



## Avances en Biología Osea: El Osteoclasto

Jose Vicente Ballesteros, Manuel Socha, Ana Katherine Serrano, Estudiantes de IX semestre de Medicina. Enrique Ardila MD. Profesor Asociado, Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Centro de Epidemiología Clínica. Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia.

Esta publicación forma parte del curso de Contexto "METABOLISMO OSEO" de La Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

### RESUMEN

El osteoclasto es una célula multinucleada encargada de la resorción ósea que tiene una morfología específica, derivada del sistema hematopoyético que está altamente relacionada con factores locales de crecimiento y con hormonas sistémicas como la PTH, la Calcitonina y la Vitamina D, implicada en la fisiopatología de ciertas entidades como la enfermedad de Paget, la hipercalcemia maligna y la osteoporosis.

### INTRODUCCION

Este artículo tiene como objetivo hacer una actualización sobre el osteoclasto tomando conceptos de biología molecular ósea y la importancia que toma en procesos fisiológicos y patológicos.

El hueso es un tejido dinámico que constantemente se está remodelando. En la vida joven la formación de hueso supera la resorción logrando ganancia de tejido óseo, pero en las etapas tardías de la vida sucede exactamente lo contrario. Durante ciertos procesos patológicos estos eventos se ven alterados provocando desequilibrios entre

la formación y la resorción.

El osteoclasto es la célula con la responsabilidad primaria en la resorción y aunque muchas preguntas a su respecto permanecen sin respuesta el desarrollo de modelos in vivo e in vitro, mas avances importantes en biología molecular y celular han proporcionado una nueva información de la biología del osteoclasto en condiciones normales y patológicas.

### Morfología del Osteoclasto

Es una célula gigante multinucleada (2-100 núcleos/célula) que presenta importantes diferencias con los macrófagos (1) (tabla 1).

El osteoclasto se localiza en la superficie del endosteo del sistema de Havers y en la superficie del periosteo. Una característica muy importante es que posee un borde rugoso que consiste en una serie de proyecciones citoplasmáticas finas adyacentes al hueso; allí se lleva a cabo la resorción ósea por mecanismos que serán detallados más adelante (2).

Dentro de las diferencias anotadas encontramos ciertos marcadores enzimáticos como la TRAP (Fosfatasa Ácida Resistente a Tartrato) que es una de las hidrolasas ácidas detectadas en el osteoclasto por estudios inmunohistoquímicos (4). Aun-

Tabla 1. Morfología del Osteoclasto (3).

	Osteocl	Macrof
Forma laguna de resorción:	+	-
Presenta Borde Rugoso:	+	-
Receptor para la Vitronectina:	+	-
Receptor para la Calcitonina:	+	-
Inmovilización rta. a la calcitonina:	+	-
Expresión de TRAP en vivo:	+	-
Reactividad al Ac-121F:	+	-
Expresión de esterasa inespecífica:	-	+
Expresión de receptores Fc:	-	+

que se ha detectado en intestino, riñón y pulmón, su expresión en hueso es más importante. Aunque su función no está esclarecida, estudios con anticuerpos contra la TRAP y supresión genética de su expresión han mostrado deficiencias en la resorción (5).

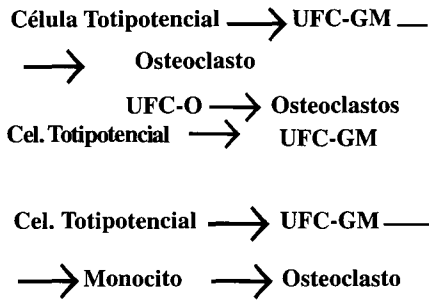
Otro marcador importante del osteoclasto es el 121F, una proteína de superficie que protege la célula contra la acción de los radicales superóxido (6,7).

Un aporte muy importante de estudios recientes es el descubrimiento de la presencia del receptor para la Calcitonina en el osteoclasto (8,9).

### Origen del osteoclasto

Varios resultados de estudios realizados han mostrado claramente que el origen del osteoclasto es hematopoyético y la expresión de los marcadores se va dando o de

acuerdo al grado de diferenciación(10). Hay tres modelos:



El primer modelo presenta los osteoclastos como directos derivados de las Unidades Formadoras de Colonias Granulocito-Macrófago (UFC-GM), el segundo muestra la hipótesis de que exista una Unidad Formadora de Colonias de Osteoclastos (UFC-O) derivada de la célula madre y el tercero muestra la posibilidad de que los monocitos derivados de la UFC-GM se fusionen y formen los osteoclastos (3).

Debido a que los osteoclastos son pocos en número y el aislamiento directamente desde la matriz es difícil (aunque se practica pero la viabilidad de estas células es muy baja) (11) se ha desarrollado una variedad de sistemas de formación de células "Similares a los *osteoclastos*" para el estudio de la diferenciación celular y la resorción como tal:

Tumores de células gigantes donde se aíslan células muy activas para el estudio de la resorción (12).

Formación de osteoclastos *in vivo* en hueso trabecular de ratón para estudiar la fusión de mononucleares (13).

Sistemas de cultivos de hueso para el estudio de estimulantes e inhibidores de la resorción ósea (14).

Cultivos de medula ósea para el estudio de la diferenciación del osteoclasto (15).

**Factores que afectan las funciones y la formación de los osteoclastos**

**A. Hormonas sistémicas**

1. PTH (Hormona Paratiroidea): Induce la resorción ósea, incrementa la formación de hueso y modula la función del osteoclasto actuando directamente sobre él o por medio del osteoblasto (secreción de IL-6) (16).
2. Calcitriol: Los metabolitos de la vitamina D son potentes estimulantes de la resorción y de la formación de osteoclastos. También induce la secreción de IL-1 y 6 (Interleukinas 1 y 6) por parte de los osteoblastos. Por otra parte relacionada con el metabolismo del calcio, estimula la absorción de este en el intestino y la reabsorción renal (17).
3. Prostaglandinas (PgE<sub>2</sub>): Inhibe la formación de osteoclastos y la resorción de hueso; estudios recientes la muestran como segundo mensajero de citoquinas estimulantes de resorción (18).
4. Calcitonina: Es un potente inhibidor de resorción ósea. Su receptor aparece como marcador diferencial de osteoclastos maduros (19)

**B. Otros factores:**

ESTIMULANTES	INHIBIDORES
Interleukinas. 1-6-11.	TGF-β.*
Factores estimulantes de colonias.	Interferón-γ
TGF-α.**	Interleukina 4.
Radicales de O <sub>2</sub> .	Oxido Nítrico.
FNT.***	Esteroides sexuales.
	Bisfosfonatos

\*Factor de crecimiento transformante beta.  
 \*\*Factor de crecimiento transformante alfa.  
 \*\*\*Factor de necrosis tumoral.

Las interleukinas se diferencian en el sentido que la IL-1 mejora el crecimiento y la diferenciación, pero sobre todo la resorción mientras que las IL-6 y 11 inducen la formación de osteoclastos (3).

En cuanto a los inhibidores tenemos que el TGF-β es un factor autocrino que no solo inhibe la resorción sino que

aumenta la formación de hueso. Los bisfosfonatos son derivados de los pirofosfatos que retardan la disolución de cristales de calcio por uniones fosfato (20).

Aparte de lo anteriormente descrito cabe anotar que la PTH y la Vitamina D se han involucrado en la estimulación de la fusión de células mononucleares para formar osteoclastos. Los últimos descubrimientos también involucran a la E-Caderina, una molécula de adhesión dependiente de calcio, en este proceso de fusión (21).

**C. Microambiente óseo**

Se ha observado que las células estromales de medula ósea y los osteoblastos no son absolutamente necesarios para los procesos de formación y diferenciación del osteoclasto, sin embargo éstas células pueden mejorarlos (22).

Hay evidencias recientes que sugieren que el osteoclasto secreta sustancias que estimulan su propia formación y actividad como la IL-6 y la IL-1 observadas en pacientes con enfermedad de Paget o tumores óseos. Además de estas interleukinas se ha implicado la Anexina II (inhibidor intracelular de la fosfolipasa A2), y se descubrió el OSF-1 (factor estimulante de los osteoclastos) aislado por técnicas de clonación, secretado por los osteoclastos y relacionado con la activación de la resorción (23).

**D. Protooncogenes**

Se ha observado que al bloquear el gen C-FOS hay un bloqueo de la diferenciación celular del osteoclasto. Si se hace transfección al gen se logra modificar la expresión de la TRAP (24).

La falta del pp60c-src se asocia a errores en la elaboración del borde rugoso (25).

## Mecanismo del Osteoclasto para la resorción Ósea

Inicialmente el osteoclasto tiene que adherirse a la superficie ósea. Esto lo hace por medio de unas moléculas de la familia de las adhesinas llamadas INTEGRINAS dentro de las que se encuentra el receptor de la vitronectina (26).

Para la resorción ósea el osteoclasto se vale de:

- Proteasas del tipo Anhidrasa Carbónica, Hidrolasas lisosomales de pH ácido, MMP-9 (Metaloproteinasas de matriz o Colagenasa I) y Catepsina O que es otra colagenasa.
- Secreción ácida regulada por la PTH, la PGE<sub>2</sub> y la Calcitonina (27).

La PTH y la Vitamina D también son inhibidores de la apoptosis del osteoclasto que es inducida por las hormonas sexuales, los Bisfosfonatos y el TGF- (28,29).

## Anormalidades en la Función de los Osteoclastos

### Enfermedad de Paget:

La disfunción radica en el osteoclasto donde se observa un aumento en el número de osteoclastos y en los núcleos de estos por aumento de la fusión. Este proceso se da por una reacción cruzada secundaria a una infección viral (30).

### Hipercalcemia y malignidad:

La morfología y funcionalidad del

osteoclasto están conservadas pero hay una hiperestimulación secundaria a procesos tumorales o de respuesta inflamatoria a los mismos (31).

### Osteopetrosis:

Es básicamente un déficit de la función osteoclástica por lo que se da un desequilibrio con la función del osteoblasto manifestándose con hipermineralización de la matriz ósea.

### Osteoporosis:

Es el desbalance que se da entre la función osteoclástica y la osteoblástica a favor de la primera manifestándose con predominio de hueso en resorción sobre el que se está remodelando y mineralizando.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Lucht U.** Osteoclast - ultrastructure and function, in the reticuloendothelial system. A comprehensive treatise. In: Carr I, Daems WT (eds) Morphology, Plenum press, New York, 1980. 1:705-733.
2. **Hotrop ME, King GJ,** The ultrastructure of the osteoclast and its functional implications. Clin. Orthop 1977. 123:177-196.
3. **Roodman D.** Advances in Bone Biology: The Osteoclast. Endocrine Reviews, 1996. 17 (4) 308-332.
4. **Lucht U,** Acid phosphatase of osteoclast demonstrated by electron microscopic histochemistry. Histochemistry. 1971. 28:103-117.
5. **Reddy SV, Scarcez T, Windle JJ,** et al. Cloning and characterization of the 5'-flanking region of the mouse tartrate resistant acid phosphatase (TRAP) gene. **J. Bone Miner Res.** 1993. 8:1263-1270
6. **Oursler MJ, Bell LV, Clevinger B,** et al. Identification of osteoclast specific monoclonal antibodies, J Cell Biol 1983. 100:1592-1600.
7. **Oursler MJ, Collin-Osdoby P, Li L,** et al. Evidence for an immunological and functional relationship between superoxid dismutase and a high molecular weight osteoclast plasma membrane glycoprotein. J Cell Biochem. 1991, 46:331-344.
8. **Goldring SR, Gorn AH, Yamin M,** et al. Characterization of the structural and functional properties of cloned calcitonin receptor cDNAs. Hormone Met. Res. 1993. 25:477-480.
9. **Ikegame M, Rakopoulos M, Zhou H,** et al. Calcitonin receptor isoforms in mouse and rat osteoclast. J Bone Miner Res. 1995. 10:59-65
10. **Marks Jr SC,** Osteopetrosis in the IA rat cured by spleen cells from a normal littermate. Am.J.Anat 1976. 146:331-338.
11. **Osdoby P, Martini MC, Caplan AI,** Isolated osteoclast and their presumed progenitor cells, the monocyte, in culture. J.Exp. Res.1982. 224:331-334.
12. **Ohsaki Y, Takahashi S, Scarcez T,** et al. Evidence for an autocrine/paracrine role for IL-6 in bone resorption by giant cell tumors of bone. Endocrinology. 1992. 131:2229-2234.
13. **Uy HL, Dallas M, Calland JW,** et al. Use of an in vivo model to determine the effects of IL-1 on cells at different stages in the osteoclast lineage. J Bone Miner Res. 1995. 10:295-301
14. **Gowen M, Meikle MC, Reynolds JJ,** Stimulation of bone resorption in vitro by a non-prostanoid factor released by human monocytes in culture. Biochem Biophys Acta. 1983. 762:471-474.
15. **Testa NG, Allen TD, Lajtha LG,** et al. Generation of osteoclast in vitro. J Cell Sci. 1981. 44:127-137.
16. **Martin TJ, Ng KW,** Mechanisms by which cells of the osteoblast lineage control osteoclasts formation and activity. J Cell Biochem. 1994. 56:357-366.
17. **Narbaiz R, Stumpf W, Sar M,** Autoradiographic demonstration of target cells for 1,25-dihydroxycholecalciferol in bones from fetal rats. Calcif Tissue Int. 1983. 35:177-182.
18. **Chambers TJ, McSheehy PMJ, Thomson BM,** et al. Defect of calcium regulating hormones and prostaglandines on bone resorption by osteoclast disaggregated from neonatal rabbit bones. Endocrinology. 1985. 116:234-239.
19. **Takahashi S, Goldring S, Katz M,** et al. Down regulation of calcitonin receptor mRNA expression by calcitonin during human osteoclast like cell differentiation. J Clin Invest. 1995. 95:167-171.
20. **Carano A, Teitelbaum SL, Konsek JD,** et al. Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclast. J Clin. Invest. 1990. 85:456-461
21. **Mbalaviele G, Chen H, Boyce BF,** et al. The role of cadherin in the generation of multinucleated osteoclast from mononuclear precursors in murine marrow. J Clin Invest. 1995. 95:2757-2765.

22. **Udagawa N, Takahashi N, Akatsu T, et al.** The bone marrow derive stroma cells lines MC3T3-G2/PA6 and ST2 support osteoclast like cell differentiation in cocultures with mouse spleen cells. *Endocrinology* 1989. 125:1805-1813.
23. **Nesbitt SA, Horton MA,** Osteoclast annexins bind collagen and play a role in bone resorbtion. *J. Bone Miner Res.* 1995. 10 (sup1):s279.
24. **Grigoriadis AE, Wang ZQ, Cecchini MG, et al.** C-fos: a key regulator of osteoclast - macrophage lineage determination and bone remodeling. *Science.* 1994. 266:443-448.
25. **Soriano P, Montgomery C, Geske R, et al.** Targeted disr0uption of the C-SRC proto-oncogene leads to osteopetrosis in mice. *Cell.* 1991. 64:693-702.
26. **Nesbitt S, Nesbit A, Helfrich M, et al.** Biochemical characterization of human osteoclast integrines. *J. Biol Chem.* 1993. 268:16737-16745.
27. **Blair HC, Teitelbaum SL, Ghiselli R, et al.** Osteoclastic bone resorbtion by a polarized vacuolar proton pump. *Science* 1989. 245:855-857
28. **Hughes DE, Wright KR, Mundy GR, et al.** TGFB1 induces osteoclast apoptosis in vitro. *J Bone Miner Res.* 1994. 9 (sup1):s138.
29. **Takada Y, Baylink DJ, Linkhart T, et al.** Calcitropic hormones and growth factors regulate osteoclast survival in vitro. *J Bone Miner Res.* 1994. 9(sup1):s311.
30. **Mills DG, Singer FR,** Nuclear inclusions in Paget's disease. *Science.* 1976. 194:201-202.
31. **Walls J, Bundred N, Howell A,** Hypercalcemia and bone resorption in malignancy. *Clin. Orthop.* 1995. 312:51-63.