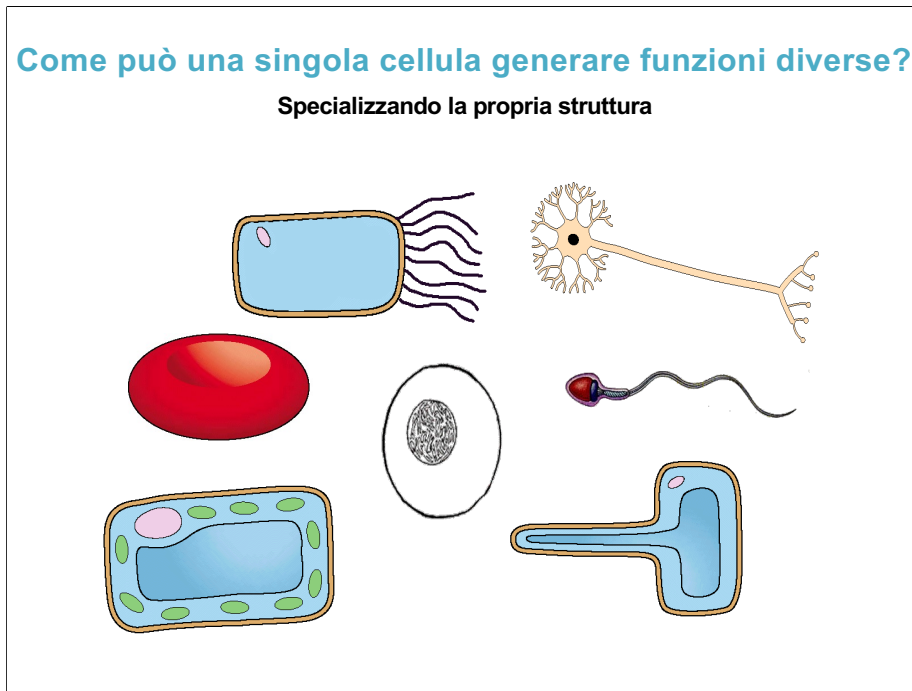


Tutte le funzioni fisiologiche iniziano dalla cellula

In fisiologia non studiamo organi.
Studiamo flussi di informazione e materia tra cellule.
Il cuore non pompa.
Sono le cellule muscolari cardiache che generano forza.
Il cervello non pensa.
Sono reti cellulari che elaborano segnali.
La fisiologia è, in ultima analisi, fisiologia cellulare organizzata.

Come può una singola cellula generare funzioni diverse?

Specializzando la propria struttura



Guardate queste cellule: sono completamente diverse per forma, dimensione e funzione.

Quindi la domanda è: come può una singola cellula generare funzioni così diverse?

La risposta è: lo fanno specializzando la propria struttura.

Tutte queste cellule condividono gli stessi componenti molecolari di base (membrana citoplasma proteine DNA)

Ma li usano, li organizzano e li regolano in maniera differenziale.

La fisiologia nasce esattamente qui: stessi mattoni molecolari, funzioni completamente diverse.



Nonostante le differenze, tutte queste cellule fanno le stesse quattro cose fondamentali

Tutte le cellule viventi devono:

Scambiare materia ed energia

Comunicare

Mantenere l'omeostasi

Riprodursi

Queste sono le quattro funzioni fondamentali della fisiologia cellulare

Ma attenzione: queste funzioni sono le stesse, quello che cambia è come vengono eseguite.

Esempi:

Il neurone comunica con segnali elettrici

L'epitelio comunica con segnali paracrini

Il sistema endocrino comunica con ormoni

Stessa funzione — meccanismi diversi.

Come fanno quindi le cellule a svolgere le stesse funzioni ma in modo così diverso? Attraverso la specializzazione.

Specializzata...

Cosa significa?

Una cellula la cui struttura è ottimizzata per una funzione specifica.



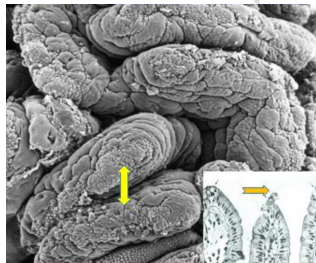
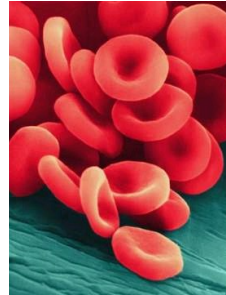
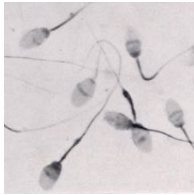
Una cellula specializzata è una cellula la cui struttura è ottimizzata per una funzione specifica.

La specializzazione non cambia le funzioni fondamentali, ma cambia l'efficienza e la priorità con cui vengono svolte

Specializzata...

Cosa significa?

Una cellula con struttura e caratteristiche che l'aiutano a compiere la sua funzione



- Il globulo rosso perde il nucleo
 - massimizza il trasporto di ossigeno
- Il neurone allunga l'assone
 - comunicazione a lunga distanza
- L'epitelio intestinale aumenta i microvilli
 - massimizza l'assorbimento
- Lo spermatozoo allunga il flagello
 - massimizza il movimento

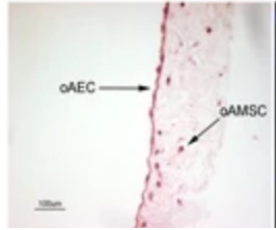
Non solo posso dirvi che queste cellule sanno utilizzare in maniera differente anche le stesse molecole:
Ad esempio, tutte le cellule hanno proteine del citoscheletro.

- Ma: nel neurone
 - servono per trasporto lungo l'assone
- Nel globulo rosso
 - mantiene forma biconcava
- nell'epitelio
 - mantengono polarità
- Nello sperm
 - per processo acrosomale

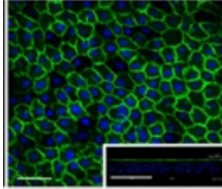
CELLULA EPITELIALE

Cellula epiteliale amniotica

non serve solo a separare,
ma a regolare lo scambio e la comunicazione con ambiente esterno



E-Cadherin / DAPI



Morfologia epiteliale semplice

→ barriera selettiva tra feto e liquido amniotico

Giunzioni cellulari strette (tight junctions)

→ permeabilità controllata e protezione

Microvilli sulla superficie apicale

→ aumento della superficie di scambio

Attività secretoria

→ produzione di fattori bioattivi

Basso profilo immunogenico

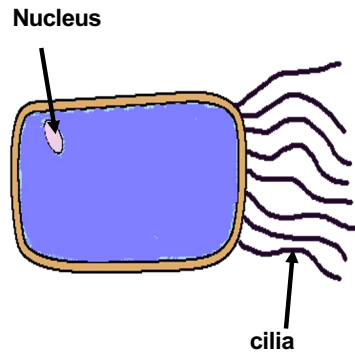
→ tolleranza immunitaria all'interfaccia materno-fetale

Alcuni esempi di relazione struttura funzione utili all'ottenimento di diverse tipologie cellulari

CELLULA EPITELIALE

Cellula ciliata

specializzata per il trasporto di muco in vie respiratorie



Ciglia apicali
→ trasporto del muco

Cellule polarizzate
→ movimento direzionale delle ciglia

Localizzazione nelle vie aeree
→ protezione del polmone

Interazione con il muco
→ intrappolamento delle particelle

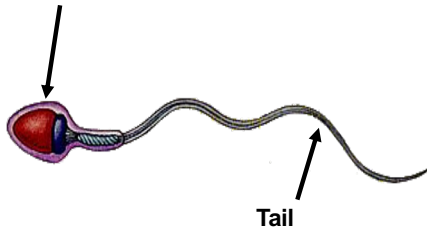
Movimento coordinato delle ciglia
→ clearance mucociliare

CELLULA GERMINALE

Spermatozoo

Specializzazione estrema: trasportare informazione genetica.

Head contains enzymes & nucleus



Forma piccola e affusolata

→ riduce la resistenza e consente un movimento efficiente

Coda lunga (flagello)

→ fornisce la propulsione per muoversi verso la cellula uovo

Testa con acrosoma (enzimi)

→ aiuta a penetrare l'ovocita durante la fecondazione

Tratto intermedio ricco di mitocondri

→ fornisce energia per il movimento

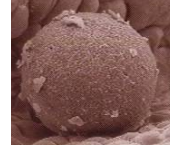
Nucleo aploide nella testa

→ trasporta il materiale genetico paterno

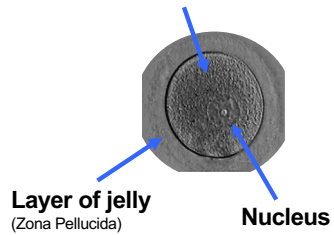
CELLULA GERMINALE

Cellula uovo (oocita)

Non è progettato per muoversi, ma per sostenere lo sviluppo.



Cytoplasm containing yolk



Grandi dimensioni (diametro 10x – volume 1000x)

→ forniscono citoplasma e nutrienti per lo sviluppo precoce

Nucleo aploide

→ contiene il materiale genetico materno

Citoplasma ricco di nutrienti

→ supporta la crescita dell'embrione precoce

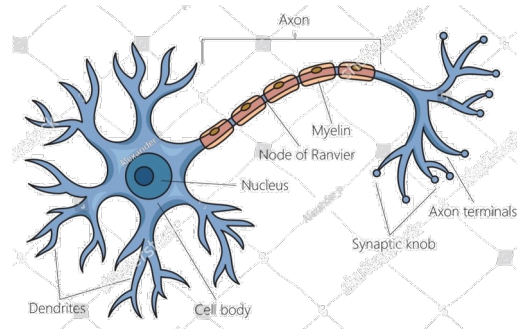
Strati esterni protettivi (zona pellucida)

→ proteggono l'ovocita e regolano la fecondazione

Cellula non motile

→ dipende dalle strutture circostanti per il trasporto

NEURONE

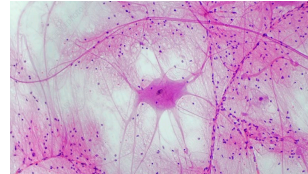


Cellule lunghe

→ permettono ai segnali (informazioni) di viaggiare su lunghe distanze

Specializzazione della forma per:

- dendriti → ricezione
- assone → trasmissione
- terminazioni sinaptiche → comunicazione chimica



GLOBULO ROSSO

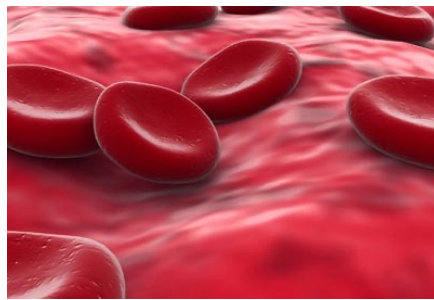
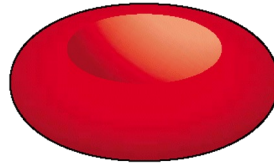
Progettati per trasportare ossigeno
→ specializzati per il trasporto dei gas

Presenti nel sangue
→ circolano per fornire ossigeno ai tessuti

Ampia superficie (forma biconcava)
→ diffusione efficiente dell'ossigeno

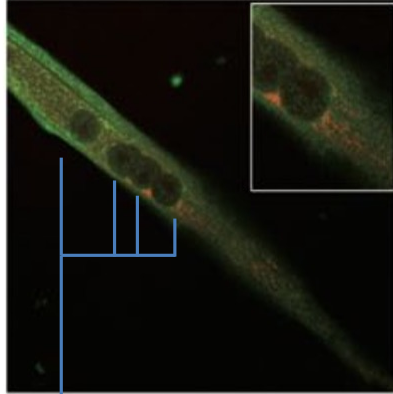
Contengono emoglobina
→ lega e trasporta l'ossigeno

Privi di nucleo
→ più spazio per l'emoglobina e maggiore flessibilità



CELLULA DEL MUSCOLO SCHELETRICO

Progettata per generare forza



Nuclei

Forma lunga e cilindrica

→ contrazione lungo un unico asse e generazione di forza

Cellula multinucleata

→ elevata sintesi proteica per le proteine contrattili

Ricca di miofibrille

→ produzione efficiente di forza

Organizzazione in sarcomeri

→ contrazione coordinata e direzionale

Abbondanti mitocondri

→ elevata richiesta di ATP per la contrazione

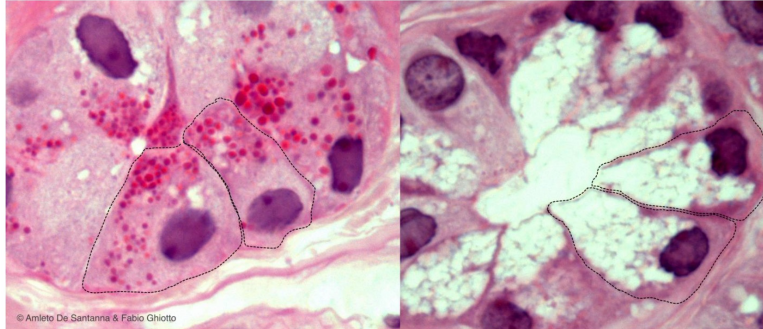
Reticolo sarcoplasmatico specializzato

→ rapido rilascio di Ca^{2+} e controllo della contrazione

CELLULE SIEROSE E MUCOSE

attività antimicrobica

lubrificazione



Cellule sierose — secrezione sierosa

Componenti principali:

- acqua
- enzimi proteici (es. amilasi, proteasi, lipasi)
- proteine antimicrobiche
- elettroliti (Na^+ , Cl^- , HCO_3^-)

Caratteristica:

→ secrezione fluida e poco viscosa

Cellule mucose — secrezione mucosa

Componenti principali:

- mucine (glicoproteine ad alto peso molecolare)
- acqua (intrappolata nel gel mucoso)
- proteoglicani
- immunoglobuline (soprattutto IgA)
- peptidi antimicrobici

Caratteristica:

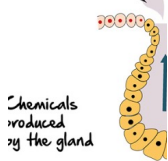
→ secrezione viscosa e gel-like

Exocrine vs Endocrine Glands



Endocrin

Chemical Secretions



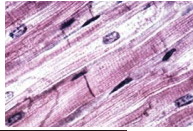
Exocri

Figura E134. Montaggio di due micrografie che mettono a confronto cellule a secrezione sierosa (sinistra) con cellule a secrezione mucosa (destra). Le cellule che formano gli adenomeri sierosi sono fortemente colorate a causa dell'abbondante presenza di reticolo endoplasmatico rugoso e dal consistente contenuto proteico. Le cellule delle ghiandole a secrezione mucosa appaiono generalmente poco colorate perchè il citoplasma contiene numerose goccioline di mucinogeno, precursore della mucina, che durante la processazione del preparato istologico tende a distruggersi e a lasciare spazi vuoti incolori all'interno della cellula. Em-Eo

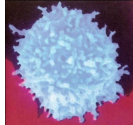
Altre cellule specializzate...

Animali

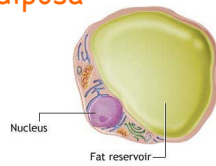
Cellula muscolare



Globulo bianco

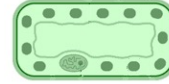


Cellula adiposa

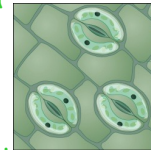


Vegetali

Cellula del parenchima a palizzata della foglia

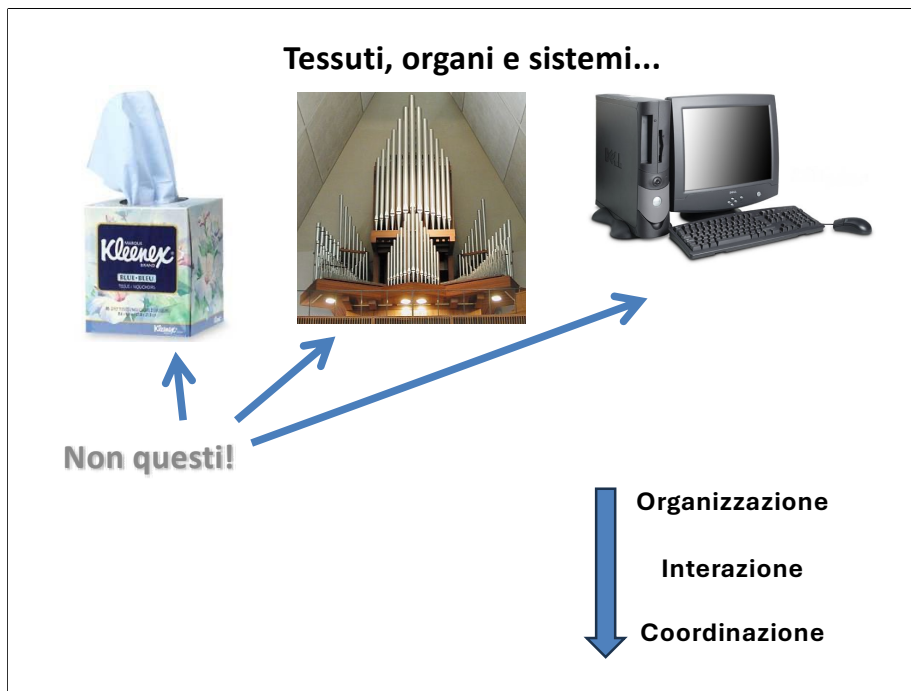


Cellule di guardia



Cellule epidermiche



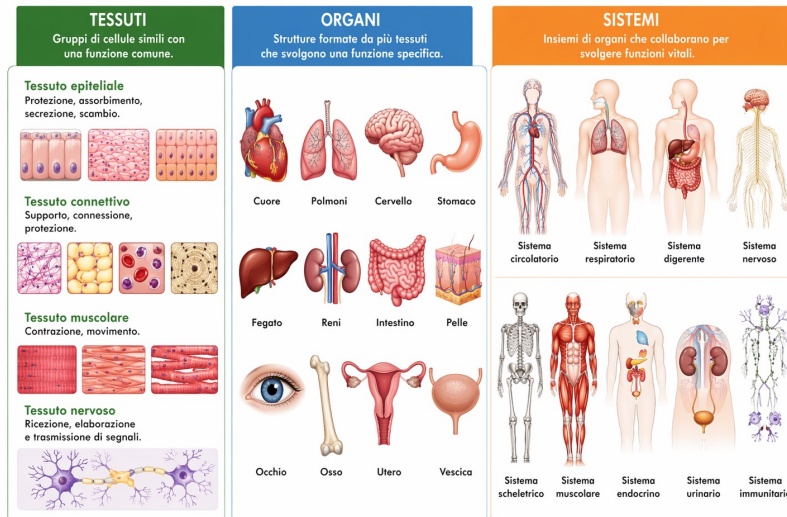


Finora abbiamo visto cellule molto diverse tra loro.
Ognuna è specializzata per una funzione specifica.
Ma nel nostro organismo le cellule non lavorano isolate.
Le funzioni fisiologiche emergono quando le cellule si organizzano.

Non è come una semplice somma di componenti indipendenti.
Serve organizzazione, interazione, coordinazione.

TESSUTI, ORGANI E SISTEMI DEL CORPO UMANO

Le cellule si organizzano in **tessuti**, i tessuti formano **organi**, gli organi collaborano in **sistemi**.



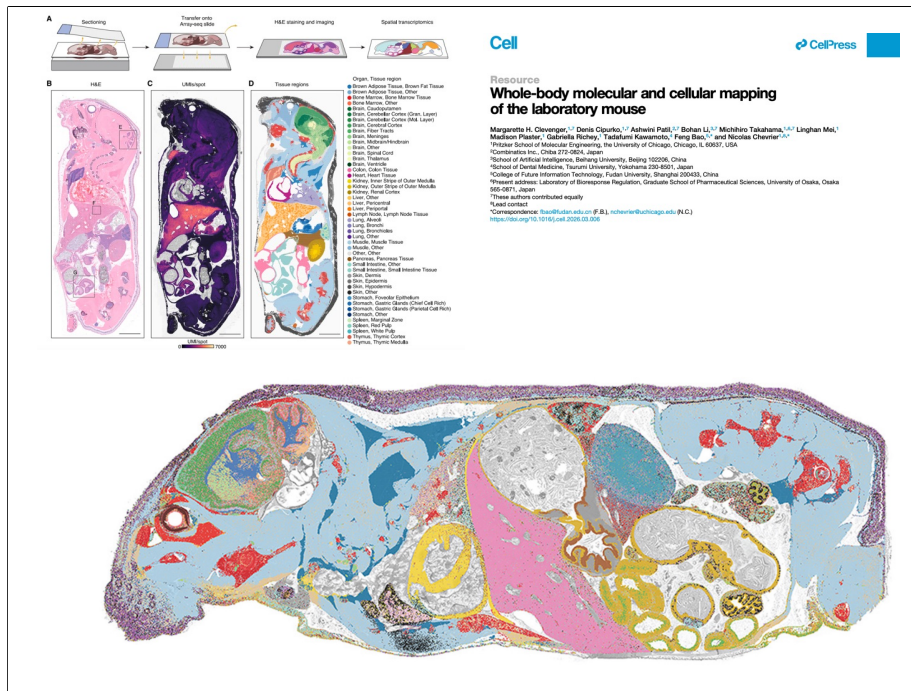
Lo stesso vale per i sistemi biologici.
 Cellule simili si organizzano in tessuti
 Tessuti diversi si organizzano in organi
 Organi diversi si coordinano in sistemi fisiologici

Una funzione fisiologica coinvolge dunque più sistemi.

FOCUS SU TESSUTI

Tradizionalmente, i tessuti vengono definiti come insiemi di cellule simili che svolgono una funzione comune. Ogni tessuto ha una cellula 'tipica' di riferimento.

Questa visione è corretta, ed è quella che troviamo nei libri di istologia. Ma è anche una semplificazione.

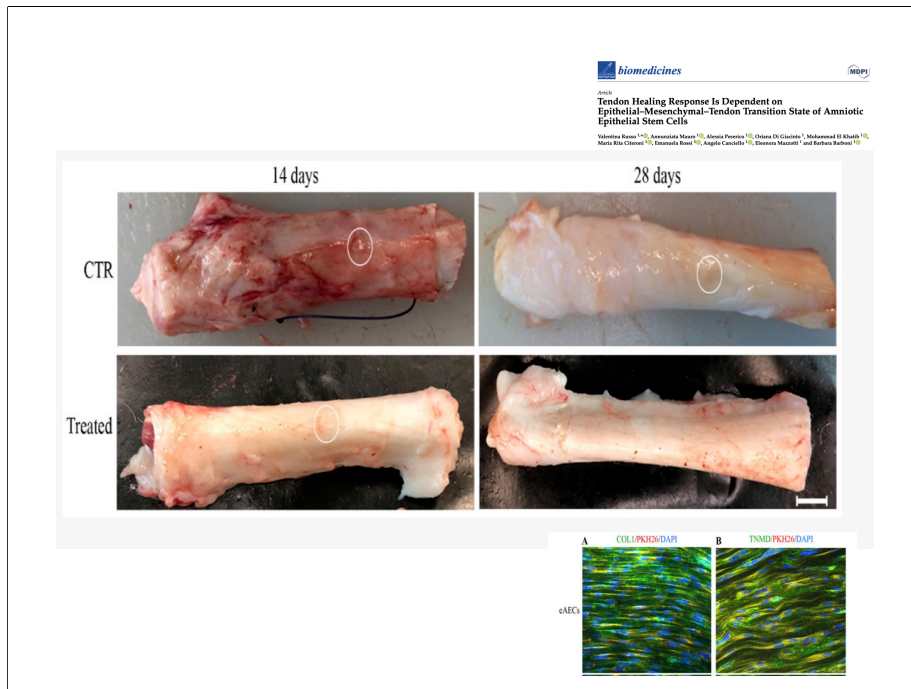


Ma oggi sappiamo che:

- i tessuti sono eterogenei
- contengono diversi fenotipi cellulari
- le cellule formano reti funzionali
- la funzione emerge dalla sinergia tra sottopopolazioni

Questo deriva da:

- single-cell RNA sequencing
- spatial transcriptomics
- spatial proteomics
- imaging multiplex



Esempio di ingegneria tissutale per la rigenerazione del tessuto tendineo in seguito a danno.

Quando un tendine si rompe, il tessuto guarisce spontaneamente.

Ma questa guarigione non porta alla rigenerazione del tessuto originale.

Si attiva una forte risposta infiammatoria, vengono attivati i fibroblasti, e viene depositato collagene in modo disorganizzato.

Il risultato è la formazione di tessuto cicatriziale, che è meccanicamente più rigido e meno funzionale.

Possiamo però guidare questo processo usando cellule staminali mesenchimali o cellule epiteliali amniotiche."

Queste cellule non sostituiscono il tendine, ma modulano la risposta infiammatoria.

Riducendo i mediatori pro-infiammatori, modulano l'attività dei fibroblasti e favoriscono la deposizione di matrice più organizzata."

Il risultato non è una cicatrice, ma un tessuto più simile a quello originale



La salamandra Axolotl come esempio di de-differenziamento super efficiente
Di seguito il link al video esplicativo: <https://www.youtube.com/watch?v=f2Xg8e5RGhk>

Nell'uomo la rigenerazione dei tessuti è molto meno efficiente rispetto a quella di organismi come la salamandra o l'axolotl.

Dopo un danno, anche nell'uomo le cellule vicine possono andare incontro a un certo grado di de-differenziamento, cioè perdono parzialmente le loro caratteristiche specializzate in risposta ai segnali rilasciati dalle cellule danneggiate. Tuttavia, questo processo è limitato: le cellule non tornano a uno stato completamente "staminale".

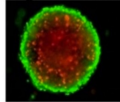
Al contrario, nella salamandra il de-differenziamento è molto più profondo e porta alla formazione di cellule simili a cellule staminali, capaci di rigenerare intere strutture, come un arto.

Le biotecnologie moderne puntano a ricreare in laboratorio tessuti, organi e sistemi biologici

Sono stati raggiunti diversi livelli di complessità, con efficienze variabili

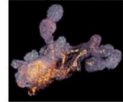
3D

Spheroids



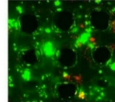
3D semplici, senza organizzazione strutturale definita

Organoids



3D organizzate, che mimano architettura e funzioni di un tessuto/organo

Printed Tissues



Guidati artificialmente con stampanti bio-3D, con architettura controllata a priori

Microfluidics

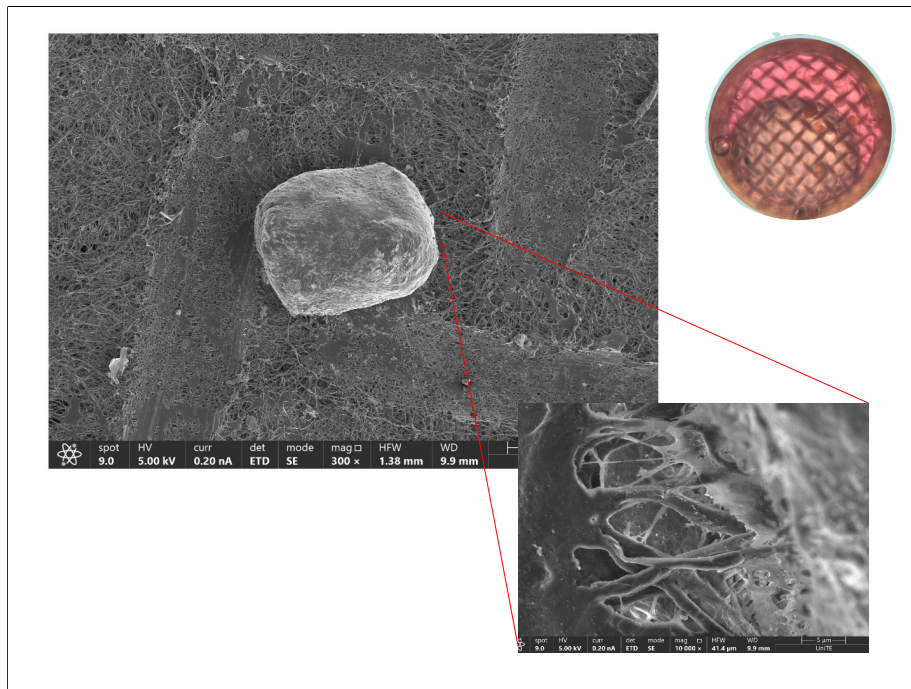


Con canali microfluidici e flusso controllato che simulano l'ambiente fisiologico dinamico



**MODELLIZZARE
STUDIARE LA RISPOSTA A STIMOLI
STUDI DI TOSSICITÀ**

Le attuali sfide delle biotecnologie si muovono nella direzione di ricreare in laboratorio tessuti, organi e sistemi. Con differenti livelli di efficienza, si è arrivati a completare diversi gradi di complessità.



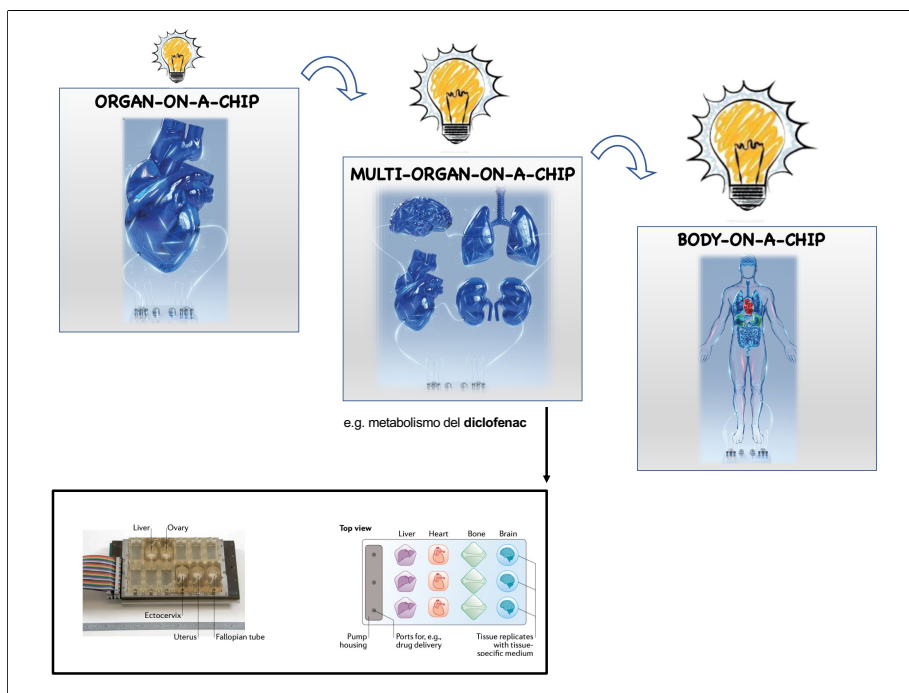
Questa immagine mostra un follicolo ovarico coltivato in vitro grazie all'utilizzo di biomateriali che mimano l'ambiente ovarico naturale.

In particolare, viene utilizzato un polimero (come il policaprolattone) organizzato in fibre con una struttura definita, che fornisce un supporto tridimensionale simile a quello presente nell'ovaio.

Questo approccio permette di sostenere la crescita e la sopravvivenza del follicolo, che rappresenta la "casa" dell'oocita, anche al di fuori del corpo.

Si tratta di una soluzione biotecnologica molto importante, soprattutto per giovani pazienti che, a causa di malattie come il cancro, devono sottoporsi a trattamenti che possono compromettere la fertilità.

In questi casi è possibile crioconservare il tessuto ovarico e, in futuro, utilizzare sistemi in vitro come questo per supportare la maturazione follicolare e preservare il potenziale riproduttivo.



Dove siamo arrivati ad oggi:

1. Edington et al., 2018 — Physiome-on-a-chip

Cosa hanno fatto

Gli autori hanno sviluppato una piattaforma **multi-organo su chip** in cui sono stati collegati **fino a 10 tessuti umani** tramite un sistema microfluidico comune.

I tessuti includevano modelli di:

- fegato
- rene
- intestino
- cuore
- polmone
- cervello (BBB)
- pelle
- endotelio vascolare

Il sistema è stato mantenuto **per 4 settimane** con perfusione continua.

Hanno poi testato il metabolismo del **diclofenac** per studiare:

- assorbimento
- metabolismo epatico
- distribuzione
- eliminazione

Messaggio chiave del lavoro:

Hanno ricreato una **farmacocinetica multi-organo umana su chip**.

2. Novak et al., 2020 — Robotic multi-organ chip

Cosa hanno fatto

Gli autori hanno sviluppato una piattaforma **robotizzata** per collegare automaticamente **fino a 10 organ-on-chip**

vascolarizzati.

Il sistema era in grado di:

collegare fluidicamente i chip

aggiungere terreno automaticamente

raccogliere campioni

monitorare in tempo reale

fare microscopia in situ

La coltura è stata mantenuta **per 3 settimane** con perfusione controllata.

Messaggio chiave del lavoro:

Hanno creato un **body-on-chip automatizzato** che simula la circolazione sistemica.