

Sangue

De facto è un tessuto connettivo, essendo composto da una componente extracellulare (plasma) superiore alla componente cellulare.

La componente cellulare viene isolata tramite centrifugazione e prende il nome di ematocrito (**45-55%**); è a sua volta composto da eritrociti, leucociti e trombociti (quest'ultimi rappresentano solo l'1%). Bassi valori corrispondono a uno stato di anemia. Funzione di trasporto sostanze, difesa e riparazione.

Il plasma è al 90% acqua, per il resto soluti quali ioni, nutrienti e proteine (soprattutto **albumina, globuline e fibrinogeno**). Funzione base è mantenere l'omeostasi dell'organismo. Le proteine in particolare fungono da richiamo osmotico, tant'è che una diminuzione della loro concentrazione comporta un richiamo dei liquidi nell'interstizio (**sequestro del terzo spazio**). Tra le globuline distinguiamo le immunoglobuline (γ -globuline) dalle non anticorpali (α - e β -globuline); quest'ultime hanno prevalentemente funzione di trasporto come la ceruloplasmina per il rame, la transferrina per il ferro e l'aptoglobina per l'emoglobina.

Una volta privato dei fattori della coagulazione (es. col citrato), il plasma è definito siero. Sebbene il più delle volte plasma e siero siano interscambiabili, questa distinzione si rende necessaria per taluni test di laboratorio in cui la presenza dei fattori della coagulazione interferirebbero coi risultati.

Il vetrino, in questo caso, prevede lo striscio di sangue. L'allestimento vuole che si ponga una goccia di sangue sul vetrino e che questa venga strisciata con un altro vetrino. Dopodichè si lascia essiccare all'aria e viene colorato con una miscela diversa da EE. In particolare si usa **la colorazione tipo Romanovsky modificata**, che sfrutta Blu di Metilene come colorante basico, Azzurri Relati (anch'essi basici) ed Eosina come colorante acido. Quindi al microscopio si potranno visualizzare GR, con colorazione eosina uniforme e leucociti, che a loro volta si suddividono in granulociti e agranulociti.

ERITROCITI

Sono definiti i **misuratori istologici**: avendo sempre stessa misura, tra 7 e 8 micron, vengono infatti presi come riferimento per stimare le dimensioni del resto degli elementi sul vetrino.

Hanno forma di disco biconcavo, che permette di massimizzare l'area della superficie per lo scambio dei gas.

La forma è elastica, ma mantenuta da due gruppi di proteine di membrana:

- ❖ **Proteine integrali**, glicoforine e proteine della banda 3 hanno funzione di ancoraggio per il citoscheletro del GR e per l'emoglobina.
- ❖ **Proteine periferiche**, spectrina, adducina, actina, tropomiosina, proteina della banda 4.1 e 4.9 formano un lattice esagonale, parallelo alla membrana, che mantiene la struttura discoidale; si può deformare (passaggio per sinusoidi e capillari) ma si riporta alla dimensione originaria. Laddove si presentino loro difetti di espressione, si verificano forme di GR anormali come nella sferocitosi ereditaria e nell'ellissocitosi ereditaria. In questi casi gli eritrociti non sono in grado di adattarsi ai cambiamenti dell'ambiente, quindi vanno incontro a distruzione prematura, ovvero **emolisi**.

Emoglobina fondamentale per trasporto O₂ e CO₂. E' composta da quattro catene che possono essere di **globina α, β, γ e δ**, ognuna di esse complessata con un gruppo eme contenente Fe. Tra i diversi tipi di emoglobina, distinguiamo in particolare:

- ❖ **Emoglobina HbA**, prevale negli adulti, rappresenta il 96% dell'Hb totale. Contiene due catene α e due β
- ❖ **Emoglobina HbA₂**, prevale negli adulti, rappresenta 1.5-3% dell'Hb totale. Contiene due catene α e due δ
- ❖ **Emoglobina HbF**, principale forma di Hb nel feto, nell'adulto consta di meno dell'1% del totale. Contiene due catene α e due γ. Tende a persistere con un aumento percentuale nell'anemia falciforme (**HbS, Hb con catena β anomala**) e nelle talassemie (sebbene non sembrerebbe avere un ruolo patologico).

LEUCOCITI

Classificati in granulociti (neutrofili, eosinofili, basofili) e agranulociti (linfociti, monociti, macrofagi) secondo la presenza o meno di granuli prominenti.

NEUTROFILI: o neutrofili polimorfonucleati, o polimorfonucleati. Sono più grandi dei GR, hanno una colorazione neutra dei granuli e il nucleo multilobato. **NB** Nella donna si può distinguere il **Corpo di Barr**, cioè un'appendice a forma di bacchetta di tamburo in uno dei lobi del nucleo. **Sono i più numerosi (45-60% dei leucociti).**

I granuli possono esser suddivisi in tre categorie:

- ❖ **Granuli Specifici**, o Granuli Secondari. Sono piccoli e circa il doppio degli azzurrofilii; contengono **collagenasi tipo IV, attivatori del complemento e lisozima** (batteriostatico e battericida). De facto elementi esplicitanti la loro funzione difensiva e promuovente l'infiammazione.
- ❖ **Granuli Azzurrofilii**, o Granuli Primari. Comuni agli altri granulociti, sono i lisosomi di questa linea cellulare e contengono **mieloperossidasi** (fa sì che si formino ipoclorito e cloramine, battericidi altamente reattivi), **idrolasi acide** e **difensine** (proteine con funzioni simili agli anticorpi, di richiamo e opsonizzazione).
- ❖ **Granuli Terziari**, sono di due tipi, uno contiene **fosfatasi**, l'altro **metalloproteinasi** (gelatinasi e collagenasi che coadiuvano la migrazione attraverso i tessuti connettivi).

Neutrofili normalmente sono in circolazione, marginalizzati all'interno del flusso sanguigno. Questo fa sì che possano entrare in contatto con l'endotelio durante il loro percorso. Quando una zona richiede il loro intervento, esprime proteine di superficie atte a interagire con le **selectine**, proteine di superficie del neutrofilo.

Quindi la cellula rallenta la sua progressione lungo il vaso sino al *rolling*. Ulteriori segnali dall'endotelio (chemochine) inducono espressione di **integrine** nel neutrofilo e di altre molecole di adesione della superfamiglia delle immunoglobuline (**I-CAM**); queste si legano alle proteine di superficie dell'endotelio (**V-CAM**) permettendo così l'adesione completa allo stesso.

A questo punto, coadiuvato da *eparina e istamina* (liberati a livello del sito danneggiato) neutrofilo emette uno pseudopodo e migra attraverso endotelio e connettivo per chemiotassi, sempre coadiuvato dal contenuto dei Granuli Terziari.

Una volta sul sito dell'infiammazione, con o senza opsonizzazione, emettono pseudopodi sino a inglobare per fagocitosi corpo estraneo o patogeno per poi processarlo tramite fagosoma e granuli

specifici e azzurrofilari. Una volta terminato il processo di digestione, il materiale degradato viene immagazzinato in **corpi residui** o esocitato, mentre la maggior parte dei neutrofili muore.

L'accumulo di batteri e neutrofili morti costituisce un essudato giallastro detto **pus**. A favorire tutto il processo, secernono **IL-1**, che ha effetto *pirogeno* tramite la sintesi di specifiche prostaglandine (**PG-E2**, che va ad agire a livello ipotalamico resettando il centro di controllo della temperatura).

Monociti e Macrofagi migrano a loro volta nel sito d'azione per fagocitare i frammenti e residui dell'azione dei neutrofili, assolvere alla loro funzione di **APC** e promuovere la riparazione del danno.

EOSINOFILI: simili ai neutrofili per dimensioni, hanno nucleo bilobato (può esser ascosto dall'intensa eosinofilia dei granuli); non sono molto numerosi (2-5% dei leucociti).

Si caratterizzano per i **Granuli Specifici**, numerosi, grandi e fortemente eosinofili. Questi sono caratterizzati dalla presenza di un **Corpo Cristalloide** facilmente rilevabile al TEM. All'interno di questi corpi vi sono quattro proteine principali:

- ❖ **Proteina Basica Maggiore (MBP)**, a base di Arginina)
- ❖ **Proteina Cationica Eosinofila (ECP)**
- ❖ **Perossidasi Eosinofila (EPO)**
- ❖ **Neurotossina Derivata dall'Eosinofilo (EDN)**

Le prime tre hanno forte effetto citotossico su protozoi e parassiti elmintici; la quarta causa disfunzioni a livello del sistema nervoso dei parassiti.

Inoltre nei Granuli Specifici si trovano anche **istaminasi, arisulfatasi, collagenasi e catepsina**.

In quanto granulociti, hanno anche **Granuli Azzurrofilari**, comuni alla linea cellulare, con funzione lisosomiale.

Eosinofili si associano a reazioni da ipersensibilità, infezioni parassitarie e infiammazione cronica (es. Asma); *Istaminasi* e *Arisulfatasi* hanno un ruolo di contenimento degli effetti delle reazioni infiammatorie vasoattive che si scatenano in caso di parassitosi e allergie.

BASOFILI: di nuovo, dimensioni simili ai neutrofili, hanno nucleo lobato generalmente oscurato dai granuli (ma evidente al TEM); sono più rari (<1% dei leucociti). Si caratterizzano per la colorazione basica dei Granuli Specifici. In membrana plasmatica presenta numerosi recettori per l'Fc delle IgE e il CD40L (lega il CD40 dei Linfociti B, consentendo un'aumentata sintesi di IgE).

I **Granuli Specifici** contengono **eparina, istamina, eparan solfato e leucotrieni**. La prima ha effetto anticoagulante, mentre i secondi due hanno effetto vasoattivo; gli ultimi hanno effetto di costrizione sulla muscolatura liscia a livello respiratorio.

I **Granuli Azzurrofilari** anche qui hanno funzione lisosomiale.

Hanno funzione strettamente legata all'azione dei Mastociti, coinvolti nelle reazioni da ipersensibilità e nelle azioni mediate da IgE.

LINFOCITI: sono gli agranulociti più comuni e sono il secondo tipo di GB più numeroso (30-45%). Rappresentano le cellule immunocompetenti ricircolanti. Tre grandi gruppi secondo dimensioni (piccoli, medi e grandi); la maggior parte sono piccoli (più del 90%) o medi; i grandi sono linfociti attivati e/o NK. Hanno dimensioni simili ai GR, un nucleo sferico, intensamente colorato e di grandi

dimesioni rispetto al citoplasma, che appare come una sottile linea azzura che lo circonda. Citoplasma e organelli aumentano quantitativamente nei linfociti medi e grandi.

Tre i tipi fondamentali:

- ❖ **Linfociti T**, vita lunga, nascono nel midollo ma maturano nel timo; esprimono in membrana CD2, CD3, CD5 e CD7; in particolare esprimono anche CD4 e CD8, per cui vengono distinti in due sottoclassi, cioè T CD4+ (**Helper**) e T CD8+ (**Citotossici**). Riconoscono rispettivamente l'MHCII delle APC e l'MHCI del self/non-self.
- ❖ **Linfociti B**, vita variabile, nascono e maturano nel midollo; si occupano di produrre anticorpi specifici (inizialmente IgM e IgD, poi switch isotipico). Esprimono le suddette Ig, CD9, CD19, CD20, CD24 e MHCII.
- ❖ **Linfociti NK**, riconoscono MHCII alterati (cellule infettate, tumorali etc) e sono programmate per ucciderle. Sono caratterizzati dalla presenza di grandi granuli facilmente visibili all'MO.

In generale per poter distinguere i diversi tipi di linfociti si procede con immunoistochimica e immunofluorescenza, sfruttando le differenti molecole di superficie espresse. In particolare i T possono essere distinti anche grazie al TCR.

Oltre a citotossici ed helper, c'è una terza categoria di T, meglio nota come **T Soppressori** o **Treg**; quest'ultimi si caratterizzano per espressione in membrana CD4, CD25 e FOXP3.

REMIND: Th1 risposta vs patogeni intracellulari, Th2 risposta vs parassiti extracellulari, Th17 risposta vs organismi extracellulari (funghi e batteri), Treg soppressione della risposta immunitaria vs infiammazione cronica:

MONOCITI: progenitori dei fagociti. Sono i terzi più numerosi (2-10% dei leucociti). Nascono nel midollo per poi migrare nei tessuti di riferimento dove si differenziano in **istiociti** (tessuto connettivo), **macrofagi alveolari**, **cellule di Kupffer** (macrofagi perisinusoidali del fegato), **macrofagi** di linfonodi, milza etc.

Hanno nucleo più indentato del linfocito e sebbene classificati come agranulari, presentano piccoli densi **Granuli Azzurrofil** ad attività lisosomiale simile ai granulociti. Hanno ruolo fondamentale, soprattutto una volta attivati in macrofagi, nel sostegno dell'infiammazione come fagociti e APC e nella riparazione del danno.

TROMBOCITI

Ovvero le piastrine! Piccoli frammenti citoplasmatici anucleati, derivanti da grandi cellule poliploidi (i **megacariociti**), in seguito all'invaginazione di piccoli tratti di citoplasma che vanno a formare i **canali di demarcazione delle piastrine**. Hanno struttura discoidale e vita media di 10gg.

Sono strutturalmente e funzionalmente suddivisibili in quattro zone:

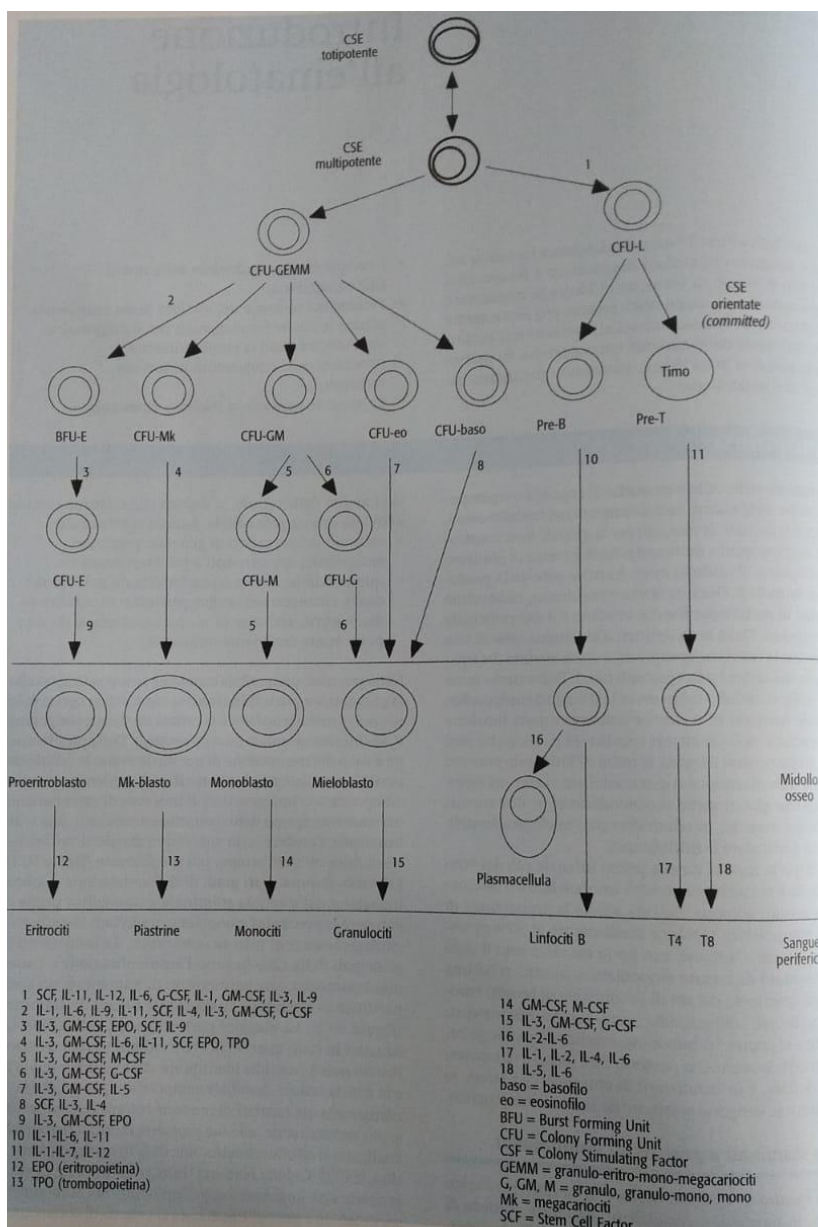
- ❖ **Zona Periferica**, ovvero la membrana cellulare, ricoperta da uno spesso glicocalice in cui si trovano glicoproteine (fungono da recettori per le attività piastriniche), glicosamminoglicani e fattori della coagulazione adsorbiti dal plasma
- ❖ **Zona Strutturata**, microtubuli, actina, miosina e altre proteine leganti, formano un reticolato che dà struttura al discoide e partecipano nei cambiamenti morfofunzionali, anche grazie a Ca^{2+} e altri enzimi contenuti
- ❖ **Zona degli Organelli**, in essa sono dispersi tre tipi di granuli fondamentali, cioè i **Granuli α** (contenenti fibrinogeno, fattori della coagulazione, plasminogeno, PDGF e inibitori dell'attivazione del plasminogeno), **Granuli δ** (contenenti ADP, ATP, serotonina e istamina) e **Granuli γ** (simili ai lisosomi, contengono enzimi idrolitici). I

primi hanno ruolo nell'iniziale riparazione del vaso, coagulazione e aggregazione piastrina; i secondi coadiuvano adesione piastrinica e vasocostrizione del vaso; gli ultimi intervengono nel riassorbimento del coagulo nelle ultime fasi di riparazione del vaso.

- ❖ **Zona Membranosa**, caratterizzata da due tipi di sistemi canale; **Sistema Canalicolare Aperto (SCA)**, residuo dei canali di demarcazione, permette di fatto la comunicazione con l'ambiente esterno, e **Sistema Tubulare Denso (STD)**, secondo tipo di canale membrana, contiene RER del megacariocito ed immagazzina Ca^{2+} . I due sistemi non comunicano con la superficie piastrinica, ma prendono contatto tra di loro in più punti e regolano le concentrazioni di calcio intrapiastrinico (che ricordiamo essere anche il IV fattore della coagulazione).

Per attivazione e ruolo delle piastrine della coagulazione, si rimanda al programma comune delle altre materie.

Emopoiesi



Include tre linee germinative: **eritropoiesi**, **leucopoiesi** e **trombopoiesi**.

Le cellule del sangue hanno un continuo ciclo di produzione e distruzione. I GR (vita media di 120gg) e le piastrine (vita media di 10gg) nascono nel midollo ma trascorrono tutta la loro vita matura nel circolo sanguigno. I GB nascono anch'essi nel midollo ma hanno diversa vita media e locus vitae secondo la funzione che devono assolvere.

La prima fase di emopoiesi si ha durante la vita fetale a livello del **Sacco Vitellino (emopoiesi vitellina)**, a partire dalla terza settimana di gestazione, in particolare dalla formazione delle **isole sanguigne** nella parete del sacco dell'embrione; successivamente si passa alla **Fase Epatica**, in cui i centri emopoietici compaiono precocemente nel fegato. Sino a qui l'emopoiesi è limitata alla linea eritroide; a partire dal secondo semestre a livello del fegato si ha un principio di produzione della linea leucoide;

Nel secondo trimestre di gravidanza comincia la **Fase del Midollo Osseo**, in cui la leucopoiesi coinvolge anche quest'ultimo e gli altri organi linfatici.

In seguito alla nascita l'emopoiesi prosegue nel solo midollo e negli organi linfatici come nell'adulto

Le tre linee germinative originano da una sola **Cellula Staminal PluriPotente (CSPP)**. Da questa si originano molteplici unità formanti colonie (**CFU – Colony-Forming Units**); le prime due CFU sono colonie di cellule staminali multipotenti:

- ❖ **CFU-GEMM (CFU – Granulocyte Erythrocyte Multipotential Myeloid stem cell)**
- ❖ **CFU-L (Lymphoid multipotent stem cell)**

In seguito, dalle multipotenti, si differenziano i progenitori linea-specifici.

Da CFU-GEMM derivano:

- ❖ **CFU-E** linea eritrocitaria
- ❖ **CFU-GM** linea di granulociti neutrofili (**CFU-G**) e dei monociti/macrofagi (**CFU-M**)
- ❖ **CFU-Eo** linea originante gli eosinofili
- ❖ **CFU-Ba** linea originante i basofili
- ❖ **CFU-Meg** linea originante i megacariociti, quindi le piastrine.

Da CFU-L invece originano i diversi tipi di Linfociti (se ne caratterizzerà in parte il percorso maturativo; il resto verrà trattato col sistema linfatico).

Ciò che guida lo sviluppo nelle varie direzioni/differenziazioni sono citochine e fattori di crescita, che influenzano di volta in volta la direzione che la CFU deve prendere verso nuova CFU.

ERITROPOIESI

Alla base della direzione verso CFU-E, vi è lo stimolo da parte di:

- ❖ **Eritropoietina (EPO)**
- ❖ **GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor)**
- ❖ **IL-3**
- ❖ **IL-4**

Da CFU-E, eritropoietina-sensibile, si origina così il primo progenitore riconoscibile, il **proeritroblasto**; questo presenta un grande nucleo sferico con uno o due nucleoli visibili. Citoplasma leggermente basofilo, ben riconoscibile ma non facilmente identificabile negli strisci di sangue.

Con le ripetute mitosi, diviene **eritroblasto basofilo**, diminuisce le dimensioni e diventa più basofilo grazie ai numerosi ribosomi coinvolti nella sintesi di Hb. Il suo accumulo vira la colorabilità verso l'eosina sino a esser chiamato

Eritroblasto policromatofilo, che si caratterizza per esser sia acidofilo (Hb ed eosina), sia basofilo (ribosomi produttori Hb). Il nucleo appare di dimensioni ulteriormente ridotte e più compatte.

Lo stadio successivo è quello dell'**eritroblasto ortocromatico** (o **normoblasto**); arrivati a questo punto la cellula non è più in grado di dividersi, presenta un nucleo estremamente ridotto e compatto, citoplasma eosinofilo.

L'eritroblasto ortocromatico perde il nucleo per estrusione e migra ai sinusoidi sanguigni del midollo osseo rosso. Secondo il punto di vista viene chiamato **eritrocito policromatofilo** (a causa della debole basofilia impartita dagli ultimi poliribosomi) o **reticolocito** (sempre a causa dei poliribosomi, che con specifiche colorazioni appaiono come aggregati a intreccio reticolare).



Nel sangue normalmente l'1-2% dei GR sono reticolociti; questa percentuale aumenta in situazioni in cui aumenta anche la richiesta/rilascio di sangue dal midollo osseo.

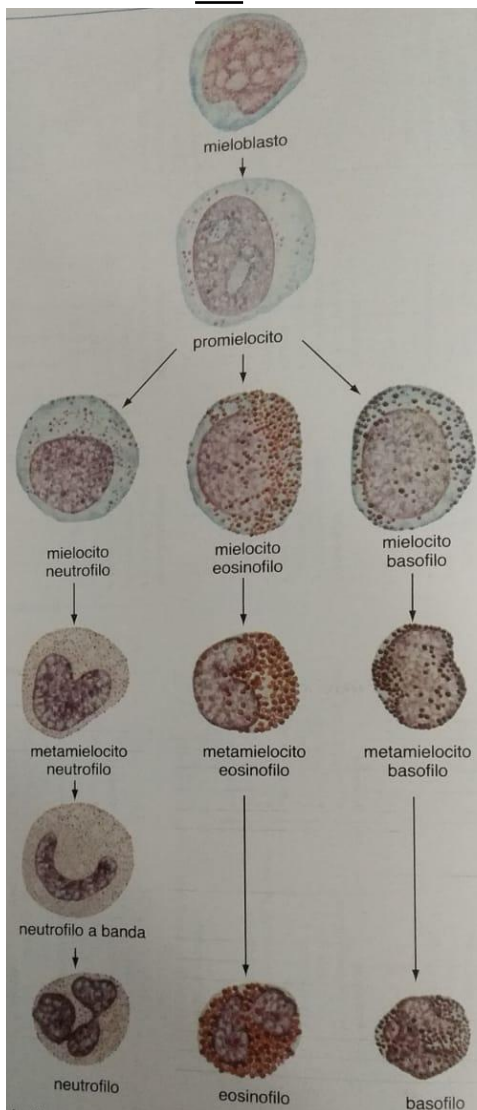
Dal reticolocito si passa infine all'**eritrocito**. Questo ha vita media di 120gg, dopodiché va incontro a senescenza e viene degradato da macrofagi e milza. **Eme** e **globina** si dissociano: l'eme rilasciato entra nel pool del deposito del ferro (**emosiderina** o **ferritina**), mentre globina viene idrolizzata ad AA. La restante parte dell'eme viene degradata a bilirubina e gestita dal fegato.

GRANULOPOIESI

Le citochine direzionanti in questa linea sono:

❖ **GM-CSF**

❖ **IL-3**



Il **mieloblasto** è la prima cellula progenitrice. Ha un grande nucleo sferico con 3-5 nucleoli e un elevato rapporto di volume nucleo-citoplasma. Quest'ultimo, ancora agranulare, è intensamente basofilo.

Lo stadio successivo è quello di **promielocito**. Stadio ancora comune alle tre linee granulocitarie, si caratterizza per esser l'unico stadio in cui si ha produzione dei **Granuli Azzurrofilo**, motivo per cui nelle successive divisioni non potranno far altro che diminuire.

L'identificazione delle linee dei **neutrofili**, **eosinofili** e **basofili** si ha a partire dallo stadio successivo, quello di **mielocito**, grazie all'inizio della produzione dei **Granuli Specifici** (secondari e terziari).

Ciò che porta alla differente direzione di percorso è di nuovo dovuto alla diversa stimolazione citochinica:

❖ **G-CSF** induce il percorso in senso neutrofilo

❖ **IL-5** in senso eosinofilo

❖ **L'ASSENZA** di IL-5 e G-CSF, associata a **IL-4** vira il percorso in senso basofilo.

La chiara identificazione delle tre linee si ha nello stadio successivo ancora, quello di **metamielocito** (**neutrofilo/eosinofilo/basofilo**). Il rapporto granuli specifici/azzurrofilo aumenta, il nucleo diviene più eterocromatico e si accentua l'indentatura a formare una struttura a rene/fagiolo.

NB La linea neutrofila si caratterizza per un ulteriore stadio intermedio, quello di **neutrofilo a banda**, dovuto alla struttura a uniforme allungata a ferro di cavallo del nucleo, che precede la partizione multilobata.

Lo stadio finale è naturalmente quello di **neutrofilo/eosinofilo/basofilo maturo**.

La fase post-mitotica, da metamielocito a mielocito maturo, dura circa una settimana; dopodiché il neutrofilo maturo circola da pochi minuti a 16 ore per poi migrare nel tessuto connettivo

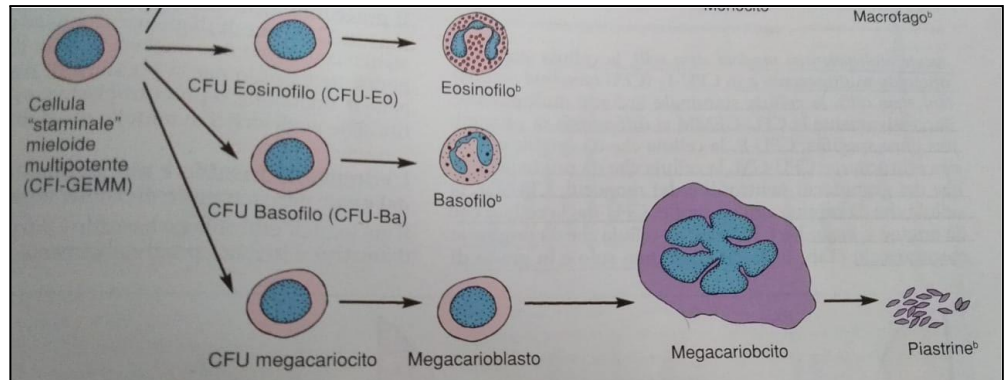
perivascolare. Quivi sopravvive sino a 1-2gg per poi andare naturalmente in apoptosi. Possono esser rilasciati ulteriormente dal pool nel midollo osseo o dal tessuto connettivo nel caso di infiammazione o richiesta dell'organismo.

Caso a parte merita la formazione dei **MONOCITI**:

hanno punto di partenza comune ai neutrofili (CFU-GM) e la loro linea cellulare è **SIMILMENTE** stimolata da **IL-3**, **GM-CSF**, ma si distingue per l'azione dell'**M-CSF**.

I precursori sono in successione i **monoblasti** e i **promonociti**.

Quest'ultimi formano il pool di cellule progenitrici; una metà si divide rapidamente e produce i **monociti** circolanti normalmente, l'altra metà si divide lentamente e funge da popolazione di riserva.



La maturazione da CFU-M a Monocito maturo richiede circa 55h, dopodichè il monocito circola sino a 16h per poi migrare nei tessuti dove differenzierà a macrofago specifico per quel tessuto.

TROMBOPOIESI

Le piastrine hanno origine comune a granulociti e GR: CFU-GEMM, che sempre sotto l'influenza di IL-3 e GM-CSF dà origine a **CFU-Meg**.

Da questa CFU dà quindi origine al **megacarioblasto** (o **megacariocitoblasto**). Questo è una cellula di grandi dimensioni dal nucleo non lobato; avvengono più endomitosi in serie che aumentano la ploidia della cellula (da 8n fino a 64n) sotto influenza della **trombopoietina (TPO)**.

Successivamente la cellula diventa un **megacariocito** produttore di piastrine: le dimensioni sono ulteriormente aumentate, il nucleo multilobato, e vi sono Granuli Azzurrofilici sparsi; le dimensioni di nucleo e cellula correlano con l'aumento della ploidia; il citoplasma, al TEM, appare diviso in piccoli compartimenti da invaginazioni della membrana che andranno a definire i *Canali di Demarcazione delle Piastrine*.

LINFOPOIESI

Breve anticipazione di Timo & friends. Come detto in principio, la CSPP dà origine anche a **CFU-L** nel midollo.

Da essa diparte la progenie delle cellule linfatiche destinate a divenire:

- ❖ **Linfociti T**, lasciano il midollo per migrare al timo, dove completano maturazione ed educazione immunocompetente; una volta giunti a maturazione definitiva entrano in circolo come piccoli linfociti T a lunga vita
- ❖ **Linfociti B**, questi invece maturano in midollo per poi migrare nel sistema linfatico dove si specializzano tramite l'interazione con le APC.

Tessuto Connettivo

Caratteristica principale è l'abbondante matrice extracellulare rispetto al quantitativo di cellule. Le diverse tipologie si distinguono secondo il tipo di cellule presenti, di fibre e di sostanza fondamentale componente l'ECM. Vengono classificati in base alla loro funzione. L'origine embrionale è mesodermica.

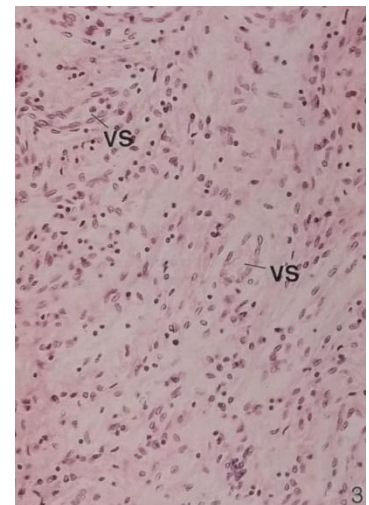
NB in generale, sono tessuti vascolarizzati.

Connettivo Propriamente Detto

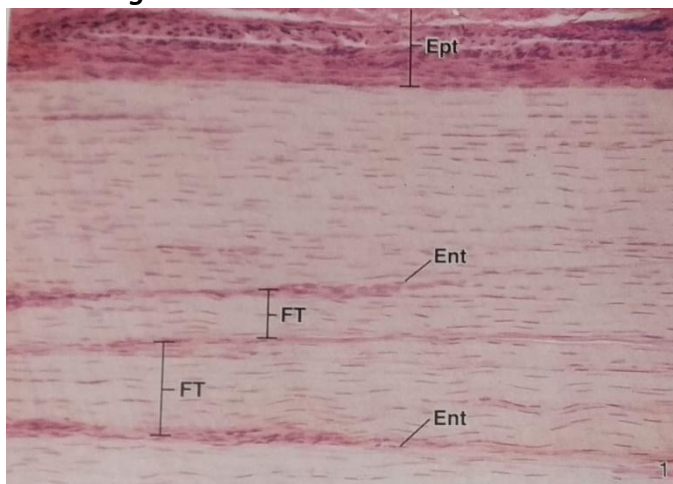
Suddiviso in due sottotipi:

- ❖ **Connettivo Lasso** (o **Areolare**), ricco di fibre collagene sottili e relativamente sparse, la sostanza fondamentale ne occupa la maggior parte di volume. La consistenza varia da vischiosa a gelatinosa. Si trova sotto gli epiteli, a ricoprirne le superfici, e delimita le cavità corporee. Da un lato permette diffusione di ossigeno/anidride carbonica, dall'altro rappresenta il sito iniziale dove il sistema immunitario affronta i patogeni che hanno fatto breccia in epitelio.

In particolare, dove forma **lamina** o **tonaca propria** delle mucose del digerente e del respiratorio, si può trovare un numero elevato di cellule del sistema immunitario



- ❖ **Connettivo Denso**, a sua volta distinto in **denso irregolare** e **regolare**.

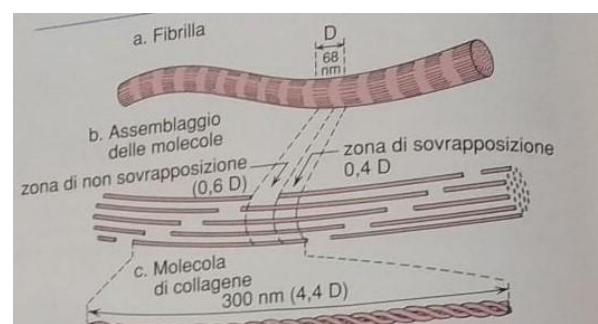


o Denso Irregolare contiene soprattutto fibre collagene, ha un solo tipo cellulare, i **fibroblasti**, e relativamente scarsa sostanza fondamentale. Le fibre sono disposte in fasci orientati in tutte le direzioni e ciò permette elevata resistenza alle forze esercitate su di esso (es. **sottomucosa** nel tratto intestinale);

o Denso Regolare si distingue similmente per l'elevato contenuto di fibre collagene, ma in questo caso si dispongono in file parallele e strettamente impaccate, insieme alle cellule che le producono, a offrire la massima forza. È il principale elemento componente **tendini, legamenti e aponeurosi**.

Si distinguono tre tipi fondamentali di fibre:

- 1) **Fibre Collagene**, componente strutturale più abbondante, sono flessibili e resistenti a trazione elevata. All'interno delle fibrille, le molecole si dispongono testa-coda e



parallele tra loro, lasciando uno spazio sfalsato di un quarto della loro lunghezza: ciò fa sì che si evidenzia una periodicità assiale di **68 nm**.

La singola molecola è una tripla elica composta da **catene α** ed alla base della sua struttura ci sono **glicina, prolina e idrossiprolina**. A seconda delle tipologie di catene coinvolte, si parla di **omotrimero** o di **eterotrimero**. A seconda del tipo di composizione della molecola e dello schema di polimerizzazione sono state distinte 27 classi differenti di collagene (di cui, ad oggi, circa 21 sono quelle caratterizzate).

La formazione delle fibre inizia all'interno del fibroblasto che produce **procollagene** in una serie di passaggi che coinvolge RER e Golgi; successivamente, nel comparto extracellulare, una peptidasi associata alla membrana cellulare converte il procollagene in **collagene**, che va ad allinearsi con le altre molecole simili a formare fibrille. Queste spesso sono formate da più tipi di collagene.

Come tutte le proteine dell'organismo, anche le fibre collagene vanno incontro a processi di degradazione e sintesi: la prima parte della degradazione è di tipo proteolitico ed avviene al di fuori della cellula, ad opera di **metalloproteasi (MMP)**; **NB collagene non denaturato/danneggiato è molto resistente alla loro azione!** La degradazione viene infine completata tramite fagocitosi da parte dei macrofagi presenti in ECM.

- 2) **Fibre Reticolari**, sono singole fibrille di Collagene III che si dispongono a formare una fibra con periodicità simile al collagene, ma diametro minore. Non forma tanto fasci, quanto più reti o maglie, al confine tra connettivo ed epitelio con funzione di fornire una trama di supporto. Sono un importante indice di maturità tissutale.

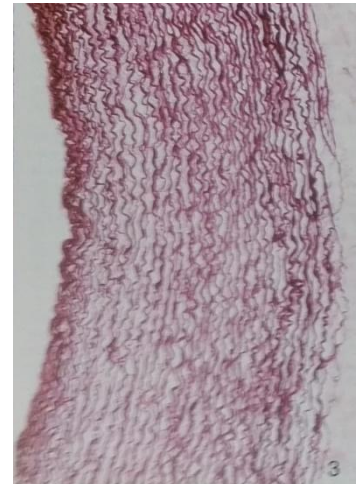
Non sono riconoscibili con la normale colorazione EE, ma colorazioni come la PAS, le evidenziano con aspetto filamentoso, grazie all'elevato numero di gruppi zuccherini.

Nella loro funzione di supporto, rappresentano anche lo stroma di organi ematopoietici e linfatici ed in questi casi sono prodotte da cellule specializzate, le **cellule reticolari**, mentre in altre sedi il compito è assolto dai fibroblasti.

- 3) **Fibre Elastiche**, tipicamente più sottili, si ramificano a formare una rete tridimensionale che si intreccia con le fibre collagene e limita la distensibilità del tessuto, a prevenire lacerazioni per eccessivo stiramento.

Non si colorano bene in EE, si evidenziano con coloranti speciali come **orceina o resorcina-fucsina**.

Prodotte da fibroblasti e cellule muscolari lisce, sono caratterizzate da un core di **elastina**, ricca di glicina e prolina, e da una rete circostante di **microfibrille di fibrillina** (l'espressione anomala del suo gene è legata alla **Sindrome di Marfan**). L'elasticità è dovuta all'avvolgimento casuale dell'elastina stessa.



La **Matrice ExtraCellulare (ECM)** è una complessa e intricata trama strutturale che circonda e sostiene le cellule del connettivo; inoltre influenza la comunicazione in ambiente extracellulare (può legare e trattenere fattori di crescita e influenzare la trasmissione di informazione fungendo da barriera biochimica).

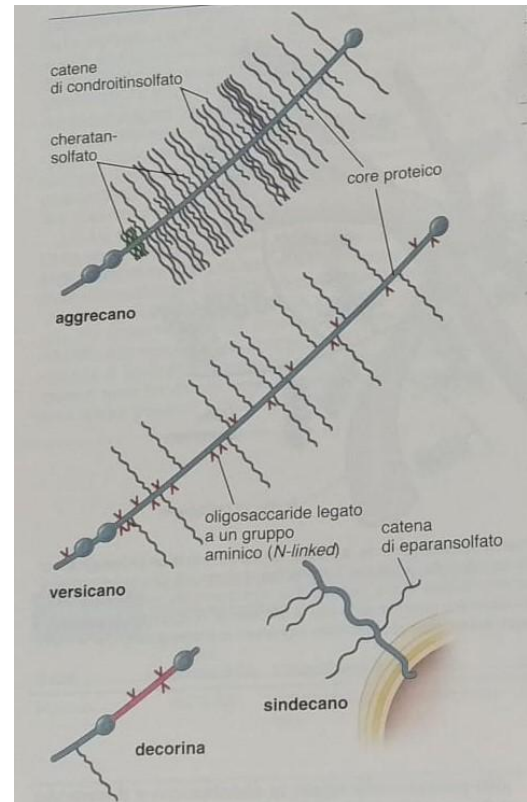
Non solo contiene la varietà di fibre di cui sopra, ma anche una gran varietà di **proteoglicani, glicoproteine multiadesive e glicosamminoglicani**. Quest'ultimi tre gruppi di molecole costituiscono la sostanza fondamentale; a seconda delle diverse quantità di questi, si caratterizza la sostanza ad hoc per ogni tipo di connettivo.

La sostanza fondamentale è un materiale chiaro e viscoso, con elevato quantitativo d'acqua.

I glicosamminoglicani (GAG), sono responsabili delle proprietà fisiche: sono catene di polisaccaridi le cui unità sono costituite da una molecola di zucchero modificato e una di acido uronico/glucuronico/iduronico. Sintetizzati dalle cellule del connettivo, sono caratterizzati dalle numerose cariche negative che, attraendo l'acqua, formano un gel idrato che consente la diffusione di molecole idrosolubili; inoltre i GAG hanno una rigidità tale da assicurare una trama di sostegno per le cellule.

Lo **ialuronato (acido ialuronico)** merita menzione a parte in quanto differisce sotto molteplici aspetti. È una molecola estremamente lunga e rigida e può spostare grandi volumi d'acqua; i polimeri vengono sintetizzati per via enzimatica e non derivano da modifica post-traduzionale; è l'unico GAG a non contenere gruppi solfato. È una molecola libera, che non forma proteoglicani, ma ad essa se ne possono attaccare e in tal caso formano **aggregati di proteoglicani**, enormi molecole idrofiliche che rendono ragione della capacità della cartilagine di resistere alla compressione. Infine, ha anche funzione strutturale di immobilizzare e fissare determinate molecole all'interno dell'ECM.

I **proteoglicani**, accennati poc'anzi, sono composti di GAG legati ad un asse/core proteico che gli fornisce una struttura a mo' di spazoola. Il numero di GAG legati varia da 1 a più di 200 (l'**aggrecono**). Si possono trovare sia a livello extracellulare, come quest'ultimo, sia in membrana cellulare, come ad esempio il **sindecano**.



Infine, le **glicoproteine adesive**, che giocano ruolo fondamentale nella stabilizzazione dell'ECM e nel suo legame alla superficie cellulare. Hanno molteplici domini, cui conseguono molteplici funzioni: regolano e modulano le funzioni della ECM relative a movimenti e migrazione cellulari, proliferazione e differenziamento.

Ad oggi le meglio caratterizzate sono:

- ❖ **Fibronectina**, glicoproteina più abbondante del connettivo, ha domini che le permettono legami sia con elementi dell'ECM, sia con recettori integrinici delle membrane cellulari; quando legata a quest'ultimi, si attiva e assembla a formare fibrille. Ha ruolo fondamentale nell'adesività cellulare all'ECM
- ❖ **Laminina**, in lamina basale ed sterna, anch'essa possiede domini sia per elementi della ECM, sia per recettori integrinici della superficie cellulare
- ❖ **Tenascina**, compare solo in embrionogenesi e durante i processi di riparazione delle ferite (dal punto di vista patologico, anche nei tumori); è un esamero con siti d'attacco anche per fattori di crescita, coinvolta nell'attacco delle cellule all'ECM
- ❖ **Osteopontina**, presente nella ECM ossea, lega gli osteoclasti e li vincola alla superficie ossea. Ha ruolo fondamentale nel sequestro del calcio e nella promozione della calcificazione dell'ECM.

Tessuto Cartilagineo

Primo elemento fondamentale da ricordarsi è che è un tessuto avascolarizzato. È un tessuto caratterizzato da un'ECM altamente specializzata (è la componente funzionale), che rappresenta il 95% del volume della cartilagine, e cellule dette **condrociti**, poco numerosi, ma essenziali per la produzione e il mantenimento della prima.

La vitalità del tessuto è assicurata dall'elevato rapporto tra **GAG e collagene II**, che consentono la diffusione di sostanze dai vasi del connettivo circostante ai condrociti sparsi in ECM.

La grande quantità di **aggregati di proteoglicani** rende la matrice adatta a sostenere pesi (resistente alle forze esterne).

Sulla base delle caratteristiche della matrice, si distinguono tre tipi di cartilagine:

- 1) **Cartilagine ialina**, all'esame fresco appare liscia e traslucida; la matrice è omogenea e amorfa e presenta al suo interno **lacune** in cui sono situati i condrociti. Forma superfici a basso attrito, contribuisce alla lubrificazione delle articolazioni sinoviali e distribuisce le sollecitazioni meccaniche alle ossa sottostanti.

ECM è composta prevalentemente da **collagene II** (cui si aggiungono il collagene IX, che favorisce l'interazione tra fibrille, collagene XI, che regola le dimensioni delle fibrille, e collagene X, che le organizza in un lattice esagonale tridimensionale), **aggregati di proteoglicani** (tra cui l'aggrecano rappresenta il più importante, grazie alla sua forte carica negativa) e **glicoproteine multiadesive** (tra cui tenascina e fibronectina si distinguono per la loro funzione di ancoraggio tra condrociti ed ECM).

I condrociti sono presenti come cellule isolate o come piccoli raggruppamenti detti **gruppi isogeni** (de facto, cellule che si sono appena divise); nel tempo secernono metalloproteasi che degradano l'ECM a creare spazio per le nuove cellule, mentre contestualmente secernono gli elementi base della stessa allontanandosi e isolandosi.

Grazie al numero elevato di gruppi solfato, la sostanza fondamentale si colora con l'ematossilina; la colorazione dell'ECM comunque non appare omogenea, ma delinea tre regioni differenti:

- la **matrice capsulare** o **pericellulare**, anello di ECM più intensamente colorato, attorno ai condrociti, e contenente la più alta concentrazione di proteoglicani solforati;
- la **matrice territoriale**, area posta attorno ai gruppi isogeni, più ricca di fibrille collagene;
- la **matrice interterritoriale**, interposta alle aree di matrice territoriale.

La cartilagine ialina è particolarmente importante in quanto forma il modello per lo sviluppo dello scheletro definitivo, da cui partirà il processo di **ossificazione endocondrale**.



FIGURA 7.8. Fotografia al microscopio ottico di alcune cartilagini che formano l'abbozzo del piede. Con il procedere del processo di ossificazione endocondrale, la cartilagine ialina che forma l'abbozzo delle ossa del tarso sarà sostituita da tessuto osseo. In questo precoce stadio dello sviluppo le articolazioni sinoviali hanno incominciato a formarsi tra gli abbozzi delle ossa tarsali. Si noti che le superfici non articolari dell'abbozzo cartilagineo delle ossa del tarso sono rivestite dal pericondrio, che contribuisce anche alla formazione della capsula articolare. Nella parte sinistra della fotografia è anche riconoscibile, in una depressione della cartilagine, un tendine in via di sviluppo (T). 85x.

Ultimo elemento strutturale da distinguere è il **pericondrio**, una lamina di tessuto connettivo denso formato da cellule simili ai fibroblasti, paragonabile alle capsule di connettivo che avvolgono altri organi, che funge da sede di formazione delle cellule della cartilagine; infatti in fase attiva di sviluppo si possono distinguere due strati, una **lamina cellulare interna**, generante le nuove cellule, e una **lamina cellulare esterna**.

Eccezione alla regola è la **cartilagine articolare**, comunque cartilagine ialina, che si differenzia per l'assenza del pericondrio; di fatto è ciò che rimane del modello primitivo, a fine ossificazione. È spessa da 2 a 5 mm vi si possono riconoscere quattro zone:

- **zona superficiale** (o **tangenziale**), è la più vicina alla superficie articolare e contiene numerosi condrociti allungati e appiattiti, circondati da fibrille addensate di collagene II;
- **zona intermedia** (o **di transizione**), subito sotto, contiene condrociti allungati, ma sparsi irregolarmente nell'ECM; le fibre collagene sono meno organizzate e disposte obliquamente rispetto alla superficie;
- **zona profonda** (o **radiale**), caratterizzata da piccoli condrociti rotondeggianti, disposti su corte colonne perpendicolari alla superficie; le fibre si dispongono interposte a queste colonne e parallelamente all'asse dell'osso;
- **zona calcificata**, l'ECM appare letteralmente calcificata e contiene condrociti di piccole dimensioni. Una linea regolare e ondulata, detta **tidemark**, la separa dalla zona precedente; sopra di essa, i condrociti nelle lacune proliferano per fornire nuove cellule per lo sviluppo interstiziale

- 2) **Cartilagine Elastica**, che si differenzia dalla precedente per la componente di **elastina** che forma fibre elastiche ramificate e anastomizzate, interconnesse con lamine di materiale elastico. Perciò a deformabilità e flessibilità, si aggiunge l'elasticità.

Costituisce il padiglione e il meato acustico esterni, la tuba di Eustachio e l'epiglottide. Dotata anch'essa di pericondrio, a differenza della ialina non calcifica con l'invecchiamento.

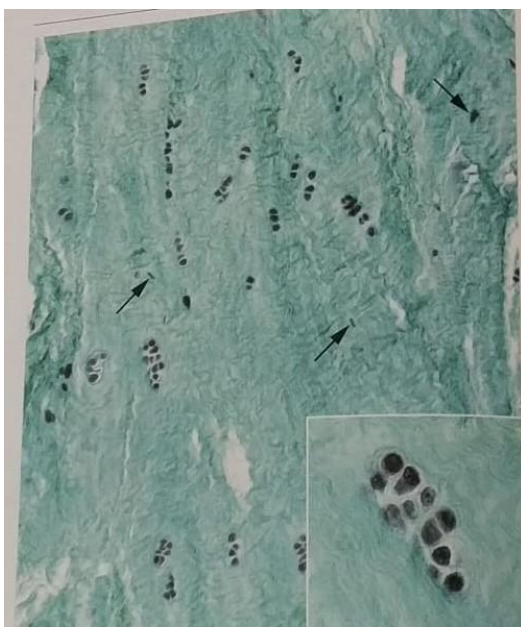
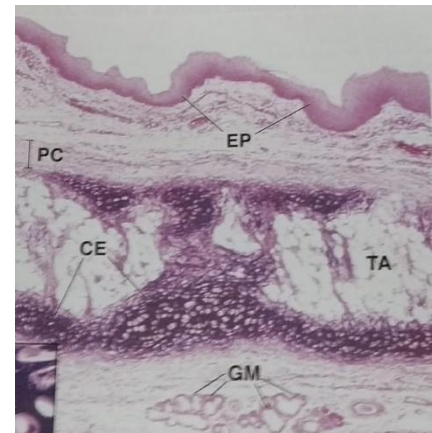


FIGURA 7.12. Fotografia al microscopio ottico di cartilagine fibrosa di un disco intervertebrale. Colorazione tricromica secondo Gomori; fibre collagene colorate in verde. Il tessuto ha un aspetto fibroso e contiene un numero relativamente piccolo di fibroblasti con nu-

- 3) **Cartilagine Fibrosa**, che deriva dall'associazione di tessuto connettivo denso e cartilagine ialina. I condrociti appaiono sparsi in gruppi isogeni e file di cellule isolate e producono minor quantità di ECM. Inoltre è sprovvista di pericondrio.

La **fibrocartilagine** forma i dischi intervertebrali, la sinfisi pubica e altri dischi articolari (es. ATM, Art. sternoclavicolare etc). La sua presenza correla con articolazioni soggette a forti sollecitazioni in termini sia di compressione che di trazione.

Oltre al collagene II tipico della cartilagine, si evidenzia abbondante presenza di collagene I, tipico dei connettivi. Le proporzioni dei due possono variare a seconda della sede in esame.

L'accrescimento della cartilagine può avvenire in due modi:

- ❖ **Accrescimento apposizionale**, la nuova cartilagine si forma sulla superficie di cartilagine preesistente
- ❖ **Accrescimento interstiziale**, la nuova cartilagine si forma all'interno di quella preesistente

Il primo ha origine dalla porzione più profonda del pericondrio che avvolge l'abbozzo cartilagineo; si forma nuova ECM che va ad aumentare la massa cartilaginea e contestualmente si generano nuovi fibroblasti che mantengono la popolazione cellulare del pericondrio.

Il secondo, invece, origina dalla divisione dei condrociti all'interno delle lacune; inizialmente le cellule figlie rimangono vicine (formando i gruppi isogeni) ma con la secrezione di nuova ECM si interpone un setto e verranno separate in lacune.

NB la cartilagine ha una capacità molto limitata di ripararsi, anche per danni lievi. Il motivo è attribuibile a mancanza di vascolarizzazione, associata all'immobilità dei condrociti e alla limitata capacità proliferativa di quelli maturi.

NB con l'invecchiamento, la cartilagine calcificata viene sostituita da tessuto osseo, con processi simili all'ossificazione cui si assiste durante lo sviluppo. Alcuni ricercatori ipotizzano l'esistenza di un tipo cellulare specifico, coinvolto in questo processo, che chiamano **condroclasto**, ipotizzando morfologia e capacità litiche affini all'**osteoclasto**.

Tessuto Osseo

Tessuto connettivo specializzato, caratterizzato da matrice extracellulare mineralizzata.

Funge da sostegno e protezione, nonché da riserva e omeostasi di Ca^{2+} e PO_4^{2-} . Difatti le principali molecole minerali che lo caratterizzano sono **crystalli di idrossiapatite** ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$).

Il collagene principale è **collagene tipo I**, in misura minore il tipo IV. Vi sono altri tipi ancora ma in quantità esigue. E' talmente importante la componente collagene da costituire il 90% del peso totale delle proteine della matrice ossea, pur essendone quantitativamente una componente minore (10%).

I principali gruppi di proteine sono:

- ❖ **proteoglicani**, che danno resistenza alla struttura e legano i fattori di crescita
- ❖ **glicoproteine multiadesive**, che permettono l'adesione tra tessuto osseo, fibre collagene e sostanza fondamentale mineralizzata; di particolare importanza l'**osteonectina** (collante tra collagene e idrossiapatite), le **sialoproteine I e II** (adesione cellulare e formazione fosfato di calcio) e l'**osteopontina** (adesione cellule-matrice)
- ❖ **proteine Vit. K-dip**, in particolare l'**osteocalcina**, che sequestra ioni Ca^{2+} dal sangue e stimola osteoclasti nel rimodellamento osseo
- ❖ **fattori di crescita e citochine**, soprattutto **IGF**, **TNF- α** , **TGF- β** , **PDGF** e **proteine morfogeniche dell'osso** (**BMP** in particolare, che è capace di indurre differenziamento delle cellule mesenchimali).

L'osso può apparire con due forme strutturalmente diverse: osso **spugnoso** (trama spongiforme di sottili lamine ossee, all'interno delle ossa) o **compatto** (lamina densa e compatta che funge da rivestimento esterno).

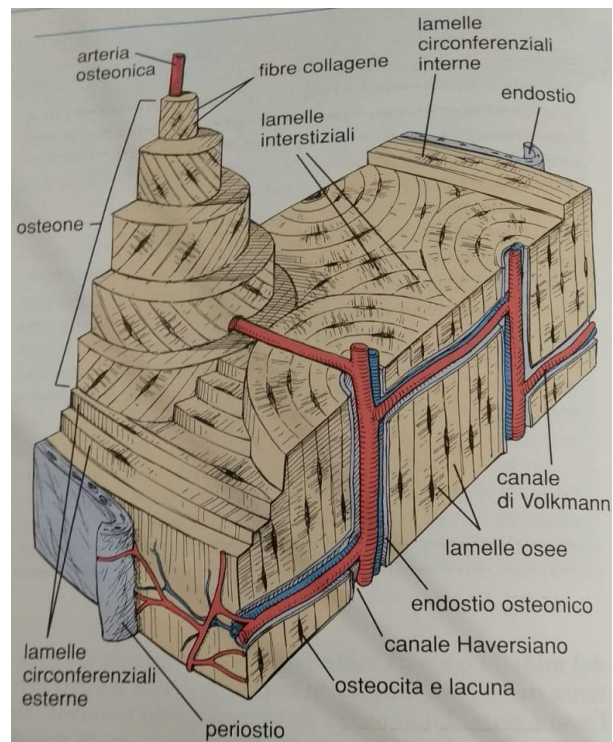
All'interno le ossa presentano cavità in cui è contenuto il midollo **rosso** (tessuto emopoietico) o **giallo** (rosso non più emopoieticamente attivo e sostituito da cellule adipose; può riprendere funzione emopoietica e quindi tornare rosso in situazioni che lo richiedano).

La superficie esterna e interna sono rivestite da una lamina di tessuto connettivo fibroso, contenente cellule osteoprogenitrici, denominata rispettivamente **periostio** ed **endostio**.

Le fibre del periostio sono organizzate in fasci paralleli alla superficie ossea; laddove s'inseriscano tendini e legamenti, le loro fibre collagene s'inseriscono nell'osso piegandosi ad angolo e continuandosi con le fibre della matrice ossea; queste fibre del periostio prendono il nome di **Fibre di Sharpey**.

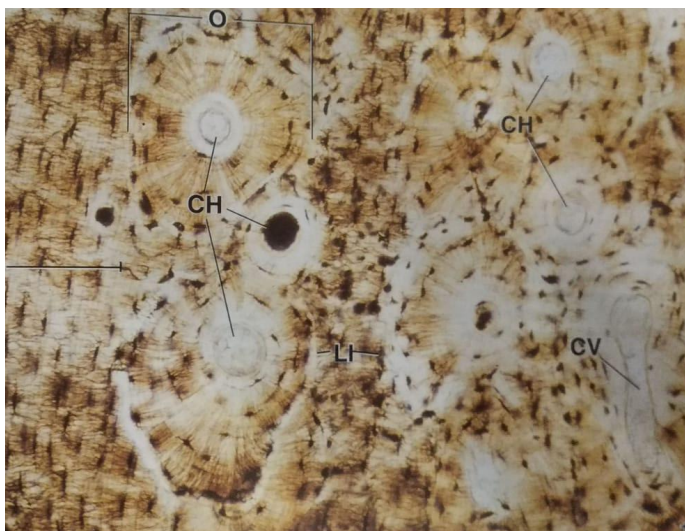
Il tessuto osseo maturo è costituito da unità cilindriche ossee dette **osteoni** o **sistemi Haversiani**.

Questi sono formati da lamelle concentriche di matrice ossea, circondanti un canale centrale detto **canale Haversiano/osteonico**. Il canale contiene vasi e fibre nervose; le fibre delle lamelle si dispongono parallele l'una all'altra, ma in direzione diversa in ogni lamella, così da dare notevole resistenza meccanica all'osteone. Tra gli osteoni vi sono anche le **lamelle interstiziali**, cioè residui di precedenti osteoni che rimangono comprese tra quelli più recenti.



I
altri

che
non



qui a lato).

L'osso spugnoso ha struttura simile, di tipo lamellare, ma la superficie ossea di **trabecole**, o **spicole**, non è sufficientemente spessa a contenere osteoni.

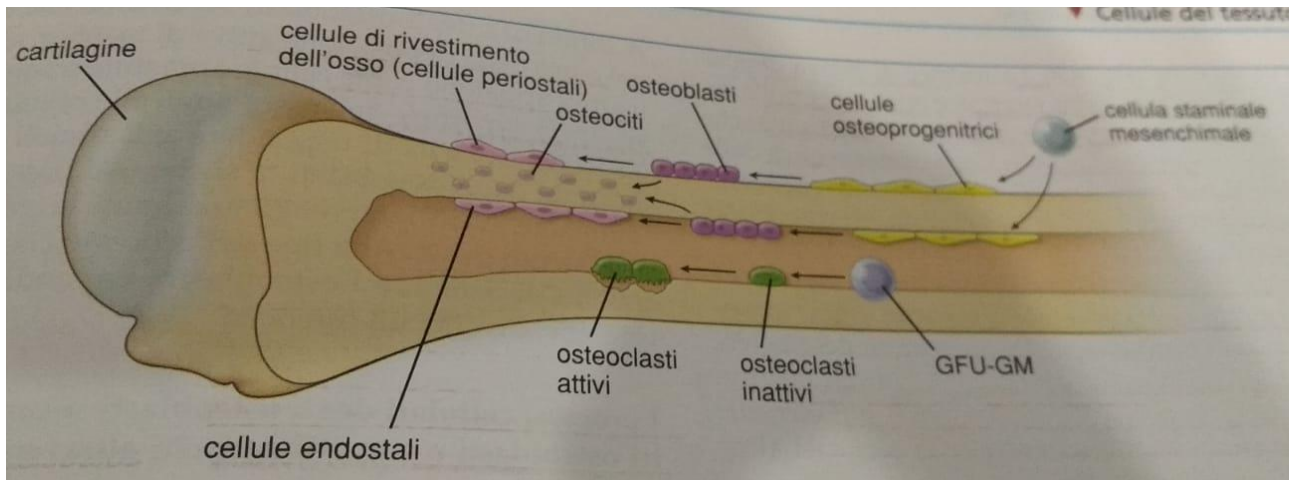
Nutrimiento/sangue pervengono tramite arterie che passano attraverso i **forami nutritizi**, a livello di diafisi ed epifisi; sono vasi che originano dalle gemme vascolari periostali. Bisogna fare un distinguo per le arterie metafisarie, che originano dai vasi periostali, e vengono incorporate in metafisi con l'accrescimento e sviluppo osseo.

I canali di Volkmann permettono l'apporto nutritizio principale, Havers contengono i vasi minori e i capillari; il drenaggio linfatico è appannaggio del tessuto periostale.

I tipi cellulari fondamentali sono 5:

- ❖ **cellule osteoprogenitrici**
- ❖ **osteoblasti**
- ❖ **osteociti**
- ❖ **cellule di rivestimento dell'osso**
- ❖ **osteoclasti** (macrofagi specializzati, unico tipo con linea germinale differente).

Di fatto i primi quattro sono stadi differenziativi diversi di uno stesso tipo cellulare.



Le c. osteoprogenitrici sono alla base dell'osteogenesi. Sono i precursori degli osteoblasti e derivano da cellule staminali mesenchimali del midollo osseo (possono differenziarsi anche in fibroblasti, adipociti, condrociti e c. muscolari); alla base del processo differenziativo c'è il fattore di trascrizione **CBFA1** (**Core Binding Factor Alpha-1**).

Si trovano tra cellule endostali e periostali, in fase quiescente, e appaiono come cellule appiattite e pavimentose con nucleo allungato, ovoidale, poco colorato. Laddove attivate, si trasformano in osteoblasto e iniziano a produrre matrice ossea.



Gli osteoblasti, similmente ai parenti *fibroblasti* e *condroblasti*, hanno elevata funzione secernente, producendo sia Collagene I che proteine della matrice ossea che vanno a formare l'osso iniziale, non ancora mineralizzato, detto **osteoide**.

In seguito divengono responsabili della calcificazione grazie alla deposizione di vescicole contenenti **fosfatasi alcalina**. Questa, assieme all'**osteocalcina** è uno dei parametri clinici utilizzati per misurare il grado di attività osteoblastica.

Gli osteoblasti si riconoscono per la forma cubica/poligonale e la distribuzione a singola lamina a contatto con l'osso in formazione; appaiono "separati" dall'osso maturo (intensa eosinofilia) per via dell'osso non ancora mineralizzato che invece non si colora.

Alla fine del processo di deposizione di matrice, l'osteoblasto è completamente circondato da osteoide e diviene osteocita.



Gli osteociti sono la cellula matura del tessuto osseo, totalmente inclusa in esso; sebbene apparentemente isolati nella loro **lacuna**, in realtà mantengono contatti tra di loro e con gli osteoblasti etc tramite prolungamenti citoplasmatici che viaggiano attraverso i canalicoli della

matrice. Gli osteociti mantengono le caratteristiche della matrice ossea e possono essere suddivisibili in:

- ❖ **osteociti quiescenti**
- ❖ **osteociti formativi**
- ❖ **osteociti riassorbenti**

Quest'ultima tipologia in particolare, effettua attraverso le **MetalloProteasi della Matrice (MPM)** la cosiddetta **osteolisi osteocitaria**: non si conosce ancora bene la funzione, ma si ipotizza sia in rapporto al controllo dei livelli plasmatici di calcio nel sangue.



Le c. di rivestimento dell'osso derivano anch'esse dagli osteoblasti e si trovano in zone dove i processi di rimodellamento non sono più in atto, rivestono endostio e periostio e appaiono come uno strato di cellule appiattite con ridotto citoplasma e numero di organelli. Si ritiene che, essendo

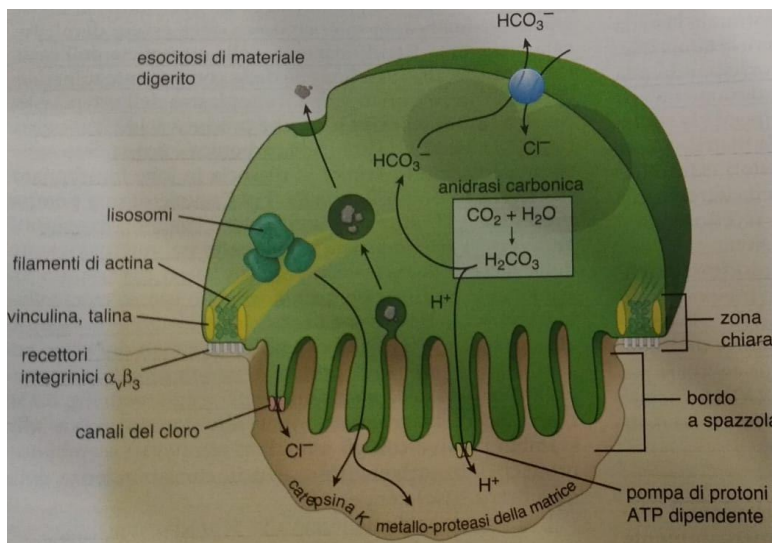
collegate anch'esse tramite i canalicoli della matrice, abbiano ruolo nel supporto nutritivo agli osteociti altrimenti isolati.

Infine

osseo,

Hanno

senso
cellule



gli osteoclasti, grandi cellule multinucleate che si occupano di riassorbimento in questo caso legato ai processi di rimodellamento. origine da CFU-M e si differenziano in questo grazie all'interazione con le stromali del midollo (**M-CSF**,

TNF e altre **IL**); in particolare il legame tra **RANK** (precursore osteoclasti) e **RANKL** (c. stromale) è fondamentale per il differenziamento e la maturazione.

Una volta maturo e attivato, l'osteoclasto diviene una cellula fortemente polarizzata e si caratterizza per tre zone cellulari specializzate:

- ❖ **orletto striato/increspato**, la porzione a contatto con l'osso presenta numerose inflessioni della membrana per aumentare l'area d'esposizione destinata all'esocitosi di enzimi idrolitici e all'endocitosi dei prodotti di degradazione
- ❖ **zona chiara**, o zona di adesione, è una zona marginale di citoplasma che "segna" la zona di osso in riassorbimento; è provvista di abbondanti filamenti di actina e numerose molecole di adesione membrana-matrice che ne permettono una stretta adesione durante il processo
- ❖ **regione basolaterale**, che ha il ruolo di esocitosi del materiale digerito e degradato, proveniente dall'orletto striato.

Alla base dell'attività di riassorbimento vi sono l'**anidrasi carbonica** (l'acido carbonico e H⁺ in associazione alla pompa protonica producono un ambiente a basso pH che dà inizio alla degradazione della componente mineralizzata) e la **MPM** (che degrada collagene e proteina della matrice ossea). Una volta completato il riassorbimento, vanno in apoptosi.

Ossificazione

Lo sviluppo osseo si classifica in **Ossificazione Endocondrale** (c'è un modello cartilagineo precursore dell'osso) e **Ossificazione Intramembranosa** (formazione di tessuto osseo partendo direttamente da cellule mesenchimali).

Nel secondo caso, processo più semplice, l'inizio si ha già a partire dall'ottava settimana di gestazione: cellule mesenchimali migrano in precise aree dove si dovrà formare l'osso e si condensano. Si differenziano poi in cellule osteoprogenitrici esprimenti il fattore di trascrizione **CBFA1**.

Con l'avanzamento del processo, il tessuto diviene più vascolarizzato e le c. mesenchimali si fanno più grandi e rotondeggianti. Si promuovono cambiamenti citologici con formazione di osteoblasti e quindi di osteoide. Con i processi di calcificazione l'osso matura e gli osteoblasti divengono osteociti. Si formano nel tempo trabecole e grazie al contatto con esse, le osteoprogenitrici divengono nuovi osteoblasti e si produce nuovamente osteide e via così in un processo detto **accrescimento apposizionale**. Spicole crescono sino a connettersi nella trama trabecolare che caratterizza l'osso maturo. Data l'origine, questa tipologia di ossa è detta osso membranoso o osso intramembranoso.

OSSIFICAZIONE ENDOCONDRALE

Cellule mesenchimali proliferano e si aggregano nelle sedi dove si formerà l'osso. Sotto l'influenza di **FGF** e **BMP** le cellule esprimono **collagene II** e si differenziano in condroblasti, quindi producono matrice cartilaginea e si forma così il modello cartilagineo di base.

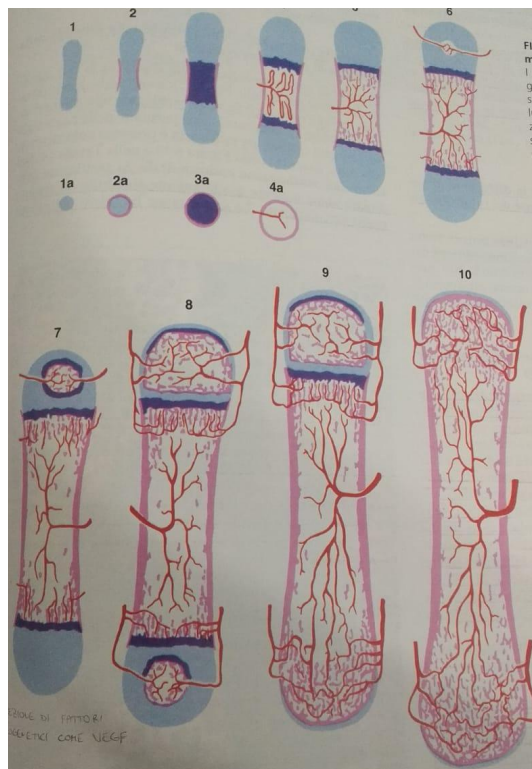
Infine il modello cartilagineo si sviluppa per accrescimento *interstiziale* (in lunghezza) e *apposizionale* (in larghezza). I condrociti più esterni vanno a formare il pericondrio.

Il primo processo di ossificazione a livello della porzione centrale: le cellule non danno più origine a condrociti, bensì a osteoblasti. Quindi il connettivo avvolgente questa porzione funzionalmente non è più pericondrio, ma periostio. Si ha una lamina di tessuto osseo giustapposto al tessuto cartilagineo (**osso periostale**); nelle ossa lunghe si forma un vero e proprio manicotto (**collare osseo**) in corrispondenza della porzione diafisaria.

Condrociti ipertrofizzano e la matrice diventa un misto di processi di riassorbimento con placchette cartilaginee interposte ai condrociti ipertrofici; inizia la sintesi di fosfatasi alcalina e la calcificazione del tessuto. I condrociti muoiono e la matrice viene ulteriormente demolita, le lacune confluiscono in una cavità sempre più ampia. Uno o più vasi sanguigni penetrano il collare diafisario e vascolarizzano la cavità.

Seguendo i vasi, alcune cellule periostali sdifferenziano in c. osteoprogenitrici. Insieme ad altre cellule indifferenziate lasciano il sangue per accedere alla cavità per formare il midollo. Viene rimossa la cartilagine calcificata, quindi rimangono spicole cartilaginee su cui si deposita il primo tessuto osteoide. Si è formata così la **trabecola mista**.

La crescita in lunghezza dipende dalla cartilagine epifisaria. Questa è la porzione di cartilagine che permane nella sua sede mentre la cavità diafisaria si fa più ampia. **VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)** promuove la graduale sostituzione del tessuto

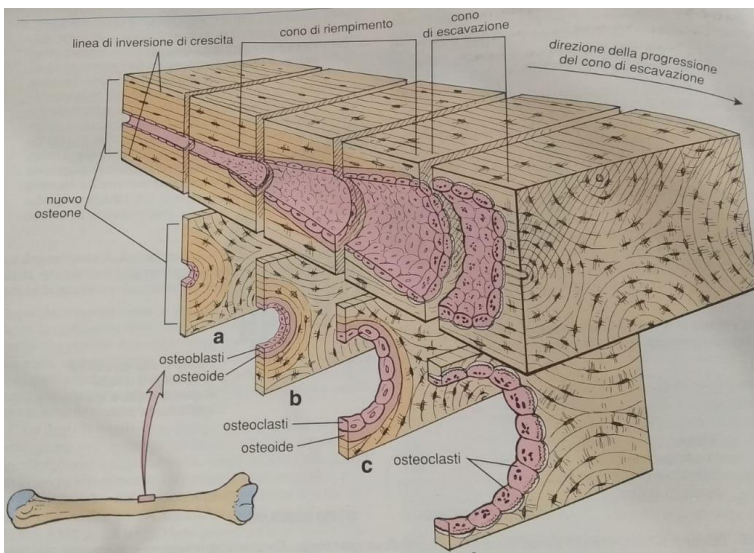


cartilagineo col tessuto osseo vascolarizzato, associato all'azione di metalloproteasi; si distinguono diverse zone, dalla più distale al centro di ossificazione:

- ❖ **zona della cartilagine di riserva**, non ci sono segni di proliferazione cellulare e/o di produzione attiva di matrice.
- ❖ **zona di proliferazione**, subito adiacente, le cellule cartilaginee si dividono e organizzano in colonne ben riconoscibili; c'è produzione attiva di collagene e di matrice cartilaginea
- ❖ **zona di ipertrofia**, condrociti ipertrofici, metabolicamente attivi, aumentano la produzione di collagene e di VEGF (a stimolare ulteriormente l'invasione vascolare)
- ❖ **zona di calcificazione**, le cellule ipertrofiche cominciano a degenerare e la matrice a calcificarsi; questa fungerà poi da impalcatura per la deposizione di nuovo tessuto osseo
- ❖ **zona di riassorbimento**, cartilagine calcificata; vasi sanguigni la invadono sfruttando le lacune lasciate dai condrociti apoptotici, si ha fenomeni di riassorbimento e le cellule osteoprogenitrici si differenziano in osteoblasti

La deposizione di tessuto osseo avviene sulle spicole cartilaginee residue, similmente alla formazione dei centri di ossificazione primari. Si avrà infine tessuto osseo spugnoso primario che nel tempo subirà ulteriori rimaneggiamenti secondo il tipo di carico e di lavoro meccanico-elastico a cui verrà posto.

Poco dopo la nascita, con modalità simili, si sviluppa un secondo centro di ossificazione a livello dell'epifisi prossimale. Permane quindi un ultimo strato di cartilagine del modello iniziale, detto **disco di crescita epifisario**. Questo separa cavità diafisaria da epifisaria e fa sì che continui il processo di crescita ossea durante lo sviluppo dell'organismo fino al suo completo sviluppo, che si avrà quando il disco in questione scomparirà del tutto, lasciando giusto la traccia di tessuto osseo denominata **linea epifisaria**.



Gli osteoni si formano in corrispondenza di osso compatto preesistente. Il processo di formazione è detto **rimodellamento interno**. Gli osteoclasti preparano una **cavità di riassorbimento** che avrà le dimensioni del nuovo osteone. Quindi penetrano i vasi sanguigni nella nuova cavità e gli osteoblasti iniziano la deposizione di nuovo tessuto. I due processi avvengono contestualmente e osteoblasti ed osteoclasti formano l'**unità di rimodellamento osseo**: si distinguono quindi un **cono di escavazione** ed un **cono di riempimento**.

Tessuto Adiposo

E' un connettivo specializzato e svolge importante ruolo di omeostasi energetica. L'organismo per sopravvivere ha bisogno di un costante apporto di energia; gli adipociti rappresentano un'efficiente riserva di energia in eccesso da usare per soddisfare maggiori richieste future. Abbiamo limitate capacità di accumulo dei carboidrati, quindi stocchiamo il tutto sotto forma di **trigliceridi** nelle gocce lipidiche degli adipociti. Il tessuto adiposo è ad oggi considerato uno dei più importanti organi endocrini. Si distinguono due tipi:

- ❖ **tessuto adiposo bianco (uniloculare)**
- ❖ **tessuto adiposo bruno (multiloculare)**

Tessuto Adiposo Bianco: è il tipo predominante nell'adulto. Forma uno strato denominato **pannicolo adiposo** (o **ipoderma**) subito sotto la cute, con funzione di isolante termico. Vi sono accumuli di tessuto in particolari zone (addome, natiche etc) che producono in parte la differenza nelle forme maschile e femminile. All'interno si ritrova preferenzialmente nel **grande omento**, nei **mesenterici** e attorno ai reni nello **spazio retroperitoneale** con funzione protettiva verso gli organi interni. Similmente attorno ad altri organi come i globi oculari o il pericardio. La funzione strutturale viene preservata anche in presenza di ridotto apporto calorico.

Il tessuto adiposo, come già anticipato, produce anche diversi ormoni:

- ❖ **leptina**, che inibisce l'assunzione di cibo, determina perdita di peso e stimola il metabolismo; insomma, svolge la funzione di **fattore della sazietà** che fa sì che ci sia un controllo sull'introito di cibo quando il deposito di energia disponibile all'organismo è sufficiente (segnala la condizione energetica agendo a livello ipotalamico).
- ❖ **angiotensinogeno (AGE)**, l'aumento della sua secrezione correla con aumento della PA, motivo per cui ipertensione e obesità sono correlati
- ❖ **adiponectina** e **resistina**
- ❖ **ormoni steroidei** (testosterone, estrogeni e glucocorticoidi)

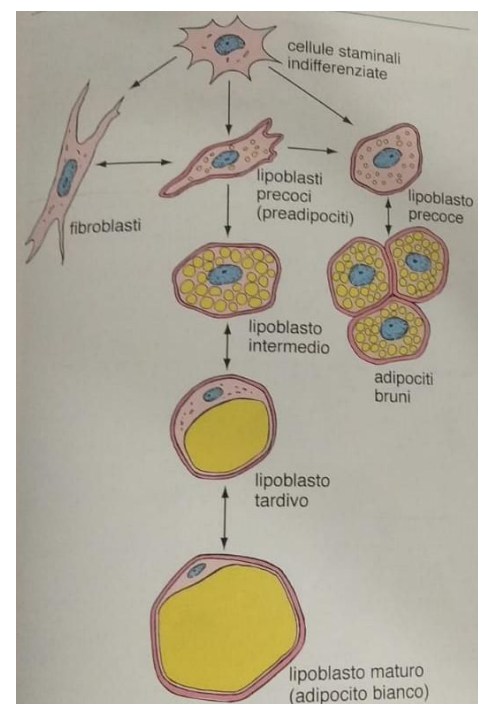
Gli adipociti originano da cellule mesenchimali indifferenziate. Alla base della loro maturazione agisce **PPAR γ** (**Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ**) che controlla anche la via di sintesi e accumulo dei lipidi.

Il tessuto comincia a formarsi a metà dello sviluppo fetale lungo i vasi sanguigni di piccolo calibro sotto forma di **lipoblasti precoci**. Questi assomigliano a fibroblasti (progenitore comune) ma si distinguono per la presenza di piccole inclusioni lipidiche a un polo del citoplasma e di una sottile **lamina esterna**.

Nel tempo l'accumulo di gocce lipidiche fa assumere forma ovalare al lipoblasto (ora detto **intermedio**); la lamina basale diviene più evidente.

Nelle fasi finali le gocce confluiscono in un'unica grossa goccia, che occupa la parte centrale del citoplasma (**lipoblasto tardivo**).

L'accumulo infine spinge il nucleo in posizione eccentrica (**adipocito maturo**) conferendo il tipico aspetto ad **anello con castone**.



Sono di grandi dimensioni (accumulo di lipidi) e assieme assumono l'aspetto di una fine rete formata da profili poligonali. E' un tessuto riccamente vascolarizzato. Da notarsi che la goccia lipidica non è delimitata da una membrana.

La quantità di tessuto adiposo è regolata da due sistemi che agiscono di concerto:

- ❖ uno si occupa di regolazione del peso a breve termine e controlla l'appetito e il metabolismo giornaliero. Sfrutta come ormoni la **grelina** (stimola l'appetito agendo anche a livello ipotalamico; promuove il rilascio di GH; determina un vero e proprio senso della fame) e il **peptide YY (PYY)** (sopprime l'appetito, promuove e sostiene la perdita di peso e induce una sensazione di pienezza, sempre agendo a livello ipotalamico)
- ❖ il secondo sistema si occupa di regolazione a lungo termine del peso, controllando le condizioni basali di appetito e metabolismo nell'arco di mesi e anni. Sfrutta la **leptina** (studi recenti dimostrano che in obesità e sindromi metaboliche si ha un'aumentata resistenza ad essa), l'**insulina** (promuove conversione glucosio in trigliceridi oltre ad agire anch'essa a livello ipotalamico e su più livelli nel metabolismo) ed altri ormoni quali i **tiroidei, glucocorticoidi e ormoni ipofisari**.

Tessuto Adiposo Bruno: presente in gran quantità nella vita fetale, tende poi a ridursi fino a quasi scomparire nei primi 10 anni. Sono cellule più piccole di quello bianco, il nucleo è leggermente eccentrico (ma non come nel bianco) e si distinguono soprattutto per essere multiloculari, cioè anziché avere un'unica grande goccia, presentano più vacuoli.

A indirizzare il processo differenziativo in questo caso interviene l'**adrenalina/epinefrina**. In particolare regola l'espressione del gene **UPC1 (uncoupling protein)**. La proteina disaccoppiante è esclusiva degli adipociti bruni ed è alla base della loro peculiare attività metabolica.

La **noradrenalina/norepinefrina** protegge gli adipociti bruni inibendone l'apoptosi ed è alla base della regolazione metabolica.

Il tessuto appare diviso in lobuli da setimenti di tessuto connettivo. Attraverso l'ossidazione dei lipidi, produce calore (**termogenesi senza tremore**); quest'attività è proprio dovuta all'attività delle proteine disaccoppianti, che disaccoppiano l'ossidazione degli acidi grassi dalla produzione di ATP così che l'energia prodotta dal flusso di protoni si esprima sotto forma di calore.

Sistema Linfatico

Il sistema linfatico consiste di un insieme di cellule, tessuti e organi che si occupa di tenere sotto controllo le superfici del corpo e i compartimenti fluidi interni reagendo a sostanze potenzialmente dannose.

I linfociti sono le cellule effettrici di risposta nel sistema immunitario. Fanno parte del sistema: **tessuto linfatico diffuso, noduli linfatici, linfonodi, milza, midollo osseo e timo**.

Organi e tessuti linfatici sono sede di differenziazione e maturazione linfocitaria. Qui i linfociti vengono educati a riconoscere e distrugge antigeni specifici, quindi a diventare cellule immunocompetenti. In sostanza distinguono tra **Self** (molecole appartenenti all'organismo) e **nonself** (molecole estranee potenzialmente dannose).

La risposta immunitaria si compone di due sistemi:

- ❖ **immunità innata (non specifica)**, composta da barriere fisiche, difese chimiche, sostanze di secrezione, cellule fagocitarie, linfociti NK, macrofagi e neutrofili

- ❖ immunità specifica (adattativa), dovuta all'adattamento dell'organismo a riconoscere il nonself

Come già anticipato precedentemente i linfociti si possono ulteriormente suddividere in due classi principali.

Linfociti T: hanno lunga emivita e sono coinvolti nell'immunità cellulo-mediata; marcatori specifici sono **CD2**, **CD3**, **CD7** e **TCR**. Sono ulteriormente classificati in:

- ❖ **linfociti T Helper CD4; Th1** interagiscono con CD8 citotossici e NK supportando le risposte immunitarie cellulo-mediate verso organismi intracellulari; **Th2** interagiscono con linfociti B supportando l'immunità anticorpo-mediata (o umorale)
- ❖ **linfociti CD8 Citotossici**, agiscono riconoscendo cellule bersaglio infettate o cancerose trasformate, uccidendole
- ❖ **linfociti T γ/δ** , sono una popolazione minore che si colloca nei tessuti epiteliali svolgendo ruolo strategico di interfaccia ambiente esterno-interno: in sostanza svolgono funzione di difesa in prima linea contro organismi invasori.

La loro differenziazione maturazione avviene nel timo. Il processo è caratterizzato da più fasi. Inizialmente il precursore è detto **cellula doppio-negativa** ed esprime solo CD2 e CD7; successivamente si sviluppa e non solo esprime TCR e CD3, ma anche contemporaneamente CD4 e CD8 (**fase doppio-positiva**). Dopodiché segue una fase di **selezione positiva** in cui sopravvivono solo i precursori in grado di riconoscere il self (MHC I). A questo punto le cellule selezionate migrano dalla corticale alla midollare, dove si ha la fase di **selezione negativa** in cui chi riconosce il self viene eliminato per apoptosi. Quindi le ultime rimaste passano per la fase **singolo-positiva** per cui vengono destinate a esser T CD4 o CD8.

Linfociti B: maturano nel midollo osseo per poi migrare nelle varie stazioni linfonodali. Quando cellule APC raggiungono queste stazioni, permettono l'attivazione del linfocito, e questo elabora l'antigene producendo una vasta gamma di anticorpi contro di esso.

Linfociti NK: detti Natural Killer, sono specializzati a uccidere particolari tipi di cellule bersaglio riconosciute per l'anomalia del self (MHC I viene modificato da virus e organismi intracellulari, o viene mimetizzato nelle cellule tumorali) e operano azione citotossica simile ai linfociti T CD8, tramite rilascio di **perforine** e **granzimi**, che inducono il processo di apoptosi nelle cellule bersaglio.

Attivazione dei linfociti

Linfociti T Helper e Citotossici hanno bisogno sempre di un doppio segnale per esser attivati.

T Helper riconoscono un antigene associato MHC II e TCR lega il complesso MHC II-antigene; grazie al segnale co-stimolatorio CD28-B7 si attivano e rilasciano interleuchine volte a stimolare la proliferazione e la differenziazione degli altri linfociti T/B/NK, nonché se stessi.

T Citotossici necessitano similmente di due segnali, ma il legame iniziale avviene tra TCR e MHC I.

Linfociti B idem. Il primo segnale è dato dal legame BCR-Ag. Il secondo segnale è dato dall'interazione col T Helper che promuove l'attivazione e induce la differenziazione a plasmacellula grazie al legame CD40 (su B) – CD40L (su Th). Dopodiché alcuni B divengono effettive plasmacellule secernenti, altri divengono cellule di memoria pronte a riattivarsi nel caso di una seconda presentazione dell'Ag in questione.

NK, come già detto, hanno azione citotossica mediata dal riconoscimento di MHC I anomali. Questa loro attività aspecifica può essere potenziata e indirizzata dall'opsonizzazione mediata da IgG e Complemento

Linfociti Treg, o **soppressori CD4 CD25** hanno funzione di soppressione dell'attività immunitaria in senso regolatorio (come una sorta di meccanismo di regolazione a feedback negativo). In particolare agiscono tramite secrezione di **IL-10** e **TGF- β** .

Sezione Descrizione Vetrini

TESSUTO LINFATICO DIFFUSO

Il tessuto linfatico diffuso e i noduli linfatici sono il primo e più importante tipo di tessuto nel sistema linfatico. Prende il nome di **MALT** (**mucosa-associated lymphatic tissue**), e si trova a livello del canale alimentare, delle vie respiratorie e del tratto genito-urinario. In particolare, come suggerisce il nome, si trovano sotto la lamina propria dei tessuti epiteliali di queste aree.

Il MALT è importante perché è la prima barriera in cui si riceve l'antigene e dove questo viene processato; infatti vi sono regolarmente presenti un gran numero di plasmacellule, soprattutto a livello del LT, e di eosinofili, indice di reazioni infiammatorie croniche e di ipersensibilità.

All'interno di questo tessuto ci sono noduli linfatici, che sono aggregati discreti di linfociti, all'interno di un reticolato di cellule reticolari. Sono ben definiti, ma non incapsulati e si distinguono in **noduli primari**, che contengono principalmente piccoli linfociti, e **noduli secondari**; quest'ultimi sono la maggior parte. Si distinguono due zone:

- ❖ un centro germinativo al centro del nodulo, che appare più chiaro. Si sviluppa quando un linfocita riconosce l'antigene, a livello di un nodulo primario, si attiva e va incontro a proliferazione. Oltre ai linfociti B, si trovano anche **cellule dendritiche follicolari (CFD)** Che ricordiamo essere cellule APC.
- ❖ mantellare, che è un anello esterno di piccoli linfociti racchiudenti il centro germinativo.

I nodi linfatici si trovano principalmente a livello di:

- ❖ **tonsille**, quindi le faringee (o adenoidi), la palatina, le palatofaringee e le palatoglosse, e le linguali alla base della lingua.
- ❖ **placche di peyer**, a livello dell'ileo
- ❖ **appendice vermiforme**, a livello del cieco
- ❖ Il MALT prende il nome di **GALT** a livello gastrointestinale (**gut-associated lymphatic tissue**), mentre a livello bronchiale **BALT** (**bronchus-associated lymphatic tissue**).



LINFONODI

I linfonodi sono piccoli organi incapsulati, che si trovano lungo i vasi linfatici. Questi filtrano la linfa, proveniente dal sistema venoso. Si possono distinguere **vasi linfatici afferenti**, che trasportano la linfa, penetrando in diversi punti la superficie convessa della capsula del linfonodo, e **vasi linfatici efferenti**, che la trasportano fuoriuscendo a livello dell'ilo.

Bisogna sottolineare che la maggior parte dei linfociti attivati e proliferanti all'interno del linfonodo (90%) arrivano attraverso i vasi sanguigni, mentre la linfa trasporta per lo più soluti e antigeni.

Strutturalmente il linfonodo è composto da una capsula, costituita da tessuto connettivo denso, da cui si diramano trabecole verso il centro, formando un'intelaiatura grossolana. Al suo interno vi è un tessuto reticolare, costituito da cellule reticolari e fibre reticolari. Questa trama, a eccezione del timo, è costituita anche da cellule di origine mesenchimale.

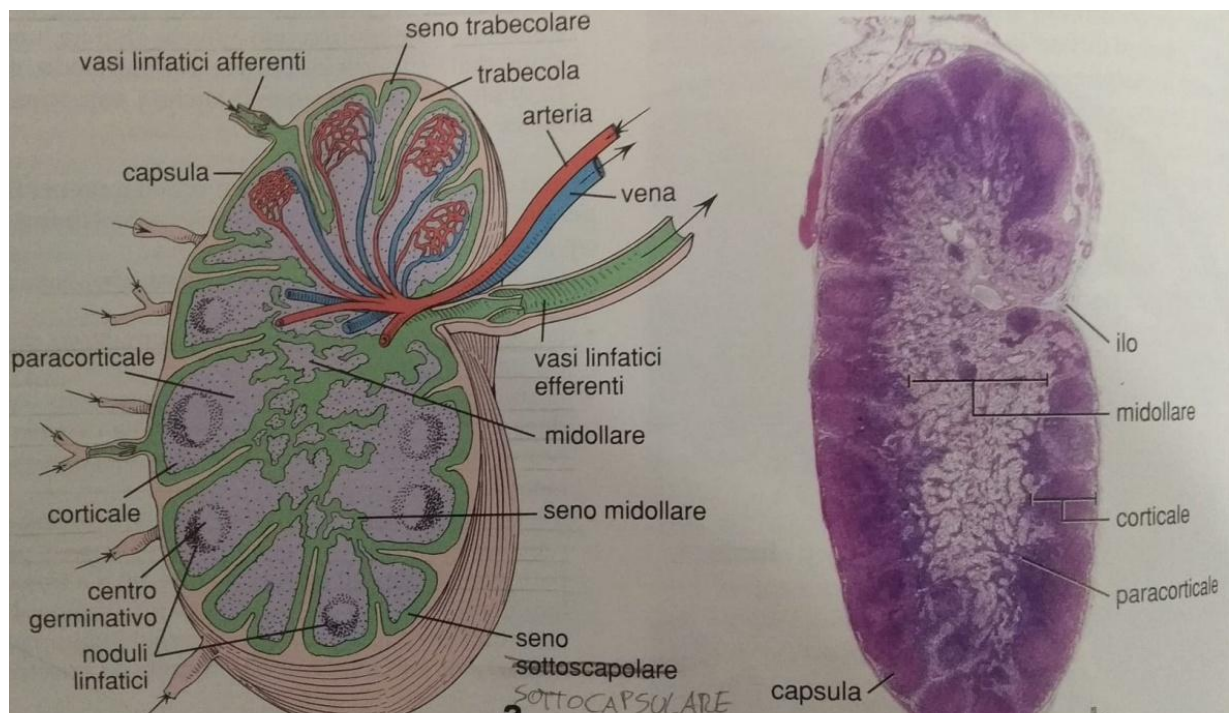
Nella popolazione cellulare distinguiamo:

- ❖ **Cellule reticolari**, simili a fibroblasti, avvolgono le fibre reticolari isolandole efficacemente dal parenchima linfatico. Hanno ruolo di sostegno e riproducono molecole di superficie e sostanze che attraggono linfociti T, linfociti B e cellule dendritiche.
- ❖ **Cellule Dendritiche (CD)**, sono le uniche APC derivate dal midollo osseo. Controllano la presenza di sostanze estranee a livello locale e le processano e presentano a cellule T antigene-specifiche. Rispetto alle altre APC, sono più efficienti nella presentazione e possono presentare potenzialmente ogni forma di antigene. Si localizzano principalmente nelle aree ricche di linfociti T
- ❖ **Macrofagi**, hanno sia funzione di fagocitosi che di APC. Hanno minore livello di espressione di molecole co-stimolatorie, il che le rende meno efficienti delle dendritiche. Per contro, hanno grande capacità di endocitosi e digestione del materiale internalizzato
- ❖ **Cellule dendritiche follicolari CDF**, hanno sottili processi citoplasmatici che si dispongono tra i linfociti B, all'interno dei centri germinativi. Queste legano complessi antigene-anticorpo che aderiscono sui processi dendritici e li possono trattenere perfino per anni. È un meccanismo simile a quello dei macrofagi, ma non viene fagocitato l'antigene; infatti le CDF non sono considerabili APC in quanto mancano di MHCII.

Il linfonodo si divide in **corticale** e **midollare**.

A livello della corticale, la porzione più esterna, si ha una massa di tessuto linfatico e seni linfatici. Qui i linfociti B si organizzano in noduli primari e secondari.

Tra corticale e midollare c'è una regione di transizione detta **paracorticale**, che contiene la maggior parte dei linfociti T.



La midollare, la porzione più interna, è costituita da cordoni di tessuto linfatico, separati dai seni midollari; qui sono maggiormente contenuti linfociti B, macrofagi, cellule dendritiche e plasmacellule.

La filtrazione della linfa avviene col suo passaggio attraverso i seni linfatici, a partire dal seno sottocapsulare, quindi ai seni trabecolari per poi confluire nei seni midollari.

L'endotelio appare continuo sul versante del tessuto connettivo, mentre è discontinuo sul versante del parenchima linfatico;

qui si estendono anche gli pseudopodi dei macrofagi e delle cellule dendritiche. Il risultato finale è che la linfa viene filtrata dagli antigeni catturati e questi vengono processati.

A favorire ulteriormente la concentrazione e la circolazione della linfa, vi sono **venule post-capillari**, a livello della paracorticale, specializzate ad **endotelio alto (VEA)**. Hanno cellule cubiche, o colonnari, con elevata concentrazione di canali per l'acqua, che permette di trasportare circa il 35% di fluidi ed elettroliti dalla linfa direttamente al flusso sanguigno.

Riassumendo, il processo prevede l'arrivo degli antigeni tramite i vasi linfatici. Questi lungo il percorso della linfa attraversano i seni e penetrano i noduli linfatici, dove inizia la risposta immunitaria. Alcuni vengono intrappolati, processati e infine presentati, portando a proliferazione e differenziamento delle cellule B. Una volta attivati, emigrano nei cordoni midollari dove sintetizzano e secernono anticorpi specifici nella linfa.

TIMO

È un organo bilobato localizzato nel mediastino superiore, anteriormente a cuore e grossi vasi. Le cellule staminali linfocitarie multipotenti (CFU-L), migrano in esso a partire dal midollo osseo.

Tessuto connettivo circonda il timo e lo penetra suddividendo in **lobuli**.

Capsula e trabecole contengono vasi sanguigni, linfatici e nervi. L'organizzazione è simile a quella del linfonodo, ma in più il timo ospita granulociti, mastociti e cellule adipose.

I lobuli sono dei rivestimenti corticali, che circondano porzioni di tessuto midollare interno, altamente convoluto e continuo.

La corticale è marcatamente basofila, per la presenza di linfociti T (**timociti**) in via di sviluppo strettamente impaccati, con nuclei intensamente colorati.

I timociti sono insaccati all'interno di spazi creati dalle **cellule epitelio reticolari**; hanno caratteristiche sia di cellule epiteliali, sia di cellule reticolari e sono suddivisibili in 6 tipi secondo loro funzione:

- ◆ **Tipo I**, si trovano tra corticale e capsula; grazie alle giunzioni occludenti, hanno funzione di barriera per separare le cellule T in via di sviluppo, dal tessuto connettivo
- ◆ **Tipo II**, sempre localizzate a livello della corticale, a causa dei loro processi assumono forma stellata; suddividono la corticale in aree separate per le cellule in via di sviluppo e, esprimendo sia molecole MHCI, sia MHCII, si rendono fondamentali per il processo
- ◆ **Tipo III**, si localizzano al limite tra corticale e midollare e, similmente al tipo I, creano una barriera funzionale; anche queste posseggono entrambe le molecole MHC
- ◆ **Tipo IV**, localizzate vicino alle cellule tipo III, cooperano con esse nella creazione di una

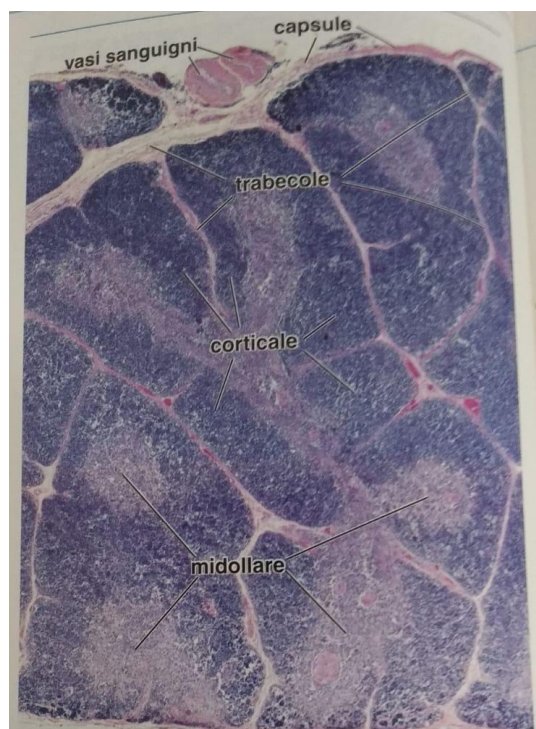


FIGURA 14.24. Fotografia al microscopio ottico del timo di un bambino. Questa preparazione colorata in EE mostra parecchi lobuli separati da trabecole di tessuto connettivo che si estendono nell'or-

- barriera funzionale alla giunzione cortico-midollare
- ◆ **Tipo V**, situate in midollare, similmente al tipo II, forniscono l'intelaiatura per compartimentalizzare i gruppi di linfociti in sviluppo; i loro nuclei appaiono in forte contrasto con quelli intensamente colorati dei timociti
 - ◆ **Tipo VI**, formano le strutture più caratteristiche del timo, ovvero i **corpuscoli timici**, o di **Hassal**. Sono masse isolate di cellule epitelio-reticolari strettamente impaccate, con andamento circolare e nuclei appiattiti. Il centro può presentarsi cheratinizzato. La loro funzione non è ancora ben definita, ma si ipotizza producano le interleuchine coinvolte nel differenziamento timico, o meglio, nell'educazione dei linfociti.

Nella corticale risiedono anche macrofagi destinati a fagocitare le cellule che non soddisfano l'educazione timica di cui si è parlato in precedenza.

MILZA

La milza ha grande funzione di filtro, sia dal punto di vista morfologico-meccanico, sia dal punto di vista funzionale-immunologico.

È circondata da una capsula di tessuto connettivo denso, da cui si estendono trabecole verso il parenchima dell'organo. In questo tessuto vi sono **mio-fibroblasti**, che non solo producono fibre della matrice, ma hanno anche funzione contrattile.

Anche la milza presenta un **ilo**, sul versante mediale, che è sito di passaggio per i vasi splenici, i nervi e i vasi linfatici. La maggior parte della milza è composta da **polpa splenica**, che dal punto di vista funzionale e morfologico è distinta in **polpa bianca e rossa**.

La polpa bianca è costituita da tessuto linfatico, soprattutto linfociti.

L'arteria splenica penetra la milza seguendo il percorso capsula-trabecole, per poi entrare nella polpa bianca. Qui prende il nome di **arteria centrale** e i linfociti vi si aggregano attorno a formare il **Guscio Linfatico Peri-Arteriolare (GLPA)**. Ha forma cilindrica e in sezione trasversale può apparire come un nodulo linfatico (ma si distingue per la presenza dell'arteriola, che appare spostata in posizione eccentrica dalle espansioni localizzate).

I noduli sono sede dei Linfociti B; i T circondano a formare un guscio. Similmente ai linfonodi, i noduli in genere contengono centri germinativi, che dopo il contatto con l'antigene possono sviluppare, in 24h, dimensioni tali da esser visibili a occhio nudo (**noduli splenici** o **corpuscoli del Malpighi**).

La polpa rossa è costituita da **seni splenici**, separati da **cordoni splenici (cordoni di Billoth)** che sono costituiti da un intreccio di fibre reticolari e cellule reticolari. In queste trame sono contenuti molti GR (conferiscono la colorazione rossa, sia a fresco, sia con colorazione), che vengono fagocitati dai macrofagi splenici. La loro fagocitosi permette di riutilizzare il Fe per la produzione di nuovi GR, degradando l'emoglobina.

I seni splenici sono costituiti da cellule endoteliali molto allungate (**a forma di bastoncino**) che tralasciano vasti spazi intercellulari, permettendo così il passaggio di molte cellule del sangue, in & out.

Prolungamenti dei macrofagi si estendono sia tra le cellule endoteliali, sia nel lume dei seni, controllando la presenza di antigeni estranei nel sangue in transito e la fagocitosi di GR senescenti. A favorire quest'attività macrofagica, è la circolazione stessa all'interno della polpa.

L'arteriola centrale invia rami alla polpa bianca e da qui, ai seni attorno al suo perimetro (**seni marginali**), quindi continua nella polpa rossa dove si suddivide in **arteriole penicillari** che continuano sotto forma di capillari arteriosi. Taluni di questi sono circondati da aggregati di

macrofagi e sono detti **capillari con guscio**. Il sangue entrato in polpa rossa quindi percola attraverso i cordoni e viene esposto ai macrofagi.

Viene detta **circolazione aperta** ed è l'unica via nell'uomo in cui il sangue ritorna alla circolazione venosa.

La milza svolge funzioni immunitarie e emopoietiche.

Dal punto di vista immunitario:

- ② Processamento e presentazione antigene, quindi inizio risposta immunitaria
- ② Attivazione proliferazione B e T
- ② Produzione anticorpi antigene-specifici
- ② Rimozione Immuno-Complessi

Dal punto di vista emopoietico:

- ② Rimozione PLT e GR senescenti/danneggiati/anomali
- ② Recupero Fe dall'emoglobina dei GR
- ② Emopoiesi durante vita fetale
- ② in talune specie immagazzinamento sangue

I macrofagi riconoscono le cellule invecchiate tramite due meccanismi:

- 1) **Meccanismi non specifici**, cambiamenti morfologici e biochimici che li rendono più rigidi, quindi più facilmente intrappolabili nella trama della polpa rossa
- 2) **Meccanismi specifici**, opsonizzazione della membrana tramite IgG

La milza resta comunque un organo non essenziale per la vita umana, quindi può essere rimossa chirurgicamente laddove si renda necessario.

Sistema Endocrino

Produzione ormoni, immissione in circolo, azione e inibizione della produzione e della loro azione. Spesso la regolazione è di retroazione, a feedback negativo o positivo, a seconda che il sistema proponga una soppressione o un potenziamento dell'espressione ormonale.

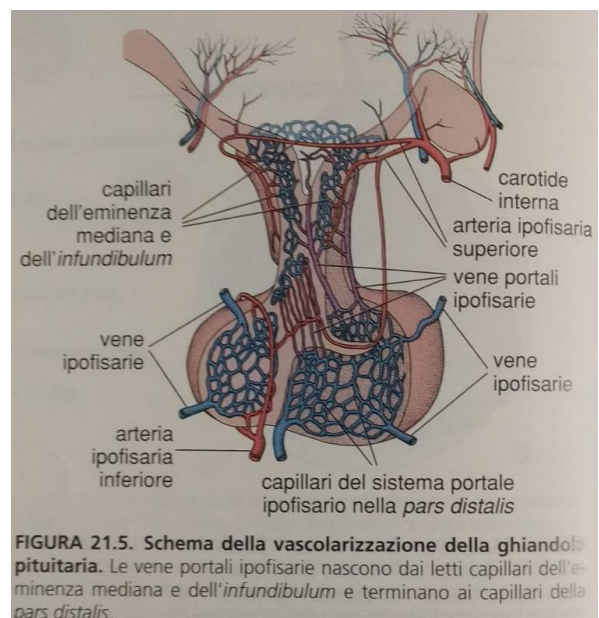
L'attività ormonale è costantemente controllata e regolata su più livelli (i vari passaggi previsti da ogni singolo asse) e influenzata anche dagli ormoni stessi, poiché ognuno ha più azioni e più effetti su di sé e sugli altri.

GHIANOLA PITUITARIA (o IPOFISI)

È composta da due tessuti diversi, anche per origine embrionale: tessuto ghiandolare epiteliale (**lobo anteriore** o **adenoipofisi**) e da tessuto nervoso secretorio (**lobo posteriore** o **neuroipofisi**).

Anche la vascolarizzazione sottolinea le due diverse funzioni ed è importante per comprenderle.

Dal punto di vista arterioso, è irrorata da **arterie ipofisarie superiori**, originanti dalle carotidi interne e dall'arteria comunicante posteriore del circolo di Willis, che vanno a rifornire prima la *pars tuberalis* inseguito l'*eminenza mediana* e infine l'*infundibulum*; viene anche irrorata dalle **arterie ipofisarie inferiori**, originanti unicamente dalle



carotidi interne, che vanno a rifornire la *pars nervosa*.

Considerare che comunque la parte anteriore, cioè quella ghiandolare è priva di apporto diretto di sangue.

A livello di *pars tuberalis*, *eminenza mediana* e *pars infundibularis*, ci sono capillari di tipo fenestrato; questi portano alle **vene portali ipofisarie** che, scorrendo lungo la porzione tuberale, vanno a formare un secondo plesso di capillari fenestrati e sinusoidi.

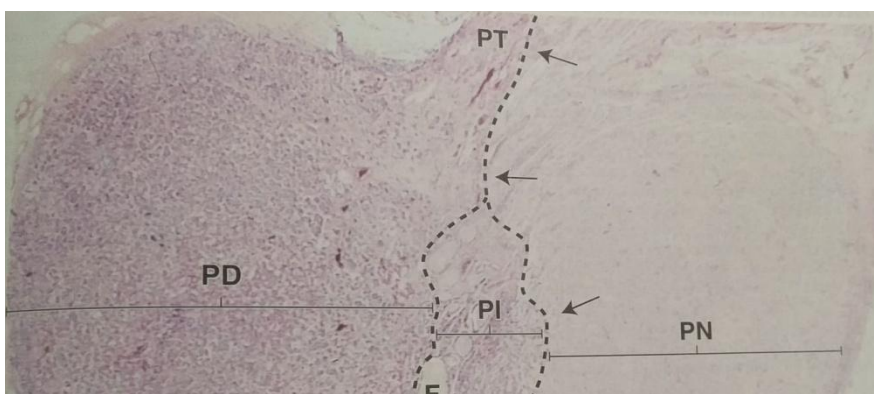
Questo fa sì che il sistema vascolare trasporti le secrezioni neuroendocrine dal punto di rilascio, cioè infundibolo e porzione mediana, direttamente alle cellule della porzione distale; la maggior parte del sangue finisce alla base del diencefalo e quindi alla circolazione sistemica; alcune evidenze dimostrano che una parte possa fluire, attraverso vene portali, alla *pars nervosa* e quindi all'ipotalamo, giustificando la via di feedback degli ormoni.

Come già anticipato l'adenipofisi, ovvero il lobo anteriore, è composta da epitelio ghiandolare. Secerne sostanze, ormoni, che vanno a regolare altre cellule endocrine e tessuti non endocrini.

Nella *pars distalis* possiamo vedere che le cellule sono organizzate in cordoni irregolari, inframezzati da capillari. Si identificano 5 tipi cellulari, distinti sulla base delle reazioni immunocitochimiche:

- ❖ **cellule somatotrope** (*secernenti GH*) sono le più numerose, costituiscono il 50% del parenchima e producono l'**ormone somatotropo**. Il rilascio di GH è regolato da 3 ormoni: innanzitutto l'**ormone di rilascio della somatotropina (GHRH)** e la **somatostatina** (che ne inibisce il rilascio) come effettori del controllo ipotalamico, mentre la **grelina** (recentemente isolata dallo stomaco) stimola la sua secrezione
- ❖ **cellule lattotrope** (producenti **PRL, prolattina**) costituiscono tra il 15 e il 20% del parenchima. Hanno grandi dimensioni e nucleo ovoidale. La loro secrezione è sotto il controllo della **dopamina**, sempre prodotta dall'ipotalamo; inoltre è stimolata anche dall'**ormone di rilascio della tireotropina (TRH)** e dal **peptide inibitorio vasoattivo (VIP)**
- ❖ **cellule corticotrope** (secernenti **ACTH**) anch'esse costituiscono il 15-20% delle cellule parenchimali. Producono il precursore dell'ACTH, ovvero la **pro-opio-melano-cortina (POMC)**. Viene scissa in frammenti tra cui, oltre ACTH, troviamo **ormone β -lipotropico (LPH)**, **ormone melanotropo (MSH)**, **β -endorfina** e **encefalina**. Il suo rilascio è controllato dall'**ormone di rilascio della corticotropina (CRH)**
- ❖ **cellule gonadotrope** (secernenti **FHS** e **LH**) costituenti 10% del parenchima. Si trovano disperse nella *pars distalis* e il rilascio è regolato dall'**ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH)** sempre prodotto dall'ipotalamo
- ❖ **cellule tireotrope (TSH)** costituenti 5% del parenchima. Hanno grandi dimensioni, forma poligonale e sono regolate dall'**ormone di rilascio dell'ormone tireotropo (TRH)** sempre sotto controllo ipotalamico

La *pars intermedia* ha un parenchima che si distingue per avere cellule circondanti strutture follicolari ripiene di materiale colloidale. Tutt'ora non è chiara la funzione né di queste strutture, né della *pars intermedia*. Poiché si trovano quantità di **MSH**, si pensa che le cellule abbiano funzione corticotropa.



La *pars tuberalis* è una regione altamente vascolarizzata, nel cui parenchima le cellule sono organizzate in piccoli gruppi e cordoni associati a dei vasi.

Spesso sono cellule immunoreattive per ormoni ACTH, FSH e LH.

La neuroipofisi, invece, è un'estensione del SNC. È composta da pars nervosa e infundibulum (che la connette direttamente all'ipotalamo).

In essa scorrono gli assoni non mielinizzati dei neuroni neurosecretori dei nuclei **sopraottico** e **paraventricolare** dell'ipotalamo.

Sono neuroni caratteristici perché:

- ❖ Non terminano con sinapsi, ma finiscono nelle vicinanze dei capillari fenestrati
- ❖ Contengono vescicole secretorie in tutti i distretti del neurone, non solo nella terminazione assonica come avviene in genere
- ❖ Le vescicole sono di tre tipi e si distinguono per ordine di grandezza:
- ❖ Vescicole neurosecretorie, 10-30 nm (si accumulano e appaiono come dilatazioni dette **corpi di Herring**)
- ❖ Vescicole di acetilcolina, 30 nm
- ❖ Vescicole di 50-80 nm
- ❖ Le vescicole nei corpi di Herring contengono **ossitocina** e **ADH**; inoltre ogni vescicola contiene anche ATP e una **neurofisina**, inizialmente parte integrante dell'ormone, poi processata e idrolizzata durante il trasporto da ipotalamo a neuroipofisi.

IPOTALAMO

Principale regolatore del sistema nervoso autonomo, l'ipotalamo coordina la maggior parte delle funzioni endocrine. Tra queste Comprendiamo la pressione del sangue, la temperatura corporea, il bilancio idroelettrolitico, il peso corporeo, l'appetito. tramite la neuroipofisi l'ipotalamo fa sì che vengano prodotti e secreti diversi altri polipeptidi, che a loro volta promuovono o inibiscono la secrezione a livello dell'adenoipofisi.

In particolare la regolazione sull'asse ipotalamo-ipofisi prevede un sistema a retroazione nella regolazione: la concentrazione delle sostanze secrete è regolata a feedback a seconda che il livello quantitativo della produzione a monte aumenti o diminuisca.

TIROIDE

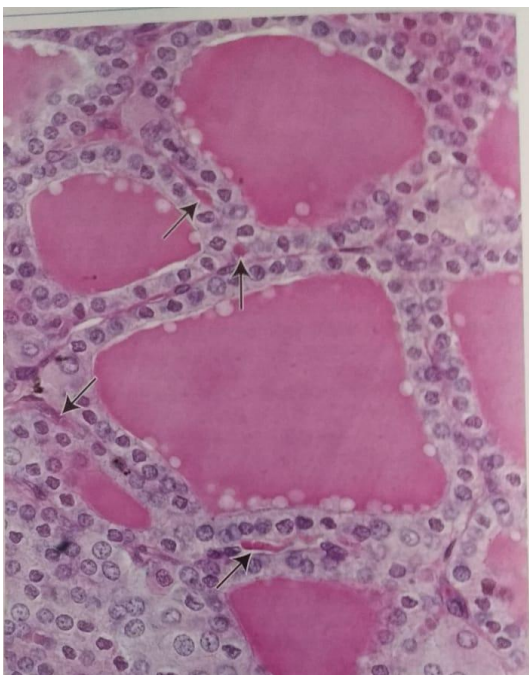


FIGURA 21.13. Ghiandola tiroide. Fotografia al microscopio ottico di una sezione di tiroide umana colorata con EE. L'immagine mette in evidenza i follicoli ripieni di colloidio che formano il parenchima della ghiandola. Ogni follicolo consiste di un singolo strato di cellule epiteliali attorno a una massa centrale di colloidio. Le frecce indicano alcuni capillari tra i follicoli. 500×.

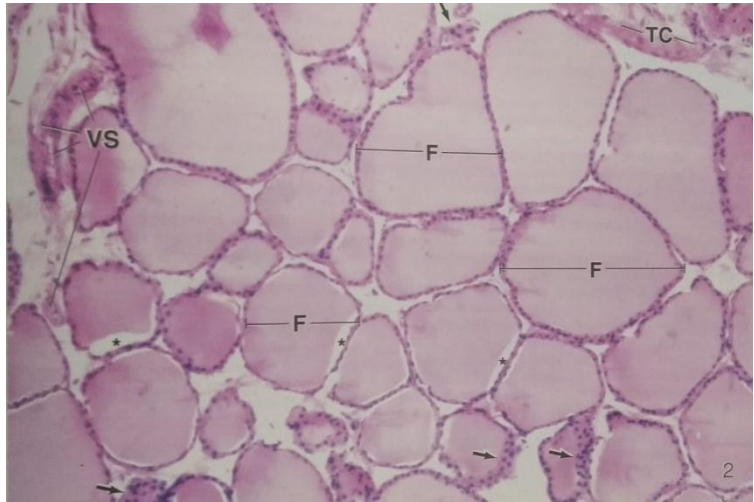
Si trova posizionata nella regione anteriore del collo, adiacente a laringe e trachea. è una ghiandola endocrina, bilobata (i due lobi si trovano lateralmente alla laringe e trachea, connessi da un istmo). L'intera ghiandola è avvolta da una capsula connettivale, da cui si dipartono trabecole verso l'interno, distinguendo lobi irregolari. i follicoli secretori sono l'unità funzionale della tiroide. si sviluppa dal punto di vista embrionale da un'invaginazione detta Dotto tireoglossa, tessuto che scende lungo il collo fino a destinazione; durante questa discesa può accadere che una porzione di tessuto prosegua la discesa, perciò si possono individuare porzioni di tessuto ectopico lungo il collo, fino al mediastino.

Il follicolo tiroideo è una struttura sferica delimitata da epitelio semplice cuboide o basso colonnare. l'intera massa della ghiandola è formata da centinaia di migliaia

di follicoli di dimensioni molto varie (0,2 e 1 mm). la cavità delimitata contiene una massa gelatinosa detta colloide; la superficie apicale delle cellule follicolari è a contatto con essa, mentre la superficie basale poggia su una lamina basale.

Nell' epitelio follicolare distinguiamo due tipi di cellule:

- ❖ **Cellule follicolari (cellule principali)**, producono gli ormoni T4 e T3, gli ormoni tiroidei, e hanno morfologia diversa secondo lo stato funzionale (da cellula squamosa, in stato di inattività o atrofia, a cellula cubica, fino a spiccatamente colonnare, in stato di iperattività). Appaiono leggermente basofile con nuclei rotondi e uno o più nucleoli ben marcati. A livello del citoplasma, in regione apicale, sono ben visibili vescicole endocitotiche (gocce di colloide) e numerosi lisosomi
- ❖ **Cellule parafollicolari (Cellule C)**, Si trova nella periferia dell'epitelio follicolare che giacciono internamente alla lamina basale non prendono contatto con lume follicolare, né hanno ruolo diretto nel metabolismo degli ormoni tiroidei. La loro funzione è di produzione della **calcitonina**, ormone alla base della regolazione del metabolismo del calcio. Si distinguono in quanto più chiare e sono isolate o separate in piccoli gruppetti; sono comunque difficilmente distinguibili alla microscopia ottica.



Attorno ai follicoli si può osservare un'estesa rete di capillari fenestrati, originanti dalle arterie tiroidee superiori Inferiore.

La tiroide è essenziale per lo sviluppo e la crescita, essendo tutti e tre gli ormoni essenziali a regolare il metabolismo e la normale omeostasi tissutale.

- ❖ **Tiroxina (Tetraiodotironina, T4)** e **Triiodotironina (T3)** regolano il metabolismo basale di cellule e tessuti, la produzione di calore, crescita e sviluppo del corpo. Sono regolati dalla secrezione di ormone TSH
- ❖ **Calcitonina** (o **tireocalcitonina**), è un antagonista fisiologica dell'**ormone paratiroideo (PTH)**. Abbassa i livelli di calcio nel sangue inibendo le attività degli osteoclasti e contestualmente promuovendo l'attività degli osteoblasti. La secrezione è regolata dalla concentrazione del calcio secondo regolazione a feedback (alti livelli stimolano, bassi inibiscono).

La colloide è principalmente formata da **tireoglobulina**, una glicoproteina di grandi dimensioni e intensamente iodinata; lo iodio, come vedremo in seguito, è proprio alla base nella sintesi di T3 e T4.

Per questa, infatti, sono richiesti molteplici passaggi:

- 1) **Sintesi della tireoglobulina**, il precursore è sintetizzato nelle cellule follicolari a livello del RER, impaccato in vescicole secretorie e secreto nel lume per esocitosi
- 2) **Riassorbimento, diffusione e ossidazione iodio**, le cellule follicolari trasportano attivamente ione ioduro da sangue a citoplasma (la concentrazione è 40 volte maggiore che nel siero) e questo diffonde rapidamente verso la membrana apicale, dove viene ossidato; infine viene rilasciato nella colloide

- 3) **Iodinazione della tireoglobulina**, nella colloide due atomi di iodio reagiscono con la tirosina della tireoglobulina (**organizzazione dello iodio**). Si formano **monoiodotirosina (MIT)** e **diiodotironina (DIT)**
- 4) **Sintesi di T3 e T4**, tramite ossidazione, MIT e DIT vengono accoppiati ottenendo T3, mentre due DIT vengono accoppiati ottenendo T4. Dopo iodinazione, T3 e T4 rimangono ancora immagazzinati nella colloide.
- 5) **Riassorbimento della colloide**, in risposta al TSH le cellule follicolari riassorbono tireoglobulina per endocitosi mediata da recettore. Le vescicole migrano nella porzione basale, dove si fondono coi lisosomi. La tireoglobulina viene degradata e si liberano DIT, MIT, T3 e T4. Se i livelli di TSH rimangono alti per lungo periodo, la quantità di colloide può diminuire considerevolmente, per sbilanciamento tra riassorbimento e produzione/accumulo
- 6) **Rilascio di T3 e T4, il riciclo**, grazie all'azione lisosomiale vengono liberati T4 e T3 in proporzione di 20:1. Questi ormoni, attraverso la membrana basale, diffondono ai capillari sanguigni e linfatici ed entrano in circolo. La maggior parte non circola libera, ma legata alla **TBP (Thyroxin Binding Protein)** nella misura del 70%. Solo le cellule follicolari sono in grado di produrre T4, mentre la maggior parte di T3 viene convertita a partire da T4 (ecco spiegato il perché della maggior quantità) a livello di altri organi come rene, fegato e cuore. Una volta in circolo, al di là della loro azione, la loro concentrazione funge anche da meccanismo di feedback sul TRH, quindi di nuovo sul sistema ipotalamo-ipofisi-tiroide; i residui di DIT e MIT, invece, vengono deiodinati sempre dalle cellule follicolari così da riottenere tirosina e ioduro da riutilizzare.

Gli ormoni tiroidei sono essenziali per lo sviluppo fetale, tant'è che a livello embrionale la tiroide inizia a funzionare a partire dalla quattordicesima settimana gestazionale. Una mancanza porta danni irreversibili, iposviluppo, cretinismo; infatti studi recenti dimostrano anche che stimolino l'espressione di GH.

PARATIROIDI

Sono piccole ghiandole endocrine associate alla tiroide. Forma ovoidale, diametro di qualche millimetro, presente in due coppie (superiori e inferiori). Si trova all'interno dei tessuti connettivi che rivestono porzione posteriore dei lobi della tiroide.

Strutturalmente ogni ghiandola è circondata da una sottile capsula connettivale, a separarla dalla tiroide, e da essa si estendono dei setti a dividere la ghiandola in lobi poco definiti, così da separare i cordoni di cellule parenchimali.

Le cellule epiteliali della paratiroide sono suddivisibili in:

- ◆ **Cellule principali**, tipo cellulare prevalente, producono l'**ormone paratiroideo (PTH)**. Sono cellule piccole, di forma poligonale e con nucleo in posizione centrale. Al TEM si possono individuare piccole vescicole delimitate da membrana, che si pensa corrispondano a depositi intracellulari
- ◆ **Cellule ossifile**, che costituiscono una piccola frazione e non ne è nota una funzione secretoria. Si trovano sia singole che in gruppi, hanno una forma più arrotondata, dimensioni considerevolmente più

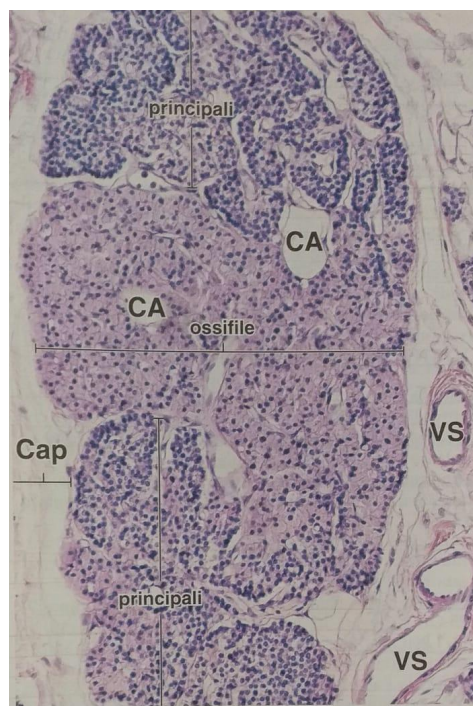


FIGURA 21.17. Fotografia al microscopio ottico di una ghiandola paratiroide umana. Questa sezione colorata con EE mostra la ghiandola assieme a una porzione della sua capsula connettivale (Cap). I vasi sanguigni (VS) sono posizionati nel setto connettivale che si insinua tra i lobi della ghiandola. Le cellule principali sono raggruppate in due masse (in alto e in basso) e sono separate da un grande gruppo di cellule ossifile (al centro). Le cellule ossifile sono il tipo cellulare più grande, e possiedono un citoplasma chiaramente eosinofilo. In alcuni preparati le cellule ossifile si possono trovare anche in piccoli gruppi. Le cellule principali sono più numerose, più piccole, possiedono meno citoplasma e di conseguenza i loro nuclei appaiono più densi rispetto a quelli delle cellule ossifile. Sono anche presenti cellule adipose (CA) in numero variabile ma comunque limitato. 175x.

grandi e un citoplasma fortemente acidofilo (dovuto alla presenza di numerosi mitocondri).

Il paratormone controlla i livelli di calcio e fosfato nel sangue ed è fondamentale per la vita. Stimola il riassorbimento osseo, diminuisce l'escrezione di calcio dal rene, regola la conversione di **vitamina D3** a livello renale e a livello epatico, aumenta l'assorbimento intestinale di calcio. In sostanza è la controparte della calcitonina nella regolazione dei livelli ematici di calcio.

Essendo importante per la vita dell'organismo, essenziale verificare nel caso di paratiroidectomia che si mantengano le paratiroidi; In caso contrario che si stabilisca una terapia ormonale sostitutiva.

SURRENI

Secernono sia ormoni steroidei che catecolamine. Hanno una forma triangolare appiattita e si trovano all'interno dell'adipe perirenale, vicino al polo superiore dei reni. Sono avvolte anch'esse da una spessa capsula connettivale, da cui penetrano trabecole, a cui si accompagnano vasi e nervi.

Il parenchima secernente è organizzato in due diverse regioni, cioè la **corticale** (deputata alla produzione di ormoni steroidei, costituisce il 90% della ghiandola e ricopre la midollare) e la **midollare** (porzione deputata alla produzione di catecolamine, circondata dalla corticale).

Questa differenza tra le due regioni si deve alla diversa origine embrionale: mesodermica per la porzione corticale e dalle creste neurali per la porzione midollare.

Dal punto di vista della circolazione sanguigna, sono irrorate dalle **arterie surrenali superiore, media e inferiore**. Queste si ramificano prima di penetrare la capsula originando numerose arterie più piccole; una volta entrate nel tessuto connettivo, si ramificano ulteriormente dando vita a tre sistemi di circolazione:

- ❖ **Capillari capsulari**, vascolarizzanti la capsula connettivale
- ❖ **Capillari sinusoidi fenestrati corticali**, vascolarizzanti la corticale, confluiscono nei **sinusoidi fenestrati midollari**
- ❖ **Arterie midollari**, attraversanti la corticale, viaggiano all'interno delle trabecole e portano il sangue ai **sinusoidi midollari**.

Riassumendo, la midollare è rifornita da due vie: sangue arterioso dalle arterie midollari e sangue "venoso" dai capillari sinusoidi corticali. Le venule che originano dai sinusoidi, sia corticali che midollari, confluiscono nelle **vene midollari** che a loro volta finiscono nella **vena surrenale centrale** che va drenare nella **vena cava inferiore** (sul lato destro) o nella **vena renale sinistra** (sul lato sinistro).

Midollare Surrenale. È formata da cellule parenchimali epitelioidi di grandi dimensioni dette **Cellule cromaffini** associate a connettivo, numerosi sinusoidi fenestrati e nervi.

Fibre nervose mieliniche presinaptiche, di tipo simpatico, innervano direttamente le cromaffini.

Quando l'impulso le raggiunge, liberano le catecolamine di loro produzione; sono considerate dei neuroni postsinaptici specializzati, che mancano dei prolungamenti assonici.

NB I glucocorticoidi, quindi gli ormoni corticali, paiono avere attività inibitoria sulla capacità di formare processi assonici.

Sono presenti anche cellule gangliari che estendono i loro assoni nella corticale e ne regolano l'attività secretoria.

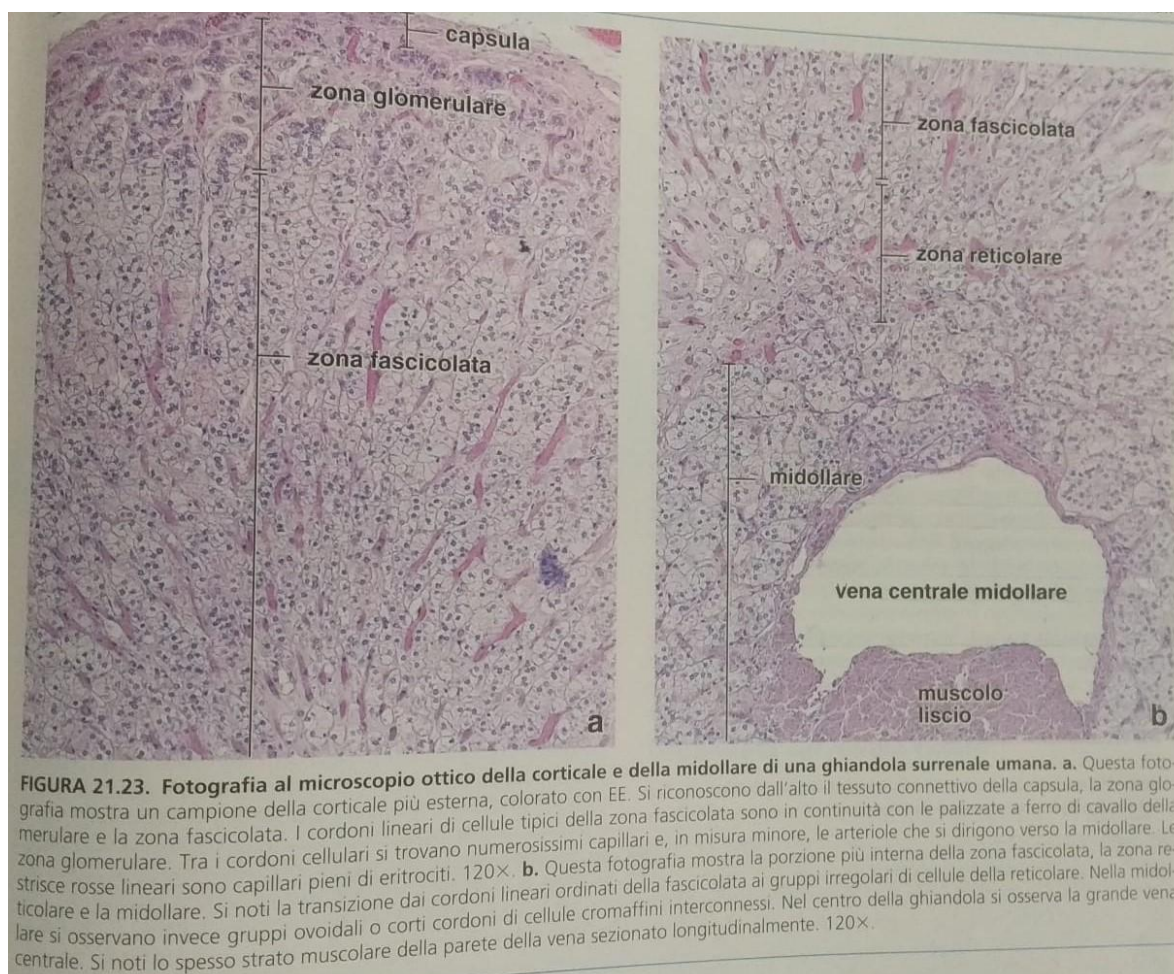
Le cromaffini sono organizzate in piccoli gruppi di forma ovoidale e in corti cordoni che si connettono tra loro disordinatamente. I capillari si distribuiscono nel parenchima prendendo intimamente contatto con le cromaffini. Le vescicole secretorie, tramite TEM, permettono di

distinguere tra le secernenti **norepinefrine/noradrenalina** (vescicole con core elettrondenso) e secernenti **epinefrina/adrenalina** (più piccole, omogenee, meno dense).

L'esocitosi è stimolata dagli assoni presinaptici tramite rilascio di **acetilcolina**. All'interno nor/epinefrina rappresentano solo il 20% del contenuto; vi sono anche grandi quantità di **cromogranine**, che si pensa aiutino a complessare le catecolamine (hanno basso peso molecolare) e ad accompagnarle durante l'esocitosi).

NB I glucocorticoidi secreti dalla corticale catalizzano la metilazione della nora a epinefrina, a giustificare anche la maggior presenza di cromaffini produttori epi lundo i capillari drenanti la corticale.

La funzione base delle catecolamine, di concerto ai glucocorticoidi è predisporre il corpo a risposte di tipo **"attacco o fuga"**. Il rilascio improvviso in circolo stabilisce le condizioni per il massimo utilizzo di energia (quindi massimo sforzo fisico).



Corticale Surrenale. È suddivisibile in tre zone secondo l'organizzazione cellulare delle stesse. I loro prodotti ormonali sono metaboliti di una stessa via, quindi ogni zona è caratterizzata da presenza/assenza di determinati enzimi di questa via che comportano una produzione o un'altra. Distinguiamo:

- 1) **Zona Glomerulare.** Più esterna (15% del volume della corticale). Le cellule sono fitamente stipate in gruppi ovoidali o in colonne disposte a ferro di cavallo, in continuità coi cordoni della Zona Fasciculata. Ogni gruppo è circondato da un ricco letto di capillari sinusoidi fenestrati. Secernono **mineralcorticoidi** (hanno funzione di

regolazione dell'omeostasi di sodio, potassio e acqua nel sangue) di cui il principale e ultimo prodotto della via è l'**aldosterone**.

L'attività della zona glomerulare è fortemente regolata dal sistema RAS tramite feedback negativo: le cellule iuxtaglomerulari secernono Renina in caso di bassa pressione/basso apporto di sodio; la secrezione viene inibita nel momento stesso in cui il bilancio idroelettrico e pressorio si riporta su valori fisiologici

- 2) **Zona Fascicolata**. Zona intermedia (80% del volume corticale). Le cellule hanno grandi dimensioni e una forma poliedrica. Sono organizzate in lunghi cordoni lineari, dello spessore di una o due cellule, separati da capillari sinusoidi. All'interno del citoplasma presentano gocce lipidiche contenenti *acidi grassi, grassi neutri, colesterolo e fosfolipidi*, precursori, materia prima per gli ormoni steroidei da esse prodotti. Infatti qui vengono prodotti i **glucocorticoidi** (tra cui il principale e ultimo prodotto della via è il **cortisolo**).

Questi agiscono su diversi tessuti aumentando la disponibilità metabolica di glucosio e acidi grassi. Nel fegato si ha conversione AA a glucosio, glicogenosintesi e quindi assorbimento di queste materie prime. Nel t. adiposo degradazione dei lipidi a glicerolo e acidi grassi. Gli altri tessuti riducono consumo glucosio e promuovono la β -ossidazione. Cellule come i fibroblasti inibiscono sintesi proteica e ne promuovono il catabolismo. Il regolatore principe di questa zona è l'**ACTH**, sotto il controllo del sistema **CRH-ACTH**.

- 3) **Zona Reticolare**. Zona più interna (5-7% del volume corticale, pur appearing più spessa per il minor raggio che ricopre). Le cellule sono nettamente più piccole e possiedono nuclei che si colorano più intensamente. L'organizzazione in cordoni è più disordinata e spesso si fondono tra loro. Anche qui i cordoni sono separati da capillari fenestrati.

Anche queste cellule presentano gocce lipidiche sebbene in minor quantità degli **spongiociti** della zona fascicolata. Le secrezioni principali sono androgeni a debole attività il **DHEA**. Anche questa zona è sotto controllo del sistema CRH-ACTH.

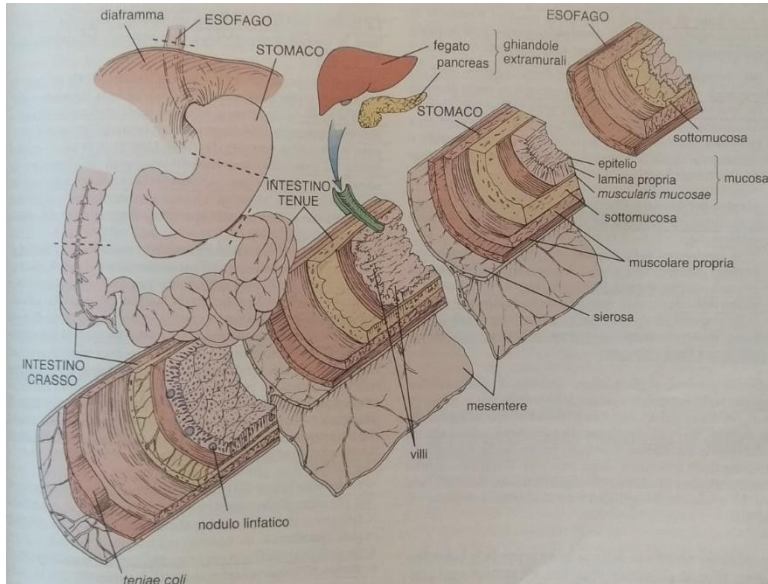
Apparato Digerente (canala G.I.)

C'è un'organizzazione strutturale di base, mantenuta lungo tutto il tubo digerente. In ogni tratto, la parete si compone di quattro strati distinti:

- 1) **Mucosa**, porzione più interna, che affaccia sul lume. È la parete che più varia a seconda del tratto G.I. e si compone di epitelio di rivestimento, lamina propria e muscularis mucosae (muscolatura liscia). Tre le funzioni principali:

- **Protezione** dai traumatismi del passaggio del cibo e dai patogeni esterni, ma anche barriera selettiva per il passaggio di nutrienti/acqua/scarti
- **Assorbimento** di nutrienti, elettroliti e acqua permettendone il passaggio in sangue e linfa. L'area di assorbimento varia a seconda del tratto e può aumentare grazie a strutture come le plicae circulares, i villi e i microvilli. Inoltre il glicocalice sulla membrana plasmatica delle cellule assorbenti garantisce una superficie di assorbimento aggiuntiva, contenente enzimi per la digestione di proteine e zuccheri
- **Secrezione** di muco, che agisce come lubrificante per il passaggio del cibo, ma anche come sistema tampone per proteggere il tratto dalle

sostanze prodotte per la digestione, ormoni, enzimi digestivi e anticorpi. I vari prodotti derivano da ghiandole mucose (in lamina propria), ghiandole sottomucose (riversano nel lume tramite dotti che attraversano la mucosa) e ghiandole extramurali (situate al di fuori del tratto G.I., riversano le secrezioni tramite dotti che attraversano tutta la parete dell'intestino per sboccare sul lume).



NB nei tratti in cui avviene l'assorbimento, a livello della lamina propria, si ha anche una "barriera immunologica", formata da tessuto linfatico diffuso (GALT), cioè i noduli linfatici e gli elementi cellulari ad essi associati (eosinofili, macrofagi e talora neutrofili).

A segnare il confine tra i primi due strati, la muscolaris mucosae, che si compone di cellule muscolari lisce; disposte in uno strato circolare ed uno longitudinale, producono creste e solchi nella mucosa, favorendo secrezione ed assorbimento

2) **Sottomucosa**, il

secondo strato, è composta da connettivo denso irregolare. È importante in quanto contiene vasi sanguigni e linfatici e il **plesso sottomucoso di Meissner**, uno dei due plessi del sistema nervoso enterico responsabili dei processi di **segmentazione** e **peristalsi**

- 3) **Muscolare propria**, nella maggior parte del tubo G.I. costituita da due strati concentrici di muscolatura liscia; quello più interno si dispone a formare una stretta spirale e viene detto strato circolare, mentre quello esterno ne forma una più lassa e viene detto strato longitudinale.

All'interno dei due strati c'è una porzione sottile di connettivo, entro cui scorre il secondo plesso del sistema nervoso enterico, il **plesso mioenterico di Auerbach**. La contrazione dello strato circolare interno rimescola il contenuto del lume, mentre la contrazione dello strato longitudinale esterno, accorciando il tubo, lo spinge in avanti.

NB in alcuni tratti vi sono variazioni quantitative (le teniae coli intestinali e il terzo strato nello stomaco) e qualitative (gli sfinteri, a cui si aggiunge muscolatura striata)

- 4) **Sierosa o Avventizia**, lo strato più esterno, è costituito dal **mesotelio**, un epitelio squamoso semplice, e una piccola quantità di connettivo. Equivale al peritoneo viscerale. Come tale si continua col **mesentere**, struttura che fornisce tronchi nervosi, vasi sanguigni e linfatici ai vari tratti del tubo.

NB nel connettivo si può sviluppare tessuto adiposo, anche in notevole quantità.

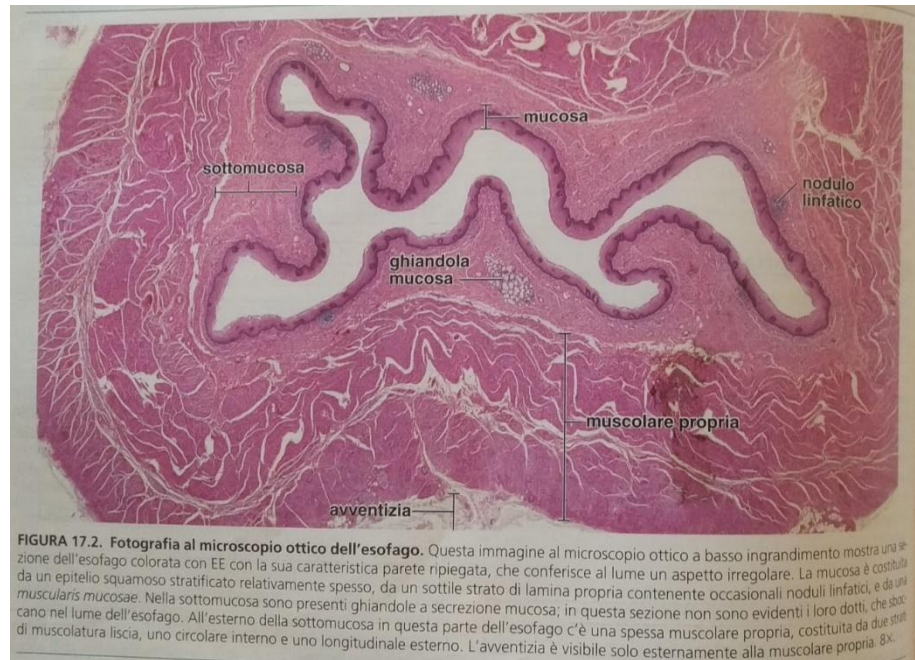
Alcune porzioni non possiedono la sierosa!!! Al suo posto c'è l'avventizia, cioè connettivo che si fonde al connettivo di parete circostante.

ESOFAGO

Tubo muscolare fisso che trasporta cibo e liquidi dalla faringe allo stomaco; è uno di quei tratti che si connette alle strutture adiacenti tramite connettivo, mancando della sierosa (riveste solo la breve porzione che penetra in cavità addominale).

È lungo circa 25 cm; in sezione trasversale il lume appare collassato, assumendo un aspetto ramificato per via delle pieghe longitudinali, così che al passaggio del bolo, il lume si possa espandere senza provocare lesioni nella mucosa.

La mucosa è dotata di un epitelio **squamoso non cheratinizzato**, poco sotto c'è la lamina propria e tessuto linfatico diffuso, sparso ovunque, con presenza di noduli linfatici in prossimità dei dotti delle ghiandole mucose esofagee; infine la muscularis mucosae, disposta longitudinalmente, che racchiude il plesso sottomucoso di Meissner.



La muscolare propria è costituita da due strati muscolari, interno circolare ed esterno longitudinale; elemento distintivo è la presenza di muscolo striato nel terzo superiore, in continuazione con la muscolatura faringea.

Tra i due strati si pone il plesso mioenterico di Auerbach.

Le ghiandole prima accennate possono essere di due tipi:

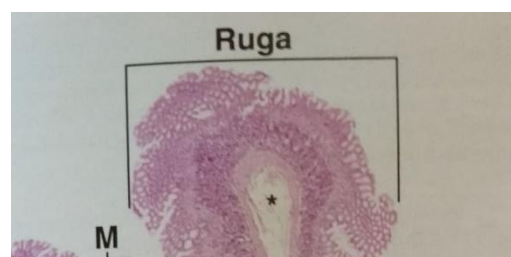
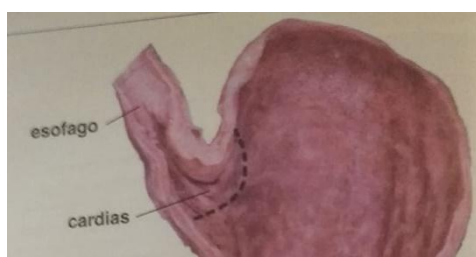
- ❖ **Ghiandole esofagee propriamente dette**, sparse per tutta la lunghezza, ma maggiormente concentrate nella metà superiore, sono piccole ghiandole tubulo-alveolari composte; producono un muco leggermente acido che serve a lubrificare la parete del condotto.
NB essendo relativamente viscoso, spesso si formano cisti transitorie nei dotti
- ❖ **Ghiandole esofagee cardiaci**, simili alle ghiandole cardiaci, sono presenti nella porzione terminale dell'esofago e producono un muco più neutro, con funzione protettiva contro il contenuto gastrico

STOMACO

Tratto dilatato del tubo G.I. poco sotto il diaframma. Riceve il **bolo** e tramite rimescolamento e parziale digestione, lo trasforma in **chimo**, che passerà all'intestino per continuare il processo di digestione e assorbimento.

Si può suddividere in tre regioni, sulla base della tipologia di ghiandola che le caratterizza:

- ❖ **Cardias**, porzione vicina all'orifizio esofageo, contiene le **ghiandole cardiaci**
- ❖ **Piloro**, parte prossimale allo sfintere pilorico, contiene le **ghiandole piloriche**
- ❖ **Fondo**, porzione maggiore dello stomaco, contiene le **ghiandole fundiche o gastriche**



La mucosa è composta da un epitelio colonnare semplice. Assieme alla sottomucosa forma delle pieghe longitudinali dette **rughe**, rilevanti nelle regioni più strette, che non alterano la superficie totale, ma servono per facilitare riempimento ed espansione dello stomaco (scompaiono a piena distensione).

A maggior ingrandimento si notano sulla superficie regioni più piccole, separate da scanature, chiamate **aree mammellate**, che garantiscono un lieve aumento della superficie di secrezione.

Se si aumenta ulteriormente l'ingrandimento, si evidenziano numerose aperture nella mucosa: le **fossette gastriche** o **foveole**, sul cui fondo si aprono le ghiandole gastriche.

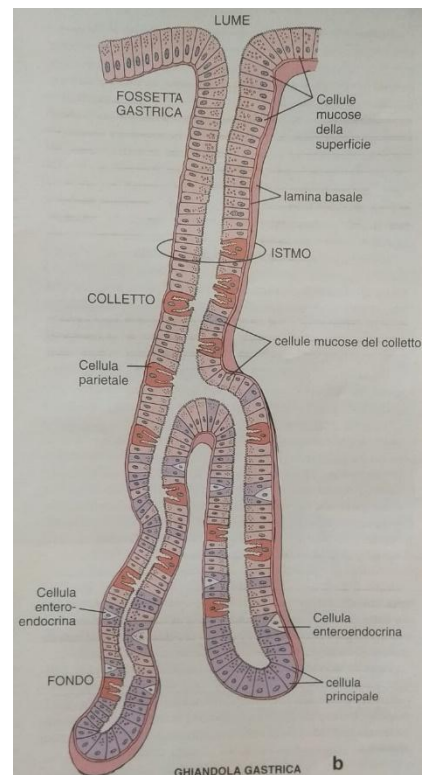
Le cellule colonnari possiedono una grande espansione apicale contenente **granuli di mucinogeno** (in EE si perde nel processo di fissazione/disidratazione). Producono un muco visibile, per via dell'aspetto torbido, che forma un rivestimento denso, insolubile e viscoso simile a un gel, che va ad aderire a tutta la superficie proteggendola dalle lesioni fisiche del chimo e, grazie all'elevata concentrazione di **bicarbonato**, dalle lesioni chimiche del succo gastrico.

NB non ha proprietà assorbenti, ma piccole quantità di acqua, sali e farmaci liposolubili può esser assorbita; alcol e farmaci come l'aspirina, penetrano la lamina propria dopo aver danneggiato la superficie epiteliale.

Le ghiandole fundiche sono ghiandole tubulari semplici ramificate; tra fossetta gastrica e ghiandola è presente un breve tratto, l'**istmo**, sede di replicazione cellulare: le future cellule mucose migrano dall'interno verso la superficie, mentre le altre migrano verso il basso a mantenere la popolazione delle ghiandole.

Oltre ad acqua ed elettroliti, il **succo gastrico** si caratterizza per quattro elementi fondamentali:

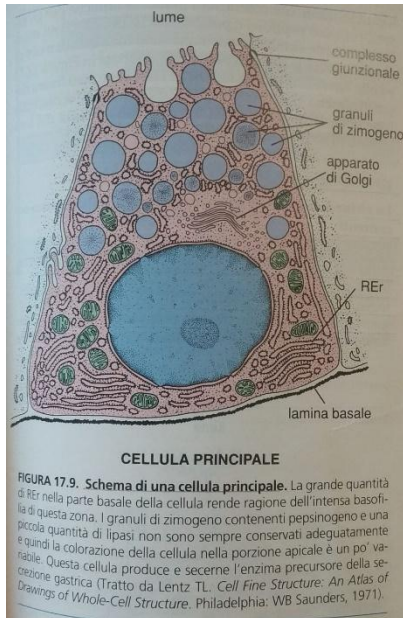
- 5) **Acido Cloridrico HCl**, prodotto dalle cellule parietali, avvia la digestione delle proteine della dieta, è batteriostatico, converte pepsinogeno in pepsina
- 6) **Pepsina**, potente proteolitico derivato dal pepsinogeno, prodotto dalle cellule principali
- 7) **Muco**, descritto poco più sopra



8) **Fattore Intrinseco di Castle**, glicoproteina che si lega alla Vitamina B12, fondamentale per garantire il suo assorbimento a livello ileale

Infine vengono prodotti ormoni come la **gastrina** dalle cellule enteroendocrine, poste nelle ghiandole fundiche, che entrano in circolo o agiscono localmente.

Riassumendo, le ghiandole fundiche sono costituite da quattro tipi di cellule funzionalmente diverse:



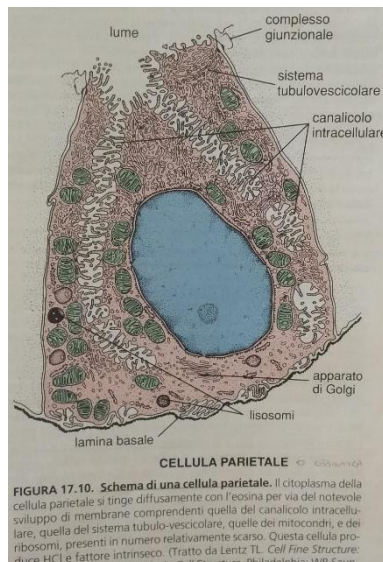
sistema canalicolare
col lume: lungo i canalicoli si
microvilli, che aumentano in
attiva; le membrane del
membrana plasmatica, in cui
pompe protoniche attive.

Producono HCl tramite reazione di
grazie all'anidrasi carbonica,
 HCO_3^- , e H^+ viene trasportato
scambio col K^+ ; contestualmente il K^+ viene riportato in lume in associazione al Cl^- , che
assieme all' H^+ secreto va a formare HCl.

Last but not least, producono il Fattore Intrinseco di Castle!!!

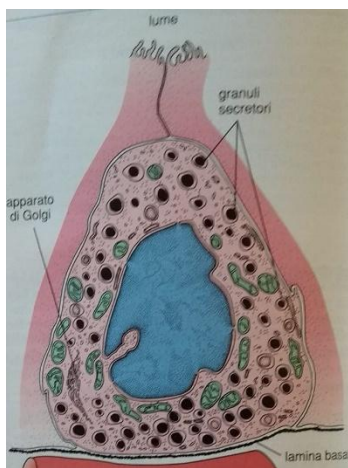
1) **Cellule Mucose del Colletto**, localizzate nella regione del colletto, in gruppi intercalati dalle cellule parietali. Più basse delle mucose superficiali e con quantità minori di mucinogeno, producono un muco diverso, solubile, ma solo su stimolazione vagale, cioè quando lo stomaco lavora alla digestione

2) **Cellule Principali**, localizzate nella zona più profonda, sono cellule proteino-secernti, caratterizzate da abbondante REr. Producono pepsinogeno, che a contatto col succo gastrico si attiva in pepsina, e una debole lipasi



3) **Cellule Parietali** o **Ossintiche**, a livello del colletto, poste tra le cellule mucose, sono più numerose nelle porzioni superiori e medie. Hanno un esteso intracellulare che comunica proiettano numerosi concomitanza alla secrezione sistema fungono da riserva di sono contenute numerose

Hamburger/Shift dei cloruri:
 HCO_3^- viene idrolizzato in H^+
attivamente nel lume in



4) **Cellule Enteroendocrine/Enterocromaffine**, si trovano ad ogni livello delle ghiandole, ma sono più numerose nella base; poggiano sulla lamina basale, ma non sempre raggiungono il lume. Secernono **serotonina**, stimola la peristalsi G.I., e **Gastrina**, stimola l'attività secretoria di parietali e principali

NB ci sono anche le Cellule Indifferenziate, che fungono da pool staminale da cui derivano le prime quattro. Le mucose superficiali

hanno emivita breve e si rinnovano ogni 3-5 giorni; le cellule fundiche hanno emivita lunga e tra queste, le parietali sono quelle che l'hanno più lunga, circa 150-200 giorni.

Le ghiandole cardiaci, simili alle ghiandole cardiaci dell'esofago, producono muco, a proteggere dall'acidità del succo gastrico; le ghiandole piloriche, simili alle mucose superficiali, producono muco anch'esse, a proteggere la regione pilorica.

La lamina propria è relativamente scarsa; i due strati di muscolaris mucosae sottili e in alcune regioni può comparire un terzo strato. La sottomucosa si comporta come già descritto precedentemente.

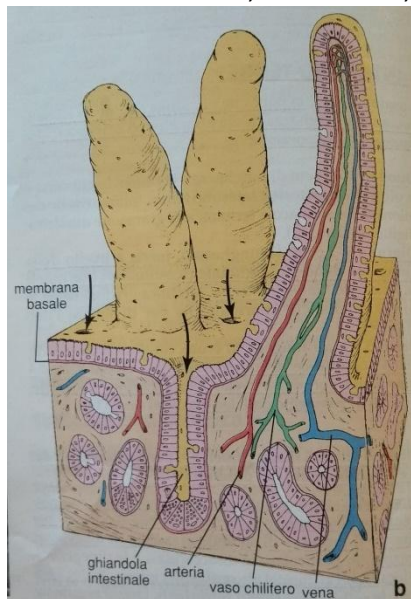
La muscolare propria è formalmente caratterizzata da un terzo strato in più, con direzione obliqua, all'interno; di fatto nella realtà non tutte le zone hanno tutti i tre strati e questi sono variamente distribuiti secondo la funzione di rimescolamento del chimo, tipica dello stomaco.

La sierosa pone lo stomaco in continuità col **peritoneo parietale** tramite il Grande Omento e col **peritoneo viscerale** del fegato col Piccolo Omento.

INTESTINO TENUE

Porzione più lunga del canale alimentare, è anatomicamente diviso in tre porzioni:

- **Duodeno**, circa 25 cm, dal piloro alla giunzione duodeno-digiunale
- **Digiuno**, circa 2.5 m, dalla giunzione duodeno-digiunale, costituisce circa due quinti del tenue
- **Ileo**, circa 3.5 m, continuazione del digiuno, termina con la **giunzione ileocecale**



Il chimo, entrato nel duodeno, incontra gli enzimi pancreatici e la bile. A livello del glicocalice dei microvilli degli enterociti, invece, viene digerito da **disaccaridasi** e **dipeptidasi**.

L'area della superficie assorbente è ulteriormente ampliata da specializzazioni tissutali e cellulari di mucosa e sottomucosa:

- **Pliche Circolari**, o **Valvole di Kerckring**, sono pieghe trasversali permanenti, contenenti un core di sottomucosa, che si estendono per circa la metà o i due terzi del lume; compaiono a partire da 5-6 cm post-piloro, numerose fino all'inizio del digiuno, diminuiscono di numero ed estensione a metà dell'ileo

- **Villi**, proiezioni singole di mucosa, digitiformi, che si estendono nel lume per 0.5-1.5 mm; ricoprono completamente la

superficie dell'intestino, conferendole un aspetto vellutato ad occhio nudo; all'interno della lamina propria, contengono un capillare linfatico centrale a fondo cieco, detto **vaso chilifero**. Anche la muscolaris mucosae si estende al loro interno e le sue cellule accompagnano il vaso chilifero; fanno sì che i villi si contraggano e riducano in modo intermittente, così da sospingere la linfa nel vaso chilifero

- **Microvilli**, specializzazione di membrana dell'enterocita stesso, che conferisce alla regione apicale della cellula il cosiddetto **orletto striato**



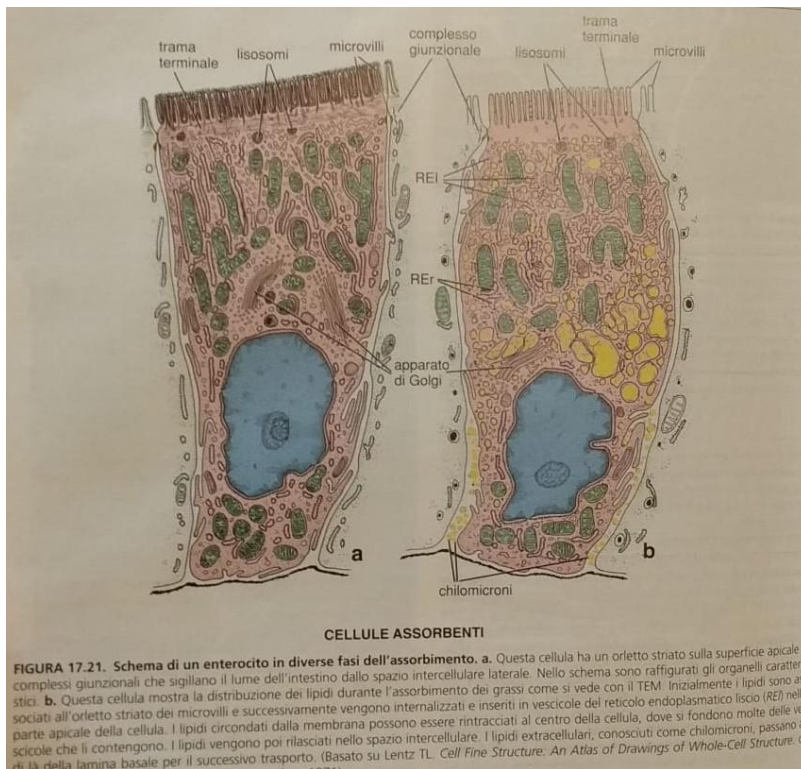
Figura 17.19. Fotografia al microscopio di un villo intestinale. La superficie dei villi è costituita da cellule epiteliali colonnari, soprattutto enterociti con orletto striato. Sono evidenti anche le cellule caliciformi, che possono essere facilmente identificate per la presenza dell'espansione mucosa apicale. Sotto l'epitelio è presente tessuto connettivo molto altamente cellularizzato, che costituisce la lamina propria, che contiene un gran numero di cellule rotonde, la maggior parte delle quali sono linfociti. Inoltre, si possono vedere cellule muscolari lisce. Un capillare linfatico, chiamato vaso chilifero, occupa il centro dei villi. Quando il vaso chilifero è dilatato, come in questo preparato, è facilmente identificabile. 160x.

Oltre ai villi, altri elementi caratterizzano la mucosa dell'intestino tenue:

- **Ghiandole Intestinali**, o **Cripte di Lieberkühn**, strutture tubulari semplici, rivestite di epitelio colonnare semplice, che si continua con l'epitelio dei villi
- **GALT**, contiene noduli linfatici, particolarmente grandi e numerosi nell'ileo, preferibilmente posti sul versante di intestino opposto all'attaccatura del mesentere; questi aggregati prendono il nome di **Placche di Peyer**

I tipi cellulari della mucosa sono 5:

- 1) **Enterociti**, sono specializzati in assorbimento e trasporto delle sostanze, dal lume al torrente circolatorio. I microvilli aumentano la superficie apicale sino a 600 volte; sono riconoscibili grazie all'orletto striato sulla superficie luminale.



I microvilli sono sostenuti da un asse di actina, ancorato alla villina (nella punta del microvillo), alla miosina (sulla membrana del microvillo) e alla trama terminale (rete di microfilamenti, associata alle zonule aderenti, che ricopre la regione apicale); quest'ultima, contraendosi, da un lato fa sì che la superficie esposta aumenti, dall'altro permette la "chiusura" degli spazi vuoti dovuti all'esfoliazione delle cellule invecchiate.

Come per Ileo e Colon, gli enterociti sono uniti da giunzioni occludenti relativamente impermeabili, che rendono necessario un trasporto attivo per la maggior parte dei soluti. Lateralmente vi sono pieghe

lateral che hanno la funzione di aumentare lo spazio intercellulare: quivi si accumulano soluti, acqua e lipidi, sino ad avere una concentrazione e una pressione idrostatica tali da creare un flusso unidirezionale verso la lamina propria.

Infine, sono da considerarsi anche cellule secernenti: oltre alla secrezione di acqua ed elettroliti, alcuni enterociti, posti nelle ghiandole, producono vescicole secretorie contenenti enzimi glicoproteici necessari alla completa digestione e assorbimento

- 2) **Cellule Caliciformi Mucose**, sono ghiandole unicellulari, intercalate alle altre cellule dell'epitelio; più numerose in duodeno ed ileo terminale.

La forma caratteristica si deve all'accumulo di granuli di mucinogeno in porzione apicale (remind, appare vuota per via dei processi di preparazione del vetrino). Anch'essa è caratterizzata da microvilli, ma più radi e in posizione latero-apicale

- 3) **Cellule di Paneth**, situate alla base delle ghiandole intestinali, contengono granuli di secrezione intensamente acidofili, che contengono lisozima, α -difensine, glicoproteine e zinco.

Considerando l'azione antibatterica e la capacità di fagocitare alcuni batteri e protozoi, si pensa che abbiano un ruolo nella regolazione della normale flora batterica intestinale

- 4) **Cellule Enteroendocrine**, simili a quelle gastriche, producono quasi tutti gli stessi ormoni peptidici. Concentrate nella porzione inferiore delle ghiandole, migrano lentamente verso l'alto con l'effetto finale di poterle trovare ad ogni livello.

CCK e **secretina** aumentano l'attività di pancreas e cistifellea, mentre inibiscono quella gastrica; **GIP** stimola il rilascio di insulina dal pancreas; **motilina** stimola la motilità gastrica ed intestinale.

Somatostatina e **istamina** hanno azione paracrina con rispettivamente effetto di inibizione e stimolo dell'attività.

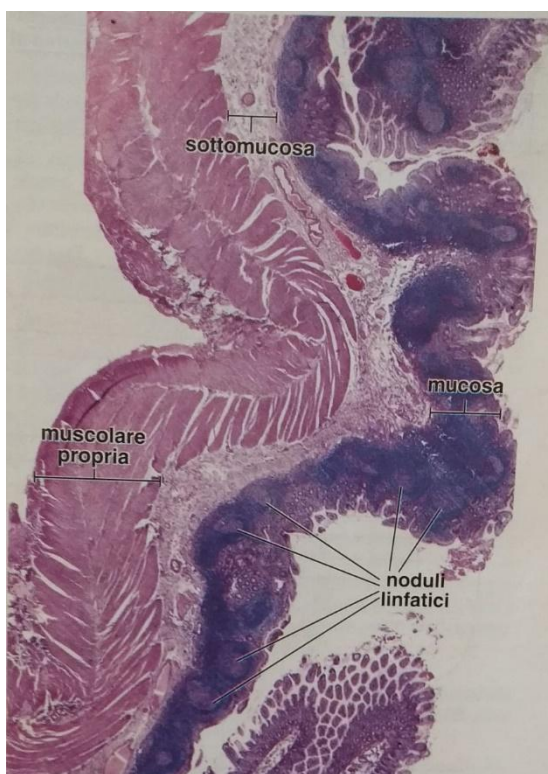
VIP, **bombesina** ed **encefalina** sono ormoni ad attività neuroendocrina.

- 5) **Cellule M**, o **cellule membranose**, sono cellule epiteliali ricoprenti le **Placche di Peyer** e altri grandi noduli linfatici. Al posto dei microvilli hanno **micropieghe** e inglobano microrganismi e macromolecole del lume in vescicole endocitotiche.

Queste vengono trasportate verso il dominio basolaterale, dove scaricano il loro contenuto in prossimità dei T CD8+, parte integrante del **GALT**, la barriera immunologica del tratto G.I.

NB la maggior parte delle plasmacellule del GALT produce preferenzialmente **IgA** piuttosto che le più comuni IgG. Le IgA si legano ad una componente glicoproteica, **IgA secretoria** (o sIgA), che ne permette il trasporto vescicolare dal dominio basolaterale al lume, dove si riversano e vanno a legarsi a tossine, antigeni e microrganismi.

NB anche in questo caso, nella porzione inferiore delle ghiandole, c'è un pool di cellule indifferenziate dette **cellule intermedie** che vanno ancora incontro a una o due divisioni, prima di differenziarsi in cellule assorbenti o mucipare. Una volta differenziate migrano verso l'alto e vengono perse a livello della punta del villo, per un'emivita totale di 5-6 giorni, Le cellule enteroendocrine si dividono una volta sola prima di differenziarsi; similmente le cellule di Paneth ma, a differenza delle altre, queste non migrano e rimangono sul fondo della ghiandola, vicine alle staminali originarie.



La sottomucosa duodenale si caratterizza ulteriormente grazie a delle ghiandole, le **Ghiandole del Brunner**. Sono tubulari ramificate e costituite da cellule secernenti zimogeno e muco. La secrezione è fortemente alcalina, per proteggere l'intestino tenue prossimale neutralizzando l'acidità del chimo in arrivo; allo stesso tempo, il cambiamento di pH permette l'attivazione degli enzimi pancreatici.

La muscolare propria anche qui è distinta in due strati, uno circolare interno, uno longitudinale esterno; all'interno il plesso mioenterico di Auerbach. Si distinguono due tipi di contrazione:

- **Segmentazione**, contrazioni locali che spostano il contenuto sia superiormente che inferiormente. Compiuto soprattutto dallo strato

circolare interno, serve a rimescolare il contenuto intestinale coi succhi digestivi e a metterlo in contatto con la mucosa assorbente

- **Peristalsi**, azione coordinata di entrambi gli strati, volta a spostare distalmente il chimo

La sierosa rispecchia quella già descritta precedentemente.

INTESTINO CRASSO

La sierosa appare sotto forma di piccole **appendici omentali**, visibili sulla superficie esterna dell'intestino.

Nella sua interezza comprende cieco e appendice, il colon, sigma, retto e canale anale. Ad eccezione di appendice, retto e canale anale, si caratterizza per la sua muscolatura propria:

lo strato longitudinale esterno si riduce a tre bande spesse, le **teniae coli**; tra di esse, sulla superficie esterna di cieco e colon, si evidenziano elementi sacciformi, detti **haustra**, grazie alle penetrazioni irregolari dei fasci esterni all'interno del fascio esterno. Così ogni segmento del colon può contrarsi indipendentemente.

Anche in questo caso si distinguono due tipi di contrazione: segmentazione e peristalsi.

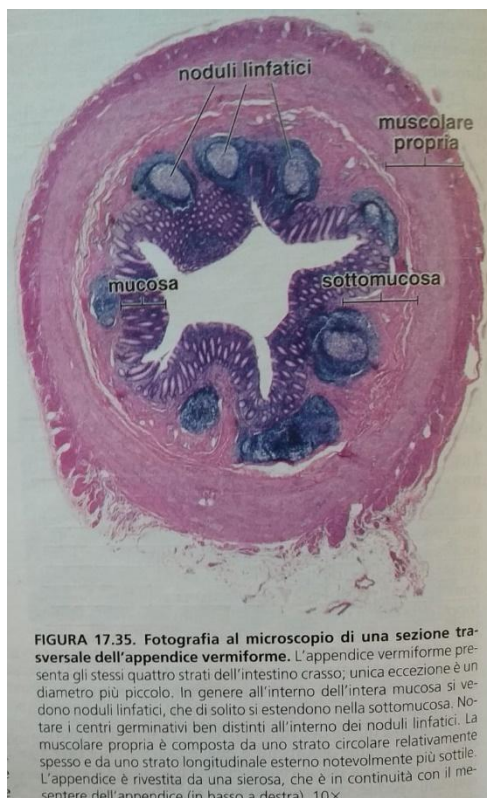
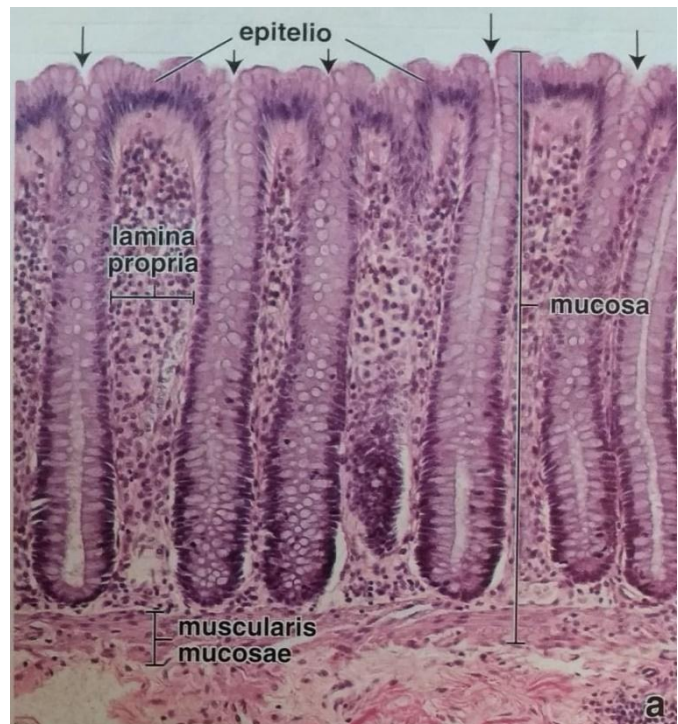


FIGURA 17.35. Fotografia al microscopio di una sezione trasversale dell'appendice vermiforme. L'appendice vermiforme presenta gli stessi quattro strati dell'intestino crasso; unica eccezione è un diametro più piccolo. In genere all'interno dell'intera mucosa si vedono noduli linfatici, che di solito si estendono nella sottomucosa. Notare i centri germinativi ben distinti all'interno dei noduli linfatici. La muscolare propria è composta da uno strato circolare relativamente spesso e da uno strato longitudinale esterno notevolmente più sottile. L'appendice è rivestita da una sierosa, che è in continuità con il mesentere dell'appendice (in basso a destra). 10×

NB

nei

casi "eccezione", appendice, retto e canale anale, lo strato longitudinale esterno è uno strato di spessore uniforme come nel tenue

Contrariamente alle precedenti strutture, la mucosa appare liscia, priva sia di villi che di pliche.

Nella mucosa si evidenziano numerose ghiandole tubulari rettilinee, le **cripte di Lieberkühn**, che si estendono per tutto il suo spessore. Sono costituite da epitelio colonnare semplice. L'aspetto è identico a quello degli enterociti del tenue, con l'eccezione dettata dall'assenza delle cellule di Paneth: il rapporto cellule assorbenti-cellule mucipare è di 4:1, ma diminuisce man mano sino ad esser 1:1 nel retto (per aumento delle caliciformi); rispetto al tenue, le caliciformi tendono a maturare già nella zona di replicazione e hanno secrezione continua, tale per cui il tasso di secrezione può superare quello di sintesi, perciò in epitelio si trovano anche caliciformi esaurite.

Dal punto di vista funzionale, la principale opera del crasso è il riassorbimento di acqua ed elettroliti, con trasporto attivo come per il tenue; contestualmente, grazie all'elevata produzione di muco, permette l'eliminazione di sostanze di scarto solide e semisolide.

Sempre similmente al tenue, il pool staminale risiede all'interno delle ghiandole, con tempi di ricambio simili, cioè circa 6 giorni per cellule assorbenti e mucipare, fino a quattro settimane per le enteroendocrine.

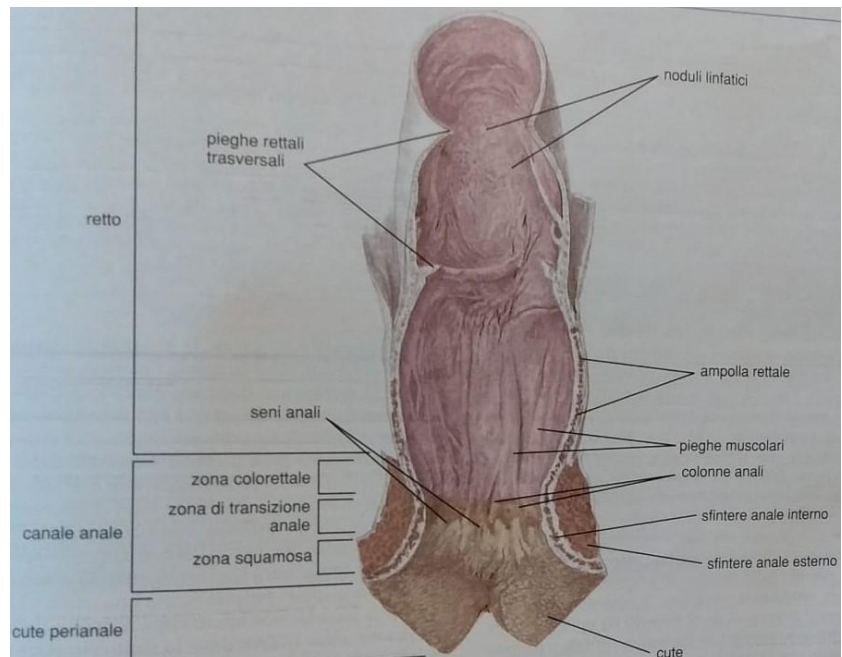
A livello di lamina propria si possono osservare ulteriori caratteristiche tipiche:

- Uno spesso strato di **collagene** e **proteoglicani**, tra membrana basale epitelio e capillari venosi fenestrati, che partecipa nella regolazione del trasporto di acqua ed elettroliti
- **GALT** piuttosto sviluppato, in continuità con quello dell'ileo terminale; sono presenti grandi noduli linfatici ad alterare lo spazio regolare tra le ghiandole intestinali
- Una **guaina di fibroblasti pericriptale** piuttosto sviluppata. Non si sa bene il loro destino; si sa che migrano verso l'alto in parallelo alle cellule epiteliali e si pensa che, date le caratteristiche morfologiche e istochimiche comuni, differenzino in macrofagi.
- Divengono totalmente assenti i vasi linfatici; questi vanno a formare una rete nella sottomucosa senza però intaccare la lamina

Il **cieco** forma una sacca a fondo cieco poco sotto la **valvola ileocecale**. Istologicamente è simile al restante colon.

L'**appendice** è caratterizzata da un gran numero di noduli linfatici, tra i motivi causali dell'appendicite, e in molti adulti questa organizzazione può venire a mancare esitando in tessuto fibroso cicatriziale.

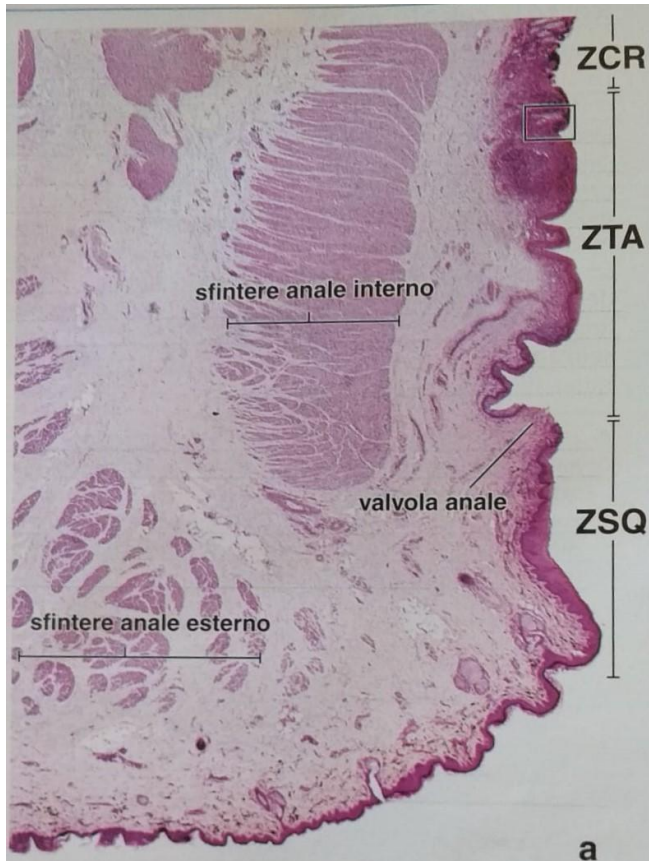
Il **retto** è la porzione distale; appare dilatata e la sua porzione superiore si distingue per la presenza di **pieghe rettali trasversali**. La parte più distale è chiamata **canale anale**, ha una lunghezza media di 4 cm e si estende dal diaframma pelvico all'ano. Nella porzione superiore si distinguono pieghe longitudinali dette **colonne anali** o **del Morgagni** e tra di esse delle depressioni dette **seni anali**.



Si riconoscono tre zone:

- 1) **Zona coloretale**, il terzo superiore, contiene epitelio colonnare semplice in continuità con l'epitelio rettale

- 2) **Zona di transizione anale (ZTA)**, il terzo medio, dove si ha il passaggio da epitelio mucoso colonnare rettale a epitelio squamoso stratificato della cute perianale; tra questi due epiteli si distingue uno strato di epitelio colonnare stratificato
- 3) **Zona squamosa**, il terzo inferiore, dotato di epitelio squamoso stratificato, in continuità con la cute perianale



Nel canale anale si individuano **ghiandole anali**, che si estendono sino in sottomucosa e muscolare propria, tubulari, rettilinee e ramificate, secernenti muco; spesso portano alla formazione di fistole patologiche.

La sottomucosa delle colonne anali ospita le ramificazioni finali dell'arteria rettale superiore e del plesso venoso rettale; quest'ultimo termina in dilatazioni che prendono il nome di **emorroidi interne**.

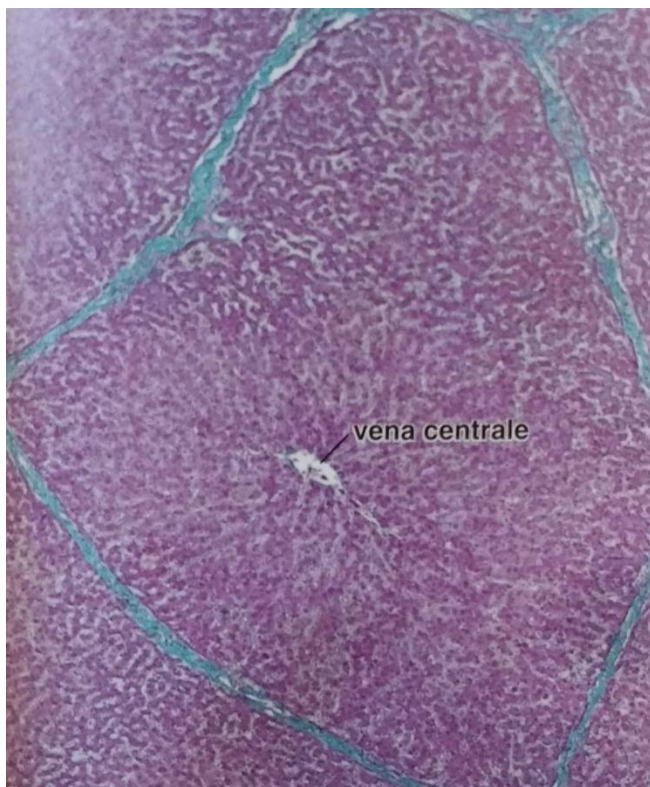
La muscularis mucosae scompare del tutto a livello della ZTA, dove la muscolare propria ispessisce a formare lo **sfintere anale interno**.

NB c'è anche uno **sfintere anale esterno**, costituito dall'inserzione di più muscoli striati del distretto pelvico.

Apparato Digerente

(Ghiandole Extraparietali)

FEGATO



Organo interno più grande del corpo umano, circa 1.5 kg di tessuto ghiandolare.

È racchiuso da una capsula di connettivo fibroso detta **capsula di Glisson**, ricoperta a sua volta dalla sierosa del **peritoneo viscerale**, ad eccezione delle aree che aderiscono direttamente al diaframma ed altri organi.

Anatomicamente può essere suddiviso in in lobi: due grandi, **destro** e **sinistro**, due più piccoli, **quadrato** e **caudato**. Funzionalmente e chirurgicamente può esser suddiviso in segmenti, secondo l'apporto ematico e il drenaggio della bile.

Ha molteplici ruoli:

- Degrada e coniuga sostanze tossiche e farmaci; attraverso due processi, cioè la **fase I** (prevede l'ossidazione tramite idrossilazione o carbossilazione grazie all'azione del **cyt P450**) o la **fase II** (prevede la coniugazione con acido glucuronico, glicina o taurina) successivamente alla precedente fase I
- Regola livelli di glucosio e di lipoproteine circolanti (VLDL ETC)
- Produce proteine circolanti (**albumine, lipoproteine, glicoproteine, fattori della coagulazione** e α - e β -globuline
- Immagazzina **vitamina A (retinolo)**, **vitamina D** (è anche importante per la sua produzione, idrossila in posizione 25 il **colecalfiferolo**), **vitamina K** (fondamentale per i fattori della coagulazione
- Immagazzina e gestisce l'omeostasi del **Fe**: sintesi di **transferrina** (trasporto Fe), **aptoglobina** (lega Hb libera nel plasma), **emopessina** (trasporta eme libero nel plasma); Fe viene depositato sotto forma di **ferritina**
- Fondamentale azione nel metabolismo di **glucosio, glicogeno** e **acidi grassi** secondo le necessità energetiche dell'individuo; inoltre interviene anche nel metabolismo di **colesterolo** (sintesi e recupero dal circolo sanguigno), **urea** (ne sintetizza la maggior parte, dalla degradazione di proteine e acidi nucleici) e **aminoacidi non essenziali** (sintesi e conversione).
- Produce **bile**, che contiene sostanze di rifiuto coniugate e degradate
- Converte la **tiroxina** nella sua forma biologicamente attiva, la **triiodotironina**
- Agisce anche sul **GH**
- Assieme al rene si occupa della degradazione di **insulina** e **glucagone**

Il fegato è caratterizzato da una doppia circolazione, che consiste della circolazione venosa portale (tramite **vena porta**) ed una circolazione arteriosa (tramite **arteria epatica**). Entrambi i vasi penetrano il fegato dall'**ilo epatico**, sito da cui parte anche il **dotto biliare comune**.

Il maggior flusso di sangue, circa 75%, arriva dalla vena porta, che trasporta sangue venoso dal tratto digerente e dagli organi addominali principali; questo contiene:

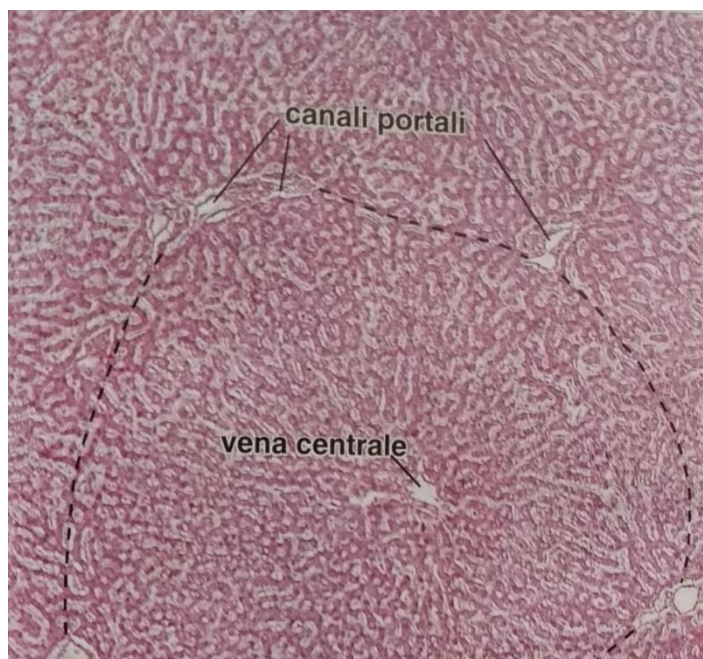
- nutrienti e tossine assorbiti dall'intestino
- cellule del sangue e frammenti di cellule dalla milza
- secrezioni endocrine da pancreas e cellule neuroendocrine del tratto G.I.

L'arteria epatica porta il restante 25%, sotto forma di sangue ossigenato; il sangue delle due circolazioni viene mescolato poco prima che perfonda il parenchima, perciò gli epatociti non sono mai esposti a sangue completamente ossigenato!

All'interno del fegato si individua la cosiddetta **triade portale**, che comprende un ramo della vena porta, un ramo dell'arteria epatica e un dotto biliare (**NB** in realtà si accompagnano anche uno o più vasi linfatici).

I rami di vena porta e arteria epatica terminano nei **capillari sinusoidali** (o **sinusoidi**), che si trovano a stretto contatto con gli epatociti, permettendo lo scambio di sostanze.

Terminano nella **vena centrale**, che drena nelle **vene sottolobulari**, che a loro volta



drenano nelle **vene epatiche** che finiscono per svuotare nella **vena cava inferiore**.

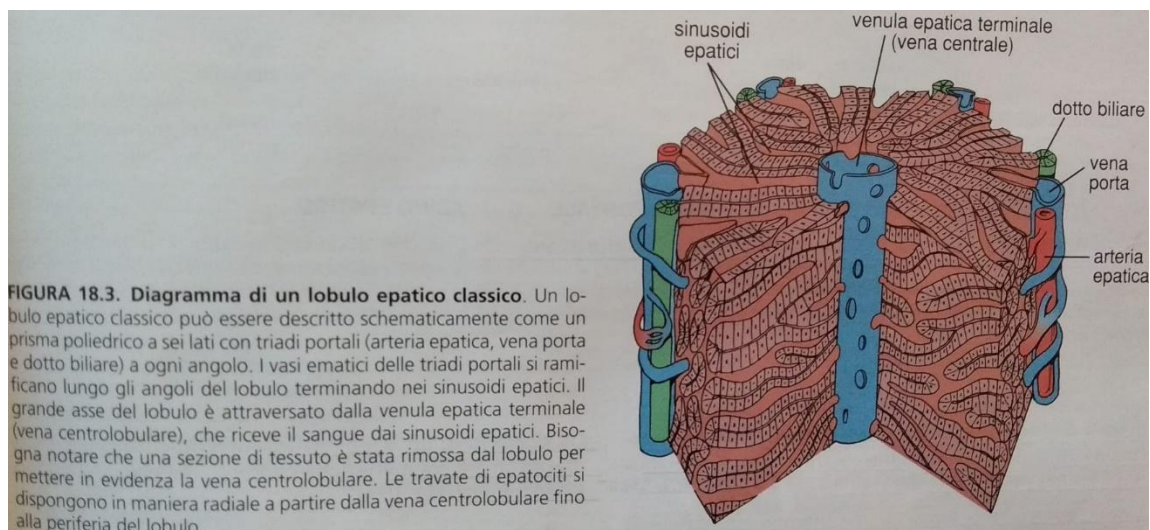
Le componenti strutturali del fegato sono:

- **parenchima**, formato dalle travate (**lamine**) degli epatociti, separate dai sinusoidi. È organizzato in lobuli, come vedremo poco più avanti
- **tessuto connettivo stromale**, in continuità con la glissoniana, all'interno del quale viaggiano vasi, nervi e dotti biliari
- **sinusoidi**
- **spazi perisinusoidali**, o **Spazi di Disse**, localizzati tra endotelio ed epatociti

I lobuli epatici possono essere descritti in tre modi differenti:

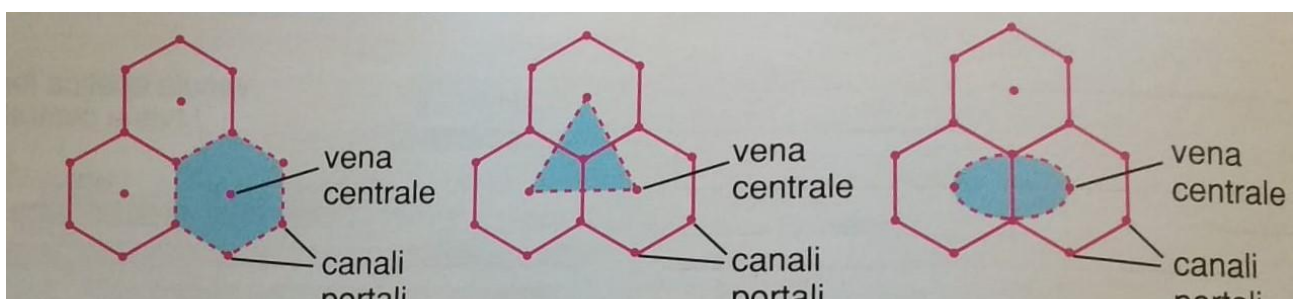
- 1) **Lobulo classico**, relativamente facile da individuare, permette di descrivere l'organizzazione del parenchima. Appare come una massa grossolanamente esagonale, in cui si individuano travate di epatociti, separate da un sistema di sinusoidi anastomizzati, diretti a drenare verso il centro, nella **vena epatica terminale** (o **centrale** o **centrolobulare**).

I vertici di questi "esagoni" sono costituiti dagli **spazi portal** (o **canali portal**), tessuto connettivo lasso entro cui scorrono le triadi portal; **NB** questo connettivo è in continuità con la capsula fibrosa del fegato!



Alle estremità del canale portale si trova un piccolo spazio, lo **spazio di Mall**, e si ritiene che si da qui che origina la linfa epatica

- 2) **Lobulo portale**, che enfatisza le funzioni esocrine del fegato. L'asse del lobulo in questo caso è il **dotti biliare interlobulare**, all'interno dell'atriade portale; i margini esterni sono tre linee immaginarie che collegano le tre vene centrali più prossimali, che andranno a comporre i vertici di un blocco triangolare di tessuto. In questo modo la struttura del parenchima diviene comparabile alla struttura di altre ghiandole esocrine



3) **Acino epatico**, de facto l'unità funzionale, permette una correlazione ottimale tra irrorazione ematica, attività metabolica e lesioni epatiche. Appare con la forma di una losanga in cui, l'asse minore è dato dalle ramificazioni terminali di due triadi portalì, delimitanti i bordi di due lobuli classici a contatto, mentre l'asse maggiore è una linea immaginaria che unisce le due vene centrolobulari dei lobuli classici di riferimento. Si può quindi descrivere la funzione secretoria, comparabile anche al lobulo portale. Si individuano tre zone ellittiche concentriche che circondano l'asse minore:

- **Zona 1**, più vicina all'asse minore, corrisponde alla periferia del lobulo classico
- **Zona 2**, zona intermedia tra la 1 e la 3, non ha confini ben definiti
- **Zona 3**, zona più distante dall'asse minore, comprende la parte più centrale del lobulo classico e circonda la vena centrolobulare

Questa suddivisione è importante per interpretare gli effetti tossici specifici del parenchima in relazione al grado ed alla qualità dell'irrorazione.

Le cellule della zona 1 sono le prime a ricevere ossigeno, nutrimento e tossine; sono le prime a mostrare variazioni da stasi biliare; le ultime a morire per danno circolatorio e le prime a rigenerarsi.

Le cellule della zona 3 sono le prime a mostrare necrosi ischemica e ad accumulare lipidi; sono le ultime a rispondere a sostanze tossiche e stasi biliare

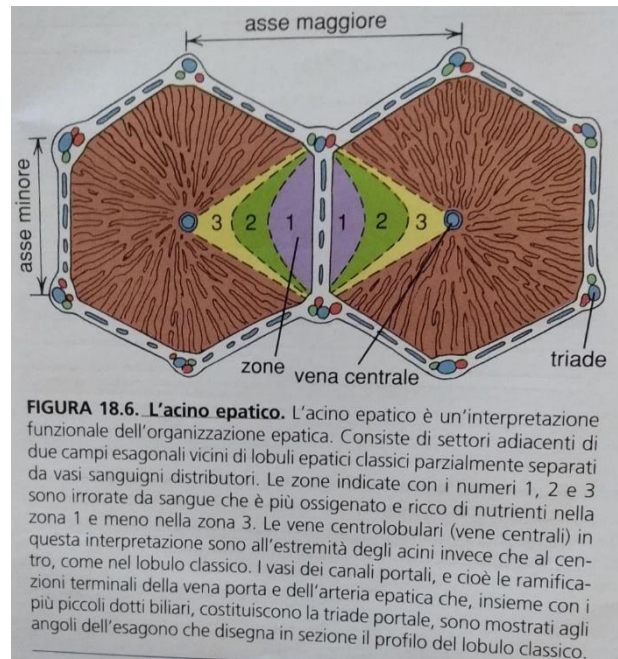


FIGURA 18.6. L'acino epatico. L'acino epatico è un'interpretazione funzionale dell'organizzazione epatica. Consiste di settori adiacenti di due campi esagonali vicini di lobuli epatici classici parzialmente separati da vasi sanguigni distributori. Le zone indicate con i numeri 1, 2 e 3 sono irrorate da sangue che è più ossigenato e ricco di nutrienti nella zona 1 e meno nella zona 3. Le vene centrolobulari (vene centrali) in questa interpretazione sono all'estremità degli acini invece che al centro, come nel lobulo classico. I vasi dei canali portalì, e cioè le ramificazioni terminali della vena porta e dell'arteria epatica che, insieme con i più piccoli dotti biliari, costituiscono la triade portale, sono mostrati agli angoli dell'esagono che disegna in sezione il profilo del lobulo classico.

Dal punto di vista dell'irrorazione, a livello dell'atriade portale troviamo i **vasi interlobulari**, che distribuiscono il sangue ai sinusoidi: qui il sangue scorre in direzione centripeta per finire nella vena centrolobulare. Le vene centrolobulari drenano nelle **vene intercalari**; più vene intercalari convergono a formare le **vene epatiche** più grandi che drenano in definitiva nella **vena cava inferiore**.

Nei sinusoidi la lamina basale è discontinua, persino assente in alcuni tratti. Ad essa si associa discontinuità nell'endotelio, sotto forma di **grandi fenestrazioni** nelle cellule endoteliali e di **grandi soluzioni di continuità** tra cellule endoteliali adiacenti. A differenza di altri sinusoidi, quelli epatici presentano in parete i **macrofagi stellati (cellule di Kupffer)**, come parte integrante della loro struttura. Questi appartengono alla famiglia dei monociti-macrofagi; non formano alcun tipo di giunzione con le cellule endoteliali, ma emettono prolungamenti in lume, che possono arrivare a occluderlo parzialmente. Da un lato demoliscono GR vecchi o danneggiati, dall'altro fungono da deposito per i granuli di emosiderina. **NB** la funzione emocateretica aumenta enormemente e diviene essenziale in seguito a splenectomia.

Lo spazio di Disse, situato tra le membrane basali di epatociti e sinusoidi (endotelio + Kupffer), è il sito in cui avviene lo scambio di materiale tra sangue e cellule epatiche. Ad aumentare la superficie disponibile, gli epatociti presentano microvilli irregolari che si proiettano in questo spazio.

Al suo interno è presente anche un altro tipo cellulare: le **cellule stellate epatiche** (o **cellule di Ito**). Sono cellule di origine mesenchimale che immagazzinano vitamina A sotto forma di **esteri del**

retinolo e la rimettono in circolo sotto forma di **retinolo**; non solo, in certe condizioni patologiche, come infiammazione cronica o cirrosi, perdono la capacità di immagazzinare lipidi e vitamina A e differenziano in cellule con le caratteristiche tipiche dei miofibroblasti. Sembra quindi che abbiano un ruolo nella patogenesi della **fibrosi epatica**, tramite sintesi e deposito di collagene I e II negli spazi di Disse.

NB l'aumento di stroma fibroso è segno precoce di della reattività del fegato a sostanze tossiche: contraendosi, le cellule di Ito aumentano la resistenza vascolare producendo ipertensione portale; in seguito al danno, hanno ruolo di rimodellamento della ECM in fase di recupero.

Come già anticipato, la linfa si forma nello spazio di Mall; da qui entra nei capillari linfatici, quindi viaggia nella stessa direzione della bile, seguendo i canali portalì sino all'ilo epatico. 80% circa, seguendo questo percorso, sfocia infine nel dotto toracico.

Gli epatociti sono cellule poligonali che costituiscono l'80% della popolazione del fegato. Alcune sono binucleate, ma la maggior parte si distingue per essere tetraploide (quantitativo di DNA 4d). Hanno vita media relativamente lunga, circa 5 mesi, e sono capaci di rigenerare tessuto nel caso di danno tossico, di patologie o interventi chirurgici. Per convenzione viene descritto come un poliedro a sei facce (ma può averne molte di più): due facce affacciano sui lati perisinusoidali, due facce sono rivolte alle cellule adiacenti a formare il canalicolo biliare; in un'idea di immagine tridimensionale, si suppone che le altre due facce si trovino in contatto con altre cellule a formare canalicoli biliari sopra e sotto la superficie di taglio del vetrino.

All'interno presenta numerosi **perossisomi**, da 200 a 300, che sono il principale sito di utilizzazione dell'ossigeno: le ossidasi generano H₂O₂, poi le catalasi degradano a ossigeno ed acqua. È il principio con cui avvengono molte reazioni di detossificazione come ad esempio per la gestione dell'alcol.

Il REI è ben sviluppato, più o meno a seconda dell'attività metabolica svolta: contiene gli enzimi necessari alle reazioni di fase I e II, alla sintesi di colesterolo e glicoproteine; tende a occupare tutta la cellula in seguito a stress da farmaci, tossine o stimoli metabolici.

Anche il Golgi è particolarmente esteso e si ritiene che concorra nella produzione di VLDL ed altri precursori di lipoproteine.

Infine, in prossimità dei canalicoli si concentrano numerosi lisosomi. Sono piuttosto eterogenei ed hanno diverse funzioni, compresa quella di deposito del ferro.

L'albero biliare è un sistema di dotti a calibro crescente in cui la bile scorre dagli epatociti alla cistifellea, quindi all'intestino.

I **canalicoli biliari** vanno a formare un loop completo attorno all'epatocito, come "scalature" tra epatociti adiacenti. Il flusso biliare è centrifugo, cioè si dirige dalla vena centrolobulare, verso il canale portale, in direzione opposta al flusso sanguigno. In prossimità del canale portale, i canalicoli si uniscono a formare i **dotti intraepatici** (o **canali di Hering**), rivestiti da cellule cubiche diverse dagli epatociti.

NB da studi recenti sulle reazioni duttulari in caso di necrosi, si ipotizza che nei canali di Hering ci siano specifiche staminali epatiche.

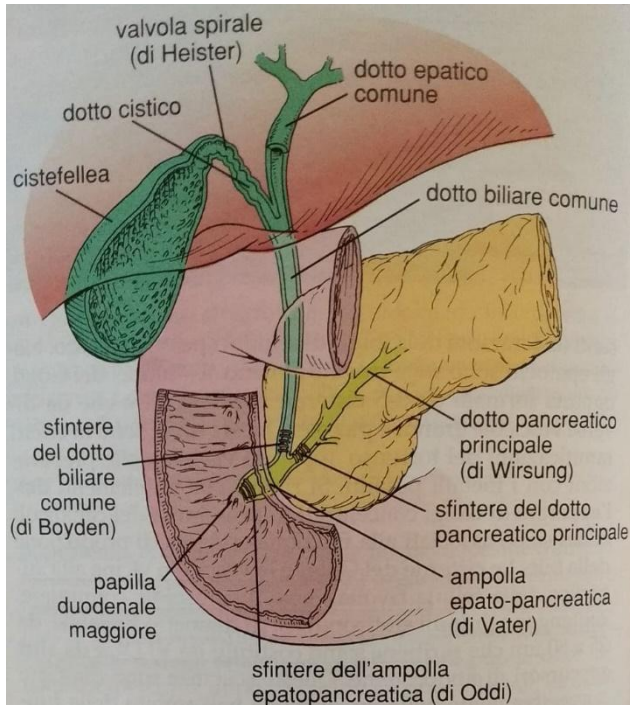
Così come per il resto dell'albero biliare, l'epitelio duttale poggia su una lamina basale completa.

I duttuli biliari intraepatici trasportano la bile lungo il lobulo sino ai **dotti biliari interlobulari**, nella triade portale. Qui l'epitelio cubico gradualmente diventa colonnare e le cellule colonnari presentano microvilli ben sviluppati, simili a quelle dei dotti biliari extraepatici e della cistifellea.

Con l'aumento del calibro dei dotti, aumenta anche il tessuto connettivale denso che li circonda sino a che, in prossimità dell'ilo, non vi compaiono anche cellule muscolari lisce.

I dotti interlobulari confluiscono a formare i **dotti epatici destro e sinistro**, che convergono a unirsi a livello dell'ilo nel **dotto epatico comune**.

NB alcuni individui possono presentare anche i **dotti di Luschka**, nel connettivo del fegato, in prossimità del collo della cistifellea. Sono residui embrionali che connettono il connettivo del fegato con il dotto cistico, ma non col lume della cistifellea.



Il dotto epatico comune è lungo circa 3 cm. Sono rappresentati tutti gli strati del canale alimentare ad eccezione della muscolaris mucosae. Tramite il **dotto cistico** si connette alla **cistifellea**, dove la bile viene trasportata sia dentro che fuori. Dalla congiunzione tra dotto cistico e dotto epatico comune nasce il **dotto biliare comune** che si estende per circa 7 cm lungo il duodeno fino a connettersi tramite l'**ampolla di Vater**. Presso l'ampolla il duodeno presenta un ispessimento nella mucosa che costituisce lo **sfintere di Oddi**; questo circonda anche il **dotto pancreatico** e funziona come una valvola che regola il flusso di bile e succo pancreatico all'interno dell'intestino.

Il fegato produce circa 1L di bile al giorno che viene poi concentrata sino a livelli 10 volte superiori nella cistifellea. È composta da acqua,

fosfolipidi, sali biliari (agiscono come agenti emulsionanti promuovendo assorbimento e digestione dei lipidi e mantenendo colesterolo e fosfolipidi in emulsione), pigmenti biliari ed elettroliti (mantengono il fluido isotonico).

90-95% dei Sali viene riassorbito a livello intestinale (dopo esser stati convertiti in sali secondari dalla flora microbica) e secreti nuovamente dagli epatociti: è la **circolazione enteroepatica**.

Il flusso biliare è regolato sia tramite controllo ormonale (CCK, gastrina, motilina), sia nervoso (azione parasimpatico).

CISTIFELLEA

Sacca elastica, periforme, con un volume di circa 50mL, a contatto tramite il peritoneo con la superficie superficiale del fegato. Riceve bile diluita dal fegato e la concentra. Quando in duodeno giunge materiale lipidico, la secrezione ormonale delle cellule enteroendocrine e la stimolazione parasimpatica ne inducono la contrazione, con conseguente rilascio di bile concentrata nel dotto biliare comune.

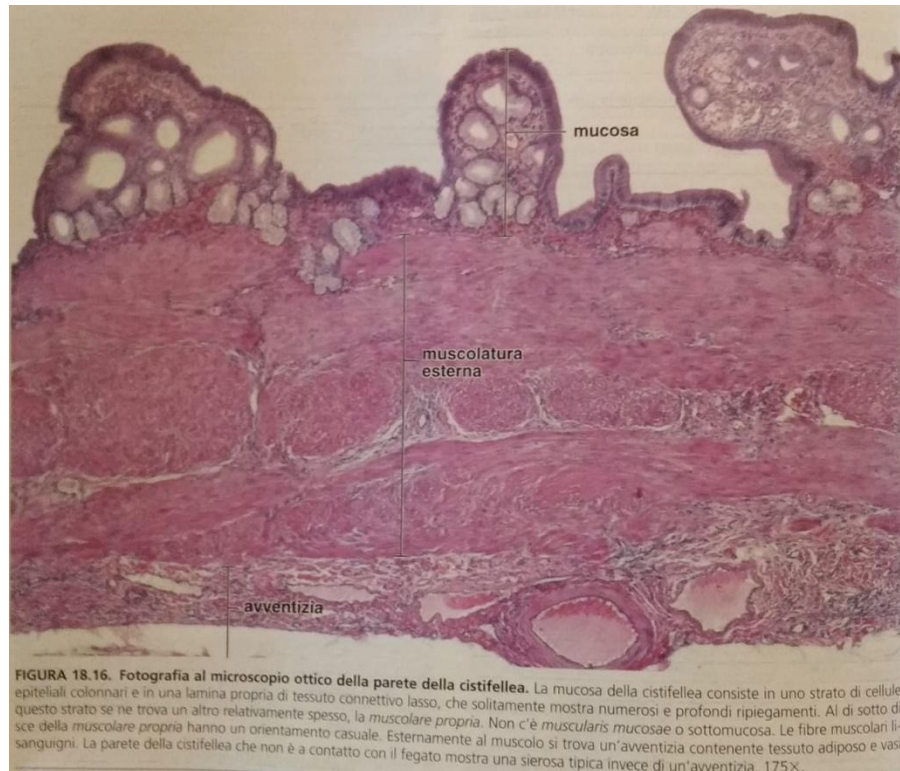
Quando vuota o semivuota, la mucosa presenta numerose pieghe profonde. La superficie è costituita da epitelio colonnare semplice, paragonabile a quello del canale alimentare: presenta microvilli apicali poco sviluppati, complessi giunzionali apicali a delineare una barriera tra lume e comparto intercellulare, numerosi mitocondri nelle zone apicale e basale, complesse pliche laterali.

La lamina propria ha caratteristiche simili agli enterociti del colon, altro organo specializzato nell'assorbimento di acqua ed elettroliti: particolarmente ricca di capillari fenestrati e piccole vene, non presenta vasi linfatici ed è ricca di linfociti e plasmacellule.

Manca di muscularis mucosae e di sottomucosa, nonostante derivi da un diverticolo dell'intestino anteriore (vedi embriologia).

La muscolare propria si trova quindi subito all'esterno della lamina propria; è composta da numerose fibre elastiche e di collagene tra gruppi di cellule muscolari lisce che, contrariamente ai tratti del canale alimentare, sono orientate in modo casuale. Contraendosi, si riduce il volume interno e l'aumento di pressione conseguente costringe la bile a immettersi nel dotto cistico.

Più esternamente ancora, si trova uno spesso strato di connettivo, l'avventizia, che, oltre ad ancorare la cistifellea al fegato, è importante per il suo contenuto: grandi vasi sanguigni, estesa rete linfatica e fibre del sistema nervoso autonomo, fibre elastiche e tessuto adiposo.



La superficie che non tocca direttamente il fegato, è rivestita dal mesotelio della sierosa viscerale o parietale.

NB possono esserci dei diverticoli della mucosa, i **seni di Rokitansky.Ashoff**, che si estendono sino alla muscolare propria. Si ritiene che siano alterazioni patologiche derivanti da iperplasia cellulare, con conseguente erniazione dell'epitelio.

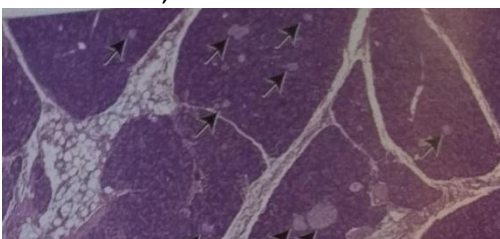
In questi seni si possono accumulare batteri che, causando infiammazione cronica, aumentano il rischio di formazione dei calcoli.

Dal punto di vista funzionale, tramite trasporto attivo di Na^+ , Cl^- e HCO_3^- , si ha concentrazione di elettroliti nello spazio intercellulare, che quindi crea un gradiente osmotico per richiamare acqua dal lume e concentrare la bile. In seguito la pressione idrostatica spinge il liquido verso la lamina propria, dove passa velocemente nel circolo grazie ai capillari fenestrati.

PANCREAS

È una ghiandola allungata, in cui si possono individuare tre porzioni:

- **testa**, porzione espansa nella concavità della C duodenale, connessa ad essa tramite connettivo
- **corpo**, attraversa la linea centrale del corpo umano, portandosi verso sinistra
- **coda**, che si estende sino all'ilo splenico



Il succo pancreatico viene raccolto dal **dotto pancreatico** (o **dotto di Wirsung**) che si estende per tutta la lunghezza

dell'organo e sfocia nel duodeno attraverso l'ampolla di Vater, regolato anch'esso dallo sfintere di Oddi.

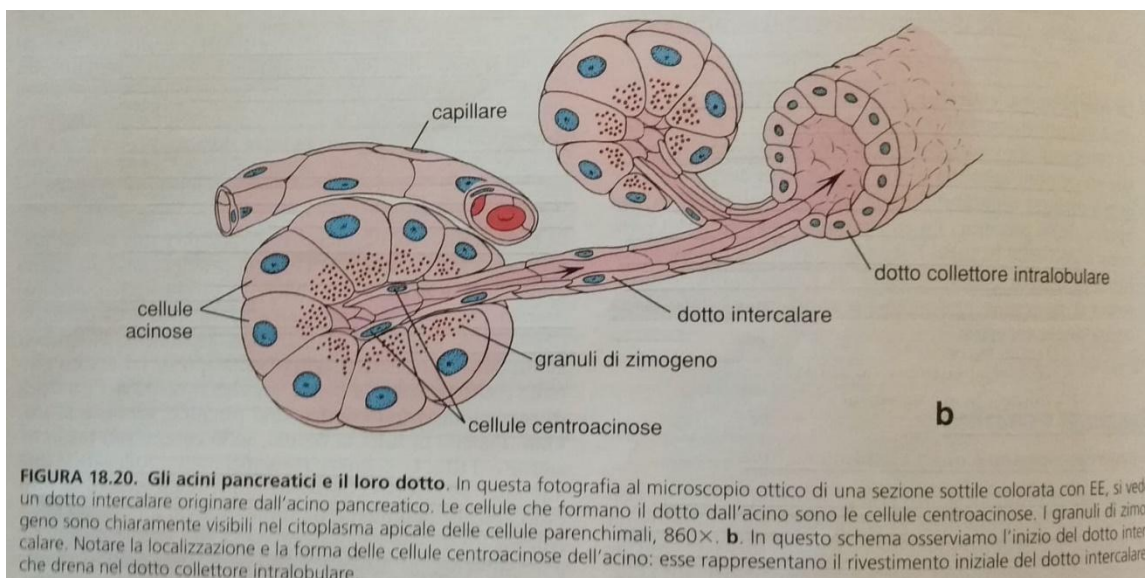
Alcuni individui possono presentare un **dotto pancreatico accessorio** (o **dotto di Santorini**), residuo vestigiale.

Attorno alla ghiandola si trova un sottile strato di tessuto connettivo lasso, volto a formare una capsula. Da esso dipartono setti che si estendono nel parenchima suddividendolo in lobi poco definiti; anche all'interno dei lobi, ulteriore tessuto connettivo circonda le unità parenchimali.

Il pancreas viene funzionalmente suddiviso in **pancreas esocrino**, sintetizza e secerne enzimi digestivi, e **pancreas endocrino**, sintetizza glucagone, insulina, somatostatina, CCK e VIP/GIP.

PANCREAS ESOCRINO

Molto simile alla ghiandola parotide, con la quale può essere confuso, è una ghiandola di tipo sieroso. L'**unità secretoria** è una struttura acinosa o tubulo-acinosa, formata da cellule epiteliali piramidali sierose modificate: hanno superficie luminale ristretta e ampia superficie basale e il connettivo attorno è minimo. Le cellule degli acini producono i precursori degli enzimi digestivi pancreatici.



Il

dotto iniziale origina dagli acini stessi come **dotto intercalare**; le cellule duttali localizzate nel lume dell'acino sono dette **cellule centroacinose**, mentre le cellule parenchimali sono dette **acinose**: hanno una distinta basofilia a livello basale in contrasto con l'acidofilia dei **granuli di zimogeno** presenti in zona apicale. Anche tra le cellule pancreatiche ci sono complessi giunzionali in posizione luminale che delimitano il comparto luminale, dove protrudono i microvilli che rilasciano i granuli per esocitosi.

I granuli di zimogeno contengono:

- **endopeptidasi proteolitiche** (tripsinogeno e chimotripsinogeno) ed **esopeptidasi proteolitiche** (procarbossipeptidasi e proaminopeptidasi), digeriscono le proteine tramite taglio di peptidi interni o delle porzioni esteriori
- **α -amilasi**, digerisce i carboidrati rompendo i legami glicosidici tra molecole di glucosio
- **lipasi**, digerisce i lipidi rompendo il legame estere dei trigliceridi producendo acidi grassi liberi
- **deossiribonucleasi** e **ribonucleasi**, digeriscono gli acidi nucleici producendo mononucleotidi

L'attivazione di questi enzimi avviene una volta raggiunto il lume intestinale: nel tenue, complice anche il nuovo pH, le enterochinasi del glicocalice convertono il tripsinogeno in **tripsina**, che a sua volta catalizza la conversioni in enzimi attivi degli altri proenzimi.

Le cellule centroacinosi hanno la struttura tipica delle cellule squamose e sono in continuità con i dotti intercalari. Questi producono importanti volumi di acqua e bicarbonato esitando in una produzione totale di circa 1L di fluidi.



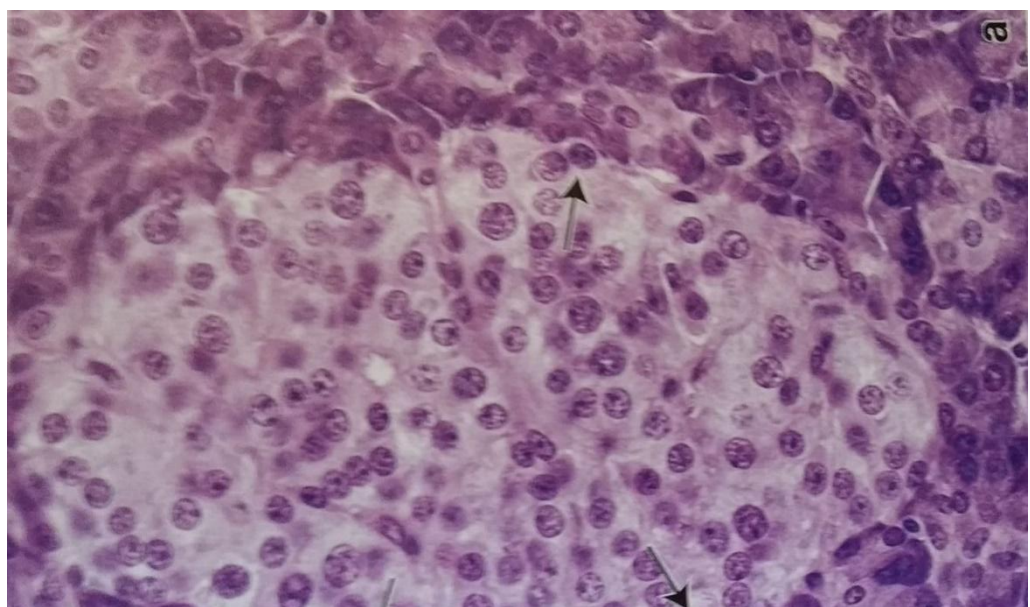
Questi dotti hanno breve lunghezza e sfociano nei **collettori intralobulari**, che formano una complessa rete ramificata e finiscono per drenare nei **dotti interlobulari**. Quest'ultimi presentano un epitelio colonnare basso in cui possono esser presenti anche cellule enteroendocrine e cellule caliciformi.

A loro volta i dotti interlobulari convergono a formare direttamente il dotto pancreatico principale che corre parallelo all'asse maggiore della ghiandola; laddove presente, il dotto di Santorini origina direttamente dalla testa del pancreas.

NB nel pancreas non sono presenti dotti striati (secretori)!

Anche in questo caso, la secrezione è sia sotto controllo nervoso (parasimpatico), sia sotto controllo ormonale: quando il chimo acido entra in duodeno, stimola il rilascio di **CCK** (stimola le acinosi a secernere proenzimi) e **secretina** (stimola le duttali dei dotti intercalari a secernere acqua e bicarbonato ad alti volumi).

PANCREAS **ENDOCRINO**



La componente endocrina costituisce l'1-2% del volume del pancreas e si presenta come un organo diffuso. L'unità funzionale è l'**isola di Langerhans**, che può contenere da poche a molte centinaia di cellule, di forma poligonale e organizzate in cordoni corti e irregolari, circondati da un abbondante rete di capillari fenestrati.

In EE appaiono come gruppi di cellule debolmente colorate, circondate da acini pancreatici, colorati più intensamente.

Per identificare i principali tipi cellulari (**cellule A – alfa**, **cellule B – beta** e **cellule D – delta**) si può procedere con la fissazione in Zenker-formolo e la colorazione di Azan-Mallory.

Le cellule A si colorano in rosso, costituiscono il 15-20% delle cellule insulari e si localizzano genericamente in periferia. Secernono **glucagone**, immagazzinato sotto forma di granuli, che ha azione antagonista a quella dell'insulina:

nel fegato stimola il rilascio del glucosio nel circolo sanguigno, la gluconeogenesi e la glicogenolisi; inoltre stimola la proteolisi, la mobilizzazione dei lipidi degli adipociti e la lipasi epatica.

Le cellule B si colorano in marrone-arancio, costituiscono circa il 70% delle cellule insulari e generalmente si localizzano in posizione centrale. Secernono **insulina**, anch'essa immagazzinata in granuli:

i suoi effetti principali si esplicano su fegato, tessuto muscolare e tessuto adiposo, stimolando l'assorbimento di glucosio dal circolo sanguigno, il suo immagazzinamento tramite glicogenosintesi e la sua utilizzazione tramite glicolisi; inoltre stimola la sintesi di glicerolo e inibisce le lipasi nel tessuto adiposo, aumenta la quantità di aminoacidi assunti dalle cellule e inibisce il catabolismo proteico.

L'insulina svolge molteplici funzioni anche dal punto di vista della crescita dell'individuo ed ha azione anche a livello del SNC e nella redistribuzione del flusso ematico.

Le cellule D si colorano in blu, costituiscono il 5-10% delle cellule insulari e si localizzano anch'esse nella periferia. Secernono **somatostatina**, sempre contenuta in granuli secretori, ma di maggiori dimensioni. È identica all'ormone ipotalamico che regola la **somatotropina (GH)**. Tuttavia non è ben chiarito il suo ruolo, ma dato che si è dimostrato che inibisce tanto insulina quanto glucagone, si ritiene che abbia funzione regolatoria nei confronti di questi.

Ci sono infine cellule insulari minori, che costituiscono circa il 5% del tessuto insulare, e possono esser equivalenti alle cellule colorate in modo più pallido. Secernono polipeptide pancreatico, VIP, secretina, motilina e sostanza P.

NB sebbene non sia stata dimostrata una sua produzione fisiologica (tramite cellule G), certi tumori pancreatici secernono **gastrina** determinando quindi acidità eccessiva a livello gastrico (**Sindrome di Zollinger-Ellison**).

Il rilascio dell'insulina è regolato dai livelli di glucosio ematico (dev'essere superiore a 70mg/dL e non superare i 100mg/dL), quindi si avrà una secrezione basale durante le 24h con picchi corrispondenti al periodo post-prandiale, in cui la concentrazione di glucosio aumenta. Inoltre è stimolato da livelli elevati di acidi grassi circolanti e da ormoni quali gastrina, CCK e secretina. Glucagone e CCK hanno azione paracrina agendo sulle cellule B. Glucagone viene stimolato dai livelli plasmatici similmente all'insulina, ma in maniera opposta, mentre la sua secrezione viene inibita dall'insulina, ma solo una volta che è entrata in circolo (**inibizione a cascata**).

Anche il sistema nervoso è complice nella regolazione: il parasimpatico stimola contestualmente il rilascio sia di glucagone, sia di insulina; il simpatico aumenta il rilascio di glucagone inibendo quello insulinico.

La suddetta inibizione a cascata è permessa dalla **perfusione a cascata** delle isole: numerose arteriole penetrano la periferia delle isole si ramificano in capillari fenestrati; prima si perfondono le cellule A e D, solo in seguito il sangue raggiunge le cellule B al centro; infine il sangue lascia l'isola tramite **capillari efferenti**, che si ramificano nei capillari che circondano gli acini del pancreas esocrino

Apparato Respiratorio

Il sistema assolve a tre funzioni principali:

- **conduzione dell'aria**
- **filtrazione dell'aria**
- **scambio dei gas (respirazione polmonare)**

Inoltre produce la voce (a livello della laringe, grazie alle corde vocali), veicola stimoli olfattivi alla mucosa delle cavità nasali, partecipa marginalmente alla sintesi e secrezione di ormoni e regola la risposta immunitaria agli antigeni inalati.

Il sistema di condotti si può suddividere in una porzione di conduzione e in una porzione respiratoria.

La porzione di conduzione è composta dalle vie che portano l'aria dall'esterno all'interno dei polmoni: naso, naso/orofaringe, laringe, trachea, bronchi principali (o primari, destro e sinistro) e le loro ramificazioni sino ai bronchioli; l'insieme di bronchi e bronchioli compone l'**albero bronchiale**.

La porzione respiratoria è composta dalle vie aeree in cui avviene lo scambio dei gas aria-sangue ed è composta da: bronchioli respiratori, dotti alveolari, sacchi o sacculi alveolari e alveoli.

I vasi sanguigni seguono il decorso dei bronchi, diminuendo di calibro anch'essi sino ai capillari, a stretto contatto con gli alveoli. L'associazione capillari-alveoli forma la base strutturale per lo scambio dei gas.

A livello del sistema di conduzione, avviene il condizionamento dell'aria respirata, cioè viene **riscaldata, umidificata e filtrata dal materiale particolato**. Avviene grazie alle secrezioni mucose e

sierose rilasciate sulle superfici interne; le particelle che non vengono bloccate dal filtro iniziale delle **vibrisse** vengono poi intrappolate dal muco. Quest'ultimo viene poi sospinto in direzione contraria all'aria grazie al moto dell'epitelio ciliato.

CAVITA' NASALI

Sono due camere separate da un setto cartilagineo e osseo posto in posizione assiale; tramite le **coane nasali** comunicano all'interno con la nasofaringe. Si individuano tre regioni:

- **vestibolo**, che comunica direttamente con l'esterno. È ricoperto da epitelio squamoso stratificato, in continuità con l'epidermide del viso, e contiene una quantità variabile di peli rigidi, le vibrisse, che intrappolano materiale particolato di grosse dimensioni; ad agevolare l'intrappolamento, ci sono le secrezioni delle ghiandole sebacee associate.

Posteriormente l'epitelio si assottiglia e cambia in epitelio pseudostratificato, tipico del segmento respiratorio

- **segmento respiratorio**, che comprende la maggior parte delle cavità nasali. È ricoperto da epitelio colonnare pseudostratificato ciliato (o **epitelio respiratorio**), supportato da una lamina propria che lo pone a contatto diretto con l'osso sottostante.

Il setto nasale presenta una parete liscia, mentre le pareti laterali si ripiegano seguendo le sporgenze osse, i **turbinati**: da un lato aumentano la superficie della mucosa nasale, dall'altro fanno sì che il flusso d'aria diventi turbolento, favorendone il condizionamento.

Riscaldamento e umidificazione avvengono grazie alla ricca rete di capillari: si dispongono in una serie di anse, disposte in file rispetto alla superficie in modo tale da disporsi perpendicolarmente al flusso d'aria, così che venga massimizzato lo scambio di calore.

Nell'epitelio respiratorio si distinguono tipi cellulari:

1. **cellule ciliate di rivestimento**, alte cellule colonnari provviste di ciglia che si poriettano nel muco ricoprente la superficie
 2. **cellule caliciformi**, che sintetizzano e secernono muco
 3. **cellule a spazzola**, dotate di microvilli apicali
 4. **cellule basali**, che rappresentano il pool staminale di questo epitelio
 5. **cellule dei granuli** (o **di Kulchitsky**), in posizione basale, contengono granuli secretori e fanno parte del sistema neuroendocrino diffuso
- **segmento olfattorio**, posizionato nella porzione finale della volta delle cavità nasali, talvolta anche sulle pareti laterali contigue. Caratteristica peculiare sono le **ghiandole olfattive** (o **di Bowman**), ghiandole sierose tuboalveolari ramificate che producono un secreto proteinaceo che funge da solvente per le sostanze odorose; ciò permette anche di allontanare nel tempo le molecole dai recettori, così che si possano sentire nuovi odori quando si presentano.

È ricoperto da una mucosa olfattiva specializzata: la lamina propria è direttamente contigua al periostio; è ricca di vasi sanguigni e linfatici; è un epitelio pseudostratificato anch'esso ma contiene tipi cellulari diversi:

1. **cellule olfattive**, neuroni bipolari con funzione di recettori.

La porzione luminale apicale consta di un processo dendritico che si proietta a formare una struttura a cupola detta **vescicola olfattiva**; da qui si proiettano



radialmente ciglia che si sovrappongono alle ciglia delle vescicole adiacenti. Le loro membrane plasmatiche sono dotate di proteine, i **recettori olfattivi**, con capacità di legare le molecole odorose trasportate dall'aria.

La porzione basale si sviluppa in un assone che sprofonda nel connettivo sottostante, dove si interfaccia con gli assoni di altri recettori olfattivi a formare il **nervo olfattivo (I nervo cranico)**

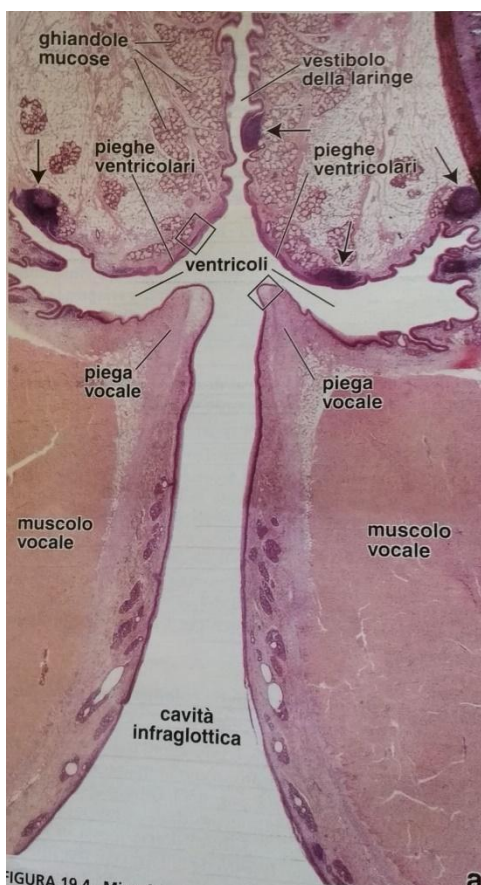
2. **cellule sustentacolari** (o **di sostegno**), forma colonnare, danno supporto meccanico e metabolico alle olfattive. Sulla superficie apicale presentano numerosi microvilli e contengono numerosi mitocondri. Formano giunzioni aderenti con le olfattive, ma non si osservano giunzioni comunicanti
3. **cellule basali**, anche in questo caso fungono da pool staminale
4. **cellule a spazzola**, simili a quelle dell'epitelio respiratorio. Hanno microvilli grossi e tozzi e a livello basale prendono contatto con fibre nervose, che sono le branche terminali del **nervo trigemino (V nervo cranico)**, rispondente a stimoli di tipo sensitivo

SENI PARANASALI

Sono cavità riempite d'aria, estensioni del tratto respiratorio, quindi anch'esse rivestite di *epitelio respiratorio*. Comunicano con le cavità nasali attraverso aperture nella mucosa respiratoria. Anch'esse producono muco (sono presenti numerose *cellule caliciformi*), che viene drenato dalle ciglia nelle cavità nasali. Sono importanti per la fonazione e per alleggerire la struttura del massiccio facciale.

LARINGE

Forma il condotto di passaggio tra orofaringe e trachea. È formato da piastre irregolari di cartilagine ialina ed elastica (epiglottide ed aritenoidi). È l'organo della **fonazione**.



Le **corde vocali**, o **pieghe vocali**, sono due creste che si formano dal sollevamento della mucosa e si proiettano nel lume; definiscono la **rima glottis**. In ogni piega si ha un legamento di supporto ed un muscolo, il **muscolo vocalis**.

Le piastre cartilaginee sono congiunte da legamenti e muscoli laringei intrinseci, che mantengono in tensione le corde vocali e permettono i movimenti di apertura/chiusura della glottide.

Sopra alle corde si trova il **ventricolo**, un recesso allungato della laringe, e poco sopra ancora un secondo ripiegamento della mucosa, le **pieghe ventricolari** o **false corde vocali**. Sono prive di muscolatura, quindi non modulano la fonazione, ma partecipano assieme al ventricolo nella definizione di una cassa di risonanza per i suoni emessi dalle corde vocali vere.

In questo tratto ci sono due tipi di epitelio:

- squamoso stratificato, a proteggere la mucosa dalle abrasioni provocate dai flussi d'aria della fonazione. È presente nella porzione glottica (parte luminale delle corde vocali vere, ventricolo e corde vocali false, epiglottide)

- respiratorio (colonnare pseudostratificato ciliato), presente in tutto il resto del tratto

TRACHEA

Condotto d'aria corto e flessibile, anch'essa concorre nel condizionamento dell'aria inspirata, si estende dalla laringe, sino a circa metà del torace, dove si suddivide nei due bronchi primari (o principali); il lume rimane pervio grazie ad una serie di anelli cartilaginei aperti (la porzione a contatto con l'esofago non è chiusa) inclusi nella parete.

La parete della trachea è suddivisibile in quattro strati; dall'interno verso l'esterno:

1. **mucosa**, composta da epitelio respiratorio, associato alla sua lamina propria (connettivo fibroso)
2. **sottomucosa**, connettivo un po' più denso della lamina propria
3. **strato cartilagineo**, cartilagini ialine a forma di C
4. **avventizia**, connettivo che la mantiene adesa alle strutture circostanti

Gli elementi cartilaginei sono disposti l'uno sopra l'altro a formare una sorta di scheletro tracheale, che impedisce il collasso del lume, soprattutto contestualmente all'espiazione, laddove i muscoli toracici comprimono i polmoni); tra le estremità libere delle cartilagini, posteriormente e adiacente all'esofago, si ha tessuto fibroelastico e muscolatura liscia (muscolo tracheale).

Come anticipato, i principali tipi cellulari dell'epitelio respiratorio sono:

- **cellule colonnari ciliate**; le ciglia sono mediamente circa 250, corte e concentrate sulla superficie apicale. Poco sotto di esse si vede una linea scura, data dall'aggregazione dei corpi basali delle ciglia. Queste si muovono in maniera coordinata e direzionata, così che il muco prodotto venga spostato in direzione della faringe. Ciò permette quindi la rimozione delle microparticelle inalate dai polmoni
- **cellula caliciformi mucipare**, ghiandole unicellulari disperse in mezzo alle ciliate, facilmente individuabili per l'accumulo di mucinogeno in porzione apicale. Questo viene estratto durante la colorazione EE, lasciando aree chiare libere nel citoplasma; in più, a confermare l'identificazione, c'è la forma stessa della cellula, associata all'assenza di ciglia. In condizioni di irritazione cronica della mucosa, aumentano di numero
- **cellule a spazzola**, cellule colonnari con corti microvilli apicali, simili a quelle dell'epitelio delle cavità nasali: a livello basale formano un contatto sinaptico con terminazioni nervose afferenti, perciò vengono considerate cellule recettoriali
- **piccole cellule dei granuli** (o di **Kulchitsky**), simili alle cellule enteroendocrine (origine comune, dall'endoderma). Sono piccole, disperse tra gli altri tipi cellulari e facilmente confondibili con le cellule basali, a meno che non si sfruttino colorazioni particolari come l'impregnazione aergentica, che ne evidenzia i granuli. Questi possono contenere catecolamine o ormoni polipeptidici (serotonina, calcitonina e bombesina, peptide di rilascio della gastrina)
- **cellule basali**, anche in questo caso rappresentano il pool staminale dell'epitelio. Si evidenziano grazie ai nuclei ben allineati in prossimità alla lamina basale



Subito sotto l'epitelio, a caratterizzare la trachea, si trova una **membrana basale** di grande spessore, che appare come un grande strato chiaro e omogeneo. È formata da fibre collagene densamente stipate e strutturalmente viene considerata una lamina reticolare particolarmente spessa e densa, parte integrante della lamina propria; è uno strato che si ispessisce particolarmente nelle condizioni di infiammazione cronica (fumatori, asma, BPCO etc).

La **lamina propria**, per il resto, è un connettivo lasso altamente cellularizzato grazie all'importante presenza di linfociti, molti dei quali infiltrano anche in epitelio; si osserva anche abbondante tessuto linfatico, sia nella forma diffusa (MALT, che in questo caso prende il nome di **BALT – Bronchus Associated Lymphatic Tissue**), sia nella forma nodulare (linfonodi).

Le numerose fibre elastiche disperse nella lamina propria, tendono poi a concentrarsi in una struttura a sé, la **membrana elastica**, che segna il confine tra mucosa e sottomucosa. Contrariamente alla maggior parte degli organi la **sottomucosa** è caratterizzata da connettivo lasso (di solito invece è denso).

Oltre a contenere anch'essa BALT e linfonodi, contiene anche i vasi sanguigni e linfatici destinati alla trachea. Inoltre, soprattutto nella porzione libera dalla cartilagine, vi sono ghiandole composte da acini di tipo mucoso associate a semilune sierose: attraverso dotti formati da epitelio cuboide riversano sulla superficie epiteliale un secreto per lo più composto da glicoproteine.

Le cartilagini tracheali si trovano in numero variabile da 16 a 20 e, assieme al muscolo tracheale, costituiscono lo strato sotto la sottomucosa e la separano dall'**avventizia**. Questa mantiene l'organo adeso alle strutture circostanti e contiene vasi e nervi maggiori, unitamente ai vasi linfatici che drenano la trachea.

NB con l'avanzare dell'età, la cartilagine ialina degli anelli può venire sostituita da tessuto osseo, portando ad una sostanziale perdita di flessibilità della trachea.

BRONCHI

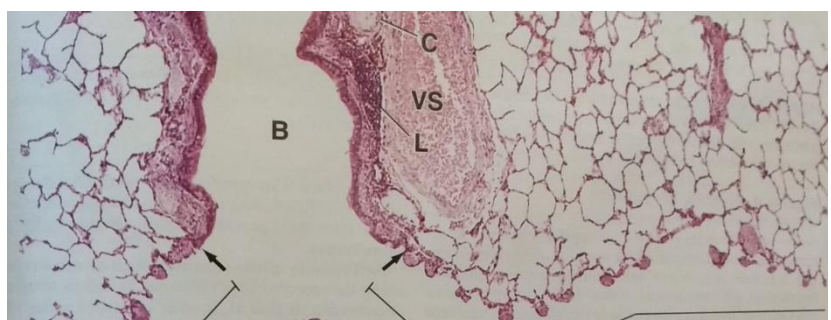
Dal punto di vista anatomico si notano differenze nel sistema bronchiale: il bronco destro, più inclinato, risulta più largo e più corto del sinistro; quando penetrano i polmoni, si diramano in tre bronchi lobari (o secondari) a destra e due a sinistra, parimenti alla suddivisione lobare dei polmoni.

L'ulteriore suddivisione, in segmenti broncopolmonari, risulta anch'essa differente: 8 segmenti a sinistra e 10 segmenti a destra.

Un **segmento broncopolmonare** è composto dal bronco segmentale (o terziario) e dal parenchima a cui esso stesso fornisce aria. Ogni segmento è separato dagli altri sia funzionalmente che anatomicamente, quindi ognuno è indipendente: ciò permette quindi, in conseguenza di determinate patologie, la resezione di singoli elementi, potendo salvaguardare quanto più parenchima possibile.

Dal punto di vista istologico, i bronchi hanno struttura simile a quella della trachea, sino a che non entrano nei polmoni: qui gli anelli cartilaginei vengono rimpiazzati da piastre cartilaginee di forma irregolare che, proseguendo con le ramificazioni e la diminuzione del calibro, diminuiscono anch'esse nel numero e nelle dimensioni; quando le vie aeree raggiungono le dimensioni di 1 mm, queste scompaiono del tutto e si può parlare di **bronchiolo**.

Oltre che per le piastre cartilaginee, i bronchi intrapolmonari si distinguono anche grazie a un nuovo strato,



muscularis, interposto tra mucosa e sottomucosa. Si tratta di uno strato di muscolatura liscia circonferenziale che aumenta di spessore contestualmente alla diminuzione della cartilagine; se nelle diramazioni a maggior calibro è organizzato in fasci intrecciati a formare uno strato continuo, nelle diramazioni minori è più discontinuo e forma singoli fasci immersi nel connettivo della sottomucosa.

BRONCHIOLI

I segmenti broncopolmonari si suddividono a loro volta in **lobuli polmonari**; ad ogni lobulo corrisponde un **bronchiolo** che lo rifornisce. Lobuli adiacenti sono separati da delicati setti connettivali che li separano parzialmente.

Le unità strutturali, formanti i lobuli, sono gli **acini polmonari**: ogni acino consiste di un **bronchiolo terminale** che si ramifica in **bronchioli respiratori**, ognuno dei quali rifornisce d'aria gli **alveoli**.

L'unità funzionale è quindi l'**unità respiratoria bronchiolare**.

Strutturalmente sono dotti respiratori di diametro inferiore al mm, che diminuisce ulteriormente col prosieguo delle ramificazioni.

Quelli di diametro maggiore hanno un **epitelio colonnare ciliato pseudostratificato**, che con la riduzione del lume diviene **epitelio colonnare ciliato semplice**.

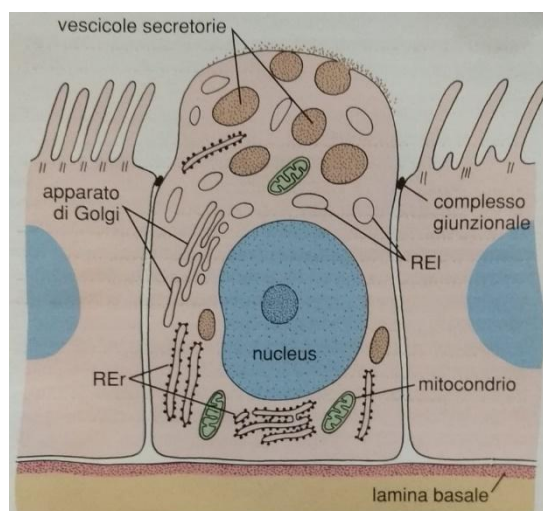


FIGURA 19.12. Schema di una cellula di Clara tra due cellule epiteliali ciliate a livello dei bronchi. Il nucleo si trova in posizione basale. Il reticolo endoplasmatico rugoso (REr), l'apparato di Golgi e i mitocondri si trovano concentrati nella porzione basale e paranucleare della cellula. Il reticolo endoplasmatico liscio (REI) e le vescicole secretorie si trovano principalmente nella porzione apicale del citoplasma. Una delle vescicole secretorie viene mostrata nel momento in cui riversa il proprio contenuto sulla superficie cellulare.

Si osservano cellule caliciformi nei bronchioli maggiori, ma scompaiono nelle successive diramazioni, ad eccezione di soggetti fumatori o esposti cronicamente ad agenti irritanti.

Ghiandole e piastre cartilaginee sono completamente assenti; possono esser presenti piccoli elementi cartilaginei in corrispondenza dei punti di ramificazione.

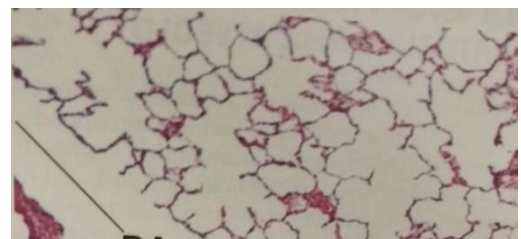
L'epitelio è **cuboidale semplice**, formato da cellule ciliate, intermedie da **cellule di Clara**, che aumentano di numero col diminuire del lume, mentre le ciliate diminuiscono.

Le cellule di Clara sono non ciliate, caratterizzate da una proiezione apicale a cupola: secernono un agente **tensioattivo**, una lipoproteina che impedisce l'adesione delle superfici luminali delle cellule del dotto, impedendone così il collasso, soprattutto durante l'espirazione; inoltre producono la proteina **CC16**, sfruttata come marcatore quantitativo dei fluidi prodotti (se diminuisce, correla con danno polmonare).

Dal punto di vista funzionale, i bronchioli sono una zona di transizione del sistema respiratorio, perciò svolgono sia conduzione e condizionamento dell'aria, sia scambio dei gas. Lungo il lume dei **bronchioli respiratori** si dipartono evaginazioni ricoperte da una parete sottilissima, gli alveoli, in cui penetra l'aria: ivi avviene lo scambio di gas col sistema circolatorio.

ALVEOLI

È qui che avviene lo scambio dei gas, in grandi quantità, grazie alla superficie aumentata dalla struttura alveolare.



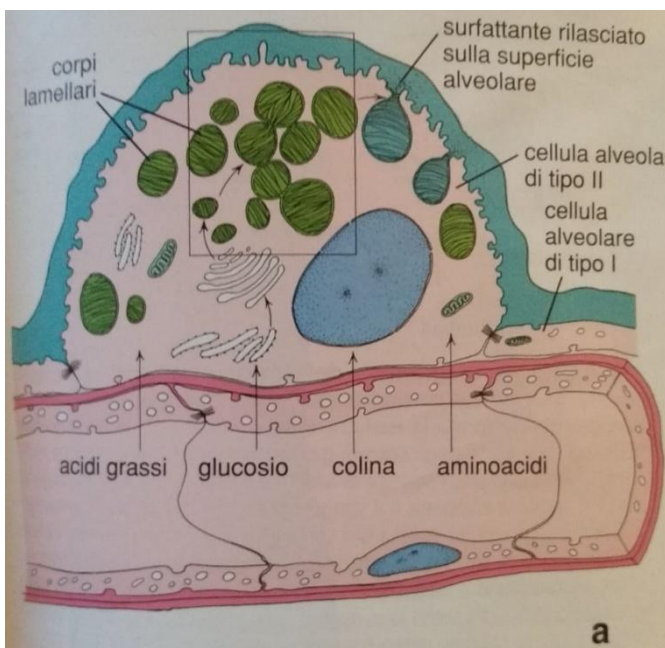
Ogni alveolo è circondato da una rete capillare che porta il sangue in prossimità dell'aria inalata, contenuta nell'alveolo stesso; si calcola che in un soggetto sano siano presenti tra i 150 e i 250 milioni di alveoli, per un totale di circa 75 m². Ogni alveolo è una camera poliedrica di 0.2 mm di diametro, avvolta da una parete sottilissima, che confluisce nel **sacco alveolare**.

Il **sacco alveolare** è uno spazio circondato da numerosi alveoli, disposti radialmente e che si aprono all'interno di esso; si trovano al termine o lungo il percorso di un **dotto alveolare**, cioè un'area demarcata unicamente da file di alveoli, che pone in collegamento i **bronchioli terminali** con le strutture acinari.

I dotti alveolari presentano anelli di muscolatura liscia in corrispondenza dei **setti intralveolari**: questi sono formati dalle sottili pareti di due alveoli adiacenti e dai capillari sanguigni contenuti tra esse.

L'epitelio alveolare è composto da diverse cellule specializzate:

- ② **cellule alveolari (o pneumociti) di tipo I**, cellule squamose estremamente assottigliate che ricoprono gran parte della superficie alveolare (95%). Sono unite tra loro e gli altri tipi cellulari grazie a giunzioni occludenti, che permettono di formare una **barriera fisica** tra i componenti del setto alveolare e il lume alveolare. Non sono in grado di proliferare, né di compiere divisioni cellulari
- ② **cellule alveolari (o pneumociti) di tipo II**, o **cellule settali**, cellule cuboidali disperse in mezzo al tipo I. Hanno funzione secretoria e tendono a formare aggregati in corrispondenza dei punti di giunzione tra due o più setti. Numericamente sono pari a quelle di tipo I, ma per le caratteristiche morfologiche, ricoprono il 5% della superficie alveolare. Similmente alle **cellule ci Clara** sporgono apicalmente nel lume: il citoplasma è ricco di granuli secretori visibili come pile di lamelle membranose, i **corpi lamellari**; sono ricchi di **fosfolipidi e proteine ad azione tensioattiva** che, una volta secreti per esocitosi, vanno a formare il **surfactante**.
Inoltre sono i progenitori delle cellule di tipo I, dato che in caso di danno polmonare sono in grado di proliferare e differenziarsi in entrambe le tipologie.
- ② **cellule a spazzola**, presenti anche nell'epitelio alveolare, ma in numero minoritario. Si presume che anche in questa zona abbiano funzione recettoriale, con ruolo di monitoraggio della qualità dell'aria.



Il **surfactante** viene continuamente prodotto e va ricoprire l'intera superficie alveolare, con funzione di ridurre la tensione superficiale all'interfaccia aria-epitelio. In mancanza di questo, gli alveoli collapserebbero totalmente.

Il principale agente responsabile della stabilità della cavità è la **Di-Palmitoil-Fosfatidil-Colina (DPPC)**.

Le altre proteine contenute sono necessarie a mantenere corretta struttura e funzionalità del surfactante:

- **Proteina A del Surfactante (SP-A)**, la più abbondante, è **responsabile dell'omeostasi**: ne regola sintesi e secrezione da parte degli pneumociti di tipo II e modula

la risposta immunitaria a virus, batteri e funghi

- **Proteina B del Surfactante (SP-B)**, organizza il surfactante in modo che, partendo da corpo lamellare, venga adsorbito e disteso uniformemente in un sottile strato sulla superficie
- **Proteina C del Surfactante (SP-C)**, compone l'1% della massa proteica totale, assieme a SP-A e SP-B assiste l'orientamento della DPPC, mantenendo uno strato omogeneo
- **Proteina D del Surfactante (SP-D)**, coinvolta primariamente nella difesa dai patogeni: si lega ad una gran varietà di microrganismi e linfociti, partecipa ai processi di infiammazione locale in seguito a danno acuto e modula le risposte allergiche

NB nei neonati prematuri si ha insufficiente o totale mancanza di questo prodotto (**RDS – Respiratory Distress Syndrome**). Per sopperire alla mancanza si somministra surfactante esogeno ai prematuri e, in caso di madri ad alto rischio di gravidanza pre-termine, si opta per un trattamento a base di cortisolo, per favorirne lo sviluppo nel feto, prima della nascita. In questo modo è stata ridotta la mortalità neonatale.

Come anticipato, il setto alveolare è l'interfaccia tra aria e sangue. È alla base della **barriera emato-gassosa** o **barriera alveolo-capillare**: la "versione" più sottile è data da una pellicola di surfactante, un pneumocito di tipo I associato alla sua lamina basale, una cellula endoteliale associata alla sua lamina basale.

Spesso le due lamine basali sono fuse assieme; può esser presente del tessuto connettivo tra le due, che va ad aumentarne lo spessore: si parla di porzione sottile e porzione spessa della barriera emato-gassosa.

Si ipotizza che la maggior parte degli scambi avvenga nella porzione sottile, mentre la porzione spessa rappresenterebbe un sito di accumulo per liquidi, poi drenati dai capillari nel connettivo dei bronchioli terminali.

Negli alveoli sono anche presenti **macrofagi** atipici, cioè sia a livello del connettivo del setto alveolare, sia all'interno del lume alveolare. Dato che rimuovono il particolato inalato, quelli presenti in lume vengono anche chiamati **cellule della polvere** o **dust cells**.

Quelli presenti nel setto si occupano di eliminare i GR che potrebbero penetrare in alveolo (es. nell'insufficienza cardiaca).

Una volta completata la fagocitosi, possono migrare lungo l'albero bronchiale per esser espulsi tramite il sistema muco-ciliare o rimanere nel setto per anni, "ripieni" del materiale fagocitato.

NB nei setti sono presenti dei pori alveolari, i pori di Kohn, che permettono una circolazione collaterale dell'aria (ad esempio anche gli alveoli a valle di un'ostruzione possono venire areati). Molto importante nelle patologie polmonari ostruttive, sono però anche un sistema che può comportare la diffusione da un alveolo all'altro in patologie infettive come le polmoniti!

Dal punto di vista circolatorio, sono presenti due diversi circoli: la circolazione polmonare, che rifornisce i capillari e permette la riossigenazione del sangue proveniente dal cuore destro, e la circolazione bronchiale, che riceve rifornimento di ossigeno e nutrienti per l'organo, dalle arterie bronchiali, che si dipartono dall'aorta.

Circolazione bronchiale e polmonare anastomizzano a livello della giunzione tra vie aeree di conduzione e respiratorie; la maggior parte del sangue che rifornisce il polmone viene drenato a livello dei capillari, mentre le vene bronchiali si occupano del connettivo della regione ilare dei polmoni.

Similmente al sistema circolatorio, c'è anche un doppio sistema linfatico: la regione del parenchima polmonare è drenata da una rete linfatica che esita a livello ilare, mentre una seconda rete drena la superficie e decorre nella pleura viscerale.

Apparato Urinario

Consiste di due organi pari, i reni e gli ureteri, e due organi impari, vescica e uretra. Gli ureteri fungono da collegamento tra i reni e la vescica, mentre l'uretra funge da collegamento tra vescica ed esterno dell'organismo.

Così come polmoni e fegato, i reni hanno funzione di conservare i materiali essenziali ed eliminare i prodotti di rifiuto. Mantengono l'omeostasi idro-elettrolitica, l'equilibrio acido-base ed hanno anche funzione endocrina:

- Sintesi e secrezione di **eritropoietina (EPO)**, alla base della produzione dei GR
- Sintesi e secrezione di **renina**, proteasi acida parte del sistema RAS coinvolto nel controllo della pressione sanguigna e del volume ematico; agisce tramite clivaggio dell'**angiotensinogeno**, liberando così **angiotensina 1**
- Effettua l'ultima idrossilazione necessaria all'attivazione della vitamina D₃, sotto regolazione del **paratormone (PTH)**: da 25-idrossicolecalciferolo a 1,25-diidrossicolecalciferolo

La loro importanza è sottolineata anche dall'elevata vascolarizzazione: ricevono il 25% dell'output cardiaco!

Il prodotto finale della loro azione depuratrice/omeostatica è l'**urina**, convogliata alla vescica dagli ureteri e ivi depositata sino allo svuotamento tramite uretra. Contiene acqua, elettroliti, prodotti di rifiuto come urea, urato, creatinina e derivati del catabolismo di diverse sostanze.

STRUTTURA RENALE

Dal punto di vista anatomica i reni sono organi a forma di fagiolo, posti ai lati della colonna vertebrale, in addome, nello spazio retroperitoneale. Le misure sono circa 12 cm di lunghezza, 6 cm di ampiezza, 3 cm di spessore.

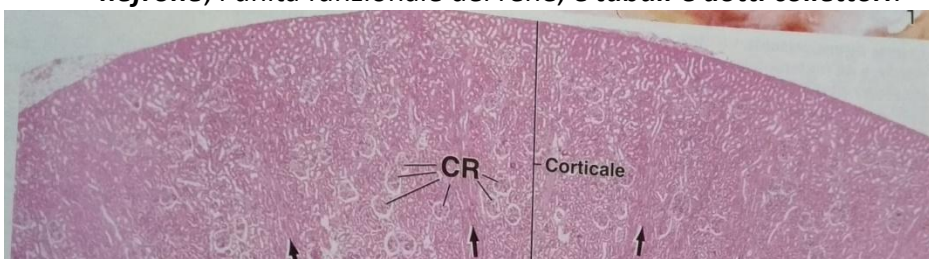
Sul polo superiore sono in contatto con la surrene, contenuta anch'essa all'interno della fascia renale e del tessuto adiposo perirenale.

Medialmente, presentano l'**ilo renale**, una fessura verticale, nella porzione concava, attraverso cui passano vasi e nervi, e fuoriesce la dilatazione della **pelvi renale**, che continuerà nell'uretere.

Ogni rene esternamente è ricoperto da una **capsula**, che è costituita da due strati distinti: più esternamente è composta da fibroblasti e fibre collagene; più internamente da miofibroblasti (il ruolo specifico non è ancora noto, ma sicuramente con la loro contrazione contribuiscono alla resistenza dell'organo alle variazioni volumetriche e pressorie che accompagnano la sua funzionalità).

Funzionalmente e strutturalmente si divide in due regioni:

- ② **Corticale**, porzione più esterna, formata dai **corpuscoli renali** (nel cui interno è ospitata la rete capillare del **glomerulo**), a cui si associano **tubuli contorti** e **tubuli retti** a formare il **nefrone**, l'unità funzionale del rene, e **tubuli** e **dotti collettori**.

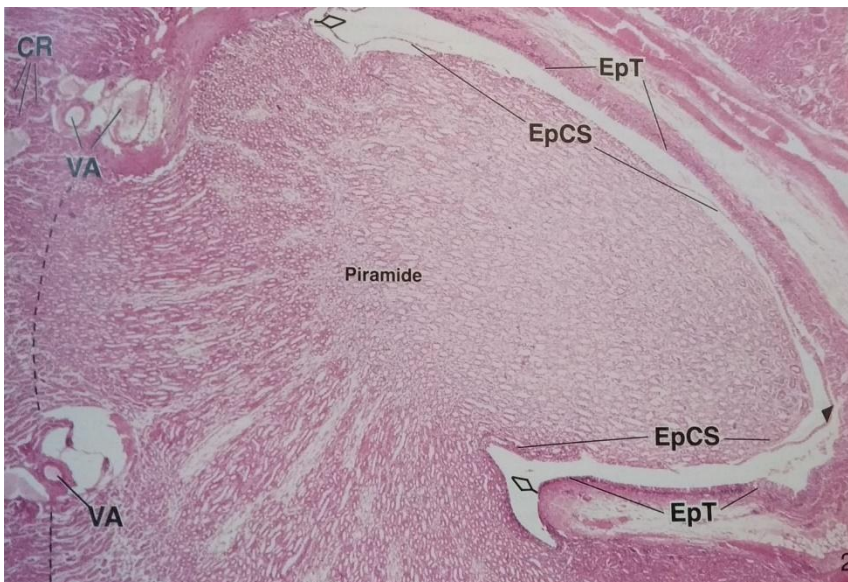
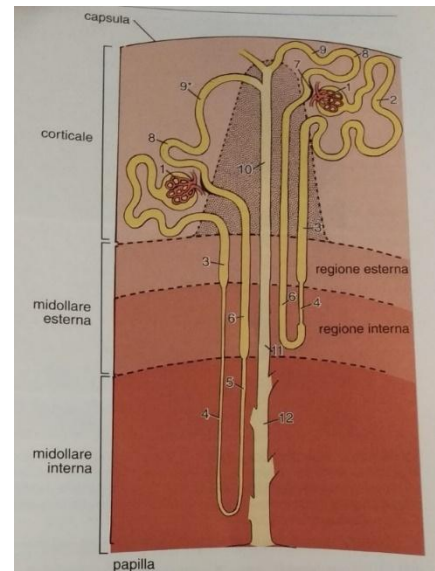


Macroscopicamente sono individuabili dei

raggi midollari, striature verticali provenienti dalla midollare: i raggi contengono i tubuli retti e i dotti collettori provenienti dai nefroni; tra di essi, invece, si collocano i corpuscoli renali, i tubuli contorti e i tubuli collettori a formare i **labirinti corticali**.

Ogni nefrone, assieme al suo tubulo collettore (che svuota nel dotto collettore all'interno del raggio midollare) forma il cosiddetto **tubulo urinifero**.

- 2 **Midollare**, porzione più interna, è caratterizzata da tubuli retti e dotti collettori provenienti dalla corticale; ad essi si accompagnano i **vasi retti**, con andamento parallelo ai tubuli, permettendo il **sistema di scambio controcorrente**, che regola la concentrazione dell'urina. A causa del loro andamento e delle differenti lunghezze, costituiscono globalmente delle strutture a forma conica dette **piramidi**; in un rene mediamente se ne vedono da 8 a 12, ma possono anche arrivare a 18. In ogni piramide si può individuare una **midollare esterna** e una **midollare interna**; l'esterna si può a sua volta suddividere in **regione esterna** e **regione interna**; questa suddivisione in aree riflette l'organizzazione del nefrone nei diversi livelli della piramide. Ai lati di ogni piramide si hanno le estensioni del tessuto della corticale (considerato comunque come parte della midollare), le **colonne renali**.



La porzione apicale di ciascuna piramide, la **papilla**, si proietta verso un **calice minore**, una struttura a mo' di coppa che rappresenta un'estensione della pelvi renale; l'apice papillare, l'**area cribrosa**, è perforata dalle aperture dei dotti collettori.

I calici minori sono ramificazioni dei **calici maggiori**, che a loro volta sono ramificazioni di ampio calibro della pelvi renale.

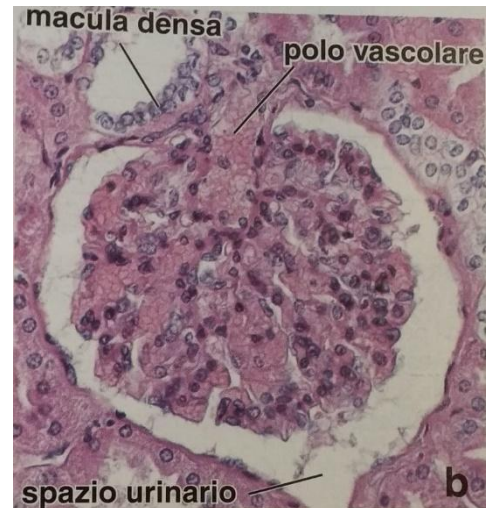
Ogni piramide renale, unitamente al tessuto corticale ad essa associato, forma un **lobo renale** (durante la vita fetale individuabili come convessità sulla superficie renale, convessità che scompare dopo la nascita).

Ogni lobo viene ulteriormente suddiviso in **lobuli renali**: ognuno è costituito da un raggio midollare centrale e dalla corticale che lo circonda; l'asse centrale è facilmente individuabile, mentre i confini tra due lobuli sono segnati da setti di tessuto connettivo.

Poiché il raggio midollare contiene il dotto collettore di diversi nefroni, il lobulo rappresenta l'**unità secretoria renale**.

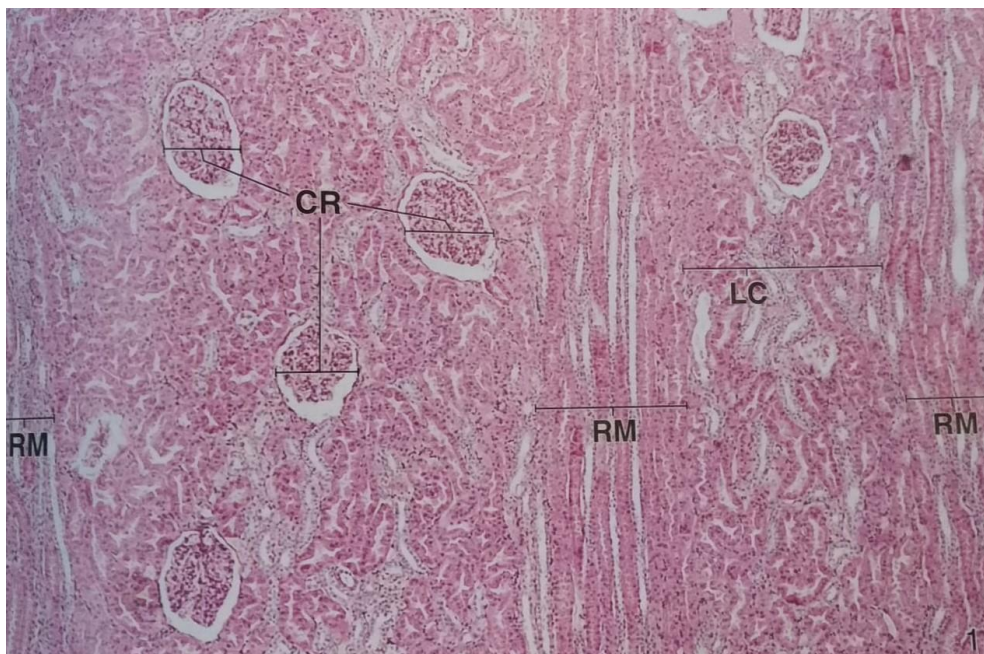
Come anticipato, il nefrone è l'unità strutturale e funzionale del rene. Approssimativamente ogni rene contiene due milioni di nefroni.

La prima porzione consiste nel corpuscolo renale, composto dal **glomerulo**, gomitolo di 10-20 anse capillari, racchiuso all'interno della **capsula renale** (o **di Bowman**), un doppio strato epiteliale in cui si raccoglie l'ultrafiltrato glomerulare. I capillari glomerulari ricevono sangue dall'arteriola afferente e drenati dall'arteriola efferente, ramificata a formare una rete vascolare attorno ai tubuli renali. Entrambe entrano/escono dallo stesso punto, il **polo vascolare**; nella posizione opposta, invece, si trova il **polo urinifero**.



La capsula di Bowman continua nei tubuli del nefrone:

- **Tubulo contorto prossimale**, esce dalla capsula di Bowman e, dopo un percorso tortuoso e convoluto, entra nel raggio midollare
- **Tubulo retto prossimale**, o **tratto discendente spesso dell'ansa di Henle**, prosegue il percorso all'interno del raggio midollare sino alla midollare
- **Tratto discendente sottile dell'ansa di Henle**, continua il percorso disegnando una sorta di tornante a U riportandosi in direzione della corticale
- **Tratto ascendente sottile dell'ansa di Henle**, consegue subito dopo la curvatura a U
- **Tubulo retto distale**, o **tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle**, risale in corticale, seguendo un percorso parallelo al precedente, sino ad accostarsi al proprio corpuscolo renale originario, quindi lascia il raggio accostandosi in prossimità del corrispondente polo vascolare; in questa zona, le cellule del tubulo adiacente l'arteriola afferente sono



modificate e costituiscono la **macula densa**

- **Tubulo contorto distale**, meno tortuoso del prossimale, termina e va a svuotarsi nel **dotto collettore**, all'interno del raggio midollare; spesso vi si collega tramite un **tubulo collettore**. Un nefrone associato a un tubulo collettore

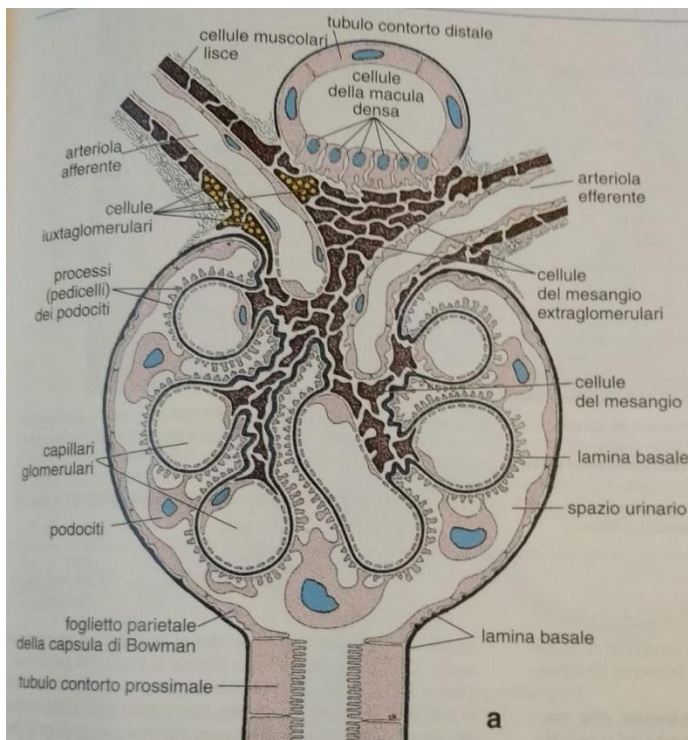
prende il nome di **tubulo urinifero**

Secondo la propria localizzazione, distinguiamo diversi tipi di nefrone:

- **Nefroni subcapsulari, o corticali**, che hanno i corpuscoli renali nella porzione più esterna della corticale e corte anse di Henle esclusivamente nella midollare più esterna
- **Nefroni iuxtamidollari**, i cui corpuscoli sono localizzati in prossimità della base della piramide (o nelle colonne renali) e le cui lunghe anse di Henle, a cui si accompagnano lunghi tratti sottili, si estendono sino alla parte più interna della piramide. Costituiscono un ottavo del totale dei nefroni e, data la loro peculiarità strutturale, sono essenziali per il meccanismo di concentrazione dell'urina
- **Nefroni intermedi, o mediocorticali**, che presentano corpuscoli nella regione media della corticale e anse di Henle di lunghezza intermedia

I **dotti collettori corticali** viaggiano sino alla midollare, dove diventano **dotti collettori midollari**, quindi viaggiano sino all'apice della piramide dove sfociano nei **dotti papillari** (o **dotti di Bellini**), dotti di più ampio calibro che si aprono nei **calici minori**. La regione della papilla in questione prende il nome di **area cribrosa**.

APPARATO DI FILTRAZIONE RENALE



L'apparato di filtrazione corrisponde al corpuscolo renale. È avvolto dalla capsula di Bowman, che è formata da tre componenti:

1) **Endotelio dei capillari** formanti il glomerulo. Possiede numerose e ampie fenestrazioni, prive del diaframma che chiude altri tipi di capillari. Presenta numerosi canali per l'acqua, consentendone un rapido passaggio attraverso l'epitelio

2) **Membrana basale glomerulare**, una lamina basale spessa, prodotto combinato di endotelio e **podociti**, costituenti del foglietto viscerale della capsula. È ben evidenziabile con la reazione istochimica PAS.

3) **Foglietto viscerale della capsula**, che come anticipato contiene cellule specializzate chiamate **podociti**, (o cellule epiteliali viscerali). Inviano prolungamenti attorno ai capillari glomerulari, da cui si

sviluppano ulteriori processi secondari, i **pedicelli**. Questi si interdigitano con quelli dei podociti adiacenti formando un vero e proprio filtro; tant'è che le fessure che si creano prendono il nome di **fessure di filtrazione**.

Permettono quindi all'ultrafiltrato glomerulare di passare all'interno dello spazio delimitato dai due foglietti della capsula.

Il foglietto parietale è formato da un epitelio squamoso semplice, composto da cellule epiteliali parietali, che al polo urinifero si continua con l'epitelio cubico del tubulo contorto prossimale. Allo stesso modo lo **spazio urinario** (o **spazio di Bowman**), lo spazio definito dai due foglietti della capsula, si continua col lume del tubulo contorto prossimale.

La membrana basale glomerulare funge sia da barriera fisica, sia da filtro selettivo per gli ioni. Questo grazie al collegene IV e altre proteine come i proteoglicani e i glicosamminoglicani; ogni componente ha una localizzazione specifica:

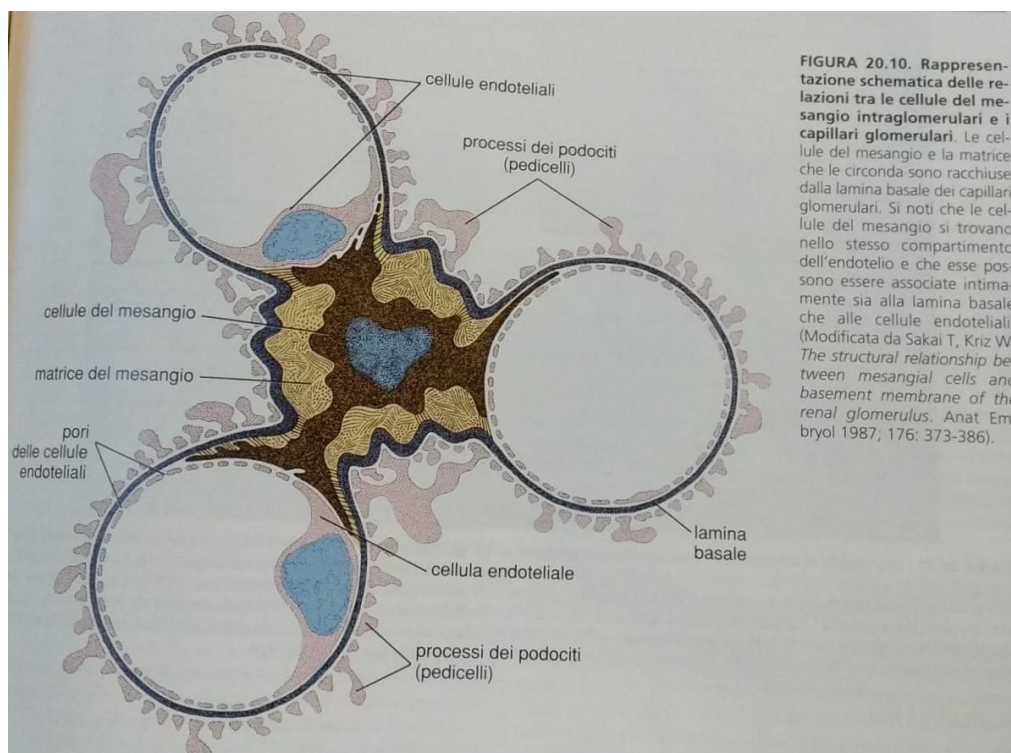
- La **lamina rara esterna**, adiacente ai processi podocitici, è ricca di polianioni, come l'eparansolfato, che impediscono il passaggio di molecole cariche negativamente
- La **lamina rara interna**, adiacente ai capillari endoteliali, ha caratteristiche simili a quella esterna
- La **lamina densa**, formata dalla sovrapposizione delle due lamine basali e doppiata dalle lamine rare, contiene il collagene IV, organizzato a formare una rete che agisce come filtro fisico

Limita particelle di dimensioni maggiori o uguali a **70 kDa**, dimensione di Albumina ed Emoglobina. Il potere filtrante è ulteriormente aumentato dalle fessure di filtrazione associate alle membrane che le chiudono. Le fenestrazioni dell'endotelio, bloccano esse stesse il passaggio di GR ed altri elementi corpuscolati del sangue.

Le proteine che riescono a sfuggire al filtro, vengono riassorbite per endocitosi nel tubulo contorto prossimale.

MESANGIO

All'interno del corpuscolo renale, infine, si trova anche il **mesangio**, composto dalle **cellule del mesangio** e dalla loro matrice. Queste cellule sottendono la lamina basale dei capillari glomerulari e si trovano in parte nell'interstizio posto tra di essi, in parte al di fuori del corpuscolo renale, lungo il polo vascolare; qui vengono anche chiamate **cellule lacis** e formano parte dell'**apparato iuxtaglomerulare**.



Le funzioni ad oggi individuate sono:

- ② **Fagocitosi**; rimuovono detriti intrappolati ed aggregati proteici della membrana basale glomerulare, garantendo la pervietà del filtro
- ② **Supporto strutturale**; sostengono i podociti nelle aree in cui la membrana basale glomerulare è assente o incompleta
- ② **Secrezione**; sintetizzano e secernono molecole come **IL-1** e **PDGF**, coinvolti nella risposta al danno glomerulare

Le cellule del mesangio sono dei fagociti inusuali, poiché non discendono dalla linea dei monociti-macrofagi. Si ritiene, data la capacità contrattile, che abbiano anche un ruolo nella regolazione del flusso sanguigno glomerulare.

APPARATO IUXTAGLOMERULARE

Include macula densa, cellule iuxtaglomerulari e cellule mesangiali extraglomerulari. È situato in prossimità alle arteriole afferente ed efferente, adiacente al mesangio extraglomerulare e all'altezza del polo vascolare. In questo punto una porzione terminale del tubulo retto contiene cellule specializzate che compongono la **macula densa**: sono più strette e più alte delle normali cellule del tubulo; "densa" per via dei nuclei, che si presentano fittamente addensati e talvolta sovrapposti.

Anche le cellule muscolari lisce dell'arteriola afferente appaiono modificate: contengono granuli di secrezione e nuclei sferici; sono le **cellule iuxtaglomerulari**.

L'apparato ha ruolo fondamentale nell'omeostasi del sodio e nell'emodinamica renale, attraverso il **sistema RAS (renina-angiotensina-aldosterone)**. In situazioni di ridotta concentrazione di sodio o di diminuito volume plasmatico, le cellule della macula densa rilevano la variazione e regolano di conseguenza il tasso di filtrazione glomerulare (grado di contrazione delle cellule muscolari lisce delle arteriole) e il rilascio di **renina**, contenuta nei granuli delle cellule iuxtaglomerulari.

La renina catalizza l'idrolisi dell'**angiotensinogeno**, un' α -globulina circolante, in **angiotensina I**. Questa a sua volta viene convertita in **angiotensina II** tramite l'**Enzima di Conversione dell'Angiotensina (ACE)**, presente all'interno delle cellule endoteliali dei capillari polmonari.

L'angiotensina II stimola la sintesi e la secrezione di **aldosterone** nella zona glomerulare della surrene.

L'aldosterone, quindi, agisce a livello dei tubuli collettori, determinando un aumento del riassorbimento del sodio e con esso dell'acqua; il riassorbimento a sua volta implica aumento del volume sanguigno, quindi della pressione arteriosa.

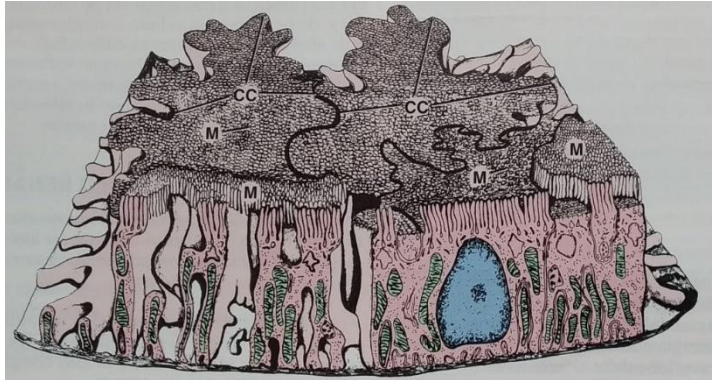
NB l'angiotensina II è un potente vasocostrittore con ruolo regolatorio delle resistenze sia a livello renale (le forze di Starling devono mantenere la filtrazione glomerulare), sia a livello sistemico.

FUNZIONI DEL TUBULO RENALE

In soldoni, il tubulo modifica l'ultrafiltrato, riassorbendo alcune sostanze non filtrate dal glomerulo e secernendone altre. Il razionale è un ultrafiltrato ridotto di volume, quindi un'urina iperosmotica, con pH acido e una omeostasi dell'equilibrio acido-base mantenuta.

Il tubulo contorto prossimale è la sede più importante del riassorbimento. È rivestito da cellule cubiche che presentano elaborate specializzazioni apicali, tipiche delle cellule coinvolte nel riassorbimento e trasporto di fluidi:

- **Orletto a spazzola**, lunghi microvilli, fittamente stipati
- **Complesso giunzionale**, costituito da una giunzione stretta, che sigilla le membrane e distingue lo spazio intercellulare dal lume, e da una zonula aderente, che mantiene la coesione tra cellule adiacenti
- **Plicae della membrana laterale**, con aspetto e funzione simili agli enterociti
- **Estese interdigitazioni basali** tra cellule adiacenti
- **Striature basali**, dovute ai mitocondri, allungati e concentrati nei processi basali



Dei circa 180 L/die di ultrafiltrato prodotto, gran parte (circa il 65%, quindi circa 120 L/die), viene riassorbito in questa porzione del tubulo, grazie a due proteine:

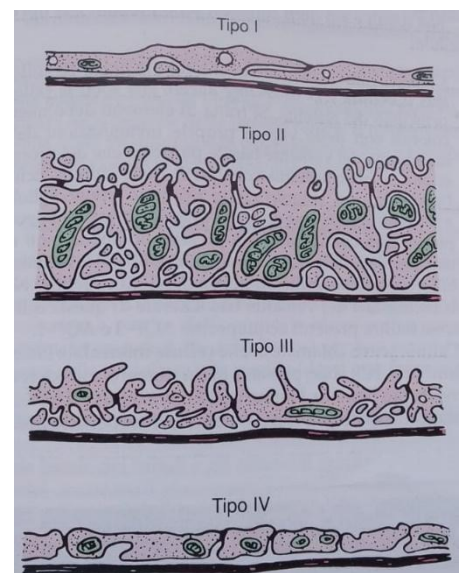
- **Na^+/K^+ ATPasi**, similmente ai processi intestinali, accumula attivamente NaCl nel compartimento esocellulare basolaterale che crea il gradiente osmotico per l'acqua; inoltre permette il trasporto attivo secondario di diverse altre sostanze come Gluc e AA. La funzione delle plicae laterali è proprio quella di favorire la distensione delle cellule man mano che il compartimento si dilata
- **AQP-1 (acquaporina)**, come suggerisce il nome, è una proteina canale transmembrana che forma un "poro" per il passaggio dell'acqua secondo gradiente

NB il tubulo prossimale può anche assorbire proteine e peptidi di grandi dimensioni: giunti nel lume, si legano al glicocalice che ricopre le invaginazioni di membrana presenti alla base dei microvilli; vengono quindi incluse in endosomi precoci, destinati a diventare lisosomi, che degraderanno le proteine endocitate ad AA.

Il tubulo retto prossimale (tratto discendente spesso dell'ansa di Henle) non è specializzato nel riassorbimento. Ha cellule più basse e con orletto a spazzola meno sviluppato. Allo stesso modo, anche le altre precedenti specializzazioni sono largamente meno rappresentate.

Il tratto sottile dell'ansa di Henle, come anticipato, può avere diversa lunghezza a seconda della collocazione del proprio nefrone nella corticale. Si distinguono quattro tipi di versi di cellule epiteliali:

- **Epitelio di tipo I**, nel tratto discendente e ascendente dei nefroni in cui l'ansa è corta. È un epitelio semplice, le cui cellule possiedono pochi organelli e rare interdigitazioni
- **Epitelio di tipo II**, nel tratto discendente dei nefroni ad ansa lunga (posti nel labirinto corticale). È un epitelio più alto, ricco di organelli e di microvilli arrotondati. Ha interdigitazioni laterali più o meno estese a seconda della specie
- **Epitelio di tipo III**, nel tratto discendente delle anse che entrano nella midollare. È un epitelio simile al tipo II, ma



più sottile, con meno microvilli e completamente senza interdigitazioni

- **Epitelio di tipo IV**, nella porzione ricurva dei nefroni ad ansa lunga e lungo tutto il tratto ascendente. È un epitelio piatto, privo di microvilli e povero di organelli

NB ancora non si sa bene quali siano le funzioni dei diversi epiteli, ma si presuppone che la diversa morfologia sia correlata al ruolo attivo/passivo nella concentrazione dell'urina tramite **scambio controcorrente**.

I due tratti, discendente e ascendente, hanno proprietà strutturali e funzionali diverse.

Il tratto discendente è altamente permeabile all'acqua, ma meno ai soluti: poiché l'interstizio è iperosmotico rispetto al fluido nel lume, l'acqua diffonderà esternamente mentre una piccola entità di NaCl ed urea entreranno. È un processo totalmente passivo.

Il tratto ascendente, invece, è altamente permeabile a NaCl e impermeabile all'acqua: il Cl⁻ diffonde in interstizio secondo gradiente grazie a canali dedicati; Na⁺ e K⁺ seguono passivamente per raggiungere la neutralità elettrochimica. Il processo esita in un interstizio iperosmotico ed un ultrafiltrato iposmotico.

Il tubulo retto distale (tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle), essendo un tratto localizzato nei raggi midollari, include sia la porzione midollare che la corticale. Anche in questo tratto le cellule trasportano ioni dal lume all'interstizio ma, in questo caso, attivamente: si tratta di un simporto (**NaKCC**) che prevede il trasporto attivo del Na⁺, cui fanno seguito per gradiente Cl⁻, K⁺ e altri ioni come Ca²⁺ e Mg²⁺.

Rispetto alle cellule del tratto discendente hanno microvilli meno numerosi e sviluppati, a fronte di estese plicae laterali e numerosi mitocondri.

Il tubulo contorto distale, posto all'interno del labirinto corticale, è responsabile del:

- **Riassorbimento di Na⁺ e secrezione di K⁺**
- **Riassorbimento di HCO₃⁻**, che contestualmente alla secrezione di H⁺ comporta acidificazione dell'urina
- **Secrezione di ammoniaca**, in risposta alla necessità di eliminare acidi e generare nuovo bicarbonato

NB l'**aldosterone** agisce in questo punto aumentando il riassorbimento di Na⁺ e la secrezione di K⁺

Tubuli e dotti collettori sono caratterizzati da un epitelio semplice: quelli presenti nella corticale hanno un epitelio piuttosto appiattito che varia dallo squamoso al cubico; quelli midollari sono rivestiti da epitelio cubico che, col progredire del calibro, diviene colonnare. Sono facilmente distinguibili dagli altri tubuli, al MO, grazie ai confini cellulari ben marcati.

Si distinguono due tipi di cellule:

- **Cellule chiare** (o **cellule dei dotti collettori**, o **cellule CD – Collecting Ducts**), le principali cellule del sistema. Possiedono vere e proprie invaginazioni a livello basale, non più interdigitazioni, un singolo ciglio primario (monociglio) e microvilli relativamente corti. Presentano abbondanti proteine canale per l'acqua (**AQP-2**), regolate dall'**ormone antidiuretico (ADH)**. Sono presenti anche **AQP-3** e **AQP-4** nel versante basolaterale
- **Cellule scure** (o **cellule intercalate - IC**), in numero più limitato. Possiedono numerosi mitocondri e citoplasma più denso. In porzione apicale hanno invaginazioni, microplicae e microvilli, mentre a livello basale numerose interdigitazioni con le cellule vicine. Sono cellule coinvolte nella secrezione di H⁺ (**cellule intercalate-α**) o HCO₃⁻ (**cellule intercalate-β**), a seconda che il rene abbia necessità di eliminare acidi o basi.

Le cellule intercalate diminuiscono di numero sino a sparire, man mano che il dotto si avvicina alle papille renali.

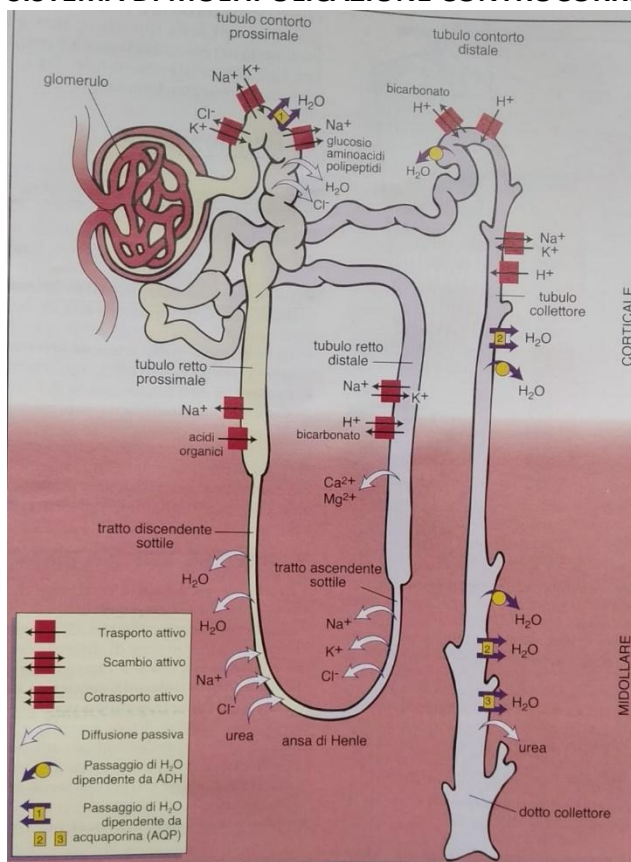
CELLULE INTERSTIZIALI

Il parenchima renale è supportato da tessuto connettivo, il **tessuto interstiziale**, che circonda nefroni, dotti e vasi sanguigni e linfatici; inoltre aumenta considerevolmente in termini quantitativi man mano che si procede dalla corticale, alla midollare, alla papilla.

Nella corticale le cellule interstiziali sono più simili a fibroblasti, si trovano tra la membrana basale delle cellule epiteliali dei tubuli e i capillari dei vasi peritubulari adiacenti e sintetizzano GAG e matrice dell'ECM interstiziale. Sono presenti anche occasionali macrofagi.

Nella midollare sono più simili a miofibroblasti, si orientano lungo l'asse maggiore delle strutture tubulari e hanno ruolo nella compressione di queste strutture. Si pensa che producano un secreto simil-ormonale che riduce la pressione sanguigna.

SISTEMA DI MOLTIPOLICAZIONE CONTROCORRENTE



Permette di produrre urina iperosmotica; controcorrente in quanto prevede che il flusso di un fluido contenuto in strutture adiacenti, vada in direzioni opposte. Le strutture coinvolte sono:

- **Ansa di Henle**, che agisce come moltiplicatore controcorrente; i gradienti osmotici della midollare si stabiliscono lungo l'asse dell'ansa

- **Vasi retti**, che formano anse parallele all'ansa di Henle e agiscono come scambiatori controcorrente di acqua e soluti tra arteriole rette (porzione ascendente) e venule rette (porzione discendente). Mantengono il gradiente osmotico all'interno della midollare

- **Dotti collettori**, che all'interno della midollare agiscono come un sistema di regolazione dell'equilibrio osmotico: l'ADH, stimolando l'espressione delle acquaporine in membrana, permette un ultrafiltrato ulteriormente equilibrato con l'interstizio iperosmotico

L'ansa di Henle crea un gradiente di concentrazione ionica che aumenta procedendo dalla giunzione corticomidollare alla papilla renale (l'interstizio diviene iperosmotico in rapporto al contenuto del lume, poiché il tratto ascendente è impermeabile all'acqua).

I vasa recta sono una ramificazione delle arteriole efferenti e formano dei plessi di capillari fenestrati che riforniscono le strutture tubulari. Il loro ruolo è rifornire la midollare di sostanze e soluti senza modificare il gradiente osmotico stabilito dall'ansa di Henle: man mano che il vaso si approfonda nell'interstizio, perde acqua e recupera Sali, mentre risalendo l'interstizio, perde Sali e guadagna acqua. In sostanza si tratta di uno scambio passivo di soluti e acqua.

L'ultrafiltrato, risalendo un tubulo che è impermeabile all'acqua, diviene iposmotico una volta che raggiunge il tubulo contorto distale; l'ADH fa sì che diventi isosmotico equilibrandosi con l'interstizio, che in quel punto è isosmotico col sangue.

URETERE, VESCICA, URETRA

Una volta lasciata l'area cribrosa, l'urina viene raccolta e veicolata da strutture che hanno questo solo tipo di attività; non la modificano!

In sequenza fluisce in un *calice minore*, quindi in un *calice maggiore*, per terminare nella *pelvi*; da qui lascia il rene attraverso l'*uretere* per venire raccolta e depositata nella *vescica*, da cui verrà eliminata all'esterno dell'organismo tramite l'*uretra*.

Ad eccezione dell'uretra, le vie escretrici hanno uguale organizzazione generale: mucosa (**epitelio di transizione** o **urotelio**), tonaca muscolare, avventizia (sierosa in alcuni tratti).

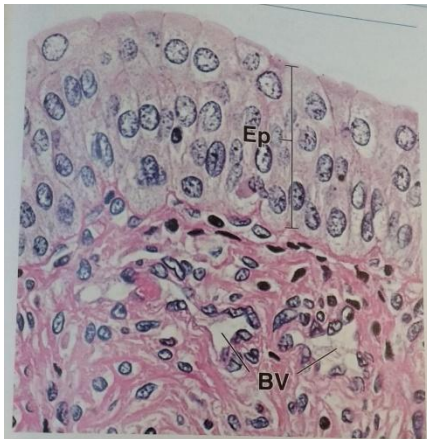


FIGURA 20.22. Fotografia al microscopio ottico dell'epitelio di transizione. Questo preparato colorato con l'EE mostra l'epitelio dell'uretere rilassato, formato da 4-5 file di cellule. La superficie cellulare ha un aspetto arrotondato o a cupola. Il tessuto connettivo sottostante all'epitelio (Ep) è relativamente ricco di cellule e contiene numerosi linfociti. In quest'area sono anche abbondanti i vasi sanguigni.

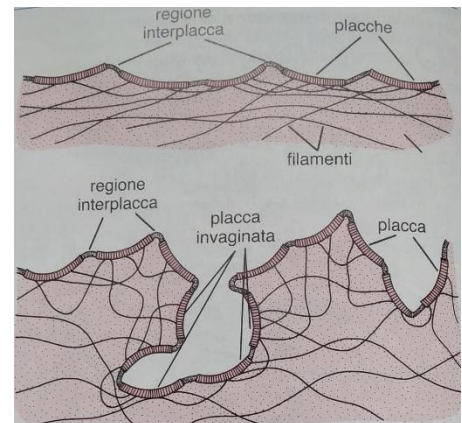
L'**urotelio** riveste tutti i tratti sino alla porzione iniziale dell'uretra. È un epitelio stratificato, impermeabile sia ad acqua che a soluti. È bistratificato a livello dei *calici*, ne ha 4-5 nell'*uretere* e 6 o più nella *vescica vuota*; quando distesa diminuiscono sino a 3 strati.

Le modifiche nel numero degli strati si hanno grazie alla capacità di adattamento alla distensione delle cellule dell'urotelio: quelle più grandi, rivolte verso il lume, e le altre negli strati sottostanti, si appiattiscono e ripiegano assecondando l'aumento della superficie.

Nei preparati istologici di routine, le cellule in superficie sono cubiche e sporgono nel lume; a causa della forma arrotondata della superficie apicale sono dette **cellule a cupola** o **cellule paracadute**.

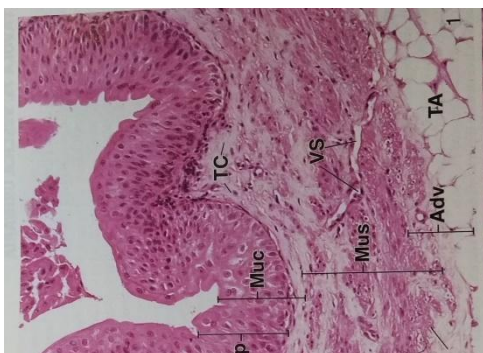
La membrana plasmatica ha delle particolari aree, chiamate **placche**, più rigide e spesse rispetto al resto della membrana; dalla superficie interna partono filamenti di actina che si distendono verso il citoplasma. Quando la vescica è contratta, formano delle **vescicole fusiformi**, il cui lume è in continuità con l'esterno, che danno alla membrana un aspetto irregolare, come un merletto. Quando la vescica si distende, le vescicole fusiformi si dispiegano e diventano parte della superficie: le cellule prima ripiegate su se stesse diventano piatte.

È presente una tonaca propria, formata da collagene piuttosto denso, ma sono assenti sottomucosa e muscolaris mucosa.



La **tonaca muscolare** si compone di due strati: lo strato più interno disegna ampie volute e viene chiamato **strato longitudinale**; lo strato esterno ha andamento spiraliforme più stretto e viene detto **strato circolare**.

Il tessuto muscolare è misto a connettivo e forma fasci paralleli piuttosto che lamine muscolari. Contrazioni peristaltiche fanno sì che l'urina venga sospinta dai calici sino alla vescica,



L'**uretere** veicola l'urina dalla pelvi renale sino alla vescica. È lungo da 24 a 34 cm. La porzione distale penetra la vescica con un percorso obliquo.

Il lume è tappezzato da urotelio; la tonaca muscolare è caratterizzata dall'aggiunta di un terzo strato longitudinale esterno nella porzione distale.

Generalmente è circondato dal tessuto adiposo del retroperitoneo che, assieme ai vasi e i nervi, costituisce l'avventizia.

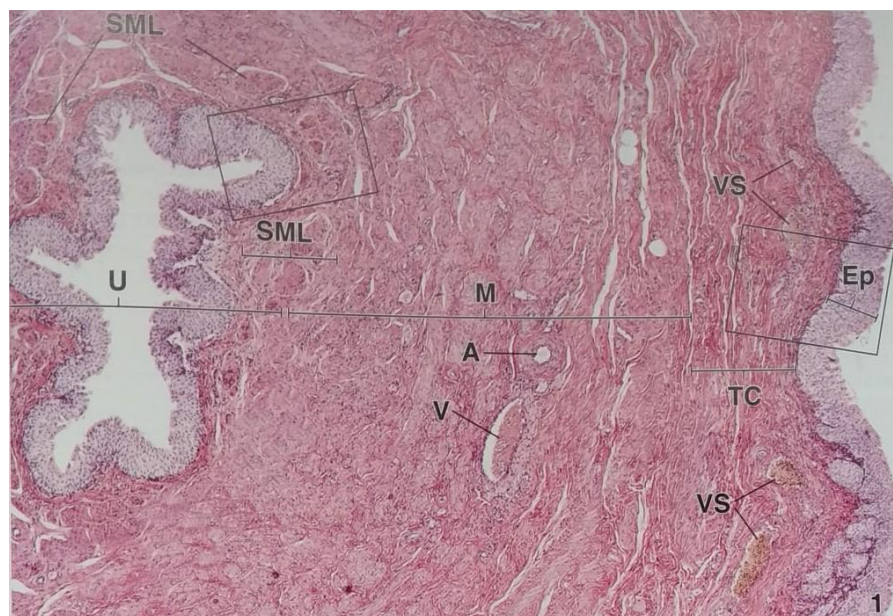
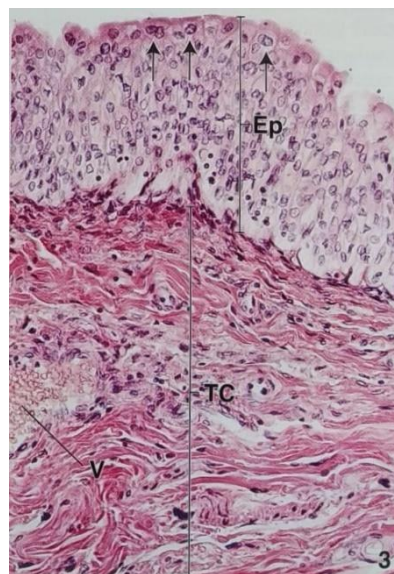
Quando la vescica si distende, le aperture degli ureteri vengono compresse riducendo così la possibilità di reflusso nei due ureteri, quindi impedendo anche la retrodiffusione di infezioni a livello di uretre e vescica.

NB la muscolatura liscia supporta la compressione delle aperture degli ureteri; il terzo strato, longitudinale esterno, si continua nella vescica a formare la componente principale della parete.

La vescica è un serbatoio distensibile e presenta tre orifizi: due **orifizi ureterali** ed un **orifizio uretrale interno**. Le tre aperture delineano una regione triangolare detta **trigono vescicale**, relativamente liscia e di spessore uniforme rispetto al resto, che si modifica (da spesso e ripiegato a sottile e liscio) secondo la distensione della vescica.

La muscolatura liscia forma il **muscolo detrusore**, che costituisce anche lo **sfintere interno (involontario) dell'uretra**. I fasci di fibre sono disposti più irregolarmente rispetto agli ureteri e sono misti a collagene. La sua funzione è comprimere l'intero organo e forzare l'urina nell'uretra.

L'innervazione è sia simpatica che parasimpatica.



NB nell'immagine a lato si vede una porzione di vescica con la presenza di un uretere e relativo orifizio d'ingresso.

L'uretra è il condotto fibromuscolare che

convoglia l'urina dalla vescica all'esterno. Dimensioni e struttura variano nel maschio e nella femmina; nel primo, inoltre, è anche il tramite terminale per l'apparato genitale.

Nel maschio è lunga circa 20 cm e si suddivide in tre porzioni:

- **Uretra prostatica**, lunga 3-4 cm, si estende dal collo della vescica attraverso la ghiandola prostatica. È rivestita da urotelio.
I dotti eiaculatori penetrano attraverso la parete posteriore del segmento e, similmente, molti piccoli dotti della ghiandola prostatica

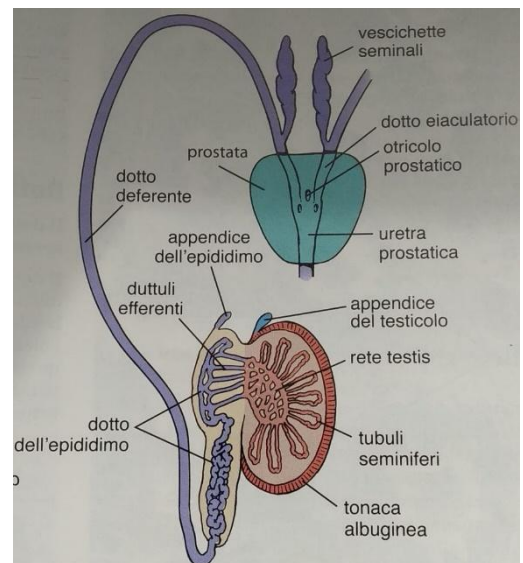
- **Uretra membranosa**, lunga circa 1 cm, si estende dall'apice della prostata al bulbo del pene. Passa attraverso il diaframma urogenitale del pavimento pelvico entrando nel perineo; il muscolo scheletrico del diaframma che circonda l'uretra forma **sfintere esterno (volontario) dell'uretra**. L'epitelio non è più di transizione, bensì colonnare stratificato o pseudostratificato, simile all'epitelio dei dotti del sistema genitale
- **Uretra peniena (spongiosa)**, lunga circa 15 cm, si estende lungo tutto il pene ed esita all'altezza del glande. È circondata dal corpo spongioso e rivestita da epitelio colonnare pseudostratificato, ad eccezione della porzione terminale, dove l'epitelio è pavimentoso pluristratificato, in continuità con la cute del pene.
I dotti delle **ghiandole bulbouretrali (ghiandole di Cowper)** e delle ghiandole **uretrali mucosecipienti (ghiandole di Littré)** si svuotano a questo livello.

Nella femmina è più corta, da 3 a 5 cm, e si estende dalla vescica sino al vestibolo della vagina, dove termina posteriormente al clitoride. L'epitelio è di transizione anche in questo caso e, similmente a quella maschile, cambia in pavimentoso pluristratificato nella porzione terminale. Ghiandole uretrali si aprono nel lume soprattutto nella porzione prossimale; ghiandole parauretrali (omologhe della prostata maschile) si aprono su ciascun lato dell'orifizio uretrale esterno e producono una secrezione alcalina. Similmente al maschio, anche nella femmina il diaframma urogenitale forma lo sfintere uretrale esterno.

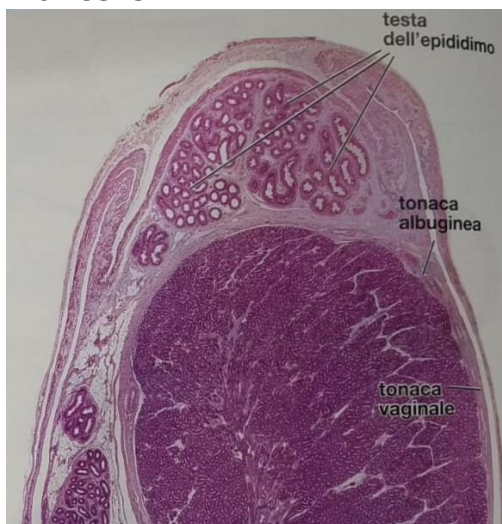
Apparato Riproduttivo Maschile

Per la parte concernente testicolo e spermatogenesi si rimanda al file di embriologia.

Qui un breve riassunto/implemento degli argomenti dal punto di vista istologico.



TESTICOLO



I **testicoli** sono due organi pari, ovoidali, sospesi al funicolo spermatico, all'interno dello scroto. Il **Sesso genetico** è determinato dalla presenza/assenza del cromosoma Y. Le gonadi, però, si sviluppano solo a partire dalla settima settimana di sviluppo embrionale; il **Sesso gonadico** viene determinato dalla presenza del **gene SRY** presente sul braccio corto della Y: codifica una proteina specifica, **fattore di determinazione sessuale**, direttamente responsabile di sviluppo e differenziamento del testicolo.

Le **cellule interstiziali di Leydig** si differenziano precocemente e, producendo **testosterone**, indirizzano lo sviluppo del feto da **stadio indifferente** in embrione di sesso maschile. Inoltre il testosterone è responsabile di sviluppo e differenziamento dei **dotti mesonefrici (di Wolff)**, che danno origine alle vie spermatiche extratesticolari.

Contestualmente all'interno dei cordoni seminiferi si sviluppano le **cellule di sostegno (di Sertoli)**, che producono il **fattore di inibizione del Müller (MIF)**, che inibisce lo sviluppo dei dotti mesonefrici di Müller, che altrimenti darebbero vita alle componenti dell'apparato genitale femminile.

Sviluppo e differenziamento dei genitali esterni è sotto il controllo ormonale del **diidrotestosterone (DHT)**, derivante dalla conversione del testosterone tramite una **reduttasi**, senza il quale, indipendentemente dal sesso genetico, i genitali esterni svilupperebbero in senso femminile.

La presenza di MIF, testosterone e DHT determina il **sesso ormonale**.

NB la spermatogenesi, affinché avvenga, richiede che il testicolo sia mantenuto ad una temperatura inferiore a quella corporea: ciò avviene grazie alla sospensione nella sacca scrotale e al **plexo venoso pampiniforme**, che scorrendo in prossimità dell'arteria testicolare, con sangue venoso più freddo, condiziona il raffreddamento del sangue arterioso.

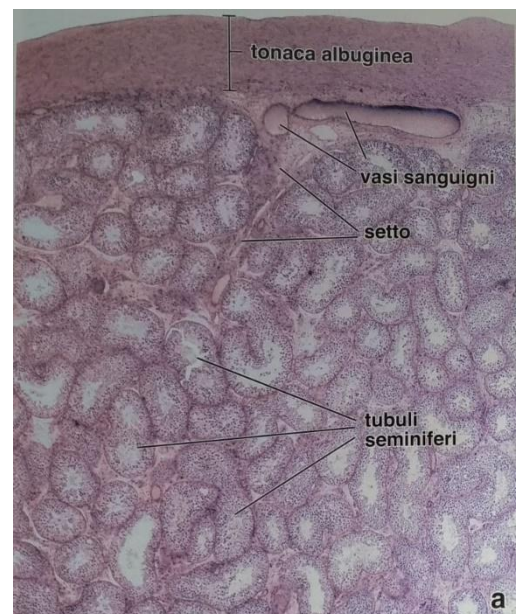
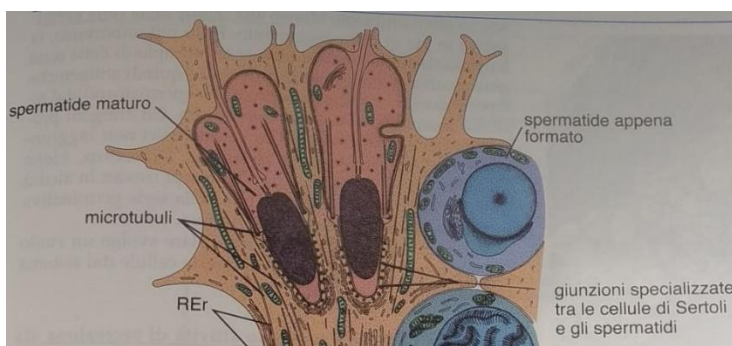
Esternamente il testicolo è rivestito da una capsula di connettivo denso particolarmente spessa, chiamata **tonaca albuginea**; la porzione interna, **tonaca vasculosa**, è formata da connettivo lasso e contiene i vasi sanguigni. Dalla capsula si dipartono setti incompleti di connettivo che dividono il testicolo in circa 250 lobuli.

Lungo la superficie posteriore, la tonaca si ispessisce ed approfonda nel **mediastino testicolare**, dove passano vasi sanguigni, linfatici e vie spermatiche, sia in entrata che in uscita.

Ogni lobulo è formato da 1 a 4 **tubuli seminiferi**, in cui vengono prodotti gli spermatozoi, e da uno stroma di tessuto connettivo in cui sono contenute le **cellule di Leydig**; ogni tubulo forma come un'ansa all'interno del lobulo, con le estremità poste vicino al **mediastino testicolare**: qui i tubuli assumono andamento rettilineo e prendono il nome di **tubuli retti**. Sono in continuità con la **rete testis**, una serie di canali anastomizzati scavati nel mediastino.

I tubuli seminiferi sono formati dall'**epitelio seminifero**, un epitelio stratificato complesso in cui si osservano due popolazioni cellulari:

- **Cellule di Sertoli (o di sostegno)**, hanno forma cilindrica e presentano estesi processi apicali e laterali circondanti le cellule della serie germinativa, insinuandosi tra esse. Non si dividono dopo la pubertà e rappresentano anche il supporto strutturale dei tubuli, estendendosi per tutta la parete. Hanno numerosi mitocondri sferici, esteso REr e REL ben sviluppato. Alla base sono individuabili delle inclusioni (i **corpi di Charcot-Böttcher**), esili cristalloidi fusiformi di cui tuttora non è nota la composizione chimica, né la funzione.



Sono caratterizzate da speciali giunzioni occludenti, che presentano una cisterna del REI appiattita lungo la membrana e filamenti di actina disposti tra REI e membrana plasmatica. Dividono l'epitelio in due compartimenti: **epiteliale basale**, in cui si trovano spermatogoni e spermatociti primari appena formati, ed **epiteliale luminale**, in cui si trovano spermatociti più maturi e spermatidi; il passaggio da un compartimento all'altro prevede il passaggio attraverso un complesso giunzionale, inseguito alla formazione di una nuova tra estensioni del Sertoli sottostanti lo spermatocito.

Il complesso giunzionale non è solo una barriera fisica, ma una barriera di permeabilità nota come **barriera emato-testicolare**: ciò permette di isolare il compartimento luminale dal plasma, in cui circolano proteine e anticorpi che potrebbero reagire con gli spermatociti aploidi (quindi fortemente antigenici).

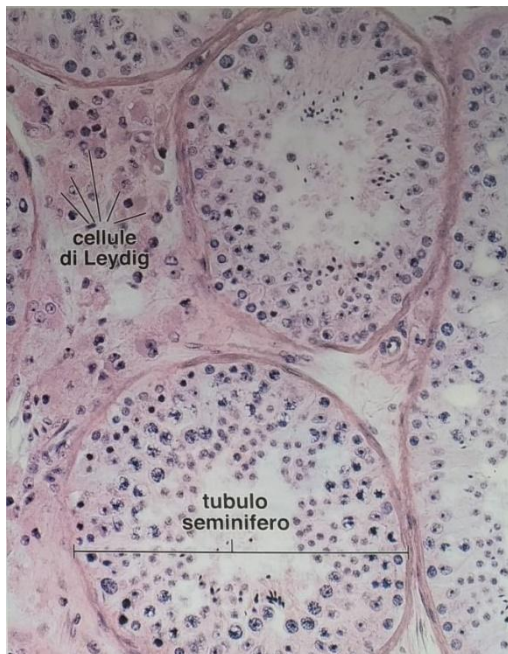
Inoltre secernono **ABP (Androgen Binding Protein)** che lega ad alta affinità testosterone e DHT, creando le elevate concentrazioni necessarie alla maturazione.

- **Cellule della serie germinativa**, che si dividono regolarmente e differenziano negli spermatozoi maturi. Derivano dalle cellule germinative primordiali migrate dalla parete del sacco vitellino alle creste genitali nelle prime fasi dello sviluppo del testicolo. Le cellule più immature sono gli **spermatogoni**, a contatto con la membrana basale; attraverso i vari passaggi della spermatogenesi, divengono **spermatidi**, le cellule mature

Sono circondati da una **tonaca propria**, detta anche **tessuto peritubulare**, costituita da più strati di tessuto connettivo, però privi dei tipici fibroblasti: ci sono da 3 a 5 strati di **cellule mioidi** (cellule peritubulari contrattili) e fibrille collagene poste al di fuori della lamina basale dell'epitelio seminifero.

Le cellule mioidi hanno caratteristiche simili alle cellule muscolari lisce; le loro contrazioni ritmiche creano onde peristaltiche che coadiuvano il movimento degli spermatozoi, sospesi nel fluido testicolare, verso le vie spermatiche.

Più esternamente ancora, sono presenti i vasi sanguigni, un'estesa trama linfatica e le **cellule di**



leydig. Sono le cellule interstiziali, grandi e poligonali, e si distinguono anche grazie alla presenza di goccioline lipidiche e di cristalli bastoncellari, i **cristalli di Reinke** (non si conosce la funzione, si suppone siano un prodotto proteico della cellula).

Dato che producono testosterone, uno steroide, presentano un REI elaborato, che giustifica l'intensa eosinofilia delle cellule.

Attive sin dai primi stadi differenziativi del sesso dell'embrione, vanno incontro ad un periodo di inattività a partire dal 5° mese gestazionale (sono difficilmente distinguibili da fibroblasti). Dopodiché, esposte allo stimolo delle gonadotropine, alla pubertà si riattivano dando inizio alla produzione di spermatozoi ed allo sviluppo dei caratteri sessuali secondari; rimangono poi attive per tutta la vita: il testosterone è fondamentale per il mantenimento della spermatogenesi e delle caratteristiche sessuali secondarie.

Spermatogenesi tutta su embriologia!!!

DOTTI INTRATESTICOLARI

Ciascun tubulo seminifero termina con un brusco passaggio ai tubuli retti, rivestiti dalle sole cellule di Sertoli, che formano un epitelio cubico semplice.

Dopodiché si continuano nella **rete testis**, una complessa serie di canali intercomunicanti, scavati nel connettivo vascolarizzato del mediastino testicolare. Le cellule epiteliali presentano un singolo ciglio e pochi e corti microvilli.

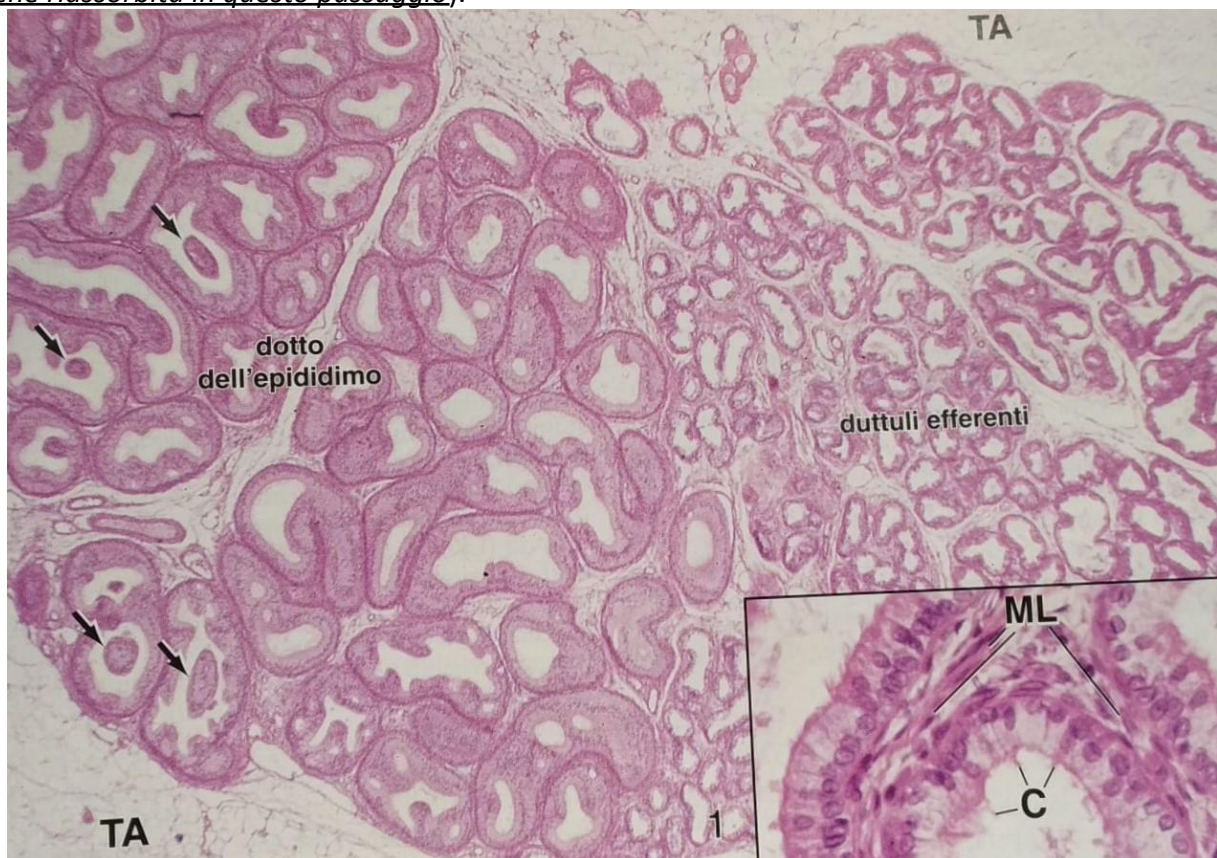
DOTTI EXTRATESTICOLARI

È un sistema di tubuli che si sviluppa a partire dal **dotto di Wolf** e dai **tubuli del mesonefro**.

I duttuli efferenti sono circa 20 e si collocano nella parte superiore del mediastino testicolare, collegando la rete testis con la porzione prossimale dell'epididimo. Appena usciti dal testicolo diventano tortuosi e formano da 6 a 10 masse coniche, i **coni vascolari**, la cui base costituisce una parte della testa dell'epididimo; qui si aprono in un canale singolo chiamato **dotto dell'epididimo**.

Sono rivestiti da epitelio cilindrico pseudostratificato, che contiene cellule di differente altezza, responsabili dell'aspetto "a denti di sega" della superficie luminale. Sparpagliate vi sono cellule basali che fungono da pool staminale.

Le cellule cilindriche alte sono ciliate mentre le basse presentano microvilli, invaginazioni canalicolari e diverse strutture associate a endo/pinocitosi (la maggior parte del fluido presente viene riassorbita in questo passaggio).



All'inizio dei duttuli compare uno strato di muscolatura liscia ad andamento circolare che, congiuntamente al battito ciliare, garantisce il trasporto degli spermatozoi

L'epididimo appare come una mezzaluna sulla superficie postero-superiore del testicolo. Come



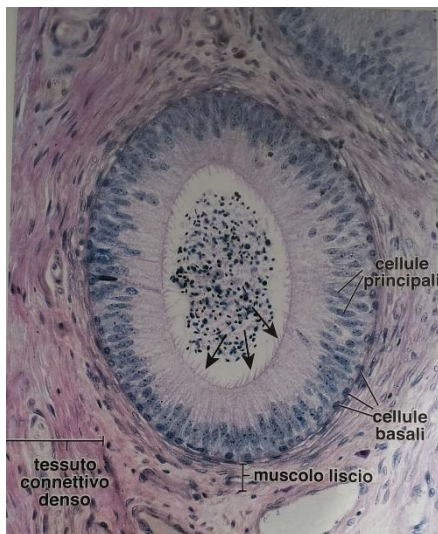
detto, oltre ai duttuli efferenti (che compongono la testa) contiene anche il dotto dell'epididimo (componente corpo e coda dell'epididimo), un condotto convoluto lungo dai 4 ai 6 m.

All'interno di esso gli spermatozoi neoprodotti acquistano motilità e la capacità di fecondare l'ovocita: è un altro processo androgeno-dipendente che prevede la modificazione della testa dello spermatozoo mediante l'aggiunta di un **fattore di decapacitazione associato alla superficie (decapacitazione)** che blocca la sua capacità di fecondare sino alla **capacitazione**, che avverrà nelle vie gneitali femminili, pre-fecondazione.

Anche qui l'epitelio è cilindrico pseudostratificato e presenta sia cellule cilindriche alte e basse, che proiettano nel lume numerosi microvilli modificati in stereociglia, sia cellule basali staminali.

La maggior parte del fluido non riassorbita precedentemente, viene riassorbita nella porzione prossimale; non solo, le cellule epiteliali hanno anche funzione di fagocitare i corpi residui non eliminati prima dal Sertoli e gli spermatozoi che degenerano lungo il dotto.

Inoltre producono glicerofosforilcolina, acido sialico e glicoproteine che, assieme a glicocalice e steroidi, promuovono il proseguimento della maturazione.



Il rivestimento di muscolatura liscia continua ed aumenta gradualmente lo spessore sino a presentare tre strati nella porzione della coda (uno longitudinale interno ed uno longitudinale esterno).

Questi tre strati, in seguito ad appropriato stimolo nervoso, associato all'eiaculazione, spingono la riserva di spermatozoi che si è formata (grazie alle contrazioni peristaltiche delle porzioni precedenti) all'interno del **dotto deferente**.

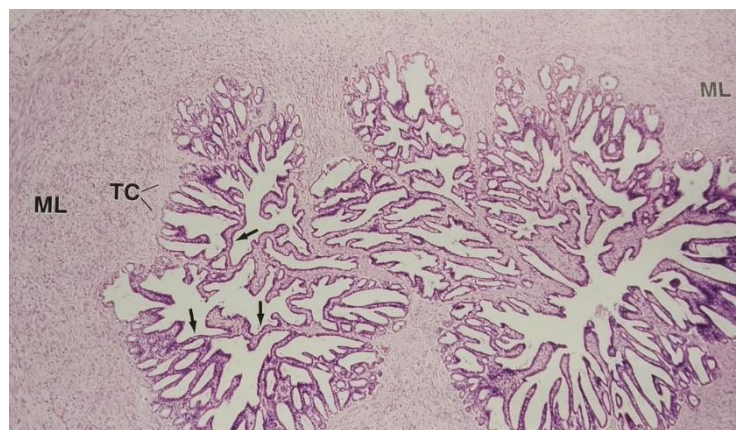
Il dotto deferente è una diretta continuazione della coda dell'epididimo, risale lungo il bordo posteriore del testicolo, vicino a vasi e nervi, e risalendo il funicolo spermatico entra in cavità addominale. Dopodiché scende nella pelvi sino a livello della vescica, dove si dilata a formare l'**ampolla**, che si congiunge al dotto della **vescichetta seminale** e si continua nello spessore della **prostata** sotto forma di **condotto eiaculatore**.

È rivestito anch'esso da epitelio cilindrico pseudostratificato, con cellule alte che possiedono lunghi microvilli, e le solite cellule basali staminali. Il lume non appare regolare come nei condotti precedenti, ma presenta profonde pieghe longitudinali, probabilmente dovute alla contrazione del rivestimento muscolare (da 1 a 1.5 mm) durante la fissazione del vetrino.

L'ampolla presenta pieghe più ampie e ramificate, il suo rivestimento muscolare è più sottile, e tendono a scomparire in prossimità del dotto eiaculatore. Quest'ultimo manca del rivestimento muscolare, sostituito dal tessuto fibromuscolare della prostata.

VESCICHETTE SEMINALI

Sono ghiandole tubulari, allungate e convolute, poste sulla parete posteriore della vescica e parallele all'ampolla del dotto deferente. Si congiungono a quest'ultima tramite un corto dotto escretore e formano il **dotto eiaculatore**.



La parete è composta da mucosa, muscolatura liscia e rivestimento fibroso. La mucosa si estroflette in numerose pieghe primarie, secondarie e terziarie, aumentando la superficie di secrezione; l'epitelio anche in questo caso è colonnare pseudostratificato e contiene sia cellule colonnari alte non ciliate, sia basse e rotonde, staminali.

La secrezione è un materiale giallo-biancastro, vischioso, che contiene **fruttosio**, principale substrato metabolico degli spermatozoi, altri zuccheri semplici, acido ascorbico e prostaglandine. Anche in questo caso il testosterone è fondamentale: controlla morfologia e secrezione delle vescichette.

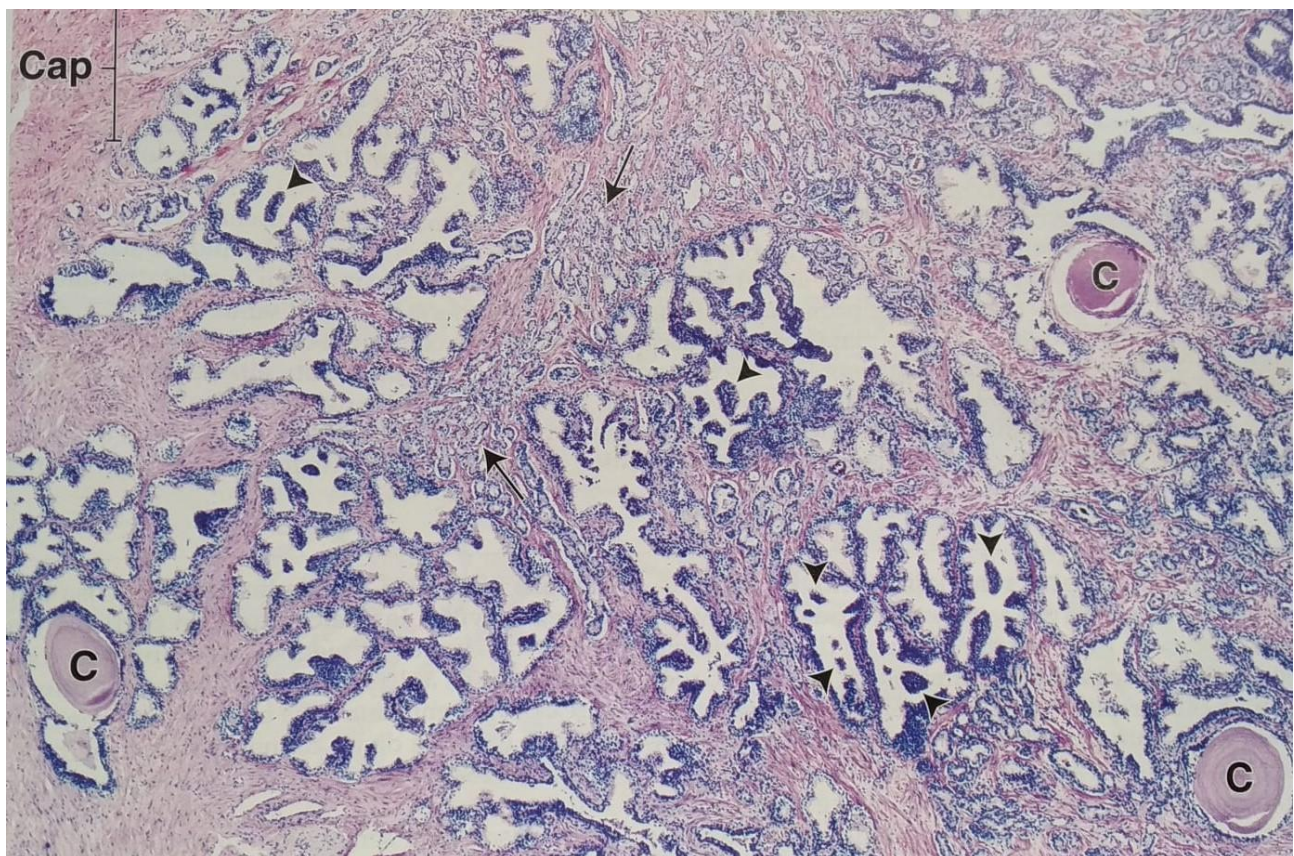
Al momento dell'eiaculazione, la muscolatura liscia si contrae e scarica la secrezione all'interno dei dotti eiaculatori, favorendo il getto degli spermatozoi in uretra.

PROSTATA

La più grande delle cellule sessuali accessorie, per forma e dimensioni è spesso paragonata ad una castagna. Si trova subito al di sotto della vescica e circonda il tratto dell'uretra prostatica. Consiste di 30-50 ghiandole tubulo-alveolari, disposte in tre strati concentrici:

- Interno mucoso, le cui ghiandole riversano il secreto direttamente in uretra
- Intermedio sottomucoso
- Periferico, contenente le ghiandole prostatiche maggiori

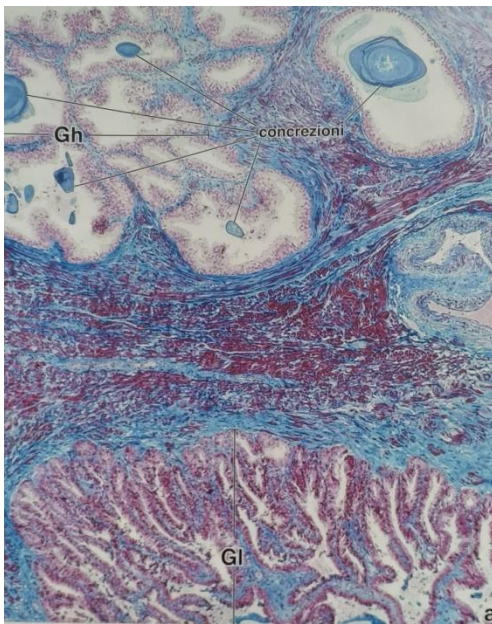
Gli altri due strati possiedono dotti che si aprono nei seni prostatici, situati ai due lati del **canalicolo seminale**, nella parete posteriore dell'uretra.



Il parenchima è suddiviso anatomicamente e clinicamente in quattro zone:

- 1) **Zona periferica**, in cui sono presenti le ghiandole prostatiche principali (70% del tessuto ghiandolare). È la zona più suscettibile ad infiammazione ed ai carcinomi prostatici. È la zona palpabile tramite esplorazione rettale

- 2) **Zona centrale**, che contiene circa il 25% del tessuto ghiandolare ed è refrattaria tanto all'infiammazione quanto ai carcinomi prostatici. Rispetto alle altre zone, le cellule sono più caratteristiche: citoplasma abbondante, nuclei voluminosi e disposti su livelli diversi in cellule adiacenti
- 3) **Zona di transizione**, contenente ghiandole mucose. È la zona in cui frequentemente, in correlazione con l'età, le cellule vanno incontro ad iperplasia; poiché la zona è vicina all'uretra prostatica, i noduli possono arrivare a comprimerla causando disuria (**Iperplasia Prostatica Benigna – IPB**)
- 4) **Zona periuretrale**, che contiene sia ghiandole mucose che sottomucose. Nella **IPB** più avanzata può andare anch'essa incontro a crescita patologica, in particolare per quanto riguarda la quota stromale, provocando ulteriore aumento della compressione uretrale, quindi della ritenzione urinaria a livello della vescica



Generalmente l'epitelio è cilindrico semplice, ma si possono riscontrare piccole aree con diversa organizzazione. Struttura e funzione sono di nuovo sotto controllo del testosterone. Le cellule epiteliali producono enzimi, in particolare **fosfatasi acida prostatica (PAP)**, **acido citrico** e una serino-proteasi specifica, usata anche come marker di funzionalità prostatica, il **PSA (Prostate-Specific Antigen)**.

Anche questa secrezione viene spinta al momento dell'eiaculazione, tramite contrazione del tessuto fibromuscolare prostatico. Fibrinolisi e PSA intervengono all'interno della secrezione liquefacendo il seme.

NB Poiché il PSA sierico è prodotto dal fegato e a basse concentrazioni, un aumento dei suoi livelli è da correlarsi ad un aumento di funzionalità prostatica (come accade nei carcinomi prostatici).

GHIANDOLE BULBO-URETRALI

O **ghiandole di Cowper**, sono strutture ghiandolari periformi, localizzate nel diaframma urogenitale. Il loro dotto passa attraverso la fascia inferiore del diaframma e raggiunge la porzione iniziale dell'uretra peniena.

Sono ghiandole tubulo-alveolari, aventi un epitelio colonnare semplice che varia molto in altezza in relazione allo stato funzionale della ghiandola, sempre sotto controllo ormonale del testosterone.

La secrezione è simil-mucosa e contiene notevoli quantità di galattosio, acido glucuronico e sialico; rappresenta la maggior parte del liquido seminale vero e proprio e viene rilasciata su stimolazione sessuale. Si suppone serva a lubrificare l'uretra peniena.

PENE

Consiste di due masse dorsali di tessuto erettile, i **corpi cavernosi**, ed una massa ventrale di tessuto erettile, il **corpo spongioso**, in cui è inclusa la porzione spongiosa dell'uretra. La **tonaca albuginea**, un denso strato fibroelastico, forma una capsula attorno ai tre corpi, legandoli assieme.

I corpi cavernosi contengono numerosi e ampi spazi vascolari, di forma irregolare, rivestiti da endotelio e circondati da un sottile strato di muscolatura liscia. Questa forma trabecole all'interno della tonaca albuginea, che si intersecano connettendo i corpi cavernosi tra loro.

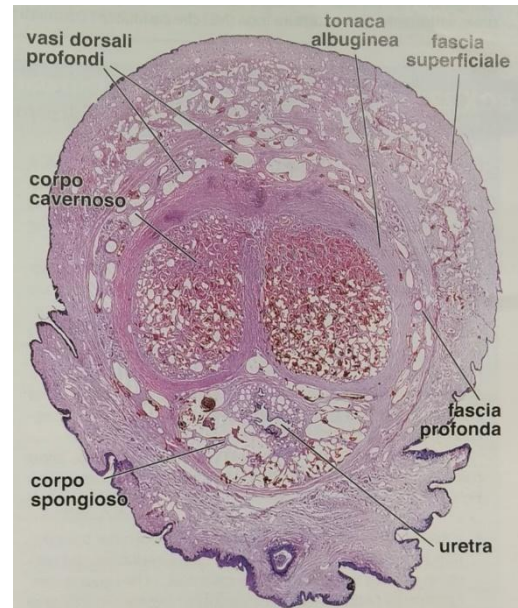
Il connettivo interstiziale contiene numerose terminazioni nervose e vasi linfatici.

Esiste un'anastomosi artero-venosa tra arteria profonda del pene e sistema venoso periferico.

La cute è sottile e lassamente adesa al connettivo sottostante, ad eccezione del glande, dove è fermamente adesa.

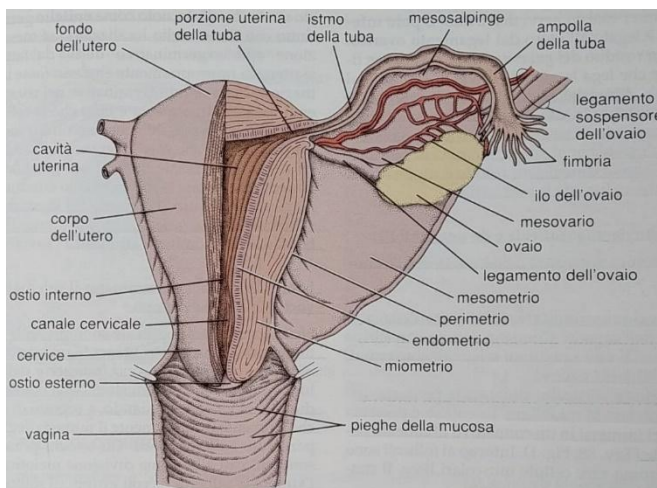
In questo punto è talmente sottile che la vicinanza con l'anastomosi AV può impartire una sfumatura bluastra. Si riscontra un sottile strato di muscolatura liscia in continuità col **dartos** scrotale.

Una plica cutanea, il **prepuzio**, ricopre la struttura del glande quando il pene non è in erezione.



All'inizio dell'erezione la muscolatura liscia trabecolare si rilassa e si ha dilatazione delle **arterie elicine**, esitando in un aumento e riempimento degli spazi vascolari: i corpi cavernosi, e in minor grado il corpo cavernoso, si espandono e il sangue arterioso accumulato comprime le venule contro la tonaca albuginea. Questa a sua volta comprime le grosse vene che drenano i corpi cavernosi, determinando tumescenza e rigidità del pene. I neuromediatori coinvolti nel rilassamento della muscolatura liscia sono l'**acetilcolina** e l'**ossido nitrico**.

Apparato Riproduttivo Femminile



Anche in questo caso, per le parti comuni di ovaio, ovogenesi e fecondazione, si rimanda al file di **embriologia**. Anche qui un breve riassunto/implemento degli argomenti dal punto di vista istologico.

OVAIO

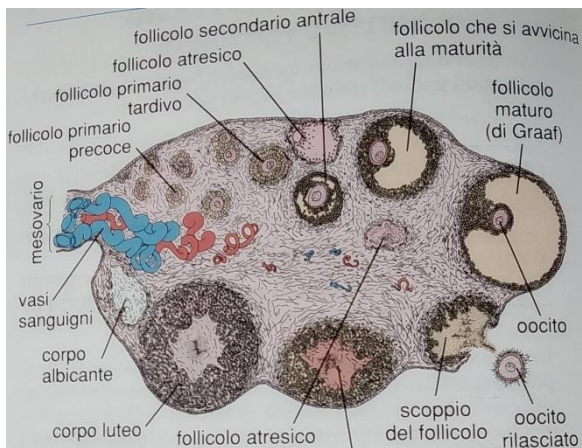
Similmente al testicolo ha duplice funzione: produzione di gameti e produzione di steroidi (**estrogeni** e **progestinici**).

Gli estrogeni promuovono la crescita di organi genitali interni e esterni e sono responsabili delle caratteristiche femminili che si sviluppano dopo la pubertà; agiscono anche a livello della ghiandola mammaria promuovendone crescita e sviluppo.

I progestinici preparano gli organi interni, soprattutto l'utero, alla gravidanza; anch'essi hanno effetto sulla ghiandola mammaria, preparandola all'allattamento.

Le ovaie sono organi pari, a forma di mandorla di piccole dimensioni (3x1.5x1 cm). Ogni ovaio è attaccato alla superficie posteriore del **legamento largo** tramite una piega peritoneale chiamata **mesovario**; il polo superiore (o tubarico) si attacca alla parete pelvica tramite **legamento sospensore dell'ovaio**, mentre il polo inferiore (o uterino) si attacca all'utero tramite **legamento ovarico**.

Prima della pubertà la superficie appare liscia, ma durante la vita riproduttiva si arricchisce di cicatrici e diviene irregolare in conseguenza delle ripetute ovulazioni. In seguito alla menopausa le dimensioni si riducono a un quarto delle dimensioni durante la vita fertile.



Si compone di due regioni, il cui confine di separazione appare indistinto:

- **Midollare**, nella porzione centrale dell'organo, contiene tessuto connettivo lasso e una massa di vasi sanguigni, linfatici e nervi
- **Corticale**, periferia dell'organo circondante la midollare, presenta i follicoli ovarici, immersi in un connettivo fittamente popolato da cellule

La superficie è rivestita da uno strato monocellulare di cellule cubiche, talora piatte/squamose, noto come **epitelio germinativo**, in continuità col mesotelio del mesovario. Il nome può ingannare in quanto precedentemente, erroneamente si pensava che fosse la sede di formazione delle cellule germinative; oggi sappiamo che migrano dal sacco vitellino alla cresta genitale durante l'embrionogenesi.

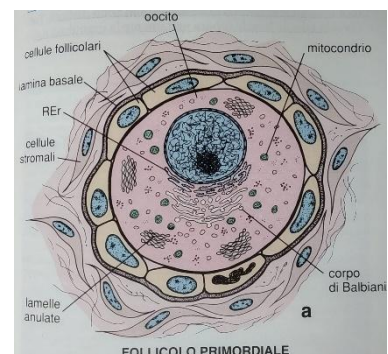
Tra questo epitelio e la corticale c'è uno strato di tessuto connettivo denso, denominato **albuginea**.

Ogni follicolo contiene un'ovocita. Durante la pubertà vanno ciclicamente incontro a maturazione, perciò nella sezione di un vetrino si potranno vedere diversi tipi di follicoli che corrispondono ai diversi stadi di sviluppo.

NB Sono i follicoli stessi a determinare il microambiente per l'ovocita in via di sviluppo.

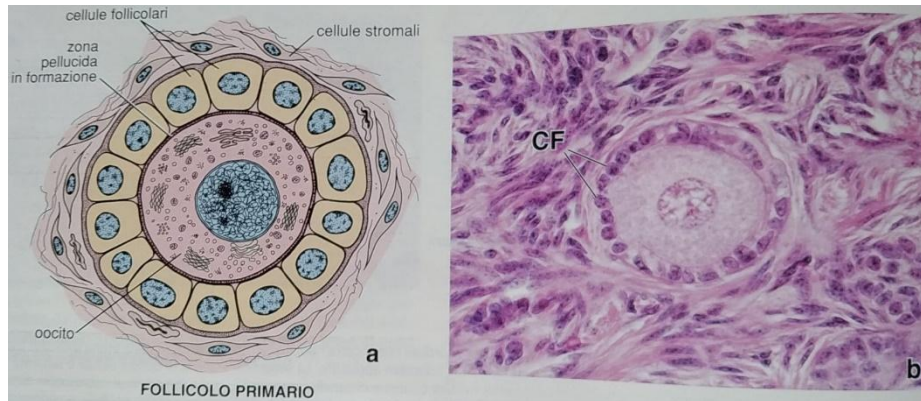
Riassumendo, di seguito i diversi stadi dell'ovogenesi:

- **Follicolo primordiale**, stadio di sviluppo più precoce, si trovano immediatamente sotto l'albuginea. L'ovocita è circondato da un singolo strato di cellule piatte strettamente giustapposte all'ovocita stesso



- **Follicolo in accrescimento**

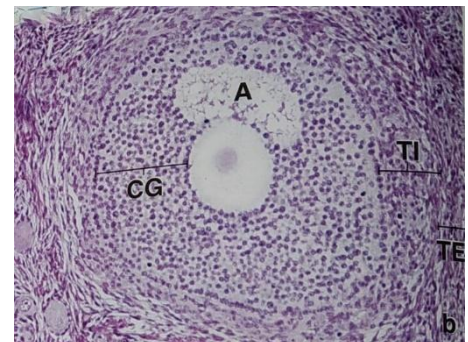
- ❖ **Follicolo primario**, tra ovocito e cellule follicolari compare uno strato di materiale omogeneo, la **zona pellucida**. Le cellule follicolari proliferano e formano la **granulosa** (vengono quindi chiamate cellule della granulosa); la lamina basale mantiene la posizione e separa il follicolo dallo stroma. Si sviluppano giunzioni comunicanti tra le cellule della granulosa; non vi sono giunzioni strette, quindi il follicolo può scambiare sostanze col sangue.



Esternamente, le cellule stromali adiacenti al follicolo si organizzano nella **teca del follicolo**, che si compone di teca interna (altamente vascolarizzata, presenta numerosi recettori per LH e cellule steroide-secerenti) e teca esterna (contiene cellule muscolari lisce e fasci di fibre collagene).

Contestualmente anche l'oocita matura ed emette numerosi microvilli che prendono contatto con la granulosa, che a sua volta sviluppa processi che si frappongono ai microvilli; tutto senza che venga stabilita continuità citoplasmatica.

- ❖ **Follicolo secondario**, quando si ha comparsa di cavità ripiene di liquido, che concorrono ad unirsi nell'**antro**: si parla di **follicolo antrale**. Per questo ulteriore stadio di accrescimento sono necessari: FSH, fattori di crescita e Ca^{2+} .

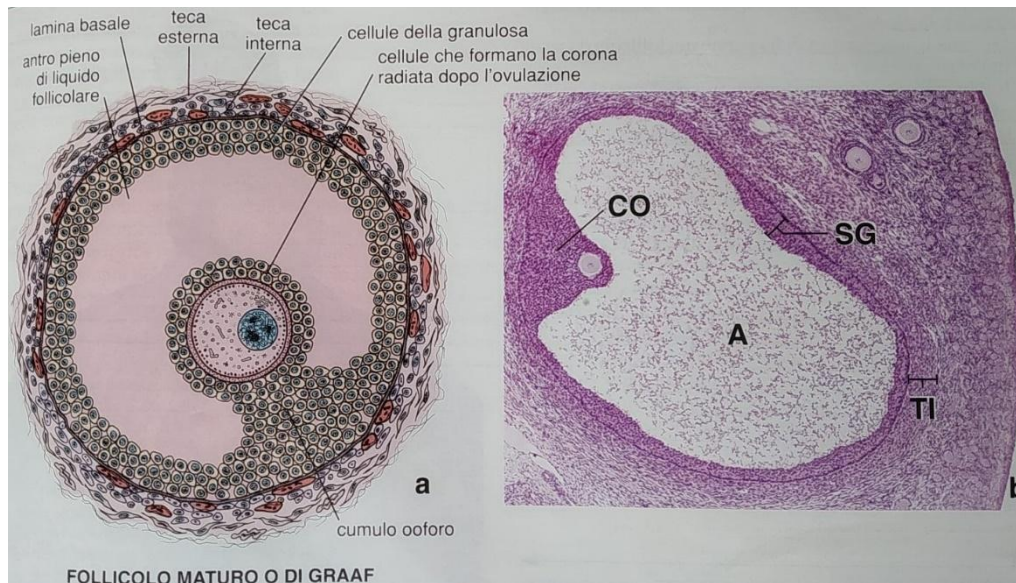


- **Follicolo maturo (o follicolo di Graaf)**. Con l'aumento delle dimensioni, anche l'antro aumenta sino a comprendere gran parte del volume follicolare; rimane un piccolo rigonfiamento di cellule della granulosa che si proietta nell'antro a circondare l'oocita: il **cumulo ooforo** (che all'atto dell'ovulazione diverrà la **corona radiata**).

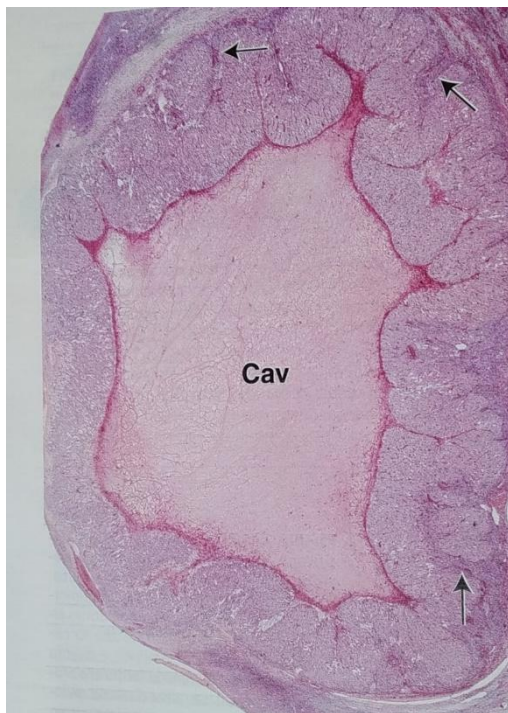
Date le grandi dimensioni, occupa tutto lo spessore della corticale e provoca un rigonfiamento sulla superficie dell'ovaio.

L'LH stimola le cellule della teca a secernere androgeni, trasformati in estrogeni dalle aromatasi, sotto controllo dell'FSH: l'aumento dei livelli di estrogeni raggiunge il picco circa 24h prima dell'ovulazione.

In risposta al picco i recettori per LH diminuiscono e le cellule non producono più estrogeni, quindi l'oocita primario riprende la meiosi, producendo l'oocito secondario (che verrà espulso dal follicolo attraverso lo stigma, un'area in cui si interrompe il flusso ematico poco prima dell'ovulazione) e il primo globulo polare.



Teca interna e granulosa vanno incontro a luteinizzazione: all'inizio il sanguinamento dei capillari della teca formano il **corpo emorragico** all'interno del follicolo collassato. Successivamente il



connettivo stromale invade la cavità follicolare; le cellule di granulosa e teca interna aumentano le dimensioni e si riempiono di gocce lipidiche. Si identificano quindi due tipi di cellule luteiniche:

- **Cellule luteiniche della granulosa**, localizzate al centro
- **Cellule luteiniche della teca**, più piccole e colorate, localizzate in periferia

Contestualmente alla formazione del **corpo luteo**, si forma al suo interno un ricco plesso vascolare. Questa struttura secerne progesterone ed estrogeni, che vanno a stimolare e sostenere le modifiche uterine atte al prosieguo della gravidanza.

Se fecondazione e impianto non si verificano, rimane attivo per 14 giorni (viene chiamato **corpo luteo mestruale**): l'assenza di **hCG** (gonadotropina corionica umana) determina l'inizio della degenerazione del corpo luteo 10-12 giorni dopo l'ovulazione, con conseguente calo degli ormoni che produce.

Le cellule in degenerazione si sovraccaricano di lipidi, si riducono di dimensioni e vanno in autolisi; tra di esse si accumula materiale ialino che porta alla formazione di una cicatrice biancastra detta **corpo albicante**, che in genere scompare nel giro di alcuni mesi, ma può perdurare anche più a lungo.

Ad ogni ciclo sono diversi i follicoli primari che iniziano a maturare, ma solo uno prenderà il sopravvento sugli altri (grazie al maggior numero di recettori esposti, al maggior sequestro di risorse etc) e proseguirà la maturazione sino all'ovulazione. Quelli restanti degenerano e scompaiono nel processo di **atresia**, mediato dall'apoptosi delle cellule della granulosa.

Si ritiene che sia un processo di selezione dei follicoli, poiché si è visto che un follicolo può andare in atresia in uno qualsiasi degli stadi maturativi.

Man mano che i follicoli atresici degenerano, la membrana basale che separa granulosa e teca interna si ispessisce e forma uno strato ialino detto **membrana vitrea**. Alcuni presentano cellule

della teca ingrandite, tali da ricordare un corpo luteo invecchiato, e prendono il nome di **corpi lutei atresici**.

Infine i follicoli atresici si raggrinzano e scompaiono dallo stroma in seguito ad apoptosi e fagocitosi. Le cellule stromali migrano a occupare lo spazio libero eliminando ogni traccia di esistenza del precedente follicolo.

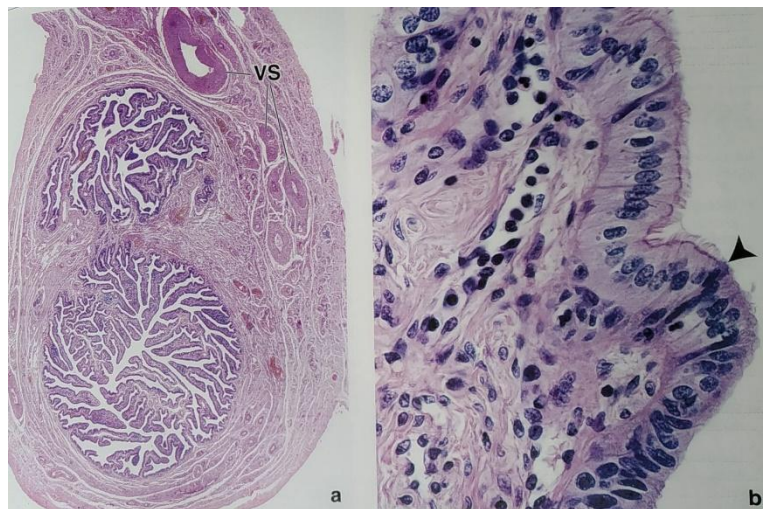
TUBE UTERINE

O **tube di Falloppio**, sono due condotti pari che si estendono bilateralmente dall'utero alle ovaie. Il loro compito è trasportare la cellula uovo dall'ovaio all'utero e al tempo stesso fornire l'ambiente necessario affinché avvenga la fecondazione. Si distinguono quattro segmenti:

- **Infundibolo**, segmento imbutoforme in prossimità dell'ovaio, che si apre nella cavità addominale e forma propaggini, le fimbrie, a estendersi verso l'ovaio
- **Ampolla**, segmento più lungo, circa due terzi del totale, sede della fecondazione
- **Istmo**, porzione più mediale e stretta della tuba, vicino all'utero
- **Porzione uterina** o **intramurale**, circa 1 cm di lunghezza, è la porzione che attraversa la parete uterina e si apre nella cavità dell'organo

La parete si compone di tre strati:

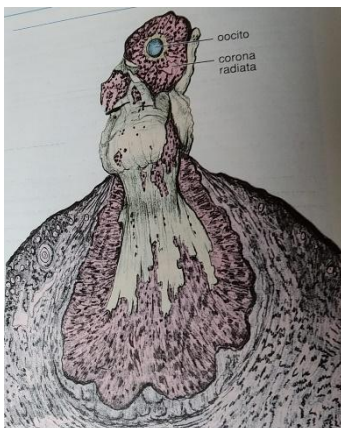
- **Sierosa** o **peritoneo**, strato più esterno, composto da mesotelio ed un sottile strato di connettivo
- **Muscolare**, organizzata in uno strato interno circolare, relativamente spesso, ed uno più sottile, esterno longitudinale
- **Mucosa**, rivestimento interno formato da epitelio colonnare semplice, che forma pieghe longitudinali che si proiettano nel lume; più numerose e complesse nell'ampolla, tendono a diventare più piccole verso l'istmo



L'epitelio è composta da due tipi di cellule:

- **Ciliate**, più numerose in infundibolo e ampolla; il movimento ciliare è diretto verso l'utero
- **Non ciliate** (o **cellule peg**: "*a forma di piolo*"), cellule secernenti un fluido che contiene materiale nutritivo destinato alla cellula uovo

Vanno ciclicamente incontro a ipertrofia, durante la fase follicolare, ed atrofia, durante la fase luteinica, in risposta ai diversi livelli ormonali. Anche i rapporti tra i due tipi cellulari cambiano: gli estrogeni stimolano la ciliogenesi, mentre il progesterone aumenta il numero delle secernenti.



Al momento dell'ovulazione le fimbrie si poggiano sulla superficie ovarica corrispondente all'ovulazione; all'interno della tuba avviene un trasporto bidirezionale, per cui la cellula uovo viene trasportata verso l'utero mentre contestualmente gli spermatozoi seguono il verso opposto.

Tuttora non è chiaro come i due movimenti avvengano, ma date le due diverse velocità di spostamento, si suppone che contrazioni

peristaltiche e cilia siano interamente destinate all'oocito; per quanto riguarda quello dello spermatozoo, si può solo stabilire che sia troppo rapido per potersi attribuire alla sua motilità intrinseca.

La cellula uovo permane per circa tre giorni nella tuba, dove può avvenire la fecondazione, prima di migrare nella cavità uterina.

UTERO

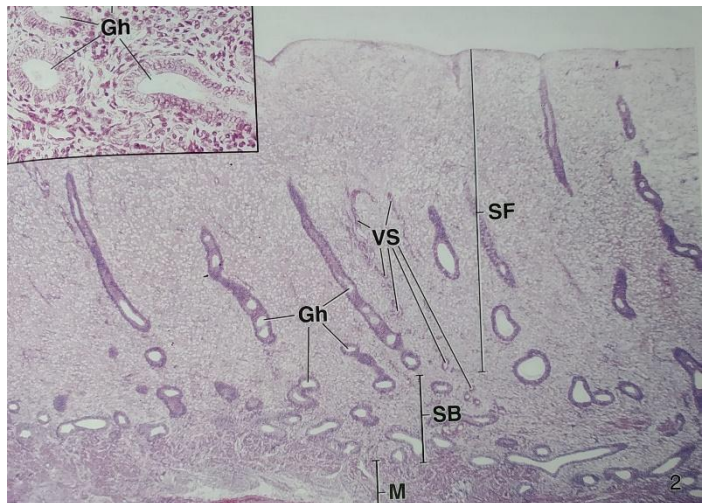
Organo cavo, periforme, collocato nella pelvi, tra vescica e retto. Il lume è appiattito e continuo con quello delle tube e della vagina. Il compito dell'organo è ricevere la **morula** dalle tube uterine e permettere, post impianto, lo sviluppo embrionale e fetale sino alla nascita.

Anatomicamente si possono distinguere due regioni:

- **Corpo**, la porzione più grande e superiore, piatta anteriormente e convessa posteriormente. La porzione superiore, delimitata dall'ingresso delle tube, prende il nome di **fondo**
- **Cervice**, porzione inferiore e a forma di canna, separata dal corpo tramite l'**istmo**. Il lume è detto **canale cervicale** e presenta alle sue estremità strette aperture (**ostio**) che pongono in comunicazione la cavità uterina con quella della vagina

Anche in quest'organo distinguiamo tre strati:

- **Endometrio**, la mucosa uterina. Durante la vita fertile va ciclicamente incontro a modificazioni che lo preparano all'eventuale impianto dell'embrione, in correlazione alla maturazione dei follicoli ovarici, quindi in correlazione al ciclo ovarico. L'inizio del ciclo mestruale coincide col primo giorno di flusso mestruale, dovuto allo sfaldamento di mucosa e vasi associati, correlato col mancato impianto di un embrione. Si possono distinguere due zone differenti sia per struttura che per funzione:



- ❖ **strato funzionale**, porzione spessa che prolifera e degenera durante il ciclo mestruale. È un epitelio colonnare semplice, composto da cellule ciliate e secretorie, che presenta invaginazioni nella lamina propria (stroma endometriale) che formano le ghiandole uterine

- ❖ **strato basale**, porzione che persiste durante la mestruazione e rappresenta la sede di rigenerazione dello strato funzionale

- **Miometrio**, strato più spesso della parete, composto a sua volta da tre strati non ben definiti di muscolatura: negli strati interno ed esterno la muscolatura si orienta in fasci paralleli all'asse maggiore uterino, mentre lo strato medio contiene fasci intrecciati a orientamento circolare o spiraliforme; quest'ultimo viene anche definito **strato vascolare**, dato che contiene numerosi vasi di grandi dimensioni, plessi venosi, nonché vasi linfatici. Tutti e tre gli strati lavorano assieme comportandosi come un sincizio funzionale.

Durante la gravidanza l'utero aumenta notevolmente il volume, in prima istanza grazie all'ipertrofia delle cellule muscolari esistenti, successivamente grazie allo sviluppo di nuove fibre a partire dalle cellule mesenchimali indifferenziate.

Post-parto l'utero torna approssimativamente alle dimensioni originali: la cavità uterina rimane più ampia e la parete muscolare più spessa.

La cervice presenta più tessuto connettivo e meno tessuto muscolare, ma riflette l'organizzazione di cui sopra

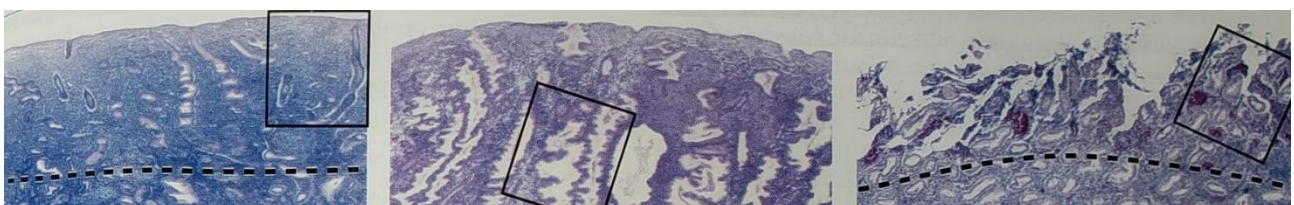
- **Perimetrio**, strato sieroso di peritoneo viscerale che copre l'intero utero. È formato da mesotelio ed un sottile strato di connettivo lasso. È in continuità col peritoneo pelvico e viscerale.

NB L'endometrio contiene un sistema di vasi sanguigni particolari: dall'**arteria uterina** originano le **arterie arcuate**, che anastomizzano nel miometrio; da qui partono **arterie radiali** che penetrano l'endometrio originando le **arterie rette**. I rami principali si portano verso l'alto e diventano molto convoluti, a formare le **arterie spirali**, che a loro volta anastomizzano e formano un ricco plesso capillare che include segmenti dilatati, detti **lacune**.

Arterie rette e porzione prossimale delle spirali non vanno incontro a modificazioni; la porzione distale delle spirali, invece, è anch'essa sotto l'influenza di estrogeni e progesterone, quindi anch'essa va incontro a degenerazione e rigenerazione in funzione del ciclo mestruale.

Riassumendo, le modificazioni del ciclo mestruale constano di tre fasi:

- 1) **Fase proliferativa**, concomitante alla maturazione follicolare (continua fino al primo giorno post-ovulazione) ed influenzata dagli estrogeni. Alla fine della fase mestruale, l'endometrio è formato da una sottile striscia di connettivo (mm) che contiene la porzione basale delle ghiandole uterine e la porzione più profonda delle arterie spirali (il sopracitato strato basale). In questa fase le cellule stromali, epiteliali ed endoteliali proliferano rapidamente:
 - le epiteliali ricostituiscono le ghiandole e migrano a ricoprire nuovamente la superficie endometriale
 - le stromali secernono collagene e sostanza fondamentale
 - le arterie spirali si allungano contestualmente all'apposizione di nuovo endometrio, senza mai raggiungere il terzo superiore
- 2) **Fase secretiva**, sotto l'influenza del progesterone, produce drastici cambiamenti funzionali in funzione di un possibile impianto embrionale (deve potersi impiantare e la parete uterina deve fornire nutrimento). L'endometrio diventa edematoso, le ghiandole ingrandiscono e diventano spiraliformi, e le cellule epiteliali ipertrofizzano. Il fluido mucoide prodotto da quest'ultime si arricchisce di nutrienti, in particolare glicogeno, destinati a nutrire l'embrione. Le cellule stromali si trasformano in cellule deciduali (appaiono più grandi e pallide, infarcite di glicogeno); è l'impianto della blastocisti stessa a stimolarne la trasformazione
- 3) **Fase mestruale**, che si verifica in concomitanza alla degenerazione del corpo luteo e alla conseguente caduta dei livelli ormonali. Si riduce l'apporto ematico (le arterie spirali iniziano contrazioni periodiche che man mano divengono sempre più prolungate), cui segue ischemia dello strato funzionale. Le arterie spirali si costringono in modo che il sangue pervenga comunque allo strato basale ma non a quello funzionale: porzioni di tessuto si desquamano, si staccano, e con esse anche sangue e fluido uterino che contribuiscono a formare il fluido mestruale. La coagulazione stessa è inibita a livello locale in questo periodo



VAGINA

È un canale, una guaina, fibromuscolare che pone in contatto gli organi genitali interni con l'esterno. L'apertura vaginale di una donna vergine è bordata dall'**imene**, una piega mucosa più o meno estesa, che si proietta verso il lume.

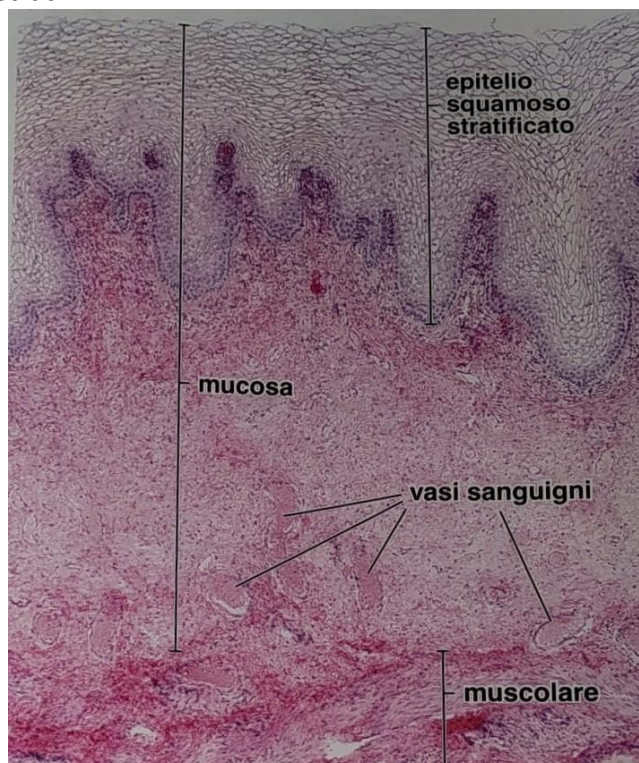
La parete si compone anche in questo caso di tre strati:

- **Mucoso interno**, un epitelio squamoso stratificato che presenta numerose pieghe trasverse o rughe. Possono esser presenti granuli di cheratoialina, ma non si osserva cheratinizzazione. La superficie è lubrificata dal muco prodotto dalle ghiandole della cervice, unitamente alle ghiandole presenti nel vestibolo vaginale.

Anche in questo epitelio ci sono modifiche cicliche: durante la fase follicolare, le cellule sintetizzano e accumulano glicogeno in concomitanza alla loro migrazione verso la superficie; desquamano in prossimità della fase mestruale e possono anche staccarsi porzioni superficiali.

La lamina può esser suddivisa in due regioni, una più superficiale e ricca di connettivo lasso, una più profonda, considerabile come una sottomucosa, che contiene vene che simulano il tessuto erettile e numerosi globuli bianchi che migrano nell'epitelio; si possono trovare anche follicoli linfatici isolati

- **Muscolare intermedio**, organizzato in uno strato muscolare liscio esterno longitudinale ed uno interno circolare; quello esterno è più spesso ed in continuità con il corrispondente uterino
- **Avventizia esterna**, formata da connettivo denso all'interno e avventizia esterna che si continua con quella delle strutture adiacenti



GENITALI ESTERNI

Pube (o monte di Venere) sporgenza arrotondata sopra la sinfisi pubica, formata da tessuto adiposo sottocutaneo.

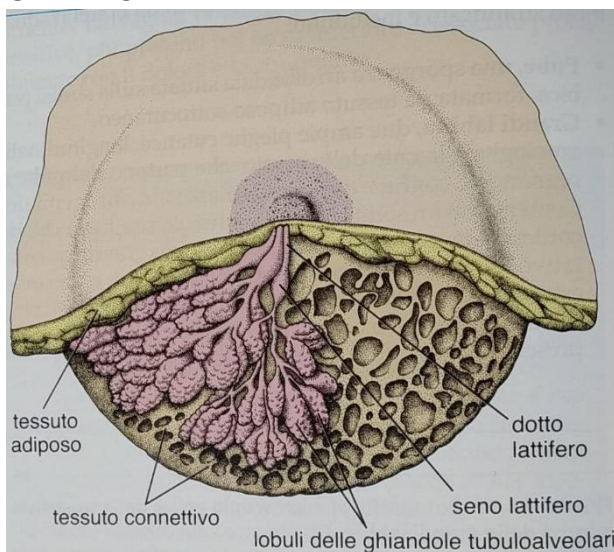
Grandi labbra, due ampie pieghe cutanee, longitudinali, omologhe alla cute scrotale, che segnano il confine esterno dell'apertura urogenitale.

Piccole labbra, due pieghe cutanee pari, prive di peli e omologhe della cute peniena. Nelle cellule più profonde c'è abbondante pigmento melanico; non contengono grasso, ma sono presenti numerosi vasi sanguigni e numerose fibre nervose

Clitoride, struttura erettile omologa del pene, composta da due corpi erettili (*corpi cavernosi*). Similmente al prepuzio, contiene numerose terminazioni nervose sensitive e la cute che lo ricopre è molto sottile.

Vestibolo, tappezzato da epitelio squamoso stratificato, contiene numerose ghiandole mucose atte a lubrificare la vagina. In particolare le **ghiandole di Skene** (ghiandole vestibolari minori), poste attorno a clitoride ed orifizio uretrale esterno, e le **ghiandole del Bartolini** (ghiandole vestibolari maggiori), corrispettivo delle ghiandole bulbouretrali maschili, localizzate nella parete laterale del vestibolo.

GHIAINDOLA MAMMARIA



Contenuta nella mammella, rappresenta uno dei caratteri distintivi dei mammiferi. Durante la crescita embrionale si sviluppa in entrambi i sessi. Nello sviluppo postnatale, nel maschio rimangono allo stadio rudimentale, mentre nella femmina continuano il proprio sviluppo sotto controllo ormonale, e subisce modificazioni in base ai livelli degli ormoni ovarici.

La produzione lattina è indotta dalla **prolattina**, prodotta dall'adenoipofisi; l'eiezione del latte invece è stimolata dall'**ossitocina**, prodotta dalla neuroipofisi.

La ghiandola mammaria è una ghiandola sudoripara modificata che si sviluppa sotto

influenza ormonale.

La ghiandola adulta non funzionale è composta da 15-20 lobi irregolari, separati da tralci di connettivo (alcuni, i **tralci di Cooper**, sono legati al derma), che si irradiano dalla papilla mammaria (o capezzolo) e vengono ulteriormente suddivisi in lobuli.

Il conettivo che riempie gli spazi interlobulari è denso e presenta abbondante tessuto adiposo, quello intralobulare è meno denso e presenta meno grasso.

L'epidermide del capezzolo è fortemente pigmentata: la pigmentazione aumenta nella pubertà e aumenta ulteriormente, in concomitanza alle dimensioni areolari, con la gravidanza. Vi sono lunghe papille dermiche che si dirigono verso la superficie.



dotti

tessuto
connettivo
denso

Sotto l'epidermide, fasci di muscolatura liscia si orientano radialmente e circolarmente, in profondità, presentando un percorso longitudinale che segue i **dotti lattiferi**. Sono i responsabili dell'erezione del capezzolo in risposta a diversi stimoli.

L'areola contiene ghiandole sebacee, sudoripare e sudoripare modificate: quest'ultime hanno struttura intermedia tra le sudoripare le mammarie vere. Ogni ghiandola termina con un dotto lattifero che si apre all'altezza del capezzolo tramite un orifizio ristretto; sotto l'areola, ciascun dotto si dilata in un **seno lattifero**.

L'epitelio dei dotti varia da piatto stratificato in prossimità dello sbocco, a cubico bistratificato a livello dei seni, a colonnare/cubico monostratificato nel rimanente sistema duttale; tra epitelio e lamina basale si trovano cellule mioepiteliali disposte a canestro, presenti nella porzione secernente ma più evidenti nei dotti a calibro maggiore.

Nella ghiandola non funzionante, la componente ghiandolare è dispersa e si limita al sistema duttale; anche questa è condizionata dal ciclo ovarico, dato che gli estrogeni fanno sì che le cellule secernenti aumentino l'altezza e il lume dei dotti si riempia di una minima quantità di secrezione, mentre liquido si accumula nel connettivo.

Le cellule secernenti elaborano due tipi di prodotti, rilasciati con meccanismi differenti:

- **Secrezione merocrina**, la componente proteica del latte è sintetizzata nel REr, stoccata nel Golgi e rilasciata all'esterno tramite fusione delle vesciche con la membrana
- **Secrezione apocrina**, la componente lipidica del latte deriva gocce libere nel citoplasma: si fondono e formano gocce più grandi, che attraversano la membrana apicale e si proiettano nel lume; fuoriescono rivestite dalla membrana stessa e con una minima parte di citoplasma inclusa

Nei primi giorni post partum la secrezione prende il nome di **colostro**: è alcalina, giallastra, a più alto contenuto di proteine, vitamina A, sodio e cloro, mentre c'è minor contenuto di lipidi, carboidrati e potassio rispetto al latte; contiene un notevole quantitativo di anticorpi (si pensa siano prodotti linfociti e plasmacellule che infiltrano il connettivo mammellare) che forniscono al neonato un buon grado di immunità passiva.

In seguito queste cellule immunitarie diminuiscono e viene prodotto latte ricco di lipidi.

Crescita e sviluppo iniziale alla pubertà sono regolati da estrogeni e progesterone ovarici. Dopodiché, nella vita matura, si hanno piccole modifiche nella morfologia del tessuto ghiandolare in relazione al ciclo ovarico. Durante la gravidanza, corpo luteo e poi placenta producono estrogeni, che stimolano la proliferazione delle componenti del dotto lattifero, e progesterone, che stimola la crescita degli alveoli; attualmente si ritiene che anche la presenza della prolattina dall'adenipofisi, l'hCG placentare e i glucocorticoidi surrenalici siano implicati nello sviluppo ghiandolare.

La suzione determina impulsi che impediscono il rilascio del fattore di inibizione della prolattina, innescando un meccanismo a feedback positivo sulla produzione di latte nella madre.

Dopo la menopausa si atrofizza o involge, venendo a mancare l'azione degli ormoni ovarici.

Tessuto Muscolare

Responsabile dei movimenti del corpo, dei cambiamenti di forma e dimensioni degli organi. È caratterizzato dalla presenza di aggregati di cellule specializzate, allungate e disposte su file parallele, aventi come funzione principale la contrazione.

Responsabili di quest'ultima sono i **miofilamenti**, che occupano la gran parte del citoplasma, detto anche **sarcoplasma**. Si distinguono due tipi:

- **Filamenti sottili**, composti principalmente da **actina**; l'actina filamentosa che li compone (**F-actina**), è un polimero di molecole di actina globulare (**G-actina**)
- **Filamenti spessi**, composti da **miosina II**: la porzione allungata, la coda della molecola, si aggrega alle altre ponendosi parallela, ma in posizione sfalsata; la testa invece si proietta all'esterno con una configurazione ad elica

NB sono presenti anche nelle altre cellule, ma in minore quantità.

Il muscolo è classificato secondo l'aspetto delle cellule contrattili:

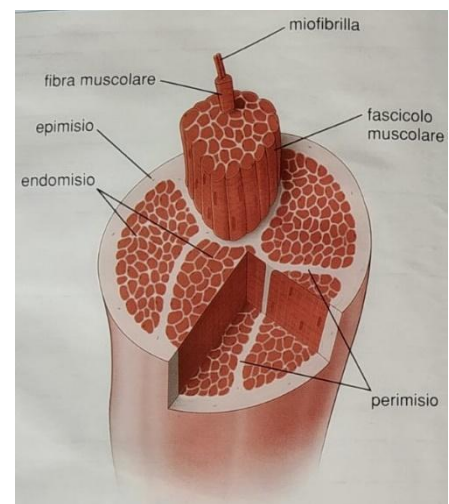
- **Muscolo striato**, le cui cellule al MO presentano una striatura trasversale; questa si deve alla disposizione citoarchitettica dei due tipi di filamenti. Lo striato viene a sua volta classificato secondo localizzazione:
 - **Muscolo scheletrico**, associato all'osso e responsabile del movimento dello scheletro e del mantenimento della postura del corpo
 - **Muscolo striato viscerale**, morfologicamente identico allo scheletrico ma limitato ai tessuti molli (lingua, faringe, lombi, diaframma ed esofago superiore). Essenziale per fonazione, respirazione e deglutizione
 - **Muscolo cardiaco**, muscolo striato componente la parete del cuore ed alla base delle grandi vene che vi si svuotano; si differenzia anche per forma e organizzazione
- **Muscolo liscio**, in cui le cellule non presentano la striatura perché i miofilamenti non raggiungono uguale livello di organizzazione spaziale; per'altro in questo tessuto i filamenti di miosina sono altamente instabili

MUSCOLO SCHELETRICO

Nel muscolo scheletrico, la cellula unitaria in realtà è un sincizio multinucleato chiamato **fibra muscolare**, che durante lo sviluppo si forma a partire dalla fusione di singole cellule muscolari chiamate **mioblasti**.

Osservate in sezione trasversale le fibre svelano una morfologia poligonale; la lunghezza può variare da pochi millimetri a quasi un metro. I nuclei sono disposti nel citoplasma poco sotto la membrana citoplasmatica, chiamata **sarcolemma**, che comprende anche la lamina esterna e la lamina reticolare circostante.

Il tessuto connettivo circonda sia le singole fibre che i fasci in cui vengono raggruppate, mentre alle estremità del muscolo continua nel tendine o in altra struttura base di fibre collagene che lo ancorino all'osso; è essenziale per trasdurre la forza. Assume diversi nomi a seconda della sua relazione con le fibre muscolari:



- **Endomisio**, sottile strato di fibre reticolari circondanti le singole fibre muscolari; in esso scorrono piccoli vasi sanguigni e le terminazioni nervose più sottili
- **Perimisio**, strato connettivo più spesso, circonda i gruppi di fibre muscolari che formano un **fascicolo** (o **fascetto muscolare**): il fascicolo corrisponde all'unità funzionale del tessuto, per cui più fibre lavorano assieme per una specifica funzione; nel perimisio scorrono vasi e nervi a calibro maggiore
- **Epimisio**, strato di connettivo denso che circonda l'intero insieme di fascicoli che compongono il muscolo; è attraverso di esso che i vasi e nervi maggiori penetrano il tessuto

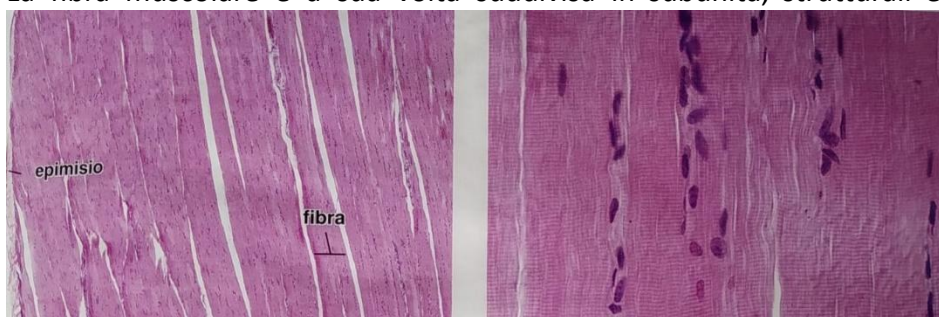


Sulla base del loro colore in vivo, si possono distinguere tre tipi diversi di fibre muscolari scheletriche (fibre bianche, rosse o intermedie), identificabili anche con specifiche reazioni istochimiche che si basano sulle attività enzimatiche ossidative. Le differenze si esaltano anche dal punto di vista metabolico e funzionale:

- **Tipo I** (o **fibre lente a metabolismo ossidativo**), piccole fibre, rosse a fresco, ricche di mitocondri, mioglobina e complessi di citocromi. Sono unità motorie a contrazione lenta, resistenti alla fatica, ma generano meno forza tessile rispetto alle altre fibre; la velocità di reazione è lenta e sono alla base dei muscoli gravitazionali, quelli che permettono di mantenere una postura eretta; sono elevata componente anche nei muscoli di atleti di discipline di lunga durata e resistenza, come i maratoneti
- **Tipo IIa** (o **fibre rapide a metabolismo ossidativo e glicolitico**), le fibre intermedie dei preparati a fresco, sono di medie dimensioni e presentano anch'esse molti mitocondri ed alti livelli di mioglobina. Contrariamente al primo tipo, però, contengono anche elevate quantità di glicogeno e sono capaci di glicolisi anaerobia. Sono unità motorie resistenti alla fatica e a contrazione rapida, quindi generano picchi di elevata forza e tensione muscolare; sono elevata componente in atleti come i 400/800metristi
- **Tipo IIb** (o **fibre rapide a metabolismo glicolitico**), fibre grandi che appaiono rosa chiaro a fresco, hanno pochi mitocondri e bassi livelli di mioglobina ed enzimi ossidativi; viceversa hanno elevata attività enzimatica anaerobia e immagazzinano elevate quantità di glicogeno. Sono le unità motorie sensibili alla fatica e a contrazione rapida, generanti anch'esse elevati picchi di forza e tensione, a discapito di un rapido affaticamento dovuto alla produzione di acido lattico: sono adatti a contrazione rapida e movimento fine e preciso, come per i muscoli extraoculari o quelli coinvolti nel movimento delle dita.

NB questi muscoli contengono una quantità di giunzioni neuromuscolari di gran lunga superiore alle altre fibre.

La fibra muscolare è a sua volta suddivisa in subunità, strutturali e funzionali, a disposizione



longitudinale, chiamate **miofibrille**; difficilmente visibili nei preparati istologici convenzionali,

diventano meglio distinguibili in sezioni trasversali delle fibre: conferiscono un aspetto punteggiato per tutta l'estensione della sezione della fibra.

Le miofibrille sono a loro volta costituite dai miofilamenti di actina e miosina. I fasci formanti le miofibrille sono circondati da un REI ben sviluppato, il **reticolo sarcoplasmatico**, che forma una rete ben organizzata di tubuli tutt'attorno.

La caratteristica istologica principale, come anticipato, è la striatura trasversale: al MO appaiono due diverse bande, una scura, la **banda A** (A per *Anisotropia*, poiché divide la luce polarizzata su due piani), ed una chiara, la **banda I** (I sta per *Isotropia*, poiché è monorifrangente e non altera il piano della luce polarizzata).

Le due bande sono divise a metà da regioni con diversa densità: la banda I chiara è suddivisa da una linea più densa, la **linea Z** o **disco Z**; la banda A scura, da una regione a minor densità, la **banda H**, che a sua volta viene divisa da una sottile linea densa detta **linea M**.

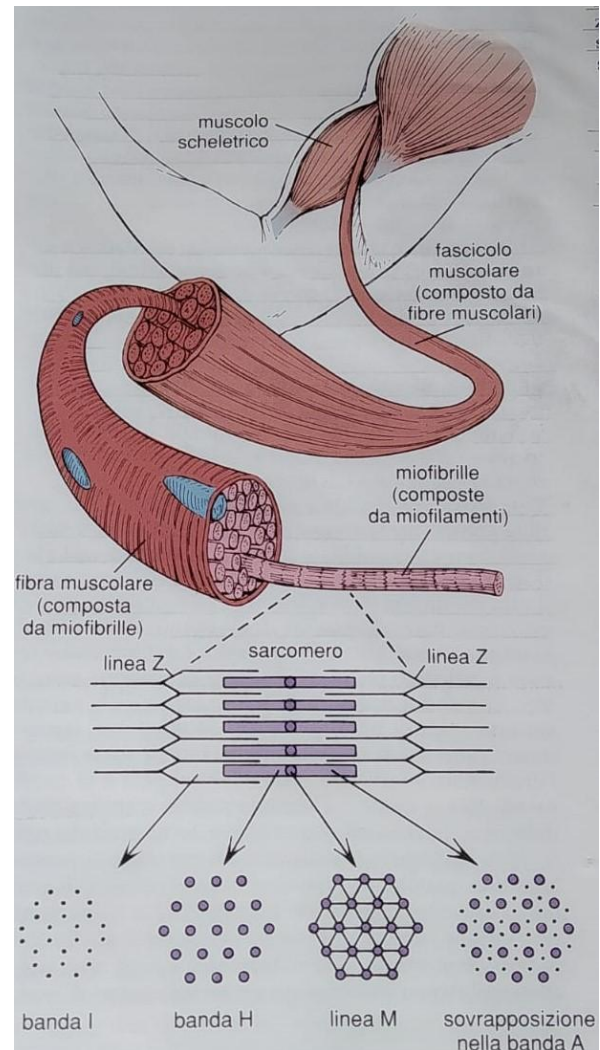
La spiegazione della differenza di queste regioni si ha prendendo in esame l'unità funzionale della miofibrilla, il **sarcomero**. È l'unità contrattile alla base del muscolo striato ed è compresa tra due linee Z adiacenti: la striatura si mostra sull'intero muscolo perché i sarcomeri delle varie miofibrille sono tutti in registro.

Le differenze di densità delle suddette regioni si devono alla differente disposizione dei miofilamenti:

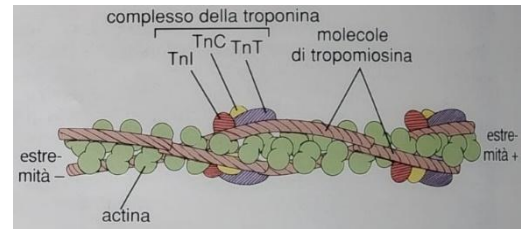
- La **banda A**, corrispondente alla regione centrale, è caratterizzata dalla sovrapposizione tra i filamenti di miosina (si trovano solo in questo punto) ed i filamenti di actina (attaccati alla linea Z, si estendono nella banda A sino al margine banda H)
- La **banda I**, corrispondente alle regioni contigue di due sarcomeri, ai due lati della linea Z, contiene solamente filamenti sottili
- La **linea Z**, costituita dalla **matrice Z**, appare in sezione longitudinale come una linea a zigzag, i cui vertici corrispondono ai punti di ancoraggio dei filamenti sottili
- La **banda H** appare a minore densità in quanto è la porzione di regione a filamenti spessi, scevra dalla sovrapposizione coi filamenti sottili
- La **linea M** corrisponde alla regione di ancoraggio dei filamenti spessi

Nei filamenti sottili troviamo:

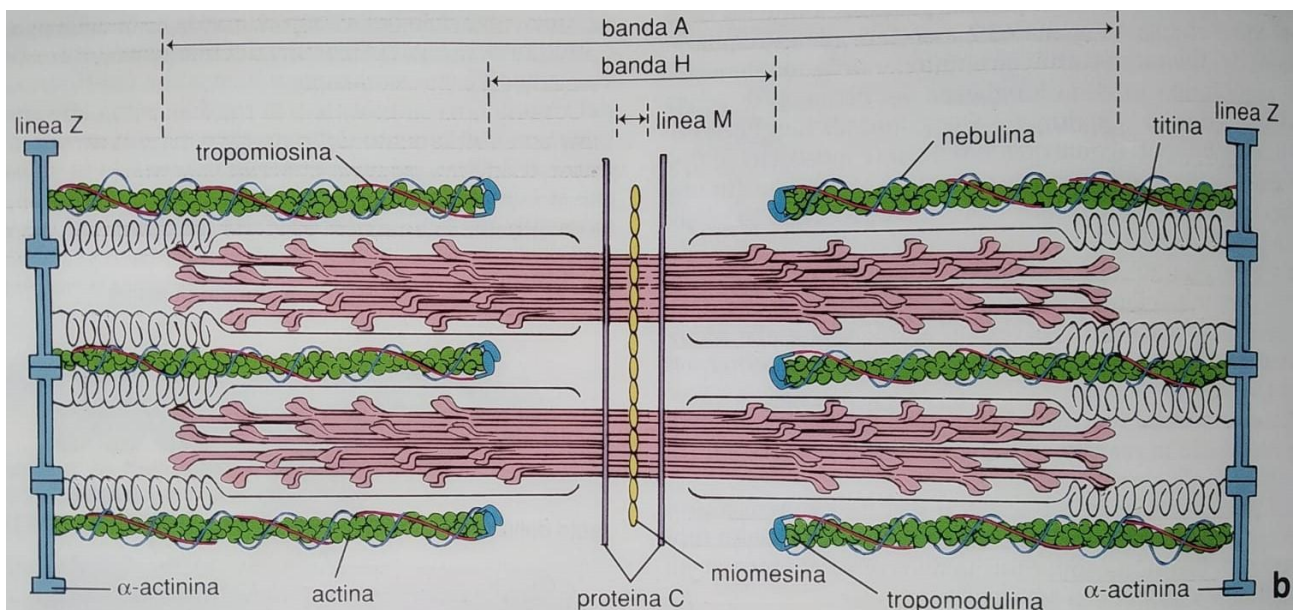
- **F-Actina**, polimero di G-Actina che costituisce una doppia elica
- **Tropomiosina**, altra proteina a doppia elica che si dispone nei solchi dell'elica di actina; nel muscolo a riposo, assieme al complesso della troponina, maschera i siti dell'actina preposti al legame con la miosina
- **Troponina**, una proteina caratterizzata da tre subunità globulari che si legano a:



- **Calcio (Troponina C o Tn-C)**, dando inizio alla contrazione
- **Tropomiosina (Troponina T o Tn-T)**, mantenendovi ancorata la proteina
- **Actina (Troponina I o Tn-I)**, inibendo il legame con la miosina



Nei filamenti spessi troviamo la sola **Miosina II**, costituita da due catene pesanti (intrecciate nella porzione corrispondente alla coda, entrambe terminanti in una “testa”) e quattro catene leggere, poste a coppie sulla testa di ogni molecola (hanno funzione regolatoria nel ciclo della contrazione). Le teste hanno siti di legame specifici per **ATP** e **actina**; le code si aggregano tra loro a formare filamenti spessi bipolari che si vanno ad ancorare ai due lati della linea M.



A stabilizzare e mantenere l'allineamento preciso dei miofilamenti, concorrono diverse proteine accessorie:

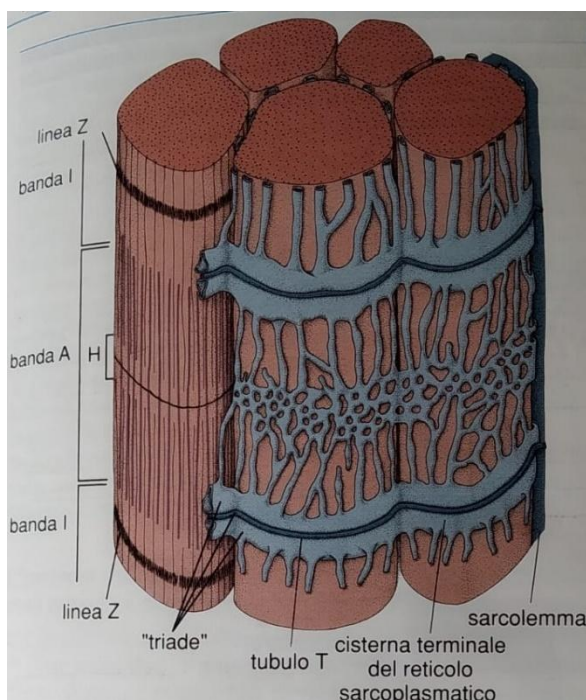
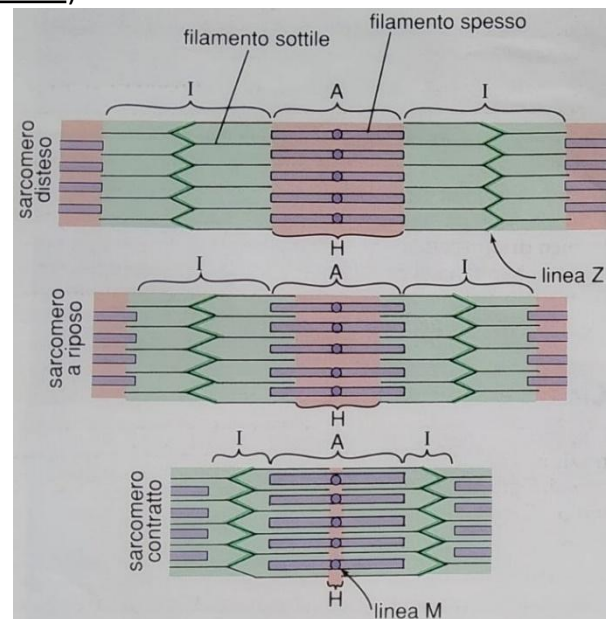
- **Titina**, protein di grande massa che forma un lattice elastico che ancora i filamenti spessi alle linee Z e ne stabilizza la posizione centrale, rispetto ai sottili, prevenendo l'eccessivo stiramento del sarcomero
- **α-actinina**, proteina a forma di bastoncino bipolare che lega i filamenti di actina in fasci paralleli e li ancora alla linea Z
- **Nebulina**, concorre con l'α-actinina ad ancorare i filamenti sottili alle linee Z
- **Tropomodulina**, lega l'actina e si associa alle estremità libere dei filamenti sottili, incappucciandole e mantenendone regolare la lunghezza (che influenza le proprietà fisiologiche del muscolo, tensione e contrazione)
- **Desmina**, un filamento intermedio formante un lattice attorno al sarcomero, a livello delle linee Z; forma legami crociati che assicurano il legame tra sarcomeri e stabilizzano miofibrille vicine
- **Miomesina**, lega la miosina e tiene in registro i filamenti spessi a livello della linea M
- **Proteina C**, lega la miosina ed ha funzione simile alla miomesina; forma strisce trasversali ai lati della linea M

- **Distrofina**, lega la laminina della lamina esterna della fibra muscolare ai filamenti di actina. La sua mancanza, come nella **distrofia muscolare di Duchenne**, si associa a progressiva debolezza muscolare

CICLO DELLA CONTRAZIONE

Quando un muscolo si contrae, ogni sarcomero si accorcia ed ispessisce, ma i filamenti rimangono della stessa lunghezza: i filamenti sottili penetrano nella **banda H** e scorrono lungo i filamenti spessi, sovrapponendosi ulteriormente.

- I. Il primo stadio della contrazione è l'**attacco**: la testa della miosina è strettamente legata all'actina dei filamenti sottili. Viene anche chiamata **configurazione del rigore**: l'ATP è assente (come accade ad esempio nel **rigor mortis**).
- II. Il secondo stadio corrisponde al **rilascio** della testa di miosina: l'ATP si lega ad essa e induce un cambiamento conformazionale che riduce la sua affinità per l'actina
- III. Il terzo stadio prevede il **ripiegamento**: l'ATP si scinde in ADP e Fosfato, ma i due prodotti rimangono legati alla testa; questa quindi avanza lungo il tratto sottile di circa 5 nm
- IV. Nel quarto stadio si ha la **generazione di forza**: la testa si lega debolmente ad un nuovo sito di legame sull'actina, provocando il rilascio del fosfato inorganico; quindi aumenta l'affinità di suddetto legame e la miosina genera una forza che la riporta nella sua posizione **non ripiegata**. L'ADP si stacca anch'essa, contestualmente allo sviluppo della forza propulsiva
- V. Il quinto ed ultimo stadio prevede un nuovo **legame** con l'actina, ritornando alla **configurazione del rigore**; il ciclo ricomincia



La regolazione di tutto il processo, prevede il coinvolgimento del **calcio**, del **reticolo sarcoplasmatico** e del **sistema dei tubuli trasversali**.

Il reticolo sarcoplasmatico forma una serie ripetuta di reticolati attorno alle miofibrille che si sviluppa da una giunzione A-I alla seguente: quindi le maglie del reticolo circondano la **banda A** e sono adiacenti a quelle che circondano la **banda I**; nel punto in cui si incontrano si forma una dilatazione ad anello che prende il nome di **cisterna terminale**.

Al suo interno viene depositato il calcio, che viene rilasciato attraverso i **canali di rilascio del Ca^{2+}** .

Il sistema dei tubuli trasversali, o **sistema T**, è costituito da invaginazioni (i **tubuli T**) della membrana plasmatica. I tubuli, localizzati tra cisterne terminali adiacenti, penetrano ad ogni livello della fibra; contengono proteine canale sensibili alla

depolarizzazione: la depolarizzazione di queste proteine induce cambiamenti conformazionali che promuovono il rilascio di Ca^{2+} dalle cisterne.

Il complesso formato da tubulo T e dalle due cisterne adiacenti prende il nome di **triade**.

Quando l'impulso nervoso giunge alla giunzione neuromuscolare, il rilascio di **acetilcolina** (ACh) promuove la depolarizzazione localizzata della membrana; questa provoca l'apertura dei **canali del Na^+ controllati dal voltaggio**: si ha un influsso di sodio che provoca depolarizzazione generale della fibra.

Quindi la depolarizzazione coinvolge anche il reticolo sarcoplasmatico sino a giungere ai tubuli T, che a loro volta attivano le proteine canale per il Ca^{2+} (**NB** la depolarizzazione deve raggiungere un determinato stimolo soglia per avere l'apertura) e questo viene rilasciato rapidamente nel sarcoplasma.

L'aumento di concentrazione dà inizio alla contrazione: il Ca^{2+} lega la componente Tn-C della Troponina e ne induce un cambiamento conformazionale che fa sì che Tn-I si dissocia dall'actina liberando siti di legame per la miosina iniziando il ciclo della contrazione.

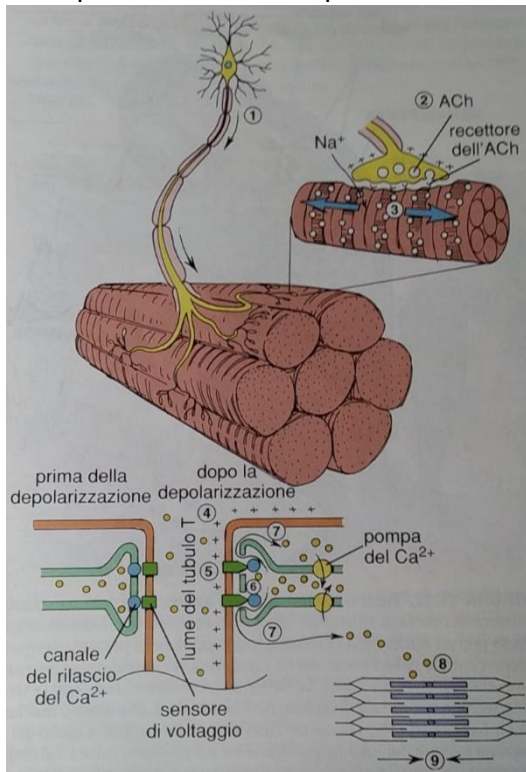
Contestualmente una pompa ATPasica attivata sempre dal Ca^{2+} lo ritrasporta all'interno delle cisterne, determinando, in genere, la fine della contrazione; questa tuttavia si mantiene finché gli impulsi continuano ad arrivare e a mantenere la depolarizzazione.

INNERVAZIONE MOTORIA

Le fibre muscolari scheletriche sono riccamente innervate da motoneuroni, originanti dal midollo spinale o dall'encefalo. L'assone si ramifica avvicinandosi al muscolo e i suoi rami terminali terminano sulle singole fibre muscolari formando la **giunzione neuromuscolare o placca motrice**.

In questo punto le fibre hanno perso la guaina mielinica e sono ricoperte solo da un sottile strato di neurilemma delle cellule di Schwann e dalla sua lamina esterna; ogni terminazione si trova in una leggera depressione della fibra muscolare, la **regione recettoriale**, ed ha una tipica struttura presinaptica (numerosi mitocondri e vescicole in cui è stoccata l'ACh).

La membrana plasmatica della fibra muscolare presenta numerose **pieghe giunzionali** (o **pieghe sottoneurali**), che formano lo spazio sinaptico assieme alla fibra nervosa terminale e sotto le quali sono presenti i recettori per ACh che daranno inizio alla depolarizzazione come visto sopra.



A garantire la fine dell'impulso c'è l'**acetilcolinesterasi** che si occupa di degradare rapidamente il neurotrasmettitore.

L'insieme di neurone e fibre muscolari da esso innervate prende il nome di **unità motoria**. Un neurone può innervare da un a centinaia di fibre. La depolarizzazione della singola fibra è un fenomeno del tipo "tutto o nulla", ciononostante, non tutte le terminazioni scaricano il segnale allo stesso istante, così da permettere una risposta graduale allo stimolo contrattile.

NB un muscolo che perde l'innervazione o lo stimolo nervoso, è un muscolo destinato all'atrofia, in quanto lo stimolo non è solo contrattile, ma anche e soprattutto trofico

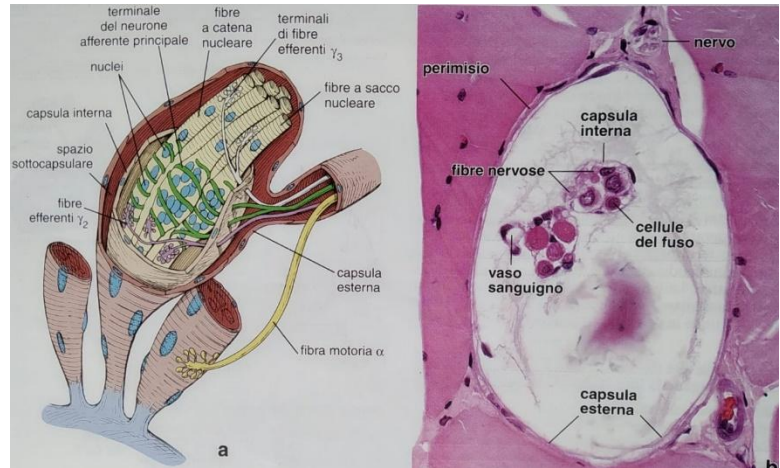
INNERVAZIONE SENSITIVA

Il fuso neuromuscolare è un'unità recettoriale specializzata composta da due tipi di fibre muscolari modificate e terminali nervosi afferenti; entrambi i tipi sono circondati da una capsula interna e da una esterna, tra le quali si crea uno spazio pieno di fluido.

Le **fibre a sacco di nuclei**, sono un aggregato di nuclei in una regione centrale espansa, mentre le **fibre a catena di nuclei**, ne contengono parecchi disposti, per l'appunto, come una catena.

Danno informazioni propriocettive riguardo lo stato di stiramento del muscolo in cui sono posti, in modo da evitarne l'eccessivo stiramento e proteggerne la funzionalità.

Anche nei tendini sono presenti recettori intracapsulati simili, detti **organi muscolo-tendinei**.



SVILUPPO, RIPARAZIONE, RINNOVO

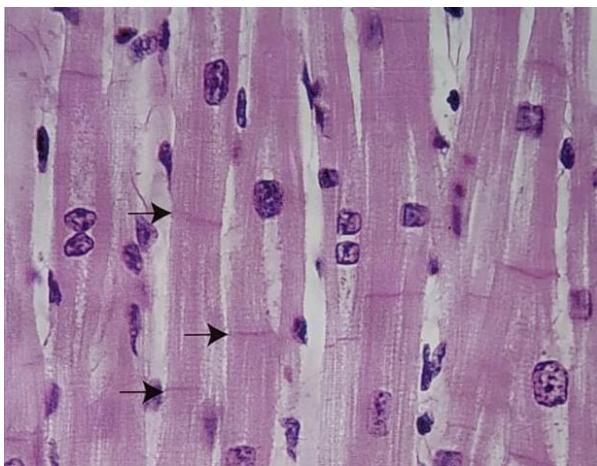
Come anticipato, i muscoli si sviluppano a partire dalla fusione di più **mioblasti**. Nel muscolo in via di sviluppo si possono trovare due differenti popolazioni:

- **Mioblasti precoci**, che si fondono quasi simultaneamente a formare i **miotubi primari**, strutture da cui deriveranno le fibre muscolari scheletriche mature in seguito ad ulteriore differenziamento
- **Mioblasti tardivi**, che danno origine ai **miotubi secondari**, nelle zone innervate del muscolo; questi continuano a formarsi grazie a sequenziali fusioni di mioblasti su di essi. Hanno un diametro minore, nuclei più distanziati e maggior numero di miofilamenti

NB alcuni nuclei, che sembrano appartenere alle fibre muscolari, sono in realtà **cellule satelliti**: sono piccole cellule con scarso citoplasma e sono responsabili della capacità rigenerativa del muscolo, sebbene sia limitata.

Normalmente sono quiescenti, ma in caso di danno possono riattivarsi e proliferare: se la lamina esterna è intatta, i mioblasti generati vi si fondono per generare miotubi, quindi nuova fibra muscolare; altrimenti i fibroblasti intervengono a riparare, ma si ha esito cicatriziale.

MUSCOLO CARDIACO



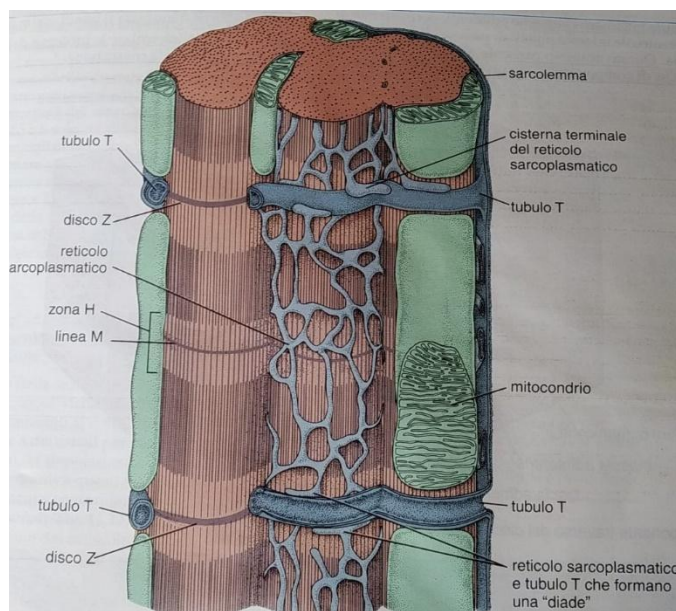
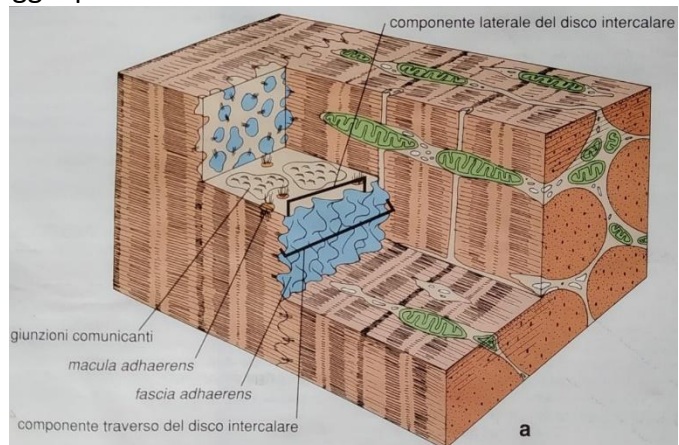
Ha gli stessi tipi e la stessa disposizione di miofilamenti dello scheletrico, perciò anche questo tessuto presenta striature trasversali; le fibre cardiache però presentano anche delle strie trasversali densamente colorate, dette **dischi intercalari**, orientate secondo linee che gli conferiscono un aspetto "a gradini".

Sono siti di attacco altamente specializzati tra due cellule adiacenti: si determinano fibre di varia lunghezza formate, diversamente dal muscolo scheletrico, da cellule cilindriche mononucleate, disposte testa-coda; alcune cellule possono unirsi ad altre due o tre tramite i dischi, creando così fibre ramificate.

Il nucleo si trova al centro della cellula, e ciò permette a maggior ragione di distinguere le cellule miocardiche dalle cellule muscolari scheletriche. Nel citoplasma iuxtanucleare sono presenti granuli che contengono ormoni polipeptidici: **ANP (Peptide Natriuretico Atriale)** e **BNP (Peptide Natriuretico di tipo B)**, ormoni diuretici che agiscono sul sistema RAS inibendo la secrezione di renina e di aldosterone e che vengono secreti su stimoli dovuti ad aumento volumetrico del sangue in arrivo negli atri cardiaci (ad esempio i livelli aumentano nell'insufficienza cardiaca congestizia). Tra le miofibrille, per tutta la lunghezza del sarcomero, sono presenti grandi mitocondri (*catturano e rilasciano energia*) e concentrazioni di granuli di glicogeno (*immagazzinano l'energia necessaria alla contrazione*).

Come già detto, i dischi intercalari rappresentano i siti di giunzione cellula-cellula. Al TEM si evidenzia che la loro struttura è rappresentata da una **componente trasversale**, posta ad angolo retto rispetto alle miofibrille, ed una **componente laterale**, che si dispone parallelamente alle miofibrille. Entrambe le componenti contengono giunzioni specializzate:

- **Fascia adhaerens** (o **giunzione aderente**), costituente maggioritario della componente trasversale, mantiene unite le estremità delle cellule formando fibre muscolari cardiache funzionali; funge anche da sito di ancoraggio per i filamenti sottili del sarcomero terminale
- **Maculae adherentes** (o **desmosomi**), che si trovano in entrambe le componenti e legano singole cellule muscolari l'una all'altra, evitando che si stacchino a causa dello stiramento durante la contrazione. Rinforzano la fascia adhaerens
- **Giunzioni comunicanti** (o **gap junctions**), costituente maggioritario della componente laterale, forniscono continuità ionica tra cellule adiacenti, permettendo lo scambio di informazioni intercellulare, così che le fibre cardiache si comportino come un sincizio, pur mantenendo integrità e individualità cellulari



Il reticolo sarcoplasmatico non è ben organizzato come quello scheletrico e non separa i fasci in miofibrille discrete. Si ha un solo tubulo T per sarcomero, che lo penetra all'estremità del reticolo, a livello della linea Z.

Piccole cisterne terminali si trovano in stretta vicinanza al tubulo T, a formare una **diade**.

Rispetto al ciclo di contrazione scheletrico, la contrazione avviene con un ritardo di circa 200ms: la depolarizzazione fa sì che il Ca^{2+} venga rilasciato dal tubulo T al sarcoplasma, attivando i canali per il Ca^{2+} presenti nelle

cisterne, che a loro volta un secondo massiccio e più rapido rilascio di Ca^{2+} , effettivo promotore della contrazione.

Il battito cardiaco è ritmico e spontaneo, regolato da cellule miocardiche modificate specializzate, le **cellule cardiache della conduzione**, organizzate in nodi e fibre (le **fibre del Purkinje**).

Ai nodi arrivano sia fibre simpatiche, che aumentano la frequenza delle contrazioni, sia parasimpatiche, che la diminuiscono.

NB queste fibre non innescano la contrazione, modificano solo la velocità con cui l'impulso/stimolo viene trasmesso.

DANNO E RIPARAZIONE

Il danno localizzato viene riparato da tessuto connettivo fibroso, quindi consegue esito cicatriziale e perdita di funzionalità, come avviene a seguito di un infarto del miocardio.

Quando avviene, poiché si ha danno cellulare, in circolo si ha un rilascio delle componenti all'interno delle cellule; alcune di queste vengono usate come marcatori specifici che permettono di diagnosticare l'infarto, in particolare le subunità **Tn-I** e **Tn-T** della **troponina cardiaca**.

In passato si riteneva che le cellule cardiache non potessero essere sostituite, ma recenti studi hanno dimostrato la presenza di cellule progenitrici muscolari cardiache, su cui ad oggi si studia per sviluppare metodi che, in futuro, inducano il miocardio a rigenerare tessuto sano.

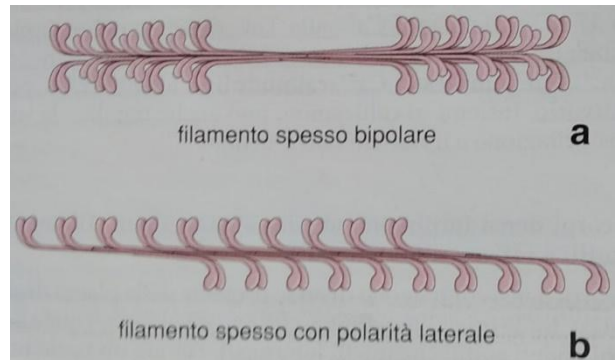
MUSCOLO LISCIO

Si presenta come fasci o lamine di cellule allungate fusiformi, con le estremità molto assottigliate. Sono interconnesse da **gap junctions** intercellulari specializzate, attraverso cui ioni e piccole molecole possono passare assicurando le comunicazioni necessarie a regolare la contrazione dell'intero fascio/lamina del muscolo liscio.

I nuclei si collocano in posizione centrale all'interno della cellula e spesso, in sezione longitudinale, assumono un aspetto a "cavatappi" (a causa della contrazione delle cellule durante i processi di fissazione del vetrino: permette di distinguere le cellule muscolari lisce dai fibroblasti!).

La restante porzione del sarcoplasma è formata dai miofilamenti, dispersi in tutto il citoplasma:

- **Filamenti sottili**, contenenti **actina**, un'isoforma della **tropomiosina** (a questa non è associata la troponina) e due proteine specifiche del muscolo liscio, **caldesmon** e **calponina**. L'**actina** genera forza interagendo con la **miosina II**, mentre **caldesmon** e **calponina** legano i siti di legame dell'actina per la miosina, azione che è Ca^{2+} -dipendente e regolata dalla fosforilazione delle teste della miosina II
- **Filamenti spessi**, composti da **miosina II**, similmente al muscolo scheletrico, ma con orientamento strutturale diverso: anziché avere disposizione bipolare, le teste si dispongono tutte su un lato in una direzione e tutte sul lato opposto nell'altra. Con questa configurazione, a **polarità laterale**, non presenta una zona nuda, ma due, asimmetriche e affusolate; massimizza le interazioni tra i due tipi di miofilamenti, permettendo uno scorrimento sull'intera lunghezza dei filamenti spessi



Nel muscolo liscio i filamenti sottili sono supportati ed ancorati agli **addensamenti** o **corpi densi citoplasmatici**, strutture distribuite lungo il reticolato di **filamenti intermedi**, la cui proteina principale è la **desmina**, che compongono il citoscheletro.

I corpi densi, in sostanza, sono l'analogo della linea Z dei muscoli striato: possono apparire sia come piccoli corpi irregolari, sia come strutture lineari irregolari.

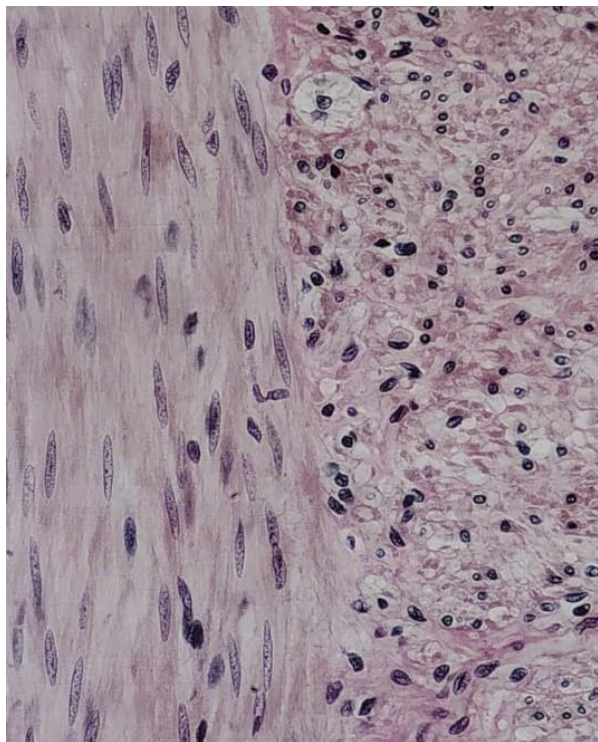
Il meccanismo di contrazione è molto diverso e prevede più vie possibili che comportino un aumento di concentrazione del Ca^{2+} in grado di innescare o modulare la contrazione.

L'innescio può esser dovuto a:

- **Impulsi meccanici**, come lo stiramento passivo del muscolo di un vaso, che comporta l'attivazione di canali ionici meccanosensibili (**riflesso miogenico**)
- **Depolarizzazione elettrica**, in seguito a stimolazione nervosa del muscolo: Ach o Noradrenalina stimolano recettori di membrana che ne modificano il potenziale, causando l'apertura di canali voltaggio-dipendenti
- **Stimoli chimici**, evocati da agenti come Angiotensina-II, vasopressina o trombossano A_2 , che agiscono sui rispettivi recettori innescando specifiche vie di segnale (tra le più comuni: **IP_3** , trasduzione accoppiata a proteine G e l'(NO)-cGMP)

Non è presente il sistema dei tubuli T, ma si può individuare la presenza di numerose invaginazioni della membrana plasmatica in prossimità dei profili sparsi del REI e si pensa che abbiano funzione simile.

La depolarizzazione della membrana e l'attivazione di canali del Ca^{2+} , di canali voltaggio-dipendenti o l'azione di secondi messaggeri (soprattutto IP_3), portano ad un rilascio del Ca^{2+} da parte del REI,



che quindi fornisce un supplemento di Ca^{2+} altrimenti insufficiente a garantire la contrazione.

Il Ca^{2+} si lega alla **calmodulina**, che fosforila le chinasi delle catene leggere della miosina (**MLCK**), innescando la contrazione. Contestualmente un pompa ATP-dipendente risequestra lo ione all'interno del REI.

La miosina della cellula muscolare liscia idrolizza l'ATP con un decimo della velocità a cui si assiste nella cellula muscolare scheletrica, esitando in una contrazione lenta.

Le cellule muscolari lisce prevedono un secondo meccanismo di contrazione, che permette di mantenerla a lungo termine col minimo consumo di ATP, meccanismo usato ad esempio dalle componenti muscolari dei vasi sanguigni: in seguito alla fosforilazione Ca^{2+} -dipendente, la miosina attaccata all'actina si defosforila, causando una diminuzione della sua attività ATPasica, che a sua

volta fa sì che la testa rimanga ancorata mantenendo il muscolo in stato contratto.

Quindi il muscolo liscio è specializzato nella contrazione lenta e prolungata; permette anche di produrre movimenti peristaltici ed estrusivi a seconda dell'organo in cui è coinvolta la sua opera.

In assenza di stimoli nervosi ha una sua **attività contrattile spontanea**, altrimenti generalmente la contrazione è regolata da neuroni post-gangliari del **Sistema Nervoso Autonomo (SNA)**; la maggior parte è innervata sia da nervi simpatici che parasimpatici; nel tratto G-I è presente il terzo componente del SNA, la divisione enterica.

Le fibre nervose penetrano il connettivo circostante per portarsi in prossimità del muscolo liscio, con rigonfiamenti (**bouton en passant**) che contengono vescicole sinaptiche provviste di trasmettitori neuromuscolari: a differenza del muscolo striato, non si crea una sinapsi paragonabile

alla giunzione neuromuscolare, e lo spazio che i neurotrasmettitori devono percorrere può esser anche di una dimensione tale da non permettere a tutte le cellule di riceverli; però, similmente alla cellula miocardica, l'informazione e la contrazione vengono propagate grazie alle gap junctions.

NB le cellule muscolari lisce possono anche avere ruolo di produzione dell'ECM connettivale: sintetizzano collagene IV (lamina basale), sia collagene III (reticolare), elastina, proteoglicani e glicoproteine multiadesive; eccetto che nelle giunzioni comunicanti, le cellule muscolari lisce sono circondate da una lamina esterna.

Contrariamente agli altri tipi di cellula muscolare, le cellule muscolari lisce possono rispondere al danno andando incontro a mitosi; in alcune popolazioni cellulari, come il muscolo liscio dell'utero o quello dei vasi, le cellule si replicano regolarmente e possono anche ispessirsi.

Nell'avventizia dei vasi sanguigni si è visto che nuove cellule possono differenziarsi a partire da staminali mesenchimali indifferenziate; in maniera simile si è visto che possono svilupparsi anche a partire da cellule endoteliali e periciti durante il processo di riparazione di un danno vascolare.

NB i fibroblasti nelle ferite in via di guarigione possono sviluppare caratteristiche morfo-funzionali comuni, i **miofibroblasti**; similmente le cellule epiteliali di diversi distretti (es. ghiandole mammarie, sudoripare e salivari), le **cellule mioepiteliali**.

Caso particolare le **cellule mioidi** nel testicolo, che producono onde peristaltiche.

Tessuto Nervoso

Permette di rispondere alle sollecitazioni provenienti dall'ambiente interno ed esterno; controlla ed integra le attività funzionali di organi e sistemi. Anatomicamente è suddiviso in:

- **Sistema Nervoso Centrale (SNC)**, che comprende encefalo e midollo spinale
- **Sistema Nervoso Periferico (SNP)**, che comprende nervi cranici, spinali e periferici, che conducono impulsi dal (nervi efferenti) e al (nervi afferenti) SNC; l'insieme dei corpi cellulari è localizzato all'esterno del SNC, raggruppato in strutture dette **gangli**

Dal punto di vista funzionale, invece, si distinguono:

- **Sistema Nervoso Somatico (SNS)**, che fornisce innervazione sensitiva e motoria a tutte le strutture tranne visceri, muscolo liscio e ghiandole
- **Sistema Nervoso Autonomo (SNA)**, che fornisce innervazione motoria involontaria al muscolo liscio, al sistema di conduzione cardiaco e alle ghiandole (che quindi sono considerati i suoi effettori specifici); nei visceri innervazione sensitiva (riflessi del dolore e autonomi).

A sua volta il SNA viene suddiviso in:

- **Divisione Simpatica**
- **Divisione Parasimpatica**
- **Divisione Enterica** (può funzionare autonomamente dalle prime due)

Il tessuto nervoso si compone di due tipi di cellule:

- ② **Neurone**, unità funzionale del sistema nervoso; è formato da un corpo cellulare, contenente il nucleo, e da parecchi prolungamenti che ricevono e trasmettono gli impulsi. Le cellule nervose sono organizzate in una rete integrata di comunicazione, che prevede contatti specializzati, cellula-cellula, che prendono il nome di **sinapsi**

- ② **Cellule di sostegno**, sono cellule strettamente associate ai neuroni, ma che non conducono l'informazione. Nel SNC compongono la **neuroglia**, o **glia**, mentre nel SNP sono chiamate **cellule di Schwann**, o **cellule satelliti**.

Il loro ruolo è fornire:

- Sostegno fisico, quindi protezione ai prolungamenti dei neuroni
- Isolamento elettrico, sempre ai prolungamenti neuronali
- Vie di scambio metabolico, tra sistema vascolare e neuroni

NB sebbene sia presente elevata vascolarizzazione, i vasi sanguigni sono separati dal tessuto nervoso dalla lamina basale e quantità variabili di connettivo: la limitazione selettiva delle sostanze provenienti dal sangue è chiamata **barriera emato-encefalica**.

NB la regolazione della funzione degli organi interni non è garantita dal solo sistema nervoso, ma è frutto di una stretta cooperazione col sistema endocrino: tant'è che i neuroni di alcune aree encefaliche e di alcuni distretti corporei hanno secrezione ormonale; questi gruppi dicellule formano il cosiddetto **tessuto neuroendocrino**.

NEURONE

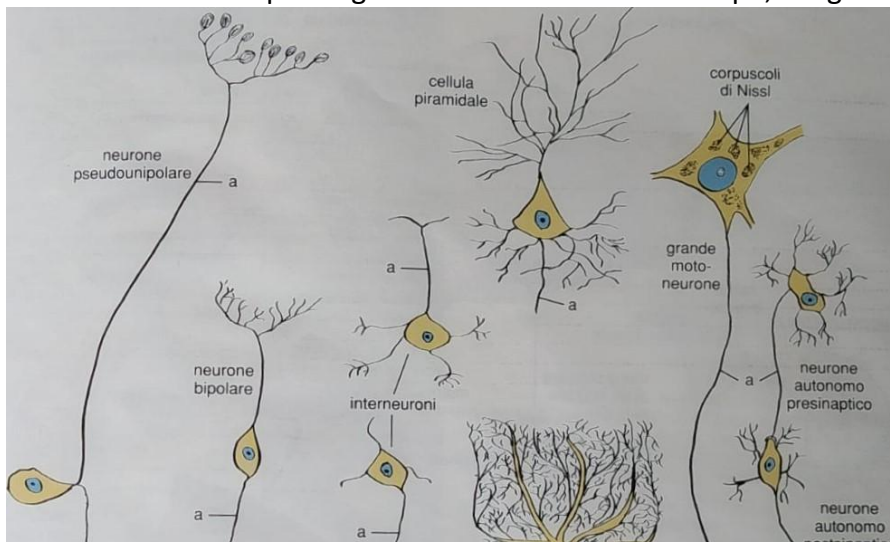
Unità strutturale e funzionale del sistema nervoso. Sono molto variabili nella forma e nelle dimensioni, e possono venir classificati in tre categorie generali:

- **Neuroni sensitivi**, trasmettono gli impulsi dai recettori al SNC. Si distinguono **fibre afferenti somatiche**, trasmettenti le sensazioni di dolore, temperatura, tatto, pressione e proprioccezione, e **fibre afferenti viscerali**, trasmettenti impulsi dolorifici e sensazioni provenienti da mucose, ghiandole e vasi sanguigni
- **Motoneuroni**, trasmettenti impulsi dal SNC, o dai gangli, alle cellule effettrici; anche in questo caso si distinguono **fibre efferenti somatiche** (per lo più impulsi *volontari*) e **fibre efferenti viscerali** (impulsi *involontari*)
- **Interneuroni**, o **neuroni intercalari**, che formano una rete di integrazione e comunicazione tra le altre due tipologie di neuroni

I componenti funzionali di un neurone sono:

- il **corpo cellulare**, o **pericarion**, contenente nucleo ed organelli, atti a mantenere la cellula
- l'**assone**, prolungamento più lungo, in genere uno per neurone, che trasmette l'impulso dal corpo alle **sinapsi**
- i **dendriti**, sono i prolungamenti più corti, che invece ricevono gli impulsi trasmettendoli dalla periferia al corpo cellulare
- le **giunzioni sinaptiche**, terminali specializzati che permettono il contatto con altro neurone o con le cellule effettrici

Secondo numero di prolungamenti ed estensioni dal corpo, vengono classificati in:



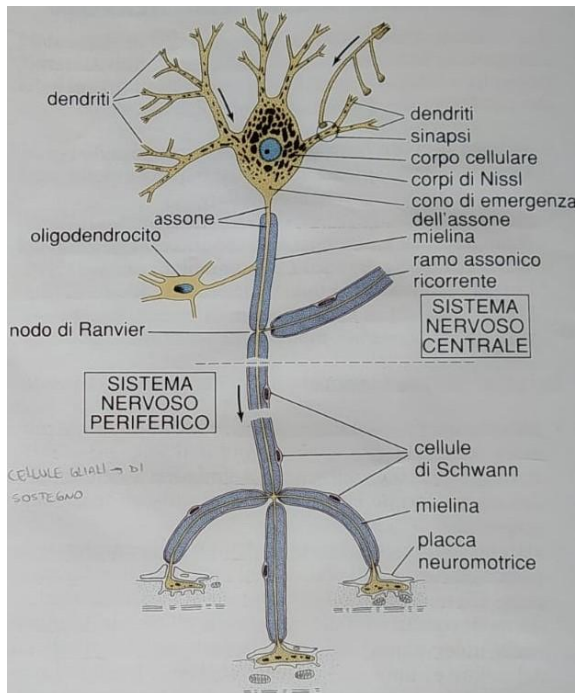
- **neuroni multipolari**, hanno un assone e due o più dendriti
- **neuroni bipolari**, hanno un assone e un dendrite
- **neuroni unipolari**, o **pseudounipolari**, in cui l'assone, a breve distanza dal corpo, si divide in due

lunghi rami; la maggior parte è localizzata nei gangli della radice dorsale e dei nervi cranici

Motoneuroni ed interneuroni sono multipolari. Dal punto di vista funzionale dendriti e corpo ricevono il segnale, la membrana del cono d'emergenza genera l'impulso che viene trasmesso lungo l'assone sino al terminale sinaptico; questo contiene neurotrasmettitori, che vengono rilasciati e producono determinati effetti su altri neuroni/cellule.

I neuroni sensitivi invece sono pseudounipolari: un ramo dell'assone si estende verso la periferia (gli impulsi vengono generati in prossimità dell'arborizzazione terminale) e l'altro verso il SNC a cui trasmettono l'informazione.

I neuroni bipolari si limitano ai recettori della retina e ai gangli del nervo vestibolo-cocleare.



Il corpo cellulare ha le caratteristiche di una cellula produttrice di proteine. È una regione dilatata in cui è presente un grande nucleo; nel citoplasma perinucleare si trova abbondante RER al cui cisterne si associano i **corpi di Nissl** (o **sostanza tigroide**), aggregati di componente ribosomiale, e numerosi ribosomi liberi. Assieme al Golgi, questi organelli si estendono sino alle dendriti, ma mai all'assone: infatti l'assenza di questi viene sfruttata come "marcatore" per distinguere il cono d'emergenza assonale dai dendriti.

Le cellule nervose sono completamente differenziate e non si duplicano; hanno però elevato livello di turnover degli organelli subcellulari. È stata individuata una popolazione staminale che può generare nuovi neuroni e attualmente è in studio.

Il principale ruolo **delle dendriti** è di ricevere le informazioni da altri neuroni o dall'ambiente esterno.

Sono localizzati vicino al corpo cellulare, hanno

calibro maggiore dell'assone, non sono mielinizzati e formano estese arborizzazioni chiamate **alberi dendritici**.

Sulle superfici presentano protusioni, dette **spine dendritiche**, che aumentano la superficie di ricezione degli stimoli nervosi e sembrano avere un ruolo nei fenomeni di apprendimento e memoria. Hanno gli stessi organelli del pericarion, a eccezione del Golgi.

Gli assoni, invece, sono prolungamenti che trasmettono gli stimoli dal corpo ad altri neuroni/cellule effettrici. Ad ogni neurone corrisponde un solo assone, che può essere anche molto lungo, oltre il metro, come per gli assoni originanti dai neuroni dei nuclei motori (**neuroni di tipo I di Golgi**), o molto corto, come per gli interneuroni del SNC (**neuroni di tipo II di Golgi**).

Possono dare origine a un ramo ricorrente, che torni indietro verso il corpo cellulare, ma la ramificazione in genere avviene in vicinanza del suo bersaglio.

È privo dei grandi organelli citoplasmatici, ma contiene microtubuli, neurofilamenti, mitocondri e vescicole, atti a rifornire le terminazioni sinaptiche.

Il cono di emergenza genera il potenziale d'azione che poi percorrerà l'intero assone.

NB Nei terminali nervosi sono state individuate delle aree, chiamate **placche periassoplasmatiche**, che mostrano caratteristiche di sintesi proteica, contraddicendo la comune opinione che tale attività sia tipica del solo pericarion; si ritiene che tale attività terminale sia coinvolta nel processo della memoria neuronale.

Le sinapsi sono giunzioni specializzate che permettono la comunicazione, la trasmissione dell'impulso, da un neurone (**pre-sinaptico**) ad un altro (**post-sinaptico**), o ad una cellula effettrice. Morfologicamente sono suddivise in:

- **asso-dendritiche**, tra assone e dendritiche
- **asso-somatiche**, tra assone e corpo cellulare
- **asso-assoniche**, tra assoni diversi

Per poterle evidenziare, bisogna utilizzare colorazioni specifiche come i sali d'argento.

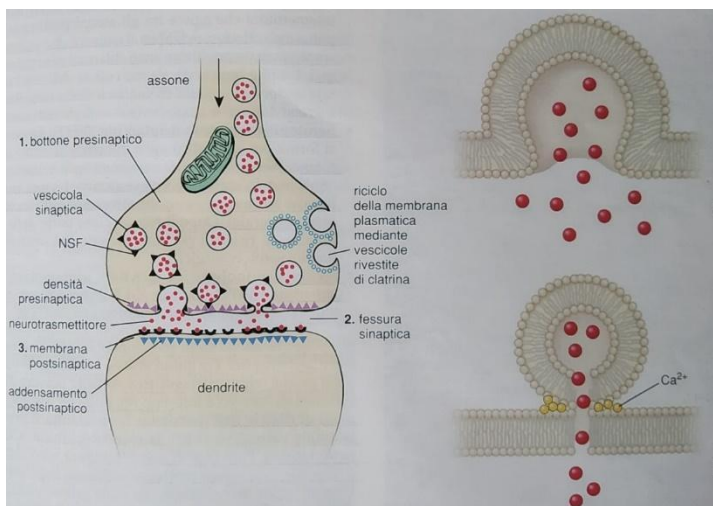
Il neurone può instaurare contatti sinaptici lungo il percorso, detti **boutons en passant**, per poi terminare con una punta espansa, detta **bottone terminale** (o **bouton terminal**).

Le sinapsi vengono classificate anche secondo il meccanismo di trasmissione:

- ② **sinapsi chimiche**, in cui la trasmissione è mediata da **neurotrasmettitori**, che diffondono nello spazio intercellulare (sinaptico) per andare a legarsi sui recettori del neurone p-sinaptico
- ② **sinapsi elettriche**, tipiche degli invertebrati, sfruttano le giunzioni comunicanti per la diffusione diretta della corrente elettrica da cellula a cellula; nell'uomo equivalgono alle giunzioni di muscolo liscio e cardiaco

Nel suo complesso la sinapsi chimica è costituita da:

- **bottone pre-sinaptico**, in cui sono contenute le vescicole pre-sinaptiche, che all'atto di trasmissione dell'impulso si fondono con la membrana rilasciando i neurotrasmettitori contenuti
- **fessura sinaptica**, lo spazio interposto tra componente pre- e post-sinaptica, in cui diffonde il neurotrasmettitore riversato
- **membrana post-sinaptica**, contenente i siti recettoriali con cui interagisce il neurotrasmettitore; è caratterizzata da uno strato di materiale denso citoplasmatico, chiamato **addensamento postsinaptico**.



Quando l'impulso giunge al bottone terminale, la depolarizzazione di membrana provoca l'apertura dei **canali del Ca^{2+} regolati dal voltaggio**.

L'aumento di Ca^{2+} citoplasmatico promuove il trasporto delle vescicole verso la membrana e successivamente la loro fusione con essa, esitando nel rilascio del neurotrasmettitore. Contestualmente, nella membrana post-sinaptica, il legame tra recettore e neurotrasmettitore induce l'apertura di **canali per il Na^+ regolati da ligando** che, facendo entrare il sodio nel neurone,

creano un flusso ionico, che provoca una depolarizzazione localizzata.

Quando quest'ultima raggiunge un determinato valore soglia, si ha l'apertura di **canali del Na^+ regolati dal voltaggio** che generano l'impulso nervoso da trasmettere.

NB la genesi dell'impulso post-sinaptico, nella maggior parte dei casi, è la risultante dell'azione di molteplici sinapsi, che possono avere ognuna informazione differente!

Infatti, a seconda della natura chimica del messaggero, potremo avere **eccitazione** (Ach, glutamina, serotonina) o **inibizione** (GABA, glicina).

I neurotrasmettitori più comuni sono:

- **Acetilcolina (ACh)**, funge da messaggero tra assone e muscolo striato, ma anche come messaggero nel SNA: viene secreta sia dai neuroni presinaptici parasimpatici che dai parasimpatici; inoltre nel sistema parasimpatico è secreto anche dai neuroni postsinaptici. Tutti questi neuroni vengono detti **neuroni colinergici**; similmente i recettori per ACh sono detti **recettori colinergici**: questi sono ulteriormente classificati in **muscarinici** e **nicotinici**.
- **Catecolamine**, quindi **norepinefrina (NE)**, **epinefrina (E)** e **dopamina (DA)**, sono tutti sintetizzati a partire dalla tirosina. I neuroni che sfruttano la noradrenalina come messaggero sono detti **neuroni adrenergici**; l'adrenalina va considerata più come ormone, che come neurotrasmettitore, e viene secreta in situazioni che prevedono risposte di tipo *fight or flight* da parte dell'organismo
- **Serotonina (5-HT)**, si forma attraverso idrossilazione e decarbossilazione del triptofano. Ha azione sia sul SNC che a livello di SNA, sulla divisione enterica. I neuroni che sfruttano la serotonina come messaggero sono detti **neuroni serotoninergici**
- **Acido γ -aminobutirico (GABA)**, **glutammato (GLU)**, **aspartato (ASP)** e **glicina (GLI)**, sono altri neurotrasmettitori agenti sul SNC, in genere provocando una risposta inibitoria

Vi sono altri parecchi tipi di peptidi che possono agire come trasmettitori sinaptici, come le **encefaline**, la **sostanza P**, la **CCK** o il **VIP**: molte di queste sono prodotte dalle cellule enteroendocrine e possono avere azione sia su cellule vicine (**secrezione paracrina**), sia su bersagli distanti (**secrezione endocrina**), agendo come veri e propri ormoni.

NB caso particolare come neurotrasmettitore vale per l'**ossido nitrico (NO)**, che a differenza di tutti gli altri viene prodotto a livello del bottone sinaptico anziché nel corpo cellulare; si pensa che la sua produzione richieda un innesco da parte di un altro neurotrasmettitore eccitatorio, come ad esempio il GLU.

Infine, i neurotrasmettitori rilasciati nella fessura sinaptica vengono rimossi, limitando la durata dello stimolo/inibizione a livello della membrana postsinaptica.

Il principale processo (rimuove circa l'80% dei NT) è la **ricaptazione ad alta affinità**, che prevede di reincorporare il messaggero chimico in vescicole endocitotiche e riciclarli per futuri impulsi da trasmettere.

Il restante 20% non viene ricaptato, bensì **degradato**, ad opera di enzimi come l'**acetilcolinesterasi (AChE)**, la **catecol-O-metiltransferasi (COMT)** e le **mono-amino-ossidasi (MAO)**: il NT viene degradato sino ad aminoacidi, che verranno riutilizzati nel neurone per ripristinare il pool di NT.

NB di recente è stato proposto un nuovo modello che prevede la **porocitosi** come meccanismo di secrezione dei NT: le vescicole si portano a legare alla membrana plasmatica tramite le proteine **SNARE**, in prossimità di canali per il Ca^{2+} e all'arrivo del segnale, anziché fondersi completamente, riorganizzano il loro doppiostrato in concomitanza a quello della membrana, creando temporaneamente i pori attraverso cui svuotare il contenuto.

Come anticipato, alcuni materiali ed organelli viaggiano dal corpo cellulare all'assone/dendrite per rifornirlo e viceversa. Il **trasporto assonico** avviene grazie a proteine che sono normalmente presenti in tutte le cellule con funzioni simili. Vista la doppia direzione, distinguiamo:

- **Trasporto anterogrado**, che prevede il trasporto di materiale dal pericarion alla periferia, tramite la chinesina, una proteina motrice che si associa ai microtubuli e sfrutta ATP
- **Trasporto retrogrado**, che riporta materiale dall'assone/dendrite al centro, attraverso la dineina, proteina simile alla chinesina

I sistemi di trasporto possono esser anche distinti secondo la propria velocità, perciò li possiamo classificare in:

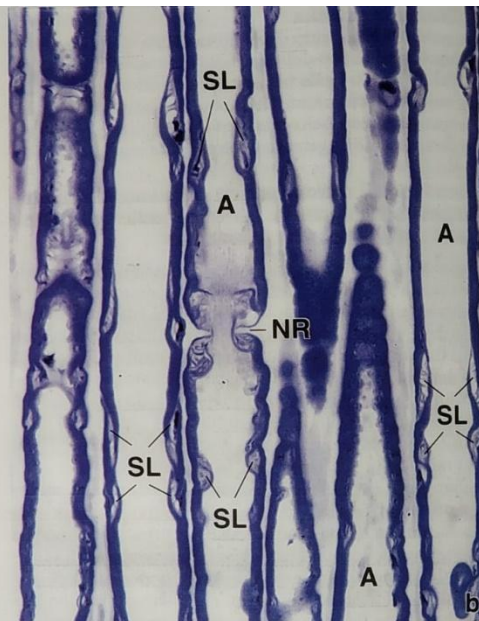
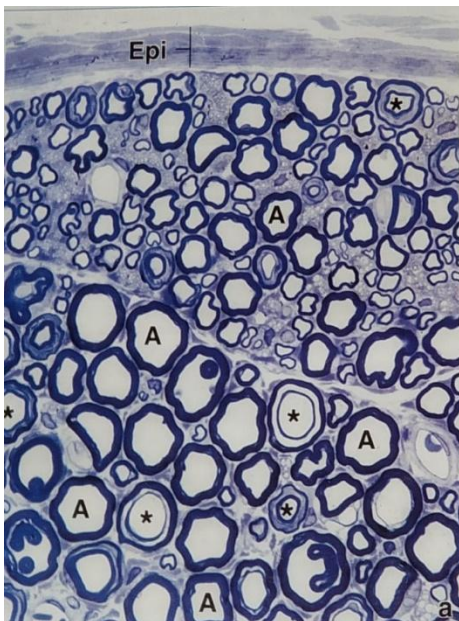
- **Sistema di trasporto lento**, soltanto anterogrado e responsabile del trasporto di tubulina (precursore alla base dei microtubuli), actina, proteine che formano i neurofilamenti e la matrice plasmatica
- **Sistema di trasporto veloce**, a sua volta distinto in anterogrado veloce (trasporta organelli, vescicole, AA, ioni, zuccheri e nucleotidi) e retrogrado veloce (trasporta parecchi degli stessi materiali dell'anterogrado).

NB il trasporto veloce prevede sempre l'utilizzo di ATP. Il trasporto retrogrado viene sfruttato da tossine e virus che penetrano il SNC a partire dai terminali nervosi; viene anche sfruttato dall'uomo con appositi marker per studiare le vie neuronali e individuare i relativi corpi cellulari.

CELLULE DI SOSTEGNO – CELLULE DI SCHWANN

Nel SNP parliamo di cellule di Schwann. Producono un rivestimento ricco di lipidi, detto **guaina mielinica**, che si pone attorno agli assoni. Questa isola l'assone dal compartimento extracellulare ed assicura una rapida conduzione degli impulsi nervosi.

Anche le fibre non mielinizzate, sono comunque rivestite dal citoplasma delle cellule di Schwann; queste hanno anche la funzione di collaborare a eliminare i detriti del SNP e di guidarne la ricrescita assonale.



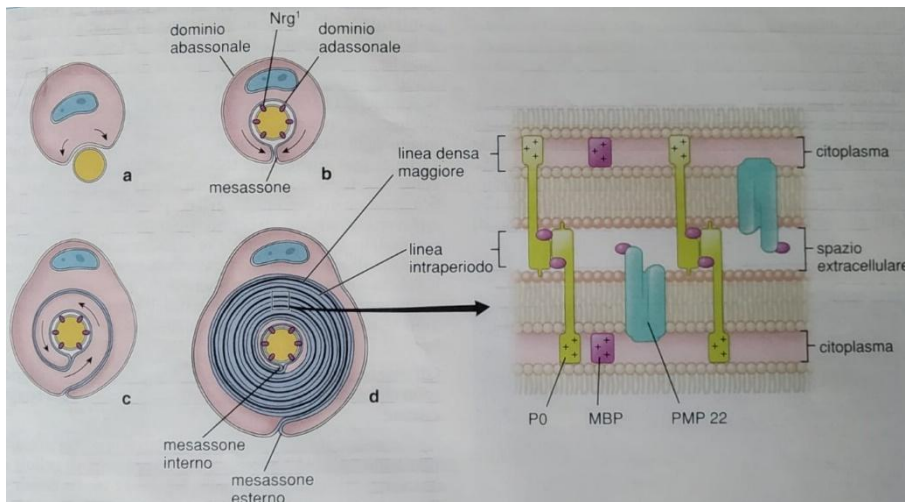
Il processo di mielinizzazione inizia quando la cellula circonda l'assone e la sua membrana diviene polarizzata: inizialmente l'assone si trova in un solco della cellula di Schwann; più segmenti dell'assone sono circondati ognuno da una cellula di Schwann.

La polarizzazione prevede la distinzione di due domini: la

membrana esposta all'ambiente esterno, o **endonervio**, chiamata anche **membrana plasmatica abassonale**, e la **membrana plasmatica adassonale**, o **periaassonale**, direttamente a contatto con l'assone.

Quando la cellula arrivare a circondare completamente l'assone, si individua il **mesassone**, la doppia membrana che unisce quella abassonale a quella adassonale, che racchiude una piccola porzione di citoplasma in quello che di fatto è un ristretto spazio extracellulare.

La guaina mielinica si forma solo quando il mesassone ha completamente circondato l'assone: una sottile estensione del primo si avvolge a spirale attorno al secondo. I primi strati non sono disposti in maniera compatta, perciò rimane un po' di citoplasma al loro interno; col proseguire dell'avvolgimento questo viene estruso.



Esternamente alla guaina e in continuità con essa rimane un sottile collare di citoplasma perinucleare, inclusi nucleo stesso ed organelli, che viene chiamato **guaina di Schwann**.

Alla fine della spirale il mesassone si chiude su se stesso individuando il **mesassone esterno**. Quindi la guaina mielinica si compatta grazie

all'espressione di specifiche proteine transmembrana:

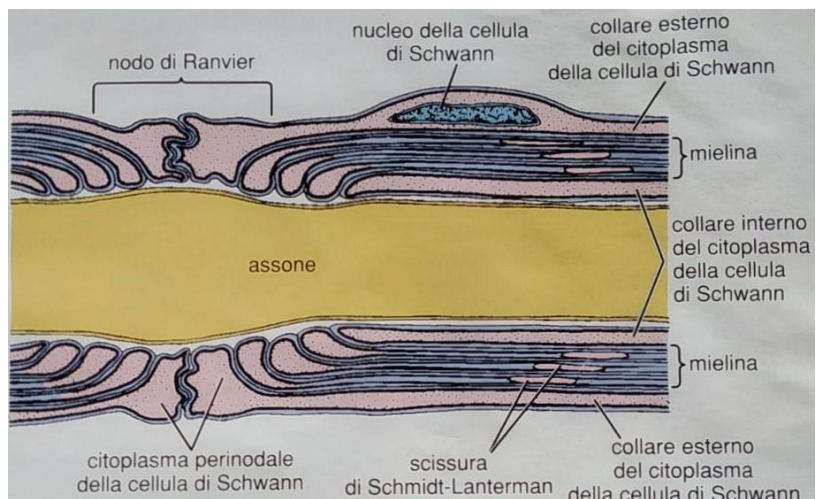
- **Proteina 0 (P0)**
- **Proteina Basica della Mielina (MBP)**
- **Proteina Periferica della Mielina di 22kDa (PMP22)**

I loro domini citoplasmatici, carichi positivamente, avvicinano tra loro le membrane plasmatiche; i domini extra cellulari di P0 mantengono dei sottili strati di spazio extracellulare tra le membrane: avremo così una successione di **linee dense maggiori** (gli strati di mielina racchiudenti citoplasma) e di **linee intraperiodiche** (linee meno dense, date dagli spazi extracellulari).

Lo spessore della guaina mielinica è determinato dal diametro dell'assone, non dalla cellula di Schwann: lo spessore è regolato dal fattore di crescita **neuregulina (Ngr1)**, una proteina transmembrana espressa sul neurolemma dell'assone; agisce come segnale che istruisce la cellula di Schwann.

Essendoci molte cellule di Schwann, la guaina mielinica dell'assone non è continua: tra due cellule di Schwann si formano punti di giunzione detti **nodi di Ranvier**, che si alternano alle zone di mielina, dette **internodo**, o **segmento nodale**.

Poiché il citoplasma è totalmente estruso, la mielina è composta all'80% da lipidi; tuttavia sono presenti piccole zone di citoplasma, dette **scissure di Schmidt-Lanterman**, piccole isole che garantiscono continuità tra il citoplasma del collare interno e il citoplasma del collare esterno della cellula di Schwann.



Come anticipato, i nervi non mielinizzati del SNP sono comunque circondati dal citoplasma delle cellule di Schwann, che si dispongono parallelamente agli assoni, che percorrono solchi scavati sulla loro superficie.

Una cellula di Schwann può presentare una ventina di solchi e anche più, arrivando quindi a contenere anche più assoni!

CELLULE DI SOSTEGNO – CELLULE SATELLITI

Piccole cellule cubiche che formano uno strato a circondare il corpo cellulare delle cellule nervose dei gangli. Collaborano a stabilire un microambiente controllato attorno ai gangli, mantenendo l'isolamento elettrico e formando una via per gli scambi metabolici.

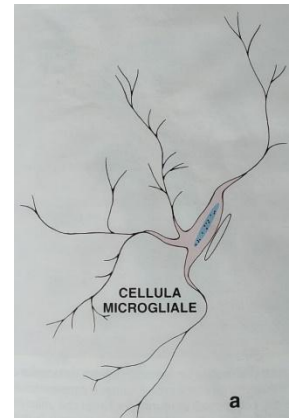
NB all'interno dei gangli della divisione enterica, i neuroni si associano a **cellule gliali enteriche**, cellule simili agli astrociti del SNC, con cui condividono le funzioni di sostegno (metabolico, strutturale e protettivo); studi recenti indicano anche un ruolo nella coordinazione dei sistemi nervoso e immune del tratto G.I.

CELLULE DI SOSTEGNO – NEUROGLIA

Sono le cellule di sostegno del SNC. Nelle comuni preparazioni si vedono solo i nuclei; per poter apprezzare la morfologia delle **cellule gliali** bisogna sfruttare colorazioni con metalli pesanti o immunocitochimiche. Si distinguono quattro tipi diversi:

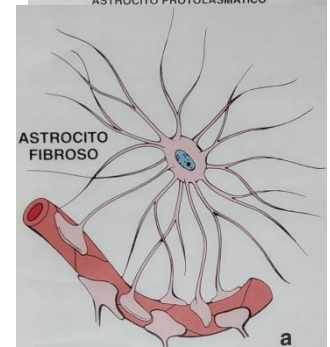
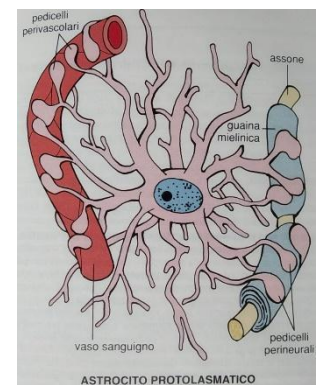
- **Microglia**, costituita da fagociti, rappresenta il 5% delle cellule gliali. Proliferano e si attivano quando la regione in cui sono presenti diventa sede di danno o malattia; si ritiene facciano parte del sistema fagocitico mononucleare, originante dai progenitori dei monociti (GM-CFU).

Sono le più piccole, con nucleo altrettanto piccolo e allungato; sia prolungamenti che corpo cellulare mostrano numerose spine, che potrebbero esser l'equivalente dell'orletto a spazzola di altre cellule fagocitarie.



- **Astrociti**, invece, sono le cellule più grandi. Formano un reticolato all'interno del SNC e comunicano con i neuroni per sostenerne e modularne le attività. Si identificano due gruppi

- **Astrociti protoplasmatici**, si trovano soprattutto nella sostanza grigia e presentano processi citoplasmatici numerosi, corti e ramificati. Estendono i loro pedicelli sulla superficie di encefalo e midollo spinale, verso la lamina basale della **pia madre**, dove formano una barriera relativamente impermeabile detta **glia limitans**
- **Astrociti fibrosi**, più comuni nella sostanza bianca, hanno meno prolungamenti e sono abbastanza rettilinei. Da essi deriva l'80% dei tumori primari del cervello, gli **astrocitomi fibrosi**



Entrambe le tipologie contengono evidenti fasci di filamenti intermedi, costituiti da **proteina gliale fibrillare acida (GFAP)**, che viene sfruttata con Ab specifici così da identificare gli astrociti nelle sezioni istologiche.

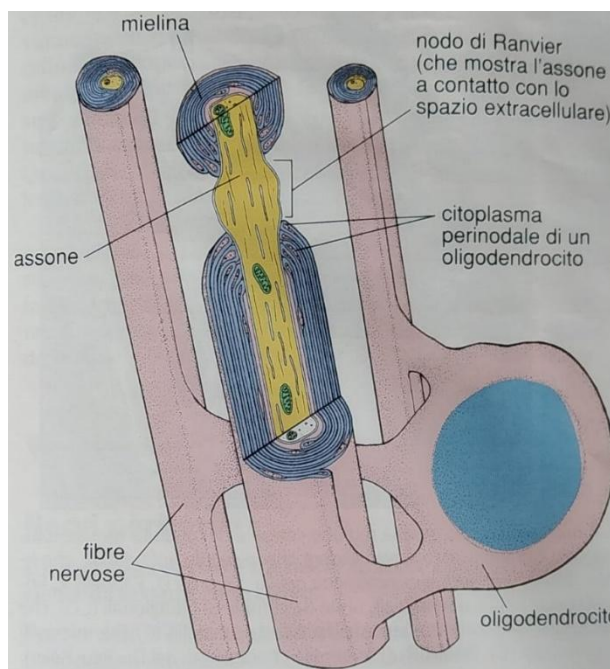
Alcuni astrociti si estendono per tutta l'estensione dell'encefalo fornendo un'impalcatura ai neuroni in via di sviluppo. Mandano i prolungamenti dai vasi ai neuroni e le loro estremità, i **pedicelli**, si espandono a coprire vaste aree di assolemma o di superficie dei vasi: mantengono il microambiente, modulano l'attività neuronale, permettono il movimento di metaboliti e scarti, ma soprattutto mantengono le giunzioni sigillanti dei capillari che formano la barriera emato-encefalica.

Inoltre si occupano di ricoprire i neuroni o le porzioni di neuroni non mielinizzate.

- **Oligodendrociti**, sono le cellule responsabili della produzione di mielina. Sono spesso allineati in file tra gli assoni; ogni oligodendrocita emette più prolungamenti a forma di lingua che vanno a coprire più parti di uno stesso assone, o più assoni differenti, formando segmenti internodali di mielina.

Poiché un oligodendrocita non può inglobare nel citoplasma più assoni, viene a mancare la formazione del mesassone: ogni prolungamento si avvolge all'assone a spirale, rimanendo vicino finché non si forma la guaina mielinica.

Anche quest'ultima è diversa rispetto a quella del SNP: in primi le proteine, che sono **proteina proteolipidica (PLP)**, **glicoproteina oligodendrocitica della mielina (MOG)** e **glicoproteina mielinica oligodendrocitica (OMgp)**; manca la lamina esterna, perciò la mielina di assoni adiacenti può venire a contatto e condividere la linea intraperiodale; infine, i nodi di Ranvier sono più estesi, rendendo la conduzione saltatoria ancora più efficiente



- **Cellule endoteliali**, formano il rivestimento epitelio-simile delle cavità piene di liquido del SNC. Formano un singolo strato di epitelio cubico-colonnare con caratteristiche tipiche delle cellule che trasportano fluidi: hanno ciglia e microvilli coinvolti nel riassorbimento del liquor.

All'interno del sistema dei ventricoli cerebrali sono ulteriormente modificate per produrre suddetto liquido; si associano a capillari, formando i **plessi corioidei**, e da essi trasportano i materiali necessari alla secrezione.

CONDUZIONE DELL'IMPULSO

L'impulso nervoso si propaga lungo l'assone come una fiammata lungo una miccia. Il potenziale d'azione è un'onda di depolarizzazione di membrana che nasce nel cono d'emergenza. Nella membrana assonale sono presenti numerosi canali per Na^+ e K^+ a porta chimica: in risposta ad uno stimolo si aprono e si ha un flusso entrante di Na^+ nell'assoplasma che provoca l'inversione del potenziale a riposo della membrana; quindi le porte per il Na^+ si chiudono, ma si aprono le porte per il K^+ , che uscendo ripristina il potenziale a riposo. Questa depolarizzazione iniziale si trasmette attraverso correnti circolari locali alla porzione adiacente dove induce lo stesso tipo di cambiamento.

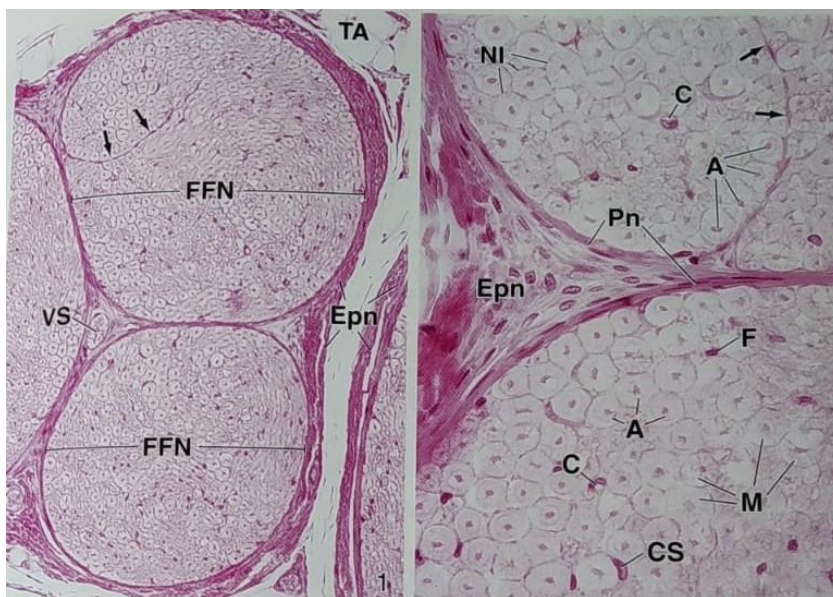
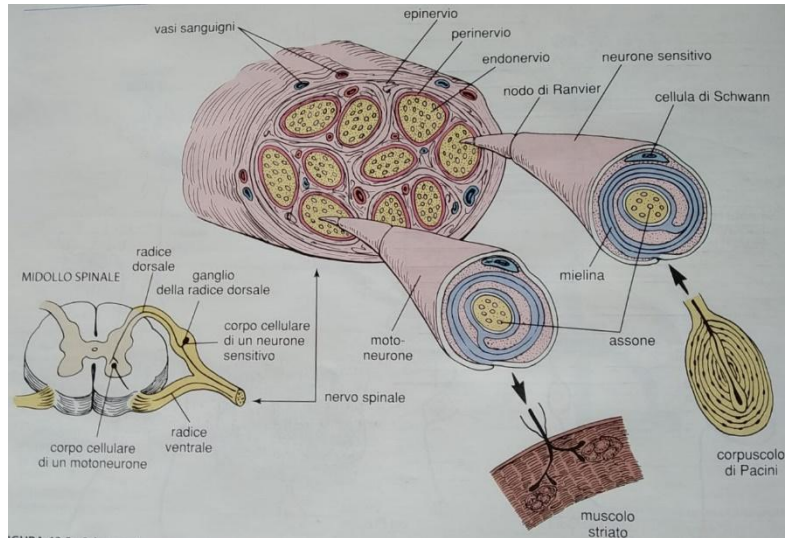
Gli assoni mielinizzati conducono più velocemente dei non mielinizzati e si pensa che ciò sia dovuto alla **conduzione saltatoria**, o **discontinua**, che fa sì che l'impulso salti da un nodo all'altro: l'inversione di voltaggio può infatti avvenire solo a livello dei nodi poiché la mielina funge da isolante elettrico.

La velocità di trasmissione inoltre è proporzionale anche al diametro dell'assone: a fibra a spessore maggiore corrisponde conduzione più rapida.

TESSUTO CONNETTIVO DI UN NERVO PERIFERICO

La maggior parte dei nervi periferici è costituita da fibre nervose e le cellule di Schwann che le sostengono. A loro si associa tessuto connettivo organizzato in tre componenti:

- **Endonervio**, tessuto connettivo lasso associato alle singole fibre nervose. Quasi indistinguibile in una colorazione di routine, richiede colorazioni speciali per dimostrarne la presenza. Le fibrille hanno sia decorso parallelo che circolare attorno alle fibre e le connettono funzionalmente legandole in *fascicoli* o *fasci*. Poiché i fibroblasti sono relativamente pochi, si suppone che la maggior parte del collagene sia prodotta dalle cellule di Schwann. Oltre agli occasionali fibroblasti, si possono trovare anche *mastociti*.
- **Perinervio**, connettivo specializzato che circonda i fasci nervosi. Forma una vera e propria guaina che svolge la funzione di barriera per la diffusione di metaboliti, contribuendo alla costituzione della *barriera emato-encefalica*.



Le cellule perineurali hanno recettori, trasportatori ed enzimi che coadiuvano al trasporto attivo di sostanze. A seconda del diametro del nervo possono presentare da uno fino a 5 o 6 strati; sono cellule squamose ed ogni strato presenta una lamina esterna su entrambe le superfici.

Sono anche cellule contrattili (hanno componenti comuni alle muscolari lisce), in grado di produrre fibrille collagene, essendo assenti i fibroblasti.

Tra cellule dello stesso livello/strato sono presenti giunzioni strette, alla base del meccanismo di barriera.

Sono completamente assenti cellule del sistema immunitario.

- **Epinervio**, tessuto connettivo denso irregolare che circonda e lega i fascicoli in un unico fascio comune, riempiendo anche gli spazi tra i fascicoli, già rivestiti dal perinervio. È la porzione di tessuto in cui scorrono i vasi che riforniscono/drenano il nervo

TESSUTO CONNETTIVO DEL SNC

È dato da tre membrane in sequenza, dette **meningi**, che rivestono interamente encefalo e midollo spinale:

- **Dura madre**, strato relativamente spesso in continuazione col periostio del cranio. Al suo interno ci sono spazi rivestiti da endotelio, i **seni venosi**, che drenano il sangue in uscita dal cervello e lo trasportano alle giugulari.
Sottili estensioni della dura madre suddividono l'encefalo, sostenendo le varie parti all'interno della cavità cranica e protrudendo l'**aracnoide** in alcune porzioni più profonde dell'encefalo
- **Aracnoide**, delicato strato adiacente alla dura madre, si estende sotto forma di delicate **trabecole aracnoidee** verso la **pia madre** che ricopre direttamente la superficie di cervello e midollo. Sono costituite da fibre di tessuto connettivo lasso contenenti lunghi fibroblasti. Delineano quello che viene chiamato **spazio subaracnoideo**, in cui scorre il **liquido cefalorachidiano**
- **Pia madre**, altro delicato strato di connettivo, in continuità con la guaina di tessuto connettivo perivascolare dei vasi di encefalo e midollo.
NB **pia** ed **aracnoide** si sviluppano assieme da un unico strato di mesenchima che circonda il cervello in via di sviluppo, perciò hanno stesso tipo di epitelio squamoso; vengono spesso indicate assieme come **pia-aracnoide**. Si fondono tra loro intorno alla zona di emergenza dei nervi cranici e spinali, in uscita dalla dura madre.

Sistema Cardiovascolare

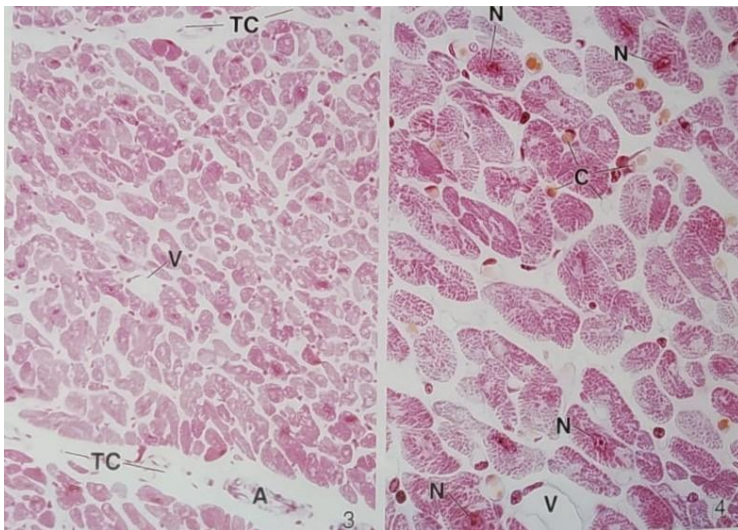
Composto da cuore, vasi sanguigni e linfatici. Il cuore funge da pompa che immette sangue ad elevata pressione nel sistema arterioso, mentre il suo ritorno avviene a bassa pressione, con l'aiuto della pressione negativa presente nel mediastino.

Il sangue viene trasportato sino ai capillari, dove avviene lo scambio bidirezionale di fluidi e sostanze coi tessuti irrorati.

Si individuano due circuiti: uno polmonare, che permette la riossigenazione del sangue e l'eliminazione di sostanza di scarto come l'anidride carbonica, ed uno sistemico, che permette il rifornimento di ossigeno e nutrienti al resto del corpo.

In alcuni distretti si può avere una circolazione modificata in modo tale che una vena o un arteriola sia interposta a due letti capillari, costituendo un **sistema portale**: il sistema portale epatico e il sistema portale ipotalamo-ipofisario.

CUORE

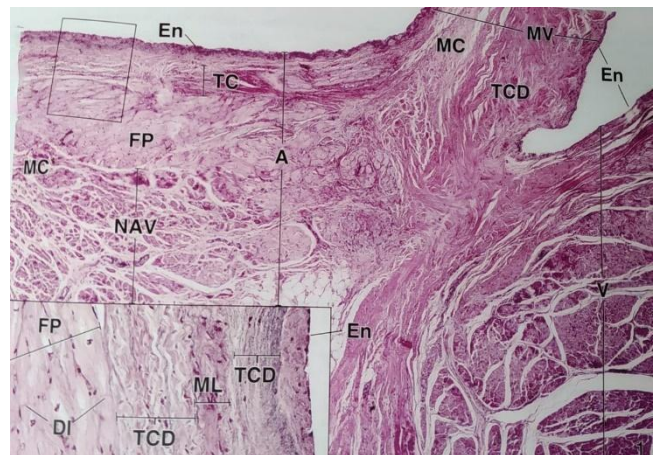


Funzionalmente è una pompa muscolare che permette di mantenere un flusso di sangue continuo ed unidirezionale. Consiste di quattro camere, separate in due coppie da setto interatriale e interventricolare: si distinguono due atri, che ricevono il sangue dai circoli per convogliarlo ai due ventricoli, che lo spingono nei due circoli; apposite valvole poste all'uscita di ogni camera permettono di mantenere l'unidirezionalità del flusso evitando che il sangue torni indietro.

Il cuore è composto da:

- muscolatura cardiaca, già trattata tra i tessuti muscolari
- **scheletro fibroso**, formato da quattro anelli, circondanti le valvole poste agli orifizi delle camere, e da due trigoni, che li connettono tra loro e la porzione membranosa dei setti interatriale e interventricolare.

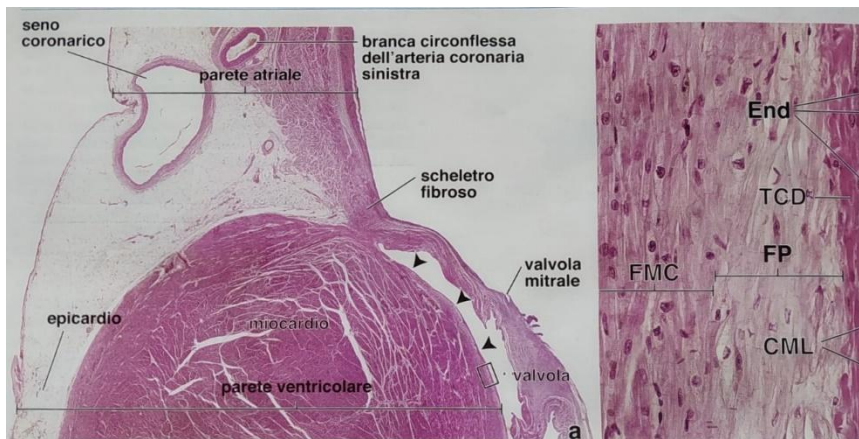
Gli anelli sono composti da connettivo denso irregolare. La porzione intramembranosa è priva di muscolatura ed è formata anch'essa da connettivo denso, all'interno del quale scorre un tratto del fascio atrio-ventricolare, che fa parte del sistema di conduzione di impulsi.



Oltre alla funzione strutturale e di ancoraggio, isola elettricamente atri e ventricoli, impedendo il libero propagarsi degli impulsi

- **sistema di conduzione degli impulsi**, responsabile di evocazione e conduzione dei potenziali d'azione che regolano la contrazione del muscolo cardiaco. È composto da cellule muscolari cardiache altamente specializzate, le **fibre di Purkinje**

La parete cardiaca è costituita da tre strati:



- **epicardio**, uno strato di cellule mesoteliali e connettivo ad esse associato; in esso scorrono i vasi sanguigni ed i nervi cardiaci, circondati da tessuto adiposo, che funge da cuscino a protezione dell'organo

- **miocardio**, la componente maggiore, il muscolo cardiaco, più spessa nei ventricoli che negli atri e

più spessa nella porzione di cuore sinistro che nella porzione destra

- **endocardio**, formato da uno strato interno di endotelio, associato al connettivo subendoteliale, uno strato intermedio di tessuto connettivale e cellule muscolari lisce ed uno più profondo, chiamato anche **strato subendocardico**, di connettivo, in continuità con quello miocardico; il sistema di conduzione scorre proprio nel subendocardio

Il setto interventricolare contiene muscolo cardiaco, tranne nella porzione membranosa, ed entrambe le superfici sono a contatto con l'endocardio.

Il setto interatriale è molto più sottile: ad eccezione di alcune aree localizzate con tessuto fibroso, è composto da uno strato centrale di muscolo cardiaco e due esterni di endotelio.

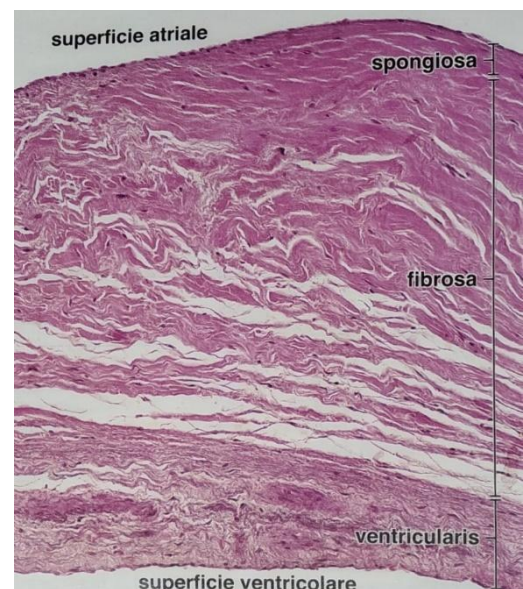
Le valvole cardiache, ancorate al connettivo denso irregolare dello scheletro fibroso, sono a loro volta costituite da tre strati:

- la **fibrosa**, forma il cuore della valvola ed è composta dalle estensioni fibrose del connettivo denso irregolare degli anelli fibrosi
- la **spongiosa**, formata da connettivo lasso, si localizza sul lato atriale o sul lato dei vasi sanguigni della valvola.

Composta da fibre collagene lasse e fibre elastiche inframmezzate a una grande quantità di proteoglicani, ha funzione di assorbire gli urti, contenendo le vibrazioni provocate dalla chiusura della valvola; inoltre conferisce flessibilità e plasticità alle cuspidi.

Nelle valvole aortica e polmonare prende il nome di **arterialis**; nelle valvole mitrale e tricuspide, invece, di **auricularis**

- la **ventricularis**, o ventricolare, è immediatamente adiacente alla superficie ventricolare/atriale di ogni valvola ed è ricoperta da endotelio. È formata da connettivo denso e numerosi strati di fibre elastiche; nelle valvole A-V- si continua nelle **chordae tendinaee**, che le ancorano ai **muscoli papillari** della parete ventricolare



NB Le cuspidi sono tipicamente avascolari. Possono esserci piccoli vasi e muscolatura liscia alla base delle cuspidi, ma sono abbastanza sottili da permettere la diffusione di ossigeno e nutrienti dal sangue al tessuto.

CONTRAZIONE CARDIACA

La contrazione intrinseca è resa sincrona da fibre muscolari specializzate. Gli impulsi sono generati dal **nodo seno-atriale (S-A)**, considerato il pacemaker cardiaco. Il suo impulso si propaga attraverso le fibre muscolari cardiache atriali, promuovendone la contrazione, e in particolare lungo i tratti internodali, composti da fibre cardiache modificate per la conduzione elettrica.

Quindi l'impulso arriva al **nodo atrio-ventricolare (A-V)**, da cui viene trasmesso attraverso il **fascio di Hys**, all'interno dello scheletro fibroso dei ventricoli.

Il fascio infine si divide in due branche subendocardiche, chiamate comunemente **fibre di Purkinje**.

Tutte le cellule possono condurre gli impulsi elettrici (il muscolo cardiaco è pur sempre un sincizio funzionale), ma quelle che compongono il sistema di conduzione li conducono con velocità circa 4 volte maggiore.

La ritmicità dei bpm è data dal pacemaker cardiaco stesso, ma può esser influenzata, modificata da impulsi elettrici provenienti dal SNA.

La stimolazione parasimpatica, attraverso il **nervo Vago (X nervo cranico)**, invia fibre fino ai nodi S-A e A-V e alle coronarie: il loro effetto è indurre bradicardia, ridurre la forza di contrazione e aumentare la vasocostrizione delle coronarie.

La stimolazione simpatica, parte da fibre che originano dalle corna laterali **da T1 a T6**, sinaptano coi gangli paravertebrali dei tronchi cervicale e toracico, per terminare ai nodi S-A e A-V e attraversano il miocardio ed epicardio sino alle coronarie: il loro effetto è indurre tachicardia, aumentare la forza di contrazione e promuovere la vasodilatazione delle coronarie bloccandone la costrizione.

NB frequenza e forza di contrazione possono esser frutto anche di interazione ormonale: ad esempio l'**insulina** porta ad aumento della vasocostrizione coronarica, mentre gli ormoni tiroidei hanno effetti *inotropo* e *cronotropo* positivi.

NB il SNC controlla pressione arteriosa e funzionalità cardiaca attraverso recettori specializzati lungo il sistema cardiovascolare:

- **barocettori**, localizzati nel seno carotideo e nell'arco aortico, sono stimolati dall'alta pressione e intervengono a riequilibrarla
- **volocettori**, localizzati nella parete di atri e ventricoli, sono stimolati dalla bassa pressione e intervengono a riequilibrarla
- **chemiocettori**, localizzati nei corpi carotidei e aortici, alla biforcazione di carotidi e arco aortico, e rilevano alterazioni di paO_2 , $paCO_2$ e pH del sangue.

VENE E ARTERIE

Le loro pareti sono formate da tre strati detti **tonache**:

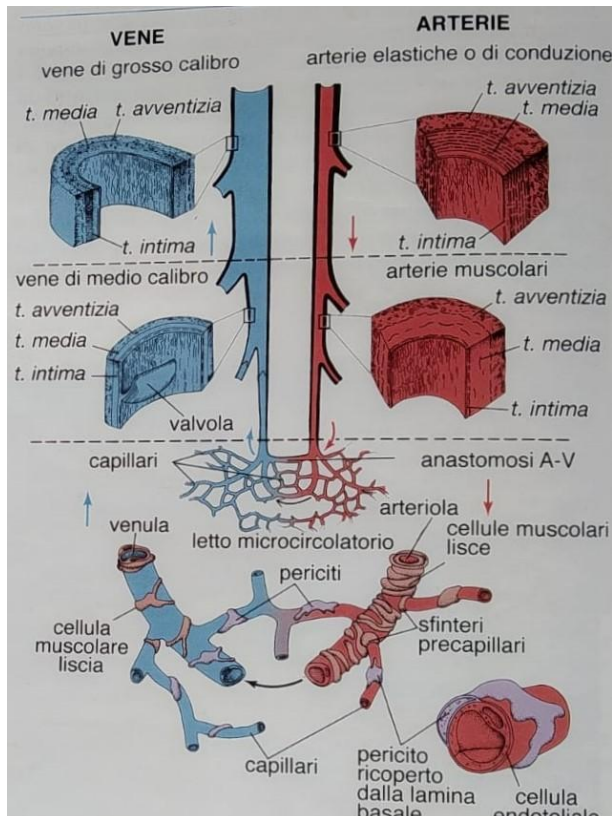
- **tonaca intima**, strato più interno, formata da tre componenti: endotelio, lamina basale ad esso associata e connettivo lasso subendoteliale. Quest'ultimo strato, in arterie e arteriole, contiene una lamella di matrice elastica fenestrata (permette la diffusione bidirezionale di sostanze) detta **membrana elastica interna**. Occasionalmente, nel connettivo si possono trovare anche cellule muscolari lisce.

Nell'endotelio è possibile trovare inclusioni a bastoncino, dette **corpi di Weibel-Palade**, presenti nel citoplasma: contengono il **fattore di Von Willebrand** (o **VIII fattore della**

coagulazione) fondamentale per l'inizio della cascata coagulativa in funzione del danno endoteliale.

L'endotelio non è fondamentale solo per gli scambi (funge da membrana di permeabilità selettiva), ma anche per:

- mantenere una barriera non-trombogenica tra PLT e subendotelio
- modulare flusso del sangue e resistenza vascolare tramite secrezione di vasocostrittori (ACE) e vasodilatatori (NO, prostaciclina)
- modificare le lipoproteine per ossidazione (LDL e VLDL vengono ossidate e, con le **cellule schiumose**, sono alla base della patogenesi aterosclerotica)



- **tonaca media**, strato intermedio (ma va?), formata da strati circonferenziali di cellule muscolari lisce, a cui si interpongono fibre elastiche, reticolari e proteoglicani.

Nelle arterie muscolari, lo strato è particolarmente spesso ed omogeneo, contenuto tra membrana elastica interna e la **membrana elastica esterna**, formata principalmente da elastina, che separa dall'avventizia ed è particolarmente evidente nelle grosse arterie.

Nelle arterie elastiche, o di conduzione, le fibre elastiche formano vere e proprie lamelle elastiche concentriche.

NB le componenti extracellulari sono prodotte tutte dalle stesse cellule muscolari lisce

- **tonaca avventizia**, strato connettivale più esterno, è composta da fibre collagene disposte longitudinalmente e da fibre elastiche, particolarmente abbondanti nel sistema venoso.

L'avventizia si fonde gradualmente col connettivo lasso che circonda i vasi; può esser relativamente sottile, come per la maggior parte delle arterie, o piuttosto spessa, come per vene e venule, di cui rappresenta la maggior componente.

Nei grandi vasi contiene un sistema di vasi detto **vasa vasorum**, che assicura il rifornimento sanguigno ai vasi stessi, e una rete di nervi del SNA detti **nervi vasculares**, che controllando lo stato di contrazione delle cellule muscolari lisce, regola la pressione sanguigna.

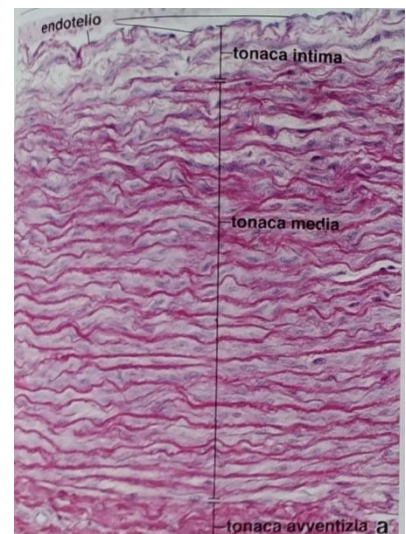
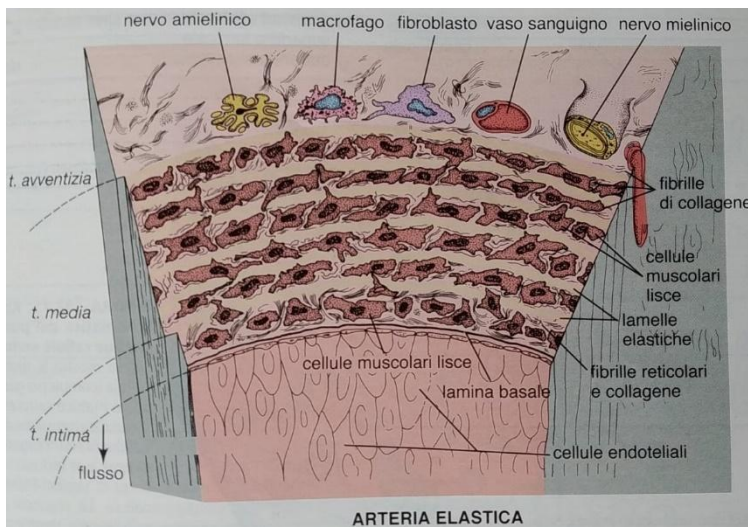
Le arterie sono classificate in tre tipi sulla base di dimensione e caratteristiche della tonaca media:

- **arterie elastiche, o di conduzione**, sono le più grandi (Aorta o le A. Polmonari) e conducono il sangue in uscita dal cuore. Come anticipato presentano numerose lamelle elastiche all'interno della parete.

Non solo servono a distribuire il cuore, ma grazie al ritorno elastico mantengono continuo ed uniforme un flusso che altrimenti sarebbe pulsatorio: le fibre collagene di media ed avventizia limitano l'espansione del vaso in sistole, mentre la contrazione del ritorno elastico delle fibre elastiche mantiene la pressione ed il flusso in diastole.

Come anticipato, la componente più importante è la tonaca media, formata da lamelle concentriche di elastina e cellule muscolari lisce.

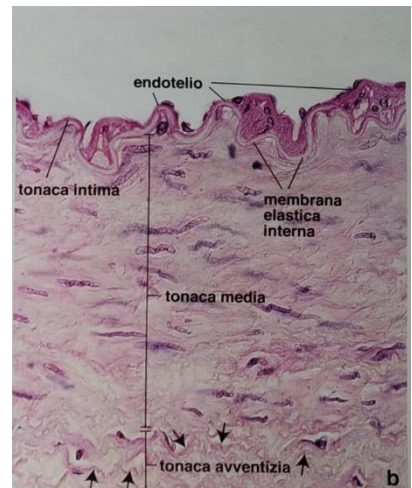
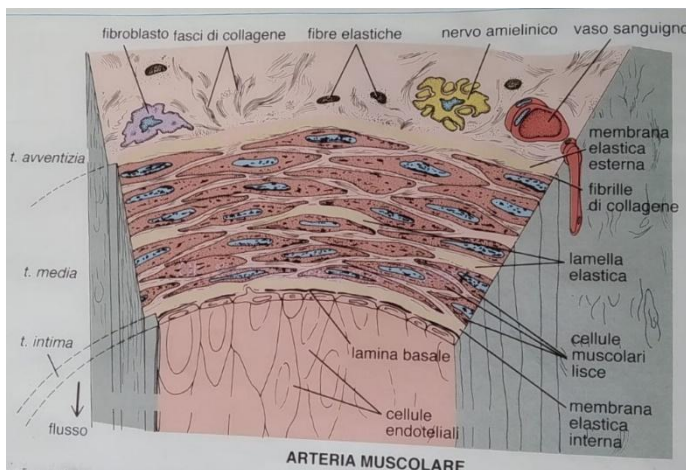
A fronte di un'avventizia dal connettivo relativamente liscio, sono comunque presenti i vasa vasorum e i nervi vascularis



- **arterie muscolari**, di medie dimensioni, in cui la quantità di materiale elastico diminuisce, mentre le cellule muscolari lisce diventano la componente predominante della media; diventa più evidente una singola, ben sviluppata, membrana elastica interna a livello dell'intima, ulteriore elemento di distinzione tra arterie elastiche e muscolari. Questa appare come una struttura ben definita e ondulata a causa della contrazione della muscolatura liscia.

Lo spessore dell'intima varia con l'età (aumenta) ed è la porzione che può espandersi in causa dei depositi di lipidi che avvengono nell'aterosclerosi.

Anche in questo caso, le cellule muscolari lisce producono esse stesse la matrice extracellulare.



Spesso è

altrettanto chiaramente visibile una membrana elastica esterna, nell'avventizia, a ridosso della media; l'avventizia è relativamente spessa e circa dello stesso spessore della media. Anche in questo caso vi scorrono nervi e vasi che si diramano e penetrano la media dei vasi di maggior calibro

- **piccole arterie e arteriole**, si differenziano per il numero di strati di muscolatura liscia nella media, 1-2 arteriole, fino a 8 le piccole arterie; inoltre nelle piccole arterie c'è ancora la membrana elastica interna, che nelle arteriole viene a mancare. L'avventizia è un sottile foglietto mal definito che si mescola al connettivo circostante.

L'importanza delle arteriole sta nel controllo del flusso sanguigno nella rete capillare: la contrazione della muscolatura liscia aumenta la resistenza vascolare, quindi riduce la quantità di sangue che giunge ai capillari, sino a fermare completamente il flusso.

Possono anche dilatarsi sino al 60-100% del loro diametro a riposo: hanno una plasticità tale che gli permette di mantenere un dato grado di contrazione, regolando così la pressione arteriosa sistemica.



Le vene hanno tonache non ben definite come nelle arterie e sono classificate sulla base delle dimensioni:

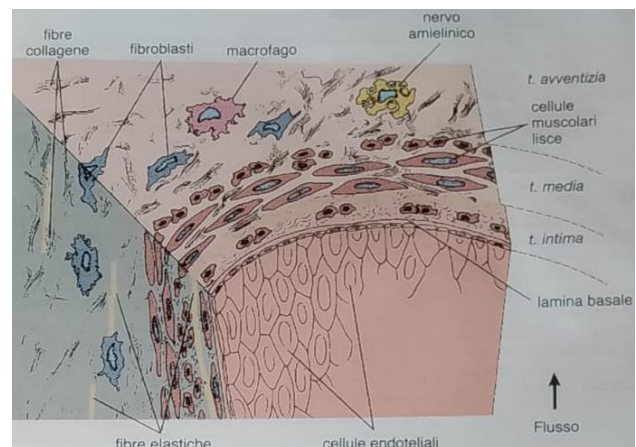
- **venule**, sono da dividersi in muscolari e postcapillari. La presenza della tonaca media permette di distinguere le muscolari dalle postcapillari.

Quest'ultime presentano endotelio, lamina basale e periciti. L'endotelio è il principale sito d'azione di agenti vasoattivi come istamina e serotonina, principali agenti nei processi infiammatori e nelle reazioni allergiche.

Le venule postcapillari dei linfonodi, dette **venule a endotelio alto (HEV)**, hanno un'evidente morfologia cuboidale e partecipano attivamente alla migrazione dei linfociti dal lume vascolare al tessuto linfatico.

Le venule muscolari sono più distali alle postcapillari (più prossime al cuore) e presentano 1-2 strati di cellule muscolari lisce a formare la tonaca media; presentano pure una sottile avventizia

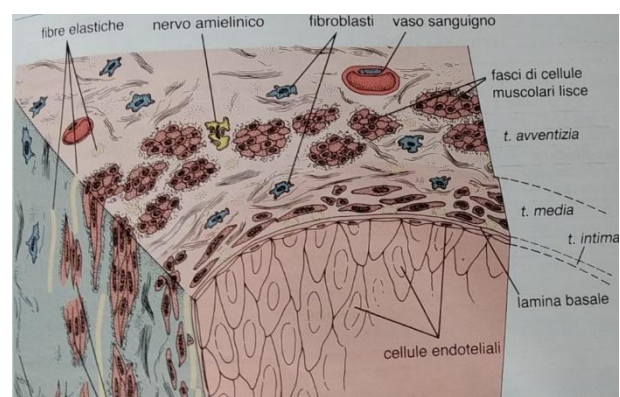
- **vene di medio calibro**, costituiscono la maggior parte delle vene cui corrisponde un nome specifico. Sono caratterizzati da valvole "a nido di rondine", che impediscono il flusso retrogrado dovuto alla forza di gravità. Sono ben evidenti le tre tonache. L'intima presenta endotelio, un sottile endotelio con occasionali cellule muscolari lisce disperse nel connettivo e talvolta una sottile membrana elastica interna.



La media è più sottile rispetto alle arterie di calibro equivalente e contiene numerosi strati di cellule muscolari lisce inframmezzate da fibre elastiche e collagene.

L'avventizia è tipicamente più spessa della media e consiste di fibre elastiche e collagene

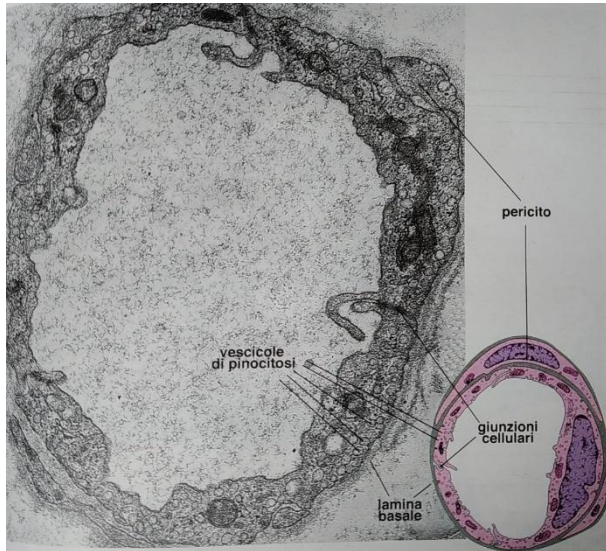
- **vene di grosso calibro**, hanno tonaca media relativamente sottile a fronte di un'avventizia piuttosto spessa. L'intima è simile a quella delle altre vene e si confonde con la media, contenente non



solo cellule muscolari lisce, ma anche qualche fibroblasto.

L'avventizia contiene fibre elastiche, collagene, fibroblasti e cellule muscolari lisce, poste longitudinalmente.

I capillari sono il tratto di mezzo tra sistema arterioso e venoso. Assumono diversa struttura a seconda dei tessuti/organi in cui si trovano:



- **capillari continui**, tipici di muscoli, polmoni e SNC. Sono osservabili giunzioni occludenti tra cellule contigue. Presentano vescicole di pinocitosi che trasportano in via bidirezionale materiale, dal lume del vaso ai liquidi interstiziali del tessuto. Si possono associare i **periciti (cellule di Rouget)**; quando presenti, circondano intimamente il capillare con protrusioni ramificate di citoplasma e possiedono una lamina basale in continuità con quella dell'endotelio.

Il pericito è una cellula poco specializzata, derivante dallo stesso precursore delle cellule endoteliali, che durante l'angiogenesi può differenziarsi sia in endotelio che in cellula muscolare liscia

- **capillari fenestrati**, tipici di ghiandole endocrine e siti di assorbimento fluidi e metaboliti. Presentano fenestrazioni, veri e propri canali nella parete del vaso; hanno ugualmente vescicole di pinocitosi, che si pensa siano alla base della formazione delle fenestrazioni stesse.

Quest'ultime possono anche presentare un sottile diaframma non membranoso, che potrebbe rappresentare una porzione di glicocalice inglobata da pinocitosi.

Nei tessuti dei siti di assorbimento le fenestrazioni cambiano morfologia secondo lo stato funzionale: a riposo ne compaiono di meno, le vescicole sono meno numerose e la parete risulta più spessa

- **capillari discontinui**, tipici di fegato, milza e midollo osseo. Il diametro è maggiore rispetto alle altre tipologie e forma meno regolare. Le caratteristiche cambiano secondo lo specifico tessuto e includono tipi cellulari specializzati:
 - nel fegato sono associate le **cellule di Kupffer**, macrofagi stellati sinusoidali, e le **cellule di Ito**, cellule stellate epatiche che immagazzinano *vitamina A*
 - nella milza le cellule endoteliali hanno forma fusata e la membrana basale può essere totalmente o parzialmente assente

Il flusso al loro interno è controllato da segnali sia locali che sistemici. La pressione è alla base degli scambi di fluidi: quando aumenta nel capillare, il plasma viene spinto nel tessuto (meccanismo alla base dell'edema); quando diminuisce, invece, si ha richiamo dei liquidi dall'interstizio (ad esempio quando un paziente è in stato di shock).

La densità del letto capillare determina la superficie totale disponibile per gli scambi sangue-tessuti ed è in relazione con l'attività metabolica del tessuto.

NB caso particolare del sistema vascolare sono le anastomosi arterovenose, o **shunt**, che permettono il passaggio diretto di del sangue da un'arteria ad una vena, senza passare attraverso il sistema capillare.

Si osservano comunemente nella pelle della punta delle dita, del naso e delle labbra, nonché nei tessuti erettili.

Anche le anastomosi hanno un'arteriola che li precede, il cui sfintere in stato di contrazione devia il sangue ad un'arteriola precedente, comunicante col letto capillare; al contrario, il suo rilassamento comporta il passaggio diretto alla venula: hanno importante funzione di regolazione dell'omeostasi termica.

Apparato Tegumentario

Formato da cute (o pelle) e i suoi derivati (o annessi cutanei), quindi:

- follicoli piliferi e peli
- ghiandole sudoripare
- ghiandole sebacee
- unghie
- ghiandole mammarie.

La cute viene suddivisa in tre strati fondamentali:

- **Epidermide**, epitelio squamoso pluristratificato cheratinizzato e in continuo rinnovamento
- **Derma**, tessuto connettivo denso che conferisce spessore, supporto meccanico e forza alla cute
- **Ipoderma**, quantità variabile di tessuto adiposo, sotto forma di lobuli, separati da setti connettivali, che posta sotto il derma a formare quella che in anatomia macroscopica viene definita **fascia sottocutanea**.

Svolge funzioni fondamentali, correlate alla localizzazione superficiale:

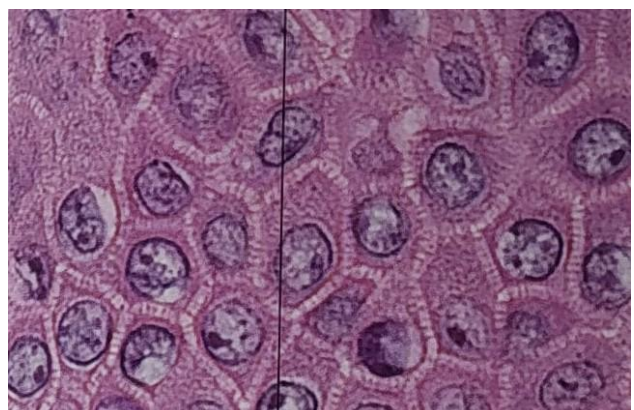
- ② **barriera** contro agenti fisici, chimici e biologici dall'ambiente esterno
- ② **acquisizione di informazioni immunologiche** tramite processamento degli antigeni nei tessuti linfatici associati
- ② **omeostasi** tramite controllo termico e perdita dell'acqua
- ② **trasmissione di informazioni sensoriali** sull'ambiente esterno al SNC
- ② **ruolo endocrino** tramite secrezione di ormoni, citochine, fattori di crescita e conversione di precursori ormonali in molecole attive (es vitamina D)
- ② **secrezione esocrina** dalle ghiandole sudoripare, sebacee ed apocrine.

La cute può esser spessa o sottile secondo il suo spessore e la sua localizzazione; è più spessa laddove si ha assenza di peli. Tuttavia dal punto di vista istologico è una distinzione impropria poiché è uno spessore che si riferisce al solo strato epidermico.

EPIDERMIDE

Epitelio squamoso pluristratificato in cui è possibile distinguere quattro diversi strati, cinque nel caso della cute spessa:

- **strato basale**, o **germinativo**, rappresentato da un monostrato cellulare che poggia sulla lamina basale. Contiene le cellule staminali da cui, per mitosi, originano nuovi **cheratinociti**.



Le cellule appaiono piccole e con una forma che va dal cubico al cilindrico; il rapporto nucleo/citoplasma è elevato, perciò i nuclei appaiono ravvicinati. Lo strato appare intensamente basofilo.

Le cellule basali hanno anche grandi quantità di **melanina**, prodotta dai **melanociti** sparsi in questo strato. Presentano giunzioni che le mantengono connesse tra di loro e con i cheratinociti degli strati superiori, i desmosomi, e con la lamina basale, gli emidesmosomi.

Man mano che maturano, migrano verso l'alto a formare gli altri strati

- **strato spinoso**, o **del Malpighi**, costituito da più file di cellule. Sono più grandi e presentano numerosi processi citoplasmatici, "*spine*", da cui trae nome lo strato e per cui vengono chiamate anche **cellule spinose**.

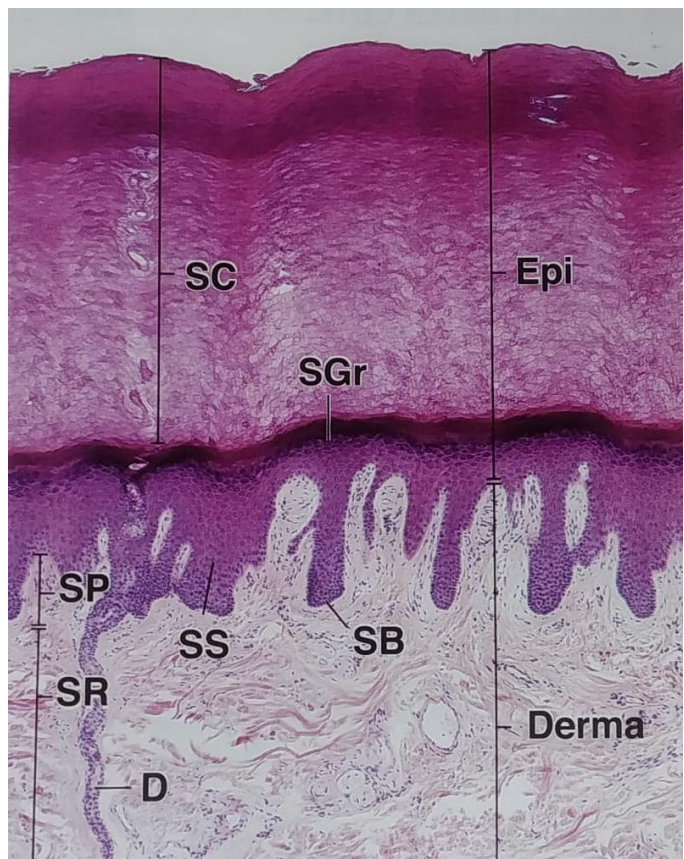
Sono tutte collegate tra loro sempre tramite desmosomi; nel punto di giunzione, al MO, appaiono come un'area di ispessimento che prende il nome di **nodo di Bizzozero**.

Con la maturazione, sempre proseguendo verso l'alto, si appiattiscono e dispongono su un piano parallelo alla superficie

- **strato granuloso**, è lo strato più superficiale non cheratinizzato. Si compone di 2-3 strati di cellule che contengono **granuli di cheratoialina**, granuli da cui prende nome lo strato. All'interno dei granuli si trovano proteine ricche di cisteina e istidina; in particolare la **filaggrina**, molecola in grado di aggregare i filamenti di cheratina delle cellule dello strato corneo. Data l'intensa basofilia che deriva dai granuli, sono chiaramente visibili nelle preparazioni istologiche comuni

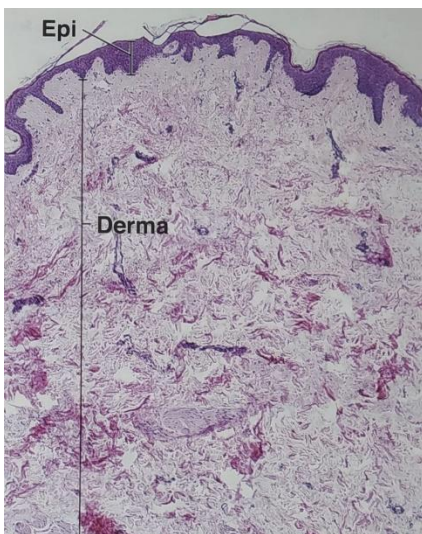
- **strato lucido**, è presente solo nelle porzioni di cute spessa. Viene considerato come uno strato di separazione tra corneo e granuloso. Appare rifrangente e poco colorato al MO.

Le cellule presentano un processo di cheratinizzazione avanzato, in cui organelli e nucleo si frammentano contestualmente all'aumento di cheratina



- **strato corneo**, strato più superficiale e composto da cellule cheratinizzate. Il differenziamento delle cellule epidermiche è una forma specializzata di apoptosi: le cellule dello strato granulo, infatti, hanno una morfologia nucleare tipica, inclusa la frammentazione del DNA. Però la frammentazione cellulare non si verifica e le cellule si riempiono di **cheratina**, mentre allo stesso tempo perdono nucleo ed organelli; inoltre, la spessa membrana plasmatica delle cellule corneificate viene ricoperta esternamente da uno strato di lipidi extracellulari che vanno a costituire la componente fondamentale della **barriera idrofobica** dell'epidermide. **NB** lo spessore di questo strato varia maggiormente degli altri, in modo più consistente nelle porzioni di cute spessa; diventa più spesso anche nelle aree di cute sottoposte a frizione anomala, dando esito a formazioni callose.

DERMA



L'adesione dermo-epidermica è rafforzata dall'aumento di superficie in contatto tra i due tessuti. Attraverso sezioni di cute perpendicolari è possibile vedere un alternarsi di protrusioni connettivali digitiformi, le **papille dermiche**, che si proiettano nell'epidermide, cui corrispondono protrusioni epidermiche complementari, le **creste epidermiche**, che si proiettano nel derma.

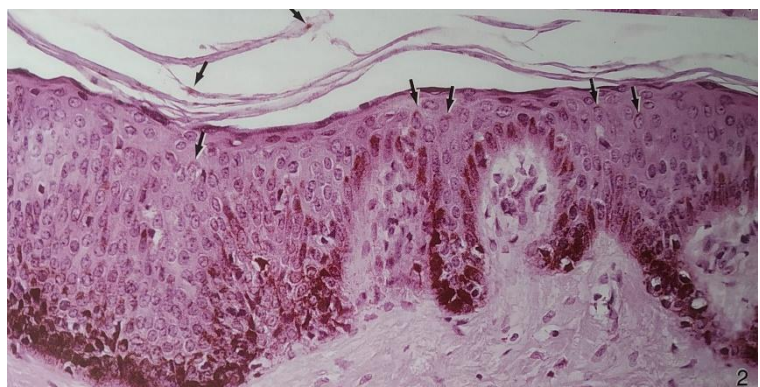
Se invece il piano di sezione è parallelo allo strato epidermico e passa per le papille dermiche, il derma appare sotto forma di isole connettivali all'interno dell'epidermide.

Nei punti soggetti a maggior stress meccanico le creste epidermiche risultano più profonde (l'epitelio è più spesso) e le papille dermiche più lunghe e ravvicinate, così che l'area di contatto dermo-epidermica risulti più spessa.

A rafforzare l'adesione concorrono anche in questo caso gli emidesmosomi, che collegano i filamenti di citoscheletro cellulare alla lamina basale ed ancorano i filamenti di actina alla membrana basale.

Nella cute spessa è possibile individuare anche le **creste dermiche**: tendono ad avere una disposizione parallela e da esse che si dipartono le papille dermiche.

La loro disposizione è geneticamente determinata in ogni individuo, rendendolo pressoché unico: i rilievi



ed avvallamenti che creano, sul palmo delle mani e sulle superfici plantari, sono alla base della **scienza dei dermatoglifi**, che permette di indentificare una persona sulla basa delle impronte digitali e dei piedi.

Il derma in sé si compone di due strati, strutturalmente distinti:

- **strato papillare**, più superficiale, costituito da connettivo lasso e posto immediatamente sotto l'epidermide. Le fibre di collagene (I e III) sono di minor calibro e si dispongono a formare una delicata rete; analogamente anche le fibre elastiche si dispongono a formare una rete irregolare.

Questo strato contiene vasi sanguigni e terminazioni nervose che si esauriscono nel derma stesso, senza mai attraversare la membrana basale e raggiungere l'epidermide.

Vasi e terminazioni sono particolarmente concentrati, quindi evidenti, a livello delle papille dermiche

- **strato reticolare**, subito sotto, ha uno spessore che varia a seconda delle aree del corpo; comunque è sempre più spesso e al tempo stesso meno cellularizzato dello strato papillare. È caratterizzato da spessi fasci di fibre di collagene I e da grossolane fibre elastiche: entrambe le componenti non sono orientate casualmente, ma si dispongono a formare linee di tensione dette **linee di Langer**:

NB le incisioni effettuate lungo queste linee si rimarginano senza cicatrici.

IPODERMA

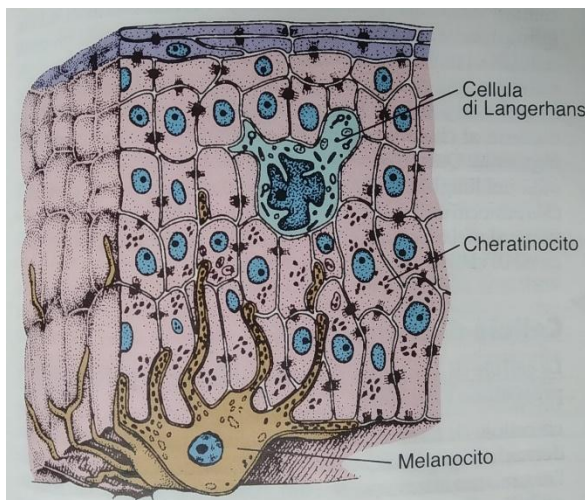
Si può trovare immediatamente sotto lo strato reticolare del derma. È composto dal **pannicolo adiposo** e dal tessuto connettivo ad esso associato.

Costituisce un'importante riserva di energia e fornisce isolamento termico, risultando infatti particolarmente spesso in popolazioni che vivono in climi freddi.

Da questo strato, noto anche come **fascia sottocutanea** originano anche cellule muscolari lisce singole, o disposte in fasci, componenti del **muscolo erettore del pelo**, che connette la parte più profonda del **follicolo pilifero** al derma superficiale.

In molti mammiferi, nell'uomo in alcune aree come il collo (il **platisma**) c'è la presenza di un sottile strato di muscolo striato che prende il nome di **pannicolo carnoso**.

CELLULE DELL'EPIDERMIDE



I CHERATINOCITI costituiscono il tipo preponderante e caratterizzante l'epidermide. Durante la differenziazione e migrazione verso lo strato superficiale acquisiscono due capacità essenziali:

- producono **cheratina**, che nella cellula completamente differenziata arriva ad occupare l'85% del volume totale

- partecipano alla formazione della **barriera impermeabile**

Nello strato basale contengono numerosi ribosomi liberi, la maggior parte dei quali verrà coinvolta nella sintesi di cheratina. I filamenti di cheratina

vanno a costituire i **tonofilamenti**, o **filamenti intermedi**.

Con la migrazione nello strato spinoso, la sintesi continua e più tonofilamenti si uniscono a formare fasci sufficientemente spessi da risultare visibili al MO: le **tonofibrille**. Nella porzione superiore dello strato i ribosomi liberi cominciano a sintetizzare i **granuli di cheratoialina**, caratteristica dello strato granuloso.

All'interno si trovano **filaggrina** e **tricoialina**, la cui espressione è sfruttata per individuare l'inizio dell'ultima fase apoptotica. Con l'aumentare del numero di granuli, il loro contenuto viene svuotato nel citoplasma e le proteine agiscono promuovendo l'aggregazione dei filamenti di actina in tonofibrille.

Le cellule quindi cheratinizzano in cellule corneificate nel giro di 2-6 ore (**NB** si forma **cheratina molle**; diversa da quella dura che forma unghie e capelli).

Infine le cellule vengono eliminate per esfoliazione (**desquamazione**): accumulano **fosfatasi acida**, che pare essere implicata nel processo.

La barriera idrorepellente è determinata da due fattori che intervengono nel differenziamento terminale del cheratinocito:

- deposizione di proteine insolubili sulla superficie interna della membrana plasmatica
- uno strato lipidico extracellulare all'esterno della membrana

A partire dallo strato spinoso, oltre a produrre i granuli, le cellule producono anche **corpi lamellari** delimitati da membrana: si formano nel Golgi per aggregazione di **glicosfingolipidi**, **fosfolipidi** e **ceramidi**; il loro contenuto viene secreto per esocitosi nello spazio intercellulare, tra strato granuloso e corneo.

Riassumendo, la barriera epidermica idrorepellente è costituita da due elementi strutturali:

- **Involucro cellulare**, costituito dalle proteine insolubili sulla superficie interna della membrana. Queste sono proteine ricche di **prolina**, tra cui possiamo annoverare **proteine desmosomiali** (**desmoplachina**), **filaggrina**, 5 diversi tipi di **cheratina** e la **locria** (che costituisce l'80% della massa di proteine totali).
- **Involucro lipidico**, esternamente alla membrana, che comprende **ceramidi** (sfingolipidi), **colesterolo** e **acidi grassi liberi**.

I ceramidi sono particolarmente importanti in quanto dimostrano un ruolo segnalatorio nell'induzione dell'apoptosi dei cheratinociti.

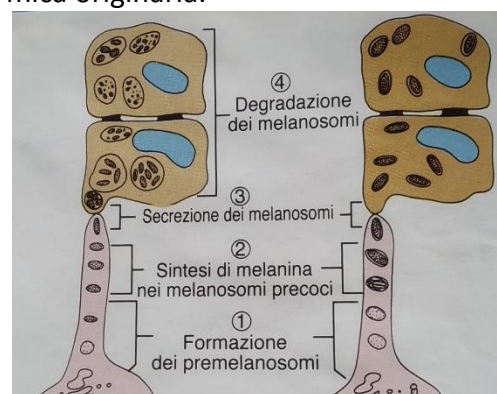
Questa componente viene costantemente mantenuta dal differenziamento terminale dei cheratinociti

I MELANOCITI derivano dalle creste neurali e si trovano sparsi nello strato basale. In seguito alla sua associazione con più cheratinociti, si forma un'unità funzionale specifica, l'**unità melaninica epidermica**; il rapporto melanocito/cheratinociti varia a seconda dell'area del corpo.

I melanociti sono cellule dendritiche che presentano lunghe estensioni citoplasmatiche che si insinuano tra i cheratinociti **dello strato spinoso**, pur originando **dallo strato basale**; non formano giunzioni desmosomiali con le cellule adiacenti, ma presentano strutture simili a emidesmosomi che li fanno aderire alla lamina basale. Al MO presentano nuclei allungati circondati da citoplasma chiaro.

Mantengono anch'essi la capacità di moltiplicarsi, sebbene con velocità minore dei cheratinociti: così viene mantenuto il rapporto dell'unità melaninica epidermica originaria.

Come suggerisce il nome, producono e secernono **melanina**, che viene sintetizzata a partire dalla **tirosina**. Le prime reazioni avvengono nei **premelanosomi**, originatisi dal Golgi; questi poi divengono **melanosomi precoci** (a basso contenuto di melanina, alla base dei processi



cellulari) e infine **melanosomi maturi**, granuli di melanina che si trovano alle estremità dei processi. Melanosomi in formazione e il loro stesso contenuto vengono trasferiti ai cheratinociti mediante **donazione di pigmento**: è un processo che comporta la fagocitosi dei processi melanocitici da parte dei cheratinociti e prende il nome di **secrezione citocrina**, perché viene fagocitata anche una piccola porzione di citoplasma.

Le CELLULE DI LANGERHANS sono cellule dendritiche APC. Similmente ai melanociti non formano desmosomi con le cellule vicine; non sono facilmente distinguibili con le normali colorazioni, perciò in genere si sfruttano quelle a impregnazioni di sali d'oro o l'immunoistochimica con apposti Ab. Contengono i **granuli di Birbeck**, piccole vescicole bastoncellari, che ricordano una racchetta da tennis.

Essendo APC, presentano sia MHC I che MHC II in membrana. Poiché sono in grado di riconoscere Ag e legare alcune molecole del complemento (in particolare il **C3b**), sono coinvolte nelle **reazioni di ipersensibilità ritardata** (risposta cellulo-mediata), come accade per la dermatite allergica da contatto e alcune patologie autoimmuni.

Poiché derivano da cellule del midollo osseo positive per il CD34, sono considerate una componente del sistema dei fagociti-monociti.



Le CELLULE DI MERKEL funzionano come sensori cutanei; sono cellule epidermiche dello strato basale modificate e risultano particolarmente abbondanti in aree importanti per la percezione sensitiva, come i polpastrelli.

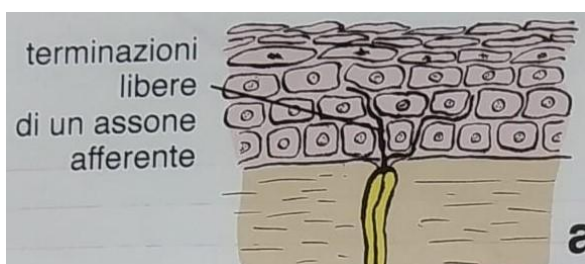
Sono cellule che si legano ai cheratinociti tramite desmosomi; hanno nucleo lobato e citoplasma più denso di melanociti o cellule di Langerhans: può contenere melanosomi, ma soprattutto si caratterizza per la presenza

di **granuli neurosecretori provvisti di un core denso**, simili a quelli della midollare della surrene.

Sono strettamente associate alle terminazioni espanse di fibre nervose mieliniche afferenti: dopo aver perso il rivestimento mielinico, attraversano la lamina basale e si espandono a formare una struttura appiattita discoidale, che a sua volta prende contatto con le cellule di Merkel; questa associazione dà origine al complesso noto come **corpuscolo di Merkel**, che funge da meccanocettore.

ALTRI RECETTORI DELLA CUTE

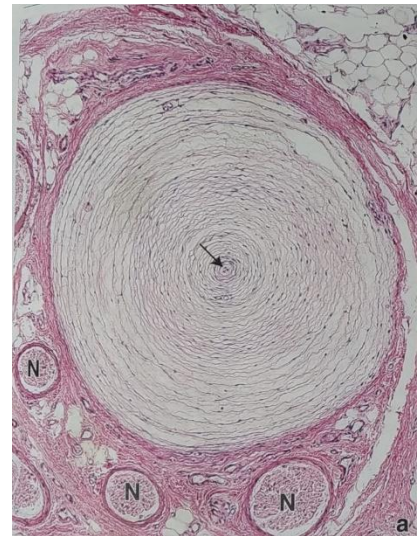
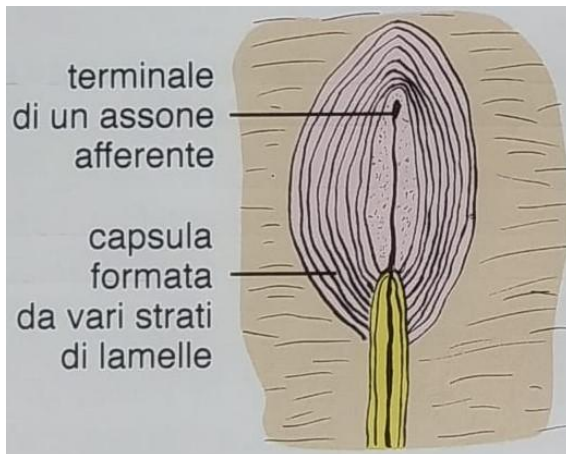
Dal punto di vista dell'innervazione, la cute è dotata di molti altri tipi di recettori, molti di tipo sensoriale, ma vi sono anche fibre a innervazione motrice destinate a vasi, peli e ghiandole.



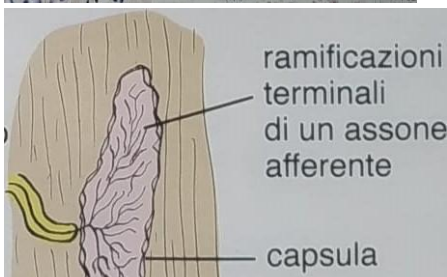
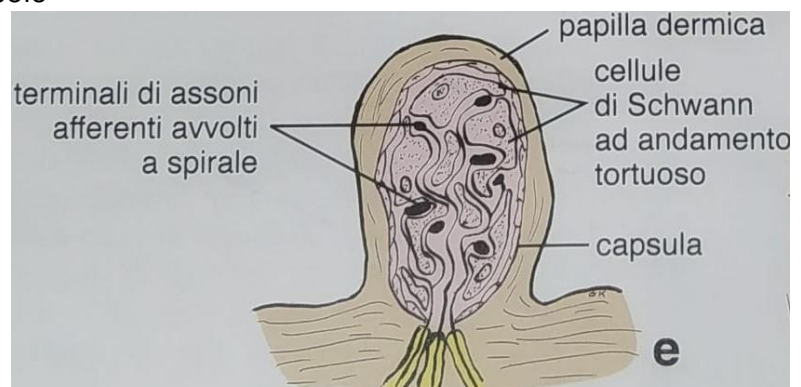
Le più numerose sono le terminazioni libere (cioè senza mielina) che fungono da recettori sensoriali. Sono in grado di recepire informazioni, sensazioni, diverse, come tatto, calore e freddo; circondano i follicoli piliferi ed entrano in contatto con le loro guaine.

Altre terminazioni sono circondate da una capsula connettivale:

- **corpuscoli di Pacini**, strutture ovoidali localizzate nel derma profondo e nell'ipoderm; in generale nel connettivo associato ad articolazioni, periostio ed alcuni organi interni.
La fibra nervosa mielinizzata penetra la capsula da un polo per 1-2 nodi di Ranvier; la porzione mielinica rimanente si estende sino al polo opposto, ma è comunque ricoperta da lamelle di cellule di Schwann che costituiscono il core del corpuscolo. Attorno a quest'ultimo si ha una serie concentrica di lamelle di cellule in continuità col connettivo endoneurale; tra i loro spazi è contenuto un fluido simile alla linfa.
In base allo spostamento delle malelle si ha depolarizzazione dell'assone e vengono trasmesse le sensazioni di pressione e di vibrazione



- **corpuscoli di Meissner**, sono recettori tattili particolarmente sensibili alle vibrazioni a bassa frequenza, localizzati nelle papille dermiche, subito sotto la lamina basale, della cute glabra (palmi, labbra e polpastrelli).
Hanno forma di cilindri affusolati, orientati perpendicolarmente alla superficie cutanea. Sono presenti 1-2 terminazioni mieliniche che si avvolgono a spirale. Il corpuscolo è costituito da cellule di Schwann appiattite che si dispongono in lamelle che gli assoni sfruttano per dirigersi verso il polo



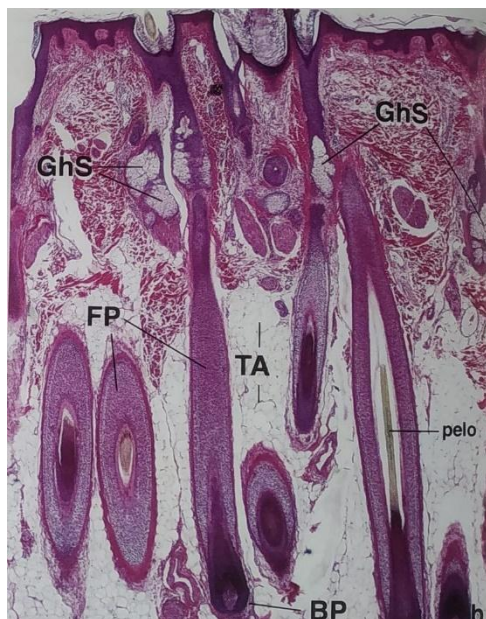
- **corpuscoli di Ruffini**, sono i più semplici meccanocettori incapsulati. Hanno una forma allungata e

fusiforme che consta di una capsula connettivale esterna, delimitante uno spazio pieno di fluido.

La componente nervosa consta di una fibra mielinica che, una volta penetrata la capsula, perde il rivestimento e si sviluppa in fitta arborizzazione di estensioni assoniche, terminanti in espansioni a forma di noce.

Reagiscono allo spostamento delle fibre collagene ivi contenute, prodotto da stress meccanici continui e sostenuti.

ANNESI CUTANEI



Originano, durante lo sviluppo, da invaginazioni dell'epitelio epidermico.

II FOLLICOLO PILIFERO deriva da un'invaginazione epidermica da cui prenderà origine un pelo. I follicoli sono presenti su quasi tutta la superficie corporea e la loro distribuzione è fortemente influenzata dagli ormoni sessuali. Con l'età, soprattutto nel maschio, l'attaccatura dei capelli tende a ritirarsi e la cute del cuoio capelluto ad assottigliarsi, in particolare in causa di una ridotta secrezione di estrogeni.

Il follicolo è responsabile della produzione e crescita del pelo; il colore dipende da qualità e tipo di melanina in essi contenuta.

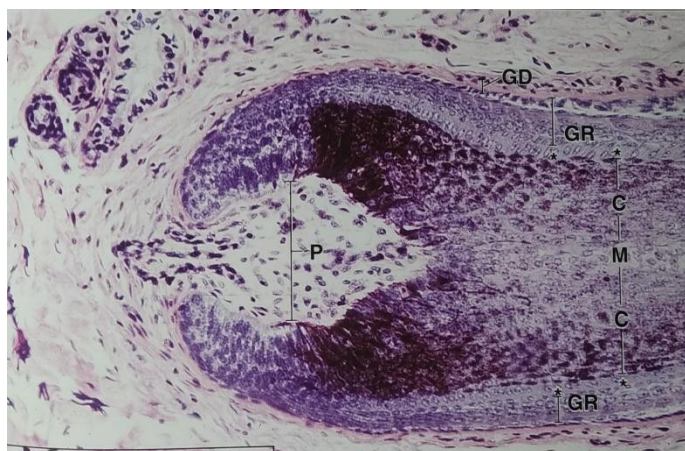
Il follicolo in fase di crescita presenta una struttura elaborata che può esser suddivisa in tre segmenti:

1. **infundibolo**, dalla porzione più esterna sino al tratto in cui sbocca la ghiandola sebacea. È una parte del **canale pilosebaceo** che funge da dotto escretore per il sebo
2. **istmo**, dall'infundibolo al punto di inserzione del **muscolo erettore del pelo**
3. **segmento inferiore**, ha un diametro quasi uniforme a eccezione della base, dove si espande in corrispondenza del **bulbo**. Questo presenta un'invaginazione alla sua base, che contiene una struttura connettivale innervata e vascolarizzata detta **papilla dermica**

Il **bulbo** è formato da altri tipi cellulari che prendono genericamente il nome di **cellule della matrice**.

Quelle adiacenti alla papilla costituiscono lo strato germinativo del follicolo, che proliferando assicurano la crescita del pelo; in questo strato sono presenti anche pochi melanociti, che forniscono melanosomi al pelo in formazione.

Le cellule della matrice poi si differenziano in cellule produttrici della cheratina del pelo e cellule della guaina interna della radice, che costituisce un involucro attorno alla parte più profonda del pelo.



Si possono riconoscere tre strati cellulari:

1. **cuticola**, cellule squamose rivolgenti la superficie libera al fusto del pelo

2. **strato di Huxley**, 1-2 strati di cellule appiattite formanti la parte intermedia della guaina interna
3. **strato di Henle**, monostrato di cellule cubiche a contatto con l'esterno del follicolo. Rappresenta un'invaginazione epidermica detta **guaina esterna della radice**

Subito dopo aver lasciato la matrice, le cellule entrano nella **zona cheratogena**, dove avviene la cheratinizzazione del pelo e della guaina interna.

Quando il pelo emerge dal follicolo è già interamente costituito da **cheratina dura**; la guaina interna invece rimane costituita da **cheratina molle** e non emerge dal follicolo poiché viene degradata a livello dell'**istmo**.

Il fusto del pelo viene distinto dal follicolo attraverso una spessa lamina basale detta **membrana vitrea**; attorno al follicolo si trova anche una guaina connettivale densa e irregolare a cui è attaccato il **muscolo erettore del pelo**.

I peli sono a loro volta costituiti da tre strati:

1. **midollare**, parte centrale del fusto, presente solo nei peli spessi, contiene grandi cellule vacuolizzate
2. **corticale**, esterna alla midollare, presenta cellule cubiche destinate alla cheratinizzazione
3. **cuticola del fusto del pelo**, strato più esterno, composto da cellule squamose.

Le GHIANDOLE SEBACEE si sviluppano come invaginazioni della guaina esterna della radice del follicolo pilifero.

Sono ghiandole a secrezione olocrina: l'intera cellula, dopo aver accumulato il prodotto di sintesi, viene eliminata, andando a costituire essa stessa il secreto.

Producono una sostanza oleosa detta **sebo**, che viene eliminata attraverso il sopracitato **canale pilosebaceo**.

Nuove cellule si origineranno per mitosi dalle cellule basali della ghiandola. L'intero processo di produzione del sebo, dalla mitosi all'apoptosi/secrezione, dura circa 8 giorni.

Le GHIANDOLE SUDORIPARE sono classificate a loro volta in due sottotipi, in base al tipo di struttura e di secrezione:



- **ghiandole sudoripare eccrine**, sono ghiandole tubulari a gomito, o glomerulari semplici, indipendenti dal follicolo pilifero, ed hanno il compito di regolare la temperatura corporea. La secrezione eccrina prevede che venga riversato nel lume il solo prodotto, tramite trasporto attivo e diffusione, senza mai accumularlo all'interno della cellula,

Si possono distinguere una **porzione secernente**, l'**adenomero**, localizzata in profondità del derma o dell'ipoderma, in diretta continuità con la seconda porzione, il **dotto escretore**, meno convoluto, che sbocca sulla superficie epidermica.

La regolazione della temperatura avviene grazie all'evaporazione dell'acqua contenuta nel sudore sulla superficie corporea, contribuendo al raffreddamento. Il sudore è un fluido ipotonico, contenente acqua e sodio (che vengono in parte riassorbiti, lungo il dotto escretore), cloruro di sodio, urea, acido urico e ammonio.

Ad alte temperature, la perdita di acqua ed elettroliti cresce in modo regolato: la **sudorazione regolativa** avviene prima dalla cute di fronte e cuoio capelluto, poi si estende a viso e corpo per arrivare, in ultimo, a palmi di mani e piedi.

Per contro, in caso di stress emotivo, mani, piedi e ascelle sono i primi interessati dalla sudorazione.

L'**adenomero** contiene tre tipi di cellule:

- ② **cellule chiare**, caratterizzate da alto contenuto di glicogeno. La membrana plasmatica presenta numerosi ripiegamenti sulle superfici laterali e apicale che ne aumentano la superficie; anche a livello basale, ma sono meno complessi. Sono le responsabili della produzione della componente acquosa
- ② **cellule scure**, caratterizzate da RER abbondante e granuli secretori; questi, una volta maturi, si trovano nella porzione apicale, che occupa gran parte della superficie luminale. La loro secrezione proteica si mescola alla secrezione acquosa *nel dominio laterale delle cellule chiare*
- ② **cellule mioepiteliali**, limitate alla porzione basale del tratto secernente, localizzate tra le altre cellule. Nel citoplasma contengono numerosi filamenti contrattili (actina); la loro contrazione è responsabile della rapida secrezione del sudore dalla ghiandola.

Il dotto escretore è formato da epitelio cubico bistratificato (strato basale + strato luminale) e privo di cellule mioepiteliali. Il dotto penetra il derma con andamento a spirale sino a sfociare sull'epidermide; in quest'ultima porzione la parete perde le cellule duttali e presenta esclusivamente cellule epidermiche. La porzione di dotto si distingue dal resto della ghiandola grazie al lume ridotto e all'assenza di cellule mioepiteliali.

Si distinguono anche per l'intensa colorazione e l'aspetto vitreo del citoplasma apicale, dovuto alla presenza di grossi aggregati di tonofilamenti



▪ **ghiandole sudoripare apocrine**, sono anch'esse ghiandole tubulari glomerulari, la cui porzione secernente si localizza nel derma profondo o nell'ipoderma superficiale ma, contrariamente alle eccrine, sono dotate di ampio lume ed associate ai follicoli piliferi: la connessione in genere è mantenuta a livello del dotto escretore di una ghiandola sebacea, garantendo che la secrezione si riversi nel follicolo.

La secrezione apocrina prevede che nel lume si riversi una piccola parte di citoplasma assieme al prodotto, racchiusa in vescicol, similmente a come avviene per la ghiandola mammaria come avviene per le gocce lipidiche nel latte; ma studi più recenti al TEM hanno dimostrato che in realtà la secrezione è merocrina: il prodotto si accumula in granuli nella porzione apicale (rappresentata da protrusioni a forma di bolla) che riversano il loro contenuto per esocitosi.

In seguito alla secrezione avviene una fase refrattaria in cui si ha espansione del Golgi in vista della nuova produzione di prodotto.

Anche in questo caso sono presenti cellule mioepiteliali nella porzione secernente, tra le cellule secernenti e la lamina basale.

Anche in questo caso il dotto è ben distinguibile grazie all'epitelio cubico bistratificato ed all'assenza delle cellule mioepiteliali; contrariamente alle eccrine però, non si ha riassorbimento.

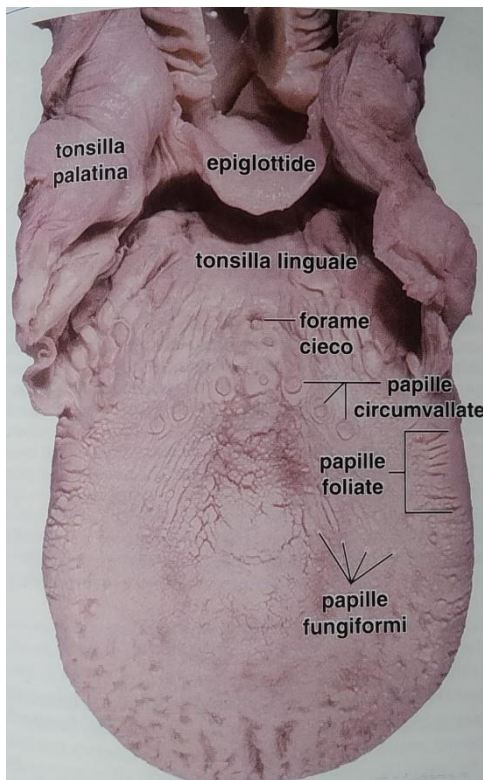
La produzione di queste ghiandole è un secreto con elevato contenuto di proteine, carboidrati, ammonio, lipidi e soprattutto **feromoni**: i maschili sono **androstenolo/androstenone**, e influenzano il ciclo mestruale nelle femmine; i femminili sono le **copuline**, che influenzano la percezione delle femmine da parte del maschio e possono indurre cambiamenti ormonali.

NB il sudore prodotto è di per sé un fluido inodore; è l'azione dei batteri sulla superficie cutanea a produrre il tipico odore acre.

Apparato Digerente (Cavità Orale)

È il principale collegamento con l'esterno per il lume del canale G.I. Analizzeremo solo due componenti: lingua e ghiandole salivari, che ricordiamo essere suddivise in maggiori, extramurali (parotidi, sottomandibolari e sottomlinguali) e minori, intramurali (tappezzano il cavo orale e producono il 5% della saliva giornaliera).

LINGUA



Organo muscolare che si proietta nella cavità orale partendo dalla superficie inferiore. I **muscoli linguali** sono sia *estrinseci* (inserzione esterna alla lingua), sia *intrinseci* (confinati interamente all'interno della compagine linguale, senza inserzioni esterne).

Il muscolo striato si compone di fasci che scorrono lungo tre piani, ognuno posto ad angolo retto rispetto agli altri due: questa disposizione permette enorme flessibilità e precisione nei movimenti, essenziali per *poter parlare, digerire ed inghiottire*.

La superficie dorsale può esser suddivisa in due terzi anteriori e un terzo posteriore, caratterizzato da una depressione a forma di V, detta **solco terminale**. L'apice della V è rivolto posteriormente e corrisponde alla posizione del **forame cieco**, residuo embrionale dell'evaginazione della faringe embrionale che va a formare la tiroide.

Numerose irregolarità e rilievi della mucosa, detti **papille linguali**, ricoprono la superficie, anteriormente rispetto al solco terminale: assieme ai recettori gustativi ad esse associati costituiscono la *mucosa specializzata* della cavità

orale.

Si possono distinguere quattro tipi diversi:

- ***papille filiformi***, più piccole e numerose, sono proiezioni coniche ed allungate di tessuto connettivo, ricoperte da epitelio squamoso stratificato altamente cheratinizzato. Non contengono recettori del gusto, hanno solo ruolo meccanico.

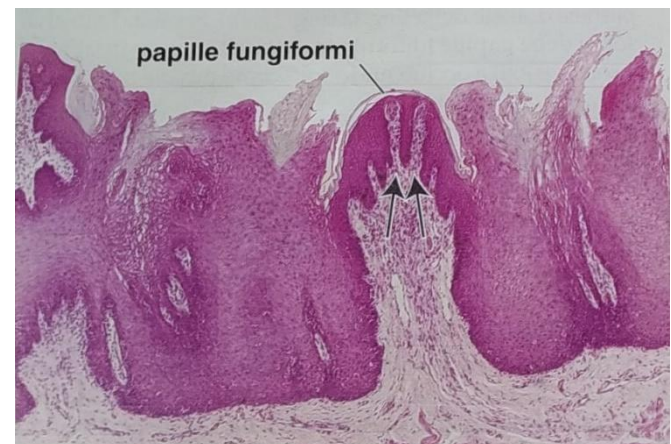
Sono distribuite sull'intera superficie dorsale, con le punte rivolte verso il dietro, e sembrano formare file divergenti ai lati rispetto alla linea mediana, parallele ai lati del solco terminale



- ***papille fungiformi***, sono proiezioni di forma simile a un fungo, lungo la superficie dorsale, che si estendono sopra le filiformi, tra cui sono sparpagliate.

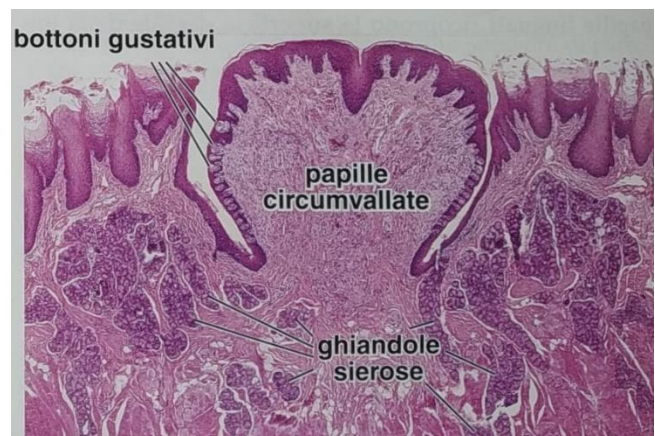
Ad occhio nudo appaiono come piccole macchie e sono più numerose in prossimità della punta della lingua.

All'interno del loro epitelio, stratificato squamoso, sono presenti i bottoni gustativi (vedi più sotto)

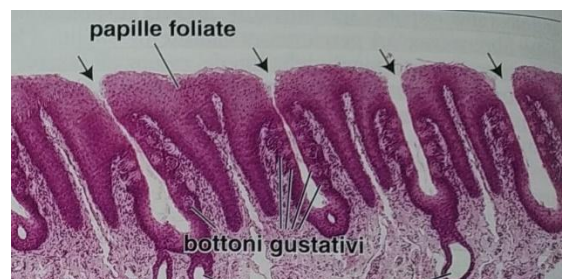


- ***papille circumvallate***, sono ampie strutture cupoliformi, poste davanti al solco terminale (l'uomo ne possiede da 8 a 12). Ogni papilla è circondata da un'invaginazione, ricoperta da epitelio squamoso pluristratificato, contenente numerosi bottoni gustativi.

I dotti delle ghiandole salivari linguali (ghiandole di von Ebner) svuotano il loro secreto sieroso alla base degli affossamenti: si pensa che la funzione sia di ripulire il materiale dalla fossetta così che i recettori nei bottoni possano rispondere rapidamente al cambiamento degli stimoli



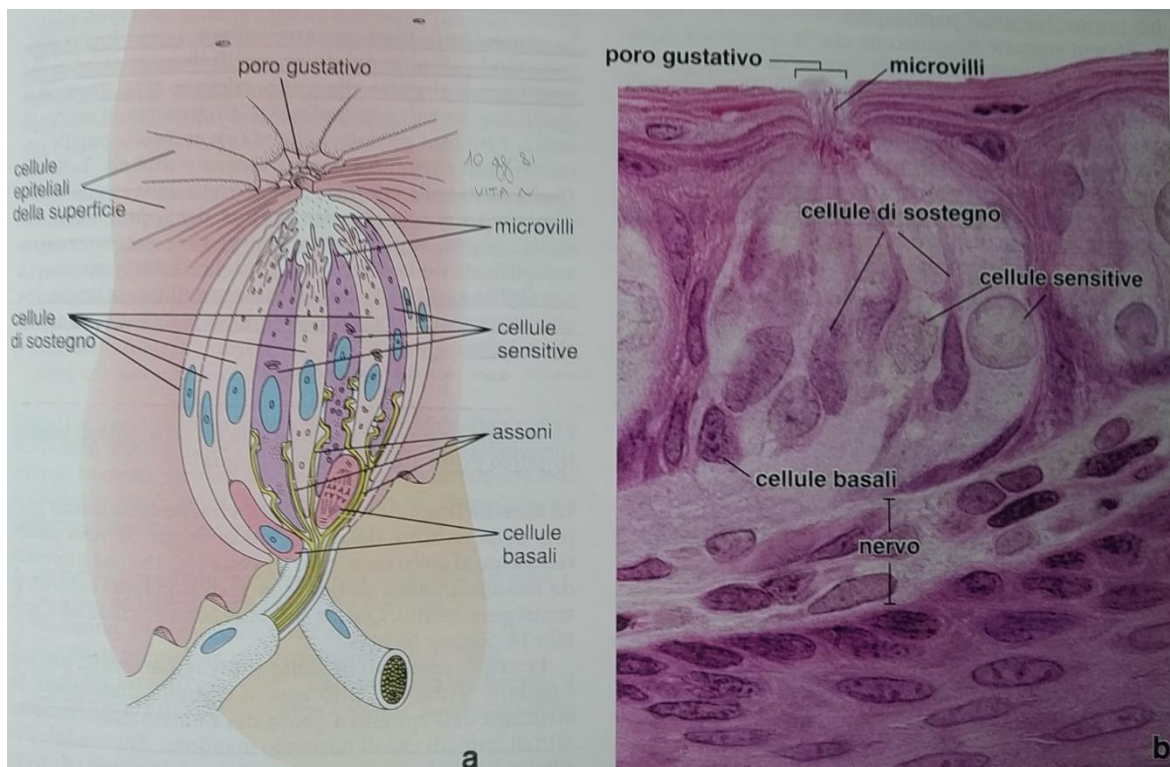
- ***papille foliate***, sono costituite da piccole creste separate da profonde fenditure, e sono allineate ad angolo retto rispetto all'asse lungo



della lingua, poste lungo il bordo laterale. Contengono anch'esse numerosi bottoni gustativi, nelle compagini antistanti tra due papille; anche qui, piccole ghiandole sierose svuotano il loro secreto nelle fenditure.

I **bottoni gustativi** sono quindi presenti negli ultimi tre tipi di papille e sono corpi ovalari che si estendono nello spessore dell'epitelio; sull'apice è presente una piccola apertura, chiamata **poro gustativo**. In essi si possono individuare tre tipi cellulari:

- **cellule neuroepiteliali (*sensitive*)**, sono le cellule più numerose, hanno forma allungata e si estendono dalla lamina basale sino al poro gustativo, attraverso cui ciascuna cellula emette microvilli.
Alla loro base formano sinapsi col nervo **faciale** (VII n.c.), col **glossofaringeo** (IX n.c.) e **vago** (X n.c.)
- **cellule di sostegno**, meno numerose, sono anch'esse allungate e si estendono dalla lamina al poro. Similmente alle neurosensitive presentano microvilli verso la superficie e sono connesse da giunzioni strette, ma non contraggono sinapsi
- **cellule basali**, sono piccole e localizzate alla base, in prossimità della lamina basale. Fungono da staminali per gli altri due tipi cellulari



Il

gusto è dato da una sensazione chimica: diversi agenti chimici inducono diversi stimoli a carico delle cellule neuroepiteliali poste nei bottoni gustativi. Le cellule reagiscono a cinque gusti di base: **dolce, salato, amaro, acido e umami** (è il gusto di certi AA, come Glu e Asp, presente in asparagi, pomodori, faromaggi e carne).

La stimolazione dei recettori attiva una reazione a cascata nelle cellule neuroepiteliali che attiva canali ionici di membrana per il Ca^{2+} : l'aumento della concentrazione induce il rilascio di

neurotrasmettitori che generano impulsi nei nervi postsinaptici; si pensa che le differenti sensazioni gustative originino da altrettanto diversi secondi messaggeri dalle GPCR.

Alcune aree sono più responsive a determinati sapori rispetto agli altri: in generale ai bottoni gustativi dell'apice corrisponde il dolce, quelli immediatamente postero-laterali il salato e gli ulteriormente postero-laterali l'acido; quelli nelle papille circumvallate l'amaro e l'umami.

Questa descritta sopra è una distinzione per aree a maggior sensibilità, ma in realtà in ogni area della lingua sono percepibili tutti i gusti.

La tonsilla linguale è localizzata a livello della lamina propria della radice e della base della lingua, posteriormente al solco terminale, ed è formata da tessuto linfatico diffuso.

Le creste epiteliali si invaginano nella tonsilla linguale, tuttavia spesso risulta difficile distinguere la struttura epiteliale a causa dell'elevato numero di linfociti che di norma li invadono.

GHIANDOLE SALIVARI

Le maggiori sono pari e sono munite di dotti che svuotano nella cavità orale.

Le parotidi si trovano a livello sottocutaneo, sotto e davanti l'orecchio, tra ramo mandibolare e processo stiloideo del temporale.

Le sottomandibolari si trovano sotto il pavimento della bocca, nel triangolo sottomandibolare del collo.

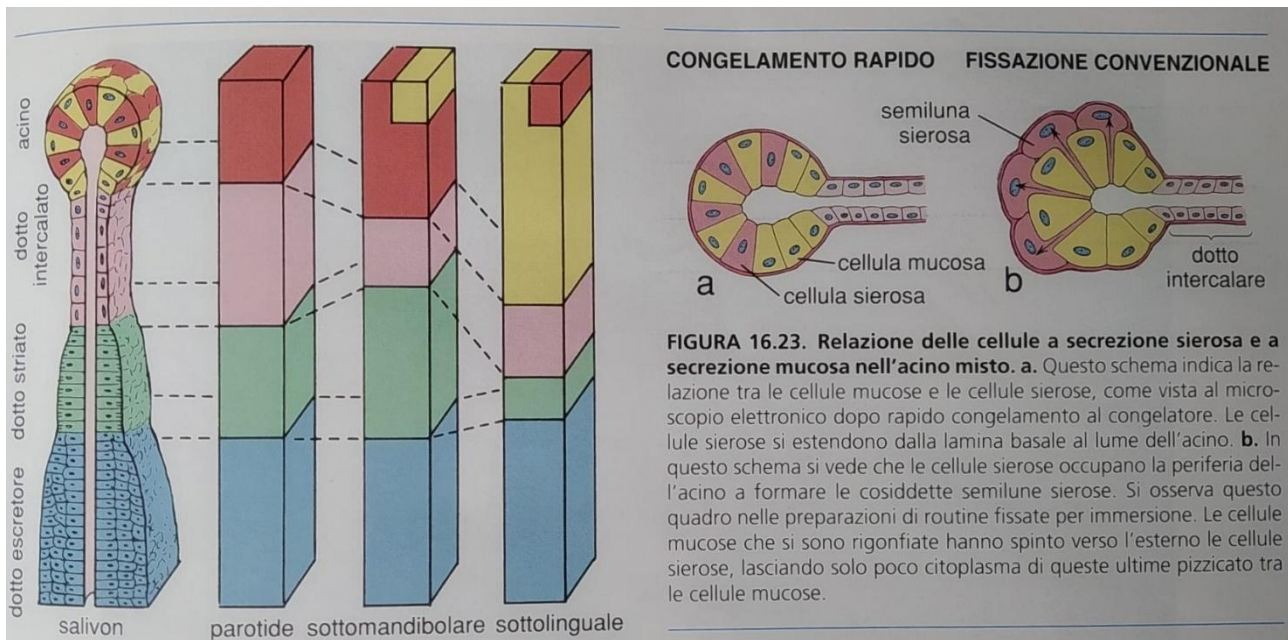
Le sottolinguali sono nel pavimento della bocca, dinanzi alle ghiandole sottomandibolari.

Le ghiandole minori sono distribuite in tutta la mucosa orale; in particolare comprendono anche le ghiandole **linguali, labiali, buccali, molari e palatine**.

Le ghiandole maggiori sono circondate da una capsula di connettivo moderatamente denso, da cui partono setti che suddividono le porzioni secernenti in lobuli. All'interno dei setti scorrono vasi sanguigni maggiori e dotti escretori. Le porzioni secernenti sono organizzate in **acini secretori**.

Gli acini secretori, unitamente a dotto intercalare e dotto escretore, formano l'unità funzionale base, il **salivon**. L'acino in sé è l'unità secretoria ed è un sacco a fondo cieco composto da sole cellule secretorie. Possono essercene tre tipi:

- **sierosi**, che contengono solo cellule sierose (secretono proteine) e generalmente sono sferici
- **mucosi**, che contengono unicamente cellule mucose (secretono mucine) e sono più tubulari
- **misti**, contenenti entrambi i tipi cellulari



NB nelle preparazioni routinarie in EE, gli acini mucosi appaiono circondati da “cappucci” detti **semilune sierose**: sono cellule sierose che formano un cappuccio attorno e si pensa secernano il contenuto nell'interstizio.

Altro non sono che artefatti dovuti ai processi di fissazione: procedimenti che prevedono il rapido congelamento in azoto liquido ed altrettanto rapida sostituzione del congelamento rivela che entrambi i tipi di cellula sono allineati lungo la stessa linea a circondare il lume acinare; la formazione delle semilune è un processo simile alla formazione delle cellule caliciformi intestinali.

Le cellule sierose hanno forma piramidale, con una superficie basale relativamente ampia, affacciata sulla lamina basale, ed una piccola appicale affacciata sul lume. Immagazzinano le secrezioni in **granuli di zimogeno** nella porzione apicale; complessi giunzionali vicino alla porzione apicale le mantengono unite alle cellule vicine.

Le cellule mucose vanno incontro ad attività ciclica: la prima parte del ciclo sintetizza e immagazzina il muco sotto forma di **granuli di mucinogeno**, anch'esse a livello apicale; la seconda parte ne prevede lo svuotamento nel lume e rende la cellula difficile da distinguere rispetto ad una sierosa inattiva. Anche queste cellule presentano complessi giunzionali apicali similmente alle sierose.

Inoltre sono presenti cellule mioepiteliali, che abbracciano la porzione basale delle cellule acinari, giacendo tra queste, le cellule epiteliali e la lamina basale di quest'ultime. Presenti anche in prossimità del sistema duttale, hanno funzione di muovere i prodotti di secrezione verso il dotto escretore.

I dotti salivari partono direttamente dal lume acinare e possono presentare sino a tre segmenti:

- **dotto intercalare**, subito collegato all'acino, è rivestito da cellule epiteliali cuboidali, senza particolari caratteristiche distintive. Possiedono attività di **anidrasi carbonica** ed hanno duplice funzione di rimaneggiamento del prodotto acinare:
 - secernono ioni bicarbonato
 - assorbono ioni cloro

Nelle ghiandole sierose sono una componente più importante; nelle mucose, quando presenti, sono corti e di difficile identificazione.

- **dotto striato**, procede dall'intercalare ed è rivestito da epitelio cuboidale, che gradualmente diviene colonnare. Nel dominio basale presenta pieghe o invaginazioni che

danno un aspetto di “striature” nelle sezioni istologiche ed alloggiano mitocondri orientati longitudinalmente secondo il loro orientamento.

Rappresentano una specializzazione associata al riassorbimento di fluidi ed elettroliti, infatti il dotto:

- riassorbe Na^+
- secerne K^+ e HCO_3^-

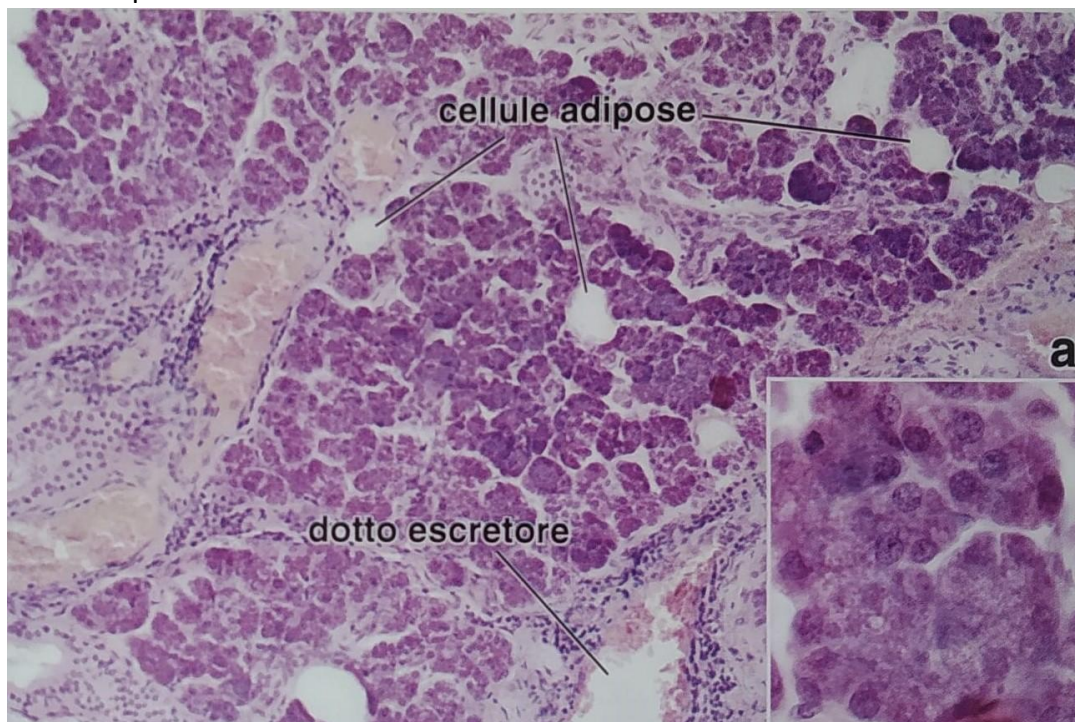
Poiché il riassorbimento di Na^+ è maggiore della secrezione di K^+ , il secreto diviene ipotonico; vien da sé che a secrezione più rapida corrisponde una saliva isotonica o addirittura ipertonica.

Il diametro del dotto è spesso maggiore di quello acinare; si trova nel parenchima (è il **dotto intralobulare**) e può essere circondato da tessuto connettivo; si possono anche osservare vasi e nervi decorrere parallelamente

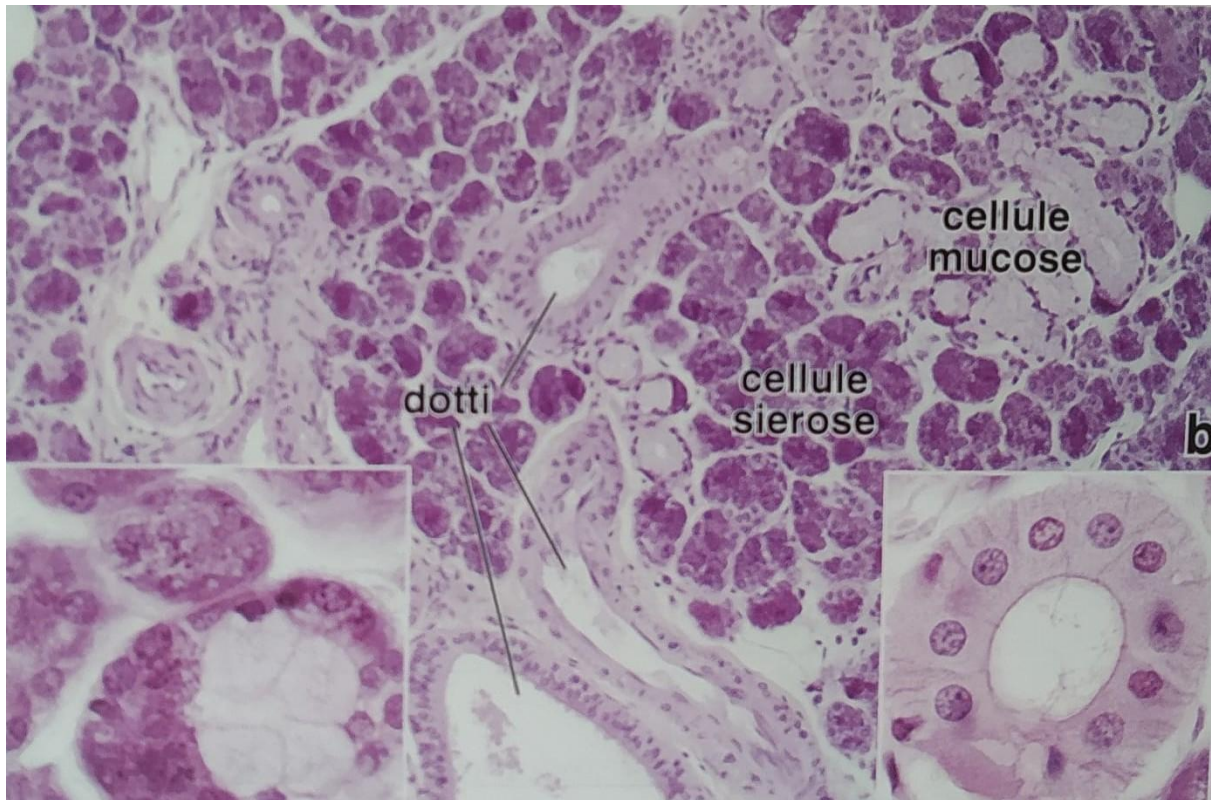
- **dotto escretore**, il dotto principale delle ghiandole maggiori ed in ultimo connesso con la cavità orale, ha epitelio semplice cuboidale che gradualmente si modifica in colonnare pseudostratificato e infine in colonnare stratificato, contestualmente all’aumentare del calibro; in prossimità dello sbocco orale può presentare epitelio pavimentoso stratificato.

Ora che abbiām visto la struttura, che tipo di produzione hanno le ghiandole maggiori?

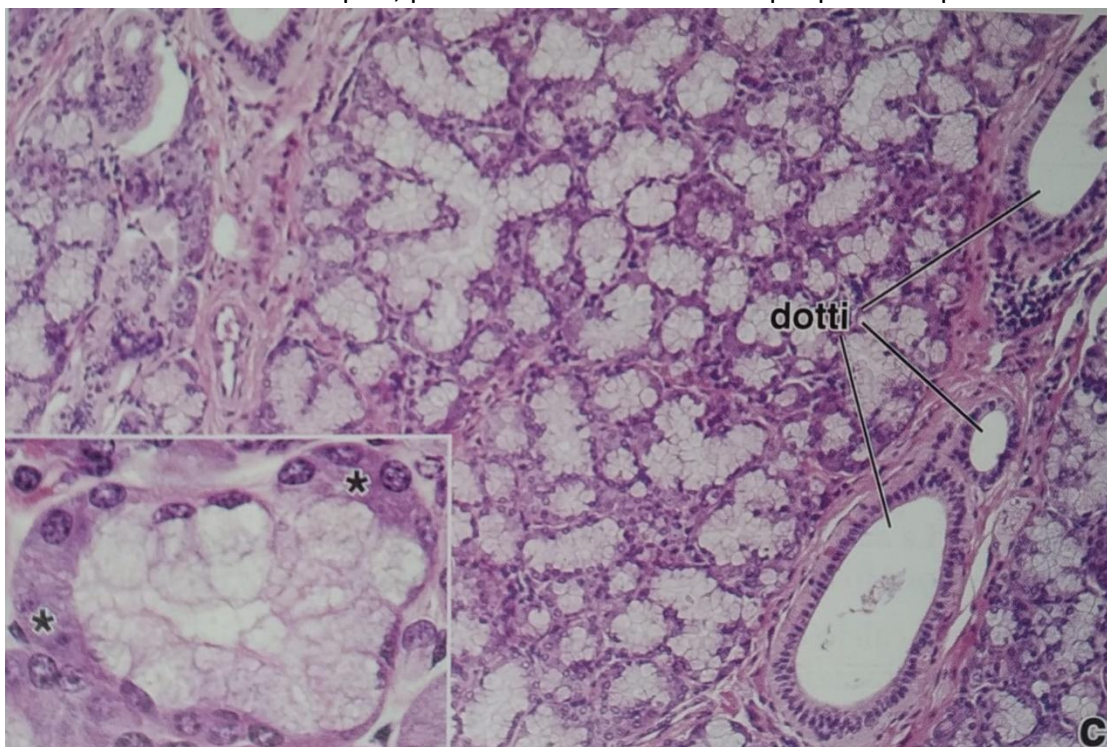
- ② Le ghiandole parotidi, le più grandi, sono esclusivamente **sierose**; possono riscontrare importanti porzioni di tessuto adiposo ed entrano in contatto col **faciale** (VII n.c.), che vi passa attraverso. Il dotto parotideo è detto **dotto di Stenone** e sbocca di fronte al secondo molare superiore



- ② Le ghiandole sottomandibolari, anch'esse di grandi dimensioni, hanno **produzione mista ma a maggior componente sierosa**. I suoi dotti intercalari sono meno estesi dei parotidei. Il loro dotto è detto **dotto di Wharton** e si apre ai lati del frenulo linguale



- ② Le ghiandole sottomandibolari sono di dimensioni più ridotte ed hanno **produzione mista ma a maggior componente mucosa**. Sia dotti intercalari che striati sono corti e difficilmente localizzabili. Hanno molteplici, piccoli dotti che sfociano in più punti del pavimento buccale.



La **saliva** è il composto finale che comprende le secrezioni derivanti da tutte le ghiandole. Svolge molteplici funzioni:

- **Protettive:** contiene **lisozima**, un enzima battericida, e IgA secrete
- **Digestive:** umidifica il bolo alimentare, contiene enzimi coinvolti in digestione e assorbimento (ptialina, amilasi, fattore R salivare) e tampona i contenuti con l'alta concentrazione di bicarbonato
- **Meccaniche:** umidificando la mucosa orale permette la fonazione.