

A DUALIDADE OSTEOBLASTO/OSTEOCLASTO A INTERVENÇÃO IMUNOLÓGICA NA SUA REGULAÇÃO*

Alves, D.; Castro, L.; Lobato

Alunos

Faculdade de Ciências da Saúde - UFP

J. M.; Lopes, C.; Vidal, C.

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - UP

RESUMO

Osteoclastos são células de origem mielóide, e como tal, os seus precursores, possuem algumas características imunológicas, ainda que, a célula madura seja do tipo não-inflamatório. Pretende-se com este artigo rever os estímulos que inibem/ estimulam a actividade osteoclástica e algumas alterações patológicas resultantes da perturbação dos seus níveis hemáticos. A investigação demonstra que a modulação da actividade osteoclástica não depende de um estímulo predominante: uma pequena alteração fisiológica é suficiente para condicionar a capacidade remodelatória do tecido ósseo.

ABSTRACT

Osteoclasts are cells that come from a myeloid cell lineage, as such, their precursors have immunological features although the mature cell type is non-inflammatory. With this article, the authors pretend to review stimuli that inhibit/stimulate osteoclast activity and possible pathological conditions that arise from changes in their hematic levels. Our research shows that there doesn't exist a predominant type of stimuli. A small physiological fluctuation is capable of severely conditioning bone remodelling.

1. INTRODUÇÃO

Todo o esqueleto axial e apendicular possui tecido ósseo, constituinte de suporte e também hematopoiético. Na cavidade oral, todas as estruturas mucosas e dentárias têm como suporte estruturas ósseas sendo de destacar nesse âmbito os ossos maxilares e mandibulares. Esse tecido é produzido por osteoblastos, células que produzem a matriz inorgânica de hidroxiapatite. No processo de formação óssea, em situação de homeostasia, ocorre um normal processo de degradação óssea levado a cabo por osteoclastos.

Os osteoclastos são células polimorfonucleadas provenientes da linhagem mielóide da medula óssea e radicalmente distintos em fenótipo e origem dos osteoblastos. O normal processo de neoformação e adaptação óssea depende do funcionamento de ambos os tipos celulares, sendo que no caso particular da plasticidade do tecido ósseo, a maior quota de responsabilidade cabe aos osteoclastos: são estes que respondem a estímulos que promovem reabsorção da matriz inorgânica e libertação de componentes constituintes. Da mesma forma, estímulos inibitórios vão limitar a reabsorção, fornecendo ao tecido ósseo maior resistência à custa de elasticidade.

Segundo Suda e Takahashi, os osteoclastos, tal como qualquer outra célula do organismo dependem também, de estímulos para a sua diferenciação, maturação e activação: possuem receptores celulares que respondem a alterações hormonais e/ou imunológicas. A regulação da actividade osteoclástica é feita directamente por células como osteoblastos, linfócitos e células dendríticas ou indirectamente, através de citoquinas como IL-1, IL-6 ou hormonas como a Progesterona que modulam a actividade daquelas.

2. MODULAÇÃO DA ACTIVIDADE OSTEOCLÁSTICA E A ACÇÃO DO SISTEMA IMUNE

É o balanço da actividade osteoclástica e osteoblástica que determina a reabsorção e formação óssea. A taxa de reabsorção óssea depende do número de osteoclastos presentes no meio e do seu grau de diferenciação, o que por sua vez depende de uma panóplia de factores extra-celulares, tais como as citoquinas : M-CSF (factor de crescimento de monócitos/macrófagos) , IL-1 (interleucina 1), IL-6 (interleucina 6) e TNF (factor tumoral de necrose) .

As hormonas esteróides como os estrogénios e os androgénios, e mesmo a Vitamina D, também são capazes de modular a actividade osteoclástica, indirectamente, actuando sobre os osteoblastos.

A regulação hormonal da actividade osteoclástica pode também fazer-se a nível local através da libertação de factores, como por exemplo o IGF (Factor de crescimento Tipo Insulina).

Os osteoblastos, de acordo com Hill(1995) e Britto (1994) quando em presença de IGF-I e IGF-II (Tipo I ou Tipo II), nunca de forma isolada, estimulam paracrinamente os osteo-

clastos, promovendo o fenómeno de reabsorção óssea; a hormona de crescimento (GH), e a hormona tiroideia T3 também promovem a destruição de matriz óssea inorgânica. Este efeito embora antagónico permite ao organismo recrutar cálcio da matriz, que é destruída, ao mesmo tempo que permite uma remodelação óssea via neoformação de matriz inorgânica - graças aos iões libertados para a circulação.

Este efeito parácrino dos osteoblastos verifica-se também ao nível molecular: são estes que estimulam a diferenciação e maturação de precursores osteoclásticos. A activação dos referidos precursores osteoclásticos processa-se ao nível da molécula de superfície RANK (Receptor Activator do Factor Nuclear - β B). Esta molécula, pertence à família dos ligandos-TNF e a sua expressão depende da presença de factores osteotrópicos de diferenciação, tais como PTH (hormona paratiroideia), vitamina D e prostaglandina E_2 . Mutações ao nível deste receptor, levam a um decréscimo de acção osteoclástica, tal como a expressão de osteoprotegerina (OPG), proteína membranar, que actua como "decoy" para os referidos factores de diferenciação (Suda, 1999).

A osteoprotegerina é produzida pelos osteoblastos e regula inversamente a actividade osteoclástica, inibindo a acção de RANKL e reduzindo a reabsorção óssea. O receptor membranar RANK, liga-se a RANKL (RANK ligando) e induz a diferenciação e activação osteoclástica.

A expressão de RANKL é modulada por diversos factores, sendo de destacar a interleucina IL-6 - interleucina de padrão Th2 mas com efeito pró-inflamatório. A IL-6 actua, unindo-se ao receptor celular osteoblástico, constituído por dois domínios: IL-6R e gp130 (proteína de transdução de sinal). O domínio gp130 na membrana celular também é activado pela citoquina IL-11, e pelos factores oncostatina M e LIF (Factor inibidor leucémico): esta via de transdução de sinal utiliza como principal mediador celular AMPc.

Também as citoquinas pró-inflamatórias IL-1 e TNF- α estão envolvidas na activação osteoclástica, assim como a citoquina anti-inflamatória IL-10, actuando por inibição das duas anteriores.

Da mesma forma que RANKL e OPG expressas nos osteoblastos modulam a diferenciação, maturação e activação osteoclástica, também as lectinas membranares inibem a actividade osteoclástica. Os chamados OCIL (Lectinas inibidoras osteoclásticas) vão interferir no eixo de regulação osteoclástica RANKL/OPG ligando-se aos receptores RANK osteoclásticos e inibindo a via de transdução de sinal (Zhou,2002)

Os processos de diferenciação dos precursores osteoclásticos também implicam mecanismos que revertam o potencial fagocitário que esta célula apresenta: o osteoclasto provém de uma linhagem mielóide hematopoiética tal como o macrófago e as células dendríticas, e como tal, os seus precursores expressam TLRs com afinidade para ligandos antigénicos (TLR 1-9). A ligação de antigénios aos receptores TLR aumenta a produção de TNF- α , inibe a sua diferenciação em osteoclastos multinucleados e leva a que a célula precursora mantenha a sua capacidade fagocitária. Tal processo é dependente da presença de M-CSF no meio. Este mecanismo permite ao osso resistir a invasões microbianas pois impede a diferenciação dos precursores osteoclásticos promovendo uma

resposta pró-inflamatória e levando-os a manterem uma acção de defesa inespecífica (Takami,2002)

No entanto, a presença de M-CSF não é, por si só, suficiente para impedir a diferenciação; ambos M-CSF e Factores de diferenciação Osteoclástica, promovem a formação de osteoclastos a partir de células da medula óssea e monócitos, em modelos animais experimentais (Quinn, 1998)

A actuação dos osteoclastos também é dependente de factores neurológicos: o glutamato, que é um dos principais neurotransmissores inibe a reabsorção óssea actuando directamente sobre os osteoclastos (Chenu,2002), enquanto que diversos outros sinais neurológicos, provenientes de fibras nervosas na vizinhança do tecido ósseo, promovem a sua modulação (Lerner, 2002).

3. PERTURBAÇÕES AO EQUILÍBRIO OSTEOBLASTO/OSTEOCLASTO

O osso, tal como a maioria dos tecidos do organismo, possui capacidades de crescimento e adaptação a alterações fisiológicas e patológicas. Não se pode dizer que um tipo de estímulo seja capaz de modular a resposta osteoclástica: esta depende de estímulos hormonais, imunológicos, neuronais e mesmo farmacológicos. Esta pluralidade de reacções mediante os mais variados estímulos, faz com que até a prescrição de fármacos possa ter influência na remodelação do tecido ósseo: pequenas flutuações nos níveis séricos de certos estímulos podem condicionar todo o processo de regeneração óssea, condicionando a intervenção do profissional de saúde. Pretendemos com este artigo apresentar ao médico dentista algumas situações de alteração à homeostasia da reabsorção óssea e das suas possíveis consequências na actividade osteoclástica.

3.1. PATOLOGIAS ÓSSEAS SISTÉMICAS

As alterações fisiológicas decorrentes da idade do sistema imunitário – imunossenescência, reflectem-se também no tecido ósseo: caso da osteoporose, agravada pelo estado hormonal, essencialmente na mulher.

Nas situações patológicas, como doenças crónicas inflamatórias, que acarretam destruição óssea, como a Artrite Reumatóide, Osteomielite ou mesmo Periodontite, a sua progressão depende do sistema imunitário e da actividade osteoclástica.

A área da “osteoimunologia” cresce cada vez mais ao identificar os factores responsáveis pelo “cross-talk” entre os dois sistemas, com implicações terapêuticas várias: agentes como estrogénios, alguns biofosfanatos ou calcitonina induzem a apoptose osteoclástica; em patologias osteolíticas podemos diminuir a reabsorção óssea, fazendo decrescer o número de osteoclastos – induzindo a sua morte celular programada.

Para além das condições acima mencionadas, ocorrem outras patologias com eventual exacerbação da actividade osteoclástica e perturbação dos seus mecanismos de regulação.

3.1.1. MIELOMA MÚLTIPLO

O mieloma múltiplo é uma neoplasia maligna das células plasmocitárias em que ocorre osteólise marcada, com acumulação de células plasmocitárias na medula óssea e presença de paraproteínas monoclonais no soro e eventualmente na urina. A capacidade osteolítica deve-se à formação e libertação do factor DKK1 e de RANKL pelas células plasmocitárias. A primeira molécula tem a capacidade de inibir a acção osteogénica dos osteoblastos, enquanto que a segunda tem o poder de amadurecer e activar os osteoclastos e consequentemente a osteólise: pacientes com mieloma múltiplo apresentam elevadas concentrações sanguíneas de DKK1 e de RANKL, com consequente marcada reabsorção óssea e hipercalcémia associada.

O tratamento da doença com um tipo de biofosfanato – zolandronato, inibe por completo a acção osteoclástica, não interferindo porém na acção osteoblástica. A perda de capacidade de remodelação do tecido ósseo acarreta osteopetrose e osteonecrose (Glass,2004 ; Tolar,2004; Lobato,2005).

3.1.2. DOENÇA DE PAGET

A doença de Paget é uma patologia de causas genético-ambientais, caracterizada por uma excessiva activação dos osteoclastos e incapacidade de compensação osteoblástica. Esta patologia possui três fases distintas, que podem estar presentes ao mesmo tempo no mesmo paciente. Na primeira, existe uma notória osteólise e hipervascularização, devido a um aumento da actividade e do próprio número de osteoclastos, que são maiores que o normal. A osteólise promovida pelos “osteoclastos da Paget” é muito intensa, sendo as principais causas para tal, o aumento de RANKL, de IL-6, de proto-oncogene c-fos e do oncogene anti-apoptótico Bcl-2. Na segunda fase, numerosos osteoblastos são recrutados aos locais de osteólise, levando a uma pequena recuperação ou mesmo aumento da quantidade óssea previamente existente, porém, este osso é em forma de mosaico, sendo necessariamente mais frágil. A última fase, também conhecida como fase de “burn-out” é a fase esclerótica em que a osteólise decresce progressivamente, ocorrendo osteopetrose com osso em forma de mosaico ou Pagético (Deftos,2005)

3.1.3. ACROMEGALIA

A patologia acromegálica é resultante do desenvolvimento de adenomas somatotróficos, podendo ter etiologias raras extra-hipofisárias. É caracterizada pela libertação de GH em grandes quantidades, excesso de IGF-I e ausência de IGF-II. Fisicamente, resulta num crescimento corporal exagerado com diversas consequências graves, nomeadamente a nível cardio-respiratório, endócrino e esquelético. As consequências esqueléticas são

notórias na cavidade oral, ocorrendo um crescimento do osso mandibular que provoca uma alteração facial. Não havendo IGF-II, a proliferação de matriz inorgânica sobrepõe-se à sua remoção – crescimento ósseo exagerado (Krane, 2002)

3.1.4. SÍNDROME DE HIPER-IGE

O síndrome de Hiper-IgE é uma imunodeficiência primária caracterizada por infecções recorrentes por *Staphylococcus* e *Pneumococcus* com eczema, elevados níveis de IgE e anomalias ósseas. Como consequência dos níveis desequilibrados de citocinas Th1/Th2, a produção de IgE aumenta e a acção osteoclástica é inibida. O reflexo mais visível da diminuição da acção osteoclástica é a nível dentário: durante a esfoliação dentária, as raízes dos dentes decíduos são reabsorvidas - acção osteoclástica, mas como se encontram inibidos, os dentes decíduos permanecem na arcada, ficando os portadores da patologia muitas vezes com arcadas duplas (Grimbacher, 1999).

3.2. PATOLOGIAS ÓSSEAS COMUNS NA CLÍNICA ODONTOLÓGICA

3.2.1. ANQUILOSES

Uma anquilose dentária é uma calcificação dos tecidos fibrosos de suporte dentário que levam a que a peça dentária passe a formar uma estrutura única com o osso de suporte. Assim sendo, há uma constante força de tracção e de oclusão nestes locais, o que leva a um estímulo de osteólise para compensar estas forças. Esta situação leva a uma fragilização do osso que corre o risco de fractura e leva, igualmente, a uma alteração óssea contra-lateral por razões homeostáticas. O conhecimento dos factores moduladores da actividade osteoclástica, prende-se com a necessidade de evicção de situações de anquilose dentária e todas as repercussões inerentes.

3.2.2. ORTODONTIA

Uma força exercida numa peça dentária tem como finalidade a alteração da posição dentária com necessária reabsorção óssea (acção osteoclástica) no sentido da força e consequente aposição óssea (acção osteoblástica) na zona contrária ao movimento. Qualquer alteração/deficiência em modeladores e indutores das actividades osteoblástica e osteoclástica podem-se revelar catastróficos.

Uma ausência de correcta osteólise pode levar a fractura dentária e mesmo a fractura óssea pela força exercida, especialmente no sentido da força (Kinioci, 2002) Como consequência, no local de osteossíntese, esta é excessiva já que não havendo movimento, existe aumento da quantidade de osso na zona afectada. Isto pode levar a uma osteonecrose que terá um prognóstico bastante reservado.

Por outro lado, a actividade osteoblástica vai diminuindo com a idade do paciente, e a osteoclástica vai aumentando ou pelo menos é mantida. Assim sendo, o período de tracção necessário é diferente de paciente para paciente consoante a sua idade e género (osteoporose típica nos pacientes femininos). Conhecendo os factores de activação osteoblástica e de inibição osteoclástica, e quando estes são agentes farmacológicos ou pelo menos externos ao organismo, é possível adequar uma prescrição no sentido de melhorar o prognóstico e o resultado final, diminuindo o tempo de tratamento e de incómodo para o paciente.

3.2.3. IMPLANTOLOGIA

O implante, sendo um material exógeno, vai necessitar de uma integração no meio interno. Para além do sistema imune, todo o complexo musculo-esquelético vai ter que reconhecer e integrar o implante, promovendo a osteossíntese periférica e evitando a osteólise. Uma das causas de insucesso no implante prende-se com a inexistência de osteoindução do implante e/ou osteossíntese pelos osteoblastos, ou com o excesso de actividade osteolítica peri-implante.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com este artigo, pretendeu-se fazer uma recolha de informação acerca das interacções celulares e moleculares na regulação osteoblasto/ osteoclastica, nomeadamente na intervenção do sistema imunitário no equilíbrio do sistema músculo-esquelético. Assim, foram analisados diversos factores intervenientes na diferenciação, maturação e activação osteoclástica, e na própria inibição da osteólise.

A revisão dos conhecimentos actuais dos processos de estimulação/inibição osteoclástica, permitirá ao médico dentista ou a outro profissional de saúde avaliar potenciais alterações para o tecido ósseo mediante determinados estímulos, sejam eles fisiológicos ou patológicos.

5. GLOSSÁRIO

AMPc	Mediador celular envolvido por vias de transdução de sinal.
Gp130	Domínio de receptor membranar.
IGF I e II	Factor de crescimento tipo-insulina I e II
IFN-γ	Activação, diferenciação e maturação de células T, B, Macrófagos e NK. Promove expressão MHC em células apresentadoras de antígeno. Citoquina principal de padrão Th1.
Ig E	Imunoglobulina responsável pela resposta anti-parasitária e alérgica.
IL-4	Promove o crescimento e desenvolvimento de linfócitos B e T e de células de linhagem monocitária. Tem também acção em células fibroblásticas e endoteliais.
IL-6	Regulador da função de células B e T, afecta a hematopoiese e é indutor da resposta de fase aguda.
IL-11	Factor de crescimento para plasmocitomas, magacariócitos e células progenitoras de macrófagos.
Integrinas	Moléculas heterodiméricas responsáveis por mecanismos de adesão presentes nos vários leucócitos.
LIF (Leukemia Inhibitory Factor)	Quando em combinação com outras citoquinas, promove hematopoiese, estimula a reacção de fase aguda de células hepáticas, aumenta a reabsorção óssea e causa perda de tecido adiposo.
M-CSF	Crescimento, diferenciação e manutenção para precursores de macrófagos
Oncostatina M	Regulação e diferenciação de células durante a hematopoiese, neurogénese e osteogénese.
Osteoprotegerina	Proteína transmembranar que actua como "decoy". Acção antagonista da RANKL.
PG E2	Prostaglandina E2
PTH	Hormona Paratiroideia
RANK/RANKL	Receptor activator of nuclear factor- κ B e Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand
T3	Triiodo-tironina (hormona Tiroideia)
TNF-α	Mediador da resposta imune e inflamatória. Regulador do crescimento e diferenciação de diversos tipos de células. Mecanismo de citotoxicidade para células mutadas.
Vitamina D	Vitamina lipossolúvel
Zolandronato	Bisguanida com acção inibitória osteoclástica

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRITTO, Joanne M.; Fenton, Anna J.; Holloway, Wayne R. 1994 Osteoblasts Mediate Thyroid Hormone Stimulation of Osteoclastic Bone Resorption. *Endocrinology* 134:169-176
- CANALIS, Ernesto. 2005. The Fate of Circulating Osteoblasts. *N Engl J Med* 352: 2014-2016
- CHENU, C. 2002 Glutamatergic regulation of bone resorption. *J Musculoskel Neuron Interact.* 2: 423-431
- DEFTOS, L.J. 2005 Treatment of Paget's Disease — Taming the Wild Osteoclast. *N Engl J Med* 353:872-875
- GRIMBACHER B. 1999 Hyper-IgE Syndrome with Recurrent Infections – an Autosomal Dominant Multisystem Disorder. *N Engl J Med* 340:692-702
- GLASS, Donald A.; Patel, Millan S.; Karsenty, Gerald. 2003. A New Insight into the Formation of Osteolytic Lesions in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 349:2479-2480
- HILL, Peter A.; Reynolds, John J.; Meikle Murray C. 1995 Osteoblasts Mediate Insulin-Like Growth Factor-I and -II Stimulation of Osteoclast Formation and Function. *Endocrinology* 136:124-131
- JV LOBATO, JM Rodrigues, MV Cavaleiro, JM Lobato, L Xavier, JD Santos, AC Maurício (2005). Maxilla Osseus Sequestre and Oral Exposure: Effects of the Treatment of the Multiple Myelome with Bisphosphonates. *Acta Médica Portuguesa* (artigo de revisão, *aceite para publicação*)
- KASPER, D; *et al. Harrison's Principles of Internal Medicine* McGraw Hill, 2005.
- KISNISC, R. *et al.* (2002) Dentoalveolar Distraction Osteogenesis for Rapid Orthodontic Canine Retraction. *J Oral Maxillofac Surg* 60:389-394
- KRANE, Stephen M. 2002 Genetic Control of Bone Remodeling— Insights From a Rare Disease. *N Engl J Med* 347:210-212
- LERNER, U.H. 2002 Neuropeptidergic regulation of bone resorption and bone formation. *J Musculoskel Neuron Interact* 2(5):440-447
- QUINN, Julian M. W.; Elliott, Jan; Gillespie, Matthew T.; Martin, T. John. 1998. A Combination of Osteoclast Differentiation Factor and Macrophage- Colony Stimulating Factor is Sufficient for Both Human and Mouse Osteoclast Formation in Vitro. *Endocrinology* 139:4424-4427
- SUDA, T.; Takahashi N.; Udagawa, N.; IIMI, E.; Gillespie, Matthew T.; Martin, John 1999 Modulation of Osteoclast Differentiation and Function by the New Members of the Tumor Necrosis Factor Receptor and Ligand Families. *Endocrine Reviews* 20(3):345-357
- TAKAMI, Masamichi; Kim, Nacksung; Rho, Jaerang; Choi, Yongwon. 2002. Stimulation by Toll-Like Receptors Inhibits Osteoclast Differentiation. *The Journal of Immunology* 169:1516-1523
- TOLAR, J.; Teitelbaum, Steven L; Orchard, Paul J. 2004. Osteopetrosis. *N Engl J Med* 2004;351:2839-49.
- WILLIAMS, P.; Warwick, R.; Dyson, M.; Bannister, L. *Gray Anatomia – Volume 1: Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 1995*
- ZHOU, Hong; Kartsogiannis, Vicky; Quinn, Julian M. W.; Ly, Chi; Gange, Christine; Elliott, Jan.; Ng, Hong Wah; Gillespie, Matthew T. 2002. Osteoclast Inhibitory Lectin, a Family of New Osteoclast Inhibitors. *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY* 277:48808-48815