

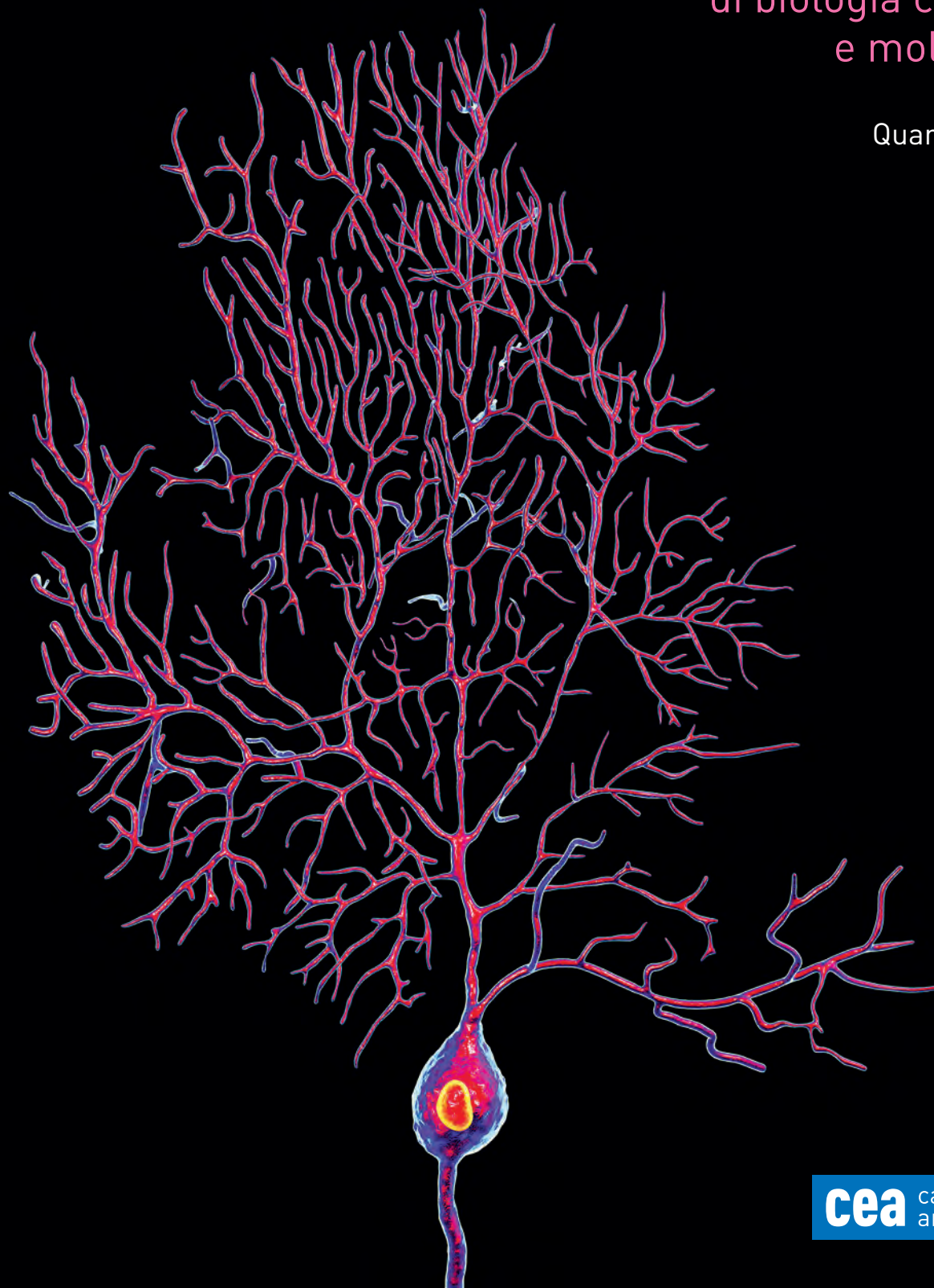
Wojciech Pawlina

Istologia

TESTO E ATLANTE

Con elementi
di biologia cellulare
e molecolare

Quarta edizione



Wojciech Pawlina

Istologia

TESTO E ATLANTE

Con elementi
di biologia cellulare
e molecolare

Quarta edizione

Se vuoi accedere alle risorse online riservate

1. Vai su **my.zanichelli.it**
2. Clicca su *Registrati*.
3. Scegli *Studente*.
4. Segui i passaggi richiesti per la registrazione.
5. Riceverai un'email: clicca sul link per completare la registrazione.
6. Cerca il tuo codice di attivazione stampato sull'etichetta in questa pagina.
7. Inseriscilo nella tua area personale su **my.zanichelli.it**

Se hai già effettuato la registrazione, per accedere ai contenuti riservati ti serve solo il codice di attivazione.

Titolo originale: *Histology. A Text and Atlas. 9th Edition*, by Wojciech Pawlina

Copyright: © 2024 Wolters Kluwer; © 2020, 2016 Wolters Kluwer Health; © 2011, 2006, 2003 Lippincott Williams & Wilkins; © 1995, 1989 Williams & Wilkins; © 1985 Harper & Row Publisher, J.B. Lippincott Company.

Wolters Kluwer Health did not participate in the translation of this title and therefore it does not take any responsibility for the inaccuracy or errors of this translation. Published by arrangement with Wolters Kluwer Health Inc., USA. All rights reserved.

In questo libro sono fornite indicazioni terapeutiche, reazioni avverse e posologie dei farmaci; poiché queste informazioni sono soggette a cambiamento, chi legge deve fare riferimento alle informazioni fornite dai produttori e riportate nelle confezioni dei farmaci menzionati. Autori, redattori, editori e distributori non sono responsabili per errori od omissioni o per qualsiasi conseguenza derivante dall'applicazione delle informazioni contenute in questo libro, e non forniscono alcuna garanzia, espressa o implicita, riguardo al contenuto della pubblicazione. Autori, redattori, editori e distributori non si assumono alcuna responsabilità per eventuali lesioni e/o danni a persone o proprietà derivanti dall'uso delle informazioni contenute in questa pubblicazione.

© 2026 CEA - Casa Editrice Ambrosiana, viale Romagna 5, 20089 Rozzano (MI) [69935]
CEA - Casa Editrice Ambrosiana è un marchio editoriale di Zanichelli editore S.p.A.

Traduzione di Cristina Benedetti e basata sulla traduzione dell'ottava edizione, effettuata da Paola Brun (capp. 2, 15, 24, 25), Sirio Dupont (capp. 1, 3, 13, 19, 21), Antonietta Follenzi (capp. 17, 18), Maria Giovanna Prat (capp. 10, 11, 12, 14, 16), Gigliola Sica (capp. 4, 5, 6, 20, 22, 23), Daniela Virgintino (capp. 7, 8, 9), e curata da Maria Giovanna Prat e Giulia Sica.

Diritti riservati

I diritti di pubblicazione, riproduzione, comunicazione, distribuzione, trascrizione, traduzione, noleggio, prestito, esecuzione, elaborazione in qualsiasi forma o opera, di memorizzazione anche digitale e di adattamento totale o parziale su supporti di qualsiasi tipo e con qualsiasi mezzo (comprese le copie digitali e fotostatiche), sono riservati per tutti i paesi. L'acquisto della presente copia dell'opera non implica il trasferimento dei suddetti diritti né li esaurisce.

Fotocopie e permessi di riproduzione

Le fotocopie per uso personale (cioè privato e individuale, con esclusione quindi di strumenti di uso collettivo) possono essere effettuate, nei limiti del 15% di ciascun volume, dietro pagamento alla S.I.A.E. del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Tali fotocopie possono essere effettuate negli esercizi commerciali convenzionati S.I.A.E. o con altre modalità indicate da S.I.A.E.

Per le riproduzioni ad uso non personale (ad esempio: professionale, economico, commerciale, strumenti di studio collettivi, come dispense e simili) l'editore potrà concedere a pagamento l'autorizzazione a riprodurre un numero di pagine non superiore al 15% delle pagine del presente volume.

Le richieste vanno inoltrate a:
Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali (CLEARedi),
Corso di Porta Romana 108, 20122 Milano
e-mail: autorizzazioni@clearedi.org e sito web: www.clearedi.org

L'autorizzazione non è concessa per un limitato numero di opere di carattere didattico riprodotte nell'elenco che si trova all'indirizzo www.zanichelli.it/chi-siamo/fotocopie-e-permessi

L'editore, per quanto di propria spettanza, considera rare le opere fuori del proprio catalogo editoriale. La loro fotocopia per i soli esemplari esistenti nelle biblioteche è consentita, anche oltre il limite del 15%, non essendo concorrenziale all'opera. Non possono considerarsi rare le opere di cui esiste, nel catalogo dell'editore, una successiva edizione, né le opere presenti in cataloghi di altri editori o le opere antologiche. Nei contratti di cessione è esclusa, per biblioteche, istituti di istruzione, musei e archivi, la facoltà di cui all'art. 71-ter legge diritto d'autore.

Per permessi di riproduzione, diversi dalle fotocopie, rivolgersi a ufficiocontratti@zanichelli.it

Licenze per riassunto, citazione e riproduzione parziale a uso didattico con mezzi digitali

La citazione, la riproduzione e il riassunto, se fatti con mezzi digitali, sono consentiti (art. 70 bis legge sul diritto d'autore), limitatamente a brani o parti di opera, a) esclusivamente per finalità illustrative a uso didattico, nei limiti di quanto giustificato dallo scopo non commerciale perseguito. (La finalità illustrativa si consegue con esempi, chiarimenti, commenti, spiegazioni, domande, nel corso di una lezione); b) sotto

la responsabilità di un istituto di istruzione, nei suoi locali o in altro luogo o in un ambiente elettronico sicuro, accessibili solo al personale docente di tale istituto e agli alunni o studenti iscritti al corso di studi in cui le parti di opere sono utilizzate; c) a condizione che, per i materiali educativi, non siano disponibili sul mercato licenze volontarie che autorizzano tali usi. Zanichelli offre al mercato due tipi di licenze di durata limitata all'anno accademico in cui le licenze sono concesse:

A) licenze gratuite per la riproduzione, citazione o riassunto di una parte di opera non superiore al 5%. Non è consentito superare tale limite del 5% attraverso una pluralità di licenze gratuite, B) licenze a pagamento per la riproduzione, citazione, riassunto parziale ma superiore al 5% e comunque inferiore al 40% dell'opera. Per usufruire di tali licenze occorre seguire le istruzioni su www.zanichelli.it/licenzeeducative L'autorizzazione è strettamente riservata all'istituto educativo licenziatario e non è trasferibile in alcun modo e a qualsiasi titolo.

Garanzie relative alle risorse digitali

Le risorse digitali di questo volume sono riservate a chi acquista un volume nuovo: vedi anche al sito www.zanichelli.it/contatti/acquisti-e-recesso le voci *Informazioni generali su risorse collegate a libri cartacei e Risorse digitali e libri non nuovi*. Zanichelli garantisce direttamente all'acquirente la piena funzionalità di tali risorse.

In caso di malfunzionamento rivolgersi a assistenza@zanichelli.it La garanzia di aggiornamento è limitata alla correzione degli errori e all'eliminazione di malfunzionamenti presenti al momento della creazione dell'opera. Zanichelli garantisce inoltre che le risorse digitali di questo volume sotto il suo controllo saranno accessibili, a partire dall'acquisto, per tutta la durata della normale utilizzazione didattica dell'opera. Passato questo periodo, alcune o tutte le risorse potrebbero non essere più accessibili o disponibili: per maggiori informazioni, leggi my.zanichelli.it/fuoricatalogo

Soluzioni degli esercizi e altri svolgimenti di compiti assegnati

Le soluzioni degli esercizi, compresi i passaggi che portano ai risultati e gli altri svolgimenti di compiti assegnati, sono tutelate dalla legge sul diritto d'autore in quanto elaborazioni di esercizi a loro volta considerati opere creative tutelate, e pertanto non possono essere diffuse, comunicate a terzi e/o utilizzate economicamente, se non a fini esclusivi di attività didattica.

Diritto di TDM

L'estrazione di dati da questa opera o da parti di essa e le attività connesse non sono consentite, salvi i casi di utilizzazioni libere ammessi dalla legge. L'editore può concedere una licenza. La richiesta va indirizzata a tdm@zanichelli.it

Intelligenza artificiale e copyright

Nessuna parte di questo libro, incluse le espansioni digitali, può essere immessa in sistemi di intelligenza artificiale (siano essi chatbot o piattaforme che utilizzano l'IA per la creazione di materiali didattici o di altro tipo) senza il consenso scritto dell'editore.

Redazione e indice analitico: D&L Servizi editoriali, Milano
Impaginazione: Garon, Cremona

Copertina:
– *Progetto grafico:* Falcinelli & Co., Roma
– *Immagine di copertina:* © Katernyna Kon/Science Photo Library

Prima edizione italiana: giugno 2010
Seconda edizione italiana: settembre 2016

Terza edizione italiana: novembre 2021
Quarta edizione italiana: gennaio 2026

Ristampa: **prima tiratura**

5 4 3 2 1 2026 2027 2028 2029 2030

Realizzare un libro è un'operazione complessa, che richiede numerosi controlli: sul testo, sulle immagini e sulle relazioni che si stabiliscono tra essi. L'esperienza suggerisce che è praticamente impossibile pubblicare un libro privo di errori. Saremo quindi grati ai lettori che vorranno segnalarceli. Per segnalazioni o suggerimenti relativi a questo libro scrivere al seguente indirizzo:
Zanichelli editore S.p.A. - Via Innerio 34 - 40126 Bologna - fax 051293322
e-mail: linea_universitaria@zanichelli.it
sito web: www.zanichelli.it

Prima di effettuare una segnalazione è possibile verificare se questa sia già stata inviata in precedenza, identificando il libro interessato all'interno del nostro catalogo online per l'Università.

Per comunicazioni di tipo commerciale: universita@zanichelli.it

Stampa:

per conto di Zanichelli editore S.p.A.
Via Innerio 34, 40126 Bologna

Indice generale

Prefazione	XIII
Strumenti di lettura	XII

1 Metodi

Generalità sui metodi usati in istologia	1
Preparazione dei tessuti	2
Fissazione in formalina e colorazione con ematossilina ed eosina	2
Altri fissativi	3
Altre colorazioni	3
Istochimica e citochimica	3
Composizione chimica dei campioni istologici	4
Basi chimiche delle colorazioni	5
Digestione enzimatica	7
Enzimoistochimica	7
Immunocitochimica	8
Tecniche di ibridazione	10
Autoradiografia	11
Microscopia	12
Microscopia ottica	12
Esame di una sezione istologica al microscopio ottico	13
Altri sistemi ottici	15
Microscopia a super-risoluzione	19
Microscopia a espansione	19
Microscopia elettronica	20
Microscopia a forza atomica	25
Microscopia virtuale	26
ABC di Istologia	28
CARTELLA 1.1 Correlazioni cliniche – Sezioni ottenute al criostato	4
CARTELLA 1.2 Considerazioni funzionali – Microspettrofotometria abbinata alla reazione di Feulgen	7
CARTELLA 1.3 Correlazioni cliniche – Uso degli anticorpi monoclonali in medicina	9
CARTELLA 1.4 Considerazioni funzionali – Uso corretto del microscopio ottico	14

2 Citoplasma

Generalità sulla cellula e sul citoplasma	30
Organuli membranosi	33
Membrana plasmatica	33
Segnalazione cellulare	38
Trasporto di membrana e trasporto vescicolare	40
Endosomi	46
Esosomi	48
Lisosomi	51
Degradazione mediata da proteasoma	54
Reticolo endoplasmatico rugoso	56
Reticolo endoplasmatico liscio	60
Apparato di Golgi	61

Mitocondri	64
Perossisomi	67
Organuli non membranosi	68
Microtubuli	68
Filamenti di actina	73
Filamenti intermedi	76
Centrioli e centri organizzatori dei microtubuli	79
Corpi basali	84
Inclusioni	85
Matrice citoplasmatica	86
ABC di Istologia	87

CARTELLA 2.1 Correlazioni cliniche – Patologie da accumulo lisosomiale	53
CARTELLA 2.2 Correlazioni cliniche – Anomalie dei microtubuli e dei filamenti	81
CARTELLA 2.3 Correlazioni cliniche – Duplicazione anomala dei centrioli e cancro	85

3 Nucleo

Generalità sul nucleo	89
Componenti del nucleo	89
Cromatina	89
Nucleolo	93
Involucro nucleare	95
Nucleoplasma	98
Rinnovo cellulare	98
Ciclo cellulare	99
Fasi e checkpoint del ciclo cellulare	99
Regolazione del ciclo cellulare	101
Mitosi	102
Meiosi	104
Morte cellulare	106
Morte cellulare non programmata: necrosi	107
Morte cellulare programmata apoptotica: apoptosi e anoikis	107
Morte cellulare programmata non apoptotica	110
ABC di Istologia	113
CARTELLA 3.1 Correlazioni cliniche – Test citogenetici	94
CARTELLA 3.2 Correlazioni cliniche – Regolazione del ciclo cellulare e cura del cancro	96

4 Tessuti: definizione e classificazione

Generalità sui tessuti	115
Tessuto epiteliale	116
Tessuto connettivo	117
Tessuto muscolare	117
Tessuto nervoso	118
Istogenesi dei tessuti	119
Derivati dell'ectoderma	119
Derivati del mesoderma	119

Derivati dell'endoderma	122
Come identificare i tessuti	122
ABC di Istologia	123

CARTELLA 4.1 Correlazioni cliniche – Teratomi ovarici	121
--	-----

5 Tessuto epiteliale

Generalità sulla struttura e sulle funzioni del tessuto epiteliale	125
Classificazione degli epiteli	126
Polarità cellulare	127
Dominio apicale e sue modifiche	127
Microvilli	127
Stereociglia	130
Ciglia	131
Dominio laterale e sue specializzazioni nell'adesione tra cellula e cellula	141
Giunzioni occludenti	143
Giunzioni ancoranti	147
Giunzioni comunicanti	152
Modifiche morfologiche della superficie laterale della cellula	154
Dominio basale e sue specializzazioni nell'adesione cellula-matrice extracellulare	155
Struttura e funzione della membrana basale	155
Giunzioni tra cellula e matrice extracellulare	162
Modifiche morfologiche della superficie basale della cellula	166
Ghiandole	166
Transizione epitelio-mesenchimale	168
Rinnovo delle cellule epiteliali	172
ABC di Istologia	173

CARTELLA 5.1 Correlazioni cliniche – Metaplasia epiteliale	129
CARTELLA 5.2 Correlazioni cliniche – Discinesia ciliare primaria (sindrome delle ciglia immobili)	140
CARTELLA 5.3 Correlazioni cliniche – Complessi giunzionali quali bersaglio di agenti patogeni	149
CARTELLA 5.4 Considerazioni funzionali – Terminologia della membrana basale e della lamina basale	159
CARTELLA 5.5 Considerazioni funzionali – Membrane mucose e sierose	171

6 Tessuto connettivo

Generalità sul tessuto connettivo	175
Tessuto connettivo embrionale	175
Tessuto connettivo propriamente detto	177
Fibre del tessuto connettivo	179
Fibre e fibrille collagene	179
Biosintesi e degradazione delle fibre collagene	181
Fibre reticolari	187
Fibre elastiche	188
Matrice extracellulare	190
Cellule del tessuto connettivo	196
Fibroblasti e miofibroblasti	197
Macrofagi	197
Mastociti	200
Basofili	205
Adipociti	205
Cellule staminali adulte e periciti	205

Linfociti, plasmacellule e altre cellule del sistema immunitario	206
ABC di Istologia	208

CARTELLA 6.1 Correlazioni cliniche – Collagenopatie	186
CARTELLA 6.2 Correlazioni cliniche – Esposizione alla luce solare e alterazioni molecolari nel fotoinvecchiamento cutaneo	192
CARTELLA 6.3 Correlazioni cliniche – Ruolo dei miofibroblasti nella riparazione delle ferite	201
CARTELLA 6.4 Considerazioni funzionali – Sistema dei fagociti mononucleati	203
CARTELLA 6.5 Correlazioni cliniche – Ruolo dei mastociti e dei basofili nelle reazioni allergiche	204

7 Tessuto cartilagineo

Generalità sul tessuto cartilagineo	210
Cartilagine ialina	211
Cartilagine elastica	218
Cartilagine fibrosa o fibrocartilagine	218
Condroistogenesi e accrescimento della cartilagine	219
Processi riparativi della cartilagine ialina	220
ABC di Istologia	222
CARTELLA 7.1 Correlazioni cliniche – Osteoartrite	212
CARTELLA 7.2 Correlazioni cliniche – Neoplasie maligne della cartilagine. Condrosarcomi	220

8 Tessuto osseo

Generalità sul tessuto osseo	224
Struttura generale delle ossa	225
L'osso come organo	225
Superficie esterna delle ossa	227
Cavità delle ossa	227
Tipi di tessuto osseo	227
Tessuto osseo maturo	227
Tessuto osseo immaturo	229
Cellule del tessuto osseo	231
Cellule osteoprogenitrici	231
Osteoblasti	231
Osteociti	232
Cellule di rivestimento dell'osso	235
Osteoclasti	235
Formazione dell'osso	239
Ossificazione intramembranosa	239
Ossificazione endocondrale	241
Sviluppo dell'osso endocondrale	244
Sviluppo del sistema osteonico (Haversiano)	246
Mineralizzazione biologica e vescicole della matrice	248
L'osso come target di ormoni endocrini e come organo endocrino	250
Biologia dei processi riparativi dell'osso	253
ABC di Istologia	256
CARTELLA 8.1 Correlazioni cliniche – Patologie articolari	227
CARTELLA 8.2 Correlazioni cliniche – Osteoporosi	249
CARTELLA 8.3 Correlazioni cliniche – Fattori nutrizionali nella formazione di osso	251

CARTELLA 8.4 Considerazioni funzionali – Regolazione ormonale della crescita ossea	252
--	-----

9 Tessuto adiposo

Generalità sul tessuto adiposo	258
Tessuto adiposo bianco	258
Funzioni del tessuto adiposo bianco	259
Differenziamento degli adipociti	260
Struttura degli adipociti e del tessuto adiposo	261
Regolazione del tessuto adiposo	262
Tessuto adiposo bruno	265
Tessuto adiposo beige	270
Transdifferenziamento del tessuto adiposo	270
ABC di Istologia	273

CARTELLA 9.1 Correlazioni cliniche – Obesità	267
CARTELLA 9.2 Correlazioni cliniche – Tumori del tessuto adiposo	269
CARTELLA 9.3 Correlazioni cliniche – Scansione PET e interferenza del tessuto adiposo bruno	272

10 Sangue

Generalità sul sangue	275
Plasma	276
Eritrociti	279
Leucociti	282
Neutrofili	282
Eosinofili	289
Basofili	290
Linfociti	291
Monociti	294
Piastrine	294
Conta completa degli elementi corpuscolati del sangue	297
Formazione delle cellule del sangue (emopoiesi)	298
Teoria monofiletica dell'emopoiesi	298
Formazione degli eritrociti (eritropoiesi)	302
Cinetica dell'eritropoiesi	304
Formazione delle piastrine (trombopoiesi)	304
Formazione dei granulociti (granulopoiesi)	304
Cinetica della granulopoiesi	305
Formazione dei monociti	306
Formazione dei linfociti (linfopoiesi)	307
Midollo osseo	308
ABC di Istologia	311

CARTELLA 10.1 Correlazioni cliniche – Sistema dei gruppi sanguigni ABO ed Rh	278
CARTELLA 10.2 Correlazioni cliniche – Emoglobina nei pazienti con diabete	282
CARTELLA 10.3 Correlazioni cliniche – Disordini dell'emoglobina	284
CARTELLA 10.4 Correlazioni cliniche – Malattie ereditarie dei neutrofili: granulomatosi cronica	288
CARTELLA 10.5 Correlazioni cliniche – Degradazione dell'emoglobina e ittero	290
CARTELLA 10.6 Correlazioni cliniche – Cellularità del midollo osseo	309

11 Tessuto muscolare

Generalità sui muscoli e classificazione	313
Muscolo scheletrico	314
Miofibrille e miofilamenti	316
Ciclo dei ponti trasversali actomiosinici	322
Regolazione della contrazione muscolare	325
Innervazione motoria	326
Innervazione sensitiva	329
Sviluppo, riparazione, guarigione e rinnovo	330
Muscolo cardiaco	332
Struttura del muscolo cardiaco	332
Danno e riparazione	335
Muscolo liscio	336
Struttura del muscolo liscio	337
Aspetti funzionali del muscolo liscio	341
Rinnovo, riparazione e differenziamento	343
ABC di Istologia	344

CARTELLA 11.1 Considerazioni funzionali – Metabolismo del muscolo e ischemia	322
CARTELLA 11.2 Correlazioni cliniche – Distrofie muscolari – Distrofina e proteine associate alla distrofina	324
CARTELLA 11.3 Correlazioni cliniche – Miastenia grave	328
CARTELLA 11.4 Considerazioni funzionali – Confronto tra i tre tipi di tessuto muscolare	342

12 Tessuto nervoso

Generalità sul sistema nervoso	346
Composizione del tessuto nervoso	347
Neurone	347
Corpo cellulare	348
Dendriti e assoni	350
Sistemi di trasporto assonico	353
Sinapsi	355
Cellule di sostegno del sistema nervoso: la neuroglia	361
Neuroglia periferica	361
Sviluppo delle cellule di Schwann e sintesi della guaina mielinica	361
Cellule satelliti	365
Cellule gliali enteriche	365
Neuroglia centrale	365
Conduzione dell'impulso	372
Origine delle cellule del tessuto nervoso	373
Organizzazione del sistema nervoso periferico	374
Nervi periferici	374
Componenti del tessuto connettivo di un nervo periferico	374
Recettori afferenti (sensitivi)	376
Organizzazione del sistema nervoso autonomo	376
Divisioni simpatica e parasimpatica del SNA	377
Divisione enterica del SNA	379
Riassunto della distribuzione del SNA	379
Organizzazione del sistema nervoso centrale	380
Cellule della sostanza grigia	380
Organizzazione del midollo spinale	380
Tessuto connettivo del sistema nervoso centrale	381
Barriera ematoencefalica	382
Risposta dei neuroni al danno	385

Degenerazione	385
Rigenerazione	389
ABC di Istologia	390
CARTELLA 12.1 Correlazioni cliniche – Malattia di Parkinson	355
CARTELLA 12.2 Correlazioni cliniche – Malattie demielinizzanti	365
CARTELLA 12.3 Correlazioni cliniche – Gliosi reattiva: la formazione di cicatrici nel sistema nervoso centrale	388
CARTELLA 12.4 Correlazioni cliniche – Disturbi cognitivi in seguito a infezioni da COVID-19	388

13 Sistema cardiovascolare

Generalità sul sistema cardiovascolare	392
Cuore	393
Parete del cuore	395
Valvole cardiache	396
Regolazione intrinseca del battito cardiaco	397
Regolazione sistemica della funzione cardiaca	399
Caratteristiche generali di arterie e vene	400
Strati della parete vascolare	400
Endotelio vascolare	401
Arterie	406
Grandi arterie (arterie elastiche)	406
Arterie di medio calibro (arterie muscolari)	410
Piccole arterie e arteriole	412
Capillari	412
Classificazione dei capillari	413
Aspetti funzionali dei capillari	414
Anastomosi arterovenose	415
Vene	416
Venule e piccole vene	416
Vene di medio calibro	417
Vene di grosso calibro	418
Vasi sanguigni atipici	418
Vasi linfatici	420
ABC di Istologia	424
CARTELLA 13.1 Correlazioni cliniche – Aterosclerosi	403
CARTELLA 13.2 Correlazioni cliniche – Ipertensione	408
CARTELLA 13.3 Correlazioni cliniche – Ischemia cardiaca	422

14 Il sistema immunitario, il tessuto e gli organi linfatici

Generalità sui sistemi immunitario e linfatico	426
Cellule del sistema immunitario	429
Caratteristiche generali	429
Linfociti	430
Attivazione dei linfociti T e B	437
Cellule che presentano l'antigene (APC)	442
Tessuti e organi linfatici	442
Vasi linfatici	442
Tessuto linfatico diffuso e noduli linfatici	444
Linfonodi	448
Cellule della trama reticolare	449
Timo	455
Architettura generale del timo	455
Barriera ematotimica ed educazione dei linfociti T	457
Milza	460

Circolazione del sangue nella milza	462
ABC di Istologia	466
CARTELLA 14.1 Considerazioni funzionali – Origine dei nomi "linfocito T" e "linfocito B"	433
CARTELLA 14.2 Correlazioni cliniche – Reazioni di ipersensibilità	436
CARTELLA 14.3 Correlazioni cliniche – Virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e sindrome dell'immunodeficienza acquisita (AIDS)	446
CARTELLA 14.4 Correlazioni cliniche – Linfadenite reattiva (infiammatoria)	455

15 Sistema tegumentario

Generalità sul sistema tegumentario	469
Cute	470
Epidermide	470
Strati dell'epidermide	470
Cellule dell'epidermide	472
Cheratinociti	472
Melanociti	475
Cellule di Langerhans	479
Cellule di Merkel	480
Derma	481
Strati del derma	484
Cellule del derma	484
Fibroblasti dermici	484
Cellule dendritiche dermiche	484
Macrofagi residenti dermici	485
Linfociti T della memoria residenti dermici	486
Ipoderma	486
Recettori nervosi sensoriali della cute	487
Annessi cutanei epidermici	491
Follicoli piliferi e peli	492
Unghie	497
Ghiandole sebacee	497
Ghiandole sudoripare	500
Invecchiamento cutaneo	505
ABC di Istologia	506
CARTELLA 15.1 Correlazioni cliniche – Carcinomi di origine epidermica	482
CARTELLA 15.2 Correlazioni cliniche – Chirurgia micrografica di Mohs	488
CARTELLA 15.3 Considerazioni funzionali – Colore della cute	495
CARTELLA 15.4 Correlazioni cliniche – Significato clinico della variazione di colore della cute	495
CARTELLA 15.5 Considerazioni funzionali – Crescita e caratteristiche del pelo	499
CARTELLA 15.6 Correlazioni cliniche – Sudorazione e malattie	499
CARTELLA 15.7 Correlazioni cliniche – Riparazione delle ferite cutanee	504

16 Sistema digerente I – Cavità orale e strutture associate

Generalità sul sistema digerente	508
Cavità orale	509

Lingua	511
Denti e tessuti di sostegno	516
Smalto	517
Cemento	523
Dentina	524
Polpa dentaria e cavità pulpare centrale (camera pulpare)	526
Tessuti di sostegno del dente	526
Ghiandole salivari	528
Acini ghiandolari secretori	529
Dotti salivari	533
Ghiandole salivari maggiori	534
Saliva	535
ABC di Istologia	539
CARTELLA 16.1 Correlazioni cliniche – Basi genetiche del gusto	515
CARTELLA 16.2 Correlazioni cliniche – Classificazione della dentizione permanente (secondaria) e decidua (primaria)	517
CARTELLA 16.3 Correlazioni cliniche – Carie dentale	530
CARTELLA 16.4 Correlazioni cliniche – Tumori delle ghiandole salivari	538
17 Sistema digerente II – Esofago e tratto gastrointestinale	
Generalità sull'esofago e sul tratto gastrointestinale	541
Mucosa	541
Sottomucosa	543
Muscolare propria	543
Sierosa e avventizia	544
Esofago	544
Stomaco	546
Mucosa gastrica	546
Rinnovo delle cellule epiteliali nello stomaco	553
Lamina propria e muscularis mucosae	556
Sottomucosa gastrica	556
Muscolare propria gastrica	556
Sierosa gastrica	558
Intestino tenue	558
Mucosa	558
Rinnovo delle cellule epiteliali nell'intestino tenue	566
Sottomucosa	568
Muscolare propria	569
Sierosa	569
Intestino crasso	569
Mucosa	569
Rinnovo delle cellule epiteliali nell'intestino crasso	571
Lamina propria	572
Muscolare propria	572
Sottomucosa e sierosa	573
Cieco e appendice vermiforme	573
Retto e canale anale	574
ABC di Istologia	577
CARTELLA 17.1 Correlazioni cliniche – Anemia perniciosa e ulcera peptica	550
CARTELLA 17.2 Correlazioni cliniche – Sindrome di Zollinger-Ellison	552
CARTELLA 17.3 Considerazioni funzionali – Il sistema endocrino gastrointestinale	554

CARTELLA 17.4 Considerazioni funzionali – Funzioni digestive e di assorbimento degli enterociti	560
CARTELLA 17.5 Considerazioni funzionali – Funzioni immunitarie del canale alimentare	567
CARTELLA 17.6 Correlazioni cliniche – Distribuzione dei vasi linfatici e malattie dell'intestino crasso	574
CARTELLA 17.7 Correlazioni cliniche – Cancro del colon-retto	575

18 Sistema digerente III – Fegato, cistifellea e pancreas

Fegato	579
Generalità	579
Fisiologia del fegato	579
Irrorazione sanguigna del fegato	582
Organizzazione strutturale del fegato	583
Vie linfatiche	590
Epatociti	591
Albero biliare	594
Cistifellea	596
Pancreas	599
Generalità	599
Pancreas esocrino	600
Sistema duttale del pancreas esocrino	601
Pancreas endocrino	603
ABC di Istologia	608
CARTELLA 18.1 Correlazioni cliniche – Lipoproteine	581
CARTELLA 18.2 Correlazioni cliniche – Insufficienza cardiaca congestizia, overdose da acetaminofene (paracetamolo) e necrosi epatica	588
CARTELLA 18.3 Correlazioni cliniche – Produzione di insulina e malattia di Alzheimer	606
CARTELLA 18.4 Considerazioni funzionali – Sintesi dell'insulina, un esempio di modifica post-traduzionale	607

19 Sistema respiratorio

Generalità sul sistema respiratorio	610
Cavità nasali	611
Vestibolo della cavità nasale	612
Segmento respiratorio della cavità nasale	612
Segmento olfattorio della cavità nasale	613
Seni paranasali	616
Faringe	617
Laringe	617
Trachea	618
Epitelio della trachea	619
Membrana basale, lamina propria e sottomucosa	621
Bronchi	624
Bronchioli	625
Struttura dei bronchioli	625
Funzione dei bronchioli	626
Alveoli	627
Circolazione sanguigna nel polmone	634
Vasi linfatici	637
Nervi	637
ABC di Istologia	638

CARTELLA 19.1 Correlazioni cliniche – Patologie comuni della mucosa respiratoria nasale	624
CARTELLA 19.2 Correlazioni cliniche – Metaplasia squamosa nel tratto respiratorio	627
CARTELLA 19.3 Correlazioni cliniche – Asma	628
CARTELLA 19.4 Correlazioni cliniche – Fibrosi cistica	635
CARTELLA 19.5 Correlazioni cliniche – Patologia polmonare ostruttiva cronica e polmonite	636

20 Apparato urinario

Generalità sull'apparato urinario	640
Struttura generale del rene	641
Capsula	641
Corticale e midollare	641
Lobi e lobuli renali	643
Nefrone	643
Dotti collettori	647
Apparato di filtrazione del rene	647
Mesangio	654
Apparato iuxtaglomerulare	655
Funzioni del tubulo renale	655
Tubulo contorto prossimale	655
Tubulo retto prossimale	658
Tratto sottile dell'ansa di Henle	658
Tubulo retto distale	659
Tubulo contorto distale	660
Tubulo di connessione	661
Dotti collettori corticali e midollari	661
Cellule interstiziali	664
Istofisiologia del rene	665
Vascolarizzazione	665
Vasi linfatici	667
Innervazione	667
Uretere, vescica urinaria e uretra	668
Ureteri	671
Vescica urinaria	671
Uretra	672
ABC di Istologia	673

CARTELLA 20.1 Considerazioni funzionali – Rene e vitamina D	642
CARTELLA 20.2 Correlazioni cliniche – Glomerulonefrite indotta da anticorpi diretti contro la membrana basale del glomerulo. Sindrome di Goodpasture	649
CARTELLA 20.3 Correlazioni cliniche – Sistema renina-angiotensina-aldosterone e ipertensione	656
CARTELLA 20.4 Correlazioni cliniche – Analisi dell'urina	660
CARTELLA 20.5 Considerazioni funzionali – Struttura e funzione dei canali per l'acqua formati da acquaporine	662
CARTELLA 20.6 Considerazioni funzionali – Ormone antidiuretico. Regolazione delle funzioni del dotto collettore	664

21 Sistema endocrino

Generalità sul sistema endocrino	675
Ormoni e loro recettori	676
Regolazione della secrezione ormonale e sistemi di feedback	679
Ipofisi	679

Anatomia e origine embrionale	680
Vascolarizzazione	680
Innervazione	682
Lobo anteriore dell'ipofisi (adenoipofisi)	682
Lobo posteriore dell'ipofisi (neuroipofisi)	685
Ipotalamo	688
Ghiandola pineale	690
Ghiandola tiroide	691
Ghiandole paratiroidi	698
Ghiandole surrenali	700
Circolazione sanguigna	701
Tipi cellulari della midollare surrenale	702
Zonazione della corticale surrenale	704
Ghiandola surrenale fetale	707

ABC di Istologia 710

CARTELLA 21.1 Considerazioni funzionali – Regolazione della secrezione ipofisaria	680
CARTELLA 21.2 Correlazioni cliniche – Principi delle patologie endocrine	688
CARTELLA 21.3 Correlazioni cliniche – Patologie associate alla secrezione della vasopressina (ADH)	689
CARTELLA 21.4 Correlazioni cliniche – Disfunzioni della tiroide	697
CARTELLA 21.5 Correlazioni cliniche – Cellule cromaffini e feocromocitoma	704
CARTELLA 21.6 Considerazioni funzionali – Biosintesi degli ormoni surrenalici	709

22 Apparato genitale maschile

Generalità sull'apparato genitale maschile	712
Testicoli	712
Determinazione del sesso e sviluppo del testicolo	712
Struttura del testicolo	715
Cellule di Leydig	718
Spermatogenesi	719
Fase degli spermatogoni	719
Fase degli spermatociti (meiosi)	720
Fase degli spermatidi (spermiogenesi)	721
Struttura dello spermatozoo maturo	725
Tubuli seminiferi	725
Ciclo dell'epitelio seminifero	725
Onde dell'epitelio seminifero	727
Cellule di Sertoli	727
Dotti intratesticolari	730
Dotti extratesticolari	730
Epididimo	730
Dotto deferente	734
Ghiandole sessuali accessorie	735
Prostata	735
Ghiandole bulbouretrali	740
Seme	740
Pene e scroto	741

ABC di Istologia 745

CARTELLA 22.1 Considerazioni funzionali – Regolazione ormonale della spermatogenesi	720
CARTELLA 22.2 Correlazioni cliniche – Fattori che regolano la spermatogenesi	722
CARTELLA 22.3 Correlazioni cliniche – Antigeni specifici dello	

spermatozoo e risposta immunitaria	730
CARTELLA 22.4 Correlazioni cliniche – Ipertrofia prostatica benigna e cancro della prostata	738
CARTELLA 22.5 Correlazioni cliniche – Meccanismo dell'erezione e disfunzione erettile	744

23 Apparato genitale femminile

Generalità sull'apparato genitale femminile	747
Ovaio	748
Struttura dell'ovaio	748
Sviluppo del follicolo	750
Ovulazione	755
Corpo luteo	757
Capacitazione e fecondazione	759
Atresia	761
Vascolarizzazione e vasi linfatici	763
Innervazione	763
Tube uterine	763
Utero	765
Organizzazione della parete uterina	765
Modifiche cicliche nel corso del ciclo mestruale	768
Impianto	770
Cervice	771
Placenta	772
Vagina	778
Genitali esterni	779
Monte del pube	780
Grandi labbra e piccole labbra	780
Complesso clitorideo	782
Vestibolo della vagina	784
Ghiandole mammarie	786
Regolazione ormonale della ghiandola mammaria	790
Involuzione della ghiandola mammaria	793
Vascolarizzazione e vasi linfatici	793
Innervazione	793

ABC di Istologia 794

CARTELLA 23.1 Correlazioni cliniche – Sindrome dell'ovaio policistico	756
CARTELLA 23.2 Correlazioni cliniche – Fecondazione <i>in vitro</i>	762
CARTELLA 23.3 Considerazioni funzionali – Sintesi della regolazione ormonale del ciclo ovarico	766
CARTELLA 23.4 Correlazioni cliniche – La placenta	778
CARTELLA 23.5 Correlazioni cliniche – Citologia cervicale: il Pap test	785
CARTELLA 23.6 Correlazioni cliniche – Cancro della cervice e infezioni da papillomavirus umano	792
CARTELLA 23.7 Considerazioni funzionali – Allattamento e infertilità	793

24 Occhio

Generalità sull'occhio	797
Struttura generale dell'occhio	797
Rivestimenti dell'occhio	797
Camere dell'occhio	798
Sviluppo embrionale dell'occhio	799
Struttura microscopica dell'occhio	800

Tonaca sclerocorneale	801
Tonaca vascolare (uvea)	805
Retina	809
Cristallino	820
Corpo vitreo	821

Strutture accessorie dell'occhio 821

ABC di Istologia 826

CARTELLA 24.1 Correlazioni cliniche – Glaucoma	808
CARTELLA 24.2 Correlazioni cliniche – Distacco della retina	809
CARTELLA 24.3 Correlazioni cliniche – Degenerazione maculare legata all'età	810
CARTELLA 24.4 Correlazioni cliniche – Diagnostica per immagini della retina	812
CARTELLA 24.5 Correlazioni cliniche – Cecità ai colori	815
CARTELLA 24.6 Correlazioni cliniche – Congiuntivite	823

25 Orecchio

Generalità sull'orecchio	828
Orecchio esterno	829
Orecchio medio	830
Orecchio interno	833
Strutture del labirinto osseo	834
Strutture del labirinto membranoso	835
Percezione del suono	845
Innervazione dell'orecchio interno	846
Vasi sanguigni del labirinto membranoso	848

ABC di Istologia 849

CARTELLA 25.1 Correlazioni cliniche – Otosclerosi	833
CARTELLA 25.2 Correlazioni cliniche – Perdita dell'udito. Disfunzione vestibolare	835
CARTELLA 25.3 Correlazioni cliniche – Vertigini	844

Tavole dell'Atlante 851

<i>Indice analitico</i>	1070
<i>Tavola delle colorazioni comuni</i>	1084

Le risorse digitali

A questo indirizzo sono disponibili le risorse digitali di complemento al libro:

universita.zanichelli.it/pawlina4e

Per accedere alle risorse protette è necessario registrarsi su **my.zanichelli.it** inserendo il codice di attivazione personale che si trova sull'etichetta adesiva nella prima pagina del libro. Dal sito del libro è possibile:

- trovare i link per i **test interattivi di autovalutazione**;
- scaricare un riepilogo dei **metodi di colorazione istologica** più comuni;
- accedere direttamente alla versione **Ebook**.

Le risorse digitali sono disponibili per chi acquista il libro nuovo. L'accesso all'Ebook e alle risorse digitali protette è personale, non condivisibile e non cedibile, né autonomamente né con la cessione del libro cartaceo.

Indice delle Tavole dell'Atlante

CAPITOLO 5 TESSUTO EPITELIALE

Tavola 1	Epiteli squamosi ed epiteli cubici semplici	852
Tavola 2	Epiteli semplici ed epiteli stratificati	854
Tavola 3	Epiteli stratificati e tessuti epiteliodi	856

CAPITOLO 6 TESSUTO CONNETTIVO

Tavola 4	Tessuto connettivo lasso e denso irregolare	858
Tavola 5	Tessuto connettivo denso regolare, tendini e legamenti	860
Tavola 6	Fibre elastiche e lamelle elastiche	862

CAPITOLO 7 TESSUTO CARTILAGINEO

Tavola 7	Cartilagine ialina	864
Tavola 8	Cartilagine e sviluppo dello scheletro	866
Tavola 9	Cartilagine elastica	868
Tavola 10	Cartilagine fibrosa o fibrocartilagine	870

CAPITOLO 8 TESSUTO OSSEO

Tavola 11	Osso, sezione per usura	872
Tavola 12	Osso e tessuto osseo	874
Tavola 13	Formazione di osso endocondrale I	876
Tavola 14	Formazione di osso endocondrale II	878
Tavola 15	Formazione di osso intramembranoso	880

CAPITOLO 9 TESSUTO ADIPOSO

Tavola 16	Tessuto adiposo	882
------------------	-----------------	-----

CAPITOLO 10 SANGUE

Tavola 17	Eritrociti e granulociti	884
Tavola 18	Agranulociti e midollo osseo rosso	886
Tavola 19	Eritropoiesi	888
Tavola 20	Granulopoiesi	890

CAPITOLO 11 TESSUTO MUSCOLARE

Tavola 21	Muscolo scheletrico I	892
Tavola 22	Muscolo scheletrico II e microscopia elettronica	894
Tavola 23	Giunzione miotendinea	896
Tavola 24	Muscolo cardiaco	898
Tavola 25	Muscolo cardiaco, fibre di Purkinje	900
Tavola 26	Muscolo liscio	902

CAPITOLO 12 TESSUTO NERVOSO

Tavola 27	Gangli simpatici e gangli delle radici dorsali	904
Tavola 28	Nervo periferico	906
Tavola 29	Cervello	908

Tavola 30	Cervelletto	910
Tavola 31	Midollo spinale	912

CAPITOLO 13 SISTEMA CARDIOVASCOLARE

Tavola 32	Cuore	914
Tavola 33	Aorta	916
Tavola 34	Arterie muscolari e vene di medio calibro	918
Tavola 35	Arteriole, venule e vasi linfatici	920

CAPITOLO 14 IL SISTEMA IMMUNITARIO, IL TESSUTO E GLI ORGANI LINFATICI

Tavola 36	Tonsilla palatina	922
Tavola 37	Linfonodo I	924
Tavola 38	Linfonodo II	926
Tavola 39	Milza I	928
Tavola 40	Milza II	930
Tavola 41	Timo	932

CAPITOLO 15 SISTEMA TEGUMENTARIO

Tavola 42	Cute I	934
Tavola 43	Cute II	936
Tavola 44	Ghiandole sudoripare eccrine e apocrine	938
Tavola 45	Ghiandole sudoripare e sebacee	940
Tavola 46	Tegumento e recettori sensitivi	942
Tavola 47	Follicoli piliferi e unghie	944

CAPITOLO 16 SISTEMA DIGERENTE I - CAVITÀ ORALE E STRUTTURE ASSOCIATE

Tavola 48	Labbro e giunzione mucocutanea	946
Tavola 49	Lingua I	948
Tavola 50	Lingua II – Papille foliate e bottoni gustativi	950
Tavola 51	Ghiandola sottomandibolare	952
Tavola 52	Ghiandola parotide	954
Tavola 53	Ghiandola sottolinguale	956

CAPITOLO 17 SISTEMA DIGERENTE II - ESOFAGO E TRATTO GASTROINTESTINALE

Tavola 54	Esofago	958
Tavola 55	Esofago e stomaco, regione cardiale	960
Tavola 56	Stomaco I	962
Tavola 57	Stomaco II	964
Tavola 58	Giunzione gastroduodenale	966
Tavola 59	Duodeno	968
Tavola 60	Digiuno	970
Tavola 61	Ileo	972
Tavola 62	Colon	974
Tavola 63	Appendice	976
Tavola 64	Canale anale	978

CAPITOLO 18 SISTEMA DIGERENTE III FEGATO, CISTIFELLEA E PANCREAS

Tavola 65	Fegato I	980
Tavola 66	Fegato II	982
Tavola 67	Cistifellea	984
Tavola 68	Pancreas	986

CAPITOLO 19 SISTEMA RESPIRATORIO

Tavola 69	Mucosa olfattiva	988
Tavola 70	Laringe	990

Tavola 71	Trachea	992
Tavola 72	Bronchiolo e vie respiratorie terminali	994
Tavola 73	Bronchiolo terminale, bronchiolo respiratorio e alveolo	996

CAPITOLO 20 APPARATO URINARIO

Tavola 74	Rene I	998
Tavola 75	Rene II	1000
Tavola 76	Rene III	1002
Tavola 77	Rene IV	1004
Tavola 78	Uretere	1006
Tavola 79	Vescica urinaria	1008

CAPITOLO 21 SISTEMA ENDOCRINO

Tavola 80	Ipofisi I	1010
Tavola 81	Ipofisi II	1012
Tavola 82	Ghiandola pineale	1014
Tavola 83	Ghiandole paratiroidi e tiroide	1016
Tavola 84	Ghiandola surrenale I	1018
Tavola 85	Ghiandola surrenale II	1020

CAPITOLO 22 APPARATO GENITALE MASCHILE

Tavola 86	Testicolo I	1022
Tavola 87	Testicolo II	1024
Tavola 88	Duttuli efferenti ed epididimo	1026
Tavola 89	Funicolo spermatico e dotto deferente	1028
Tavola 90	Ghiandola prostatica	1030
Tavola 91	Vescichetta seminale	1032

CAPITOLO 23 APPARATO GENITALE FEMMINILE

Tavola 92	Ovaio I	1034
Tavola 93	Ovaio II	1036
Tavola 94	Corpo luteo	1038
Tavola 95	Tuba uterina	1040
Tavola 96	Utero I	1042
Tavola 97	Utero II	1044
Tavola 98	Cervice	1046
Tavola 99	Placenta I	1048
Tavola 100	Placenta II	1050
Tavola 101	Vagina	1052
Tavola 102	Ghiandola mammaria non funzionante	1054
Tavola 103	Ghiandole mammarie nella fase tardiva dello sviluppo e durante l'allattamento	1056

CAPITOLO 24 OCCHIO

Tavola 104	Occhio I	1058
Tavola 105	Occhio II – Retina	1060
Tavola 106	Occhio III – Segmento anteriore	1062
Tavola 107	Occhio IV – Sclera, cornea e cristallino	1064

CAPITOLO 25 ORECCHIO

Tavola 108	Orecchio	1066
Tavola 109	Canale cocleare e organo del Corti	1068

Prefazione

Istologia. Testo e Atlante introduce studenti e studentesse al mondo dell'istologia attraverso un percorso integrato con la biologia cellulare e molecolare. Per far comprendere meglio la natura delle cellule e dei tessuti, contiene nozioni di anatomia, embriologia e fisiologia di base corredate da riflessioni utili per la clinica. Come nelle edizioni precedenti, questo libro è un "manuale-atlante" in cui le descrizioni dei concetti istologici sono integrate con numerosi schemi, immagini di tessuti e cellule, e fotografie cliniche. La sezione *Tavole dell'Atlante* a fondo libro contiene pagine illustrate, con immagini grandi e ad alta risoluzione e didascalie analitiche che mettono in rilievo e riassumono gli elementi dell'anatomia microscopica. Questo manuale è, pertanto, "due libri in uno".

Obiettivo di questo libro è essere una risorsa affidabile e con una prospettiva clinica per chi cerca di comprendere l'istologia da un punto di vista medico e, più in generale, utile per l'ambito sanitario. L'aggiunta di aggiornamenti relativi a scoperte recenti fornisce una base solida su cui costruire ulteriori esplorazioni scientifiche e comprendere le applicazioni cliniche. Per chi studia è importante che questo libro non sia affrontato con l'obiettivo di memorizzare ogni singola nozione fornita, ma come una guida per apprendere ed estrapolare i concetti chiave che saranno utili nei futuri percorsi accademici.

Principali novità e miglioramenti di questa edizione

- **Tutte le figure sono state accuratamente revisionate, riviste e aggiornate;** inoltre, sono state aggiunte diverse immagini nuove per illustrare interpretazioni recenti di concetti importanti alla luce delle ultime scoperte nel settore della ricerca molecolare e cellulare. I disegni sono stati realizzati con uno stile uniforme in tutti i capitoli e con una palette di colori chiara e gradevole. Sono stati introdotti molti nuovi disegni interpretativi affiancati a fotografie al microscopio ottico ed elettronico, una caratteristica ripresa dalle edizioni precedenti che ha ricevuto ampi consensi sia dai revisori sia da chi ha usato il testo per insegnare o imparare.
- **I contenuti di biologia cellulare e molecolare sono stati aggiornati.** Tutti i testi sono stati accuratamente rivisti e aggiornati per includere i progressi più recenti nella biologia cellulare e molecolare e, in particolare, sulle nuove conoscenze in merito a cellule staminali, marcatori cellulari e segnalazione cellulare. Nell'ambito delle innovazioni di contenuto, questa edizione si concentra nel far emergere i concetti chiave per aiutare chi studia a comprendere questi campi in rapida crescita. Accogliendo i suggerimenti dei revisori, sono state inserite nuove informazioni di biologia cellulare con le relative ricadute cliniche, distribuite nel testo (identificabili grazie ai triangoli verdi) e approfondite nelle schede *Cartella*, che trattano correlazioni cliniche e considerazioni funzionali. Per esempio, gli ultimi anni della pandemia di COVID-19 hanno suscitato interesse sui cambiamenti nei tessuti quando vengono infettati dal virus SARS-CoV-2. Diversi capitoli descrivono questi cambiamenti assieme alla spiegazione dei meccanismi cellulari e molecolari

sottostanti e delle caratteristiche cliniche che si possono osservare nei pazienti.

Ulteriori novità

- È stata inserita una nuova spiegazione del sistema dei fagociti mononucleati e sulla biologia cellulare dei macrofagi residenti nei tessuti.
- Sono trattati introdotti i risultati più recenti della ricerca sull'attivazione delle cellule immunitarie.
- Tra i numerosi aggiornamenti di biologia cellulare aggiunti, figurano quelli relativi al tessuto adiposo beige, alla transizione epitelio-mesenchimale, al tessuto linfatico associato alla congiuntiva, alla biogenesi e alla funzione dei perossisomi e agli esosomi, che sono stati approfonditi anche come forma di comunicazione cellula-cellula di recente scoperta.
- Sono state incluse informazioni nuove e più approfondite sull'istologia dei genitali femminili e maschili esterni.
- Il capitolo sulla pelle è stato integrato e aggiornato con molte immagini nuove e con approfondimenti sul colore della pelle e sull'invecchiamento cutaneo.
- Dato il costante miglioramento dei metodi microscopici, è stata inclusa una nuova spiegazione sulle basi della microscopia tridimensionale (3D) nel primo capitolo *Metodi*.

Aggiornamento delle sezioni ABC Istologia. Queste sezioni al termine dei capitoli contengono riassunti chiari e concisi, utili per un ripasso al termine dello studio. Il formato a punti elenco è progettato in modo specifico per chi ha la necessità di riepilogare rapidamente quanto studiato ed è particolarmente utile per la preparazione degli esami. Dato che sono facili e veloci da leggere, queste sezioni consentono un rapido ripasso delle informazioni, grazie anche al raggruppamento di concetti e informazioni per argomento.

Sono state inserite innovazioni a misura di chi studia. Analogamente alle edizioni precedenti, uno degli obiettivi di questo libro è fornire un accesso immediato ai concetti importanti e alle informazioni essenziali. I cambiamenti introdotti nelle edizioni precedenti, come i termini chiave in grassetto, i triangoli verdi nel testo che indicano gli approfondimenti clinici, i concetti importanti riassunti sottoforma di titolo prima dei paragrafi, un design moderno per le schede *Cartella* contenenti informazioni cliniche, sono stati approvati con entusiasmo dalla nuova generazione di utenti del manuale e sono stati mantenuti in questa edizione. Ogni *Cartella* clinica contiene aggiornamenti con ancora più illustrazioni e disegni ed è rapidamente reperibile all'interno di ogni capitolo grazie alla grafica facilmente identificabile.

Come nelle edizioni precedenti, tutte le modifiche sono state apportate tenendo conto delle necessità di studenti e studentesse. Autore ed editore hanno lavorato insieme puntando alla chiarezza e alla concisione per aiutare chi studia a comprendere gli argomenti di studio, familiarizzare con le informazioni più recenti e applicare le nuove conoscenze acquisite.

Strumenti di lettura

All'inizio di ogni capitolo è stato riportato il **sommario dei paragrafi**, che fornisce una visione d'insieme utile per la preparazione dell'esame.

GENERALITÀ SUI METODI USATI

IN ISTOLOGIA / 1

PREPARAZIONE DEI TESSUTI / 2

Fissazione in formalina e colorazione con ematossilina ed eosina / 2

Altri fissativi / 3

Altre colorazioni / 3

ISTOCIMICA E CITOCIMICA / 4

Composizione chimica dei campioni istologici / 4

Basi chimiche delle colorazioni / 5

Digestione enzimatica / 7

Enzimoistochimica / 7

Immunocitochimica / 8

Tecniche di ibridazione / 10

Autoradiografia / 11

MICROSCOPIA / 12

Microscopia ottica / 12

Esame di una sezione istologica al microscopio ottico / 13

Altri sistemi ottici / 15

Microscopia a super-risoluzione / 19

Microscopia a espansione / 19

Microscopia elettronica / 20

Microscopia a forza atomica / 25

Microscopia virtuale / 26

Cartella 1.1 Correlazioni cliniche – Sezioni ottenute al criostato / 4

Cartella 1.2 Considerazioni funzionali – Microspettrofotometria abbinata alla reazione di Feulgen / 7

Cartella 1.3 Correlazioni cliniche – Uso degli anticorpi monoclonali in medicina / 9

Cartella 1.4 Considerazioni funzionali – Uso corretto del microscopio ottico / 14

Il testo è inframezzato da **Cartelle** che approfondiscono aspetti funzionali e clinici con informazioni relative ai sintomi, all'istopatologia e al trattamento delle malattie.

CARTELLA 20.3 CORRELAZIONI CLINICHE

Sistema renina-angiotensina-aldosterone e ipertensione

Il **sistema renina-angiotensina-aldosterone** (renin-angiotensin-aldosterone system, **RAAS**) gioca un ruolo chiave nell'omeostasi del Na⁺ e del volume ematico, come pure nella regolazione a lungo termine della pressione sanguigna arteriosa. La renina secreta dall'apparato lussagomerulare del rene converte l'angiotensinogeno in angiotensina I, che viene quindi convertita nei polmoni dall'enzima di conversione dell'angiotensina (angiotensin converting enzyme, ACE) in **angiotensina II**, uno dei più potenti vasocostrittori presenti nel corpo umano. L'angiotensina II ha un'importante funzione nello stimolare la secrezione dell'**aldosterone** da parte della corteccia del surrene. L'aldosterone determina il riassorbimento di Na⁺ e l'escrezione di K⁺; pertanto è efficace nel indurre la ritenzione dell'acqua extracellulare (Figura C20.3.1).

Per anni i cardiologi e i nefrologi hanno creduto che l'**ipertensione essenziale cronica**, la più comune forma di ipertensione, fosse in qualche modo correlata ad anomalie del RAAS, anche se

i livelli di renina nelle 24 ore in questi pazienti sono generalmente normali. La dimostrazione dell'esistenza nel veleno di un serpente del Sud America (Brazilian pit viper, *Bothrops jararaca*) di un fattore che è un potente inibitore dell'ACE, nel polmone ha condotto i ricercatori a individuare la causa dell'ipertensione cronica essenziale e a scoprire una nuova serie di farmaci da usare nel trattamento di questa comune malattia. Attualmente si ritiene che la lesione di base nell'ipertensione essenziale sia rappresentata dall'eccessiva produzione di **angiotensina II** nel polmone. Lo sviluppo dei cosiddetti **ACE inibitori** – captopril, enalapril e relativi derivati dal fattore originario rinvenuto nel veleno del serpente – ha rivoluzionato il trattamento dell'ipertensione essenziale cronica. Questi farmaci antipertensivi non presentano gli effetti collaterali spesso dannosi provocati dai diuretici e dai β -bloccanti che erano gli agenti più comunemente usati per il controllo di questa malattia.

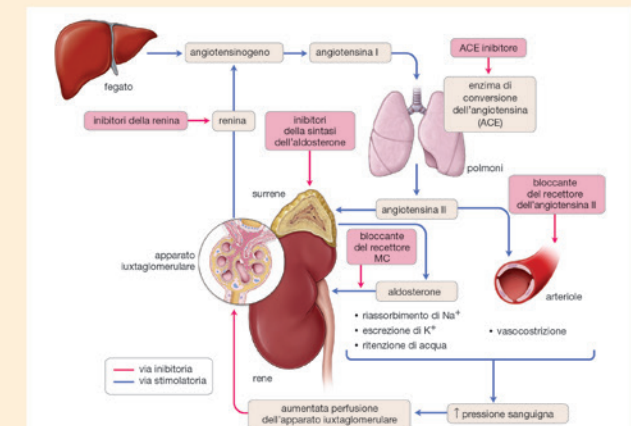


Figura C20.3.1 Sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e sedi in cui si esercita il potenziale effetto farmacologico. Il RAAS rappresenta una cascata di attività endocrine che coinvolge molti sistemi e che regola l'omeostasi degli elettroliti, il bilancio dei fluidi e la pressione sanguigna tramite l'azione sul rene e sul sistema cardiovascolare. La diminuita perfusione a livello renale induce le cellule dell'apparato lussagomerulare a liberare la renina nel flusso sanguigno e a innalzare la cascata. Le frecce blu indicano l'attività di stimolazione sul sistema, mentre le frecce rosse indicano il feedback inibitorio e l'azione degli agenti farmacologici. Esempi di farmaci frequentemente usati che influenzano il RAAS includono i bloccanti del recettore per i mineralocorticoidi (**MR**) (per esempio spironolattone, eplerenone), ACE inibitori (per esempio captopril, enalapril), inibitori della renina (per esempio aliskiren) e i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (per esempio valsartan, losartan). Gli inibitori della sintesi dell'aldosterone sono ancora in fase sperimentale.

CARTELLA 11.4 CONSIDERAZIONI FUNZIONALI

Confronto tra i tre tipi di tessuto muscolare

Il muscolo cardiaco condivide caratteristiche strutturali e funzionali con il muscolo scheletrico e quello liscio. Sia nel muscolo cardiaco sia in quello striato gli elementi contrattili – i filamenti sottili e quelli spessi – sono organizzati nei sarcomeri circondati da REI e mitocondri. Sia le cellule muscolari cardiache sia quelle lisce mantengono la loro individualità, sebbene entrambe siano in comunicazione funzionale con le cellule vicine tramite giunzioni comunicanti. Inoltre, le cellule muscolari cardiache e quelle lisce hanno una contrazione spontanea, che è regolata ma non iniziata da uno stimolo del sistema nervoso autonomo o da uno stimolo ormonale. Entrambe le cellule muscolari, inoltre, hanno un nucleo localizzato centralmente e organuli perinucleari. Queste caratteristiche comuni suggeriscono che il muscolo cardiaco possa essere evoluto nella direzione di muscolo scheletrico a partire dal muscolo liscio dei sistemi circolatori primitivi. Nella tabella che segue si presenta una sintesi delle maggiori caratteristiche dei tre tipi muscolari.

	Scheletrico	Cardiaco	Liscio
Caratteristiche strutturali			
Cellula muscolare	Grande fibra allungata, diametro di 10-100 μ m, lunghezza fino a 100 cm (muscolo sartorio)	Piccola cellula stretta, diametro di 10-15 μ m, lunghezza di 80-100 μ m	Breve cellula allungata fusiforme, diametro di 0.2-2 μ m, lunghezza di 20-200 μ m
Localizzazione	Muscoli striati scheletrici e viscerali (per esempio lingua, esofago, diaframma)	Cuore, vene cave superiori e inferiori, vene polmonari	Vasi, organi e visceri
Componenti del tessuto connettivo	Epimisio, perimisio, endomisio	Endomisio, tessuto connettivo subendocardico e subepicardico	Endomisio, lamine e fasci
Fibra	Singola cellula muscolare scheletrica	Disposizione lineare ramificata di parecchie cellule muscolari cardiache	Singola cellula muscolare liscia
Sarcomero	Presente	Presente	Assente
Striatura	Presente	Presente	Assente
Nucleo	Parecchi, periferici	Singolo, centrale, circondato da una regione lussagomerulare	Singolo, centrale
Tubuli T	Presenti alla giunzione A-I (fibre con due sistemi terminali), due tubuli T/sarcomero	Presenti a livello delle linee Z (fibre con piccole cisternae terminali, un tubulo T/sarcomero; fibre di Purkinje con un minor numero di tubuli T)	Assenti. REI ben sviluppati, parecchie invaginazioni (caveole) e vescicole citoplasmatiche
Giunzioni cellula-cellula	Nessuna	Dischi intercalari che contengono: 1. Fascia adhaerens 2. Mucosele aderenti (desmosomi) 3. Giunzioni comunicanti	Giunzioni comunicanti (nexus)
Specializzazioni	REI ben sviluppati e tubuli T	Dischi intercalari, fibre di Purkinje	Corpi denses, filamenti di desmina e vimentina, caveole e vescicole citoplasmatiche
Funzioni			
Tipo di innervazione	Volontaria	Involontaria	Involontaria
Innervazione efferente	Somatica	Autonoma	Autonoma
Tipo di contrazione	"Tutto o nulla" (fibre di tipo I e di tipo II)	"Tutto o nulla", ritmica (pacemaker, sistema di conduzione del cuore)	Contrazioni lente, parziali, ritmiche (pacemaker dello stomaco)
Regolazione della contrazione	Il legame del Ca ²⁺ a TnC sposta la tropomiosina ed espone siti di legame per la miosina sui filamenti di actina	Il legame del Ca ²⁺ a TnC sposta la tropomiosina ed espone siti di legame per la miosina sui filamenti di actina	Forse la regolazione della catena leggera della miosina da parte della chiasma della catena leggera in presenza del complesso Ca ²⁺ -calmodulina
Crescita e rigenerazione			
Mitosi	Assenti	Molto rare (in condizioni normali)	Presenti
Risposta alla domanda	Ipertrofia	Ipertrofia	Ipertrofia e iperplasia
Rigenerazione	Limitata (cellule satelliti e cellule miogeniche del midollo osseo)	Assente (in condizioni normali)	Presente

Lungo il testo, brani segnalati all'inizio e alla fine da triangoli verdi illustrano gli aspetti clinici degli argomenti di biologia cellulare trattati.

Alla fine di ogni capitolo **ABC di Istologia** riassume per punti i contenuti dei singoli paragrafi per un rapido ripasso degli argomenti trattati

da una trama che consiste di **collagene di tipo IV** (soprattutto catene $\alpha 3$, $\alpha 4$ e $\alpha 5$), **laminina**, **nidogeno/entactina**, insieme a **proteoglicani contenenti eparansolfato**, come agrina e perlecano, nonché **glicoproteine multiadesive** (vedi p. 194). La MBG può anche essere messa in evidenza utilizzando l'immunofluorescenza con l'impiego di anticorpi diretti contro una specifica catena α del collagene di tipo IV (Figura 20.10). ► La mutazione del gene che codifica per la **catena $\alpha 5$ del collagene di tipo IV** dà luogo alla **sindrome di Alport (glomerulonefrite ereditaria)**, che si manifesta con ematuria (presenza di globuli rossi nelle urine), proteinuria (presenza di quantitativi significativi di proteine nelle urine) e progressiva insufficienza renale. Nella sindrome di Alport la MBG appare irregolarmente ispessita, con una lamina densa formata da più lamelle e non più capace di funzionare come un'efficace barriera di filtrazione. Il collagene di tipo IV costituisce anche il bersaglio di autoanticorpi nelle malattie autoimmuni del tipo della **sindrome di Goodpasture** e nella **malattia di Alport conseguente a trapianto**. Infatti ambedue questi disordini sono caratterizzati da autoanticorpi che attaccano la MBG e causano una **rapida e progressiva glomerulonefrite** (Cartella 20.2). ◀

• **Foglietto viscerale della capsula di Bowman**. Contiene cellule specializzate denominate **podociti** o **cellule epiteliali viscerali**. Queste cellule inviano i loro prolungamenti intorno ai capillari glomerulari (Figura 20.11 e Tavola 76). I podociti si formano nel corso dello sviluppo embrionale da una delle terminazioni a fondo cieco del nefrone in via di sviluppo, mediante una invaginazione della porzione terminale del tubulo che va a costituire una sorta di coppa rivestita da un doppio strato epiteliale. Lo strato più interno (foglietto viscerale) aderisce al gomito capillare che si costituisce in questa sede. Lo strato più esterno, il foglietto parietale, è costituito dalle cellule squamose della capsula di Bowman. La coppa si chiude poi a formare la struttura sferica che contiene il glomerulo. Man mano che si differenziano, i podociti estendono intorno ai capillari i loro processi, dai quali si sviluppano ulte-

ABC di Istologia

GENERALITÀ SUL SANGUE

■ Il **sangue** è un tessuto connettivo fluido che circola attraverso il sistema cardiocircolatorio. È costituito da una matrice extracellulare liquida, ricca in proteine, chiamata **plasma**, e da elementi figurati o corpuscolati (**globuli bianchi**, **globuli rossi** e **piastrine**).

■ Il volume dei **globuli rossi (eritrociti)** rispetto al volume totale del sangue è chiamato **ematocrito (HCT)** o **volume delle cellule impaccate (PCV)**; l'HCT è circa 45% nell'uomo e nella donna.

■ I **globuli bianchi (leucociti)** costituiscono circa l'1% del volume del sangue.

PLASMA

■ Le proteine del plasma consistono principalmente di **albumina** (responsabile della **pressione colloidale-osmotica**), **globuline** (incluse le **immunoglobuline** e le **globuline non-anticorpali**) e **fibrinogeno** (coinvolto nella coagulazione). Tutte le proteine del

plasma, a eccezione delle immunoglobuline, sono prodotte e secrete dal fegato.

■ Il **siero** è il plasma sanguigno dal quale sono stati rimossi i fattori della coagulazione.

ERITROCITI (GLOBULI ROSSI)

■ Gli **eritrociti** sono dischi biconcavi anucleati (7,8 μ m di diametro), pieni di emoglobina e strutturati in modo da sopportare le forze di sfregamento cui vanno incontro durante la circolazione. Hanno una vita media di 120 giorni.

■ L'**emoglobina** è una proteina specializzata costituita da quattro catene di globina con gruppi eme che contengono ferro per legare, trasportare e rilasciare O_2 e CO_2 .

■ Ci sono tre tipi principali di **emoglobina** negli adulti della specie umana: **HbA** (~96% dell'emoglobina totale), **HbA₂** (~3%) e **HbF** (< 1%, ma prevalente nel feto).

LEUCOCITI (GLOBULI BIANCHI)

■ I **leucociti** vengono sottoclassificati in due gruppi in base alla presenza o assenza di **granuli specifici** nel citoplasma: **granulociti** (neutrofili, eosinofili, basofili) e **agranulociti** (linfociti, monociti).

■ I **neutrofili** (47–67% di tutti i leucociti) hanno nucleo polimorfo multilobato. I loro granuli specifici contengono vari enzimi, attivatori del complemento e peptidi antimicrobici (per esempio lisozimi, lattoferrina) per distruggere i microrganismi nei siti di infiammazione.

■ I neutrofili abbandonano la circolazione a livello delle **venule post-capillari** in un processo di riconoscimento tra le cellule endoteliali e i neutrofili stessi. Questo coinvolge molecole di adesione cellulare (**selectine** e **integrine**) e successiva diapedesi (migrazione transendoteliale) dei neutrofili.

■ Gli **eosinofili** (1–4% di tutti i leucociti) hanno nucleo bilobato e granuli specifici eosinofili che contengono proteine citotossiche per protozoi e parassiti elmintici. Gli eosinofili sono associati alle reazioni allergiche, alle infezioni da parassita e alle infiammazioni croniche.

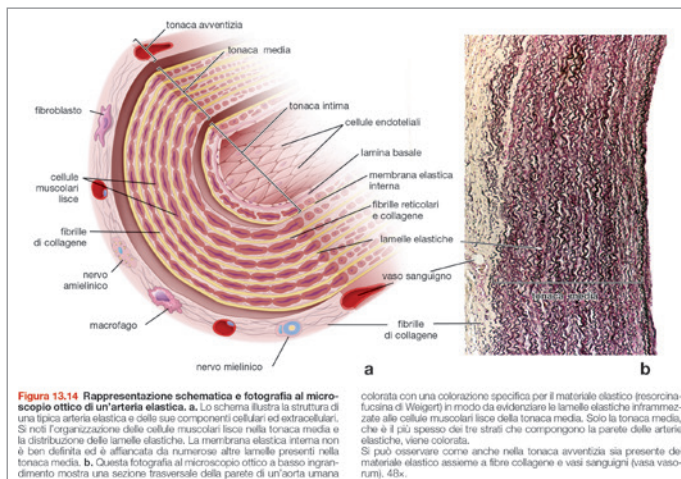
■ I **basofili** (< 0,5% di tutti i leucociti) hanno un nucleo lobato irregolare oscurato da grandi granuli specifici basofili che contengo-

no eparina, istamina, eparina solfato e leucotrieni. Queste sostanze hanno un ruolo importante nelle reazioni allergiche e nelle infiammazioni croniche.

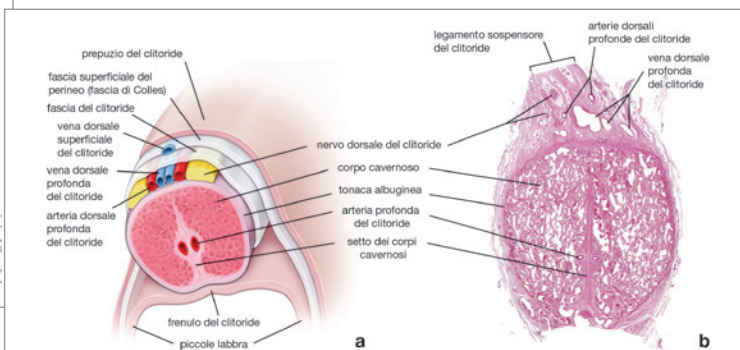
■ I **linfociti** (26–28% di tutti i leucociti) sono le principali cellule funzionali del sistema immunitario. Hanno misura variabile e un denso nucleo sferico circondato da una sottile striscia di citoplasma.

■ Ci sono tre principali tipi di linfociti: i **linfociti T** (cellule T, coinvolte nell'immunità cellulo-mediata), i **linfociti B** (cellule B, coinvolte nella produzione di anticorpi) e le **cellule natural killer (NK)**, programmate per uccidere particolari cellule infettate da virus e cellule cancerose.

■ I **monociti** (3–9% di tutti i leucociti) hanno il nucleo indentato. Dopo essere migrati dal sistema vascolare, si trasformano in **macrofagi** e in altre cellule del sistema fagocitico mononucleare. Hanno la funzione di **cellule che presentano l'antigene** nel sistema immunitario.



L'apparato iconografico del volume è stato rinnovato per illustrare i più recenti progressi nella ricerca in campo molecolare. Spesso viene affiancata una rappresentazione grafica a un'immagine al microscopio ottico o elettronico



Concludono il libro le **Tavole dell'Atlante** accompagnate da introduzioni accurate e da legende dettagliate



1

Metodi

GENERALITÀ SUI METODI USATI IN ISTOLOGIA / 1

PREPARAZIONE DEI TESSUTI / 2

Fissazione in formalina e colorazione
con ematossilina ed eosina / 2

Altri fissativi / 3

Altre colorazioni / 3

ISTOCHIMICA E CITOCHEMICA / 3

Composizione chimica dei campioni istologici / 4

Basi chimiche delle colorazioni / 5

Digestione enzimatica / 7

Enzimoistochimica / 7

Immunocitochimica / 8

Tecniche di ibridazione / 10

Autoradiografia / 11

MICROSCOPIA / 12

Microscopia ottica / 12

Esame di una sezione istologica al microscopio
ottico / 13

Altri sistemi ottici / 15

Microscopia a super-risoluzione / 19

Microscopia a espansione / 19

Microscopia elettronica / 20

Microscopia a forza atomica / 25

Microscopia virtuale / 26

Cartella 1.1 Correlazioni cliniche – Sezioni ottenute al
criostato / 4

Cartella 1.2 Considerazioni funzionali –
Microspettrofotometria abbinata alla reazione
di Feulgen / 7

Cartella 1.3 Correlazioni cliniche – Uso degli anticorpi
monoclonali in medicina / 9

Cartella 1.4 Considerazioni funzionali – Uso
corretto del microscopio ottico / 14

■ GENERALITÀ SUI METODI USATI IN ISTOLOGIA

L'obiettivo di un corso di Istologia è quello di portare lo studente a capire la microanatomia delle cellule, dei tessuti e degli organi e a correlare la struttura con la funzione

L'**istologia** (dal greco *histos*, tessuti, e *logia*, scienza), anche chiamata **anatomia microscopica**, è lo studio scientifico delle strutture microscopiche di tessuti e organi del corpo. L'istologia moderna non è solo una scienza descrittiva, ma include anche numerosi aspetti di biologia cellulare e molecolare, che aiutano a descrivere l'organizzazione e la funzione della cellula. I metodi usati dall'istologo per studiare i tessuti e le cellule che li compongono sono estremamente diversificati. Gran parte dei contenuti di un corso di Istologia possono essere illustrati tramite l'uso della microscopia ottica a luce trasmessa. Oggigiorno gli studenti che frequentano un'esercitazione di istologia usano **microscopi a luce trasmessa** oppure, sempre più spesso, la **microscopia virtuale**, che rappresenta un metodo per visualizzare un preparato microscopico digitalizzato su uno schermo di computer o su un dispositivo mobile. In passato uno studio più approfondito delle strutture microscopiche richiedeva l'impiego del **microscopio elettronico**, sia a **trasmissione** (*transmission electron microscope*, TEM) sia a **scansione** (*scanning electron microscope*, SEM). Oggi il **microscopio a forza atomica** (*atomic force microscope*, AFM) e molteplici **tecniche di microscopia in super-risoluzione** possono fornire immagini paragonabili a quelle ottenute tramite TEM o addirittura

ra a più alta risoluzione (come nel caso della AFM). La microscopia elettronica e quella a forza atomica, che hanno un più elevato potere di risoluzione e forniscono un ingrandimento maggiore, rappresentano spesso l'ultimo passaggio nell'acquisizione di dati derivanti dall'impiego di una vasta serie di tecniche ausiliarie di biologia cellulare e molecolare. L'uso della microscopia in super-risoluzione è molto aumentato nella ricerca in biologia cellulare e molecolare, soprattutto perché l'acquisizione di immagini ad alta risoluzione può avvenire anche direttamente su cellule vive usando tecniche di microscopia in fluorescenza. Queste **tecniche ausiliarie** comprendono:

- una moltitudine di colorazioni per aumentare il contrasto delle immagini microscopiche;
- l'istochimica e la citochimica;
- l'immunocitochimica e le tecniche di ibridazione *in situ*;
- l'autoradiografia;
- la coltura di cellule, tessuti e organi;
- la separazione e il frazionamento di cellule e organuli subcellulari tramite centrifugazione differenziale;
- tecniche specializzate di preparazione dei tessuti (come nel caso della microscopia a espansione);
- tecniche microscopiche specializzate (come la super-risoluzione);
- strumenti ottici specializzati (come il microscopio a luce polarizzata, il microscopio confocale a scansione o il microscopio a foglio di luce);
- software per l'analisi delle immagini che consentono la ricostruzione tridimensionale di cellule e organuli.

Lo studente potrebbe non sentire il bisogno di conoscere tali tecniche e procedure sperimentali perché non fanno parte della normale esperienza curricolare. Cionondimeno, è importante capire come funzionano e qual è il tipo di informazioni che ogni singola tecnica può fornire. Questo capitolo si propone di offrire una panoramica dei metodi che si possono impiegare per osservare i tessuti, delle informazioni che si possono ottenere a seconda del metodo impiegato e di come tali informazioni possano aiutare nello studio della struttura e della funzione di cellule, tessuti e organi.

Uno dei principali problemi che si presentano agli studenti in istologia, osservando un preparato istologico o una microfotografia elettronica, è riuscire a mettere in relazione l'immagine (una sezione bidimensionale) con la struttura tridimensionale da cui deriva. Per colmare questo divario concettuale, è necessario innanzitutto avere un'idea del processo con cui vengono allestiti ed esaminati i vetrini e i preparati per la microscopia elettronica. Inoltre, illustreremo alcuni nuovi metodi di microscopia ottica ed elettronica che sono stati sviluppati per ricostruire immagini tridimensionali delle strutture cellulari.

■ PREPARAZIONE DEI TESSUTI

Fissazione in formalina e colorazione con ematossilina ed eosina

La più comune colorazione utilizzata per osservare sezioni istologiche al microscopio ottico è l'ematossilina-eosina (EE)

I preparati che vengono dati agli studenti affinché li osservino al microscopio ottico sono per la maggior parte rappresentati da sezioni di tessuti **fissati in formalina, inclusi in paraffina e colorati con EE**. Quasi tutte le fotografie al microscopio ottico presentate nelle tavole di atlante di questo volume si riferiscono a preparati simili a quelli che usano gli studenti.

La maggior parte delle fotografie utilizzate per illustrare tessuti e organi durante lezioni o conferenze sono prese da sezioni colorate con EE. A volte si impiegano altre colorazioni specifiche che permettono di evidenziare particolari componenti delle cellule o del tessuto; di seguito illustriamo alcune di tali metodiche.

Il primo passaggio nella preparazione di un campione istologico è la fissazione, che ne preserva la struttura

La **fissazione** è un trattamento chimico o fisico che permette di preservare la struttura del tessuto per i successivi trattamenti. Il campione dovrebbe essere immerso nel fissativo immediatamente dopo essere stato rimosso dal corpo. La fissazione ha il ruolo di:

- bloccare il metabolismo cellulare;
- prevenire la degradazione delle cellule o dei tessuti a opera di enzimi litici presenti nei tessuti stessi (autolisi o autodigestione);
- uccidere eventuali microrganismi patogeni, come batteri, funghi o virus, che potrebbero degradare il campione;
- rendere duro il tessuto attraverso il cross-linking (formazione di legami crociati tra molecole) o la denaturazione delle proteine.

Il fissativo più comune è la **formalina**, una soluzione acquosa di formaldeide al 37%, che viene impiegata a varie diluizioni e in combinazione con altri agenti chimici e tamponi. La formaldeide preserva la struttura delle cellule e delle componenti extracellulari reagendo con i gruppi amminici delle proteine (nella maggior parte dei casi provocando il cross-linking dei residui di lisina). Questa modalità di fissazione ha anche il vantaggio di non alterare significativamente la struttura tridimensionale delle proteine,

per cui permette di utilizzare anticorpi per riconoscere se e dove sia presente una proteina in un tessuto. Tale proprietà è importante nei metodi di colorazione immunocitochimica (vedi p. 8). La soluzione standard in commercio, che contiene formaldeide in tampone fosfato (pH = 7), agisce in maniera relativamente lenta, ma penetra bene nei tessuti. D'altra parte, siccome non reagisce con i lipidi, non è un buon fissativo delle membrane cellulari.

Il secondo passaggio è l'inclusione del campione in paraffina per permettere il sezionamento

La preparazione di un campione per l'analisi istologica richiede che il campione venga permeato da un **mezzo di inclusione** che, una volta indurito, permetta di tagliare sezioni finissime, di spessore compreso tra 5 e 15 μm (un micrometro [μm] equivale a un millesimo di millimetro [mm]; **Tabella 1.1**). Il tessuto fissato, di per sé, è infatti troppo soffice per permettere un taglio netto e preciso; inoltre, la sezione deve poter essere maneggiata per essere trasferita dalla lama al supporto per l'osservazione, che in microscopia ottica è il vetrino. Inizialmente il campione fissato viene **lavato e disidratato** mediante immersione in una serie di soluzioni acquose contenenti concentrazioni crescenti di alcol fino ad arrivare al 100% per rimuovere l'acqua, in cui la paraffina non è solubile. In seguito il campione viene **chiarificato** per immersione in una soluzione di solventi organici (xilolo o toluolo, detti anche xilene e toluene), che prendono il posto degli alcoli e allo stesso tempo sono buoni solventi per la **paraffina**. Il campione viene quindi immerso in paraffina liquida in un apposito contenitore e questa infiltra lentamente il tessuto, riempiendo tutti gli spazi liberi. Si lascia poi raffreddare la paraffina in modo che solidifichi, e si procede alla sommaria eliminazione della paraffina circostante il campione da sezionare ottenendo il cosiddetto "blocchetto". Il "blocchetto" che ne risulta viene montato sul **microtomo**, uno strumento che permette di tagliare sezioni sottilissime con una lama di acciaio. Le sezioni del blocchetto vengono via via adagate su un supporto di vetro (il vetrino), a cui aderiscono grazie a un **mezzo di montaggio** adesivo. Il mezzo di montaggio è una soluzione in grado di indurire attaccando stabilmente la sezione al vetro ed evitandone il deterioramento (inclusi lo scurimento, la diafanizzazione, la perdita di macromolecole o la cristallizzazione). I mezzi di montaggio permanenti non acquosi più utilizzati sono le resine sintetiche a base di toluene (Permound), il balsamo del Canada (una trementina che si ottiene dalla resina dell'abete balsamico) e molti altri. I mezzi acquosi di montaggio vengono usati spesso per l'immunocitochimica e includono prodotti a base di glicerolo e gelatina.

Il terzo passaggio è la colorazione del campione per permettere l'osservazione al microscopio

Le sezioni di tessuto tagliate al microtomo sono così sottili da risultare praticamente trasparenti. Si rende perciò necessario co-

Tabella 1.1 Conversione delle misure lineari comunemente utilizzate

1 picometro (pm)	=	0,01 angstrom (Å)
1 angstrom	=	0,1 nanometro (nm)
10 angstrom	=	1,0 nanometro
1 nanometro	=	1000 picometri (pm)
1000 nanometri	=	1,0 micrometro (μm)
1000 micrometri	=	1,0 millimetro (mm)

lorare il preparato per poterne osservare i particolari al microscopio ottico. A questo scopo la sezione viene deparaffinata, per immersione in xilolo o toluolo, e reidratata per immersione in una serie di soluzioni acquose contenenti concentrazioni di alcol decrescenti. Il tessuto sul vetrino viene quindi colorato con una soluzione acquosa di **ematossilina**. Per il contrasto con **eosina**, che invece è preferenzialmente solubile in alcol, la sezione viene disidratata di nuovo tramite passaggio in una serie di soluzioni alcoliche a titolo crescente e colorata con eosina in alcol. Nella **Figura 1.1** è mostrato un esempio di colorazione con sola ematossilina, uno con sola eosina e uno con ematossilina contrastata con eosina. La sezione viene quindi passata dallo xilolo o dal toluolo a un mezzo di montaggio non acquoso, che ne favorisce la conservazione, e coperta con un vetrino coprioggetto.

Altri fissativi

La formalina non preserva tutte le componenti delle cellule e dei tessuti

La colorazione con EE di campioni fissati in formalina è usata di routine perché rivela in maniera adeguata la struttura generale delle cellule; questo metodo non permette però di ottenere informazioni più specifiche sul tessuto, come per esempio la composizione chimica delle sue parti. Inoltre, alcune componenti vengono perse durante il processo di preparazione del campione. Per poterle osservare, quindi, può essere necessario utilizzare metodi alternativi di fissazione. La scelta del metodo di fissazione si basa sulla conoscenza della composizione chimica coinvolta e del tipo di molecole o strutture che si vuole poter osservare: l'uso di solventi organici e di alcoli, per esempio, rimuove i lipidi neutri (privi di una porzione polare) dai preparati fissati con formalina.

Per preservare tali sostanze, quali possono essere gli accumuli di lipidi presenti nelle cellule adipose, è possibile congelare il tessuto e utilizzare poi coloranti solubili nei grassi. Per preservare le strutture fini delle membrane cellulari, invece, è necessario ri-

correre a speciali fissativi contenenti metalli pesanti che si legano ai fosfolipidi, come il permanganato o l'osmio (**Cartella 1.1**). Il **tetrossido di osmio** viene tipicamente impiegato nella preparazione di campioni per la microscopia elettronica; grazie all'uso di questo fissativo le membrane sono molto ben osservabili nelle fotografie ottenute al microscopio elettronico.

Altre colorazioni

L'EE viene usata in istologia principalmente per mettere in evidenza gli aspetti strutturali

Malgrado i suoi meriti, l'EE non è in grado di rivelare alcune componenti strutturali delle sezioni istologiche, come le fibre elastiche, le fibre reticolari, le membrane basali degli epiteli o i depositi di lipidi. Nel caso si vogliano visualizzare queste componenti, è necessario non solo scegliere il metodo di fissazione adeguato, ma anche utilizzare altre procedure di colorazione, spesso selettive. Tipici esempi di queste colorazioni sono l'utilizzo di orceina o resorcina-fucsina per evidenziare le fibre elastiche, l'uso della colorazione di Azan-Mallory per evidenziare le fibre collagene dei connettivi o, ancora, l'uso di impregnazioni argentiche per evidenziare le fibre reticolari e le membrane basali. La base chimico-fisica della selettività della maggior parte delle colorazioni non è nota. Capire i principi fondamentali di un processo di colorazione è spesso più importante che conoscere ogni singolo passaggio del processo.

■ ISTOCHIMICA E CITOCHIMICA

Procedure chimiche specifiche possono fornire informazioni sulla funzione delle cellule e sulle componenti extracellulari di un tessuto

Le procedure istochimiche e citochimiche sono basate sul **legame specifico** di un colorante, sull'uso contro particolari componenti

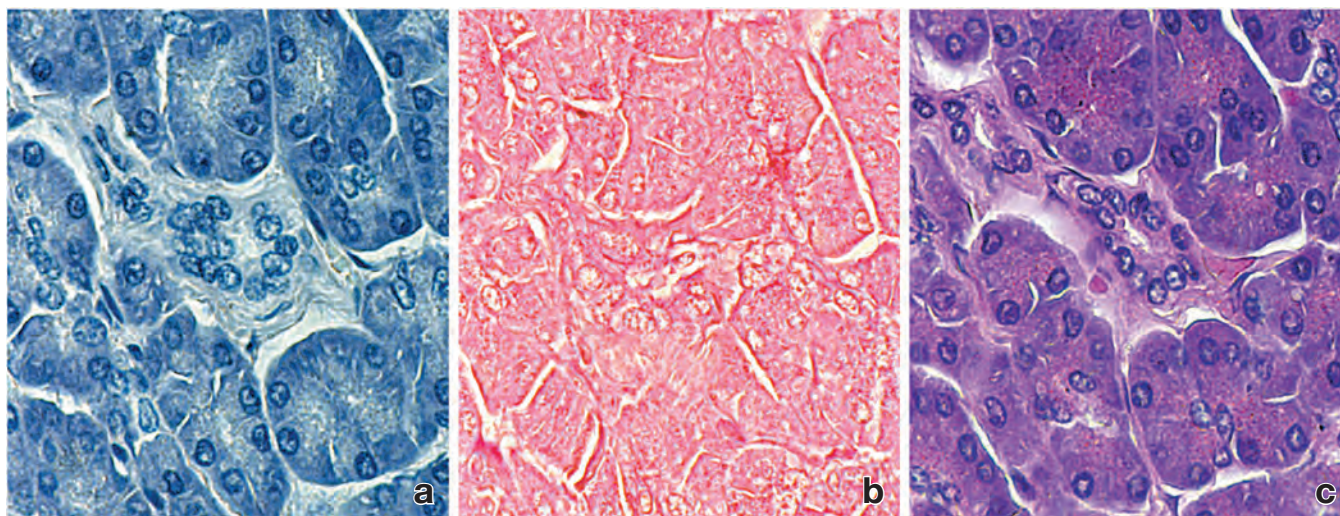


Figura 1.1 Colorazione con ematossilina ed eosina (EE). Questi tre campioni sono sezioni seriali (adiacenti) di pancreas che sono state colorate con ematossilina ed eosina (da sole o in combinazione), per esemplificare come la combinazione di coloranti con affinità diverse permetta di mettere meglio in evidenza le strutture del tessuto. **a.** Colorazione con ematossilina. Le porzioni più basofile del tessuto assumono una colorazione più intensa, come, per esempio, i nuclei o porzioni di citoplasma che contengono un esteso reticolo endoplasmatico rugoso su cui si loca-

lizzano numerosissimi ribosomi e mRNA per la sintesi di proteine secrete. **b.** Colorazione con eosina. Questo colorante tinge abbastanza uniformemente le strutture cellulari, ma non mette in evidenza strutture particolari come i nuclei. Quando il campione viene colorato con ematossilina e poi disidratato per la colorazione con eosina in soluzione alcolica, l'ematossilina che non è fortemente legata al campione viene lavata via e l'eosina colora le componenti per le quali mostra una maggiore affinità. **c.** Questa fotografia mostra l'effetto combinato dei due coloranti. 480x.

Nel SEM il fascio di elettroni non attraversa il campione, ma ne colpisce la superficie

Sotto molti aspetti le immagini ottenute con il **microscopio elettronico a scansione (SEM)** assomigliano più a quelle di un vecchio schermo televisivo piuttosto che a quelle visibili sul visore usato nel TEM. Queste immagini hanno un aspetto tridimensionale e ritraggono la struttura della superficie del campione che si sta osservando. Per osservare un tessuto, il campione viene fissato, disidratato e ricoperto con un sottile strato di oro o di grafite depositato tramite vaporizzazione, montato su un supporto in alluminio e posto nella camera di osservazione del SEM. Nel caso di tessuti mineralizzati è invece possibile rimuovere tutti i tessuti molli ed esaminare direttamente le caratteristiche strutturali del minerale. La scansione è prodotta tramite un meccanismo simile a quello che forma l'immagine all'interno del tubo catodico di un televisore. Il fascio di elettroni viene diretto sul campione in modo da scorrere ordinatamente sulla superficie. L'immagine che si può osservare in SEM deriva dagli **elettroni secondari** e/o dagli **elettroni riflessi** dalla superficie, che vengono raccolti da uno speciale rilevatore che trasforma direttamente il segnale dal campione in un'immagine tridimensionale ad alta risoluzione. Con questo tipo di microscopio si ottengono immagini molto suggestive di superfici o di strutture tridimensionali. Nei modelli più vecchi le immagini in uscita dal SEM erano osservabili con un tubo catodico ad alta risoluzione o tramite una lastra fotografica; gli strumenti più moderni catturano immagini digitali tramite rilevatori e CCD molto sensibili, in modo da poter archiviare e visualizzare le immagini direttamente sul computer.

Si possono usare anche altri mezzi di rilevamento dell'immagine basati sull'emissione di raggi X dalla superficie del campione, sulla catodoluminescenza delle molecole di tessuto al di sotto della superficie o sugli elettroni di Auger emessi dalla superficie.

Lo STEM combina elementi del TEM e del SEM permettendo la microanalisi ai raggi X

La configurazione del microscopio a scansione può essere utilizzata per ottenere un'immagine in trasmissione, inserendo una griglia di supporto nella camera di osservazione, raccogliendo gli elettroni trasmessi con un rilevatore e ricostruendo l'immagine in un tubo catodico. Questa tecnica, chiamata **microscopia elettronica a scansione in trasmissione** (*scanning-transmission electron microscopy, STEM*), facilita l'impiego dello strumento per la **microanalisi ai raggi X**, che permette lo studio microstrutturale a livello atomico.

È possibile infatti scegliere il sistema di rivelazione in maniera che raccolga i raggi X emessi dalla sezione di tessuto quando questa viene bombardata con il fascio di elettroni, e con appropriati metodi di analisi viene ricostruita una mappa che mostra la distribuzione all'interno del campione di elementi con numero atomico superiore a 12 e una concentrazione sufficiente a emettere una quantità di raggi X rilevabile. Se gli elementi sono presenti in concentrazione sufficiente, si possono ottenere anche dati semi-quantitativi. Questo è un esempio di come sia il TEM sia il SEM, oltre a essere usati come semplici strumenti "ottici", possano essere convertiti in sofisticati strumenti di analisi.

La microscopia elettronica tridimensionale permette di ricostruire immagini di intere cellule, delle loro connessioni e dei loro organuli

Le singole immagini 2D ottenute con il TEM implicano varie limitazioni nell'interpretazione delle diverse strutture cellulari, come per dimensione, forma, numero e relazioni con le strutture

vicine. Tuttavia, le singole immagini 2D (in sezioni seriali) possono essere usate per riprodurre modelli 3D di una struttura di interesse. Con i modelli 3D dalle immagini delle strutture cellulari è possibile ottenere nuove informazioni su volume, superficie, distribuzione spaziale e aree di contatto.

Nell'ultimo decennio, la **microscopia elettronica tridimensionale** (*three-dimensional electron microscopy, 3DEM*) si è rapidamente sviluppata includendo diverse potenti modalità di produzione delle immagini. In generale, la ricostruzione 3D è possibile sia con il TEM sia con il SEM e consente di raccogliere e analizzare più viste prospettiche dei campioni usando il software di ricostruzione 3D. Attualmente, per ottenere immagini 3D a livello strutturale sono usati diversi metodi, come la TEM a sezioni seriali, la SEM a fascio ionico focalizzato, la SEM seriale a blocchi, la segmentazione delle immagini e le ricostruzioni 3D di cellule e tessuti. La ricostruzione 3D è particolarmente utile nella **connettomica**, un campo specializzato nello studio delle connessioni strutturali e funzionali tra le cellule nervose del cervello. Con la recente produzione di immagini dell'intera rete di connessioni sinaptiche nel cervello di *Drosophila melanogaster* (moscerino della frutta), la mappatura di tutte le connessioni neurali nel cervello umano usando tecniche di 3DEM potrebbe essere realizzata in un lontano futuro. Per la visualizzazione 3D al microscopio elettronico si usano spesso le seguenti tecniche.

- **TEM a sezioni seriali** (*serial section TEM, SSTEM*). Questa tecnica prevede il taglio con un ultramicrotomo di sezioni di tessuti incorporate in resina epossidica e la raccolta di serie di sezioni allineate consecutive attraverso tutto il campione. Ogni sezione raccolta viene posizionata su una griglia e fotografata separatamente usando il TEM. Il vantaggio dell'uso della SSTEM è che tutte le singole sezioni possono essere conservate, archiviate e nuovamente fotografate. Con un software di analisi, le immagini al microscopio elettronico possono essere allineate, segmentate e modellate per generare ricostruzioni 3D di strutture selezionate.

- **SEM a fascio ionico focalizzato** (*focused ion beam SEM, FIBSEM*). Questa tecnica sfrutta strumenti a doppio fascio con due colonne per la produzione delle immagini. La prima colonna è quella elettronica standard che si trova nei SEM mentre la seconda colonna ionica genera ioni carichi positivamente (spesso viene usato il gallio metallico liquido come fonte di ioni). Entrambe le colonne hanno bobine di scansione, che consentono ai fasci di elettroni e ioni di spostarsi sulla superficie del campione. Quando il fascio di ioni ad alto momento viene spostato sul campione, incide (rimuove) uno strato molto sottile. Di seguito viene fatto passare il fascio di elettroni, consentendo al rilevatore del SEM di catturare gli elettroni riflessi e secondari emessi per visualizzare la superficie del blocco tra i cicli di fresatura. Si genera una serie di immagini che sono assemblate in immagini 3D.

- **SEM seriale a blocchi** (*serial block-face SEM, SBFSEM*). Il principio di base di questa tecnica è la presenza di un ultramicrotomo all'interno della camera sotto vuoto di un SEM che rimuove sezioni sottili del campione incorporato. La parte superiore della faccia del blocco viene fotografata prima che la superficie venga tagliata via da una lama di diamante a una profondità specificata, rivelando un'altra faccia del blocco, che viene nuovamente fotografata. Con questa ripetizione ciclica si acquisisce una serie automaticamente allineata di immagini di tessuti rimossi in sequenza dal blocco. Le immagini raccolte vengono quindi ricostruite usando un software di analisi delle immagini 3D. Possono così essere segmentati e ricreati in 3D organuli specifici (**Figura 1.16**).

La segmentazione delle immagini consente di visualizzare le strutture di interesse assegnando un'etichetta a ogni pixel associato alla struttura

Nella generazione di modelli 3D, la **segmentazione delle immagini** consente di visualizzare strutture di interesse selezionate. In questo processo, singoli pixel vengono assegnati agli oggetti, dando loro un'etichetta. La segmentazione può essere eseguita manualmente o automaticamente usando algoritmi informatici. Per esempio, l'identificazione e l'assegnazione di tutti i pixel relativi all'involucro nucleare a un'etichetta di "involucro nucleare" consente all'utente di tracciare la distribuzione dei pixel attraverso sezioni seriali e ricostruirle in un oggetto 3D (Figura 1.16).

- La **segmentazione manuale** è un processo laborioso e dispendioso in termini di tempo. Viene spesso eseguita tracciando strutture selezionate con un mouse, una penna o uno stilo sul tablet o su uno schermo sensibile al tocco. L'utente quindi "dipingere" le etichette sulla serie di immagini 3D.
- La **segmentazione automatica** usa **algoritmi di segmentazione** delle immagini basati su criteri definiti dall'utente o preesistenti. Più comunemente, un algoritmo di **segmentazione mediante soglia** (*thresholding*) è il più efficace per ottenere una buona immagine 3D. In questa procedura, si seleziona un valore specifico di soglia dell'intensità dei pixel e tutti i pixel con un'intensità uguale o superiore al valore di intensità selezionato vengono

non automaticamente assegnati a un'etichetta di oggetto. Questo approccio è particolarmente adatto alle immagini con strutture di interesse ad alto contrasto e colorate selettivamente (per esempio, singoli neuroni marcati con biocitina o dove la colorazione con tetrossido di osmio è bassa nel lume dei tubuli T rispetto al citoplasma circostante delle cellule muscolari scheletriche). La segmentazione automatica è il metodo più veloce per generare modelli 3D. Tuttavia, spesso non funziona nelle ricostruzioni di campioni di tessuto a causa della distribuzione eterogenea delle intensità dei pixel nel campione. Attualmente, protocolli di segmentazione completamente automatizzati sono ancora in fase di sviluppo. In futuro, algoritmi più potenti renderanno completamente automatica l'analisi delle immagini di 3DEM.

Microscopia a forza atomica

Il microscopio a forza atomica è uno degli strumenti più potenti per studiare la topografia di superfici con una risoluzione a livello molecolare/atomico

Uno dei microscopi più recenti, che si è dimostrato estremamente utile per gli studi biologici, è il **microscopio a forza atomica** (*atomic force microscope, AFM*). Si tratta di un **microscopio non ottico** che funziona in maniera simile alla punta delle dita che toccano e sentono la pelle del viso quando non possiamo vederla. In questo senso il microscopio a forza atomica non osserva diretta-

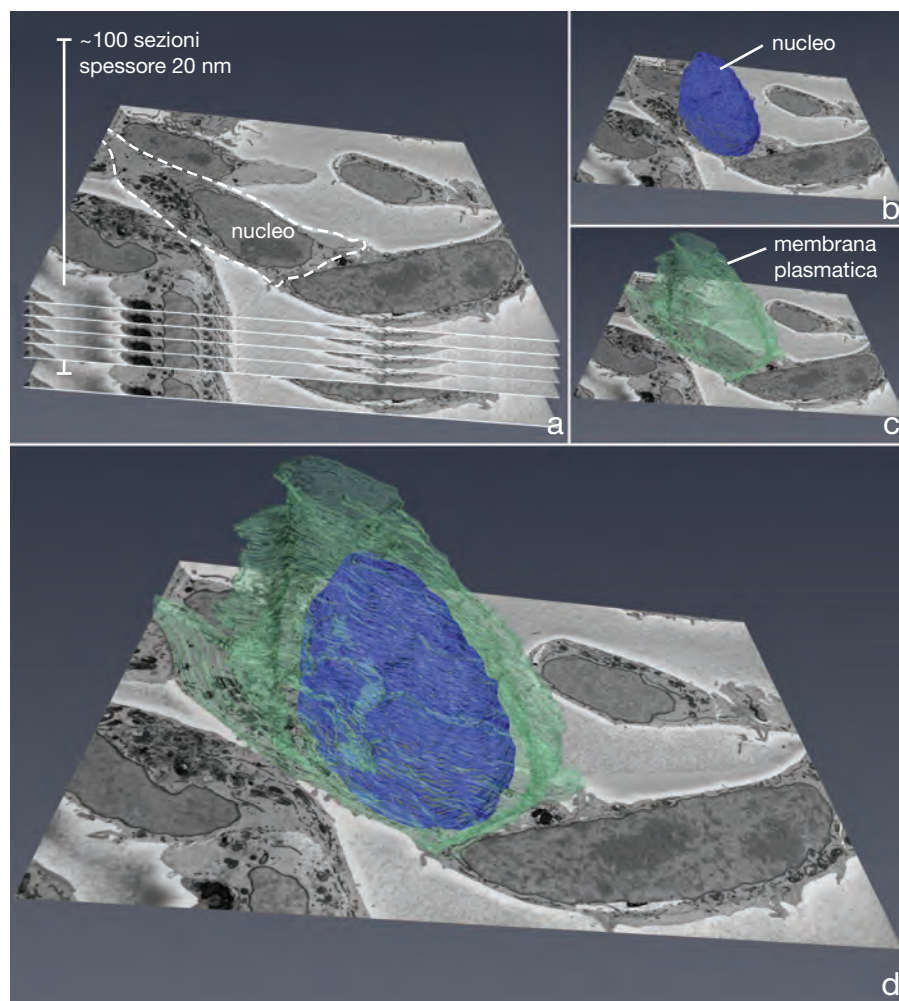


FIGURA 1.16 Immagine al microscopio elettronico a scansione seriale a blocchi (SBFSEM) della membrana cellulare e dell'involucro nucleare. Questa immagine di cellule renali embrionali umane cresciute in coltura (linea cellulare HEK-293) è stata ottenuta usando la SBFSEM. Le cellule sono state preparate come di routine per il SEM e un blocco di resina epossidica contenente il campione è stato posto nella camera sottovuoto contenente un ultramicrotomo. **a**. La parte superiore della faccia del blocco è stata fotografata mediante un fascio di elettroni prima di essere tagliata dal microtomo a uno spessore di circa 20 nm, rivelando un'altra faccia del blocco che è stata nuovamente fotografata. Questo processo è stato ripetuto fino a quando sono state raccolte circa 100 immagini di sezioni sequenziali. La *linea tratteggiata* delimita la cellula di interesse per la ricostruzione tridimensionale (3D). Le inclusioni nere nel citoplasma rappresentano nanoparticelle d'oro assorbite dalle cellule. Sono mostrate la faccia del blocco fotografata e le successive sezioni seriali che sono state scansionate e rimosse. Il set di dati 3D raccolto è stato segmentato manualmente tracciando l'involucro nucleare mostrato nel pannello **b** (*struttura blu*) e la membrana cellulare mostrata nel pannello **c** (*struttura verde*). Il pannello **d** mostra un'immagine sovrapposta ricostruita in 3D della membrana cellulare e del nucleo all'interno della cellula. 8000× (pannello d). (Per gentile concessione dei Dr. Louis J. Maher e Brandon A. Wilbanks, Mayo Clinic, Rochester, MN.)

- i membri **proapoptotici** della famiglia di Bcl-2 includono **Bad** (*Bcl-2-associated death promoter*, induttore di morte associato a Bcl-2), **Bax** (*Bcl-2-associated X protein*, proteina X associata a Bcl-2), **Bak** (*Bcl-2 antagonist killer*, killer antagonista di Bcl-2), **Bid** (*Bcl-2-interacting domain*, dominio legante Bcl-2) e **Bim** (*Bcl-2-interacting mediator of cell death*, mediatore di morte cellulare legante Bcl-2). Bak o Bax sono richiesti per la formazione di pori apoptotici nella membrana mitocondriale esterna, che permettono il rilascio di citocromo c;
- il membro **antiapoptotico** della famiglia di Bcl-2 è **Bcl-xL** (*B-cell lymphoma-extra large*). Bcl-xL blocca l'azione di Bax e Bak, impedendo così il rilascio di citocromo c e la conseguente attivazione della cascata delle caspasi.

Le proteine della famiglia di Bcl-2 interagiscono per sopprimere o propagare la loro stessa attività, agendo sull'attivazione a valle di vari passaggi nel processo apoptotico. Agiscono anche indipendentemente sui mitocondri per regolare il rilascio di citocromo c e SMAC/DIABLO, il più potente agente induttore di apoptosi.

► Le cellule tumorali possono acquisire resistenza all'apoptosi

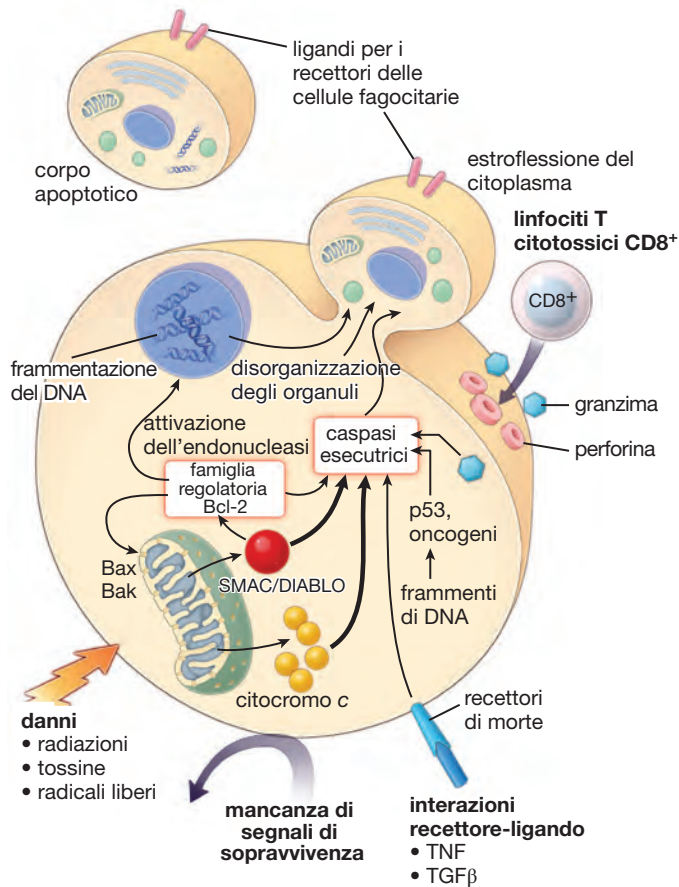


Figura 3.20 Meccanismi che portano all'apoptosi. L'apoptosi viene attivata da stimoli esterni o interni, che convergono nell'attivare la cascata enzimatica delle caspasi. Numerosi induttori esterni agiscono sulla cellula per dare inizio all'apoptosi; si noti come i segnali TNF e TGFβ agiscano tramite un "recettore di morte". È mostrata un'altra via estrinseca che coinvolge granzimi e perforine, in cui l'apoptosi è indotta dall'azione dei linfociti T citotossici (CD8⁺). Il rilascio controllato di citocromo c e SMAC/DIABLO dai mitocondri è un'importante fase intracellulare nell'attivazione della via apoptotica intrinseca (mitocondriale). L'anoikis condivide le vie di segnalazione con l'apoptosi; tuttavia, è indotta da interazioni cellula-matrice extracellulare inadeguate o inappropriate.

esprimendo proteine antiapoptotiche o mediante regolazione negativa o mutazione dei mediatori proapoptotici. ◀

L'anoikis è una forma di apoptosi indotta dalla mancanza di interazioni tra la cellula e la matrice extracellulare

L'**anoikis** (dal greco, "senza casa") è una forma di apoptosi che viene indotta quando le cellule vengono staccate per un periodo prolungato dal supporto su cui crescono e avrebbe la funzione di prevenire la sopravvivenza di una cellula in sospensione e quindi la possibilità che si riattacchi alla matrice extracellulare. L'anoikis condivide le vie di segnalazione con l'apoptosi; tuttavia, è innescata da interazioni inadeguate o inappropriate tra cellula e matrice extracellulare. In queste condizioni, il ciclo cellulare viene arrestato e inizia l'apoptosi. I segnali dalla matrice extracellulare sono ricevuti dalla cellula tramite le **integrine**, che sono parte integrante delle giunzioni ancoranti della cellula al substrato (vedi p. 163). Grazie alla connessione con il citoscheletro, le integrine sono coinvolte nei meccanismi di segnale intrinseci che controllano l'apoptosi, come le risposte al danno al DNA e la funzionalità dei recettori di morte (*death receptors*). Difetti in queste vie di segnalazione portano ad anoikis, che è indotta dall'attivazione delle proteine della famiglia di Bcl-2. L'anoikis provoca il rilascio del citocromo c e di SMAC/DIABLO nel citoplasma, che a sua volta provoca l'attivazione delle caspasi e l'inizio dell'apoptosi. ► Durante il processo di **metastatizzazione nel cancro** le cellule tumorali sviluppano dei meccanismi per sopravvivere all'anoikis che includono un cambiamento nell'espressione dei tipi di integrine e nell'attivazione di fattori antiapoptotici, oncogeni e delle vie di segnalazione dei fattori di crescita. ◀

Morte cellulare programmata non apoptotica

Diverse forme di morte cellulare programmata non apoptotica sono caratterizzate da rottura della membrana cellulare, cambiamenti patologici negli organuli e coinvolgimento delle cellule immunitarie senza attivazione della cascata delle caspasi

Diverse forme di morte cellulare programmata non rientrano nelle definizioni classiche di morte apoptotica. Al contrario, sono tipi di morte cellulare non apoptotica caratterizzata principalmente da rottura della membrana plasmatica e indipendenza dalle caspasi. Osservate al microscopio, le cellule colpite mostrano diverse caratteristiche citoplasmatiche e nucleari, come grandi vacuoli citoplasmatici (autofagia, entosi e paraptosi), deformazioni mitocondriali (mitoptosi), cambiamenti nella morfologia delle cellule immunitarie (piroptosi e NETosi), nonché altri cambiamenti che ricordano la necrosi (necroptosi) (Figura 3.21). La morte cellulare programmata non apoptotica include le seguenti modalità:

- l'**autofagia** è un processo regolato dalla cellula stessa che permette di riciclare alcune componenti cellulari tramite degradazione lisosomiale. L'autofagia viene tipicamente iniziata con la formazione di una membrana intracellulare (spesso parte di una cisterna del REL) che si avvolge attorno a un organulo o a una porzione del citoplasma, formando un vacuolo chiuso circondato da una doppia membrana lipidica. Questo vacuolo, chiamato **autofagosoma**, è inizialmente privo di qualunque enzima lisosomiale e si fonde con, o si trasforma in, un lisosoma per iniziare la lisi del materiale interno. Per una descrizione dettagliata delle tre vie utilizzate nell'autofagia si vedano le pagine 53–54;
- l'**entosi** (dal greco, "interno") è un processo di morte cellulare non-apoptotica in cui una cellula può attivamente internalizzare

un'altra cellula sua simile che si sia distaccata dalla matrice extracellulare. Una volta internalizzata, la cellula che è stata "inghiottita" rimane viva all'interno della cellula ospite fin quando non viene distrutta tramite **meccanismi lisosomiali** oppure rilasciata. L'entosi è un processo regolato da recettori che coinvolge le **cadherine** e la formazione di giunzioni ancoranti cellula-cellula tra due cellule dello stesso tipo (come avviene in un epitelio). ► Questo

processo va distinto dal **cannibalismo cellulare**, che è un processo non specifico osservato nei tumori metastatici, dove le cellule tumorali "mangiano" e uccidono le cellule del sistema immunitario dirette contro il tumore stesso; ◀

• la **paraptosi** è una forma di morte cellulare alternativa, non apoptotica, che può venire indotta dai recettori dei fattori di crescita (per esempio l'*insulin-like growth factor 1* [IGF1] *receptor*).

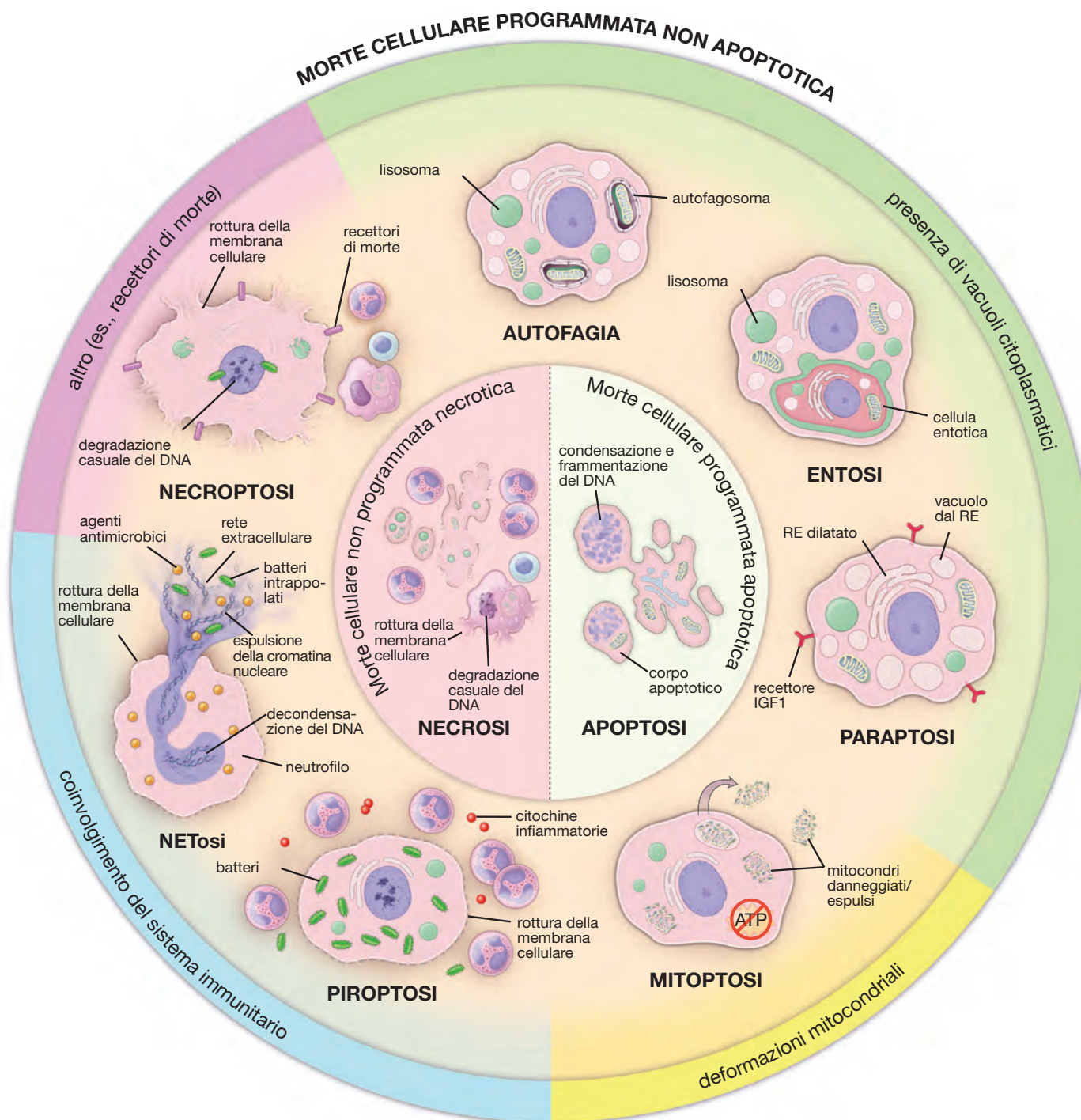


Figura 3.21 Classificazione della morte cellulare programmata non apoptotica. Questo schema mostra la classificazione corrente delle modalità di morte cellulare programmata non apoptotica in base alla loro dipendenza dal segnale, alle caratteristiche morfologiche e ai meccanismi

molecolari. Per un confronto, la necrosi (morte cellulare non programmata) e l'apoptosi (morte cellulare programmata) sono mostrate *al centro*. RE, reticolo endoplasmatico; IGF, fattore di crescita insulino-simile 1; ATP, adenosin trifosfato.

Tabella 6.6 Confronto tra le caratteristiche peculiari di mastociti e basofili

Caratteristiche peculiari	Mastociti	Basofili
Origine	Cellula staminale emopoietica	Cellula staminale emopoietica
Sito di differenziamento	Tessuto connettivo	Midollo osseo
Divisioni cellulari	Sì (occasionalmente)	No
Cellule in circolazione	No	Sì
Durata della vita	Da settimane a mesi	Giorni
Dimensioni	20-30 µm	7-10 µm
Forma del nucleo	Rotonda	Segmentata (generalmente bilobata)
Granuli	Molti, grandi, metacromatici	Pochi, piccoli, basofili
Recettori Fc di superficie ad alta affinità per gli anticorpi IgE (FcεRI)	Presenti	Presenti
Marcatori di attività cellulari	Triptasi	Non ancora stabiliti

Abbreviazioni: IgE, immunoglobulina E; FcεRI, recettori Fc.

Ambedue questi elementi derivano da una **cellula staminale pluripotente emopoietica** (*hemopoietic stem cell*, HSC) situata nel midollo osseo. I **progenitori dei mastociti** inizialmente circolano nel sangue periferico sotto forma di cellule prive di granuli, di aspetto simile ai monociti. Dopo essere migrati nel tessuto connettivo, queste cellule immature si differenziano e producono i loro granuli specifici (**Figura 6.24b**). Al contrario, i **progenitori dei basofili** vanno incontro a differenziamento rimanendo nel circolo sanguigno. La superficie dei mastociti maturi esprime un numero elevato di **recettori Fc ad alta affinità** (*high affinity Fc receptors*, **FcεRI**) ai quali si attaccano le immunoglobuline E anticorpali (IgE). Il legame di antigeni specifici alle molecole di IgE anticorpali esposte sulla superficie del mastocito porta a un'aggregazione dei recettori Fc; questa innesca l'attivazione del mastocito che si traduce nell'esocitosi dei granuli (degranolazione) e nella liberazione del loro contenuto nel contesto dell'ECM. I mastociti possono essere attivati anche tramite un meccanismo indipendente dalle IgE durante l'attivazione delle proteine del complemento.

Sulla base delle caratteristiche morfologiche e biochimiche sono stati identificati nell'essere umano due tipi di mastociti. La maggior parte di quelli del tessuto connettivo localizzato nella cute e nella sottomucosa della parete intestinale, nella mammella e nei linfonodi ascellari contiene granuli citoplasmatici che presentano una struttura interna reticolare; in tali granuli sono presenti triptasi e chimasi. Questi mastociti vengono denominati **mastociti MC_{TC}** o **mastociti del tessuto connettivo**. Di contro, i mastociti situati a livello polmonare e nella mucosa intestinale presentano dei granuli multilamellari, producono solo triptasi e sono denominati **mastociti MC_T** o **mastociti della mucosa**. Nella mucosa nasale sono presenti concentrazioni pressoché equivalenti dei due tipi di mastociti descritti.

I mastociti sono particolarmente numerosi nel tessuto connettivo della cute e delle membrane mucose, ma sono assenti nel cervello e nel midollo spinale

I **mastociti del tessuto connettivo** (**mastociti MC_{TC}**) sono distribuiti principalmente nel tessuto connettivo della cute in vicinanza dei piccoli vasi sanguigni, dei follicoli piliferi e delle ghiandole sebacee e sudoripare. I mastociti sono anche presenti nelle capsule degli organi e nel tessuto connettivo che circonda i vasi sanguigni degli organi interni. Una notevole eccezione è rappresentata dal sistema nervoso centrale. ► Sebbene le **meningi** (guaine di tessuto connettivo che circondano il cervello e il midollo spinale) contengano mastociti, essi sono assenti nel tessuto connettivo che circonda i piccoli vasi sanguigni all'interno del cervello e del midollo spinale. L'assenza dei mastociti protegge queste aree dall'effetto potenzialmente dirompente dell'edema provocato dalle reazioni allergiche. ◀ I mastociti sono numerosi nel timo e sono presenti in minor numero negli altri organi linfatici; sono assenti nella milza.

La maggior parte dei prodotti di secrezione dei mastociti (mediatori dell'infiammazione) è conservata nei granuli e viene rilasciata nel momento in cui si verifica l'attivazione dei mastociti

I mastociti contengono granuli intensamente basofili in cui sono immagazzinate sostanze chimiche note come **mediatori dell'infiammazione**. I mediatori sono prodotti dai mastociti e si dividono in due categorie: **mediatori preformati**, contenuti nei granuli e liberati in seguito all'attivazione cellulare, e **mediatori sintetizzati de novo** (essenzialmente lipidi e citochine), che sono spesso assenti nella cellula a riposo, ma prodotti e secreti nei mastociti attivati.

I **mediatori preformati** riscontrabili nei granuli dei mastociti sono qui di seguito elencati.

- L'**istamina** è un'ammina biogena che aumenta la permeabilità dei piccoli vasi sanguigni, provocando l'edema dei tessuti circostanti e una reazione cutanea rappresentata da una sensazione di prurito. ► Inoltre essa fa aumentare la produzione di muco nell'albero bronchiale e stimola la contrazione della muscolatura liscia nelle vie aeree polmonari. Gli effetti dell'istamina possono essere bloccati dagli **agenti antistaminici**. Questi inibitori competitivi hanno una struttura simile a quella dell'istamina e si legano ai recettori dell'istamina senza determinare gli effetti di questo mediatore. ◀
- L'**eparina** è un GAG contenente gruppi solfato ad attività anti-coagulante. Essa è contenuta esclusivamente nei granuli dei mastociti e dei basofili. Quando l'eparina si unisce all'antitrombina

CARTELLA 6.4

CONSIDERAZIONI FUNZIONALI

Sistema dei fagociti mononucleati

La classificazione originariamente proposta di macrofagi, monociti e loro precursori nel **sistema dei fagociti mononucleati** (*mononuclear phagocyte system*, **MPS**) si basava sulle comuni caratteristiche di morfologia, funzione, origine e cinetica cellulare. Studi recenti mettono in discussione il classico concetto di MPS secondo cui tutti i macrofagi sono derivati dai monociti e propongono che i macrofagi residenti siano invece mantenuti interamente mediante auto-rinnovamento.

Le cellule dell'MPS costituiscono una rete di cellule fagocitarie principalmente coinvolte nella fagocitosi e nell'elaborazione e presentazione dell'antigene. Le cellule dell'MPS includono monociti, macrofagi e cellule dendritiche e sono classificate a seconda delle loro caratteristiche fisiche e funzionali. I **monociti** sono cellule circolanti che possono facilmente viaggiare dal sangue nel compartimento tissutale dove si differenziano in macrofagi. Diretti da molecole di segnalazione, i **macrofagi** migrano all'interno dei tessuti bersaglio verso un punto di destinazione, dove reagiscono con sostanze estranee, agenti patogeni e microrganismi per avviare una risposta immunitaria. Secernono anche chemochine e citochine ed esprimono vari recettori, come i recettori che riconoscono profili molecolari (*pattern recognition receptors*, PRR), i recettori per il complemento e i recettori per i frammenti Fc delle immunoglobuline (Ig). Le **cellule dendritiche** sono cellule che presentano l'antigene con funzioni fagocitarie nella risposta immunitaria adattativa. Come accennato in precedenza, la classificazione originale era stata costruita presumendo che tutti i macrofagi derivassero da monociti originati da cellule staminali emopoietiche del midollo osseo. È ormai accettato che le cellule dell'MPS sono generate da due distinte popolazioni di cellule progenitrici in ondate separate durante l'emopoiesi. La prima popolazione deriva dalle **cellule progenitrici eritromieloidi** originate dal **sacco vitellino** (ondata emopoietica precoce extraembrionale). Questi macrofagi embrionali si osservano per la prima volta a 3–4 settimane di gestazione e si sviluppano indipendentemente dai monociti del sangue. Migrano verso i tessuti e gli organi in via di sviluppo e

diventano **macrofagi residenti**. La seconda popolazione proviene da **cellule staminali emopoietiche del midollo osseo** (ondata emopoietica definitiva) e costituisce i **macrofagi derivati da monociti**. I monociti compaiono per la prima volta in circolazione molto più tardi nello sviluppo, circa alla 17^a settimana di gestazione. Pertanto, è importante capire che le cellule dell'MPS rappresentano un tipo misto di popolazione cellulare con diverse origini embriologiche. Entrambe le popolazioni di macrofagi sono cellule che presentano l'antigene; tuttavia, mostrano fenotipi diversi e funzionalità divergenti. I macrofagi residenti derivati dal sacco vitellino sono autosufficienti e rappresentano una popolazione fagocitaria residente auto-rinnovante nei tessuti, mentre i macrofagi derivati dai monociti vengono reintegrati da un afflusso di monociti circolanti.

I macrofagi residenti si adattano anche a ciascun ambiente tissutale per svolgere funzioni specifiche. Per esempio, le **cellule della microglia** sono piccole cellule stellate situate principalmente lungo i capillari del sistema nervoso centrale che funzionano come cellule fagocitarie. Derivano da cellule progenitrici eritromieloidi nel sacco vitellino e migrano e si differenziano nel sistema nervoso centrale durante le fasi dello sviluppo embrionale e perinatale. Allo stesso modo, anche i macrofagi del fegato (**cellule di Kupffer**), dei polmoni (**macrofagi alveolari**) e della pelle (**cellule di Langerhans**) sono derivati dal sacco vitellino; l'acquisizione di fenotipi di macrofagi specifici dei tessuti è correlata allo sviluppo e alla maturazione degli organi in cui risiedono. Le cellule della microglia nel cervello e le cellule di Langerhans nella pelle non possono essere reintegrate dai monociti derivati dal midollo osseo.

Anche gli **osteoclasti** derivati dalla fusione delle cellule progenitrici dei granulociti/macrofagi (*granulocyte/macrophage progenitor cells*, GMP) sono inclusi nell'MPS. Inoltre, è stato dimostrato che i fibroblasti dello strato sottoepiteliale della lamina propria dell'intestino e dell'endometrio uterino si differenziano in cellule con caratteristiche morfologiche, enzimatiche e funzionali tipiche dei macrofagi residenti del tessuto connettivo. Le varie cellule dell'MPS sono elencate nella tabella seguente.

Cellule del sistema dei fagociti mononucleati

Cellule	Sede
Monociti e loro precursori nel midollo osseo: monoblasti e promonociti	Sangue e midollo osseo
Macrofagi residenti	Tessuto connettivo, milza, linfonodi, midollo osseo, tessuto adiposo e timo
Cellule dendritiche	Linfonodi, milza
Macrofagi sinusoidali stellati (cellule di Kupffer)	Fegato
Macrofagi alveolari	Polmoni
Cellule mesangiali	Rene
Macrofagi placentari (cellule di Hofbauer)	Placenta
Macrofagi pleurici e peritoneali	Cavità sierose
Microglia	Sistema nervoso centrale
Cellule di Langerhans	Epidermide della pelle, mucosa orale, prepuzio, epitelio dell'apparato genitale femminile
Macrofagi intestinali	Tratto gastrointestinale: sottomucosa e lamina propria
Macrofagi peritubulari e interstiziali	Testicolo
Osteoclasti (originati da cellule progenitrici emopoietiche)	Osso
Macrofagi derivati da fibroblasti (originati da cellule mesenchimali)	Lamina propria dell'intestino, endometrio uterino
Cellule giganti plurinucleate (per esempio, cellule giganti da corpo estraneo, cellule giganti di Langhans; originano dalla fusione di diversi macrofagi)	Granulomi patologici: granuloma da sutura, tubercolosi

CARTELLA 12.3**CORRELAZIONI CLINICHE****Gliosi reattiva: la formazione di cicatrici nel sistema nervoso centrale**

Quando una regione del SNC viene danneggiata, gli astrociti situati vicino alla lesione si attivano. Essi si dividono e vanno incontro a una forte ipertrofia con un visibile aumento del numero dei loro prolungamenti citoplasmatici. Con il tempo, i prolungamenti si riempiono di **filamenti intermedi di tipo GFAP** densamente impaccati. Successivamente si forma tessuto cicatriziale. Questo processo è chiamato **gliosi reattiva**, mentre la cicatrice permanente corrispondente è più spesso chiamata **placca**. La gliosi reattiva varia molto per durata, grado di ipertrofia e tempistica relativamente all'espressione di colorabilità immunostochimica per GFAP. Sono stati proposti diversi meccanismi biologici per l'induzione e il mantenimento della gliosi reattiva. Il tipo di cellula gliale che risponde durante la gliosi reattiva dipende dalla struttu-

ra dell'encefalo che è stata danneggiata. Inoltre, quasi immediatamente dopo ogni tipo di danno al SNC si osserva l'attivazione della popolazione delle cellule microgliali. Queste cellule microgliali reattive migrano verso il sito danneggiato e dimostrano una marcata attività fagocitaria. Tuttavia la loro attività fagocitaria e la loro capacità di rimuovere i frammenti di mielina sono decisamente inferiori a quelle dei macrofagi derivati dai monociti. La gliosi è un aspetto preminente di parecchie malattie del SNC, tra cui ictus, danno neurotossico, malattie genetiche, demielinizzazione infiammatoria e malattie neurodegenerative quale la sclerosi multipla. Parecchi aspetti della ricerca sulla rigenerazione del SNC sono focalizzati sulla prevenzione o sull'inibizione della formazione della cicatrice gliale.

e può comportare la morte del corpo cellulare. Quando si taglia una fibra motoria, il muscolo innervato da tale fibra va incontro ad atrofia (**Figura 12.37c**).

La segnalazione retrograda al corpo cellulare da parte di un nervo danneggiato provoca un cambiamento dell'espressione genica che dà inizio alla riorganizzazione del citoplasma perinucleare

Il danno dell'assone inizia anche una segnalazione retrograda al corpo della cellula nervosa, portando a un aumento dell'espressione di un gene chiamato **c-jun**. Il fattore di trascrizione c-jun è coinvolto sia in stadi precoci sia in stadi tardivi della rigenerazione del nervo. La riorganizzazione del citoplasma perinucleare e degli organuli inizia entro pochi giorni. Il corpo cellulare dell'as-

sone danneggiato si rigonfia, il suo nucleo si sposta in periferia. Inizialmente i corpi di Nissl scompaiono dal centro del neurone e si spostano anch'essi verso la periferia del neurone in un processo chiamato **cromatolisi**. Questa viene osservata entro 1 o 2 giorni dal danno e raggiunge un picco intorno alle 2 settimane (Figura 12.37b). Le modifiche del corpo cellulare sono proporzionali alla quantità di assoplasma perso in seguito al danno; una perdita estensiva di assoplasma può portare alla morte della cellula.

► Prima dello sviluppo delle moderne tecniche basate su traccianti colorati o radioisotopi, la degenerazione Walleriana e la cromatolisi venivano sfruttate come mezzi di ricerca. Questi sistemi hanno permesso ai ricercatori di tracciare la destinazione e il destino degli assoni, nonché la localizzazione dei corpi cellulari di nervi danneggiati sperimentalmente. ◀

CARTELLA 12.4**CORRELAZIONI CLINICHE****Disturbi cognitivi in seguito a infezioni da COVID-19**

La pandemia di **COVID-19** (*coronavirus disease 2019*) causata dal coronavirus 2 della sindrome respiratoria acuta grave (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2) ha provocato oltre 550 milioni di casi documentati in tutto il mondo e 6,3 milioni di decessi (dati di metà 2022). Gli individui con COVID-19 manifestano sintomi che vanno da lievi problemi respiratori a gravi malattie multiorgano. Studi recenti indicano che, sia negli esseri umani sia nei modelli animali, anche una lieve infezione da COVID può provocare **risposte neuroinfiammatorie** dannose, caratterizzate da un aumento di citochine e chemochine neurotossiche come IFN γ , IL6, TNF α , CXCL10, CCL7, CCL2, CCL11, GM-CSF, BAFF e altre che tipicamente reagiscono contro le **cellule microgliali della sostanza bianca**. In un modello murino di lieve infezione respiratoria da COVID-19, sono stati osservati cambiamenti dell'ippocampo che includevano un numero ridotto di oligodendrociti con conseguente perdita di mielina. Questi cambiamenti erano accompagnati da elevati livelli di chemochine del fluido cerebrospinale, tra cui **CCL11** (nota anche come *proteina chemiotattica eosinofila* o *eotassina-1*), che è associata ai disturbi cognitivi osservati nell'invecchiamento. Allo stesso modo, gli individui che si sono ripresi da COVID-19 mostrano sintomi neurologici persistenti simili al **disturbo cognitivo correlato**

alla terapia del cancro (*cancer therapy-related cognitive impairment*, **CRCI**). Alcuni farmaci utilizzati nel trattamento chemioterapico (come il metotrexato) attivano una sottopopolazione distinta di microglia che risiede nella sostanza bianca. La microglia attivata (reattiva) compromette il continuo differenziamento degli oligodendrociti che formano la mielina (perdita di mielina), inibisce la formazione di nuovi neuroni (neurogenesi) nell'ippocampo e causa l'aumento di CCL11.

I disturbi cognitivi sperimentati dagli individui con sindrome CRCI sono spesso indicati come **nebbia mentale da chemioterapia**. Studi recenti indicano che i sopravvissuti alla malattia COVID-19 manifestano sintomi neurologici simili chiamati **nebbia mentale da COVID**. I deficit cognitivi includono **disturbi dell'attenzione, diminuzione della concentrazione, rallentamento della velocità di elaborazione delle informazioni, problemi di memoria** e altri disturbi della funzione esecutiva. Di conseguenza, le persone che si sono riprese dalla malattia COVID-19 possono manifestare un aumento di **ansia, depressione, disturbi del sonno e affaticamento**. Questi sintomi di deficit cognitivo in seguito a infezioni da COVID-19 rappresentano una grave crisi di salute pubblica e possono impedire il ritorno al precedente livello di attività professionale.

Rigenerazione

Nel SNP le cellule di Schwann riparatrici si dividono sviluppando delle bande cellulari che attraversano la cicatrice e orientano la crescita di nuovi prolungamenti della cellula nervosa

Come menzionato precedentemente, nel sito del danno le cellule sono riprogrammate per generare specifiche cellule di Schwann riparatrici che favoriscono la riparazione del tessuto. La divisione delle cellule di Schwann riparatrici dedifferenziate è il primo evento della rigenerazione di un nervo periferico tagliato o compresso. Inizialmente queste cellule si dispongono in una serie di cilindri chiamati **tubi endoneurali**. La rimozione della mielina e dei frammenti degli assoni all'interno dei tubi ne causano il successivo collassamento. Le cellule di Schwann riparatrici in proliferazione si organizzano in bande di cellule che assomigliano a colonne longitudinali, che sono chiamate **bande di Büngner** (Figura 12.39). Queste bande guidano la crescita dei nuovi prolungamenti (**neuriti** o **gemmazioni**) dell'assone in via di rigenerazione. Una volta che le bande sono sistemate nella giusta posizione, un gran numero di gemmazioni comincia a crescere dal moncone prossimale (Figura 12.37c). Un **cono di crescita** si sviluppa nella porzione distale di ogni gemmazione, costituito da filopodi ricchi di filamenti di actina. Le punte dei filopodi stabiliscono la direzione per l'avanzamento del cono di crescita. Essi interagiscono preferenzialmente con proteine della matrice extracellulare, come fibronectina e laminina, che si trovano nella lamina esterna della cellula di Schwann riparatrice.

Così, se una gemmazione si associa con una banda di Büngner, si rigenera tra gli strati della lamina esterna della cellula di Schwann riparatrice. Questa gemmazione crescerà lungo la banda a una velocità di circa 3 mm al giorno. Sebbene parecchie delle nuove gemmazioni non stabiliscano un contatto con le ban-

de cellulari e degenerino, il loro alto numero aumenta la probabilità di ristabilire delle connessioni sensitive e motorie. Dopo aver attraversato il sito danneggiato, le gemmazioni entrano all'interno delle bande cellulari sopravvissute nel moncone distale. Queste bande guidano poi i neuriti alla loro destinazione e forniscono un microambiente adatto a continuare la loro crescita (Figura 12.37d). La rigenerazione dell'assone porta al ridifferenziamento delle cellule di Schwann, che avviene in direzione prossimodistale. Le cellule di Schwann che si ridifferenziano aumentano l'espressione dei geni che codificano per proteine specifiche della mielina e diminuiscono l'espressione di *c-jun*, che è fondamentale per la riprogrammazione delle cellule di Schwann mielinizzanti e di Schwann-Remak non mielinizzanti in cellule riparatrici dopo una lesione.

Se si ristabilisce il contatto fisico tra il motoneurone e il suo muscolo, in genere si ristabilisce la funzione

Tecniche di microchirurgia che ristabiliscono rapidamente un'intima apposizione delle estremità di un nervo e di un vaso tagliato hanno reso un procedimento comune il riattacco di arti e di dita, con conseguente ristabilizzazione della funzione. ► Se le gemmazioni assoniche non ristabiliscono il contatto tramite il ponte costituito dalle cellule di Schwann, allora le gemmazioni crescono in modo disorganizzato, con il risultato di una massa di prolungamenti assonici ingarbugliati conosciuta come **neuroma traumatico** o **neuroma da amputazione**.

Dal punto di vista clinico, il neuroma traumatico generalmente appare come un nodulo che si muove liberamente nel sito del danno del nervo ed è caratterizzato da dolore, soprattutto in seguito a palpazione. Il neuroma traumatico di un motoneurone danneggiato impedisce la ri-innervazione del muscolo da questo innervato. ◀

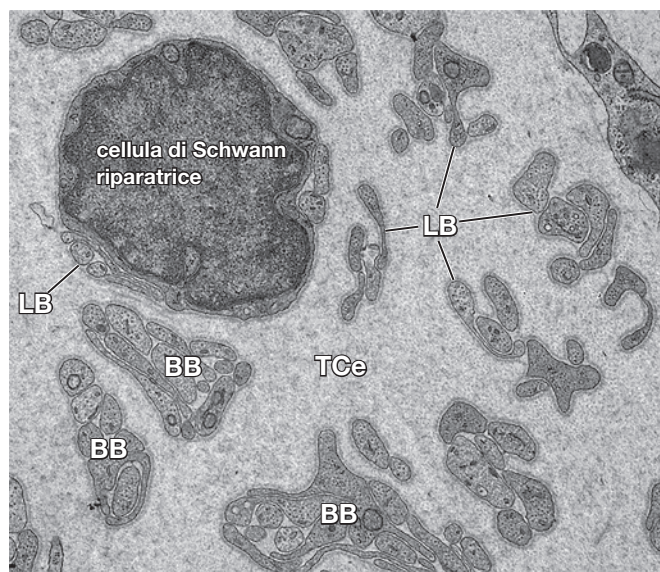


Figura 12.39 Fotografia al microscopio elettronico di un moncone distale di nervo in rigenerazione. Questa immagine mostra una sezione trasversale del moncone distale del nervo tibiale murino quattro settimane dopo una recisione. Una cellula di Schwann riparatrice con un grande nucleo e un bordo sottile di citoplasma è racchiusa dalla lamina basale (esterna) (LB). Diverse sezioni trasversali delle bande di Büngner (BB) sono incorporate nel tessuto connettivo endoneurale (TCe). Contengono parti allungate di cellule di Schwann riparatrici e i loro prolungamenti paralleli. Si noti che anche ogni banda, con i suoi componenti, è circondata dalla lamina basale. La cellula nell'angolo superiore destro è una cellula del tessuto connettivo (mancanza di lamina basale) e può rappresentare parte di un fibroblasto o di un macrofago. 65 000x. (Per gentile concessione del Dr. Kristjan R. Jessen, University College London, Londra, UK).

ABC di Istologia

GENERALITÀ SUL SISTEMA NERVOSO

- Il **sistema nervoso** permette all'organismo di rispondere ai cambiamenti dell'ambiente esterno e di controllare funzioni di organi e sistemi interni.
- Anatomicamente, il sistema nervoso è suddiviso nel **sistema nervoso centrale (SNC)**; encefalo e midollo spinale) e nel **sistema nervoso periferico (SNP)**; nervi periferici e cranici e gangli).
- Funzionalmente, il sistema nervoso è suddiviso nel **sistema nervoso somatico (SNS)**; sotto controllo cosciente e volontario)

e nel **sistema nervoso autonomo (SNA)**; sotto controllo involontario).

- Il SNA è ulteriormente suddiviso nelle **divisioni simpatica, parasimpatica ed enterica**. La divisione enterica è preposta al canale alimentare e controlla la funzione di organi interni innervando le cellule muscolari lisce, le cellule muscolari cardiache e l'epitelio ghiandolare.

NEURONI

- Il **tessuto nervoso** è costituito da due principali tipi di cellule: i **neuroni** (cellule specializzate che conducono gli impulsi) e le **cellule di sostegno** (cellule che non conducono, in stretta vicinanza alle cellule nervose e ai loro prolungamenti).
- Il **neurone** è l'unità strutturale e funzionale del sistema nervoso.
- I neuroni non si dividono; tuttavia, in alcune zone dell'encefalo, **cellule staminali neuronali** possono dividersi e differenziarsi in nuovi neuroni.
- I neuroni sono raggruppati in tre categorie: **neuroni sensitivi** (trasportano gli impulsi dai recettori al SNC), **neuroni motori** o **motoneuroni** (trasportano gli impulsi dal SNC o dai gangli alle cellule effettrici) e **interneuroni** (mettono in comunicazione i neuroni sensitivi e quelli motori).
- Ogni neurone è costituito da un **corpo cellulare** o **pericarion** (contiene il nucleo, i corpi di Nissl e altri organuli), un **assone** (generalmente il prolungamento più lungo del corpo cellulare) e

parecchi **dendriti** (prolungamenti più corti che trasmettono l'impulso verso il corpo cellulare).

- I neuroni comunicano con altri neuroni e con le cellule effettrici tramite giunzioni specializzate chiamate **sinapsi**.
- Il tipo di sinapsi più comune è la **sinapsi chimica**, composta da un elemento presinaptico contenente vescicole piene di neurotrasmettitore, da una fessura sinaptica in cui le vescicole presinaptiche rilasciano il neurotrasmettitore e da una membrana postsinaptica che contiene recettori a cui si lega il neurotrasmettitore.
- Le **sinapsi elettriche** sono meno comuni e sono rappresentate da **giunzioni comunicanti**.
- La natura chimica del **neurotrasmettitore** determina il tipo di **risposta**, che può essere **eccitatoria** (per esempio acetilcolina, glutammina) o **inibitoria** (per esempio GABA, glicina) da parte della membrana postsinaptica.

CELLULE DI SOSTEGNO DEL SISTEMA NERVOSO: LA NEUROGLIA

- La **neuroglia periferica** comprende le cellule di Schwann e le cellule satelliti.
- Nei **nervi mielinici** le **cellule di Schwann** producono la **guaina mielinica**, costituita da strati compatti della loro membrana cellulare che si avvolge concentricamente intorno al prolungamento della cellula nervosa.
- La giunzione tra due cellule di Schwann adiacenti è chiamata **nodo di Ranvier** ed è il sito dove l'impulso elettrico viene rigenerato per la propagazione ad alta velocità lungo l'assone.

- Nei **nervi amielinici** i prolungamenti della cellula nervosa sono rivestiti dal citoplasma delle cellule di **Schwann-Remak**.
- Le **cellule satelliti** mantengono un microambiente controllato intorno ai corpi delle cellule nervose dei gangli del SNP.
- Ci sono quattro tipi di **neuroglia centrale**: gli **astrociti** (forniscono sostegno fisico e metabolico ai neuroni del SNC), gli **oligodendrociti** (producono e mantengono la guaina mielinica del SNC), la **microglia** (ha attività fagocitaria e media le reazioni neuroimmunologiche) e le **cellule ependimali** (formano il rivestimento interno simil-epiteliale dei ventricoli dell'encefalo e del canale midollare).

ORIGINE DELLE CELLULE DEL TESSUTO NERVOSO

- I neuroni del SNC e la glia centrale (a eccezione delle cellule della microglia) derivano dalle cellule neuroectodermiche del **tubo neurale**. Le cellule della microglia rappresentano la popola-

zione di macrofagi residenti derivati da cellule progenitrici eritromieloidi nel **sacco vitellino**.

- Le cellule dei gangli del SNP e la glia periferica derivano dalla **cresta neurale**.

ORGANIZZAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO PERIFERICO

■ Il SNP è costituito dai **nervi periferici** con terminali nervosi specializzati (sinapsi) e dai **gangli** che contengono i corpi delle cellule nervose.

■ I **corpi cellulari dei neuroni motori** del SNP si trovano nel SNC e i **corpi cellulari dei neuroni sensitivi** sono localizzati nei gangli delle radici dorsali.

■ Le singole fibre nervose sono tenute insieme da tessuto connettivo organizzato in **endonervio** (circonda ogni singola fibra nervosa ed è associato alle cellule di Schwann), **perinervio** (circonda ogni fascicolo nervoso) ed **epinervio** (circonda un nervo periferico e riempie gli spazi tra i fascicoli nervosi).

■ Le **cellule del perinervio** sono connesse da giunzioni strette e contribuiscono a formare la **barriera ematonervosa**.

ORGANIZZAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

■ Il **SNA** controlla e regola l'ambiente interno dell'organismo. Esso è organizzato in una catena di due neuroni (**neuroni presinaptici** e **postsinaptici**) che portano gli impulsi dal SNC agli effettori viscerali.

■ Il SNA è suddiviso nelle divisioni **simpatica**, **parasimpatica** ed **enterica**.

■ I **neuroni presinaptici della divisione simpatica** sono localizzati nella porzione toracolombare del midollo spinale, mentre i **neuroni presinaptici della divisione parasimpatica** sono localizzati nel tronco encefalico e nel midollo spinale sacrale.

■ La **divisione enterica** del SNA è costituita da gangli e dai loro prolungamenti che innervano il canale alimentare.

ORGANIZZAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

■ Il SNC è costituito dall'**encefalo** e dal **midollo spinale**. Esso è protetto dalla scatola cranica e dalle vertebre ed è circondato da tre membrane di tessuto connettivo chiamate **meningi** (**dura madre**, **aracnoide** e **pia madre**).

■ Il **fluido cerebrospinale (FCS)** prodotto dai plessi corioidei nei ventricoli encefalici occupa lo **spazio subaracnoideo**, localizzato tra l'aracnoide e la pia madre. Il FCS circonda e protegge il SNC all'interno della cavità cranica e della colonna vertebrale.

■ Nell'encefalo la **sostanza grigia** forma lo strato esterno della corteccia cerebrale, mentre la **sostanza bianca** forma la parte in-

terna che è composta da assoni, cellule gliali associate e vasi sanguigni.

■ Nel **midollo spinale** la sostanza grigia costituisce una porzione più interna a forma di farfalla, mentre la sostanza bianca occupa la periferia.

■ La **corteccia cerebrale** contiene corpi delle cellule nervose, assoni, dendriti e cellule della glia centrale.

■ La **barriera ematoencefalica** protegge il SNC dai livelli fluttuanti di elettroliti, ormoni e metaboliti tissutali che circolano nel sangue.

RISPOSTA DEI NEURONI AL DANNO

■ Gli assoni del SNP che hanno subito un danno generalmente si rigenerano, mentre gli assoni del SNC danneggiati non sono in grado di rigenerarsi. Questa differenza è dovuta all'incapacità degli oligodendrociti e delle cellule della microglia a fagocitare efficacemente i frammenti di mielina.

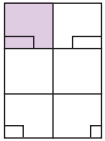
■ Nel SNP il danno neuronale inizialmente induce la completa degenerazione dell'assone in posizione distale rispetto al sito danneggiato (**degenerazione Walleriana**).

■ La **degenerazione traumatica** avviene nella porzione prossimale del nervo danneggiato ed è seguita dalla **rigenerazione neurale**, in cui le cellule di Schwann riparatrici si dividono e sviluppano delle bande cellulari che guidano le gemmazioni degli assoni in crescita verso il sito effettore.

TAVOLA 1 Epiteli squamosi ed epiteli cubici semplici

L'**epitelio** è formato da diversi tipi cellulari, ciascuno dei quali possiede caratteristiche funzionali specifiche. Le cellule che formano i vari epiteli sono disposte in stretta vicinanza le une alle altre e sono generalmente localizzate sulle superfici libere del corpo. Tali superfici includono l'esterno dell'organismo, la superficie esterna di molti organi interni e il rivestimento di cavità corporee, strutture tubulari e dotti.

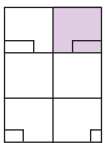
L'epitelio viene classificato sulla base della forma e della disposizione delle cellule che contiene. Se le cellule formano un unico strato, costituiscono un **epitelio semplice**. Se invece sono presenti in più strati, formano un **epitelio stratificato**. Viene usato l'aggettivo **squamoso, piatto o pavimentoso** se l'epitelio è formato da cellule che risultano essere più larghe che alte; **cubico** se l'altezza e la larghezza sono approssimativamente le stesse; **colonnare** o **cilindrico** se le cellule sono più alte che larghe.



Epitelio squamoso (piatto o pavimentoso) semplice, mesovario, essere umano; EE, 350x; inserto, 875x

Questa microfotografia mostra l'epitelio di superficie del mesovario, ricoperto dal **mesotelio**, denominazione data all'**epitelio squamoso semplice** che riveste le cavità interne del corpo.

Le **cellule mesoteliali (CM)** si riconoscono, a questo basso ingrandimento, dai loro nuclei. Al di sotto delle cellule mesoteliali si collocano un sottile strato di **tessuto connettivo (TC)** e delle **cellule adipose (A)**. L'*inserto* contiene un ingrandimento dei **nuclei (N)** delle cellule mesoteliali.

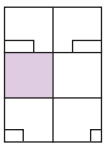


Epitelio squamoso (piatto o pavimentoso) semplice, mesentero, ratto; impregnazione argentea, 350x; inserto 700x

Questa immagine rappresenta un ingrandimento intermedio di un campione di mesentero montato a tutto spessore. Il mesentero è stato posizionato sul vetrino e preparato per l'osservazione al microscopio, mettendone a fuoco la superficie. Utilizzando questa

metodica i confini delle **cellule mesoteliali** di superficie sono segnati da linee nere determinate dalla precipitazione dell'argento. Si noti che le cellule sono strettamente giustapposte l'una all'altra e che hanno una forma poligonale.

L'*inserto* rivela alcune cellule mesoteliali, ciascuna delle quali mostra un **nucleo (N)** che ha un profilo rotondo od ovale. I nuclei, a causa della forma piatta delle cellule mesoteliali, appaiono a forma di disco, piuttosto che sferici.

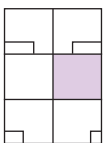


Epitelio squamoso (piatto o pavimentoso) semplice, rene, essere umano; EE, 350x

Questa microfotografia si riferisce a un corpuscolo renale. La parete del corpuscolo, nota come **strato parietale della capsula di Bowman**, è una struttura sferica formata da un **epitelio squamoso semplice (ESS)**. L'interno del corpuscolo contiene un gomitolo di capillari attraverso il quale si effettua la filtrazione del

sangue verso lo **spazio urinifero (SU)** e quindi verso il **tubulo convoluto o contorto prossimale (TCP)**. I nuclei (**N**) delle **cellule piatte** che formano lo strato parietale della capsula di Bowman sono ovoidali e sembrano protrudere leggermente nello spazio urinifero.

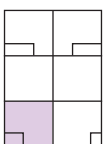
La superficie libera di questo epitelio squamoso semplice è rivolta verso tale spazio, mentre la porzione basale delle cellule si adagia su di uno strato di **tessuto connettivo (TC)**.



Epitelio cubico semplice, pancreas, essere umano; EE, 700x

Questa immagine mostra due **dotti pancreatici (DP)** rivestiti da un **epitelio cubico semplice**. I **nuclei (N)** delle cellule duttali tendono a essere sferici, una caratteristica che appare

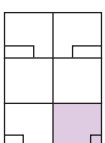
in accordo con la forma cubica delle cellule. La superficie libera delle cellule epiteliali è rivolta verso il lume del dotto e quella basale si appoggia su uno strato di **tessuto connettivo (TC)**. Un esame attento della superficie libera delle cellule epiteliali rivela la presenza di alcune **barre terminali (BT)** situate tra le cellule adiacenti.



Epitelio cubico semplice, polmone, essere umano; EE, 175x; inserto, 525x

Questa microfotografia mostra l'epitelio dei bronchioli più piccoli del polmone. L'**epitelio cubico semplice** è formato da **cellule cubiche (CC)**.

L'*inserto* mostra un ingrandimento maggiore delle cellule cubiche (**CC**) dai nuclei sferici. Le cellule sono piccole e possiedono uno scarso citoplasma, pertanto i nuclei appaiono ravvicinati. La superficie libera delle cellule è rivolta verso il lume della **via aerea (VA)**, mentre la superficie basale riposa sulla membrana basale e sul sottostante **tessuto connettivo (TC)**.



Epitelio cubico semplice, fegato, essere umano; EE, 450x; inserto, 950x

Questa microfotografia mostra **travate epatocitarie (E)** componenti il parenchima epatico. Le travate cellulari formate da un **epitelio cubico semplice** risultano separate le

une dalle altre dai **sinusoidi (S)**. L'*inserto* mostra un ingrandimento maggiore di una cellula epatica che mette in luce un aspetto insolito della superficie cellulare, in quanto in alcune cellule a tale livello sono presenti dei solchi. Laddove il solco sulla superficie di una cellula va a corrispondere con il solco della cellula adiacente, si delinea un minuscolo canale, il **canalicolo (C)**, dove viene secreta la bile.

A, cellule adipose
BT, barra terminale
C, canalicolo
CC, cellule cubiche
CM, cellule mesoteliali

DP, dotti pancreatici
E, travate epatocitarie
ESS, epitelio squamoso semplice
N, nuclei
S, sinusoidi

SU, spazio urinifero
TC, tessuto connettivo
TCP, tubulo convoluto prossimale
VA, vie aeree

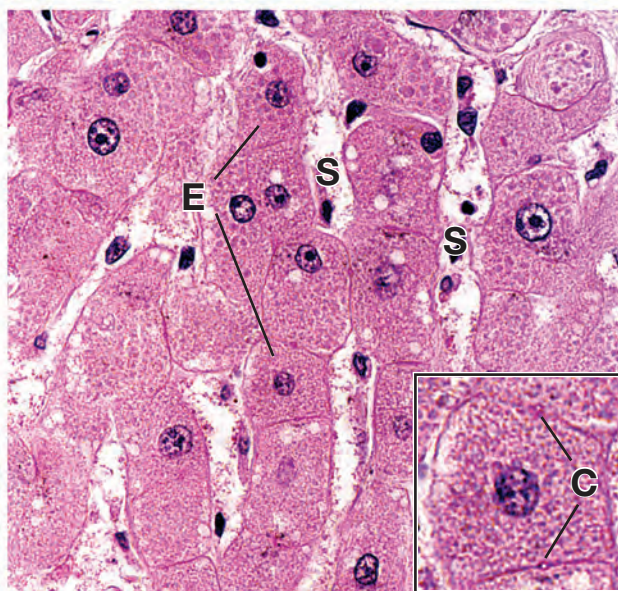
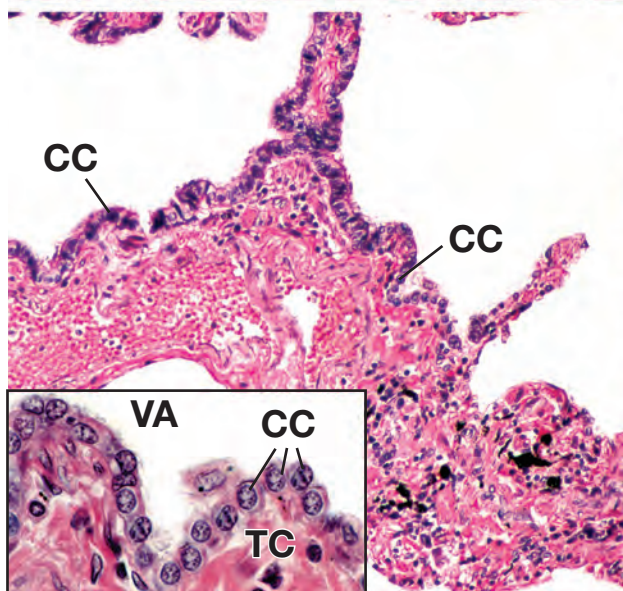
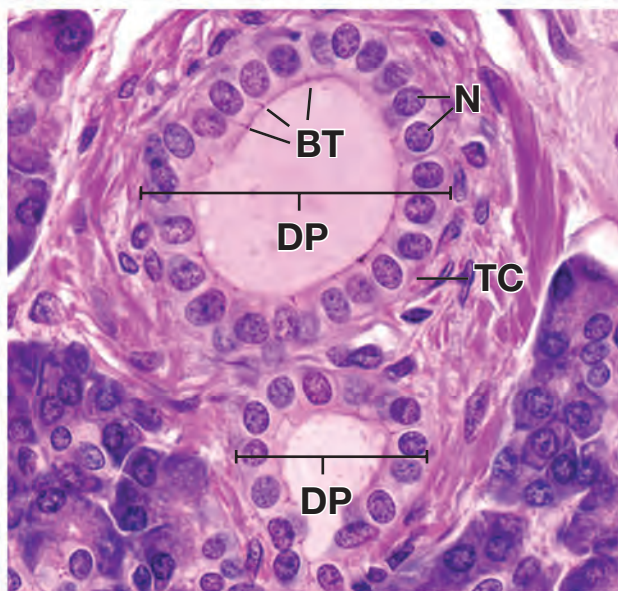
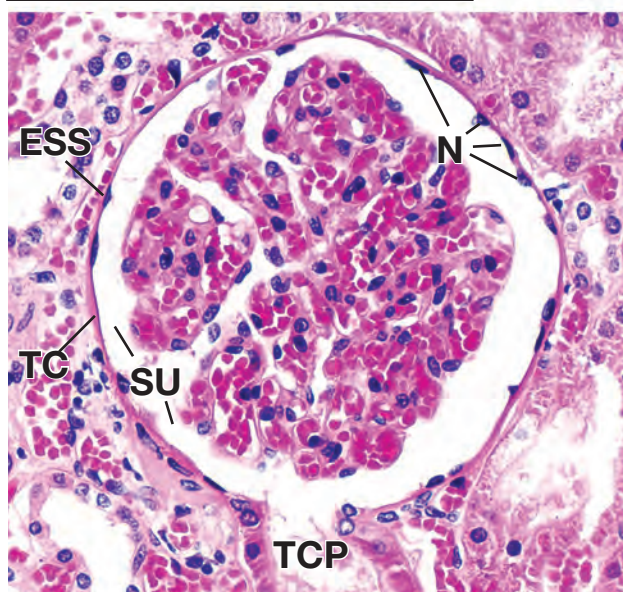
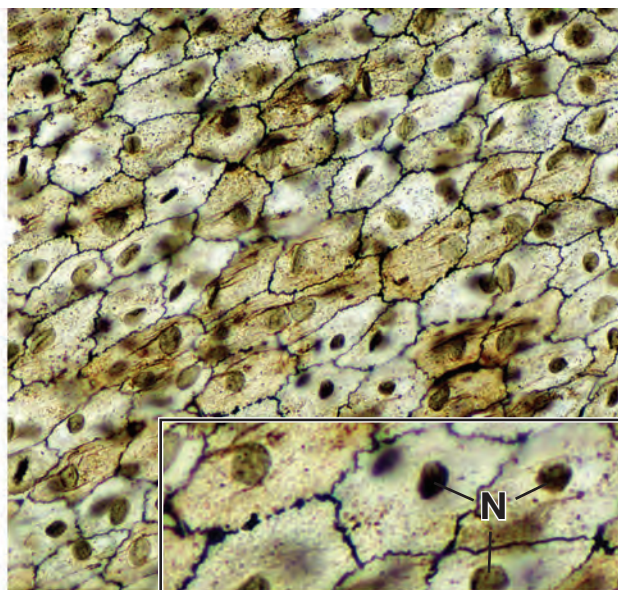
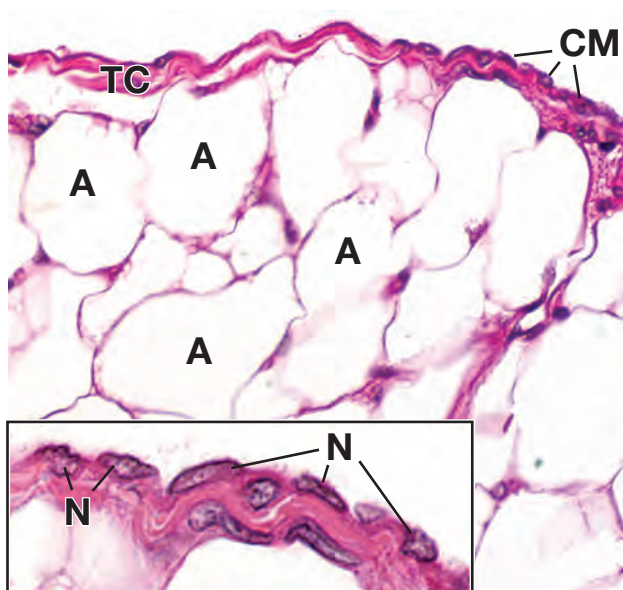
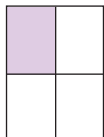


TAVOLA 94 Corpo luteo

Dopo che l'ocito, circondato dalle cellule che gli sono immediatamente vicine (e cioè le cellule della corona radiata, appartenenti al cumulo ooforo), viene estruso dal follicolo ovarico (ovulazione), le cellule del follicolo che rimangono (cellule della granulosa) e le cellule adiacenti della teca interna si differenziano in una nuova unità funzionale, il **corpo luteo**.

Le cellule del corpo luteo, cellule luteiniche, aumentano rapidamente di volume e si riempiono di goccioline lipidiche. Nel tessuto a fresco il loro aspetto giallastro è dovuto a un pigmento, solubile nei lipidi, presente nel citoplasma, il lipocromo. La microscopia elettronica dimostra che le cellule luteiniche hanno caratteristiche tipiche delle cellule che producono ormoni steroidei, in particolare abbondante REL e mitocondri con creste tubulari. Si distinguono due tipi di cellule luteiniche: le **cellule luteiniche della granulosa** (grandi cellule luteiniche), voluminose e localizzate centralmente, e le **cellule luteiniche della teca** (piccole cellule luteiniche), derivate dalla teca interna. Una ricca rete vascolare si forma nel corpo luteo, dove le cellule luteiniche secernono estrogeni e progesterone. Questi ormoni stimolano la crescita e il differenziamento dell'endometrio uterino, che viene preparato all'impianto dell'uovo fecondato.

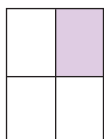


Corpo luteo, ovaio, essere umano; EE, 20×

Questa immagine mostra la **corticale** dell'ovaio subito dopo l'ovulazione. La **punta di freccia** indica la sede dell'ovulazione sulla superficie ovarica. La primitiva **cavità del follicolo (CF)** è stata invasa da **tessuto connettivo (TC)**.

Lo strato formato dalle cellule della granulosa appare ripiegato e gli elementi cellulari, che si stanno trasformando in cellule del corpo luteo, vengono denominati **cellule luteiniche della granulosa (CLG)**. Il

ripiegamento della granulosa si verifica proprio prima dell'ovulazione e persiste quando si forma il corpo luteo. Man mano che il corpo luteo assume un aspetto più arricciato, le dimensioni della primitiva cavità del follicolo si riducono. Al tempo stesso **vasi sanguigni (VS)** provenienti dalla teca del follicolo invadono la cavità e le cellule della granulosa in via di trasformazione luteinica. Le cellule della teca interna seguono i vasi sanguigni nelle depressioni che si sono create a causa del ripiegamento delle cellule della granulosa e si trasformano in cellule luteiniche della teca.

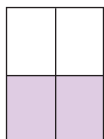


Corpo luteo, ovaio, essere umano; EE, 20×

Viene qui mostrata parte di un **corpo luteo** completamente formato. La maggior parte delle cellule endocrine sono rappresentate dalle **cellule luteiniche della granulosa (CLG)**. Queste formano una massa che circonda, ripiegandosi, la primitiva **cavità del follicolo (CF)**. Esternamente al corpo

luteo si trova il connettivo dell'ovaio (**TC**) con una grande quantità di **vasi sanguigni (VS)**. Si ricordi che la teca interna deriva dal tessuto connettivo dello stroma ovarico.

La disposizione delle **cellule luteiniche della teca (CLT)** riflette questa derivazione e queste cellule si trovano nei profondi recessi esterni della massa ghiandolare, in vicinanza del tessuto connettivo circostante.



Corpo luteo, ovaio, essere umano; EE, 65× (a sinistra) e 240× (a destra)

Nell'immagine a sinistra viene mostrata a un più elevato ingrandimento la parete ripiegata del **corpo luteo**. La massa più imponente è rappresentata dalle **cellule luteiniche della granulosa (CLG)**. Su un lato di questa massa è visibile del **tessuto connettivo (TC)**, all'interno della primitiva cavità del follicolo; dal lato opposto si osservano le **cellule luteiniche della teca (CLT)**.

La stessa disposizione delle cellule viene mostrata nell'immagine a destra a ingrandimento molto più elevato. Le **cellule luteiniche della granulosa** contengono un grande nucleo sferico e abbondante citoplasma. Il citoplasma presenta un pigmento giallastro, di solito non visibile nei preparati di routine colorati con EE, da cui il nome di corpo luteo. Anche le **cellule luteiniche della teca (CLT)** contengono un nucleo sferico, ma sono più piccole delle cellule luteiniche della

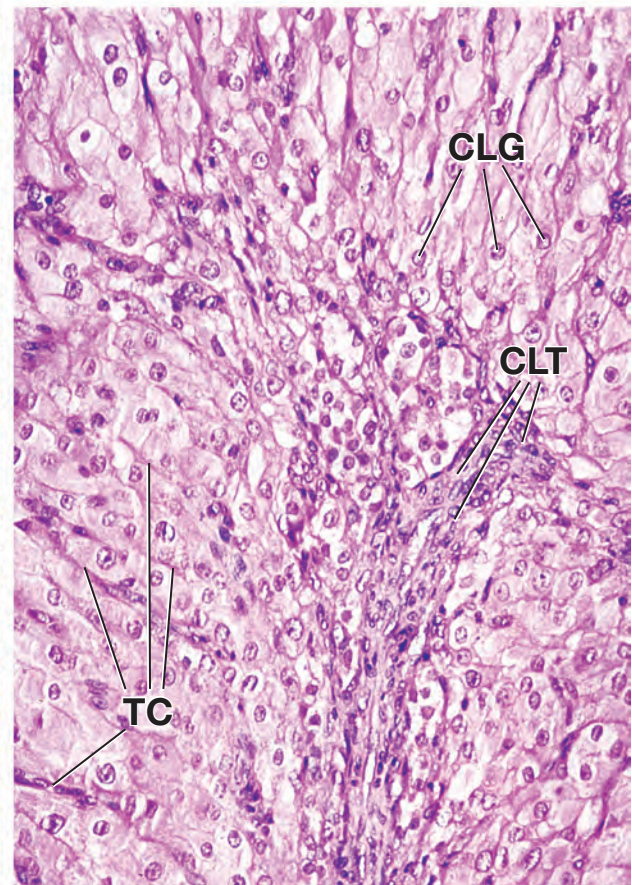
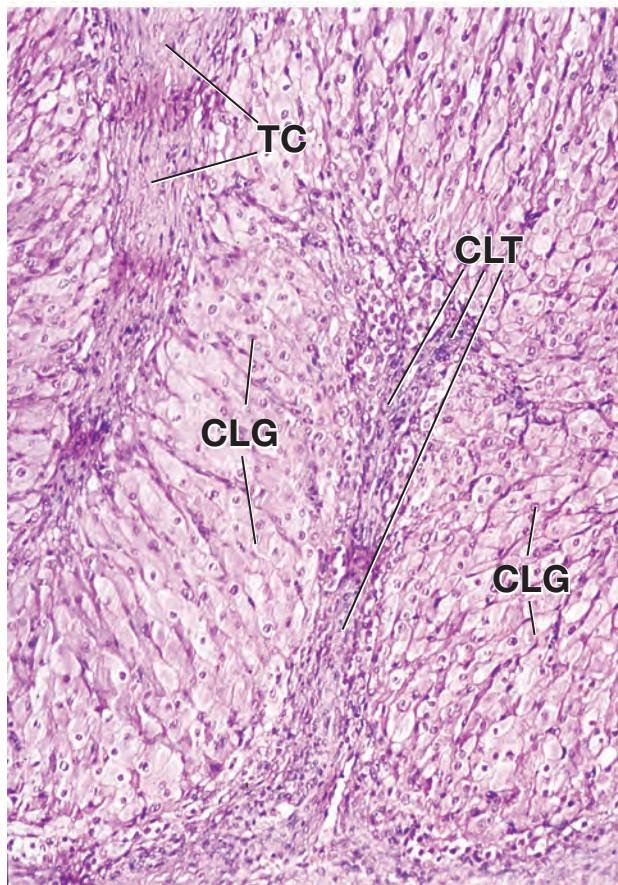
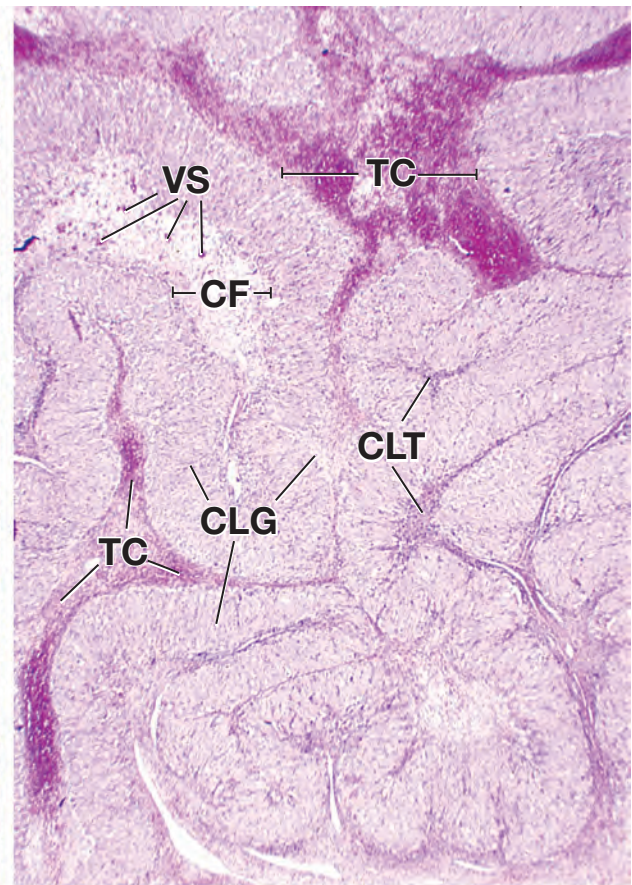
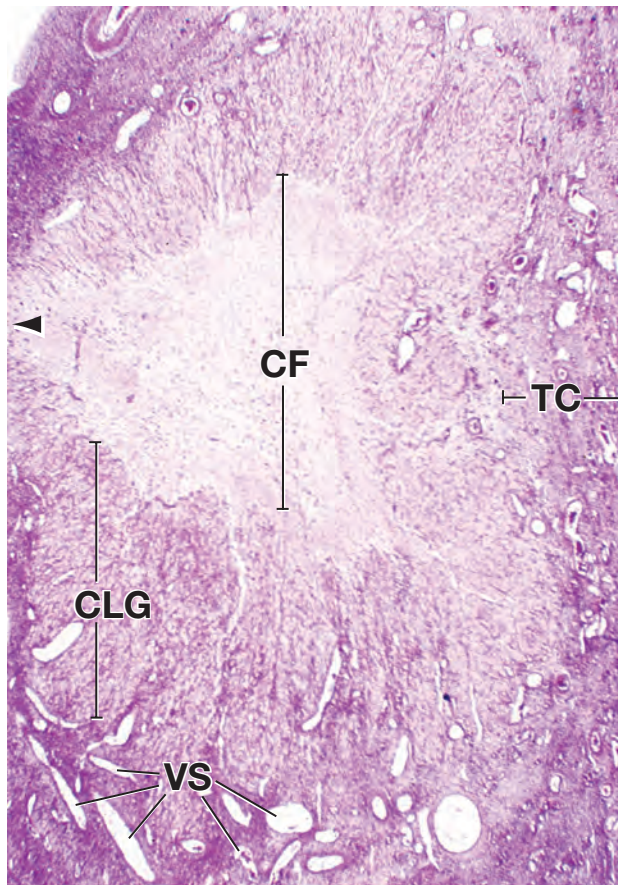
granulosa. Pertanto, indipendentemente dalla collocazione, quando si cerca di distinguere i due tipi di cellule, si noti che i nuclei delle piccole cellule luteiniche (**CLT**) appaiono più ravvicinati rispetto ai nuclei delle grandi cellule luteiniche (**CLG**). Il tessuto connettivo (**TC**) e i vasi che hanno invaso la massa delle grandi cellule luteiniche possono essere distinti come elementi piatti e allungati.

Le modificazioni subite dal follicolo che è andato incontro allo scoppio per diventare corpo luteo si verificano sotto il controllo dell'ormone luteinizzante prodotto dall'ipofisi. A sua volta il corpo luteo produce progesterone, che esercita un profondo effetto sull'endometrio che è già stato bersagliato dagli estrogeni. Se interviene una gravidanza, il corpo luteo rimane funzionale; se invece non c'è gravidanza, il corpo luteo regredisce, dopo aver raggiunto il suo sviluppo massimo approssimativamente due settimane dopo l'ovulazione. Le cellule in regressione del corpo luteo vengono rimpiazzate da tessuto connettivo fibroso e la struttura prende il nome di corpo albicante.

CF, primitiva cavità del follicolo
CLG, cellule luteiniche della granulosa

CLT, cellule luteiniche della teca
TC, tessuto connettivo

VS, vasi sanguigni
punta di freccia, sede dell'ovulazione



Wojciech Pawlina

Istologia

TESTO E ATLANTE

Con elementi
di biologia cellulare
e molecolare

Quarta edizione

Inquadra
e scopri
i contenuti!



Le risorse digitali

universita.zanichelli.it/pawlina4e

A questo indirizzo sono disponibili le risorse digitali di complemento al libro. Per accedere alle risorse protette è necessario registrarsi su my.zanichelli.it inserendo il codice di attivazione personale contenuto nel libro.

Libro con Ebook

Chi acquista il libro nuovo può accedere gratuitamente all'Ebook, seguendo le istruzioni presenti nel sito.

L'accesso all'Ebook e alle risorse digitali protette è personale, non condivisibile e non cedibile, né autonomamente né con la cessione del libro cartaceo.

Original English edition published by



Wolters Kluwer

Istologia Testo e Atlante si è affermato fin dalle prime edizioni come punto di riferimento per la comprensione delle basi cellulari del corpo umano grazie all'integrazione in un unico volume di due libri: un manuale e un atlante. Spiegazioni chiare, illustrazioni dettagliate e numerose informazioni cliniche permettono di comprendere l'organizzazione microscopica del corpo umano e il suo ruolo nella fisiologia e nella patologia. L'approccio innovativo, che integra la morfologia cellulare con la biologia molecolare, delinea il quadro concettuale necessario per comprendere i fondamenti alla base della medicina moderna.

Ogni capitolo illustra in modo esauriente gli aspetti istologici, correlandoli alle conoscenze di anatomia, embriologia e fisiologia di base. La seconda parte del volume è dedicata all'atlante istologico, con centinaia di fotografie di alta qualità e didascalie analitiche che permettono di collegare i concetti teorici alla realtà microscopica.

In questa nuova edizione sono state inserite centinaia di nuove immagini che accostano schemi a fotografie al microscopio ottico ed elettronico, restituendo un quadro di immediata comprensione che favorisce l'analisi e la comparazione dei tessuti. Tra le novità, sono state incluse le conoscenze più recenti della biologia cellulare e molecolare – dalla segnalazione intracellulare alla biologia delle cellule staminali, dai perossisomi agli esosomi – e nuovi paragrafi dedicati, per esempio, ai macrofagi residenti, all'attivazione delle cellule immunitarie, ai tessuti adiposo e linfatico oculare, alla pelle e agli aspetti legati all'invecchiamento. Per quanto riguarda le tecniche di analisi, è stata introdotta la microscopia in 3D.

Arricchiscono il testo le *Cartelle*, schede di approfondimento sulle applicazioni mediche e sulla fisiologia; questi contenuti sono stati ampliati e aggiornati con le nuove scoperte scientifiche, inclusi gli effetti del virus SARS-CoV-2 sui tessuti umani e gli sviluppi della microscopia in 3D. Al termine di ciascun capitolo, la sezione *ABC Istologia* offre una veloce sintesi, ideale per ripassare e prepararsi all'esame.

Wojciech Pawlina è professore di Anatomia presso il Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota.

PAWLINA*ISTOLOG TESTO ATL4E(CEA LUMKQ

ISBN 978-88-08-69935-0



9 788808 699350

7 8 9 0 1 2 3 4 5 (64A)