

Signalling elettrico

Proprietà Elettriche delle Cellule

Le cellule hanno due tipi di proprietà elettriche:

- **Passive:** Presenti in *tutti i tipi di cellule*. Dipendono dalle *proprietà intrinseche della membrana (resistenza e capacità)*. Producono *potenziali elettrotonici*, che sono risposte *graduali e reversibili*.
- **Attive:** Tipiche di *neuroni e cellule muscolari*. Sono dovute alla *presenza di canali ionici voltaggio-dipendenti*. Producono *potenziali d'azione*, che sono risposte del tipo *"tutto-o-nulla"*.

Potenziale di Membrana a Riposo (V_m)

Il *potenziale di membrana (V_m)* è la *differenza di potenziale elettrico attraverso la membrana cellulare*. È fondamentale per tutti i fenomeni elettrici delle cellule eccitabili.

- **Dipendenza:** Dipende dalla *permeabilità selettiva dei canali ionici e dalle differenze di concentrazione degli ioni tra l'interno e l'esterno della cellula*.
- **Generazione e mantenimento:** Le *differenze di concentrazione ionica* sono generate e mantenute costanti dalla *pompa sodio-potassio (Na^+/K^+)*.
- **Caratteristiche:** Il potenziale di riposo *non è un potenziale di equilibrio ma un potenziale di diffusione allo stato stazionario*. È *sempre negativo* ed è *influenzato dall'equilibrio di Donnan e dalla pompa Na^+/K^+* .

Tipi di Potenziali

Due tipi di variazioni del potenziale di membrana:

- **Potenziali Elettrotonici (o Potenziali Graduati):**
 - Sono *risposte passive*.
 - La loro *intensità è proporzionale a quella dello stimolo (depolarizzante o iperpolarizzante)*.
 - Sono *sommabili nel tempo e nello spazio*.
 - L'*ampiezza diminuisce allontanandosi dal punto di origine (decadimento)*. Si verificano nei dendriti e nel soma dei neuroni.
- **Potenziali d'Azione (PA):**
 - Sono *risposte attive generate da canali ionici voltaggio-dipendenti*.
 - Sono un fenomeno di tipo *"tutto-o-nulla": se lo stimolo raggiunge o supera la soglia, il PA viene generato con la sua ampiezza massima, altrimenti non viene generato affatto*.
 - Si *propagano lungo l'assone senza attenuazione*.
 - Presentano *periodi refrattari (assoluto e relativo)* che *impediscono la generazione di un secondo PA durante o subito dopo il primo*.
 - La *propagazione è dovuta a flussi di corrente sia passivi che attivi*. Nelle fibre mieliniche, la conduzione è saltatoria.

Sinapsi

Le sinapsi sono *giunzioni specializzate per la trasmissione dell'informazione tra neuroni*.

- **Sinapsi Elettriche:**
 - La *corrente fluisce passivamente* tra neuroni attraverso le *"gap junctions"*.
 - La *trasmissione è bidirezionale, rapidissima e non prevede amplificazione*.
 - La loro *funzione principale è sincronizzare l'attività elettrica tra popolazioni di neuroni*.
- **Sinapsi Chimiche:**
 - I *neuroni sono separati da una fessura sinaptica*.
 - La *trasmissione avviene tramite il rilascio di neurotrasmettitori*, ed è *unidirezionale*.
 - La *risposta è diversificata e può essere eccitatoria o inibitoria*.

Integrazione Sinaptica

Un *neurone può ricevere migliaia di sinapsi contemporaneamente*. La decisione di generare un potenziale d'azione dipende dall'*integrazione di tutti i segnali in ingresso*.

- **Potenziali Postsinaptici (PSP):** Sono *variazioni del potenziale di membrana causate dal legame del neurotrasmettitore ai recettori*. Possono essere *eccitatori (EPSP)*, che *depolarizzano la membrana e aumentano la probabilità di innesco di un PA*, o *inibitori (IPSP)*, che *iperpolarizzano la membrana e riducono tale probabilità*.
- **Sommazione:** I *PSP si propagano passivamente e si sommano a livello del cono d'emergenza, il centro di integrazione del neurone*. La *sommazione può essere spaziale (integrazione di più PSP simultanei) o temporale (sommazione di PSP che arrivano in rapida successione dalla stessa sinapsi)*.

Neurotrasmettitori

I neurotrasmettitori sono *sostanze rilasciate dai neuroni presinaptici in risposta a una depolarizzazione*.

- **Classificazione:** I neurotrasmettitori a basso peso molecolare (es. acetilcolina, ammine biogene) sono più piccoli dei neuropeptidi (catene di amminoacidi).
- **Inattivazione:** La loro azione è di brevissima durata e terminata da meccanismi come il reuptake nel neurone presinaptico o la degradazione enzimatica nella fessura sinaptica.

Sistema nervoso

Il sistema nervoso centrale (SNC) è composto dall'encefalo e dal midollo spinale. Funge da centro di controllo del corpo, ricevendo ed elaborando le informazioni dal sistema nervoso periferico.

Il sistema nervoso si divide in due parti principali: il sistema nervoso centrale (SNC) e il sistema nervoso periferico (SNP). Il SNC comprende l'encefalo e il midollo spinale, mentre il SNP è costituito dai nervi cranici e dai nervi spinali.

Sistema Nervoso Periferico

Il sistema nervoso periferico è ulteriormente suddiviso in due componenti funzionali:

- **Fibre sensitive (afferenti):** Trasportano gli stimoli dagli organi di senso al SNC.
- **Fibre motrici (efferenti):** Trasmettono gli impulsi dal SNC agli organi effettori, come muscoli e ghiandole.

Queste fibre motrici si distinguono in due sistemi:

- **Sistema nervoso somatico:** Questo sistema è volontario e controlla i muscoli scheletrici.
- **Sistema nervoso autonomo:** Questo sistema è involontario e innerva il muscolo cardiaco, il muscolo liscio e le ghiandole. A sua volta, il sistema nervoso autonomo ha due divisioni antagoniste che lavorano in modo opposto per mantenere l'omeostasi: il sistema simpatico e il sistema parasimpatico.

Sistema Nervoso Autonomo: Simpatico e Parasimpatico

Il sistema nervoso autonomo è composto da una via efferente che include due motoneuroni. Il primo motoneurone (assone pregangliare) si trova nel tronco cerebrale o nel midollo spinale e fa sinapsi con il secondo motoneurone in un ganglio al di fuori del SNC. Il secondo motoneurone (assone postgangliare) si estende fino all'organo da innervare.

- **Sistema Simpatico:** Interviene in situazioni di stress come paura, sforzo fisico o rabbia, preparando il corpo per una reazione di "lotta o fuga". Le sue azioni includono:
 - Dilatazione della pupilla
 - Accelerazione del battito cardiaco
 - Rilasciamento dei bronchi polmonari
 - Inibizione della secrezione delle ghiandole salivari e dell'attività gastrica e intestinale
 - Stimolazione del rilascio di glucosio dal fegato
 - Inibizione della minzione

Le informazioni viaggiano dal midollo spinale agli organi bersaglio seguendo tre percorsi principali:

- **Sinapsi in un ganglio della catena del simpatico allo stesso livello:** il neurone pregangliare esce dal midollo e fa sinapsi con il neurone postgangliare in un ganglio dello stesso livello, il neurone postgangliare innerva gli organi bersaglio
- **Sinapsi in un ganglio della catena del simpatico a un livello diverso:** il neurone pregangliare può salire o scendere nella catena simpatica prima di fare sinapsi con un neurone postgangliare in un ganglio a un livello differente
- **Sinapsi in un ganglio prevertebrale:** il neurone pregangliare attraversa la catena simpatica senza sinapsi e si unisce ad altri assoni per formare i nervi splancnici, i nervi splenici raggiungono un ganglio prevertebrale situati davanti alla colonna vertebrale, dove fanno sinapsi con il neurone postgangliare che innerva gli organi viscerali
- **Sistema Parasimpatico:** Promuove il rilassamento e mira a conservare energia. I suoi effetti sono opposti a quelli del sistema simpatico e includono:
 - Costrizione della pupilla
 - Rallentamento della frequenza cardiaca
 - Costrizione dei bronchi polmonari
 - Stimolazione delle ghiandole salivari e dell'attività gastrica e intestinale
 - Stimolazione della minzione
 - Stimolazione dell'erezione dei genitali

Strutture dell'Encefalo e loro funzioni

L'encefalo è composto da diverse regioni principali, ciascuna con funzioni specifiche.

- **Tronco cerebrale:** Include il midollo allungato (bulbo), il ponte e il mesencefalo.
 - **Midollo allungato (bulbo):** Contiene centri che controllano funzioni viscerali vitali come la respirazione, l'attività cardiaca, la deglutizione e la digestione.

- **Ponte:** Partecipa ad alcune funzioni respiratorie.
- **Mesencefalo:** Contiene centri per la ricezione e l'integrazione di informazioni sensoriali, in particolare i collicoli inferiori (sistema uditivo) e superiori (sistema visivo).
- **Corteccia cerebrale:** È la parte più superficiale dell'encefalo, ampiamente convoluta e divisa in quattro lobi principali: frontale, parietale, temporale e occipitale. La corteccia è responsabile di funzioni complesse, e le aree associative dei due emisferi hanno funzioni diverse.
- **Aree motorie:** In risposta a stimoli sensoriali, la corteccia motoria invia impulsi principalmente ai muscoli scheletrici.
- **Sistema limbico:** Situato nel diencefalo e in porzioni interne della corteccia cerebrale, questo sistema, che include l'amigdala e l'ippocampo, è il centro funzionale delle emozioni e della memoria. La corteccia prefrontale interagisce con il sistema limbico per l'elaborazione e il richiamo della memoria, influenzando il comportamento.
- **Formazione reticolare:** Un sistema di oltre 90 nuclei che si estende attraverso il tronco cerebrale. Riceve afferenze dai recettori sensoriali e, in collaborazione con la corteccia, filtra le informazioni sensoriali ripetitive per prevenire il sovraccarico. Una sua componente, il sistema attivatore reticolare (RAS), è essenziale per gli stati di veglia e consapevolezza.

Muscolo

Classificazione e caratteristiche dei tipi di muscolo

Tre tipi principali di cellule muscolari:

- **Muscolo Scheletrico (Striato):**
 - **Controllo:** *Volontario, attivato da impulsi nervosi provenienti dai motoneuroni del sistema nervoso centrale (eccitamento neurogeno). Non si contrae autonomamente e non è direttamente influenzato dagli ormoni.*
 - **Struttura:** *Presenta striature trasversali ed è costituito da grandi fibre cilindriche e multinucleate. Le fibre sono organizzate in sarcomeri.*
 - **Sede:** *Ancorato alle ossa. L'epimisio, un robusto rivestimento connettivale, si continua nei tendini che inseriscono i muscoli alle ossa.*
 - **Velocità di contrazione:** *La più veloce tra i tre tipi.*
- **Muscolo Cardiaco (Striato):**
 - **Controllo:** *Involontario, regolato da cellule "pacemaker" (eccitamento miogeno) e neuroni del sistema nervoso autonomo. È influenzato dall'adrenalina.*
 - **Struttura:** *Striato, ma con la presenza di striature trasversali aggiuntive chiamate strie intercalari, che contengono gap junctions. Le fibre sono mononucleate, corte e ramificate. Le fibre sono elettricamente accoppiate tramite gap junctions.*
 - **Sede:** *Costituisce il cuore.*
 - **Velocità di contrazione:** *Intermedia.*
- **Muscolo Liscio:**
 - **Controllo:** *Involontario, controllato da ormoni, stimoli esterni o dal sistema nervoso autonomo.*
 - **Struttura:** *Non presenta striature trasversali e gli elementi contrattili sono disposti in modo disordinato. Le fibre sono piccole, mononucleate e di forma fusata. Mancano i tubuli T e il reticolo sarcoplasmatico è ridotto o assente.*
 - **Sede:** *Costituisce la componente muscolare dei visceri e delle pareti degli organi cavi (es. stomaco, vescica, vasi sanguigni).*
 - **Velocità di contrazione:** *La più lenta.*

Struttura del muscolo scheletrico

Il muscolo scheletrico è organizzato in diversi livelli, rivestiti da tessuto connettivo:

- **Endomisio:** *Guaina connettivale delicata che avvolge ogni singola fibra muscolare.*
- **Perimisio:** *Membrana connettivale più robusta che raggruppa le fibre (con il loro endomisio) in fasci, chiamati fascicoli.*
- **Epimisio:** *Rivestimento connettivale ancora più resistente che ricopre l'intero muscolo. L'epimisio si prolunga nei tendini, che uniscono il muscolo alle ossa.*

Flessori, estensori e gruppi muscolari antagonisti

La contrazione del muscolo scheletrico provoca il movimento dello scheletro.

- **Muscolo flessore:** *Avvicina le due ossa connesse dall'articolazione durante la contrazione.*
- **Muscolo estensore:** *Allontana le due ossa quando si contrae.*

- **Gruppi antagonisti:** La maggior parte delle articolazioni ha muscoli flessori ed estensori, che lavorano in coppia per muovere le ossa in direzioni opposte, poiché un muscolo può solo tirare, non spingere, un osso. Un esempio è la coppia bicipite/tricipite.

Basi molecolari della contrazione

La contrazione muscolare si basa sullo scivolamento dei filamenti di actina e miosina.

- **Sarcomero:** È l'unità funzionale del muscolo scheletrico. È composto da filamenti sottili e spessi.
 - **Filamenti spessi:** Costituiti da circa 300 molecole di miosina, che fungono da "motori" delle miofibrille. Ogni molecola ha una coda a spirale e due teste globose. Le teste di miosina si legano ai filamenti di actina per generare il movimento.
 - **Filamenti sottili:** Formati da actina, tropomiosina e troponina. La tropomiosina blocca i siti di legame per la miosina sull'actina. La troponina, legandosi al calcio, sposta la tropomiosina e "scopre" i siti di legame, permettendo la contrazione.
- **Ruolo del calcio (Ca²⁺):** Il calcio è fondamentale per la contrazione. L'arrivo di un potenziale d'azione nella giunzione neuromuscolare causa il rilascio di acetilcolina (ACh), che si lega ai recettori sul sarcolemma (membrana della fibra muscolare). Questo innesca un potenziale d'azione che si propaga lungo i tubuli T e raggiunge il reticolo sarcoplasmatico (RS). Il cambiamento di voltaggio attiva i recettori sulla membrana del reticolo sarcoplasmatico (RyRs) che rilasciano un'enorme quantità di Ca²⁺ nel citosol. Il Ca²⁺ si lega alla subunità troponina-C (TnC), provocando una modificazione che sposta la tropomiosina e permette alle teste di miosina di legarsi all'actina.
- **Ciclo dei ponti trasversali:** È il processo in cui la miosina si lega, si flette e si stacca dai filamenti di actina. Ogni ciclo idrolizza una molecola di ATP, fornendo l'energia necessaria.

Altri concetti importanti

- **Sommazione e tetano:** Se un muscolo viene stimolato a una frequenza elevata, le singole scosse si sommano, aumentando la tensione. Lo stato di contrazione massimale e costante è chiamato tetano.
- **Rigor mortis:** Questo stato di rigidità post-mortem avviene perché le riserve di ATP sono esaurite e non è possibile il distacco delle teste di miosina dall'actina, mantenendo il muscolo contratto.

Il sistema endocrino

Concetti Fondamentali

- **Ghiandole Esocrine vs Endocrine:** Le ghiandole endocrine sono prive di dotti e rilasciano il loro secreto (ormoni) direttamente nel circolo sanguigno. Le ghiandole esocrine, invece, liberano i loro prodotti attraverso dotti escretori.
- **Segnalazione Cellulare:** Le cellule comunicano tra loro attraverso diverse strategie di segnalazione:
 - **Endocrina:** Gli ormoni viaggiano nel sangue per agire su cellule bersaglio distanti.
 - **Paracrina:** Le cellule agiscono su cellule bersaglio vicine rilasciando regolatori locali nel fluido extracellulare.
 - **Autocrina:** Le cellule agiscono su sé stesse.
 - **Sinaptica:** Le cellule nervose rilasciano neurotrasmettitori nelle sinapsi per agire sulle cellule bersaglio adiacenti.
- **Caratteristiche degli Ormoni:** Sono messaggeri chimici prodotti dalle ghiandole endocrine. Agiscono a concentrazioni molto basse (nM e pM) e possiedono un'elevata affinità e specificità per i loro recettori. Regolano vari processi fisiologici come il metabolismo, la crescita, lo sviluppo e la riproduzione.

Classificazione e Trasporto degli Ormoni

- **Classi di Ormoni:**
 - **Amine:** Derivano dagli amminoacidi tirosina e triptofano (es. catecolamine e tiroxina).
 - **Proteici e Peptidici:** Vanno da piccole molecole come il TRH (3 aa) a glicoproteine più grandi (es. LH e FSH).
 - **Steroidi e Lipidici:** Derivati dal colesterolo, includono glucocorticoidi, mineralcorticoidi, androgeni, estrogeni e calciferoli.
- **Trasporto nel Sangue:**
 - Gli ormoni steroidei e tiroidei sono per lo più legati a proteine plasmatiche (circa 90%), formando una riserva che può essere liberata rapidamente.

La quota libera (10%) può legarsi ai recettori specifici.

Meccanismi d'Azione degli Ormoni

- **Recettori:** Sono *proteine localizzate sulla membrana cellulare*, nel citosol o nel nucleo. Le *molecole segnale* si suddividono in *sostanze lipofile (spesso ormoni) e lipofobe*.
 - **Sostanze Lipofile:** Hanno un *processo d'azione relativamente lento*. Gli *ormoni steroidei agiscono attivando direttamente un gene*.
 - **Sostanze Lipofobe:** Hanno un *tempo di risposta più breve (da millisecondi a minuti)*. Gli *ormoni non steroidei (di natura amminoacidica) utilizzano il sistema dei secondi messaggeri*.

Asse Ipotalamo-Ipofisario

L'ipotalamo è un importante organo endocrino che produce numerosi ormoni.

L'ipofisi è situata alla base del cervello ed è connessa all'ipotalamo tramite il peduncolo infundibolare.

- **Neuroipofisi (Ipofisi posteriore):** Contiene le *terminazioni degli assoni provenienti dai neuroni dell'ipotalamo*. Rilascia due ormoni peptidici:
 - **Ossitocina:** *Potenzia le contrazioni uterine e stimola l'eiezione del latte*. La sua produzione *aumenta durante la gravidanza*.
 - **Vasopressina (ADH):** *Limita la produzione di urina e stimola la ritenzione idrica a livello renale, aumentando la pressione sanguigna*.
- **Adenoipofisi (Ipofisi anteriore):** Consiste di *cellule endocrine non nervose*. La sua *secrezione è controllata da neurormoni ipotalamici*. Gli *ormoni prodotti sono polipeptidi, proteine o glicoproteine*.

Ormoni dell'Adenoipofisi:

- **Ormone della crescita (GH):** *Prodotto dalle cellule acidofile. Stimola la replicazione cellulare, la sintesi proteica, la mobilizzazione dei lipidi e riduce l'utilizzo dei glucidi*. Una sua *ipersecrezione durante l'adolescenza causa gigantismo*, mentre in *età adulta provoca acromegalia*.
- **Prolattina (PRL):** *Prodotta anch'essa dalle cellule acidofile*. Nei mammiferi, dopo il parto, *stimola la secrezione del latte*.
- **Ormone adenocorticotropo (ACTH):** *Prodotto dalle cellule basofile*. Ha un'azione *trofica sulla corteccia surrenale e stimola la produzione di glucocorticoidi e, in minor misura, di mineralcorticoidi*.
- **Ormone tireotropo (TSH):** *Glicoproteina prodotta dalle cellule basofile. Provoca l'assunzione di iodio, la sintesi di tireoglobulina e il rilascio degli ormoni tiroidei T3 e T4*.
- **Ormoni gonadotropi (FSH e LH):** *Glicoproteine, l'FSH è coinvolto nella gametogenesi maschile e femminile, mentre l'LH provoca l'ovulazione e lo sviluppo del corpo luteo*.

Tiroide

- **Struttura:** *Composta da follicoli che contengono una sostanza viscosa chiamata colloide*. Le *cellule parafollicolari sono interposte tra i follicoli e hanno attività endocrina*.
- **Sintesi degli Ormoni:** *Lo ioduro viene attivamente concentrato nel follicolo tiroideo*. Si *combina con la tirosina per produrre T3 e T4, che si legano alla tireoglobulina*.
- **Funzioni:** *Hanno azioni sul metabolismo e sullo sviluppo somatico*. Negli animali endotermi, hanno un'azione *"calorigena"*. *Aumentano l'assorbimento intestinale di glucosio e la glicogenolisi*. La loro *carenza in età infantile può portare a nanismo disarmonico e cretinismo tiroideo*.

Meccanismi di Feedback

Il controllo *ormonale* si basa su *meccanismi di feedback*, che possono essere *positivi o negativi*.

Un esempio è il *ciclo degli ormoni sessuali*: gli *estrogeni agiscono con un feedback positivo sull'asse ipotalamo-ipofisi per aumentare FSH e LH*, mentre il *progesterone e l'inibina B agiscono con un feedback negativo per inibire la secrezione di FSH*.

Sistema Circolatorio

Il sistema circolatorio è un *complesso sistema di distribuzione e collegamento, fondamentale per il trasporto di ossigeno, nutrienti, ormoni e per la rimozione di scorie*. È *composto da una rete di vasi sanguigni e dal cuore, che ne costituisce il motore*.

Organizzazione ed Emodinamica

Anatomia dei vasi: La *rete circolatoria è costituita da arterie, arteriole, capillari, venule e vene*. Il *60-70% del volume di sangue si trova nelle vene sistemiche*.

- **Legge del flusso ($Q = \Delta P/R$):** Il *flusso sanguigno (Q) è direttamente proporzionale al gradiente di pressione (ΔP) e inversamente proporzionale alla resistenza (R)*.

- **Legge di Hagen-Poiseuille ($R = 8\eta L/\pi r^4$):** La resistenza è fortemente influenzata dal raggio (r) del vaso. Le arteriole sono i vasi a maggiore resistenza, ma la loro disposizione in parallelo permette di controllare il flusso verso i singoli tessuti.

Velocità del sangue: È inversamente proporzionale all'area di sezione trasversale totale. La velocità è massima nell'aorta (5 cm^2) e minima nei capillari (2500 cm^2), dove avviene lo scambio di sostanze.

Anatomia e Attività Elettrica del Cuore

- **Tessuto nodale:** Il cuore ha un sistema di conduzione intrinseco. L'impulso ha origine nel nodo seno-atriale (SA), il pacemaker principale. L'impulso si propaga al nodo atrio-ventricolare (AV), che lo ritarda, per poi giungere al fascio di His e alle fibre del Purkinje.
- **Ciclo cardiaco:** Si divide in sistole (contrazione) e diastole (rilassamento). Le fasi principali sono:
 - **Sistole atriale:** Spinge il sangue nei ventricoli.
 - **Contrazione isovolumetrica:** I ventricoli si contraggono, la pressione aumenta, ma le valvole semilunari rimangono chiuse.
 - **Eiezione:** Le valvole semilunari si aprono e il sangue viene espulso.
 - **Rilassamento isovolumetrico:** Pressione ventricolare diminuisce, valvole semilunari si chiudono.
 - **Riempimento ventricolare:** Le valvole atrio-ventricolari si aprono e i ventricoli si riempiono.

Controllo della Gittata Cardiaca

Gittata Cardiaca (GC = gittata sistolica x frequenza cardiaca) è il volume di sangue espulso dal ventricolo in un minuto

Il sistema nervoso autonomo (SNA) regola la gittata cardiaca tramite:

- **Effetto cronotropo:** Modifica la frequenza cardiaca.
- **Effetto inotropo:** Modifica la forza di contrazione.
- **Effetto dromotropo:** Modifica la velocità di conduzione.

Neurotrasmettitori: L'acetilcolina (parasimpatico) rallenta il cuore, mentre le catecolamine (noradrenalina, adrenalina) aumentano frequenza, forza e velocità di conduzione.

Controllo della Pressione Arteriosa e Volemia

I barorecettori sono recettori di pressione che regolano la pressione arteriosa.

- **Ormoni:**
 - **Ormone Antidiuretico (ADH):** Aumenta il riassorbimento di acqua nei reni, incrementando la volemia e la pressione sanguigna.
 - **Peptide Natriuretico Atriale (ANP):** Rilasciato in risposta a un aumento della pressione, l'ANP aumenta l'escrezione di sodio e acqua, diminuendo la volemia e agendo come vasodilatatore.

Regolazione della Resistenza Vascolare

- **Stimolazione Simpatica:** Le catecolamine agiscono su:
 - **Recettori α -adrenergici:** Causano vasocostrizione.
 - **Recettori β -adrenergici:** Causano vasodilatazione (in particolare i recettori β_2 periferici).
- **Regolazione Locale:** Alcuni tessuti rilasciano fattori che regolano localmente il flusso sanguigno, come l'adenosina, un potente vasodilatatore rilasciato in condizioni di ipossia.

Sistema respiratorio

Principi Fisici e Scambio di Gas

Lo scambio di gas a livello polmonare è regolato dalla legge di Fick, che stabilisce che il volume di gas che si muove attraverso una membrana (V_{gas}) è proporzionale al coefficiente di diffusione del gas (D_{gas}), all'area della superficie (SA) e alla differenza di pressione parziale ($P_1 - P_2$), ed è inversamente proporzionale allo spessore della membrana (d). Altri fattori che influenzano lo scambio, pur non comparando nell'equazione, includono il tempo di permanenza del sangue sulla superficie di scambio e il volume di sangue esposto.

Le leggi fondamentali dei gas che regolano questi processi sono:

- **Legge di Boyle:** a temperatura costante, il volume di una massa gassosa è inversamente proporzionale alla sua pressione ($PV=K$).
- **Legge di Charles:** a pressione costante, il volume di una massa gassosa è direttamente proporzionale alla sua temperatura ($V=KIT$).
- **Legge di Gay-Lussac:** a volume costante, la pressione di una massa gassosa è direttamente proporzionale alla sua temperatura ($P=K2T$).

- **Legge di Dalton:** la *pressione totale di una miscela di gas è la somma delle pressioni parziali dei singoli gas*. Ad esempio, nell'aria atmosferica a livello del mare, la pressione totale di 1 atm è la somma delle pressioni parziali di Ossigeno, Azoto, Argon e Biossido di carbonio.
- **Legge di Henry:** la *quantità di gas disciolta in un liquido è proporzionale alla pressione parziale del gas in equilibrio con la fase liquida*.
- **Legge di diffusione di Graham:** indica che il *coefficiente di diffusione è inversamente proporzionale alla radice quadrata del peso molecolare*. Per questo, l'anidride carbonica (CO₂) è circa 24 volte più solubile in acqua dell'Ossigeno (O₂) e diffonde circa 20 volte più velocemente.

Respirazione: Esterna e Interna

Si distingue tra *due tipi di respirazione*:

- **Respirazione esterna (scambio gassoso polmonare):** il *passaggio di gas tra gli alveoli e il sangue*.
- **Respirazione interna (scambio gassoso tissutale):** lo *scambio di gas tra i capillari della circolazione sistemica e le cellule dei tessuti*.

L'ossigeno viene trasportato dall'atmosfera ai mitocondri in quattro fasi: *trasporto convettivo nelle vie aeree, diffusione negli alveoli, trasporto convettivo attraverso la circolazione sanguigna e diffusione dai capillari sistemici alle cellule*.

Anatomia delle Vie Aeree e degli Alveoli

Le *vie aeree dei polmoni si ramificano in parallelo con le arterie*. I bronchioli terminali terminano negli acini polmonari, che includono bronchioli respiratori, dotti alveolari, sacchi alveolari e alveoli, che sono le sedi degli scambi gassosi. Gli alveoli costituiscono la maggior parte del parenchima polmonare.

La *membrana alveolo-capillare, che è la barriera tra aria e sangue, è composta da:*

- *Strato liquido che riveste l'alveolo (con surfattante).*
- *Epitelio alveolare (cellule piatte).*
- *Membrana basale dell'epitelio.*
- *Spazio interstiziale.*
- *Membrana basale del capillare.*
- *Endotelio capillare.*

Lo spessore di questa barriera è molto sottile, tra 0,3 e 0,6 μm , per favorire la diffusione. L'epitelio ciliato e il muco non sono presenti a livello alveolare per non ispessire la barriera di scambio.

Gli alveoli sono rivestiti da un sottile strato liquido contenente surfattante, una sostanza lipidica prodotta da cellule globose. Il surfattante riduce la tensione superficiale, permettendo agli alveoli di mantenere la stessa pressione anche se di dimensioni diverse, prevenendo il collasso degli alveoli più piccoli.

Trasporto di Ossigeno e Anidride Carbonica nel Sangue

- Trasporto di Ossigeno (O₂)

La *maggior parte dell'ossigeno viene trasportata nel sangue legata all'emoglobina (Hb) all'interno dei globuli rossi*. Circa il 70% del ferro nell'organismo si trova nei gruppi eme dell'emoglobina. Ogni atomo centrale di ferro si lega reversibilmente a una molecola di O₂. L'affinità dell'Hb per l'O₂ è modulata da fattori fisiologici come il pH, la PCO₂ e la temperatura del plasma.

- Trasporto di Anidride Carbonica (CO₂)

L'CO₂ è trasportata nel sangue in tre modi:

- *Come ioni bicarbonato (HCO₃⁻) nel plasma (la maggior parte).*
- *Legata all'emoglobina (in un sito diverso da quello dell'O₂).*
- *Disciolta nel plasma.*

La *conversione dell'CO₂ in HCO₃⁻ avviene principalmente all'interno dei globuli rossi, grazie all'enzima anidrasi carbonica*. L'emoglobina si comporta come una base quando è deossigenata e come un acido quando è ossigenata.

Controllo della Ventilazione e Rapporto Ventilazione/Perfusione

Il controllo della ventilazione è fondamentale per mantenere i livelli di gas nel sangue. La sostanza chimica più importante in questo processo è l'CO₂. I chemocettori centrali, situati nel tronco dell'encefalo, rilevano il livello di CO₂ nel liquido cerebrospinale.

I chemocettori periferici, come quelli nei glomi carotidei, si attivano in risposta a una diminuzione della PO₂, a una diminuzione del pH o a un aumento della PCO₂, inducendo un aumento riflesso della ventilazione.

Il rapporto ventilazione/perfusione (V/Q) è cruciale per l'accoppiamento del flusso d'aria (ventilazione) e del flusso di sangue (perfusione) nelle diverse aree polmonari. L'organismo tenta di

regolare questo rapporto modificando il diametro di bronchioli e arteriole. Ad esempio, se la ventilazione di un'area polmonare diminuisce, anche la PO₂ in quell'area diminuirà, causando una vasocostrizione delle arteriole circostanti per deviare il flusso sanguigno verso aree meglio ventilate.

Il sistema escretore

I processi di base del sistema escretore

Il sistema escretore si occupa della *produzione di urina*, che è il risultato di *quattro processi principali*: *filtrazione, riassorbimento, secrezione ed escrezione*. L'escrezione urinaria di una sostanza dipende da questi processi. *La maggior parte del filtrato viene recuperata dalle cellule del tubulo renale e ritorna al sangue attraverso la rete capillare peritubulare.*

Struttura e funzioni del rene

I reni dei vertebrati contengono un elevato numero di strutture tubulari chiamate *nefroni*, ciascuno composto da un *glomerulo associato a un tubulo*. Il rene è contenuto in una *capsula non comprimibile*. La *porzione midollare* del rene è formata da *10-12 piramidi renali*, mentre la *porzione corticale* contiene numerosi tubuli renali.

Le *funzioni principali dei reni nei mammiferi* sono:

- *Regolare la quantità di acqua e soluti da eliminare per produrre un'urina più concentrata rispetto ai fluidi corporei, grazie all'ansa di Henle.*
- *Eliminare le scorie metaboliche e i composti esogeni.*
- *Integrare la funzione endocrina controllando la pressione sanguigna (tramite la renina) e l'emopoiesi (tramite l'eritropoietina).*
- *Convertire la vitamina D nella sua forma attiva.*
- *Escrezione di feromoni.*
- *Il nefrone e l'ultrafiltrazione*

Il *nefrone* è l'*unità funzionale del rene*. Negli uccelli e nei mammiferi esistono due tipi di nefroni: *corticali e juxtamidollari*.

Il *corpuscolo renale* è una *struttura sferica composta da una rete di capillari, il glomerulo, avvolta dalla capsula di Bowman*. Quest'ultima è l'*inizio del sistema tubulare* e ha una *struttura a doppia parete*. Il *glomerulo* è specializzato nella *filtrazione del plasma sanguigno*, non nello scambio di O₂ o CO₂.

La *pressione sanguigna all'interno del glomerulo* è molto elevata, perché è *alimentato e drenato da arteriole (vasi ad alta resistenza)* e perché *l'arteriola afferente ha un diametro maggiore rispetto a quella efferente*. Il sangue che circola nei capillari glomerulari è sottoposto a un'elevata pressione (circa 48 mm Hg). Questo processo, chiamato *ultrafiltrazione*, è *passivo ed è guidato dalla pressione idrostatica generata dal cuore*. L'*ultrafiltrato non contiene cellule o grandi molecole come le proteine*.

La *membrana glomerulare*, attraverso cui avviene l'*ultrafiltrazione*, è *costituita da tre strati*:

- *Fenestrature dell'endotelio dei capillari.*
- *Membrana basale acellulare, con cariche negative che ostacolano il passaggio delle piccole proteine.*
- *Fessure di filtrazione dei podociti (cellule tentacolari della capsula di Bowman).*

La *pressione di filtrazione nel corpuscolo renale* dipende dalla *pressione idrostatica, dalla pressione colloidale-osmotica e dalla pressione del liquido nella capsula di Bowman*. La *velocità di filtrazione glomerulare (VFG)* è il *volume di liquido che filtra nella capsula di Bowman per unità di tempo*, con un valore medio di *125 mL/min, pari a 180 L/giorno*. L'*autoregolazione renale* mantiene la *VFG quasi costante anche con ampie variazioni della pressione arteriosa*.

Riassorbimento e secrezione tubulare

Dopo la *filtrazione*, il *liquido (ultrafiltrato)* passa nel *sistema tubulare del nefrone*, dove avvengono i *processi di riassorbimento e secrezione*.

- **Riassorbimento:** Il *99% del liquido filtrato viene riassorbito e meno dell'1% viene escreto*. Il *riassorbimento di Na⁺* è la *principale forza propulsiva per la maggior parte dei processi renali*. Il *riassorbimento di acqua* è *iso-osmotico nel tubulo prossimale (65% dell'acqua ultrafiltrata)*.
- **Secrezione:** È un *processo importante per eliminare sostanze già presenti nel filtrato (come i farmaci)* o per un *controllo aggiuntivo del pH ematico*. La *secrezione di H⁺* avviene nei *tubuli prossimali e nell'ansa di Henle*, mentre la *secrezione di K⁺* avviene *attivamente nei tubuli distali e nei dotti collettori*.

Meccanismo di concentrazione dell'urina

La capacità dei reni di produrre urina più o meno concentrata dipende dal sistema di moltiplicazione in controcorrente presente nella zona midollare del rene e dalla vasopressina (ADH). L'osmolarità della corticale renale è di 300 mosm/L (isotonica), mentre l'osmolarità della midollare aumenta progressivamente fino a 1200 mosm/L. L'aumento di pressione osmotica è dovuto sia a un aumento della concentrazione di NaCl che di urea. L'ADH aumenta la permeabilità all'acqua del dotto collettore, consentendo un riassorbimento idrico variabile che permette ai reni di eliminare urina con diverse concentrazioni.

Patologia

Il termine "patologia" deriva dalle parole greche *pathos* (sofferenza) e *logos* (studio), quindi significa letteralmente "lo studio della sofferenza". Più precisamente, è una disciplina di connessione che unisce la biologia di base (come la struttura delle cellule) con la pratica clinica. La patologia si concentra sullo studio delle modificazioni morfologiche e funzionali che sono alla base della malattia.

La disciplina può specializzarsi nello studio di vari aspetti della malattia, tra cui:

- **Eziologia:** Lo studio delle cause della malattia.
- **Patogenesi:** Lo studio dei meccanismi con cui una malattia si sviluppa ed evolve.
- **Modificazioni morfologiche:** Alterazioni strutturali.
- **Alterazioni funzionali:** Cambiamenti nel funzionamento di un sistema.
- **Significato clinico:** Gli effetti e gli esiti della malattia.
- **Fisiopatologia:** Un campo specializzato che studia i meccanismi della malattia e gli adattamenti dell'organismo a livello integrato.

Omeostasi e Malattia

Una funzione fondamentale di tutti gli organismi viventi è mantenere lo stato vitale. Questo si ottiene attraverso l'omeostasi, un concetto definito come la naturale tendenza a mantenere una relativa stabilità delle proprietà chimico-fisiche e comportamentali interne. Questo equilibrio dinamico è cruciale per la sopravvivenza ed è mantenuto da precisi meccanismi di autoregolazione anche quando le condizioni esterne variano.

Le varie variabili fisiologiche del corpo, come la pressione arteriosa, la temperatura corporea e i livelli di glucosio nel sangue, sono mantenute in un intervallo stabile di valori. Tutti gli apparati del corpo partecipano a questo processo. Il sistema omeostatico si basa su un meccanismo a feedback con quattro componenti principali:

- **Stimolo:** Un cambiamento esterno che attiva il recettore.
- **Recettore:** Ha il compito di percepire le condizioni esterne e interne.
- **Centro di controllo:** Decide come agire dopo aver confrontato la condizione rilevata con quella ottimale.
- **Effettore:** Esegue ciò che gli viene ordinato dal centro di controllo.

La patologia, quindi, è la scienza che si occupa di come e perché avvenga il turbamento dello stato di salute, che è essenzialmente un'interruzione dell'omeostasi. Quando i meccanismi di guarigione del corpo non riescono a ripristinare l'omeostasi, si può sviluppare una malattia cronica.

Il Concetto di Salute e Malattia

Definire "salute" e "malattia" è complesso.

- **Assenza di Malattia:** Una semplice definizione di salute è l'assenza di malattia, dove le funzioni e la sopravvivenza di un individuo non sono ostacolate.
- **Funzionamento Adeguato:** La salute può anche essere considerata la condizione che consente a un organismo di funzionare adeguatamente in determinate condizioni ambientali. Questa definizione riconosce che un individuo può avere una certa compromissione ma senza manifestazioni cliniche evidenti.
- **Definizione dell'OMS:** L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce la salute come "...uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non solo l'assenza di malattia o d'infermità". Questa definizione sottolinea che la salute non è solo l'assenza oggettiva di malattia, ma anche la percezione soggettiva del proprio stato di benessere.
- **Adattabilità:** La salute può essere vista come la capacità di eseguire in modo efficiente le funzioni biologiche del corpo in una vasta gamma di condizioni ambientali mutevoli, mentre la malattia rappresenta una mancanza di questa adattabilità.

Il concetto di malattia è anche legato alla specie. Per esempio, la cecità è considerata una malattia nella maggior parte delle specie, ma non per gli animali che vivono in grotta e si sono adattati al

loro ambiente. Inoltre, la definizione di malattia è cambiata nel tempo e varia tra diverse culture, come si vede con concetti storici come la "drapetomania".

Fattori Eziologici

Le malattie sono spesso descritte come *causate da un singolo fattore, ma quasi mai sono monofattoriali. Spesso intervengono più fattori, inclusa una causa principale e altre cause secondarie o contributive, note come fattori di rischio.*

- **Fattori Eziologici:** Possono essere *esogeni (dall'esterno del corpo, come microrganismi o radiazioni ionizzanti) o endogeni (dall'interno del corpo, come le malattie genetiche).*
- **Causa determinante:** *Un singolo fattore che da solo è sufficiente a causare una malattia.*
- **Causa coadiuvante (o concause):** *Un fattore che facilita l'azione di un'altra causa.*

La risposta di una persona a un fattore eziologico dipende dal suo stato immunitario e genetico.

Una persona può essere:

- **Ricettiva:** *Subisce le conseguenze dell'esposizione.*
- **Refrattaria:** *Non subisce le conseguenze, possibilmente a causa della mancanza di recettori per determinati virus.*
- **Resistente:** *Ha meccanismi difensivi che prevengono la malattia.*
- **Reattiva:** *Ha meccanismi difensivi molto efficienti.*

Malattie Genetiche e Cromosomiche

- **Malattie Genetiche:** Sono *causate da eventi mutazionali stabili ed ereditabili a carico di uno o più geni. Queste mutazioni possono portare alla mancata sintesi di una proteina o alla sintesi di un prodotto anomalo, causando alterazioni della struttura o del metabolismo.*
- **Malattie Cromosomiche:** Sono un tipo di malattia genetica che implica alterazioni quantitative del cariotipo, come un numero anomalo di cromosomi o delezioni di parti di essi.

Infiammazione

L'infiammazione è una *risposta del corpo a uno stimolo dannoso, chiamata anche "flogogeno".*

Questo processo è una *reazione omeostatica, il cui scopo finale è ripristinare la piena funzionalità del tessuto danneggiato.* Sebbene sia un meccanismo difensivo sofisticato, *l'infiammazione può anche essere pericolosa, come nel caso dell'epiglottite acuta, che può portare a un grave restringimento delle vie respiratorie e, in casi estremi, alla morte per asfissia.* Un altro esempio è la *meningite acuta, dove la risposta infiammatoria può causare trombosi, bloccando la perfusione della corteccia cerebrale e provocando un grave danno al tessuto.*

Segni Cardinali dell'Infiammazione Acuta

I cinque segni cardinali dell'infiammazione acuta, descritti da Cornelio Celso nel I secolo d.C., sono:

- **Rubor (rossore):** Causato dalla *dilatazione locale dei vasi sanguigni.*
- **Calor (calore):** Dovuto all'*aumento del flusso sanguigno locale. Il calore aiuta a inibire la replicazione di alcuni microrganismi e virus e aumenta la funzionalità delle cellule immunitarie.*
- **Tumor (gonfiore/edema):** Provocato dalla *fuoriuscita di liquidi nei tessuti. Il gonfiore e il rossore facilitano l'arrivo di proteine plasmatiche e cellule infiammatorie nei siti danneggiati e favoriscono il drenaggio dalla zona infiammata.*
- **Dolor (dolore):** Causato dalla *pressione esercitata dal tessuto edematoso sulle terminazioni nervose e dall'azione di specifici mediatori dell'infiammazione. Il dolore funge da segnale di avvertimento che un tessuto è stato danneggiato e impedisce che il tessuto leso venga mosso, aumentando la possibilità di guarigione.*
- **Functio laesa (alterazione funzionale):** *Può manifestarsi in vari gradi.*

Tipi di Infiammazione

Il processo infiammatorio si distingue in *due forme principali, che si differenziano per i meccanismi e gli esiti:*

- **Angioflogosi (Infiammazione acuta):** *Si caratterizza per una vasta partecipazione vasale e il prevalere di fenomeni vascolari ed essudativi.*
- **Istoflogosi (Infiammazione cronica):** *In questo caso, la risposta cellulare prevale sulle modificazioni strutturali e funzionali dei capillari e può durare mesi o anni.*

La Risposta del Microcircolo nell'Infiammazione Acuta

L'infiammazione acuta si verifica principalmente nel *circolo capillare e coinvolge tre fasi principali:*

- **Modificazioni vascolari:** *Si alterano il diametro e il tono dei vasi. I mediatori dell'infiammazione causano l'apertura degli sfinteri precapillari, aumentando la perfusione del tessuto e causando il rossore (rubor).*

- **Modificazione degli scambi sangue-interstizio:** Si ha la fuoriuscita dai vasi di acqua, sali e macromolecole plasmatiche, portando alla formazione dell'essudato. L'essudato, a differenza del trasudato, è ricco di proteine (5-6%), mucopolisaccaridi e cellule ematiche. I fattori che contribuiscono alla formazione dell'essudato sono i mediatori chimici e il danno diretto all'endotelio vascolare.
- **Migrazione di elementi figurati:** Cellule come granulociti neutrofili, monociti e linfociti migrano attraverso l'interstizio per diapedesi.

Tipi di Essudato

L'essudato può essere classificato in base alla sua composizione, peso specifico e contenuto di cellule:

- Essudato sieroso: Scarso in cellule, si ha quando predominano i fenomeni vascolari. Può verificarsi nelle cavità sierose e mucose.
- **Essudato siero-catarrale:** Tipico delle mucose, ha elevata viscosità e un alto numero di cellule.
- **Essudato siero-fibrinoso:** Ricco di coaguli di fibrina, si manifesta in forme infiammatorie gravi con notevole danno vascolare, che permette il passaggio di molecole grandi come il fibrinogeno.
- **Essudato purulento:** È il pus, un liquido viscoso e cremoso, composto da leucociti polimorfonucleati e batteri piogeni. Un ascesso è una raccolta di pus in una cavità circoscritta da una "membrana piogenica".
- **Essudato emorragico:** Contiene sangue a causa di una profonda alterazione della parete endoteliale.

Il Ruolo dell'Endotelio

L'endotelio contribuisce all'infiammazione in diversi modi:

- Produce mediatori che causano vasodilatazione.
- Libera sostanze chemiotattiche che richiamano e attivano i leucociti.
- Esprime molecole di adesione per i leucociti, rendendosi "appiccicoso" e facilitando il loro "rotolamento" e la diapedesi.

Esiti dell'Infiammazione Acuta

Gli esiti dell'infiammazione acuta possono essere:

- **Risoluzione:** Eliminazione dello stimolo infiammatorio, dei mediatori e delle cellule infiammatorie, con ripristino della normale funzione del tessuto.
- **Formazione di pus:** Con la creazione di un ascesso.
- **Infiammazione cronica:** Se l'agente flogogeno non viene eliminato, l'esposizione continua o in caso di reazioni autoimmuni. Si distingue dall'infiammazione acuta per la mancanza di fenomeni essudativi e neutrofili, con un infiltrato cellulare composto principalmente da macrofagi e linfociti.
- **Fibrosi:** Perdita della funzione del tessuto, che viene sostituito da tessuto fibroso.

Infiammazione acuta

Infiammazione è un processo patologico che può essere acuto o cronico, e un suo esito può portare a un'infiammazione cronica. L'infiammazione cronica, nota anche come istoflogosi, si distingue per la sua durata (mesi o anni) e per il predominare di fenomeni tissutali su quelli vascolari. A differenza dell'infiammazione acuta, manca l'essudato e la presenza di neutrofili, mentre l'infiltrato cellulare è composto principalmente da macrofagi e linfociti.

Tipi di Infiammazione Cronica

L'infiammazione cronica si classifica in due forme principali:

- **Non granulomatosa:** Un tipo che non presenta la formazione di granulomi.
- **Granulomatosa:** Caratterizzata dalla formazione di granulomi, che sono una lesione istologica tipica.

La cronicizzazione può avvenire a causa della mancata eliminazione dell'agente scatenante, una prolungata esposizione ad esso o in seguito a reazioni autoimmuni o di ipersensibilità, come nel caso dell'artrite reumatoide.

Il Granuloma

Il granuloma è una formazione istologica che appare come una lesione rotondeggiante di 1-2 mm di diametro, dove le cellule sono disposte concentricamente attorno all'agente flogistico (infiammatorio).

Si distinguono due tipi di granulomi:

- **Specifici:** Si presentano con una morfologia ripetuta e costante per uno stesso agente eziologico.
- **Aspecifici:** Hanno eziologia e morfologia diverse, spesso causati da materiali estranei come minerali o protesi.

I granulomi possono essere causati da vari agenti, che si dividono in due categorie principali:

- **Materiale endogeno:** Cheratina da cisti, cristalli di urato, collagene alterato (es. noduli reumatoidi), cristalli di colesterolo, frammenti d'osso necrotizzato.
- **Materiale esogeno:** Materiale chirurgico o protesi, polvere di talco, frammenti vegetali, silice (silicosi), amianto (asbestosi), particelle di carbone (antracosi), cromo, berillio (berilliosi).

Formazione del Granuloma Tuberculare

Il granuloma tubercolare, o tubercolo, è la lesione caratteristica della tubercolosi, causata dal batterio *Mycobacterium tuberculosis*. La sua formazione avviene in fasi progressive:

- **Fagocitosi iniziale:** I neutrofili fuoriescono dai vasi sanguigni e fagocitano i bacilli.
- **Intervento dei macrofagi:** Entro 24 ore, compaiono i monociti-macrofagi che continuano la fagocitosi.
- **Replica batterica:** In alcuni casi, i micobatteri possono replicarsi all'interno dei macrofagi.
- **Formazione di cellule epitelioidi e giganti:** Le cellule fagocitiche si trasformano in cellule epitelioidi. Queste cellule epitelioidi si fondono, formando cellule giganti multinucleate di Langhans (30-100 μm), un processo che si verifica circa due settimane dopo l'inalazione.
- **Delimitazione:** Un strato di fibroblasti si forma attorno al granuloma, circoscrivendolo.
- **Necrosi caseosa:** Il granuloma tubercolare è quasi privo di vasi sanguigni, con conseguente scarso apporto di sangue e necrosi delle cellule fagocitarie. La necrosi si estende al centro del tubercolo, creando una massa dalla consistenza caseosa e di colore giallastro, definita necrosi caseosa. Se questo materiale non viene eliminato, i micobatteri possono diffondersi, portando a un'infezione secondaria.

Tubercolosi: Forme Primaria e Secondaria

L'infezione da tubercolosi si manifesta in due forme principali:

- Tubercolosi Primaria

Avviene dopo l'inalazione del micobatterio. Il batterio viene fagocitato dai macrofagi alveolari, che lo trasportano ai linfonodi ilari, dove si formano granulomi. Questo processo porta alla formazione del complesso di Ghon, che consiste in un granuloma caseoso (tubercolo) nel polmone e la sua calcificazione, spesso visibile anche nei linfonodi.

All'interno del tubercolo, l'ambiente acido e povero di ossigeno impedisce la proliferazione del batterio, controllando così l'infezione.

- Tubercolosi Secondaria

Questa forma si sviluppa quando la tubercolosi primaria non è controllata, o a seguito di una reinfezione. I granulomi secondari si formano nell'apice del polmone, ma possono anche diffondersi ad altri organi come fegato, midollo osseo, meningi e reni. La presenza di caseosi polmonare e la rottura di cavità che riversano il loro contenuto nel parenchima polmonare sono caratteristiche di questa fase. Ciò può portare a una diffusione sistemica dell'infezione, nota come tubercolosi miliare, e all'espulsione dei micobatteri tramite tosse e starnuti, diventando una fonte di contagio per nuovi individui.

Sistema immunitario

Il sistema immunitario è il sistema di difesa dell'organismo. Si divide in due categorie principali: immunità innata e immunità acquisita.

- Immunità Innata

L'immunità innata è presente sin dalla nascita e fornisce una risposta rapida. Le sue componenti principali sono:

- **Barriere fisiche e chimiche:** La pelle e le mucose fungono da barriere fisiche. Muco, variazioni di pH (come nel succo gastrico) ed enzimi battericidi (come il lisozima nella saliva e nelle lacrime) sono barriere chimiche.
- **Cellule fagocitiche:** Queste cellule, tra cui macrofagi e granulociti (neutrofili, eosinofili), inglobano e distruggono gli agenti patogeni. Il processo di fagocitosi include chemio-tassi, adesione, formazione del fagosoma e fusione con i lisosomi.
- **Cellule Natural Killer (NK):** Queste cellule fanno parte dell'immunità innata e non appartengono ai linfociti T o B. Uccidono le cellule infettate da virus o le cellule tumorali, senza la necessità di un'attivazione specifica.
- **Sistema del Complemento:** Si tratta di una famiglia di circa 20 proteine del siero prodotte dal fegato. Queste proteine facilitano l'opsonizzazione (il rivestimento del bersaglio con proteine specifiche per facilitare la fagocitosi) e la citotossicità. Esistono tre vie di attivazione: classica, alternativa e delle lectine. Tutte le vie portano alla formazione della C3 convertasi, che scinde il C3, portando a C3a (che recluta cellule fagocitiche) e C3b (che si lega alla superficie microbica, favorendo la fagocitosi). Il

completamento della cascata porta alla formazione del complesso di attacco alla membrana (MAC), che distrugge la cellula bersaglio.

- Immunità Acquisita

L'immunità acquisita (o adattativa) si sviluppa nel tempo e ha la capacità di riconoscimento e memoria. Si attiva in seguito al riconoscimento di un antigene (una sostanza estranea, spesso una proteina o un polisaccaride). L'immunità acquisita può essere umorale (mediata da anticorpi) o cellulare (mediata da linfociti).

- **Linfociti B:** Questi linfociti maturano nel midollo osseo. Essi sono responsabili della risposta umorale, producendo anticorpi che si legano agli antigeni.
- **Linfociti T:** Questi linfociti originano nel midollo osseo ma maturano nel timo. Ci sono diverse classi di linfociti T:
 - **Linfociti T-helper (CD4):** Riconoscono gli antigeni presentati da MHC di classe II, secernono citochine che inducono il differenziamento dei linfociti B in plasmacellule e regolano l'attività dei linfociti T citotossici.
 - **Linfociti T-citotossici (CD8):** Riconoscono gli antigeni presentati da MHC di classe I e uccidono selettivamente cellule infettate da virus e cellule cancerogene.
 - **Linfociti T-soppressori:** Contribuiscono alla regolazione della risposta immunitaria.

Complesso MHC (Major Histocompatibility Complex)

Il MHC è un gruppo di proteine di membrana altamente polimorfiche che definiscono il "self" di un individuo. Sono cruciali per il riconoscimento degli antigeni.

- **MHC di classe I:** Espresso da quasi tutte le cellule somatiche. Presenta antigeni di origine citosolica ed è riconosciuto dalle cellule NK e dai linfociti T-citotossici.
- **MHC di classe II:** Espresso dalle cellule presentanti l'antigene (APC). Presenta antigeni esogeni ed è riconosciuto dai linfociti T-helper.

Sviluppo e Organi del Sistema Immunitario

Tutti gli elementi figurati del sangue, inclusi i linfociti, vengono prodotti nel midollo osseo (organo linfoide primario). I linfociti T maturano nel timo (un altro organo linfoide primario), mentre i linfociti B maturano nel midollo osseo.

Gli organi linfoidi secondari, come i linfonodi, la milza e le tonsille, sono i luoghi dove i linfociti maturi si attivano in risposta agli antigeni.

Anticorpi

Gli anticorpi, noti anche come immunoglobuline (Ig), sono proteine a forma di Y prodotte dal sistema immunitario per identificare e neutralizzare sostanze estranee come batteri e virus. Sono composti da quattro catene polipeptidiche: due catene pesanti e due catene leggere.

Struttura e Componenti

La struttura base di un anticorpo è divisa in due frammenti principali dopo un'eventuale digestione enzimatica:

- **Fab (antigen binding):** Questa regione è la parte superiore delle braccia della Y e si lega agli antigeni. Contiene le regioni variabili e le regioni ipervariabili che sono responsabili del riconoscimento dell'antigene. La grande mobilità di queste regioni permette all'anticorpo di legare due antigeni a distanze variabili.
- **Fc (cristallizzabile):** Questa è la "coda" dell'anticorpo. Interagisce con i recettori espressi dalle cellule fagocitiche e da altre cellule immunitarie, determinando l'attività funzionale dell'anticorpo. La regione costante della catena pesante definisce le cinque classi principali di anticorpi.

Classi di Anticorpi (Isotipi)

Gli anticorpi sono suddivisi in cinque classi principali, o isotipi, a seconda delle differenze nella loro regione costante:

- **IgG:** Sono i più abbondanti nel siero e hanno la maggiore affinità. Sono monomeri e giocano un ruolo cruciale nella fagocitosi (opsonizzazione) e nell'attivazione del complemento.
- **IgA:** Presenti principalmente nelle secrezioni esterne come le mucose, spesso sotto forma di dimeri.
- **IgM:** Sono la prima classe di anticorpi a comparire nei linfociti B e possono essere legati alla membrana o liberi sotto forma di pentameri.
- **IgD:** Espressi dai linfociti B maturi e non ancora attivati, sono legati alla membrana cellulare.
- **IgE:** Presenti in bassissime concentrazioni nel siero, sono responsabili della risposta allergica e attivano i mastociti e i granulociti basofili.

La *distribuzione degli isotipi nel corpo umano è selettiva*. Nei bambini, i livelli di IgG materne vengono trasferiti passivamente, ma nel primo anno di vita si osserva una riduzione transitoria dei livelli di IgG, che poi aumentano con la produzione di IgM e IgA.

Funzioni degli Anticorpi

Gli anticorpi *svolgono diverse funzioni per combattere i patogeni*:

- **Neutralizzazione:** Gli anticorpi bloccano la capacità di un patogeno o di una tossina di legarsi ai recettori delle cellule ospiti. Ad esempio, le IgG proteggono le cellule dall'azione delle tossine, e gli anticorpi neutralizzanti bloccano il legame di virus e batteri ai recettori cellulari, prevenendo l'infezione.
- **Opsonizzazione:** Gli anticorpi ricoprono la superficie di un patogeno, marcandolo per la distruzione da parte di cellule fagocitiche come macrofagi e neutrofili. Ad esempio, gli anticorpi opsonizzano i parassiti per facilitare l'adesione degli eosinofili.
- **Citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC):** Gli anticorpi si legano agli antigeni sulla superficie delle cellule bersaglio, e i recettori delle cellule NK (Natural Killer) riconoscono gli anticorpi legati. Questo legame incrociato ("cross-linking") attiva le cellule NK, che uccidono le cellule bersaglio.
- **Degranolazione:** Gli anticorpi IgE si legano alla superficie dei mastociti. Quando un antigene polivalente si lega a più anticorpi IgE contemporaneamente, si verifica un "cross-linking" che induce il rilascio di mediatori infiammatori come l'istamina.
- **Fissazione del complemento:** Gli anticorpi possono attivare la cascata del complemento, un sistema di proteine che aiuta a eliminare i patogeni.

Generazione della Diversità degli Anticorpi

La vasta diversità degli anticorpi è generata da una combinazione di meccanismi genetici:

- **Segmenti Genici Multipli:** I geni che codificano per le catene polipeptidiche degli anticorpi sono composti da più segmenti genici su cromosomi diversi.
 - **Ricombinazione Casuale:** La formazione del gene completo per la regione variabile avviene tramite una ricombinazione casuale dei segmenti genici.
 - **Imprecisione di Saldatura:** L'unione dei diversi segmenti genici introduce ulteriore variabilità a causa dell'imprecisione nei punti di "saldatura".
 - **Associazione di Catene:** L'associazione delle regioni variabili della catena pesante e di quella leggera contribuisce alla formazione del sito di legame per l'antigene.
 - **Ipermutazione Somatica:** Dopo che un anticorpo è stato espresso, le cellule B subiscono un'ulteriore diversificazione attraverso fenomeni di ipermutazione somatica. Questo processo aumenta l'affinità dell'anticorpo per l'antigene.

Questi meccanismi, a partire da un numero limitato di geni, generano un repertorio anticorpale estremamente vasto.

Risposta Immunitaria

Quando l'organismo incontra un antigene per la prima volta, si innesca la risposta primaria.

Questa fase include un periodo di latenza, l'attivazione dei linfociti B e T, e la produzione massiccia di IgM.

Una successiva esposizione allo stesso antigene innesca la risposta secondaria, che è più rapida e potente. Questo perché l'organismo ha già sviluppato cellule della memoria. In questa fase si ha un periodo di latenza più breve e la produzione di una maggiore quantità di IgG, con una maggiore affinità per l'antigene. L'attivazione dei linfociti B, indotta dai linfociti T helper, porta all'espansione clonale, alla sintesi di Ig con specificità singola e al "cambiamento di classe" da IgM a IgG.

Le vaccinazioni sono un esempio di immunità attiva, dove viene introdotto un antigene non patogeno per stimolare la produzione di anticorpi specifici, creando una memoria immunitaria senza causare la malattia.

Linfociti

APC (antigen presenting cells)

Le APC sono un gruppo eterogeneo di cellule che svolgono un ruolo cruciale nell'avvio della risposta immunitaria. La loro funzione principale è quella di "catturare" gli antigeni e presentarli ai linfociti T per attivarli.

- **Tipi di APC:** includono cellule dendritiche, macrofagi e linfociti B.
- **Distribuzione nel corpo:** Le APC si trovano in vari tessuti e organi. Per esempio, le cellule di Langerhans si trovano nella pelle, la microglia nel cervello, i macrofagi alveolari nei polmoni, le

cellule di Kupffer nel fegato, i macrofagi nella milza e nei linfonodi, i monociti nel sangue, e i fagociti nei reni.

- **Meccanismo di azione:** Le APC ingeriscono gli antigeni, spesso tramite fagocitosi, e li digeriscono utilizzando enzimi. Successivamente, caricano frammenti dell'antigene su molecole del MHC (Complesso Maggiore di Istocompatibilità) e le espongono sulla loro membrana cellulare. Dopo aver caricato l'antigene, le APC migrano nei tessuti linfoidei, come i linfonodi, per attivare i linfociti T.

Strutture del Sistema Linfatico

Le strutture linfatiche sono fondamentali per la circolazione delle cellule immunitarie e l'incontro tra APC e linfociti.

- **Linfonodi:** Sono organi del sistema immunitario che ricevono la linfa tramite vasi linfatici afferenti. Hanno una struttura complessa con un'unica uscita, il vaso linfatico efferente.
 - **Zone:** Si distinguono tre aree principali:
 - **Corteccia:** Contiene i linfociti B, organizzati in follicoli linfoidei.
 - **Paracorteccia:** L'area dipendente dai linfociti T.
 - **Midollare:** Contiene macrofagi e plasmacellule.
 - **Venule post-capillari:** Queste venule all'interno dei linfonodi hanno un endotelio modificato (isoprismatico) che permette ai linfociti di passare facilmente nel tessuto linfatico.
- **MALT (Tessuto Linfoide Associato alle Mucose):** Si trova in aree come tonsille, adenoidi, appendice e placche di Peyer. A differenza dei linfonodi, non ha una capsula. Il suo epitelio sovrastante può fungere da APC.

Linfociti T: Funzioni e Tipi

I linfociti T sono cruciali per la risposta immunitaria cellulo-mediata e per la regolazione di altre cellule immunitarie.

- **Classi principali:**
 - **Linfociti T helper (Thelper):** Esprimono il marker CD4 e riconoscono gli antigeni presentati dal MHC di classe II. Riconoscono principalmente antigeni extracellulari e svolgono un ruolo di attivazione.
 - **Linfociti T citotossici (Tc):** Esprimono il marker CD8 e riconoscono gli antigeni presentati dal MHC di classe I. Sono specializzati nel colpire selettivamente e uccidere cellule infettate da virus o cellule cancerose.
- **Meccanismi di azione:**
 - I linfociti T citotossici agiscono direttamente, uccidendo le cellule infette.
 - I linfociti T helper agiscono indirettamente, secernendo citochine che attivano macrofagi, linfociti B (per la produzione di anticorpi) e regolano l'attività dei linfociti T citotossici.
- **Differenza tra Tc e NK:** I linfociti T citotossici si attivano quando riconoscono un antigene associato a MHC-I, mentre le cellule NK (Natural Killer) si attivano in assenza di MHC-I. Entrambi usano perforine e granzimi per eliminare le cellule bersaglio.

Linfociti B e Anticorpi

I linfociti B sono responsabili della risposta immunitaria umorale e della produzione di anticorpi.

- **Struttura degli anticorpi (Immunoglobuline):** Sono proteine a forma di Y, composte da due catene pesanti e due catene leggere, unite da ponti disolfuro. Ogni catena ha una regione variabile che riconosce l'antigene e una regione costante che attiva i meccanismi effettori.
- **Epitopi e legame con l'antigene:** Gli anticorpi si legano a siti specifici sulla superficie degli antigeni chiamati epitopi (o determinanti antigenici). Questo legame è non covalente e dipende da forze elettrostatiche, legami a idrogeno, forze di Van der Waals e legami idrofobici. Può essere dissociato da condizioni estreme come un pH alterato o l'uso di detergenti.
- **Recettore delle cellule B (BCR):** Il BCR è composto da una molecola immunoglobulinica di membrana (la porzione che lega l'antigene) e da un eterodimero Ig- α /Ig- β (CD79), che trasduce il segnale all'interno della cellula.
- **Frammenti degli anticorpi:** Un anticorpo può essere tagliato enzimaticamente in due frammenti principali:
 - **Fab (Fragment antigen-binding):** Contiene la regione variabile e si lega all'antigene.
 - **Fc (Fragment crystallizable):** Interagisce con i recettori delle cellule fagocitiche e attiva altre risposte immunitarie.

Ipersensibilità

L'ipersensibilità è una reazione immunitaria verso un agente innocuo che provoca danno cellulare e tissutale. Esistono quattro tipi principali di ipersensibilità:

- **Tipo I:** Ipersensibilità immediata, mediata da IgE (allergie e anafilassi).
- **Tipo II:** Ipersensibilità citotossica, mediata da anticorpi (IgG o IgM).
- **Tipo III:** Ipersensibilità mediata da immunocomplessi (IC).
- **Tipo IV:** Ipersensibilità di tipo ritardato o cellulo-mediata.

Ipersensibilità di Tipo I (Reazioni Immediate)

Questo tipo di ipersensibilità è anche noto come *allergia o anafilassi*. Si tratta di una reazione immediata (o atopica).

Meccanismo:

- **Primo contatto (Sensibilizzazione):** L'allergene viene inalato o entra nell'organismo. Viene catturato dalle cellule che presentano l'antigene (APC). Si attiva un linfocita T naive che si differenzia in linfocita Th2. Le cellule Th2 secernono interleuchine (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) che stimolano i linfociti B a produrre anticorpi IgE specifici per l'allergene. Queste IgE si legano a recettori specifici sulla superficie dei mastociti (recettore Fcε).
- **Secondo contatto (Reazione allergica):** L'allergene si lega a ponte con le IgE già presenti sui mastociti. Questo legame provoca l'attivazione e la degranolazione dei mastociti, che rilasciano mediatori chimici.

Mediatori e loro effetti:

I granuli dei mastociti contengono:

- **Istamina:** Causa vasodilatazione, aumento della permeabilità vascolare e broncocostrizione.
- **Leucotrieni e Citochine:** Contribuiscono all'infiammazione e al broncospasmo, e stimolano la produzione di muco.

Manifestazioni Cliniche

Gli effetti della degranolazione dei mastociti variano a seconda del tessuto.

- **Orticaria:** L'allergene penetra nei vasi sanguigni e viene trasportato alla cute, causando orticaria, che è una reazione locale con vasodilatazione e aumento della permeabilità vascolare.
- **Rinite allergica (raffreddore da fieno):** Gli allergeni inalati causano irritazione ed edema della mucosa nasale. L'istamina e altri mediatori aumentano la permeabilità capillare e stimolano la produzione di muco.
- **Asma:** Gli allergeni inalati provocano broncocostrizione e un'aumentata produzione di muco. La risposta acuta può evolvere in un'infiammazione cronica delle vie aeree, riducendo la capacità respiratoria.
- **Anafilassi sistemica:** La forma più grave. L'allergene circola nel sangue, attivando mastociti ed eosinofili in modo sistemico. Causa vasodilatazione generalizzata, edemi, broncospasmo e collasso cardiocircolatorio (shock anafilattico). La terapia d'urgenza è la somministrazione di adrenalina.

Allergeni Comuni

Possono entrare nel corpo tramite diverse vie:

- **Inalazione:** Pollini, spore fungine, forfora animale, acari della polvere.
- **Ingestione:** Alimenti (arachidi, crostacei, latte, uova) e farmaci.
- **Iniezione:** Veleni di insetti, farmaci, vaccini.
- **Contatto:** Metalli, foglie di piante.

Ipersensibilità di Tipo II (Reazioni Citotossiche)

Queste reazioni sono mediate da anticorpi IgG o IgM che si legano ad antigeni presenti sulla superficie delle cellule del corpo.

- **Antigeni di membrana:** Come quelli del sistema sanguigno ABO e del sistema Rh sugli eritrociti.
- **Farmaci:** Piccole molecole come la penicillina possono legarsi alle membrane cellulari, rendendole antigeniche e scatenando la produzione di anticorpi. Questi anticorpi legano le cellule modificate e le rendono suscettibili alla lisi mediata dal complemento o alla fagocitosi.
- **Esempi:**
 - **Reazioni trasfusionali:** Avvengono quando si riceve sangue con antigeni diversi da quelli del proprio gruppo sanguigno, portando alla distruzione degli eritrociti.
 - **Malattia emolitica del neonato:** Si verifica quando una madre Rh-sensibilizzata produce anticorpi anti-Rh che attraversano la placenta e distruggono i globuli rossi del feto Rh+.
 - **Citopenia farmaco-indotta:** Distruzione di globuli rossi, piastrine o altri componenti del sangue a seguito del legame di farmaci a essi e della successiva azione di anticorpi.

Ipersensibilità di Tipo III (Immunocomplessi)

Le reazioni di tipo III sono *causate dalla deposizione di immunocomplessi (complessi antigene-anticorpo) nei tessuti, che attivano il sistema del complemento e altre cellule infiammatorie. La deposizione localizzata può causare:*

- *Infiammazione dei vasi sanguigni (vasculite).*
- *Emorragia.*
- *Eritema.*
- **Esempi:**
 - **Malattia da siero:** *Sindrome causata dall'iniezione di siero eterologo, con sintomi come febbre e vasculite.*
 - **Vasculite da farmaci:** *Infrazione dei vasi sanguigni indotta da farmaci.*

Ipersensibilità di Tipo IV (Cellulo-Mediata)

Questo tipo di reazione è *mediata da cellule T (Linfociti T) e non da anticorpi. È anche nota come ipersensibilità ritardata perché le reazioni si manifestano 24-72 ore dopo il contatto con l'allergene.*

- **IVa (mediata da Th1):** *Le cellule Th1 producono IFN- γ e TNF- α . Causa infiammazione granulomatosa e si manifesta con patologie come la dermatite da contatto allergica (ACD) e la malattia celiaca.*
- **IVb (mediata da Th2):** *Le cellule Th2 producono IL-4, IL-5, IL-9, IL-13. Coinvolge eosinofili, linfociti B e mastociti/basofili e si manifesta in patologie come l'asma e la dermatite atopica.*
- **IVc (mediata da Th17):** *Le cellule Th17 producono IL-17 e IL-22. Causa asma neutrofila e si manifesta in patologie come la dermatite atopica.*
- **Esempi:**
 - **Dermatite da contatto:** *Reazione cutanea locale, come quella causata dall'edera velenosa o dal nichel.*
 - **Reazione alla tubercolina:** *Utilizzata per testare l'esposizione al bacillo della tubercolosi.*

Patologie Genetiche

Le *patologie genetiche si dividono in diverse categorie in base al tipo di anomalia:*

- **Monogeniche o Mendeliane:** *causate da un'alterazione in un singolo gene.*
- **Multifattoriali:** *determinate dall'azione combinata di più geni e fattori ambientali.*
- **Cromosomiche:** *derivano da un'alterazione del numero o della struttura dei cromosomi.*
- **Mitocondriali:** *si trasmettono con il DNA mitocondriale e sono ereditate esclusivamente dalla madre.*

Le *patologie congenite sono condizioni presenti dalla nascita, che possono essere ereditarie o non ereditarie. Le condizioni non ereditarie possono essere causate da agenti fisici, chimici o biologici. L'effetto di questi agenti, chiamato teratogenesi, dipende dallo stadio dell'embriogenesi in cui l'embrione viene esposto.*

Basi della Genetica

Il *genoma umano è composto da 22 coppie di autosomi e una coppia di cromosomi sessuali (XY), per un totale di 22 coppie più XY. Comprende circa 25.000-50.000 geni nucleari e 37 mitocondriali. Due individui scelti a caso condividono il 99,5% delle sequenze di DNA; le differenze sono codificate in meno dello 0,5% del DNA.*

- **Struttura del DNA e Cromosomi:** *Il DNA a doppia elica si avvolge attorno a proteine chiamate istoni per formare i cromosomi. Il DNA si divide in genomi nucleare e mitocondriale. Il DNA nucleare si distingue in codificante (che codifica per proteine) e non codificante (come introni e pseudogeni).*
- **microRNA:** *Un'alta percentuale del genoma non codifica per proteine, ma i suoi prodotti hanno una funzione di regolazione. I microRNA (miRNA) sono piccole molecole di RNA che inibiscono l'espressione genica, un processo noto come "gene silencing".*

Mutazioni

La *causa più comune di mutazione è un errore durante la replicazione del DNA. Le mutazioni possono essere causate anche da agenti mutageni, che possono essere esogeni (come radiazioni e mutageni chimici) o endogeni (come elementi trasponibili e prodotti del metabolismo cellulare).*

Le *mutazioni nel DNA codificante possono essere:*

- **Sinonime (silenziose):** *non cambiano l'amminoacido.*
- **Nonsense:** *creano un codone di stop, troncando la proteina.*
- **Di senso (missenso):** *sostituiscono un amminoacido con un altro.*

Le inserzioni e delezioni di una o due basi alterano il modulo di lettura, causando la produzione di una proteina alterata o troncata. L'inserzione o delezione di una tripletta o suoi multipli può mantenere parzialmente la funzione della proteina.

Modalità di Ereditarietà

- **Ereditarietà Autosomica Dominante:** La malattia si manifesta anche in stato eterozigote. Si trasmette se almeno uno dei genitori è malato e può comparire in ogni generazione successiva.
- **Ereditarietà Autosomica Recessiva:** I soggetti malati sono omozigoti e la malattia viene ereditata da due genitori portatori sani. È più frequente in caso di consanguineità ed è tipico un "salto" di generazione. Un esempio è la β -talassemia.
- **Ereditarietà Legata al Cromosoma X:** Il gene patologico si trova sul cromosoma X. La malattia si manifesta principalmente nei maschi, mentre le femmine sono portatrici. Sia i maschi malati che le femmine portatrici possono trasmettere il gene alle figlie. Esempi includono l'emofilia e la distrofia muscolare di Duchenne.

Patologie Complesse e Cromosomiche

- **Malattie Multifattoriali/Complesse:** L'ereditarietà è dovuta a un complesso di geni e/o fattori ambientali. Si eredita la tendenza ad ammalarsi, non la malattia stessa. Esempi sono il diabete, l'ipertensione arteriosa e l'aterosclerosi.
- **Aberrazioni Cromosomiche:** Possono essere numeriche (aneuploidie), come monosomie o trisomie, o strutturali, come delezioni, inversioni, traslocazioni e duplicazioni.
- **Sindrome di Down:** È la causa più frequente di ritardo mentale. Nel 95% dei casi è dovuta a una trisomia del cromosoma 21. La sua prevalenza aumenta significativamente con l'età materna.

Neoplasie

Basi cellulari del tumore: Terminologia e caratteristiche

Le basi cellulari del tumore, distinguendo tra tumore (massa rilevata sul sito di origine), neoplasia (formazione e proliferazione di nuove cellule) e cancro (tumore maligno che infiltra i tessuti circostanti). Le neoplasie sono una popolazione di cellule somatiche con capacità replicativa illimitata e indipendente.

La trasformazione neoplastica

La formazione di un tumore è un processo multifasico che si sviluppa attraverso una serie di mutazioni genetiche progressive. Questo processo si articola in tre fasi principali:

- **Iniziazione:** Provoca la mutazione genetica.
- **Promozione:** Favorisce la replicazione delle cellule mutate.
- **Progressione:** Accumulo di mutazioni successive che porta alla progressione neoplastica.

Questo processo può essere innescato da agenti fisici (come radiazioni ionizzanti e UV), agenti chimici (sostanze che si intercalano nel DNA) e agenti biologici (virus oncogeni). I tumori differiscono da adattamenti reversibili come l'iperplasia e l'ipertrofia per la loro proliferazione autonoma, illimitata e irreversibile.

Tipi di tumore e loro caratteristiche

- **Tumori benigni**
 - Hanno una crescita non invasiva ma espansiva.
 - Sono delimitati da una capsula di tessuto connettivo.
 - Non invadono né infiltrano i tessuti circostanti.
 - Esempi includono l'adenoma e il papilloma. Possono comunque causare problemi per compressione di organi o produzione ormonale eccessiva.
- **Tumori maligni**
 - Mostrano una crescita illimitata senza territorialità.
 - Sono caratterizzati da invasività locale e metastasi (diffusione nell'organismo).
 - La loro invasività è dovuta a modificazioni nell'adesività cellulare e alla produzione di enzimi come le metalloproteasi che degradano la matrice extracellulare.

Aspetti morfologici della cellula neoplastica

Le cellule neoplastiche mostrano un'anaplasia morfologica, cioè differiscono dal tessuto di origine per vari aspetti:

- **Forma e Volume:** Forma irregolare e polimorfismo cellulare, con grande variabilità nelle dimensioni. Le cellule possono essere più piccole o, in alcuni casi, giganti e plurinucleate.
- **Rapporto nucleo/citoplasma:** Si sposta a favore del nucleo, a differenza delle cellule normali dove è a favore del citoplasma.

- **Nucleoli e DNA:** Il numero di nucleoli è aumentato. Si osservano nuclei polimorfici e una variazione nella quantità di DNA (iperploide o ipoploide).

La progressione e le metastasi

Il tumore è un'entità dinamica che si moltiplica e muta continuamente. La crescita neoplastica è inizialmente esponenziale, ma può rallentare a causa della mancanza di vascolarizzazione. La neovascolarizzazione (angiogenesi) è fondamentale per lo sviluppo di un tumore invasivo e la sua capacità metastatica, poiché garantisce l'apporto di nutrienti e ossigeno.

Le metastasi, che rappresentano l'autotrapianto di cellule tumorali, possono diffondersi attraverso diverse vie:

- **Per contiguità:** Invasione di un organo vicino.
- **Per via celomatica:** Diffusione nelle cavità sierose.
- **Per via linfatica:** La più comune per i tumori epiteliali.
- **Per via ematica:** Le cellule tumorali viaggiano nel sangue, spesso protette da trombi.

Capacità delle cellule tumorali di sfuggire al sistema immunitario, che normalmente le combatterebbe.