

## Discorso completo di Istologia

(Epiteli di rivestimento, ghiandolari e sensoriali – esposizione orale)

L'istologia è una disciplina fondamentale per lo studio dei tessuti biologici, perché rappresenta il nostro sguardo diretto sulla struttura microscopica del materiale biologico. Studiare istologia significa imparare a osservare i tessuti in modo rigoroso, riconoscendo le colorazioni utilizzate, analizzando la morfologia cellulare e tissutale e valutando la distribuzione delle strutture. È una disciplina essenziale perché, una volta individuato correttamente un tessuto, possiamo capire se è fisiologico o patologico e arrivare a una diagnosi. L'istologia inoltre educa all'osservazione del dettaglio e stimola l'immaginazione scientifica: non è solo tecnica, ma anche interpretazione, tanto che spesso viene paragonata a una forma d'arte, come dimostrano i parallelismi tra immagini istologiche e opere di Klimt o Pollock.

Dal punto di vista scientifico, l'istologia studia la struttura microscopica e ultramicroscopica dei tessuti e degli organi, analizzandoli dal punto di vista morfologico, istochimico e funzionale. Studia le cellule che compongono i diversi tessuti, differenziate per forma e funzione, e analizza la loro disposizione architettonica, la proliferazione, la morte cellulare programmata come l'apoptosi e le funzioni specializzate svolte dalle singole cellule, come barriera, secrezione, contrazione, trasporto di ossigeno e difesa immunitaria. Attraverso l'istologia possiamo distinguere, ad esempio, un epitelio polmonare sano da un adenocarcinoma polmonare, comprendendo come la patologia alteri l'architettura tissutale.

Per osservare i tessuti è necessario preparare correttamente un campione biologico, attraverso tecniche istologiche e istochimiche. L'allestimento di un preparato istologico è un processo standardizzato e fondamentale: un errore in questa fase può compromettere l'osservazione o alterare il risultato diagnostico. Le fasi includono il prelievo, la fissazione, il lavaggio, la disidratazione, la chiarificazione, l'inclusione, il sezionamento, la reidratazione, la colorazione, una nuova disidratazione, il montaggio e infine l'osservazione e l'analisi microscopica.

La fissazione serve a preservare la struttura del tessuto e può avvenire con metodi chimici, utilizzando aldeidi come la formaldeide, alcoli come l'etanolo, acidi organici o sali di metalli pesanti, oppure con metodi fisici come le basse temperature nella criopreservazione o le alte temperature tramite il calore. Successivamente si procede alla disidratazione, un passaggio cruciale che permette di sostituire l'acqua contenuta nel tessuto con un solvente miscibile con i mezzi di inclusione, come paraffina o resine. Questo avviene tramite passaggi graduali in soluzioni di alcol a concentrazione crescente, dal 70% fino al 100%.

L'inclusione consiste nell'impregnare il campione in un materiale sufficientemente duro e omogeneo da consentire il taglio in sezioni sottilissime. La paraffina, utilizzata per la microscopia ottica, è una miscela di idrocarburi saturi, solida a temperatura ambiente, con punto di fusione tra 54 e 60 gradi. Le resine, come Epon o Araldite, sono invece utilizzate per la microscopia elettronica e polimerizzano ad alte temperature. Il campione viene immerso più volte nel mezzo di inclusione per completare l'infiltrazione.

Il sezionamento permette di ottenere sezioni di spessore controllato, generalmente di 3–4 micrometri per le indagini diagnostiche e immunoistochimiche. Per questo si utilizzano microtomi nella microscopia ottica e ultramicrotomi nella microscopia elettronica. Il microtomo a rotazione è uno strumento meccanico in cui il blocchetto si muove verticalmente contro una lama fissa, con controllo preciso dello spessore di taglio. Le sezioni possono essere trasversali, longitudinali o oblique, e questo influenza l'aspetto delle strutture osservate.

Un'alternativa all'inclusione in paraffina è la sezione congelata. Questa tecnica permette una risposta rapida, in pochi minuti, ed è particolarmente utile quando serve una diagnosi immediata. Tuttavia, la morfologia è meno definita e possono comparire artefatti da congelamento. Le sezioni in paraffina richiedono più tempo ma garantiscono una migliore conservazione dei dettagli cellulari e possono essere archiviate a lungo.

Per rendere visibili le strutture tissutali è necessaria la colorazione. I coloranti possono essere acidi, basici o neutri, naturali o artificiali. I coloranti acidi, carichi negativamente, colorano strutture basiche come il citoplasma, mentre quelli basici, carichi positivamente, colorano strutture acide come i nuclei. La colorazione più utilizzata è l'ematosilina-eosina: l'ematosilina colora i nuclei di blu-viola, mentre l'eosina colora il citoplasma di rosa-arancio. Esistono poi colorazioni istochimiche come PAS per i polisaccaridi, Sudan per i lipidi e colorazioni tricromatiche come Masson, utilizzate per distinguere il tessuto connettivo da quello muscolare.

A livello cellulare, la cellula è organizzata grazie al citoscheletro, formato da microfilamenti, filamenti intermedi e microtubuli. I microfilamenti di actina sono i più sottili e dinamici, coinvolti nella migrazione cellulare, nella contrazione e nelle giunzioni. Presentano polarità e possono andare incontro a crescita, riduzione o treadmilling. I filamenti intermedi sono più stabili e resistenti e comprendono diverse classi di proteine, come cheratine, vimentina, desmina e GFAP. I microtubuli sono strutture cave costituite da tubulina alfa e beta, dotate di polarità, fondamentali per il trasporto intracellulare e per la formazione di ciglia e flagelli.

Le cellule si organizzano in tessuti, i tessuti in organi e gli organi in sistemi. Esistono quattro tipi fondamentali di tessuto: epiteliale, connettivo, muscolare e nervoso. Il tessuto epiteliale presenta caratteristiche comuni come la presenza di una membrana basale, giunzioni tra cellule, polarità, cellule strettamente adese, avascolarità e specializzazioni di superficie.

Gli epitelii si dividono in epitelii di rivestimento, ghiandolari e specializzati. Gli epitelii di rivestimento formano membrane continue che rivestono la superficie esterna del corpo, le cavità comunicanti con l'esterno e quelle non comunicanti. Possono essere pavimentosi, cubici o cilindrici, semplici o pluristratificati. L'epitelio pseudostratificato, pur sembrando pluristratificato, è in realtà semplice, poiché tutte le cellule poggiano sulla membrana basale.

Le specializzazioni apicali includono microvilli, ciglia e stereociglia. I microvilli aumentano enormemente la superficie di assorbimento, come nell'intestino. Le ciglia, dotate di struttura 9+2 di microtubuli, sono mobili e spostano fluidi e particelle. Le stereociglia sono microvilli molto allungati, non mobili, con funzione assorbente o sensoriale.

Le cellule epiteliali sono unite da giunzioni occludenti, aderenti e comunicanti. Le giunzioni occludenti formano una barriera impermeabile, le giunzioni aderenti garantiscono la solidità

meccanica grazie alle caderine, e le giunzioni comunicanti permettono il passaggio di segnali tra cellule tramite connessioni.

Gli epitelii ghiandolari sono specializzati nella secrezione e possono essere esocrini o endocrini. Le ghiandole esocrine riversano il secreto all'esterno tramite dotti, mentre quelle endocrine rilasciano ormoni direttamente nel sangue. Le ghiandole possono essere unicellulari, come le cellule caliciformi, o pluricellulari, e si classificano in base a localizzazione, forma dell'adenomero, ramificazione dei dotti, modalità di secrezione e tipo di secreto.

Le ghiandole sierose secernono proteine enzimatiche, le mucose producono muco ricco di glicoproteine, mentre le ghiandole miste presentano entrambe le componenti. Un esempio di ghiandola mista è rappresentato dalle ghiandole salivari maggiori. Il fegato è una ghiandola particolare con funzione sia esocrina, producendo bile, sia endocrina, sintetizzando numerose proteine plasmatiche e ormoni. Anche il pancreas ha una componente esocrina, costituita da acini sierosi, e una endocrina rappresentata dalle isole di Langerhans.

Le ghiandole endocrine comunicano a distanza e secernono ormoni di diversa natura chimica: protidica, steroidea o derivata da acidi grassi. Possono essere organizzate in cordoni, follicoli o strutture interstiziali. La tiroide è l'unica ghiandola follicolare, mentre le surrenali e l'ipofisi sono esempi di ghiandole cordonali. L'ipofisi, regolata dall'ipotalamo, è suddivisa in adenoipofisi e neuroipofisi e svolge un ruolo centrale nel controllo endocrino.

Infine, gli epitelii sensoriali includono l'epitelio olfattivo e gustativo. L'epitelio olfattivo è formato da neuroni bipolari, cellule di sostegno e cellule basali staminali. L'epitelio gustativo comprende i calici gustativi, distribuiti nelle papille linguali, responsabili della percezione dei diversi sapori.

## TESSUTO CONNETTIVO

I tessuti connettivi rappresentano una delle principali categorie di tessuti del nostro organismo e si distinguono dagli altri tessuti fondamentali, come l'epiteliale, il muscolare e il nervoso, per la loro funzione di collegamento, sostegno e integrazione strutturale e funzionale tra le diverse parti del corpo. Il termine stesso "connettivo" richiama la loro funzione principale, cioè quella di connettere i tessuti tra loro. Dal punto di vista funzionale, i tessuti connettivi svolgono numerosi ruoli essenziali. Innanzitutto hanno una funzione di collegamento tra i vari tessuti, permettendo l'organizzazione strutturale degli organi. Svolgono inoltre una funzione di sostegno meccanico, particolarmente evidente nelle sottomucose, nelle diramazioni presenti nei muscoli, nei nervi, nei tendini e nel tessuto adiposo del bulbo oculare. Un'altra funzione fondamentale è quella trofica, perché il tessuto connettivo consente la distribuzione dei nutrienti e il recupero delle sostanze di scarto metabolico; questo è possibile grazie al fatto che al suo interno decorrono vasi sanguigni e vasi linfatici. Il connettivo svolge anche una funzione di difesa, perché costituisce una barriera e ospita numerose cellule coinvolte nei meccanismi immunitari. Infine ha una funzione di riparazione, come si osserva ad esempio nel miocardio dopo un infarto, dove il tessuto muscolare danneggiato viene sostituito da tessuto fibrotico.

Dal punto di vista strutturale, tutti i tessuti connettivi sono costituiti da tre componenti fondamentali: le cellule, che possono essere residenti oppure migranti; la componente fibrillare; e la sostanza fondamentale amorfa. Esistono numerosi tipi di tessuto connettivo, tra cui il tessuto connettivo propriamente detto, il tessuto cartilagineo, il tessuto adiposo, il tessuto osseo, il sangue e la linfa.

Il tessuto connettivo propriamente detto è un tessuto ubiquitario, cioè presente praticamente in tutto l'organismo. Si trova nel derma, nella lamina propria, nella sottomucosa, nelle capsule degli organi, nei tendini e avvolge i parenchimi ghiandolari, le fibre muscolari e i nervi. All'interno del connettivo propriamente detto distinguiamo il tessuto connettivo lasso e il tessuto connettivo denso.

Il tessuto connettivo lasso, detto anche areolare, è caratterizzato da una matrice extracellulare abbondante, con una grande quantità di sostanza fondamentale, fibre sottili e disposte in modo lasso e una notevole varietà cellulare. Tra le cellule principali troviamo fibroblasti e macrofagi. Questo tessuto svolge importanti funzioni di sostegno per gli epitelii e i piccoli vasi, permette lo scambio metabolico di ossigeno, nutrienti e cataboliti, partecipa alla difesa immunitaria grazie alla presenza di cellule residenti e migranti, funge da riserva idrica e salina e ha un ruolo fondamentale nella riparazione dei tessuti, fornendo fibroblasti e miofibroblasti durante i processi di guarigione. Il connettivo lasso è praticamente ovunque: si trova nella lamina propria e nella sottomucosa degli organi cavi, nella tonaca avventizia dei grossi vasi e attorno ai capillari, attorno ai muscoli e attorno ai nervi. Dal punto di vista istologico si riconosce per l'abbondanza di sostanza fondamentale, che appare come aree pallide e gelatiniformi nella colorazione ematossilina-eosina, per la disposizione lassa delle fibre, per la ricchezza cellulare, per l'elevata vascolarizzazione e per la tipica posizione immediatamente al di sotto degli epitelii.

Durante lo sviluppo embrionale troviamo forme particolari di tessuto connettivo lasso. Il tessuto connettivo mesenchimale è presente praticamente ovunque nell'embrione ed è considerato il connettivo primordiale, da cui derivano quasi tutti i tessuti connettivi dell'adulto. È formato da cellule mesenchimali stellate, dotate di prolungamenti, immerse in una matrice extracellulare molto lassa e ricca di sostanza fondamentale. Questo tessuto è ricchissimo di cellule staminali embrionali, che daranno origine a ossa, cartilagine, connettivo lasso e denso, cellule del sangue e muscoli lisci. Un altro tipo è il tessuto connettivo mucoso, o mucoide, presente nel cordone ombelicale sotto forma della gelatina di Wharton. È caratterizzato da una sostanza fondamentale molle e gelatinosa, particolarmente ricca di acido ialuronico. La sua funzione fisiologica è quella di proteggere i vasi del cordone da compressione e torsione, garantendo un flusso sanguigno fetale continuo. Questo tessuto rappresenta anche una fonte molto importante di cellule staminali mesenchimali, largamente utilizzate nella ricerca e nella medicina rigenerativa.

Un altro tipo di tessuto connettivo lasso è il tessuto connettivo reticolare, formato da fibre reticolari costituite da collagene di tipo III. Queste fibre formano una rete di sostegno per organi emolinfopoietici come linfonodi, milza e midollo osseo.

Il tessuto connettivo denso, invece, è caratterizzato da una prevalenza delle proprietà meccaniche rispetto a quelle trofiche e di difesa. È ricco di collagene di tipo I e di fibre elastiche e si divide in denso irregolare e denso regolare. Il connettivo denso irregolare,

detto anche a fasci intrecciati, è presente nello strato reticolare del derma, nelle capsule fibrose degli organi, nei nervi e nell'epimisio dei muscoli. È formato da fasci di fibre collagene disposti in modo irregolare e intrecciati in tutte le direzioni, con pochi elementi cellulari, principalmente fibroblasti e macrofagi. La sua funzione principale è quella di garantire resistenza meccanica in più direzioni. Il connettivo denso regolare può essere organizzato in fasci paralleli o in fasci crociati. Nel caso dei fasci paralleli, come nei tendini e nei legamenti, i fasci di collagene sono molto regolari e paralleli, con fibroblasti allineati, e conferiscono una grande resistenza alla tensione unidirezionale. Nel caso dei fasci crociati, come nella cornea, i fasci di collagene sono organizzati in strati successivi incrociati ad angoli regolari, permettendo contemporaneamente trasparenza e resistenza meccanica multidirezionale.

La componente fibrillare del tessuto connettivo è costituita da fibre di collagene, fibre elastiche e fibre reticolari. Il collagene è caratterizzato da un'elevata resistenza meccanica, da una certa flessibilità ma da una scarsa elasticità. Esistono numerosi tipi di collagene: sono state identificate 45 diverse catene alfa che, combinandosi, danno origine a 29 tipi differenti di collagene. Tra i più importanti ricordiamo il collagene di tipo I, presente in tendini, legamenti, derma e osso; il collagene di tipo II, tipico della cartilagine ialina; il collagene di tipo III, che costituisce le fibre reticolari; e i collageni di tipo IV, V e VII, presenti nelle membrane basali. La struttura del collagene prevede la formazione del tropocollagene, stabilizzato da legami a idrogeno intramolecolari e da legami covalenti intermolecolari, che permettono l'assemblaggio in fibrille di collagene dotate di un'elevatissima forza tensile. La sintesi del collagene richiede l'intervento di specifici enzimi, tra cui la lisil ossidasi, e la vitamina C è un cofattore essenziale per l'idrossilazione della prolina. In condizioni di carenza di vitamina C, come nello scorbuto, la tripla elica del collagene viene rapidamente degradata, con conseguente aumento della fragilità dei tessuti in cui il collagene ha un elevato turnover, come vasi sanguigni, derma e legamenti.

Le fibre elastiche sono costituite da due componenti: una componente amorfa rappresentata dall'elastina e una componente fibrillare formata da microfibrille di fibrillina. L'elastina deriva dalla tropoelastina ed è ricca di amminoacidi idrofobici. Le fibre elastiche sono molto abbondanti nelle arterie, nei legamenti, nei tendini e in alcuni organi come il polmone. Conferiscono ai tessuti la capacità di deformarsi e tornare alla lunghezza originale, potendo estendersi fino al 150% della loro lunghezza. L'organizzazione delle fibre elastiche varia a seconda dell'organo: nelle arterie formano lamelle concentriche, nel polmone una rete, nella pelle sono intrecciate con il collagene nel derma, nei legamenti sono densamente impacchettate, mentre sono presenti solo nella cartilagine elastica.

Le fibre reticolari sono sottili, si dispongono a rami con ampi spazi di matrice amorfa e hanno funzione di sostegno. Sono fortemente PAS-positivi e si colorano in nero con il nitrato d'argento.

La sostanza fondamentale amorfa è una soluzione colloidale viscosa o gelatinosa in grado di legare quantità variabili di acqua. È costituita da glicosamminoglicani, proteoglicani e glicoproteine. I glicosamminoglicani, come l'acido ialuronico, funzionano come vere e proprie spugne biologiche, mantenendo i tessuti idratati e resistenti alla compressione. L'acido ialuronico è particolare perché non lega proteine, non contiene gruppi solfato, può esistere da solo e la sua assenza provoca letalità embrionale. I proteoglicani sono costituiti da GAG

associati a proteine e tra questi l'agggregano è il più abbondante. Le loro cariche negative permettono la formazione di grandi strutture che filtrano e selezionano il passaggio cellulare, legano acqua, sequestrano fattori di crescita e regolano il microambiente tissutale. Le glicoproteine, come fibronectina, laminina, trombospondina e tenascina, svolgono un ruolo fondamentale nell'adesione cellulare e nell'organizzazione della matrice extracellulare.

Per quanto riguarda le cellule del tessuto connettivo, nel connettivo propriamente detto troviamo fibroblasti, adipociti, mastociti, macrofagi e cellule dendritiche. I fibroblasti rappresentano le cellule fondamentali del tessuto connettivo: quando sono attivi si chiamano fibroblasti, quando sono inattivi fibrociti. Hanno forma stellata o fusiforme, sono cellule fisse, non fagocitarie, e sono responsabili della sintesi e del mantenimento delle fibre di collagene ed elastina e della sostanza extracellulare.

Il tessuto adiposo è un tessuto connettivo specializzato formato da adipociti ed è specializzato nell'immagazzinamento e nella sintesi dei lipidi. Il tessuto adiposo bianco è costituito da adipociti uniloculi e svolge una funzione di riserva energetica e una funzione endocrina, producendo ormoni come leptina e adiponectina. Il tessuto adiposo bruno, formato da adipociti multiloculi ricchi di mitocondri, è deputato alla termogenesi non da brivido attraverso la proteina UCP1 ed è fortemente vascolarizzato e innervato.

Il tessuto cartilagineo è una forma semirigida di tessuto connettivo con superficie liscia, non vascolarizzata, in cui gli scambi metabolici avvengono per diffusione. È generalmente rivestito da pericondrio, ad eccezione delle superfici articolari. È formato da condroblasti e condrociti immersi in una matrice extracellulare ricca di sostanza fondamentale, glicoproteine strutturali e fibre di collagene ed elastiche. La cartilagine cresce per apposizione, a partire dal pericondrio, e per crescita interstiziale. Esistono tre tipi di cartilagine: ialina, elastica e fibrocartilagine. La cartilagine ialina è la più abbondante, contiene collagene di tipo II ed è presente nello scheletro fetale, nelle superfici articolari, nelle vie respiratorie e nel naso. La fibrocartilagine contiene collagene di tipo I ed è presente nei dischi intervertebrali, nei menischi e nei punti di inserzione dei tendini. La cartilagine elastica contiene fibre elastiche ed è presente nel padiglione auricolare, nell'epiglottide e nel canale uditivo. Nell'uomo la cartilagine ha una scarsa capacità rigenerativa.

Il tessuto osseo è un tessuto di sostegno altamente specializzato che svolge funzioni di sostegno meccanico, locomozione, protezione e riserva metabolica di sali minerali. È costituito da una matrice organica, detta osteoide, e da una componente inorganica formata principalmente da cristalli di idrossiapatite. Le cellule ossee comprendono osteoblasti, osteociti, osteoclasti, cellule osteoprogenitrici e cellule di rivestimento osseo. L'osso può essere compatto o spugnoso e si sviluppa attraverso ossificazione intramembranosa o endocondrale. In caso di frattura, l'osso è in grado di rigenerarsi attraverso una sequenza di fasi che comprendono una fase infiammatoria, la formazione del callo fibrocartilagineo, la formazione del callo osseo e infine il rimodellamento.

Infine, il sangue è un tessuto connettivo di origine mesenchimale costituito da una parte liquida, il plasma, e da una parte corpuscolata formata da eritrociti, leucociti e piastrine. Gli eritrociti sono cellule anucleate a forma biconcava, specializzate nel trasporto dell'ossigeno e dell'anidride carbonica grazie all'emoglobina, e hanno una vita media di circa 120 giorni. I

leucociti comprendono granulociti, linfociti e monociti e sono fondamentali per la difesa immunitaria dell'organismo.

## TESSUTO MUSCOLARE

Inizio parlando del tessuto muscolare, che nell'uomo comprende circa 600 muscoli diversi e rappresenta una quota molto rilevante del peso corporeo: circa il 42% del peso corporeo nell'uomo e il 36% nella donna. Il tessuto muscolare si distingue in tre grandi tipi: il muscolo scheletrico, che è striato e volontario; il muscolo cardiaco, anch'esso striato ma a controllo involontario; e il muscolo liscio, che è non striato e involontario. Tutti questi tessuti condividono una caratteristica fondamentale, ovvero la capacità contrattile, resa possibile dalla presenza dei miofilamenti.

È importante sottolineare che non sono solo i muscoli a contrarsi: esistono anche cellule mioepiteliali, miofibroblasti e periciti che possiedono capacità contrattile. In tutti i sistemi contrattili il meccanismo di base è lo stesso: la scissione dell'ATP fornisce l'energia necessaria al movimento di strutture filamentose come miosina, actina e proteine regolatorie.

Passando alle funzioni del tessuto muscolare, possiamo dire che esso è fondamentale per la locomozione e il mantenimento della postura, lavorando in stretta collaborazione con lo scheletro. È essenziale per la circolazione del sangue e della linfa, è cruciale nella respirazione, permette il movimento del contenuto degli organi cavi ed è coinvolto nei meccanismi di termoregolazione. Un aspetto particolarmente rilevante è che il muscolo, soprattutto quello scheletrico, è in grado di rilasciare molecole regolatorie chiamate miochine durante la contrazione, che possono agire su altri organi bersaglio. Per questo motivo il muscolo scheletrico può essere considerato la più grande ghiandola endocrina del nostro organismo.

Prima di entrare nel dettaglio dei singoli tipi di muscolo, è utile chiarire alcuni termini fondamentali per la discussione: con fibra si intende la cellula muscolare; il sarcoplasma corrisponde al citoplasma; il sarcolemma è la membrana plasmatica; il reticolo sarcoplasmatico è l'equivalente del reticolo endoplasmatico; il sincizio è una struttura derivante dalla fusione di più cellule che forma un'unica unità polinucleata; il sarcomero rappresenta l'unità contrattile del muscolo ed è delimitato da due linee Z.

Entrando nel tessuto muscolare scheletrico, la fibra muscolare scheletrica è un sincizio polinucleato che origina dalla fusione di cellule muscolari embrionali mononucleate chiamate mioblasti. Una caratteristica distintiva di questo tessuto è la striatura trasversale, visibile al microscopio ottico, dovuta all'organizzazione ordinata dei filamenti. È presente anche una striatura longitudinale, legata alla presenza delle miofibrille. Il muscolo scheletrico è circondato e sostenuto da tessuto connettivo, che può essere lasso o denso irregolare, e che contribuisce all'organizzazione strutturale del muscolo. In sezione longitudinale la striatura è determinante, mentre in sezione trasversale è fondamentale osservare la disposizione periferica dei nuclei.

Il muscolo scheletrico è un tessuto eterogeneo, perché le fibre che lo compongono possono essere distinte in base alla loro colorazione: si parla di fibre rosse e fibre bianche. Le fibre rosse si contraggono lentamente e vengono definite muscoli lenti, mentre le fibre bianche si

contraggono rapidamente e sono dette muscoli veloci. La colorazione dipende dall'attività metabolica e può essere evidenziata tramite reazioni istologiche come la succinico deidrogenasi (SDH) e la NADH-tetrazolio reduttasi, che mettono in evidenza gli enzimi ossidativi. In base a queste caratteristiche, le fibre vengono classificate in fibre di tipo I, dette rosse; fibre di tipo IIa, intermedie; e fibre di tipo IIX o IIb, bianche.

Le fibre di tipo I, o rosse, presentano una contrazione lenta, di lunga durata, sono resistenti alla fatica e utilizzano un metabolismo ossidativo; sono particolarmente abbondanti nei maratoneti. Le fibre di tipo IIa, dette intermedie, hanno una contrazione rapida ma di breve durata, utilizzano sia metabolismo ossidativo che glicolitico e sono tipiche degli atleti che corrono i 400–800 metri. Le fibre di tipo IIX o IIb hanno una contrazione molto rapida e breve, un metabolismo prevalentemente glicolitico, poca mioglobina e numerose giunzioni muscolari, caratteristica dei muscoli che richiedono movimenti molto precisi; sono abbondanti negli atleti dei 100 metri. Nell'uomo si parla di tipo X, mentre in altre specie di tipo B.

Le miofibrille sono costituite da ripetizioni di sarcomeri. Al microscopio elettronico si osserva che esse sono formate da filamenti sottili e filamenti spessi, organizzati in modo altamente ordinato. I filamenti sottili sono composti principalmente da actina, con circa 300–400 molecole per filamento, associata a tropomiosina e al complesso della troponina. In condizioni di riposo, la tropomiosina copre i siti di legame per la miosina; quando la troponina C lega il calcio, la tropomiosina si sposta e permette l'interazione actina-miosina. La troponina I stabilizza la posizione bloccante in condizioni di riposo, mentre la troponina T ancora il complesso alla tropomiosina.

I filamenti spessi sono costituiti da sei subunità: due catene pesanti e quattro catene leggere, di cui due essenziali e due regolative. Presentano una regione globulare, sede dei siti di legame per ATP e actina, una regione cerniera, fondamentale per la formazione del dimero, e una coda, essenziale per il compattamento del filamento. La contrazione muscolare avviene in tempi estremamente rapidi, nell'ordine di 30 millisecondi.

Poiché la fibra muscolare è una cellula, è fondamentale capire come le miofibrille si ancorano alla membrana cellulare, e qui entra in gioco il reticolo sarcoplasmatico, struttura chiave per il controllo del calcio. La contrazione del muscolo scheletrico è stimolata dal sistema nervoso, e ogni fibra è innervata da un solo motoneurone  $\alpha$ , attraverso una singola placca neuromuscolare.

Il muscolo scheletrico non ha solo funzione contrattile, ma è anche un organo endocrino. Tra le miochine rilasciate troviamo la miostatina, che ha un ruolo inibitorio sulla crescita muscolare, e l'IL-6, che durante l'attività fisica può agire localmente o a distanza, favorendo la lipolisi negli adipociti, aumentando la produzione di glucosio nel fegato e la secrezione di insulina. Altre miochine includono IGF-1, FGF-2, TGF- $\beta$ , IL-4, IL-7, IL-15 e IL-8, molte delle quali promuovono l'ipertrofia muscolare.

Un ruolo fondamentale è svolto anche dalle cellule satelliti, cellule mononucleate quiescenti localizzate tra il sarcolemma e la lamina basale. In seguito a esercizio fisico o danno tissutale si attivano, proliferano e contribuiscono alla formazione di nuovi sincizi multinucleati.

Passando al tessuto muscolare striato cardiaco, esso presenta filamenti spessi e sottili simili a quelli del muscolo scheletrico, ma si contrae in modo involontario. Le cellule sono mono- o binucleate, con nucleo centrale allungato, e sono unite tra loro dai dischi intercalari, costituiti da desmosomi e giunzioni aderenti. In queste zone, la fascia aderente non forma cinture complete ma aree localizzate, che fungono da punto di ancoraggio per i filamenti sottili. Il muscolo cardiaco presenta un numero molto elevato di mitocondri e un reticolo sarcoplasmatico meno sviluppato.

Per quanto riguarda la rigenerazione, il tessuto cardiaco danneggiato, come nell'infarto, viene sostituito da tessuto cicatriziale non contrattile. Tuttavia, esistono evidenze di un basso turnover dei cardiomiociti: in un giovane circa l'1% si rinnova ogni anno, percentuale che diminuisce negli anziani. Il cuore dei mammiferi mostra alcune analogie con quello della salamandra, dove cellule differenziate possono tornare a uno stato staminale.

Infine, il tessuto muscolare liscio è formato da cellule mononucleate, fusiformi, prive di striature e assottigliate alle estremità. Presenta corpi densi contenenti alfa-actinina, filamenti intermedi come desmina e vimentina, filamenti spessi di miosina e filamenti sottili di actina e tropomiosina. Le caveole fungono da microdomini di membrana per l'ingresso del calcio e la comunicazione con il reticolo sarcoplasmatico. Le cellule sono collegate tra loro da gap junction, e la miosina può subire cambiamenti conformazionali che permettono o meno l'aggregazione.

La contrazione del muscolo liscio può essere innescata da stimoli chimici, come ossitocina, vasopressina, istamina e serotonina; da stimoli nervosi, come acetilcolina e norepinefrina; oppure da stimoli meccanici, come lo stiramento passivo. In tutti i casi, è il calcio che prepara indirettamente la miosina alla contrazione. A differenza degli altri tipi, il muscolo liscio si rigenera efficacemente, poiché tutte le cellule hanno capacità proliferativa e possono sostituire quelle danneggiate in seguito a stimoli infiammatori.

## TESSUTO NERVOSO

Inizio il discorso parlando del tessuto nervoso, che rappresenta uno dei quattro tessuti fondamentali dell'organismo ed è specializzato nella ricezione, elaborazione e trasmissione delle informazioni. Il tessuto nervoso è alla base di tutte le funzioni superiori dell'organismo, come il pensiero, la memoria, il movimento volontario e involontario e il mantenimento dell'omeostasi.

L'unità funzionale del sistema nervoso è il neurone. Nella sola corteccia cerebrale sono presenti circa 20 miliardi di neuroni, un numero enorme che riflette l'elevatissima complessità del sistema nervoso umano. Il neurone è un chiaro esempio di cellula polarizzata, cioè una cellula che presenta domini strutturali e funzionali distinti, ciascuno con un ruolo specifico nella comunicazione nervosa.

Osservando il neurone al microscopio ottico si riconosce il pirenoforo, detto anche corpo cellulare o soma, che rappresenta il centro metabolico della cellula. Dal pirenoforo si originano dei prolungamenti chiamati neuriti, che si distinguono in dendriti, deputati alla ricezione degli stimoli, e assone, che ha invece la funzione di trasmettere lo stimolo nervoso. Il citoplasma del neurone prende il nome di pericario, mentre la membrana cellulare viene chiamata neurolemma.

Le dimensioni del corpo cellulare neuronale sono molto variabili: può essere estremamente piccolo, come nei neuroni del cervelletto che misurano circa 4 micrometri, oppure molto voluminoso, come nei motoneuroni, che possono raggiungere anche i 100 micrometri. Anche la forma è variabile e può essere stellata, piramidale o sferica, a seconda della funzione e della localizzazione del neurone.

Il nucleo del neurone è generalmente sferico o ovoidale e contiene cromatina finemente dispersa, indice di un'elevata attività trascrizionale. Il nucleolo è molto prominente e intensamente basofilo, segno di una forte sintesi di RNA ribosomiale. Il citoplasma presenta tutti i comuni organelli cellulari, ma in particolare si osserva una grande abbondanza di mitocondri, che sono numerosi e distribuiti in tutto il citoplasma, a testimonianza dell'elevato fabbisogno energetico del neurone.

Dal punto di vista dell'ultrastruttura, il soma rappresenta il centro metabolico della cellula ed è ricco di mitocondri, reticolo endoplasmatico ruvido e ribosomi. I dendriti contengono mitocondri e una certa quantità di reticolo endoplasmatico ruvido e liscio, necessari per il sostegno locale e per i fenomeni di plasticità sinaptica. L'assone e i terminali sinaptici, invece, sono ricchissimi di mitocondri e reticolo endoplasmatico liscio, ma non contengono ribosomi né RER: questo significa che tutte le proteine assionali devono essere prodotte nel soma e successivamente trasportate.

Il neurone è definito un vero e proprio campione di polarità. Si distinguono infatti due grandi domini funzionali: il dominio somatodendritico, che riceve il segnale, e il dominio assonico, che lo trasmette. In particolare, nel segmento iniziale dell'assone si innesca il potenziale d'azione, grazie alla presenza di un'elevatissima concentrazione di canali del sodio voltaggio-dipendenti.

Confrontando dendriti e assone, emergono differenze fondamentali: l'assone è generalmente più lungo, mentre i dendriti sono più corti; i dendriti possiedono ribosomi, l'assone no; l'assone può essere mielinizzato, i dendriti no; l'assone si ramifica lontano dal soma, mentre i dendriti si ramificano vicino; infine, solo i dendriti presentano le spine.

Le spine dendritiche sono piccole estroflessioni della membrana e rappresentano la sede delle sinapsi eccitatorie. Presentano una porzione periferica più larga chiamata testa. Le spine sono strutture altamente plastiche, in grado di modificare numero e distribuzione grazie ai microfilamenti di actina, che si assemblano e disassemblano continuamente, permettendo così i fenomeni di apprendimento e memoria.

I neuroni possono essere classificati sulla base della forma, dando origine a una grande varietà di tipologie neuronali, strettamente correlate alla funzione.

Un aspetto fondamentale della fisiologia neuronale è il trasporto intracellulare, che è cruciale e bidirezionale. Il trasporto anterogrado, dal soma verso l'assone, può essere lento o veloce. Il movimento lento, pari a circa 0,3–8 mm al giorno, riguarda le proteine del citoscheletro come tubulina e actina e le proteine coinvolte nel rilascio delle vescicole sinaptiche. Il movimento veloce, che può raggiungere i 50–400 mm al giorno, riguarda invece vescicole circondate da membrane contenenti neurotrasmettitori. Il trasporto retrogrado è sempre veloce e va dall'assone al soma; coinvolge vescicole destinate alla degradazione ed è sfruttato, ad esempio, dall'Herpes virus per raggiungere il corpo cellulare o dal NGF, il fattore

di crescita nervoso. Questo sistema di trasporto è mediato da proteine motrici: la chinesina per il trasporto anterogrado e la dineina per quello retrogrado.

I neuroni comunicano tra loro attraverso le sinapsi, che nel cervello umano sono circa 100 trilioni. Esistono sinapsi elettriche e sinapsi chimiche. Le sinapsi elettriche sono costituite da gap junction, che si aprono e chiudono in funzione delle variazioni di pH. Nell'uomo non sono molto diffuse e sono utilizzate in situazioni in cui è necessaria una trasmissione rapida e sincronizzata. Nei mammiferi si trovano nell'ippocampo, nella retina e nei neuroni magnocellulari ipotalamici. I vantaggi sono la rapidità, dovuta al passaggio diretto degli ioni sodio, e la bidirezionalità; lo svantaggio principale è l'assenza di un controllo fine del segnale.

Le sinapsi chimiche sono le più comuni ma anche le più complesse, poiché soggette a una regolazione estremamente fine. Sono coinvolte nei processi di pruning sinaptico, che comprendono la modulazione, la creazione di nuove sinapsi e l'eliminazione di quelle preesistenti. Le più comuni sono le sinapsi asso-dendritiche e asso-somatiche, mentre sono più rare le sinapsi asso-assoniche e dendro-dendritiche. Un singolo neurone può stabilire fino a 10.000 sinapsi.

Per quanto riguarda i neurotrasmettitori, circa il 90% delle sinapsi eccitatorie utilizza il glutammato, mentre il 90% delle sinapsi inibitorie utilizza il GABA. Ad oggi sono noti circa un centinaio di neurotrasmettitori e un singolo neurone può utilizzarne più di uno. Per i neurotrasmettitori piccoli possono essere presenti fino a 900 vescicole per sinapsi. Le vescicole possono trovarsi nel bottone presinaptico oppure, nel caso dei neuropeptidi, essere prodotte nel soma e poi trasportate lungo l'assone.

I neuroni sono cellule perenni, cioè hanno perso la capacità di dividersi. Dopo i 30 anni si osserva una progressiva perdita neuronale per apoptosi, che può arrivare fino a 100.000 neuroni al giorno dopo i 70 anni. Per questo motivo il cervello possiede un numero di neuroni molto più elevato del necessario. Nonostante ciò, i neuroni possiedono una grande plasticità. Studi recenti hanno dimostrato la presenza di cellule staminali neurali, che però nell'uomo risultano poco efficienti.

In generale, i neuroni della corteccia cerebrale, responsabili di linguaggio, intelligenza e creatività, non possono essere rimpiazzati. Nel sistema nervoso periferico, invece, i neuroni possono rigenerare un assone reciso attraverso la degenerazione Walleriana. Questo non avviene nel SNC perché l'ambiente è meno permissivo, la degenerazione è più lenta, si forma una cicatrice gliale, i fattori di crescita sono insufficienti e manca la guida alla ricrescita assonale fornita dalle cellule di Schwann.

I nervi sono organizzati in fasci di fibre e sono rivestiti da diversi strati connettivali. L'endoneurio è un connettivo lasso ricco di collagene di tipo I e III che funge da cuscinetto protettivo e nutritivo. Il perineurio è formato da cellule appiattite specializzate concentriche con membrana basale e collagene, che costituiscono una barriera. L'epineurio è un connettivo denso irregolare con collagene I e fibre elastiche, che protegge e mantiene la forma del nervo. Il mesoneurio collega il nervo ai tessuti circostanti, permettendone lo scorrimento e l'irrorazione.

I neuroni possono essere osservati con diverse tecniche di colorazione. La colorazione di Nissl evidenzia la sostanza di Nissl, ricca di RER e ribosomi, grazie al legame dei coloranti con l'RNA. La colorazione di Golgi-Cajal, basata sulla reazione tra dicromato di potassio e nitrato d'argento, colora casualmente una piccola percentuale di neuroni, permettendo di visualizzarne l'intera morfologia.

Accanto ai neuroni troviamo le cellule gliali o neuroglia, cellule di sostegno non eccitabili, dieci volte più numerose dei neuroni. Sono coinvolte negli scambi nutritivi, nella riparazione delle lesioni, proliferano e sono responsabili dei gliomi. Si distinguono in macroglia e microglia. La macroglia comprende astrociti, oligodendrociti, ependima e glia NG2.

Gli astrociti sono le cellule gliali più numerose. Sono grandi, stellate e altamente ramificate. Svolgono numerose funzioni: guidano la migrazione neuronale durante l'embriogenesi, forniscono supporto meccanico, partecipano alla riparazione del SNC, regolano il trasporto di fluidi, controllano la barriera emato-encefalica, riforniscono i neuroni di energia e nutrienti, partecipano alle sinapsi e mantengono caratteristiche di staminalità. Interagiscono con i nodi di Ranvier e con i vasi sanguigni. Riducono il potassio extracellulare, eliminano il glutammato in eccesso convertendolo in glutammato, possiedono riserve di glicogeno e trasformano il glucosio in lattato, che viene utilizzato preferenzialmente dai neuroni ed è importante per la memoria a lungo termine. Inoltre rilasciano proteoglicani che stabilizzano le sinapsi.

Gli oligodendrociti sono piccole cellule con pochi prolungamenti, ricchi di microtubuli, RER e ribosomi, e sono responsabili della mielinizzazione nel SNC. Un singolo oligodendrocita può mielinizzare più neuroni.

La microglia rappresenta il sistema di difesa del SNC. Ha funzione monocito-macrofagica, elimina cellule morte o apoptotiche, contribuisce alla sopravvivenza neuronale rilasciando IGF-1 e partecipa al pruning sinaptico attraverso il sistema del complemento.

Nel SNP, le cellule di Schwann formano la guaina mielinica, ciascuna su un singolo segmento internodale, mentre le cellule satelliti nei gangli svolgono funzioni trofiche, metaboliche, di regolazione ionica, protezione e rigenerazione.

La sostanza grigia è costituita da corpi cellulari, dendriti e assoni brevi, mentre la sostanza bianca è formata da assoni mielinizzati. La mielina ha un ruolo fondamentale nella trasmissione del segnale: nelle fibre amieliniche il segnale procede punto per punto, mentre nelle fibre mieliniche la conduzione è saltatoria, avvenendo solo nei nodi di Ranvier, aumentando enormemente la velocità.

La mielina è prodotta dalle cellule di Schwann nel SNP e dagli oligodendrociti nel SNC. È costituita da membrane avvolte a spirale attorno all'assone, ricche di lipidi e proteine specifiche come MBP, PLP e PMP22. La barriera emato-encefalica protegge il SNC da fluttuazioni di elettroliti e metaboliti; molecole superiori a 500 Da non passano se non tramite recettori specifici.

Concludo parlando delle principali disfunzioni del sistema nervoso. Nell'ictus, dopo pochi minuti di ischemia si ha blocco della respirazione cellulare, rilascio massivo di glutammato, ingresso di calcio, danno mitocondriale e morte neuronale. L'ictus ischemico rappresenta

l'80–85% dei casi, quello emorragico il 15–20%. Ogni minuto di ischemia cerebrale comporta la morte di circa 2 milioni di neuroni.

La malattia di Alzheimer è una demenza senile caratterizzata da perdita neuronale, associata all'iperfosforilazione della proteina Tau e alla formazione di placche amiloidi. La Sclerosi Laterale Amiotrofica è dovuta all'accumulo di proteine mal ripiegate, stress ossidativo, eccesso di glutammato e infiammazione gliale, che portano alla degenerazione del motoneurone. Nel Morbo di Parkinson, l' $\alpha$ -sinucleina si aggrega formando i corpi di Lewy, portando alla morte dei neuroni dopaminergici della substantia nigra. Infine, la sclerosi multipla è una malattia demielinizzante che colpisce encefalo e midollo spinale, causando gravi deficit motori e sensitivi.