

ACTUALIZACIONES / *Reviews*

## SEROTONINA: UN MENSAJERO ENTRE EL CEREBRO, EL INTESTINO Y EL HUESO

Ariel Sánchez\*

Centro de Endocrinología, Rosario

### Resumen

En los últimos años ha crecido el conocimiento sobre el papel de la serotonina en el recambio óseo. Parece haber un efecto dual, con la serotonina cerebral ejerciendo un efecto anabólico sobre el hueso y la serotonina intestinal frenando la función osteoblástica, pero han surgido controversias recientes al respecto. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ampliamente usados para tratar desórdenes afectivos, inducen osteopenia y aumentan el riesgo de fracturas. Se abre la posibilidad de intervenir farmacológicamente para modular la producción de serotonina intestinal como eventual tratamiento de la osteoporosis, pero falta todavía recorrer un largo camino para trasladar los hallazgos básicos a la clínica.

**Palabras clave:** serotonina; antidepresivos; osteoporosis; fracturas

### Summary

#### **SEROTONIN: A MESSENGER BETWEEN THE BRAIN, THE GUT, AND BONE**

*In the last few years there has been an accumulation of knowledge about the role of serotonin on bone turnover. There seems to be a dual effect, with brain serotonin having an anabolic influence on bone, and gut serotonin inhibiting osteoblastic function, although there is a recent controversy about this. Selective serotonin reuptake inhibitors, widely used to treat mood disorders, induce osteopenia and increase fracture risk. Approaches are being studied to modulate the production of gut serotonin as a possible treatment against osteoporosis. However, there is a long road ahead before translating basic findings to clinical practice.*

**Key words:** serotonin; antidepressants; osteoporosis; fractures

---

\* Dirección postal: San Lorenzo 876, 1er. piso, (2000) Rosario, SF, Argentina.  
Correo electrónico: [asanchez@cimero.org.ar](mailto:asanchez@cimero.org.ar)



## Introducción

La serotonina (5-hidroxitriptamina, ST) es una monoamina neurotransmisora, importante en el sistema nervioso central (SNC), el sistema cardiovascular y el aparato digestivo. En el tubo digestivo la producen las células entero-cromafines, y regula la peristalsis.

Actúa vía receptores específicos (5-HTR) y entra a las células mediante transportadores ubicados en la membrana citoplasmática (5-HTT), dependientes de NaCl.<sup>1</sup>

## Origen de la serotonina

La ST proviene del metabolismo del aminoácido esencial triptofano, por acción de la enzima triptofano hidroxilasa (TPH), de la cual hay 2 isoformas: Tph2, en SNC, y Tph1 en la periferia. La ST periférica representa el 95% del total, y no atraviesa la barrera hematoencefálica.<sup>2</sup>

## Papel de la serotonina en el SNC

Este neurotransmisor integra la modulación del balance energético y participa en la determinación del "tono" afectivo. Como ya se mencionó, la ST cerebral debe ser sintetizada por la Tph2, y alteraciones en esta enzima o en los transportadores o receptores de ST parecen ser responsables de diversos trastornos depresivos.<sup>3</sup> Ratones nulos para Tph2 no tienen ST cerebral, y desarrollan una osteoporosis severa. Yadav y col. concluyeron que la ST cerebral promueve la formación de hueso.<sup>4</sup>

En el SNC las vías serotoninérgicas suponen la liberación de ST en la parte terminal de los axones (mecanismo que requiere de los 5-HTT); la parte postsináptica de la unión nerviosa debe tener receptores específicos para recibir el mensaje químico. Parte de la ST liberada es recaptada por la parte presináptica de la unión interneuronal. Existen drogas que inhiben parcialmente la recaptación de ST. Estos inhibidores selectivos de la recaptación de ST son conocidos genéricamente como SSRIs, por su sigla en inglés.

## Rol de la serotonina en el hueso

Existen datos experimentales y observaciones clínicas que brindan apoyo a la noción de un rol fisiopatológico importante de la ST en la regulación de la masa ósea en animales y seres humanos.<sup>5</sup>

Los osteoblastos, osteocitos y osteoclastos expresan receptores funcionales de ST y 5-HTT (descubiertos independientemente en 2001 por Blizotes y col.<sup>6</sup> y Westbroek y col.<sup>7a</sup>). Los SSRIs actúan en el hueso de la misma manera que en el SNC.<sup>2</sup>

En osteoblastos, los agonistas del receptor de ST influyen la proliferación celular, potencian el activador proteico-1 inducido por PTH, y modulan la respuesta celular al estímulo mecánico. En osteocitos, la ST aumenta los niveles de AMPc y prostaglandina E<sub>2</sub>, que también participan en la transducción de estímulos mecánicos.<sup>1</sup> Hay 5 receptores de ST: solo el 1A, el 2<sup>a</sup>, el 1B y el 2B se expresan en osteoblastos, y durante la diferenciación de los osteoblastos únicamente aumenta la expresión de 5-HT<sub>2B</sub>R.

Los ratones deficientes en 5-HT<sub>2B</sub>R tienen osteopenia que se agrava con la edad, debido a menor formación ósea. Al contrario, los ratones deficientes en 5-HT<sub>1B</sub>R tienen una mayor masa ósea, gracias al aumento -en número y función- de los osteoblastos.<sup>1</sup>

Hay transportadores de ST en osteoclastos, pero solo en osteoclastos estimulados por el RANKL.<sup>3</sup> Ratones *knock out* para Tph1 a las 6 semanas de vida tienen mayor densidad mineral en esqueleto total que los testigos, debido a menor osteoclastogénesis. Experimentos *in vitro* mostraron que las células Tph1<sup>-/-</sup> cultivadas en presencia de potentes estimuladores osteoclastóticos (RANKL y M-CSF) generaban menos osteoclastos que las líneas salvajes, y este defecto podía ser subsanado mediante el agregado de ST al medio de cultivo.<sup>7b</sup>

## ¿Cuál es el origen de la serotonina en el hueso?

La ST podría ser sintetizada en hueso y actuar por mecanismos autocrinos y paracri-

nos. En células óseas se ha identificado el ARNm de la hidroxilasa-1 del triptofano, pero su nivel funcional es 1.000 veces menor que en el intestino. El origen de la ST ósea sería la ST libre que circula en plasma, o la transportada por las plaquetas.<sup>8</sup>

Algunas experiencias en roedores pueden ayudarnos a comprender el papel que juega la ST en el hueso. Pero antes es preciso recordar el papel de LRP5, proteína homóloga en mamíferos de Wnt -*wingless*- en *Drosophila*. Esta proteína modula el sistema Wnt/ beta-catenina en osteoblastos. LRP5 inhibe la expresión de la Tph1 en el duodeno; ésta –como ya dijimos– es una enzima clave en la biosíntesis de ST. Los ratones *Lrp5*<sup>-/-</sup> tienen alta expresión de Tph1 en las células enterocromafines intestinales y son severamente osteoporóticos. Cuando el gen de la beta-catenina se eliminó solo en el intestino, la masa ósea de estos ratones se restauró completamente.<sup>8</sup> Los autores de este trabajo proponen que la ST de origen duodenal es la mediadora de todos los efectos óseos de LRP5.

Pero en mayo de este año aparecieron dos artículos contradictorios: el del grupo de Gerard Karsenty (Universidad de Columbia) mostró que un inhibidor de la ST intestinal podía prevenir la osteopenia por castración en ratonas, y que además podía revertir la osteoporosis en ratonas castradas viejas. También pudo corregir la osteoporosis de ratones deficientes en LRP5.<sup>9</sup>

El grupo de Matthew Warman (Universidad de Harvard), también trabajando con ratones en los que se había inactivado el gen del LRP5, comprobó la baja masa ósea pero no pudo comprobar niveles elevados de ST circulante. Y en ratones con sobreexpresión del gene LRP5, había alta DMO pero sin cambios en la ST sérica. Además, ratones incapaces de sintetizar ST intestinal no mostraron anomalías óseas.<sup>10</sup>

Los más famosos osteólogos están perplejos ante estas discordancias. Sundeep Khosla

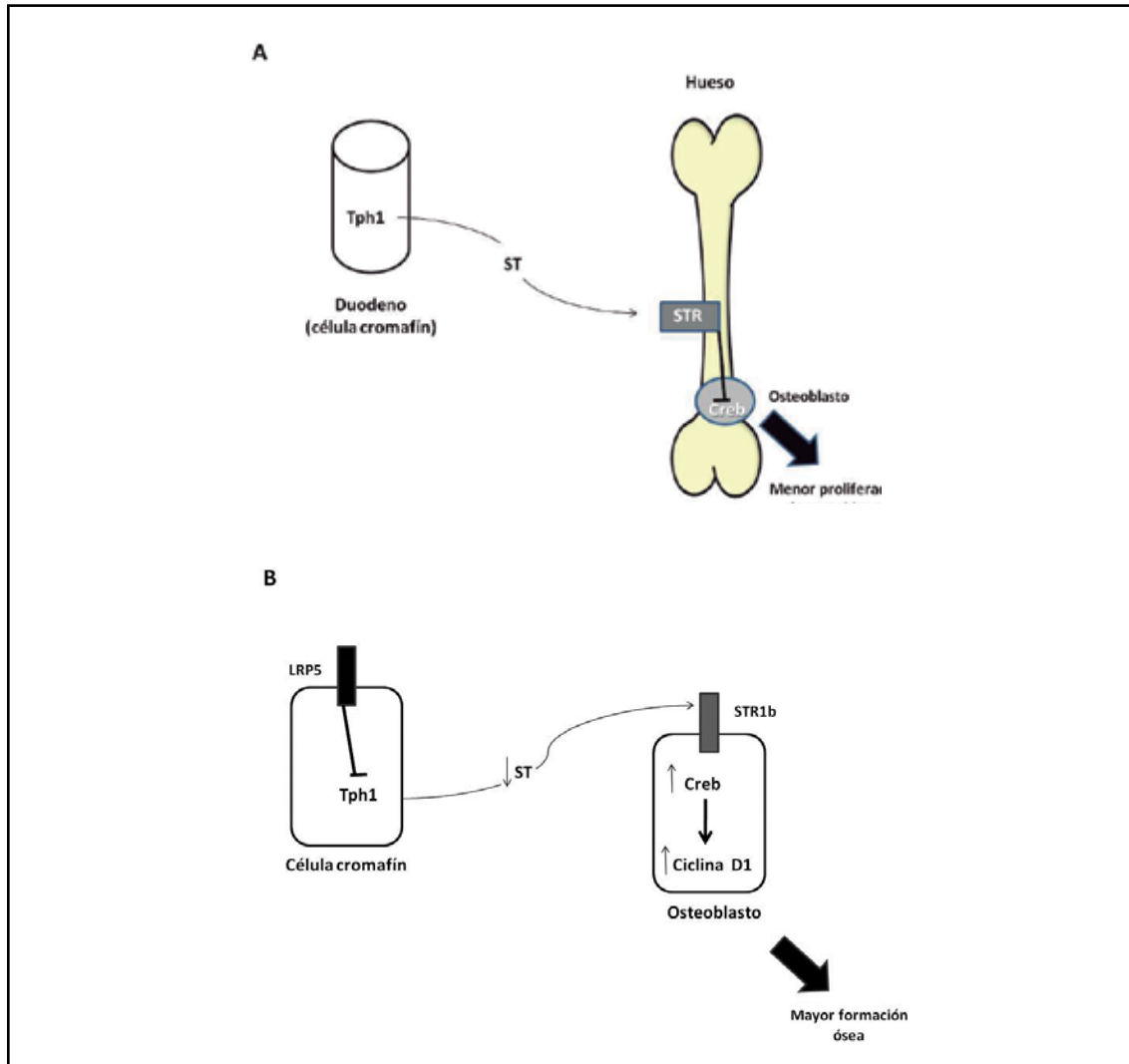
reconoce la seriedad de ambos laboratorios, y atribuye las discrepancias a diferencias en las técnicas de manipulación genética o de medición de ST sérica. En un simposio de la reunión anual de la ASBMR en Toronto en 2010, fui testigo de una acalorada discusión entre Warman y Patricia Ducy (integrante del grupo de Karsenty). La controversia mereció un comentario de Gina Kolata -una famosa periodista norteamericana especializada en la difusión de temas médicos- en el *New York Times*.<sup>11</sup>

También en el laboratorio Lexicon de los Estados Unidos están desconcertados por los hallazgos contradictorios de ambos grupos; un inhibidor específico de la ST intestinal, el LP533401, una pequeña molécula desarrollada por esa firma, había mostrado un potencial terapéutico muy interesante en los experimentos llevados a cabo en la Universidad de Columbia.

### **Habría un efecto dual de la serotonina sobre el hueso**

La ST periférica activa los 5-HTR de los osteoblastos, para inhibir la formación ósea. La ST del SNC inhibe la actividad simpática, aliviando el tono adrenérgico negativo sobre los osteoblastos y permitiendo la adquisición de hueso. La leptina producida por el tejido adiposo actuaría sobre centros del tallo encefálico, inhibiendo la Tph2, por lo que habría menor influencia de la ST sobre el hipotálamo ventromedial; al aumentar el tono simpático, los osteoblastos formarían menos hueso.<sup>12</sup>

Es sabido que cuando se altera el balance calórico se modifica la remodelación ósea; un buen ejemplo de esto es el profundo catabolismo óseo que se da en la anorexia nerviosa.<sup>12</sup> En el hueso, la ST inhibe la vía Creb (*cyclic-AMP responsive element binding protein*), con lo cual anula la función osteoblástica. LRP5 actúa entonces sobre las células intestinales –no en osteoblastos– para controlar la formación de hueso mediante una vía independiente de Wnt.<sup>13</sup> Ver la Figura 1.



**Figura 1.** A) La ST inhibe la vía Creb (*cyclic-AMP responsive element binding protein*), con lo cual anula la función osteoblástica. B) LRP5 aumenta la formación ósea inhibiendo la expresión de la hidroxilasa 1 del triptofano en el duodeno; ésta es una enzima clave en la biosíntesis de ST. Tph1: hidroxilasa del triptofano tipo 1, ST: serotonina, STR: receptor de serotonina, Creb: proteína ligante del elemento responsive a AMPc (modificado de ref. 13).

### Algunas observaciones clínicas

Los niños con el raro síndrome de osteoporosis/pseudoglioma tienen mutaciones puntuales en el gen *Lrp5* (con pérdida de función) y muestran altos niveles circulantes de ST.

Adultos con alta masa ósea tienen ganancia de función en ese gen.<sup>3</sup>

En una muestra poblacional de 275 mujeres, la ST sérica se correlacionó negativamente con la DMO areal en esqueleto total y colum-

na lumbar, y con la DMO volumétrica y total del cuello femoral. La ST también se correlacionó negativamente con el número y el grosor de las trabéculas en radio distal, y con el índice de masa corporal.<sup>14</sup>

Se ha encontrado una asociación positiva entre niveles eritrocitarios de triptofano y la DMO lumbar y femoral en hombres con osteoporosis idiopática; en el mismo trabajo también se halló una correlación positiva entre el triptofano de los eritrocitos por un lado, y el grosor trabecular y la tasa de aposición mineral por otro.<sup>15</sup>

Recientemente se ha comunicado un caso de severa osteoporosis con bajo recambio óseo en un varón de 55 años, atribuible a un tumor neuroendocrino pancreático productor de serotonina.<sup>16</sup>

### Depresión y hueso

Los pacientes tratados con SSRIs tienen una disminución de la DMO areal, y su tasa de pérdida ósea duplica la observada en pacientes depresivos tratados con tricíclicos.<sup>5</sup> Además, los pacientes crónicamente tratados con SSRIs tienen un riesgo de fractura que duplica el de los testigos.<sup>17</sup> Recientes observaciones indican que el cociente ajustado de probabilidades de tener fracturas aumenta progresivamente cuanto mayor es la afinidad de los antidepresivos por el receptor de ST.<sup>18</sup>

Por lo dicho, los SSRIs deberían ser agregados a la lista de fármacos con efecto deletéreo para la masa ósea. Los pacientes tratados crónicamente con estas drogas y con antipsicóticos de segunda generación (ASG) deberían estudiarse mediante densitometría ósea, sobre todo si tienen otros factores de riesgo.<sup>2</sup>

Los pacientes depresivos tienen los siguientes factores de riesgo de fractura:

Inactividad  
Inflamación  
Caídas

Menor exposición solar  
Hiperkortisolismo  
Hipogonadismo  
Pobre nutrición

Aunque hay respuestas variables a estas drogas por polimorfismos del 5HTT, el uso de SSRIs induce:

Menor formación ósea  
Mayor resorción ósea  
Caídas

Es lógico pensar que los SSRIs puedan aumentar la concentración local de ST en hueso. El riesgo fracturario se duplica en pacientes depresivos tratados con SSRIs.<sup>19,20</sup>

### Efectos óseos de los antipsicóticos de segunda generación (ASG)

Los ASG actúan bloqueando fuertemente el receptor 5HT<sub>2A</sub>, y más débilmente el receptor de dopamina D<sub>2</sub> (inducen aumento de la prolactina). La risperidona, p. ej., causa aumento de peso y síndrome metabólico, por un lado, y pérdida importante de la masa ósea por otro.<sup>12</sup> Los pacientes tratados crónicamente con ASG también deberían ser evaluados con densitometría ósea, sobre todo si tienen otros factores de riesgo.<sup>2,21</sup>

### Algunas dificultades en la comprensión de este nuevo modulador de la masa ósea<sup>3</sup>

- No se ha descrito osteoporosis secundaria en pacientes con síndrome carcinoide.
- ¿Cómo se explica el balance funcional entre el efecto proosteogénico de la ST del SNC y el efecto osteopenizante de la ST periférica?
- ¿Cómo integra el HVM los ciclos de luz/oscuridad y la ingesta calórica, para modular la masa ósea vía ST?
- ¿Cómo se pueden trasladar al hombre los experimentos murinos?
- ¿Es posible sintetizar moléculas anabólicas óseas que bloqueen la síntesis de ST periférica, o que aumenten la ST cerebral?



## Conclusión

La hipótesis de que la serotonina intestinal deprime la función osteoblástica y que sería posible inhibirla selectivamente con un medicamento para obtener un efecto anabólico óseo es atractiva. Hay evidencia experimental que favorece esta teoría.<sup>20,22</sup> Sin embargo, todavía falta la comprobación de los hallazgos

en modelos animales por parte de grupos independientes, y el traslado de los resultados de la investigación básica a pacientes con osteoporosis, con la adecuada evaluación del balance entre beneficios, costos y riesgos.<sup>20,23</sup>

(Recibido: enero de 2012. Aceptado: febrero de 2012).

## Referencias

1. Bab I, Yirmiya R. Depression, selective serotonin reuptake inhibitors, and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8: 185-91.
2. Bliziotis M. Update in serotonin and bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4124-32.
3. Rosen CF. Serotonin rising — The bone, brain, bowel connection (Perspective). *N Engl J Med* 2009; 360: 957-9.
4. Yadav VK, Oury F, Suda N, et al. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell* 2009; 138: 976-89.
5. Clarke BL, Khosla S. Physiology of bone loss. *Radiol Clin N Am* 2010; 48: 483-95.
6. Bliziotis MM, Eshleman AJ, Zhang XW, Wiren KM. Neurotransmitter action in osteoblasts: expression of a functional system for serotonin receptor activation and reuptake. *Bone* 2001; 29: 477-86.
- 7a. Westbroek I, van der Plas A, de Rooij KE, Klein-Nulend J, Nijweide PJ. Expression of serotonin receptors in bone. *J Biol Chem* 2001; 276: 28961-8.
- 7b. Chabbi-Achengli Y, Coudert AE, Callebort J, Geoffroy V, Côté F, Collet C, de Vernejoul MC. Decreased osteoclastogenesis in serotonin-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 2567-72.
8. Yadav VK, Ryu JH, Suda N, et al. Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum. *Cell* 2008; 135: 825-37.
9. Inose H, Zhou B, Yadav VK, Guo XE, Karsenty G, Ducky P. Efficacy of serotonin inhibition in mouse models of bone loss. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2002-11.
10. Cui Y, Niziolek PJ, MacDonald BT, et al. Lrp5 functions in bone to regulate bone mass. *Nat Med* 2011; 17: 684-91.
11. Kolata G. 2 studies in conflict on growth of bone. *The New York Times*; May 23, 2011.
12. Kawai M, Rosen CF. Minireview: A skeleton in serotonin's closet? *Endocrinology* 2010; 151: 4103-8.
13. Yadav VK, Ducky P. Lrp5 and bone formation. A serotonin-dependent pathway. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1192: 103-9.
14. Mödder UI, Achenbach SJ, Amin S, Riggs BL, Melton LJ 3rd, Khosla S. Relation of serum serotonin levels to bone density and structural parameters in women. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 415-22.
15. Pernow Y, Thorén M, Sääf M, et al. Associations between amino acids and bone mineral density in men with idiopathic osteoporosis. *Bone* 2010; 47: 959-65.
16. Vilaca T, Yamamoto R, Carvalho A, Lazaretti-Castro M. Neuroendocrine tumor associated with severe osteoporosis in a

- male patient (Abstract). *Arch Osteoporos* 2012; 7(Suppl 1): S153.
17. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, et al. Canadian Multicentre Osteoporosis Research Group. The impact of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med* 2007; 167: 188-94.
  18. Verdel BM, Souverein PC, Egberts TCG, van Staa TP, Leufkens HGM, de Vries F. Use of antidepressant drugs and risk of osteoporotic and non-osteoporotic fractures. *Bone* 2010; 47: 604-9.
  19. Haney EM, Warden SJ, Bliziotes MM. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on bone health in adults: time for recommendations about screening, prevention and management? *Bone* 2010; 46: 13-7.
  20. Eom CS, Lee HK, Ye S, Park SM, Cho KH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of fracture: A systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2012. doi: 10.1002/jbmr.1554. [Epub ahead of print]
  21. Bliziotes M, Karsenty G, Levy S. Bone and selective serotonin reuptake inhibitors. Three perspectives. *Endocr News* 2011; 36(12): 22-7.
  22. Yadav VK, Balaji S, Suresh PS, et al. Inhibition of gut-derived serotonin synthesis: a potential bone anabolic treatment. *Nat Med* 2010; 16: 308-12.
  23. Goltzman D. LRP5, serotonin, and bone: complexity, contradictions, and conundrums (Commentary). *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1997-2001.