

Connettivi Specializzati

Cartilagine

Osso

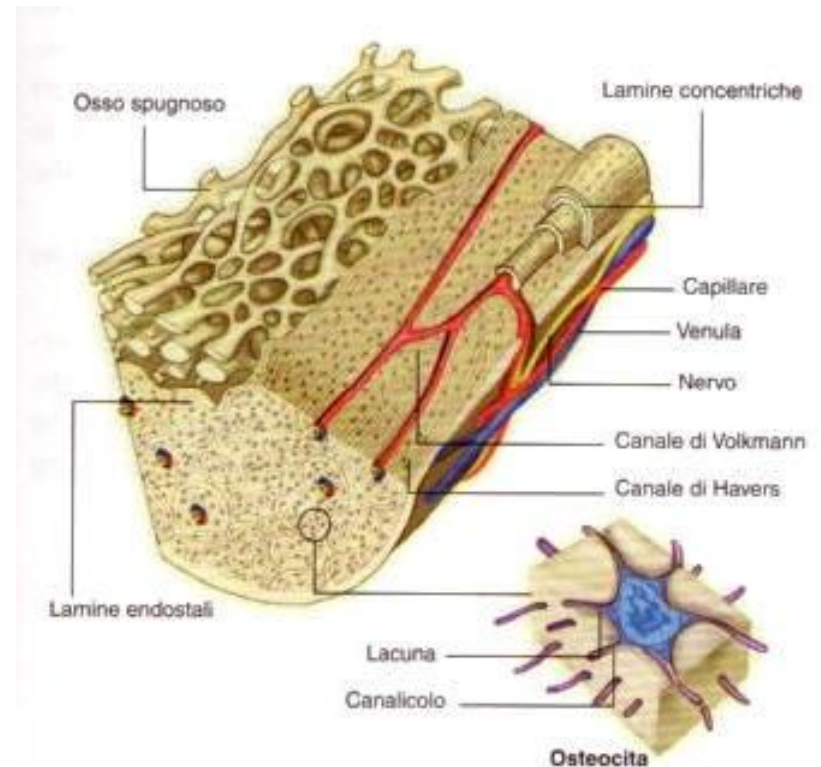
Sangue

Osso

Connettivo specializzato, la cui *matrice extracellulare è calcificata*

Funzione:

- Fornisce impalcatura per la protezione e il movimento
- Riserva di ioni e altri fattori solubili (fattori con funzioni ormonali)
- Ospita il midollo rosso



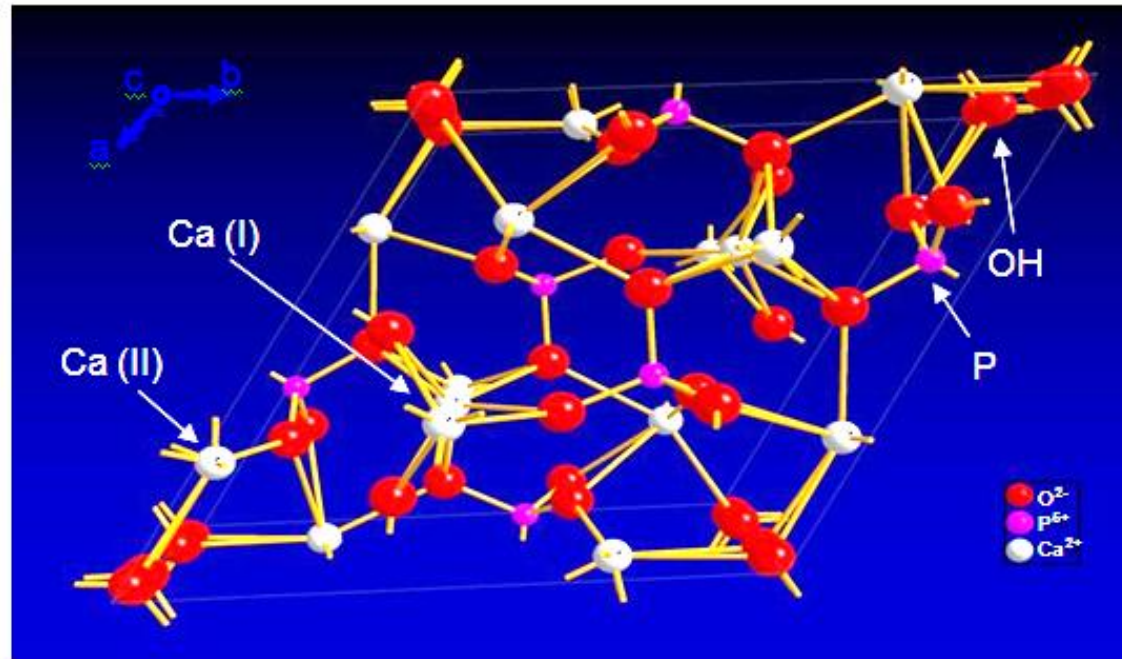
TESSUTO VIVO !

- **Cellule**
 - Osteoprogenitrici, Osteoblasti, Osteociti
 - Osteoclasti
- **Matrice extracellulare:**
 - Parte inorganica
 - Parte organica

Matrice ossea

Parte inorganica

- 65% del peso secco
- **Cristalli di idrossiapatite (calcio e fosfato)**
- Disposti ordinati lungo fibrille di **collagene I**
- Mantengono l'osso rigido
- Deposito per altre funzioni corporee



Idrossiapatite $\text{Ca}_5(\text{OH})(\text{PO}_4)_3$

Impalcatura organica (35% peso secco)

- *Collagene tipo I*

 - 90% della parte organica

- *Proteoglicani:*

 - decorina e biglicano* (regolano assemblaggio collagene e la mineralizzazione dell'osso)

- *GAG:*

 - condroitin solfato, cheratan solfato*

- *Glicoproteine Adesive*

 - *Osteonectina* (lega idrossiapatite e collagene)

 - *Osteopontina* (lega idrossiapatite e integrine)

- *Altre proteine*

 - *Osteocalcina* (stimola la calcificazione)

 - *Proteina GLA della matrice* (inibisce la calcificazione)

Cellule dell'osso

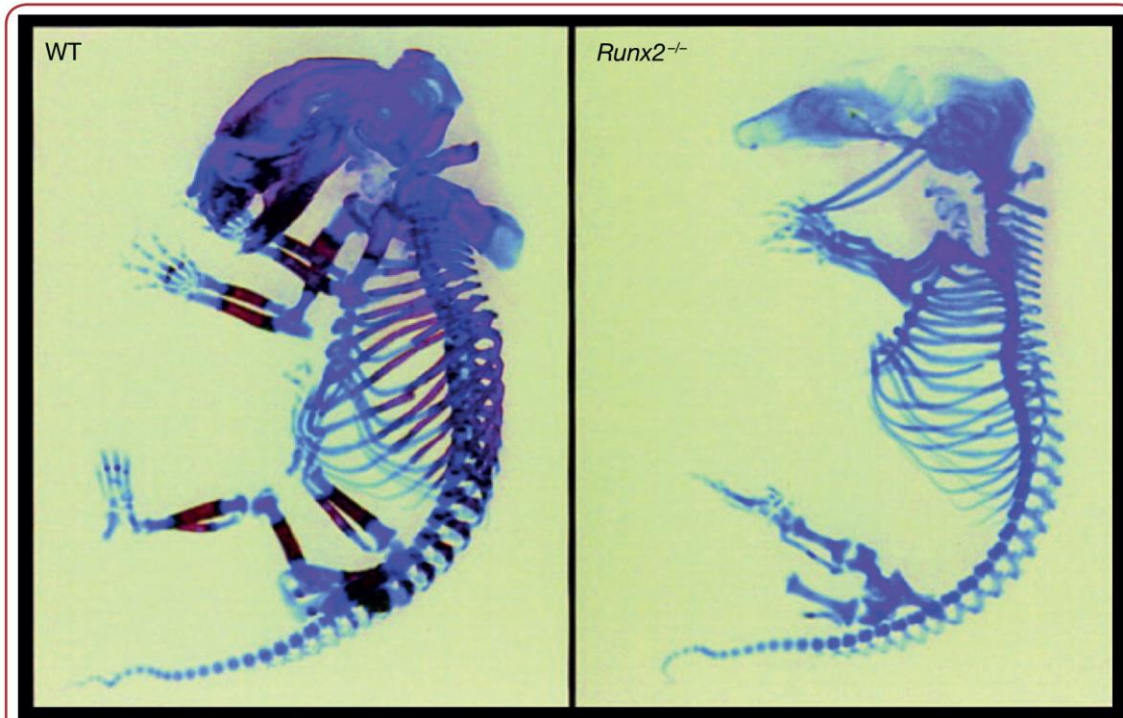
- *Osteoprogenitrici*
 - Precursori
- *Osteoblasti*
 - Sintetizzano la ECM
- *Osteociti*
 - Cellule mature quiescenti
- *Osteoclasti*
 - Agiscono nel riassorbimento

Osteoprogenitrici

- Cellule proliferanti **indifferenziate** con caratteristiche **staminali** da cui si formano gli osteoblasti.
- Destino: nelle **regioni vascolarizzate** danno origine agli **osteoblasti (che esprimono il gene RUNX2)**, nelle **regioni NON vascolarizzate** invece danno origine ai **condroblasti**.
- **Cellule con pochi organelli**

Blu: cartilagine
(alcian blu)

Rosso-marrone: ossa
(alizarina)



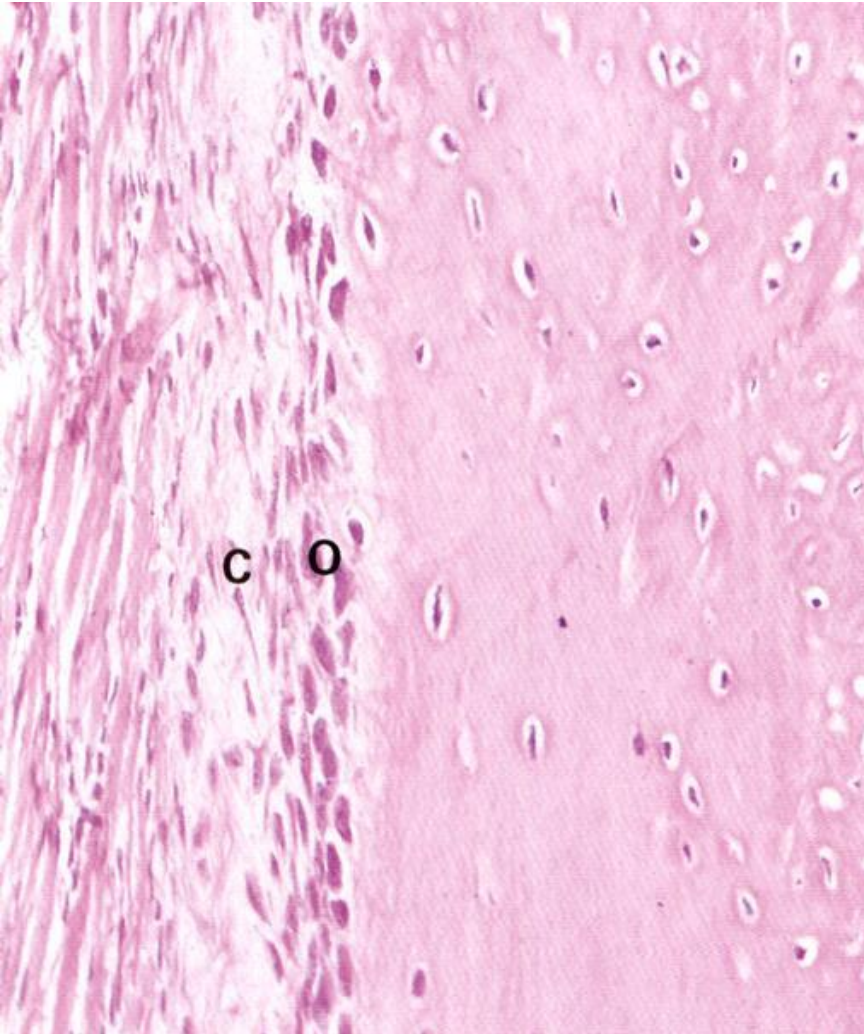
Il gene **Runx2** è essenziale per il differenziamento terminale dei condrociti e per il differenziamento degli osteoblasti. Nei topi WT si può osservare sia la colorazione in blu delle cartilagini (dovuta all'affinità dei proteoglicani per il colorante alcian blu) sia la colorazione in rosso della matrice calcificata della cartilagine e delle ossa (dovuta al colorante rosso alizarina). Nei topi con entrambi gli alleli del gene *Runx2* inattivati (**Runx2^{-/-}**) lo scheletro è costituito unicamente da cartilagine (non calcificata) che si colora in blu con l'alcian.

Osteoprogenitrici e Osteoblasti

Cellula
Osteo-
progenitrice

Osteoblasti

Superficie
dell'osso



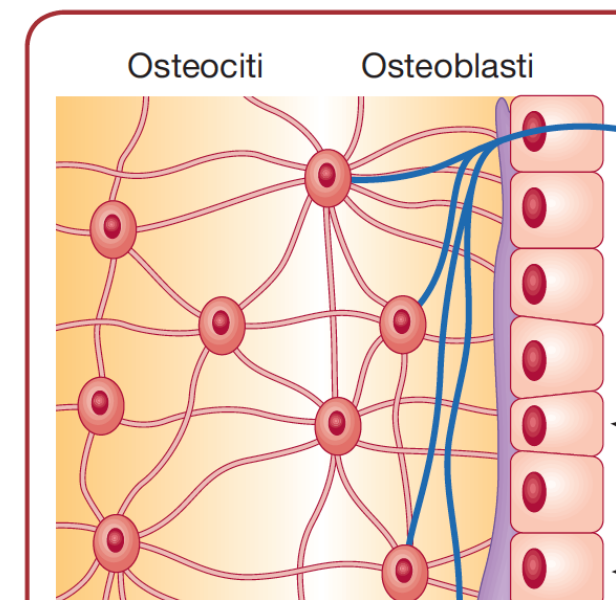
Osteoblasti

Funzione

- Producono i costituenti organici della matrice ossea
- Rimangono intrappolati nella matrice prodotta dentro una **lacuna**, dove diventano **osteociti**

Aspetto

- Cellule **grandi** sulla superficie dell'osso che **non si dividono**
- **RER, Golgi e granuli secrezione** molto sviluppati



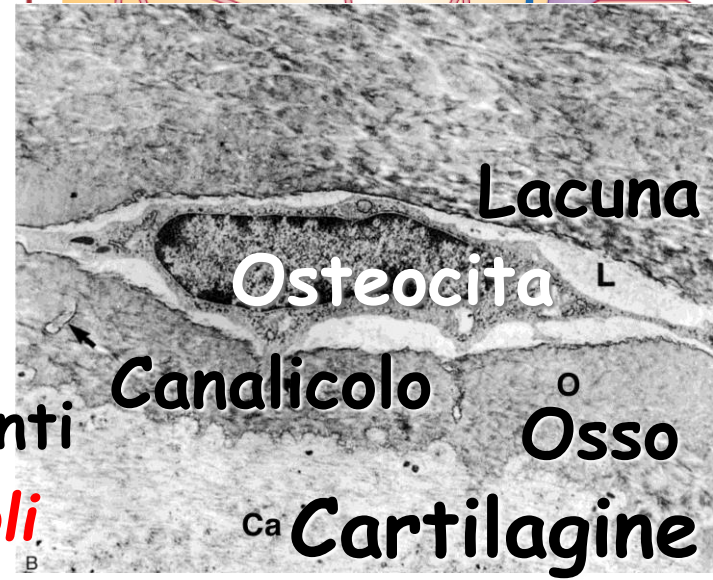
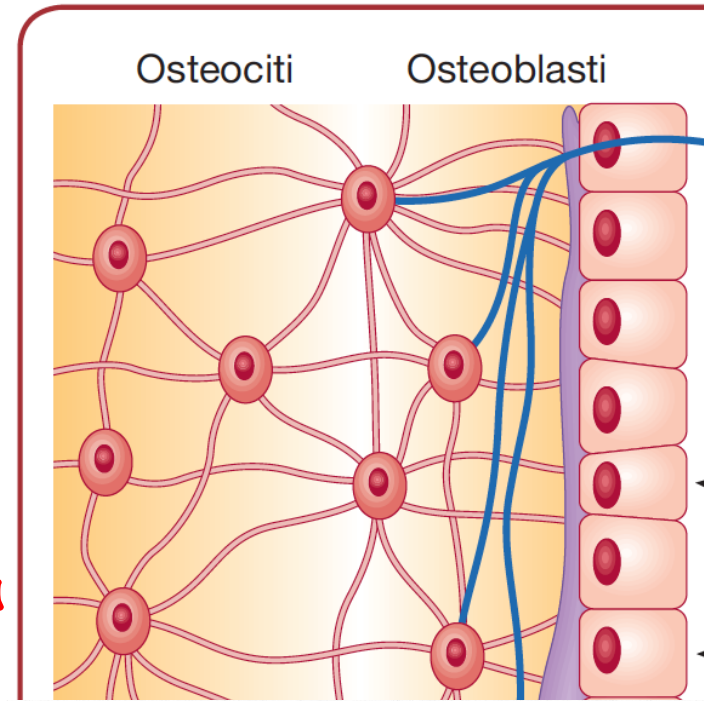
Osteociti

Funzione

- Cellule differenziate **non proliferanti**
- Regolano il rilascio di ioni **calcio nel sangue** (rispondono alla calcitonina)
- Stimolano gli osteoblasti in risposta ad un carico meccanico, riducendo l'espressione dell'inibitore **sclerostina**

Aspetto

- Cellule **piccole**, scarsi organelli, circondati da uno strato di matrice non calcificato, definito **osteoid**
- In collegamento tramite prolungamenti e giunzioni gap attraverso i **canalicoli**



Deposizione di matrice ossea da parte degli osteoblasti

Cellula osteoprogenitrice
(precursore dell'osteoblasto)

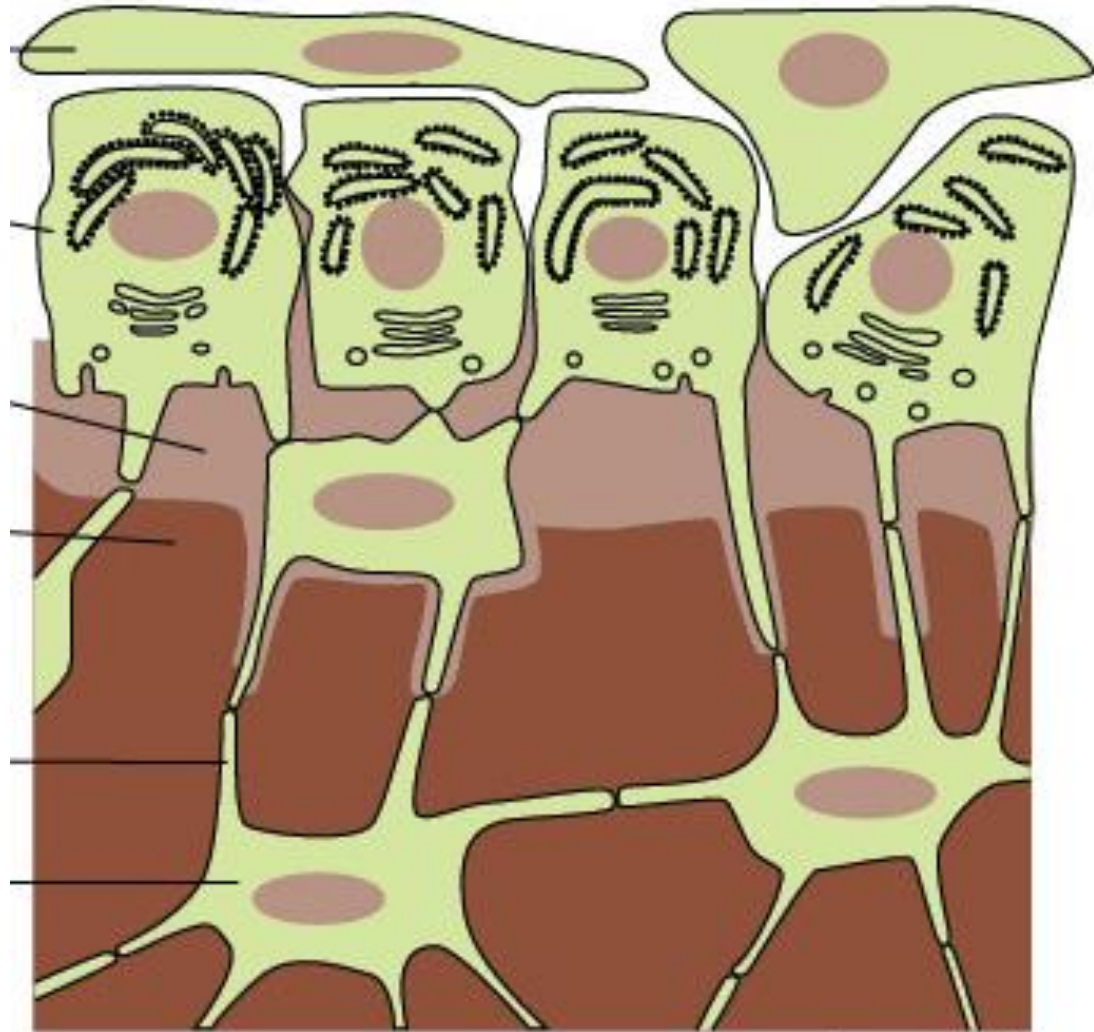
Osteoblasto

Osteoide
(matrice ossea non calcificata)

Matrice ossea calcificata

Canalicoli
con processi cellulari

Osteocita

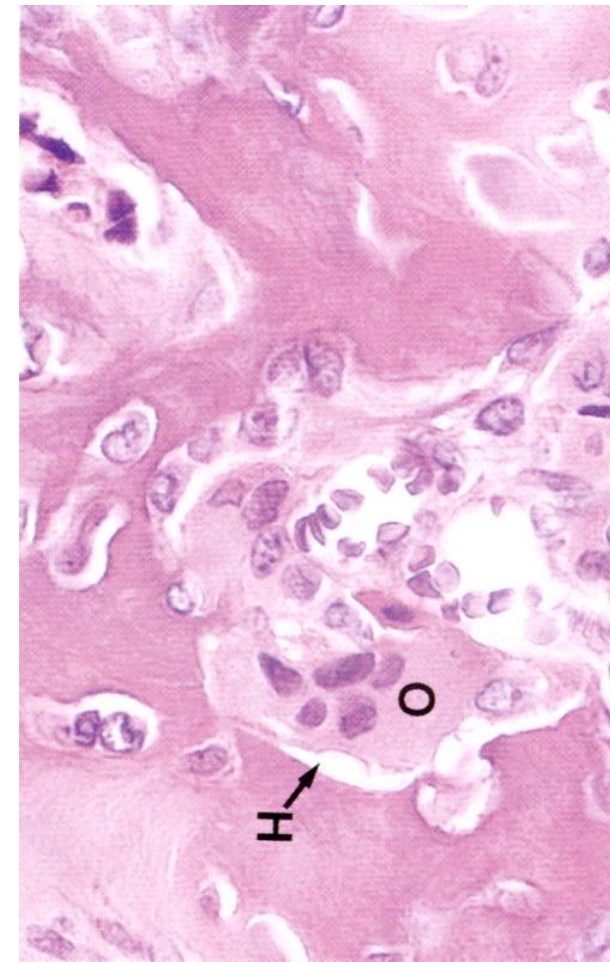


10 µm

Osteoclasti

Funzione

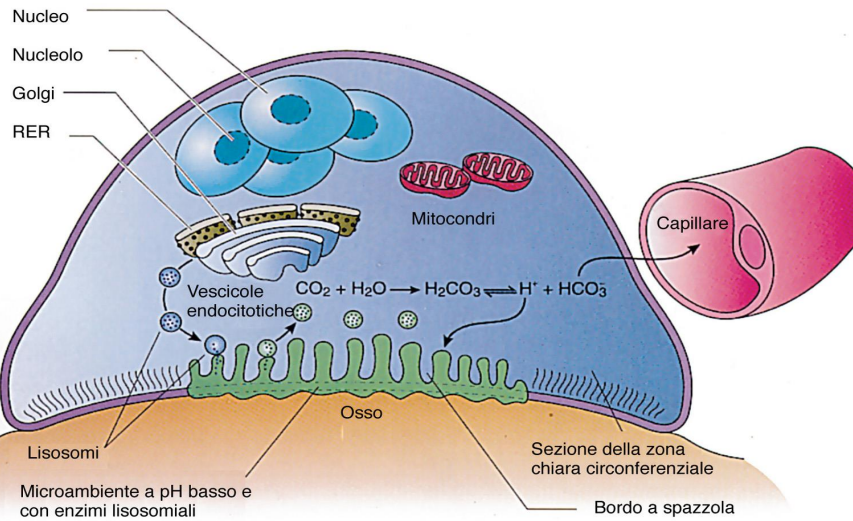
- Posizionati sulla superficie dell'osso, dove formano le **Lacune di Howship**
- Provocano la degradazione dell'osso, regolati dagli **osteoblasti** tramite **RANKL (+)** e **osteoprotegerina (-)** e dall'**ormone paratiroideo**



Aspetto

- Multinucleati. Citoplasma "schiumoso" (vescicole e lisosomi), molti mitocondri, RER e polisomi
- Membrana apicale (specializzata verso l'osso):

OSTEOCLASTO

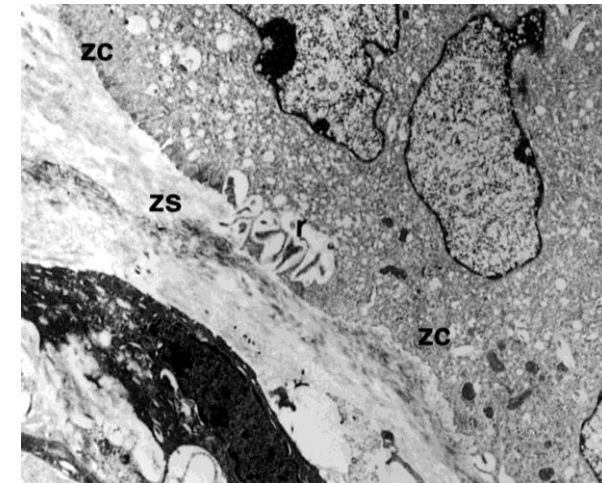
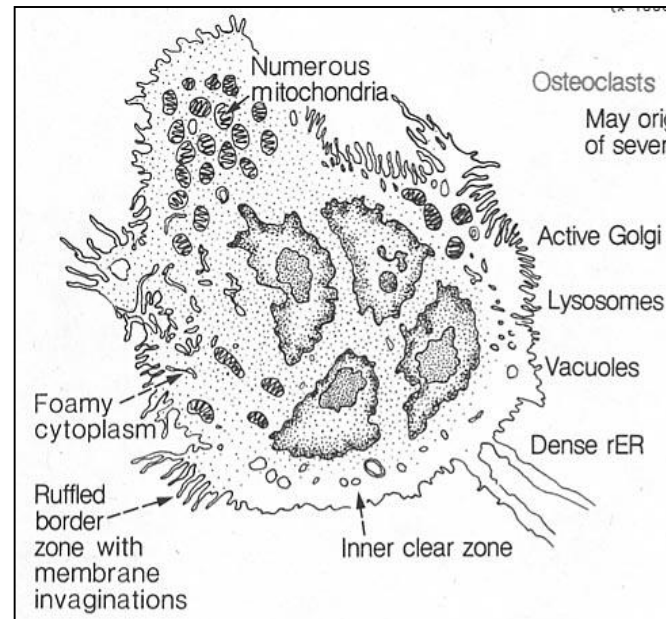
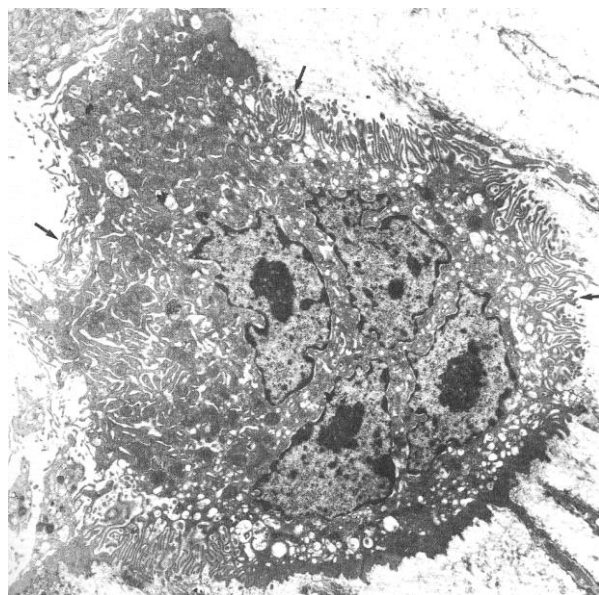


Osteoclasti

Zona Chiara:

Adesione della membrana all'osso (integrine, osteopontina, anello di actina),

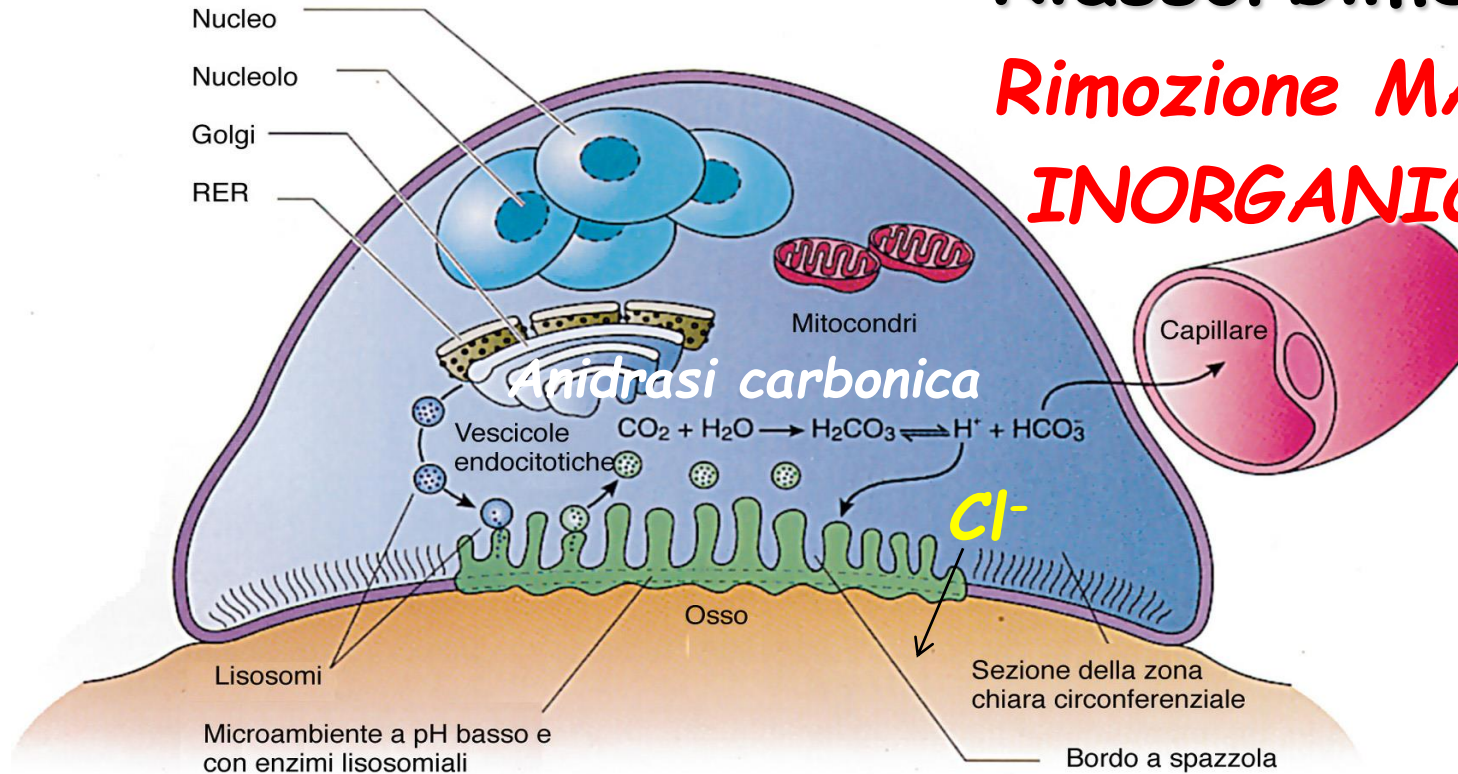
Bordo a spazzola: Processi digitiformi per il riassorbimento dell'osso



OSTEOCLASTO

Riassorbimento

Rimozione **MATRICE** **INORGANICA**

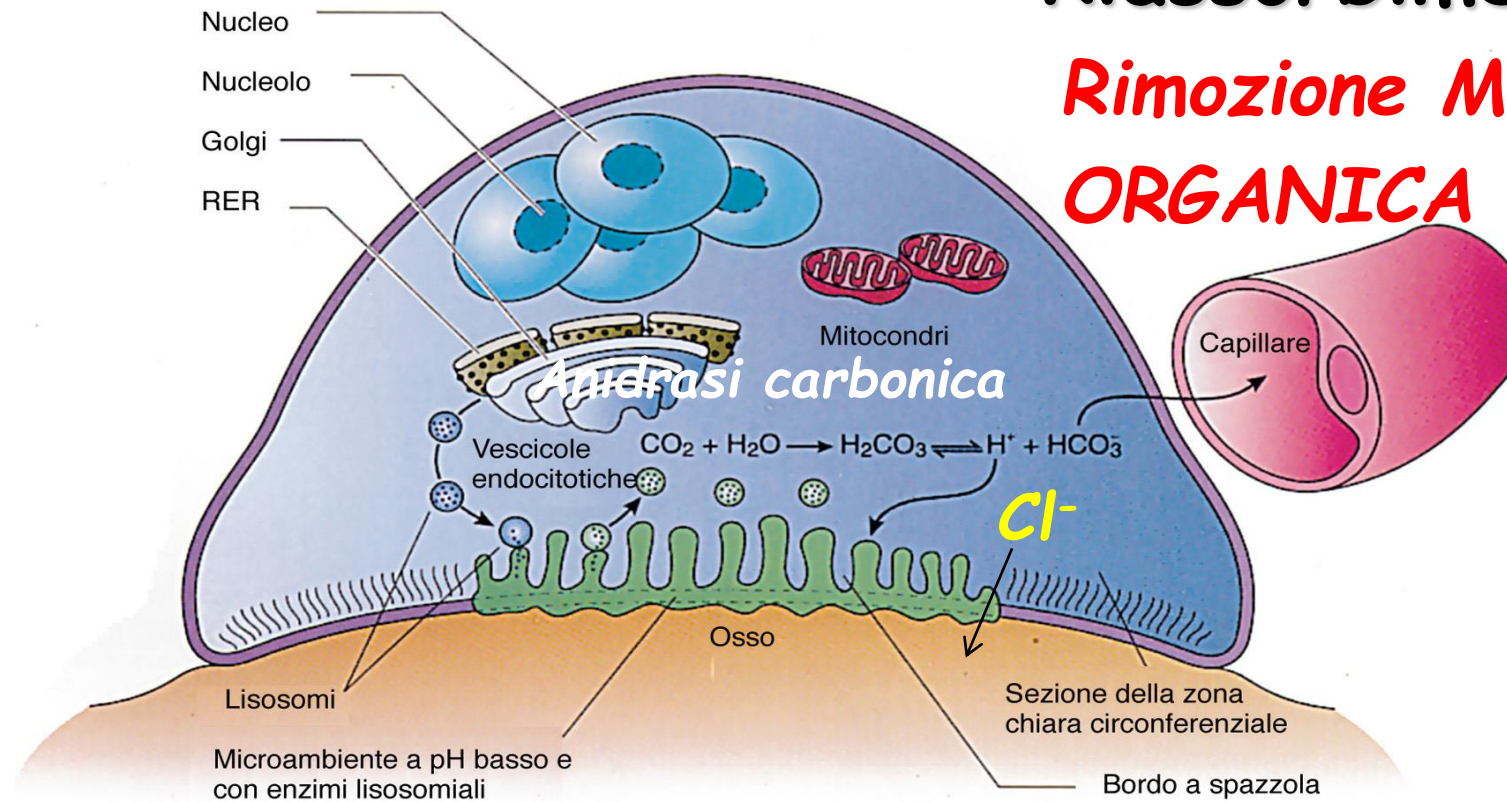


- Rilasciano H⁺ e Cl⁻ nell'osso per disgregarlo
- HCl si accumula grazie all'enzima Anidrasa Carbonica che produce **Acido Carbonico (H₂CO₃)** a partire da **CO₂ e H₂O**
- **H₂CO₃** si dissocia quindi in **H⁺ e HCO₃⁻** (bicarbonato)
- HCO₃⁻ con Na⁺ è trasportato nel sangue in cambio di Cl⁻
- I minerali dissolti sono riassorbiti e riversati nei capillari

OSTEOCLASTO

Riassorbimento

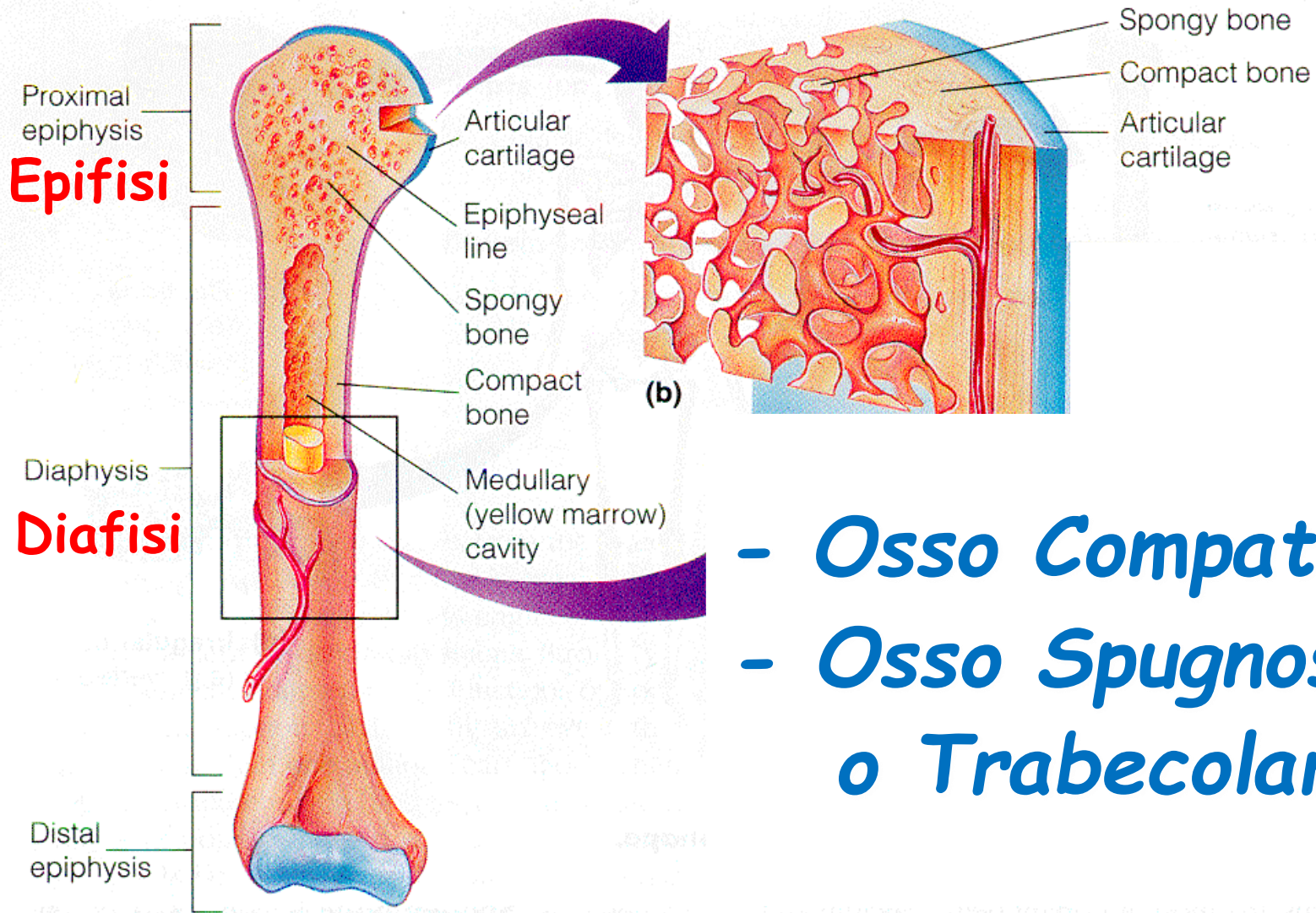
Rimozione **MATRICE ORGANICA**



-Idrolasi lisosomiali e Metalloproteinasasi (collagenasi e gelatinasi) degradano la componente organica ad aminoacidi e zuccheri.

-Prodotti sono riassorbiti e riversati nel sangue, anche tramite processi di transitosi.

Struttura del tessuto osseo



- *Osso Compatto*
- *Osso Spugnoso o Trabecolare*

Due "forme" di Osso

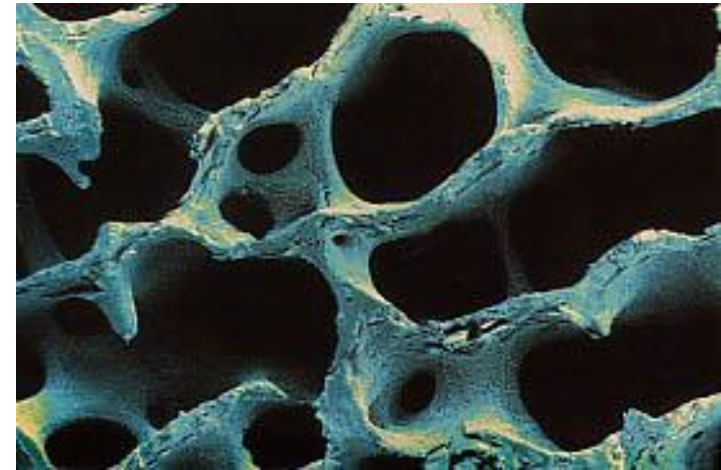
Osso Compatto

- Osso solido, privo di spazi tranne che per cellule e vasi sanguigni
- Porzione esterna delle ossa
- Ossa lunghe (braccia e gambe)

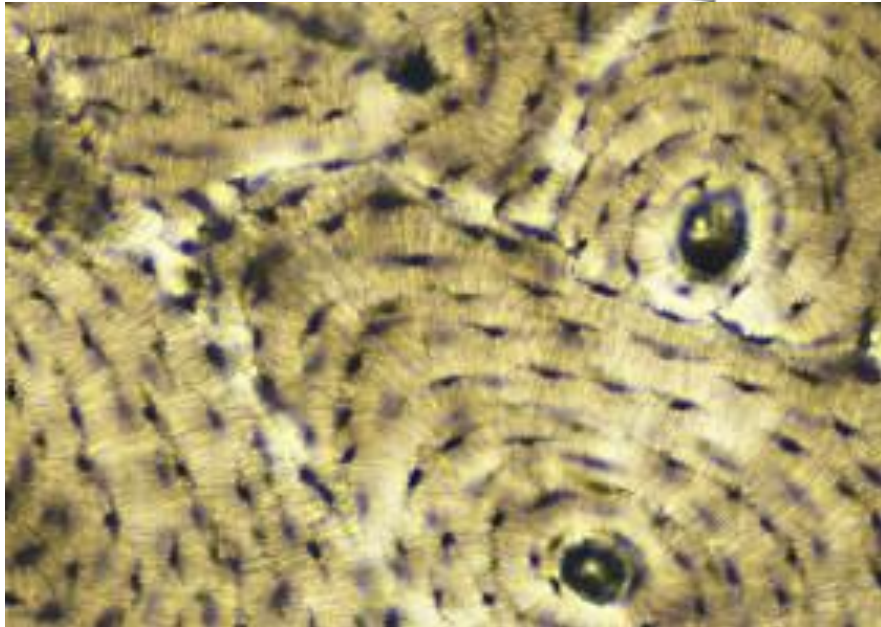
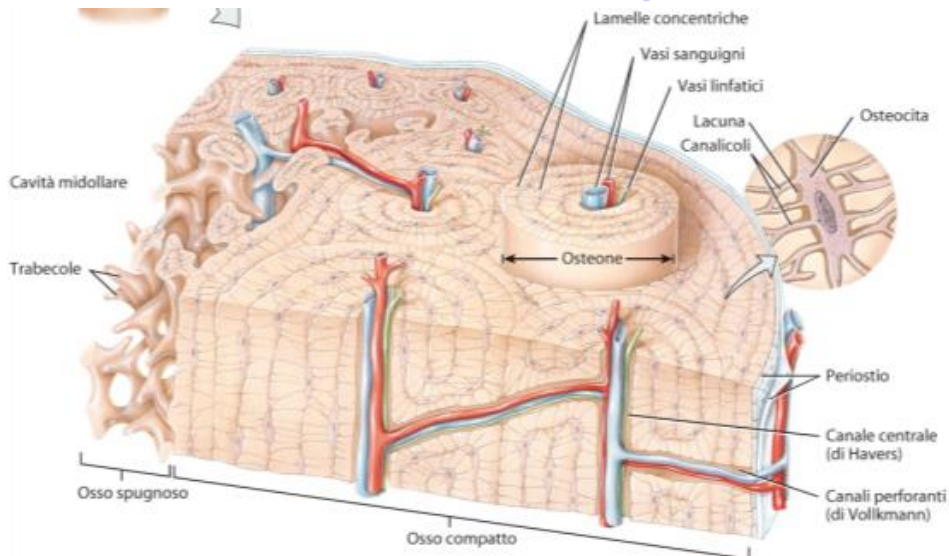


Osso Spugnoso o Trabecolare

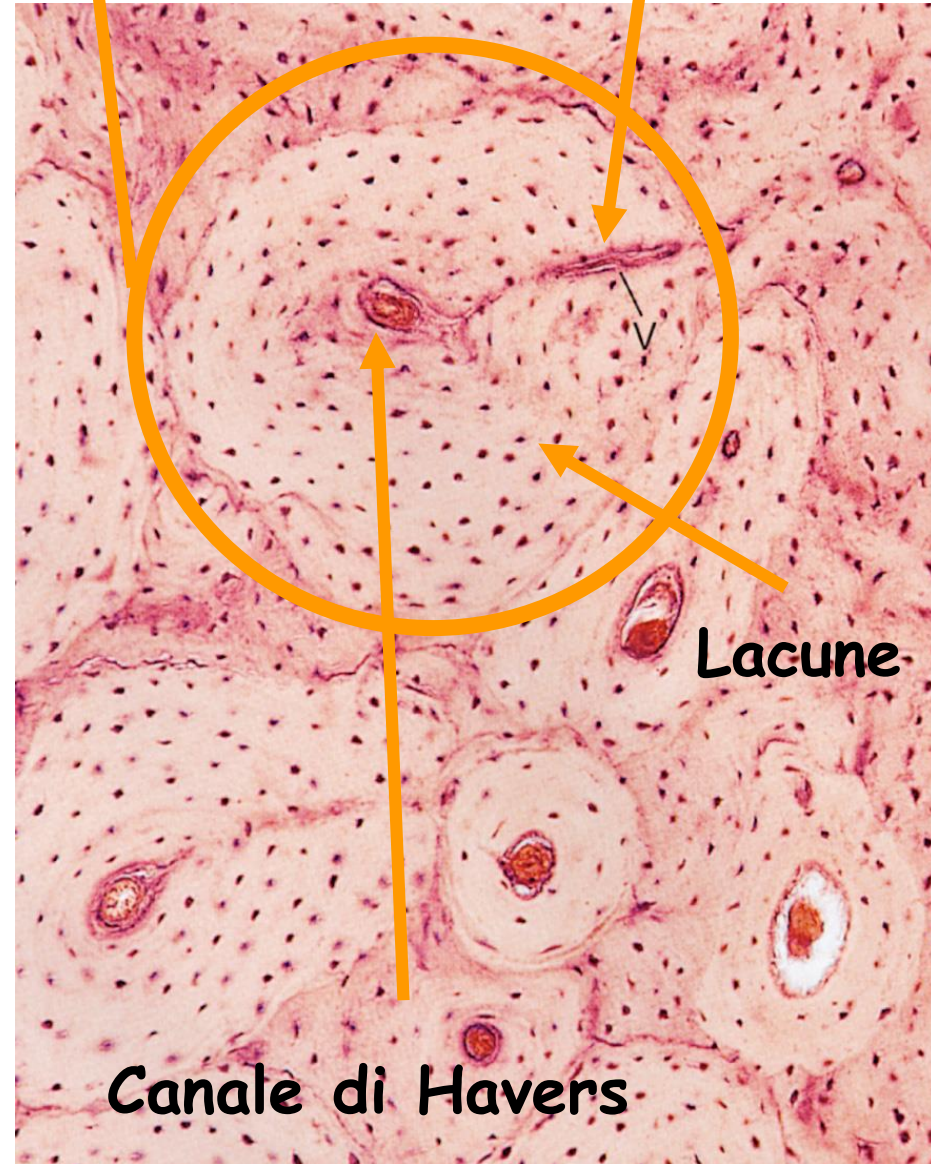
- Molti spazi tra le strutture ossee
- Parte più interna delle ossa
- Midollo all'interno degli spazi
- Ossa irregolari (Colonna vertebrale, costole, mascella, polso...)



Morfologia dell'Osso Compatto

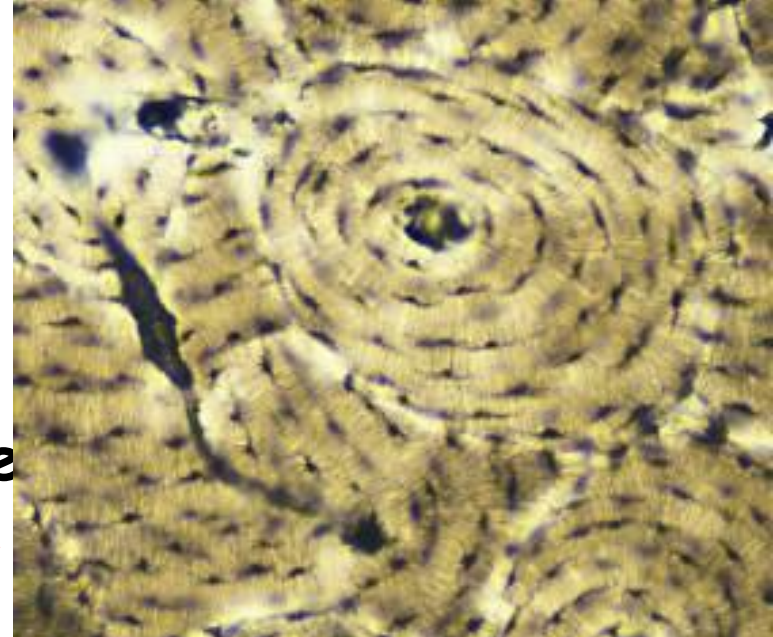


Osteone Canale di Volkmann



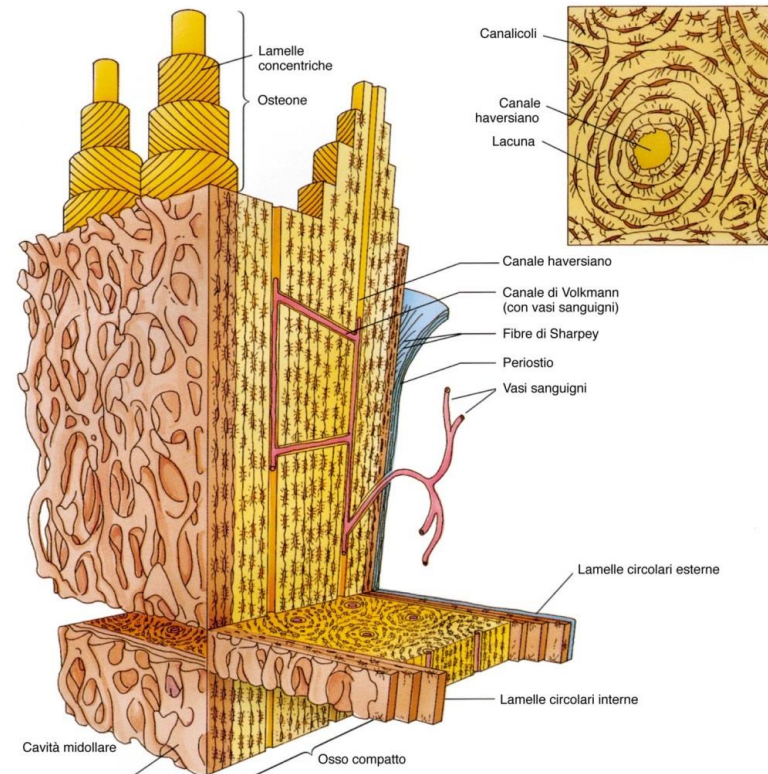
Osteoni

- Cilindro di lamelle concentriche che circonda un canale centrale:
Canale di Havers
- Fibrille di collagene sono orientate in maniera **parallela in una lamella** mentre quelle della lamella adiacente sono disposte a 90° ri



Canale di Havers

- Delimitato da uno strato di **osteoblasti** e di **osteoprogenitrici**,
- contiene fasci **neuro-vascolari** associati a connettivo
- Canali di osteoni adiacenti sono collegati da canali trasversali o obliqui, detti *Canali di Volkmann*



Lamelle: si dispongono a formare 4 diversi sistemi

Lamelle circolari esterne

- Parte più periferica dell'osso

Lamelle circolari interne

- Delimitano la cavità midollare
- Da qui dipartono le

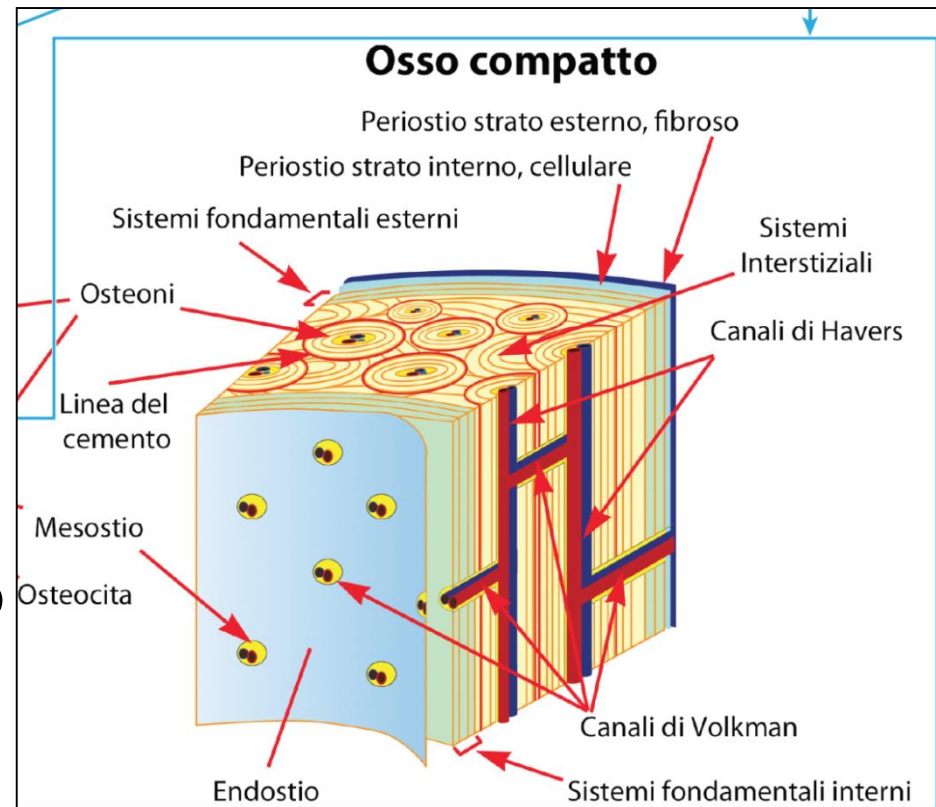
Trabecole di osso spugnoso verso la cavità midollare

Lamelle interstiziali

- Intorno agli osteoni
- Derivano da rimodellamento di precedenti osteoni

Osteoni

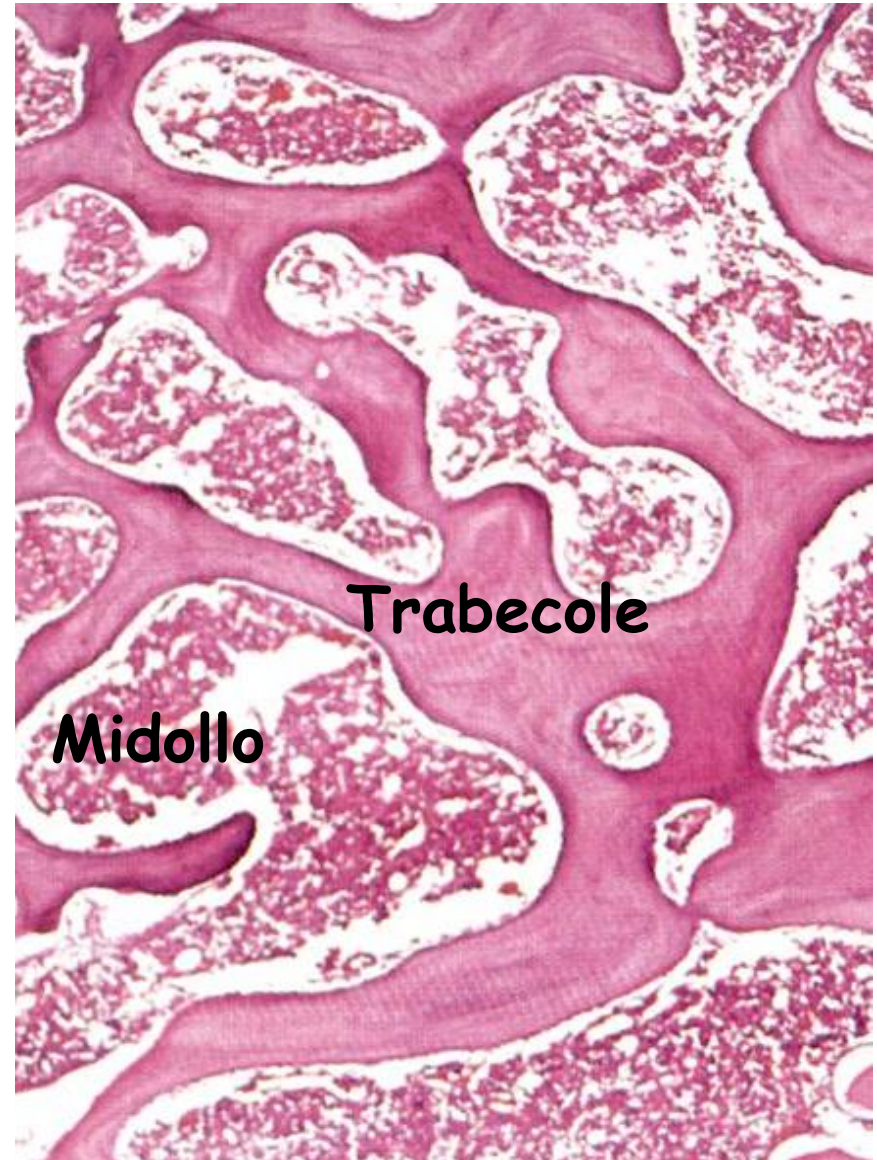
- **Sistemi Haversiani**



Osso Spugnoso

Trabecole di osso spugnoso

- Composte da **lamelle ossee irregolari** con lacune contenenti **osteociti**
- **Non ci sono sistemi di Havers**. Gli osteociti scambiano metaboliti con il midollo, tramite canalicoli

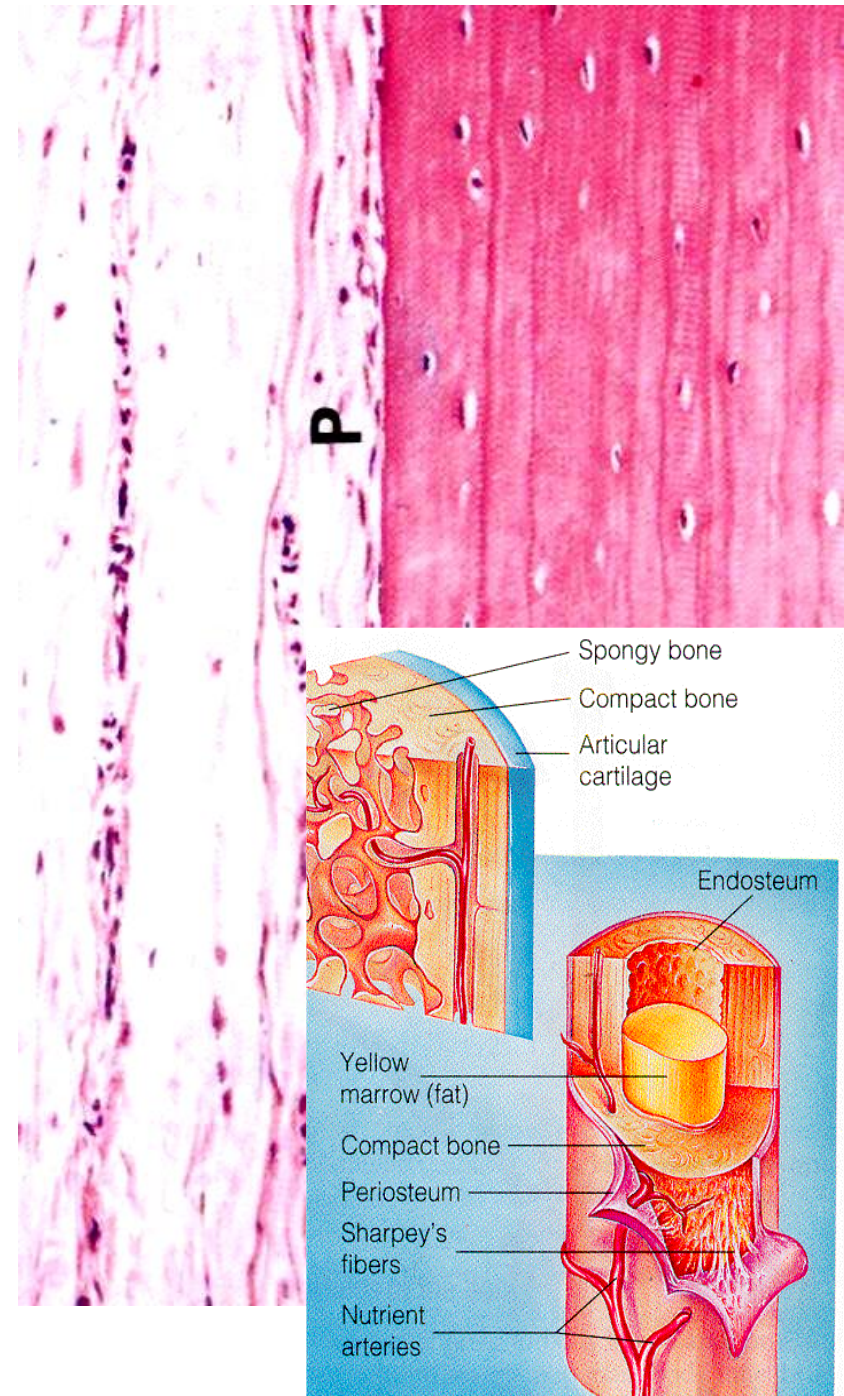


Periostio

- Strato di connettivo denso irregolare, che circonda l'osso
- Si inserisce nell'osso tramite *Fibre di Sharpey*
- **Strato esterno fibroso**
 - Veicola vasi e nervi
- **Strato interno cellulare**
 - Con cellule osteoprogenitrici
- Manca se unito ad articolazioni (tendini e legamenti)

Endostio

- Strato di connettivo con cellule progenitrici e osteoblasti che ricopre le trabecole. Cavità centrale contiene il midollo.



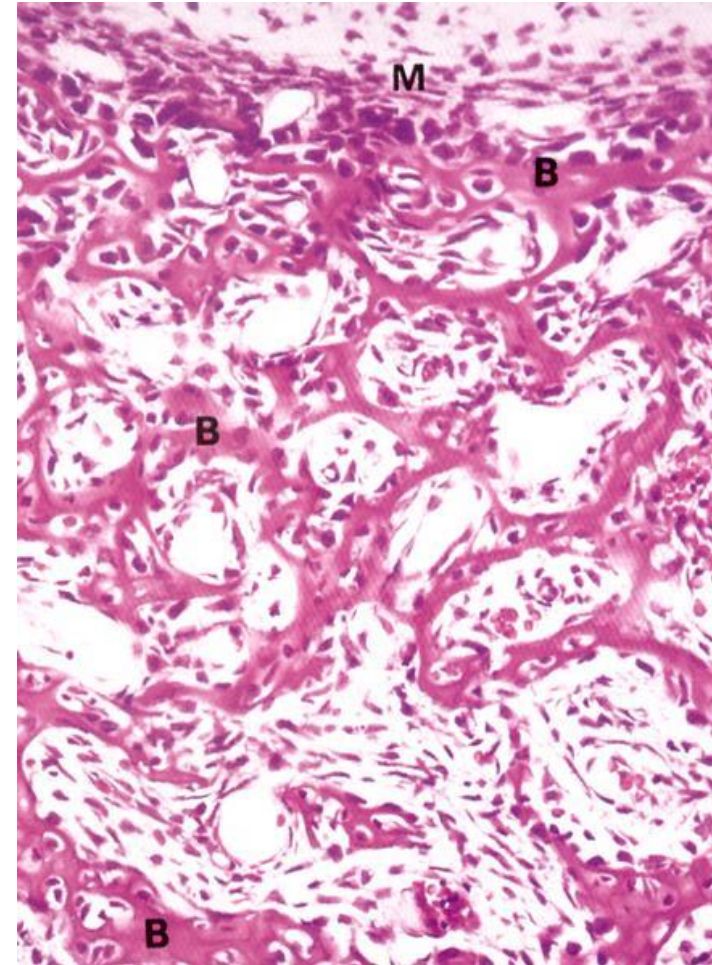
Ossificazione

- Processo che prevede sia la produzione della matrice ossea organica che la calcificazione
- Due tipi di ossificazione:
 - *Diretta o Intramembranosa*
 - *Indiretta o Endocondrale*

Ossificazione Intramembranosa

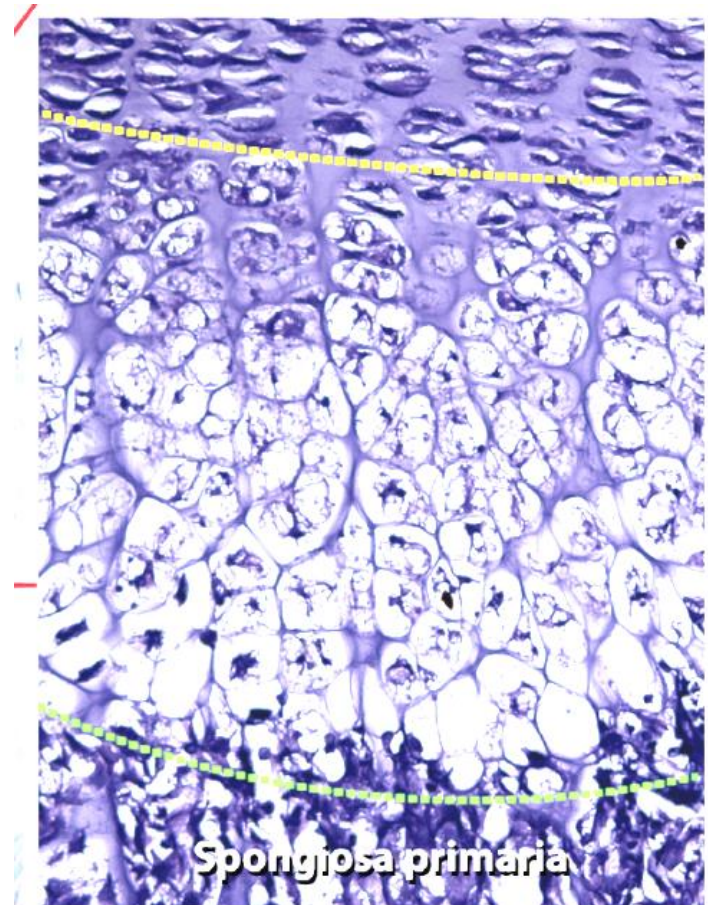
Tipica delle ossa piatte (es. fontanelle nei neonati)

- **Centri di ossificazione:** cellule **progenitrici** in ambiente vascolarizzati differenziano in **osteoblasti** deponendo fibre intrecciate (non si vedono lamelle)
- **Spongiosa primaria:** le **trabecole iniziali** si accrescono per apposizione di nuovo osteoide e fondono tra loro
- **Spongiosa secondaria:** Un successivo **rimodellamento** forma osteoni o osso trabecolare
- Cellule staminali residue sono nel **periostio** e **l'endostio**



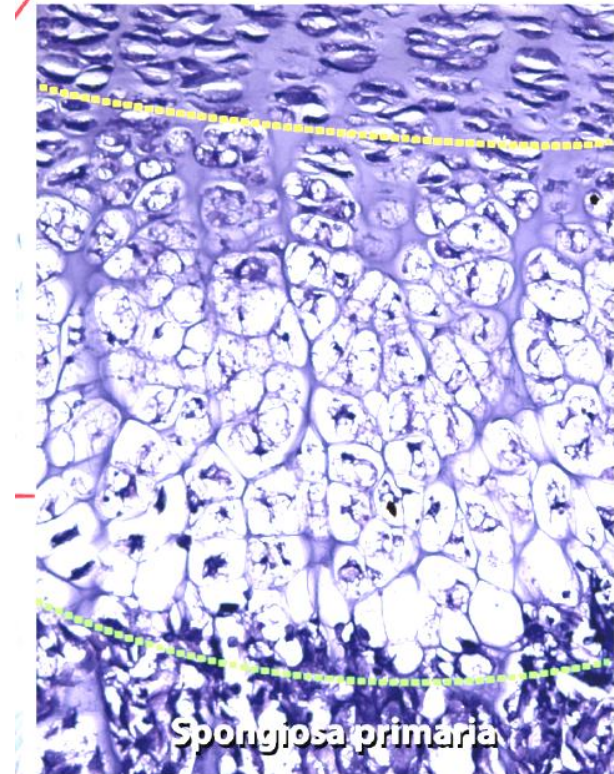
Ossificazione Endocondrale

- Interessata ossa lunghe e corte, richiede la presenza di un abbozzo cartilagineo.
- Processo in due fasi:
 - *Abbozzo cartilagine ialina*
 - *Sostituzione cartilagine con osso*
- E' necessaria la vascolarizzazione



Ossificazione Endocondrale

- Cellule progenitrici differenziano in condroblasti che formano un **abbozzo cartilagineo**
- La **cartilagine** si sviluppa per accrescimento sia interstiziale sia apposizionale
- **Condrociti** della regione centrale si **ipertrofizzano**
- Ipertrofia porta ad aumento del volume della lacuna con riduzione dello spazio per la **matrice** che inizia a **calcificare**



Centro di ossificazione primario

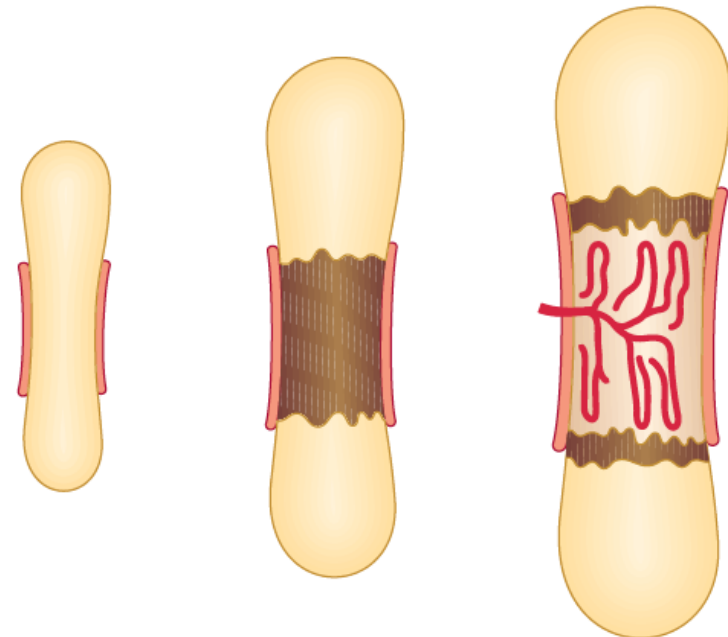
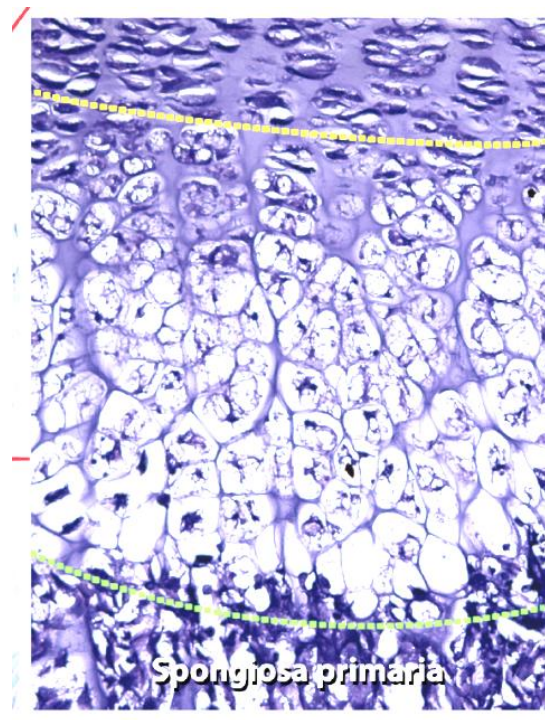
- Parallelamente il pericondrio diviene

Periostio: gli osteoblasti formano un **manicotto osseo pericondrinale** per **ossificazione intramembranosa**

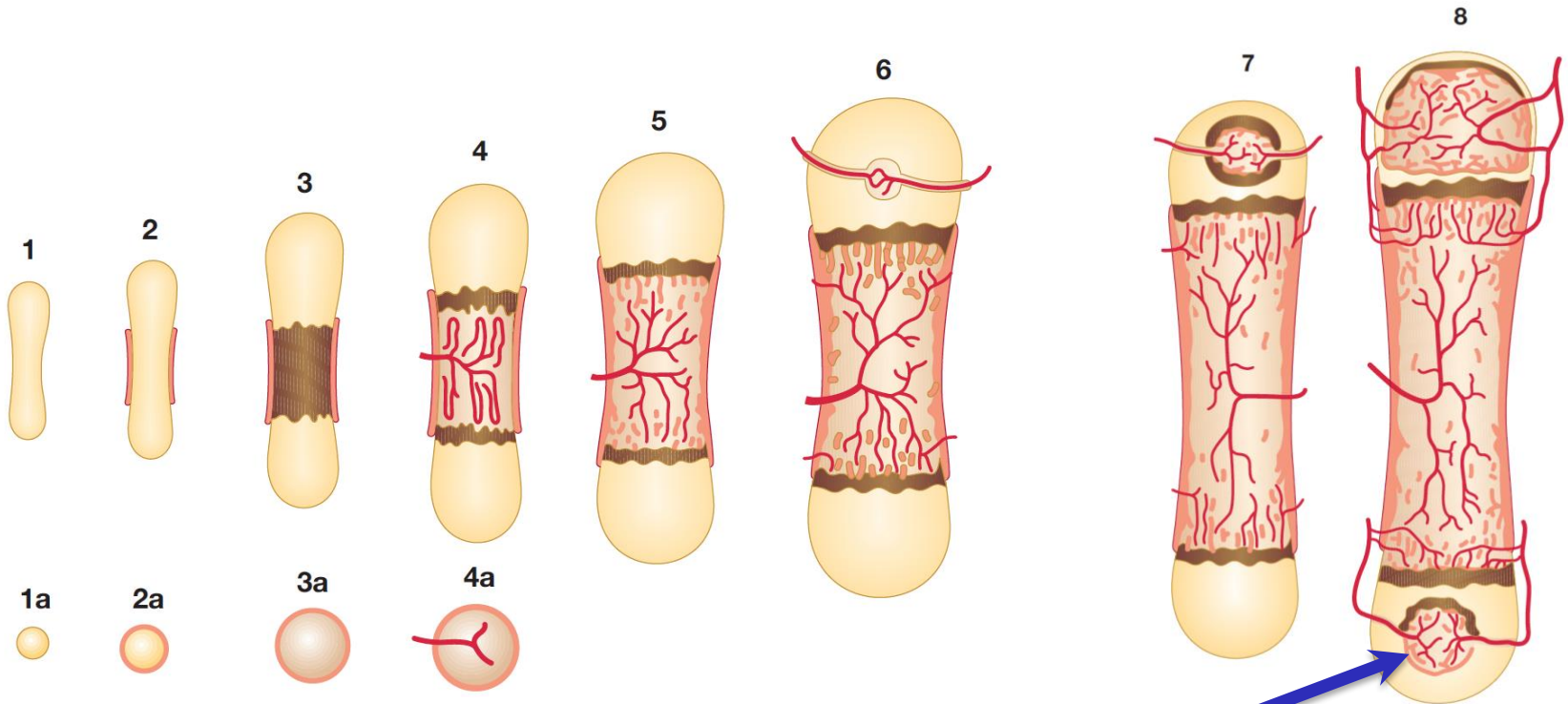
- I condrociti ipertrofici producono **VEGF**, un fattore angiogenico, che genera vasi e permette a macrofagi di degradare la **matrice cartilaginea calcificata**

- Tramite i vasi arrivano osteoblasti e cellule ematopoietiche

- Condrociti ipertrofici muoiono per **apoptosi**, sostituiti dagli osteoblasti



Formazione della **spongiosa primaria** con fasci di collagene intrecciate (senza lamelle), che viene quindi sostituita dalla **spongiosa secondaria** (lamelle)



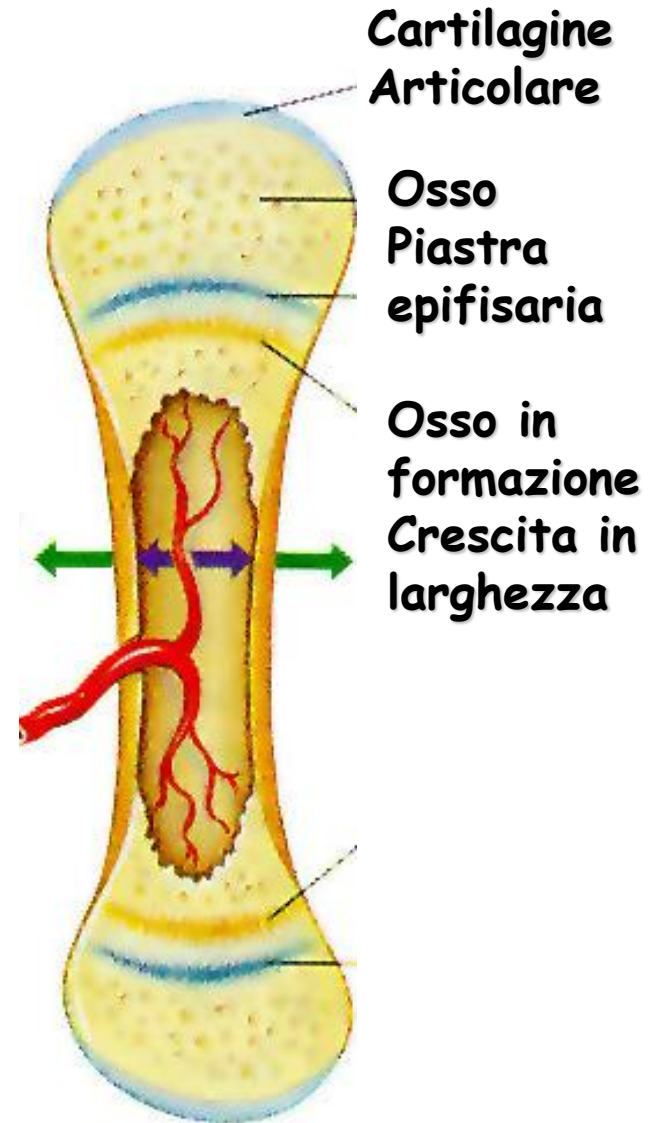
Centri di ossificazione secondari

Si generano in seguito a vascolarizzazione delle epifisi

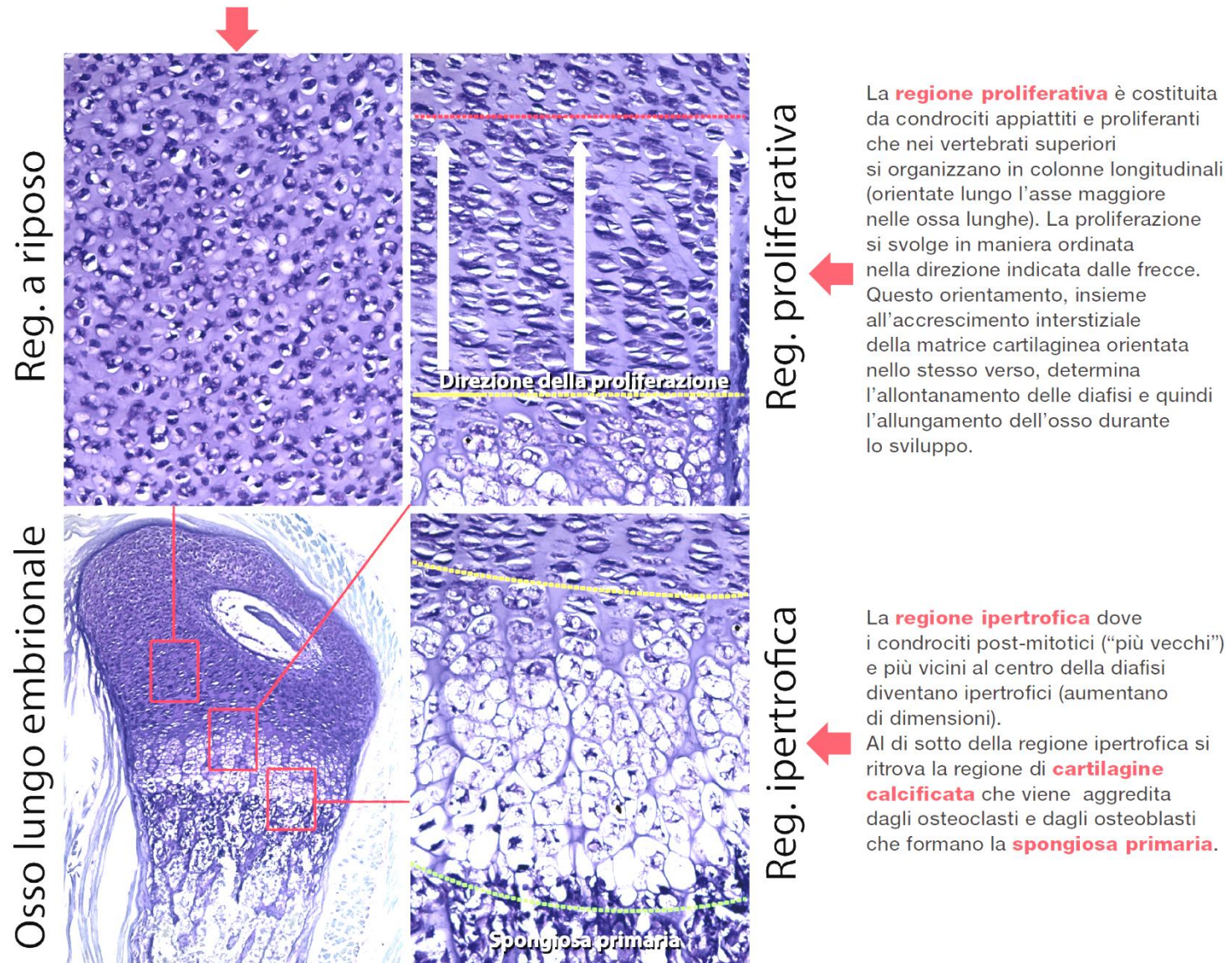
Accrescimento in lunghezza

Dipende dalla **Piastra Epifisaria**

- **Condrociti** proliferano durante l'ossificazione
- **Proliferazione** verso l'epifisi
- **Ossificazione** dalla parte della diafisi



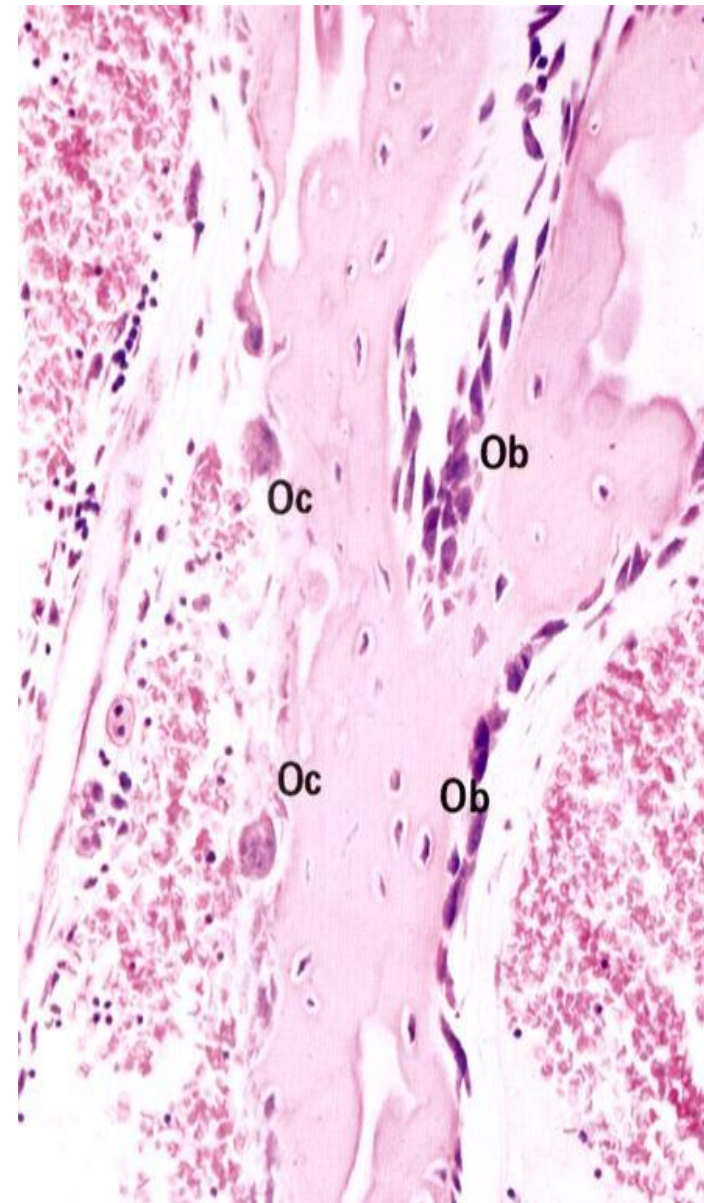
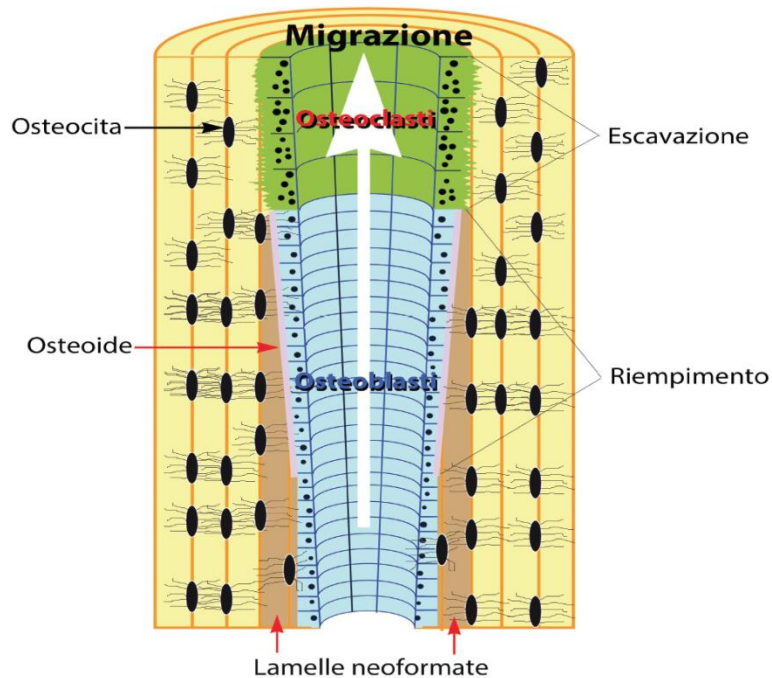
La **regione cartilaginea** alle estremità dell'abbozzo osseo è detta **a riposo** poiché costituita da condrociti scarsamente attivi dal punto di vista metabolico (*resting*).



▲ **Figura 13.20** Le tre regioni cartilaginee identificabili nell'abbozzo osseo durante lo sviluppo.

Rimodellamento delle Ossa

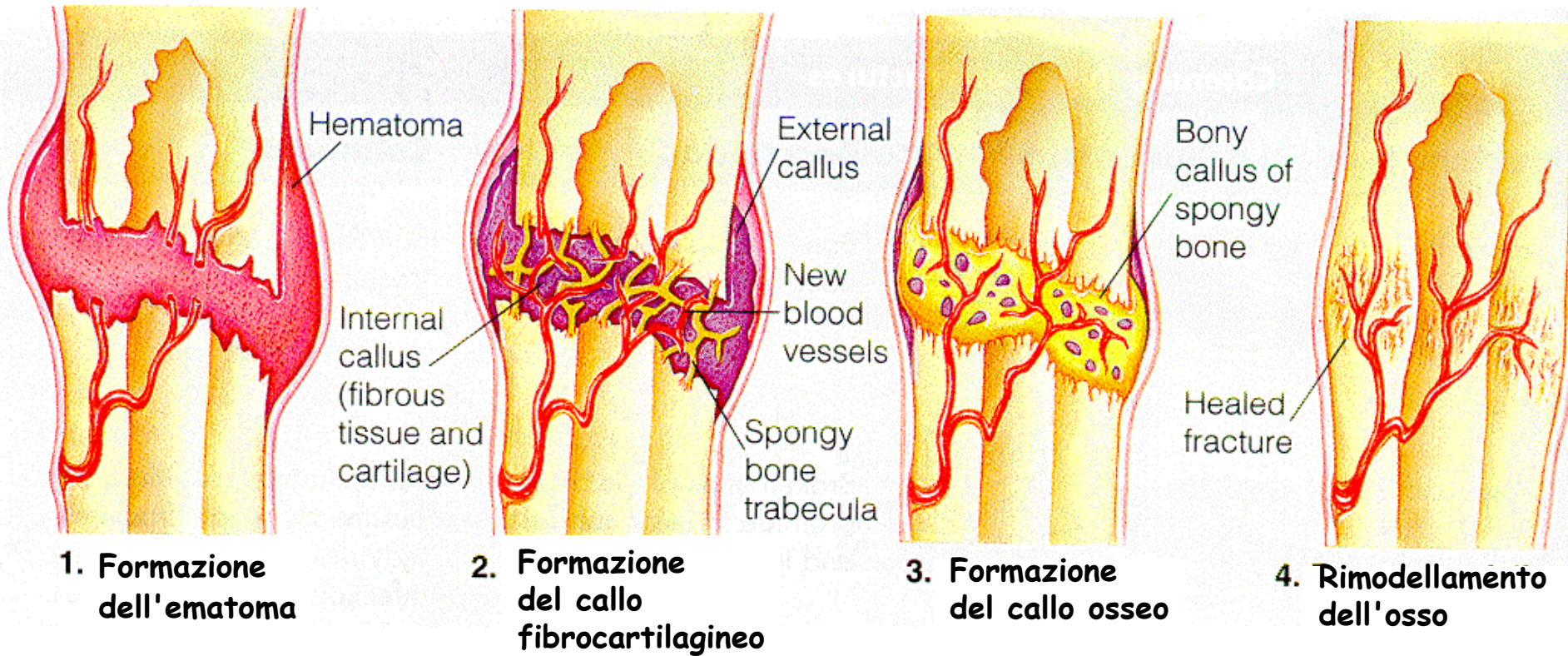
- Avviene durante tutta la vita
- Coinvolge osteoclasti e osteoblasti



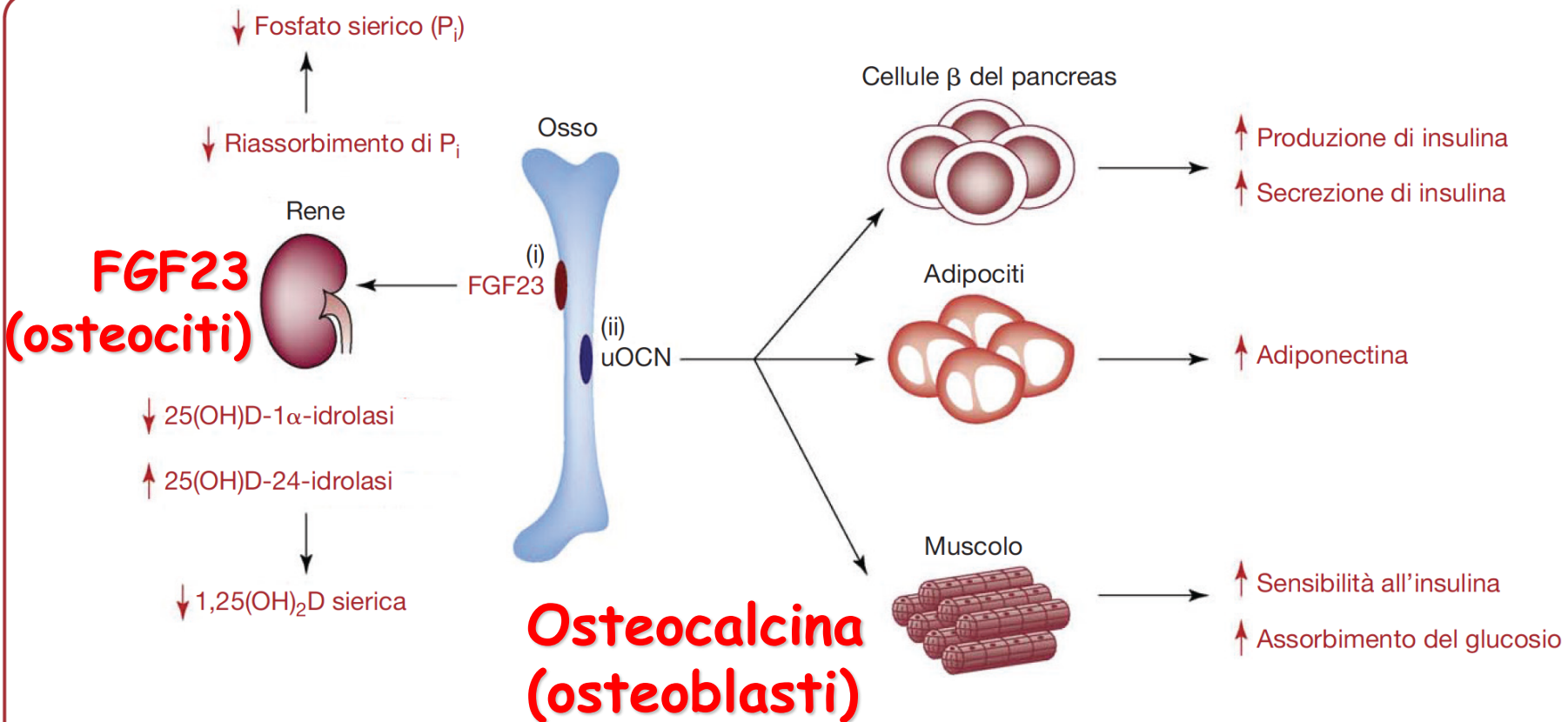
Oc: Osteoclasti

Ob: Osteoblasti

Riparo delle Fratture entrambi i tipi di ossificazione



Funzione ormonale dell'osso



L'osso ha una funzione ormonale esplicita attraverso la produzione da parte degli osteociti di **FGF23** (i) e da parte degli osteoblasti di **osteocalcina** (ii).

L'FGF23 (la cui sintesi è stimolata da PTH) agisce su:

- tubuli prossimali e distali del rene dove inibisce il riassorbimento di fosfato (azione fosfaturica), riduce l'attività della 25(OH)D-1 α -idrossilasi e stimola la 25(OH)D-24-idrossilasi provocando una riduzione dei livelli sierici di **calcitriolo** (vitamina D $_3$ anche indicata come 1,25(OH) $_2$ D) (azione ipocalcemizzante);

- paratiroidi dove inibisce la sintesi di PTH (feedback negativo).

L'osteocalcina, nella sua forma non carbossilata (**uOCN**), non si lega all'idrossiapatite dell'osso ed è libera di raggiungere il circolo e i suoi bersagli cellulari: le cellule β del pancreas, in cui stimola la produzione e la secrezione di insulina; gli adipociti, in cui stimola la produzione di adiponectina; le cellule del muscolo striato, nelle quali stimola l'assunzione di glucosio dal circolo e la sensibilità all'insulina.