



20 de octubre
DÍA MUNDIAL DE OSTEOPOROSIS



El 20 de octubre de 1996 la Sociedad Nacional de Osteoporosis de Gran Bretaña lanzó una campaña destinada a concientizar sobre la prevención y el tratamiento. De esta forma se dio inicio al **Día Mundial de la Osteoporosis**, al cual adhirieron sus esfuerzos en la lucha contra esta enfermedad la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF) desde el año 1997 y posteriormente la Organización Mundial de la Salud.

Este año la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología y Metabolismo (FASEN) convocó al Departamento de Metabolismo Fosfocálcico de la Sociedad de Endocrinología y Metabolismo de Córdoba (SEMCO) a recordar este día.

FISIOPATOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS

Andrada Marta, Arja Ana, Díaz de Barboza Gabriela, Garay Gabriela, Guizzardi Solange, Miras Mirta, Moine Luciana, Pautasso Mauro, Peralta López Elena, Pérez Adriana, Picotto Gabriela, Rodríguez Valeria, Salica Daniel, Tolosa de Talamoni Nori, Ulla María Rosa, Rivoira María Angélica.*

Departamento de Metabolismo Fosfocálcico de la Sociedad de Endocrinología y Metabolismo de Córdoba (SEMCO).

***Autor correspondiente:** Dra. Rivoira María Angélica, Coordinadora del Departamento de Metabolismo Fosfocálcico de SEMCO. Tel: 0351-155183600. E-mail: maria.angelica.rivoira@unc.edu.ar

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente. Se define como un "trastorno esquelético caracterizado por un compromiso de la fuerza ósea que predispone a una persona a un mayor riesgo de fractura en traumatismos menores". Aunque puede manifestarse a cualquier edad y en ambos sexos, por lo general es una patología relacionada con la edad y afecta con más frecuencia a las mujeres que a los hombres, alcanzando a más del 40% de las pacientes posmenopáusicas. Muchos factores influyen en el riesgo de desarrollar osteoporosis, entre los que se cuentan la dieta, la actividad física, el consumo de medicación capaz de alterar el metabolismo óseo y la existencia de enfermedades concomitantes. Sin embargo, uno de los factores de riesgo más importantes es la presencia de antecedentes de familiares con la enfermedad, lo que refuerza un alto componente genético en su etiopatogenia. Se puede

distinguir la osteoporosis primaria de la secundaria, causada por diversos fármacos y otras patologías⁽¹⁾.

Anteriormente los modelos fisiopatológicos explicaban la pérdida ósea en mujeres y en hombres asociada al envejecimiento por la deficiencia de esteroides sexuales gonadales en el esqueleto, es decir, atribuían a que el mecanismo era únicamente endocrino. En las mujeres, la deficiencia de estrógenos es la causa principal de la pérdida ósea rápida posmenopáusica temprana, mientras que el hiperparatiroidismo y la deficiencia de vitamina D explican la pérdida ósea relacionada con la edad más adelante en la vida. Sin embargo, se ha demostrado en los últimos años que los mecanismos fisiopatológicos que contribuyen a la aparición de la osteoporosis son aún más complejos⁽²⁾ (Figura 1).

Las etapas de formación y resorción ósea coexisten en un equilibrio dinámico, finamente regulado por una compleja red de citoquinas. Recientemente, se ha atribuido al sistema inmunológico un papel emergente en la fisiopatología ósea, dando lugar a un nuevo campo de investigación denominado "osteoinmunología", que se refiere a las interacciones mutuas entre el sistema inmunológico y el hueso lo que impacta en el recambio óseo tanto en condiciones fisiológicas como patológicas a través de una intensa interacción entre las células inmunes y óseas⁽³⁾.

El hueso es un tejido metabólicamente activo compuesto por una matriz proteica mineralizada y células especializadas (osteoblastos, osteocitos y osteoclastos). El esqueleto se remodela continuamente a lo largo de la vida mediante un proceso de resorción ósea, mediado por osteoclastos (células gigantes del linaje mieloide), seguido de formación ósea, mediada por osteoblastos (precursores de osteocitos derivados de células madre mesenquimales). Cuando se produce una resorción ósea excesiva y/o en presencia de una formación ósea inadecuada, se desarrolla la osteoporosis con un mayor riesgo de fracturas⁽¹⁾.

La médula ósea es el principal sitio de la hematopoyesis, que alberga células madre hematopoyéticas, progenitores mieloides y linfoides, así como células inmunes maduras, incluidas células B, neutrófilos, macrófagos y células T. Las células óseas y las del sistema inmune, comparten el mismo microambiente e interactúan entre sí para llevar a cabo de forma cooperativa las funciones del "sistema osteoinmune", que abarca todas las células de la médula ósea. Además, comparten muchas moléculas, como factores de transcripción, factores de señalización y citoquinas. Históricamente, el campo de la osteoinmunología se desarrolló para investigar los mecanismos

moleculares subyacentes a la destrucción de hueso asociada con enfermedades inflamatorias⁽³⁾. En 1972, Horton y col.⁽⁴⁾ informaron por primera vez la interacción entre las células del sistema inmune y las células óseas en el contexto de la periodontitis, en la que las células inmunes estimuladas por antígenos bacterianos producen factores que activan a los osteoclastos. En el año 2000, Arron y Choi⁽⁵⁾ usaron el término osteoinmunología para destacar la regulación de la osteoclastogénesis mediada por células T en el contexto de la artritis autoinmune.

Se ha demostrado que las células T, en particular las CD4⁺ participan en los efectos del sistema inmunológico sobre el hueso. En la artritis reumatoide, la estimulación de la resorción ósea por los osteoclastos está mediada exclusivamente por el subgrupo de células T CD4⁺, las T helper17 (Th17) a través de la secreción de IL-17 que estimula la expresión de RANKL por los fibroblastos sinoviales. En los últimos años, estas células CD4⁺ pro-osteoclastogénicas más potentes se redujeron a un tipo particular de células Th17, las cuales derivan de las células T CD4⁺Foxp3⁺. Estas células, en condiciones artríticas, pierden la expresión del factor de transcripción Foxp3 y se promueve el desarrollo de Th17 en lugar de las células T reguladoras (Treg). A pesar de los grandes avances en el esclarecimiento de los mecanismos que contribuyen al deterioro óseo en las enfermedades inflamatorias, en particular en la artritis reumatoide, en la osteoporosis la participación del sistema inmunológico fue menos estudiado⁽¹⁾.

Recientemente, Cline-Smith y col.⁽⁶⁾ demostraron un nuevo mecanismo por el cual el estradiol regularía el sistema inmunológico y cómo el déficit de estradiol, principalmente durante la menopausia, puede conducir a la osteoporosis. Las células dendríticas (CD) expresan IL-7 e IL-15 y el estradiol regula su vida media mediante la inducción de apoptosis. En ausencia de estradiol, las CD prolongan su vida media, lo que lleva a un aumento de IL-7 e IL-15 que activan a las células T de memoria para inducir TNF α , IL-17A o ambos. En ratones que tienen una delección específica del receptor de IL-15 en las células T, no se producen TNF α e IL-17A y no se observa pérdida ósea. Estos hallazgos establecen un nuevo circuito regulador entre estradiol, el sistema inmunológico y el sistema esquelético⁽⁶⁾.

Otra subclase de células T que actúa en la interfaz del sistema inmunológico y esquelético son las células Treg, las cuales se caracterizan por la expresión del factor de transcripción Foxp3. Su función principal es suprimir múltiples tipos de células inmunes y prevenir reacciones inmunes excesivas, inflamación y daño tisular. Las células Treg tienen funciones importantes en enfermedades relacionadas con los huesos,

como la osteólisis mediada por inflamación durante la homeostasis y la remodelación ósea. Existen evidencias que indican que la función supresora de la osteoclastogénesis de las células Treg es a través de mecanismos de contacto de célula a célula o mediante la secreción de citoquinas que inhiben su diferenciación. Las células Treg podrían regular la osteoclastogénesis secretando TGF- β e IL-10, así como citoquinas IL-4. Además, modularían la diferenciación de los osteoclastos, en un contacto de célula a célula a través del antígeno de linfocito T citotóxico (CTLA-4). Este último induce la apoptosis de los osteoclastos dependientes de CD80 / 86 *in vitro* e *in vivo*⁽⁷⁾.

La función de las células B en la fisiopatología de la osteoporosis está demostrada porque producen RANKL y osteoprotegerina y, por lo tanto, actúan como reguladores del eje RANK / RANKL / OPG. Sin embargo, el mecanismo exacto que relaciona la deficiencia de estrógenos con las células B y la pérdida ósea observada en mujeres posmenopáusicas continúa sin entenderse completamente⁽¹⁾.

Un área novedosa y en rápido crecimiento estudia la influencia del microbioma intestinal (MI) en la salud humana y proporciona nuevos conocimientos sobre la interacción entre la homeostasis del metabolismo óseo y la flora intestinal. Varios mecanismos han sido propuestos para modular el eje microbiota-esqueleto. Se ha demostrado que el MI influye en la absorción de nutrientes necesarios para el desarrollo esquelético, como el calcio, y por lo tanto afecta la densidad mineral ósea. La absorción de nutrientes puede modificarse por los valores del pH intestinal, que dependen de la composición del MI. Por otro lado, la fermentación microbiana de fibras dietarias a ácidos grasos de cadena corta (AGCC) parece jugar un papel importante en este proceso. En los adultos, el consumo de diferentes dietas prebióticas que pueden transformarse en AGCC se asoció con una mayor absorción de calcio. Se han propuesto a los AGCC como potentes reguladores de la diferenciación y actividad de los osteoclastos y del metabolismo óseo⁽⁸⁾. Li y col.⁽⁹⁾ demostraron que el efecto osteoanabólico del tratamiento con PTH intermitente depende de los AGCC, en particular del butirato, producido por el MI. Además, mostraron que el butirato junto con la PTH, podría inducir a las células T CD4⁺ a diferenciarse en células Treg, que a su vez estimulan a las células T CD8⁺ a producir Wnt10b, un activador clave en la señalización de Wnt en las células del estroma. Este factor promueve la formación ósea al aumentar la proliferación, diferenciación y supervivencia de los osteoblastos (Figura 2). El rápido progreso de la metabolómica y otras tecnologías emergentes podría conducir al descubrimiento de varios metabolitos críticos para la regulación del

recambio óseo y el mantenimiento de la salud del hueso. Es probable que se identifiquen nuevas vías inmuno-metabólicas que brindarán oportunidades terapéuticas innovadoras para las enfermedades metabólicas óseas⁽⁹⁾.

Otro aspecto importante para considerar es que en la osteoporosis los factores hereditarios explican del 60 al 80% de la mineralización ósea óptima. Sin embargo, quedan por dilucidar los detalles más finos de la patogenia. El estudio de los micro ARN (miARN) y el ARN no codificante largo (lncARN) es un área que recientemente se ha convertido en el centro de atención debido a su capacidad para controlar la expresión génica a nivel postranscripcional, proporcionando una modificación epigenética. En lo que respecta a la osteoporosis es todavía relativamente nuevo, y esto se refleja en el número de investigaciones que se están realizando actualmente. Se han estudiado más de 30 miARN en relación con la osteoporosis, aunque los resultados son aún contradictorios. Por ejemplo, el miR-223 promueve e inhibe la osteoclastogénesis y los miR-122-5p y miR-4516 son biomarcadores promisorios para el diagnóstico de la osteoporosis. En cuanto a los lncARN, se han analizado más de 10 en la osteoporosis posmenopáusica: la expresión de lncARN SNHG1 (pequeño gen del huésped de ARN nucleolar 1) y de lncARN GAS5 estaría disminuida en la osteoporosis. Por otro lado, la expresión de lncARN ANCR, que inhibe a los osteoblastos y aumenta la osteoclastogénesis, está aumentada en la osteoporosis posmenopáusica⁽¹⁰⁾. Se necesitan estudios más detallados sobre la modificación epigenética y las funciones reguladoras de estas moléculas para desarrollar un potencial tratamiento de la osteoporosis⁽¹⁰⁾.

Los tratamientos actuales, incluidos los bisfosfonatos, la terapia de reemplazo hormonal y la inmunoterapia, conllevan el riesgo de efectos secundarios relacionados con sus mecanismos de acción. Por lo tanto, una mayor comprensión de la fisiopatología subyacente es fundamental para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas.

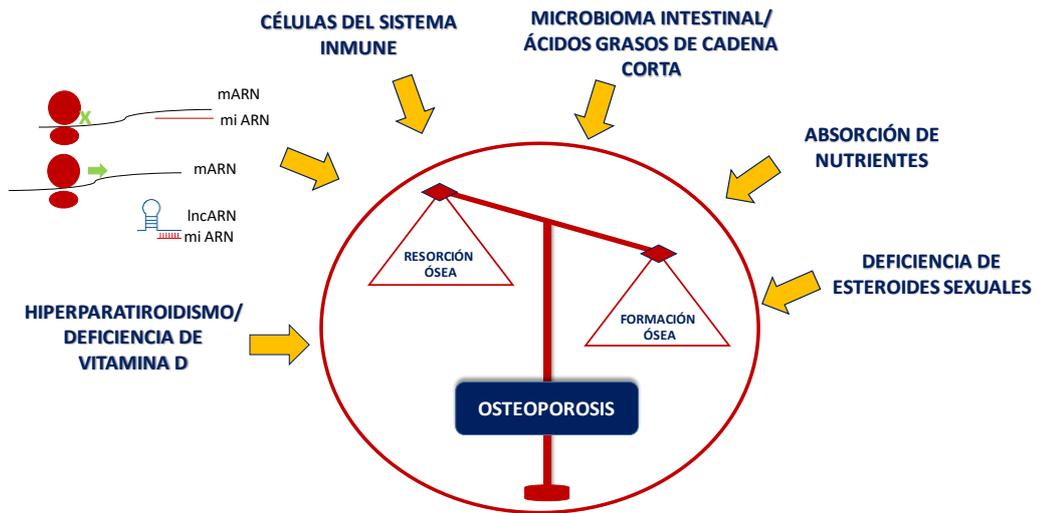


Figura 1. Mecanismos fisiopatogénicos de la osteoporosis discutidos en esta revisión.

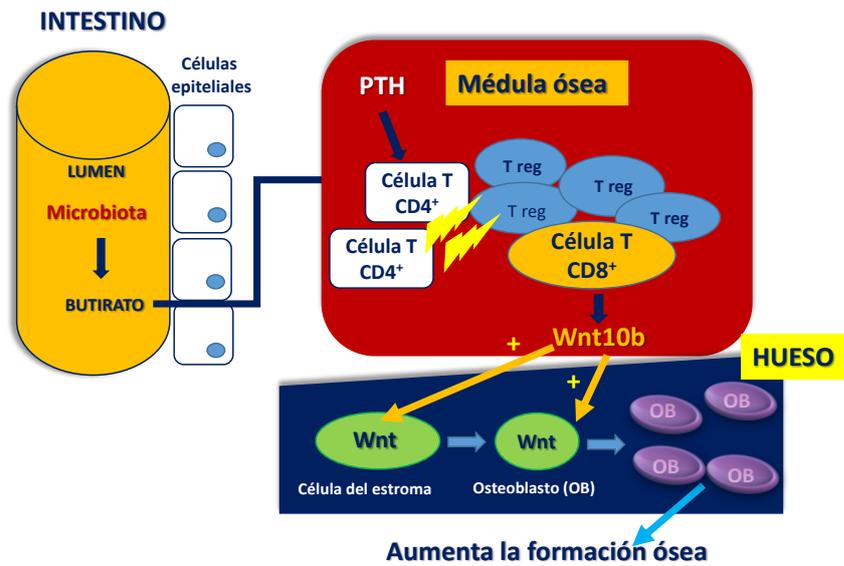


Figura 2 Butirato potencia el efecto osteoanabólico del tratamiento con PTH intermitente.

Bibliografía

1. Föger-Samwald U, Dovjak P, Azizi-Semrad U, Kersch-Schindl K, Pietschmann P. Osteoporosis: Pathophysiology and therapeutic options. *EXCLI J*. 2020; 19:1017-1037.
2. Zhang H, Ding W, Ji F, Wu D. MicroRNA-410 participates in the pathological process of postmenopausal osteoporosis by downregulating bone morphogenetic protein-2. *Exp Ther Med*. 2019; 18:3659-3666.
3. De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Ginaldi L. IL-33/IL-31 Axis in Osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 1239.
4. Horton JE, Raisz LG, Simmons HA, Oppenheim JJ, Mergenhagen SE. Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes. *Science*. 1972; 177:793-795.
5. Arron JR, Choi Y. Bone versus immune system. *Nature*. 2000; 408:535-536.
6. Cline-Smith A, Axelbaum A, Shashkova E, Chakraborty M, Sanford J, Panesar P, Peterson M, Cox L, Baldan A, Veis D, Aurora R. Ovariectomy Activates Chronic Low-Grade Inflammation Mediated by Memory T Cells, Which Promotes Osteoporosis in Mice. *J Bone Miner Res*. 2020; 35:1174-1187.
7. Bozec A, Zaiss MM. T Regulatory Cells in Bone Remodelling. *Curr Osteoporos Rep*. 2017; 15:121-125.
8. Zaiss MM, Jones RM, Schett G, Pacifici R. The gut-bone axis: how bacterial metabolites bridge the distance. *J Clin Invest*. 2019; 129:3018-3028.
9. Li JY, Yu M, Pal S, Tyagi AM, Dar H, Adams J, et al. Parathyroid hormone-dependent bone formation requires butyrate production by intestinal microbiota. *J Clin Invest*. 2020; 130:1767-1781.
10. Ko NY, Chen LR, Chen KH. The Role of Micro RNA and Long-Non-Coding RNA in Osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2020; 1:4886.