

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Insegnamento: **Istologia ed Embriologia**

SSD Insegnamento: **BIO/17**

Numero di CFU: **10**

Nome docente: **Klinger Francesca Gioia, Massimiani Micol, La Sala Gina, Lamsira Harpreet Kaur**

e-mail:

francesca.klinger@unicamillus.org

micol.massimiani@unicamillus.org

gina.lasala@unicamillus.org

harpreetkaur.lamsira@unicamillus.org

PREREQUISITI

Pur non essendo prevista propedeuticità, è necessaria una conoscenza di concetti di base di biologia cellulare.

OBIETTIVI FORMATIVI

L'obiettivo del corso integrato di Istologia ed Embriologia è quello di fornire agli studenti conoscenze sull'organizzazione fisiologica e lo sviluppo di cellule e tessuti. Durante le lezioni di istologia sono discussi i fondamenti di citologia necessari per la comprensione completa dell'organizzazione dei diversi tessuti e del loro sviluppo. L'organizzazione delle cellule e della matrice extracellulare e la loro associazione nella organizzazione dei diversi tessuti è illustrata e discussa insieme alle procedure istologiche standard, compresi gli approcci di microscopia (ottica, fluorescenza ed elettronica), come strumento per lo studio della struttura e dello sviluppo dell'uomo.

RISULTATI DELL'APPRENDIMENTO ATTESI

Conoscenza e capacità di comprensione

Alla fine del corso di Istologia ed Embriologia lo studente dovrà aver acquisito:

- La conoscenza delle strutture dei vari tessuti che costituiscono l'organismo umano
- La conoscenza dell'organizzazione istologica dei vari organi umani
- La capacità di identificare tessuti da un punto di vista morfologico
- La capacità di riconoscere e descrivere l'organizzazione istologica microscopica dei tessuti e degli organi, e dei processi che portano alla loro formazione durante lo sviluppo
- La capacità di sintesi e correlazione tra i vari argomenti.

Capacità di applicare conoscenza e comprensione

Al termine dell'insegnamento lo studente sarà in grado di:

- Riconoscere e contestualizzare informazioni microscopiche.
Comprendere la relazione tra cellule e matrice extracellulare alla base della organizzazione dei diversi tessuti dell'organismo pluricellulare.
- Applicare le conoscenze dell'istologia e dell'embriologia allo studio successivo della fisiologia, anatomia, anatomia patologica e discipline cliniche.

Abilità comunicative

Alla fine dell'insegnamento lo studente dovrà saper:

- Utilizzare una corretta terminologia scientifica per identificare, a livello microscopico, i diversi tipi di cellule e tessuti presenti nell'organismo umano e i meccanismi di formazione nel corso del loro sviluppo embrionale

Autonomia di giudizio

Alla fine dell'insegnamento lo studente dovrà sapere:

- Interpretare in completa autonomia preparati istologici e descrivere i processi di embriogenesi e organogenesi.

PROGRAMMA

CITOLOGIA

METODI DI STUDIO DELLA CELLULA E DEI TESSUTI

Cenni sull'utilizzo dei microscopi ottici (campo chiaro, contrasto di fase, interferenza, a fluorescenza, confocale) ed elettronici (TEM e SEM); unità di misura e potere di risoluzione (formula di Abbe). Procedure per l'allestimento di un preparato per microscopia ottica (paraffina e congelamento) ed elettronica. Le colture cellulari. Autoradiografia ed elettroforesi. Principali colorazione istomorfologiche ed istochimiche. Principi di immunolocalizzazione di molecole ed organelli cellulari. La centrifugazione frazionata.

LA MEMBRANA PLASMATICA

Struttura ed organizzazione molecolare della membrana plasmatica: il modello a mosaico fluido; i lipidi di membrana e loro proprietà; proteine estrinseche ed intrinseche: proprietà antigeniche, funzione come proteine adesive, funzione come recettori e loro ruolo nella trasduzione del segnale. Trasporto di piccole molecole ed acqua attraverso la membrana plasmatica: diffusione semplice, diffusione facilitata, trasporto attivo e osmosi. Principali metodi di studio morfologici (*freeze-fracture*) e molecolari (immunolocalizzazione ed elettroforesi di proteine). Composizione e funzioni del glicocalice.

GLI ORGANELLI CITOPLASMATICI

Composizione del *citosol* e delle varie inclusioni citoplasmatiche (granuli di glicogeno e goccioline lipidiche).

Il reticolo endoplasmatico liscio: struttura, ruolo nel metabolismo dei lipidi, nei processi di detossicazione, nella glicogenolisi e nell'accumulo di calcio.

Organizzazione ultrastrutturale e funzione del reticolo endoplasmatico granulare. Principali tappe nel processo di traduzione e differenze tra la sintesi delle proteine destinate al *citosol* e quella delle proteine di secrezione, di membrana o lisosomiali. Modificazioni post-traduzionali delle proteine: glicosilazione, idrossilazione e ruolo dei *chaperoni* molecolari.

Vescicole di trasporto rivestite da proteine COP. Specificità dei processi di trasporto e fusione vescicolare: proteine Rab, v-SNARE e t-SNARE.

Complesso di Golgi: ultrastruttura, processi biosintetici e smistamento delle molecole sintetizzate nel reticolo endoplasmatico.

Secrezione cellulare costitutiva e regolata: meccanismi di regolazione.

L'endocitosi. Internalizzazione di molecole solubili mediante caveole: pinocitosi, transcitosi, interazioni delle caveoline con le molecole segnale. Endocitosi mediata da recettore: vescicole rivestite di clatrina.

Gli endosomi e le diverse vie di smistamento di ligandi specifici.

Lisosomi: biogenesi, morfologia, enzimi idrolitici. Fagocitosi e autofagia.

I perossisomi: struttura e funzioni

Meccanismi per la degradazione di proteine citoplasmatiche: il sistema ubiquitina-proteasoma e l'aggresoma.

I mitocondri: morfologia, distribuzione e replicazione. Genoma mitocondriale. Localizzazione e funzione dei complessi enzimatici mitocondriali: aspetti principali del ciclo di Krebs e della

fosforilazione ossidativa. Ruolo dei mitocondri nell'omeostasi del calcio, nell'apoptosi e nella sintesi degli ormoni steroidei.

Il citoscheletro. Microtubuli, microfilamenti e filamenti intermedi: organizzazione molecolare, distribuzione nella cellula e nei diversi tipi cellulari. La funzione del citoscheletro in specifici processi quali motilità

cellulare, fagocitosi, endocitosi, esocitosi, movimento di vescicole. Proteine associate ai microtubuli, (*chinesine* e *dineine*) e ai microfilamenti (proteine che legano l'actina).

Il centrosoma. Il citoscheletro di membrana. Le ciglia vibratili: struttura e funzione. Il ciglio primario.

IL NUCLEO

Struttura del nucleo interfascico. Scambi tra nucleo e citoplasma. Composizione della cromatina interfascica e della matrice nucleare. Eucromatina ed eterocromatina. I nucleosomi. Gli istoni, le proteine regolatrici non istoniche.

Il nucleolo: struttura ed organizzazione molecolare; la sintesi degli rRNA e l'assemblaggio delle subunità ribosomiali.

Cenni sulla divisione cellulare e sulle fasi del ciclo cellulare Cenni sulla formazione dei cromosomi (loro struttura) e dell'apparato mitotico. Cenni sugli stadi della mitosi.

L'involucro nucleare: differenze tra la superficie citoplasmatica e quella nucleare, struttura e funzione dei pori nucleari, importine ed esportine, molecole regolative associate, la lamina nucleare.

LE INTERAZIONI CELLULARI

Principi generali dell'interazioni cellulari paracrine, autocrine, endocrine e giustacrine.

Sistemi adesivi cellula-cellula e cellula-matrice. Le strutture di giunzione intercellulare: organizzazione strutturale e molecolare delle giunzioni occludenti, delle giunzioni ancoranti (*zonule aderenti* e *desmosomi*) e delle giunzioni comunicanti (*giunzioni gap*). Le integrine. Podosomi e adesioni focali. Emidesmosomi.

ISTOLOGIA

METODI PER LO STUDIO MORFOLOGICO DEI TESSUTI

Cenni sull'utilizzo dei microscopi ottici (campo chiaro, contrasto di fase, interferenza, a fluorescenza, confocale) ed elettronici (TEM e SEM); unità di misura e potere di risoluzione (formula di Abbe). Procedure per l'allestimento di un preparato per microscopia ottica (paraffina e congelamento) ed elettronica. Le colture cellulari. Autoradiografia ed elettroforesi. Principali colorazione istomorfologiche ed istochimiche. Principi di immunolocalizzazione di molecole ed organelli cellulari. La centrifugazione frazionata.

LE CELLULE STAMINALI

Cenni sul differenziamento cellulare. Cellule staminali (caratteristiche generali delle cellule staminali embrionali, dei tessuti dell'adulto, e cellule staminali pluripotenti indotte). Nicchie staminali. Clonaggio. Rigenerazione tissutale.

I TESSUTI EPITELIALI

Generalità (organizzazione, vascolarizzazione ed innervazione) e derivazione embrionale. Caratteristiche delle cellule epiteliali [forma, polarità, specializzazioni della superficie apicale (ciglia comuni e ciglio primario (cenni sulle cigliopatie), microvilli, stereociglia], specializzazioni della superficie laterale [molecole adesive e complessi di giunzione (organizzazione ultrastrutturale e molecolare della giunzione occludente, aderente, desmosoma), le giunzioni gap], specializzazioni della superficie basale (organizzazione strutturale e molecolare, funzione della lamina basale), il citoscheletro. Le cellule staminali epiteliali (caratteristiche generali delle cellule staminali dei tessuti adulti).

Classificazione dei tessuti epiteliali (di rivestimento e ghiandolari; cenni su epiteli sensoriali e speciali).

Epiteli di rivestimento. Caratteristiche generali, classificazione, distribuzione e cenni funzioni. Le mucose (epitelio intestinale, epitelio delle vie aeree, epitelio della vescica), le sierose, la cute e l'endotelio [cenni sulla struttura dei capillari (capillari continui, fenestrati e sinusoidi, passaggio di molecole e cellule attraverso l'endotelio) e dei vasi sanguigni]. Epidermide (i cheratinociti e la corneificazione, i melanociti e la melanogenesi, le cellule di Langherans e le cellule di Merkel)

Correlazioni cliniche: celiachia, dischinesia ciliare primaria (PCD) o sindrome delle ciglia immobili, sindrome di Bardet-Biedl (BBS), pemfigo, ittiosi di tipo Arlecchino, melanoma

Epiteli ghiandolari. Derivazione embrionale ed organizzazione istologica delle ghiandole esocrine ed endocrine (parenchima e stroma). *Ghiandole esocrine* (posizione, organizzazione, tipologie di adenomeri e dei dotti escretori), classificazione e secreti (sieroso, mucoso, misto). Le cellule mioepiteliali. Esempi di ghiandole esocrine: ghiandole della cute (sebacee, sudoripare e mammarie), ghiandole salivari maggiori, pancreas, ghiandole app. digerente., cellule calciformi. *Ghiandole endocrine.* Caratteristiche generali (concetto di segnalazione cellulare, autocrina, paracrina, endocrina, gli esosomi) ed organizzazione istologica (cordonale, follicolare ed interstiziale). Gli ormoni (polipeptidici, aminoacidici e steroidei). Esempi di organizzazione istologica e funzioni di ghiandole endocrine: ipofisi, tiroide, surrenali, pancreas.

I TESSUTI CONNETTIVI

Caratteristiche generali, origine embrionale, classificazione, distribuzione e funzioni.

I tessuti connettivi propriamente detti (classificazione, distribuzione e funzioni): lasso (areolare) e denso (regolare ed irregolare). Cellule staminali mesenchimali. Cellule residenti (fibroblasti, cellule reticolari, macrofagi [fagocitosi (opsonine, recettori tipo Toll, complemento, come cellule APC, il sistema dei macrofagi), mastociti, adipociti]. Le integrine e le interazioni con le molecole della sostanza intercellulare. Sostanza intercellulare (matrice amorfa e fibre proteiche). Matrice amorfa (GAGs, proteoglicani e glicoproteine) e liquido interstiziale. Fibre proteiche. I collagene (classificazione=fibrillari, laminari/reticolari e FACIT; ed loro organizzazione molecolare in particolare del collagene I, sintesi e fibrillogenesi). L'elastina e le fibre elastiche (caratteristiche molecolari dell'elastina, le fibrilline e loro sintesi). Cenni su alcune patologie dovute ai proteoglicani, collagenopatie ed elastinopatie. Tessuti connettivi propriamente detti con proprietà speciali [adiposo (bianco e bruno), reticolare, elastico, pigmentato, mucoso].

Correlazioni cliniche: artrite degenerativa, mixedema, malattia di Graves, collagenopatie, scorbuto, sindrome di Ehlers-Danlos (EDS), sindrome di Marfan.

I tessuti connettivi di sostegno.

Tessuti cartilaginei. Cartilagine ialina (origine embrionale, organizzazione istologica, distribuzione ed accrescimento: caratteristiche di colorazione, pericondrio, condroblasti/condrociti, sostanza intercellulare ed aggregati, fibre collagene). Tipi speciali di cartilagine ialina (metafisaria/seriata/coniugazione e cartilagine articolare). Cartilagine elastica (origine embrionale, organizzazione istologica, distribuzione ed accrescimento: caratteristiche di colorazione, pericondrio, condroblasti/condrociti, sostanza intercellulare). Cartilagine fibrosa (origine embrionale, organizzazione istologica, distribuzione ed accrescimento: caratteristiche di colorazione, pericondrio, condroblasti/condrociti, sostanza intercellulare).

Tessuti ossei. Caratteristiche generali della loro composizione ed organizzazione istologica (tipi di ossa, vascolarizzazione, innervazione). Cellule (osteoprogenitrici, osteoblasti, osteociti, osteoclasti). Sostanza intercellulare (matrice mineralizzata, fibre collagene, glicoproteine). Tessuto osseo lamellare (compatto o spugnoso) e non lamellare. Allestimento di un preparato istologico di tessuto osseo (demineralizzazione o sezione per usura). Periostio ed endostio. Gli osteoblasti (sintesi di molecole della sostanza intercellulare, loro ruolo nella formazione degli osteoclasti-

RANK/RANKL, nel mantenimento della “nicchia” delle cellule staminali ematopoietiche e nella mineralizzazione). Osteociti. Osteoclasti [loro origine, caratteristiche citologiche (podosomi) e funzionali (pompa ioni idrogeno, lisosomi). Ruolo di osteoblasti ed osteoclasti nel metabolismo del calcio (paratormone, calcitonina). Cenni sull’osteoporosi (estrogeni, RANKL e OPG).

2. Ossificazione. Ossificazione diretta. Ossificazione indiretta. Esempio di ossificazione delle ossa della faccia e del cranio (condrocranio e neurocranio). Esempio di ossificazione indiretta di un osso lungo dello scheletro assile (centro di ossificazione primaria e centri di ossificazione secondaria). Accrescimento in lunghezza (cartilagine metafisaria) e larghezza ed ossificazione di un osso. Formazione di un osteone.

Meccanismi di mineralizzazione (ruolo degli osteoblasti, vescicole di mineralizzazione, fibre collagene e proteoglicani).

Correlazioni cliniche: Osteoartrite, artrite reumatoide, nanismo, osteogenesi imperfetta, osteopetrosi, Osteoporosi

Sangue e linfa.

Sangue (composizione e funzioni). Plasma (siero) ed elementi corpuscolati (ematocrito, buffy coat, striscio di sangue). Globuli rossi [caratteristiche strutturali (dimensioni, forma e citoscheletro) e funzionali (numeri, emoglobina, trasporto di ossigeno ed anidride carbonica, processi di emolisi, cenni sui gruppi sanguigni]. Cenni sulle patologie emolitiche (anomalie del citoscheletro, favismo e anemia falciforme). Piastrine [caratteristiche strutturali (dimensioni, cromomero, ialomero, forma e citoscheletro, granuli) e funzionali (numeri, tappo e trombo)]. Attivazione delle piastrine (adesione al collagene, esocitosi granuli, esposizione fosfolipidi e recettori trombina e fibrinogeno, aggregazione). Cenni sulla coagulazione del sangue via intrinseca ed estrinseca. Globuli bianchi (tipi e numeri, la formula leucocitaria, la diapedesi). Neutrofili (come riconoscerli in uno striscio di sangue, caratteristiche al MO e al TEM; funzioni effetto “kamikaze” e “spiderman”, il “respiratory burst”). Eosinofili (come riconoscerli in uno striscio di sangue, caratteristiche al MO e al TEM; funzioni, la proteina basica maggiore). Basofili (come riconoscerli in uno striscio di sangue, caratteristiche al MO e al TEM; funzioni). Monociti (come riconoscerli in uno striscio di sangue, caratteristiche al MO e al TEM). Linfociti (come riconoscerli in uno striscio di sangue, caratteristiche al MO e al TEM; funzioni).

Linfa (composizione e funzione).

Tessuti linfo-emopoietici. Tessuti linfoidi (cenni sulla struttura e funzioni del timo, linfonodi, milza e midollo osseo).

Emopoiesi [la cellula staminale ematopoietica, le citochine emopoietiche, progenitori e precursori delle linee cellulari differenziate, eritropoiesi, granulocitopoiesi, monocitopoiesi, trombopoiesi (meccanismi del rilascio delle piastrine), linfoipoiesi].

Il sistema immunitario. Immunità innata ed acquisita. Cenni sulle funzioni dei linfociti B, T ed NK (concetto di antigene, gli anticorpi, il complemento, la selezione clonale, il riarrangiamento genico, la memoria immunitaria, le cellule APC, il sistema HLA, le diverse classi di linfociti T).

Correlazioni cliniche: Microcitosi, macrocitosi, difetti di membrana dei globuli rossi, anemie, enzimopatie dei globuli rossi, emoglobinopatie dei globuli rossi, allergie, infiammazione.

Tessuti del dente

Tessuti mineralizzati : smalto, dentina, cemento. Tessuti molli: paradonto e polpa.

I TESSUTI MUSCOLARI

Caratteristiche generali, origine embrionale, classificazione, distribuzione.

Tessuto muscolare scheletrico. Organizzazione generale di un muscolo. Le fibre muscolari caratteristiche citologiche (forma e dimensioni, colorabilità, bande e strie) ed ultrastrutturali. Miofibrille e miofilamenti contrattili, il sarcomero. I filamenti di actina (organizzazione molecolare); i filamenti di miosina (organizzazione molecolare); filamenti e proteine accessorie del sarcomero (titina, nebulina, oscurina, proteina C, miomesina); le distrofine ed il costamero. Le triadi ed il reticolo sarcoplasmatico. Sinapsi neuromuscolare, placca motrice, funzionamento di una sinapsi

colinergica. Il meccanismo molecolare della contrazione muscolare (potenziale d'azione, tubuli T, recettori DHPR e rianodinici, ioni calcio e troponine/tropomiosina, il ciclo d'interazione teste di miosina, ATP, siti di legame sui filamenti di actina). Cellule satelliti. Eterogeneità strutturale, metabolica e funzionale delle fibre muscolari (fibre tipo I, tipo IIa, IIb e IIx). Cenni sui fattori di crescita delle fibre muscolari IGF-1 e miostatina, testosterone e steroidi anabolizzanti.

Tessuto muscolare liscio. Organizzazione generale del tessuto (lamine, piccoli muscoli, cellule mioepiteliali). Caratteristiche citologiche (forma e dimensioni) ed ultrastrutturali della cellula muscolare liscia (caveole,

giunzioni gap, corpi densi, filamenti contrattili). Organizzazione dei filamenti contrattili (caldesmone, calponina, corpi densi, filamenti intermedi del citoscheletro). Caratteristiche e stimoli (nervosi, ormonali, meccanici, NO) della contrazione. Muscolatura unitari e multi unitaria. Sinapsi "en passant". Meccanismo molecolare della contrazione (calmodulina, MLCK, fosforilazione delle catene leggere della miosina, caldesmone/calponina).

Tessuto muscolare cardiaco. Organizzazione generale del tessuto, rete di cardiomiociti e dischi intercalari. Caratteristiche citologiche (forma e dimensioni) ed ultrastrutturali del cardiomiocita (dischi intercalari, filamenti contrattili, sarcomero, diadi, mitocondri). Caratteristiche della contrazione del cardiomiocita (canali del sodio ed insorgenza spontanea del potenziale d'azione, canali DHPR e rianodinici, lo ione calcio e il sarcomero). Cardiomiociti speciali del nodo seno-atriale e le cellule del Purkinje.

Correlazioni cliniche: distrofie muscolari

TESSUTO NERVOSO

Caratteristiche generali, origine embrionale, classificazione, distribuzione. SNC e SNP. Il sistema nervoso autonomo.

Organizzazione generale del tessuto (reti neuronali, sinapsi, glia, sostanza grigia e sostanza bianca). Rivestimenti connettivali (le meningi) e vascolarizzazione (la barriera emato-encefalica). Speciali metodi istologici per lo studio del tessuto nervoso dalla colorazione "nera" del Golgi a "Clarity".

Caratteristiche citologiche (forma e dimensioni, zolle di Nissl, citoscheletro, Golgi) ed ultrastrutturali (neurotubuli e neurofilamenti, filamenti di actina, REG) del neurone. Classificazione morfologica e funzionale dei neuroni. Dendriti. L'assone e i suoi rivestimenti (la guaina mielinica e il concetto di fibra nervosa). Struttura, ultrastruttura ed organizzazione molecolare della guaina mielinica. Il flusso assoplasmatico. Capacità rigenerative dell'assone. Principi generali del funzionamento di un neurone (il potenziale di riposo, il potenziale d'azione e la propagazione dell'impulso nervoso). Le sinapsi elettriche e chimiche. Sinapsi chimiche interneuronali (sinaptogenesi, tipi e struttura, densità pre- e postsinaptica, neurotrasmettitori, neuropeptidi).

Struttura istologica dei nervi e dei gangli.

La glia (astrociti, oligodendrociti, ependima, microglia, cellule di Schwann, cellule satelliti). Cenni sulle cellule staminali neuronali.

Correlazioni cliniche: malattia di Charcot-Marie-Tooth, sclerosi multipla

EMBRIOLOGIA

SPERMATOGENESI, OOGENESI E FECONDAZIONE

La divisione meiotica. Tempi e modalità della meiosi nella spermatogenesi e nella ovogenesi. Aneuploidia. Struttura del testicolo: tonaca albuginea, lobuli, tubuli seminiferi, tubuli retti e rete testis. Localizzazione e funzione delle cellule di Sertoli, delle cellule di Leydig e delle cellule mido. Vie genitali maschili e ghiandole annesse. L'epitelio seminifero. La spermatogenesi: la fase mitotica, la fase meiotica e la spermio-genesi. Struttura degli spermatozoi. Ciclo e onda dell'epitelio seminifero. Il privilegio immunitario del testicolo. Controllo ormonale della spermatogenesi. Struttura dell'ovaio: zona corticale e zona midollare. La follicologenesi: il follicolo primordiale, primario, secondario, antrale, dominante, ovulatorio. La zona pellucida. Le cellule della teca. L'ovulazione. Il corpo luteo. Ciclo ovarico e ciclo uterino. Controllo ormonale del ciclo ovarico e la

selezione follicolare. Influenza reciproca tra cellule somatiche e l'ovocito: crescita e maturazione dell'ovocito e proliferazione e maturazione delle cellule follicolari. Lo sperma. La capacitazione e la reazione acrosomiale degli spermatozoi. La fecondazione. L'attivazione dell'ovocito: il calcio, la reazione corticale, il completamento della meiosi (MPF e fattore citostatico). La partenogenesi e l'imprinting. Metodi anticoncezionali. Tecniche di fecondazione assistita. Generalità dello sviluppo prenatale: periodo embrionale e periodo fetale e sensibilità ad agenti teratogeni. Diagnosi e terapia prenatale.

PRIMA SETTIMANA DI SVILUPPO

La segmentazione. La clonazione. Le cellule staminali embrionali (ES), le cellule staminali adulte e le pluripotenti indotte (iPSCs). La diagnosi genetica preimpianto. FIVET e ICSI. L'attivazione del genoma dell'embrione. Inattivazione del cromosoma X. Imprinting e mola idatiforme.

SECONDA SETTIMANA DI SVILUPPO

Impianto embrionale. Differenziamento del trofoblasto: citotrofoblasto, sincizio trofoblasto e sistema lacunare. HCG e test di gravidanza. Cavità amniotica e sacco vitellino. Formazione del mesoderma extraembrionale. Cavità corionica o celomatica extraembrionale. Reazione deciduale. Impianto ectopico.

TERZA SETTIMANA DI SVILUPPO

Gastrulazione e formazione dei tre foglietti embrionali. Transizione epitelio-mesenchimale primaria. Membrana buccofaringea e cloacale. Diverticolo allantoideo. Sviluppo della notocorda, induzione della placca neurale (inibitori del BMP: cordina, noggina e follistatina) e la neurulazione. Tubo neurale e cresta neurale. Il mesoderma parassiale, intermedio e laterale. Il celoma intra-embrionale. Formazione delle isole angioblastiche extra- e intra-embrionali. Area cardiogenica e setto trasverso. Regressione della linea primitiva e il teratoma sacro-coccigeo. Determinazione degli assi corporei: AVE, nodo di Hensen, notocorda, linea primitiva e gradiente decrescente postero-anteriore, dorso-ventrale e sinistro-destro di fattori della famiglia del TGFbeta (nodal e BMP). Differenziamento delle creste neurali e importanza di BMP, WNT e FGF.

QUARTA SETTIMANA DI SVILUPPO

Ripiegamento laterale e cefalo-caudale e definizione cilindrica del corpo. Sviluppo dell'ectoderma, del mesoderma e dell'endoderma. I geni omeotici e lo schema corporeo lungo l'asse antero-posteriore. Meccanismi molecolari della somitogenesi (modello clock and wavefront).

ORGANOGENESI

L'ectoderma: epidermide e ghiandole annesse. Origine dei melanoblasti, delle cellule di Merkel e delle cellule di Langherans. Sviluppo dei placodi e neogenesi dei peli. **Malformazioni:** epidermide bollosa, feto arlecchino, displasia ectopica, albinismo.

Il neuroectoderma: sviluppo del tubo neurale. Eminenza o gemma caudale. Da tre a cinque vescicole encefaliche. Derivati delle pareti e delle cavità delle cinque vescicole. Sviluppo dell'ipofisi. Il midollo spinale e la formazione della coda equina. Derivati del neuro epitelio: neuroni e glia del sistema nervoso centrale. Cellule gliali radiali. Differenziamento delle cellule di microglia. Il sistema nervoso periferico e altri derivati delle cellule delle creste neurali. Importanza di BMP e SHH nello sviluppo differenziale dei neuroni nel midollo spinale. NGF e fattori neurotrofici. **Malformazioni:** rachischisi, spina bifida occulta, meningocele, meningomielocele.

Sviluppo della **faccia e del collo**. Sviluppo e derivati del processo frontale, archi, solchi, e tasche faringee. Stomodeo e membrana buccofaringea. Derivazione embrionale delle cartilagini, ossa, muscoli e nervi della faccia. Sviluppo del palato primitivo e definitivo, della lingua e della tiroide. Sviluppo dei denti: quattro stadi. **Malformazioni:** seno cervicale, labioschisi (labbro leporino), palatoschisi, labiopalatoschisi

L'endoderma e la formazione dell'**intestino primitivo**. Mesenteri e organi peritoneali, retro peritoneali e secondariamente retro peritoneali.

Intestino anteriore: vascolarizzazione e sviluppo. Intestino faringeo, esofago, stomaco, omento, duodeno superiore, fegato, cistifellea, pancreas. Milza. Sviluppo del **sistema respiratorio**. Formazione della cavità pericardica, pleurica, e peritoneale. Il diaframma. **Malformazioni:** fistola esofago tracheale, atresia dell'esofago, ernia diaframmatica, stenosi e atresia del duodeno, pancreas anulare.

L'**intestino medio:** intestino tenue, cieco, colon ascendente, e due terzi del colon trasverso. Rotazioni e vascolarizzazione. **Malformazioni:** diverticolo di Meckel, onfalocele, difetti di rotazione e volvoli.

L'**intestino posteriore primitivo:** la cloaca e la sua sepimentazione. Formazione dell'ultimo terzo del colon trasverso, colon discendente, colon sigmoide, retto, parte superiore del canale anale. Proctodeo. Vescica e uretra.

Sviluppo dell'**apparato urogenitale**. Formazione e regolazione ormonale e genetica (SRY, SOX9, FGF9) delle **gonadi**, delle **vie genitali** e dei **genitali esterni** maschili e femminili. Differenziamento delle PGCs . Riserva ovocitaria. **Malformazioni:** pseudoermafroditismo, ipospadia, criptorchidismo, utero bicorni, tumori di origine germinale.

Formazione delle **sistema urinario**. Sviluppo degli ureteri e dei reni: pronefro, mesonefro, metanefro. Il dotto mesonefrico e la gemma ureterica. Blastema metanefrico. Maturazione funzionale e ascesa dei reni. Derivazione endodermica della **vescica** e dell'**uretra**. Il trigono vescicale. Processi molecolari dello sviluppo del sistema collettore e dei nefroni (WNT1, GDNF, WNT4) . **Malformazioni:** agenesia renale, ureteri e reni soprannumerari.

Cenni dello sviluppo dell'**apparato circolatorio**. Isole angioblastiche. Cellule staminali emopoietiche del sacco vitellino e della regione aorta-gonado-mesonefrica. Sedi di emopoiesi prima e dopo la nascita. Lo sviluppo del cuore. Ripiegamenti e espansioni nella quarta settimana. Suddivisione dell'atrio primitivo. Formazione dei cuscinetti endocardici e vie di segnalazione coinvolte. Il cuore alla fine dell'ottava settimana. FGF , VEGF e ANG1 nella vasculogenesi. Cenni sullo sviluppo del sistema arterioso e venoso. Circolazione fetale e cambiamenti alla nascita.

Sviluppo dell'**apparato locomotore**. Sviluppo dei **somiti:** sclerotomo, dermatomo, miotomo. Derivazione dello scheletro assiale, appendicolare e della testa e dei muscoli annessi. Formazione degli arti. La cresta ectodermica, la zona di proliferazione e la zona polarizzante e lo sviluppo dell'arto nei tre assi cartesiani. **Malformazioni:** polidattilia, focomelia.

Gli **annessi embrionali:** placenta, allantoide, sacco vitellino, cordone ombelicale. Sviluppo, struttura e funzione della placenta. Ormoni placentari. La circolazione placentare. Reazione deciduale: decidua basale, capsulare, parietale. Angiogenesi e modificazioni della parete vascolare. Tolleranza immunologica. Amnios e liquido amniotico. I gemelli dizigotici e monozigotici. **Malformazioni:** Polidramnios e oligidramnios. Eritroblastosi fetale e il fattore Rh.

ISTOLOGIA PRATICA

Attraverso l'uso del microscopio ottico gli studenti dovranno identificare campioni istologici, descriverne l'organizzazione e correlare la struttura con la funzione, a livello cellulare e tissutale. I campioni istologici da studiare sono:

- Epitelio di rivestimento semplice: epitelio squamoso (mesotelio, endotelio), cuboidale (dotti ghiandolari) e colonnare (intestino)
- Epitelio di rivestimento stratificato: epitelio squamoso (esofago) e squamoso cheratinizzato (epidermide)
- Epitelio pseudostratificato (trachea)
- Epitelio di transizione (uretere)
- Epitelio ghiandolare: ghiandole intraepiteliali, unicellulari (cellule calciformi); esempi di ghiandole esocrine (ghiandole salivari maggiori) ed endocrine (tiroide, paratiroidi); ghiandola eso / endocrina: pancreas
- Tessuto connettivo: tessuto connettivo lasso (trachea, intestino ed esofago); tessuto connettivo denso irregolare (pelle); tessuto connettivo denso regolare (tendini), tessuto adiposo.

- Tessuti connettivi di supporto: cartilagine tracheale e osso compatto (per usura ed E&E) e spugnoso
- Striscio di sangue
- Tessuto linfo-epiteliale del timo
- Tessuti muscolari scheletrico, cardiaco e liscio
- Tessuto nervoso: sezione di midollo spinale

MODALITÀ DI INSEGNAMENTO

Il corso di istologia ed embriologia è strutturato in 74 ore di didattica frontale (suddiviso in lezioni di 2 o 4 ore in base al calendario accademico) e 26 ore di esercitazioni, che consistono nell'analisi microscopica di diversi preparati istologici, tra cui sezioni di epitelio, di rivestimento e ghiandolare, tessuto connettivo propriamente detto, tessuto adiposo, tessuto cartilagineo, tessuto osseo, sangue e organi linfatici, tessuti muscolari (muscoli scheletrici, cardiaci e lisci) e tessuto nervoso (nervo e midollo spinale).

MODALITÀ DI VERIFICA DELL'APPRENDIMENTO

L'acquisizione dei risultati di apprendimento previsti viene accertata attraverso la prova di esame, che si basa su una prova scritta, una prova pratica e una prova orale. L'esame di fine corso mira a valutare il raggiungimento dei seguenti obiettivi didattici:

- conoscenza della struttura dei citotipi che costituiscono i tessuti dell'organismo umano
- conoscenza della classificazione e delle sotto-classificazioni di tali tessuti
- comprensione delle correlazioni tra i vari tessuti, conoscendone gli aspetti morfofunzionali e i meccanismi che presiedono al loro sviluppo durante il periodo embrio-fetale.

La prova scritta consiste in circa 40 domande a scelta multipla. Ogni risposta corretta corrisponde a un punteggio di +1 e ogni risposta sbagliata o non data corrisponde a un punteggio di -0.2. Si accede alla prova orale se si risponde correttamente al 40% delle domande. La parte orale comprende la prova pratica, cioè il riconoscimento di uno/due preparati istologici e domande di citologia, istologia ed embriologia. Durante il riconoscimento della sezione istologica, lo studente deve descrivere nei termini appropriati il preparato microscopico che gli viene proposto. Allo studente non viene richiesta una diagnosi di organo, ma una corretta ed esauriente descrizione del preparato, che lo porterà conseguentemente a una diagnosi di tessuto. Ciascuna prova di esame è finalizzata alla verifica del grado di conoscenza delle nozioni delle materie oggetto di studio e della capacità di mettere in relazione e interpretare i concetti acquisiti. In particolare, la prova scritta ha lo scopo di verificare il livello di conoscenza delle nozioni sia di base che più approfondite e la capacità di collegare in modo logico i concetti. Nella prova pratica, lo studente dovrà dimostrare di possedere una buona conoscenza del microscopio ottico, di conoscere le caratteristiche istologiche dei tessuti e di saper applicare tali conoscenze per il riconoscimento dei diversi citotipi e tessuti nei preparati osservati al microscopio. La prova orale è finalizzata alla verifica di quanto dimostrato dallo studente nelle prove precedenti, oltre che ad accertare la sua capacità di comprensione e esposizione dei concetti con proprietà di linguaggio.

Complessivamente, la prova di esame sarà valutata secondo i seguenti criteri:

Non idoneo: Scarsa o carente conoscenza e comprensione degli argomenti; limitate capacità di analisi e sintesi, frequenti generalizzazioni dei contenuti richiesti; incapacità di utilizzo del linguaggio tecnico.

18-20: Appena sufficiente conoscenza e comprensione degli argomenti, con evidenti imperfezioni; appena sufficienti capacità di analisi, sintesi e autonomia di giudizio; scarsa capacità di utilizzo del linguaggio tecnico.

21-23: Sufficiente conoscenza e comprensione degli argomenti; sufficiente capacità di analisi e sintesi con capacità di argomentare con logica e coerenza i contenuti richiesti; sufficiente capacità di utilizzo del linguaggio tecnico.

24-26: Discreta conoscenza e comprensione degli argomenti; discreta capacità di analisi e sintesi con capacità di argomentare in modo rigoroso i contenuti richiesti; discreta capacità di utilizzo del linguaggio tecnico.

27-29: Buona conoscenza e comprensione dei contenuti richiesti; buona capacità di analisi e sintesi con capacità di argomentare in modo rigoroso i contenuti richiesti; buona capacità di utilizzo del linguaggio tecnico.

30-30L: Ottimo livello di conoscenza e comprensione dei contenuti richiesti con un'ottima capacità di analisi e sintesi con capacità di argomentare in modo rigoroso, innovativo e originale, i contenuti richiesti; ottima capacità di utilizzo del linguaggio tecnico.

ATTIVITÀ DI SUPPORTO

Oltre all'attività didattica, allo studente verrà data l'opportunità di usufruire di attività di tutoraggio su richiesta e potrà partecipare a seminari tematici.

TESTI CONSIGLIATI E BIBLIOGRAFIA

- Monesi. Istologia. Piccin
- Pawlina W.: Istologia - Testo e atlante con elementi di biologia cellulare e molecolare. Casa Editrice Ambrosiana
- Kierszenbaum. ISTOLOGIA. Dalle basi molecolari alle correlazioni cliniche. Edra
- De Felici M. Embriologia Umana. Piccin
- Larsen's Human Embryology. Edra