

José Miguel Lozada Loza y Eric Gustavo Ramírez Salazar

# Procesos moleculares y celulares en el tejido óseo

Para mantener la integridad de los huesos, el tejido óseo tiene como protagonistas una gran variedad de células especializadas. De igual manera, un alto número de moléculas son vitales para el buen funcionamiento de este proceso biológico. El objetivo de esta revisión es abordar el conocimiento actual en torno a los factores celulares y moleculares de dicho tejido, así como sus alteraciones.

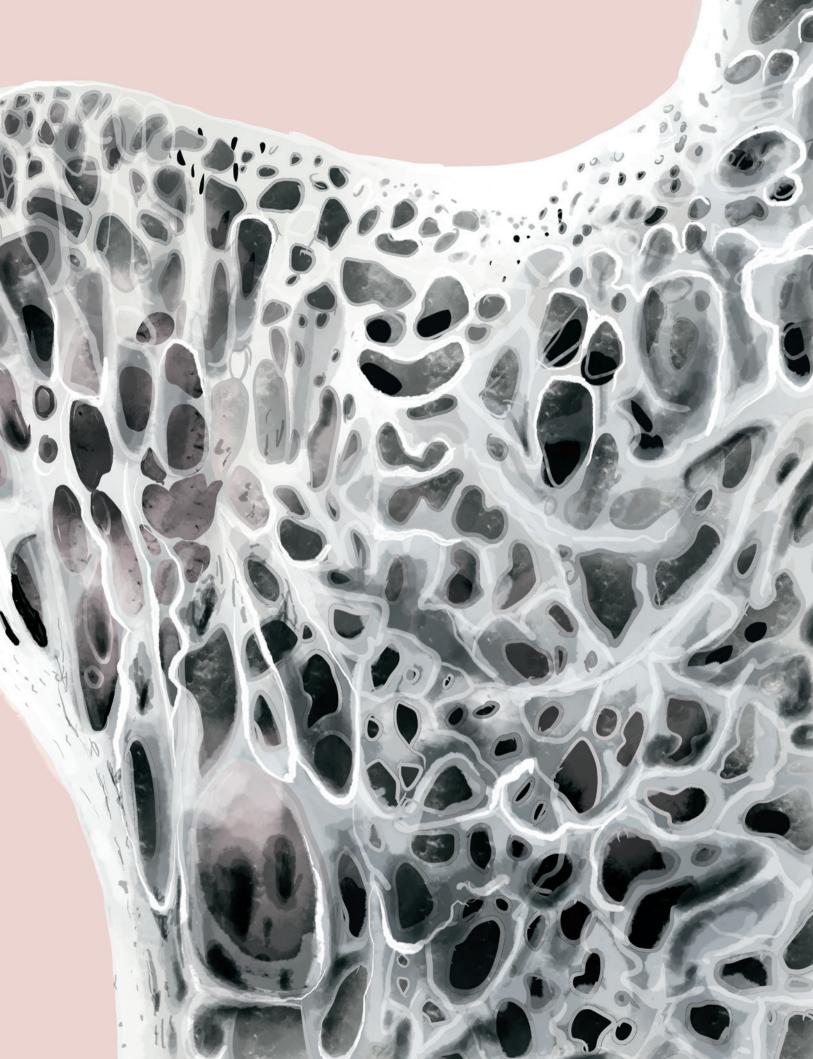
#### La arquitectura de los huesos

e alguna manera, podríamos decir que el esqueleto es la estructura que sostiene el edificio del cuerpo humano. El tejido óseo es el material de construcción, y de éste existen dos variedades: el hueso compacto o cortical compone la parte periférica del hueso y conforma 80% de la masa del esqueleto, mientras que el hueso esponjoso o trabecular, que es más poroso, está en el interior del hueso y llena casi 95% del espacio (véase la Figura 1).

El hueso cortical es compacto y se dispone principalmente en láminas que están acomodadas de manera concentrada (véase la Figura 2). A estas láminas óseas se les conoce como sistemas de Havers, son la unidad funcional del hueso compacto y rodean la luz central, conocido como conducto de Havers. En el espacio entre las láminas óseas se encuentran otro tipo de láminas, llamadas canales de Havers, por donde circulan los vasos sanguíneos. A su vez, este sistema se encuentra rodeado por láminas circunferenciales exteriores, cuya parte más externa se llama periostio.

Por otra parte, el hueso esponjoso se compone de trabéculas y láminas óseas curvadas e irregulares. Se estima que entre 50 y 90% de la superficie son poros, lo cual favorece los procesos metabólicos; esto explica por qué el hueso esponjoso tiene una actividad metabólica casi ocho veces mayor que el hueso cortical (véase la Figura 3). El metabolismo óseo consiste en una serie de cambios químicos que se generan en las células del tejido óseo y que producen energía, además de otras moléculas fundamentales para el crecimiento y la maduración de las células y el tejido de los huesos.

El tejido óseo está constituido principalmente de dos tipos de células: los osteoblastos y los osteoclastos. Los osteoblastos tienen la función de sintetizar la



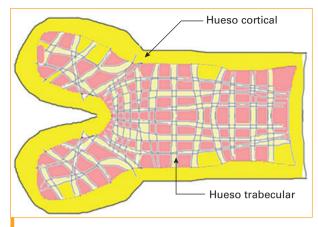


Figura 1. Arquitectura del tejido óseo.

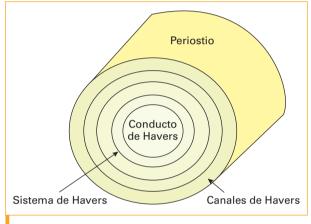


Figura 2. Distribución del hueso cortical.

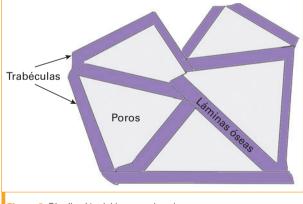


Figura 3. Distribución del hueso trabecular.

parte orgánica de la matriz del hueso que es necesaria como sustancia fundamental, además de sintetizar moléculas que intervienen en la formación y reabsorción del hueso. Entre las principales características de los osteoblastos destacan: un citoplasma que se tiñe con colorantes básicos, un aparato de Golgi abundante y grandes cantidades de enzimas necesarias para el proceso de mineralización. Por otro lado, los osteoclastos son células que cuentan con varios núcleos, son móviles y están ampliamente ramificadas. Se localizan en las partes superficiales de los huesos y su principal función es degradar el tejido óseo al secretar sustancias como la colagenasa.

Con relación a estos dos tipos de células, en los huesos ocurren dos cambios principales: la generación de matriz ósea y la destrucción del mismo tejido para la obtención de minerales, conocidos como mineralización y reabsorción, respectivamente. Estos procesos ocurren de forma constante y en la misma proporción en las células de los huesos; es decir, la cantidad de tejido óseo que se destruye es la misma que se va regenerando. No obstante, al llegar a la vejez, la generación de tejido disminuye y la destrucción de los huesos comienza a ser más notoria, pues los va debilitando.

A nivel molecular, entre los protagonistas de estos procesos están unas moléculas esenciales para la comunicación celular, llamadas citocinas. Entre las más importantes destaca la citocina activadora de colonias de monocitos (M-CSF, por su nombre en inglés), que se encuentra íntimamente relacionada con los osteoclastos. La producción de citocinas responde a la activación de receptores específicos y se ve favorecida por la presencia de la vitamina D activa y la calcitonina.

La vitamina D se obtiene por la exposición a los rayos del sol y se activa por la acción del riñón, que convierte la vitamina D absorbida por la piel en vitamina D activa, la cual funciona en la regulación de algunos genes e incrementa la producción de otras proteínas, como las citocinas. En cambio, la calcitonina es producida por las células C, que son un tipo de células que se encuentran adosadas a la glándula tiroides. La calcitonina es una hormona que inhibe, entre otras cosas, la destrucción del tejido óseo. Las altas concentraciones de calcitonina bloquean la comunicación celular e impiden el trabajo de las citocinas; por ende, evitan la mineralización de los huesos.

También existen factores de crecimiento que intervienen en los procesos metabólicos de los huesos. Éstos tienen como función principal estimular la proliferación celular mediante la regulación del ciclo celular, así como favorecer la migración y la diferenciación celular, que explicaremos a continuación.

#### Diferenciación celular

El proceso bioquímico más importante en el metabolismo del tejido óseo es la diferenciación de los osteoblastos y los osteoclastos. Para la diferenciación de los osteoblastos se activa una ruta conocida como Wnt canónica, llamada así por su nombre en inglés (wingless/int1), en alusión al gen mutado en la mosca de la fruta (Drosophila) que genera un organismo sin alas. En esta ruta de señalización intracelular participa una gran cantidad de receptores, proteínas efectoras y genes estructurales, cada uno con su función específica. Sin embargo, para explicar este proceso de una manera más general, nos enfocaremos en la proteína LRP5 (proteína receptora relacionada con lipoproteínas), la cual es fundamental porque forma un complejo receptor que recibe las señales de activación para un proceso denominado osteoblastogénesis.

La ruta comienza cuando LRP5 recibe la señal de activación proveniente del gen Wnt que provoca la acumulación de la proteína β-catenina en el citoplasma celular, la cual se encarga de regular la diferenciación de los osteoblastos. Esta acumulación provoca una translocación de la B-catenina al núcleo. La translocación genera la estimulación de factores de transcripción, expresión de genes específicos y producción de proteínas involucradas en la formación del hueso (véase la Figura 4). El ciclo termina cuando la \beta-catenina se estabiliza en el citoplasma y sale del núcleo; con esto se activa un programa transcripcional que detiene el ciclo celular. La vía Wnt también activa múltiples cascadas de señalización independientes de la β-catenina que, en conjunto con la parte dependiente, trabajan para lograr la diferenciación de osteoblastos. Cabe mencionar que para regular esta ruta de señalización existen algunos antagonistas extracelulares como la esclerostina, la cual se une a la proteína LRP5 e interfiere con la señal que manda el gen Wnt.

Los osteoblastos tienen un nivel aún mayor de diferenciación: cuando éstos llegan a la matriz del hueso se pueden diferenciar en osteocitos. Los osteocitos son células especializadas terminales, con ramificaciones similares a las dendritas neuronales, que tienen una actividad formadora de hueso mucho más baja que los osteoblastos, pero llegan a constituir 90% de los huesos adultos. Esta diferenciación empieza cuando los osteoblastos llegan a la matriz del hueso, donde se encuentran sustancias minerales que sirven como iniciadoras de las señales para la diferenciación de osteocitos. Los osteocitos tienen un papel crítico en el mantenimiento de la estructura ósea; cuando varias células se juntan, forman una red de osteocitos que estimula la reabsorción del hueso.

Por otro lado, para el proceso de diferenciación de los osteoclastos se requieren dos citocinas fundamentales: la activadora de colonias de monocitos

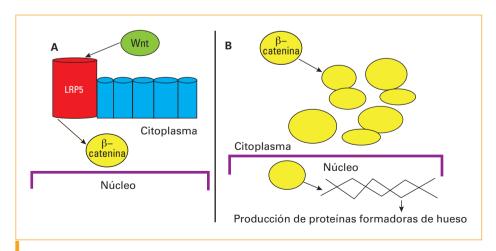


Figura 4. Vía Wnt canónica dependiente de β-catenina: a) activación de β-catenina por LRP5, que a su vez fue activada por la señal del qen Wnt; b) la β-catenina se acumula en el citoplasma y sufre una translocación al núcleo, lo que estimula la producción de proteínas y factores de transcripción involucrados en la formación de hueso.

(M-CSF) y el receptor activador del factor nuclear kB (RANKL, por sus siglas en inglés). M-CSF se encarga de aumentar la proliferación acelerada de macrófagos, los cuales se diferencian a osteoclastos por la acción de RANKL. Los osteoblastos son responsables de regular el comienzo de la formación de osteoclastos, ya que dichas células producen esos factores de crecimiento (M-CSF y RANKL).

Los osteoclastos son atraídos por las citocinas a una zona específica donde se encuentran las redes de osteocitos y comienzan a interactuar con ellos: dicha interacción da como resultado la unión y formación de sitios llamados podosomas. En esos sitios, con la ayuda de enzimas líticas especializadas, los osteoclastos empiezan la reabsorción de los huesos. Una vez terminada la reabsorción, los osteoclastos realizan una muerte programada. Cuando se requieren nuevos osteoclastos se repite el ciclo celular.

La remodelación del tejido óseo ocurre en pequeñas áreas denominadas BMU (por las siglas en inglés de basic multicellular units) y se produce en cinco etapas o fases: quiescente, activación, reabsorción, formación y mineralización. Durante la fase quiescente, el tejido se encuentra en reposo; en la fase de activación, los osteoclastos son atraídos al sitio. A continuación, en la fase de reabsorción, los osteoclastos disuelven la matriz y simultáneamente los osteoblastos comienzan la fase de formación para rellenar la matriz que los osteoclastos degradaron. Por último, durante la fase de mineralización, la formación del hueso tarda en finalizar alrededor de 90 días en el caso del hueso esponjoso y 120 días si es hueso cortical (véase la Figura 5).

En resumen, la reabsorción realizada por los osteoclastos degrada el tejido óseo y deja un espacio, el cual es inmediatamente repuesto con tejido óseo nuevo por los osteoblastos que se mueven rápidamente hacia la zona que los osteoclastos destruyeron. Una vez ahí, forman la matriz ósea y, conforme se van calcificando, se va produciendo la diferenciación a osteocitos. Esto quiere decir que los osteoblastos son las células responsables de la formación del hueso y al llegar a la matriz se diferencian a osteocitos, los cuales tienen la función esencial de mantener la estructura del hueso. Finalmente, los osteoclastos se pueden considerar como las células encargadas de destruir el tejido óseo con el fin de renovarlo.

## Alteraciones del tejido óse Deficiencia de vitamina D Alteraciones del tejido óseo

La vitamina D favorece muchas funciones, como la producción y activación de citocinas; mientras que su forma activa, conocida como calcitriol, tiene un papel ambivalente: por un lado, estimula la absorción de calcio y, por otro, inhibe la acción de la hormona paratiroides (PTH). Entonces, cuando dicha vitamina se encuentra en baja proporción, no hay una correcta absorción de calcio y la PTH queda desinhibida. Esto provoca que se produzcan en gran cantidad factores de crecimiento para compensar la deficiencia de calcio, pero a pesar de que mejoran la absorción de calcio, a su vez, esta sobreproducción provoca que se pierda el control en la regulación de la osteoclastogénesis y que, por defecto, haya una reabsorción del hueso descontrolada. La consecuencia de esto es una pérdida del equilibrio entre producción y reabsorción de hueso.

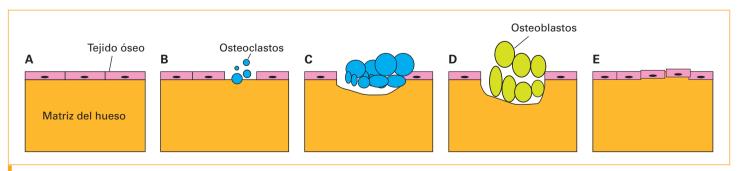


Figura 5. Remodelación del hueso: a) fase quiescente; b) fase de activación; c) fase de reabsorción; d) fase de formación; e) fase de mineralización.

#### Inflamación sistémica

Además de la falta de vitamina D, otro factor que puede provocar el descontrol en la diferenciación de osteoclastos es una inflamación sistémica. Si el sistema inmune de una persona se encuentra constantemente promoviendo procesos inflamatorios, el sistema endócrino presenta una sobreproducción de citocinas y factores de crecimiento que afectan al sistema óseo de la misma manera que la deficiencia de vitamina D.

#### Uso de corticoesteroides

Un exceso de uso de corticoesteroides también tendrá efectos negativos en el ciclo celular del metabolismo óseo, ya que el uso desmedido de estas hormonas genera un daño en la zona trabecular, sitio especializado donde se lleva a cabo la comunicación entre osteoclastos y osteocitos para la reabsorción ósea. Un uso excesivo más prolongado causa daños en el mecanismo de muerte programada de los osteoclastos, lo que provoca que la reabsorción ósea sea más duradera. Como consecuencia, se pierde el equilibrio entre la reabsorción y la formación de hueso.

Cuando el uso de corticoesteroides ya es abusivo, también causa problemas en la producción, diferenciación y maduración de los osteoblastos. En ese momento ya no sólo se desequilibra por la reabsorción descontrolada de hueso, sino que, además, el tiempo de formación ósea es más tardado y la reposición del hueso reabsorbido es aún más complicada, lo que genera un estado de hiperfragilidad en los huesos que los hace más propensos a fracturas.

### Consecuencias de estas alteraciones: osteoporosis

De manera natural, los huesos humanos empiezan a sufrir un desgaste normal después de los 40 años. Dependiendo del nivel de calcificación, se puede llegar a perder hasta 0.5% de hueso cada año, como consecuencia del desequilibrio normal que ocurre entre la reabsorción y formación ósea, dado que la actividad de los osteoblastos disminuye. Pero cualquiera de las alteraciones mencionadas en la sección anterior aumenta dicho desgaste y puede provocar hasta la pérdida de 1% de hueso total por año.

Además de dichas alteraciones, la pérdida tan acelerada de hueso provocada por diferentes factores de riesgo, como diabetes mellitus o tabaquismo, genera la patología conocida como osteoporosis. Esta enfermedad se debe a un deseguilibrio evidente entre la formación y reabsorción de hueso: al aumentar la reabsorción, los huesos empiezan a tener mayor cantidad de poros, por lo que se vuelven más frágiles y menos resistentes a los impactos.

#### José Miguel Lozada Loza

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico

jose\_21mike@hotmail.com

#### **Eric Gustavo Ramírez Salazar**

Instituto Nacional de Medicina Genómica. eramirez@inmegen.edu.mx

#### Lecturas recomendadas

Aguirre, E. (2013), "Influencia de la hipoxia sobre el metabolismo óseo. Rol central del factor inducible por hipoxia", Anales de la Facultad de Medicina, 74(4):321-325.

Datta, H. K., W. F. Ng, J. A. Walker, S. P. Tuck y S. S. Varanasi (2018), "The cell biology of bone metabolism", J. Clin. Pathol., 61(5):577-587.

Giménez, D. (2017), Bases celulares y moleculares de las metástasis óseas [trabajo de fin de grado], Universidad de Cantabria, Santander.

Karner, C. y F. Long (2016), "Wnt signaling and cellular metabolism in osteoblasts", Cell Mol. Life Sci., 74(9):1649-1657.

Lehouck, A., S. Boonen, M. Decramery W. Janssens (2011), "COPD, bone metabolism, and osteoporosis", Chest, 139(3):648-657.

Mejía, N., P. Roman-García, A. B. Miar, B. Tavira y J. B. Cannata-Andía (2011), "El complejo escenario de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral en la enfermedad renal crónica", Nefrología, 31(5):514-519.

Shapses, S. A. y D. Sukumar (2012), "Bone metabolism in obesity and weight loss", Anual Review of Nutrition, 32:287-309.

Vielma, J. R., D. Picón-Borregales, N. Lara, L. Gutiérrez Peña (2019), "Biomarcadores del metabolismo óseo y su utilidad en la osteoporosis", Acta Bioclínica, 9(17):155-187.