

## SEMINARIO TALLER

### METABOLISMO DE TEJIDOS ESPECIALIZADOS

#### Introducción

Aunque existe una estrecha interdependencia de los diferentes procesos metabólicos que se cumplen en el organismo, cada órgano o tejido presenta características funcionales que son propias y dependen de su especialización y del estado nutricional y hormonal.

En esta actividad se considerará el perfil metabólico del músculo, el hígado y el hueso.

#### Objetivos

Al finalizar las actividades propuestas, el alumno deberá ser capaz de:

- ✓ Conocer las características funcionales, metabólicas y moleculares de los distintos tipos de fibras musculares.
- ✓ Comprender el papel del ATP como fuente energética constante y la función esencial del  $\text{Ca}^{2+}$  en la regulación del ciclo contracción-relajación muscular.
- ✓ Describir conceptos generales de la utilización de diferentes vías energéticas durante el ejercicio aeróbico y el que no depende de oxígeno.
- ✓ Conocer cómo la particular organización estructural del parénquima hepático es esencial para llevar a cabo su función.
- ✓ Describir los diferentes procesos metabólicos que se cumplen en el hígado.
- ✓ Comprender el papel del hígado en la distribución de nutrientes al resto del organismo.
- ✓ Distinguir las características morfológicas y bioquímicas de las células que participan en el modelado y remodelado óseo.
- ✓ Identificar los procesos fisiológicos desencadenados por las hormonas mediante los cuales se regulan la homeostasis del calcio y del fósforo.

#### Contenidos

**Músculo:** Estructura del músculo: organización. Proteínas musculares. Mecanismo de la contracción-relajación. Sistemas energéticos. Mecanismos que reabastecen las reservas de ATP. Tipos de fibras musculares. Ejercicio anaeróbico. Ejercicio aeróbico. Entrenamiento. Músculo cardíaco. Músculo liso.

**Hígado:** Anatomía e histología del hígado. Principales vías metabólicas de: hidratos de carbono, lípidos, aminoácidos. Biotransformación. Metabolismo del etanol: distribución, absorción. Oxidación: alcohol deshidrogenasa. Catalasa. Sistema microsomal oxidante. Otras vías. Metabolismo y toxicidad del acetaldehído. Tolerancia.

**Hueso:** Estructura del hueso, tipos celulares: osteoblastos, osteoclastos, osteocitos. Concepto de modelado y remodelado óseo. Factores reguladores del remodelado óseo. Homeostasis del calcio y fósforo.

#### Actividades

- 1) **Clases teóricas:** en tres clases teóricas los profesores desarrollarán los temas arriba descritos.
- 2) **Seminario- Taller:** Se desarrollará en dos encuentros de 150 min cada uno en dos semanas consecutivas. La actividad estará a cargo de los Profesores Asistentes con la colaboración de los Ayudantes-Alumnos rentados y no rentados, los Instructores y Profesionales Adscriptos.

#### Primer Encuentro

En actividades precedentes los Profesores Asistentes dividirán a los alumnos de cada comisión en tres grupos, quienes tendrán que exponer en forma dialogada los aspectos más importantes de los metabolismos de los distintos tipos de tejidos (Músculo, Hígado, Hueso) en el Primer Encuentro. Los alumnos deben asistir

habiendo estudiado los temas correspondientes a los tres tejidos que se discutirán. Al final de esta clase, los alumnos recibirán una Guía de Actividades con información teórica básica y ejercicios integradores (uno sobre cada tejido) que deben conocer para utilizarla como material de trabajo en el próximo encuentro.

### **Segundo Encuentro**

Cada uno de los tres grupos formados en cada comisión (se mantendrá la misma conformación de alumnos que en el encuentro anterior) trabajarán en la resolución de un ejercicio integrador relativo a un tejido diferente al que hayan expuesto en la primera actividad. El Profesor Asistente y sus colaboradores guiará el análisis y discusión del ejercicio correspondiente. Se prevé una duración aproximada de 45 min para la resolución del ejercicio. A manera de cierre y evaluación se realizará exposición y discusión de los resultados.

**Evaluación de la Actividad:** se evaluarán ambas actividades en forma oral en base al desempeño individual del alumno tanto en la exposición, resolución de ejercicios e interacción con los demás alumnos del grupo y entre grupos. Se tendrán en cuenta la exposición oral, la preparación de material didáctico y la interacción de los alumnos de cada grupo con aquéllos de los demás grupos. El Profesor Asistente actuará como moderador de la interacción entre los grupos y promoverá un cierre final con las conclusiones más relevantes.

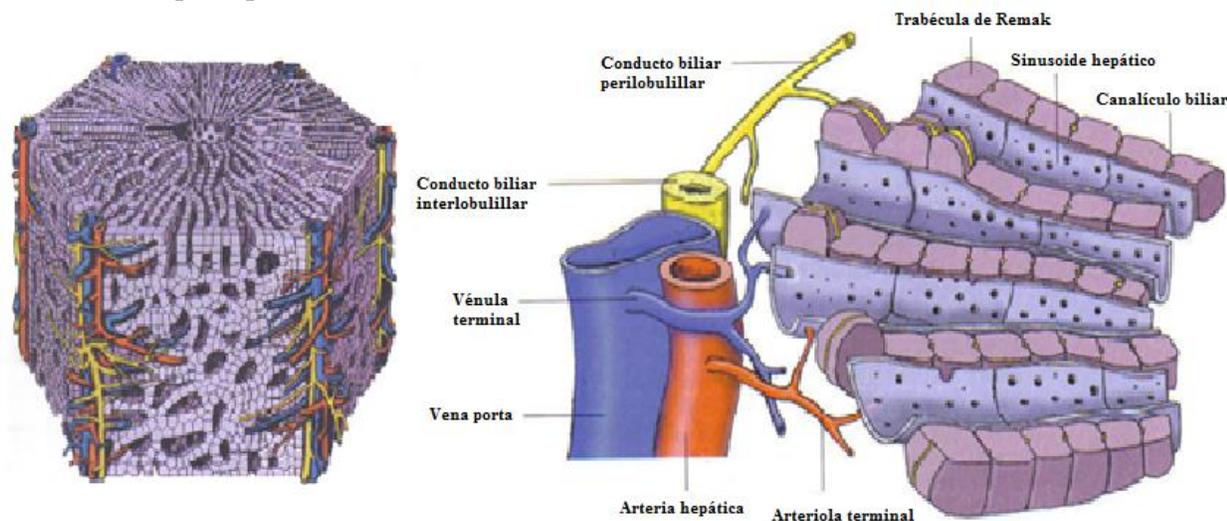
## **HÍGADO**

El hígado es considerado un órgano por sus funciones metabólicas, una glándula endocrina por sus secreciones al torrente sanguíneo y una glándula exocrina por su capacidad de producir y secretar bilis. Es el órgano más grande del organismo con un peso de alrededor de 1500 g y se ubica en el cuadrante superior derecho de la cavidad abdominal debajo del diafragma. Está constituido por dos lóbulos principales, derecho e izquierdo, y dos más pequeños el caudado y cuadrado. Una característica de importancia es la irrigación sanguínea doble del hígado a través de: a) las arterias hepáticas derecha e izquierda, que suministran sangre oxigenada, b) la vena porta, que lleva sangre rica en sustancias nutritivas absorbidas en el intestino. La salida de la sangre tiene lugar a través de una vena común, la vena suprahepática, que drena en la vena cava inferior.

El hígado está compuesto por unidades estructurales pequeñas, los **lobulillos hepáticos**, que constituyen sus estructuras funcionales básicas y cuyas células parenquimatosas se denominan **hepatocitos**. La estructura hepática se describe de tres maneras diferentes que facilitan la comprensión de las distintas funciones del hígado. Una corresponde al **lobulillo hepático clásico**, que constituye la unidad estructural aceptada desde hace muchas décadas. La segunda es una estructura denominada **lobulillo porta**, que prioriza la función exocrina del hígado. La tercera se refiere al **acino hepático**, que es la estructura que posibilita explicar las funciones metabólicas y algunas patologías del hígado.

**Lobulillo hepático clásico:** posee la forma poliédrica de ocho caras con **plano y base** hexagonales y seis caras rectangulares. Se encuentran unidos a otros lobulillos por sus techos y pisos y por sus caras laterales, de tal forma que en cortes transversales se observa áreas hexagonales correspondientes a cada lobulillo que se conecta lateralmente con otros seis. En los lugares donde cada arista de un lobulillo se relaciona con las aristas de dos lobulillos vecinos, se observa abundante tejido conectivo interlobulillar, en especial en tres de los seis de cada lobulillo. Comprenden los denominados espacios porta de Kiernan y contienen un conducto biliar (conducto biliar interlobulillar), un vaso venoso (vena porta interlobulillar), un vaso arterial (arteria hepática interlobulillar), un vaso linfático y fibras nerviosas. A intervalos regulares, las venas y arterias interlobulillares emiten ramas perpendiculares (vénulas y arteriolas terminales) que ingresan en los tabiques conectivos que separan a las caras laterales de los lobulillos. En el centro de cada lobulillo se encuentra la vena centrolobulillar que al igual que el conducto y los vasos de los espacios porta corre en dirección longitudinal. Alrededor de la vena centrolobulillar se encuentran los hepatocitos (células poliédricas generalmente de seis caras) formando láminas epiteliales (trabéculas de Remak) que se extienden radialmente hasta la periferia del lobulillo. En los espacios radiales existentes entre esas láminas epiteliales transcurren capilares sinusoides denominados sinusoides hepáticos, que comunican las vénulas y arteriolas terminales con la vena centrolobulillar. Los sinusoides desembocan en la vena centrolobulillar, motivo por el cual la pared de este vaso presenta múltiples

perforaciones. Entre los sinusoides y los hepatocitos de las trabéculas de Remak existe un espacio muy angosto denominado espacio perisinusoidal de Disse.



Adaptada de: J. Hib, Histología de Di Fiore, 2001, (14) 242-243

Los componentes de la sangre de los sinusoides se modifican desde la periferia hasta el centro del lobulillo hepático, donde se encuentra la vena centrolobulillar; en la entrada predominan las sustancias que vienen de la vena porta y arteria hepática y en la salida predominan los productos que secretan los hepatocitos. La bilis producida y secretada por los hepatocitos se vuelca en unos tubos muy pequeños, los canalículos biliares, que corren entre los hepatocitos de las trabéculas de Remak. La bilis circula por estos canalículos hacia la periferia del lobulillo hepático, en dirección contraria a la de la sangre de los sinusoides. En la periferia ingresa en unos conductos excretores cortos (conductos de Hering) que desembocan en los conductos biliares perilobulillares, los cuales finalmente desembocan perpendicularmente en los conductos biliares interlobulillares de los espacios porta.

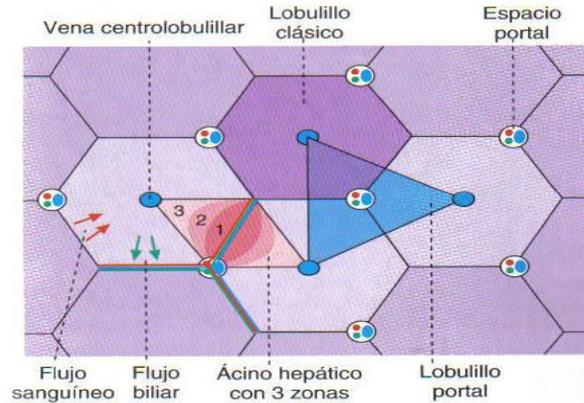
**Lobulillo porta:** esta estructura prioriza la secreción de la bilis sobre las otras funciones del hígado, motivo por el cual sus límites no coinciden con los del lobulillo hepático clásico. En su centro se encuentra el espacio portal que contiene el conducto biliar interlobulillar. Los hepatocitos que producen la bilis que drena en ese conducto forman parte del lobulillo, es decir al lobulillo porta pertenecen partes de tres lobulillos hepáticos clásicos contiguos. En un corte transversal, los límites de este lobulillo forman un triángulo con cada uno de sus ángulos ubicados a la altura de una vena centrolobulillar de un lobulillo clásico. En los lobulillos porta la bilis fluye desde la periferia hacia el centro, donde se halla el conducto biliar interlobulillar del espacio porta.

**Acino hepático:** al acino hepático pertenecen partes de dos lobulillos hepáticos clásicos contiguos. En un corte transversal, el acino tiene forma romboidal cuyo eje transversal es una línea central por la que corren las arteriolas y las vénulas terminales de dos lobulillos clásicos vecinos. Su eje longitudinal une entre sí a las venas centrolobulillares de los dos lobulillos clásicos involucrados. En cada hemiacino se distinguen tres zonas que se caracterizan por diferencias en el contenido de oxígeno y otros parámetros funcionales:

**Zona 1:** zona contigua al centro del acino. Los hepatocitos de esta zona son los primeros en recibir sustancias nutritivas y oxígeno de la sangre de los sinusoides.

**Zona 2:** zona que se encuentra en el medio entre las otras dos. Contiene menos nutrientes y oxígeno que la zona 1.

**Zona 3:** zona periférica contigua a la vena centrolobulillar. Los hepatocitos de esta zona se hallan en el sector del acino donde la sangre de los sinusoides contiene una mayor proporción de dióxido de carbono y sustancias de desecho.



U. Welsch, Histología, 2009, (10) 391

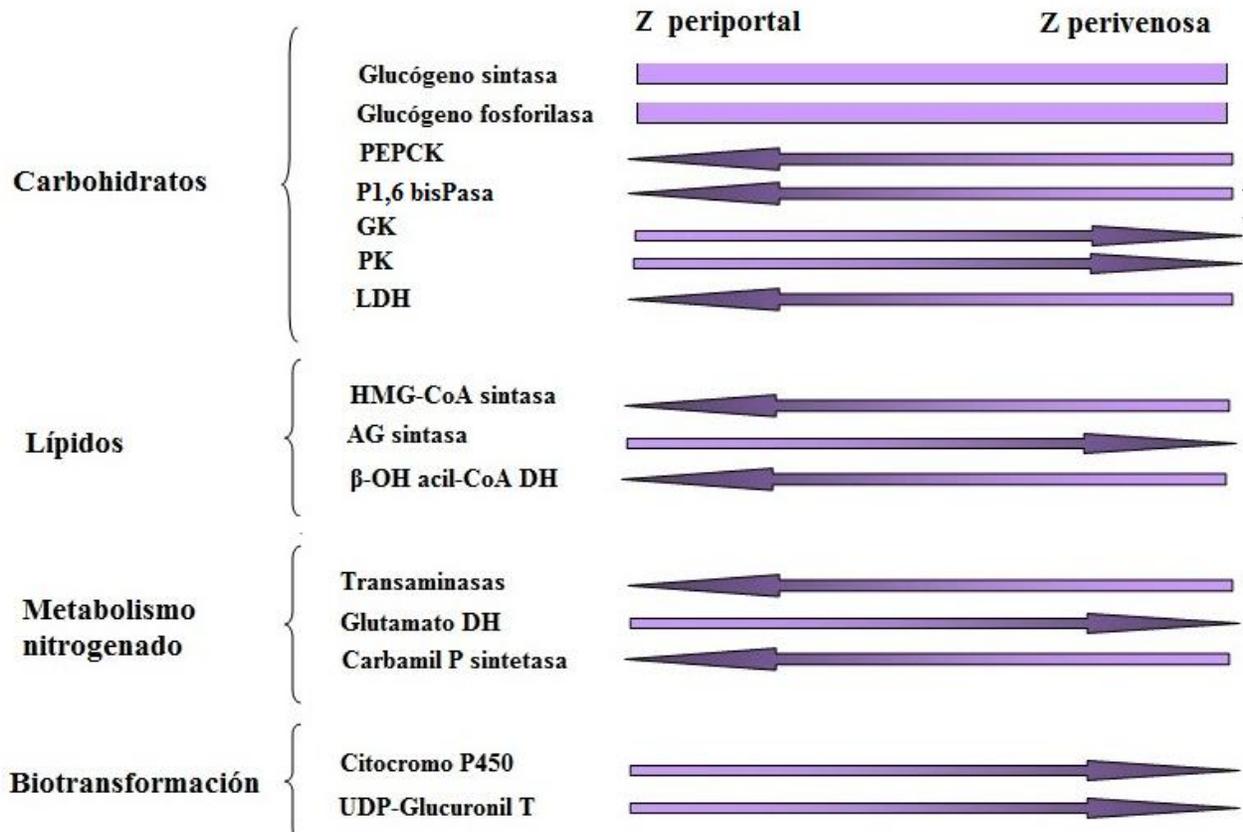
### Actividades

- 1) A modo de repaso, complete el cuadro especificando las vías metabólicas que se cumplen en el hígado o el papel de éste órgano en determinadas condiciones metabólicas:

<b>Carbohidratos</b>	
<b>Lípidos</b>	
<b>Aminoácidos</b>	
<b>Colesterol y ácidos biliares</b>	
<b>Hemo</b>	
<b>Ayuno</b>	
<b>Biotransformación</b>	

- 2) Se ha descrito que los hepatocitos no son una población celular homogénea, según su localización intraacinar, contribuyen de manera diferente a los diversos procesos metabólicos. La distribución heterogénea de actividades enzimáticas, lleva a una compartimentación de los procesos metabólicos conocida como “**zonación**”. De acuerdo con el flujo sanguíneo pueden delimitarse dos regiones: la región periportal (aferente) irrigada por sangre rica en oxígeno, sustratos y hormonas, y la región perivenosa (eferente) que recibe sangre pobre en oxígeno, sustratos y hormonas, pero rica en CO<sub>2</sub> y otros productos.

Analice el siguiente esquema que representa la zonación de las actividades de diferentes enzimas en el acino hepático:



Utilice esta información para completar el cuadro, ubicando las siguientes funciones metabólicas según se cumplan en la zona periportal o perivenosa del acino hepático:

Ciclo de Krebs, Fosforilación oxidativa, Gluconeogénesis, Glucogenólisis a glucosa, Oxidación de aminoácidos, Ciclo de la urea, Oxidación de ácidos grasos, Síntesis de colesterol, Formación de ácidos biliares, Glucólisis, Síntesis de glucógeno, Formación de glutamina, Lipogénesis de novo, Formación y secreción de VLDL, Formación de acetato a partir de Acetil-CoA.

Funciones metabólicas	Zona periportal	Zona perivenosa
Metabolismo oxidativo		
Metabolismo de glúcidos		
Metabolismo de aminoácidos		
Metabolismo de lípidos		
Biotransformación		

## MÚSCULO

La energía necesaria para que el músculo esquelético desarrolle su función se obtiene de diferentes sustratos provenientes de la ingesta diaria o bien de las reservas del organismo. Estos sustratos son fundamentalmente hidratos de carbono y grasas, en tanto que el uso de proteínas con fines energéticos es menos importante. Como muestra la tabla, de acuerdo a la actividad desarrollada, el músculo esquelético puede utilizar tres fuentes energéticas diferentes. Aunque es claro que, debido al solapamiento que ocurre entre ellas, no se puede hablar de participación exclusiva, sino de preponderancia de un sistema energético en una actividad física determinada.

EJERCICIO		FUENTES ENERGÉTICAS
DURACIÓN	INTENSIDAD	
Pocos segundos	Elevada	ATP y creatina fosfato
Aprox.60 segundos	Elevada	Glucolítica no oxidativa (anaeróbica)
Más de 120 segundos	Moderada	Metabolismo aeróbico u oxidativo

El **ATP** y otros fosfatos de alta energía, sirven de enlace entre la demanda energética de las células musculares y las reacciones exergónicas del organismo. La pequeña reserva intracelular de ATP se agota después de 0,5 segundos de ejercicio intenso y el mismo debe ser reciclado constantemente. Parte de la energía necesaria para esta resíntesis, se obtiene directamente y sin participación de oxígeno, de otro componente rico en fosfatos de alta energía, la **creatinafosfato (CP)**, cuya concentración en la célula es 3 a 5 veces mayor que la de ATP. Paradójicamente la síntesis de CP requiere la energía liberada por la hidrólisis de ATP. Al comienzo del ejercicio, la hidrólisis de ATP, proporciona la energía necesaria para la contracción muscular. El aumento en la concentración de ADP estimula a la creatinafosfato quinasa (CPK), que descompone CP para resintetizar ATP con la energía generada. Si el ejercicio se prolonga, la glucólisis anaeróbica y posteriormente el metabolismo aeróbico generan ATP para satisfacer las necesidades energéticas de las células musculares. Este aumento de ATP inhibe la CPK.

### Hidratos de carbono

La glucosa absorbida en intestino pasa a sangre y puede tener distintos destinos: 1) entrar a los tejidos con la posibilidad de ser directamente oxidada o en el caso del músculo, ser almacenada como glucógeno; 2) ser almacenada como glucógeno en hígado o, en menor medida, utilizada para mantener sus funciones; 3) ingresar al tejido adiposo y convertirse en ácidos grasos (AG) aumentando las reservas de triacilglicérolos (TAG) de este tejido.

El músculo esquelético utiliza, como fuente de glucosa, sus propios depósitos de glucógeno (hay evidencias de glucogenólisis aún en músculos inactivos durante ejercicios prolongados) y después el del hígado (glucogenólisis y gluconeogénesis). Durante el ejercicio, la conversión de glucógeno hepático en glucosa y su paso a sangre, aumenta transitoriamente la glucemia, que luego se normaliza y puede aún descender si la actividad es intensa y de muy larga duración.

La glucosa entra por transporte facilitado mediado por GLUT 4, cuya expresión aumenta en el sarcolema durante la actividad muscular. La entrada también es facilitada por  $\text{Ca}^{2+}$ , la hipoxia y adrenalina (en reposo insulina).

Durante la contracción, la disminución de la relación ATP/ADP activa la glucólisis, primera etapa del catabolismo de la glucosa (se activan HK, FFK y Glucógeno fosforilasa). La energía aportada por glucólisis mantiene la contracción desde pocos segundos a algunos minutos. Si se mantiene el estado redox citosólico, el catabolismo de glucosa continúa en la mitocondria con la conversión de piruvato en acetil-CoA y entrada de éste al ciclo de Krebs. Si disminuye la relación  $\text{NADH} + \text{H}^+ / \text{NAD}^+$ , la glucólisis se frenaría si no existiera la alternativa de reoxidar el  $\text{NADH} + \text{H}^+$ , lo que ocurre, sin aporte de oxígeno, por reducción de piruvato a lactato. Esta glucólisis anaeróbica, tiene un rendimiento energético mucho menor y la limitación adicional de acumulación de lactato con consecuencias desfavorables para el funcionamiento normal de la célula muscular (fatiga y cese del trabajo). Durante el ejercicio intenso, el desarrollo de la glucólisis es más rápido que la utilización de piruvato en mitocondrias y en consecuencia, el aumento intracelular de lactato ocasiona disminución local del pH que es compensado por un descenso simultáneo de  $\text{HCO}_3^-$ . El intercambio de estos

iones a través del sarcolema lleva a disminución de la concentración de  $\text{HCO}_3^-$  y aumento de la de lactato en sangre. La intensidad de trabajo a la que comienza a aumentar  $[\text{lactato}]_s$  por encima de los niveles de reposo, se conoce como umbral anaeróbico y difiere para cada individuo.

## **Lípidos**

Los lípidos, principal reserva y fuente casi inagotable de energía del organismo, ganan protagonismo a medida que el ejercicio se prolonga, permitiendo el ahorro de glucógeno muscular y hepático. Los AG utilizados durante el metabolismo muscular pueden provenir de los TAG de tejido adiposo (95% del volumen de los adipocitos), de lipoproteínas circulantes o depósitos intramusculares. El 50% de los AG libres oxidados en actividades de larga duración e intensidad elevada, proceden de éste último depósito

Durante el ejercicio, el aumento de adrenalina y el descenso de la concentración de insulina son los principales estímulos de la lipólisis, hidrólisis de TAG, catalizada por lipasa sensible a hormonas. El glicerol derivado de la lipólisis puede entrar a la glucólisis para obtener piruvato, pero fundamentalmente representa un precursor gluconeogénico. Los AG libres son transportados en sangre por Albúmina. En condiciones normales, cada molécula de Albúmina une tres de AG, aunque puede unir hasta treinta según las necesidades fisiológicas, por ejemplo en ejercicios de muy larga duración, en los que la mayor movilización de grasas requiere mayor transporte. Los AG captados por las fibras musculares pueden seguir dos destinos: ser metabolizados en las mitocondrias para producir energía o depositarse como TAG dentro de las células musculares. El ingreso a mitocondrias requiere CoASH, carnitina y las enzimas carnitina aciltransferasa I y II. El paso limitante en la  $\beta$ -oxidación es catalizado por  $\beta$ -cetotiolasa, enzima inhibida por su producto, acetyl-CoA. Cuando éste disminuye en el ejercicio prolongado, el metabolismo de las grasas aumenta. El entrenamiento provoca aumento de la masa mitocondrial y de carnitina aciltransferasa. Asimismo aumenta la capilarización y en consecuencia la entrada de AG a la célula muscular y la disponibilidad de oxígeno. Todos estos efectos estimulan la utilización de lípidos. Se conoce además que otro factor que determina la selección de combustibles durante el ejercicio es el ambiente térmico, siendo mayor la oxidación de lípidos en ambientes fríos.

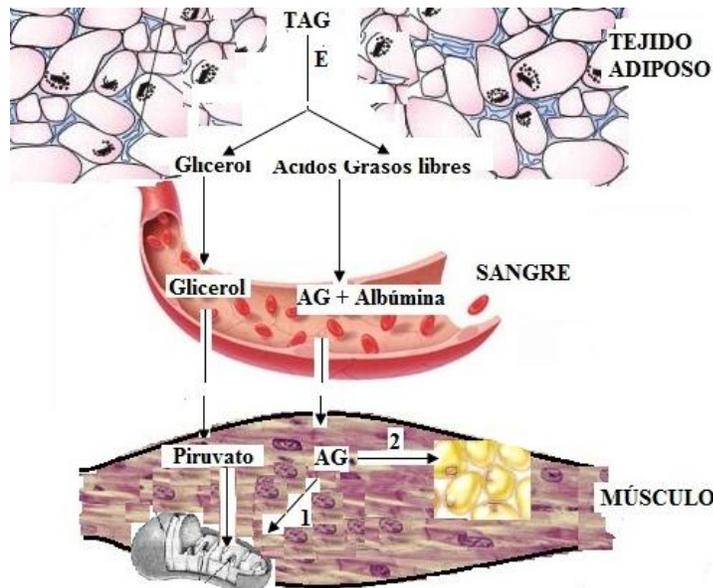
Los **cuerpos cetónicos** formados en el hígado contribuyen muy poco al metabolismo muscular en ejercicios de corta duración, aún cuando su concentración en sangre sea elevada. No obstante el entrenamiento de resistencia incrementa su consumo y utilización.

## **Proteínas**

Puesto que la capacidad del músculo esquelético para utilizar aminoácidos como sustratos energéticos es limitada, la contribución relativa de las proteínas durante el ejercicio es poco relevante (representa aproximadamente el 10% de la energía total generada), sobre todo en ejercicios que no superan los 60 min. Sin embargo, a través del “ciclo glucosa-alanina”, algunos aminoácidos como leucina, isoleucina, valina (ramificados) y posiblemente aspartato, asparragina y glutamato son utilizados para obtener energía y contribuir a mantener la glucemia durante el ejercicio. Tales aa que pueden ser propios del músculo (en ejercicios cortos) o liberados por el hígado (en ejercicios de al menos 2 horas), una vez transaminados dentro de la célula muscular se transforman en intermediarios del Ciclo de Krebs. La alanina formada a partir de piruvato circula por sangre y en hígado se transforma en glucosa (gluconeogénesis), contribuyendo a mantener la glucemia. Después de 3 o 4 horas de ejercicio hasta un 60 % de la glucosa liberada por el hígado proviene del ciclo glucosa-alanina. En estas condiciones de gasto calórico elevado, cuando los depósitos de glucógeno están agotados, el papel energético de las proteínas adquiere relevancia. No se ven afectadas las proteínas contráctiles musculares.

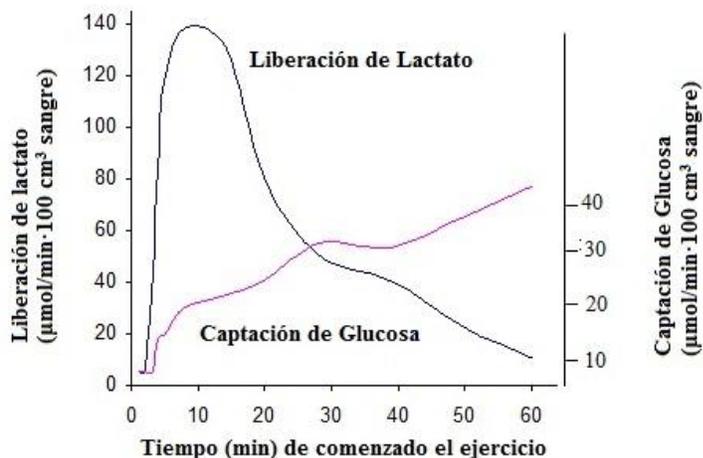
## Actividades

1) Analice el esquema que representa la movilización y utilización de los depósitos de TAG y responda:



- La hidrólisis de los TAG de depósito es catalizada por la enzima designada como E, ¿de qué enzima se trata? ¿Qué hormonas regulan su actividad durante el ejercicio?
- ¿Cuál es la capacidad de transporte de AG de la albúmina? ¿Puede cambiar en el ejercicio?
- Una vez captados por las células musculares, los AG tienen dos destinos: ¿Qué destino es 1? ¿El destino 2 consiste en su depósito en estas células, ¿qué importancia tiene ese depósito? Comente el destino del glicerol.

2) Analice el gráfico que representa la liberación de lactato y captación de glucosa por un músculo en actividad:



- Explique cuál es el principal proceso generador de ATP al comienzo del ejercicio.
- Discuta qué pasa cuando la actividad se prolonga.

## HUESO. ESTRUCTURA Y FUNCIONES

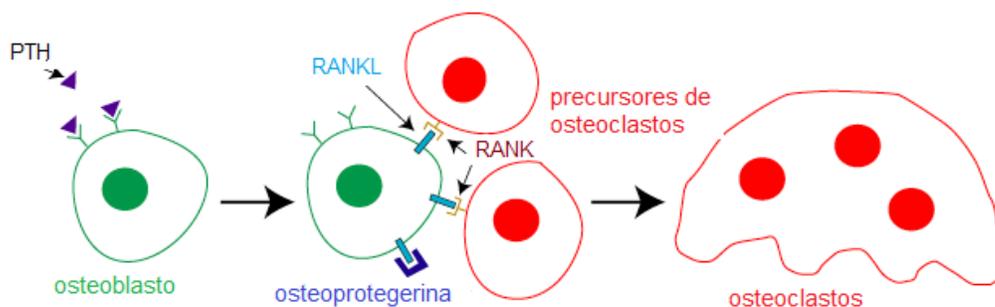
El esqueleto tiene funciones diversas, entre ellas el mantenimiento de la postura, el determinante de la estatura, la protección de órganos vitales tales como el cerebro, el corazón, los pulmones, etc y, por supuesto es el reservorio principal de minerales tales como el calcio y el fósforo. Está conformado por 206 huesos, algunos de ellos son planos (huesos del cráneo) y otros son huesos largos (fémur, tibia, etc). Existen diferentes maneras de mineralización de los huesos siendo las más conocidas la aposición y la osificación endocondrial.

Cada hueso está conformado por células y matriz extracelular. Esta última, cuantitativamente predominante, está constituida por material orgánico y mineral. La fase orgánica está constituida en un 90% por colágeno tipo 1, la proteína mayoritaria del organismo, y por proteínas no colágenas como osteocalcina (1%), osteonectina, osteopontina, etc. Forman parte de la matriz carbohidratos del tipo de los proteoglicanos (decorina, biglicano, etc.). La porción orgánica del hueso se conoce con el nombre de osteoide. La fracción mineral está constituida por los cristales de hidroxiapatita  $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$  y otros minerales tales como  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , etc. La precipitación de los minerales se realiza sobre el componente osteoide. En cuanto a las células que se hallan en los huesos caben citarse los osteoblastos (OB, células formadoras del hueso), “lining cells” (derivadas de osteoblastos), osteocitos (oc, células mayoritarias del hueso) y los osteoclastos (OC, células que destruyen el hueso, es decir hacen osteólisis). Los huesos que realizan osificación osteocondral también presentan condroblastos y condrocitos, los cuales participan en la formación del cartílago, el cual se produce en una de las etapas de la osificación y que puede persistir participando en el crecimiento longitudinal de los huesos. Los OB y sus células derivadas tienen un origen diferente a los OC. Los primeros derivan de células mesenquimáticas mientras que los OC derivan del sistema hematopoyético, precisamente de monocitos-macrófagos. Moléculas como proteínas, factores de transcripción, factores de crecimiento, etc, intervienen en la osteoblastogénesis permitiendo que las células “stem” o madres se comprometan en su transformación hacia el linaje osteogénico. Similarmente, muchos factores intervienen en la osteoclastogénesis. Pese al origen diferente, existe un intercambio o “cross-talk” entre los OB o sus precursores y los OC y sus precursores. Los OB elaboran colágeno y otras proteínas no colágenas tales como la fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina, citoquinas emparentadas con el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) tales como el ligando RANK conocido con el nombre de RANKL y el factor estimulador de la colonia de macrófagos (M-CSF) y muchas otras proteínas y moléculas. También participarían en la iniciación de la mineralización. A pesar de su función primordial de formación de la matriz orgánica y mineral del hueso, además contribuyen a la osteólisis mediante la liberación de RANKL y MSC-F, los cuales se unen a sus respectivos receptores (RANK y cmf), que están localizados principalmente en células precursoras de los OC y que al producirse la unión de los ligandos con sus receptores se desencadena la osteoclastogénesis, la activación de los OC y, en consecuencia, la osteólisis osteoclástica. Por su parte, los OC también producen moléculas que afectan positiva o negativamente la osteoblastogénesis. Mediante la liberación de proteínas morfogenéticas estimulan la maduración de los OB, mientras que con la liberación de factores tales como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas inhibe la formación de los OB. Del equilibrio en el número de células diferentes y de las moléculas que liberen al medio, predominará la formación de OB o de OC. Esto está en íntima relación con las necesidades fisiológicas del hueso. Si hay necesidad de destruir hueso, predominarán los OC y su función osteoclástica; por el contrario, si es necesario que se forme nuevo hueso predomina la osteoblastogénesis. Los OB tienen 3 destinos más probables: 1) transformarse en oc, 2) morir por apoptosis, 3) transformarse en “lining cells”. Los oc fueron considerados células sin función que están “enterradas” en el medio de la matriz mineralizada o sobre el osteoide recién formado. Actualmente, se sabe que son las células “mecanosensoras” del hueso las que detectan las modificaciones hormonales y de otras moléculas que influyen sobre la homeostasis del hueso y que perciben las cargas mecánicas que lleva a la respuesta de estimulación de la osteólisis o de la formación ósea nueva. A lo largo de un hueso hay millones

de unidades de remodelado óseo (UROs) que están constituidas por OC, seguidos de OB, vasos sanguíneos y nervios, todos destinados a la reposición de hueso viejo o gastado. Se calcula que en el lapso de una década se renueva totalmente el esqueleto. Es decir, que no es un tejido estático sino dinámico que está en permanente recambio para cumplir sus funciones adecuadamente.

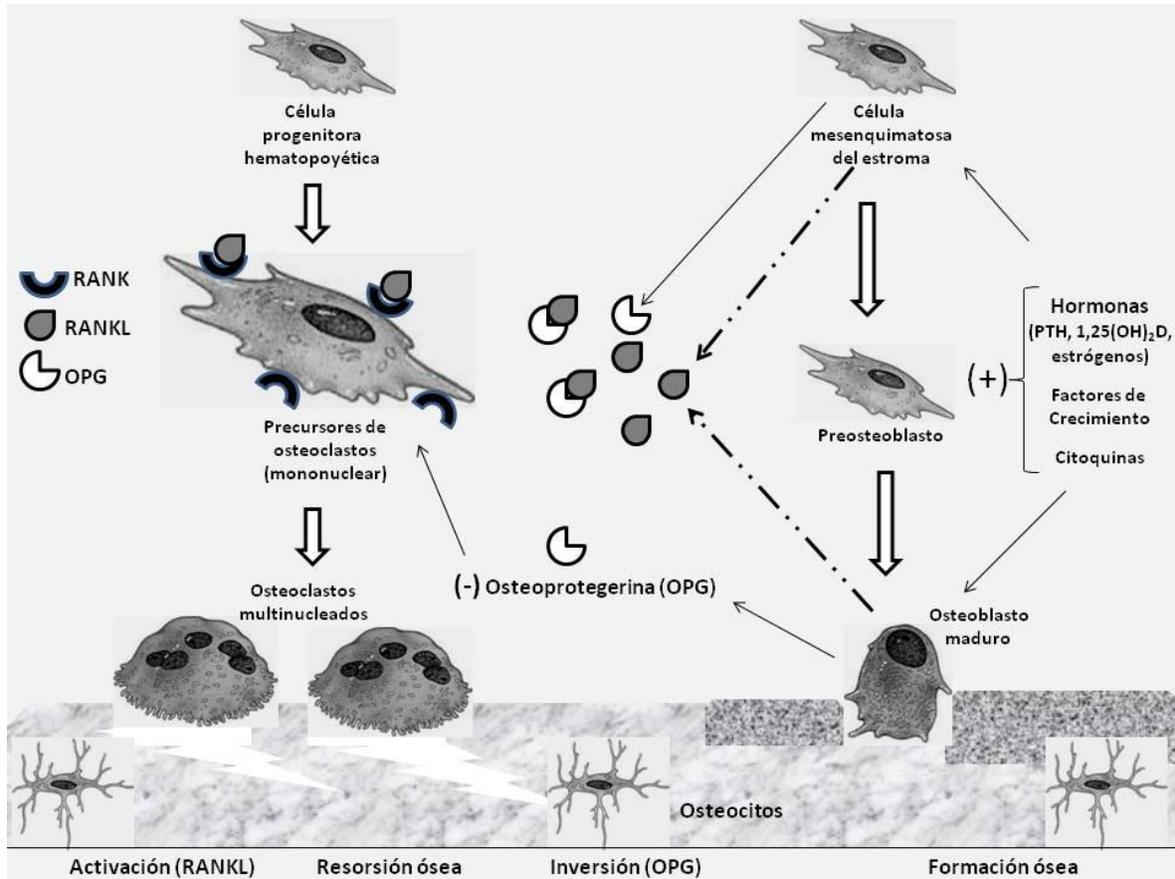
Las principales hormonas que intervienen en el remodelado óseo son la hormona paratiroidea (PTH), el calcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> y la calcitonina. Otras hormonas tales como las tiroideas, los estrógenos, la hormona de crecimiento (GH), los andrógenos, los glucocorticoides, etc, también juegan un rol importante para el mantenimiento de la salud ósea. La hormona paratiroidea tiene fundamentalmente un rol osteolítico, es decir que favorece la resorción del hueso mediante la promoción de la formación de los OC a través de la estimulación de la unión de RANKL con su receptor. No obstante, cuando se administra en forma intermitente cumple un rol anabólico ya que estimula la vía Wnt-Frizzled-LRP5 que lleva a la transcripción de genes que intervienen en la formación ósea. En los últimos años se ha sintetizado una PTH recombinante (teriparatide) que se administra en forma intermitente para el tratamiento de osteoporosis severa, obteniéndose resultados muy positivos. El calcitriol también tiene una acción resortiva sobre el hueso. Su presencia facilita la acción de la PTH en hueso. Claramente, las dos hormonas son hipercalcemiantes en parte por la acción lítica sobre el hueso. La calcitonina (CT), por el contrario, al inhibir la acción de la PTH en hueso tiene una acción hipocalcemiante. En realidad, el rol fisiológico de CT no se conoce bien. Sus efectos en hueso se han detectado cuando CT se administra farmacológicamente. Esta propiedad es la razón de su utilización en ciertas enfermedades óseas como la osteoporosis, la enfermedad de Paget, etc. Las hormonas tiroideas aumentan la resorción ósea al igual que los glucocorticoides mientras que los estrógenos, la GH y el IGF1 tienen efectos positivos porque facilitan la formación del hueso.

Existen en el presente terapéuticas anabólicas y antiresortivas que mejoran la salud ósea en los pacientes con osteoporosis (enfermedad metabólica del hueso que produce fragilidad ósea y que incrementa el riesgo de fracturas no traumáticas). Los bisfosfonatos (alendronato, risedronato, etc) tienen acción antiresortiva ya que inhiben la formación de los OC y su función osteolítica. Recientemente, ha aparecido otra droga antiresortiva que es el anticuerpo anti-RANKL, el cual al unirse al RANKL impide que éste se una a su receptor y, en consecuencia, inhibe la osteoclastogénesis. Actualmente, el anticuerpo anti-esclerostina se está ensayando en estudios clínicos en fase III. Esta droga ejercería una acción anabólica ya que la unirse a la esclerostina, inhibidor de la vía Wnt, la cascada de señales que deriva de esa vía lleva a la expresión de genes que participan en la osteoblastogénesis y, en consecuencia, en la formación ósea.



## Actividades

1) Entre las células formadoras de hueso, los osteoblastos (OB), y las células resorptivas, los osteoclastos (OC), existen interacciones que son moduladas por hormonas y factores de crecimiento. Analice el siguiente esquema que representa algunas de estas interacciones e indique cuáles de las siguientes propuestas son verdaderas (V) y cuáles son falsas (F):



- Rank y RankL participan en la diferenciación de los OB.
- La vitamin D<sub>3</sub> estimula la OCgénesis por inhibición de la osteoprotegerina (OPG) y activación del RANKL.
- IL 6 y 11 favorecen la maduración de los OC mediante mecanismos diferentes.
- PTH y PTHrP estimulan la OCgénesis por inhibición de la OPG y estimulación del RANKL.
- Los estrógenos inhiben el efecto de citoquinas y factores que estimulan la diferenciación y activación de OC.
- Los OB son células multinucleadas que surgen por maduración y fusión de células precursoras.

En base a lo que conoce sobre la regulación hormonal del remodelado óseo. ¿La vitamina D, la PTH, los estrógenos y los glucocorticoides son anabólicos o catabólicos? Discuta con su Docente el papel anabólico y catabólico de la PTH.

## 2) Caso Clínico: Osteopenia en un joven

Analice el siguiente caso clínico y responda las consignas:

Un estudiante de 22 años fue hospitalizado debido a un fuerte dolor de espalda. Esa mañana se había caído de la cama y sintió un fortísimo dolor en la espalda. El individuo padecía de epilepsia por lo cual tomaba anticonvulsivantes (fenobarbital) por años. La radiografía reveló fractura en una vértebra lumbar. Se notaba además pérdida de la calcificación en los huesos. Datos de laboratorio: Calcemia 8,5 mg/dL, Fosfatemia 6 mg/dL, PTH: normal, 25(OH)D<sub>3</sub>: 3 ng/mL (normal: 20 a 55 ng/mL). La biopsia reveló osteomalacia (falta de mineralización del hueso con matriz ósea normal). El tratamiento con 5000 a 10000U de vitamina D remineralizó sus huesos a densidad normal.

- a) ¿Por qué cree Ud que el joven se cayó de la cama?
- b) ¿Cómo estaban la calcemia y la fosfatemia?
- c) ¿Qué método es el más adecuado para seguir la evolución de la mineralización ósea?
- d) ¿Qué podría haber ocasionado los bajos niveles de 25(OH)D<sub>3</sub>?
- e) ¿Cómo la reducción en vitamina D llevó al desencadenamiento de osteomalacia?

### Bibliografía

- 1) Blanco, A. y Blanco G. "Química Biológica" (2011), 9ª Edición; Ed. Ateneo, Buenos Aires.
- 2) Hib, J. "Histología de Di Fiore" (2001), 1ª Edición; Ed. Ateneo, Buenos Aires.
- 3) Welsch, U. "Histología" (2009), 2ª Edición; Ed. Médica Panamericana, Madrid.
- 4) Barnany J.R. Fisiología del Ejercicio Físico y del Entrenamiento. 1º Ed. Editorial Paidotribo. Barcelona.
- 5) Mc Ardle WD, Katch FI, Katch VL. Fundamentos de Fisiología del Ejercicio. 2ºEd. Mc Graw-Hill.