



Revisión

Osteoimmunología: el estudio de la relación entre el sistema inmune y el tejido óseo

Luis Arboleya^{a,*} y Santos Castañeda^b

^a Sección de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de La Princesa, IIS-Princesa, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de enero de 2013

Aceptado el 5 de febrero de 2013

On-line el 31 de mayo de 2013

Palabras clave:

Osteoimmunología

Tejido óseo

Sistema inmune

Osteoporosis

Artritis reumatoide

Células óseas

Linfocitos

R E S U M E N

El tejido óseo es una estructura fuertemente regulada, que desempeña un papel esencial en diferentes funciones fisiológicas. A través de acciones autocrinas y paracrinas participa en la hematopoyesis, influyendo en el destino de las células madre hematopoyéticas. Existe además una serie de moléculas compartidas y también múltiples conexiones entre el sistema inmune y el tejido óseo. Con el objetivo de agrupar los conocimientos que relacionan ambos sistemas, se ha desarrollado una nueva disciplina conocida con el término «osteoimmunología». Su progresión en los últimos años ha sido exponencial y nos ha permitido relacionar e incrementar el conocimiento en temas aparentemente alejados como la erosión reumatoide, la osteoporosis posmenopáusica, las metástasis óseas o la enfermedad periodontal. En la presente revisión hemos tratado de resumir los avances más relevantes que se han producido en la última década, sobre todo en aquellos aspectos que interesan de manera preferente a la reumatología.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Osteoimmunology: The study of the relationship between the immune system and bone tissue

A B S T R A C T

Bone tissue is a highly regulated structure, which plays an essential role in various physiological functions. Through autocrine and paracrine mechanisms, bone tissue is involved in hematopoiesis, influencing the fate of hematopoietic stem cells. There are a number of molecules shared by bone cells and immune system cells indicating that there are multiple connections between the immune system and bone tissue. In order to pool all the knowledge concerning both systems, a new discipline known under the term «osteoimmunology» has been developed. Their progress in recent years has been exponential and allowed us to connect and increase our knowledge in areas not seemingly related such as rheumatoid erosion, postmenopausal osteoporosis, bone metastases or periodontal disease. In this review, we have tried to summarize the most important advances that have occurred in the last decade, especially in those areas of interest related to rheumatology.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Osteoimmunology

Bone tissue

Immune system

Osteoporosis

Rheumatoid arthritis

Bone cells

Lymphocytes

Introducción

El esqueleto humano adulto está compuesto por 213 huesos, excluyendo los sesamoideos, y constituye el 20% de la masa corporal¹. Sus funciones son múltiples (tabla 1) y, hasta cierto punto, antagónicas, ya que debe poseer fortaleza y resistencia para proteger adecuadamente las estructuras vitales que alberga y, de

forma simultánea, mantener la suficiente ligereza que permita el movimiento sin demasiado esfuerzo muscular². Además, el tejido óseo es fuente de una gran actividad secretora, a través de la cual participa tanto en procesos locales como a distancia, mediante la producción de diversas proteínas con actividad hormonal que intervienen en procesos tan variados como la homeostasis del calcio, la función renal o el metabolismo energético.

Considerado durante mucho tiempo como una estructura estática, el tejido óseo se comporta realmente como un órgano muy activo, que se relaciona durante todo el ciclo vital con otros órganos y sistemas, con una actividad celular permanente. Para conseguir

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: arboleya@ser.es (L. Arboleya).

Tabla 1
Propiedades y funciones del tejido óseo

| Propiedades del tejido óseo | Funciones principales |
|------------------------------|--|
| Rigidez | Soporte de estructuras |
| Resistencia | Soporte de cargas |
| | Propulsión contra gravedad |
| Ligereza | Locomoción |
| Flexibilidad | Absorción de energía/recuperación |
| Capacidad de autorreparación | Formación de callo en las fracturas |
| | Manejo de la fatiga y del microdaño |
| Metabolismo muy activo | Homeostasis del calcio/otros iones |
| | Reservorio factores de crecimiento y citocinas |
| | Acción endocrina (función renal, metabolismo energético) |
| | Hematopoyesis |

realizar con éxito las complejas funciones citadas, el esqueleto utiliza un sistema biológico único, denominado remodelado óseo (RO), mediante el cual se renueva en su totalidad cada 10 años, a lo largo de toda la vida adulta. Este proceso, que comienza antes del nacimiento, es crucial en la adolescencia, etapa en la que la formación ósea supera a la resorción, lo que permite la adquisición del 40% de la masa ósea total y llegar al pico de masa ósea³. En los años posteriores se alcanza el equilibrio y la masa ósea permanece estable, hasta que, unos años antes de la menopausia en mujeres y a edades más avanzadas en hombres, el RO se invierte, con un resultado final de predominio de la resorción sobre la formación, lo que provoca la disminución paulatina de la masa ósea alcanzada al final de la maduración ósea. Esta aceleración del remodelado, cuando es excesiva, constituye la causa principal de la osteoporosis involutiva⁴.

El RO es un proceso imprescindible y fuertemente regulado, en el que intervienen factores mecánicos y un delicado cortejo de células y moléculas, que proceden de la médula ósea local y de regiones distantes del propio tejido óseo. En la última década se han sentado las bases fisiopatológicas que nos han permitido incrementar el conocimiento de los mecanismos que controlan las relaciones entre las células y moléculas protagonistas de la respuesta inmune y las células óseas, y hemos aprendido que estas complejas interacciones son fundamentales para comprender el mecanismo íntimo que caracteriza a enfermedades tan diferentes en su expresión clínica, como la artritis, la osteoporosis o el cáncer. Con la intención de agrupar todos estos conocimientos, se ha desarrollado una nueva disciplina científica, denominada «osteoinmunología», término acuñado por vez primera por Arron y Choi en el año 2000⁵.

La osteoinmunología se encarga del estudio de las conexiones entre los sistemas inmune y esquelético (sistema osteoimmune), analizando su interdependencia a nivel anatómico, vascular, celular y molecular, con especial énfasis en el desarrollo del conocimiento de los ligandos, receptores y moléculas de señalización intracelular que gobiernan estos procesos. Su campo de interés clínico es muy amplio y alcanza un protagonismo esencial en procesos como la artritis, enfermedad inflamatoria intestinal, osteoporosis, cáncer y enfermedad periodontal, entre otras⁶. En la presente revisión hemos tratado de resumir los avances más relevantes que se han producido en la última década, sobre todo en aquellos aspectos que interesan de manera preferente a la reumatología.

Conexiones anatomofuncionales entre el sistema inmune y el tejido óseo

Existen múltiples contactos anatómicos y vasculares, así como diferentes mecanismos moleculares y celulares, que permiten la interacción permanente entre el tejido óseo y el sistema inmune, de tal forma que podemos considerarlos como un conjunto funcional integrado⁷ (sistema osteoimmune). El hueso, en virtud de su

estructura, se relaciona interiormente con la médula ósea, participando en la hematopoyesis y permitiendo la cooperación local de células óseas e inmunes, tanto a nivel local como a distancia a través de vasos nutricios y periósticos, mientras que, a través de las entesis y el esqueleto yuxtaarticular, se conecta con estructuras decisivas en el proceso de destrucción articular que caracteriza a las enfermedades inflamatorias articulares crónicas.

Las células de ambos sistemas comparten orígenes comunes, ya que los osteoclastos (OC) proceden de células madre hematopoyéticas y comparten su linaje con los monocitos y los macrófagos, mientras que las células madre mesenquimales son las precursoras de los osteoblastos (OB), que, a su vez, desempeñan un papel central en la diferenciación de las células madre hematopoyéticas en los nichos adyacentes a la superficie endóstica⁸. Algunas vías moleculares que participan en el remodelado, como la parathormona (PTH), las proteínas morfogenéticas del hueso y la vía Wnt, lo hacen también en la regulación de la hematopoyesis. Por otro lado, múltiples citocinas procedentes de linfocitos, células dendríticas y macrófagos, actúan sobre las células del RO, tanto en su vertiente resortiva, generalmente a través de la vía RANK/RANKL/OPG, como en su vertiente osteoformadora, directa o indirectamente a través de la señal Wnt⁹.

Una de las cuestiones relevantes, aun sin resolver, es el papel del sistema inmune en el desarrollo esquelético normal. Desde un punto de vista ontogénico, el esqueleto precede al desarrollo del sistema inmune, por lo que es improbable que exista intervención relevante de este, al menos, en las fases tempranas de la formación y adquisición de las funciones del tejido óseo. Sin embargo, es sobradamente conocido que modelado y remodelado ocurren durante toda la vida adulta y que se producen en espacios concretos que comparten cierto parecido con los compartimentos cerrados donde se desarrolla la hematopoyesis, otro proceso que se mantiene activo hasta la muerte. Estos espacios medulares, denominados «nichos de células madre» (NCM), cuyo soporte estructural y mantenimiento es fuertemente dependiente de las células óseas, son imprescindibles para el desarrollo del sistema inmune y permiten la interacción de las células inmunes y óseas, de manera bidireccional.

La homeostasis ósea, en gran parte dependiente de los sitios de remodelado, está regulada por respuestas inmunes, sobre todo si estas están provocadas por situaciones patológicas. Con el envejecimiento se produce una acumulación de linfocitos T de memoria en la médula ósea, que han sido activados a lo largo de una vida de exposición antigénica continua, que expresan RANKL en su superficie y que podrían facilitar la activación del RO que se observa en ciertas situaciones asociadas a la edad avanzada.

Remodelado óseo

El RO se produce en lugares concretos llamados compartimentos de remodelado óseo, que están compuestos por una cohorte funcional de células que actúan de forma coordinada, denominada unidad multicelular básica y que contiene OC, OB, osteocitos (OS), células de la superficie ósea («lining») y células de los capilares de soporte¹⁰. El ciclo se estructura en 4 fases consecutivas, pero no simétricas ni de la misma duración, iniciándose con el reclutamiento de precursores de OC hacia un lugar de las superficies quiescentes, en la superficie trabecular o endóstica o en la profundidad de una osteona. Los OC maduros activan su maquinaria resortiva y labran una laguna (laguna de Howship), que en la siguiente fase (fase de inversión) es «allanada» por la colaboración de células de estirpe macrófaga con las células del lining, lo que permite acudir a los OB maduros que rellenan la cavidad de osteoide. Finalmente, se produce la mineralización y la formación de hueso maduro.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3383083>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3383083>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)