

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA

C.A.R.I.D

(CENTRO DI ATENEIO PER LA RICERCA, L'INNOVAZIONE DIDATTICA E L'ISTRUZIONE A DISTANZA)

e

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE, ANESTESIOLOGICHE E RADIOLOGICHE

Master Universitario in

Terapia compressiva e metodiche di riparazione tissutale

Unità didattica

LA CUTE COME APPARATO

di

Monica De Mattei*, Gianluigi Scapoli**

*Professore a contratto, Scuola di specializzazione in Chirurgia Vascolare;

**Direttore Centro di Fisiopatologia della coagulazione

Università degli Studi di Ferrara

Direzione del Master Paolo Frignani

Coordinamento scientifico Paolo Zamboni

Coordinamento didattico Mariasilvia Accardo, Francesca Pancaldi

Direzione del corso: Paolo Frignani
Autore: Monica De Mattei e Gianluigi Scapoli, Docenti del Master, Università degli Studi di Ferrara

L'edizione del presente volume costituisce parte integrante del Master in
"Terapia compressiva e metodiche di riparazione tissutale".
Non è pertanto destinata a circolazione commerciale.

Gennaio 2004 - C.A.R.I.D.©
Via Savonarola, 27 - 44100 Ferrara
Tel.: +39 0532 293439 - Fax: +39 0532 293412
E-mail: carid@unife.it
<http://carid.unife.it>

INTRODUZIONE

La cute è uno degli organi più estesi del corpo umano in quanto rappresenta il 16% del peso corporeo totale. Riveste esternamente tutto il corpo e, in corrispondenza con le aperture naturali, si continua con la mucosa che tappezza le cavità interne dei vari apparati (digerente, respiratorio, urogenitale). Insieme agli annessi (peli e unghie) forma l'apparato tegumentario. La sua funzione principale è quella di costituire una barriera tra l'esterno e l'interno del nostro corpo. È infatti fondamentale per proteggere il nostro organismo da lesioni, dalla disidratazione, da agenti patogeni esterni. Inoltre svolge un ruolo importante in alcune funzioni essenziali per il nostro corpo, quali la termoregolazione e il ricambio idrico. Infine, essa possiede numerosi centri nervosi per ricevere stimoli dall'esterno.

Obiettivi

QUESTA UNITÀ DIDATTICA AFFRONTERÀ:

- la struttura della cute;
- gli annessi cutanei;
- la vascolarizzazione della cute;
- l'innervazione della cute;
- le principali attività biochimiche e fisiologiche della cute;
- la citologia dei processi riparativi;
- il sistema reticolo-istocitario.

STRUTTURA DELLA CUTE

◆ Caratteri macroscopici

Estensione. La superficie assoluta è, in media, 1,30-2 m². La superficie relativa viene calcolata, ad esempio, nelle ustioni, per stimare la quantità di liquidi necessaria per combattere lo shock o per somministrare farmaci.

Colorito. Il colorito è dipendente dalla presenza di melanina, un pigmento prodotto da cellule dette melanociti, dal grado di vascolarizzazione e dal grado di assorbimento della luce e varia in base alla razza, all'età, alle diverse regioni del corpo e a fattori fisiologici quali la gravidanza. Sono più scure le aree genitali, i cavi ascellari e le areole mammarie.

Spessore. Varia da 0,5 a 2-3 mm a seconda delle aree corporee. Per esempio sul palmo delle mani e sulla pianta dei piedi, aree soggette a sollecitazioni meccaniche continue, la cute è più spessa.

Peso. Circa 5 Kg.

Distensibilità. Variabile. Bassa nella mano, alta a livello perianale o periorale. Serve, insieme all'elasticità, a adattarsi ai movimenti.

Annessi cutanei. Peli e unghie sono strutture specializzate annesse alla cute con distribuzione localizzata. In particolare, i peli presentano una struttura ed una distribuzione correlate con il sesso e la regione corporea.

Superficie. La superficie della cute non è liscia, ma presenta pieghe, solchi, creste e orofizi. Le creste sono sottili rilievi separati da solchi, caratteristici nel polpastrello delle dita. Tale disegno è variabile da individuo a individuo (dermatoglifi) e metodo di identificazione personale. La disposizione dei solchi varia da regione a regione. Ad esempio solchi e linee curve sono più profonde nelle zone prive di peli quali ginocchia, gomiti, palme delle mani e pianta dei piedi.

◆ Caratteri microscopici

La cute si compone di tre strati principali: l'epidermide, il derma, l'ipoderma (Figg. 1, 2). A livello di derma e ipoderma sono contenuti gli annessi cutanei, i vasi e i nervi.

Epidermide. È lo strato più superficiale della cute, con uno spessore variabile. Nella maggior parte della superficie corporea ha uno spessore di 0,07-0,12 mm, ma può raggiungere 0,8 mm sulla palma della mano e 1,5 mm sulla pianta del piede. È formata da più strati di cellule epiteliali che, a mano a mano che si sale dagli strati più profondi, si trasformano in cellule morte, ma resistenti agli agenti esterni.

Derma. Strato di tessuto connettivo denso, sottostante l'epidermide e dalla quale è separato tramite una membrana basale.

Ipoderma o strato sottocutaneo. Strato di tessuto connettivo lasso che in alcune regioni del corpo è costituito essenzialmente di tessuto adiposo ed è a sua volta connesso alla fascia profonda sottostante o al periostio dell'osso.

I PIANI DELLA CUTE

◆ Epidermide

L'epidermide è lo strato più esterno della cute, di origine ectodermica, costituito da un epitelio pavimentoso stratificato e cheratinizzato formato da più strati di cellule dette cheratinociti, con prevalente funzione protettiva nei confronti dell'ambiente esterno. La funzionalità dell'epidermide è perfezionata da un mantello epidermico, con funzione lubrificante, costituito dai prodotti delle ghiandole sebacee, e da un mantello idrico, con funzione termoregolatrice, dovuto alla secrezione delle ghiandole sudoripare situate nel derma, che si forma di continuo al disopra dello strato corneo

della cute. L'epidermide è priva di vasi sanguigni, mentre è invece ricca di terminazioni nervose, che determinano l'elevata sensibilità della cute.

I cheratinociti dell'epidermide si rinnovano di continuo mediante la replicazione di cellule dello strato basale a contatto con il derma sottostante. Le nuove cellule che si formano si spostano lentamente verso la superficie e si differenziano. La differenziazione consiste nell'accumulo di quantità sempre maggiori di filamenti di cheratina nel citoplasma e nel cambiamento di morfologia che trasforma le cellule in lamine appiattite. Tale processo è detto *cheratinizzazione* o *corneificazione*. Sulla superficie tali cellule muoiono, si staccano e vanno perdute. Il tempo di transito dei cheratinociti dalla base alla superficie è di circa 20-30 giorni. Nelle sezioni istologiche perpendicolari alla superficie della cute, dalla profondità verso la superficie, si distinguono i seguenti strati (Fig. 3):

- strato basale o germinativo;
- strato spinoso o del Malpighi;
- strato granuloso;
- strato lucido (presente solo nel palmo della mano e nella pianta del piede);
- strato corneo.

Strato basale. Lo strato basale (Fig. 4) è fondamentale perché in esso sono presenti cheratinociti staminali che, moltiplicandosi, sono responsabili del costante rinnovo dell'epidermide. Si ritiene che questi elementi staminali diano origine, per mitosi bivalente, ad una nuova cellula staminale e ad una cellula destinata a differenziare. In questo modo, il numero di elementi staminali viene mantenuto costante e allo stesso tempo sono sempre forniti nuovi elementi che possono subire il processo differenziativo di cheratinizzazione. Lo strato basale è costituito da una singola fila di cellule poggiate su una lamina basale, che lo separa dallo strato di derma sottostante. Le cellule di questo strato sono di forma cilindrica e presentano un nucleo voluminoso e citoplasma basofilo, per la presenza di molti ribosomi. Nel citoplasma, al microscopio elettronico, sono osservabili un piccolo apparato del Golgi, pochi mitocondri, segmenti di reticolo endoplasmatico e filamenti intermedi di 10 nm, tonofilamenti (Figg. 5, 6) del tipo pre-cheratina isolati o raccolti in fasci che spesso terminano in corrispondenza di desmosomi ed emidesmosomi. I desmosomi sono punti di contatto intercellulari nei quali sono coinvolte proteine transmembrana dette caderine; gli emidesmosomi connettono la superficie basale delle cellule epiteliali con la membrana basale (Figg. 7, 8). La proteina di membrana responsabile dell'adesione con la membrana basale negli emidesmosomi è la integrina $\alpha 6\beta 4$, appartenente ad una grande famiglia di proteine che mediano le interazioni cellula-matrice. Nello strato basale sono spesso osservabili cellule in divisione mitotica e le nuove cellule che si formano, spostandosi verso lo strato superiore spinoso, assumono una forma poliedrica.

Strato spinoso. È costituito da circa 5 strati di cellule prismatiche poligonali o ovalari provviste degli stessi organuli delle cellule dello strato basale ma meno basofilo. Caratteristica di queste cellule è la presenza di protrusioni sulla loro superficie (spine) (Fig. 4). Questi processi cellulari protendono all'esterno e prendono contatti con quelli delle cellule vicine. In queste cellule i tonofilamenti sono abbondanti, tendono ad aggregarsi in tonofibrille e si irradiano dalla regione perinucleare per concentrarsi a livello dei numerosi desmosomi (Fig. 9) presenti a livello delle spine che hanno la funzione di aumentare la coesione tra una cellula e l'altra e rappresentano quindi strutture di resistenza meccanica dell'epidermide. Nel citoplasma delle cellule dello strato spinoso sono presenti inoltre granuli di diametro variabile da 0,1 a 0,4 micron detti granuli lamellari (o cheratinosomi), per la loro struttura interna a lamelle parallele, che rappresentano lo sviluppo iniziale di sostanze ricche di lipidi, sviluppo che proseguirà nelle cellule più in superficie. Tali sostanze verranno rilasciate negli spazi intercellulari nello strato granuloso.

Strato granuloso. È formato da 3-4 strati di cellule di forma appiattita (Fig. 10). La loro caratteristica specifica è la presenza di grossi granuli densi citoplasmatici di cheratoialina, privi di membrana. Questi granuli, associati ai tonofilamenti, contengono la filaggrina, una proteina che ha la funzione

di aggregare fra loro i fascetti di filamenti di cheratina. Anche nelle cellule di questo strato sono presenti numerosi granuli lamellari che per esocitosi liberano il loro contenuto formando uno spesso rivestimento cellulare. Tale prodotto di secrezione, ricco in lipidi, essendo impermeabile all'acqua è il principale responsabile della funzione impermeabilizzante dell'epidermide. In queste cellule è prodotta anche un'altra proteina: la loricrina, costituita principalmente da glicina e serina, che contribuisce alla formazione dell'involucro cellulare corneificato, caratteristico dei cheratinociti dello strato corneo.

Strato lucido. Questo strato dall'aspetto omogeneo e splendente è visibile soprattutto nelle regioni palmo-plantari. È formato da cellule appiattite, prive di nucleo, ripiene di grosse gocce di eleidina-sostanza semifluida derivata dalla cheratoialina.

Strato corneo. È formato da diversi strati di cellule appiattite, morte, prive di nucleo e altri organuli, che al di sotto della membrana plasmatica presentano uno spesso strato di materiale detto involucro cellulare corneificato, responsabile della particolare resistenza delle cellule cornee a insulti di tipo sia meccanico sia chimico. L'involucro cellulare corneificato è formato di filamenti di cheratina fittamente legati tra loro e ad altre proteine quali l'involucrina e la loricrina. Lo spessore di questo strato varia a seconda le aree del corpo ed è molto più spesso in corrispondenza del palmo della mano e della pianta del piede (Fig. 11). Negli strati più esterni, le cellule morte completamente corneificate si staccano e infine desquamano.

La crescita e la differenziazione dei cheratinociti sono influenzate da diverse citochine e fattori di crescita, tra i quali il fattore di crescita dell'epidermide (EGF) e l'interleuchina-1 (IL-1), che hanno funzione stimolante, e il fattore di crescita trasformante (TGF), che ha funzione inibente. I cheratinociti stessi sono in grado di produrre fattori di crescita quali il TGF e l'IL-1 e quindi di autoregolare la loro crescita e il differenziamento. Tale attività risulta di particolare importanza durante lo sviluppo di tumori e durante i processi fisiologici di riparazione delle ferite.

◆ Altre cellule dell'epidermide

Melanociti. Sono cellule dotate di lunghi prolungamenti ramificati, derivanti dalla cresta neurale, disposte nello strato basale e spinoso frammiste ai cheratinociti, e in numero minore anche nel derma sottostante (Fig. 12). Queste cellule hanno la funzione di produrre melanina, responsabile del colorito della cute, che svolge la funzione essenziale di filtro contro le radiazioni solari. La melanina è sintetizzata a partire da diidrossifenilalanina (DOPA), tramite l'enzima tirosinasi ed è contenuta in organuli cellulari detti *melanosomi*. Questi organuli, di forma ellittica, hanno origine dall'apparato del Golgi e presentano un'organizzazione interna a lamelle concentriche (Fig. 13). Dopo la loro formazione essi migrano nei prolungamenti dei melanociti e successivamente sono distribuiti ai cheratinociti. Ciascun melanocita è associato con un certo numero di cellule epidermiche al quale fornisce melanina, costituendo un'unità melaninica epidermica. La melanina è un pigmento in grado di assorbire la luce riducendo l'energia associata alla radiazione solare che può essere causa di mutazioni nel DNA. Durante l'esposizione ai raggi solari, l'enzima tirosinasi è attivato e viene prodotta una quantità maggiore di melanina e di melanosomi che vengono quindi trasferiti alle cellule epidermiche. Il numero di melanociti può variare tra le diverse aree della cute, ad esempio è di circa 1000/mm² sulle braccia e le gambe e può raggiungere 4000/mm² sul viso e sul collo. È inoltre da sottolineare che le differenze di colore razziali non dipendono dal numero di melanociti, ma dalla quantità di melanina prodotta e trasferita ai cheratinociti.

Cellule del Langherans. Sono cellule di forma stellata o dendritica (Fig. 12), evidenziabili nelle sezioni istologiche in maniera selettiva con cloruro d'oro, dotate di esili prolungamenti che si estendono tra i cheratinociti circostanti. La loro caratteristica peculiare consiste nella presenza di granuli

delimitati da membrana di forma discoide (granuli di Birbeck) la cui funzione è attualmente oscura. Le cellule del Langherans sono situate in tutti gli strati dell'epidermide, ma più frequentemente nello strato spinoso e occasionalmente nel derma. Sono di derivazione mesodermica e originano da un pool di precursori situati nel midollo osseo che, tramite il circolo sanguigno, giungono all'epidermide dove si differenziano. Hanno caratteristiche di superficie comuni a monociti e macrofagi (recettori per le immunoglobuline e per il complemento). Hanno il compito di captare antigeni, processarli e fornirli ai linfociti T presenti sulla cute, durante l'induzione della risposta immunitaria (*Antigen Presenting Cell*, APC).

Cellule di Merkel. Tali cellule (Fig. 12) si trovano tra quelle dello strato basale dell'epidermide, in stretta associazione con le terminazioni sensitive libere. Si ritiene siano coinvolte nella percezione degli stimoli tattili.

◆ **Membrana basale**

Alla base l'epidermide è a contatto con la membrana basale (Fig. 14), una banderella, di spessore variabile, che funge da barriera funzionale robusta, ma permeabile e selettiva, tra derma ed epidermide. La membrana basale è una importante zona di passaggio tra una struttura quasi monocellulare e semirigida come l'epidermide e una struttura molto elastica costituita prevalentemente di fibre e componenti gelificate come il derma. È una struttura laminare e al microscopio elettronico appare costituita, a partire dall'epitelio, da una lamina lucida (trasparente agli elettroni) e una lamina densa (opaca agli elettroni), si continua con il derma con la sublamina densa o lamina fibroreticolare. La *lamina lucida* contiene fibronectina e laminina ed è attraversata da microfilamenti, provenienti dalla membrana cellulare delle cellule dello strato basale dell'epidermide, che vanno ad ancorarsi alla *lamina densa*, una struttura quest'ultima non fibrillare, contenente collagene di tipo IV, eparan solfato (perlecano) e glicoproteine (laminina ed entattina) (Fig. 15). Dalla lamina densa sottili fibrille (fibrille di ancoraggio), costituite di collagene di tipo VII, si estendono in profondità nel derma attorno alle fibre collagene unendo strettamente epidermide e derma. La forza con cui epidermide e derma sono connessi dipende inoltre dalla levata superficie di interfaccia determinata dalla profonda interdigitazione della superficie inferiore dell'epidermide con le creste e gli avvallamenti della superficie superiore del derma. La membrana basale è importante nella rigenerazione epiteliale in quanto fornisce un'impalcatura lungo la quale migrano le cellule in rigenerazione.

◆ **Derma**

Il derma costituisce lo strato intermedio della cute e presenta uno spessore variabile da 0,5 a 3 mm. È rappresentato da uno strato di tessuto connettivo denso che comprende fibre collagene (Fig. 16) ed elastiche, molto vascolarizzato e fornito di una buona rete linfatica e di molte terminazioni nervose. Esso ospita anche le ghiandole sudoripare, quelle sebacee e i bulbi piliferi (Fig. 17). L'interfaccia del derma con l'epidermide presenta un contorno irregolare. Dal derma si innalzano delle creste separate da profondi solchi nei quali si inserisce l'epidermide. Dalle creste si innalzano delle papille coniche (altezza 0,1-0,2 mm) che si insinuano tra corrispondenti cavità nell'epidermide soprastante. Nel derma sono distinguibili diversi strati (Fig. 1).

Il *derma superficiale* (o derma papillare) è costituito da fibre collagene, prevalentemente di tipo III, fibre elastiche e reticolari che si dirigono secondo l'asse della papilla. Gli elementi cellulari sono numerosi. Il *derma medio* e *quello reticolare*, situati più profondamente, presentano fitti fasci di fibre collagene più spesse costituite in prevalenza da collagene di tipo I, e con orientamento variabile in modo da costituire un fitto intreccio che conferisce resistenza a sollecitazioni meccaniche applicate in più direzioni. È inoltre presente un reticolo di fibre elastiche concentrate in particolare attorno alle ghiandole sebacee e sudoripare.

Il derma come tutti i tessuti connettivi è formato da una componente cellulare (fibroblasti, macrofagi, linfociti e plasmacellule) e da un'abbondante matrice extracellulare, a sua volta costituita da una

componente fibrosa (fibre collagene, fibre elastiche e fibre reticolari) e da una sostanza amorfa o sostanza fondamentale (gel colloidale, composto da proteoglicani, acido ialuronico, acqua, proteine plasmatiche, glucosio). Le fibre, prevalentemente collagene, predominano sulle altre due componenti (cellulare e sostanza amorfa).

Il derma è provvisto di vasi dai quali si estendono capillari nelle papille dermiche. Dai capillari le sostanze nutritive possono diffondere per provvedere al nutrimento dell'epidermide. Nel derma sono presenti anche fascetti di fibre muscolari lisce che costituiscono i muscoli erettori del pelo inseriti nei follicoli piliferi.

◆ **Ipoderma**

L'ipoderma, detto anche pannicolo adiposo sottocutaneo (Figg. 1, 2), è lo strato più profondo della cute, situato sotto il derma reticolare. È costituito di un tessuto connettivo a trama lassa, in cui sono raccolte cellule adipose in quantità variabile a seconda delle condizioni di nutrizione, e con disposizione diversa in conseguenza del sesso e dello stato ormonale del soggetto. In alcune aree, come nel dorso della mano, tale strato consente il movimento della cute rispetto alle strutture più profonde, mentre in altre la cute è relativamente immobile.

◆ **Cellule del derma e dell'ipoderma**

I *fibroblasti* rappresentano il tipo di cellule più rappresentate nel derma. Essi sono principalmente adibiti alla sintesi e secrezione degli elementi costitutivi della matrice extracellulare. Derivano per differenziazione dalle cellule mesenchimali, cellule staminali pluripotenti del connettivo embrionale. È attualmente noto che elementi staminali persistono anche nell'adulto come riserva sia di fibroblasti sia di altri tipi cellulari dei connettivi (osteoblasti, adipociti, condrociti). La ricerca è oggi orientata verso l'isolamento e la caratterizzazione di queste cellule vista l'estrema importanza e le implicazioni che ne potrebbero derivare per la ricostruzione artificiale di tessuti. I fibroblasti si trovano nel derma e nell'ipoderma disposti lungo i fasci di fibre collagene e appaiono come elementi fusati con nucleo allungato (Fig. 18). Nel loro citoplasma sono presenti i comuni organuli cellulari quali mitocondri, reticolo endoplasmatico liscio e rugoso, un apparato del Golgi. Ben rappresentato è il citoscheletro comprendente microtubuli (20-25 nm), filamenti intermedi (10 nm) di vimentina e microfilamenti actino-simili e miosina-simili (5 nm), soprattutto presenti subito al di sotto della membrana plasmatica. L'estensione del reticolo endoplasmatico rugoso, del Golgi e il volume cellulare variano secondo lo stato funzionale della cellula. Nei fibroblasti del tessuto connettivo adulto tali organuli sono ridotti in quanto le cellule sono dotate di limitata attività sintetica necessaria solo al turn-over fisiologico dei costituenti della matrice. Durante la riparazione delle ferite i fibroblasti si attivano in quanto proliferano e devono risintetizzare notevoli quantità di matrice. In questa condizione, presentano un volume maggiore, un citoplasma fortemente basofilo dovuto all'accumulo di reticolo endoplasmatico rugoso e un elevato numero di vescicole di secrezione contenenti componenti della matrice neosintetizzati (Fig. 19).

Un ulteriore tipo di cellule presente a livello dermico durante la riparazione delle ferite è rappresentato dai *miofibroblasti*, i quali hanno caratteristiche istologiche e funzionali sia dei fibroblasti che delle cellule muscolari lisce (Fig. 20). I miofibroblasti infatti presentano proprietà contrattili essendo dotati di filamenti di actina e miosina, nonché capacità di sintesi di vari tipi di collagene. Grazie a queste proprietà i fibroblasti contribuiscono alla funzione del tessuto di granulazione nel processo di riparazione delle ferite, come verrà descritto più dettagliatamente in seguito.

Particolarmente rappresentati nel derma sono anche i *macrofagi*, derivanti dai monociti del midollo osseo, che si accumulano e svolgono un ruolo fondamentale durante i fenomeni di difesa immunitaria, tramite le loro funzioni che includono fagocitosi, presentazione di antigeni e secrezione di fattori di crescita. Altri elementi cellulari includono i mastociti, sempre derivanti da precursori presenti nel midollo osseo, e diversi elementi derivanti dal sangue quali *neutrofili*, *eosinofili*, e *linfociti*.

Nell'ipoderma inoltre si ritrova un numero variabile di *adipociti*, specializzati nell'accumulo, la sintesi e la cessione di lipidi. Queste cellule hanno forma sferica, con un diametro che può superare i 100 micron (Fig. 21). Nella porzione centrale presentano una grossa goccia lipidica, mentre il nucleo è schiacciato alla periferia della cellula e il citoplasma ridotto ad un sottile anello al di sotto della membrana plasmatica. L'adipocita è una cellula costantemente attiva dal punto di vista metabolico, in quanto sintetizza ed accumula o degrada e cede lipidi, sulla base delle esigenze dell'organismo. Inoltre i lipidi contenuti nell'adipocita sono continuamente sottoposti a rinnovo. L'attività di queste cellule è sotto controllo ormonale da parte di catecolamine, glucagone, ACTH, tiroxina, TSH, STH, con attività lipolitica che determina la scissione dei trigliceridi in acidi grassi e glicerolo. L'insulina, al contrario, agisce sugli adipociti favorendo la lipogenesi. Gli adipociti inoltre sono importanti in quanto producono ormoni e fattori di crescita con azione locale autocrina o paracrina, quali ormoni steroidi, TGF-beta, TNF-alpha o tipicamente endocrina come la leptina, coinvolta nella regolazione del peso corporeo.

IL MONDO EXTRACELLULARE

La composizione della matrice extracellulare è molto complessa. Nella sostanza fondamentale sono presenti glicosaminoglicani (GAG) e proteoglicani (derivanti dal legame dei GAG con proteine), la cui elevata idratazione permette la diffusione di nutrienti e metaboliti. Nella sostanza fondamentale è immersa la componente fibrosa che comprende fibre collagene e fibre elastiche, responsabili delle proprietà meccaniche del derma. Sono inoltre presenti proteine fibrose di connessione e adesive che hanno la funzione di collegare le cellule alla matrice. I rapporti tra cellule e matrice extracellulare sono complessi: le cellule producono i diversi costituenti della matrice e inoltre ne regolano la loro disposizione tridimensionale; la matrice non è inerte ma svolge un importante ruolo di controllo sulle funzioni cellulari.

◆ Fibre

Nel derma sono presenti due tipi di fibre: le fibre collagene e le fibre elastiche.

Fibre collagene. Il collagene è la componente proteica principale della matrice extracellulare del derma di cui costituisce circa il 60-80% del peso secco. Le fibre collagene sono flessibili ma non estensibili e offrono quindi una grande resistenza alla trazione. Esaminate a fresco presentano una colorazione biancastra in contrapposizione alle fibre elastiche che presentano un colorito giallognolo. Le fibre collagene (spessore compreso tra 1 e 12 micron) derivano dall'associazione di fibrille più sottili (spessore compreso tra 0,2 e 0,3 micron) disposte parallelamente. Le fibrille, a loro volta, sono formate da microfibrille (spessore compreso tra 20 e 100 nanometri), visibili al microscopio elettronico, orientate secondo l'asse della fibra. Al microscopio elettronico, le microfibrille presentano una periodicità assiale, con un periodo di 64-70 nm (Fig. 22). La molecola del collagene (o tropocollagene, circa 300 kDa) è composta da 3 catene polipeptidiche di tipo alpha, ricche di glicina, prolina e idrossiprolina (Fig. 23). La tripla elica è lunga 300 nm ed è stabilizzata da legami idrogeno tra le 3 catene alpha. Le molecole di tropocollagene si associano longitudinalmente e parallelamente tra loro originando fibrille di collagene stabilizzate da legami covalenti intermolecolari (Fig. 24B). Esistono diversi tipi di collagene sulla base del tipo di catene alpha che si associano nella costituzione del tropocollagene. Sono attualmente noti almeno 32 tipi distinti di catene alpha che originano almeno 19 tipi di collagene diversi (Tab. I). Sette tipi di collagene sono presenti in quantità significativa nella pelle: collagene I (tipo predominante, formato da due catene alpha-1 e una catena alpha-2), III, V, XII e XIV che formano fibrille strutturali come quelle appena descritte, collagene VI che origina microfilamenti, collagene IV che forma fibre reticolari (localizzati nelle zone pericellulari, come ad esempio i collagene della membrana basale degli epitelii) e collagene VII che forma le fi-

brille ancoranti l'epidermide al derma. La sintesi del collagene (Fig. 24) è un processo complesso, operato dai fibroblasti e comprendente eventi intracellulari ed extracellulari. Il processo inizia nel nucleo con la trascrizione dei geni o del gene codificanti per le catene alpha, e la maturazione dei relativi mRNA. La traduzione degli mRNA nelle catene polipeptidiche corrispondenti avviene quindi sui ribosomi associati al reticolo endoplasmatico rugoso (RER) e le catene nascenti sono liberate al suo interno. Queste catene presentano lunghi peptidi in eccesso rispetto alle molecole mature di tropocollagene sia all'estremità N-terminale sia C-terminale (procollagene). Nel RER avvengono modifiche post traduzionali delle catene, quali la idrossilazione di specifiche proline e lisine e la glicosilazione su residui di lisina. Sempre all'interno del RER avviene l'avvolgimento delle tre catene nella tripla elica, stabilizzata da legami idrogeno tra aminoacidi idrossilati e che non coinvolge le estremità N- e C-terminale delle catene. È necessario sottolineare che l'acido ascorbico è un cofattore essenziale degli enzimi che idrossilano la prolina, quindi svolge un ruolo importante nella stabilizzazione della tripla elica. Di conseguenza, in carenza di acido ascorbico, essa può essere facilmente degradata con progressiva riduzione del contenuto di collagene nel tessuto. Dal RER, la molecola del procollagene passa quindi nell'apparato del Golgi, dal quale hanno origine vescicole di secrezione che liberano all'esterno le triple eliche di procollagene. Nell'ambiente extracellulare alcuni enzimi detti procollagene-peptidasi tagliano le estremità polipeptidiche dalle molecole di procollagene trasformandole in molecole di tropocollagene. Le molecole di tropocollagene si associano spontaneamente, disponendosi parallele formando le microfibrille dotate di periodicità assiale di 64-70 nm. Successivamente tali fibrille si associano tra loro in fasci paralleli assumendo l'aspetto tipico di fibre collagene.

La sintesi di collagene è regolata dall'azione coordinata di citochine e fattori di crescita. È infatti stato osservato che l'mRNA per il TGF-beta-1 è coespresso con l'mRNA per il collagene di tipo I precocemente durante la riparazione. Inoltre l'IL-4 e basse concentrazioni di IL-1 stimolano la produzione di collagene I *in vitro*, mentre al contrario, alte concentrazioni di IL-1, interferone e TNF-alpha ne inibiscono la sintesi.

Fibre elastiche. Sono caratterizzate dalla capacità di distendersi sotto l'azione di una forza e di riacquistare successivamente le loro dimensioni originali, ma sono molto meno resistenti alla trazione delle fibre collagene. Sono in genere più sottili delle fibre collagene (0,2-1 micron) e possono ramificarsi e anastomizzarsi costituendo dei reticoli. In microscopia elettronica le fibre elastiche appaiono costituite da microfibrille molto sottili (11 nm), immerse in una componente amorfa. Le microfibrille sono ricche di una proteina detta fibrillina, mentre la componente amorfa è costituita essenzialmente da elastina (Fig. 25). L'elastina deriva dalla polimerizzazione di precursori solubili dell'elastina, le tropoelastine, proteine non glicosilate ricche di glicina (oltre il 30%). All'interno della cellula, la polimerizzazione delle tropoelastine è impedita dal loro legame con una proteina, dalla quale si distaccano all'esterno della cellula diventando libere di polimerizzare (Fig. 26). La formazione di legami crociati tra le tropoelastine richiede la presenza delle microfibrille di fibrillina che fungono da stampo e l'attività dell'enzima lisil-ossidasi che catalizza l'ossidazione e la deaminazione della maggior parte dei residui di lisina.

Le microfibrille sono costituite da fibrillina, una glicoproteina filamentosa (350 kDa) alla quale sono associati, sebbene in quantità minore, proteoglicani quali il condroitin solfato e il dermatan solfato e la glicoproteina associata a microfibrille MAGP-1.

◆ **Sostanza fondamentale**

La sostanza fondamentale ha la proprietà di un gel fluido e la capacità di legare grosse quantità d'acqua permettendo la diffusione di gas e sostanze tra le cellule e i capillari. L'acqua con le sostanze e i gas in essa disciolti, costituisce il liquido tissutale o interstiziale che in condizioni normali non è presente in quantità apprezzabili, mentre si accumula in grandi quantità nell'edema e nell'infiammazione. La sostanza amorfa non è una matrice inerte ma influenza l'orientamento delle

fibre collagene e contribuisce alle reazioni di difesa dell'organismo, ostacolando la diffusione di microrganismi. Le proprietà funzionali della sostanza amorfa sono legate alla sua composizione molecolare. Essa è costituita principalmente da grossi complessi macromolecolari di elevate dimensioni, i proteoglicani, e da glicoproteine.

I proteoglicani sono composti da una componente proteica ed una elevata quantità di zuccheri. La proteina viene detta "core protein" e da essa si dipartono lateralmente in diversi punti catene molto lunghe di glicosaminoglicani (GAG) (Fig. 27A), cioè catene glucidiche non ramificate costituite dalla ripetizione di unità disaccaridiche unite da legami O-glicosidici in cui uno degli zuccheri è sempre l'N-acetil-glucosammina o l'N-acetil-galattosamina, mentre il secondo zucchero è un acido uronico. Questi zuccheri risultano spesso solforati e carbossilati e ciò rende conto della loro elevata carica negativa. Esistono diverse classi di GAG e la loro diversità è basata sulla differenza delle unità glucidiche che si ripetono, della posizione dei gruppi solforici e del grado di solfatazione (Tab. II). Le principali classi di GAG presenti nel derma sono: l'acido ialuronico (HA), i condroitin-solfati (CS), il dermatan-solfato (DS). L'acido ialuronico è un glicosaminoglicano non solforato con un peso variabile da 4000 a 8000 milioni di Dalton, dotato di elevata viscosità. L'HA non è legato a proteine, sebbene possa legarsi in modo non covalente a proteine e recettori della superficie cellulare come il CD44. La viscosità dell'HA dipende dal suo grado di polimerizzazione, dalla sua conformazione tridimensionale e dalla capacità di legare acqua, proprietà che possono variare rapidamente in rapporto alle condizioni funzionali, influenzando parallelamente la consistenza della matrice amorfa e la diffusione di sostanze o agenti tossici e batteri. Per il suo elevato volume specifico e la sua semplicità strutturale, nella cicatrizzazione può essere usato come sostanza in grado di *creare uno spazio* che potrà essere riempito da cellule e componenti molecolari della matrice. A differenza degli altri GAG, l'HA non è liberato per escitosi, ma rilasciato dalla superficie cellulare tramite l'attività di un complesso enzimatico presente sulla membrana. A eccezione dell'HA tutti gli altri GAG si legano a proteine costituendo i proteoglicani nei quali la componente glucidica può arrivare a costituire fino al 95% della molecola. La sintesi della componente proteica avviene nel reticolo endoplasmatico rugoso, mentre la sintesi e il legame della porzione glucidica avvengono nel Golgi, ad opera di enzimi detti glicosil-transferasi. Sempre nel Golgi avvengono anche le reazioni di solfatazione dei residui glucidici. Nella matrice extracellulare i GAG ed i proteoglicani si associano andando a formare grossi complessi polimerici. In particolare su una molecola di HA centrale si legano diversi proteoglicani mediante legami non covalenti stabilizzati da specifiche proteine di connessione ("link protein") (Fig. 27B-27C; Fig. 28). Esistono anche proteoglicani di dimensioni minori come la decorina che presenta una sola catena di GAG legata alla "core protein".

Le diverse catene di GAG, essendo rigide per ripiegarsi su se stesse, tendono ad assumere conformazioni con avvolgimenti casuali molto distese nello spazio ed occupano un volume molto grande rispetto alla loro massa. Poiché sono idrofile, esse legano grosse quantità di acqua formando così dei gel idratati. In questo modo la sostanza fondamentale si rigonfia e in tal modo conferisce al tessuto resistenza alla pressione. Vista la loro conformazione porosa e idratata i GAG permettono la rapida diffusione di molecole idrosolubili oltre che la migrazione cellulare. Data l'eterogeneità strutturale dei proteoglicani è inoltre probabile che essi siano in grado di formare gel con pori idratati di dimensioni e densità di carica variabili e che regolino quindi il passaggio di molecole in base alla loro dimensione e/o carica. I proteoglicani sembrano inoltre coinvolti nella regolazione dell'assemblaggio del collagene, sebbene i meccanismi non siano attualmente noti. Tale azione sembra in particolare associata al dermatan-solfato specialmente a livello del derma in cui il dermatansolfato è particolarmente rappresentato. Un'ulteriore funzione svolta dai proteoglicani sembra essere la regolazione della trasmissione di segnali chimici fra le cellule che dipende dal fatto che sono in grado di legare diversi fattori di crescita. I GAG, poi, regolano la funzione di altre molecole proteiche secrete, come ad esempio proteasi e inibitori delle proteasi, tramite diversi meccanismi che comprendono l'immobilizzazione della proteina nelle sedi dove è prodotta, il blocco sterico dell'attività della proteina, formazione di un deposito della proteina per permetterne un lento rilascio, la protezione dalla degradazione e quindi il prolungamento della sua azione.

◆ **Glicoproteine di matrice**

Le glicoproteine costituiscono una componente importante della sostanza fondamentale. Comprendono un vasto gruppo di proteine legate a carboidrati quali acido sialico, glucosio, galattosio ecc. che costituiscono il 10-40 % dell'intera molecola. Una glicoproteina ben identificata e caratterizzata è la fibronectina, di cui esistono forme multiple e isoforme. Essa è costituita da due subunità, ciascuna di 220 kDa unite da un ponte disolfuro (Fig. 29). Ogni subunità di fibronectina presenta diversi domini funzionali e quindi diverse proprietà. È una proteina multifunzionale che si organizza a formare filamenti sulla superficie delle cellule e che ha la capacità di legare diversi componenti molecolari della matrice extracellulare quali collagene e proteoglicani e integrine, presenti sulla superficie cellulare funzionando quindi da fattore di adesione tra cellule e matrice. Durante la riparazione di ferite la sua espressione è up-regolata e si ritiene svolga un ruolo importante, facilitando l'adesione e la migrazione cellulare.

Altre glicoproteine presenti in quantità minore nella matrice extracellulare comprendono la tenascina, la SPARC (proteina secreta acida e ricca di cisteina) e la trombospondina, esse partecipano alla modulazione delle interazioni cellula-matrice. Ad esempio, la tenascina inibisce l'adesione e lo "spreading cellulare". La SPARC induce la produzione di metalloproteasi (MMP) in fibroblasti, e la trombospondina sembra promuovere l'angiogenesi. La loro espressione è aumentata durante i processi riparativi.

◆ **Interazione cellule-matrice**

Fino a qualche tempo fa si riteneva che la matrice extracellulare servisse semplicemente da impalcatura relativamente inerte in grado di stabilizzare la struttura fisica dei tessuti. Attualmente, è chiaro che la matrice gioca un ruolo ben più attivo e complesso nella regolazione del comportamento delle cellule con cui viene in contatto, regolandone lo sviluppo, migrazione, proliferazione, forma e funzione metabolica. Come è stato detto i proteoglicani formano dei gel con pori di dimensioni variabili. Di conseguenza il tipo di proteoglicani può svolgere una funzione di controllo e modulazione della migrazione cellulare. Inoltre, si ritiene che i proteoglicani giochino ruoli importanti anche nella trasmissione di segnali chimici tra cellule. Ad esempio, il fattore di crescita dei fibroblasti (FGF) si lega alle catene di eparansolfato e tale legame sembra essenziale per l'interazione dell'FGF con il suo recettore specifico sulla superficie cellulare e di conseguenza per l'attivazione degli eventi intracellulari indotti dall'FGF. I proteoglicani, tra i quali la decorina, possono inoltre legare altri fattori di crescita, quali TGF-beta, inibendone l'attività.

L'acido ialuronico, che come abbiamo visto è un altro componente essenziale della matrice extracellulare, può interagire direttamente con le cellule attraverso il recettore RHAMM (recettore per la motilità mediata da acido ialuronico), il recettore CD44 e il recettore ICAM-1 (molecola di adesione intercellulare).

Un altro esempio di interazione cellule-matrice nel derma deriva dalla osservazione che i fibroblasti oltre che produrre collagene ne influenzano l'orientamento e la deposizione delle fibrille. Tale proprietà deriva almeno in parte da un'azione meccanica dei fibroblasti che si muovono sul collagene prodotto, stirandolo. Questa attività è stata dimostrata mediante esperimenti *in vitro*. Infatti fibroblasti posti in coltura con fibre di collagene orientate casualmente esercitano una trazione su tali fibre compattandole e orientandole secondo direzioni precise. Inoltre è stato osservato che ponendo due frammenti di tessuto embrionale ad una certa distanza su un gel di collagene, dopo un certo periodo, le fibre collagene si aggregano e si orientano parallelamente in modo da congiungere tra loro i due frammenti. D'altra parte i fibroblasti che derivano dai frammenti si vanno a disporre in associazione a queste fibre orientate. Tali osservazioni sperimentali quindi indicano chiaramente una reciproca interazione cellula-matrice: da un lato, i fibroblasti influenzano l'orientamento delle fibre collagene, dall'altro le fibre collagene influenzano la migrazione e la disposizione dei fibroblasti.

La matrice extracellulare contiene numerose proteine di adesione, (meglio caratterizzata è la fibronectina), che hanno il compito di organizzare la matrice e di fungere da ponte funzionale tra le cel-

lule e i diversi costituenti della matrice stessa. La matrice extracellulare interagisce con le cellule attraverso molecole presenti sulla loro superficie (recettori di matrice) che legano i componenti della matrice stessa. In definitiva, il legame richiede una proteina transmembrana che leghi la matrice al citoscheletro corticale delle cellule. I principali recettori delle cellule per il legame alle proteine della matrice extracellulare inclusi collagene e fibronectina, sono le integrine. Le integrine costituiscono una grande famiglia di proteine transmembrana omologhe tra di loro. Esse sono costituite da due subunità glicoproteiche transmembrana associate non covalentemente, dette alpha e beta, che contribuiscono entrambe al legame con la matrice (Fig. 30). Esistono almeno 20 eterodimeri di integrine sulla base della combinazione tra le 8 subunità beta e le 15 subunità alpha esistenti. Le integrine, dunque, sono proteine recettoriali particolarmente importanti perché rappresentano la via fondamentale attraverso la quale la cellula si lega alla matrice cellulare e risponde ai suoi stimoli. Alcune integrine sembrano essere specifiche in quanto interagiscono con un solo tipo di molecola della matrice come la fibronectina o la laminina, altre invece interagiscono con più molecole. In seguito al legame di una integrina con un suo ligando di matrice, la coda citoplasmatica della catena beta dell'integrina, si associa alla talina e alla alpha-actinina e, quindi, inizia l'assemblaggio di varie proteine di connessioni intracellulari che legano l'integrina ai filamenti di actina nel citoplasma corticale. Si costituiscono in questo modo i "contatti focali". Tale interazione matrice-integrine-citoscheletro sembra essere importante in entrambe le direzioni. Se consideriamo ad esempio l'interazione con la fibronectina, essa da un lato può influenzare la forma della cellula, dall'altro i filamenti di actina citoplasmatici possono orientare le molecole di fibronectina secrete. Attualmente, sebbene i meccanismi non siano ancora noti, si pensa che le integrine giochino un ruolo importante nel determinare una cascata di segnali che influenzano diversi compartimenti cellulari complessi come l'espressione genica, la proliferazione, la forma, il metabolismo e il movimento.

ANNESI CUTANEI

◆ Ghiandole sebacee

Le *ghiandole sebacee* sono ghiandole acinose (Fig. 31) a secrezione olocrina localizzate nel derma dell'intero apparato tegumentario, a eccezione di alcune aree quali il palmo della mano, la pianta e le parti laterali del piede. Sono strutture di 0,2-2 mm di diametro annesse ai follicoli piliferi (Figg. 17 e 32) e localizzate sopra l'inserzione del muscolo erettore del pelo. I loro dotti escretori si aprono a livello del terzo superiore del canale follicolare. Ghiandole sebacee indipendenti dai peli si trovano sulle labbra, nell'areola mammaria, nelle piccole labbra e sulla faccia interna del prepuzio, aree in cui i dotti si aprono sulla superficie cutanea. La secrezione delle ghiandole sebacee (*sebo*) è una miscela di lipidi che include trigliceridi, colesterolo e sostanze ceroidi. Si ritiene che il sebo contribuisca ad ammorbidire la cute e a rendere flessibili i peli. Le ghiandole sebacee hanno una struttura lobulare consistente in acini privi di lume che si aprono in un breve dotto. Gli acini sono provvisti di una fila periferica di piccole cellule basali dotate di nucleo sferico, dei consueti organuli citoplasmatici e di alcuni vacuoli (reticolo endoplasmatico liscio e rugoso, abbondante glicogeno e alcune piccole goccioline lipidiche). Le cellule situate subito al di sopra di questo strato sono assai più voluminose e il loro citoplasma è completamente occupato da reticolo endoplasmatico liscio e da goccioline lipidiche. Al centro dell'acino e nella parte più vicina al dotto escretore, le cellule appaiono in vario stadio di degenerazione con nuclei scuri e picnotici, membrane distrutte e ripiene di goccioline lipidiche (Fig. 33). Queste cellule intere e il prodotto della loro degenerazione costituiscono il sebo. La continua proliferazione delle cellule basali rimpiazza gli elementi cellulari degenerati. Il dotto escretore è rivestito da un epitelio pavimentoso stratificato che si continua con quello della guaina radicolare esterna in corrispondenza della sua apertura nel canale follicolare. Le ghiandole sebacee sono relativamente inattive fino alla pubertà, quando vengono stimulate dall'aumentato livello di ormoni sessuali; in seguito secernono in modo continuo.

◆ Ghiandole sudoripare

Le ghiandole sudoripare sono ghiandole tubulo-glomerulari semplici (Fig. 31) a secrezione merocrina. La porzione secernente, adenomero, ha la forma di un tubulo contorto situato nel derma o ipoderma e il secreto è liberato tramite il dotto escretore. Si distinguono due tipi di ghiandole sudoripare:

- *ghiandole sudoripare eccrine* che liberano il secreto (sudore) sulla superficie della pelle;
- *ghiandole sudoripare apocrine* che producono una secrezione lattiginosa all'interno dei follicoli piliferi.

Le *ghiandole sudoripare eccrine* sono distribuite in tutta la cute (Fig. 17). Un sottile dotto escretore risale attraverso il derma e l'epidermide, aprendosi sulla superficie cutanea. La parte secernente della ghiandola (Fig. 34A) è rivestita da un epitelio cilindrico cubico contenente due tipi di cellule, le scure e le chiare. Fra queste ultime e la lamina basale si collocano cellule mioepiteliali. Le cellule chiare mostrano una regione apicale ampia e una stretta regione basale che si estende fino alla lamina basale. Le cellule scure, invece, hanno la forma di una piramide rovesciata con un'ampia superficie luminale, una più stretta porzione abluminale che occupa lo spazio residuo fra le cellule chiare adiacenti, ma che di norma non giunge a contatto con la lamina basale. La ghiandola è avvolta da una sottile guaina di tessuto connettivo che contiene le terminazioni di fibre nervose simpatiche colinergiche adibite a controllare l'attività secretoria. Le cellule scure devono il proprio nome al loro aspetto, reso evidente dai metodi di colorazione istologica convenzionali. Al microscopio elettronico mostrano un evidente apparato di Golgi, lunghi mitocondri, poche cisterne di reticolo endoplasmatico rugoso e numerosi ribosomi liberi. Il loro citoplasma apicale contiene granuli secretori contenenti glicoproteine. Le cellule chiare sono prive di granuli secretori e, al microscopio elettronico, mostrano uno scarso reticolo endoplasmatico e, di norma, cospicui accumuli di glicogeno. La sola via tramite cui il secreto delle cellule chiare può raggiungere il lume è rappresentata da canalicoli intercellulari situati fra le stesse e le cellule adiacenti. La stretta base delle cellule chiare spesso presenta elaborate pieghe del plasmalemma, tipiche in cellule coinvolte nel trasporto di liquidi ed elettroliti. La composizione elettrolitica della secrezione iniziale è la stessa del plasma sanguigno, ma la maggior parte del sodio, del potassio e del cloro viene riassorbita durante il suo passaggio attraverso il dotto escretore. Il dotto escretore ha un lume stellato e la sua parete è formata da un doppio strato di cellule cubiche. Le ghiandole sudoripare eccrine iniziano la loro attività subito dopo la nascita.

Le *ghiandole sudoripare apocrine* si trovano nelle ascelle, nel pube e nella regione perianale. Le cellule secernenti (Fig. 34B) sono cubiche o cilindriche basse, ripiene di granuli e assumono un aspetto pavimentoso qualora la ghiandola venga distesa dall'accumulo del prodotto secretorio. Alla base le cellule secernenti sono in rapporto con le cellule mioepiteliali. La secrezione delle ghiandole apocrine comincia con la pubertà. Il loro prodotto di secrezione consiste di un liquido lievemente viscoso e inodore al momento della secrezione, ma che acquisisce un odore considerato sgradevole quando viene modificato dai batteri residenti della cute.

◆ Peli

I peli sono derivati epidermici corneificati disseminati su quasi tutta la superficie del corpo, mentre totalmente glabre sono le regioni palmari e plantari, il vermiglio delle labbra, il prepuzio, le falangi ungueali. Nell'uomo i peli non svolgono funzione di isolamento termico, ma sono importanti per la sensibilità tattile poiché, se sottoposti a urti, esercitano una pressione rilevata dalle fibre nervose sensitive localizzate intorno ai follicoli piliferi. I peli hanno origine da profonde invaginazioni della pelle, dette follicoli piliferi (Fig. 35), alla cui costituzione partecipano l'epidermide e il derma sottostante. In ogni pelo si distinguono una parte libera che spunta dalla cute, detta fusto, e una parte approfondita nel derma, detta radice. La porzione profonda della radice si dilata costituendo il bulbo pilifero che riveste una papilla connettivale, detta papilla del pelo. Le cellule epiteliali che ricoprono la papilla costituiscono la matrice del pelo. La proliferazione, la differenziazione e il movimento verso l'alto di queste cellule è responsabile della crescita del pelo. Il fusto del pelo è costituito da

cellule epiteliali corneificate disposte in tre strati concentrici che dall'interno verso l'esterno, sono: la midolla, la corteccia e la cuticola. La midolla è formata da cellule poliedriche contenenti glicogeno ed una quantità ridotta di cheratina. La corteccia rappresenta la componente principale del pelo ed è formata da cellule allungate corneificate con nuclei picnotici, ricche di tonofilamenti di cheratina e granuli di tricoialina, analoghi a quelli dell'epidermide ma diversi per proprietà tintoriali e chimiche (Fig. 36). La cuticola o epidermicola è formata da un insieme di cellule morte con un elevatissimo grado di cheratinizzazione che sono poste una sopra l'altra formando una struttura lamellare squamosa. Fra le cellule della matrice sono presenti melanociti i cui prolungamenti forniscono melanosomi alle cellule della corticale del pelo. Il follicolo pilifero è circondato da un addensamento del derma, separato dall'epitelio follicolare tramite la lamina vitrea acellulata che rappresenta una lamina basale di elevato spessore. Nel bulbo, lo strato più esterno dell'epitelio follicolare è detto guaina della radice esterna. La successiva lamina concentrica di cellule è invece detta guaina della radice interna (Fig. 37). Un piccolo muscolo liscio, il muscolo erettore del pelo, è annesso al follicolo, contraendosi, solleva il follicolo, verticalizzando il pelo, e comprime, contemporaneamente, la ghiandola sebacea annessa al follicolo pilifero, facilitandone lo svuotamento.

◆ **Unghie**

Le *unghie* sono dei derivati epidermici costituite da lamine compatte di cheratina (Fig. 38). Derivano dalla proliferazione e cheratinizzazione di cellule epiteliali da una *matrice ungueale*, simile a quella dei peli. La *radice ungueale* e la sua matrice sono poste in una piega di cute detta *piega ungueale prossimale*. Nei punti in cui le *pieghe ungueali laterali* si spingono all'interno dei solchi ungueali laterali, l'epidermide perde il suo strato corneo e si continua sotto il corpo dell'unghia, formando il *letto ungueale*. Il letto ungueale è costituito di uno strato basale e di uno strato spinoso, mentre l'unghia sostituisce lo strato corneo. La crescita dell'unghia a partire dalla matrice ungueale posta alla sua estremità prossimale induce l'unghia a scivolare sopra la sottile epidermide del letto ungueale, il quale non è implicato nella sua formazione. La parte anteriore del letto ungueale è visibile attraverso la lamina ungueale semitrasparente e ha l'aspetto di una semiluna biancastra opaca, chiamata *lunula*.

Le cellule della matrice dell'unghia sintetizzano grandi quantità di cheratina e numerosi granuli di cheratoialina. A mano a mano che vengono incorporati nella radice ungueale, si trasformano in elementi anucleati estremamente piatti costituiti da cheratina immersa in materiale interfibrillare piuttosto duro. Il derma del letto ungueale è assai vascolarizzato. Le unghie crescono continuamente a una velocità di circa 0,5 mm alla settimana.

VASCOLARIZZAZIONE DELLA CUTE

Le arterie che provvedono alla vascolarizzazione della cute sono rami di arterie di calibro maggiore presenti nel tessuto sottocutaneo. Questi rami si dirigono verso la superficie dove si ramificano per formare la rete cutanea, un plesso parallelo alla superficie della cute disposto tra derma e ipoderma (Fig. 39). Rami discendenti e rami ascendenti provenienti dalla rete cutanea vascolarizzano rispettivamente il derma sottocutaneo e il derma reticolare. Le arterie ascendenti al confine tra derma reticolare e derma papillare si ramificano andando a costituire il plesso sub-papillare. Dalla rete sub-papillare si dipartono ciuffi di capillari all'interno di ciascuna papilla dermica. Sostanze nutritive fornite da tali capillari diffondono nei liquidi interstiziali e forniscono nutrimento all'epidermide che è priva di vasi sanguigni.

Nelle papille dermiche si originano le vene, che danno luogo, a un plesso venoso sub-papillare dal quale il sangue confluisce in vene che costituiscono un plesso venoso associato con la rete cutanea. Da questo plesso si dipartono vene dirette alle vene di calibro maggiore poste nel tessuto sottocutaneo. Importanti, dal punto di vista fisiologico, sono le numerose anastomosi (shunt) artero-venose

presenti a livello dermico, in quanto intervengono nella regolazione della circolazione sanguigna locale e della termoregolazione. Le anastomosi, in alcune circostanze, aprendosi consentono il passaggio del sangue direttamente dalle arterie nelle vene senza il passaggio attraverso i capillari. In questo modo può essere controllato il flusso di sangue verso gli strati superficiali della cute, dove in ambiente freddo viene dissipato calore.

Nella cute è presente un ricco drenaggio linfatico che inizia nelle papille dermiche con capillari a fondo cieco che confluiscono in una rete sottostante la giunzione dermoepidermica. Da questa rete, originano rami che si uniscono ad una rete linfatica più profonda, associata alla rete cutanea, dalla quale originano vasi linfatici di diametro maggiore che seguono il decorso delle vene nel tessuto sottocutaneo.

INNERVAZIONE DELLA CUTE

Alla cute giungono fibre nervose efferenti che controllano l'attività delle ghiandole e il flusso sanguigno regolando il calibro dei vasi. Nella cute sono inoltre presenti una varietà di nervi sensitivi afferenti. Le terminazioni delle fibre sensitive sono divise in: *terminazioni sensitive libere* e *terminazioni sensitive incapsulate* (Fig. 40). Le terminazioni sensitive libere sono costituite da assoni nudi privi di strutture recettoriali morfologicamente identificabili alle loro estremità, presenti soprattutto nell'epidermide. Le fibre mielinizzate che si avvicinano alla cute perdono la loro guaina mielinica e continuano il loro decorso verticale attraverso gli interstizi tra i cheratinociti sino a terminare nello strato granuloso. I terminali liberi sono responsabili della sensibilità al dolore, al caldo e al freddo. Altri rami afferenti mielinizzati possiedono espansioni discoidi dette *terminali di Merkel*, in contatto con il plasmalemma delle cellule di Merkel situate in prossimità della base dell'epidermide. La funzione di questi complessi, detti dischi di Merkel, non è ancora stata chiarita, sebbene si ritenga che le cellule del Merkel possano modulare la ricezione degli stimoli da parte delle terminazioni nervose.

Le terminazioni sensitive incapsulate presentano componenti cellulari ed extracellulari organizzate in modo da convogliare uno stimolo meccanico a un assone posto al loro interno, esse comprendono: *i corpuscoli di Pacini*, *i corpuscoli di Meissner*, *i bulbi terminali di Kraus* e *i corpuscoli di Ruffini*. I corpuscoli di Pacini sono ampie strutture ovoidali che talora raggiungono la lunghezza di un millimetro; si trovano nel derma e nell'ipoderma. Una fibra nervosa mielinizzata penetra in corrispondenza di un polo, perde la guaina e l'assone nudo prosegue nell'asse del corpuscolo, terminando con alcuni processi a forma di clava. L'assone e i suoi terminali sono circondati da lamelle concentriche in numero variabile da 20 a 60, costituite da cellule appiattite molto sottili. Tale organizzazione conferisce al corpuscolo, in sezione trasversale, un aspetto simile a quello di una cipolla (Fig. 41). La fibra nervosa e le lamelle circostanti sono avvolte da una sottile capsula connettivale.

I *corpuscoli di Meissner* sono strutture piriformi, di 150 μm circa di lunghezza, riscontrabili in numero ridotto nelle papille dermiche della cute glabra del palmo della mano, della pianta del piede, del capezzolo, delle labbra e dei genitali esterni. L'assone di una fibra mielinizzata, che raggiunge il polo inferiore di un corpuscolo, segue al suo interno un decorso a spirale, passando fra cellule appiattite che, probabilmente, sono cellule di Schwann modificate (Fig. 42). I corpuscoli di Meissner sono meccanorecettori in grado di rispondere a lievi deformazioni della cute.

I *bulbi terminali di Kraus* sono piccole strutture, più o meno sferiche, situate nel derma papillare, nella congiuntiva e nell'epitelio pavimentoso stratificato della bocca, della lingua e dei genitali esterni. L'assone di una fibra mielinizzata entra nel corpuscolo e si ramifica più volte al suo interno. Tali corpuscoli esibiscono una certa analogia con i corpuscoli di Pacini, ma le loro dimensioni sono minori e la loro caratteristica peculiare consiste nelle ripetute ramificazioni dell'assone.

I *corpuscoli di Ruffini* sono piccole strutture fusiformi di 1 mm circa di lunghezza e 0,2-0,5 mm di larghezza, provvisti di una capsula relativamente sottile. Sono localizzati in profondità nel derma e nell'ipoderma e sono particolarmente abbondanti al di sotto della cute della pianta dei piedi. Di soli-

to sono orientati in senso parallelo rispetto alla superficie cutanea e presentano caratteristici fasci di fibre collagene decorrenti lungo il loro asse centrale. Molti rami terminali dell'assone di una fibra afferente mielinizzata penetrano tra le fibre parallele delle bande di collagene assiali. Si ritiene perciò che i corpuscoli di Ruffini siano meccanorecettori in grado di rispondere a forze di tensione.

PRINCIPALI ATTIVITÀ BIOCHIMICHE E FISIOLOGICHE DELLA CUTE

◆ Funzione protettiva

La funzione protettiva della cute è legata alla cheratinizzazione cellulare e alla presenza di materiale extracellulare ricco di lipidi nello strato corneo che garantiscono un certo grado di protezione da danni di tipo meccanico, dalla perdita di liquidi e dall'ingresso di sostanze nocive provenienti dall'esterno. I filamenti intermedi (10 nm) di cheratina rappresentano componenti del citoscheletro di molti tipi di cellule epiteliali, ma in nessun'altra zona del corpo sono abbondanti come nell'epidermide. In base alla loro sequenza aminoacidica si distinguono cheratine di tipo I (acide) e cheratine di tipo II (neutre/basiche). I filamenti di cheratina sono sempre eteropolimeri formati da un numero uguale di cheratine di tipo I e tipo II.

Nell'epidermide la sintesi di cheratina è complessa, in quanto vengono prodotti tre tipi di cheratine acide di tipo I (K10, K11, K14) e tre tipi di cheratine basiche di tipo II (K1, K2, K5). Nello strato basale sono espresse le cheratine K5/K14, nello strato spinoso le cheratine K1/K10. Inoltre varie altre differenti cheratine vengono sintetizzate negli stadi successivi della citomorfosi delle cellule dell'epidermide. Si ritiene che esista uno specifico programma differenziativo dei cheratinociti che prevede la modifica dell'espressione dei geni delle cheratine in associazione con lo spostamento delle cellule dallo strato basale allo strato corneo. Esistono inoltre una cheratina specifica di alto peso molecolare ben rappresentata nel palmo della mano e nella pianta del piede e, al contrario, di raro riscontro in altre sedi sottoposte in misura minore a pressione e ad attrito e almeno 8 cheratine dette *dure* specifiche di unghie e capelli. Pertanto la quantità e la natura chimica delle cheratine sintetizzate sembra dipendere da esigenze locali. I filamenti di cheratina e la loro matrice di filaggrina sono in larga misura responsabili della resistenza della cute ai danni meccanici. Come è stato già descritto, la cute svolge inoltre un ruolo essenziale nella protezione dalle radiazioni solari, legata alla capacità dei melanociti di aumentare la produzione di melanina in caso di prolungata esposizione al sole, riducendone in tal modo i potenziali effetti dannosi.

◆ Funzione impermeabilizzante

Il mantenimento del normale ambiente interno dell'organismo dipende dalla relativa impermeabilità dell'epidermide. Le cellule dello strato corneo contribuiscono a formare la barriera impermeabile. Inoltre i complessi lipidi intercellulari rivestono un ruolo importante nella medesima funzione. Le doppie lamine lipidiche rilasciate dai granuli lamellari durante la transizione delle cellule dallo strato granuloso a quello corneo si fondono fra loro formando voluminose lamelle intercellulari continue nelle quali sono preservati gli strati densi chiari osservati nei granuli. Le lamelle lipidiche, quando trasportate dallo strato corneo insieme con le cellule, costituiscono una componente essenziale della barriera impermeabile. Esse sono composte da sfingolipidi, ceramina (40%), colesterolo (25%), e acidi grassi liberi (25%), una miscela che offre, agli attacchi dei batteri e all'ossidazione da parte dei gas atmosferici, resistenza maggiore rispetto agli altri doppi strati lipidici presenti nell'organismo, composti principalmente da fosfolipidi. La barriera impermeabile previene anche l'ingresso, dall'esterno, di tossine idrosolubili, laddove consente invece quello di sostanze liposolubili.

◆ **Funzione termoregolatrice**

Il calore prodotto dal nostro organismo viene disperso per irradiazione ed evaporazione dalla superficie cutanea. Quando la temperatura ambientale è più alta di quella corporea, l'evaporazione rappresenta l'unico meccanismo di dissipazione del calore soggetto a controllo fisiologico. Il controllo della temperatura corporea richiede anche la regolazione del flusso sanguigno cutaneo affinché il sangue che reca calore a partire dalle zone profonde dell'organismo arrivi alla superficie cutanea per disperderlo. L'innalzamento della temperatura provoca vasodilatazione e apertura delle anastomosi arterovenose, mentre il raffreddamento causa vasocostrizione e ritorno al normale stato di contrazione delle anastomosi. In un ambiente estremamente freddo il flusso sanguigno cutaneo può abbassarsi fino a 50 ml/m²/min, mentre in un ambiente caldo il flusso può aumentare sino a 2-3 litri al minuto.

◆ **Funzione sensitiva**

Come è stato descritto, la cute presenta una ricca innervazione che trasmette al sistema nervoso centrale informazioni che stimolano i meccanismi termoregolatori e le sensazioni dolorifiche. Si ritiene che le terminazioni sensitive libere siano responsabili della sensibilità al contatto, al caldo, al freddo e al dolore. Per quanto riguarda le terminazioni sensitive incapsulate la sensibilità tattile è attribuita ai corpuscoli di Meissner, sebbene essi siano numerosi soltanto nel palmo della mano e nella pianta del piede, mentre la sensibilità al tatto è comune a tutta la cute. La distribuzione dei corpuscoli di Pacini nel derma profondo e nel tessuto sottocutaneo indica la loro sensibilità alla pressione. È stato osservato che una forza applicata a un lato del corpuscolo genera un potenziale nel nervo del recettore, ma il fluido viscoso interlamellare ridistribuisce la forza entro alcuni millisecondi, cosicché esso risulta uguale su tutti i lati dell'asse e il nervo non viene più stimolato. A causa di questo rapido adattamento, il corpuscolo di Pacini si presta poco al rilevamento di pressioni continue, mentre alcuni esperimenti hanno dimostrato che la sua rapida risposta a piccole deformazioni lo mette in condizioni di rilevare vibrazioni di frequenza variabile da 60 a 500 cicli al secondo.

◆ **Funzione immunologica**

La cute offre all'ambiente esterno un'ampia superficie esposta in continuazione a sostanze irritanti, tossine, virus e batteri. In aggiunta alla sua funzione protettiva meccanica, è stato dimostrato come essa sia parte integrante del sistema immunitario dell'organismo, l'attività di diverse cellule del sangue accolte nel derma, alle cellule del Langherans e ai cheratinociti stessi. Il numero complessivo di linfociti nella cute è molto vasto e probabilmente eguaglia quello nel sangue. In massima parte si tratta di una popolazione di linfociti T immaturi, residenti preferenzialmente nella cute e che migrano all'interno dell'epidermide. I primi stadi della loro maturazione avvengono nel timo ma i cheratinociti dell'epidermide evidentemente costituiscono un microambiente favorevole per il completamento del processo. Se sezioni di cute vengono esposte a un anticorpo fluorescente contro la timopoiatina, un ormone che influenza la maturazione delle cellule T, l'anticorpo si lega al citoplasma dei cheratinociti degli strati basali dell'epidermide. Le stesse cellule possiedono inoltre tre antigeni di superficie specifici in comune con le cellule epiteliali del timo. Oggi si ipotizza che tali cheratinociti producano timopoiatina, o una molecola molto simile, in grado di promuovere la maturazione post-timica del linfociti T residenti. In caso di reazione immunitaria esse sono anche in grado di produrre interleuchina-1, una citochina che si lega ai linfociti T e induce il rilascio di interleuchina-2, la quale a sua volta stimola la proliferazione dei linfociti T. Questi linfociti possono entrare nei vasi linfatici e distribuirsi nell'organismo: pertanto i cheratinociti partecipano in modo determinante alle difese immunitarie della cute e dell'intero organismo. Le cellule di Langherans dell'epidermide originano nel midollo osseo e vengono trasportate dal sangue alla cute dove si insinuano fra i cheratinociti e assumono una forma dendritica. Come i macrofagi e le cellule reticolari

del tessuto linfatico, le cellule di Langherans processano l'antigene e lo presentano ai linfociti T helper in una forma in grado di indurre la risposta immunitaria.

I cheratinociti, le cellule di Langherans e i melanociti producono citochine, partecipando ai processi dell'infiammazione cutanea. La funzione dei cheratinociti è importante, un esempio è la febbre indotta da un colpo di sole. L'IL1 prodotta dai cheratinociti passa in circolo e attiva nel cervello il meccanismo di iperpiressia. Tutte le malattie dermatologiche hanno un proprio network di citochine, ad essere prodotte inizialmente sono le IL-1 e le IL-6. Queste citochine richiamano, dai vasi, i PMN, gli eosinofili ecc., mediante la chemioattrazione modulando la risposta infiammatoria locale.

Tabella n. 1. Alcuni tipi di Collagene e loro proprietà.

	Tipo	Formula molecolare	Forma polimerizzata	Distribuzione nei tessuti
Collagene fibrillare	I	$[\alpha 1(I)]_2\alpha 2(I)$	fibrilla	osso, pelle, tendini, legamenti, cornea, organi interni (incide per il 90% del collagene corporeo)
	II	$[\alpha 1(II)]_3$	fibrilla	cartilagine, dischi intervertebrali, notocorda, umor vitreo
	III	$[\alpha 1(III)]_3$	fibrilla	pelle, vasi, organi interni
	V	$[\alpha 1(V)]_2\alpha 2(V)$	fibrilla (con tipo I)	come per il tipo I
	XI	$\alpha 1(XI)$ $\alpha 2(XI)$ $\alpha 3(XI)$	fibrilla (con tipo II)	come per il tipo I
Collagene associato alle fibrille	XII	$[\alpha 1(XII)]_3$ con alcune fibrille di tipo I	associazione laterale	tendini, legamenti, alcuni altri tessuti
Collagene reticolare	IV	$[\alpha 1(IV)]_2\alpha 2(IV)$	rete a foglietto	lamine basali
	VII	$[\alpha 1(VII)]_3$	fibrille di ancoraggio	sotto l'epitelio stratificato squamoso

NOTA: solo 8 tipi di collagene sono mostrati, ma circa 19 tipi di collagene e 32 tipi di catene α sono state definite fino ad ora.

Tabella n. 1. Caratteristiche dei glicosaminoglicani.

TIPO DI GAG	DISTRIBUZIONE	DISACCARIDE (componente alter- nativo)	QUANTITÀ di S per disacca- ride	PESO MOLECOLARE (kDa)
Acido ialuroni- co (HA)	tessuto connettivo lasso, derma, liquido sinoviale, umor vitreo, cordone ombel- licale, epiteli	D-glucuronato, N-acetil-D- glucosamina	0	4-8000
Condroitin Solfato(CS)	cartilagine, osso, derma, cornea, notocorda, vasi	D-glucuronato, N-acetil-D- galattosamina	0,2-2,3	5-50
Dermatan Solfato(DS)	derma, tendini, aorta, vasi	D-glucuronato, (L-iduronato), N-acetil-D- galattosamina	1-2	15-40
Eparan Solfato(HS)	superficie cellulare, membrane basali, polmone	D-glucuronato, (L-iduronato), N-acetil-D- glucosamina	0,2-2	5-12
Eparina (HE)	mastociti, derma, fegato, polmone	D-glucuronato, N-acetil-D- glucosamina	2-3	6-25

CITOLOGIA DEI PROCESSI RIPARATIVI

La riparazione tissutale è un fenomeno articolato secondo un complesso schema di svolgimento fisiologico e di eventi che si susseguono ed in parte si sovrappongono temporalmente. Possono essere distinte diverse fasi:

1. **Fase emostatica:** è essenziale per evitare perdita di sangue e prevede l'intervento delle piastrine che mediante il rilascio dei fattori contenuti nei loro α -granuli, innescano la coagulazione portando alla formazione del reticolo di fibrina. All'inizio di tale fase, vi è una *contrazione vasale* che ha il fine di limitare al massimo l'emorragia e di dare tempo ai complessi sistemi enzimatici dell'emocoagulazione di attivarsi. Successivamente si assiste a *vasodilatazione*, accompagnata da un aumento di permeabilità per plasma e proteine, *diapedesi* cellulare cui segue la *stasi ematica*. La risposta emostatica è indotta dall'attivazione delle piastrine a seguito di interazioni con il tessuto connettivo e con il collagene di tipo I. Le piastrine attivate rilasciano il contenuto dei loro α -granuli: il fibrinogeno, il fattore di Von Willebrand, e altri fattori che innescano la coagulazione portando alla formazione del reticolo di fibrina al quale sia associata l'acido ialuronico prodotto dai fibroblasti del derma perilesionale. Si costituisce, in tal modo, una rete tridimensionale formata da fibrina, acido ialuronico cui si associano fibronectina e FXIII della coagulazione, fornendo una impalcatura di sostegno per la successiva migrazione e proliferazione dei fibroblasti.
2. **Fase infiammatoria:** può essere divisa in uno stadio precoce, in cui intervengono i neutrofili, e in uno stadio tardivo, caratterizzato da macrofagi e linfociti. I neutrofili hanno il compito di distruggere i batteri presenti nel sito della lesione fagocitandoli e attraverso l'intervento di specie reattive all'ossigeno contenute nei fagosomi. In seguito, in risposta a stimoli chemiotattici i monociti raggiungono il sito della ferita e si differenziano in macrofagi, i quali, oltre ad avere una funzione nella risposta immunitaria, rilasciano molecole bioattive che interagiscono nel processo di riparazione della ferita. Al sito della ferita giungono anche i linfociti, più rappresentati sono i linfociti T, che possono essere attivati dalle citochine rilasciate dai macrofagi.
3. **Fase del tessuto di granulazione:** deriva dalla proliferazione di fibroblasti e cellule endoteliali che, stimolate da fattori chemiotattici e mitogeni rilasciati durante la fase infiammatoria, principalmente PDGF e TGF- β , vengono attratti nella sede della lesione e proliferano. Dopo la migrazione nell'area lesa, i fibroblasti iniziano a produrre componenti della matrice extracellulare, inclusi GAG, proteoglicani e altre proteine quali SPARC, tenascina e trombospondina. Le cellule endoteliali, inoltre, *migrano* e proliferano originando microvasi sanguigni per gemmazione dai vasi preesistenti. L'angiogenesi è necessaria per consentire la nutrizione del tessuto di granulazione. Il tessuto di granulazione è composto, inoltre, da una matrice di fibrina, fibronectina, e dalla popolazione di macrofagi e linfociti infiammatori.
4. **Fase di riepitelizzazione:** inizia dopo circa 24 ore dalla lesione, e prevede la migrazione dei cheratinociti dall'epidermide ai margini della ferita, su una matrice provvisoria composta principalmente da fibrina e fibronectina. La migrazione dei cheratinociti ha lo scopo di ricostituire la continuità epiteliale a livello della ferita.
5. **Fase di rimodellamento:** è la fase più lunga dell'intero processo di riparazione della ferita. Durante questa fase si verifica una graduale perdita della matrice extracellulare provvisoria, via via sostituita da fibre collagene che sono poi riarrangiate mediante fenomeni di proteolisi, operata da enzimi dette collagenasi, e rimpiazzate da collagene di tipo I, la principale forma di collagene della cicatrice matura.

◆ Citologia della fase infiammatoria

Nel momento in cui i capillari intorno alla zona lesa divengono più permeabili si realizzano le condizioni per il passaggio nello spazio extravasale di ormoni, proteine plasmatiche, elettroliti, anticor-

pi e cellule, in particolare granulociti polimorfonucleati, linfociti, monociti e mastociti, le principali cellule coinvolte nella fase infiammatoria. In condizioni normali l'infiltrazione di neutrofili e di linfociti declina in breve tempo, mentre i mastociti e i monociti aumentano, regolando l'andamento del processo infiammatorio e modulando gli altri processi riparativi.

Nei *polimorfonucleati neutrofili* il ricco corredo di granuli è correlato all'attività fagocitaria del neutrofilo; infatti questi organelli corrispondono a strutture lisosomiali, coinvolte nei processi di endocitosi di materiale esogeno. I granuli intervengono con gli enzimi idrolitici, che sono contenuti nella matrice organellare, nella digestione intracellulare, nell'autolisi, nei fenomeni flogistici. Agenti di varia natura come il pH acido della ferita e lo stesso trauma meccanico che l'ha indotta, sono in grado di labilizzare i lisosomi e di favorire il release delle idrolasi. Una caratteristica funzionale di questo tipo cellulare è rappresentata dalla loro rilevante plasticità, consentendo la diapedesi, la fuoriuscita dal microcircolo attraverso la parete endoteliali e la migrazione lungo l'eventuale gradiente chemiotattico. La contrattilità, la motilità e la deformabilità citomembranaria dei neutrofili, dipendono dalla microstruttura del citoscheletro, costituito da microtubuli e da microfilamenti ad attività contrattile.

Monociti. Il secondo tipo di cellule coinvolte nei fenomeni flogistici nel corso di fenomeni di riparazione tissutale è rappresentato dai monociti che si accumulano e si differenziano nei tessuti lesionati nei macrofagi.

Macrofagi. I macrofagi si distinguono dai monociti principalmente per la comparsa di prominenti vacuoli fagolisosomiali (lisosomi secondari) di fagocitosi, di dimensioni e con microstruttura assai differenti, in relazione al grado di attivazione funzionale di tali cellule.

Mastociti. I mastociti rappresentano un altro citotipo a elevato contenuto di mediatori chimici dell'infiammazione. Essi modulano la produzione di macromolecole della matrice extracellulare (acido ialuronico e proteoglicani), secondo uno schema di interazione tra mastociti e fibroblasti nelle prime fasi del processo riparativo. Da più parti è stato segnalato un aumento di queste cellule nelle ferite in guarigione e si è evidenziato un incremento delle granulazioni dei mastociti nei giorni successivi al trauma.

♦ **Citologia e funzioni dei FIBROBLASTI (fase del TESSUTO DI GRANULAZIONE; fase di RIMODELLAMENTO)**

Mentre si stanno ancora svolgendo le ultime fasi del processo infiammatorio avviene un fenomeno di grande importanza: la migrazione dei fibroblasti e l'inizio della deposizione di macromolecole della matrice extracellulare, prevalentemente fibronectina e collagene. In questo stato attivato i fibroblasti presentano un volume maggiore rispetto a quelli normalmente presenti nel derma, e un citoplasma altamente basofilo dovuto all'accumulo di reticolo endoplasmatico rugoso, necessario per l'elevata attività biosintetica.

L'arrivo e la proliferazione dei fibroblasti sembrano mediati da sostanze rilasciate dalle piastrine, dai macrofagi e dai mastociti, oltre che da frammenti di macromolecole della matrice extracellulare (in particolare acido ialuronico). I fibroblasti svolgono, quindi, un ruolo essenziale nella formazione del tessuto di granulazione, un tessuto fragile dall'aspetto granulare, composto da una matrice di fibrina, fibronectina, glicosaminoglicani, da cellule endoteliali e fibroblasti proliferanti e da macrofagi infiammatori e linfociti. La fibronectina prodotta svolge un ruolo importante nella riparazione in quanto facilita l'adesione e la migrazione dei fibroblasti stessi sulla matrice provvisoria. In questa fase, circa 5-7 giorni dopo la ferita, comincia la sintesi di collagene che aumenta linearmente per 2-3 settimane per ritornare successivamente a livelli normali. Nei primi giorni il principale tipo di collagene prodotto è quello di tipo III, che verrà gradualmente sostituito da collagene di tipo I, nella fase di rimodellamento.

I fibroblasti sono attivamente coinvolti anche nella successiva fase di rimodellamento, che inizia approssimativamente 20/30 giorni dopo la lesione e può durare sino ad un anno o più. Si possono distinguere due diversi momenti: la trasformazione del tessuto di granulazione e il rimodellamento

della cicatrice. Inizialmente si ha la trasformazione del tessuto di granulazione in tessuto cicatriziale a opera dei fibroblasti, i quali, oltre a proliferare, producono quantità crescenti di materiale extracellulare e in particolare fibre collagene. Alla fine del primo mese la cicatrice è formata da tessuto connettivale cellulare ancora riccamente vascolarizzato. La fase di rimodellamento inizia dopo circa 4 settimane dall'avvenuta guarigione. La proliferazione cellulare fibroblastica rallenta progressivamente e il continuo accumulo di collagene aumenta la pressione meccanica sui capillari, per cui, nei mesi successivi, l'apporto sanguigno risulta sempre più ridotto. Inizialmente la cicatrice appare ipertrofica a causa del volume occupato dalle fibre collagene disposte disordinatamente; progressivamente le fibre collagene si dispongono a intreccio serrato, riducendo lo spazio tra le maglie. Questo processo di riarrangiamento è possibile grazie alle collagenasi, enzimi secreti dai fibroblasti che continuamente riassorbono le fibre collagene e permettono la deposizione di nuova matrice fibrillare.

◆ **Citologia e funzioni dei MIOFIBROBLASTI (fase del TESSUTO DI GRANULAZIONE)**

Nel corso della formazione del tessuto di granulazione i fibroblasti possono acquisire alcune caratteristiche ultrastrutturali delle cellule muscolari lisce e sviluppano microfilamenti ialoplasmatici contrattili (meccanofilamenti). La microscopia elettronica, unitamente alle metodiche istochimiche e immunoistochimiche, ha potuto evidenziare che questi fibroblasti attivati presentano proteine contrattili e per tale motivo sono stati definiti *miofibroblasti* (Fig. 20). Tali cellule rendono ragione del fenomeno della contrazione delle ferite, un processo caratterizzato da un movimento centripeto dell'intero spessore dei tessuti lesionati. Con la differenziazione dei fibroblasti a miofibroblasti, la cellula inizia a esprimere filamenti di α -actina del muscolo liscio e, parallelamente, anche una elevata quantità di integrine di membrana, indice di una forte interazione con la matrice extracellulare. I miofibroblasti presentano nucleo a profilo irregolare, pieghettato, sovrapponibile a quello delle fibrocellule muscolari lisce quando si contraggono e superficie plasmalemmale irregolare. Analogamente alle fibrocellule muscolari lisce, inoltre, essi tendono a aderire tra loro come a costituire un sincizio, e tale interazione cellula-cellula è mediata da proteine di membrana dette caderine, altamente espresse nei miofibroblasti. Inoltre i miofibroblasti mantengono caratteristiche funzionali dei fibroblasti quali la capacità di sintesi dei vari tipi di collagene.

La presenza dei miofibroblasti spesso coincide con quella dei mastociti e sembra che mediatori solubili prodotti da quest'ultimi siano importanti per controllare lo sviluppo e la funzione dei miofibroblasti. I miofibroblasti hanno, in condizione normale, un ciclo vitale di circa 50 giorni e quando la contrazione è terminata, e la ferita è completamente rivestita da epitelio, scompaiono per apoptosi e la cicatrice rimane composta di fibroblasti.

◆ **Citologia e funzioni dei CHERATINOCITI (fase di RIEPITELIZZAZIONE)**

Al di sopra del tessuto di granulazione, dove precocemente si era formato il coagulo, inizia la *riepitelizzazione*. In questa fase, che inizia dopo circa 24 ore dalla ferita, i cheratinociti migrano dall'epidermide ai margini della ferita, sulla matrice provvisoria del tessuto di granulazione, composta principalmente da fibrina e fibronectina. Per poter migrare i cheratinociti secernono enzimi proteolitici per digerire i ponti proteici che normalmente li mantengono fissi in collegamento con le altre cellule epiteliali e con la membrana basale. Essi assumono una forma appiattita ed esprimono alcune integrine ($\alpha 3\beta 1$ e $\alpha 5\beta 1$) che coadiuvano la loro migrazione. La cascata di eventi di questa fase realizza un processo caratterizzato dalla migrazione di cellule epiteliali non solo dai margini alla ferita, ma anche dai follicoli piliferi residui, dalle ghiandole sudoripare e dalle ghiandole sebacee superstiti. La migrazione dei cheratinociti è regolata da fattori di crescita presenti in alte concentrazioni nell'area della ferita, quali il KGF (fattore di crescita dei cheratinociti) e l'EGF (fattore di crescita epidermico), in grado di stimolare anche la loro proliferazione. Uno stimolo alternativo per la migrazione è determinato dal contatto dei cheratinociti con la fibronectina, la fibrina e la vitronecti-

na tramite le integrine. La migrazione termina quando le cellule epiteliali vengono in contatto le une con le altre e si è creato così un primo monostrato cellulare continuo. Alla stabilizzazione topografica dei cheratinociti segue la loro proliferazione e l'acquisizione dei caratteri di cellule basali. Allo scopo di ripristinare l'integrità cutanea, infatti, i cheratinociti devono ristabilire la giunzione tra epidermide e derma rappresentata dalla membrana basale. Questo processo è in parte controllato dal TGF- β , che stimola la sintesi di molecole di adesione come l'integrina $\alpha 6\beta 4$ e componenti della membrana basale come il collagene di tipo IV. La membrana basale, come precedentemente descritto, contiene anche strutture di ancoraggio come fibrille di tipo VII, la cui sintesi è regolata da TGF- β , IL-1 e TNF- α che possono essere prodotti localmente da cheratinociti e da macrofagi. Si costituisce, quindi, una linea giunzionale dermo-epidermica nella quale sono presenti fibrille di ancoraggio sul versante esterno ed emidesmosomi sul versante interno della membrana plasmatica delle cellule epiteliali basali. Le cellule basali cominciano, poi, a proliferare dando luogo ai diversi strati dell'epidermide e alla cheratinizzazione, già descritti precedentemente.

IL SISTEMA RETICOLO ISTIOCITARIO

Lo studio moderno dei fagociti nei mammiferi è iniziato con Metchnikoff nel XIX secolo. Continuato poi negli anni successivi fino ai giorni nostri passando da un puro studio osservazionale della morfologia a studi enzimatici, a indagini di microscopia elettronica e successivamente, sfruttando l'evoluzione delle tecnologie che a mano a mano si rendevano disponibili, si è indagato la loro ontogenesi, cinetica e funzione. Si è così giunti al concetto di “*Sistema monocito-macrofagico. S. Mo.Ma.*” ponendo in discussione le ragioni per cui erano stati definiti in precedenza il “*Sistema reticolo-endoteliale*” (Aschof) (1) e il “*Sistema reticolo-istiocitario*” (Volterra) terminologie ormai cadute in disuso anche se potevano indicare che le cellule endoteliali e reticolari svolgono un ruolo complementare a quello dei fagociti mononucleati. Inoltre i macrofagi, le cellule endoteliali e i fibroblasti, pur se anatomicamente associati a quello che è stato definito tessuto reticolo-endoteliale, non lo sono alla loro ontogenesi. I macrofagi derivano infatti da progenitori emopoietici mentre le C. endoteliali e i fibroblasti sono cellule somatiche derivate rispettivamente dall'endoderma e dal mesenchima.

La giustificazione della definizione di sistema funzionale attribuita al S. Mo.Ma. è legata sia al fatto che gli elementi cellulari hanno come caratteristica una spiccata capacità fagocitaria in vivo sia a studi di cinetica che identificano una unità evolutiva avendo identificato una cellula midollare come precursore del monocita del sangue periferico e lo stesso come precursore dei macrofagi tissutali.

Ora il tutto è però ulteriormente complicato da studi in vitro in cui si è rilevato come elementi dendritici o, in generale, appartenenti alla filiera monocitaria sotto opportuni fattori di crescita come EGF, FGF, IGF 1 (fattore di crescita per C. endoteliali, per fibroblasti e fattore di crescita simil insulinico) possono esprimere fenotipo di C. endoteliali con espressione di specifiche molecole di superficie e di strutture simil tubulari (2, 3)

Nel S. Mo.Ma. sono stati inclusi altri elementi cellulari accessori che, pur privi di attività fagocitaria, sono coinvolti nella risposta immunitaria per cui va considerato come sistema funzionalmente unitario costituito da:

- cellule fagocitiche (*antigen processing cells*);
- cellule specializzate in funzioni accessorie (*antigen presenting cells*).

In base a questi concetti Foucar nel 1990 ha proposto di usare la terminologia M-PIRE (*Mononuclear phagocyte and immunoregulatory system*) che però non è mai entrata nell'uso corrente.

Le cellule deputate alla presentazione dell'antigene, denominate *cellule dendritiche*, hanno caratteristiche peculiari indagate fundamentalmente da studi in vitro (4-5). Si è potuto così definire una popolazione cellulare priva di attività fagocitaria e povera di enzimi lisosomiali dotate di morfologia peculiare con lunghi filamenti intesi a favorire il contatto fra Ag e popolazione linfoide al fine di attivare la risposta immunitaria. Questi elementi si sono ritrovati in tutti i tessuti salvo il cervello e sono distinti in tre tipi:

1. cellule follicolari dendritiche (CDF): poste nel centro germinativo e nel mantello del follicolo (presentazione dell'Ag ai linfociti B);
2. cellule interdigitate: poste nella porzione midollare del timo e nelle zone timo dipendenti delle strutture linfatiche (area paracorticale) (presentazione dell'Ag ai T linfociti);
3. cellule di Langerhans: poste negli strati soprabasali dell'epidermide con nucleo a “chicco di caffè” per la marcata introflessione della membrana nucleare e con numerosi filamenti citoplasmatici; possono migrare nelle aree paracorticali dei linfonodi contribuendo alla formazione delle cellule interdigitate.

Recenti studi (6) hanno in parte chiarito la derivazione delle cellule dendritiche e degli osteoblasti che si possono considerare come macrofagi situati nel tessuto osseo. Si è giunti alla conclusione che derivano tutti da un comune precursore monocito-macrofagico (c kit⁺, c-FMS⁺, RANK⁻) indirizzandosi poi verso una determinata linea cellulare in base a induttori con cui vengono a contatto durante la maturazione.

L'espressione del c-FOS determinata da attività combinata di M-CSF e di s RANKL (*soluble receptor activator of nuclear factor -kB ligand*) indirizza verso la linea osteoclastica mentre la sua non-espressione, indotta da GM-CSF e s RANKL, induce una differenziazione verso la linea delle cellule dendritiche. Ora vi sono studi, ormai in fase avanzata, sull'uso di questi elementi cellulari nella terapia di patologie ematologiche (7) dopo che sono state isolate, espanso in vitro e sensibilizzate contro un particolare antigene (Figg. 1, 2).

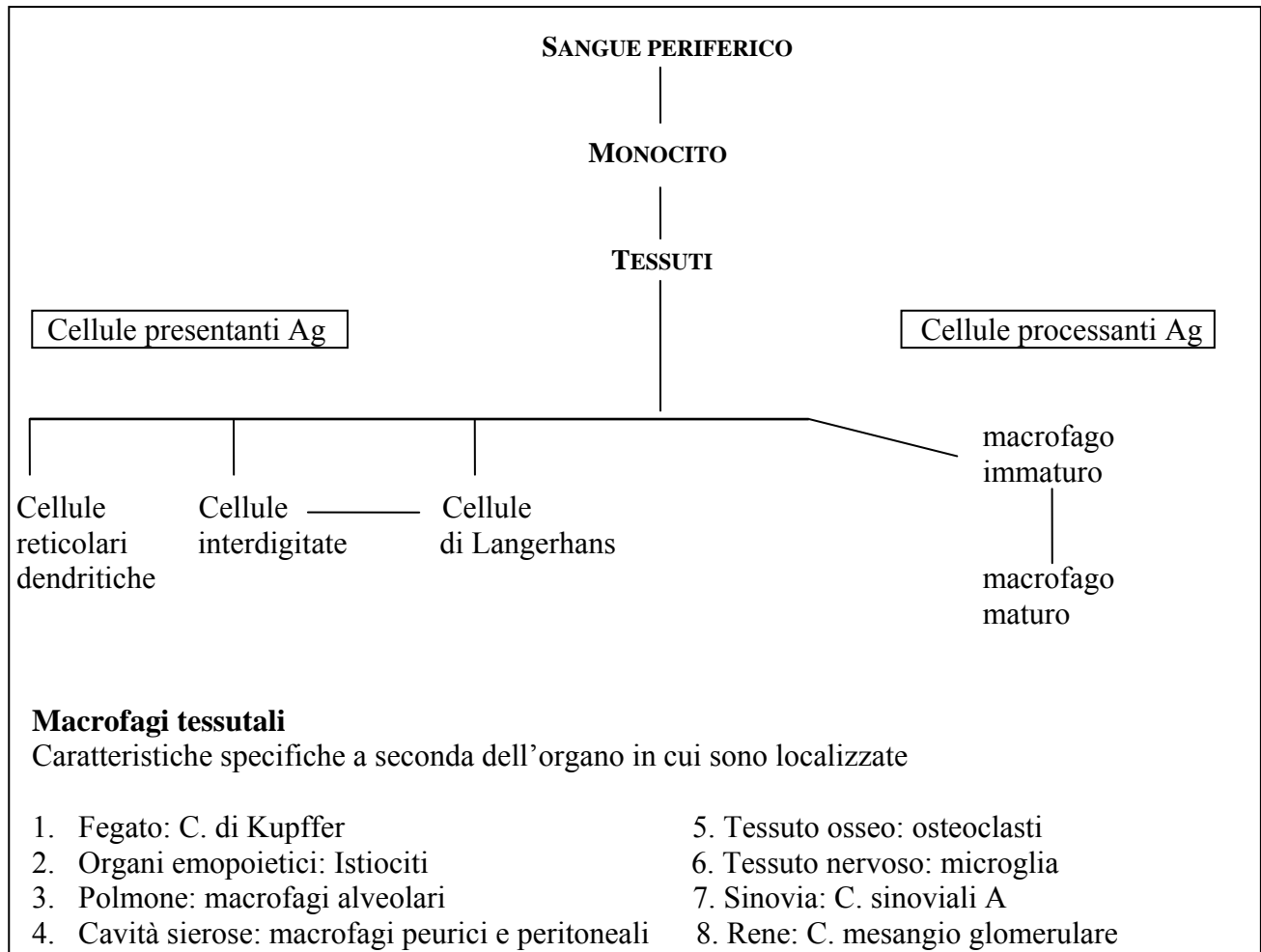


Figura 1. Rappresentazione schematica del Sistema Monocito-Macrofagico.

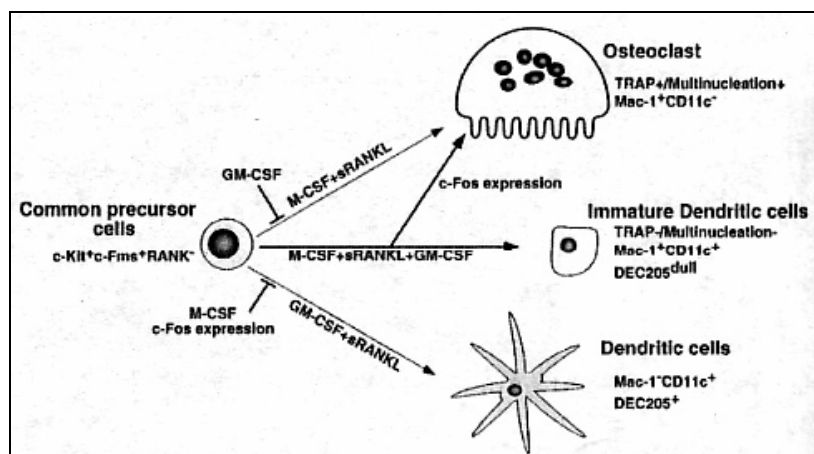


Figura 2. Rappresentazione della linea proliferativi degli Osteoclasti e delle C. Dendritiche derivate da un progenitore comune midollare (da Miyamoto e all. Blood 2001, modificata).

Monocitopoiesi. Si attua nel midollo osseo da precursori staminali: CFU-GM comuni alla linea granulocitaria da cui si differenziano, attraverso distinte fasi maturative (monoblasto e promonocita) sino allo stadio di monocita nel sangue periferico e di macrofago nei tessuti.

La monocitopoiesi è regolata da fattori di crescita (CSF) come M-CSF, il candidato più probabile nella regolazione della produzione di monociti che si attua giorno per giorno. In condizioni di aumentato fabbisogno interviene anche il GM-CSF che, congiuntamente a M-CSF, è secreto dagli stessi macrofagi, stimolati da particelle fagocitabili, da endotossine, da cellule endoteliali e fibroblasti sotto l'azione di IL 1 e TNF α , citochine che si creano nella prima fase della risposta immunitaria. Con l'avanzare della stessa i T linfociti secernano GM-CSF e IL 3 che svolgono la loro azione a livello midollare centrale e a livello periferico, influenzando due attività funzionali importanti della filiera monocitaria come l'ipersensibilità ritardata e la formazione del granuloma (Fig. 3).

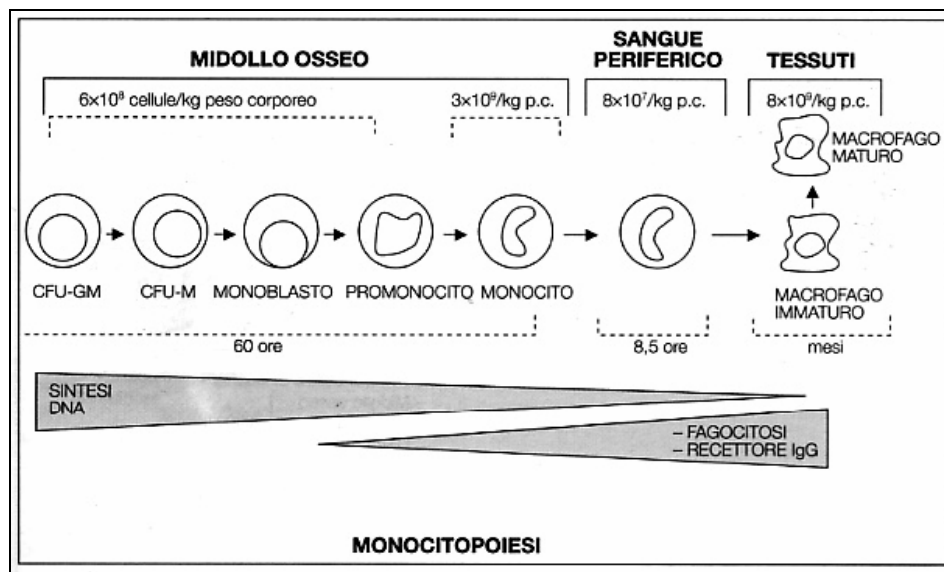


Figura 3. Linea maturativa midollare e periferica del Sistema Monocito-Macrofagico (da V. Liso et all. *Fisiopatologia della monocitopoiesi e del Sistema monocito-macrofagico*).

Monociti. Il monocita del sangue periferico è una grande cellula dotata di movimento che può andare incontro a marginalizzazione nei vasi e, tramite adesine, a adesione all'endotelio e, grazie a attiva diapedesi in risposta a stimoli infiammatori e chemiotattici, a successiva localizzazione in zona extravasale.

Costituisce 1-6 % delle cellule nucleate del sangue periferico, impiega 1-3 gg. a transitare dal midollo al sangue dove persiste da 8 a 72 h e viene poi reclutata nei tessuti dove, in base a segnali di stimolazione, differenzia in macrofagi e può sopravvivere per molti gg. fino anche a circa 3 mesi.

È una cellula ampia (14 - 20 μ) che contiene numerosi enzimi quali la perossidasi, fosfatasi acida e esterasi non specifiche (inibibili con Na F); ha un fenotipo di membrana che varia in rapporto allo stato funzionale pur rilevandosi sempre il CD 14 considerato quale marker per questi elementi.

Assieme ai PMN assicura l'attività di difesa antimicrobica dell'organismo. In genere il PMN è il fagocita più efficiente tranne quando la particella ha dimensioni e peso tali da superare le capacità della stessa e, in questo caso, intervengono i monociti o fagociti monocleati. Il loro compito è soprattutto quello di rispondere a stimoli chemiotattici localizzandosi in un focolaio flogogeno dove fuoriescono dai vasi e agiscono nel tessuto perivascolare sui batteri qui localizzati. Da ricordare anche la loro attività a livello della parete vascolare nelle placche aterosclerotiche con la formazione di "foam cells".

Un loro aumento in circolo si può rilevare in corso di somministrazioni di glucocorticoidi, in condizioni di liberazioni di endotossine e in corso di varie patologie.

Stati patologici associati a monocitosi		
Malattie infiammatorie		Malattie maligne
<i>Infettive</i>	<i>Autoimmunitarie</i>	Leucemie
Tubercolosi	LES e A.reumatoide	Istiocitosi
Sifilide	Miositi	Linfomi di Hodgkin e Non Hodgkin
Endocardite batterica	Sarcoidosi	
	Colite ulcerosa	

Macrofagi. Sono elementi monocitari migrati nei tessuti con una specializzazione e con connotati morfologici corrispondenti alle particolari esigenze funzionali dell'organo terminale in cui sono distribuiti (C. di Kupfer nel fegato, macrofagi alveolari nel polmone e cellule della glia nel SNC) Sono elementi sempre perossidasi negativi, mentre hanno intensa positività per la fosfatasi acida e le esterasi aspecifiche.

Nel tessuto i macrofagi aumentano la capacità fagocitaria e il contenuto in enzimi idrolitici potendo così attuare le loro principali funzioni:

1. fagocitosi e digestione di microrganismi e di frammenti di tessuto;
2. secrezione di mediatori chimici e di regolatori della risposta infiammatoria;
3. interazione con Ag e linfociti per iniziare la risposta immunitaria;
4. citotossicità (6).

Sono presenti macrofagi liberi nel fluido pleurico, peritoneale e sinoviale.

L'attività funzionale dei monociti-macrofagi è regolata, come avviene in molti altri campi, da citochine e chemiochine come MCP (*monocyte chemotactic protein*) e sostanze dette RANTES (*regulated activation normal t-cell expressed and secreted*) secrete da vari elementi cellulari del focolaio infiammatorio costituito da linfociti T, fibroblasti e gli stessi macrofagi; il monocita -macrofago viene quindi ad essere reclutato da stimoli infiammatori e diviene immunologicamente attivo. Viene sintetizzato anche il MIP- α e MIP- β (*macrophage protein*) che inibisce o sopprime la replicazione dei patogeni intracellulari (8-9).

Alla luce di questi concetti le cellule del S. Mo.Ma. si possono distinguere in:

1. *Resting cells*: monociti circolanti e macrofagi residenti;
2. *Recruited cells*: cellule reclutate da stimoli infiammatori;
3. *Immunologically activated cells*: cellule immunologicamente attivate da vari tipi di citochine e fattori di crescita (IFN - γ , GM-CSF, IL -2, IL- 12, IL - 18, TGF β 1). In queste condizioni i monociti acquistano delle caratteristiche fenotipiche precipue come CD 11A (presenza di LFA-1 Lymphocyte iFunction - associated Antigen-1) e HLA-DR.

◆ **Attività funzionale del S. Mo.Ma.**

Le principali caratteristiche funzionali del S. Mo.Ma. sono:

1. attività macrofagica;
2. attività secretoria;
3. attività immunitaria, che si esplica attraverso due funzioni: induzione della risposta di fronte a Ag ed espressione della immunità cellulo-mediata.

L'attività *macrofagica* si attua attraverso la fagocitosi con capacità di rimozione di patogeni o residui cellulari danneggiati; il tutto avviene con modificazione dei recettori di membrana, alterazione della stessa e produzione di fagosomi in cui vengono portate le proteasi lisosomiali ad attività litica. L'attività *secretoria* consiste (Fig. 5) nella possibilità di secernere numerosi fattori, oltre cento, con diverso spettro e modalità d'azione. Sono molecole che si collocano nell'ambito delle citochine, di enzimi e di fattori della coagulazione e del complemento, e agiscono in campi molto diversi fra loro come:

1. *Immunità*: digestione di sostanze "non self" e la presentazione dell'antigene tramite il MHC (antigeni di istocompatibilità), attivazione della risposta con produzione di IL 1 e inibizione della stessa con TNF α .
2. *Riparazione dei tessuti in senso generale*: secrezione di fattori di crescita come PDGF, TGF. GM-CSF.
3. *Riparazione della matrice tessutale*: tramite proteoglicani, trombospondina ecc.
4. *Spiccata attività litica locale*: tramite proteasi, collagenasi e elastasi.
5. *Procoagulante*: attiva la risposta coagulativa a seguito di stimoli infiammatori e immunitari, tramite la secrezione di fattori della coagulazione.
6. *Azioni pleiotrope su vari campi come*: cellule emopoietiche tramite Eritropoietina e G-CSF, fattori del complemento, Interferoni ecc. (10).

◆ **Prodotti di secrezione delle C. Monocito-macrofagiche**

Interleuchina

IL-1 α , IL-1r, IL-1 β ,
L-1 r antagonista

Fattori di crescita

PGDF-A , PDGF-B
VEGF, TGF β 1,TGF β 2

Fattori coinvolti nella risposta immediata

MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-2
MCSF, MCP-1, 2, 3, MGSA
IL6, IP-10

Fattori della coagulazione

F V, VII, IX, X, II
inibitore della plasmina

Proteasi

Attivatore del plasminogeno
u-PA, collagenasi, elastasi
angiotensina convertasi

Fattori della matrice connettivale

Trombospondina, Fibronectina
Proteoglicani

Fattori polipeptidici

TNF- α , IFN α e β , GM-CSF, G-CSF
Insulin-Like GF -1, TGF - α , lisozima,
EPO, IL-8, PGE2, NO, isoferritina acida

L'attività *immunitaria* si svolge, dopo attivazione degli elementi macrofagici, con espressione di recettori di superficie che ne consentono una integrazione con il microambiente e rende possibile la cattura (uptake) di microrganismi o particelle sfruttando recettori per il complemento o per il tratto Fc della immunoglobulina; ne seguirà poi la digestione, lo studio di alcuni Ag da essi derivati e la loro presentazione in superficie tramite MHC classe II.

Altra espressione di questa attività è la cellula mediata (reazione da ipersensibilità ritardata come si ha nel rigetto nei trapianti) in cui il monocita-macrofago entra in collegamento con altre cellule tramite adesine tipo ICAM, VLA, LFA e selectina e agisce alterandone la struttura tramite anticorpi citofili (Fig. 4).

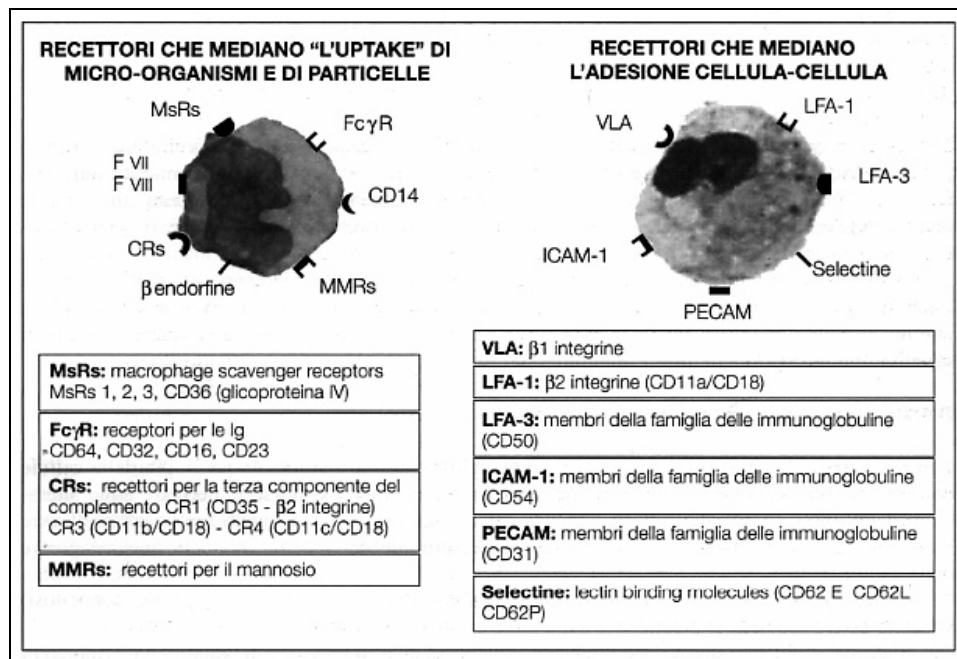


Figura 4. Espressione di molecole di superficie dopo "stimolazione" degli elementi del Sistema Monocito-Macrofagico (da V. Liso e all.: Fisiopatologia della monolitopoiesi e del sistema monolito-macrofagico).

◆ Conclusioni

Le conoscenze attuali sulla morfologia, ontogenesi, fisiologia, sui marker fenotipici e anche in corso di stati patologici che interessano gli elementi monocitari hanno portato alla definizione del S. Mo.Ma., dimostrando come scorrette le idee precedenti che avevano sostenuto l'inquadramento del S. reticolo-istiocitario e del S. reticolo-endoteliale.

L'attuale visione rende ragione di una complessità morfo-funzionale di vari elementi cellulari fra loro apparentemente diversi ma che svolgono tutti una funzione di difesa tramite la fagocitosi e tramite l'immunità ritardata con azione diretta contro i patogeni e contro altri elementi cellulari riconosciuti come "non self". Gli elementi cellulari del S. Mo.Ma. dopo aver processato l'antigene attuano il passaggio delle informazioni ai linfociti e la sintesi di IL 1 indispensabile per la loro espansione; sono quindi elementi fondamentali per iniziare e regolare l'immunità.

Le cellule che compongono il sistema possono andare incontro a stati patologici di tipo reattivo, te-saurismotico e neoplastico interessanti la componente macrofagica o quella delle cellule accessorie dendritiche. In campo neoplastico è interessante notare come il primo gruppo di cellule è responsabile di patologie leucemiche dove le caratteristiche morfologiche, enzimatiche e immunofenotipiche sono ancora in parte mantenute e riconoscibili mentre le cellule dendritiche, poste nei linfonodi, hanno una controparte neoplastica di tipo linfomatoso dove è difficile riconoscere la natura delle cellule stesse, salvo usare tecniche particolari.

◆ Patologie proliferative del Sistema Monocito-macrofagico

Monociti-macrofagi

Forme reattive:

- da processi infettivi: Tubercolosi, Brucellosi, Istoplamosi, Criptococcosi, Malattia da graffio di gatto;
- da sostanze inerti: PVP, mezzi di contrasto, Silicosi, Beriliosi;
- a genesi multipla: S. emofagocitica.

Tesaurismosi: M. di Gaucher, M. di Nieman-Pic, istiocitosi Blu mare.

Neoplastici: Leucemia monocitica acuta, Leucemia mielomonocitica cronica, Istiocitosi maligna Linfoma istiocitico.

Cellule Dendritiche

Non neoplastiche: Granuloma eusinofilo, M. di Hand-Schuller-Christian, M. di Letterer – Siwe.
Neoplastiche: Linfomi.

BIBLIOGRAFIA

1. Ashoff L., *Das retikulo-endotheliale System*. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd* 26: 1, 1924.
2. Fernandez P., Lucibello Fc., Gehling UM., Lindemann K., *Endothelial-like cells derived from human CD 14 positive monocytes*. *Differentiation* 65: 287-300, 2000.
3. Schmeisse A., Garlichs C.D., Zhang H., *Monocytes coexpress endothelial and macrophagocytic lineage markers and form cord-like structures in Matrigel under angiogenic condition*. *Cardio-vasc Res* 16, 49: 671-80, 2001.
4. Young J.W., Szabolcs P., Moore M.A., *Identification of dendritic cell colony-forming units among normal Human CD34 + bone marrow progenitors that are expanded by c-kit ligand and yield pure dendritic cell colonies in the presence of granulocyte/macrophage colony-stimulating factors and tumor necrosis factor*. *J. Exp Med.* 182: 1111, 1995.
5. Steimann R.M., Pack K., Inaba., *Dendritic cells in the T-cell areas of lymphoid organs*. *Immunol. Rev.* 156: 25, 1997.
6. Prieto J., Eklund M., Patarroyo M., *Regulated expression of integrin and other adhesion molecules during differentiation of monocytes into macrophages*. *Cell. Immunol.* 156: 191, 1994.
7. Takeshi M., Osamu O., Fumio A., Katsuya I., Seiji O., Katsumasa T., Dirk A., Toshio S., *Bifurcation of osteoclast and dendritic cells from common progenitors*. *Blood.* 98: 2544-2554, 2001.
8. Bartoleyns J., Romet-Lemonne J.L., Chohri M., *Immune therapy with macrophages: present status and critical requirements for implementation*. *Immunobiology* 195: 550, 1996.
9. Gordon S., Keshav W.K., *Mononuclear phagocytes: tissue distribution and functional heterogeneity*. *Curr. Opin Immunol.* 1: 26-35, 1991.
10. Stein M., Keshav S., *The versatility of macrophages*. *Clin. Exp. Immunol.* 156: 19-27, 1992 .
11. Astiz M., Saha D., Lustbader D., Lin R., Rackow E., *Monocyte response to bacterial toxins, expression of cell surface receptor and release of anti-inflammatory cytokines during sepsis*, *J. Lab. Clin. Med* 128: 594-600, 1966.
12. Liso V., Pansini N., Specchia G., *Fisiopatologia della monocitopoiesi e del sistema monocito-macrofagico*. In *Malattie del Sangue e Organi emopoietici*. Gianluigi Castoldi e Vincenzo Liso. Ed McGraw-Hill.