

EDITORIAL / Editorial

¿SON IGUALES TODOS LOS OSTEOCITOS? DIFERENCIA EN LA FUNCIÓN DE LOS OSTEOCITOS DEPENDIENDO DEL SEXO DE LOS ANIMALES

Lilian I. Plotkin

Departamento de Anatomía, Biología Celular y Fisiología, Facultad de Medicina de la Universidad de Indiana, Indianapolis, Indiana, USA.

Es claro que estímulos específicos dictan la diferencia en la estructura ósea entre hombres y mujeres. En particular, la diferencia entre los niveles de estrógenos y andrógenos durante la pubertad determina la forma de los huesos. Además, la pérdida de masa ósea con el envejecimiento, aunque es estrictamente similar en hombres y mujeres, se acelera en las mujeres durante la menopausia. Sobre la base de esta información se ha propuesto que las diferencias en el hueso entre hombres y mujeres (y machos y hembras en el caso de los animales de experimentación) se deben a la respuesta a las correspondientes hormonas sexuales. Sin embargo, en modelos animales, algunos de estos aspectos dimórficos entre machos y hembras ocurren antes de la aparición de las hormonas sexuales, sugiriendo que algunos aspectos diferenciales no dependen de la presencia de estas hormonas.

Una gran cantidad de estudios en años recientes demostraron que, mientras que algunos aspectos fundamentales de la diferenciación y función de las células óseas son similares en hembras y machos, el sexo de los animales estudiados contribuye a las consecuencias de la activación de vías de señalización en la masa ósea y la resistencia a fracturas. Esto, a su vez, determina que no todos los animales, y por extensión, los seres humanos, respondan de la misma manera a los fármacos utilizados para tratar la fragilidad ósea. Por lo tanto, en los últimos años se ha incrementado el interés en estudiar las diferencias dependientes del sexo en el fenotipo óseo de los animales.

Nuestro laboratorio se centra en el estudio de los osteocitos y cómo estas células afectan el comportamiento de osteoblastos y osteoclastos, y por ende la masa ósea y la resistencia a las fracturas. En estudios publicados recientemente demostramos que la remoción del microARN 21 (miR21) de los osteocitos deriva en un fenotipo que difiere en machos y hembras.¹ Observamos que los huesos de las hembras tienen un aumento en la expresión de genes relacionados con la apoptosis y una disminución del número de osteoblastos y osteoclastos, sin cambios en la densidad mineral ósea (DMO) a los 4 meses de edad. En cambio, los machos muestran una disminución en los niveles de expresión de los genes relacionados con la apoptosis, un aumento de osteoblastos y osteoclastos, y un aumento de la DMO a la misma edad. Por otro lado, la resistencia a las fracturas está aumentada en los animales independientemente del sexo. Estos resultados nos llevaron a concluir que miR21 afecta la función de los osteocitos en forma dependiente del sexo de los animales e independiente de este. Sin embargo, debido a que el fenotipo fue estudiado en animales adultos, no pudimos determinar si los efectos observados dependen de las hormonas sexuales, y si así fuera, en qué medida.



Consistente con el rol de estrógenos y andrógenos en el patrón de transcripción de los osteocitos, un estudio recientemente publicado como “preprint” demostró que, aun cuando no hay diferencias en los genes expresados en osteocitos aislados de ratones de 4 y 10 semanas (antes de la maduración sexual), sí hubo diferencias significativas entre hembras y machos de 16 y 26 semanas (4 y 6,5 meses, respectivamente).²

Por otro lado, varios estudios realizados con animales deficientes en Panexina1 en osteocitos demostraron que, si bien no hay diferencia en la DMO en hembras adultas (4 meses de edad), la DMO y la masa ósea del hueso cortical están aumentadas en animales de 13 meses de edad³ (equivalente a un ser humano de alrededor de 45 años).⁴ En cambio, la masa magra está aumentada en hembras pero no en machos de 4 meses de edad. La masa magra está constituida mayormente por músculo esquelético y nuestros datos sugieren un efecto positivo de la ausencia de la Panexina en el músculo de las hembras. Sin embargo, las mediciones de la función del músculo esquelético mostraron que, mientras que las hembras no fueron afectadas por la ausencia de Panexina1, los machos tenían reducida la fuerza muscular. En conclusión, la deficiencia de Panexina1 en osteocitos lleva a cambios en el sistema musculoesquelético que dependen del sexo y la edad de los animales.

Un punto importante para considerar es que, normalmente, el sexo de los animales de los que se obtienen las líneas celulares no se tiene en cuenta en estudios *in vitro*. Todas las líneas celulares osteocíticas que se han generado son “hembras”, es decir, derivan de hembras (el motivo por el cual esto es así no resulta claro). Otro factor importante es que la mayoría de los estudios *in vitro* se realizan, en teoría, en ausencia de estrógenos y andrógenos. Sin embargo, el rojo fenol, usado como indicador de pH en los cultivos, tiene actividad estrogénica, y puede haber otros compuestos estrogénicos en el suero utilizado en los cultivos. Todos estos puntos se deben tener en cuenta cuando se trata de hacer correlaciones entre estudios *in vitro* e *in vivo*.

En resumen, no está claro si las diferencias en la respuesta en el esqueleto de los animales (o aun de los seres humanos) a los tratamientos farmacológicos o manipulaciones genéticas se deben a diferencias intrínsecas en el patrón genético de los osteocitos entre hembras y machos, a la presencia de hormonas sexuales diferentes o a una combinación de ambos factores. Independientemente de la causa, es importante considerar el sexo de las células y de los animales cuando se desarrollan protocolos experimentales para estudiar el esqueleto.

Conflicto de intereses: la autora declara no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Davis HM, Deosthale PJ, Pacheco-Costa R, et al. Osteocytic miR21 deficiency improves bone strength independent of sex despite having sex divergent effects on osteocyte viability and bone turnover. *FEBS J* 2019; 287(5):941-63.
2. Youtlen SE, Kemp JP, Logan JG, et al. Osteocyte Transcriptome Mapping Identifies a Molecular Landscape Controlling Skeletal Homeostasis and Susceptibility to Skeletal Disease. *bioRxiv* 2020.
3. Aguilar-Pérez A, Pacheco-Costa R, Atkinson EG, et al. Age- and sex-dependent role of osteocytic pannexin1 on bone and muscle mass and strength. *Sci Rep* 2019; 9(1):13903.
4. JAX® Mice CRS. Aged C57BL/6J mice for research studies: Considerations, applications and best practices. 2017.