questo tipo di cellule sono molto particolari come sono particolari le cellule stesse del resto: sono necessarie sezioni campionarie spesse per seguire almeno in parte il percorso dei prolungamenti, i coloranti utilizzati sono diversi: coloranti basici o sali di metalli pesanti come nitrato d'argento e cloruro d'oro.

Esistono oltre ai neuroni multipolari anche neuroni di altra natura:

- ✚ UNIPOLARI: molto rari presenti per lo più nell'età del primo sviluppo poi scompaiono, sono caratterizzati dalla presenza di un solo prolungamento cellulare, il soma neuronale in questo caso è la struttura ricevente.
- ✚ BIPOLARI: sono più comuni, sono caratterizzati dalla presenza di un unico dendrite e un unico assone; in particolare si trovano nella RETINA e nel sistema nervoso associato all'OLFATTO.
- ✚ PSEUDOUNIPOLARI: sono neuroni caratterizzati dalla presenza di due prolungamenti che alla base sono però fusi in un'unica struttura in contatto con il soma del neurone, compongono la gran parte

dei gangli cerebro spinali, i due prolungamenti fusi di fatto funzionano come un'unica via che trasporta il segnale dalla periferia fino al sistema nervoso centrale.

✚ PIRAMIDALI.

✚ PURKINJE: sono tipici del cervelletto, sono caratterizzati dalla presenza di un albero dendritico con fino a 200.000 diramazioni brevi.

GANGLIO O NUCLEO: sono ammassi di corpi cellulari di neuroni ravvicinati, si parla di **GANGLI SPINALI** quando si trovano nella spina dorsale e di **NUCLEI** quando si trovano nel sistema nervoso centrale.

Nel midollo spinale si trovano gangli spinali o sensitivi, si tratta di gruppi di neuroni pseudounipolari o a forma di T, e sono rivestiti di cellula satellite; al microscopio elettronico è possibile distinguere fra nuclei che hanno copertura di cellule satellite in virtù della presenza o meno di microvilli: il ganglio spinale normalmente è ricoperto di microvilli che chiaramente non sono visibili se sopra di essi si pone una cellula satellite.

I neuroni sono classificabili anche in questo modo:

I TIPO DEL GOLGI: sono neuroni caratterizzati dalla presenza di un prolungamento lungo che decorre nella sostanza bianca o diviene un nervo periferico.

II TIPO DEL GOLGI: si tratta di neuroni con prolungamenti brevi che non raggiungono la componente bianca del sistema nervoso centrale.

SOMA o PIRENOFORO: si tratta del corpo cellulare del neurone, non si divide mai nel corso della sua vita di conseguenza per mantenere un livello di efficienza discreto è costretto ad attuare un continuo turnover interno molto rapido ed efficace. Si distinguono a livello citologico:

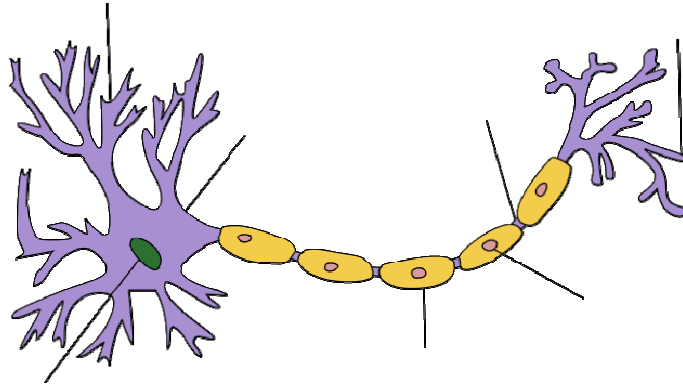
- **NUCLEO FORTEMENTE EUCROMATINICO** vista la continua e rapida trascrizione necessaria alla sopravvivenza della cellula stessa.
- **CORPO DI CAJAL:** si tratta di una struttura particolare del neurone che è fondamentale per:
 - trascrizione del DNA.
 - Sintesi di istoni in particolare.
- **MITOCONDRI** con creste longitudinali, cioè parallele all'asse dell'organello.
- **APPARATO DI GOLGI.**
- **COPPIA DI CENTRIOLI** molto importante per la presenza dei microtubuli in numerose funzioni cellulari: in particolare i prolungamenti cellulari (soprattutto l'assone) richiedono un forte sostegno microtubulare.
- **MELANINA.**
- **DEPOSITI DI LIPOFUSCINE:** si tratta di depositi di materiale auto fagocitario che non viene smaltito e si accumula in date zone della cellula, la quantità in cui questo è presente indica anche la vecchiaia della cellula stessa.
- **CORPI DI NISSL O ZOLLE DI NISSL O SOSTANZA TIGROIDE:** sono cumuli di ribosomi liberi e cisterne del REG, sono zone ad alta produzione proteica, indispensabili per garantire il fabbisogno proteico di tutta la cellula (nell'assone non può avvenire sintesi proteica).
- **NEUROFILAMENTI E NEUROTUBULI,** sono fondamentali per il sostegno di numerose componenti cellulari, in particolare le **PROTEINE ASSOCIATE IN QUESTO CASO** sono della famiglia delle MAP2.
- **CITOPLASMA ASSUME IL NOME DI PERICARIO.**

ASSONE o CILINDRASSE: struttura fondamentale per la conduzione del segnale, in particolare: si riconoscono delle componenti fondamentali:

- **MONTICOLO ASSONALE O CONO DI EMERGENZA,** emerge dal corpo del soma ed è la base dell'assone.
- **BOTTONE TERMINALE:** è la parte terminale di tutta la struttura dell'assone.

- NEUROFILAMENTI, NEUROTUBULI, MICROFILAMENTI: si tratta di strutture fondamentali in modo duplice:
 - Sostegno fisico all'assone.
 - Consentono lo spostamento della vescicole di neurotrasmettitori.

In questo caso le proteine associate sono delle famiglie MAP3 e τ ; a carico di queste proteine sono possibili numerose modificazioni patologiche che generalmente provocano il distacco dalla sede della proteina e il suo accumulo con conseguente perdita di funzione del neurone stesso.



L'assone emette delle protuberanze collaterali, può cioè dividersi fino a formare l'arborizzazione finale dei neuroni multipolari: questo tipo di estroflessioni è indispensabile per la formazione delle innervazioni dei muscoli scheletrici e per garantire una comunicazione efficiente fra neuroni limitrofi. Le estroflessioni possono collocarsi non solo nella parte finale dell'assone, ma anche come arborizzazioni intermedie: si tratta di protrusioni laterali che si sviluppano perpendicolarmente alla struttura del cilindrase. È possibile anche la formazione di sinapsi provvisorie dette "en passant".

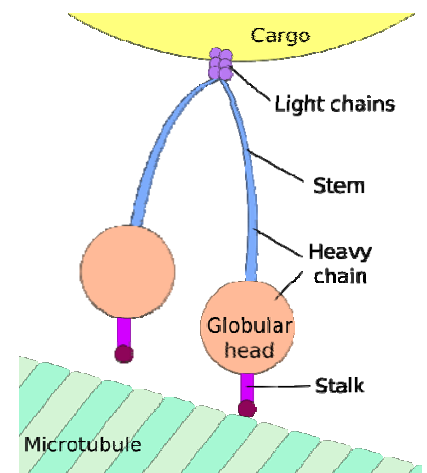
A livello citologico nell'assone possiamo trovare:

- Reticolo endoplasmatico liscio, anche se in piccola quantità.
- Mitochondri particolarmente numerosi per due motivi:
 - Dare energia a trasporto assonico e al flusso assoplasmatico.
 - Fornire energia per la sintesi e l'esocitosi dei neurotrasmettitori nella sinapsi.
- Neurofibrille che sono delle strutture di sostegno presenti ovviamente in grande quantità, parallele all'asse dell'assone e composte di:
 - Neurfilamenti.
 - Neurotubuli.

Altra particolarità dell'assone è sicuramente il TRASPORTO O FLUSSO ASSONICO che avviene in due direzioni opposte lungo i microtubuli che compongono l'assone grazie alle proteine di movimento, in particolare DINEINE dalla periferia al corpo del neurone e CHINESINE, associate ai microtubuli.

Il trasporto associato alla struttura dell'assone può essere classificato come:

- TRASPORTO ASSONICO veloce e bidirezionale, viaggia in velocità variabili da 50 a 400 mm al giorno, si riconoscono due componenti diverse:
 - Retrogrado: convoglia materiali usati .
 - Anterogrado: trasporta vescicole sinaptiche e precursori delle stesse, trasporta anche strutture sopramolecolari come organelli citoplasmatici.



- **FLUSSO ASSOPLASMATICO:** trasporto lento e in un'unica direzione, viaggia ad una velocità di 0.3-8mm al giorno, è unicamente anterogrado e si occupa del trasporto di strutture proteiche essenziali al funzionamento dell'assone.

In entrambi i casi il trasporto è reso possibile dalla presenza di proteine associate ai microtubuli dell'assone, come già sottolineato, la differenza di velocità che si riscontra è data dal fatto che il flusso assoplasmatico alterna movimenti rapidi a periodi completamente privi di moto.

IL POTENZIALE D'AZIONE: si tratta di un potenziale d'azione sempre presente su tutte le membrane cellulari che può variare da specie cellulare a specie cellulare da -10 a -100mV. Tale gradiente ionico è dato dalla differenza di concentrazione legata a due ioni fondamentali come il sodio e il potassio: il potenziale assume un segno negativo in quanto lo si calcola in riferimento all'interno della membrana, non all'esterno. Complessivamente:

ALL'INTERNO prevale lo ione potassio K^+ , esso è presente in concentrazione 35 volte maggiore che all'esterno.

ALL'ESTERNO prevale lo ione sodio Na^+ esso è presente in concentrazione 10 volte maggiore che all'interno.

Complessivamente però il numero di cariche positive all'interno è minore rispetto a quello delle cariche positive all'esterno, quindi la ΔV è negativa; il potenziale d'azione neuronale è -70mV.

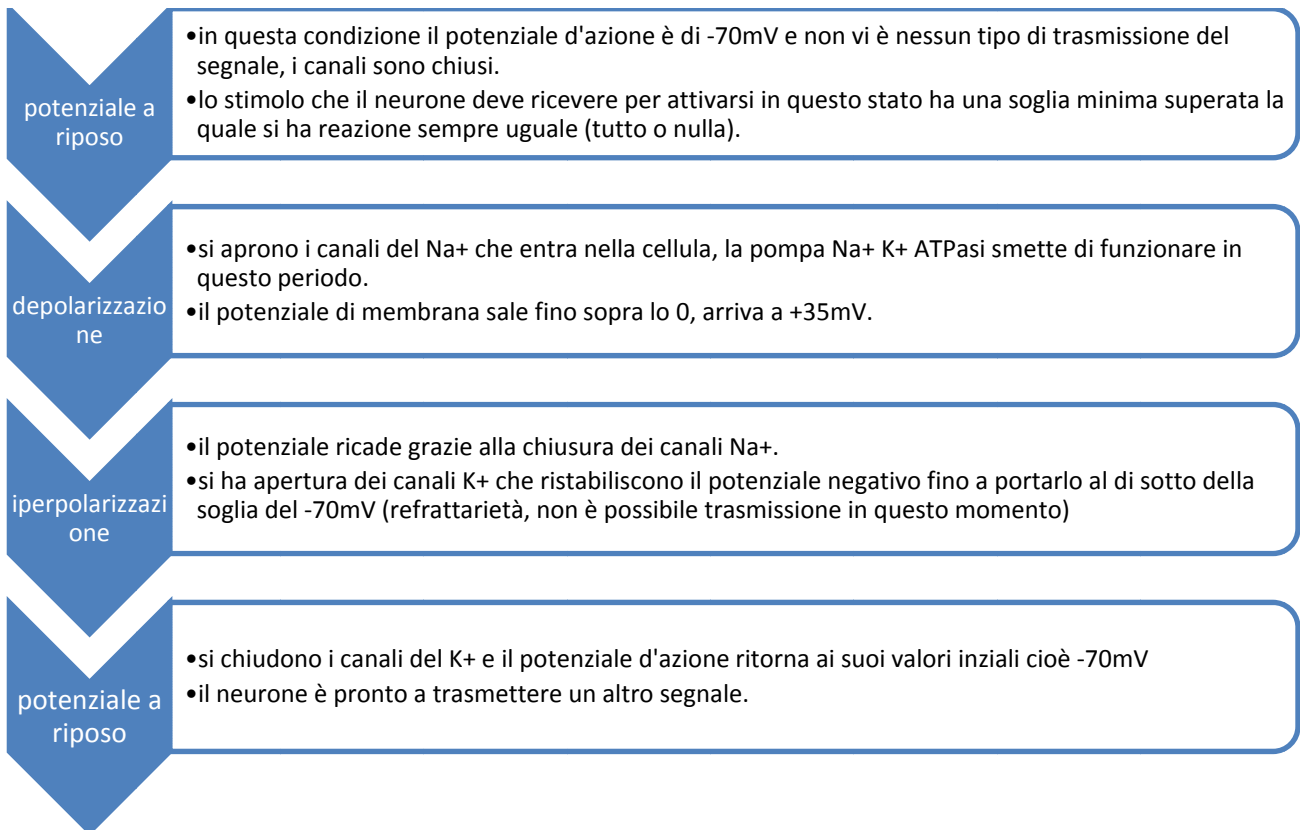
Per mantenere questo gradiente sono indispensabili naturalmente la pompa sodio potassio ATP asi e i canali ionici.

Il meccanismo dell'impulso nervoso prevede sostanzialmente due livelli di azione:

CONDUZIONE: si tratta della trasmissione, all'interno del neurone stesso, dal soma all'estremità dell'assone e prevede un meccanismo di depolarizzazione della membrana.

TRASMISSIONE: si tratta di un meccanismo di comunicazione dell'impulso nervoso alla cellula bersaglio del messaggio che può essere un neurone o una cellula effettrice; in particolare tale meccanismo avviene grazie alle estroflessioni dell'assone.

Il potenziale d'azione è quindi una componente fondamentale dell'impulso nervoso, in particolare il processo interno di trasmissione avviene in questo modo:



Questo processo avviene in un punto iniziale di contatto con una sinapsi di un altro neurone e si propaga nella cellula in questo modo:

1. Il segnale diffonde ed innesca l'apertura dei canali adiacenti.
2. Si genera un nuovo potenziale d'azione nella regione limitrofa.
3. Si crea un'ONDA DI DEPOLARIZZAZIONE che si propaga in tutto il neurone.

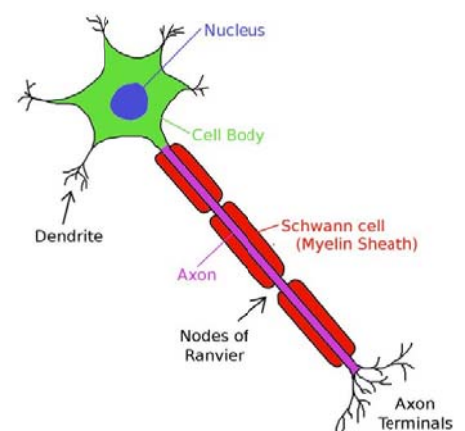
Il processo complessivo di DEPOLARIZZAZIONE, IPERPOLARIZZAZIONE E RIPRESTINO si svolge circa 1000 volte al secondo.

IL RIVESTIMENTO MIELINICO: si tratta del rivestimento della parete cellulare dell'assone che consente un più rapido spostamento del segnale al suo interno; in un neurone provvisto di guaina mielinica si distinguono a livello assonico due regioni:

1. **GUAINA MIELINICA:** caratterizzata dalla presenza appunto di queste cellule particolarmente ricche di lipidi (sfingomielinina) e quindi particolarmente isolanti che:
 - a. Inibiscono movimenti ionici trans membrana.
 - b. Incrementano in modo considerevole la conduzione elettrica all'interno dell'assone.
2. **NODI DI RANVIER:** non c'è isolamento, si tratta di zone prive di guaina, che consentono quindi la comunicazione ionica fra interno ed esterno della membrana, e ricche di canali ionici per Na^+ e K^+ .

In questo modo assistiamo al salto dell'impulso fra i nodi di ranvier: a livello dei nodi l'impulso si propaga normalmente, a livello della

guaina l'impulso elettrico viaggia all'interno della guaina stessa provocando un FLUSSO DI CORRENTE DECISAMENTE PIU'RAPIDO ED EFFICIENTE.



LA SINAPSI; la sinapsi è la parte finale della struttura dell'assone, rappresenta la parte del neurone addetta alla trasmissione del segnale alle cellule riceventi che la circondano. Spesso il neurone ha numerose sinapsi, è quindi necessario un sistema di controllo della propagazione dello stimolo.

L'impulso viene trasmesso sempre e comunque in un'unica direzione, tuttavia l'obiettivo può essere diverso:

- CELLULA EFFETTRICE che esegue un'azione di risposta allo stimolo ricevuto:
 - MUSCOLARE: esegue una reazione meccanica di risposta.
 - GHIANDOLARE: esegue una azione esocrina o endocrina di risposta allo stimolo.
- NEURONE che trasmette il segnale ulteriormente, la sinapsi in questo caso può essere:
 - ASSODENDRITICA quando si riversa nei dendriti del neurone successivo.
 - ASSOSOMATICA: quando si riversa nel soma del neurone successivo.
 - ASSOASSONICA: quando si riversa nell'assone del neurone successivo.

I dendriti inoltre possono presentare dei rigonfiamenti dove si affacciano con le sinapsi del neurone precedente, sono detti SPINE DENDRITICHE: sono delle strutture molto particolari caratterizzate dalla presenza di un citoscheletro consistente e malleabile grazie alla presenza di proteine associate; queste strutture hanno la capacità di MUTARE LA LORO CONFORMAZIONE PER MIGLIORARE CON L'ETA' LA CAPACITA' DI TRASMISSIONE E IN GENERALE LA CONDUCIBILITA' DELL'IMPULSO FRA I VARI NEURONI.

Le sinapsi possono essere di due tipi:

ELETTRICHE: molto poco diffuse nei mammiferi, sono sinapsi a trasmissione elettrica estremamente rapida, il sistema di comunicazione è costituito di vere e proprie GAP JUNCTIONS che consentono una interazione rapida ed efficace fra le due cellule nervose consecutive, senza alcuna mediazione chimica.

CHIMICHE: sono sinapsi molto più diffuse delle precedenti, il sistema di comunicazione è costituito di tre componenti:

MEMBRANA PRESINAPTICA: a monte di questa struttura si colloca il bottone sinaptico che è caratterizzato dalla presenza di numerose componenti fondamentali per la comunicazione, la trasmissione avviene per vera e propria esocitosi da questa membrana che emette vescicole piene di neurotrasmettitori; si tratta di una sostanza di natura chimica. In vicinanza della membrana plasmatica troviamo:

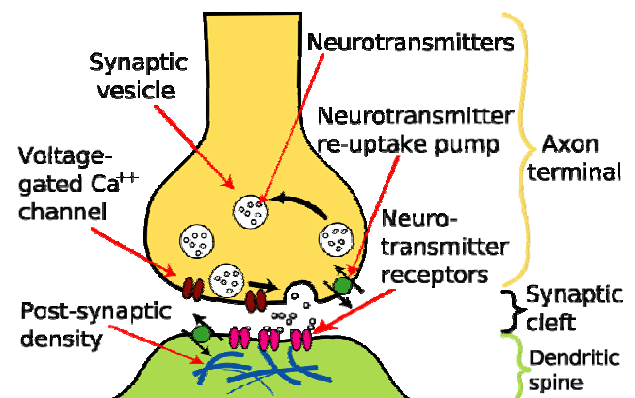
- Vescicole piene di neurotrasmettitore.
- Numerosi mitocondri per fornire energia per la esocitosi delle vescicole stesse.

SPAZIO INTERSINAPTICO di 12 nm circa.

MEMBRANA POST SINAPTICA: presenta una serie di recettori specifici di per il neurotrasmettitore emesso dalla cellula precedente, questi, se stimolati dal legame con un neurotrasmettitore, portano a perturbazione della membrana plasmatica del neurone con conseguente prosecuzione dello stimolo nervoso tramite i meccanismi di polarizzazione sopra descritti.

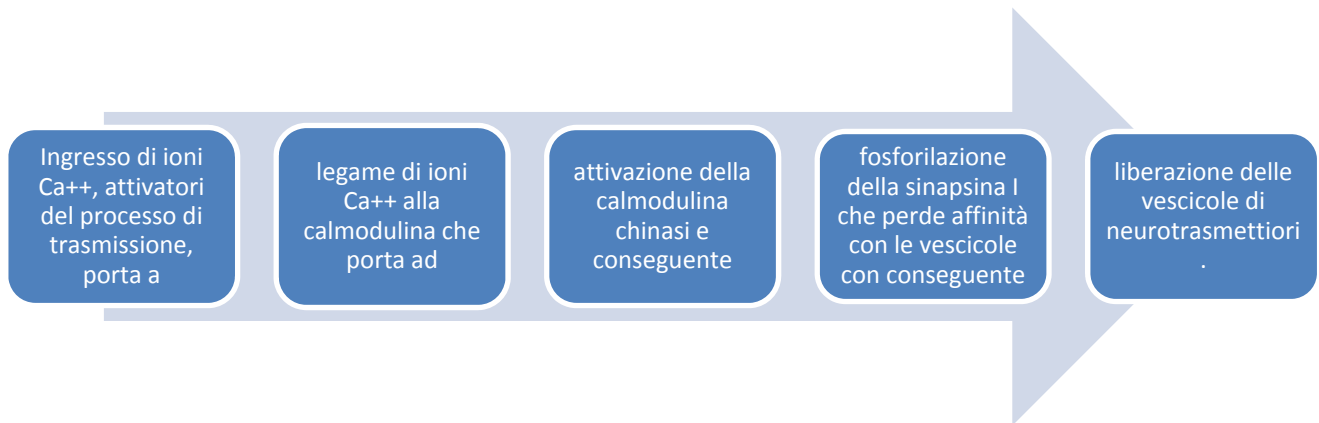
LA SINAPSI CHIMICA in situazione normale presenta una situazione di questo tipo: le vescicole nervose sono avvolte ed unite insieme alla struttura cellulare che le ospita da numerose proteine diverse:

- ACTINA.
- SINAPSINA I: la proteina in assoluto più efficiente e presente, si colloca fra le vescicole e fra le vescicole e la struttura tridimensionale di filamenti, crea una coesione fra tutti questi elementi.
- SINAPTOGMINA.
- RAB 3A.



- SINAPTOFISINA.

Il processo di esocitosi si può riassumere in questo modo:



I NEUROTRASMETTITORI: possono essere molto diversi fra loro, diciamo che a sinapsi diverse corrispondono neurotrasmettitori diversi, in particolare si riconoscono:

- ✚ SINAPSI ECCITATORIE: sono sinapsi che spingono verso la polarizzazione della membrana del neurone successivo.
- ✚ SINAPSI INIBITORIE: sono sinapsi che inibiscono il segnale di trasmissione rilasciando ioni Cl^- nel neurone, queste provocano iperpolarizzazione e conseguente stop dello stimolo nervoso.

L'equilibrio, anche in uno stesso neurone, fra queste due componenti è essenziale per giostrare lo stimolo in modo corretto.

TOSSINE NEURALI: sono tossine, secrete da alcune specie animali, che bloccano l'attività del sistema nervoso e conseguentemente tutto l'apparato muscolare, si ricordano in particolare:

1. TETRODOTOSSINA: la tossina del pesce palla, blocca i canali del sodio impedendo la neurotrasmissione.
2. SOSSITOSSINA: secreta da dinoflagellati marini e cianobatteri marini, colpisce anch'essa i canali del sodio.
3. TOSSINA BOTULINICA: secreta dal clostridium botulinum, un batterio che vive in ambiente anaerobio quindi nei sottovuoti e nei sottoli, è letale perché blocca l'acetilcolina inibendo la contrazione muscolare e portando a paralisi flaccida della muscolatura (non si sviluppa in ambiente acido).

La sinapsi del neurone è avvolta da cellule della glia estremamente importanti a livello funzionale per il sistema nervoso: regolano infatti la funzionalità e la durata dello stimolo nervoso stesso grazie ad un meccanismo di ricaptazione o degradazione del neurotrasmettitore.

SINTESI DEL NEUROTRASMETTITORE: la sintesi del neurotrasmettitore può avvenire in sedi diverse, in particolare un neurotrasmettitore può arrivare:

- ✚ Dal pirenoforo del neurone stesso, questo in particolare per i neurotrasmettitori peptidici (non ci sono strutture di sintesi proteica nell'assone).
- ✚ Dalla sinapsi stessa dove sono presenti numerosi enzimi capaci di sintetizzare i neurotrasmettitori.
- ✚ Dallo spazio intersinaptico per riacquisizione.

Appare evidente che lo stimolo nervoso, provocato dalla presenza del neurotrasmettitore, non può essere continuo nello spazio intersinaptico, è quindi necessario eliminare il neurotrasmettitore in qualche modo, questo può:

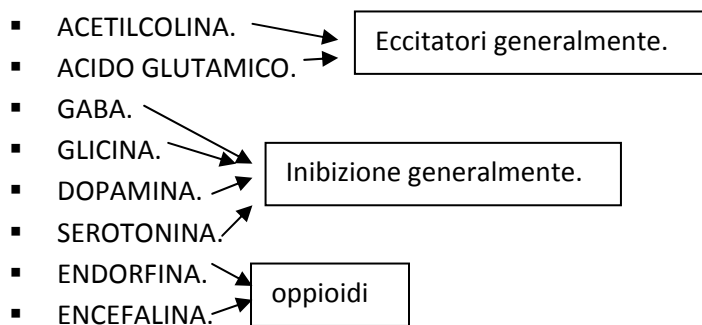
1. Essere catturato dalle CELLULE DELLA GLIA, che in questo caso sono astrociti, e restituito al neurone così com'è o degradato.
2. Essere ricaptato dal bottone sinaptico.

3. Nella fessura sinaptica può essere degradato e parzialmente riciclato; in particolare questo processo avviene nelle strutture nervose del muscolo scheletrico, dove il neurotrasmettitore è l'ACETILCOLINA, questa:
 - a. Viene a contatto nello spazio intersinaptico con l'enzima ACETILCOLINESTERASI che la trasforma in:
 - i. Acetile.
 - ii. Colina.
 - b. La colina entra poi nella sinapsi neuromuscolare per essere di nuovo acetilata ed utilizzata.

LA RECEZIONE del neurotrasmettitore è un processo fondamentale per il neurone, metodi diversi di ricezione del neurotrasmettitore implicano diverse tempistiche della neurotrasmissione, in particolare si ricordano:

- CANALI IONICI: sono un sistema recettoriale estremamente rapido ed efficiente, possono trasmettere direttamente la depolarizzazione della membrana plasmatica, senza nessun tipo di mediazione, si dicono CANALI IONOTROPICI.
- RECETTORI ACCOPPIATI A PROTEINA G: si tratta di recettori accoppiati, per il loro funzionamento, alla attivazione della proteina G e a volte anche alla attivazione di un secondo mediatore per completare l'azione di trasmissione e quindi l'apertura dei canali ionici. Questi recettori sono definiti METABOTROPICI.

Il neurotrasmettitore generalmente ha una data funzione specifica, tuttavia il base al tipo di recettore la funzione può variare in modo radicale:



Una particolare classe di trasmettitori sono sicuramente i NEUROPEPTIDI: si tratta di peptidi sintetizzati a livello del pirofora e che vengono secreti nelle sinapsi, questi hanno una funzione particolare: sono prodotti ad azione paracrina, la loro azione interessa in particolare una deformazione della funzione neuronale a medio-lungo termine, non come i neurotrasmettitori la cui azione è sicuramente più veloce e di effetto meno duraturo.

La presenza di un diverso recettore può portare a delle differenze funzionali di neurotrasmissione molto forti, per esempio per l'acetilcolina esistono due tipi di recettori:

1. NICOTINICO: da una risposta alla acetilcolina:
 - a. Rapida.
 - b. Eccitante = DEPOLARIZZAZIONE.
 Molto presente a livello del muscolo scheletrico.
2. MUSCARINICO: da una risposta:
 - a. Lenta.
 - b. Inibitoria = IPERPOLARIZZAZIONE.

In particolare è molto presente nelle innervazioni del muscolo cardiaco.

IL NERVO: struttura tipica del sistema nervoso periferico, è una struttura allungata formata di numerosi elementi: si definisce FIBRA NERVOSA il prolungamento di un neurone con il suo rivestimento mielinico e NERVO un fascio di fibre nervose. Il prolungamento nervoso che costituisce la fibra può essere di natura

assonica o dendritica. Il nervo inoltre può contenere fibre nervose MIELINICHE, AMIELINICHE O ENTRAMBE (MISTO) e fibre di natura MOTORIA, SENSITIVA O ENTRAMBE (MISTO).

GUAINA MIELINICA: si tratta di strutture di natura cellulare che ricoprono l'intera fibra neurale, si distinguono due tipi di cellule addette alla formazione di tale guaina:

CELLULE DI SCHWANN: nel sistema nervoso periferico.

OLIGODENDROCITI: nel sistema nervoso centrale.

Si definiscono quindi due tipologie di fibre nervose:

1. **MIELINICA:** si tratta di una fibra ricoperta numerose volte dalla membrana della cellula che compone la guaina.
2. **AMIELINICA:** la guaina è comunque presente, ma ricopre la fibra una sola volta.

Il tipo di fibra presente naturalmente influisce in modo diretto sulla velocità dello stimolo e sulla funzione del nervo: una fibra mielinica sarà più adatta alla trasmissione nervosa verso un muscolo, una fibra amielinica invece verso una ghiandola o verso un organo viscerale, naturalmente non è vincolante, ma generalmente è così.

MIELINIZZAZIONE EMBRIONALE: si tratta del processo che porta alla formazione della guaina mielinica intorno alle fibre nervose a partire da una singola cellula normale:

1. La cellula si pone sulla membrana del neurone.
2. Due lembi di citoplasma entrano in contatto da una parte all'altra della struttura del prolungamento nervoso.
3. Uno dei due lembi si insinua sotto l'altro andando a creare una serie di avvolgimenti, anche 20, intorno al prolungamento neuronale.

I prolungamenti che si sviluppano intorno al neurone sono praticamente formati di sola membrana plasmatica, non c'è citoplasma o, se è presente, in quantità infinitesimale.

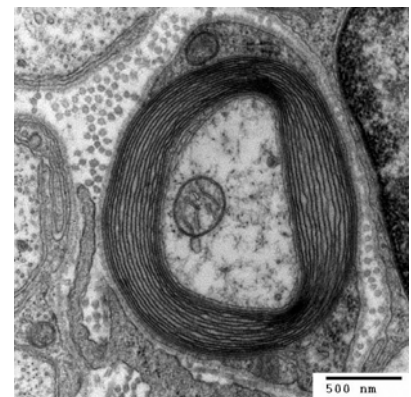
La zona in cui uno dei due lembi passa sotto l'altro e comincia l'avvolgimento, assume il nome di MESOASSONE. A livello istologico questi avvolgimenti sono visibili grazie alla colorazione con osmio.

UNA SOLA CELLULA MIELINICA PUO'AVVOLGERE NUMEROSI PROLUNGAMENTI NEURONALI AL SUO INTERNO ospitandoli nelle invaginazioni della sua membrana, questo sia che si tratti di una cellula di Schwann sia che si tratti di un oligodendrocita.

La mielina ha funzioni di vario tipo e tutte fondamentali per il corretto funzionamento del prolungamento neurale:

- Isola elettricamente il prolungamento consentendo una conduzione più rapida del segnale.
- Impedendo movimenti elettrici trans membrana e aumentando la conducibilità interna, consente un notevole risparmio di energia, non è infatti necessario reintegrare la componente ionica al passaggio dello stimolo.
- Media gli scambi fra la struttura nervosa e l'ambiente esterno.
- Guida la rigenerazione delle fibre nervose dopo un danno.

In particolare per quest'ultima funzione si ha una operatività di questo tipo:



Le componenti delle cellule di rivestimento o mieliniche che consentono loro di svolgere correttamente la loro funzione risiedono nella composizione della membrana principalmente:

1. 79% LIPIDI estremamente alto come livello, sono soprattutto:
 - a. GLICOLIPIDI.
 - b. COLESTEROLO.
 - c. SFINGOMIELINA.
2. 18% PROTEINE valore piuttosto basso.
3. 3% CARBOIDRATI altro valore molto basso.

MEMBRANA BASALE: si tratta della struttura che avvolge tutto il complesso delle fibre, in questo caso prende il nome di ENDONEVRIO. In corrispondenza del nodo di Ranvier le cellule di Schwann si accavallano e non isolano la fibra, in queste zone sono possibili quindi due conformazioni:

- SISTEMA NERVOSO PERIFERICO: il nodo è ricoperto di tessuto connettivo.
- SISTEMA NERVOSO CENTRALE: il nodo non è ricoperto, non c'è tessuto connettivo nel sistema nervoso centrale infatti.

Nelle strutture di superavvolgimento si riconoscono alcuni punti, detti INCISURE DI SCHMIDT-LANTERMAN, ove si colloca una parte di citoplasma funzionale a scambi metabolici fra la cellula e il neurone e l'ambiente esterno.

Nel sistema nervoso centrale si collocano gli OLIGODENDROCITI al posto delle cellule di Schwann; queste cellule:

- Non sono solidali al prolungamento neuronale, si collocano a distanza.
- Sono dotate di numerosi prolungamenti.
- I prolungamenti si espandono in una propaggine appiattita che va ad avvolgere il neurone.

Come per le cellule di Schwann:

1. Si riconoscono delle fibre mieliniche e amieliniche a seconda del numero di avvolgimenti.
2. Un oligodendrocita può avvolgere numerosi prolungamenti neuronali contemporaneamente ospitandoli in invaginazioni citoplasmatiche.

Altro elemento importante relativo alla funzionalità dei neuroni è sicuramente la direzione dell'impulso nervoso: neuroni recettoriali ovviamente porteranno l'impulso in senso unicamente centripeto; neuroni muscolo scheletrici e del sistema nervoso autonomo porteranno il segnale unicamente in direzione efferente.

La differenza a livello di velocità fra fibre mieliniche e amieliniche è notevole:

MIELINICA: oltre 100m/s

AMIELINICA: 0,5-2 m/s

Appare quindi evidente che ci sarà una differenza funzionale enorme fra i due tipi di fibre: le fibre mieliniche andranno a comporre differenti parti nei due sistemi nervosi:

- SNP: nervi cranici e spinali, in particolare il sistema nervoso vegetativo (che si colloca anche nel SNC) e i nervi olfattivi.
- SNC: sostanza bianca, sono organizzati in fasci detti anche fascicoli, bracci, peduncoli, lemnischi.

Le fibre sono classificabili anche in base al loro diametro:

NOME	DIMENSIONE	LOCALIZZAZIONE
FIBRE A	22µm	Nervi motori e sensitivi.
FIBRE B	Meno di 3µm	Nervi pregangliari del SNA
FIBRE C	0,3-0,5µm	Fibre postgangliari efferenti del SNA.

Naturalmente LA DIMENSIONE DELLA FIBRA è DIRETTAMENTE PROPORZIONALE ALLA VELOCITA' DELL'IMPULSO; in particolare il dolore è associato a due fibre nervose diverse:

FIBRE A per il dolore acuto e rapido.

FIBRE C per il dolore cronico e a lungo termine.

Nel sistema nervoso si riconoscono delle aree caratterizzate dalla presenza di numerose zone di contatto fra i neuroni dette NEUROPIILI; si tratta di strutture dove si assiste ad una forte comunicazione interneurale, si trovano soprattutto in corrispondenza dei nuclei nella corteccia e in corrispondenza dei gangli nel midollo spinale.

LE CELLULE DELLA GLIA: sono cellule che circondano i neuroni sia nel sistema nervoso centrale che periferico con numerose diverse funzioni, in generale:

1. Sono da 10 a 50 volte più numerose dei neuroni.
2. Modulano scambi gassosi e nutritivi fra il neurone e il sangue.
3. Collaborano alla riparazione di lesioni.
4. Isolano i neuroni a livello elettrochimico.
5. Rilasciano e assorbono fattori di crescita in base alle necessità.

GLIA = COLLA

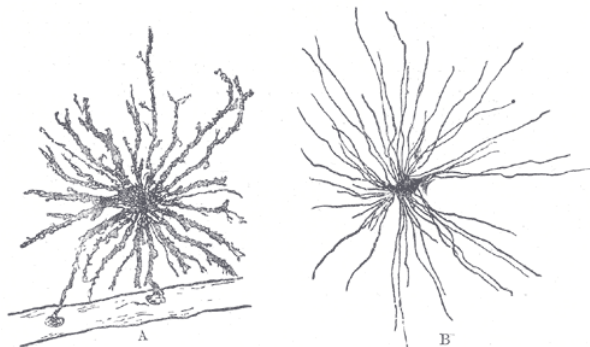
Si riconoscono numerosi tipi di cellule della glia:

✚ CELLULE DI SCHWANN.

✚ OLIGODENDROCITI.

✚ ASTROCITI: sono cellule dotate di prolungamenti che prendono contatto con il neurone, sono classificabili in due categorie:

- FIBROSI: possiedono lunghi prolungamenti e si collocano nella sostanza bianca, i prolungamenti vengono definiti VILLOFILAMENTI.
- PROTOPLASMATICI: sono più grandi e più tozzi immersi nella sostanza grigia e in corrispondenza dei neuropili.



Queste cellule sono distinguibili dalle cellule nervose normali perché secernono una proteina particolare detta GFAP = PROTEINA FIBRILLARE ACIDA GLIALE.

Sono molto ricche di giunzioni GAP per rendere la comunicazione più rapida.

RACCHIUDONO LA SINAPSI chimica e hanno una funzione fondamentale regolativa dello stimolo nervoso, in due sensi:

- REGOLAZIONE IONICA nell'interstizio d'azione.
- RIMOZIONE DEI NEUROTRASMETTITORI e loro restituzione al neurone.

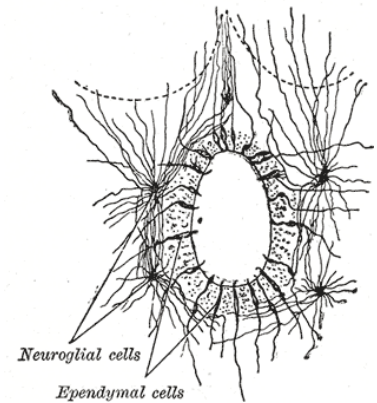
Si instaurano tipicamente delle relazioni fra NEURONI, ASTROCITI E VASI SANGUIGNI, queste sono funzionali a:

- REGOLAZIONE DEGLI SCAMBI tramite trasferimento ed elaborazione di sostanze.
- FORMAZIONE DELLA BARRIERA EMATO-ENCEFALICA funzionale all'isolamento del sangue rispetto alle cellule nervose, contribuiscono alla sua formazione tre elementi:
 - Astrocita.
 - Membrana basale.
 - Endotelio del vaso interessato.

✚ **CELLULE EPENDIMALI O EPENDIMOCITI:** sono cellule che rivestono le cavità del SNC dette anche cavità ependimali, si tratta di tutte quelle strutture cave presenti nel SNC e piene di liquor, queste cellule vanno a formare un rivestimento unicellulare. Le cellule in questione sono caratterizzate da:

- STRATO APICALE CILIATO.
- STRATO BASALE CON PROLUNGAMENTI che si inseriscono nel sistema nervoso.

Contribuiscono alla formazione del liquor, e si trovano quindi a rivestire tutte le cavità in cui si colloca, queste zone di sintesi sono dette **CORIOIDEI**, alla formazione del liquor collaborano anche i vasi che vascolarizzano tali zone. È importante sottolineare che ossigenazione e nutrimento delle cellule cerebrali sono funzioni svolte dal sangue a cui il liquor contribuisce in modo minimo.



GLI EPITELI SENSORIALI: si tratta di EPITELI SPECIALIZZATI NELLA RECEZIONE E NELLA INTERAZIONE CON IL SISTEMA NERVOSO essi sono in diretto rapporto con la fibra nervosa afferente. A livello morfologico si distinguono chiaramente:

- ❖ **SPECIALIZZAZIONE APICALE** caratterizzata da strutture di relazione con l'ambiente esterno come microvilli, cuticole, stereo ciglia, chino ciglia.
- ❖ **SPECIALIZZAZIONE BASALE** che altro non è se non la presa di rapporto diretta con il prolungamento neuronale.

Questo tipo di cellule è molto diffuso nel corpo umano in particolare si ricorda che appartengono a tale categoria:

1. **CELLULE DELLE PAPPILLE GUSTATIVE:** collocate sulla superficie della lingua, sono organizzate in calici gustativi composti di fibre che convergono sia a monte che a valle della struttura, a monte si colloca una ristretta area di contatto con l'esterno, a valle una ristretta zona di contatto con le fibre nervose. Nelle bande alternate si riconoscono strutture sensoriali e di sostegno.
2. **CELLULE ACUSTICHE ESTERNE:** ricevono stimoli acustici, sono molto simili alle prime in termini strutturali.
3. **CELLULE SENSORIALI VESTIBOLARI:** sono le cellule dell'organo dell'equilibrio, sono ricoperte in modo variabile di terminazioni nervose, ricevono numerosissimi stimoli contemporanei.

Esistono inoltre alcune strutture specializzate nella recezione di stimoli in date zone del corpo umano, in particolare:

✚ **PAPPILLE DERMICHE:** sono le zone di contatto fra derma ed epidermide, sono ondulate per aumentare la superficie di scambio fra i due tessuti diversi, spesso i recettori nervosi si collocano in quest'area; in particolare i cosiddetti **CORPUSCOLI O DISCHI TATTILI DI PINKUS**, sono raggruppamenti di corpuscoli di Merkel che vanno a comporre veri e propri organi recettivi, si tratta di **ARBORIZZAZIONI DI TERMINAZIONI NERVOSE CHE VANNO AD INNERVARE OGNI SINGOLA CELLULA DI MERKEL** presente. Si trovano negli strati profondi dell'epidermide e sono strutture **UNICAMENTE RICETTIVE**.

✚ **CELLULE DI MEISSNER:** sono meccanorecettori con elevata sensibilità discriminativa presenti nelle mani, in particolare grazie a tali recettori è possibile distinguere a livello dei polpastrelli fra strutture diverse anche di dimensioni minime. A livello fisico sono **CORPUSCOLI OVOIDALI** in cui terminazioni nervose sono intervallate da lamine citoplasmatiche di cellule di sostegno. Le lamelle citoplasmatiche sono perpendicolari all'asse longitudinale del corpuscolo. Si trovano:

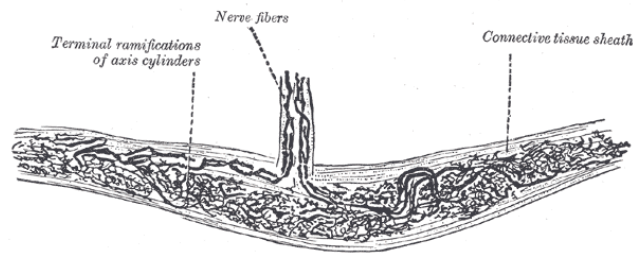
- Nelle papille dermiche.

- Sul palmo della mano.
- Sulla pianta del piede.
- Sulle labbra.
- Sui genitali esterni.

✚ **CORPUSCOLI DI PACINI:** sono recettori di forma ovale costituiti di una terminazione nervosa inclusa in una struttura di sostegno che forma una serie di cerchi concentrici intorno alla fibra stessa. Sono estremamente sensibili a stimoli di vibrazione, si trovano:

- Ipoderma.
- Mucose.
- Mesentere: punto di contatto fra i due fogli del peritoneo.

✚ **CORPUSCOLI DI RUFFINI:** formazioni appiattite con un rivestimento connettivale nel quale si situano le terminazioni nervose, sono associati ai corpuscoli di Pacini in zone glabre della cute, sono estremamente sensibili a STIRAMENTO E PRESSIONE cioè a spostamenti tangenziali alla cute.



✚ **CORPUSCOLI DI KRAUSE O CLAVE DI KRAUSE:** sono simili ai corpuscoli di Pacini a livello strutturale, ma sono di dimensioni minori, in particolare si collocano:

- Sui genitali esterni.
- Sulla mucosa della lingua.
- Sulla cute del capezzolo.

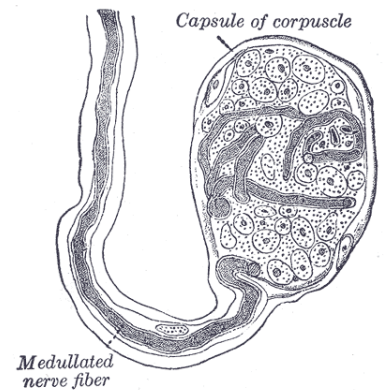
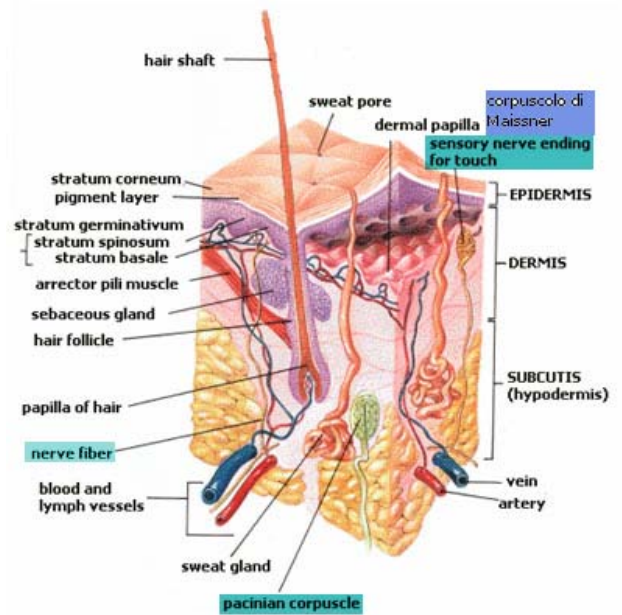
✚ A livello muscolare si riconoscono altri due tipi di strutture recettoriali estese:

- **FUSO NEUROMUSCOLARE.**
- **ORGANO MUSCOLOTENDINEO DEL GOLGI.**

IL RIVESTIMENTO ESTERNO DEL NERVO: i nervi nel sistema nervoso periferico sono ricoperti di tessuto connettivo, in particolare si riconoscono diversi livelli di rivestimento:

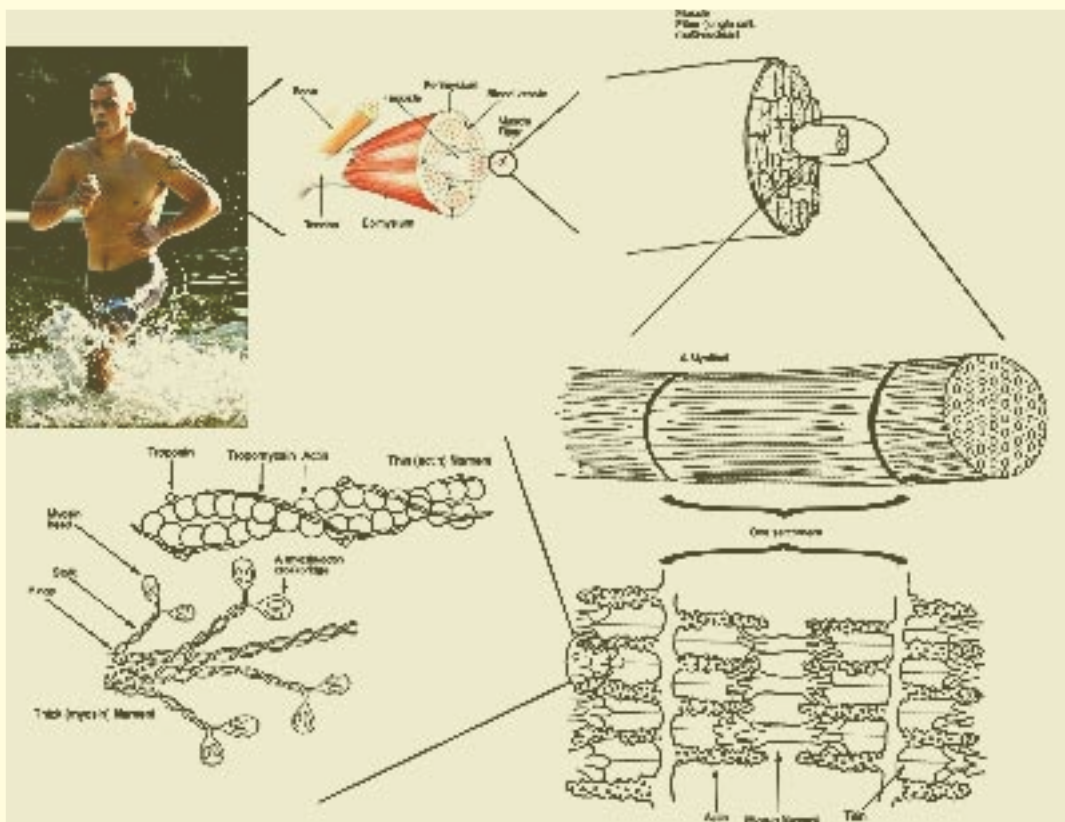
1. EPINEVRIO: tessuto connettivo di rivestimento esterno che avvolge l'intero nervo.
2. PERINEVRIO: si tratta di setti di connettivo che ramificano dall'epinebrio e coprono gruppi di fibre nervose.
3. ENDONEVRIO: si tratta di strutture connettivali che vanno a coprire la singola fibra nervosa.

In microscopia ottica nell'osservazione della fibra vediamo una struttura assonica colorata in rosa e un manicotto bianco di connettivo.



7

il tessuto muscolare



IL TESSUTO MUSCOLARE:

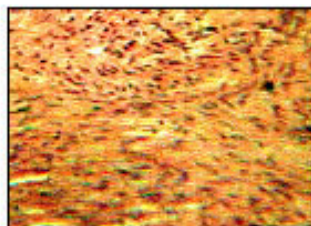
Il tessuto muscolare è un tessuto molto presente nel corpo umano e si divide sostanzialmente in tre grandi categorie, distinte a livello istologico e funzionale:

1. **TESSUTO MUSCOLARE STRIATO SCHELETRICO:** si tratta del tessuto muscolare che principalmente, ma non solo, è associato all'apparato locomotore tramite i tendini e le ossa, viene così definito perché al microscopio ottico ed elettronico presenta una bandatura molto evidente. A livello muscolare scheletrico le cellule sono organizzate in strutture ben definite dette **SINCIZI: strutture formate dalla fusione di più cellule, sono quindi plurinucleate, di grosse dimensioni all'interno delle quali si collocano le strutture atte alla contrazione; sono caratterizzate da:**
 - Grosse dimensioni, fino ai centimetri di lunghezza.
 - Nuclei posti in periferia rispetto alla struttura contrattile molto estesa e centrale.
 - Innervate dal sistema nervoso di relazione, fanno parte quindi del sistema muscolare "volontario".
2. **TESSUTO MUSCOLARE STRIATO CARDIACO:** il sistema, nonostante la somiglianza istologica della struttura, è molto diverso da quello del muscolo striato scheletrico ed è organizzato in cellule distinte associate da numerosi complessi giunzionali fra loro. In questo caso le singole cellule prendono il nome di cardiomiociti, e sono caratterizzate da:
 - Presenza di un solo nucleo, massimo due.
 - Nucleo in posizione centrale rispetto alla cellula.
 - Innervazione del sistema nervoso autonomo o vegetativo.
 - Forma cilindrica.
3. **TESSUTO MUSCOLARE LISCIO:** privo di bande, si tratta di una struttura di cellule ammassate fra loro che si contraggono in modo autonomo, sono caratterizzate da:
 - Forma fusata.
 - Contrazione controllata da:
 - Stimolo nervoso.
 - Stimolo ormonale (in particolare contrazione della muscolatura uterina durante il parto = ossitocina)
 - Nucleo a bastoncino.

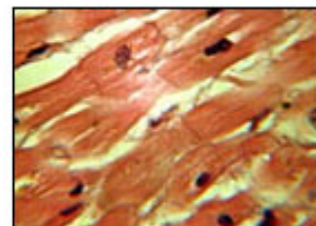
Naturalmente anche in presenza di singole cellule devono esistere dei dispositivi giunzionali sia per regolare la sincronia del movimento, sia per regolare gli scambi metabolici fra le cellule, la forma delle singole cellule è funzionale proprio a questo.



Skeletal muscle



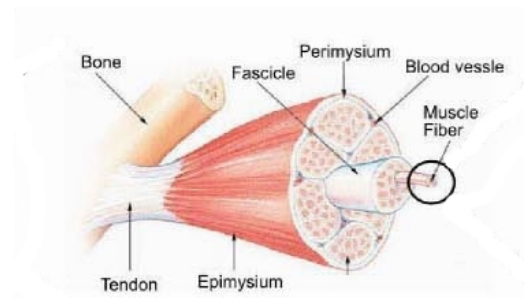
Smooth muscle



Cardiac muscle

IL MUSCOLO SCHELETRICO: si tratta di muscoli associati all'apparato scheletrico e locomotore anche se non solo (basti pensare al sistema di deglutizione). Le fibrille muscolari vere e proprie sono circondate da strati di tessuto connettivale strutturati in questo modo:

- **EPIMISIO:** è una struttura connettivale fibrosa che ricopre l'intero muscolo e lo mette in comunicazione e si continua nel tendine, inoltre invia dei setti di connettivo verso l'interno della struttura del muscolo.
- **PERIMISIO:** si tratta della formazione del setto connettivale nel muscolo, avvolge un gruppo di fibre.
- **ENDOMISIO:** si tratta della struttura connettivale più piccola che si insinua fra le singole fibre avvolgendole una ad una.
- **LAMINA BASALE GLICOPROTEICA:** riveste ogni singola fibra muscolare del muscolo mediando il contatto con la capsula connettivale.



A livello istologico si riconoscono in modo molto chiaro due tipologie di fibre di colore diverso, chiare e scure: la differenza a livello cromatico è data dalla diversa quantità di MIOGLOBINA presente nelle singole fibre, questa è una struttura proteica monomerica capace di trasportare una sola molecola di ossigeno (un solo EME), come l'emoglobina è una cromoproteina. Sono quindi distinguibili fibre:

- **BIANCHE:** sono fibre di colore chiaro contenenti, quindi, meno mioglobina, sono caratterizzate da:
 - Capacità di contrazione rapida.
 - Poca resistenza allo sforzo prolungato.

Queste fibre sfruttano principalmente come fonte di energia la glicolisi garantendo in questo modo una contrazione veloce e non prolungata nel tempo visto soprattutto l'accumulo di acido lattico che generano (acidosi metabolica).

- **ROSSE con elevata concentrazione di mioglobina,** sono caratterizzate da:
 - Contrazione più lenta.
 - Elevata resistenza allo sforzo prolungato.

Queste fibre sfruttano un sistema di catabolizzazione ossidativa, necessitano quindi di discrete quantità di ossigeno per funzionare.

I due tipi di fibre sono presenti in tutti i muscoli scheletrici in percentuali diverse a seconda dell'individuo e del singolo caso. A livello strutturale si compenetrano nella fibra muscolare.

Una caratteristica fondamentale del tessuto muscolare è che può ricostruirsi, entro certi limiti, in seguito ad un danno, sono quindi presenti delle **CELLULE STAMINALI** dette **CELLULE SATELLITE**, queste si collocano fra la membrana del sincizio muscolare e la membrana basale che la separa dall'endomisio, queste cellule sono caratterizzate da forma fusata e nucleo centrale.

IPERTROFIA MUSCOLARE si tratta del fenomeno di accrescimento della muscolatura a livello di volume, la fibra stessa aumenta, in questo caso, le sue dimensioni: in questo processo si ha specializzazione e fusione delle cellule staminali delle muscolo alle fibre presenti così da:

- Aumentare la superficie plasmatica della fibra.
- Aumentare la produzione proteica delle fibrille necessarie alla contrazione.

In queste particolari strutture fibrose muscolari si definiscono:

1. **SARCOLEMMMA:** la membrana che ricopre tutta la struttura della fibra polinucleata.
2. **SARCOPLASMA.** Citoplasma della struttura polinucleata.

Ogni fibra muscolare a livello di dimensioni presenta:

- 150 µm di diametro.
- Lunghezza variabile fino al centimetro, ma solitamente millimetro.

TUBULI T: invaginazioni che dalla plasmalemma si sviluppano in profondità nel sarcoplasma, sono funzionali alla trasmissione del messaggio all'interno della fibra fino alle strutture contrattili.

MIOFIBRILLA: si tratta della struttura formata da microfilamenti contrattili di actina e miosina con le proteine ad essa associate o accessorie.

RETICOLO SARCOPLASMATICO: si tratta del reticolo endoplasmatico liscio specializzato delle fibre muscolari, questo è estremamente sviluppato in tutto il sarcoplasma e funge da magazzino di ioni Ca^{++} per la contrazione muscolare.

Nel complesso la cellula muscolare è quindi organizzata in questo modo:

- ❖ **TUBULI T** che si insinuano nella struttura fibrosa.
- ❖ **CISTERNE TERMINALI** che sono cavità di reticolo endoplasmatico liscio che si collocano in corrispondenza e parallele al tubulo T.
- ❖ **TUBULI** di reticolo endoplasmatico liscio che si collocano perpendicolarmente alle cisterne terminali e al tubulo T.

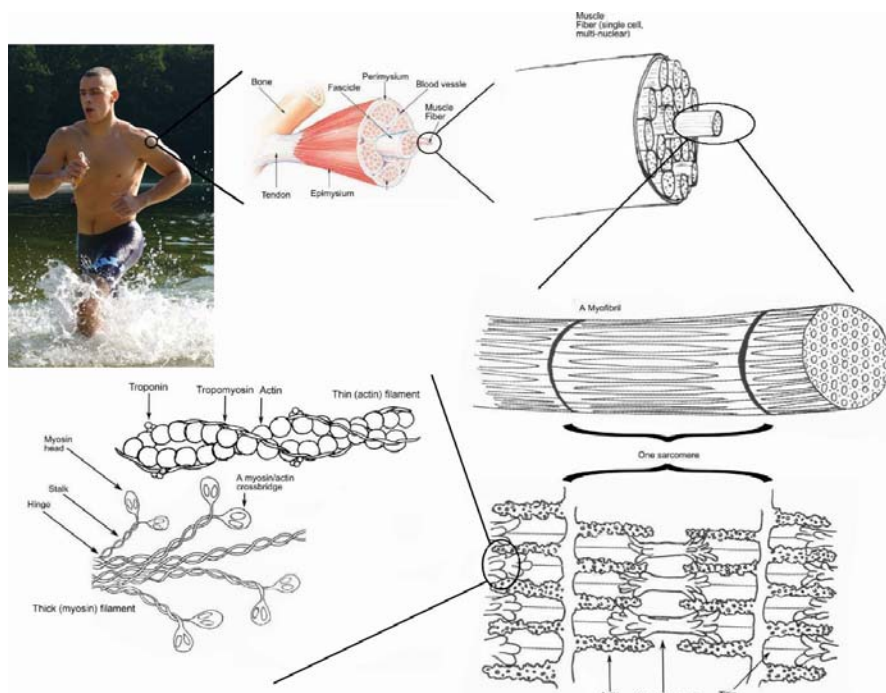
La struttura formata da due cisterne terminali e dal tubulo T prende il nome di **TRIADE**.

Nella fibra a livello sarcoplasmatico si trovano altre strutture molto sviluppate e importanti:

- **DEPOSITI ENERGETICI** essenziali per la contrazione sono:
 - Gocce lipidiche.
 - Granuli di glicogeno.
- **MITOCONDRI** essenziali per trasformare i depositi in energia utile.
- **OSSIGENO** che viene immagazzinato tramite la mioglobina.

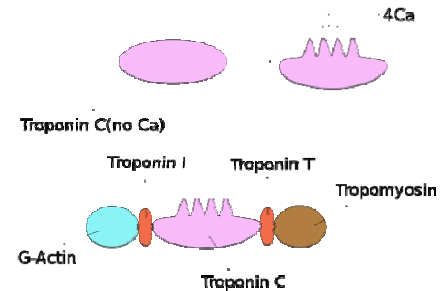
STRUTTURA DELLE MIOFIBRILLE: si tratta di fasci di filamenti contrattili e proteine accessorie che si collocano nel sarcoplasma occupandone gran parte, sono composte di:

- **FILAMENTI SOTTILI:** sono filamenti di actina associati a due proteine funzionali al meccanismo di contrazione muscolare:
 - Troponina.
 - Tropomiosina.
- **FILAMENTI SPESSI:** sono filamenti composti di 200-300 unità di miosina associate in un filamento unico.



Già al microscopio ottico è possibile distinguere la differenza fra le bande che compongono la struttura della miofibrilla, in ogni caso le componenti proteiche presenti sono:

1. ACTINA (5nm di spessore, 1 μ m di lunghezza): si presenta in forma filamentosa come una collana di perle strutturata ad elica, tale elica è percorsa da un solco che ne segue lo sviluppo fino alla fine; a tale struttura sono associate due proteine fondamentali:
 - a. TROPOMIOSINA: proteina fibrosa lunga che si situa in prossimità del solco della struttura ad elica della actina filamentosa, in situazione normale, cioè non di contrazione, è lievemente discostata da esso.
 - b. TROPONINA: è una proteina costituita da tre subunità dette I, T e C; in particolare:
 - i. SUBUNITÀ C: svolge un ruolo fondamentale nel processo di contrazione associandosi allo ione Ca⁺⁺.
 - ii. SUBUNITÀ T: si lega alla tropomiosina.
 - iii. SUBUNITÀ I: diminuisce l'attività ATPasica del processo legandosi all'actina.
2. MIOSINA II: (15nm di spessore, 1.5 μ m di lunghezza) è la miosina tipica delle fibre muscolari striate, ma si trova anche in strutture non muscolari, è costituita di due subunità entrambe composte di una parte fibrosa e di una globulare:
 - a. Le componenti fibrose delle due subunità si associano ad alfa elica.
 - b. Le due parti globulari si associano insieme ad una estremità della proteina.



Per quanto riguarda le collocazioni non muscolari della miosina II è importante sottolineare come sia fondamentale, per esempio, nel fenomeno della citodieresi: va a formare infatti con la miosina l'anello contrattile che consente la divisione cellulare.

La struttura della miosina II si può classificare in due modi diversi:

1. Si riconoscono due catene pesanti, formate dalla componente fibrosa e parte della componente globulare della proteina, e quattro catene leggere, che vanno a formare parte della struttura globulare.
2. Si può classificare anche in base alla reazione che ha rispetto ad enzimi litici particolari quali:
 - a. TRIPSINA: taglia la struttura fibrosa a metà.
 - b. PAPAINA: taglia la proteina in corrispondenza dell'attacco della testa globulare con la parte fibrosa.

Quindi complessivamente si riconoscono alcune parti fondamentali:

- MEROMIOSINA LEGGERA: metà della proteina tagliata dalla tripsina priva di teste globulari.
- MEROMIOSINA PESANTE: metà della miosina II comprendente le teste globulari, in particolare si può suddividere ulteriormente in:
 - S2: parte fibrosa.
 - S1: parti globulari.

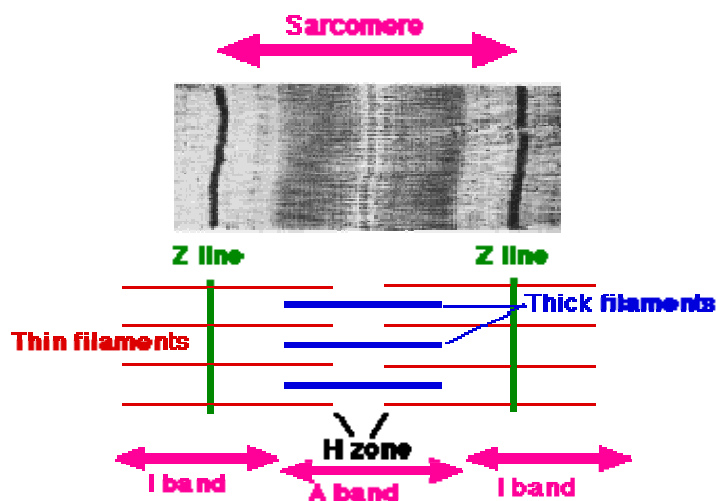
Il punto di lisi della tripsina è un punto fondamentale per il funzionamento della proteina stessa (contrazione).

IL SARCOMERO: il sarcomero è definibile come l'unità morfofunzionale contrattile del muscolo scheletrico, si ripete sempre uguale in serie a livello della miofibrilla ed è compreso fra due linee Z consecutive.

Questa struttura, composta di actina e miosina, presenta delle colorazioni particolari che individuano delle regioni peculiari definite generalmente BANDE:

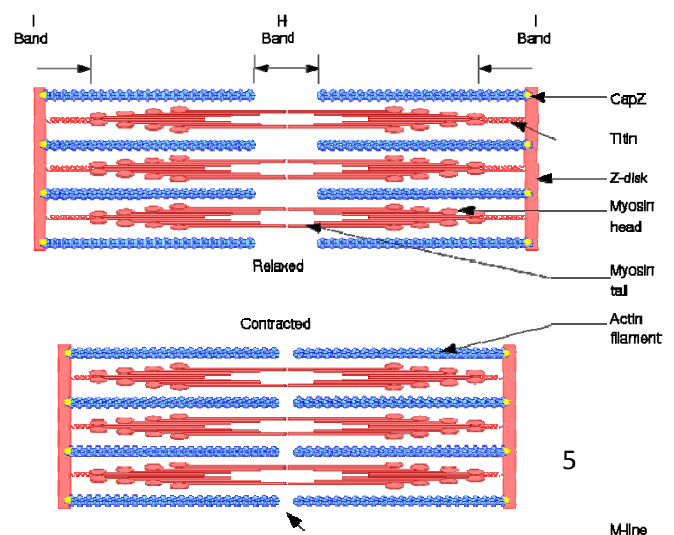
- ✚ BANDA I: (lunghezza $0.8\mu\text{m}$) si tratta di filamenti di actina di colorazione chiara, la banda presenta una linea più scura mediana definita linea Z. Tale linea è una struttura fondamentale per il funzionamento della contrazione muscolare, in particolare ad essa sono associati i filamenti di actina tramite una proteina di adesione, l' α actinina. Rispetto alla linea Z i microfilamenti di actina si situano in modo simmetrico: filamenti a destra e a sinistra della linea rivolgono ad essa la medesima polarità.
- ✚ BANDE A: (lunghezza $1.5\mu\text{m}$) si tratta di strutture di filamenti spessi di miosina, come già sottolineato possono essere composti di 200-300 molecole; la struttura della fibra spessa è costituita in questo modo:
 - ZONA CENTRALE: è formata dalle componenti fibrose della MIOSINA II.
 - ZONE PERIFERICHE: sono composte dalle componenti globulari della MIOSINA II, queste interagiscono attivamente con i filamenti di actina.
 Quindi complessivamente metà delle molecole che compongono il filamento sono rivolte da un lato, metà dall'altro.
- ✚ BANDA H: i filamenti di actina e miosina si interdigitano parzialmente nella zona della banda A, questo fa sì che all'interno della banda A siano riconoscibili due zone: una periferica, dove avviene la sovrapposizione dei filamenti, e una centrale, dove actina e miosina non si sovrappongono, detta appunto BANDA H.
- ✚ In prossimità della banda H è visibile una struttura proteica che tiene a registro i filamenti spessi detta linea M, si tratta di filamenti che congiungono trasversalmente i filamenti spessi.

Complessivamente quindi il sarcomero è la struttura di bande I, A e H compresa fra due linee Z; la sua lunghezza è di $2-3\mu\text{m}$.



LA CONTRAZIONE: la contrazione del muscolo interessa per prima cosa la struttura del sarcomero, a livello visivo durante tale processo notiamo:

1. Accorciamento della banda I che penetra nella banda A.
2. Accorciamento della banda H che però rimane sempre presente: i filamenti di actina legati alle due linee Z diverse non entrano mai in contatto fra loro.
3. Le bande A rimangono invariate.
4. Le linee Z si avvicinano.



La trasmissione dell'impulso nervoso contrattile arriva al muscolo grazie alla terminazione nervosa muscolare detta PLACCA MOTRICE, il neuro mediatore utilizzato è l'acetilcolina, il processo avviene in questo modo:



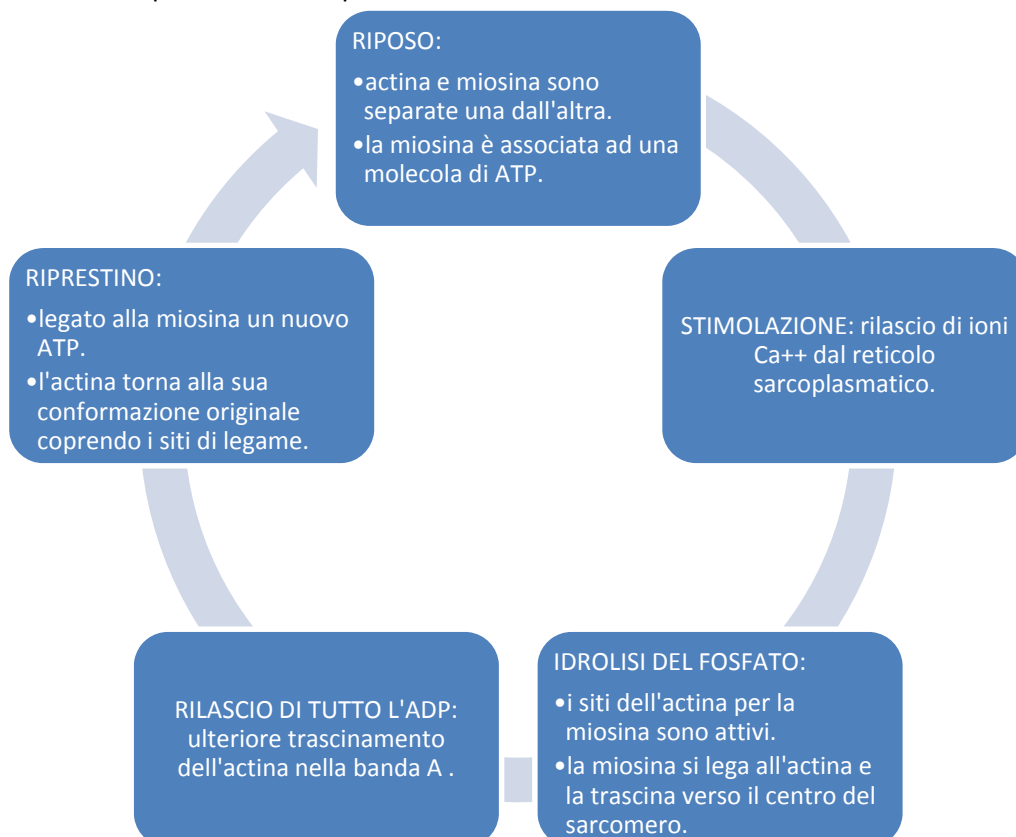
Il meccanismo della contrazione interessa tutte le componenti proteiche associate all'actina, in particolare il rilascio degli ioni calcio ha il seguente effetto a cascata:

🚦 **ATTIVAZIONE DELLA TROPONINA.**

🚦 **CAMBIO CONFORMAZIONALE DELLA TROPOMIOSINA.**

🚦 **ESPOSIZIONE DEI SITI ATTIVI DI LEGAME CON LA MIOSINA.**

Il cambiamento conformazionale della tropomiosina la spinge a spostarsi nella zona del solco dell'elica, questo spostamento espone i siti attivi per la miosina e consente la reazione di scorrimento.



IL RIGOR MORTIS: dopo la morte si ha una graduale e rapida diminuzione del livello di ATP presente, in questo modo risulta impossibile per il sistema della contrazione la sostituzione dell'ATP associato alla miosina, quindi tutto il meccanismo si blocca portando a rigidità muscolare.

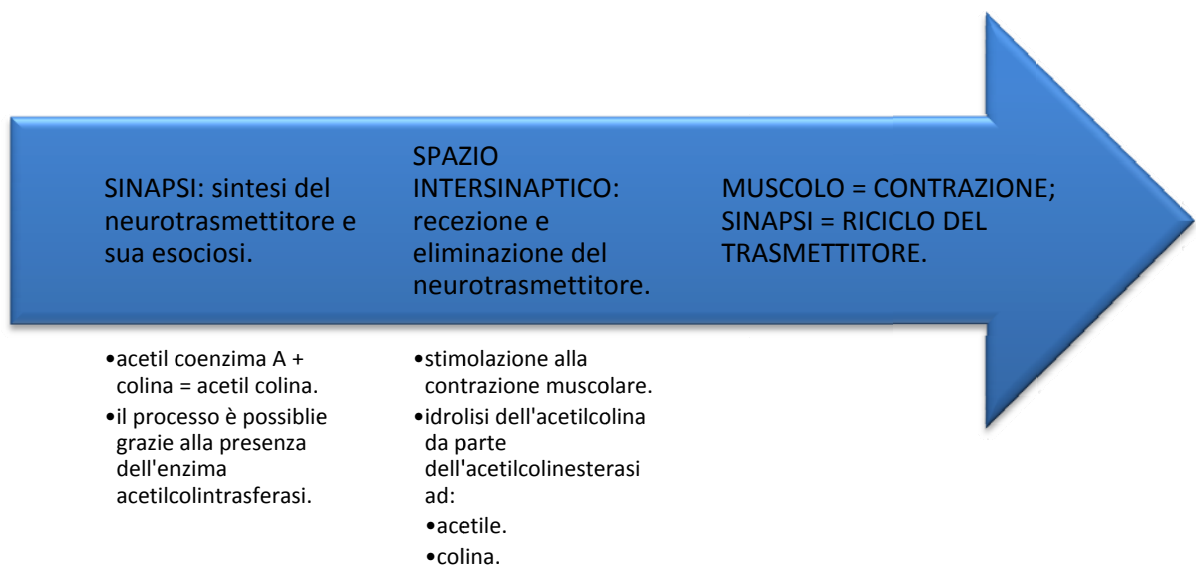
IL COSTAMERO: si tratta di una struttura fondamentale per la contrazione e in particolare per la **trasduzione delle forze** che essa genera, è una struttura composta di numerose proteine che consente il collegamento fra le miofibrille e il sarcolemma e quindi la comunicazione dell'impulso, tramite i tendini, alle ossa. In particolare tale struttura è formata di:

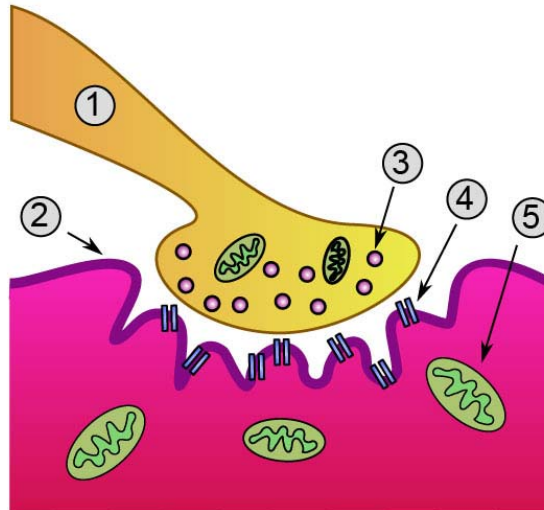
- Proteine di membrana di collegamento con la rete interna di trasduzione:
 - Sarcoglicani.
 - Distroglicani.
- Proteine legate alle miofibrille e al sarcolemma tramite le proteine di collegamento.
 - Distrofina.
 - Actina citoscheletrica.
 - Desmina.

Nella struttura della fibra muscolare la triade esterna alla miofibrilla si trova esattamente in corrispondenza del confine fra la banda I e la banda A.

Le terminazioni nervose associate alla muscolatura scheletrica sono sostanzialmente tre e differiscono fra loro a livello funzionale:

1. TERMINAZIONI EFFERENTI AL SISTEMA NERVOSO: PLACCA MOTRICE, si tratta di una fibra motrice efferente, una terminazione assonica motoria che prende contatto con il sarcolemma. In prossimità del contatto la fibra nervosa perde il rivestimento mielinico e si innesta sulla fibra essendo ricoperta di un solo strato di membrana, non perde quindi il contatto con la cellula di Schwann, che viene definita in questo caso cellula Schwann terminale o cellula di telogia. L'estroflessione dell'assone, cioè la sinapsi in definitiva, alloggia in una cavità posta sul sarcolemma che genera da un inspessimento del sarcolemma stesso detto SUOLA TERMINALE, a questa struttura di membrana si associano numerosi nuclei detti NUCLEI DELLA SUOLA, queste depressioni ospitano ulteriori invaginazioni di membrana nelle quali si trovano numerosi recettori per l'acetilcolina. Il processo di trasmissione procede in questo modo:

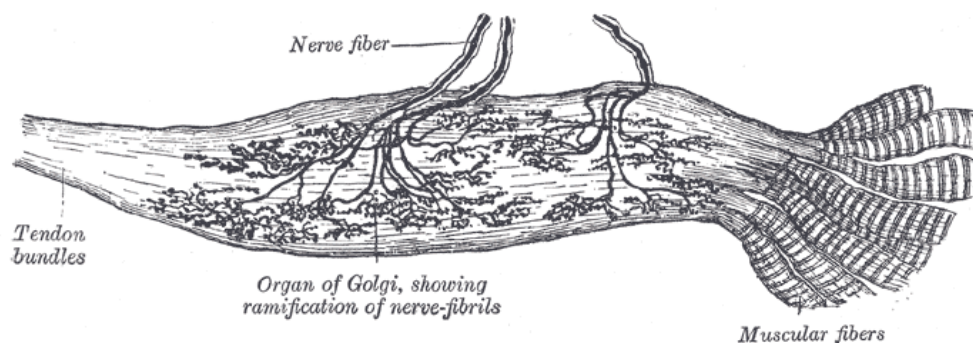




2. TERMINAZIONI AFFERENTI AL SISTEMA NERVOSO: sono di due tipi, in particolare si riconoscono:
- FUSI NEUROMUSCOLARI: associati al muscolo stesso, registrano e inviano al cervello informazioni relative a:
 - Allungamento della fibra.
 - Velocità dell'allungamento della fibra.

La struttura è piuttosto complessa, si tratta di una fibra specializzata associata a terminazioni nervose che si colloca fra le altre miofibrille contrattili ma è separata da esse da strutture capsulari connettivali adatte, si riconoscono quindi:

 - FIBRE EXTRAFUSALI che si collocano all'esterno della fibra stessa.
 - FIBRE FUSALI: si collocano nella fibra e sono associate a fibre di natura nervosa funzionali alla recezione dello stimolo muscolare.
 - ORGANI MUSCOLOTENDINEI DEL GOLGI: associati ai tendini, inviano informazioni al cervello relativamente allo stato di tensione del muscolo.
Si tratta di una struttura di fibre mieliniche che ramificano innervando la parte connettivale del tendine in vicinanza del muscolo.



MUSCOLO CARDIACO:

Il muscolo cardiaco è un muscolo striato a contrazione involontaria, costituito di singoli elementi cellulari di forma cilindrica caratterizzati da:

- Presenza di numerosi dispositivi giunzionali.
- Forma cilindrica con eventuali diramazioni ad Y sulla parte terminale (migliora il livello di interrelazione fra le cellule).

- Generalmente un solo nucleo o due al massimo.

Queste cellule vengono chiamate CARDIOCITI o CARDIOMICITI.

IL CUORE è un organo piccolo ma complesso, diviso in quattro cavità complessivamente, due atri e due ventricoli, generalmente la struttura atriale è più robusta e presenta delle cellule più grandi. La sua struttura muscolare è organizzata in modo da creare dei fascetti contrattili che si adattino perfettamente alla superficie contrattile e lavorino insieme nel trasporto dello stimolo alla contrazione: complessivamente quindi i fasci di miofilamenti non formano unità miofibrillari distinte. La cavità che ospita il cuore è organizzata in tre strati:

1. SIEROSA VISCERALE o PERICARDIO VISCERALE o EPICARDIO, aderisce al muscolo cardiaco ed è a sua volta divisibile in:
 - a. Pericardio sieroso, che avvolge la struttura del cuore.
 - b. Pericardio parietale, che ricopre la superficie della cavità.
2. MIOCARDIO struttura intermedia muscolare e ghiandolare, si riconoscono due componenti:
 - a. CONNETTIVALE: costituita di vasi e nervi.
 - b. CELLULARE specializzata in due distinte funzioni:
 - i. Secrezione endocrina svolta in particolare dagli atri del cuore.
 - ii. Contrazione muscolare, si tratta infatti di cellule muscolari modificate. La conduzione dell'impulso fino al cuore procede in questo modo:
 1. Nodo seno atriale.
 2. Nodo atrio ventricolare.
 3. Branche destra e sinistra del fascio atrioventricolare di Hiss.
 4. Miocardio contrattile.

Al funzionamento del muscolo cardiaco contribuiscono due componenti nervose con funzionalità diversa:

- INSORGENZA DELL'IMPULSO CARDIACO SPONTANEO è data dalla contrazione spontanea della struttura di conduzione dell'impulso del cuore, in particolare trae origine dal nodo seno atriale.
- REGOLAZIONE DEL BATTITO CARDIACO è data dall'azione del sistema nervoso autonomo.

Le cellule cardiache del miocardio producono un solo ormone detto ORMONE NATRIURETICO ATRIALE: questo agisce sulla regolazione della escrezione renale dello ione sodio; tale secrezione ormonale endocrina avviene a livello DEGLI ATRI DEL CUORE e del SETTO INTERVENTRICOLARE, agisce a livello renale provocando complessivamente:

- ✚ Aumento dell'eliminazione renale del sodio.
- ✚ Aumento della diuresi.
- ✚ Abbassamento della pressione sanguigna.

Tale ormone viene secreto in particolare in caso di distensione atriale che è generalmente dovuta ad un eccesso di volume plasmatico.

Il cuore è innervato dal sistema nervoso autonomo, alla sua regolazione contribuiscono sia il sistema nervoso ORTOSIMPATICO, con azione di stimolazione, sia quello PARASIMPATICO, con azione inibitoria.

A livello delle miofibrille si notano delle differenze rispetto al muscolo scheletrico nonostante si tratti in entrambi i casi di muscolo striato:

- I tubuli T penetrano nella struttura del muscolo come nel tessuto muscolare scheletrico.
- Il CITOPLASMA è caratterizzato dalla presenza di:
 - Numerosi mitocondri di dimensioni elevate.
 - Accumuli di nutrienti come lipidi e glicogeno.
 - Mioglobina.
 - Tutti gli organuli convenzionali

- Essendo delle cellule perenni i cardiomiociti presentano anche depositi di lipofuscine.
- Il RETICOLO SARCOPLASMATICO presenta delle caratteristiche particolari in questo caso:
 - Non ci sono cisterne terminali vere e proprie, ma solo degli abbozzi, la triade non esiste, al massimo in sezione è visibile una diade formata da un tubulo T e un abbozzo di cisterna terminale.
 - Il tubulo T penetra nella struttura muscolare non in corrispondenza del confine fra banda I e banda A, ma in corrispondenza della linea Z.

È indispensabile per la struttura del cuore mantenere un elevato livello di contatto fra le cellule che lo compongono, la contrazione deve infatti essere, ai fini della sopravvivenza:

- Continua, per tutta la durata della vita dell'individuo.
- Ritmica.
- Automatica, non volontaria.

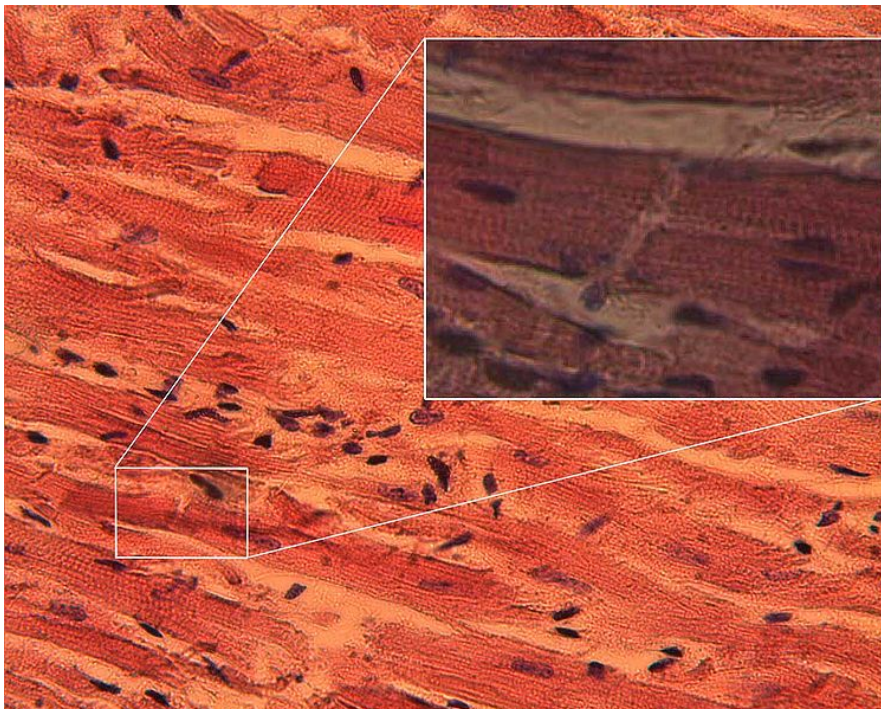
È importante sottolineare che non tutte le cellule contrattili del muscolo cardiaco sono innervate, di conseguenza sono indispensabili sistemi di contatto strutturale tali da garantire ADERENZA AL TESSUTO e allo stesso tempo COMUNICAZIONE fra le cellule che lo compongono. Le strutture giunzionali di un singolo cardiomiocita sono numerosissime, si possono però individuare delle aree in cui queste sono particolarmente concentrate come i DISCHI INTERCALARI o STRIE SCALARIFORMI: sono punti di interdigitazione e contatto formati dai cardiomiociti fra loro vicini, ospitano in particolare:

- ✚ GIUNZIONI GAP localizzate nelle zone parallele all'asse della cellula cilindrica, sono cioè situate nelle zone di contatto longitudinali.
- ✚ DESMOSOMI localizzati nell'area di contatto perpendicolare all'asse della cellula, sono cioè situate nelle zone di contatto trasversali.

Le superfici di contatto presentano numerosissime invaginazioni e ripiegamenti molto piccoli così da moltiplicare la superficie di scambio.

Inoltre nelle superfici di contatto non interdigitate si trovano numerosi desmosomi.

LE GIUNZIONI GAP sono fondamentali per supplire alla non totale innervazione dei cardiomiociti, in particolare mettono in giunzione le cellule consentendo il passaggio dell'impulso elettrico, abbassano cioè la resistenza elettrica e consentono una contrazione più controllata.



IL TESSUTO MUSCOLARE LISCIO:

Si tratta di un tessuto muscolare particolare caratterizzato dalla presenza di cellule fibromuscolari allungate situate in un'ampia matrice extracellulare.

LA FIBRA muscolare liscia ha caratteristiche particolari, non si presenta come le fibre muscolari striate o cardiache, ma, almeno in sezione, come un ROMBO di forma allungata all'interno del quale sono situate le fibre muscolari di actina e miosina che si intrecciano nella struttura della cellula, queste sono fortemente ancorate fra loro e alla membrana della cellula stessa; tali cellule possono organizzarsi:

1. In piccoli fascetti.
2. In larghe lamine.
3. In cellule distinte (raramente).

Questo tipo di muscolatura è strutturalmente creato per garantire una contrazione:

- LENTA.
- DURATURA.
- INVOLONTARIA.

Si possono trovare in numerosi distretti del corpo umano, in particolare:

- ✚ NELLE TONACHE DI NUMEROSI ORGANI CAVI.
 - Digerente: organizzato in strati per garantire una contrazione peristaltica.
 - Respiratorio: funzionali in particolare al controllo della dilatazione bronchiale.
 - Urogenitale: in particolare nell'apparato genitale femminile per garantire il corretto posizionamento dell'ovulo fecondato.
- ✚ DOTTI ECRETORI DELLE ghiandole ESOCRINE (mioepiteliali).
- ✚ PARETE DEI VASI: in particolare nei vasi più grandi e sottoposti ad elevate pressioni sono funzionali al mantenimento dell'elasticità e dell'ampiezza del lume.
- ✚ CUTE: in particolare nella strutturazione dell'apparato tegumentario sono essenziali per l'erezione del pelo.

STRUTTURA DELLE FIBRE MUSCOLARI: si tratta di fibre caratterizzate da:

- LUNGHEZZA di 20-100 μ m ma possono arrivare fino a 500 μ m.
- SPESSORE di 4-8 μ m.

In linea generale la parte centrale e più spessa del rombo prende contatto con le parti più estreme e meno voluminose delle altre fibrocellule muscolari.

Sono riconoscibili a livello della contrazione di questo tipo di muscolatura due modalità fondamentalmente:

TONICA: si tratta di una contrazione non forte e permanente; consente una tonicità costante funzionale a svolgere numerose attività, in particolare interessa la regolazione della vasocostrizione e vasodilatazione.

FASICA: si tratta di una contrazione più lenta e protratta nel tempo, interessa numerosissimi distretti del nostro corpo e numerose funzioni come:

- Peristalsi.
- Sfinteri.
- Peli.
- Vaso regolazione (in caso di necessità di cambiamenti rapidi rispetto all'attività tonica).
- Bronco regolazione.

Si riconoscono due modalità di stimolazione alla contrazione della muscolatura liscia, in particolare questa può avvenire grazie a stimoli di natura:

1. NERVOSA, in due diversi modi:
 - a. MUSCOLATURA LISCIA MULTIUNITARIA, simile a quella del muscolo scheletrico, in particolare non necessita di giunzioni comunicanti per funzionare correttamente.

- b. MUSCOLATURA LISCIA UNITARIA, simile all'innervazione cardiaca, si tratta di un sistema che richiede l'esistenza di un SINCIZIO FUNZIONALE, cioè una struttura che tramite numerose giunzioni GAP garantisce comunicazione fra le cellule.

I messaggeri comunemente usati sono ACETILCOLINA e NORADRENALINA.

2. ORMONALE: numerose sostanze possono influire a livello della contrazione muscolare liscia, si ricordano:
- OSSITOCINA.
 - SEROTONINA secreta dalle piastrine, da vasocostrizione.
 - ISTAMINA secreta dai mastociti, da vasodilatazione.

Nella muscolatura liscia le componenti proteiche differiscono per alcuni aspetti da quelle della muscolatura striata e cardiaca:

- ❖ ACTINA: si tratta di un'actina particolare caratterizzata dall'ASSENZA DI TROPONINA E TROPOMIOSINA.
- ❖ MIOSINA: l'organizzazione della fibra spessa è diversa rispetto a quella delle altre fibrocellule muscolari:
 - Filamenti spessi molto corti, sono formati infatti da poche decine di molecole di miosina.
 - Non sono presenti delle zone scoperte a livello della fibra, le teste sporgono lungo tutta la struttura proteica.
 - Consumano una quantità di ATP 10 volte minore rispetto alle altre fibre muscolari.
 - Si presentano a seconda del momento della contrazione e a seconda che le catene leggere siano o meno fosforilate in due modi diversi:
 - NON CONTRATTO: la fibra di miosina è arrotolata, le teste non sono fosforilate.
 - CONTRATTO: la fibra di miosina è distesa, le teste sono fosforilate.
 - La struttura delle catene leggere è diversa rispetto alla miosina della muscolatura scheletrica e cardiaca.

Anche a livello di struttura organizzativa della fibra la muscolatura liscia presenta delle differenze notevoli rispetto agli altri tipi di muscolatura:

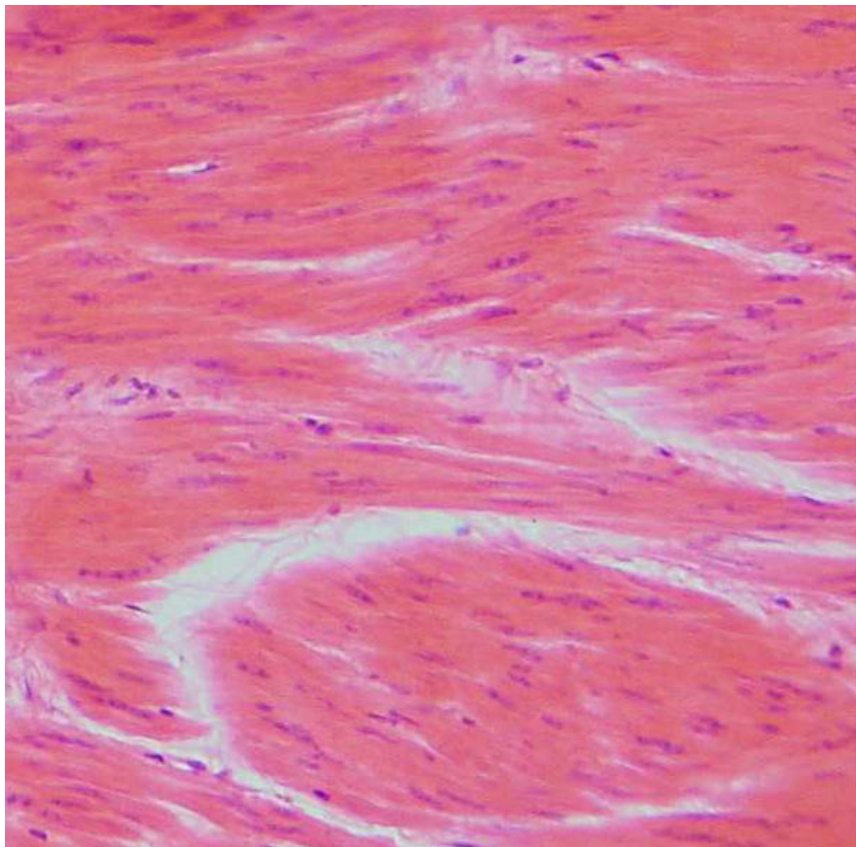
- Sono presenti delle invaginazioni della membrana, che anche in questo caso, sembra abbiano la funzione di trasmettere lo stimolo alla contrazione, dette CAVEOLAE.
- Il reticolo sarcoplasmatico presenta delle differenze notevoli rispetto alla muscolatura striata e cardiaca: l'organizzazione non è precisa come nel caso della muscolatura cardiaca e non si riconoscono in modo chiaro cisterne terminali.
- L'apparato contrattile è ancorato ad una struttura che lo collega alla membrana e ai cosiddetti CORPI DENS, strutture citoscheletriche intracellulari di ancoraggio, si possono individuare due tipi di corpi densi:
 - INTRACITOPLASMATICI: costituiti di α ACTININA.
 - SUBSARCOLEMALI: costituiti di VINCULINA e TALINA.

All'interno di queste strutture i filamenti si interdigitano fra loro.

ALL'INTERNO DELLA STRUTTURA CONTRATTILE il Ca^{++} può entrare in due modi diversi, in particolare:

- Liberato dal reticolo sarcoplasmatico della cellula stessa.
- Entrando attraverso canali di membrana che possono essere:
 - Ligando dipendenti, stimolati quindi generalmente da ormoni.
 - Polarizzazione dipendenti, stimolati quindi da trasmissione nervosa.

Il meccanismo di contrazione della muscolatura liscia segue un ciclo diverso da quello della muscolatura striata:





Giordano Perin

I miei appunti li trovi anche su:
www.sonofgreatmatrix.altervista.org
Per qualsiasi problema mandami una
mail a:
pperin@alice.it
figliodibuonamatrix@gmail.com

APPUNTI DI EMBRIOLOGIA

aa 2007/2008
Giordano Perin



LA SPERMATOGENESI E L'OOGENESI

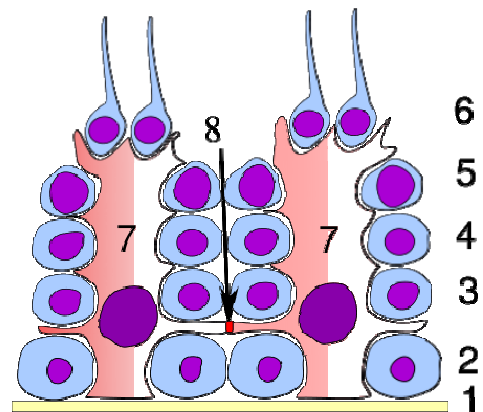
Per comprendere quale sia il processo di fecondazione e il successivo sviluppo di quello che viene definito embrione è necessario conoscere quali siano i meccanismi che portano alla formazione delle cellule germinali maschile e femminile, cioè spermatogenesi e oogenesi.

LA SPERMATOGENESI: la spermatogenesi è il processo di maturazione delle cellule germinali maschili; avviene nell'apparato genitale maschile e coinvolge diversi tipi di cellule.

IL TESTICOLO: il testicolo è la gonade maschile; è organizzata in questo modo: si tratta di una struttura complessa di forma più o meno ovale suddivisa da linee di tessuto connettivo in strutture dette logge; in queste logge, costituite di tessuto epiteliale seminifero ricco di tubuli seminiferi, avviene la maturazione dello spermatozoo. Il meccanismo di base è il medesimo di quello dell'epitelio dell'epidermide, costituito di livelli diversi cui corrispondono diversi livelli di maturazione delle cellule coinvolte. Il processo di maturazione delle cellule germinali maschili è molto complesso e richiede non solo i vari passaggi che avvengono in questa sede, ma anche, per completare il processo della capacitazione, alcuni enzimi presenti nell'apparato genitale femminile.

Nell'epitelio seminifero si distinguono diversi tipi di cellule:

1. **CELLULE DEL SERTOLI:** sono cellule molto grandi, una sola cellula costituisce dalla base alla superficie apicale l'intera struttura del tubulo seminifero; presenta delle invaginazioni all'interno delle quali si innestano quelli che saranno i futuri gameti. Le funzioni che questa cellula ricopre sono numerose:
 - a. **SOSTEGNO:** va infatti a costituire le pareti del dotto in tutto il loro spessore.
 - b. **SCAMBIO DI METABOLITI** con le cellule germinali in maturazione.
 - c. **FAGOCITOSI DEL CITOPLASMA DEGLI SPERMATIDI IN MATURAZIONE:** gli spermatidi per divenire spermatozoi devono essere privati della maggior parte del citoplasma che li compone.
 - d. **SINTESI DELLA PROTEINA LEGANTE GLI ANDROGENI:** svolge due funzioni essenziali per il sistema di produzione dei gameti:
 - i. Lega il testosterone.
 - ii. Permette il suo accumulo e liberazione quando necessario per la maturazione dei gameti.
 - e. **SINTESI DI ORMONI** che durante lo sviluppo vanno a stimolare lo sviluppo di organi e caratteri sessuali.
 - f. **SECREZIONE DI FRUTTOSIO** indispensabile per gli spermatozoi.
 - g. **FORMAZIONE DELLA BARRIERA EMATO-TESTICOLARE;** è una barriera che divide il circolo sanguigno dall'apparato genitale maschile; è indispensabile per prevenire attacchi da parte del sistema immunitario alle cellule destinate a divenire spermatozoi.
2. **CELLULE DI LEYDIG:** sono cellule addette alla produzione del testosterone e di ormoni steroidei in generale; presentano quindi una gran quantità di mitocondri e un RE liscio molto sviluppato.

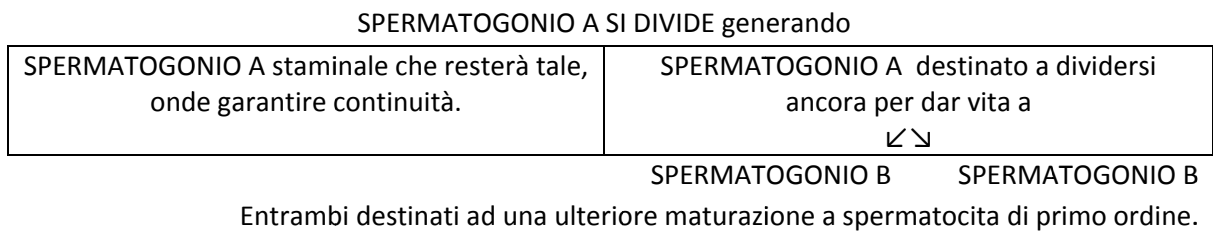


3. CELLULE GERMINALI in maturazione, immerse grazie alle estroflessioni nelle cellule del sertoli; il processo che le porta a maturazione è piuttosto complesso.

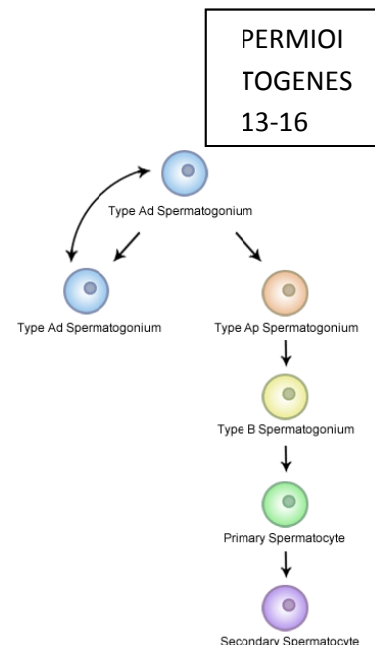
Per una regolazione corretta delle funzioni di queste cellule è indispensabile la presenza di molto testosterone; la regolazione ormonale del testosterone è data dagli ormoni ipofisari LH, che stimola la produzione del testosterone da parte delle cellule di Leydig, e FSH che stimola invece la produzione della proteina legante gli androgeni da parte delle cellule del Sertoli.

LA MATURAZIONE DELLE CELLULE GERMINALI MASCHILI: si tratta di un processo piuttosto lungo e complesso che procede per più fasi:

1. La **formazione di due spermatociti di primo ordine**: prima dell'inizio della vera e propria meiosi, la cellula germinale maschile subisce due processi mitotici che portano alla formazione, a partire da una cellula staminale e passando per un suo immediato successore, di due spermatociti di primo ordine; il processo è schematizzabile in questo modo:



2. La **formazione di quattro spermatidi a due a due identici**: questo avviene grazie al processo di meiosi a partire da uno spermatocita di primo ordine: si generano così quattro spermatidi destinati a divenire spermatozoi grazie ad ulteriori trasformazioni. Questo processo dura circa 13-18 giorni, dipende però anche da numerosi fattori esterni come età, fertilità, condizioni ambientali. Complessivamente il processo è riassumibile in questo modo:



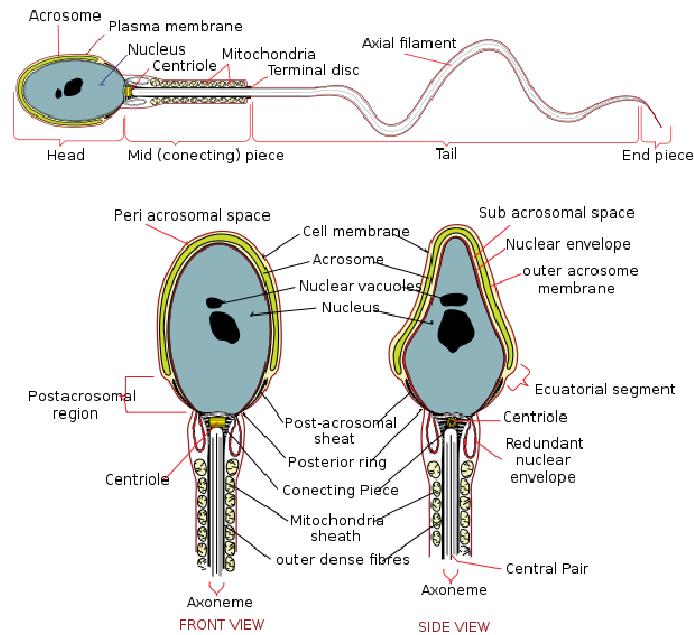
3. La **formazione a partire da uno spermatide di uno spermatozoo maturo**: è un processo complesso che coinvolge numerose fasi e stadi diversi, deve infatti portare una cellula quasi normale, presenta infatti corredo aploide, alle dimensioni e forme di uno spermatozoo:

a. FASE DEL GOLGI: lo spermatide emette sostanze essenziali al suo sviluppo successivo attraverso l'apparato del golgi.

- b. FASE DEL CAPUCCIO: si ha la formazione di un vero e proprio cappuccio compatto:
 - i. Formazione della testa cappuccio nucleare.
 - ii. Formazione dell'assonema e prime associazioni di microtubuli.
- c. FASE ACROSOMIALE: si hanno ulteriori modificazioni della struttura cappuccio:
 - i. Grazie all'uso della protamina, una proteina istonica particolare, si raggiunge un livello di compattazione presente unicamente in questa situazione.
 - ii. I mitocondri, essenziali per garantire il movimento dello spermatozoo, di avvolgono in massa intorno alla coda dello spermatozoo stesso.
- d. FASE DELLA MATURAZIONE: si assiste alla eliminazione definitiva del citoplasma in eccesso grazie alle cellule del Sertoli.

LO SPERMATOZOO MATURO: è una struttura profondamente diversa da quello che era lo spermatide da cui si è sviluppato:

- TESTA di circa 4-5 μ m di lunghezza per 2 μ m di spessore, è quindi estremamente appiattita; questa struttura contiene:
 - Nucleo ultracondensato dalla protamina per favorire la motilità.
 - Acrosoma: una vescicola lisosomiale ultra specializzata nell'eliminare gli ostacoli che lo spermatozoo incontrerà nell'ambiente uterino; è ricco di CARBOIDRATI ed ENZIMI LITICI.
- CODA: è una struttura composita lunga circa 60 μ m costituita principalmente di microtubuli, fibre e mitocondri; in particolare:
 - COLLO: struttura fibrosa, si tratta di 9 colonne striate connesse alle fibre dense della parte successiva della struttura, queste sono in contatto con un singolo centriolo essenziale per coordinare la formazione dell'intera struttura (l'altro centriolo è scomparso dopo aver dato vita al flagello).
 - TRATTO INTERMEDIO: lungo circa 5-7 μ m costituito di un'anima di microtubuli (assonema) contrale circondata da 9 fibre dense e ricoperto di una guaina di mitocondri avvolti ad elica (guaina esterna mitocondriale).
 - TRATTO PRINCIPALE: lungo circa 45 μ m; l'unica differenza rispetto alla struttura finora descritta è la mancanza della guaina mitocondriale e la diminuzione del numero delle fibre da 9 a 7.
 - TRATTO TERMINALE: scompaiono le fibre dense.



GLI SPERMATOZOI ANOMALI: a volte per problemi legati alla maturazione degli spermatozoi possono essere presenti nel liquido seminale degli spermatozoi anomali o PER FORMA o PER CORREDO CROMOSOMICO; generalmente non sono una componente significativa, ma se in percentuale superano il 20%, l'individuo è statisticamente non fertile.

IL LIQUIDO SEMINALE: il liquido seminale è un liquido composto che accompagna gli spermatozoi nell'ambiente uterino; generalmente è:

- OPALESCENTE.
- ALCALINO: questo rappresenta un ulteriore ostacolo per gli spermatozoi, l'ambiente vaginale è infatti tipicamente acido, si tratta di un metodo di selezione.

Generalmente si producono in media 3cm^3 di eiaculato contenenti all'incirca trecento milioni di spermatozoi (1 milione per ogni cm^3).

Tale liquido seminale viene prodotto in numerose ghiandole diverse; la composizione, classificata anche in base alla provenienza delle componenti, è la seguente:

secreto delle vescichette seminali:

- FRUTTOSIO: per il mantenimento degli spermatozoi nell'ambiente vaginale.
- ACIDO ASCORBICO.
- PROSTAGLANDINE: inducono la muscolatura liscia della vagina, tuba e utero a contrarsi portando gli spermatozoi verso l'ovulo.

Ghiandola della prostata:

- SPERMINA: si tratta di una poliammina.
- COLESTEROLO.
- IALURONIDASI.
- PLASMINA: antibiotico.

Inoltre le ghiandole bulbo uretrali producono un muco denso che da viscosità allo sperma.

L'OOGENESI: si tratta di un processo complesso che avviene nell'apparato genitale femminile, in particolare nell'ovaio, e porta alla formazione, nonostante il processo di meiosi sia portato a termine correttamente, di un'unica cellula germinale femminile.

Tale processo inizia già nell'utero materno; in particolare per la vita media di un individuo di sesso femminile si ha:



SVILUPPO DEL FETO → durante lo sviluppo del feto femminile nell'utero materno cominciano a comparire i cosiddetti FOLLICOLI OOFORI; si tratta di strutture sia epiteliali che connettivali che maturano insieme all'ocita.

La gametogenesi femminile procede secondo uno schema di questo tipo in linea generale, ma è molto più complessa e sempre accompagnata dallo sviluppo parallelo del follicolo ooforo:

OOGONI → OOCITI DI PRIMO ORDINE → OOCITI DI SECONDO ORDINE

L'oogonio matura generalmente a oocita di primo ordine e si ferma in meiosi I, in particolare si ferma in PROFASE I, in DIPLOTENE: (rottura del complesso sinaptinemale, i cromosomi rimangono uniti tramite i noduli di ricombinazione e inizia una fase di trascrizione) durante questa fase l'ocita si dota di una enorme quantità di mRNA che vanno a rendere possibile il suo stesso mantenimento durante i 15 giorni successivi alla fecondazione e precedenti all'impianto: in questi 15 giorni l'ocita è privo di qualsiasi contatto con la madre, deve quindi auto mantenersi.

Lo sviluppo del follicolo avviene secondo il seguente schema:

FOLLICOLO OOFORO PRIMORDIALE: è la struttura che ospita l'oocita in diplotene, si tratta di una struttura stratificata:

- lamina basale a contatto con l'oocita.
- uno strato di connettivo che ricopre il tutto.

FOLLICOLO OOFORO PRIMARIO: la struttura si sviluppa in questo modo:

- le cellule epiteliali diventano cubiche.
- fra l'epitelio e l'oocita si sviluppa una zona detta ZONA PELLUCIDA a partire da quella che era la membrana basale.
- inizia lo sviluppo della sacca intervittellina che ospiterà il globulo polare.

FOLLICOLO OOFORO PREANTRALE O SECONDARIO: si ha un ulteriore sviluppo :

- proliferazione in più strati della struttura epiteliale fino a formare la GRANULOSA.
- formazione nella parte inferiore del connettivo della TECA INTERNA, una ghiandola, organizzata in cellule secernenti sparse nel connettivo, che produce estrogeni.
- formazione nella parte superiore del connettivo della TECA ESTERNA, un semplice tessuto connettivo.

FOLLICOLO ANTRALE O VESCICOLOSO: è il follicolo che ha completato la prima divisione meiotica, ha le dimensioni di 100-150 μm di diametro, si hanno ulteriori modificazioni:

- nella granulosa si forma una cavità piena di liquido che andrà espandendosi nel CUMULO OOFORO detta cavità antrale.
- il globulo polare si va a situare nella sacca intervittellina e resta di fatto nella struttura del follicolo.

FOLLICOLO MATURO O DI GRAAF: siamo vicini all'ovulazione, l'oocita ha completato la meiosi I già nello stadio precedente; da allora:

- la cavità antrale si è molto estesa.

LA FECONDAZIONE:

la fecondazione è un processo complesso che prevede l'unione dei gameti maschile e femminile nell'utero materno per creare un nuovo corredo genetico completo e una struttura capace di svilupparsi e dar vita ad un embrione; il processo, anzitutto, va diviso in tre parti principalmente:

1. La **via dello spermatozoo** verso la fecondazione dell'ovulo.
2. La **fertilizzazione**, cioè il periodo in cui l'oocita e lo spermatozoo risiedono nella medesima locazione, ma sono ancora presenti come entità distinte e distinguibili; si tratta degli eventi che avvengono PRIMA DELLA PENETRAZIONE DELLO SPERMATOZOO NELLA CELLULA UOVO, fintanto che i due pronuclei sono presenti come ENTITA' DISTINTE.
3. La **fecondazione** cioè il momento in cui il materiale genetico dei due genitori si unisce a formare lo zigote = **l'insieme dei processi cellulari in cui il genoma viene trasferito da una generazione all'altra e che da inizio allo sviluppo di un nuovo organismo.**

Questi ultimi due processi avvengono in una locazione ben precisa della tuba uterina, nella ZONA AMPOLLARE: l'oocita fecondato deve quindi risalire la tuba per insediarsi nella sua corretta locazione.

GLI SPERMATOZOI NELLA VIA GENITALE FEMMINILE:

nelle vie genitali femminili avvengono numerose trasformazioni della struttura dello spermatozoo; in generale si ricorda che, ai fini della fecondazione:

- Spermatozoi: hanno 1 o 2 giorni di capacità fecondante.
- Oocita: ha 12 ore di fecondità.

Possiamo dividere il percorso di maturazione dallo spermatozoo, che dura all'incirca 24 ore, in tre parti principali:

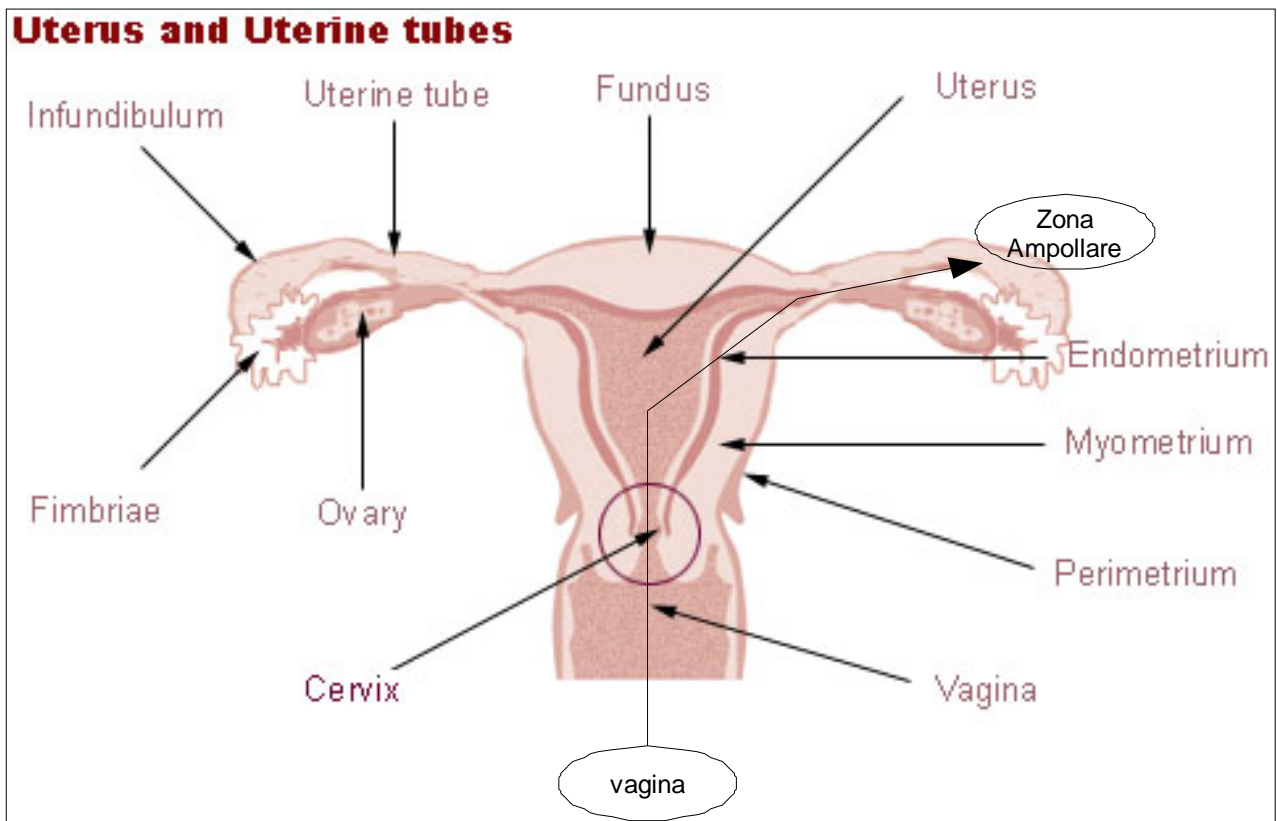
1. L'INCONTRO FRA IL LIQUIDO SEMINALE MASCHILE E L'AMBIENTE VAGINALE: ai fini della selezione dello spermatozoo fecondante, l'ambiente vaginale è estremamente ostile alla natura dello spermatozoo; si hanno per prima cosa una serie di reazioni che portano all'ingresso degli spermatozoi e del liquido seminale nelle vie genitali femminili; in generale si ha: EIACULAZIONE → CONTRAZIONE DELLA MUSCOLATURA UTERINA → RISALITA DELLE VIE GENITALI FEMMINILI E CONTATTO CON L'OOCITA; il tutto in circa 24 ore. Il primo ostacolo incontrato dagli spermatozoi è sicuramente l'ambiente vaginale; questo è:
 - a. Acido, mentre il liquido seminale maschile è alcalino.
 - b. Ricco di fagociti che inglobano gli spermatozoi.
 - c. Costituito dai secreti di numerose ghiandole diverse:
 - i. Tubariche.
 - ii. Uterine.
 - iii. Cervicali.
 - iv. Del Bartolino.
 - d. Costituito anche di una flora batterica che può essere ostile allo spermatozoo.

Gli spermatozoi in eccesso in ogni caso possono subire due destini diversi:

- Espulsione per via vaginale.
- Fagocitazione da parte dei fagociti dell'apparato genitale femminile.

L'ambiente è in generale così ostile che di tutti gli spermatozoi eiaculati (300milioni), solo 200 arrivano alla zona ampollare e solo uno feconderà l'ovulo lì situato.

2. LA CAPACITAZIONE: è la modificazione successiva subita dallo spermatozoo nell'ambiente vaginale, è stimolata dai secreti delle ghiandole UTERINE e TUBARICHE; si hanno delle modificazioni a livello di composizione chimica e funzionali:
 - a. RIMOZIONE di parti periferiche delle glicoproteine di membrana che compongono il glicocalice.
 - b. ALTERAZIONE DELL'ASSETTO LIPIDICO delle membrane dello spermatozoo con rimozione di colesterolo a favorire la fluidità della membrana in vista delle sue deformazioni.
 - c. MODIFICAZIONI FUNZIONALI COME:
 - i. Aumento del metabolismo dello spermatozoo.
 - ii. Aumento della motilità dello spermatozoo stesso.
3. LA REAZIONE ACROSOMIALE: avviene quando lo spermatozoo giunge nelle vicinanze dell'ovocita; si assiste ad una trasformazione della capsula di testa detta acrosoma appunto: questa contiene numerosi enzimi di vario genere funzionali per lo spermatozoo al raggiungimento dell'ovulo. Si ha perdita di una grossa quantità di materiale, questa perdita comincia da piccoli fori nella membrana dell'acrosoma stesso e arriva fino alla disgiunzione completa della membrana; alla fine del processo l'unica protezione che ricopre il nucleo è la membrana interna dell'acrosoma. Tramite questo processo di escitosi fuoriescono:
 - a. IALURONIDASI: enzimi che vanno ad interagire con il tessuto epiteliale.
 - b. ACROSINA: stimola date reazioni nell'ovocita.
 - c. NEURAMINIDASI.
 - d. ESTERASI.



L'OOCITA PRONTO PER RICEVERE LO SPERAMTOZOO:

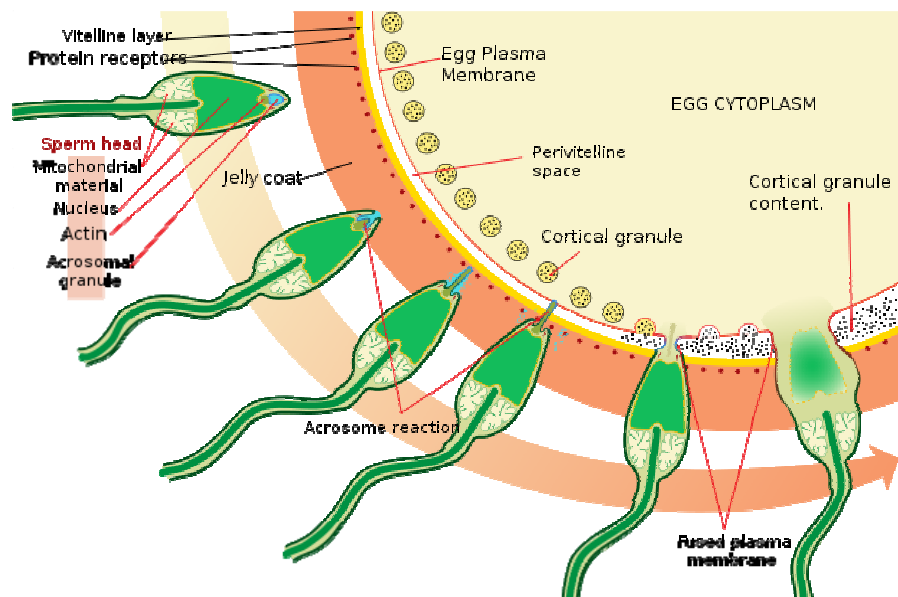
Assume delle caratteristiche particolari, è costituito di diverse strutture che dall'esterno verso l'interno sono:

- ✚ CUMULO OOFORO: il cumulo ooforo compresa la corona radiata, va in apoptosi in seguito a rilascio da parte della corona stessa di dati ormoni.
- ✚ ZONA PELLUCIDA: costituita di una struttura di polimeri di tre tipi di glicoproteine: ZP1, ZP2, ZP3; le funzioni della zona pellucida sono numerose e fondamentali per numerosi aspetti del processo di fecondazione e sviluppo:
 - Previene la disgregazione dei blastomeri dopo la fecondazione.
 - Protegge l'embrione da TOSSINE, BATTERI, VIRUS, FAGOCITI che possono essere presenti nell'ambiente uterino.
 - Previene l'annidamento dell'ocita fecondato in zone non adatte alla crescita (impianto ectopico), sono numerose e il fenomeno è abbastanza diffuso.
 - Riconoscimento di gameti compatibili a livello di specie fertili.

CONTATTO FRA SPERMATOZOO E OOCITA:

Partecipano a questo processo numerose strutture proteiche sia dello spermatozoo che dell'ocita; in particolare:

- PH 20: una proteina di membrana dello spermatozoo con attività IALURONIDASICA.
- PH 30 o FERTILINA: una proteina di membrana dello spermatozoo, si tratta di un eterodimero, fa parte della famiglia delle proteine ADAM; cioè delle METALOPROTEASI; enzimi delle cellule connettivali che distruggono la matrice extracellulare quando necessario. Questa proteina ha un dominio extracellulare DISINTEGRINICO che va a legarsi alle integrine dell'ocita favorendo l'unione fra i due gameti.

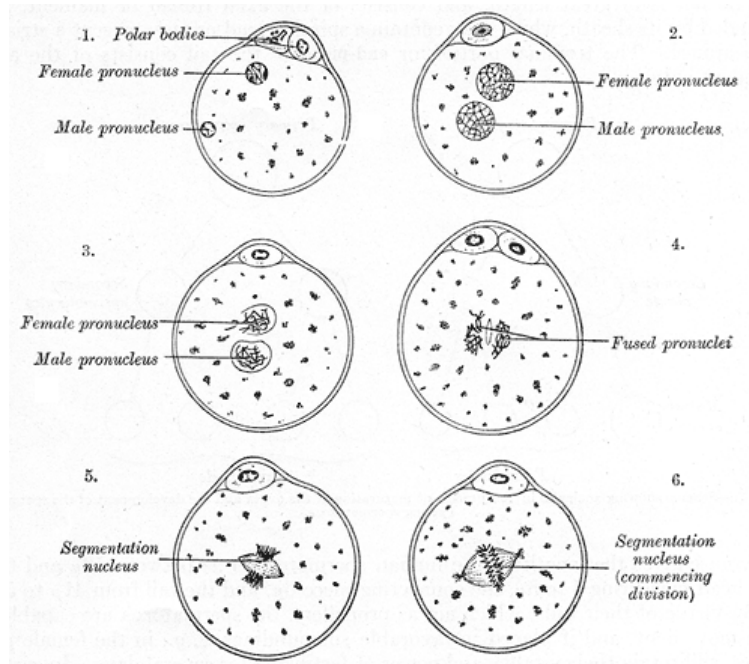


A questo punto il contatto è avvenuto; siamo nel momento della fertilizzazione, cioè i due gameti cominciano a venire in contatto:



Con la fecondazione si hanno:

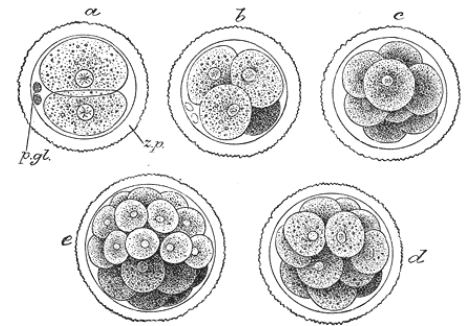
- RIUNIFICAZIONE DEL PATRIMONIO GENETICO.
- DETERMINAZIONE DEL SESSO DELL'INDIVIDUO.
- ATTIVAZIONE DEL METABOLISMO DELL'OOCITA che procede verso l'impianto.



I SETTIMANA

Con la fecondazione dell'ocita maturo si è innescato un processo che ha attivato il meccanismo di **SEGMENTAZIONE DELLO ZIGOTE**; lo zigote è una cellula pronta per dividersi direttamente dalla sua formazione.

SEGMENTAZIONE: serie di ripetute mitosi che avvengono 24-30 ore dopo la formazione dello zigote, cioè dalla fecondazione, si tratta di circa 6 **DIVISIONI CELLULARI** che portano come risultato alla formazione di circa 12-15 **BLASTOMERI**, questa struttura prende il nome di **MORULA**.



Nella struttura che si è ora creata restano comunque presenti:

- **ZONA PELLUCIDA**: che mantiene fra loro unite le cellule neo formate mentre si formano dispositivi giunzionali fra i vari blastomeri.
- **CUMULO OOFORO**: rimane questa massa cellulare che agisce come una ghiandola che continua a secernere ormoni e fattori di crescita per l'embrione.

III-IV giorno dopo la fecondazione: la **MORULA GIUNGE AL CORRETTO LUOGO D'IMPIANTO**, in questi giorni si è mossa nell'apparato genitale femminile fino a giungere alla zona della mucosa uterina grazie a:

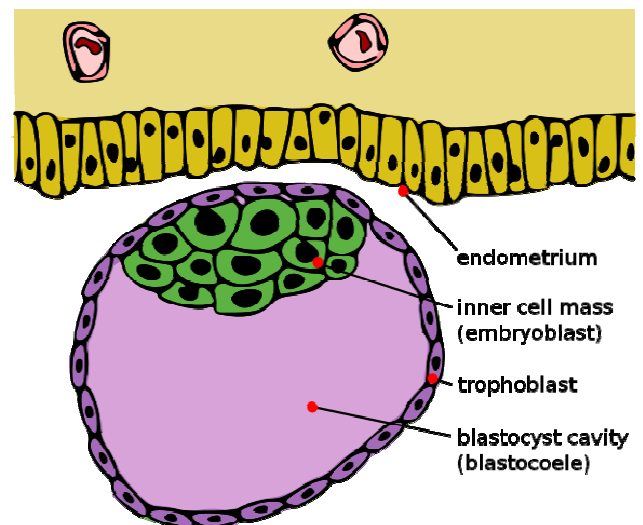
- Cigli a vibratili.
- Liquido peritoneale.
- Contrazioni peristaltiche, anche se lievi.
- Secrezione delle ghiandole tubariche.

Prima della eliminazione della zona pellucida giunzioni di tipo **TIGHT E GAP** si formano fra le cellule della morula, questo processo prende il nome di **COMPATTAZIONE DEI BLASTOMERI**. A questo punto si hanno due fenomeni principalmente:

- ❖ **LISI DELLA ZONA PELLUCIDA** che ormai non serve più, è infatti avvenuto il contatto specie specifico fra zigote e madre.
- ❖ **FORMAZIONE DEL BLASTOCELE**: una cavità interna vuota.

Quindi lo zigote, detto **BLASTOCISTI**, risulta stratificato in questo modo, dall'esterno verso l'interno:

1. **TROFOBLASTO**: si tratta dello strato di cellule più periferico, circonda la blastocisti. Da questa struttura si svilupperanno gli annessi embrionali.
2. **NODO EMBRIONALE** o **EMBRIOBLASTO**: si tratta di una masserella di cellule all'estremità superiore, convenzionalmente, della blastocisti saldata dalla presenza di numerosi **DESMOSOMI** e impermeabile per la presenza di numerose **TIGHT JUNCTION**. Da questa struttura si formerà l'embrione durante la gravidanza.
3. **BLASTOCELE**: si tratta della cavità interna all'embrione.



LA DURATA DELLA GRAVIDANZA: si stabiliscono due possibili punti di riferimento:

- DALLA FECONDAZIONE: in questo caso la durata è 38 settimane cioè 266 giorni; si tratta della durata effettiva della gravidanza.
- DALL'INIZIO DELL'ULTIMA MESTRUAZIONE: in questo caso la durata è 40 settimane o 280 giorni, si utilizza soprattutto per definire la data presunta del parto.

L'intera gravidanza è in ogni caso divisibile in due periodi:

1. PERIODO EMBRIONALE: fino all'ottava settimana, include tutti quei passaggi che portano alla formazione di una struttura di sembianze umane in effetti.
2. PERIODO FETALE: dall'ottava settimana fino al termine della gravidanza, include tutti i passaggi che portano alla formazione di organi e apparati.

LA MUCOSA UTERINA O ENDOMETRIO è il luogo dove si annida l'embrione per svilupparsi, è la zona corretta d'impianto, si tratta di un organo cavo e come tale è suddiviso convenzionalmente in tonache:

- 1) TONACA MUCOSA o ENDOMETRIO: si tratta di un epitelio cilindrico semplice cigliato con numerose cellule mucipare caliciformi.
- 2) TONACA PROPRIA: si tratta del connettivo sottostante, è particolarmente ricco di ghiandole tubulari semplici.
- 3) MIOMETRIO o TONACA MUSCOLARE: tessuto muscolare liscio di contrazione utile per numerose funzioni dell'utero, in questo strato si trova anche lo stroma connettivale di sostegno.
- 4) PERIMETRIO O TONACA SIEROSA: è la parte più interna.

La mucosa uterina ha delle capacità rigenerative enormi, ad ogni ciclo mestruale viene superficialmente distrutta e si rigenera per poter potenzialmente accogliere l'embrione.

L'embrione arriva nel luogo d'impianto circa al VI giorno, già a partire dal VI ma in particolare dal VII si hanno una serie di trasformazioni dovute in particolare a:

- Contatto fra le strutture della blastocisti e della mucosa uterina con interdigitazioni della membrana.
- Adesione e riconoscimento specie-specifico.
- Penetrazione nell'endometrio.

SPIRALE va ad agire a questo livello, impedisce l'annidamento.

VI-VII GIORNO:

FORMAZIONE DEL SINCIZIO TROFOBLASTO: il trofoblasto polare è la zona dove il nodo embrionale aderisce al trofoblasto, questa zona vede la formazione di cellule poliploidi grazie a:

- Mitosi prive di citodieresi.
- Fusione di cellule vicine.

Questa struttura:

- ✚ PRODUCE HCG: gonadotropine corioniche la cui presenza nel sangue indica gravidanza; queste stimolano la produzione del CORPO LUTEO GRAVIDICO, che garantisce la produzione di progesterone per tutta la gravidanza e necessario alla sua prosecuzione.
- ✚ RELAXINA: inibisce le contrazioni del miometrio.

DA questo conseguono ovviamente:

- a) Interruzione delle mestruazioni.
- b) Formazione del corpo luteo gravidico.
- c) Livelli di progesterone sempre alti.
- d) Immunodepressione della madre per impedire che l'embrione sia attaccato dalle cellule immunitarie, si tratta in ogni caso di un corpo che per metà è not self.

IL PROGESTERONE è fondamentale per la gravidanza per due motivi: induce una serie di reazioni necessarie per la gravidanza e il suo prosieguo e allo stesso tempo impedisce alla mucosa uterina di degenerare di nuovo.

FORMAZIONE DELLA DECIDUA O ENDOMETRIO GRAVIDICO: questa parte, di provenienza fetale e materna, sarà eliminata con il parto; ha numerose funzioni e la sua formazione è favorita dalla presenza di elevati livelli di progesterone:

1. TROFICHE: nutre tramite contatto con la madre l'embrione in formazione.
2. BARRIERA IMMUNOLOGICA di protezione contro i passaggi di patogeni fra madre e feto.
3. BARRIERA LIMITE ALLA CRESCITA ECCESSIVA DEL SINCIZIO TROFOBLASTO.

La reazione di formazione della decidua è detta anche reazione deciduale; questa struttura è molto importante nell'impedire una crescita eccessiva del sincizio trofoblasto, questa può infatti provocare numerosi danni fra cui anche emorragie interne per danneggiamento dei vasi con fuoriuscita di sangue che può sembrare una mestruazione impedendo così alla madre, anche per un lungo periodo, di venire a conoscenza della presenza di una gravidanza.

II SETTIMANA

Durante la seconda settimana e alla fine della prima si assiste ad una serie di mutamenti che porteranno alla formazione di quello che viene definito l'embrione bilaminare e il suo sviluppo fino alla comparsa dell'embrione trilaminare nonché il completamento dell'impianto.

IX GIORNO: formazione dell'EMBRIONE BILAMINARE, una struttura più complessa caratterizzata dalla presenza di due cavità fra loro divise; dall'alto convenzionalmente verso il basso si hanno:

- I. **Sincizio trofoblasto** e parte superiore del trofoblasto.
- II. **Citotrofoblasto** che circonda tutta la struttura.
- III. **Cavità amniotica**: cavità neo formata nella parte superiore della struttura; tale cavità si origina per una separazione fra le cellule del citotrofoblasto e l'epiblasto e si circonda di cellule specializzate dette AMNIOCITI che secernono liquido amniotico nella cavità neocreato.
- IV. **Epiblasto**: base della cavità amniotica, è il suo pavimento.
- V. **Ipoblasto**: si colloca sotto il nodo e fa da tetto alla cavità del blastocele.
- VI. **Blastocisti**: cavità inferiore
- VII. **Parte inferiore del citotrofoblasto**.

IX-X GIORNO:

si ha il completamento dell'impianto dell'embrione, l'embrione entra completamente nella mucosa uterina che si ricostruisce alle sue spalle; inoltre si assiste alla formazione di una membrana che avvolge completamente il blastocele eccetto che nella zona dove si colloca l'ipoblasto, la MEMBRANA DI HEUSER. In questi giorni si sviluppano numerosi cambiamenti nella struttura dell'embrione, in particolare si hanno:

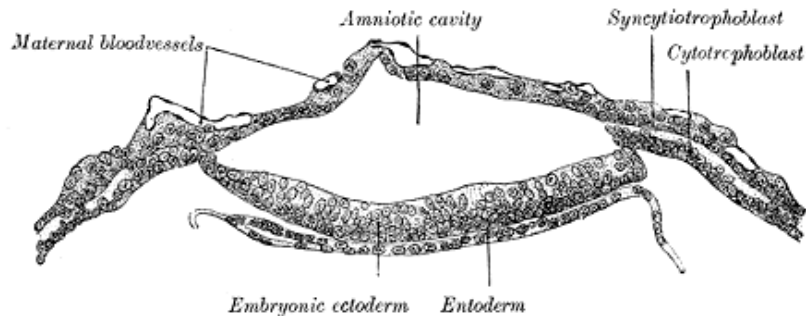
- ✚ Trasformazione della BLASTOCISTI in SACCO VITELLINO PRIMARIO o PRIMITIVO.
- ✚ SVILUPPO FRA LE CAVITÀ INTERNE (sacco vitellino primario e la cavità amniotica) E IL CITOTROFOBLASTO di una struttura connettivale che sarà poi invasa da cellule divenendo mesoderma extraembrionale e ora detta MAGMA RETICOLATO.

XII GIORNO:

il MAGMA RETICOLATO SUBISCE UN FENOMENO DETTO CAVITAZIONE che porta alla formazione prima di una serie di cavità nella struttura del magma che tendono ad unificarsi portando alla formazione di una cavità che circonda sia la cavità amniotica che il sacco vitellino primario; questa si chiama CELOMA EXTRAEMBRIONALE o cavità corionica o cavità esocelomica.

FORMAZIONE DEL SACCO VITELLINO SECONDARIO: grazie alle cellule della membrana di Heuser il sacco vitellino primario si strozza dando vita al sacco vitellino secondario costituito anche dalla proliferazione dell'ipoblasto; il primario va a collocarsi al polo opposto della struttura rispetto alla cavità amniotica, questo degenererà staccandosi dalla struttura.

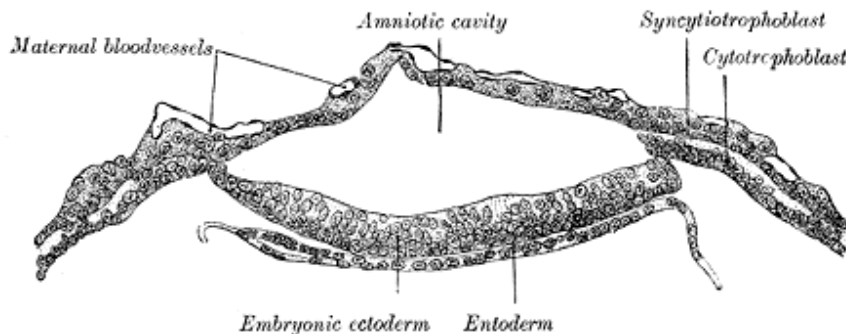
CONTATTO EMBRIONE-MADRE: in questa seconda settimana si assiste anche alla formazione dei primi contatti e scambi attivi fra embrione e madre: per fenomeni di erosione nel sincizio trofoblasto vengono a formarsi delle cavità che portano in contatto il circolo sanguigno della madre con quello dell'embrione. Il contatto effettivo avviene alla fine della seconda settimana, verso il quattordicesimo-quindicesimo giorno (questi giorni dovrebbero essere sufficienti per portare la madre alla consapevolezza della gravidanza ed evitare quelli che possono essere i danni a carico embrionale per assunzione di sostanze nocive).



XIV GIORNO:

ormai l'embrione è molto cambiato, si è staccato ed è degenerato il sacco vitellino primario e si ha la formazione di una struttura lievemente diversa: a questo punto le due cavità amniotica e sacco vitellino sono legate al citotrofoblasto unicamente tramite una struttura detta PEDUNCOLO D'ATTACCO e la cavità esocelomica è molto ampia; si distinguono quindi:

- MESODERMA EXTRAEMBRIONALE si divide in due lamine distinte:
 - **Somatopleura** che va a ricoprire l'amnios e media il contatto con il citotrofoblasto, va cioè a comporre in parte il peduncolo d'attacco.
 - **Splancnopleura** che va invece a ricoprire il sacco vitellino.
- CORION così si definisce la struttura costituita ora dal mesoderma extraembrionale (splancnopleura e somatopleura e la struttura che riveste all'interno la cavità esocelomica) e dal citotrofoblasto insieme.
- VILLI CORIALI PRIMARI: sono strutture che si formano dal citotrofoblasto verso il sincizio trofoblasto come delle cavità che verranno invase dalle strutture del mesoderma extraembrionale ed evolveranno in futuro in villi coriali veri e propri.



Bilancio della seconda settimana:

- IMPIANTO completato al 100% con innesto dell'embrione nella mucosa uterina.
- FORMAZIONE COMPLETA DELL'EMBRIONE BILAMINARE.
- INIZIANO I RAPPORTI FRA LA MADRE E L'EMBRIONE.
- COMINCIANO A FORMARSI ANNESSI EXTRAEMBRIONALI:
 - Cavità amniotica.
 - Amnios.
 - Sacco vitellino.
 - Peduncolo d'attacco.
 - Sacco o cavità corionica.
 - Villi coriali.

III SETTIMANA

La terza settimana di gestazione è caratterizzata da eventi estremamente importanti e rivoluzionari per la struttura dell'embrione; assistiamo infatti alla formazione del terzo foglietto embrionale o MESODERMA INTRAEMBRIONALE; inizia inoltre la GASTRULAZIONE che dà inizio in effetti alla MORFOGENESI cioè il processo di graduale trasformazione dell'embrione fino a raggiungere la forma umana vera e propria.

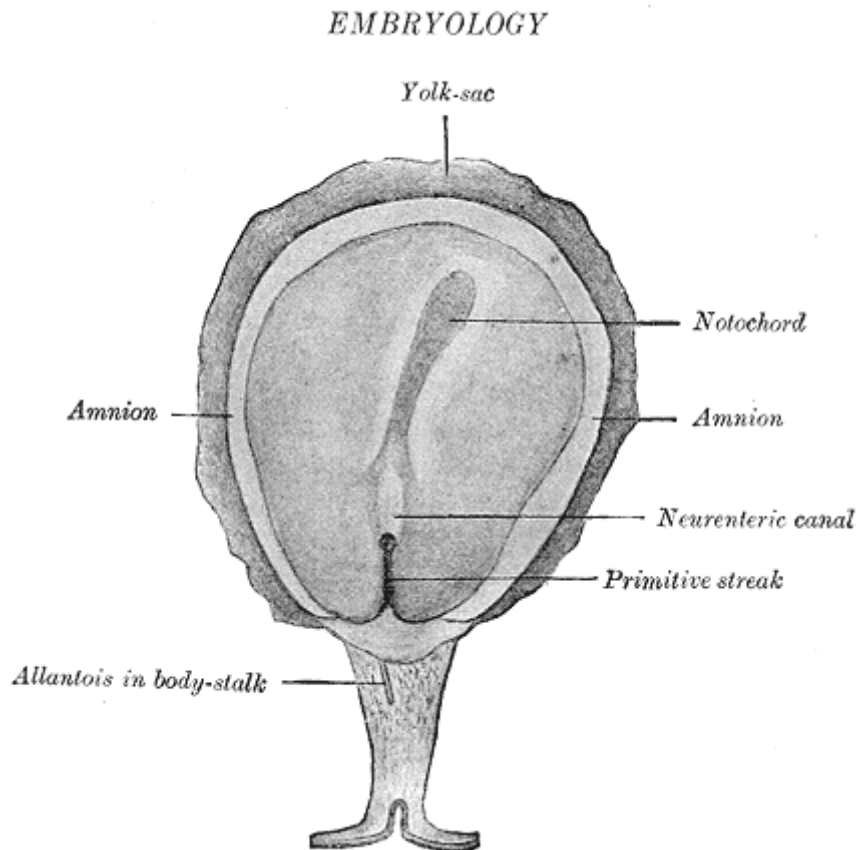
L'area principalmente interessata da trasformazioni in questo periodo è sicuramente quella posta fra le due cavità amniotica e vitellinica; in particolare si assiste a:

1. FORMAZIONE DELLA LINEA PRIMITIVA: l'ectoderma, a partire circa dall'equatore della sua struttura, subisce un inspessimento lineare in direzione caudale; questo viene definito linea primitiva.
2. FORMAZIONE DEL NODO DI HANSEN e DELLA FOSSETTA PRIMITIVA: all'estremità equatoriale della struttura si forma un inspessimento detto nodo di Hansen e quindi su di esso una invaginazione più ampia verso l'endoderma detta FOSSETTA PRIMITIVA.
3. FORMAZIONE DEL MESODERMA: cellule situate a livello del nodo e della fossetta proliferano e vanno ad insinuarsi fra ectoderma e endoderma andando a costituire uno strato ulteriore detto MESODERMA INTRAEMBRIONALE; si hanno numerosi movimenti cellulari che portano alla formazione di uno strato omogeneo che va a insinuarsi dappertutto eccetto che:
 - a. Nella membrana orofaringea, che diverrà la bocca per perforazione; in corrispondenza di questa membrana si colloca la placca precordale.
 - b. Nella membrana cloacale, che per perforazione diverrà l'ano.
4. ZONA CARIDIOGENA cioè il collo.
5. CIRCOLAZIONE PRIMITIVA.
6. FORMAZIONE DEL PROCESSO NOTOCORDALE: si ha un ulteriore movimento di cellule nel mesoderma che proliferano formando un inspessimento che va a creare una linea detta appunto processo notocordale che:
 - a. Si ferma alla placca precordale.
 - b. Andrà a costituire la notocorda che:
 - i. Definisce l'asse dell'embrione.
 - ii. Base dello sviluppo dello scheletro assiale cioè della colonna vertebrale e della struttura ossea cefalica.

Durante un primo breve periodo dello sviluppo di questa parte dell'embrione, l'inspessimento assume la forma di un CANALE, detto **canale cordale**, questo mette in comunicazione le due cavità embrionali vitellina e amniotica, è l'unico momento dello sviluppo in cui le due cavità sono fra loro in contatto, il canale si richiuderà e la comunicazione cesserà. Nel caso, molto raro, in cui la comunicazione non dovesse essere interrotta, possono svilupparsi delle gravi anomalie che coinvolgono il sistema nervoso e digerente, in particolare si possono sviluppare delle forme lievi, compatibili con la vita, o forme molto più gravi anche incompatibili con la vita. In seguito tale struttura prende contatto con l'endoderma lateralmente divenendo **placca cordale**; al diciannovesimo giorno la corda dorsale si separa dall'endoderma e va a formare la vera e propria **placca dorsale o notocorda**.

7. FORMAZIONE DELL'ALLANTOIDE: XVI-XVII giorno di sviluppo, si assiste quindi alla formazione dell'ultimo annesso embrionale, l'allantoide: una estroflessione del sacco vitellino che contribuisce alla formazione di numerosissime parti fondamentali dell'embrione, in particolare:

- a. Con il sacco vitellino da vita ai primi VASI SANGUIGNI, in particolare il sistema di comunicazione madre-embrione tramite il cordone ombelicale:
 - i. Vena ombelicale: porta sangue ossigenato dalla madre al feto.
 - ii. Arteria ombelicale: porta sangue non ossigenato dal feto alla madre.
- b. Con altre parti dell'embrione da vita alla VESCICA URINARIA.
- c. LEGAMENTO OMBELICALE MEDIANO, è un legamento che permane nell'adulto, connette la vescica all'ombelico ed è funzionale a prevenire il collasso del sistema urinario, in caso non si chiuda bene può portare alla formazione di cisti e in rari casi alla fuoriuscita di urina dall'ombelico.



Già nel corso della terza settimana di sviluppo si assiste a numerose modificazioni della struttura del mesoderma intraembrionale che comincia a frammentarsi longitudinalmente formando dei cordoni a destra e a sinistra delle strutture notocordale e della linea primitiva; si formano quindi 6 cordoni a due a due identici nei due lati simmetrici dell'embrione, dall'interno verso l'esterno sono:

- MESODERMA PARASSIALE: è la parte adiacente alla zona della notocorda, andrà a formare una serie di elementi dell'embrione, si divide in tre parti:
 - SCLEROTOMO: che in associazione con la notocorda darà vita a:
 - MESENCHIMA: che poi prolifererà un po' ovunque nella struttura dell'embrione, deve infatti andare a dare origine ad una struttura praticamente ubiquitaria nel corpo umano.
 - OSSA ASSOCIATE ALLA NOTOCORDA: come la spina dorsale e tutte le strutture ad essa associate.
 - MIOTOMO: da vita a buona parte della muscolatura scheletrica striata.
 - DERMATOMO: darà origine ad una piccola parte del derma.

- MESODERMA INTERMEDIO: adiacente al mesoderma parassiale, darà vita all'apparato urogenitale sia nel maschio che nella femmina.
- MESODERMA LATERALE: arriva fino alle estremità della struttura del mesoderma, alle estremità si divide in due parti che si continuano nella somatopleura e nella splancnopleura rispettivamente nella direzione dell'amnios e del sacco vitellino dette, per analogia, somatopleura e splancnopleura embrionali; si distinguono quindi:
 - Mesoderma SOMATICO che va a formare numerose strutture:
 - Gran parte del derma.
 - Muscoli lisci.
 - Ossa e annessi cartilaginei relativi agli arti.
 - Componente parietale delle tonache sierose.
 - Mesoderma SPLANCNICO che va a formare:
 - Sangue.
 - Cuore.
 - Vasi sanguigni.
 - Muscoli lisci.
 - Corteccia della surrenale, che è quindi TESSUTO EPITELIALE.
 - Componente viscerale delle tonache sierose.

LO SCLEROTOMO: struttura che da origine a tutta la struttura osteoarticolare degli arti, adiacente alla notocorda.

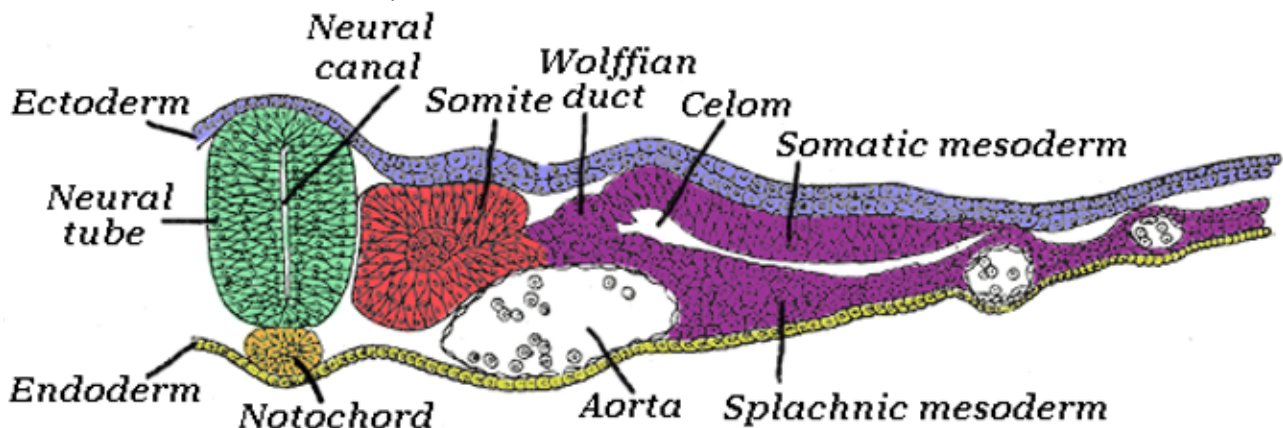
LE SIEROSE: sono delle membrane che vanno a rivestire le cavità interne del corpo, in particolare interessano:

- CAVITA' TORACICA: formano pleure e pericardio.
- CAVITA' ADDOMINALE: formano il peritoneo.

Si tratta di un epitelio pavimentoso semplice che poggia su uno strato ridotto di connettivo più o meno adiposo a seconda dei casi. Nelle sierose si distinguono appunto 3 componenti: la PARIETALE che ricopre in effetti la cavità che contiene gli organi, la SIEROSA che ricopre invece l'organo interno, e la MESO cioè il punto di contatto fra le due parti della sierosa che è altamente vascolarizzata.

FRAMMENTAZIONE DEL MESODERMA: il mesoderma parassiale subisce ulteriori trasformazioni, in particolare subisce delle FRAMMENTAZIONI IN SENSO ANTEROPOSTERIORE con formazione dei cosiddetti SOMITI, cioè segmenti di mesoderma parassiale che si ripetono in senso cranio caudale.

Anche il mesoderma intermedio subisce delle frammentazioni, ma sono di natura provvisoria. Cominciano a formarsi con le frammentazioni quindi i METAMERI.



METAMERO: segmento del tronco in cui siano presenti coppie di strutture simmetriche e bilaterali.

I lati della corda e del tubo neurale sono metamerizzati: i segmenti del tubo neurale e delle creste neurali di ogni metamero daranno origine a strutture del tronco quali:

- Una vertebra.
- Due coste con relativa muscolatura.
- Vasi e nervi corrispondenti e gangli.

Il numero dei somiti va quindi, conseguentemente, aumentando nel corso della gravidanza fino a coprire numericamente le vertebre.

COMINCIA QUESTA SETTIMANA LO SVILUPPO DEL SISTEMA NERVOSO.

IV SETTIMANA:

La quarta settimana di gravidanza, durante la quale procedono in parallelo sviluppo del sistema nervoso e vascolare, è caratterizzata da numerose modificazioni a carico dell'embrione:

1. Formazione dell'ADENOIPOFISI.
2. Formazione della TIROIDE.
3. Formazione DELL'APPARATO RESPIRATORIO.
4. Formazione di:
 - a. STOMACO.
 - b. FEGATO.
 - c. PANCREAS.
5. APERTURA ORALE dalla membrana orofaringea.
6. Formazione DELL'APPARATO BRANCHIALE che darà vita a numerose strutture ossee della faccia.
7. Crescita notevole della testa.
8. Formazione del CORDONE OMBELICALE PRIMITIVO.

SVILUPPO DEL SISTEMA NERVOSO:

Tale processo avviene in contemporanea alla formazione del sistema vascolare, siamo alla terza settimana e viene definito **NEURULAZIONE**:

anzitutto ad agire e modificarsi è l'ectoderma, il processo avviene in questo modo:

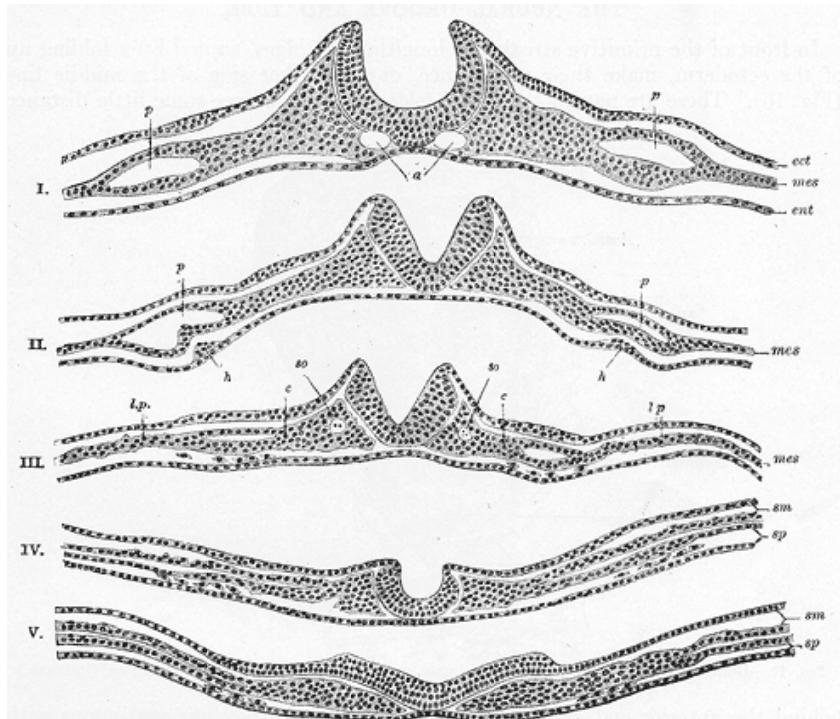
FORMAZIONE DELLA PLACCA NEURALE: inspessimento al centro del e lungo l'asse longitudinale dell'embrione all'interno della quale si forma una invaginazione detta **DOCCIA NEURALE**.

FORMAZIONE DELLE PIEGHE NEURALI: si sollevano i lati della doccia neurale, questi sono detti pieghe neurali e continuano a crescere avvicinandosi.

FORMAZIONE DEL TUBO NEURALE: le due pieghe neurali si chiudono vicendevolmente formando una struttura tubulare che si immerge nell'ectoderma che l'ha generata fino a separarvisi al di sotto.

FORMAZIONE DELLE CRESTE NEURALI: il tubo neurale si stabilizza fra ectoderma e mesoderma, frattanto alcune cellule poste fra il tubo e l'ectoderma si sviluppano ai lati del tubo stesso formando le cosiddette **CRESTE NEURALI**.

Sviluppo dal basso verso l'alto della doccia neurale:



IV settimana: il tubo ormai è formato, si sviluppano alle estremità della struttura i cosiddetti neuropori che non si chiuderanno fino al venticinque-ventisettesimo giorno.

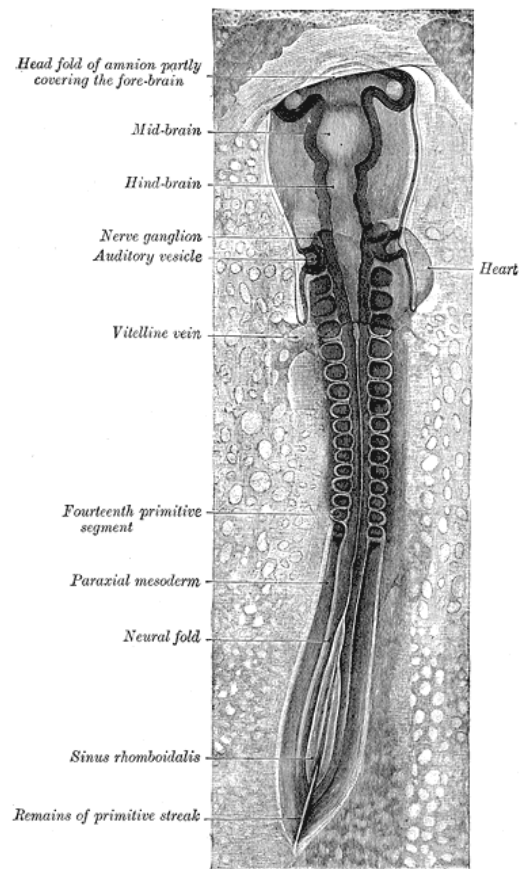
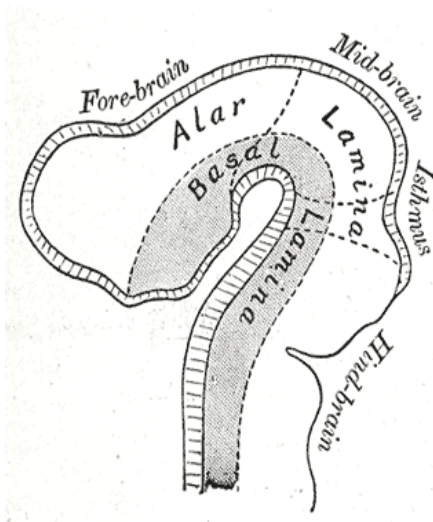
Questa struttura è il primo abbozzo di sistema nervoso, in particolare individuamo come successivo stadio di sviluppo la suddivisione del tubo neurale, che andrà a formare il SISTEMA NERVOSO CENTRALE, in tre parti:

1. PROSENCEFALO che si svilupperà in:
 - a. Telencefalo.
 - b. Diencefalo.
2. MESENCEFALO che resterà invece stabile nello sviluppo.
3. ROMBENCEFALO che si svilupperà in:
 - a. Cervelletto.
 - b. Ponte.
 - c. Midollo allungato.

Da queste strutture si svilupperà anche la NEUROIPOFISI.

Le creste neurali andranno a formare tutte le parti del sistema nervoso periferico:

1. Neuroni.
2. Cellule della glia.
3. Midollare del surrene che è sotto il diretto controllo del sistema nervoso centrale (ipotalamo).
4. Sistemi nervosi dell'epidermide tramite migrazione nel derma.



SVILUPPO DEL SISTEMA CIRCOLATORIO:

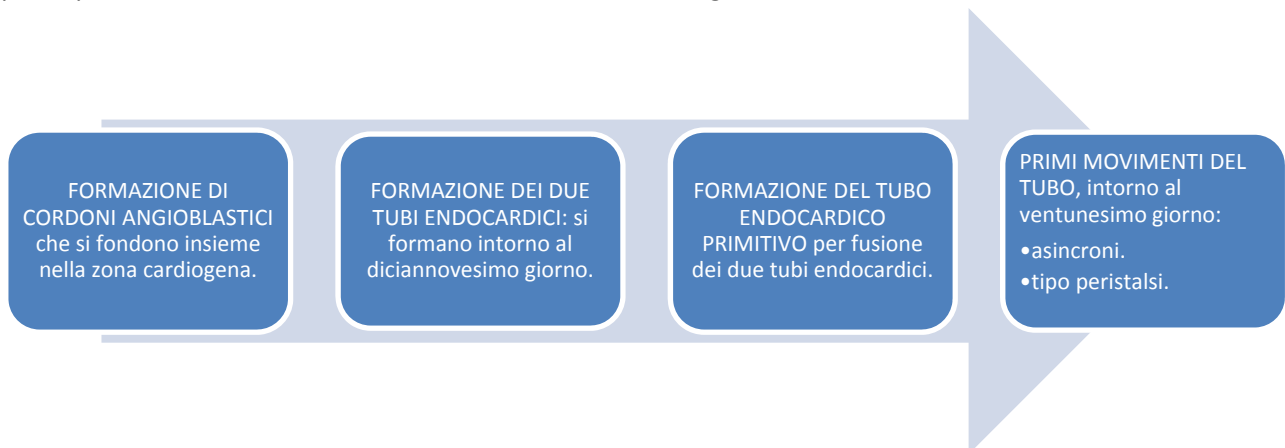
L'apparato circolatorio primitivo si sviluppa nel corso della terza-quarta settimana, partecipano alla formazione di tale sistema strutture già presenti, ovviamente alla terza settimana di sviluppo:

1. SPLANCNOPLEURA. Daranno origine ai primi vasi
2. PEDUNCOLO D'ATTACCO.
3. CORION E VILLI CORIALI PRIMARI.
4. ALLANTOIDE.

Il meccanismo di formazione dei primi vasi prevede la specializzazione di alcune cellule del mesoderma, e non solo, a formare delle strutture cave che produrranno e ospiteranno il sangue dell'embrione:

1. Compaiono delle zone a forma di bottone formate di cellule in specializzazione dette ANGIOBLASTI, tali zone prendono il nome di ISOLE DI WOLF.
2. Queste isole si cavitano dando vita a strutture simili a vasi sanguigni.
3. Le cellule che ricoprono il vaso stesso si specializzano in due funzioni:
 - a. Formazione dell'endotelio, che le caratterizzerà anche nella vita adulta.
 - b. Emopoiesi embrionale, specializzazione che verrà invece persa per essere acquisita da organi diversi durante il corso dello sviluppo.

Mentre si formano i primi vasi sanguigni si assiste anche alla formazione della zona cardiogena che diviene per la prima volta attiva intorno al ventesimo ventunesimo giorno:



SECONDO MESE DI SVILUPPO EMBRIONALE:

Il secondo mese di sviluppo pone fine a quello che viene definito periodo embrionale: l'embrione, terminata l'ottava settimana di sviluppo, diviene a tutti gli effetti feto.

Lo sviluppo che avviene a carico dell'embrione in queste quattro settimane è notevole, in particolare si può riassumere in questo modo:

1. Enorme sviluppo della testa.
2. Formazione di numerose parti indispensabili come:
 - a. Arti.
 - b. Lineamenti del viso.
 - c. Occhi.
 - d. Naso.
 - e. Orecchie.
3. Formazione del cordone ombelicale definitivo.

Si formano, quindi, le componenti essenziali che caratterizzeranno il feto, in particolare l'embrione comincia ad assumere le sembianze umane.

IV-V settimana: sviluppo dei PLACODI OTTICI che daranno vita agli occhi.

Mesoderma + ectoderma

IV settimana: sviluppo dei PLACODI OTICI che daranno vita alle orecchie.

IV settimana: sviluppo dei PLACODI NASALI che daranno vita a tutta la struttura dell'apparato olfattivo.

Si sviluppano in questo periodo anche gli arti superiori ed inferiori:

26°-27° giorno: ARTI SUPERIORI.

28°-29° giorno: ARTI INFERIORI.

Per la formazione delle mani il processo è molto complicato e richiede una serie di combinazioni corrette di stimoli apoptotici e di sopravvivenza, in particolare si procede in questo modo:



Questo processo è finemente regolato da stimoli ormonali, in particolare scompensi di tali stimoli possono portare alla formazione di gravi patologie quali:

- SUNDATTILIA: formazione incompleta della mano con fusione di due o più dita.
- POLIDATTILIA: con formazione di uno o più dita in eccesso.

Altre patologie correlate alla formazione degli arti in generale prendono il nome di FUCOMELIE: si tratta di deformazioni gravissime che possono portare anche a mancato sviluppo dell'arto. Correlati a questo tipo di

patologie possono essere farmaci assunti durante la gravidanza, in particolare la TALIDOMIDE, un tempo molto utilizzata, è oggi noto essere estremamente pericolosa a riguardo (farmaci e sostanze di questo tipo sono detti TERATOGENI).

FORMAZIONE DEL CORDONE OMBELICALE PRIMITIVO:

durante questo periodo si ha un forte cambiamento a livello di rapporti di volume fra le cavità embrionali: il sacco amniotico cresce a spese del celoma extraembrionale o cavità corionica mentre il sacco vitellino degenera, questo porta a:

- Espansione del sacco amniotico ad occupare quasi tutto lo spazio prima occupato dal celoma extraembrionale.
- Degenerazione del sacco vitellino che si sposta verso l'allantoide e rimpicciolisce.

Comincia a formarsi una struttura associata fra SACCO VITELLINO, PEDUNCOLO D'ATTACCO E ALLANTOIDE con formazione di:

1. DUE ARTERIE OMBELICALI che portano il sangue non ossigenato dall'embrione alla madre.
2. UNA VENA OMBELICALE che porta il sangue ossigenato dalla madre al feto.
3. IL CORDONE OMBELICALE PRIMITIVO che ospita queste strutture.

SVILUPPO DEI FOGLIETTI EMBRIONALI:

I tre foglietti embrionali nel corso del secondo mese di sviluppo subiscono numerose modificazioni:

ECTODERMA: l'ectoderma può essere ulteriormente diviso in due distinte linee di sviluppo dalle quali emergeranno numerosissime strutture fetali fondamentali:

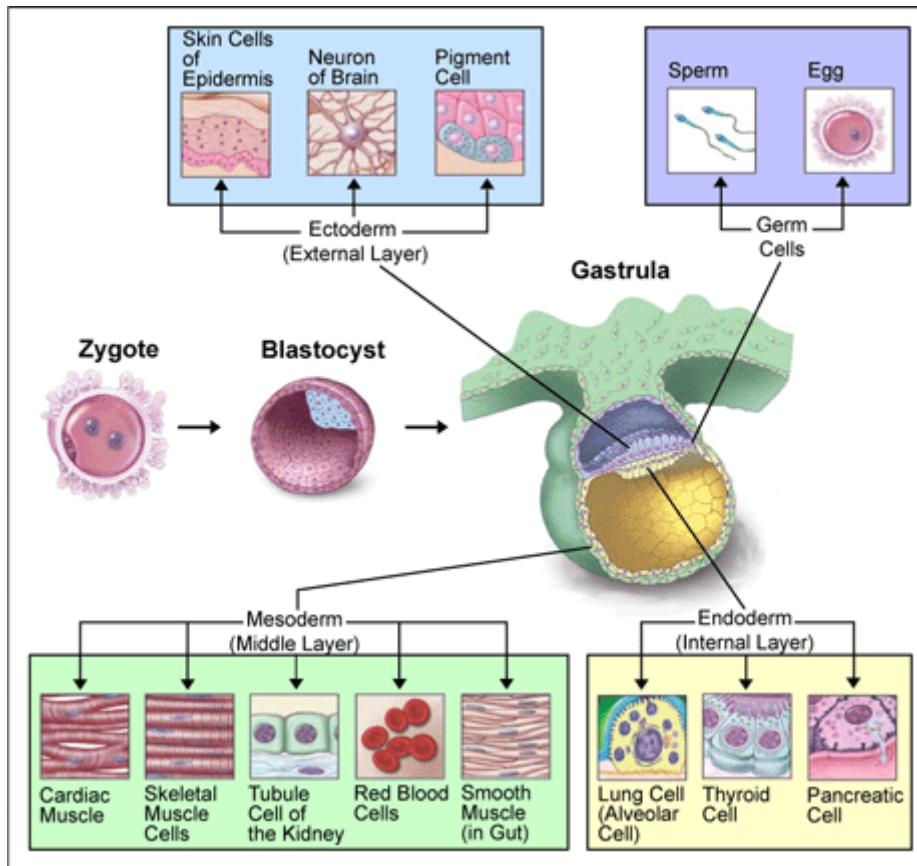
1. **ECTODERMA DI RIVESTIMENTO:** si tratta dell'ectoderma che da origine a tutta la struttura dell'epidermide e i suoi annessi, in particolare:
 - a. Epidermide.
 - b. Ghiandole associate all'epidermide, che sono numerosissime, praticamente tutte le ghiandole esocrine che riversano sulla cute.
 - c. Strutture cheratinizzate come capelli, peli ed unghie.
 - d. Placodi ottici, otici ed olfattivi.
 - e. Ipofisi anteriore o adenoipofisi: nelle vicinanze dell'apertura boccale si forma una cavità dell'ectoderma che va a formare la **TASCA DI RATKE**, che diverrà poi con lo sviluppo adenoipofisi, prenderà rapporto con la neuroipofisi una volta completato lo sviluppo di entrambe.
2. **NEUROECTODERMA:** si tratta dell'ectoderma che ha formato alla terza settimana di sviluppo **IL TUBO NEURALE E LE CRESTE NEURALI**, si distinguono quindi due linee di derivazione distinte:
 - a. **DAL TUBO NEURALE:**
 - i. **SISTEMA NERVOSO CENTRALE** quindi:
 1. Encefalo.
 2. Midollo spinale.
 3. Nervo ottico.
 - ii. **NEUROIPOFISI** che prenderà contatto con l'adenoipofisi una volta completato lo sviluppo.
 - b. **DALLE CRESTE NEURALI:**
 - i. **SISTEMA NERVOSO PERIFERICO** con tutti gli annessi:
 1. Nervi.
 2. Gangli.
 - ii. **DUE DELLE TRE MENINGI:** in particolare
 1. pia madre.
 2. aracnoide.
 - iii. **MELANOCITI.**
 - iv. **MIDOLLARE DEL SURRENE.**

ENDODERMA: lo sviluppo di questo foglietto germinativo è molto particolare, darà vita a numerosissime strutture dalle funzioni molto diverse. In particolare darà origine a buona parte dell'apparato digerente e in particolare agli epiteli di rivestimento associati e le ghiandole annesse. Alla fine della quarta settimana la struttura dell'endoderma embrionale presenta:

- Fegato molto esteso, è un organo emopoietico in questo momento.
- Polmoni strettamente correlati all'apparato digerente.

Praticamente l'intera struttura viene detta INTESTINO e suddivisa in tre parti fondamentali:

1. ANTERIORE: darà vita a numerose strutture del collo e della faccia, in generale:
 - a. APPARATO BRANCHIALE: apparato simile a quello branchiale dei pesci, in particolare da esso si svilupperanno:
 - i. Parte dell'orecchio.
 - ii. Tonsilla palatina.
 - iii. Timo.
 - iv. Parotide.
 - v. Alcune cartilagini.
 - vi. Osso ioide.
 - vii. Cartilagini laringee.
 - viii. Muscoli mimici e masticatori.
 - b. TIROIDE.
 - c. APPARATO RESPIRATORIO.
 - d. BUONA PARTE DELL'APPARATO DIGERENTE;
 - i. Esofago.
 - ii. Stomaco.
 - iii. Fegato.
 - iv. Pancreas.
 - v. Cistifellea.
 - vi. Duodeno superiore.
2. MEDIO: anch'esso darà vita a numerose strutture:
 - a. Duodeno inferiore.
 - b. Intestino tenue.
 - c. Intestino cieco.
 - d. Colon ascendente.
 - e. Primi 2/3 del colon trasverso.
3. POTERIORE: darà vita a strutture correlate con elementi che si sviluppano dall'intestino medio:
 - a. Ultimo 1/3 del colon trasverso.
 - b. Vescica urinaria.
 - c. Uretra primitiva.
 - d. Colon sigmoide.
 - e. Colon discendente.



ANNESI EMBRIONALI:

Gli annessi embrionali sono delle componenti essenziali per lo sviluppo dell'embrione anche se dell'embrione in effetti non fanno parte, sono detti anche MEMBRANE EMBRIONALI, in particolare svolgono funzioni di:

- PROTEZIONE dell'embrione.
- NUTRIZIONE.
- RESPIRAZIONE.
- ESCREZIONE di sostanze di scarto.
- PRODUZIONE DI ORMONI.

Gli annessi embrionali si sviluppano generalmente con l'embrione ed evolvono mutando la loro funzione in base al momento dello sviluppo, in particolare sono:

- ✚ AMNIOS: inteso come cavità amniotica e amniociti: soprattutto dopo la terza settimana di sviluppo la cavità amniotica si espande notevolmente a spese di tutte le altre cavità presenti, in particolare ricoprirà tutta la struttura interna fino al cordone ombelicale compreso e andrà a mediare il contatto con l'epidermide proprio a livello dell'ombelico. Le funzioni del liquido amniotico sono numerose:

- PROTEZIONE CONTRO GLI URTI per l'embrione.
- CONSENTE IL MOVIMENTO DEL FETO nel sacco amniotico.
- CONSENTIRE IL PRIMO FUNZIONAMENTO DEL APPARATO URINARIO ESCRETTORE: nel corso dello sviluppo il feto comincia ad ingerire liquido amniotico e quindi a produrre sostanze di scarto come le urine che vengono espulse portando al miglioramento del funzionamento dell'apparato escretore.

La cavità amniotica andrà ad espandersi fino al contatto con il CORION andando così a formare una barriera che complessivamente prende il nome di MEMBRANA CORIOAMNIOTICA.

- ✚ ALLANTOIDE: andrà a contribuire alla formazione in particolare dell'apparato urinario, compare in terza-quarta settimana, forma inoltre il LEGAMENTO OMBELICALE MEDIANO.
- ✚ SACCO VITELLINO: subirà degenerazione parallela all'ampliamento della struttura dell'amnios, in particolare andrà a dare origine a:
 - Apparato digerente.
 - Apparato respiratorio.
 - Apparato branchiale.

Da questo sembra traggano origine anche le prime cellule germinali embrionali.

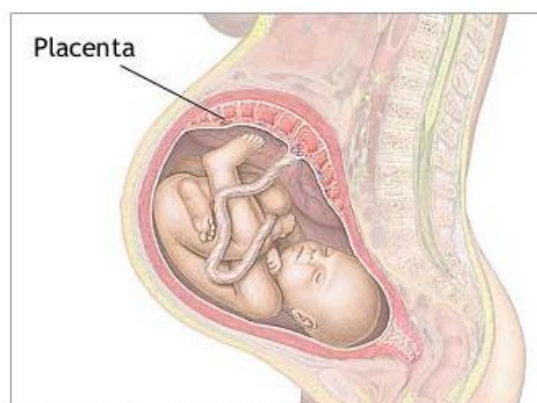
- ✚ CORION: formato dalla SOMATOPLEURA e dalla CITOTROFOBLASTO ricopre la cavità corionica o esocelomica; lo sviluppo dei villi coriali segue un ordine ben preciso, in particolare:



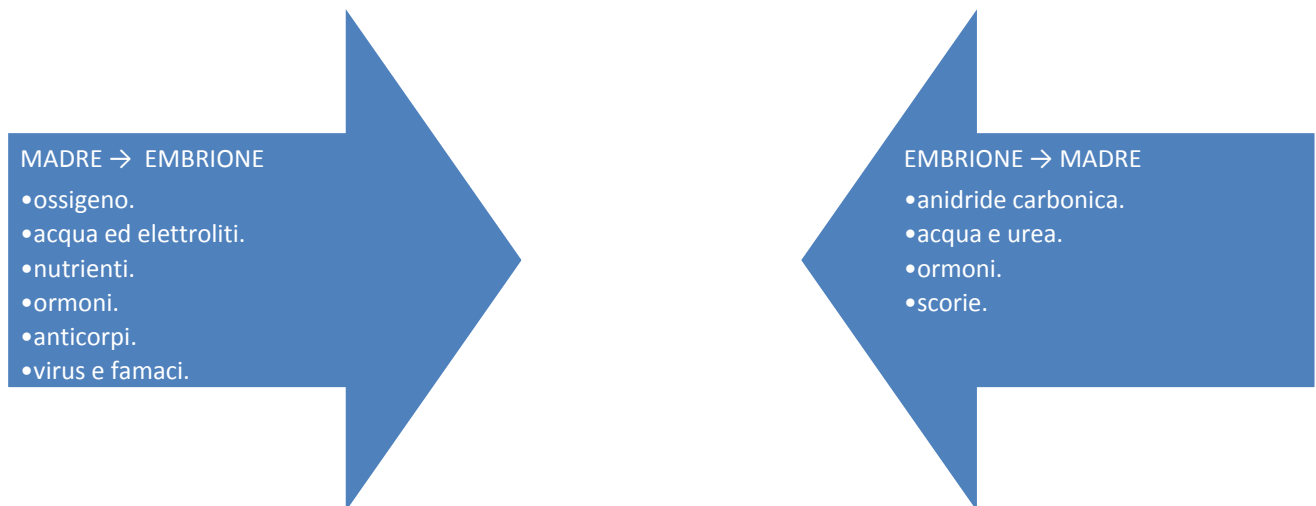
- ✚ PLACENTA: struttura particolare composta di materiale sia materno che fetale:
 - FETALE = CORION O PLACCA CORDALE, la superficie di questa parte è molto liscia e viscosa, si tratta sostanzialmente di villi coriali arborizzati.
 - MATERNA = DECIDUA, in particolare la parte basale, la superficie di questa parte, essendo in effetti endometrio specializzato, è particolarmente rugosa. Parte di questa struttura viene espulsa con il parto assieme alla parte fetale:
 - Forma a disco.
 - 15-20cm di diametro circa.
 - 3cm di altezza massimo.
 - 500g di peso circa.

La placenta ha numerosissime funzioni diverse, in particolare:

- SINTESI di nutrienti per il feto, in particolare:
 - Glicogeno.
 - Colesterolo.
 - Acidi grassi.
- TRASPORTO sia verso il feto che verso la madre di:
 - GAS.
 - SOSTANZE:
 - Nutritive.
 - Di rifiuto.
- PRODUZIONE ORMONALE fondamentale fin dai primi momenti per il processo della gravidanza:
 - GONADOTROPINE CORIONICHE: mantengono il corpo luteo gravidico.
 - PROGESTERONE.
 - ESTROGENI.
 - SOMATOMAMMOTROPINA CORIONICA: consente lo sviluppo della ghiandola mammaria che subisce durante tutta la gravidanza una evoluzione molto consistente.
- BARRIERA IMMUNITARIA: attenua le reazioni immunitarie locali contro il feto, che in ogni caso, per metà, presenta marcatori not self; per questo stesso motivo sangue materno e fetale non devono MAI ENTRARE IN CONTATTO diretto fra loro.
- FILTRO SELETTIVO: fa passare solo determinate cose, in particolare vengono fatte passare immunoglobuline, gli anticorpi materni vengono assorbiti per pinocitosi dal sincizio trofoblasto e poi esocitati nel corion e da lì nel circolo sanguigno fetale andando così a garantire un livello immunitario minimo indispensabile per il feto.



In generale il trasporto selettivo si può riassumere in questo modo:



LACUNE DELLA PLACENTA: già nel corso della formazione del sincizio trofoblasto si erano formate delle lacune nelle zone più periferiche della struttura destinate ad ospitare il sangue materno per la futura comunicazione attiva fra madre e feto tramite i villi coriali arborizzati. Lo sviluppo di questa struttura coinvolge **UNICAMENTE LA PARTE DELL'EMBRIONE CHE SI AFFACCIA VERSO LA DECIDUA BASALE**. In linea generale si può descrivere la struttura funzionale allo scambio in questo modo:

- **ARTERIE E VENE OMBELICALI** sfioccano e si sviluppano nella struttura connettivale dei villi coriali.
- I **VILLI CORIALI** terziari prima e arborizzati poi, si sviluppano verso la decidua basale nelle cavità della decidua stessa.
- **DALLE ARTERIE UTERINE SPIRALI** il sangue scorre nelle cavità placentari ed entra in contatto con i villi coriali.

Complessivamente: il sangue materno filtra nelle cavità, entra in contatto con i villi coriali che con la loro funzione di filtro selettivo riversano all'esterno le sostanze di scarto che arrivano dalle arterie ombelicali e contemporaneamente assorbono sostanze nutritive, a questo punto il sangue fluisce nelle vene uterine e torna alla circolazione materna. Dai villi coriali il sangue ossigenato tramite la vena ombelicale arriva a tutto l'embrione.

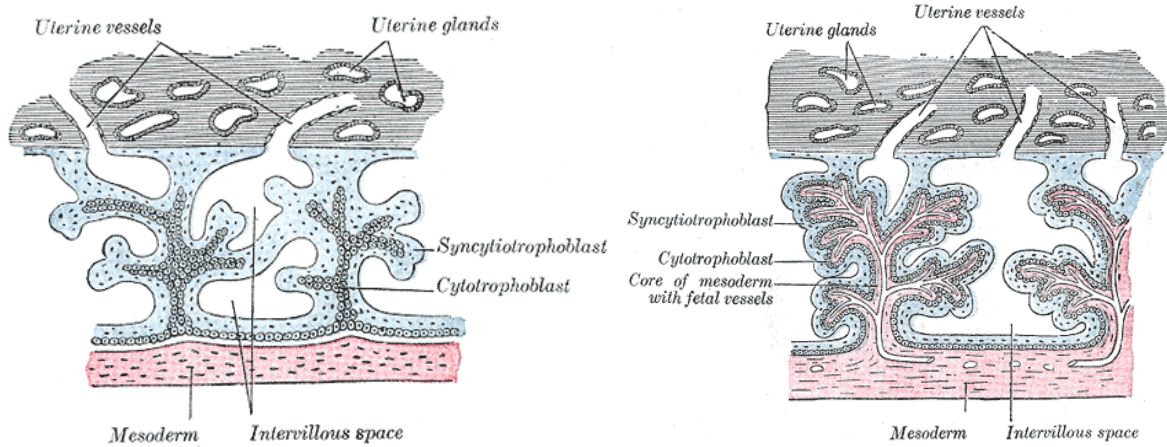
Il villo coriale nel corso dello sviluppo dell'embrione subisce diverse modificazioni, in particolare:

- ✚ **VILLO CORIALE TERZIARIO:** si sviluppa nell'area placentare, penetra nella struttura del sincizio trofoblasto portando parte del citotrofoblasto con se, risulta quindi ricoperto da entrambe le strutture; il villo, nello sviluppo, ospita anche vasi sanguigni sia afferenti che efferenti.
- ✚ **VILLO CORIALE ARBORIZZATO:** nel corso dello sviluppo è necessario velocizzare ed ottimizzare gli scambi feto-madre, il villo coriale terziario si sviluppa quindi in arborizzato: sparisce il **CITOTROFOBLASTO** e rimane solo il **SINCIZIOTROFOBLASTO** in misura minima, in questo modo le barriere che le sostanze in entrata ed uscita devono attraversare diminuiscono considerevolmente.

Quindi la comunicazione:

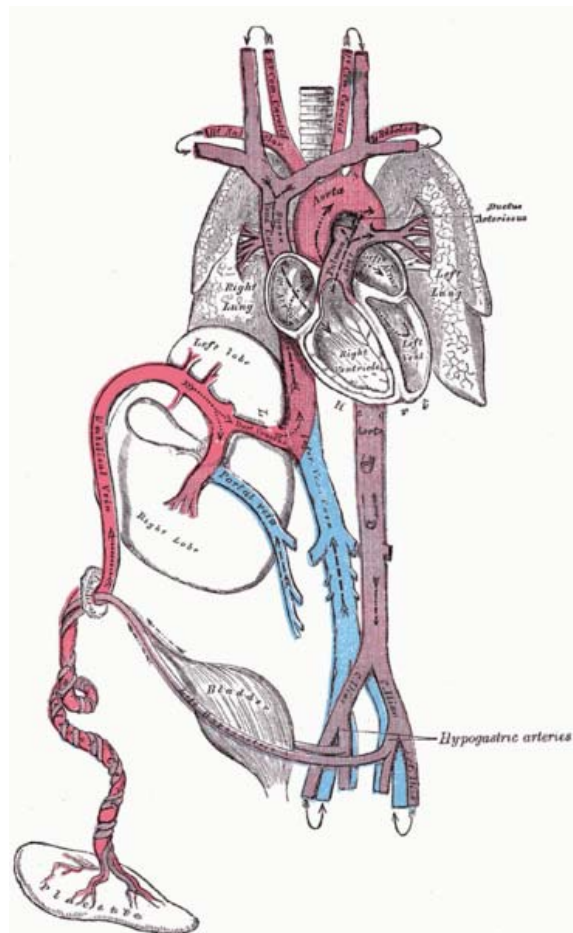
- È più facile.
- È più veloce.
- Richiede meno energia.

Lo sviluppo dei villi coriali:



LA DECIDUA: la decidua è una struttura formata di numerosi distretti e non tutti si staccheranno al momento del parto:

- ❖ DECIDUA CAPSULARE: la parte della decidua superficiale che ricopre il concepito.
- ❖ DECIDUA PARIETALE: parte della mucosa che penetra nell'endometrio con l'impianto.
- ❖ DECIDUA BASALE: è la parte della placenta che presenta le lacune dove avvengono gli scambi madre-embrione, è la parte materna della placenta. È LA PARTE CHE SI STACCHERÀ AL MOMENTO DEL PARTO.





Giordano Perin

I miei appunti li trovi anche su:
www.sonofgreatmatrix.altervista.org
Per qualsiasi problema mandami una
mail a:
pperin@alice.it
figliodibuonamatrix@gmail.com

ESERCITAZIONI DI ISTOLOGIA

Note sulle colorazioni: la colorazione istologica più comune è sicuramente l'ematossilina-eosina; si tratta di una combinazione di coloranti molto efficiente per mettere in risalto le componenti del campione; si basa sostanzialmente sulle caratteristiche ACIDO-BASE delle componenti, in particolare si usano due coloranti: EMATOSSILINA: colora in viola è una sostanza basica, tende a colorare quindi sostanze di natura acida come ACIDI NUCLEICI e RETICOLO ENDOPLASMATICO RUGOSO nonché il citoplasma di cellule ricche di mRNA.

EOSINA: colora in arancione rosa più chiaro, è un colorante acido e tende quindi a reagire con componenti basiche delle cellule.

La combinazione di queste due colorazioni garantisce una visione completa del tessuto.

LA TRACHEA:

la trachea è un organo FIBROCARILAGINEO che attraversa il collo e parte del torace; in particolare arriva al torace all'altezza della quarta-quinta vertebra toracica. La struttura è organizzata in questo modo:

- Emianello di cartilagine ialina che sostiene la struttura impedendo il collasso del lume aperto.
- Muscolo tracheale posteriore che chiude la struttura circolare della trachea; questo serve principalmente per:
 - Presa di rapporto con l'esofago, la trachea poggia posteriormente sulla superficie anteriore dell'esofago che deve restringersi ed ampliarsi a seconda delle necessità del momento.
 - Ampliamento minimo necessario alla respirazione per la trachea stessa.

LA STRUTTURA della trachea, essendo un organo cavo, è caratterizzata dalla presenza di numerosi strati diversi, dal lume andando verso l'esterno:

1. TONACA MUCOSA: si tratta dello strato epiteliale che si affaccia direttamente nel lume della trachea, è caratterizzato da:
 - a. PSEUDOSTRATIFICAZIONE: le cellule toccano tutte la membrana basale, ma non tutte giungono in superficie.
 - b. CIGLIATO A LIVELLO APICALE: specializzazione di membrana fondamentale funzionale a:
 - i. Movimento del muco dal fondo della via respiratoria, dove va ad accumularsi naturalmente, verso l'alto.
 - ii. Intrappola agenti esogeni che penetrano nella via respiratoria.

Il ciglio è una struttura caratterizzata dalla presenza di microtubuli come sostegno e componente principale con proteine ad essi associate; questi sono costituiti da un'anima detta assonema e si muovono, ancorati alla membrana tramite una struttura basale identica ad un centriolo, con una frequenza di circa 12 hertz.

- c. PRESENZA DI CELLULE MUCIPARE CALICIFORMI: si tratta di cellule che secernono muco tramite vescicole nel lume della trachea; sono caratterizzate da:
 - i. Forma a calice.
 - ii. Componenti cellulari schiacciate verso il basso.
 - iii. Componente vescicolare verso l'alto adatta a secernere mucinogeno, una sostanza che a contatto con l'ambiente acquoso esterno si trasforma in muco.

Complicanze possibili legate alle ciglia sono numerose ma la METAPLASIA CIGLIARE è sicuramente una patologia molto comune: il fumo con le sostanze nocive che immette nella trachea provoca atrofizzazione delle ciglia e problemi nel trasporto del muco verso l'alto, comincia così una tosse cronica funzionale a riportare il muco verso l'alto.

2. LAMINA BASALE che segna il limite dell'epitelio.
3. TONACA SOTTOMUCOSA: si tratta di una struttura di connettivo lasso particolarmente ricca di:
 - a. Vasi sanguigni.
 - b. Nervi.
 - c. Vasi linfatici.
 - d. Ghiandole: in particolare si tratta di ghiandole dette TRACHEALI, sono ghiandole TUBULO ACINOSE COMPOSTE A PRODUZIONE MISTA di siero e di muco; si tratta quindi in effetti di due strutture secernenti diverse fra loro:
 - i. SIEROSA: secrezione proteica, quindi acida con colorazione viola con ematosilina.
 - ii. MUCOSA: secrezione glicoproteica difficilmente colorabile, si vede come una macchia chiara-biaccastra quasi trasparente.

Queste strutture secernenti si caratterizzano per una disposizione di questo tipo:

- Piccole unità secernenti sierose si collocano a mezzaluna e appaiono di colore viola, si definiscono SEMILUNE DEL GIANNUZZI.
 - Unità secernente mucosa più grande si colloca nella parte centrale della mezzaluna da cui in effetti è parzialmente avvolta.
- e. Arteriole e venule,, il connettivo è infatti vascolarizzato, di possono distinguere perché:
 - i. ARTERIOLE hanno una struttura più solida, forte, spesso non collassa dopo il taglio e di vede quindi come una struttura circolare solida.
 - ii. VENULE: hanno una struttura meno resistente e generalmente collassano dopo il taglio, si vedono come delle strutture circolari deformate dal collasso.

In ogni caso all'interno di entrambe possono essere visibili dei globuli rossi.

4. PERICONDRIO.
5. CARTILAGINE IALINA.
6. PERICONDRIO.
7. MUSCOLO TRACHEALE: caratterizzato da isole allungate colorate e da intermezzi non colorati.

L'ESOFAGO:

L'esofago è un organo FIBROMUSCOLARE che attraversa le zone di COLLO TORACE E DIAFRAMMA e si sporge per 2 centimetri nella cavità addominale dove si rapporta tramite il cardias allo stomaco. L'esofago deve, per svolgere correttamente la sua funzione, avere la capacità di ampliarsi per garantire il passaggio del bolo, per questo motivo la tonaca mucosa e in parte gli strati sottostanti sono organizzati in modo da formare delle anse che possono essere appiattite al momento del passaggio del bolo nel canale. Si tratta di un organo cavo dotato quindi di lume organizzato in questo modo:

1. TONACA MUCOSA: si tratta questa volta di un epitelio PAVIMENTOSO PLURISTRATIFICATO NON CHERATINIZZATO, costituito quindi di numerosi strati di cellule organizzati, dalla lamina basale alla superficie, in questo modo:
 - a. STRATO CUBOIDE BASALE: strato adiacente alla lamina basale su cui poggiano cellule cubiche attivamente proliferanti ed essenziali per il mantenimento della struttura dell'epitelio.
 - b. STRATO PARABASALE O DI DIFFERENZIAMENTO: si tratta di uno strato intermedio caratterizzato dalla presenza di cellule in differenziamento delle forme più varie e diverse.
 - c. STRATO SUPERFICIALE: caratterizzato dalla presenza di cellule completamente formate e che subiscono spesso un fenomeno di SFALDAMENTO che richiede quindi un continuo ricambio.
2. TONACA PROPRIA: piuttosto ristretta e limitata.

3. MUSCOLARIS MUCOSAE: si tratta del muscolo liscio della mucosa, serve sostanzialmente a modulare la forma del lume al passaggio del bolo.
4. SOTTOMUCOSA: connettivo lasso essenziale per innervazione e vascolarizzazione dell'area; racchiude anche delle ghiandole esofagee, di tratta di GHIANDOLE ACINOSE RAMIFICATE.
5. TONACA MUSOLARE: si tratta di una tonaca molto spessa costituita di tessuto muscolare, in particolare è divisa in due parti diverse:
 - a. 1/3 superiore che non si vede nei vetrini, di tessuto muscolare striato scheletrico, si tratta di una muscolatura controllata dal sistema nervoso centrale ed è coinvolta nei meccanismi della deglutizione.
 - b. 2/3 inferiori, si tratta di muscolatura liscia con due tipi diversi di orientamento:
 - i. CIRCOLARE INTERNA più vicina al lume, le fibre sono organizzate in modo da formare un circolo tutto intorno all'esofago.
 - ii. LOGITUDINALE ESTERNA più lontana dal lume, le fibre sono poste in modo parallelo fra loro ma longitudinalmente rispetto al lume del reticolo; questa parte è controllata dal sistema nervoso periferico ed è quindi molto diversa dalla precedente come funzionalità:
 1. Movimenti sono involontari.
 2. Le doppie fibre sono funzionali al movimento PERISTALTICO CONTROLLATO dell'esofago.

Complicazioni cliniche legate a questo tipo di struttura sono le TIA, si tratta di forme di ictus che vanno a colpire la parte del cervello che controlla la tonaca muscolare dell'esofago impedendo così la deglutizione. Generalmente le persone colpite da questo tipo di ictus muoiono nell'arco di 6 mesi per estensione del problema all'apparato respiratorio e morte per insufficienza respiratoria.

LO STOMACO:

lo stomaco è un organo cavo che si colloca nella regione addominale e si rapporta:

SUPERIORMENTE con l'ESOFAGO.

ANTERIORMENTE con la prima parte dell'intestino tenue, cioè il DUODENO.

La struttura a sacco dell'organo consente di individuare due curvature, un maggiore, che si trova nella parte inferiore, e una minore che si colloca nella parte superiore. Il sacco è diviso in più porzioni che sono caratterizzate da funzioni e rapporti lievemente diversi. In linea generale si distinguono varie aree diverse nella struttura dello stomaco, seguendo il senso del canale gastrointestinale:

1. CARDIAS: valvola che regola l'ingresso del bolo nello stomaco.
2. FONDO: parte superiore dello stomaco.
3. CORPO: parte centrale.
4. REGIONE PILORICA finale, media l'uscita del cibo dallo stomaco, si divide sempre in ordine verso il duodeno:
 - a. Antro.
 - b. Canale.
 - c. Sfintere.

IL PERITONEO: il peritoneo è una struttura membranosa che si trova nelle cavità addominale e toracica, si distinguono:

- PARIETALE. Epitelio pavimentoso semplice
- VISCERALE.
- SPAZIO PERITONEALE: è una struttura che si crea nel momento in cui due fogli peritoneali si affacciano uno sulla altro e lo spazio virtuale da essi delimitato viene riempito da un liquido definito LIQUIDO PERITONEALE.

In generale la sua funzione è quella di tenere al loro posto gli organi che si situano nella cavità addominale e non solo, sia in relazione alla cavità stessa che in relazione alla loro distanza reciproca. Quando svolge questa funzione il peritoneo assume l'aspetto di un LEGAMENTO PERITONEALE: una struttura più compatta priva di spazio virtuale ripieno di liquido, in particolare:

- ✚ Legamento epato-duodenale.
- ✚ Legamento epato-gastrico.

Le componenti istologiche di queste strutture sono varie:

- **TONACA MUCOSA:** struttura epiteliale provvista di ghiandole e della muscolaris mucosae. La mucosa è ripiegata in pliche per aumentare la superficie di azione dello stomaco, le ghiandole che si trovano in questa zona sono due: MUCIPARE CALICIFORMI e GHIANDOLE GASTROINTESTINALI TUBULARI SEMPLICI. Al microscopio ottico si distinguono numerose componenti, in particolare:
 - **FOSSETTE GASTRICHE** o DITA DI GUANTO, sono strutture epiteliali ripiegate composte di:
 - Epitelio cilindrico semplice, distinguibile per la posizione acentrica del nucleo.
 - Cellule mucipare caliciformi.
 Che poggiano naturalmente su una lamina basale anche se poco visibile.
 - **GHIANDOLE GASTRICHE TUBULARI SEMPLICI** che si collocano sotto lo strato epiteliale delle fossette gastriche e sono caratterizzate da una secrezione ricca in enzimi:
 - HCl cellule di grandi dimensioni.
 - PEPSINOGENO: cellule di dimensione minore.
 - GASTRINA.
 - SEROTONINA.
 Le uniche cellule riconoscibili sono quelle secernenti HCl e gastrina per via della diversa dimensione, non sono in alcun modo visibili i secreti delle singole cellule.
 - **MUSCOLARIS MUCOSAE:** si trova al confine fra tonaca mucosa e sottomucosa.
- **TONACA SOTTOMUCOSA:** connettivo lasso dove troviamo come in ogni connettivo ARTERIOLE E VENULE.
- **TONACA MUSCOLARE:** in questo caso lo stomaco è un'anomalia nel sistema del canale digerente, non presenta infatti due strati muscolari come gli altri, ma 3:
 - OBLIQUO.
 - CIRCOLARE.
 - LONGITUDINALE.

RICONOSCIBILI MORFOLOGICAMENTE,
NON PER I SECRETI

Questa differenza è dovuta al fatto che è necessario un rimescolamento più profondo del bolo alimentare per garantire un contatto omogeneo fra il bolo stesso e gli enzimi che lo modificano chimicamente garantendo così una totale trasformazione del bolo in CHIMO = movimento peristaltico. Il tipo di muscolatura interessato è in ogni caso liscio, non striato.

Le strutture muscolari più esterne possono sfaldarsi e non risultano quindi sempre visibili.

IL DUODENO:

il duodeno è un organo cavo che segue nel canale gastrointestinale lo stomaco, è caratterizzato da una forma a C; prende rapporto con numerosi organi della cavità addominale, in particolare con il pancreas ma non solo.

Il pancreas è una ghiandola sia endocrina che esocrina, la sua struttura anatomica è caratterizzata dalla presenza di tre parti principalmente:

1. Testa che prende rapporto con la C duodenale.
2. Corpo.
3. Coda.

Adiacente ai due organi si trova un legamento peritoneale.

Come tutti gli organi provvisti di lume è caratterizzato da una struttura stratificata, in particolare si distinguono:

- ✚ **TONACA MUCOSA:** anche in questo caso il lume è estremamente frastagliato, queste estroflessioni sono dette villi: si tratta di tessuto connettivo superficiale caratterizzato dalla presenza di due tipi cellulari:
 - ENTEROCITI cioè cellule del duodeno, caratterizzate dalla presenza di una specializzazione di membrana importante, il MICROVILLO, il microvillo è una struttura microscopica di ampliamento della superficie membranosa, questo consente una moltiplicazione esponenziale della superficie di assorbimento. È una struttura:
 - Non motile, non ha capacità di movimento.
 - Intelaiatura di ACTINA e VILLINA.
 - TERMINAL WEB, base della struttura che è costituita di actina e altre proteine disposte in ordine intrecciato.
 - GLICOCALICE di superficie.
 - CELLULE MUCIPARE CALICIFORMI.

Altra struttura presente nella tonaca mucosa è tessuto connettivo sottostante la membrana basale che sostiene l'epitelio, in quest'area si trovano sempre accoppiati fra loro ma molto difficilmente distinguibili e associati ai villi:

- CAPILLARE SANGUIGNO: per la filtrazione nel sangue di sostanze nutrienti.
- VASO CHILIFERO: che porta invece linfa funzionale all'assorbimento dei lipidi digeriti nel tratto intestinale.

Si distingue anche in questo caso la MUSCOLARIS MUCOSAE.

- ✚ **TONACA COTTOMUCOSA:** struttura sempre ricca di arteriole e venule, si trovano però in questo caso anche delle strutture ghiandolari: si tratta delle GHIANDOLE DEL BRUNNER, sono TUBULARI RAMIFICATE, producono un mix di carbonati funzionali alla regolazione dell'acidità del chimo alimentare in arrivo dallo stomaco.
- ✚ **TONACA MUSCOLARE:** come sempre caratterizzata da due strati di muscolatura diversi:
 - Circolare interna.
 - Longitudinale esterna.

Nella parte più esterna è possibile trovare dei linfonodi.

LA GHIANDOLA SOTTOMANDIBOLARE:

si tratta di una ghiandola esocrina TUBULO ACINOSA COMPOSTA a secrezione SIEROSA, caratterizzata quindi da basofilia, si colora in viola; la struttura della ghiandola è la seguente dall'esterno verso l'interno:

- **CAPSULA DI TESSUTO CONNETTIVO:** si tratta di una capsula di tessuto connettivo fibroso che penetra nella struttura della ghiandola dividendola in varie zone dette LOBI.
- **LOBI:** sono strutture delimitate da connettivo fibroso di derivazione capsulare identiche fra loro per composizione, si riconoscono in queste strutture:
 - VENULE: generalmente collassate e riconoscibili, non hanno una forma molto precisa.
 - ARTERIOLE: caratterizzate invece da una struttura decisamente più tonda e solida, sono contornate da una struttura muscolare liscia e si distinguono strutturalmente dai dotti perché L'ENDOTELIO del vaso è caratterizzato dalla presenza di un EPITELIO PAVIMENTOSO SEMPLICE.
 - DOTTI delle ghiandole tubulo acinose composte, sono anch'essi rivestiti esternamente, per facilitare il processo di secrezione, di una struttura muscolare liscia, ma la struttura del

dotto differisce da quella dell'arteriola per il fatto che l'EPITELIO DI RIVESTIMENTO E' CUBICO O CILINDRICO, in nessun caso pavimentoso semplice.

La differenza fra le strutture è visibile in ogni caso unicamente ad ingrandimenti più elevati, non a 10 X.

In questo tessuto si trovano anche degli adipociti sparsi (vuoti per l'utilizzo delle tecniche istologiche).

IL PANCREAS:

si tratta di una ghiandola molto grande sia endocrina che esocrina, si colloca nella cavità addominale in contatto con la C duodenale ed è convenzionalmente diviso in tre parti: TESTA, CORPO E CODA.

LA struttura generale e la struttura della parte esocrina sono identiche a quelle della ghiandola sottomandibolare:

- ✚ CONNETTIVO FIBROSO DI RIVESTIMENTO che si insinua a creare dei lobi.
- ✚ GHIANDOLE TUBULO ACINOSE COMPOSTE poste in un connettivo ricco in arteriole e venule e con presenza di adipociti sparsi.

L'unica differenza strutturale fra la ghiandola sottomandibolare e il pancreas è la COMPONENTE ENDOCRINA: le isole del Langherans.

ISOLE DEL LANGHRANS: sono ghiandole endocrine di natura cordonale caratterizzate dalla presenza di diverse tipologie cellulari secernenti assolutamente indistinguibili al microscopio ottico, non sono infatti apprezzabili differenze a livello di secreto (il secreto non si vede):

1. Cellule α sono il 20-25% secernono GLUCAGONE.
2. Cellule β sono il 70-75% secernono INSULINA.
3. Cellule PP secernono il peptide pancreatico, un ormone che va a colpire con azione paracrina le cellule del pancreas esocrino.
4. Cellule G secernono gastrina, vanno a regolare la funzione delle cellule secernenti dello stomaco.

TIROIDE:

la tiroide è una ghiandola endocrina follicolare particolarmente distinguibile per la sua struttura secernente, è l'unica ghiandola del corpo umano organizzata in questo modo. Come per numerose ghiandole del nostro corpo essa è ricoperta di uno strato connettivale che si insinua in dati punti nella struttura interna accompagnando stralci di vasi come arteriole e venule, i follicoli si distinguono chiaramente per la colorazione rosa e per l'epitelio che li circonda che può essere variabile in relazione con lo stato di attività del follicolo stesso:

- PAVIMENTOSO: follicolo inattivo.
- CUBICO O CILINDRICO: follicolo attivo.

L'epitelio che circonda il follicolo è chiaramente di natura ghiandolare e secerne T3 E T4 i due ormoni della ghiandola tiroidea. Nel lume del follicolo si concentra il COLLOIDE, una sostanza proteica capace di legare, conservare e mantenere inattivi gli ormoni prodotti dal follicolo. LE CELLULE PARAFOLLICOLARI si possono distinguere per la loro posizione periferica rispetto al follicolo e la colorazione bianca, queste producono TIREOCALCITONINA: un ormone essenziale per la omeostasi ossea.

SURRENALE:

la surrenale è una ghiandola endocrina situata sopra la parte superiore del rene, ricopre la sua superficie ma non prende diretto contatto con esso vi si frappone infatti una lamina o capsula connettivale adiposa detta FASCIA RENALE. Alla fascia renale sono legate numerose forme patologiche vista soprattutto la funzione che essa ha:

1. Dividere rene e surrenale.
2. Sostenere l'intera struttura.

DIMAGRIMENTI ECCESSIVI: come nel caso di anoressia o simili, viene a mancare il sostegno renale portando ad un fenomeno di **PTOSI RENALE**, in questo caso manca l'appoggio a tutta la struttura, il rene scende, si trascina la surrenale e con essa la vena renale che è una diramazione dell'aorta con conseguenze estremamente gravi e deleterie per il paziente.

A livello strutturale si riconoscono almeno due parti fondamentale oltre alla struttura connettivale esterna:

1. **CORTICALE:** esterna, si tratta di una struttura suddivisibile ulteriormente in tre zone riconoscibili ad ingrandimento superiore, con secrezione diversa:
 - a. **Glomerulare:** con cellule a glomerulo, rotondeggianti produce minarealcorticoidi.
 - b. **Fascicolare:** zona intermedia, caratterizzata da formazioni cellulari a fasce alternate, è generalmente più scura al microscopio, in questa zona vengono prodotti **ORMONI STEROIDEI**.
 - c. **Reticolare:** le cellule si dispongono in una struttura reticolare, in questa zona vengono prodotti **GLUCOCORTICOIDI** e ormoni sessuali.
2. **MIDOLLARE:** interna, si tratta di una struttura di origine neurale, somiglia quindi ad un ganglio, e non epiteliale, produce **CATECOLAMINE** cioè **ADRENALINA** E **NORADRENALINA**.

Nelle zone dove vengono prodotti **GLI ORMONI STEROIDEI** i mitocondri assumono delle caratteristiche particolari funzionali alla loro maggiore efficienza, in particolare distinguiamo 3 tipi di mitocondri sulla base della loro conformazione a livello delle creste:

1. **ADIPOSO:** essendoci la termogenina nel tessuto adiposo multiloculare le creste non sono molto presenti.
2. **PRODUTTORE DI ORMONI STEROIDEI:** presenta creste tubulari appiattite per consentire un miglior metabolismo degli steroidi.
3. **NOMALE** con creste assolutamente normali.

Per ottenere una visione del connettivo di questo tipo è necessario applicare un tipo di colorazione non ematossilina-eosina, si usa una miscela detta **AZAN-MALLORY**.

TESSUTO OSSEO:

il tessuto osseo compatto è organizzato in osteoni , si tratta di cerchi concentrici di tessuto osseo. Nel preparato istologico vengono per forza di cose perse le componenti organiche del tessuto, di conseguenza è visibile unicamente la struttura a tronco d'albero degli osteoni. Si distinguono a livello di microscopia ottica:

1. **LACUNE OSSEE:** si tratta delle cavità in cui in origine erano ospitati gli osteociti, esse sono ora vuote perché il campione è morto da lungo tempo.
2. **CANALE DI HAVERS:** canale centrale alla struttura dell'osteone dentro al quale dovrebbe passare un vaso sanguigno.

I canali di wolkman, trasversali all'osteone, non sono visibili in microscopia ottica.

Le metodologie di preparazione del campione possono essere due: per **ABRASIONE** con ottenimento di un campione di grigi più chiari, o per **TRATTAMENTO CON METALLI PESANTI** con ottenimento di un campione di colore grigio più scuro.

La componente cellulare del tessuto osseo è molto varia e composita:

1. Cellule osteoprogenitrici.
2. Osteoblasti. Origine mesenchimale
3. Osteociti.
4. Osteoclasti. Origine midollare indiretta

Come in ogni tipologia di tessuto connettivo si distinguono una parte cellulare e una non cellulare, in particolare per quanto riguarda l'osso si ha una ulteriore divisione della componente amorfa in componenti:

- ORGANICA: si tratta della componente sintetizzata per prima dagli osteoblasti:
 - Collagene di tipo I.
 - Proteoglicani.
 - Glicoproteine.
- INORGANICA: si tratta principalmente di depositi di cristalli di IDROSSIAPATITE.

Il mantenimento della omeostasi tissutale dell'osso è un aspetto fondamentale del metabolismo umano al quale partecipano numerosi tipi cellulari e numerosi ormoni, l'intero processo si svolge grazie all'equilibrio fra due processi.

EROSIONE del tessuto osseo da parte degli osteoclasti.

RICOSTRUZIONE del tessuto osseo da parte degli osteoblasti.

L'OSTEOCLASTO: l'osteoclasto è una cellula particolare del nostro corpo, in particolare:

- È polinucleata, arriva fino a 100 nuclei, è infatti il RISULTATO DELLA FUSIONE DI DIVERSI MONOCITI.
- Dotata di una specializzazione di membrana basale:
 - Sistema di ancoraggio detto SILING ZONE che blocca l'osteoclasto nella sua posizione e impedisce che digerisca eccessivamente la struttura ossea.
 - RAFFLED BORDER che consente:
 - Erosione dell'osso.
 - Riassorbimento dell'osso.
- Dotata ovviamente di un apparato di digestione della componente ossea molto efficiente, in particolare deve digerire:
 - I CRISTALLI DI IDROSSIAPATITE estremamente resistenti, per farlo usa TRAP, una fosfatasi acida tartato resistente che emette grazie ad una pompa ionica.
 - COMPONENTE ORGANICA che è molto più varia e viene digerita da vari enzimi fra cui il principale è la CATEPSINA K.

Una volta terminata la sua opera di erosione l'osteoclasto va in apoptosi lasciando una lacuna sul tessuto osseo. Arriva quindi sul posto un osteoblasto che ricostruisce la matrice ossea.

SISTEMA DI EQUILIBRIO DELLA OMEOSTASI OSSEA: si tratta di un sistema delicato che coinvolge tre proteine principalmente:

1. RANKL: secreta da un osteoblasto nel sangue.
2. OPG: osteoprotegerina che viene secreta anch'essa nel sangue dall'osteoblasto.
3. RANK: è una proteina di membrana dei monociti presenti nel sangue.

Il sistema funziona in questo modo, sono possibili due combinazioni:

- ❖ RANKL incontra un monocito nel sangue e si lega alla sua proteina RANK stimolando la formazione di un complesso pluricellulare polinucleato che va a specializzarsi come osteoclasto.
- ❖ OPG incontra nel sangue un monocito e si lega al posto di RANKL a RANK impedendo in questo modo l'associazione fra le due proteine e l'attivazione del processo di formazione dell'osteoclasto.

Fintanto che le due proteine RANKL E OPG sono in equilibrio quantitativo fra loro il tessuto osseo stesso è in equilibrio, ogni scompenso o eccesso si traduce in un problema a carico del tessuto osseo:

TROPPO RANKL → TROPPIA EROSIONE → OSTEOPOROSI.

TROPPO OPG → TROPPIA COSTRUZIONE → OSTEOPETROSIS.

Esistono poi delle patologie di varia natura legate all'insorgenza di problemi a livello osseo, per esempio il MORBO DI PADGET è una patologia che porta ad una osteoporosi forzata.

Oggi esiste una branca della medicina detta OSTEOIMMUNOLOGIA che si occupa di queste patologie in particolare in associazione alla produzione di nuovi farmaci e comprensione dei sistemi di equilibrio.

I farmaci ora utilizzati per la cura di patologie che portano ad OSTEOPOROSI sono:

1. BIFOSFONATI: ne esistono di due tipi:

- a. Bifosfonati normali, sono farmaci di vecchia generazione oggi non utilizzati.
- b. Amminobifosfonati sono farmaci di nuova generazione utilizzati oggi.

In ogni caso si tratta di composti derivati da unità base di pirofosfato. Le modalità di somministrazione sono diverse, Può essere somministrato ORALMENTE ma da grossi problemi di irritazione orofagea, o per via ENDOVENOSA che è il sistema più sicuro.

L'azione di questo farmaco è duplice:

- Diretta contro l'osteoclasto, va a bloccare la formazione del ruffled border e conseguentemente la digestione dell'osso.
 - Manda due segnali:
 - ANTI APOPTOTICO agli osteoblasti.
 - APOPTOTICO agli osteoclasti.
2. ALTICORPI ANTI RANKL: è un farmaco difficile da ottenere, è necessario passare per il corpo dell'animale, al momento la ricerca di questo farmaco è in fase 2, sperimentale.
 3. PTH-1-34: si tratta di una proteina geneticamente modificata a partire dalla tireocalcitonina, ha una azione diretta sulla proliferazione degli osteoblasti. Si tratta di una modificazione dell'ormone paratiroideo che da 84 amminoacidi viene portato a 34, con una stimolazione di questo tipo gli osteoblasti riprendono funzionalità immediata, è necessario stare attenti alle modalità di somministrazione:
 - a. Continuativa giornaliera = antiosteoporotico.
 - b. Periodica mensile = osteoporotico.

MENOPAUSA E ANDROPAUSA: si tratta di momenti della vita dell'uomo e della donna in cui la produzione di dati tipi di ormoni diminuisce in modo drastico portando a squilibri a livello osseo, si ha un vero e proprio cambiamento recettoriale delle cellule dell'osso. Le terapie possibili sono due in linea generale:

- ESTROGENI per via esogena, ma è necessario fare molta attenzione ai rischi associati a cancro alla mammella e all'collo dell'utero.
- BIFOSFONATI.

Si può arrivare nei casi più gravi anche alla frattura di vertebre che può essere mortale, è quindi una patologia molto pericolosa.

Fratture nelle zone vertebrale, sternale, costale possono essere estremamente pericolose e spesso mortali. Altro problema associato a questo tipo di patologie è sicuramente il rischio di metastasi ossea di dati tipi di cancro:

CARCINOMA ALLA MAMMELLA.

CANCRO DELLA PROSTATA.

Sono due tipi di cancro che producono attivamente RANKL andando a stimolare la proliferazione ossea e conseguentemente ad aumentare la PROBABILITA' DI METASTASI OSSEE. Queste metastasi si manifestano spesso in zone quali: sterno, coste, vertebre, creste iliache. Per la terapia chemioterapica di questi tipi di cancro è sufficiente aggiungere ZOLIDRONATO al chemioterapico per inibire la presenza di RANKL nel sangue.

IL MUSCOLO:

Si tratta di tre frammenti di muscolatura diversa: liscia, cardiaca e striata scheletrica, in generale diciamo che:

- ✚ LISCIO: fibre disordinate e confuse, non è ravvisabile, se non in linea molto teorica, una direzione vera e propria delle fibre, in ogni modo se anche essa vi fosse sarebbe eventualmente correlata alla funzione svolta dal muscolo nella sua collocazione originale.
- ✚ STRIATO SCHELETRICO: fibre molto ordinate e parallele, si riconoscono chiaramente i colori diversi.

- ✚ **CARDIACO:** è una via intermedia fra i due, si riconosce la direzione della fibra, ma non sono identificabili in modo chiarissimo le bande.

Naturalmente a diverse strutture citologiche e istologiche corrispondono diversi tipi di contrazione muscolare.

SANGUE:

il campione dello striscio di sangue ha una colorazione particolare detta GIEMSA, per poter vedere il campione è necessario anzitutto utilizzare l'ingrandimento massimo e chiudere il diaframma a metà, il campione è infatti praticamente trasparente.

Le componenti visibili sono le componenti corpuscolate del sangue, in particolare:

- ✚ **ERITROCITI** in grande quantità, sono riconoscibili per la lieve acidofilia e per la forma a disco biconcavo ancora apprezzabile.
- ✚ **PIASTRINE:** visibili come delle macchie viola più piccole in dimensioni per la presenza di una componente proteica al loro interno.
- ✚ **LEUCOCITI:** sono di vario tipo, in particolare:
 - **GRANULOCITI:** sono caratterizzati da un nucleo polilobato o granulato che dir si voglia, si distinguono:
 - **NEUTROFILI:** dal 40 al 75% del totale dei leucociti del sangue, si presentano in questo modo:
 - Forma rotonda.
 - Nucleo polilobato con da 3 a 5 lobi.
 - A volte apprezzabile il corpo di barr.
 - **EOSINOFILI:** sono particolarmente eosina sensibili, dall'1 al 6% del totale dei leucociti, in particolare sono caratterizzati da:
 - Dimensioni maggiori dei neutrofili.
 - Presenza nel citoplasma di numerosi granuli eosina sensibili.
 - **BASOFILI:** sono ancora più rari, in particolare dallo 0.1 all'1% del totale dei leucociti, si presentano in questo modo:
 - Dimensioni simili a quelle di un eosinofilo.
 - Colorazione basofila violacea distribuita non solo al nucleo ma anche a tutto il citoplasma.
 - **LINFOCITI:** difficilmente distinguibili fra loro, complessivamente compongono il 20-50% del totale dei leucociti, in particolare si riconoscono come gruppo omogeneo per il rapporto nucleo/citoplasma particolarmente elevato che possiedono, praticamente 1:1 e la forma rotondeggiante.
 - **MONOCITI:** rappresentano dal 2 al 10% del totale dei leucociti del sangue, sono riconoscibili per la presenza di un nucleo bilobato particolarmente evidente (attenzione alle sezioni).

LINFONODI:

si tratta di organi linfoidi di dimensioni di circa 2cm a forma di fagiolo, si trovano in modo particolare nelle zone del nostro corpo come:

- Cervicale.
- Ascellare.
- Inguinale.

È possibile analizzando la percentuale delle cellule neoplastiche presenti in esso, riconoscere il livello di sviluppo di un tumore e la sua pericolosità.

Si riconoscono, dalla regione apicale a quella basale, delle zone distinte nella struttura del linfonodo:

1. VASI AFFERENTI LINFATICI, sono 4 vasi linfatici generalmente, presentano una valvola interna.
2. CAPSULA CONNETTIVALE LINFONODALE, in particolare si tratta di connettivo fibroso che ricopre l'intera struttura isolandola e proteggendola.
3. SENO SOTTOCAPSULARE: si tratta della zona immediatamente adiacente alla capsula connettivale.
4. ZONA CORTICALE: dove si collocano i follicoli linfatici e noduli linfatici di cui difficilmente è possibile riconoscere con precisione i confini, classificabili come:
 - a. Caratterizzati da un colore più chiaro nella zona centrale e da una periferia scura, sono in attiva proliferazione di linfociti.
 - b. Caratterizzati da colore più scuro omogeneo, sono non proliferanti.
5. ZONA PARACORTICALE: che non presenta follicoli linfatici.
6. ZONA MIDOLLARE: si tratta di una struttura di passaggio e di relazione fra le componenti vasali del linfonodo, sia linfatiche che sanguigne, che si interdigitano e si anastomizzano fra loro.
7. SENO SOTTOCAPSULARE.
8. CAPSULA CONNETTIVALE LINFONODALE.
9. VASI AFFERENTI LINFATICI: si tratta di vasi in uscita dal linfonodo anch'essi sono provvisti di valvola.

I linfonodi si possono trovare a livello toracico, ma a tali profondità da non essere palpabili; sono particolarmente sensibili e si rigonfiano per reazioni immunitarie che possono essere di tipi molto diversi, in particolare infezioni ma anche neoplasie.

IL MIDOLLO SPINALE e la colonna vertebrale:

la colonna vertebrale è una struttura divisibile convenzionalmente in parti diverse a seconda della regione che attraversa e sostiene:

- 7 vertebre cervicali, la settima in particolare sporge a livello del collo e viene definita PROMINENTE.
- 12 vertebre toraciche, caratterizzate dalla presenza di connessione con la struttura delle costole.
- X vertebre lombari, riconoscibili per il loro incrementato spessore dovuto alla necessità di dare sostegno fisico alla parte superiore del corpo.

Nella parte terminale della colonna vertebrale il midollo spinale sfiora nella CAUDA EQUINA, una struttura che si dirama nelle parti inferiori del corpo.

Si riconoscono, situati fra le vertebre, dei DISCHI INTERVERTEBRALI cosiddetti, si tratta di strutture di connettivo fibroso che proteggono la struttura interna alle vertebre detta nucleo polposo, se il peso viene caricato male questo può uscire dalla sua sede andando ad influenzare in modo molto negativo tutto quello che circonda la struttura vertebrale, quindi anche fibre nervose che innervano muscoli della gamba o delle braccia.

LE CURVE DELLA SPINA DORSALE, sono in generale tre o quattro, si sviluppano parallelamente alle capacità motorie della persona, in particolare la prima, che si instaura a livello cervicale, si forma quando il bambino comincia ad andare a gattoni.

SULLA STRUTTURA DELLA VERTEBRA si possono riconoscere:

- Estroflessioni spinose che prendono rapporto con i muscoli della schiena.
- Fori laterali a scomparsa che permettono l'uscita dei nervi spinali dalla struttura della spina dorsale (nervi misti).

Il midollo spinale è ospitato dal canale midollare interno, la sua struttura nello sviluppo verso il basso della colonna vertebrale diminuisce di diametro, ma rimane sempre coperta dalle tre meningi (visibili ma indistinguibili al microscopio ottico). Nei punti dove la colonna vertebrale si rapporta agli arti il midollo sarà più sviluppato onde garantire un adeguato sostegno nervoso alle strutture.

SEZIONE DEL MIDOLLO SPINALE: sono riconoscibili diverse strutture:

- SOSTANZA BIANCA ESTERNA caratterizzata dalla presenza di numerose fibre mieliniche.

- SOSTANZA GRIGIA CENTRALE a forma di farfalla, questa è a sua volta classificabile in due regioni:
 - CORNA DORSALI: si tratta della punta delle ali della farfalla, questa ospita i PIRENOFORI DEI NEURONI SENSITIVI.
 - BASALE: si tratta della zona inferiore della struttura del midollo, in particolare ospita i PIRENOFORI DEI MOTONEURONI.
- CANALE EPENDIMALE: si tratta della regione centrale della struttura, in particolare ricoperta, come tutte le cavità ependimali, di ependimociti, cellule che sintetizzano il liquido cefalo-rachidiano.

Il campione è stato preparato per impregnazione argentea.

TALIDOMIDE: era capace di oltrepassare la barriera emato-encefalica.

GANGLIO:

si tratta della stazione di integrazione e smistamento di stimoli sia sensitivi che motori, la colorazione utilizzata in questo caso è AZAN MALLORY, si riconoscono quindi:

1. Rivestimento connettivale esterno di colore blu.
2. Fibre nervose in ingresso e in uscita, in particolare:
 - a. RADICE POSTERIORE O DORSALE.
 - b. RADICE ANTERIORE O VENTRALE.
3. Zona centrale di interazione nervosa.

Si possono riconoscere due tipi cellulari in questa regione, in particolare i neuroni PSEUDOUNIPOLARI distinguibili per la loro forma marcatamente rotondeggiante rispetto agli altri, e le CELLULE SATELLITE in alcuni casi visibili in vicinanza del neurone pseudo unipolare stesso.

In linea generale ai neuroni pseudo unipolari arriva l'informazione che viene smistata e redistribuita alla radice uscente.

GHIANDOLE

SEMPLICI:

- TUBULARI:
 - Intestinali.
 - Gastriche.
 - Uterine.
- GLOMERULARI:
 - Sudoripare eccrine (ed apocrine).

RAMIFICATE:

- TUBULARI:
 - Duodeno.
 - Stomaco:
 - Cardias.
 - Piloro.
- ACINOSE RAMIFICATE:
 - Salivari minori.
 - Meibomio.
 - Sebacee.
- TUBULO ACINOSE RAMIFICATE:
 - Esofagee.

COMPOSTE:

- TUBULARI COMPOSTE:
 - Rene.
 - Cardias.
 - Duodeno.
- ALVEOLARI COMPOSTE:
 - Mammaria.
- TUBULO ACINOSE COMPOSTE:
 - Pancreas esocrino.
 - Lacrimali.
 - Salivari maggiori.
 - Trachea.
 - Duodeno. → BRUNNER

Tipo molecolare	Cellule che lo sintetizzano	funzione	Localizzazione
I	Fibroblasti. Osteoblasti. Odontoblasti. Cementoblasti.	Resistente alla trazione.	Derma. Tendini. Legamenti. Capsule di organi. Osso. Cemento.
II	Condroblasti.	Resistente alla pressione.	Cartilagine ialina. Cartilagine elastica.
III	Fibroblasti. Cellule reticolari. Cellule del muscolo liscio. Cellule di Schwann. Epatociti.	Forma le connessioni strutturali della milza, fegato, linfonodi, muscolo liscio, tessuto adiposo.	Sistema linfatico. Milza. Fegato. Sistema cardiovascolare. Polmoni. Pelle.
IV	Cellule epiteliali. Cellule muscolari. Cellule di Schwann.	Forma una impalcatura retiforme nella lamina densa della membrana basale per il suo supporto e la sua filtrazione.	Lamina basale.
V	Fibroblasti. Cellule mesenchimali.	Associato al collagene di tipo I e con la sostanza fondamentale della placenta.	Derma. Tendini. Legamenti. Capsule di organi. Osso. Cemento. Placenta.
VII	Cellule epidermiche	Forma le fibrille di ancoraggio che collegano la lamina densa alla sottostante lamina reticolare.	Giunzioni dell'epidermide e del derma.

Il materiale pubblicato è posto sotto [licenza creative commons](#)



[Leggi le note legali.](#)

Trovi una raccolta dei miei appunti e molto altro su www.sonofgreatmatrix.altervista.org

nella sezione "I MIEI APPUNTI".

Tutte le immagini non prodotte da me (e di conseguenza poste sotto la medesima licenza sopra descritta) sono tratte:

- DA WIKIPEDIA e sono quindi poste sotto licenza, nello specifico le licenze possono essere:
 - [Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.](#)
 - [GNU Free Documentation License.](#)

Ogni immagine riporta uno specifico link alla pagina di riferimento su wikipedia dove sono indicate le specifiche licenze.

- DA UNA VECCHIA EDIZIONE DEL GRAY'S ANATOMY del 1918 che ha perso il diritto d'autore, tali immagini sono completamente opensource e le [trovate qui.](#)

Nonostante le mie attenzioni e le attenzioni delle persone che mi aiutano (e che ringrazio) sicuramente possono essere presenti degli errori o delle imprecisioni che vi invito, se possibile, a segnalarmi. Per qualsiasi problema, errori, consigli, informazioni mandami una mail a:

figliodibuonamatrix@gmail.com



Giordano Perin

I miei appunti li trovi anche su:
www.sonofgreatmatrix.altervista.org
Per qualsiasi problema mandami una mail a:
pperin@alice.it
figliodibuonamatrix@gmail.com