

Remodelado óseo: funciones y diana terapéutica para la osteoporosis

Bone remodeling: functions and therapeutic
target for osteoporosis

Daysi Antonia Navarro Despaigne¹

¹Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

El remodelado óseo es el proceso necesario para: 1) mantener las características mecánicas del esqueleto, 2) sustituir y reparación del tejido óseo deteriorado, 3) mantener la homeostasis mineral y en el equilibrio ácido básico y 4) producir factores de crecimiento que favorecen la función medula ósea. Dura toda la vida y conocer los procesos celulares involucrados en su control resulta premisa indispensable para el tratamiento de la osteoporosis.

El remodelado resulta de la interacción entre las células fundamentales del hueso: se inicia con la resorción por los osteoclastos de un volumen de hueso dañado, identificado por los osteocitos (verdaderos sensores mecánicos del hueso), seguido por la formación de hueso nuevo por los osteoblastos, todo lo cual ocurre en la denominada unidad de remodelación.⁽¹⁻³⁾

Fase de resorción del remodelado: entre las células óseas se establece un dialogo o emisión de señales, donde una vez identificada el área “dañada” se promueve la formación de osteoclastos a partir de la célula hematopoyética llamada formadora de “colonias de granulocitos y macrófagos”, proceso estimulado por los osteoblastos. La osteoclastogénesis depende de la interacción entre otros factores de la unión entre el ligando del RANKL con su receptor (RANK) con la participación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α); la prostaglandina E2 y las interleucinas 1 y 6. La interacción de RANKL/RANK además de iniciar la osteoclastogénesis aumenta la actividad de osteoclastos y prolonga su

supervivencia. La Src quinasa familia de la tirosina quinasa es esencial para la función de los osteoclastos, participa en las vías de señalización responsables de la supervivencia de los osteoclastos, la motilidad y la activación por el RANKL.^(2,3)

El proceso de diferenciación y maduración de osteoclastos puede ser bloqueado por la unión del RANKL a la osteoprotegerina (OPG).

Los osteoclastos con ayuda de $\alpha\beta 3$ integrina se adhieren a la superficie del hueso donde produce un microentorno altamente ácido esencial para la actividad catalítica de enzimas como la catepsina K.

La fase de formación del remodelado es realizada por los osteoblastos, estimulan la osteoblastogénesis: 1) factores como el IGF I y II (factor de crecimiento semejante a la insulina según siglas en inglés), y el FGF (factor de crecimiento de fibroblastos) que resultan de la actividad resorptiva de los osteoclastos, 2) proteína morfogenética ósea (BMP siglas en inglés), 3) la proteína Wnt y su receptor LRP5 permite que la β catenina y otros factores citoplasmáticos originan factores de transcripción que estimulan la diferenciación del osteoblasto a partir de la célula mesenquimal de origen.⁽⁴⁾

La esclerostina, proteína codificada por el gen SOST, inhibe la osteoblastogénesis.

Fármacos para tratamiento de la osteoporosis según dianas terapéuticas determinadas del proceso de remodelado óseo:

- Denosumab: anticuerpo monoclonal totalmente humano, que tiene una alta afinidad al RANKL.
- Odanacatib: inhibidor más potente de la catepsina K.
- Saracatinib: inhibidor de la Src quinasa. Estudios fase II indicada para metástasis óseas.
- Romosozumab y blosozumab: anticuerpos monoclonales antiesclerostina.

La figura muestra la interrelación entre las células del tejido óseo (osteocitos, osteoclastos y osteoblastos) involucradas en el proceso de remodelación ósea, en el cual se señalan los sitios de acción de los fármacos empleados para el tratamiento de la osteoporosis.

Los fármacos derivados de hormonas como: estrógenos (E₂), paratohormona (PTH) y calcitonina (CRT) enmarcados en azul.

Fármacos derivados de anticuerpos monoclonales contra el RANKL (denosumab), la catepsina K (odanacatib) y la esclerostina (romosozumab), enmarcados en rojo.

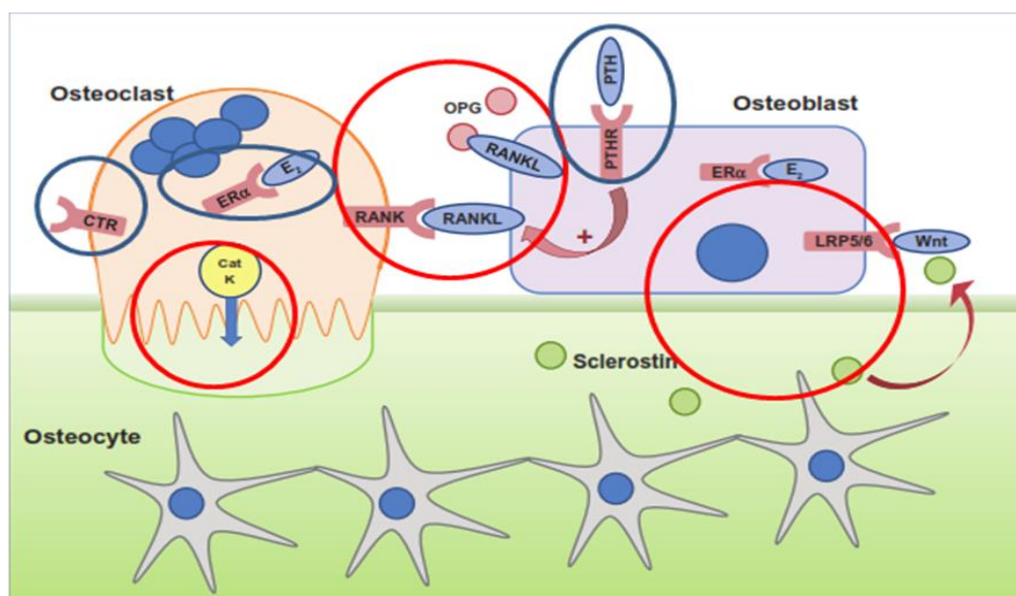


Fig. Células responsables de la remodelación ósea y vías de señalización clave (dianas terapéuticas) para la prevención de fracturas osteoporóticas.

Fuente: Das S, Crockett JC. Osteoporosis – a current view of pharmacological prevention and treatment. Drug Des Devel Ther 2013;7:435-48. DOI: 10.2147/DDDT.S31504

Nota: Las modificaciones son de los autores de esta guía bajo el derecho de la licencia en que opera Drug Des Devel Ther (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

Referencias bibliográficas

1. Posada AF, Aguirre HD, García Casallas JC, Lodoño JD, Valle Oñate R. Nuevas terapias en osteoporosis. Rev Colomb Reumatol. 2016;23(1):34-43.
2. Ng KW, Martin TJ. New therapeutics for osteoporosis. Curr Opin Pharmacol. 2014;16C:58-63.

3. Watts NB, Bilezikian JP. Advances in target-specific therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1149-51.
4. Canalis E. Update in new anabolic therapies for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1496-504.
5. Becker CB. Sclerostin inhibition for osteoporosis—a new approach. *N Engl J Med.* 2014;370(5):476-7.