



*Centro Studi
Colombo*

Anatomia e fisiologia degli animali e dell'uomo

4[^]parte

IMMUNITÀ MEDIATA DA CELLULE

L'**immunità mediata da cellule**, o **immunità cellulo-mediata**, è caratterizzata dal fatto che le **cellule T citotossiche** riconoscono e distruggono le cellule infettate da un patogeno o in qualche modo alterate (es. cellule tumorali) o cellule estranee (es. trapianti d'organo). Ciascuna cellula T citotossica espone alla sua superficie più di 50000 copie identiche di un recettore (*T-cell receptor*) capace di riconoscere uno specifico antigene. Anche in questo caso l'antigene viene riconosciuto come tale solo se presentato in combinazione con una molecola MHC da una cellula che presenta l'antigene (vedi sopra). Grazie anche alle citochine secrete da linfociti T helper che riconoscono l'antigene presentato da una cellula che presenta l'antigene, la cellula T inizia moltiplicarsi, dando origine ad un clone di cellule che presentano sulla loro superficie lo stesso recettore (Fig. 6.79). Nel corso del differenziamento di questo clone, si formano tre tipi di cellule:

- 1) **cellule T della memoria;**
- 2) **cellule T citotossiche;**
- 3) **cellule T helper.**

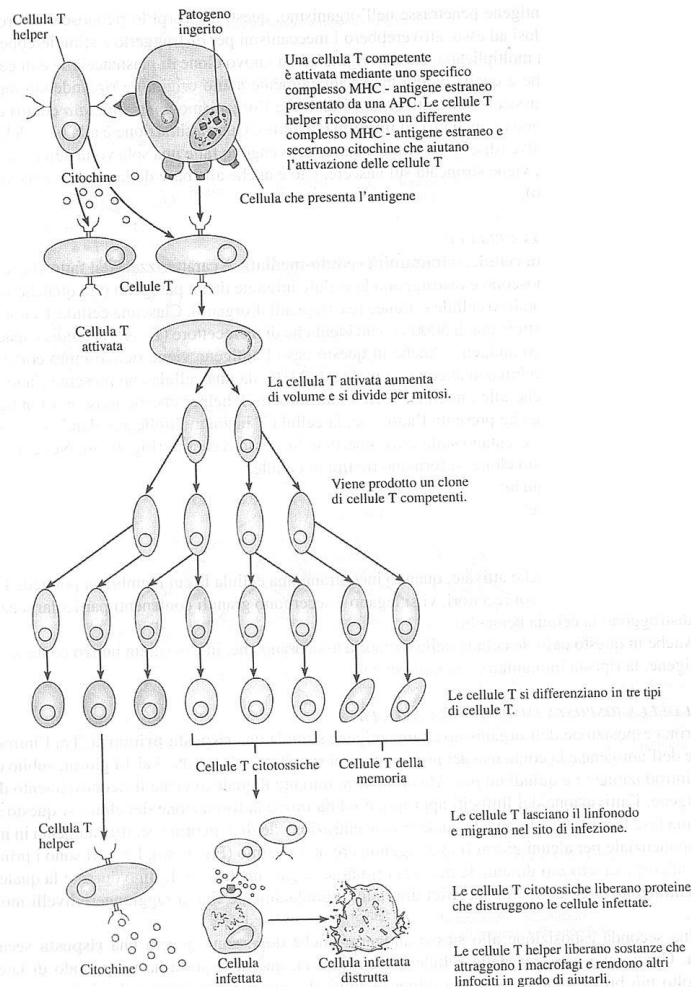
Le cellule T citotossiche attivate, quando incontrano una cellula la cui membrana possiede l'antigene riconosciuto dai suoi recettori, vi si legano e secernono granuli contenenti particolari enzimi che distruggono la cellula bersaglio.

Anche in questo caso, le cellule della memoria assicurano che, in caso di un nuovo contatto con l'antigene, la risposta immunitaria sia immediata.

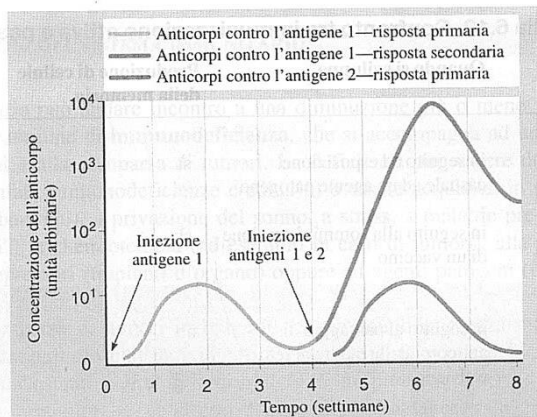
FASI DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA ACQUISITA

La prima esposizione dell'organismo ad un antigene stimola una **risposta primaria**. Tra l'introduzione dell'antigene e la comparsa dei primi anticorpi specifici passano dai 3 ai 14 giorni: subito dopo l'introduzione vi è quindi un *periodo di latenza*, durante il quale avviene il riconoscimento dell'antigene, l'attivazione dei linfociti appropriati ed ha inizio la formazione dei cloni. A questo segue una fase logaritmica durante la quale la concentrazione degli anticorpi specifici aumenta in modo esponenziale per alcuni giorni fino a raggiungere un massimo (Fig. 6.80). Le IgM sono i principali anticorpi sintetizzati durante la risposta primaria. Segue una fase di declino durante la quale la concentrazione degli anticorpi specifici diminuisce gradualmente fino a raggiungere livelli molto bassi.

Una seconda esposizione allo stesso antigene, anche dopo anni, genera una **risposta secondaria**. Grazie alla presenza delle cellule della memoria, questa risposta ha un periodo di latenza molto più breve, è necessaria una minor quantità di antigene per generare la risposta e viene prodotta una maggiore quantità di anticorpi. Le immunoglobuline predominanti sono le IgG. Le vaccinazioni vengono effettuate in modo da preparare l'individuo a dare una risposta secondaria.



□ **Figura 6.79 Attivazione dei linfociti T citotossici.**



□ **Figura 6.80 Fasi della risposta immunitaria.** Per evidenziare la differenza di intensità e di comparsa della risposta secondaria rispetto alla primaria, dopo quattro settimane sono stati iniettati due antigeni: quello iniettato all'inizio (che genera una risposta secondaria) ed uno nuovo (che genera una risposta primaria).

IMMUNITÀ ATTIVA E PASSIVA; VACCINAZIONI

Vi possono essere due tipi di immunità acquisita (Tabella 6.12):

- 1) **immunità attiva:** si instaura come conseguenza dell'esposizione all'antigene ed è caratterizzata dai processi sopra descritti;
- 2) **immunità passiva:** riguarda solo l'immunità umorale ed è fornita da anticorpi elaborati da un altro organismo (umano o animale) e somministrati ad un individuo.

L'immunità attiva può essere indotta in modo naturale, per casuale esposizione all'antigene, o artificiale, mediante deliberata esposizione all'antigene, sotto forma di **vaccino**. La somministrazione dell'antigene prende il nome di **vaccinazione**. La vaccinazione contro gli agenti che causano diverse malattie infettive sia virali che batteriche è oggi obbligatoria e ha consentito (insieme alle norme igieniche) di mettere sotto controllo queste malattie. Nel caso del vaiolo (la prima malattia per la quale sia stata messa a punto una vaccinazione⁵⁸), le massicce campagne di immunizzazione condotte in tutto il mondo hanno consentito l'**eradicazione** della malattia, cioè la sua totale scomparsa.

I vaccini possono essere costituiti da diversi tipi di materiale:

- *virus attenuati*, resi non patogeni per l'uomo in seguito a ripetuti passaggi in organismi diversi (es. vaccino antipoliomielite di Sabin, vaccino contro il morbillo);
- *microrganismi patogeni uccisi* (ma che conservano gli antigeni che li caratterizzano: es. vaccino contro la pertosse);

Tabella 6.12 Confronto tra immunizzazione attiva e passiva

| Tipo di immunità | Quando si sviluppa | Produzione di cellule della memoria | Durata dell'immunità | |
|------------------|-------------------------|---|----------------------|------------|
| Attiva | indotta naturalmente | in seguito ad esposizione casuale ad un agente patogeno | sì | molti anni |
| | indotta artificialmente | in seguito alla somministrazione di un vaccino | sì | molti anni |
| Passiva | indotta naturalmente | in seguito al passaggio di anticorpi dalla madre al feto e al neonato | no | pochi mesi |
| | indotta artificialmente | in seguito all'iniezione di gamma-globuline elaborate da un altro individuo o da un animale | no | pochi mesi |

- *tossine prodotte dal microrganismo patogeno inattivate* (le tossine sono di solito proteine secrete dai microrganismi e direttamente responsabili della patologia; la loro inattivazione ne conserva le proprietà antigeniche, ma abolisce la patogenicità: es. vaccino antitetanico);
- *peptidi sintetici od ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante* (Biologia, § 4.8) che riproducono solo alcuni degli antigeni caratteristici di un agente patogeno.

Tenendo conto che la risposta secondaria è molto più rapida e più intensa della risposta primaria, le vaccinazioni sono eseguite somministrando il vaccino più volte (i cosiddetti “richiami”), in modo, appunto, da assicurare l’esistenza di una risposta secondaria.

Anche l’immunità passiva può essere indotta naturalmente o artificialmente. Un esempio della prima è il passaggio di anticorpi dalla madre al feto o al lattante attraverso la placenta o il latte; un esempio della seconda è la somministrazione ad individui che abbiano contratto una certa malattia infettiva, di gamma-globuline umane provenienti da individui che hanno appena superato la malattia stessa, oppure la somministrazione ad individui morsi da una vipera di siero di sangue proveniente da animali immunizzati contro quel veleno (siero antivipera). L’introduzione di anticorpi non determina la produzione di cellule della memoria e quindi la protezione che essa offre è limitata al periodo di permanenza in circolo degli anticorpi. Inoltre, gli anticorpi provenienti da un animale di specie diversa rappresentano essi stessi degli antigeni che stimolano una risposta immunitaria contro se stessi. Essi possono quindi essere utilizzati una sola volta in un dato individuo (in seguito alla quale avviene la risposta primaria contro l’anticorpo estraneo), perché una seconda somministrazione scatenerebbe una violenta risposta secondaria.

6.4.4 ALTERAZIONI DEL SISTEMA IMMUNITARIO

Il sistema immunitario può andare incontro a una diminuzione più o meno grave della sua attività, indicata con il termine di **immunodeficienza**, che si accompagna ad una aumentata suscettibilità alle infezioni e alla comparsa di tumori. La deficienza può essere determinata da fattori genetici (esistono infatti immunodeficienze ereditarie) o essere acquisita, in seguito a denutrizione (soprattutto nei bambini), a privazione del sonno, a stress, a malattie pregresse (le cosiddette “malattie debilitanti”), a chemioterapia (ad esempio in caso di tumori), alla somministrazione di farmaci immunosoppressori (trapianti d’organo) oppure ad agenti patogeni (il virus HIV, responsabile dell’AIDS).

La frequente comparsa di tumori in individui con immunodeficienza mette in luce l’importanza del sistema immunitario nell’individuare e distruggere sul nascere le cellule tumorali (**immunosorveglianza**). Costantemente, in ogni individuo, un piccolo numero di cellule può trasformarsi in una cellula pretumorale per effetto di mutazioni spontanee, radiazioni, sostanze cancerogene ambientali, ecc. Molto spesso queste cellule espongono sulla loro superficie proteine diverse da quelle normalmente presenti nell’organismo che vengono riconosciute come antigeni, stimolando così una risposta immunitaria che le distrugge. Le componenti del sistema immunitario maggiormente coinvolte in questo processo sono le cellule dendritiche, le cellule *natural killer* e i linfociti T citotossici (vedi sopra), tutte coinvolte soprattutto nella risposta immunitaria cellulo-mediata. I tumori avrebbero origine da quelle cellule che sfuggono all’immunosorveglianza.

In alcuni casi il sistema immunitario, pur funzionando normalmente, può dar origine a situazioni patologiche. Un importante esempio è rappresentato dall’**incompatibilità Rh**. Il sistema Rh (Biologia, § 4.7.3) è caratterizzato dal fatto che gli individui Rh^+ esprimono sulla superficie dei loro globuli rossi l’antigene Rh, mentre gli individui Rh^- no. A differenza dei gruppi sanguigni ABO, però, gli individui Rh^- non producono spontaneamente anticorpi anti-Rh, ma li producono se esposti a globuli rossi Rh^+ . Può accadere che una donna Rh^- concepisca un figlio Rh^+ . Durante l’ultimo periodo della gravidanza o durante il parto, qualche globulo rosso del feto (Rh^+) penetra attraverso la placenta nel sangue materno, dove viene riconosciuto come estraneo, dando origine ad una risposta primaria anti-Rh. Questa, dati i tempi di latenza e la relativa debolezza della risposta primaria, di solito non ha gravi conseguenze. Tuttavia, in caso di una seconda gravidanza con un feto Rh^+ , il passaggio di pochi globuli rossi fetali nel sangue materno scatena una risposta secondaria anti-Rh, rapida ed intensa. Gli anticorpi sono in grado di attraversare la barriera placentare e penetrano quindi nel sangue fetale, dove attaccano i globuli rossi fetali Rh^+ , causandone la lisi. Ciò determina nel feto da un lato la formazione di una grande quantità di prodotti di demolizione del gruppo eme dell’emoglobina, i pigmenti biliari, che causano un grave ittero (Biologia, § 2.8.2), ma soprattutto, accumulandosi nei tessuti e in particolare nel cervello, possono causare gravi danni. Dall’altro, soprattutto se la comparsa degli anticorpi anti-Rh è precoce, il feto viene fortemente stimolato a produrre nuovi globuli rossi, che vengono rilasciati dagli organi emopoietici come cellule ancora immature (*eritroblasti*), dando luogo ad una *eritroblastosi fetale*. A causa della possibilità del verificarsi di una incompatibilità Rh, è molto importante evitare di effettuare trasfusioni di sangue Rh^+ in donne Rh^- , che alla prima gravidanza con un feto Rh^+ si troverebbero già immunizzate.

Un secondo esempio è rappresentato dal **rigetto dei trapianti d’organo**. Salvo il caso dei gemelli monovulari, ben difficilmente due individui presentano esattamente le stesse molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC, Biologia § 6.4.3). Quando viene effettuato un tra-

pianto d'organo, quindi, le cellule dell'organo trapiantato vengono riconosciute come estranee e attaccate dai linfociti T. Allo scopo di ridurre al minimo le differenze negli antigeni di istocompatibilità, occorre effettuare una tipizzazione accurata sia del donatore che del ricevente, ma quanto maggiori sono le differenze, tanto maggiore è la probabilità del rigetto. Per prevenirlo o per ridurre le conseguenze, vengono somministrati ai pazienti che ricevono un trapianto farmaci immunosoppressori. Fanno eccezione alcuni organi, come la cornea, che, essendo praticamente priva di vasi sanguigni, può essere trapiantata senza rigetto.

Esistono anche situazioni patologiche di malfunzionamento del sistema immunitario: le principali sono l'allergia e le malattie autoimmuni.

Nell'allergia, o reazione allergica, gli individui producono anticorpi contro antigeni deboli (acari, pollini, alcuni farmaci, alcuni alimenti, ecc.), detti allergeni, che normalmente non stimolano una risposta immunitaria negli individui non allergici. Nell'allergia si distinguono varie fasi: la prima è la sensibilizzazione. L'antigene viene fagocitato e degradato dai macrofagi che lo espongono ai linfociti T helper, che si attivano e stimolano linfociti B che producono un particolare tipo di anticorpi, le IgE, capaci di riconoscere specificamente l'allergene. Questi anticorpi sono riconosciuti e legati dai recettori di membrana di un particolare tipo di cellula, i mastociti, che risultano così sensibilizzati. La fase successiva è l'attivazione dei mastociti: quando un individuo sensibilizzato entra nuovamente in contatto con l'allergene, le IgE attaccate ai mastociti lo riconoscono e lo legano; questo legame stimola i mastociti a liberare i granuli contenuti nel loro citoplasma, granuli che contengono istamina ed altri composti. L'istamina causa una infiammazione (Biologia, § 6.4.2), con vasodilatazione e modificazione della permeabilità dei capillari e quindi con arrossamento e gonfiore (edema). La terza fase è legata al fatto che le sostanze liberate dai mastociti richiamano globuli bianchi che migrano attraverso i capillari aumentando l'infiammazione. A seconda della sede in cui avviene l'interazione IgE-allergene e quindi l'attivazione dei mastociti, si possono avere diverse forme: se avviene nelle vie nasali, si ha il raffreddore da fieno; se interessa i bronchi, si ha l'asma (caratterizzata dal fatto che alcune delle sostanze rilasciate dai mastociti causano, oltre all'infiammazione, anche la contrazione della muscolatura liscia dei bronchi, il cui lume si restringe, causando difficoltà respiratorie); se interessa la mucosa intestinale, si ha la diarrea; se avviene nella pelle (anche se l'allergene è stato assorbito in un'altra sede), si ha l'orticaria.

Una gravissima forma di allergia è l'anafilassi sistemica o shock anafilattico. In questo caso, brevissimo tempo dopo la penetrazione dell'allergene, si verifica una reazione allergica diffusa per cui i mastociti liberano grosse quantità di istamina ed altri composti nel sangue, causando una forte vasodilatazione e un aumento generalizzato della permeabilità dei vasi sanguigni. Il forte abbassamento della pressione sanguigna e la diminuzione del volume del plasma che fuoriesce dai vasi causano un gravissimo stato di shock (lo shock anafilattico).

I sintomi dell'allergia possono essere controllati con i farmaci antistaminici. È possibile anche ottenere la desensibilizzazione degli individui allergici, somministrando a brevi intervalli e per lungo tempo l'allergene.

Nelle malattie autoimmuni, l'attività del sistema immunitario viene indirizzata verso componenti dell'organismo stesso. Ciò è la conseguenza del fatto che alcuni linfociti T identificano come antigeni parti proprie dell'organismo, sfuggendo così alla selezione negativa (Biologia, § 6.4.3) che dovrebbe eliminarli. In alcuni casi, infezioni da parte di patogeni che presentano alcuni antigeni molto simili a quelli umani possono contribuire all'insorgenza dell'autoimmunità. A seconda del tessuto o dell'organo contro cui si indirizza la risposta autoimmune, si possono avere diverse malattie autoimmuni. Le principali sono l'artrite reumatoide, il reumatismo articolare acuto, la sclerosi multipla, il diabete di tipo I (insulino-dipendente), la sclerodermia, la psoriasi, il lupus eritematoso sistemico.

6.4.5 ANTICORPI MONOCLONALI

Quando un animale viene immunizzato contro un antigene, produce una miscela di anticorpi ciascuno capace di riconoscere specificamente e di legare uno dei diversi epitopi dell'antigene stesso (Biologia, § 6.4.3). Ciascuno degli anticorpi è prodotto da un clone di linfociti B (vedi sopra) e la miscela prodotta in seguito all'immunizzazione è di conseguenza una miscela policlonale.

Isolando da un animale immunizzato singole plasmacellule e facendole fondere con cellule tumorali in modo da renderle immortali, pur conservando la capacità di produrre l'anticorpo, formando cioè cellule ibride linfocita-tumore, è possibile farle moltiplicare all'infinito in laboratorio, ottenendo un singolo clone di cellule che secernono un singolo anticorpo, che riconosce un singolo epitopo dell'antigene originariamente iniettato nell'animale. Questo anticorpo è chiamato anticorpo monoclonale.

Il prelievo delle plasmacellule è casuale, ma, isolando molte cellule ed ottenendo separatamente da ciascuna di esse un clone, è possibile individuare quelli che producono anticorpi monoclonali particolarmente specifici e capaci di legare l'epitopo con particolare forza.

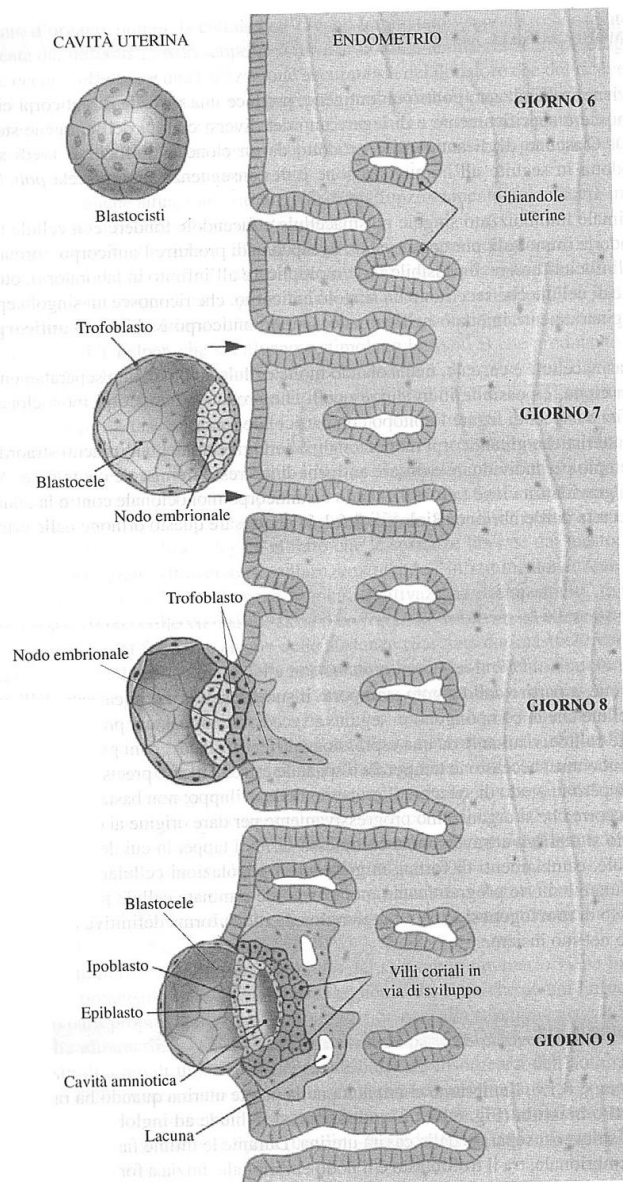
Per queste loro caratteristiche gli anticorpi monoclonali si sono rivelati degli strumenti straordinariamente utili ad esempio per individuare e dosare antigeni di interesse in miscele complesse. Ad esempio, la diagnosi di gravidanza viene fatta utilizzando un anticorpo monoclonale contro la gonadotropina corionica (secreta dall'embrione, Biologia, § 6.1.6) per dosare questo ormone nelle urine della donna.

6.5 Embriologia

Lo sviluppo dell'embrione, a partire dallo zigote, comporta il suo **accrescimento**, causato dall'aumento del numero di cellule che lo compongono in seguito a successive mitosi, e il progressivo **differenziamento** di queste cellule, risultante da una espressione differenziale dei geni presenti nel genoma, che avviene secondo una successione temporale e spaziale estremamente precisa. Il differenziamento, da solo, non è però in grado di spiegare il processo dello sviluppo: non basta che le cellule si differenzino, ma occorre che si organizzino progressivamente per dare origine ai diversi tessuti e ai diversi organi. Ciò si realizza attraverso una complessa serie di tappe, in cui determinati segnali scambiati tra cellule, cambiamenti di forma, migrazioni di popolazioni cellulari, interazioni con la matrice extracellulare e morte programmata (apoptosi) di determinate cellule permettono la realizzazione del processo di **morfogenesi**, cioè il raggiungimento della forma definitiva di ciascun organo e dell'organismo nel suo insieme.

6.5.1 FOGLIETTI EMBRIONALI

Come indicato in Biologia, § 6.1.6, l'embrione si impianta nella parete uterina quando ha raggiunto lo stadio di **blastocisti** o **blastula** (Fig. 6.81). L'endometrio si richiude ad inglobare completamente l'embrione, che risulta così separato dalla cavità uterina. Durante le ultime fasi dell'impianto, all'interno del nodo embrionale, tra il trofoblasto e il nodo embrionale, inizia a formarsi una pic-



□ **Figura 6.81**
L'annidamento della blastocisti e l'inizio della formazione della cavità amniotica.

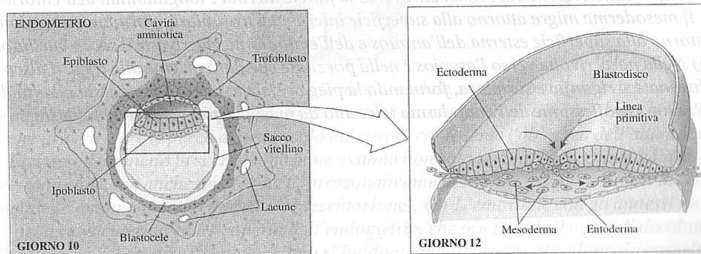
cola cavità, la **cavità amniotica**. Il nodo embrionale si trasforma così in un disco (**blastodisco**, che nella Figura 6.81, giorno 9, è visto in sezione come una specie di ponte) formato da due foglietti di cellule sovrapposti. Quello rivolto verso la cavità amniotica prende il nome di **epiblasto**, quello rivolto verso il blastocela di **ipoblasto**. Le cellule dell'epiblasto si estendono a rivestire la cavità amniotica.

Dallo stadio di blastula si passa allo stadio di **gastrula**, attraverso il processo della *gastrulazione*, che ha caratteristiche diverse a seconda della specie presa in considerazione. Nell'uomo, alla fine della seconda settimana dalla fecondazione, le cellule di specifiche aree dell'epiblasto si spostano verso la parte centrale del blastodisco, formando la cosiddetta *linea primitiva* (Fig. 6.82). Qui si "immergono", interponendosi tra epiblasto ed ipoblasto formando un terzo strato di cellule. Si vengono così a formare tre **foglietti embrionali** o **foglietti germinativi**: l'epiblasto prende il nome di *ectoderma*, il nuovo foglietto di *mesoderma* e l'ipoblasto di *endoderma*. Ciascuno di essi dà origine a strutture diverse dell'organismo:

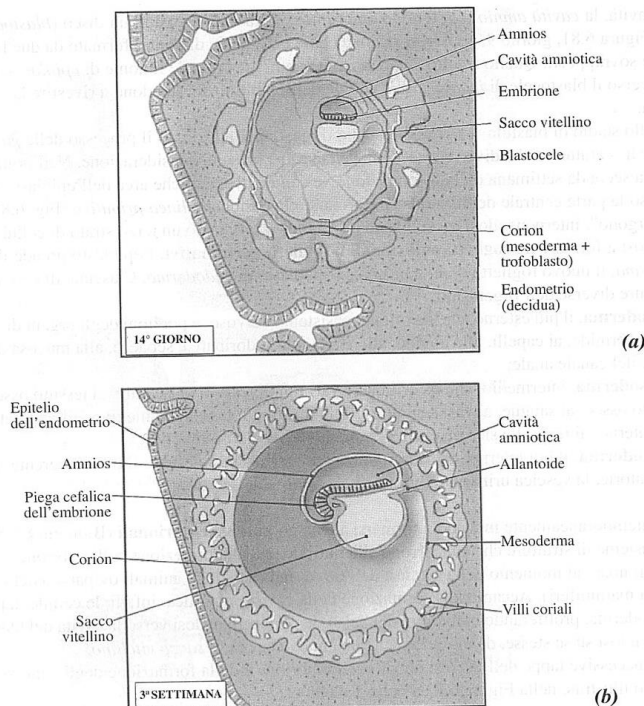
- **ectoderma**, il più esterno, che dà origine al sistema nervoso, a porzioni degli organi di senso, all'epidermide, ai capelli, alle unghie, alle ghiandole sudoripare e sebacee, alla mucosa della bocca e del canale anale;
- **mesoderma**, intermedio, che dà origine ai vari tipi di tessuto muscolare, al tessuto osseo, al midollo osseo, al sangue, ai vasi sanguigni, agli altri tipi di tessuto connettivo, all'apparato genitale interno, ai reni, alle sierose che rivestono le cavità chiuse interne;
- **endoderma**, il più interno, che dà origine alle mucose che rivestono il tubo digerente, le vie respiratorie, la vescica urinaria e l'uretra.

Contemporaneamente iniziano a formarsi anche gli **annessi embrionali** (Biologia § 6.5.3), cioè quell'insieme di strutture che concorrono alla nutrizione e alla protezione dell'embrione e che vengono eliminate al momento della schiusa dell'uovo (nel caso degli animali ovipari) o del parto (nel caso dei mammiferi). Accanto alla formazione della cavità amniotica, infatti, le cellule dell'ipoblasto/endoderma, proliferando ai margini del blastodisco, estendendosi verso la cavità del blastocele e richiudendosi su se stesse, danno origine ad una nuova cavità, il **sacco vitellino**.

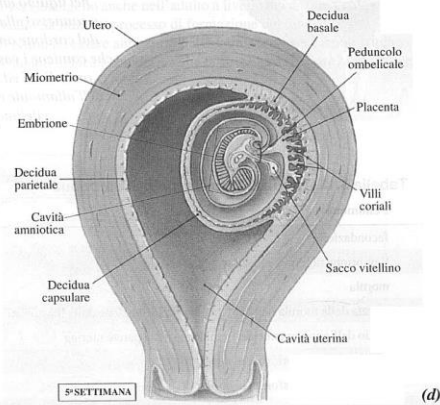
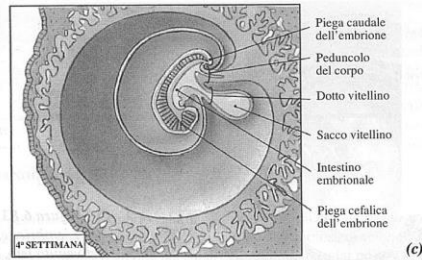
Le successive tappe dell'accrescimento dell'embrione e della formazione degli annessi embrionali sono illustrate nella Figura 6.83 e nella Tabella 6.13.



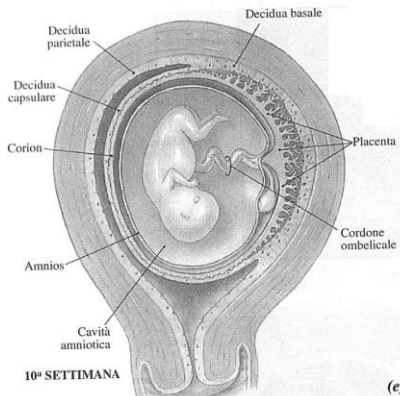
□ **Figura 6.82 La gastrulazione.** Cellule dell'epiblasto migrano a formare la *linea primitiva* e qui "si immergono" interponendosi tra epiblasto (che diventa *ectoderma*) ed ipoblasto (che diventa *endoderma*), mentre il nuovo strato cellulare forma il *mesoderma*.



□ **Figura 6.83 Accrescimento dell'embrione e sviluppo degli annessi embrionali.** Le immagini sono sezioni trasversali attraverso la parete uterina e longitudinali dell'embrione. (a) Il *mesoderma* migra attorno alla superficie interna del trofoblasto, formando il *corion*, e attorno alla superficie esterna dell'*amnios* e dell'*endoderma* che riveste il *sacco vitellino*. (b) Nella parte rivolta verso l'*amnios* e nella porzione che darà origine alla testa, il *disco embrionale* si rigonfia e si ripiega, formando la *piega cefalica*; inizia a formarsi l'*allantoide* come estroflessione dell'*endoderma* (rivestito da *mesoderma*) verso il trofoblasto.



□ **Figura 6.83 continua.** (c) Si forma la piega caudale, in corrispondenza della porzione caudale dell'embrione; l'ampliamento della cavità amniotica fa restringere il sacco vitellino e ne fa avvicinare le pareti al peduncolo del corpo, contenente l'abbozzo dell'allantoide. Lo stesso fenomeno fa sì che l'embrione assuma non solo una forma arcuata dalla testa verso la coda, ma anche una forma approssimativamente cilindrica, ripiegandosi in senso laterale (ciò non appare in questa rappresentazione). (d) L'embrione con gli annessi sporge nella cavità uterina ed è ricoperto dall'endometrio, che ora prende il nome di decidua; il peduncolo del corpo e il dotto vitellino si fondono dando origine al peduncolo ombelicale che si trasformerà nel cordone ombelicale; la placenta è pienamente formata.



□ **Figura 6.83 continua.** (e) L'embrione, cresciuto e divenuto feto, è immerso nel liquido amniotico e connesso alla placenta dal cordone ombelicale, che contiene i vasi sanguigni ombelicali ed i residui dell'allantoide e del dotto vitellino.

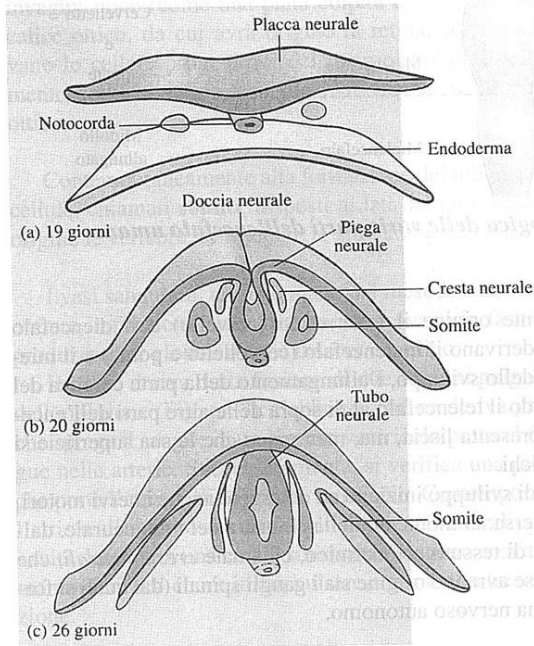
Tabella 6.13 Tappe dello sviluppo dell'embrione

| Tempo | Fenomeno |
|-----------------|--|
| giorno 0 | fecondazione |
| 1 giorno | l'embrione raggiunge lo stadio a due cellule |
| 3 giorni | morula |
| 3-6 giorni | entrata della morula nella cavità uterina, formazione della blastocisti |
| 6 giorni | inizio dell'annidamento dell'embrione nella parete uterina |
| 7-14 giorni | impianto dell'embrione nella parete uterina |
| 10 giorni | il trofoblasto si trasforma in corion |
| 12 giorni | inizia la gastrulazione |
| 2,5 settimane | si formano la notocorda e la placca neurale; si differenzia il tessuto da cui originerà il cuore; le cellule del sangue si formano nel corion |
| 3,5 settimane | si forma il tubo neurale; appaiono gli abbozzi degli occhi e delle orecchie; si formano le tasche faringee; si differenziano gli abbozzi del fegato, dell'apparato respiratorio e della tiroide; il cuore inizia a battere; si formano i vasi sanguigni |
| 4 settimane | compaiono gli abbozzi degli arti e le prime porzioni del cervello |
| 5 settimane | si abbozzano il fegato, il pancreas, la trachea e i polmoni, la tiroide |
| 2 mesi | l'embrione viene chiamato feto; si formano i muscoli e il feto comincia a muoversi; le gonadi si differenziano come testicolo o come ovaia; inizia l'ossificazione dello scheletro; si differenzia la corteccia cerebrale; inizia l'emopoiesi nel fegato |
| 3 mesi | il sesso del feto può essere individuato attraverso una ecografia; la notocorda degenera |
| 4 mesi | il viso comincia ad assumere sembianze umane; si differenziano i lobi del cervello |
| terzo trimestre | inizia la mielinizzazione degli assoni; si verifica una notevole crescita corporea |
| 266 giorni | nascita |

6.5.2 ORGANOGENESI

Alla fine della gastrulazione, l'embrione ha ancora una forma grossolanamente discoidale. Nel mesoderma, nel senso della lunghezza dell'embrione, si forma un cordone di cellule che prende il nome di **notocorda**: essa è destinata a regredire nel corso dello sviluppo per far posto alla colonna vertebrale, ma residui di essa rimangono anche nell'adulto a livello dei dischi cartilaginei intervertebrali⁵⁹.

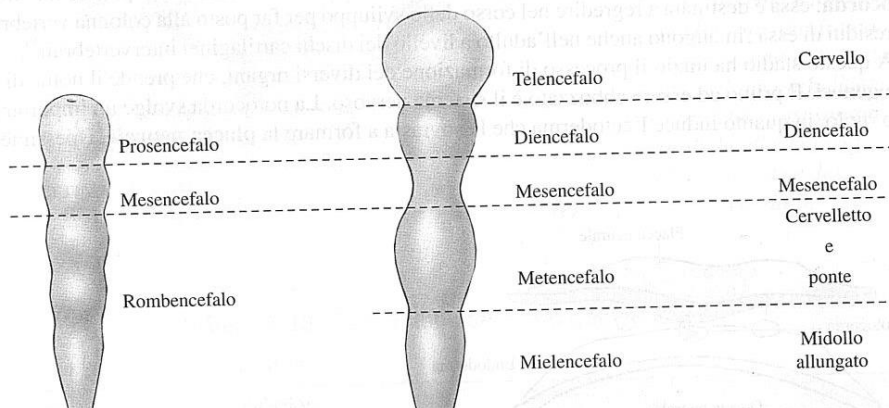
A questo stadio ha inizio il processo di formazione dei diversi organi, che prende il nome di **organogenesi**. Il primo ad essere abbozzato è il sistema nervoso. La notocorda svolge un importantissimo ruolo, in quanto induce l'ectoderma che la sovrasta a formare la **placca neurale**, ispessimento



□ **Figura 6.84 Sviluppo del sistema nervoso.** Gli schemi rappresentano sezioni trasversali di embrioni umani.

del foglietto destinato a dar origine al sistema nervoso. Col procedere dell'organogenesi, la parte centrale della placca tende a sprofondare, dando origine alla *doccia neurale*, mentre i margini della placca formano delle pieghe, disposte nel senso della lunghezza dell'embrione, che prendono il nome di *pieghe neurali* (Fig. 6.84). Le due pieghe convergono verso il centro fino a congiungersi e a fondersi, dando origine al **tubo neurale**. La parte anteriore del tubo darà origine all'encefalo, mentre il resto formerà il midollo spinale. Encefalo e midollo spinale rimangono strutture cave anche nell'adulto (i ventricoli cerebrali e il canale che percorre il midollo sono ciò che resta nell'adulto del tubo neurale)⁶⁰.

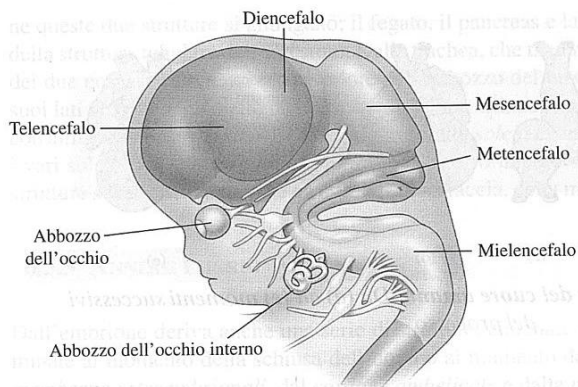
Ancor prima che la chiusura del tubo neurale sia completata, la sua parte cefalica comincia ad allargarsi, dando origine a tre dilatazioni (vescicole primitive), indicate come *prosencefalo*, *mesencefalo* e *rombencefalo* (Fig. 6.85).



□ **Figura 6.85 Origine embriologica delle varie parti dell'encefalo umano.**

Dal prosencefalo avranno successivamente origine il telencefalo (cervello) e il diencefalo (Biologia § 6.1.7), mentre dal rombencefalo derivano il metencefalo (cervelletto e ponte) e il mielencefalo (midollo allungato). Col procedere dello sviluppo, l'allungamento della parte cefalica del tubo neurale lo porta a ripiegarsi ad S, portando il telencefalo al di sopra delle altre parti dell'encefalo (Fig. 6.86). Inizialmente la corteccia si presenta liscia, ma, man mano che la sua superficie si amplia, compaiono le circonvoluzioni ed i solchi.

Dall'encefalo e dal midollo spinale in via di sviluppo iniziano ad emergere anche i nervi motori, mentre i nervi sensoriali hanno un'origine diversa: al momento della chiusura del tubo neurale, dalle pieghe neurali si staccano piccole porzioni di tessuto ectodermico, chiamate *creste neurali*, che vanno a disporsi ai lati del tubo neurale. Da esse avranno origine sia i gangli spinali (dai quali si formano le fibre sensitive), sia i gangli del sistema nervoso autonomo.



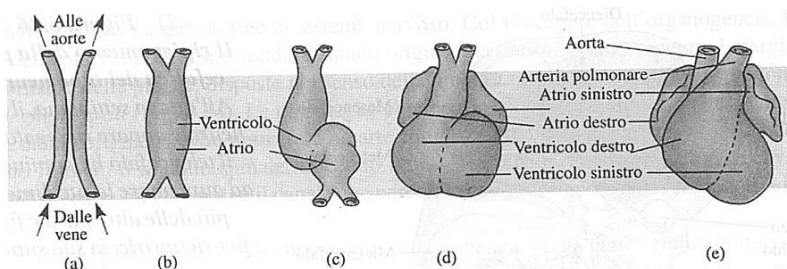
□ **Figura 6.86**
Il ripiegamento della parte cefalica del tubo neurale.
All'ottava settimana, il tubo neurale appare ripiegato ad S; il telencefalo ha cominciato ad aumentare le sue dimensioni più delle altre parti e finirà per ricoprirle; la sua superficie non presenta ancora le circonvoluzioni. Sono visibili gli abbozzi dell'occhio, dell'orecchio interno dei vari nervi cranici.

Prima ancora che la chiusura del tubo neurale sia completata, ha inizio l'organogenesi degli occhi. Ai due lati della parte anteriore dell'abbozzo del tubo neurale si formano due estroflessioni, chiamate *vescicole ottiche*, che rimangono collegate all'abbozzo dell'encefalo da due *peduncoli ottici* (che daranno origine ai nervi ottici). Successivamente le vescicole subiscono una invaginazione (come una palla colpita da un pugno), dando origine ai *calici ottici*. Le pareti del calice ottico, da cui avrà origine la retina, sono quindi una parte dell'encefalo e in esse si trovano le cellule progenitrici dei neuroni presenti nella retina. Il cristallino deriva da un ispessimento dell'ectoderma, che successivamente se ne distacca, ponendosi all'imboccatura del calice ottico.

Contemporaneamente alla formazione del tubo neurale, nel mesoderma si formano dei gruppi di cellule, chiamati **somiti**, disposti ai lati del tubo neurale (Fig. 6.84). Da essi prendono man mano origine le vertebre, i muscoli e le altre componenti assili del corpo.

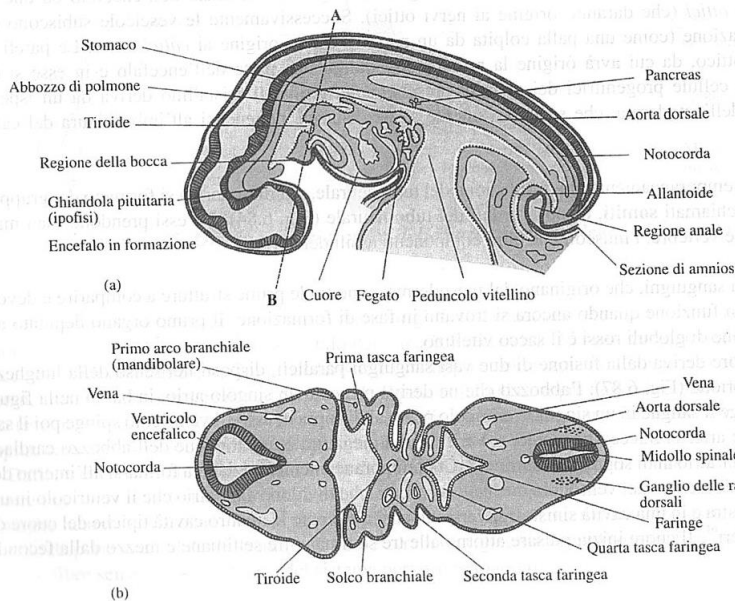
I vasi sanguigni, che originano dal mesoderma, sono tra le prime strutture a comparire e devono entrare in funzione quando ancora si trovano in fase di formazione. Il primo organo deputato alla produzione di globuli rossi è il sacco vitellino.

Il cuore deriva dalla fusione di due vasi sanguigni paralleli, disposti nel senso della lunghezza dell'embrione (Fig. 6.87): l'abbozzo che ne deriva presenta un singolo atrio, in basso nella figura, che spinge il sangue in un singolo ventricolo posto al di sopra di esso. Il ventricolo spinge poi il sangue nelle arterie. Successivamente, si verifica una piegatura e una torsione dell'abbozzo cardiaco, che porta l'atrio al di sopra del ventricolo. Contemporaneamente, iniziano a formarsi all'interno dell'atrio e all'interno del ventricolo due setti, verticali, che dividono sia l'atrio che il ventricolo in una cavità destra e in una cavità sinistra: si vengono così a formare le quattro cavità tipiche del cuore dei mammiferi⁶¹. Il cuore inizia pulsare attorno alle tre settimane-tre settimane e mezzo dalla fecondazione.



□ **Figura 6.87** **Formazione del cuore umano.** Da (a) ad (e) momenti successivi del processo.

Il tubo digerente si forma inizialmente come due porzioni separate, una anteriore e una posteriore, sotto forma di due strutture tubolari rivestite dall'endoderma e derivate dal sollevamento e dal ripiegamento ad una forma grossolanamente cilindrica del disco embrionale. Col crescere dell'embrio-



□ **Figura 6.88 Prime fasi dell'organogenesi.** (a) Sezione longitudinale di un embrione umano di 5 settimane. (b) Sezione trasversale condotta lungo la linea tratteggiata AB e ruotata in modo che la parte inferiore di (a) si trovi a sinistra e la parte superiore si trovi a destra: si noti che l'embrione, essendo piegato, viene tagliato due volte.

ne queste due strutture si allungano; il fegato, il pancreas e la trachea originano come estroflessioni della struttura tubulare dell'intestino. Dalla trachea, che man mano si allunga, si formano gli abbozzi dei due polmoni. La porzione anteriore dell'abbozzo del tubo digerente dà origine alla faringe e ai suoi lati si sviluppano delle piccole estroflessioni, chiamate *tasche faringee*, che vengono a contatto con altrettante introflessioni dell'ectoderma, dette *solchi branchiali*. Gli archi di tessuto compresi tra i vari solchi sono definiti *archi branchiali*. Al loro interno sono contenuti gli abbozzi delle future strutture scheletriche, nervose e vascolari della faccia, della mandibola e del collo (Fig. 6.88)⁶².

6.5.3 ANNESSI EMBRIONALI

Dall'embrione deriva anche una serie di strutture, chiamate **annessi embrionali**, che vengono eliminate al momento della schiusa dell'uovo o al momento del parto. Esse sono rappresentate dalle *membrane extraembrionali*, dal *cordone ombelicale* e dalla *placenta*.

FORMAZIONE DELLE MEMBRANE EXTRAEMBRIONALI

L'embrione dei vertebrati terrestri presenta quattro diverse **membrane extraembrionali**, derivate dai foglietti germinativi. Esse rappresentano adattamenti dell'embrione alla vita terrestre durante lo sviluppo, lo proteggono dalla disidratazione e da eventuali traumi, lo riforniscono di nutrimento e di ossigeno ed assicurano l'eliminazione delle sostanze di rifiuto. Ad esempio, la comparsa dell'amnios, con la formazione della cavità amniotica ripiena di liquido (che offre all'embrione il proprio ambiente acquoso "privato"), ha consentito, iniziando dai rettili, la conquista dell'ambiente terrestre svolgendo al di fuori dall'acqua il proprio intero ciclo vitale.

Le membrane extraembrionali sono:

- il **corion**, la membrana più esterna, che deriva dal trofoblasto (Biologia, § 6.1.6) e racchiude l'intero embrione; nelle uova dei rettili e degli uccelli esso è a diretto contatto con la superficie interna del guscio e rappresenta il principale organo di scambio gassoso per l'embrione; nell'uomo e in molti mammiferi la sua funzione e la sua struttura sono molto più complesse, in quanto da esso ha origine la placenta;
- l'**amnios**, la membrana più interna, che avvolge anch'essa l'intero embrione e rappresenta il rivestimento interno della **cavità amniotica**, ripiena di liquido, detto **liquido amniotico**, secreto dalla membrana stessa, entro la quale si trova l'embrione prima e poi il feto⁶³;
- l'**allantoide**, che si forma come una estroflessione durante lo sviluppo del tubo digerente: nelle uova dei rettili e degli uccelli ha la funzione di raccogliere al proprio interno le scorie azotate; nell'uomo (dove la funzione di allontanamento dei prodotti di scarto è resa possibile dalla placenta) l'allantoide è rudimentale;
- il **sacco vitellino**, nelle uova ricche di vitello (es. uccelli), che ha la funzione di rendere gradualmente disponibile all'embrione il materiale di riserva immagazzinato nell'uovo; nei mammiferi, il cui uovo contiene scarsissimo vitello o non ne contiene affatto, il sacco vitellino funge da centro temporaneo per la formazione delle cellule del sangue.

LA PLACENTA

Nei mammiferi placentati, tra i quali è compreso l'uomo, la **placenta** è l'organo deputato agli scambi tra madre e feto. Attraverso di essa, sostanze nutritive ed ossigeno passano dal sangue materno a quello fetale, mentre le sostanze di scarto passano dal sangue fetale a quello materno, che le eliminerà attraverso l'apparato escretore materno. La placenta ha inoltre una funzione di ghiandola endocrina, in quanto produce estrogeni e progesterone, che, a partire dal terzo mese di gravidanza, quando il corpo luteo regredisce, agendo sull'organismo materno, permettono il proseguimento della gravidanza (Biologia, § 6.1.6).

La placenta deriva in parte dal corion embrionale e in parte dai tessuti dell'utero materno. Durante le prime fasi di sviluppo dell'embrione, il trofoblasto, soprattutto nella parte rivolta verso la parete uterina (Fig. 6.83), si accresce rapidamente come tessuto invasivo all'interno dell'endometrio trasformandosi in corion e formando una serie di estroflessioni, indicate come **villi coriali**⁶⁴. I villi coriali erodono anche la parete dei capillari sanguigni dell'utero creando delle *lacune* ripiene di sangue materno e "pescano" nel sangue materno. Con lo svilupparsi del sistema circolatorio dell'embrione, i villi vengono vascolarizzati. L'embrione (e successivamente il feto) rimane collegato alla zona del corion che dà origine alla placenta attraverso una particolare struttura, il **cordone ombelicale** (che quindi è l'organo che unisce il feto alla placenta). Nel cordone ombelicale corrono due arterie ombelicali e una vena ombelicale. Le arterie, arrivando alla placenta, si ramificano e danno origine ad un'ampia rete di capillari all'interno dei villi. Qui avvengono gli scambi di materiale nutritivo, di ossigeno e di sostanze di scarto tra sangue fetale e sangue materno. Il sangue fetale ritorna al feto attraverso la vena ombelicale. Gli scambi avvengono attraverso la parete dei capillari dei villi e quella dei villi stessi, ma i due apparati circolatori, quello fetale e quello materno, rimangono separati: le cellule del sangue materno normalmente non entrano nel circolo fetale, né quelle fetali nel circolo materno.

Verifica

Anatomia e fisiologia degli animali e dell'uomo

- 1) Una sola delle seguenti affermazioni a proposito delle ossa lunghe è corretta: **Indicare quale.**
 - A. Un osso lungo è formato da due epifisi e una diafisi
 - B. Le ossa lunghe non contengono mai midollo osseo
 - C. La diafisi delle ossa lunghe è formata da una lamina di tessuto osseo compatto che riveste tessuto osseo spugnoso
 - D. Generalmente le ossa lunghe si articolano con altre ossa in corrispondenza della diafisi
 - E. Un osso lungo è formato da due diafisi ed una epifisi
- 2) Quale/i delle seguenti ossa non fa/fanno parte dello scheletro assile?
 - A. Vertebre
 - B. Cranio
 - C. Sterno
 - D. Femore
 - E. Coccige
- 3) Indicate quale delle seguenti affermazioni è corretta. **L'epidermide:**
 - A. è soggetta ad un continuo ricambio
 - B. contiene vasi sanguigni
 - C. è formata da tessuto connettivo compatto
 - D. è formata da tessuto epiteliale monostratificato
 - E. contiene terminazioni nervose
- 4) Quale delle seguenti strutture non fa parte degli annessi cutanei?
 - A. Denti
 - B. Capelli
 - C. Unghie
 - D. Ghiandole sudoripare
 - E. Ghiandole mammarie
- 5) **L'organismo umano può sopravvivere per lungo tempo:**
 - A. solo se si alimenta con acqua, con composti organici prodotti da altri organismi e con sali inorganici
 - B. se si alimenta esclusivamente con composti inorganici, purché sia presente una sufficiente quantità di acqua alimentandosi unicamente con acqua, vitamine e sali inorganici
 - C. se preleva dall'ambiente una sufficiente quantità di energia sotto forma di calore
 - E. se si alimenta con acqua, sali inorganici ed un qualsiasi composto organico in quantità sufficiente a sopperire al suo fabbisogno energetico
- 6) **Nell'organismo umano, i carboidrati introdotti in eccesso con la dieta:**
 - A. vengono eliminati con le urine
 - B. sono completamente ossidati ad anidride carbonica ed acqua
 - C. sono trasformati in grassi
 - D. sono trasformati in vitamine
 - E. sono distrutti dalla flora intestinale
- 7) Una sola delle seguenti affermazioni è corretta. **Indicare quale. La ventilazione polmonare:**
 - A. contribuisce al controllo della pressione arteriosa
 - B. impedisce che i polmoni, per la loro elasticità, collassino comprimendosi completamente
 - C. eliminando vapor d'acqua, regola il volume dei liquidi dell'organismo
 - D. contribuisce direttamente all'alimentazione dell'organismo
 - E. assicura lo scambio tra l'aria dell'ambiente esterno e quella presente nell'apparato respiratorio
- 8) **Gli scambi gassosi a livello degli alveoli polmonari riguardano:**
 - A. il vapor d'acqua
 - B. esclusivamente l'ossigeno
 - C. esclusivamente l'anidride carbonica
 - D. ossigeno, anidride carbonica e sostanze volatili
 - E. il pulviscolo atmosferico
- 9) **Il sangue circola nei vasi sanguigni sempre nella stessa direzione perché:**
 - A. esiste un sistema di valvole che consente solo un flusso nella direzione: atrio → ventricolo → arterie → capillari → vene → atrio
 - B. esiste un sistema di valvole che consente solo un flusso nella direzione: atrio → vene → capillari → arterie → ventricolo → atrio
 - C. la spinta generata dalla sistole dei ventricoli si somma alla forza di gravità
 - D. il cuore rappresenta il punto di congiunzione tra la circolazione polmonare e quella sistemica
 - E. esiste un sistema di valvole che consente solo un flusso nella direzione: ventricolo → atrio → vene → capillari → arterie → ventricolo
- 10) **Nel cuore dell'adulto:**
 - A. la comunicazione tra gli atri è controllata dalla valvola tricuspide
 - B. l'atrio destro è in comunicazione con il ventricolo sinistro e l'atrio sinistro con il ventricolo destro
 - C. l'atrio destro è in comunicazione l'atrio sinistro e il ventricolo destro con il ventricolo sinistro
 - D. l'atrio destro è in comunicazione con il ventricolo destro e l'atrio sinistro con il ventricolo sinistro
 - E. la comunicazione tra i ventricoli è controllata dalla valvola mitrale

- 11) Il rene svolge tutte le seguenti funzioni, tranne:
- provvede all'escrezione della maggior parte dei prodotti di scarto derivati dal metabolismo delle cellule
 - elimina le molecole alimentari non digerite
 - interviene nel mantenimento dell'equilibrio idrico-salino dell'organismo
 - interviene nel meccanismo di regolazione ormonale della pressione sanguigna
 - interviene nella regolazione della quantità di globuli rossi presenti nel sangue attraverso la secrezione di eritropoietina
- 12) L'ultrafiltrato glomerulare è composto da:
- acqua ed urea
 - acqua, sali, composti organici a basso peso molecolare e proteine
 - acqua, sali, proteine e cellule del sangue
 - acqua, sali e molecole alimentari non digerite
 - acqua, sali e composti organici a basso peso molecolare
- 13) Indicare quale/i delle seguenti strutture non fa/fanno parte del sistema nervoso centrale.
- Ipotalamo
 - Talamo
 - Midollo allungato
 - Gangli spinali
 - Midollo spinale
- 14) La sostanza grigia, presente nel sistema nervoso, è costituita soprattutto da:
- fibre nervose mielinizzate
 - corpi cellulari dei neuroni e relativi dendriti
 - diversi tipi di cellule tra cui melanociti, che producono melanina, responsabile della colorazione grigia
 - cellule di rivestimento che proteggono i neuroni
 - cellule immerse in una matrice di colore grigio
- 15) I recettori sensoriali possono essere classificati in base alla natura degli stimoli ai quali sono sensibili. Tutte le seguenti classi sono corrette TRANNE una. Indicare quale.
- Termocettori
 - Fotorecettori
 - Radiorecettori
 - Chemiocettori
 - Meccanocettori
- 16) Con il termine di omeostasi si intende:
- una forma di terapia che mira a curare una patologia con un farmaco che ha lo stesso effetto della causa della patologia stessa
 - il fatto che i soluti cessano di attraversare una membrana semipermeabile, che separa due soluzioni, quando la concentrazione dei soluti diviene uguale nelle due soluzioni
 - il fatto che i parametri chimico-fisici dei liquidi dell'organismo sono mantenuti entro i ristretti limiti che consentono la sopravvivenza, la funzione e la moltiplicazione delle cellule
 - l'arresto della perdita di sangue attraverso una lesione di un vaso sanguigno
 - la capacità, posseduta da alcuni organismi, di assumere una colorazione simile a quella dell'ambiente nel quale si trovano in un dato momento
- 17) I meccanismi di difesa non specifici, innati, includono una sola delle seguenti strutture o processi. Indicare quale:
- cellule della memoria
 - formazione di complessi antigene-anticorpo
 - infiammazione
 - linfociti B
 - linfociti T
- 18) Quale dei seguenti accoppiamenti è errato?
- ectoderma – sistema circolatorio
 - ectoderma – sistema nervoso
 - mesoderma – gonadi
 - endoderma – vie respiratorie
 - mesoderma – scheletro
- 19) Il numero delle costole è:
- 24 nel maschio e 23 nella donna
 - 23 nel maschio e 24 nella donna
 - 24 in entrambi i sessi
 - 12 in entrambi i sessi
 - 24 nel maschio e 25 nella femmina
- 20) La bile ed il succo pancreatico sono immessi:
- nell'esofago
 - nello stomaco
 - nell'intestino crasso
 - nel duodeno
 - nell'appendice