

CAPITOLUL 1:

FIZIOLOGIA ȘI FIZIOPATOLOGIA OSULUI

Dr. Cristina Capatina, medic primar endocrinolog, doctor în științe medicale, Institutul National de Endocrinologie "C.I.Parhon"; asistent universitar, catedra Endocrinologie I "C.I.Parhon" / UMF "Carol Davila"

1.1 Celulele osoase

1.2 Remodelarea osoasă

1.3 Homeostazia fosfocalcică

1.1. Celulele osoase

Osul este un organ dinamic care constă dintr-o matrice conjunctivă (permanent supusă unui proces de mineralizare), celule osoase înalt specializate cu rol principal în resorbția și formarea continuă de os și spațiile delimitate de aceste componente, care cuprind cavitatea medulară, lacune ce conțin osteocite și elemente vasculonervoase.

Matricea conjunctivă a osului este o structură predominant colagenică la nivelul căreia se depun cristale de hidroxiapatită în cursul procesului de mineralizare osoasă. Colagenul este dispus sub formă de lamele care sunt solidarizate prin numeroase legături încrucișate (crosslinks).

Țesutul osos este alcătuit din două tipuri distincte histologic – țesut osos cortical și țesut trabecular. Țesutul osos cortical se regăsește în principal în diafiza oaselor lungi (și are primordial rol de susținere și protecție) în timp ce țesutul osos trabecular intră predominant în alcătuirea metafizelor și epifizelor oaselor lungi, în oasele scurte și în diploea oaselor late (și are predominant rol metabolic). Țesutul osos cortical este organizat în lamele, cu excepția periostului (suprafața externă) care este alcătuit din țesut osos nelamelar și care îndeplinește un rol central în creșterea osoasă și procesele de vindecare. În funcție de poziția lamelelor osoase, se diferențiază țesut cortical de tip compact (haversian) sau spongios.

Țesutul osos compact (haversian) alcătuiește marea majoritate a țesutului osos uman (aproximativ 80%) și este format din structuri tubulare (sisteme Havers) în care lamelele osoase sunt dispuse concentric în jurul unui canal central ce cuprinde țesut conjunctiv și vase sanguine.

Țesutul osos spongios (trabecular, lacunar) este alcătuit din trabecule osoase neregulate, ce delimitează spații denumite lacune.

Atât osteoanele corticale cât și cele trabeculare sunt compuse din lamele concentrice de os. Țesutul osos propriu-zis este alcătuit din celule osoase (osteoblaste, osteocite și osteoclaste) și o matrice de susținere ce cuprinde o componentă organică (predominant alcătuită din colagen dar și din proteine non-colagenice) și o componenta anorganică alcătuită din săruri minerale ce se depun progresiv pe elementele componente organice în cursul procesului de mineralizare (cristale de hidroxiapatită).

Țesutul osos trabecular se regăsește în principal la nivelul coloanei vertebrale dar și în colul femural în timp ce țesutul cortical este reprezentat majoritar la nivelul oaselor lungi ale membrului.

Celulele osoase sunt reprezentate de osteoblaste, osteocite (de origine mezenchimală) și osteoclaste (derivate de tip monocito-macrofag. În afară de acestea la nivelul osului este prezent permanent un număr de celule osteoprogenitoare, care se găsesc în stare dormantă dar care se pot activa (mai ales în cursul procesului de vindecare postfractură) și se pot transforma în osteoblaste cu rol în formare osoasă accelerată.

Osteoblastele

Sunt celule formatoare de os ce derivă din țesutul osos conjunctiv (celulele stem mezenchimale multipotente), a căror funcție principală este aceea de a sintetiza matricea extracelulară a osului. Populația de osteoblaste este heterogenă atât din punct de vedere morfologic cât și funcțional. Osteoblastele active, care sintetizează activ colagen, au formă alungită și reticul endoplasmic în cantitate mare în timp ce în perioadele de osteoformare redusă osteoblastele sunt mai puțin active iar forma lor se aplatizează.

Ele au rol și în controlul procesului de mineralizare a matricei osoase și al transportului de minerale din lichidul extracelular către matrice. În cursul acestui proces încep să se depună în matricea nou sintetizată săruri minerale sub forma de cristale de hidroxiapatită. Pe măsură ce apar astfel de nuclee de mineralizare în matrix, osteoblastul își reduce progresiv activitatea transformându-se în osteocit. Majoritatea osteoblastelor suferă un proces de apoptoză, cele care rămân viabile se transformă fie în celule ce tapetează suprafețele de os inactiv, fiind la rândul lor inactive funcțional, fie în osteocite adăpostite în lacune în interiorul matricei mineralizate.

Osteocitele

Osteocitele sunt majoritare ca proporție între celulele osoase, ele sunt localizate în interiorul unor spații lacunare ale matricei organice osoase și stabilesc conexiuni extinse între ele ce duc la formarea unei rețele celulare. Această rețea ajută la transmiterea semnalelor legate de forțele mecanice exercitate asupra osului, semnale care în final duc la diferențierea celulelor

progenitoare înspre osteoblaste. De asemenea, prin intermediul rețelei osteocitare sunt transportate substanțe nutritive și mediatori chimici. Osteocitele sunt sursa principală de sinteză a sclerostinei (produsul genei Sost), un puternic inhibitor al formării osoase și generării de noi osteoblaste. Mutațiile genetice ale genei care codifică sclerostina sunt asociate cu un fenotip caracterizat de creșterea masei osoase.

Durata de viață a osteocitelor ca și numărul acestora sunt mult mai mari comparativ cu cifrele corespunzătoare pentru osteoblaste sau osteoclaste. Cu vârsta, atât numărul cât și conectivitatea osteocitelor diminuează, ceea ce se asociază cu scăderea masei și alterarea microarhitecturii osoase.

Osteoclastele

Sunt celule gigante multinucleate derivate din linia monocito-macrofagică, cu rol esențial în resorbția țesutului mineralizat. Recrutarea precursorilor, stimularea diferențierii acestora, activarea OC mature sunt sub influența principală a doi factori- RANKL (ligandul receptorului activator al factorului nuclear kappa B, receptor activator of nuclear factor kappa B (NF-kB) ligand) și factorul de stimulare a coloniilor de macrofage (the macrophage colony-stimulating factor, M-CSF).

RANKL se leagă în condiții fiziologice de un receptor situate pe precursorii osteoclastelor, numit RANK; în același timp se poate lega și de o proteină solubilă numită osteoprotegerina sau factorul inhibitor al osteoclastelor (OPG). Atât OPG cât și anticorpul anti RANKL au un efect semnificativ și rapid antiresorbțiv in vivo.

Acești doi factori esențiali pentru dezvoltarea și funcționalitatea osteoclastelor sunt procese-țintă ale reglării exercitate de un mare număr de substanțe (PTH, hormoni gonadici, leptină, citokine, factori de creștere etc).

1.2 Remodelarea osoasă

Remodelarea osoasă are loc pe tot parcursul vieții înlocuind permanent osul vechi, degradat, cu os nou în așa fel încât la fiecare 10 ani are loc o regenerare completă a țesutului osos de la nivelul întregului schelet. Remodelarea constă în resorbție osoasă (sub efectul osteoclastelor), formare de os nou (sub efectul osteoblastelor), ambele procese sunt coordonate funcțional de către osteocite.

În cursul unui ciclu de remodelare resorbția osoasă apare prima și decurge într-un ritm mai rapid decât formarea osoasă astfel încât creșterea ratei de remodelare osoasă se traduce printr-un dezechilibru inițial în favoarea resorbției osoase. Atât osteoblastele cât și osteoclastele implicate într-un ciclu de remodelare osoasă sunt incluse într-o structură numită unitate

multicelulară osoasă (bone multicellular unit, BMU). Aceste unități de remodelare osoasă se regăsesc în principal la suprafața osului, selecția zonelor ce urmează a fi supuse remodelării fiind presupusă a fi realizată prin semnale transmise prin intermediul rețelei osteocitare.

Pentru a realiza resorbția osoasă, osteoclastele activate eliberează enzime lizozomale proteolitice cu rol în distrucția osoasă. Pe măsură ce unitatea multicelulară osoasă avansează cu resorbția, osteoclastele părăsesc situsul de remodelare (sau suferă un process de apoptoză) și sunt înlocuite de osteoblaste care inițiază formarea de os nou în ariile unde acesta a fost îndepărtat. Inițial formarea de os constă în sinteza osteoblastică de osteoid, ulterior va avea loc mineralizarea acestuia cu formarea de țesut osos nou. Formarea osoasă constă în sintetizarea de matrix organic nou de către osteoblaste și ulterior mineralizarea matrixului – proces care durează în medie 4-6 luni. La sfârșitul fazei de osteoformare marea majoritate a osteoblastelor vor intra în procesul de apoptoză.

Unitățile multicelulare osoase apar în zonele de os degradat, ce necesită înlocuire cu os nou, dar apar frecvent și aparent întâmplător în interiorul osului.

În condiții fiziologice resorbția și formarea osoasă sunt cuplate astfel încât este menținut un echilibru și masa osoasă rămâne constantă. Un exces relativ al osteoclastelor sau un deficit al populației osteoblastice reprezintă elemental patogenic esențial al osteoporozei. Turnoverul osos este foarte crescut la femeile postmenopauză, deoarece rata resorbției este mai mare decât cea a formării osoase.

1.3 Homeostazia fosfocalcică

Osul reprezintă depozitul principal de calciu al organismului astfel încât la nivelul țesutului osos acționează numeroși factori reglatori cu rol crucial în homeostazia fosfocalcică (hormoni, factori de creștere, citokine).

Cel mai important reglator al homeostaziei minerale este parathormonul (PTH), secretat de glandele paratiroide (stimulul principal fiind reprezentat de scăderea calcemiei). Celulele paratiroidiene normale prezintă un receptor membranar specific (calcium-sensing receptor (CaSR)); în cazul hipocalcemiei are loc scăderea stimulării acestui receptor și secreție consecutivă de PTH.

În condiții fiziologice PTH menține calcemia în limite normale prin stimularea resorbției osoase osteoclastice, a reabsorbției renale a calciului la nivelul tubului contort distal (Friedman 1999) cât și prin efecte indirecte mediate de calcitriol, a cărui sinteză o stimulează (prin stimularea 1 alfa hidroxilazei renale care reprezintă etapa de activare finală în metabolismul vitaminei D). De asemenea PTH crește excreția fosfaților prin inhibarea reabsorbției renale a acestora- vezi figura 1.

Calcitriolul [1,25(OH)₂D] este un alt reglator important al echilibrului fosfocalcic. Acesta crește absorbția intestinală a calciului și fosforului stimulând astfel mineralizarea osoasă. La subiecții cu deficit de vitamină D, absorbția intestinală a calciului este de numai 10-15%, comparativ cu o absorbție de 30-40% din cantitatea ingerată la subiecții fără deficit. În paralel, calcitriolul stimulează și absorbția fosforului din intestinul subțire proximal.

La nivelul osului, calcitriolul are rol critic în reglarea formării și resorbției osoase. Asigurarea unor nivele suficiente de calciu și fosfor este importantă pentru mineralizarea osoasă. De asemenea, osteoblastele au receptori de tip VDR. În culturi celulare calcitriolul stimulează recrutarea și diferențierea osteoclastelor dar în același timp stimulează și osteoblastogeneza astfel că în condiții de aport fosfocalcic suficient se menține un echilibru al remodelării osoase.

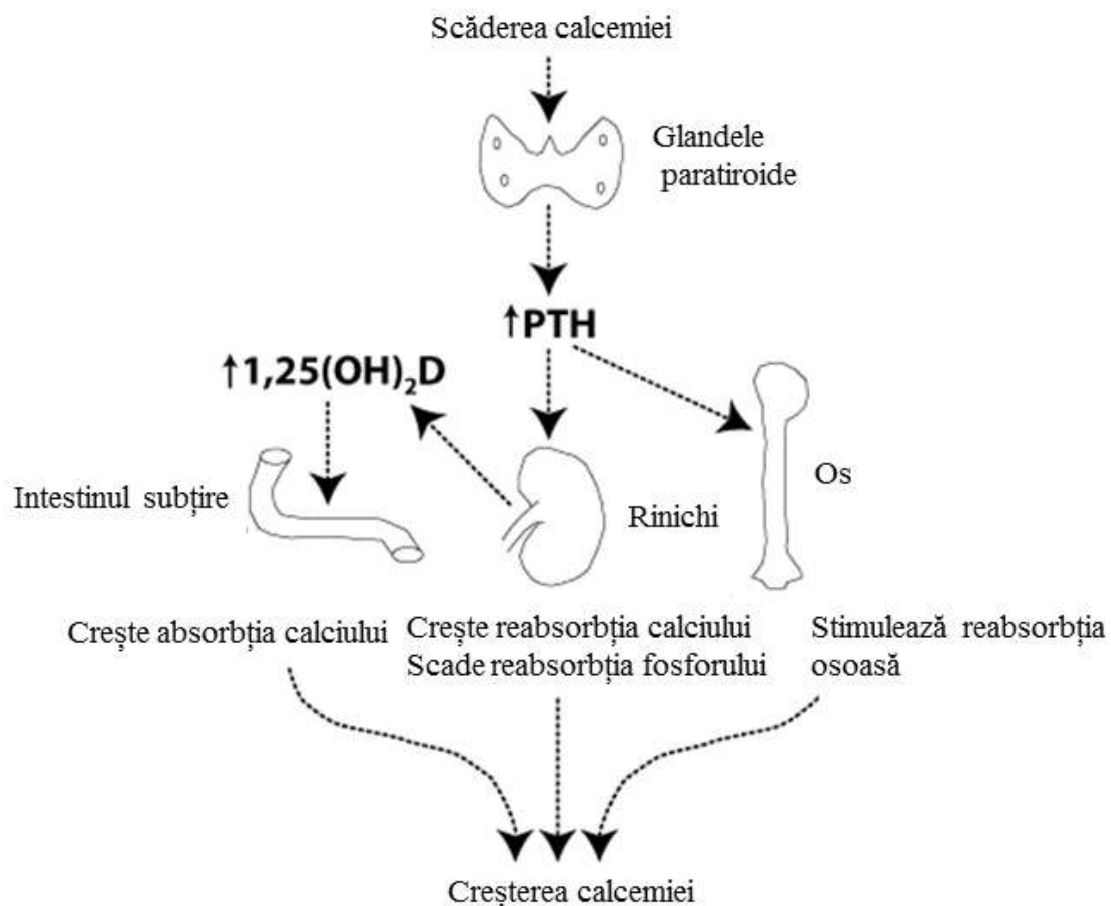


Figura 1. Efectele parathormonului asupra homeostaziei fosfocalcice

Calcitonina (produsul de sinteză al celulelor tiroidiene C parafoliculare), are *in vitro* efecte semnificative asupra homeostaziei fosfocalcice, respectiv inhibă activitatea osteoclastelor și excreția renală de fosfați și calciu. În condiții fiziologice însă, aceste efecte nu sunt manifeste.

Referințe:

1. Williams KB & DeLuca HF. Characterization of intestinal phosphate absorption using a novel in vivo method. *Am.J.Physiol Endocrinol.Metab* 2007 **292** E1917-E1921.
2. Shoback D, Sellmeyer D & Bikle DD. Metabolic Bone Disease. In *Greenspan's basic and clinical endocrinology*, ch. 8, pp 227-285. Eds D Gardner & D Shoback: Mc Graw Hill, 2011.
3. Feldman D, DJ M, A K & E B. Vitamin D: Biology, Action, and Clinical Implications. In *Osteoporosis*, edn 2 nd, ch. 13, pp 317-382. Eds R Marcus, D Feldman, N A & C Rosen: Elsevier, 2001.
4. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin.J.Am.Soc.Nephrol.* 2008 **3** Suppl 3 S131-S139.
5. Burr DB. Targeted and nontargeted remodeling. *Bone* 2002 **30** 2-4.
6. Bartl R & Frisch B. Biology of bone. In *Osteoporosis*, edn 2nd, ch. 2, pp 7-28. Eds R Bartl & B Frisch: Springer, 2009.
7. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R & National Osteoporosis F. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014 **25** 2359-2381.