

Tessuto connettivo

Tessuto connettivo o a funzione trofomeccanica. I tessuti connettivi connettono tutti gli altri tessuti tra loro. Sostengono l'organismo, hanno funzione trofica, ovvero di nutrimento.

4 tipologie di tessuto connettivo:

- **propriamente detto**
- **adiposo**
- **cartilagineo**
- **osseo**

Caratteristica fondamentale è che questi tessuti sono formati da **cellule + sostanza intercellulare**, ciò significa che le cellule non sono più a mutuo contatto, ma separate dalla sostanza intercellulare. Le cellule del connettivo prendono nome diverso a seconda del tessuto considerato.

Quindi:

nel propriamente detto: fibroblasti e fibrociti

nell'adiposo: adipoblasti e adipociti

nel cartilagineo: condroblasti e condrociti

nell'osseo: osteoblasti e osteociti

Vi sono due momenti funzionali differenti dello stesso tipo cellulare. Quando siamo nella forma "**blasta**" la cellula è metabolicamente attiva e sintetizza sostanza intercellulare determinandone un vero e proprio aumento. Avremo questa forma nei momenti di accrescimento cellulare. Queste cellule hanno anche molti organelli cellulari. La forma "**cita**" è la stessa cellula di prima ma che ha ridotto il suo metabolismo, quindi continua a produrre sostanza intercellulare, ma non ne determina un aumento, ma solo il mantenimento.

Sostanza intercellulare

Prodotta dalle cellule del connettivo. Nella sostanza intercellulare vi sono due parti: una **parte amorfa** e una **parte fibrillare**.

Amorfa

Formata da acqua, come primo costituente, al quale interno abbiamo sali minerali, enzimi, ma soprattutto proteoglicani e glicoproteine. A seconda del connettivo considerato varia la tipologia e/o il rapporto tra i vari tipi di proteoglicani e glicoproteine. I proteoglicani sono formati da proteine legati a glucosamminoglicani o gag. I gag sono polimeri, ovvero delle ripetizioni di unità disaccaridiche nelle quali è sempre presente almeno un amminozucchero. I gag si distinguono in: acido ialuronico, condroitin solfato, cheratan solfato, eparina, eparan solfato. A seconda del tessuto connettivo considerato prevarrà una o più tipologie di gag sulle altre. Le glicoproteine invece non sono altro che proteine alle quali sono coniugati degli zuccheri. Se voglio evidenziare le glicoproteine di un tessuto connettivo utilizzo la colorazione pas perchè evidenzia i glucidi. I glicosamminoglicani si colorano con metacromasia: queste molecole assumono un colore differente rispetto al colore del colorante utilizzato.

Metacromasia: tipo di colorazione. Colorante blu per glicosamminoglicani, che però non si colorano di blu, ma di un colore diverso. Si utilizzano coloranti tiazinici, per esempio bluditulidina, tionina, bludimetilene. Come si realizza la metacromasia? Grazie alla posizione molto vicina che hanno i gruppi anionici, cioè le cariche - dei gag. Infatti, quando le particelle di colorante si vanno ad attaccare a gruppi anionici molto vicini le molecole diventeranno molto vicine, e venendosi a trovare così vicine l'effetto non è più blu ma rosso. Ciò avviene per una proprietà fisica ottica.

Fibrillare

La parte fibrillare è composta da fibre. Vi sono 3 tipi di fibre: collagene, reticolari, elastiche.

La quantità di queste fibre varia a seconda del connettivo. I tipi di fibre collagene possono avere la molecola base che si aggrega/ ha proprietà differenti a seconda del tessuto. Quindi può variare sia la quantità che le proprietà.

Fibre collagene:

Al microscopio appaiono proprio come fibre. Sono le cellule a produrre le fibre collagene. Hanno spessore e orientamento diverso, alcune più spesse, altre meno, variano da 2 a 12 micron. La molecola base è una molecola rossa di tropocollagene. La fibra collagene si forma dall'assemblaggio ordinato da molecole base di tropocollagene. A seconda della quantità del tropocollagene le fibre saranno più o meno ispessite. Le cellule del connettivo producono tropocollagene attraverso la via della secrezione costitutiva che prevede l'intervento del nucleo, RER e golgi. Con la secrezione costitutiva nell'ambiente extracellulare in realtà non viene emesso tropocollagene. La molecola di tropocollagene è composta da 3 eliche, ovvero catene polipeptidiche nelle quali vi sono 3 amminoacidi particolarmente abbondanti: prolina, idrossiprolina e glicina. Queste 3 eliche non sono uguali tra loro, di conseguenza, in base alla tipologia di elica presente, e quindi in base alle caratteristiche molecolari del tropocollagene posso distinguere differenti tipi di fibre collagene. Ve ne sono circa 14 diverse. Il collagene di tipo 1 è quello tipicamente presente nel tessuto connettivo propriamente detto, nel tessuto osseo e nella cartilagine fibrosa. Il collagene di tipo 2 è quello tipico della cartilagine ialina, mentre il collagene di tipo 4 è quello delle membrane basali. Il collagene si colora con l'eosina, quindi in rosa. Mallory azan è un'altra colorazione che lo colora in blu.

Fibre reticolari:

Fibre molto sottili che si dispongono a rete formando una rete nel tessuto, da cui il nome "fibre reticolari". Le fibre reticolari sono formate da molecole di tropocollagene di tipo 3 (wow!). Questo tropocollagene è particolare perchè è una molecola avvolta da glucidi. Di conseguenza, per poterle evidenziare usiamo l'impregnazione argentea (diventa nera) o la colorazione pas. Anche le fibre reticolari sono prodotte dalle cellule del connettivo.

Fibre elastiche:

Sono sempre prodotte dalle cellule del connettivo, ma possono essere prodotte anche da altre cellule, ad es. le cellule muscolari dei vasi sanguigni producono la componente elastica. Sulla superficie della cellula che produce la fibra elastica si forma un solco/invaginazione. A questo livello viene esocitata la microfibrilla che poi si va ad organizzare con altre microfibrille. La cellula esocita elastina (blu) che va ad inserirsi negli interstizi delle microfibrille. Per vedere le fibre elastiche al microscopio devo utilizzare colorazioni elettive, in base alle componenti delle fibre. Una colorazione elettiva per fibre elastiche è la Minervini-Wheighert (orceina). Con questa colorazione, però, vedo solo la componente elastica, non vedo altre cellule.

Mesenchima o tessuto connettivo embrionale (premessa)

Il tessuto connettivo embrionale si forma all'inizio nell'embrione. Chiamato anche mesenchima. Le cellule del tessuto mesenchimale hanno forma stellata e sono provviste di prolungamenti. Sono chiamate cellule mesenchimali. Il mesenchima di particolare ha che è formato solo da parte amorfa, manca la parte fibrillare. Di conseguenza al microscopio è poco colorato. Quando il mesenchima comincia a differenziarsi nelle forme di tessuto connettivo qualche fibra comincia ad essere visibile.

1. Tessuto connettivo propriamente detto

Le cellule di questo tessuto sono fibroblasti e fibrociti. Esistono tanti tipi di tessuti connettivi propriamente detti, a seconda sia delle cellule che della sostanza intercellulare.

Mucoso maturo

I fibroblasti qui hanno aspetto stellato con prolungamenti, assomigliano alle cellule mesenchimali. La parte predominante in questo tessuto è la parte amorfa. In questa parte amorfa possono trovarsi esili fibre collagene orientate in vario modo. E' quindi difficile riconoscere al microscopio se sia tessuto mesenchimale o mucoso maturo, perchè sono simili. Il tessuto mucoso maturo si trova ad es. nella polpa dei denti o nel cordone ombelicale.

Lasso

Prevede polimorfismo cellulare: in questo tessuto oltre ai fibroblasti troviamo anche altre cellule. Se guardo un classico fibroblasto osservo una cellula schiacciata e allungata (con prolungamenti visibili al microscopio elettronico). La componente fibrillare è data da esili fibre collagene, orientate in tutte le direzioni dello spazio, perchè il tessuto connettivo lasso è perfetto per sopportare sollecitazioni meccaniche provenienti da tutte le direzioni. Il sottocute dei carnivori presenta questo connettivo. Oltre ai fibroblasti trovo altre cellule (polimorfismo), ad es. le plasmacellule. Le plasmacellule sono globuli bianchi, linfociti B, che svolgono la loro funzione in questo tessuto. Le plasmacellule escono dal circolo sanguigno ed entrano nel lasso, dove si trasformano e si arricchiscono di RER, che diventa il componente cellulare principale, perchè le plasmacellule sono in grado di produrre immunoglobuline. Le plasmacellule hanno nucleo eccentrico, che ha cromatina in forma condensata (eterocromatina) disposta come i raggi di una bicicletta. Altre cellule nel lasso sono i mastociti: anche queste di forma tondeggiate/ovale, con il citoplasma pieno di granuli delimitati da membrana. Dentro questi granuli possono esserci sostanze come eparina, istamina, serotonina, che quando vengono esocitate dal mastocita vanno ad agire sui piccoli vasi sanguigni modificandone il calibro e aumentandone la permeabilità (qualcosa che era nel sangue può uscire). Ciò è molto importante durante le reazioni allergiche: quando entra un allergene le plasmacellule producono anticorpi chiamati immunoglobuline E. La prima volta vanno ad attaccarsi su recettori specifici sulle superfici dei mastociti. Invece, ad una successiva introduzione dell'allergene esso si lega alle IgE, che erano già legate al mastocita. Questo legame (IgE, plasmacellule, mastociti) scatena l'esocitosi di tutte le sostanze nelle vescicole, dopodichè si scatena la reazione allergica. Altre cellule che possono essere presenti nel connettivo lasso sono i macrofagi. I macrofagi sono cellule specializzate nella fagocitosi. Sono globuli bianchi chiamati monociti. Essi abbandonano il circolo sanguigno, vanno nel lasso, si trasformano in macrofagi (cioè modificano il loro assetto lisosomiale) e fagocitano. Sono anche chiamati macrofagi liberi perchè si spostano all'interno del tessuto. Esistono anche macrofagi fissi, detti istiociti, presenti ad es. nel fegato, che aspettano fermi ciò che devono fagocitare. Un vecchio modo per riconoscere i macrofagi al microscopio erano le colorazioni vitali: iniettavano in un animale un colorante come l'inchiostro di china che veniva fagocitato dai macrofagi. L'ultimo tipo di cellula che possiamo trovare nel lasso sono i melanociti. I melanociti sono cellule pigmentate di melanina, infatti non ho bisogno di colorante per vederle al microscopio.

Denso

Come tutti i connettivi è composto da cellule + sostanza intercellulare. E' chiamato denso perchè la componente principale sono le fibre collagene (collagene di tipo I). Può essere suddiviso in 2 categorie in base all'orientamento delle fibre collagene: denso irregolare (a fasci intrecciati) e denso regolare.

- **Irregolare** (a fasci intrecciati)

I grossi fasci di fibre collagene si orientano secondo tutte le possibili direzioni. Non vi è un ordine. Coloro con eosina e vedo un insieme rosa. Tessuto estremamente resistente alle sollecitazioni meccaniche di qualsiasi natura, provenienti da tutte le direzioni. Troviamo questo tessuto nel derma della pelle.

- **Regolare**

Le fibre collagene sono disposte in modo regolare. Sulla base della disposizione di queste fibre, il denso regolare può essere suddiviso in altre 2 tipologie: a fasci paralleli e a fasci incrociati.

- **A fasci paralleli:** tutte le fibre collagene sono disposte parallelamente tra di loro. I fibroblasti in questo caso si trovano tra i fasci di fibre. Tessuto che si trova ad es. nei tendini dei muscoli. Conferisce resistenza in situazioni di stiramento del tessuto con linee di forza parallele alle fascie. Il tessuto si può rompere quando l'urto è perpendicolare ai fasci. I fibroblasti qui presentano prolungamenti con cui "abbracciano" le fibre collagene. Sono chiamati anche tenociti. Le fibre collagene si organizzano a formare un fascetto primario che viene abbracciato dai fibroblasti. Più fascetti primari si uniscono tra loro a formare fascetti secondari. I fascetti secondari sono circondati come da una guaina di tessuto connettivo lasso, importante perchè vi sono vasi sanguigni. Più fascetti secondari formano il fascetto terziario (in pratica il tendine). Tutto il tendine/fascetto terziario è poi rivestito da tessuto connettivo denso irregolare chiamato epitenonio.

- **A fasci incrociati:** qui le fibre collagene si dispongono su piani, formando degli strati. In uno strato le fibre collagene sono tutte parallele fra di loro, però sono disposte perpendicolari rispetto alle fibre degli altri strati (sovrastanti e sottostanti). Tessuto presente nella cornea dell'occhio. I fibroblasti si trovano appiattiti fra uno strato e l'altro. I fibroblasti della cornea sono chiamati "cheratociti".

Reticolare

Fibre reticolari molto abbondanti che si dispongono a rete perchè fanno da trama di sostegno per alcuni organi, ad es. negli organi linfoidi (linfonodi, milza, tonsille). I fibroblasti in questo tessuto sono chiamati reticolociti. Hanno prolungamenti più lunghi, più evidenti. Si usa la tecnica di imprugnazione con sali di argento poichè le fibre reticolari sono ricche di glucidi.

Elastico

Le fibre elastiche predominano. A seconda degli organi abbiamo o fibre separate fra loro che mantengono la loro individualità, oppure la componente elastica va a formare lamine ispessite poichè si avvicinano molto. Se voglio evidenziare queste fibre devo fare una colorazione elettiva (che colora solo quelle) come l'orceina. Le fibre elastiche si trovano ad es. nel legamento nucale del cavallo.

2. Tessuto connettivo adiposo

Vi sono 2 grosse tipologie di tessuto connettivo adiposo:

- **tessuto adiposo secondario o uniloculato o grasso bianco/giallo**
- **tessuto adiposo primario o multiloculato o grasso bruno**

Essendo il connettivo un tessuto mesenchimale, sia le cellule del bianco che del bruno derivano dal mesenchima. Durante le prime fasi di differenziamento degli adipociti, l'adipoblasta del secondario somiglia a un fibroblasta quindi è chiamata similfibroblasta, mentre l'adipoblasta del primario somiglia ad una cellula epiteliale quindi è chiamata similepiteliale.

Adiposo secondario - uniloculato - grasso bianco/giallo

Ad es. il grasso che si accumula sottocute quando si ingrassa, oppure il grasso infiltrato nel connettivo dei muscoli, o all'interno delle cavità del corpo, quello dei visceri detto "viscerale". E' un'importante riserva energetica. In alcuni animali è importante per la termoregolazione (foche). E' molto importante anche da un punto di vista zootecnico (grasso del prosciutto).

"secondario" perchè si sviluppa dopo il tessuto adiposo primario durante lo sviluppo embrionale.

"Bianco" o "giallo" per come appare ad occhio nudo (bianco nel bovino, giallo nel cavallo).

"Uniloculato" legato alle caratteristiche citologiche, a livello cellulare: come si vede dal microscopio, è ricco di fibre reticolari nelle cui maglie si vanno a disporre cellule di adipociti. Un adipocita è una cellula che può diventare molto grande, fino a 120 micron, sono di dimensioni variabili, possono essere anche più piccole, e hanno forma sferoidale o ovoidale. Il nucleo è schiacciato e in posizione periferica. Il citoplasma di questi adipociti contiene una goccia lipidica, quindi il resto del citoplasma è ridotto. E' abbondante il REL perchè è l'organello che produce i lipidi. La goccia lipidica all'inizio è piccola, poi diventa sempre più grande. Se coloro con colorazione classica vedo un grosso vacuolo non colorato e il nucleo periferico, ma non vedo la grossa goccia lipidica (che è rimpiazzata dal vacuolo) perchè per preparare il preparato vengono usati solventi lipidici che sciolgono i lipidi. Vedrò anche un alone sottile rappresentato dal citoplasma. Se non voglio eliminare la componente lipidica ma evidenziare i lipidi devo prima congelare il tessuto e tagliarlo al criostato (che lavora a -20gradi). A quel punto, la sezione ottenuta la coloro con acido osmico così che la goccia lipidica apparirà nera, oppure la coloro con il colorante Sudan III che colora la goccia di arancione. In questo modo però vedo solo la goccia lipidica e non le altre cose.

"Uniloculato" perchè vi è un unico vacuolo, perchè avrebbero un'unica goccia lipidica.

Adiposo primario - multiloculato - grasso bruno

“Primario” perchè è il primo che si forma nell’embrione e “bruno” perchè è scuro a occhio nudo. Questo tessuto è meno diffuso rispetto al secondario. E’ abbondante negli animali che vanno in letargo. Si trova in zone come il cavo ascellare, la regione interscapolare e anche lungo il decorso dell’arteria aorta. Ha la funzione di produrre calore. Gli adipociti del tessuto bruno sono più piccoli di quelli del bianco e non accumulano i lipidi sotto forma di un’unica goccia, ma in più gocce più piccole. Anche qui, in ogni caso, i lipidi si sciolgono durante la preparazione. “Multiloculato” perchè ha più vacuoli che corrispondono a più gocce. Il nucleo rimane centrale, non si sposta in periferia come nel bianco. Il citoplasma è ricco di mitocondri, che contengono citocromi che conferiscono al tessuto il colore bruno. I citocromi non hanno scopo di produrre ATP ma di produrre calore. La membrana mitocondriale interna di questi mitocondri è permeabile ai protoni, che la attraversano. Inoltre la parte fosforilante è incompleta, quindi non può svolgere la sua funzione di produzione di ATP. Questi sono i due motivi per cui questi mitocondri producono calore e non ATP.

3. Tessuto cartilagineo

La parte cellulare è formata da condroblasti e condrociti. La sostanza intercellulare presenta nella sostanza amorfa la contromucoide come costituente principale, mentre la parte della componente fibrillare è data principalmente da fibre collagene ed elastiche.

In base alla componente fibrillare si distinguono 3 tipi di cartilagine:

- ialina
- fibrosa o fibrocartilagine
- elastica

Cartilagine ialina

Molto resistente, sia a trazione che torsione e compressione. Forma la maggior parte dello scheletro fetale, che poi viene sostituito da tessuto osseo. Negli adulti la possiamo trovare nelle vie respiratorie (trachea, faringe, laringe). La troviamo, in forma modificata, anche nelle superfici articolari e nel disco di accrescimento delle ossa lunghe.

I condrociti sono di forma ovoidale e ognuna di queste cellule è accolta in una lacuna (spazio/celletta). Le cellule cartilaginee (condrociti) si organizzano in gruppetti chiamati gruppi isogeni (isogeno significa che tutte le cellule di quel gruppo isogeno derivano da un’unica cellula). A seconda di come i condrociti si raggruppano abbiamo gruppi isogeni coronali o sferoidali e gruppi isogeni assiali (disposti in file). Appena la cellula progenitrice si divide, le cellule figlie iniziano subito a produrre sostanza intercellulare riguadagnando ognuna una lacuna.

Nella sostanza intercellulare, la componente fibrillare è formata da fibre collagene tutte incrociate fra di loro. Le fibre collagene della cartilagine ialina sono formate da collagene di tipo II. Ciò comporta che hanno lo stesso indice di rifrazione della sostanza amorfa (non riesco a distinguerle). Questo spiega perchè la sostanza intercellulare appare chiara, solo nelle parti periferiche si vede un po’ di blu perchè lì le fibre collagene sono abbondanti. La parte amorfa è caratteristica perchè ricca di glucosamminoglicani, soprattutto di condroitin4 e condroitin6-solfato. La parte amorfa della cartilagine è sia basofila che fortemente metacromatica. I segmenti di cartilagine ialina sono solitamente avvolti da pericondrio (struttura che avvolge ogni segmento). Il pericondrio è formato da 2 strati: lo strato fibroso, perchè formato da fibre collagene e vasi sanguigni, è lo strato più esterno; sotto lo strato fibroso c’è poi lo strato condrogenico, perchè incomincio a vedere i condroblasti. I condroblasti sono metabolicamente attivi, quindi si dividono e producono molta sostanza intercellulare. Questo determina l’accrescimento in spessore della cartilagine. La cartilagine ialina si accresce secondo 2 modalità: per accrescimento aposizionale (legata all’attività del pericondrio) e per accrescimento interstiziale (dovuta alla formazione di gruppi isogeni). Esiste una particolare cartilagine ialina, la cartilagine articolare. La cartilagine articolare è cartilagine ialina non rivestita da pericondrio (che creerebbe attrito) dove tutte le cellule si dispongono a formare gruppi isogeni in direzione assiale.

Cartilagine fibrosa - fibrocartilagine

Chiamata così perché le fibre collagene sono molto abbondanti, formate da collagene di tipo I (non più II come nella cartilagine ialina). Le fibre collagene si colorano di blu. Le cellule si dispongono a formare gruppi isogeni assiali. Non ha pericondrio ed è una cartilagine molto resistente. L'anello fibroso dei dischi intervertebrali è formato da fibrocartilagine.

Cartilagine elastica

Contiene abundantissime fibre elastiche (che si colorano con l'orceina). I condrociti si dispongono in gruppi isogeni coronali. Quando coloro con l'orceina non vedo la cellula, che diventa un punto bianco, e vedo esternamente le fibre elastiche. Esternamente è rivestita da pericondrio. La cartilagine elastica si trova nel padiglione auricolare e forma alcune cartilagini della faringe, ad es. l'epiglottide.

4. Tessuto osseo

È un tessuto vivo, le nostre ossa si rimodellano di continuo, a seconda delle attività che svolgono. Formato da cellule e sostanza intercellulare. La differenza con gli altri connettivi è che nella sostanza intercellulare oltre a una parte organica (parte amorfa + parte fibrillare) ho anche una **parte inorganica** data da sali minerali che si organizzano a formare cristalli di idrossiapatite. Questa parte inorganica rende il tessuto duro e resistente.

Vi sono 2 grosse tipologie di tessuto osseo:

- **non lamellare**
- **lamellare**

Non lamellare

In base alla disposizione delle fibre collagene viene suddiviso in 2 categorie: a fibre intrecciate e a fibre parallele.

- a fibre incrociate

È il tessuto osseo di pesci, anfibi, rettili, uccelli e mammiferi durante l'osteogenesi. Significa che questo è il primo tipo di tessuto osseo che si sviluppa durante lo sviluppo intrauterino.

Lamellare

Tessuto osseo dei mammiferi durante la vita post-natale. In generale il tessuto osseo non è un tessuto statico. Sia nelle ossa lunghe, corte e piatte, macroscopicamente riconosco due tipi di osso: compatto e spugnoso. Entrambi questi due tipi di osso sono formati da tessuto osseo lamellare. Nelle ossa lunghe abbiamo l'osso compatto nella diafisi e l'osso spugnoso nelle due epifisi. Nelle ossa corte e piatte, la parte esterna dell'osso è compatto, mentre la parte interna è spugnosa. In realtà il centro della diafisi è cavo, chiamato cavità midollare, dove si troverà il midollo osseo.

Le cellule del tessuto osseo sono **osteociti**. Hanno un corpo cellulare, da cui dipartono dei prolungamenti, che è accolto in una lacuna della sostanza intercellulare chiamata lacuna ossea. I prolungamenti invece si inseriscono in delle gallerie della sostanza intercellulare chiamate canalicoli ossei. I prolungamenti entrano in contatto tra loro mediante giunzioni GAP, che fanno comunicare i citoplasmi delle cellule tra loro. Questo tessuto osseo è chiamato lamellare perché è organizzato in lamelle. Abbiamo lamelle osteoniche, lamelle interstiziali e lamelle dei sistemi fondamentali.

- **Lamelle osteoniche**: formano un'unità chiamata osteone. L'osteone è formato da un canale centrale, chiamato canale di Havers. Attorno al canale di Havers sono disposte concentricamente le lamelle ossee. Dentro i canali di Havers ci sono vasi sanguigni, nervi, e in quelli più grandi può capitare che vi sia midollo osseo. I canali di Volkman, dove all'interno vi sono sempre vasi e nervi, collegano trasversalmente i canali di Havers tra loro. Negli osteoni

esistono due tipi di lamelle che si alternano tra di loro: lamelle cellulari/lasse e le lamelle acellulari/dense.

Lamelle lasse: chiamate lasse perchè in queste lamelle vi sono i corpi degli osteociti (“cellulari”) accolti nelle loro lacune ossee. Le fibre collagene (di tipo I) sono poche e hanno un andamento intrecciato tra loro (“lasse”).

Lamelle dense: “acellulari” perchè non hanno i corpi delle cellule, hanno solo i prolungamenti. “Dense” perchè le fibre collagene (sempre di tipo I) intrecciate tra loro sono abundantissime. Il canale di Havers, attraverso i vasi sanguigni, trasporta nutrienti agli osteociti, nutrienti che verranno liberati all’interno dei canalicoli ossei. L’osteocita con i suoi prolungamenti assorbe i nutrienti. La diffusione dei fattori trofici del nutrimento lungo i canalicoli in direzione centrifuga avviene per capillarità. Questo processo di capillarità non è infinito poichè vi è un numero finito di lamelle per ogni osteone.

- **Lamelle interstiziali:** lamelle non osteoniche. Sono lamelle residue da osteoni che c’erano prima ma che ora non appartengono più all’osteone. L’osteone va incontro a rimodellamento continuo, che prevede distruzione e riformazione di questi residui/lamelle. Le lamelle interstiziali vanno ad occupare gli spazi tra gli osteoni. Più sono abbondanti, più il tessuto è vecchio.
- **Lamelle dei sistemi fondamentali:** lamelle che formano i sistemi fondamentali interno ed esterno. Sono lamelle ad ampio raggio di curvatura perchè formano cerchi molto grandi. Le lamelle del sistema fondamentale interno si trovano a livello della cavità midollare (rivolte verso la cavità). Le lamelle del sistema fondamentale esterno si trovano sulla superficie esterna delle diafisi delle ossa lunghe. Il tessuto osseo spugnoso è un tessuto osseo di tipo lamellare.

Colorazione tessuto osseo

Come coloro il tessuto osseo? 2 modalità: per calcificazione o per macerazione ed usura.

Decalcificazione: mediante dei chelanti del calcio (decalcificanti) si va a legare tutta la componente inorganica. Diventa un tessuto “molle” processabile come gli altri tessuti e lo coloro con ematossilina-eosina. Vedrò i nuclei degli osteociti in viola (si colorano con ematossilina) e tutto attorno vedrò in rosa (eosina) le fibre collagene di tipo I. La parte amorfa si colora? I

glicosamminoglicani nel tessuto osseo sono poco presenti, mentre vi sono molte glicoproteine.

Macerazione e usura: prima distruggo ed elimino tutta la parte organica (come le ossa ad esercitazione). Poi con una fresa vado a prendere i tessuti sottili e lo metto su un vetrino porta-oggetto. Non faccio nessuna colorazione, ma vado a chiudere il vetrino con il copri-oggetto usando la resina. La resina ha una densità, per cui dove la resina non entra rimane dell’aria. Nelle zone d’aria vedrò nero (canalicoli ossei e lacune). I canali di Havers a volte sono talmente grandi da fare entrare la resina, in modo che lì non vedrò nero.

Osteoclasta: cellula presente nel tessuto osseo che ha lo scopo di demolirlo. Molto grandi e polinucleate con decine di nuclei. Sono accolti in una lacuna chiamata Lacuna di Howship. Con il lato rivolto verso la lacuna, gli osteoclasti svolgono la loro funzione di demolizione. Queste lacune sono state create dall’osteoclasta stesso scavando. La membrana dell’osteoclasta, rivolto verso la lacuna, si solleva a formare microvillosità che formano un orletto ondulante per aumentarne la superficie. Prima viene distrutta la parte inorganica, quella minerale. Sulla membrana dell’orletto vi sono pompe che buttano nell’ambiente extracellulare ioni H^+ che vanno a sgretolare i cristalli di idrossiapatite. Gli osteoclasti sono ricchi di lisosomi, e sono l’unico es. in ambito fisiologico in cui avviene esocitosi dei lisosomi. All’esterno vengono attivate le idrolisi acide dei lisosomi che andranno a demolire la parte organica restante.

Rivestimenti dell’osso: periostio ed endostio

Esternamente l’osso è rivestito da uno strato chiamato periostio. Il periostio è formato da due strati, uno esterno fibroso e uno interno osteogenico (nel quale si possono formare osteoblasti). Lo strato esterno fibroso è formato da tessuto connettivo ricco di fibre collagene, quindi denso, che ha funzione protettiva. Il periostio è ben adeso all’osso grazie a delle fibre collagene chiamate fibre di Sharpey che entrano proprio dentro l’osso per tenerli attaccati. Anche la cavità interna della diafisi di ossa lunghe ha un rivestimento: l’endostio. L’endostio è formato da un’unico strato fibroso, quindi non osteogenico. L’endostio riveste la cavità midollare.

Processi di osteogenesi o di ossificazione

Divisi in 2 categorie:

- **ossificazione diretta**
- **ossificazione indiretta**

- **Ossificazione diretta** o membranosa o intermembrana

Ossificazione che in realtà interessa poco dello scheletro, ad es. le ossa piatte del cranio. Il mesenchima (tessuto embrionale che da origine al tessuto osseo) in questo caso diventa direttamente tessuto osseo. Le cellule mesenchimali come prima cosa ritirano i loro prolungamenti diventando cellule ovoidali o sferoidali chiamate osteoblasti. Ciò che finisce con blasta è attivo, infatti gli osteoblasti iniziano a produrre sostanza intercellulare organica. Ne producono talmente tanta da rimanerne intrappolati, per cui si formano delle isolette dove vi sono osteoblasti imprigionati all'interno, mentre all'esterno/sul bordo vi sono osteoblasti neoformati. Gli osteoblasti imprigionati riducono il loro metabolismo, emettono prolungamenti e diventano osteociti. Dopo che saranno diventati osteociti avverrà la mineralizzazione dei cristalli. Il primo tipo di tessuto osseo che si forma da questo processo è il tessuto osseo non lamellare a fibre intrecciate. Gli osteoni non si formano subito. Dopodichè, per azione combinata di osteoblasti e osteoclasti, da tessuto non lamellare diventerà lamellare. E' un processo veloce.

- **Ossificazione indiretta** o di sostituzione

Ossificazione che riguarda la maggior parte dello scheletro e che va a sostituire la cartilagine ialina. Si passa da mesenchima a cartilagine ialina, e da cartilagine ialina a tessuto osseo. E' quella che avviene tipicamente nelle ossa lunghe, dove abbiamo una diafisi e due epifisi. Nella diafisi questa ossificazione prevede 2 attività che avvengono contemporaneamente. La prima è l'**ossificazione endocondrale**, che è la "vera" ossificazione indiretta e che avviene all'interno/al centro della diafisi. La seconda è l'**ossificazione pericondrale**, che in realtà è un processo di ossificazione diretta, perchè il pericondrio incomincia incomincia a differenziare non più condroblasti ma osteoblasti che depositano tessuto osseo. Quindi sostanzialmente il pericondrio si sta trasformando in periostio. Il centro di ossificazione inizia al centro della diafisi. I due processi, pericondrale e endocondrale, avvengono contemporaneamente e dal centro della diafisi i processi si spostano progressivamente verso le due epifisi, senza però invaderle, perchè ogni epifisi ha un suo proprio processo di ossificazione che è di tipo endocondrale, e basta. L'ossificazione pericondrale prevede che il pericondrio acquisisca capacità osteogeniche. Nelle ossa lunghe la diafisi si ossifica per un processo endocondrale e pericondrale. Le epifisi invece ossificano per un processo esclusivamente endocondrale.

- **Ossificazione pericondrale:** il pericondrio incomincia a differenziare osteoblasti che producono tessuto osseo. Questo tessuto osseo andrà a formare attorno al centro della diafisi una specie di collare chiamato manicotto osseo periostale. Questo collare osseo si ingrandirà progressivamente verso le due diafisi. A completo sviluppo di questo manicotto che avvolge tutta la diafisi, il primo tipo di tessuto che forma questo manicotto è tessuto osseo non lamellare a fibre intrecciate. Questo poi viene completamente rimodellato per diventare il tessuto lamellare che abbiamo descritto. Il tessuto osseo che si è formato attraverso questo processo di ossificazione dopo che è diventato lamellare, è quello che forma la diafisi delle ossa lunghe. questa era pericondrale
- **Ossificazione endocondrale:** è una vera e propria ossificazione indiretta, perchè la cartilagine si trasforma in tessuto osseo. Al centro della diafisi le cellule cartilaginee accumulano glicogeno e diventano ipertrofiche (si gonfiano). Dopodichè queste inducono la deposizione di sali di calcio nella sostanza intercellulare. Calcio quindi calcificazione, non ossificazione. Dopo il processo di mineralizzazione, le cellule ipertrofiche iniziano a morire perchè iniziano a produrre un fattore VEGF, fattore di accrescimento delle cellule endoteliali. Il pericondrio che sta diventando periostio richiama verso. Questi VEGF richiamano vasi sanguigni. Questi vasi portano diverse molecole e diverse cellule: un fattore apoptotico per i condrociti. E' a causa di questo fattore apoptotico che le cellule cartilaginee muoiono. Altre cellule trasportate dai vasi sanguigni sono le cellule mesenchimali. La struttura vascolare che entra nella cartilagine, nella diafisi dove vi sono le cellule ipertrofiche, si chiama gemma vascolare. Il processo di apoptosi delle cellule cartilaginee fa sì che queste cellule muoiano, lasciando ampi spazi delimitati da

delle spicole, ovvero ciò che residua della sostanza intercellulare mineralizzata. Fra le cellule mesenchimali ci sono anche cellule che diventano osteoblasti. Questi osteoblasti si vanno ad appoggiare sulle spicole mineralizzate, dove incominceranno a produrre sostanza ossea. All'inizio del processo formeranno un osso di tipo non lamellare. Questo tessuto neoformato sarà un tessuto provvisorio che starà al centro della diafisi chiamato per un tempo determinato, sta lì per consentire al manicotto esterno che diventi sufficientemente lungo e ispessito. Il manicotto, col gettone vascolare entrano anche cellule totipotenti, dalle quali si differenzieranno gli osteoclasti che distruggeranno completamente il tessuto osseo formato. Grazie all'attività degli osteoclasti si forma la cavità midollare all'interno della diafisi, che non resta vuota, ma grazie al gettone vascolare e a cellule totipotenti che si differenziano si formerà del midollo osseo che andrà a riempirla. La diafisi di un adulto è quindi formata da tessuto osseo di origine esclusivamente pericondrale, perchè ciò che era endocondrale è stato temporaneo, è poi stato distrutto ed è diventato la cavità midollare, dove si formerà midollo osseo. Nell'episi avviene un processo molto simile al processo endocondrale della diafisi: avremo una fase di ipertrofia delle cellule cartilaginee, una fase di mineralizzazione e l'arrivo del gettone vascolare che porta con se gli osteoblasti. La differenza è che poi questo tessuto diventa tessuto osseo lamellare.

NB: la fase delle cellule ipertrofiche e sostanza intercellulare colorata, o la fase dopo quando entra il gettone vascolare, sono le due fasi che ci potrebbe far vedere all'esame per il riconoscimento.

Nelle ossa lunghe tra diafisi e le epifisi è presente una zona chiamata **metafisi**. Nella metafisi, in un osso che deve ancora crescere in lunghezza, è presente per un certo periodo una particolare cartilagine ialina: cartilagine di accrescimento o disco epifisario. Questo è attivo anche durante lo sviluppo post natale, e permette l'accrescimento delle ossa in lunghezza. Questa cartilagine incomincia a ridurre la sua attività dopo la pubertà, per poi essere sostituita da osso. Il fronte rivolto verso l'epifisi si chiama fronte di accrescimento, mentre quello rivolto verso la diafisi è il fronte di ossificazione. I due fronti non hanno sempre la stessa attività. Lavorano sempre tutti e due, ma uno di più e uno meno. Progressivamente, dopo la pubertà, il fronte di accrescimento ridurrà la propria attività, quindi la aumenterà il fronte di ossificazione, finchè non invaderà tutto il disco ipofisario. La cartilagine ialina si dispone in strati, dal fronte di accrescimento al fronte di ossificazione. Partendo dalla zona di accrescimento vi è uno strato di cellule cartilaginee a riposo. Sotto di questo vi è uno strato in cui queste cellule si moltiplicano e si dispongono in gruppi isogeni assiali. Più sotto ancora vi è la zona di ipertrofia e calcificazione, dove le cellule cartilaginee accumulano glicogeno, si ipertrofizzano e il tessuto si calcifica. Sotto vi è una zona di assorbimento: le cellule ipertrofiche producono VEGF che richiama vasi sanguigni diafisiari (già nella diafisi) che porteranno il fattore che porta in apoptosi le cellule cartilaginee, per cui si formeranno spazi delimitati da spiche. Questa sarà la zona di assorbimento. Coi vasi arrivano anche osteoblasti, che iniziano a produrre sostanza ossea, all'inizio non lamellare, che poi verrà sostituita da lamellare. Questa sarà la zona di ossificazione.

NB: di questa cartilagine ci farà vedere quella con vari strati, e la riconoscerai grazie ai gruppi isogeni assiali.