

# 11

*Della fisiologia da capo a piedi canto,  
Né la fisionomia né il cervello sono  
degni da soli della Musa,  
La forma completa è di gran lunga più  
degnata,  
Canto imparzialmente la Femmina  
insieme al Maschio.*

WALT WHITMAN (1867)

*Formato da 206 ossa, lo scheletro è una  
cattedrale vivente di volte d'avorio, co-  
stoloni e contrafforti, una struttura al  
tempo stesso leggera e resistente.*

NATALIE ANGIER (1994)



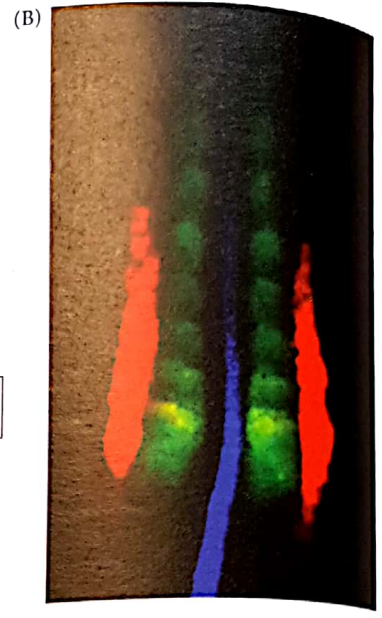
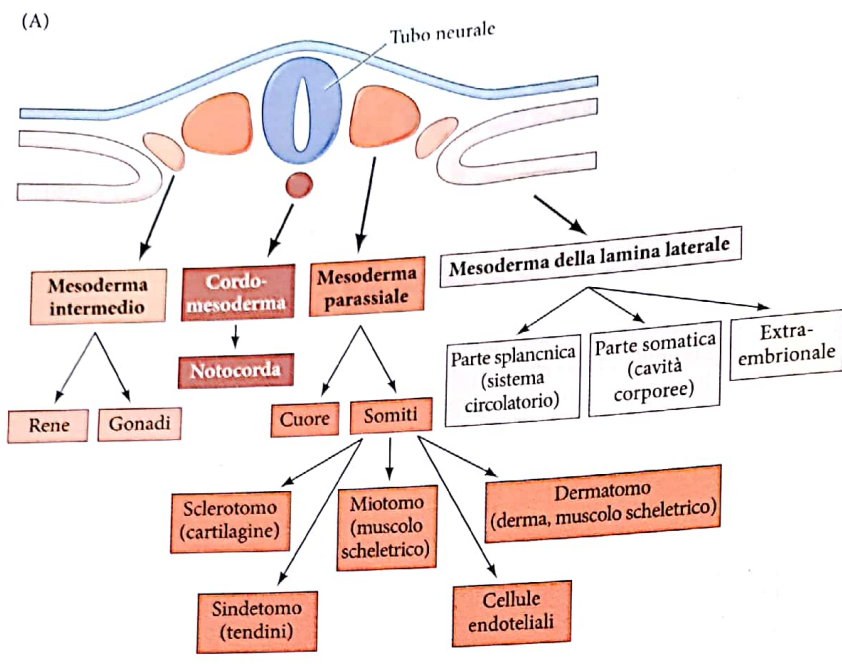
## Mesoderma parassiale e intermedio

**N**ei Capitoli 9 e 10 abbiamo seguito i vari tessuti che si formano dall'ectoderma dei vertebrati. In questo e nel prossimo capitolo seguiremo lo sviluppo dei foglietti embrionali mesodermico ed endodermico. Vedremo che l'endoderma forma il rivestimento delle vie digerenti e respiratorie, con gli organi a queste associati. Il mesoderma dà origine a tutti gli organi interposti tra la parete ectodermica e i tessuti dell'endoderma, e aiuta endoderma ed ectoderma a formare i rispettivi tessuti.

Il mesoderma del tronco di un embrione allo stadio di neurula può essere suddiviso in quattro regioni (Figura 11.1A).

1. La regione centrale del mesoderma del tronco è il **cordomesoderma**. Questo tessuto forma la notocorda, un organo transitorio le cui funzioni principali comprendono l'induzione del tubo neurale e la determinazione dell'asse antero-posteriore del corpo. La formazione della notocorda nel futuro lato dorsale dell'embrione è stata trattata nei Capitoli 7 e 8.
2. A fiancheggiare la notocorda su entrambi i lati vi è il **mesoderma parassiale**, o **mesoderma somitico**. I tessuti che si sviluppano da questa regione si localizzeranno nella parte dorsale dell'embrione, attorno al midollo spinale. Le cellule di questa regione formeranno i **somiti**, blocchi di cellule mesodermiche ai due lati del tubo neurale, che daranno origine al muscolo e a molti dei tessuti connettivi del dorso (derma, muscolo, e la cartilagine di vertebre e coste).
3. Il **mesoderma intermedio** forma il sistema urogenitale, consistente di reni, gonadi e dei dotti associati. Anche la porzione esterna (corticale) della ghiandola surrenale deriva da questa regione.
4. Più distante dalla notocorda, il **mesoderma della lamina laterale** (o, più semplicemente, **mesoderma laterale**), dà origine al cuore, ai vasi sanguigni, alle cellule del sangue circolanti del sistema circolatorio, oltre che al rivestimento delle cavità interne del corpo e a tutti i costituenti mesodermici degli arti tranne i muscoli. Aiuta anche nella formazione di una serie di membrane extraembrionali, importanti per il trasporto di sostanze nutritive all'embrione.

Si ritiene che queste quattro suddivisioni siano specificate, lungo l'asse medio-laterale (dal centro ai lati) da quantità crescenti di BMP (Pourquié et al. 1996; Tönegawa et al. 1997). Nell'embrione di pollo, il mesoderma più laterale esprime livelli più elevati di BMP4 rispetto alle regioni della linea mediana, e alterando l'espressione delle BMP è possibile modificare l'identità del tessuto mesodermico. Anche se non è noto come ciò avvenga, si ritiene che le diverse concentrazioni di BMP possano indurre l'espressione differenziale della famiglia di fattori di trascrizione Forkhead (Fox; estremità "a forchetta" N.d.T.). *Foxf1* viene trascritto in quelle regioni che diventeranno



**FIGURA 11.1** Le principali linee di discendenza cellulare del mesoderma degli amnioti. (A) Schema dei compartimenti mesodermici dell'embrione di amniote. (B) Colorazione dei compartimenti mediali mesodermici nel tronco di embrione di pollo a livello di 12 somiti (circa 33 ore). Ibridazione *in situ*

effettuata con sonde che legano l'mRNA di *chordin* (blu) nella notocorda, l'mRNA di *paraxis* (verde) nei somiti e l'mRNA di *Pax2* (rosso) nel mesoderma intermedio. (B, tratta da Denkers et al. 2004, per gentile concessione di T. J. Mauch.)

la lamina laterale e il mesoderma extraembrionale, mentre *Foxc1* e *Foxc2* sono espressi nel mesoderma parassiale che formerà i somiti (Wilm et al. 2004). Se *Foxc1* e *Foxc2* sono entrambi eliminati dal genoma murino, il mesoderma parassiale è ripespecificato in mesoderma intermedio e induce l'espressione di *Pax2*, che codifica un importante fattore di trascrizione del mesoderma intermedio (Figura 11.1B).

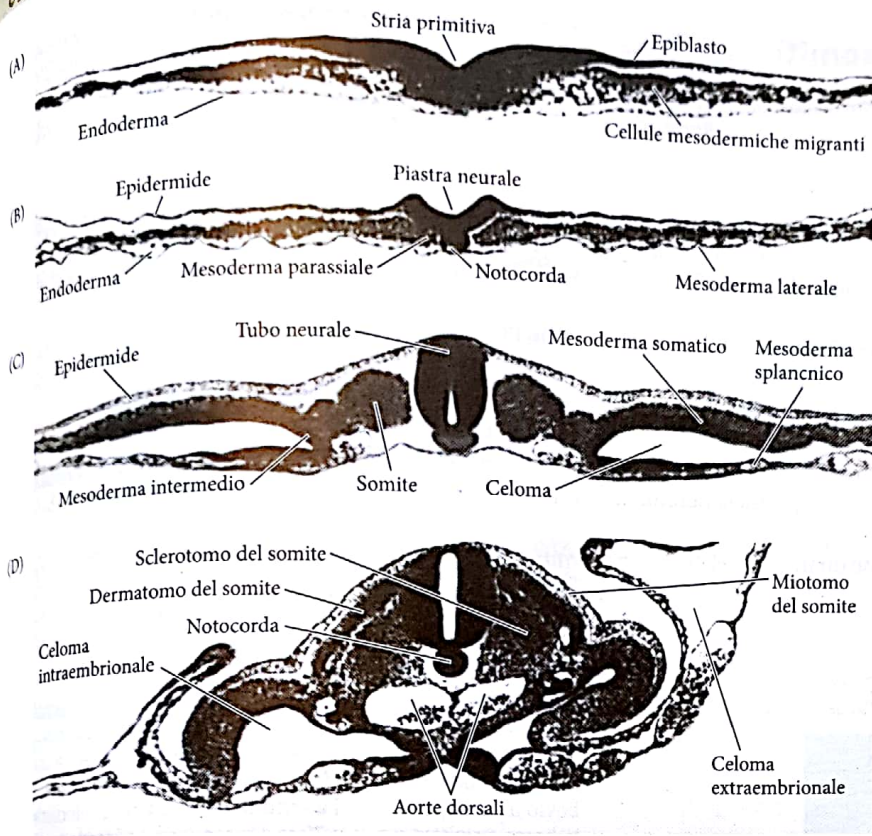
Anteriormente al mesoderma del tronco si trova una quinta regione mesodermica, il **mesoderma della testa**, costituito dal mesoderma parassiale non segmentato e dal mesoderma precordale. Questa regione fornisce il mesenchima cefalico che forma gran parte dei tessuti connettivi e della muscolatura della faccia e degli occhi (Evans e Noden 2006). I muscoli derivanti dal mesoderma della testa si formano in modo diverso rispetto a quelli formati dai somiti. Non solo hanno il proprio insieme specifico di fattori di trascrizione, ma i muscoli della testa e del tronco sono affetti da diversi tipi di distrofie muscolari (Imery 2002; Bothe e Dietrich 2006; Harel et al. 2009).

**MESODERMA PARASSIALE: I SOMITI E I LORO DERIVATI**

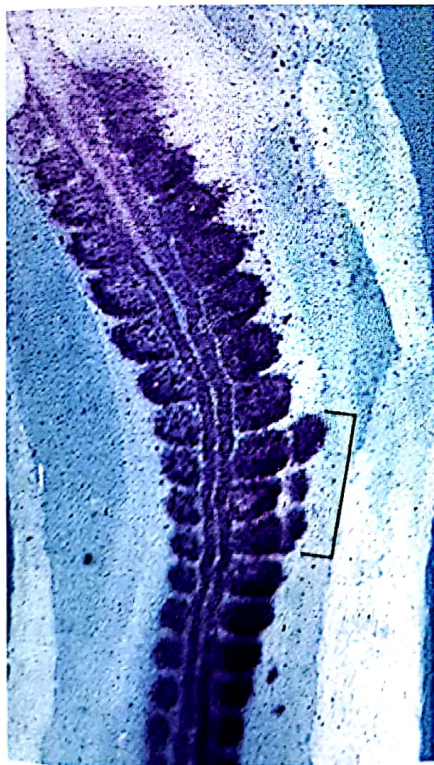
Uno dei compiti principali della gastrulazione è quello di formare un foglietto mesodermico tra l'endoderma e l'ectoderma. Come si vede nella Figura 11.2, la formazione dei tessuti del mesoderma e dell'endoderma non è successiva

alla formazione del tubo neurale, ma sincrona. La notocorda si allunga al di sotto del tubo neurale dalla base del capo fino alla coda. Ai due lati del tubo neurale si trovano due spesse bande di cellule mesodermiche. Queste bande di mesoderma parassiale sono indicate o come **piastra segmentale** (negli embrioni di pollo) o come **mesoderma non segmentato** (negli embrioni di altri vertebrati). Non appena la linea primitiva regredisce e le pieghe neurali cominciano a unirsi al centro dell'embrione, le cellule del mesoderma parassiale formano i **somiti**. Il mesoderma parassiale è specificato dall'azione antagonista della proteina Noggin sul segnale BMP. Di solito Noggin è sintetizzata precocemente dal mesoderma della piastra segmentale, e se si collocano cellule esprimenti Noggin nel mesoderma laterale presuntivo, questo tessuto sarà ripespecificato in mesoderma parassiale e formerà somiti (Figura 11.3; Tonegawa e Takahashi 1998).

I somiti maturi contengono tre principali compartimenti: lo **sclerotomo**, che forma le vertebre e la cartilagine costale, il **miotomo**, che forma la muscolatura della schiena, della gabbia toracica e della parete ventrale del corpo; il **dermamiotomo**, che contiene cellule progenitrici del muscolo scheletrico (comprese quelle che migrano negli arti) e le cellule che generano il derma della schiena. Inoltre, da questi tre si formano altri compartimenti più piccoli. Il **sindetomo**, derivante dalle cellule più dorsali dello sclerotomo, genera i tendini, mentre le cellule più interne dello sclerotomo (a volte chiamate **artrotomo**) diventano le articolazioni delle vertebre, i dischi intervertebrali, e



**FIGURA 11.2** Gastrulazione e neurulazione dell'embrione di pollo, in cui è messa in evidenza la componente mesodermica. (A) Regione della linea primitiva, che mostra i precursori migranti del mesoderma e dell'endoderma. (B) Formazione della notocorda e del mesoderma parassiale. (C, D) Differenziamento dei somiti, del celoma e delle due aorte (che poi si fonderanno). A-C, embrioni di 24 ore; D, embrione di 48 ore.

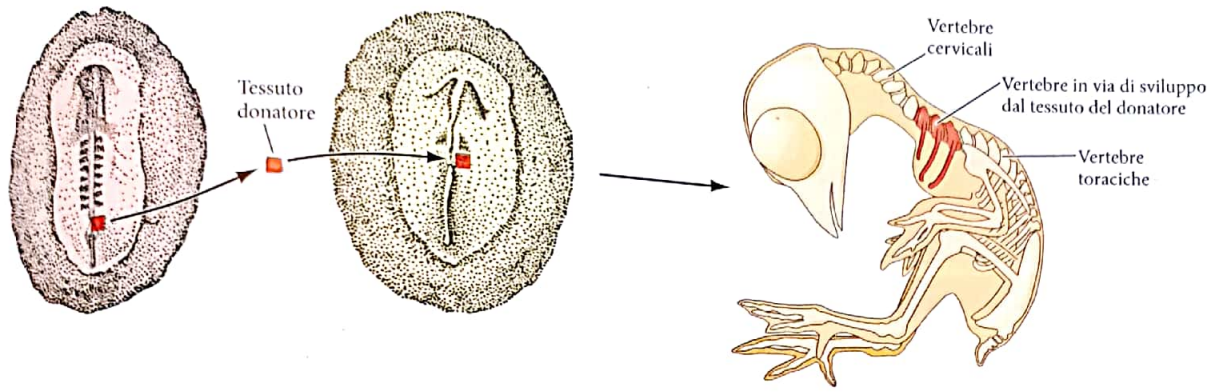


**FIGURA 11.3** Specificazione dei somiti. La collocazione di cellule secernenti Noggin nella regione prospettica del mesoderma laterale di pollo rispecchia questo mesoderma in mesoderma parassiale che forma somiti. I somiti indotti (compresi nella parentesi quadra) sono stati messi in evidenza mediante ibridazione *in situ* per Pax3. (Tratta da Tonegawa e Takahashi 1998; fotografia per gentile concessione di Y. Takahashi.)

la porzione prossimale delle coste (Mittapalli et al. 2005; Christ et al. 2007). Infine, un gruppo di cellule ancora senza nome, posizionate nello sclerotomo posteriore, genera cellule vascolari dell'aorta dorsale e vasi sanguigni intervertebrali (Tabella 11.1; Pardanaud et al. 1996; Sato et al. 2008).

**TABELLA 11.1** • Derivati dei somiti

Visione tradizionale	Visione corrente
<b>DERMAMIOTOMO</b>	
Il miotomo forma i muscoli scheletrici	I margini laterali generano il miotomo primario che forma il muscolo
Il dermatomo forma il derma posteriore	La regione centrale forma il muscolo, le cellule staminali muscolari, il derma e le cellule adipose brune
<b>SCLEROTOMO</b>	
Forma la cartilagine vertebrale e costale	Forma la cartilagine vertebrale e costale
	La regione dorsale forma i tendini (sindetomo)
	La regione mediale forma vasi sanguigni e meningi
	La regione mesenchimale centrale forma le articolazioni (artrotomo)
	Forma le cellule della muscolatura liscia e l'aorta dorsale



**FIGURA 11.10** Quando il mesoderma della piastra segmentale che normalmente formerebbe somiti toracici viene trapiantato in un embrione più giovane in una regione (caudale rispetto al primo somite) che normalmente darebbe origine

a somiti cervicali, il mesoderma trapiantato si differenzia in accordo alla sua posizione originaria e forma coste nel collo. (Tratta da Kieny et al. 1972.)

vicale di un embrione più giovane, l'embrione ricevente svilupperà coste nel collo, ma soltanto nel lato in cui è stato trapiantato il mesoderma toracico (Figura 11.10; Kieny et al. 1972; Nowicki e Burke 2000).

I somiti sono specificati a seconda dei geni *Hox* che esprimono (vedi Capitolo 8). Questi geni sono attivi nel mesoderma della piastra segmentale prima che questo diventi organizzato in somiti (Carapuço et al. 2005). I topi omozigoti per una mutazione con perdita di funzione di *Hoxc-8* convertono una vertebra lombare in una vertebra toracica soprannumeraria, completa di coste (vedi Figura 8.32). I geni *Hox* sono attivati in concomitanza con la formazione dei somiti e l'embrione sembra "contare i somiti" nel fissare i limiti di espressione dei geni *Hox*. Se si alterano i livelli di *Fgf8* per generare somiti soprannumerari (quantunque più piccoli), l'espressione appropriata dei geni *Hox* sarà attivata nel somite correttamente numerato, anche se si trova in una posizione differente lungo l'asse antero-posteriore. Inoltre, quando delle mutazioni colpiscono l'orologio autonomo di suddivisione, esse colpiscono anche l'attivazione dei geni *Hox* appropriati (Dubrulle et al. 2001; Zakany et al. 2001). Una volta stabilito, ciascun somite mantiene il suo modello di espressione dei geni *Hox*, anche se viene trapiantato in un'altra regione dell'embrione (Nowicki e Burke 2000). La regolazione dei geni *Hox* da parte dell'orologio di suddivisione consentirebbe di coordinare la formazione dei nuovi segmenti con la loro specificazione.

### • Differenziamento dei somiti

Contrariamente all'impegno precoce del mesoderma della piastra segmentale presomitica lungo l'asse antero-posteriore, l'impegno delle cellule all'interno di un somite si verifica in relazione al fatto che le sue cellule possono diventare una qualsiasi delle strutture prodotte dal somite. Queste strutture includono:

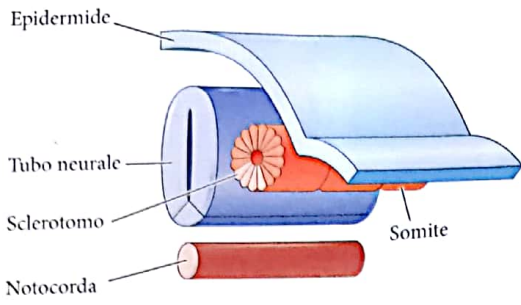
- la cartilagine delle vertebre e delle coste;

- i muscoli della gabbia toracica, degli arti, della parete addominale, del dorso e della lingua;
- i tendini che collegano i muscoli all'osso;
- il derma cutaneo del dorso;
- le cellule vascolari che contribuiscono alla formazione dell'aorta e dei vasi sanguigni intervertebrali;
- le guaine cellulari, o meningi, del midollo spinale che proteggono il sistema nervoso centrale.

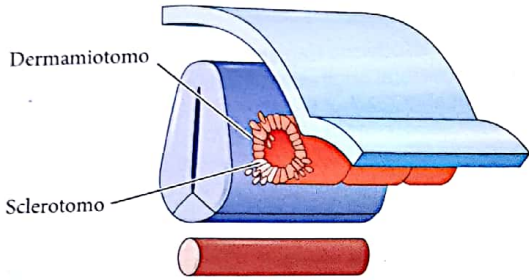
Così, il somite contiene una popolazione di cellule multipotenti la cui specificazione dipende dalla loro posizione all'interno del somite. Fattori paracrini dai tessuti circostanti (tubo neurale, notocorda, epidermide e mesoderma intermedio) avranno una profonda influenza sulle regioni del somite adiacente a esse. Quando il somite matura, vengono determinate diverse regioni che formano soltanto certi tipi cellulari. Le cellule ventro-mediali del somite (quelle localizzate più vicino al tubo neurale e alla notocorda) vanno incontro a mitosi, perdono le loro chiare caratteristiche epiteliali e divengono nuovamente cellule mesenchimali. La parte di somite che dà origine a queste cellule è lo sclerotomo, e queste cellule mesenchimali alla fine diventano le cellule cartilaginee (condrociti) delle vertebre e di gran parte di ciascuna costa (Figura 11.11A, B; vedi anche Figura 11.2).

La restante porzione epiteliale del somite è il dermamiotomo. Le mappe presuntive costruite in chimere pollo-quaglia (Ordahl e Le Douarin 1992; Brand-Saberi et al. 1996; Kato e Aoyama 1998) hanno dimostrato che il dermamiotomo è suddiviso in tre regioni (Figura 11.11C, D). Le cellule delle due porzioni laterali dell'epitelio (per esempio, le labbra dorso-mediale e ventro-laterale, rispettivamente la più vicina e la più lontana al tubo neurale) costituiscono il miotomo e daranno origine al muscolo. La regione centrale, il dermatomo, formerà il derma dorsale e molti altri derivati. Nei miotomi laterali, le cellule precursori dei muscoli migreranno sotto il dermamiotomo per produrre uno strato inferiore di cellule precursori dei muscoli, i **mioblasti**. Quei mioblasti che nel miotomo si

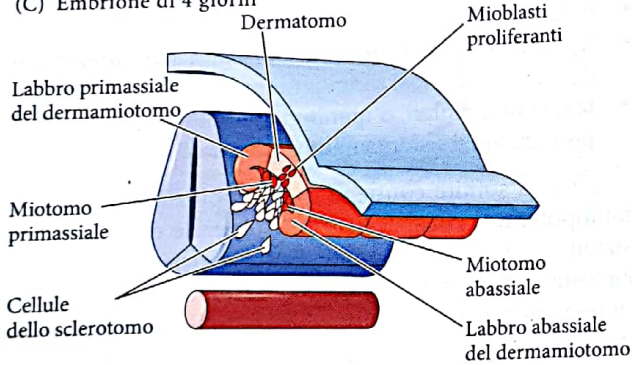
(A) Embrione di 2 giorni



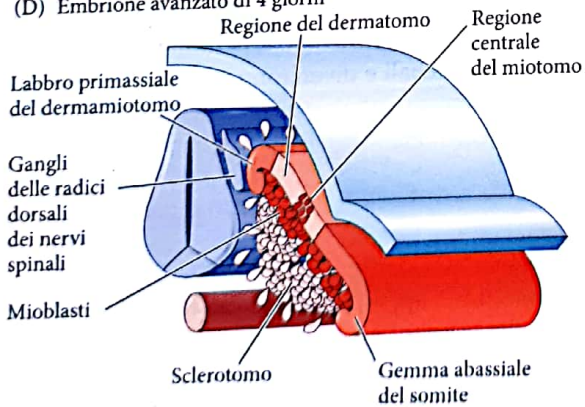
(B) Embrione di 3 giorni



(C) Embrione di 4 giorni

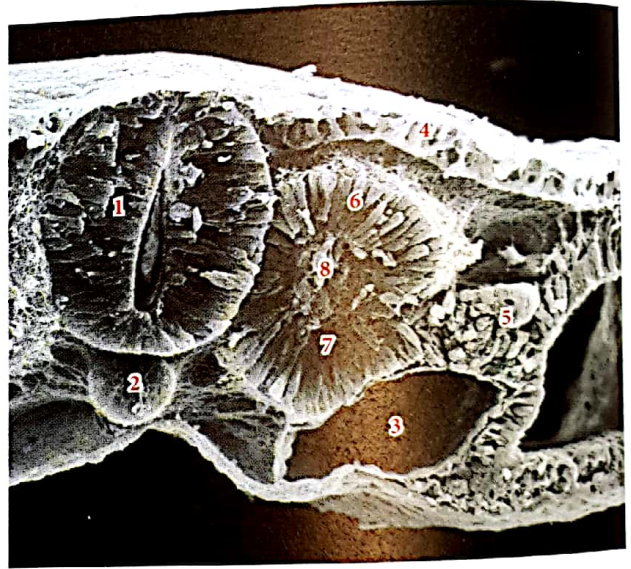


(D) Embrione avanzato di 4 giorni



**FIGURA 11.11** Sezione trasversale del tronco di un embrione di pollo di 2-4 giorni. (A) Nel somite di 2 giorni, le cellule dello sclerotomo possono essere distinte dal resto del somite. (B) Al terzo giorno, le cellule dello sclerotomo perdono la loro adesione reciproca e migrano verso il tubo neurale. (C) Al quarto giorno un miotomo primassiale al di sotto del dermamiotomo, mentre le cellule laterali formano un miotomo abassiale. (D) Al di sotto del dermamiotomo epiteliale si forma uno strato di precursori cellulari del muscolo (il miotomo). (E, F) Microfotografie al microscopio elettronico a scansione corrispondenti rispettivamente ad (A) e (D); 1, tubo neurale; 2, notocorda; 3, aorta dorsale; 4, ectoderma superficiale; 5, mesoderma intermedio; 6, metà dorsale del somite; 7, metà ventrale del somite; 8, somitocela/artrotomo; 9, sclerotomo ventrale del somite; 10, sclerotomo ventrale; 11, sclerotomo laterale; 12, sclerotomo dorsale; 13, dermamiotomo (A, B, tratte da Langman 1981; C, D, tratte da Ordahl 1993; E, F tratte da Christ et al. 2007, per gentile concessione di H. J. Jacob e B. Christ.)

(E)



(F)



trovano più vicini al tubo neurale formano in posizione centrale i **muscoli primassiali**<sup>1</sup>, che comprendono la muscolatura intercostale tra le coste e i muscoli profondi del dorso; quei mioblasti, formati nella regione più lontana dal tubo neurale, producono i muscoli abassiali della parete del corpo, degli arti e della lingua (Figura 11.12). Il confine tra i muscoli primassiali e abassiali, e tra il derma derivante dal somite e dalla piastra laterale è chiamato **frontiera laterale somitica** (Christ e Ordhal 1995; Burke e Nowicki 2003; Nowicki et al. 2003). Vari fattori di trascrizione distinguono i muscoli primassiali e abassiali.

La regione centrale del dermamiotomo è stata classicamente denominata **dermatomo**, poiché il suo principale prodotto è il precursore del derma del dorso. Il derma della

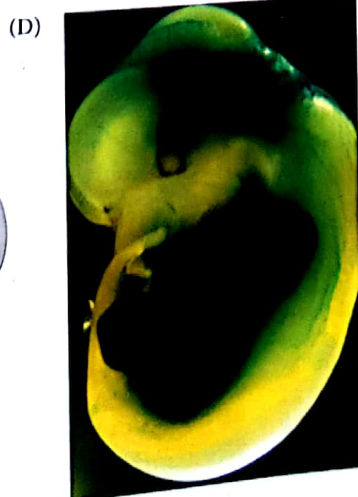
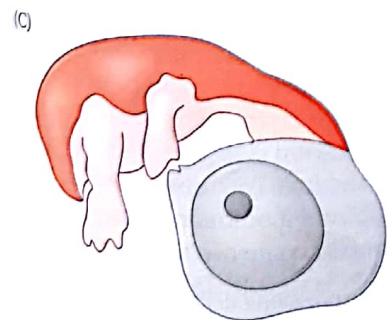
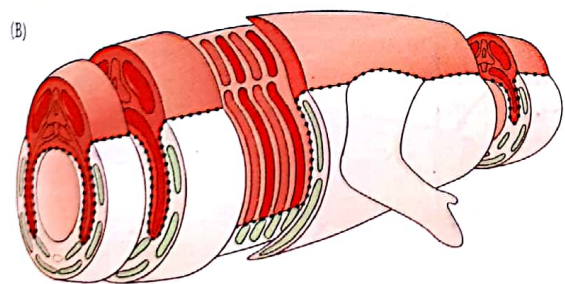
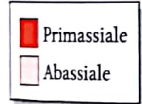
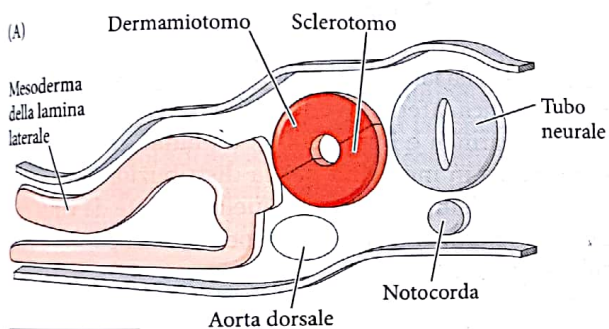
<sup>1</sup> I termini *primassiale* e *abassiale* sono qui usati per designare rispettivamente i muscoli dalle porzioni mediali e laterali del somite. I termini *epassiale* e *ipassiale* sono comunemente usati, ma questi termini derivano da modificazioni secondarie dell'anatomia dell'adulto (essendo i muscoli ipassiali innervati dalle regioni ventrali del midollo spinale) piuttosto che dalla discendenza del miotomo.

porzione ventrale del corpo deriva dalla lamina laterale, e il derma della testa e del collo provengono, almeno in parte, dalla cresta neurale cranica. Tuttavia, studi recenti hanno dimostrato che questa regione centrale del dermamiotomo dà origine anche a una terza popolazione di cellule muscolari (Gros et al. 2005; Relaix et al. 2005). Pertanto, alcuni ricercatori (Christ e Ordhal 1995; Christ et al. 2007) preferiscono mantenere il termine *dermamiotomo* (o *dermamiotomo centrale*) per questa regione epiteliale. Ben presto, però, questa parte del somite subisce anche una transizione epitelio-mesenchimale (*epithelial-to-mesenchymal transition*, EMT). Segnali FGF dal miotomo attivano la trascrizione del gene *Snail*, il cui prodotto è un noto regolatore della EMT (vedi Capitoli 3 e 10; Delfini et al. 2009). Durante questa EMT, i fusi mitotici delle cellule epiteliali sono riallineati in modo che la divisione cellulare avvenga lungo l'asse dorso-ventrale. Una cellula figlia entra nella regione ventrale e diventa parte del miotomo, mentre l'altra cellula figlia si posiziona dorsalmente per diventare un precursore del derma. La N-caderina che tiene unite le cellule è inibita e le cellule seguono vie separate; la N-caderina rimane presente solo nelle cellule che entrano nel miotomo (Ben-Yair e Kalcheim 2005).

Queste cellule precursori dei muscoli, che si sfaldano dalla piastra epiteliale per unirsi alle cellule del miotomo primario rimangono indifferenziate, e proliferano rapidamente per produrre la maggior parte delle cellule mioblastiche. Mentre la maggior parte di queste cellule progenitrici si differenzia per formare i muscoli, alcune rimangono indifferenziate e circondano le cellule muscolari mature. Queste cellule indifferenziate diventano *cellule satelliti* responsabili della crescita muscolare post-natale e della riparazione del muscolo.

● **Determinazione dello sclerotomo**

Come il proverbiale immobile in vendita, il destino di una regione del somite dipende da tre fattori: l'ubicazione, l'ubicazione e l'ubicazione. Come mostrato nella Figura 11.13, l'ubicazione delle regioni somitiche si trova in prossimità di diversi centri di segnalazione, quali la notocorda (fonte di Sonic hedgehog e Noggin), il tubo neurale (fonte di Wnt e BMP) e l'epitelio di superficie (anch'esso fonte di Wnt e BMP).



**FIGURA 11.12** Domini primassiali e abassiali del mesoderma dei vertebrati. (A-C) Disegni schematici a colori codificati dello sviluppo del pollo, dove il colore più scuro rappresenta il mesoderma derivante dal somite e il colore più chiaro rappresenta il mesoderma derivante dalla lamina laterale. (A) Fase iniziale dell'embrione di pollo nel momento di formazione del mesoderma. (B, C) Due immagini di un embrione di pollo al nono giorno che mostrano la regionalizzazione. (D) Embrione di pollo al giorno 13 in cui l'espressione genica di *Prox1* è mostrata dalla colorazione scura. Nel tronco, questo gene è espresso nella regione abassiale. Il confine tra le regioni colorate, e non, rappresenta la frontiera laterale somitica. (Tratta da Winslow et al. 2007; D, per gentile concessione di A. C. Burke.)