

REMODELACIÓN ÓSEA

Patricia M. Mandalunis*

Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires

El tejido óseo está bajo constante remodelación, reemplazando el hueso viejo por hueso nuevo. La remodelación ósea es llevada a cabo por los osteoclastos que son las células encargadas de la destrucción (reabsorción) del tejido viejo, y por los osteoblastos, que sintetizan el tejido nuevo. En la remodelación ósea la reabsorción y formación ósea están estrechamente acopladas en zonas delimitadas que son llamadas *unidades multicelulares básicas* (BMUs).^{1,2}

Eventos celulares asociados a la remodelación ósea

Activación

El comienzo del proceso de remodelación está determinado por micro-fracturas sensadas por los osteocitos, o por estímulo hormonal u otros factores sobre las *lining cells* que recubren la superficie ósea. Estas células secretan RANKL (RANK ligando), proteína que activa al receptor RANK (receptor activador del factor nuclear kappa β) en los preosteoclastos.³ La interacción entre RANK y RANKL permite la diferenciación y maduración de osteoclastos activos capaces de reabsorber el tejido óseo.

Reabsorción

Los osteoclastos son células grandes (50 a 100 μm de diámetro), multinucleadas, con abundantes mitocondrias, lisosomas y ribosomas libres. Los osteoclastos se adhieren a la superficie del hueso mediante moléculas de adhesión; una vez adherido a la matriz, el osteoclasto desarrolla proyecciones de la membrana plasmática: el ribete en cepillo (*ruffled border*). Los osteoclastos reabsorben el hueso en dos fases: primero solubilizan el mineral y luego digieren la matriz orgánica. El mineral se solubiliza acidificando el microambiente creado entre la matriz ósea y el ribete en cepillo. La acidificación ($\text{pH} \approx 4$) se logra bombeando hacia el hueso

iones H^+ . Los componentes orgánicos de la matriz, principalmente el colágeno, son degradados por metaloproteinasas y catepsinas K, B y L secretadas por el osteoclasto.⁴ Cuando se ha completado el proceso de reabsorción los osteoclastos mueren por apoptosis.

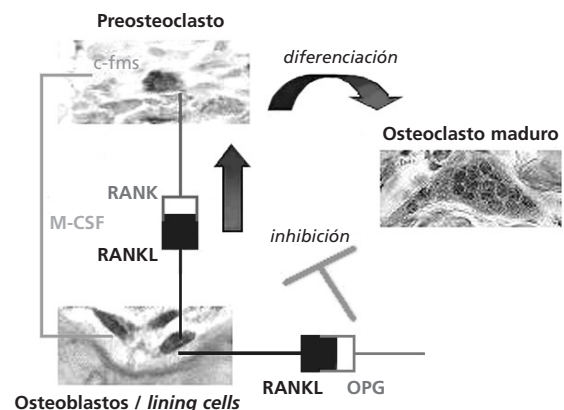
Formación

Los osteoblastos se reclutan en el sitio de remodelación bajo estímulos de diversos factores de crecimiento y secretan nueva matriz orgánica (osteoide).⁴ Luego de 11 días el osteoide comienza a mineralizarse, y esto continúa hasta que se rellena totalmente la cavidad (aproximadamente 2 ó 3 meses), completándose la remodelación ósea.

Reposo

Un cierto número de los osteoblastos involucrados en la remodelación de la BMU pueden ser incorporados en la matriz ósea y diferenciarse a osteocitos; otros quedan sobre la superficie ósea como células de revestimiento (superficies en reposo), y otra parte de ellos mueren por apoptosis.⁴ Los eventos celulares de la remodelación ósea se esquematizan en la Figura 1.

Figura 1.



* Dirección postal: Marcelo T. de Alvear 2142, 1° "A", (1122) Capital Federal. Correo electrónico: patricia@histo.odon.uba.ar

La remodelación ósea es un trabajo muy lento, de forma tal que tenemos el equivalente de un nuevo esqueleto aproximadamente cada siete años.⁴

Regulación de la remodelación ósea

Los factores relacionados con la regulación de la remodelación ósea son: hormonas sistémicas y locales, citoquinas, factores de crecimiento y efectos de la carga mecánica en el esqueleto. Estos factores regularían el remodelado óseo a través de varios miembros de la familia de los TNF (*tumor necrosis factors*):

- **OPG:** osteoprotegerina
- **RANK:** receptor activador del factor nuclear κ B (otro nombre anteriormente utilizado en la literatura para RANK es TRANCE).
- **RANKL:** RANK ligando

RANK se expresa en progenitores osteoclásticos hematopoyéticos, mientras que RANKL es expresado en células de revestimiento, osteoblastos y linfocitos T.⁵⁻⁷ RANKL tiene una alta afinidad por RANK. La interacción entre RANK y RANKL y la interacción M-CSF (*macrophage-colony stimulating factor*) con su receptor c-fms en los precursores osteoclásticos⁸ inicia la diferenciación y maduración de los precursores de osteoclastos que llegan a ser osteoclastos activos con la capacidad de reabsorber tejido óseo. 1,25-(OH)₂D₃, PTH, PTHrP, y las

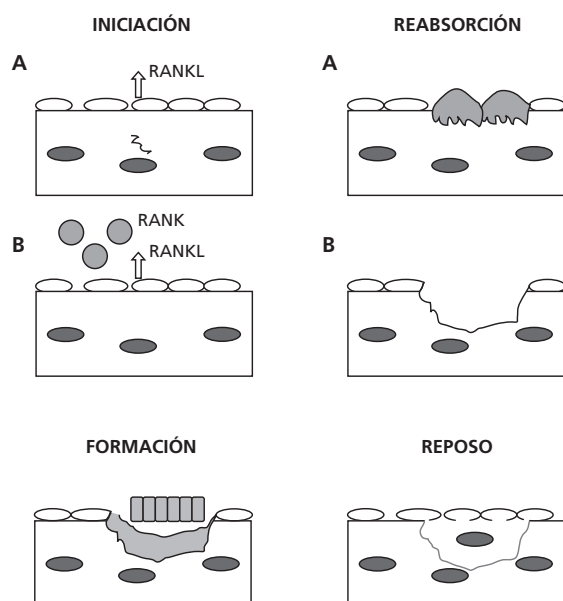
interleuquinas IL-6, IL-11 y IL-1 inducen la expresión de RANKL en células de revestimiento y osteoblastos.⁹ La OPG es también producida por las células de revestimiento, los osteoblastos y en otros tejidos (piel, hígado, estómago, intestino, pulmón, corazón, riñón, placenta y órganos hematopoyéticos) y actúa como receptor señuelo secuestrando a RANKL, bloqueando así la interacción con RANK e inhibiendo el desarrollo de osteoclastos.¹⁰ (Figura 2) Es evidente que la comprensión de todo este complejo sistema OPG/RANKL/RANK es fundamental para comprender la fisiopatología ósea.

Alteraciones en la remodelación ósea

Las alteraciones en la remodelación ósea llevan a cuadros patológicos tales como la osteoporosis, osteopetrosis, osteosclerosis y enfermedad ósea adinámica entre otros.

En la osteoporosis u osteopenia la reabsorción supera a la formación ósea llevando a pérdida de masa ósea por balance negativo; en la osteosclerosis, por lo contrario, el desequilibrio es a favor de la formación con aumento de masa ósea. Otra entidad que lleva a aumento de masa ósea es la osteopetrosis, que se caracteriza por inhibición en la diferenciación y maduración de osteoclastos.¹¹ La enfermedad ósea adinámica fue descrita en los años 80 y se caracteriza por una reducida actividad celular y bajo recambio óseo.¹² Trabajos en nuestro laboratorio han demostrado experimentalmente que la intoxicación con hierro induce enfermedad ósea adinámica.^{13,14}

Figura 2.



Conclusión:

El tejido óseo sufre UN recambio constante denominado remodelado óseo, lo que permite que el hueso se renueve y responda a mediano y largo plazo a las necesidades mecánicas y metabólicas del organismo. El remodelado óseo se lleva a cabo mediante el acoplamiento de los procesos de reabsorción (realizado por osteoclastos) y formación (realizado por osteoblastos). En la remodelación ósea no hay cambios ni en la estructura ni en el volumen óseo. El desacoplamiento del proceso inducido por diferentes factores lleva a enfermedades óseas tales como osteoporosis, osteosclerosis, osteopetrosis y enfermedad ósea adinámica.

(Recibido y aceptado: febrero de 2006)

Referencias

1. Frost HM. *Bone remodeling and its relationship to metabolic bone disease*. Springfield, MA: Charles C. Thomas, 1973.
2. Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem* 1994; 55: 273-86.
3. Fuller K, Wong B, Fox S, Choi Y, Chambers T J. TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption in osteoclasts. *J Exp Med* 1998; 188: 997-1001.
4. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21: 115-37.
5. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997; 390: 175-9.
6. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165-76.
7. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 93: 3597-602.
8. Hamilton, JA. CSF-1 signal transduction. *J Leukoc Biol* 1997; 62: 145-55.
9. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev* 1999; 20: 345-57.
10. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309-19.
11. Balemans W, Van Wesenbeeck L, Van Hul W. A clinical and molecular overview of the human osteopetroses. *Calcif Tissue Int* 2005; 77: 263-74.
12. Malluche HH, Faugere MC. Bone biopsies: histology and histomorphometry of bone. En: *Metabolic bone disease and clinically related disorders* (LV Avioli and SM Krane, eds.) 2nd ed, pp 283-328. Philadelphia:WB Saunders Company, 1997.
13. Mandalunis PM, Gibaja F, Ubios AM. Experimental renal failure and iron overload: A histomorphometric study in the alveolar bone of rats. *Exp Toxicol Pathol* 2002; 54: 85-90.
14. Mandalunis PM, Ubios AM. Experimental renal failure and iron overload: A histomorphometric study in rat tibiae. *Toxicol Pathol* 2005; 33: 398-403.