

REVISIÓN

Osteoinmunología: Una visión integrada de los sistemas inmunológico y óseo. Nuevas perspectivas de las enfermedades óseas

Osteoimmunology: An Integrated Vision of Immune and Bone Systems. Novel Perspectives for Bone Diseases

Bertini K¹, Drnovsek M², Echin M³, Ercolano M², Mingote E⁴, Rubin Z⁵

¹Htal. Militar Central, ²Htal. Ramos Mejía, ³Htal. Rivadavia, ⁴Htal. César Milstein, ⁵Htal. de Clínicas.

Departamento de Metabolismo Mineral y Osteopatías Metabólicas.

Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. CABA

PARTE II

Inmunoregulación del remodelado óseo

RESUMEN

Dado que tanto las células inmunes como las hematopoyéticas se originan en la médula ósea no es sorprendente la interrelación entre ambos sistemas. Si bien las células de linaje osteoblástico son las principales para influenciar la diferenciación y la activación osteoclástica, las células del estroma que originan osteoblastos, las células hematopoyéticas no estromales, los linfocitos, junto con interleukinas y factores de crecimiento, también afectan la función de las células óseas. **Rev Argent Endocrinol Metab 51:25-29, 2014**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: remodelado óseo, sistema inmune

ABSTRACT

As both the immune and hematopoietic cells originate in the bone marrow, it is not surprising that there should be an interaction between these two systems. While osteoblasts have the main capacity to influence differentiation and activation of osteoclasts, osteoblast-producing stromal cells, non-hematopoietic stromal cells, lymphocytes, interleukins and growth factors also affect bone cell function. **Rev Argent Endocrinol Metab 51:25-29, 2014**

No financial conflicts of interest exist.

Key words: bone turnover, immune system

ABREVIATURAS

CD40: Proteína coestimuladora de célula presentadora de Ag
CD40L: ligando de CD40
IL: Interleuquina
LB: Linfocito B
IFN: Interferón
LT: Linfocito T
M-CSF: Factor estimulante de colonia de macrófagos
NK: Natural Killer

OB: Osteoblasto
OC: Osteoclasto
ODF: Factor de diferenciación osteoclástica
OPG: Osteoprotegerina
RANK: Receptor Activador del NFκB
RANKL: Ligando del RANK
TH: Células T helper
TRAP: Fosfatasa ácida tartrato-resistente
Tregs: Células T regulatorias
TNF: Factor de necrosis tumoral

Recibido: 23-05-2013 Aceptado: 26-11-2013

Correspondencia: Mingote Evelin. Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Htal Dr. César Milstein. La Rioja 951 - C1221 - CABA. Argentina. Tel.: 1536005516. E-mail: evelinmingote@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La relación entre los sistemas inmune y esquelético ha sido estudiada desde la década de 1970 y como tal, el término Osteoinmunología fue creado para describir la coincidencia entre estos campos⁽¹⁻⁴⁾. Dado que las células inmunes y las células hematopoyéticas se originan en la médula ósea no es sorprendente que exista interrelación entre los dos sistemas. El rol del sistema inmune en condiciones óseas patológicas ha sido ampliamente estudiado, principalmente en aquellas enfermedades autoinmunes que se acompañan de una pérdida importante de masa ósea como por ejemplo la artritis reumatoidea, sin embargo el papel de las células inmunes en el mantenimiento de la fisiología ósea no está tan claramente entendido^(5,6).

REGULACIÓN INMUNE DEL REMODELADO ÓSEO

El hueso que fue considerado durante mucho tiempo como una estructura estática, se comporta como un órgano muy activo utilizando un sistema biológico único de remodelación ósea, a través del cual se renueva totalmente cada 10 años durante la vida adulta. En este proceso intervienen células y moléculas que se originan en la médula ósea local. La homeostasis ósea se conserva merced a un delicado balance entre las células formadoras de hueso, los osteoblastos (OB) y las células que reabsorben hueso denominadas osteoclastos (OC)^(7,8).

La renovación fisiológica de los OC se produce por la exposición del RANK (Receptor Activador del NFκB) presente en los precursores de OC, al ligando de RANK (RANKL) producido por los OB. La osteoprotegerina (OPG), receptor soluble del RANKL es el inhibidor fisiológico de la osteoclastogénesis^(7,8). Aunque muchas células son capaces de producir OPG, los OB, sus precursores y las células del estroma de la médula ósea son considerados la fuente principal de OPG en la médula ósea⁽⁹⁾.

La regulación de la resorción ósea involucra interacciones complejas entre los OC, los precursores de OC y otras células de la médula ósea. Si bien, las células de linaje osteoblástico son las células principales que ejercen su influencia en la diferenciación y activación de los OC, las células del estroma que dan origen a los OB así como las células hematopoyéticas no estromales y los linfocitos también afectan la función de las células óseas⁽¹⁰⁻¹³⁾.

La primera asociación entre linfocitos y osteoclastogénesis surgió con la identificación de RANKL,

cuya expresión se detectó en varios subgrupos de las células T activadas (CD4, CD8, T helper Th1 y Th2)^(14,15). La identificación de células gigantes similares a los osteoclastos en la interfase entre hueso y sinovial en las articulaciones data de 1980⁽¹⁶⁾. Estas células se caracterizaron por expresar fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP) y receptor de calcitonina, características de los auténticos OC. Estas células TRAP positivas eran frecuentemente observadas en las sinoviales que no están en contacto directo con el hueso, lo que llevó a suponer que los OB se formaban en el tejido sinovial, donde se encuentran las células precursoras como así también las células de soporte para la osteoclastogénesis, los fibroblastos sinoviales^(16,17). Otros estudios indicaron que los fibroblastos sinoviales expresaban un factor de membrana que estimulaba la osteoclastogénesis e inducía la diferenciación de macrófagos a OC, luego identificado como RANKL⁽¹⁸⁾. Además, estas células de soporte proveerían factores necesarios para la supervivencia y diferenciación de los precursores de OC, tales como factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y factor de diferenciación osteoclástica (ODF). El ODF, perteneciente a la familia TNF, mostró ser idéntico al RANKL identificado en el sistema inmune, siendo su receptor la OPG⁽¹⁸⁾. Muchos de los factores osteoclastogénicos, como la 1,25-dihidroxivitamina D, PTH y prostaglandina E ejercen sus efectos a través de la inducción de la expresión de RANKL en las células del estroma de la médula ósea⁽¹⁹⁻²²⁾. Estas observaciones sugirieron que las células T activadas serían proosteoclastogénicas, lo que explicaba su rol en la pérdida ósea asociada a inflamación y en algunas situaciones patológicas como es la deficiencia de estrógenos⁽²³⁾.

Sin embargo, las células T también pueden expresar o secretar potentes inhibidores de la osteoclastogénesis, como OPG, interferón γ (IFNγ) o interleuquina 4 (IL4), por lo que se cree que las células T podrían tener un papel antiosteoclastogénico. En condiciones basales las células T no se consideran una fuente significativa de RANKL. Estas células T en reposo atenúan la formación de OC “in vitro”⁽²⁴⁾ pudiendo contribuir con la amortiguación de la resorción ósea “in vivo”. La depleción de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ “in vivo” aumenta la formación de OC inducida por vitamina D3 por mecanismos que involucran la disminución de la producción de OPG⁽²⁵⁾. Otros estudios también han demostrado la actividad antiosteoclastogénica de los linfocitos CD8⁽²⁶⁾. El papel protector de las células T en el hueso en reposo, fue claramente

demostrado por el hallazgo de aumento basal en el número de OC y reducción significativa de la densidad mineral ósea en ratones deficientes en células T⁽²⁷⁾.

Otro mecanismo por el cual las células T promueven la integridad basal del esqueleto parece involucrar la regulación de la producción de OPG por las células B. En modelos humanos de osteoclastogénesis "in vitro" ha sido demostrado que las células B periféricas inhiben la formación de OC por aumento de la producción de OPG⁽²⁸⁾. En contraste a lo que sucede en condiciones patológicas como es el déficit de estrógenos en humanos o en modelos animales de periodontitis donde la producción de RANKL supera la coproducción de OPG por las células B, en condiciones fisiológicas basales predomina la producción de OPG por sobre la de RANKL por las células B⁽²⁹⁾.

La interacción de las células T y células B se produce a través de la vía de señalización CD40 (proteína coestimuladora de célula presentadora de Ag) y CD40L (ligando de CD40)⁽³⁰⁾. Fisiológicamente CD40 interactúa con CD40L, molécula que se expresa en LT activos durante la presentación del antígeno por las células presentadoras de antígenos como son los LB, macrófagos y células dendríticas⁽³¹⁾. Es conocido que aun en condiciones fisiológicas basales el proceso de presentación de antígenos propios y foráneos está siempre presente sosteniendo la vigilancia inmunológica en forma constante⁽³²⁻³⁴⁾. Esta respuesta inmune de bajo grado contrasta con la activación de células T patológica desencadenada en procesos autoinmunes o por caída de los estrógenos, donde la expansión de LT activos secretan concentraciones elevadas de RANKL^(23,35). Los animales deficientes en la expresión de CD40 y CD40L (CD40 y CD40L ratones KO) presentan el mismo fenotipo óseo que los ratones nulos en células T y células B, expresando disminución de la masa ósea, resorción ósea elevada y una elevada relación RANKL/OPG, debido a la disminución de la producción de OPG por las células B. La deficiencia de células B conduce a un déficit de OPG dado que las células B son una fuente importante de OPG en el microambiente óseo⁽³⁵⁾. Estudios en ratones deficientes de células T también muestran una disminución de la masa ósea como consecuencia del aumento de la resorción, observándose una disminución en la secreción de OPG por las células B, sugiriendo que la deficiencia de células T afecta la secreción de OPG de las células B⁽³⁰⁾. Estos datos son consistentes con el hallazgo de pérdida del 50 % de la producción de OPG asociada a disminución

significativa de la masa ósea en modelo de ratón heterocigota nulo para OPG⁽³⁶⁾.

En la actualidad, se ha focalizado la atención en el tipo de célula T que participa en la osteoclastogénesis. Tradicionalmente se ha dividido a las células T Helper en 2 grupos principales Th1 y Th2 de acuerdo a las citoquinas que producen. Las Th1 están involucradas en la inmunidad celular y se asocian principalmente a IL2, IL12 y TNF, con efecto estimulante de la osteoclastogénesis, pero también IFN γ que presenta un potente efecto inhibidor de la diferenciación osteoclástica. Las Th2 participan especialmente en la inmunidad humoral, produciendo principalmente IL-4; IL-5 e IL-10, con efecto inhibidor sobre la osteoclastogénesis. Los LB suprimen la osteoclastogénesis cuando son activados por citoquinas producidas por Th1 y la inducen cuando son estimulados por citoquinas Th2 dependientes⁽³⁷⁾. Por lo tanto, aunque los linfocitos no estén presentes en forma directa en el compartimiento de remodelación ósea, estas células tendrían una acción reguladora en la homeostasis ósea fisiológica a través de la secreción de factores en el microentorno óseo.

CONCLUSIÓN

El sistema inmune y el esquelético interactúan y se afectan uno al otro tanto en situación fisiológica como patológica. La complejidad y la superposición de las interacciones celulares y moleculares entre los tejidos inmunes y el hueso sigue siendo un reto importante para descubrir la terapéutica que pueda dirigirse específicamente a un sistema sin ser perjudicial para el otro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Horton JE, Raisz LG, Simmons HA, Oppenheim JJ, Mergenhagen SE. Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes. *Science* 177:793-795, 1972
2. Mundy GR, Raisz LG, Cooper RA, Schechter GP, Salmon SE. Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma. *N Engl J Med* 291:1041-1046, 1974
3. Dewhirst FE, Stashenko PP, Mole JE, Tsurumachi T. Purification and partial sequence of human osteoclast-activating factor: identity with interleukin 1. *J Immunol* 135, 2562-2568, 1985
4. Horowitz, M., Vignery, A., Gershon, R. K. & Baron, R. Thymus-derived lymphocytes and their interactions with macrophages are required for the production of osteoclast-activating factor in the mouse. *Proc Natl Acad Sci. USA* 81,2181-2185, 1984

5. **McInnes IB, Schett G.** Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* 7:429-442, 2007
6. **Petit AR, Ji H, Von Stechow D, Muller R, Goldring SR, Choi Y.** TRANCE/RANKL knockout mice are protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis. *Am J Pathol.* 159:1689-1699, 2001.
7. **Khosla S.** Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 142:5050-5055, 2001
8. **Teitelbaum SL.** Bone resorption by osteoclasts. *Science* 5484:1504-1508, 2000
9. **Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ.** Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev.* 20:345-357, 1999
10. **Sharrock W J.** Bone and the hematopoietic and immune systems: a report of the proceedings of a scientific workshop. *J. Bone Miner Res.* 4:537-543, 1998
11. **Mostov K, Werb Z.** Journey across the osteoclast. *Science* 276:219-220, 1997
12. **Jimi EI, Nakamura H, Amano Y, Taguchi T, Tsurukai M, Tamura, N. Takahashi, T. Suda.** Osteoclast function is activated by osteoblastic cells through a mechanism involving cell-to-cell contact. *Endocrinology* 5:2187-2190, 1996
13. **Takahashi S, Reddy SV, Dallas M, Devlin R, Chou JY, Roodman GD.** Development and characterization of a human marrow stromal cell line that enhances osteoclast-like cell formation. *Endocrinology* 4:1441-1449, 1995
14. **Nakashima T, Takayanagi H.** Osteoimmunology: crosstalk between the immune and bone systems. *J Clin Immunol.* 5:555-67, 2009
15. **Schett G, David JP.** The multiple faces of autoimmune-mediated bone loss. *Nat Rev Endocrinology* 6:698-704, 2010
16. **Bromley M, Woolley DE.** Chondroclasts and osteoclasts at subchondral sites of erosion in the rheumatoid joint. *Arthritis Rheum.* 9:968-975, 1984
17. **Gravallese EM, Harada Y, Wang JT, Gorn AH, Thornhill TS, Goldring SR.** Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Pathol.* 4:943-951, 1998
18. **Takayanagi H, Iizuka H, Juji T, Nakagawa T, Yamamoto A, Miyazaki T, Koshihara Y, Oda H, Nakamura K, Tanaka S.** Involvement of receptor activator of nuclear factor κ B ligand/osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis from synovial cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2:259-269, 2000
19. **Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ.** Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev.* 3:345-357, 1999
20. **Theill LE, Boyle WJ, Penninger JM.** RANK-L and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution. *Annu Rev Immunol.* 20:795-823, 2002
21. **Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, Teepe MC, DuBose RF, Cosman D, Galibert L.** A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature.* 6656:175-179, 1997
22. **Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, Tomoyasu A, Yano K, Goto M, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Udagawa N, Takahashi N, Suda T.** Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 7:3597-3602, 1998
23. **Cenci S, Toraldo G, Weitzmann MN, Roggia C, Gao Y, Qian WP, Sierra O, Pacifici R.** Estrogen deficiency induces bone loss by increasing T cell proliferation and lifespan through IFN- γ -induced class II transactivator. *Proc Natl Acad Sci U S A* 18:10405-10410, 2003
24. **John V, Hock JM, Short LL, Glasebrook AL, Galvin RJ.** A role for CD8⁺ T lymphocytes in osteoclast differentiation in vitro. *Endocrinology* 6:2457-63, 1996
25. **Grcevic D, Lee SK, Marusic A, Lorenzo JA.** Depletion of CD4 and CD8 T lymphocytes in mice in vivo enhances 1, 25-dihydroxyvitamin D(3)-stimulated osteoclast-like cell formation in vitro by a mechanism that is dependent on prostaglandin synthesis. *J Immunol.* 8:4231-4238, 2000
26. **Choi Y, Woo KM, Ko SH.** Osteoclastogenesis is enhanced by activated B cells but suppressed by activated CD8(+) T cells. *Eur J Immunol.* 31:2179-2188, 2001
27. **Toraldo G, Roggia C, Qian W-P, Pacifici R, Weitzmann MN.** IL-7 induces bone loss in vivo by induction of receptor activator of nuclear factor κ B ligand and tumor necrosis factor α from T cells. 1:125-130, 2003
28. **Thirunavukkarasu K, Miles RR, Halladay DL, Yang X, Galvin RJ, Chandrasekhar S, Martin TJ, Onyia JE.** Stimulation of osteoprotegerin (OPG) gene expression by transforming growth factor- β (TGF- β). Mapping of the OPG promoter region that mediates TGF- β effects. *J Biol Chem.* 39:36241-36250, 2001
29. **Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL.** Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest.* 8:1221-1230, 2003
30. **Li Y, Toraldo G, Li A, Yang X, Zhang H, Qian WP, Weitzmann MN.** B cells and T cells are critical for the preservation of bone homeostasis and attainment of peak bone mass in vivo. *Blood* 9:3839-3848, 2007
31. **Wuthrich M, Fiset PL, Filutowicz HI, Klein BS.** Differential requirements of T cell subsets for CD40 costimulation in immunity to blastomycosis dermatitidis. *J Immunol.* 9:5538-5547, 2006
32. **Rammensee HG, Falk K, Rotzschke O.** Peptides naturally presented by MHC class I molecules. *Annu Rev Immunol.* 11:213-244, 1993
33. **Grossman Z, Paul WE.** Self-tolerance: context dependent tuning of T cell antigen recognition. *Semin Immunol.* 12:197-203, 2000

34. **Sakaguchi S, Sakaguchi N.** Regulatory T cells in immunologic self-tolerance and autoimmune disease. *Int Rev Immunol.* 24:211-226, 2005
35. **Cenci S, Weitzmann MN, Roggia C.** Estrogen deficiency induces bone loss by enhancing T-cell production of TNF-alpha. *J Clin Invest.* 10:1229-1237, 2000
36. **Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR.** Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev.* 12:1260-1268, 1998
37. **Choi Y, Kim JJ.** B cells activated in the presence of Th1 cytokines inhibit osteoclastogenesis. *Exp Mol Med.* 35:385-392, 2003

FE DE ERRATAS

1) En el artículo “Informe de CABE-FASEN. Monitoreo de desórdenes por deficiencia de yodo (DDI) en la provincia de Santa Fe, Argentina (2007)” Vol. 50(3):184-191, 2013. Estas son las figuras y tabla que debieron ser publicadas.

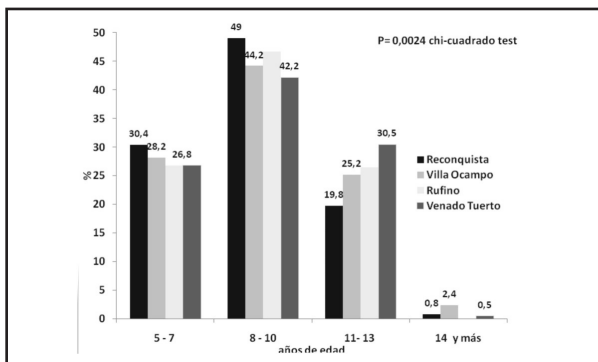


Figura 1. Distribución de alumnos edad, ajustado por localidad

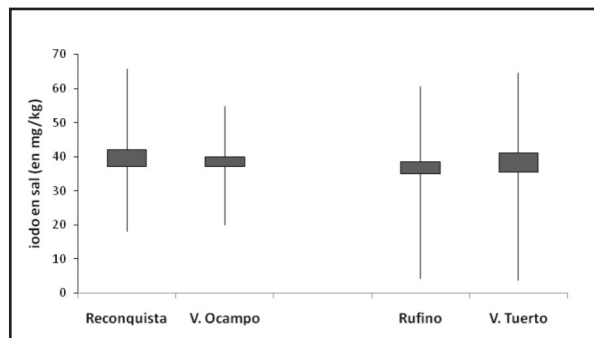


Figura 4. Contenido de yodo en sal de consumo hogareño en las localidades santafesinas evaluadas

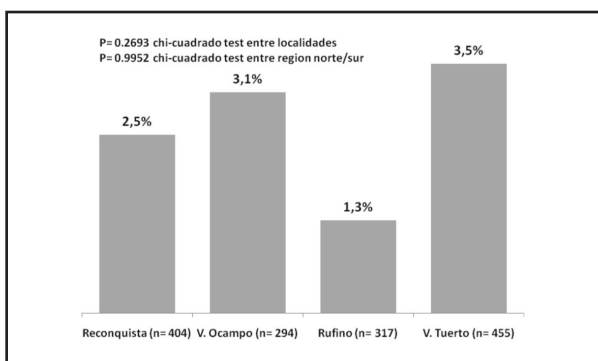


Figura 2. Prevalencia de bocio por localidad

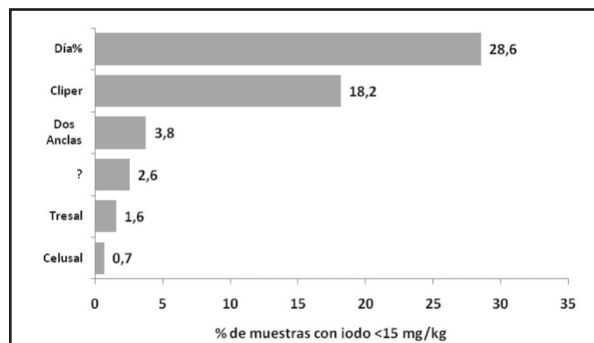


Figura 5. Marcas comerciales de sal con contenido de yodo <15mg/kg en la pcia de Santa Fe

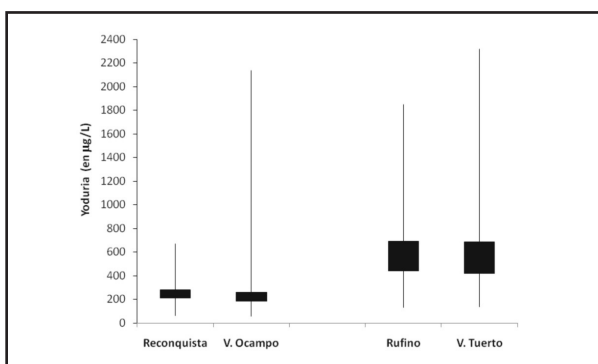


Figura 3. Niveles de yoduria en las localidades santafesinas evaluadas

TABLA IV. Contenido de yodo en sal y niveles de yoduria por marca comercial en Rufino

Marca	Muestras analizadas	Yodo en sal (Media ± DS)	C.V. (%)	Rango	Yodo <15 mg/kg
Dos Anclas	203	34,4 ± 8,5	24,7	4,3 - 60,6	8 (3,9%)
Celusal	32	36,8 ± 6,6	17,9	25,2 - 59,2	-
Dos Estrellas	24	36,2 ± 5,7	15,7	28,1 - 47,3	-
Leader Price	14	34,4 ± 7,1	20,6	24,6 - 48,3	-
Cliper	6	27,5 ± 11,4	41,4	6,2 - 39,2	1 (16,7%)
La Anónima	4	28,4 ± 5,7	20,1	24,6 - 36,7	-
Rinsal	2	30,7 ± 15,8	51,5	19,5 - 41,9	-
Tresal	2	36,8 ± 1,3	3,5	35,9 - 37,7	-
Colosal	1	36,5	-	36,5	-
Marina	1	44,3	-	44,3	-
¿?	6	34,7 ± 3,7	10,7	31,3 - 39,8	-
Total	295	34,1 ± 6,3	18,5	4,3 - 60,6	9 (3,0%)

C.V. (%): Valor del DS como % de la media

2) En el artículo: "El estudio A,chieve: un estudio observacional, de no intervención en pacientes con diabetes tipo 2 que inician o cambian a un tratamiento con análogos de insulina: datos de la población argentina", donde dice: Silvia Katz & Natalia Pugnaroni are employees from Novartis debió decir from Novo Nordisk Vol. 50(4):220, 2013.