

# Avances en el conocimiento de la biología del osteoclasto: el sistema osteoprotegerina-ligando del RANK



Manuel Muñoz-Torres, Magdalena de la Higuera López-Frías y Diego Fernández García

Unidad de Metabolismo Óseo. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

La diferenciación y activación de los osteoclastos, células especializadas que degradan la matriz ósea, se encuentran reguladas de forma decisiva por el sistema paracrino osteoprotegerina (OPG)-ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL). La osteoprotegerina es una proteína soluble, similar a otros miembros de la superfamilia del factor de necrosis tumoral, que actúa como receptor señuelo del RANKL. Su actividad biológica contrarresta los efectos del RANKL al competir por la activación del receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ B y de esta forma inhibe la diferenciación y activación de osteoclastos y disminuye la resorción ósea. El papel decisivo de este sistema en la regulación del metabolismo óseo se ha demostrado por el hallazgo de fenotipos extremos (osteoporosis frente a osteopetrosis) en modelos animales. Futuros estudios sobre estos factores permitirán desarrollar fármacos para el tratamiento de la osteoporosis y otras enfermedades metabólicas óseas.

**Palabras clave:** Osteoclasto. Osteoprotegerina. Ligando de RANK. Osteoporosis.

Advances in osteoclast biology: the osteoprotegerin-RANK ligand system

The differentiation and activation of osteoclasts –specialized cells that degrade the bone matrix– are decisively regulated by the osteoprotegerin (OPG)-RANK ligand (RANKL) paracrine system. The OPG is a soluble protein, similar to other members of the tumor necrosis factor receptor superfamily, which works as a decoy receptor of RANKL. The biologic activity of OPG counteracts the effects of RANKL by competing with the receptor activator of the nuclear factor  $\kappa$ B (RANK); subsequently, the differentiation and activation of osteoclasts is inhibited and bone resorption reduced. The critical role of this pathway in the regulation of bone metabolism has been signalled by the finding of extreme phenotypes (osteoporosis vs. osteopetrosis) in animal models. Further studies with these factors will provide the development of drugs to treat osteoporosis and other metabolic bone diseases.

**Key words:** Osteoclast. Osteoprotegerin. RANK ligand. Osteoporosis.

El tejido óseo es un órgano rígido pero dinámico que está sometido a un proceso continuo de formación y reparación a lo largo de la vida. Así, la microarquitectura ósea adquiere un patrón que le confiere la máxima resistencia con la mínima masa, como determinan las necesidades fisiológicas del organismo. Existen diversas causas que pueden conducir a un aumento de la fragilidad ósea y, por lo tanto, varios mecanismos implicados en la patología de la principal enfermedad metabólica ósea: la osteoporosis<sup>1</sup>. Sin embargo, en esencia, la osteoporosis es un fracaso en mantener el equilibrio fisiológico del esqueleto, a semejanza de otros procesos degenerativos relacionados con el envejecimiento en otros

sistemas (cardiovascular, renal, sistema nervioso central, entre otros). El remodelado óseo es el proceso metabólico predominante en el individuo adulto, que determina la estructura y función del esqueleto<sup>2</sup>. En consecuencia, la integridad del tejido óseo requiere la actividad coordinada de las células encargadas de la formación ósea (osteoblastos) y la resorción ósea (osteoclastos). Así, el desequilibrio de este proceso origina un espectro de trastornos caracterizados por disminución de la masa ósea (osteoporosis) y, excepcionalmente, por su aumento (osteopetrosis).

En el adulto, la mayoría de las enfermedades que afectan al hueso se caracterizan por un aumento de actividad osteoclástica que origina un desequilibrio del remodelado óseo a favor de la resorción. Entre estas enfermedades destaca la osteoporosis, pero también otras como la enfermedad periodontal, la artritis reumatoidea, el mieloma múltiple y las metastasis óseas. Recientemente se han producido significativos avances en el conocimiento de los mecanismos que regulan la diferenciación y activación de los osteoclastos<sup>3</sup>. Estos progresos están principalmente relacionados con el descubrimiento de una familia de proteínas relacionadas con el receptor del factor de necrosis tumoral: la osteoprotegerina (OPG), el receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ B (RANK) y el ligando de RANK (RANKL), que coordinadamente modulan la osteoclastogénesis y la resorción ósea.

## Osteoclastogénesis y sistema OPG-RANKL

Los osteoclastos son células multinucleadas con especificidad tisular originadas a partir de precursores hematopoyéticos de la estirpe monocito-macrófago, como resultado de su interacción con precursores de los osteoblastos (células estromales) que expresan RANKL<sup>4</sup>. La interacción de RANKL con su receptor (RANK) en preosteoclastos inicia el proceso de osteoclastogénesis y, además, incrementa su capacidad resorptiva y prolonga su supervivencia. Es importante destacar que este sistema requiere la presencia de factor estimulador de colonias 1, producido también en células osteoblásticas<sup>5</sup>. Se requiere la presencia conjunta para inducir la expresión de los genes que caracterizan al osteoclasto maduro, como el de la fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP), catepsina K (CATK), receptor de calcitonina y  $\beta_3$ -integrina<sup>6</sup>. El osteoclasto maduro se activa por mensajes que inducen el inicio del remodelado óseo. El osteoclasto se polariza y, en respuesta a la activación de RANK por su ligando, desarrolla cambios estructurales internos (reagrupación del citoesqueleto de actina y formación de una unión estrecha entre la superficie ósea y la membrana basal hasta formar un compartimento sellado) que lo preparan para la resorción ósea. Este compartimento formado es entonces acidificado mediante la secreción de hidrogeniones, y a continuación se liberan enzimas líticas como TRAP y CATK en la laguna de resorción que completan el proceso<sup>4</sup>. La supervivencia del osteoclasto maduro y su participación en su-

Correspondencia: Dr. M. Muñoz-Torres.  
Pza. Isabel la Católica, 2. 18009 Granada. España.  
Correo electrónico: mmt@ssash.com

Recibido el 29-7-2003; aceptado para su publicación el 3-10-2003.

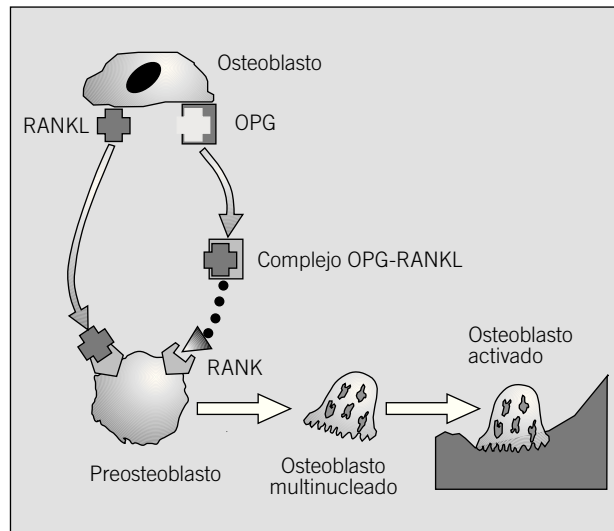


Fig. 1. Representación esquemática del mecanismo de acción del sistema OPG-RANKL. OPG: osteoprotegerina; RANK: receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ B; RANKL: ligando de RANK.

cesivas tandas de resorción ósea están reguladas por diversas hormonas y citocinas<sup>6</sup>. Probablemente, el RANKL y la interleucina 1 aumentan el tiempo de supervivencia del osteoclasto maduro por su capacidad para inducir actividad NF- $\kappa$ B<sup>7</sup>.

El sistema antes descrito se completa con la tercera parte del puzzle: la osteoprotegerina (OPG), una proteína soluble expresada en una variedad de tejidos (sistema cardiovascular, pulmón, intestino, riñón, células hematopoyéticas e inmunocitos) y en las células osteoblásticas del hueso<sup>8</sup>. La actividad biológica de OPG contrarresta los efectos de RANKL al actuar como un receptor señuelo de este último. De esta manera, al competir con la unión de RANK y RANKL, la OPG inhibe la diferenciación y activación de los osteoclastos y disminuye la resorción ósea (fig. 1)<sup>9</sup>. En modelos animales, la sobreexpresión de OPG bloquea la producción de osteoclastos y origina osteopetrosis<sup>10</sup>. Por el contrario, la delección de OPG favorece un aumento del remodelado óseo con predominio de la resorción que origina osteoporosis<sup>11</sup>. Por lo tanto, las expresiones de RANKL y OPG están coordinadas para regular la diferenciación y activación de los osteoclastos, y ambos funcionan como factores reguladores esenciales en el metabolismo óseo.

### Regulación del sistema OPG-RANKL

Diversas hormonas, citocinas y péptidos producidos en diversos tejidos modulan el metabolismo óseo mediante la expresión de RANKL en las células óseas<sup>12</sup>. Las principales hormonas calciotropas (paratirina, proteína relacionada con la paratirina o calcitriol) y las citocinas proresorptivas (interleucinas 1 y 6, factor de necrosis tumoral E2) incrementan la expresión de ARNm de RANKL en células osteoblásticas<sup>13</sup>. Sin embargo, el incremento de la osteoclastogénesis inducida por estos factores calciotrópicos, vía RANKL, queda bloqueado por la acción de la OPG. Además, ciertos fármacos como los glucocorticoides (con conocidos efectos deletéreos en el metabolismo óseo) y la ciclosporina A (relacionada con osteoporosis y enfermedad vascular) han mostrado capacidad para suprimir la expresión de la OPG<sup>14</sup>. Estos datos indican que el sistema de señalización RANK en osteoclastos integra diversos mensajes humores que

regulan la resorción ósea y la homeostasis cálcica. De gran interés es el hallazgo de que los linfocitos T son una importante fuente de RANKL en el hueso<sup>15</sup>. Así, la activación de las células T induce un incremento de la osteoclastogénesis y resorción ósea, lo que indicaría que el mecanismo por el que la inflamación aguda y crónica, así como ciertas leucemias, están implicadas en la pérdida ósea patológica<sup>16</sup>. Por otra parte, los factores humores que inhiben la resorción ósea actúan también modulando el acoplamiento entre osteoblastos y osteoclastos. Los estrógenos constituyen el principal inhibidor endógeno de la resorción ósea y su acción se ha explicado por varios mecanismos, aunque no se ha establecido con exactitud el elemento más relevante de sus efectos *in vivo*. Se conoce que los estrógenos reducen el número de osteoclastos *in vivo* suprimiendo posiblemente la formación de estas células. Así, junto a los documentados efectos inhibitorios en las citocinas proresorptivas (interleucinas 1 y 6 y factor de necrosis tumoral alfa), se ha descrito una acción directa sobre los osteoblastos que incrementa la producción de OPG e inhibe la actividad de RANKL<sup>17</sup>. Estos datos concuerdan con los estudios que muestran que el tratamiento con OPG en ratas ovariectomizadas previene la pérdida de masa ósea<sup>13</sup>.

### Implicaciones clínicas

Desde una perspectiva clínica, el papel crucial del sistema OPG/RANKL en la regulación del metabolismo óseo aparece reforzado tras describirse en humanos que mutaciones genéticas que activan el RANK o inhiben las propiedades de OPG se asocian con formas familiares de hiperfosfatasa y diversas anomalías óseas<sup>18</sup>. Estas observaciones indican que la inhibición del sistema de señalización mediado por el RANK puede ser una opción terapéutica factible en enfermedades donde el aumento de la resorción ósea sea el mecanismo patogénico subyacente. Así, existen esperanzas en producir fármacos que, bloqueando la actividad del RANKL, puedan ser útiles para preservar la integridad ósea en situaciones como la menopausia, ciertos cánceres o estados inflamatorios, entre otras. En este sentido, ya se han publicado estudios con formulaciones específicas de OPG en mujeres posmenopáusicas que muestran una supresión marcada y sostenida de la resorción ósea con un buen perfil de seguridad<sup>19</sup>. Por último, debe señalarse el papel del sistema OPG-RANKL en aspectos diferentes del metabolismo óseo, como son la regulación inmunitaria y la biología del sistema vascular. Sobre este último, las primeras evidencias surgieron de estudios con ratones *knockout* para OPG que desarrollaron osteoporosis y calcificaciones arteriales<sup>11</sup>. Además, se ha demostrado que la OPG actúa como un factor autocrino de supervivencia de células endoteliales<sup>20</sup>. Así, el sistema OPG-RANKL podría ser el nexo molecular entre calcificaciones arteriales y resorción ósea (expresiones clínicas de la osteoporosis y enfermedad vascular) que coexisten con alta prevalencia en mujeres posmenopáusicas y personas de edad avanzada.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Raisz LG, Rodan GA. Pathogenesis of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:15-24.
2. Rodan GA, Martin TJ. Therapeutic approaches to bone diseases. *Science* 2000;289:1508-14.
3. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423:337-42.
4. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000;289:1504-8.
5. Hofbauer LC, Heufelder AE. The role of the receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2355-63.

6. Khosla S. The OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001;142: 5050-5.
7. Lacey DL, Tan HL, Lu J, Kaufman S, Van G, Qiu W, et al. Osteoprotegerin ligand modulates murine osteoclast survival in vitro and in vivo. *Am J Pathol* 2000;157:435-48.
8. Aubin JE, Bonnellye E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for the regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteopor Int* 2000;11:905-13.
9. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000;15:2-12.
10. McLean W, Olsen BR. Mouse models of abnormal skeletal development and homeostasis. *Trends Genetics* 2001;17:S38-S43.
11. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. Osteoprotegerin deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998;12:1260-8.
12. Lories RJ, Luyten FP. Osteoprotegerin and osteoprotegerin-ligand balance: a new paradigm in bone metabolism providing new therapeutic targets. *Clin Rheumatol* 2001;20:3-9.
13. Zaidi M, Blair HC, Moonga BS, Abe E, Huang CL. Osteoclastogenesis, bone resorption, and osteoclast-based therapeutics. *J Bone Miner Res* 2003;18:599-609.
14. Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:549-53.
15. Kong Y-Y, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, et al. OPG is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999;397:315-23.
16. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997;390: 175-9.
17. Bord S, Ireland DC, Beavan SR, Compston JE. The effects of estrogen on osteoprotegerin, RANKL and estrogen receptor expression in human osteoblasts. *Bone* 2003;32:136-41.
18. Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, Jones JL, Podgomik MN, McAlister WH, et al. Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. *N Engl J Med* 2002;347:175-84.
19. Bekker PJ, Holloway D, Nakanishi A, Arrighi HM, Leese PT, Dunstan CR. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001;16:348-60.
20. Malyankar UM, Scatena M, Suchland KL, Yun TJ, Clark EA, Giachelli CM. Osteoprotegerin is a  $\alpha_1\beta_3$ -induced, NF-kappa-B dependent survival factor for endothelial cells. *J Biol Chem* 2000;275:20959-62.