

## L'APPARATO DIGERENTE

L' apparato digerente consiste in un canale cui sono annesse alcune ghiandole: le salivari maggiori, il fegato e il pancreas.

la prima porzione è definita anche segmento di transito, presenta una superficie liscia, che deve essere lubrificata da ghiandole che producono muco per ridurre gli attriti. Il materiale alimentare viene assunto a livello della bocca, con la masticazione si costituisce il bolo alimentare che passa nella faringe e nell'esofago, in cui l'apparato digerente assume quella configurazione a tubo che, ad eccezione dello stomaco e dei primi segmenti, lo caratterizza sino alla fine.

Il segmento di transito presenta quindi caratteristiche particolari dovute al fatto che il materiale alimentare vi soggiorna transitoriamente prima di raggiungere lo stomaco. Nello stomaco hanno inizio i processi digestivi, la digestione tuttavia inizia già a livello della cavità buccale ad opera dell'amilasi salivare (ptialina) contenuta nel segreto delle ghiandole salivari.

Nel segmento di transito avviene l'assunzione del cibo, la masticazione (preparativi per la digestione), la deglutizione, la progressione verso l'esofago, la fonazione e la respirazione. Il punto cruciale è dato dall'incrocio tra vie digestive e vie respiratorie: a livello della porzione terminale della faringe, l'aria inspirata imbocca le vie respiratorie: l'epiglottide deve essere sollevata. Una volta giunto nello stomaco, il bolo sosta per un periodo di tempo variabile da pochi secondi a molte ore.

Il tempo di permanenza nello stomaco può essere determinato tramite somministrazione di un mezzo di contrasto.

Lo stomaco digerisce in modo sommario le proteine, dando origine a grossi polipeptidi di vario peso molecolare. Anche l'amilasi salivare viene degradata in quanto non resiste alle condizioni presenti nell'ambiente gastrico.

Nell'intestino tenue viene completata la digestione di polipeptidi, polisaccaridi e grassi, grazie all'azione degli enzimi amilolitici, proteolitici e lipolitici del succo pancreatico, e della bile secreta dal fegato che però non contiene enzimi.

Inoltre nell'intestino tenue si compiono processi di assorbimento di aminoacidi, esosi e die prodotti di digestione dei grassi.

L'intestino tenue è provvisto di strutture specializzate per l'assorbimento (villi intestinali).

L'intestino crasso assorbe acqua e quindi concentra i residui non digeribili, ne assicura la progressione e l'eliminazione.

Il retto è la sede in cui si raccoglie il materiale fecale. E' provvisto di una struttura muscolare per l'espulsione del materiale fecale.

Riassumendo l'apparato digerente è formato dal canale alimentari e dagli annessi al canale alimentare (ghiandole salivari, fegato, pancreas). Il segmento di transiti è costituito da: bocca (vestibolo e cavità buccale), istmo delle fauci (tonsilla palatina e tonsilla linguale), faringe, esofago.

## FUNZIONI DEL SEGMENTO DI TRANSITO

- Assunzione del cibo
- Respirazione
- Masticazione e preparazione del bolo alla digestione. La saliva utilizzata a questo scopo,

proviene dalle ghiandole salivari maggiori, ma anche dalle ghiandole salivari minori o intramurali, che creano localmente condizioni diverse in base alla necessità (saliva sierosa nel vestibolo della bocca per evitare il ristagno di detriti, saliva mucosa a livello del palato duro per lubrificare una zona soggetta a forti attriti).

- Deglutizione e progressione del bolo
- Sede di sensibilità gustativa
- Sede di funzioni immunitarie (tonsille)

Per tutte queste ragioni l'apparato digerente si integra con il sistema osteoarticolare, muscolare, con le ghiandole annessse e con i vari tipi di mucosa.

La mucosa di rivestimento si trova in regioni sottoposte al minimo grado di attrito, quali la superficie interna di labbra e guance.

La mucosa masticatoria si dispone a rivestire quelle regioni della bocca che risultano sottoposte a notevole attrito durante l'assunzione del cibo, ma masticazione e la progressione del bolo.

La mucosa specializzata svolge funzioni specializzate. Si trova principalmente a rivestire il dorso della lingua, dove la presenza di papille conferisce alla mucosa stessa, riccamente innervata, la proprietà di ricevere stimoli tattili anche di minima intensità e stimoli specifici della sensibilità gustativa.

#### DIVISIONE

##### VESTIBOLO DELLA BOCCA

Il vestibolo della bocca è uno stretto solco delimitato anteriormente dalle labbra e guance, posteriormente dalle arcate gengivodentali. E' importante la presenza di saliva sierosa per detergere questi solchi ed evitare ristagno di detriti.

##### CAVITA' ORALE

La cavità orale è occupata quasi completamente dalla lingua. La lingua è un'organo estremamente mobile, svolge compiti essenziali nell'assunzione di cibo, nella formazione del bolo e nella deglutizione. Partecipa alla fonazione (emissione di un linguaggio articolato), ed è sede della sensibilità gustativa. Presenta un corredo muscolare di muscoli striati (movimenti volontari), divisi in muscoli intrinseci ed estrinseci, che garantiscono carattere di mobilità. La mucosa della lingua presenta caratteristiche diverse a seconda delle zone.

La mucosa del dorso è la superficie esposta ad attriti ed a sollecitazione a seguito della sua compressione contro il palato, quindi occorre una mucosa fortemente aderente al piano muscolare: epitelio di rivestimento, lamina propria, piano muscolare, assenza di muscularis mucosae e sottomucosa. Le regioni non sottoposte a sollecitazioni meccaniche ed attriti, sono caratterizzati da una mucosa poco aderente ai piani sottostanti ed alla presenza di una tonaca sottomucosa.

Viceversa ad di sotto della lingua abbiamo la presenza della sottomucosa e quindi la mucosa non aderisce in modo così forte al piano muscolare.

##### PALATO

A livello del palato duro abbiamo una mucosa fortemente aderente al piano osseo (mucosa masticatoria). Nel palato molle abbiamo una mucosa di rivestimento.

## ISTMO DELLE FAUCI

E' un breve segmento, le pareti laterali sono costituite dai due archi palatini, glossopalatino anteriormente, e faringopalatino posteriormente, tra cui si trova la tonsilla palatina, accolta nella fossa tonsillare. Il pavimento è costituito dalla mucosa della base della lingua, largamente occupata dalla tonsilla linguale.

## ANATOMIA

### MUCOSA DI RIVESTIMENTO

La mucosa di rivestimento è lassamente aderente ai piani sottostanti, sui quali può scivolare. E' presente uno strato da sottomucosa, caratteristica della superficie di labbra e guance. Le labbra sono organi mobili, delimitanti la rima buccale, servono per l'assunzione di cibo e la fonazione. Sono provviste di un corredo muscolare, vi si distinguono una superficie esterna cutanea, una superficie interna rivestita da mucosa, ed un margine libero o di transizione (bordo roseo o vermiciglio).

La cute è formata da epitelio pavimentoso cheratinizzato, nel maschio sono presenti peli e ghiandole sebacee.

Il bordo roseo è fornito di un epitelio pavimentoso stratificato molto spesso, privo di melanociti negli strati basale e spinoso. La lamina propria (derma) si solleva in papille assai alte che si approfondano nell'epitelio. Queste papille connettivali sono riccamente vascolarizzate: l'assenza di pigmento e la ricchezza del corredo vascolare determinano il caratteristico colore rosso. La superficie interna delle labbra presenta la mucosa di rivestimento (epitelio pavimentoso stratificato, con un modesto grado di cheratinizzazione, per la mancanza di forti attriti, la lamina propria provvista di lobuli ghiandolari a secrezione pura, piano muscolare costituito da muscoli intrinseci ed estrinseci).

### MUCOSA MASTICATORIA

La mucosa masticatoria si dispone a rivestire quelle regioni della bocca che sono sottoposte a notevole attrito durante l'assunzione del cibo, la masticazione e la formazione del bolo. Queste regioni corrispondono alla mucosa gengivale e al palato duro. Durante la masticazione si sviluppano forze notevoli (20/25 kg) e quindi occorre una mucosa estremamente compatta e robusta.

Caratteristiche: esteso rapporto epitelio di rivestimento-lamina propria, quindi la lamina propria si solleva in papille alte ed assai slanciate, la lamina propria è molto consistente e presenta numerose fibre collagene in uno strato di connettivo estremamente denso, notevole cheratinizzazione dell'epitelio di rivestimento. Quest'ultimo è del tipo pavimentoso stratificato, molto simile a quello dell'epidermide, ma non presenta uno strato corneo. Abbiamo così uno strato basale costituito da cellule proliferanti (elementi di rimpiazzo, avviene un turn over continuo).

Queste cellule si portano gradualmente verso gli strati più superficiali, nel contempo si differenziano e si trasformano (citomorfosi cornea dell'epidermide).

La mucosa masticatoria è costituita da: uno strato spinoso, strato granuloso (strato lucido nell'epidermide), strato cheratinizzato.

Queste cellule via via che procedono verso gli strati più superficiali, presentano un citoplasma in cui si accumulano fascetti di tonofilamenti che si associano a granuli cheratoialini. Il processo di cheratinizzazione è direttamente proporzionale al grado di attrito cui è sottopo-

sto l'epitelio.

## MUCOSA SPECIALIZZATA

Si trova principalmente a rivestire il dorso della lingua. Presenta particolari caratteristiche che conferiscono alla mucosa stessa la capacità di ricevere stimoli tattili anche di intensità minima, e stimoli specifici della sensibilità gustativa.

Si distinguono nella lingua un'apice, un corpo ed una radice posta dietro al V linguale.

In corrispondenza del dorso della lingua la mucosa presenta diversi tipi di papille. In genere le papille possono essere definite come rilievi di varia forma della lamina propria, sui quali si dispone seguendone il profilo l'epitelio.

Le papille vallate sono le più voluminose tra le papille della lingua. Sono disposte lungo il V linguale e sono costituite da un voluminoso rilievo connettivale cilindrico, l'epitelio si affonda intorno alla papilla, ne raggiunge la base e risale in questo modo tutto intorno alla papilla e viene a formarsi un profondo solco circolare detto vallo.

Le papille fungiformi sono rilievi ristretti alla base e rigonfiati alla loro estremità libera, assumono pertanto la forma di fungo o clava. Sono localizzate su tutto il dorso, ma sono più numerose all'apice e lungo i margini.

Le papille foliate si trovano sui margini subito al davanti del pilastro glossopalatino. Su tutta la superficie del dorso si trovano le papille filiformi o corolliformi, non contengono calici gustativi, e quindi non hanno funzione gustativa.

Le altre papille accolgono calici gustativi.

## INNERVAZIONE

L'innervazione sensitiva della lingua riguarda la sensibilità generale e la sensibilità gustativa specifica.

Alla sensibilità generale dei 2/3 anteriori della lingua provvede il nervo linguale, ramo del nervo mandibolare del trigemino. I calici gustativi presenti nei 2/3 anteriori della lingua sono innervati dalla corda del timpano, ramo intrapetroso del nervo faciale.

Il terzo posteriore della lingua è innervato dal nervo glossofaringeo (rami linguali), che rac coglie stimoli della sensibilità viscerale generale e della sensibilità specifica.

L'innervazione dei calici gustativi della faringe e dell'epiglottide è affidata al nervo vago.

Abbiamo nel complesso 10000 calici gustativi che si distribuiscono in prevalenza sul dorso della lingua.

## MECCANISMO DELLA PERCEZIONE GUSTATIVA

La struttura delle papille vallate è caratteristica in quanto i calici gustativi sono contenuti all'interno del vallo, quindi le sostanze sapide devono raggiungere il vallo, nel quale devono essere presenti condizioni di estrema fluidità: nel fondo del vallo si aprono i dotti escretori delle ghiandole gustative a secrezione sierosa, il cui secreto mantiene deterso il vallo permettendo così la stimolazione gustativa.

Le ghiandole sierose (di Ebner) occupano la regione del V linguale. Nell'uomo inoltre è stata dimostrata la presenza di cellule ciliate nel fondo del vallo, che si occupano di evitare fenomeni di ristagno del secreto di queste ghiandole. Infine le ghiandole gustative producono una glicoproteina del peso di 19kd, che viene legata attraverso appositi recettori sulla superficie delle cellule gustative. Questa glicoproteina rappresenta il vettore delle sostanze sa-

pide.

Le ghiandole gustative sono associate anche agli altri due tipi di papille che presentano calici gustativi.

Nell'uomo le papille foliate sono rudimentali (atrofiche), presentano una struttura simile alle altre papille, ma il connettivo, rivestito da epitelio, si solleva in estroflessioni più allungate ed appiattite.

I calici gustativi sono formazioni epiteliali, annidati nello spessore dell'epitelio pavimentoso stratificato che riveste i solchi delle papille vallate, foliate e fungiformi. I calici gustativi sono formati da cellule epiteliali, e si può riconoscere una base slargata che si trova in prossimità della lamina basale dell'epitelio, ed un'estremità apicale ristretta che giunge in prossimità della superficie libera dell'epitelio. In corrispondenza dell'apice del calice gustativo, gli elementi più appiattiti dell'epitelio delimitano un breve tragitto che viene chiamato canale gustativo. Questo si apre in superficie attraverso il poro gustativo esterno, mentre in profondità si mette in rapporto con la parte apicale del calice attraverso il poro gustativo interno. I calici gustativi sono costituiti da cellule gustative, cellule di supporto e cellule basali.

Le cellule gustative presentano all'estremo apicale lunghi villi, cui si attaccano le glicoproteine che rilevano la stimolazione gustativa. Tuttavia queste glicoproteine si attaccano anche sui lati di queste cellule, ed infatti la stimolazione gustativa può avvenire anche per via ematica. Alla base di queste cellule si trovano terminazioni nervose (giunzioni citoneurali).

Le cellule sensoriali sono recettori sensoriali specifici di 2° tipo: sono cellule epiteliali, i recettori sensoriali specifici di 1° tipo sono cellule nervose (cellule dei coni e dei bastoncelli della retina, cellule olfattive).

Le cellule basali sono cellule staminali, cioè elementi di rimpiazzo per le cellule gustative. Le cellule di supporto sono elementi che stanno differenziandosi in cellule gustative: è presente quindi un ciclo che culmina nell'apoptosi delle cellule gustative (nell'uomo questo ciclo ha una durata di 25 giorni).

Se denerviamo una papilla i calici lentamente degenerano, il che significa che la presenza di fibre nervose è necessaria per mantenere il turn-over e quindi per mantenere la funzionalità del calice.

## ESOFAGO

La tonaca mucosa dell'esofago appare svincolata dalla tonaca muscolare per interposizione di una tonaca sottomucosa assai sviluppata.

La mucosa si solleva in rilievi che quando l'organo non è attraversato dal bolo ne riducono il lume conferendogli, in sezione, un'aspetto stellato. Alla formazione di tali rilievi prende parte anche la sottomucosa.

La mucosa consta di epitelio di rivestimento, lamina propria, muscularis mucosae. L'epitelio di rivestimento è pavimentoso stratificato, con un modesto grado di cheratinizzazione perché il bolo vi transita rapidamente, ed esiste possibilità di attriti. Nella lamina propria c'è un'infiltrazione linfocitaria e non presenta ghiandole, ma è attraversata dai condotti escretori di ghiandole che si trovano nella sottomucosa (solo nell'esofago e nel duodeno le ghiandole sono localizzate nella sottomucosa).

La sottomucosa è costituita da connettivo lasso, e si solleva in rilievi che conferiscono all'esofago un lume irregolare (stellato).

Le ghiandole esofagee sono tubuloacinose ramificate a secrezione mucosa. La tonaca mu-

scolare presenta assetto a struttura differente: nel terzo superiore la tonaca muscolare è in continuazione con quella della faringe e risulta perciò formata da fibre muscolari striate. Segue una zona di transizione, quindi la muscolatura liscia prevale (strato circolare interno più strato longitudinale esterno).

## STOMACO

Sia macroscopicamente che microscopicamente abbiamo grosse diversità nel passaggio tra segmento di transito e stomaco, territorio in cui avviene la digestione.

Nel segmento di transito la mucosa è caratterizzata da un epitelio stratificato e da una lamina propria molto densa. Nello stomaco abbiamo una vascolarizzazione notevole ed una mucosa con un'epitelio semplice.

Vascolarizzazione: arteria gastrica sinistra (che deriva dal tronco celiaco), arteria gastrica destra (che deriva dall'epatica propria), arterie gastriche brevi (che derivano dall'arteria lienale), arteria gastroepicloica destra (che deriva dall'arteria gastroduodenale), arteria gastroepicloica sinistra (che deriva dall'arteria lienale).

Appena superato l'imbocco dell'esofago nello stomaco, cambiano le caratteristiche dell'epitelio di rivestimento. L'epitelio esofageo è pavimentoso stratificato, l'epitelio gastrico è cilindrico costituito da una sola fila di cellule assai alte. La mucosa esofagea anche se sollevata in pieghe insieme alla sottomucosa, si presenta liscia, la mucosa gastrica presenta un'aspetto irregolare, caratteristica dell'alternarsi di rilievi detti creste gastriche e depressioni dette fossette gastriche.——

Nello stomaco è possibile distinguere tre territori: il cardia, regione immediatamente seguente all'imbocco dell'esofago nello stomaco, fondo e corpo, e parte pilorica distinta in un primo tratto slargato (antro pilorico) ed in un secondo tratto canaliforme— (canale pilorico).

Le funzioni digestive dello stomaco dipendono dalla secrezione ghiandolare di una precisa zona dello stomaco costituita da corpo e fondo.

La mucosa cardiale ha principalmente la funzione di facilitare il passaggio del bolo dall'esofago allo stomaco mentre nella parte pilorica hanno inizio quelle modificazioni che preludono a ciò che avverrà nel duodeno. Gli enzimi digestivi gastrici, le pepsine, sono enzimi proteolitici che hanno la proprietà di idrolizzare il legame peptidico all'altezza di alcuni aminoacidi specifici come gli aromatici.

Il loro pH operativo è compreso in un'intervalllo tra 1,6 e 3,6. L'azione delle pepsine produce polipeptidi di varia grandezza la cui completa digestione avverrà nel tenue.

Gli enzimi che operano nel duodeno necessitano invece di un pH alcalino (7,5/8).

Di conseguenza, deve verificarsi un fenomeno di neutralizzazione del contenuto che già inizia a livello del piloro. Inoltre a livello delle ghiandole piloriche sono presenti particolari cellule endocrine, le cellule G, che secernono gastrina, un'ormone che agisce localmente (effetto paracrino), stimolando la produzione di acido cloridrico.

L'organo non disteso appare sollevato in pieghe alla cui formazione prende parte anche la sottomucosa. La mucosa gastrica è sollevata in rilievi ravvicinati, detti areole gastriche. La superficie è sollevata in rilievi (creste) che delimitano cavità che si affondano nella mucosa (fossette). La muscularis mucosae rimane al di sotto di una spessa lamina propria in cui è possibile distinguere una porzione superficiale ed una profonda.

Il territorio superficiale è costituito da un'alternarsi di rilievi (creste gastriche) ed infossamenti (fossette gastriche). L'asse delle creste è costituito da tessuto connettivo lasso, con infiltrazioni

zioni di linfociti e plasmacellule, non si trova alcuna struttura ghiandolare nella porzione superficiale.

Il territorio profondo si estende sino alla muscularis mucosae, è occupato da ghiandole che si aprono nei fondi delle fossette gastriche.

## STRUTTURA

E' caratterizzato da un'epitelio di rivestimento: qualunque organo esposto costantemente a livelli di pH molto acidi sarebbe danneggiato, la mucosa gastrica invece, benché bagnata da acido cloridrico, e quindi da un'ambiente incompatibile con la vita cellulare, non viene distrutta. Un ruolo fondamentale è svolto dalle cellule epiteliali, che rivestono le fossette. Queste cellule sono tutte uguali: presentano un nucleo spostato in posizione basale, ed il citoplasma soprannucleare occupato da un materiale chiaro e schiumoso (muco). Questi elementi devono essere pertanto considerati cellule a muco, secernono il muco il cui punto isoelettrico è prossimo alla neutralità. Una volta secreto, esso si disperde su tutta la superficie mucosa.

Una caratteristica delle cellule a muco dell'epitelio gastrico è la distribuzione intracellulari del muco stesso. Contrariamente a quanto si verifica nella maggior parte delle cellule che producono muco infatti, in queste cellule le goccioline di muco mantengono costante la propria individualità, non mostrando alcuna tendenza a confluire. Si stabilisce in tal modo una netta differenza, dal punto di vista morfologico, ad esempio con le cellule mucipare caliciformi in cui il muco si ammassa, per confluenza delle singole goccioline, in un'unica vasta raccolta soprannucleare (tela).

In queste cellule (mucosa gastrica) le modalità di eliminazione ed elaborazione del secreto differiscono da quelle di altri tipi di cellule a muco: le goccioline di muco vengono continuamente prodotte a livello del Golgi, e continuamente versano il loro contenuto all'esterno, per fusione della loro membrana con la membrana plasmatica (esocitosi), non si ha quindi una fase di accumulo distinta da una fase di espulsione dell'elaborato. Se così fosse, si disperderebbe sì una grande quantità di muco, ma la cellula resterebbe del tutto sguarnita e le occorrerebbe diverso tempo per risintetizzare una quantità di muco sufficiente a rivestirla. In questo modo invece la cellula può presentare una difesa continua dall'ambiente acido. Il muco si stratifica in superficie, la stratificazione è permanente, perché la secrezione è costante. Nelle ghiandole gastriche del corpo e del fondo si trovano cellule che producono cloroioni ed idrogenioni (cellule delomorfe). Nel lume ghiandolare si ha la formazione di acido cloridrico. L'acido cloridrico deve superare il muco ed entrare nell'ambiente gastrico.

Queste stesse cellule producono ioni bicarbonato che, immessi nel sangue, attraverso la rete capillare vengono portati nello strato di muco regolandone il pH (6,7).

L'acido cloridrico non attacca la mucosa, e dalle ghiandole attraversa la mucosa stessa senza intacciarla, per arrivare nel lume gastrico. L'acido cloridrico, quando incontra il muco, lo attraversa in modo particolare: in forma molecolare, molecola per molecola, si crea dei percorsi, sottili canali.

Una volta raggiunto il lume gastrico, l'acido cloridrico a contatto col muco dà luogo a fenomeni di repulsione. La barriera di muco può facilmente essere danneggiata da aspirina, associando alcool ad aspirina salta completamente la barriera di muco, la mucosa viene danneggiata sino ad avere emorragia.

A livello del cardia, la mucosa presenta la conformazione generale di tutta la mucosa gastrica (creste e fossette). Nei fondi delle fossette si aprono le ghiandole cardiaci, tubulari com-

poste.

A livello di corpo e fondo, le ghiandole tubulari semplici, sono dette ghiandole gastriche propriamente dette, ed in esse è possibile distinguere tre porzioni: colletto, corpo e fondo.

A livello del piloro le ghiandole sono tubulari ramificate, e con il loro fondo possono arrivare a prendere rapporti con la muscularis mucosae.

L'architettura della mucosa è diversa nei vari tratti dello stomaco: a livello di corpo e fondo, le creste sono piuttosto basse, mentre a livello del piloro il rapporto tra creste e corpo ghiandolare è quasi di 1:1, quindi le creste sono molto alte (sono dette creste villiformi).

Nelle ghiandole gastriche propriamente dette esistono differenze notevoli tra cellule del colletto, del corpo e del fondo. Nel corpo sono più frequenti le cellule tondeggianti, con nucleo centrale, e fortemente acidofile, sono le cellule delomorfe, responsabili dell'emissione di H<sup>+</sup> e Cl<sup>-</sup> (nel lume ghiandolare), ed HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (al polo basale). Sono acidofile in quanto provviste di numerosi mitocondri, e le proteine mitocondriali hanno un'elevata punto isoelettrico. Le cellule delomorfe producono anche il fattore intrinseco, che viene immesso nel lume ghiandolare, e si trova quindi successivamente nel lume gastrico.

Il fattore intrinseco è una glicoproteina che rende possibile l'assorbimento della vitamina B12 presente negli elementi a livello dell'intestino tenue.

Gli enterociti possiedono un recettore per legare il fattore intrinseco. La vitamina B12 è necessaria per l'enterocitopoiesi, per cui un difetto nella produzione del fattore intrinseco, quale si osserva nella gastrite atrofica, causa una avitaminosi B12 che si manifesta con le caratteristiche dell'anemia perniciosa.

Le cellule delomorfe diventano più rare verso il fondo, dove si trovano cellule basofile, le cellule adelomorfe, che producono pepsinogeno e renina.

Le ghiandole si aprono nel fondo delle fossette.

In corrispondenza del colletto si trovano le cellule del colletto, che presentano un'aspetto schiumoso e producono muco acido.

Questo muco probabilmente facilita il passaggio di acido cloridrico attraverso il muco neutro.

In corrispondenza di corpo e fondo si trovano le cellule adelomorfe.

Vi sono poi cellule staminali dalle quali derivano, per mitosi, le cellule dell'epitelio di rivestimento della mucosa. Abbiamo una continua produzione di cellule che possono rimpiazzare con differenziamento progressivo le cellule epiteliali andate incontro a morte e sfaldamento. Se provochiamo quindi danni all'epitelio possiamo rimpiazzare le cellule danneggiate, se il danno interessa la mucosa più profonda nessuna cellula staminale può differenziarsi in delomorfa o adelomorfa, e si va incontro al rischio di ulcera gastrica (dalle cellule staminali derivate anche le cellule dei tubuli ghiandolari).

Nel cardia sono presenti ghiandole tubulari composte, costituite da cellule a muco (muco neutro), rare cellule delomorfe ed endocrine.

Nel piloro le ghiandole sono tubulari ramificate, sono costituite da cellule che producono muco neutro (per neutralizzare il succo gastrico), cellule secernenti gastrina (cellule G), cellule endocrine.

Nel corpo e fondo sono presenti ghiandole tubulari semplici, che sono costituite da cellule del colletto (secrezione di muco acido), da cellule delomorfe (HCl, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, fattore intrinseco), cellule adelomorfe (pepsinogeno, renina).

Le cellule staminali sono elementi di rimpiazzo per le cellule a muco dell'epitelio di rivesti-

mento. La somministrazione di farmaci antimitotici determina da distruzione selettiva di questi elementi, e preclude la possibilità di rimpiazzo. Le cellule staminali sono localizzate nella zona dei colletti.

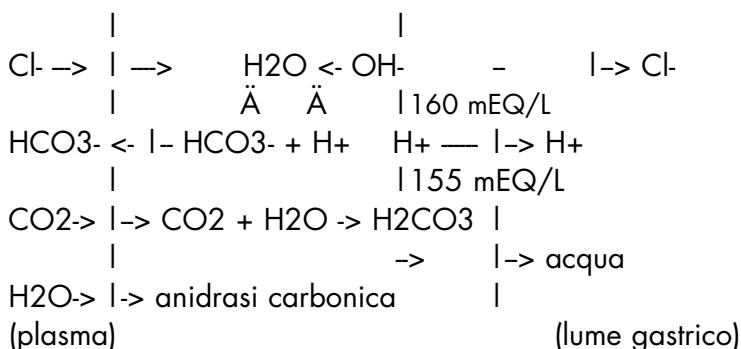
### MECCANISMI LEGATI ALLE GHIANDOLE

Nelle ghiandole gastriche propriamente dette si trovano tre tipi di cellule: delomorfe, adelomorfe, ed endocrine.

Le cellule delomorfe tendono ad essere più numerose nella parte alta del tubulo ghiandolare, presentano una forma vagamente piramidale, sono caratterizzate da intensa acidofilia. La porzione basale, più arrotondata e voluminosa, si trova a ridosso della membrana basale, mentre l'apice è posto verso il lume ghiandolare. La membrana plasmatica che riveste la parte apicale delle cellule, si introflette verso l'interno delimitando capillari di secrezione, che permettono una maggiore estensione della membrana.

La membrana che delimita i due versanti del capillare di secrezione, si solleva in lunghi microvilli. Il citoplasma, nelle vicinanze del capillare di secrezione è stipato di mitocondri. L'associazione mitocondri-membrana rende ragione degli imponenti fenomeni di trasporto attivo che hanno luogo durante la secrezione di acido cloridrico.

### SCAMBIO ASSOCIATO



[H<sup>+</sup>] plasma è circa 5 \* 105 mEQ/L

[H<sup>+</sup>] succo gastrico è circa 150/160 mEQ/L

Le cellule adelomorfe presentano nucleo in posizione basale, basofilia marcata, RER assai sviluppato (particolarmente esteso al polo profondo), Golgi sopranucleare, granuli estrusi per esocitosi. Producendo il pepsinogeno, precursore inattivo della pepsina, queste sono enzimi proteolitici, in genere classificate come peptidasie, in realtà hanno la proprietà di idrolizzare il legame peptidico a livello di alcuni amminoacidi, fenilalanina e tirosina. La digestione gastrica delle proteine è quindi estremamente sommaria e produce grossi polipeptidi.

Si conoscono vari tipi di pepsine (in elettroforesi 7, in immunologia 2).

Nelle condizioni di acidità in cui si trova lo stomaco, il pepsinogeno perde un frammento polipeptidico, che verosimilmente maschera il sito attivo dell'enzima, e si trasforma in pepsina. Il pH ottimale operativo della pepsina è compreso tra 1,6 e 3,6.

Da notare che lontano dai pasti, il pH gastrico si porta su valori intorno a 5, ciò inattiva la

pepsina, proteggendo le pareti dello stomaco dall'azione litica di questi enzimi. Le cellule adelomorfe producono anche renina, una proteasi che digerisce le proteine del latte, abbondante nel periodo neonatale.

Nell'antro pilorico è presente la gastrina (cellule G), e bombesina (cellule P). La gastrina è un polipeptide di 34 amminoacidi, ma sono attive anche forme a 17 amminoacidi dette mini-gastrine.

E' prodotta dalle cellule G, che si trovano concentrate soprattutto nelle ghiandole piloriche. La gastrina stimola le cellule delomorfe a secernere acido cloridrico, ed è quindi in grado di regolare il pH dello stomaco.

Le cellule che producono gastrina regolano la loro attività principalmente in base allo stato di riempimento dello stomaco, quando questo è pieno, le pareti dell'organo si distendono (stimolo di natura meccanica) avviene la produzione di gastrina, le cellule delomorfe sono spinte ad accelerare la produzione di acido cloridrico di 6/8 volte.

Viceversa nello stomaco vuoto le pareti non sono distese, diminuisce la produzione di gastrina, quindi di acido cloridrico ed il pH si alza .

Secondo un'altra ipotesi, le cellule G potrebbero avvertire variazioni di pH ed in tal modo si attuerebbe una regolazione feedback tra produzione di acido cloridrico e secrezione di gastrina.

La bombesina è un polipeptide a 15 amminoacidi, ha un'effetto stimolatorio sulla motilità gastrica ed intestinale, e sulla secrezione pancreatico esocrina. E' prodotta dalle cellule P, localizzate nell'antro pilorico e nel duodeno.

Altre ghiandole presenti sono le ghiandole cardiali, gastriche propriamente dette, piloriche. Queste secernono serotonina, somatostatina, VIP (peptide intestinale vasostatina).

La somatostatina (cellule D) inibisce la secrezione acida delle cellule delomorfe, e la secrezione esocrina del pancreas. E' un polipeptide di 40 amminoacidi.

## INTESTINO TENUE

Le funzioni dell'intestino tenue sono: digestiva, in quanto completa la digestione degli alimenti, iniziata nella bocca e nello stomaco, mescolando il chimo gastrico con il succo intestinale, succo pancreatico e la bile; assorbente in quanto attiva il passaggio nel sangue e nella linfa dei prodotti della digestione e di altre sostanze ingerite (acqua, sali e vitamine); motoria in quanto causa il rimescolamento del contenuto intestinale e la sua progressione.

Perciò le diverse strutture dell'intestino tenue hanno attività secretiva, assorbente, motoria.

Infine alcune cellule specializzate hanno attività endocrina, secernendo vari ormoni gastro intestinali. Quindi il tenue come lo stomaco, produce secrezioni esocrine (succhi digestivi), ed endocrine (ormoni gastro intestinali).

## STRUTTURA

La struttura delle quattro tonache che costituiscono la parete del tenue, è comune al resto del canale alimentare, e la mucosa riveste una particolare importanza funzionale.

Essa è sollevata in numerose pieghe, alla cui formazione prende parte anche la sottomucosa, che ne aumentano la superficie. La lamina propria contiene vari noduli linfatici solitari, i quali specialmente nell'ileo, si aggregano a costituire le placche di Peyer.

La mucosa a sua volta consta di epitelio di rivestimento, lamina propria e muscularis mucosae. La superficie della mucosa del tenue presenta numerose estroflessioni digitiformi, i villi

intestinali, che contribuiscono ad incrementare la superficie assorbente. I villi presentano un'asse connettivale, dipendenza della lamina propria, e contengono al loro interno una rete di capillari sanguiferi, ed un vaso linfatico (chilifero).

Lungo tutto il tenue alla base dei villi si trovano le ghiandole o cripte intestinali, tubulari semplici.

Oltre a queste, ma solo nel duodeno, si trovano le ghiandole duodenali, tubulari composte, poste nella sottomucosa.

I villi presentano anche una componente muscolare, dipendenza della muscularis mucosae. Questo è importante in quanto permette il fenomeno della spremitura del villo. La contrazione di queste fibre muscolari, determina movimenti ritmici del villo, utile ai fini dell'assorbimento e del drenaggio della linfa dal vaso chilifero.

Esistono alcune differenze di struttura tra duodeno e tenue mesenteriale: nella prima parte del duodeno (bulbo duodenale) non sono presenti pieghe circolari, i villi nel duodeno non presentano la forma di estroflessioni digitiformi, ma hanno un'aspetto laminare.

Solo nel duodeno sono presenti ghiandole nella sottomucosa (sono presenti a livelli della 1° e 2° porzione e secernono muco neutro). I tubuli ghiandolari si aprono al fondo delle cripte. Le caratteristiche di configurazione interna spiegano il diverso aspetto che le varie parti del tenue mostrano all'esame radiologico, eseguito dopo somministrazione di un mezzo di contrasto.

La parte superiore del duodeno si riempie infatti in modo uniforme, e si presenta intensamente e regolarmente opaca (è il bulbo duodenale in cui mancano le pieghe semicircolari).

Le restanti porzioni del duodeno, proprio per la sporgenza di pieghe nel lume, presentano un riempimento irregolare che conferisce loro l'aspetto fiocoso, che caratterizza anche l'immagine radiologica delle restanti parti del tenue.

## ANATOMIA

Lo strato assorbente (epiteliale), che ricopre tutta la mucosa, e perciò anche i villi, è costituito da un solo strato di cellule cilindriche. La morfologia e la funzione dell'epitelio varia in base alla posizione: l'epitelio dei villi è costituito da enterociti (cellule assorbenti), e cellule caliciformi.

Nelle cripte l'epitelio è costituito da cellule caliciformi, cellule indifferenziate, cellule endocrine e cellule Paneth. Nelle cripte si osservano frequentemente cellule epiteliali in mitosi. Ricerche autoradiografiche, condotte con somministrazione di precursori radioattivi del DNA (H3-timidina), hanno dimostrato che le cellule che derivano da queste mitosi, risalgono lentamente, ma continuamente verso l'apice del villo.

Le cellule epiteliali si formano quindi per mitosi nelle cripte, e si differenziano via via che risalgono verso l'apice del villo, che raggiungono in 3 (ileo), o 5/7 giorni (digiuno e duodeno).

Le cellule apicali assorbenti hanno un corredo enzimatico più completo, e presentano la più elevata capacità assorbente; invecchiare vengono infine estruse dall'apice del villo nel lume intestinale. La velocità di estrusione per l'intero intestino tenue umano è piuttosto elevata: circa 20/50 milioni di cellule al minuto, corrispondenti a circa 250 grammi di cellule al giorno.

La vita media di una cellula epiteliale è di conseguenza piuttosto bassa (circa 2 giorni).

La notevole rapidità di rinnovamento delle cellule epiteliali ha il significato di mantenere sem-

pre in perfetta efficienza la superficie assorbente. Farmaci citostatici che bloccano la mitosi, paralizzano l'attività di queste cellule e pregiudicano il normale turn over.

Il fondo delle cripte non è marcato, quindi hanno un'altro significato: le cellule di Paneth presentano numerosi granuli di secrezione fortemente acidofili che contengono una proteina con un elevato punto isoelettrico (11/12).

Le cellule di Paneth sono sierose con nucleo basale, Golgi sopranucleare, e RER in posizione basale. La proteina contenuta nei granuli è il lisozima. Si ritiene che attraverso la produzione di lisozima, le cellule di Paneth, svolgano una funzione regolatrice nei confronti della flora batterica intestinale.

Il lisozima distrugge selettivamente i batteri che dal crasso risalgono nell'intestino tenue. Il lisozima è in grado di distruggere quei batteri che presentano acido muranico nella loro membrana e non agisce contro altri batteri, quali i saprofitti (che non sono patogeni), che si annidano nell'intestino dove svolgono funzioni importanti.

In generale l'ultrastruttura degli enterociti non è diversa da quella delle altre cellule epiteliali; caratteristica è invece la presenza di microvilli alla loro superficie libera. Questo aumenta ulteriormente (15/40 volte) la superficie assorbente della mucosa, sicché questa, tenuto conto dello sviluppo di valvole connivenienti, villi e microvilli, raggiunge i 300 mq per tutto l'intestino tenue.

Il duodeno riceve lo sbocco delle vie biliari extraepatiche (per l'immissione della bile), e del condotto pancreatico principale (per l'immissione del succo pancreatico).

Bile e succo pancreatico sono ricchi di ioni bicarbonato, e contribuiscono pertanto insieme al muco ad innalzare il pH, creando le condizioni ottimali per l'azione degli enzimi pancreatici.

La mucosa del tenue consiste di epitelio di rivestimento (enterociti e cellule mucipare), lamina propria (forma lo stroma dei villi ed accoglie le cripte intestinali), e la muscularis mucosae la quale invia fascetti nel villo

## VILLI INTESTINALI

La lamina propria si solleva in sottili lamine (duodeno), ed estroflessioni digitiformi rivestite da epitelio. La lamina propria costituisce lo stroma del villo. La struttura del villo presenta quindi una componente connettivale lassa con numerose cellule linfoidi; un'importante rete capillare sottoepiteliale: in questo modo i prodotti dell'assorbimento accedono direttamente al sangue; una componente muscolare costituita da fascetti di fibre muscolari lisce che provengono dalla muscularis mucosae, che possono terminare liberi nello stroma o fissarsi al vaso chilifero; una componente linfatica: il vaso chilifero inizia a fondo cieco all'apice del villo, attraversa la muscularis mucosae e passa nella sottomucosa dove si trova un ricco plesso linfatico.

L'epitelio di rivestimento è costituito da due tipi di cellule, enterociti e cellule caliciformi scernenti muco. Si possono reperire rare cellule endocrine e linfociti intraepiteliali. Gli enterociti sono cellule alte, prismatiche, provvisti di un'esteso orletto striato; alla base dei microvilli si trova la trama terminale, che rappresenta una zona in cui le cellule sono fortemente saldate le une alle altre attraverso dispositivi di giunzioni: zonula occludente, aderente e desmosomi. Ciò impedisce il passaggio di materiale dal lume intestinale negli spazi intercellulari (il passaggio di sostanze deve essere diacellulare). Questo è molto importante in quanto

i microvilli hanno una membrana ricca di proteine, alcune enzimatiche essenziali per la digestione finale di glucidi e protidi prima del loro assorbimento.

La trama terminale corrisponde ai punti in cui le cellule sono saldate le una alle altre, e presentano un'organizzazione di filamenti actinici stabilizzati da qualche filamento di miosina.

#### AZIONE DEGLI ENZIMI

Al di sotto della trama terminale si trovano in genere vescicole di REL, nelle quali avviene la risintesi dei trigliceridi, a partire da due monogliceridi ed acidi grassi liberi (a catena lunga). Con metodiche istochimiche è possibile individuare una serie di proteine enzimatiche a livello dell'orletto striato degli enterociti. Si tratta di oligosaccaridasi di peptidasi, oligopeptidasi, enterocinasi.

Il lattoso viene scisso in glucoso e galattoso dalla lattasi ( $\beta$ -galattosidasi); la saccarasi idrolizza il saccaroso dando origine a glucoso e fruttoso. Saccarasi e lattasi sono due delle oligosaccaridasi presenti nella membrana microvillare dell'intestino umano.

Nei microvilli sono presenti almeno 11 peptidasi, con diversa specificità. Agiscono su oligopeptidi di aminoacidi neutri o acidi, dando origine ad aminoacidi liberi, di e tripeptidi. Agiscono anche su oligopeptidi di prolina e alanina dando origine a dipeptidi; su alcuni dipeptidi dando origine ad aminoacidi liberi (leucina amminopeptidasi).

Questi enzimi sono fondamentali per completare la digestione di oligosaccaridi ed oligopeptidi che non è stata completata dagli enzimi proteolitici ed amminolitici del succo pancreatico.

Esiste tutto un gruppo di malattie da malassorbimento dovute alla mancata espressione di geni che codificano per queste proteine.

In un'adulto con deficit di lattasi, dopo ingestione di latte il lattoso viene accumulato nel lume del tenue in quanto manca il meccanismo di digestione (e quindi non si ha assorbimento) di questo disaccaride. Il grande effetto osmotico del lattoso richiama fluidi dall'intestino: uno dei sintomi clinici di intolleranza al lattoso è rappresentato da diarrea.

Una volta completata la digestione, aminoacidi e monosaccaridi vengono assorbiti dagli enterociti e liberati a livello del polo profondo della cellula (sono molto facilmente diffusibili). Partono dalla rete capillare sottoepiteliale, passano poi ai vasi tributari della vena porta, e al suo sistema per dirigersi al fegato, che quindi riceve tutti i monosaccaridi e gli aminoacidi assorbiti a livello intestinale.

Per i lipidi la situazione è un po' diversa: oltre alle lipasi pancreatiche la digestione dei lipidi richiede la presenza della bile epatica, che ha proprietà tensioattiva e disperde i grassi in sospensioni finissime accessibili agli enzimi lipolitici del succo pancreatico (le gocciole di grasso più compatte non potrebbero essere attaccate completamente).

La lipasi pancreatico catalizza l'idrolisi dei trigliceridi dando origine ad una miscela di acidi grassi liberi e 2-monoacil gliceroli che possono essere assorbiti dagli enterociti. Una volta trasportati nella cellula, si accumulano a livello del REL dove l'enzima esterasi risintetizza trigliceridi, che vengono sganciati negli spazi intercellulari profondi, superano la membrana basale, si portano al vaso chilifero, e per via linfatica al dotto toracico. Entrano poi nel circolo venoso, e quindi i grassi arrivano al fegato tramite l'arteria epatica.

## INTESTINO CRASSO

L'intestino crasso nell'uomo ha una lunghezza di 90/180 cm. E' suddiviso in cieco, con relativa appendice, colon (ascendente, trasverso, discendente, ileopelvico) e retto che si apre nel canale anale. Il crasso differisce dal tenue di tre bande longitudinali, formate dallo strato più esterno della muscolatura liscia (tenie), e per le saccuzioni piuttosto irregolari (haustra coli), che derivano in parte dal fatto che le tenie sono più corte dell'intestino il che causa ripiegature a tasca. Il crasso presenta un calibro maggiore del tenue.

La parete del crasso ha un'organizzazione generale simile per le diverse parti. Fanno eccezione alcune particolarità di organizzazione e struttura che si rilevano a livello dell'appendice e del retto.

## STRUTTURA

Dall'interno all'esterno si osservano nella parete del crasso, la tonaca mucosa, la sottomucosa, la tonaca muscolare e la sierosa (o avventizia).

La mucosa è liscia, non presenta né pieghe né villi. L'epitelio di rivestimento si dispone alla superficie della mucosa interrotto solo dagli sbocchi di numerose ghiandole. E' costituita da enterociti simili a quelli del tenue, tra i quali sono intercalate cellule caliciformi secernenti muco. L'orletto striato degli enterociti si presenta nel crasso di altezza inferiore rispetto al tenue. La lamina propria accoglie nel proprio spessore le ghiandole intestinali. Vi si trovano inoltre noduli linfatici solitari, e numerose plasmacellule, che producono IgA.

Le ghiandole intestinali, come quelle del tenue, sono tubulari semplici e sono costituite per lo più da cellule mucipare caliciformi; vi si trovano anche cellule di Paneth, localizzate nei fondi, e cellule endocrine.

La tonaca muscolare presenta uno strato interno di fasci circolari e uno strato esterno di fasci longitudinali. Questi ultimi non si dispongono in una lamina continua, ma si raggruppano in corrispondenza delle tenie, visibili nella gran parte del crasso.

La sierosa non è presente in tutte le parti del crasso: dove manca è sostituita da una tonaca avventizia.

## FUNZIONI

Le principali funzioni del crasso sono: la regolazione del volume, e la composizione in elettroliti delle feci, contribuendo così alla conservazione del contenuto idrico e salino delle feci; il contenimento e l'espulsione delle feci stesse. A tali funzioni contribuiscono le diverse strutture dell'intestino crasso, svolgendo le seguenti attività: assorbente, soprattutto ma non esclusivamente di elettroliti ed acqua con conseguente formazione di feci semisolide, secretoria, soprattutto di acqua ed elettroliti, motoria con il conseguente rimescolamento del contenuto intestinale e la sua progressione.

Inoltre l'abbondante flora batterica presente nel crasso causa la parziale digestione di residui alimentari (cellulosa), con produzione di sostanze in parte assorbite, in parte eliminate con le feci.

La flora batterica del colon, inoltre è in grado di sintetizzare la vitamina B12 e la vitamina K (coagulazione).

## APPENDICE

La parete dell'appendice, pur mostrando la stessa organizzazione generale del crasso, si pre-

senta notevolmente ispessita per lo sviluppo che in essa assume il tessuto linfoide.

La mucosa è liscia come in tutto il crasso. L'epitelio di rivestimento è formato in prevalenza da enterociti.

La lamina propria, che assume uno sviluppo considerevole, è occupata da uno strato continuo di tessuto linfoide. La muscularis mucosae è scarsamente sviluppata, ed è ampiamente discontinua per l'infiltrazione di linfociti, che dalla lamina propria si portano nella sottomucosa.

La tonaca muscolare è sottile, e differisce da quella di cieco e colon, in quanto risulta costituita da due strati di fibrocellule muscolari lisce continue, di cui quello esterno è a fasci longitudinali non organizzati in tenie, quello interno a fasci circolari.

Come per tutti i tessuti linfoidi associati alle mucose, con il passare del tempo si ha una vistosa riduzione del tessuto linfoide.

#### CELLULE ENDOCRINE DELL'APPARATO DIGERENTE

E' detto anche sistema gastropancreatico (GEP).

La mucosa gastro intestinale, nella sua componente epiteliale, può essere vista come un complesso di cellule organizzate in epители di rivestimento e ghiandole che hanno rispettivamente funzioni di assorbimento e secrezione esocrina.

Nella mucosa gastrointestinale si trovano però numerose cellule endocrine, che non liberano i loro prodotti di secrezione nel lume del canale alimentare, ma li riversano nel sangue.

Antiche osservazioni hanno identificato questi elementi endocrini come cellule argentaffini o enterocromaffini, ed hanno attribuito loro la funzione di produrre un'ammina biogena, la serotonina.

Con queste prime osservazioni si è anche dimostrato che tali cellule, localizzate negli epители di rivestimento di tenue e crasso, ma soprattutto nei tubuli delle ghiandole gastriche propriamente dette, piloriche, duodenali, ed intestinali, presentano granuli citoplasmatici (chromaffini ed argentaffini) localizzati in maggior numero tra nucleo e polo profondo della cellula. Tali elementi sono stati perciò denominati cellule basigranulose.

Osservazioni successive hanno dimostrato che le cellule argentaffini hanno la proprietà di assumere precursori delle ammine biogene decarbossilandoli.

Le cellule endocrine del sistema GEP ed altre cellule dotate di tali proprietà metaboliche, sono state perciò riunite in un sistema endocrino chiamato APUD.

Alcuni degli ormoni presenti nelle cellule endocrine del sistema GEP, sono stati anche dimostrati nel sistema nervoso centrale e periferico, dove sono stati localizzati nei pirenofori, nei neuriti, nelle terminazioni assoniche delle terminazioni nervose.

Questi dati suggeriscono la possibilità che da un lato esistano correlazioni tra il sistema nervoso centrale e periferico ed il GEP, dall'altro che alcuni ormoni prodotti a livello intestinale possono agire come neurotrasmettitori.

Gli ormoni prodotti dalle cellule del sistema GEP, svolgono la loro azione in vicinanza della sede di produzione (effetto paracrino). Alcuni polipeptidi ormonali possono passare nel sangue svolgendo funzioni a distanza secondo i meccanismi endocrini classici.

Tutte le cellule del sistema APUD hanno origine dalle creste neurali.

Si ascrivono a questo sistema le cellule del sistema GEP, le cellule endocrine della mucosa tracheo bronchiale, delle vie urogenitali, della cute (melanociti), e di strutture endocrine pluricellulari (cellule parafollicolari della tiroide, cellule della midollare del surrene, cellule princi-

pali delle paratiroidi).

Per tornare alle cellule del sistema GEP, alcuni ormoni da essi prodotti (motilina, colecistochinina, GIP) regolano la motilità del tratto gastroenterico e delle vie biliari; altri (gastrina, somatostatina, serotonina, secretina) regolano la secrezione esocrina gastrica e pancreatica.

### GHIANDOLE SALIVARI MAGGIORI E PANCREAS ESOCRINO

Le ghiandole salivari maggiori (extramurali) e minori (intramurali), hanno lo stesso piano organizzativo strutturale; il pancreas ha una diversa struttura.

Le ghiandole salivari maggiori sono caratterizzate da una secrezione o esclusivamente sierosa (parotide) o mista (prevalentemente sierosa la sottomandibolare, prevalentemente mucosa la sottolinguale). Le ghiandole salivari maggiori non secernono saliva mucosa pura, reperibile sono in corrispondenza del palato duro e della tonsilla.

#### STRUTTURA

La parte secernete si trova alla fine di un sistema di condotti che si ramificano (si tratta di ghiandole tubulo acinose composte). Si parte da un condotto maggiore -> ramificazioni sempre più fini (si tratta di organi pieni a struttura lobulare); primo ordine di ramificazione tra i lobuli sono i dotti interlobulari; secondo ordine di ramificazione sono i dotti intralobulari.

I condotti interlobulari hanno semplicemente la funzione di condurre la saliva ormai definitiva ai condotti escretori maggiori; nei condotti interlobulari la saliva non viene modificata nella sua composizione ionica. Nei condotti intralobulari (striati) invece la composizione ionica della saliva subisce modificazione.

La saliva definitiva non è isosmotica con il plasma : la composizione in K+ è dieci volte più alta nella saliva (K+ è trasportato contro gradiente dal plasma al lume del condotto), la concentrazione di Na+ è più bassa nella saliva rispetto al plasma (Na+ è trasportato il contro gradiente dal lume al plasma). La composizione di ioduri è più alta nella saliva. Le caratteristiche di composizione ionica della saliva sono molto importanti nel mantenimento di un ambiente orale fisiologico.

Lo sviluppo dei dotti striati è diverso nelle tre ghiandole: nella parotide il sistema è estremamente sviluppato, nella sottomandibolare meno sviluppato , nella sottolinguale poco sviluppato.

Ciò significa che le modificazioni apportate dai dotti striati avvengono principalmente sul secreto sieroso (le ghiandole mucose non hanno dotti striati).

Nel pancreas non esistono dotti striati, per cui non esiste possibilità di modificare la concentrazione ionica del succo pancreatico.

Ai dotti striati seguono i condotti preterminali, con funzione e caratteristiche di struttura differenti in base alla natura del secreto. I condotti preterminale mettono capo agli adenomeri, che rappresentano l'unità secernente ghiandolare.

Gli adenomeri possono essere distinti a seconda della loro struttura, quest'ultima determina una certa differenza nella struttura dei condotti preterminali.

Ghiandola a secrezione esclusivamente sierosa: parotide.

Possiede acini sierosi preterminali indifferenziati, costituiti da una singola fila di cellule appiattite. Secerne una saliva molto fluida (può attraversare condotti preterminali di calibro pressoché virtuali). Ha un sistema di dotti striati molto sviluppato.

Ghiandola a secrezione sierosa: palatina.

I condotti preterminali non sono costituiti da cellule indifferenziate, ma da cellule secernenti muco.

Nella ghiandola a secrezione mista (sottomandibolare, sottolinguale) abbiamo: ghiandola sottomandibolare a secrezione prevalentemente sierosa, è costituita da acini sierosi, preterminali indifferenziati e dotti striati con semilune sierose abboccate a preterminali secernenti muco. La ghiandola sottolinguale (prevalente secrezione mucosa) ha rari acini sierosi e preterminali indifferenziati, prevalgono semilune sierose abboccate a preterminali mucosi. Possiede un sistema dei dotti striati poco sviluppato.

Le cellule sierose e le cellule mucose possono essere facilmente distinte in quanto presentano caratteristiche diverse: le cellule sierose producono proteine, quindi hanno un RER molto sviluppato (attiva sintesi proteica -> a amilasi salivare), Golgi sopranucleare, basofilia marcata. Hanno granuli estrusi per esocitosi.

Le cellule mucose hanno un citoplasma con goccioline di muco spesso confluenti, un nucleo schiacciato alla base.

Modalità di secrezione del muco:

1) cellule a muco dell'epitelio gastrico: le goccioline di muco non confluiscono, ma vengono continuamente formate a livello del Golgi, e riversano continuamente il contenuto all'esterno.

2) cellule mucipare caliciformi: le goccioline di muco confluiscono in una unica grossa goccia raccolta sopranucleare; svuotamento massivo.

3) ghiandole salivari: il muco viene prodotto in grande quantità. Si formano spesso delle goccioline confluenti. Il muco viene rilasciato lentamente nei condotti preterminali.

I dotti striati fanno seguito ai condotti interlobulari, e rappresentano il primo segmento dei condotti escretori con un notevole significato funzionale.

In corrispondenza del polo basale, il plasmalemma delle cellule che costituisce i dotti striati presenta una serie di ripiegature (striature al microscopio ottico). Nei lembi del citoplasma interposti, si trovano mitocondri allungati, disposti verticalmente (labirinto basale).

La considerevole estensione del plasmalemma al polo basale e la stretta associazione tra membrana e mitocondri, sono alla base del significato funzione dei dotti striati: occorre energia per far funzionare le pompe ioniche (ioni sodio e potassio sono trasportati contro il gradiente), nell'adenomero, la composizione ionica della saliva è pressoché uguale a quella del plasma. La saliva definitiva non è isosmotica con il plasma, ed ha una composizione in ioni piuttosto diversa dal plasma.

## PANCREAS

E' una voluminosa ghiandola annessa al duodeno. Vi si distingue una componente esocrina, che produce il succo pancreatico, ed una componente endocrina. La componente esocrina è predominante (97/99% del totale), e determina pertanto la morfologia esterna ed i principali caratteri organizzativi della ghiandola.

La componente endocrina è costituita da cordoni epiteliali inframezzati al pancreas esocrino, più concentrati nel corpo e nella coda (isolotti pancreatici).

L'organizzazione generale del parenchima ghiandolare è simile a quella delle ghiandole salivari maggiori, rispetto alle quali, tuttavia, la componente secernente è predominante.

Si considerano due condotti escretori (principale ed accessorio), cui fanno seguito i condotti interlobulari, i condotti intralobulari ed i condotti preterminali, che mettono capo agli aden-

meri (non acini tondeggianti).

### STRUTTURA

La componente endocrina è rappresentata da circa 1 milione di isolotti, ed è ben marcata rispetto alla componente esocrina.

Gli adenomeri non sono strutturati come acini, ma come tubuli anastomizzati tra loro, drenati da un numero di dotti relativamente basso.

I dotti striati sono assenti, poiché i condotti intralobulari mancano di tutte le caratteristiche di striature e funzione rilevate nei condotti striati.

Il condotto preterminale appare invaginato entro l'adenomero. Le cellule che assumono tale rapporto, particolarmente con le cellule secerneanti sono dette cellule centroacinose.

Le cellule sierose del pancreas hanno forma piramidale, con la parte slargata rivolta verso la lamina basale, e quella assottigliata che prospetta verso il lume. Il nucleo si trova in posizione basale, il citoplasma basale è intensamente basofilo (RER sviluppato), il Golgi è in posizione sovranucleare. Il citoplasma apicale presenta goccioline di zimogeno, mentre le cellule sierose della parotide seceranno una piccola gamma di proteine, le cellule sierose del pancreas producono tutta una serie di enzimi proteolitici, lipolitici ed amilolitici.

### REGOLAZIONE

La regolazione della secrezione del succo pancreatico si compie con meccanismi nervosi ed ormonali (ormoni gastrintestinali).

Dal pancreas esocrino, come dallo stomaco, si distinguono una secrezione basale (interdigestiva) ed una post prandiale (digestiva).

La secrezione pancreaticas basale è piuttosto modesta. Il succo pancreatico viene immesso nel duodeno non in modo episodico, come la bile: al momento della digestione avviene un rilascio massivo e rapido di succo pancreatico.

La mancanza di un serbatoio per il succo pancreatico fa in modo che esistano altri meccanismi di regolazione.

In primo luogo le formazioni sfinteriche della papilla duodenale, che occludono parzialmente il condotto pancreatico principale, ciò tuttavia non spiega il rilascio massivo nella fase digestiva. La secrezione pancreaticas viene resa notevolmente attiva da stimolazioni di natura nervosa ed endocrina (pancreazimina e secretina). Questa stimolazione determina uno svuotamento massivo delle cellule sierose, i granuli di zimogeno si fondono tra loro e si ha lo svuotamento massivo in un colpo solo (come il granulocito basifilo). La secrezione pancreaticas è continua, ma si svolge ad un livello modesto (secrezione basale), al momento della digestione essa viene esaltata da stimoli di natura neuroendocrina.

### FEGATO

E' l'organo più voluminoso dell'organo. Una delle principali caratteristiche del fegato è la vascolarizzazione. Il sangue raggiunge quest'organo attraverso due correnti d'afflusso e lo lascia attraverso un'unica corrente di deflusso per versarsi nella vena cava inferiore.

I vasi sanguiferi che vanno al fegato sono l'arteria epatica (tronco celiaco), e la vena porta. Dal fegato defluiscono le vene epatiche. L'arteria epatica e la vena porta penetrano nel fegato in corrispondenza dell'ilo, le vene epatiche si aprono invece nella vena cava a livello della faccia post dell'organo. A livello dei sinusoidi epatici avviene mescolanza tra sangue

arte e venoso: nel fegato circola sangue arterio-venoso. Il sangue venoso è drenato infine dalle vene epatiche.

La ragione di questa organizzazione vascolare è che la vena porta è il tronco venoso che conduce al fegato il sangue refluo dalla porzione sottodiaframmatica del canale alimentare (esofago addominale, stomaco, intestino tenue e crasso), e dalla milza. Q, attraverso la vena porta, il fegato riceve tutti i prodotti d'assorbimento intestinale, inoltre, dal momento che nella milza avvengono fegato di eritrocateresi dovuti all'attività dei macrofagi splenici, al fegato giungono i prodotti di degradazione dell'eme (bilirubina).

Il sangue arterioso porta al fegato ossigeno e metaboliti.

Nel fegato sono presenti cellule di Kupfer (10 milioni /gr, il fegato pesa 1500 gr), che hanno posizione e funzione strategica: proseguono il lavoro dei macrofagi splenici, infatti sono in grado di produrre bilirubina a partire da frammenti di eritrociti, che possono essere arrivati al fegato attraverso la vena porta. Le cellule di Kupfer sono macrofagi residenti.

Il sangue che viene in contatto con gli hepatociti è artero-venoso, ha minor ricchezza in ossigeno, esso tuttavia, è ricco di prodotti di assorbimento intestinale.

Un'altra caratteristica della vascolarizzazione è che l'arteria epatica e la vena porta, una volta penetrate nel fegato in corrispondenza dell'ilo, si dividono in rami che si distribuisce a grossi territori di parenchima detti zone. Ciascuna zona è caratterizzata da vascolarizzazione indipendente rispetto alle zone vicine.

Queste doti di segmentazione del fegato su base vascolare sono importanti da un punto di vista pratico, in quanto permettono di realizzare vivisezioni limitate del fegato (hepatotomie parziali).

Le zone a loro volta si suddividono in lobuli o acini, a seconda di come si considera la costituzione del fegato.

Per le complesse funzioni, il fegato può essere considerarsi non solo come un ghiandola esocrina, in quanto elabora la bile che riversa nel duodeno per mezzo dei condotti biliari, ma anche come una particolare ghiandola endocrina, non perché secerne ormoni ma perché riversa direttamente nel sangue numerosi elaborati (proteine plasmatiche, glucoso, lipoproteine).

Il parenchima epatico è costituito dagli hepatociti. Gli hepatociti sono cellule polarizzate, in quanto in essi è possibile individuare un polo vascolare, in corrispondenza del quale l'hepatocita opera selettivamente scambi con il sangue, ed un polo biliare, in corrispondenza del quale avviene la secrezione della bile.

Negli hepatociti esiste inoltre una precisa compartimentalizzazione, cioè una precisa distribuzione degli organelli in base alle funzioni. Il RER opera per la produzione delle proteine plasmatiche (+ di 80) riversate in circolo, il REL opera per la sintesi del colesterolo e la degradazione dei farmaci liposolubili (funzione detossificante).

## FUNZIONI

1) biligenesi. Il fegato elabora la bile che, attraverso le vie biliari, viene immessa nel duodeno, dove svolge importanti funzioni, in particolare ai fini della digestione dei grassi. La bile è anche vettore dei prodotti che devono essere eliminati e di prodotti fondamentali. Essa è arricchita di IgA, e l'80% di IgA presenti nel tenue arriva con la bile.

2) Il fegato è intercalato tra il circolo portale e quello della vena cava inferiore, riceve il sangue refluo dalla milza, stomaco, tenue e dalla maggior parte del crasso ed opera sui meta-

boliti assorbiti a livello intestinale, fungendo come organo di deposito per alcuni materiali (es. glicogeno), che hanno un importante ruolo nel mantenimento di parametri ematochimici (es. glicemia). In questo senso, il fegato può essere considerato come un'organizzazione essenziale per mantenere l'omeostasi ematica.

3) funzioni metaboliche.

- a) metabolismo dei glucidi (gluconeogenesi, glicogenosintesi e glicolisi, che sono alla base della funzione glicostatica del fegato e quindi della regolazione della glicemia).
- b) metabolismo dei lipidi (sintesi dei trigliceridi, acidi grassi e lipoproteine, formazione dei corpi chetonici, sintesi, degradazione, esterificazione ed escrezione del colesterolo)
- c) metabolismo delle proteine (sintesi delle proteine plasmatiche, del fibrinogeno, della protrombina, di quasi tutti i fattori plasmatici della coagulazione, catabolismo delle proteine e dei relativi aa).

L'albumina (4/5 g/100mL) è responsabile del mantenimento della pressione oncotica dei protidi plasmatici. La diminuzione dell'albumina plasmatica può comportare riduzione della pressione oncotica e pertanto alterazione degli scambi idrici tra sangue e tessuti, causando l'abnorme passaggio di liquidi nei tessuti, arrivando alla formazione dell'edema.

- d) metabolismo dei composti azotati non proteolitici (sintesi urea, ac. urico, purine pirimidina, glutathione)

- e) metabolismo delle vitamine (fosforillazione della tiamina, piridossale, riboflavina, formazione coenzima A dall'acido pantotico e dal coenzima B12 della vitamina B12)

4) funzione detossificante e trasformante. Molte sostanze tossiche, o farmaci (es. barbiturici), possono essere eliminati da enzimi che, nel caso dei barbiturici, sono localizzati a livello del REL. Infatti, esaminando il fegato di un soggetto che ha fatto uso di barbiturici, si può constatare una notevole estensione del REL negli epatociti.

La funzione trasformante si realizza attraverso reazioni di ossidazione (perossisomi)... Da notare che il fegato può, idrossilando composti del tutto innocui, creare sost cancerogene.

5) funzione di coniugazione (con acido glucuronico). Tipicamente la bilirubina proveniente dai macro splenici e dalle cellule di Kupfer deve essere glucuronata per finire nella bile. Avremo così una bilirubina che non è ancora passata per il fegato, ed una bilirubina diretta, glucuronata coniugata.

6) mantenimento omeostasi. Esistono parametri emolitici per i quali è necessaria la normale funzione del fegato.

Si è visto come il fegato può essere suddiviso in zone, che presentano vascularizzazione indipendente, l'ulteriore suddivisione in lobuli non presenta le stesse caratteristiche, in quanto i lobuli presentano una vascularizzazione multipla.

I lobuli sono ben evidenti soprattutto nelle specie animali in cui il fegato è provvisto di una abbondante trama di connettivo, essi vengono comunemente considerati come le unità strutturali del fegato (lobuli classici). Ogni lobulo risulta costituito da lamine cellulari che delimitano un sistema labirintico in cui è contenuta una rete capillare di vasi sanguiferi a decorso tortuoso, i sinusoidi.

Nel lobulo classico le lamine cellulari ed i sinusoidi hanno disposizione radiale: dalla periferia del lobulo convergono verso il centro.

L'asse del lobulo epatico è occupato da un vaso venoso a parete sottile, la vena centrolobulare, in cui sboccano tutti i sinusoidi contenuti nel lobulo epatico.

La parete della vena centrolobulare appare perciò discontinua. Le zone dove lobuli adiacenti vengono tra loro in contatto sono indicate come spazi portali, in cui decorrono i rami lobulari dell'arteria epatica, della vena porta ed i canalicoli biliari. Queste tre formazioni costituiscono la triade portale.

Il sangue che circola nelle ramificazioni dell'arteria epatica e della vena porta viene convogliato dalla periferia del lobulo epatico nella rete di sinusoidi.

Sino a livello della triade il sangue arterioso e quello venoso circolano indipendentemente e le tre formazioni decorrono all'interno di tralci connettivali molto evidenti. I sinusoidi si portano alla vena centrolobulare, che percorre assialmente il lobulo, alla base dei lobuli, le vene centrolobulari confluiscono nelle vene sottolobulari (circolo venoso puro), tributaria a loro volta delle vene epatiche, che sboccano nella vena cava inferiore. Le ramificazioni dell'arteria epatica e della vena porta confluiscono nello stesso sistema di drenaggio quando si immergeono nei sinusoidi. Questi ultimi sono riccamente anastomizzati per cui il sangue che circola nei sinusoidi è arterovenoso.

La bile elaborata dagli epatociti si riversa dentro spazi intercellulari scavati tra le pareti di epatociti contigui (capillari biliari), quindi viene convogliata in condotti provvisti di parete propria presenti negli spazi portali (canalicoli biliari).

Come nei seni venosi della polpa rossa, anche nei sinusoidi epatici la velocità del sangue è modesta: nel passaggio da triade portale a rete sinusoidale si ha una grassa caduta di pressione e rallentamento del flusso, ciò permette agli epatociti di restare a lungo contatto con il sangue.

#### MODELLI DI ORGANIZZAZIONE DEL PARENCHIMA EPATICO

Il lobulo epatico (classico) è caratterizzato dagli spazi portali, con triade portale (ramo lobulare di arteria epatica e vena porta, canalicolo biliare).

Questo modello non è del tutto soddisfacente e presenta alcuni limiti.

Nel caso per es di tumore della testa del pancreas, o di ostruzione delle vie biliari, si verifica un ristagno di bile, e la formazione di lesioni triangolari, con un canalicolo biliare al centro e vene centrolobulari ai vertici.

Il secondo modello (del lobulo portale) è caratterizzato da un territorio di parenchima il cui centro è occupato da un canale biliare, questo è contenuto nello spazio portale a raccogliere la bile secreta dall'area circostante di parenchima epatico. I limiti del lobulo epatico si possono ottenere congiungendo con una linea immaginaria tre vene centrolobulari. Questo modello di organizzazione del parenchima epatico pone l'accento sulla funzione esocrina del fegato. In esso il sangue scorre in direzione centrifuga (dallo spazio portale alla vena centrolobulare), mentre la bile ha decorso centripeto (dalla periferia allo spazio portale).

Anche questo modello non è del tutto soddisfacente, in quanto non è in grado di spiegare una delle principali patologie che colpiscono il fegato, la cirrosi epatica.

Nel caso di questa malattia non solo viene distrutto il parenchima epatico, ma il connettivo va a strozzare i vasi arteriosi e venosi, impedendo la vascolarizzazione di queste zone. La rigenerazione del parenchima epatico (vedi oltre), si realizza a partire da rami preterminali e terminali dell'arteria epatica e della vena porta, a seconda che lo strozzamento, e quindi la degenerazione sia avvenuta a livello preterminale o terminale, la rigenerazione inizierà a monte della strozzatura. Avremo allora la formazione di acini, che saranno semplici se siamo a livello terminale, complessi a livello preterminale.

Questi modelli di organizzazione del parenchima epatico sono l'acino semplice e complesso, cioè territori che presentano al centro rami preterminali o terminali della vena porta, in quanto è da questi rami che ha inizio il processo di rigenerazione.

Un ultimo concetto riguarda la polarità degli hepatociti: la superficie degli hepatociti rivolta verso i sinusoidi è provvista di microvilli (aumento della superficie assorbente), in corrispondenza del polo biliare, la mb dell'epa presenta una depressione foggiata a doccia. Questa depressione si giustappone ad un'analogia presente sulla parete dell'hepatocito adiacente, si delimita in questo modo il capillare biliare, sprovvisto di parete propria.

Superfici relativamente pianeggianti permettono un'esatta giustapposizione con gli hepatociti circostanti.

## ANATOMIA

Il polo vascolare è la superficie dell'hepatocita in rapporto con i sinusoidi, la membrana dell'hepatocita è sollevata in numerosi microvilli.

I sinusoidi sono capillari sanguigni la cui parete è costituita da cellule endoteliali organizzate in un dispositivo discontinuo, sono riccamente anastomizzati.

Convogliano il sangue dai rami lobulari dell'arteria epatica e della vena porta, collocate nello spazio portale, alla periferia del lobulo, verso la vena controlobulare che percorre assialmente il lobulo.

La parete dei sinusoidi è costituita da cellule endoteliali appiattite, che sporgono nel lume solo con quella porzione in cui è contenuto il nucleo. L'endotelio è discontinuo per la presenza di pori e fenestrelle.

Tra l'hepatocita e la parete del sinusoide si trova lo spazio di Disse. Attraverso le fenestrelle dell'endotelio, il plasma filtra nello spazio di Disse e si pone in rapporto con l'hepatocita.

Lo spazio di Disse si estende anche tra due hepatociti contigui, e permette un contatto prolungato del plasma con la parete dell'hepatocita, sollevata in numerosi microvilli.

Il contatto deve essere lento e prolungato, in quanto a questo livello avvengono numerosi scambi tra hepatocita e plasma: acidi grassi vengono assorbiti, lipoproteine e proteine plasmatiche vengono rilasciate.

La struttura della parete dei sinusoidi non è così semplice: i sinusoidi epatici non presentano una membrana basale così come i sinusoidi splenici. L'assenza della membrana rende ragione della permeabilità di questi vasi che nella milza permettono il riassorbimento del plasma, e nel fegato permettono il passaggio del plasma nello spazio di Disse, quindi il ritorno dello stesso plasma "richiamato" dal flusso sanguigno.

Nello spazio di Disse si trovano fibre reticolari, che formano un reticolo di supporto per la parete del sinusoide.

Nei sinusoidi, sporgenti nel lume, si trovano elementi con attività fagocitica attiva, le cellule di Kupfer. Si trovano nel contesto delle cellule endoteliali, ma non sono in linea, si trovano sul versante interno dell'endotelio, appoggiate sulle cellule endoteliali, appartengono alla famiglia dei monociti macrofagi. Sono elementi residenti e presentano forma irregolare, a cavallo dei sinusoidi. Aderiscono alla superficie interna dell'endotelio e vanno a popolare la superficie interna dei sinusoidi.

Le cellule di Kupfer si spostano all'interno dei sinusoidi: è necessario un continuo avvicendamento.

Pur essendo macrofagi residenti possono staccarsi dall'endotelio e tornare ad essere mono-

citi circolanti. Esiste, dunque, un continuo ricambio di questo tipo di cellule all'interno del fegato. Completano l'azione emocateretica dei macrofagi splenici.

Queste cellule, inoltre, hanno l'importante ruolo di cellule presentanti l'antigene (come le cellule interdigitate e cellule dendritiche follicolari).

Una piccola parte di queste cellule, che processano antigeni i quali vengono riespressi nel contesto di MHC II, è in grado di raggiungere i linfonodi dell'ilo epatico. Nel parenchima epatico, infatti, non vi sono vasi linfatici (presenti sino agli spazi portali), e solo cellule di Kupfer situate alla periferia dei lobuli possono terminare nella zona dell'ilo.

I linfonodi di questa zona presentano una paracortex particolarmente sviluppata (zona T dipendente), e questo è dovuto al continuo apporto di antigeni (espressi nel contesto di MHC II) portati da cellule di Kupfer.

Oltre alle fibre reticolari, nello spazio di Disse si trovano anche cellule che hanno la caratteristica proprietà di accumulare nel cito lipidi. Si pensa che queste cellule siano un serbatoio per le sostanze liposolubili come le vitamine A e K (importante nella coagulazione). Questi elementi sono netti cellule di ITO o fat storng cells.

Le cellule di ITO differiscono dalle cellule di Kupfer per sede e funzioni: si trovano all'esterno e non all'interno dell'endotelio che delimita i sinusoidi.

Sino ad ora abbiamo considerato il polo vascolare degli epatociti, consideriamo ora quelle zone in cui viene dismessa la bile: è possibile visualizzare queste zone trattando le cellule con metodi specifici per la dimostrazione di enzimi di membrana a funzione ATPasica, necessari al meccanismo delle pompe ioniche. Si ottiene così una mappa molto articolata che evidenzia quelle formazioni canaliformi costituite dalla giustapposizione, e di epatociti adiacenti, che presentano sulle membrane solchi foggiati a doccia, i capillari biliari.

La bile viene riversata nei capillari biliari, alla periferia dell'lobulo si trovano territori che rappresentano il punto di passaggio tra capillari biliari, privi di parete propria, e canalicoli biliari, provvisti di parete propria e situati negli spazi portali.

Questo segmento di transito è detto colangiolo.

I capillari biliari non presentano parete propria, ma in corrispondenza di questi la membrana dell'epatocita si estroflette in microvilli, ed inoltre presentano enzimi di membrana ad attività ATPasica.

Pur non possedendo una parete propria, i capillari biliari devono essere "chiusi" in qualche modo per impedire che la bilirubina già passata negli epatociti, quindi coniugata con acido glucuronico, filtri negli spazi di Disse e torni nel circolo ematico.

Questo fenomeno si verifica in patologie come i calcoli delle vie biliari, che causano una elevata pressione a livello dei capillari, e quindi una fuoriuscita di bilirubina diretta. I sintomi di questa patologia sono dati da un ittero molto evidente. L'ittero può perciò essere causato anche dalla presenza nel sangue di bilirubina indiretta (non coniugata).

In questo caso l'ittero è dovuto a patologie molto diverse, per es una malattia emolitica acuta che causa un elevato afflusso di bilirubina al fegato ed il mancato riassorbimento da parte degli epatociti.

In condizioni di normalità, i capillari biliari sono strutture perfettamente chiuse, grazie ai classici dispositivi di giunzione (presenti anche a livello degli enterociti), ovvero la triade sono oclusiva, zona aderente, desmosoma.

All'interno degli epatociti, i lisosomi sono localizzati in corrispondenza dei capillari biliari, e

questo sempre per il concetto di polarizzazione e compartmentazione, definito per gli epatociti: i lisosomi infatti sono fondamentali, con la loro attività idrolasica, in diverse tappe della biligenesi.

In modo analogo, il reticolo endoplasmatico e l'apparato di Golgi sono localizzati in corrispondenza del polo vascolare dell'epatocita.

Un'altra caratteristica del polo biliare degli epatociti è la presenza di numerosi filamenti di cheratina. Questi costituiscono il supporto dei capillari biliari, e fanno in modo che i capillari siano una struttura rigida: questo è importante in quanto se i capillari avessero una struttura flessibile, un lieve aumento di pressione causerebbe la distensione delle pareti del capillare, e l'indebolimento dei dispositivi di giunzione che devono garantire una perfetta "chiusura" dei capillari, i quali non possiedono una parete propria.

Passiamo ora ai colangiolini. Si tratta di condotti che cominciano ad avere una parete propria, costituita da cellule epiteliali e dalla superficie degli epatociti. In pratica i colangiolini sono costituiti da una singola cellula che con i suoi prolungamenti cito va a costituire una struttura vasale.

Queste cellule sono molto importanti per due motivi: esiste una situazione patologica per cui, durante la morfogenesi delle vie biliari, non si formano i colangiolini. L'agenesia del colangiolino determina il mancato smistamento della bile, con conseguente morte, a meno di un rapido trapianto di fegato. Inoltre le cellule dei colangiolini sono elementi staminali in gradi di differenziarsi in epatociti: da essi dipendono i fenomeni di rigenerazione, dovuti a capacità di differenziamento da parte delle cellule dei colangiolini.

Lasciati i colangiolini si entra nei condotti biliari che confluiscono nei due dotti epatici per poi arrivare alle vie biliari extraepatiche.

All'interno del fegato, i canalicoli biliari non presentano modificazioni rilevanti, così come non subisce modificazione la bile, almeno fino a che non arriva alla colecisti.

Le vie biliari extraepatiche sono rappresentate dal dotto epatico com., che in seguito riceve il dotto cistico, per andare a formare il dotto coledoco. Questo passa dietro la prima porzione del duodeno e la testa del pancreas, e va a sboccare a livello della faccia mediale della seconda porzione del duodeno.

A livello della papilla duodenale sono presenti formazioni sfinteriche, che permettono la dismissione di bile solo nel caso di presenza di grassi nel duodeno, ed ulteriori sfinteri che impediscono il passaggio della bile nel condotto pancreatico principale quindi nel pancreas, con la conseguente attivazione degli enzimi proteolitici che distruggerebbero il pancreas (pancreatiti acute).

La parete di questi condotti è costituita da epitelio di rivestimento e da lamina propria, con infiltrazione linfocitaria (MALT), ed alcune ghiandole. Esternamente alla mucosa si trova una tonaca fibromuscolare, la componente muscolare è necessaria alla progressione della bile nei dotti.

## COLECISTI

La parete di quest'organo presenta alcune caratteristiche dovute al fatto che in esso la bile ristagna, subendo modificazioni sostanziali.

La mucosa è sollevata in pieghe ramificate, alla cui formazione prende parte anche la lamina propria. L'epitelio di rivestimento è batiprismatico semplice.

La mucosa si mette in rapporto con la tonaca fibromuscolare senza interposizione di una sot-

tomucosa.

La tonaca fibromuscolare è costituita da fasci di fibrocellule muscolari lisce intrecciate (si determina la spremitura dell'organo), e da fibre collagene.

In fine è presente una tonaca avventizia sulla faccia superiore, una sierosa peritoneale sulla faccia inferiore.

Nel contesto della mucosa non sono presenti ghiandole, l'epitelio di rivestimento è caratterizzato da un'orletto striato breve e sottile, formato da corti microvilli.

Le cellule epiteliali sono saldamente unite tra loro a livello delle parti apicali mediante complessi di giunzione (zonula aderente, occludente, desmosoma).

A queste aree, che devono esse considerate impermeabili, fanno seguito, verso il polo basale, la membrana caratterizzata da un profilo irregolare per la presenza di interdigitazioni che delimitano uno spazio canalicolare intercellulare esteso sino alla membrana basale su cui le cellule poggiano.

La colecisti non funziona solo come un serbatoio, ma serve anche a concentrare la bile assorbendo parte dell'acqua in essa contenuta.

Mentre nella fasi di riposo il sistema dei canalicoli intercellulari, che si delimita tra le cellule dell'epitelio di rivestimento appare ridotto ad una sottile fessura, nella fase di concentrazione della bile (trasporto attivo di  $\text{Na}^+$  e passivo di acqua) gli spazi canalicolari intercellulari risultano dilatati.

Nel plasmalemma delle superfici laterali delle cellule epiteliali è stata dimostrata attività ATPasica. Il trasporto attivo degli elettroliti, l'assorbimento di acqua ha luogo a seguito del trasporto attivo di  $\text{Na}^+$  negli spazi intercellulari. Si stabilisce un gradiente osmotico che richiama acqua dal lume della colecisti.

In seguito avviene il drenaggio dei fluidi: spazi intercellulari, membrana basale, capillari sanguigni, tonaca propria.

## APPARATO RESPIRATORIO

### FUNZIONI

1) Permette gli scambi gassosi attraverso le pareti degli alveoli polmonari. Questa è una funzione fondamentale: gli alveoli, unità funzionale del polmone, sono cavità sferiche, circondati da una rete capillare. Gli scambi gassosi avvengono tra l'aria inspirata, alla quale è ceduto  $\text{CO}_2$ , e il sangue circolante nei capillari, alla cui emoglobina passa  $\text{O}_2$ .

2) Modifica le caratteristiche dell'aria inspirata, la quale deve esse riscaldata fino a raggiungere la temperatura corporea, e umidificata (saturata di vapore), in quanto il  $\text{CO}_2$ , essendo molto solubile, per diffondersi deve trovare un'ambiente saturo di vapore.

3) Possiede dei meccanismi difensivi specifici e aspecifici, addetti alla depurazione dell'aria per la difesa contro batteri. A questo scopo partecipano le vibrissae, nel vestibolo del naso che fermano grosse scorie, e soprattutto la mucosa respiratoria, che presenta caratteristiche differenti in base al tratto in cui si trova.

4) Il polmone è inoltre provvisto di macrofagi, che sono in grado di fagocitare ed eliminare aggressori e qualsiasi sostanza estranea che abbia superato le barriere difensive.

Quest'organo, a livello del capillare, è provvisto di un caratteristico endotelio in grado di attivare la trasformazione dell'angiotensina I, prodotta dal rene, in angiotensina II.

5) Sono anche presenti funzioni assorbenti, dovute alla presenza di cellule con orletto striato

nell'epitelio della mucosa respiratoria (può assorbire anche farmaci tra cui steroidi).

6) La sensibilità olfattiva è una funzione effettuata da un settore limitato, presenti a livello della volta delle cavità nasali, per la presenza di cellule nervose (recettori di 1° tipo).

7) La fonazione è una funzione fondamentale, che implica la presenza di un'organo in cui i suoni vengono prodotti e amplificati, la laringe.

L'organizzazione dell'apparato respiratorio avviene sia per le funzioni, che le caratteristiche in due porzioni: alte vie e basse vie respiratorie.

Le alte vie respiratorie comprendono il vestibolo nasale, le cavità nasali e la rinofaringe. Dalla rinofaringe si passa all'orofaringe, un tratto in comune con l'apparato digerente, e da qui si passa all'adito della laringe, che immette nelle basse vie respiratorie, che si dividono in extrapulmonari (laringe, trachea, bronchi), e intrapulmonari (bronchioli).

### MUCOSA RESPIRATORIA

Nelle vie respiratorie inferiori, che conducono solo l'aria, ha la sola funzione di scaldare l'aria.

Possiede le caratteristiche di tutte le mucose: ha un epitelio di rivestimento, una lamina propria e una scarsa sottomucosa, che può mancare soprattutto dove è aderente alle parti scheletriche (cavità nasali) e cartilaginee (anelli tracheali).

L'epitelio di rivestimento è caratterizzato dalla presenza di cellule mucose caliciformi e da cellule ciliate (simbiosi muco-ciliare). Differisce in base alle zone.

Sono anche presenti ghiandole miste (tubulo acinose ramificate). Oltre alle cellule mucipare, anch'esse partecipano alla formazione di muco, che tuttavia è misto a una componente sierosa, atta a fluidificare il muco secreto, perché questo venga spostato dalle ciglia delle cellule ciliate. Questo movimento di trasporto, inoltre, non è casuale. Infatti le ciglia alte lo spingono in basse, quelle basse in alto.

Esistono due malattie ereditarie, che creano patologia a questo livello, confermando l'importanza della secrezione mucosa e dell'attività ciliare.

La prima è la fibrosi cistica, una malattia che colpisce tutte le ghiandole esocrine, compreso il pancreas esocrino. Vengono colpite le pompe ioniche, e il muco prodotto risulta denso e vischioso, rendendo impossibile l'azione delle ciglia. Il muco prodotto quindi ristagna e diviene un solvente per sostanze tossiche e cancerogene, causando sinusiti, tracheiti e bronchiti. L'altra è la sindrome di Kartagenar (delle ciglia immobili), in questa patologia per la mancanza di un gene che esprime per la dineina (proteina ad attività ATPasica), fondamentale per fornire l'energia ai microtubuli, le ciglia risultano immobili. Tutte le ciglia dell'organismo, non solo quelle respiratorie, vengono colpite, causando anche sterilità maschile e femminile.

La struttura dell'epitelio respiratorio, mostra a livello delle cavità nasali, un orletto di ciglia, e in simbiosi anche cellule mucipare caliciformi (la simbiosi è presente solo qui), è un'epitelio pseudostratificato. In profondità si trovano numerosi linfociti (produzione di IgA) e ghiandole miste.

Tuttavia sono presenti anche altri elementi cellulari come le cellule basali (sono cellule staminali, capaci di differenziarsi sia nella linea ciliare che in quella a muco, a seconda dell'aria inspirata), assorbenti (caratterizzate da orletto a spazzola), endocrine (più profonde, sono cellule argentaffini, che producono serotonina), sensoriali.

Nei territori più protetti dall'esposizione all'aria prevalgono le cellule mucipare (superficie inferiore dei tre cornetti nella mucosa nasale)

### MUCOSA NASALE

Presenta caratteristiche differenti dagli altri territori, la sua importante funzione è apprezzabile soprattutto quando la sua funzione viene scavalcata (respirazione a bocca aperta).

Oltre a modificare l'aria inspirata riscaldandola, mischiandola con quella calda delle cavità paranasali, è importante per la ricca vascolarizzazione, con grosse lacune di sangue (caverne piene di sangue).

Qui l'organizzazione è tipica di un tessuto erettile, che può permettere l'aumento dello spessore della mucosa, rendendo difficoltoso il passaggio con l'aria, umidificandola, riscaldandola e idratandola.

La maggiore organizzazione vascolare rende differente questo epitelio dagli altri.

E' presente una notevole quantità di anastomosi arterovenose, non sufficienti da sole ad inspessire la mucosa.

In profondità la mucosa aderisce al periostio, dove si infiltrano arterie, che formano delle arcate, da cui si dipartono reti capillari sottoepiteliali, che riforniscono in continuità di sangue caldo (contribuisce a scaldare l'aria).

Esistono a livello postcapillare delle formazioni sfinteriche muscolari, che permettono l'afflusso di sangue venoso nelle caverne in cui si accumula sangue, provocando l'inspessimento della mucosa nasale.

Questo fenomeno non avviene in contemporanea nelle due cavità nasali, ma alternativamente, a cicli di 2 o 3 ore.

La malattia più grave dell'epitelio respiratorio è il tumore. E' caratterizzato dalla trasformazione dell'epitelio respiratorio in un'epitelio con cellule piatte e squamose (che è di solito presente solo nelle corde vocali vere).

Inoltre sostanze irritanti che si trovano nell'aria possono indurre le cellule basali ad un'involuzione di tipo squamoso (la metoplasia squamosa è il passaggio obbligato alla neoplasia).

### MUCOSA OLFATTIVA

Si estende per un'area di circa 500 mm<sup>2</sup> nella volta delle cavità nasali, in rapporto con la lamina cribrosa dell'etmoide, dove passano i filuzzi del nervo olfattivo. Si trova anche su parte del setto e sulle pareti laterali al punto di attacco del cornetto superiore.

Questa mucosa ha uno spessore più rilevante, dovuto ad un maggiore spessore dell'epitelio di rivestimento e della lamina propria, la quale è provvista di molte ghiandole olfattive. La mucosa aderisce al piano osseo, infatti manca una sottomucosa.

In questa mucosa sono presenti i recettori olfattivi. L'epitelio è pluriseriato con nuclei cellulari a diversi livelli. Si distinguono due file di nuclei: una superficiale (cellule olfattive), ed una profonda (cellule basali).

Tutti gli altri nuclei sparsi appartengono ad un'altra serie di cellule, dette di sostegno.

Questo epitelio, in certi punti, è occupato dalle vie di drenaggio delle ghiandole olfattive.

Più in basso, a livello della lamina propria, si distinguono dei fascetti di fibre nervose (danno origine al nervo olfattivo). Sulla superficie dell'epitelio pervengono delle molecole (osmofori), che impressionano, legandosi ad esse, le cellule olfattive (recettori di 1° tipo).

Ci sono delle analogie con la sensibilità gustativa: c'è cooperazione fra i due tipi di sensibi-

lità, come per la percezione gustativa, anche qui c'è cooperazione tra recettori e ghiandole. Infatti le ghiandole olfattive producono una glicoproteina (simile a quella prodotta dalle ghiandole gustative), la quale va a legarsi alle cellule olfattive, e fa da vettore agli osmofori. Queste ghiandole sono di tipo tubulo-alveolare semplice, il loro dotto escretore ha parete propria, ed attraversa l'epitelio.

La cellula olfattiva ha un corpo cellulare provvisto di un nucleo e due prolungamenti, uno apicale, e uno profondo. Essendo una cellula nervosa, il prolungamento apicale sarà un dendrite, quello profondo un'assone.

La porzione apicale ha una parte assiale che arriva fino alla superficie dove si dilata nella vescicola olfattoria. Da qui si dipartono i filuzzi olfattivi, che si intrecciano sulla superficie della mucosa. Le glicoproteine si legano a questo livello, questa disposizione permette un notevole ampliamento della superficie.

I filuzzi olfattivi hanno la stessa struttura delle ciglia (in molti animali hanno struttura differente), tuttavia non sono mobili, risultano immerse in un secreto che ha origine sia dalle ghiandole, sia dalle cellule di sostegno. Il secreto non è muco, ma presenta proteine (secrete per lo più dalle ghiandole) e lipidi (secreti sia dalle ghiandole che dalle cellule di sostegno).

I lipidi sono molto importanti in quanto gli osmofori sono liposolubili, per cui devono sciogliersi nello strato lipidico per agire come stimoli sui filuzzi: si creerà un potenziale d'azione che si porta al corpo cellulare e di qui al neurite.

Le cellule di sostegno sono localizzate tra i neuroni, ed hanno una funzione isolante a livello degli strati superficiale ed intermedio, per evitare interferenze tra neuroni contigui. Partecipano all'elaborazione del secreto glicoproteico, che si stratifica sulla superficie dell'epitelio olfattivo.

Le cellule basali hanno due funzioni: fanno da isolanti tutto intorno ai filuzzi olfattivi (hanno propaggini che avvolgono l'assone), possono differenziarsi in neuroni. Infatti distruggendo la mucosa olfattiva, mediante taglio dei neuriti che provoca la scomparsa delle cellule olfattive, oppure con agenti diretti, le cellule basali differenziandosi possono reintegrare le cellule nervose (è l'unico caso in cui si ha la riproduzione di cellule nervose).

Nelle ghiandole di Bowmann (tubulo alveolari semplici, muco-sierose) il condotto escretore è formato da cellule piatte, negli alveoli sono presenti cellule a secrezione sierosa e cellule cubiche presentanti un REL molto sviluppato: queste secernono i lipidi.

A livello del recettore olfattivo, a differenza di quello gustativo, a causa della minor estensione della superficie, esiste un fenomeno di adattamento dovuto alla saturazione (quando tutti i recettori sono saturati da osmofori non si ha più la percezione dello stimolo). Queste ghiandole sono situate nella lamina propria della mucosa olfattiva.

Segue un breve tratto, la rinofaringe, che presenta un'epitelio respiratorio classico, che si assottiglia in direzione dell'orofaringe.

## LARINGE

Costituisce la 1° parte delle basse vie respiratorie, ed è l'organo della fonazione.

Presenta una complicata configurazione interna, in cui si distinguono due tratti, il cui limite è dato dalla rima della glottide, una parte superiore (epiglottide), ed una parte inferiore (epi-glottide). Quest'ultima parte, nella porzione terminale, continua nella trachea. La glottide è un'apertura delimitata dalle corde vocali vere, al di sopra si trovano le pieghe ventricolari, o corde vocali false. Tra queste e le corde vocali vere, si delimita il ventricolo laringeo, che possiede una notevole importanza nella fonazione.

### CARTILAGINE EPIGLOTTIDE

Ha la caratteristica di potersi abbassare durante la deglutizione (escludendo le vie respiratorie), e di alzarsi durante la respirazione (escludendo le vie digestive). ha quindi la caratteristica di essere elastica.

### STRUTTURA

E' costituita da cartilagine elastica, inoltre sul versante che da sulle vie digerenti, nella lamina propria della mucosa, sono presenti ghiandole (infatti qui deve scivolare il bolo alimentare, quindi c'è bisogno di lubrificazione).

L'epitelio è pavimentoso stratificato. A livello delle pieghe ventricolari è presente una mucosa molto spessa, ricca di ghiandole, che presenta anche una piccola parte di tessuto linfoide, che forma la tonsilla laringea.

Al di sotto della piega ventricolare, si trova il ventricolo laringeo, tra questo e il lume della laringe, le corde vocali vere formano un diaframma teso.

Le corde vocali vere hanno inserzione in avanti, nella cartilagine tiroide, in dietro, all'apice delle cartilagini aritenoidi. Sono formate da una componente elasto-muscolare, costituita dal legamento e muscolo tiroaritenoideo, detti anche legamento e muscolo vocale, i quali si inseriscono al processo vocale delle cartilagini aritenoidi.

Le cartilagini aritenoidi sono provviste di due processi, vocali e muscolari, su cui vanno ad inserirsi i muscoli che permettono la rotazione all'esterno, e all'interno, delle due cartilagini, regolando così il grado di tensione delle corde vocali, e l'apertura della rima della glottide. La piega ventricolare è dotata di un'epitelio respiratorio classico, che continua fino a rivestire il ventricolo. A livello delle corde vocali invece, l'epitelio diviene pavimentoso stratificato, oltrepassate le corde vocali, l'epitelio è di nuovo respiratorio.

L'epitelio delle corde vocali è quindi differente, inoltre non presentando ghiandole (che interferirebbero sui movimenti), nella lamina propria presentano del connettivo collagено, tessuto elastico, connettivo (legamento vocale), e una componente muscolare (muscolo vocale).

Il ventricolo laringeo è importante per il timbro di voce: ad esempio i suonatori di cornetto devono tenere la glottide molto chiusa, per cui si hanno continue pressioni sul ventricolo laringeo, che alla lunga lo sfiancano conferendo nell'individuo un timbro di voce caratteristico.

### FUNZIONI DELLA MUCOSA RESPIRATORIA

Nelle vie respiratorie inferiori, che servono soltanto per la conduzione dell'aria, ha la funzione di riscaldare l'aria inspirata, nei bronchioli invece vi è un tratto in cui solo raramente avvengono scambi gassosi (cosa caratteristica degli alveoli)

Dalla trachea si divide in due bronchi (divisione di 1° ordine), ed ogni bronco è diviso in bronco lobare (2° ordine).

Nel polmone oltre ai lobi, che sono indipendenti tra loro in quanto ricevono una ventilazio-

ne e vascolarizzazione propria, esistono territori, nell'ambito dei lobi, piuttosto estesi, anche essi indipendenti: sono le zone o segmenti polmonari (interventi al polmone comportano asportazioni di lobi o zone, per sacrificare meno parenchima).

Con il termine bronchioli si intende la divisione di bronchi a livello della quale non esiste più la componente cartilaginea (in patologia si distinguono bronchiti e bronchiociti, i bronchioli possono essere attaccati dall'asma).

Nel polmone si rinviene in superficie un reticolo (lobuli polmonari) formato da setti connettivali che forma delle aree poligonali di parenchima polmonare dette areole. Sono dotati di vascolarizzazione e ventilazione propria (si parla anche di bronchioli lobulari). Tuttavia questo disegno lobulare è presente solo in superficie.

### TRACHEA E BRONCHI

Le vie respiratorie inferiori comprendono due segmenti: una prima parte è detta extrapolumonare, e comprende la trachea e i grossi bronchi, un'altra intrapolumonare.

I bronchi principali, a livello dell'ilo, si dividono in rami lobari, da questa prima ramificazione si passa a condotti variamente ramificati, che vanno a territori polmonari (zone o segmenti), che costituiscono unità con vascolarizzazione e ventilazione indipendente.

All'interno del polmone l'albero bronchiale si ramifica: dall'ilo alla periferia del polmone vi è una successiva e progressiva modificazione della struttura dei bronchi, i quali diventano sempre di più sottili e di calibro inferiore.

Modificazioni che giustificano le diverse patologie infiammatorie nei vari tratti, si distinguono infatti in tracheobronchiti (grossi bronchi) e bronchiopolmoniti (bronchioli), tali dati spiegano alcuni aspetti dell'asma bronchiale.

### TRACHEA

L'inizio delle vie respiratorie inferiori è caratterizzato da condotti aventi una parete rigida per la presenza di uno scheletro cartilagineo, dato da anelli di cartilagine incompleti, a forma di c, che si alternano a lame fibrose.

Qui lo strato muscolare è ridotto (si rinvengono i fascetti di muscolatura liscia che formano il muscolo tracheoesofageo), ed è circolare.

La concentrazione di tale strato favorisce l'avvicinamento delle due estremità dell'anello bronchiale.

La mucosa respiratoria presente in questo tratto è tipica, e al di sotto si rinviene una sottomucosa ricca di ghiandole, accumulate soprattutto nella parte posteriore del condotto privo di protezione cartilaginea a contatto con lo strato muscolare, che con la sua contrazione ne determina la spremitura.

Anterolateralmente si rinviene poi una tonaca fibrosa data dall'anello cartilagineo e dal circostante pericondrio. Intorno è presente una tonaca avventizia.

### POLMONE

E' costituito da un tessuto molto elastico, ed è avvolto da una tonaca sierosa (pleura), la quale delimita una cavità virtuale (cavità pleurica), in cui è presente una pressione negativa che comporta l'espansione del polmone e della cassa toracica.

Le modificazioni più notevoli dell'albero bronchiale all'interno del polmone si hanno alla periferia, dove aumenta la componente elastica, estremamente importante a livello dei bronchi

più periferici, privi di cartilagine.

La funzione di tali vie è sempre quella di umidificare l'aria, rendendola satura di vapore, e di difendere le vie che seguono da agenti estranei.

All'esame strutturale si nota che ogni anello è avvolto da uno strato di pericondrio, che si continua con l'avventizia. La sottomucosa è ben visibile dove non ci sono gli anelli cartilaginei, presenta accumuli ghiandolari.

Tale struttura mantiene la stessa organizzazione anche nei bronchi.

A livello dell'ilo i bronchi penetrano nel polmone e all'interno di esso iniziano a dividersi con modalità dicotomica.

Con questa modalità ogni ramo da origine a due rami più piccoli uguali tra loro. Si hanno pertanto 10 bronchi zonali, che vanno a raggiungere le 10 zone del polmone.

Questi rami zonali o segmentali sono condotti che a loro volta danno origine a collaterali più piccoli, senza perdere la propria individualità. Questi collaterali sono detti bronchi sub-zonali o sub-segmentali (divisione monopodica).

I vasi che arrivano al polmone presentano le stesse divisioni dei bronchi di cui sono satelliti. La vascolarizzazione del polmone, come nel fegato, comprende due tipi di circolazione: una funzionale, e un'altra nutritizia.

### CIRCOLAZIONE FUNZIONALE

Il sangue venoso circola tramite l'arteria polmonare (che deriva dal tronco polmonare, ci sono due arterie polmonari che portano sangue venoso dal ventricolo destro), che decorre satellite di un bronco (che inizia a presentare placche cartilaginee e non più un'anello).

Il sangue venoso arriva alle reti capillari degli alveoli, dove avviene l'ossigenazione, e come sangue arterioso è drenato dalle vene polmonari, a loro volta satelliti dei bronchi.

### CIRCOLAZIONE NUTRITIZIA

Sono vasi che vascolarizzano la parete bronchiale, e arrivano dalle arterie bronchiali (rami dell'aorta toracica), che portano sangue arterioso e che si distribuiscono anche al polmone. Il sangue refluo è drenato dalle vene bronchiali.

Le sue circolazioni sono indipendenti, anche se in meno dell'1% dei casi si hanno anastomosi tra i due circoli. Se queste non rispettano le condizioni fisiologiche, al cuore arriva sangue arterioso, con conseguente scarso rifornimento di ossigeno ai tessuti.

### MODIFICAZIONI DEI BRONCHI

Dai bronchi sub-zonali in poi, si osservano sporadiche, e poi sempre più frequenti, evaginazioni (alveoli polmonari), e si crea una grande possibilità di scambi gassosi (bronchioli respiratori e poi condotti alveolari, dove il bronco è quasi inesistente).

Si ha una progressiva riduzione dello scheletro cartilagineo, che diventa a placche più piccole e più distanziate: a livello dei bronchioli si ha la scomparsa dello scheletro cartilagineo. I bronchioli sono canali molto piccoli, del calibro di circa 10/13 mm, e visto che si arriva alla superficie di scambio, dove è presente una parete sottile, elastica e contrattile, devono sparire alcune caratteristiche del tratto precedente: scompare la secrezione di muco, per cui non ci sono ghiandole e cellule mucipare caliciformi.

Vi è una totale assenza di sottomucosa (per cui mancano anche le ghiandole, che con la lo-

ro secrezione mucosa davano una risposta ad agenti infiammatori).

A questo livello prevale la componente muscolare-elastică, che favorisce l'espansione di tale distretto, che rappresenta la parte più plastica delle vie, mentre quella più rigida è situata a livello dell'ilo del polmone.

La grande elasticità è data pertanto dalla componente muscolare-elastică.

Le placche cartilaginee consentono un maggior grado di movimento muscolare, con modificaçao dell'organizzazione dello strato muscolare, che si sostituisce alla sottomucosa.

Alla ramificazione dei bronchi zonali il condotto è più sottile e c'è una progressiva riduzione della cartilagine.

I bronchioli non presentano più scheletro cartilagineo, sono forniti invece di muscolatura che presenta interruzioni, che sono indice di una disposizione a spirale della stessa muscolatura. Gli effetti di tale disposizione sono il restringimento del calibro, e il contemporaneo accorciamento del bronco durante l'espirazione, per eliminare l'aria che nei polmoni si accumulerrebbe nello spazio respiratorio morto.

Una liberazione di istamina sottopone questo tipo di muscolatura a spasmi: si ha così l'asma bronchiale, che determina notevoli difficoltà non tanto durante l'inspirazione, a cui si può supplire con un grosso sforzo respiratorio, quanto durante l'espirazione.

Manca la secrezione di muco, inoltre la tonaca muscolare si avvicina progressivamente all'epitelio, tanto che risulta più difficile distinguere i vari strati e le tonache.

Il tessuto elastico si dispone più o meno come la muscolatura: la parete dei bronchioli presenta dunque lamine di tessuto elastico a ridosso della mucosa (la lamina propria è assente, e talvolta determina la formazione di rilievi). L'altezza delle cellule dell'epitelio si riduce progressivamente e compaiono le cellule di Clara (bronchiali, elementi sierosi con REG molto sviluppato), che presentano granuli apicali secernenti, e, si crede, un materiale tensioattivo simile a quello alveolare per mantenere sempre disteso il lume della parete bronchiale.

#### Rami di divisione dei bronchi

Bronchi principali	1° ordine
lobari	2° ordine
zonali o segmentali	3° ordine
sub-zonali	4/12° ord.
bronchioli interlobulari	12/15° ord.
lobulari	16° ord.
respiratori	17/19° ord.
condotti alveolari	20/22° ord.
alveoli	23° ordine

Strutture che vanno incontro a modificazioni: scheletro cartilagineo, corredo muscolare, componente elastica, ghiandole, epitelio di rivestimento (cellule epiteliali ciliate, mucipare caliciformi, di Clara).

#### STRUTTURA

Esistono qui due compartimenti: vie respiratorie e zone di scambio, rappresentate dagli al-

veoli.

Le vie respiratorie comprendono due diversi segmenti a caratteristiche differenti, uno iniziale più rigido, provvisto di scheletro cartilagineo, ed uno terminale periferico molto plastico, i bronchioli.

Nel polmone oltre alle zone e ai lobi, esistono i lobuli, territori indipendenti per vascolarizzazione e ventilazione, forniti da un bronchiolo lobulare. Tali lobuli sono ben visibili sulla superficie del polmone, e sono separati da setti interlobulari, in cui risiedono macrofagi pigmentati.

Ogni lobulo presenta un ilo da cui entra il bronchiolo, e che presenta il peduncolo vascolare, formato da un ramo lobulare dell'arteria polmonare, che entra dall'emergenza di una vena lobulare, radice delle vene polmonari.

Nel lobulo il bronchiolo si ramifica, seguito dall'arteria, che prosegue affiancata ad esso farendosi più sottile, e prosegue fino ai bronchioli terminali, i quali forniscono gli alveoli considerati un'ulteriore suddivisione indipendente dal polmone.

Via via che i bronchioli si ramificano cessa l'apporto ad sangue arterioso ai bronchi da parte delle arterie bronchiali: questo avviene quando si arresta la formazione della parte bronchiale e si rinvengono gli alveoli. Infatti ricevono solo il sangue venoso giunto attraverso le arterie polmonari.

I rami che arrivano qui formano reti capillari perialveolari intorno agli alveoli. In queste reti passa il sangue refluo che viene ossigenato, passa poi in vene post-capillari come sangue arterioso.

Tali vene nel lobulo vanno a versarsi in un anello venoso che circonda e delimita il lobulo polmonare.

Il parenchima polmonare si trova prevalentemente alla periferia dell'organo, ed è soprattutto in superficie che si apprezza la suddivisione in lobuli.

A livello dell'ilo i vasi confluiscano a formare un ramo della vena polmonare che scorre sui setti interstiziali, e a questo livello decorre satellite dei bronchi.

L'ultimo tratto del bronco è fornito da un'epitelio cilindrico cigliato pluriseriato, presenta cellule di Clara ed ha una muscolatura disposta a spirale, vicino ad esso.

In questo tratto si aprono sporadicamente come degli sfaldamenti, dapprima rari e discontinui, in seguito diventano sempre più numerosi, i bronchioli respiratori. Per ridurre la tensione superficiale a questo livello, viene prodotto il surfactante polmonare.

Da questo punto in poi il parenchima polmonare è costituito principalmente dagli alveoli. Si passa in seguito ai condotti alveolari. A questo livello sono ancora presenti piccolissimi territori tra gli alveoli, residui della parete bronchiale, costituiti da un'epitelio più un piccolo strato muscolare, per cui gli alveoli presentano un'imbocco costituito da un colletto in cui esiste una piccola componente muscolare.

Infine si passa ai sacchi polmonari, in cui la parete è completamente scavata negli alveoli. Il passaggio da condotti a sacchi alveolari è segnato dagli infundiboli o atri, zone morte respiratorie.

Gli alveoli occupano gran parte del parenchima polmonare, sono di dimensioni diverse, e terminano a fondo cieco.

L'evoluzione ha consentito, nell'uomo, all'aria di arrivare in contatto con una superficie sottile, favorevole per uno scambio tra aria e sangue estremamente veloce.

Il processo filogenetico è stato molto lungo, e confrontando i polmoni di altre specie animali si riscontra che negli anfibi esiste un polmone con un'unico sacco, e non suddiviso in alveoli, negli uccelli non terminano a fondo cieco, ma presentano canalicoli anastomizzati tra loro.

Gli alveoli sono di forma sferica, hanno un'imbocco e consentono il massimo contatto tra aria e sangue.

La loro parete risulta molto vascolarizzata da una ricca rete capillare (aventi parete molto sottile formata un endotelio e una membrana basale, i globuli rossi si incolonnano all'interno, in alcuni casi deformandosi).

Sul versante opposto si trovano cellule piatte, che in certi punti sono più alte e ciliate, sono presenti cellule di Clara e un cercine muscolare (zona del colletto). Esiste anche la possibilità di comunicazione tramite i pori alveolari (poco numerosi nell'uomo). Un globulo rosso può trovarsi ad effettuare scambi gassosi tra due alveoli.

Gli alveoli sono formati da un'epitelio sottile con una membrana basale sul versante esterno, e circondati da capillari, costituiti anch'essi da un sottile endotelio e da una lamina basale, sono separati tra loro dai setti interalveolari, che hanno al loro interno fibre elastiche indispensabili per l'espansione della zona.

Hanno diverse dimensioni, i più piccoli alveoli sono di 75mm, i più grandi di circa 300 mm. Le differenza di dimensioni provocherebbero un passaggio d'aria dagli alveoli più piccoli a quelli più grandi, dovuto alla forte tensione superficiale degli alveoli più piccoli (è infatti inversamente proporzionale per la legge di Young-Laplace  $P=I/r$ ).

Ciò comporterebbe il collasso degli alveoli più piccoli (atelettasia), ed una conseguente riduzione della superficie di scambio.

Questo però non si verifica grazie alla presenza di una sostanza, il surfactante, prodotta dai pneumociti di II tipo che vengono rivestiti. Questa sostanza riesce ad inibire la tensione superficiale. È composta da fosfolipidi saturi (dipalmitoil, fosfatidilcolina, fosfatidiglicerolo), e apoproteine, e deve avere una produzione continua.

La mancanza di questa sostanza in soggetti giunti al termine di gravidanza, al giusto momento può essere presente, ma con processi di necrosi ai pneumociti di II tipo, incapaci di produrre surfactante per cause genetiche. Il caso classico è quello dei bimbi prematuri (5°/6° mese), che un tempo erano destinati a morte certa, in quanto alle prime respirazioni, per assenza di surfactante, si aveva il collasso respiratorio. Oggi possono essere salvati se posti in una situazione in cui sia presente molto ossigeno, e fornendo loro il surfactante, che oggi viene ricostruito artificialmente.

## PARETI ALVEOLARI

Sono molto sottili, da non riuscire a definire l'epitelio interno, si notano bene le sporgenze di pneumociti di II tipo.

Nei setti interalveolari c'è una notevole componente elastica, e sono presenti anche reti capillari, fibre collagene e fibroblasti, inoltre si trovano i macrofagi residenti nel polmone. Questi ultimi possono entrare nell'alveolo a depurare l'aria dell'alveolo dalle ultime scorie.

La componente elastica e la componente macrofagica sono molto importanti, e possono essere colpite da due condizioni patologiche, l'enfisema e la silicosi.

L'enfisema polmonare comporta la distruzione della componente elastica del polmone. Infat-

ti in seguito a presenza di sostanze tossiche, e a conseguenti processi infiammatori (fumatori), c'è un massiccio richiamo di macrofagi e granulociti: questi liberano la loro componente granulosa contenente anche l'elastasi, un enzima che distrugge la componente elastica del polmone. In certi individui la distruzione della componente elastica è dovuta alla mancanza di produzione nel fegato di una proteina ( $\alpha$ -1 antitripsina), che inibisce l'azione della elastasi. Questo comporta la fusione degli alveoli e la riduzione della superficie di scambio respiratorio.

Alcuni lavori espongono ad ambienti nocivi (miniere), in cui respirando si assimilano sostanze a nebulizzazione sensibilissima (come la silice), le quali sono incamerate dai macrofagi. Questi possono tenere dentro il materiale accumulato, restando inerti, o più spesso liberare sostanze che provocano infiammazioni prolungate, le silicosi.

L'epitelio alveolare è costituito da due tipi di cellule: i pneumociti di I tipo (cellule estese ed appiattite, il cui citoplasma sporge nella cavità dell'alveolo con superficie liscia), e i pneumociti di II tipo (elementi tondeggianti, sporgenti anch'essi nel lume dell'alveolo, i quali in superficie presentano microvillosità, dappertutto tranne che nella parte centrale della cellula, da cui viene liberato il surfactante).

Un altro elemento caratteristico di queste cellule è rappresentato dalla presenza di inclusi all'interno, i corpi multilamellari, che sono granuli di origine lisosomiale, contenenti oltre a idrolasi acide, anche una lipoproteina ad azione surfattante.

Hanno forma a guscio di cipolla, utile per la secrezione di surfattante, che liberato si srotola nella parete interna dell'alveolo.

Sotto l'epitelio è presente la membrana basale, la quale è fusa con quella sottostante dei capillari, ad di sotto ancora sono presenti le cellule endoteliali dei capillari.

Sul versante alveolare, la superficie presenta un velo di surfattante. Questa esiguità della barriera favorisce scambi rapidi.

Lo scambio deve avvenire molto rapidamente nell'alveolo, dove si attua il rifornimento di sangue venoso alla rete capillare, qui viene ossigenato e poi drenato alle vene polmonari, grazie alle pressioni parziali di ossigeno dall'aria viene ceduto al sangue, e di anidride carbonica che viene ceduto all'aria.

La pressione parziale di anidride carbonica cade da 46 mmHg a 40 mmHg, di ossigeno da 46 mmHg a 500 mmHg, le pressioni parziali che sono nell'alveolo sono le stesse del sangue arterioso.

Il sangue nel capillare circola lentamente per l'esiguità del lume, che ne rallenta il flusso.

Lo scambio avviene in tempi brevissimi, circa 1/2 secondo, durante l'esercizio fisico si può arrivare a 1/4 o meno.

L'ossigeno viene trasportato legato all'emoglobina, che lo fissa e lo libera a livello dei tessuti. L'anidride carbonica è in parte legata nei globuli rossi, in parte solubile nel sangue ( $H_2CO_3$ ). Quella degli eritrociti è facilmente liberabile, perché nel globulo rosso esiste un enzima, l'anidrasi carbonica, che scinde l'anidride carbonica e la libera velocemente.

## MACROFAGI ALVEOLARI

C'è un lento ricambio, per cui avviene un continuo trasporto di macrofagi al polmone, in quanto una parte va perduta quando passano nel lume alveolare.

Nel soggetto fumatore il macrofago accumula numerosi lisosomi secondari ripieni di catrame

e di minerali, questo comporta la perdita della funzione del macrofago.

Tutto intorno al polmone è presente una tonaca sierosa, la pleura, che costa di due foglietti (parietale e viscerale), che determinano uno spazio virtuale (cavità pleurica).

Costituisce una specie di fascia elastica.

## APPARATO GENITALE MASCHILE

### ORGANIZZAZIONE

Consiste di due gonadi e delle vie spermatiche. Le gonadi prendono il nome di didimo, che è la sede della spermatogenesi. È costituito da 250 logge, nelle quali si trovano da 1 a 4 tubuli seminiferi contorti (sono anse aventi le due estremità che sboccano nel tratto iniziale delle vie spermatiche, e sono a fondo cieco). I tubuli sono avvolti su se stessi, e sono lunghi circa 30/70 cm, di conseguenza si ha un totale di 30 mt di tubulo, dove avvengono i fenomeni di differenziamento e maturazione (spermatogenesi e spermiogenesi), con la produzione di spermatozoi maturi. Questi sono troppo poco mobili per riuscire a fecondare, infatti non rispondono a stimoli chemiotattici per fecondare la cellula uovo.

Le vie spermatiche iniziano già nella loggia del didimo con i tubuli retti (che presentano le cellule del Sertoli), a cui segue la rete testis (scavata in un connettivo piuttosto denso) che sfocia in 10/15 condottini efferenti che formano la testa dell'epididimo, questa terminante nel canale dell'epididimo (corpo e coda). Al canale dell'epididimo segue il dotto deferente (è la prima parte delle vie spermatiche esterna alle gonadi, contenuto all'interno della borsa scrotale). Nella borsa scrotale la temperatura è inferiore ai 37°, per permettere lo sviluppo degli spermatozoi.

E' per questo che durante lo sviluppo embrionale il didimo scende dall'addome, e attraverso il canale inguinale scende nello scroto.

Il dotto deferente rientra, attraverso il canale inguinale, nell'addome e passa poi nella pelvi, dove si slarga nell'ampolla deferenziale che, insieme ai condottini iaculatori, si getta nell'uretra prostatica.

Durante questo percorso gli spermatozoi acquisiscono la capacitazione, e con l'ejaculazione vengono espulsi gli spermatozoi accumulati nelle ampolle deferenziali, assieme a quelli del canale deferente e del canale dell'epididimo.

Le vie spermatiche terminano nell'uretra comune, che è quel tratto che è comune sia alle vie urinarie (subito dopo essere uscita dalla prostata) e alle vie genitali.

All'apparato genitale sono annesse delle ghiandole: le vescichette seminali (in numero di due, ai lati dell'ampolla deferenziale), che sboccano nell'uretra prostatica insieme ai condottini iaculatori, la prostata, unica ghiandola annessa all'uretra prostatica, che attraverso numerosi forellini rilascia lo sperma durante l'ejaculazione, le ghiandole bulbouretrali, annesse all'uretra membranosa, secernono un materiale mucoso che viene emesso prima dei secreti delle altre ghiandole, per lubrificare le pareti dell'uretra.

L'apparato genitale è completato dall'organo copulatore, il pene, che permette il deposito dello sperma nelle vie genitali femminili. Presenta a livello dell'uretra, tutto intorno, un corpo spongioso (infatti l'uretra è detta spongiosa), al quale sono affiancati i due corpi cavernosi del pene.

Al momento dell'ejaculazione si ha una contrazione estesa alle componenti muscolari delle vie spermatiche.

## 1° PARTE DELLE VIE SPERMATICHE (ACCOLTE NEL SACCO SCROTALE)

Il didimo è accolto nello scroto ed è diviso in logge, le quali sono occupate da 1/4 tubuli seminiferi, disposti ad ansa, che con le sue due estremità sbocca nella rete testis.

L'organo è fornito di una spessa capsula esterna (capsula albuginea), che invia setti in profondità, che si vengono a fondere con il connettivo presente a livello dell'ilo (o mediastino) dell'organo. Tali setti spesso sono incompleti e permettono le comunicazioni tra le logge.

Alla rete testis si arriva mediante un piccolo tratto a decorso rettilineo, i tubuli retti, in cui gli spermatozoi sono immersi in un liquido nel quale sono sospesi (non è ancora sperma). Per questo motivo il didimo può essere considerato come una sorta di ghiandola olocrina, da cui si stacca la cellula.

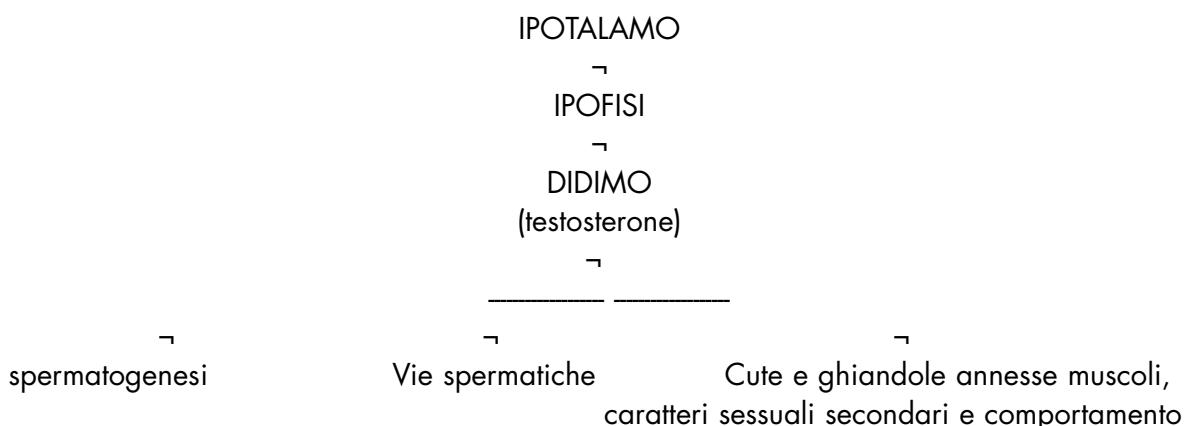
Dalla rete testis emergono 10/15 condotti che formano la testa dell'epididimo, a cui fanno seguito il corpo e la coda (canale dell'epididimo).

### FUNZIONI

Questa porzione delle vie spermatiche svolge le funzioni di gametogenesi (a livello dei tubuli seminiferi), produzione ed ejaculazione di sperma (a questo collaborano diversi settori dell'apparato a cui si aggiunge l'azione di alcune ghiandole e la partecipazione dell'organo copulatore per l'emissione dello sperma), ed un'importante funzione endocrina.

Se la componente endocrina mancasse, sarebbero inibite tutte le altre, in quanto il didimo è responsabile della secrezione di testosterone che promuove la gametogenesi.

Come gli altri organi endocrini, non attua la sua funzione isolatamente, tale programma è regolato da ormoni, i quali hanno la loro sede di origine nell'encefalo.



Il testosterone non è emesso soltanto per la via ematica, ma anche direttamente nei tubuli seminiferi, ed è attraverso questi che arriva alle vie spermatiche per stimolarne l'azione (vesicchette seminali e prostata sono invece stimolate per via ematica).

Il testosterone ha inoltre azione nella cute (peli), e nello sviluppo muscolare (maggiore nel maschio).

### STRUTTURA

In sezione il parenchima del didimo presenta le sezioni dei tubuli seminiferi.

Alla periferia dell'organo si nota una spessa tonaca albuginea che costituisce un cuneo fi-

broso in cui sono presenti le lacune della rete testis.

Più esternamente è presente un rivestimento mesoteliale, costituito da una sclerosa (tonaca vaginal comune), che è il peritoneo portato dalla gonade nella discesa nel sacco scrotale. Tra i tubuli è presente uno strato di connettivo interstiziale lasso, in cui sono presenti vasi, nervi e ghiandole endocrine responsabili della produzione di testosterone. Gli aggregati di cellule endocrine a maggior risoluzione appaiono come macchie scure, e tra queste è presente una ricca vascolarizzazione linfatica.

Il tubulo è avvolto da una spessa lamina basale, è costituito da un'epitelio pluristratificato particolare (epitelio germinativo), che poggia sulle pareti del tubulo.

La parete del tubulo è costituita da un'epitelio, una lamina basale, uno strato di cellule simili alle fibromuscolari lisce. Queste contengono actina e in piccola parte miosina, sono elementi contrattili capaci però di secernere una matrice tra gli elementi (componente amorfa e collageno IV), sono quindi da considerarsi cellule del tipo dei miofibroblasti, in grado di favorire con la loro contrazione la progressione del fluido (liquido e spermatozoi).

Tra questi strati si immergono i sinusoidi linfatici. Si deve notare una totale assenza di sottomucosa.

L'epitelio germinativo presenta un tipo di cellule di sostegno, le cellule del Sertoli, che sono in relazione con le cellule interstiziali presenti nell'interstizio tra i tubuli e le cellule di Leyding.

### CELLULE DEL SERTOLI

Le cellule del Sertoli hanno molteplici funzioni tra cui quella di essere cellule di sostegno. Tutti e due i tipi di cellule sono bersaglio di ormoni ipofisari, l'LH agisce sulla produzione di testosterone (cellule di Leyding) e l'FSH sulla produzione degli altri secreti (cellule di Sertoli). Le cellule di Sertoli si trovano nella regione basale del tubulo seminifero, a ridosso sulla membrana basale, unite tra loro, tanto che in passato si era pensato a un sincizio.

Queste cellule sono già funzionanti in embrioni dell'8°/9° settimana, producendo MIS, una sostanza che inibisce lo sviluppo dei dotti di Muller (che portano al differenziamento delle vie genitali femminili, in cui le cellule muoiono per apoptosi, mentre si ha la differenziazione degli abbozzi degli organi genitali maschili).

Queste cellule hanno la proprietà di funzionare in ambienti non favorevoli (come nella cavità addominale), e presentano correlazioni con le cellule interstiziali.

Le cellule del Sertoli presentano una struttura a contorni indentati e sono a stretto contatto con gli elementi della serie germinativa.

Durante la spermiogenesi avviene la liberazione degli spermatidi maturi nel tubulo seminifero. Questi sono accolti in nicchie apicali di tali cellule e presentano ancora un lembo citoplasmatico. Nel momento in cui per movimento delle cellule del Sertoli, viene rilasciato lo spermatide, la nicchia resta vuota, e rimangono lacune in cui si trovano corpi residui del lembo citoplasmatico, che può essere fagocitato. Oltre a questo, vengono fagocitate cellule degenerate o morte, in quanto non tutti gli elementi maturano e si staccano.

Tra le cellule del Sertoli contigue, esistono sia spazi in cui si trovano cellule appartenenti alla linea germinale, sia zone in cui le cellule di Sertoli si uniscono con giunzioni particolarmente specializzate. Sopra o sotto queste giunzioni ci sono due compartimenti: quello basale, in cui ci sono spermatogoni o spermatociti, e quello luminale, in cui sono presenti spermatociti e spermatidi.

Tali compartimenti sono diversi, infatti nel primo è presente un'attiva proliferazione cellulare,

nel secondo i fenomeni di differenziamento.

La giunzione che unisce queste due zone è importante per impedire che la sostanza dell'interstizio, trasportata dai vasi e giunta nel compartimento basale, arrivi al compartimento luminale. Si tratta quindi, di una barriera emato-testicolare. Per cui il differenziamento nel compartimento luminale avviene in un'ambiente isolato, le cellule maturate infatti presentano sulla superficie sostanze del tipo di recettori che possono essere attaccate da anticorpi del sistema immunitario (autoantigeni), e quindi possono essere riconosciute come estranee e distrutte: la barriera emato-testicolare impedisce che avvenga.

La sterilizzazione maschile si attua legando il dotto deferente, causando la distruzione delle giunzioni tra le cellule del Sertoli, eliminando la barriera emato-testicolare, e vengono così a crearsi anticorpi antispermatozoi.

Le cellule di Sertoli si estendono dalla membrana basale al lume del tubulo, ed intorno ad esse si dispongono a corona cloni di cellule germinative. Al punto apicale le cellule più mature prendono rapporto con la nicchia e si distanziano sempre più. Alla base invece le cellule di Sertoli presentano le giunzioni (funzione di sostegno).

Le caratteristiche ultrastrutturali sono REG, REL, goccioline lipidiche, nucleo vescicoloso spostato verso la base, eterocromatina distribuita uniformemente, nucleolo a cui sono associate masse di eterocromatina e cristalli di cui la funzione è sconosciuta.

Le giunzioni tra le cellule si definiscono speciali perché sono giunzioni serrate a cui sono sempre associate cisterne del REG. Interposte alle due giunzione esistono dei fasci di filamenti a struttura esagonale, che hanno la stessa funzione dei desmosomi, che garantiscono l'impermeabilità nei due sensi.

Passando poi dal tubulo seminifero contorto in cui ci sono poche cellule di Sertoli, al tubulo retto, si nota che questo è formato esclusivamente da cellule di Sertoli, mentre è assente l'epitelio germinativo.

Le funzioni delle cellule del Sertoli sono quelle di secernere MIS (determinazione del sesso nell'8°/9° settimana), produrre il fluido che immesso nel lume del tubulo tiene in sospensione gli spermatozoi, sostenere e nutrire le cellule germinali, rilasciare gli spermatidi avanzati nel lume intestinale, fagocitare corpi residui e cellule degenerate, attuare la comunicazione intracellulare, compartmentalizzare l'epitelio germinativo, barriera emato-testicolare, secernere ABP (proteina capace di legare testosterone secreto dalle cellule di Leyding e di portarlo nel lume del tubulo, dove l'ormone può mantenere la spermatogenesi), inibina e peptide simile all'LH-RH ipotalamico (ormone di rilascio dell'LH ipofisario, agisce localmente ed è legato alle cellule di Leyding).

### CELLULE DI LEYDING

Le cellule di Leyding sono capaci di secernere ormoni steroidei (ghiandole surrenali e gonadi), tramite reazioni di idrossilazione e ossigenazione che hanno luogo nel REL e nei mitocondri.

Sono raggruppate a nidi (globosi o stellati), che si trovano nell'interstizio, tra i tubuli (connettivo lasso e molto vascolarizzato).

Il loro prodotto può avere due destini, essere rilasciato nel sangue (effetto feedback sull'ipofisi), o nell'interstizio (attraverso la membrana basale arriva alle cellule di Sertoli, e si forma il complesso ABP-testosterone, che andrà nel tubulo).

Possiedono tre caratteristiche strutture: un'esteso sviluppo del REL, dove si trovano gli enzimi

per la steroidogenesi, abbondanti goccioline lipidiche che contengono colesterolo (precursore per gli ormoni steroidei), presenza di mitocondri tipici con creste tubulari invece che a lamina.

All'interno possono trovarsi inclusi cristallini, i cristalli di Renke, associati a filamenti molto solubili, che partecipano a fenomeni di autofagia.

Nella steroidogenesi si osserva:

Acetato  $\Delta$  colesterolo  $\Delta$  D5 progesterone  $\Delta$  progesterone  $\Delta$  testosterone

Il progesterone è prodotto anche dalle cellule della teca interna della gonade femminile. Nel REL delle cellule di Leyding ci sono enzimi che lo trasformano in testosterone, mentre nella femmina non ci sono enzimi che attuano l'idrossilazione a testosterone. La gonade femminile produce anche testosterone, che viene però modificato da altre cellule in estradiolo e altri ormoni.

Il testosterone è prodotto per effetto stimolante dell'LH. Questo non è secreto nelle 24 ore in continuazione, ma soprattutto di notte con ondate di circa 1h e 1/2 (la produzione di testosterone si conta a livelli di circa 10000 molecole/secondo).

L'ormone LH-RH invece prevale di giorno e satura i recettori della cellula di Leyding, ed impedisce la secrezione di testosterone, che prevale di notte.

### SPERMATOGENESI

1) C'è una prima fase che avviene nel compartimento basale dell'epitelio germinativo, detta spermiocitogenesi.

2) La fase successiva è detta fase della meiosi, in cui una cellula a corredo tetraploide ( $4n$ ) si riduce ad avere un corredo aploide ( $1n$ ).

3) La terza fase è quella in cui avviene il differenziamento, mentre cessa l'attività proliferativa, ed è chiamata spermioistogenesi.

Queste fasi si svolgono nell'epitelio germinativo procedendo dalla base verso la superficie. Le cellule mantengono sempre un contatto con le cellule del Sertoli.

Nel compartimento basale avvengono le modificazioni che portano la cellula staminale a diventare tetraploide.

Nel compartimento basale lo spermatogono A (purulento con cromatina dispersa) diventa B (crostoso, con cromatina addensata).

Spermatocita di 1° ordine (in fase preleptotene)

Cellule con patrimonio diploide (fase diplotene)

Spermatocita di 2° ordine (2 cellule con corredo aploide)

processi di maturazione

Spermatidi

Spermatozoi

(questi due ultimi elementi sono associati con l'estremità superficiale delle cellule del Sertoli)

La spermatogenesi avviene in modo clonale, infatti, a partire dalla cellula staminale fino allo stadio di spermatidio, le cellule sono unite da un ponte citoplasmatico, in quanto si ha un processo di meiosi, ma non di citodieresi.

Esistono quindi popolazioni di cellule unite tra di loro da questi lembi di citoplasma, grazie ai quali possono maturare in modo sincrono. Tramite questi ponti, inoltre, passa il supporto nutritizio fornito dalle cellule del Sertoli, con cui le cellule sono ancora in rapporto, a livello della loro porzione apicale.

Una volta che si liberano nel lume del tubulo, le cellule si attaccano tra di loro e il corpo residuo di citoplasma viene fagocitato dalle cellule del Sertoli.

Lo spermatidio va incontro a processi di maturazione che si dividono in quattro fasi: la fase del Golgi, in cui dal Golgi inizia a formarsi l'acrosoma, una specie di cappuccio che va a disporsi sopra il nucleo, contenente enzimi litici necessari al momento della fecondazione. La seconda fase, del cappuccio, in quanto l'acrosoma, prima appena abbozzato, inizia a presentare la caratteristica forma a cappuccio, inoltre inizia a svilupparsi l'apparato motore. Le due fasi successive vedono svolgersi il completamento di tali processi.

In una sezione di gonade maschile, si può rinvenire una differenza strutturale tra un tubulo e l'altro, o tra le sezioni dello stesso tubulo. Infatti vi sono tubuli che presentano un lume vuoto, altri lo presentano pieno, in altri il lume è occupato dalle code degli spermatidi.

In questo modo si garantisce la continua produzione di spermatozoi, perché mentre un tratto si libera, quello contiguo li fa maturare, e il tubulo non rimane mai inattivo.

Sono stati riconosciuti 6 tipi di associazione cellulare (il compartimento basale rimane costante). Per stabilire il tipo di associazione occorre osservare:

- 1) fase di meiosi degli spermatociti di 1° ordine
- 2) il passaggio di spermatociti di 2° ordine a spermatidi
- 3) livello degli spermatidi

Associazione cellulare:

- 1) Presenza del residuo
  - 2) Assenza del residuo
  - 3) Fase acrosomiale
  - 4) Fase del cappuccio
- 5/6) Presenza del corpo residuo, ma minor numero di spermatociti in preleptotene (occorre osservare lo strato intermedio, e non quello superficiale).

## VIE SPERMATICHE

Il contenuto del tubulo seminifero presenta un fluido secreto dalle cellule del Sertoli, la cui progressione è dovuta a contrazioni spontanee dovute alla presenza intorno di miofibroblasti.

Si passa ai tubuli retti, che si trovano nelle logge dei testicoli vicini all'ilo, occupato dalla rete testis. I tubuli retti iniziano a questo livello, dove si ha la fine della spermatogenesi. Nella loro porzione iniziale, presentano ancora cellule del Sertoli che poi scompaiono. Contemporaneamente l'epitelio inizia ad appiattirsi, fino a che a livello della rete testis è formato da cellule cubiche piatte.

A livello di tubuli retti e rete testis, non esiste una muscolatura per cui si ha una progressione passiva del contenuto. L'unico fattore che agevola la progressione è la continua produzione di fluido che spinge in avanti il materiale.

A questo livello il prodotto dei tubuli seminiferi non viene modificato, cosa che avviene più avanti.

La rete testis viene drenata dai condottini efferenti, i quali si presentano dapprima rettilinei, poi convoluti, il più alto di questi ripiega e scende in basso, mentre gli altri seguono il loro decorso per aprirsi nella parte discendente di questo. Si forma così un canale unico, detto canale dell'epididimo. L'epididimo è infatti formato da una testa (condottini efferenti), da un corpo e da una coda (canale dell'epididimo).

Il tubulo retto ha una forma ellittica in sezione, e presenta in parte un'epitelio di tipo germinalivo, in parte un'epitelio cilindrico piatto. La rete testis è costituita da lacune anastomizzate tra di loro, tappezzate da un'epitelio che si appoggia sulla membrana basale. Sotto è presente del connettivo molto denso, che prosegue nella tonaca albuginea.

I condottini efferenti hanno un'involucro muscolare che è in connessione con l'epitelio (non si può parlare di mucosa). L'epitelio si solleva in creste, e presenta differenze a seconda che rivesta creste o fondi. Sono presenti cellule ciliate sull'apice delle creste, che insieme alla muscolatura favoriscono la progressione del contenuto. Sono poi presenti cellule assorbenti nei fondi, la cui funzione è di riassorbire il fluido.

#### CANALE DELL'EPIDIDIMO

Sono presenti cellule provviste di stereociglia (cellule a pennacchio), e non cellule ciliate. Sotto la lamina basale c'è lo strato muscolare, mischiati all'epitelio sono anche presenti linfociti (10/15%) a funzione ignota.

Questo canale è sempre pieno di spermatozoi, per cui è considerato un serbatoio di spermatozoi per l'emissione al momento dell'eiaculazione.

Nel lume di questa struttura è necessaria la presenza di testosterone per il suo mantenimento (le cellule epiteliali sarebbero altrimenti piatte).

La tonaca muscolare diventa considerevole a livello del dotto deferente, gradualmente, ai 4/5 strati di muscolatura liscia a decorso circolare, si sovrappone un'ulteriore strato ad andamento longitudinale, che contraendosi, permette movimenti peristaltici per l'emissione dello sperma al momento dell'eiaculazione.

Avvengono modificazioni anche a livello delle cellule a pennacchio, che dapprima diventano più alte, e poi più basse. All'apice presentano lunghi microvilli, le stereociglia, pressoché immobili e disposte a ciuffi. Possiedono un'apparato lisosomiale molto sviluppato, come anche l'apparato di Golgi. Tali cellule nelle porzioni più distali, riducono queste caratteristiche, fino a divenire cellule simili a quelle del dotto deferente.

#### FUNZIONI DELL'EPIDIDIMO

- 1) Assorbimento di fluido (già nei condottini efferenti), per cui si ha un contenuto sempre più denso.
- 2) Fagocitosi e distruzione di spermatozoi. Importante funzione per eliminare eventuali cellule difettose. Queste infatti vanno incontro a morte spontanea, e sono poi fagocitate e distrutte dalle cellule a pennacchio, che per questo hanno un'abbondante corredo lisosomico.
- 3) Secrezione di glicoproteine, acido sialico, glicemil-fosforilcolina. L'acido sialico secreto è

responsabile dei fenomeni di repulsione tra cellule, questo per impedire che si formino degli aggregati, che potrebbero ostacolare la loro progressione. La glicemil-fosforilcolina si lega alla superficie dello spermatozoo ed è essenziale per le ultime tappe della maturazione (il meccanismo di azione non è noto).

Dalla porzione alta a quella bassa, la secrezione del canale dell'epididimo presenta un lume sempre più stretto. A livello del canale deferente la muscolatura si fa più imponente.

### CANALE DEFERENTE

E' riconoscibile per il rapporto esistente tra il calibro del lume e lo spessore della tonaca muscolare. Lo spessore di quest'ultima permette anche di apprezzare alla palpazione il canale deferente a livello della radice del sacco scrotale.

L'aumento di spessore della tonaca muscolare avviene gradualmente. A livello del canale deferente si riscontrano tre strati di muscolatura, una esterna longitudinale, una intermedia circolare, ed uno più interno longitudinale.

Ancora più internamente, c'è una tonaca muscosa, con una lamina propria molto densa, ad di sotto della quale si trovano già fibrocellule muscolari lisce, immerse alle fibre di collagene.

L'epitelio nelle prime porzioni si presenta formato da cellule alte, uno strato di cellule basali, e qualche cellula a pennacchio, frammisti vi sono linfociti sparsi.

Nelle porzioni più alte l'epitelio si appiattisce e diviene cubico-piatto, con elementi privi di stereociglia, e alcune cellule cubiche secernenti. Le strutture di queste cellule presentano ancora, un certo corredo lisosomico, ma anche con vescicole secretorie.

### CONDOTTINI EIACULATORI

Sono piuttosto piccoli e sottili, decorrono nella prostata, drenando il contenuto delle vescichette seminali. Sono formate da un'epitelio a cellule cubiche, del tutto indifferenziate. Si presentano prive di tonaca muscolare, che ostacolerebbe l'eiaculazione.

### VESCICHETTE SEMINALI

Danno circa il 60/70% del volume dello sperma. Presentano una struttura particolare, macroscopicamente, sono formazioni piriformi che presentano una sacca slargata e un picciolo.

Tuttavia, risolvendo il connettivo strutturale, la vescichetta seminale si presenta in realtà come un tubulo con estroflessioni, avvolto più volte su se stesso. E' formato da compartimenti, separati tra loro da connettivo lasso, e tappezzati da una mucosa, che presenta un'elevata capacità secretoria. Si possono perciò definire le vescichette seminali come organi cavi a funzione ghiandolare, la cui parete è formata da una tonaca mucosa, con un'epitelio ed una lamina propria, e una tonaca muscolare che si dispone circolarmente interno al tubulo.

La mucosa si solleva in creste ramificate e ripetutamente anastomizzate tra loro, che sono fermate nel loro asse dal connettivo della lacuna propria, e sono rivestite in superficie da un'epitelio cubico cilindrico.

La loro attività secretoria è mantenuta in funzione dalla presenza di testosterone, che arriva per via ematica.

Le cellule presentano le caratteristiche dagli elementi secernenti come un REG e Golgi molto

sviluppati, e una notevole quantità di granuli.

### PROSTATA

E' attraversata dall'uretra prostatica che nella sua parte posteriore presenta una sporgenza, detta collicolo seminale.

Il collicolo seminale presenta al suo apice una cavità a fondo cieco (utricolo prostatico), priva di funzione, si tratta infatti di un residuo del dotto di Muller, una formazione embrionale. A lato del collicolo prostatico sono presenti gli sbocchi dei due condottini eiaculatori, i quali attraversano la prostata, per poi aprirsi nell'uretra prostatica.

Tutt'attorno a tali formazioni è presente il parenchima della prostata, che non è una ghiandola unica, ma formata da un complesso di ghiandole, di cui si distinguono tre tipi. Il primo tipo è costituito dalle ghiandole più vicine all'uretra, le ghiandole mucose, le quali sono così chiamate perché si trovano nella mucosa dell'uretra (non secernono muco), sono ghiandole tubulo ramificate.

Il secondo tipo comprende ghiandole più profonde rispetto alla mucosa, per cui sono dette sottomucose (non arrivano però alla sottomucosa).

Il terzo tipo comprende le ghiandole prostatiche principali.

Le ghiandole del secondo e terzo tipo sono dette tubulo utricolari, caratterizzate da tubuli anastomizzati tra loro. Gli utricoli si presentano ramificati e irregolari, sollevati in creste, formate da connettivo ed epitelio, le quali delimitano cavità in cui si possono rinvenire concrezioni, che possono calcificare (corpi amilacei). All'interno si rinvengono anche le secrezioni delle cellule epiteliali.

Lo stroma presenta una caratteristica struttura fibro muscolare, che presenta un'andamento circolare intorno agli utricoli. Questo permette la spremitura degli utricoli, e l'immissione nell'uretra prostatica del succo prostatico.

I fori di sbocco della prostata nell'uretra prostatica sono numerosi, all'incirca 50. La maggior parte di essi da sbocco alle ghiandole mucose. Esternamente è presente una capsula connettivale, in cui prevale però la componente muscolare.

I corpi amilacei sono precipitazioni concentriche di origine proteica.

Come le vescichette seminali, anche la prostata è mantenuta nelle sue funzioni dal testosterone. Quando nel vecchio il tasso di testosterone diminuisce, si ha l'ipertrofia, o meglio l'iperplasia, prostatica benigna. La conseguenza di tale fenomeno sono difficoltà nella minzione, ed infezioni dovute al ristagno dell'urina. Ad esserne colpito è in genere il lobo medio della prostata.

L'epitelio è di tipo secernente, e non molto diverso da quello presente a livello delle vescichette seminali (possiede un nucleo basso, schiacciato, REG e Golgi ben sviluppato).

Le ghiandole bulbo uretrali sono situate nel piano muscolare avvolte da una capsula fibrosa, e sono costituite da adenomeri uguali, a secrezione mucosa, anche il dotto escretore ne è compreso. Sono tubulari composte.

### SPERMA

E' il prodotto finale dell'attività delle gonadi, vie spermatiche, e ghiandole. Il 10% del volu-

me totale è dato dagli spermatozoi (lo sperma ha un volume di 3/3,5 cm<sup>3</sup>, una densità di 1028, ed un pH di 7,1/7,5).

Gli spermatozoi presenti sono 90/100\*10<sup>8</sup> per cm<sup>3</sup>. La soglia della sterilità è di <20\*10<sup>8</sup> per cm<sup>3</sup> (probabilmente gli ostacoli presenti nelle vie genitali femminili ne richiedono di più). Il tempo di transito dal tubulo seminifero all'uretra varia da 1 giorno, a un massimo di 21 giorni (una media di 12 giorni).

Al momento dell'eiaculazione si ha dapprima come un'elevazione della muscolatura delle vie spermatiche, durante questa fase gli spermatozoi vanno ad accumularsi nell'ampolla deferenziale (serbatoio), riempiendosi proprio in questa fase. La prostata e le vescichette seminali si svuotano al momento dell'eiaculazione.

Il restante 90% è dato dal plasma seminale di cui il 5% proviene dalle vie spermatiche e dai tubuli seminiferi, il 60/70% dalle vescichette seminali, 20/30% dalla prostata, il 5% dalle ghiandole bulbouretrali (organi che versano il loro secreto prima dell'eiaculazione, per aiutare il superamento di qualsiasi ostacolo o resistenza all'eiaculazione).

## COMPONENTI

1) fruttoso (dalle vescichette seminali). E' di solito raro nell'organismo umano, in quanto per lo più le cellule non presentano enzimi necessari per la conversione di fruttoso in glucoso, enzimi presenti invece negli spermatozoi. Questi necessitano infatti riserve per mantenersi in vita nelle vie genitali femminili soprattutto nel fornice posteriore della vagina.

2) prostaglandine (dalle vescichette seminali, e dalla prostata). Lipidi la cui funzione è di aiutare la contrazione della muscolatura liscia delle vie genitali femminili, contrazioni utili per l'entrata degli spermatozoi nel collo dell'utero.

3) flavine (dalla prostata). Elementi e pigmenti molto fluorescenti (utili in medicina legale).

4) acido citrico (dalle vescichette seminali). Utile per la regolazione del pH.

5) fosfatasi acida ed altre proteasi (dalla prostata). Ad azione fluidificante nei confronti dello sperma, che tende ad addensarsi.

## URETRA

L'uretra ha origine dalla vescica, per poi attraversare a pieno spessore la prostata (uretra prostatica). In questo tratto è dotata di parete propria, con una mucosa in cui sono presenti le ghiandole prostatiche mucose. Questa mucosa è provvista di un'epitelio e di una lamina propria. L'epitelio cambia in quanto nel primo tratto è ancora un'epitelio di transizione, successivamente, a partire dal punto di sbocco dei condottini eiaculatori, si ha un'epitelio cilindrico pluristratificato, che continua fino al meato uretrale esterno. Qui a livello della fossa navicolare, l'epitelio, per pochi mm, è di tipo pavimentoso stratificato, con lievi segni di cheratinizzazione, sale all'epitelio che riveste il glande.

L'uretra membranosa è quel tratto di uretra che attraversa il trigono urogenitale, ed è così detta per la presenza di pochissima componente muscolare.

Infine abbiamo l'uretra spongiosa, che percorre il corpo spongioso dell'uretra per tutta la lunghezza del pene, corpo che si dilata a costituire il glande.

## PENE

E' rivestito esternamente da un'involucro cutaneo, più profondamente da uno strato muscola-

re, costituito dal muscolo datros, muscolo che si trova anche a livello dello scroto.

E' provvisto di due formazioni erettili che sono avvolte da una spessa capsula fibrosa, detta albuginea, interna alla quale si dispongono i vasi sanguigni.

Le formazioni erettili sono i due corpi cavernosi, tra i quali è situato il setto dell'albuginea, che permette l'assenza di comunicazioni tra i due corpi cavernosi. L'albuginea non riveste il corpo spongioso dell'uretra, il quale è circondato da un suo involucro proprio, più sottile.

I corpi cavernosi sono formati da sistemi di lacune vascolari comunicanti e delimitate dai setti connettivali, in rapporto ai quali sono più sviluppate. Nel corpo spongioso dell'uretra c'è un maggior sviluppo dei setti rispetto alle lacune. Questo è molto importante in quanto la dilatazione delle lacune durante l'erezione è maggiore nei corpi cavernosi che nel corpo spongioso, così si evita che il corpo spongioso effettui una compressione sull'uretra, che ostacolerebbe l'iacalazione.

Vi sono anche differenze di pressione, che nelle cavità dei corpi cavernosi raggiunge livelli altissimi (400 mmHg), invece nel corpo spongioso resta uguale alla pressione sistolica.

Il meccanismo dell'erezione è controllato in due modi:

- 1) Controllo riflesso, per cui l'erezione è provocata per stimolazione diretta dell'organo.
- 2) Controllo nervoso superiore dai centri nervosi, senza l'attività stimolatoria.

Nella fase di erezione si ha l'azione del parasimpatico sulle arterie profonde, nella fase di flaccidità provengono stimoli da parte del sistema dell'ortosimpatico, stimoli che provocano la quasi totale vacuità delle lacune.

### STRUTTURA DEL TESSUTO CAVERNOSO

Si presenta formato da ampie lacune, tappezzate da cellule endoteliali, e separate tra loro da setti fibromuscolari, che forniscono loro una certa elasticità.

La vascolarizzazione, qui come nel polmone, prevede due tipi di circoli:

- 1) funzionale (per la dilatazione o meno dei corpi cavernosi).
- 2) nutritizio (per il trofismo delle trabecole, riccamente vascolarizzate per la presenza di numerosi capillari).

Questi due circoli provengono dagli stessi vasi.

Il sangue delle lacune è drenato dapprima da vene profonde, e poi da vene superficiali extracavernose. Le vene emerse dal tessuto cavernoso presentano peculiari strutture, dette cuscinetti intimi, rilievi nella parete della vena, tappezzati da endotelio, in cui l'intima è formata da tessuto muscolare liscio, e da una componente elastica. Questa struttura permette una contrazione delle vene, che serve in parte a mantenere il sangue all'interno delle cavernule.

In situazione di flaccidità, un ramo arterioso (arteria profonda per il corpo cavernoso), prima di portarsi alle lacune, attiva una serie di anastomosi arterovenose, per cui una parte del sangue passa dal circolo arterioso a quello venoso (shunt arterovenoso).

L'arteria profonda da poi:

- 1) arterie eliciche a decorso elicoidale, le quali si aprono direttamente nelle cavernule (portando poco sangue durante lo stato di flaccidità).
- 2) capillari che si portano nei setti.

Durante l'erezione, lo shunt arterovenoso si blocca, o si riduce notevolmente, per cui il sangue affluisce dalle arterie profonde alle arterie eliciche, che si dilatano (questo conferisce al-

l'organo la possibilità di aumentare il suo volume).

Questo circolo è attivo soltanto al mantenimento dell'erezione, mentre il circolo nutritizio persiste anche allo stato di flaccidità.

Il sangue arriva quindi alle cavernule, da quelle superficiali hanno origine le vene del circolo funzionale.

Sono state fatte quindi due ipotesi:

1) si ha un'aumento del volume del corpo cavernoso, per cui la dilatazione comprime le cavernule più periferiche, che quindi collassate non permettono l'uscita di sangue. Questa teoria tuttavia non è esatta, perché sia in fase di erezione, che in fase di flaccidità, fuoriesce la stessa quantità di sangue, in quanto viene drenato principalmente il circolo nutritizio.

2) si ha un controllo dell'intero sistema venoso, a cui partecipa l'azione dei cuscinetti intimi, e dei setti tra le cavernule che si contraggono, per cui si ha il blocco dello shunt arterovenoso e il blocco del sangue nelle lacune. Il ripristino dello shunt arterovenoso, permette la fuoriuscita del sangue.

Questa organizzazione si riscontra anche nelle formazioni erettili dell'apparato genitale femminile, a livello dei genitali esterni, nei bulbi del vestibolo, nel clitoride e nelle piccole labbra (in piccola parte).

#### APPARATO GENITALE FEMMINILE

Presenta analogie con quello maschile per l'organizzazione, ma la maggior differenza è dovuta al fatto che va incontro a modificazioni cicliche.

**GONADI** (ovaie): gametogenesi, funzioni endocrine (responsabili delle modificazioni cicliche).

Le gonadi non hanno rapporto di continuità con le tube, ma di contiguità, infatti la tuba non avvolge completamente l'ovaio, ma viene a contatto con esso al momento dell'ovulazione, proprio nel punto in cui l'ovulo viene espulso.

**TUBE:** fanno parte delle vie genitali, insieme all'utero e vagina, che a differenza che nel maschio, non hanno solo la funzione di trasporto.

Nelle tube, a livello del loro terzo laterale, avviene la fecondazione, per cui presentano un'ambiente ottimale che si viene a creare soltanto nella fase che segue l'ovulazione.

**UTERO:** è l'organo in cui l'ovulo fecondato, e già in uno stadio avanzato di sviluppo, sianida, creandosi una nicchia a livello della mucosa, dove poi si sviluppa.

**VAGINA:** è l'organo copulatore, ed è il primo ambiente in cui si raccolgono gli spermatozoi. È un'ambiente acido per la presenza di determinati batteri. L'acidità favorisce il movimento degli spermatozoi.

**GENITALI ESTERNI:** cavità (vestibolo della vagina) delimitata dalla vulva, organi erettili, ghiandole vestibolari maggiori (analoghe delle ghiandole bulbouretrali).

L'ovaio, che ha un rapporto modificabile con la tuba, è mantenuto fisso nella sua sede da

una serie di legamenti che partono dall'estremità dell'ilo ovarico, e sono il legamento lobo ovarico, il legamento utero ovarico, il mesovario (rilievo della pagina posteriore del legamento largo). L'ovaio è raggiunto dal peritoneo, che forma appunto il mesovario, ma non ne è rivestito (questo potrebbe provocare problemi durante l'ovulazione). Infatti si interrompe a livello dell'ilo, mentre la restante porzione è rivestita da un'epitelio piuttosto piatto, e da connettivo.

La tuba è un condotto che presenta cellule ciliate, che si muovono in direzione della cavità uterina, favorendo la progressione dell'ovulo. Gli spermatozoi devono arrivare sino a qui, aiutati nella motilità dal movimento opposto delle ciglia vibratili.

L'utero ha principalmente due funzioni, quella di consentire l'annidamento, e quella di permettere l'espulsione del feto, per cui è dotato di una spessa parete muscolare.

Il gamete femminile è emesso solitamente singolo e ciclicamente, all'incirca il 14° giorno del ciclo femminile. Dopo due giorni circa si creano le condizioni ambientali per l'annidamento, create da modificazioni che si estendono a tutto l'apparato genitale, dall'ovaio alla vagina. Tali condizioni, tuttavia, sono mantenute per breve periodo, dopodiché si ha il disfacimento delle strutture modificate, per poi avere una ripresa del ciclo.

Tutte queste modificazioni cicliche sono legate ad un controllo endocrino da parte delle gonadi, sotto effetto del sistema di controllo dell'asse ipofisi-ipotalamico.

Le modificazioni più eclatanti sono ovviamente quelle a carico della mucosa uterina, la quale, in assenza di fecondazione, si sfalda, per poi rigenerarsi. Altre modificazioni si hanno a carico dell'epitelio vaginale e delle tube (aumento del battito delle ciglia).

La regolazione è data da ormoni ipotalamici, ipofisari ed ovarici. Gli ormoni ovarici sono estrogeni (90% estradiolo), e progesterone (sono tutti ormoni steroidei).

Nella prima metà del ciclo si ha una concentrazione di estrogeni maggiore di quella del progesterone. Nella seconda metà il progesterone è maggiore degli estrogeni.

Questa attività ciclica della gonade è conferita da ormoni ipofisari.

L'ovaio produce anche testosterone, il quale però viene modificato in estradiolo, e le cellule del corpo luteo producono progesterone.

Gli enzimi per la steroidogenesi vengono così programmati (attivati o bloccati), per produrre questo o quell'ormone.

## GONADE FEMMINILE (OVAIO)

Si trova in rapporto con la tuba uterina, ma senza soluzione di continuità. La superficie dell'ovaio è rivestita da un'epitelio impropriamente detto germinativo, che ha la funzione di rivestimento, e che durante lo sviluppo ha dato origine a cordoni cellulari, che andranno a formare gli involucri dei follicoli.

La zona di transizione a livello dell'ilo dell'organo è detta mesovario, separa l'epitelio germinativo (cubico o piatto) e le due lame mesoteliali che rivestono le arterie e le vene destinate all'ovaio.

In vicinanza dell'ilo si trovano le cellule dell'ilo ovarico, le quali secernono androgeni.

Prima dell'inizio del periodo fertile, nell'ovaio non si riscontrano follicoli, tuttavia prima che ciò accada si notano cellule bloccate allo stadio di ovociti di 1° ordine (sono più di 1 milione). Il numero di follicoli primordiali, per il fenomeno dell'atresia, si riduce prima dell'età fertile a 300/400.000.

Il ciclo consta di periodi, di ovulazione e di formazione dei corpi lutei, fenomeni che si dividono in diverse fasi.

Questo ciclo prosegue nell'ovaio fino al periodo della menopausa, quando vengono a cessare tutte le attività endocrine, ad eccezione della produzione di androgeni da parte delle cellule dell'ilo ovarico, l'epitelio diventa piatto e compaiono masse di tessuto adiposo.

Nell'ovaio troviamo le componenti epiteliali dei follicoli, i gameti, le cellule della componente connettivale. Alla nascita abbiano 300/400.000 ovociti di 1° ordine per gonade, nel periodo fertile (che dura circa 35/40 anni) con l'ovulazione vengono emessi circa 420/480 gameti. In ogni ciclo maturativo, maturano circa 15/20 follicoli, che vanno tutti incontro ad atresia, con l'eccezione di uno che scoppia.

#### FUNZIONI DELLO STROMA OVARICO

Principalmente sono di supporto alle componenti epiteliali dei follicoli, formazione delle tecche interne ed esterne dei follicoli, secrezione di ormoni steroidei:

Teca interna.

Cellule luteinizzate (ricche di lipidi e disperse nello stroma).

EASC (cellule stromali enzimaticamente attive Δ androgeni) aumentano dopo la menopausa.

Il mesotelio riveste l'organo, si può distinguere una zona corticale, in cui troviamo follicoli primordiali insieme ad ovociti di 1° ordine, man mano che ci si sposta verso la zona midollare, si trovano anche follicoli di tipo diverso.

L'ovaio presenta in superficie un'epitelio germinativo cubico/piatto, più profondamente è presente uno strato di connettivo che viene detto tonaca albuginea.

Il follicolo primordiale è caratteristico della gonade in età prefertile, contiene l'ovocito ed è circondato da cellule epiteliali appiattite. Il follicolo primordiale è stimolato a proseguire il suo stadio maturativo dall'azione dell'ormone FSH, per cui l'epitelio da piatto e a fila singola diviene cubico e a più strati di cellule.

In corrispondenza della superficie di contatto tra ovocita e le cellule più interne della zona granulosa del follicolo, si forma la zona pelucida.

Nella membrana vitrea, i fibroblasti formano un'involucro (che è una membrana basale in spessità), proseguendo nella maturazione si giunge allo stadio di follicolo secondario, in cui la zona pelucida diviene carica di glicoproteine (prodotte dalle cellule superficiali e dall'ovocita), all'esterno della granulosa e della membrana vitrea si formano due strati cellulari, la teca esterna e la teca interna (funzioni endocrine).

Nel follicolo secondario si trovano i corpi di Call-Exner, che sono cellule della granulosa, che formano corpi circolari intorno a delle cavità. Nella zona pelucida si vedono microvilli molto lunghi, che si portano all'ovocita, entrando anche in esso. Questi derivano dalle cellule più interne della granulosa. Qui si trovano glicoproteine. Il significato di tale rapporto è che le sostanze nutritizie vengono trasferite dalle cellule più interne della granulosa all'ovocita.

Dal follicolo secondario, si ha la cavitazione del follicolo, le cellule della granulosa hanno la funzione di produrre il ligando follicolare, che formerà alcune cavità, le quali, confluendo, formeranno una cavitazione completa, l'antro.

Il gamete, grazie a tale fenomeno, sarà posto alla periferia, e sarà ricoperto da cellule del

cumulo ooforo. La granulosa intanto si appiattisce sempre di più.

Si hanno molte ridistribuzioni strutturali nel follicolo. Durante lo sviluppo il follicolo si sposta dalla superficie in profondità nell'ovaio, si costituisce la granulosa e il connettivo tecale (cono della teca).

In seguito il follicolo risale in superficie, il cono della teca assicura un'ambiente meno compatto anche a livello della tonaca albuginea, si arriva quindi al follicolo vescicoso maturo, con un'ampia cavità vescicolare e una granulosa molto spessa.

Durante l'ovulazione è espulso tutto ciò che costituisce il cumulo ooforo, quindi il liquido, il gamete e la corona radiata (data dalle cellule della granulosa) che riveste il gamete. Il punto dell'ovulazione si definisce stigma.

Il follicolo scoppia senza aumento di pressione.

#### EVOLUZIONE DEL FOLLICOLO

Il follicolo primario matura in secondario, in seguito si ha lo scoppio del follicolo, si ha la trasformazione di circa una ventina di follicoli che divengono follicoli vescicosi. L'ovocita è espulso il 14° giorno (giorno dell'ovulazione).

Gli eventi importanti che avvengono sono di tre tipi:

1) morfogenetici per preparare lo scoppio del follicolo

2) maturativi per il gamete

3) aspetto endocrino che riguarda le cellule della teca interna e della granulosa, queste trasformano gli steroidi prodotti dalle prime in estrogeni ( $17\beta$  estradiolo), che in parte restano nel follicolo, ed in parte entrano in circolo.

Le cellule della granulosa sono più voluminose, e hanno funzione trofica endocrina e morfogenetica. Dopo l'emissione del gamete, dal follicolo residuo si genera il corpo luteo. Lo scoppio avviene a livello dello stigma. Avviene una piccola emorragia, il sangue è accolto nelle cavità rimasta.

Ciò che resta è una granulosa residua che assume un'aspetto pieghettato, e la teca interna. Il coagulo di sangue resta nella cavità.

Le cellule della granulosa subiscono una trasformazione in quanto diventano produttrici di progesterone (trasformazione luteinica). Anche le cellule della teca interna si modificano (cellule luteiniche della teca), tali trasformazioni sono regolate dall'ipofisi.

Dal 14° al 16° giorno si ha la luteinizzazione, nell'ultima fase del ciclo il corpo luteo diviene un nucleo fibroso, fino a divenire albicante. Dopo lo scoppio del follicolo infatti, il coagulo di sangue viene invaso da fibroblasti, che con il tempo si organizzano a formare un nucleo connettivale (cicatrici).

Nella fase subito prima dell'ovulazione si modifica anche il liquor follicoli (quello che viene espulso viene detto liquor follicoli secondario, gelatinoso, che si trova alla periferia del follicolo, e copre anche il cumulo ooforo). Tale struttura è necessaria per la coltura dell'ovulo, e la sua adesione alla superficie tubarica.

In seguito deve richiudersi la superficie ovarica.

Le cellule luteiniche della teca interna producono testosterone, il quale è un precursore del  $17\beta$  estradiolo, vengono prodotti anche estrogeni. Il testosterone deve essere trasformato in estrogeni.

Nella prima metà del ciclo questo ormone veniva trasformato in  $17\beta$  estradiolo dalle cellule

della granulosa, nella seconda metà del ciclo invece le cellule luteiniche della granulosa per lo più sono produttrici di progesterone. Resta solo una piccola azione di trasformazione. Ora resta del testosterone, per cui si ha la produzione di tre ormoni:

progesterone Δ granulosa

testosterone Δ derivato dalla parziale

trasformazione in estrogeni

estrogeni Δ in piccole quantità

Quando il corpo luteo involge, si hanno fenomeni di vacuolizzazione (alcune cellule vanno in regressione), finché rimangono cellule a funzione endocrina, il corpo luteo continua a secerne steroidi come il testosterone, che serve per garantire il miglior effetto di estrogeni e progesterone.

Il corpo luteo albicante è formato solo da connettivo.

Le cellule luteiniche della teca interna sono più piccole rispetto a quelle della granulosa, e sono elementi tipici, con la struttura delle cellule a secrezione steroidea. Presentano perciò lipidi, un voluminoso REL, mitocondri con creste tubulari o a lamina.

Le cellule della granulosa secernono ormoni polipeptidici, le gonadostatine, ad effetto bloccante sulla produzione di gonadotropine da parte dell'ipotalamo.

Avvengono dunque due fenomeni:

1) di atresia dei follicoli

2) di oogenesi

I follicoli vanno incontro ad atresia per la maggior parte allo stadio di follicolo primordiale (non lasciano nessuna cicatrice), che ne sono comunque altri che vanno incontro ad atresia in stadi molto più avanzati (questo serve per l'attività endocrina).

Con l'atresia si ha una distruzione completa del gamete, e degenerazione per apoptosis. Esistono due tipi di atresia, una obliterante (a carico dei follicoli secondari, ma può anche interessare il follicolo vescicoloso) in cui la cavità viene invasa da connettivo, ed una cistica (interessa solo il follicolo vescicoloso) in cui si ha la formazione di una piccola cisti in cui una cavità viene rivestita da un'epitelio. Si perde ogni attività endocrina.

Un'eccessiva presenza di tali cisti può causare problemi (specie se sono stimolate dall'effetto degli estrogeni), l'ovaio policistico (con sintomi simili alla peritonite).

Come nel maschio, la gametogenesi è bloccata, la differenza è che la maturazione completa si ha solo per una cellula. Infatti durante i processi meiotici vengono espulsi due globuli polari, masse di cromatina contenenti la metà del corredo genetico.

L'oocito di 2° ordine alla fecondazione espelle il secondo globulo polare.

## RUOLO ENDOCRINO DELL'OVAIO

La gonade subisce gli effetti del complesso ipotalamo-ipofisario, soprattutto il follicolo ed il corpo luteo.

Il controllo diretto sulle strutture è dato da due ormoni, l'FSH e LH. L'FSH agisce sul follicolo in via di sviluppo, e stimola la produzione di estrogeni. Gli effetti degli estrogeni sono dati dall'azione diretta sulle cellule della granulosa, su tutti gli organi bersaglio (cute compresa), dall'effetto retrogrado, che inibisce la produzione di FSH, stimolando quella di LH. Questo

avviene in quanto gli estrogeni effettuano la loro azione sui nuclei dell'eminenza mediana dell'ipotalamo, i quali secernono gli RH, ormoni di rilascio. Per cui si ha un'aumento di produzione di LH-RH, l'ipofisi aumenta la produzione di LH (viceversa per l'FSH).

Avviene quindi l'effetto retrogrado negativo per l'FSH, e positivo per l'LH.

L'aumento di LH predomina nella seconda fase del ciclo, stimolando la luteinizzazione e la produzione di progesterone. Il progesterone ha quasi gli stessi effetti degli estrogeni, compreso l'effetto retrogrado, che però è contrario.

Quando l'uovo viene fecondato si blocca l'asse ipotalamo-ipofisario, e c'è una continua produzione di progesterone, per cui il corpo luteo viene mantenuto.

Al momento dell'ovulazione si ha un'altissimo picco di LH, l'ormone che inizia e prosegue i fenomeni di miosi e di luteinizzazione della granulosa. Nessuno degli ormoni è mai assente in qualche fase del ciclo.

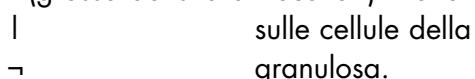
#### FASE PREOVULATORIA

Prevale il picco dell'LH. Sulle cellule ci sono recettori per legare ormoni, tali recettori devono essere espressi con densità differente a seconda delle fasi del ciclo.

cellule della granulosa	
recettori per FSH, LH, estrogeni,	testosterone

#### Modulazione dei recettori

FSH (grossa densità di recettori) Δ effetto proliferativo



Estrogeni (6°-12° giorno) Δ stimolazione della proliferazione delle cellule della granulosa



LH: 1) qui i recettori sono a bassissima densità, per cui non ha alcun effetto

2) recettori ad alta intensità sulle cellule della teca interna che producono testosterone

viene legato a delle cellule della granulosa, che hanno recettori ad alta intensità, ed è trasformato in  $17\beta$  estradiolo.

#### OVULAZIONE

Avviene un rilascio intermittente di RH per le gonadotropine, da parte dell'ipotalamo (sono pulsazioni ritmiche ogni 90 minuti). Questo provoca un'aumento di secrezione di FSH e LH da parte dell'ipofisi, di conseguenza si ha un'aumento di estrogeni nel sangue, il picco dell'LH, e la riduzione della secrezione di FSH.

A metà del ciclo si ha dunque un picco ematico di estrogeni, che provoca il blocco dell'FSH, e il rilascio improvviso di LH, il cui aumento provoca l'ovulazione e stimola il completamento della meiosi.

## FASE POST OVULATORIA

Dopo il 14° giorno il picco dell'LH decade, pur restando in concentrazioni piuttosto abbondanti.

Il follicolo luteinizza, ed avviene la produzione di progesterone, il quale inibisce la produzione di LH (impiego quale contraccettivo).

Le cellule luteiniche della teca producono piccole dosi di testosterone (che viene parzialmente convertito in estrogeni).

Gli estrogeni devono aumentare anche per poter rigenerare la mucosa interna. Nei primi 3/4 giorni della prima metà si ha la perdita della mucosa interna, poi occorrono estrogeni per la rigenerazione. Importante in tali meccanismi ormonali la prolattina.

## VIE GENITALI FEMMINILI

Comprendono tuba, utero e vagina, strutture soggette a modificazioni cicliche, ogni 28 giorni.

### TUBA

E' un'organo in cui si distinguono diverse parti, l'infundibolo, che è la porzione più distale, a forma di imbuto sfrangiato per la presenza delle fimbrie, proseguendo verso l'utero troviamo l'ampolla, l'istmo, ed una porzione intramurale, che si trova a livello dell'angolo superolaterale dell'utero, che attraversa.

Queste tre sezioni presentano all'interno una mucosa che presenta strutture diverse.

La mucosa presenta elementi cellulari a livello dell'epitelio di rivestimento, che facilitano la progressione del gamete o dello zigote verso l'utero. Queste sono cellule ciliate, coadiuvate nella loro funzione da una tonaca muscolare, che con la sua contrazione determina movimenti peristaltici.

La mucosa è a stretto contatto con la tonaca muscolare, per cui non vi è la presenza di sottomucosa, questo contatto diretto è importante nell'utero per favorire i fenomeni di rigenerazione dell'endometrio. A livello dell'endometrio la sottomucosa renderebbe meno efficaci i movimenti peristaltici.

Procedendo verso l'utero il disegno a pieghe è sempre meno complesso, e si modificano anche certe caratteristiche dell'epitelio. Le ghiandole non sono presenti a livello delle tube, che invece si riscontrano nella mucosa uterina, questa mancanza è supplita dalla presenza di cellule secernenti a livello dell'epitelio, che immettono nel lume sostanze con diverse funzioni, tra cui il trofismo al gamete.

La muscolatura è piuttosto sottile, ed ha un'andamento spiraliforme (si può individuare uno strato interno circolare, ed uno esterno obliquo, non propriamente longitudinale).

La mucosa è dotata di una lamina propria (che forma l'asse delle pieghe) e di un'epitelio di rivestimento dotato di due tipi cellulari, cellule ciliate e cellule secernenti.

Dello strato muscolare, solo quello obliquo è in continuità col miometrio.

L'epitelio di rivestimento cambia in direzione dell'utero, nella porzione più prossima sono più rare le cellule ciliate e sono più numerose quelle secernenti, in questo ultimo tratto a favorire la progressione è soprattutto l'attività contrattile della muscolatura.

Le ciglia battono con direzione verso l'utero, questo per facilitare lo spostamento del gamete (o zigote) verso l'utero e per stimolare il movimento degli spermatozoi che vanno controcorrente.

Per quanto riguarda la secrezione vengono espulsi granuli, che sono contenuti in frammenti di citoplasma, questi granuli contengono glicogeno, il quale si accumula a formare depositi nutritizi per il gamete. Inoltre c'è anche la secrezione di glicoproteine e di acido sialico importante in quanto crea un'ambiente di carica negativa che impedisce l'aggregazione di spermatozoi, che impedirebbero il passaggio.

### 1° META' DEL CICLO

Nella tuba prevalgono cellula ciliate fino all'ovulazione (per favorire lo spostamento del gamete).

### 2° META' DEL CICLO

Nella tuba prevalgono cellule secernenti per favorire il supporto trofico al gamete. Quello che avviene non è la trasformazione da cellule ciliate a secernenti a viceversa, avviene infatti che gli estrogeni (predominanti nella 1° metà del ciclo) stimolano le cellule basali e differenziarsi in cellule ciliate, invece il progesterone stimola le cellule basali a differenziarsi in secernenti.

Gli ormoni ovarici hanno effetti diversi anche sulla tonaca muscolare, gli estrogeni stimolano la peristalsi, e il progesterone, avendo un'effetto miorilassante, determina una stimolazione di rilascio della muscolatura tubarica.

La peristalsi è massima al momento dell'ovulazione.

### FUNZIONI DELLA TUBA

1) Stabilisce una connessione tra l'ovaio e l'utero.

2) La fecondazione avviene nel terzo distale della tuba, già qui lo zigote inizia a dividersi procedendo verso l'utero, che raggiunge in 4 giorni. Questo cerca di annidarsi (un'annidamento prematuro potrebbe provocare una gravidanza iuxtatubarica, che potrebbe causare gravi problemi), ma questo avverrà solo più in basso.

Quindi occorrono 10/12 giorni per arrivare alla fase di annidamento, necessari per la nutrizione dello zigote da parte della tuba.

La fecondazione può avvenire anche 20/30 volte, tuttavia queste gravidanze possono essere interrotte a livello della tuba, per infezioni.

### UTERO

E' l'organo che consente l'annidamento e l'espulsione del feto con il parto. Sono presenti qui due territori diversi per struttura e per risposte agli ormoni e sono il fondo e corpo ed il canale cervicale.

Infatti lo sfaldamento riguarda solo la mucosa di corpo e fondo, le pareti di corpo e fondo durante la gravidanza vanno incontro ad ipertrofia e potenzialità muscolare (vagono prodotte nuove cellule muscolari), per cui l'utero aumenta di volume. Queste pareti muscolari devono rimanere rilasciate e questo è dovuto al rilascio di progesterone da parte del corpo luteo e di relaxina.

Il luogo di sviluppo del feto deve essere un'ambiente sterile per cui il canale cervicale che comunica con la vagina (che è ambiente non sterile) deve essere chiuso (questo avviene per la contrazione della muscolatura del canale cervicale).

Al momento del parto si ha, al contrario, il rilascio della muscolatura del collo, e la contrazione di quelle di corpo e fondo.

L'utero sporge per un tratto nella vagina (questa comunica con l'esterno, e dopo la pubertà raggiunge livelli molto bassi di pH per la presenza di una flora batterica), la porzione spongiosa, che presenta l'orificio uterino esterno è detto portio. Questa parte esocervicale ha una mucosa diversa rispetto al tratto endocervicale, l'epitelio della portio si continua con quello che riveste i fornici vaginali (è di tipo pavimentoso pluristratificato, mentre quello del tratto endocervicale è di tipo cilindrico).

La vagina, organo non sterile, è spesso soggetto a infezioni, e così anche il collo dell'utero, possibile sede di tumore.

In sezione si nota un rivestimento esterno peritoneale che lateralmente forma i legamenti larghi, la parete riveste un lume che si presenta regolare, di forma ovale, schiacciato in senso anteroposteriore. E' presente una mucosa molto spessa (nella fase progestinica raggiunge il suo massimo spessore, che può superare i 5 cm).

Nella tonaca muscolare si rinvengono diversi strati, a diretto contatto con la mucosa (strato sottomucoso), uno strato più esterno in cui i fascetti appaiono associati ad un ricco corredo vascolare (strato vascolare), strato sottovascolare, uno strato che presenta i vasi di dimensioni maggiori, soprattutto a livello dell'attacco dei legamenti larghi (connettivale, perimetrio). Per cui dall'interno all'esterno abbiamo l'endometrio, miometrio e il perimetrio (connettivo avventiziale), sierosa (non si estende a tutto l'organo, alcune parti ne sono prive).

### ENDOMETRIO

E' costituito da un'epitelio di rivestimento e da una lamina propria che presenta ghiandole tubulari semplici. Profondamente alla mucosa sono presenti fasci di fibre muscolari che penetrano raggiungendo i fondi ghiandolari, necessari per la rigenerazione della mucosa uterina. Il connettivo della lamina propria è ricco di cellule giovani (ha un'aspetto quasi embrionale), come fibroblasti, infatti viene rinnovato ogni 28 giorni.

Gli ormoni ovarici anche a questo livello provocano risposte di modifica cellulare (ci sono cellule epiteliali cubiche ciliate e secernenti, nelle ghiandole ci sono solo cellule secernenti).

### MIOMETRIO

La porzione cervicale (all'interno c'è un'ambiente sterile, che è separato da quello non sterile della vagina tramite un tappo di muco anch'esso soggetto a variazioni cicliche) presenta per lo più fibre muscolari in fasci più o meno circolari, che dalla superficie si portano in profondità.

A livello dello sbocco della tuba c'è una muscolatura che continua l'andamento circolare di quella tuba, per poi assumere un'andamento ad ansa.

### ORGANIZZAZIONE VASCOLARE

Durante la mestruazione vengono persi i 2/3 della mucosa superficiale, per cui se non ci fossero sistemi di controllo si avrebbero naturali emorragie. Il sistema di controllo è una particolare organizzazione dei vasi.

Nell'endometrio sono presenti due porzioni, una basale (1/3 inferiore) che non subisce mai fenomeni di rinnovamento, e una più superficiale detta funzionale (2/3 superficiali), che viene ciclicamente rigenerata a partire dai fondi ghiandolari.

Nello strato vascolare sono presenti arterie arcuate da cui si dipartono rami radiali, e da questi rami retti, che si portano alla zona basale dell'endometrio a formare reti capillari intorno ai fondi ghiandolari.

Da questi vasi retti si dipartono le arterie spirali, che possono fino alla porzione funzionale, le quali oltre a dare rami nutritivi forniscono in superficie ampie lacune.

Durante la mestruazione la perdita di sangue è ridotta in quanto, appena prima che avvenga si ha un fenomeno di vasocostrizione e un ritirarsi (accorciamento) delle arterie spirali (mentre vengono strappate via le lacune superficiali). Si ha perciò la cessazione dell'apparato sanguigno con conseguenti di fenomeni di necrosi.

### COLLO UTERINO

In sezione longitudinale, presenta un canale le cui pareti risultano accidentate per la presenza degli sbocchi di ghiandole tubulari ramificate secernenti muco, questo muco occupa il canale cervicale, e in parte finisce in vagina per la lubrificazione.

La struttura possiede il 15% di tessuto muscolare, per il resto presenta collagene denso che arriva fin sotto all'epitelio. Presenta un'epitelio di rivestimento, una lamina propria provvista di ghiandole che arrivano ai fasci muscolari, una tonaca muscolare ad andamento per lo più circolare, ed una grossa quantità di connettivo denso in cui si trovano anche fibre elastiche (importanti per la dilatazione al momento del parto).

Il muco secreto dalle ghiandole è di circa 60/70 mg al giorno, ma durante l'ovulazione, quindi in concomitanza con il picco di LH, questa quantità arriva a decuplicare. Si modifica anche la qualità di muco, denso fino a formare un tappo nella prima metà del ciclo, più fluido per una maggior componente acquosa nella seconda metà, importante perché gli spermatozoi pur avendo enzimi mucolitici nell'acrosoma, non riuscirebbero a passare.

Quindi si hanno modificazioni non a livello della struttura della mucosa, ma a livello della quantità e della qualità del muco prodotto.

Nella parete del collo uterino si possono rinvenire formazioni utili dette uova o cisti di nabieu, che derivano da fenomeni che si hanno alla pubertà, o dopo ogni gravidanza per il ritorno della secrezione di estrogeni, ritorno che determina un cambio di rapporto tra l'epitelio del canale cervicale, e quelle delle pareti uterine. Questa giunzione muco squamosa (tra l'epitelio cilindrico semplice costituito da cellule secernenti, e un'epitelio pavimentoso pluristratificato) varia da un soggetto all'altro.

L'epitelio che riveste la portio è tipico e uguale a quello che riveste la vagina, in superficie le cellule non sono cheratinizzate, ma vacuolate, ripiene di glicogeno. Queste cellule finiscono nel lume e il glicogeno che si riversa è utilizzato da una flora batterica (lattobacilli), che lo trasformano dando prodotti acidi che rendono il pH minore di 3, ciò impedisce la sopravvivenza di batteri e patogeni la cui sopravvivenza è legata ad un'ambiente alcalino (funghi, candida). Similmente si difende la cute, infatti dermatiti e vaginiti da funghi o candida sono provocate da alterazioni di pH.

Le cellule a muco dell'epitelio di rivestimento sono come quelle dei tubuli ghiandolari, hanno una secrezione continua.

### FENOMENO DELL'ECTROPION

Quando alla pubertà si ha un primo rilascio di estrogeni, o dopo una gravidanza, ritorna la

secrezione di estrogeni e si ha un fenomeno per cui la giunzione muco squamosa si sposta, e la portio viene rivestita in parte da un'epitelio cilindrico che sostituisce quello squamoso. Per individuare erosioni su questa parte dell'utero vengono attuate pennellature di iodio, che per la presenza di glicogeno danno una coloratura marrone. Se non c'è la presenza di glicogeno (e quindi di epitelio pavimentoso pluristratificato) non avviene la colorazione. La non colorazione, dovuta alla mancanza di glicogeno, può essere attribuita alle erosioni (spesso alterazioni precancerosi), o alla sostituzione dell'epitelio squamoso con epitelio cilindrico. Superate queste fasi, si ha una nuova sostituzione dell'epitelio cilindrico da parte di quello squamoso. Quando questo avviene si occludono gli sbocchi delle ghiandole presenti in quel punto le quali restano piene di muco ed evolvono nelle cisti di nabéau.

#### CICLO ENDOMETRIALE

Dopo i primi 4-5 giorni, la mucosa diventa piuttosto spessa, con superficie liscia, un'epitelio di rivestimento con cellule ciliate (meno che nella tuba), e tubuli ghiandolari semplici, rettilinei (i più profondi sono frammessi allo strato muscolare).

Questa fase è caratterizzata da un'intensa attività proliferativa a carico dell'epitelio dei tubuli ghiandolari e dello stroma.

Poi si ha l'ovulazione, le cellule accumulano glicogeno nella loro parte basale, con conseguente spostamento del nucleo in superficie.

Con la fase secretiva si hanno successive modificazioni delle ghiandole che consentono di individuare ad un'esame microscopico la fase estrogenica e progestinica, ed anche la fase più precisa del ciclo.

#### FASE DESQUAMATIVA (primi 3-4 giorni)

Lo strato basale si presenta pallido per i fenomeni degenerativi, si hanno residui di tubuli ghiandolari (porzioni terminali rispondono agli estrogeni e proliferano, ricostruendo la continuità dell'epitelio di superficie e la parete dei tubuli).

#### FASE RIGENERATIVA

Si notano pochi tubuli ricostruiti, si riforma l'epitelio, e si notano ancora formazioni edemiche (questi cicli, specialmente nella pubertà, nel post gravidanza e nel premenopausa sono alquanto irregolari, quindi i cicli regolari si verificano nella parte centrale del periodo fertile).

Per ricostruire la mucosa e l'epitelio di rivestimento il tempo è molto variabile, e dura finché non si è ricostruito l'epitelio perso (dal 4°/5° al 6°/7° giorno).

#### FASE PROLIFERATIVA

Aumento di spessore della mucosa per attività mitotica dell'epitelio e dello stroma, che va dalla profondità alla superficie partendo dai fondi ghiandolari e dello stroma peritubulare.

Dura circa 7 giorni fino all'ovulazione (fase proliferativa fino al 14° giorno).

#### FASE SECRETIVA

La mucosa aumenta ulteriormente di spessore, le ghiandole assumono aspetto a cavatappo. L'aumento di spessore è di circa 4 volte, ed è dovuto per una serie di fenomeni di imbavizionamento dello stroma che lievita.

Il secreto non è molto diverso da quello della tuba uterina (glicogeno + acido sialico e glicoproteine).

Dura i 2/3 della seconda metà del ciclo (fino al 23°-24° giorno).

#### FASE DEGENERATIVA (25°-27° giorno)

E' da considerarsi facente parte della fase secretiva, si osservano degenerazioni a carico di epitelio e stroma.

Avviene un'infiltrazione leucocitaria ed edemi, precede la fase desquamativa cosicché ricomincia il ciclo.

Se avviene l'annidamento si ferma la placenta e l'endometrio mantiene la struttura dello stroma secretivo avanzato, ma le ghiandole non secernono più, perché il muco occuperebbe spazio inutilmente (queste modificazioni sono importanti per le biopsie che possono rivelare così danni all'ovaio o all'ipofisi).

#### MODIFICAZIONI DELLE CELLULE EPITELIALI

- 1) Nucleo alla base, citoplasma ricco di organelli, senza segni di attività secretiva.
- 2) Grossi accumuli di glicogeno che sollevano il nucleo alla periferia, formano un vacuolo.
- 3) Goccioline apicali
- 4) Degenerazione con disfacimento cellulare

Il reale fatto degenerativo è l'ischemia, infatti a causa degli estrogeni, le arterie eliciche si contraggono, questo porta alla necrosi dei 2/3 superiori dell'endometrio, che si sfalda. Il terzo basale non subisce tale fenomeno, perché vascularizzato dalle arterie rette.

#### FENOMENI

- 1) Mitozi ghiandolari. Attività estrogeno dipendente, aumenta gradualmente fino alla fase proliferativa, per poi continuare diminuendo sempre, e cessando del tutto al 18°-19° giorno. Questa vivace attività proliferativa determina accavallamento dei nuclei (aspetto pseudostratificato che segue l'andamento, come intensità, della mitosi ghiandolare).
- 2) Vacuolizzazione basale. Evidenzia l'avvenuta ovulazione (manca nei cicli anovulatori).
- 3) Secrezione ghiandolare. Il massimo dell'attività secretiva si ha nella parte centrale della seconda metà (picco tra 18°-24° giorno), poi decresce e inizia la fase degenerativa.
- 4) Edema stromale. (Anche nella ghiandola mammaria) si hanno alterazioni della permeabilità capillari a causa del progesterone.
- 5) Reazione pseudodeciduale. Modificazioni a livello dello stroma le cui cellule prendono l'aspetto di fibroblasti, e sono cellule tonde con accumuli lipidici (ultima fase).
- 6) Mitozi dello stroma. Attività estrogeno dipendente, poco dopo il 14° giorno avviene soltanto a livello della lamina propria dell'endometrio basale.
- 7) Infiltrazione leucocitaria. Massima nel primo giorno della fase desquamativa.

#### VAGINA

Organo femminile della copulazione, vi si inserisce l'utero con la parte intravaginale (portio), delimitando così i 4 fornici.

Il fornice più profondo è il posteriore ed ha la funzione importante di accogliere lo sperma ejaculato, i cui spermatozoi devono poi risalire la portio e da qui entrare nel canale cervi-

cale.

E' anche per un certo tratto rivestita da peritoneo, che poi lo abbandona per portarsi sul retto (cavo di Douglas).

La parete della vagina è piuttosto uniforme nei suoi vari tratti, se si esclude l'ultimo tratto.

E' presente uno strato muscolare che è il proseguimento dello strato muscolare più esterno dell'utero, più in profondità è presente una mucosa (è assente la sottomucosa) formata da una lamina propria fibro elastica (le fibre elastiche sono necessarie per la dilatazione al momento del parto), e un'epitelio che è identico a quello che riveste la portio uterina, soggetto a modificazioni in quanto bersaglio degli ormoni.

Esiste quindi un ciclo vaginale, le cui fasi possono essere stabilite con un buon grado, tramite il prelievo di una parte dell'epitelio (pap test).

L'epitelio, infatti, che varia ciclicamente, è caratterizzato da sfaldamenti delle cellule più superficiali, che dalla parte più profonda hanno accumulato glicogeno (non subiscono processi di cheratinizzazione). Un secondo elemento riscontrabile è un'apparente riduzione della cellularità degli strati più profondi a quelli più superficiali, per un fenomeno di picnosi nucleare, che caratterizza cellule morte con un nucleo molto condensato, tale processo si ha già a livello degli strati intermedi dell'epitelio.

Quindi i fenomeni da considerare sono la picnosi dei nuclei e la colorabilità delle cellule (a seconda che sono acidofile o basofile).

In altri animali, nell'uomo è poco accentuato, si ha la trasformazione delle cellule, nella fase progestinica, in cellule secernenti mucose.

Effettuando uno striscio vaginale nella 1° fase del ciclo, si osservano cellule per lo più acidofile, e cellule con processi di picnosi nucleare. Questi fenomeni diventano massimi al momento dell'ovulazione, dopodiché si ha una diminuzione graduale, e nel periodo post ovulatorio si riscontrano per lo più cellule basofile (frammisti sono presenti dei granulociti, qui presenti per un fenomeno di trasudazione dei vasi), anche se sono ancora presenti cellule acidofile.

Nella menopausa sono presenti cellule caratterizzate da pochi fenomeni di acidofilia e picnosi, per una generale atrofia della mucosa vaginale (in genere si ha atrofia a livello di tutto l'apparato genitale).

A livello dei genitali esterni si aprono nel vestibolo della vagina le ghiandole del Bartolini, omologhe a quello bulbouretrali nel maschio.

## SISTEMA IMMUNITARIO

### TIMO

Organo linfo epiteliale localizzato per la maggior parte nel mediastino anteriore, e per piccola parte nel collo. Organo transitorio, è notevolmente sviluppato nel feto e nei primi anni di vita posteriore natale, mentre va incontro ad involuzione nel giovane adulto.

### FORMA, POSIZIONE, RAPPORTI

E' un organo impari e mediano che deriva dall'accostamento di due formazioni pari e simmetriche, i lobi timici. Si presenta come una massa piuttosto voluminosa di colore variabile dal rosa al bianco grigiastro, al giallo a seconda dell'età.

Ha la forma di una piramide quadrangolare, con base inferiore (a livello del mediastino) e

apice superiore (sale nel collo). Questo può essere talvolta diviso in due prolungamenti conoidi detti corni timici. Superficialmente ha struttura e configurazione di tipo lobulare. La faccia anteriore è in rapporto: nel collo con la fascia cervicale media e i muscoli sottoioidei, nel mediastino anteriore col manubrio e parte superiore del corpo dello sterno, vasi toracici interni, estremità sternali dei primi 4-6 spazi intercostali. Tra questa faccia e le parti ossee si pongono la fascia endotoracica e le inserzioni sternali dei muscoli sterno tiroidei e trasversi del torace e lateralmente i sei pleurali costomediastinici e i margini anteriori dei polmoni. La faccia posteriore è in rapporto: nel collo con la trachea e spesso con le carotidi comuni e con il tronco venoso brachiocefalico sinistro, e nel mediastino anteriore con la vena cava superiore, l'aorta ascendente e tratti di origine dell'aorta e del tronco polmonare. Le facce laterali nel collo sono in rapporto con le vene giugulari interne, mentre nel mediastino anteriore con la pleura mediastinica e polmoni; a sinistra tra pleura e timo decorrono il nervo frenico e i vasi pericardicofrenici.

I corni superiori possono arrivare fino alla ghiandola tiroide.

La base arriva all'altezza della 4° vertebra toracica.

#### MEZZI DI FISSITA'

Non sono molto sviluppati, la maggior aderenza dell'organo si riscontra posteriormente con il pericardio e in alto con la ghiandola tiroide. Il foglietto posteriore della fascia cervicale media, scendendo nel mediastino anteriore, passa dietro al timo e contribuisce a delimitare la loggia timica, chiusa anteriormente dalla fascia endotoracica. L'aderenza alle pareti della loggia è piuttosto lassa.

#### VASI E NERVI

Arterie timiche: provengono dalla toracica interna, direttamente o tramite i rami mediastinici anteriori. L'arteria timica posteriore può derivare dal tronco brachiocefalico o dall'arco dell'aorta o dalla carotide comune sinistra.

Vene del timo: fanno capo alle vene toraciche interne, tiroidee, pericardicofreniche; una grossa vena timica posteriore si apre nel tronco brachiocefalico sinistra.

Nervi: provengono dal vago e dall'ortosimpatico; può anche ricevere fibre dal nervo frenico.

#### STRUTTURA

Il timo inizia a svilupparsi all'incirca verso la 6°-7° settimana embrionale attraverso lo sviluppo di due componenti cellulari.

Componente epiteliale: deriva dall'epitelio della 3°-4° tasca branchiale.

Componente linfoide: proveniente dal sangue; sono i protimociti esprimenti il CD7, i quali abbandonano i vasi (dopo aver riconosciuto l'endotelio) per poi riconoscere il mesenchima che avvolge l'abbozzo epiteliale del timo. Tali cellule epiteliali seceranno nel mesenchima fattori chemoattrattanti che attraggono i protimociti.

L'abbozzo epiteliale presenta inoltre cellule emopoietiche che danno origine ad una terza componente cellulare: macrofagi e cellule presentanti l'antigene dette interdigitate che originano nel midollo osseo e arrivano al timo per la stessa via dei protimociti.

Quindi abbiamo nel timo tre tipi di cellule:

epiteliali (presentanti antigene)

timociti

cellule accessorie (macrofagi, cellule interdigitate presentanti Ag)

Ogni lobo timico pur presentando in sezione una struttura lobulare è in realtà una struttura unica, formata da un cordone di sostanza midollare che presenta estroflessioni di sostanza corticale; invece in sezione ciascun lobo timico appare suddiviso in unità distinte, i lobuli. Nell'ambito di ciascun lobulo sono presenti due zone differenti, una corticale (più scura), una midollare (più chiara).

Nell'insieme i lobi timici sono avvolti da una capsula connettivale che manda in profondità i setti interlobulari in cui decorrono numerosi vasi linfatici e nervi.

Le cellule più numerose sono i timociti riconoscibili per lo scarso citoplasma, nucleo piccolo con cromatina addensata, i quali sono più numerosi nella corticale che nella midollare (determinando così la differente intensità cromatica); più difficile risulta individuare le cellule epiteliali, le quali presentano nucleo vescicoloso più chiaro con evidenti nucleoli.

All'arrivo dei timociti nel timo si hanno due fenomeni nella sua parte corticale:

1) Proliferazione cellulare: in quanto le cellule che qui giungono sono poche e nel timo proliferano.

2) Morte cellulare: riguarda oltre il 95% delle cellule; queste muoiono per apoptosis, ciò senza il disfacimento della cellula, in quanto una sua lisi provocherebbe la liberazione di prodotti che instaurerebbero processi infiammatori. Per cui la cellula muore per apoptosis e in seguito è riconosciuta e fagocitata dai macrofagi che sono abbondanti nel timo.

I protimociti immaturi non presentano ancora le caratteristiche necessarie per incontrare l'antigene; esiste perciò nel timo una struttura che consente di difenderli da un prematuro incontro con l'antigene: si tratta della barriera ematotimica formata dalle cellule epiteliali intorno ai vasi sanguigni.

Nella midollare si rinviene la presenza di corpuscoli di Hassal: si tratta di formazioni di cellule epiteliali disposte a lamelle concentriche a cui si attribuisce la caratteristica disposizione a guscio di cipolla, in cui si possono rinvenire processi di cheratinizzazione (questi corpuscoli si rinvengono in maggior quantità in individui più anziani).

Il timo è un organo transitorio che va incontro ad atrofia durante la pubertà (12 anni per le femmine, 14 per i maschi). La sua repressione è dovuta al fatto che sulla superficie dei timociti sono presenti i recettori per gli ormoni steroidei secreti dalle ghiandole surrenali e dalle gonadi; con la pubertà si ha un'incremento di proliferazione di tali ormoni che vanno a legarsi ai recettori espressi sui timociti. Tali ormoni sono apoptogeni per i timociti che quindi muoiono. Tale processo inizia a partire dalla corticale del timo.

Questo spiega il fatto che la linfocitopoesi T sia massima prima della pubertà, dopo di che cessi; al contrario la linfocitopoesi B dura per tutta la vita. Questo è logico in quanto i linfociti T non finiscono la loro vita come i linfociti B, ma sono invece cellule a lunga vita, mentre i linfociti B vengono continuamente rimpiazzati in seguito alla continua morte delle plasma-cellule per compensarne quindi la deflezione.

## L'ATTIVITA' DEL TIMO

- 1) L'abbozzo epiteliale accoglie i pre-timociti CD7+ che qui proliferano diventando la popolazione predominante (esistenza di fattori chemoattrattanti).
- 2) Esistenza di simbiosi linfoepiteliale, cioè tra cellule linfoidi e cellule epiteliali.
- 3) Maturazione dei linfociti accompagnata da fenomeni di selezione positiva e negativa che

comportano la morte del 95% della popolazione linfocitaria.

Il 5% dei linfociti quindi raggiunge la zona midollare del lobulo timico che presenta linfociti T maturi CD4+ o CD8+ e cellule doppie coesprimenti CD4 e CD8 che si rinvengono solo a livello della corticale.

#### SELEZIONE POSITIVA E NEGATIVA

I timociti, a livello della corticale più superficiale sono detti blasti sottocapsulari; migrando verso la parte più profonda diventano più piccoli, e contraggono rapporti con le cellule epiteliali.

Nella corticale sono presenti due tipi diversi di cellule epiteliali che interagiscono con i timociti.

Cellule epiteliali della corticale presentano il loro asse maggiore perpendicolare alla superficie e hanno forma ramificata per offrire una maggiore superficie di contatto ai timociti (formano un reticolo tridimensionale in cui sono raggruppati i timociti).

Cellule nurse a livello della parte esterna della corticale, questi sono elementi che possono dare inizio alla selezione positiva.

Nella zona della giunzione cortico-midollare su entrambi i versanti sono presenti numerosi macrofagi, e inoltre vasi attraverso i quali i timociti maturi discendono il timo per raggiungere gli organi linfoidi periferici. Nella midollare sono presenti cellule epiteliali disposte in più gruppetti, e le cellule interdigitate responsabili dei fenomeni di selezione negativa. La selezione positiva è invece compito di cellule epiteliali ramificate della corticale.

Le cellule T dotate del loro recettore devono imparare a riconoscere le molecole MHC di classe I e II in assenza di Ag. Tale molecola di riconoscimento è espressa dalle cellule epiteliali. I timociti allo stadio II esprimono il recettore per l'Ag in grande maggioranza a bassa densità.

Per un fenomeno di riarrangiamento genico sbagliato possono esistere cellule dotate di un recettore al altissima affinità con conseguente riconoscimento immediato per le MHC; ciò comporterebbe un fenomeno di autoaggressione, per cui cellule T dotate di tale recettore sono eliminate.

Possono invece esistere cellule T dotate di un recettore — affinità per MHC per cui il recettore è pressoché inutile e non può riconoscere l'Ag; anche queste cellule vengono eliminate.

Solo cellule con un recettore a giusta affinità sopravvivono a questo processo di selezione positiva che avviene nella corticale e a salvarsi sono circa 5 cellule su 100.

E' necessario però un secondo fenomeno di selezione, la selezione negativa, che avviene nella midollare, in quanto alla selezione positiva possono essere sfuggite cellule che pur avendo giusta affinità presentano recettori per l'organismo stesso e quindi dotate di un potenziale autoaggressivo. Ad attuare tale seconda selezione sono le cellule interdigitate.

Le cellule errate vengono quindi eliminate tramite apoptosi e sono fagocitate dai macrofagi, che presentano al loro interno masserelle colorate, i nuclei delle cellule inglobate (macrofagi a corpi tingibili).

Le cellule mature che invece hanno superato i processi di selezione lasciano il timo, attraverso la circolazione sanguigna arrivano agli organi linfoidi periferici.

#### SISTEMA IMMUNITARIO

Si divide in immunità naturale e specifica. L'immunità naturale si basa su meccanismi difen-

sivi che tengono conto delle dimensioni e delle quantità degli agenti aggressori, ma che non sono capaci di riconoscere composizione e conformazione molecolare del patogeno.

L'immunità specifica si sviluppa come meccanismo evolutivo delle difese naturali; essa consente di distinguere fra i vari patogeni promuovendo risposte specifiche contro di essi e può creare una memoria per un futuro attacco, contro il quale sarà effettuata una risposta più efficace.

La risposta inoltre può essere diversificata in due tipi: umorale (linfociti B) e cellulo-mediata (T).

Questi due tipi di risposte sono entrambi necessari per contrastare le strategie dei patogeni per infettare l'organismo.

1) Sviluppo dei batteri al di fuori della cellula e produzione di tossine a danno dell'organismo (occorre eliminare le tossine).

2) Penetrazione dei batteri all'interno della cellula in cui poi si nascondono (occorre distruggere le cellule contenenti i batteri).

3) Proliferazione dei batteri al di fuori della cellula (occorre farli entrare ad essa per fagocitosi e poi distruggere la cellula).

In caso di aggressione, l'organismo si difende dapprima tramite l'immunità naturale, che se è sufficiente ci garantisce la non sussistenza della malattia; se altrimenti il patogeno entra nell'organismo si sviluppa in seguito una memoria che resta in caso di un secondo attacco dello stesso patogeno.

Le vie respiratorie, digestive, urinarie e genitali costituiscono le principali vie d'accesso da parte di patogeni, i quali attraverso le pareti possono passare nel sangue o nella linfa.

Meccanismi di difesa naturale possono essere:

1) Cute ha un pH acido ed inoltre produce sebo

2) Simbiosi muco-ciliare a livello delle vie respiratorie (ed inoltre tosse)

## LIVELLI DI ORGANIZZAZIONE DEL SISTEMA IMMUNITARIO

Organi e tessuti linfoidi:

primari: sede di produzione dei linfociti secondari: sede della funzione effettrice dei linfociti

Cellule: linfociti: T dal timo, B e NK dal midollo osseo

accessorie: macrofagi (inglobano batteri a cui sono stati legati anticorpi APC (inducono la risposta immunitaria da parte dei linfociti) altre (cellule epiteliali possono esprimere l'antigene presentandosi così alla distruzione)

Molecole: di membrana sono recettori per l'Ag (Ig per linfociti B, TCR per linfociti T), di adesione attivatorie, secretorie sono citochine-interleuchine (1-12) chemoattraenti immuno-globuline.

## MOLECOLE DI MEMBRANA

Sono blocchi glicoproteici che stanno sulla membrana di cellule e sono formate da 3 porzioni: extracellulare, transmembrana, intracitoplasmatica.

1) Riconoscono specificatamente l'Ag e sono diversi per i linfociti B e T, rispettivamente Ig e TCR.

Ne esistono all'incirca 150-200000 su ogni cellula e hanno tutte stessa conformazione e stes-

sa specificità per lo stesso patogeno.

I linfociti nel corpo umano sono circa 1012 e di questi vi sono sottopopolazioni di circa 100-1000 linfociti aventi identica specificità: sono cloni (B e T).

2) Permettono l'adesione del linfocita alla cellula infettata; determinano anche gli itinerari di circolazione dei linfociti (adesione all'endotelio).

3) Se toccate da un ligando innescano meccanismi di attivazione del linfocita, sia la capacità proliferativa che la funzione effettrice della cellula.

#### MOLECOLE SECRETORIE

Sono liberate da linfociti e da cellule accessorie e svolgono diverse funzioni. Immunoglobuline o anticorpi sono il prodotto della risposta immunitaria umorale. Dai linfociti B originano plasmacellule che producono in 2-3 giorni di vita migliaia di Ig che vengono liberate. L'antibody solubile ha la stessa specificità della molecola di membrana.

Chemoattratti - capacità di attivare altre cellule.

#### ORGANI LINFOIDI CENTRALI

##### TIMO, FEGATO FETALE, MIDOLLO OSSEO:

Produzione di linfociti T maturi   Produzione di linfociti B maturi

#### ORGANI LINFOIDI PERIFERICI

##### MILZA

Organo contro Antigeni e Patogeni circolanti nel sangue

##### LINFONODI

Organo contro patogeni che hanno superato barriera MUCO CUTANEE

##### M.A.L.T.

Risposta immunitaria caratterizzata dalla produzione di AGA livello delle mucose.

(la cute può essere considerata come un organo terziario)

#### RECETTORI DEL SISTEMA IMMUNITARIO

##### LINFOCITI B:

Il loro recettore per l' AG è rappresentato dalle IMMOCLOBINE, costituite da 4 catene glicoproteiche, a due a due identiche fra loro.

\* due catene pesanti H (50-70KD)

\*due catene leggere L (25 KD)

Le catene leggere si appaiono a quelle pesanti mediante PONTI DISOLFURO tra residui di cisteina, che sono legami stabilizzanti la con formazione della molecola.

Entrambe le catene possiedono due regioni:

REGIONE V= domini variabili = sito che lega l'AG

REGIONE C= domini costanti = in tutte le molecole

La porzione variabili di un catena L giustapposta alla porzione variabile di una catena H (sono i primi 100 AA di ogni catena) costituisce la specificità di riconoscimento determinando i 2 siti

COMBINATI PER L'AG. Le Ig sono perciò bivalenti.

Ogni dominio è costituito da una sequenza di 100 AA, ed è questo che viene riconosciuto da AG che hanno perfetta complementarità col sito combinatorio.

Nell' ambito di cloni esistono anticorpi che, appartenenti a cloni diversi hanno affinità diverse per i vari agenti patogeni.

Le IG possono essere in forma MONOMERICA ( e sono tutte le molecole di membrana ) e le IG M e le IGA in forma rispettivamente PENTA e DI-merica: sono secrete.

#### LINFOCITI T

I linfociti T possiedono un recettore costituito da un eterodimero formato da una catena L e una catena B tenute insieme da un ponte disolfuro fra 2 residui di cisteina.

Questo recettore è provvisto di una porzione extracellulare, una transmembrana e una coda citoplasmatica.

i due tipi di catena associate in minima parte sono di tipo gamma e delta .Anche per quel che riguarda questo recettore si hanno domini variabili (V alfa e V beta) e domini costanti ( C alfa e C beta)

Questi recettori non sono in grado , come le IG, di riconoscere conformazioni antigeniche NATIVE .

Essi sono in grado di riconoscere AG solo se presentati da cellule : L' AG viene interiorizzato dalla cellula e tramite un lavoro di proteolisi viene processato e riespresso sulle cellule nel contesto di un tipo di molecola con cui il linfocita T deve venire in contatto .

Tali molecole sono le MHC molecole del COMPLESSO MAGGIORE DI ISTOCOMPATIBILITA' . Le MHC sono molecole altamente, codificate sul cromosoma 6 e = da individuo a individuo .

Nell' uomo sono dette HLA e sono AG che distinguono i tessuti di un individuo da quelli di un altro.

Il sistema di istocompatibilità permette che il linfocita T veda l' AG e lo riconosca nell' ambito di questa molecola.

L'Ag viene ridotto a circa 7-14 AA; viene poi interiorizzato nella cellula dove è montato in una zona dell' MHC dove è presente un solco che accoglie il polipeptide : cosicchè il recettore T deve sia l'AG che la zona VARIABILE DELL' MHC.

Le MHC sono di due tipi :

DI CLASSE PRIMA : formate da una porzione variabile ed una invariabile

A) DOMINIO VARIABILE: lambda 1, 2, 3 (la catena lambda è polimorfa nei individui.)

B) DOMINIO INVARIABILE: beta 2 microglobulina

Questi 2 domini formano una catena con una parte libera, una transmembrana e una cito-plasmatica.

L'AG si colloca in una doccia formata dai seguenti lambda 1 e 2. Sono presenti con densità più o meno alta in tutte le cellule nucleate ( per cui non sono presenti negli eritrociti)

DI CLASSE SECONDA: costituite da due molecole entrambi variabili una catena lambda (divisa nei domini lambda 1 e 2)

una catena beta ( con domini beta 1 e 2 )

Le varie della molecola rappresentano sequenze di 100-200 AA uniti da ponti disolfuro .Sono presenti solo ad alta densità sulle cellule presentanti l' AG ; l' apotipo di queste molecole è così unico che può riscontrarsi uguale solo nel caso di gemelli identici:

APOTIPI :

MHC PRIMO= A/B/C/D

MHC SECONDO= DR/ DQ/DP

Le MHC primo sono riconosciute da linfociti T CD8+ ( citotossici), quelle di classe seconda sono riconosciute da linfociti T CD4+ ( helper)

### IMMUNITÀ UMORALE

Le Ig riconoscono conformazioni Anti geniche native : ciò comporta la proliferazione ed il differenziamento . Viene innescato un meccanismo di memoria per la produzione di cellule memoria che si formano durante la proliferazione in seguito ad una selezione (sopravvivono solo cellule con recettori altamente specifici).

Dalla proliferazione originiamo CELLULE- MEMORIA e PLASMACELLULE che vanno ad occupare territori ben distinti .

Proliferazione cellulare Δ differenziamento Δ plasmacellule e cellule memoria.

### PRODUZIONE DI ANTICORPI

Essi, svolgono diverse funzioni:

- 1) Neutralizzano tossine in forma solubile
- 2) Funzione opsonizzante nei confronti dei patogeni i quali vengono ricoperti da anticorpi, la cui coda o frammento cristallizzabile FC può essere riconosciuta da ricettori presenti su altre cellule come i monociti o macrofagi che fagocitano i patogeni.
- 3) Armano i fagociti aumentandone il potere fagocitario.
- 4) Presentano antigeni alle cellule T: infatti le cellule B sono capaci di interiorizzare l'antigene e di riespingerlo in membrana nel contesto di molecole MHC dove può essere riconosciuto da linfociti T.

### IMMUNITÀ CELLULO-MEDIATA

Il virus entra nella cellula; viene poi degradato ed espresso in superficie associato alle MHC I o II. I linfociti T citotossici CD8+ riconoscono MHC di classe I ed uccidono bersagli del proprio corpo; i linfociti T helper CD4+ riconosciuto l'antigene nel contesto di MHC II vanno incontro a proliferazione e secernono citochine, sostanze con funzioni regolatrici che agisco-

no sui linfociti T, B, sui macrofagi, cellule NK con funzione di amplificazione o blocco della funzione immunitaria.

### LINFOCITOPOIESI

La produzione di linfociti T e B origina per entrambi da una cellula staminale totipotente che può differenziarsi nel midollo osseo in una cellula ad evoluzione mieloide (eritrociti) o linfoides (linfociti). La cellula linfoide pluripotente grazie all'azione di fattori di crescita si differenzia. E' il microambiente fondamentale per caratterizzare la linea di evoluzione, e a seconda di dove la cellula andrà a maturare si avranno diverse trasformazioni (midollo osseo → linfocita B, timo → linfocita T).

La prima si svolge in un ambiente protetto, che nel caso del linfocita B è il midollo osseo: è la fase antigene indipendente (se in questo contesto l'antigene vedesse la cellula, verrebbe eliminato).

La cellula staminale totipotente esprime la glicoproteina CD 34: le cellule che matureranno avranno molecole con specificità diverse e anche molecole prive di ogni capacità di riconoscimento.

Prima dello stadio di cellula B matura esistono tre stadi:

- 1) cellula pro-B (presenta CD 19 e CD 10)
- 2) cellula pre-B
- 3) cellula B immatura (presenta IgM di membrana)

Il CD 10 è espresso in stadi precoci, poi recede per presentarsi nuovamente sulle cellule B attivate. Questa molecola è stata scoperta su cellule ammalate da leucemia linfoblastica acuta (si pensava che fosse un marcitore di cellule leucemiche) invece è una proteina che pesa 100 kd ed è un endopeptidasi di membrana (enzima con funzione proteolitica).

Nel passaggio da cellula B immatura a cellula B matura, devono essere montate in membrana IgM e IgD con identica specificità per il prodotto dello splicing alternativo dell'mRNA.

Le cellule pre-B hanno già riarrangiato i geni che codificano per le catene pesanti che attribuiscono specificità (precedendo il riarrangiamento dei geni per le catene leggere): nel citoplasma sono presenti le catene H pesanti che poi verranno espresse in membrana.

Le cellule B immature possiedono IgM di membrana ma non possono ancora entrare in contatto con l'antigene, per questo tale fase è detta antigene indipendente.

La cellula B matura esprime invece IgM e IgD ed è in grado di conoscere e legare l'antigene: inizia così la fase antigene dipendente che avviene negli organi linfoidi periferici.

CDR è una regione che determina complementarità tra l'antigene e il sito di legame.

Dominio VH formato dai tratti ipervariabili CDR1, 2, 5

Dominio VL formato da tratti ipervariabili

E' necessario avere un gene produttivo: il gene V staccato deve essere legato agli altri D e J i quali distano all'incirca 100 kb si ha quindi un riarrangiamento.

A disposizione non abbiamo solo un gene V, D, J: disponiamo di più di 100 geni V, 20 D, mentre J sono in numero fisso di 6.

Durante l'ontogenesi viene selezionato un solo V un solo D un solo J. Il riarrangiamento avviene in due tempi: da principio si forma il complesso DJ, in un secondo tempo viene giustapposto il gene V che codifica per il dominio variabile: si ha così il complesso VDJ. A questo complesso va aggiunto il tratto che codifica per la parte costante, la catena C che si tro-

va più lontano. Inizialmente il fenomeno di splicing porta solo all'espressione di CH: la specificità dipende dal riarrangiamento genico e consente di riconoscere tutti gli antigeni.

Il gene per la catena H si trova sul cromosoma 14.

Le catene L sono invece di due tipi: m e l codificate da due geni che si trovano: per m sul cromosoma 2, per l sul cromosoma 22.

Quindi i cromosomi 2, 14 e 22 portano geni che nei linfociti B sono sottoposti a riarrangiamento.

Il riarrangiamento dei geni che codifica per le catene L inizia dopo che si è concluso quello delle catene H (le cellule pre-B hanno solo catene H). Dopo la cellula tende a riarrangiare dapprima sul cromosoma 2 i geni per le catene m: se tale riarrangiamento fallisce, inizia quello su cromosoma 22 per le catene l. In un individuo normale le cellule B possiedono IgM con entrambe le catene, se si riscontrano soltanto le une o le altre si ha sospetto di possibile leucemia.

La linfocitopoesi B avviene sia nel fegato (vita fetale) che nel midollo osseo (vita post natale) e dura per tutta la vita.

Midollo osseo: si trova nelle trabecole ossee; presenta cellule sia ad evoluzione mieloide che linfoide. Le lamelle ossee dell'osso spugnoso, delimitano le cellette ossee al cui centro c'è un seno centrale verso cui confluiscono altri sinusoidi. Quando la cellula B è matura entra nel seno centrale e si porta attraverso il circolo ematico agli organi periferici. A sostenere la linfocitopoesi pensano le cellule reticolari del midollo osseo le quali secernono le interleuchine, che sono fattori di crescita per il linfocita B. Tali cellule accessorie sono necessarie per la proliferazione e il differenziamento dei linfociti B. Le cellule b mature si dirigono verso il lume del sinusoide dopo la fase maturativa che avviene in contatto con le cellule reticolari tramite molecole di adesione.

## LINFONODO

Organo ovoidale provvisto di capsula (dimensioni da pochi millimetri a 1 cm), disposti lungo il corso dei collettori linfatici presentanti territori definibili per le popolazioni cellulari.

Capsula: formata da connettivo denso, invia trabecole nel parenchima senza dividerlo in lobuli e lobuli; a livello di una faccia si approfonda a costituire l'ilo. I collettori afferenti perforano la capsula e sfociano in un'ampio seno al di sotto di essa (il seno marginale), il quale continua in cavità denominate seni linfatici della corticale, e della midollare, da cui ha origine un seno terminale e da questo il collettore efferente.

Il collettore efferente, uno solo, esce dall'ilo diretto verso un'altro linfonodo; l'ilo è anche la sede di uscita delle vene e di entrata per le arterie.

Circolazione sanguigna: un'arteriola si ramifica all'interno portandosi alla periferia dove hanno origine vene e poi venule. La linfa che esce dall'ilo è depurata al 50% delle particelle che possono essere trattenute dalla grande quantità di macrofagi presenti nel parenchima; funge perciò da filtro.

## PARENCHIMA DEL LINFONODO

Esiste uno stroma che forma un reticolo a cui aderiscono le cellule reticolari (voluminosi fibroblasti che producono le fibre reticolari). Tale stroma accoglie il parenchima diviso in tre zone:

- 1) cortex
- 2) paracortex
- 3) midollare

#### CORTEX

Cortex è la zona più esterna, B dipendente, riconoscibile per la presenza di formazioni tondeggianti, i follicoli linfoidi. I follicoli linfoidi si dividono in primari e secondari. I primari sono provi di centro germinativo, contengono solo cellule B vergini e sono presenti solo i linfonodi fetali o di neonato (in membrana IgM o IgD). I secondari si evolvono dai primari in seguito a stimolazione antigenica. Sono formati da una zona esterna più scura detta mantello che ha solo cellule B vergini, e una zona interna più chiara, il centro germinativo che è la sede dei linfociti B memoria per il 95% (hanno già visto l'antigene).

Nel centro germinativo sono presenti infatti delle cavità (buchi) non occupati da cellule B, queste cellule garantiscono il funzionamento del centro germinativo e sono:

- a) macrofagi in posizione centrale e nella zona di passaggio tra mantello e centro germinativo (95%)
- b) FDC o cellule dendritiche follicolari: hanno un basso potere fagocitario, ma un'alta capacità di riesprimere in membrana l'Ag. (1%)
- c) cellule TH CD4+ (>10%)

Nel follicolo linfoide secondario il mantello è più sviluppato a livello superficiale (il polo profondo è quasi invisibile ed è la sede di ingresso verso il centro germinativo).

Con l'incontro con l'Ag la cellula B viene attivata e si hanno perciò dei blasti B primari (detti alla risposta primaria).

Questi popolano il centro germinativo, proliferano e si trasformano in centroblasti, cellule grandi prive di Ig di membrana (hanno perso IgM e IgD) e che hanno grande capacità proliferativa: da questi originano i centrociti, cellule più piccole che riesprimono Ig, diversi per isotipo, ma identiche per specificità (è stato infatti eseguito un switch-over, un riarrangiamento genico grazie a cui hanno selezionato i geni per g, s, e e non più per m o l).

Questa proliferazione può avere tuttavia portato alla riuscita di cellule specifiche, ma non appropriate: queste muoiono per apoptosi e sono fagocitate dai macrofagi qui presenti (i macrofagi che hanno fagocitato soffo detti corpi tingibili).

Le cellule giuste hanno invece ricevuto segnali positivi dalle FDC e sopravvivono.

Se la risposta primaria è risultata sufficiente, il centro germinativo rimane fermo: le cellule rimangono lì fino al 2° incontro con l'Ag: quando lo incontrano diventano blasti secondari che evolvono in cellule B memoria o plasmacellule (che hanno per il 70-80% IgG): risposta secondaria più efficace.

#### FUNZIONE DELLE CELLULE NEL CENTRO GERMINATIVO

Qui avvengono interazioni adesive tra cellule.

FDC: cellule che concentrano Ag, ad essi si legano le Ig circolanti e si forma un complesso Ag-Ig detto icosoma. L'icosoma così costituito va verso la cellula B, se il linfocita non effettua il riconoscimento va incontro a morte. La cellula che invece effettua il riconoscimento interrozza l'icosoma e lo riesprime nel contesto di una MHC II: così presentato l'Ag può essere riconosciuto dalle cellule T (TH CD4+) che non potrebbero invece riconoscere gli icosomi liberi.

Si instaura così una memoria.

AIDS: è una malattia che comporta la distruzione di cellule TH con conseguente mancata risposta immunitaria (non sarebbe vero in quanto esistono le cellule B memoria).

Il virus si presenta nel centro germinativo e ciò comporta delle microlesioni, esso si deposita sulla superficie delle FDC. A livello del centro germinativo, invece di trovare TH iniziano ad entrare cellule Tc (CD8+): questo comporta la distruzione delle cellule FDC le quali presentano l'Ag nel contesto di MHC I: si ha così l'uccisione delle cellule memoria.

Quando il fenomeno del centro germinativo si interrompe, si formano delle cellule sensibili dalle quali si originano blasti secondari che possono evolvere in cellule B memoria o in plasmacellule a differente destino.

### PARACORTEX

Presenta aree T dipendenti, cellule interdigitate, venule ad endotelio alto (le cellule interdigitate sono di tipo APC cellule presentanti l'antigene).

Le venule post-capillari ad endotelio alto: sono venule sottoposte all'interazione con i linfociti. Le cellule endoteliali che lo rivestono presentano una cupola elevata, con una lamina basale. Tali venule sono una zona di elevato traffico cellulare e rappresentano una via di uscita per i linfociti T (dal torrente circolatorio).

Le cellule interdigitate presentano l'Ag alle cellule T helper, non possiedono un'alto potere fagocitario e presentano vescicole endosomiche in cui vengono eliminati i peptidi che vengono riespressi in membrana.

Le cellule di Langherans si trovano nell'epidermide e si tratta di cellule che vedono l'Ag e presentano marcatori di Birbeck (cellule a velo). Tali cellule in seguito a stimolazione antigenica passano poi nel derma ed entrano nei vasi linfatici e raggiungono il linfonodo attraverso collettori efferenti come cellule a velo. Entrano quindi nella paracortex e divengono cellule interdigitate che presentano l'Ag ai linfociti T (dopo aver perso i granuli di Birbeck).

Seno marginale: cavità sottocapsulare in cui si versa la linfa giunta attraverso i collettori efferenti; è tappezzata da endotelio che riveste anche le trabecole che si trovano all'interno del seno e che permettono una circolazione più lenta della linfa.

Inoltre la parete del seno marginale si continua con i seni della corticale e della midollare anch'essi rivestiti da endotelio.

### MIDOLLARE

cordoni cellulari: plasmacellule

macrofagi

piccoli linfociti

seni

### MILZA

Organo linfoide periferico pieno presentante una capsula esterna da cui si dipartono setti in cui decorrono vasi (non è suddividibile in lobi).

Si divide in: polpa bianca: compartimento linfoide (sede delle risposte immunologiche)

polpa rossa: compartimento non linfoide che attornia seni venosi (ha diversa funzionalità)

La polpa bianca è un territorio compatto con sezione di arteriole che intorno ai vasi forma delle guaine linfoidi periaarteriolari. I vasi penetrati dall'ilo si approfondano nei setti e quando ne escono, intorno all'arteriola si dispone la polpa bianca. Le guaine presentano follicoli linfoidi con mantello e centro germinativo e sono percorsi assialmente dall'arteriola.

Mantello: prevalentemente linfociti T

Centro germinativo: per lo più linfociti B. Tale centro si forma per stimolazione antigenica che determina una risposta umorale e quindi produzione di plasmacellule. All'apice l'arteriola si divide nelle arteriole penicillari; una piccola parte di questa si versa nei seni venosi della polpa rossa, mentre la maggior parte dà origine a capillari con guscio (di macrofagi) il cui sangue si getta direttamente nei cordoni della polpa rossa (ossia un territorio extravascolare per cui il circolo è aperto). Il plasma rientra facilmente nei seni venosi della polpa rossa e rientra in circolo; invece buona parte della componente figurata del sangue resta bloccata nei cordoni della polpa rossa.

La polpa rossa è formata da cordoni di Bilroth separati da ampi seni venosi. I cordoni sono formati da uno scheletro reticolare che dà supporto alle vere cellule che qui sono macrofagi (cellule residenti) ed elementi figurati del sangue (eritrociti, piastrine, leucociti tra cui anche delle plasmacellule).

La presenza di elementi figurati nella polpa rossa spiega una delle funzioni della milza (eritro e trombo cataracta). I globuli rossi vecchi e malati hanno una membrana più rigida e fragile e hanno perso acido sialico; questo fatto smaschera sulla superficie eritrocitaria manno-so.

Questi cercando di rientrare nei seni venosi della polpa rossa vengono in contatto con i macrofagi disposti intorno ad essi; i macrofagi possiedono recettori per il mannosio e distruggono l'eritrocita. Ciò innesca un processo di distruzione dell'emoglobina che poi continuerà nel fegato. Inoltre la milza a livello della polpa rossa fa da serbatoio (infatti le piastrine essendo molto adesive soggiornano a lungo nella milza: addirittura 1/3 del patrimonio totale risiede qui).

#### SENI VENOSI DELLA POLPA ROSSA

Tra di essi si aprono i rami penicillari che versano il sangue nei cordoni. Sono vasi molto permeabili che lasciano passare il plasma, inoltre la loro struttura è particolare: sono formati da un avvolgimento di fibre reticolari che fanno da supporto all'endotelio formato da cellule allungate le quali presentano fenestrelle (tra di essi filtra il plasma e possono passare anche cellule deformandosi); presentano inoltre una lamina basale discontinua (strutture a botte con doghe), cellule endoteliali e cerchi che formano fibre reticolari lungo la loro parete sono presenti i macrofagi che impediscono il passaggio in circolo di eritrociti vecchi e malati.

#### ZONA MARGINALE

È la zona di passaggio fra polpa bianca e polpa rossa. Presenta vasi detti seni marginali che ricevono collaterali dall'arteriola avvolta dalla guaina linfoidi. Il più esterno è detto seno perimmarginale e contrae anastomosi con i seni venosi della polpa rossa: si instaura così un circolo chiuso che impedisce così una forte riduzione della massa sanguigna circolante. In un individuo splenectomizzato la funzione della milza è attuata da fegato e midollo osseo: tuttavia saranno presenti un circolo e un numero altissimo di piastrine e di eritrociti vecchi e

con forme bizzarre in quanto l'assenza della milza non ne ha permesso la distruzione.

#### Funzioni della milza

- Risposte immunitarie contro antigeni e patogeni nella via ematica
- Eritrocateresi e trombocateresi da parte di macrofagi
- Funzione di serbatoio. Quest'ultima funzione è meno marcata nell'uomo, per una minore componente muscolare esterna.

#### MALT

E' un compartimento separato nell'ambito degli organi linfoidi periferici specializzato nel garantire protezione (risposte immuni) alla mucosa degli organi cavi.

#### Dati di struttura degli organi cavi

Tonaca mucosa: riveste internamente gli organi cavi e consta di epitelio di rivestimento, la lamina propria e la muscularis mucosae. L'epitelio di rivestimento rappresenta la superficie esposta all'azione degli antigeni ed ha fondamentalmente funzione protettiva. In alcuni casi assorbente (intestino tenue), secretiva (stomaco), e funzione specializzata a seconda delle zone in cui si trova (mucosa olfattiva).

La lamina propria è costituita da tessuto connettivo piuttosto denso e contiene un gran numero di cellule, tra le quali vanno ricordate anche le plasmacellule; la lamina propria è ricchamente vascolarizzata e presenta numerosi aggregati di cellule linfoidi che talora possono organizzarsi in veri e propri organi; infine nella lamina propria sono presenti ghiandole di vario tipo che riversano il loro prodotto nel lume dell'organo.

Profondamente alla lamina propria si trova la muscularis mucosae che assicura alla mucosa, dove necessario, una mobilità svincolata da quella complessiva dell'organo affidata alla tonaca muscolare. Profondamente alla muscularis mucosae può trovarsi la sottomucosa che svincola la mucosa dalla sottostante tonaca muscolare. Ancora può esternamente si trova la tonaca avventizia; in alcuni organi l'involgimento più esterno è formata da una tonaca sierosa.

Per quanto riguarda gli epitelii, in alcuni casi (mucosa respiratoria) esso è provvisto di cellule ciliate e cellule mucipare caliciformi; l'epitelio di rivestimento della mucosa gastrica (fondo e corpo) consta di cellule a muco; il muco prodotto da queste cellule svolge un ruolo protettivo nei confronti della mucosa.

La lamina propria può essere organizzata a costituire l'asse di pieghe e villi oppure può presentarsi piatta sopra la muscularis mucosae.

Il tessuto linfoide assume nella mucosa diversi tipi di organizzazione: può formare aggregati isolati, detti noduli solitari, oppure presentare più ammassi vicini fra loro a formare noduli aggregati; queste formazioni sono presenti nell'apparato digerente e nelle vie respiratorie. Esistono formazioni dette placche di Peyer localizzate in un definito segmento dell'intestino tenue, l'ileo; queste formazioni presentano zone T e B dipendenti (follicoli secondari); in corrispondenza delle placche di Peyer si interrompe l'organizzazione caratteristica della mucosa intestinale (villi + cripte) ed abbiamo una zona pianeggiante costituita da cellule particolari, le cellule M (microfold) in corrispondenza delle quali abbiamo l'attacco degli antigeni. Questa zona non presenta villi e cripte e non si tratta di un epitelio classicamente assorbente. L'epitelio presenta un certo numero di cellule M (non ne è costituito) che presentano una superficie luminale che è sollevata in micropliche; l'organizzazione el tessuto linfoide è

come al solito in zone B e T dipendenti; queste ultime presentano HEU e cellule presentanti antigene del tipo interdigitate; tra gli organi linfoidi, solo nella milza non si trovano HEU.

Se consideriamo ora questi aggregati di tessuto linfoide, possiamo constatare come in alcuni casi, esso si organizzi a costituire veri e propri organi, le tonsille; L'anello linfatico di Waldeier consta di: tonsilla palatina (istmo delle fauci), linguale, laringea (a livello delle pieghe ventricolari), faringea (volta della faringe) e tubarica (contorno orifizio faringeo della tuba auditiva).

Altro organo del malt è l'appendice, che è un'estensione dell'intestino cieco, la cui lamina propria è occupata da un notevole quantitativo di tessuto linfoide. Le tonsille presentano una superficie accidentata per la presenza di depressioni, dette cripte tonsillari, la cui superficie è rivestita da un'epitelio di rivestimento, caratteristica della zona in cui si trova la tonsilla (palatina Δ epitelio pavimentoso stratificato, faringea Δ epitelio respiratorio, cioè batiprismatico pluriseriato con cellule ciliate); profondamente sono delimitate da una capsula fibrosa che ne consente, se necessario, l'asportazione. Annesse alle tonsille si trovano ghiandole a secrezione esclusivamente mucosa; queste è importante in quanto si viene a creare una patina di muco sulla superficie dell'epitelio che cattura patogeni e virus prolungando il periodo di permanenza di questi patogeni sulla superficie della tonsilla. Esistono quindi caratteri fondamentali che contraddistinguono gli organi che costituiscono il malt: in primo luogo la compartmentalizzazione -> si tratta di un complesso di formazioni, che per tipo di risposta e difesa settoriale, costituiscono un compartimento distinto rispetto agli altri organi linfoidi periferici e questo è dimostrato da un fattore: i linfociti che si dipartono dalle mucose ritornano alle mucose; inoltre le risposte umorali che avvengono in questi organi comportano principalmente la produzione di IgA, che hanno la proprietà di poter essere secrete alla superficie dell'epitelio, ed in questa posizione contribuiscono alla prima difesa dell'organismo.

Questa specificità a livello della risposta immunitaria è dovuta alla presenza di un particolare tipo di linfociti T helper, che producono citochine, le quali si attaccano ai linfociti B, stimolando lo switch isotipico verso la formazione di IgA. Avremo quindi la presenza a livello delle mucose di plasmacellule contenenti IgA.

Da notare che questo tipo di risposta non avviene a livello dei noduli linfatici e delle placche di Peyer ed infatti qui non troviamo plasmacellule che producono IgA in quanto sarebbe una risposta puntiforme; le IgA si disperdono sulla superficie della mucosa e consentono una risposta più generalizzata.

Un'altra caratteristica del malt è una maggior concentrazione di linfociti T che presentano recettore per l'antigene del tipo g/d; infine si sono trovate particolari cellule dette linfociti intraepiteliali e si pensava che questi linfociti fossero cellule in transito o cellule che dovevano essere eliminate; hanno in realtà una funzione estremamente specifica: presentano una funzione citotossica nei confronti di quei patogeni che sono in grado di penetrare all'interno dell'epitelio; da notare che questi linfociti intraepiteliali sono al 99% linfociti T e per buona parte presentano un TCR di tipo g/d.

Un'altro aspetto importante riguarda la prevalente produzione di IgA rispetto ad immunoglobuline di altro isotipo.

#### PRODUZIONE E TRASPORTO DI IGA A LIVELLO DELLE MUCOSE

Nell'uomo le IgA rappresentano la classe di immunoglobuline più abbondante nelle secre-

zioni esocrine, dove svolgono il compito di impedire l'entrata di patogeni attraverso barriere epiteliali.

Le IgA presenti nel siero sono monomeri; le IgA presenti nelle secrezioni sono dimeri; le due code sono legate ad una proteina detta catena J che stabilizza anche i pentametri IgM e viene sintetizzata dalla stessa plasmacellula; le plasmacellule sono localizzate nella lamina propria delle mucose e rilasciano dimeri IgA + J; è necessario che il dимерo passi dalla lamina propria alla zona opposta (superficie dell'epitelio di rivestimento).

Sulla superficie profonda dell'epitelio di rivestimento si trovano recettori detti poli-immuno-blubulinici, caratterizzati da un'elevata specificità per IgA (riconoscono IgA più di altre Ig). Si tratta di recettori capaci di legare specificatamente IgA in corrispondenza della porzione centrale del dимерo. Il recettore è detto molecola di trasporto o di secrezione; il complesso recettore-dimer-J viene endocitato e diviene vescicola di trasporto; va a fondere con la membrana localizzata sul versante opposto Δ il complesso viene interiorizzato in vescicole di endocitosi, trasportate attraverso il citoplasma verso il polo superficiale delle cellule dell'epitelio di rivestimento; a questo punto il complesso viene a trovarsi in un ambiente ricco di enzimi proteolitici (intestino), la cui azione specifica porta alla rottura del complesso; si stacca il dимерo IgA + J ed un frammento di recettore detto pezzo di trasporto o di secrezione, che protegge il dимерo dalla proteolisi, maschera un eventuale sito di attacco per gli enzimi.

L'altro frammento del recettore resta nel contesto della membrana. Sulla superficie esterna della mucosa si produce così una patina di IgA che sono in grado di riconoscere in modo specifico quei patogeni che avevano stimolato una risposta immunitaria a livello delle placche di Peyer.

Esistono organi con un'abbondante corredo di plasmacellule, come le ghiandole salivari Δ attraverso questo tipo di trasporto dalle plasmacellule stromali le IgA sono trasportate direttamente nel secreto; le IgA vengono secrete nella bocca tramite i dotti escretori di queste ghiandole; viceversa nel caso precedente una risposta immunitaria che parta dalle placche di Peyer produce una patina di IgA sulla superficie dell'intestino non solo nella zona della placca di Peyer, ma anche nelle zone circostanti.

Un altro esempio è dato dalla ghiandola mammaria Δ dalle plasmacellule stromali le IgA vanno a finire abbondanti nel colostro ma anche nel latte; IgA nel latte aiutano il sistema immunitario del bambino non ancora completamente formato; dimer IgA + J + pezzo di secrezione superano l'ambiente gastrico del bambino che ha un pH di due o tre unità superiore rispetto al pH gastrico di un adulto.

In corrispondenza delle cripte tonsillari troviamo numerosi follicoli linfoidi secondari (mantello + centro germinativo); questo perché in corrispondenza delle cripte rimangono invisi chiati i patogeni e quindi qui avviene la risposta immunitaria; da notare che una risposta immunitaria che porti con sé un fenomeno infiammatorio può causare infezione in corrispondenza delle cripte proprio a causa dell'elevato numero di anticorpi .

Tonsilla linguale Δ tozzi rilievi determinati da tessuto linfoide; sottomucosa con abbondanti ghiandole a secrezione mucosa pura; ampie cripte circondate da follicoli; tutte le altre tonsille presentano una struttura analoga. Cambia però il tipo di epitelio che riveste la superficie della tonsilla.

Tornando alle placche di Peyer occorre notare che l'epitelio che riveste queste placche non è formato solo dalle cellule M, che sono presenti anzi in minor misura; queste cellule hanno una grande capacità di interiorizzare antigeni e riesprimerli sul versante opposto, dove ver-

ranno presi in consegna da cellule presentanti antigene del tipo cellule interdigitate; secondo alcuni le stesse cellule M avrebbero la capacità di processare l'antigene presentandolo a cellule T nel contesto di MHC di classe II.

**RICIRCOLO DEI LINFOCITI** Δ la presenza di una risposta immunitaria a livello di una placca di Peyer produce una serie di linfociti attivati che andranno, per esempio, all'epitelio dell'intestino attraverso la rotta linfatica; nel percorrere tale rotta i linfociti non sostano nei linfonodi, ma proseguono.

Zona T dipendente placche di Peyer Δ presenza di HEU con molecole di membrana dette addressine, che determinano l'arresto dei linfociti dotati di recettori per le stesse.

I linfonodi non fanno fermare i linfociti destinati a tornare nella mucosa intestinale perché non possiedono addressine.

Tratto da <http://welcome.to/medicina>

Questi appunti sono stati inviati da utenti alla redazione del portale [www.universinet.it](http://www.universinet.it).

Se questi appunti sono tuoi e non vuoi più che siano pubblicati, oppure se hai riscontrato degli errori nei contenuti, contattaci all'indirizzo email: [problemi@universinet.it](mailto:problemi@universinet.it).

Se anche tu vuoi condividere i tuoi appunti con la community del portale, inviaceli all'indirizzo: [appunti@universinet.it](mailto:appunti@universinet.it)