

EDITORIAL / Editorial

OSTEOCALCINA Y RESPUESTA AL ESTRÉS AGUDO

Fernando Daniel Saravi*

Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo. Servicio de Densitometría, Escuela de Medicina Nuclear. Mendoza. Instituto Balseiro, Universidad Nacional de Cuyo, San Carlos de Bariloche, Río Negro. Argentina.

La osteocalcina es la proteína no colágena más abundante de la matriz ósea. Es sintetizada por los osteoblastos (y odontoblastos), donde es carboxilada (gluOC) en una reacción dependiente de vitamina K, y posteriormente secretada, uniéndose a la hidroxiapatita. La osteocalcina puede descarboxilarse en el medio ácido generado por la actividad osteoclástica. Además, como se verá después, puede ser secretada por los osteoblastos sin previa carboxilación (gluOC).

Si bien se reconoce su utilidad como marcador de formación y recambio óseos, tras décadas de investigación aún no resulta claro el papel exacto de la osteocalcina en la mineralización.¹

Por otra parte, la gluOC tiene diversos efectos sistémicos de tipo hormonal. La pista inicial fue la observación de que el fenotipo de ratones con supresión del gen de osteocalcina incluía exceso de grasa corporal y escasa fertilidad.²

Entre los efectos hormonales citados se incluyen la estimulación de la liberación de insulina y de la multiplicación de las células beta pancreáticas.³ La gluOC también estimula la secreción de adiponectina por los adipocitos, lo que incrementa la sensibilidad tisular a la insulina.⁴

A su vez, la estimulación del receptor de insulina de los osteoblastos es necesaria para la adquisición de una masa ósea normal y para la secreción de osteocalcina.⁵ Al menos en parte, el efecto de la insulina puede deberse a la regulación de una fosfatasa osteotesticular (OTPCP; gen *Esp*). La anulación del gen *Esp* causa un fenotipo opuesto al de la anulación del gen de la osteocalcina. El eje metabólico osteopancreático ha sido recientemente objeto de revisión en esta revista.⁶

En el músculo, la insulina aumenta la captación de glucosa y ácidos grasos con un efecto neto principalmente anabólico. Contrariamente a lo que ocurre con la secreción de insulina, la secreción de osteocalcina aumenta durante el ejercicio. La osteocalcina también aumenta la captación de glucosa y ácidos grasos, pero estimula su utilización como sustratos energéticos; en otras palabras, un efecto catabólico. Además, la osteocalcina estimula la secreción de interleucina 6 por los miocitos. Esta citocina, a su vez, estimula la secreción de osteocalcina descarboxilada. La expresión del receptor de osteocalcina en el músculo es necesaria para la adaptación al ejercicio y contribuye al mantenimiento de la masa muscular.⁷

*E-mail: fernando.saravi@hotmail.es



La evidencia brevemente mencionada sugiere un importante papel del hueso en general, y de la osteocalcina en particular, en la regulación del metabolismo. A ello debe añadirse un posible papel en la reproducción. En efecto, la gluOC estimula la secreción de testosterona por las células de Leydig, mientras que, por el contrario, no afecta la secreción de esteroides ováricos. Los efectos de la gluOC hasta aquí descritos dependen de un receptor acoplado a proteína G llamado Gprc6a.⁸

Por otra parte, la osteocalcina también influye en el desarrollo del sistema nervioso, que no expresa Gprc6a; no obstante, se ha identificado allí otro receptor llamado Gpr158.⁹ Los ratones carentes de osteocalcina muestran conducta pasiva, aumento de la ansiedad y déficit de memoria y aprendizaje. Durante el desarrollo, la gluOC penetra la barrera hematoencefálica y se une a neuronas del rafe dorsal, el área tegmental ventral y el hipocampo. La osteocalcina estimula la síntesis de monoaminas y reduce la síntesis de GABA. Además reduce la apoptosis en el hipocampo.⁸

Todo lo anterior ha llevado a postular una coordinación regulada del desarrollo esquelético, el metabolismo energético, la función muscular y los mecanismos cognitivos, en la cual la osteocalcina tendría un papel central.^{2,8}

Con esta hipótesis en mente, es muy interesante, aunque quizá no demasiado sorprendente, que se haya informado recientemente evidencia de la participación de la gluOC en respuesta al estrés agudo.¹⁰ La exposición al estrés agudo en animales y humanos causa un rápido e importante aumento de la gluOC plasmática. Dicho incremento es selectivo para la osteocalcina, ya que no afecta otras moléculas provenientes del hueso. El efecto reflejo, dependiente de la amígdala, parece mediado por fibras nerviosas que liberan glutamato en la proximidad de los osteoblastos. Estos incorporan el neurotransmisor mediante un transportador llamado Glast o Eaat1 y responden liberando gluOC. El efecto parece deberse a la inhibición de la carboxilación de la osteocalcina por inhibición de la enzima carboxilante (gamma-carboxilasa) por el glutamato incorporado.

Las respuestas al estrés observadas en ratones incluyeron aumento del gasto energético, la glucemia, la temperatura corporal y la frecuencia cardíaca, menor resistencia de las vías aéreas y mayor saturación arterial de oxígeno. Estas respuestas al estrés no se observaron en ratones con inactivación del gen de OC o del receptor Gprc6a (pero no del Gpr58).

Curiosamente, la gluOC no modificó la respuesta simpática periférica al estrés. En cambio, la gluOC redujo la descarga parasimpática al corazón y los bronquios y la síntesis periférica de acetilcolina. Estas respuestas requerían la presencia de receptores Gprc6a en neuronas posganglionares parasimpáticas. Por otra parte, el aumento del consumo de energía durante el estrés agudo no disminuyó con la anulación de los receptores Gprc6a ni Gpr158, sugiriendo que tal respuesta es mediada por un tercer receptor aún no identificado.

La inyección de gluOC produjo una respuesta fisiológica similar al estrés agudo. Cabe notar que la respuesta al estrés, dependiente al menos en parte de OC, se presentó también en ratones normales adrenalectomizados, pero no en animales adrenalectomizados con supresión total o parcial del gen de osteocalcina. Los autores citan evidencia de que los humanos con deficiencia de glucocorticoides conservan la capacidad de responder al estrés.

El posible papel de la osteocalcina en la respuesta al estrés agudo enriquece el cambiante panorama de hueso como órgano endocrino y su papel biológico en la adaptación al ambiente, la supervivencia y la reproducción.

Conflictos de intereses: el autor declara no tener conflictos de intereses.

Referencias

1. Lombardi G, Perego S, Luzi L, Banfi G. A four-season molecule: osteocalcin. Updates in its physiological roles. *Endocrine*. 2015; 48:394-404.
 2. Wei J, Karsenty G. An overview of the metabolic functions of osteocalcin. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015; 16:93-8.
 3. Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell*. 2010; 142:296-308.
 4. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*. 2007; 130:456-69.
 5. Fulzele K, Riddle RC, DiGirolamo DJ, et al. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell*. 2010; 142:309-19.
 6. Battaglino R. El esqueleto como órgano endocrino: funciones metabólicas de la osteocalcina. *Actual Osteol*. 2017; 13:225-32.
 7. Moser SC, van der Eerden BCJ. Osteocalcin – a versatile bone-derived hormone. *Front Endocrinol*. 2019; 9:794.
 8. Karsenty G. Update on the biology of osteocalcin. *Endocr Pract*. 2017; 23:1270-4.
 9. Khrimian L, Obri A, Ramos-Brossier M, et al. Gpr158 mediates osteocalcin's regulation of cognition. *J Exp Med*. 2017; 214:2859-73.
 10. Berger JM, Singh P, Khrimian L, et al. Mediation of acute stress response by the skeleton. *Cell Metab*. 2019; 30:1-13.
-