

OSSEO

SLIDE 1 TSSUTO OSSEO

Il tessuto osseo forma lo scheletro dei vertebrati, è un supporto rigido che permette l'aggancio della muscolatura e quindi permette la locomozione. Ha un ruolo protettivo e all'interno della cavità delle ossa è localizzato il midollo osseo che ha il ruolo nella produzione delle cellule del sangue. Nel tessuto osseo i vasi sanguigni ci sono e ci sono anche terminazioni nervose quindi queste sono le due differenze principali rispetto al tessuto cartilagineo. Come nel caso del tessuto cartilagineo c'è un rivestimento di connettivo e macroscopicamente la differenza sostanziale è la durezza. La durezza è legata al fatto che nella matrice di questo tessuto connettivo in realtà sono presenti dei sali di calcio, e c'è quindi una componente inorganica fondamentale nella matrice extra cellulare. Quindi di base l'organizzazione è la stessa che troviamo negli altri connettivi: abbiamo una matrice amorfa con i soliti costituenti: GAG, proteoglicani e glicoproteine. La matrice fibrosa nel caso del tessuto osseo non presenta fibre elastiche e fibre reticolari. Le uniche fibre che troviamo sono le fibre collagene che sono importantissime per la funzionalità dell'osso. Se eliminiamo la componente inorganica in un tessuto, si elimina la durezza ma non si eliminano le altre caratteristiche dell'osso, quindi resistenza alla pressione e la flessibilità, che rimangono inalterate.

Ciò che ci fa vedere l'osso come un tessuto puro è la presenza di questi Sali, infatti nell'osso c'è la maggior parte del calcio presente nel nostro corpo, il Calcio è un mediatore coinvolto come messaggero secondario nei meccanismi di segnalazione ed è un cofattore di molti enzimi ed è necessario per permettere l'adesione delle proteine. È anche un ione molto importante che permette i processi di endocitosi. Quindi in questo senso il tessuto osseo fa da tessuto di riserva e in caso di necessità si può prelevare da esso. Quindi può essere utilizzato nel caso in cui ad esempio ci sia una carenza nella dieta di sali di calcio.

In base a come sono sistemati le componenti della matrice extracellulare e in particolare le fibre collagene, la componente organica presente nel tessuto in maggior quantità, si possono identificare due tipologie di osso.

2 SLIDE LAMELLARE E NON

-Il primo è l'osso non lamellare. In questo osso le fibre collagene sono disposte in modo più disordinato e in fasci intrecciati in maniera irregolare. Questa disposizione determina il fatto che anche gli spazi in cui si vanno ad alloggiare le cellule, detti lacune ossee, hanno una distribuzione dunque irregolare. Questo tipo di osso non è presente nel nostro scheletro ovvero la struttura del tessuto più antica dal punto di vista evolutivo perché è presente negli anfibi e nei rettili. Nei vertebrati superiori, in particolare nei mammiferi, questo tipo di tessuto lo troviamo all'inizio dello sviluppo embrionale. Il primo abbozzo di tessuto osseo che si sviluppa nell'embrione ha un'organizzazione disordinata ma poi viene sostituito, per cui già alla nascita tutto il nostro tessuto è già un tessuto lamellare. Lo possiamo talvolta trovare negli adulti ma solo nel caso in cui ci siano fratture ossee: quando c'è una frattura ossea, il tessuto deve essere riparato. Il processo di riparazione segue gli stessi percorsi che ci sono a livello embrionale: all'inizio c'è un tessuto osseo non lamellare che viene successivamente

sostituito da tessuto lamellare.

- In una persona in buona salute l'osso è lamellare. Quest'ultimo infatti le fibre collagene con una disposizione estremamente ordinata e sono disposte in file parallele. Nell'osso lamellare le fibre collagene si dispongono parallelamente tra di loro a formare delle piccole strutture simili a delle tavolette, che hanno uno spessore da 4.5-11 μm , che sono dette lamelle. Nel disegno, le linee blu rappresentano le fibre collagene: questa è un'ipotetica lamella e tutte le fibre collagene sono orientate allo stesso modo: il risultato di questo è che questa disposizione ordinata delle fibre collagene orienta anche la disposizione

delle cellule. Questo l'abbiamo visto anche nella cartilagine fibrosa e anche nel tessuto connettivo denso regolare. Quindi anche la disposizione delle lacune dentro le quali si vanno a disporre le nostre cellule rappresentate qui in viola avranno una disposizione regolare. Di solito sono orientate all'incirca di 90° rispetto alla lamella adiacente. Questo tipo di tessuto in cui c'è un'organizzazione molto molto ordinata delle fibre collagene è quello che troviamo nello scheletro post natale dei mammiferi, quindi nello scheletro degli adulti, e a seconda di come poi queste lamelle sono organizzate, identifichiamo due tipologie di osso: osso spugnoso e osso compatto. In entrambi i casi si sta parlando di tessuto osseo lamellare. Il nostro tessuto lamellare può essere di due tipologie: spugnoso e compatto. Queste due tipologie coesistono insieme nelle ossa. A seconda del tipo di osso la disposizione di osso compatto e osso spugnoso può essere un pochino diversa.

3 COMPATTO e SPUGNOSO

Tessuto compatto: La parte esterna, quella in verde, rappresenta il periostio, ovvero il connettivo che riveste la parte esterna dell'osso. Nella parte interna si ha l'omologo dall'altro lato, l'endostio. Poi ci sono tutta una serie di strutture fatte di lamelle che hanno una disposizione diversa, ovvero sono disposti in tre diversi sistemi: gli osteomi, quelli in fucsia, fatti da lamelle concentriche intorno a una cavità in cui passano vasi sanguigni (quindi il puntino nero al centro rappresenta il vaso sanguigno). Poi ci sono lamelle dei sistemi interstiziali, ovvero la parte blu, che hanno una disposizione più irregolare. Infine le lamelle circolari esterne ed interne che sono quelle che hanno un andamento che segue la disposizione dell'andamento del connettivo. Ricordatevi che queste lamelle sono fatte tutte da fibre collagene unite tra di loro, che ci sono anche le cellule e che tutte queste strutture che sembrano dei ragnetti rappresentano gli osteociti con i loro prolungamenti.

gli osteoni sono quelli che hanno la lamella in posizione circonferenziale e nella parte al centro dell'osteone ci sono i vasi sanguigni. non avvenendo la diffusione il sistema è ordinato e preciso per permettere a ogni cellula di sopravvivere.

osteone, ovvero la struttura, quella circondata dalla riga in rosso, rappresenta l'osteone o sistema Haversiano. Il diametro di un osteone è variabile da 100 a 500 μm e questa dimensione dipende dal numero di lamelle. Maggiore il numero di lamelle concentriche maggiore sarà il diametro. Al centro si ha il canale di Havers dove passano i vasi sanguigni su cui stiamo ponendo l'attenzione, ma passano anche le fibre nervose. È quindi uno spazio di transito. Questa circonferenza gialla rappresenta una lamella: all'interno di ogni lamella le fibre sono parallele tra di loro e l'orientamento di queste fibre e della lamella orienta anche la

disposizione delle cellule. Il numero di lamelle per ciascun osteone è variabile e va da 8 a 15. Queste strutture qua delimitate dal quadrato blu rappresentano le lacune ossee con i canalicoli ossei, ovvero zone dove si va a localizzare l'osteocita e i suoi prolungamenti. Questo disegno mi fa vedere che abbiamo un vaso sanguigno all'interno l'osteocita a ridosso del canale di Havers e poi che ciascuno osteocita è connesso agli altri tramite giunzioni gap, creando una rete.

esiste anche un **TESSUTO OSSEO LAMELLARE SPUGNOSO** che ha questo nome proprio perché si vedono delle cavità all'interno di quest'osso, esattamente come in una spugna.

È sempre un tessuto lamellare, quindi significa sempre che ci sono lamelle con fibre ben orientate.

La differenza fondamentale sta nel fatto che queste lamelle vanno a disporsi parallelamente tra di loro, formando delle strutture dette **TRABECOLE OSSEE**, cioè delle strutture piuttosto sottili, che hanno meno di un millimetro di spessore e queste varie trabecole a loro volta s'incrociano e vanno a formare una sorta di reticolo intorno al midollo osseo che fa assumere al tessuto quell'aspetto spugnoso.

Ci sono varie cavità dove sono sistemati gli osteociti e anche dove vanno a passare vasi sanguigni, perché poi in mezzo oltre al midollo ci sono anche vasi.

4 CELLULE

-I precursori sono le cellule osteogeniche, che potrebbero essere cellule visualizzabili a livello embrionale, oppure una di quelle cellule osteoprogenitrici che ci sono nel periostio e nell'endostio. Queste cellule si possono differenziare in osteoblasti, e quindi sono gli omologhi dei condroblasti, cioè rappresentano quelle cellule in grado di produrre la maggior parte della matrice e osteociti. Quando la matrice viene prodotta la cellula rimane bloccata in essa. All'inizio la matrice non è calcificata ed è definita osteoide. Questa matrice organica progressivamente viene calcificata, ovvero si depositano i sali di calcio. A questo punto le cellule che erano osteoblasti rimangono intrappolate in questa matrice dura e si trasformano in osteociti.

-processo di differenziamento da osteoblasto a osteociti: avviene tramite lo sviluppo di prolungamenti che sono importanti perché permettono a questa cellula di comunicare con le cellule adiacenti: l'osteoblasto è una cellula in grado di dividersi, quindi ha un'intensa attività sintetica. l'osteocita invece è una cellula che ormai è rimasta intrappolata, è quindi meno attiva dell'osteoblasto nella produzione di matrice extracellulare, non è più in grado di dividersi e una cosa interessante è che i filamenti di ciascun osteocita vanno a contattare i prolungamenti degli osteociti adiacenti con i quali si vengono a formare dei piccoli gap che creano un canale passante tra una cellula e l'altra. Questo tipo di giunzione permette lo scambio di metaboliti tra le cellule. Questi prolungamenti sono alloggiati all'interno di piccoli canalicoli che si chiamano canalicoli ossei che si trovano nella matrice. Di fatto la matrice ossea è tutta mineralizzata, ma rimane una piccola lacuna in cui c'è la cellula, e piccoli canali in cui decorrono i prolungamenti della cellula che permettono a ogni cellula di interagire con quelli accanto. Si crea una rete tra le varie cellule e tra i vasi sanguigni presenti

nell'osso. Solo a ridosso di quella che è la lacuna ossea rimane un piccolo spazio di pochi micrometri in cui la matrice non è mineralizzata ovvero uno spazio vitale per la cellula molto molto limitato.

Quindi osteoclasti prima e osteociti dopo, sono quelli che contribuiscono alla costruzione e al mantenimento del tessuto.

- c'è un altro tipo di cellula, ovvero gli osteoclasti, che sono omologhi dei condroblasti, ovvero cellule grandi solitamente poli nucleari che derivano dalla fusione di più cellule progenitrici (tutte insieme quindi sono polinucleate), e praticamente queste cellule fanno parte della linea dei macrofagi. Derivano tutte quante da cellule che in partenza si sono differenziate dal midollo osseo e queste cellule sono quelle deputate al rimodellamento dell'osso quindi a processi erosivi dell'osso.

l'osteoclasto utilizza uno stratagemma ovvero la superficie con cui l'osteoclasto si attacca all'osso alla matrice calcificata a un bordo frastagliato. In questa regione l'osteoclasto aderisce alla matrice e quello che fa e acidificare la matrice locale ovvero la zona che qui vedete colorata in verde. Utilizza delle pompe protoniche presenti sulla membrana per pompare ioni H⁺. Quest'ultimi a contatto con la matrice inorganica sono in grado di solubilizzare, eliminando la componente minerale della matrice. A quel punto si elimina nella zona locale la componente minerale dell'osso: quello che fanno le cellule è di liberare per esocitosi nella regione una serie di enzimi con attività idrolitica (collagenasi e idrolasi lisosomiali) che vanno a digerire la componente organica dell'osso e poi una volta che l'hanno digerita possono riassorbire e compiere processi di endocitosi all'interno del materiale e in questa maniera sono in grado di erodere la matrice ossea permettendo così il rimodellamento dell'osso. Questo rimodellamento è un fenomeno corrosivo che permette di adattare non soltanto l'osso alle modificazioni dello scheletro come ad esempio nelle fasi di crescita ma permette anche di adattare l'osso alle modificazioni legate alle sollecitazioni a cui è sottoposto l'osso. L'attività di queste cellule è un'attività regolata ormonalmente da tiroide e paratiroidi e questo è il motivo per cui ad esempio, soprattutto nelle donne in età post menopausa, ci sono fenomeni di osteoporosi. Normalmente c'è un ottimo bilancio tra l'attività degli osteoclasti e osteociti quindi queste cellule rimodellano l'osso ma parallelamente producono nuova matrice da parte degli osteoblasti. Viceversa con l'avanzare dell'età si crea con il calare dell'attività estrogenica una sorta di sbilanciamento e quindi gli osteoclasti, presi dall'attività osteoclastica che diventa prevalente, possono portare a un indebolimento dell'osso

5 OSSIFICAZIONE

la formazione del tessuto osseo nel nostro corpo può seguire due modalità diverse.

Infatti, a livello embrionale, a partire da quello che è il mesenchima (cioè il connettivo embrionale), si possono seguire due processi:

-OSSIFICAZIONE DIRETTA: direttamente dalle cellule mesenchimali si possono differenziare degli osteoblasti, che iniziano a deporre matrice organica, la quale poi viene mineralizzata. Questo processo porta poi alla formazione di ossa membranose, che

troviamo per esempio a costituire tutta la parte della volta del cranio, le ossa della faccia e anche la clavicola. In questo caso gli osteoblasti depongono: prima matrice, poi sali di calcio e a quel punto rimangono gli osteociti con tutte le loro ramificazioni. Quindi man mano che l'osteoblasto si trasforma in osteocita avviene questa modificazione morfologica che porta alla formazione di tanti prolungamenti e i prolungamenti di un singolo osteocita vanno a contattare i prolungamenti degli osteociti adiacenti. Quindi attraverso questo processo si formano trabecole di osso primario;

1. nel caso in cui abbiamo un osso formato solo da tessuto osseo spugnoso, queste trabecole vengono poi sostituite dal tessuto maturo, quindi da trabecole lamellari;
2. nel caso invece in cui questo è un osso che deve diventare un osso compatto, queste trabecole verranno prima ispessite, poi rimaneggiate e poi progressivamente si arriverà ad una disposizione concentrica delle lamelle.
3. Quindi di fatto tutto questo processo porta ad un abbozzo di tessuto osseo che viene sostituito a sua volta, però sarà sostituito da altro tessuto osseo.
4. Quindi in questo caso è un processo diretto perché dal tessuto embrionale si forma tessuto osseo prima non lamellare e poi lamellare.
5. Quindi la parte centrale della zona, dove avviene il processo di ossificazione, sarà costituita da osteociti e matrice mineralizzata, mentre gli osteoblasti rimangono periferici e possono eventualmente ulteriormente portare all'accrescimento dell'osso, quindi trasformarsi a loro volta e ispessire questo abbozzo di tessuto osseo.

- **OSSIFICAZIONE INDIRETTA O CONDRALE**: condrale perché la formazione dell'osso segue quella di un modello di tipo cartilagineo. Quindi vengono dette ossa di sostituzione, poiché viene a formarsi tessuto osseo laddove c'era un abbozzo cartilagineo della stessa struttura, che quindi verrà sostituito. i PROCESSI DI OSSIFICAZIONE INDIRETTA che sono tipici delle ossa lunghe. In questo caso il processo viene detto anche condrale perché viene ad essere sostituito un abbozzo fatto di tessuto cartilagineo. L'abbozzo cartilagineo si può accrescere e l'accrescimento della cartilagine può avvenire sia per accrescimento interno, attraverso la divisione di condroblasti e la formazione di gruppi isogeni, che per apposizione periferica, ovvero per differenziamento di nuovi condroblasti a partire dal connettivo. Quest'abbozzo si accresce. La formazione della cartilagine inizia nell'embrione attorno alla quinta settimana di gestazione, si forma un abbozzo scheletrico di natura cartilaginea ed intorno alla settima settimana inizierà quel processo che porterà poi ad una modificazione di questo abbozzo cartilagineo, sostituendolo con il tessuto osseo.

6 RICERCA

Il documento analizza lo sviluppo del sistema scheletrico vertebrato, evidenziando i meccanismi cellulari e molecolari che lo regolano, oltre a fornire una panoramica sui fattori evolutivi e genetici coinvolti. Le principali aree trattate includono:

1. Processi di ossificazione:

- o **Ossificazione endocondrale:** formazione di ossa mediante la sostituzione di cartilagine con tessuto osseo. Questo processo coinvolge la trasformazione dei condrociti ipertrofici e l'invasione di progenitori osteoblastici e osteoclastici.
- o **Ossificazione intramembranosa:** formazione diretta di ossa da cellule mesenchimali, come nel cranio e in parte della clavicola.

2. Ruolo di geni e segnali molecolari:

- o Fattori di trascrizione come *RUNX2* e *SOX9* regolano la differenziazione di cellule mesenchimali in osteoblasti e condrociti.
- o Segnali locali (es. Indian Hedgehog, BMPs, Wnts) e sistemici (es. IGF-1, ormone della crescita) coordinano la proliferazione e la maturazione cellulare.

3. Impatto delle forze meccaniche:

- o Le forze muscolari influenzano la crescita scheletrica, il modellamento osseo e la formazione di strutture come i siti di attacco tendine-osso.

4. Evoluzione dello scheletro:

- o Lo sviluppo del cranio precede quello dello scheletro assiale e appendicolare, con la cartilagine come struttura iniziale.

5. Mutazioni e malattie scheletriche:

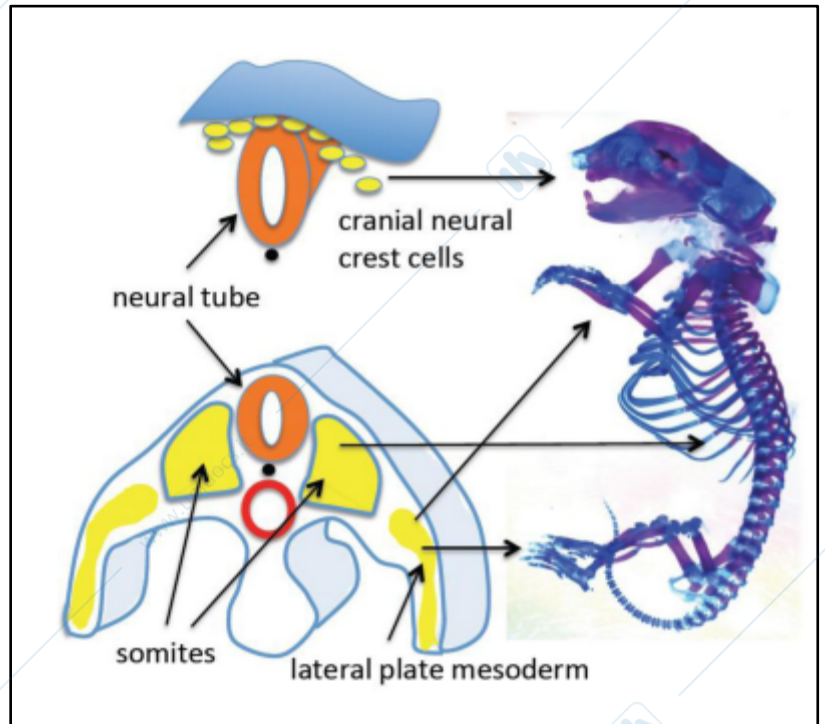
- o Alcuni disturbi genetici, come la displasia cleidocraniale, sono causati da mutazioni in geni chiave che regolano lo sviluppo scheletrico.

Analisi delle immagini

Le immagini presenti nel documento sono utili per illustrare processi complessi nella tua presentazione:

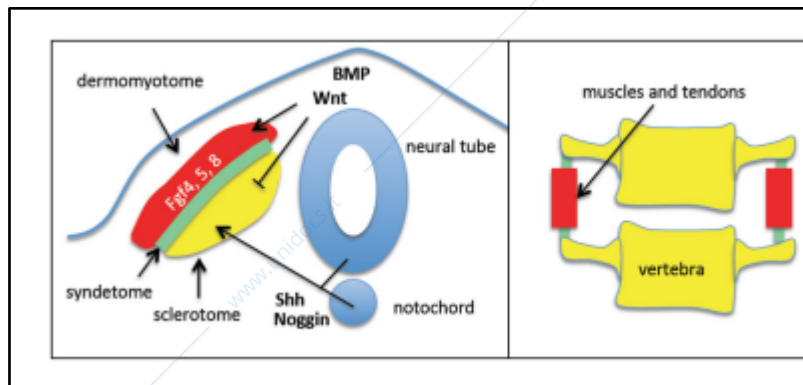
1. Figura 1:

- o **Descrizione:** Mostra la distribuzione delle cellule di origine mesodermale e della cresta neurale nello sviluppo scheletrico del topo.
- o **Utilizzo nella presentazione:** Usala per spiegare l'origine delle diverse componenti dello scheletro (cranio, scheletro assiale, scheletro appendicolare) e per enfatizzare il ruolo delle linee cellulari.



2. Figura 2:

- o **Descrizione:** Diagrammi che descrivono come vari segnali molecolari (BMP, Shh, Wnt, ecc.) controllano la differenziazione delle somiti in componenti specifiche (dermomiotomo, sindetomo, sclerotomo).



- o **Utilizzo nella presentazione:** Ottima per visualizzare come segnali molecolari orchestrano lo sviluppo delle diverse strutture scheletriche e muscolari.

Entrambe le immagini sono schematiche e facilitano la comprensione visiva dei processi descritti nel testo, migliorando la chiarezza e l'impatto della tua presentazione. Possono essere inserite con una breve spiegazione dei concetti correlati. Se hai bisogno di aiuto per elaborare il testo di accompagnamento per le immagini, fammi sapere!