

Corso integrato di Istologia ed Embriologia

Preparazione vetrini istologici

Fissazione ⇒

- morte rapida dei tessuti
- inattivazione enzimi litici
- stabilità dei componenti chimici del protoplasma.

Si usa:

- tetrossido di osmio
- formalina + cloruro di mercurio o alcol etilico

Disidratazione ⇒ passaggi in concentrazioni crescenti di alcol etilico, fino ad alcol assoluto, ed immersione in xilolo o benzolo (⇒ diafanizzazione)

Inclusione in paraffina fusa tra 48°C e 60°C ⇒ i pezzi restano in paraffina calda in stufa. Poi si lascia raffreddare e solidificare la paraffina e il pezzo incluso.

Affettatura con microtomo (3-10 µm)

Adesione al vetrino portaoggetto

Estrazione della paraffina (3 bagni di xilolo)

Idratazione ⇒ passaggi in concentrazioni decrescenti di alcol etilico, fino ad acqua distillata

Colorazione ⇒ aumenta il contributo dei componenti morfologici; identifica i vari componenti chimici

Montaggio

Coloranti basici (⇒ colorano parti acide: nucleo, RER, ecc.):

- Ematossilina
- Blu di toluidina
- Blu di metilene
- Fucsina basica
- Carminio
- Azocarminio

Coloranti acidi (⇒ colorano parti basiche: citoplasma, di solito):

- Eosina
- Orange G
- Blu di anilina
- Verde luce

Colorazioni:

Ematossilina-eosina ⇒ nucleo violaceo (ematossilina); citoplasma rosa (eosina). Il connettivo risulta poco colorato.

Azan-Mallory (azocarminio, blu di anilina, orange G) ⇒ fibre collagene blu intenso; nucleo rosso (azocarminio); citoplasma arancio (orange G); muco azzurro. Il connettivo risulta blu intenso.

PAS ⇒ mette in evidenza gli zuccheri; viene utilizzata quando il citoplasma risulta quasi trasparente con i coloranti tradizionali (es., cellule caliciformi mucipare). Si utilizza inizialmente acido periodico di Schiff (color rosso). Esso rompe i gruppi

glicosidici e mette in evidenza i gruppi aldeidici. Poi si tratta con fucsina basica e successivamente con anidride solforosa. Si forma quindi una leucobase di Schiff.

Nucleo \Rightarrow affinità per i coloranti basici (\Rightarrow basofilo)

Citoplasma \Rightarrow affinità per i coloranti acidi (\Rightarrow acidofilo) (di solito)

Es.: cellula basofila (es., mastociti, granulociti basofili) \Rightarrow citoplasma basofilo \Rightarrow molto RER o proteoglicani

Es.: cellula acidofila (es., granulociti eosinofili) \Rightarrow citoplasma acidofilo

Limiti di risoluzione

Occhio \Rightarrow 0,2 mm

Microscopio ottico \Rightarrow 0,2 μm

Microscopio elettronico \Rightarrow 0,5 nm

1 μm = 10^{-3} mm

1 nm = 10^{-6} mm

1 Å = 10^{-7} mm

Modalità di osservazione

In vivo \Rightarrow a fresco (esame di tessuti)

In vitro \Rightarrow colture cellulari (scarsa risoluzione)

Sezioni sottili di preparati stabilizzati (m. o. e m. E.)

Sezioni:

Longitudinali

Trasversali

Diagonali

Il tessuto epiteliale

Costituito da cellule strettamente connesse che formano lamine (epitelio di rivestimento) o cordoni cellulari (epitelio ghiandolare).

Diviso in due grandi famiglie:

1. Epitelio di rivestimento

2. Epitelio ghiandolare

Deriva da tutti e tre i foglietti embrionali, ad es.:

Epidermide \Rightarrow ectoderma

Cellule endoteliali \Rightarrow mesoderma

Epitelio intestinale \Rightarrow endoderma

Pochissima matrice extracellulare (a differenza del connettivo)

Epitelio di rivestimento

Può essere:

- Semplice ⇒ una sola fila di cellule
- Composto ⇒ più file di cellule

Riveste la superficie esterna (epidermide) e le cavità interne (es., epitelio intestinale).

Non è vascolarizzato

I capillari non attraversano il tessuto epiteliale, ma il tessuto connettivo. Gli scambi avvengono per diffusione.

Tessuto epiteliale ⇒ talvolta innervato

Poggia su una membrana basale ⇒ separazione dal connettivo

Funzioni:

1. **Protezione** ⇒ soprattutto epiteli composti (es., epidermide, cellule mucipare)
2. **Secrezione** ⇒ enterociti ed epatociti (cellule mucipare secernono muco per proteggere dagli enzimi digestivi); ma soprattutto epitelio ghiandolare
3. **Assorbimento** ⇒ gas e piccoli metaboliti (es., intestino)

Ha un citoscheletro molto sviluppato (microtubuli, filamenti intermedi, filamenti di actina)

Microtubuli ⇒ soprattutto in cellule con cigli

Filamenti intermedi ⇒ partecipano alle giunzioni (es., cheratina ⇒ equidistribuiti)

Filamenti di actina ⇒ parte apicale

Le cellule sono connesse tra loro mediante apparati di giunzione

Cellule polarizzate ⇒ gli organelli sono disposti in modo asimmetrico per svolgere meglio le proprie funzioni:

Microvilli ⇒ posizione apicale

Nucleo ⇒ posizione centro-basale

Golgi ⇒ sopra il nucleo

Vacuoli per secrezione ⇒ posizione apicale

Mitocondri ⇒ sparsi ovunque

Nelle cellule epiteliali a funzione secretoria ⇒ vacuoli per esocitosi nella parte apicale

Parte apicale-laterale ⇒ giunzioni occludenti che rendono impermeabile l'epitelio alle sostanze provenienti dal lume e che impediscono la libera diffusione delle proteine di membrana tra la parte apicale e quella baso-laterale.

Parte laterale ⇒ giunzioni aderenti legano le cellule
giunzioni comunicanti per la comunicazione e lo scambio di piccole molecole

Epitelio semplice

Tutte le cellule poggiano sulla membrana basale.

Epitelio semplice ⇒ le cellule epiteliali possono avere varie forme:

Epitelio pavimentoso

Epitelio cubico

Epitelio cilindrico

Epitelio pavimentoso ⇒ cellule appiattite che poggiano tutte su membrana basale. Sono strettamente connesse da interdigitazioni.

Il nucleo sembra quasi sporgere.

E' un epitelio abbastanza rappresentato nell'organismo.

Funzione ⇒ passaggio gas e piccoli metaboliti

Costituisce la parte più interna del vaso (verso il lume) (cellule endoteliali).

Di tipo continuo o fenestrato.

Localizzazione ⇒ vasi, alveoli polmonari (qui talvolta perdono il nucleo), cavità interne (pleura, pericardio, peritoneo)

Epitelio cubico ⇒ è scarsamente rappresentato.

Localizzazione ⇒ ghiandole tiroidee, dotti escretori (g. esocrine), tubuli renali

Dotti collettori del rene ⇒ epitelio cubico

Il nucleo è centrale

L'epitelio cubico è presente anche nei dotti escretori delle ghiandole esocrine.

Man mano che i dotti aumentano di diametro, l'epitelio diventa cilindrico e poi anche pseudostratificato.

Epitelio cilindrico semplice ⇒ è molto rappresentato.

Si sviluppa soprattutto in altezza.

Caratteristiche morfologiche diverse, a seconda delle funzioni svolte.

Localizzazione ⇒ stomaco, intestino, piccoli bronchi, utero, tube uterine.

Nello stomaco ⇒ cellule tutte uguali:

- Cellule epiteliali cilindriche (producono muco per la protezione dal pH acido)

Nella porzione apicale sono presenti delle vescicole contenenti il muco da secernere.

Nell'intestino ⇒ due tipi di cellule:

- Cellule caliciformi mucipare ⇒ secernono muco per protezione
- Cellule epiteliali cilindriche ⇒ assorbimento (hanno microvilli)

Nei piccoli bronchi ⇒ due tipi di cellule:

- Cellule caliciformi mucipare ⇒ secernono muco
- Cellule epiteliali cilindriche ⇒ assorbimento (hanno ciglia vibratili)

Epitelio pseudostratificato (o pluriseriato, o “a più file di nuclei”)

Per molto tempo è stato ritenuto un epitelio composto, ma non è così, perché *tutte* le cellule poggiano sulla membrana basale (alcune di più, altre di meno). Le cellule non sono sovrapposte, come sarebbero in un epitelio composto.

I nuclei sono posti ad altezze diverse.

Le cellule che non raggiungono la superficie libera sono cellule staminali: possono entrare in mitosi e sostituire le cellule che vengono a contatto con la superficie libera, oppure rimanere staminali. Nell'intestino e nello stomaco c'è uno strato di cellule apposite (cripte di Lieberkühn).

È presente nelle alte vie respiratorie (mucosa nasale).

Le ciglia vibratili sono costituite da microtubuli, non da filamenti di actina come i microvilli.

Delaminazione ⇒ si vede il preparato istologico non in sezione, ma dall'alto. Così si possono vedere i bordi delle cellule epiteliali di uno strato di epitelio.

Periciti ⇒ cellule di derivazione mesenchimale che circondano le cellule endoteliali che formano i capillari.

Capillari continui

Capillari fenestrati

Alte vie respiratorie ⇒ epitelio pseudostratificato

... ⇒ epitelio cilindrico

... ⇒ epitelio cubico

Alveoli ⇒ epitelio pavimentoso semplice

Alveoli polmonari ⇒ 3 tipi di cellule:

1. Pneumociti di I tipo. Hanno un citoplasma sottilissimo che circonda l'alveolo. Sono schiacciati. Il nucleo è sporgente. Sono pochi, ma hanno superfici enormi. Ci sono capillari vicinissimi agli alveoli. Tra il lume dell'alveolo e il capillare (cellule endoteliali) c'è una sottilissima membrana basale.

2. Pneumociti di II tipo. Sono cellule di riserva: possono entrare in mitosi e diventare pneumociti di I tipo. Producono surfactante per impedire il collasso dell'alveolo stesso.
3. Macrofagi. Hanno funzione di asporto detriti, microbi, batteri, cellule morte, ecc.

Stomaco

Nello stomaco ⇒ epitelio cilindrico semplice con funzione secernente-protettiva: cellule secernono muco per proteggere l'organo dagli enzimi digestivi.

Nella porzione apicale ci sono delle inflessioni ⇒ fossette gastriche, al di sotto delle quali si aprono ghiandole gastriche.

Nello stomaco viene assorbito solo l'alcol. Tutti gli altri nutrienti vengono assorbiti nell'intestino.

Le cellule che secernono muco hanno una scarsissima affinità per i coloranti tradizionali, perciò si utilizza la colorazione PAS (vedi inizio).

Esofago ⇒ epitelio pavimentoso composto

Stomaco ⇒ epitelio cilindrico semplice

Nel cardias si nota un passaggio brusco tra i due epiteli.

Cellule mucipare ⇒ scarsa affinità per i coloranti normali. Il citoplasma risulta quasi trasparente. Si usano colorazioni particolari (es., PAS).

Intestino

- Epitelio cilindrico semplice ⇒ assorbimento
- Cellule caliciformi mucipare ⇒ secrezione-protezione

Nella mucosa intestinale sono presenti delle estensioni digitiformi.

Alla base dei villi ⇒ Paneth cells ⇒ producono lisozima, che mantiene sterile
l'ambiente
⇒ Cellule rigenerative ⇒ entrano in mitosi e vengono spinte verso
l'alto, nella porzione basale

Nella parte baso-laterale, le cellule sono più separate, per far passare il liquido interstiziale.

Sotto i villi si trovano:

Mucosa

Sottomucosa

Cellule muscolari circolari

Cellule muscolari longitudinali

Tonaca sierosa

Con ematossilina-eosina, alcune cellule si colorano (cellule assorbenti), altre restano trasparenti (cellule calciformi mucipare). Con la PAS avviene il contrario.

Villina e fimbrina \Rightarrow tengono a registro i filamenti di actina

Villina \Rightarrow presente esclusivamente nei microvilli

Miosina I \Rightarrow collega i filamenti di actina con la membrana citoplasmatica del microvillo

Proteina simil-spettrina \Rightarrow collega i filamenti di actina alla membrana alla base del microvillo

Giunzioni

Le cellule epiteliali sono a stretto contatto tra loro. Agiscono da barriera tra interno ed esterno (intestino, stomaco, ...).

Giunzioni occludenti o strette o tight \Rightarrow parte apicale-laterale

Sono formate da file di proteine di membrana che decorrono tutto attorno alla cellula, per legarsi alle loro analoghe sulla cellula contigua, in modo da sigillare gli spazi tra le cellule.

Si dispongono a file serpiginose sigillanti.

Funzioni:

1. Svolgono un ruolo chiave nel mantenimento della polarità cellulare, impedendo la libera diffusione laterale di proteine di membrana, tra il dominio apicale e baso-laterale.
2. Rendono il tessuto epiteliale impermeabile alle molecole idrosolubili, impedendo la diffusione retrograda tra cellula e cellula, tra il lume e il tessuto connettivo sottostante.

Sono Ca^{2+} -dipendenti.

Sono dinamiche, non statiche: variano di numero, si spostano, ecc. Di solito aumentano, quando la cellula è in attività.

Le file sigillanti sono poche quando la cellula è a riposo, tante quando essa è in attività.

Occludina/cingolina \Rightarrow ogni subunità ha un diametro di 3-4 nm.

Localizzazione:

Tutte le cellule epiteliali, ma soprattutto enterociti e cellule delle vie urinarie (vescica \Rightarrow per non far uscire i cataboliti, potenzialmente tossici).

Sono presenti solo nella zona apicale delle cellule epiteliali.

Giunzioni comunicanti o serrate o gap o nexus \Rightarrow parte laterale

Delle coppie di cilindri cavi (*connessoni*) del diametro di alcuni nm si giustappongono tra cellule contigue, distanti 2-4 nm. Ogni connessione è costituito da sei subunità, dette *connessine* (\sim 230 AA, pM = 30 kD).

Consentono il passaggio tra cellule contigue di piccoli metaboliti idrosolubili ($<$ 1500 D): ioni, nucleotidi, cAMP (\Rightarrow secondo messaggero per comunicare stimoli).

Ad es., gli osteociti dispongono di estroflessioni con cui attraversare i canalicoli per comunicare tra loro e scambiare piccole sostanze nutritive e messaggeri.

Si trovano in molti tessuti, mentre le giunzioni occludenti sono tipiche del tessuto epiteliale.

Sono le prime giunzioni che si formano nella fase di sviluppo (già nell'embrione formato da 8 blastomeri (= cellule)). In seguito si trovano in moltissime cellule.

Nelle cellule tumorali non si trovano giunzioni comunicanti.

Le giunzioni comunicanti possono chiudersi se la $[Ca^{2+}]$ è troppo alta in una delle cellule. Ciò può avvenire se la membrana di una delle due cellule si danneggia ed entra perciò Ca^{2+} extracellulare (fuori della cellula, il Ca^{2+} è molto più concentrato).

Quando la calmodulina lega 2-3 (max 4) Ca^{2+} , cambia la sua conformazione e chiude la giunzione comunicante.

Cellule muscolari scheletriche \Rightarrow no giunzioni comunicanti, perché ogni cellula deve poter contrarsi autonomamente, indipendentemente dalle altre. Ogni cellula è controllata da un neurone. Sono un sincizio fisiologico: sono cellule polinucleate, derivate dalla fusione di più cellule.

Cellule muscolari lisce e cardiache \Rightarrow molte giunzioni comunicanti. Sono un sincizio funzionale: sono cellule separate morfologicamente, ma unite funzionalmente (si devono contrarre in modo sincrono).

Giunzioni aderenti (giunzioni a cintura) \Rightarrow parte laterale

Si dividono in:

- Giunzioni aderenti a cintura (o a fascia)
- Desmosomi (o giuntura aderente a bottone)
- Emidesmosomi

In tutti e tre i tipi di giunzioni non basta la presenza di proteine transmembrana: servono anche filamenti del citoscheletro, se no le cellule si staccano. I filamenti del citoscheletro distribuiscono le tensioni.

Ogni giunzione aderente è costituita da tre parti:

1. Proteine transmembrana di collegamento (*caderine* o *integrine*)
2. Proteine citoplasmatiche di connessione intracellulare (*catenine*)
3. Proteine del citoscheletro:
 - Actina \Rightarrow giunzioni aderenti a cintura
 - Filamenti intermedi \Rightarrow desmosomi ed emidesmosomi

Danno consistenza meccanica alle file di cellule.

Le giunzioni aderenti permettono a gruppi di cellule di funzionare come robuste unità strutturali per la presenza del citoscheletro.

Sono quindi presenti soprattutto in tessuti sottoposti a forti sforzi meccanici (muscolo cardiaco) e negli epitelii esposti (epidermide).

Legame omofilico \Rightarrow nelle giunzioni aderenti. E' mediato da caderine (Ca^{2+} dipendenti).

Legame eterofilico \Rightarrow è mediato da integrine (Ca^{2+} dipendenti).

Legame sia omofilico che eterofilico \Rightarrow mediato anche da N-Cam (no giunzioni) (Ca^{2+} indipendenti).

Caderina \Rightarrow proteina transmembrana che si protende nello spazio extracellulare.

pM = 110-115 kD

Si collegano tramite ioni Ca^{2+} (sono Ca^{2+} dipendenti).

All'interno della cellula si collegano al citoscheletro tramite proteine diverse:

- all'actina \Rightarrow catenine
- ai filamenti intermedi \Rightarrow desmoplachine

Compiono legami omofilici (si legano sempre e solo tra loro).

La rete di actina connessa alle proteine di membrana della giunzione aderente è contrattile: può far cambiare la forma ad uno strato epiteliale (es., neuroectoderma ⇒ tubo neurale). Queste contrazioni della rete di actina avvengono soprattutto durante lo sviluppo embrionale.

Desmosomi (giunzione a bottone) ⇒ parte laterale

Sono costituiti da filamenti intermedi. Essi variano da tessuto a tessuto. Saldano due cellule tra loro, ancorando i filamenti intermedi di una cellula con quelli dell'altra.

Piastra ⇒ desmoplachine (240, 210), placoglobine, desmoyorina (680), banda 6, desmocalline.

Proteine transmembrana ⇒ desmogleine (150, 120, 110) ⇒ sono Ca^{2+} sensibili e fanno parte della famiglia delle caderine.

Citoscheletro ⇒ cheratine (epiteli), vimentina, desmina (muscolo) ⇒ fanno parte della famiglia dei filamenti intermedi.

E' fondamentale la connessione della piastra associata alle proteine transmembrana col citoscheletro: le cellule, altrimenti, si staccerebbero subito.

Nei desmosomi, i filamenti intermedi sono presenti in tutta la cellula.

Nelle giunzioni aderenti a cintura, invece, i filamenti di actina sono presenti nella parte apicale.

Emidesmosomi ⇒ parte basale

Ancorano la cellula alla membrana basale.

La membrana basale è costituita da glicoproteine (laminina), collagene IV e proteoglicani (perlecano), e quindi non può fornire filamenti intermedi all'emidesmosoma, che perciò è detto tale.

I collegamenti avvengono per mezzo di proteine transmembrana dette *integrine*, che si collegano alla laminina e al collagene IV.

Gli emidesmosomi ancorano i filamenti intermedi di una cellula alla membrana basale.

La proteina più comune costituente l'emidesmosoma è la desmoplachina.

Desmosomi e giunzioni aderenti a cintura ⇒ caderine

Emidesmosomi ⇒ integrine

Epitelio composto

E' un epitelio composto da più strati di cellule.

Si classifica distinguendo lo strato di cellule più alto dell'epitelio.

Può essere:

- pavimentoso
- cilindrico
- cubico
- di transizione o a forma variabile ⇒ vescica (cambia forma, contraendosi e rilassandosi)

N. B. = Solo le cellule a contatto con la membrana basale possono entrare in mitosi: una cellula sale e cambia caratteristiche morfologiche, l'altra rimane là come cellula staminale.

Epitelio pavimentoso composto

E' il più rappresentato tra gli epiteli composti.

Localizzazioni: bocca, esofago, epidermide, ano, vagina.

Epitelio pavimentoso composto dell'epidermide ⇒ caso particolare

E' cheratinizzato. A differenza degli altri tipi di epiteli pavimentosi composti, le cellule superficiali sono morte, perché il nucleo e gli altri organelli sono degenerati in seguito all'ipertrofia dei filamenti intermedi (cheratina). Le cellule superficiali si staccano a scaglie, si squamano.

Epitelio cubico composto ed epitelio cilindrico composto

Sono poco rappresentati.

Localizzazione: dotti escretori delle ghiandole.

Consistono di 2 o 3 strati di cellule (pochi, rispetto al pavimentoso).

Il nucleo è posto al centro della cellula.

Epitelio di transizione composto

Localizzazione: vie urinarie (vescica).

Cellule cupoliformi molto grosse: permettono notevole estensione; talvolta possono essere binucleate.

È più alto quando la vescica è rilassata, più basso quando essa è contratta.

Hanno delle vesciolette che servono ad ampliare la membrana quando la vescica si contrae (⇒ esocitosi); quando la vescica si rilassa, il processo è inverso (⇒ endocitosi).

Cardias

Separa l'esofago dallo stomaco.

Esofago ⇒ epitelio pavimentoso composto

Stomaco ⇒ epitelio cilindrico semplice

Le cellule epiteliali dell'esofago a contatto con la membrana basale presentano molti emidesmosomi di ancoraggio.

Non è vascolarizzato ⇒ i nutrienti arrivano per diffusione

Le cellule più lontane dalla membrana basale sono meno vitali, perché sono raggiunte da meno nutrienti.

Sotto la membrana basale, ci sono delle ghiandole secretrici e dei dotti escretori.

Epidermide

Derma + tessuto epiteliale ⇒ cute

Spessore variabile (100 µm - 1,5 mm) ⇒ maggiore nelle zone più a contatto col mondo esterno (es., polpastrelli).

E' composta da vari tipi di cellule:

- cheratinociti (cell. epiteliali) \Rightarrow derivano dall'ectoderma
- melanociti \Rightarrow protezione dai raggi UV \Rightarrow secernono melanina \Rightarrow derivano dalla cresta neurale
- cellule di Langerhans \Rightarrow "sentinelle" del sistema immunitario \Rightarrow derivano dai monociti
- cellule di Merkel \Rightarrow funzioni sensitive

Le cellule epiteliali appaiono tutte simili se colorate con ematossilina-eosina: ci vogliono colorazioni specifiche.

Cheratinociti

Sono a contatto col derma.

Hanno molte invaginazioni, per aumentare la superficie di connessione col derma \Rightarrow maggiore assunzione di nutrimento.

Cellule \Rightarrow forma cubico-cilindrica alla base; appiattita in superficie.

In superficie le cellule vengono via a scaglie, perché sono morte, in quanto sono invase di filamenti di cheratina.

Le cellule hanno una vita media di un mese (tempo impiegato da una cellula per migrare dallo strato basale a quello corneo).

Ci sono vari strati di cellule:

1. strato basale
2. strato di Malpighi o spinoso
3. strato granuloso
4. strato lucido
5. strato corneo

Lo spessore varia da 100 μ m a 1,5 mm.

Strato basale

Contiene cellule staminali

Cellule di forma cubico-cilindrica

Ci sono pochi filamenti di cheratina che concorrono a formare emidesmosomi (\Leftrightarrow ancoraggio con membrana basale) e desmosomi (\Rightarrow ancoraggio con altre cellule).

Le cellule contengono granuli di melanina (*melanosomi*: 200-700 nm). Essi sono prodotti dai melanociti, ma poi sono inviati ai cheratinociti.

Strato spinoso

Le cellule contengono *melanosomi* e *cheratinosomi* (100-300 nm \Rightarrow più piccoli dei melanociti; contengono lipidi, fosfolipidi e proteine: i lipidi rendono impermeabile la pelle).

Ci sono molti desmosomi per l'ancoraggio con altre cellule.

E' presente una proteina chiamata *involucrina*: essa rende più rigida la membrana cellulare.

La direzione delle lamelle dei melanosomi è perpendicolare all'asse maggiore dei granuli, mentre quella delle lamelle dei cheratinosomi è parallela.

Strato granuloso

Le cellule contengono molti filamenti di cheratina che si associano in granuli di *cherato-ialina* (\Rightarrow 3-5 μ m). Essi contengono cheratina (molto solforilata) e prefilaggrina (basica \Rightarrow istidina).

La *loricrina* rende più rigida e resistente la membrana cellulare (contengono molta glicina e serina).

Strato lucido

Non si colora.

E' presente solo negli epiteli più spessi (es., polpastrelli).

Strato corneo

E' costituito da corneociti: cellule completamente occupate da filamenti di cheratina: sono morte e si desquamano. Gli organelli e il nucleo sono stati distrutti dagli enzimi secreti dai lisosomi.

Addome \Rightarrow piccolo strato corneo

Epidermide \Rightarrow grande strato corneo

Melanociti

Sono collocati nello strato basale.

Derivano dalla cresta neurale.

Compiono scarse mitosi.

Presentano molte estensioni digitiformi che penetrano negli interstizi tra le altre cellule.

Non sono presenti desmosomi per l'ancoraggio a cheratinociti, né filamenti di cheratina.

Raggi UV e un ormone ipofisario stimolano i melanociti a estendere i prolungamenti e a secernere melanina (tramite melanosomi).

Melanina ⇒ è derivata dalla tirosina, grazie all'azione della tirosinasi (tirosina ⇒ diidrossifenilalanina ⇒ dopachinone ⇒ melanina).

Pigmenta l'epidermide del nostro corpo per proteggerla dall'irradiazione solare (⇒ mutazioni DNA).

Varia da razza a razza: la razza nera ha melanosomi più grossi e con più melanina; ci sono vari tipi di melanina nella razza caucasica (feo-melanina (per i rossi), eu-melanina (per i biondi), ecc.). Il numero di melanociti non varia da razza a razza.

Melanosomi ⇒ prodotti dai melanociti e poi spediti ai cheratinociti. Sono sferici appena prodotti nel Golgi; poi diventano di forma allungata.

La spedizione ai cheratinociti avviene tramite i prolungamenti.

Cellule di Langerhans

Si trovano nello strato spinoso.

Hanno forma a colomba.

Derivano dai monociti del sangue ⇒ hanno funzione di sentinella: dicono se è arrivata un'infezione.

Hanno granuli di forma a racchetta ⇒ funzione ignota

Cellule di Merkel

Sono poste tra lo strato basale e lo strato spinoso.

Presentano un nucleo lobato e molti prolungamenti ⇒ tramite desmosomi si collegano ai cheratinociti (sono le uniche cellule a farlo).

Sono a contatto con le terminazioni nervose ⇒ funzione sensoriale

Sono presenti soprattutto sui polpastrelli ⇒ funzione sensoriale

Epidermide ⇒ non è vascolarizzata

Derma e ipoderma ⇒ molto vascolarizzati (⇒ regolano la temperatura corporea)

Cellule del derma ⇒ fibroblasti, mastociti, macrofagi, globuli bianchi

Funzioni epidermide:

- protezione da danni meccanici, fisici, chimici, termici, disidratazione, raggi UV, penetrazione batteri;
- regolazione temperatura corporea;
- sintesi vit D;
- funzione sensoriale.

Epitelio di rivestimento delle vie urinarie o di transizione o a forma variabile

Cellule cupoliformi \Rightarrow hanno delle riserve di membrana per contrarsi (vescicole) e molte giunzioni occludenti per non far penetrare sostanze di rifiuto (tossiche) nel connettivo sottostante.

Epitelio ghiandolare

Ghiandole \Rightarrow funzione secretoria; derivano dal tessuto epiteliale.

Due tipi di ghiandole:

- esocrine \Rightarrow collegate alla superficie esterna del corpo o a cavità interne, tramite dotti escretori (g. sudoripare, sebacee e gastriche; pancreas).
- endocrine \Rightarrow no dotti escretori, perché perdono contatti col tessuto epiteliale da cui originano. Sono nutrite dal sangue; producono ormoni e li secernono nel sangue. Gli ormoni arrivano a tutte le cellule dell'organismo, tramite il torrente circolatorio e si legano solo a quelle che hanno recettori appropriato.

Le ghiandole prendono origine da alcune cellule epiteliali.

Cellule caliciformi mucipare \Rightarrow restano nell'epitelio

Altre ghiandole \Rightarrow migrano più sotto all'epitelio (nel connettivo)

Le ghiandole esocrine rimangono connesse al tessuto epiteliale di origine.

Le ghiandole endocrine perdono la connessione col tessuto epiteliale di origine; le cellule si anastomizzano e sono strettamente connesse ai capillari (fenestrati, per permettere uno scambio più efficace con le ghiandole endocrine).

Ghiandola endocrina \Rightarrow cordoni di cellule rivestite da membrana basale e connettivo

Ghiandola esocrina:

- adenomero \Rightarrow zona di secrezione;
- dotto escretore \Rightarrow fa passare i prodotti dell'adenomero fino alla superficie.

Ghiandole esocrine \Rightarrow scambi unidirezionali coi vasi sanguigni (vaso \Rightarrow ghiandola)

Ghiandole endocrine \Rightarrow scambi bidirezionali coi vasi sanguigni

Stroma ghiandolare \Rightarrow connettivo che circonda la ghiandola e porta dei vasi per la comunicazione e lo scambio di metaboliti.

Parenchima \Rightarrow porzione secernente (\Rightarrow g. endocrine) o dotto escretore (\Rightarrow g. esocrine).

Ghiandole

Sono organi deputati alla secrezione.

Possono essere:

- endocrine
- esocrine
- miste \Rightarrow pancreas

Ghiandole endocrine \Rightarrow no classificazione (tutte diverse)

Ghiandole esocrine

N. cellule:

- unicellulari \Rightarrow cellule caliciformi mucipare
- pluricellulari

Forma adenomero:

- tubulari \Rightarrow stomaco
- acinose \Rightarrow pancreas esocrino
- alveolari \Rightarrow ghiandola mammaria

Rapporto dotto/adenomero:

- semplici \Rightarrow animali meno evoluti; "a gomito": sudoripare
- ramificate \Rightarrow le più comuni nell'uomo
- composte \Rightarrow più dotti escretori (es., ghiandola mammaria)

Modalità di secrezione:

- merocrine
- apocrine
- olochrine

merocrine ⇒ secrezione (glico)proteine (g. sudoripare, pancreas); con la secrezione non si modifica la cellula

apocrine ⇒ secrezione di lipidi e proteine (g. mammarie); c'è un accumulo di materiale nella porzione apicale della cellula, precedente alla secrezione ⇒ esocitosi di vescicole ⇒ con la secrezione diminuiscono le dimensioni della cellula.

olocrine ⇒ secrezione di lipidi (g. sebacee); accumulo di lipidi finché ⇒ esplosione e liberazione di lipidi. Nuove cellule vengono prodotte da piccole cellule staminali attaccate e schiacciate sulla membrana basale.

Localizzazione:

- intraepiteliali
- extraepiteliali
 - intraparietali
 - extraparietali

intraepiteliali ⇒ cellule caliciformi mucipare, epiteli di rivestimento dello stomaco (⇒ tutte le cellule secernono muco)

extraepiteliali ⇒ tutte le altre ghiandole esocrine

intraparietali/extraparietali ⇒ riferito all'organo da cui originano

Pancreas ⇒ è extraparietale, perché è esterno all'organo a cui è collegato.

Intraparietali ⇒ stanno nella parete dell'organo (alcune stanno addirittura nel tessuto epiteliale)

Tipo di secreto:

- sierose
- mucose
- miste

Mucose ⇒ vacuoli pieni di muco (glicoproteine e proteoglicani) ⇒ scarsa affinità per coloranti normali. Nucleo appiattito nella parte basale. Es., cellule caliciformi mucipare. Scarsa affinità per colorazioni normali (si usa la PAS).

Sierose ⇒ secrezione di vescicole contenenti proteine ⇒ escocitosi. Sono cellule basofile (tanto RER). Nucleo tondo in posizione centrale. Sono meglio caratterizzate delle ghiandole a secrezione mucosa. Es., pancreas.

Secrezione sierosa ⇒ parotidi (ghiandole salivari) e pancreas

La maggior parte delle ghiandole è a secrezione mista: ci sono adenomeri a secrezione sierosa, adenomeri a secrezione mucosa e adenomeri a secrezione mista.

Adenomeri a secrezione mista ⇒ porzione centrale a secrezione mucosa, porzione corticale a secrezione sierosa (*semilune del Giannuzzi*).

Intorno ad alcuni adenomeri (es., ghiandole sudoripare), ci sono delle cellule mioepiteliali: sono appiattite e a forma stellata.

Sono connesse tra loro da giunzioni comunicanti e da desmosomi.

Contengono filamenti di actina e miosina \Rightarrow possono contrarsi per favorire la fuoriuscita del secreto attraverso il dotto escretore.

Sono presenti anche filamenti intermedi di cheratina, giunzioni occludenti e desmosomi \Rightarrow sono cellule di derivazione epiteliale, piuttosto che muscolare.

Ghiandole tubulari semplici dello stomaco

Fossette gastriche che si estendono in profondità \Rightarrow ghiandole gastriche \Rightarrow sono ghiandole tubulari semplici.

Le cellule di rivestimento vivono 3-5 giorni.

Cellule epiteliali normali \Rightarrow secernono muco

Cellule epiteliali staminali \Rightarrow rimpiazzano le cellule (muoiono ogni pochi giorni)

Cellule zimogeniche o principali \Rightarrow simili a cellule a secrezione sierosa (\Rightarrow proteine) \Rightarrow secernono pepsinogeno (proenzima a funzione digestiva \Rightarrow viene attivato, diventando pepsina)

Cellule parietali \Rightarrow liberano HCl (in realtà pompano nel lume dello stomaco H^+ , che si associa a Cl^-), che mantiene basso il pH, per permettere l'attivazione del pepsinogeno in pepsina

Cellule argentaffini o argirofile \Rightarrow producono sostanze (es., gastrine) che non sono riversate nelle ghiandole gastriche (esocrine), ma indirizzate verso cellule vicine o nei capillari sottostanti: sono perciò simili a ghiandole endocrine. Sono dette *ghiandole paracrine*: le sostanze secrete vanno a influenzare le cellule vicine \Rightarrow fanno aumentare la secrezione di HCl da parte delle cellule parietali.

Ghiandole sudoripare e sebacee

Ghiandola sudoripara ⇒ ghiandola esocrina semplice a gomito

Gli adenomeri sono collocati nel derma e nell'ipoderma.

Dotto escretore ⇒ epitelio cubico-cilindrico composto da due strati

Adenomero ⇒ epitelio cubico-cilindrico a uno strato; cellule simili tra loro:

- cellule mioepiteliali ⇒ si contraggono per aiutare i secreti a fuoriuscire
- cellule chiare ⇒ pompano Na^+ nel lume; esso richiama acqua, sali e glicoproteine
- cellule scure ⇒ producono poche glicoproteine che si disperdono

Ghiandole sudoripare apocrine ⇒ ascelle e genitali

Ghiandole sudoripare merocrine ⇒ resto della pelle

Ghiandole sebacee

Sono sempre associate a un bulbo pilifero.

Sono olocrine ⇒ secernono lipidi dopo essere degenerate (esplodono)

I lipidi si distribuiscono sulla pelle e la rendono impermeabile (come i cheratinociti hanno granuli ricchi di lipidi, per assolvere la stessa funzione).

Adenomero ⇒ più strati di cellule

Nello strato basale sono presenti cellule staminali che rimpiazzano le cellule sovrastanti.

Ghiandole endocrine

Organi di sintesi e secrezione di ormoni che influenzano cellule situate a distanza (organi bersaglio).

Manca sempre il dotto escretore e il prodotto di secrezione passa direttamente nel sangue.

Ormoni ⇒ possono essere liberati appena sono sintetizzati (ghiandole surrenali: ormoni steroidei, di natura lipidica); o possono essere immagazzinati nelle cellule e poi liberati per esocitosi (isolotti di Langerhans: insulina e glucagone); oppure il prodotto può venire circoscritto nella cavità della ghiandola (tiroide).

Le ghiandole endocrine non si prestano ad una semplice classificazione.

- Ghiandole a cordoni solidi (irregolari, a fasci, a glomeruli);
- Ghiandole a struttura follicolare (⇒ tiroide).

Sono sempre presenti:

- Membrana basale
- Tessuto connettivo interstiziale (stroma)
- Ampi vasi capillari (sinusoidi), talvolta fenestrati

Ghiandole endocrine ⇒ scambi bidirezionali coi vasi

Ghiandole esocrine ⇒ scambi unidirezionali coi vasi

Sistema endocrino diffuso ⇒ lungo il tratto digestivo e respiratorio sono sparse delle cellule endocrine. Queste cellule (dette “argentaaffini”, perché si colorano con sali d’argento), che fanno parte del sistema endocrino diffuso, elaborano ormoni paracrini (⇒ influenzano cellule situate nelle vicinanze; non sono riversati nel sangue).

Ghiandole endocrine:

- Tiroide
- Pancreas (secrezione mista: endocrina + esocrina)
- Surrenali
- Ipofisi (composta da adenoipofisi (deriva dall’ectoderma) e da neuroipofisi (deriva dal neuroectoderma))

Tiroide

Presente nella porzione anteriore del collo

Pesa 25-40 g

Composta da due porzioni laterali collegate da un istmo

Struttura follicolare

Rivestita da due capsule di connettivo ⇒ il connettivo passa anche nell’interno e determina molti follicoli

Follicoli:

Diametro 0,02-1 mm

Composti da cellule di forma cubica, cubico-cilindrica; hanno il RER alla base, il nucleo è tondo e grande, ci sono vacuoli contenenti ormoni in forma inattiva.

Le cellule del follicolo sono dette cellule follicolari.

Contengono colloide (appare rosa, in ematossilina-eosina)

Rivestiti da membrana basale, vasi, connettivo

Gli ormoni inattivi (tireoglobulina) vengono secreti nel lume del follicolo e poi attivati (tri- e tetra-iodotironina) e inviati nel torrente circolatorio: l'attivazione consiste nel riassorbimento dell'ormone inattivo e l'asportazione di una parte dell'ormone ad opera dei lisosomi.

Ormoni prodotti dalla tiroide:

- Tiroxina
- Triiodotironina

Essi regolano il metabolismo basale di tutte le cellule.

Tra un follicolo e l'altro ci sono cellule para-follicolari, che producono calcitonina. Essa inibisce gli osteoclasti e favorisce la calcificazione dell'osso. È antagonista del paratormone, che favorisce il rilascio del Ca^{2+} dall'osso. Le cellule para-follicolari talvolta rivestono anche il follicolo, ma secernono sempre nel torrente circolatorio, mai nella cavità del follicolo, come invece le cellule follicolari.

Pancreas

Lungo 20-25 cm

Pesa 100-150 g

È una grossa ghiandola retroperitoneale situata in corrispondenza della parete posteriore della cavità addominale dietro lo stomaco. È rivestita da una capsula sottile di connettivo, che penetra nel pancreas e divide l'organo in lobi, lobuli, lobuli microscopici e infine adenomeri (porzione secernente).

È composta da tre parti:

1. Testa
2. Corpo
3. Coda

Testa ⇒ contenuta nella curvatura del duodeno

Corpo e coda ⇒ decorrono trasversalmente fino alla milza

Pancreatite acuta ⇒ la porzione esocrina del pancreas produce molti enzimi litici (200 g al giorno), che sono in questa malattia secreti nel pancreas, che viene eroso.

Secrezione:

- 98% esocrina \Rightarrow enzimi litici e liquido alcalinizzante (per rendere neutro il pH, altrimenti abbassato dagli enzimi litici)
- 2% endocrina \Rightarrow isolotti di Langerhans (~ 1 milione) producono insulina e glucagone

Il tessuto connettivo che penetra nel pancreas contiene dotti escretori (secrezione esocrina) e vasi (secrezione endocrina) per l'invio dei prodotti secreti.

liquido alcalinizzante \Rightarrow prodotto dalle cellule centroacinose
enzimi \Rightarrow prodotti dalle cellule acinose

colecistochinina \Rightarrow stimola cellule acinose
secretina \Rightarrow stimola cellule centroacinose

Isolotti di langerhans \Rightarrow derivano per gemmazione dai dotti escretori.
Sono composti per il 70% da cellule β (\Rightarrow secernono insulina) e per il restante 30% da cellule α (\Rightarrow secernono glucagone) e cellule δ (\Rightarrow secernono somatostatina e polipeptide pancreatico).

Insulina \Rightarrow stimola l'*assorbimento* del glucosio
Glucagone \Rightarrow stimola la *liberazione* del glucosio

