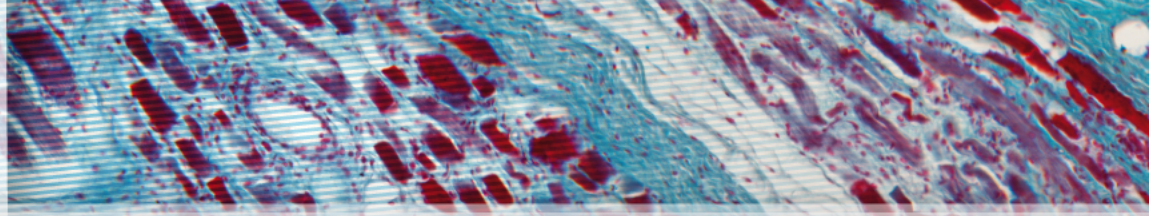


Comprende versione
ebook

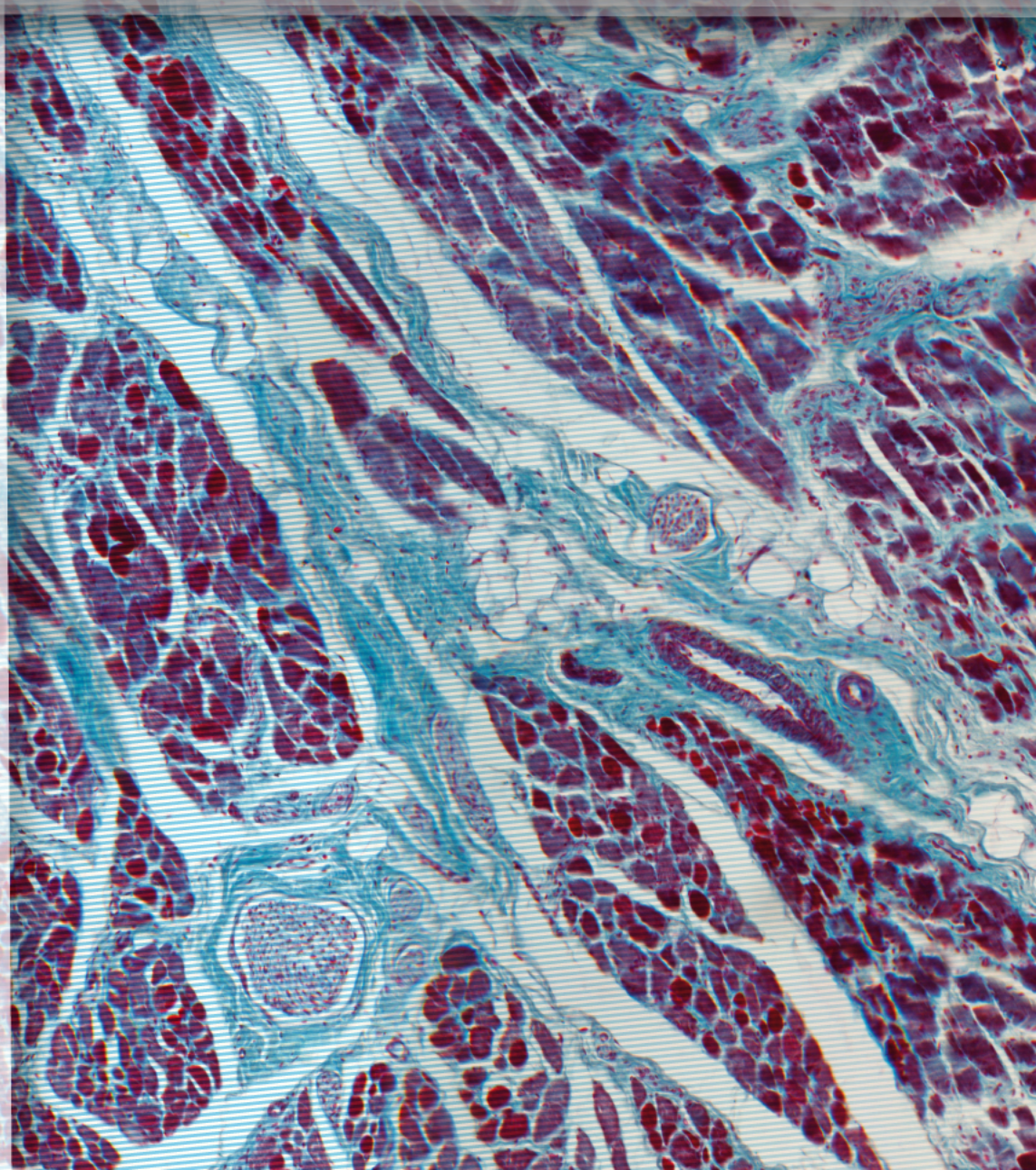


a cura di M.T. Conconi • C. Rumio

Principi di Anatomia Microscopica

con cenni di Istologia e Anatomia Macroscopica

Eugenio **Bertelli**
Tiziana **Borsello**
Claudia **Campanella**
Maria Teresa **Conconi**
Rosa **Di Liddo**
Cristiano **Rumio**
Michele **Sommariva**



a cura di M. T. Conconi • C. Rumio

Principi di
Anatomia Microscopica
con cenni di Istologia e Anatomia Macroscopica



a cura di M. T. Conconi, C. Rumio
PRINCIPI DI ANATOMIA MICROSCOPICA
con cenni di Istologia e Anatomia Macroscopica

Copyright © 2018 EdiSES S.r.l. – Napoli

9 8 7 6 5 4 3 2 1 0
2022 2021 2020 2019 2018

Le cifre sulla destra indicano il numero e l'anno dell'ultima ristampa effettuata

A norma di legge è vietata la riproduzione, anche parziale, del presente volume o di parte di esso con qualsiasi mezzo.

L'Editore

L'Editore ha effettuato quanto in suo potere per richiedere il permesso di riproduzione del materiale di cui non è titolare del copyright e resta comunque a disposizione di tutti gli eventuali aventi diritto.

Fotocomposizione:

doma book di Di Grazia Massimo – Napoli

Stampato presso la

Tipografia Sograte S.r.l.

Zona Ind. Regnano – Città di Castello (PG)

per conto della

EdiSES s.r.l. – Piazza Dante, 89 – Napoli

Tel. 0817441706/07 Fax 0817441705

www.edises.it info@edises.it

ISBN 9788833190068



Autori

EUGENIO BERTELLI	<i>Università degli Studi di Siena</i>
TIZIANA BORSELLO	<i>Università degli Studi di Milano</i>
CLAUDIA CAMPANELLA	<i>Università degli Studi di Palermo</i>
MARIA TERESA CONCONI	<i>Università degli Studi di Padova</i>
ROSA DI LIDDO	<i>Università degli Studi di Padova</i>
CRISTIANO RUMIO	<i>Università degli Studi di Milano</i>
MICHELE SOMMARIVA	<i>Università degli Studi di Milano</i>

Si ringraziano per il loro contributo le Dott. Alessia Olivini, Chiara Cordiglieri, Claudia Sardi

Coordinamento e revisione a cura di:

MARIA TERESA CONCONI	<i>Università degli Studi di Padova</i>
CRISTIANO RUMIO	<i>Università degli Studi di Milano</i>



Prefazione

Questo libro è frutto dello sforzo congiunto di un gruppo di docenti che insegnano Anatomia Umana, principalmente nei corsi di Laurea Magistrale di Farmacia e Chimica e Tecnologia Farmaceutiche.

L'obiettivo formativo fondamentale per questa coorte di studenti è fornire conoscenze di base sull'organizzazione dei tessuti e degli organi del corpo umano, propedeutiche ai corsi di biochimica, fisiologia, patologia e farmacologia. In particolare, la correlazione della struttura microscopica con la funzione appare indispensabile per la successiva comprensione dei meccanismi d'azione e degli effetti dei farmaci. Per questo motivo, nel testo viene dato ampio spazio alla descrizione di tale struttura con alcuni cenni essenziali sulla parte macroscopica. Nella stesura del libro gli Autori hanno cercato, altresì, di soddisfare l'esigenza di fornire agli studenti uno strumento di studio facile e scorrevole contenente le nozioni indispensabili per la preparazione all'esame. Tuttavia, nei vari capitoli sono presenti alcuni spunti, relativi soprattutto a risvolti terapeutici sia convenzionali sia avanzati, che possono essere approfonditi nel corso delle lezioni frontali.

Per tali ragioni questo libro non è indirizzato unicamente ai corsi di Laurea sopracitati ma a tutti i corsi di area non medica.

Infine, un ringraziamento va all'Editore, che ha creduto e sostenuto questa iniziativa, e ai suoi collaboratori, in particolare al Dott. Alessandro Mannaro, alla Dott.ssa Lucia Cavestri e alla Dott.ssa Mariarosaria Figliolia, che pazientemente hanno reso possibile la pubblicazione dell'opera.

Indice generale

1	TECNICHE ISTOLOGICHE	1	4	TESSUTI CONNETTIVI	31
1.1	Preparazione del tessuto per la microscopia ottica	2	4.1	Cellule dei tessuti connettivi	33
1.1.1	Fissazione	2	4.1.1	Macrofagi o istiociti	33
1.1.2	Inclusione	3	4.1.2	Mastociti	34
1.1.3	Taglio	3	4.2	Matrice extracellulare	35
1.1.4	Colorazione e montaggio	4	4.2.1	Fibre	35
1.1.5	Colorazioni istochimiche	5	4.2.2	Componente amorfa	37
1.1.6	Colorazioni immunoistochimiche	5	4.3	Tessuti connettivi propriamente detti	39
1.1.7	Ibridazione <i>in situ</i>	6			
1.2	Microscopia	6	5	TESSUTO ADIPOSO	42
1.2.1	Microscopia ottica	7	5.1	Adipogenesi	43
1.2.2	Microscopia elettronica	7	5.2	Tessuto adiposo bianco	45
			5.2.1	Struttura	45
			5.2.2	Funzioni	46
2	SVILUPPO PRENATALE	10	5.3	Tessuto adiposo bruno	46
2.1	Periodo germinale	11	5.3.1	Struttura	46
2.1.1	Fecondazione	11	5.3.2	Funzioni	47
2.1.2	Segmentazione	11	5.4	Tessuto adiposo beige	49
2.2	Periodo embrionale	11			
2.2.1	Gastrulazione	11	6	TESSUTO CARTILAGINEO	50
2.2.2	Organogenesi	14	6.1	Cartilagine ialina	51
2.3	Periodo fetale	14	6.2	Cartilagine fibrosa	52
			6.3	Cartilagine elastica	53
3	TESSUTI EPITELIALI	15	7	TESSUTO OSSEO	54
3.1	Tessuti epiteliali di rivestimento	16	7.1	Cellule del tessuto osseo	55
3.1.1	Specializzazioni del dominio apicale	16	7.1.1	Cellule osteoprogenitrici	55
3.1.2	Sistemi giunzionali	18	7.1.2	Osteoblasti e osteociti	56
3.1.3	Classificazione degli epitelii di rivestimento	20	7.1.3	Osteoclasti	58
3.1.4	Rinnovamento dell'epitelio		7.2	Classificazione del tessuto osseo	60
3.2	Tessuti epiteliali secernenti	25	7.2.1	Tessuto osseo alamellare	61
3.2.1	Ghiandole esocrine	27	7.2.2	Tessuto osseo lamellare	61

VIII Indice generale

7.3 Ossificazione	65
7.3.1 Ossificazione intramembranosa	65
7.3.2 Ossificazione endocondrale	66
7.4 Rimodellamento osseo	68

8 SANGUE 71

8.1 Plasma	72
8.1.1 Proteine di trasporto o di legame	72
8.1.2 Proteine della fase acuta	73
8.1.3 Proteine di difesa	73
8.1.4 Proteine della coagulazione	74
8.2 Componente corpuscolata	74
8.2.1 Globuli rossi	74
8.2.2 Piastrine	77
8.2.3 Globuli bianchi	77
8.3 Cellule staminali nel sangue	84

9 TESSUTO MUSCOLARE 86

9.1 Tessuto muscolare scheletrico	88
9.1.1 Fibra muscolare	88
9.1.2 Contrazione	91
9.1.3 Classificazione delle fibre muscolari	92
9.2 Tessuto muscolare cardiaco	94
9.2.1 Miocardio comune	94
9.2.2 Miocardio specifico	95
9.3 Tessuto muscolare liscio	96

10 TESSUTO NERVOSO 98

10.1 Neurone	99
10.1.1 Guaina mielinica	102
10.1.2 Sinapsi	105
10.1.3 Neurotrasmettitori	107
10.1.4 Classificazione dei neuroni	108
10.2 Nevroglia	109
10.2.1. Cellule satellite	109
10.2.2 Cellule di Schwann	109
10.2.3 Oligodendrociti	110

10.2.4 Astrociti	110
10.2.5 Microglia	112
10.2.6 Cellule endodimali	112

11 ORGANI 114

11.1 Organi	115
11.1.1 Organi cavi	115
11.1.2 Organi pieni	116

12 APPARATO CARDIOVASCOLARE 118

12.1 Cuore	119
12.1.1 Posizione e rapporti	119
12.1.2 Pericardio	120
12.1.3 Cavità cardiache	121
12.1.4 Valvole cardiache	123
12.1.5 Parete cardiaca	123
12.1.6 Sistema di conduzione del cuore	126
12.2 Vasi sanguigni	127
12.2.1 Caratteristiche strutturali comuni	127
12.2.2 Arterie	129
12.2.3 Capillari	131
12.2.4 Vene	134
12.2.5 Anastomosi	138
12.2.6 Formazione dei vasi sanguigni	138

13 SISTEMA LINFATICO 142

13.1 Sistema circolatorio linfatico	143
13.1.1 Capillari linfatici	143
13.1.2 Precollettori	143
13.1.3 Collettori	144
13.1.4 Tronchi linfatici	145
13.2 Organi linfoidi	145
13.2.1 Midollo osseo	146
13.2.2 Timo	148
13.2.3 Linfonodi	151
13.2.4 Milza	153
13.2.5 Tessuto linfoide associato alle mucose	155

14 APPARATO RESPIRATORIO

14.1 Cavità nasali	161
14.1.1 Seni paranasali	165
14.2 Faringe	165
14.3 Laringe	166
14.4 Trachea e bronchi principali	171
14.5 Polmoni	172
14.5.1 Bronchi intrapolmonari e bronchioli	175
14.5.2 Alveoli polmonari	177
14.6 Pleura	180

15 APPARATO DIGERENTE

15.1 Cavità orale	183
15.1.1 Denti	184
15.1.2 Lingua	185
15.1.3 Ghiandole salivari	188
15.2 Esofago	189
15.3 Peritoneo	191
15.4 Stomaco	192
15.4.1 Parete gastrica	195
15.4.2 Ghiandole gastriche	197
15.5 Intestino	199
15.5.1 Intestino tenue	200
15.5.2 Intestino crasso	204
15.6 Sistema nervoso enterico	208
15.7 Fegato	209
15.7.1 Vascolarizzazione	209
15.7.2 Funzioni	210
15.7.3 Struttura	212
15.7.4 Vie biliari	214
15.8 Pancreas	214
15.8.1 Pancreas esocrino	215
15.8.2 Pancreas endocrino	215

16 APPARATO URINARIO

16.1 Reni	218
16.1.1 Parenchima	219
16.1.2 Vascolarizzazione	221
16.1.3 Nefrone	222
16.1.4 Apparato iuxtaglomerulare	227
16.2 Vie urinarie	228

17 APPARATO GENITALE

17.1 Apparato genitale maschile	231
17.1.1 Testicoli	231
17.1.2 Vie spermatiche e ghiandole annesse	236
17.1.3 Pene	237
17.2 Apparato genitale femminile	239
17.2.1 Ovaie	239
17.2.2 Tube uterine	244
17.2.3 Utero	245
17.2.4 Vagina	247
17.2.5 Genitali esterni	247

18 APPARATO TEGUMENTARIO

18.1 Cute	250
18.1.1 Epidermide	251
18.1.2 Derma	254
18.2 Annessi cutanei	255
18.2.1 Ghiandole cutanee	255
18.2.2 Peli	257
18.2.3 Unghie	259
18.2.4 Ghiandole mammarie	260

19 SISTEMA ENDOCRINO

19.1 Ipofisi	263
19.1.1 Adenoipofisi	263
19.1.2 Neuroipofisi	269
19.2 Ghiandola pineale	270
19.3 Tiroide	271
19.4 Paratiroidi	273
19.5 Ghiandole surrenali	273
19.5.1 Corticale	274
19.5.2 Midollare	276

20 APPARATI UDITIVO E VESTIBOLARE

20.1 Orecchio esterno	278
20.2 Orecchio medio	279
20.3 Orecchio interno	280
20.3.1 Labirinto membranoso cocleare	281

X Indice generale

20.3.2 Labirinto membranoso vestibolare	283	21.2 Annessi oculari	294
		21.2.1 Muscoli estrinseci dell'occhio	294
		21.2.2 Palpebre	294
		21.2.3 Congiuntiva	295
		21.2.4 Ghiandole lacrimali	295
21 APPARATO DELLA VISTA	285		
21.1 Occhio	286		
21.1.1 Tonaca fibrosa	286		
21.1.2 Tonaca vascolare e mezzi diottrici	287	Indice analitico	11
21.1.3 Tonaca nervosa	291		



Capitolo 8

SANGUE

▲ 8.1 Plasma

8.1.1 Proteine di trasporto o di legame

8.1.2 Proteine della fase acuta

8.1.3 Proteine di difesa

8.1.4 Proteine della coagulazione

▲ 8.2 Componente corpuscolata

8.2.1 Globuli rossi

8.2.2 Piastrine

8.2.3 Globuli bianchi

▲ 8.3 Cellule staminali nel sangue

Il **sangue** è un tessuto connettivo la cui matrice extracellulare, denominata plasma, è fluida e non viene prodotta dalle cellule contenute nel sangue come avviene negli altri tessuti connettivi. Nell'adulto, il suo volume totale è pari a 4-5 L nella donna e a 5-6 L nell'uomo, rappresentando circa il 7% del peso corporeo. Svolge principalmente funzioni di: trasporto di gas (ossigeno dai polmoni ai tessuti, anidride carbonica dai tessuti ai polmoni); distribuzione di sostanze nutritive assorbite nel tubo digerente o rilasciate dal tessuto adiposo e dal fegato; trasporto dei prodotti del catabolismo dai tessuti agli organi di eliminazione; trasporto di ormoni, enzimi e vitamine; difesa immunitaria; mantenimento dell'equilibrio acido-base nei tessuti e della pressione osmotica ed oncotica; regolazione della coagulazione; regolazione della temperatura corporea.

Il sangue è formato da una componente corpuscolata (40-45%) rappresentata da cellule e da frammenti cellulari e da una porzione liquida (55-60%), il plasma (FIGURA 8.1). Il rapporto tra le due porzioni viene chiamato ematocrito e indica la percentuale del volume sanguigno occupata dalla parte corpuscolata del sangue.

8.1 Plasma

Il **plasma**, di colore giallognolo, ha un pH di circa 7,4. Si ottiene dal sangue in seguito ad aggiunta di un anticoagulante (ossalato di calcio, eparina, EDTA) e successiva centrifugazione. Il siero differisce dal plasma per la mancanza di fattori della coagulazione: il sangue viene fatto coagulare con ottenimento di una massa gelatinosa che si coarta spremendo il siero all'esterno.

Il plasma è una soluzione acquosa complessa. È composto da 90% di acqua, 1% di sali inorganici e 9% di sostanze organiche.

Dal punto di vista dei sali, il plasma è simile ai liquidi extracellulari dei tessuti. I cationi prevalenti sono il sodio, il potassio e il calcio, mentre tra gli anioni si ricordano il cloro, il bicarbonato, il solfato e il fosfato, componente di sistemi tampone che contribuiscono a mantenere costante il pH del sangue. La parte organica è rappresentata da sostanze nutritive (glucosio e amminoacidi), da composti azotati (urea proveniente dal catabolismo degli amminoacidi e acido urico derivante da quello degli acidi nucleici) e da una vasta gamma di proteine.

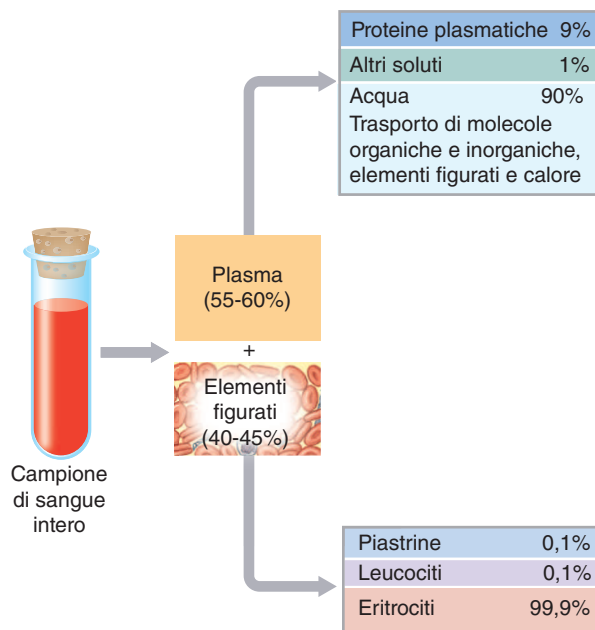


FIGURA 8.1 Composizione del sangue.

Queste ultime vengono sintetizzate prevalentemente dal fegato, ad eccezione delle immunoglobuline (prodotte dalle plasmacellule), di alcuni costituenti del sistema del complemento (sintetizzati dai macrofagi), di alcune lipoproteine (sintetizzate dalle cellule intestinali), degli ormoni proteici (prodotti dalle cellule a funzione endocrina) e di numerosi enzimi (derivanti dalle cellule dei diversi tessuti per alterazioni reversibili della membrana cellulare o a seguito di processi di necrosi). La loro degradazione avviene principalmente a livello epatico e reticoloendoteliale.

In base alla funzione svolta, le proteine plasmatiche possono essere suddivise in proteine di trasporto, della fase acuta, di difesa e della coagulazione.

8.1.1 Proteine di trasporto o di legame

Albumina. Sintetizzata dal fegato, è costituita da una singola catena polipeptidica di 66 kDa e costituisce il 50-60% di tutte le proteine plasmatiche. Solo il 30-40% dell'albumina è contenuto nel plasma, il rimanente si trova nel liquido interstiziale dei vari tessuti. È responsabile (per il 75-80%) della pressione colloidale-osmotica del plasma, detta anche pressione oncotica, che indica la pressione esercitata dai soluti, dalle proteine e dai minerali, a livello dei liquidi biologici. La principale differenza nei soluti tra plasma e liquido interstiziale è rap-

presentata dalle proteine, presenti nel plasma e quasi assenti nel liquido interstiziale. Di conseguenza, la pressione colloidale-osmotica nel plasma è maggiore rispetto alla pressione colloidale-osmotica nel liquido interstiziale e il gradiente osmotico favorisce il movimento dell'acqua dal liquido interstiziale verso il plasma sanguigno. Tra le proteine plasmatiche, l'albumina ha un ruolo predominante nel determinare la pressione oncotica, in quanto è la più abbondante delle proteine plasmatiche e la sua carica negativa attrae e trattiene cationi (soprattutto ioni Na^+). Inoltre, svolge funzione di trasporto (bilirubina, acidi grassi liberi, ormoni, vitamine e farmaci) ed è utilizzata dai tessuti come fonte di aminoacidi per il fabbisogno nutrizionale delle cellule.

Aptoglobina. È una glicoproteina sintetizzata dal fegato in grado di legare l'emoglobina, derivante da emolisi, e in grado di trasportarla nei siti del sistema reticolo-endoteliale dove viene catabolizzata. La sua concentrazione diminuisce quando è presente un'eccessiva distruzione di globuli rossi, al contrario aumenta nella fase acuta dei processi infiammatori e, per tal motivo, appartiene anche al gruppo delle "proteine della fase acuta".

Transferrina. È sintetizzata non solo dal fegato ma anche da numerosi tessuti. Lega il ferro e lo trasporta ai tessuti che ne hanno bisogno (principalmente al midollo osseo).

Ferritina. Presente non solo nel siero, ma anche nei tessuti, è un deposito intracellulare di ferro.

Ceruloplasmina. Di origine epatica, trasporta circa il 90% del rame contenuto nel plasma.

Lipoproteine. Sono strutture micellari formate da un insieme di fosfolipidi, colesterolo, triacilgliceroli e da una parte proteica. Sono deputate al trasporto dei lipidi dall'intestino al fegato e dal fegato ai diversi tessuti. Possono essere classificate in ordine crescente di densità e decrescente di dimensioni in: **chilomicroni**, **lipoproteine a bassissima densità (VLDL)**, **proteine a bassa densità (LDL)**, **proteine ad alta densità (HDL)**. I chilomicroni sono prodotti negli enterociti, entrano nel circolo linfatico e, successivamente, in quello ematico. Dopo aver ceduto il loro contenuto lipidico (trigliceridi, fosfolipidi, colesterolo e vitamine liposolubili) ai vari tessuti, i chilomicroni vengono convogliati al fegato che distrugge l'involucro proteico e riutilizza la parte lipidica residua. Le VLDL sono prodotte dagli epatociti e trasportano trigliceridi e colesterolo dal fegato ai tessuti (soprattutto quello adiposo e muscolare). Le LDL derivano dalle VLDL,

per progressivo impoverimento del contenuto in trigliceridi. Sono molto ricche di colesterolo che trasportano e distribuiscono ai tessuti periferici. Le HDL sono secrete nel sangue da fegato e intestino. Rimuovono il colesterolo in eccesso dai tessuti periferici e lo trasportano al fegato.

8.1.2 Proteine della fase acuta

La "risposta di fase acuta" è una reazione sistemica conseguente a un danno tissutale che causa necrosi cellulare. Durante la risposta di fase acuta la concentrazione della maggior parte delle proteine plasmatiche subisce un'alterazione: alcune diminuiscono, come l'albumina, altre aumentano e vengono indicate come "proteine della fase acuta". Tra queste ultime, la **proteina C reattiva**, di origine epatica, riconosce e lega le membrane cellulari danneggiate e i componenti di diversi batteri, funghi e parassiti. In seguito a tale legame, attiva il complemento, facilitando l'eliminazione del materiale a cui è legata. Quando l'infiammazione scompare, la concentrazione delle proteine ritorna ai valori normali.

8.1.3 Proteine di difesa

Proteine del complemento. Sono un gruppo di circa 30 proteine, sintetizzate nel fegato e dai macrofagi. Quando vengono attivate, provocano lesioni irreversibili alle membrane cellulari degli agenti infettivi.

Immunoglobuline. Sono delle glicoproteine costituite da 2 catene leggere e da 2 catene pesanti. Ciascuna catena presenta una regione variabile, a cui si lega l'antigene specifico, e una regione costante. Le immunoglobuline sono divise in classi sulla base della catena pesante presente. Le **immunoglobuline D (IgD)** sono presenti nel siero in bassa concentrazione (0,1-0,2% delle immunoglobuline totali). Sono localizzate sulla membrana della maggior parte dei linfociti B, dove rappresentano il recettore per il primo contatto con l'antigene. Questo riconoscimento induce la proliferazione delle cellule B e la loro differenziazione in plasmacellule. Le **immunoglobuline M (IgM)** sono i primi anticorpi che si formano durante la vita fetale e le prime ad aumentare nella risposta primaria alla somministrazione di un antigene. Le **immunoglobuline G (IgG)** rappresentano il 70-80% delle immunoglobuline del siero. Il loro aumento a seguito di una stimolazione antigenica primaria segue quello delle IgM. Tuttavia, una successiva stimolazione anti-

genica determina un rapido e prevalente incremento di IgG. Le **immunoglobuline A (IgA)** si trovano principalmente nelle secrezioni (saliva, latte, secreto bronchiale ed intestinale). Le **immunoglobuline E (IgE)**, in condizioni normali, sono presenti nel sangue solo in piccole quantità, ma aumentano nel corso di reazioni allergiche. Se una persona è allergica a una particolare sostanza (allergene), il sistema immunitario ritiene erroneamente che tale sostanza, di norma innocua (ad esempio il polline), sia invece nociva per l'organismo e il sistema immunitario inizia a produrre IgE nel tentativo di proteggere l'organismo. Le IgE si legano a recettori presenti sulla membrana dei basofili e dei mastociti e, quando vengono a contatto con l'antigene, inducono la liberazione dalle cellule di istamina e di altri modulatori dell'ipersensibilità, scatenando la reazione allergica i cui sintomi possono variare dal prurito oculare all'eczema e a rinite, congiuntivite, broncocostrizione, vomito e diarrea nonché, in rari casi, all'anafilassi. Poiché ogni IgE è specifica per ciascun allergene, la determinazione dei livelli di IgE e della loro tipologia permette di identificare i fattori specifici responsabili dell'allergia.

8.1.4 Proteine della coagulazione

Sono 13 proteine circolanti nel sangue prodotte quasi tutte dal fegato e indicate con un numero romano e un nome. Nel plasma si trovano in forma inattiva e vengono attivate, in seguito alla lesione di un vaso, in un caratteristico modo a cascata: una proteina viene attivata e, a sua volta, determina l'attivazione di una seconda proteina che è in grado di attivarne una terza e così via. Questa successione di eventi è estremamente specifica e avviene grazie all'intervento di co-fattori, quali la vitamina K, lo ione Ca^{2+} e fosfolipidi. Il processo di coagulazione culmina con la conversione, grazie all'intervento della trombina (fattore II), del fibrinogeno (fattore I) solubile in fibrina insolubile che forma una struttura a rete al cui interno vengono intrappolate piastrine, globuli rossi e altre cellule del sangue formando un tappo emostatico.

8.2 Componente corpuscolata

È formata da **globuli rossi**, **globuli bianchi** e **piastrine**, che vengono collettivamente chiamati elementi figurati del sangue.

Vengono prodotti nel midollo osseo rosso a partire da cellule staminali pluripotenti, che si dividono in modo asimmetrico, generando un'altra cellula staminale pluripotente e una cellula progenitrice determinata. L'ottenimento degli elementi maturi avviene attraverso un processo multistadio (emopoiesi), durante il quale si formano differenti tipi di progenitori con gradi progressivamente sempre più elevati di differenziazione (**FIGURA 8.2**). Il primo passaggio è la comparsa di progenitori linfoidi, da cui derivano le cellule natural killer, i linfociti B e T, e di progenitori mieloidi che evolvono in granulociti e monociti. Le cellule staminali pluripotenti si dividono di rado, in quanto un basso numero di divisioni le preserva dal rischio di mutazioni e diminuisce il ritmo di senescenza replicativa. Al contrario, i progenitori (*transient amplifying cells*) vanno incontro a un gran numero di cicli di divisione cellulare, portando alla produzione di migliaia di elementi figurati. L'emopoiesi dipende da segnali provenienti dalle cellule stromali del midollo osseo. Per esempio, il mantenimento della staminalità è in gran parte dovuto al contatto diretto cellula-cellula, che avviene tramite l'interazione tra il recettore *c-kit* presente sulla cellula staminale e il suo ligando (*stem cell factor*) prodotto dalla cellula stromale. D'altra parte, la divisione delle cellule progenitrici viene influenzata da numerose glicoproteine (fattori stimolanti le colonie ed eritropoietina), che possono essere utilizzate in terapia per stimolare la rigenerazione del tessuto emopoietico o per aumentare la resistenza alle infezioni.

8.2.1 Globuli rossi

Chiamati anche eritrociti o emazie, sono gli elementi corpuscolati più abbondanti all'interno del sangue (4,5-6 milioni/ mm^3). In uno striscio di sangue periferico, i globuli rossi appaiono, lungo i bordi, di un rosso brillante che diminuisce di intensità andando verso il centro fino a scomparire (**FIGURA 8.3**). Questa morfologia è dovuta alla loro forma caratteristica a disco biconcavo che aumenta il rapporto superficie/volume, facilitando gli scambi gassosi, e permette loro di impilarsi per passare in fila indiana all'interno di capillari molto sottili. Al di sotto della membrana plasmatica, un reticolo di corti filamenti di actina e di spectrina conferisce agli eritrociti resistenza ed elasticità. Hanno un diametro di circa 7,5 μm , che aumenta ($>9 \mu\text{m}$ macrociti) o diminuisce ($<6 \mu\text{m}$ microciti) in condizioni patologiche. Il citoplasma contiene circa 280 milioni di molecole di emoglobina, proteina forma-

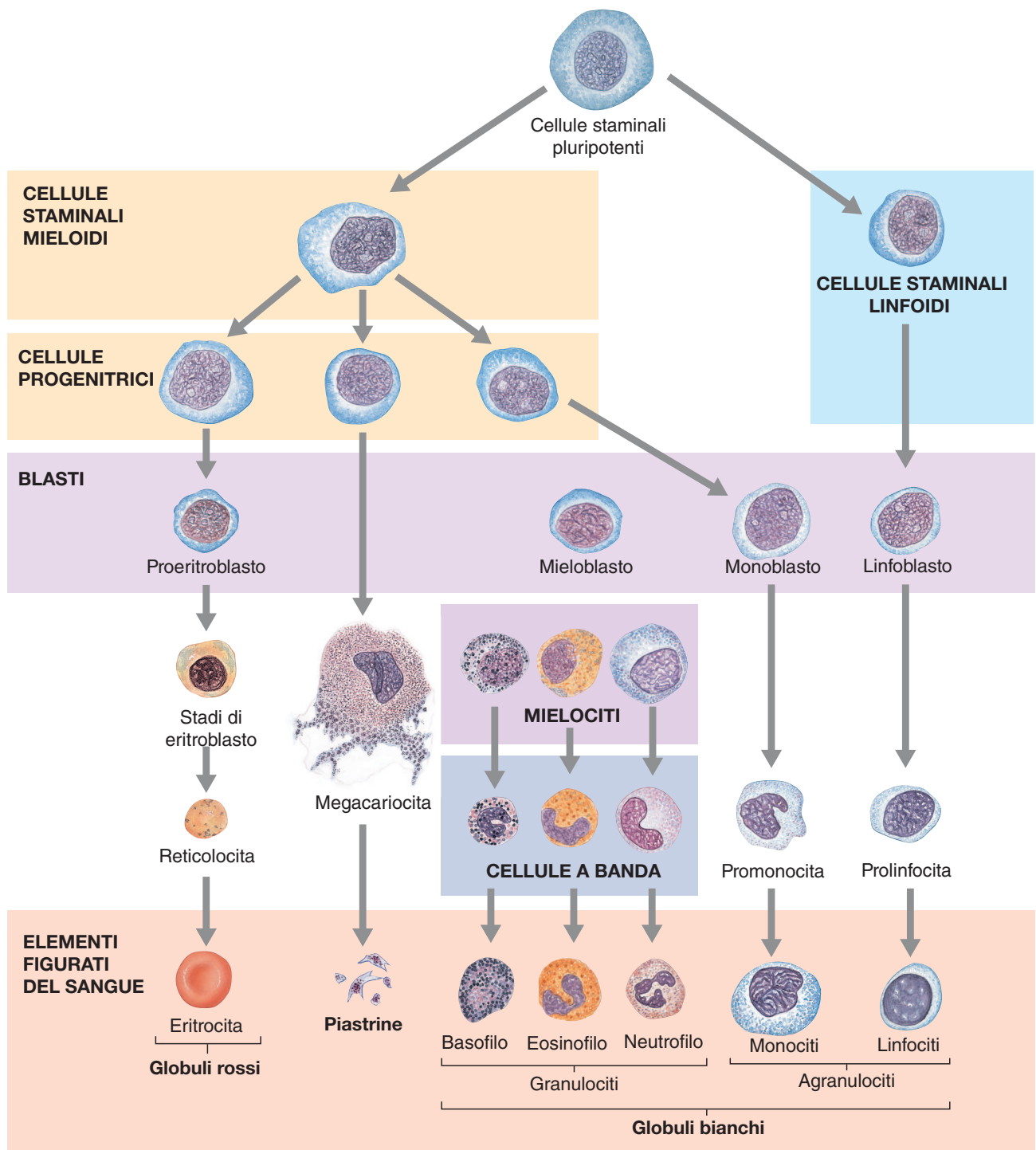


FIGURA 8.2 Emopoiesi. Attraverso un processo multistadio, da una cellula staminale multipotente si formano numerosi progenitori a differenti stadi di differenziazione fino alla produzione delle forme mature.

ta da 4 subunità ciascuna delle quali contenente una catena polipeptidica (globina) e un gruppo prostetico (eme) formato da 4 anelli pirrolici con al centro un atomo di Fe(II) (FIGURA 8.3). Quest'ultimo lega, in modo reversibile, l'ossigeno ossidandosi da Fe^{2+} a Fe^{3+} e lo cede ai tessuti riducendosi a Fe^{2+} . La CO_2 , che deriva dal metabolismo ossidati-

vo delle cellule, viene trasportata ai polmoni in maggior parte (70%) come ioni bicarbonato sciolti nel plasma o nei globuli rossi e, in misura minore, legata all'emoglobina o disciolta nel plasma. La produzione degli eritrociti è stimolata dall'eritropoietina (EPO), ormone glicoproteico prodotto principalmente a livello renale. In terapia, l'EPO

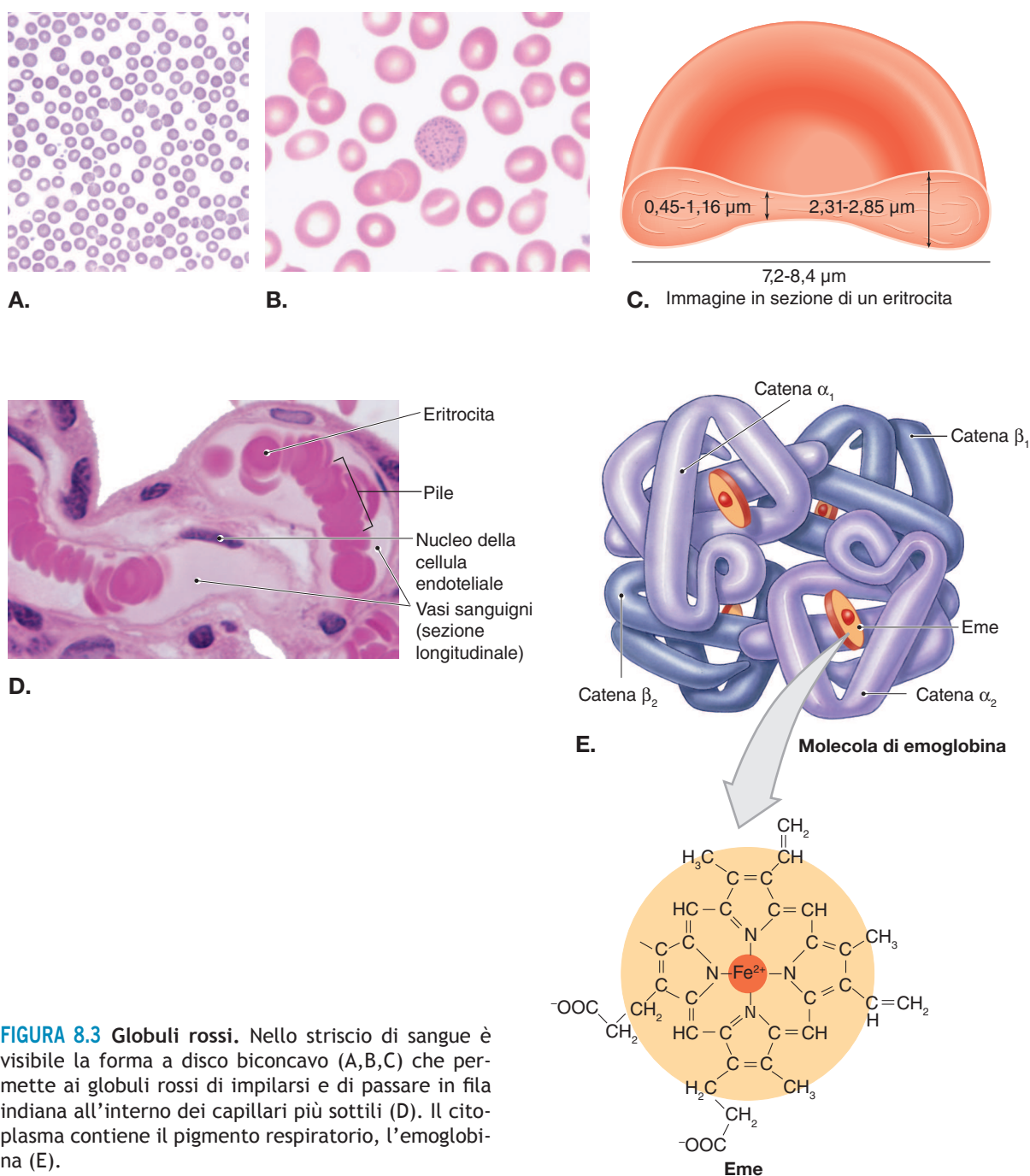


FIGURA 8.3 Globuli rossi. Nello striscio di sangue è visibile la forma a disco biconcavo (A,B,C) che permette ai globuli rossi di impilarsi e di passare in fila indiana all'interno dei capillari più sottili (D). Il citoplasma contiene il pigmento respiratorio, l'emoglobina (E).

trova impiego nella cura di alcune forme di anemia o per facilitare il recupero dell'eritropoiesi in seguito a chemioterapia. È stata anche utilizzata come agente dopante per aumentare la quantità di ossigeno nei tessuti e migliorare le prestazioni sportive. In ogni caso, il sovradosaggio aumenta l'ematocrito e, di conseguenza, la viscosità del sangue e il rischio di formazione di trombi.

Nel midollo osseo rosso, durante l'eritropoiesi, i progenitori dei globuli rossi perdono il nucleo e gli organuli cellulari. Successivamente, vengono immessi in circolo eritrociti immaturi (reticolociti), che mantengono per circa 24 ore ribosomi e mRNA e sono in grado di sintetizzare ancora emoglobina. La percentuale di queste forme immature è un indice della funzionalità del midollo osseo. La mancanza di mitocondri impedisce che l'ossigeno trasportato venga consumato, in quanto i globuli rossi soddisfano il loro fabbisogno energetico grazie al metabolismo anaerobico del glucosio. Tuttavia, l'assenza del nucleo e di un apparato biosintetico in grado di produrre nuove proteine determina una progressiva perdita di efficienza e di elasticità. Di conseguenza, i globuli rossi, la cui vita media è di 120 giorni, assumono una forma sferoidale e vengono riconosciuti e rimossi per fagocitosi dai macrofagi del sistema reticolo-endoteliale. Questo processo, noto come **emocateresi**, avviene principalmente nella milza e, in misura minore, nel fegato. La parte organica dell'emoglobina viene catabolizzata a bilirubina, che viene trasportata al fegato per essere poi eliminata con le feci. Al contrario, gli ioni Fe si legano alla transferrina, vengono veicolati verso il midollo osseo o il fegato e depositati sotto forma di ferritina negli epatociti.

8.2.2 Piastrine

Chiamate anche trombociti, sono piccoli frammenti senza nucleo ($200.000-400.000/\text{mm}^3$, diametro $2-3\ \mu\text{m}$) che derivano dalla frammentazione dei megacariociti, cellule multinucleate presenti nel midollo osseo (**FIGURA 8.4**). Al loro interno sono presenti numerosi granuli che contengono fattori della coagulazione, fattore di von Willebrand (glicoproteina che facilita l'adesione delle piastrine alla parete dei vasi sanguigni) e numerosi fattori di crescita che stimolano la rigenerazione tissutale. Quando si verifica una lesione in un vaso sanguigno, le piastrine si ancorano al connettivo e si aggregano tra loro emettendo processi citoplasmatici. Viene liberato il contenuto dei granuli che attira altre piastrine fino alla formazione di un tappo pia-

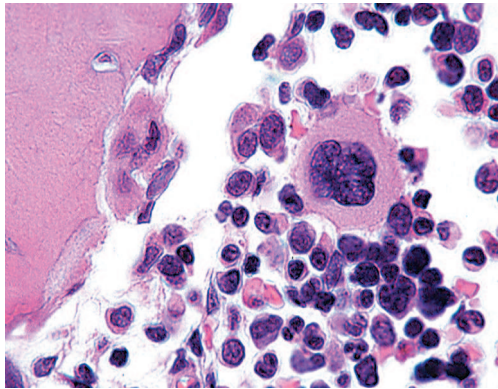
strinico (trombo bianco) che chiude la lesione. Inoltre, viene rilasciata serotonina, che inducendo la contrazione della muscolatura liscia, riduce la perdita di sangue. Il fattore piastrinico 3, che riveste la superficie delle piastrine, assieme al fattore tissutale dell'endotelio inizia la cascata di attivazione dei fattori della coagulazione che culminerà nella formazione di una rete di fibrina e, successivamente, del coagulo rosso. I fattori di crescita agiscono in sinergia per accelerare la riparazione delle ferite, per diminuire la risposta infiammatoria e per promuovere la rigenerazione del tessuto danneggiato, stimolando la formazione di nuovi vasi sanguigni (angiogenesi), la deposizione di collagene e richiamando cellule staminali circolanti nel sangue, le quali concorrono ad aumentare la proliferazione e il differenziamento cellulare nell'area della ferita. Quando la ferita si è rimarginata, si ha il processo di fibrinolisi, durante il quale viene attivata la plasmina, enzima idrolitico che degrada il coagulo di fibrina, provvedendo al completo ripristino della situazione precedente alla lesione vascolare.

La presenza, all'interno delle piastrine, di fattori quali i fattori di crescita dell'epidermide (*Epidermal Growth Factor*, EGF), dei fibroblasti (*Fibroblast Growth Factor*, FGF), trasformante β (*Transforming Growth Factor*, TGF β), dell'endotelio vascolare (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF), derivato dalle piastrine (*Platelet-Derived Growth Factor*, PDGF) e di interleuchina (IL) 8, è alla base dell'impiego terapeutico del plasma arricchito di piastrine (PRP).

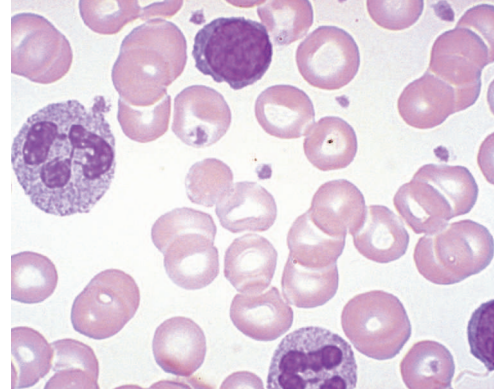
Quest'ultimo viene ottenuto da sangue venoso, dal quale, tramite centrifugazione, si seleziona la porzione di plasma ricca in piastrine che viene trattata con trombina e cloruro di calcio per favorire la liberazione dei fattori dai granuli. Il PRP può essere utilizzato in forma liquida o fatto gelificare ottenendo un composto facilmente manipolabile, che viene chiamato gel piastrinico. L'impiego prevalente del PRP è in campo ortopedico (lesioni cartilaginee e tendinee, artrosi), in chirurgia plastica (lesioni cutanee e ustioni) e nell'implantologia dentale.

8.2.3 Globuli bianchi

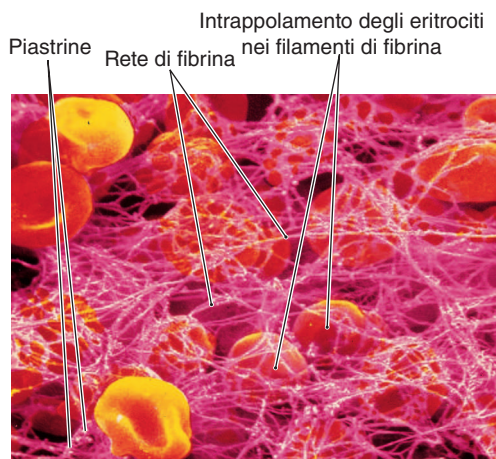
Al contrario dei globuli rossi e delle piastrine che svolgono la loro funzione all'interno del sistema circolatorio, i globuli bianchi o leucociti utilizzano il sangue come mezzo di trasporto e si localizzano all'interno dei tessuti, principalmente nel connettivo, dove esercitano la loro funzione di **difesa nelle**



A.



B.



C.

FIGURA 8.4 Piastrine. Derivano da precursori midollari, i megacariociti (A), e, in uno striscio di sangue (B), sono visibili come frammenti di forma irregolare. Contengono granuli i cui componenti portano alla formazione di una rete di fibrina (C) indispensabile per la riparazione delle lesioni della parete dei vasi.

risposte immunitarie innata e adattativa (FIGURA 8.5). L'immunità innata reagisce in modo aspecifico e con rapidità agli agenti patogeni; è composta da fagociti (macrofagi, cellule presentanti l'antigene, neutrofili), da barriere fisiche (per esempio gli epiteli) e chimiche (secrezioni antibatteriche) e da proteine (proteine del complemento). L'immunità adattativa viene attivata successivamente e le sue cellule effettrici (linfociti) sono in grado di riconoscere in modo specifico e di distruggere l'agente infettivo. È più efficace della precedente e mantiene la memoria del contatto con l'antigene, rispondendo rapidamente nel caso di un'ulteriore esposizione.

In numero minore rispetto agli eritrociti ($5000-9000/\text{mm}^3$), i globuli bianchi vengono suddivisi in 2 gruppi in base alla presenza di granuli all'interno del citoplasma: i **granulociti**, caratterizzati da nucleo di forma irregolare e presenza di granuli, comprendono neutrofili (40-75%), eosinofili o acidofili (1-6%), basofili (0-1%); gli **agranulociti**, con nu-

cleo sferico e assenza di granuli, si dividono in monociti (2-8%) e linfociti (20-50%).

La formula leucocitaria è la percentuale dei diversi tipi di globuli bianchi. Il rapporto numerico tra i vari tipi di globuli bianchi può variare durante uno stato patologico: per esempio, si ha un aumento del numero dei neutrofili se l'infezione è di origine batterica, dei linfociti se è virale, degli eosinofili se è da parassiti o si ha un'allergia.

8.2.3.1 Granulociti

Vengono anche indicati come leucociti polimorfonucleati in quanto presentano un nucleo molto irregolare formato da più lobi o segmentato. In base alla diversa affinità dei granuli verso i coloranti vengono suddivisi in 3 tipologie: neutrofili, eosinofili e basofili.

Neutrofili. Sono i globuli bianchi più numerosi. Hanno un diametro compreso tra 9 e 12 μm e un nucleo formato da più lobi (2-5) uniti tra loro da

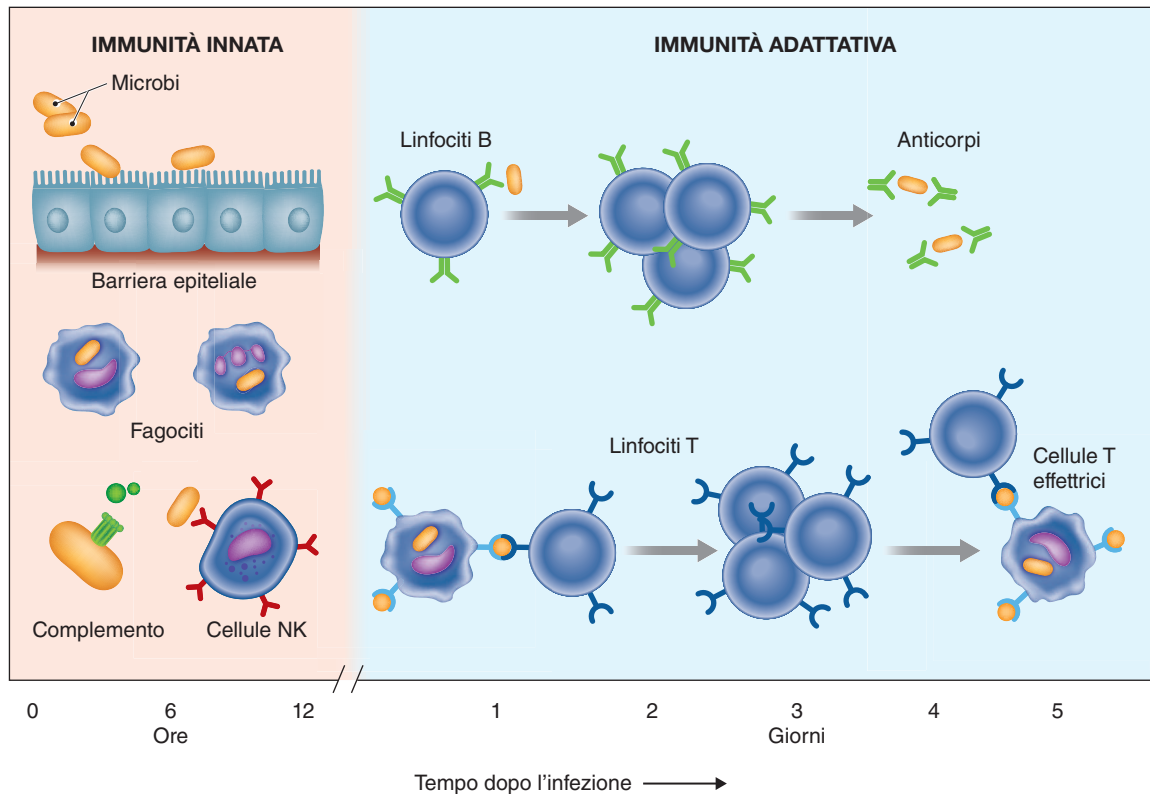


FIGURA 8.5 Immunità. L'immunità innata è la prima risposta a una infezione e si attiva in poche ore dal contatto con l'agente infettivo. L'immunità adattativa interviene successivamente, ma è altamente specifica e più efficace.

sottili fili di cromatina. Nel sesso femminile possono presentare il corpo di Barr, cromatina condensata a forma di bacchetta di tamburo collegata a un lobo e corrispondente a uno dei due cromosomi X inattivato (**FIGURA 8.6**). I granuli contengono numerosi **enzimi idrolitici**, quali perossidasi e lisozima, in grado di idrolizzare la parete cellulare batterica, sostanze che attivano il complemento e inducono il rilascio di molecole infiammatorie,

molecole di adesione per il processo di fagocitosi ed enzimi che degradano la membrana basale dell'endotelio, permettendo il passaggio dei neutrofili dal sangue all'interno del tessuto. I neutrofili sono i primi globuli bianchi ad arrivare nel luogo dell'infezione, dove fagocitano l'agente infettivo (prevalentemente batteri). Il reclutamento dei leucociti nella sede dell'infezione avviene attraverso un fenomeno complesso, chiamato chemio-

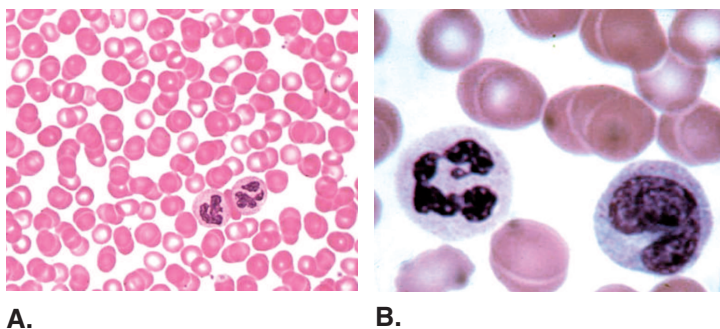
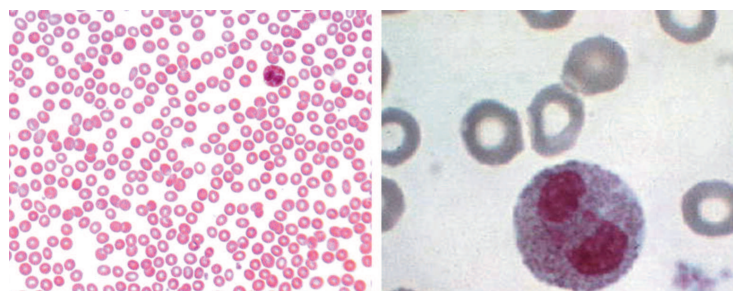


FIGURA 8.6 Neutrofili. A) Nello striscio di sangue il nucleo appare pluri-lobato. B) Nel sesso femminile, può essere visibile il corpo di Barr.



A.

B.

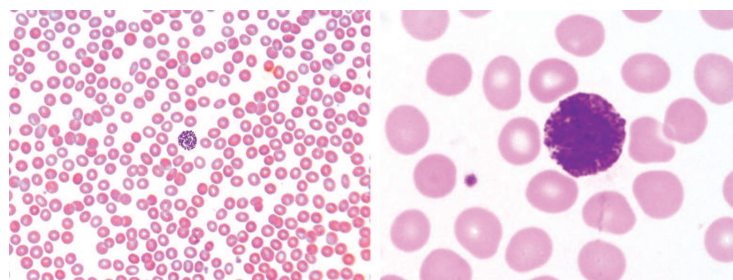
FIGURA 8.7 Eosinofili. A) Nello striscio di sangue è visibile un eosinofilo. B) Il citoplasma contiene granuli che legano l'eosina, colorante acido; il nucleo è bilobato.

tassi, durante il quale il globulo bianco si muove in risposta a stimoli chimici secondo un gradiente di concentrazione. I leucociti presentano recettori per i fattori chemiotattici, che vengono liberati non solo dai microrganismi aggressori, ma anche dalle cellule infiammatorie e da quelle danneggiate del tessuto colpito. Nei siti di infezione i macrofagi producono il fattore di necrosi tumorale (*Tumor Necrosis Factor*, TNF), IL1 e IL8 che attivano le cellule endoteliali affinché esprimano molecole di adesione. I leucociti aderiscono alle pareti del vaso e la attraversano tramite un processo chiamato diapedesi che avviene a livello venulare e, meno frequentemente, capillare. Nel tessuto, i neutrofili riconoscono l'agente infettivo, lo fagocitano e poi degenerano, costituendo la maggior componente del pus. Hanno una vita abbastanza breve: dalle 7 alle 10 ore in circolo e circa 3 giorni nei tessuti dove vengono eliminati dai macrofagi.

Eosinofili (o acidofili). Hanno un diametro di 9-12 μm e nucleo bilobato (**FIGURA 8.7**). Permangono nel sangue per 6-10 ore, per poi localizzarsi nei tessuti connettivi (principalmente derma e mucose degli apparati intestinale e respiratorio), dove concludono il loro ciclo vitale in 8-12 giorni. Sulla membrana plasmatica presentano il recettore per

le IgE. Questa immunoglobulina, prodotta dalle plasmacellule, si lega a basofili e mastcellule e, stimolandone la degranulazione, induce il rilascio di fattori infiammatori che determinano l'insorgenza della risposta allergica. Per questo motivo e per la presenza nei granuli di istaminasi (enzima che scinde l'istamina), gli eosinofili svolgono un'azione antinfiammatoria e il loro numero aumenta nel corso di allergie. Al pari dei neutrofili, hanno proprietà fagocitaria soprattutto verso i complessi antigene-anticorpo che si formano sempre durante le reazioni allergiche. La presenza del recettore per le IgE sta alla base dell'azione antiparassitaria degli eosinofili. Infatti, le IgE legate ai parassiti vengono, a loro volta, riconosciute e legate dagli acidofili che degranulano. Vengono liberati enzimi, quali la mieloperossidasi, che producono specie reattive dell'ossigeno tossiche e la proteina basica maggiore dei granuli che determina la lisi del parassita.

Basofili. Hanno un diametro di 8-10 μm e un nucleo bilobato (**FIGURA 8.8**). Sono i globuli bianchi meno abbondanti nel sangue. Iniziano la risposta infiammatoria nelle reazioni allergiche grazie alla presenza del recettore per le IgE sulla membrana plasmatica. Le IgE vengono prodotte in risposta ad allergeni. Il legame IgE-recettore determina l'esoci-



A.

B.

FIGURA 8.8 Basofili. A) Nello striscio di sangue è visibile un basofilo. B) I granuli, presenti nel citoplasma, legando coloranti basofili (ematossilina) appaiono viola scuro e mascherano il nucleo.

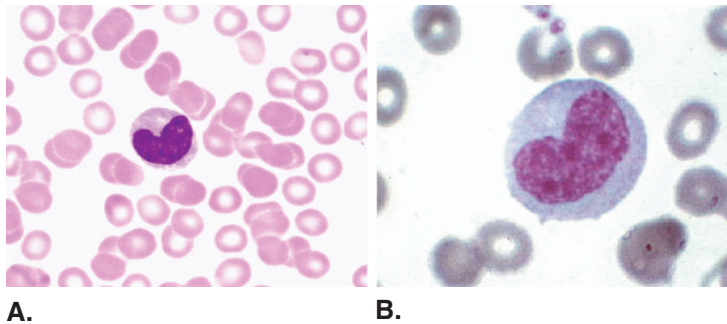


FIGURA 8.9 Monociti. A) Nello striscio di sangue è visibile un monocita. B) Caratterizzati da un nucleo reniforme, sono i globuli bianchi più voluminosi.

tosi del contenuto dei granuli rappresentato da numerosi mediatori chimici del processo infiammatorio, quali istamina (vasodilatatore che aumenta la permeabilità di capillari e venule), eparina (anticoagulante) e leucotrieni (molecole lipidiche che inducono contrazione della muscolatura liscia e broncocostrizione). Nei tessuti connettivi sono presenti i **mastociti** o mastcellule che sono simili ai basofili sia per la morfologia che per la funzione, anche se non derivano dallo stesso progenitore midollare.

8.2.3.2 Agranulociti

Si suddividono in monociti e linfociti.

Monociti. Sono i leucociti più grandi con un diametro di 12-18 μm . Presentano un nucleo voluminoso a forma di rene o di fagiolo (**FIGURA 8.9**). Dopo una breve permanenza nel torrente circolatorio, i monociti si localizzano nel connettivo dove differenziano in macrofagi, le cui morfologia e funzione variano in base alla tipologia di tessuto colonizzato. Per esempio, nel sistema nervoso centrale i macrofagi sono definiti cellule microgliali, nel fegato prendono il nome di cellule Kupffer e nelle vie respiratorie sono denominati macrofagi alveolari.

Nei tessuti i macrofagi possono presentarsi in uno stato di quiescenza oppure in uno stato attivato. Nel primo caso, hanno una forma stellata o fusata che li rende difficilmente distinguibili dai fibroblasti. Quando stimolati, di solito durante i processi infiammatori, i macrofagi vanno incontro a modificazioni strutturali e funzionali. L'attivazione dei macrofagi avviene secondo due principali tipi di programma: l'**attivazione infiammatoria classica** (o **M1**), i cui stimoli attivanti sono molecole batteriche (es. lipopolisaccaride) e citochine infiammatorie (es. interferone γ , $\text{IFN}\gamma$), e l'**attivazione alternativa** (o **M2**), i cui stimoli attivanti sono citochine antinfiammatorie (es. IL4 e IL10 , $\text{TGF}\beta$),

immunocomplessi o glucocorticoidi. La risposta infiammatoria iniziale attiva la polarizzazione M1 dei macrofagi che diventano capaci di eliminare i microrganismi invasori e promuovono la risposta infiammatoria, mentre durante la fase di risoluzione dell'infiammazione i macrofagi vengono ripolarizzati in direzione M2, perdendo la reattività agli stimoli infiammatori e assumendo la capacità di eliminare cellule e tessuti danneggiati e la capacità di promuovere angiogenesi e rimodellamento tissutale. Tuttavia, nella progressione del tumore i macrofagi attivati M2 possono favorire la crescita tumorale mediante il rilascio di VEGF, di $\text{TGF}\beta$, di citochine e di enzimi che promuovono l'invasività, l'angiogenesi e la metastatizzazione. È stato osservato che l'aumento del numero di macrofagi M2 è associato a una prognosi infausta, suggerendo il loro ruolo nella progressione maligna di molti tumori solidi. Al contrario, i macrofagi attivati M1 possono uccidere le cellule tumorali mediante meccanismi simili a quelli che attivano nella risposta antibatterica. Per tal motivo, negli ultimi anni sono stati studiati numerosi approcci terapeutici volti a bloccare la formazione di macrofagi M2 e/o a indurne la conversione in M1.

Dai monociti derivano anche le cellule dendritiche, tra cui le cellule di Langerhans, presenti nell'epidermide, che svolgono un ruolo essenziale nell'attivazione dei linfociti T. Infatti, fagocitano antigeni (sostanze o microrganismi), li digeriscono ed ne espongono i prodotti di degradazione sulla membrana plasmatica, legandoli alle proteine del complesso maggiore di istocompatibilità. Migrano, attraverso i vasi linfatici, nei linfonodi dove presentano l'antigene ai linfociti T che vengono in tal modo attivati.

Linfociti. Sono cellule caratterizzate da un grande nucleo sferico, che occupa gran parte del volume cellulare, il citoplasma è scarso (**FIGURA 8.10**). Le loro dimensioni variano sulla base dello

a cura di M.T. Conconi • C. Rumio

Principi di Anatomia Microscopica

con cenni di Istologia e Anatomia Macroscopica

Accedi all'ebook e ai
contenuti digitali

➤ Espandi le tue risorse

➤ con un libro che **non pesa** e si **adatta**
alle dimensioni del tuo **lettore**



All'interno del volume il **codice personale** e le istruzioni per accedere alla versione **ebook** del testo e agli ulteriori servizi. L'accesso alle risorse digitali è **gratuito** ma limitato a **18 mesi dalla attivazione del servizio**.

