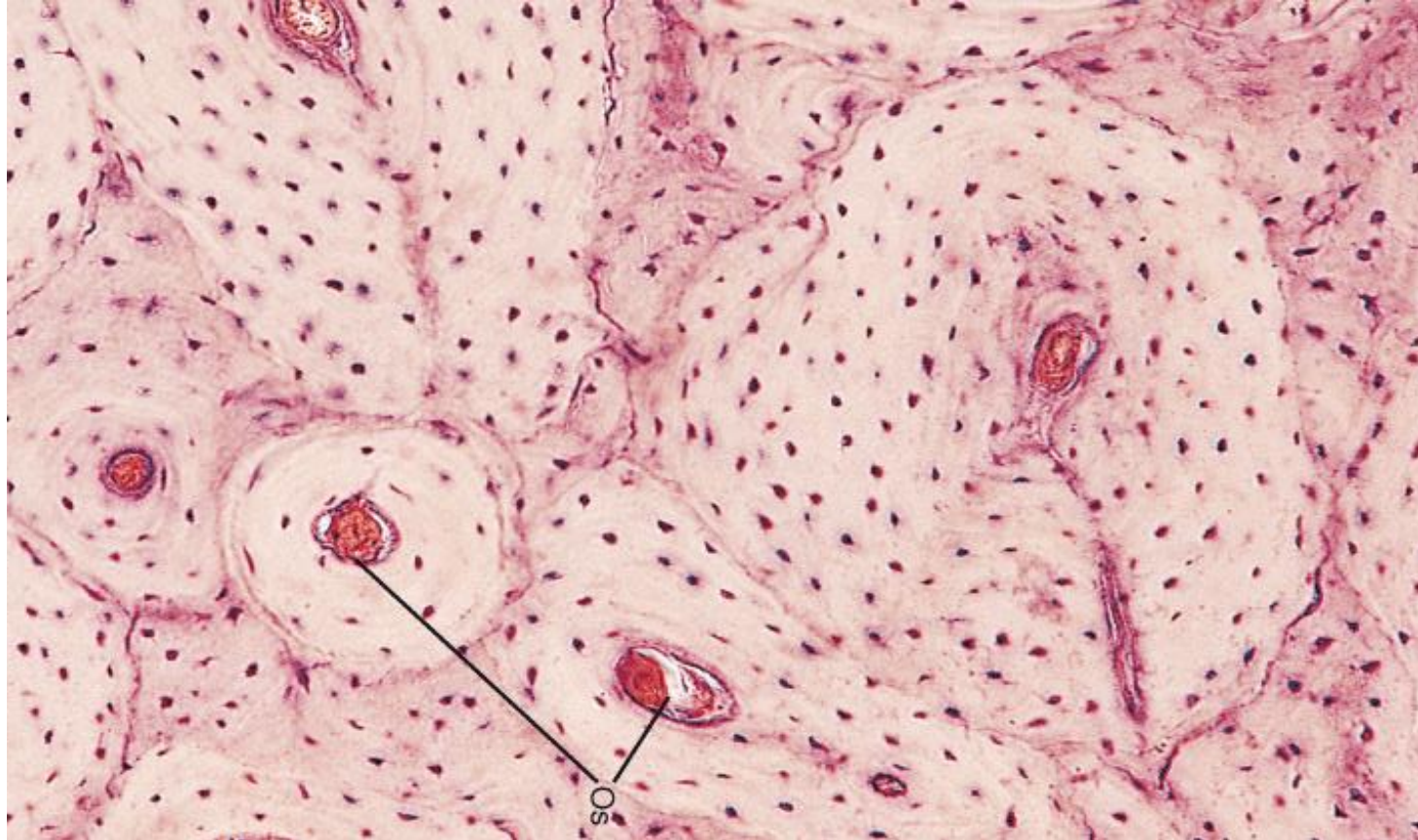


# Il tessuto osseo

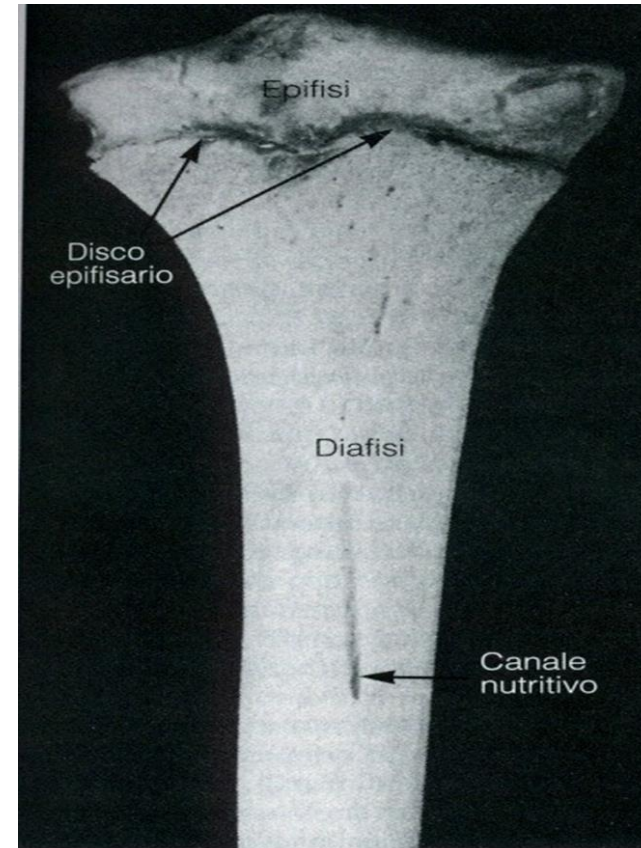


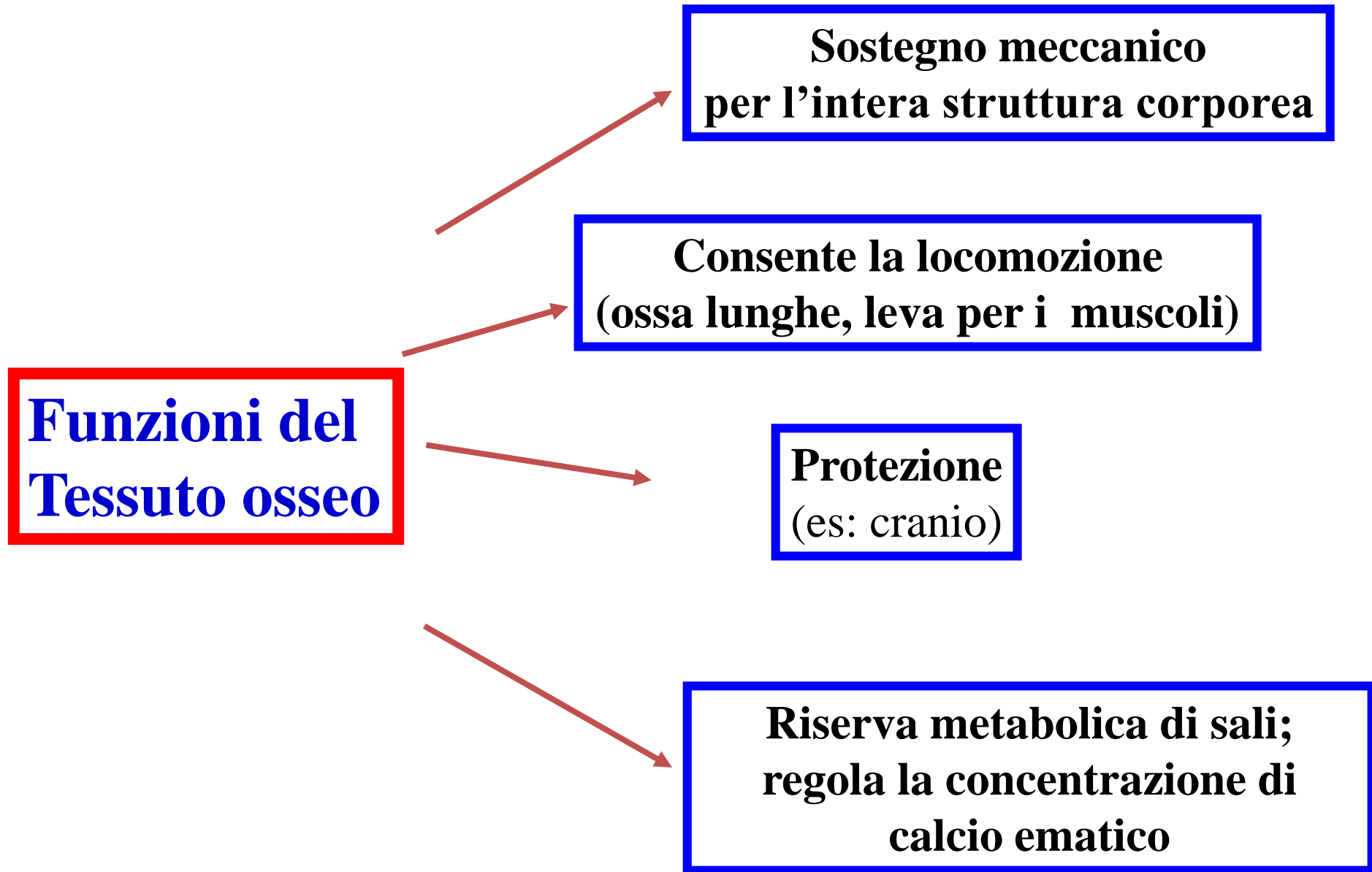
# Tessuto connettivo di sostegno altamente specializzato in cui la matrice extracellulare è calcificata

## Forma le ossa

### *Proprietà:*

- E' **rigido**, leggero, **resistente** alla trazione e alla torsione,
- E' un tessuto altamente **dinamico** in quanto viene rinnovato di continuo, deposto e riassorbito sotto il controllo di fattori ormonali e fisici.



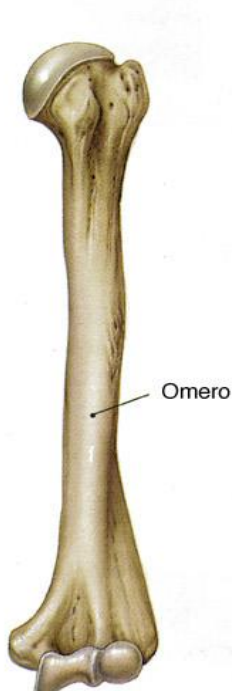


# STRUTTURA MACROSCOPICA DELLE OSSA

**Ossa piatte:** Tavolato interno e Tavolato esterno di osso compatto che racchiudono uno strato di osso spugnoso centrale

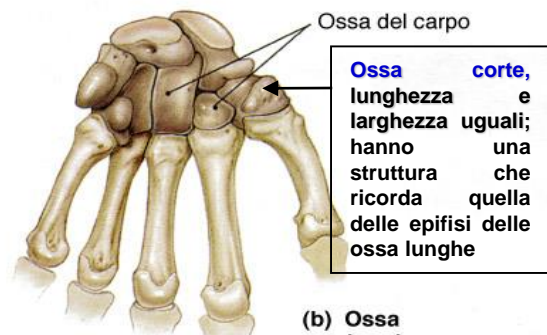


ossatura (o osso suturale).



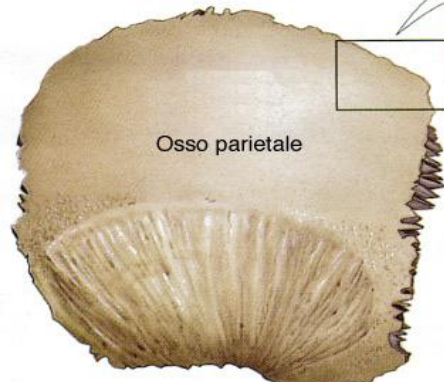
(a) Osso lungo

**Ossa lunghe,** zona allungata posta fra due teste globose (tibia)

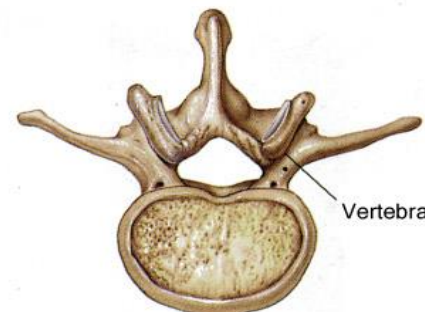


(b) Ossa brevi

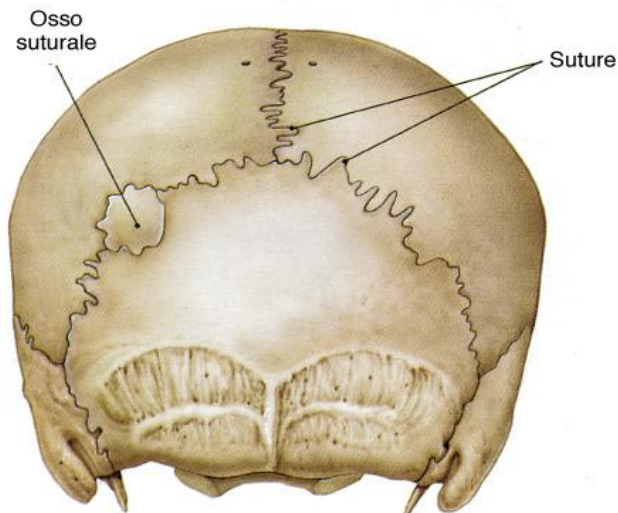
**Ossa corte,** lunghezza e larghezza uguali; hanno una struttura che ricorda quella delle epifisi delle ossa lunghe



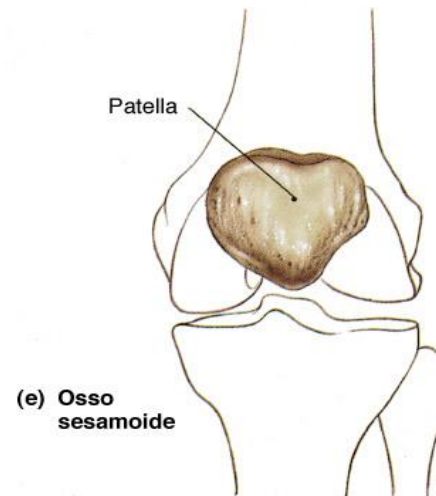
(c) Osso piatto



(d) Osso irregolare



(f) Ossa suturali



(e) Osso sesamoide

Nel tendine

# *Il Tessuto osseo*

*è formato da:*

## **CELLULE:**

**Cellule osteo-progenitrici**

**Osteoblasti**

**Osteociti**

**Osteoclasti** (*sistema dei fagociti mononucleati*)

## **MATRICE EXTRACELLULARE**

**- ORGANICA**

**- INORGANICA**

# TESSUTO OSSEO

## *Matrice organica:*

**collagene I (90%)**, piccole quantità di altri collagene

**proteoglicani** (decorina, biglicano 1%)

**glicoproteine adesive**

**altre proteine:**

*fosfatasi alcalina* (marker dell'attività di osteoblasti, processo di mineralizzazione)

*osteocalcina* (funzione nella calcificazione, modulazione attività osteoclasti)

**Fattori di crescita** (TGF beta, IGF, TNF-alfa)

**Proteine morfogenetiche:** BMP (bone morphogenetic protein), induce il differenziamento di cellule mesenchimali in osteoblasti

## *Matrice inorganica* (65% del peso secco):

**cristalli di idrossiapatite**  $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ , bicarbonato, magnesio, citrato, sodio, potassio

# Matrice inorganica

Aumenta durante lo sviluppo  
e l'accrescimento

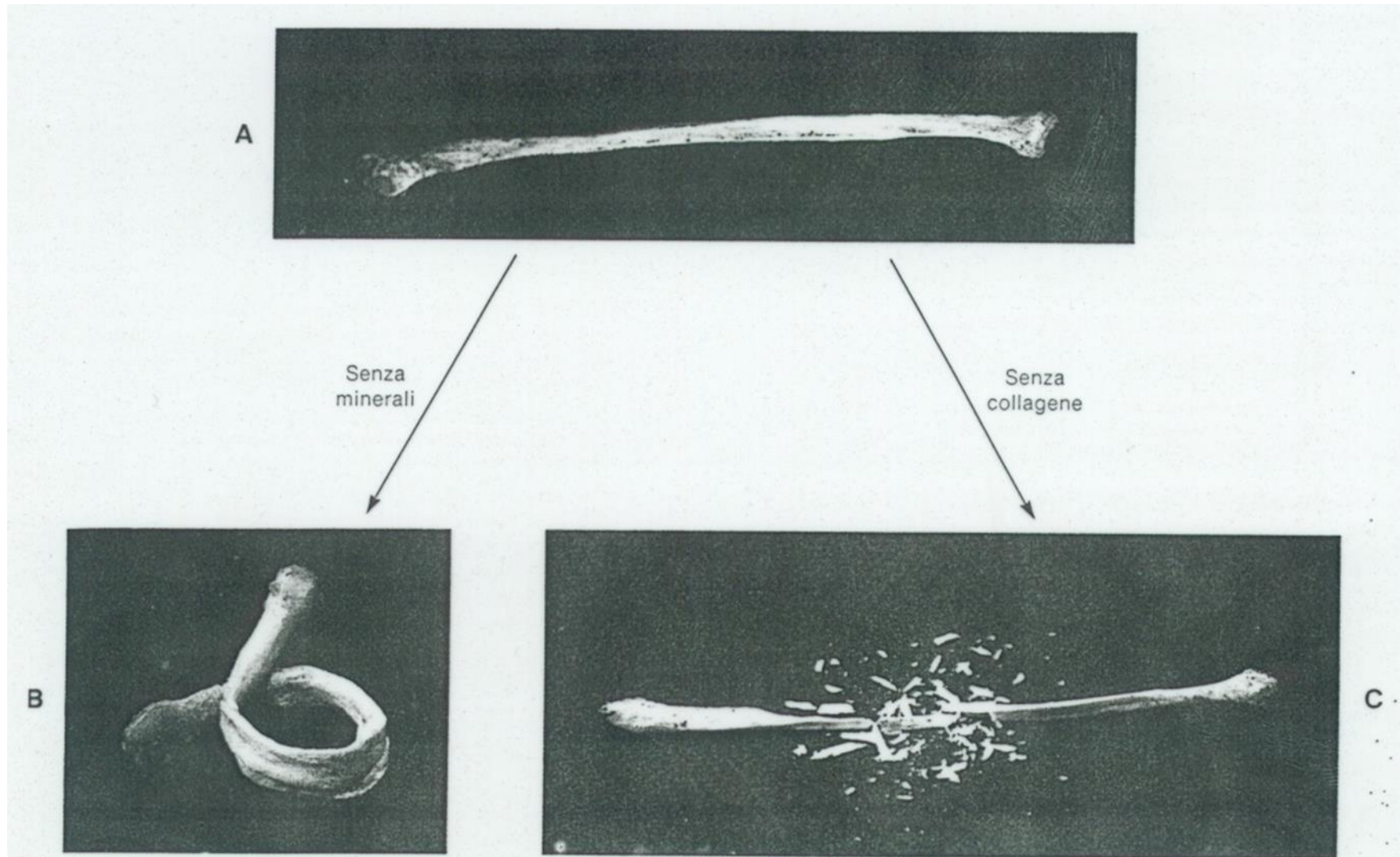
Fosfato di Ca  
Carbonato di Ca

Cristalli submicroscopici di  
idrossiapatite con ioni superficiali  
40nmx25x1.5-2nm

Combinati con il collagene  
e con i PG (decorina; guscio di  
idratazione)

Disposti lungo l'asse maggiore delle fibre  
collagene e anche lungo le singole fibrille e  
nello spessore delle fibrille stesse (nei gap);  
sulla superficie ioni legati in modo labile

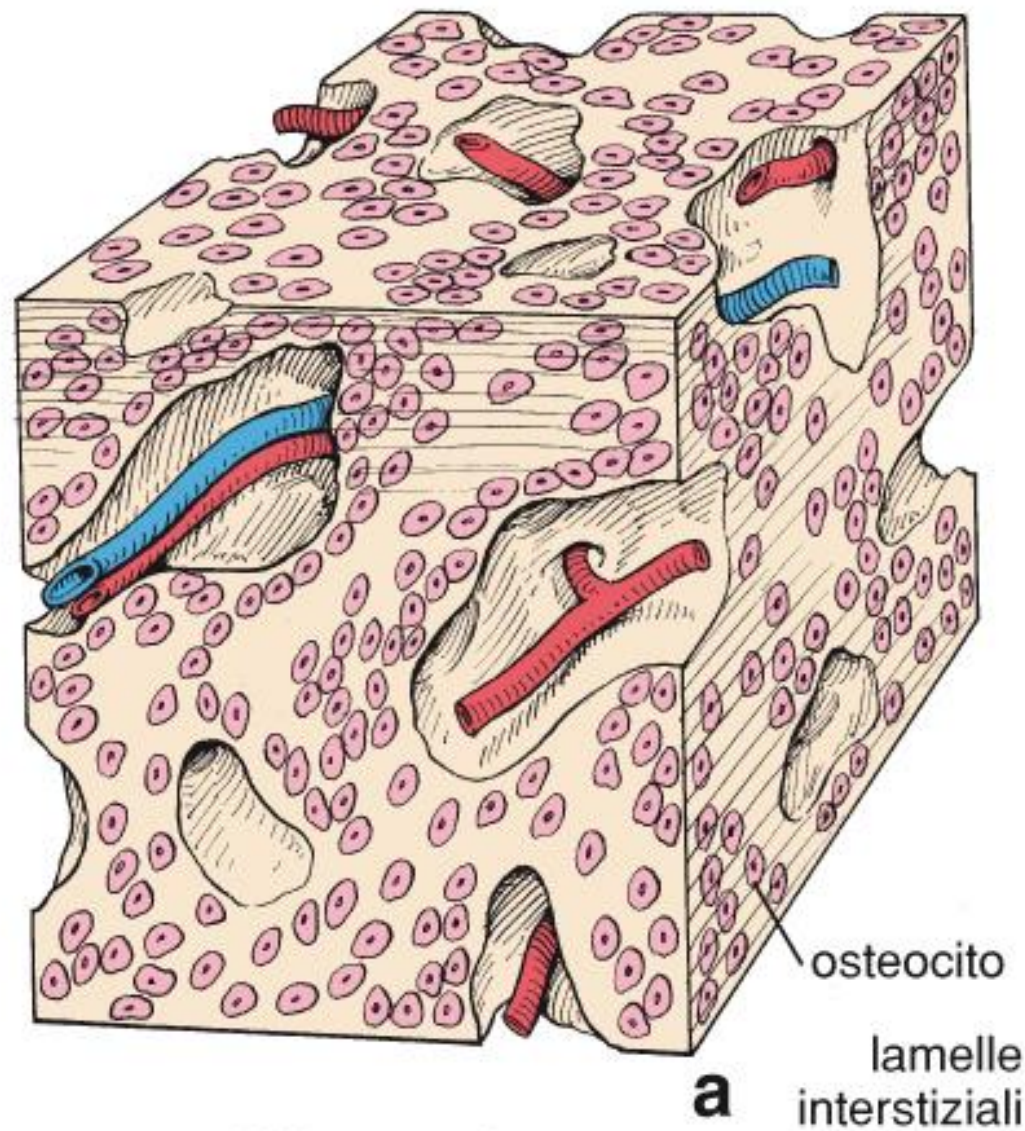
**Durezza e rigidità**



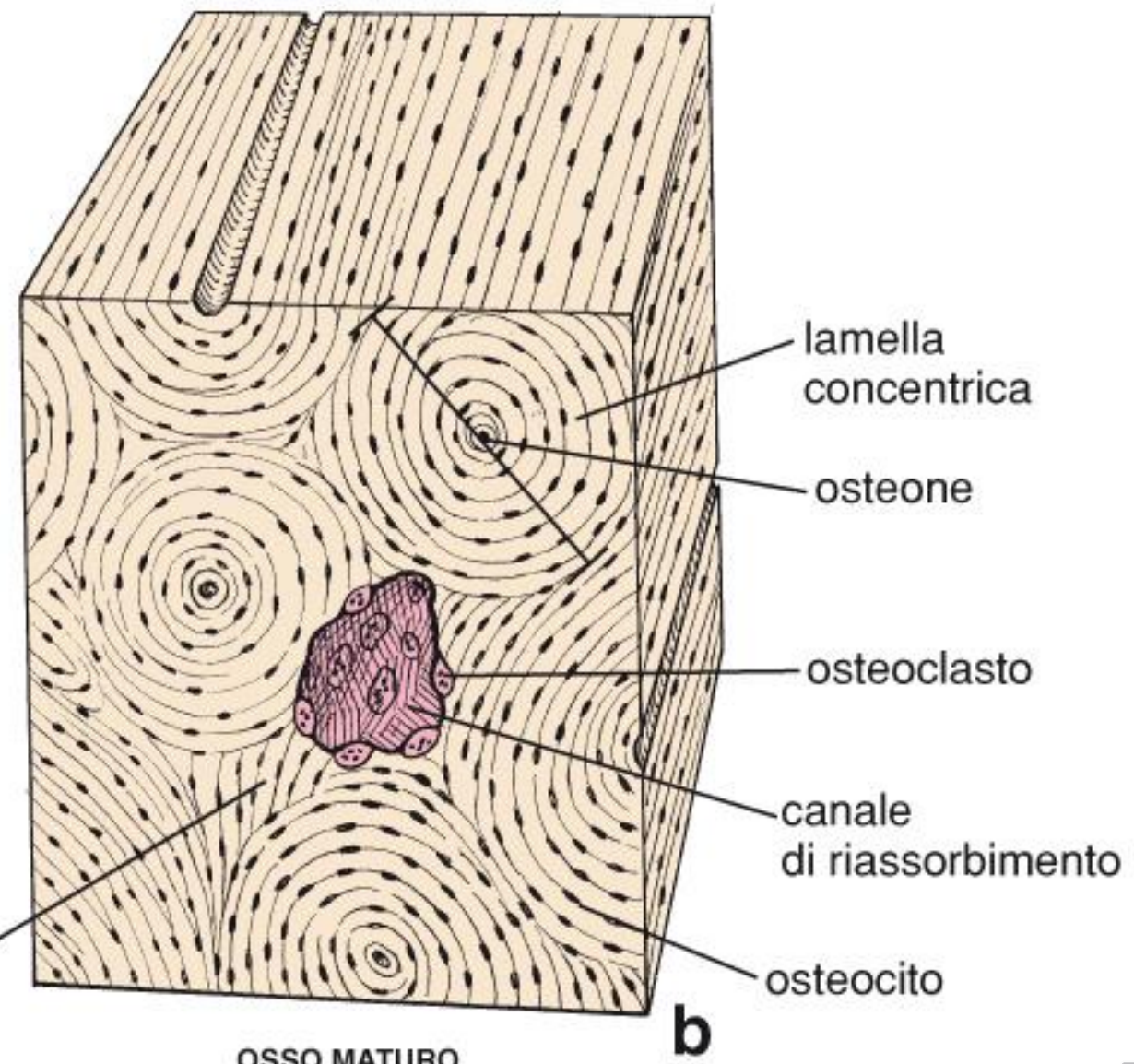
Manca la  
componente  
minerale

Mancano le fibre di collagene



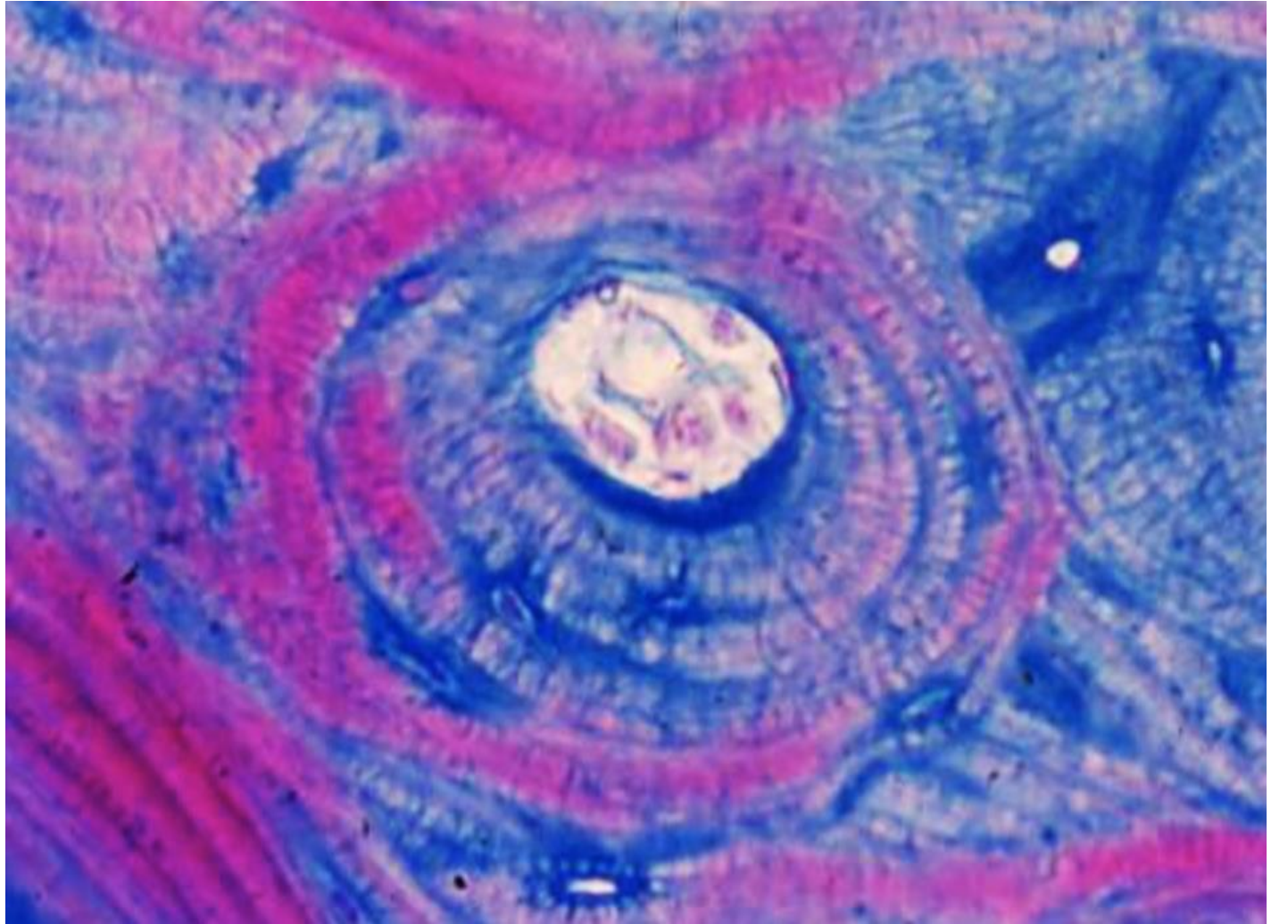
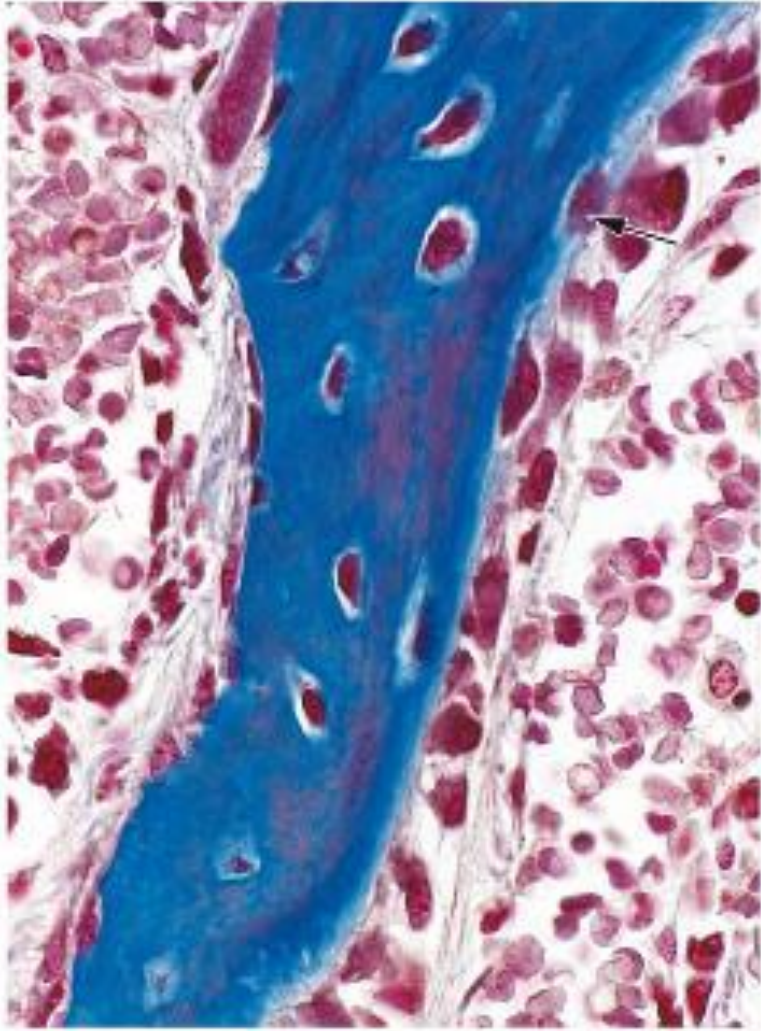


OSSO IMMATURO



OSSO MATURO





*In base alla disposizione delle fibre di collagene  
distinguiamo:*



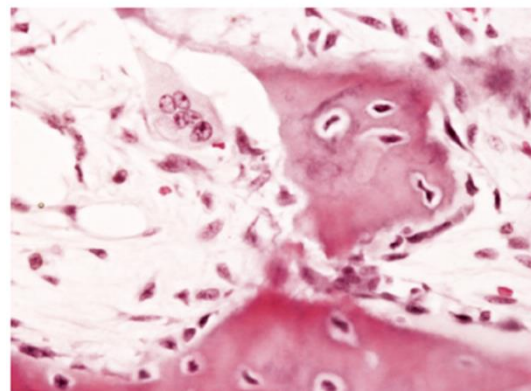
**Osso non lamellare, primario o Osso a fibre intrecciate fetale-embrionale**  
*Transitorio* (persiste in alveolo dentario, inserzione dei tendini, suture del cranio)



**Disposizione casuale  
di cellule e fibre collagene**



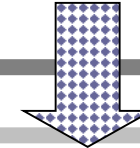
**Scarsa resistenza meccanica**



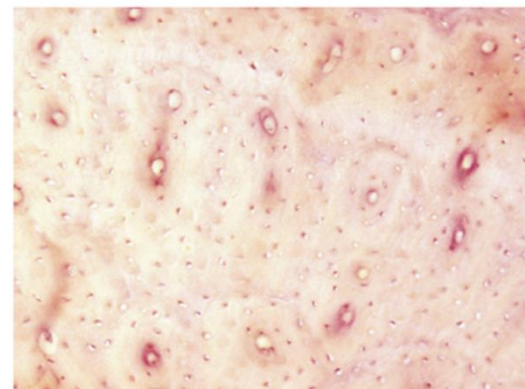
**Osso lamellare  
(spugnoso e compatto)**



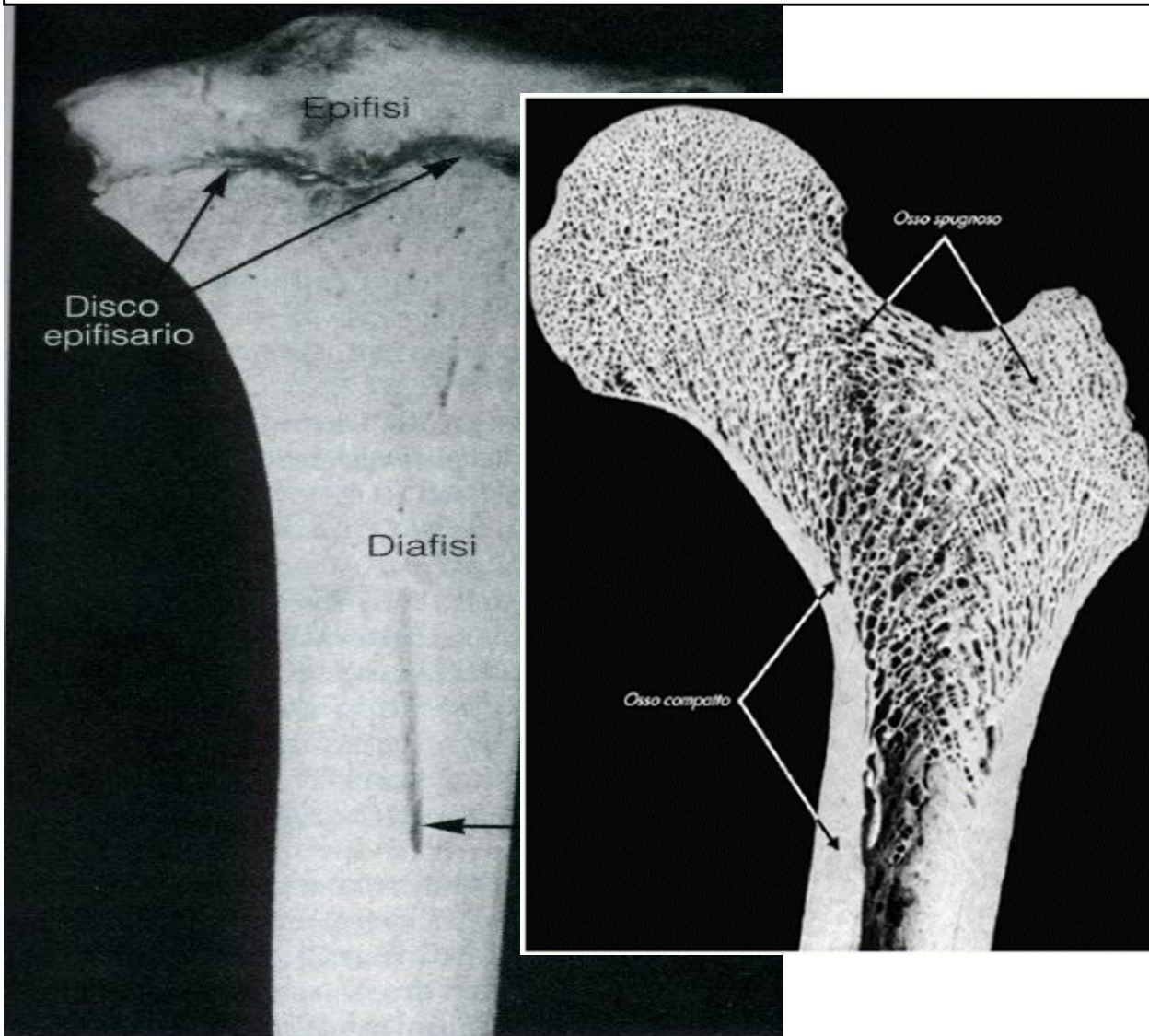
**Allineamento parallelo e regolare  
di collagene con formazione di  
lamelle parallele (spesse 3-7 $\mu$ l) e  
concentriche**



**Elevata resistenza meccanica**



# Organizzazione tridimensionale del tessuto osseo lamellare



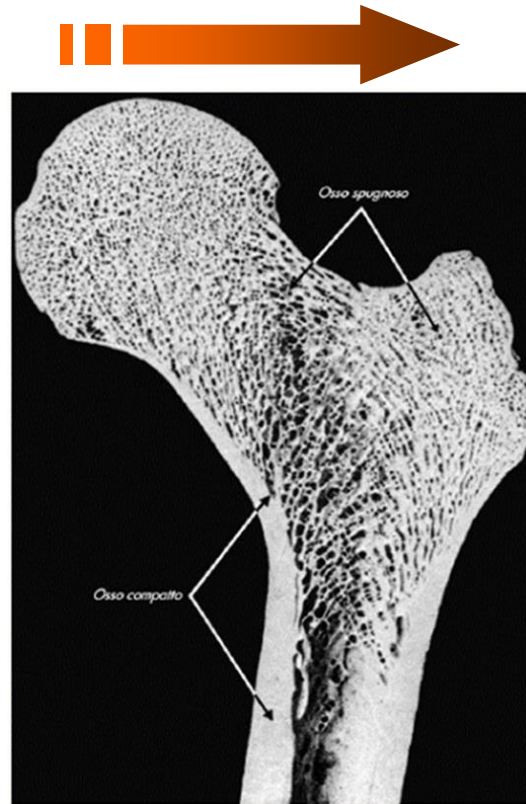
Nelle diafisi delle ossa lunghe il tessuto osseo di tipo lamellare è composto per l'80% circa di **osso compatto** e per il 20% di **osso spugnoso** o trabecolare

La **cavità centrale** delimitata dall'osso spugnoso contiene il **midollo osseo**

# Osso lamellare: a occhio nudo si distinguono

## T. Osseo spugnoso

nella parte interna delle ossa, con midollo osseo



## Aspetto alveolare

Lamelle addensate che si ramificano e anastomizzano in una rete tridimensionale

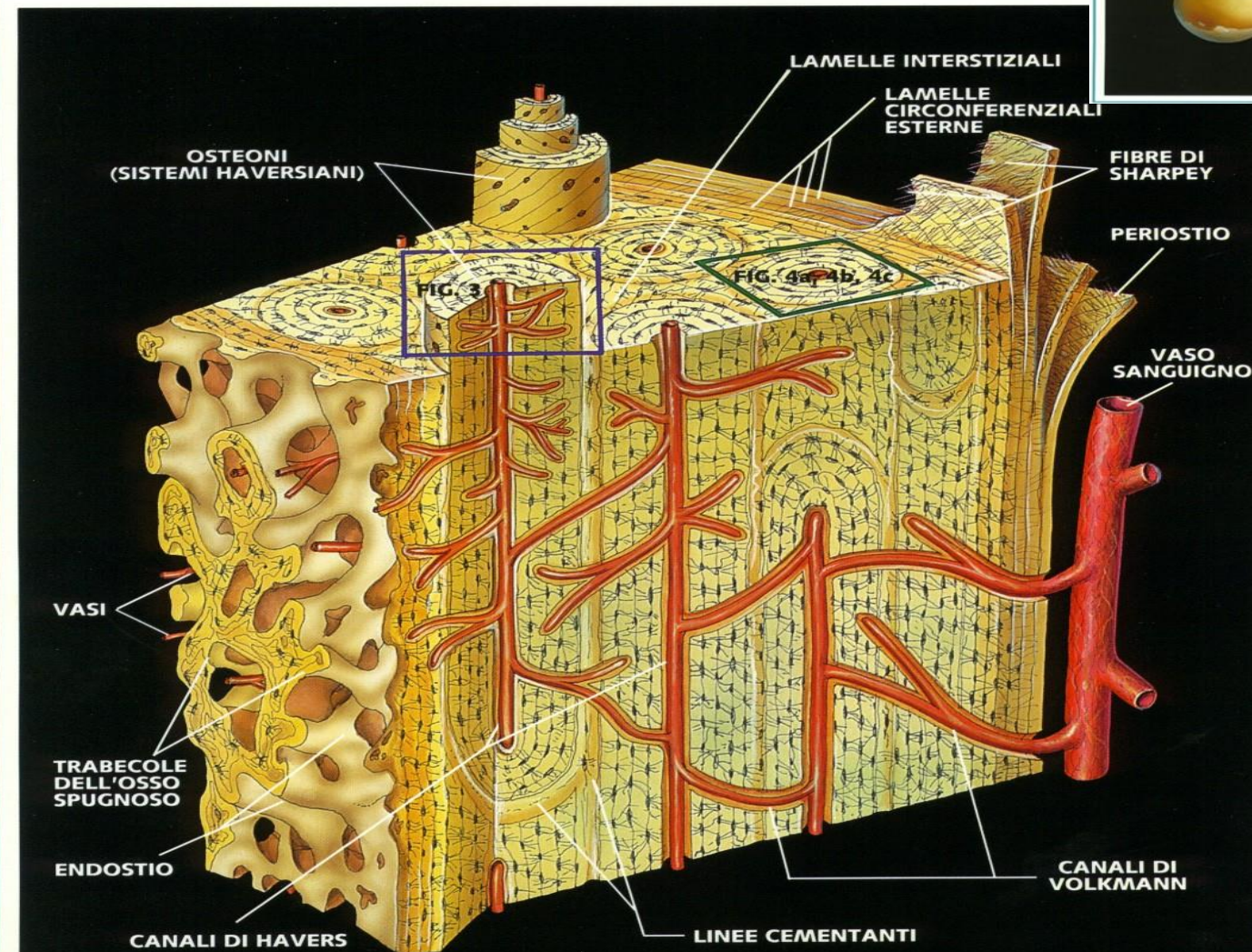
## T. Osseo Compatto esterno

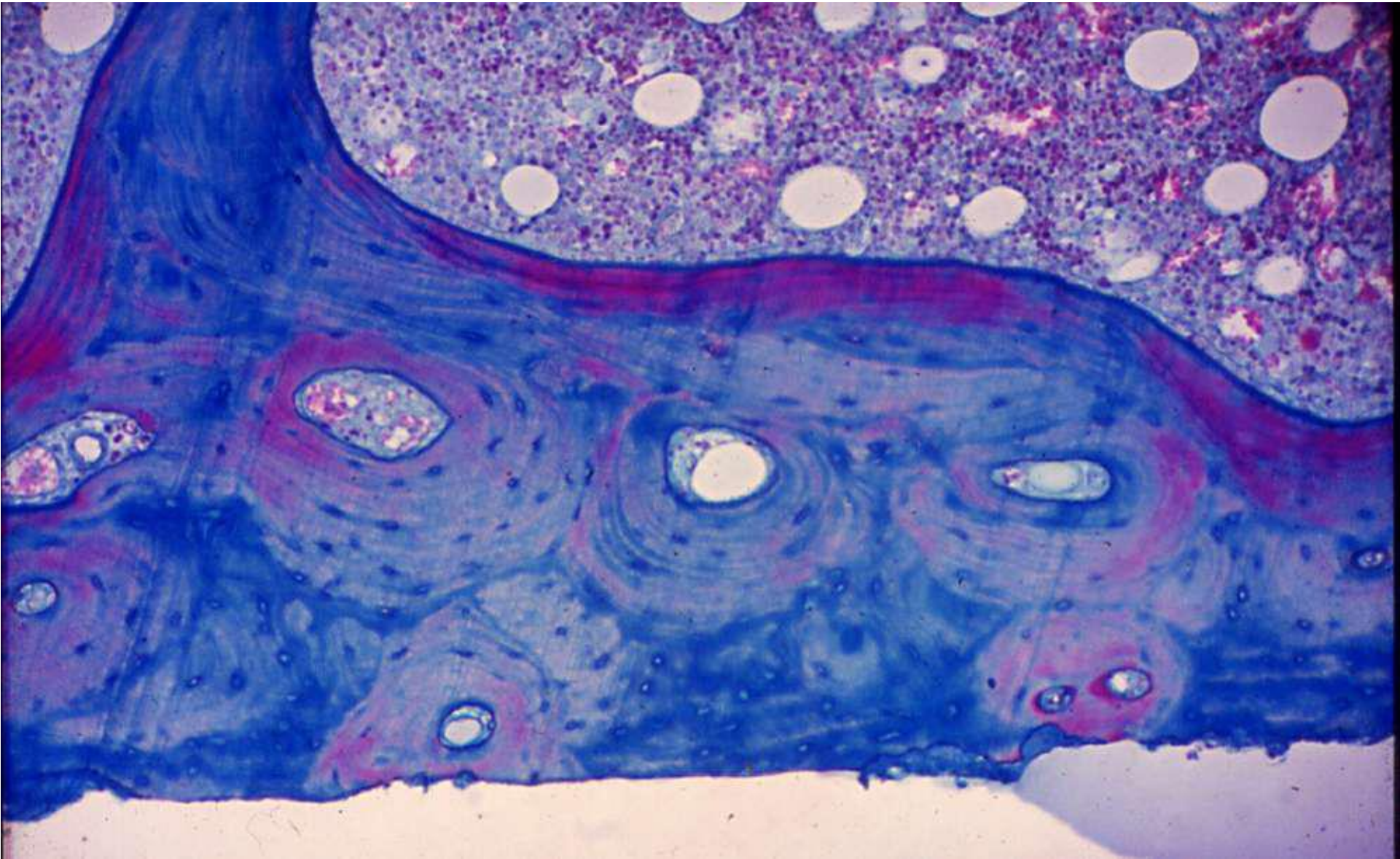


Massa solida, appare priva di spazi (ma in realtà contiene canalicoli) e continua

# Il tessuto osseo compatto è formato da **tre ordini di sistemi lamellari**:

- osteoni (sistemi di lamelle concentriche),
- lamelle interstiziali (parallele tra loro)
- lamelle circolari (con orientamento parallelo alla superficie dell'osso)



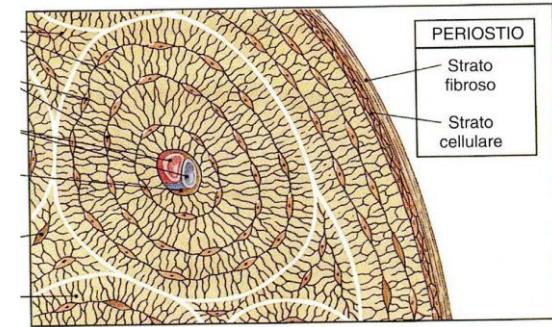


# Tutte le ossa sono rivestite da endostio e periostio

(forniscono cellule osteoprogenitrici e nutrimento)

Manca nelle articolazioni e nelle zone di inserzione dei tendini e legamenti

## PERIOSTIO



Tessuto connettivo denso, origina fibre di Sharpey, riccamente vascolarizzato che aderisce alle ossa: **DUE STRATI**

Strato esterno denso di fibre, ricco di vasi

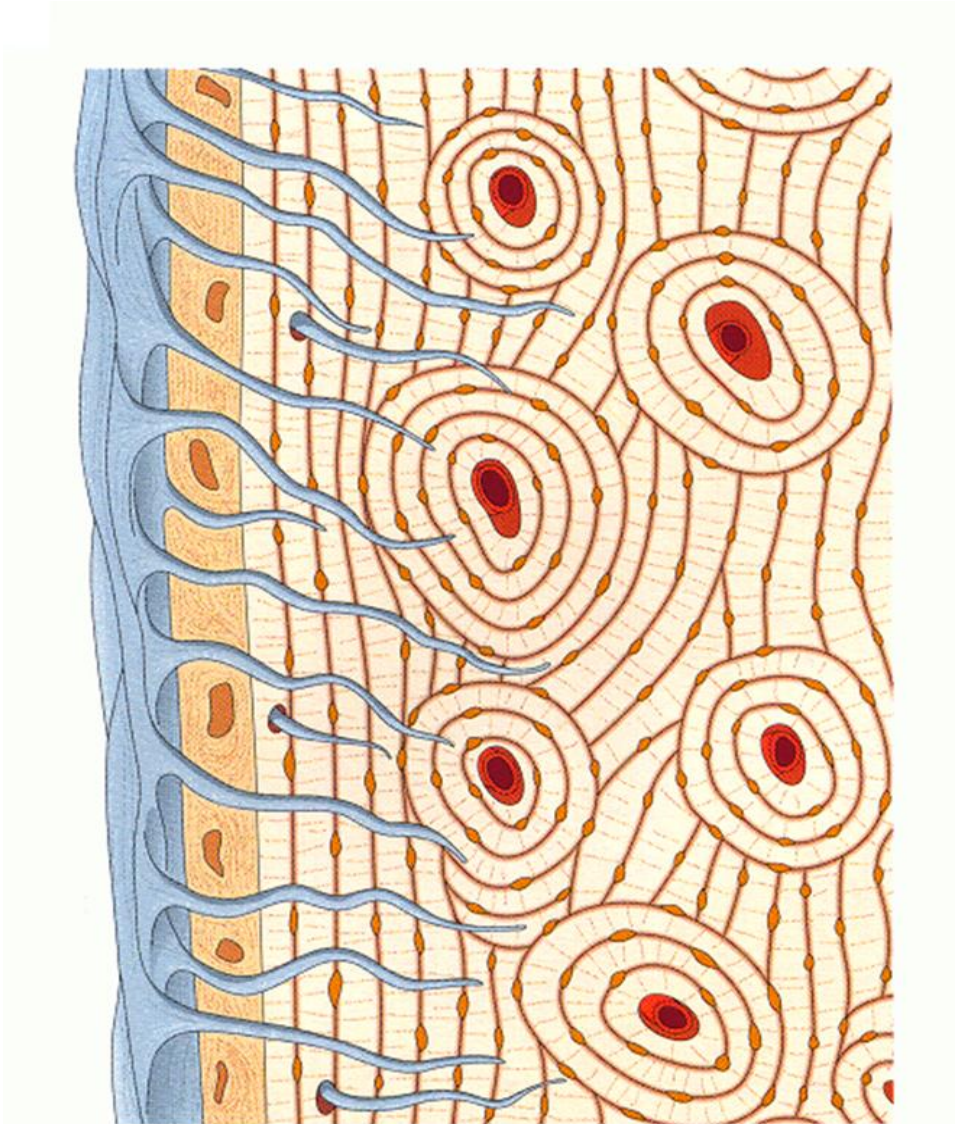
**Strato profondo** ricco di cellule

Contiene cellule di rivestimento dell'osso (periostali) e **cellule osteoprogenitrici**





## PERIOSTIO: fibre di Sharpey

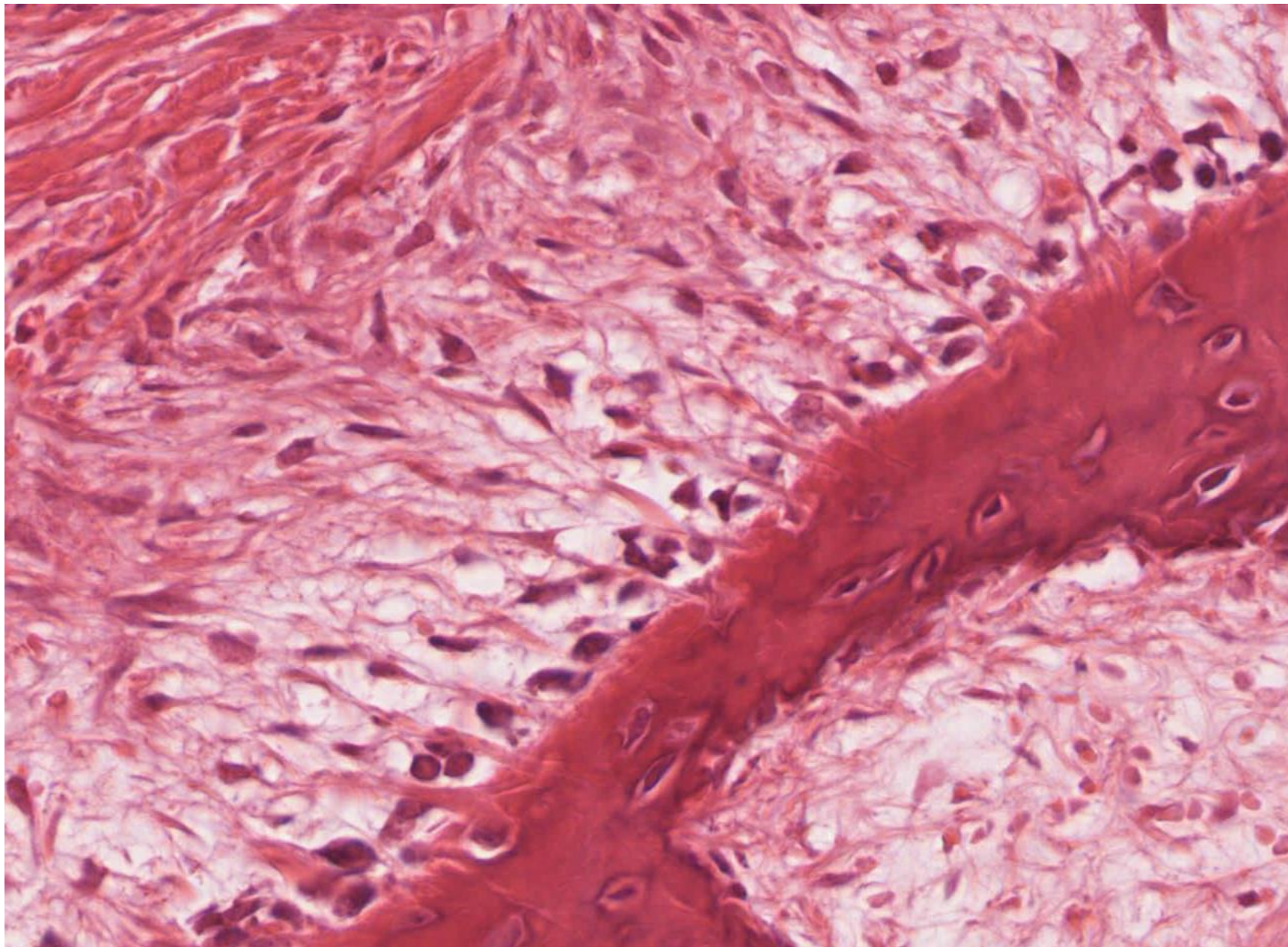


### **FIBRE di SHARPEY:**

grossi fasci di **fibre collagene** che (insieme a quelle dei tendini) penetrano dal periostio fino alle lamelle circolari esterne ed ai sistemi interstiziali **ancorando il periostio all'osso**

Si formano durante l'accrescimento dell'osso e poi vengono mineralizzate **migliorando la resistenza**

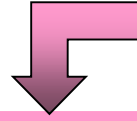




**Fibre di Sharpey in un osso in formazione**

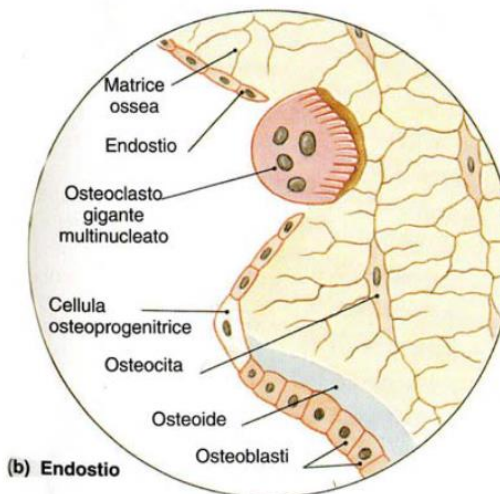


# ENDOSTIO

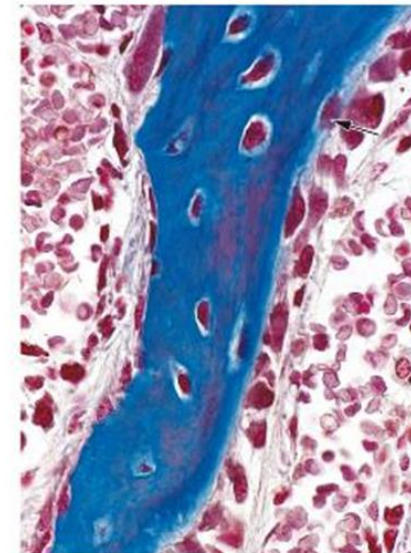


Sottile lamina di cellule di vario tipo e poco tessuto connettivo che riveste la cavità midollare dell'osso e i canali. Ha potenzialità osteogenica

Cellule di rivestimento (endostali),  
cellule osteoprogenitrici, osteoblasti e osteoclasti



L'endostio è uno strato cellulare incompleto. Contiene cellule epiteliali, osteoblasti, cellule osteoprogenitrici ed osteoclasti.

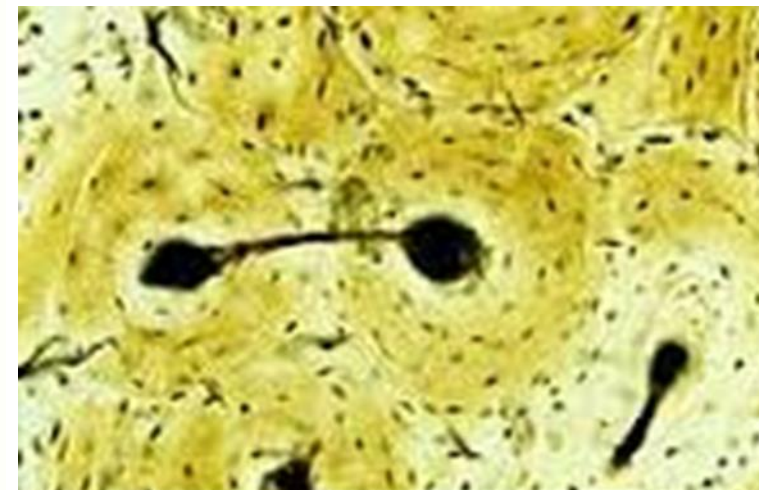
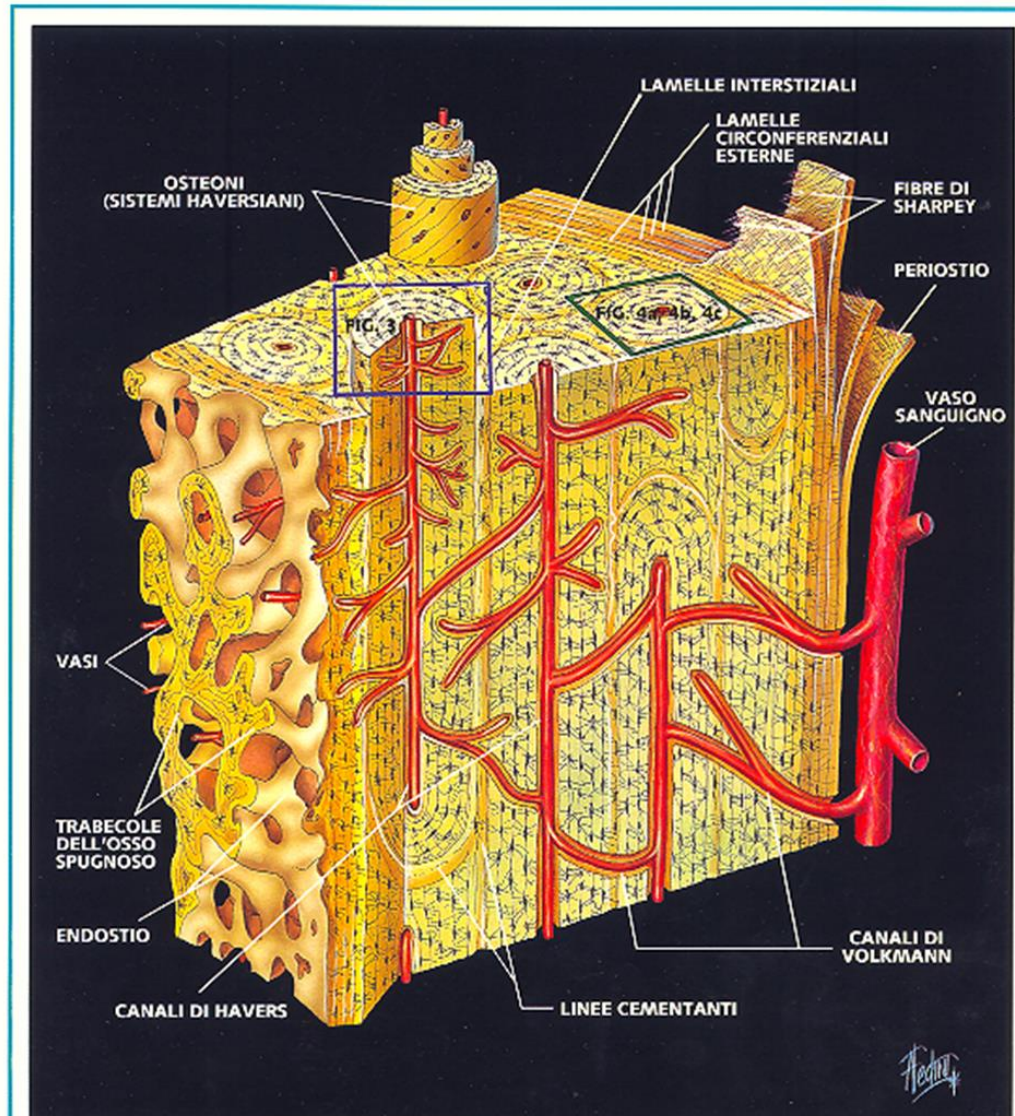


# NELL'OSSO COMPATTO SONO PRESENTI DUE TIPI DI CANALI VASCOLARI

## CANALI di HAVERS

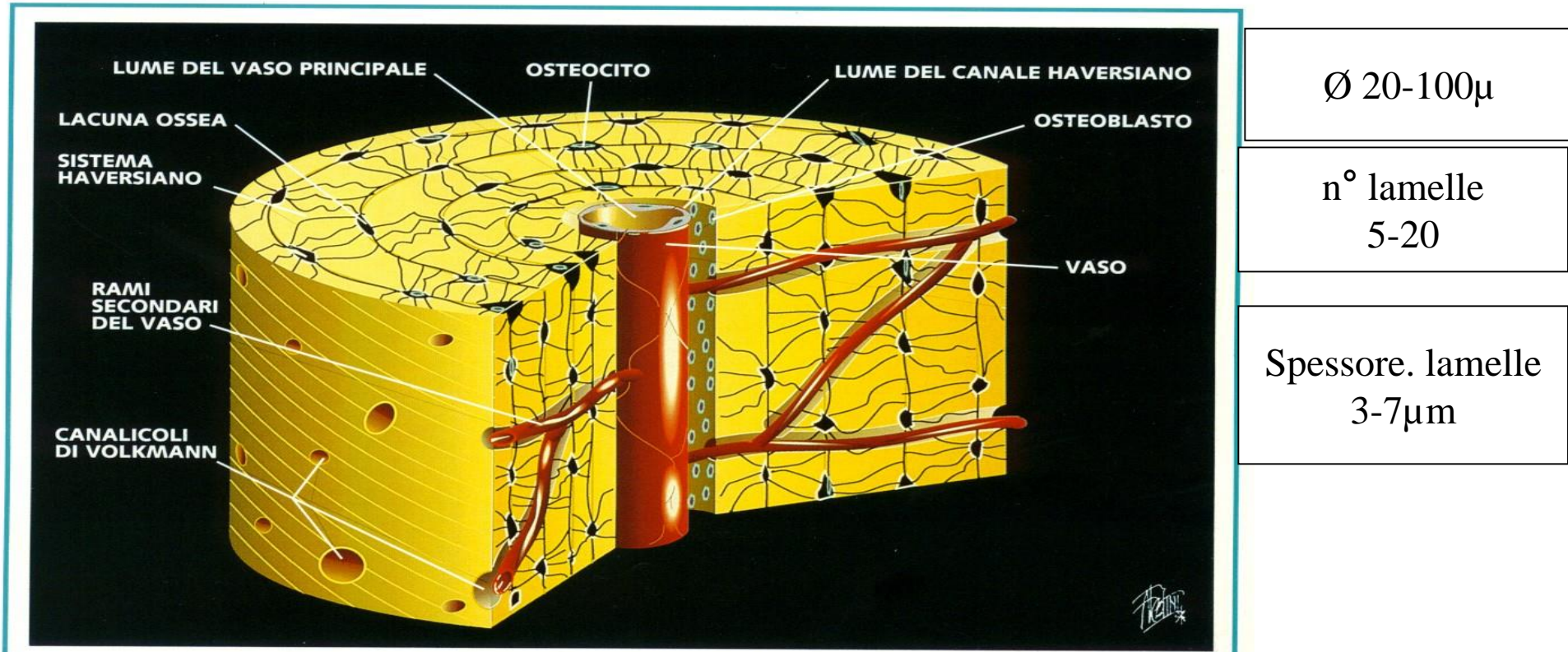
( $\varnothing$  20-100 $\mu$ ): longitudinali all'asse maggiore, al centro dell'osteone; contengono **vasi sanguigni e fibre nervose**. Rivestiti da endostio

**CANALI DI WOLKMANN:** attraversano il t. osseo trasversalmente e mettendo in **comunicazione i vasi del periostio con i canali di Havers** e con i vasi



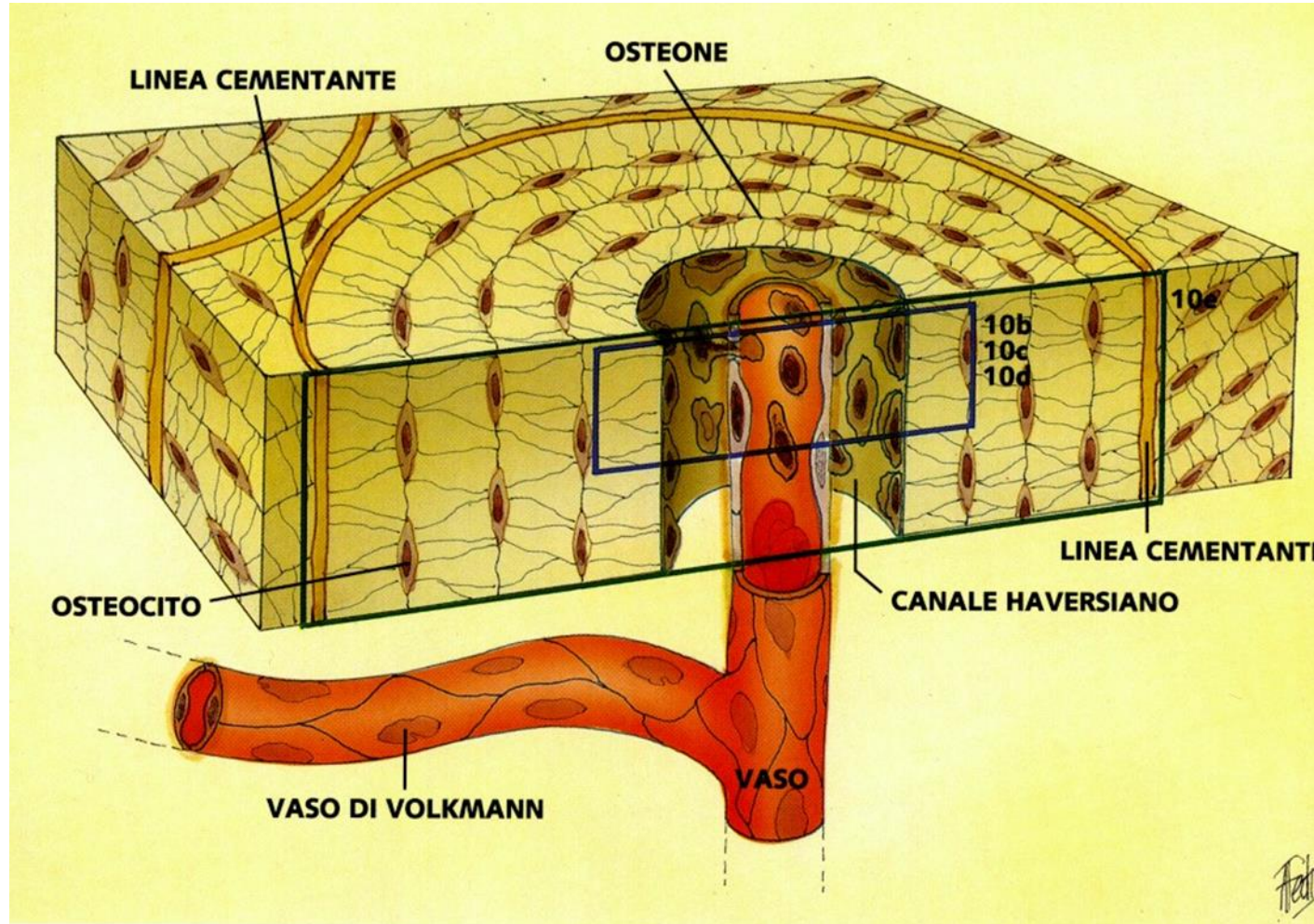
UN **OSTEONE** E' UN CILINDRO DI LAMELLE OSSEE (max 20) DISPOSTE CONCENTRICAMENTE ATTORNO AI CANALE DI HAVERS

*IN UNA LAMELLA LE FIBRE COLLAGENE SONO PARALLELE, MA FORMANO UN ANGOLO RETTO CON LE FIBRE COLLAGENE DELLE LAMELLE ADIACENTI.*



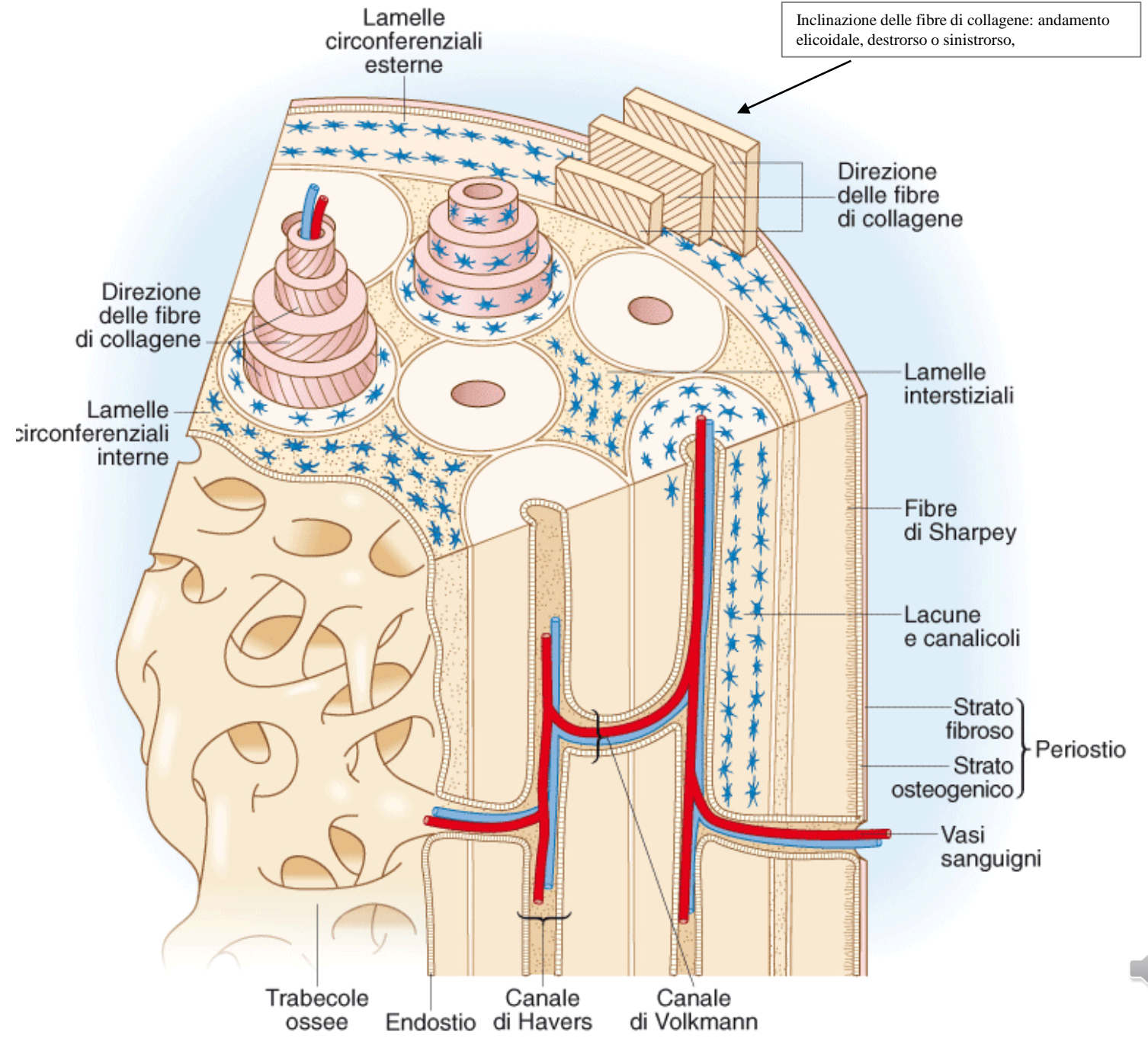
# L'OSTEONE E' DELIMITATO ESTERNAMENTE DA UNA LINEA CEMENTANTE

La linea cementante è costituita prevalentemente da **glicosaminoglicani solforati** e presenta **una mineralizzazione ridotta**: ciò permette un limitato scorrimento di un osteone rispetto a quelli vicini



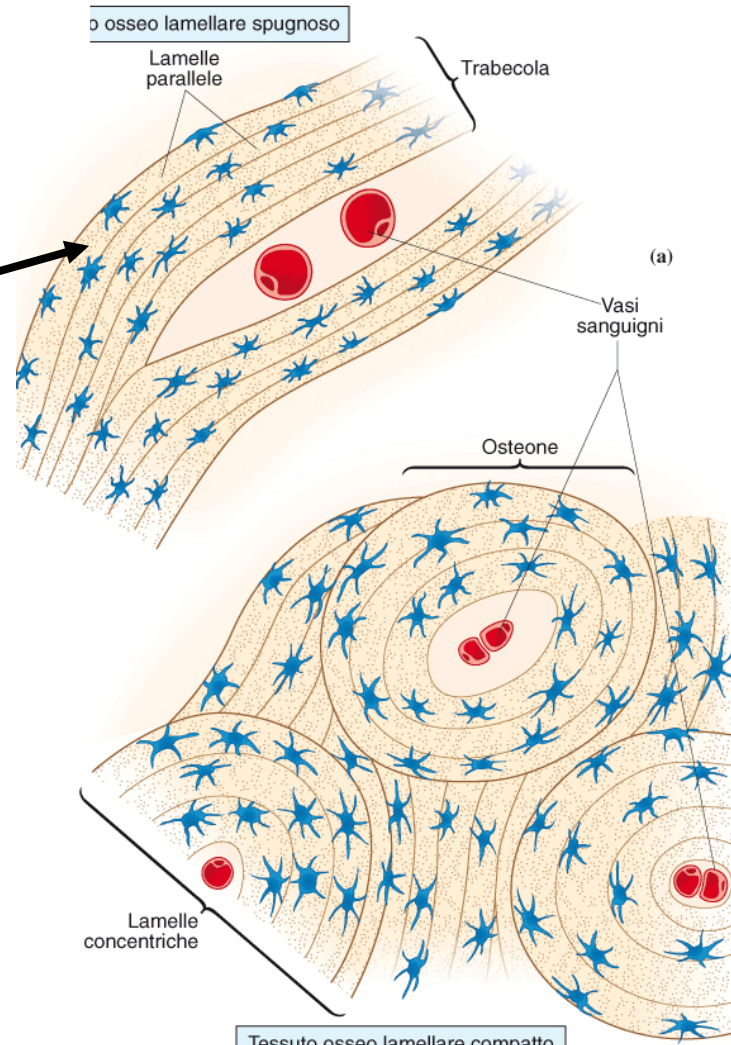
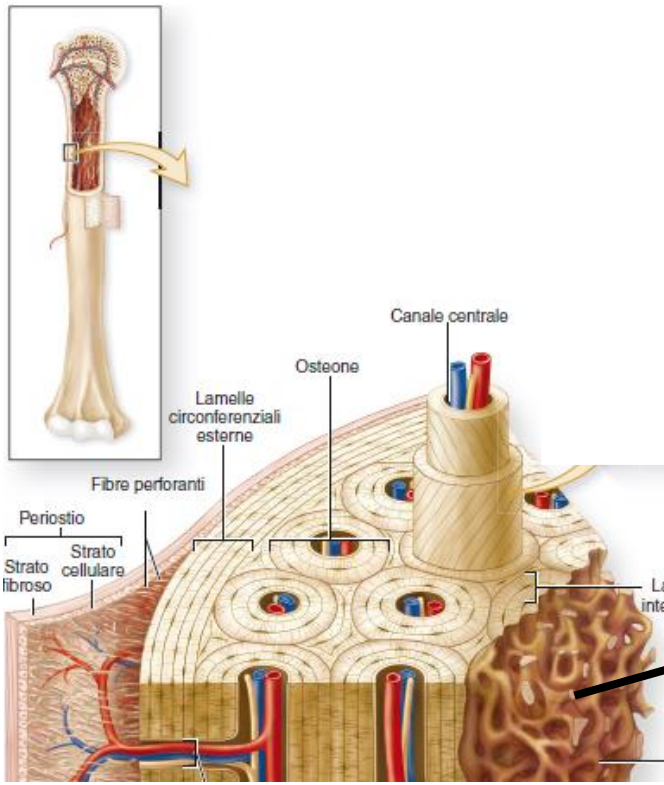
*Le fibre di collagene decorrono ad elica, in ciascuna lamella, rispetto all'asse dell'osteone*

*La direzione delle fibre varia in lamelle contigue*

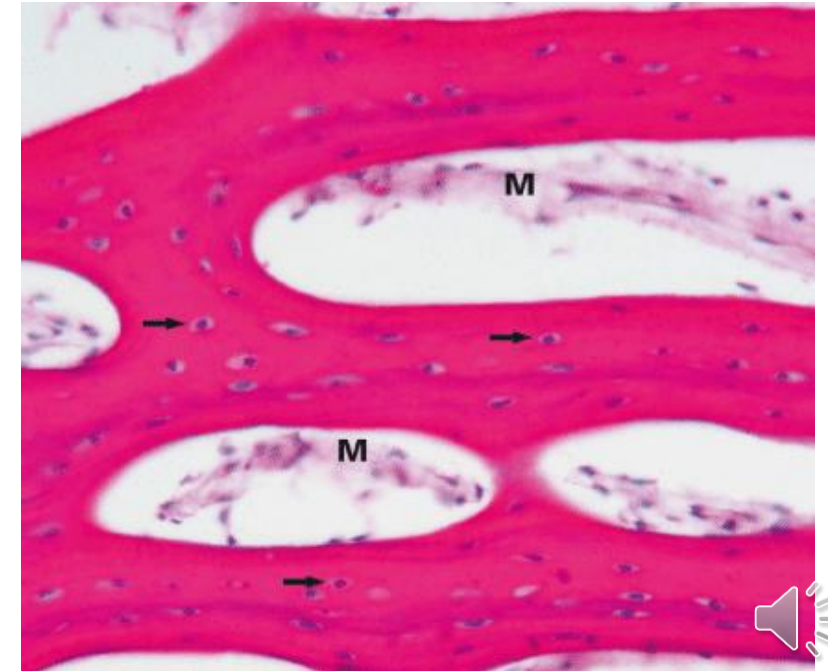


**Osso spugnoso:** *spicole o trabecole di tipo lamellare* che delimitano spazi all'interno nei quali è contenuto il midollo osseo.

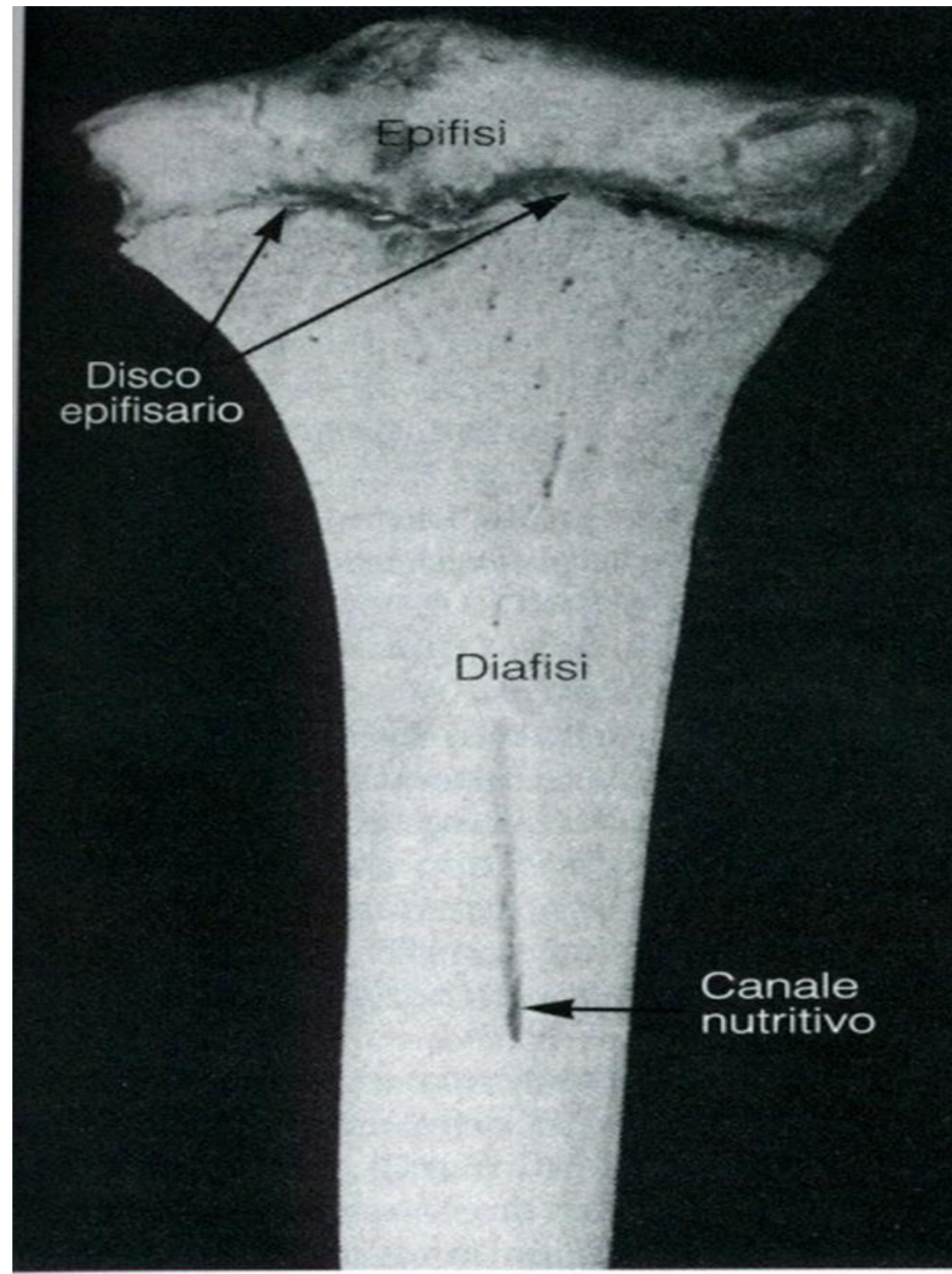
L'orientamento delle singole trabecole corrisponde alle linee di forza secondo le quali si distribuiscono le sollecitazioni meccaniche



*All'interno delle trabecole più grosse, qualche osteone*







Epifisi

Disco epifisario

Diafisi

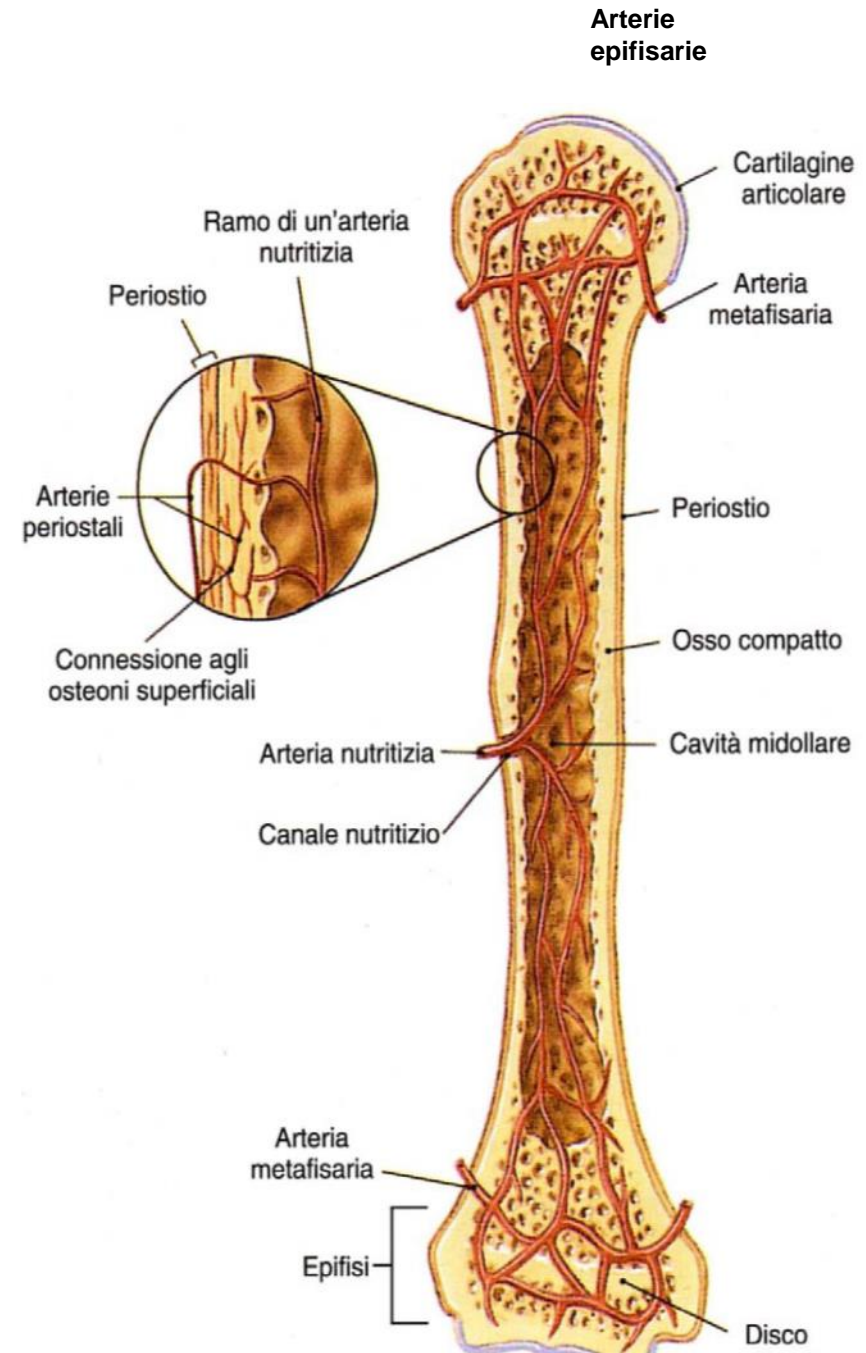
Canale nutritivo

# Vascularizzazione dell' osso

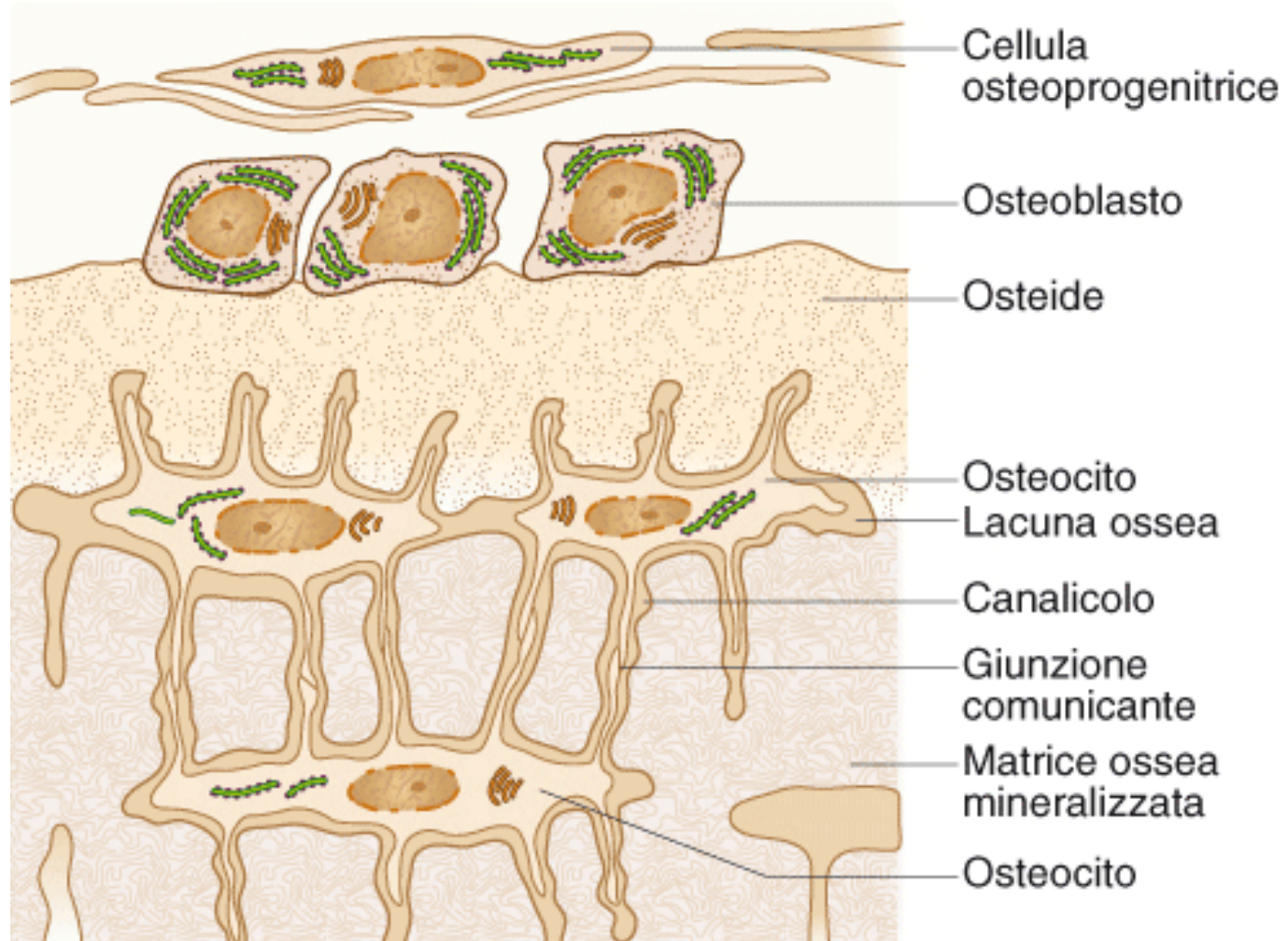
Le ossa sono molto ricche di vasi sanguigni (**arterie nutrizie, epifisarie, metafisarie**) che partono dal periostio e penetrano attraverso canali nutritizi fino alla cavità midollare.

Le loro ramificazioni, dalla cavità midollare, irrorano il tessuto osseo spugnoso e, attraverso i canali di Volkmann, quello compatto.

**Le arterie periostali** riforniscono la parte più esterna del tessuto osseo compatto



# *Le cellule del tessuto osseo*

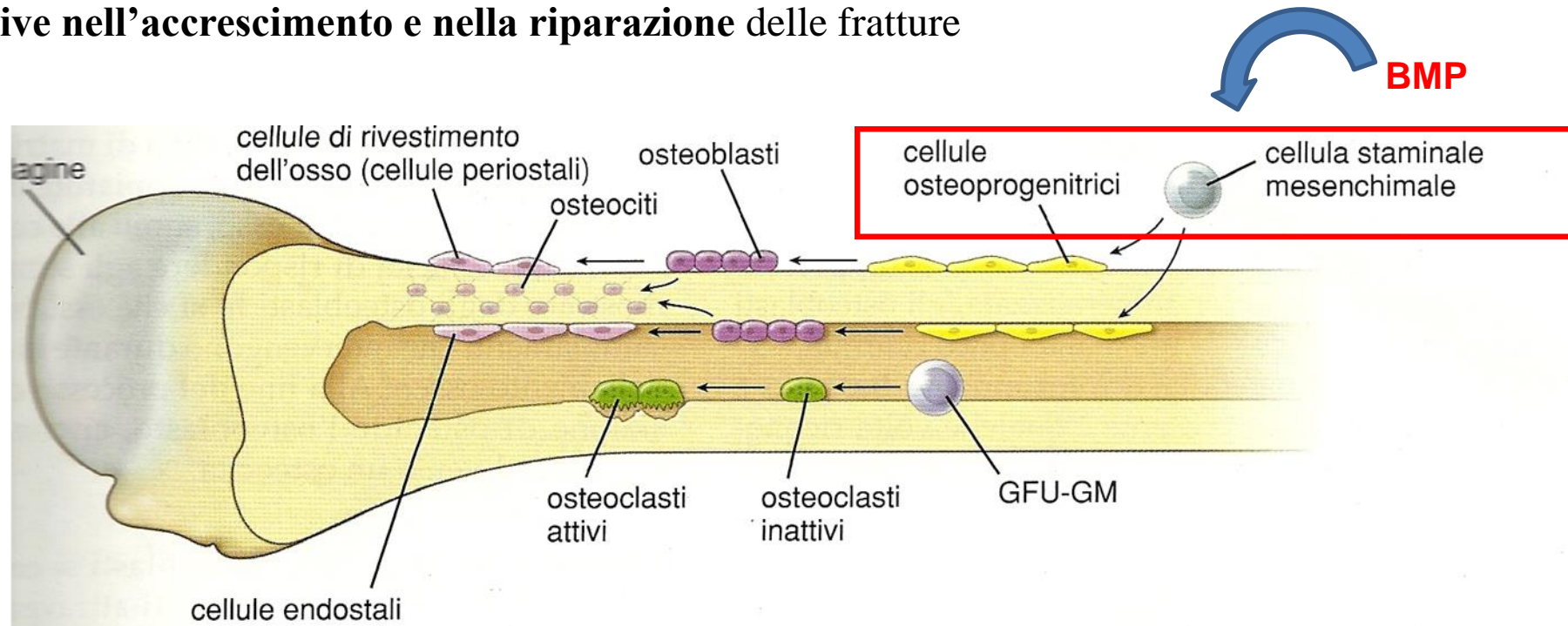


# Cellule Osteoprogenitrici

Cellule allungate, della porzione interna di periostio ed endostio, canali di Havers e di Volkmann. Origine: cellule staminali mesenchimali

## Funzione:

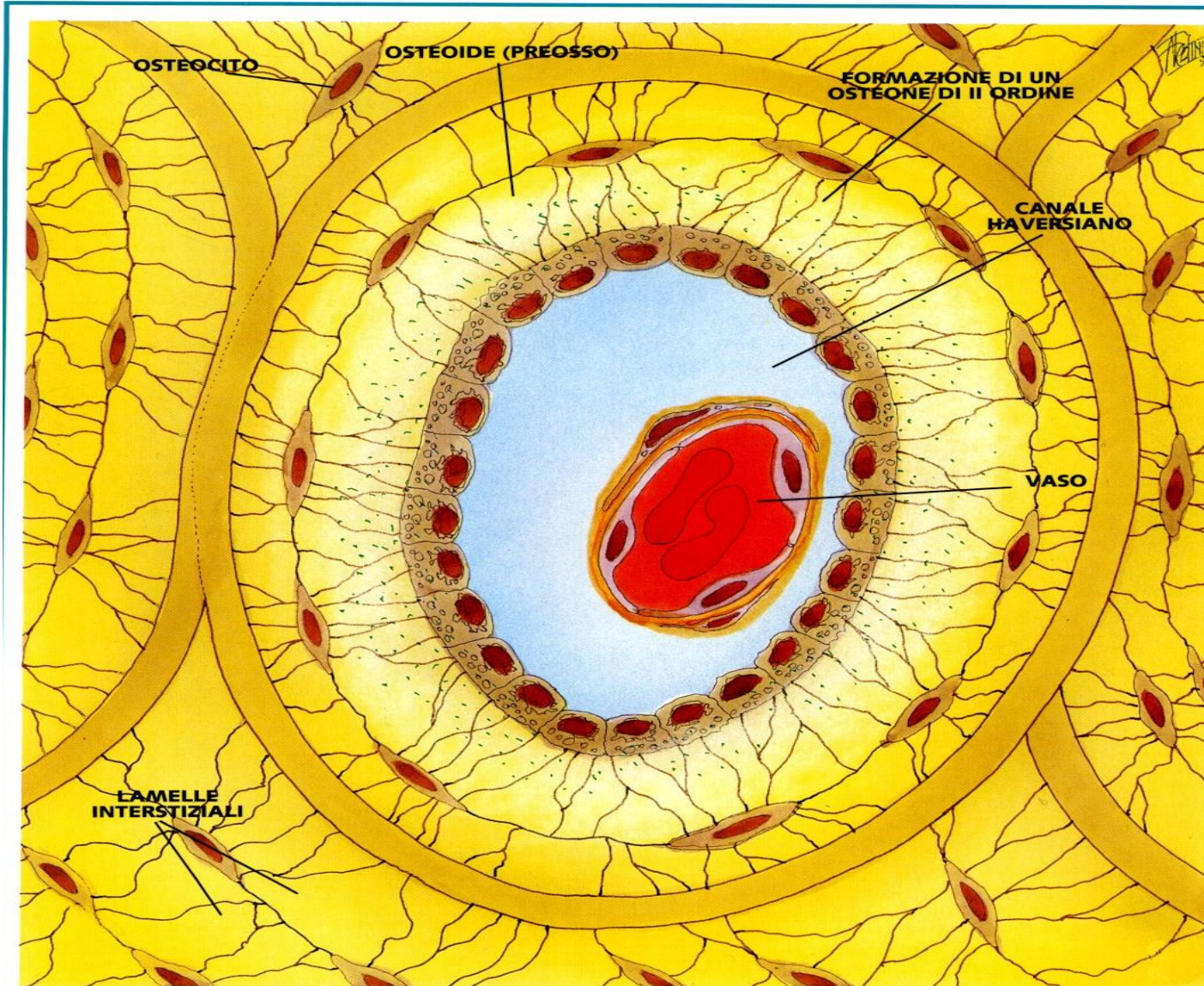
- Danno origine agli osteoblasti e alle cellule endostali e periostali.
- Sono attive nell'accrescimento e nella riparazione delle fratture



**Cellule osteoprogenitrici, osteoblasti, osteociti:** tre stadi evolutivi della stessa cellula

# Osteoblasti: cellule differenziate, responsabili della produzione di matrice ossea

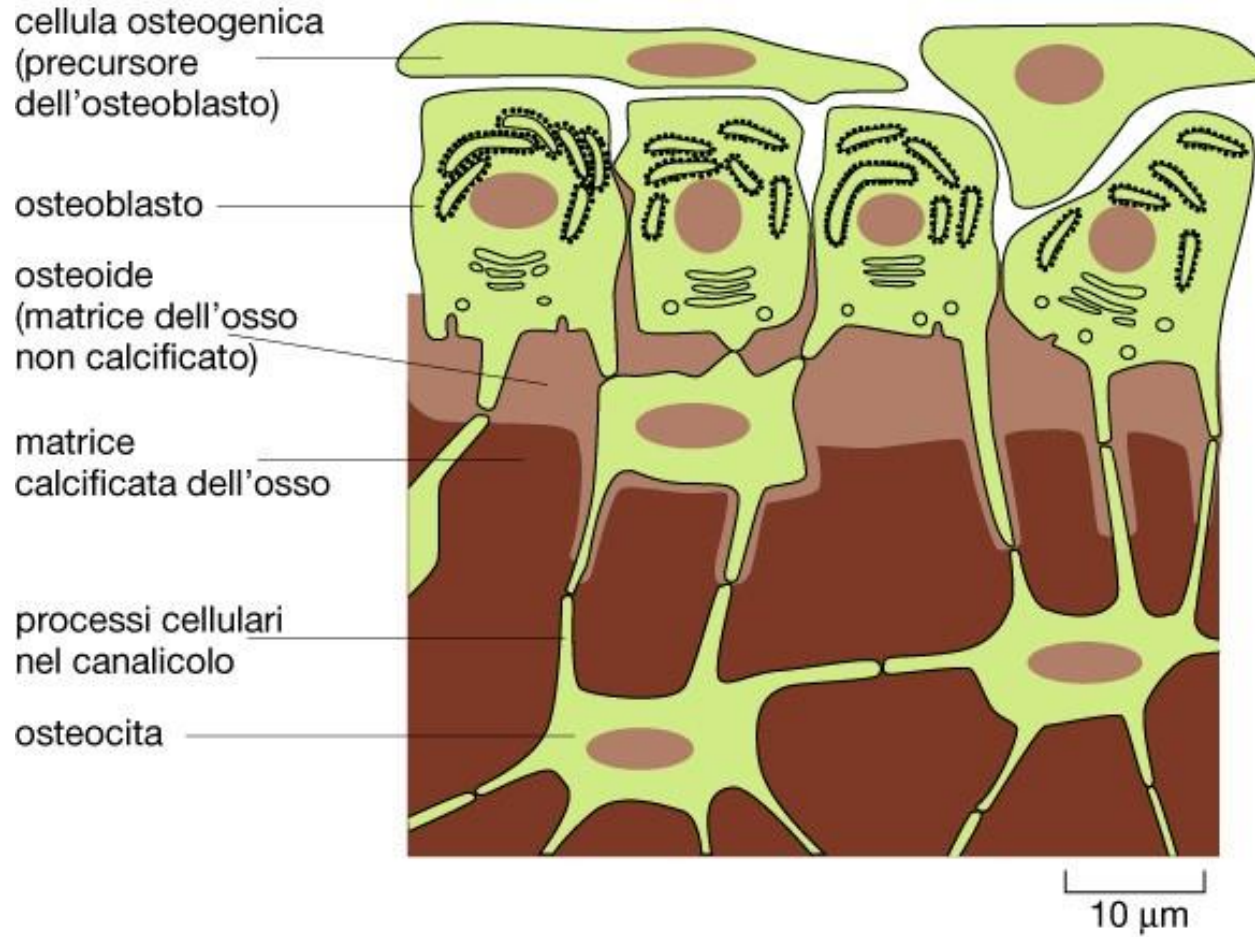
GLI OSTEOLASTI CHE TAPPEZZANO LA CAVITÀ HAVERSIANA CONTINUANO A DEPOSITARE MATRICE OSSEA TRASFORMANDOSI DI VOLTA IN VOLTA IN OSTEOCITI IMPRIGIONATI NELLE LORO LACUNE.



Cellule grandi, cuboidi che formano uno strato sulla superficie dell'osso, con RER abbondante, unite tra loro da giunzioni GAP

## ***Deposizione di matrice ossea da parte degli osteoblasti:***

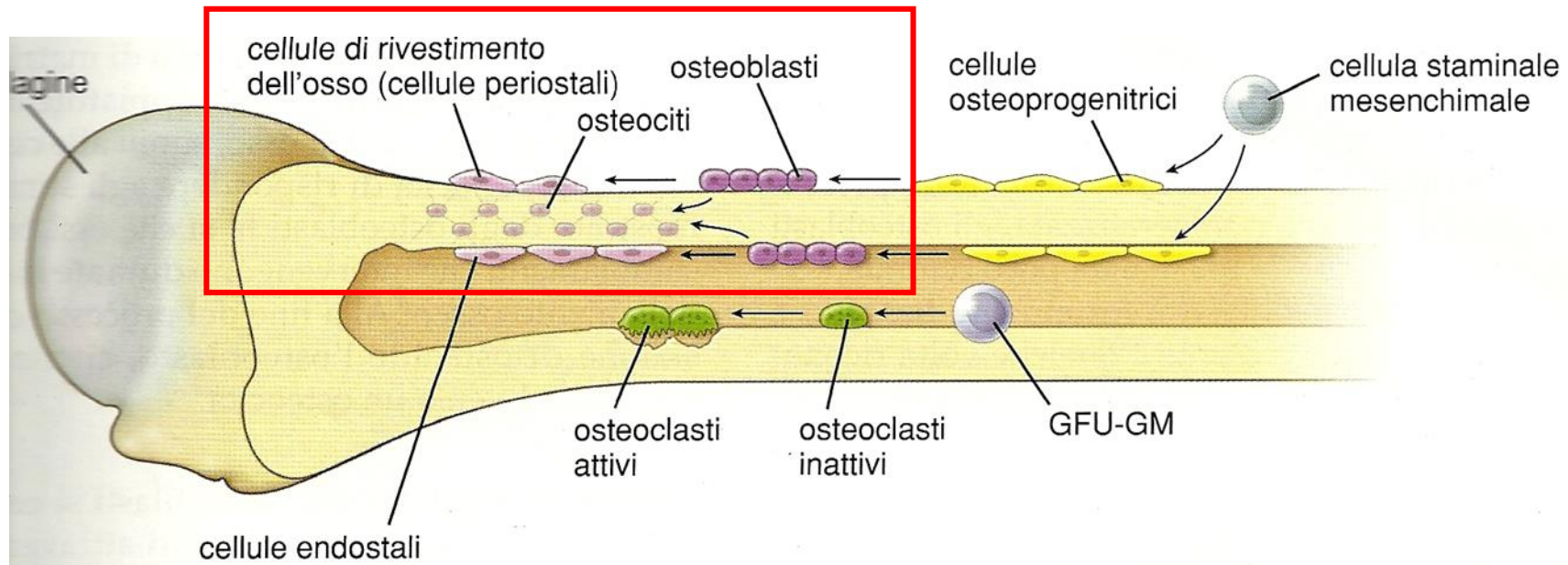
- **tessuto osteoide** non calcificato (collagene I, glicoproteine adesive, proteoglicani);
- successiva sua **mineralizzazione** mediante *vescicole della matrice* (osteocalcina che lega il calcio; fosfatasi alcalina che fa aumentare il  $PO_4^-$  e diminuire  $Pi$ )

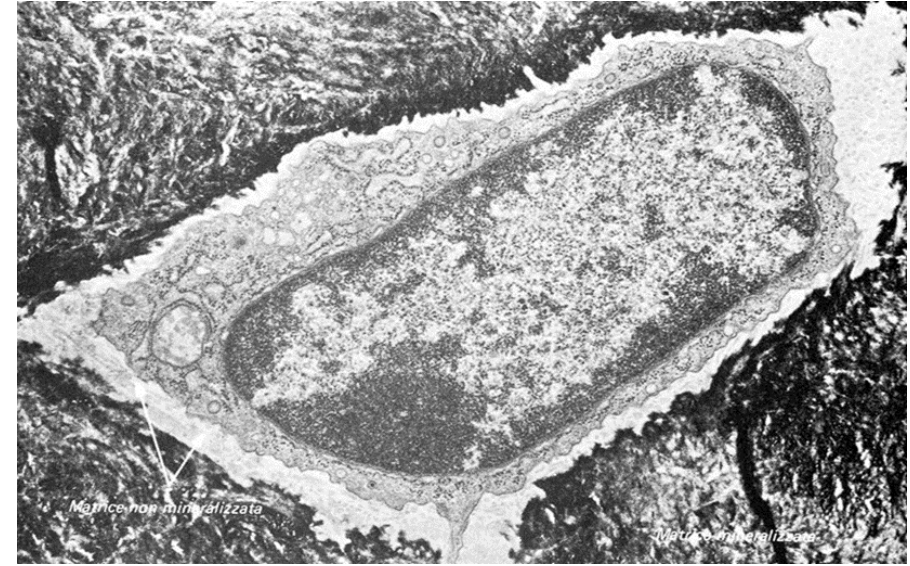
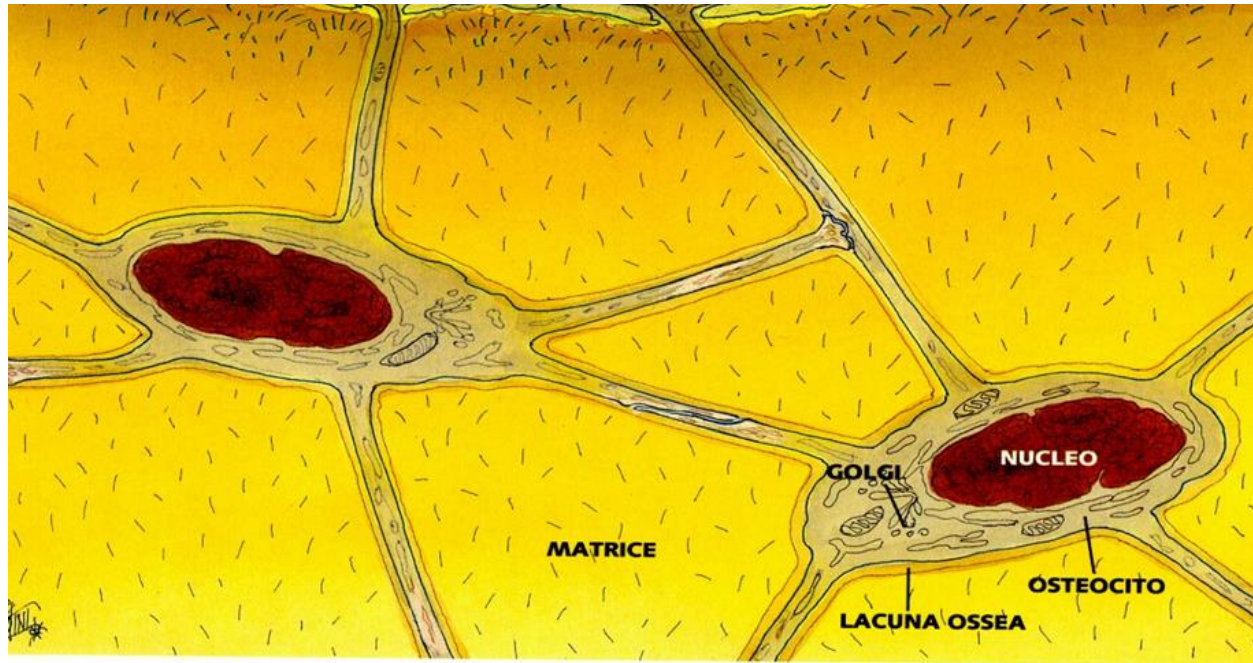


Le cellule inglobate in una **lacuna** di matrice e si trasformano in **osteociti** (3 gg; 20% degli osteoblasti)

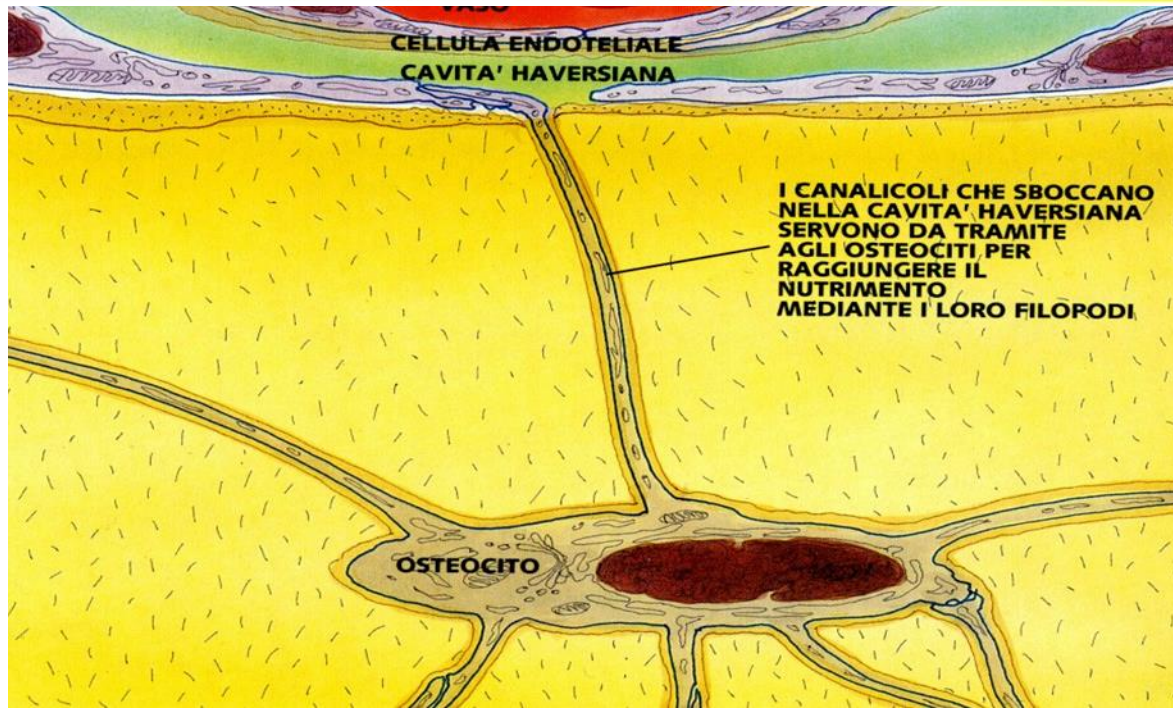
**Non tutti gli osteoblasti diventano osteociti:** la maggioranza divengono *cellule di rivestimento dell'osso*

**Cellule di rivestimento dell'osso:** cellule di supporto (periostali ed endostali) con funzione di supporto e regolazione del calcio; in comunicazione mediante giunzioni GAP



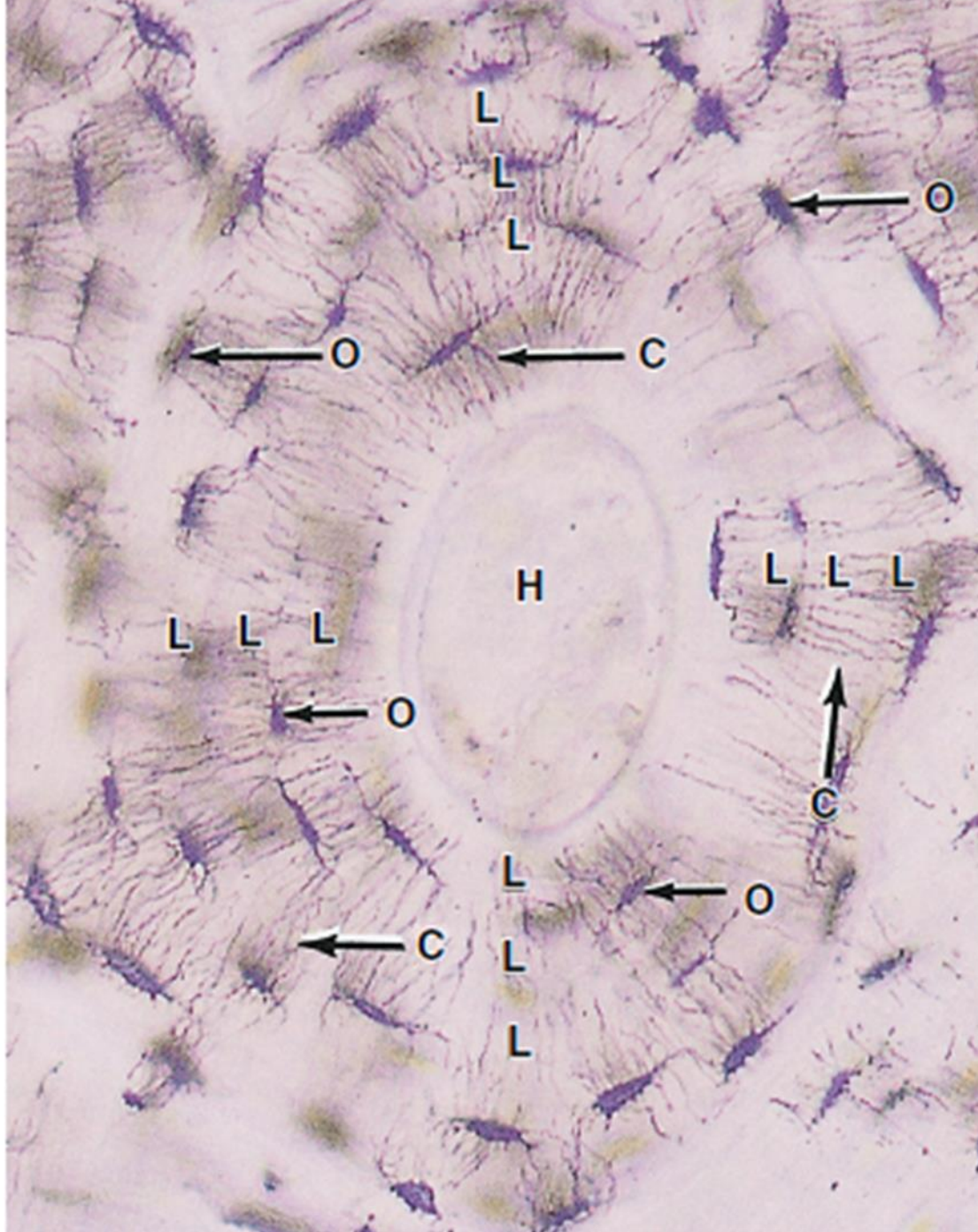


## Osteociti



- **Cellule mature**, 20-30.000 per  $\text{mm}^3$  (riduzione del volume e della basofilia rispetto agli osteoblasti), appiattite, dotate di prolungamenti, poco basofile, circondati dalla matrice morfa, che costituisce la **lacuna**. **Non si dividono**.
- Possiedono processi citoplasmatici che immettono nei *canalicoli*; formano *gap-junction*





*Sono stati descritti osteociti con stati funzionali diversi (quiescenti, formativi, riassorbenti)*

### ***Caratteristiche:***

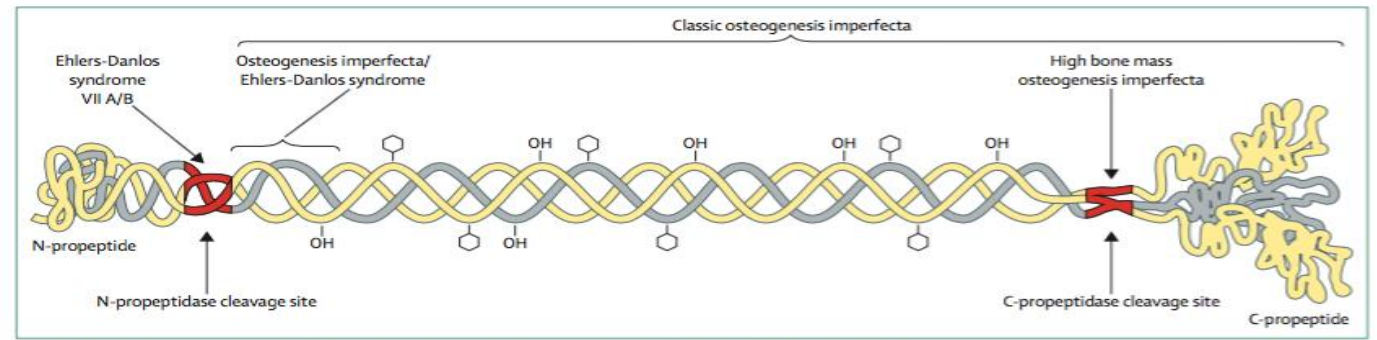
- **Non si dividono**
- **Sono metabolicamente attivi e rispondono a sollecitazioni meccaniche** (promuovono la deposizione di nuova matrice o contribuire alla sua degradazione)
- **Inducono il rilascio di ioni calcio dalla matrice ossea** quando la richiesta corporea aumenta

**Sezioni levigate:** abrasione meccanica per rendere sottile ed osservabile al MO.

# Osteogenesi Imperfetta (OI)

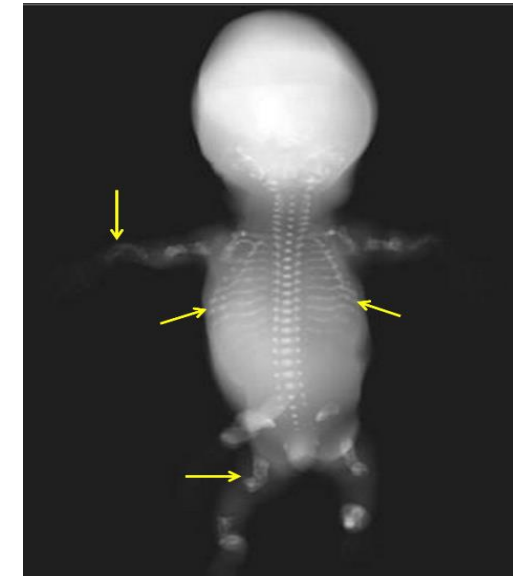
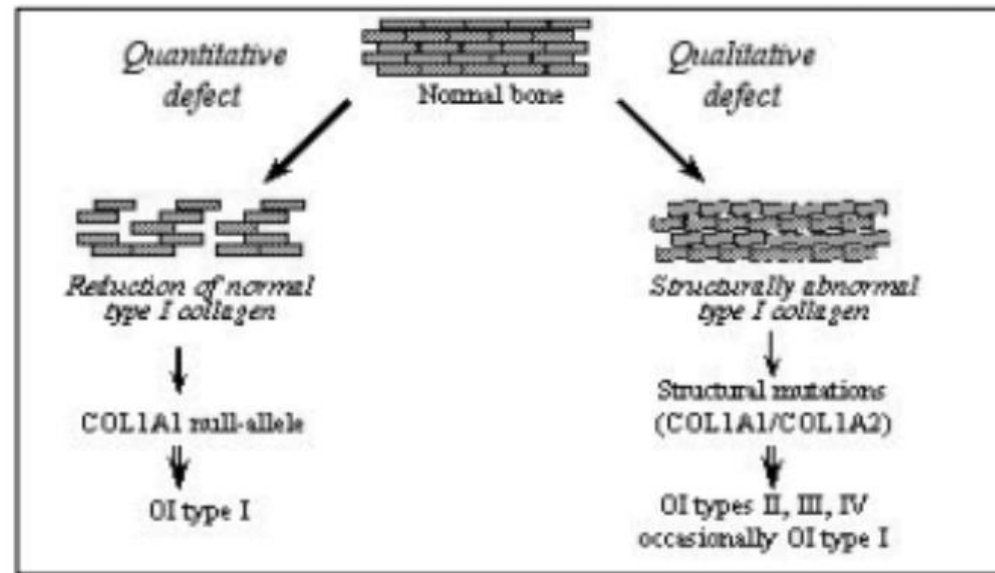
E' causata da mutazioni dei geni delle catene del collagene I o delle molecole che partecipano alla sua sintesi, da maturazione e processamento (osteoblasti).

Può essere dovuta anche **all'anomalo differenziamento degli osteoblasti** (WNT, RUNK2/CBFA1)



**Figure 1: Mutations in specific positions along type I procollagen molecule cause distinct clinical phenotypes**  
Mutations affecting the helical region of the  $\alpha$  chains and the C-propeptide domain cause classic osteogenesis imperfecta, including the osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos syndrome variant, which is caused by substitutions in the N-anchor domain. Molecular defects in the N-propeptide cleavage site cause Ehlers-Danlos syndrome VII A/B and in the C-propeptide cleavage site cause high bone mass osteogenesis imperfecta. Hexagons represent sugar molecules linked to hydroxyl lysine residues. OH=hydroxyl group linked to proline or lysine residues.

*Esiste uno spettro di mutazioni a seconda di quale aspetto della biosintesi del collagene viene interessata*



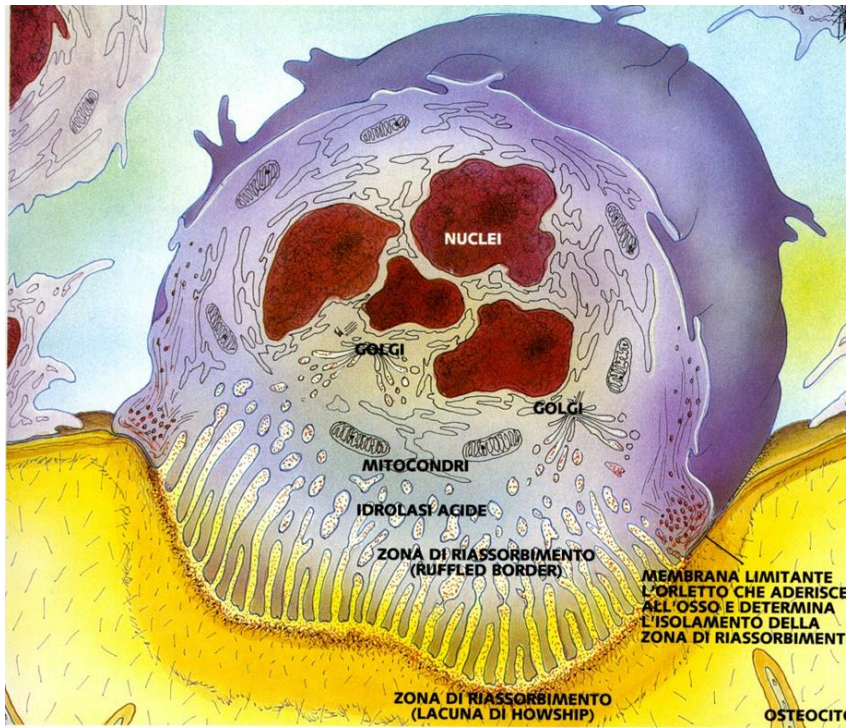
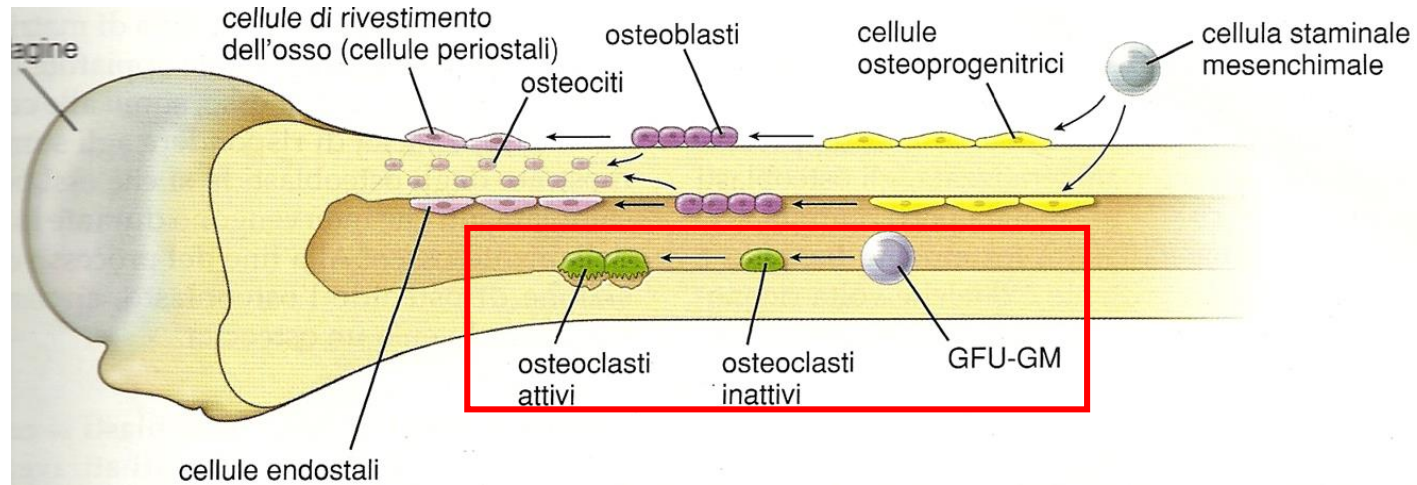
L'osteogenesi imperfetta tipo 2 è letale, il tipo 3 è grave, i tipi 4 e 5 sono moderati e il tipo 1 è lieve. Gli altri tipi (OI 6-9) non sono clinicamente diversi dai tipi 1-4.

# *Fibrodisplasia Ossificante Progressiva (FOP)*

Malattia genetica. Ossificazione ectopica dei connettivi propriamente detti e del tessuto muscolare, causata da una mutazione attivante del recettore per BMP

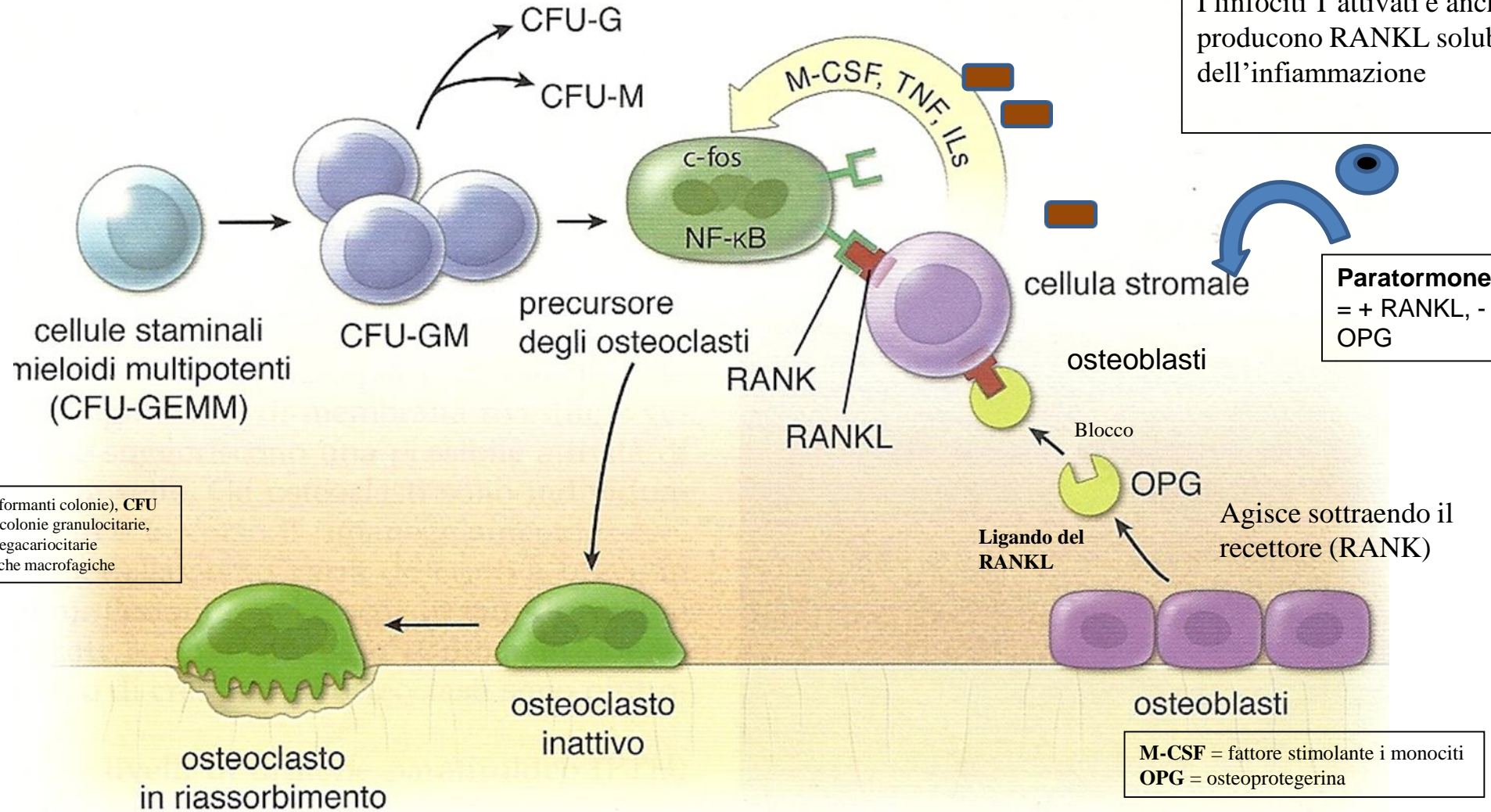


# Osteoclasti



- **Grandi cellule plurinucleate** (10-20 nuclei,  $\text{\O} \sim 100 \mu\text{m}$ )
- Derivano dalla fusione di cellule progenitrici mononucleate (*sistema dei fagociti mononucleati*)
- Hanno la *funzione di riassorbire il tessuto osseo*
- La loro *attività è influenzata dagli ormoni* paratormone (attiva) e calcitonina (inibisce)

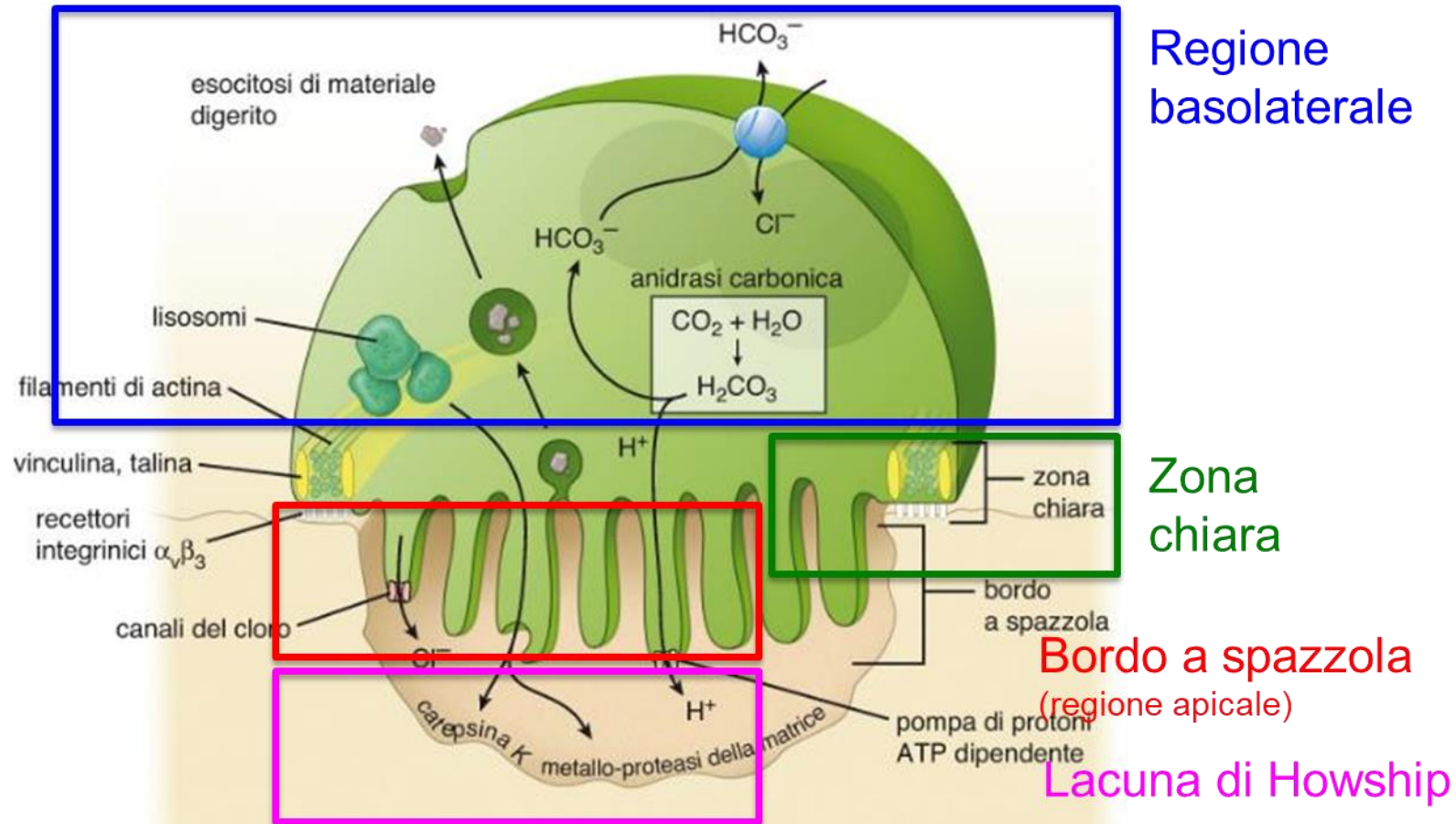
# Derivano da progenitori macrofagici-monocitari nel midollo osseo, in seguito alla stimolazione di fattori specifici



Colony forming unit (cellule formanti colonie), CFU  
CFU-GEMM: unità formanti colonie granulocitarie, eritrocitarie, macrofagiche e megacariocitarie  
CFU-GM: colonie granulocitiche macrofagiche

**Il bilancio tra RANKL e OPG decide il livello di stimolazione**

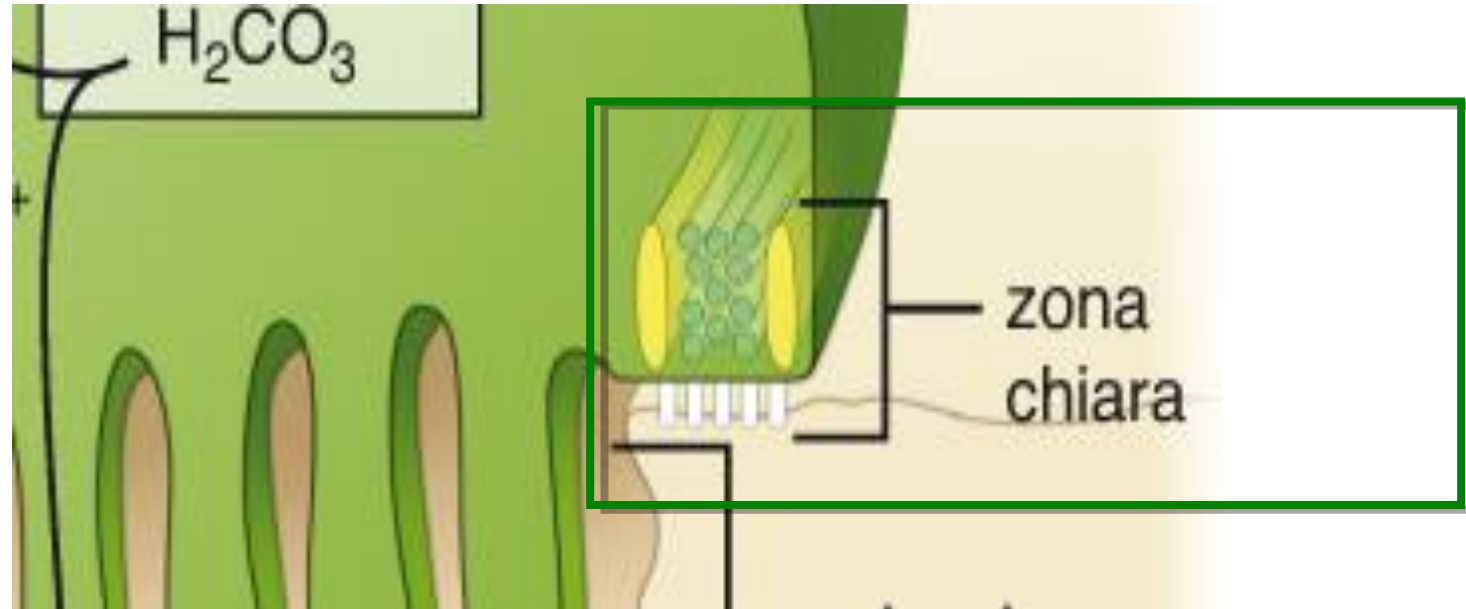
# Osteoclasto attivato: cellula polarizzata differenziata terminalmente



- **Bordo a spazzola** all'apice (con proteine pompa, mitocondri, lisosomi)
- **Zona chiara** *ad anello*, disposta lateralmente, mediante le quale aderisce all'osso tramite filamenti di actina (adesioni focali)
- **Zona basolaterale:** attraverso di essa gli ioni calcio e fosfato, assunti dalla cellula a livello della lacuna, vengono riversati nell'ambiente extracellulare per poi raggiungere il circolo sanguigno

**Zona Chiara** (di adesione della cellula alla matrice ossea)

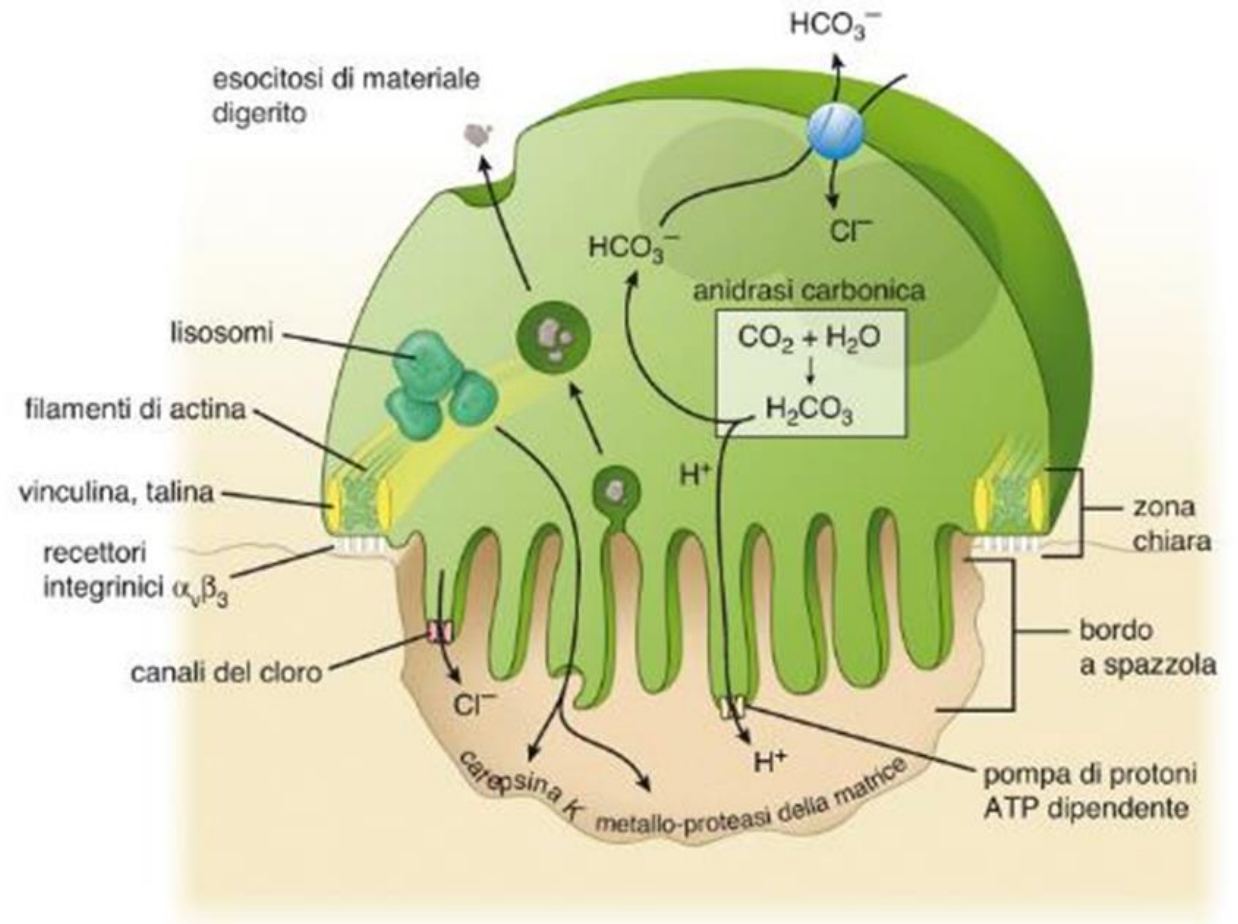
- formazione di un anello di adesioni focali connesso ad un anello di actina
- “membrana sigillante”



## **Bordo a spazzola (orletto striato o increspato), lacuna di Howship, regione basolaterale**

### **Acidificazione per dissolvere la componente minerale**

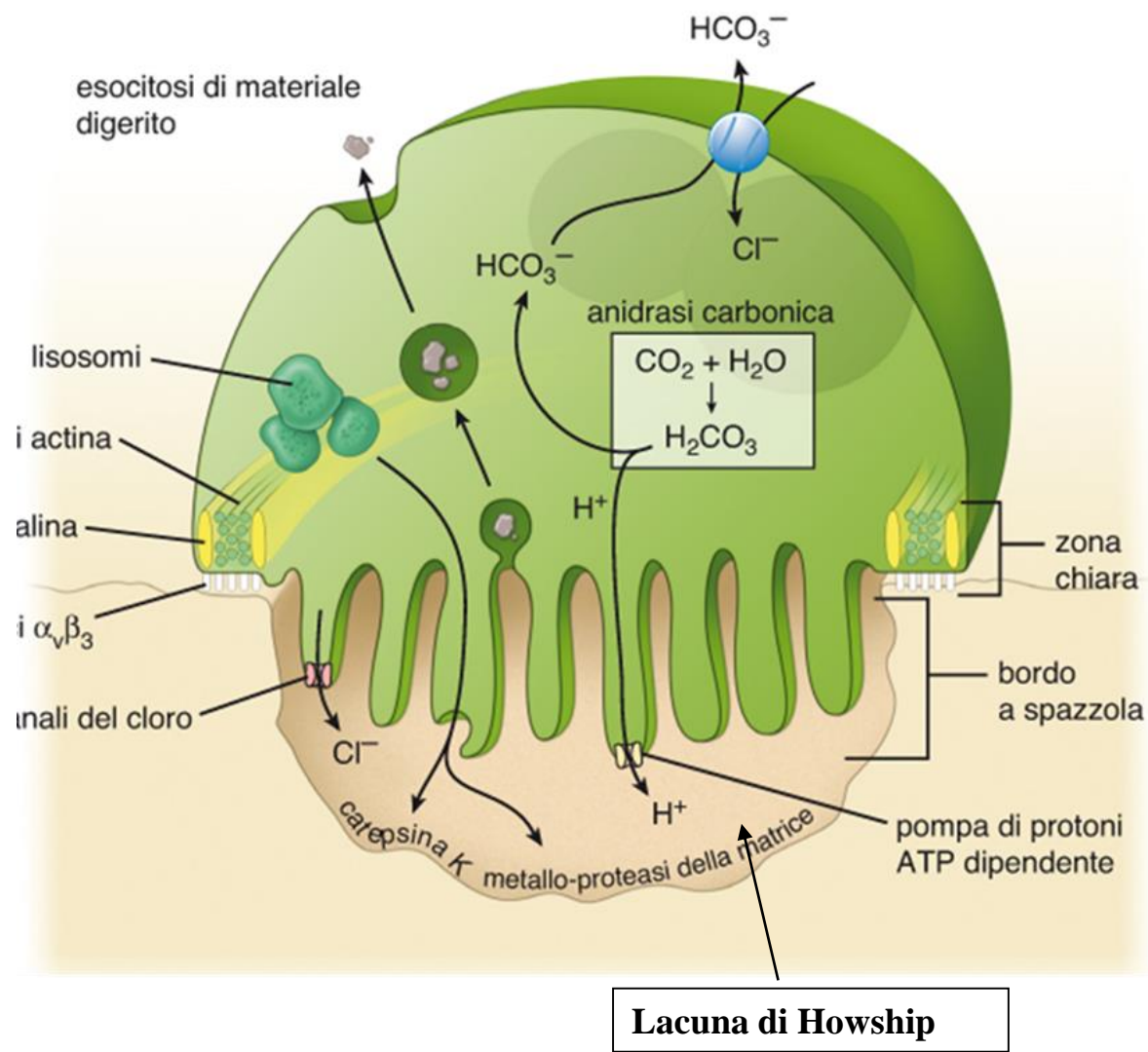
- produzione acido carbonico  
(anidrasi carbonica)
- pompa ATP-dipendente trasporta  $H^+$
- canali accoppiati trasportano  $Cl^-$   
(microvilli + mitocondri)
- Antiporto  $Cl^- / Carbonato$



### **Proteolisi della matrice organica**

Lisosomi di secrezione (rilascio catepsina K e metalloproteasi)





## A) digestione extracellulare

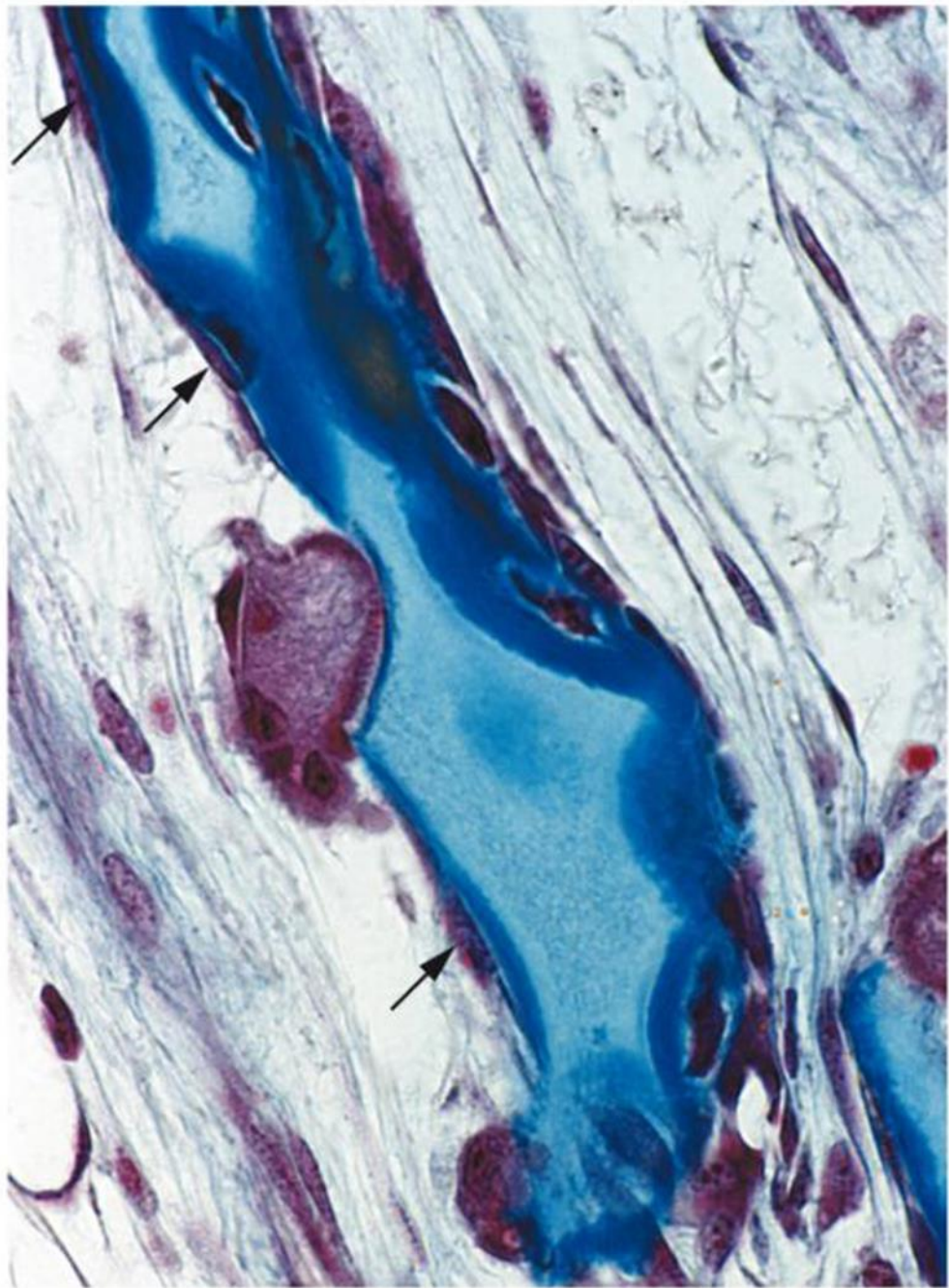
1) *componente inorganica*: acidificazione (produzione di acido carbonico; liberazione  $\text{H}^+$  con pompe cationiche; canali accoppiati trasportano  $\text{Cl}^-$  per mantenere la neutralità, antiporto per  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ ), e decalcificazione dovuta all'ambiente acido (pH 4,5)

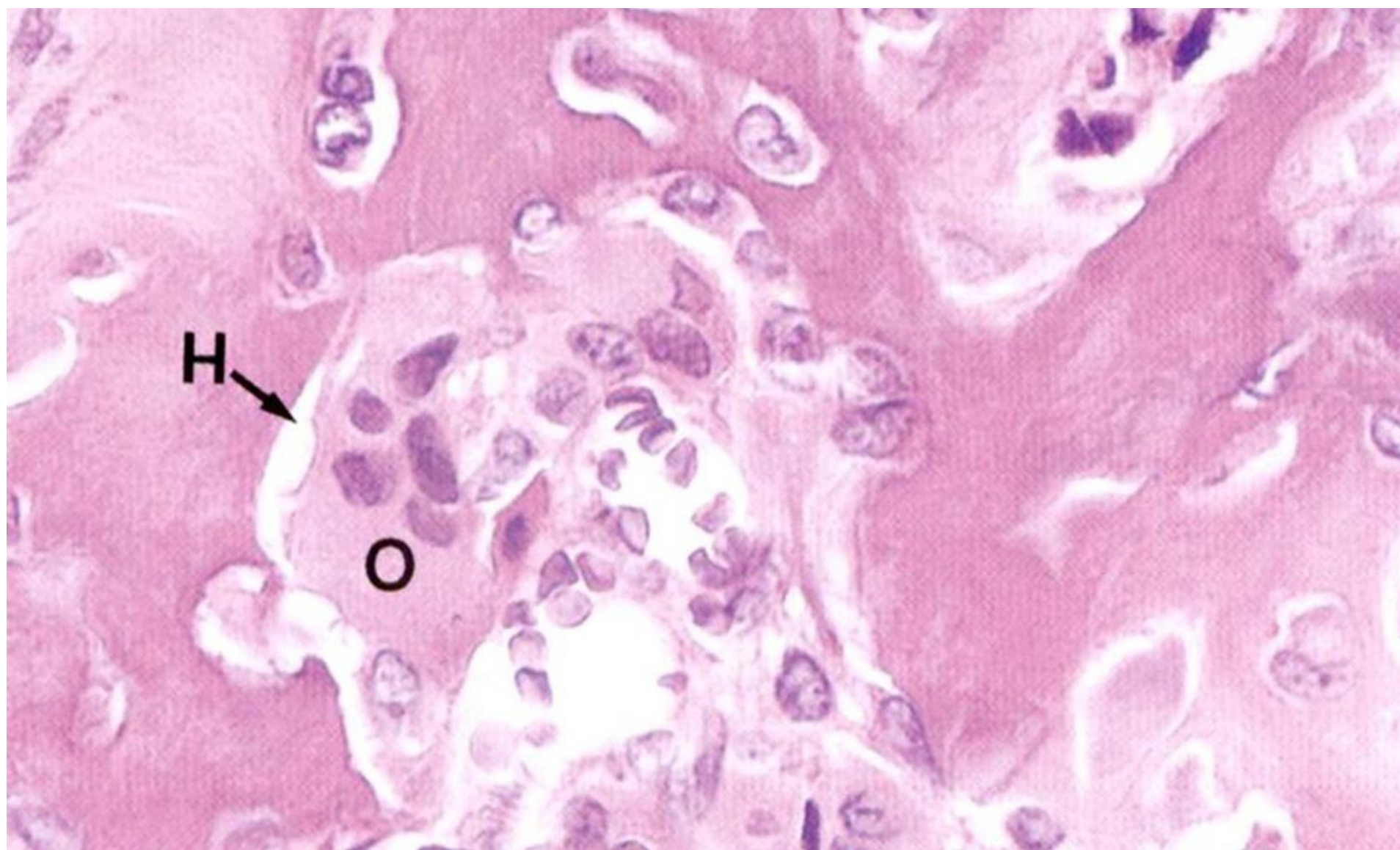
2) *componente organica*: rilascio di proteasi lisosomiali (*metalloproteasi, cathepsine, fosfatasi acida*)

## Escavazione della lacuna di Howship

(a cui segue la morte per apoptosi)

**E) endocitosi e digestione intracellulare:** Ca e Pi liberati vengono trasferiti ai fluidi extracellulari del sistema canalicolare; idrossiprolina e altri prodotti della digestione della componente organica passano alla cellula per transitosi e poi al sangue o alle urine





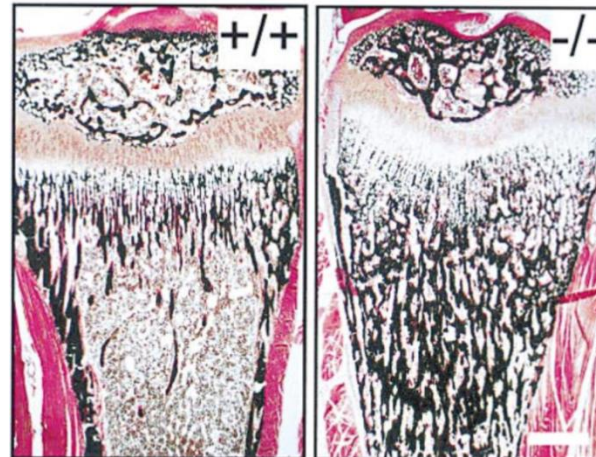
**Quanto importante è l'azione degli osteoclasti?**

**Osteopetrosi:** famiglia di sindromi genetiche in cui si osservano aumento della densità dell'osso e della sua fragilità.

Sono provocate da difetti dello sviluppo e della funzione degli osteoclasti con conseguenti anomalie nel rimodellamento osseo e nel bilancio sistemico del  $\text{Ca}^{2+}$ , occlusione delle cavità midollari (citopenia, anemia) e difetti di sviluppo

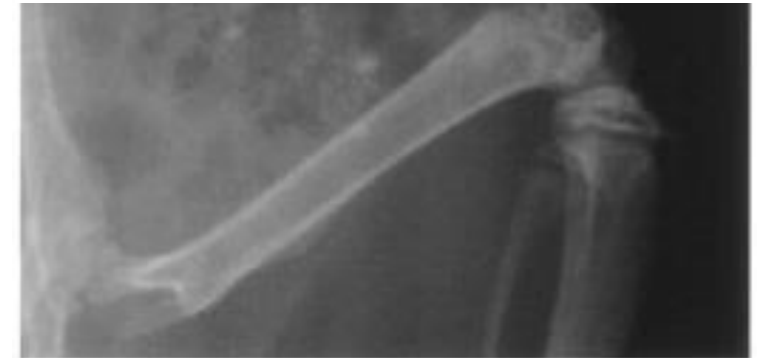
L'osteopetrosi è causata dalla mutazione di geni coinvolti:

- nel differenziamento degli osteoclasti (es: RANK, RANKL)
- nel funzionamento degli osteoclasti
  - anidrasi carbonica, pompe protoniche, canali ionici
  - traffico vescicolare (lisosomi di secrezione)
  - proteasi

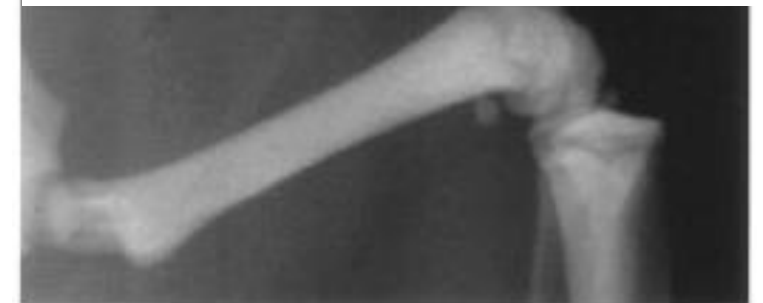


Colorazione di von Kossa

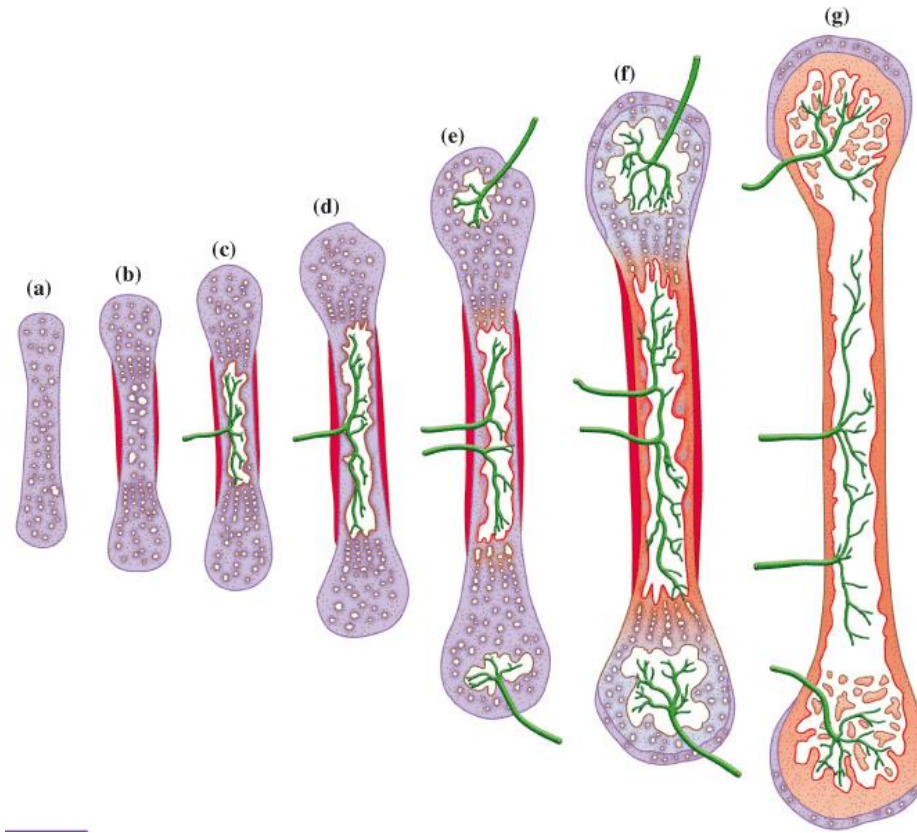
INDIVIDUO NORMALE



INDIVIDUO AFFETTO DA O.PETROSI



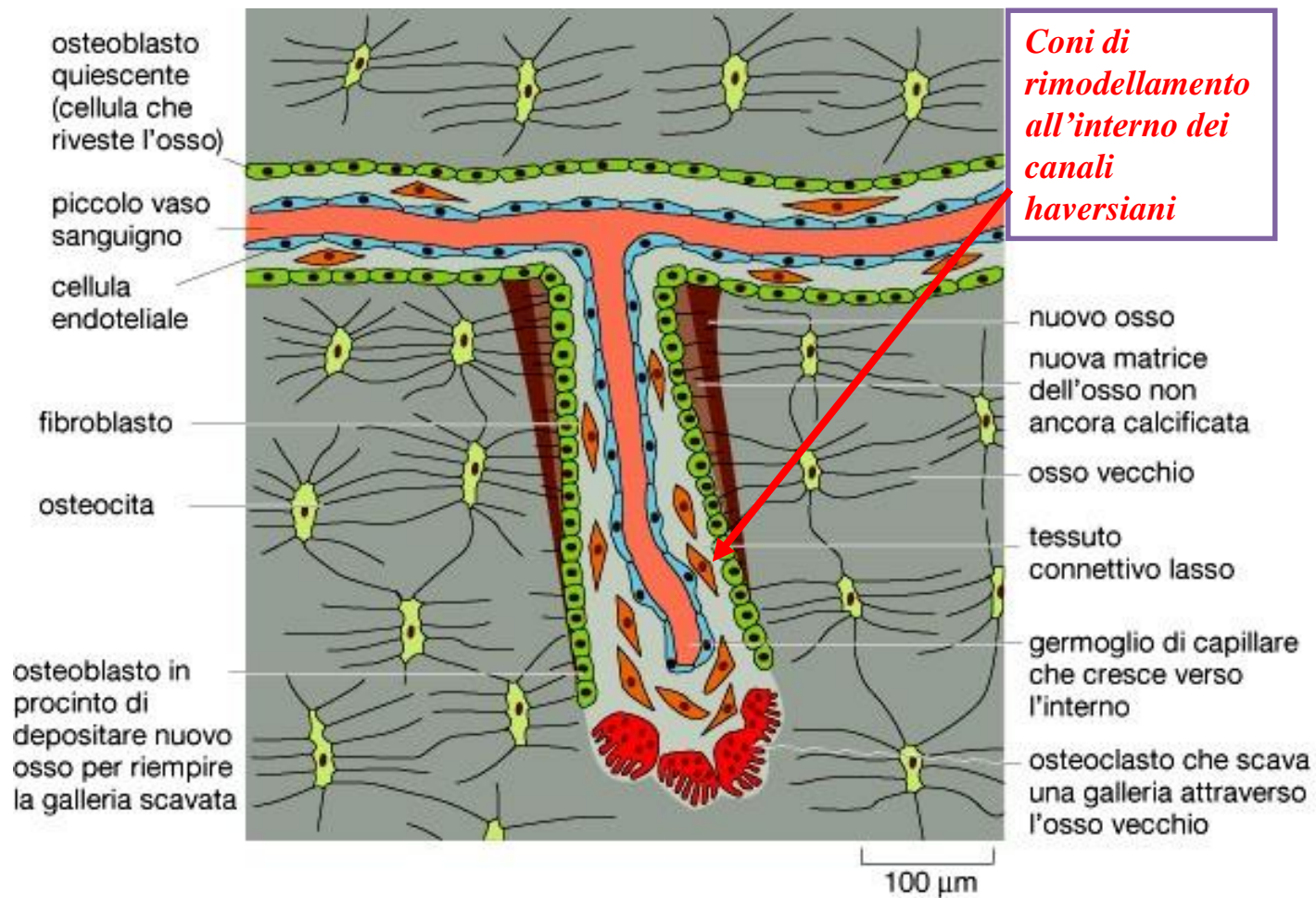
# Il rimodellamento osseo e l'ossificazione



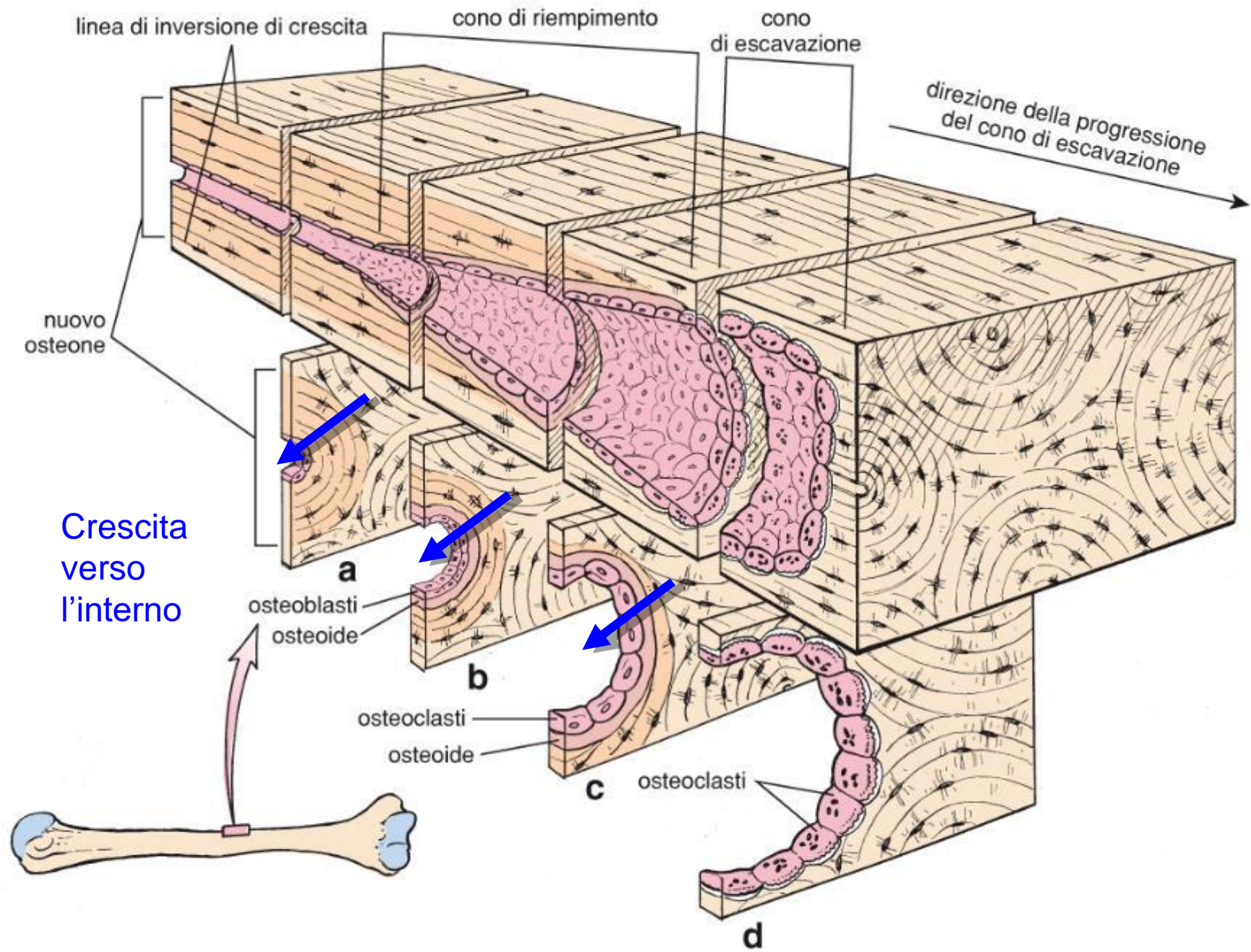
# *Rimodellamento osseo: riassorbimento e deposizione*

## **Avviene continuamente, per tutta la vita**

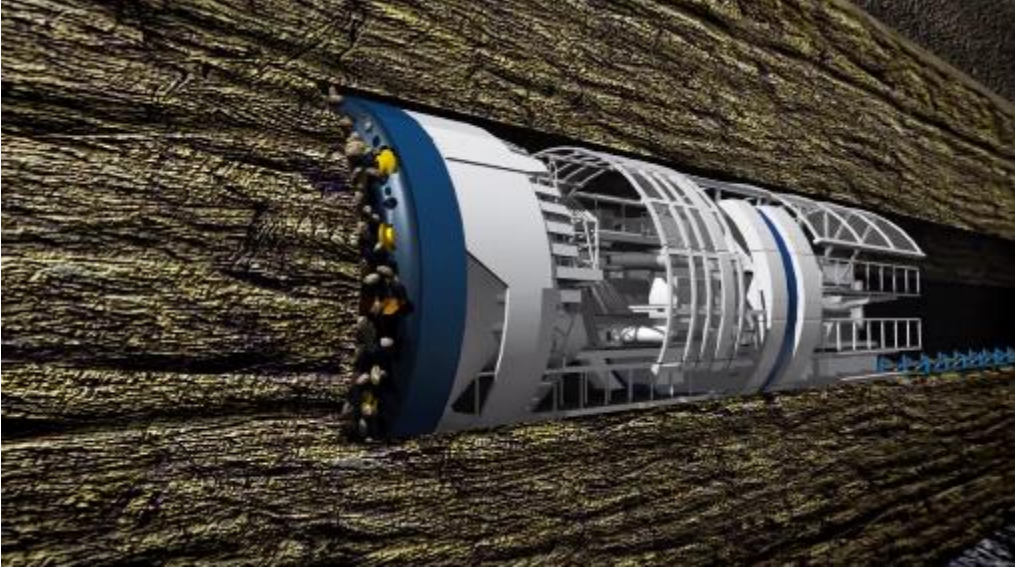
- un gruppo di **osteoclasti** agisce come un cono perforante e scava una cavità che viene invasa da cellule e vasi
- gli **osteoblasti** rivestono le pareti del tunnel secernendo l'osteide che poi mineralizza, dall'esterno verso l'interno
- il tunnel si restringe e infine diventa il canale centrale



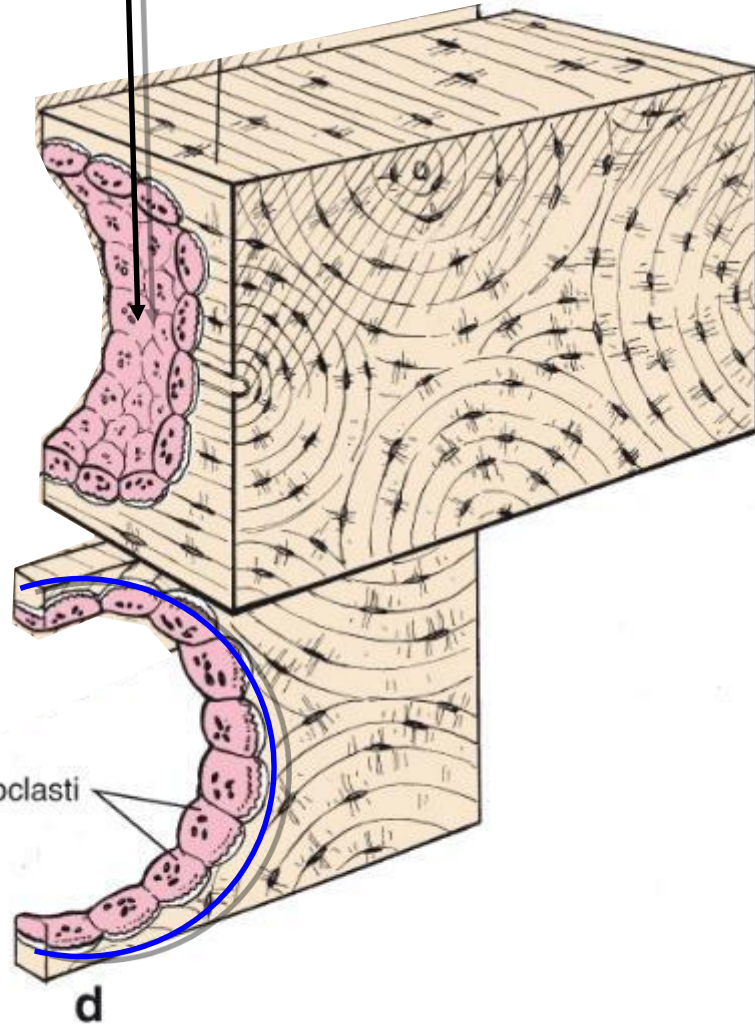
Il processo è influenzato da fattori meccanici ed endocrini (PTH, calcitonina, estrogeni), fattori di crescita, osteocalcina



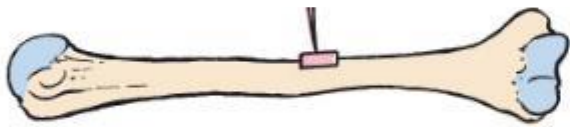




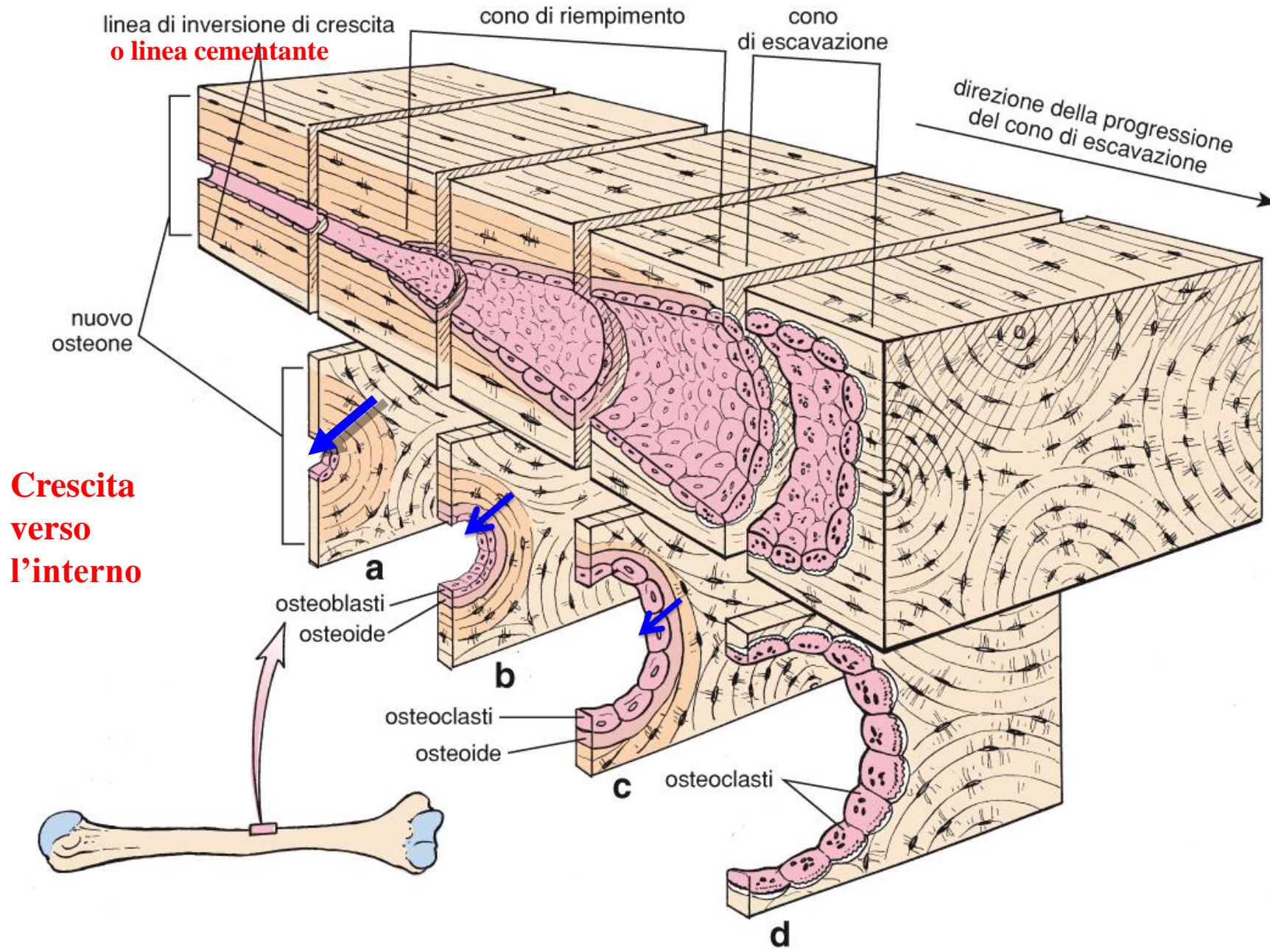
cono  
di escavazione

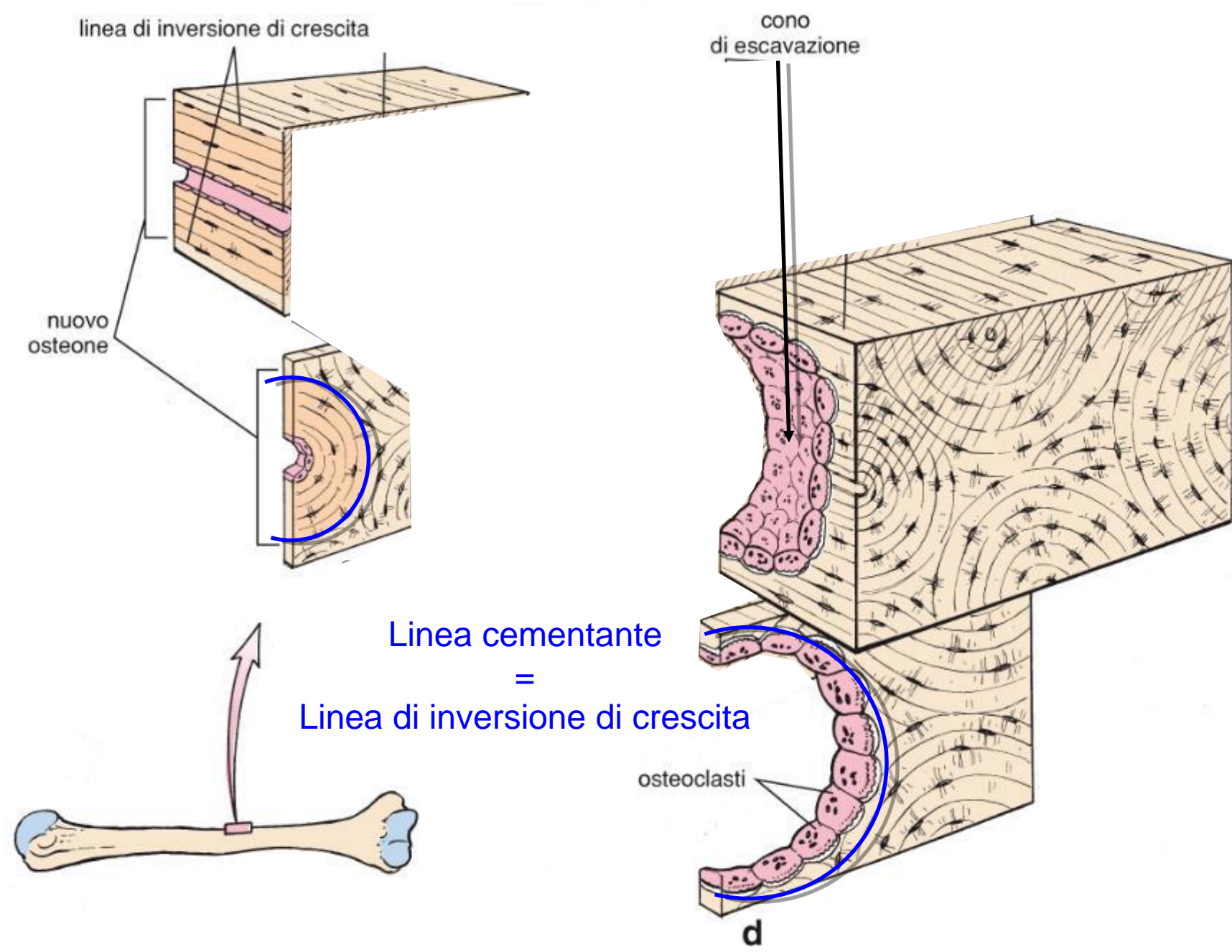


Linea cementante



# UNITA' DI RIMODELLAMENTO DELL'OSSO

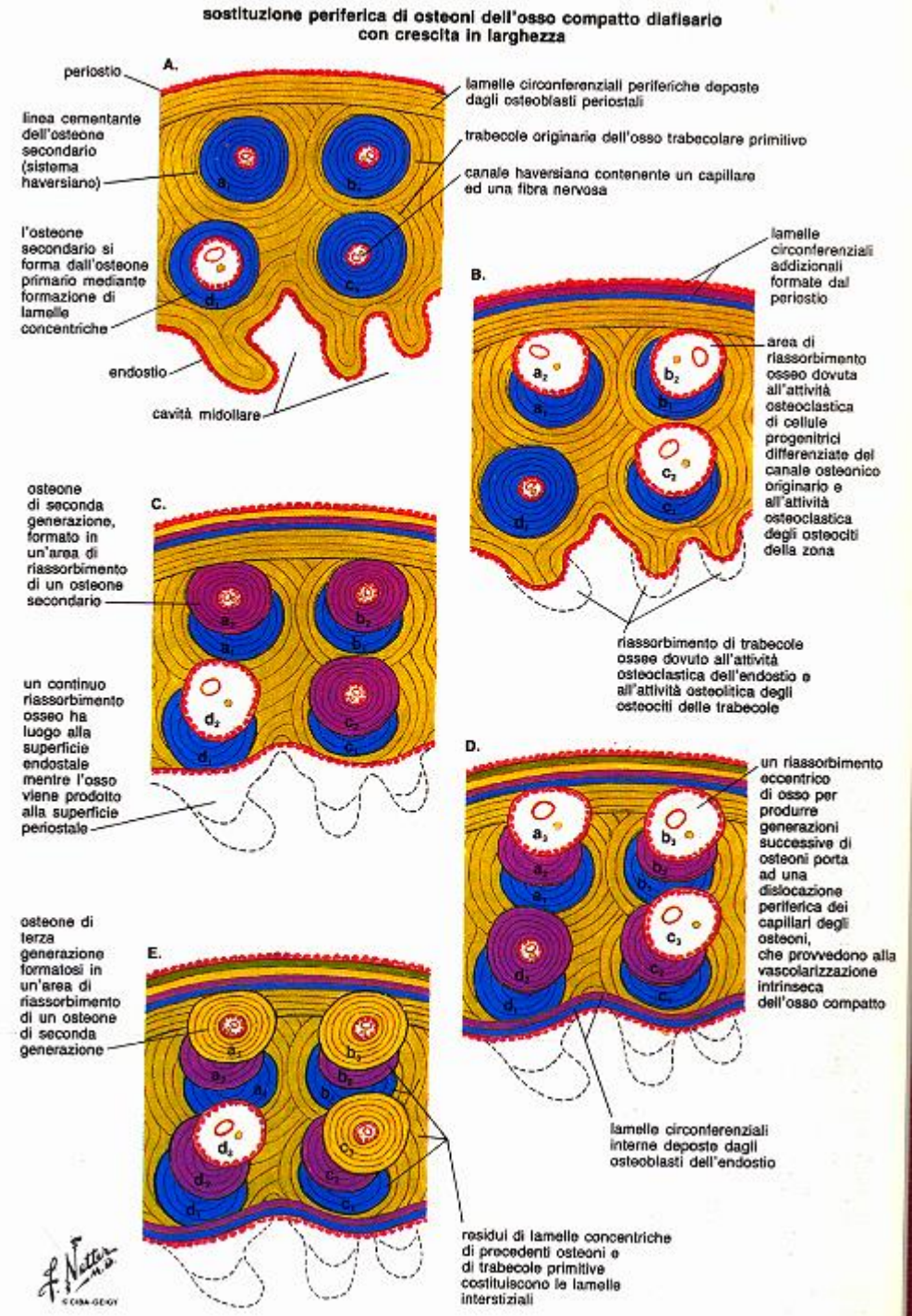




# Rimodellamento delle ossa lunghe e accrescimento in larghezza

## Riassorbimento eccentrico dell'osso

Nei giovani adulti il 30% della massa ossea viene rinnovato ogni anno; negli altri adulti circa 5-10%  
L'osso si adatta alle linee di tensione determinate dal peso corporeo, rimodellando la sua struttura



# **OSSIFICAZIONE: PROCESSO CHE PORTA ALLA FORMAZIONE DI TESSUTO OSSEO**

*Durante lo sviluppo, a seconda della sede si  
distingue:*

**Ossificazione diretta o  
intramembranosa**

*Avviene direttamente nei  
connettivi*

(ossa piatte della volta del cranio,  
della faccia, clavicola, etc dette  
**ossa membranose**)

**Ossificazione indiretta o  
endocondrale**

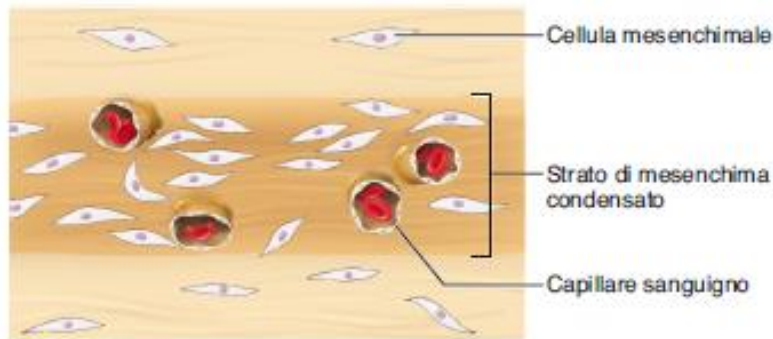
*Avviene in seno alla cartilagine  
ialina e la sostituisce* (ossa della  
base del cranio, degli arti, del  
bacino, vertebre)

# OSSIFICAZIONE DIRETTA o INTRAMEMBRANOSA

*L'osso si forma direttamente dal tessuto mesenchimale* o da connettivo, per differenziamento delle cellule mesenchimali in cellule osteoprogenitrici e quindi osteoblasti.

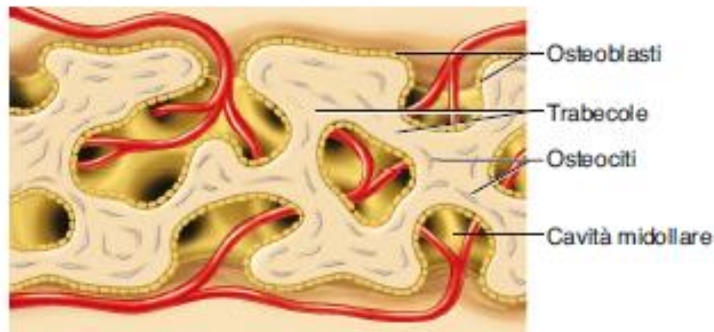
Gli osteoblasti producono matrice ossea che forma dapprima un tessuto osseo spugnoso immaturo sostituito dall'osso maturo

Centri di ossificazione

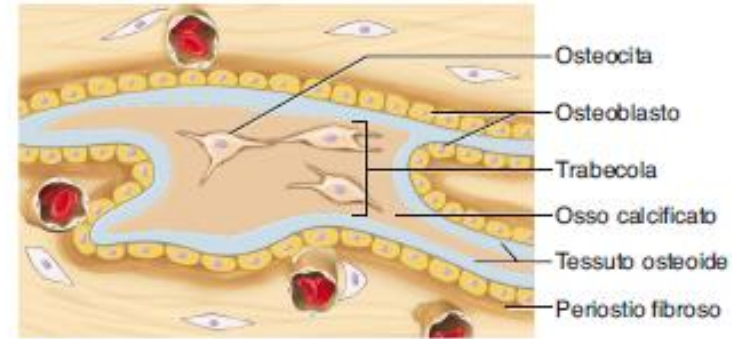


1 Condensazione del mesenchima in uno strato molle permeato di capillari sanguigni

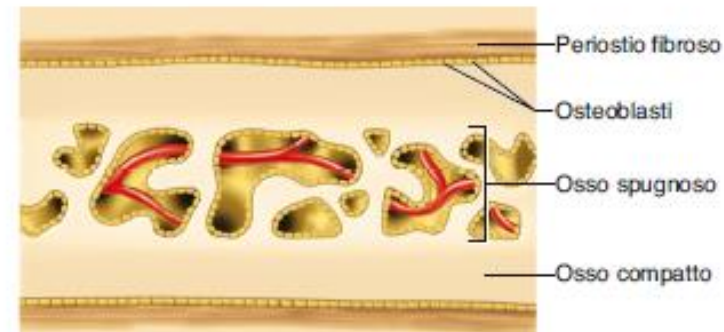
Le cellule mesenchimali si aggregano



3 Trabecole ossee formate dalla continua deposizione di minerali; formazione di osso spugnoso

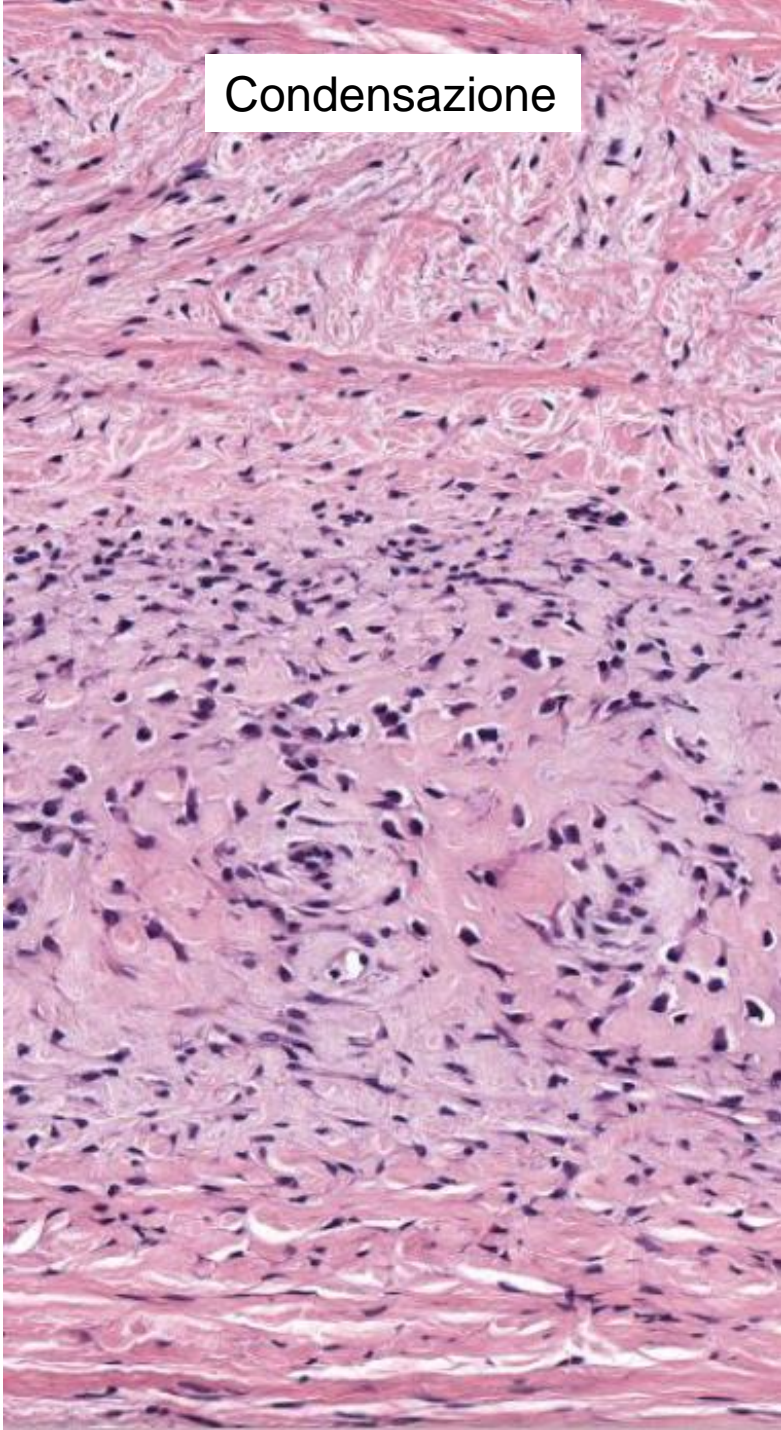


2 Deposizione di tessuto osteoide tramite osteoblasti sulla superficie mesenchimale; intrappolamento dei primi osteociti; formazione del periostio

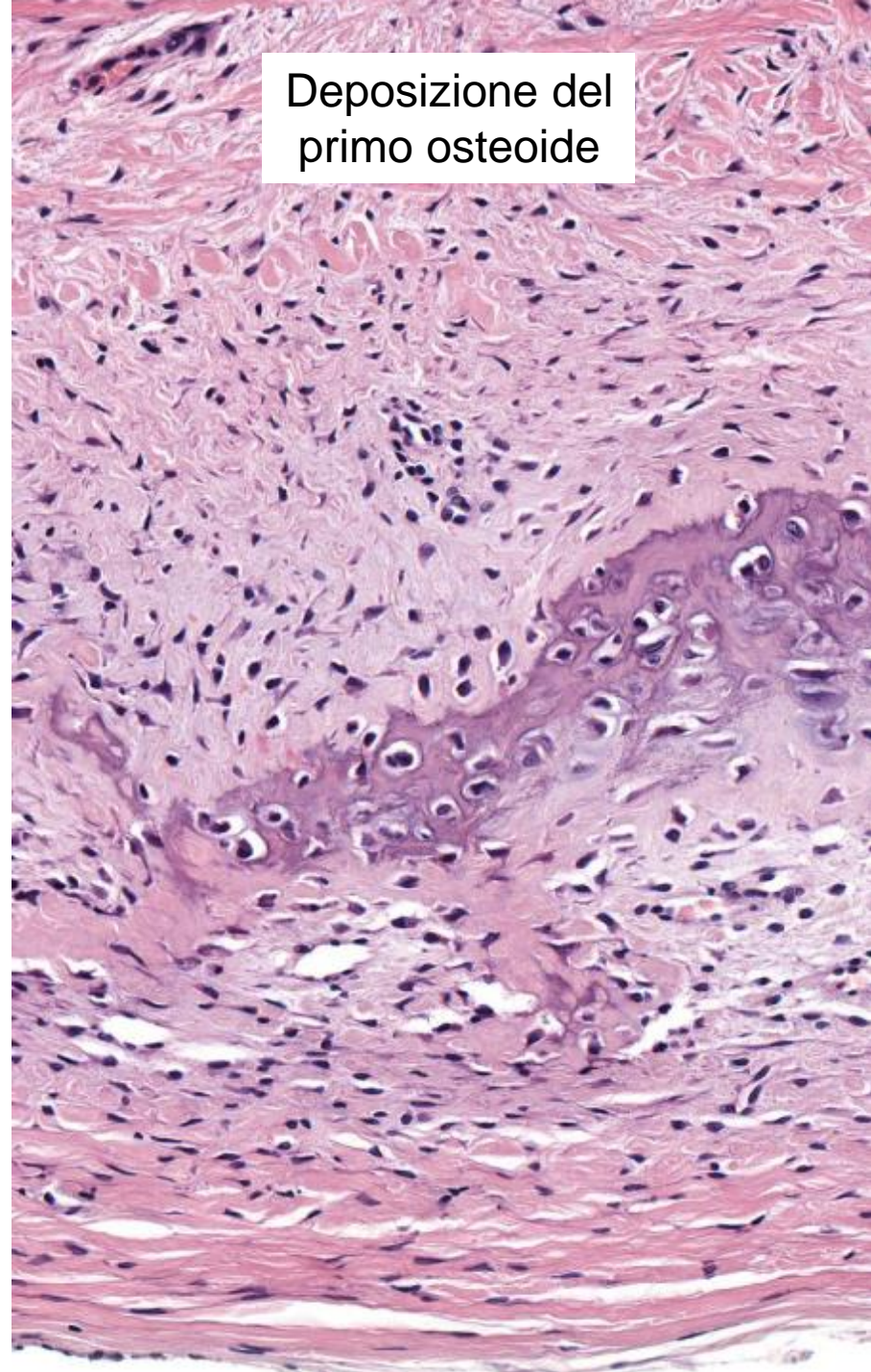


4 Superficie ossea riempita dalla deposizione di osso, che trasforma l'osso spugnoso in compatto; persistenza di osso spugnoso nello strato in mezzo.

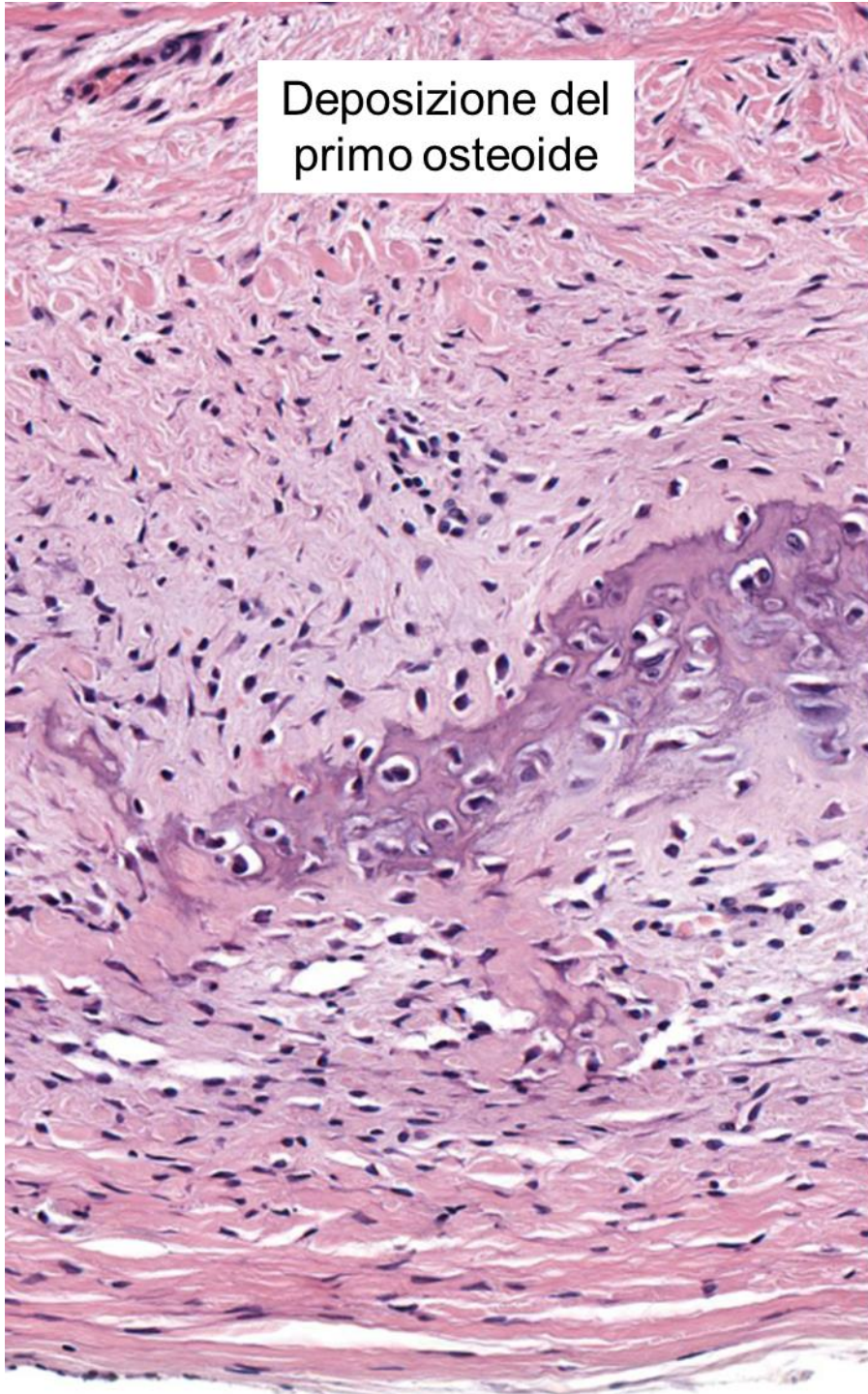
Condensazione



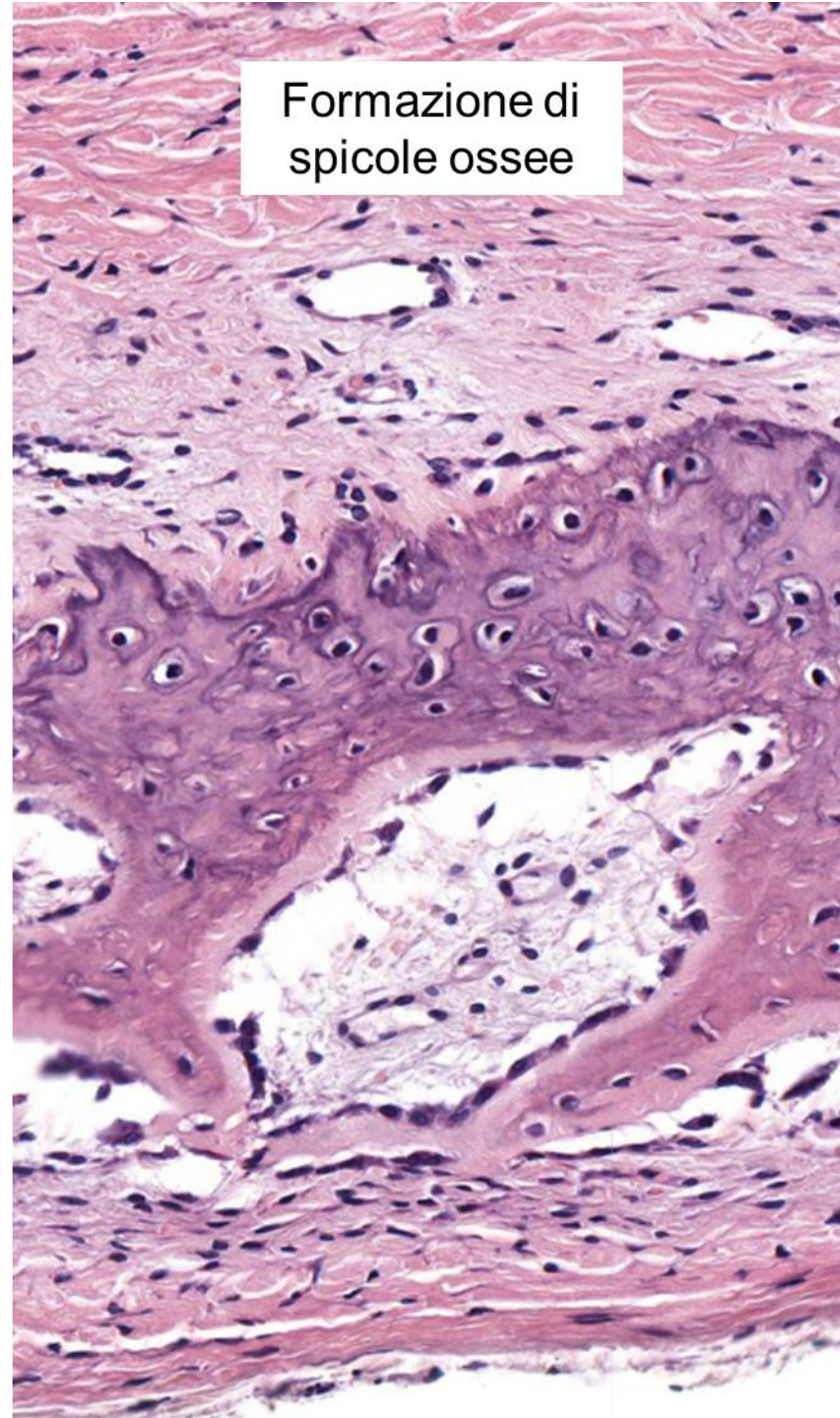
Deposizione del  
primo osteoide



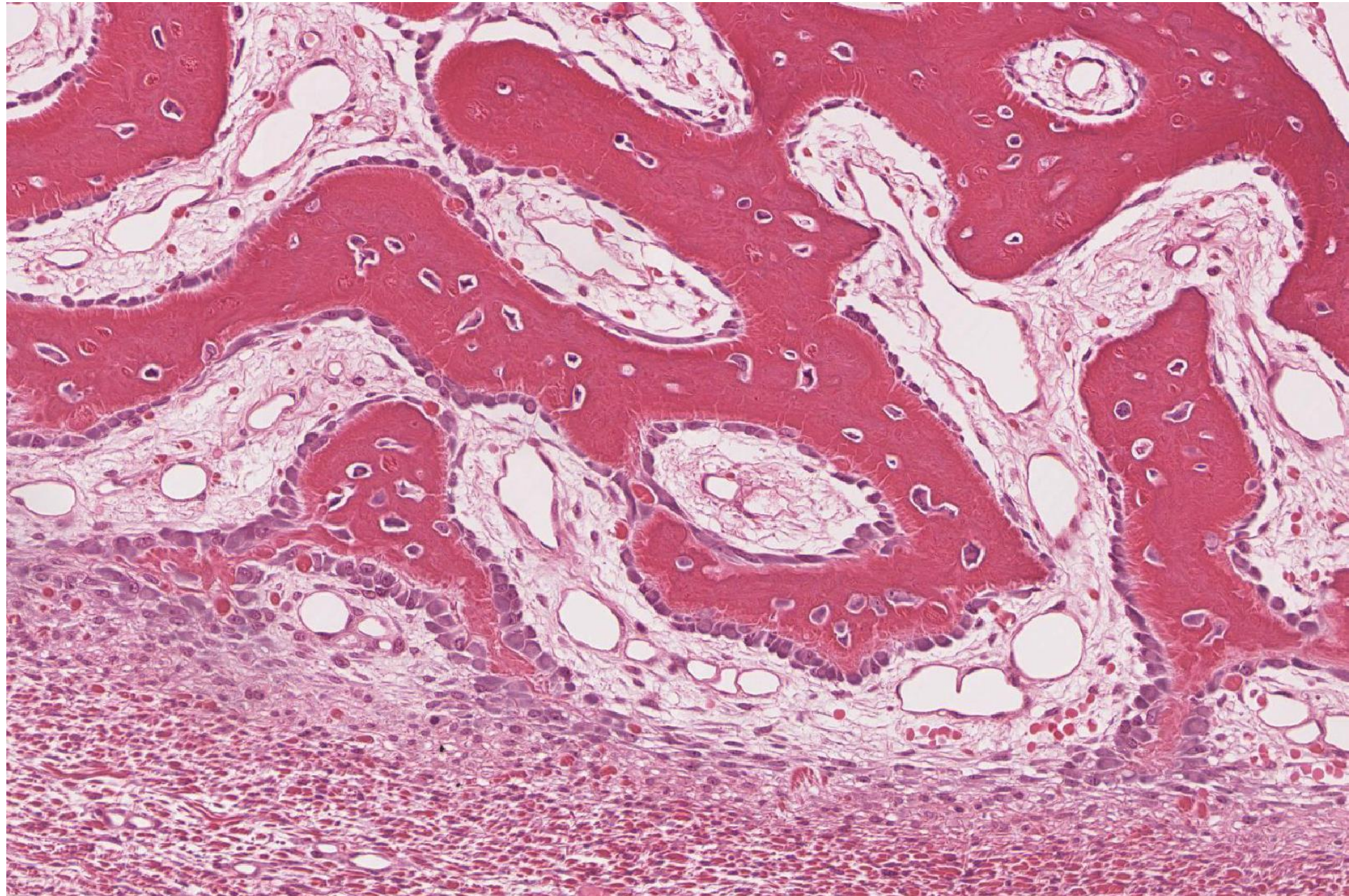
Deposizione del  
primo osteoide



Formazione di  
spicole ossee

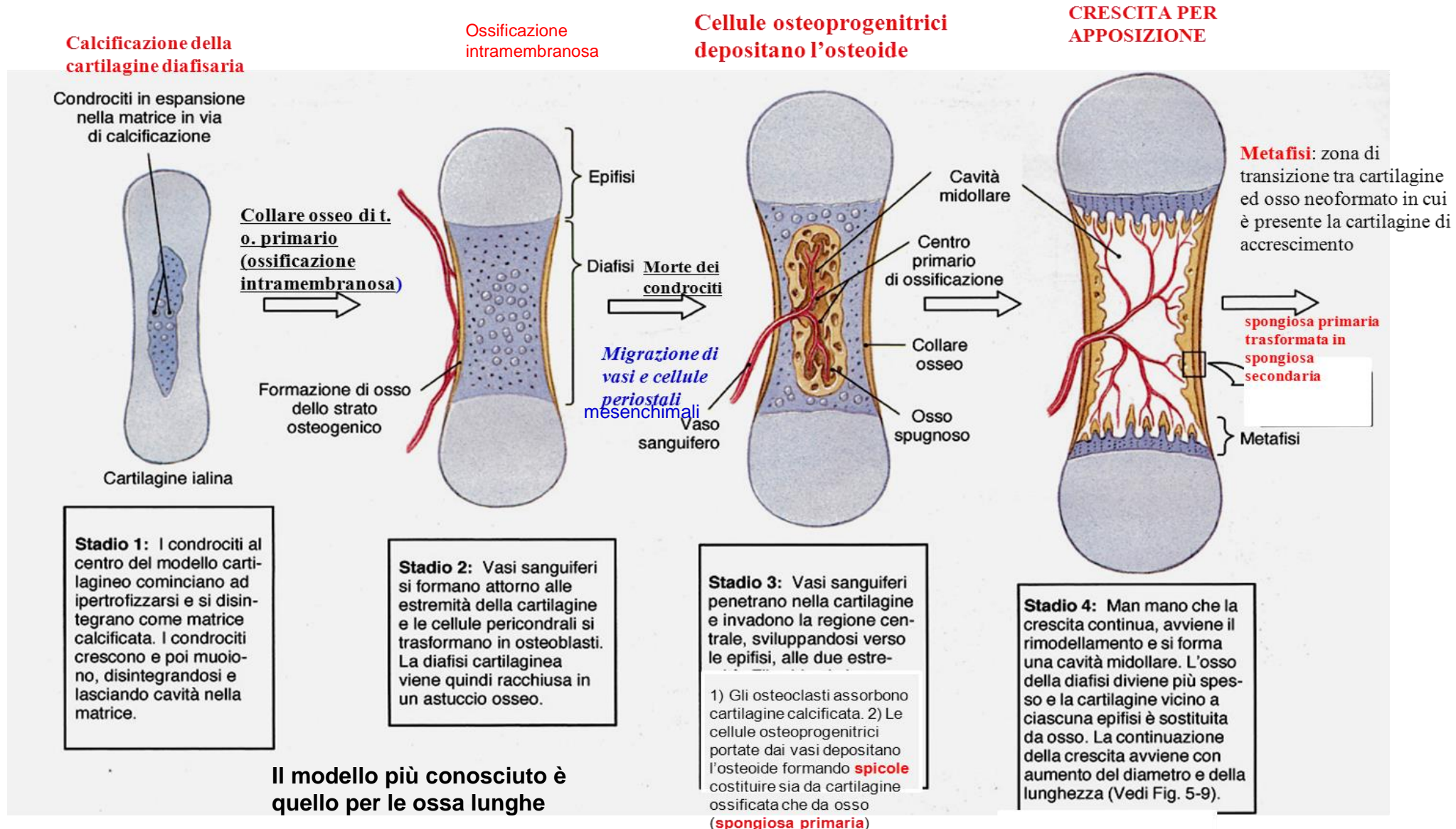






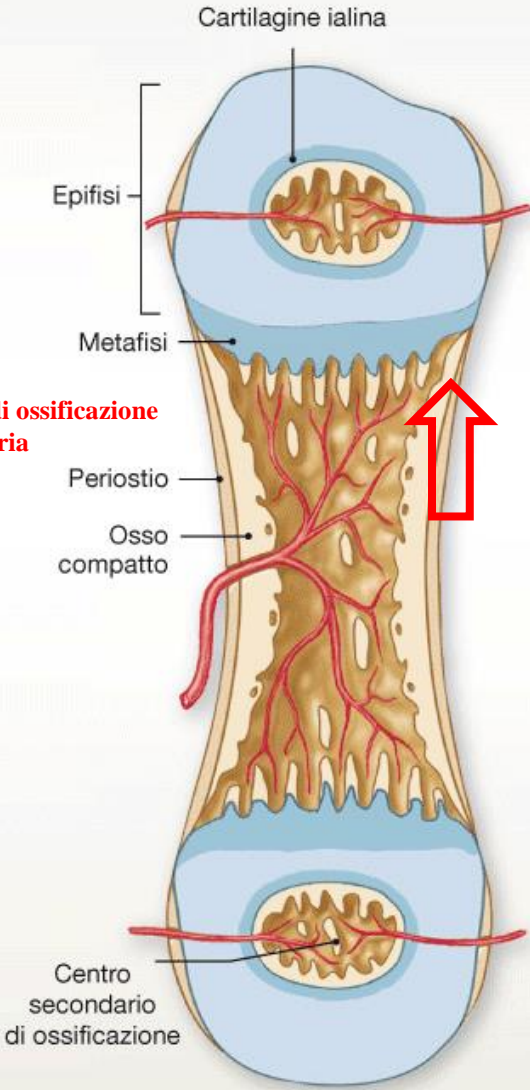
# OSSIFICAZIONE INDIRETTA o ENCONDRALE:

*Un abbozzo scheletrico cartilagineo ialino è sostituito da tessuto osseo di tipo lamellare. Durante lo sviluppo dello scheletro si verifica un continuo rimodellamento*



5

Capillari ed osteoblasti migrano nell'epifisi creando un centro secondario di ossificazione.



Centri di ossificazione secondaria

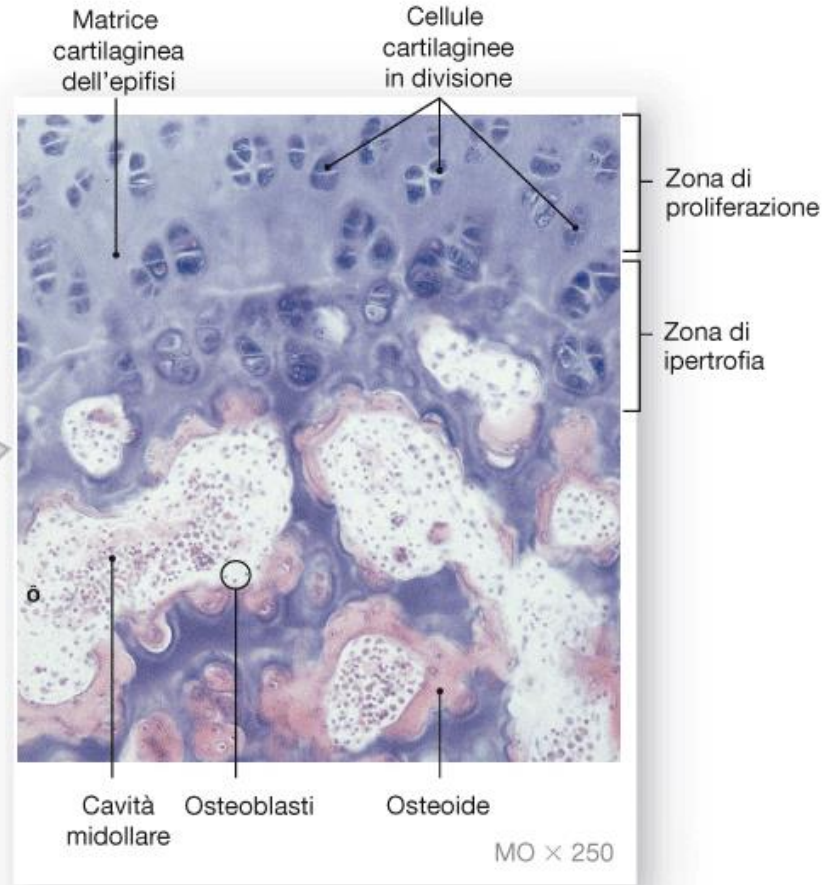
6

Presto l'epifisi è riempita di osso spugnoso. Un sottile cappuccio di cartilagine articolare rimane esposto verso la cavità articolare; oltre un certo periodo esso sarà ridotto ad uno strato superficiale sottile. A livello della metafisi, un disco epifisario separa l'epifisi dalle diafisi.

*Ossificazione in tutte le direzioni*

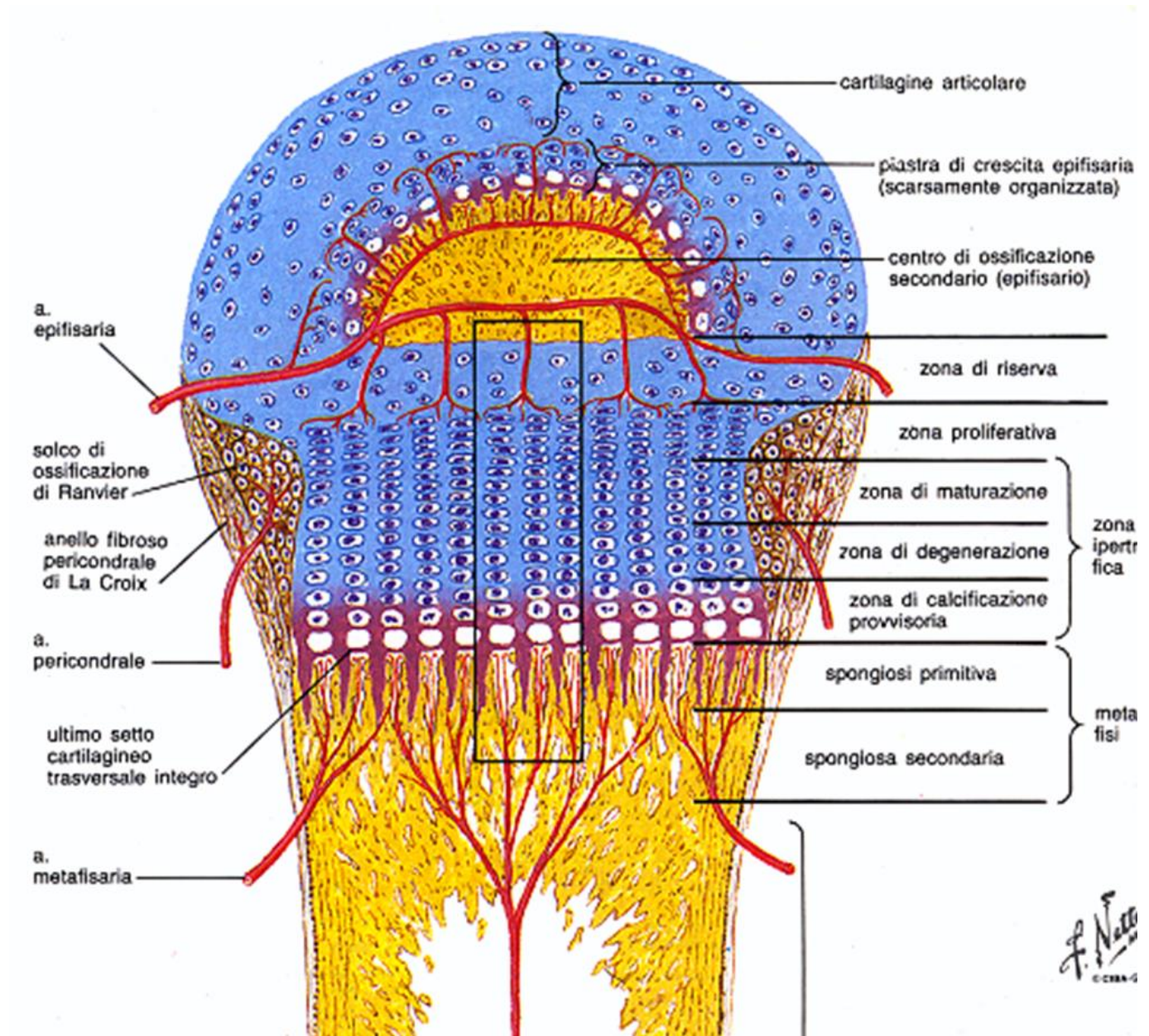


- La crescita continua a livello del disco epifisario o cartilagine di coniugazione.
- Quando cessa la crescita le cavità midollari dell'epifisi risultano in contatto con quelle della diafisi



**Accrescimento in lunghezza delle ossa:** avviene a livello del disco epifisario ed è dovuto all'accrescimento della cartilagine

*La cartilagine di riserva piano piano viene spinta verso le estremità*



**Cartilagine di riserva**

**Cartilagine epfisiaria**

**Proliferazione**

**Maturazione**

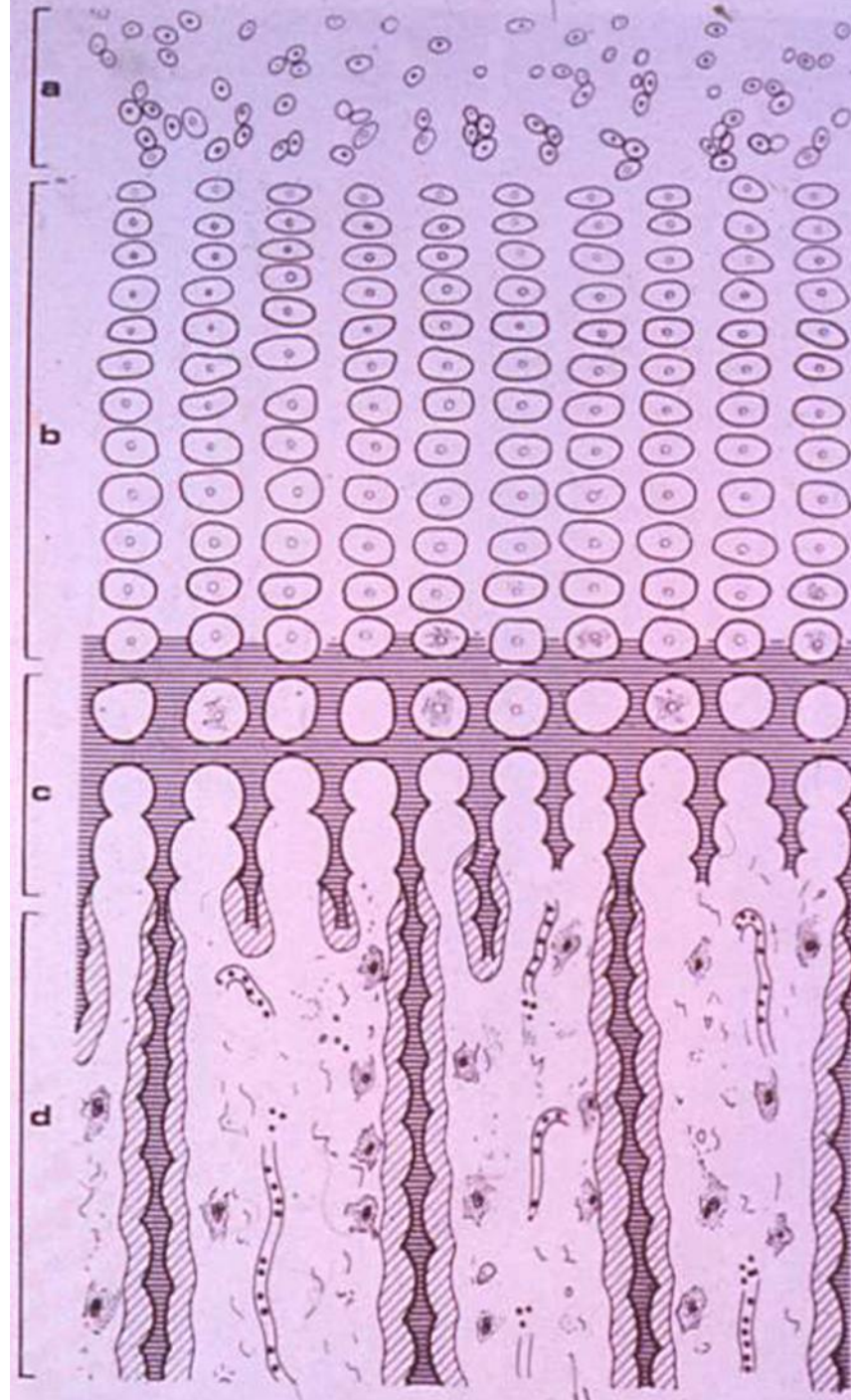
**Ipertrofia**

**Apoptosi**

**Ossificazione metafisiaria**

**Spongiosa primaria**

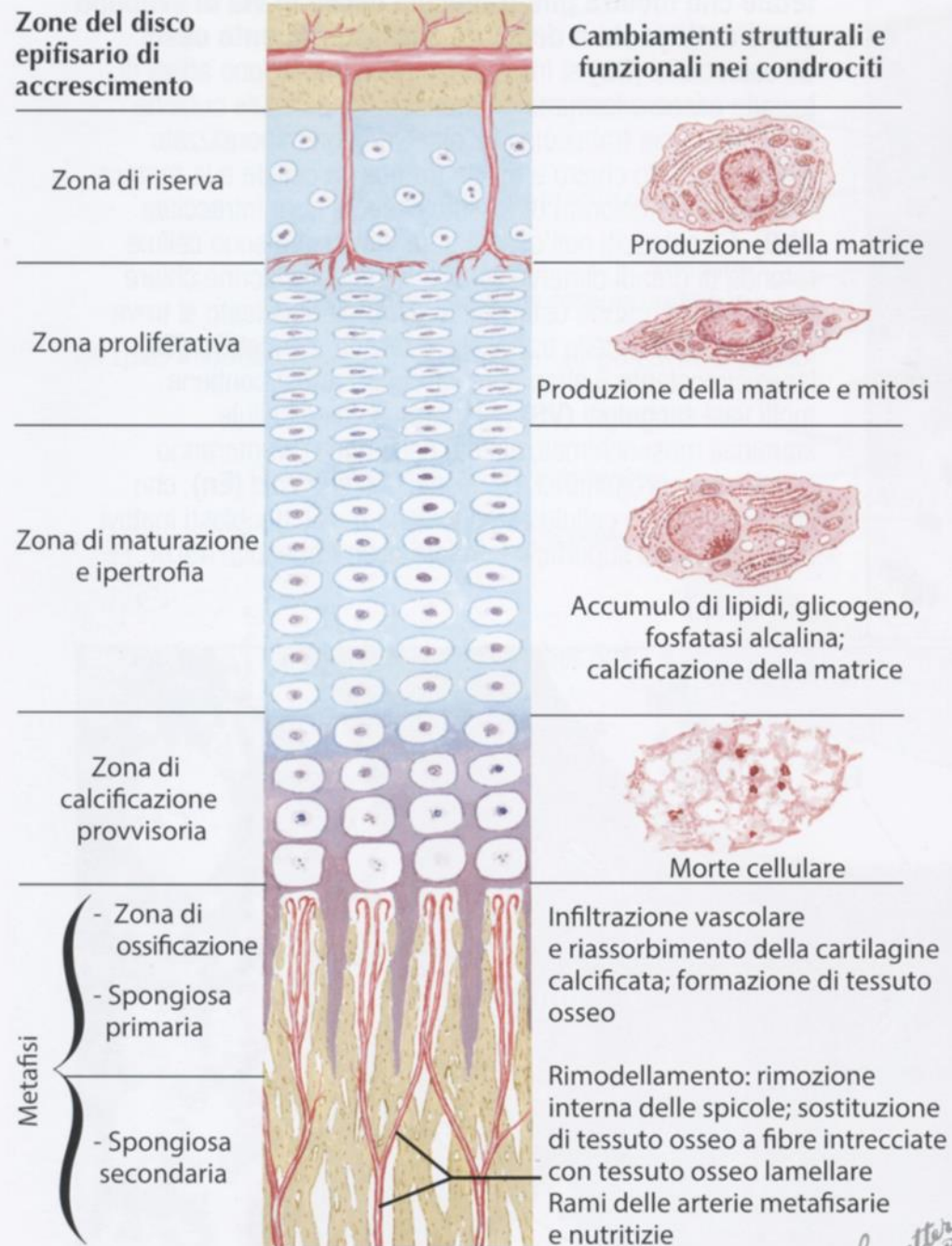
**Spongiosa secondaria**



**Calcificazione o mineralizzazione della matrice cartilaginea ad opera dei condrociti ipertrofici**

**Deposizione dell'osteotide sulla superficie della cartilagine calcificata a formare le trabecole (osso spugnoso primario)**

▼ Schema del disco epifisario di accrescimento.





## Cartilagine di riserva

Proliferazione  
Ipertrofia  
Apoptosi

## Cartilagine epifisaria

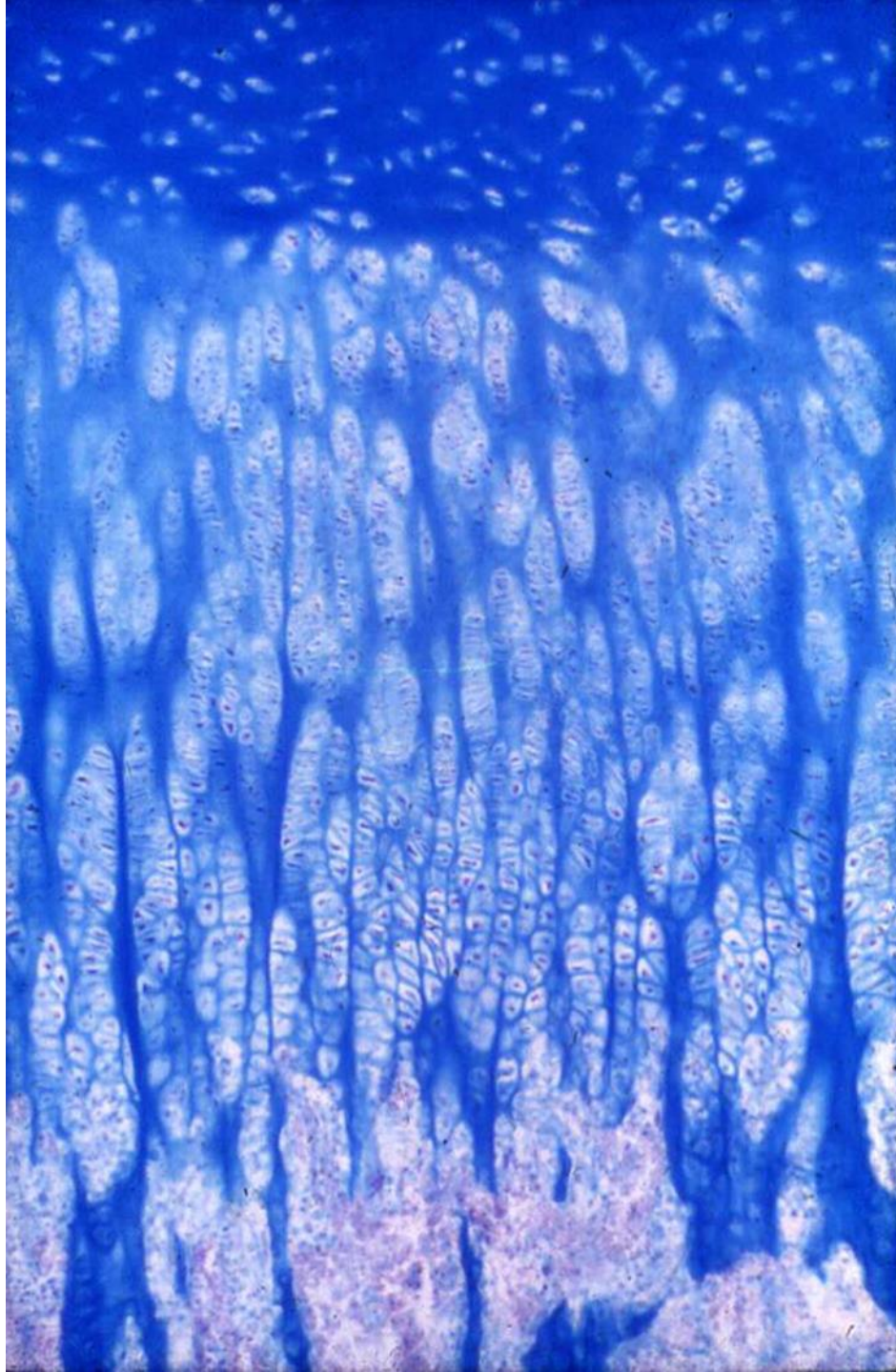
## Ossificazione metafisaria

### Spongiosa primaria

(trabecole “miste” di  
osso spugnoso immaturo  
CON ALL'INTERNO  
CARTILAGINE  
CALCIFICATA)

### Spongiosa secondaria

(trabecole di osso spugnoso  
immaturo – primo ciclo  
Osteoclasti/Osteoblasti)



**Cartilagine di riserva**

**Proliferazione**

**Maturazione e**

**Ipertrofia**

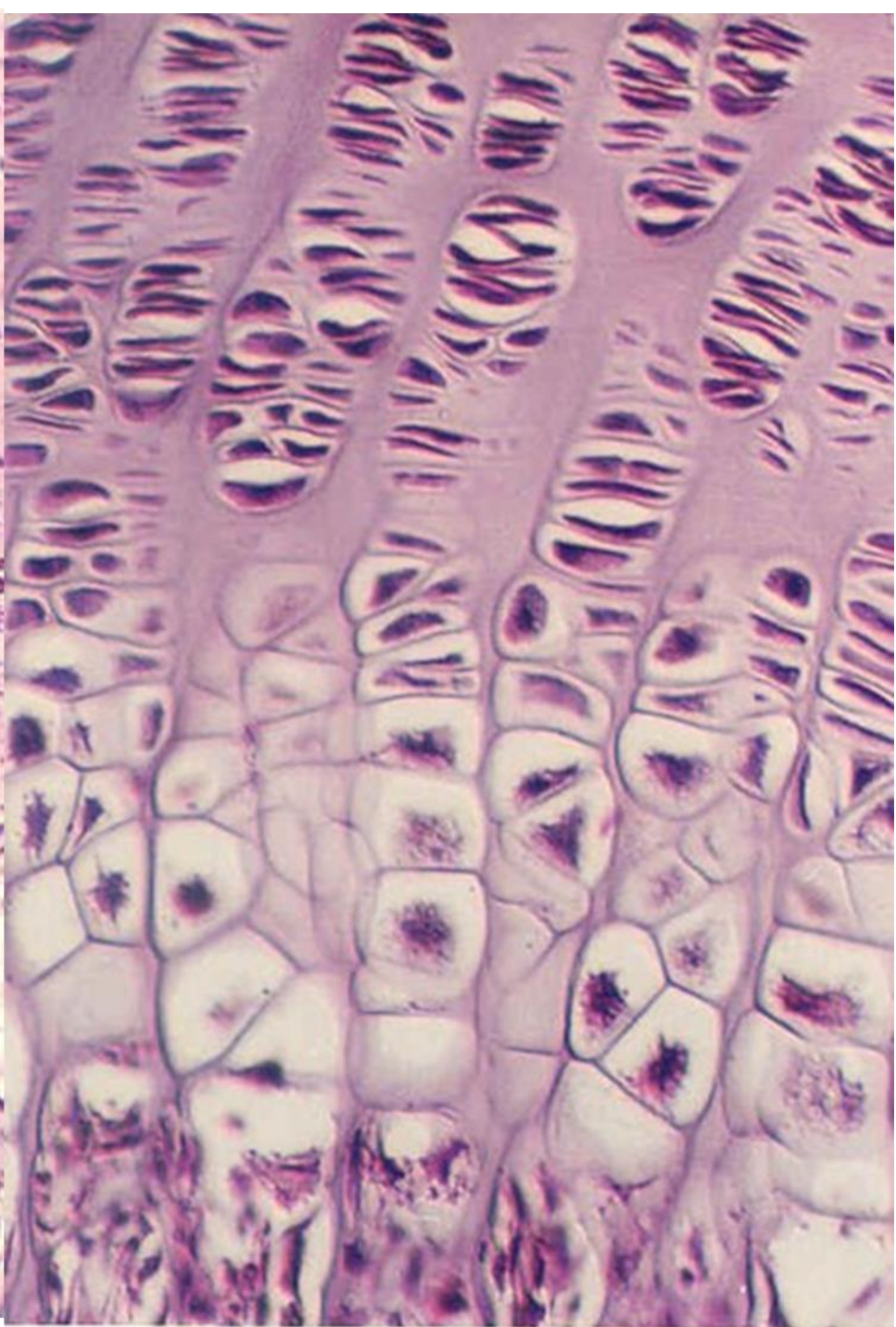
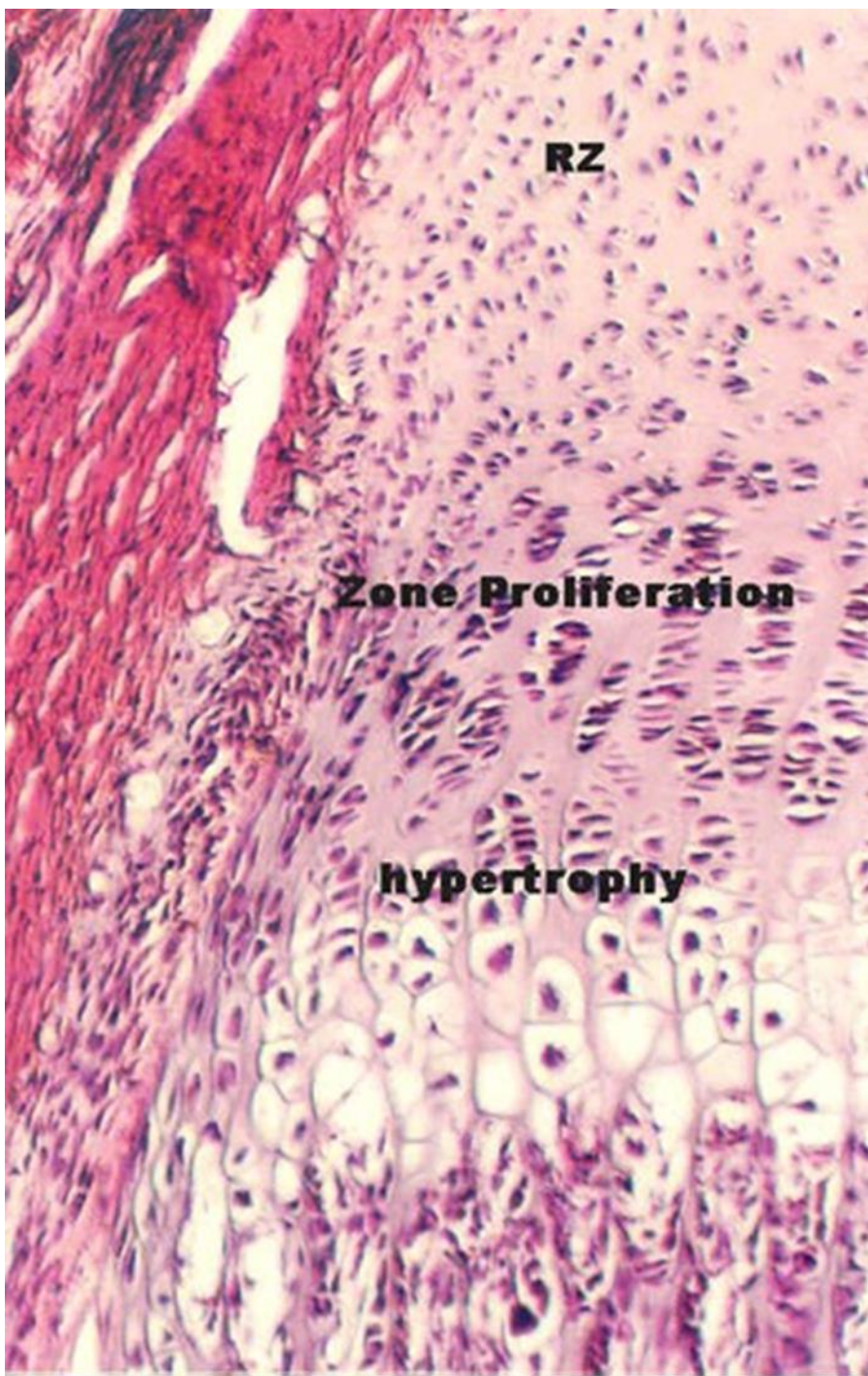
**Calcificazione**

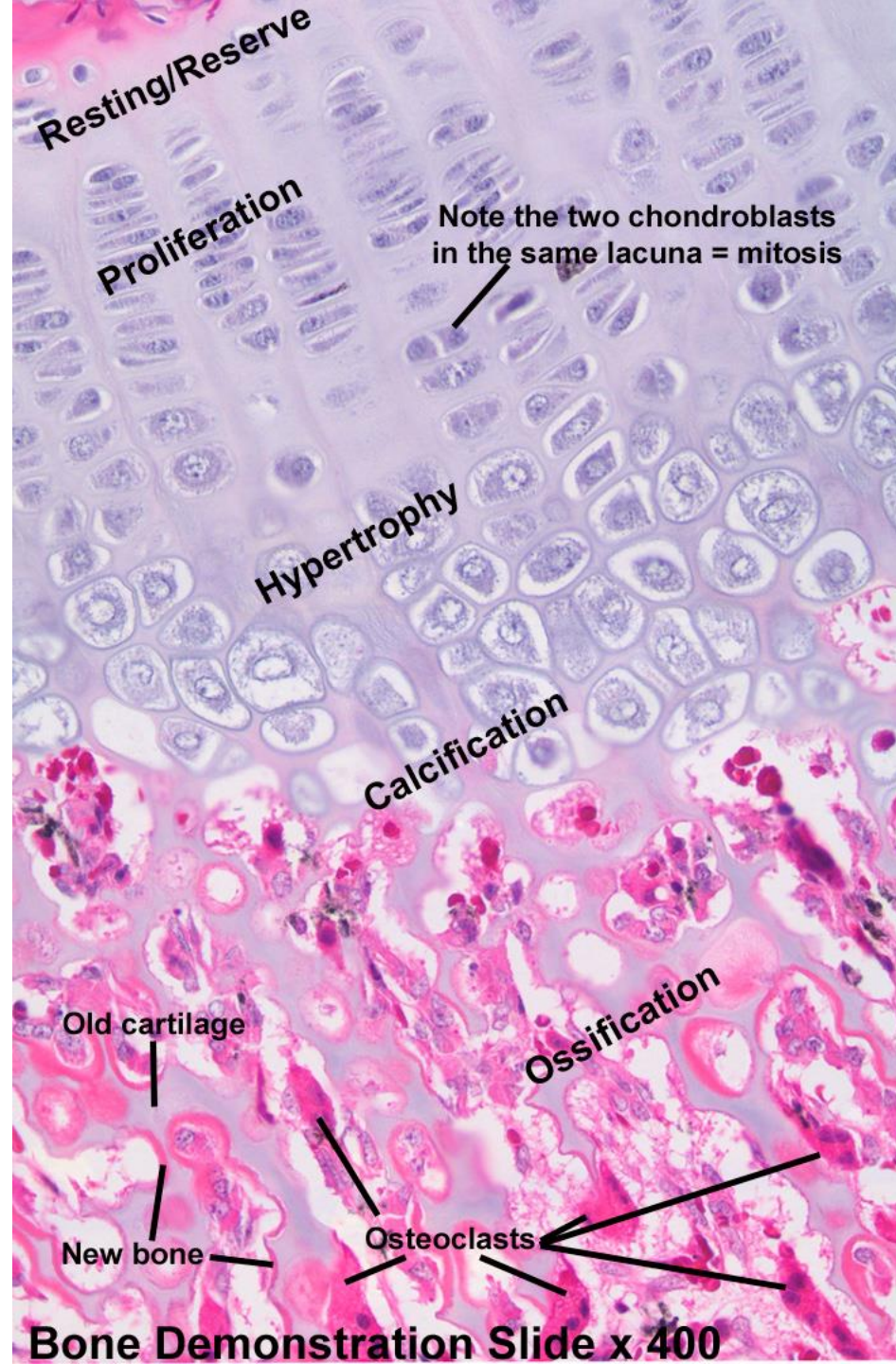
**Apoptosi**

**Cartilagine  
epfisiaria**

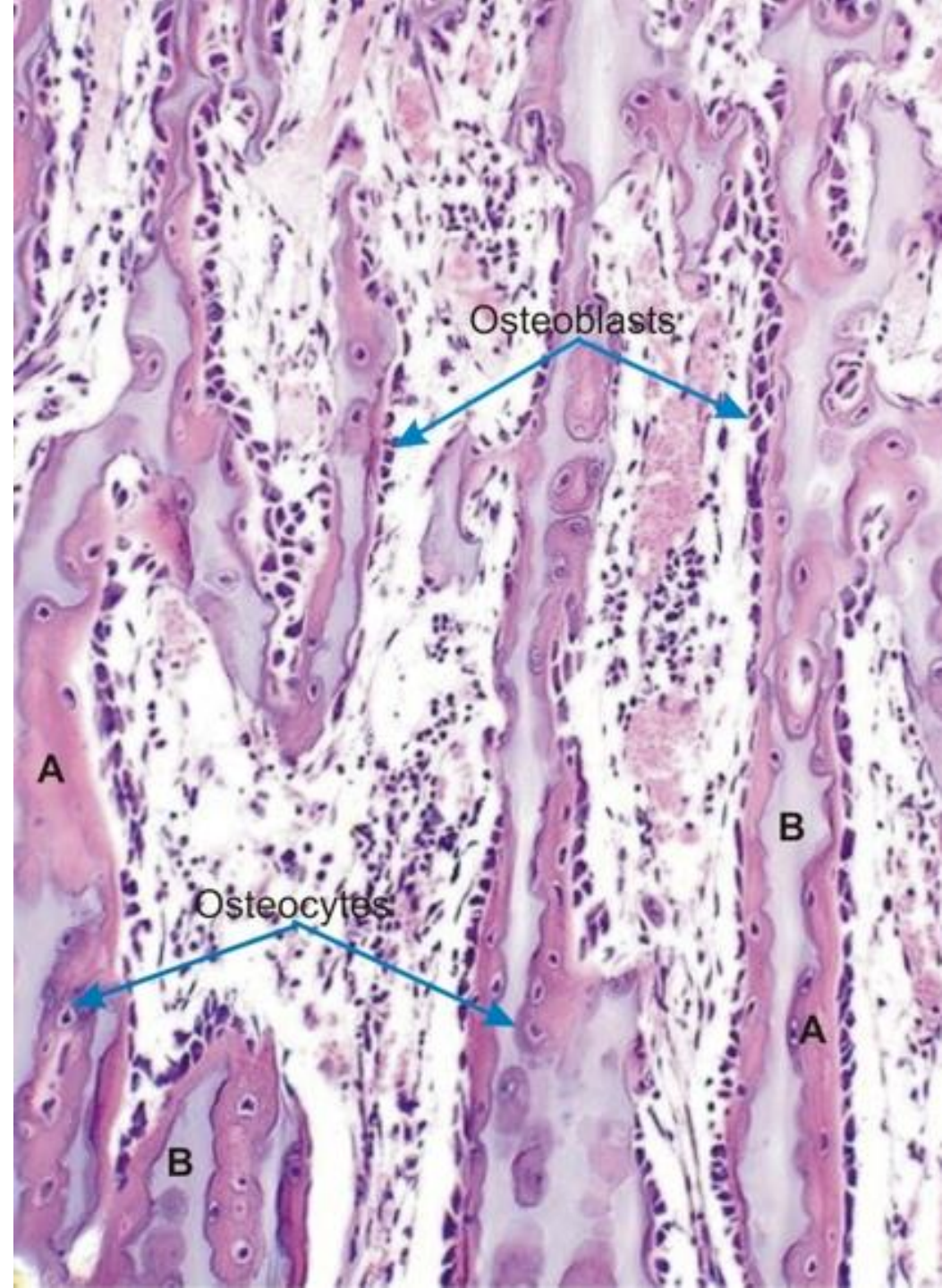
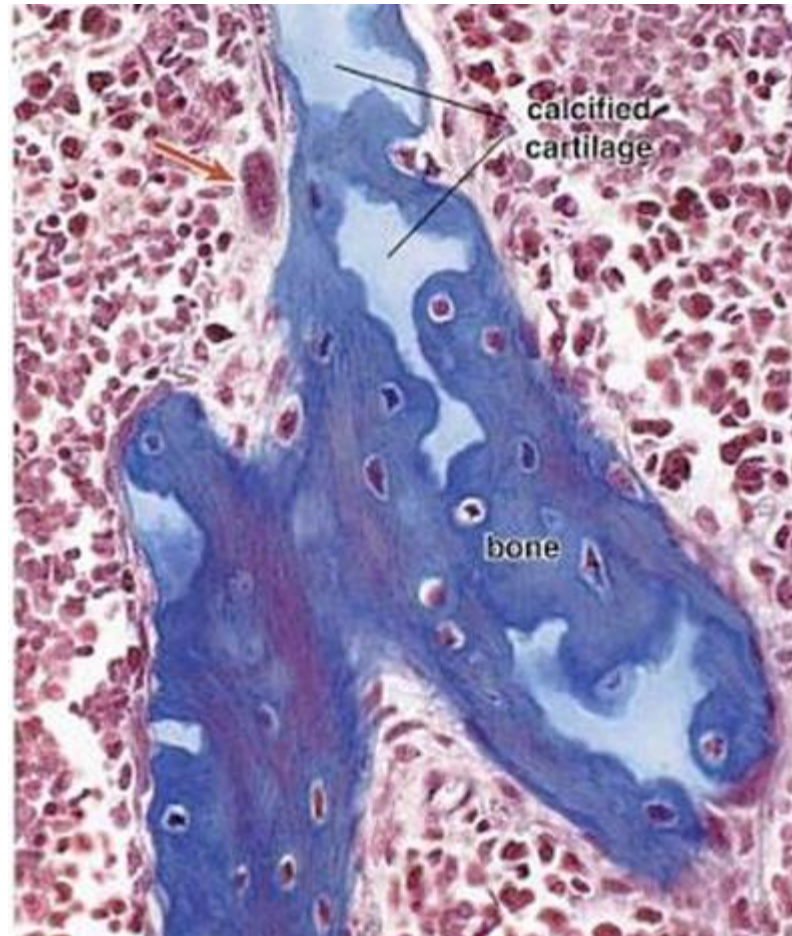
**Ossificazione metafisaria**  
(spongiosa primaria)







# Trabecole miste nella *spongiosa primaria*



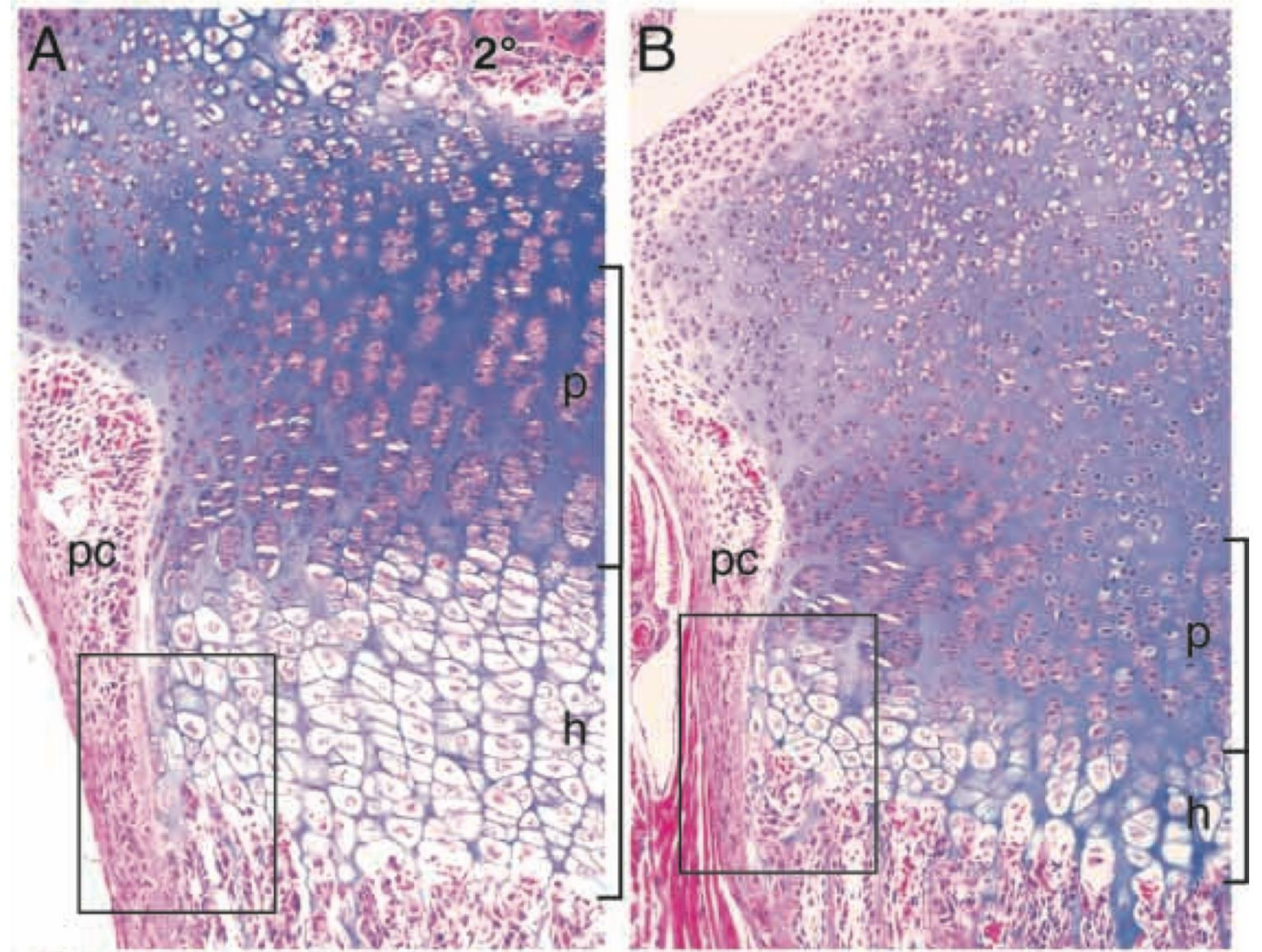
**Condrodisplasie:** difetti della crescita causate dal malfunzionamento della piastra epifisaria di accrescimento.

Acondrodisplasia, forma più comune di nanismo nell'uomo

FGFR3 (gene per recettore per FGF) che inibisce il differenziamento dei condrociti. I condrociti non vengono sostituiti con tessuto osseo e diminuisce anche al produzione di cartilagine epifisaria; si blocca la crescita.



Acondrodisplasia nel topo FGFR3\*



# Processo di riparazione dell'osso

Determinato dalla vascolarizzazione della zona, dalla formazione di un callo osseo e dalla sua sostituzione con nuovo osso

