

tessuto osseo

**periostio:** le ossa sono rivestite da un tessuto connettivo, chiamato periostio, composto da due strati (assente: superfici articolari, inserzioni tendinee e legamenti)

- **strato fibroso** (esternamente) > connettivo denso fibroso con pochi fibroblasti dispersi in una matrice fatta da una rete di fibre di collagene e fibre elastiche, riccamente vascolarizzato. Questo strato svolge ruolo strutturale, meccanico e nutrizionale
- **strato cambiale** (internamente) > tessuto connettivo lasso, vascolarizzato e innervato contenente numerose c. osteoprogenitrici

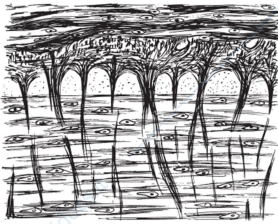


FIGURA 17.28 Disegno che illustra le fibre perforanti di Sharpey che dal periostio si approfondano nell'osso.

Ancoraggio del periostio alle ossa favorito da fibre di collagene (**fibre di Sharpey**) che penetrano perpendicolarmente e obliquamente nelle lamelle.

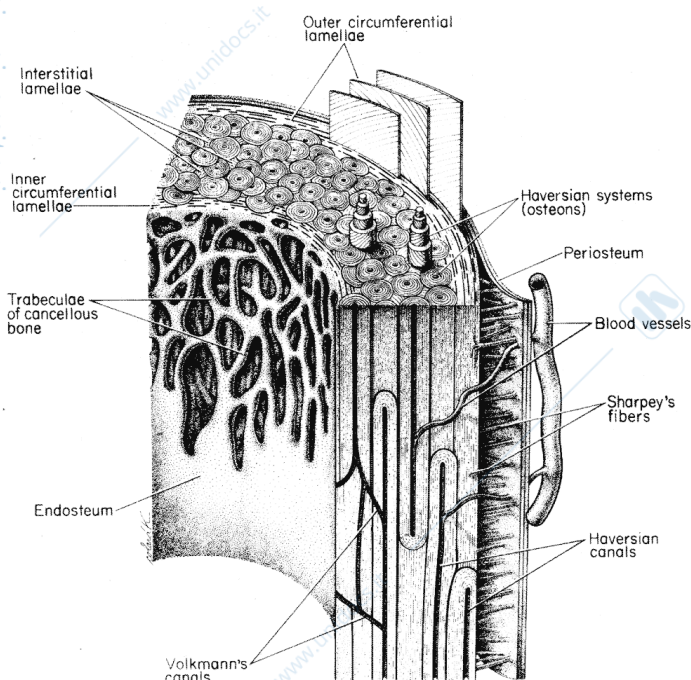
La matrice ad essa associata non è calcificata e quindi possono essere facilmente colorate con i metodi comuni anche nell'osso non decalcificato (così si distinguono dalle fibre di collagene delle lamelle)

**funzioni:** per questi elementi cellulari

- **ruolo nei processi di formazione del tessuto** > periodo prenatale e rimodellamento e riparativi nell'adulto (durante invecchiamento nel periostio diminuiscono c. osteoprogenitrici e fibre collagene inspessiscono > ridotta capacità riparativa)
- **ruolo strutturale** > poiché è il sito di attacco di tendini, legamenti e muscoli
- **ruolo nella vascolarizzazione del tessuto** > vasi periostici costituiscono importante sistema di vascolarizzazione delle ossa

**endostio:** lamina che riveste cavità midollari e cavità dell'osso come canali vascolari, formato da singolo strato di cellule appiattite connettive > lining cells con funzioni osteogeniche e da cellule endostiali.

**funzione:** contribuisce a processi riparativi



### organizzazione delle lamelle nell'osso compatto e spugnoso:

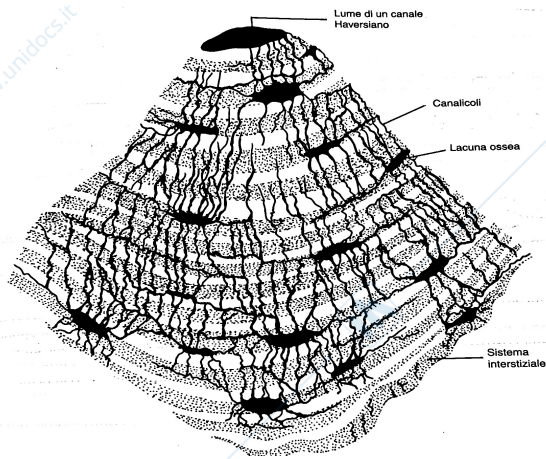
#### osso compatto

la matrice dell'osso compatto è organizzata in **lamelle** che si dispongono concentricamente formando strutture cilindriche > osteoni (5-20 lamelle di 3-5 micron) sono detti anche sistemi Haversiani per la presenza al centro del **canale di Havers** contenute i vasi e i nervi.

Questi canali si anastomizzano con altri sottili canali (**canali di Volkmann**) formando una rete che attraversa l'osso raggiungendo il periostio e la cavità midollare.

Dalle lacune ossee si irradiano i canalicoli ossei che si anastomizzano con quelle delle lacune vicine della stessa lamella o quella contigua fino al canale di Havers. I prolungamenti degli osteociti (che alloggiavano nelle lacune periferiche o nello

tessuto osseo



spessore delle lamelle ) si incontrano nei canalicoli ossei formando giunzioni gap formando sistema cellulare che risponde in modo coordinato agli stimoli meccanici e ormonali. Questo sistema **lacuno-canalicolare** impedisce la diffusione di metaboliti quindi **è funzionale alla sopravvivenza cellulare in ambiente mineralizzato.**

Infatti nelle lacune e nei canalicoli c'è matrice non mineralizzata che assicura diffusione di gas, istanze nutritive dai vasi sanguigni che passano per i canali di Havers fino agli osteociti.

il limite di ogni osteone è definito da strati ( 1-2 micron ) di matrice mineralizzata detta linea cementale che rappresenta una regione di minore rigidità. gli osteoni non occupano tutta la sezione dell'osso ma ci sono tra essi gruppi di lamelle parallele ( osteomi parzialmente riassorbiti ) che costituiscono **sistema interstiziale/ breccia ossea.**

Al di sotto del periostio e dell'endostio sono presenti i **sistemi circolanti o limitanti** ( esterno interno ) : strati di lamelle disposti circolanti per tutta la circonferenza

### osso spugnoso

le lamelle nel t.osseo spugnoso sono disposte parallelamente e addossate formando strutture chiamate **trabecole ossee** ( 150-200 micron ).

Esse delimitano un labirinto di **spazi intercomunicanti** occupato dal midollo osseo. Sono prive del sistema haversiano e non sono attraversate da vasi poiché la rete canicolare si apre nella cavità midollare quindi gli osteociti ricevono nutrimento per diffusione direttamente attraverso la rete di canicola.

Osso spugnoso è adatto sopportare sollecitazioni da diverse direzioni per la presenza delle linee di carico che rappresenta la distribuzione delle trabecole

**ossa lunghe :** la diafisi è formata da osteoni separati da **sistema di lamelle interstiziali** mentre sotto il periostio e la parete midollare vi sono **sistemi circolanti** , la parete midollare invece da tessuto osseo spugnoso rivestito da endostio l'epifisi da t. osseo spugnoso rivestito da periostio ( no nelle regioni articolate dove c'è t. cartilagineo)

**ossa corte :** formate da tessuto spugnoso rivestito da periostio

ossa piatte : nella regione centrale ( diploe ) di tessuto spugnoso e nelle pareti ( tavolati ) t. osseo organizzate in lamelle parallele > compatto laminare

### Istogenesi del tessuto: OSTEOGENESI

Osteogenesi è il processo che porta alla formazione di nuovo t.osseo, esso origina sempre da connettivo preesistente.

*Due tipi di processi:* in entrambi i casi si forma prima un t. osseo spugnoso ( **spongiosa primaria**) sostituito da osso maturo tramite rimodellamento. I due processi osteogenici avvengono simultaneamente

- **Diretta:** ossificazione intramembranosa
- **Indiretta:** ossificazione endocondrale

- a) sintesi di matrice organica ( osteoide ) > osteoblasti
- b) mineralizzazione della matrice in spongiosa primaria
- c) rimodellamento della spongiosa tramite il riassorbimento fatto dagli osteoclasti e sintesi di nuovo t.osseo da parte degli osteoblasti

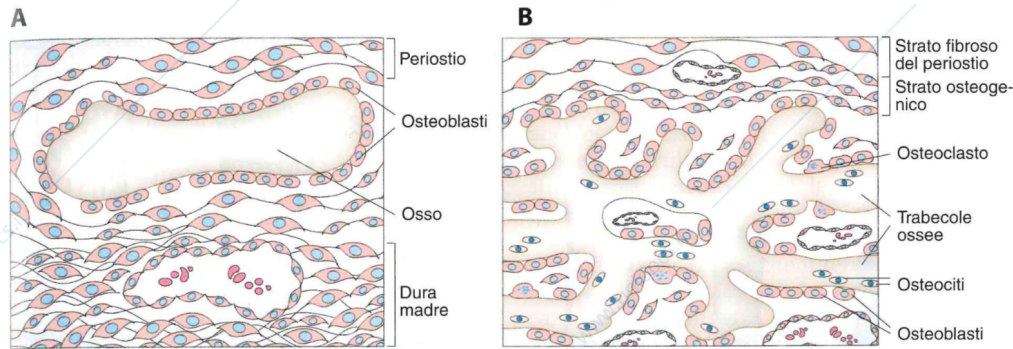
tessuto osseo

## Ossificazione Intermembranosa

Essa riguarda le ossa piatte della volta del cranio e la maggior parte delle ossa della faccia perciò sono dette **ossa membranose**. Il Mesenchima da cui originano le ossa radio facciali proviene dal I arco branchiale.

Il **mesenchima** è costituito da : cellule di forma stellata , sostanza intercellulare con fasci di fibrine collagene in una sostanza amorfa.

Il processo di ossificazione ha origine nei cosiddetti **centri di ossificazione** in cui il mesenchima si condensa.



### Prima parte

1. Le cellule mesenchimali proliferano , la matrice si arricchisce di fibronectina, collagene I e tenescina.
2. Iniziano poi a differenziarsi in osteoprogenitrici ( caratterizzate da fattori di trascrizione come RUNX2 e osterix )
3. da esse originano gli pre-osteoblasti che si dispongono in un monostrato > **strato epiteliode** e iniziano a sintetizzare matrice organica > **osteide**. Ogni fila di osteoblasti che depone osteide viene denominata **spicola**, nello strato
4. in questo strato gli osteoblasti continuano a deporre fibre di collagene facendo accrescere per apposizione la superficie della spicola che viene denominata **trabecola**. Le trabecole si fondono vicino ai capillari per questo assumono una disposizione intrecciata e ramificata complementare ad essi

Il primo segno morfologico della formazione dell'osso è proprio la comparsa delle spicole ricoperte dallo strato epiteliode. ( quando il processo sarà terminato questo strato non sarà più identificabile )

5. Gli osteoblasti depongono nuovi strati di matrice che si oppongono a quelli già formati e che viene progressivamente mineralizzata

6. durante la mineralizzazioni alcuni osteoblasti rimangono intrappolati nelle lacune ossee della matrice mineralizzata perdendo la capacità di sintesi diventando osteociti. essi formano dei prolungamenti citoplasmatici con i quali rimangono in contatto tra di essi e con gli osteoblasti superficiali ( giunzioni gap ). Contemporaneamente intorno alle trabecole si differenziano nuovi osteoblasto che deponendo matrice determinano l'accrescimento delle trabecole che invadono il mesenchima circostante.

In questo processo sulla superficie dell'osso in formazione si mantengono sempre 1 o 2 strati di osteoblasti. gli osteoblasto che si appongono alla superficie dell'osso originano per proliferazione e differenziamento delle c. mesenchimali. al termine dell'accrescimento c. osteoprogenitrici permangono nel periostio come componente cellulare.

tessuto osseo



## Seconda Parte

La spongiosa primaria è formata da trabecole che delimitano spazi vascolari e midollari primitivi che successivamente saranno occupato da t. emopoietico. successivamente le trabecole cesseranno di crescere ( nell'osso spugnoso ) , continueranno riducendo gli spazi midollari ( nell'osso compatto ).

Nelle regioni che formeranno i tavolati, gli spazi tra le trabecole verranno riempiti da sistema di lamelle parallele originando **osso compatto laminare**

Tra i due tavolati rimane strato di osso spugnoso ( diploe )

Per entrambe le tipologie di ossa nel **t. osseo primitivo** le fibre di collagene sono orientate in tutte le direzioni e non sono in lamelle. Perciò è detto **t. osseo non lamellare o a fibre intrecciate**. Successivamente sarà sostituito da tessuto osseo maturo tramite il rimodellamento

**Parte embriologia e anatomia :** Durante sviluppo fetale e postnatale , le ossa piatte accrescono per apposizione di nuovi strati di tessuto all'esterno e riassorbimento dall'interno. nel cranio i setti di tessuto connettivo che delimitano il confine tra le ossa piatte sono chiamate le **suture**. Il punto di unione di due ossa in cui le suture sono ampie e la zona è molla viene chiamata **fontanella** > sono 6. Permettono al cranio di deformarsi al momento del parto e permangono fino ai 2-3 anni

## Ossificazione Endocondrale

Questo tipo di ossificazione coinvolge le ossa alla base del cranio, la colonna vertebrale, il bacino, gli arti che sono denominate **ossa condrali** > poiché si abbozzano sotto forma di cartilagine derivante dal mesenchima e gradualmente sostituiti con tessuto osseo.

nel corso del processo di ossificazioni si possono riconoscere **zone di ossificazione** quali :

- centro primario
- manicotto periostale
- regioni calcificate della cartilagine metafisaria
- centri secondari

La prima fase di ossificazione di un'ossa lunga è data dalla **proliferazione dei condroblasti** situati nella diafisi. Essi si arricchiscono di glicogeno e si ipertrofizzano aumentando di 10 volte il volume. Iniziano a secernere una matrice ricca di collagene X anziché di tipo II.

Queste modificazioni definiscono la comparsa del centro primario. L'ipertrofia dei condrociti è indotta e regolata da molti fattori :

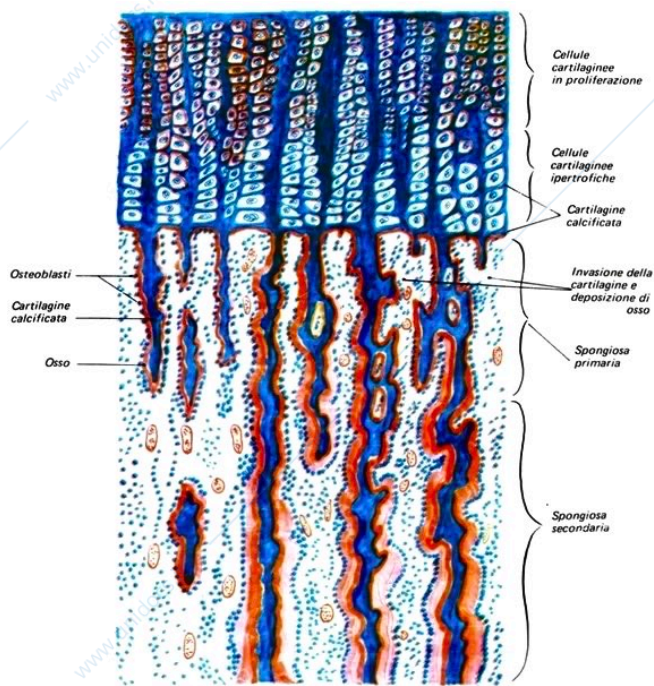
- peptide correlato al paratormone **PTHrP**
- il fattore di crescita insulinico di tipo I **IGF-I**
- il fattore di crescita trasformante beta **TGFb**

A causa dell'ipertrofia le lacune cartilaginee s'ingrossano a spese della matrice che gradualmente si assottiglia. Dopo la produzione di fosfatasi alcalina e rilascio di vescicole calcificanti i condrociti ipertrofici mineralizzano la matrice residua.

Essi inoltre inducono gli eventi successivi dell'ossificazione :

- a) invasione vascolare del centro primario
- b) differenziamento delle cellule del pericondrio in osteoblasti
- c) formazione del manicotto osseo periostale
- d) conversione del pericondrio in periostio

tessuto osseo



I condrociti ipertrofici sotto il controllo di RUNX2 sintetizzano e rilasciano il **fattore di crescita dell'endotelio vascolare A (VEGF-A)** inducendo proliferazione di c.edoteliali e gemmazione di nuovi vasi sanguigni dal pericondrio e li attrae nel centri primario (a)

La vascolarizzazione del centro primario avviene grazie alla degradazione della cartilagine sia per riassorbimento della matrice sia per apoptosi dei condrociti.

I setti di matrice calcificata tra le lacune si riducono di spessore o scompaiono, cosicché le lacune cartilaginee formino ampie cavità irregolari. Nel riassorbimento della matrice cartilaginea agiscono i **condroclasti** simili agli osteoclasti, con enzimi degenerativi della matrice. Essi differenziano nel pericondrio da precursori

delle linea emopoietica.

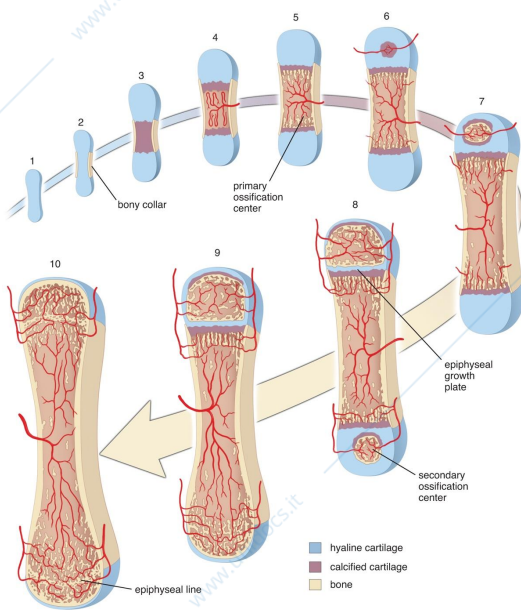
I segnali che inducono al differenziamento sono il RANKL e VEGF ( prodotti osteoprogenitrici e condrociti ipertrofici )

Queste ampie cavità create nella cartilagine calcificata sono occupate dai vasi, provenienti dal pericondrio, e dal mesenchima diventando > **spazi midollari primitivi**

Essi sono riempiti dal mesenchima che da origine alle c. osteoprogenitrici che proliferano nel centro di ossificazione primaria e si differenziano in osteoblasti che si dispongono successivamente in uno strato epitelioido sulla superficie delle spicole di matrice cartilaginea calcificata residua.

Gli osteoblasti depositano matrice ossea che calcifica sulle trabecole cartilaginee calcificate. In questo momento quindi le pareti do cavità midollare primitiva è formata dalle trabecole cartilaginee calcificate rivestite da t.osseo ( trabecole riconoscibili basofile , t.osseo acidofilo )

Successivamente durante accrescimento osseo le trabecole e il rivestimento osseo è imparate riassorbito dagli osteoclasti. Costituendo così **primo abbozzo di cavita midollare** centrale della diafisi rivestito da t.spugnoso



l'ossificazione iniziata nella diafisi si espande radialmente fino a raggiungere manicotto periostiole ( lungo asse maggiore dell'osso ) e cartilagine di coniugazione. Si susseguono quindi gli stesi stati dell'ossificazione in una unica direzione.

Nel momento in cui nel centro primario i condrociti diventano ipertrofici, il pericondrio assume funzione osteogenica membranosa

1.cellule strato profondo del pericondrio differenziato in osteoblasti

2.depositano t.osseo sottile intorno alla parte

tessuto osseo

media della diafisi > **manicotto periostale**. Esso diventa progressivamente più esteso e spesso

3. Il pericondrio che circonda la diafisi diventa periostio

Durante sviluppo fetale e post-natale il periostio continuerà a depositare sulla diafisi nuovi tratti di tessuto osseo accrescendo così il diametro delle ossa. Dopo i primi anni di vita l'osso compatto che costituisce la diafisi deriverà solamente dall'ossificazione membranosa periostale poiché il primitivo osso diafisario (origine endocondrale) sarà riassorbito per consentire l'espansione della cavità midollare.

### Accrescimento in lunghezza delle ossa:

#### il disco epifisario

Dopo la formazione del centro primario nella diafisi, l'ossificazione si estende fino all'estremità della diafisi. La zona di transizione tra disco epifisario (leggi dopo) e diafisi viene detta **metafisi**.

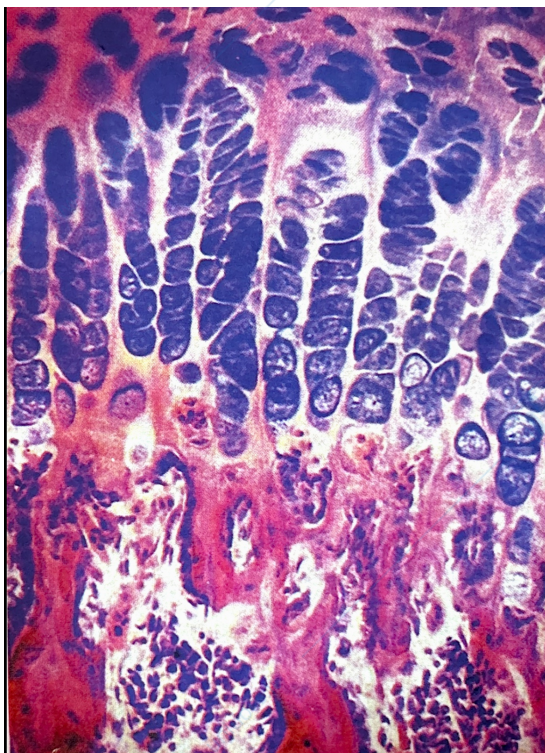
L'osso immaturo inizialmente si forma centralmente e poi nella metafisi possiede una struttura trabecolata detta **spongiosa primaria** > fatta da trabecole irregolari che formano ampie cavità longitudinali costituite dalla confluenza delle lacune cartilaginee occupate da vasi e midollo osseo.

Mentre il cartilagineo del disco epifisario prolifera e cresce verso l'epifisi, le trabecole neoformate nell'estremità metafisaria verso la diafisi vengono riassorbite ampliando le cavità midollare centrale. Poiché l'ossificazione inizia al centro e continua verso l'epifisi la cavità midollare accresce nella stessa direzione.

-> il processo di ossificazione della diafisi ha quindi due funzioni :

- determina la formazione della cavità midollare centrale
- accrescimento in lunghezza della diafisi

Il **disco epifisario (cartilagine di coniugazione)** è un dispositivo cartilagineo che contemporaneamente verso l'epifisi si allunga per accrescimento interstiziale e verso il centro della diafisi viene sostituito da osso. Questo processo avviene con la stessa velocità.



Nella cartilagine di coniugazione sono ripetute in sequenza le tappe di ossificazione endocondrale.

<- sezione longitudinale di osso lungo in cui si possono vedere le tappe di ossificazione

A) **zona cartilaginea in riposo**: zona più vicina all'epifisi formata da c. cartilaginee distribuite singolarmente. Assente attività proliferativa

B) **zona di proliferazione**: zona in cui avviene l'accrescimento continuo in lunghezza dell'osso. Le c. cartilaginee proliferano in modo longitudinale > modalità di proliferazione con significato morfogenetico: fa sì che l'osso accresca più in lunghezza che in larghezza. Di fatto le lacune cartilaginee sono appiattite. La proliferazione dei condrociti è sotto il controllo di una complessa rete di fattori:

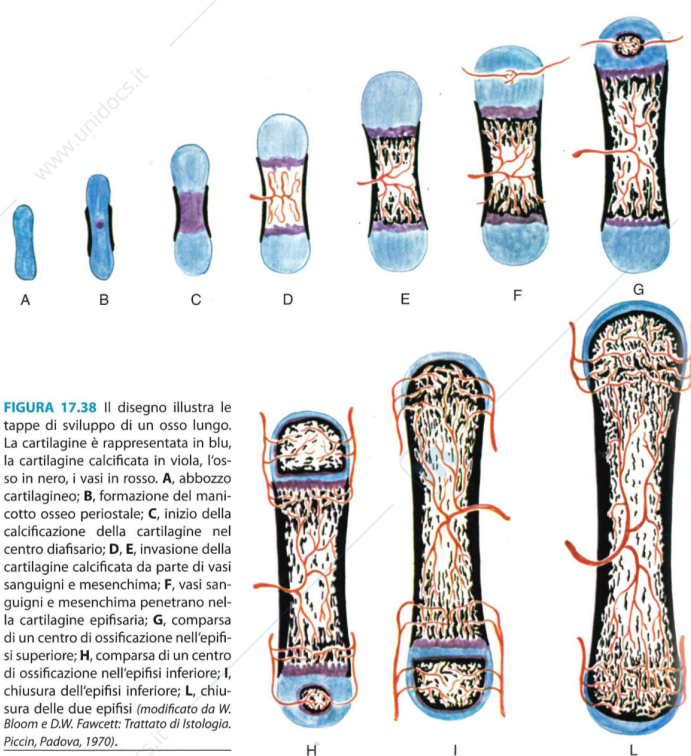
- BMP e PTHrP stimolano la proliferazione e l'ipertrofia dei condrociti (antagonisti di FGF18 e IHH)
- GH (ipofisi) stimola la secrezione di IGF-1
- insulina pancreatica, T3-T4 stimolano la proliferazione (antagonisti dei glucocorticoidi)

tessuto osseo

- C) **zona ipertrofia:** dove proliferazione si arresta e condrociti si ipertrofizzano e presentano attività fosfatasi alcalina. ipertrofia causa un ingrandimento delle lacune a spesa della matrice
- D) **zona della cartilagine calcificata:** matrice interposta tra le lacune cartilaginee va incontro a calcificazione e regressione dovuta ai condroclasti > zona riconoscibile per Basofilia
- E) **zona d'invasione vascolare:** i condrociti ipertrofici muoiono per apoptosi.

terminato nell'adulto il periodo di accrescimento l'attività proliferava rallenta e si arresta, il processo di ossificazione continua fino alla sostituzione completa della cartilagine con t.osseo. **(chiusura/ saldatura dell'epifisi)** > processo si verifica in diversi momenti dipende dall'osso

### ossificazione delle epifisi



**FIGURA 17.38** Il disegno illustra le tappe di sviluppo di un osso lungo. La cartilagine è rappresentata in blu, la cartilagine calcificata in viola, l'osso in nero, i vasi in rosso. **A**, abbozzo cartilagineo; **B**, formazione del manico osseo periostale; **C**, inizio della calcificazione della cartilagine nel centro diafisario; **D, E**, invasione della cartilagine calcificata da parte di vasi sanguigni e mesenchima; **F**, vasi sanguigni e mesenchima penetrano nella cartilagine epifisaria; **G**, comparsa di un centro di ossificazione nell'epifisi superiore; **H**, comparsa di un centro di ossificazione nell'epifisi inferiore; **I**, chiusura dell'epifisi inferiore; **L**, chiusura delle due epifisi (modificato da W. Bloom e D.W. Fawcett: Trattato di Istologia. Piccin, Padova, 1970).

### I centri di ossificazione secondari epifisari

iniziano a comparire le ultime settimane di gravidanza. I primi a essere visibili sono epifisi distale del femore e prossimale della tibia, l'ultimo a formarsi è quella sternale della clavicola

L'ossificazione delle epifisi segue la **stessa sequenza osteogenica** della diafisi e del disco epifisario:

- proliferazione condrociti
- ipertrofia
- allargamento delle lacune conflueno in ampie cavità
- calcificazione e regressione cartilaginee
- invasione dei vasi sanguigni e cellule osteogeniche derivate da pericondrio
- deposizione t.osseo sulle trabecole cartilaginee in regressione
- pericondrio -> periostio che inizia a rivestire l'epifisi
- cavità delle trabecole diventano spazi midollari primitivi

### Due differenze con l'ossificazione della diafisi

1. proliferazione di c. cartilaginee porta alla formazione di gruppi esogeni radiali ( non longitudinali ) cioè vi è un accrescimento epifisi in ogni direzione.
2. nell'epifisi la sostituzione della cartilagine con tessuto osseo non è completa > rimane strato periferia che diventa cartilagine articolare

### Accrescimento in larghezza della diafisi : manicotto periostale e allargamento della cavità midollare

Simultaneamente ai processi di ossificazione della diafisi, il **manicotto osseo** ( origine periostale) precedentemente costituito si estende attorno alla diafisi mediante apposizione di tessuto osseo membranoso accresce in spessore e diametro.

Contemporaneamente l'erosione interna del t.osseo allarga cavità midollare. Osso compatto al termine dello sviluppo deriva quasi solamente dal processo di ossificazione membranoso periostale.

tessuto osseo

### ossificazione delle ossa corte

Questo tipo di ossificazione è simile a quella dell'epifisi. ossificazione endocronale inizia al centro dell'abbozzo cartilagineo e si estende in tutte le direzioni. L'osso spugnoso viene rivestito da uno strato di osso compatto di origine periostale.

### Meccanismi della mineralizzazione della matrice ossea

Questo processo può essere suddiviso in tre periodi:

1. **Prima fase** sotto controllo delle cellule caratterizzata dalla formazione della matrice di nuclei minerali
2. **Seconda fase** di accrescimento dei nuclei minerali fino alla formazione di strutture cristalline
3. **Terza fase** di coalescenza delle aree mineralizzate, ( nell'osso si , cartilagine no ) in intimo rapporto con fibre di collagene

- **Osteocalcina** (lega  $\text{Ca}^{2+}$ ), aumenta la concentrazione locale di calcio
- **Osteoblasti** (o ameloblasti o odontoblasti)  $\Rightarrow$  fosfatasi alcalina e pirofosfatasi  $\Rightarrow$  scindono  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{PO}_4^-$

(NELLE VESCICOLE DI MATRICE)

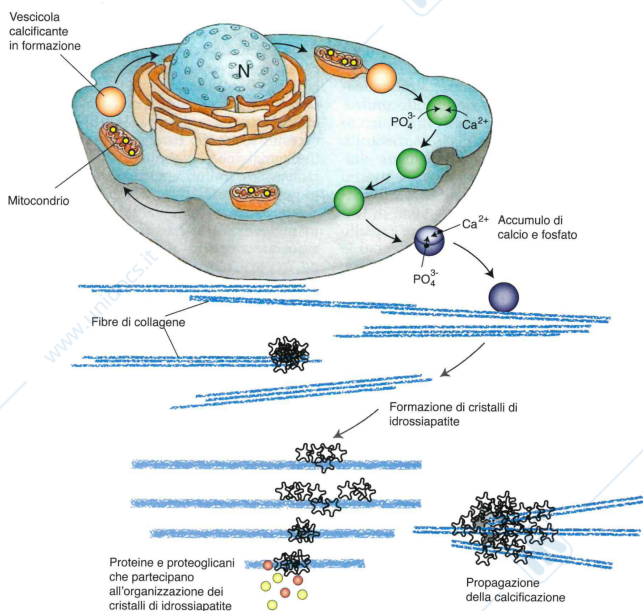
Dapprima granuli elettron densi

Poi cristalli aghiformi (fuori dalle vescicole negli spazi interfibrillari).

**Evento iniziale:** accumulo locale di sali di calcio fino a una concentrazione critica che li fa precipitare sotto forma di **cristalli di idrossiapatite**

Gli osteoblasti rilasciano nel corso del processo di ossificazione le cosiddette **vescicole della matrice** > la loro membrana contiene un'elevata concentrazione di fosfolipidi acidi, in grado di legare ioni calcio, l'**enzima**

**fosfatasi alcalina** ( ruolo nel liberare fosfato da molecole organiche ) e annessine V forma un canale di ingresso nelle vescicole per gli ioni calcio. Contengono anche fattori di crescita come BMP e VEGF e proteine come BSP ( ruolo nella mineralizzazione )

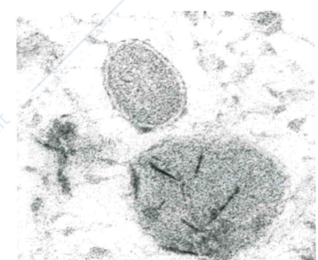


Secondo una recente ipotesi le vescicole calcificanti si formerebbero dal reticolo endoplasmatico degli osteoblasti. Dopo essere state gemmate dal plasmalemma **accumulano calcio e fosfato** ( presente in forma di calcio fosfato amorfo da parte dei mitocondri ) portando alla formazione dei primi cristalli aghiformi di idrossiapatite e dei nuclei minerali.

I cristalli portano alla rottura della membrana delle vescicole dando al via alla fase di mineralizzazione > **fase di accrescimento dei nuclei minerali** caratterizzata da accrescimenti dei nuclei fino alla formazione delle strutture cristalline di idrossiapatite.

La crescita dei cristalli è associata alla presenza dei **filamenti assili** che svolgono la funzione di substrato sul quale si modella la deposizione di calcio

La terza fase consiste nella **coalescenza delle aree mineralizzate** ( fase strettamente in rapporto con fibre di collagene ) > i cristalli di idrossiapatite compaiono prima sulla superficie delle fibre e poi nel loro interno. Essi si allineano in rapporto alla striatura della fibrilla e poi si dispongono lungo la sua estensione. Processo mediato da **BSP e osteonectina**



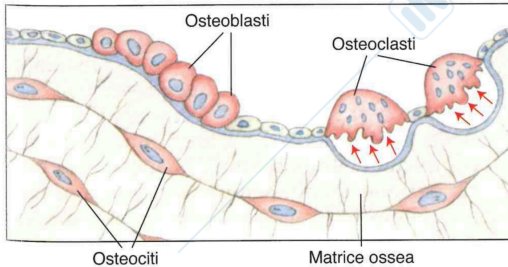
**FIGURA 17.47** Microfotografia elettronica che mostra l'inizio dell'accumulo di aghi di idrossiapatite all'interno di una vescicola della matrice, in un disco epifisario ( $\times 250,000$ ) (cortesia di H.C. Anderson).

tessuto osseo

## Rimodellamento osseo

È un **processo fisiologico ciclico** fondamentale per lo sviluppo osseo, per l'adattamento e integrità del tessuto e per l'omeostasi del calcio e del fosforo.

Realizzato tramite il riassorbimento di osso per azione degli osteoclasti e deposizione da parte degli osteoblasti. Lavorando in modo coordinato e bilanciato costituiscono un'unità multicellulare di rimodellamento osseo ( **BMU bone multicellular unit** )



Questo processo si realizza con l'attivazione di molte BMU che operano in specifiche aree.

L'attivazione origina da uno stimolo meccanico o ormonale ( come PTHG o estrogeni ) che dipende dai cambiamenti dell'omeostasi.

### Due possibilità :

- il danno può causare postosi di osteomi e rilascio di fattori di crescita e citochine che ne attivano il processo.
- gli osteociti nell'osso compatto avvenendo stress meccanico rilasciano fattori ( RANK-L), o tramite contatti con cellule periostali e endostali, e attivano il processo di rimodellamento.

La fase successiva è quella del **riassorbimento** ( 30-40 gg ) coinvolgendo osteoclasti. Le BMU sono organizzate in modo diverso a secondo del tipo di t.osseo.

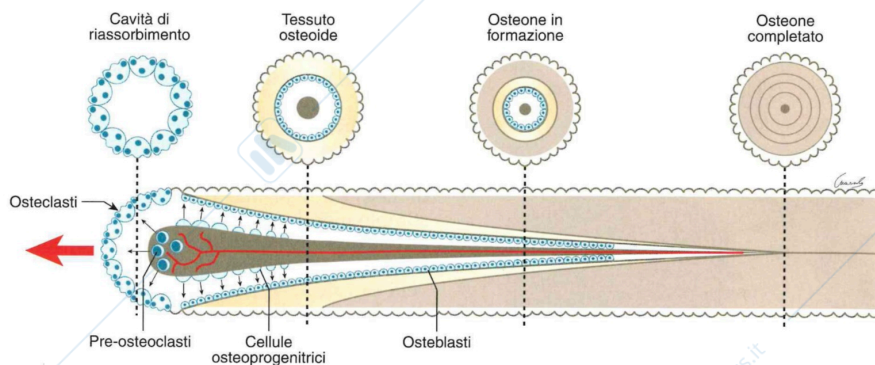


FIGURA 17.49 Il cono di rimodellamento di una BMU nell'osso lamellare compatto.

- **Spugnoso:** gli osteoclasti iniziano attiv  erosiva sulla superficie delle trabecole formando **lacune di Howship** all'interno delle quali capillari portano c.osteoprogenitrici.
- **Compatto:** gli osteoclasti ( da canale Havers o periostio) scavano tunnel di forma conica alla cui base si trovano osteoprogenitrici trasportate al suo interno da capillari

Nella fase successiva ( definita **Inversa** ) ( 9 gg ) osteoclasti cessano attiv  e vanno in apoptosi mentre c.osteoprogenitrici differenziano in osteoblasti

Sussegue la fase pi  lenta ( 3-4 mesi ) di formazione dell'osteoide e i processi di ossificazione.

La quantit  di osso rimossa   pari a quella di osso neo-formato, non vi   alcuna variazione netta di massa ossea ( masse minerale ossea   quantit  di minerali contenuto nello scheletro BMC ) Negli giovani adulti 30 % di massa ossea viene rinnovata l'anno, per il **rinnovo completo:10 anni**. Il bilanciamento tra riassorbimento e formazione   mantenuto fino a 50 anni, nell'invecchiamento maggior riassorbito con conseguente riduzione massa ossea

tessuto osseo

Indipendentemente dalla modalità di diversificazione il primo t. osseo formato è di tipo immaturo non lamellare che verrà sostituito da tessuto osseo maturo spugnoso o compatto.

Nell'osso che sarà spugnoso (es: diploe) le trabecole assumono un'organizzazione lamellare più regolare il tessuto connettivo interposto si trasforma in tessuto emopoietico.

Nell'osso che sarà compatto, le trabecole a fibre intrecciate di osso spugnoso primario si continueranno ad ispessire colmando gli spazi vascolari riducendosi ad associazione canali considerati sanguigni denominati **sistemi haversiani**

Gli osteoni dell'osso maturo si formano successivamente con un processo complesso.

**Primo stadio** : formazione di cavità di cavità di riassorbimento dovuta all'azione dell'attività erosiva degli osteoclasti dell'osso compatto immaturo.

Queste cavità si ampliano conflueno in canali cilindrici occupati da vasi sanguigni e cellule mesenchimali da periostio e endostio (anal: rimodellamento)

**Terminata fase riassorbimento** c.osteoprogenitrici contenute nelle cavità si differenziano in osteoblasti che depositano lamelle concentriche (osteoni) sulle pareti dei canali

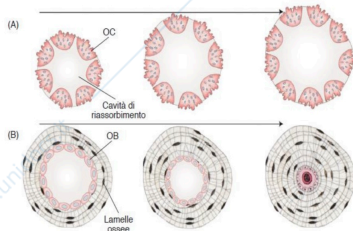


FIGURA 17.50 Rappresentazione della formazione di un sistema di Havers. Gli osteoclasti (OC) progressivamente scavano una cavità di riassorbimento. Gli osteoblasti (OB) progressivamente depositano strati concentrici di lamelle ossee.

In questa nuova generazione di osteoni le fibre di collagene sono disposte parallelamente in ciascuna lamella orientate in diverse direzioni. > originano così osteoni di secondo >quarto ordine

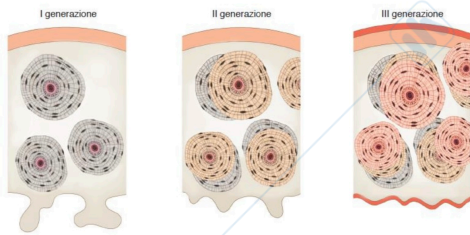


FIGURA 17.51 Sono mostrate successive generazioni di osteoni (I, II, III). Gli osteoni di ciascuna generazione sono rappresentati con colori diversi. I residui delle prime generazioni si trovano nell'osso a costituire i sistemi interstiziali.

I sistemi interstiziali testimoniano il continuo rimodellanti dell'osso poiché rappresentano frammenti di precedenti generazioni di sistema haversiani non assorbiti.

Nell'osso adulto si ricontano sempre sia osteoni maturi, in via di formazioni e cavità di riassorbimento (velocità di formazione di sistemi haversiani varia in base all'età)

## funzioni del rimodellamento

il Rimodellamento osseo è responsabile anche del **raggiungimento della forma definitiva delle ossa**

**esempio :**

- la curvatura e le dimensione della volta del cranio sono il risultato della combinazione di due fattori. Di fatti in corrispondenza delle supere del grano si verifica continua deposizione di t.osseo per apposizione dal periostio ( determina **ingrandimento** ), secondo meccanismo è la continua deposizione di nuovi strato di tessuto ossea su superficie estera e riassorbimnto sulla superficie interna ( determina **curvatura** )

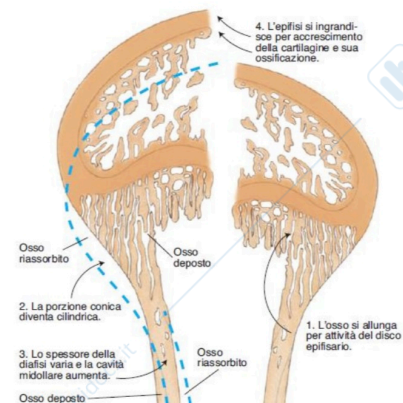


FIGURA 17.52 Schema di due momenti successivi dell'accrescimento di un osso lungo: a destra osso più giovane, a sinistra osso più maturo. Il raggiungimento della forma definitiva delle ossa si ottiene tramite il rimodellamento osseo. L'osso si allunga per attività del disco epifisario (1). La porzione conica dell'osso più giovane diventa cilindrica nell'osso più maturo (2). Lo spessore dell'osso corticale varia mentre aumenta la cavità midollare (3). L'epifisi si ingrandisce (4).

tessuto osseo

Nell'adulto la funzione principale del rimodellamento è il **riparo delle micro-fratture per preservare le proprietà meccaniche** delle ossa. Infatti viene aggiunto t.osseo nella porzione di ossa in cui le forze sono maggiori e rimossa dove le forze sono minore

Altra funzione: **mantenimento dell'omeostasi dei sali minerali nell'organismo** poiché l'osso è principale organo di accumulo e riserva di calcio e fosforo. La regolazione di questa funzione deriva dall'interazione tra **paratormone, calcitonina e vitamina D** ( vedi libro pg 503 )  
Durante l'invecchiamento omeostasi si altera perché con l'avanzare dell'età i processi di riassorbimento superano quelli di neo-formazione.

**Il rimodellamento è regolato dai carichi meccanici**(meccanismi che lo regolano non del tutto chiari)

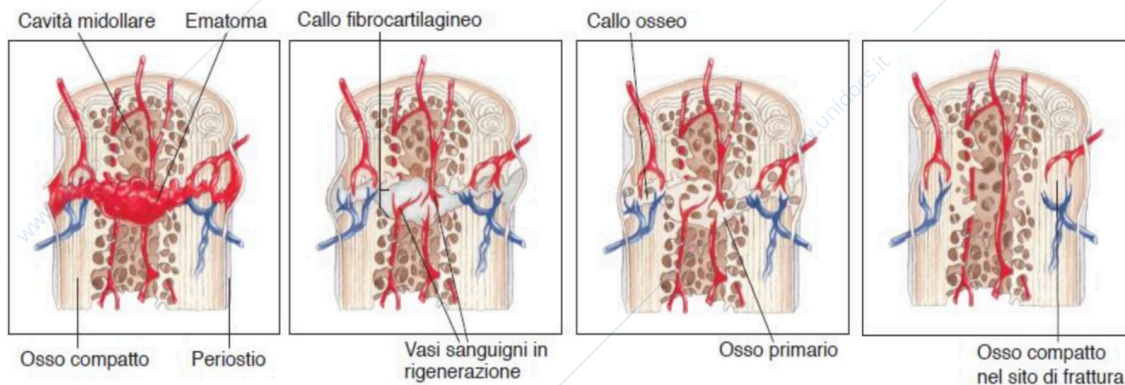
Studi dimostrano che applicazioni di carichi influenzano il comportamento di c.osteoprogenitrici e osteoblasti. Un ruolo importante svolto anche dagli osteociti che con i suoi prolungamenti ( intrappolato nella matrici ) è in grado di rilevare l'entità della deformazione in risposta alle sollecitazioni e di produrre segnali molecolari di regolazione su osteoblasti e osteoclasti. Al livello molecolare vi sono numerosi segnali che raggiungono per via sistemica l'osso e numerosi fattori paracrini rilasciati dagli osteoblasti, osteoclasti e osteociti.

### Riparazione delle fratture

Il tessuto osseo ha elevate capacità di ripartire. Le fratture ossee vengono riparate in breve periodo dal trauma ( alcune condizioni di questo processo sono rallentate o non avvengono ). La riparazione ha processi analoghi all'ossificazione portando alla formazione di un osso rigenerato.

Principale differenza ( rispetto a osteogenesi embrionale ) : presenza di processo infiammatorio.  
FASI :

- **fase infiammatoria**
- **fase del callo fibrocartilagineo**
- **fase del callo osseo**
- **fase del rimodellamento**



**FIGURA 17.53** Riparazione delle fratture. La guarigione si realizza attraverso una serie di fasi: 1. Fase infiammatoria; 2. Fase del callo fibrocartilagineo; 3. Fase del callo osseo; 4. Fase del rimodellamento osseo.

Dopo la frattura tra i capi ossei si **forma un ematoma** per impedire eccessivo sanguinamento. Il trauma determina risposta infiammatoria per rimozione del t. danneggiato e per la progressione del processo riparativo. L'ematoma viene infiltrato da macrofagi, globuli bianchi, fibroblasti e da capillari e si organizza in t. di granulazione.

Durante questa fase sono prodotti fattori essenziali per la riparazione:

- citochine e il VEGF che stimola lo sviluppo di n nuovi capillari
- fattori di crescita che stimolano proliferazione di c.osteoprogenitrici che si differenziano in condrociti e osteoblasti per formare frammento di congiunzione tra i due capi ossei

tessuto osseo

Le c.osteoprogenitrici a seguito dei fattori di crescita proliferano e differenziano in condrociti e osteoblasti che inviano a produrre matrice.

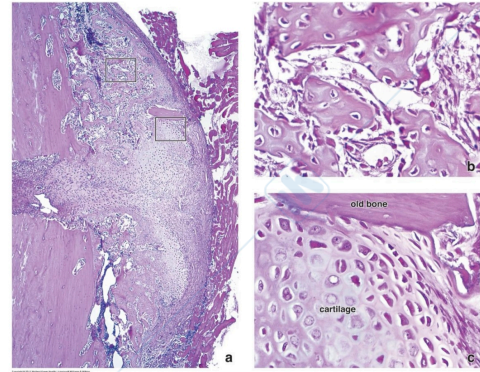
Si forma strutture detta **Callo Fibrocartilagineo** che tiene insieme i frammenti scheletrici.

Tramite ossidazione diretta e indiretta si formano trabecole osse immature ( tra 3-4 settimana ) iniziano a calcificare costituendo il **Callo Osseo**

L'osseo neo-formato di tipo spugnoso non lamellare con processo di rimodellamento interno viene riassorbito e sostituito con osso maturo.

Nella **fase di rimodellamento** ( inizia 6 settimane dopo e può durare mesi ) osso viene rimodellato nella sua struttura fino a riacquisire la resistenza meccanica originaria. In fine cessa ogni processo rigenerativo.

Ruolo importante è giocato dalle vie di segnalazione **BMP** e da **WNT/b-catenina** importanti per lo sviluppo osseo e omeostasi della massa ossea.



Callo fibrocartilagineo