UNITATS DE REMODELACIÓ ÒSSIA

Universitat Autònoma de Barcelona

Cristina Reyes Claret, Grau en Biologia 2013-2014

INTRODUCCIÓ

L'os està sotmès a una adaptació contínua als canvis biomecànics i al manteniment de la massa òssia a través de la **remodelació òssia (RO).** Procés altament coordinat per diferents tipus cel·lulars on hi ha un reemplaçament d'os vell per os nou, és a dir, es donarà una resorció i formació d'os per assegurar la reparació de danys ossis que es puguin donar en l'os cortical i esponjós *(Fig. 1)*. Per tant, la RO té lloc en zones específiques, anomenades unitats multicel·lulars bàsiques (BMUs) i han d'estar vascularitzades per tal de facilitar l'arribada de diferents elements (cèl·lules, senyals, etc.) participants de la RO.

La RO tindrà un balanç positiu fins als 50 anys, llavors la reabsorció predominarà i la massa òssia començarà a disminuir.

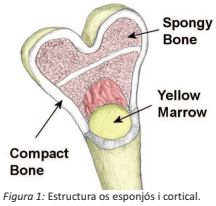


Figura 1: Estructura os esponjós i cortical. *Font:* [12]

OBJECTIUS

✓ Estudiar les bases cel·lulars de la RO en os esponjós i cortical.

✓Com participen els tipus cel·lulars en la RO.

✓Ampliar els coneixements sobre múltiples molècules i factors participants en vies d'activació i diferenciació cel·lular de la RO.

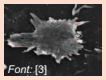
✓Saber quin és el grau de coneixement de la RO i futura investigació per resoldre alteracions i malalties òssies.

TIPUS CEL·LULARS IMPLICATS EN LA REMODELACIÓ ÒSSIA

Llinatge mesenquimàtic

OSTEOPROGENITORES (OP)

- Localització: superfícies de l'endosti i periosti i tapissant canals de Volkmann i de Havers
- Capacitat proliferativa
- Segons l'estímul rebut es poden diferenciar a: adipòcits, condroblasts, fibroblasts, cèl·lules musculars i osteoblasts
- El factor de transcripció *CBFA1* diferenciació a OP


Font: [3]

CÈL·LULES DE REVESTIMENT (CR)

- Osteoblasts madurs inactius (poden diferenciar-se)
- Revesteixen superfícies no mineralitzades de zones que no s'estan remodelant
- Responen a PTH + secreten fibril·les de col·lagen i col·lagenases
- Prevenció de la interacció inapropiada dels preOC amb la superfície de l'os presentació RANKL

Font: [7]

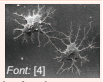
OSTEOBLASTS (OB)

- Provenen d'OP
- Les senyals osteoblàstiques inicials factors de transcripció *Runx2* i *osteorix*
- Receptors de PTH i BMPs → senyalitza Wnt
- Preosteoblasts:
  - Produeixen proteïnes reguladores de la mineralització però no poden formar matriu òssia
  - Sintetitzen RANKL i M-CSF
- Osteoblasts madurs:
  - Localització: superfície òssia (osteoide) i zones d'activa formació d'os
  - Funció: elaboren matriu òssia + mineralització
  - Realitzada la funció es diferencien o fan apoptosis

Font: [4]

OSTEÒCITS (OT)

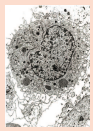
- Diferenciació final dels OB
- 3 estats funcionals: latents, formatius, resortius (osteòlisis osteocítica)
- Localització: llacunes òssies (dins matriu òssia mineralitzada) i prolongacions en els canalicles calcòfors → comunicacions intracel·lulars
- Cèl·lules sensorials → responen a danys ossis mecanotransducció, inicien la RO
- Produeixen: - RANKL → osteoclastogènesis
  - Esclerostina → augmenta nivells PTH i X via Wnt/β-catenina.
- Apoptosis final → alliberació de molècules que ajudaran a la RO


Font: [4]

Llinatge hematopoètic

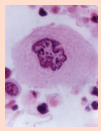
OSTEOMACS (OM)

- Macròfags residents a l'endosti i periosti
- Intercalats amb les CR→ formant una capa sobre el lloc de RO
- Secreció de factors→ ajuden als OB a la diferenciació i regulació de la mineralització. *Ex: oncostatin M* (OSM)
- Finalitzen la degradació de la matriu òssia iniciada pels OC


Font: [7]

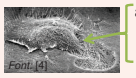
MEGACARIÒCITS

- Milloren la proliferació i diferenciació osteoblàstica per la producció d'OPG
- Producció de RANKL
- X osteoclastogènesis per la supressió de l'expressió de RANKL a través d'un factor soluble anti-osteclàstic desconegut.


Font: [4]

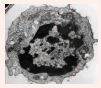
OSTEOCLASTS (OC)

- Osteoclastogènesis per la via RANKL/RANK/OPG
- OC inactius: migració als llocs de resorció
- OC en les fases de resorció:
  - Pèrdua de lamel·lipodis + polarització → 4 dominis (apical, basolateral, zona segellat i vora plegada) separa l'ambient àcid
  - Localització: superfícies de l'endosti i periosti
  - Funció: resorció matriu òssia produint les llacunes de Howship per l'alliberació de → anhidrasa carbònica, col·lagenases, àcids orgànics, hidrolases àcides, proteases (catepsina K)


Font: [4]

CÈL·LULES B, T i Nk

- Secreció factors→X osteoblast/osteoclast
- Limfòcits B: producció de Wnt1 (promou mineralització) i ↑ OPG (↓ osteoclastogènesis)
- Limfòcits T activats:
  - cooperació amb limfòcits B → producció d'OPG
  - junt amb els limfòcits Nk producció de:
    - * RANKL i M-CSF → osteoclastogènesis
    - * Semaforines→ X diferenciació osteoblàstica
- Limfòcits T inactius: ? producció de factors→X osteoclastogènesis


Font: [4]

FASES DE LA REMODELACIÓ ÒSSIA

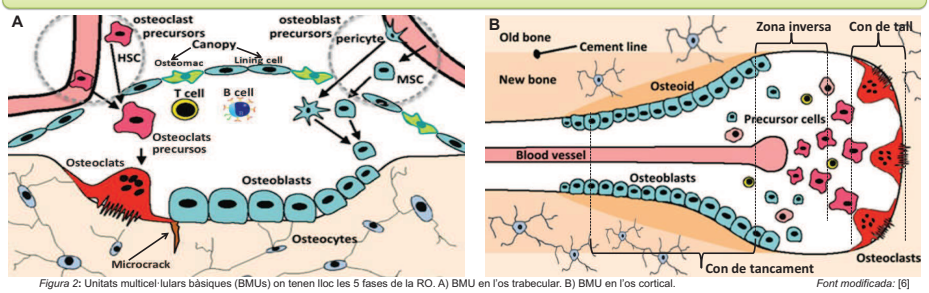


Figura 2: Unitats multicel·lulars bàsiques (BMUs) on tenen lloc les 5 fases de la RO. A) BMU en l'os trabecular. B) BMU en l'os cortical. *Font modificada:* [6]

5 FASES	OS ESPONJÓS	OS CORTICAL *(Figura 2)*
ACTIVACIÓ	**OT reconeixen microdanys** (àrea a remodelar)→senyalització i MT a CR→ secreció de col·lagenases per preparar la zona a remodelar. Hi haurà una apoptosis OT → no aport TGF-β (✓ osteoclastogènesis) + alliberació factors que atrauran vasos i precursors d'OC i OB. La tensió mecànica → alliberació PTH que s'unirà als receptors d'OB→ respostes transcripcionals produint molècules quimiotàctiques (atraure a + precursors OC), RANKL i M-CSF.	Procés igual que en l'os esponjós. En aquest cas els elements cel·lulars i moleculars arribaran a través de la vasculatura que presenten els canals de Havers o de Volkmann.*(Fig.3)*
RESORCIÓ	Les metal·loproteïnes de matriu (MMPs) secretades pels OB degraden l'osteoide i exposaran llocs d'adhesió, en l'os mineralitzat, on els OC madurs s'adheriran (mitjançant integrina αvβ3)→ creació ambient aïllat→ resorció→ **secreció ions H^+ i enzims proteolítics**→ acidificació del medi→ degradació matriu mineralitzada i desmineralitzada (✓per enzims proteolítics).	Procés igual que en l'os esponjós però els **OC** formaran el con de tall movent-se i **degradant la matriu òssia longitudinalment**, al llarg de la direcció principal de càrrega trabecular→ cavitats cilíndriques que formaran en el futur els canals de Havers.
INVERSIÓ	Els OM acabaran de completar la degradació de matriu òssia i produiran **senyals d'acoblament** → transició entre la resorció i la formació d'os. Els OC secretaran Wnt10 i esfingosina 1-fosfat, importants per la diferenciació i migració dels OB. La seva activitat finalitzarà per l'alliberació de productes de la matriu òssia durant el procés de resorció. La presentació d'ephrinaB2 dels OB a Eph-B4 dels OC → diferenciació OB i X OC.	El canal format s'estendrà entre la zona de resorció i la de formació d'os, on el con de tall estarà poblat per OC que hauran arribat i s'hauran diferenciat pels mateixos mecanismes moleculars i cel·lulars que en l'os esponjós.
FORMACIÓ	Els preOB són atrets i diferenciats al lloc de remodelació per l'alliberació de les molècules de la matriu òssia + síntesis de línia de ciment. La PTH induirà senyals de formació òssia a través dels osteòcits → X expressió esclerostina → ✓ via Wnt. Els OB madurs → omplen cavitats amb components (orgànics i proteïnes no col·làgenes) que es dipositen en forma de **làmines paral·leles**.	Procés cel·lular igual que en l'os esponjós, però els OB es situen al con de tancament (al voltant de la cavitat formada pels OC). La deposició de components serà en forma de **làmines concèntriques** i no ompliran totalment la cavitat → canal de Havers.
TERMINACIÓ	Senyal de terminació **?** → importància dels OT a un ↑ **d'expressió d'esclerostina** → final cicle RO→ mineralització → retorn de la superfície òssia a una fase de repòs.	Procés igual que l'os esponjós però després de la mineralització → **nova osteona i restes d'antigues osteones** (sistemes intersticials).

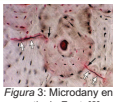


Figura 3: Microdany en os cortical. Font: [8]

VIES DE SENYALITZACIÓ PER LA DIFERENCIACIÓ CEL·LULAR

Les proteïnes **Wnt** s'uneixen a un complex receptor de la membrana dels OB format per: *frizzled* (FZD) i co-receptors *low-density lipoprotein receptor-related protein* (LRP5 i LRP6). La unió X la glicogen sintasa quinasa-3β (GSK -3). En absència de la senyalització Wnt, la GSK-3 fosforila β-catenina i es dirigeix a una via de degradació mediada per la proteïna APC. En presència de senyalització de Wnt, la β-catenina no és degradada i s'acumula en el citoplasma. L'excés de β-catenina entra al nucli i interactua amb *tcf* (*t-cell factor*) o *lef (lymphoid enhancing factor)*, factors de transcripció que regulen l'expressió gènica.

La via Wnt pot ser X per:

- *Dickkopf* (DKK)→s'uneixen als co-receptors LRP i bloquegen la senyalització Wnt.
- *Secreted frizzled-related proteins* (Sfrp)→s'uneixen a Wnt i impedeixen la interacció Wnt-*frizzled*.
- Esclerostina→bloqueja els receptors LRP i X la transmissió del senyal Wnt. *(Fig. 4)*

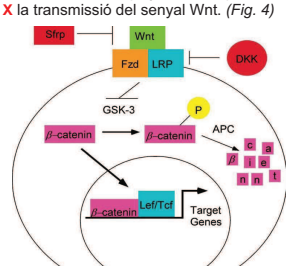


Figura 4: Via de senyalització canònica Wnt per la diferenciació osteoblàstica. *Font:* [2]

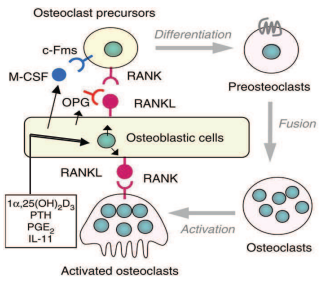


Figura 5 : Regulació de l'osteoclastogènesis per cèl·lules osteoblàstiques. *Font:* [5]

Els microdanys en l'os estimulen la producció de PTH que actuarà sobre els OB i com a conseqüència produiran **M-CSF i RANKL**. A més, a causa de la resorció de la matriu òssia hi ha una alliberació de factors que actuen estimulant les cèl·lules osteoblàstiques a una major expressió de **RANKL**.

Els precursors d'OC expressen receptors RANK i c-Fms on s'uniran RANKL i M-CSF respectivament, produint la diferenciació osteoclàstica.

Les cèl·lules osteoblàstiques també secreten **OPG**, X la interacció RANKL-RANK entre cèl·lules osteoblàstiques i els precursors osteoclàstics.

Els OC multinucleats també expressen RANK, i a través de la interacció amb RANKL s'indueix la resorció dels OC. *(Fig. 5)*

CONCLUSIONS

✓ Les BMUs contenen molts tipus cel·lulars que conduiran la RO.

✓Cicles de remodelació controlats per vies de comunicació entre llinatges osteoblàstics i osteoclàstics.

✓Importància dels factors d'acoblament derivats de cèl·lules i matriu òssia en la senyalització de diverses etapes de la RO.

✓Els desequilibris de les activitats cel·lulars i els factors produïts → aparició malalties òssies.

✓Cal millor coneixement dels elements moleculars i gens implicats en la RO per millorar i desenvolupar teràpies.

REFERÈNCIES

1. Bruce Martin, *et al. Calcifie Tissue International* 2003; 73: 101–107.
2. Issack *et al. HSSJ* 2008; 4: 66–7
3. Fahsai Kantawong, *et al. J R. Soc. Interface* 2009; 6(40): 1075-1086.
4. Histotèca, unitat de citologia-histologia. Facultat de biociencies UAB
5. Naoyuki Takahashi *et al. BoneKEy* 2014; 495.
6. Natalie A Sims *et al. BonKEy Reports* 2014: 481
7. Radivoj V. Krstić. Illustrated encyclopedia of human histology. Michigan: Springer-Verlag, 1984.
8. Robling AG, *et all. Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2006; 8: 455-98.
9. Jasreen Kular, *et al. ELSEVIER Clinical Biochemistry* 2012; 45: 863-873.
10. Erik Fink Eriksen. *Reviews in endocrine & Metabolic Disorders* 2010; 11: 219-227.
11. Liza J. Raggatt, *et al. The Journal of Biological Chemistry* 2010; 285: 25103-25108.
12. http://www.teachpe.com/anatomy/bone_structure.php

SÍMBOLS

X → Inhibició

✓ → Activació