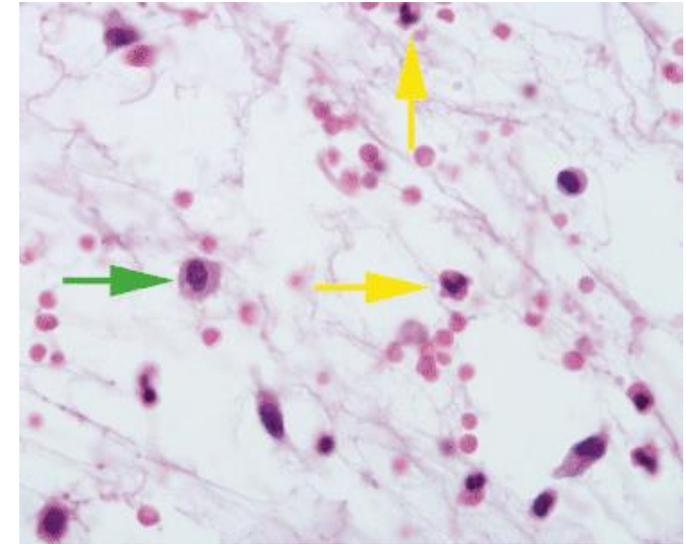
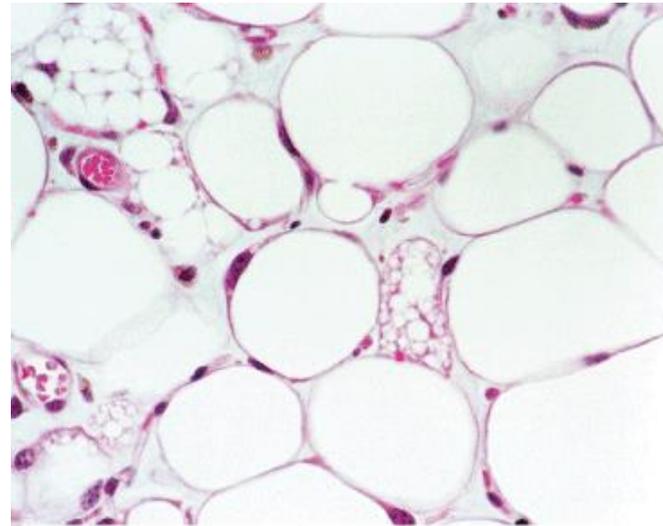
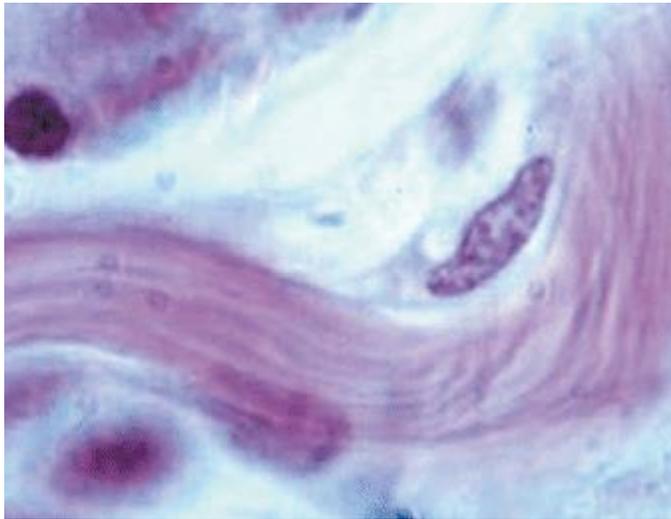
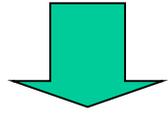


Il tessuto connettivo

Le cellule del *tessuto connettivo propriamente detto*



TESSUTO CONNETTIVO PROPRIAMENTE DETTO



CELLULE

FISSE o PERMANENTI

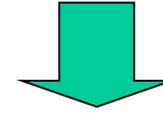
- FIBROBLASTI
- MIOFIBROBLASTI
- ADIPOCITI (C. ADIPOSE)

- MASTOCITI
- MACROFAGI non attivati

- Cellule ENDOTELIALI E PERICITI

TRANSIENTI

- PLASMACELLE
- LEUCOCITI (NEUTROFILI, BASOFILI, EOSINOFILI, LINFOCITI, MONOCITI)
- MACROFAGI attivati



MATRICE EXTRACELLULARE



SOSTANZA FONDAMENTALE

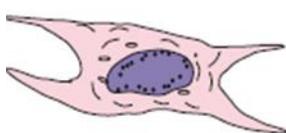
FIBRE

- *COLLAGENE*
- *RETICOLARI*
- *ELASTICHE*

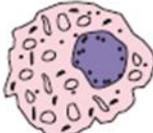
PROTEINE ADESIVE

LE CELLULE DEL TESSUTO CONNETTIVO PROPRIAMENTE DETTO

Fisse



Fibroblasto



Macrofago



Adipocita



Mastocita



Cellula
endoteliale

Migranti



Plasmacellula



Linfocita B



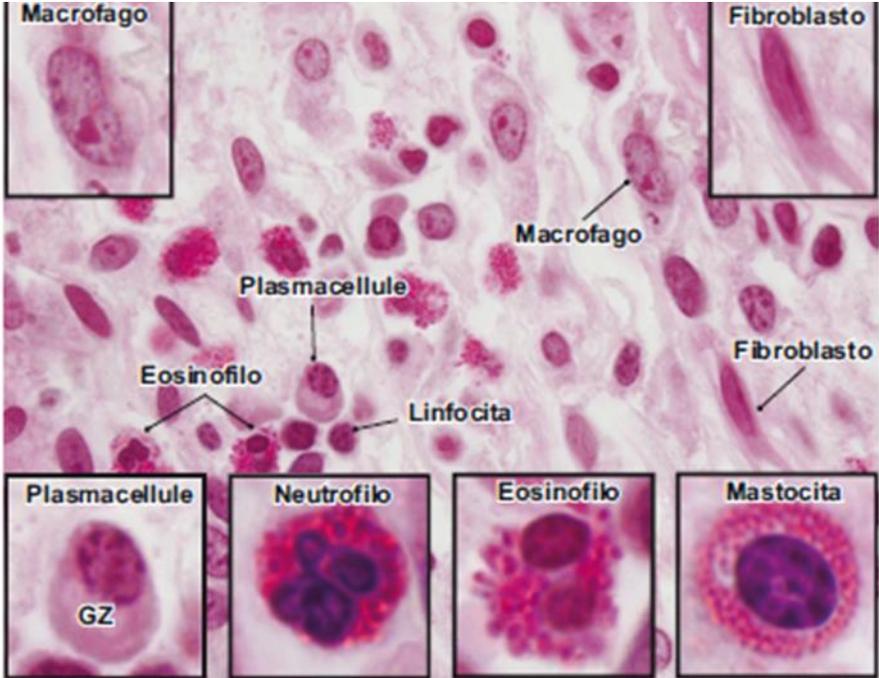
Neutrofilo



Eosinofilo



Basofilo



FIBROBLASTI: CELLULE CAPOSTIPITE DEL TESSUTO
CONNETTIVO

Hanno forma variabile, irregolare, generalmente allungata



I fibroblasti sono le cellule più numerose del tessuto connettivo propriamente detto e si dividono raramente e sono responsabili ... grosso nucleo

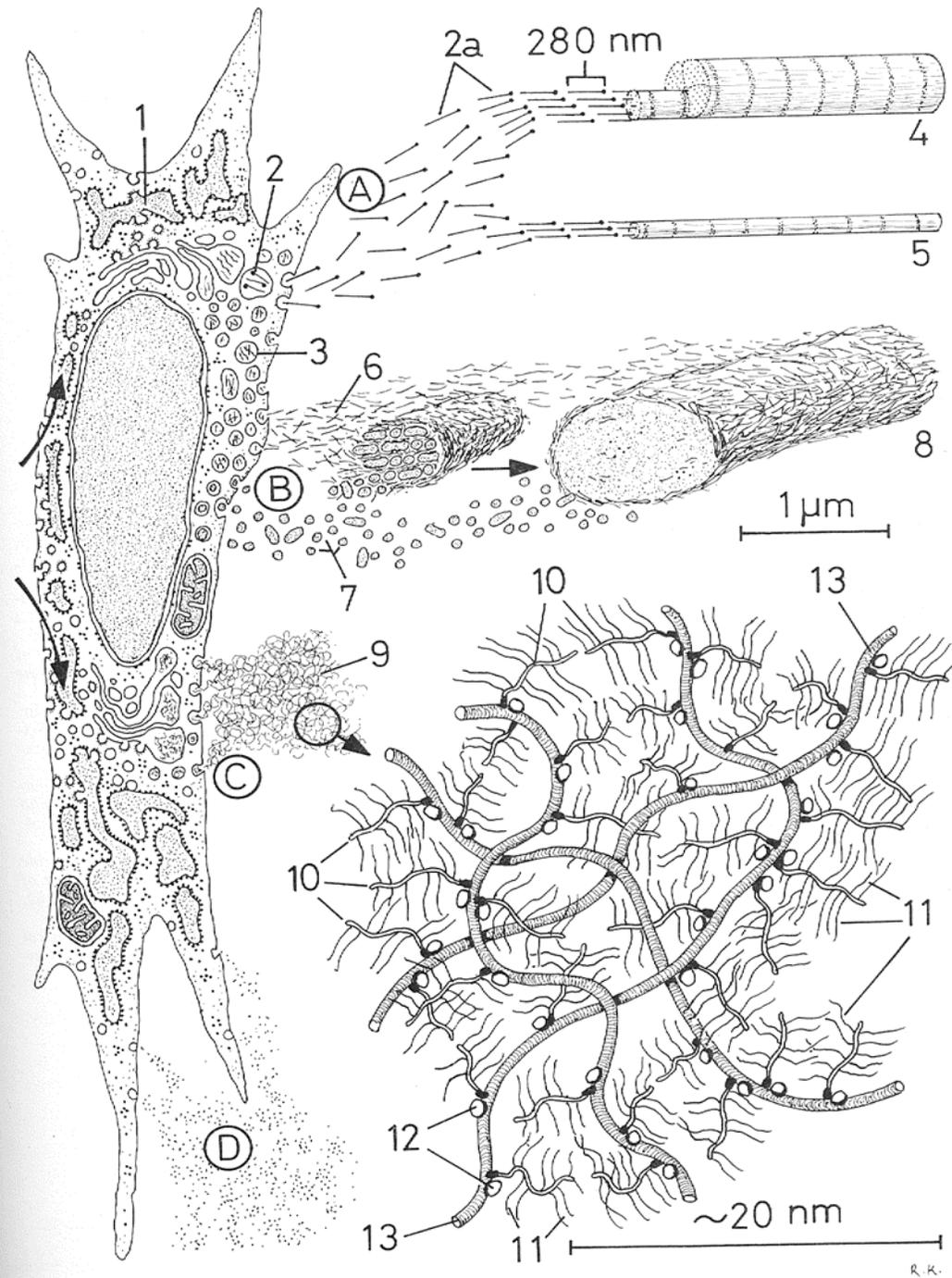
. **In tessuti diversi sono presenti fibroblasti con notevoli diversità funzionali**, che secernono tipi e quantità diverse di molecole della matrice.

Quando rallentano la loro attività biosintetica i fibroblasti si trasformano in **fibrociti**, piccole cellule fusiformi, con un nucleo allungato, poco citoplasma e ridotta attività biosintetica.

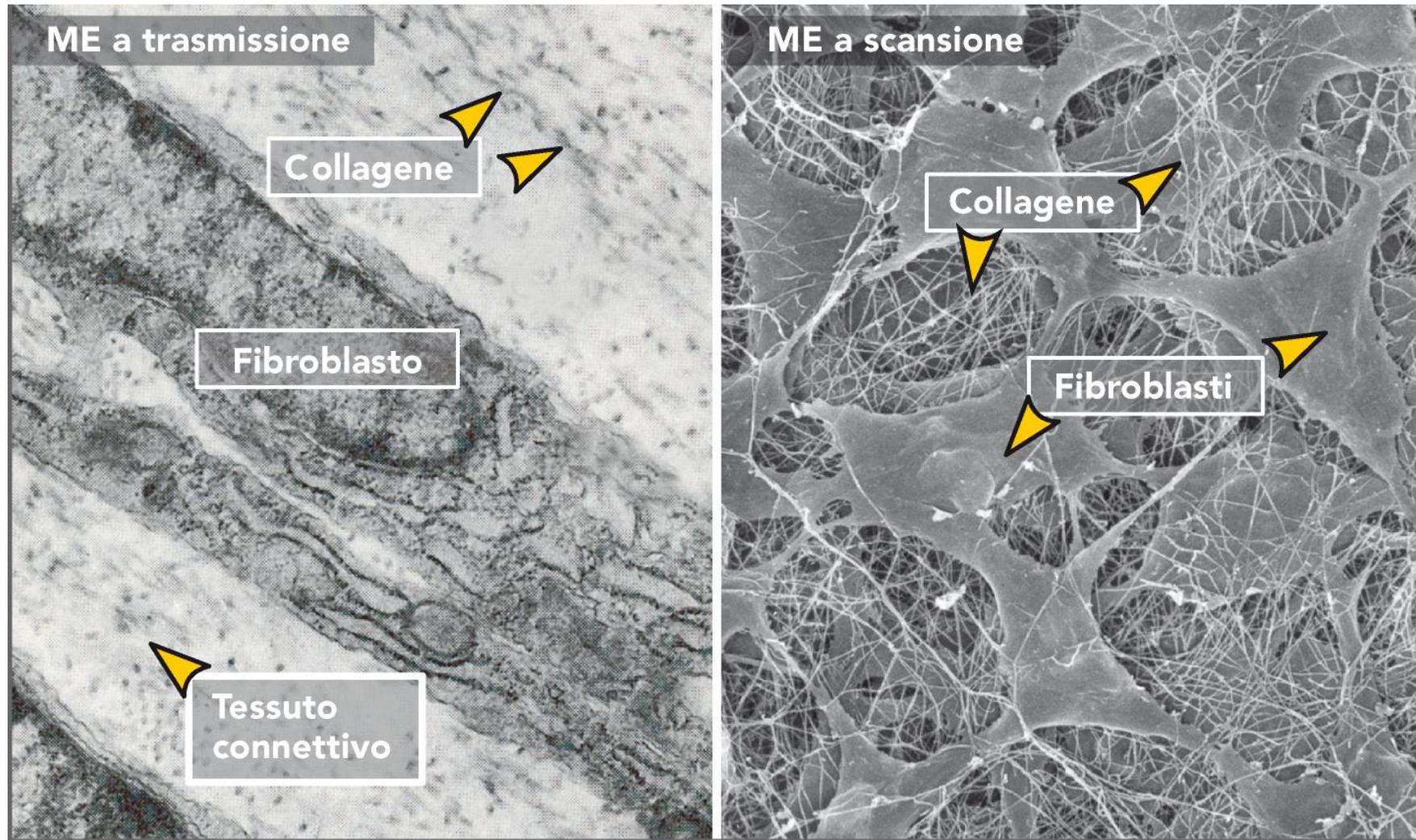
Possono ripristinare nel corso della guarigione delle ferite.

I fibroblasti sono mononucleati, con citoscheletro costituito da microfilamenti e filamenti intermedi di vimentina, abbondante RER.

Sintetizzano la maggior parte delle molecole della matrice extracellulare che poi si organizzano in strutture sovramolecolari (es.: fibrillogenesi)



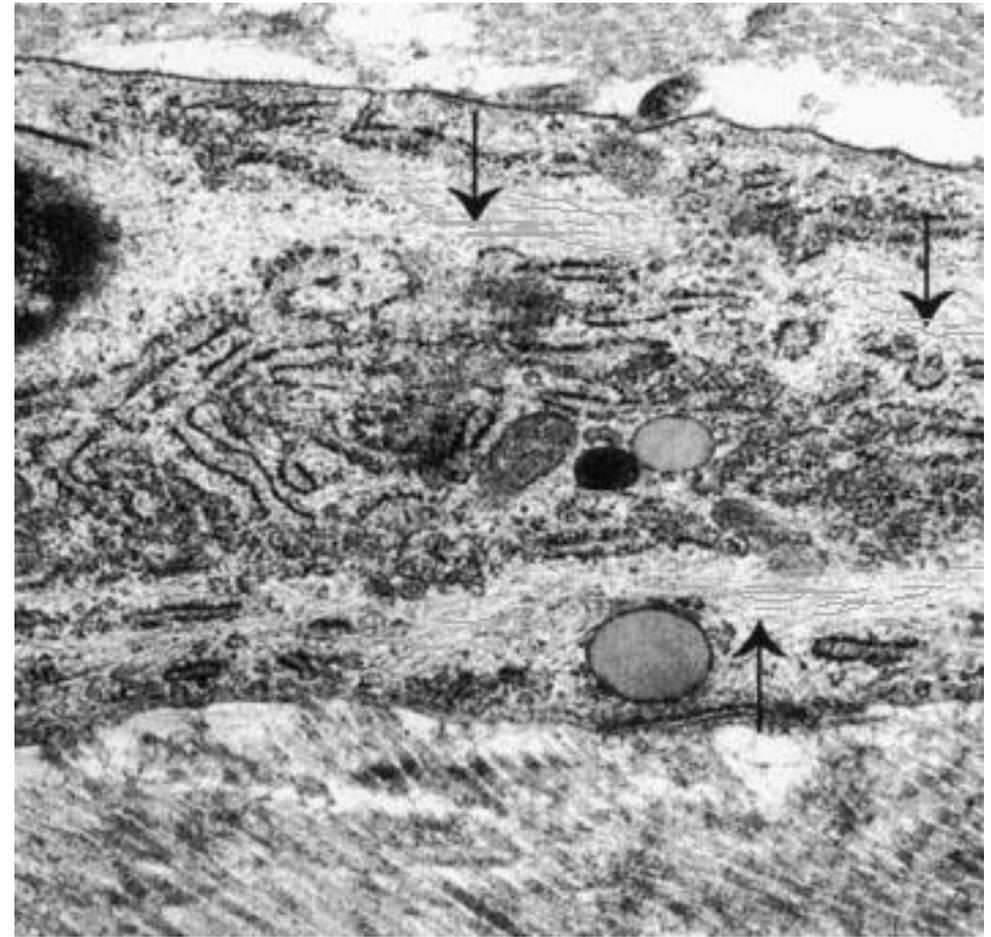
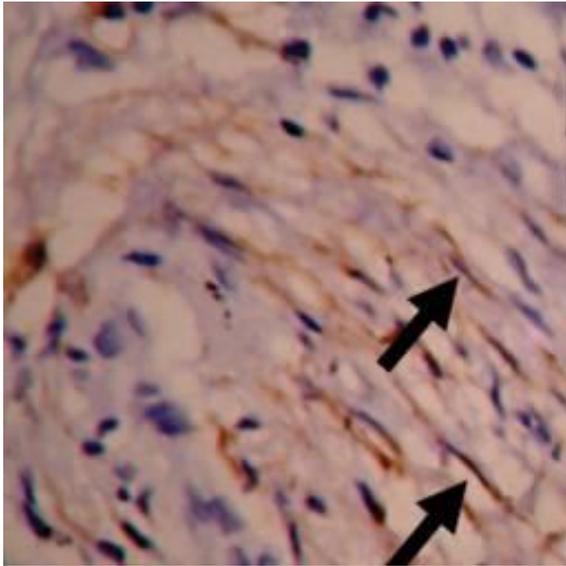
A, collagene; b, elastina; c, PG; D, glicoproteine strutturali



Al microscopio elettronico a trasmissione (TEM) nel citoplasma sono visibili numerosi componenti del citoscheletro, mitocondri, un esteso reticolo endoplasmatico rugoso (RER) e un apparato del Golgi molto sviluppato, a testimonianza dell'intensa attività di sintesi di queste cellule.

I fibroblasti sono in grado di organizzare le fibre della MEC

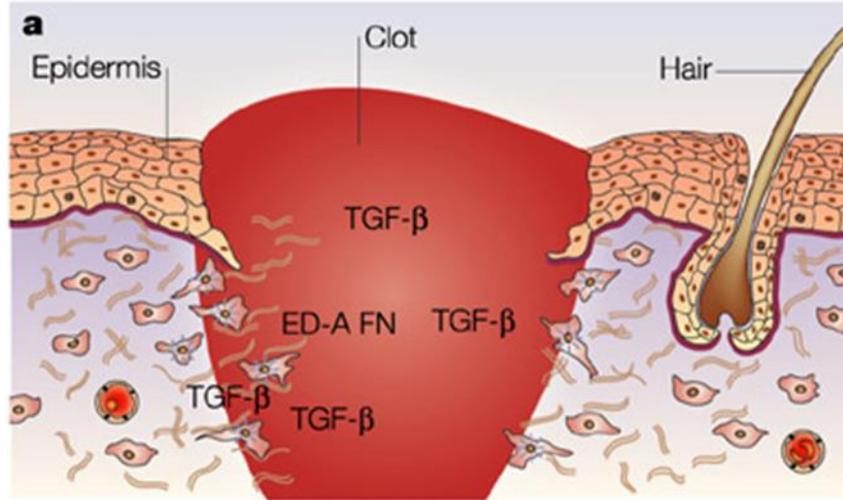
Miofibroblasti



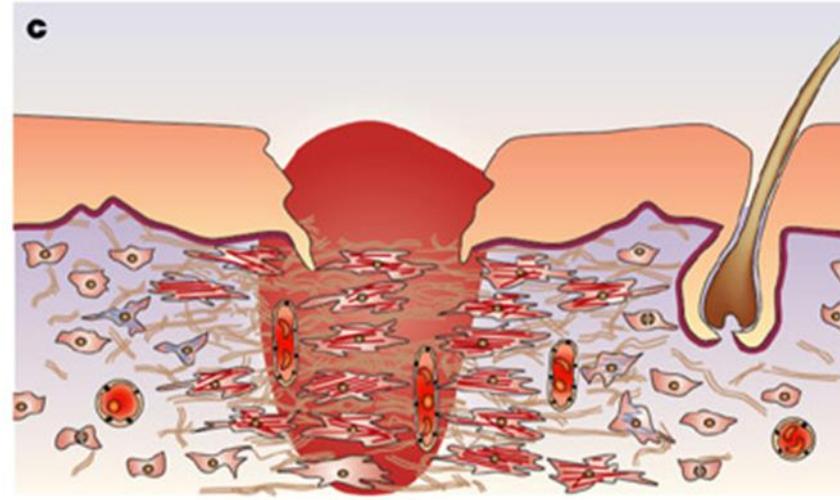
Sono cellule dalla forma stellata che hanno caratteristiche comuni sia ai fibroblasti che alle cellule muscolari lisce in quanto sono in grado di secernere le molecole della matrice e di contrarsi, poiché **contengono grandi quantità di filamenti di actina (Smooth Muscle Actin, SMA) e di miosina.**

Aumentano nel corso della guarigione delle ferite e sono responsabili della contrazione del tessuto e del rimodellamento della matrice.

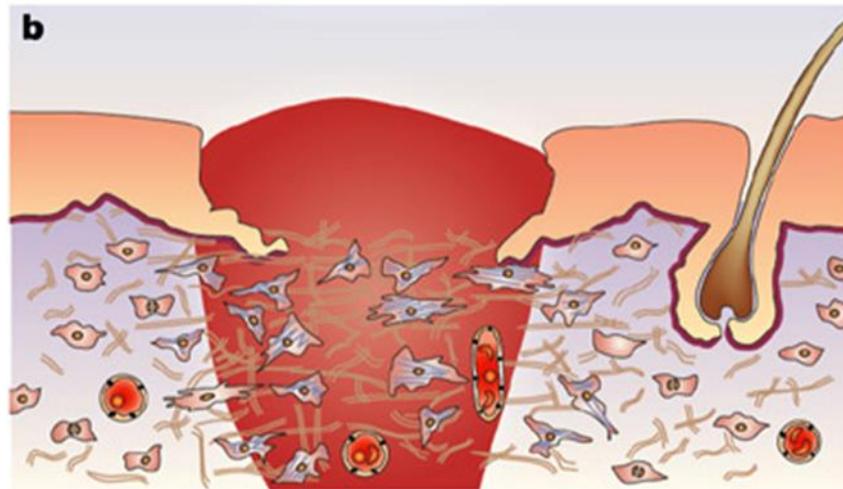
a) Formazione del coagulo in seguito a ferita



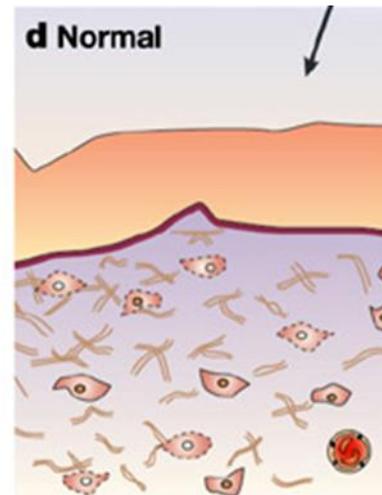
c) Attivazione dei fibroblasti e retrazione



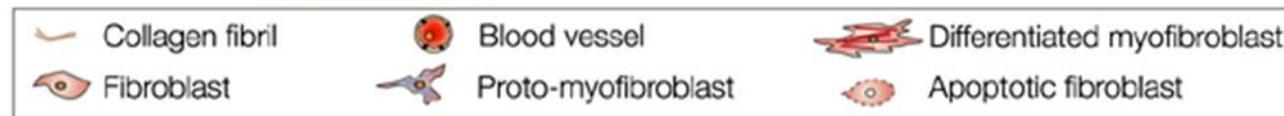
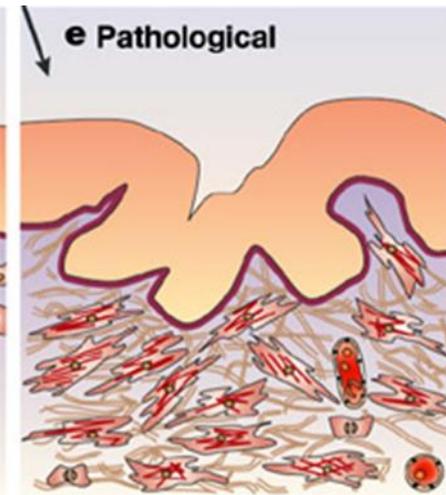
b) Reclutamento dei fibroblasti



d) Risoluzione



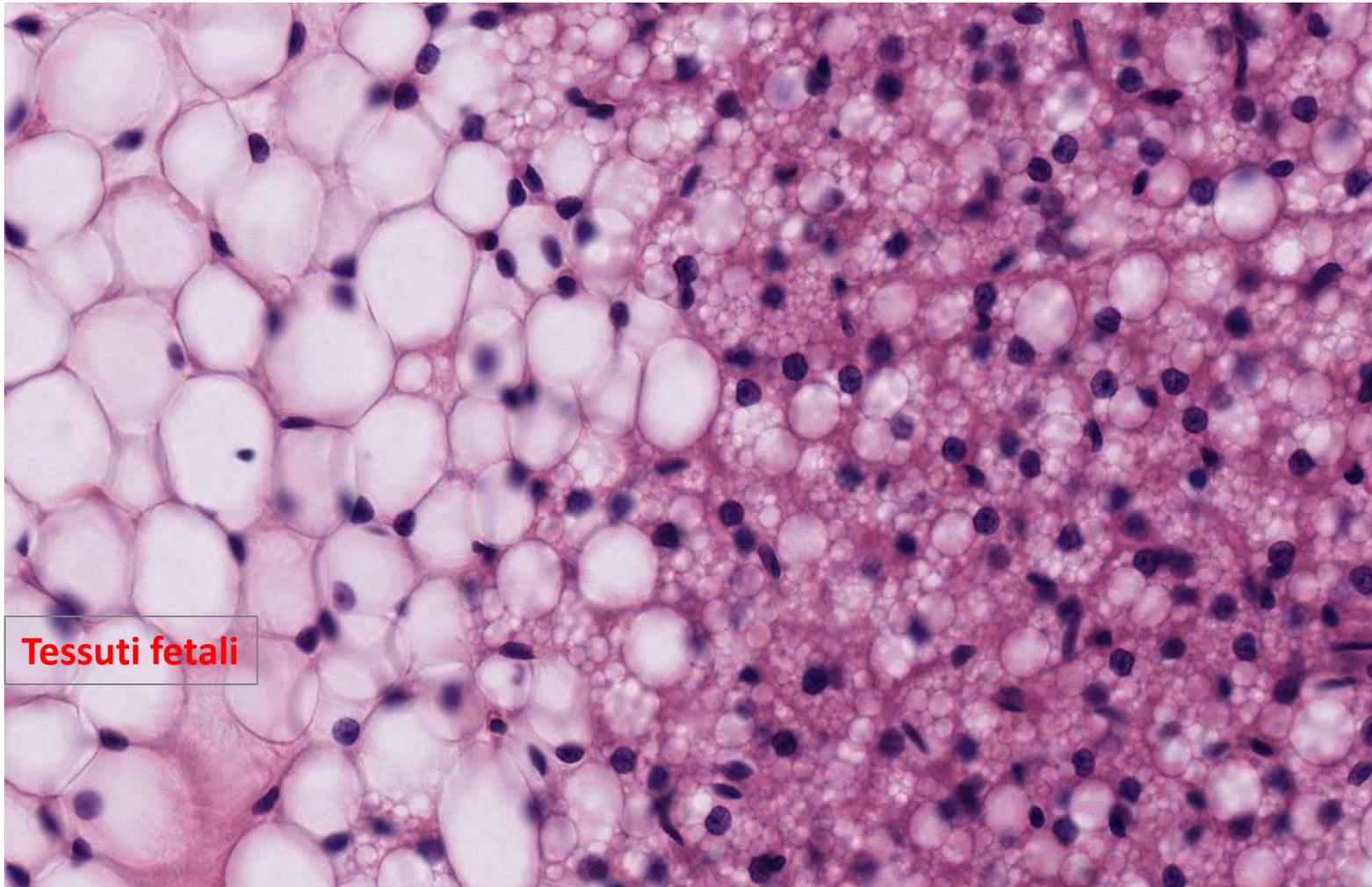
e) Scleroderma



Adipociti

Gli adipociti sono grandi cellule che sintetizzano e accumulano al loro interno i lipidi (trigliceridi e fosfolipidi) come sostanze di riserva, sotto forme di gocce lipidiche, senza membrana contornata. Svolgono anche una **funzione endocrina** (adipochine).

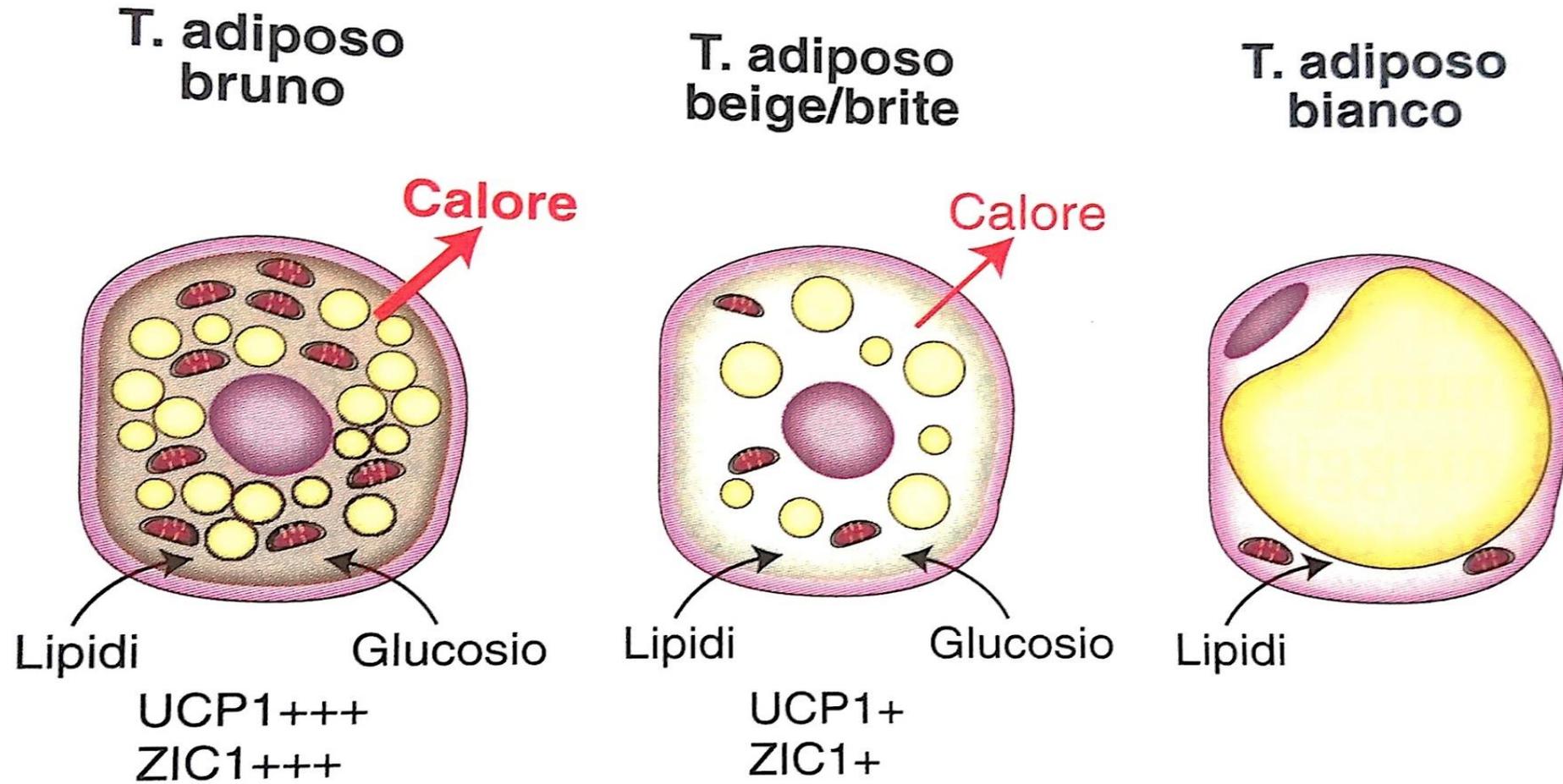
Tessuto adiposo
Uniloculare



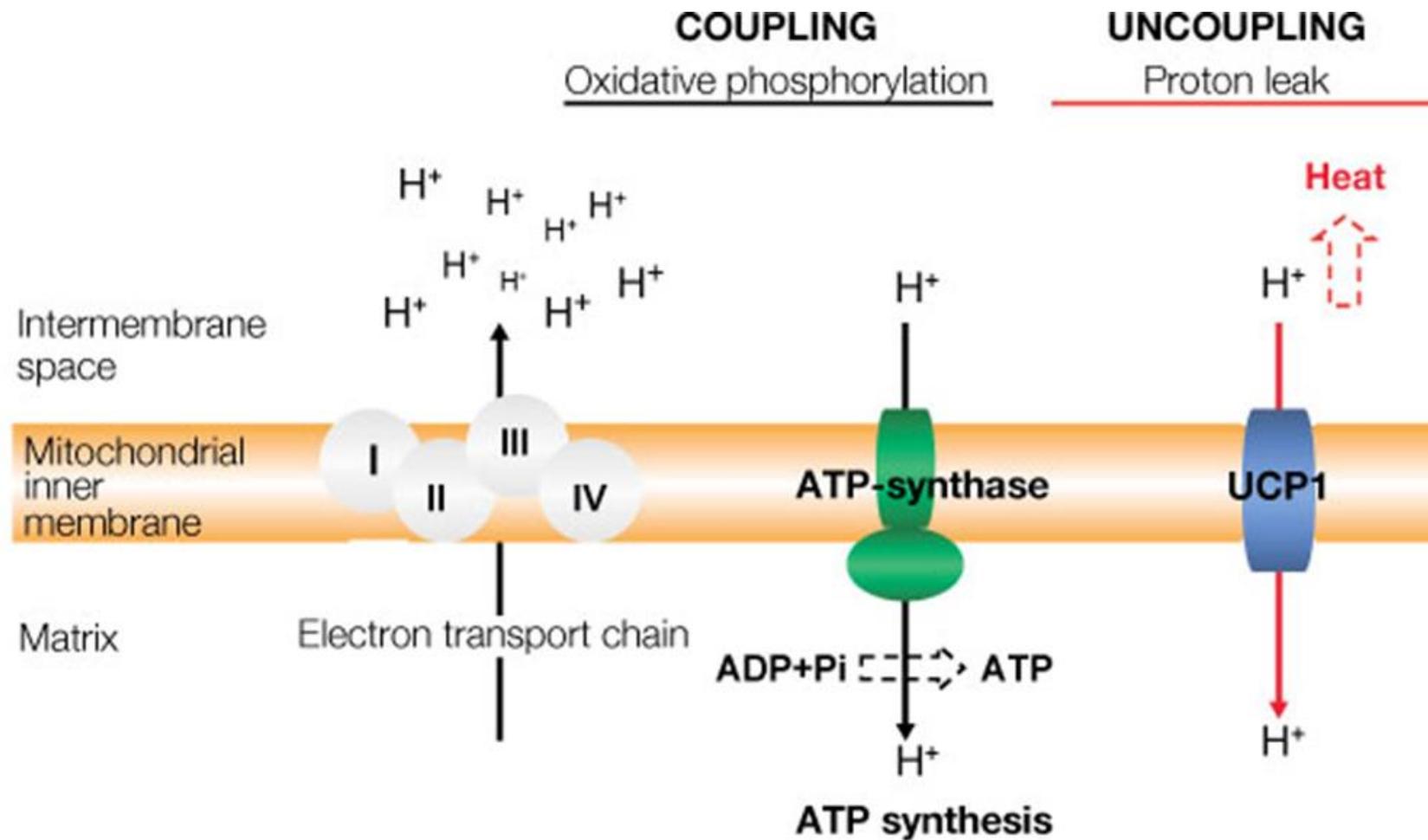
Tessuti fetali

Tessuto adiposo
Multiloculare

Esistono due tipi di cellule adipose: le **cellule uniloculari**, tipiche del tessuto adiposo bianco, e quelle **multiloculari**, tipiche del tessuto adiposo bruno e di quello beige/brite



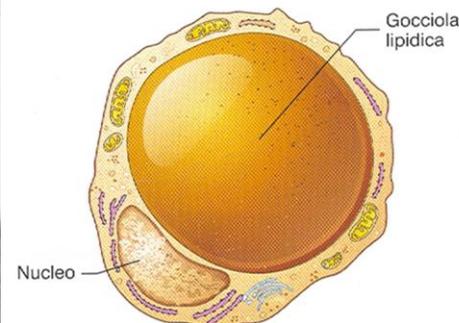
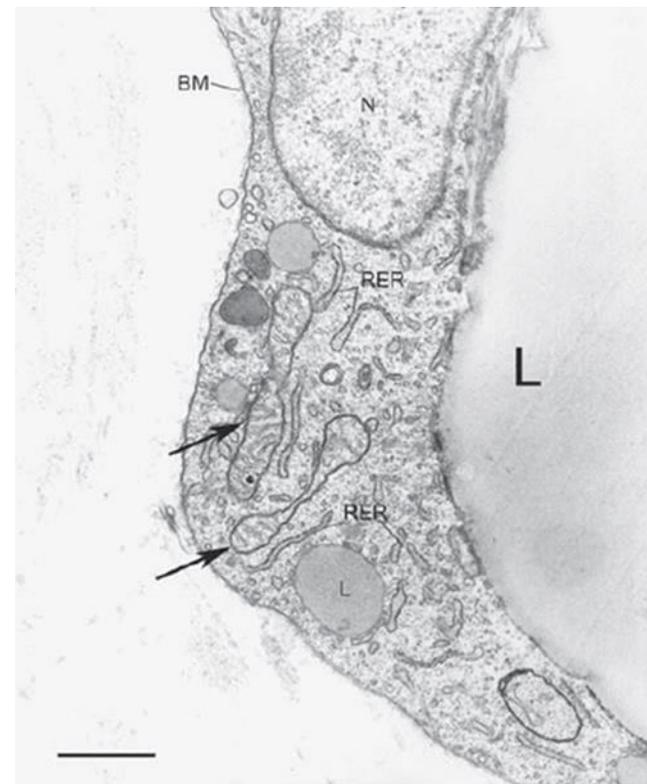
Il loro ruolo principale delle cellule del tessuto adiposo multiloculare è quello di generare calore ossidando gli acidi grassi (UCP1)



UCP1: uncoupling protein 1 o proteina disaccoppiante 1, nella membrana mitocondriale interna disaccoppia l'ossigenazione del substrato dalla produzione di ATP, per la produzione di calore (tutta l'energia si disperde in calore)

Le cellule adipose uniloculari mature presentano **un'unica grande goccia di lipidi priva di membrana**, costituita soprattutto da trigliceridi (90%). I lipidi apolari sono posti in centro e circondati da fosfolipidi. *Diametro superiore ai 100 µm.*

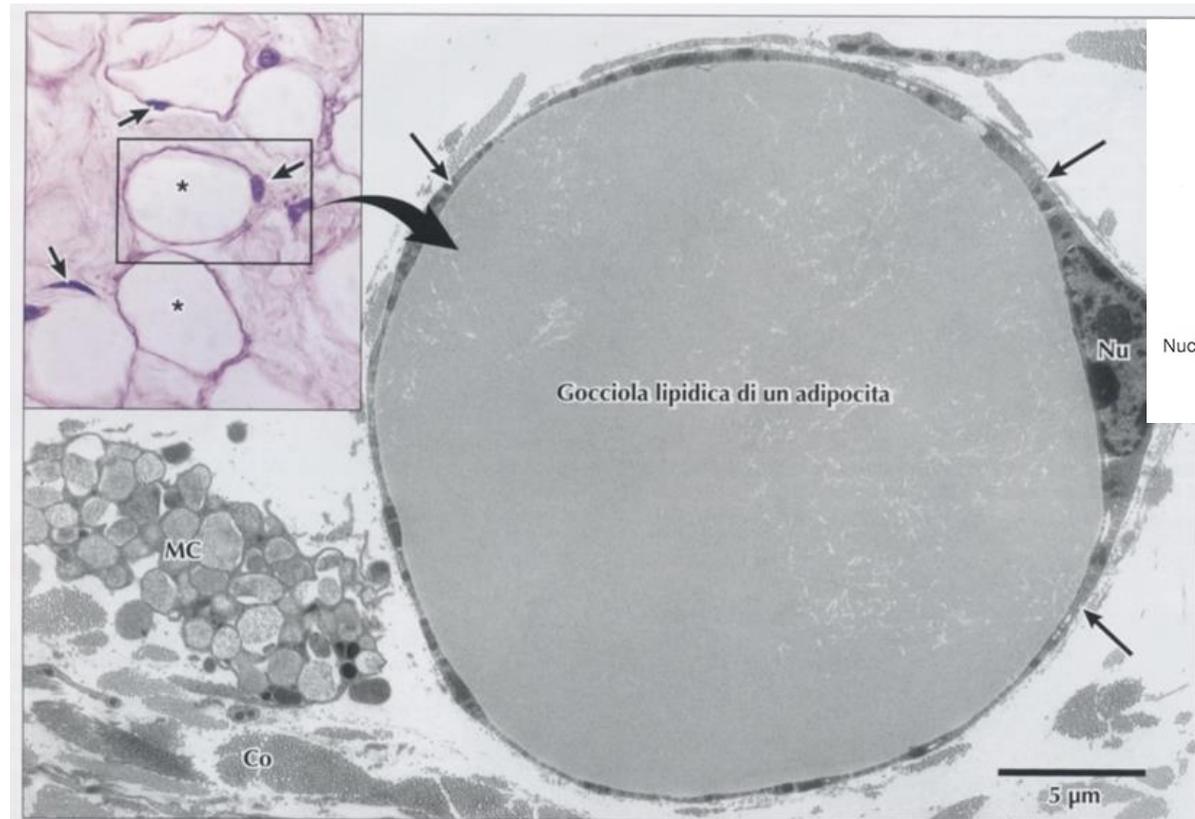
Nella porzione di citoplasma più spessa è localizzato il nucleo appiattito e la cellula matura assume così l'aspetto di un *anello a castone*



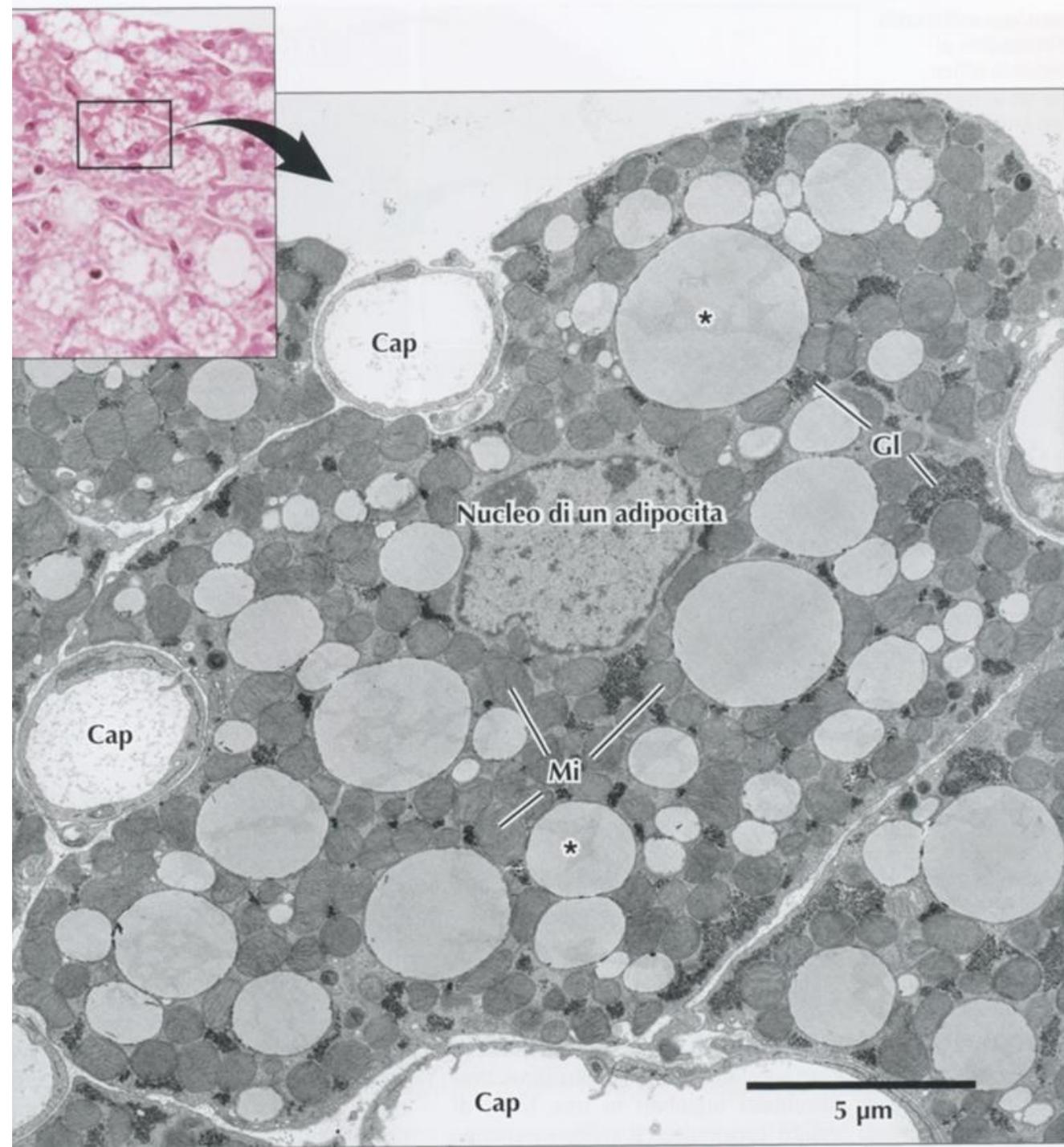
Il lipocita accumula e mobilizza lipidi

La mobilizzazione dei lipidi è regolata da **ormoni** (glucagone, ormoni tiroidei, catecolamine, ACTH e glucocorticoidi).

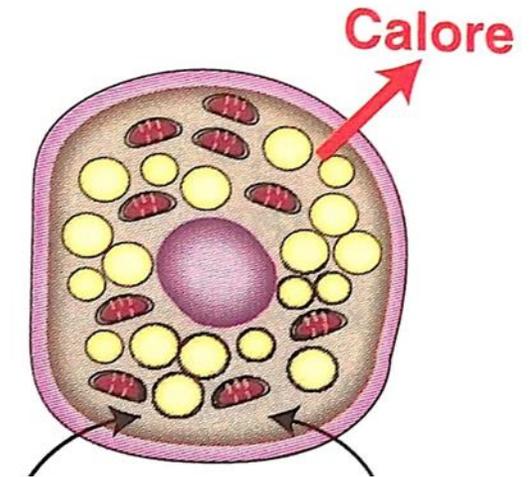
L'insulina favorisce la lipogenesi da zuccheri e aminoacidi.



La cellula osservata al MO appare vuota in quanto i lipidi vengono solubilizzati dai solventi impiegati durante le operazioni di inclusioni dei preparati



T. adiposo
bruno



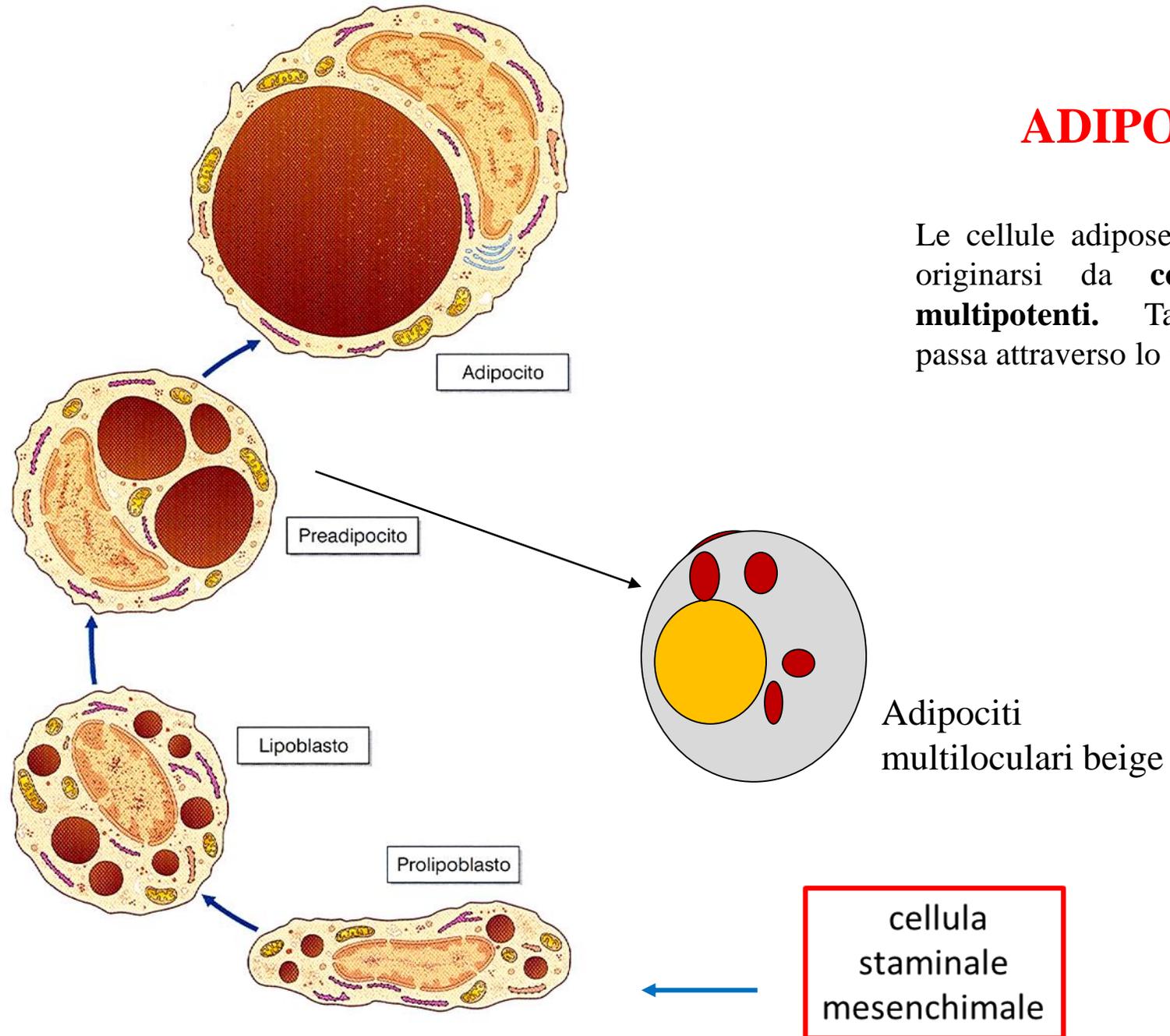
Le cellule adipose multiloculari sono più piccole di quelle uniloculari (circa 30 μm) e contengono numerose goccioline lipidiche distribuite nel citoplasma.

Hanno forma poligonale, un nucleo rotondeggiante in posizione eccentrica e molti mitocondri **responsabili del colore bruno della cellula.**

ADIPOGENESI

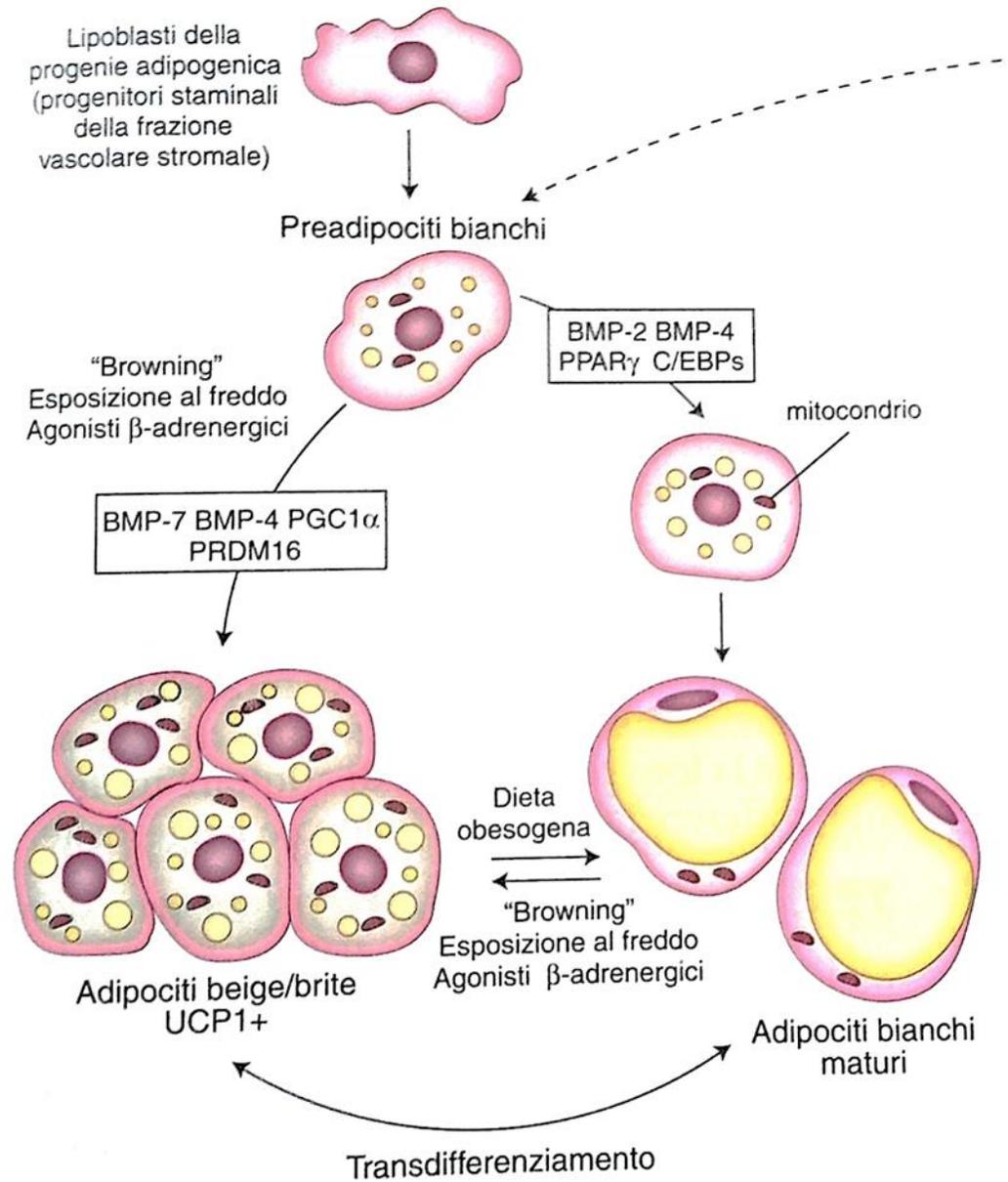
Le cellule adipose uniloculari possono originarsi da **cellule mesenchimali multipotenti**. Tale differenziamento passa attraverso lo stadio di **lipoblasto**.

Preadipociti bianchi



cellula
staminale
mesenchimale

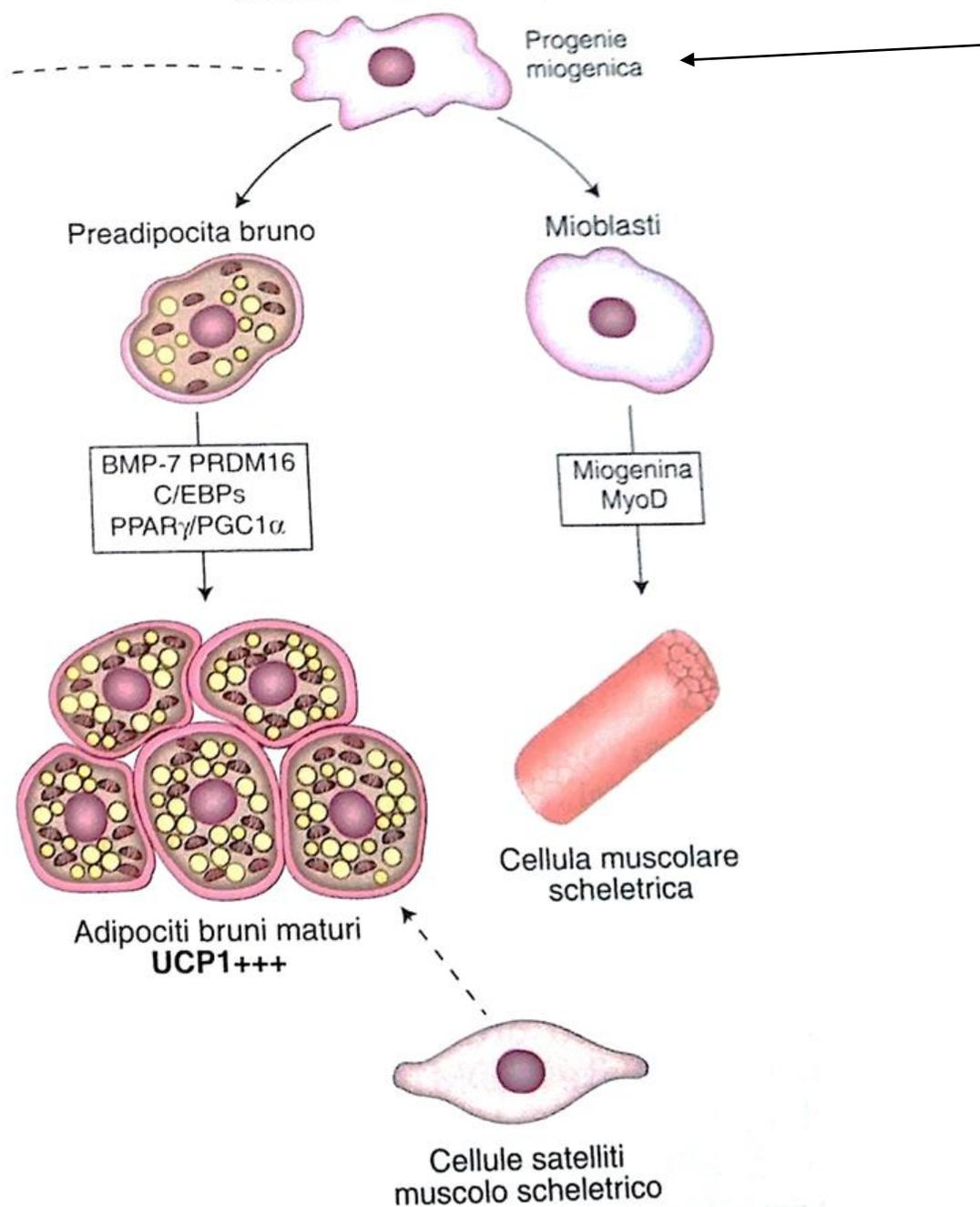
cellula
staminale
mesenchimale



Gli adipociti uniloculari e quelli multiloculari beige/brite derivano dallo stesso tipo di precursore, i **preadipociti bianchi**.

Gli adipociti uniloculari maturi possono essere indotti a convertirsi in adipociti multiloculari beige/brite e viceversa. Questo fenomeno è detto di **transdifferenziamento**

Precursori Myf5+ Pax7+
(mesoderma parassiale)

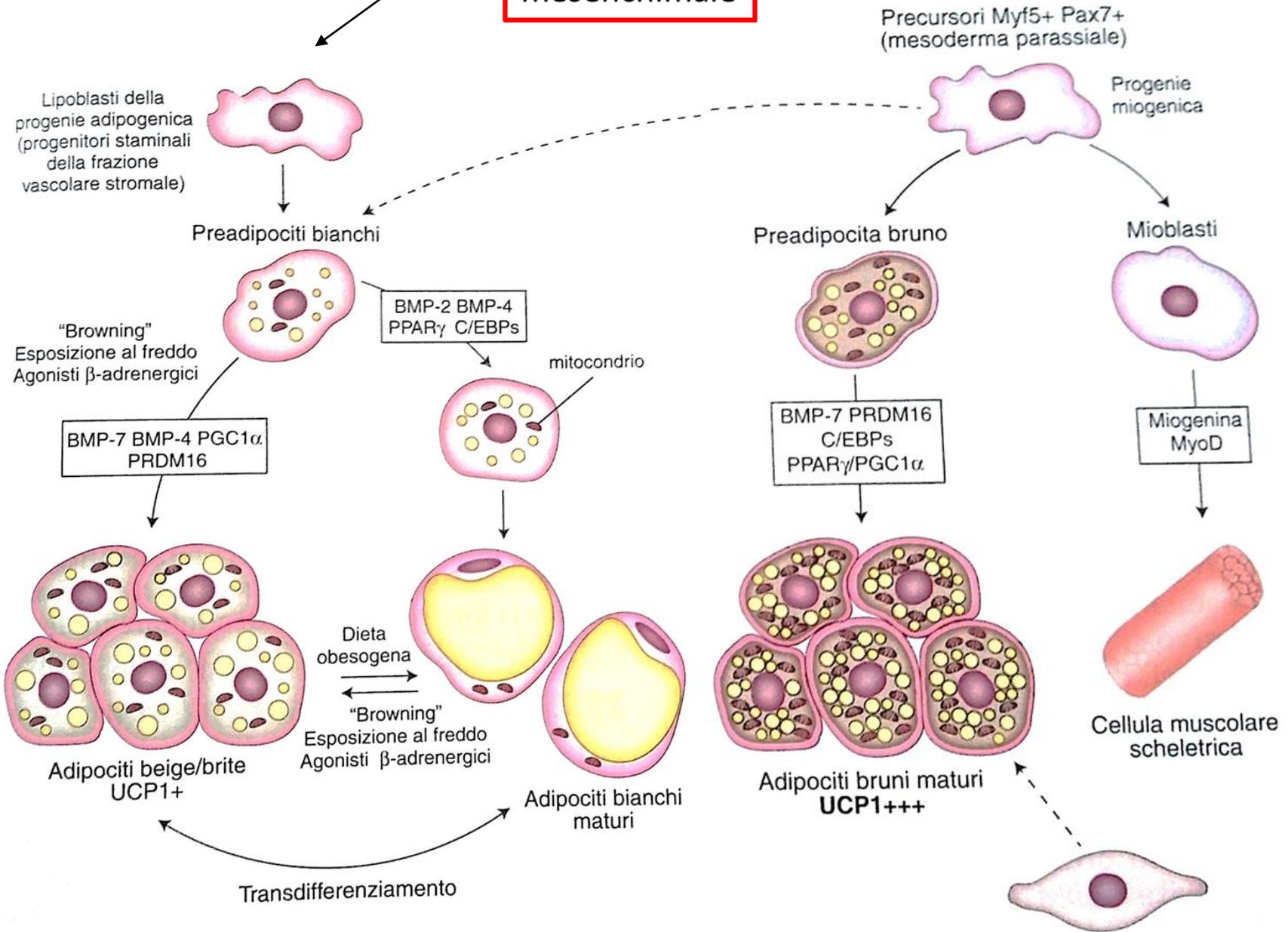


cellula
staminale
mesenchimale

Durante l'embriogenesi gli adipociti multiloculari bruni derivano dallo stesso tipo di precursore delle cellule muscolari scheletriche

Durante la vita adulta sembra che non ci sia più una produzione di adipociti multiloculari bruni e che le cellule staminali del tessuto muscolare scheletrico (cellule satelliti) possano differenziarsi in queste cellule adipose

cellula
staminale
mesenchimale



MACROFAGI

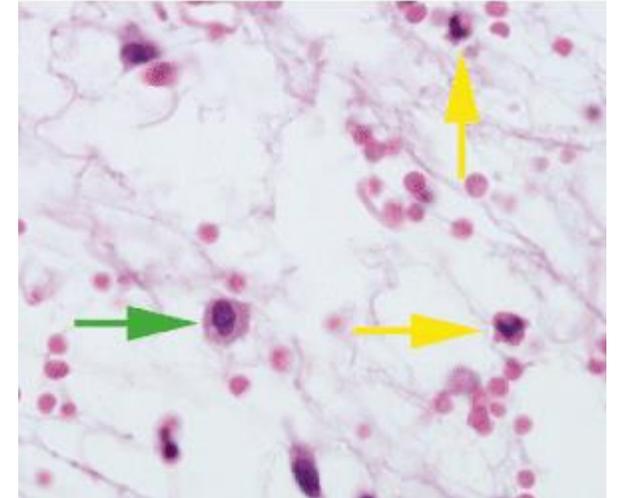
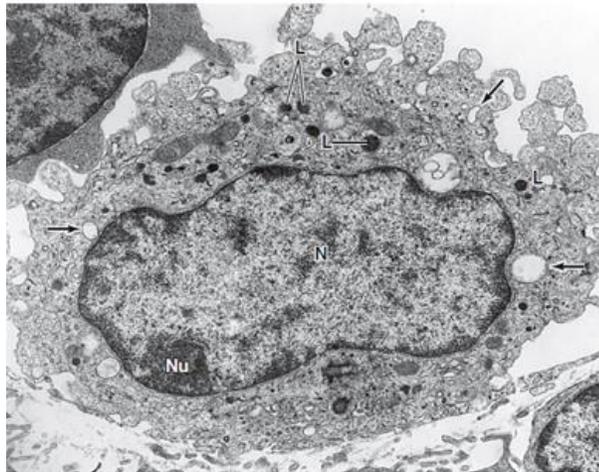
**SISTEMA DEI MACROFAGI O DEI FAGOCITI
MONONUCLEATI: cellule capaci di fagocitare**



PRECURSORE UNICO NEL MIDOLLO OSSEO



MONOCITA (NEL SANGUE)



ESCE DAI VASI DEL CONNETTIVO E DIVENTA:



CELLULA FAGOCITARIA

Emivita: circa 2 mesi

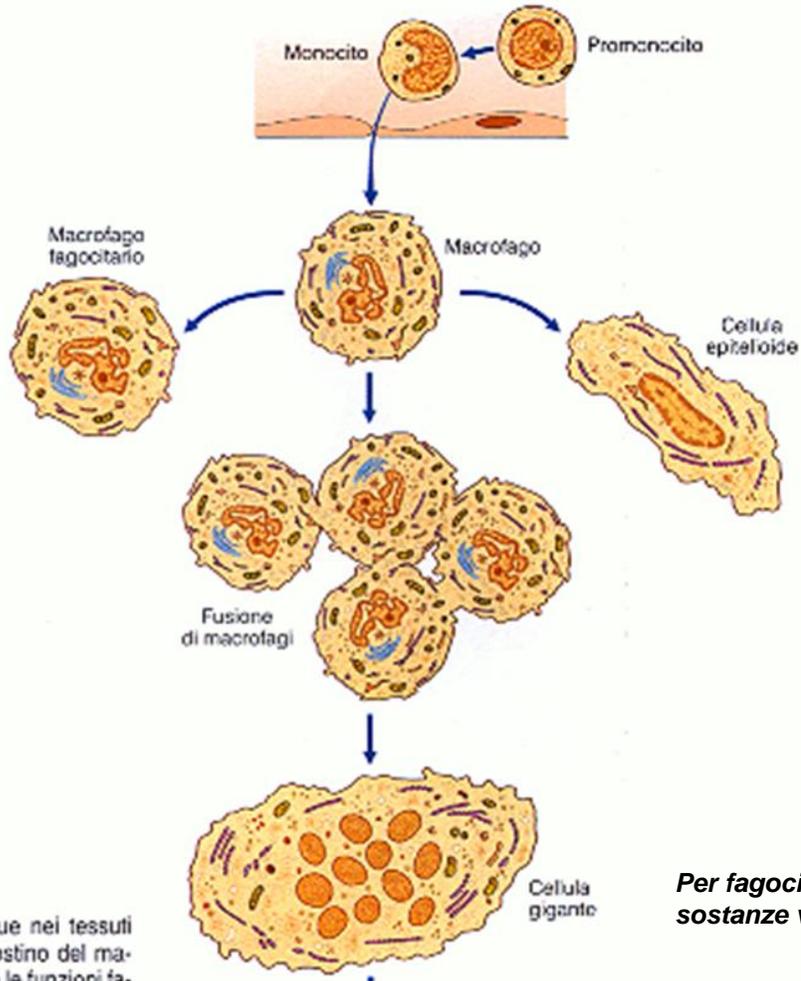


MACROFAGI

CELLULE CON ATTIVITA' FAGOCITARIA E FUNIZIONE DI DIFESA

I macrofagi esplicano la loro funzione di difesa fagocitando batteri di vario genere e detriti cellulari, processandoli ed esponendo gli antigeni sulla loro superficie ai linfociti T

In caso di infiammazioni per isolare alcune strutture



al sangue nei tessuti
gi. Il destino del ma-
letendo le funzioni fa-

Macrofago non attivo (fisso, legato a fibre della matrice): 10-20 μm . La superficie non è liscia

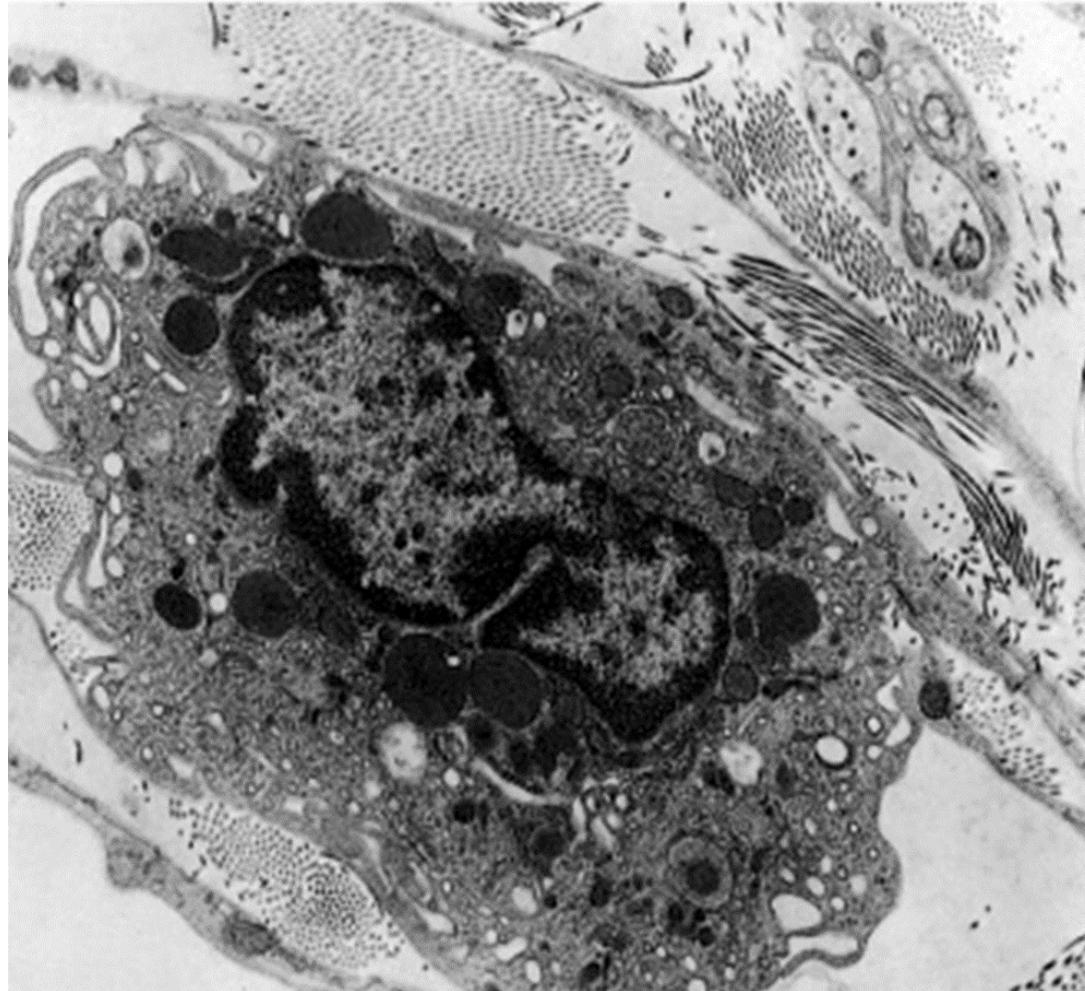
. Localizzazione:

- **sottovasale**, nelle vie respiratorie e gastrointestinali;
- **tessuto connettivo sottoepiteliale** nella cute

Macrofago attivato (migrante): in risposta ad uno stimolo infiammatorio aumenta di volume, diventa mobile, attività fagocitaria, migra ai linfonodi e presenta l'Ag ai linfociti T (cellula APC), svolgendo un ruolo essenziale nella risposta immunitaria

Caratteristiche citologiche: contengono **granuli basofili** che al TEM appaiono circondati da membrana, contenenti proteasi neutre, citochine, leucotrieni e sostanze vasoattive.

Esprimono sulla superficie il recettore TLR (toll-like receptor) per molecole patogene



Funzioni dei macrofagi :

- Partecipano alla **regolazione della risposta infiammatoria** che origina in seguito a diversi tipi di stimoli.
- Hanno inoltre un **ruolo essenziale nella risposta immunitaria** in quanto sono cellule che presentano l'antigene

Regolazione della risposta infiammatoria

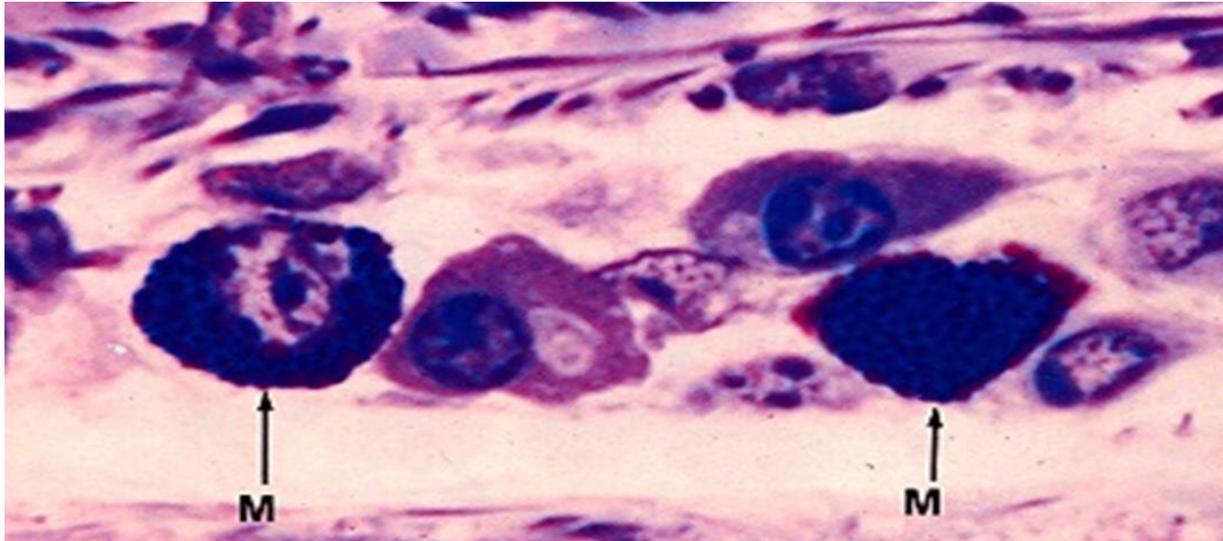
I macrofagi attivati producono, accumulano (nei granuli basofili) e secernono:

- *sostanze antibatteriche* (lisozima, mieloperossidasi)
- *mediatori chimici* (ossido di azoto e prostaglandine che provocano vasodilatazione)
- *citochine* (IL1 e altre molecole segnale che attirano cellule infiammatorie)
- *fattori di crescita* per altre cellule

Recentemente sono stati individuati due fenotipi principali di macrofagi denominati M1 e M2 sulla base del tipo di risposta immunitaria e della produzione di citochine che essi manifestano.

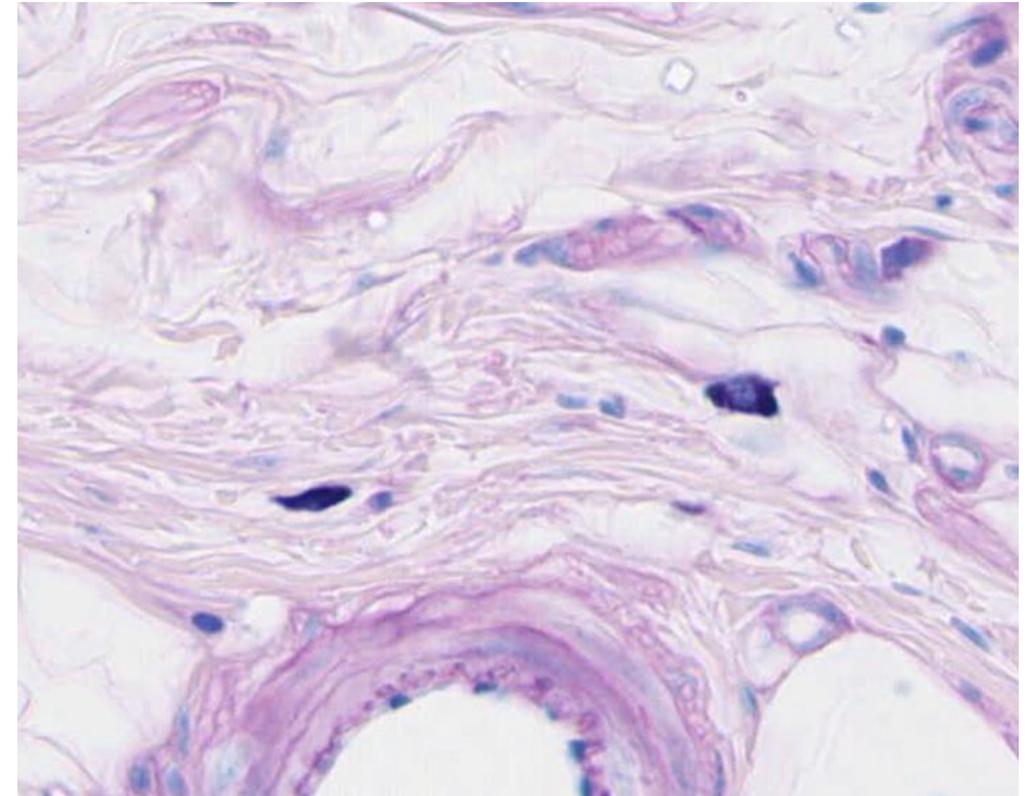
MASTOCITI

Grandi cellule con un ruolo cruciale in molte patologie di tipo infiammatorio ed allergico, contenenti molti granuli.

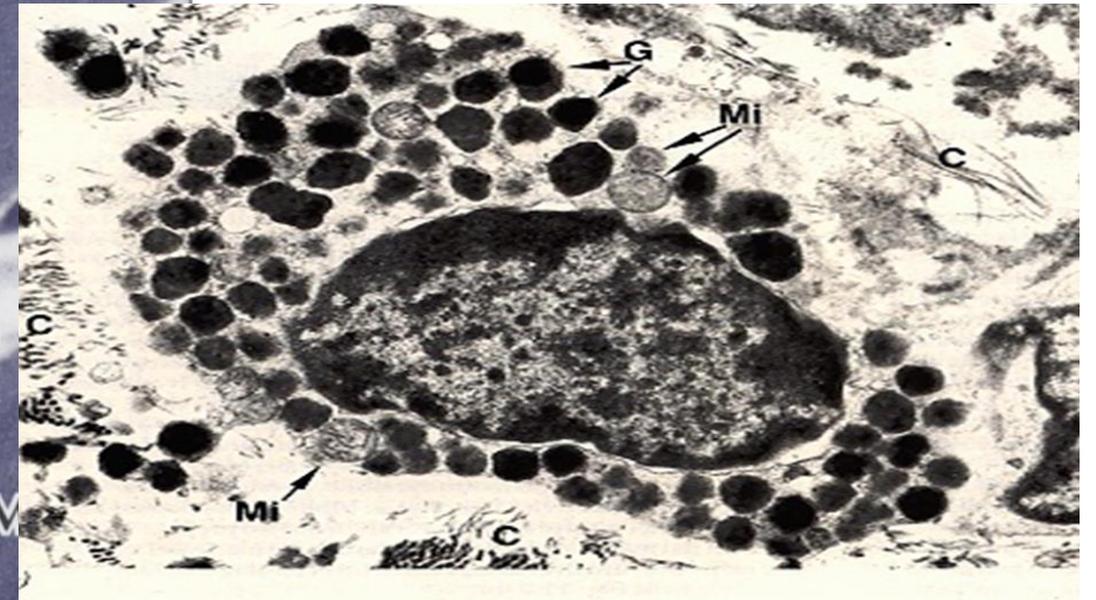
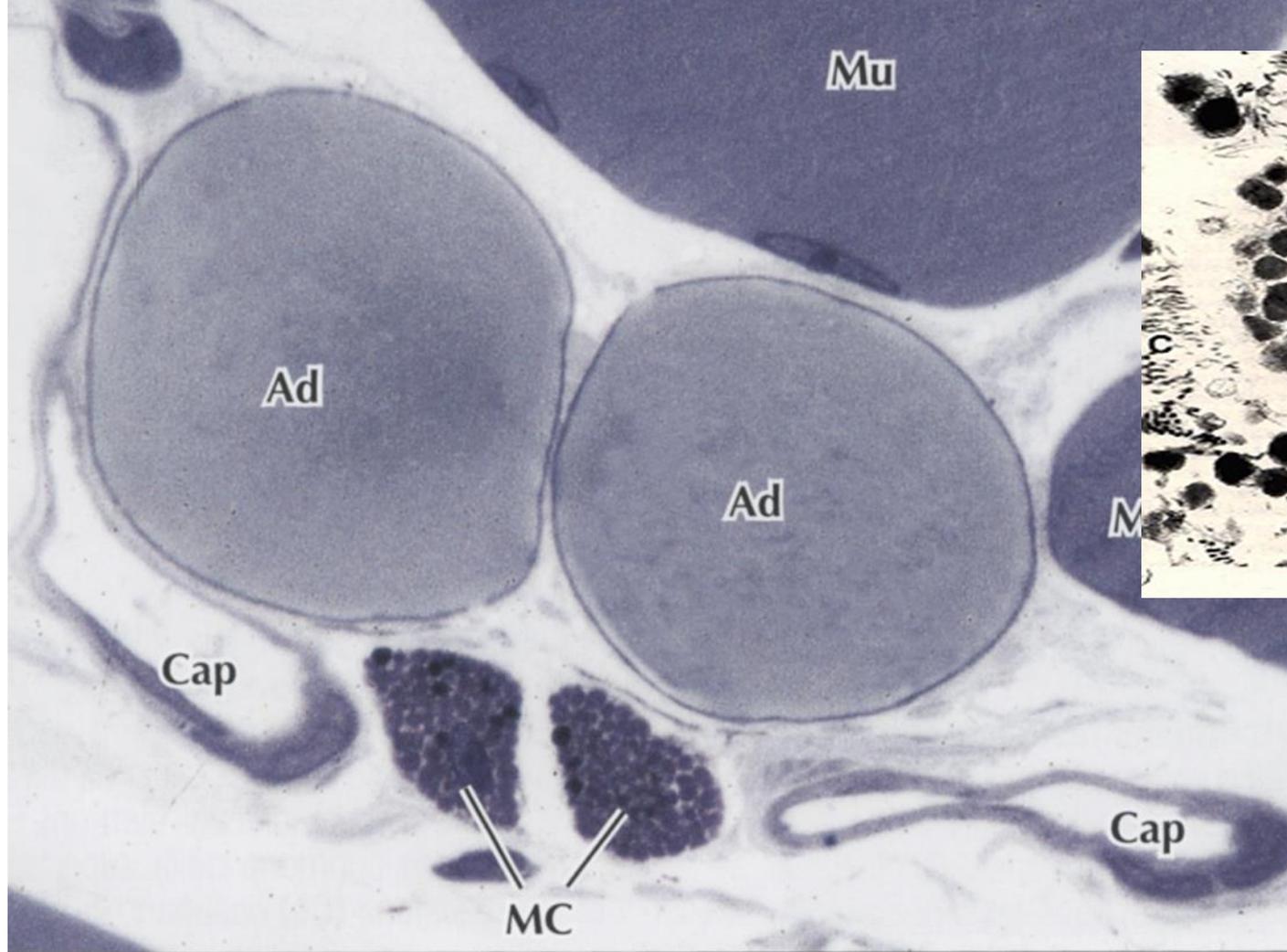


Dimensioni: 10-20 μm

colorazione: blu di toluidina (granuli metacromatici con eparina)



Localizzazione: lungo i vasi dei tessuti connettivi propriamente detti, soprattutto nella cute, nel peritoneo e nelle mucose degli apparati gastrointestinale e respiratorio



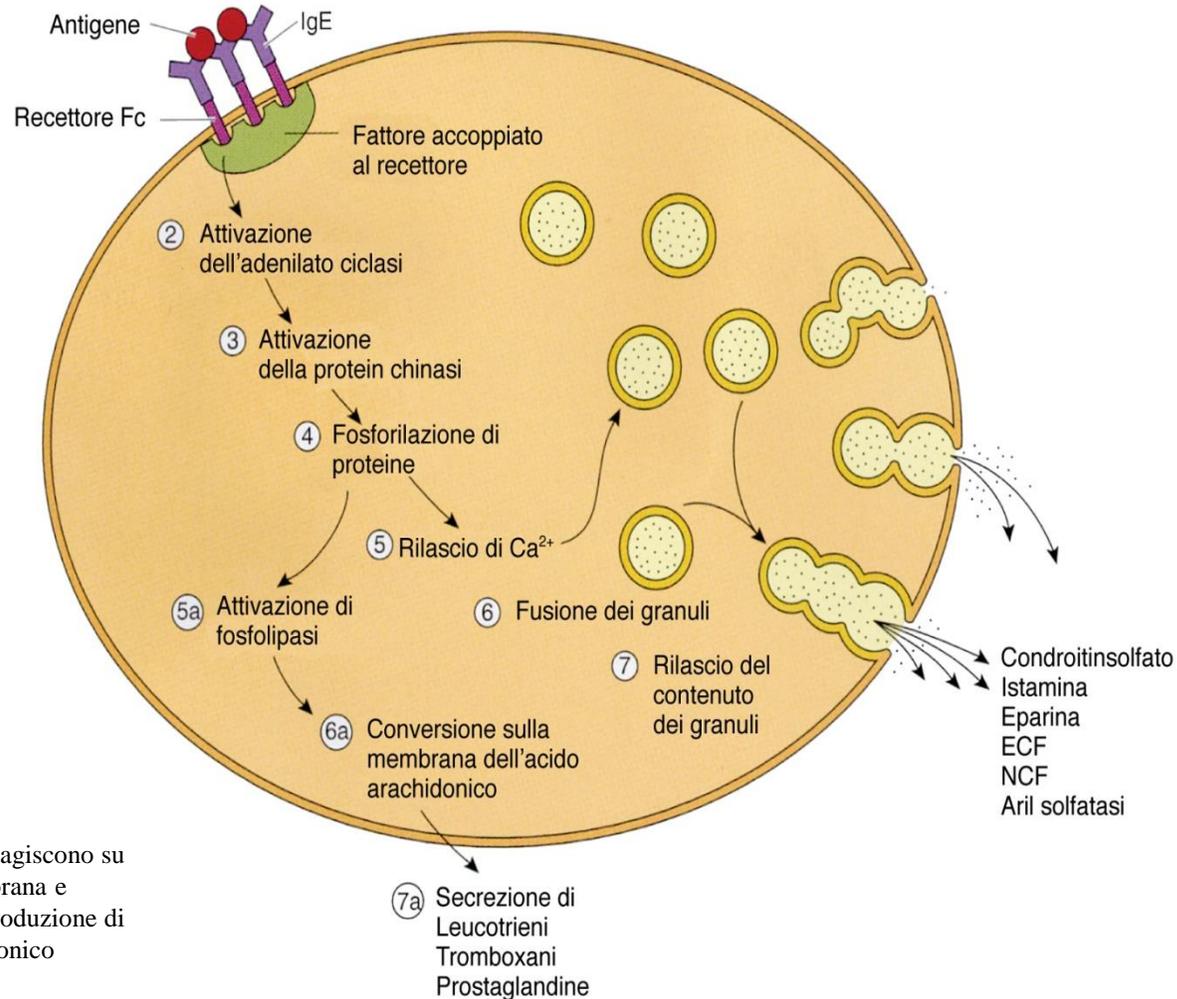
I mastociti sono cellule **mobili**, hanno una **emivita di pochi mesi** e si dividono raramente.

Sono basofili e **simili ai Basofili del sangue**, sia per morfologia che per funzioni

La precisa derivazione dei mastociti dalle cellule staminali emopoietiche è ancora oggetto di dibattito. Si pensa derivino dai progenitori diversi, ma questi progenitori hanno comunque a loro volta un progenitore mieloide comune anche con altre probabilmente dal progenitore GMP (granulociti/macrofagi) da cui derivano anche i basofili

I mastociti esprimono recettori specifici per le IgE (classe di immunoglobuline prodotte dalle plasmacellule in seguito alla esposizione ad un determinato antigene)

1. Legame di un antigene al complesso recettore-IgE con l'interazione delle IgE e conseguente raggruppamento dei recettori

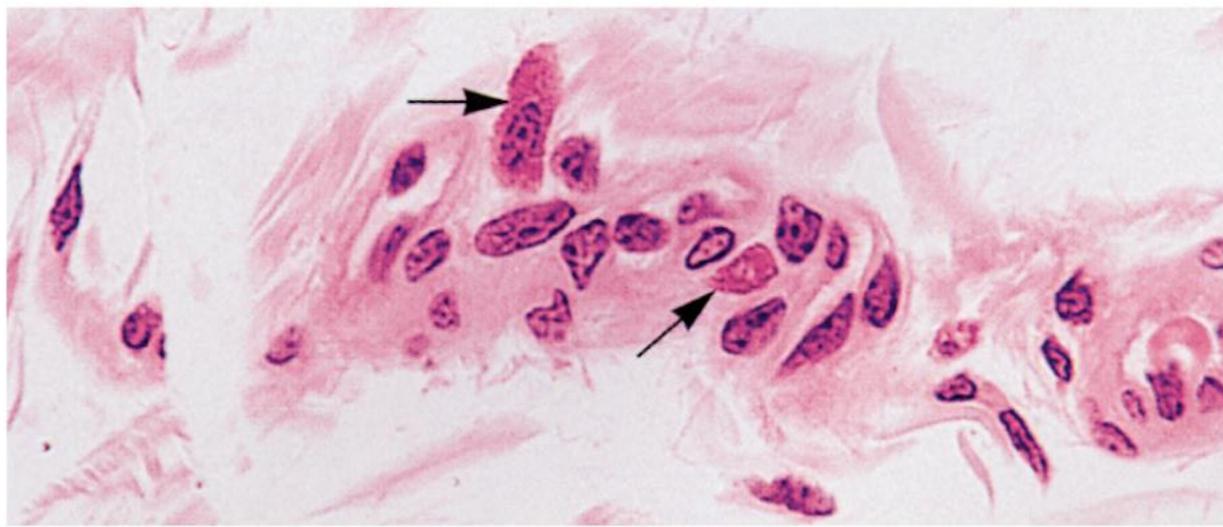


Le fosfolipasi agiscono su lipidi di membrana e inducono la produzione di acido arachidonico

1. Prima esposizione ad alcuni Ag: *produzione di IgE (prodotti in risposta ad antigeni extracorporei, tipo parassiti, veleno delle api, acari della polvere, etc e che possono dare risposte allergiche)*

2. Seconda esposizione: *il legame dell'antigene provoca aggregazione delle IgE con conseguente attivazione dell'adenilato ciclasi, fosforilazione di proteine. Ciò provoca sia l'ingresso di Ca^{2+} e conseguente degranolazione, che l'attivazione della fosfolipasi di membrana*

Quando la risposta è generalizzata (dovuta a esocitosi composta di tutti i granuli), si ha una reazione di ipersensibilità immediata e, in alcuni individui particolarmente sensibili, lo shock anafilattico.



GRANULI DEL MASTOCITA

- ***EPARINA***: PG con eparansolfato con funzione anticoagulante, responsabile della basofilia delle cellule
- ***ISTAMINA***: vasodilatazione e aumento della permeabilità vasale con contrazione muscolatura liscia
- ***CITOCHINE***: ruoli infiammatori e anti infiammatori, protettivi o dannosi, a seconda del tipo
- ***PROTEASI*** (chimasi, triptasi, carbossipeptidasi)
- ***LEUCOTRIENI*** (lipidi modificati): provocano la contrazione della muscolatura liscia
- ***PROSTAGLANDINA D2, chemiotattico di eosinofili e neutrofili***
- ***FATTORE CHEMIOTATTICO PER EOSINOFILI (EFC)***
- ***FATTORE CHEMIOTATTICO PER NEUTROFILI (NFC)***
- ***ALTRI***

Cellule transienti (migranti) del tessuto connettivo

Derivano tutte da precursori del midollo osseo

