

## COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / *Bibliographical Comments*

### ***A bisphosphonate that does not affect osteoclasts prevents osteoblast and osteocyte apoptosis and the loss of bone strength induced by glucocorticoids in mice.***

*Plotkin LI, Bivi N, Bellido T.*

Bone. 2010. [Epub ahead of print]

**Dr. Lucas R. Brun\***

La apoptosis contribuye a regular el crecimiento y mantenimiento del tejido óseo. El aumento de la apoptosis de los osteoblastos y los osteocitos se asocia a condiciones con mayor fragilidad ósea, incluyendo el exceso de glucocorticoides, la deficiencia de esteroides sexuales, la inmovilización, y el envejecimiento. De la misma manera la hormona paratiroidea (PTH), los esteroides sexuales, y las fuerzas mecánicas, preservan la viabilidad de los osteoblastos y osteocitos.

Tradicionalmente, los efectos de los bifosfonatos sobre el hueso se han atribuido exclusivamente a la inhibición de la resorción osteoclástica <sup>1</sup>. Sin embargo, en los últimos años, se ha demostrado que los bifosfonatos también actúan positivamente sobre la viabilidad de los osteoblastos y osteocitos <sup>2</sup>. Este último efecto se ejerce a través de un mecanismo diferente de la inhibición de la vía del mevalonato o conversión en metabolitos tóxicos <sup>1</sup> y se observa in vitro a concentraciones de aproximadamente tres órdenes de magnitud inferiores a los necesarios para promover la apoptosis de los osteoclastos <sup>2,3</sup>. La inhibición de la apoptosis de osteocitos contribuyen a la conservación de la red de osteocitos lo que

permitiría una respuesta normal antes estímulos hormonales, mecánicos y farmacoterapéuticos.

Para estudiar la importancia del accionar de los bisfosfonatos sobre los osteoblastos y osteocitos se empleó el aminobisfosfonato IG9402, análogo del olpadronato, el cual carece de capacidad inhibir las enzimas de la vía del mevalonato y por lo tanto de inhibir al osteoclasto pero es capaz de prolongar la viabilidad de los osteocitos y osteoblastos.

Empleando ratones tratados con prednisona y placebo a los cuales se le administró alendronato, IG9402 o solución salina demostraron inicialmente que el IG9402 no reduce la remodelación ósea en comparación con alendronato analizando los niveles circulantes de C-telopéptido y osteocalcina además de los niveles de ARNm del receptor de calcitonina, catepsina K, y TRAP.

Asimismo demostraron que alendronato y IG9402 evitan la pérdida de masa ósea inducida por glucocorticoides a través de diferentes mecanismos de acción. Así, mientras que el principal efecto del alendronato es inhibir la

---

\* Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral. Facultad de Cs. Médicas. UN Rosario.  
Correo electrónico: [lbrun@unr.edu.ar](mailto:lbrun@unr.edu.ar)



resorción ósea previniendo la pérdida de hueso inducida por glucocorticoides, IG9402 lo hace a través de conservar la actividad osteoblástica.

Tanto IG9402 alendronato y fueron capaces de prevenir la disminución inducida por glucocorticoides en la resistencia ósea. Estos hallazgos sugieren que la preservación de los osteoblastos y osteocitos viabilidad en ausencia de efecto contrario a la reabsorción es suficiente para mantener la fuerza ósea.

En síntesis este trabajo demuestra la importancia de la preservación de la viabilidad de los osteoblastos y osteocitos por acción de los bisfosfonatos en el mantenimiento del tejido óseo. A diferencia del alendronato, IG9402 no redujo el remodelado óseo, pero fue tan eficaz como alendronato en la prevención de la apoptosis de los osteoblastos y osteocitos y la pérdida de masa ósea inducida por glucocorticoides.

Por lo tanto, estos resultados apoyan la teoría de que la preservación de la viabilidad de los

osteoblastos y osteocitos es un mecanismo adicional por el que los bisfosfonatos actúan sobre el tejido óseo.

### Referencias

- 1 Rogers MJ. From molds and macrophages to mevalonate: a decade of progress in understanding the molecular mode of action of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int.* 2004; 75:451-61.
- 2 Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999; 104:1363-74.
- 3 Plotkin LI, Manolagas SC, Bellido T. Dissociation of the pro-apoptotic effects of bisphosphonates on osteoclasts from their anti-apoptotic effects on osteoblasts/osteocytes with novel analogs. *Bone* 2006; 39:443-52.