

Embriologia Umana

**Figura 15.1** Le prime fasi dello sviluppo dell'apparato respiratorio.

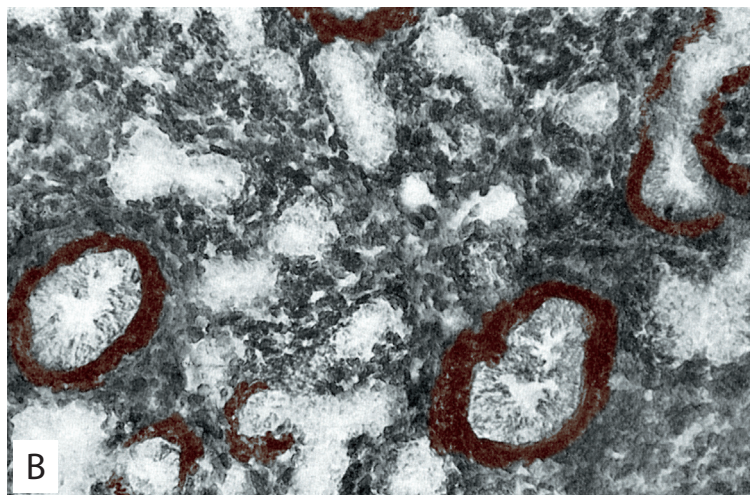
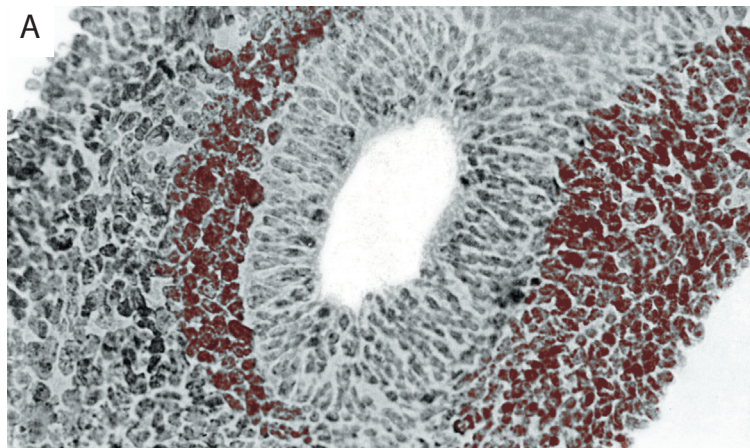
Lo schema a sinistra mostra la posizione in cui compare, in 4ª settimana, il diverticolo respiratorio (azzurro), ventralmente all'intestino primitivo. A destra, due fasi successive di sviluppo della gemma primitiva.

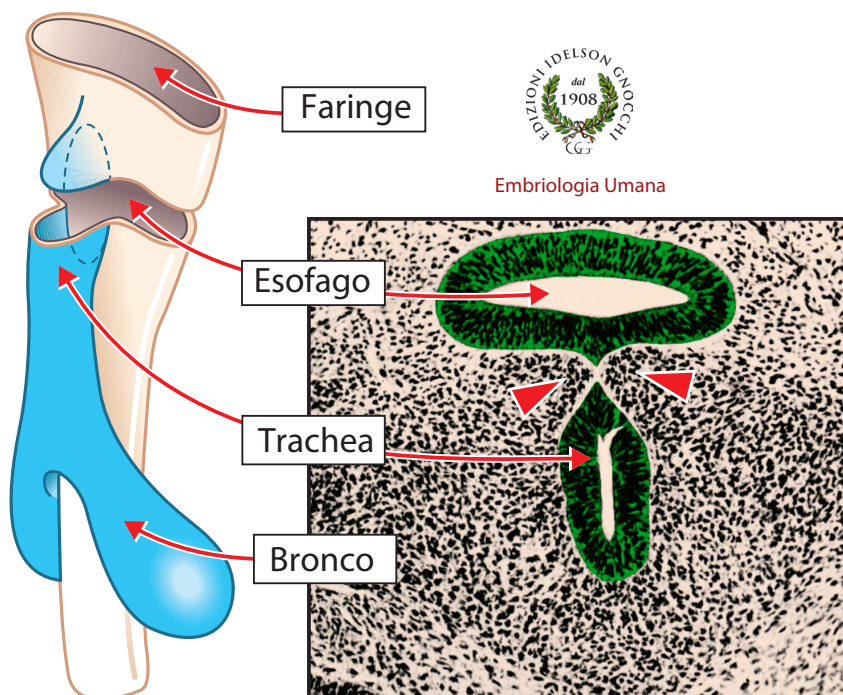


Embriologia Umana

**Figura 15.2** *Mesenchima nella gemma polmonare.*

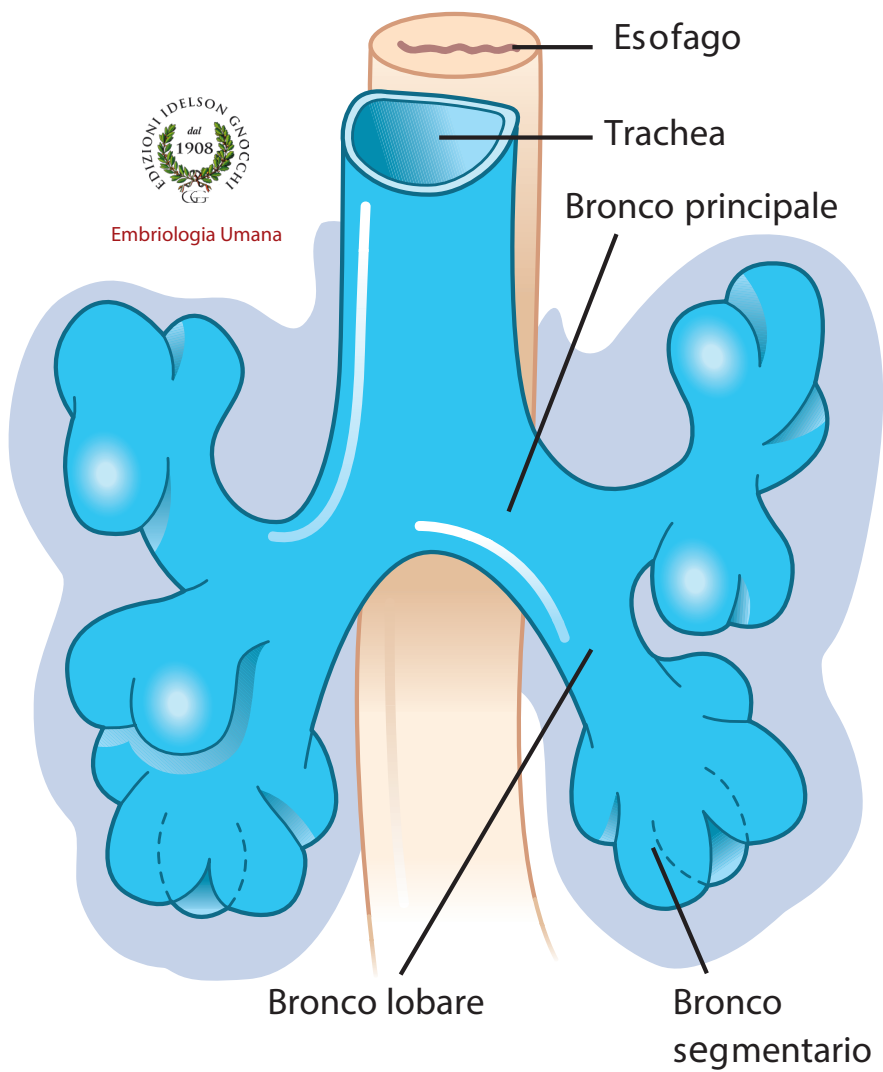
Gli ammassi di cellule mesenchimali che circondano la gemma polmonare primitiva (A) e le strutture bronchiolari in fase fetale (B) usano il neurotrasmettitore acetilcolina e i recettori muscarinici per comunicare durante la morfogenesi. Tale proprietà è qui dimostrata dalla forte reattività acetilcolinesterasica (colore bruno). Preparato di embrione di ratto, metodo istochimico Karnovsky e Roots, mod. Martinez-Rodriguez.





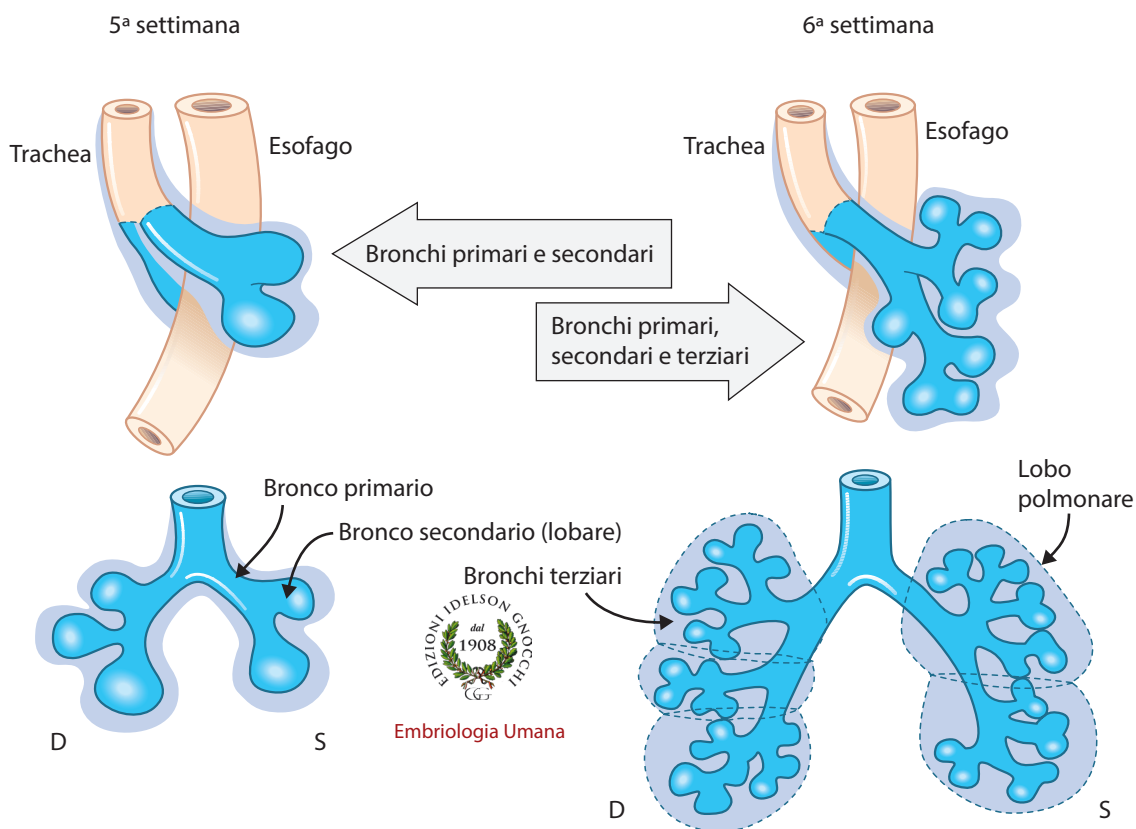
**Figura 15.3** *Formazione del setto tracheoesofageo.*

Lo schema mostra la gemma polmonare allo stadio di abbozzi bronchiali. L'immagine in microscopia ottica mostra una sezione trasversa dell'esofago e del tubo tracheale primitivo (in verde), nel momento in cui le creste tracheoesofagee (indicate dalle punte di freccia) stanno per fondersi sulla linea mediana, per formare il setto tracheoesofageo.



**Figura 15.4** Gli abbozzi dell'albero broncopulmonare.

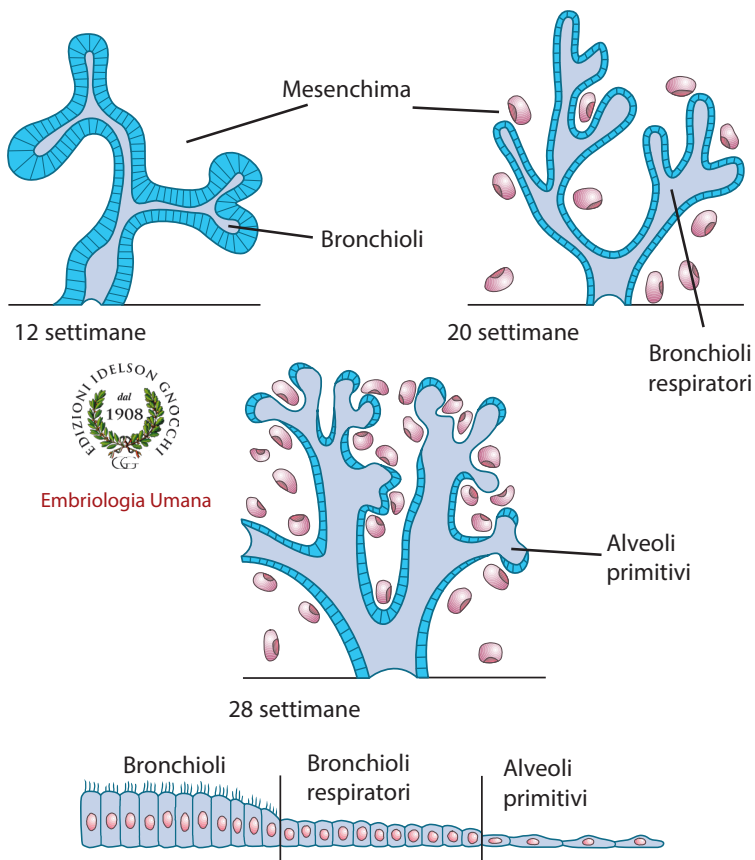
In questo stadio sono visibili i bronchi lobari e alcuni abbozzi di bronchi segmentari.



**Figura 15.5** Fase bronchiale dello sviluppo.

Evoluzione dell'albero respiratorio durante la 5ª e la 6ª settimana. Gli schemi in alto rappresentano una vista laterale sinistra, quelli in basso sono viste frontali (D, destra; S, sinistra). I bronchi sono mostrati in azzurro, il mesenchima splancnico in grigio. È già apprezzabile la tipica suddivisione del polmone destro in 3 lobi e del polmone sinistro in 2 lobi.

## Epitelio dell'albero respiratorio



**Figura 15.6** Variazioni del rivestimento epiteliale durante lo sviluppo.

Man mano che l'albero respiratorio si ramifica, l'epitelio di rivestimento tende ad assottigliarsi nelle porzioni più periferiche. Dall'epitelio colonnare ciliato dei bronchi si passa all'epitelio pavimentoso degli alveoli.

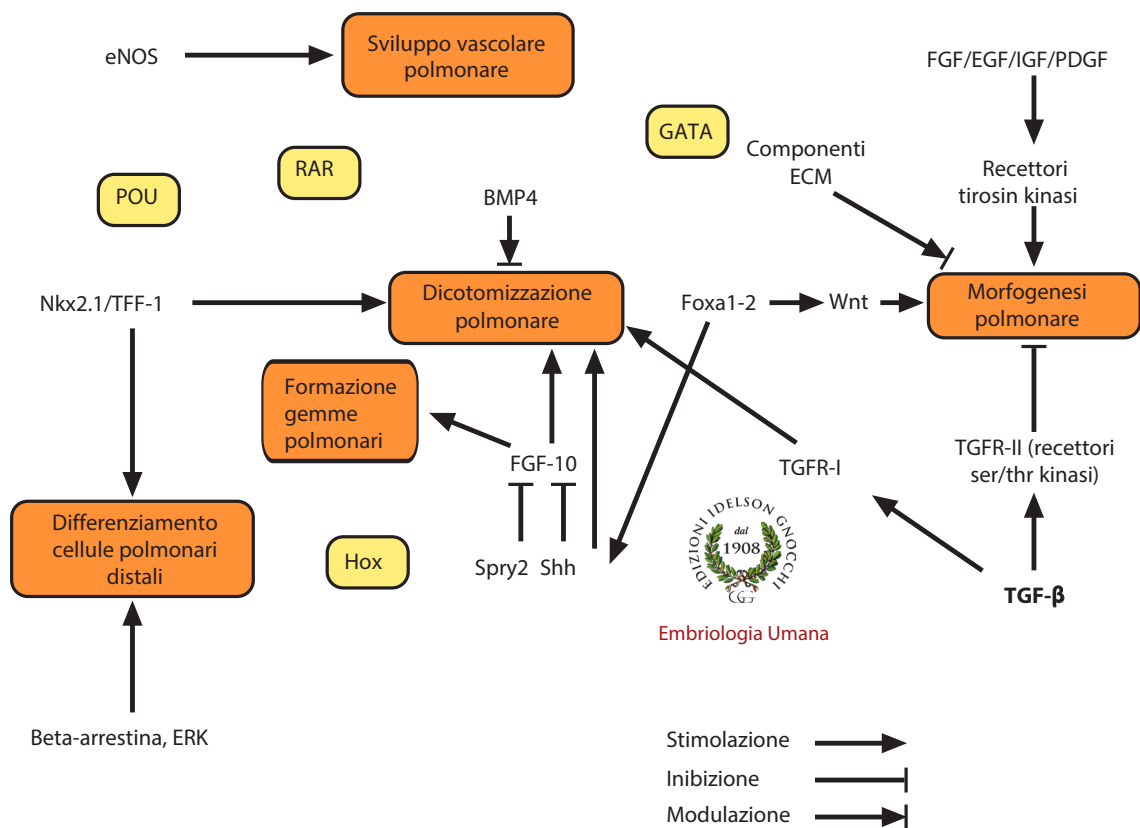


**Tabella 15.1** Periodi della istomaturazione polmonare.

Embriologia Umana

Stadio	Mese	Strutture in differenziamento	Epitelio di rivestimento
Pseudoghiandolare	2°–4°	Bronchioli terziari e terminali	Cilindrico ciliato
Canalicolare	4°–7°	Bronchioli respiratori e condotti alveolari	Cubico
Dei sacchi terminali	7°–9°	Alveoli primitivi e capillari ematici	Cubico/pavimentoso
Alveolare	8° ++	Alveoli primitivi e maturi	Pavimentoso semplice

++ NB: lo stadio alveolare si prolunga fino agli 8-10 anni di età.




**Figura 15.7** Schema sinottico dei principali geni coinvolti nello sviluppo embrionale dell'apparato respiratorio.

Il gene **TTF-1** (noto anche come **Nkx2.1**) induce la dicotomizzazione polmonare ed il differenziamento delle cellule epiteliali polmonari. La dicotomizzazione polmonare viene anche stimolata dal segnale dell'**FGF-10**, il quale è anche responsabile della formazione e della crescita delle gemme polmonari. Il segnale dell'**FGF-10** viene modulato negativamente da **Spry2** e **Shh**. **Shh** ha una doppia funzione; da un lato inibisce l'espressione dell'**FGF-10**, limitando così le dimensioni delle gemme polmonari, dall'altro stimola direttamente la dicotomizzazione polmonare. Il **TGF-β** svolge un ruolo sia positivo che negativo sullo sviluppo polmonare; agendo sul recettore di tipo I stimola l'arborizzazione polmonare; quando invece agisce sul recettore di tipo II, inibisce la crescita polmonare. Fattori di crescita che segnalano attraverso recettori tirosin-kinasi (**FGF**, **EGF**, **IGF**, **PDGF**) stimolano la morfogenesi polmonare, mentre quelli che segnalano attraverso recettori serina/treonina-kinasi (**TGF-β**) producono un effetto inibitorio. La morfogenesi polmonare viene stimolata dal segnale **Wnt** e modulata (sia positivamente che negativamente) da diversi componenti della matrice extracellulare. **BMP4** regola sia positivamente che negativamente la dicotomizzazione polmonare. I segnali **Foxa1** e **Foxa2** stimolano l'espressione di **Wnt** e **Shh**. La kinasi **ERK** e le β-arrestine 1 e 2 sollecitano la maturazione degli pneumociti. La **eNOS** è essenziale per il corretto sviluppo vascolare del polmone. Infine altri componenti del complesso sistema che regola lo sviluppo polmonare sono fattori trascrizionali appartenenti alle famiglie **GATA**, **Hox**, **POU**, nonché i recettori dell'acido retinoico (**RAR**).



**Tabella 15.2** Principali geni coinvolti nella morfogenesi dell'apparato respiratorio e rispettivi fenotipi del mutante knockout.

Ref	Gene	Nome	Tessuto	Fenotipo nel topo knock-out
1	TTF-1	<i>Thyroid transcription factor 1</i>	Mesenchima	Non differenziamento delle cellule polmonari epiteliali distali; ridotta dicotomizzazione
2	FGF-10	<i>Fibroblast growth factor-10</i>	Mesenchima	Agenesia polmonare
3	FGF FGFR	<i>Membri della famiglia FGF e loro recettori</i>	Epitelio e mesenchima	Ridotta dicotomizzazione e alveolizzazione; agenesia polmonare
4	Shh	<i>Sonic hedgehog</i>	Epitelio e mesenchima	Ridotta dicotomizzazione; fistola tracheoesofagea
5	TGF- $\beta$ 3	<i>Transforming growth factor <math>\beta</math>3</i>	Epitelio e pleura	Ridotta dicotomizzazione
6	EGFR	<i>Epithelial growth factor receptor</i>	Epitelio e mesenchima	Ridotta dicotomizzazione e alveolizzazione
7	Wnt7b	<i>Wingless 7b</i>	Epitelio	Polmoni ipoplasici
8	Foxa1	<i>Foxa2</i>	Epitelio	Ridotta dicotomizzazione e ridotta muscolatura liscia
9	GATA6	<i>GATA-binding protein 6</i>	Epitelio	Ridotta sacculazione
10	Hoxa5	<i>Homeobox A5</i>	Mesenchima	Ridotta dicotomizzazione e difetti della trachea
11	Rarb Rara	<i>Retinoid acid receptor <math>\alpha/\beta</math></i>	Epitelio e mesenchima	Agenesia polmonare sinistra e ipoplasia destra
12	$\beta$ Arr1 $\beta$ Arr2 	<i><math>\beta</math>-arrestins 1/2</i>	Epitelio	Atelettasia polmonare e mancata maturazione degli pneumociti
13	ERK3	<i>Extracellular regulated kinase 3</i>	Epitelio	Atelettasia polmonare e mancata maturazione degli pneumociti
14	eNOS	<i>Endothelial nitric oxide synthase</i>	Mesenchima	Ridotto sviluppo vascolare polmonare

Fonti bibliografiche: 1) Kimura et al. 1996; 2) Sekine et al. 1999; 3) Usui et al. 2004, Fisher et al. 2002, Colvin et al. 2001, Weinstein et al. 1998; 4) Litington et al. 1998; 5) Kaartinen et al. 1995; 6) Miettinen et al. 1997; 7) Rajagopal et al. 2008; 8) Wan et al. 2005; 9) Yang et al. 2002; 10) Aubin et al. 1997; 11) Mendelsohn et al. 1994; 12) Zhang et al. 2010; 13) Klinger et al. 2009; 14) Han et al. 2006.