

# Istologia



2007-2008



# INTRODUZIONE

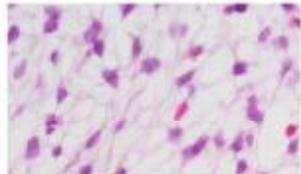
L'istologia è la materia che studia i tessuti. Il tessuto è un'insieme di cellule uguali o diverse che concorrono allo svolgimento di una funzione comune.

Da un punto di vista morfologico possiamo distinguere quattro diversi tipi di tessuto nel nostro organismo mettendo insieme i quali è possibile costruire tutti gli organi del nostro corpo:

1. **Tessuto epiteliale.** Può essere definito come un tessuto fatto da cellule unite a mutuo contatto senza che tra l'una e l'altra si interponga sostanza intercellulare.
2. **Tessuto connettivo.** È costituito da cellule separate le une dalle altre tramite l'interposizione di una sostanza intercellulare.
3. **Tessuto muscolare.** È formato da elementi allungati capaci di contrarsi attivamente.
4. **Tessuto nervoso.** È costituito da cellule dotate di prolungamenti coi quali si mettono in contatto con altre cellule nervose o con altri tipi di cellule (anche appartenenti ad altri tessuti). Le cellule nervose, inoltre, presentano una particolare caratteristica funzionale che è l'eccitabilità.



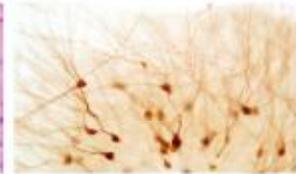
**epiteliale**



**connettivo**



**muscolare**



**nervoso**

## IL TESSUTO EPITELIALE

Esistono tre diversi tipi di tessuto epiteliale:

1. Il tessuto epiteliale di rivestimento.
2. Il tessuto epiteliale ghiandolare.
3. Il tessuto epiteliale sensoriale o neuroepitelio.

### IL TESSUTO EPITELIALE DI RIVESTIMENTO

Il tessuto epiteliale di rivestimento può essere definito come un insieme di cellule unite a mutuo contatto per formare delle lamine che rivestono la superficie esterna del nostro corpo o le cavità interne<sup>1</sup>. Di conseguenza i tessuti epiteliali di rivestimento hanno due facce: una faccia che guarda una superficie libera ed una faccia che è a contatto con un altro tessuto.

I tessuti epiteliali di rivestimento sono privi di vasi sanguigni. Pertanto, essi di solito rivestono un altro tessuto dotato di vasi sanguigni (per es. il tessuto connettivo) e dipendono da questo per il proprio nutrimento. Il nutrimento può raggiungere le cellule direttamente oppure passando per gli spazi intercellulari.

In alcuni casi la superficie libera di un tessuto epiteliale di rivestimento presenta delle specializzazioni che servono per lo svolgimento della funzione propria di quel dato tessuto. Ad

---

<sup>1</sup> Il lume dell'intestino, le vie respiratorie, le vie escrettrici, le vie escrettrici delle gonadi, ecc.

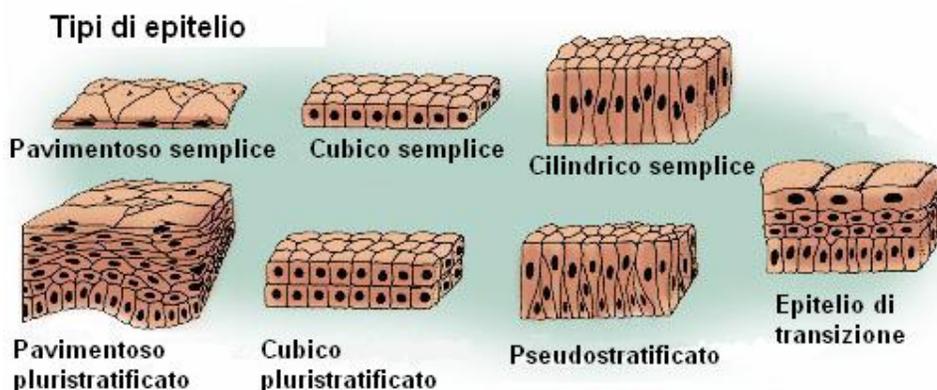
esempio, alcuni epitelii (detti "ciliati"), presentano sul versante luminale le ciglia vibratili, in altri casi i microvilli.

I tessuti epiteliali di rivestimento possono essere classificati secondo due criteri: il primo criterio tiene conto della forma delle cellule che costituiscono l'epitelio, il secondo degli strati di cui è composto l'epitelio. Secondo il primo criterio (forma delle cellule), l'epitelio di rivestimento può essere:

- **Pavimentoso semplice**, se le cellule che lo costituiscono sono più sviluppate in larghezza che in altezza (a mo' di mattonelle).
- **Cubico**, se le cellule hanno i tre diametri che si equivalgono.
- **Cilindrico**, se le cellule si sviluppano in altezza.

Secondo il criterio di stratificazione, invece, l'epitelio di rivestimento può essere:

- **Semplice**, se è costituito da un unico strato di cellule .
- **Composto o pluristratificato**, se l'epitelio è formato da più strati di cellule.
- **Pseudostratificato**, se è formato da un unico strato di cellule che per la particolare disposizione (svasata) appaiono disposte su più strati.



## Epiteli semplici

Come abbiamo precedentemente detto, si definiscono epitelii semplici quegli epitelii costituiti da un'unica fila di cellule che possono essere piatte, cilindriche o cubiche.

### Epitelio pavimentoso semplice

E' formato da cellule piatte affiancate l'una all'altra a mo' di mattonelle. Viste dall'alto esse mostrano una forma poligonale, con limiti ben definiti tra una cellula e l'altra. Nelle sezioni trasversali, invece, il loro spessore appare uniformemente sottile (ad eccezione delle zone ove è presente il nucleo).

L'epitelio pavimentoso semplice riveste le superfici che non sono sottoposte a particolari stress meccanici e, di solito, hanno la funzione di favorire la filtrazione (es. capsula di Bowen nel rene) o la diffusione (es. gli alveoli polmonari) di sostanze.

Due particolari tipi di epitelio pavimentoso semplice sono rappresentati dal mesotelio e dall'endotelio.

#### Mesotelio

E' l'epitelio pavimentoso semplice che riveste le cavità sierose (la pleure, il pericardio, il peritoneo). Esso ha un aspetto liscio e consente lo scorrimento del foglietto viscerale (quello che riveste le viscere) sul foglietto parietale (quello che riveste la cavità dell'addome o del torace) e delle viscere fra loro.



## Endotelio

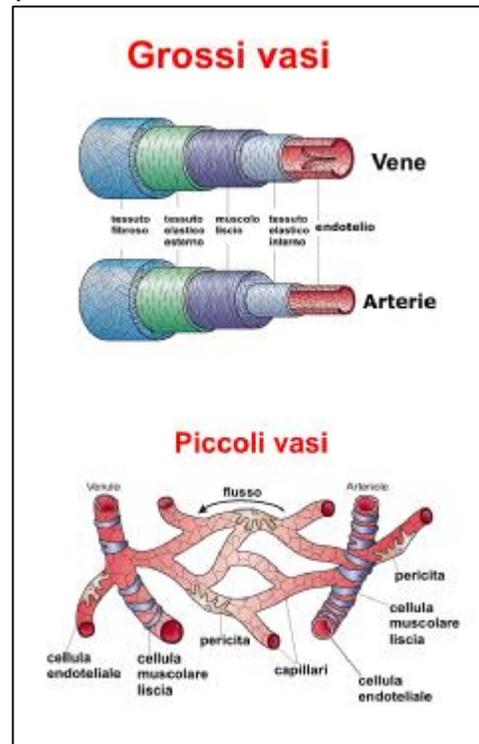
È un altro tipo di epitelio pavimentoso semplice molto importante che riveste l'interno dei vasi sanguigni (arteriosi e venosi) e linfatici, nonché le cavità interne del cuore. Esso riveste sia l'interno dei vasi di grosso calibro (dove costituisce lo strato più interno della parete del vaso)<sup>2</sup>, sia nei capillari dove forma praticamente l'unica componente del vaso. Data la piccolezza del vaso capillare, infatti, la singola cellula endoteliale si ripiega e congiunge i suoi margini opposti andando a costituire un tratto del canale capillare. Più cellule endoteliali si uniscono insieme a completare il capillare nel senso della sua lunghezza.

Le cellule endoteliali sono al centro della regolazione del flusso sanguigno e della permeabilità dei vasi. Il calibro dei capillari, infatti, dipende esclusivamente dallo stato di contrazione dell'apparato contrattile delle cellule endoteliali ma anche a livello dei vasi di maggior calibro, che hanno una tunica muscolare in grado di controllarne il diametro, le cellule endoteliali svolgono un ruolo fondamentale. Esse, infatti, possiedono un enzima, la *ossido nitrico sintetasi*, che produce ossido nitrico. Questo è un piccolo radicale gassoso, facilmente diffusibile, che ha una potentissima azione rilasciante sulla muscolatura liscia. Molti farmaci e meccanismi fisiologici che regolano il calibro delle arterie, infatti, agiscono, in ultima analisi, inibendo o stimolando la produzione di ossido nitrico da parte delle cellule endoteliali.

Per quanto riguarda la permeabilità c'è da dire che le cellule endoteliali operano una selezione di ciò che passa dal sangue al fluido tissutale e viceversa. Ciascuna cellula endoteliale è unita a quelle vicine tramite giunzioni di tipo occludente che impediscono al sangue (o parti di esso) di passare liberamente nel liquido tissutale e viceversa. La selezione dei materiali da far passare viene operata con meccanismi di trasporto attivo e/o passivo nonché di endo-esocitosi. Tramite quest'ultimo tipo di trasporto (definito *transcitosi*) anche sostanze di grosso peso molecolare (che non potrebbero passare attraverso meccanismi di trasporto attivo e/o passivo della membrana cellulare) possono varcare la cellula endoteliale.

In base alle caratteristiche morfologiche e di permeabilità, gli endoteli possono essere di 4 tipi:

- **Endotelio continuo.** È il più comune. Si tratta di un rivestimento continuo di cellule endoteliali con giunzioni occludenti e vescicole di pinocitosi. Lo ritroviamo nel tessuto muscolare, tessuto osseo, ghiandole esocrine, ecc.
- **Endotelio fenestrato.** Lo ritroviamo a livello della porzione assorbente dell'apparato digerente, delle ghiandole endocrine e dei reni. In tutte queste sedi, è necessario che gli scambi tra sangue e tessuti avvengano rapidamente. Per fare questo, le cellule endoteliali si assottigliano moltissimo in alcuni punti, raggiungendo lo spessore di 0,1  $\mu\text{m}$  ed essendo costuite, in questi punti, solo dalla membrana plasmatica del versante luminale e da quella del versante tissutale che, fuse assieme, delimitano delle aperture circolari, dette *finestre*. Le finestre non sono aperte ma chiuse da un diaframma sottile fatto da una rete proteica a maglie larghe, attraverso le quali possono passare molte molecole. Tale passaggio è molto più veloce di quanto non permetterebbe un processo di transcitosi.
- **Endotelio discontinuo.** Lo troviamo a livello degli organi linfatici, degli organi emopoietici e della milza. In questi distretti le cellule endoteliali hanno caratteristiche morfologiche analoghe a quelle dell'endotelio continuo, ma non possiedono giunzioni intercellulari. Esse, quindi, formano un rivestimento discontinuo, con aperture attraverso le quali il sangue può

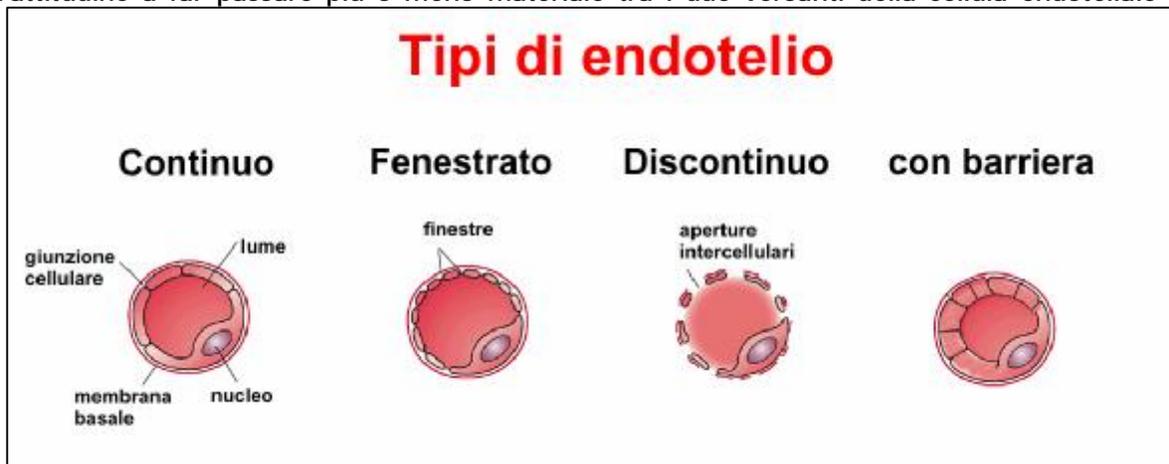


<sup>2</sup> La parete del vaso è formata da più strati concentrici.

liberamente scambiare con il tessuto. In questo modo, i linfociti e tutte le altre cellule del sangue possono entrare nel flusso o uscirne per essere distrutte quando ormai vecchie. Questo tipo di endotelio lo si ritrova anche nel fegato; in questo caso le grosse aperture tra le cellule endoteliali servono a far sì che il sangue giunga a diretto contatto con le cellule del fegato che hanno l'importante funzione di rimuovere dal torrente circolatorio tutte le sostanze potenzialmente tossiche.

- **Endotelio con barriera.** Lo troviamo a livello del tessuto nervoso e delle gonadi. In queste zone, infatti, è necessario limitare il passaggio di sostanze tra sangue e tessuto in modo da evitare che i neuroni o le cellule germinali vengano in contatto con sostanze potenzialmente dannose. Le cellule dell'endotelio con barriera sono specializzate per compiere questa severa selezione. Lo spessore può essere di 2  $\mu\text{m}$  e tra le cellule ci sono numerose giunzioni occludenti, quasi invalicabili per qualsiasi tipo di molecola. Le poche vescicole di pinocitosi che si osservano nel citoplasma sono ammantate, indice del fatto che l'endocitosi è mediata da recettori ed è quindi molto selettiva. L'unica possibilità che ha una molecola di sottrarsi all'azione di vaglio delle cellule dell'endotelio con barriera è quella di essere particolarmente liposolubile; in questo caso riuscirebbe a sciogliersi nel doppio strato lipidico del plasmalemma delle cellule endoteliali e a varcare la barriera<sup>3</sup>.

L'attitudine a far passare più o meno materiale tra i due versanti della cellula endoteliale<sup>4</sup> è



comunque modulabile per mezzo di vari agenti. Le cellule endoteliali, infatti, reagiscono a tantissimi fattori che sono in grado di mutare non soltanto il calibro del capillare e quindi l'apporto ematico in un dato distretto, ma anche la permeabilità delle cellule endoteliali. Certe molecole segnale attive sulle cellule endoteliali possono addirittura imporre il distacco delle giunzioni occludenti e quindi l'apertura di grossi varchi fra le cellule endoteliali.

## Epitelio cilindrico semplice

E' formato da cellule cilindriche (o colonnari o prismatiche), con nucleo dislocato alla base e presenza, sulla superficie laterale, di giunzioni cellulari (zonule occludenti ed aderenti, macule aderenti e giunzioni gap). Nelle sezioni trasversali la superficie delle singole cellule appare più piccola di quella delle cellule degli epitelii pavimentosi o cubici. Nelle sezioni longitudinali, invece, essa è decisamente superiore.

<sup>3</sup> È il caso di certe molecole tossiche per il sistema nervoso centrale come l'alcol etilico.

<sup>4</sup> In alcuni casi il processo è così intenso che si può assistere alla fusione di più vescicole di pinocitosi fino addirittura alla formazione di canali transendoteliali attraverso cui le molecole possono liberamente scambiare tra sangue e tessuto.

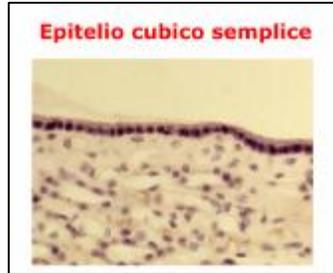
L'epitelio cilindrico può, talvolta, assumere aspetti particolari. In alcuni casi ci sono *cellule caliciformi* (cellule che secernono muco) tra gli elementi colonnari. Altre volte, come a livello dell'intestino, l'epitelio cilindrico semplice presenta l'orletto a spazzola, cioè microvilli in sede apicale che ne aumentano la superficie di scambio col lume dell'intestino. Infine, in altri casi ancora, la superficie libera di alcuni epitelii cilindrici



semplici è provvista di *ciglia vibratili* (dispositivi che si impiantano sull'apice della cellula e che possono muoversi in modo coordinato determinando lo spostamento del fluido). Questo tipo di epitelio cilindrico semplice ciliato è presente nelle tube uterine dove ha l'importante funzione di consentire il trasporto della cellula uovo. Lo ritroviamo anche in tratti dell'apparato respiratorio.

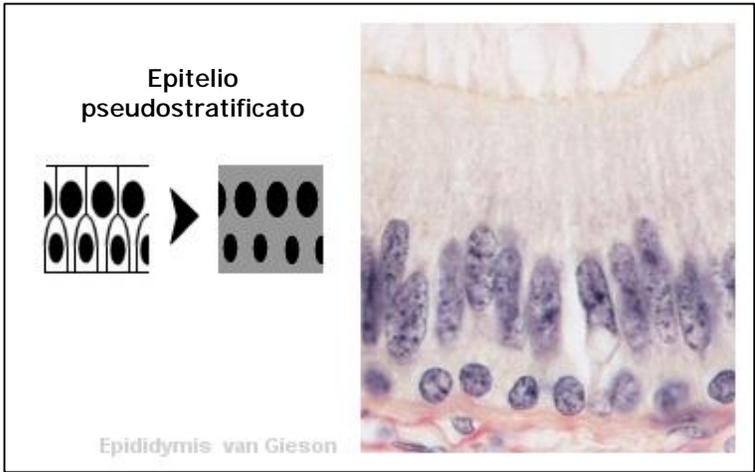
### Epitelio cubico semplice

E' formato da un singolo strato di cellule cuboidi. Un esempio di epitelio cubico è presente sulla superficie dell'ovaio (impropriamente detto epitelio germinativo), nella tiroide e nei condotti escretori di molte ghiandole.



### Epitelio pseudostratificato

E' formato da cellule cilindriche disposte secondo un'architettura particolare. I nuclei di queste cellule appaiono disposti su più file al punto da dare l'impressione che si tratti di un epitelio composto. In realtà, ciò è dovuto alla particolare disposizione delle cellule di questo epitelio; infatti, a differenza di un epitelio composto, qui non abbiamo più strati di cellule bensì un unico strato nel quale, però, si individuano due tipi di cellule: alcune cellule che si allargano dalla superficie d'impianto alla superficie libera; altre cellule che hanno una forma triangolare, con una base d'impianto sulla superficie basale ed un apice che non raggiunge la superficie libera. Poiché i nuclei si collocano nelle porzioni più ampie (alta nel primo tipo di cellule e bassa nel secondo tipo), ne scaturisce un aspetto pseudostratificato.



Questo tipo di epitelio lo si ritrova a livello delle vie respiratorie a livello delle vie genitali maschili (uretra, epididimo, dotto deferente), delle trombe di Eustachio e delle cavità paranasali.

Le cellule che non arrivano con il loro apice alla superficie libera sono ancora capaci di dividersi e costituiscono una sorta di *pool staminale* per il rinnovo delle cellule di questo epitelio.

Anche in questo caso il movimento coordinato delle ciglia all'apice delle cellule ha una funzione molto importante in quanto muove il tappeto di fluido vischioso che tappezza il lume delle vie respiratorie verso le estremità prossimali delle vie respiratorie stesse, cioè verso la laringe: in questo modo vengono eliminate tutte le particelle contenute nell'aria inspirata e rimaste imprigionate in questo fluido vischioso. Una rara malattia, la *sindrome delle ciglia immobili*, è caratterizzata dall'insorgenza continua di focolai di broncopneumonia dovuta al fatto che i batteri che casualmente arrivano nelle vie respiratorie, poiché le ciglia non funzionano per un difetto genetico di una delle proteine dell'assonema, non vengono eliminati.

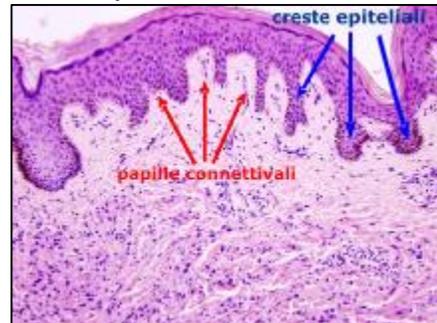
## Epiteli composti

Si definiscono epitelii composti quegli epitelii costituiti da più strati di cellule che possono essere cubiche, cilindriche o piatte. Lo strato basale rappresenta, in genere, un compartimento staminale (da cui hanno origine tutte le cellule sovrastanti).

Gli epitelii composti sono privi di vasi sanguigni, per cui il nutrimento delle cellule proviene dai vasi sanguigni del sottostante tessuto connettivo dopo aver attraversato gli spazi intercellulari. Negli epitelii composti di un certo spessore, per consentire anche le cellule più lontane dal tessuto connettivo di essere nutrite, la superficie d'impianto (membrana basale) dell'epitelio, anziché rettilinea si fa ondulata, in modo che l'apice delle "onde" sia più vicino alle cellule della superficie. Le ondulazioni del connettivo prendono il nome di *papille connettivali* mentre le corrispondenti ondulazioni dell'epitelio prendono il nome di *creste epiteliali*.

### Epitelio cubico composto

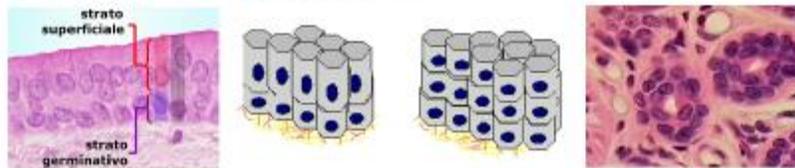
È formato da cellule cubiche disposte in più strati (generalmente pochi...meno di 3 strati), di cui il primo (quello a diretto contatto con la lamina basale) è costituito da cellule staminali ancora in grado di replicarsi (*strato basale* o *germinativo*). Questo tipo di epitelio è molto raro.



### Epitelio cilindrico composto

È formato da cellule cilindriche o prismatiche disposte in più strati (generalmente pochi ... meno di 3 strati). Un certo numero di cellule di forma cubica o appena cilindrica forma lo *strato basale* o *germinativo* (in cui ci sono cellule staminali in grado di proliferare. In alcuni casi all'apice delle cellule che si affacciano sulla superficie libera ci sono delle ciglia. In questo caso l'epitelio viene definito cilindrico composto ciliato. Questo tipo di epitelio lo ritroviamo a livello dei bronchi e delle cavità nasali.

### cilindrico stratificato



### cubico stratificato

### Epitelio pavimentoso composto

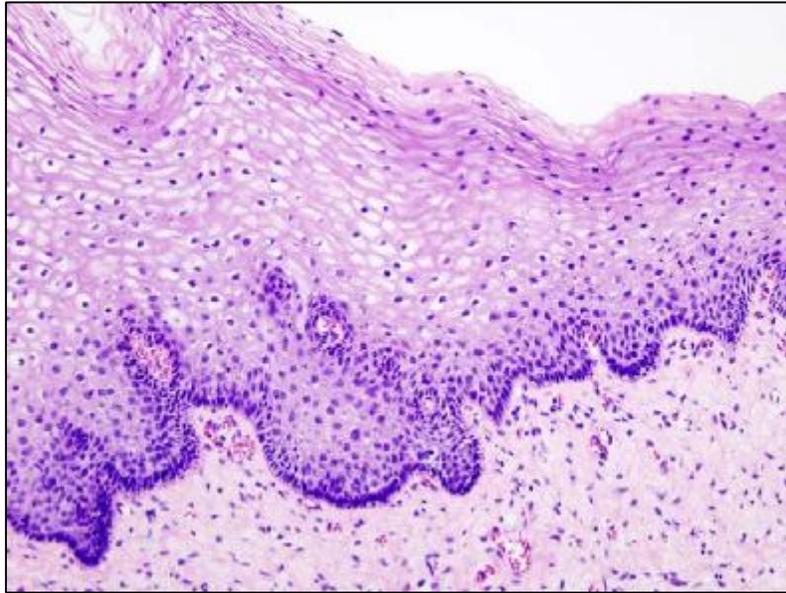
È formato da cellule piatte disposte in più strati. Nel nostro organismo esistono due varietà di epitelio pavimentoso composto: non corneificato e corneificato.

#### Epitelio pavimentoso composto non corneificato

L'epitelio pavimentoso composto non corneificato è suddiviso in 3 strati principali:

1. **Strato basale o germinativo**, fatto da cellule cubiche, basofile per la grande quantità di ribosomi e contenenti filamenti intermedi.

2. **Strato spinoso**, costituito da cellule di forma poliedrica che tende ad appiattirsi gradualmente, man mano che si sale verso la superficie. Le cellule dello strato spinoso sono unite tra loro da un gran numero di desmosomi, che ricoprono tutta la superficie cellulare e ne conferiscono il tipico aspetto spinoso. Man mano che si sale verso la superficie, i desmosomi si riducono progressivamente ed il contorno delle cellule si fa irregolare e frastagliato per consentire ad esse di incastrarsi e di rimanere coese.



3. **Strato superficiale**, le cui cellule perdono gradualmente i desmosomi, si attenuano le irregolarità del contorno e, infine, si distaccano e desquamano.

Pur differenziandosi (dal basso verso l'alto), le cellule dell'epitelio pavimentoso composto non corneificato" mantengono comunque le proprietà di una cellula, ed in particolare il nucleo, fino agli strati più alti.

Una caratteristica delle cellule degli epitelii pavimentosi composti è l'abbondanza intracellulare di filamenti intermedi (di precheratina). Questi filamenti diventano sempre più numerosi man mano che la cellula avanza verso la superficie; quando le cellule giungono alla superficie libera quasi tutto il citoplasma è occupato da un feltro pressoché continuo di filamenti intermedi.

Per la presenza di numerosi desmosomi e filamenti intermedi, gli epitelii pavimentosi composti sono in grado di offrire una buona resistenza meccanica. Infatti, li ritroviamo nella mucosa orale a rivestire la parte interna delle guance, la parte inferiore della lingua, gran parte del palato molle, gran parte della faringe, l'esofago e la vagina (...tutte zone che hanno bisogno di una certa resistenza meccanica).

### **Epitelio pavimentoso composto corneificato**

La variante corneificata dell'epitelio pavimentoso composto la troviamo a rivestire la superficie esterna del nostro corpo nonché la cavità orale (gengive e papille interdentali, mucosa della lingua, mucosa del palato duro). L'epitelio pavimentoso composto corneificato ha due importanti proprietà: resistenza meccanica verso gli insulti che provenienti dall'ambiente esterno o interno e impermeabilità per impedire il passaggio indiscriminato di sostanze dall'esterno verso l'interno e viceversa. Gli strati che compongono l'epitelio pavimentoso stratificato corneificato sono i seguenti:

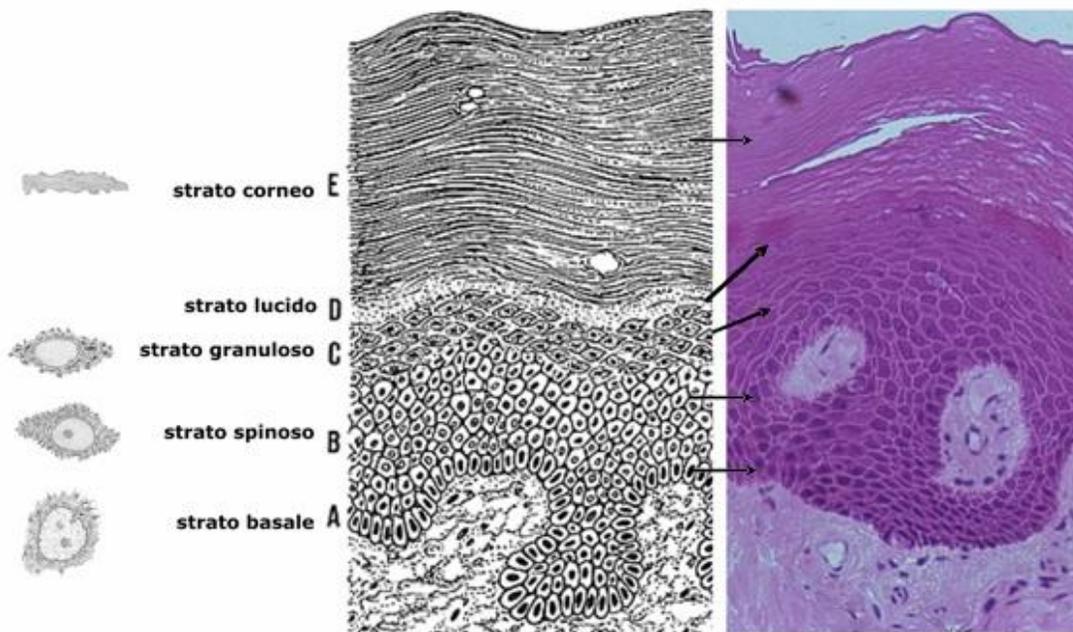
1. **Strato basale o germinativo**, ...simile a quello della variante non corneificata.
2. **Strato spinoso**, ...simile a quello della variante spinosa; se ne differenzia per il fatto che nelle porzioni più alte, esso tende a diventare impermeabile grazie al contributo di due elementi:
  - l'involucrina, una proteina (sintetizzata dalle cellule spinose) che forma una sorta di incrostazione sul versante interno della membrana citoplasmatica, tale da bloccare il movimento delle proteine trasportatrici e delle proteine dei pori.
  - I granuli lamellati o granuli di Odland, corpuscoli citoplasmatici rivestiti da membrana e contenenti fosfolipidi, lipoproteine, colesterolo ed alcuni enzimi

proteolitici. Questi granuli vengono esocitati nello spazio intercellulare...obliterandolo e rendendolo quindi impermeabilizzante.

3. **Strato granuloso**, le cellule tendono ad appiattirsi sempre più ed evidenziano delle granulazioni citoplasmatiche, dette granuli di cheratoialina. Questi granuli sono composti da una proteina ricca di zolfo (*filaggrina*) che ha la proprietà di unire insieme i filamenti intermedi, in modo da formare una struttura molto rigida e resistente alle sollecitazioni meccaniche che è, appunto, la *cheratina*.
4. **Strato lucido**, presente e visibile solo quando l'epitelio è particolarmente spesso (es. palmo della mano o tallone); esso è formato da 1 o più strati di cellule appiattite ed allungate.
5. **Strato corneo**. Il passaggio di una cellula dal granuloso al corneo è segnato da eventi critici tra i quali
  - la scomparsa della membrana del nucleo che va incontro ad apoptosi;
  - 1. la scomparsa degli organuli citoplasmatici (fatta eccezione per i filamenti intermedi).Di fatto, quando il *processo di citomorfosi cornea* si conclude, delle originarie cellule (cheratinociti) rimane soltanto una *squama cornea*, ossia le spoglie di una cellula, non più dotata di organuli, priva di attività metabolica e inerte... un sacchetto di filamenti intermedi conglutinati. La squama cornea, però, rappresenta il massimo grado di impermeabilità e resistenza meccanica che sono le caratteristiche proprie dell'epitelio nel suo insieme.

Lo strato corneo, a sua volta, si suddivide in due ulteriori strati: **strato corneo compatto**, in cui le squame cornee si mantengono ancora unite per opera dei desmosomi che uniscono ogni squama a quelle vicine, e lo **strato corneo disgiunto**, in cui, gli enzimi contenuti nei granuli

## Epitelio pavimentoso composto corneificato



di Odland distruggono i residui desmosomi e, di conseguenza, le squame perdono l'adesione. Il processo di citomorfosi cornea richiede da 15 a 30 giorni per compiersi nella sua interezza. Nell'epitelio pavimentoso composto corneificato la presenza di precheratine è superiore a quella di qualsiasi altro epitelio tanto che per identificare le cellule epiteliali proprie dell'epitelio si usa anche il termine di *cheratinociti*.

### Cellule non cheratinocitarie

Negli epiteli squamosi composti, oltre ai cheratinociti vi sono anche altri tipi di cellule, quali melanociti, cellule di Langherans e cellule di Merkel.

I melanociti, sono cellule non contenenti precheratine situate a livello dello strato basale o, al massimo, fra le cellule della prima fila dello strato spinoso dell'epidermide. Nonostante la loro localizzazione, i melanociti hanno un'origine embrionale completamente diversa dalle altre cellule dell'epitelio perché derivano dal neuroectoderma come le cellule nervose. Durante la vita intrauterina migrano a livello dell'epidermide passando la giunzione tra il connettivo e l'epitelio e si insediano tra i cheratinociti dello strato basale.

Mentre le cellule epiteliali tendono a progredire verso la superficie man mano che va avanti il loro differenziamento il melanocita, non essendo collegato tramite giunzioni alle cellule circostanti, rimane fermo.

Il melanocita ha una forma dendritica, cioè ha un corpo cellulare da cui si dipartono un certo numero di prolungamenti che s'insinuano nei pertugi del labirinto intercellulare. Grazie allo sviluppo dei suoi prolungamenti nelle tre dimensioni un melanocita può essere in contatto con un trentina di cheratinociti con i quali costituisce l'unità melanica.

I melanociti hanno un apparato proteosintetico (RER e Golgi) molto sviluppato ma sono privi di filamenti di precheratina. Nel citoplasma sono evidenziabili granuli elettrondensi, detti *melanosomi*, che contengono la *melanina*.

I melanosomi, però, possono ritrovarsi anche nei cheratinociti dell'unità melanica. La loro presenza in queste cellule è dovuta ad un particolare processo detto *citocrinia*. Un certo numero di melanosomi si concentra all'estremità di un prolungamento del melanocita; questa estremità si strozza e si distacca dal prolungamento, formando un sacchetto (*vacuolo eterofagico*) libero nello spazio intercellulare. Questo sacchetto pieno di melanosomi viene a sua volta endocitato<sup>5</sup> dai cheratinociti.

I melanociti sono responsabili del colore dell'epitelio, in particolare della cute. Le differenze di colorazione della pelle non dipendono dal numero di melanociti ma dalla quantità di melanina in essi contenuta. Negli individui con la pelle chiara (di ceppo caucasico), il vacuolo eterofagico si fonde con vescicole provenienti dall'apparato del Golgi (e contenenti enzimi) e subisce la degradazione dei melanosomi contenuti al suo interno. Nei soggetti di pelle scura (di ceppo camitico), la membrana del vacuolo eterofagico è molto più labile. Di conseguenza, essa si rompe prima della fusione con le vescicole dell'apparato di Golgi e i melanosomi vengono liberati nel citoplasma dei cheratinociti.

La prolungata esposizione al sole determina un aumento della produzione di melanina da parte dei melanociti e, conseguentemente, una maggiore assunzione di questa sostanza da parte dei cheratinociti...quindi un inscurimento dell'epitelio (definito *abbronzatura* nel caso della pelle).

Anche una breve (alcune ore) esposizione al sole può determinare un "temporaneo" inscurimento della pelle. In questo caso, però, il meccanismo è diverso. Infatti, esso è dovuto non ad un aumentata produzione di melanosomi, ma ad una diversa distribuzione dei melanosomi all'interno dei melanociti. Quando il melanocita è a riposo, i melanosomi si concentrano nei corpi cellulari, mentre quando si ha uno stimolo (per esempio l'esposizione ai raggi solari), i melanosomi vengono dislocati alla periferia dei prolungamenti andando ad aumentare la superficie di distribuzione delle particelle colorate. Questo spiega gli inscurimenti momentanei della pelle che seguono ad una esposizione al sole di alcune ore e che scompaiono a distanza di qualche ora dal termine dell'esposizione stessa.

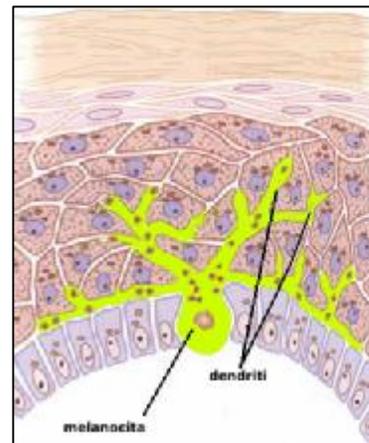
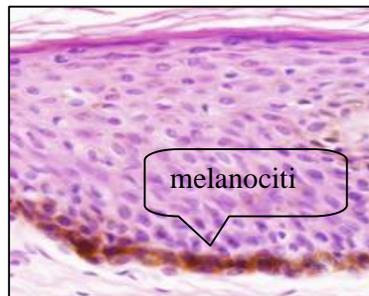
Il processo di sintesi della melanina ha una duplice funzione: 1) produce una sostanza colorata (la melanina) che protegge dalle radiazioni solari pericolose (raggi UV), 2) produce intermedi che funzionano da "spazzini" dei radicali tossici (sostanze che si formano ogni volta che la cellula consuma ossigeno per le proprie attività metaboliche).

Le cellule di Langerhans, come i melanociti, hanno un'origine embrionale diversa da quella delle cellule epiteliali. Sono, infatti, apparentate con le cellule del tessuto connettivo ed in particolare con le cellule del sangue. La loro localizzazione è però diversa da quella dei melanociti. Si trovano soprattutto nello strato spinoso alto o, addirittura, in quello granuloso. Le cellule di Langerhans hanno una forma dendritica simile a quella dei melanociti.

Come i melanociti, le cellule di Langerhans non contengono filamenti di precheratina ed hanno un apparato proteosintetico (RER e Golgi) molto sviluppato. Ciò che caratterizza in modo specifico le cellule di Langerhans è la presenza di organuli assenti in qualsiasi altro tipo di cellula: i *granuli di Birbeck*. Questi hanno la forma di una racchetta e sono costituiti da una membrana che avvolge una serie di lamelle elettrondense disposte perpendicolarmente all'asse maggiore del granulo.

Le cellule di Langerhans sono cellule deputate alla sorveglianza immunologica. Si localizzano, infatti, negli strati più alti dell'epidermide. Quando una sostanza estranea e potenzialmente dannosa (per es. molecole lipofile) supera gli strati impermeabili dell'epitelio, viene catturata e fagocitata dalle cellule di Langerhans che, grazie ai loro prolungamenti, costituiscono un filtro in cui si impigliano le sostanze estranee.

Dopo aver fagocitato la sostanza estranea, la cellula di Langerhans si sposta nel labirinto intercellulare, scende dall'epidermide, supera la giunzione con il tessuto connettivo e raggiunge un capillare linfatico. Tramite questo, arriva ai linfonodi, dove incontra i linfociti (cellule deputate a reagire contro tutto ciò che è estraneo all'organismo). Qui la



<sup>5</sup> Quindi nel cheratinocita il melanosoma, almeno inizialmente, è avvolto da un doppio involucro membranoso: quello più esterno derivato dall'endocitosi da parte del cheratinocita e quello più interno derivato dal processo di gemmazione dal melanocita.

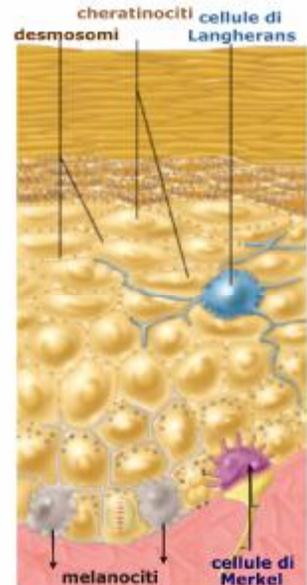
cellula di Langerhans "presenta"<sup>6</sup> la sostanza estranea (antigene not-self), a una particolare categoria di linfociti, i linfociti B, i quali danno l'avvio alla risposta immunitaria, che a sua volta porterà all'eliminazione di tutte le molecole simili che siano riuscite ad entrare nell'organismo.

Le cellule di Merkel si trovano tra i cheratinociti dello strato basale. Diversamente dai melanociti e dalle cellule di Langherans, le cellule di Merkel contengono i filamenti di precheratina e si legano ai cheratinociti tramite desmosomi. Nel loro citoplasma ci sono granuli contenenti particolari sostanze quali il *VIP*<sup>7</sup> e la *metencefalina*, utilizzate dal sistema nervoso per scambiarsi i messaggi.

Le numerose giunzioni che le cellule di Merkel contraggono con i cheratinociti fanno sì che uno stimolo meccanico applicato alla superficie dell'epidermide si ripercuota anche su di esse. Ciò provoca lo svuotamento all'esterno del contenuto dei granuli (mediante esocitosi).

Si ipotizza che le cellule di Merkel svolgano il ruolo di recettori di stimoli che provengono sull'epidermide. A rinforzare questa ipotesi c'è il fatto che la porzione della cellula di Merkel che tocca la membrana basale presenta sempre una connessione con una terminazione nervosa afferente ai centri nervosi. Inoltre, la densità delle cellule di Merkel è massima in zone dove è noto che la sensibilità tattile è particolarmente sviluppata come il vermiglio delle labbra o i polpastrelli delle dita.

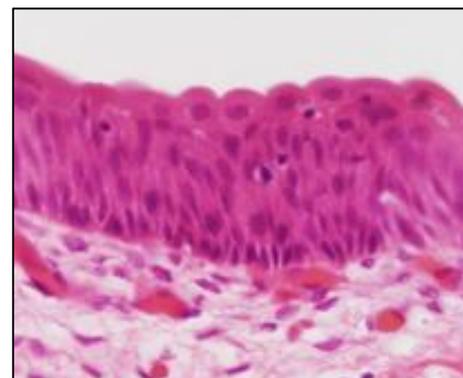
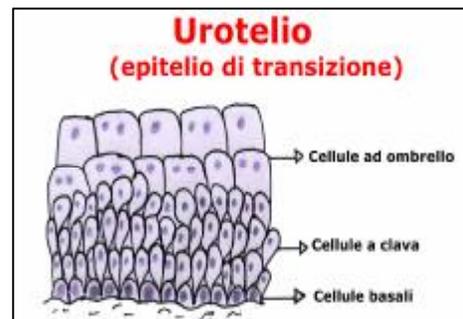
Le ricerche di fisiologia mirate a verificare se effettivamente la cellula di Merkel sia un recettore di stimoli tattili hanno però dato risultati contrastanti. Alcuni studiosi affermano che le cellule hanno il ruolo di recettori di stimoli. Altri invece, sostengono che solo la fibra nervosa è responsabile della ricezione dello stimolo tattile. Altri ancora, sostengono che il *VIP* e la *metencefalina* servono a stimolare e dilatare i vasi sanguigni della zona che circonda la terminazione nervosa apportando metaboliti alla terminazione nervosa stessa che sarebbe così messa nelle condizioni migliori per svolgere il suo compito di recettore tattile. Resta il fatto che la presenza delle cellule di Merkel è connessa più o meno direttamente con la percezione degli stimoli meccanici.



## Urotelio o epitelio di transizione

Per concludere il capitolo degli epiteli di rivestimento rimane da trattare un tipo particolare di epitelio composto che esula un po' dallo schema classificativo finora seguito. Si tratta del cosiddetto **urotelio** o **epitelio di transizione**. Esso riveste le vie escrettrici dei reni ed è deputato a separare l'urina dai fluidi biologici dei tessuti circostanti. L'urina è il prodotto della fatica del rene che depura il plasma sanguigno e concentra tutto ciò che deve essere eliminato in questo liquido destinato ad essere allontanato dall'organismo. La fatica del rene non deve essere vanificata da fenomeni di osmosi che potrebbero avvenire lungo le vie escrettrici. L'urina, infatti, essendo ipertonica, tenderebbe a richiamare acqua dal tessuto connettivo; questo, però, viene impedito dalle cellule dell'urotelio che sono impermeabili all'acqua e agli ioni.

L'urotelio è un epitelio composto fatto da più strati di cellule. C'è uno strato basale formato da cellule cubiche con funzione staminale, uno strato di cellule "a clava" ed uno strato di cellule "ad ombrello" che si adagiano sulle porzioni slargate delle cellule a clava. La notevole impermeabilità di questo tipo di epitelio è determinata dal fatto che la membrana plasmatica apicale delle cellule ad ombrello è rigida e priva di canali e trasportatori; inoltre, tra cellula e cellula ci sono numerose giunzioni occludenti.

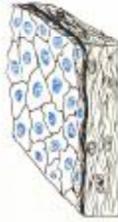


<sup>6</sup> Le cellule di Langerhans fanno parte di una categoria di cellule definite "cellule presentanti l'antigene".

<sup>7</sup> È l'acronimo dei termini anglosassoni che stanno per "polipeptide intestinale vasoattivo".

# Epitelio di rivestimento

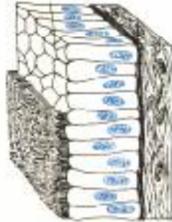
## Epiteli semplici



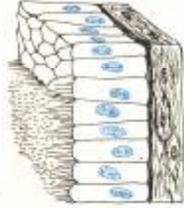
pavimentoso



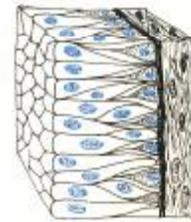
cubico



cilindrico  
(con microvilli)



cilindrico  
(ciliato)



pseudostratificato

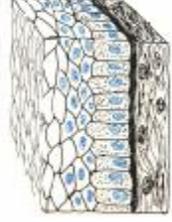


pseudostratificato  
(ciliato)

## Epiteli composti



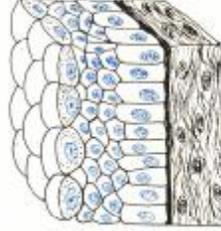
pavimentoso  
(non cheratinizzato)



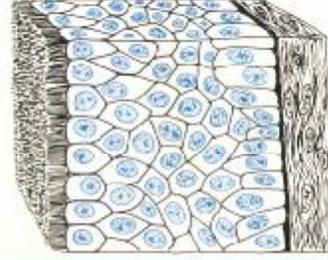
pavimentoso  
(cheratinizzato)



cubico



di transizione  
(urotelio)



cilindrico  
(ciliato)

Il tessuto epiteliale ghiandolare

Il tessuto epiteliale ghiandolare è costituito da cellule che, come in tutti gli altri tipi di epitelio, sono unite tra loro senza interposizione di sostanza intercellulare. La particolarità di questo tipo di epitelio sta nel fatto che le cellule che lo costituiscono producono sostanze (*secreto*) che svolgono funzioni particolari, in prossimità della sede di produzione stessa o a grande distanza da essa.

L'epitelio ghiandolare si divide in due grandi categorie:

- **Epitelio ghiandolare esocrino**, quando le sostanze prodotte (*secreto*) vengono riversate, direttamente o mediante particolari condotti, detti *dotti escretori*, su una superficie libera o su un epitelio di rivestimento.
- **Epitelio ghiandolare endocrino**, quando le sostanze prodotte (*ormone*), vengono riversate nel sangue o nel liquido interstiziale che bagna le cellule.

La differenza fra tessuto ghiandolare esocrino ed endocrino è quindi determinata dalla presenza di dotti escretori nel primo caso e dall'assenza di questi nel secondo, nonché dalla destinazione del secreto, che è la superficie libera di un tessuto epiteliale di rivestimento nel primo caso ed il sangue o il fluido interstiziale nel secondo.

## Epitelio ghiandolare esocrino

L'epitelio ghiandolare esocrino può essere a sua volta suddiviso in tre varietà:

- Ghiandole esocrine unicellulari o cellule caliciformi
- Superfici secernenti.
- Ghiandole esocrine propriamente dette.

### Ghiandole esocrine unicellulari

La ghiandola si limita ad una sola cellula che troviamo interposta tra le cellule di un tessuto epiteliale di rivestimento e direttamente affacciata sulla superficie libera di tale epitelio. Questo tipo di cellula prende anche il nome di *cellula caliciforme*, in virtù della sua forma. La porzione apicale slargata si affaccia sulla superficie libera. La parte sottostante è più sottile e contiene il nucleo e gli organuli. La porzione basale è piatta e slargata e si appoggia sulla membrana basale.

Queste cellule si trovano a livello dell'epitelio cilindrico semplice che riveste la parete dell'intestino, nell'epitelio cilindrico semplice ciliato della tuba uterina e nell'epitelio pseudostratificato o cilindrico composto che riveste le vie respiratorie.

In tutti questi casi la cellula caliciforme si occupa di produrre il mucinogeno, un secreto di natura glicoproteica.

Al microscopio elettronico, la porzione apicale della cellula contiene il secreto (mucinogeno), disposto in piccole gocce di dimensioni e densità diverse che vengono esocitate alla superficie libera. Qui, il mucinogeno, attira l'acqua si idrata ed aumenta di volume, trasformandosi in muco.

Il muco svolge una funzione ben integrata con quella dell'epitelio stesso. Nell'intestino il muco è particolarmente fluido e favorisce il processo di peristalsi. Nelle vie respiratorie è particolarmente vischioso ed ha la funzione di catturare le particelle sospese nell'aria inspirata in modo da consentire la loro espulsione tramite il movimento delle ciglia vibratili. Nella tuba uterina il muco ha addirittura una funzione trofica, cioè viene utilizzato dalla cellula uovo durante il suo tragitto lungo le tube uterine per nutrirsi.



### Superfici secernenti

Possono essere considerate un compromesso funzionale tra un epitelio ghiandolare ed un epitelio di rivestimento perché costituite da una lamina di cellule ghiandolari.

L'unico esempio di superficie secernente del nostro organismo è rappresentato dall'epitelio che riveste la cavità dello stomaco. L'epitelio della mucosa gastrica potrebbe essere classificato come un epitelio cilindrico semplice ma le cellule di questo epitelio presentano un citoplasma pieno di granuli di mucinogeno. Quindi è come se tante ghiandole unicellulari si riunissero a formare una lamina epiteliale (cilindrico semplice) in cui ogni cellula riversa alla superficie libera una certa quantità di mucinogeno che idratandosi diviene muco.

Il muco delle cellule ghiandolari della superficie secernente gastrica ha caratteristiche chimiche particolari: è formata da glicoproteine neutre (non acide) e viene prodotto in grandi quantità.

Il fatto che queste cellule riescono a secernere notevoli quantità di muco neutro è molto importante da un punto di vista fisiologico perché questo costituisce una barriera virtualmente invalicabile dai succhi gastrici i quali così limitano la loro azione digestiva al contenuto dello stomaco. In seguito a processi patologici si può avere un assottigliamento o addirittura la scomparsa di questa superficie di muco. In questo caso gli enzimi digestivi e l'acido cloridrico prodotti dallo stomaco possono distruggere le cellule dello stomaco e formare una cavità nella parete dello stomaco nota come ulcera gastrica<sup>8</sup>.



### Ghiandole esocrine propriamente dette

Sono formate da un insieme di cellule che compongono un aggregato ben riconoscibile microscopicamente e, talvolta, anche macroscopicamente (se è particolarmente grande).

Possono essere suddivise secondo numerosi criteri.

In base all'adenomero (unità secretoria della ghiandola), possono essere suddivise in:

- **Acinose**, in cui l'adenomero ha una struttura sferica. Le singole cellule ghiandolari hanno forma piramidale, con la base appoggiata sulla membrana basale (che riveste l'adenomero ed in prossimità della quale ci sono i vasi sanguigni che garantiscono il nutrimento delle cellule della ghiandola stessa) e l'apice che confluisce con quello delle altre cellule in una piccola cavità (poco evidente), il lume. Questo, a sua volta, si raccorda con il dotto escretore. Il secreto delle cellule dell'acino si accumula nella porzione apicale della cellula, viene secreto per esocitosi nel lume e prende la via del dotto escretore.
- **Alveolari**, in cui l'adenomero è sferico ma è molto più grande dell'acino. Inoltre ha un lume ben evidente, in continuità con il dotto escretore.
- **Utricolari**; sono uguali alle alveolari ma la parete del lume è anfrattuosa.
- **Tubulari**, in cui l'adenomero ha la forma di un cilindro chiuso ad un'estremità. Le cellule secernenti formano le pareti di questo cilindro e riversano il loro secreto nel lume, il quale si raccorda con il dotto escretore.

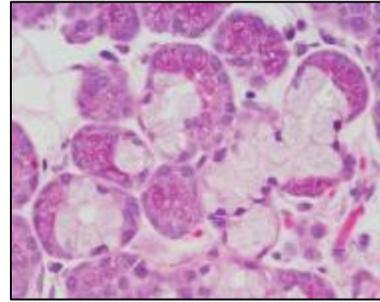


In base al dotto escretore possono essere suddivise in:

- **Semplici**, in cui ogni adenomero riversa il proprio secreto all'esterno, attraverso un proprio dotto. Le ghiandole semplici sono di tipo acinoso (per es. le salivari minori) e tubulare. In alcune ghiandole tubulari semplici (per es. le sudoripare) l'adenomero ed il dotto hanno un andamento tortuoso e vengono definite *glomerulari*.
- **Ramificate**, in cui più adenomeri utilizzano un unico dotto per riversare all'esterno il loro secreto. Possono essere di tipo acinoso (per es. le salivari minori), tubulare ed utricolare (per es. prostata).

<sup>8</sup> Tra i fattori che possono condizionare lo spessore del tappeto di muco nello stomaco ci sono certi farmaci noti come FANS (Farmaci Antiflogistici Non Steroidei) tra cui troviamo l'aspirina e vari tipi di molecole ad essa simili come la tachipirina. Questi farmaci interferiscono sul processo metabolico che stimola la produzione del muco portando ad un assottigliamento dello stesso.

- **Composte**, in cui un dotto di calibro maggiore, che sbocca all'esterno, si suddivide in più dotti di calibro minore, che comunicano con i singoli adenomeri. Le ghiandole composte sono formate da due porzioni, una epiteliale e l'altra connettivale. La prima porzione è detta parenchima e comprende l'epitelio ghiandolare e l'epitelio dei dotti escretori. L'altra porzione prende il nome di stroma e comprende il tessuto connettivo della ghiandola che ha la funzione di supporto e di nutrimento contenendo i vasi sanguigni<sup>9</sup>. La porzione di stroma che riveste la ghiandola e la separa dai tessuti circostanti prende il nome di capsula. Dalla capsula si dipartono dei setti di stroma verso l'interno della ghiandola che la suddividono in tanti lobi. A loro volta questi setti emettono dei setti più sottili che dividono i lobi in lobuli. Questi setti si dividono ulteriormente per risolversi nel connettivo che circonda ciascun adenomero e che gli fornisce i vasi sanguigni. I dotti seguono un ordine di ramificazione che è in stretta correlazione con la suddivisione della ghiandola. Infatti, il dotto escretore principale, una volta penetrato all'interno della capsula, emette un primo ordine di ramificazioni che è quello dei dotti interlobari. Ognuno di questi, dà luogo ad un secondo ordine di ramificazioni, dotti interlobulari che penetrano all'interno dei lobi e decorrono nello stroma che si trova tra i lobuli. I dotti interlobulari si ramificano ulteriormente e penetrano all'interno dei lobuli, dando luogo al terzo ordine di ramificazioni che è quello dei dotti intralobulari, i quali originano un quarto ed ultimo ordine di ramificazioni che è quello dei dotti preterminali che vanno ad inserirsi nei singoli adenomeri. Esistono ghiandole acinose composte (per es. le salivari maggiori), tubulari composte (per es. le lacrimali) e alveolari composte (per es. ghiandola mammaria).



In base al tipo di secreto prodotto si suddividono in:

- **A secrezione proteica (o sierosa)**, in cui il secreto è fluido e leggermente torbido per la presenza delle proteine. Viene, definito secreto sieroso perché di colore simile al siero del latte. Le cellule secernenti di questo tipo di ghiandole hanno quindi le caratteristiche di cellule attive: ampio RER (che determina una spiccata basofilia citoplasmatica soprattutto a livello del polo basale della cellula), nucleo sferico con cromatina a piccole zolle, nucleolo voluminoso e ben evidente. L'apice della cellula è occupato dai granuli di secreto e da un grosso apparato di Golgi. Un tipico esempio di ghiandole che producono un secreto di questo tipo sono le ghiandole della parotide.
- 
- **A secrezione glicoproteica (o mucosa)**, in cui il secreto è vischioso e chiaro, definito muco, come quello delle cellule caliciformi. Le cellule degli adenomeri delle ghiandole a secrezione mucosa hanno un citoplasma voluminoso, in quanto il muco, essendo carico negativamente, trattiene grandi quantità di acqua. Il citoplasma è quasi interamente occupato dalle vescicole di secreto tanto che il nucleo viene schiacciato verso il polo basale della cellula. La basofilia è modesta o assente (hanno un aspetto "vuoto" al microscopio) in quanto non sono necessarie molte cisterne di RER per produrre la componente proteica del secreto che è minoritaria rispetto a quella zuccherina. A livello apicale c'è un apparato di Golgi ben sviluppato perché notevolmente impegnato nella glicosilazione delle proteine (aggiunta di catene zuccherine). Un esempio sono le ghiandole salivari minori.
- 
- **A secrezione mista**, in cui sono prodotti entrambi i tipi di secreto. In queste ghiandole ci possono essere, in concomitanza, adenomeri a secrezione sierosa ed adenomeri a secrezione mucosa; oppure, adenomeri a duplice secrezione, in cui coesistono cellule a secrezione mucosa e sierosa. Un esempio sono le ghiandole sottomandibolari e sottolinguali.

<sup>9</sup> I termini parenchima e stroma sono utilizzati per indicare rispettivamente una porzione specifica e connettivale di qualsiasi organo.

- **A secrezione idrosalina**, in cui il secreto è costituito da acqua e ioni. Tipici esempi ne sono il sudore (acqua +  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$ ) ed il succo gastrico (acqua +  $\text{H}^+$  e  $\text{Cl}^-$ ). La membrana delle cellule a secrezione idrosalina si caratterizza per la presenza di invaginazioni (*infoldings*) a livello delle quali si collocano pompe ioniche (per spostare gli ioni) ed i pori idrofili (per far passare l'acqua).
- **A secrezione lipidica**, in cui il secreto è un lipide. L'esempio più eclatante è rappresentato dalle ghiandole sebacee, il cui secreto è costituito da trigliceridi. Le cellule di questo tipo di tessuto ghiandolare hanno un reticolo endoplasmatico liscio molto sviluppato perché è a questo livello che avviene la sintesi dei lipidi.

In base alla modalità di espulsione del secreto, si suddividono in:

- **A secrezione merocrina**, in cui il secreto viene espulso per esocitosi. E' la variante più comune.
- **A secrezione apocrina**, in cui il secreto si accumula in una porzione del citoplasma apicale che successivamente gemma.
- **A secrezione olocrina**, in cui la cellula si riempie di secreto, muore e viene espulsa dall'organo di cui faceva parte (ghiandole sebacee).
- **A secrezione eccrina**, in cui il secreto (di natura idrosalina) viene riversato all'esterno attraverso pompe e pori, senza fenomeni di accumulo all'interno del citoplasma.

### Cellule mioepiteliali

Nelle ghiandole salivari, nella ghiandola mammaria in allattamento e nelle ghiandole sudoripare apocrine<sup>10</sup> si ritrova, tra le cellule secernenti dell'adenomero e la lamina basale, un tipo particolare di cellule: le **cellule mioepiteliali**. Queste cellule sono rapportabili, per la loro morfologia, a cellule muscolari lisce, ma hanno dei prolungamenti che avvolgono gli elementi secernenti formandovi attorno una sorta di canestro.

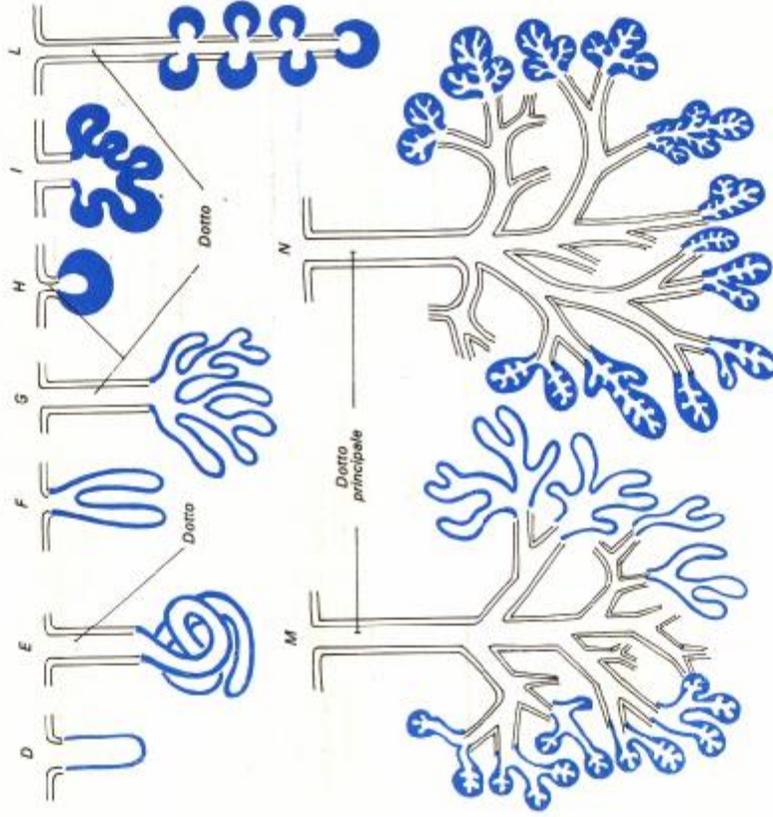
La loro attivazione, cioè la loro contrazione, "spreme" gli adenomeri e i dotti favorendo la progressione del secreto dall'adenomero verso i dotti escretori e verso la superficie libera.

Queste cellule possono essere attivate secondo due vie: una via è di tipo nervoso e parte dal sistema nervoso autonomo, in particolare dal parasimpatico (si pensi ad esempio all'aumento della secrezione salivare alla vista di un alimento invitante); l'altra via è di tipo endocrino e si attua, ad esempio, a livello della ghiandola mammaria quando, in seguito allo stimolo meccanico della suzione, si ha l'aumento della produzione di ossitocina da parte dell'ipotalamo e quindi un aumento della secrezione di latte.



<sup>10</sup> Sono un tipo particolare di ghiandole sudoripare, più grandi, che si localizzano a livello ascellare e inguinale e producono un sudore contenente sostanze odorose che negli animali servono come richiamo sessuale e prendono il nome di **ferormoni**.

# Ghiandole esocrine

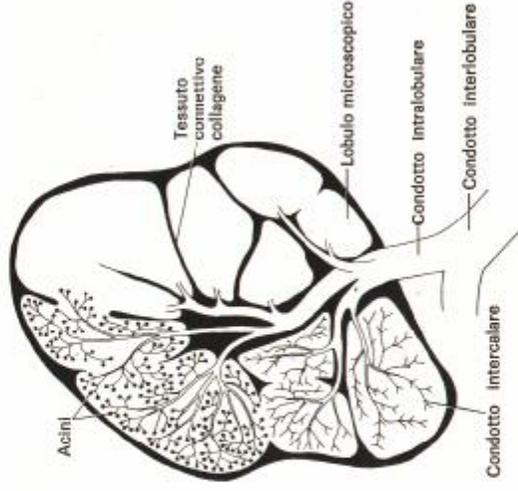


**D=tubulare semplice**  
**I=acinosa semplice**

**E=tubulare glomerulare**  
**L=acinosa ramificata**

**F-G=tubulari semplici ramificate**  
**M=tubulo-acinosa composta**

**H=alveolare semplice**  
**N=acinosa composta**



**organizzazione di una ghiandola composta (tubulo-acinosa)**

## Epitelio ghiandolare endocrino

Le ghiandole endocrine si caratterizzano per il fatto di non possedere dotti escretori in quanto riversano il loro prodotto (ormoni), direttamente nel circolo ematico. Gli ormoni in questo modo raggiungano il loro organo bersaglio ed hanno la capacità di regolarne l'attività. Queste molecole possono essere oligopeptidi, polipeptidi, proteine, glicoproteine, steroidi, amine biogene o catecolamine.

In base alla localizzazione delle cellule bersaglio, le ghiandole endocrine si suddividono in:

- A secrezione endocrina, in cui gli ormoni prodotti viaggiano nel circolo ematico per raggiungere le cellule bersaglio che, di solito sono situate a grande distanza dalla sede di secrezione.
- A secrezione paracrina, in cui gli ormoni vengono riversati nel fluido interstiziale e da qui, in parte diffonde nei capillari sanguigni ed in parte va ad interagire con le cellule bersaglio disposte nella sede di secrezione.
- A secrezione autocrina, in cui la stessa cellula endocrina è bersaglio dell'ormone che secerne. Questo meccanismo viene utilizzato come feed-back negativo.

In base al tipo di ormone prodotto, le ghiandole endocrine si suddividono in:

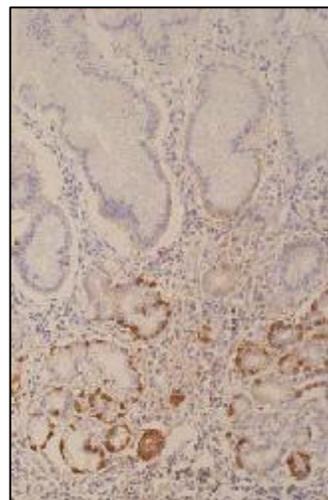
- A secrezione peptidica, in cui gli ormoni prodotti sono costituiti da proteine, glicoproteine o ammine. Le cellule sono caratterizzate da abbondante RER e Golgi.
- A secrezione steroidea, in cui gli ormoni prodotti sono delle molecole derivate dal colesterolo. All'interno del citoplasma il REL è molto sviluppato.

In base alla distribuzione delle cellule endocrine, si suddividono in:

**Sistema endocrino diffuso (SED)**, composto da cellule endocrine disperse o in un epitelio di rivestimento o in un epitelio ghiandolare esocrino oppure in una ghiandola endocrina. Si presentano più chiare rispetto alle cellule di un epitelio e se sono a secrezione proteica o amminica producono una proteina acida che si chiama *cromogranina* che rende i granuli di secreto argentoaffini. Le cellule del SED si ritrovano ad esempio nell'apparato gastroenterico, nell'apparato respiratorio, nelle vie escrettrici delle gonadi e nella tiroide.

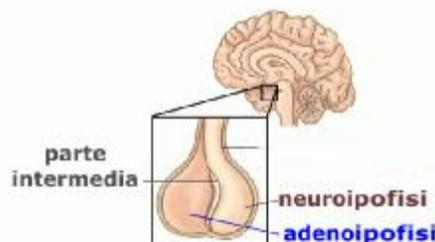
Un esempio di cellule del SED sono le cellule G dello stomaco. Queste, quando l'ambiente dello stomaco da acido diviene basico, iniziano a secernere *gastrina*, un ormone che induce la secrezione di HCl e pepsina da parte di altre cellule dello stomaco (parietali e principali).

Un altro esempio di cellule del SED sono le cellule del duodeno che producono *colecistochinina* e quelle che producono *secretina*. Quando il lume duodenale è alcalino (quando cioè non è presente il chimo proveniente dallo stomaco) le cellule sono quiescenti; con l'arrivo del chimo l'ambiente duodenale si acidifica (a causa dell'acido prodotto dallo stomaco e trasportato nel duodeno dal chimo). Le cellule del SED percepiscono questa variazione di pH e secernono i loro due ormoni. La colecistochinina e la secretina entrano così nel sangue e raggiungono la colecisti e il pancreas, rispettivamente. Entrambi questi organi bersaglio vengono stimolati a secernere e riversare nel lume duodenale gli enzimi digestivi (la bile, da parte della colecisti, ed il succo pancreatico, da parte del pancreas).



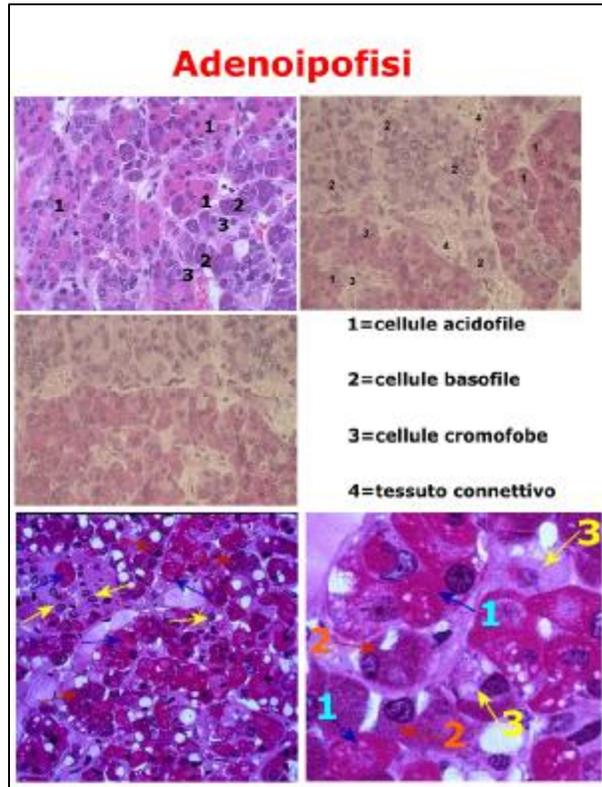
**Ghiandole endocrine propriamente dette**, sono rappresentate dall'ipofisi, epifisi, tiroide rene, surrene, isole di Langherans e ghiandola interstiziale del testicolo.

**Ipofisi.** E' una ghiandola situata all'interno della scatola cranica, in una fossa dell'osso sfenoide (*sella turcica*), ed è composta da due distinte porzioni che sono l'adenipofisi (o ipofisi anteriore) e la neuroipofisi. Tra le due parti è compresa una terza parte (parte intermedia), le cui funzioni non sono ancora state ben definite.



L'adenoipofisi è una ghiandola endocrina a cordoni e nidi. Le cellule che la compongono sono di due tipi:

- **CELLULE CROMOFILIE** (che si colorano). A loro volta sono di due tipi:
  - a) **acidofile**, che costituiscono il 40% di tutte le cellule dell'ipofisi, contengono granuli acidofili voluminosi e PAS+. Esse producono l'ormone della crescita (*ormone somatotropo*), la *prolattina* (che stimola la produzione del latte nelle ghiandole mammarie) e l'*ormone luteotropo* (LTH).
  - b) **Basofile**, che costituiscono il 10-15% di tutte le cellule dell'ipofisi, contengono scarsi granuli basofili, piccoli e PAS-. Esse producono l'*ormone follicolo stimolante* (FSH), l'*ormone luteinizzante* (LH), l'*ormone tireotropo* (TSH; che stimola le cellule dei follicoli tiroidei a produrre l'ormone T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>) e l'*ormone adenocorticotropo* (ACTH, che stimola la corteccia surrenale a produrre ormoni glicoattivi).
- **CELLULE CROMOFOBE**. Sono chiamate così perché non si colorano selettivamente né con i coloranti acidi né con quelli basici. Hanno dimensioni ridotte, assenza di granuli e sono negative alle reazioni immunocitochimiche per i vari ormoni. Si ritiene che rappresentino una riserva di cellule non ancora differenziate.



L'attività endocrina della adenoipofisi è controllata da **releasing hormones** (RH) che agiscono sulle cellule dell'adenoipofisi stimolandola in maniera specifica a produrre i rispettivi ormoni. Vengono secreti anche **ormoni inibitori** (IH). Tali ormoni regolatori vengono secreti dai neuroni ipotalamici e migrano in granuli lungo gli assoni percorrendo il peduncolo ipofisario e raggiungendo così i plessi capillari del sistema portale ipotalamo-ipofisario dove vengono liberati. In questo modo arrivano alle cellule dell'adenoipofisi.

La **neuroipofisi** rappresenta il territorio di deposito e secrezione di ormoni sintetizzati dai neuroni ipotalamici. Questi sono l'*ossitocina*, il cui rilascio stimola le contrazioni della muscolatura uterina al momento del parto, e la *vasopressina* (ADH, ormone antidiuretico) che ha un'azione vasocostrittrice e un effetto antidiuretico in quanto stimola il riassorbimento di acqua a livello dei dotti collettori del rene. Se quest'ultima non viene prodotta insorge una patologia nota con il nome di *diabete insipido*. La neuroipofisi contiene fibre nervose e tessuto stromale. Lo stroma è costituito da una trama connettivale lassa, ricca di capillari fenestrati.

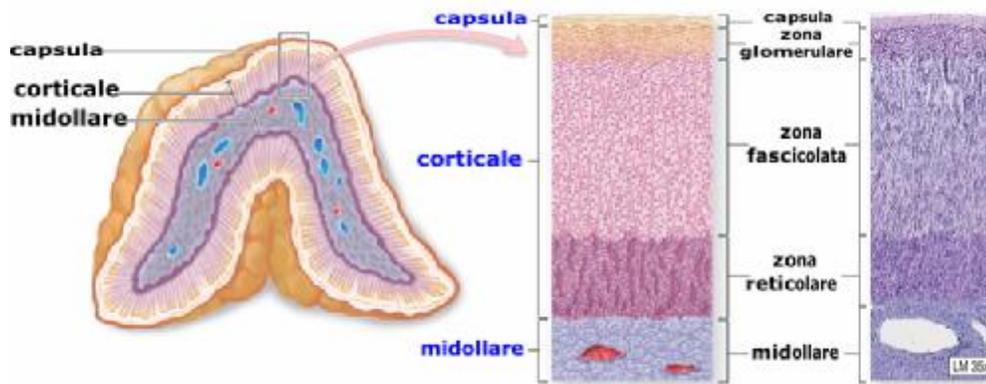
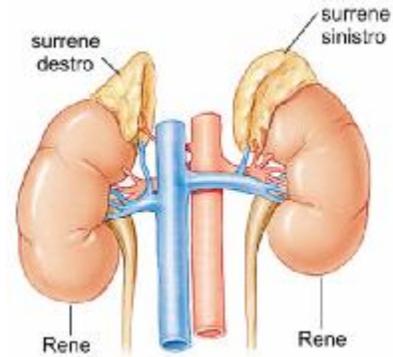


## Ghiandole surrenali

Le ghiandole surrenali sono situate al disopra del polo apicale di ciascun rene. Ciascuna ghiandola surrenale è costituita da due ghiandole endocrine che hanno origine e funzioni diverse: la corticale e la midollare.

La corticale è composta da tessuto ghiandolare cordonale che produce ormoni di natura steroidea (derivati del colesterolo) ed è organizzata in tre zone concentriche.

- Zona glomerulare. È la più esterna, composta da cordoni organizzati a gomitolo, rivestiti da una membrana basale. Costituisce il 15% dell'intera parte corticale. Le cellule da cui è composta sono piccole, poliedriche, con membrane molto interdigitate ed unite tra loro da macule aderenti. Produce *ormoni mineral-corticoidi* (aldosterone) che hanno la funzione di controllare il metabolismo idro-



salino.

- Zona fasciculata. Costituisce l'80% dell'intera parte corticale. È costituita da grandi cellule organizzate in cordoni paralleli tra i quali vi sono ampi sinusoidi.
- Zona reticolare. Presenta cordoni cellulari che si incrociano; le cellule sono più piccole di quelle della zona fasciculata. La zona reticolare, assieme alla zona fasciculata ha la funzione di produrre *ormoni glicocorticoidi* (cortisolo) che controllano il metabolismo glucidico, e *ormoni sessuali* (principalmente deidroepiandrosterone).

La midollare occupa la porzione centrale del surrene ed è circondata dalla corticale. È organizzata in nidi e cordoni di cellule separati da sottili tralci di stroma reticolare con numerosi capillari fenestrati e ampie vene postcapillari. Le cellule che la compongono sono di due tipi:

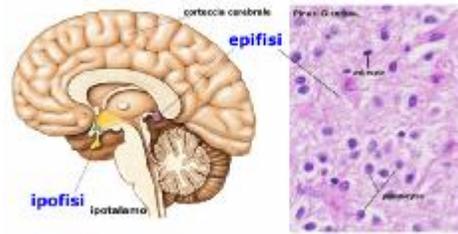
- Cellule simpatiche gangliari.
- Cellule cromaffini. Vengono chiamate così in quanto sono capaci di far precipitare i sali di cromo grazie alla presenza di catecolamine. Possono essere di due tipi, secernenti *noradrenalina*, che presentano granuli con contenuto elettrondenso omogeneo, e secernenti *adrenalina*<sup>11</sup>, che presentano granuli meno voluminosi e con contenuto elettrondenso disomogeneo.

Le cellule simpatiche gangliari hanno giunzioni con le cellule cromaffini. In questo modo con l'arrivo dell'impulso nervoso le cellule rilasciano, per esocitosi, catecolamine.

<sup>11</sup> L'adrenalina è un'ammina biogena con azione vasocostrittrice ed è l'ormone della risposta acuta allo stress.

## Epifisi

L'epifisi è una piccola formazione nervosa che appartiene all'epitalamo (diencefalo) ma che, possedendo attività endocrina, deve essere compresa nell'apparato endocrino. È detta anche *ghiandola pineale*, per la sua forma a pigna. Essa è composta da parenchima organizzato in cordoni di cellule, i **pinealociti**. Queste cellule hanno aspetto dendritico e vi si trovano interposti elementi gliali modificati detti **cellule interstiziali**. Sotto stimolazione del simpatico, i pinealociti emettono una matrice proteica che va incontro a calcificazione. Sotto stimolazione del sistema noradrenergico, sintetizzano, e secernono nel circolo sanguigno, **melatonina** (un derivato della serotonina, dotata di proprietà anti-invecchiamento ed anti-cancro). Questa stimolazione è legata ai cicli luce-buio.

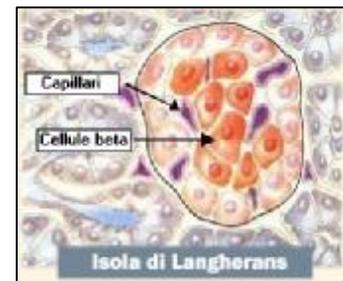
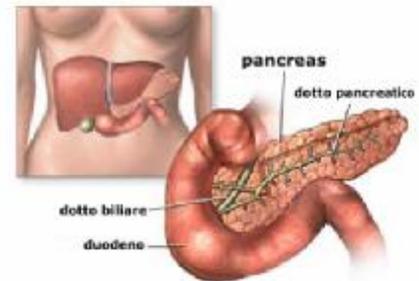


## Isole di Langerhans

Sono cellule endocrine situate nel parenchima esocrino del pancreas. Sono organizzate in raggruppamenti sferoidali molto vascolarizzati, composti da poche cellule fino a raggruppamenti considerevoli che possono raggiungere anche i 500  $\mu\text{m}$  di diametro. Le cellule sono piccole, poligonali, e si dispongono in cordoni separati da una rete capillare.

Tra queste cellule se ne possono riconoscere quattro distinti tipi:

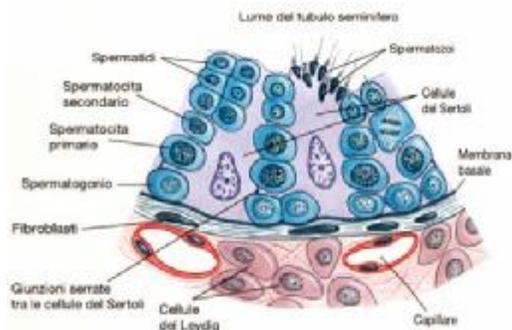
- **Cellule a:** rappresentano circa il 20% e presentano granuli sferici contenenti *glucagone*, un ormone che innalza la glicemia.
  - **Cellule b:** rappresentano circa il 70% e presentano granuli di forma variabile contenenti *insulina*, un ormone che abbassa la glicemia aumentando la permeabilità cellulare, soprattutto delle cellule adipose, di quelle muscolari e degli epatociti. Un deficit di insulina causa il *diabete mellito*.
- **Cellule d:** rappresentano circa il 5-10% e presentano granuli più grandi degli  $\alpha$  che producono *somatostatina*, la quale agisce sulle cellule  $\alpha$  e  $\beta$  inibendo con meccanismo paracrino la secrezione sia dell'insulina che del glucagone.
- **Cellule F:** rappresentano circa il 1-2% e presentano granuli contenenti un polipeptide, il *polipeptide pancreatico (PP)*, che dagli isolotti si distribuisce al pancreas esocrino dove svolge un controllo inibitorio nella secrezione degli acini.



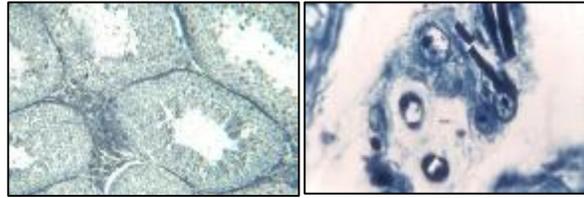
## Ghiandola interstiziale del testicolo

È costituita dalle **cellule di Leydig**, organizzate in piccoli gruppi disposti nell'interstizio fra i tubuli seminiferi. Queste cellule hanno un diametro di 20  $\mu\text{m}$  ed una forma poliedrica.

Secernono gli **ormoni androgeni**, di tipo steroideo, tra i quali il più importante è rappresentato dal **testosterone**, indispensabile per la spermatogenesi e per il differenziamento ed il mantenimento dei caratteri sessuali secondari del maschio. Le cellule di Leydig



sono poligonali, con citoplasma eosinofilo granuloso contenente goccioline lipidiche, con un nucleo vescicolare circolare. Hanno un abbondante reticolo endoplasmatico liscio (REL), che spiega l'acidofilia citoplasmatica, attivamente coinvolto nella sintesi ormonale. Contengono inoltre spesso delle strutture cristalliformi chiamate *cristalli di Reinke*.



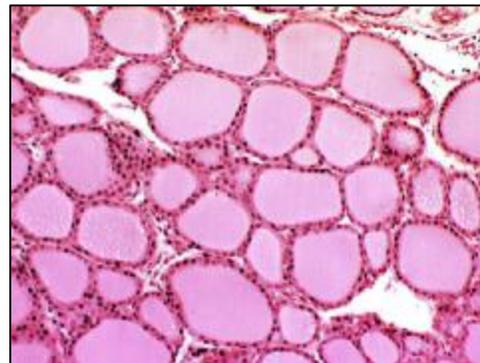
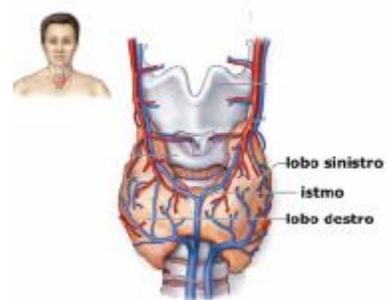
### Tiroide

La tiroide è una ghiandola follicolare avvolta da una capsula connettivale, dalla quale travate di tessuto connettivo si spingono in profondità trasportando vasi e nervi. Intorno ad ogni follicolo è presente un ricco plesso sanguifero e linfatico.

I follicoli sono costituiti da un epitelio cubico semplice che poggia su di una lamina basale. All'interno della cavità follicolare è contenuta la colloide, costituita da *tireoglobulina*.

La parete della tiroide è costituita da due tipi di cellule: da delle **cellule follicolari** che producono, glicosilano e rendono iodinata la *tireoglobulina* che viene poi riversata nella cavità del follicolo, e da delle **cellule parafollicolari**, che producono *tireocalcitonina* la quale provoca un abbassamento della calcemia aumentando il deposito di calcio nelle ossa (ha quindi funzione opposta al paratormone).

Il rilascio da parte dell'ipofisi dell'ormone tireotropo (TSH) provoca una stimolazione della tiroide. Le cellule follicolari fagocitano la *tireoglobulina* iodinata la quale, all'interno della cellula si fonde con dei lisosomi. Il prodotto della digestione, che consiste nella perdita degli aminoacidi iodinati, consiste di due ormoni che vengono rilasciati nel circolo ematico. Questi sono la *tiroxina* ( $T_4$ ) e la *triiodotironina* ( $T_3$ ) ed hanno sia effetti metabolici, in quanto provocano la stimolazione del metabolismo basale (agendo sui mitocondri), che effetti sullo sviluppo e sul differenziamento, in quanto regolano e controllano le sintesi proteiche influenzando il tasso di accrescimento dei tessuti ed il differenziamento. Per questo sono particolarmente importanti durante lo sviluppo embrionale.



### Paratiroidi

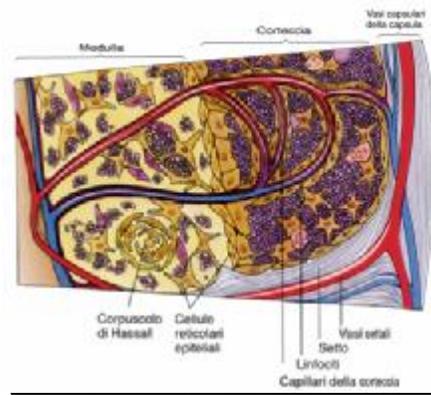
Le paratiroidi sono quattro ghiandole a secrezione endocrina situate posteriormente ai lobi tiroidei, nella regione anteriore del collo. Nel 15-20 % dei casi possono essere sovra o sottonumerarie. Non è infrequente il riscontro di paratiroidi in sede atipica, spesso nel torace, più raramente all'interno della tiroide o addirittura in sedi francamente ectopiche. Dal punto di vista strutturale sono divise in lobuli costituiti da cordoni di *cellule principali* e *ossifile*, supportate da un tessuto connettivo lasso, composto principalmente da adipociti.

Le **cellule principali** sono piccole e rotondeggianti, hanno un nucleo centrale ed un citoplasma che può avere un aspetto chiaro, pallido o scuro, a seconda del loro stato funzionale. Infatti, una cellula in attiva secrezione avrà un ricco apparato del Golgi, numerose vescicole e piccoli granuli che rendono il citoplasma più scuro, rispetto ad una cellula inattiva che avrà un citoplasma chiaro. Le cellule principali intervengono nella regolazione



dell'omeostasi del calcio-fosforo attraverso la sintesi e il rilascio, in maniera pulsatile, di una proteina detta *paratormone* (PTH), con funzione opposta a quella della calcitonina (prodotta dalle cellule follicolari dell'ipotiroidite).

Le cellule ossifile sono lievemente più grandi rispetto alle precedenti, con un nucleo più piccolo, anch'esso centrale, e con un citoplasma ricchissimo in mitocondri. Questi conferiscono alla cellula una intensa eosinofilia, che le rende riconoscibili. Queste cellule possono essere sparse nel contesto del parenchima ghiandolare o proliferare e costituire dei veri e propri noduli ossifili.



## Reni

Il rene svolge un importante ruolo nella regolazione della pressione arteriosa. Quando si verifica un calo di pressione o una diminuzione del volume del sangue circolante viene liberata la renina dall'apparato iuxtaglomerulare. Questa agisce su l'*angiotensinogeno*, una proteina plasmatica prodotta dal fegato, trasformandolo in *angiotensina*, la quale, a sua volta viene trasformata, nel fegato, in *angiotensina II*. L'angiotensina 2 induce un aumento di aldosterone (da parte della surrenale) che favorisce il riassorbimento di sodio e di acqua nel rene e aumenta la pressione arteriosa. Il rene produce anche l'*eritropoietina* che stimola la produzione di globuli rossi nel midollo osseo.

## Ovaie

La componente endocrina delle ovaie è rappresentata dai follicoli ovarici, dai corpi lutei e dalle cellule interstiziali.

I follicoli, per effetto dell'FSH prodotto dall'ipofisi crescono (per proliferazione delle cellule follicolari) ed iniziano a secernere ormoni estrogeni (estradiolo) responsabili dei caratteri sessuali secondari e della fase rigenerativa dell'endometrio uterino.

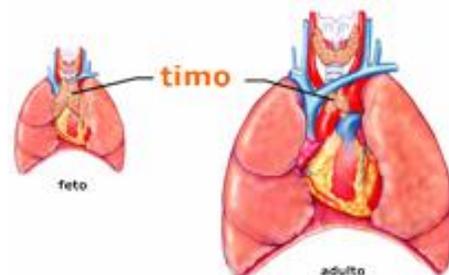
Successivamente, per effetto dell'LH ipofisario, alcune cellule della granulosa (del follicolo) si ipertrofizzano e secernono piccole quantità di progesterone, che provoca la maturazione dell'ovocita e, assieme all'LH, induce l'ovulazione.

Una volta avvenuta l'ovulazione, il follicolo si collassa e si sviluppa una nuova struttura endocrina transitoria denominata **corpo luteo**, capace di secernere elevate quantità di progesterone e di estrogeni. Se dopo l'ovulazione non avviene la fecondazione, il corpo luteo regredisce e smette di produrre progesterone. Se, invece, avviene la fecondazione, il corpo luteo continua a produrre progesterone.

Le cellule interstiziali dell'ovaio, sono equivalenti alle cellule del Leydig dell'uomo e come queste, producono androgeni.

## Timo

Il timo è un organo "transitorio", a forma di piramide, situato nel mediastino anteriore (sopra al cuore). È formato da due lobi tenuti assieme da tessuto connettivo. Ciascun lobo è avvolto da una sottile *capsula* connettivale che invia all'interno dei sepiamenti, suddividendo il parenchima in *lobuli*. Nel lobulo si distinguono una parte periferica, detta *corticale*, ed una parte centrale, detta *midollare*. Nei preparati istologici, la corticale appare più scura perché le cellule sono molto addensate; nella midollare, invece, le cellule sono meno stipate.

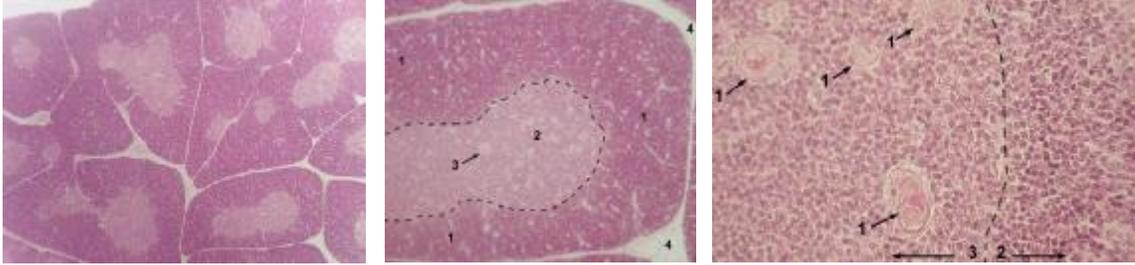


Nel parenchima timico ci sono 3 tipi di cellule:

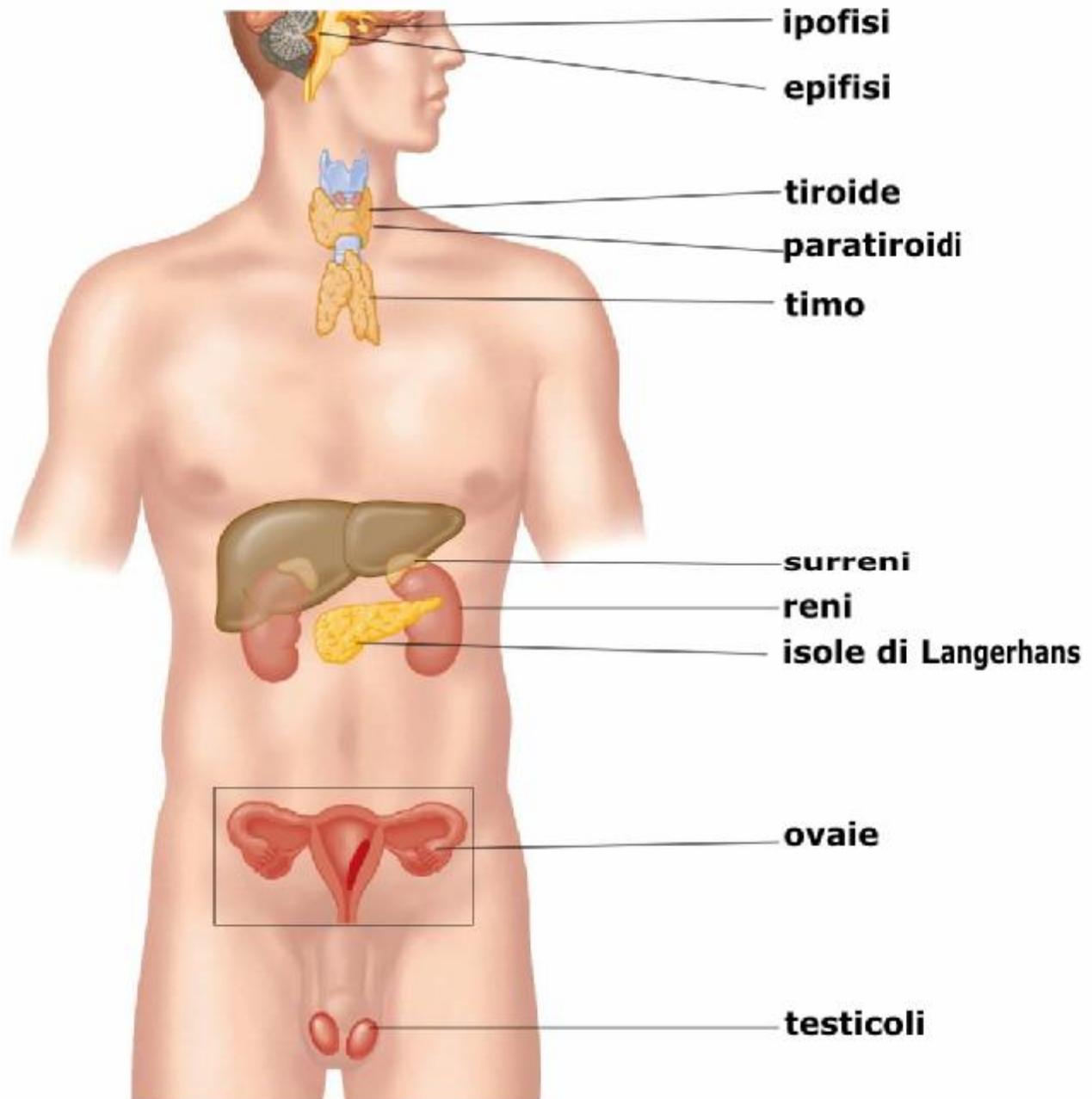
- Le cellule reticolari. Queste, tramite i desmosomi formano una rete tridimensionale, particolarmente evidente nella midollare. Qui, le cellule reticolari assumono un aspetto decisamente epiteliale e si organizzano in strutture tipiche, che presentano una stratificazione "a cipolla" note come corpuscoli di Hassal.

- **I linfociti.** Prendono il nome di timociti e sono particolarmente abbondanti nella corticale. Essi sono morfologicamente indistinguibili dai linfociti presenti in altre sedi, ma presentano particolarità funzionali particolari.
- **I macrofagi.** Sono simili a quelli esistenti in altri organi.

Il timo svolge un ruolo importante nello sviluppo del sistema immunitario, essendo il sito primario che permette la maturazione delle cellule-T. L'organo raggiunge il culmine del suo lavoro nelle ultime fasi della gestazione ed all'inizio della pubertà, quando la maggior parte delle cellule-T formate dureranno per tutta la vita dell'individuo. Con il passare della pubertà l'organo diminuisce in forma ed efficienza. L'atrofia è dovuta alla circolazione degli ormoni sessuali, per questo in un adulto castrato fisicamente o chimicamente si ha un ingrossamento del timo.



# Ghiandole endocrine

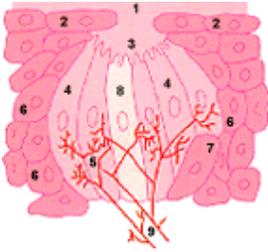


## IL TESSUTO EPITELIALE SENSORIALE

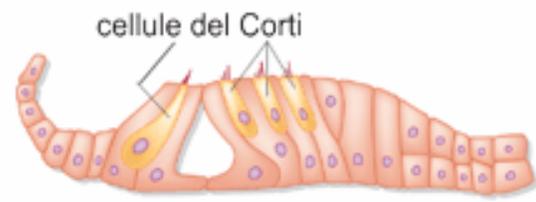
Il tessuto epiteliale di sensoriale è rappresentato da cellule epiteliali specializzate, provviste di recettori mediante i quali ricevono particolari stimoli. Queste cellule sono dislocate tra le cellule degli epiteli di rivestimento. Non sono cellule nervose (infatti, non hanno l'assone) e non vanno confuse con le cellule sensoriali nervose periferiche! Tuttavia, sono avvolte dalle espansioni terminali di fibre nervose appartenenti a neuroni di senso (il cui corpo cellulare ha sede nei gangli cerebro-spinali).

Esempi di cellule epiteliali sensoriali sono le cellule gustative, le cellule acustiche dell'organo del Corti, le cellule delle creste e delle macule acustiche.

cellule gustative (4)



Papilla gustativa



Organo del Corti

# IL TESSUTO CONNETTIVO

Il connettivo è un tessuto composto da cellule diverse per forma e funzione, separate da una sostanza intercellulare. Il termine "connettivo" sott'intende la funzione principale di questo tessuto che serve, infatti, a connettere vari tipi di tessuto per formare gli organi e gli apparati. Le funzioni di questo tessuto sono però molto più numerose e tutte molto importanti. Le principali funzioni sono:

- **funzione meccanica** (di sostegno)
- **funzione trofica** (per i capillari sanguigni che si risolvono proprio nei tessuti connettivi)
- **funzione di difesa verso i microbi** (sia di tipo passivo - meccanica – che attiva - dovuta alla presenza di cellule specifiche per questa funzione).

## SOSTANZA INTERCELLULARE

È la componente caratterizzante del tessuto connettivo. Essa è formata da due componenti:

- **Le fibre connettivali:** strutture proteiche o glicoproteiche allungate, resistenti alla trazione e ben visibili al microscopio.
- **La sostanza fondamentale amorfa:** ha una sua colorabilità ma, al contrario delle fibre connettivali, non ha una forma propria<sup>12</sup>. È ciò che si trova fra le fibre a riempire lo spazio lasciato libero tra le cellule.

## Fibre connettivali

A loro volta le fibre connettivali sono di tre tipi: 1) collagene, 2) reticolari 3) elastiche.

### Le fibre collagene

Sono le più diffuse e sono costituite da collagene, una proteina che da sola, costituisce circa 1/5 del peso totale dell'organismo. Da un punto di vista istologico le fibre collagene appaiono come filamenti allungati rettilinei o appena ondulati, acidofili (per la loro ricchezza in proteine si colorano molto bene con coloranti acidi)<sup>13</sup> e birifrangenti al microscopio a luce polarizzata<sup>14</sup>. L'unità di base del collagene è la molecola di tropocollagene. Il tropocollagene risulta formato da 3 catene proteiche (che possono essere di tipo  $\alpha_1$  oppure  $\alpha_2$ ) avvolte tra loro a formare una tripla elica. Più molecole di tropocollagene si uniscono tra loro per formare filamenti sottili (60-100nm) detti microfibrille e più microfibrille si aggregano (a fasci) a formare la fibrilla (0.2 micron) e più fibrille a formare le fibre collagene. In alcune strutture anche le fibre collagene possono aggregarsi a formare i fasci di fibre collagene (come avviene nei tendini).

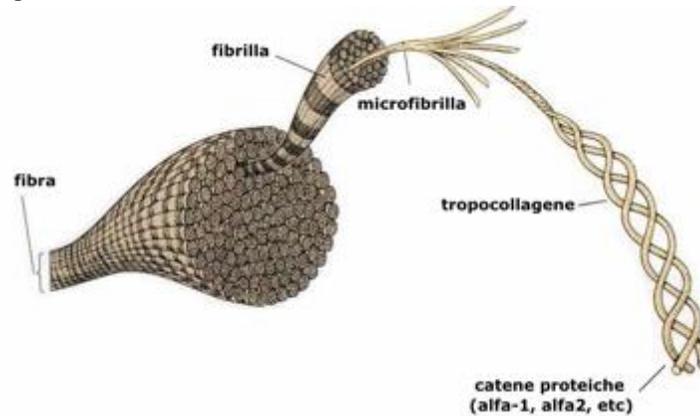
<sup>12</sup> Il termine "amorfo" si riferisce a qualcosa che è privo di una propria struttura istologica.

<sup>13</sup> Esiste anche un modo più specifico di colorare le fibre collagene con una reazione che ha valore istochimico e che si chiama Van Gieson: questa colorazione impiega un colorante, la fuxina acida, che in apposite condizioni di pH è selettivo per il collagene e lo colora in rosso.

<sup>14</sup> Un fascio di luce che emerge da una sorgente luminosa (come la lampada di un microscopio) è costituita da componenti luminose che vibrano su piani diversi. Se si fa passare la luce attraverso un prisma polarizzatore da esso emerge soltanto un fascio di luce, quello che vibra parallelamente alle fibre del prisma stesso. Il fascio di luce che emerge è un fascio di luce polarizzata. La luce polarizzata può essere utilizzata per illuminare dei campioni da esaminare. Se questi non hanno proprietà birifrangenti essa li attraversa senza essere deviata. Mettendo, al di sopra del campione un secondo prisma polarizzatore disposto in modo che le sue "maglie" risultino perpendicolari a quelle del primo, si avrà che il fascio di luce polarizzata viene arrestato e all'oculare del microscopio si vede buio. Alcune strutture biologiche (quelle che hanno una sequenza chimica ripetitiva) sono in grado di deviare il fascio di luce polarizzata. Queste strutture vengono definite birifrangenti perché il fascio di luce polarizzata viene scomposto in due fasci distinti: un fascio ordinario che grossomodo continua a vibrare lungo il piano della luce polarizzata ed un fascio straordinario ruotato di 90°. Quando un fascio di luce polarizzata attraversa un campione birifrangente una delle due risultanti, il fascio straordinario, riesce a valicare le maglie del filtro analizzatore (che è ruotato di 90° rispetto al piano della luce polarizzata) e in questo modo all'oculare è possibile vedere l'immagine. Pertanto, se illuminando un campione con un fascio di luce polarizzata si riesce a vedere un'immagine nonostante il filtro analizzatore, vuol dire che il campione presenta il fenomeno della birifrangenza. L'occhio umano non percepisce differenze e valuta la luce polarizzata esattamente come il resto della luce.

In base alle diversità molecolari tra le varie catene  $\alpha$  delle molecole del tropocollagene si possono distinguere diversi tipi di collagene:

- **Collagene di tipo I.** È il collagene di più frequente riscontro (90%); lo si trova nei tessuti ossei, nel derma e nei tendini ed ha la tendenza a formare microfibrille collagene piuttosto grandi (20-100 nm di diametro).  
È formato da una molecola di tropocollagene composta da due catene  $\alpha_1$  (identiche e prodotte da uno stesso gene) ed una catena  $\alpha_2$  (prodotta da un altro gene).

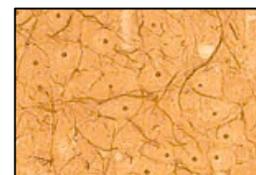


- **Collagene di tipo II.** Lo si ritrova nella cartilagine ialina; forma delle microfibrille piccole (10-20 nm), con scarsa tendenza ad aggregarsi.  
È formato da tre catene  $\alpha_1$  che non sono, però, uguali alle catene  $\alpha_1$  del collagene I e derivano da un altro gene.
- **Collagene di tipo III.** Lo si ritrova nelle fibre reticolari dei vasi sanguigni e nel derma. Forma microfibrille collagene piuttosto piccole (20 – 40 nm).  
È formato da tre catene  $\alpha_1$  diverse sia da quelle di tipo 1 che da quelle di tipo 2, con la caratteristica di essere maggiormente glicosilate rispetto ai collagene di tipo I e II. Questo gli conferisce la caratteristica della PAS-positività e dell'argirofilia (come i carboidrati).
- **Collagene di tipo IV.** Lo si ritrova nelle membrane basali. Non è un collagene fibrillare in quanto le tropofibrille non tendono a formare microfibrille, al massimo si aggregano lateralmente a formare delle microfibrille molto sottili (2-3 nm), che si organizzano in un feltro tridimensionale.  
È fatto da una molecola di procollagene lunga anche il doppio rispetto a quella di tropocollagene perché ha degli extrapeptidi alle due estremità.

Quelli appena descritti sono i collagene più diffusi ma sono stati identificati addirittura dodici tipi di collagene. Dal quinto in poi, però, sono collagene presenti in percentuali molto basse, che hanno funzione di legare insieme le fibre collagene o garantire la coesione col tessuto epiteliale o cementare insieme le microfibrille a formare le fibrille e unire queste ultime a formare strutture di ordine superiore.

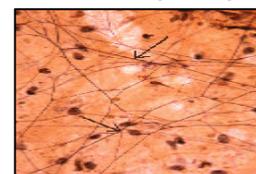
### Le fibre reticolari

Sono formate da collagene di tipo III (che è di tipo fibrillare). A differenza delle fibre collagene, le fibre reticolari non decorrono parallele ma tendono ad emettere numerose collaterali che si confondono tra loro formando una struttura a rete che offre il sostegno alle cellule circostanti.



### Le fibre elastiche

Hanno caratteristiche diverse dalle due precedenti perché non sono formate da tropocollagene. Esse sono formate da 2 componenti: una componente amorfa, l'elastina (la principale responsabile delle proprietà elastiche delle fibre stesse) e sottili fibrille (10-15 nm) disposte parallele le une alle altre e composte da una glicoproteina, la fibrillina (che di per sé la fibrillina non ha proprietà elastiche). Le fibre elastiche possono trovarsi sparse, insieme agli altri tipi di fibre, in certi tessuti connettivi come il derma o lo stroma dei tessuti erettili, oppure possono trovarsi riunite a formare il cosiddetto **tessuto elastico**, presente, per esempio, a livello della parete dei vasi arteriosi.



Le fibre elastiche sono estensibili fino ad un paio di volte la loro lunghezza a riposo e possono ritornare alla loro posizione originaria una volta che sia venuta meno la forza che le ha distese.

Il decorso di queste fibrille non è rettilineo e lievemente ondulato come quello delle fibre collagene, ma serpiginoso.

Il contenuto in fibre elastiche tende a diminuire con l'età a causa dei radicali liberi dell'ossigeno: diminuisce di conseguenza l'elasticità dei tessuti contenenti queste fibre.

## Sostanza fondamentale amorfa

Costituisce un gel compatto nel quale sono immerse le fibre connettivali. È costituita da

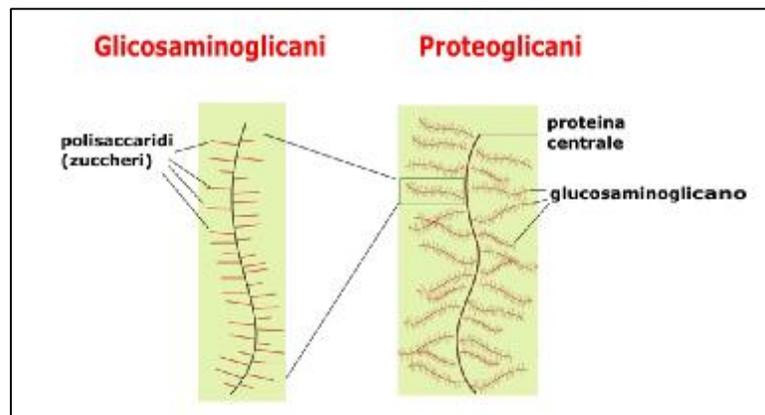
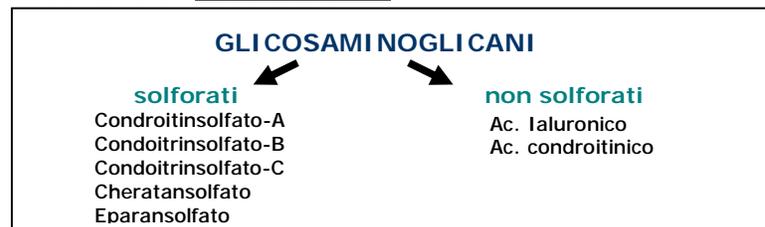
- glicosaminoglicani (GAG), macromolecole di origine glucidica chiamate,
- proteoglicani, associazioni di GAG con proteine,
- glicoproteine,
- acqua e soluti (ioni, aminoacidi, carboidrati, acidi grassi, gas respiratori, ecc.). La presenza di acqua legata alle macromolecole conferisce la caratteristica di incomprimibilità.

I glicosaminoglicani sono lunghi polimeri (il polimero è la ripetizione di un'unità) in cui si ripetono unità disaccaridiche (cioè costituite da 2 zuccheri). Si dividono in due categorie, solforati e non solforati. Appartengono ai solforati il condroitinsolfato-A, B e C, il cheratansolfato e l'eparansolfato. Appartengono ai non solforati l'acido ialuronico e l'acido condroitinico. Il più comune e diffuso dei GAG è l'acido ialuronico.

I proteoglicani sono costituiti da numerosi glicosaminoglicani legati ad una proteina centrale che funge da "scheletro"; più proteoglicani possono inoltre unirsi intorno ad una molecola di acido ialuronico centrale, formando delle strutture di ordine superiore definite aggregati (o complessi) proteoglicanici, che sono fra le molecole organiche più grandi esistenti in natura.

I proteoglicani sono soggetti a processi di invecchiamento che riguardano soprattutto i condroitinsolfati e che sono dovuti principalmente alla formazione in sede locale di metaboliti tossici dell'ossigeno quali i radicali liberi; essi provocano la progressiva riduzione dell'attitudine della sostanza fondamentale a trattenere acqua nel tessuto connettivo. Le persone anziane, infatti, hanno tessuti più disidratati e meno elastici di un giovane.

Le glicoproteine sono molecole più piccole dei proteoglicani con una componente proteica relativamente più abbondante rispetto a quella polisaccardica.



## COMPONENTE CELLULARE

Oltre che dalla sostanza intercellulare, il tessuto connettivo è composto anche da cellule di vario aspetto e funzione. Tutte le cellule del connettivo derivano da un tessuto embrionale che fa da matrice per tutti i connettivi e che si chiama **mesenchima**. Le cellule del mesenchima sono cellule dotate di un'elevata capacità proliferativa che si possono differenziare secondo linee molto diverse. Le cellule del connettivo possono essere divise in due categorie:

- le **cellule autoctone** che derivano dalle cellule mesenchimali che stanno nel tessuto connettivo stesso;
- le **cellule immigrate**, sono anch'esse di origine mesenchimale ma il loro precursore mesenchimale non sta nel connettivo, ci arriva "migrando" dal sangue.

### Le cellule autoctone

Le cellule autoctone sono 4: Cellule mesenchimali, Fibroblasti, Fibrociti, Cellule adipose.

#### Cellule mesenchimali

Alcune cellule mesenchimali permangono indifferenziate anche nel connettivo adulto dove sono riconoscibili per alcuni aspetti particolari (nucleo a cromatina dispersa e citoplasma con pochi organuli rappresentati essenzialmente da ribosomi liberi). Negli elementi mesenchimali non è infrequente notare il procedere di fenomeni di mitosi. Sono quindi cellule capaci di proliferare, la cui funzione è quella di fungere da elementi staminali per le cellule autoctone. Dalla differenziazione delle cellule mesenchimali originano le altre cellule autoctone.



#### Fibroblasto

Il fibroblasto è una cellula poliedrica con un grosso nucleo rotondo od ovale e con un nucleolo molto sviluppato (che ci indica un'attiva produzione di ribosomi). Il citoplasma è basofilo (che ci indica la presenza di uno sviluppato apparato proteo sintetico). Il fibroblasto è il principale produttore dei componenti della sostanza intercellulare: è capace di sintetizzare tutti e tre i tipi di fibre connettivali ed è capace di produrre anche altri elementi, quali proteoglicani e glicoproteine.

Sulla superficie del fibroblasto ci sono gli enzimi necessari per la maturazione del procollagene a tropo collagene (che porta alla formazione delle micro fibrille).

I fibroblasti sono presenti e ben visibili per tutto il tempo dell'accrescimento corporeo. In un individuo adulto è piuttosto raro trovarne, salvo i casi in cui c'è bisogno di produrre nuovo tessuto connettivo (per esempio nel tessuto cicatriziale delle ferite). Se non ci sono condizioni simili, il fibroblasto entra in una fase di quiescenza e si trasforma in un fibrocita.



#### Fibrocita

Il fibrocita è la versione quiescente del fibroblasto. Rispetto a quest'ultimo è piccolo, ha un aspetto affusolato, il nucleo più schiacciato (a forma di bastoncino), la cromatina meno condensata (perché la sintesi proteica è minima), poche cisterne di RER (apparato proteosintetico poco sviluppato). ritiene che il fibrocita mantenga una piccolissima attività di sintesi di glicosamminoglicani e glicoproteine che servono al mantenimento dell'omeostasi della sostanza intercellulare.



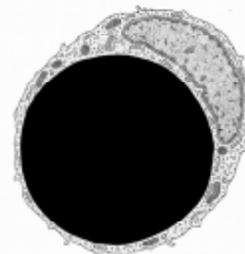
più

Si

#### Adipociti o cellule adipose

Le cellule adipose sono cellule con funzione di deposito dei grassi; questi si trovano all'interno del citoplasma, accolti in un solo grande vacuolo (*adipocita bianco*) o in più vacuoli (*adipocita bruno*).

Gli adipociti bianchi, che ritroviamo nel cosiddetto **tessuto adiposo bianco**, sono cellule giganti, con un calibro di 100-150  $\mu\text{m}$ . La gran parte del volume è occupata da un vacuolo lipidico che schiaccia alla periferia il citoplasma con il nucleo (a mo' di anello con castone). Nei preparati istologici ottenuti con i metodi comuni (per es. E&E) che prevedono l'utilizzo di alcoli per disidratare il tessuto ed includerlo nella paraffina, la disidratazione rimuove totalmente il vacuolo lipidico, per cui la cellula adiposa appare come un buco bianco. Al microscopio elettronico l'adipocita bianco presenta un sottile alone citoplasmatico con mitocondri e tubuli di reticolo endoplasmatico liscio, che sono due organuli notoriamente coinvolti nei processi di sintesi lipidica. Il citoplasma dell'adipocita bianco e la sua membrana mostrano numerose vescicole di pinocitosi che si ritiene siano coinvolte nel processo di assunzione del materiale lipidico. Curiosamente, l'adipocita ha un rivestimento di membrana basale che l'avvolge completamente e che ha la funzione di offrire un supporto alla cellula che è fragile a causa dello scarso citoplasma. Nella parte centrale del citoplasma è contenuto il grosso vacuolo lipidico che non è delimitato da membrana in quanto i lipidi, in ambiente acquoso, tendono spontaneamente a rimanere separati.

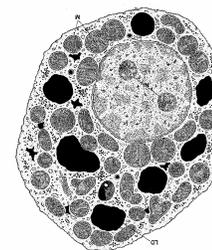


Il processo di assorbimento dei lipidi è complesso. Sulla superficie delle cellule intestinali ci sono degli enzimi (dette lipasi) che spezzano i trigliceridi in glicerolo ed acidi grassi. Questi due componenti vengono assunti dalle cellule dell'intestino e trasformati (a livello del REL) nuovamente in trigliceridi. Le cellule intestinali non hanno la funzione di deposito ed i trigliceridi non possono essere rilasciati nel sangue così come sono perché formerebbero degli emboli, cioè grosse gocce di grasso che bloccherebbero la circolazione di sangue. Per questo motivo, all'interno della cellula intestinale, i trigliceridi vengono uniti a delle particolari proteine (**apoproteine**) che hanno una faccia convessa idrofila ed una faccia concava idrofoba. Le apoproteine vengono montate a formare una sorta di guscio sulle gocce di trigliceridi. Nell'insieme, queste particelle proteiche esternamente e composte da grasso internamente, vengono dette **chilomicroni**. Sotto questa forma i trigliceridi possono viaggiare nei fluidi biologici. Oltre ai chilomicroni nel sangue si trova una seconda quota di trigliceridi provenienti dal fegato. Il fegato opera una sintesi propria (endogena) dei trigliceridi e li esporta sottoforma di una particella simile al chilomicrone ma più piccola, formata da un nucleo di trigliceridi avvolti da un manto di apoproteine; questa componente epatica di trigliceridi di sintesi endogena è indicata con la sigla **VLDL** (Very Low Dense Lipoprotein). I chilomicroni e le VLDL fanno parte della famiglia delle **lipoproteine**. Entrambe queste forme di trasporto dei trigliceridi raggiungono, tramite il torrente circolatorio, il tessuto connettivo e vengono depositate nelle cellule adipose. L'endotelio dei capillari che si trovano in prossimità delle cellule adipose possiede enzimi capaci di disgregare i chilomicroni e le VLDL e di spezzare i trigliceridi in glicerolo ed acidi grassi. L'adipocita, poi, tramite i processi di endocitosi, capta questi elementi e risintetizza nuovamente i trigliceridi che si accumulano nel vacuolo centrale della cellula. Nel momento in cui l'organismo ha bisogno di energia l'adipocita bianco compie il processo opposto: prende trigliceridi dal vacuolo, li scinde a glicerolo ed acidi grassi e questi vengono poi immessi in due diverse vie metaboliche per produrre energia.

Il processo di deposizione o di utilizzazione dei trigliceridi da parte degli adipociti è un processo regolato in maniera molto fine da meccanismi nervosi e da meccanismi endocrini. Per esempio, la deposizione di grasso a livello degli adipociti è comandata dall'insulina. Risultano invece lipolitici altri ormoni come il glucagone e l'adrenalina. Un altro ormone lipolitico è rappresentato dagli ormoni tiroidei T3 e T4 che aumentano il metabolismo cellulare. In determinati momenti dello sviluppo, la deposizione dei lipidi negli adipociti può essere comandata anche dagli ormoni sessuali. Al momento della pubertà, gli estrogeni svolgono una potente azione promuovente la deposizione dei lipidi. È una delle ragioni per cui si modellano alcuni caratteri sessuali della donna come le mammelle ed i fianchi.

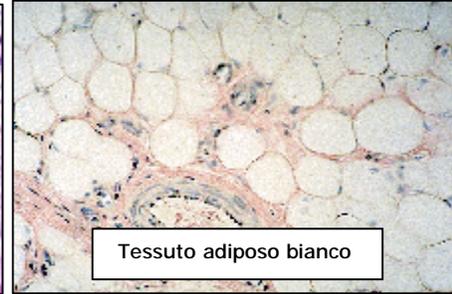
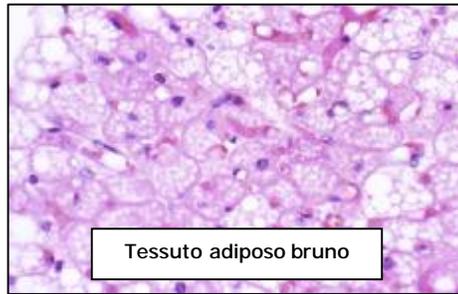
Gli adipociti bruni (plurivacuolati) sono molto più rari degli adipociti bianchi. A differenza degli adipociti bianchi, i vacuoli di grasso non si fondono ma rimangono separati. Il nucleo è localizzato in posizione centrale o lievemente eccentrica. Gli adipociti bruni si ritrovano aggregati insieme a formare una particolare varietà di tessuto che si chiama **tessuto adiposo bruno**. Questo tipo di tessuto è possibile ritrovarlo (nel soggetto adulto) solo in certe sedi, quali come la sede interscapolare ed il mediastino.

L'adipocita bruno è dotato di una particolare molecola proteica detta **termogenina**. Questa proteina, localizzata a livello dei mitocondri, genera la dissociazione tra i fenomeni ossidativi ed i processi fosforilativi dei mitocondri. In conseguenza di ciò l'energia prodotta dai processi ossidativi non viene utilizzata per produrre ATP ma viene dissipata sotto forma di calore, per mantenere l'omeostasi termica dell'organismo. Non solo, sembra che gli adipociti bruni bruciano gran parte del surplus lipidico assunto con gli alimenti tanto che certe forme di obesità sono riconducibile ad un'involuzione completa del tessuto adiposo bruno.



Gli adipociti bruni sono abbondanti nel feto subito prima della nascita e si ritiene che svolgano una funzione importante al momento del parto quando il neonato passa dai circa 38°C dell'utero materno ai circa 25°C dell'ambiente esterno. Per contrastare questa improvvisa

variazione della temperatura il neonato attiva tutti gli adipociti bruni che con la loro termogenesi lo aiutano ad affrontare lo shock termico. Nel corso di questo fenomeno gran parte del tessuto adiposo bruno si esaurisce e gli adipociti involgono per rimanere solo nelle sedi mediastinica ed interscapolare dove mantengono un ruolo nonostante la loro esiguità numerica.



## Le cellule immigrate

Sono quelle cellule che provengono da precursori presenti nel sangue e che si differenziano pienamente nel tessuto connettivo. Esse comprendono: i macrofagi, i mastociti, le plasmacellule ed i melanofori.

### Macrofagi

I macrofagi sono cellule che svolgono un ruolo molto importante nelle risposte immunitarie. La loro funzione principale è la fagocitosi, cioè inglobare nel loro citoplasma particelle estranee e microrganismi per distruggerli.

Il macrofago è una cellula molto voluminosa (può raggiungere i 30  $\mu\text{m}$  di diametro), ricca di organuli, con un nucleo in posizione centrale contenente cromatina dispersa (in quanto vi sono numerosi i geni attivi), citoplasma tenuemente basofilo (per la presenza di abbondanti cisterne di RER) ed un ampio apparato di Golgi e numerosi lisosomi.

La forma del macrofago è variabile (può essere allungata quando sta emettendo lo pseudopodio, può essere poliedrica nel momento in cui si muove di meno o, ancora, può apparire stellata).

L'elemento distintivo dei macrofagi è la presenza di due marcatori di membrana:

- il recettore per il frammento costante (Fc) delle immunoglobuline (le immunoglobuline sono gli anticorpi: hanno la forma di una Y il cui "piede", capace di legare l'antigene, è detto frammento costante);
- il recettore per il frammento 3b del complemento (il complemento è costituito da una serie di proteine del plasma che si attiva in numerose circostanze correlate con i fenomeni di difesa; uno dei frammenti di queste proteine si chiama  $\text{C}_3\text{b}$  ed ha la capacità di ingranare con questo recettore del macrofago).

La cellula progenitrice dei macrofagi, come peraltro di tutte le altre cellule del sangue, è la *cellula staminale multi potente* presente nel midollo osseo. Questa si differenzia in vari stipiti cellulari tra cui quello che dà origine al **monoblasto**. Quest'ultimo lascia il midollo e si riversa nel torrente circolatorio dove prende il nome di **monocita**. I monociti hanno un nucleo reniforme o a fagiolo e un citoplasma finemente granulare contenente lisosomi e vacuoli fagocitici.

Dal sangue i monociti migrano nei tessuti e maturando si trasformano in macrofagi. Quindi i monociti e i macrofagi tissutali rappresentano due stadi di uno stesso tipo di cellula.

Nella sede di migrazione i macrofagi assumono caratteristiche morfologiche diverse a seconda del tessuto nel quale si sono localizzati:

- cellule di Kupffer à nel fegato
- Cellule gliali à nel sistema nervoso centrale
- Macrofagi alveolari à nel polmone
- Macrofagi degli organi emopoietici e linfatici à negli organi deputati alla produzione e maturazione delle cellule del sangue
- Macrofagi tissutali à nei tessuti connettivi

- **Macrofagi liberi delle sierose** → che si trovano a livello delle membrane sierose (pericardio, peritoneo, ecc.) su cui si spostano rimuovendo tutto ciò che non deve trovarsi lì (cellule morte, batteri, cristalli di proteine che si formano a seguito di fenomeni infiammatori, ecc).
- **Periciti** → cellule che si trovano attorno all'endotelio dei vasi sanguigni di piccolo calibro (capillari e venule), alcune con funzione contrattile, altre con funzione fagocitaria (sono deputati al controllo di ciò che passa dal sangue verso i tessuti).
- **Cellule accessorie** → una categoria di fagociti capaci di svolgere la funzione di aiuto ai linfociti nell'ambito della risposta immunitaria (appartengono a questa categoria le cellule di Langerhans della pelle e le cellule reticolari dendritiche degli organi linfoidi). Nelle cellule accessorie la funzione fagocitaria è piuttosto scarsa. La fagocitosi serve soprattutto per elaborare gli antigeni inglobati e presentarli ai linfociti che vengono così stimolati a produrre una risposta immunitaria specifica.

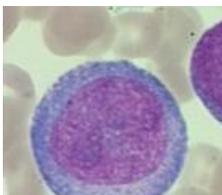
La fagocitosi costituisce la caratteristica principale del macrofago. Essa può essere di due tipi: aspecifica e specifica.

La **fagocitosi aspecifica** è un tipo di fagocitosi meno efficiente e che richiede un certo tempo; essa si verifica nei confronti di particelle inerti ed è attuata, per esempio, dai macrofagi alveolari dei polmoni che fagocitano le particelle di carbone sospese nell'aria che inaliamo.

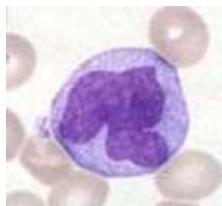
La **fagocitosi specifica**, invece, è un tipo di fagocitosi mirata, che porta alla distruzione "rapida" di particelle che siano state in grado di stimolare una risposta immunitaria e che pertanto siano state oggetto dell'attenzione da parte di anticorpi.

Un batterio che entra in un organismo ha caratteristiche di antigenicità not-self, in quanto possiede molecole di superficie che l'organismo percepisce come estranee e contro cui l'organismo stesso comincia a produrre anticorpi verso gli antigeni presenti sulla superficie batterica e vi si legano. In conseguenza di ciò (e per certi batteri anche a prescindere dalla presenza di anticorpi) le proteine plasmatiche del complemento si attivano, producendo il frammento C<sub>3b</sub>, il quale si infila nella membrana del batterio e, insieme agli anticorpi, la "decora". Poiché sulla superficie dei macrofagi ci sono dei recettori per gli anticorpi (specialmente quelli della classe IgG) e per il frammento C<sub>3b</sub>, quando il macrofago viene in contatto con il batterio (o a qualsiasi altra particella che possieda IgG e/o C<sub>3b</sub> sulla propria superficie) lo fagocita molto velocemente. Dopo essere stato fagocitato dal macrofago, il batterio (o la particella not-self) viene inglobato in un vacuolo eterofagico, su cui convergono le vescicole dei lisosomi che, fondendosi col vacuolo eterofagico, incominciano a digerirne il contenuto. Questa digestione può essere totale o parziale. La digestione è totale quando tutto il materiale inglobato viene digerito (e quindi scompare senza lasciare traccia). La digestione è parziale quando parte del materiale fagocitato (soprattutto materiale lipidico) non può essere ulteriormente digerito e rimane all'interno di un lisosoma terziario dove si ossida (a seguito dei processi di respirazione cellulare) assumendo una colorazione bruna. I materiali non digeriti e colorati (pimentati) prendono il nome di **lipofucine**.

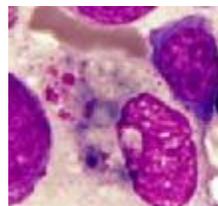
In determinati tessuti la funzione del macrofago è adattata a determinate esigenze fisiologiche: negli organi emocateretici (cioè deputati alla distruzione dei globuli rossi invecchiati), quali la milza, i macrofagi sono implicati nella rimozione dei globuli rossi vecchi. I globuli rossi, tuttavia, possiedono materiali, quali il ferro, che essendo difficilmente assimilabili con



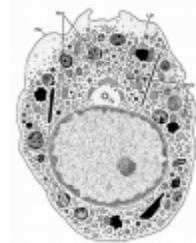
monoblasto



monocita



macrofago



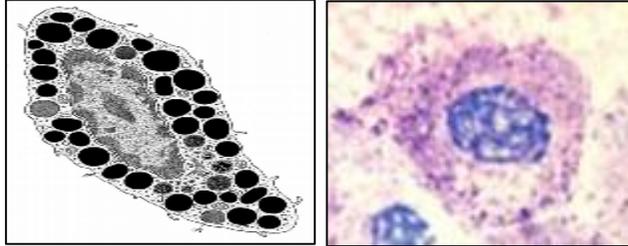
l'alimentazione, devono essere riciclati. All'interno del vacuolo eterofagico c'è una proteina, la **ferritina**, che via via che il ferro viene liberato a seguito della digestione dell'emoglobina, vi si lega e lo mantiene all'interno del macrofago da dove viene ceduto alle cellule della linea produttiva dei globuli rossi.

## Mastociti

Il termine "mastocita" è la traslitterazione in italiano di una parola tedesca (*mastzellen*) la cui radice indica "sostanze nutritive": i mastociti, infatti, possiedono numerosi granuli che, in un primo momento, si riteneva contenessero materiale di riserva nutritiva. In realtà i mastociti non hanno alcuna funzione trofica ma hanno conservato questo nome.

I mastociti hanno una localizzazione particolare nei tessuti connettivi: li ritroviamo attorno ai vasi sanguigni, soprattutto a quelli di scambio come arteriole, capillari e venule.

Al microscopio ottico i mastociti appaiono come cellule piuttosto grandi (30 micron) con una forma ovale, un grosso nucleo rotondo eucromatico localizzato centralmente nella cellula, pochi organuli fra cui alcuni elementi di reticolo endoplasmatico granulare ed un apparato di Golgi piuttosto sviluppato. Tutto il citoplasma è occupato da numerosissimi granuli sferici di circa 0,5  $\mu\text{m}$  di diametro che appaiono molto colorabili quando si usa, ad esempio, il *blu di toluidina*.



I granuli contengono eparina ed altre molecole, tra cui l'istamina. Questo enzima, in quanto tipico del mastocita, è un marker di questo tipo cellulare.

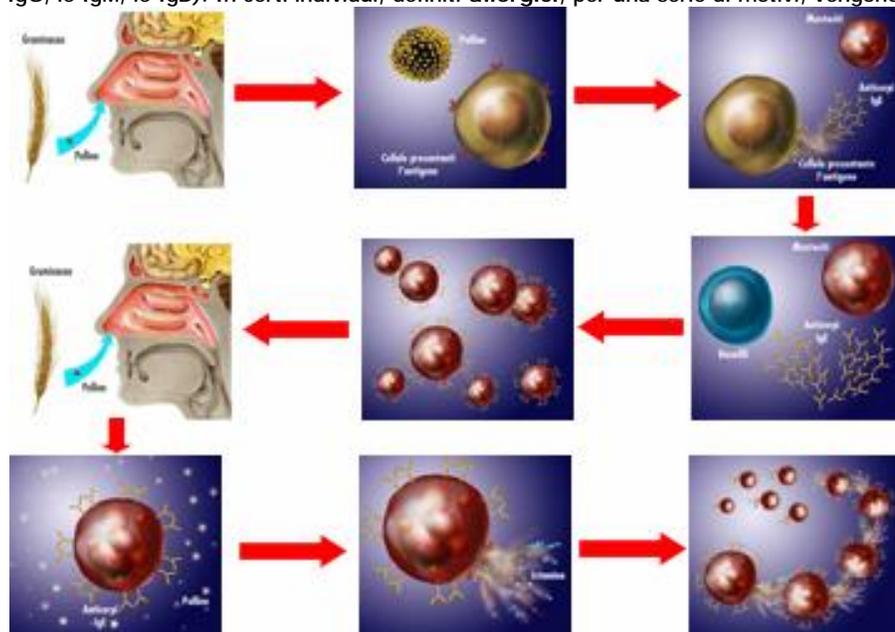
La funzione del mastocita è quella di presiedere agli scambi tra sangue e tessuti, regolando il calibro e la permeabilità dei vasi sanguigni. Infatti, sotto stimoli meccanici, nervosi o endocrini, il mastocita si attiva e libera per esocitosi un certo numero dei propri granuli. Le sostanze in essi contenute, quindi, si diffondono nei dintorni e vanno ad interagire con gli elementi della parete dei vasi sanguigni. L'istamina interagisce con le cellule endoteliali e provoca il loro rilascio, cioè la vasodilatazione e, quindi, aumenta la portata del sangue in un dato distretto. L'istamina, inoltre, interagisce con le molecole dell'endotelio, provocando il distacco delle cellule endoteliali l'una dall'altra; in questo modo si creano delle fessure tra le cellule endoteliali, attraverso le quali ciò che è contenuto nel plasma riesce a passare agevolmente nel tessuto connettivo.

Per quel che riguarda l'eparina, che è una potentissima sostanza anticoagulante, si ritiene che sia implicata nell'impedire che i vari fattori della coagulazione si attivino nel tessuto dove sono giunti in seguito ai fenomeni appena descritti, ostacolando il processo di scambio.

**Riscontri clinici.** Il mastocita possiede recettori di membrana per gli anticorpi, ben diversi, però, da quelli del macrofago. Questi recettori per il frammento costante  $Fc_\epsilon$ , infatti, riconoscono l' $Fc$  di una particolare sottocategoria di immunoglobuline, le IgE. In un individuo sano vengono prodotte quantità molto basse di IgE, prevalendo le altre categorie di anticorpi (come le IgG, le IgM, le IgB). In certi individui, definiti allergici, per una serie di motivi, vengono prodotte molte IgE. Queste si ritrovano nel plasma e, quindi, via via che vengono prodotte, passano nel liquido tissutale dove incontrano i mastociti di cui vanno a saturare i recettori. Questo fenomeno di saturazione dei recettori dei mastociti è detto sensibilizzazione.

Quando i mastociti sensibilizzati vengono a contatto con l'antigene (allergene) che aveva innescato la produzione eccessiva di IgE da parte dei linfociti, si scatena una reazione esplosiva da parte del mastocita. Il contatto con l'antigene provoca una rapidissima e massiva liberazione (per esocitosi) di istamina. Questa, a sua volta, provoca dilatazione dei vasi sanguigni ed aumento della permeabilità.

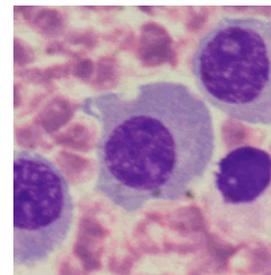
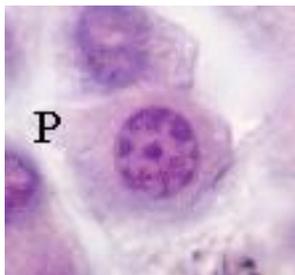
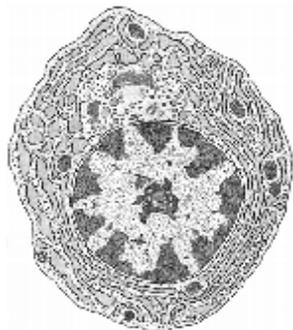
Si viene quindi a creare un arrossamento dovuto alla vasodilatazione e, subito dopo, una condizione di edema, cioè un accumulo di liquido a livello



del tessuto ben al di sopra delle capacità leganti dei proteoglicani, per cui il tessuto aumenta di volume. Se il fenomeno si manifesta a livello della mucosa nasale si ha il raffreddore da fieno (naso chiuso, starnuti e secrezione sierosa). Se avviene a livello cutaneo, il fenomeno provoca l'orticaria (arrossamento rilevato della pelle, associato a prurito ... perché l'istamina è un mediatore della trasmissione nervosa di diverse sensazioni fra cui il prurito). Se avviene a livello dei bronchi si ha l'asma (i bronchi si chiudono ed il soggetto non può respirare).

## Plasmacellule

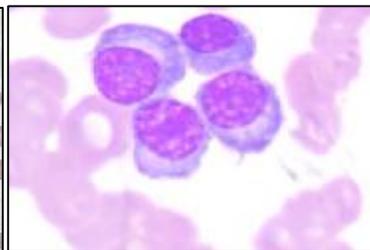
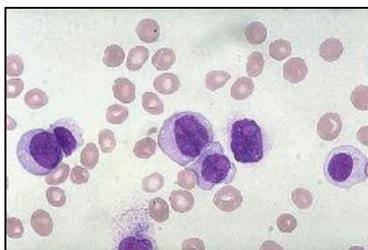
Si tratta di cellule ovali, basofile, con un nucleo sferico e cromatina a zolle con un disegno caratteristico che è quello della ruota di carro, cioè con il nucleolo posto al centro e numerose



zolle disposte radialmente intorno a questo. Questa particolare conformazione del materiale nucleare identifica una plasmacellula anche senza ricorrere a metodi di colorazione.

All'interno della plasmacellula, tramite tecniche di immunohistochimica, è possibile dimostrare la presenza di immunoglobuline. La plasmacellula, infatti, è la cellula che produce le immunoglobuline. Al microscopio elettronico osserviamo una serie di indizi dell'intensa attività sintetica di proteine per l'esportazione: un esteso sviluppo del reticolo endoplasmatico granulare e un apparato del Golgi molto sviluppato.

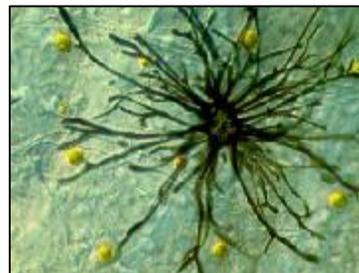
La plasmacellula deriva per differenziazione *in situ* di un linfocita B ed è la principale responsabile della produzione di tutte le classi degli anticorpi che si trovano nel plasma.



## Melanofori

Li troviamo soprattutto negli anfibi e nei rettili ed hanno la funzione di mutare il colore della livrea dell'animale. Nei mammiferi e nell'uomo ci sono pochi melanofori, confinati a tessuti connettivi di particolari distretti (come l'areola dei capezzoli e le zone perigenitali). Sono cellule immigrate nel tessuto connettivo che derivano da un tessuto embrionale apparentato con il tessuto nervoso e chiamato neuroectoderma. Durante lo sviluppo, cellule indifferenziate di neuroectoderma migrano e vanno a localizzarsi nei tessuti connettivi e, successivamente, si differenziano in melanofori.

Il melanoforo maturo ha una forma dendritica, con un corpo cellulare e numerosi prolungamenti che si insinuano nella sostanza intercellulare. All'interno del citoplasma dei melanofori si nota la presenza di granuli di melanina analogamente ai melanociti. Ridistribuendo i granuli di melanina nel proprio citoplasma i melanofori possono far variare il colore della cute come avviene molto chiaramente in alcuni animali come i camaleonti.



## CLASSIFICAZIONE DEI TESSUTI CONNETTIVI

I tessuti connettivi si possono classificare come segue:

- **Connettivi propriamente detti**
  - Forme lasse
    - § Tessuto mucoso
    - § Tessuto reticolare propriamente detto
    - § Tessuto reticolare lamellare (membrana basale)
    - § Tessuto adiposo (bianco e bruno)
    - § Tessuto fibrillare lasso
  - Forme dense
    - § Tessuto fibroso denso (a fasci intrecciati, incrociati e paralleli)
    - § Tessuto elastico
- **Connettivi specializzati**
  - Tessuto cartilagineo
  - Tessuto osseo
  - Tessuti dentari
  - Dentina
  - Cemento
- **Connettivi particolari**
  - Sangue

### Connettivi propriamente detti

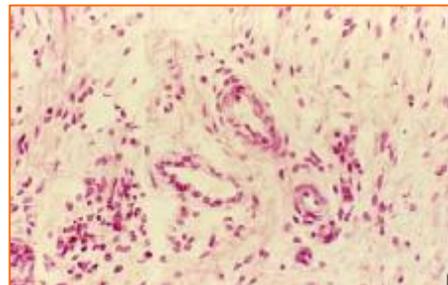
#### Forme lasse

Sono rappresentate da tutti quei tessuti connettivi in cui la sostanza fondamentale o le cellule prevalgono sulla componente fibrosa.

##### Connettivo fibrillare lasso

È il tessuto connettivo più diffuso e costituisce lo stroma di molti organi dove non si limita a penetrare all'interno ma spesso costituisce anche la capsula avvolgente degli stessi.

È elastico e permette quindi alle formazioni che connette di spostarsi. Lo si ritrova nel tessuto sottocutaneo, nella tonaca sottomucosa dell'apparato digerente e respiratorio, interposto tra il parenchima di molti organi ghiandolari, nella tonaca avventizia ed intima dei vasi sanguiferi ed anche attorno ai muscoli e ai nervi.

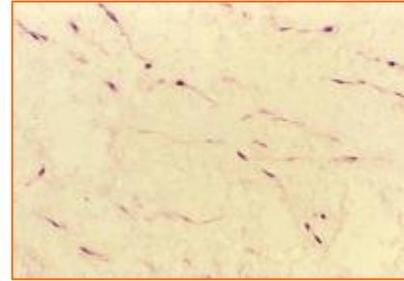


Si presenta come una rete a larghe maglie costituita da fibre collagene immerse in un'abbondante sostanza fondamentale che contiene prevalentemente acido ialuronico. Le fibre elastiche e reticolari sono scarse.

### Tessuto mucoso

È costituito da fibre connettivali (di tipo I e con scarsa tendenza a fascicolare) + sostanza fondamentale (composta prevalentemente da acido ialuronico) + cellule (prevalentemente fibrociti e qualche raro mastocita posto intorno ai vasi sanguigni).

Il tessuto mucoso lo si ritrova nella polpa dentale, nell'umor vitreo e nel connettivo che avvolge i vasi ombelicali nel tratto del funicolo ombelicale.

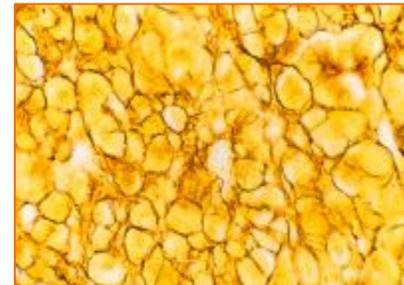


### Tessuto reticolare

È costituito da fibre reticolari e cellule reticolari, che sono elementi di tipo fibroblastico che secernono i costituenti delle fibre reticolari e della sostanza fondamentale.

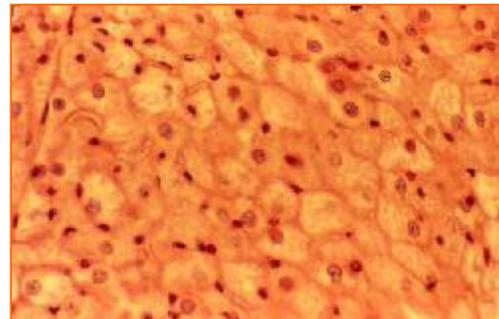
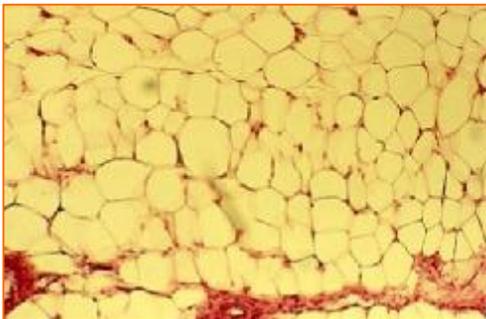
Data la relativa abbondanza delle fibre reticolari rispetto alle fibre collagene ed elastiche, questo tessuto si impregna con i sali di argento. Esso può essere di 2 tipi:

- **tessuto reticolare lamellare**, quando le fibre reticolari si orientano nelle tre dimensioni dello spazio a formare un reticolo tridimensionale.
- **tessuto reticolare propriamente detto**, quando le fibre reticolari si orientano solo su di un piano formando un reticolo bidimensionale (come avviene, ad esempio nelle membrane basali).



### Tessuto adiposo

Per la trattazione di questo tessuto rimandiamo a quanto già detto a proposito degli adipociti bianchi e bruni.



## **Forme dense**

Parliamo di forme dense quando la componente fibrosa prevale sulle altre componenti.

### **Connettivo fibroso denso**

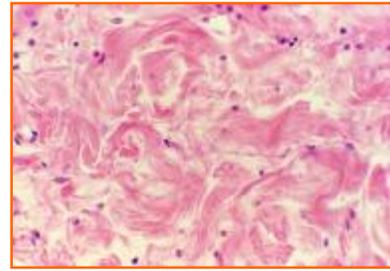
È costituito prevalentemente da fibre collagene associate a formare fasci di notevoli dimensioni. La sostanza fondamentale e le cellule (solo fibrociti) sono scarse; quindi richiede poca vascolarizzazione.

Viene classificato in base alla disposizione delle fibre collagene nei seguenti tipi:

- **A fibre parallele:** in cui i fasci decorrono paralleli tra loro; offre una notevole resistenza alla trazione esercitata lungo l'asse delle fibre. Si ritrova a costituire i tendini e i legamenti.



- **A fasci intrecciati:** i fasci hanno un andamento ondulato e si intrecciano in tutte le direzioni. Si ritrova nel derma cutaneo, nella tonaca sottomucosa dei visceri, nella sclera e nelle fasce muscolari.
- **A fasci incrociati:** i fasci si incrociano ad angolo retto tra loro. Si ritrova nello stroma corneale.



### Tessuto elastico

È caratterizzato dalla prevalenza di fibre elastiche in relazione a quelle collagene e reticolari che conferiscono a questo tessuto la capacità di allungarsi e poi ritornare alla lunghezza iniziale passivamente. È presente nei legamenti gialli delle vertebre, nei legamenti vocali, nel legamento sospensore del pene, nella parete delle arterie e vene. In particolare si ritrova nella tonaca mucosa delle arterie di grosso calibro.



### **Connettivi specializzati**

Sono rappresentati dal tessuto cartilagineo, osseo e dai tessuti dentari.

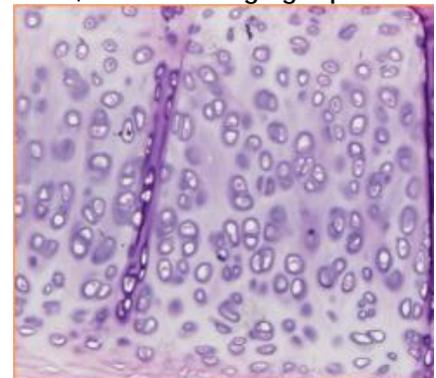
## TESSUTO CARTILAGINEO

Il tessuto cartilagineo costituisce il primo scheletro che si forma durante la vita intrauterina; esso viene poi soppiantato quasi completamente dal tessuto osseo. Nell'adulto, infatti, lo ritroviamo solo in pochi distretti anatomici (superfici articolari delle ossa, nello sterno, nella piramide nasale, nei padiglioni auricolari, nel meato acustico esterno, nelle vie respiratorie). Da un punto di vista istologico possiamo distinguere tre tipi di cartilagine: ialina, elastica e fibrosa.

### CARTILAGINE IALINA

È il tipo di cartilagine più diffuso. Il suo nome deriva dal greco *ialos* che significa vetro; infatti, è caratterizzata dall'aver una sostanza intercellulare apparentemente priva di ogni componente fibrosa e per questo con un aspetto simile a quello di un vetro smerigliato. Non contiene vasi sanguigni e per il trofismo dipende completamente dai tessuti connettivi che la circondano. Un eccezione a questo è rappresentata dalla cartilagine articolare (un tipo particolare di cartilagine ialina) che dipende, per il proprio trofismo, dai vasi sanguigni presenti nell'osso.

Come in tutti i connettivi possiamo riconoscere gli elementi cellulari e la sostanza intercellulare. Gli elementi cellulari sono rappresentati dai **condrociti**, cellule rotondeggianti, voluminose (diametro di 25 µm), con nucleo e RER ben sviluppato. I condrociti sono dislocati nella sostanza intercellulare in spazi che prendono il nome di *lacune* cartilaginee. Mantengono la capacità di replicarsi e, quando lo fanno, nascono cellule figlie che, data l'elevata densità del liquido intercellulare, rimangono riunite l'una all'altra nelle lacune dando luogo ai *gruppi isogeni* (iso-geni = dalla stessa origine), in cui le cellule di ciascun gruppo derivano tutte dalla stessa cellula madre.



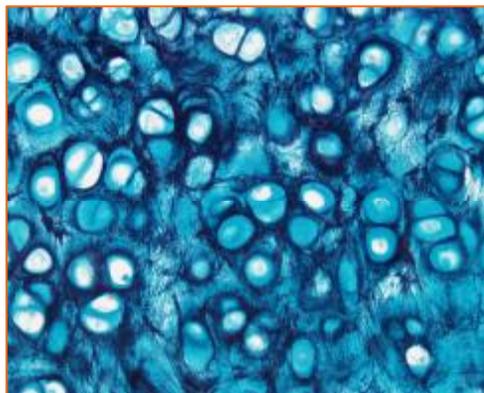
La sostanza intercellulare è costituita prevalentemente da condroitinsolfati A e C ed eparansolfati (particolarmente rappresentati nelle persone anziane) + glicoproteine (che sono percentualmente più abbondanti rispetto agli altri tessuti connettivi). La sostanza intercellulare ha un aspetto omogeneo perché le fibre connettivali in essa contenute non sono apprezzabili al microscopio ottico, per due ragioni: 1) perché la basofilia dei glicaminoglicani (condroitinsolfato A e C) è così marcata da coprire l'acidofilia delle fibre connettivali; 2) perché

le fibre connettivali sono rappresentate da fibrille collagene (di tipo II) sottili (con un calibro massimo di 0,1  $\mu\text{m}$ ).

Il collagene è relativamente più scarso nella porzione di matrice intercellulare più prossima ai gruppi isogeni ed è più abbondante a livello delle zone che li separano. Di conseguenza, la zona di matrice in prossimità dei gruppi isogeni, essendo relativamente più ricca di proteoglicani, è più spiccatamente basofila rispetto alle rimanenti zone e prende il nome di *capsula*.

## CARTILAGINE ELASTICA

La cartilagine elastica si ritrova in particolari distretti dove è richiesta la funzione elastica (ad esempio nel padiglione auricolare e nell'epiglottide). È strutturalmente molto simile alla cartilagine ialina. La differenza fondamentale sta nella sostanza intercellulare che è molto ricca di fibre elastiche, conferendo alla sostanza intercellulare un aspetto diverso da quella ialina. Queste fibre sono, infatti, ben visibili e colorabili con le tecniche specifiche per le fibre elastiche, ad esempio con l'orceina che gli conferisce un tipico aspetto rosso mattone.

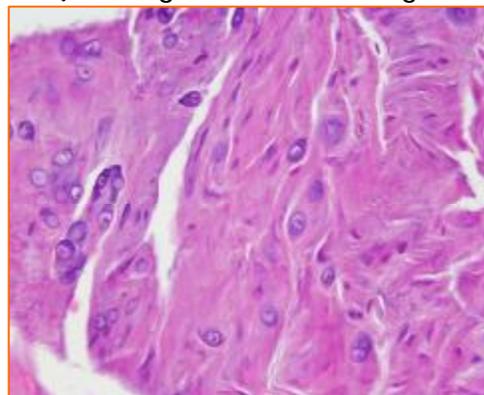


## CARTILAGINE FIBROSA

È una via di mezzo tra un connettivo fibroso denso e un tessuto cartilagineo. Nella sostanza intercellulare sono presenti fibre collagene di tipo I (il collagene della cartilagine è normalmente di tipo II) che si uniscono a formare grossi fasci (fino a 10-12  $\mu\text{m}$ ). I condrociti sono simili a quelli delle altre cartilagini ma, andando ad occupare gli interstizi fra i fasci di fibre collagene, formano gruppi isogeni allungati anziché sferici, dove le cellule si dispongono una di seguito all'altra, con asse maggiore parallelo alle fibre stesse.

La cartilagine elastica si ritrova laddove un legamento o un tendine, fatti da tessuto connettivo fibroso denso a fasci paralleli, si inserisce su di un segmento osseo. È presente anche a livello del disco intervertebrale, dei menischi.

Il disco intervertebrale è composto da due distinte porzioni: una esterna, che prende il nome di *anulus fibroso*, in cui i fasci di fibre collagene sono disposti in maniera circolare. All'interno dell'anulus fibroso è presente un cuscinetto di grosse cellule a mutuo contatto formanti una sorta di epitelio che prende il nome di *nucleo polposo*. Queste cellule sono molto idratate ed è proprio grazie all'elevato contenuto d'acqua che ammortizzano i carichi assiali della colonna vertebrale. In seguito ad un evento traumatico, può accadere che le forze trasmesse all'anulus fibroso siano maggiori della tenuta delle fibre collagene che si rompono creando una soluzione di continuo che permette al nucleo polposo di fuoriuscire dando luogo ad una patologia che prende il nome di *ernia al disco*.



# TESSUTO OSSEO

## GENERALITÀ

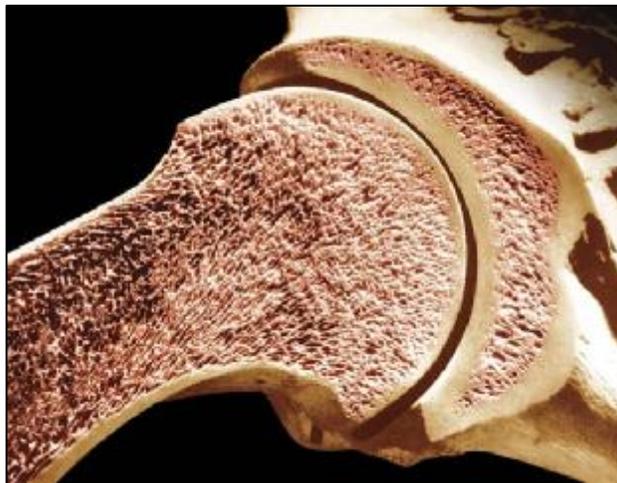
Il tessuto osseo fa parte, assieme alla cartilagine, dei tessuti connettivi specializzati per la funzione di sostegno. L'appartenenza del tessuto osseo ai tessuti connettivi è giustificata sia per la sua origine dal mesenchima (il tessuto embrionale che funge da matrice per tutti i tessuti connettivi), sia per la sua costituzione, essendo formato da cellule e da sostanza intercellulare composta da fibre collagene e sostanza fondamentale. La peculiarità del tessuto osseo è quella di essere mineralizzato. Infatti, la sostanza intercellulare è impregnata di cristalli minerali (soprattutto fosfato di calcio). La presenza di minerali conferisce a questo tessuto spiccate proprietà meccaniche di durezza e di resistenza alla pressione, alla trazione ed alla torsione, unite ad una notevole leggerezza. In virtù di queste proprietà, il tessuto osseo

costituisce un materiale ideale per la formazione delle ossa dello scheletro, che costituiscono nel loro insieme l'impalcatura di sostegno dell'organismo. Inoltre, dato il notevole contenuto in Sali di calcio, il tessuto osseo rappresenta il principale deposito di ione calcio per le necessità metaboliche dell'intero organismo. La deposizione del calcio nell'osso e la sua mobilizzazione, finemente controllate da meccanismi endocrini, contribuiscono in modo sostanziale alla regolazione dei livelli plasmatici di questo ione.

Da un punto di vista macroscopico, si distinguono due varietà di osso: l'*osso spugnoso* e l'*osso compatto*.

- L'**osso spugnoso** è così chiamato perché è strutturato come una spugna, con travate ossee (dette *trabecole*), variamente orientate e intersecate tra loro a delimitare cavità (dette *cavità midollari*) che ospitano il midollo osseo ematopoietico. L'osso spugnoso lo si ritrova principalmente a livello delle ossa brevi, delle ossa piatte e delle epifisi delle ossa lunghe.

- L'**osso compatto** è privo di cavità macroscopicamente evidenti ed assume, perciò, un aspetto più compatto. Lo si ritrova nella porzione più superficiale delle ossa brevi, delle ossa piatte e delle ossa lunghe, nonché a costituire la diafisi di queste ultime.



## LA SOSTANZA INTERCELLULARE

Essendo un tessuto connettivo, il tessuto osseo contiene una quota di sostanza intercellulare (composta da fibre connettivali e da sostanza fondamentale). Alla componente organica si aggiunge, inoltre, la componente minerale.

### Le fibre connettivali

Le fibre connettivali sono rappresentate per la quasi totalità da fibre collagene (di tipo I, come nella maggior parte dei tessuti connettivi). Queste tendono ad aggregarsi per formare grosse fibre (5-10  $\mu\text{m}$ ) nel tessuto osseo fibroso, mentre tendono a rimanere separate (formando un feltro omogeneo) nel tessuto osseo lamellare.

Le fibre connettivali sono particolarmente abbondanti nello strato di tessuto connettivo che avvolge esternamente l'osso (detto *periostio*). Da questo si dipartono spessi fasci di fibre collagene che penetrano all'interno del tessuto osseo corticale e si perdono nella sostanza intercellulare dell'osso; questi fasci costituiscono le *fibre perforanti di Sharpey*, che ancorano il periostio alla superficie dell'osso.

Le fibre elastiche sono virtualmente assenti nel tessuto osseo e le fibre reticolari sono presenti solo a livello della membrana basale che circonda i vasi sanguigni intraossei.

### La sostanza fondamentale anista

La sostanza fondamentale ha una composizione particolare, in parte diversa da quella degli altri tessuti connettivi. Di essa fanno parte varie classi di macromolecole.

#### Proteoglicani

Sono composti da glicosaminoglicani, uniti assieme da brevi catene proteiche.

#### Glicoproteine

Sono rappresentate da molecole diverse, alcune delle quali sono ritenute giocare un ruolo fondamentale nel controllo dei processi di mineralizzazione. Tra queste:

- **Osteonectina**, la glicoproteina più abbondante. È dotata di alta affinità per il calcio. Si ritiene che essa agisca come elemento di nucleazione dei cristalli minerali.

- **Fosfatasi alcalina**, un enzima che gioca un ruolo importante nei processi di mineralizzazione, mettendo a disposizione gli ioni fosfato per la formazione dei cristalli minerali.
- **Fibronectina**, una molecola di adesione localizzata prevalentemente nella matrice pericellulare e caratterizzata da una porzione capace di legarsi al collagene. Si ritiene che la fibronectina sia coinvolta nei processi di migrazione, adesione alla matrice e organizzazione delle cellule dell'osso.

## Sialoproteine

Dette anche **BSP** (dall'acronimo inglese *bone sialo-proteins*, sialoproteine dell'osso), sono particolari glicoproteine contenenti residui zuccherini di acido sialico. Queste proteine posseggono una sequenza aminoacidica particolare Arg-Gly-Asp (sequenza RGD) che in esperimenti in vitro è stata vista mediare l'adesione al substrato di svariati tipi cellulari, incluse le cellule dell'osso. Si ritiene pertanto che le sialoproteine ossee abbiano la funzione fisiologica di consentire l'adesione delle cellule alla matrice ossea. Se ne conoscono più tipi: l'osteopontina (o BSP-I), la BSP-II e la glicoproteina acida dell'osso (o BAG-75).

## Proteine contenenti acido $\gamma$ - carbossiglutammico (GLA)

L'acido  $\gamma$  - carbossiglutammico è un aminoacido particolare derivato dall'acido glutammico con un ulteriore gruppo carbossilico legato al carbonio. Il GLA è capace di agire come una sorta di chelante per il calcio. Le proteine dell'osso contenenti il GLA sono di due tipi.

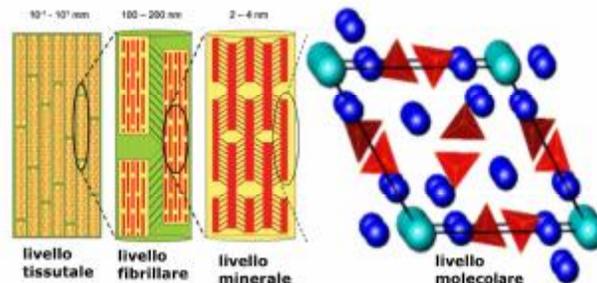
- **Osteocalcina**, che gioca un ruolo nell'inibizione della mineralizzazione (in quanto lega lo ione calcio e lo rende indisponibile per la combinazione con lo ione fosfato, inibendo così l'accrescimento dei cristalli minerali).
- **Proteina GLA della matrice**, il cui ruolo biologico non è chiaro.

## La componente minerale

La componente minerale è rappresentata da cristalli di sali di calcio, prevalentemente fosfato di calcio, cui si aggiungono quantità minori di altri sali, quali carbonato di calcio, fluoruro di calcio e fosfato di magnesio. Il fosfato di calcio è presente sotto forma di cristalli di **apatite**, che ha la forma di un prisma esagonale appiattito e formula chimica  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6^{4-}$ . Le due cariche positive sono di norma neutralizzate dal legame con due ioni  $\text{OH}^-$ , formando così l'*idrossiapatite*.

I cristalli di apatite tendono a disporsi parallelamente tra sé e alle microfibrille collagene. Una volta formati i cristalli di apatite, la deposizione di nuovo minerale (calcio) può avvenire sia per formazione di nuovi cristalli che per apposizione sui cristalli preesistenti. Tale fenomeno è finemente regolato dalle cellule ossee

tramite la produzione di specifiche molecole della matrice ossea.



## LA COMPONENTE CELLULARE

Comprende 4 tipi di cellule: pre-osteoblasti, osteoblasti, osteociti ed osteoclasti. In realtà, i pre-osteoblasti, gli osteoblasti e gli osteociti rappresentano fasi funzionali dello stesso tipo cellulare e derivano dalla cellula mesenchimale pluripotente dei tessuti connettivi. Gli osteoclasti, invece, derivano da precursori immigrati nel tessuto osseo dal sangue (i cosiddetti pre-osteoclasti).

### Pre-osteoblasti (cellule osteoprogenitrici)

I pre-osteoblasti, hanno forma fusata o ovoidale, con citoplasma scarso e basofilo, nucleo a cromatina dispersa e grande nucleolo. I pre-osteoblasti si collocano sulle superfici esterne delle ossa (a livello dello strato interno del periostio) e a livello del tessuto connettivo lasso che riveste le cavità interne

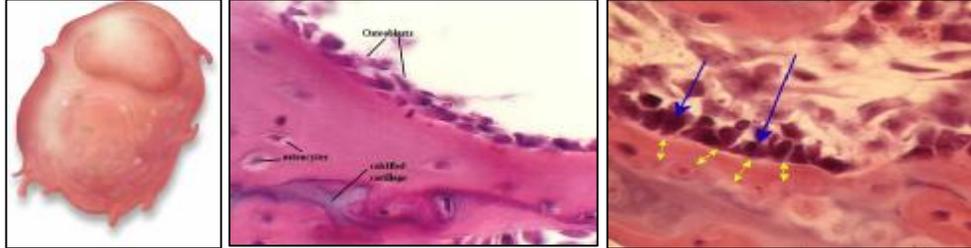


dell'osso (il cosiddetto **endostio**). I pre-osteoblasti sono dotate di capacità proliferativa, che si manifesta in modo particolare durante l'accrescimento corporeo ma che può esplicarsi anche durante la vita adulta. Esse si trasformano in osteoblasti.

## Osteoblasti

Gli **osteoblasti** sono le cellule responsabili della sintesi della sostanza intercellulare dell'osso e della sua mineralizzazione. Esse hanno forma globosa o poliedrica. Gli osteoblasti hanno dimensioni

notevoli (circa 20  $\mu\text{m}$ ), un nucleo rotondeggiante, eucromatico, con grande nucleolo ed un citoplasma abbondante e basofilo, con granulazioni PAS-



positive. Gli osteoblasti sono uniti tra loro e con gli osteociti vicini tramite giunzioni serrate (o gap junctions), tramite le quali le cellule si scambiano molecole segnale per la coordinazione dell'attività metabolica e di deposizione della matrice ossea.

L'osteoblasto produce le molecole organiche della sostanza intercellulare dell'osso ed è responsabile del processo di mineralizzazione della sostanza intercellulare.

## Osteociti

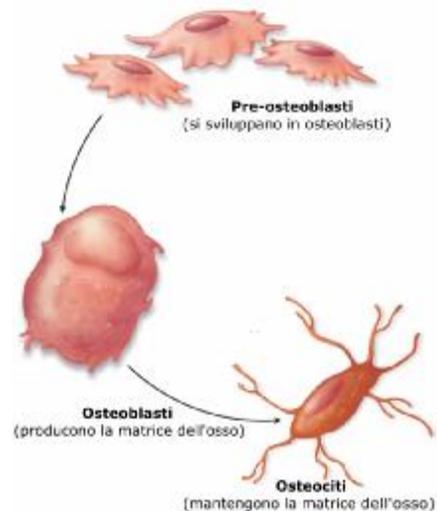
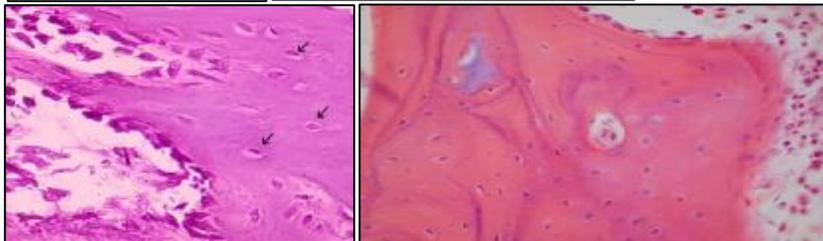
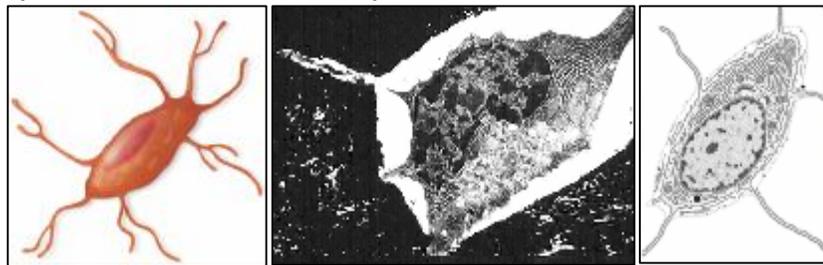
Gli **osteociti** sono le cellule tipiche dell'osso maturo, responsabili del suo mantenimento ed anche capaci di avviarne il rimaneggiamento. Sono cellule terminali, con un'autonomia di vita finita.

L'osteocita ha una forma stellata, con un corpo cellulare a forma di lente biconvessa e numerosi prolungamenti citoplasmatici.

Al microscopio ottico, l'osteocita presenta un nucleo eterocromatico (a cromatina condensata) con un piccolo nucleolo ed un citoplasma piuttosto scarso.

Gli organuli citoplasmatici (RER e apparato di Golgi) tendono a ridursi man mano che la cellula invecchia. Alla fine, la cellula muore per un processo di apoptosi.

Il corpo dell'osteocita rimane racchiuso in una nicchia scavata nella sostanza intercellulare ossea, detta **lacuna ossea**, la cui forma ricalca quella della cellula, mentre i prolungamenti sono accolti all'interno di sottili canali scavati nel tessuto osseo e definiti **canalicoli ossei**. Alle loro estremità, i prolungamenti di un osteocita sono connessi mediante giunzioni serrate con quelli degli osteociti circostanti. Tra la membrana plasmatica del corpo cellulare e dei prolungamenti e la matrice mineralizzata rimane uno spazio sottile occupato da **tessuto osteoide** che non mineralizza. Attraverso il tessuto osteoide l'acqua e le sostanze disciolte (gas respiratori e metaboliti) riescono a raggiungere tutti gli osteociti, anche quelli più distanti dai vasi sanguigni.

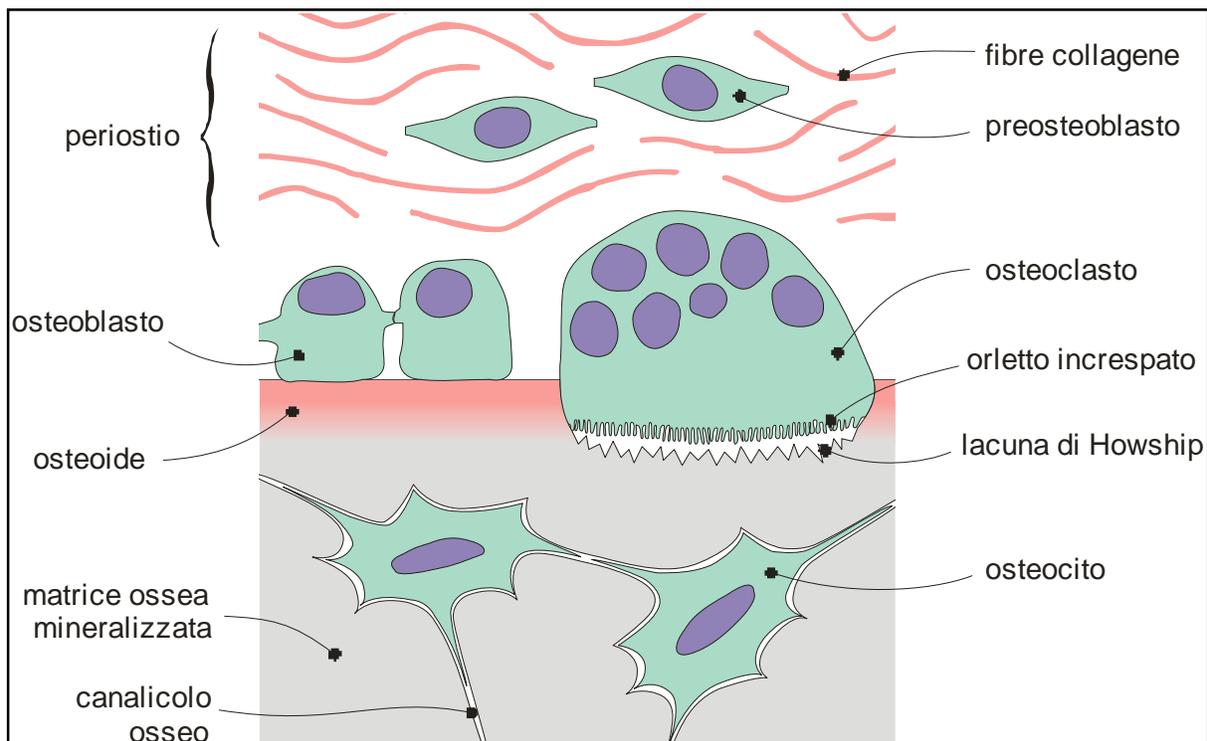
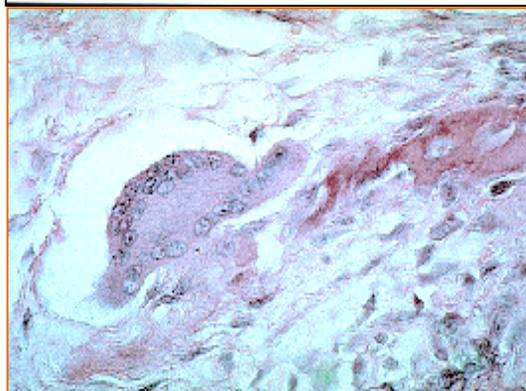
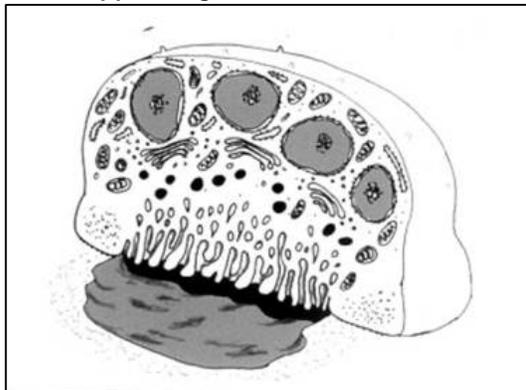


Metaboliti e molecole segnale disciolti nel citoplasma possono inoltre essere scambiate tra gli osteociti per il tramite delle giunzioni serrate.

## Osteoclasti

Gli osteoclasti sono le cellule preposte al riassorbimento osseo. Come già accennato, essi non sono cellule autoctone del tessuto osseo, in quanto non appartengono alla linea che deriva dalle cellule osteoprogenitrici. I precursori degli osteoclasti, detti *pre-osteoclasti*, originano nel midollo osseo ematopoietico e sono apparentati con la linea differenziativa di una categoria di globuli bianchi, i monociti. I preosteoclasti vengono trasportati dal torrente circolatorio fino alle sedi in cui debbono avvenire processi di riassorbimento osseo; qui giunti, essi migrano nel tessuto osseo e si fondono insieme originando gli osteoclasti attivi, elementi sinciziali capaci di dissolvere la componente minerale e di digerire enzimaticamente le componenti organiche del tessuto osseo.

Gli osteoclasti maturi sono cellule giganti (100-200  $\mu\text{m}$ ), plurinucleate in quanto originate dalla fusione dei singoli precursori mononucleati. In un singolo osteoclasto possono, infatti, essere presenti fino a 50 nuclei, con cromatina lassa e nucleolo ben evidente. Il citoplasma è acidofilo. L'osteoclasto attivato è aderente alla matrice mineralizzata in via di riassorbimento ed è solitamente accolto in una cavità, detta *lacuna di Howship*, che si forma a seguito dell'azione erosiva della cellula sull'osso. Sul versante della cellula che si appone all'osso è visibile il cosiddetto *orletto increspato*, che appare come un ispessimento della superficie



cellulare con una sottile striatura disposta perpendicolarmente alla superficie stessa. Al

microscopio elettronico, la zona dell'orletto increspato si rivela composta da un gran numero di ripiegamenti della membrana citoplasmatica che ampliano grandemente la superficie di estensione. Tramite l'orletto increspato l'osteoclasto aderisce alla superficie dell'osso da riassorbire; nella zona di contatto e tra i canalicoli presenti tra i ripiegamenti della membrana dell'orletto increspato libera sostanze osteolitiche (che distruggono l'osso).

In prossimità dell'orletto increspato, il citoplasma contiene delle vescicole chiare (apparentemente vuote), interpretabili come le porzioni più profonde degli spazi tra le lamine dell'orletto increspato. Prossimi alle vescicole chiare, sono presenti numerosi granuli elettrondensi (vescicole scure) e lisosomi. Nel citoplasma dal lato opposto all'osso sono presenti i nuclei, gli apparati di Golgi e un buon numero di mitocondri e di cisterne di reticolo endoplasmico granulare.

Il riassorbimento della matrice ossea inizia con la dissoluzione della componente minerale dovuta all'acidificazione del microambiente. L'enzima *anidrasa carbonica* che sta in prossimità dell'orletto increspato, genera acido carbonico a partire da  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$ . L'acido carbonico, a sua volta, abbassa il pH che porta alla dissoluzione dei cristalli di apatite. Nel contempo l'osteoclasto esocita il contenuto degli enzimi lisosomiali all'esterno i quali digeriscono i componenti organici della matrice ossea. L'azione erosiva dell'osteoclasto si manifesta con la formazione della lacuna di Howship. Una volta formata una prima lacuna, l'osteoclasto si distacca dalla matrice ossea, si muove per moto ameboide su una porzione di osso adiacente a quella appena riassorbita, aderisce nuovamente e forma una nuova lacuna. Procedendo un po' come una ruspa che compie uno sterro, l'osteoclasto procede lungo l'osso scavandovi solchi profondi. Nel loro insieme, più osteoclasti attivati riescono in un tempo relativamente breve a riassorbire porzioni anche cospicue di osso.

La funzione osteoclastica è finemente regolata da fattori ormonali e locali. In particolare, gli osteoclasti sono le uniche cellule dell'osso che possiedono i recettori per l'ormone calcitonina, prodotto dalle cellule parafollicolari (o cellule C) della tiroide, con azione antagonista al paratormone. La calcitonina è un inibitore del riassorbimento dell'osso, essendo capace di indurre il distacco degli osteoclasti dall'osso, la scomparsa dell'orletto increspato e la riduzione del metabolismo cellulare. Il recettore per la calcitonina è già espresso dai precursori circolanti degli osteoclasti, e la sua evidenziazione può essere un valido metodo per la identificazione di queste cellule. Per contro, gli osteoclasti non esprimono il recettore per il paratormone, che non ha alcun effetto diretto su di essi. L'azione osteolitica del paratormone sembra esplicarsi per il tramite degli osteoblasti, i quali, sotto stimolo dell'ormone, libererebbero fattori solubili detti OAF (osteoclast activating factors), la cui natura chimica non è nota, che agirebbero sugli osteoclasti attivandoli e promuovendo così il riassorbimento osseo. Questa ipotesi sembra avvalorata dai risultati di esperimenti condotti in vitro, che hanno dimostrato come fattori di stimolo del riassorbimento osseo, come il paratormone, la vitamina D ed alcune citochine, siano incapaci di stimolare gli osteoclasti a riassorbire l'osso, a meno che questi non siano mantenuti in coltura insieme con osteoblasti.

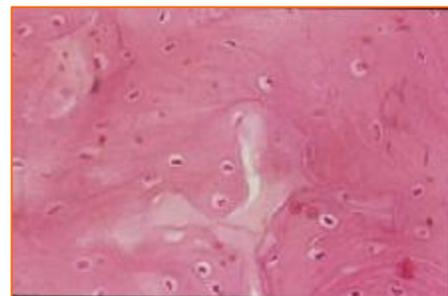
In realtà, le interazioni tra i vari tipi di cellule dell'osso sono molto più complesse. Gli osteoblasti sono anche coinvolti nel differenziamento dei pre-osteoclasti in osteoclasti maturi. Ricerche recenti hanno, infatti, dimostrato che la migrazione di pre-osteoclasti avviene laddove sono presenti osteoblasti. Le cellule endoteliali sono anch'esse coinvolte nella funzione delle cellule proprie dell'osso. È stato, infatti, dimostrato che le cellule endoteliali ossee producono fattori solubili che promuovono la crescita delle cellule osteoprogenitrici e il loro differenziamento in osteoblasti. Le cellule endoteliali rilasciano inoltre fattori chemiotattici per i precursori circolanti degli osteoclasti ed esprimono molecole di adesione che consentono ai precursori osteoclastici di arrestarsi e di migrare nel tessuto osseo ove sia richiesta la loro presenza.

## ORGANIZZAZIONE ARCHITETTURALE

In base alle dimensioni ed alla disposizione delle fibre collagene, si distinguono due varietà di tessuto osseo, il fibroso e il lamellare.

### Tessuto osseo fibroso

Il tessuto osseo fibroso è caratterizzato dalla presenza di grosse fibre collagene (5-10  $\mu\text{m}$  di calibro) che si intrecciano in tutte le direzioni dello spazio (come nei tessuti connettivi densi a fasci di fibre intrecciati). Gli osteociti occupano lacune scavate negli interstizi tra le fibre collagene senza un ordine preciso. Di solito, l'osso fibroso viene depositato sotto forma di lamine mal definite, attorno ad un canale centrale occupato da un vaso sanguigno, detto *canale di Havers*. L'insieme delle lamine e dei canali è denominato **osteone primitivo**. Il tessuto osseo fibroso è il primo ad essere depositato, sia durante lo sviluppo fisiologico che nella riparazione di fratture, dopodiché esso viene rapidamente riassorbito e rimpiazzato da tessuto osseo di tipo lamellare. Ne rimane soltanto a livello delle inserzioni dei tendini e dei legamenti.



## Tessuto osseo lamellare

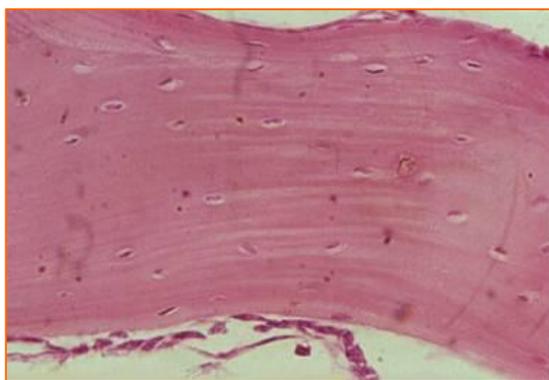
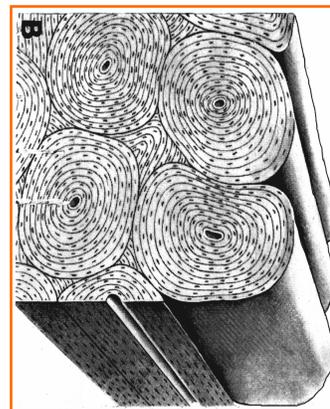
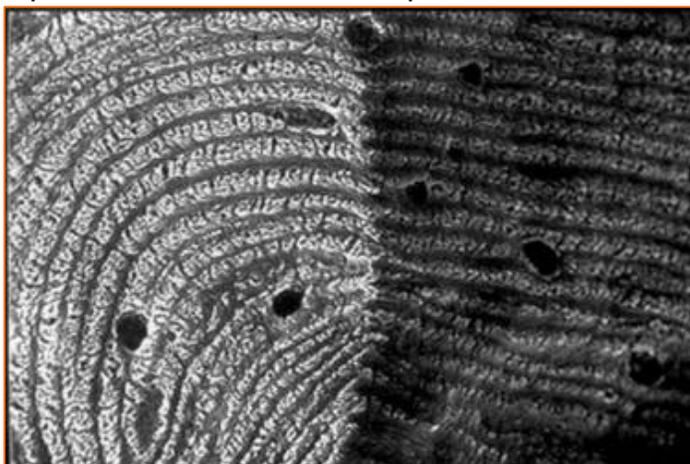
Il tessuto osseo lamellare è la varietà più diffusa, costituendo la quasi totalità dell'osso compatto e buona parte dell'osso spugnoso. Esso è caratterizzato da una particolare disposizione delle fibre collagene e degli osteociti, che si dispongono in strati sovrapposti, detti lamelle ossee.

Nel tessuto osseo lamellare, le microfibrille collagene non tendono ad aggregarsi in fibrille né in fibre collagene. In ogni lamella le microfibrille collagene si intrecciano in ogni direzione, formando un feltro più o meno fitto. A lamelle più sottili (circa 3  $\mu\text{m}$ ), ricche in microfibrille e relativamente povere in cristalli di apatite, si alternano lamelle più spesse

(circa 7  $\mu\text{m}$ ), scarse in microfibrille e più mineralizzate. In queste ultime lamelle sono scavate le lacune ossee che accolgono i corpi degli osteociti. Questa organizzazione spiega le notevoli proprietà di resistenza meccanica del tessuto osseo lamellare; le lamelle più ricche in microfibrille sono più plastiche e più adeguate ad assorbire urti e sollecitazioni meccaniche di tensione e di torsione, mentre quelle più ricche in minerale sarebbero più rigide e più adatte a sopportare senza deformarsi le forze di pressione applicate sul segmento osseo. Sovrapponendosi a strati, i due tipi di lamelle unirebbero le loro proprietà meccaniche realizzando un edificio leggero e straordinariamente resistente, secondo un principio costruttivo che ricorda quello dei cristalli infrangibili, in cui a strati di vetro, rigido ma fragile, si alternano strati di plastica, deformabile ma elastica.

A seconda della disposizione delle lamelle, il tessuto osseo lamellare può essere di diversi tipi.

- Il **tessuto osseo lamellare semplice**, caratterizzato da un numero limitato di lamelle con andamento parallelo tra sé (mancano gli osteoni). Lo si ritrova nelle lamine ossee più sottili, come la lamina papiracea dell'etmoide e le estremità dei turbinati.
- Il **tessuto osseo lamellare osteonico** costituisce la maggior parte dell'osso ed è caratterizzato da un numero variabile di lamelle (8-20) disposte concentricamente attorno

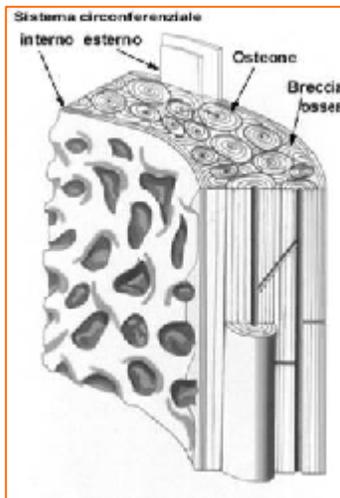


Tessuto osseo lamellare semplice



Tessuto osseo lamellare osteonico

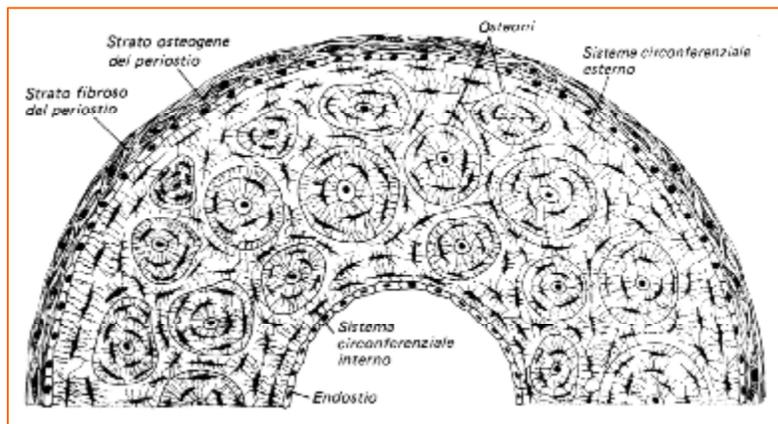
ad un canale centrale che accoglie un vaso sanguigno, detto canale di Havers. Il gruppo di lamelle centrato attorno al canale di Havers costituisce l'osteone (*propriamente detto*), l'unità fondamentale del tessuto lamellare osteonico. Immaginati nelle 3 dimensioni, gli osteoni appaiono come delle lunghe formazioni cilindriche, il cui asse longitudinale tende a disporsi parallelamente alle linee di forza applicate su un dato segmento osseo. Così il femore, che sostiene il peso del corpo ed è quindi soggetto a forze applicate in senso



longitudinale, è formato in prevalenza da osteoni disposti parallelamente al suo asse maggiore. Analogamente, gli osteoni tendono a disporsi paralleli gli uni agli altri nei distretti scheletrici dove prevalgono forze di tensione. Le lamelle di questi osteoni appaiono costituite da microfibrille collagene che tendono ad orientarsi in senso longitudinale. Gli osteoni costituiscono unità funzionali e trofiche pressoché autonome, traendo il nutrimento per le loro cellule dal vaso sanguigno che percorre il canale di Havers. Le lacune ossee della lamella più centrale comunicano direttamente con il canale di Havers, mentre le lacune più periferiche riescono a comunicare con il canale di Havers solo indirettamente, cioè tramite le comunicazioni coi canalicoli delle lacune più centrali. Ciò permette ai metaboliti e gas respiratori di raggiungere gli osteociti di tutte le lamelle, comprese quelle più periferiche. Per contro, le lacune della lamella più esterna di ogni osteone non sono connesse tramite canalicoli con quelle degli

osteoni circostanti.

Poiché l'osso va incontro a continui processi di riassorbimento e deposizione di nuovo tessuto, gli osteoni vengono continuamente riassorbiti e riformati. Di conseguenza, gli interstizi tra osteoni contigui sono pertanto occupati da porzioni di precedenti osteoni residue da precedenti processi di riassorbimento, che nel loro insieme prendono il nome di *sistema interstiziale* o *breccia ossea*. I limiti degli osteoni e delle porzioni di breccia ossea sono evidenziati da sottili lamine, chiamate *linee cementanti*, al cui livello i canalicoli ossei si arrestano. La superficie esterna delle ossa mature, come pure la superficie del canale diafisario delle ossa lunghe, sono delimitate da alcune lamelle a decorso parallelo che costituiscono, rispettivamente, il *sistema circolatorio esterno* ed *interno* (detti anche sistema limitante esterno ed interno)



## MODIFICAZIONI MORFO-FUNZIONALI

L'osso va incontro a continui processi di riassorbimento e deposizione di nuovo tessuto per 2 motivi: 1) adeguare la struttura ossea in rapporto al carico meccanico applicato su di esso; 2) consentire la continua regolazione della calcemia (essendo il tessuto osseo la principale riserva di calcio dell'organismo).

Le modificazioni morfo-funzionali del tessuto osseo vengono indicate con il termine di **rimaneggiamento osseo**. Il rimaneggiamento osseo è un fenomeno rivelabile solo microscopicamente; esso non comporta cambiamenti macroscopici della forma del segmento osseo coinvolto.

Il rimaneggiamento osseo inizia con il reclutamento di pre-osteoclasti, che vengono richiamati dal torrente circolatorio e vengono indotti a differenziarsi in osteoclasti nelle sedi dove deve avvenire il riassorbimento di osso. Gli osteoclasti attivati disgregano la matrice ossea, aprendovi lunghe gallerie cilindriche dette. Questi eventi richiedono la presenza e la partecipazione attiva degli osteoblasti e delle cellule endoteliali ossee. A loro volta, nuovi osteoblasti si differenziano dalle cellule osteoprogenitrici (pre-osteoblasti) o dalle cellule di rivestimento quiescenti, aderiscono alle pareti delle cavità di riassorbimento e depongono strati successivi di osso, che formeranno le lamelle concentriche di un nuovo osteone. I residui delle precedenti generazioni di osteoni non completamente riassorbiti costituiscono la breccia ossea.

È stato calcolato che, nell'uomo, il turn-over totale del tessuto osseo che forma lo scheletro avviene in media ogni 10 anni, con tempi più brevi nel giovane e tempi più lunghi nell'anziano. Nell'uomo, già a partire dal primo anno di vita, viene depositato soltanto osso lamellare (cosiddetto osso secondario), che rimpiazza rapidamente i residui di osso fibroso depositato durante la vita intrauterina (cosiddetto osso primitivo, o primario).

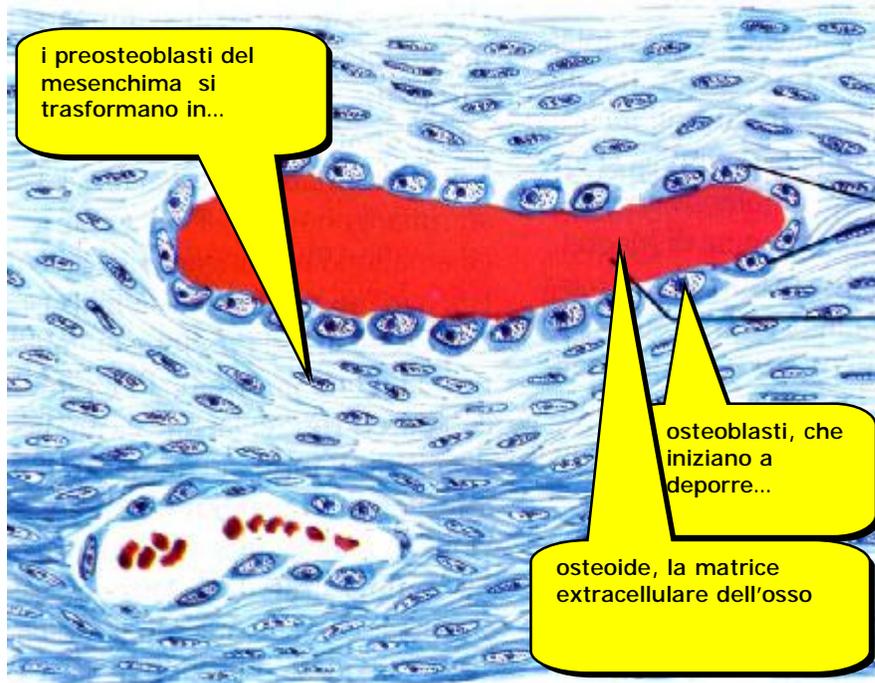
Esaminando una sezione trasversale di osso lamellare è dunque possibile distinguere: osteoni maturi, in cui l'attività di deposizione è giunta al termine, osteoni nuovi in via di formazione, caratterizzati da un canale di Havers ampio e dalla presenza di osteoblasti disposti in fila lungo la superficie ossea che si affaccia sul canale e cavità di riassorbimento, caratterizzate dalla presenza di osteoclasti adesi alle pareti ossee. Nell'individuo giovane, in cui i processi di rimodellamento e di rimaneggiamento sono molto vivaci, vi sono numerosi osteoni nuovi che coesistono con quelli maturi e svariate cavità di riassorbimento. Nell'adulto prevalgono gli osteoni maturi e l'osso appare assai compatto per la scarsità di cavità di riassorbimento. Nell'anziano invece, in cui l'equilibrio tra deposizione e riassorbimento di osso è spostato a favore di quest'ultimo, sono assai scarsi gli osteoni nuovi mentre abbondano le cavità di riassorbimento, molte delle quali non saranno riempite da nuovi osteoni. Pertanto, col progredire dell'età, si assiste ad una perdita progressiva di tessuto osseo, con riduzione della massa ossea totale, condizione conosciuta in medicina come *osteoporosi*, che comporta una maggiore fragilità delle ossa le quali divengono suscettibili alle fratture spontanee o per traumi di modesta entità.

## ISTOGENESI DELL'OSSO

L'osso si sviluppa sempre per sostituzione di un preesistente tessuto, sia esso il mesenchima oppure un tessuto connettivo differenziato. I processi che portano alla genesi di tessuto osseo nel contesto di un altro tessuto prendono il nome, nel loro insieme, di *ossificazione*, od *osteogenesi*. Questi processi sono massimi durante la vita prenatale e rimangono sostenuti per tutto il periodo dello sviluppo. Si distinguono tre tipi fondamentali di ossificazione: diretta, mantellare ed indiretta.

### Ossificazione diretta

L'ossificazione diretta, è tipica delle ossa della volta cranica e di gran parte delle ossa della



faccia. Essa inizia da *centri di ossificazione* che si sviluppano nel mesenchima, in fasi precoci della vita fetale (oppure in membrane di tessuto connettivo fibroso denso, in fasi più tardive della vita intrauterina e nella vita postnatale).

Il primo evento morfologicamente riconoscibile dell'ossificazione diretta è la formazione di una ricca trama vascolare. In seguito, accanto ai vasi sanguigni neoformati, si ha il differenziamento di cellule mesenchimali in cellule osteoprogenitrici, le quali a loro volta si trasformano in

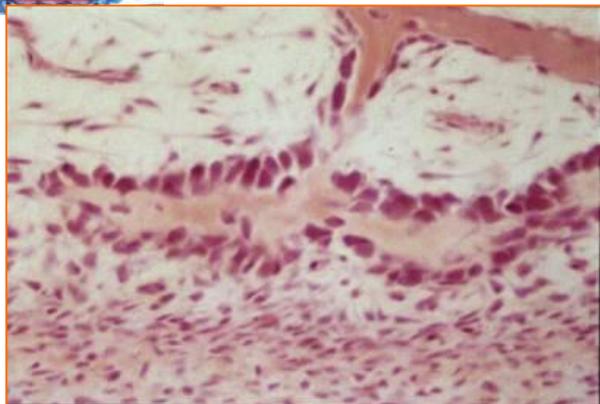
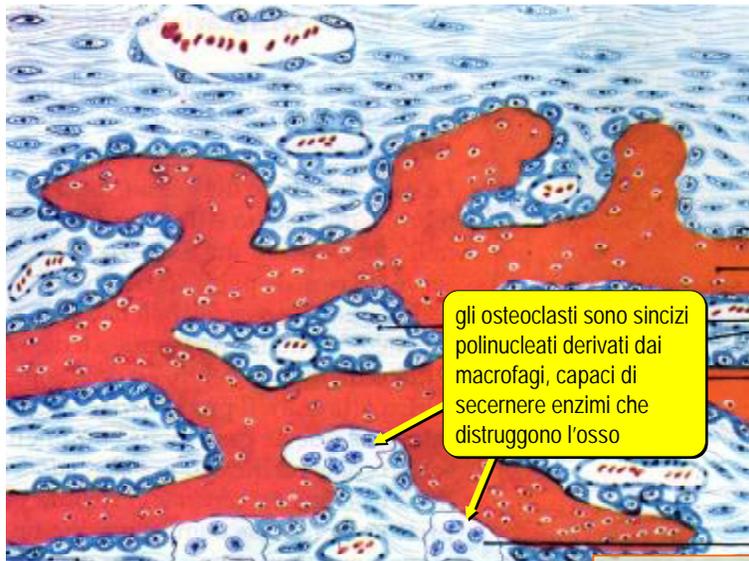
osteoblasti. Questi si dispongono in filiere simil-epiteliali, unendosi mediante giunzioni serrate, ed iniziano la deposizione della matrice organica dell'osso, o tessuto osteotide. Il tessuto

osteoid va poi incontro a mineralizzazione, trasformandosi in osso fibroso e via via che la deposizione di osso prosegue, i primi osteoblasti restano racchiusi in lacune ossee trasformandosi in osteociti, mentre nuovi osteoblasti si differenziano apponendosi alla superficie dell'osso neoformato, che si accresce progressivamente in spessore. Arrivano poi dei preosteoclasti che si differenziano in osteoclasti, i quali avviano la dissoluzione dell'osso fibroso, che viene successivamente rimpiazzato con osso lamellare da nuovi contingenti di osteoblasti.



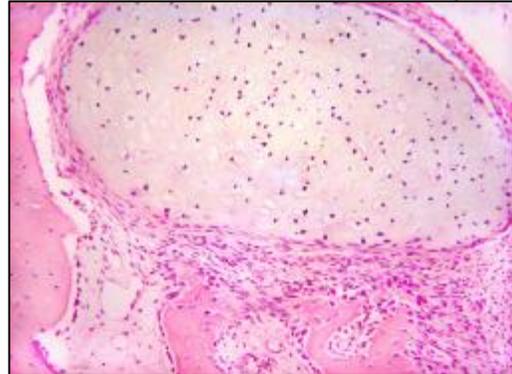
con il procedere della deposizione di osteoid si forma un'impalcatura tridimensionale di nuovo osso; alcuni osteoblasti rimangono intrappolati nella matrice e si trasformano in cellule quiescenti dette osteociti; gli osteoblasti vengono rimpiazzati dal differenziamento di ulteriori pre-osteoblasti.

I residui delle membrane connettivali in cui si sono sviluppati i centri di ossificazione permangono tra le ossa piatte della volta cranica durante la vita infantile, costituendo le fontanelle e le suture. Esse hanno la funzione di consentire l'incremento del volume della scatola cranica per tutto il periodo dell'accrescimento.



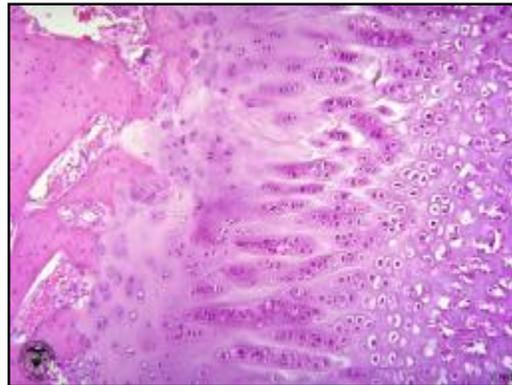
## Ossificazione mantellare

L'ossificazione mantellare avviene a livello del corpo della mandibola. Essa è simile a quella diretta e seguendo le stesse tappe descritte sopra. La peculiarità di questa modalità di ossificazione è che l'osso in formazione si modella attorno ad un abbozzo cartilagineo a ferro di cavallo, detto **cartilagine del Meckel**. Si ritiene che la cartilagine del Meckel svolga un'azione di induzione sulla differenziazione in senso osseo del mesenchima circostante. Tuttavia, a differenza di quanto avviene nell'ossificazione indiretta (vedi sotto), la cartilagine non ossifica; essa viene circondata dal tessuto osseo ed infine invole; il vuoto che rimane viene colmato da tessuto osseo.



## Ossificazione indiretta

L'ossificazione indiretta, o **condrale**, è la variante più diffusa, interessando tutte le restanti ossa dello scheletro. Tipicamente, l'osso è preceduto da un abbozzo cartilagineo che richiama la forma del futuro segmento osseo e che viene successivamente riassorbito e rimpiazzato da tessuto osseo. Le ossa che si formano con tale modalità sono anche dette *ossa di sostituzione*. L'osso si forma sia all'interno dell'abbozzo cartilagineo (**ossificazione endocondrale**) sia alla superficie di questo, apponendosi all'esterno tra cartilagine e pericondrio (**ossificazione pericondrale**).



**Ossificazione endocondrale.** Prende avvio già durante la vita intrauterina dai cosiddetti *centri di ossificazione*. Qui i condrociti si moltiplicano e vanno incontro ad ipertrofia; nel loro citoplasma compaiono gocce di grasso, accumuli di glicogeno e granuli PAS positivi.

In seguito, i condrociti liberano queste vescicole della matrice e inducono la calcificazione della matrice cartilaginea. Ciò, a sua volta, impedisce la diffusione dei metaboliti per cui, una volta che le cellule hanno esaurito le scorte accumulate nella fase precedente, vanno incontro a fenomeni di sofferenza che portano alla produzione di acidi organici ed enzimi lisosomiali. In seguito a questo la matrice cartilaginea calcificata viene erosa, per cui le lacune cartilaginee si ampliano e confluiscono tra di loro. In queste cavità che così si formano nella cartilagine, penetrano vasi sanguigni che si fanno strada a partire dal pericondrio, accompagnati da cellule mesenchimali.

A questo punto i condrociti della cartilagine calcificata degenerano e le cellule mesenchimali sopraggiunte coi vasi sanguigni si differenziano in cellule osteoprogenitrici (pre-osteoblasti) e poi in osteoblasti, i quali depongono osso fibroso a ridosso dei residui della matrice cartilaginea calcificata.

Più tardi compaiono gli osteoclasti, che riassorbono sia l'osso fibroso che la matrice cartilaginea mineralizzata, mentre nuovi osteoblasti depongono osso lamellare. Parte delle cellule mesenchimali penetrate assieme ai vasi sanguigni danno origine a nuovi vasi e al midollo osseo ematopoietico.

Ancor prima della nascita, nel centro della diafisi degli abbozzi cartilaginei delle ossa lunghe compaiono i **centri di ossificazione endocondrale primari** (o diafisari). Dopo la nascita, all'interno delle epifisi compaiono i **centri di ossificazione secondari** (od epifisari). Solitamente compare per primo il centro di ossificazione nell'epifisi prossimale e poi quello nell'epifisi distale. Contemporaneamente a questi, si formano centri di ossificazione endocondrale anche al centro degli abbozzi delle restanti ossa brevi e piatte. Fatta eccezione per i segmenti scheletrici cartilaginei che non subiscono il processo di ossificazione (come ad es. la porzione sternale delle coste), la cartilagine viene progressivamente sostituita con osso.

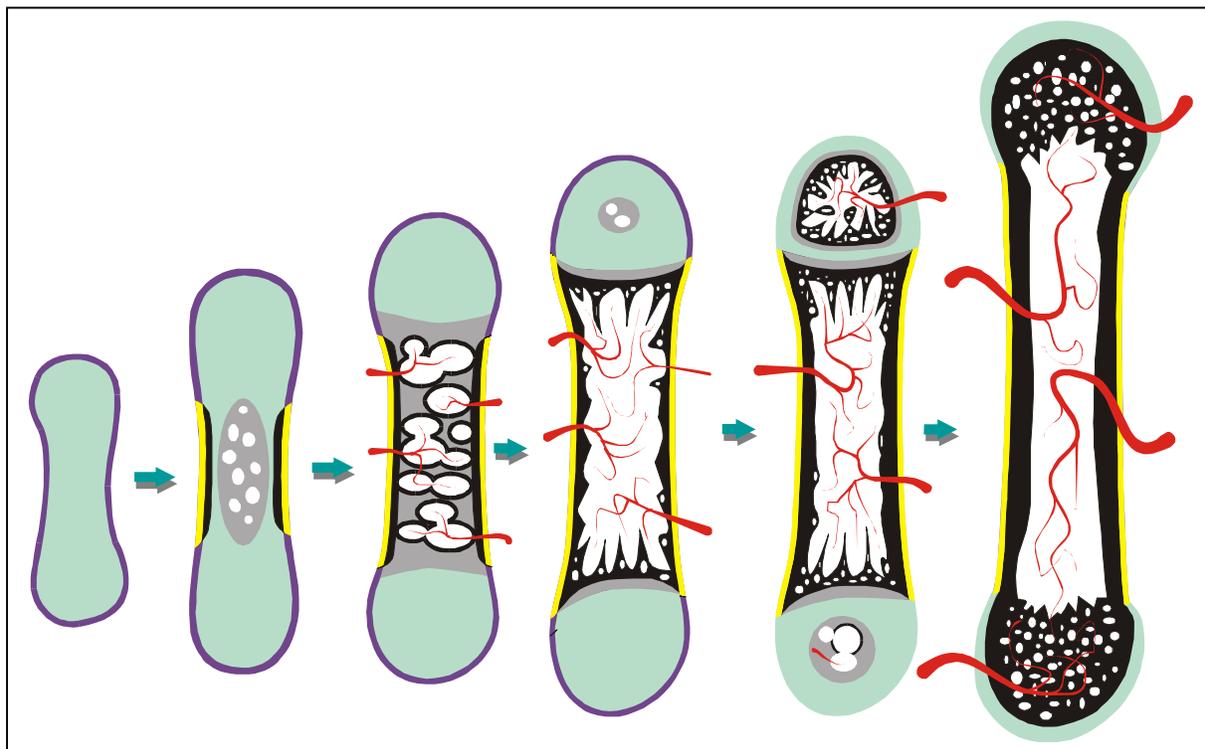
Nell'osso adulto, la cartilagine rimane solamente a livello delle superfici articolari (*cartilagine articolare, o di incrostazione*).

**Ossificazione pericondriale.** Prende avvio da cellule osteoprogenitrici (pre-osteoblasti) che si differenziano nel pericondrio, che si trasforma così in periostio. Si assiste all'incremento dei vasi del pericondrio, alla differenziazione di cellule osteoprogenitrici che si trasformano poi in osteoblasti, alla deposizione di tessuto osteoide che mineralizzando si trasforma in osso fibroso ed al rimaneggiamento di quest'ultimo da parte degli osteoclasti, con successiva deposizione di osso lamellare.

Le fasi della ossificazione pericondriale avvengono secondo modalità che ricordano l'ossificazione mantellare attorno alla cartilagine di Meckel. La differenza principale è che in questa l'osso si forma attorno al pericondrio della cartilagine del Meckel, mentre nella ossificazione pericondriale l'osso si appone direttamente alla superficie della cartilagine, al di sotto del pericondrio-periostio.

Negli abbozzi delle ossa lunghe, l'ossificazione pericondriale inizia già durante la vita intrauterina, ancor prima della comparsa del centro di ossificazione endocondrale diafisario, attorno alla porzione mediana della diafisi. Ciò porta alla formazione di un manicotto periostale di tessuto osseo, che si accresce sia in senso radiale che in senso longitudinale avvicinandosi alle epifisi.

## ACCRESCIMENTO DELLE OSSA



Grazie ai processi di crescita e di rimodellamento che persistono per tutto il periodo dell'accrescimento, i vari segmenti ossei assumeranno progressivamente la forma e le dimensioni definitive.

### Accrescimento in lunghezza

L'accrescimento in lunghezza delle ossa lunghe avviene grazie alla persistenza di tessuto cartilagineo proliferante a livello delle zone di transizione tra la diafisi e le epifisi. Questa cartilagine, detta *cartilagine di coniugazione*, presenta in successione topografica tutte le varie fasi che caratterizzano l'ossificazione endocondrale. Si riconoscono, infatti, più strati adiacenti che, partendo dal versante epifisario, sono:

1. Lo strato della cartilagine a riposo, con piccoli gruppi isogeni di cellule globose

2. Lo strato della cartilagine proliferante, o seriatata, in cui i condrociti proliferano dividendosi secondo un piano di clivaggio perpendicolare all'asse maggiore dell'osso; pertanto i gruppi isogeni sono formati da cellule disposte le une sulle altre in pile ordinate parallele all'asse maggiore dell'osso; l'accrescimento in lunghezza del segmento osseo è dovuto appunto all'attività proliferativa della cartilagine di questo strato.
3. Lo strato della cartilagine ipertrofica, con condrociti voluminosi infarciti di glicogeno e di lipidi.
4. Lo strato della cartilagine calcificata, i cui i condrociti presentano segni di degenerazione, lasciando lacune vuote che vengono occupate da gettoni vascolari con cellule mesenchimali e poi cellule osteoprogenitrici.
5. Lo strato dell'osso neoformato, in cui sono presenti osteoblasti che depongono osso fibroso a ridosso dei residui della matrice cartilaginea calcificata ed osteoclasti impegnati nei processi di riassorbimento. Al termine dell'accrescimento corporeo, la cartilagine di coniugazione rallenta e poi cessa la proliferazione, viene raggiunta dal fronte di ossificazione e viene completamente sostituita da osso (chiusura delle epifisi).

## Accrescimento in larghezza

L'accrescimento in larghezza delle ossa avviene per apposizione di osso lamellare dal periostio. Al termine dell'accrescimento, sulla superficie esterna dell'osso vengono depositi alcuni strati di lamelle a decorso parallelo che costituiscono il sistema circonferenziale esterno. Pertanto l'osso compatto della diafisi è tutto di origine periostale. Quando l'osso ha raggiunto la taglia definitiva, gli osteoblasti differenziatisi dall'endostio che riveste la superficie interna del canale diafisario formano le lamelle del sistema circonferenziale interno ed uno strato sottilissimo di osso trabecolare.

## FATTORI CHE INFLUENZANO LA FORMAZIONE DELL'OSSO

Svariati fattori, prevalentemente di natura endocrina e metabolica, sono in grado di influenzare la formazione dell'osso.

Il paratormone (PTH), prodotto dalle ghiandole paratiroidi.

- Agisce sugli osteoblasti à proliferazione, differenziazione e produzione di OAF (osteoclast activating factors) à riassorbimento della matrice ossea (e l'innalzamento della calcemia).
- Promuove il riassorbimento di ione calcio a livello renale, il che contribuisce all'effetto ipercalcemizzante dell'ormone.

La calcitonina, prodotta dalle cellule C, o parafollicolari, della tiroide.

- Agisce sugli osteoclasti à inibizione della funzione. Ha azione ipocalcemizzante.

L'ormone della crescita, prodotto dalla ghiandola ipofisi.

- Agisce sul fegato à produzione di fattori di crescita detti *somatomedine* à stimolano la crescita dei condrociti della cartilagine proliferante à promuovono l'accrescimento dimensionale delle ossa. Difetti congeniti di produzione di ormone della crescita provocano il cosiddetto *nanismo ipofisario*, mentre l'eccesso di produzione di questo ormone durante lo sviluppo porta alla condizione opposta, nota come *gigantismo acromegalico*.
- Agisce anche promuovendo il riassorbimento di calcio a livello renale, contribuendo alla regolazione plasmatica di questo ione.

Gli ormoni tiroidei (triiodotironina e tetraiodotironina, T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>), prodotti dalle cellule follicolari della tiroide.

- Agiscono promuovendo il metabolismo cellulare à ruolo importante per stimolare la deposizione e la maturazione dell'osso. Anomalie di produzione di ormoni tiroidei durante

lo sviluppo portano a malformazioni ossee di vario grado, fino al cosiddetto *nanismo tiroideo*.

Gli ormoni sessuali (*estrogeni, testosterone*), prodotti dalle gonadi al momento della pubertà.

- Agiscono sugli osteoblasti e promuovono il rimaneggiamento dell'osso.
- Al termine dell'accrescimento esercitano un'azione inibitoria sui condrociti della cartilagine proliferante e la chiusura delle epifisi e l'arresto dell'accrescimento osseo. È peraltro noto che tra i fattori che condizionano la statura di un individuo vi è anche il momento di avvio dello sviluppo puberale.
- Gli estrogeni stimolano la proliferazione degli osteoblasti e provocano l'apoptosi degli osteoclasti. Dopo la menopausa, venendo meno l'azione di stimolo sugli osteoblasti e di freno sugli osteoclasti esercitata dagli estrogeni, si ha una progressiva riduzione della massa ossea con l'eventuale affermazione di un quadro clinico di *osteoporosi*.

La vitamina D è una vitamina liposolubile.

Agisce sull'osso e differenziazione degli osteoblasti + produzione di matrice ossea e la deposizione di calcio nelle ossa.

- A livello intestinale e promuove l'assorbimento di calcio.
- A livello renale e inibisce l'escrezione del calcio.

Una carenza di vitamina D porta a una difettosa mineralizzazione delle ossa che tendono a deformarsi sotto il carico meccanico. Questa condizione clinica è nota come *rachitismo* quando insorge durante l'accrescimento e come *osteomalacia* quando insorge durante la vita adulta.

La vitamina C è una vitamina idrosolubile.

- Interviene nella sintesi del collagene della matrice ossea.

Deficit di vitamina C, come avviene nello *scorbuto*, portano a produzione insufficiente di collagene con conseguente ritardo nella crescita e difficoltà nella riparazione delle fratture.

La vitamina A è una vitamina liposolubile.

- Agisce sugli osteoblasti favorendone la differenziazione in osteociti.

La carenza di questa vitamina provoca ritardo nella crescita delle ossa. Per contro, un suo eccesso causa la precoce chiusura delle epifisi con arresto prematuro della crescita.

L'ossigeno.

- Svolge un ruolo importante per la formazione dell'osso perché ha una azione di stimolo sulle cellule ossee.

In ogni tipo di ossificazione, la differenziazione delle cellule mesenchimali in cellule osteoprogenitrici e poi in osteoblasti avviene in stretta concomitanza con la genesi di nuovi vasi sanguigni, che possono assicurare una elevata pressione parziale di ossigeno nelle sedi dove avviene formazione di osso. Questo può spiegare l'effetto benefico sull'osteogenesi prodotto dalla ossigenoterapia iperbarica, che vede tra le sue indicazioni d'uso i ritardi di consolidamento delle fratture e l'osteoporosi.

# IL SANGUE

Il sangue viene incluso fra i tessuti connettivi non tanto per le sue caratteristiche morfologiche, che sono del tutto peculiari e diverse da quelle degli altri connettivi, bensì per via dell'origine comune dal mesenchima.

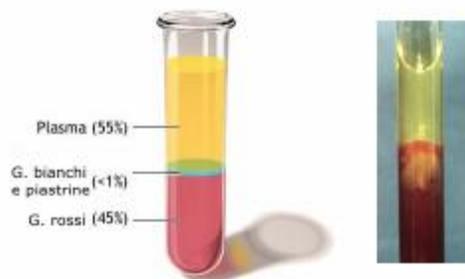
Il sangue è un tessuto particolare perché è fluido, in cui le cellule sono sospese in una soluzione acquosa. Il volume di sangue nell'uomo adulto è di circa 5-6 litri. Le principali funzioni di questo tessuto sono:

1. **Trasporto di:**
  - sostanze nutritive (dal tratto gastrointestinale alle cellule)
  - prodotti di rifiuto (dalle cellule agli organi deputati alla eliminazione)
  - prodotti cellulari (ormoni, molecole segnale, elettroliti ecc.)
  - O<sub>2</sub> (dai polmoni ai tessuti)
  - CO<sub>2</sub> (dai tessuti ai polmoni)
2. **Regolazione temperatura corporea**
3. **Mantenimento dell'equilibrio osmotico dei liquidi tissutali**
4. **Migrazione dei globuli bianchi nei vari distretti dell'organismo**
5. **Coagulazione del sangue e riparazione delle ferite vascolari**

Quindi, il sangue comprende una componente liquida (plasma) ed una componente corpuscolata. La parte liquida rappresenta il 55%, quella corpuscolata, il 45%. Si definisce

- **Plasma** la componente liquida del sangue. Il plasma può essere ottenuto centrifugando un campione di sangue in cui è stato aggiunto un anticoagulante (EDTA, eparina, etc). Il plasma è costituito da:

- Acqua (90%)
- Proteine (albumina, globuline e fibrinogeno)
- Glucidi
- Lipidi (colesterolo, trigliceridi, etc)
- Aminoacidi
- Ormoni
- Vitamine
- Sali minerali



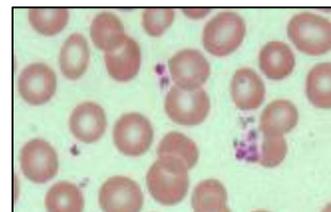
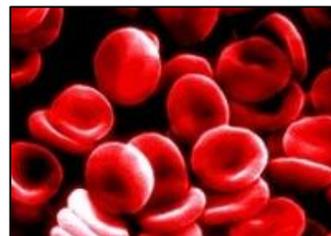
- **Siero**, la componente liquida privata del fibrinogeno e delle altre proteine della coagulazione. Il siero è la parte liquida del sangue visibile dopo la formazione del coagulo.
- **Ematocrito** la percentuale di parte corpuscolata del sangue (rispetto a quella liquida). Esso si aggira attorno al 45%.
- **Parte corpuscolata** l'insieme degli elementi cellulari (globuli rossi e bianchi) + piastrine.

## GLOBULI ROSSI

Possono essere chiamati anche eritrociti o emazie e sono la componente corpuscolata più abbondante nel sangue. Del 45% dell'ematocrito, il 44% è dovuto ai globuli rossi e solo l'1% ai globuli bianchi. In un mm<sup>3</sup> di sangue (che equivale ad un microlitro), il numero di globuli rossi è da 5,5 milioni (nel maschio) e 4,5 milioni (nella femmina in età fertile).

I globuli rossi hanno dimensioni costanti (7,5 micron). Il globulo rosso, quindi, può essere usato come riferimento per misurare, in prima approssimazione, le altre cellule del sangue.

La forma dei globuli rossi è a "lente biconcava". Questa la si apprezza bene col microscopio elettronico a scansione. Nei preparati per striscio invece, i globuli rossi appaiono rotondi con più colorante all'esterno rispetto all'interno. La particolare forma dei globuli rossi è dovuta alla **spectrina**, una proteina affine a quelle dei filamenti intermedi, che si ancora alla membrana plasmatica.



Difetti genetici possono determinare anomalie nelle proteine di aggancio alla membrana citoplasmatica, determinano forme strane dell'eritrocita.

Da un punto di vista ultrastrutturale il globulo rosso è una cellula semplicissima (anzi, non è proprio una cellula) perché a parte la membrana plasmatica non ha nucleo né organuli citoplasmatici. Tutto il citoplasma del globulo rosso è occupato dall'emoglobina.

Per questo motivo essi hanno una vita relativamente breve (circa 120 giorni), limitata al periodo in cui le molecole di cui è composto non si usurano irrimediabilmente.

Un'altra caratteristica saliente del globulo rosso è la ricchezza di cariche negative presenti sulla sua superficie esterna. Questa peculiarità gli viene conferita dall'abbondanza di acido sialico e riveste un'importanza notevole perché impedisce l'agglutinazione dei globuli rossi (i quali se si avvicinano troppo, si respingono a vicenda per ragioni elettrostatiche). Uno dei primi sintomi dell'invecchiamento del globulo rosso è proprio la perdita delle cariche negative. Il globulo rosso diviene "appiccicoso" viene riconosciuto da macrofagi degli organi emocateretici (milza), aderisce alla membrana di questi e viene fagocitato. In seguito alla digestione del globulo rosso il ferro, un elemento difficilmente assimilabile, viene riciclato.

Alle molecole della membrana citoplasmatica sono da attribuire anche le proprietà antigeniche del globulo rosso, in particolare, i glicolipidi del sistema ABO e le glicoproteine del sistema Rh.

## GLOBULI BIANCHI

Possono essere chiamati anche leucociti. Sono assai meno numerosi dei globuli rossi. In un  $\text{mm}^3$  di sangue ce ne sono circa 4-10.000. A differenza dei globuli rossi che sono tutti uguali, i globuli bianchi possono essere distinti in diverse categorie. In base alla presenza o meno di granuli citoplasmatici, si suddividono in **granulociti** (o polimorfonucleati) e **agranulociti**.

I granulociti, a loro volta, si suddividono in base alle caratteristiche dei granuli.

- **granulociti neutrofili** che hanno dei granuli che si colorano (in grigio scuro) solo con gli eosinati di metilene, che sono coloranti neutri
- **granulociti acidofili o eosinofili** che si colorano (rosa-rosso-arancio) con l'eosina, che è un colorante acido.
- **granulociti basofili** che hanno granuli che si colorano (viola scuro) col blu di metilene, che è basico).

I leucociti agranulari, invece, si suddividono in **monociti** e **linfociti**.

È importante conoscere le proporzioni reciproche tra i vari tipi di globuli bianchi nel sangue normale perché variazioni delle corrette proporzioni possono indicare malattie. Tali proporzioni, ricavate attraverso lo studio degli strisci di sangue, danno la cosiddetta **formula leucocitaria** secondo la quale, in un individuo normale, i neutrofili rappresentano il 40-60% dei globuli bianchi, gli eosinofili il 2-4%, i basofili sono virtualmente assenti (0,5-1%; si considera quasi normale non vederne nessuno), i monociti il 4-8% ed i linfociti il 20-40%.

**Globuli rossi** (eritrociti o emazie) à 4.5-5.5 ( $\text{mil}/\text{mm}^3$ )

**Globuli bianchi** (leucociti) à 4-10 (migliaia/ $\text{mm}^3$ )

### •Granulociti

- Neutrofili à 40-60%
- Eosinofili à 2%
- Basofili à 1%

### • Agranulociti

- Linfociti à 20-40%
- Monociti à 5%

**Piastrine** à 200-400 (migliaia/ $\text{mm}^3$ )

## Granulociti o polimorfonucleati (PMN)

### Granulociti neutrofili

I granulociti neutrofili sono i globuli bianchi più numerosi. Hanno una forma sferica e dimensioni pari a poco meno di quelle di due globuli rossi: circa 12 micron. Il nucleo è polilobato. Il numero dei lobi è in rapporto all'età della cellula perché quelle più giovani possiedono un paio di lobi, mentre quelle più vecchie ne possiedono fino a 5 o 6. Spesso si osserva un piccolo lobo a bacchetta di tamburo detto **corpo di Barr**, che corrisponde al secondo cromosoma X negli individui di sesso femminile. Il citoplasma, relativamente povero di

organuli (un piccolo apparato di Golgi e qualche cisterna di reticolo endoplasmatico) è caratterizzato da tanti piccoli (0.2  $\mu\text{m}$ ) granuli (che possono non vedersi al microscopio ottico se questo non ha un alto potere di risoluzione). I granuli dei neutrofili possono essere di due tipi: primari (20%) e secondari (80%).

I **granuli primari** (o azzurrofilo, perché si colorano coi coloranti azzurri) sono i primi a comparire nel corso del differenziamento ma scompaiono ben presto per far posto ai granuli secondari. Essi sono lisosomi che contengono idrolasi e catalasi.

I **granuli secondari** contengono catalasi e molecole antibatterica, tra cui il *lisozima* (che rompe la parete batterica), la *lactoferrina* (nasconde il ferro sottraendolo ai batteri che lo usano per ossidare i substrati da cui ricavano energia), la *leuchina* e la *fagocitina* che facilitano la morte dei batteri e la loro fagocitosi.

I granulociti neutrofili sono i principali protagonisti della risposta immunitaria. Quando i batteri riescono ad attraversare le difese dell'organismo rappresentate dall'epitelio, penetrano nel connettivo e rilasciano delle sostanze che fungono da fattori di richiamo per i neutrofili. Una volta giunti, i neutrofili acquistano movimento ameboide, passano attraverso l'endotelio dei capillari e raggiungono il focolaio infiammatorio.

I granulociti neutrofili, come i macrofagi, possiedono recettori per il frammento Fc (costante) delle immunoglobuline e per il frammento C<sub>3b</sub> del complemento. Quando trovano la superficie del batterio opsonizzata (ricoperta) da tali molecole vi aderiscono e lo inglobano per fagocitarlo, racchiudendolo in un fagosoma. A questo punto il granulocita invia i granuli azzurrofilo contro questo fagosoma il cui contenuto viene ucciso e digerito (per quanto possibile) dagli enzimi di questi lisosomi. In più, una parte degli enzimi lisosomiali dei granuli azzurrofilo viene esocitata all'esterno della cellula dove va ad aggredire i batteri del focolaio digerendoli. Nel frattempo intervengono anche i granuli specifici che mettono in gioco le loro molecole antibatteriche (lisozima, lactoferrina e fagocitina).

Per sostenere questa battaglia contro i batteri il granulocita brucia un'enorme quantità di substrati per produrre energia sottoforma di ATP. Di conseguenza vengono rilasciate nell'ambiente anche grandi quantità di radicali liberi, sostanze che diffondono facilmente attraverso le membrane. Questi si legano ad altre molecole, fra cui l'acqua dell'ambiente extracellulare con conseguente formazione di acqua ossigenata che ha potenti attività antibatteriche.

Tutte queste sostanze non lasciano indenni i granulociti che vengono digeriti dalle loro stesse idrolasi e vanno ad aggiungersi alle scorie di questa battaglia che si formano quindi per digestione dei batteri, degli stessi granulociti ma anche della componenti della sostanza intercellulare andando a costituire il pus. Nel pus le idrolasi sono ancora attive per cui esso tende a farsi strada attraverso il connettivo fino a raggiungere (de può) una superficie libera in cui aprirsi (ascesso).

## Granulociti acidofili o eosinofili

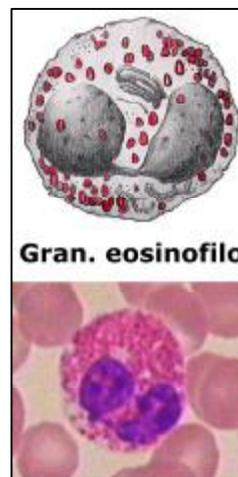
Sono rotondeggianti, con dimensioni simili a quelle dei granulociti neutrofili. Hanno un nucleo polilobato ma con meno lobi rispetto ai neutrofili. Nei granulociti eosinofili più vecchi se ne possono trovare fino a tre ma il più delle volte se ne identificano solo due. Il citoplasma contiene numerosi granuli, rappresentati per il 5-10% da granuli primari (o azzurrofilo) e per il resto da granuli secondari (o specifici), più grandi rispetto a quelli dei neutrofili (0,4-0,7  $\mu\text{m}$ ), tant'è che si possono apprezzare meglio al microscopio ottico. Questi granuli si colorano in rosso-arancio per opera dell'eosina. All'interno dei granuli basofili ci sono enzimi lisosomiali, perossidasi, una *proteina basica maggiore (MBP)* e la *proteina cationica degli eosinofili (ECP)* che sono sostanze tossiche nei confronti dei funghi e dei parassiti.

Il loro ruolo non è completamente noto; si sa che, oltre a partecipare alla difesa contro le infestazioni da parte di parassiti, hanno un importante ruolo fisiologico nell'eliminare gli immunocomplessi tossici. Gli immunocomplessi sono aggregati solubili di anticorpi legati al loro specifico antigene che si formano a seguito di una risposta immunitaria contro un antigene solubile presente nel sangue o nei fluidi biologici dove evocano una risposta infiammatoria. Nonostante la loro utilità, gli immunocomplessi devono essere eliminati dal torrente circolatorio. Di questo se ne occupano gli eosinofili che sono in grado di legarsi agli immunocomplessi e di fagocitarli.

Il reclutamento degli eosinofili avviene a seguito della produzione di specifici fattori prodotti da cellule dell'immunità, in particolare i linfociti T. Tale reclutamento si verifica anche nel corso di malattie allergiche per la compartecipazione di linfociti T e mastociti. In questo caso gli



Gran. neutrofilo



Gran. eosinofilo

eosinofili possono servire a rimuovere gli immunocomplessi formati con gli allergeni in modo da limitare fisiologicamente l'entità della risposta allergica.

## Granulociti basofili

Sono cellule rotondeggianti che hanno un diametro simile agli altri granulociti. Il loro nucleo è, generalmente, bilobato e scarsamente visibile (perché mascherato dai granuli che hanno la stessa colorabilità della cromatina). Con il metodo di May-Grünwald-Giemsa, oltre a pochi **granuli primari azzurrofilo** (5%) si mettono in evidenza nel citoplasma numerosissime **granulazioni secondarie** (specifiche) che si colorano in blu-violetto (basofilo). Tali vescicole contengono istamina (potente vasodilatatore) ed eparina (anticoagulante).

Inoltre, la superficie dei basofili presenta un recettore per il frammento costante delle IgE. I basofili svolgono funzioni di controllo della permeabilità vasale e degli scambi fra sangue e tessuti e, come i mastociti, possono produrre fenomeni allergici (essi svolgono una funzione sovrapponibile a quella dei mastociti di cui rappresentano la controparte circolante).



## Leucociti agranulari

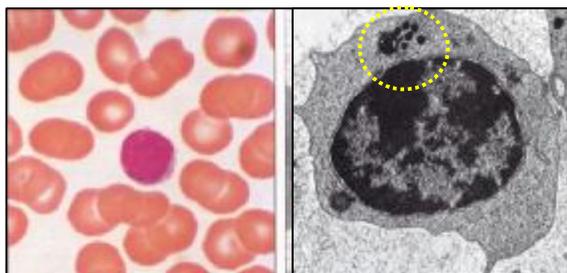
### Linfociti

I linfociti sono i leucociti più numerosi dopo i granulociti neutrofili. I linfociti hanno questo nome perché, oltre che nel sangue, si ritrovano anche negli organi e nei tessuti linfoidi e nella linfa. Il sistema linfatico raccoglie i fluidi in eccesso dai tessuti e li convoglia verso il sangue. Essa, quindi, contiene tutte quelle sostanze che si ritrovano nei fluidi tissutali, compresi agenti patogeni e sostanze potenzialmente nocive che devono essere inattivate.

I linfociti circolanti nel sangue hanno un diametro di 7-8  $\mu\text{m}$  ed un nucleo tondeggiante con cromatina organizzata in zolle grossolane. Il nucleo occupa quasi tutto il citoplasma. Tanto che il citoplasma è confinato in una sottile zona alla periferia della cellula. Il citoplasma si presenta basofilo e vi si possono ritrovare scarse granulazioni azzurrofile.

I linfociti possono essere distinti in:

- **Piccoli linfociti:** rappresentano il 97% dei linfociti; hanno un diametro di 6-8  $\mu\text{m}$ , il nucleo è tondeggiante ed occupa quasi tutto il citoplasma. Esso presenta una cromatina organizzata in zolle grossolane. Il citoplasma si presenta basofilo e generalmente privo di granulazioni azzurrofile. Quando siano presenti esse non sono più di due e si localizzano vicino al *corpo di Gall*, rappresentato da una piccola goccia di grasso.



Piccolo linfocita



Grande linfocita

- **Grandi linfociti (granulari):** rappresentano il 3% dei linfociti; rispetto ai piccoli linfociti sono un po' più grossi (10-12  $\mu\text{m}$ ) ed hanno un citoplasma più abbondante. Presentano inoltre un certo numero di granuli azzurrofilo ed un citoplasma basofilo in ragione di una certa quantità di ribosomi liberi. Per il resto gli organuli sono pochissimi; poche cisterne di RER, un apparato di Golgi piuttosto piccolo e pochi mitocondri. Questi linfociti sono rappresentati dalle cellule *natural killer*.

Se da un punto di vista morfologico i linfociti circolanti sono tutti uguali, questo non è altrettanto vero su base funzionale.

### Linfociti B

Il nome deriva dall'iniziale del termine "Borsa di Fabrizio", un organo linfoide degli uccelli (assente nell'uomo) a livello del quale vengono prodotti questi linfociti. Nell'uomo i linfociti B originano da precursori che si trovano nel midollo osseo, dove acquisiscono l'*immunocompetenza*, cioè la capacità di riconoscere gli antigeni not-self. Da un punto di vista molecolare l'acquisizione dell'immunocompetenza da parte del linfocita B comporta la sintesi ed il montaggio sulla propria membrana di anticorpi di superficie. Ogni linfocita B possiede i recettori per il frammento costante delle Ig di superficie (soprattutto di classe M e D) attraverso le quali esso diviene in grado di riconoscere uno specifico antigene. Nel corso della loro maturazione nel midollo rosso ematopoietico si formano numerosissimi linfociti B ognuno dei quali è immunocompetente per uno degli innumerevoli antigeni not-self con i quali possiamo venire in contatto.

Una volta maturato, il linfocita B viene immesso nel circolo sanguigno. I linfociti B si aggregano tutti nella parte corticale delle *aree B - dipendenti* che corrispondono ai cosiddetti *follicoli linfatici*.

### Linfociti T

In questo caso il nome deriva dal "Timo" che è l'organo linfoide situato in sede mediastinica dove questa categoria di linfociti matura. I precursori dei linfociti T che originano nel midollo giungono al timo attraverso il sangue circolante. Nel timo essi iniziano a maturare acquisendo l'immunocompetenza, acquisendo un complesso recettoriale fatto da proteine intrinseche della membrana, dette TCR.

Le porzioni extracellulari dei TCR sono identiche fra loro e rappresentano la regione variabile del TCR stesso a livello della quale, come per la porzione variabile delle immunoglobuline, si possono realizzare un numero straordinario di combinazioni capaci di incastrarsi in modo specifico con un dato antigene not-self. Tutti i TCR di un dato linfocita T hanno, però, la stessa specificità antigenica, un po' come avviene per le immunoglobuline di superficie dei linfociti B. Accanto al TCR c'è una seconda molecola, comune a tutti i linfociti T detta CD3. Essa rappresenta un marcatore di differenziazione dei linfociti T perché è posseduta solo dai linfociti T. Il CD3 rappresenta un meccanismo di trasduzione del segnale; quando il TCR ingrana con l'antigene not-self il CD3 trasmette questa informazione alla cellula e la attiva.

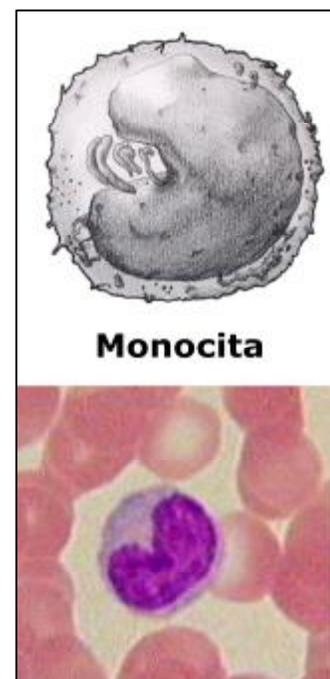
La membrana dei linfociti T possiede anche altri marcatori, quali il CD4 (che identifica i linfociti-T-helper) ed il CD8 (che identifica i linfociti citotossici).

### Monociti

Sono i precursori dei macrofagi del tessuto connettivo. Hanno un diametro di 14-17  $\mu\text{m}$  ( $\approx$  2-3 globuli rossi) e sono quindi più grandi di tutti gli altri globuli bianchi. La loro forma è variabile; può essere tondeggiante od ovale. I bordi possono presentarsi lisci o irregolari per la presenza di piccoli pseudopodi che utilizzano per spostarsi con movimento ameboide. Il nucleo ha generalmente un aspetto reniforme, talvolta detto "a bisaccia" e presenta cromatina finemente dispersa.

Il citoplasma, piuttosto abbondante, presenta numerosi granuli azzurrofilari che hanno lo stesso significato di quelli dei granulociti (sono lisosomi contenenti fosfatasi acida, idrolasi e catalasi). Esso inoltre appare basofilo per la presenza di numerose cisterne di RER che si localizzano soprattutto in periferia. La zona vicina al nucleo è invece occupata da un grande apparato di Golgi in rapporto con numerosi lisosomi. Come i macrofagi, il monocita presenta sulla superficie cellulare i recettori per il frammento costante (Fc) delle immunoglobuline e per il frammento C<sub>3</sub>b del complemento.

I monociti vengono prodotti nel midollo osseo (ad opera dei monoblasti). Una volta maturi vengono immessi nel torrente circolatorio dove permangono per 24-72 ore per poi migrare nel tessuto connettivo dove si differenziano in macrofagi.



**Monocita**

## Risposta immunitaria

La risposta immunitaria è la reazione che il sistema immunitario mette in atto per difendersi da "estranei" (virus, batteri, parassiti, etc). Il primo passo della risposta immunitaria è la presentazione dell'antigene. Ci sono alcune cellule che hanno la funzione di presentare in modo adeguato gli antigeni ai linfociti B ed ai linfociti T.

Le prime sono le cosiddette **cellule follicolari dendritiche** che si ritrovano negli organi linfoidi (nelle cosiddette *aree B - dipendenti*). Queste cellule si occupano di concentrare gli antigeni not-self, provenienti dalla linfa o dal sangue, sulla loro membrana plasmatica in modo da realizzare su di essa una concentrazione antigenica sufficientemente elevata da innescare la risposta del linfocita B immunocompetente per quell'antigene. L'antigene viene presentato alle immunoglobuline di superficie del linfocita B che, in questo modo, viene attivato. In seguito all'attivazione, il linfocita B prolifera (cioè, va incontro ad una serie continua di mitosi) e produce una progenie di cellule tutte uguali a sé e, pertanto, tutte immunocompetenti verso lo stesso antigene, definita **clone**. Una metà delle cellule del clone accresce il RER e l'apparato di Golgi e si trasforma in una **plasmacellula** la quale si mette a produrre anticorpi (con la stessa specificità delle immunoglobuline di superficie). Gli anticorpi vengono liberati nella linfa, raggiungono il torrente circolatorio e passano nei fluidi tissutali pronti a inattivare quello specifico antigene not-self che ha scatenato tutto la reazione immunitaria. L'altra metà delle cellule del clone rimane quiescente e va a costituire le **cellule B della memoria immunologica**. Di conseguenza, se prima c'era un solo linfocita B immunocompetente verso quel dato antigene, dopo la formazione del clone ce ne sono migliaia pronte ad attivarsi qualora lo stesso antigene dovesse penetrare di nuovo nell'organismo; in questo caso l'eliminazione avverrebbe molto più rapidamente<sup>15</sup>.

La risposta immunitaria che si affida ai linfociti B e culmina nella produzione di anticorpi è definita **immunità umorale**<sup>16</sup>.

Le cellule equivalenti alle cellule follicolari dendritiche sono le **cellule interdigitate**. Queste sono deputate a dialogare con i linfociti T presentando ad essi l'antigene. Le cellule interdigitate si formano negli organi linfoidi secondari, in particolare nelle *aree T - dipendenti*. La cellula interdigitata può essere una cellula di Langerhans (se il differenziamento avviene, per esempio, in una zona linfoide correlata con i distretti cutanei), un monocita o una cellula dendritica dei tessuti perivascolari come si può avere in distretti non direttamente correlati con la cute. Queste cellule catturano l'antigene (che può essere anche un intero virus), lo fagocitano e, successivamente, esercitano su di esso una "proteolisi controllata", cioè spogliano l'antigene complesso di tutto ciò che non serve per l'attivazione del sistema immunitario. Quindi, liberano la porzione più chiaramente not-self di quel dato antigene e la espone sulla membrana plasmatica, in associazione con particolari molecole self (le molecole di superficie della classe seconda del **complesso maggiore di istocompatibilità** o **MHC**<sup>17</sup>). Questo complesso molecolare fatto dall'antigene not-self insieme alle molecole di classe seconda dell'MHC costituisce il segnale che il linfocita T CD4<sup>+</sup> (T - helper) sa riconoscere. Quest'ultimo, infatti, accanto al TCR possiede recettori specifici per tale complesso<sup>18</sup>. In seguito a questo segnale esso è in grado di proliferare e formare un clone di linfociti T (come nel caso della risposta di tipo umorale), pronti ad avviare la cosiddetta **risposta immunitaria cellulomediata**. Analogamente a quanto avviene per i linfociti B, una parte del clone è costituita da cellule della memoria immunologica, una parte si differenzia invece in **linfociti T - helper effettori**. Queste ultime si differenziano per produrre fattori solubili che hanno la funzione di sostenere e promuovere la risposta immunitaria nel suo insieme. Questi fattori solubili, detti nel loro insieme **linfocine**, fanno parte della categoria delle molecole di segnalazione intercellulare dette **citochine**. Le più importanti tra le linfocine sono

---

<sup>15</sup> Questo è il principio su cui si basano i vaccini: si inietta una tossina vaccinale inattivata (incapace di dare infezioni) per stimolare la formazione del clone che, qualora si dovesse stabilire l'infezione, agirà sulla tossina vera prima che questa determini la malattia.

<sup>16</sup> Con il termine umore i medici del '700 indicavano le sostanze presenti nei fluidi biologici.

<sup>17</sup> Il complesso maggiore di istocompatibilità è rappresentato da una serie di proteine codificate da specifici geni che identificano tutte le cellule di un dato organismo e le rendono identiche tra sé e diverse da quelle di tutti gli altri organismi. Esistono due categorie del complesso maggiore di istocompatibilità: la classe prima è ubiquitaria, ce l'hanno tutte le cellule. La classe seconda, invece, è espressa soltanto dalle cellule presentanti l'antigene, cioè dalle cellule accessorie

<sup>18</sup> Il segnale funziona solo se l'antigene not-self è presentato insieme alle molecole di classe seconda dell'MHC; qualora l'antigene not-self da solo ingrani con il TCR, il T helper muore per apoptosi e si ha l'arresto della risposta immunitaria.

- l'interleuchina 2 (che sostiene la proliferazione dei linfociti T e l'accrescimento del clone); l'interleuchina 3 (che stimola la crescita delle cellule ematopoietiche);
- l'interleuchina 4 e 5 (che stimolano la proliferazione e la maturazione dei linfociti B e sostengono la produzione di anticorpi);
- l'interferone  $\gamma$  (una potente molecola antivirale che interagisce con le cellule infettate da un virus e ne blocca la replicazione arrestando quindi la capacità dell'acido nucleico virale di esprimersi o, nei casi più gravi in cui la cellula sia già compromessa, inducendone la morte per l'apoptosi);
- i fattori di crescita come il GM-CSF (Granulocyte and Monocyte Colonies Stimulating Factor, fattore che stimola il differenziamento dei precursori di granulociti e monociti... orientando l'emopoiesi verso la produzione di cellule che partecipano all'eliminazione degli ospiti indesiderati, e cioè granulociti e monociti );
- il MIF che ha la funzione di bloccare il cammino dei macrofagi quando questi abbiano raggiunto la sede di una risposta immunitaria, in modo da concentrarli nella sede dove è necessario il loro lavoro.

L'azione immunitaria dei linfociti "helper" si esplica, quindi, attraverso una gamma molto vasta di elementi: linfociti B, tramite le interleuchine 4 e 5, linfociti T, tramite l'interleuchina 2, altri protagonisti della risposta infiammatoria tramite l'interleuchina 3, l'interferone  $\gamma$  ed il MIF.

Diverso il discorso per quanto avviene ai linfociti T CD8<sup>+</sup> detti anche citotossici. Questi non hanno bisogno della cellula presentante per funzionare perché riconoscono un antigene not-self che sia concomitante con molecole del complesso maggiore di istocompatibilità della classe prima: non hanno bisogno che ci sia una cellula presentante l'antigene (e che abbia la classe seconda dell'MCH); gli basta una qualsiasi cellula del nostro organismo che abbia la stessa sua classe prima dell'MCH con qualcosa di anomalo (per es. un antigene estraneo). Una condizione del genere si realizza per le cellule infettate da virus che, sulla propria membrana, cominciano ad esprimere proteine del virus o per cellule tumorali che, a seguito dei processi di alterazione del genoma, esprimono molecole not-self sulla membrana cellulare. Il linfocita T CD8<sup>+</sup> percepisce il duplice messaggio rappresentato dalle molecole della classe prima e dall'antigene estraneo ed uccide la cellula tramite molecole, dette perforine, che sono delle fosfolipasi e che quindi creano dei buchi nella membrana cellulare della cellula bersaglio rompendola e facendola esplodere.

Una funzione simile a quella dei linfociti T CD8<sup>+</sup> la svolgono anche quei particolari linfociti T che non esprimono CD4 o CD8. Questi particolari linfociti si localizzano preferenzialmente all'interno degli epitelii di rivestimento, soprattutto quelli che tappezzano le cavità interne dell'organismo, formando una "prima linea" di difesa contro la penetrazione di agenti esterni not-self. Sono le prime ad intervenire quando le cellule dell'epitelio di rivestimento vengono infettate dal virus comportandosi esattamente come linfociti CD8<sup>+</sup>; infatti, essi riconoscono la classe prima dell'MCH assieme all'antigene estraneo uccidendo la cellula ospite. Si ritiene che svolgano anche un ruolo nel sorvegliare l'integrità delle cellule epiteliali prevenendo, per esempio, l'insorgenza di tumori. Quando una cellula epiteliale subisce una mutazione potenzialmente in grado di dare origine ad un tumore essa si modifica fenotipicamente; in conseguenza di ciò produce delle proteine di membrana che vengono riconosciute come estranee dai linfociti non-CD4-non-CD8 che è nelle vicinanze la aggredisce e la uccide.

## Cellule Natural Killer

Tra i linfociti ve ne sono di più grandi, e quindi morfologicamente distinguibili, che possiedono granulazioni azzurre nel loro citoplasma. Sono i cosiddetti LGL (Large Granular Lymphocyte), chiamati anche cellule natural killer (NK). Queste cellule sono una categoria a sé stante di linfociti perché non hanno né i marker di superficie dei linfociti B (quindi non hanno immunoglobuline di superficie né recettori per esse) e neanche i marker di superficie dei linfociti T (quindi non presentano né il TCR, né il CD3 e né, tantomeno, il CD4 o il CD8). Sono quindi da classificare come linfociti "non B, non T".

Svolgono un ruolo di immunosorveglianza tramite un meccanismo particolare che si avvale di due modalità. La prima è la cosiddetta ADCC (Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity, citotossicità cellulare dipendente da anticorpi). La cellula NK, infatti, possiede la capacità di fissare sulla propria superficie degli anticorpi (questo avviene tramite recettori per il frammento costante delle immunoglobuline che, però, sono completamente diversi da quelli del linfocita B

o da quelli dei macrofagi). Se c'è una cellula che porta sulla propria superficie un qualsiasi antigene legato ad un anticorpo capace di incastrarsi con i recettori situati sulla cellula NK, questa ci si aggancia e la uccide<sup>19</sup>.

La seconda modalità con cui queste particolari cellule svolgono il ruolo di immunosorveglianza è quella propria delle NK. Le cellule NK, infatti, possiedono sulla superficie dei recettori capaci di riconoscere la classe prima dell'MCH. Passano dal sangue ai tessuti dove girano e toccano tutte le cellule che incontrano. Se la cellula che incontrano ha la classe prima giusta, la NK, dopo essersi attaccata, riconosce il segnale self e subito se ne distacca passando alla cellula accanto. Se la classe prima è alterata<sup>20</sup>, la cellula NK, una volta attaccatasi alla cellula e riconosciuto il segnale anomalo, uccide la cellula. Questo meccanismo di azione è anche definito come meccanismo "a parola d'ordine"<sup>21</sup>. Si ritiene che il sistema d'azione attuato dalle cellule NK sia rapidissimo perché non ha bisogno della formazione del clone e, quindi, che si creino cellule effettrici ma può avvenire nel momento stesso in cui entra in contatto con la cellula alterata. Per questo la cellula NK rappresenta un importante meccanismo di difesa di prima linea e si ritiene che essa preservi il nostro organismo dallo sviluppo continuo di cellule tumorali<sup>22</sup>.

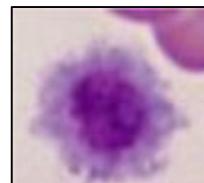
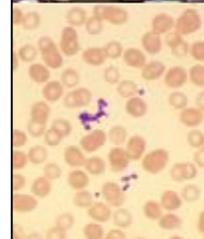
## PIASTRINE O TROMBOCITI

Quando si parla delle cellule del sangue solitamente si usa il termine "elementi figurati" perché nel contesto della componente corpuscolata del sangue ci sono anche le piastrine non sono delle cellule ma dei frammenti cellulari. Esse vengono originate per distacco dalla cellula madre che è il megacariocita che si trova nel midollo osseo (e che non abbandona mai questa sede). Le piastrine in un mm<sup>3</sup> di sangue sono in numero variabile da 200 a 400mila. Dal punto di vista morfologico appaiono come dei corpiccioli rotondeggianti il cui diametro può variare da 2 a 4 μm. La forma è quella di una lente biconvessa (il contrario del globulo rosso). Negli strisci colorati con la miscela del May-Grünwald-Giemsa le piastrine presentano una porzione più interna maggiormente colorabile, detta cromomero, attorno alla quale c'è un sottile alone di citoplasma meno colorabile, che è detto ialomero. Il cromomero non ha nulla a che vedere con il nucleo (le piastrine non hanno nucleo) ed in esso sono localizzati prevalentemente dei granuli basofili. I granuli delle piastrine sono di due tipi:

- **granuli α**, rappresentano più dell'80% dei granuli piastrinici, sono piuttosto grandi e contengono fibrinogeno e fattori della coagulazione.
- **granuli molto densi**, più piccoli e meno abbondanti dei granuli α, hanno un contenuto molto elettrondenso (da cui il nome). Questi granuli contengono calcio, ADP, fattori della coagulazione e la serotonina (o 5-idrossitriptamina), che da un punto di vista farmacologico, ha una spiccata funzione vasocostrittrice<sup>23</sup>.

Le piastrine, inoltre, producono anche le **prostaglandine**, dei mediatori che hanno varie funzioni, tra cui quella dell'innesco dell'emostasi, cioè a quella complessa serie di fenomeni che si attivano quando si crea una soluzione di continuità nella parete di un vaso sanguigno e che sono mirati ad arrestare la fuoriuscita del sangue dal letto vascolare. Le piastrine sono quindi le principali responsabili del tamponamento fisiologico dell'emorragia.

In condizioni normali la piastrina scorre nel torrente circolatorio liberando in continuazione prostaglandina G<sub>2</sub>; questa viene captata dall'endotelio e convertita (da un enzima endoteliale



cromomero e ialomero

<sup>19</sup> In altri casi gli anticorpi sono presenti già sulla membrana della cellula NK e vengono da questa utilizzati come recettori per antigeni non legati al proprio specifico anticorpo.

<sup>20</sup> Questo può essere dovuto a tanti motivi; per esempio potrebbe trattarsi di una cellula not-self o di una cellula self trasformata in senso neoplastico.

<sup>21</sup> Le cellule NK non necessitano di riconoscere un doppio segnale per entrare in azione come i linfociti T citotossici, è sufficiente che esse riconoscano la classe prima alterata.

<sup>22</sup> Si è calcolato che, grosso modo, un individuo sviluppa almeno una decina di cellule tumorali al giorno potenzialmente in grado di originare un vero e proprio tumore. Ciò non succede per via del fatto che le cellule NK (in prima linea) e le cellule citotossiche (in seconda linea) lavorano incessantemente.

<sup>23</sup> È l'antagonista dell'istamina.

chiamato *prostaciclinsintetasi*.) nella *prostaglandina I2* detta anche **prostaciclina** che è un potentissimo fattore di inibizione delle piastrine.

In condizioni patologiche (lesione di un vaso sanguigno), invece, nella zona in cui l'endotelio è venuto a mancare, non si ha la conversione della prostaglandina G2 a prostaciclina. La prostaglandina G2 in eccesso viene captata dalla stessa piastrina che la trasforma in un metabolita che si chiama **trombossano** il quale attiva le piastrine. A ciò si aggiunge un altro fattore scatenante l'attivazione piastrinica; se manca l'endotelio emerge il tessuto connettivo periendoteliale con le cui fibre collagene le piastrine sono in grado di interagire (tramite appositi recettori presenti sulla loro membrana) attivandosi.

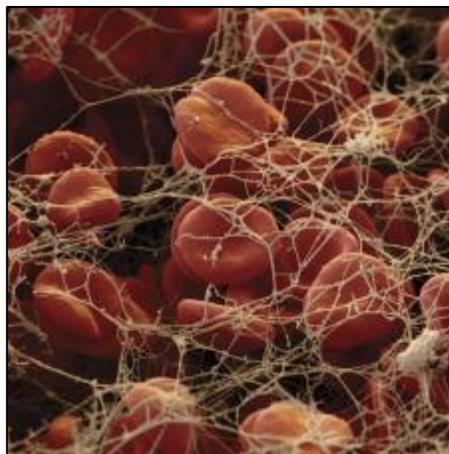
All'attivazione piastrinica fa seguito l'**adesione piastrinica**. Le piastrine, tramite trasformazioni della propria struttura citoscheletrica, si modificano ed assumono un aspetto estremamente irregolare che consente alle varie piastrine di incastrarsi reciprocamente nella zona disendotelizzata. Nel momento in cui le piastrine si contraggono per cambiare forma si ha anche l'esocitosi massiccia dei granuli piastrinici il cui contenuto viene quindi liberato all'esterno. Nei granuli c'è la 5 idrossitriptamina che determina vasocostrizione e che quindi diminuisce il flusso sanguigno proprio a livello del vaso in cui si ha un'emorragia. I granuli  $\alpha$  liberano il fibrinogeno che si aggiunge a quello proveniente dal plasma. Questa serie di eventi porta al fatto che sopra il primo strato di piastrine se ne forma un altro ed un altro ancora creando un primo tappo, detto **trombo bianco** o **trombo piastrinico**, nel varco da cui fuoriusciva il sangue.

Di lì a poco, tuttavia, questo fenomeno di **conglutinazione** delle piastrine che via via passano in quel punto e che vengono reclutate dal trombo bianco, fenomeno detto della **aggregazione piastrinica**, porta all'innesco di una seconda fase dell'emostasi che è la **coagulazione**. La membrana della piastrina espone i fattori della coagulazione che innescano l'avvio di una serie di reazioni determinate da proteina presenti nel plasma, dette **fattori della coagulazione**, che culminano nell'attivazione di un enzima plasmatico. Quando è inattivo questo enzima è detto **protrombina**, quando è attivo si chiama **trombina**. La trombina esplica azione proteolitica sul **fibrinogeno** trasformandolo in una proteina filamentosa insolubile che è la **fibrina** la quale si deposita e si stratifica formando un fitto reticolato proteico al di sopra del trombo piastrinico occludendo il varco nel vaso sanguigno. In questa precipitazione tumultuosa della fibrina tutto ciò che c'è dintorno rimane intrappolato in questa rete proteica, comprese alcune cellule del sangue come i globuli rossi: in questo modo si forma, al di sopra del trombo bianco, il cosiddetto **trombo rosso** o **coagulo** che è molto più resistente del trombo piastrinico e che, quindi, rinforza il dispositivo di tenuta della perdita.

Tutto questo, se la lesione non è troppo grossa, avviene in pochi secondi. Con il tempo è necessario restituire l'integrità al vaso sanguigno lesionato e questo è possibile perché nelle zone circostanti il coagulo le cellule endoteliali proliferano, passano sopra il coagulo e rinsaldano la continuità della parete endoteliale. Successivamente, tramite la produzione di enzimi proteolitici da parte delle stesse cellule endoteliali ma anche di altre cellule, tutta la zona del tappo piastrinico e del coagulo viene digerita e viene nuovamente ricostituita la struttura fisiologica del vaso sanguigno.

Un'anomala attivazione delle piastrine al di fuori di questa necessità può portare a fenomeni di **trombosi**, cioè alla formazione di trombi e coaguli all'interno dei vasi sanguigni senza che ce ne sia la necessità; questa è una delle evenienze più comuni che portano all'insorgenza di patologie ischemiche cardiache e cerebrali.

La potenza della fibrina come meccanismo di tamponamento delle lesioni dei vasi sanguigni è stata utilizzata anche in chirurgia per le **colle fibriniche**. Sono formate da fibrina sintetizzata in laboratorio o isolata dal plasma degli animali da macello e sono usate al posto dei punti chirurgici.



## CENNI SULL'EMATOPOIESI

In linea di massima l'ematopoiesi può essere così schematizzata: tutti gli elementi del sangue derivano da un unico precursore detto **cellula staminale totipotente** che, a sua volta, deriva

da una cellula mesenchimale. Questa cellula staminale totipotente fa parte del cosiddetto comparto staminale formato da cellule ancora indifferenziate dotate di attività proliferativa seppur molto lenta. Quando si divide, tale cellula genera due cellule figlie: una rimane una staminale totipotente, l'altra si avvia al differenziamento. Per una cellula ematopoietica staminale differenziamento significa progressiva riduzione della **potenza prospettica**, intendendosi con questo termine la maggiore o minore capacità di una data cellula staminale a evolvere in una delle differenti linee mature. Le cellule staminali gerarchicamente più elevate, prima fra tutte la totipotente, hanno una potenza prospettica molto ampia perché possono evolvere verso tutte le linee differenziate del sangue. Le cellule che si originano e che si differenziano via via dalla totipotente riducono la loro potenza prospettica in modo da orientarsi in modo più netto verso una specifica linea evolutiva. La staminale totipotente<sup>24</sup>, per esempio, origina una progenie che riduce la potenza prospettica: una prima figlia si chiama **cellula staminale mieloide** e costituirà il precursore comune di tutte le cellule del sangue esclusi i linfociti. L'altra cellula figlia si differenzia, invece, come **cellula staminale linfoide** da cui si differenzieranno i linfociti. Tramite passaggi successivi di differenziamento si giunge ad una gerarchia inferiore, con potenza prospettica ancora più ridotta, in cui riconosciamo già il destino delle varie linee: c'è, per esempio, una **cellula staminale eritropoietica e megacariocitaria** che sarà destinata ad evolvere nelle linee che porterà ai globuli rossi e al megacariocita. Precocemente, questa duplice linea si dividerà: da questo comune precursore si avrà la formazione della linea eritrocitaria e della linea megacariocitaria. Un'altra via è quella della **cellula staminale granulocitaria e monocitaria** che darà origine, da un lato, al monocita, dall'altro, al granulocita neutrofilo le altre due categorie di granulociti (eosinofilo e basofilo) sembrano originare per vie completamente distinte da quelle che portano alla formazione del neutrofilo. Forse la linea evolutiva del granulocita basofilo, ad un certo punto, origina il precursore dei mastociti. La staminale linfoide, invece, si orienta o verso i linfociti B, e allora rimane nel midollo osseo, o verso i linfociti T, ed allora esce dal midollo, arriva nel timo e si differenzia. Da un punto di vista morfologico non siamo, fino ad un certo punto, non siamo in grado di seguire il differenziamento (cosa che potrebbe essere possibile, per esempio, esaminando i geni espressi). Quando il differenziamento procede e si afferma su una singola linea evolutiva, allora cominciano a comparire nel citoplasma e nel nucleo, i caratteri specifici di quella determinata linea: nella linea eritroide, per esempio, comincia a comparire l'emoglobina; nella staminale che produce i granulociti cominciano a vedersi le granulazioni, prima quelle primarie (i granuli azzurrofilo aspecifici) e, successivamente, quelle specifiche; per quanto riguarda i linfociti, il differenziamento comporta l'acquisizione delle molecole di superficie responsabili della funzione linfocitaria, cioè le molecole dell'immunocompetenza. Unico esempio di cellula pienamente differenziata che rimane nel midollo osseo ematopoietico è il precursore delle piastrine: il megacariocita.

---

<sup>24</sup> È una cellula che somiglia ad un linfocita: ha un citoplasma basofilo con ribosomi liberi ed un nucleo molto voluminoso rispetto al citoplasma che si differenzia da quello di un linfocita per l'aspetto della cromatina che, anziché essere a grosse zolle, è dispersa (si vede bene il nucleolo).

# IL TESSUTO MUSCOLARE

Il tessuto muscolare è un particolare tipo di tessuto con proprietà di accorciarsi. Esso comprende il tessuto muscolare striato ed il tessuto muscolare liscio.

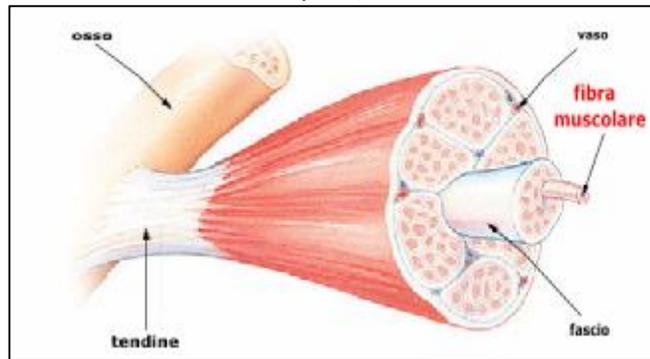
## TESSUTO MUSCOLARE STRIATO

Il tessuto muscolare striato si distingue a sua volta in scheletrico e cardiaco (o miocardio).

### Tessuto muscolare striato scheletrico

Le fibre cellule del tessuto muscolare striato si chiamano **fibre muscolari**; esse non sono propriamente cellule ma elementi plurinucleati di natura sinciziale (cioè, derivanti dalla fusione di più cellule). A forte ingrandimento le fibre muscolari striate scheletriche presentano due tipi di striature: una longitudinale meno evidente ed una trasversale molto più evidente.

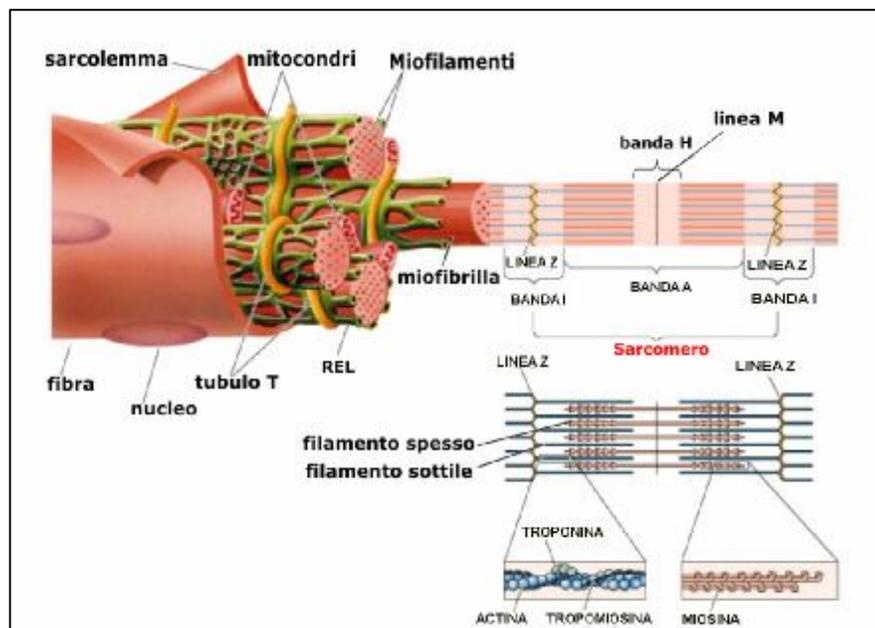
La componente specifica di questo tipo di tessuto è la **miofibrilla**. Le miofibrille, che hanno un diametro di  $2\ \mu\text{m}$  ed una lunghezza pari a quella della fibra, si dispongono una accanto all'altra. Il citoplasma fra le miofibrille è scarso; quando è più abbondante determina quella striatura longitudinale poco evidente (citata sopra).



Ogni miofibrilla presenta due bande che si alternano: una **banda A** più colorabile ed una **banda I** meno colorabile. Al centro della banda I si osserva una linea scura con andamento a zig - zag (detta **linea Z**).

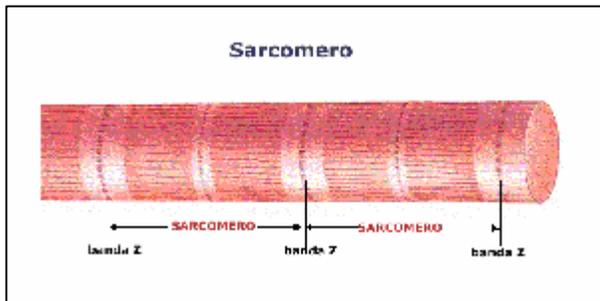
Al centro della banda A troviamo una banda più chiara detta **banda H**. Questa, al centro, è solcata dalla **linea M** che ha un andamento analogo a quello della linea Z.

L'unità funzionale contrattile delle fibre è il **sarcomero**. Esso è rappresentato dalla porzione di fibra compresa fra due linee Z consecutive ed è pertanto costituito da: un'emibanda I, una banda A (con banda H e linea M) ed un'altra emibanda I.

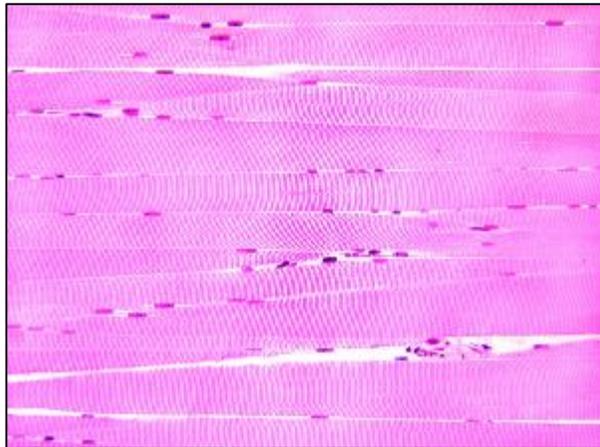


La particolare struttura delle miofibrille è dovuta alla disposizione delle molecole di actina, troponina, tropomiosina e miosina. I monomeri (molecole globulari) di actina si uniscono tra loro per formare due catene di **F-actina** (actina filamentosa) che si intrecciano tra loro. Nel solco presente tra le due molecole filamentose di F-actina si dispone la **tropomiosina** (anch'essa filamentosa). La **troponina** è una proteina globulare trimerica (cioè formata da 3 subunità): un'unità si lega alla tropomiosina, un'altra lega il calcio, la terza è una unità di connessione tra le altre due.

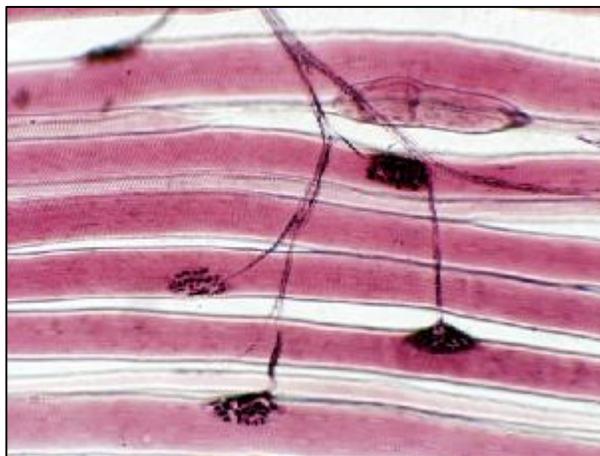
Ci sono anche altre proteine responsabili delle proprietà elastiche del sarcomero; tali proteine resistono allo stiramento passivo del muscolo e impediscono lo sfilamento dei filamenti spessi e sottili. Le principali sono: la *titina*, che si estende dalla linea M alla linea Z e la *nebulina*, che si estende dalla linea Z alla banda H. Vi è, infine, un'altra proteina, la *desmina* che forma come una rete disposta perpendicolarmente all'asse maggiore della fibra ed ancorata al citoscheletro che sta sotto la membrana citoplasmatica. Nelle maglie di questa rete, la desmina accoglie le miofibrille, le quali vengono mantenute in registro. La proteina che lega la desmina al citoscheletro è la *distrofina*. Essa è assente negli individui affetti da distrofia muscolare di Duchenne, una malattia che porta al completo disfacimento delle strutture contrattili dei muscoli i quali, persa totalmente la loro capacità funzionale, vengono soppiantati da tessuto cicatriziale.



La membrana plasmatica delle fibre muscolari viene chiamata sarcolemma. È una struttura piuttosto particolare perché oltre ad essere gigantesca presenta delle specializzazioni che prendono il nome di tubuli T. La "T" sta per "trasverso" perché questi tubuli s'introflettono dalla superficie del plasmalemma assumendo un decorso perpendicolare, quindi trasversale, all'asse maggiore della fibra. Possono essere visti come delle invaginazioni canalicolari della superficie del plasmalemma che si ripetono con costanza lungo tutta la fibra. Più precisamente, per ogni sarcomero se ne trovano due localizzati più o meno nel punto di passaggio fra la banda A e le due emibande I.



La funzione dei tubuli T è quella di portare dentro la fibra muscolare l'impulso elettrico che innesca il meccanismo della contrazione. La contrazione delle fibre muscolari striate scheletriche è operata direttamente dal controllo nervoso quindi esiste una terminazione nervosa che manda un segnale alla fibra muscolare che si traduce in una depolarizzazione del potenziale di membrana a riposo che si propaga molto velocemente per tutta la lunghezza della fibra ed entra anche all'interno della massa sarcoplasmatica proprio grazie ai tubuli T.



Nel sarcoplasma esiste un altro organulo molto importante per il meccanismo contrattile rappresentato dal reticolo endoplasmatico liscio, più correttamente indicato come reticolo sarcoplasmatico. Il reticolo sarcoplasmatico consiste in una serie di tubuli disposti prevalentemente in senso longitudinale a formare una trama piuttosto fitta che avvolge per tutta la lunghezza ogni singola miofibrilla di ciascuna fibra.

La funzione del reticolo sarcoplasmatico è quella di fungere da deposito di ioni  $Ca^{2+}$  (funzione comune ai reticoli endoplasmatici di tutte le cellule). Sulla membrana del reticolo sono presenti pompe per il calcio che, quando la fibra è a riposo, funzionano continuamente consumando ATP, prelevano il calcio dallo ialoplasma (componente liquida del citoplasma) e lo pompano nel reticolo. L'onda di depolarizzazione che prelude il fenomeno contrattile percorre rapidissimamente tutta la fibra e, attraverso i tubuli T, giunge al reticolo sarcoplasmatico, dove

arresta le pompe ioniche per il  $\text{Ca}^{2+}$ . Il calcio quindi defluisce dal reticolo sarcoplasmatico attraverso specifici canali<sup>25</sup> seguendo il gradiente di concentrazione e va a legarsi alle proteine calcio leganti calmodulina e troponina, innescando così la contrazione.

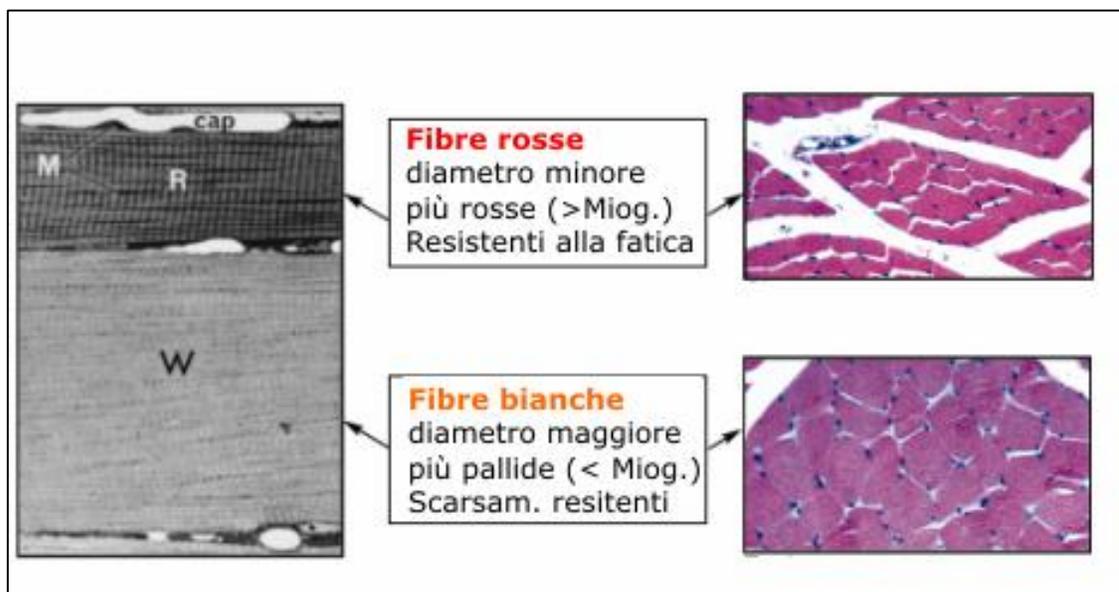
Si dice che i tubuli T ed il reticolo sarcoplasmatico compiono l'accoppiamento elettromeccanico fra eccitazione e contrazione muscolare.

Nel muscolo striato scheletrico ci sono anche altri organuli fra cui qualche cisterna di RER ed un piccolo apparato di Golgi; queste cellule non producono proteine da esportazione e l'apparato di Golgi gli serve semplicemente per il rinnovo del plasmalemma e la produzione di enzimi lisosomiali. Gli organuli proteosintetici si localizzano alla periferia, in sede subplasmalemmale, mentre i mitocondri, che sono abbondanti, si dispongono anche all'interno del sarcoplasma, nei sottili spazi che separano le miofibrille. Anche i nuclei sono disposti alla periferia della cellula, a ridosso della membrana citoplasmatica.

Nelle fibre muscolari si possono poi trovare particelle di glicogeno, di lipidi e di *mioglobina* (una proteina simile all'emoglobina, con la funzione di riserva di ossigeno). La presenza nelle fibre di queste molecole di riserva è importante soprattutto durante la contrazione. In concomitanza con l'accorciamento dei capi della fibra muscolare, infatti, si ha un proporzionale aumento del calibro della fibra stessa. Di conseguenza, i capillari sanguigni, disposti a spirale attorno alle fibre, vengono compressi e l'afflusso d'ossigeno al muscolo viene così ridotto, la cellula va in anaerobiosi e comincia a produrre acido lattico<sup>26</sup>.

Le fibre muscolari striate scheletriche si possono poi dividere in due tipi fondamentali, fra i quali sono comprese tutta una serie di sfumature:

- **Fibre bianche.** Sono più grandi, possiedono una maggiore quantità di miofibrille e, conseguentemente, il sarcoplasma interposto fra le miofibrille, è scarso. In questo tipo di fibre la linea Z è molto sottile e la linea M quasi scompare. I mitocondri sono pochi. Queste fibre sono relativamente povere di mioglobina (per questo sono chiamate bianche), ma sono ricche di glicogeno che conferisce loro caratteristiche di PAS positività. Si può quindi intuire che queste fibre producono ATP specialmente attraverso la fermentazione lattica che è una via metabolica poco redditizia. Le fibre bianche sono responsabili delle contrazioni fasiche, potente e veloce ma di breve durata, tipica dei muscoli che compiono movimenti rapidi come i muscoli delle corde vocali o i muscoli delle ali degli uccelli.
- **Fibre rosse.** Sono più piccole delle bianche, possiedono proporzionalmente meno miofibrille e queste hanno una linea Z ed una linea M ben visibili. I mitocondri, molto numerosi. Queste fibre hanno molto meno glicogeno e molta più mioglobina in quanto il loro metabolismo è soprattutto di tipo aerobico. Le fibre rosse sono invece responsabili delle contrazioni toniche,



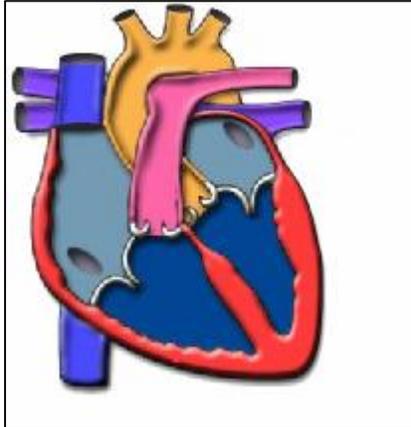
<sup>25</sup> Tali canali sono sempre aperti, ma non si sente il loro effetto perché viene continuamente bilanciato dall'attività delle pompe.

meno potenti ma capaci di perdurare a lungo. Sono muscoli di tipo tonico i muscoli posturali e i muscoli delle gambe.

Fra le fibre bianche e le fibre rosse vi sono possibilità intermedie, per cui ogni muscolo del nostro organismo può avere una composizione massimamente adatta al tipo di sforzo che deve compiere.

## Tessuto muscolare striato cardiaco o miocardico

Trattandosi di un muscolo striato è anch'esso costituito da miofibrille con la tipica striatura trasversale dovuta ai sarcomeri.



Tuttavia, vi sono differenze sostanziali fra il tessuto muscolare striato miocardico e quello scheletrico in quanto gli elementi che compongono il muscolo cardiaco, i **cardiomiociti**, non sono elementi sinciziali. Qualora si formino dei sincizi (cosa che può succedere soprattutto nei ventricoli), essi sono costituiti a partire da 2-3 elementi mononucleati, non di più, ed è quindi molto più difficile trovare più di tre nuclei nella stessa massa citoplasmatica. La stragrande maggioranza dei cardiomiociti è formata da cellule isolate mononucleate. Ciononostante, tra i cardiomiociti contigui si formano delle giunzioni intercellulari che fanno sì che i vari cardiomiociti si comportino come un elemento sinciziale soprattutto dal punto di vista della contrazione che avviene in maniera sincrona in tutto il

miocardio.

Un'altra differenza fondamentale sta nel fatto che, mentre nel muscolo scheletrico i nuclei si collocano in sede subsarcolemmale, nei cardiomiociti il nucleo si colloca al centro della cellula perché là le miofibrille "si scansano" per lasciargli posto.

Dal punto di vista ultrastrutturale nel cardiomiocita si possono notare tanti mitocondri, tanta mioglobina e pochi granuli di glicogeno (come nelle fibre rosse).

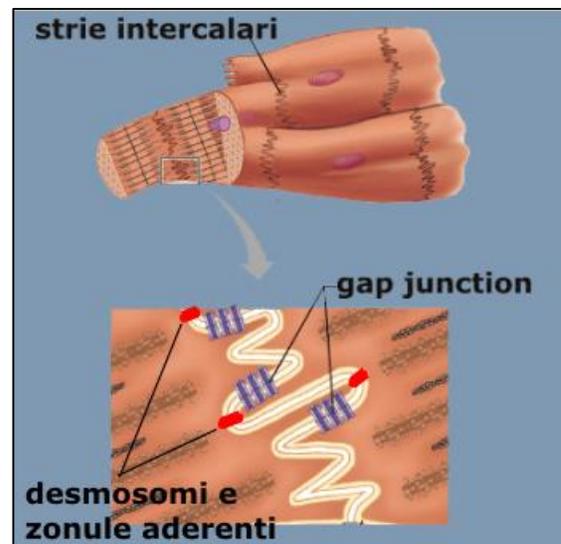
Un'altra differenza con il muscolo scheletrico riguarda il sistema di accoppiamento elettromeccanico. Nei cardiomiociti troviamo un solo tubulo T per ogni sarcomero in corrispondenza della linea Z. I tubuli T, inoltre, sono di calibro maggiore e spesso la lamina basale si inflette al loro interno.

Le giunzioni che uniscono i cardiomiociti prendono il nome di *strie intercalari*. I tratti perpendicolari del disco intercalare sono zonule aderenti, quindi giunzioni di tipo meccanico. Accanto a queste giunzioni aderenti che servono quindi a vincolare fra loro i cardiomiociti vicini, ci sono altre giunzioni simili a desmosomi, che hanno il compito di ripartire in modo equilibrato su tutto il miocardio le notevoli forze di tensione che si generano al momento della sistole.

I tratti longitudinali della stria intercalare presentano invece le gap junction. Esse non hanno funzione meccanica ma consentono la rapida propagazione dell'impulso elettrico fra i cardiomiociti in modo che la contrazione del muscolo cardiaco sia il più possibile sincrona.

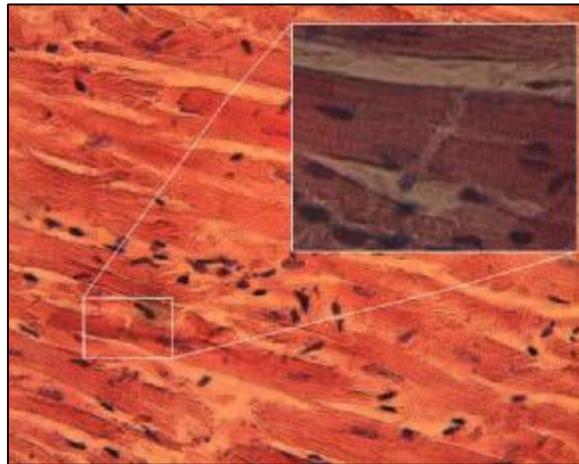
I cardiomiociti sono leggermente diversi a seconda del distretto cardiaco cui appartengono.

Negli atri, dove il miocardio è più sottile e la contrazione per la propulsione del sangue più modesta, i cardiomiociti sono più piccoli ed in certe zone dell'atrio, come le auricole, hanno caratteristiche endocrine: secernono un ormone chiamato *ormone natriuretico atriale (ANP)* che serve a regolare la pressione del sangue. Di conseguenza in questi cardiomiociti saranno presenti dei granuli di secrezione elettrondensi.



<sup>26</sup> L'acido lattico stimola le terminazioni nervose del muscolo evocando una sensazione di dolore.

A livello dei nodi senoatriale e atrioventricolare, cioè a livello del cosiddetto *miocardio specifico* o di *conduzione* (in contrapposizione al *miocardio di lavoro*), troviamo cardiomiociti specializzati per la funzione di *pace maker*. Da un punto di vista morfologico questi cardiomiociti sono molto piccoli e quasi privi di componenti contrattili mentre abbonda il reticolo sarcoplasmatico. Il compito di questi cardiomiociti è quella di andare incontro a depolarizzazioni ritmiche<sup>27</sup>. Il nodo SA è quello che si depolarizza per primo ed è pertanto il vero e proprio *pace maker*: a partire da esso la depolarizzazione si propaga, attraverso le giunzioni gap, a tutti i cardiomiociti condizionando così la frequenza del battito cardiaco. Anche la modulazione nervosa del sistema nervoso autonomo agisce a livello del nodo SA: l'ortosimpatico aumenta la frequenza cardiaca, il parasimpatico la diminuisce. Il miocardio specifico esiste anche a livello delle cosiddette *fibre di Purkinje* costituite da cardiomiociti grossi e poveri di miofibrille con la funzione di propagare velocemente l'impulso dagli atri ai ventricoli in modo da consentire la sistole ventricolare.



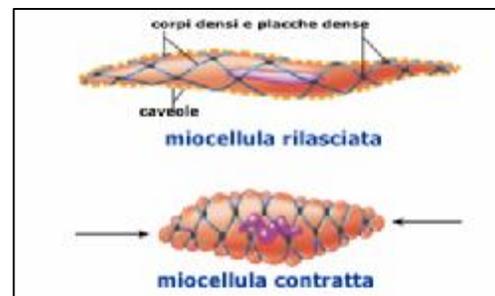
## TESSUTO MUSCOLARE LISCIO

Per quanto riguarda il tessuto muscolare liscio esso può presentare una contrazione miogena (autonoma) o può contrarsi per effetto diretto della componente nervosa; in quest'ultimo caso la contrazione avviene in maniera indipendente dalla volontà.

È chiamato così perché i filamenti contrattili non sono organizzati stabilmente in miofibrille, mancano i sarcomeri, quindi manca anche la striatura trasversale. Gli elementi di questo tessuto si chiamano **fibrocellule muscolari lisce** o **miocellule**. Inoltre, come nel miocardio, le miocellule non sono elementi sinciziali, ma singole cellule.

Al microscopio ottico la mio cellula presenta una forma affusolata ed una lunghezza variabile a seconda dello stato di contrazione: può essere lunga anche 300  $\mu\text{m}$  quando è rilasciata e 60  $\mu\text{m}$  quando è contratta. Anche il suo profilo cambia a seconda dello stato di contrazione della miocellula: è liscio quando la cellula è distesa ma si fa irregolare quando la cellula è in contrazione. Quando si contrae, infatti, la miocellula si avvita su sé stessa assumendo l'aspetto di un panno strizzato.

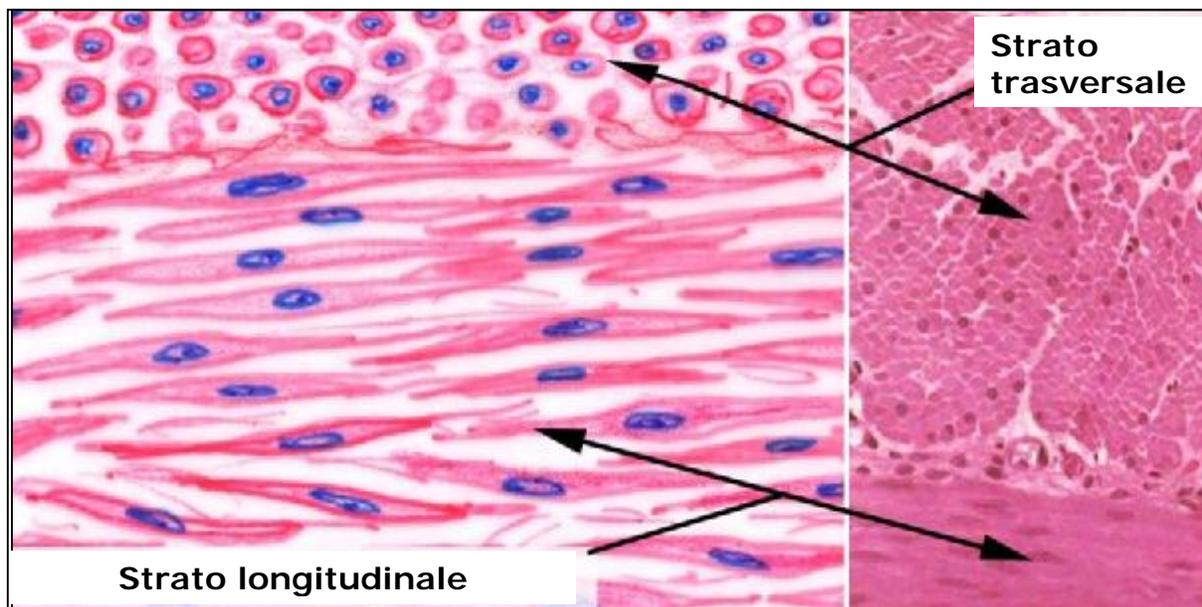
Le miocellule si dispongono ingranandosi le une nelle altre, cioè collocando la propria estremità più sottile fra gli equatori delle miocellule vicine, realizzando così un incastro ben visibile nelle sezioni trasversali. Ogni miocellula è avvolta da una membrana basale che la divide dalle cellule vicine e che s'interrompe soltanto in piccole aree per consentire alle cellule muscolari lisce di contrarre giunzioni aderenti e gap che, come abbiamo già avuto modo di osservare, servono a far fluire l'impulso elettrico.



La forma del nucleo, ovale o a bastoncino, asseconda quella della cellula e presenta cromatina dispersa. Anche la sua superficie, durante la contrazione, da liscia si fa crivellata.

<sup>27</sup> Più frequenti a livello del nodo SA, leggermente più lente a livello del nodo AV.

Il citoplasma è uniformemente e marcatamente acidofilo e manca delle striature trasversali; talvolta si possono notare striature longitudinali dovute al raggruppamento di fasci di filamenti



contrattili. Attorno al nucleo si trovano i mitocondri (numerosi), qualche elemento di RER ed un piccolo Golgi. Nelle rimanenti zone del citoplasma ci sono i filamenti contrattili di actina e miosina, organizzati in maniera del tutto sovrapponibile a quella degli elementi non muscolari. L'actina forma dei filamenti sottili di 5 nm di diametro che non possiedono né la tropomiosina, né la troponina. I filamenti sottili, inoltre, avendo una lunghezza limitata, per coprire tutta la lunghezza della miocellula devono unirsi gli uni agli altri tramite le loro estremità; questo avviene a livello dei cosiddetti *corpi densi* che si trovano intercalati tra i fasci di filamenti sottili. I corpi densi, quindi, equivalgono alle strie Z del tessuto muscolare striato. I filamenti actinici, infine, prendono contatto con la membrana plasmatica a livello delle cosiddette *placche dense*. Lo scheletro actinico delle cellule muscolari lisce, pur non essendo stabilmente organizzato in sarcomeri è disposto longitudinalmente con un decorso a spirale. Questa configurazione

determina l'avvicchiamento che la miocellula subisce durante la contrazione perché l'accorciamento dei fasci di filamenti si traduce in una loro torsione che si riflette su tutta la struttura della cellula. Il decorso spiralizzato dei filamenti actinici lo si deve a filamenti intermedi di *desmina* che si dispongono a formare una rete a maglie piuttosto lasse e spiralizzate al cui interno si devono situare i filamenti actinici ed il nucleo.

Per quanto riguarda la miosina, essa non forma stabilmente filamenti spessi ma si trova dispersa nel citoplasma e fascicola a formare dei filamenti di 15 nm di spessore soltanto un attimo prima di interagire con l'actina.

Nelle cellule muscolari lisce manca un sistema di accoppiamento elettro-meccanico ma c'è qualcosa che gli somiglia. La membrana plasmatica, pur non formando i tubuli T, forma delle introflessioni che prendono il nome di *caveole* ("piccole cavità") le quali, nella porzione più profonda, prendono contatto con elementi di reticolo sarcoplasmatico. Le caveole rappresentano, infatti, le strutture attraverso cui lo stimolo elettrico determina la liberazione di  $Ca^{2+}$  dal reticolo sarcoplasmatico e, quindi, la contrazione.

Le fibre muscolari lisce possono rispondere a vari stimoli. Specificatamente:

- stimoli nervosi generati dal sistema nervoso autonomo di cui, solitamente, una branca determina contrazione, l'altra rilasciamento.

- Stimoli meccanici (contrazione miogena) determinati da modificazioni meccaniche della cellula muscolare liscia stessa (per esempio, la distensione delle pareti dell'intestino al passaggio di cibo à determina una contrazione miogena).
- Stimoli ormonali; l'ossitocina, prodotta dall'ipofisi, determina la contrazione delle cellule muscolari lisce del miometrio dell'utero dando il via al travaglio del parto. La relassina, invece ha un'azione inibente sulla contrazione della muscolatura del miometrio ed agendo durante la gravidanza, ne determina la quiescenza per permettere l'accrescimento del feto.
- Altri stimoli; l'ossido nitrico prodotto dalle cellule endoteliali, ha un potente effetto inibente sulle miocellule dei vasi sanguigni, determinando una dilatazione dei vasi stessi. Questa sostanza è molto utilizzata nel trattamento dell'*angina pectoris* dove si aumenta in maniera diretta o indiretta la concentrazione a livello dei vasi sanguigni di questa sostanza in modo da ottenere un effetto dilatante e ipotensivante.

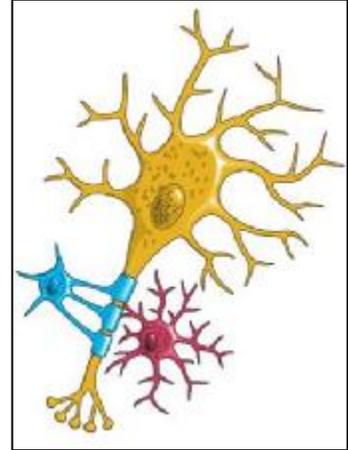
Particolari cellule muscolari lisce presenti nella muscolatura involontaria dei visceri come l'intestino hanno funzione *pace maker*. Queste cellule sono leggermente diverse da quelle finora descritte; hanno un corpo di forma stellata le cui braccia si insinuano tra le normali cellule muscolari lisce. Queste cellule, dette *cellule interstiziali di Karawer*, sono capaci di andar incontro a depolarizzazioni a intervalli ciclici che, grazie a giunzioni, gap, si trasmettono alle cellule vicine, determinando contrazioni ritmiche dell'intestino.

# IL TESSUTO NERVOSO

Il tessuto nervoso è caratterizzato dalla cosiddetta "irritabilità" cioè dalla capacità di reagire a stimoli esterni. La specializzazione richiesta per compiere questa funzione ha portato alla perdita da parte dei neuroni, gli elementi fondamentali di questo tessuto, della capacità di riprodursi.

Nel tessuto nervoso possiamo distinguere due tipologie cellulari che derivano dal neuroectoderma: i **neuroni** che svolgono le funzioni tipiche del tessuto nervoso e le **cellule di neuroglia** o **della glia** che svolgono funzioni accessorie. I

I neuroni sono costituiti da un corpo o **pirenoforo** nel quale si trovano il nucleo e la maggior parte degli organuli e da dei prolungamenti attraverso cui si propaga l'impulso nervoso consentendo la comunicazione fra elementi nervosi diversi. I neuroni comunicano tra loro attraverso le **sinapsi**, mentre, tramite le **giunzioni citoneurali**, comunicano con elementi non neuronali (per esempio le fibre muscolari). La trasmissione dell'impulso attraverso le sinapsi e le giunzioni citoneurali avviene tramite un mediatore chimico detto **neurotrasmettitore**.



## METODI DI STUDIO

Data la loro notevole attività metabolica i neuroni sono molto sensibili ai coloranti basici. Così colorati mostrano un nucleo sferico con disegno della cromatina a zolle piccolissime tanto che si parla di **cromatina pulverulenta**. È inoltre facilmente individuabile un grosso nucleolo. Il citoplasma, specie nei neuroni più grossi, appare caratterizzato da grosse zolle basofile che costituiscono la cosiddetta **sostanza tigroide** o **zolle di Nissl**.

Un altro metodo di studio impiega sali metallici che vengono ridotti a livello del bersaglio che deve essere colorato precipitando. In genere si usano impregnazioni argentiche secondo due modalità: l'**impregnazione argentica secondo Golgi** fa uso del nitrato d'argento il quale viene fatto precipitare nelle strutture argirofile attraverso l'esposizione alla luce. Grazie a questo tipo d'impregnazione si riesce a distinguere perfettamente la silhouette delle cellule nervose e dei loro prolungamenti ma niente di più. Con il **metodo fotografico di Cajal** il sale viene ridotto dall'idrochinone e va a colorare tutti i neuroni (non solo alcuni come l'impregnazione argentica secondo Golgi) colpendo delle strutture filamentose che lo stesso Cajal definì **neurofibrille**: esse sono in realtà un artefatto derivato dai filamenti intermedi del ricco apparato citoscheletrico necessario a sostenere una struttura così complessa come quella dei neuroni.

Per lo studio delle cellule di neuroglia si usa il carbonato d'argento.

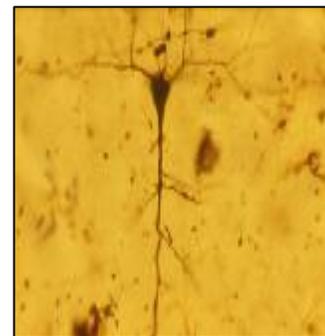
## NEURONI

Sono cellule dotate di prolungamenti che si dipartono da una porzione più slargata detta **corpo cellulare** o **pirenoforo** o pericario. Oltre al nucleo vi si concentrano gran parte degli organuli. Il numero dei prolungamenti è variabile ed è di alcune decine nel neurone tipico detto neurone pluripolare. Tali prolungamenti sono di due tipi:

- **Dendritici**: sono i prolungamenti riceventi che ricevono l'impulso nervoso dalle altre cellule. Il loro numero è molto variabile e possono anche mancare del tutto.
- **Neuritici o assonici**: ce n'è sempre uno solo. È il prolungamento trasmettente col quale la cellula nervosa trasmette l'impulso alle altre cellule (nervose e non).

Sulla base della maggiore o minore quantità di prolungamenti i neuroni si distinguono in:

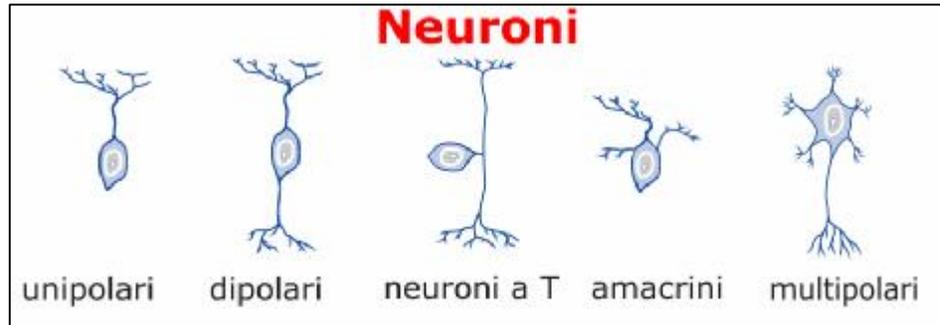
- **Neuroni unipolari**: hanno un solo prolungamento. Ne sono un esempio le cellule olfattive che hanno il corpo cellulare inserito nell'epitelio di rivestimento delle cavità nasali. Le sostanze odorose sono percepite da microvilli presenti su specializzazioni della cellule che non sono però dendriti. L'unico neurite di questi neuroni attraversa la lamina cribrosa e si



porta al bulbo olfattivo. La caratteristica di questi neuroni è che conservano la capacità di riprodursi. Un altro esempio di neuroni unipolari è rappresentato dai fotorecettori della retina.

- **Neuroni dipolari:** come dice il nome questi neuroni hanno due prolungamenti, un neurite ed un dendrite, disposti ai poli opposti del soma. Ne sono un esempio i neuroni del ganglio del Corti dello Scarpa.

- **Neuroni pseudounipolari:** sono anche detti neuroni a T. Dal corpo cellulare sferico si diparte un unico prolungamento che ben presto si biforca in due branche di cui

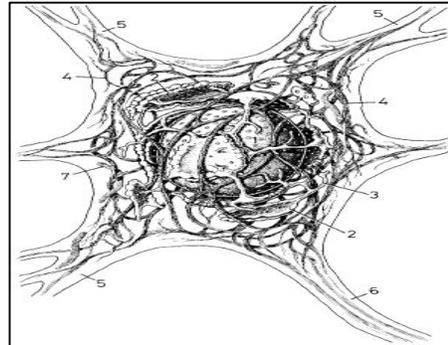


una è di natura dendritica e l'altra è di natura neuritica (non distinguibili dal punto di vista morfologico). Ne sono un esempio i neuroni dei gangli sensitivi. Lo stimolo non passa attraverso il corpo cellulare (il quale non viene depolarizzato) e non viene quindi rielaborato.

- **Neuroni amacri:** sono presenti solo a livello della retina. Hanno solo prolungamenti dendritici in quanto la funzione di neurite viene svolta da un tratto del corpo cellulare.
- **Neuroni multipolari:** sono i più frequenti ed hanno un neurite ed un numero variabile di dendriti. In base alla forma del pirenoforo essi sono distinti in neuriti a forma stellata (motoneuroni), piramidali (corteccia cerebrale) e piriformi (corteccia cerebellare).

## Pirenoforo (o corpo cellulare)

Il pirenoforo mostra una basofilia a zolle dovuta ad aggregati di ribosomi separati da organuli non basofili (microtubuli). L'apparato citoscheletrico del pirenoforo è molto sviluppato ed è costituito da microtubuli (detti anche *neurotubuli*) che formano un feltro nel soma e si fanno paralleli nei prolungamenti. Ci sono anche filamenti intermedi (*neurofilamenti*) disposti in maniera simile ai neurofilamenti e costituiti da una proteina peculiare detta *proteina dei neurofilamenti* (NFP). Nel pirenoforo si localizzano inoltre numerosi lisosomi deputati all'autofagia di elementi del neurone ormai usurati. Ci sono, infatti, anche numerosi corpi residui in quanto spesso l'autofagia riguarda componenti membranose (nei neuroni di individui anziani sono, infatti, evidenziabili numerose lipofuscine).



## Dendriti

I dendriti hanno la tendenza a ramificarsi già in prossimità del pirenoforo con ramificazioni che, generalmente, sono ad angolo acuto. La superficie dei dendriti non è liscia ma appare estremamente irregolare per la presenza di una miriade di estroflessioni, dette *spinule* (o gemmule dendritiche), che sono le sedi dove avvengono le sinapsi in quanto servono da aggancio per l'estremità di un altro neurone. Nei dendriti di maggior calibro si trovano tutti gli organuli che si trovano anche nel pirenoforo (RER, REL, mitocondri, lisosomi e un ricco apparato citoscheletrico) fatta eccezione per l'apparato del Golgi che è localizzato esclusivamente in sede perinucleare. Per questa ragione, se si fa uso di coloranti basici, i

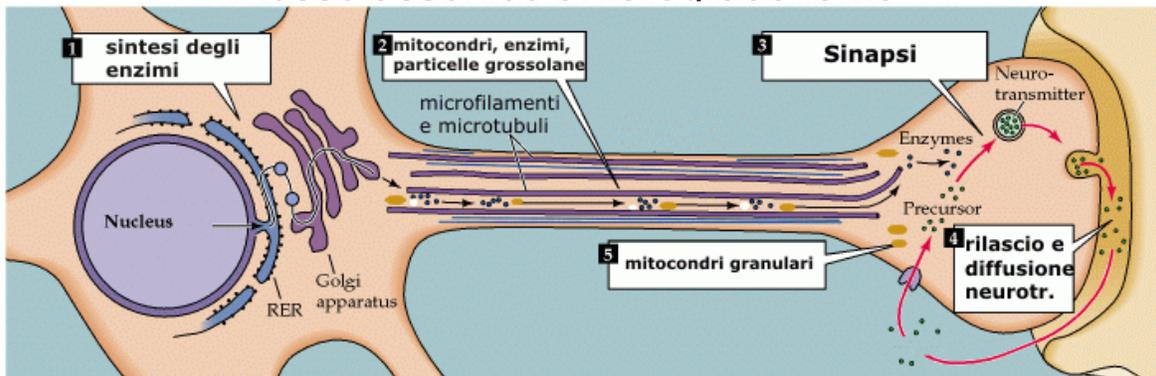
dendriti appaiono basofili al microscopio ottico per la presenza degli organuli proteosintetici. Via via che le ramificazioni portano ad un assottigliamento del calibro del dendrite, tuttavia, anche la quantità di organuli diminuisce finché nelle estreme diramazioni dendritiche non rimangono che elementi del citoscheletro rappresentati da neurotubuli e da filamenti intermedi.

## Neuriti (o assoni)

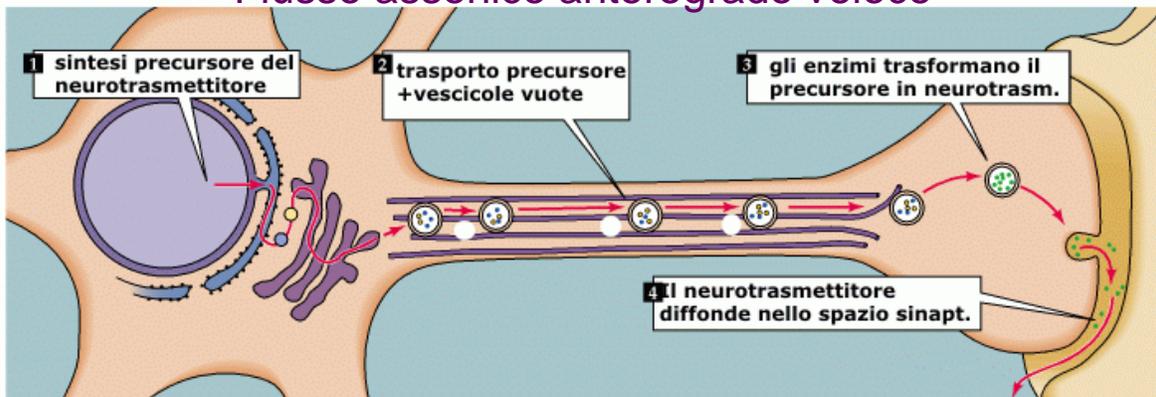
Il neurite ha un decorso più rettilineo rispetto al dendrite ed ha una scarsa o nessuna tendenza a dare collaterali. Le poche collaterali che in qualche caso si possono osservare si localizzano a notevole distanza dal pirenoforo e si dipartono ad angolo retto. Il fatto che la superficie del neurite sia liscia e priva di spinule ci indica che raramente si hanno contatti sinaptici tra la membrana del neurite e quella di altri neuroni. Utilizzando coloranti basici possiamo evidenziare un'altra caratteristica che differenzia il neurite dal dendrite; all'interno del citoplasma non ci sono gli stessi organuli del pirenoforo e, anzi, la basofilia si interrompe già all'inizio del neurite. Esaminando un neurite al microscopio elettronico ci si accorge come gli unici organuli presenti, fatta eccezione per gli elementi del citoscheletro (neurotubuli e filamenti intermedi), siano dei *mitocondri granulari*, i più piccoli mitocondri del nostro organismo, invisibili al microscopio ottico. Tra le strutture citoscheletriche ci sono anche filamenti contrattili principalmente rappresentati da microfilamenti actinici (*neuroactina*) che formano una sorta di pellicola continua sul versante interno del plasmalemma.

A livello del neurite avvengono continuamente spostamenti di organuli dal pirenoforo verso le estremità (flusso assonico anterogrado) e dalle estremità verso il pirenoforo (flusso assonico retrogrado). Il flusso assonico anterogrado può essere lento o veloce. Quello lento avviene alla periferia del neurite con una velocità di qualche centimetro al giorno, sfruttando come motore il feltro di neuroactina. Tramite questo flusso vengono trasportati verso l'estremità dell'assone particelle grossolane, mitocondri granulari o sistemi enzimatici che, prodotti a livello del pirenoforo, servono per la sintesi dei neurotrasmettitori che avviene all'estremità dell'assone stesso nel cosiddetto *elemento presinaptico*. Il flusso assonico veloce avviene nella porzione centrale del neurite con una velocità di un centinaio di centimetri al giorno sfruttando come motore i neurotubuli e proteine dotate di movimento che impiegano i microtubuli come punti di

### Flusso assonico anterogrado lento



### Flusso assonico anterogrado veloce



appoggio (per es. la *chinesina*, una proteina che ha notevoli affinità con la dineina che si trova nei microtubuli nell'assonema delle ciglia vibratili e dei flagelli).

A livello dell'assone la chinesina si "arrampica" lungo i microtubuli che sono al centro del neurite e si trascina dietro tutto ciò che si è ad essa legato, fundamentalmente vescicole di origine golgiana. Alcune di queste vescicole sono vuote ed hanno la funzione di consentire il turnover del plasmalemma. Altre vescicole, invece, contengono i precursori del neurotrasmettitore che verrà poi prodotto in forma definitiva a livello della sinapsi.

Il flusso assonico retrogrado avviene anch'esso nella porzione centrale del neurite ed impiega un meccanismo analogo a quello del flusso assonico anterogrado veloce ma, ovviamente, in direzione opposta. Attraverso questo meccanismo vengono trasportati, dalla periferia verso il corpo cellulare, i *corpi multivescicolari*, vacuoli delimitati da membrana che al loro interno contengono altre vescicole delimitate da membrana. Si ritiene che nel neurone questi corpi multivescicolari siano porzioni usurate di plasmalemma avviati al riciclaggio nel pirenoforo. Attraverso il flusso assonico retrogrado giungono al pirenoforo anche molecole di segnale captate alla periferia (che hanno il compito di informare il pirenoforo su vari eventi, in particolare si pensa che queste molecole informino il pirenoforo del raggiungimento del proprio bersaglio da parte dell'estremità del neurite).

Poiché non se ne conosce la natura chimica queste molecole di segnale vengono definite genericamente *misterine*.

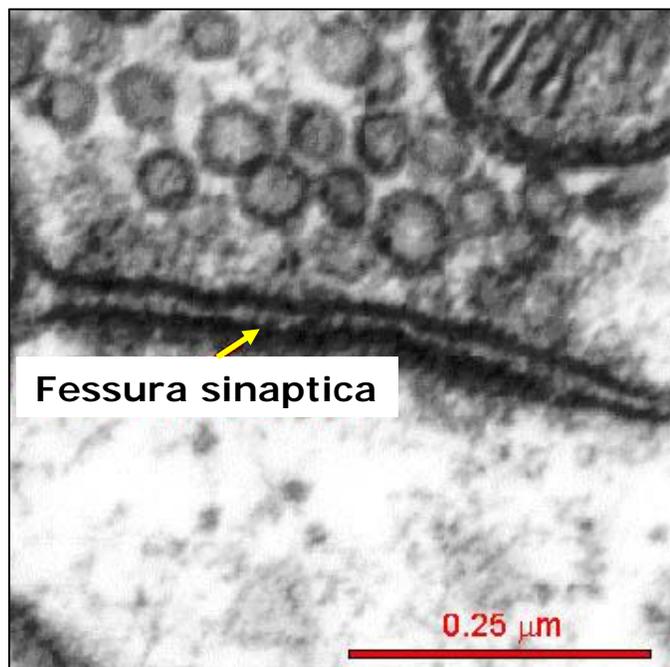
## SINAPSI

All'estremità dell'assone vi è il punto in cui la cellula nervosa si connette con un'altra cellula, punto che, se la connessione è con un'altra cellula nervosa, viene definito **sinapsi**. Le sinapsi possono essere:

- **Sinapsi asso - dendritica**. La sinapsi s'instaura tra l'estremità dell'assone del neurone che trasmette ed una spinula del dendrite del neurone che riceve.
- **Sinapsi asso - somatica**. La sinapsi s'instaura tra l'assone ed il corpo cellulare.
- **Sinapsi asso - assonica**. La sinapsi s'instaura tra due assoni.
- **Sinapsi intersomatiche**. Le cellule nervose si contattano per il tramite dei corpi cellulari.
- **Sinapsi dendro - dendritiche**. Le cellule nervose si contattano tramite i dendriti.

La sinapsi ha una struttura molto complessa che prevede la partecipazione di tre elementi: il primo elemento è l'estremità dell'assone che viene detta **elemento presinaptico**. Il secondo elemento è la porzione del neurone che riceve (una spinula dendritica, una porzione del soma, ecc.) che è detta **elemento postsinaptico**. Il terzo elemento è la **fessura sinaptica**, cioè lo spazio interposto fra elemento presinaptico ed elemento postsinaptico.

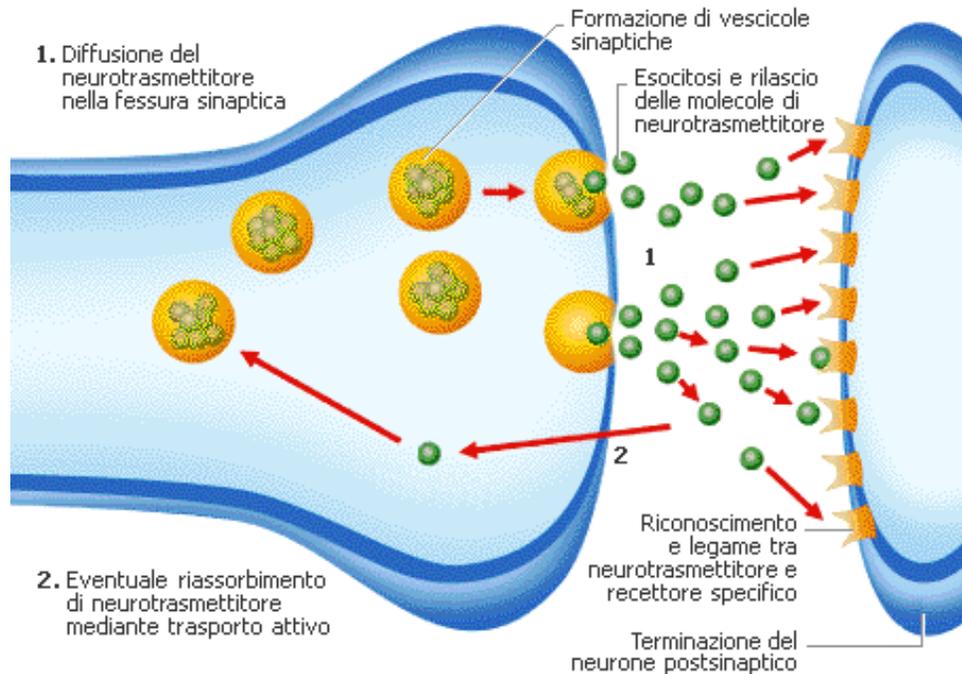
L'elemento presinaptico appare come una dilatazione a goccia contenente numerosi organuli (mitocondri, reticolo endoplasmatico e citoscheletro). Particolarmente abbondanti, a questo livello, sono le **vescicole sinaptiche** che contengono il neurotrasmettitore, ossia la sostanza che il neurone impiega per trasmettere l'impulso nervoso all'altro neurone.



L'elemento postsinaptico si caratterizza per il fatto che la membrana, a livello della fessura sinaptica, ha un decorso parallelo a quella dell'elemento presinaptico e presenta un ispessimento dovuto soprattutto ad una concrezione di materiale proteico sul versante citoplasmatico. Al di sotto della membrana dell'elemento postsinaptico si notano in genere un certo numero di mitocondri e un RER.

Nel momento in cui giunge all'elemento presinaptico, l'impulso elettrico determina l'apertura di canali ionici che lasciano entrare il calcio. Gli ioni calcio entrati nella membrana si legano alla calmodulina (la tipica proteina legante il calcio che ritroviamo anche nelle cellule muscolari lisce).

La



calmodulina attivata dal calcio va a defosforilare la **sinapsina I** (una proteina che tiene legate le vescicole del neurotrasmettitore fra loro ed ai microfilamenti del citoscheletro). In conseguenza di ciò le vescicole di neurotrasmettitore vengono a trovarsi libere nello citoplasma dell'elemento presinaptico per cui riescono a raggiungere la membrana citoplasmatica a liberare il proprio contenuto (neurotrasmettitore) per esocitosi nella fessura sinaptica.

Il neurotrasmettitore, dalla fessura sinaptica diffonde per gradiente di concentrazione verso l'elemento postsinaptico dove trova recettori specifici ai quali si incastra. A questo punto si hanno due possibilità:

- la prima, tipica delle cosiddette **sinapsi eccitatorie**, porta alla trasmissione dell'impulso nervoso all'elemento postsinaptico ed alla sua diffusione lungo la membrana del neurone ricevente. In una sinapsi eccitatoria l'interazione fra neurotrasmettitore e recettore provoca l'apertura di canali per il sodio che, essendo normalmente più concentrato nell'ambiente extracellulare, si precipita dentro il postsinaptico e provoca una depolarizzazione che subito si propaga.
- La seconda possibilità è tipica delle cosiddette **sinapsi inibitorie** in cui all'interazione del neurotrasmettitore con il recettore consegue l'apertura di canali ionici per il cloro, il quale, possedendo una carica negativa per ogni ione, nel momento in cui entra nel postsinaptico lo iperpolarizza rendendo il neurone refrattario a farsi stimolare dalla concomitante azione di sinapsi eccitatorie situate nei pressi o anche a distanza.

Il neurotrasmettitore utilizzato per gli scambi di segnale viene prodotto attraverso 3 meccanismi differenti:

- A livello centrale (cioè, nel corpo del neurone) e trasferito nella sinapsi tramite il flusso assonico anterogrado veloce.

- A livello dell'elemento presinaptico, grazie agli enzimi trasportati dal flusso assonico anterogrado lento.
- A livello presinaptico attraverso il meccanismo si **reuptake** (recupero) ad opera dei recettori per il neurotrasmettitore presenti sul presinaptico. La funzione di questi è duplice: 1) rappresentare un meccanismo di feedback atto ad informare il presinaptico della quantità di neurotrasmettitore che è stata liberata e 2) recuperare (mediante endocitosi) il neurotrasmettitore che non viene utilizzato per la trasmissione sinaptica.

Fino a poco tempo fa si riteneva che ogni neurone funzionasse tramite la liberazione di un ben preciso neurotrasmettitore: si pensava cioè che alcuni neuroni funzionassero con l'acetilcolina, altri con la noradrenalina (un'ammina biogena simile all'adrenalina), altri ancora con dei polipeptidi (contenuti in vescicole completamente elettrondense). In realtà si visto che all'interno dello stesso elemento presinaptico e all'interno delle stesse vescicole di neurotrasmettitore coesistono molecole diverse (acetilcolina, noradrenalina, sostanza P, etc). Gli studi hanno invece evidenziato che una sola di queste molecole è il neurotrasmettitore vero e proprio mentre le altre molecole, liberate insieme al neurotrasmettitore, sono dei **neuromodulatori** (che hanno il compito di regolare l'intensità della trasmissione). Le sinapsi sono quindi dei dispositivi estremamente elastici che possono adattarsi a varie esigenze: possono favorire o inibire la trasmissione dell'impulso a seconda che si tratti di sinapsi eccitatorie o inibitorie e, tramite i neuromodulatori, modularne l'intensità della trasmissione dell'impulso dal presinaptico al postsinaptico.

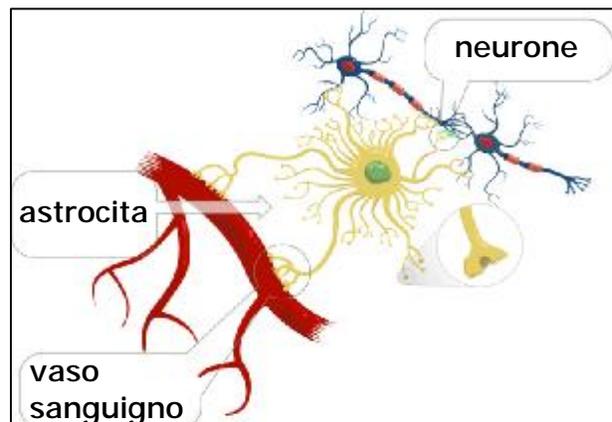
In tempi ancor più recenti è stato visto che i neuroni possono comunicare attraverso neurotrasmettitori *sui generis* che non sono neanche accumulati in vescicole; si tratta dei cosiddetti **neuroni nitrossidergici** che utilizzano per la trasmissione non una molecola contenuta nella vescicole ma un gas. Questi particolari neuroni hanno a livello del presinaptico un batteria di enzimi (ossido nitrico sintetasi) che, quando arriva la depolarizzazione, si attivano e producono l'ossido nitrico (che è un gas). Quest'ultimo esce dalla membrana del presinaptico e diffonde al postsinaptico dove trova un bersaglio con cui interagisce e attraverso il quale comunica con la cellula a valle.

Le sinapsi fin qui descritte, che utilizzano un neurotrasmettitore, rappresentano la stragrande maggioranza delle sinapsi e sono dette **sinapsi chimiche**. Tuttavia, nei vertebrati superiori esiste un secondo tipo di sinapsi localizzata in distretti filogeneticamente arcaici del cervello, che è la **sinapsi elettrica**. La sinapsi elettrica è molto più semplice della sinapsi chimica. Anche qui c'è un elemento presinaptico ed un elemento postsinaptico ma questi sono uniti fra loro attraverso giunzioni gap. La sinapsi elettrica, quindi, vede il passaggio diretto dello stimolo elettrico dal neurone trasmittente a quello ricevente perché tra i due neuroni, a livello della sinapsi, non c'è resistenza elettrica. Il vantaggio della sinapsi elettrica, chiaramente, è quello di non avere tempo perduto di sinapsi; il grosso svantaggio è l'incapacità assoluta della sinapsi elettrica di modulare in qualche modo la trasmissione dell'impulso.

## CELLULE DI NEVROGLIA

La nevroglia svolge nel tessuto nervoso la funzione che negli altri parenchimi è svolta dal tessuto connettivo. Le sue funzioni principali sono le seguenti:

- formare l'impalcatura di sostegno per le cellule nervose.
- controllare il fluido tissutale che circonda i neuroni (mantenendolo sempre adeguato a favorire la funzione neuronali).
- funzione di difesa, sia passiva che attiva. Infatti, alcune cellule di nevroglia sono dei macrofagi che si attivano ogni qualvolta nel tessuto nervoso giunga un agente patogeno provvedendo alla sua eliminazione.
- Fornire la guaina mielinica ai



prolungamenti neuronali premettendo loro di funzionare.

Da un punto di vista istologico possiamo distinguere due varietà di nevroglia: l'ectoglia e la mesoglia.

## Ectoglia

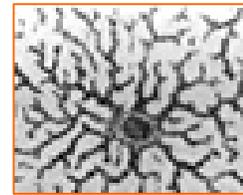
Deriva dal neuroectoderma (da cui derivano anche i neuroni). Si localizza a livello del Sistema nervoso centrale (SNC) e del sistema nervoso periferico (SNP).

Nel SNC troviamo i seguenti tipi cellulari:

- **Astrociti.** Si localizzano soprattutto nella sostanza grigia ed hanno forma stellata. Svolgono una funzione di sostegno per i corpi ed i prolungamenti dei neuroni ed hanno anche una funzione di regolazione. I loro prolungamenti, infatti, entrano in stretto rapporto sia con i vasi sanguigni (attraverso delle estremità espanse dette *pedi vascolari*) che i neuroni e, attraverso le numerose pompe ioniche di cui sono dotate le estremità regolano la funzione dei neuroni (modulazione del segnale) ed il flusso sanguigno per mantenere il giusto ambiente ionico per la conduzione. Gli astrociti fanno parte di una popolazione cellulare in espansione e quindi costituiscono una sorta di tessuto cicatriziale del tessuto nervoso colmando le perdite quando ce ne fosse bisogno rimettendosi a proliferare. Ci sono due tipi di astrociti: protoplasmatici e fibrosi. Gli astrociti **protoplasmatici** hanno corpi cellulari grandi con prolungamenti numerosi, brevi e molto ramificati (*caput medusae*). Gli **astrociti fibrosi** hanno invece corpi cellulari più piccoli con prolungamenti meno numerosi e meno ramificati ma più lunghi.



fibrosi



protoplasmatici

- **Oligodendrociti.** Si localizzano soprattutto nella sostanza bianca dove si accompagnano ai prolungamenti dei neuroni. Sono cellule con pochi prolungamenti (da 10 a 40) coi quali formano le guaine mieliniche dei neuroni. Sono caratterizzati da una spiccata basofilia dovuta all'ampio sviluppo di strutture protidosintetiche quali l'apparato di Golgi e il RER. L'apparato citoscheletrico è invece piuttosto modesto.

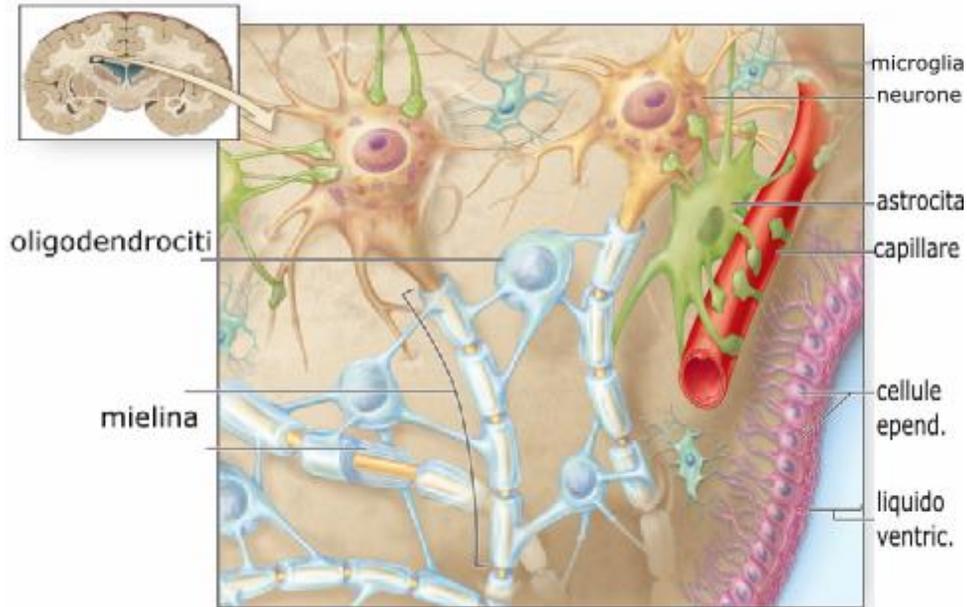


- **Cellule ependimali.** Formano l'*ependima*, l'epitelio che riveste le cavità interne del cervello (ventricoli ed acquedotti). Sono cellule cubiche poco differenziate. L'ependima si conforma in maniera tale da lasciar passare liberamente il fluido fra i suoi due versanti. Quindi c'è sostanzialmente un equilibrio tra liquor cefalorachidiano e fluido interstiziale del tessuto nervoso. La composizione del liquor cefalorachidiano, che deriva per filtrazione dal plasma sanguigno, è però molto ben controllata da parte di cellule ependimali localizzate a livello dei *pleggi corioidei* (nei ventricoli del SNC) le quali si uniscono attraverso zonulae occludentes e si giustappongono ai capillari sanguigni di tali plessi formandovi attorno un rivestimento continuo che funge da barriera fra sangue e liquor.



Nel SNP troviamo i seguenti tipi cellulari:

- **Cellule satelliti.** Avvolgono completamente i corpi cellulari dei neuroni gangliari interrompendosi soltanto a livello dei loro prolungamenti costituendo una sorta di barriera emato - nervosa sostenuta da zonulae occludentes.
- **Cellule di Schwann.** Accompagnano i prolungamenti nervosi nel SNP avvolgendoli completamente e formandovi eventualmente attorno della guaina mielinica.
- **Cellule di teloglia.** Non forniscono guaina mielinica ma si stratificano a ridosso delle terminazioni nervose accompagnandole fino al loro bersaglio.

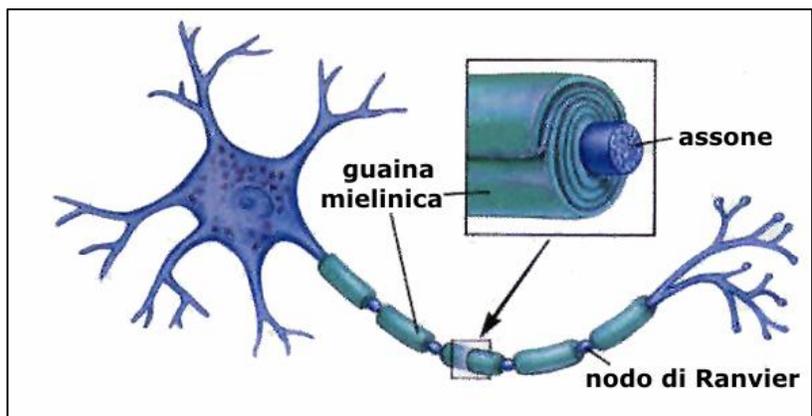


## Mesoglia

Deriva dal mesenchima (da cui derivano anche le cellule del connettivo). Si localizza solo a livello del SNC ed è rappresentato da un solo tipo di cellule definito **microglia** e costituito da macrofagi quiescenti pronti ad attivarsi. Le cellule di mesoglia quiescenti hanno corpi cellulari piccoli ed affusolati con esili prolungamenti. Quando si attivano assumono tutte le connotazioni morfologiche dei normali macrofagi attivati: grosse dimensioni, ricco corredo di organuli, membrane ondulate per la locomozione.

## GUAINA MIELINICA

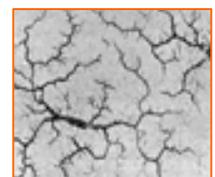
La guaina mielinica è una un manicotto che avvolge e protegge i prolungamenti dei neuroni. Le cellule che forniscono questa guaina (dette mielinopietiche) sono gli oligodendrociti (nel SNC) e cellule di Schwann (nel SNP). Le cellule mielinopietiche si avvolgono in più giri attorno al prolungamento del neurone. Il processo di avvolgimento inizia con un singolo avvolgimento. Al termine del primo



avvolgimento la cellula mieloipietica si richiude dal lato opposto formando una struttura di connessione detta **mesoassone**, in cui si ha l'apposizione dei due foglietti esterni delle membrane della cellula mielinopietica. A questo punto il prolungamento del neurone comincia a ruotare all'interno della cellula mielinopietica<sup>28</sup>. Quindi, via via che questo fenomeno prosegue la cellula mielinopietica avvolge a spirale, con vari giri, il prolungamento del neurone.

La guaina mielinica può assumere diversi spessori perché si può andare da un minimo di 3-4 fino ad un massimo di 40 avvolgimenti membranari.

Nei giri della guaina mielinica mancano completamente le proteine



<sup>28</sup> Non si sa bene se la responsabilità primaria di questo fenomeno sia del neurone o della cellula mielinopietica.

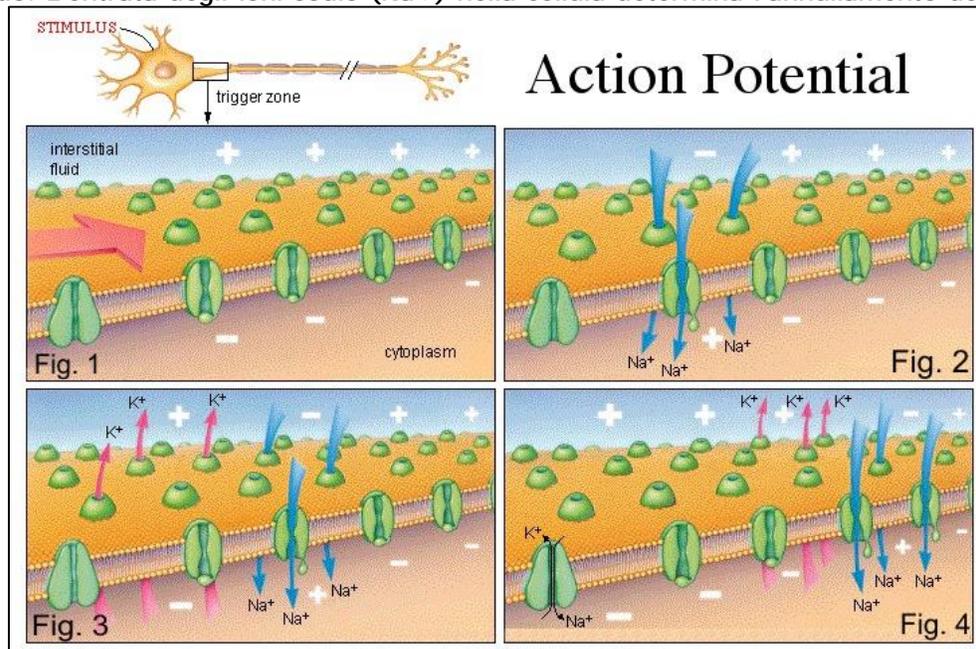
intrinseche che formano i canali transmembrana. A livello del SNC è stata isolata una proteina intrinseca, la cosiddetta **proteina basica della mielina**, che è coinvolta nell'accollamento dei foglietti protoplasmatici garantendo la compattezza dei vari giri<sup>29</sup>. Nel SNP troviamo invece una proteina detta T1 che svolge grossomodo lo stesso compito.

Per la natura delle cellule che conducono alla sua genesi la guaina mielinica risulta discontinua lungo il prolungamento del neurone. Ogni segmento di guaina mielinica viene prodotto o da un prolungamento dell'oligodendrocita nel SNC ovvero da una cellula di Schwann nel SNP. Questi tratti di guaina mielinica si chiamano **segmenti internodali** e sono compresi fra uno strozzamento anulare o **nodo di Ranvier** e quello successivo. A livello dei nodi di Ranvier il prolungamento risulta privo di guaina mielinica per un breve tratto e questo è importante perché proprio a questo livello avviene la conduzione saltatoria dell'impulso nervoso.

## POTENZIALE DI MEMBRANA

La guaina mielinica, oltre a fornire un supporto alle fibre nervose, serve a condizionarne le caratteristiche funzionali. Tramite la presenza sulla membrana delle cellule di pompe  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ , viene a determinarsi una differenza di potenziale di  $-70 \text{ mV}$  tra l'ambiente intracellulare e l'ambiente extracellulare (**potenziale di riposo**). Quando, però, il neurotrasmettitore liberato nella fessura sinaptica si incastra nel recettore nel neurone a valle si ha una stimolazione della cellula neuronale a valle. In conseguenza di ciò, si aprono sulla membrana dell'altro neurone i canali del sodio, i quali, essendo controllati dal neurotrasmettitore, si chiamano *canali a controllo di ligando*. L'entrata degli ioni sodio ( $\text{Na}^+$ ) nella cellula determina l'annullamento del

potenziale di membrana nella zona vicina alla sinapsi. Questa depolarizzazione e locale della membrana innesca, a sua volta, (in una frazione infinitesima di secondo) l'apertura dei canali ionici controllati dal voltaggio nel punto contiguo all'iniziale depolarizzazione e provocando un afflusso di



cariche positive ( $\text{Na}^+$ ) all'interno di questa regione della cellula e, quindi, una depolarizzazione del plasmalemma che provoca a sua volta l'apertura dei canali del sodio voltaggio dipendenti nel punto contiguo. Così, la depolarizzazione si sposta progressivamente fino ad interessare tutta la cellula. Intanto, nelle zone dove i fenomeni elettrici sono appena avvenuti la membrana tende a ristabilire l'equilibrio. Subito dopo l'apertura dei canali del sodio si aprono altri canali di efflusso per il potassio, attraverso i quali cariche elettriche positive escono dalla cellula fino al ristabilimento del potenziale a riposo. In una successiva fase, poi, si ha il ripristino delle concentrazioni ioniche di riposo ad opera della pompa sodio/potassio (diversa da quelle di sodio e da quelle di potassio) che trasporta gli ioni  $\text{K}^+$  all'interno della cellula e gli ioni  $\text{Na}^+$  all'esterno. Questa fase è detta di *ripristino*.

<sup>29</sup> Tale proteina diviene bersaglio dell'immunità nei soggetti affetti da sclerosi a placche. A seguito della distruzione di tale proteina si ha la formazione di placche di demielinizzazione con conseguente grave compromissione della conduzione degli impulsi nervosi.

Qual è il ruolo della guaina mielinica in questi processi? Nei tratti rivestiti da tale guaina questa serie di fenomeni sono completamente impediti perché la mielina non fa passare sodio e potassio. La depolarizzazione del plasmalemma, quindi, può aver luogo solo a livello dei nodi di Ranvier. La conseguenza di questo fenomeno, definito **conduzione saltatoria**, è un incremento notevolissimo della velocità di conduzione perché si è visto che la frazione infinitesima di tempo che occorre all'onda di depolarizzazione per passare da un punto a quello contiguo è esattamente la stessa che le occorre per passare da un nodo di Ranvier a quello successivo.

In realtà a livello dei nodi di Ranvier il prolungamento del neurone non è completamente scoperto; esso è privo di guaina mielinica, ma rimane in qualche modo avvolto da strutture gliali di supporto (gli astrociti nel SNC e le stesse cellule di Schwann nel SNP) le quali operano una pulizia sugli ioni in modo da ripristinare la concentrazione ionica del microambiente che circonda il nodo di Ranvier via via che questo viene perturbato dal passaggio dell'impulso nervoso.

## FIBRE NERVOSE

Per **fibra nervosa** s'intende l'insieme di un prolungamento neuronale, assone o dendrite, e delle cellule che gli forniscono la guaina (cellula di Schwann e oligodendrocita).

In base a caratteristiche morfologiche si possono distinguere vari tipi di fibre nervose. Innanzitutto possiamo distinguere le fibre del sistema nervoso periferico in **fibre nervose mieliniche** e **fibre nervose amieliniche** a seconda che abbiano o meno la guaina mielinica.

Da un punto di vista funzionale le fibre nervose possono essere distinte, a seconda della direzione in cui portano l'impulso nervoso, in **fibre nervose efferenti** e **fibre nervose afferenti**; le prime conducono l'impulso verso la periferia, le seconde recepiscono l'impulso nervoso alla periferia e lo portano ai centri. In linea di massima le prime sono fibre nervose efferenti e vanno a comandare l'azione di qualche cellula in periferia, le seconde sono fibre nervose sensitive e raccolgono stimoli dall'ambiente interno ed esterno per poi convogliarli verso i centri.

Un'ulteriore classificazione tiene conto della velocità di conduzione dell'impulso. Questa classificazione, chiamata **classificazione di Lloyd**, suddivide le fibre nervose in 4 gruppi:

- Le **fibre di tipo I** sono le più veloci con una velocità di conduzione di ~130m/sec.; da un punto di vista strutturale sono fibre mieliniche con un cilindrase di calibro rilevante (12-20 micron) e con internodi piuttosto lunghi (anche 1 mm) in proporzione al calibro del cilindrase. Da un punto di vista anatomico corrispondono alle fibre nervose motorie dei motoneuroni  $\alpha$  che comandano le fibre muscolari striate scheletriche.
- Le **fibre di tipo II** sono un più lente in quanto conducono l'impulso alla velocità di ~10m/sec. Il calibro del cilindrase va dai 3 ai 12  $\mu\text{m}$  e gli internodi hanno una lunghezza media di 700micron. Sono le fibre afferenti della sensibilità somatica in quanto conducono la sensibilità che proviene dall'esterno.
- Le **fibre di tipo III** sono ancora più lente perché conducono l'impulso ad una velocità di ~1 m/sec. Sono fibre nervose mieliniche i cui cilindrassi hanno un calibro che va da 1 a 3  $\mu\text{m}$  di diametro e gli internodi una lunghezza di circa 500 micron. Sono fibre di questo genere quelle che dal nevrasse si portano a comandare l'attività dei neuroni del sistema nervoso simpatico situati a livello dei gangli periferici. Sono fibre di tipo III anche quelle che portano la sensibilità dolorifica.
- Le **fibre di tipo IV** hanno una velocità di conduzione di qualche cm al secondo; essendo fibre nervose amieliniche, infatti, l'impulso non ha un andamento saltatorio e deve correre passo passo tutta la lunghezza del cilindrase. Il calibro del cilindrase delle fibre di tipo IV è molto ridotto e va da 0,2 a 1 micron. Sono di questo tipo le fibre che dal SNC si portano in periferia a comandare le attività viscerali. Sono di questo tipo anche le fibre che portano la sensibilità olfattiva.

## I NERVI

Le fibre nervose si riuniscono insieme a formare i nervi. Un nervo è un'entità autonoma anche da un punto di vista trofico, perché possiede una propria vascolarizzazione. L'intera struttura del nervo è racchiusa e protetta da una guaina di connettivo fibroso denso a fasci di fibre intrecciati che prende il nome di **epinevrio** e che è responsabile dell'aspetto biancastro che si ha quando si esamina un nervo fresco. L'epinevrio è molto robusto soprattutto nelle zone anatomiche dove il nervo è soggetto a torsioni continue come nel cavo ascellare.

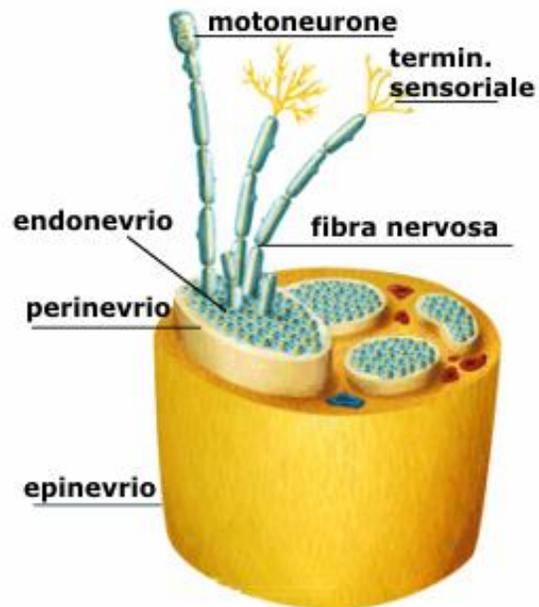
Dall'epinevrio si dipartono dei setti di connettivo che suddividono il parenchima del nervo in tanti campi e che nel loro insieme prendono il nome di **perinevrio**. Nel contesto del perinevrio troviamo i vasi sanguigni di calibro maggiore che poi si diramano e si risolvono in un letto capillare tra le fibre nervose. Nella zona di confine tra il perinevrio e i campi che accolgono le fibre nervose ci sono delle cellule particolari, dette **cellule perinevrili**, che formano come una lamina di cellule.

Queste cellule derivano in realtà dalle creste gangliari e, quindi, hanno la stessa matrice embriologica delle cellule di Schwann. Dal perinevrio, all'interno di questa guaina di cellule perinevrili, si dipartono dei sottili setti di connettivo fibrillare lasso che nel loro insieme prendono il nome di **endonevrio** e che sfumano impercettibilmente nelle **guaine reticolari di Key-Retzius** e che stanno a ridosso delle singole fibre nervose.

Le cellule perinevrili sono simili alle cellule endoteliali; sono cellule pavimentose unite tra loro a mo' di mattonelle, grazie a delle giunzioni occludenti. Inoltre, ciascuna cellula perinevrile possiede una lamina basale sia verso l'esterno che verso l'interno. L'insieme delle giunzioni occludenti e della lamina basale costituiscono una barriera il cui scopo è quello di filtrare le molecole che dai capillari sanguigni (situati esternamente ad esse) possono passare all'interno dei campi di fibre nervose e quelle che invece devono rimanere escluse.

Nei nervi di maggior calibro le cellule perinevrili sono riunite in strati multipli; si possono vedere fino a tre strati di cellule perinevrili ognuna con la sua doppia lamina basale e col citoplasma percorso da vescicole di pinocitosi con le quali mediano il trasporto di sostanze dall'esterno verso l'interno. Nei tronchi nervosi di minor calibro, invece, la guaina di cellule perinevrili risulta singola ed in prossimità della terminazione di un dato segmento nervoso si fa discontinua per consentire alle singole fibre nervose di raggiungere i propri obiettivi.

Nei tratti terminali (quelli più sottili e periferici) l'architettura del nervo si semplifica. L'epinevrio scompare e la parete del nervo è costituita solo dal perinevrio il quale, a sua volta, è formato da un unico strato di cellule perinevrili e da poco tessuto connettivo che lo circonda. Infine, in prossimità degli effettori ciascuna fibra nervosa esce dal nervo e si dirige verso il proprio bersaglio.



## TERMINAZIONI NERVOSE

Le terminazioni nervose sono le estremità di prolungamenti neuronal nei tessuti e, al pari delle fibre nervose, possono essere distinte in efferenti ed afferenti.

Le terminazioni nervose **efferenti** sono divise in **motrici somatiche**, **viscero-effettrici** ed **eccito-secretrici**.

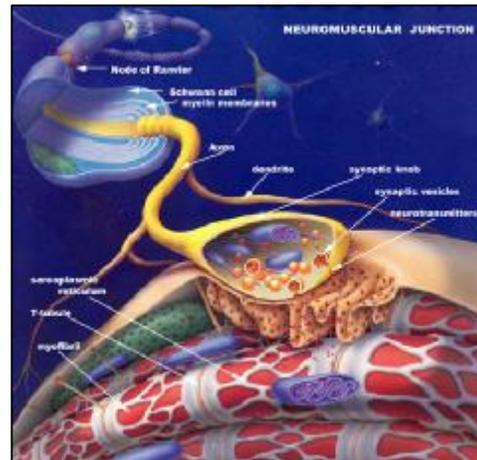
Le terminazioni nervose **afferenti**, costituiscono le estremità di dendriti di neuroni che recepiscono stimoli alla periferia e li conducono ai centri. Si dividono in **terminazioni afferenti libere** e **terminazioni afferenti corpuscolate**.

## Terminazioni efferenti motrici somatiche

Sono le terminazioni dei motoneuroni e si trovano a ridosso delle fibre muscolari striate – scheletriche che comandano la motilità della muscolatura somatica.

In linea di massima, ogni motoneurone innerva più fibre muscolari andando a formare con esse l'**unità motoria**<sup>30</sup>. La terminazione nervosa a ridosso della fibra muscolare prende il nome specifico di **placca motrice**.

La placca motrice ha una struttura piuttosto grande (può raggiungere anche i 50 µm di diametro) ed è caratterizzata da una diramazione terminale della fibra nervosa nel punto in cui questa tocca il sarcolemma. Essa presenta tutti gli elementi di una sinapsi (estremità dilatate, mitocondri, reticolo endoplasmatico, vescicole di neurotrasmettitore). Le vescicole contengono **acetilcolina**, il tipico neurotrasmettitore delle terminazioni motrici somatiche. La componente postsinaptica è, in questo caso, la fibra muscolare stessa che, in corrispondenza della



giunzione citoneurale si invagina a formare numerose introflessioni a dito di guanto che servono per ampliare la superficie di scambio.

## Terminazioni efferenti visceromotorie

Si tratta, in questo caso, delle estremità dei neuriti di neuroni dei gangli del sistema nervoso autonomo che si risolvono in terminazioni in prossimità della muscolatura liscia viscerale e della muscolatura striata del cuore.

Le terminazioni visceromotorie tendono a diramarsi, in prossimità del loro termine, in collaterali, ciascuna delle quali si comporta in modo particolare. Lungo il decorso delle porzioni terminali delle terminazioni si formano delle dilatazioni affusolate multiple e soltanto alla fine si forma il vero proprio bulbo sinaptico.

La terminazione visceromotoria funziona come un'entità multipla. Quando lo stimolo percorre il nervo, ognuna delle varicosità della terminazione emette neurotrasmettitore che diffonde nel tessuto e va ad interagire con un gran numero di cellule. La contrazione muscolare, quindi, sia che venga modulata dall'elemento nervoso sia che venga direttamente operata dall'elemento nervoso, avviene in modo piuttosto grossolano.

## Terminazioni efferenti eccitosecretorie

Sono terminazioni di neuriti di neuroni del sistema nervoso simpatico che vanno a creare la giunzione citoneurale con una cellula epiteliale di una ghiandola endocrina o esocrina di cui controllano direttamente l'esocitosi del secreto o dell'ormone.

Le terminazioni eccitosecretorie instaurano rapporti molto stretti con la membrana della cellula epiteliale. L'estremità della terminazione penetra all'interno della cellula epiteliale accolta in un'invaginazione della sua membrana plasmatica. In questo modo il controllo sull'attività secretoria è esercitato in modo molto fine e rigoroso. La propagazione dell'impulso dalla cellula che riceve direttamente la terminazione nervosa alle cellule vicine è operata per il tramite di giunzioni gap che si instaurano fra le cellule di un adenomero.

## Terminazioni afferenti libere

Come suggerisce il nome, sono le più semplici. L'elemento nervoso si spoglia delle sue guaine, raggiunge lo spazio intercellulare e vi termina con una dilatazione a bulbo.

Terminazioni libere le ritroviamo un po' in tutti i tipi di epiteli esterni (epidermide, mucosa delle vie genitali, mucosa orale) e nel tessuto connettivo.

<sup>30</sup> L'unità motoria è più piccola nei muscoli che devono determinare movimenti più fini come quelli delle mani, mentre è più grossa nei muscoli, come quelli posturali, che non hanno questa necessità. Nella mani l'unità motoria è costituita da un motoneurone che presiede a 4 - 5 fibre muscolari; nel muscolo quadricipite, invece, l'unità motoria è costituita da un motoneurone che comanda l'attività di una quarantina di fibre muscolari.

Si tratta di terminazioni dolorifiche e anche sensoriali (temperatura, tatto, sensibili alle variazioni del pH, etc).

## Terminazioni afferenti corpuscolate

Sono più complesse perché intorno all'elemento nervoso si organizzano altre cellule per formare una complessa struttura definita genericamente *corpuscolo sensitivo*.

Elementi comuni a tutti i corpuscoli sensitivi sono:

- Il prolungamento neuronale che occupa la parte centrale;
- le cellule di Schwann;
- le cellule di telogia, in prossimità della fibra nervosa, prendono il nome di *cellule corpuscolari*;
- la guaina delle cellule perinevrili che formano la *capsula interna del corpuscolo*.
- Le componenti connettivali del perinevrio e dell'epinevrio che formano la *capsula esterna*.

Nel nostro organismo ritroviamo i seguenti tipi di corpuscolo: il corpuscolo di Meissner, il corpuscolo di Pacini, l'organo muscolo tendineo del Golgi e il fuso neuromuscolare.

### Corpuscolo di Meissner

Un corpuscolo molto diffuso all'interno dell'epidermide, dove è responsabile della percezione di stimoli meccanici - tattili. La forma del corpuscolo è quella di un uovo; la fibra nervosa perde la guaina mielinica e si introduce all'interno del corpuscolo. Le cellule corpuscolari si concentrano tutte in un'unica zona. Le cellule perinevrili assumono una disposizione peculiare: si appiattiscono e si impilano le une sulle altre formando una struttura a più strati fra i quali si insinuano le arborizzazioni della terminazione nervosa. Il tutto è avvolto dalla sottile capsula esterna di tessuto connettivo; sottile ma strettamente connessa, per il tramite di fibrille di ancoraggio, fibre collagene, collagene VII, alle strutture della lamina basale di modo che ogni minima perturbazione dell'assetto di riposo dell'epitelio che gli sta sopra si ripercuote in una trazione sulla capsula esterna; questo genera una piccola deformazione del corpuscolo sufficiente, tuttavia, ad ingenerare un potenziale nelle terminazioni nervose.

### Corpuscolo di Pacini

Un altro tipo di corpuscolo che si localizza a livello dei tessuti connettivi. Ha dimensioni notevoli e, anzi, è possibile vederlo ad occhio nudo poiché arriva a misurare anche 2-3 mm. Il corpuscolo di Pacini è tipicamente organizzato a strati concentrici. Al centro c'è la fibra nervosa attornata da 2-3 strati di cellule appiattite corpuscolari.

Attorno a queste si dispongono più strati di cellule perinevrili e, più esternamente ancora troviamo strati concentrici di fibre collagene alternate a fibrociti appiattiti che formano il rivestimento periferico del corpuscolo, ossia la capsula esterna.

Il corpuscolo di Pacini può essere singolo (la terminazione nervosa, persa la guaina mielinica, entra nel corpuscolo e lì termina) o multiplo (più corpuscoli disposti in serie; in questo caso la terminazione nervosa attraversa nella sua interezza un corpuscolo, continua dall'estremità opposta a quella in cui vi si è inserita, riacquista la guaina mielinica e forma un nuovo corpuscolo leggermente distanziato dal primo).

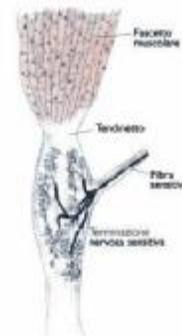
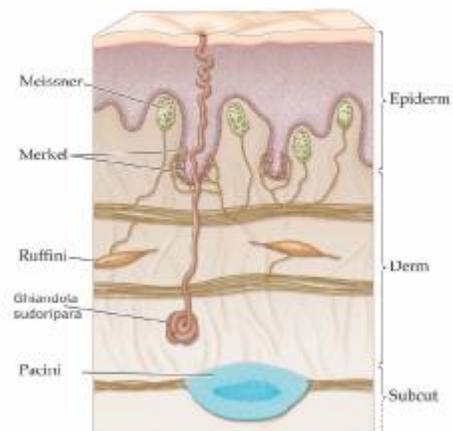
Il corpuscolo di Pacini funziona anch'esso come un recettore di stimoli meccanici e, in particolare, è un recettore a rapido adattamento. La fibra nervosa percepisce il momento in cui lo stimolo meccanico viene applicato inviando un segnale ai centri, dopodiché cessa la trasmissione per riprenderla quando lo stimolo viene tolto. Per questo motivo tali recettori vengono detti recettori on - off.

### Organo muscolo - tendineo del Golgi

Un particolare tipo di corpuscolo è l'organo muscolo - tendineo del Golgi presente a livello della giunzione fra l'estremità delle fibre muscolari striate scheletriche ed il tendine. Le diramazioni della fibra nervosa si portano sia nell'una che nell'altra componente. La fibra nervosa, una volta liberatasi dalla guaina mielinica, si risolve in una fittissima rete di arborizzazioni che, da un lato, si insinuano negli interstizi tra le fibre muscolari e, dall'altro, tra le fibre collagene disposte parallelamente nel tendine.

Ad accompagnarle all'ingresso del corpuscolo ci sono cellule corpuscolari. Le cellule perinevrili che accompagnano il nervo fino alla sua inserzione sulla giunzione muscolo - tendinea si comportano diversamente andando a formare una sottile capsula interna che avvolge tutto il corpuscolo. La componente connettivale nell'organo muscolo - tendineo di Golgi è piuttosto esigua e si perde con la componente connettivale del tendine.

Questo corpuscolo è molto importante per il controllo del tono muscolare perché informa i centri sullo stato di tensione essendo stimolato quando il muscolo, contraendosi,



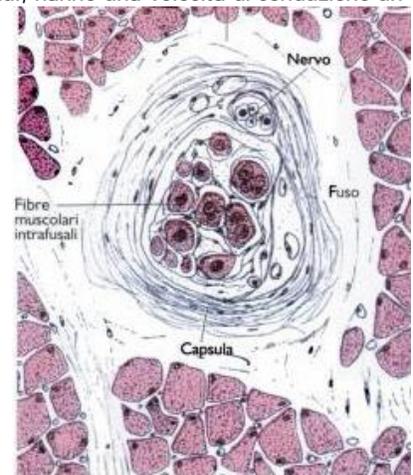
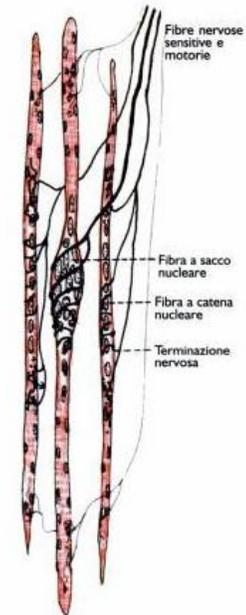
applica la tensione sul tendine.

### Fuso neuromuscolare

È un corpuscolo di forma affusolata disposto in parallelo alle fibre muscolari striate scheletriche. Esso è delimitato all'esterno da una capsula esterna di connettivo fibroso; all'interno di questa capsula ci sono le cellule perinevrili che formano la capsula interna e che delimitano uno spazio centrale in cui troviamo un certo numero di piccolissime fibre muscolari striate, dette **fibre intrafusali**, in stretta continuità con le terminazioni nervose. Le fibre intrafusali sono di due tipi: il primo tipo è fatto da fibre di dimensioni maggiori dette **fibre a sacco nucleare**. Hanno un calibro maggiore che aumenta particolarmente nella zona dell'equatore dove forma una sorta di varicosità in cui si concentrano tutti i nuclei della fibra. In questa varicosità centrale manca la componente contrattile, cioè non ci sono miofibrille che, invece, sono localizzate alle sue estremità. Le estremità delle fibre intrafusali a sacco nucleare possono in certi casi fuoriuscire dal fuso e perdersi fra le fibre della muscolatura di lavoro. L'altro tipo di fibre muscolari intrafusali, **fibre muscolari a catena nucleare**, consta di fibre più piccole sia nel calibro che nella lunghezza che, quindi, non escono mai dalle capsule del fuso. Non sono provviste di una dilatazione all'equatore ed il calibro rimane costante per tutta la lunghezza della fibra; nella porzione centrale della fibra si allineano tutti i nuclei a formare una catena. Anche in questo caso le componenti contrattili miofibrillari si localizzano soltanto alle estremità. Le fibre muscolari intrafusali si contraggono in modo particolare perché, mancando di componente contrattile nella porzione centrale, la contrazione delle miofibrille non produce un accorciamento della fibra ma una distensione della porzione equatoriale. Proprio nella zona equatoriale troviamo la maggior concentrazione di terminazioni nervose; all'interno del fuso neuro - muscolare vi sono due tipi di terminazioni nervose: terminazioni nervose afferenti e terminazioni nervose efferenti<sup>31</sup>. Queste ultime sono vere e proprie placche motrici che si localizzano preferibilmente alle estremità delle fibre muscolari intrafusali<sup>32</sup>. Queste terminazioni efferenti provengono da particolari motoneuroni situati in posizione più arretrata, più prossima al canale centrale del midollo spinale: i motoneuroni  $\gamma$ . Hanno un calibro minore rispetto alle fibre dei motoneuroni  $\alpha$ , sono fibre di tipo II e non di tipo I e, quindi, hanno una velocità di conduzione un po' più lenta rispetto all'innervazione  $\alpha$  della muscolatura di lavoro; ciò significa che se stimoliamo contemporaneamente un motoneurone  $\gamma$  ed un motoneurone  $\alpha$  prima arriva l'impulso  $\alpha$  e solo dopo alcune frazioni di secondo arriva l'impulso  $\gamma$  che fa contrarre le fibre intrafusali. L'altra componente nervosa del fuso neuromuscolare è data da terminazioni nervose afferenti che, a loro volta, sono di due tipi: il primo tipo è detto delle **terminazioni anulospirali** che si avvolgono attorno alla porzione equatoriale delle fibre muscolari intrafusali. Le fibre anulospirali originano dalle grosse fibre nervose afferenti di tipo I, velocissime nel portare l'informazione ai centri. Il secondo tipo di terminazioni nervose afferenti è quello delle **terminazioni nervose a fiorami**: le ritroviamo nella zona di passaggio tra l'equatore e la parte estrema e sono dette "a fiorami" perché si diramano in multiple collaterali che prendono contatto individualmente con le fibre muscolari intrafusali, quasi come l'edera al ramo di un albero. Anche queste terminazioni originano dalle grosse fibre nervose di tipo I a velocità di conduzione elevata.

Dati questi elementi morfologici vediamo come funziona il fuso e come contribuisca alla regolazione della contrazione muscolare. Abbiamo detto che il fuso neuro muscolare è disposto in parallelo alla muscolatura di lavoro; il fuso muscolare scarica sempre variando solo la potenza di scarica in rapporto alla tensione delle fibre muscolari intrafusali. In condizioni di riposo, quindi, il fuso neuromuscolare invia ai centri una scarica ad una determinata frequenza. Quando si avvia la contrazione muscolare i motoneuroni  $\alpha$  si attivano comandando la contrazione della muscolatura di lavoro che determina un accorciamento del muscolo, contemporaneamente parte anche una scarica efferente dai motoneuroni  $\gamma$  che, però, arriva con un certo ritardo: nel primo momento della contrazione, quindi, il fuso si affloscia diminuendo la propria tensione e ciò si traduce in una ridotta frequenza di scarica; quando, dopo un attimo, arriva anche la scarica  $\gamma$  le fibre intrafusali si contraggono ed il fuso si adatta alla nuova lunghezza del muscolo ritornando in uno stato di tensione di riposo e ricominciando a scaricare alla frequenza di riposo. Quando la contrazione termina ed il muscolo si rilancia tornando alla lunghezza di riposo il fuso viene stirato perché le fibre intrafusali sono ancora contratte e ciò si traduce in un notevolissimo incremento della frequenza di scarica. Quando viene meno il tono dato dai motoneuroni  $\gamma$  le fibre intrafusali si rilasciano e si ritorna a scaricare alla frequenza di riposo.

Tramite questo meccanismo i centri sono continuamente informati di qualsiasi, seppur minima, variazione sullo stato di contrazione del muscolo e reagiscono in modo congruo in modo da coordinare nel modo più fine possibile lo stato di contrazione del muscolo per eseguire un determinato movimento volontario. Se mancasse l'afferenza dei fusi il muscolo sarebbe in grado di percepire solamente le variazioni di tensione globale così come viene informato dagli organi muscolo tendinei ma gli mancherebbe la capacità di capire momento per momento lo stato di contrazione della



<sup>31</sup> È l'unico corpuscolo che possiede anche un'innervazione efferente motoria.

<sup>32</sup> È un'eccezione rispetto alla norma: nella muscolatura di lavoro la placca motrice arriva a metà della fibra.

muscolatura; potrebbe quindi eseguire movimenti grossolani<sup>33</sup>. Non per niente la densità dei fusi è maggiore nei muscoli che hanno necessità di svolgere movimenti molto fini e nei quali quindi le unità motorie sono più piccole ed in centri d'informazione più distribuiti.

Anche nel muscolo massetere, uno dei muscoli più potenti del nostro organismo, sono presenti numerosissimi fusi: esso deve saper graduare in modo molto preciso la propria forza per non creare squilibri a livello della masticazione, che, fra l'altro, è un atto molto ben coordinato nel quale si svolgono non solo l'abbassamento e l'elevazione della mandibola ma anche movimenti di lateralità. Si è visto che certe patologie disfunzionali della muscolatura masticatoria, come quelle che conseguono ad un'alterazione della battuta oclusale dei denti (dovuta, per esempio, ad una perdita dentaria o ad una protesi incongrua) che porta ad una diversa dimensione oclusale, sono da ricondursi, in una certa misura, ad una sofferenza dei fusi. Abbiamo visto che le fibre muscolari rosse, quelle a metabolismo aerobio risentono di una condizione di squilibrio oclusale in cui il muscolo lavora in una condizione non ottimale e lo stato di ischemia dovuto alla contrazione perdura più a lungo del previsto. Le fibre intrafusali risentono dell'ischemia al pari di quelle extrafusali e quando il muscolo è ischemizzato da una contrazione non propria del massetere invia informazioni sbagliate che peggiorano il quadro perché creano un circolo vizioso: le informazioni alterate provenienti dai fusi inducono il massetere a contrarsi sempre di più perdurando lo stato che ha ingenerato la patologia e automantenendolo fino a che non si ha addirittura l'insorgenza di un danno anatomico con irreversibilità dello stato disfunzionale.

---

<sup>33</sup> La *spasticità*, infatti, è dovuta ad alterazioni strutturali e funzionali del complesso dei fusi o dei neuroni  $\gamma$  che li comandano. Anche certe forme di strabismo sono da imputare di fatto ad una mancanza, carenza o inefficienza dei fusi.