

Biologia óssea: uma revisão da literatura

Bone biology: the review of literature

Altair Dantas Andrade*
Carlos Frederico Marinho*
Marcio Barcelos*
Marlei Bonella Zorzal*
Marcio Baltazar Conz**
Guaracilei Maciel Vidigal Jr***

RESUMO

As pesquisas com células ósseas representam um avanço para toda a humanidade, principalmente pelo conhecimento adquirido através dos estudos dos mecanismos envolvidos em doenças como a osteoporose, doença de Paget e artrite reumatóide. Este artigo tem como objetivo, fazer uma revisão do tema biologia óssea, descrevendo os diferentes componentes da matriz óssea, bem como suas respectivas funções.

Unitermos - Células osteogênicas; Biologia óssea; Matriz óssea.

ABSTRACT

The research with bone cells represent an advance for all the community, mainly to know acquired through of studies of mechanisms related with disease, osteoporosis, Paget's disease and reumatoydis arthritis. The aim of this paper is do a literature review about bone biology, describe the different components of bone matrix, and their respective functions.

Key Words - Osteogenic cells; Bone biology; Bone matrix.

Recebido em: mai/2007
Aprovado em: out/2007

* Mestres em Implantologia Oral - Unigranrio - Duque de Caxias/RJ.

** Doutor e professor do curso de Mestrado em Implantologia Oral - Unigranrio.

*** Doutor e coordenador do curso de Mestrado em Implantologia Oral - Unigranrio - Duque de Caxias/RJ.

Introdução

Atualmente, o aprimoramento da técnica cirúrgica e o desenvolvimento tecnológico dos biomateriais forneceram ao cirurgião-dentista, a capacidade de influenciar seletivamente o processo de formação óssea. Entretanto, o conhecimento da fisiologia óssea deve ser bem sedimentado, para que os mecanismos envolvidos no binômio formação-reabsorção óssea sejam compreendidos, dando suporte técnico e científico na terapia clínica avançada na Implantologia Oral. O objetivo desse trabalho é de realizar uma revisão de literatura sobre o tecido ósseo e seus componentes celulares.

Revisão da Literatura

O osso é um tecido conjuntivo especializado, formado por 60% a 70% de cristal inorgânico e 30% a 35% de material orgânico, no qual 90% representam colágeno¹. As funções do osso são: hematopoiese, reserva mineral e manutenção da integridade estrutural. Ou seja, dentro da categoria de funções, ele serve para sustentação do peso e proteção de algumas estruturas como o crânio, costelas que protegem por extensão, o coração e os pulmões².

As células mesenquimais provenientes da medula óssea e dos vasos sanguíneos no tecido conjuntivo diferenciam-se em células osteogênicas pelo estímulo dos fatores de crescimento transformador β e das proteínas morfogenéticas ósseas -2 (BMP-2)³⁻⁴.

Dentre as células osteogênicas, podemos citar:

• Pré-Osteoblastos

Estas células são derivadas de células mesenquimais indiferenciadas, presentes em todas as superfícies não reabsorvidas (periósteo e endósteo). Caracterizam-se por muitos ribossomos livres e pouca quantidade de retículo endoplasmático rugoso e pequenos complexos de Golgi. Possuem a função de se diferenciar em osteoblastos³.

• Osteoblastos

São células derivadas dos pré-osteoblastos. Caracterizam-se por conter grande quantidade de retículo endoplasmático rugoso e grandes unidades de complexos de Golgi. Estas células secretam proteínas colágenas e não colágenas, proteoglicanos da matriz óssea, metaloproteínas que regulam fatores de crescimento e citocinas que produzem o fator estimulador de colônia um e regulam o desenvolvimento dos osteoclastos à diferenciação de várias células hematopoiéticas⁵⁻⁶.

Os osteoblastos são células responsáveis pela formação do tecido ósseo. Sendo assim, os osteoblastos sintetizam os componentes de matriz orgânica e controlam a mineralização dessa matriz. Os osteoblastos estão localizados na superfície

óssea, promovendo a deposição da matriz ativa e podem, por fim, se diferenciar em dois tipos de células: células ósseas de recobrimento e osteócitos. As células ósseas de recobrimento são células alongadas que recobrem a superfície do tecido ósseo e não apresentam atividade de síntese. Os osteócitos são células com a forma estrelada que estão aprisionados dentro da matriz óssea mineralizada, mas permanecem em contato com as outras células ósseas por um fino processo celular⁵⁻⁶.

Os osteoblastos são células completamente diferenciadas e apresentam capacidade de migração e proliferação. As células precursoras osteogênicas estão presentes na medula óssea, no endósteo e no periósteo que recobrem a superfície óssea. Como a osteogênese está sempre estritamente relacionada ao crescimento de tecido vascular, as células perivasculares, em forma de estrela (pericito), são consideradas as principais células osseoprogenitoras. A diferenciação e o desenvolvimento dos osteoblastos pelas células osseoprogenitoras são dependentes da liberação das proteínas ósseas morfogenéticas (BMP) e fatores de crescimento, como o fator de crescimento de insulina (IGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator de crescimento de fibroblastos (FGF)⁵⁻⁶.

• Osteócitos

São osteoblastos que ficam aprisionados dentro da matriz durante a mineralização óssea, juntamente com fluido ósseo, fibrilas colágenas não mineralizadas e proteoglicanos. Possui reduzida atividade sintética e secretora, com pouca quantidade de RER e CG, pequeno número de mitocôndrias e lisossomas. Os osteócitos apresentam prolongamentos citoplasmáticos que servem para a irrigação dos osteoblastos, além de mobilizar cálcio e outros íons da matriz óssea e os transporta através dos canalículos para os osteoblastos⁷.

Os osteócitos são organizados como sincício e promovem uma ampla área de contato entre as células e a parte não celular do tecido ósseo. Esse arranjo permite aos osteócitos participar na regulação da homeostasia do cálcio sanguíneo e perceber a carga mecânica e transmitir essa informação às outras células dentro do osso⁷.

• Osteoclastos

São células especializadas na reabsorção da matriz óssea e originam-se de monócitos hematopoiéticos e macrófagos⁸⁻⁹. São células multinucleadas que contêm alta concentração de mitocôndrias. Os fatores reguladores da função dos osteoclastos são: fator estimulador da colônia de monócitos 1 (CFS-1), fator de diferenciação dos osteoclastos (ODF), interleucinas (IL), vitamina D3, fator de necrose tumoral α (TNF- α) e partículas ósseas mineralizadas contendo osteocalcina^{8,10}.

O fator de diferenciação dos osteoclastos é um membro da superfamília do fator de necrose tumoral e foi denominado recentemente de TNFSF-11, porém possui outras denominações, como TRANCE, RANK-L ou ODF/TNFSF-11¹¹⁻¹².

Componentes da matriz óssea

A porção orgânica do osso é composta de proteínas colágenas e não-colágenas acrescida de proteoglicanos¹³⁻¹⁴. Fatores estimulantes de colônias (CSF-1) e reguladores da formação de osteoclastos também são depositados na matriz óssea. O colágeno tipo I responde por 90% da constituição protéica óssea, servindo como arcabouço estrutural para a fase mineralizada. As proteínas não-colagênicas possuem a função de promover a mineralização óssea, regulando a adesão e atividade celular durante os fenômenos de formação e reabsorção óssea¹. Estas podem ser analisadas quantitativa e qualitativamente por intermédio de métodos imunistoquímicos. Dentre as proteínas não-colágenas presentes na matriz óssea, podemos citar:

•Osteocalcina

É uma proteína de baixo peso molecular que contém em sua molécula resíduos do ácido carboxyglutâmico - α (também chamado de proteína GLA). Esses resíduos promovem a ligação do cálcio, promovendo mineralização óssea ou regulação do crescimento dos cristais. A osteocalcina encontra-se nos osteoblastos, na matriz óssea mineralizada e no cimento acelular. Estudos *in vitro* associaram a resposta dos osteoclastos à presença da osteocalcina com a promoção da adesão e liberação dos osteoclastos, através do aumento da secreção da osteopontina, fibronectina, sialoproteína óssea e formação de agentes de adesão focal¹⁵⁻¹⁶.

•Osteopontina

Esta proteína não colágena encontra-se nos depósitos e na superfície da matriz óssea, sugerindo seu papel na mineralização e adesão dos osteoblastos e osteoclastos na matriz óssea. Também se encontra em muitos tipos de tecidos e está envolvida com a organização tecidual. Contém diversos sítios de fosforilação de serina e um prolongamento de nove resíduos de ácido aspártico carregado negativamente que se liga ao cálcio¹⁷. A osteopontina possui também uma seqüência de RGD (arginina-glicina-ácido aspártico) com especificidade para se ligar a superfícies das integrinas¹⁶.

•Osteonectina

É considerada a proteína não colagênica mais abundante do osso e está manifestada nas células osteoprogenitoras, osteoblastos e osteócitos recentemente formados. Está relacionada com a mineralização óssea, porém sua função não está claramente definida. Encontram-se também nos tecidos, como no ligamento periodontal, nos fibroblastos e células endoteliais. Apresenta a propriedade de se ligar a várias moléculas de colágeno e de adesão, tendo participação mediada pelo cálcio na organização da matriz extracelular³.

•Sialoproteína óssea

É encontrada restritamente na matriz óssea mine-

ralizada, mas não nos osteóide. Contém uma seqüência de tripeptídeos arginina-glicina-ácido aspártico (RGD), importante para a adesão das proteínas que interagem com as integrinas da superfície celular³. Esta molécula é formada por um prolongamento de dez resíduos de ácido glutâmico carregados negativamente e com alto potencial de ligação ao cálcio e hidroxiapatita, bem como em outras células.

Pesquisas têm mostrado que a associação de proteínas como a sialoproteína óssea e a osteocalcina com fibrilas colágenas criam alta concentração local de cálcio, levando a precipitação do mineral. Estas proteínas de ligação ao cálcio, quando presentes em solução, inibem a deposição de mineral. Entretanto, quando ligada a um substrato sólido, promovem a deposição óssea.

A sialoproteína óssea promove reabsorção óssea por aumentar a adesão dos osteoclastos à matriz óssea¹⁸.

•Osteoprotegerina

A osteoprotegerina (OP) é também conhecida como protetora óssea ou fator de inibição da osteoclastogênese, sendo secretada como os membros da família de receptores TNF. A molécula da família TNF RANK-L e seus receptores RANK funcionam como chave para a modelação óssea e são essenciais para o desenvolvimento e ativação dos osteoclastos. São responsáveis pela sobrevivência de células dendríticas, formação de nódulos linfáticos e perda óssea na artrite e doença periodontal (o RANK-L e evidenciado como principal fator causador da destruição da cartilagem e do osso na artrite)¹⁹. O processo de reabsorção óssea se dá através da ligação do RANK com o RANK-L, o que resulta em osteoclastogênese de células progenitoras e da ativação dos osteoclastos maduros. A osteoprotegerina funciona como um receptor do RANK-L, e compete com o RANK para se ligar ao RANK-L. Trata-se de um inibidor efetivo da ativação e maturação dos osteoclastos¹⁹. Ou seja, todos os fatores que inibem ou estimulam a reabsorção óssea via osteoclastos agem via RANK_L, RANK e/ou osteoprotegerina²⁰.

Discussão

A atividade de formação óssea está consistentemente associada à reabsorção óssea que é iniciada e mantida pelos osteoclastos. Os osteoclastos são células multinucleadas que se originam de células precursoras hematopoéticas.

A morfogênese e remodelação óssea envolvem a síntese de matriz pelos osteoblastos e a reabsorção coordenada do osso pelos osteoclastos²⁰. Na realidade foi estimado que aproximadamente 10% do total da massa óssea em humanos são remodeladas ao ano²¹. Osteoblastos e osteoclastos surgem de linhagens de células distintas e processos de maturação diferenciados. Os osteoblastos surgem de células mesenquimais indiferenciadas, enquanto os osteoclastos se originam da dife-

renciação dos monócitos hematopoiéticos e dos macrófagos²¹. As diferenças entre as atividades osteoclástica e osteoblástica podem ser originadas de uma grande variedade de mudanças hormonais ou perturbações nos processos inflamatórios e nos fatores de crescimento, resultando em alterações ósseas caracterizadas pela diminuição (osteoporose) ou aumento (osteopetrose) da massa óssea²¹.

O aumento da atividade osteoclástica nas desordens osteopênicas como a osteoporose pós-menopausa, doença de Paget, metástases ósseas e artrites reumatóides, leva ao aumento da reabsorção óssea. Vários fatores têm sido relacionados à atividade osteoclástica como a CSF-1 (M-CSF), IL-1, TGF- β , TGF- α , TNF α , TNF β , IL-6, vitamina 1,25-dihidroxyvitamina D3, IL-11, calcitonina, PGE2, ou hormônio para-tiroídiano (PTH), podendo atuar em diferentes estágios da osteoclastogênese¹⁸. Outros fatores envolvidos neste processo são as superfamílias TNF-TNFR e o complexo RANK e RANK-L, que estão relacionados com a transformação do pré-osteoclastos em osteoclastos. A remodelação óssea inicia-se com o desenvolvimento de atividade osteoclástica adjacente aos vasos sanguíneos presentes nos canais haversianos. O caminho percorrido pelos osteoclastos através do osso maduro forma um verdadeiro cone de corte, que se torna ocupado por tecido vascular e células osteogênicas. Os osteoclastos liberam na matriz óssea, fatores osteoindutivos aos osteoblastos, provocando sua diferenciação e estimulando por sua vez, a formação de osso lamelar no interior do cone de corte².

Doenças causadas pelo aumento da reabsorção óssea incluem osteoporose, doença de Paget, câncer associado à doença óssea e certas condições inflamatórias crônicas tais

como, artrite reumatóide e periodontite. Entretanto, somente alguns casos podem usar a terapêutica, principalmente na prevenção e no tratamento de osteoporose. A terapia de reposição hormonal com estrogênio e o uso de moduladores específicos para estrogênio, tais como tamoxifen são usados para inibir a reabsorção osteoclástica na osteoporose. Outra classe terapêutica usando componentes com ação antagonista a reabsorção óssea são os bifosfanatos. Os bifosfanatos interferem tendo uma ação inibidora da angiogênese dos osteoclastos²².

Conclusão

O tecido ósseo é altamente especializado com a ação de inúmeros fatores que direcionam a sua função. O conhecimento da osteoclastogênese e o mecanismo de ação dos osteoclastos têm revelado numerosas estratégias para inibição da reabsorção óssea.

A inibição de RANK-L pode ser um caminho promissor no tratamento da osteoporose, perdas dentárias e artrites reumatóides.

O uso de bifosfanatos constitui uma alternativa bastante eficaz no tratamento de pacientes oncológicos; porém, mais estudos devem ser realizados para sua indicação segura na Odontologia.

Endereço para correspondência:

Altair Dantas de Andrade

Av. das Américas, 4.790/325 - Barra da Tijuca

22640-102 - Rio de Janeiro - RJ

Tels.: (21) 3325-7195 / 3328-2915

altairda@uol.com.br

Referências

- Bord S, Horner A, Hembry RM, Reynolds JJ, Compston JE. Production of collagenase by human osteoblast and osteoclast in vivo. *Bone* 1996;35-40.
- Mekle MC, Bord S, Hembry RM et al. The synthesis of collagenase, gelatinase-A (72 kDa) and B (95 kDa). And TIMP-1 and -2 by human osteoblast from normal and arthritic bone. *Bone* 1995;17:255-60.
- Odgren PR, Kim N, van Wesenbeeck L et al. Evidence that the rat osteopetrotic mutation toothless (tl) is not in the TNFSF11 (Trance, Rankl, ODF, OPGL) gene. *Int J Dev Biol* 2001; 45:853-9.
- Fujisawa R, Nodasaka Y, Kuboki Y. Further characterization of interaction between bone sialoprotein (BSP) and collagen. *Calcif Tissue Int* 1995;56:140-4.
- Robinson JA, Harris SA, Riggs BL et al. Estrogen regulation of human osteoblastic cell proliferation and differentiation. *Endocrinology* 1997;138:2919-27.
- Turner CH. Homeostatic control of bone structure: An application of feedback theory. *Bone* 1991;12:203-7.
- Derks P, Nigg AL, Bosman FT et al. Immunolocalization and quantification of noncollagenous bone matrix proteins in methylmethacrylate-embedded adult human bone in combination with histomorphometry. *Bone* 1998;22:367-73.
- Perkins SL, Kling SJ. Local concentrations of macrophage colony-stimulating factor mediate osteoclast differentiation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1995;269:E1024-E1030.
- Long MW, Robinson JA, Ashcraft EA et al. Regulation of human bone marrow-derived osteoprogenitor cells by osteogenic growth factors. *J Clin Invest* 1995;95:881-7.
- Marks SC. The origin of osteoclast: Evidence, clinical implications and investigative challenges of an extra-skeletal source. *J Pathol* 1983;12:226-56.
- Young MF, Ibaraki K, Kerr JM. Molecular and cellular biology of the major noncollagenous proteins in bone. In: Noda M (ed). *Cellular and molecular biology of bone*. New York: Academic Press;1993:191-234.
- Pinero GJ, Farach-Carson MC, Devoil RE et al. Bone matrix proteins in osteogenesis and remodeling in the neonatal rat mandible as studied by immunolocalization of osteopontin, bone sialoprotein, 2HS-glycoprotein and alkaline phosphatase. *Arch Oral Biol* 1995;40:145-55.
- Amber MH. The time sequence of tissue regeneration in human extraction Wounds. *Oral Surgery* 1969;27:309-18.
- Baker RD, Terry BC, Davis WH, Connole PW. (1979). Long-term results of alveolar ridge augmentation. *Journal of Oral Surgery* 37;486-9.
- Roach HI. Why does bone matrix contain non-collagenous proteins? The possible roles of osteocalcin, osteonectin, osteopontin and bone sialoprotein in bone mineralization and resorption. *Cell Biol Int* 1994;18:617-28.
- Zhou H, Chernenky R, Davies JE. Deposition of cement at reversal lines in rat femoral bone. *J Bone Miner Res* 1994; 9:367-74.
- Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral*. 4a Edição. Guanabara;38:843- 69.
- Aarden EM, Burger EH, Nijweide PJ. Function of osteocytes in bone. *J Cell Biochem* 1994;55:287-99.
- Ross FP. Ranking the importance of measles virus in Paget's disease. *J Clin Invest* 2000;105:5555-58.
- Theill LE, Boyle WJ, Penninger JM. Rank-L and Rank:T cells, bone loss, and mammalian evolution. *Annu Rev Immunol* 2002;20:795-823.
- Roodman GD. Cell biology of the osteoclast. *Exp Hematol* 1999;27:1229-41.
- Jaworski ZF. Haversian systems and Haversian bone. In: Hall B. K. (Ed). *Bone*, vol 4. Boca Raton, FL: CRC Press.1992: 21-45.