



*Centro Studi
Colombo*

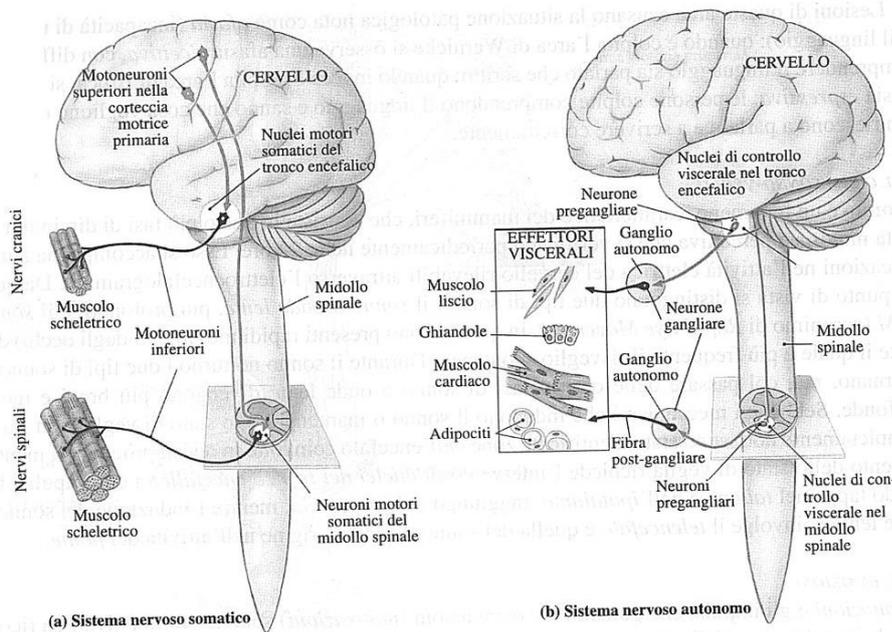
Anatomia e fisiologia degli animali e dell'uomo

3^a parte

SISTEMA AUTONOMO O VEGETATIVO

Il sistema nervoso autonomo o sistema nervoso vegetativo o sistema neurovegetativo ha la funzione di contribuire ad assicurare la costanza dell'ambiente interno dell'organismo (omeostasi), attraverso meccanismi indipendenti dalla volontà, in quanto funziona attraverso meccanismi riflessi: i recettori situati nei visceri trasmettono segnali al sistema nervoso centrale attraverso fibre afferenti che percorrono, a seconda dei casi, sia nervi cranici che nervi spinali; nel sistema nervoso centrale i segnali vengono integrati a vari livelli e le risposte elaborate sono trasmesse agli organi effettori. Questi sono rappresentati dalle fibre muscolari lisce dei diversi organi (vasi sanguigni, intestino, bronchi, cute, ecc.), dal muscolo cardiaco e dalle diverse ghiandole (sia esocrine che endocrine).

La porzione efferente del sistema nervoso autonomo presenta una organizzazione diversa rispetto al sistema somatico (Fig. 6.57): gli assoni dei neuroni situati nel tronco encefalico o nel midollo spinale che controllano la funzionalità dei visceri (*neuroni pre-gangliari*) fuoriescono dal sistema nervoso centrale attraverso i nervi cranici o i nervi spinali e raggiungono le strutture nervose periferiche, chiamate **gangli** del sistema nervoso autonomo, nelle quali stabiliscono sinapsi con i neuroni ivi presenti (*neuroni gangliari*). Da questi neuroni partono *assoni post-gangliari* che raggiungono gli organi effettori (effettori viscerali), dove esercitano una azione attivatrice o inibitoria a seconda dei casi.



□ **Figura 6.57 Confronto tra l'organizzazione delle vie efferenti del sistema nervoso somatico e del sistema nervoso autonomo.** Nel sistema nervoso somatico i neuroni che innervano gli organi effettori sono situati entro il sistema nervoso centrale; in quello autonomo i neuroni che innervano gli organi effettori sono situati nei gangli, al di fuori del sistema nervoso centrale.

Tabella 6.9 Confronto tra il sistema simpatico e il sistema parasimpatico

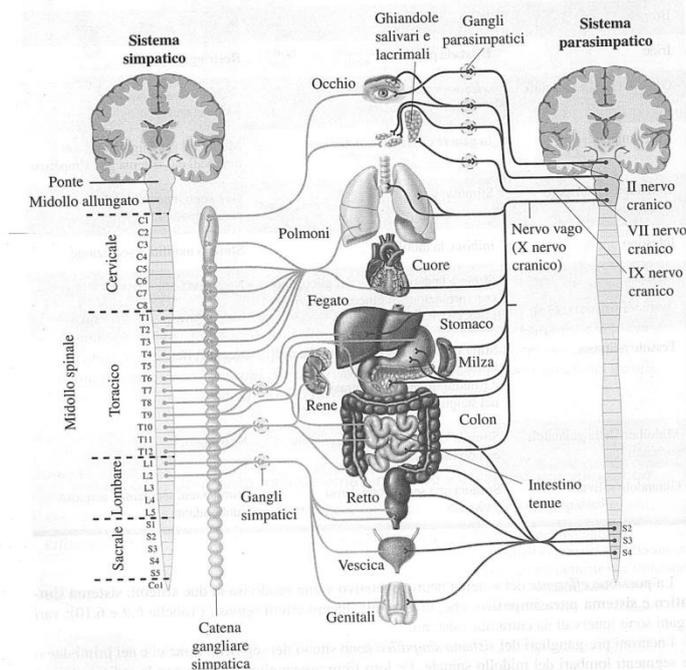
	Sistema simpatico	Sistema parasimpatico
Effetto generale	Prepara l'organismo ad affrontare situazioni di stress	<ul style="list-style-type: none"> - Ripristina nell'organismo le condizioni preesistenti allo stress - Mantiene attivamente una situazione di normalità nelle funzioni dell'organismo
Parte del corpo interessata	Diffuso in tutto l'organismo	Localizzato
Neurotrasmettitore liberato alla sinapsi con l'effettore	Di solito noradrenalina	Acetilcolina
Durata dell'effetto	Duratura	Breve
Zona di uscita dal sistema nervoso centrale	Zona toracica e lombare del midollo spinale	Encefalo (alcuni nervi cranici) e midollo spinale

Organo effettore	Sistema simpatico	Sistema parasimpatico
Cuore	Aumenta la frequenza e la forza di contrazione	Diminuisce la frequenza, non agisce direttamente sulla forza di contrazione
Bronchi	Dilata	Restringe
Iride	Dilata la pupilla	Restringe la pupilla
Organi sessuali maschili	- Causa vasocostrizione - Causa l'eiaculazione	- Causa vasodilatazione - Causa erezione
Vasi sanguigni	In genere causa vasocostrizione	Molti vasi sanguigni non sono innervati dal sistema parasimpatico
Ghiandole sudoripare	Stimola	Non sono innervate dal sistema parasimpatico
Intestino	Inibisce la motilità	Stimola motilità e secrezione
Fegato	Stimola la demolizione del glicogeno con formazione di glucosio che viene immesso nel sangue	Nessun effetto
Tessuto adiposo	Stimola la demolizione dei trigliceridi immagazzinati nel tessuto e l'immissione di acidi grassi nel sangue	Nessun effetto
Midollare delle ghiandole surrenali	Stimola la secrezione di adrenalina e di noradrenalina	Nessun effetto
Ghiandole salivari	Stimola una secrezione densa e viscosa	Stimola una secrezione acquosa e abbondante

La porzione efferente del sistema neurovegetativo viene suddivisa in due sistemi: sistema simpatico e sistema parasimpatico, che, in generale, hanno effetti opposti (Tabelle 6.9 e 6.10); vari organi sono innervati da entrambi i sistemi.

I neuroni pre-gangliari del sistema simpatico sono situati nei segmenti toracici e nei primi due o tre segmenti lombari del midollo spinale. Le loro fibre pregangliari, escono con le radici anteriori dei corrispondenti nervi spinali e danno origine ai rami autonomi di tali nervi. Questi rami sboccano in due strutture poste ai lati della colonna vertebrale, i cosiddetti **tronchi simpatici** o **catene gangliari simpatiche**, formate da **gangli paravertebrali** collegati da fibre nervose parallele alla colonna vertebrale (Fig. 6.58). I tronchi simpatici si estendono sia sopra che sotto la regione da cui hanno origine le fibre pre-gangliari. Dai gangli paravertebrali partono le fibre post-sinaptiche, che, attraverso i nervi simpatici, raggiungono gli organi bersaglio. Un certo numero di fibre pre-gangliari non si arresta nei gangli paravertebrali, ma prosegue raggiungendo altri gangli simpatici, posti in prossimità dei visceri innervati.

I neuroni pre-gangliari del sistema parasimpatico sono localizzati nel mesencefalo, nel ponte, nel midollo allungato e nella regione sacrale del midollo spinale (Fig. 6.58). I loro assoni emergono dal sistema nervoso centrale con i nervi cranici e con i nervi spinali sacrali. A differenza della maggior parte dei gangli simpatici, i gangli parasimpatici sono situati in prossimità degli organi innervati.



□ **Figura 6.58 Rappresentazione schematica dell'innervazione simpatica e parasimpatica dei visceri.** Il sistema nervoso è illustrato in sezione trasversale: a sinistra è rappresentato il sistema simpatico, a destra il parasimpatico. Di ciascun sistema è rappresentato un solo lato; in realtà le strutture di entrambi sono presenti in tutti e due i lati dell'organismo. Le sigle T_{1-12} , L_{1-2} , S_{2-4} indicano le radici dei nervi spinali dalle quali originano fibre pregangliari dei due sistemi.

6.1.8 ORGANI DI SENSO

I **recettori sensoriali** sono costituiti da terminazioni nervose o da cellule specializzate in stretta connessione con cellule nervose che captano segnali provenienti dall'ambiente interno o da quello esterno all'organismo e li trasformano in impulsi nervosi, che, percorrendo le *vie nervose sensitive*, giungono al sistema nervoso centrale, che li elabora e li interpreta, generando, se del caso, risposte automatiche. Vengono indicati come **esterocettori** i recettori che rispondono a stimoli provenienti dall'esterno dell'organismo (luce, suoni, sostanze chimiche, ecc.) e come **interocettori** quelli che rispondono a variazioni dell'ambiente interno all'organismo (variazioni del pH e della pressione osmotica del sangue, della tensione muscolare, ecc.). Recettori sensoriali possono essere dispersi in varie parti dell'organismo oppure essere organizzati in strutture complesse deputate alla ricezione di specifici stimoli, dette **organi di senso**.

In base alla natura degli stimoli cui sono sensibili, i recettori sono suddivisi in varie categorie:

- **chemocettori**, stimolati da variazioni della concentrazione di sostanze chimiche: ne sono esempi i recettori associati al senso dell'olfatto e del gusto, quelli posti in diversi organi interni e capaci di identificare variazioni del pH, della pressione parziale dell'ossigeno, ecc.;
- **termocettori**, stimolati da variazioni della temperatura: ne sono esempi i recettori del caldo e del freddo situati nella pelle e nelle mucose;
- **meccanocettori**, sensibili a forze meccaniche, come variazioni di pressione o spostamenti di liquidi: ne sono esempi i **propiocettori** sensibili alle variazioni di tensione dei muscoli e dei tendini, i **barocettori** (o **pressocettori**) di alcuni vasi sanguigni, stimolati da variazioni della pressione arteriosa, le cellule sensoriali dell'orecchio interno, sensibili a onde di pressione (suoni) o all'accelerazione prodotta dal movimento;
- **fotorecettori**, sensibili alle radiazioni luminose: ne sono esempi i coni ed i bastoncelli della retina;
- **nocicettori** o **recettori dolorifici**, stimolati da lesioni di un tessuto, sono sensibili a lievi stress termici, meccanici, elettrici, chimici, ecc.;
- **elettrocettori**, stimolati da differenze di potenziale elettrico: ne sono esempi i recettori della pelle di alcuni pesci.

Se un recettore viene stimolato con sufficiente intensità, esso, direttamente o indirettamente, genera un *potenziale d'azione* in un neurone (Biologia, § 2.8.4) e questo impulso elettrico raggiunge il sistema nervoso centrale. È importante sottolineare che, qualunque sia la natura dello stimolo che attiva un recettore sensoriale, l'impulso trasmesso al sistema nervoso centrale è sempre costituito da un potenziale d'azione: gli impulsi sono quindi simili tra di loro. I diversi tipi di sensazione dipendono dal modo con cui il sistema nervoso interpreta gli impulsi ricevuti e non dal tipo di stimolo che li ha generati, o, meglio, *dipendono dalla regione della corteccia cerebrale che riceve l'impulso* (ad esempio, gli impulsi che raggiungono una data regione sono sempre interpretati come sensazioni tattili, quelli che raggiungono un'altra come sensazioni acustiche, ecc.). Contemporaneamente, la corteccia cerebrale funziona in modo che la sensazione venga riferita ai recettori stimolati (processo di **proiezione**), permettendoci così di riconoscere con precisione la regione stimolata. Questo fatto, però, non è sempre vero (vedi sotto).

Molti recettori sensoriali vanno incontro al fenomeno dell'**adattamento sensoriale**: quando sono soggetti a una stimolazione continua e di intensità costante, generano impulsi con frequenza sempre minore, finché l'invio di segnali al sistema nervoso centrale cessa del tutto. In queste condizioni, nuovi impulsi possono essere evocati solo da variazioni nell'intensità dello stimolo. Questo fenomeno è particolarmente evidente, ad esempio, nell'olfatto: entrando in un locale impregnato da un odore intenso, inizialmente esso viene percepito con intensità, ma nel giro di pochi minuti finisce col non essere più percepito.

SENSIBILITÀ TATTILE E PRESSORIA

La percezione del **tatto** e di stimoli pressori è legata alla presenza nella cute di recettori sensibili a stimoli derivati da forze meccaniche che deformano o spostano i tessuti. Tali recettori sono rappresentati da:

- *terminazioni nervose libere*, sensibili al tocco e alla pressione;
- *corpuscoli di Meissner*, di forma ovale, particolarmente abbondanti nelle zone della cute prive di peli (labbra, polpastrelli, palmo della mano e pianta dei piedi, capezzoli, organi genitali esterni) e sensibili al movimento di oggetti che sfiorano la superficie della pelle;
- *corpuscoli di Pacini*, costituiti da una terminazione nervosa circondata da strati concentrici di tessuto connettivo, sensibili a variazioni di pressione, in particolare alle vibrazioni.

In molti animali, sia invertebrati che vertebrati, recettori del tatto si trovano alla base dei peli: il recettore viene stimolato nel momento in cui il pelo viene piegato o tirato.

SENSIBILITÀ TERMICA

I **termocettori**, localizzati soprattutto nella cute, sono rappresentati da terminazioni nervose libere di due tipi:

- **recettori del caldo**, sensibili a temperature superiori a 25°C, cessano di rispondere al di sopra dei 45°C (man mano che ci si avvicina a questa temperatura, vengono attivati anche i recettori dolorifici⁴² che producono una sensazione di bruciore);
- **recettori del freddo**, particolarmente sensibili a temperature comprese tra 10 e 20°C (se la temperatura scende sotto i 10°C, vengono attivati nocicettori che producono una sensazione di gelo).

SENSIBILITÀ DOLORIFICA

I recettori che vengono stimolati da un danno ai tessuti (azioni meccaniche, forti escursioni termiche, variazione della concentrazione di sostanze, come idrogenioni o ioni potassio, carenza di ossigeno, presenza di particolari peptidi, ecc.) sono detti **nocicettori**. Sono ampiamente distribuiti sia nella cute, sia negli organi interni, ad eccezione del tessuto nervoso, che ne è privo. La loro stimolazione viene percepita come dolorosa e rappresenta un importante meccanismo di difesa dell'organismo, in quanto il carattere spiacevole della sensazione spinge a reagire allontanando o rimuovendo la fonte dello stimolo.

I nocicettori sono gli unici recettori sensoriali presenti nei visceri. La percezione della loro stimolazione presenta spesso una caratteristica importante: il dolore non viene attribuito all'organo o alla struttura dove ha effettivamente avuto origine, bensì a una regione diversa. Ad esempio, un dolore originato dal miocardio viene percepito come localizzato alla spalla sinistra e/o alla faccia interna del braccio sinistro. Questo fenomeno viene indicato con il nome di **dolore riferito**.

⁽⁴²⁾ Le vie nervose sensitive che dal midollo spinale salgono verso l'encefalo (come indicato in Biologia, § 6.1.7) attraversano la linea mediana, per cui gli stimoli originati nella metà sinistra dell'organismo sono trasmessi alla metà destra dell'encefalo e quelli originati nella metà destra sono trasmessi alla metà sinistra.

Gli stimoli dolorifici vengono trasmessi al sistema nervoso centrale da due tipi di fibre:

- 1) fibre mieliniche, ad alta velocità di conduzione, i cui impulsi sono associati ad una sensazione di dolore acuto e localizzato, che cessa rapidamente al cessare dello stimolo;
- 2) fibre amieliniche, a conduzione lenta, i cui impulsi sono associati ad una sensazione di dolore sordo, profondo, di difficile localizzazione, che può persistere per un certo tempo dopo la rimozione dello stimolo.

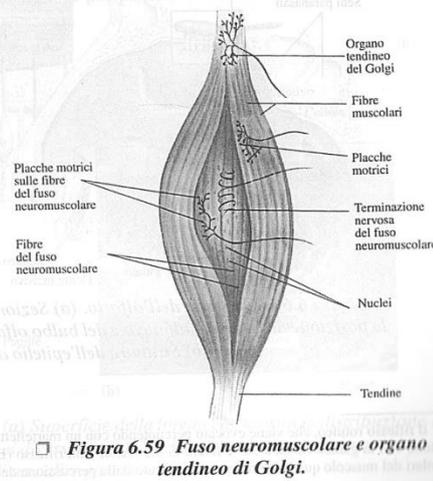
Gli stimoli originati dalla testa raggiungono l'encefalo attraverso i nervi cranici, quelli originati dal resto dell'organismo raggiungono le corna posteriori della sostanza grigia del midollo spinale attraverso le radici posteriori dei nervi spinali. Questi stimoli iniziano ad essere elaborati a livello della sostanza grigia del midollo e vengono trasmessi all'encefalo, con tappe all'ipotalamo, al talamo e alla corteccia. È soprattutto a livello della corteccia che avviene la valutazione dell'intensità, la localizzazione del punto di origine e la generazione di eventuali risposte motorie ed emotive al dolore.

Diverse porzioni dell'encefalo sono coinvolte nella regolazione della conduzione degli impulsi dolorifici provenienti dal midollo spinale. In particolare, diversi neuroni, attraverso i loro assoni che raggiungono il midollo, liberano, a livello delle sinapsi (Biologia, § 2.8.4), sostanze (neuropeptidi chiamati **encefaline**) che contrastano i segnali dolorosi, alleviando quindi le sensazioni dolorose. La morfina ed altri oppiacei usati come analgesici si legano ai recettori deputati al legame con queste sostanze. Un altro gruppo di neuropeptidi ad azione antidolorifica sono le **endorfine**, presenti in diverse parti del sistema nervoso.

SENSIBILITÀ PROPRIOCETTIVA

La **sensibilità propriocettiva** è quella che ci consente di percepire la posizione spaziale degli arti, della testa, delle altre parti dell'organismo e l'orientamento del corpo nel suo complesso, anche senza l'aiuto di altri organi di senso (es. al buio). I **propriocettori** sono i recettori che rispondono allo stiramento e alla tensione dei muscoli e delle articolazioni. I vertebrati hanno tre principali tipi di propriocettori:

- i **fusi neuromuscolari**, localizzati nei muscoli scheletrici, sono costituiti da fibrocellule, avvolte da una guaina connettivale, attorno alle quali si avvolge la terminazione di una fibra nervosa sensitiva (Fig. 6.59). Quando il muscolo viene stirato (allungato), i fusi generano impulsi che raggiungono il midollo spinale e che vengono trasmessi ai neuroni motori del midollo stesso, i quali stimolano la contrazione del muscolo. Il fenomeno è detto **riflesso di stiramento**: esso si oppone al rilasciamento del muscolo e permette di mantenere le posizioni vo-



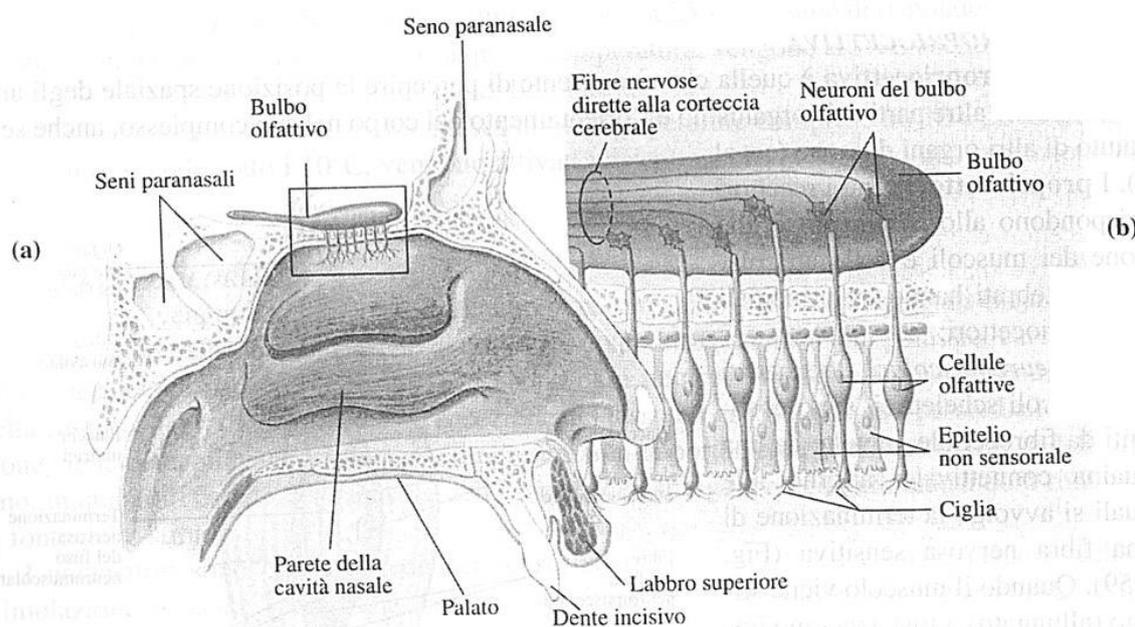
□ **Figura 6.59** Fuso neuromuscolare e organo tendineo di Golgi.

- lute nonostante la forza di gravità o altre forze che tenderebbero a modificarle⁴³;
- gli **organi tendinei di Golgi**, situati nei tendini, sono stimolati da un forte stiramento dei tendini; gli impulsi da essi generati inducono un riflesso che inibisce la contrazione del muscolo, impedendo così che il tendine o la sua inserzione sull'osso vengano strappati;
- i **recettori articolari**, posti nelle articolazioni, identificano i movimenti dei legamenti.

OLFATTO

Il senso dell'**olfatto**, cioè la capacità di percepire gli odori, è dovuto a recettori situati nell'epitelio che riveste la parte superiore delle cavità nasali (epitelio olfattivo) (Fig.6.60). Questi recettori, chiamati *cellule olfattive*, sono cellule nervose intercalate tra cellule epiteliali di sostegno. I dendriti di questi neuroni presentano delle ciglia (non mobili) che si spingono nello strato di muco semifluido che riveste la mucosa delle cavità nasali: queste ciglia rappresentano la porzione sensibile dei recettori. Gli assoni che hanno origine dalle cellule olfattive costituiscono le fibre dei nervi olfattivi (primo paio di nervi cranici, Biologia, § 6.1.7), attraversano l'osso sfenoide e penetrano nei *bulbi olfattivi* (estensioni della corteccia cerebrale poste al di sotto dei lobi frontali) dove stabiliscono sinapsi con i neuroni ivi presenti. Nell'epitelio olfattivo sono presenti circa 100 milioni di cellule olfattive.

Le sostanze chimiche che stimolano le cellule olfattive penetrano nelle fosse nasali in forma gassosa o di vapore, ma, per poter essere percepite, devono disciogliersi, almeno in parte, nei liquidi



□ **Figura 6.60 L'organo dell'olfatto.** (a) Sezione del naso che mette in evidenza la posizione dell'epitelio olfattivo e del bulbo olfattivo rispetto alle cavità nasali. (b) Struttura dell'epitelio olfattivo.

⁽⁴³⁾ Il riflesso rotuleo, che viene evocato percuotendo con un martelletto il tendine del quadricipite femorale sotto alla rotula, con la gamba flessa a 90° e libera di muoversi, è un riflesso (Biologia § 6.1.7) che origina dai fusi neuromuscolari del muscolo quadricipite femorale, stirato dalla percussione del tendine.

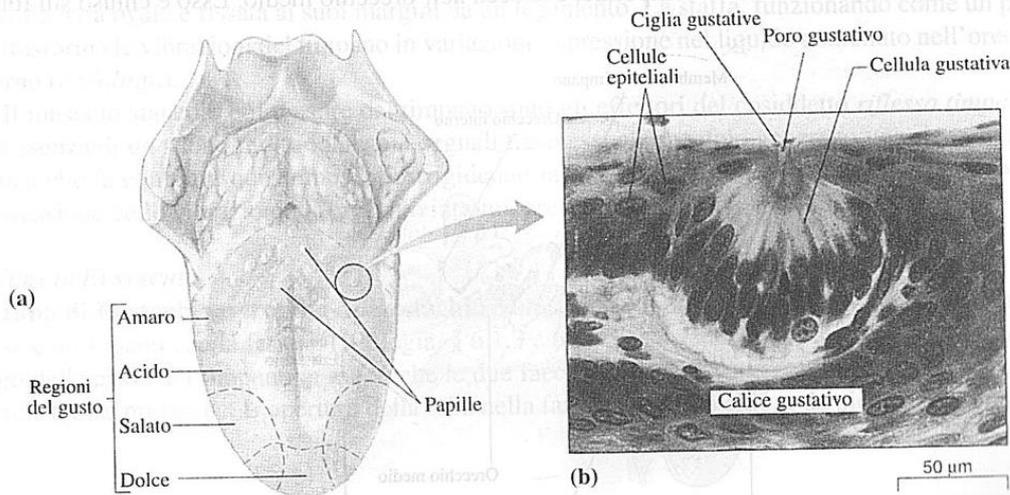
che circondano le ciglia dei recettori. Affinché un composto chimico possa essere percepito come odore, è necessario che siano presenti cellule olfattive che posseggono proteine (recettori) capaci di legarlo e di andare incontro a modificazioni che, in ultima analisi, portano alla generazione di un potenziale d'azione: si valuta che nel genoma umano esistano almeno 1000 geni che codificano altrettante proteine recettoriali diverse. Ogni odore consiste di diversi componenti, ciascuno dei quali interagisce con un proprio recettore: la combinazione di recettori di volta in volta attivati determina quale odore noi rileviamo.

Nell'uomo, il senso dell'olfatto e quello del gusto agiscono in stretta collaborazione, in quanto sapore e odore vengono percepiti simultaneamente e spesso è difficile stabilire quale sia il contributo di ciascuno dei due sensi alla percezione del sapore di un alimento.

GUSTO

La capacità di distinguere i sapori costituisce il senso del **gusto**. I recettori del gusto nei mammiferi sono i **calici gustativi**, situati soprattutto sulla superficie della lingua (dove sono associati a particolari strutture, dette **papille gustative**), del palato e, in misura minore, della faringe. Ciascun calice gustativo è costituito da circa 100 cellule epiteliali specializzate, chiamate **cellule gustative**, con il ruolo di recettori, e da cellule epiteliali di sostegno, organizzate in modo da formare una struttura di forma grosso modo sferica che, nella parte esposta all'esterno, presenta un orificio, detto *poro gustativo* (Fig. 6.61). Attraverso di esso sporgono delle minuscole estroflessioni delle cellule gustative, dette *ciglia gustative*, che costituiscono la parte sensibile dei recettori. Le cellule gustative sono a stretto contatto con terminazioni nervose, che vengono eccitate quando le cellule gustative sono stimulate.

Affinché il sapore di una sostanza possa essere percepito, occorre che la sostanza sia sciolta nella saliva che circonda i calici gustativi. L'interazione della sostanza con specifiche proteine delle ciglia gustative genera una depolarizzazione della membrana di queste cellule in proporzione alla concentrazione della sostanza. La depolarizzazione può poi essere trasmessa alle terminazioni ner-



□ **Figura 6.61 Calici gustativi.** (a) Superficie della lingua che mostra la distribuzione delle papille e dei calici sensibili ai diversi gusti. (b) Immagine al microscopio ottico di un calice gustativo.

vose, generando un potenziale d'azione che viene trasmesso all'encefalo attraverso diversi nervi cranici (facciale, glossofaringeo e vago, Biologia, § 6.1.7).

Si distinguono cinque tipi fondamentali di gusto, di solito riconosciuti da calici gustativi diversi:

- dolce;
- amaro;
- salato;
- acido;
- glutammato (quest'ultimo è stato riconosciuto solo nel 2000, sebbene la sua presenza fosse stata proposta fin dal 1908).

I recettori per i diversi tipi di sapori non sono distribuiti uniformemente sulla superficie della lingua (Fig. 6.61). Il sapore di ciascun alimento è la risultante della combinazione delle diverse risposte dei vari tipi di recettori alle componenti dell'alimento, con il contributo di ulteriori stimoli come l'odore, la temperatura, ecc.

UDITO

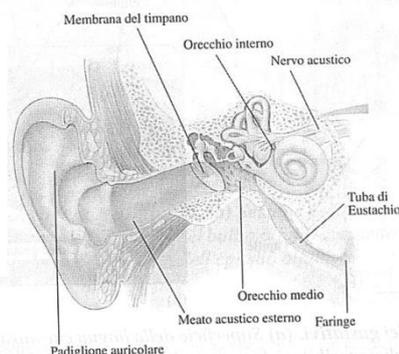
La capacità di percepire i suoni costituisce l'**udito**. L'organo deputato alla ricezione delle onde sonore è l'**orecchio**, nel quale si distinguono tre parti:

- orecchio esterno;
- orecchio medio;
- orecchio interno.

Una parte dell'orecchio interno è deputata al senso dell'equilibrio (vedi in seguito).

■ ORECCHIO ESTERNO

L'**orecchio esterno** comprende il **padiglione auricolare**, struttura di forma irregolare, imbutiforme, costituita da uno scheletro di cartilagine elastica rivestito dalla cute. Esso presenta un foro che costituisce l'ingresso del **meato acustico esterno**, canale che si spinge entro il cranio per circa 2,5 cm, attraversando parte dell'osso temporale, e sbocca nell'orecchio medio. Esso è chiuso sul fondo



□ **Figura 6.62** Sezione che mostra le diverse parti dell'orecchio.

dalla membrana del timpano (Fig. 6.62). La cute che riveste il meato acustico esterno contiene particolari ghiandole, che secernono una sostanza cerosa, il **cerume**⁴⁴. Le onde sonore, convogliate dal padiglione auricolare nel meato acustico, raggiungono la membrana del timpano, sulla quale causano variazioni di pressione, facendola vibrare.

■ ORECCHIO MEDIO

L'**orecchio medio**, situato nello spessore dell'osso temporale, comprende:

- la **cavità timpanica** (o **cassa del timpano**);
- la **membrana del timpano**;
- tre minuscole ossa, chiamate **ossicini uditivi** (martello, incudine e staffa).

La **cassa del timpano** è una cavità ripiena di aria e rivestita da una mucosa, posta nell'osso temporale. Presenta:

- esternamente l'apertura che la mette in comunicazione con il meato acustico esterno: questa apertura è chiusa dalla membrana del timpano;
- sul lato interno due aperture che la mettono in comunicazione con l'orecchio interno: nella prima (detta **finestra ovale**) si inserisce la staffa, la seconda corrisponde all'estremità della chiocciola dell'orecchio interno ed è chiusa da una membrana;
- anteriormente e in basso un'apertura nella quale sbocca la tuba di Eustachio (vedi sotto).

La membrana del **timpano** separa l'orecchio esterno dall'orecchio medio: ha forma conica con la punta rivolta verso la cavità timpanica, perché uno degli ossicini (il martello) si fissa ad essa e la mantiene in tensione.

I tre **ossicini uditivi** sono articolati fra di loro e formano una catena che non solo trasmette le vibrazioni dalla membrana del timpano all'orecchio interno, ma ne amplifica la forza. Essi sono mantenuti in posizione da legamenti e da due muscoli (muscolo **stapedio**, legato alla staffa, e muscolo **tensor del timpano**, legato al martello). Il martello tiene in tensione il timpano e, quando questo vibra, trasmette le vibrazioni all'incudine, che, a sua volta, le trasmette alla staffa. Questa è inserita nella finestra ovale e fissata ai suoi margini da un legamento. La staffa, funzionando come un pistone, trasforma le vibrazioni del timpano in variazioni di pressione nel liquido contenuto nell'orecchio interno (**endolinfa**).

Il muscolo stapedio e il tensore del timpano sono gli effettori del cosiddetto **riflesso timpanico**: in presenza di un suono molto intenso, i segnali trasmessi all'encefalo generano una risposta automatica che fa contrarre questi muscoli: irrigidendo la catena degli ossicini uditivi, essi riducono la trasmissione delle vibrazioni all'orecchio interno, prevenendo così eventuali danni.

■ TUBA DI EUSTACHIO

La **tuba di Eustachio** o **tromba di Eustachio** è un sottile condotto che mette in comunicazione la **cassa del timpano con la faringe** (Biologia, § 6.1.3 e 6.1.4), permettendo all'aria di penetrare all'interno della cassa del timpano in modo che le due facce della membrana del timpano siano sottoposte alla stessa pressione. L'apertura della tuba nella faringe è spesso chiusa da pieghe della mucosa:

⁴⁴ Un'eccessiva produzione di cerume, se non viene rimossa, può produrre un tappo di cerume, che, ostacolando il passaggio delle onde sonore, causa una diminuzione dell'udito. Il tappo di cerume può essere rimosso con una semplice manovra, che deve però essere eseguita da personale esperto in modo da evitare lesioni alla membrana del timpano.

se in queste condizioni l'individuo passa da un ambiente dove è presente una certa pressione atmosferica ad un altro dove la pressione è diversa, l'aria non passa attraverso la tuba e la differenza di pressione tra le due facce del timpano viene percepita come un ottundimento dell'udito. Producendo volontariamente movimenti dei muscoli attorno alla faringe (deglutendo o sbadigliando), è possibile far aprire l'ingresso della tuba e permettere quindi il riequilibrio della pressione sulle due facce del timpano⁴⁵.

■ ORECCHIO INTERNO

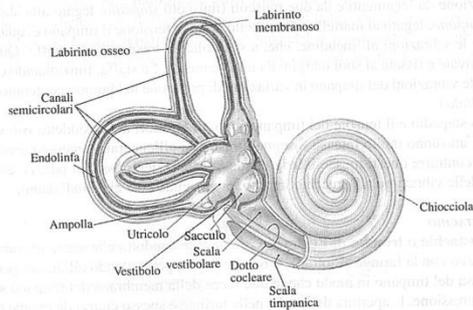
L'orecchio interno è costituito da:

- un sistema di camere e condotti intercomunicanti scavati nello spessore dell'osso temporale, che costituisce il cosiddetto *labirinto osseo*;
- un sistema di sacculi e condotti intercomunicanti situati all'interno del labirinto osseo e chiamato *labirinto membranoso*: esso è ripieno di un liquido chiamato *endolinfa*;
- un liquido che riempie lo spazio tra labirinto membranoso e labirinto osseo, chiamato *perilinf*.

Nel labirinto osseo si distinguono tre parti (Fig. 6.63):

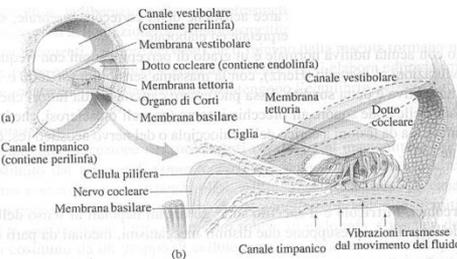
- la *chiocciola*, deputata alla percezione acustica;
- tre *canali semicircolari*, perpendicolari fra di loro, sede del senso dell'equilibrio;
- il *vestibolo*, camera che collega la chiocciola ed i canali semicircolari, che contiene due strutture membranose, il *sacculo* e l'*utricolo*, e che partecipa ad entrambe le funzioni.

La *chiocciola* o *cochlea* ha la forma di un guscio di lumaca, avvolto a spirale. La porzione membranosa risulta costituita da tre canali sovrapposti, separati da sottili membrane (Fig. 6.64):



□ **Figura 6.63** Labirinto osseo e labirinto membranoso.

⁴⁵ È quanto fa normalmente chi pratica immersioni in apnea, quando "compensa" la pressione esercitata dall'acqua sul timpano facendo volontariamente aumentare la pressione all'interno della cassa del timpano.



□ **Figura 6.64** L'organo dell'udito. (a) Sezione della cochlea che illustra la reciproca disposizione dei tre canali che la costituiscono. (b) Ingrandimento dell'organo di Corti: le linee tratteggiate indicano i movimenti delle membrane sotto la spinta della perilinfa mossa dalla staffa dell'orecchio medio.

- 1) quello superiore è il *canale vestibolare* o *scala vestibolare*, è in connessione con la finestra ovale della cassa del timpano ed ha come pavimento la *membrana vestibolare*;
- 2) quello inferiore è il *canale timpanico* o *scala timpanica*, è in connessione con la finestra rotonda della cassa del timpano ed ha come tetto la *membrana basilare*; questi due canali sono in comunicazione fra di loro all'estremità della chiocciola e sono ripieni di perilinfa;
- 3) quello centrale è il *dotto cocleare* o *scala media*, ha come pavimento la membrana basilare e come tetto la membrana vestibolare, è ripieno di endolinfa e contiene l'organo uditivo vero e proprio, chiamato *organo di Corti*.

Le vibrazioni del timpano sono trasformate dalla catena di ossicini uditivi in movimenti a stantuffo della staffa nella finestra ovale, che è a contatto con la perilinfa. Questa viene quindi spinta avanti e indietro lungo il canale vestibolare fino all'estremità della chiocciola e di qui il movimento passa al canale timpanico, scaricandosi in parte a livello della finestra rotonda, la cui membrana si rigonfia elasticamente. Le variazioni di pressione della perilinfa così generate deformano la membrana basale e la membrana vestibolare (Fig. 6.64): questi movimenti si ripercuotono sull'organo di Corti. Ciascuna porzione della membrana basale è messa in movimento da una particolare frequenza di vibrazione e trasmette il movimento alla porzione dell'organo di Corti che poggia su di essa.

L'*organo di Corti* contiene circa 18000 cellule acustiche (cellule epiteliali specializzate, Biologia, § 2.8.1), appoggia sulla membrana basale e si estende per tutta la lunghezza della chiocciola. Le cellule acustiche (dette *cellule capellate*), disposte in quattro file parallele, presentano alla loro estremità superiore numerosi sottili prolungamenti (*stereociglia*) immersi nell'endolinfa ed in contatto con una membrana mobile, la *membrana tectoria*. Quando la membrana basilare entra in vibrazione, le stereociglia, sfregando contro la membrana tectoria, vengono deformate. Ciò causa una depolarizzazione (Biologia, § 2.8.4) della membrana che, a sua volta, determina la liberazione di un neurotrasmettitore (il glutammato), che stimola le terminazioni nervose che formano sinapsi con ciascuna cellula acustica. Le corrispondenti fibre nervose convergono a formare il nervo cocleare, che è una diramazione del nervo acustico (VIII nervo cranico, Biologia, § 6.1.7), e trasportano gli

impulsi al talamo, che li ritrasmette alle aree acustiche della corteccia cerebrale, situate nel lobo temporale del cervello, dove vengono interpretate ed elaborate.

Un individuo con acuità uditiva normale è in grado di percepire suoni con frequenze comprese tra 20 e 20000 vibrazioni al secondo (Hertz), con la massima sensibilità tra 2000 e 3000 Hertz. La perdita dell'acuità uditiva è detta **sordità**. Essa può essere causata sia da fattori che interferiscono con la trasmissione delle onde sonore all'orecchio interno (es. nell'otosclerosi, che impedisce i movimenti della staffa), sia da lesioni a carico della chiocciola o del nervo acustico (es. causate da suoni eccessivamente forti).

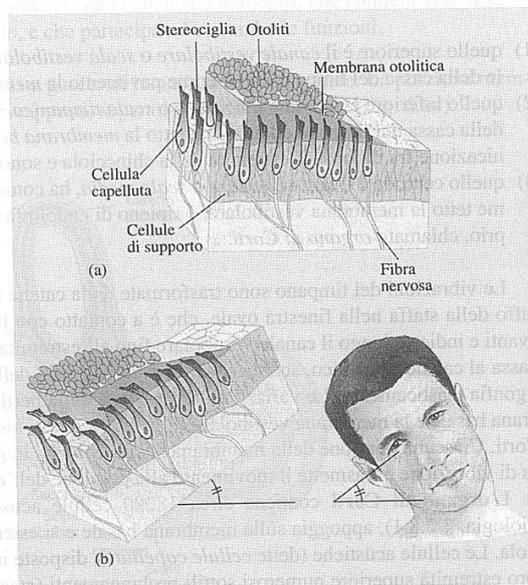
EQUILIBRIO

I **canali semicircolari**, l'**utricolo** e il **sacculo** sono gli organi deputati al senso dell'**equilibrio**. Il mantenimento dell'equilibrio presuppone due distinti meccanismi, mediati da parti diverse dell'orecchio interno:

- gli organi deputati all'*equilibrio statico* ed alla *percezione delle accelerazioni lineari* percepiscono la posizione della testa e del corpo in condizioni di immobilità o registrano bruschi movimenti lineari del capo e sono rappresentati dall'utricolo e dal sacculo;
- gli organi deputati all'*equilibrio dinamico* percepiscono i movimenti lineari o le rotazioni del capo e sono rappresentati dai canali semicircolari.

■ EQUILIBRIO STATICO

L'utricolo e il sacculo sono due dilatazioni del labirinto membranoso contenute nel vestibolo del labirinto osseo. La loro parete presenta una zona (detta *macula*) nella quale sono presenti cellule capellute (vedi sopra), le cui stereociglia sono immerse in una membrana gelatinosa (*membrana otolitica*) alla quale aderiscono minuscoli cristalli di carbonato di calcio (*otoliti*), che, appesantendola, fungono da indicatori gravitazionali (Fig. 6.65). I movimenti della testa (in avanti, indietro o lateralmente), così come delle brusche accelerazioni rettilinee, determinano uno spostamento della membrana otolitica, che a sua volta fa flettere le stereociglia delle cellule sensoriali. A seconda della direzione del movimento, ciò può causare una depolarizzazione della membrana delle cellule sensoriali o una sua iperpolarizzazione (Biologia, § 2.8.4). Nel primo caso si verifica, a livello delle sinapsi che le terminazioni nervose della macula



□ **Figura 6.65 Funzione del sacculo e dell'utricolo nel mantenimento dell'equilibrio.** (a) Posizione di riposo. (b) L'inclinazione della testa di un certo angolo causa uno spostamento della membrana otolitica, che determina una deformazione delle stereociglia delle cellule capellute.

formano con le cellule, la liberazione di un neurotrasmettitore che può scatenare un potenziale d'azione; nel secondo caso la liberazione del neurotrasmettitore diviene più difficile ed i potenziali d'azione sono meno frequenti. Le fibre nervose che originano dalla macula formano il ramo vestibolare del nervo acustico e trasmettono i segnali al cervello, che li elabora ed invia impulsi ai muscoli scheletrici, che, contraendosi o rilasciandosi, mantengono l'equilibrio.

■ EQUILIBRIO DINAMICO

L'organo deputato alla percezione dei **movimenti rotatori** e al mantenimento dell'**equilibrio dinamico** è costituito dai tre **canali semicircolari**, che seguono un percorso circolare di circa 6 mm di diametro e sono tra loro perpendicolari. All'interno di ciascuno dei canali è presente un condotto che termina con un rigonfiamento, detto *ampolla*; con le loro estremità sono in comunicazione con il sacculo e con l'utricolo e sono ripieni di endolinfa. Ciascuna delle ampolle presenta un setto costituito da un gruppo di cellule capellute chiamato *cresta ampollare*, le cui stereociglia sono immerse in una massa gelatinosa chiamata *cupola ampollare*. Inoltre, ciascuna delle cellule capellute è in contatto con terminazioni nervose del ramo vestibolare del nervo acustico. Quando la testa viene ruotata, l'endolinfa contenuta nei canali, per inerzia, si muove in direzione opposta al movimento e così facendo sposta la cupola e deforma le stereociglia delle cellule di almeno una delle tre creste ampollari. Tale deformazione causa una depolarizzazione della membrana delle cellule capellute e la liberazione di un neurotrasmettitore che può generare un potenziale d'azione nelle terminazioni nervose. Questi impulsi, trasmessi al cervelletto ed al cervello ed ivi elaborati, producono non solo la sensazione di rotazione, ma anche una serie di movimenti riflessi di risposta che tendono a ristabilire l'equilibrio. A questo risultato concorrono anche altre strutture sensitive (occhi, propriocettori).

VISTA

L'organo deputato alla percezione delle radiazioni luminose, e quindi sede del senso della **vista**, è l'**occhio**, o, più precisamente, il bulbo oculare. La posizione degli occhi nella testa dell'uomo e di altri vertebrati superiori permette di mettere a fuoco lo stesso oggetto con entrambi gli occhi. L'uomo possiede cioè una **visione binoculare**, importante fattore nella valutazione della distanza e della profondità degli oggetti. La protezione e l'orientamento dei bulbi oculari sono assicurati da diversi **organi accessori della vista**.

■ ORGANI ACCESSORI DELLA VISTA

Gli **organi accessori della vista** comprendono:

- le orbite;
- le palpebre;
- la congiuntiva;
- l'apparato lacrimale;
- i muscoli oculari estrinseci.

Il bulbo oculare e vari organi accessori della vista sono situati all'interno delle **orbite**, cavità formate dal concorso di diverse ossa craniche e contenenti inoltre tessuto adiposo, vasi sanguigni, nervi.

Le **palpebre** (superiore e inferiore) sono due pieghe carnee che ricoprono il bulbo oculare. Sono costituite da quattro strati che, procedendo dall'esterno verso il bulbo oculare, sono:

- la cute, che, in corrispondenza del bordo libero (sul quale sono disposte le **ciglia**) si continua con la congiuntiva;
- uno strato di sottili muscoli che permettono l'apertura e la chiusura delle palpebre;

- uno strato di tessuto connettivo;
- una mucosa (Biologia, § 2.8.1), chiamata **congiuntiva**.

La **congiuntiva** riveste la faccia interna delle palpebre e si ripiega a ricoprire la parte anteriore del bulbo oculare.

L'**apparato lacrimale** produce le lacrime, che hanno la funzione di mantenere umide e lubrificate la superficie esterna del bulbo oculare e la faccia interna delle palpebre; è costituito dalle ghiandole lacrimali (situate nell'angolo superiore e laterale dell'orbita) e dai dotti lacrimali (posti nell'angolo interno delle palpebre) che raccolgono il liquido lacrimale e lo convogliano nella cavità nasale. Quando si piange o quando la congiuntiva è irritata, le ghiandole producono lacrime in eccesso, che traboccano dalle palpebre.

I **muscoli oculari estrinseci** sono sei coppie di muscoli (uno per ciascun occhio) che originano dalle ossa dell'orbita e si inseriscono sul bulbo oculare. I loro movimenti sono regolati con estrema precisione dal sistema nervoso, in modo da adattare l'orientamento degli occhi alle esigenze della visione binoculare⁴⁶.

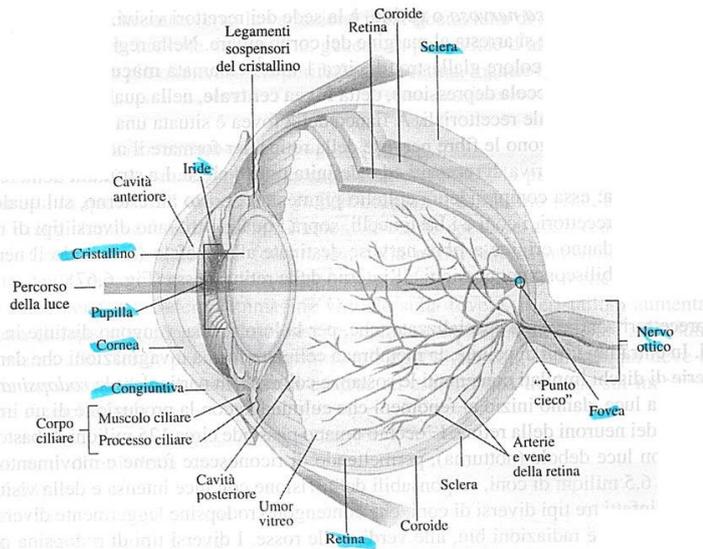
■ STRUTTURA DEL BULBO OCULARE

Il **bulbo oculare** è una struttura cava sferica (Fig. 6.66), del diametro di circa 2,5 cm, la cui parete è costituita da tre strati:

- 1) **tonaca esterna**, che comprende due parti:
 - per un'estensione pari a circa 1/6 della superficie sporge anteriormente costituendo la **cornea**, struttura trasparente che rappresenta l'apertura dell'occhio sul mondo esterno;
 - per la rimanente parte costituisce la **sclera**, che è la parte bianca dell'occhio, è opaca e offre l'attacco dei muscoli estrinseci dell'occhio; nella sua parte posteriore, in corrispondenza dell'uscita del nervo ottico dal bulbo oculare, si continua con la dura madre (Biologia, § 6.1.7) che riveste il nervo;
- 2) **tonaca media** (o **tonaca vascolare** o **uvea**); comprende tre porzioni:
 - la **coroide**, che occupa i 5/6 posteriori del bulbo, è in contatto con la sclera ed è ricca di vasi sanguigni; nella coroide sono presenti abbondanti melanociti, che producono melanina, di colore bruno scuro, che assorbe la luce che attraversa la sclera ed assicura un ambiente scuro all'interno dell'occhio;
 - il **corpo ciliare** è la continuazione della coroide e forma un anello dal quale partono sottili fibre che tengono in posizione il cristallino e sul quale si inseriscono le fibre del muscolo ciliare, responsabile del processo di accomodazione del cristallino, che permette la messa a fuoco delle immagini. Il **cristallino** è una lente biconvessa, trasparente, elastica, formata da **cellule epiteliali specializzate** (Biologia, § 2.8.1) rivestite da una **capsula trasparente**⁴⁷. A causa della pressione interna, il cristallino tende spontaneamente ad assumere una forma sferica, ma la **curvatura della lente può essere modificata (accomodazione) per azione del muscolo ciliare**, con conseguente **modificazione del fuoco della lente**. Lo spazio situato dietro il cri-

⁽⁴⁶⁾ Quando uno dei due occhi devia dall'asse visivo, si verifica la condizione chiamata **strabismo**, che, inizialmente, comporta uno sdoppiamento delle immagini percepite (diplopia). Se il disturbo non viene tempestivamente corretto, a lungo andare si verificano modificazioni a livello encefalico che sopprimono l'immagine trasmessa dall'occhio deviato, con conseguente cecità dell'occhio strabico.

⁽⁴⁷⁾ Una patologia piuttosto frequente, soprattutto nell'età avanzata, o causata da agenti traumatici, è la perdita di trasparenza del cristallino, chiamata **cataratta**. Essa viene trattata con la rimozione chirurgica del cristallino e con la sua sostituzione con una lente artificiale.



□ **Figura 6.66** *Struttura dell'occhio umano.*

stallino costituisce la **cavità posteriore** dell'occhio: essa è ripiena di un liquido gelatinoso, trasparente, l'**umor vitreo**.⁴⁸

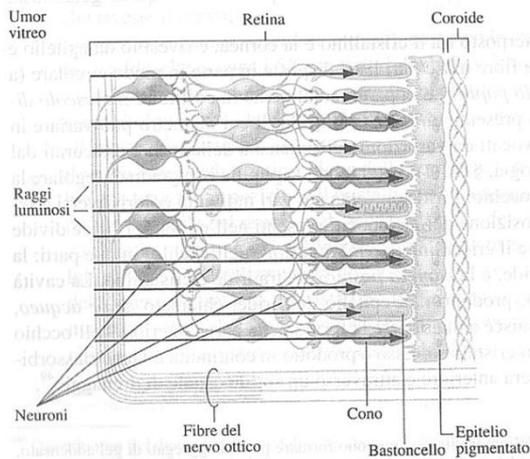
- l'**iride** è un sottile diaframma interposto tra il cristallino e la cornea; è rivestito da epitelio e costituito da tessuto connettivo e fibre muscolari lisce disposte in parte in modo circolare (a costituire il **muscolo sfintere della pupilla**) e in parte radialmente (a costituire il **muscolo dilatatore della pupilla**); al centro presenta un foro, la **pupilla**, il cui diametro può variare in funzione dei **riflessi pupillari**, evocati da variazioni dell'intensità della luce e assicurati dal sistema nervoso autonomo (Biologia, § 6.1.7): in tal modo la pupilla è in grado di regolare la quantità di luce che penetra nell'occhio; l'iride presenta nei vari individui colori diversi a seconda della quantità e della disposizione dei melanociti presenti nell'epitelio. L'iride divide lo spazio compreso tra la cornea e il cristallino (**cavità anteriore** dell'occhio) in due parti: la **camera anteriore**, tra cornea e iride, e la **camera posteriore**, tra iride e cristallino. La cavità anteriore è ripiena di un liquido, prodotto dall'epitelio dell'iride, chiamato **umor acqueo**, che, con la sua pressione, contribuisce a mantenere la forma della parte anteriore dell'occhio e porta nutrimento alla cornea e al cristallino. Esso è prodotto in continuità e viene riassorbito attraverso i capillari della camera anteriore e attraverso un sottile canale di drenaggio.⁴⁹

⁽⁴⁸⁾ Talora, soprattutto con il passare dell'età, nell'umor vitreo si possono formare piccoli aggregati di gel addensato, che possono proiettare ombre sulla retina, percepite come piccole macchie fluttuanti nel campo visivo ("mosche volanti").

⁽⁴⁹⁾ Se si verifica una eccessiva produzione di umor acqueo o un insufficiente drenaggio, l'umor acqueo si accumula e provoca un aumento della pressione all'interno dell'occhio. Questa situazione patologica è detta **glaucoma**. Se non si interviene tempestivamente con una opportuna terapia, la compressione dei vasi sanguigni che portano il nutrimento alla retina causa la morte delle cellule visive e la cecità.

- 3) **tonaca interna**, o **tonaca nervosa** o **retina**, è la sede dei recettori visivi. Essa ricopre gran parte della parete del bulbo e si arresta al margine del corpo ciliare. Nella regione centrale della retina si osserva una zona di colore giallastro, di circa 1 mm², chiamata **macula lutea**, al centro della quale si osserva una piccola depressione, detta **fovea centrale**, nella quale è presente la massima concentrazione di cellule recettoriali. A fianco della fovea è situata una zona, detta **papilla ottica**, nella quale convergono le fibre nervose della retina per formare il nervo ottico, che esce dal bulbo. Questa zona è priva di recettori ed è definita **punto cieco**. La struttura della retina è piuttosto complessa: essa comprende un epitelio pigmentato, posto all'esterno, sul quale poggiano due tipi di fotorecettori, i coni e i bastoncelli, sopra i quali si trovano diversi tipi di neuroni, alcuni dei quali danno origine a fibre nervose destinate all'encefalo (formando il nervo ottico), mentre altri stabiliscono connessioni all'interno della retina stessa (Fig. 6.67).

I **fotorecettori** sono cellule specializzate, che, per la loro forma, vengono distinte in **coni e bastoncelli**. In entrambi i tipi di cellule, la membrana cellulare forma invaginazioni che danno origine ad una serie di dischi impilati contenenti le sostanze colorate (in particolare la **rodopsina**) che, interagendo con la luce, danno inizio ai fenomeni che culminano con la produzione di un impulso nervoso da parte dei neuroni della retina. L'**occhio umano** possiede circa 125 milioni di **bastoncelli**, che funzionano con luce debole (notturna), permettendo di riconoscere forme e movimento, ma non i colori, e circa 6,5 milioni di coni, responsabili della visione con luce intensa e della visione dei colori. Esistono infatti tre tipi diversi di coni, che contengono rodopsine leggermente diverse, sensibili rispettivamente alle radiazioni blu, alle verdi e alle rosse. I diversi tipi di rodopsina presenti nei vari fotorecettori sono costituiti da una proteina, legata ad un derivato della vitamina A, il **retinale**, che, quando è colpito dalla luce, cambia di conformazione⁵⁰. Ciò scatena all'interno della cellula



□ **Figura 6.67 Struttura della retina.** Va osservato che la luce attraversa lo strato di fibre nervose e di neuroni prima di raggiungere i fotorecettori (coni e bastoncelli).

⁽⁵⁰⁾ Le mutazioni (Biologia, § 4.6.1) che colpiscono i geni per la rodopsina, localizzati sul cromosoma X, sono responsabili della cecità per i colori, chiamata **daltonismo**.

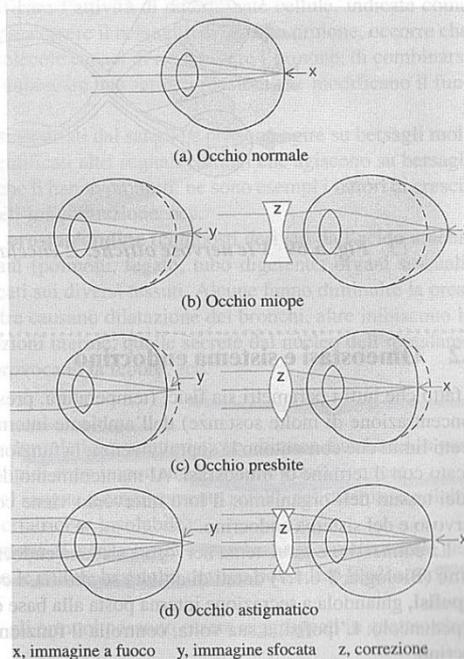
una cascata di reazioni che, attraverso la variazione nella liberazione di neurotrasmettitori a livello delle sinapsi tra le cellule nervose della retina, genera un potenziale d'azione che percorre il nervo ottico. I bastoncelli sono più numerosi alla periferia della retina, mentre i coni sono concentrati nella fovea.

■ PERCORSO DELLA LUCE NELL'OCCHIO

La luce entra nell'occhio attraversando la cornea, l'umor acqueo, la pupilla (il cui diametro, variando, controlla la quantità di luce che entra nell'occhio), il cristallino (che, agendo da lente, fa convergere i raggi luminosi sulla retina), l'umor vitreo, lo spessore della retina raggiungendo i fotorecettori. Come in una macchina fotografica, sulla retina si crea un'immagine capovolta e rimpicciolita degli oggetti che cade in corrispondenza della fovea. Per mettere a fuoco gli oggetti vicini (cioè per farne cadere l'immagine virtuale sulla fovea), il cristallino aumenta la propria curvatura (il muscolo ciliare si rilassa e il cristallino tende spontaneamente ad assumere una forma più vicina alla sfera); per mettere a fuoco gli oggetti lontani, il cristallino deve diminuire la propria curvatura (il muscolo ciliare si contrae ed esercita una trazione sui margini del cristallino, che si appiattisce).

I più comuni difetti della vista sono (Fig. 6.68):

- la **miopia**: l'individuo miope non riesce a mettere a fuoco gli oggetti distanti; è di solito dovuta al fatto che il bulbo oculare è allungato, per cui l'immagine virtuale si forma al davanti della retina; viene corretta per mezzo di lenti concave;
- la **ipermetropia** (o **presbiopia**): l'individuo ipermetrope non riesce a mettere a fuoco gli oggetti vicini; le cause più frequenti sono due:
 - il bulbo oculare è accorciato e l'immagine a fuoco si formerebbe dietro la retina,
 - con l'avanzare dell'età il cristallino perde di elasticità e non riesce a modificare sufficientemente la propria curvatura in modo da portare sulla retina l'immagine (che si forma dietro di essa); in entrambi i casi, il difetto si corregge con lenti convesse;
- l'**astigmatismo**: è dovuto ad irregolarità nella curvatura della cornea o del cristallino, per cui solo

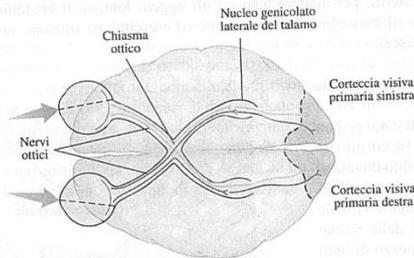


□ **Figura 6.68 Principali difetti della vista e loro correzione.** In (b) e (c) la linea tratteggiata indica la posizione della retina nell'occhio normale.

una parte dell'immagine viene messa a fuoco sulla retina, mentre un'altra no; il difetto viene corretto con lenti cilindriche.

|| VIE NERVOSE OTTICHE

Gli assoni dei neuroni della retina di ciascun occhio convergono a formare il **nervo ottico** (Fig. 6.69). I nervi ottici penetrano nella cavità cranica e qui formano una struttura ad X, chiamata **chiasma ottico**, in cui parte delle fibre si incrociano, per cui parte dei segnali provenienti dall'occhio destro sono trasmessi alla parte sinistra dell'encefalo e parte di quelli provenienti dall'occhio sinistro alla parte destra. Le fibre nervose terminano nei nuclei del talamo (Biologia, § 6.1.7), dove formano sinapsi con i neuroni ivi presenti, che a loro volta sono collegati alla **corteccia visiva primaria**, nel lobo occipitale.



□ Fig. 6.69 Vie nervose ottiche. L'encefalo, schematizzato, è visto da sotto.

6.2 Omeostasi e sistema endocrino

Il fatto che tutti i parametri sia fisici (temperatura, pressione) sia chimici (pH, pressione osmotica, concentrazione di molte sostanze) dell'ambiente interno all'organismo siano mantenuti entro i ristretti limiti che consentono la sopravvivenza, la funzione e la moltiplicazione delle cellule viene indicato con il termine di **omeostasi**. Al mantenimento dell'omeostasi concorrono molti degli organi e dei tessuti dell'organismo; il loro intervento viene coordinato dall'azione congiunta del sistema nervoso e del sistema endocrino.

La connessione tra sistema nervoso e sistema endocrino è assicurata da alcuni nuclei dell'**ipotalamo** (Biologia, § 6.1.7) dotati di attività secretoria, i cui assoni terminano nel lobo posteriore dell'**ipofisi**, ghiandola a secrezione interna posta alla base dell'encefalo e ad esso connessa da un sottile peduncolo. L'ipofisi, a sua volta, controlla il funzionamento della maggior parte del sistema endocrino.

Il meccanismo generale che consente all'organismo di far sì che ciascun parametro chimico-fisico oscilli entro limiti ristretti, nonostante molti fattori sia interni che esterni all'organismo tendano a modificarlo, è in molti casi basato sulla logica del **feed-back** ed in particolare del **feed-back negativo**:

- nel **feed-back negativo**, la variazione di un parametro scatena una risposta che tende ad annullare la variazione stessa: quando il valore di un parametro (es. temperatura) aumenta, un opportuno sensore (nell'esempio un termocettore) invia un segnale ad un centro nervoso che stimola un effettore (nell'esempio le ghiandole sudoripare) ad agire in modo che il valore del parametro diminuisca; quando il valore del parametro ritorna nei limiti normali, il sensore segnala l'informazione al centro, che interrompe l'azione dell'effettore; l'effetto della risposta (diminuzione della temperatura) è causa dell'interruzione dell'azione che la ha determinata;
- nel **feed-back positivo**, invece, quando il valore di un parametro aumenta, il sensore invia il segnale al centro che stimola l'effettore ad agire in modo che il valore del parametro aumenti ulteriormente.

6.2.1 SISTEMA ENDOCRINO

Il **sistema endocrino** è costituito da diverse ghiandole endocrine (Biologia, § 2.8.1) che immettono i loro prodotti di secrezione (chiamati **ormoni**) nel sangue, che li trasporta in tutto l'organismo. Gli ormoni sono segnali chimici, capaci di modificare l'attività di determinate cellule, indicate come **cellule bersaglio**. Affinché una data cellula possa essere il bersaglio di un dato ormone, occorre che essa possieda gli opportuni **recettori**, cioè molecole capaci di riconoscere l'ormone, di combinarsi con esso e, in seguito a tale combinazione, di innescare una serie di reazioni che modificano il funzionamento della cellula stessa.

Accanto agli ormoni "classici" (che sono trasportati dal sangue e possono agire su bersagli molto lontani), negli ultimi decenni sono stati identificati altri segnali chimici che agiscono su bersagli posti nelle immediate vicinanze delle cellule che li hanno prodotti: ne sono esempi i fattori di crescita, diverse citochine coinvolte nel processo dell'infiammazione, ecc.

Un caso particolare è rappresentato dalle **prostaglandine** (composti derivati dall'acido arachidonico); esse sono rilasciate da diversi organi (polmoni, fegato, tubo digerente, organi sessuali, ecc.) ed hanno effetti estremamente diversificati sui diversi tessuti. Alcune fanno diminuire la pressione sanguigna, altre la fanno aumentare, altre causano dilatazione dei bronchi, altre inibiscono la secrezione gastrica, altre stimolano le contrazioni uterine, quelle secrete dal nucleo dell'ipotalamo deputato alla regolazione della temperatura provocano la febbre, ecc.

NATURA CHIMICA DEGLI ORMONI

Gli **ormoni** sono composti chimici diversi tra loro: le loro caratteristiche chimico-fisiche ed in particolare modo la loro solubilità in acqua o nei lipidi sono importanti in quanto condizionano:

- sia le modalità di trasporto dell'ormone nel sangue (semplicemente sciolto nel plasma se solubile in acqua; combinato con proteine trasportatrici se insolubile);
- sia la possibilità o l'impossibilità per l'ormone di attraversare la membrana plasmatica delle cellule: ciò condiziona il tipo di recettore che le cellule bersaglio devono possedere (vedi sotto).

Dal punto di vista della struttura chimica, gli ormoni possono essere raggruppati in quattro classi:

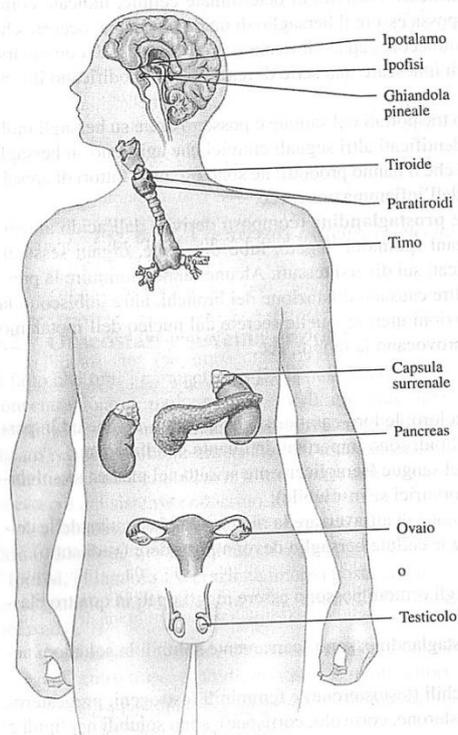
- **ormoni derivati dagli acidi grassi**: es. prostaglandine; sono scarsamente solubili in soluzioni acquose;
- **ormoni steroidei**: es. ormoni sessuali maschili (testosterone) e femminili (estrogeni, progesterone), ormoni della corteccia surrenale (aldosterone, cortisolo, cortisone); sono solubili nei lipidi e

sono quindi in grado di attraversare la membrana plasmatica delle cellule: i loro recettori sono situati nel citoplasma delle cellule bersaglio;

- **ormoni derivati da amminocidi**: es. **adrenalina e noradrenalina** (derivate dalla tirosina, solubili in acqua, non possono attraversare la membrana delle cellule, per cui i loro recettori sono situati nella membrana plasmatica delle cellule bersaglio), **ormoni della tiroide** (triiodotironina e tiroxina, derivate dalla tirosina, **scarsamente solubili in acqua**, perciò nel plasma sono trasportate da specifiche proteine ed attraversano facilmente la membrana plasmatica; i loro recettori sono localizzati all'interno delle cellule bersaglio), melatonina (derivata dal triptofano);
- **ormoni peptidici**: sono molto numerosi; es. **glucagone, insulina, ossitocina, ormone antidiuretico**, ormone adrenocorticotropo, ecc.; **sono solubili in acqua**, non sono quindi in grado di attraversare la membrana plasmatica e i loro recettori sono situati nella membrana delle cellule bersaglio.

ORGANIZZAZIONE DEL SISTEMA ENDOCRINO

La massima parte dell'attività endocrina è controllata, direttamente o indirettamente, dall'**ipotalamo** (Biologia, § 6.1.7), che collega il sistema nervoso e quello endocrino sia anatomicamente, sia funzionalmente. Le fibre nervose originate da alcuni nuclei dell'ipotalamo raggiungono infatti l'i-



□ **Figura 6.70** Le principali ghiandole endocrine dell'organismo umano.

ipofisi, ghiandola a secrezione interna posta alla base dell'encefalo. Tali fibre trasportano all'ipofisi diversi ormoni, alcuni dei quali agiscono su organi lontani, mentre altri (ormoni di rilascio) stimolano l'ipofisi a secernere propri ormoni, i quali, a loro volta, hanno come bersagli altre ghiandole endocrine, che vengono stimolate a secernere i propri ormoni. L'ipotalamo, attraverso l'ipofisi, quindi, controlla il funzionamento di gran parte delle altre ghiandole endocrine.

La stimolazione da parte dell'ipofisi in molti casi è sottoposta a un controllo a *feed-back* negativo: l'aumento degli ormoni prodotti dalla ghiandole stimolate agisce sull'ipofisi inibendo la produzione di ormoni stimolanti.

Le principali ghiandole endocrine sono (Fig. 6.70):

- l'ipofisi
- la tiroide
- le paratiroidi
- la porzione endocrina del pancreas
- le ghiandole o capsule surrenali
- le gonadi maschili e femminili
- il timo
- la ghiandola pineale

Funzioni endocrine sono anche svolte da altri organi, la cui funzione principale non è endocrina e che costituiscono i cosiddetti organi *endocrini secondari*. Tra di essi vanno ricordati:

- il rene
- il fegato
- molte parti del tubo digerente
- gli atri del cuore

6.2.2 IPOFISI

L'ipofisi è un corpicciolo di meno di un centimetro di diametro e del peso di circa 0,5 g, posto alla base del cervello e ad esso collegato da un breve peduncolo, percorso da fibre nervose. Nell'ipofisi si distinguono due parti:

- *lobo posteriore* (o *neuroipofisi*), derivato dal tessuto cerebrale, secerne gli ormoni prodotti dall'ipotalamo e trasportati all'interno delle fibre nervose del peduncolo;
- *lobo anteriore* (o *adenipofisi*), di origine epiteliale.

I due lobi hanno una vascolarizzazione indipendente, che riflette la loro diversa funzione (Fig. 6.71).

ORMONI DEL LOBO POSTERIORE

Nel lobo posteriore (Fig. 6.71c) giungono gli assoni delle cellule (neuroni) neurosecretorie dei nuclei ipotalamici, lungo i quali sono trasportati gli ormoni prodotti nell'ipotalamo: gli assoni entrano in contatto con la rete di capillari sanguigni del lobo posteriore e vi immettono direttamente gli ormoni, che entrano nel sangue e sono trasportati al resto dell'organismo. Gli ormoni che seguono questa via sono due:

- **ossitocina**: di natura peptidica, è secreta verso la fine della gravidanza, stimola le contrazioni dell'utero al momento del parto e, dopo il parto, per effetto di un riflesso originato dalla suzione

□ *Figura 6.71 Rapporti tra l'ipotalamo e l'ipofisi e ruolo dei lobi dell'ipofisi.*

- (a) Posizione dell'ipotalamo e dell'ipofisi rispetto all'encefalo. (b) Struttura dell'ipofisi.
(c) Lobo posteriore dell'ipofisi: gli assoni provenienti dalle cellule neurosecretorie dell'ipotalamo immettono il loro secreto (ormone antidiuretico e ossitocina) direttamente nei capillari sanguigni. (d) Lobo anteriore: gli assoni provenienti dalle cellule neurosecretorie dell'ipotalamo immettono gli ormoni secreti (ormoni di rilascio o di inibizione) in una prima rete di capillari posti nel peduncolo, che confluiscono in una vena porta. Questa, giunta nel lobo anteriore, dà origine ad una seconda rete capillare attorno alle cellule ghiandolari. Qui gli ormoni ipotalamici raggiungono le cellule ghiandolari dell'ipofisi stimolando o inibendo la secrezione degli ormoni ipofisari, che sono a loro volta immessi nella seconda rete capillare e raggiungono la circolazione generale.

del neonato sul capezzolo, stimola anche le contrazioni della muscolatura liscia attorno alle ghiandole mammarie, favorendo l'uscita del latte (Biologia, § 6.1.6);

- **ormone antidiuretico (ADH) o vasopressina**: di natura peptidica, viene secreto dai nuclei ipotalamici in risposta ad un aumento della pressione osmotica del sangue (in seguito a disidratazione dell'organismo) e agisce sui tubuli renali causando un aumento del riassorbimento dell'acqua; i dettagli del meccanismo di regolazione del volume di liquido dell'organismo (**equilibrio idrico-salino**), che coinvolge anche altri ormoni (è descritto in Biologia, § 6.1.6).

ORMONI DEL LOBO ANTERIORE

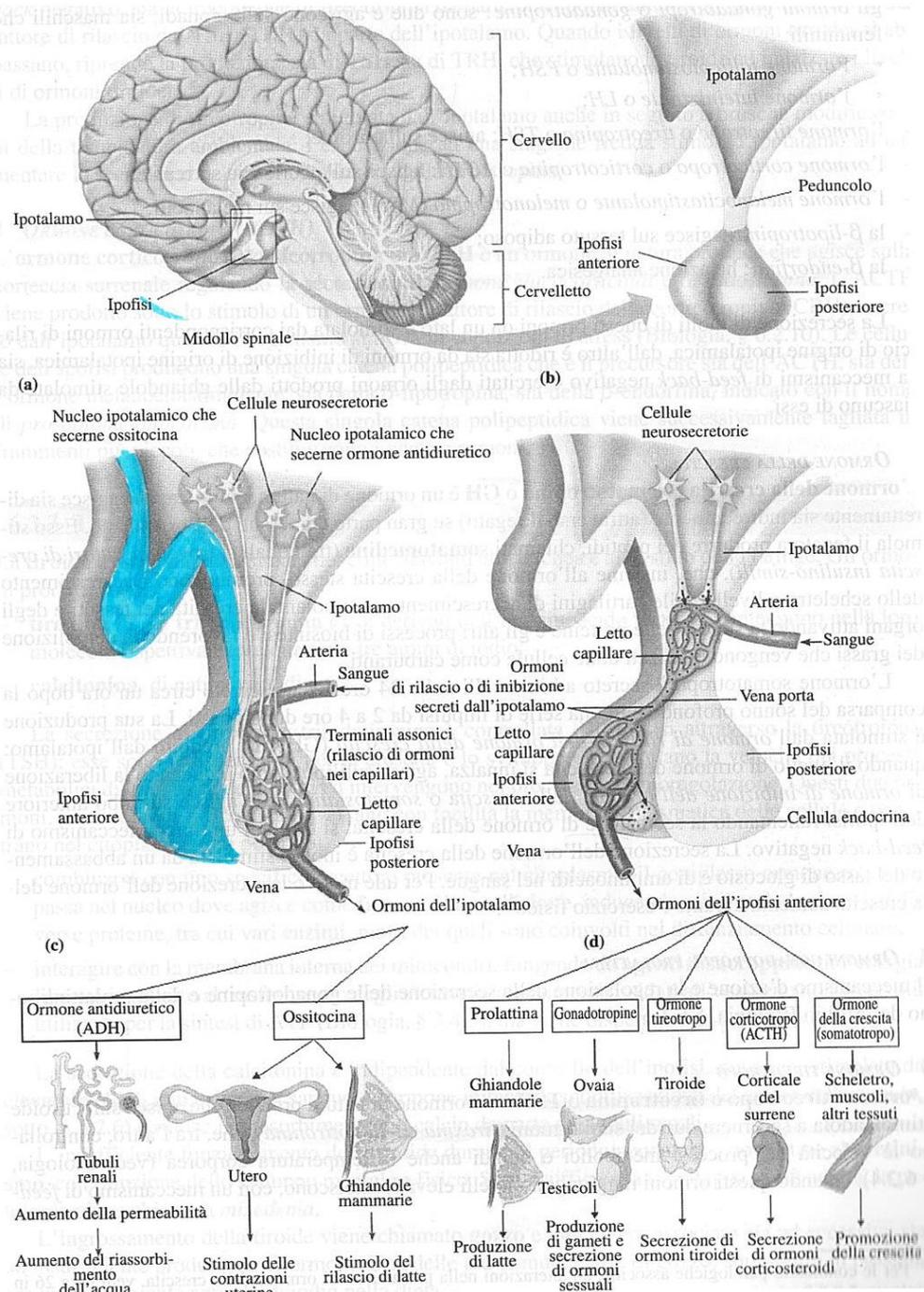
Il lobo anteriore è la porzione secernente dell'ipofisi, che produce numerosi ormoni, sotto il controllo dei **fattori (ormoni) di rilascio e di inibizione** prodotti dalle cellule neurosecretorie dell'ipotalamo (Fig. 6.71d). Gli assoni di questi neuroni raggiungono il peduncolo ipofisi dove entrano in contatto con una rete di capillari entro la quale rilasciano gli ormoni. Questi capillari confluiscono in una *vena porta* che raggiunge il lobo anteriore, dove dà origine ad una seconda rete capillare che si distribuisce alle cellule ghiandolari. I fattori ipotalamici sono così trasportati alle cellule ghiandolari, che vengono stimolate o inibite a seconda del tipo di fattori (di rilascio o di inibizione) prodotti di volta in volta dall'ipotalamo. Gli ormoni prodotti dalle cellule dell'ipofisi sono immessi negli stessi capillari sanguigni e trasportati a tutto l'organismo: molti di essi agiscono su altre ghiandole endocrine, stimolando la secrezione dei rispettivi ormoni.

I fattori di rilascio e di inibizione sono proteine, ciascuna delle quali controlla la secrezione di uno o due ormoni ipofisari. Il livello della loro secrezione è controllato attraverso meccanismi di *feed-back* negativo da parte degli ormoni secreti dalle ghiandole endocrine stimolate dagli ormoni ipofisari. I principali ormoni di rilascio o di inibizione sono:

- l'*ormone di rilascio dell'ormone della crescita (GHRH, growth hormone releasing hormone)*;
- l'*ormone di inibizione dell'ormone della crescita (GHIH, growth hormone inhibiting hormone)*, o *somatostatina*;
- l'*ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH, gonadotropin releasing hormone)*;
- l'*ormone di rilascio della corticotropina (CRH, corticotropin releasing hormone)*.

Gli ormoni prodotti e secreti dal lobo anteriore dell'ipofisi sono:

- l'*ormone della crescita o somatotropina o GH*: agisce su gran parte dei tessuti;
- la *prolattina*: agisce sulla mammella;



- gli *ormoni gonadotropi* o *gonadotropine*: sono due e agiscono sulle gonadi, sia maschili che femminili:
 - l'*ormone follicolostimolante* o *FSH*;
 - l'*ormone luteinizzante* o *LH*;
- l'*ormone tireotropo* o *tireotropina* o *TSH*: agisce sulla tiroide;
- l'*ormone corticotropo* o *corticotropina* o *ACTH*: agisce sulla corteccia surrenale;
- l'*ormone melanocitastimolante* o *melanotropina* (*MSH*): agisce sui melanociti;
- la *β -lipotropina*: agisce sul tessuto adiposo;
- la *β -endorfina*: ha azione analgesica.

La secrezione di molti di questi ormoni da un lato è stimolata dai corrispondenti ormoni di rilascio di origine ipotalamica, dall'altro è ridotta sia da ormoni di inibizione di origine ipotalamica, sia da meccanismi di *feed-back* negativo esercitati dagli ormoni prodotti dalle ghiandole stimolate da ciascuno di essi.

■ ORMONE DELLA CRESCITA

L'**ormone della crescita o somatotropina o GH** è un ormone di natura peptidica, che agisce sia direttamente sia indirettamente (attraverso il fegato) su gran parte dei tessuti dell'organismo. Esso stimola il fegato a produrre dei peptidi, chiamati **somatomedine** (tra i quali si trovano i **fattori di crescita insulino-simili**), che, insieme all'ormone della crescita stesso, promuovono l'accrescimento dello scheletro a livello delle cartilagini di accrescimento e stimolano la crescita dei tessuti e degli organi attivando la sintesi delle proteine e gli altri processi di biosintesi e favorendo la demolizione dei grassi che vengono utilizzati dalle cellule come carburanti.

L'ormone somatotropo è secreto ad intervalli nelle 24 ore: viene secreto circa un'ora dopo la comparsa del sonno profondo e in una serie di impulsi da 2 a 4 ore dopo i pasti. La sua produzione è stimolata dall'**ormone di rilascio dell'ormone della crescita (GHRH)**, prodotto dall'ipotalamo; quando il livello di ormone della crescita si innalza, agisce sull'ipotalamo inducendo la liberazione di **ormone di inibizione dell'ormone della crescita o somatostatina**, che agisce sul lobo anteriore dell'ipofisi rallentando la secrezione di ormone della crescita: si tratta di un tipico meccanismo di **feed-back** negativo. La secrezione dell'ormone della crescita è inoltre stimolata da un abbassamento del tasso di glucosio e di amminoacidi nel sangue. Per tale motivo la secrezione dell'ormone della crescita aumenta durante l'esercizio fisico⁵¹.

■ ORMONI GONADOTROPI E PROLATTINA

Il meccanismo d'azione e la regolazione della secrezione delle gonadotropine e della prolattina sono descritti in Biologia, § 6.1.6.

■ ORMONE TIREOTROPO

L'**ormone tireotropo o tireotropina o TSH** è un ormone di natura proteica che agisce sulla tiroide stimolandola a secernere due dei suoi ormoni (**tiroxina e triiodotironina**), che, tra l'altro, controllano la velocità dei processi metabolici e quindi anche la temperatura corporea (vedi Biologia, § 6.2.4). Quando questi ormoni raggiungono livelli elevati, inibiscono, con un meccanismo di **feed-**

⁽⁵¹⁾ Per le condizioni patologiche associate ad alterazioni nella produzione di ormone della crescita, vedi nota 26 in Biologia, § 2.8.2.

back negativo, sia la liberazione di tireotropina da parte dell'ipofisi anteriore, sia la liberazione del fattore di rilascio del TSH (TRH) da parte dell'ipotalamo. Quando i livelli di ormoni tiroidei si abbassano, riprende la produzione sia di TSH sia di TRH, che stimolano la tiroide ad innalzare i livelli di ormoni tiroidei.

La produzione di tireotropina è regolata dall'ipotalamo anche in seguito a brusche modificazioni della temperatura ambientale: l'esposizione ad una stagione fredda stimola l'ipotalamo ad aumentare la secrezione del fattore di rilascio della tireotropina.

■ ORMONE CORTICOTROPO (ACTH)

L'**ormone corticotropo o corticotropina o ACTH** è un ormone di natura proteica che agisce sulla **corteccia surrenale** regolando la secrezione di **ormoni glucocorticoidi** e di **aldosterone**. L'ACTH viene prodotto sotto lo stimolo di un ormone, il fattore di rilascio della corticotropina (CRH), secreto dall'ipotalamo quando l'organismo si trova in condizioni di stress (Biologia, § 6.2.10). Le cellule dell'ipofisi producono una singola catena polipeptidica che è il precursore sia dell'ACTH, sia dell'ormone melanocitastimolante, sia della β -lipotropina, sia della β -endorfina, indicato con il nome di **pro-opiomelanocortina**. Questa singola catena polipeptidica viene successivamente tagliata in frammenti più piccoli, che costituiscono i quattro ormoni.

6.2.3 TIROIDE

La **tiroide** è una ghiandola situata nel collo, davanti alla trachea e al di sotto della laringe. Gli ormoni prodotti sono:

- **tiroxina (T_4)** e **triiodotironina (T_3)**: derivati dall'amminoacido tirosina, contengono nella loro molecola rispettivamente quattro e tre atomi di iodio;
- **calcitonina**, di natura peptidica.

La secrezione di tiroxina e triiodotironina è controllata dall'ipofisi attraverso la tireotropina (TSH); esse sono indispensabili per la crescita e lo sviluppo e controllano la velocità dei processi metabolici di gran parte dei tessuti ed intervengono nei processi di termoregolazione. Questi due ormoni, poco solubili in acqua, attraversano con facilità la membrana plasmatica delle cellule e penetrano nel citoplasma. Qui possono:

- combinarsi con uno specifico recettore presente nel citoplasma; il complesso ormone-recettore passa nel nucleo dove agisce come **fattore di trascrizione**, inducendo o inibendo la sintesi di diverse proteine, tra cui vari enzimi, molti dei quali sono coinvolti nel differenziamento cellulare;
- interagire con la membrana interna dei mitocondri, fungendo da **agenti disaccoppianti**: l'energia liberata in seguito al trasferimento degli elettroni dai composti ossidati all'ossigeno non viene più utilizzata per la sintesi di ATP (Biologia, § 3.4.3), ma viene dispersa sotto forma di calore.

La secrezione della calcitonina è indipendente dal controllo dell'ipofisi, ma viene stimolata da elevati livelli di ioni calcio nel sangue. L'ormone inibisce la mobilizzazione del calcio dalle ossa (v. sotto, § 6.2.6) e riduce il riassorbimento del calcio da parte dei tubuli renali.

L'insufficiente funzionamento della tiroide durante il periodo neonatale può portare al **cretinismo**, con riduzione dello sviluppo mentale e fisico. Se l'insufficienza si sviluppa in età adulta, la patologia viene chiamata **mixedema**.

L'ingrossamento della tiroide viene chiamato **gozzo** e può essere associato sia ad eccessiva sia ad insufficiente produzione di ormoni. Una delle più comuni cause di gozzo, soprattutto in passato, era un insufficiente apporto di iodio nella dieta.

6.2.4 TERMOREGOLAZIONE

L'uomo, come i mammiferi, gli uccelli e pochi altri animali, è un **animale omeotermo**, capace, cioè, di mantenere la propria temperatura costante entro limiti ristretti a dispetto delle variazioni della temperatura ambientale. La capacità di contrastare queste variazioni ha tuttavia dei limiti, per cui la sopravvivenza non è possibile al di là di certe condizioni, a meno che non vengano adottati accorgimenti di protezione di tipo non fisiologico (es. indossare vestiti che proteggono dal freddo).

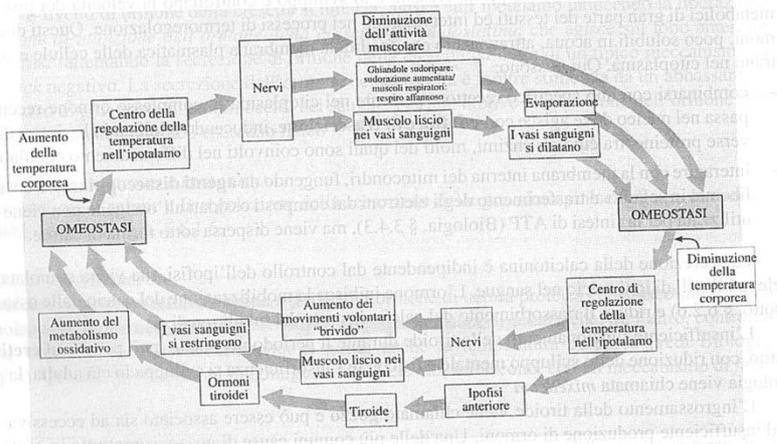
L'organismo ottiene il mantenimento dell'omeostasi termica bilanciando due processi opposti:

- *produzione di calore* al proprio interno, risultante dai processi metabolici e soprattutto dalle ossidazioni (Biologia, Cap. 3);
- *scambi di calore* con l'ambiente.

Il controllo della temperatura corporea è assicurato da un centro nervoso localizzato nell'ipotalamo, che riceve segnali dai termocettori disposti soprattutto nella cute (Biologia, § 6.1.8) ed agisce attivando una serie di meccanismi che modificano sia la produzione di calore, sia gli scambi di calore con l'ambiente (Fig. 6.72).

In seguito ad una *diminuzione della temperatura corporea*, il centro regolatore:

- invia segnali all'ipofisi che, tramite l'ormone tireotropo, stimola la tiroide a secernere tiroxina e triiodotironina, che, facendo aumentare l'intensità del metabolismo ossidativo, causano un aumento della produzione di calore;
- invia segnali al sistema nervoso simpatico (Biologia, § 6.1.7) che:
 - stimola la muscolatura liscia dei vasi sanguigni causando vasocostrizione, soprattutto nei vasi sottocutanei: viene così ridotta la dispersione di calore,
 - stimola i muscoli lisci posti alla base dei peli, che, contraendosi, producono calore (viene la "pelle d'oca");
- invia segnali alla muscolatura scheletrica che, contraendosi (brividi, tremore), produce calore.



□ **Figura 6.72** Meccanismi omeostatici di regolazione della temperatura nell'uomo.

In seguito ad un *aumento della temperatura corporea*, il centro regolatore:

- invia segnali al sistema nervoso parasimpatico (Biologia, § 6.1.7) che, facendo rilassare la muscolatura liscia dei vasi sanguigni, causa vasodilatazione a livello della pelle, favorendo la dispersione di calore ed il trasporto di calore dall'interno verso l'esterno dell'organismo;
- invia segnali al sistema nervoso simpatico che, agendo sulle ghiandole sudoripare, fa aumentare la produzione di sudore: il sudore, evaporando, assorbe calore³²;
- invia segnali al centro respiratorio del midollo allungato, che, stimolando i muscoli respiratori, fa aumentare la frequenza degli atti respiratori, e con ciò, determina un aumento della rimozione di vapor acqueo dall'aria degli alveoli polmonari: ciò favorisce l'evaporazione anche a questo livello (questo fenomeno è particolarmente evidente in molti mammiferi, meno nell'uomo);
- agisce sulla muscolatura scheletrica facendo diminuire il tono muscolare (Biologia, § 2.8.3) e con ciò fa diminuire l'intensità del metabolismo muscolare e quindi la produzione di calore.

In diversi animali esistono anche ulteriori meccanismi di adattamento ai cambiamenti stagionali della temperatura, indicati con il termine di **acclimatazione**. Ad esempio il pelo dei cani è più folto in inverno e viene in parte perso in estate; altri animali, all'arrivo della stagione fredda, vanno incontro spontaneamente ad uno stato di **torpore**, con una diminuzione dell'attività cardiaca e respiratoria, una riduzione della risposta agli stimoli esterni e un abbassamento temporaneo della temperatura corporea (*ipotermia adattativa*) – in un certo senso abbassano il termostato del loro organismo. L'**ibernazione**, che si osserva in alcuni animali, è un torpore profondo e di lunga durata in risposta al freddo invernale e alla scarsità di cibo.

La **febbre** è un aumento della temperatura corporea legato ad una malattia infettiva o ad una disfunzione del sistema di regolazione della temperatura corporea. Nel caso di malattie, particolari sostanze, liberate da agenti infettivi o dai tessuti infiammati, stimolano i granulociti (Biologia, § 2.8.2) a secernere particolari sostanze, che trasportate dal sangue al centro nervoso dell'ipotalamo, attraverso la produzione di prostaglandine, ne modificano la regolazione, per cui la temperatura normale viene "considerata troppo bassa" e vengono attivati i meccanismi che fanno aumentare la temperatura (aumento del metabolismo, vasocostrizione cutanea, brivido, ecc.).

6.2.5 PARATIROIDI

Le ghiandole **paratiroidi** sono quattro piccole ghiandole poste nel tessuto connettivo che circonda la tiroide. Esse secernono l'**ormone paratiroideo o paratormone o PTH**, ormone peptidico coinvolto nella regolazione della concentrazione degli ioni calcio e fosfato nel sangue. In particolare, esso:

- stimola il riassorbimento dell'osso da parte degli osteoclasti (Biologia, § 2.8.2);
- stimola il riassorbimento del calcio da parte dei tubuli renali;
- stimola la trasformazione della vitamina D nel suo derivato attivo ad opera del rene e di conseguenza determina un aumento dell'assorbimento di calcio da parte dell'intestino (vedi Biologia § 6.2.6).

La secrezione dell'ormone è stimolata da una diminuzione della concentrazione degli ioni calcio nel sangue e inibita da un aumento della loro concentrazione.

⁽⁵²⁾ La rapidità con cui avviene l'evaporazione del sudore (e quindi la rimozione di calore) dipende, oltre che dalla temperatura, anche dalla saturazione dell'aria in vapor acqueo. Se l'aria è già satura di vapor d'acqua, l'evaporazione avviene con maggior difficoltà. Questo è il motivo per cui, a parità di temperatura, noi abbiamo una sensazione di maggior calore quando l'aria è umida (afosa).

6.2.6 OMEOSTASI DEGLI IONI CALCIO

Il mantenimento della concentrazione degli **ioni calcio** nel sangue (*calcemia*) entro limiti precisi è indispensabile per la coagulazione sanguigna, per la normale contrazione della muscolatura del cuore e dei muscoli scheletrici e per il funzionamento dei nervi.

Il calcio presente nel sangue può derivare:

- dall'assorbimento intestinale del calcio introdotto con la dieta;
- dalla mobilizzazione del calcio immagazzinato nelle ossa.

L'assorbimento intestinale del calcio avviene per trasporto attivo (Biologia, § 2.5.3): la sintesi della proteina di membrana che ne è responsabile è stimolata da un composto derivato dalla **vitamina D** (la 1,25-diidrossivitamina D o **calcitriolo**). Questa vitamina si forma nella pelle per azione delle radiazioni ultraviolette su precursori (derivati dal colesterolo) introdotti con la dieta. La vitamina viene quindi trasportata al fegato che ne inizia la trasformazione e la reimmette in forma modificata nel sangue, che la trasporta al rene. Il rene, quando è stimolato dal paratormone, ne completa la trasformazione nel prodotto attivo biologicamente (1,25-diidrossivitamina D). Questo penetra nelle cellule epiteliali dell'intestino dove, combinandosi con un recettore citoplasmatico, raggiunge il nucleo e stimola la sintesi della proteina trasportatrice del calcio⁵³.

Un abbassamento del livello di ioni calcio nel sangue stimola le paratiroidi a secernere **paratormone**. Questo agisce a tre livelli: stimolando la mobilizzazione del calcio dal tessuto osseo, riducendo la perdita di ioni calcio attraverso le urine (in quanto ne stimola il riassorbimento da parte dei tubuli renali) e stimolando l'assorbimento di calcio da parte dell'intestino.

Quando il livello degli ioni calcio nel sangue aumenta, viene inibita la secrezione di paratormone e stimolata la secrezione di **calcitonina** da parte della tiroide. Questo ormone inibisce l'azione degli osteoclasti e quindi riduce la mobilizzazione di calcio dalle ossa e riduce il riassorbimento di calcio da parte dei tubuli renali, per cui una maggiore quantità di questi ioni viene eliminata con le urine.

6.2.7 PANCREAS

Il **pancreas** è una grossa ghiandola situata nella cavità addominale dietro lo stomaco. È formata da una parte che funziona come ghiandola esocrina e che secreta enzimi digestivi (Biologia, § 6.1.3) e una parte che funziona come ghiandola endocrina, costituita da ammassi di cellule chiamati **isole pancreatiche** o **isole di Langerhans**.

Le isole di Langerhans sono formate da tre tipi di cellule:

- cellule *alfa*, che producono glucagone;
- cellule *beta*, che producono insulina;
- cellule *delta* che producono somatostatina.

Il **glucagone** è un ormone peptidico che:

- stimola il fegato a demolire il glicogeno (*glicogenolisi*) liberando glucosio;
- stimola il fegato e il rene a sintetizzare glucosio a partire da composti diversi, come amminoacidi e acido piruvico (*gluconeogenesi*);
- stimola la scissione dei grassi (trigliceridi) in acidi grassi e glicerolo (*lipolisi*).

Le prime due azioni dell'ormone hanno come risultato di rendere disponibile glucosio da immettere nel sangue. La secrezione di glucagone è regolata da un sistema di *feed-back* negativo, in base al quale un abbassamento del livello di glucosio nel sangue (*ipoglicemia*) stimola la secrezione dell'ormone, che viene arrestata quando il tasso di glucosio nel sangue (*glicemia*) torna a livelli normali.

- L'**insulina** è un ormone peptidico con effetti opposti a quelli del glucagone:
- stimola il fegato e i muscoli a immagazzinare glucosio sotto forma di glicogeno (*glicogenosintesi*);
 - riduce, nel fegato e nel rene, la sintesi di nuovo glucosio a partire da composti di natura diversa;
 - stimola la penetrazione del glucosio nelle cellule dotate di recettori per l'insulina (fegato, muscoli scheletrici e cardiaco, tessuto adiposo);
 - stimola la penetrazione di alcuni amminoacidi all'interno delle cellule;
 - stimola il tessuto adiposo a sintetizzare ed immagazzinare grassi.

Gli effetti dell'insulina sono quindi quelli di far abbassare la quantità di glucosio presente nel sangue e di favorire l'immagazzinamento all'interno delle cellule di molecole di "carburante". Anche nel caso dell'insulina la regolazione della secrezione avviene attraverso un meccanismo di *feed-back* negativo, per cui l'ormone viene secreto quando il tasso di glucosio nel sangue aumenta e cessa quando esso ritorna nella norma.

La somatostatina agisce inibendo la secrezione di glucagone.

6.2.8 ghiandole surrenali

Le **ghiandole surrenali** o **capsule surrenali** o **surreni** sono due strutture di forma piramidale poste sul polo superiore dei reni (Fig. 6.73). Ognuna di esse è costituita da due parti:

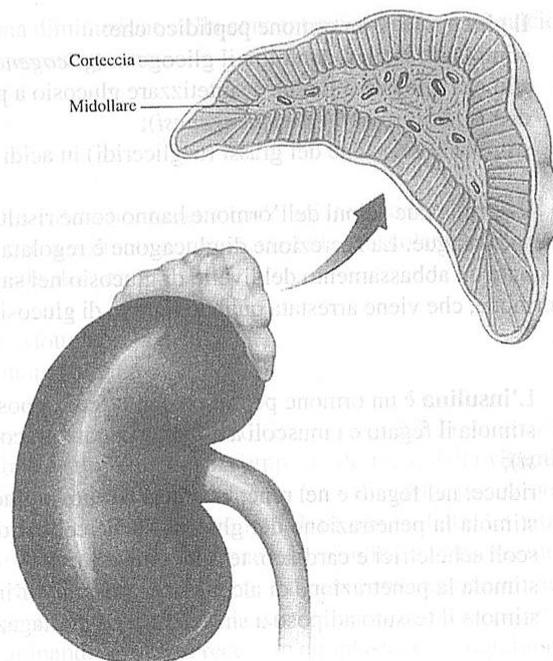
- 1) la **midollare del surrene**, che costituisce la parte centrale, è ricca di terminazioni del sistema nervoso autonomo ed è costituita da neuroni modificati; produce due ormoni, indicati con il termine generico di **catecolamine**:
 - adrenalina
 - noradrenalina
- 2) la **corticale del surrene**, situata all'esterno, di natura epiteliale, produce numerosi ormoni steroidei, appartenenti a tre classi:
 - **mineralcorticoidi**, di cui il principale rappresentante è l'**aldosterone**,
 - **glicocorticoidi**, di cui il principale rappresentante è il **cortisolo** (o **idrocortisone**),
 - **ormoni sessuali**, sia maschili che femminili, secreti sotto forma di precursori e trasformati negli ormoni veri e propri a livello di vari tessuti.

Adrenalina e noradrenalina sono derivate dall'amminoacido tirosina e vengono secrete in risposta a stimoli da parte del sistema nervoso simpatico, originati a livello dell'ipotalamo in seguito

a situazioni di stress. **Attenzione!** Adrenalina e noradrenalina sono liberate anche a livello di sinapsi del tessuto nervoso (Biologia, § 2.8.4), sono cioè anche dei neurotrasmettitori. I loro effetti agiscono in modo sinergico con quelli del sistema simpatico nel preparare l'organismo a fronteggiare situazioni di stress (v. sotto, § 6.2.10) che richiedano un forte dispendio di energia.

I loro effetti possono essere così riassunti:

- a livello del sistema nervoso centrale viene innalzata la soglia di attenzione, per cui l'individuo risulta allertato,
- a livello dei vasi sanguigni si verifica vasodilatazione a carico dei muscoli e del cervello e vasocostrizione a carico della cute e dei reni;
- a livello del cuore aumenta la gittata cardiaca (Biologia, § 6.1.5),
- a livello del fegato e dei muscoli viene stimolata la demolizione del glicogeno (*glicogenolisi*).



□ **Figura 6.73 Ghiandola surrenale.**

L'**aldosterone** è un ormone steroideo, che svolge un importante ruolo nella regolazione dell'equilibrio idrico-salino (Biologia, § 6.1.6) e per tale motivo viene considerato un *ormone mineraloattivo*. La sua secrezione è stimolata da diversi fattori:

- abbassamento del livello del sodio nel sangue;
- azione dell'**angiotensina II**, ormone che si forma nel sangue per azione dell'*angiotensin converting enzyme* (ACE) sull'angiotensina I, a sua volta formata nel sangue per azione della renina sull'angiotensinogeno, proteina presente nel sangue. La renina è un enzima liberato dal rene quando la pressione arteriosa si abbassa;
- azione dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) prodotto dall'ipofisi in condizioni di stress.

Il **cortisolo** o **idrocortisone** è il principale dei **glicocorticoidi** o **glucocorticoidi**, ormoni di natura steroidea così chiamati perché agiscono, tra l'altro, sul metabolismo degli zuccheri (glicidi). Le sue funzioni sono:

- a livello del fegato stimola la formazione di nuovo glucosio (*gluconeogenesi*) a partire da sostanze diverse dai carboidrati, come amminoacidi e glicerolo prelevati dal sangue;
- a livello del tessuto adiposo stimola la demolizione dei grassi (*lipolisi*) e la liberazione di acidi grassi consentendo un risparmio di glucosio;
- in diversi tessuti riduce la sintesi delle proteine, causando un aumento di amminoacidi nel sangue;
- inibisce la sintesi delle prostaglandine, che sono i mediatori dell'infiammazione (Biologia, § 6.4.2);
- riduce gli effetti dell'istamina, responsabile di fenomeni allergici (Biologia, § 6.4.4);
- riduce la produzione di interleuchina, bloccando l'immunità cellulo-mediata (Biologia, § 6.4.3).

Gli ultimi tre effetti sono alla base dell'utilizzazione dei glicocorticoidi nella terapia dei processi infiammatori e delle reazioni allergiche.

La secrezione di glicocorticoidi è controllata da un sistema di *feed-back* negativo che coinvolge ipotalamo, ipofisi e corticale del surrene. In condizioni di stress, l'ipotalamo libera il *fattore di rilascio della corticotropina* (CRH) che, agendo sul lobo anteriore dell'ipofisi, determina il rilascio di corticotropina (ACTH), che, a sua volta, induce la corticale del surrene a secernere cortisolo. Elevati livelli di cortisolo, d'altra parte, hanno un effetto inibitore sulla liberazione sia di CRH, sia di ACTH.⁵⁴

I *precursori degli ormoni sessuali*, sia maschili che femminili, sono prodotti dal surrene in entrambi i sessi e, a livello della cute, del fegato e del tessuto adiposo, sono trasformati sia in estradiolo (ormone sessuale femminile), sia in testosterone (ormone sessuale maschile). Nelle femmine, gli ormoni androgeni così prodotti svolgono un ruolo importante nel controllo delle pulsioni sessuali.

6.2.9 OMEOSTASI GLICEMICA

Il mantenimento della concentrazione del **glucosio** nel sangue (**glicemia**) attorno ai 90 mg/100 mL è indispensabile per il normale funzionamento di diversi tessuti, in particolare del tessuto nervoso, che utilizza il glucosio come fonte di energia e che lo preleva dal sangue per semplice diffusione (Biologia, § 2.5.3), per cui un abbassamento della glicemia comporta inevitabilmente una diminuzione dell'apporto di energia a questo tessuto.

Il glucosio presente nel sangue può derivare:

- dall'assorbimento intestinale del glucosio introdotto con la dieta;
- dall'immissione in circolo, da parte del fegato, di glucosio immagazzinato sotto forma di **glicogeno**;
- dall'immissione in circolo, da parte del fegato, di glucosio sintetizzato a partire da composti di natura diversa, come gli amminoacidi o il glicerolo.

La regolazione della glicemia è assicurata dall'azione coordinata di ormoni secreti da diverse ghiandole endocrine.

L'apporto di glucosio dall'esterno non è costante: dopo i pasti, in seguito all'assorbimento da parte dell'intestino, la glicemia aumenta. Ciò stimola le cellule *beta* del pancreas a secernere insulina. Essa stimola le cellule di fegato, muscoli scheletrici e cardiaco e tessuto adiposo a prelevare glucosio dal sangue. Il glucosio all'interno delle cellule, se non è immediatamente utilizzato, viene immagazzinato sotto forma di **glicogeno**. Il prelievo da parte delle cellule fa abbassare la glicemia e ciò determina una riduzione della secrezione di insulina, che rimane a livelli bassi nell'intervallo tra i pasti. Parallela alla diminuzione della concentrazione dell'insulina nel sangue, l'abbassamento della glicemia fa aumentare la secrezione di glucagone. Questo ormone stimola la demolizione del glicogeno epatico (*glicogenolisi*) con formazione di glucosio che viene immesso nel sangue.

⁽⁵⁴⁾ Alcune situazioni patologiche possono causare sia carenza sia eccesso di ormoni della corticale del surrene. Ad esempio nel **morbo di Addison** si ha carenza di corticosteroidi: la sintomatologia che lo caratterizza è legata al mancato effetto sia dell'aldosterone (con conseguente forte abbassamento della pressione arteriosa), sia dei glicocorticoidi (con conseguente debolezza muscolare, legata all'insufficiente disponibilità di "carburanti"). Nell'**iperaldosteronismo** (eccessiva produzione di aldosterone), al contrario, si osservano ipertensione arteriosa e perdita di ioni potassio.

Il fegato è il solo organo il cui glicogeno possa essere utilizzato per rifornire il sangue di glucosio, in quanto esso solo possiede il corredo enzimatico necessario. In altre parole, il fegato, sotto l'azione dell'insulina, immagazzina glucosio in forma di glicogeno quando la glicemia è alta (dopo i pasti) e lo libera, sotto l'azione del glucagone, demolendo il glicogeno, man mano che gli altri tessuti, prelevando glucosio dal sangue, fanno scendere la glicemia. Il glucosio derivato dalla demolizione del glicogeno presente negli altri tessuti rimane invece all'interno delle cellule (che lo utilizzano per le proprie esigenze), perché esse non posseggono gli enzimi che consentono la fuoriuscita del glucosio. Il glucagone inoltre stimola il fegato a produrre nuovo glucosio (*gluconeogenesi*) a partire da composti diversi (amminoacidi, glicerolo) e il tessuto adiposo a scindere i grassi (*lipolisi*) immettendo in circolo acidi grassi che possono essere utilizzati da molti tessuti come sorgente alternativa di energia, permettendo così di risparmiare glucosio. In questa funzione il glucagone è affiancato dai glicocorticoidi secreti dalla corticale delle ghiandole surrenali, che stimolano la gluconeogenesi del fegato, la lipolisi nel tessuto adiposo e l'immissione di amminoacidi nel sangue da parte di diversi tessuti.

In condizioni di pericolo o di stress, quando si instaura una *reazione di allarme* (Biologia, § 6.2.10) in cui l'organismo si prepara a pensare con rapidità, a reagire con forza o a correre fuggendo velocemente, il sistema nervoso simpatico stimola la midollare del surrene a secernere adrenalina, che, tra l'altro, agisce stimolando la glicogenolisi a livello del fegato e del muscolo e rendendo quindi il glucosio immediatamente disponibile per la produzione di energia.

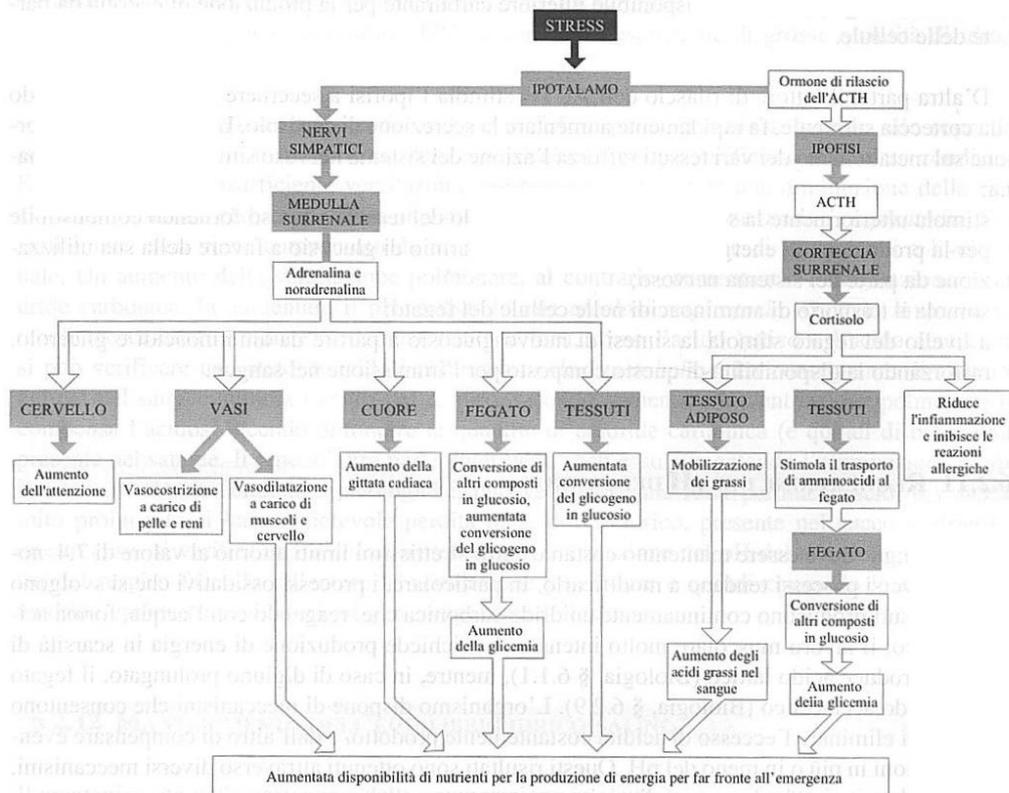
In caso di **digiuno** prolungato, le scorte di glicogeno del fegato e degli altri tessuti si esauriscono e l'organismo deve dipendere esclusivamente dalla gluconeogenesi a partire dagli amminoacidi e dal glicerolo per la produzione del glucosio necessario al funzionamento del tessuto nervoso. In queste condizioni, gli elevati livelli di glucagone e di glicocorticoidi stimolano la demolizione delle proteine e l'utilizzazione degli amminoacidi per la sintesi di glucosio. Questi ormoni, inoltre, stimolando, a livello del tessuto adiposo, la demolizione dei grassi (di conseguenza l'organismo dimagrisce), rendono disponibili gli acidi grassi per la produzione di energia. Va ricordato che l'organismo degli animali non è in grado di trasformare i grassi in glucosio (mentre può trasformare il glucosio in grassi). L'elevata demolizione di acidi grassi e la sottrazione di composti utilizzati per la gluconeogenesi portano ad una elevata produzione di **corpi chetonici** (acetone, acido acetacetico, acido idrossibutirrico), che, accumulandosi nel sangue, ne fanno abbassare il pH, causando una grave acidosi (Biologia, § 6.2.11).

Una grave alterazione della regolazione dell'omeostasi glicemica è rappresentata dal **diabete mellito**. Esistono due tipi di questa malattia:

- il **diabete mellito di tipo I** che insorge in età giovanile (perciò è detto anche *diabete giovanile*), dovuto ad una insufficiente produzione di insulina, causata dalla distruzione delle cellule *beta* delle isole di Langerhans: il glucosio si accumula nel sangue (si verifica cioè una *iperglicemia*), ma non viene utilizzato dalle cellule, che non lo trasportano al proprio interno, per cui, paradossalmente, si instaura una situazione simile a quella del digiuno, con alterazioni a carico anche del metabolismo dei lipidi e delle proteine. L'alta concentrazione di glucosio nel sangue supera la capacità dei tubuli renali di riassorbire il glucosio dall'ultrafiltrato (Biologia, § 6.1.6) per cui il glucosio compare nelle urine (*glicosuria*). La presenza di elevate quantità di glucosio e di corpi chetonici nell'ultrafiltrato impedisce, per ragioni osmotiche, un efficiente riassorbimento renale dell'acqua e del sodio, per cui l'individuo diabetico produce grandi quantità di urina (*poliuria*). La conseguente disidratazione stimola il centro della sete, che spinge il diabetico a bere continuamente (*polidipsia*). A lungo andare, si verifica una serie di gravi complicanze, legate soprattutto ad alterazioni dei vasi sanguigni (cecità, cancrena degli arti, ecc.). In questa forma di diabete, la terapia consiste nella somministrazione di insulina.
- il **diabete mellito di tipo II** (*diabete mellito non insulino-dipendente*), la forma più comune, che insorge in età adulta ed è causato da una mancata risposta dei tessuti all'insulina, i cui livelli sono normali o addirittura aumentati. La sintomatologia è simile a quella del diabete giovanile, ma la terapia richiede un attento controllo della dieta, perché la somministrazione di insulina è spesso senza effetto.

6.2.10 RISPOSTA ALLO STRESS

Quando l'organismo deve fronteggiare una situazione di emergenza, sia perché viene percepito un pericolo, sia perché le condizioni ambientali si allontanano di molto dalla norma, sia per effetto di infezioni o traumi, sia per situazioni di intenso disagio psicologico (ira, paura, ansia, depressione, senso di colpa), si dice che si trova in una situazione di **stress**. Di fronte a queste situazioni l'organismo reagisce con la cosiddetta **sindrome generale di adattamento**, in cui il sistema nervoso simpatico (Biologia, § 6.1.7) e le ghiandole surrenali cooperano per modificare l'omeostasi in modo da permettere all'organismo di fronteggiare la situazione di emergenza.



□ **Figura 6.74 La risposta allo stress.** In grigio gli organi coinvolti, in bianco le risposte di ciascuno di essi ed i loro effetti.

Quando viene percepita una situazione di stress, viene stimolato l'ipotalamo, il quale agisce sia attraverso impulsi nervosi del sistema simpatico, sia attraverso la liberazione dell'ormone di rilascio dell'ACTH (Fig. 6.74).

Il simpatico agisce sia sulla midollare del surrene, stimolando la secrezione di adrenalina, sia direttamente su diversi organi ed apparati. L'azione degli stimoli nervosi e quella degli ormoni si rinforzano a vicenda:

- a livello del cervello vengono aumentate l'attenzione e la concentrazione;
- a livello del sistema circolatorio il sangue viene dirottato verso quegli organi che sono essenziali per fronteggiare l'emergenza: vengono dilatati i vasi che lo portano al cervello, al cuore e ai muscoli, mentre vanno incontro a vasocostrizione i vasi che irrorano il rene e la pelle (ciò spiega l'improvviso pallore che accompagna la paura o la rabbia);
- viene aumentata la frequenza e la forza delle contrazioni cardiache e di conseguenza aumenta la gittata cardiaca e quindi la pressione arteriosa;
- a livello del muscolo e del fegato viene stimolata la scissione del glicogeno in glucosio: nel muscolo si rende così disponibile il combustibile necessario per una rapida produzione di energia, mentre a livello del fegato il glucosio diviene disponibile per l'immissione nel sangue;
- a livello del tessuto adiposo viene stimolata la scissione dei grassi e l'immissione di acidi grassi liberi nel sangue, rendendo disponibile ulteriore carburante per la produzione di energia da parte delle cellule.

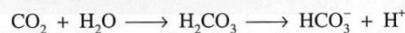
D'altra parte, il fattore di rilascio dell'ACTH stimola l'ipofisi a secernere ACTH, che, agendo sulla corteccia surrenale, fa rapidamente aumentare la secrezione di cortisolo. L'effetto di questo ormone sul metabolismo dei vari tessuti rafforza l'azione del sistema nervoso simpatico e dell'adrenalina:

- stimola ulteriormente la scissione dei grassi a livello del tessuto adiposo fornendo combustibile per la produzione di energia e consentendo un risparmio di glucosio a favore della sua utilizzazione da parte del sistema nervoso;
- stimola il trasporto di amminoacidi nelle cellule del fegato;
- a livello del fegato stimola la sintesi di nuovo glucosio a partire da amminoacidi e glicerolo, rafforzando la disponibilità di questo composto per l'immissione nel sangue.

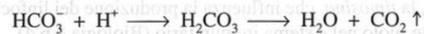
6.2.11 REGOLAZIONE DEL pH DEL SANGUE

Il pH del sangue deve essere mantenuto costante entro strettissimi limiti attorno al valore di 7,4, nonostante diversi processi tendano a modificarlo. In particolare, i processi ossidativi che si svolgono in tutti i tessuti producono continuamente anidride carbonica che, reagendo con l'acqua, forma acido carbonico; il lavoro muscolare molto intenso, che richiede produzione di energia in scarsità di ossigeno, produce acido lattico (Biologia, § 6.1.1), mentre, in caso di digiuno prolungato, il fegato produce acido acetacetico (Biologia, § 6.2.9). L'organismo dispone di meccanismi che consentono da un lato di eliminare l'eccesso di acidità costantemente prodotto, e dall'altro di compensare eventuali variazioni in più o in meno del pH. Questi risultati sono ottenuti attraverso diversi meccanismi, che coinvolgono organi ed apparati diversi:

- in tutti i liquidi organici sono presenti **sistemi tampone** (Chimica, § 10.4), capaci di reagire istantaneamente compensando l'eventuale formazione di acidi o di basi all'interno dell'organismo; i principali sono il tampone bicarbonato, il tampone fosfato, i tamponi rappresentati dalle proteine del plasma e soprattutto, nel sangue, quello costituito dall'emoglobina contenuta nei globuli rossi; la quantità di acidi o di basi che essi possono neutralizzare è però limitata;
- grazie agli scambi gassosi a livello dei tessuti e dei capillari polmonari (Biologia, § 6.1.5) il sangue preleva anidride carbonica dai tessuti e la trasporta ai polmoni, dove viene eliminata; a livello dei tessuti, l'anidride carbonica reagisce con l'acqua, formando acido carbonico, che si dissocia in ione bicarbonato e un idrogenione:



a livello dei polmoni, avviene il processo inverso:



la rimozione dell'anidride carbonica porta all'eliminazione dell'eccesso di idrogenioni: in effetti, il sangue venoso è leggermente più acido del sangue arterioso;

- a livello del rene, i tubuli renali possono secernere idrogenioni tanto maggiormente quanto maggiore è la pressione parziale dell'anidride carbonica nel sangue; il pH dell'urina può scendere fino a valori di circa 4,5, ma l'escrezione da parte del rene di composti capaci di legare idrogenioni (ammoniaca, ione HPO_4^-) consente l'escrezione di grosse quantità di idrogenioni.

Quando il pH del sangue scende al di sotto 7,4, si parla di **acidosi**; quando sale sopra 7,4, si parla di **alcalosi**. Situazioni di acidosi e di alcalosi possono verificarsi in diverse condizioni. È chiaro che una insufficiente ventilazione polmonare, provocando una diminuzione della rimozione dell'anidride carbonica, causa uno stato di acidosi, indicato come *acidosi respiratoria*. Entro certi limiti, esso viene compensato da un aumento dell'eliminazione di idrogenioni a livello renale. Un aumento della ventilazione polmonare, al contrario, aumentando l'eliminazione di anidride carbonica, fa aumentare il pH, causando una *alcalosi respiratoria*. Quando invece il metabolismo cellulare produce acidi relativamente forti, come l'acido lattico o l'acido acetacetico, si può verificare uno stato di acidosi chiamato *acidosi metabolica*. La conseguente diminuzione del pH del sangue stimola i centri del respiro, facendo aumentare la ventilazione polmonare che compensa l'acidosi facendo diminuire la quantità di anidride carbonica (e quindi di bicarbonati) presente nel sangue. Il rene, d'altra parte, interviene anch'esso aumentando l'eliminazione di idrogenioni. In alcune condizioni patologiche, può verificarsi una forte perdita di acidi (es. nel vomito prolungato si ha una notevole perdita di acido cloridrico, presente nel succo gastrico). In questo caso, si verifica una *alcalosi metabolica*. La variazione del pH del sangue agisce sul centro del respiro facendo rallentare la ventilazione polmonare e quindi causando la ritenzione di anidride carbonica e idrogenioni per compensare l'alcalosi.

6.2.12 MANTENIMENTO DELL'EQUILIBRIO IDRICO-SALINO

Il mantenimento della costanza e della composizione in elettroliti (soprattutto ioni sodio e ioni potassio) dei liquidi dell'organismo è assicurato soprattutto dal rene e la sua regolazione è descritta in Biologia § 6.1.6.

6.2.13 GONADI

Del ruolo delle gonadi maschili e femminili come ghiandole endocrine si è trattato in Biologia, § 6.1.6.

6.2.14 TIMO

Il **timo**, situato nel mediastino (Biologia, § 6.1.4), tra i due polmoni, si presenta di dimensioni relativamente grosse nei bambini, ma va incontro ad una lenta involuzione con il procedere dell'età. Esso produce un ormone, la *timosina*, che influenza la produzione dei linfociti (Biologia, § 2.8.2). Il timo svolge un importante ruolo nel sistema immunitario (Biologia § 6.4).

6.2.15 GHIANDOLA PINEALE

La **ghiandola pineale** o **epifisi** è una piccola struttura ovale posta in mezzo e al di sotto dei due emisferi del cervello. Essa produce un ormone, chiamato **melatonina**, derivato dall'amminoacido triptofano. La secrezione di questo ormone è regolata dalle variazioni delle condizioni di luce, trasmesse dalla retina, attraverso una serie di tappe intermedie, fino alla ghiandola pineale,

Tabella 6.11 Organi endocrini secondari e loro funzione

Organo	Ormoni	Principali funzioni
Atrii del cuore	Peptide natriuretico atriale	Inibizione del riassorbimento del sodio nei tubuli renali (Biologia § 6.1.6)
Reni	Renina	Trasforma l'angiotensinogeno in angiotensina I (Biologia § 6.1.6)
	Eritropoietina	Stimola la produzione di globuli rossi da parte del midollo osseo
Stomaco	Gastrina	Stimola la secrezione acida dello stomaco e la motilità intestinale
Intestino tenue	Enterogastrone, costituito da:	
	• Colecistochinina	Stimola la produzione di bile da parte del fegato e la contrazione della cistifellea
	• Secretina	Potenzia l'azione della colecistochinina
	• Peptide insulinotropo glucosio-dipendente	Stimola la secrezione di insulina da parte del pancreas
Fegato	Somatomedine	Stimolano la crescita dell'osso e dei tessuti molli
Cute, fegato, rene, in successione	1,25-diidrossivitamina D (calcitriolo)	Promuove l'assorbimento intestinale degli ioni calcio

che, quando la luce diminuisce, aumenta la secrezione dell'ormone. Esso è coinvolto nella regolazione dei ritmi biologici, facilita la comparsa del sonno (viene anche utilizzato nella cura del cosiddetto *jet lag*, il malessere legato ai rapidi cambiamenti di fuso orario) e influenza l'insorgere della maturità sessuale.

6.2.16 ORGANI ENDOCRINI SECONDARI

Come accennato all'inizio di questi paragrafi dedicati al sistema endocrino, diversi organi, la cui principale funzione è diversa da quella endocrina, secernono anche ormoni. Questi organi sono detti **organi endocrini secondari**. Gli ormoni da essi secreti e le loro principali funzioni sono riassunti nella Tabella 6.11.

6.3 L'impulso nervoso

6.3.1 I TESSUTI ECCITABILI

Da un certo punto di vista, qualsiasi cellula, per il fatto di essere in grado di rispondere a variazioni dell'ambiente esterno o a stimoli provenienti dall'esterno, dovrebbe essere considerata come eccitabile. Tuttavia, il termine di **tessuti eccitabili** è riservato a quei tessuti che, per effetto di variazioni dell'ambiente o di stimoli provenienti dall'esterno (o in alcuni casi generati anche al proprio interno), sono in grado di generare nella propria membrana plasmatica un *potenziale d'azione* (Biologia, § 2.8.4). Sono tipicamente tessuti eccitabili il tessuto nervoso (Biologia, § 2.8.4), il tessuto muscolare (Biologia, § 2.8.3) e i recettori sensoriali (Biologia, § 6.1.8).

6.3.2 POTENZIALI D'AZIONE

Il meccanismo d'insorgenza dei potenziali d'azione e le modalità della loro diffusione sono descritti in Biologia, § 2.8.4.

6.4 La risposta immunitaria

Tutti gli animali posseggono meccanismi di difesa interna che permettono loro di neutralizzare ed eventualmente di distruggere virus o organismi penetrati al loro interno attraverso l'aria inalata, il cibo ingerito, i rapporti sessuali, le ferite. Questi meccanismi hanno come presupposto necessario il fatto che ogni organismo possieda uno "strumentario" in grado di distinguere tra il *sé* e il *non sé*: ciò è possibile perché ogni cellula di un organismo di una data specie presenta alla propria superficie macromolecole che hanno una struttura unica, propria solo degli organismi di quella specie, o, addirittura, propria solo di quel particolare individuo. Ogni organismo ha quindi modo di "conoscere" le proprie cellule e di "riconoscere" come estranee le cellule di un altro organismo⁵⁵.

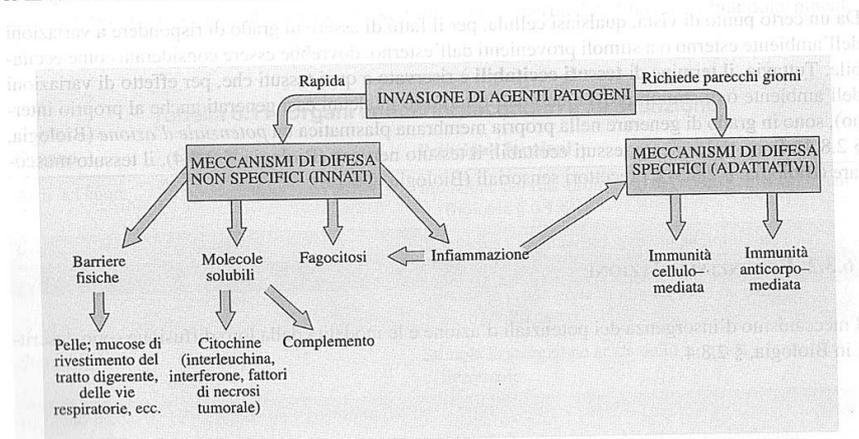
Queste capacità sono particolarmente sviluppate nei Mammiferi. Esse vengono genericamente indicate con il nome di **risposta immunitaria**; la capacità di difendersi prende il nome di **immunità**. L'insieme degli organi e delle cellule che contribuiscono a questa funzione costituisce il **sistema immunitario**: esso comprende sia cellule isolate presenti nel sangue e nei tessuti (granulociti, macrofagi, linfociti), sia organi localizzati in diverse parti del corpo (milza, timo, linfonodi, tonsille, appendice).

Le cellule coinvolte nei meccanismi immunitari si scambiano segnali che ne stimolano o ne inibiscono l'attività sia attraverso l'interazione diretta di proteine esposte alla loro superficie, i **recettori**, sia attraverso la secrezione di un gran numero di proteine, che fungono da segnali regolatori, indicate con il nome generico di **citochine**.

Sono stati identificati due tipi di risposta immunitaria (Fig. 6.75):

- **immunità innata**, non specifica, che agisce cioè contro qualsiasi agente esterno e che preesiste all'esposizione all'agente estraneo;
- **immunità acquisita**, diretta specificamente contro un dato organismo o una data sostanza estranea e unicamente contro di essi, che si instaura solo dopo l'esposizione all'agente esterno.

Va subito sottolineato che i due tipi di risposta sono interconnessi e che parecchie delle molecole in esse coinvolte sono comuni ad entrambi.



□ **Figura 6.75** Tipi di difesa immunitaria e loro meccanismi d'azione.

⁽⁵⁵⁾ Fanno eccezione, entro certi limiti, i gemelli monoovulari, che, possedendo un patrimonio genetico identico, producono anche macromolecole identiche (Biologia, § 4.2.3).

6.4.1 IMMUNITÀ INNATA

L'**immunità innata** dipende da meccanismi presenti nell'organismo fin dalla nascita. Di solito essi hanno tempi di intervento molto rapidi e non distinguono tra i diversi agenti estranei.

Tali meccanismi sono rappresentati da:

- **barriere fisiche e chimiche:**
 - la cute e le mucose proteggono contro l'invasione da parte di microrganismi normalmente presenti su di esse o nell'ambiente; le interruzioni di questi rivestimenti per ferite o ustioni offrono un facile ingresso ai microrganismi patogeni: è questo il motivo per cui tali lesioni vanno subito disinfettate e ricoperte con medicazioni;
 - diversi liquidi organici (saliva, lacrime, sudore, ecc.) contengono sostanze in grado di uccidere certi microrganismi (es. il lisozima, enzima in grado di danneggiare la parete cellulare di molti batteri);
- **produzione di citochine:** le citochine sono un gruppo molto numeroso di proteine secrete da diversi tipi di cellule nel quadro sia dei meccanismi dell'immunità innata, sia di quelli dell'immunità acquisita, che:
 - in molti casi agiscono come segnali con un raggio d'azione limitato, regolando l'attività di cellule vicine;
 - in altri casi, trasportate dal sangue, si comportano come ormoni agendo a distanza.

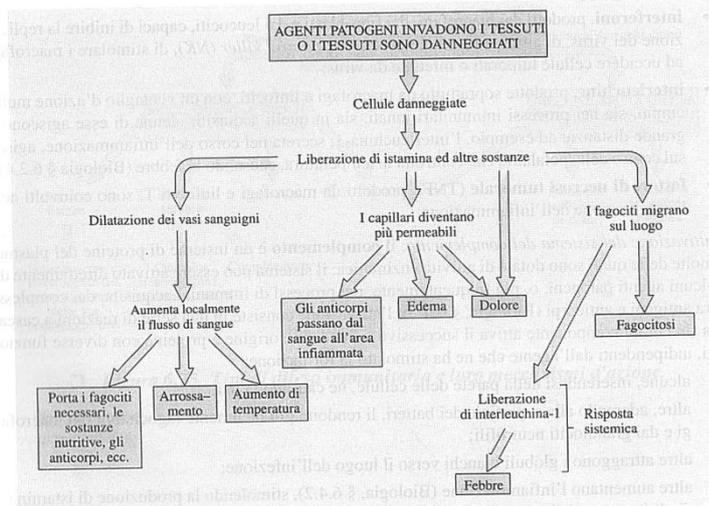
I principali gruppi di citochine sono:

- **interferoni**, prodotti dai macrofagi, dai fibroblasti e dai leucociti, capaci di inibire la replicazione del virus, di attivare le cellule note come *natural killer (NK)*, di stimolare i macrofagi ad uccidere cellule tumorali o infettate da virus;
 - **interleuchine**, prodotte soprattutto da macrofagi e linfociti, con un ventaglio d'azione molto ampio, sia nei processi immunitari innati, sia in quelli acquisiti; alcune di esse agiscono a grande distanza: ad esempio, l'interleuchina-1, secreta nel corso dell'infiammazione, agisce sul centro dell'ipotalamo che controlla la temperatura, causando la febbre (Biologia § 6.2.4);
 - **fattori di necrosi tumorale (TNF)**, prodotti da macrofagi e linfociti T, sono coinvolti nell'instaurazione dell'infiammazione;
- **attivazione del sistema del complemento**: il **complemento** è un insieme di proteine del plasma, molte delle quali sono dotate di attività enzimatica; il sistema può essere attivato direttamente da alcuni agenti patogeni, o, più frequentemente, nei processi di immunità acquisita, dai complessi tra antigeni e anticorpi (Biologia, § 6.4.3): l'attivazione consiste in una serie di reazioni a cascata (in cui un componente attiva il successivo), che danno origine a proteine con diverse funzioni, indipendenti dall'agente che ne ha stimolato la formazione:
- alcune, inserendosi nella parete delle cellule, ne causano la lisi;
 - altre, aderendo alla superficie dei batteri, li rendono più facilmente fagocitabili dai macrofagi e dai granulociti neutrofilici;
 - altre attraggono i globuli bianchi verso il luogo dell'infezione;
 - altre aumentano l'infiammazione (Biologia, § 6.4.2), stimolando la produzione di istamina e di altri composti che causano vasodilatazione ed aumento della permeabilità della parete dei capillari sanguigni;
- **fagocitosi** da parte di cellule specializzate:
- i **granulociti neutrofilici**, circolano nel sangue e migrano nei tessuti, dove possono fagocitare e distruggere più di 20 batteri prima di inattivarsi e morire;
 - i **macrofagi** sono presenti in tutti i tessuti e particolarmente abbondanti in quelli più esposti a possibili infezioni, come gli alveoli polmonari;
 - le **cellule natural killer o cellule NK** sono grossi linfociti, originati dal midollo osseo, in grado di fagocitare sia batteri patogeni che cellule tumorali, attraverso meccanismi di tipo sia aspecifico sia specifico.

6.4.2 INFIAMMAZIONE

L'**infiammazione** o **reazione infiammatoria** è la reazione dell'organismo all'invasione da parte di un agente patogeno o a una lesione dei tessuti. È caratterizzata da quattro segni caratteristici: *calore*, *arrossamento*, *edema* (gonfiore) e *dolore*, con diminuzione della funzionalità della parte colpita.

La reazione infiammatoria è scatenata e regolata da proteine plasmatiche, da citochine, da particolari composti rilasciati dalle piastrine, dai granulociti basofili, da alcuni agenti patogeni e dai tessuti danneggiati (bradichinina, istamina e serotonina). Tali sostanze causano (Fig. 6.76):



□ **Figura 6.76 Meccanismi dell'infiammazione.**

- dilatazione dei vasi sanguigni, con conseguente aumento del flusso sanguigno (da cui il calore e l'arrossamento);
- aumento della permeabilità della parete dei capillari, con conseguente aumento della fuoriuscita di liquidi dal sangue verso i tessuti (da cui l'edema) e di proteine, tra cui gli anticorpi;
- attrazione, con meccanismi di chemiotassi, dei granulociti che migrano numerosi nella zona colpita;
- stimolazione del midollo osseo a produrre nuovi granulociti, la cui percentuale tra le cellule del sangue aumenta;
- stimolazione dei nocicettori dei tessuti, dando origine al dolore.

L'insieme di questi effetti porta alla stimolazione dell'attività di fagocitosi di macrofagi e granulociti, e alla disponibilità di nutrienti per le intense attività delle cellule coinvolte, con il risultato che gli agenti estranei vengono eliminati o vengono poste le premesse per la riparazione dei danni ai tessuti.

Nella regione infiammata può talora crearsi una cavità riempita da una sostanza giallastra, densa, chiamata **pus**, costituita da liquido interstiziale, granulociti e macrofagi morti o morenti, batteri.

In molti casi l'infiammazione è una risposta localizzata e circoscritta alla zona colpita; tuttavia, se particolarmente intensa, può coinvolgere l'intero organismo (*risposta sistemica*). Il fenomeno più evidente è la comparsa della **febbre** (Biologia, § 6.2.4) dovuta al fatto che l'interleuchina-1, secreta dai macrofagi e da altre cellule, agisce sul centro regolatore della temperatura dell'ipotalamo, modificandone la regolazione.

6.4.3 IMMUNITÀ ACQUISITA

L'**immunità acquisita** si manifesta solo dopo l'esposizione ad un agente estraneo (cellula, virus, macromolecola) e richiede un certo periodo per manifestare i suoi effetti. Si distinguono due tipi di immunità acquisita:

- 1) **immunità mediata da anticorpi** (o **immunità umorale**);
- 2) **immunità mediata da cellule** (o **cellulo-mediata**).

I due processi di solito si manifestano insieme, sia pure con intensità relative diverse; in entrambi sono coinvolti molti tipi cellulari, parecchi dei quali concorrono ad entrambe le forme di immunità acquisita.

CELLULE COINVOLTE NELL'IMMUNITÀ ACQUISITA

Le cellule principalmente coinvolte nell'instaurarsi dell'immunità acquisita sono le **cellule che presentano l'antigene** (APC, *antigen-presenting cells*) e i **linfociti**.

Le cellule che fagocitano cellule o macromolecole estranee (antigeni) li demoliscono ad opera degli enzimi contenuti nei lisosomi (Biologia, § 2.6.1). I frammenti di antigene vengono combinati, all'interno delle cellule, con particolari proteine, che fanno parte del **complesso maggiore di istocompatibilità** (MHC, *major histocompatibility complex*, o anche, nell'uomo, HLA, *human leukocyte antigen*). È da queste molecole, presenti nelle cellule di tutti i tessuti, che dipende, soprattutto,

la distinzione tra il sé e il non sé⁵⁶. I complessi tra frammenti dell'antigene e molecole MHC vengono esposti alla superficie delle cellule. Le cellule che svolgono questa funzione vengono perciò chiamate **cellule che presentano l'antigene**. Le principali cellule di questo tipo sono i **macrofagi** (Biologia, § 2.8.2) e le **cellule dendritiche**; queste ultime, così chiamate perché presentano lunghi prolungamenti del citoplasma (dendriti), sono localizzate soprattutto nella pelle (dove prendono il nome di cellule di Langerhans) e nelle mucose.

Attenzione! I prolungamenti citoplasmatici di queste cellule, pur essendo chiamati dendriti, hanno un ruolo completamente diverso dai dendriti delle cellule nervose (Biologia, § 2.8.4).

Dopo la fagocitosi, le cellule dendritiche, che ora espongono l'antigene, migrano, attraverso i vasi linfatici, verso i linfonodi.

I linfociti possono essere di tre tipi:

- 1) **linfociti B** o **cellule B**, che, dopo essere stati attivati, si trasformano in **plasmacellule** e producono anticorpi;
- 2) **linfociti T**, o **cellule T**, responsabili, dopo attivazione, dell'immunità cellulo-mediata e dell'attivazione dei linfociti B;
- 3) **cellule NK**, che uccidono le cellule infettate da virus e alcune cellule tumorali (Biologia, § 6.4.2).

Tutti derivano dalle **cellule staminali** del midollo osseo (le cellule staminali sono cellule indifferenziate, potenzialmente capaci di differenziarsi dando origine a molti tipi cellulari diversi).

I linfociti B vanno incontro nel midollo osseo ad un processo di differenziamento e di maturazione, nel corso del quale ciascuna cellula (attraverso un riarrangiamento del DNA, vedi in seguito) acquisisce la possibilità di produrre molecole (anticorpi e recettori) capaci di riconoscere e legare specificamente determinate macromolecole o parti di macromolecole estranee all'organismo. Una volta giunti a maturazione, i linfociti B lasciano il midollo osseo e in parte circolano col sangue, in parte si localizzano negli organi linfoidi (milza, tessuti linfoidi, tonsille, appendice).

I linfociti T, invece, iniziano il loro differenziamento nel midollo osseo e, appena prima della nascita e nei primi mesi di vita, lasciato il midollo osseo, migrano nel **timo** (dove la T che li identifica) dove si moltiplicano attivamente e completano il loro differenziamento divenendo **immunocompetenti**, cioè capaci di prender parte alla reazione immunitaria. Nel loro DNA avvengono riarrangiamenti (simili a quelli che avvengono nei linfociti B) che li mettono in condizioni di produrre recettori (*T-cell receptors*) capaci di riconoscere specifici antigeni esposti alle superficie delle cellule insieme a molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC). Ogni linfocito T riconosce un antigene diverso. Tuttavia solo quei linfociti che esprimono recettori che riconoscono antigeni estranei all'organismo vengono stimolati a moltiplicarsi, attraverso un meccanismo di **selezione positiva**. Quelli i cui recettori riconoscono antigeni propri dell'organismo (appartenenti al "sé") vanno invece incontro a morte programmata (*apoptosi*, Biologia, § 2.7.1), attraverso un meccanismo di **selezione negativa**. Si calcola che solo circa il 10% dei linfociti inizialmente presenti sia selezionato positivamente.

Il differenziamento dei linfociti T porta alla formazione di due tipi principali di queste cellule:

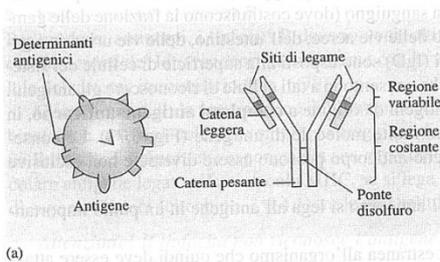
- 1) **linfociti T citotossici**, che, una volta attivati, riconoscono e distruggono cellule che hanno sulla loro superficie antigeni (cellule infettate da virus, cellule trapiantate, alcune cellule tumorali); intervengono nella risposta immunitaria cellulo-mediata;
- 2) **linfociti T helper**, che, una volta attivati, contribuiscono all'attivazione dei linfociti B o dei linfociti T citotossici.

IMMUNITÀ MEDIATA DA ANTICORPI

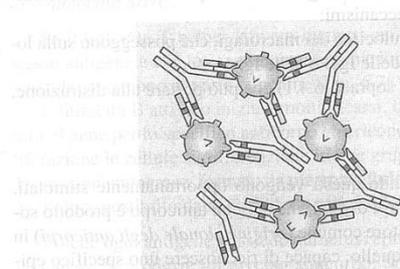
L'**immunità mediata da anticorpi**, o **immunità anticorpo-mediata**, o **immunità umorale** (in quanto richiede la presenza di una soluzione contenente anticorpi), è legata alla produzione da parte dell'organismo di particolari proteine, appartenenti al gruppo delle **immunoglobuline**, chiamate **anticorpi**, capaci di riconoscere specificamente e di legare a sé, in modo relativamente stabile, cellule o macromolecole estranee all'organismo. Tali cellule o molecole sono chiamate **antigeni**.

STRUTTURA E FUNZIONE DEGLI ANTICORPI

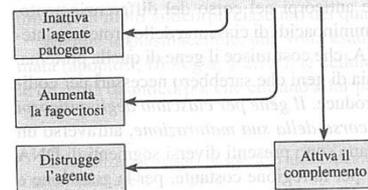
Gli anticorpi sono proteine di dimensioni relativamente grosse, costituite da 4 catene polipeptidiche, uguali a due a due: 2 *catene pesanti* e 2 *catene leggere* (Fig. 6.77), tenute insieme da ponti disolfuro. La molecola, nel suo insieme, ha la forma di una Y: ciascuno dei due bracci della Y contiene, alla propria estremità, un sito di legame con l'antigene e che viene indicato con la sigla *Fab* (*antigen-binding fragment*).



(a)



(b)



□ **Figura 6.77** *Struttura e funzione degli anticorpi. (a) Struttura di un anticorpo (IgG) e schema che illustra il rapporto tra antigene e determinante antigenico. (b) Complesso antigene-anticorpo ed effetti della sua formazione.*

binding fragment), per cui ogni molecola di anticorpo è in grado di legare due molecole di antigene; la gamba della Y, che contiene la zona riconosciuta dalle cellule o dalle molecole del sistema immunitario, è indicata con la sigla *Fc*.

Ciascuna catena polipeptidica (sia leggera, sia pesante) comprende un *segmento costante* la cui sequenza di amminoacidi è sempre la stessa in tutte le molecole di ciascuna classe di anticorpi, un *segmento di giunzione* e un *segmento variabile*. Il segmento di giunzione e soprattutto il segmento variabile hanno sequenze di amminoacidi (e quindi forma tridimensionale) diverse da anticorpo ad anticorpo e generano la particolare conformazione del sito di legame che rende l'anticorpo capace di riconoscere e di legare un determinato antigene e non altri.

Gli **antigeni** sono molecole di grosse dimensioni (macromolecole) oppure cellule che espongono alla loro superficie determinate macromolecole. Un anticorpo non riconosce l'antigene nel suo complesso, bensì *una porzione della sua superficie*, indicata come **determinante antigenico** o **epitopo**. Ciascun antigene presenta numerosi epitopi diversi fra loro (Fig. 6.77) e può quindi essere riconosciuto da diversi anticorpi.

Esistono 5 classi di anticorpi, indicate con la sigla Ig (immunoglobulina) seguita da una lettera: IgG (sono le più abbondanti), IgM, IgA, IgD e IgE. Gli anticorpi appartenenti ad alcune di queste categorie (IgG, IgM) sono abbondanti nel plasma sanguigno (dove costituiscono la frazione delle gamma-globuline); altri (IgA) soprattutto nel muco delle vie aeree, dell'intestino, delle vie urinarie e genitali, nella saliva, nelle lacrime, nel latte; altri (IgD) sono esposti alla superficie di cellule del sistema immunitario e rappresentano i "recettori" che consentono a tali cellule di riconoscere gli antigeni.

La combinazione degli anticorpi con gli antigeni dà origine a **complessi antigene-anticorpo**, in cui spesso molte molecole di anticorpo legano molte molecole di antigene (Fig. 6.77). Le conseguenze della formazione del complesso antigene-anticorpo possono essere diverse e non esclusive l'una dell'altra:

- *inattivazione* dell'antigene, se ad esempio l'anticorpo si lega all'antigene in un punto importante per la funzione dell'antigene stesso;
- "*marcatura*" dell'antigene come sostanza estranea all'organismo che quindi deve essere attaccata dal sistema immunitario, attraverso due meccanismi:
 - attivazione della fagocitosi da parte dei granulociti e dei macrofagi, che posseggono sulla loro superficie i recettori per il frammento Fc delle IgG e delle IgM
 - attivazione del sistema del complemento (v. sopra, § 6.4.1) che può portare alla distruzione, diretta o indiretta, dell'antigene.

■ ORIGINE DELLA DIVERSITÀ DEGLI ANTICORPI

Gli anticorpi sono sintetizzati dai **linfociti B**, quando questi vengono opportunamente stimolati. L'organismo umano può produrre migliaia di anticorpi diversi, ma ciascun anticorpo è prodotto solo da un gruppo di linfociti B, derivati da un progenitore comune (*origine clonale degli anticorpi*) in grado di produrre quel particolare anticorpo e solo quello, capace di riconoscere uno specifico epitopo.

I linfociti B acquisiscono la possibilità di produrre anticorpi nel corso del differenziamento. Come indicato nel Biologia, § 4.5.5, la sequenza degli amminoacidi di ciascuna delle proteine sintetizzate da una cellula è codificata da un segmento di DNA, che costituisce il gene di quella proteina. Tuttavia nel genoma umano non sono presenti le migliaia di geni che sarebbero necessari per codificare le migliaia di anticorpi diversi che l'organismo produce. *Il gene per ciascuno degli anticorpi prodotti si forma all'interno di ciascun linfocita B nel corso della sua maturazione*, attraverso un processo di *riarrangiamento* del DNA. Nel genoma umano sono presenti diversi segmenti di DNA (indicati come C, J e V) che codificano rispettivamente per la regione costante, per la giunzione e per la regione variabile degli anticorpi. All'interno di ciascun linfocita, in via di differenziamento un dato segmento C (che definisce a quale classe apparterrà l'anticorpo) viene combinato a caso con uno dei diversi possibili segmenti J e con uno dei molti possibili segmenti V. Il nuovo segmento di DNA che ne risulta costituisce il gene per l'anticorpo ed è presente solo nel linfocita nel quale si è verificata quella particolare combinazione di segmenti. Poiché le combinazioni teoricamente possibili tra i diversi segmenti C, J e V sono numerosissime, il numero di possibili anticorpi è altrettanto numeroso. È importante rilevare che, in base a questo meccanismo, *la possibilità di produrre l'anticorpo capace di riconoscere un dato epitopo si genera prima che l'organismo venga esposto all'epitopo stesso*. In altre parole, un individuo potrà dar luogo ad una reazione immunitaria solo contro quegli epitopi contro i quali possiede linfociti capaci di riconoscerlo. Il linfocita B maturo espone alla sua superficie molecole dell'anticorpo, che fungono da recettore per l'antigene, ma non secernono spontaneamente l'anticorpo: per far questo, devono essere attivati.

Fenomeni di riarrangiamento del DNA analoghi a quelli sopra descritti si verificano durante la maturazione dei linfociti T, i quali non producono anticorpi, ma posseggono recettori di membrana capaci di riconoscere determinati antigeni.

■ ATTIVAZIONE DEI LINFOCITI B

Per produrre anticorpi, i linfociti B devono venir attivati attraverso un processo che richiede sia la combinazione dei loro recettori di membrana con lo specifico antigene, sia l'intervento di altre cellule del sistema immunitario (Fig. 6.78).

Quando una cellula presentatrice dell'antigene, che espone un dato frammento di antigene combinato con una molecola del complesso maggiore di istocompatibilità (Biologia, § 6.4.3), incontra un **linfocita T helper**, che esponga alla sua superficie un recettore capace di riconoscere quel particolare antigene legato alla molecola MHC, vi si lega. Di conseguenza inizia un complesso scambio di segnali chimici (citochine, § 6.4.1) tra le due cellule, che portano all'attivazione del linfocita.

Attenzione! *Il linfocita non riconosce l'antigene da solo, ma l'antigene esclusivamente legato alla molecola MHC.*

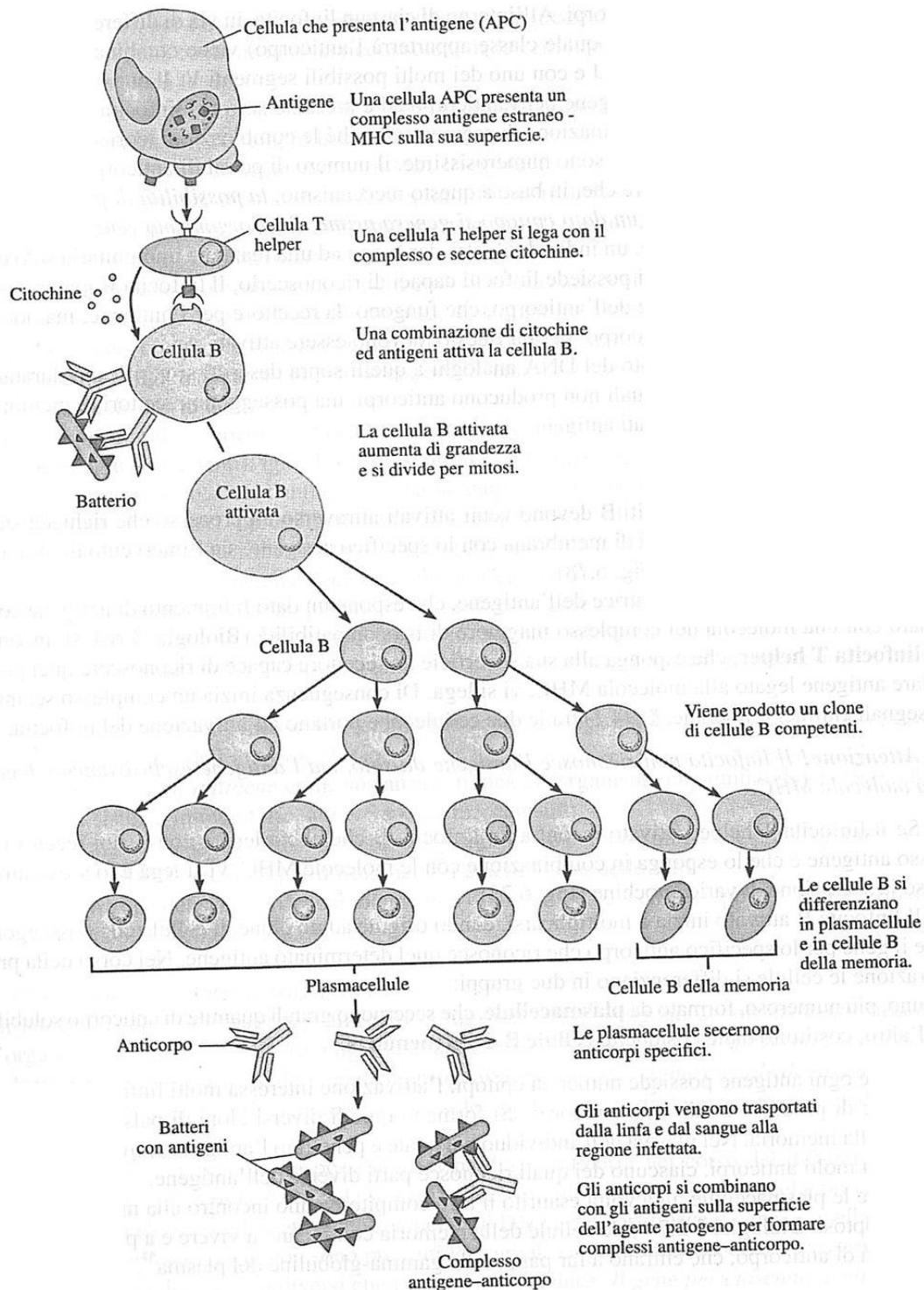
Se il linfocita T helper attivato incontra un linfocita B che abbia legato con i suoi recettori lo stesso antigene e che lo esponga in combinazione con le molecole MHC, vi si lega e lo attiva attraverso la secrezione di varie citochine (Fig. 6.78).

Il linfocita B attivato inizia a moltiplicarsi, dando origine ad un clone di cellule che posseggono tutte il gene per lo specifico anticorpo che riconosce quel determinato antigene. Nel corso della proliferazione le cellule si differenziano in due gruppi:

- 1) uno, più numeroso, formato da **plasmacellule**, che secernono grandi quantità di anticorpo solubile,
- 2) l'altro, costituito dalle cosiddette **cellule B della memoria**.

Poiché ogni antigene possiede numerosi epitopi, l'attivazione interessa molti linfociti B, ciascuno capace di produrre un diverso anticorpo. Si formano quindi diversi cloni di plasmacellule e di cellule della memoria. Nel plasma dell'individuo nel quale è penetrato l'antigene si trova quindi una miscela di molti anticorpi, ciascuno dei quali riconosce parti diverse dell'antigene.

Mentre le plasmacellule, una volta esaurito il loro compito, vanno incontro alla morte programmata (apoptosi, Biologia, § 2.7.1), le cellule della memoria continuano a vivere e a produrre piccole quantità di anticorpo, che entrano a far parte delle gamma-globuline del plasma⁵⁷.



□ **Figura 6.78 Attivazione dei linfociti B.**

Qualora lo stesso antigene penetrasse nell'organismo, questi anticorpi lo riconoscerebbero immediatamente e, legandosi ad esso, attiverebbero i meccanismi per distruggerlo e stimolerebbero le cellule della memoria a moltiplicarsi, dando origine ad un nuovo clone di plasmacellule e di cellule della memoria (identiche a quelle da cui hanno inizialmente avuto origine) e riprendendo rapidamente la produzione massiccia dell'anticorpo. Si dice che l'organismo è *immunizzato* contro quell'antigene (in quanto è andato incontro ad **immunizzazione**). Questa situazione è alla base del fatto che molte malattie infettive (di origine virale o batterica) vengono fatte una sola volta nella vita: una nuova infezione, infatti, viene stroncata sul nascere. Ciò è anche alla base della pratica della **vaccinazione** (vedi in seguito).