

EMILIO CASASCO

MARCO CASASCO

ANDREA CASASCO

CITOLOGIA
ISTOLOGIA

PICCIN

Opera coperta dal diritto d'autore

Tutti i diritti sono riservati Questo testo contiene materiale, testi ed immagini, coperto da copyright e non può essere copiato, riprodotto, distribuito, trasferito, noleggiato, licenziato o trasmesso in pubblico, venduto, prestato a terzi, in tutto o in parte, o utilizzato in alcun altro modo o altrimenti diffuso, se non previa espressa autorizzazione dell'editore. Qualsiasi distribuzione o fruizione non autorizzata del presente testo, così come l'alterazione delle informazioni elettroniche, costituisce una violazione dei diritti dell'editore e dell'autore e sarà sanzionata civilmente e penalmente secondo quanto previsto dalla L. 633/1941 e ss.mm.

AVVERTENZA

Poiché le scienze mediche sono in continua evoluzione, l'Editore non si assume alcuna responsabilità per qualsiasi lesione e/o danno dovesse venire arrecato a persone o beni per negligenza o altro, oppure uso od operazioni di qualsiasi metodo, prodotto, istruzione o idea contenuto in questo libro. L'Editore raccomanda soprattutto la verifica autonoma della diagnosi e del dosaggio dei medicinali, attenendosi alle istruzioni per l'uso e controindicazioni contenute nel foglietto illustrativo.

In copertina: immagini di microscopia confocale Laser (da M.Monti).

Sul fronte: *Ab Ovo*. In azzurro la eterocromatina nucleare, mentre in rosso è localizzata mediante immunofluorescenza la clatrina corticale di un ovocito pre-antrale.

Sul retro: *Cellule staminali mesenchimali*. Il loro nucleo è colorato in azzurro e il reticolo endoplasmatico è svelato con fluorescenza verde all'interno del citoplasma.

ISBN 978-88-299-3406-5

PREFAZIONE ALLA TERZA EDIZIONE

CITOLOGIA ISTOLOGIA costituisce la terza edizione dell'opera che scrisse originariamente nostro padre, Professor Emilio Casasco (1922-2000), medico radiologo, docente di Anatomia e di Istologia ed Embriologia, al quale siamo devotamente grati. Ha lasciato ai suoi figli un'eredità culturale (oltre che spirituale e affettiva) che abbiamo deciso di riproporre a voi attraverso l'aggiornamento della sua opera.



Come scrisse nella prefazione al testo originale lo stimolo è il medesimo: *“Il rapido evolversi delle nostre conoscenze nell’ambito della disciplina istologica e l’esigenza di un sempre maggior impegno di studio hanno portato alla necessità non solo di uno scrupoloso aggiornamento, ma anche di un ampliamento alla trattazione degli argomenti già presi in considerazione nella precedente edizione”*.

“Usare il cervello e vivoacizzare la fantasia”, così usava dire.

Lo studio citoistologico è sempre più complesso e affascinante, soprattutto in riferimento all'enorme ampliamento delle conoscenze nel campo della genetica e della biologia molecolare e allo sviluppo delle più moderne biotecnologie di analisi, *in vivo* e *in vitro*.

Ancora oggi la conoscenza dei tessuti normali (*Istologia normale*) costituisce la base per la comprensione dell'organizzazione degli organi (*Anatomia microscopica*) e delle variazioni che si osservano nei tessuti patologici (*Istologia patologica*). Inoltre, l'apprendimento scientifico dei processi istogenetici ed istofunzionali fornisce informazioni essenziali in molteplici ambiti di ricerca, fra i quali la rigenerazione dei tessuti e la guarigione degli organi, la terapia e l'ingegneria tissutale, la risposta cellulare a farmaci e agenti esterni, le embriofetopatie, la cancerogenesi, la nutrizione e l'invecchiamento dell'organismo.

Questa nuova edizione, pur mantenendo l'identità culturale delle precedenti, aggiorna i suoi contenuti dalle più recenti scoperte scientifiche nel campo citoistologico ed affianca una nuova e ampliata iconografia, compresa una inedita sintesi cognitiva delle due materie rappresentata in un allegato cartaceo.

Grande riconoscenza dobbiamo al dr. Nicola Piccin che ha condiviso la nostra proposta culturale offrendoci l'opportunità di germinare nuove idee e materializzare il nostro lavoro in piena libertà di pensiero e azione.

Un ringraziamento sentito al dr. Marco Marzola e alla sig.ra Susanna Ferrari che hanno supportato e verificato il nostro lavoro passo per passo e, in particolare, all'artista Stefano Trainito che ha trovato la sensibilità di trascrivere immagini storiche in un linguaggio iconografico moderno. Il nostro impegno è stato intenso ed entusiasmante: vi auguriamo buona lettura.

Marco Casasco, Andrea Casasco
Pavia, marzo 2023



PREFAZIONE

ALLA SECONDA EDIZIONE

Questa seconda edizione del libro di Istologia da me redatto vede la luce a dieci anni di distanza dalla precedente, rinnovata nel testo ed arricchita nell'iconografia.

Il rapido evolversi delle nostre conoscenze nell'ambito della disciplina istologica e l'esigenza di un sempre maggior impegno di studio hanno portato alla necessità non solo di uno scrupoloso aggiornamento, ma anche di un ampliamento della trattazione degli argomenti già presi in considerazione nella precedente edizione. Inoltre l'aggiunta di tre nuovi capitoli e di vari paragrafi ha consentito di colmare alcune carenze ed anche di raccordare meglio le due parti che compongono l'opera, la Citologia e l'Istologia.

Con queste poche righe introduttive intendo soprattutto esternare la mia profonda gratitudine e ricordare tutti coloro che mi hanno aiutato nella elaborazione di questa seconda edizione.

Il Prof. Bruno Zanobio ha scritto il paragrafo sui cenni storici e la Prof. Annunzia Fraschini quello sui metodi istochimici. Al Prof. Vanni Taglietti si deve la stesura del paragrafo sulla comunicazione chimica delle cellule ed al Dr. Andrea Casasco quella dei paragrafi relativi ai tessuti del dente, all'odontogenesi, alla risposta immunitaria, ai mediatori chimici della sinapsi ed alle cellule del connettivo propriamente detto e del

sangue. Per l'aggiornamento di alcune parti di questa nuova edizione hanno gentilmente offerto la loro collaborazione i Colleghi ed Amici Prof. Luigi Candiollo, Prof. Alberto Calligaro, Prof. Enrico Solcia, Prof. Umberto Magrini e Prof. Carlo Bernasconi. A tutti esprimo la mia viva gratitudine.

In particolare intendo inoltre rivolgermi con animo grato per un cordiale ringraziamento al Prof. Massimo Malcovati che tanto generosamente ha messo a mia disposizione la sua competenza nel campo della Biochimica e della Biologia molecolare, contribuendo non poco con la sua amichevole e fattiva collaborazione alla realizzazione di quest'opera.

Desidero inoltre pubblicamente ringraziare tutti coloro che mi hanno con tanta gentilezza messo a disposizione pregevole materiale iconografico, consentendone la pubblicazione; i loro nomi sono riportati nelle didascalie.

Mi sia consentito infine sottolineare l'impegno e la cura posti nell'affrontare le onerose esigenze di questo volume da parte del Sig. Dario De Bona della Casa Editrice Goliardica Pavese, al quale esprimo la mia riconoscenza.

Emilio Casasco
Pavia, 22 Febbraio 1989

PREFAZIONE

ALLA PRIMA EDIZIONE

L'Istologia, la cui fundamentalità nell'ambito delle materie mediche ha ottenuto recentemente anche formale ratifica, è disciplina che in questo ultimo decennio ha avuto particolare incremento sia per l'instaurarsi di nuove tecniche, non disgiunto dal perfezionamento delle metodiche ormai tradizionali fra le quali in primo luogo quelle istochimiche ed ultrastrutturali, sia per il grande sviluppo assunto da alcune discipline come la biologia molecolare e la citogenetica che con l'Istologia hanno argomenti e finalità comuni. Ne consegue che in campo citoistologico si vanno raccogliendo dati nuovi che si susseguono con un ritmo sempre più incalzante; essi si accumulano gli uni sugli altri con una rapidità tale da rendere talvolta difficile anche per lo studioso della materia sceverarli nella graduatoria della loro importanza, distinguendo l'acquisizione provvisoria da quella definitiva, in una parola, insomma, valutarli criticamente.

Veramente ardua è diventata pertanto per chi ha compiti didattici l'opera di raccogliere in modo ordinato ed equilibrato i multiformi dati, da quelli di più antica acquisizione a quelli più recenti riguardanti lo studio della cellula e dei tessuti, in modo da poter ottenere un manuale capace di rispondere alle esigenze della preparazione di base di uno studente in medicina o in scienze biologiche e naturali.

A questa fondamentale difficoltà, se ne aggiunge un'altra di non minore rilevanza, prospettatasi in seguito ad alcuni provvedimenti legislativi che in quest'ultimo decennio hanno profondamente mutato la popolazione studentesca sia sotto il profilo quantitativo che qualitativo. Vari e diversi fattori hanno infatti portato all'accorrere di un numero assai maggiore rispetto al passato di studenti ai corsi di laurea in discipline medico-biologiche. D'altra parte, per quanto riguarda il profilo qualitativo, la possibilità di accesso ad un corso di laurea indipendentemente dal titolo di studio medio-superiore conseguito, ha fatto sì che il tipo di preparazione dei vari studenti sia eterogeneo e scarsamente specifico.

Questi fatti pongono al docente il gravoso onere, se vuol assolvere correttamente il proprio dovere di insegnante, di ricercare il linguaggio che risulti accessibile a tutti i propri discenti indipendentemente dal tipo della loro individuale preparazione.

L'ambizioso traguardo che questo testo si prefigge di raggiungere è quindi proprio quello di rendere più agevole l'apprendimento della Istologia a prescindere dalla preparazione di base. Trattandosi di disciplina prevalentemente morfologica anche per l'Istologia occorre, ai fini di un miglior apprendimento, una giusta correlazione fra linguaggio verbale e linguaggio figurato; in considerazione di ciò è stata posta particolare cura alla scelta dell'iconografia e quindi nell'affiancare alle immagini fotografiche disegni schematici esplicativi.

Nella preparazione di alcuni capitoli mi sono avvalso dei preziosi suggerimenti dei Proff. Alessandro Castellani, Luciano Tiepolo e Massimo Malcovati per quanto riguarda argomenti di Biochimica, Biologia generale e Biologia molecolare. Alla specifica competenza in campo ematologico del Prof. Carlo Bernasconi sono stati affidati la revisione e l'aggiornamento dei capitoli sul sangue e sugli organi ematopoietici mentre alla amichevole collaborazione del Prof. Bruno Zanobio si devono i cenni storici sull'Istologia. A tutti questi Colleghi mi è grato esprimere la mia più viva riconoscenza.

Un cordiale ringraziamento rivolgo al mio valido e competente collaboratore Prof. Alberto Calligaro per l'aiuto prestatomi nella realizzazione del libro, in particolare per quanto riguarda la stesura dei capitoli sui vari tipi di microscopio e sul tessuto nervoso.

Desidero inoltre ringraziare la Sig.na Alfonsa Gatti che con particolare cura ha eseguito tutti i disegni che figurano nell'opera.

Emilio Casasco
Pavia, 22 ottobre 1979

RINGRAZIAMENTI

Un ringraziamento ai Colleghi e Amici che hanno gentilmente offerto la loro collaborazione e competenza scientifica, con simpatia, in particolare alle nostre Colleghe della Unità di Istologia ed Embriologia **Antonia Icaro Cornaglia**, **Manuela Monti** e **Federica Riva** (Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense, Università di Pavia) e poi a:

Annamaria Casasco per i suggerimenti sul progetto;

Francesca Cattaneo, **Maria Carla Garbarino** e **Paolo Mazzarello** (Sistema Museale di Ateneo, Università di Pavia) per le immagini originali del prof. Camillo Golgi;

Giovanni Fellegara, **Patrizia Gandolfo** e **Fulvio Ferrara** (Centro Diagnostico Italiano, Milano) per la condivisione degli archivi iconografici;

Ribella Ferro per l'elaborazione del progetto grafico;

Antonella Forlino (Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Pavia) per la revisione sulla biochimica mitocondriale;

Francesca Paparella per la revisione del testo;

Marcella Reguzzoni (Dipartimento di Medi-

cina e Chirurgia, Università di Varese) per la revisione sulla struttura nucleare;

Mariangela Rondanelli (Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense, Università di Pavia) per la revisione sul tessuto adiposo;

Patrizia Vaghi (Centro Grandi Strumenti, Università di Pavia) per la revisione delle immagini al microscopio confocale;

Carlo Bernasconi, **Maria Grazia Bottone**, **Alberto Calligaro**, **Anselmo Canciani**, **Federico Forneis**, **Marco Lucioni**, **Umberto Magrini**, **Carla Marchetti**, **Amanda Oldani**, **Marco Pauli**, **Paola Poggi**, **Silvia Priori**, **Elio Guido Rondanelli**, **Roberto Rosso**, **Alessandro Ruggeri**, **Fausto Sessa**, **Enrico Solcia**, **Maria Torre**, **Bruno Zanobio**, **Orsetta Zuffardi** (Università di Pavia), **Bruno Ferrandi** (Università di Milano), **Roberto Fiocca** (Università di Genova), **Giuliano Mazzini** (Istituto di Genetica Molecolare-CNR, Pavia), **Adalberto Merighi** (Università di Torino), **Claudia Omes** (Fondazione IRCCS "San Matteo", Pavia), **Laura Villani** (Fondazione Maugeri, Pavia) per il loro contributo iconografico originale.



INDICE GENERALE

CITOLOGIA

INTRODUZIONE XV

1

LIVELLI DI ORGANIZZAZIONE DELLA SOSTANZA VIVENTE..... 3

- Unità di misura in campo cito-istologico 3
- Virus e batteriofagi 3
- Batteri e micoplasmi 5
- Cellula eucariotica. 7

2

STRUMENTI E METODI PER L'OSSERVAZIONE DELLE CELLULE E DEI TESSUTI 9

- Principali tipi di microscopio 9
- Osservazione dei tessuti *in vivo* 15
- Tecnica dei preparati stabili 16
- Tecniche varie. 20

3

PROTOPLASMA 27

- Caratteristiche chimiche e fisiche del protoplasma 27
- Struttura del protoplasma 34

4

LA CELLULA..... 35

- Caratteristiche generali della cellula 35
- Membrana plasmatica, citoplasma e nucleo 38

5

MEMBRANA PLASMATICA, ENDOCITOSI ED ESOCITOSI 43

- Membrana plasmatica 43
- Diffusione e trasporto di membrana 46
- Endocitosi ed esocitosi 48

6

ORGANULI CITOPLASMATICI (parte prima) 55

- Reticolo endoplasmatico 55
- Ribosomi 61
- Apparato del Golgi 63

7

ORGANULI CITOPLASMATICI

(parte seconda) 69

- Mitochondri 69
- Lisosomi 78
- Corpi multivescicolari 80
- Perossisomi 81
- Inclusi 81

8

ORGANULI CITOPLASMATICI

(parte terza) 87

- Citoscheletro 87
- Centriolo 95

9

**DIFFERENZIAMENTI DELLA
SUPERFICIE CELLULARE** 99

- Specializzazioni della superficie libera 99
- Specializzazioni della superficie laterale 106
- Specializzazioni della superficie basale 112

10

NUCLEO

(parte prima) 117

- Caratteri generali del nucleo 117
- Involucro nucleare 121
- Nucleoplasma e cromatina 124
- Nucleolo 129
- Cromosomi 130

11

NUCLEO

(parte seconda) 135

- Significato funzionale del nucleoplasma e della cromatina 135
- Struttura e duplicazione del DNA 136
- Organizzazione del genoma e classi di DNA 139
- Struttura e sintesi dell'RNA 141
- Sintesi delle proteine 142
- Regolazione dell'attività genica 145

12

Attività vitali della cellula 147

- Metabolismo, movimento, irritabilità, accrescimento e riproduzione 147
- Ciclo cellulare: interfase e mitosi 150
- Senescenza e morte della cellula 160

13

**GENERALITÀ SULLA
RIPRODUZIONE DEGLI
ESSERI VIVENTI** 165

- Meiosi 165
- Gamete femminile 173
- Gamete maschile 175
- Fecondazione 177

ISTOLOGIA

14

ORIGINE DEI TESSUTI, CELLULE STAMINALI E DIFFERENZIAMENTO CELLULARE

- Acqua e liquidi nella composizione dei tessuti 183
- Comunicazione fra cellule 184
- Natura dei tessuti 187
- Rigenerazione dei tessuti, cellule staminali e ingegneria tissutale 188

15

TESSUTO EPITELIALE: GENERALITÀ ED EPITELI DI RIVESTIMENTO

- Generalità sui tessuti epiteliali 197
- Epiteli di rivestimento: caratteri distintivi e classificazione 197
- Tipologie di epiteli di rivestimento (1): epiteli monostratificati o semplici 201
- Tipologie di epiteli di rivestimento (2): epiteli pluristratificati o composti 206

16

EPITELI GHIANDOLARI: CARATTERI GENERALI E GHIANDOLE ESOCRINE

- Caratteri generali sulle ghiandole 217
- Ghiandole esocrine: generalità 221
- Ghiandole esocrine unicellulari 223
- Ghiandole esocrine pluricellulari 223

17

EPITELI GHIANDOLARI: GHIANDOLE ENDOCRINE

- Caratteri generali sulle ghiandole endocrine 241
- Classificazione istologica delle ghiandole endocrine 243
- Ghiandole endocrine unicellulari 244
- Ghiandole endocrine pluricellulari 246

18

EPITELI SENSORIALI E EPITELI PARTICOLARMENTE DIFFERENZIATI

- Epiteli sensoriali 259
- Epiteli particolarmente differenziati 264

19

TESSUTI CONNETTIVI

- Generalità sui tessuti connettivi 269
- Tessuti connettivi embrionali 271
- Tessuti connettivi adulti propriamente detti 272
- Tessuti connettivi lassi e tessuti connettivi compatti 293
- Tessuto adiposo 296
- Endotelio 300

20

TESSUTO CARTILAGINEO 307

- Cellule della cartilagine 309
- Matrice extracellulare della cartilagine 310
- Tipi di cartilagine 310
- Invecchiamento e fenomeni regressivi della cartilagine 313

21

TESSUTO OSSEO E TESSUTI DENTARI 315

- Generalità sul tessuto osseo 315
- Cellule del tessuto osseo 317
- Sostanza fondamentale del tessuto osseo.. 321
- Istogenesi del tessuto osseo 325
- Processo di mineralizzazione dell'osso e della dentina 334
- Dente, tessuti parodontali e odontogenesi 335

22

SANGUE, LINFA E SISTEMA IMMUNITARIO 349

- Cellule del sangue 351
- Plasma 365
- Linfa e sistema immunitario 366

23

EMOPOIESI 375

- Emopoiesi nell'embrione e nel feto 375
- Emopoiesi nell'adulto 376
- Cellula staminale e regolazione dell'emopoiesi 379
- Sviluppo degli elementi mieloidi (Mielopoiesi) 380
- Sviluppo degli elementi linfoidi (linfopoiesi) 385
- Struttura degli organi linfoidi 386

24

TESSUTO MUSCOLARE 393

- Tessuto muscolare liscio 394
- Tessuto muscolare striato scheletrico 400
- Tessuto muscolare striato cardiaco 412

25

TESSUTO NERVOSO (parte prima) 421

- Generalità sul tessuto nervoso e il sistema nervoso 421
- Neurone 426
- Fibra nervosa e nervi 439

26

TESSUTO NERVOSO (parte seconda) 447

- Sinapsi 447
- Terminazioni nervose periferiche 454
- Neuroglia 464

INDICE ANALITICO 471

A Maria Paola, moglie e madre



INTRODUZIONE

La **Citologia** è lo studio della cellula (dal greco *kútos*, “cavità”, nel significato di cellula) e l'**Istologia** tratta delle fini interazioni fra le cellule all'interno degli organi (dal greco *istós*, “tessuto”), ossia le “trame e gli orditi” degli organismi viventi. Attraversando l'etimologia, la citologia e la istologia comprendono quindi lo studio di tutte le strutture di ordine microscopico e submicroscopico che costituiscono gli organismi viventi.

Della *sostanza vivente* o *protoplasma*, l'**Istologia** indaga quindi l'organizzazione, ossia l'architettura molecolare e macromolecolare, nelle sue proprietà strutturali e funzionali. Parte integrante della Istologia è l'**Anatomia microscopica** (o **Istologia speciale**) che si occupa della disposizione dei tessuti negli organi e degli adattamenti dei tessuti stessi alle specifiche necessità degli organi.

L'**Istologia** studia anche i processi di **Istogenesi** e **Organogenesi**, attraverso i quali si generano non soltanto i tessuti e organi, ma anche tutto un organismo come quello umano (**Embriogenesi**). L'Istologia è soprattutto una disciplina morfologica (da *morphè*, “forma”), ma estende il proprio campo anche allo studio sia delle attività biologiche svolte dalle cellule (**Istofisiologia**) sia della costituzione chimica e fisica delle strutture biologiche (**Istochimica** ed **Istofisica**). Lo studio della cellula si è ulteriormente sviluppato utilizzando le conoscenze della biologia molecolare e della genetica, che si sono quindi aggiunte alla conoscenza morfologica. Ancora oggi è imprescindibile che tutti gli operatori che lavorano in campo biomedico conoscano la Citologia e la Istologia per comprendere non soltanto i quadri istopato-

logici associati alle diverse malattie, ma anche le basi della guarigione dei tessuti, della terapia cellulare, dell'ingegneria tissutale e della medicina rigenerativa.

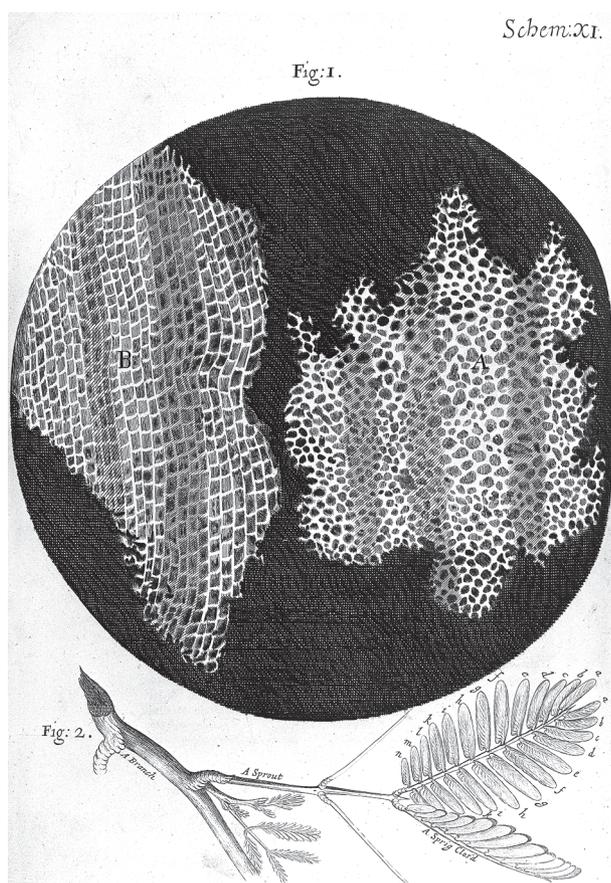
■ CENNI STORICI

Istologia, Citologia e Anatomia molecolare

Cultura e tecnologia hanno sempre tracciato lo sviluppo della scienza. Poiché i tessuti e cellule sono entità microscopiche, le loro origini devono fare riferimento alla **tecnologia** che, di fatto, ne ha permesso l'evidenza scientifica: il **Microscopio**.

L'uso di lenti di ingrandimento (occhiali) per facilitare le persone deboli di vista comincia a diffondersi alla fine del Duecento. Poi nel Cinquecento Giovanni Rucellai (1475-1525) canta in rima l'uso di uno specchio concavo per ottenere una immagine ingrandita degli oggetti. Pare che la realizzazione dei primi oggetti ottici forniti di più lenti sia avvenuta in Olanda agli inizi del Seicento ad opera di due ottici, padre e figlio, Hans e Zacharias Jansen. È il 1609 quando Galileo Galilei (1564-1642) realizza quel suo “occhiale” con cui attraverso le sue grandiose scoperte celesti (*Sidereus Nuncius*, 1610) eleva l'ingrandimento ottico a strumento di scienza. Galilei, con il suo strumento opportunamente adattato alla visione da vicino, inaugura la **biomicroscopia** osservando l'occhio di un insetto, forse un ragno.

Però la prima data certa nella storia del microscopio sembra essere il 1614 quando Giovanni Demisiani, uno studioso greco che viveva a Roma, introduce il termine “microscopio” in un documento dell'Accademia dei Lincei per descri-

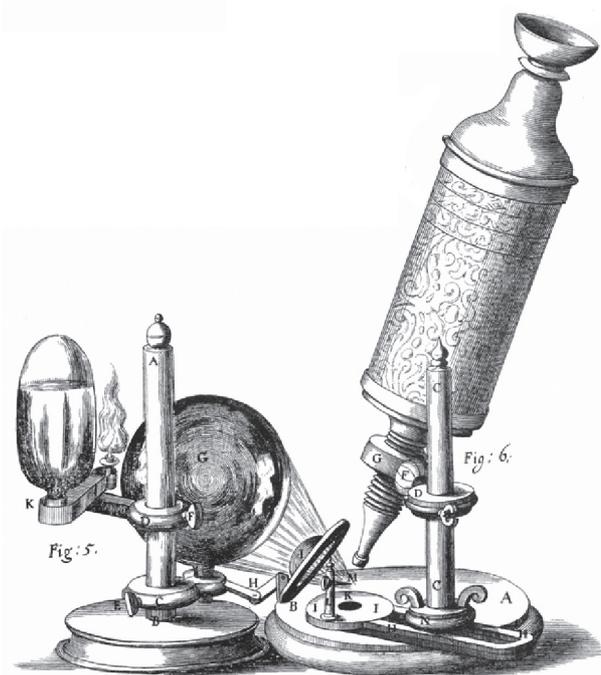


 **1** Dalla *Micrographia* (Londra 1665) di Robert Hooke (1635-1703). Il **sughero**, osservato in sezione al microscopio, appare suddiviso in “celle” analogamente al favo dell’ape.

vere lo strumento (dal greco *micron*, piccolo, e *skopein*, guardare).

Nel 1644 Giovanni Odierna (1597-1660) riferisce dell’artificio anatomico (cottura ed essicca-mento) da lui adottato nei confronti dell’occhio della mosca per potere meglio studiare tale organo, ponendo le basi per le microtecniche istologiche.

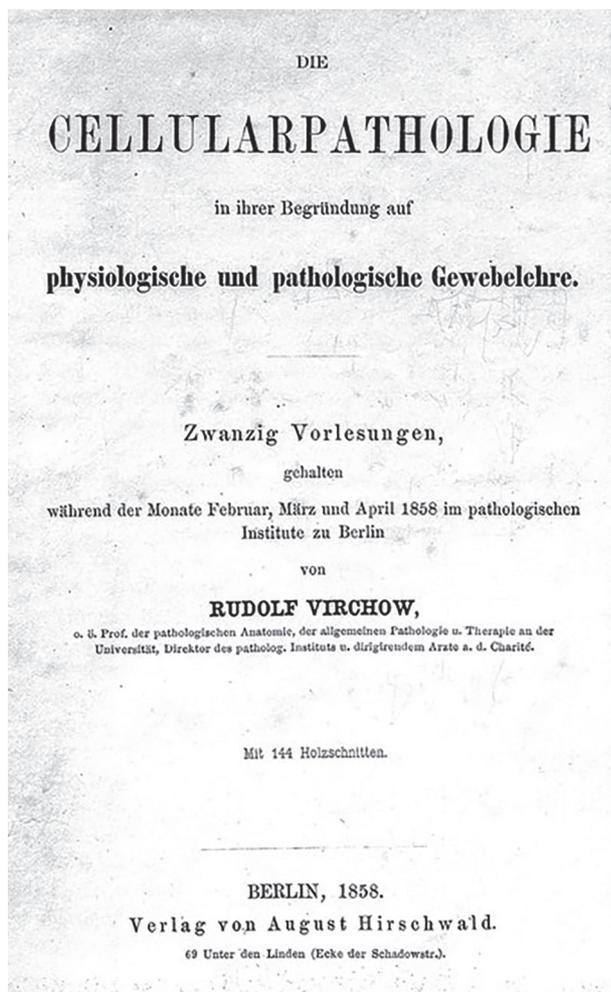
Ed è in quegli anni che Marcello Malpighi (1628-1694), servendosi di queste tecniche, fonda l’anatomia microscopica (*De Pulmonibus*, 1661). Riesce per primo infatti a riconoscere nell’organismo l’esistenza delle “*minute macchine*” postulabili in base alle teorie jatro-mecchaniche di derivazione galileiana, pervenendo ad una prima strutturazione sistematica dell’organismo animale; farà seguire pure quella degli organismi vegetali, nella raffigurazione dei quali disegna spesso “utriculi” e “sacculi” corrispondenti



 **2** Dalla *Micrographia* di Robert Hooke: **microscopio composto** analogo a quello di Antoni van Leeuwenhoek.

a quelle che saranno successivamente definite “cellule vegetali”. È proprio nel 1665 che cellule vegetali vengono raffigurate nella sua *Micrographia* dall’inglese Robert Hooke (1635-1703) che introdusse tale termine per indicare la struttura a “celle” del sughero visto al microscopio [ 1]. Lo strumento utilizzato da Hooke era un microscopio composto, fornito di innovazioni tecniche. Nello stesso periodo in Olanda, Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723), commerciante, naturalista e amico del pittore Vermeer, perfeziona alcuni microscopi per analizzare la trama dei tessuti che vendeva, ma anche per studiare la natura. Il dispositivo sviluppato da Leeuwenhoek (che forse arrivò fino ad un ingrandimento 300x) gli permise di descrivere protozoi, batteri, spermatozoi, vasi sanguigni e linfatici (1667) [ 2]. Tra l’altro, apre una nuova strada alle microtecniche istologiche colorando minuti frammenti muscolari con una soluzione alcolica di zafferano.

La **microscopia** divenne nel ‘700 complementare alla **telescopica** e si svilupparono vari accorgimenti tecnici, soprattutto indirizzati a correggere le varie aberrazioni dello strumento. Perdura frattanto la diffidenza per lo strumento, per cui il



 **3** *Die Cellularpathologie* di Rudolf Virchow (1858): “omnis cellula e cellula” e teoria della patologia cellulare.

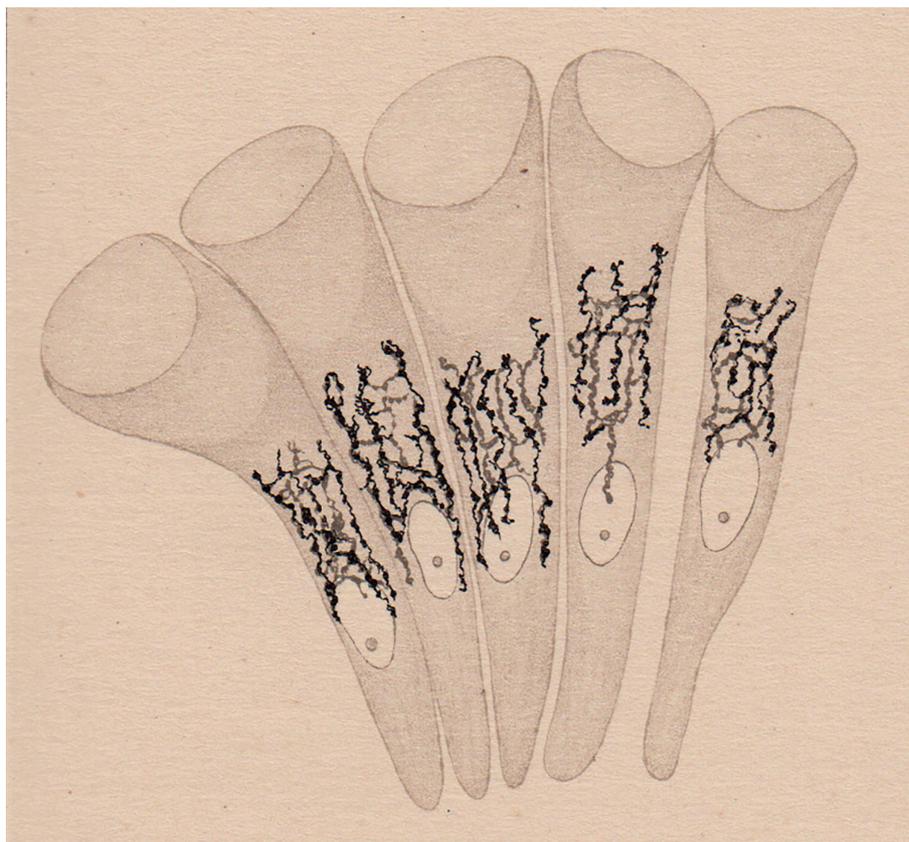
mondo scientifico fu pervaso da diatribe fra “microscopisti” ed “antimicroscopisti”.

Nel corso dell’800 avvenne una rivoluzione scientifica basata sulla microscopia. Nel 1831 il “nucleo” viene identificato nelle cellule vegetali dal botanico scozzese Robert Brown (1773-1858), il quale lo chiama così, considerandolo un attributo cellulare costante. Il botanico Jacob-Mathias Schleiden (1804-1881) definisce il nucleo “citoblasto”, cioè gli attribuisce la funzione di formare le cellule vegetali da materiale organico disorganizzato e il medico Theodor Schwann (1810-1882) studia l’argomento a livello della corda dorsale. Dagli studi di questi due autori scaturisce la formulazione della “dottrina cellulare” (1838-1839) fondata sull’idea di individualità delle cellule,

e contemporaneamente Johannes Müller (1801-1858) riconosce anche nei tumori l’origine cellulare. È Rudolf Virchow (1821-1902) a respingere finalmente la formazione libera delle cellule che contrappone l’“*omnis cellula e cellula*”. L’organismo viene considerato come uno “stato di cellule”, con categorie di cellule specializzate, e la cellula diviene essa stessa sede e causa di malattia (*Die Cellularpathologie*, 1858) [ **3**]. Prende così avvio la moderna *Istopatologia*. E nel frattempo la microscopia sosterrà anche la nascita della *Microbiologia* attraverso i “cacciatori di microbi”, come Robert Koch e Louis Pasteur che identificarono al microscopio rispettivamente il batterio della tubercolosi e il vibrione del colera.

Fra il 1860 e il 1870 risalgono i fondamentali perfezionamenti apportati al microscopio ottico derivati dai calcoli di Ernst Abbe (1840-1905) che riguardano la costruzione dei condensatori e degli obiettivi. Il suo concetto di apertura numerica diventa uno standard universale a cui riferire le lenti e per la realizzazione dell’obiettivo ad immersione in olio costruito nel 1878 dallo stesso in collaborazione con Carl Zeiss (1816-1888), a cui fa seguito la fabbricazione dei primi obiettivi apocromatici che risolvono pure il problema dell’aberrazione cromatica. Pochi anni dopo vengono perfezionati anche i primi microscopi binoculari da parte di Ernst Leitz (1871-1956). Per quanto riguarda il trattamento preanalitico dei tessuti, per la fissazione, oltre all’alcool, negli stessi anni viene introdotta la formaldeide, scoperta da August Wilhelm von Hofmann (1818-1892) la cui preparazione industriale in soluzioni acquose fu iniziata nel 1889, mentre la preparazione allo stato puro di gas liquefatto fu ottenuta da Friedrich August Kekulé nel 1892. Anche la colorazione dei tessuti “fissati” trova importanti avanzamenti nella seconda metà dell’800. Oltre ai coloranti di origine naturale come l’ematossilina introdotta nel 1863 da Wilhelm Waldeyer (1836-1921), si aggiungono le colorazioni con prodotti di sintesi all’anilina come l’eosina (1875). Lo studio delle colorazioni istologiche getta le basi per l’*istochimica* e a Paul Erlich (1854-1915), fondatore della chemioterapia, si deve il merito di avere definito, sulla base delle affinità chimiche fra substrati e coloranti, i concetti di acidofilia e basofilia (*Beiträge zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung*, 1878).

Nel 1906 Camillo Golgi (1843-1926), professore di Istologia e Patologia Generale dell’Università di Pavia, ottiene il Premio Nobel in seguito alle sue ricerche in neuroistologia, che si basarono



 **4 Apparato reticolare interno del Golgi.** Cellule dell'epitelio della mucosa gastrica di rana. Disegno originale di Camillo Golgi (1843-1926) (Museo per la Storia dell'Università di Pavia).

su una tecnica di colorazione innovativa a base di argento: la "reazione nera" (*"Sulla fine anatomia degli organi centrali del sistema nervoso"*, 1883). Questa tecnica permise anche l'identificazione dell'organulo citoplasmatico (che lui definì "*apparato reticolare interno*") e che, in tutto il mondo, ancora mantiene il suo nome [ 4].

Una tappa del tutto nuova nella storia della microscopia è rappresentata dalla realizzazione, fra il 1928 e il 1931, del **Microscopio Elettronico** da parte di Max Knoll e Ernst Ruska, che ricevono il premio Nobel. Questo strumento attuò una rivoluzione a livello dello studio della cellula perché ne permise lo studio della sua ultrastruttura, rivelando una complessità ignota.

Le tecniche microscopiche evolvono nel ventesimo secolo utilizzando le conoscenze nel cam-

po della immunologia (*immunoistochimica*), della radioattività (*autoradiografia*), della genetica (*ibridazione in situ* e *tissue microarrays*) e della fisica LASER (*microscopia confocale* e successivamente STED). Ancora, insignita dal Premio Nobel nel 2017 (Jacques Dubochet, Joachim Frank, Richard Henderson) è una tecnologia di microscopia elettronica a trasmissione (*Cryo-EM*) che, attraverso il congelamento, permette di vedere anche oltre le molecole.

Grazie ai progressi tecnologici della microscopia sembrano avverarsi meravigliose profezie come quella seicentesca di Marco Aurelio Severino: "*resolutio in indivisibilia, vel quasi reiterata sectio adusque indivisibilia*". Ossia "*mondi dentro mondi all'infinito*", secondo le teorie filosofiche di Gottfried Leibniz.