

TESSUTI BIOLOGICI

Quarta parte

**tessuto duri
mineralizzati**

tessuto osseo

Il tessuto osseo è una forma specializzata di tessuto connettivo nel quale la ECM risulta mineralizzata

È formato da:

- ❑ **cellule (osteociti);**
- ❑ da una matrice resa particolarmente dura dalle sostanze minerali in essa presenti

Composizione tipica dell'osso

Componenti		Quantità in peso %
Matrice inorganica		69
Matrice organica		22
	di cui:	
	collagene	90-96
	altro	4-10
Acqua		9

Matrice inorganica

La maggior parte della matrice inorganica minerale consiste di cristalli aghiformi di un'apatite di calcio e fosforo simile all'idrossiapatite $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$

I cristalli di apatite sono immersi in una matrice formata principalmente da fibre di collagene, ma che contiene anche una componente amorfa di proteoglicani e glicoproteine

Tipi di tessuto osseo

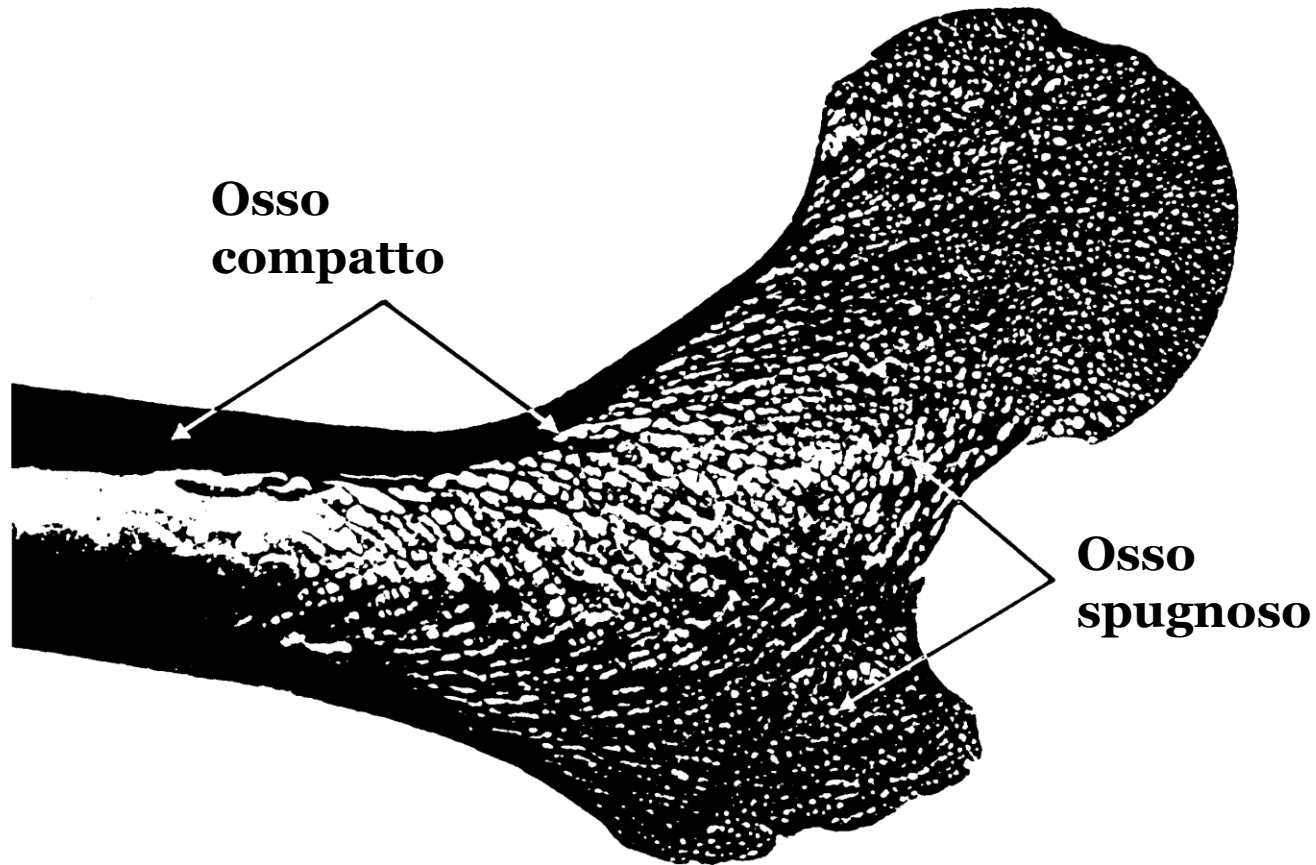
Sotto l'aspetto macroscopico si possono distinguere due tipi di tessuto osseo:

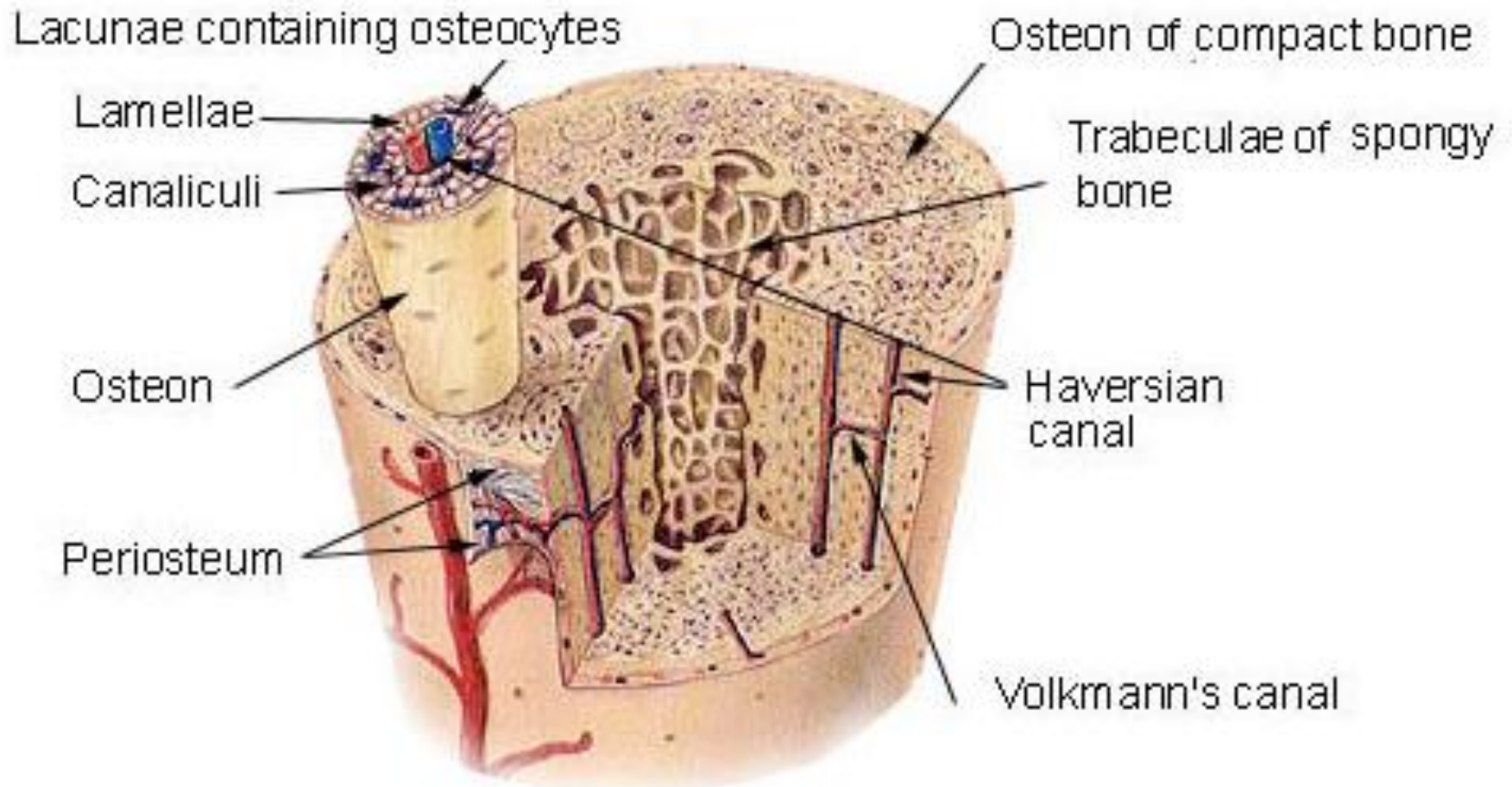
- ❑ **osso compatto**, che appare come una massa solida continua;

- ❑ **osso spugnoso**, che possiede un aspetto alveolare ed è formato da sottili trabecole ramificate in una rete tridimensionale, al cui interno è accolto il midollo osseo

Le trabecole sono prevalentemente orientate secondo le direzioni di trasmissione delle sollecitazioni cui l'osso è sottoposto

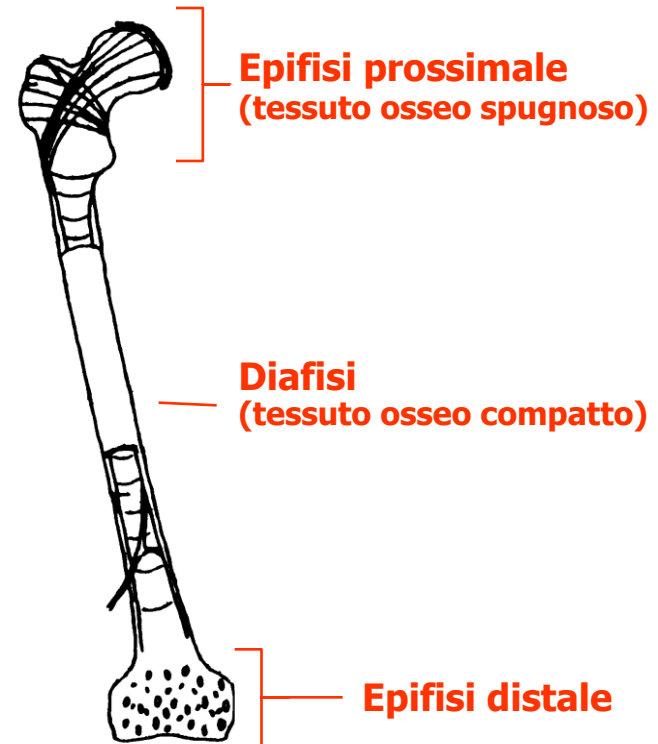
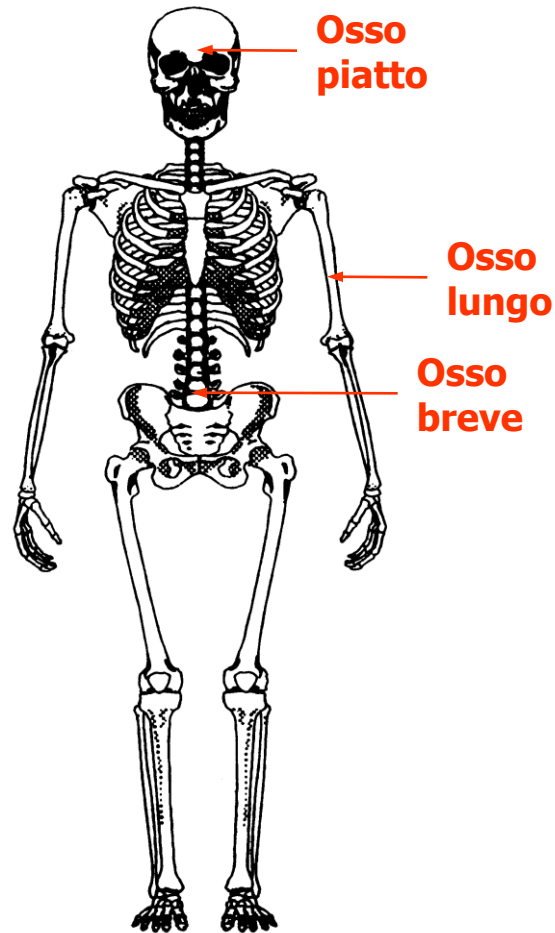
Sezione di epifisi e del tratto iniziale della diafasi di osso lungo





Lo scheletro umano: ossa lunghe, brevi e piatte

struttura dell'osso lungo



Struttura del tessuto osseo

È formato da lamelle (spessore variabile 3-7 μm) costituite da cellule e sostanza intercellulare e aggregate tra loro in strati paralleli (struttura lamellare)

Le cellule ossee sono contenute in piccole cavità della matrice minerale dette **lacune ossee**; dalle lacune ossee si diramano in tutte le direzioni dei **canalicoli ossei ramificati**, che mettono in connessione le lacune vicine appartenenti sia alla stessa lamella che a lamelle contigue

Le lacune e i canicoli ossei costituiscono così un sistema continuo di cavità all'interno dell'osso con la funzione di permettere gli scambi metabolici e gassosi tra il sangue che scorre nei vasi contenuti nel tessuto e le cellule

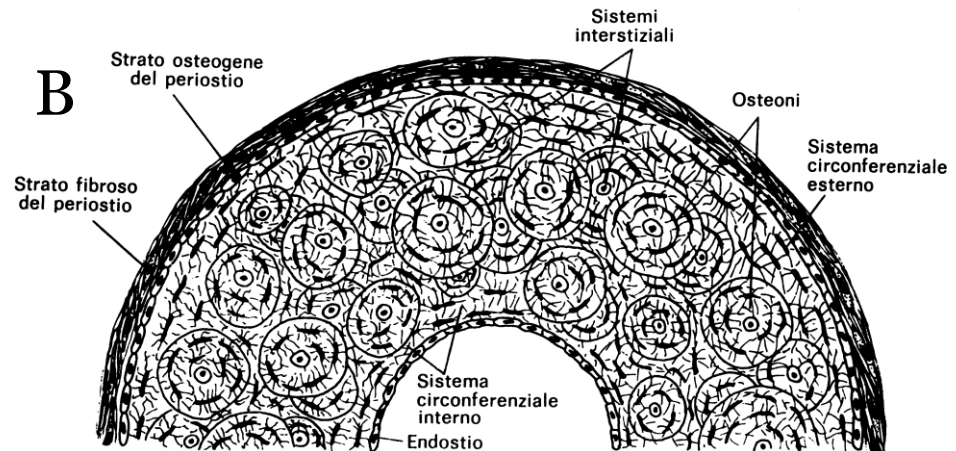
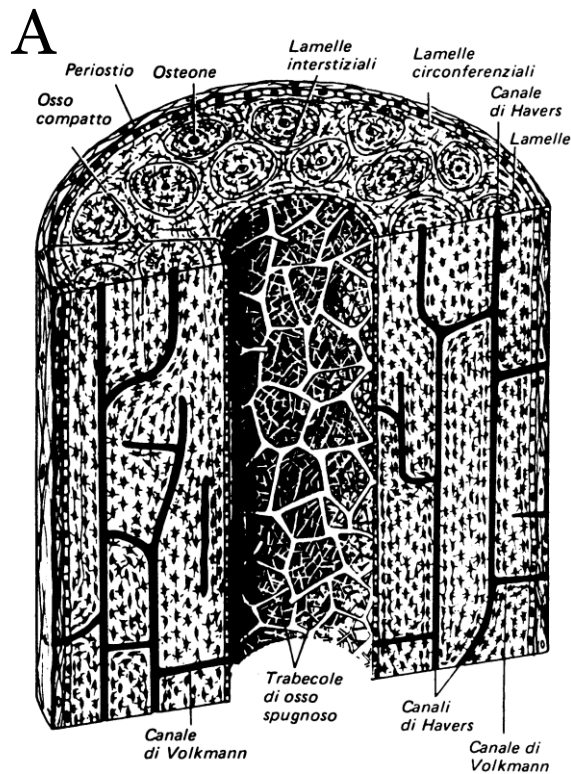
Osteoni

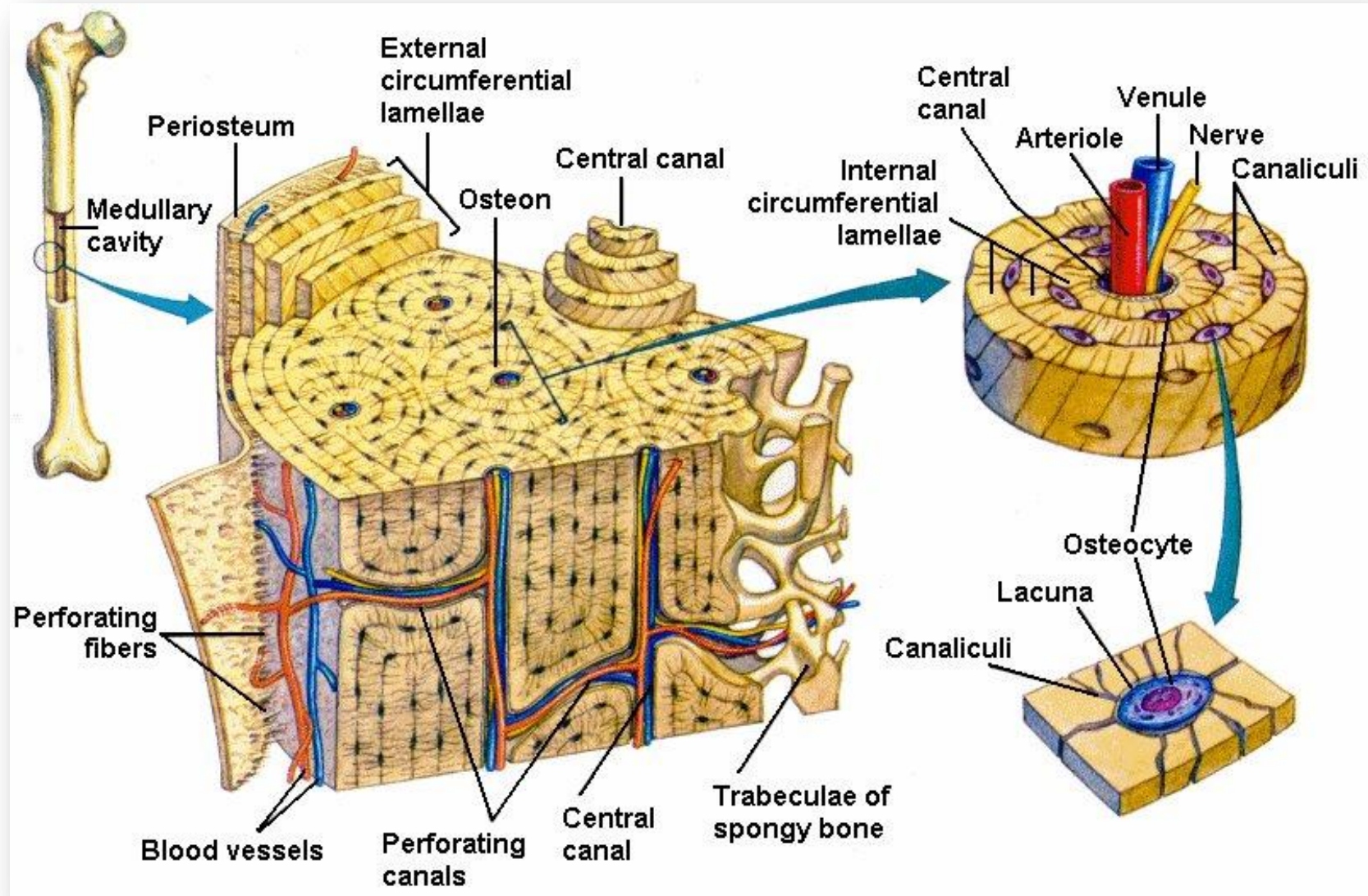
Sono le unità strutturali dell'osso compatto e hanno forma grossolanamente cilindrica; sono formati da 4 a 20 lamelle organizzate in anelli concentrici al cui centro passa un canale (**canale di Havers**), che attraversa tutta la struttura

Hanno diametro compreso tra 150 e 250 μm

Lo spazio compreso tra gli osteoni è riempito da strati di lamelle ossee parallele, che costituiscono i sistemi interstiziali

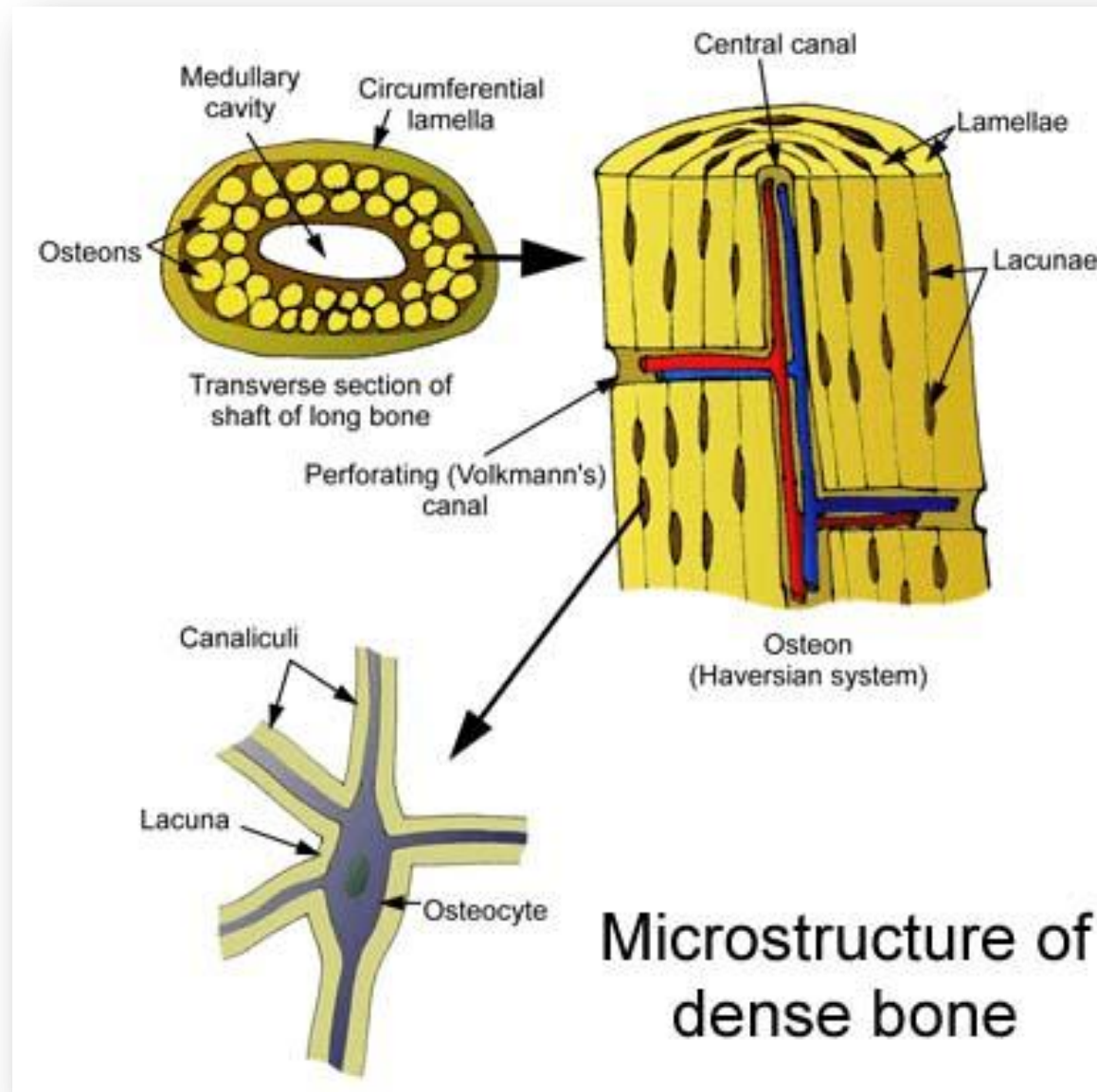
Raffigurazione tridimensionale di diafasi di osso lungo (A) e sezione trasversale (B)





Canali di Volkmann

Oltre ai canali di Havers, nell'osso compatto sono presenti degli altri canali di calibro inferiore (canali di Volkmann) che attraversano l'osso obliquamente o perpendicolarmente al suo asse



I canali di Havers e di Volkmann costituiscono un sistema di canali vascolari che provvedono alla nutrizione e all'innervazione dell'osso

Le superfici esterna ed interna delle ossa lunghe sono ricoperte da due sottili strati di tessuto connettivo non mineralizzati, chiamati rispettivamente **periostio** ed **endostio**

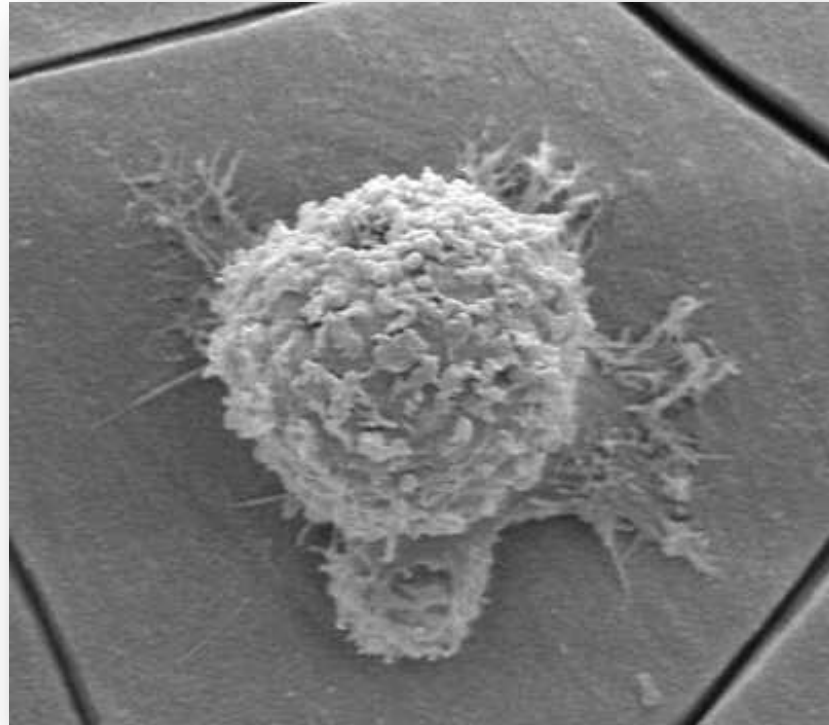
Sulle superfici delle ossa che sono rivolte verso le cavità articolari non è presente il periostio; esse sono invece ricoperte da uno strato di cartilagine talvolta spesso anche alcuni millimetri

Periostio ed endostio hanno potenzialità osteogeniche

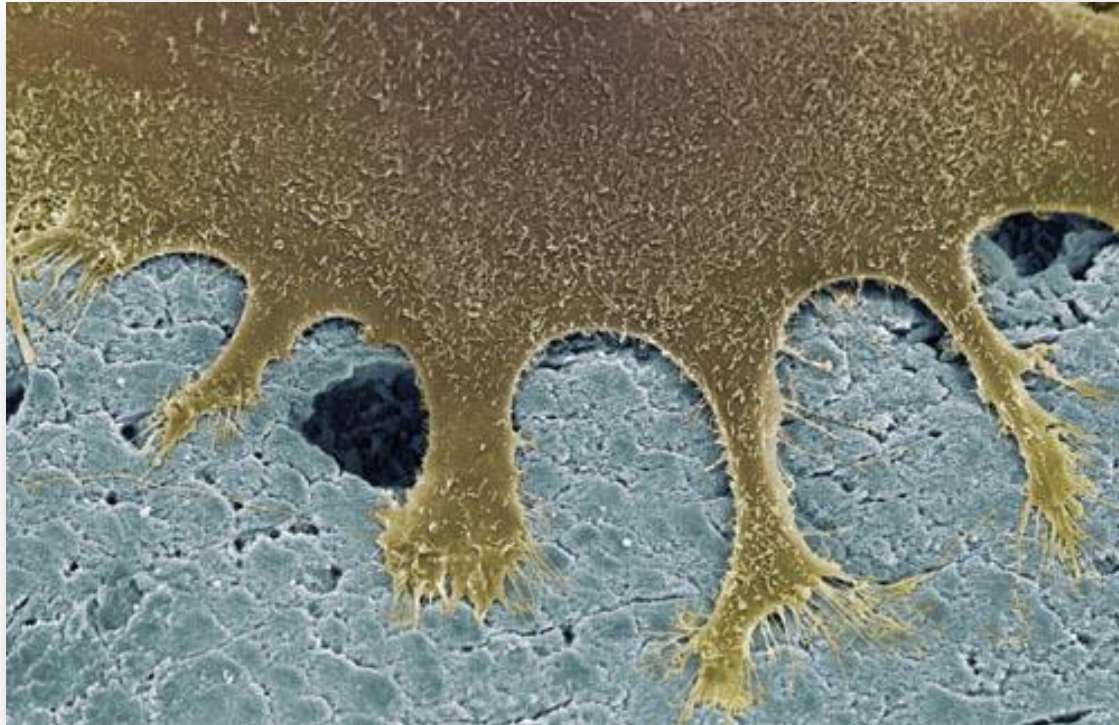
Cellule del tessuto osseo

Nel tessuto osseo esistono quattro diversi tipi di cellule:

- ☐ **osteoprogenitrici o preosteoblasti**
- ☐ **osteoblasti**
- ☐ **osteociti**
- ☐ **osteoclasti**



Osteoblasto che aderisce ad una superficie



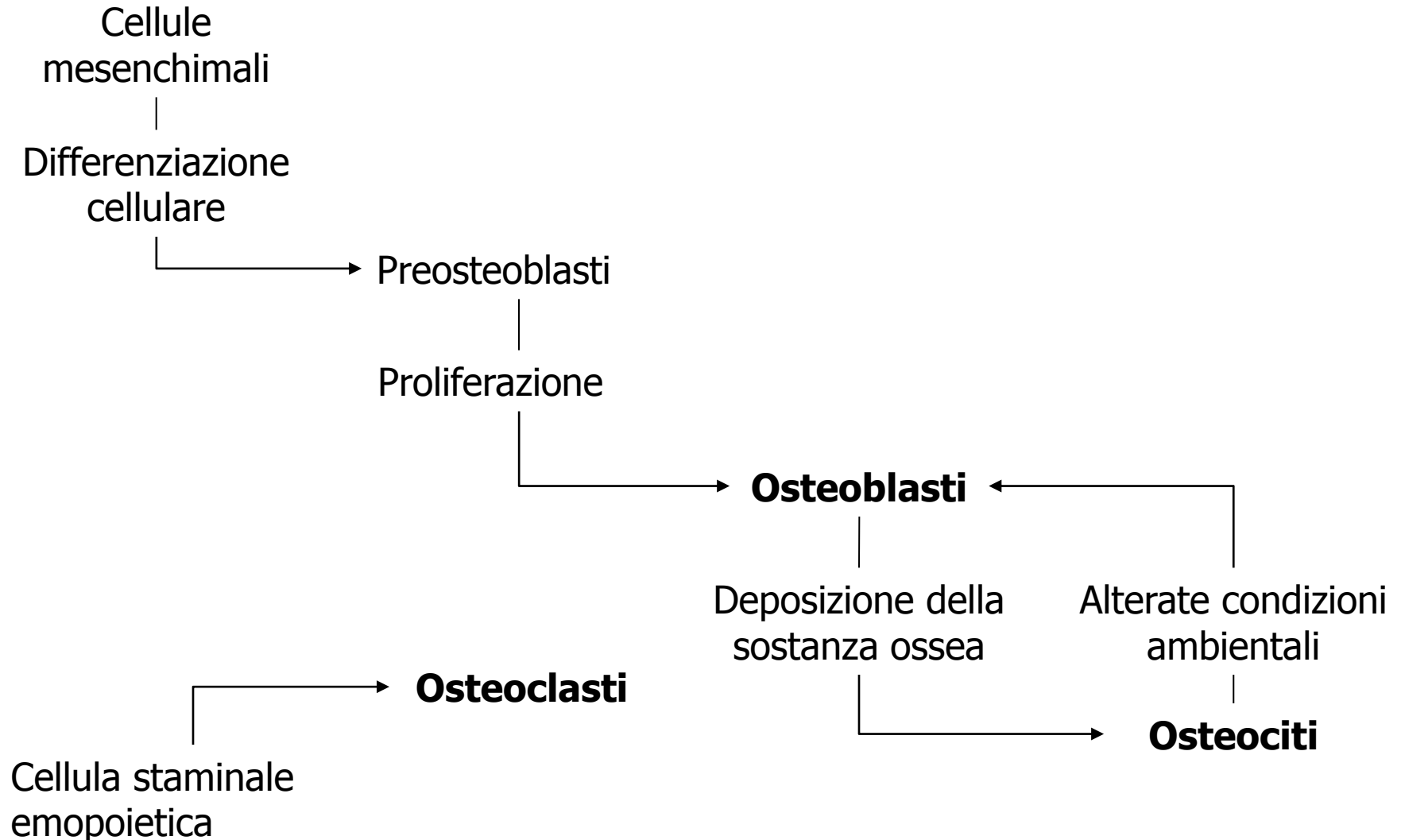
Osteoclasto: siti di ancoraggio alla matrice mineralizzata

Il processo di formazione dell'osso ha inizio con la **proliferazione dei preosteoblasti** che si trasformano in **osteoblasti**, i quali a loro volta secernono la sostanza organica della matrice ossea (collagene, proteoglicani e glicoproteine) e regolano la deposizione della parte minerale

Terminata la deposizione della sostanza ossea intercellulare, gli osteoblasti si trasformano in **osteociti**, rimanendo intrappolati nella matrice ossea calcificata all'interno delle lacune ossee; in risposta ad alterate condizioni ambientali, gli osteociti possono ritrasformarsi in osteoblasti

Gli **osteoclasti** sono invece **cellule giganti polinucleate**, coinvolte nella distruzione della sostanza fondamentale, che viene sostituita da un leggero trabecolato osseo

Cellule del tessuto osseo



Le **cellule osteoprogenitrici** sono presenti in modo particolare durante l'accrescimento ed anche, sia pure in misura minore, nell'individuo adulto

Queste cellule, dotate di capacità proliferative, producono e secernono fattori di crescita e differenziamento che, assieme ad altre molecole segnale, regolano la produzione del tessuto osseo

Gli osteoblasti sono le cellule deputate alla sintesi della matrice intercellulare del tessuto osseo ed alla sua mineralizzazione

Essi derivano dal differenziamento delle cellule osteoprogenitrici, hanno forma globulare, dimensioni rilevanti (circa 20 μm) e tendono ad associarsi e ad appiattirsi per formare lamine a ridosso delle superfici ossee in via di formazione

L'aspetto dell'osteoblasto al microscopio è quello di una cellula che svolge una **forte attività di sintesi proteica**; si riconoscono infatti un reticolo endoplasmatico granulare molto esteso, un numero elevato di ribosomi liberi ed un apparato del Golgi molto sviluppato

Gli osteoblasti sono importanti protagonisti dei processi di rimodellamento osseo

Essi infatti, oltre alla produzione di nuovo tessuto, sono anche in grado di innescare il riassorbimento della matrice ossea sia indirettamente (in quanto producono fattori solubili che attivano gli osteoclasti), sia direttamente (in quanto secernono enzimi proteolitici capaci di scindere i componenti della matrice organica dell'osso)

La produzione della matrice ossea e la sua mineralizzazione avvengono secondo un processo ben sincronizzato e con un preciso orientamento: inizialmente l'osteoblasto depone osso dal lato rivolto verso la superficie ossea preesistente; successivamente, ne depone da ogni lato di modo che ciascuna cellula, a causa dell'interposizione della sostanza intercellulare, si allontana progressivamente dalle cellule circostanti

Gli osteoblasti producono e secernono fattori solubili, il più studiato dei quali è il fattore di crescita trasformante beta (transforming growth factor- β , TGF- β), un potente stimolatore degli osteoblasti stessi

Alla stessa famiglia appartengono le proteine morfogenetiche dell'osso (bone morphogenetic proteins, BMPs) che, come il TGF- β , sono in grado di modulare la proliferazione delle cellule osteoprogenitrici, di promuovere il loro differenziamento in osteoblasti e di incrementare il metabolismo e le sintesi macromolecolari degli osteoblasti maturi

Oltre al TGF- β , gli osteoblasti producono i fattori di crescita insulino-simili (insulin-like growth factors, IGF), molecole strettamente imparentate tra loro e dotate di una spiccata azione di stimolo sulla crescita e sul metabolismo degli osteoblasti

Quando il processo di formazione di nuovo tessuto osseo si è esaurito, gli osteoblasti rallentano significativamente la loro attività metabolica e si trasformano in osteociti, mentre nuovi osteoblasti si differenziano via via dalle cellule osteoprogenitrici in modo da garantire l'attività connessa al processo di rimodellamento

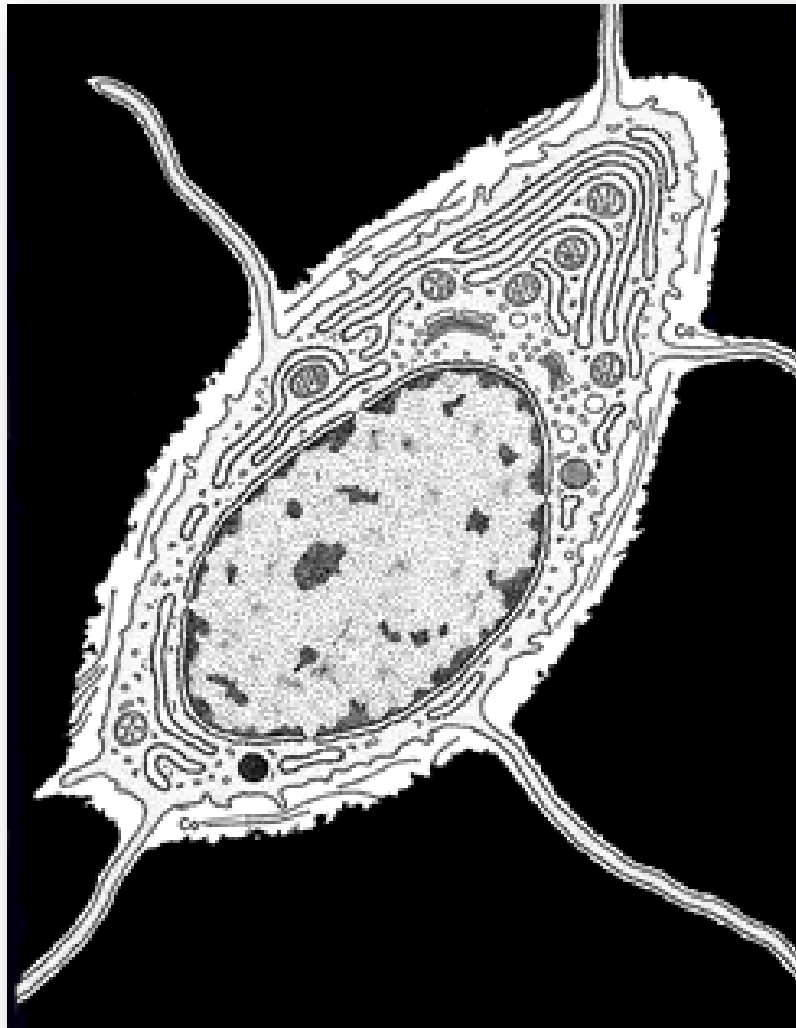
Nel periodo di inattività, gli osteoblasti assumono una forma fusata e sono denominati osteoblasti inattivi

In particolare, gli osteoblasti che rimangono a ridosso della superficie ossea, al cessare della loro attività, riducono i loro organuli e si trasformano in una membrana di cellule appiattite, le cosiddette cellule di rivestimento dell'osso (**bone lining cells**), cui si attribuisce un ruolo nel mediare gli scambi tra vasi sanguigni e osteociti

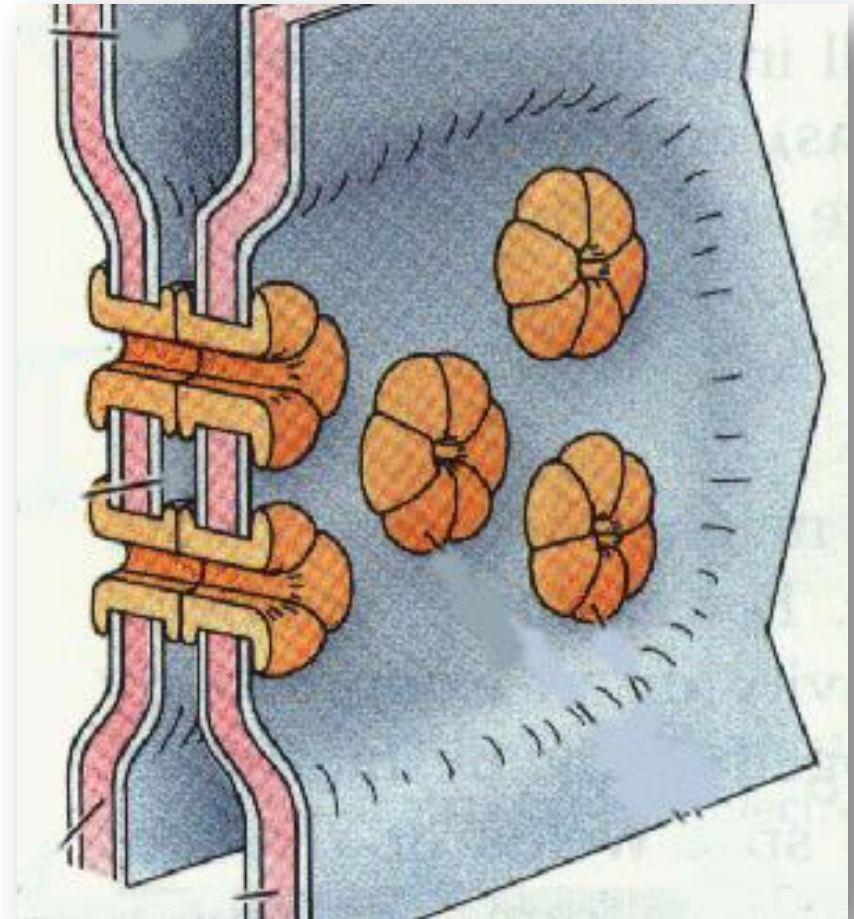
Gli osteociti, o **cellule ossee**, sono le cellule tipiche dell'osso maturo, responsabili del suo mantenimento ed anche capaci di avviarne il rimodellamento

Sono cellule terminali, con autonomia di vita finita e regolata da sofisticati meccanismi endocrini

Dal punto di vista morfologico gli osteociti si presentano come cellule stellate caratterizzate da un corpo a forma di lente biconvessa, dal quale si distaccano numerosi prolungamenti citoplasmatici ramificati



Il diametro maggiore del corpo cellulare è di circa $25\text{ }\mu\text{m}$ ed è contenuto nelle lacune ossee scavate nella matrice calcificata: la loro forma ricalca quella della cellula e da esse si dipartono sottili canalicoli contenenti i prolungamenti delle cellule, le cui estremità sono connesse a quelle degli osteociti circostanti mediante **giunzioni serrate** (*gap junctions*)



Tra la membrana plasmatica del corpo cellulare e dei prolungamenti e la matrice mineralizzata rimane uno spazio sottile, occupato da **tessuto osteoide che non mineralizza**

Attraverso il tessuto osteoide delle lacune e dei canalicoli ossei, che sono tra loro ampiamente comunicanti, l'acqua e le sostanze disciolte, inclusi i gas respiratori e metabolici, riescono a raggiungere tutti gli osteociti, anche quelli più distanti dai vasi sanguigni

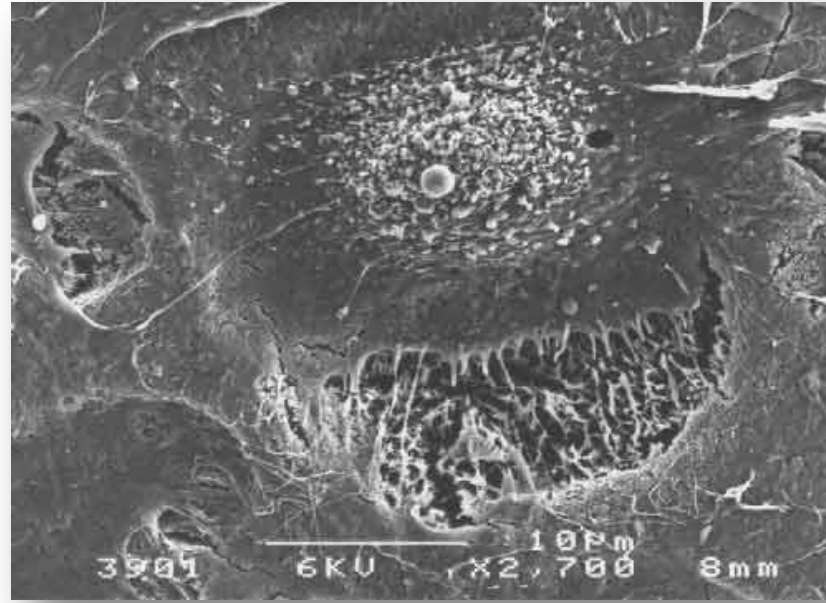
Metaboliti e molecole segnale disciolte nel citoplasma possono essere inoltre scambiate tra gli osteociti tramite le giunzioni serrate

Quando l'osteocita giunge al termine del suo ciclo vitale ritrae i propri prolungamenti e degenera

Gli osteoclasti sono le cellule preposte al **riassorbimento osseo**: in forma matura sono cellule giganti (100-200 μm) plurinucleate e possono infatti presentare fino a 50-100 nuclei e derivano dalla fusione di singoli precursori mononucleati

Gli osteoclasti non sono cellule originarie del tessuto osseo, in quanto non appartengono alla linea delle cellule osteoprogenitrici; secondo studi recenti, gli osteoclasti derivano da cellule staminali emopoietiche midollari

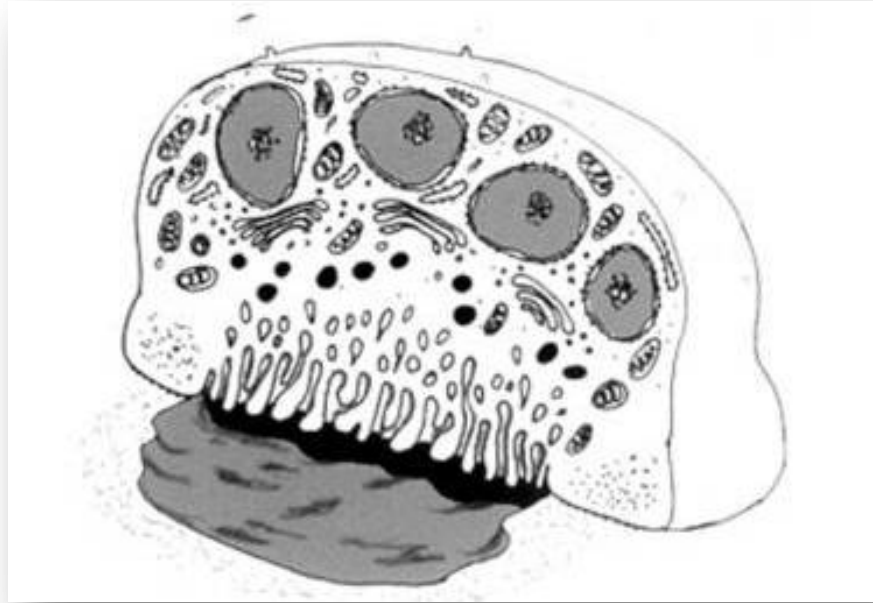
I precursori degli osteoclasti, detti preosteoclasti, sono infatti apparentati con la linea differenziativa di una categoria di globuli bianchi, i monociti



I preosteoclasti vengono trasportati dal torrente circolatorio fino alle sedi in cui debbono avvenire processi di riassorbimento osseo; qui giunti, migrano nel tessuto osseo dove, dalla fusione di molte unità, hanno origine gli **osteoclasti attivi** capaci di dissolvere la componente minerale e di digerire enzimaticamente le componenti organiche del tessuto osseo

Il processo di riassorbimento ha inizio con l'adesione dell'osteoclasto attivo alla superficie del tessuto osseo che deve essere riassorbito: a seguito dell'azione erosiva esercitata dalla cellula, si forma una cavità detta **lacuna di Howship**

Sul versante della cellula rivolto verso l'osso è visibile, al microscopio elettronico, un ispessimento della superficie cellulare con una sottile striatura disposta perpendicolarmente alla superficie stessa, denominato **orletto increspato**; nel citoplasma, dal lato opposto rispetto all'osso, sono presenti i nuclei, gli apparati di Golgi ed un buon numero di mitocondri e di cisterne di reticolo endoplasmatico



Nell'osteoclasto sono evidenti l'orletto increspato che aggetta nella lacuna di Howship, la zona delle vescicole chiare, la zona dei lisosomi e la zona dei nuclei, contenente anche mitocondri, apparati di Golgi multipli ed elementi di reticolo endoplasmico granulare. La zona chiara, ricca di filamenti contrattili, forma un cerchio adesivo alla matrice ossea tutto attorno all'orletto increspato

La zona dell'orletto increspato si rivela composta da un gran numero di sottili lamine citoplasmatiche, diverse tra loro per calibro e lunghezza, che ampliano grandemente l'estensione della membrana plasmatica

Ai margini dell'orletto increspato vi è una porzione di citoplasma di aspetto astrutturato, detta zona chiara; essa è occupata da abbondanti strutture citoscheletriche, in particolare microfilamenti contrattili, che costituiscono una sorta di anello periferico tramite il quale l'osteoclasto aderisce strettamente alla superficie dell'osso da riassorbire

La zona extracellulare compresa tra la superficie dell'osso e l'orletto increspato, costituisce la cosiddetta zona sigillata: un'area nella quale le sostanze liberate dall'osteoclasto possono agire sulla matrice ossea senza diffondere all'intorno

Il meccanismo attraverso il quale gli osteoclasti esplicano la loro attività erosiva non è stato ancora del tutto accertato; è tuttavia probabile che questa abbia luogo sia attraverso un processo di fagocitosi nei confronti della sostanza fondamentale, sia attraverso la secrezione di enzimi idrolitici lisosomiali all'interno della zona sigillata

Indagini su osteoclasti in attività hanno infatti permesso di accertare la presenza di cristalli di apatite e di microfibrille di collagene in via di disgregazione soltanto fra i microvilli dell'orletto striato, e non dentro alla cellula; d'altra parte, l'attività fagocitaria degli osteoclasti nei confronti degli osteociti liberati dalla matrice ossea durante il processo di erosione trova conferma nel fatto che i nuclei delle cellule fagocitate sono per qualche tempo ancora riconoscibili all'interno dell'osteoclasto

Il processo di riassorbimento della matrice ossea inizia con la dissoluzione della componente minerale, dovuta all'acidificazione del microambiente della zona sigillata

A questo livello, infatti, l'anidrasi carbonica genera acido carbonico a partire da CO_2 e H_2O ; le pompe localizzate sulla membrana plasmatica dell'orletto increspato trasportano attivamente i protoni, derivati dalla dissociazione dell'acido carbonico e di altri acidi organici di origine metabolica (p. es., acido citrico e acido lattico) nell'ambiente extracellulare

L'abbassamento del pH che ne consegue porta alla dissoluzione dei cristalli di apatite

Nel contempo l'osteoclasto libera enzimi lisosomiali che, a basso pH, si attivano e digeriscono i componenti organici della matrice ossea

L'osteoclasto libera, inoltre, l'attivatore tissutale del plasminogeno, il quale a sua volta attiva la plasmina e, per suo tramite, la collagenasi prodotta dagli osteoblasti

Quest'ultimo enzima contribuisce con la sua azione litica alla digestione della sostanza intercellulare organica dell'osso

Una volta formata una prima lacuna, l'osteoclasto si distacca dalla matrice ossea e, con moto ameboide, si posiziona su una porzione di osso adiacente a quella appena riassorbita, aderisce alla superficie e forma una nuova lacuna

In questo modo l'osteoclasto procede lungo l'osso scavandovi solchi profondi; l'insieme di più osteoclasti attivati riesce, in un tempo relativamente breve, a riassorbire porzioni anche cospicue di osso

L'azione degli osteoclasti è finemente regolata da ormoni come il paratormone e la calcitonina

Il **paratormone**, oltre a determinare un aumento numerico degli osteoclasti, mobilita il calcio dalle ossa aumentando la calcemia; la **calcitonina**, un inibitore del riassorbimento dell'osso con azione ipocalcemizzante, induce il distacco degli osteoclasti dall'osso, la scomparsa dell'orletto increspato e la riduzione del metabolismo cellulare

Gli osteoclasti sono le uniche cellule dell'osso che possiedono i recettori per l'ormone calcitonina e pertanto la sua evidenziazione può essere un valido metodo per l'identificazione di queste cellule

Rimodellamento osseo

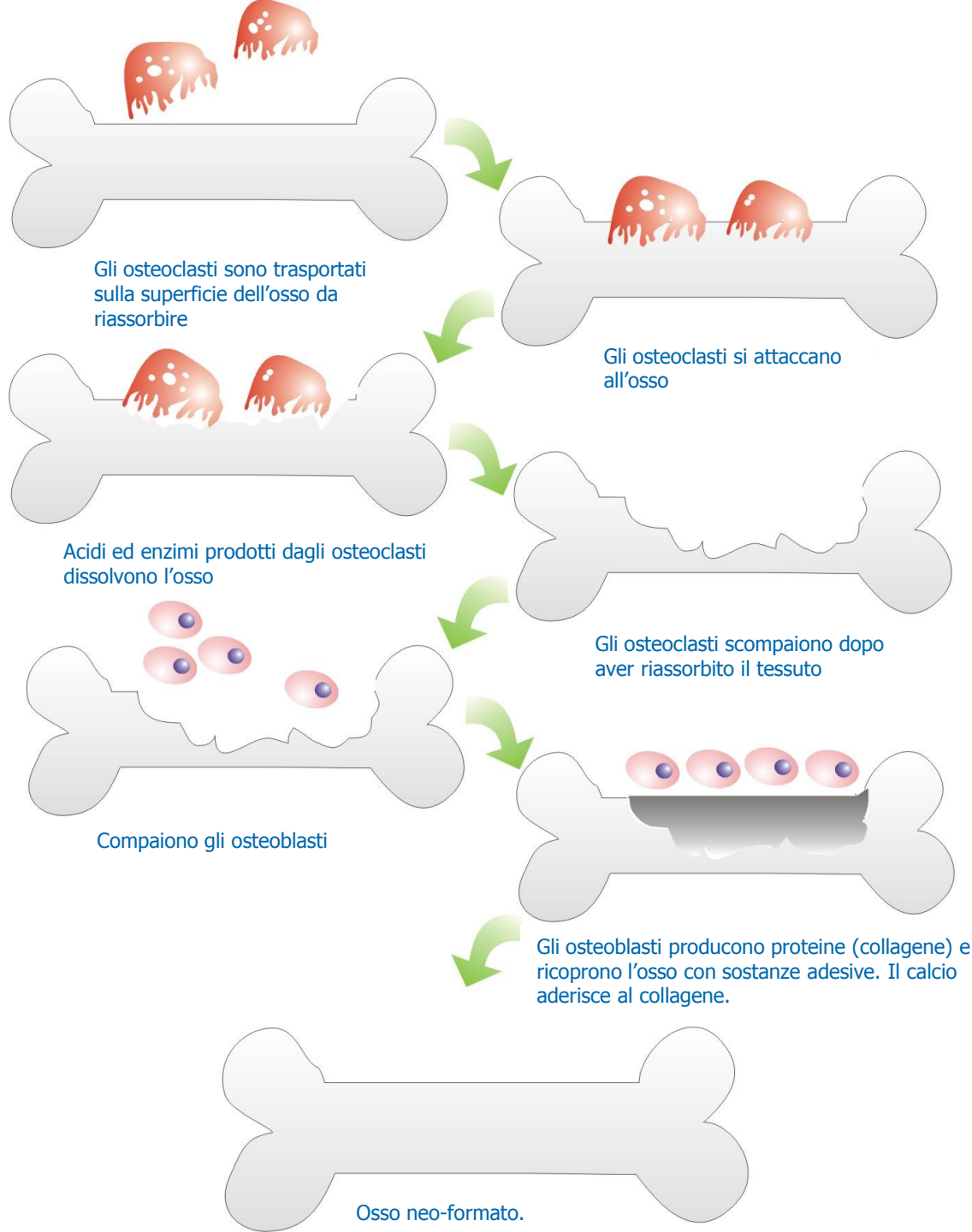
Il cosiddetto *bone remodeling* consiste in un continuo rinnovamento del tessuto osseo primario, attraverso la formazione di tessuto osseo secondario (osso corticale osteonico), in funzione di numerosi fattori e segnali ambientali che operano sia a livello locale che sistemico

Il processo ha inizio con la comparsa ed attivazione di osteoclasti in una porzione d'osso, corticale o trabecolare; l'attività di tali cellule determina il riassorbimento, tramite l'escavazione nell'osso di un canale con diametro e lunghezza tipiche rispettivamente di 200 e 4000 μm e con velocità media di circa 40 $\mu\text{m}/\text{giorno}$

Contemporaneamente, nella cavità che viene formandosi vi è una forte tendenza alla vascolarizzazione che fornisce sostentamento alle cellule circostanti

La fase di riassorbimento dura dai 30 ai 50 giorni ed il vuoto viene riempito in progressione centripeta da osteoidi, ovvero da porzioni d'osso non mineralizzato, depositati dagli osteoblasti in un lasso temporale che può raggiungere i 150 giorni

Gli osteoblasti che rimangono intrappolati nel nuovo materiale osteoide cambiano aspetto e funzioni, trasformandosi in osteociti e rimangono collegati ai propri vicini attraverso i canalicoli; l'osteoide Haversiano che circonda il vaso sanguigno viene gradualmente mineralizzato, sin quasi a rimpiazzare l'intero volume d'osso che era stato riassorbito



Gli osteoclasti sono trasportati sulla superficie dell'osso da riassorbire

Gli osteoclasti si attaccano all'osso

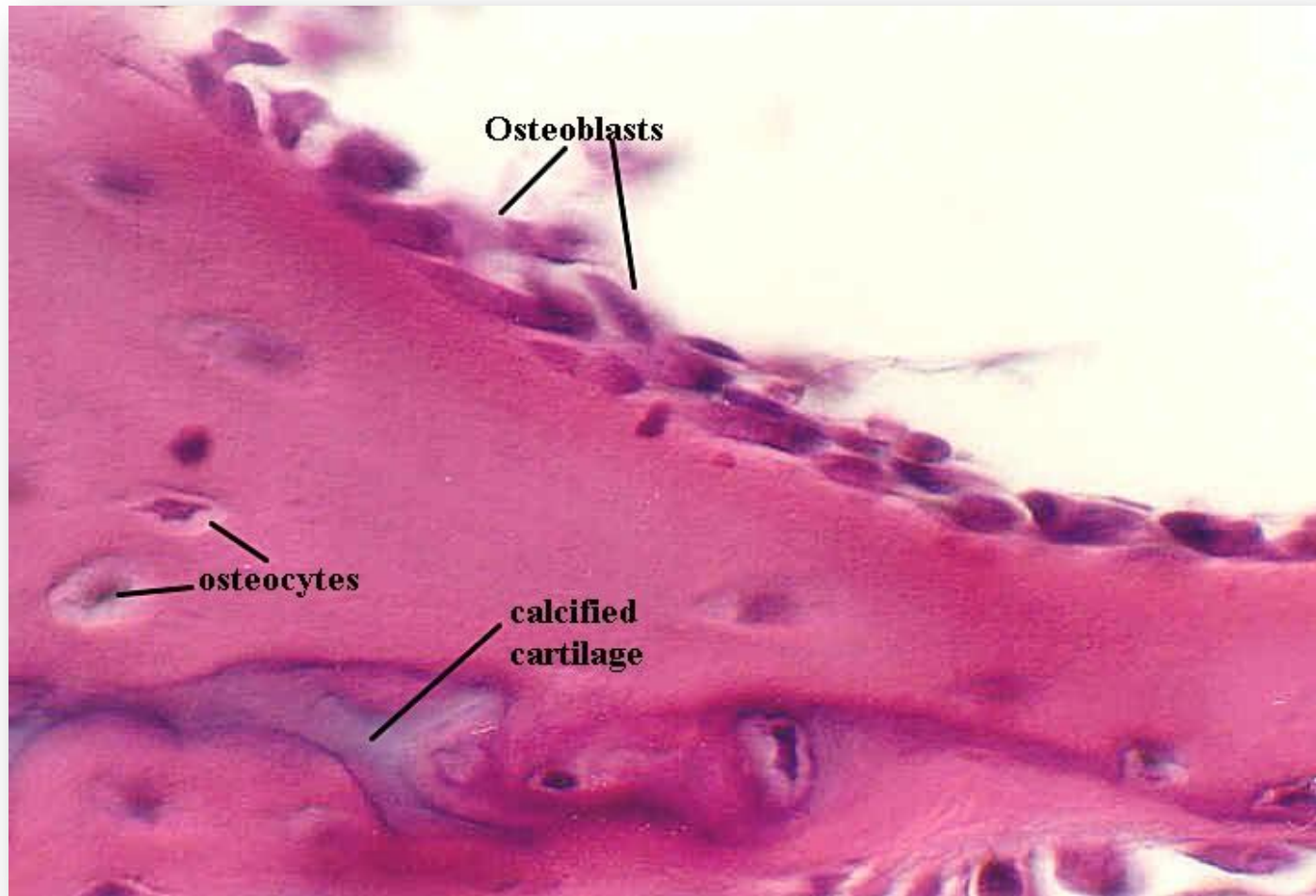
Acidi ed enzimi prodotti dagli osteoclasti dissolvono l'osso

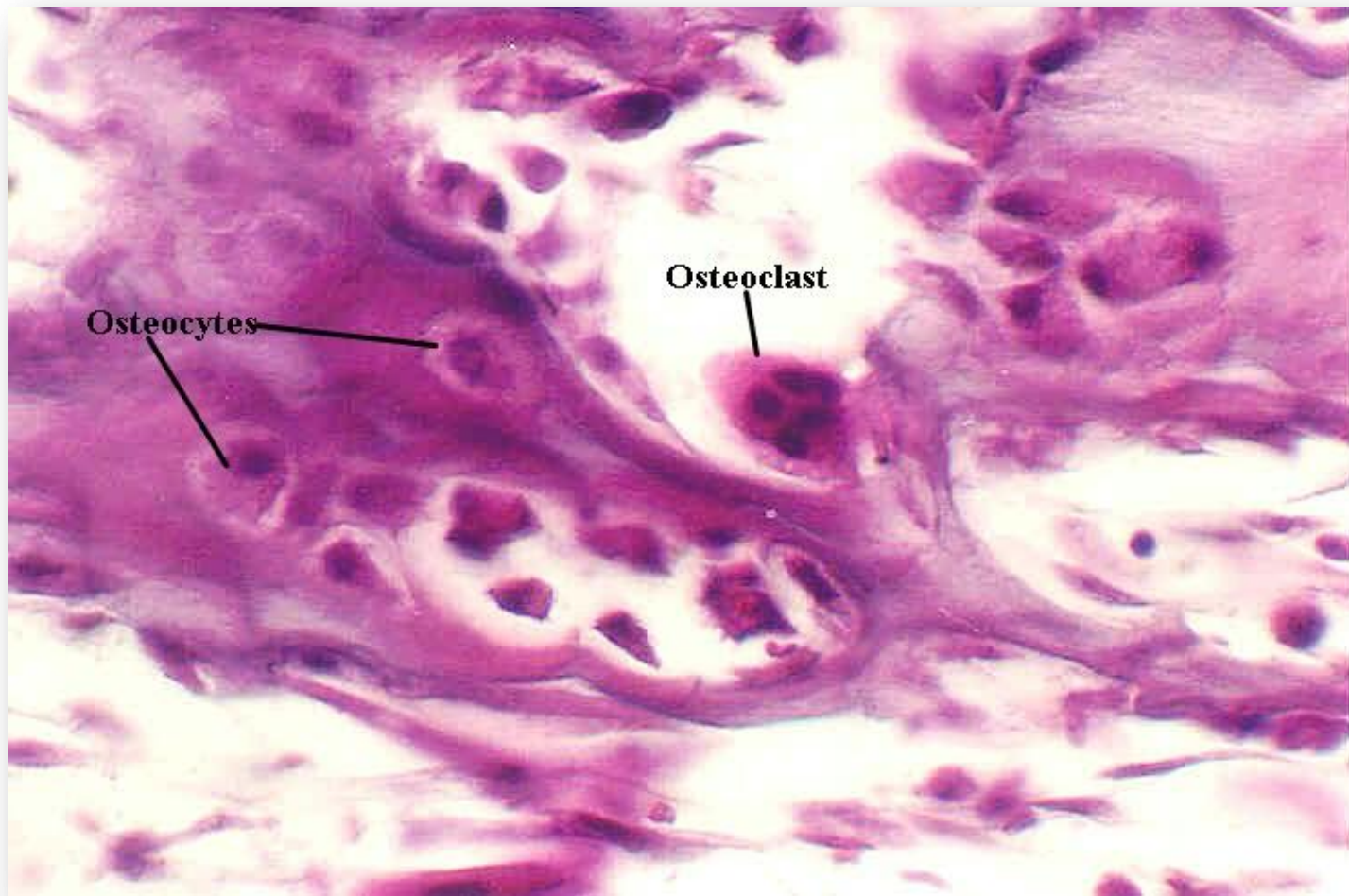
Gli osteoclasti scompaiono dopo aver riassorbito il tessuto

Compaiono gli osteoblasti

Gli osteoblasti producono proteine (collagene) e ricoprono l'osso con sostanze adesive. Il calcio aderisce al collagene.

Osso neo-formato.

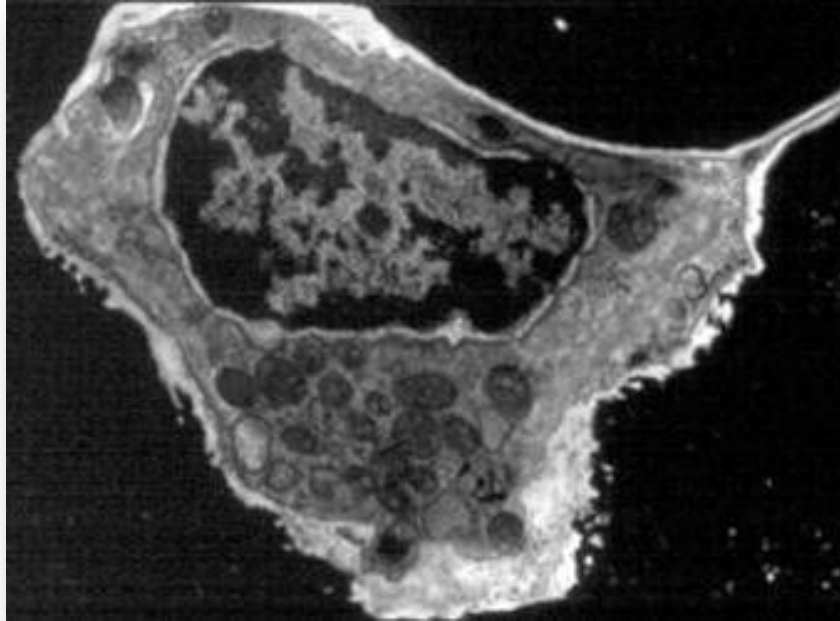




Generalmente le proprietà dell'osso secondario, che risulta dal normale processo di rimodellamento, sono inferiori a quelle dell'osso primario

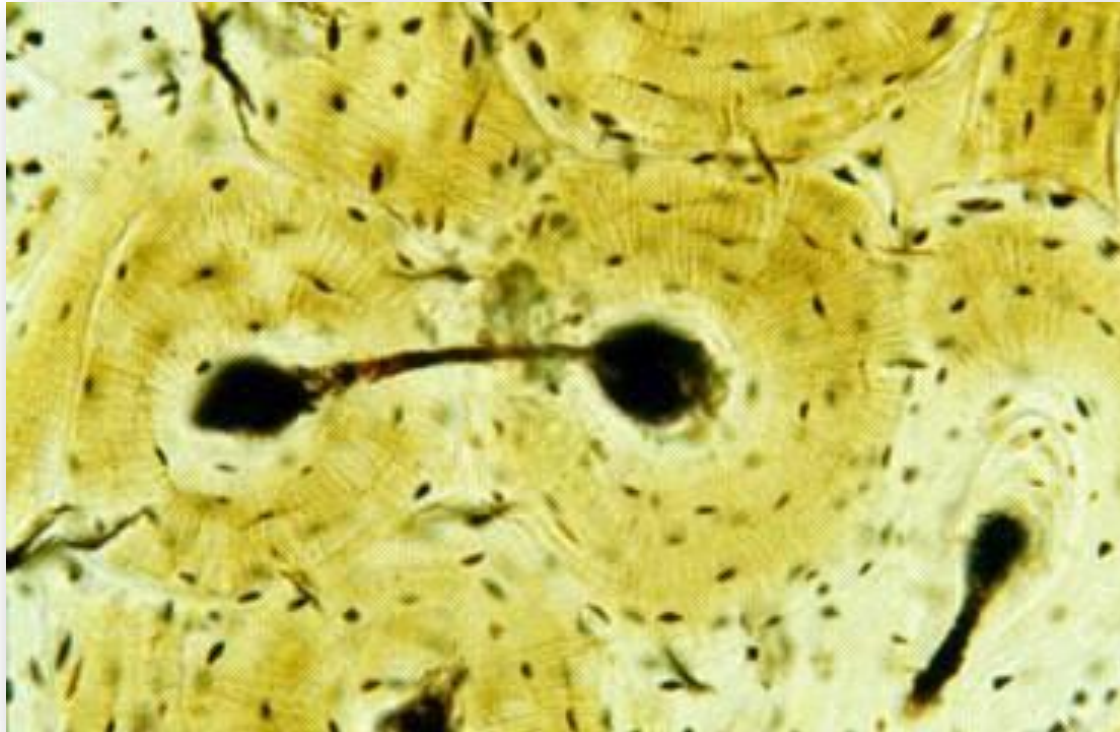
Il rimodellamento sembra comunque essere importante soprattutto per la riparazione dei danni a livello microscopico che andrebbero altrimenti accumulandosi nell'osso maturo

Esso ha inoltre un ruolo nel mantenimento degli equilibri del livello di calcio nel sangue

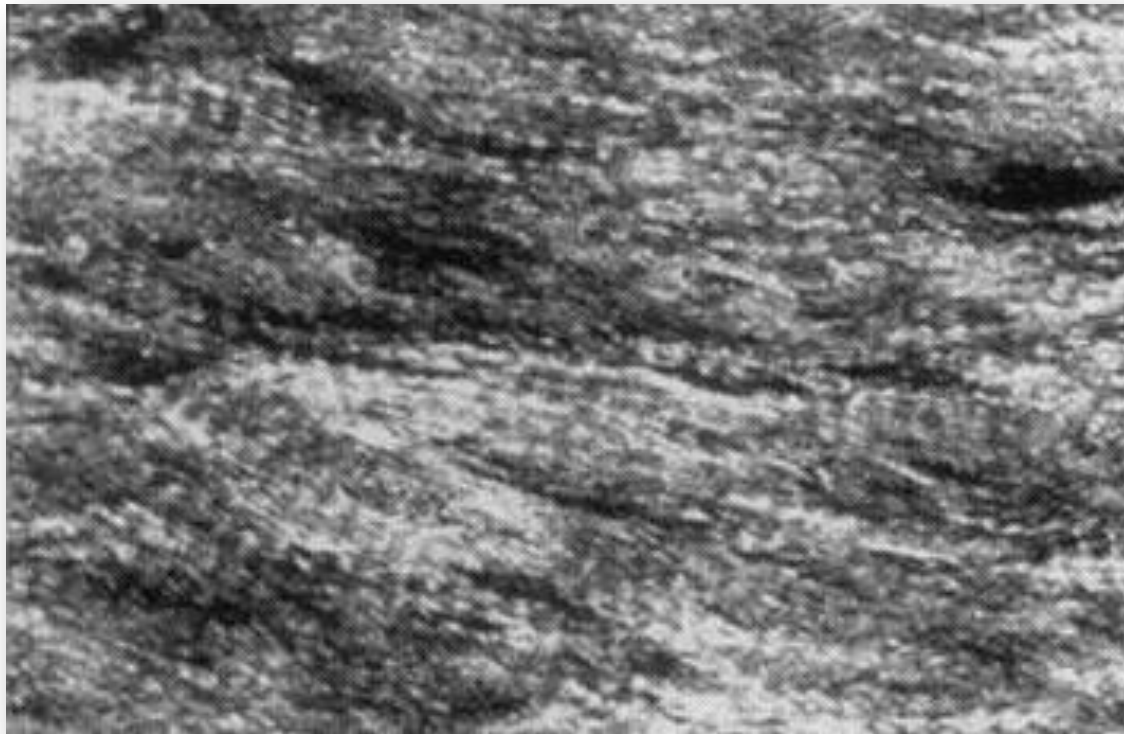


Micrografia elettronica di un osteocita all'interno di una lacuna ossea. Nel citoplasma sono presenti mitocondri, lisosomi ed alcune cisterne di reticolo endoplasmatico granulare. È evidente un prolungamento citoplasmatico che si addentra in un canalicolo osseo. Tra la membrana plasmatica dell'osteocita e la matrice mineralizzata si interpone un sottile strato di tessuto osteoide

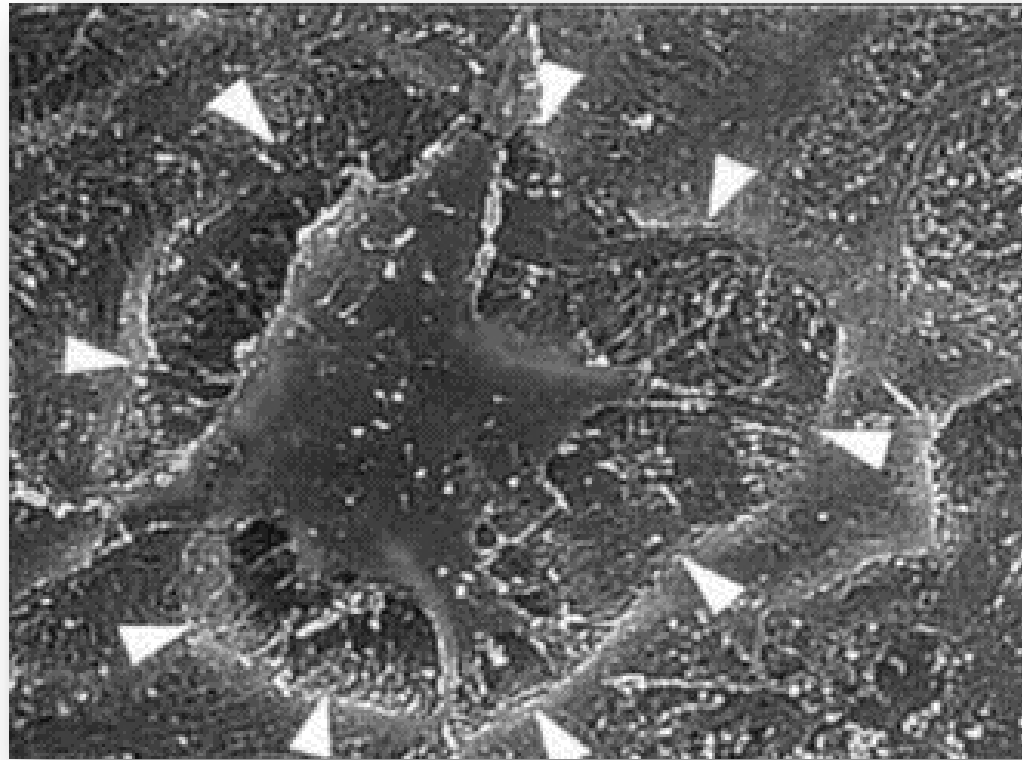
Tessuto osseo con i canali di Havers e di Volkmann,
lacune ossee e canalicoli ossei
(in nero sullo sfondo della matrice ossea mineralizzata)



Micrografia elettronica della matrice ossea:
si noti la presenza di microfibrille collagene



Micrografia elettronica a scansione di un osteoclasto all'interno di una lacuna di Howship i cui margini sono indicati dalle frecce



denti

Denti

Presentano due particolari tipi di tessuto osseo specializzato: la **dentina** e il **cemento**

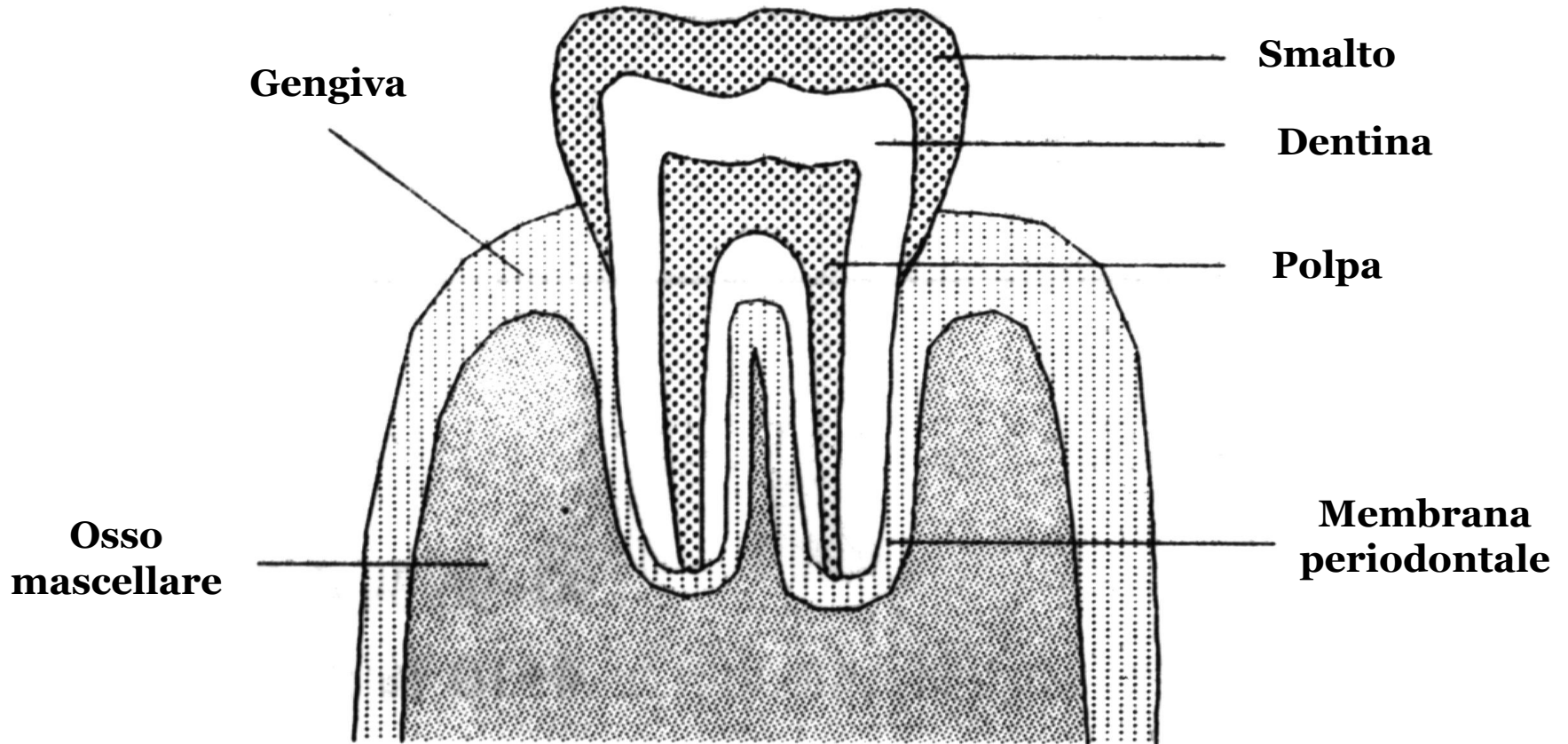
Dentina : ha la caratteristica di essere più dura dell'osso compatto; la sua sostanza intercellulare è formata da una matrice organica di collagene, proteoglicani e glicoproteine e da una matrice inorganica

Gli odontoblasti non sono contenuti in essa, ma sono disposti in uno strato epiteloide sulla parete della cavità pulpare e possiedono dei lunghi prolungamenti (fibre della dentina)

Smalto: è il tessuto più duro presente nel corpo umano; è privo di cellule: gli ameloblasti (le cellule che producono lo smalto durante lo sviluppo del dente) si atrofizzano e scompaiono terminata la loro azione

È composto quasi esclusivamente di una matrice inorganica di grossi cristalli di apatite, mentre la sostanza organica è presente solo per un 3-4%

Struttura del dente





cartilagine

Tessuto cartilagineo

Rappresenta una forma specializzata di tessuto connettivo appartenente ai tessuti scheletrici o tessuti connettivi di sostegno

È formato:

- ❑ da cellule cartilaginee o **condrociti**;
- ❑ da un'abbondante sostanza intercellulare composta da fibre extracellulari immerse in una matrice amorfa allo stato di gel

I condrociti sono contenuti in cavità presenti nella sostanza intercellulare, chiamate lacune

Nei mammiferi, durante lo sviluppo dell'individuo, la cartilagine forma l'abbozzo della maggioranza dello scheletro; essa viene successivamente sostituita dall'osso tranne che in corrispondenza delle articolazioni e in poche altre sedi



Nei mammiferi adulti la cartilagine è presente sulle superfici delle articolazioni e forma lo scheletro di sostegno dell'orecchio esterno, del naso, della laringe, della trachea e dei bronchi

