

# BIOLOGÍA DEL OSTEOCITO

Carola B. Bozal\*

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

## El osteocito y el sistema lacuno-canalicular (LCS)

El osteocito es la célula más abundante del tejido óseo, constituyendo cerca del 95% del componente celular de este tejido.<sup>1,2</sup> Deriva de osteoblastos que han detenido la producción de matriz ósea y han quedado incorporados dentro de lagunas en el interior del hueso recientemente formado.<sup>1,2</sup> Esta transformación lleva aproximadamente tres días, en los cuales la célula sintetiza un volumen de matriz extracelular tres veces mayor a su propio volumen celular.<sup>3</sup> Normalmente cerca del 29% de los osteoblastos del hueso trabecular se diferencia en osteocitos, un 6% a células de revestimiento (*lining cells*) y el 65% restante mueren por apoptosis.<sup>4</sup> En el proceso de incorporación dentro de la matriz, el osteocito se mantiene en contacto con las células de la superficie, osteoblastos y *lining cells*, y con generaciones previas de osteocitos a través de largos procesos citoplasmáticos que se conectan por uniones estrechas haciendo del hueso un sincicio funcional.<sup>1,2,5,6</sup> El espacio en la matriz que rodea las inmediaciones de la célula y los procesos citoplasmáticos, formando la laguna y los canalículos osteocitarios respectivamente, genera una red tridimensional interconectada a través de la cual transitan líquido intersticial y pequeñas moléculas, aportando así la porosidad característica.<sup>1,2,5-7</sup> A esta red se la conoce como el *sistema lacuno-canalicular* y cobra especial importancia en el tránsito metabólico e intercambio de sustancias como así también en la nutrición de las células.<sup>6,7</sup> Una de las principales funciones que se le atribuye al osteocito y al LCS es la capacidad de sensar y transducir los estímulos mecánicos que actúan sobre el hueso.<sup>1,2,5-12</sup> La ubicación estratégica de los osteocitos en el interior de la matriz ósea hace que sean excelentes candidatos para detectar la

necesidad de remodelación durante la adaptación funcional a las cargas y de reparar microfracturas, y en ambos casos transmitir señales a las células efectoras encargadas de la formación y reabsorción óseas.<sup>1</sup>

## La función mecanotransdutora

*Mecanotransducción* es el proceso a través del cual una fuerza es convertida en una señal bioquímica y ésta en una respuesta celular.<sup>12</sup> En el hueso los osteocitos actuarían como mecanosensores, captando las fuerzas mecánicas a través de proteínas de membrana (integrinas) ancladas a la matriz extracelular, las que reconocen el estrés mediante cambios en la presión del flujo a través del LCS.<sup>1,2,5-10,12-14</sup> En el hueso, a este proceso se lo ha dividido en 4 etapas: 1) **acoplamiento mecánico**: detección de las cargas por células mecanosensibles, 2) **acoplamiento bioquímico**: conversión de la señal física en señal bioquímica, 3) **transmisión de la señal bioquímica** y 4) **respuesta de células efectoras**.<sup>5</sup> Se demostró *in vitro* que la célula responde al estímulo mecánico sintetizando moléculas de señalización intercelular (prostaglandinas, óxido nítrico) que modulan la actividad de osteoblastos y osteoclastos, convirtiendo así el estímulo mecánico en respuestas celulares<sup>2,5,14</sup> y orquestando la actividad de dichas células en los procesos de modelación y remodelación adaptativa. En diversos trabajos que hemos realizado *in vivo* en nuestro laboratorio hemos demostrado que el osteocito responde a estímulos mecánicos e inflamatorios agrandando significativamente el tamaño de sus lagunas a las 24 horas de aplicado el estímulo, cambiando la forma de la laguna, la que se hace redondeada.<sup>15</sup> Posteriormente pudimos comprobar que esta respuesta morfológica se hacía evidente ya desde las 2 horas de

\* Dirección postal: Marcelo T. de Alvear 2142, 1° "A", (1122) Capital Federal. Correo electrónico: carolaboza@yahoo.com

aplicado el estímulo y antes de que en el hueso se manifiesten cambios en el patrón de reabsorción y formación.<sup>16</sup>

### **El ciclo de vida de los osteocitos y las patologías óseas**

La vitalidad y la salud de los osteocitos tienen influencia sobre el estado del sincicio funcional dentro del hueso.<sup>7</sup> Ya desde hace tiempo se ha estimado que el promedio de vida de esta célula sería de 25 años (Frost 1963, citado en ref. 7). El porcentaje de osteocitos muertos por senescencia aumenta con la edad, siendo del 1% al nacer hasta el 75% en la octava década.<sup>17</sup> Existe también una correlación entre la muerte de esta célula por apoptosis y las condiciones del hueso que involucran un alto recambio (como la falta de estrógenos).<sup>17,18</sup> Histológicamente se observó que en este tipo de patologías óseas existe una alteración de la integridad de la red osteocitaria, expresada como disminución en la viabilidad celular, en la conectividad entre canalículos y tortuosidad en los procesos citoplasmáticos, dando el aspecto de "caos" celular en los casos más severos de enfermedad.<sup>6,17</sup> <sup>20</sup> En base a esto, tanto el aumento de la actividad osteoclástica como la disminución de la actividad osteoblástica que caracteriza a estas patologías podrían relacionarse a una alteración en la señalización intercelular debido a la falta de conectividad en la red osteocitaria. De esta manera el hueso pierde su capacidad de remodelarse y adaptarse a los requerimientos, aumentando la fragilidad ósea. Contrariamente, la preservación

de dicha red sería el mecanismo por el cual los bifosfonatos y la calcitonina disminuyen la fragilidad ósea.<sup>21</sup> De esta manera la preservación de los osteocitos contribuiría a la eficacia de los bifosfonatos en la prevención de las fracturas.<sup>21</sup> Los bifosfonatos previenen la apoptosis de los osteocitos y de otras células del linaje osteoblástico a través de la activación de quinasas reguladas por señales extracelulares (ERKs)<sup>21,22</sup> mientras que promueven la apoptosis en osteoclastos.<sup>23</sup> El efecto antiapoptótico se logra con dosis de bifosfonato hasta tres veces inferiores a las utilizadas para promover la apoptosis de los osteoclastos.<sup>22</sup> De igual manera actúan los estrógenos, pero los eventos moleculares que llevan a la activación de las ERKs en su efecto antiapoptótico son distintos, permitiendo así la acción aditiva de ambos agentes.<sup>22</sup> La hormona calcitonina, por su parte, actúa inhibiendo la apoptosis de los osteocitos a través de la vía de la adenilatociclasa, aumentando la producción de AMPc y fosforilando las ERKs.<sup>22</sup>

### **Conclusión:**

La red osteocitaria provee el entorno adecuado que permite al hueso determinar los requerimientos locales de aumento o reducción de su masa en respuesta a las demandas mecánicas y hormonales, y en función de esto, el osteocito actuaría orquestando la actividad de osteoblastos y osteoclastos en el proceso adaptativo.

(Recibido y aceptado: febrero de 2006)

### **Referencias**

1. Aarden EM, Burger EH, Nijweide PJ. Function of osteocytes in bone. *J Cell Biochem* 1994; 55: 287-99.
2. Burger EH, Klein-Nulend J. Mechanotransduction in bone - role of the lacunocanalicular network. *FASEB* 1999; 13: S101-S12.
3. Palumbo C. A three-dimensional ultrastructural study of osteoid-osteocytes in the tibia of chick embryos. *Cell Tissue Res* 1986; 246: 125-31.
4. Qiu S, Palnitkar S, Rao DS, Parfitt AM. Is osteocyte density affected by osteoblastic changes in bone remodeling? *J Bone Miner Res* 2000; 15 (Suppl. 1): S236.
5. Duncan RL, Turner CH. Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. *Calcif Tissue Int* 1995; 57: 344-58.
6. Knothe Tate ML, Adamson JR, Tami AE, Bauer TW. The osteocyte. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 1-8.
7. Knothe Tate ML. Whither flows the fluid in bone? An osteocyte's perspective. *J Biomech* 2003; 36: 1409-24.
8. Klein Nulend J, Bacabac RG, Mullender MG. Mechanobiology of bone tissue. *Pathol Biologie* 2004; 53: 576-80.
9. Tami AE, Nasser P, Verborgt O, Schaffler MB, Knothe Tate ML. The role of interstitial fluid flow in the remodeling response to fatigue loading. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 2030-7.
10. Ehrlich PJ, Lanyon LE. Mechanical strain and bone cell function: a review. *Osteoporos Int* 2002; 13: 688-700.
11. Noble BS, Reeve J. Osteocyte function, osteocyte death and bone fracture resistance. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 159: 7-13.
12. Iqbal J, Zaidi M. Molecular regulation of mechanotransduction. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 328: 751-5.

13. Han Y, Cowin SC, Schaffler MB, Weinbaum S. Mechanotransduction and strain amplification in osteocyte cell processes. *PNAS* 2004; 101:16689-94.
14. Turner CH, Robling AG. Mechanical loading and bone formation. *BoneKey-Osteovision* 2004; 1(9):15-23.
15. Bozal CB, Fiol JA, Ubios AM. Early osteocyte response to bone resorption stimuli. *Acta Odont Latinoamer* 2001; 14 (1-2):24-9.
16. Bozal CB, Fiol JA, Ubios AM. Osteocytic lacunae enlarge immediately in response to a stimulus. *J Dent Res* 2002; 81: B-9.
17. Tomkinson A, Reeve J, Shaw RW, Noble BS. The death of osteocytes via apoptosis accompanies estrogen withdrawal in human bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3128-35.
18. Tomkinson A, Gevers EF, Wit JM, Noble BS. The role of estrogen in the control of rat osteocyte apoptosis. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1243-50.
19. Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2907-12.
20. O'Brien CA, Jian D, Plotkin LI, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology* 2004; 145: 1835-41.
21. Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999; 104: 1363-74.
22. Plotkin LI, Aguirre JI, Kousteni S, Manolagas SC, Bellido T. Bisphosphonates and estrogens inhibit osteocyte apoptosis via distinct molecular mechanisms downstream of extracellular signal-regulated kinase activation. *J Biol Chem* 2005; 280: 7317-25.
23. Weinstein RS, Manolagas SC. Apoptosis and osteoporosis. *Am J Med* 2000; 108: 153-64.