

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / *Bibliographical Comments*

Dra. Gabriela Picotto*

Osteal macrophages: a new twist on coupling during bone dynamics. **(Macrófagos en el hueso: nuevo componente del acoplamiento durante la dinámica ósea)**

Pettit A, Ming K, Hume D, Raggat L. *Bone* 2008; 43: 976-82.

Las interacciones entre el hueso y el sistema inmune son centrales en el mantenimiento de la homeostasis ósea y son claves en la patología del hueso. Durante la homeostasis, existe una relación trófica bidireccional entre el hueso y el sistema inmunológico. En situaciones patológicas, los macrófagos pueden contribuir directa o indirectamente tanto a procesos anabólicos como catabólicos dentro del hueso. Sin embargo es poco lo que se ha explorado sobre la participación de los macrófagos durante el recambio fisiológico del hueso.

Los macrófagos son células mononucleares heterogéneas derivadas de células madre hematopoyéticas de la serie mieloide. La proliferación y diferenciación del linaje mieloide depende de la presencia de citoquinas. Ante un daño tisular, los monocitos pueden diferenciarse a macrófagos que conducen la respuesta inmunológica. En condiciones fisiológicas, los monocitos pueden migrar virtualmente a todos los tejidos y diferenciarse en "macrófagos tisulares residentes", capaces de ejercer funciones específicas pero diferentes en cada tejido. Esta adaptación específica es la responsable de la heterogeneidad de los macrófagos residentes en el mismo y en distintos tejidos. Sin embargo, los macrófagos residentes también comparten varias propie-

dades funcionales tales como ser componentes de la respuesta inmune, secretar moléculas regulatorias en respuesta a distintos estímulos y tener un rol trófico específico dentro del tejido. Los macrófagos residentes expresan moléculas de superficie características que los distinguen.

Los macrófagos tienen influencia sobre distintos aspectos de la biología ósea: están presentes en distintas etapas de la reparación de fracturas, han sido relacionados con la calcificación arteriolar al producir factor de necrosis tumoral (TNF) y oncostatina M, y también se asocian a los sitios de pérdida patológica del hueso.¹⁻³ Poseen un rol potencial de contribuir a la biología ósea mediante la expresión de citoquinas osteoactivas y proteínas morfogénicas óseas (BMPs).³ Es claro que los macrófagos participan en la homeostasis y patología del hueso, ocupando un nicho definido en el tejido óseo. Sin embargo es aún un concepto poco estudiado.

Se ha reportado que existen macrófagos asociados a las superficies óseas, residentes en periosteo y endosteo que han sido denominados "OsteoMacs".^{4,5} Formarían una red que cubre la superficie del hueso y tendrían un fenotipo único dictado por su microambiente tisular. Se propone que poseerían funciones específicas globales y tisulares y que a través

* Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D "Dr. Fernando Cañas". Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.



de ellas contribuirían a la fisiología y patología ósea. Una función global sería la de realizar una vigilancia inmunológica del microambiente del hueso (fagocitosis, presentación de antígenos, etc). Los OsteoMacs no son osteoclastos, pero ha sido posible diferenciar *in vitro* osteoclastos a partir de macrófagos derivados de médula ósea. Asimismo, los OsteoMacs podrían regular la generación y función de los osteoclastos a través de la producción de TNF, IL-6/1 o interferón β , modular la deposición mineral y la síntesis de matriz ósea, y tendrían potencial para dirigir la actividad de los osteoblastos mediante la síntesis de factores osteo-activos como TGF- β , calcitriol y BMP-2.⁵ La adaptabilidad de los macrófagos sugiere que su rol trófico sobre el hueso estaría influenciado por el microambiente de tal manera que estímulos fisiológicos promoverían una actividad anabólica mientras que señales inflamatorias transformarían a los OsteoMacs en un fenotipo catabólico. Una comprensión completa de las condiciones que promueven el anabolismo o el catabolismo de los OsteoMacs sería crítica para llegar a una terapéutica potencial que propone este nuevo modelo.

El modelado óseo es un proceso anabólico y, al contrario del remodelado óseo, no comprende un balance coordinado entre la actividad de los osteoblastos y la de los osteoclastos. Se han localizado OsteoMacs en sitios específicos de modelado óseo donde encapsulan osteoblastos que posteriormente van a madurar.⁵ Se postula que podrían darle entonces una señal de acoplamiento a los osteoblastos, promoviendo señales anabólicas y de mineralización. Una vez que termina el estímulo anabólico, los OsteoMacs se dispersarían o entrarían en apoptosis. El remodelado óseo, en cambio, necesita de las activida-

des balanceadas y secuenciales entre la resorción y la formación ósea. Según el modelo que se propone los OsteoMacs estarían localizados de manera ideal, perpetuando el acoplamiento durante el ciclo de remodelado, dirigiendo la deposición de matriz ósea y la mineralización terminal al final de las BMUs (unidades multicelulares básicas).⁵ Aún no ha sido definido claramente el fenotipo ni la composición celular de lo que se refiere en la literatura como "bone lining cells". Los OsteoMacs podrían ser una población significativa de este microambiente, confirmando que existirían otras células distintas a los osteoblastos poblando las superficies óseas. Los macrófagos son células centinela que tienen la capacidad de expresar y/o secretar una gran variedad de moléculas regulatorias. La existencia de los OsteoMacs podría darle otra vuelta al concepto establecido del acoplamiento entre osteoblastos y osteoclastos. Así, los OsteoMacs, primos mieloides de los osteoclastos, podrían facilitar la función de los osteoblastos participando de esta manera en la coordinación de la dinámica del hueso.

Referencias

1. Shioi A, Katagi M, Okuno Y, Mori K, Jono S, Koyama H y col. *Circ Res* 2002; 91: 9-16,
2. van Lent P, Blom A, van der Kraan P, Holthuysen A, Vitters E, van Rooijen y col. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 103-11.
3. Kaneko M, Tomita T, Nakase T, Ohsawa Y, Seki H, Tekeuchi E y col. *Rheumatol* 2001; 40:247-55.
4. Hume D, Loutit J, Gordon S. *J Cell Sci* 1984; 66:189-94.
5. Chang M, Raggatt L, Alexander K, Fazzalari N, Schroeder K y col. *J Immunol* 2008; 181:1232-44.