

# Osteobiología: aspectos novedosos del tejido óseo y la terapéutica con el plasma rico en plaquetas

Ananías García Cardona, DDC\*

Grégory Alfonso García, MD<sup>§</sup>

Ómar Ramón Mejía, MD\*\*

Mario Vittorino Mejía, MD\*

Dianney Clavijo Grimaldi, MD<sup>†</sup>

Ciro Alfonso Casadiego Torrado, MD<sup>†\*</sup>

## Resumen

El hueso es un tejido dinámico que provee soporte mecánico, protección física, es un sitio de almacenamiento para minerales y capacita la génesis del movimiento. La biología ósea (osteobiología) es regulada por el balance entre la formación osteoblástica y la resorción osteoclástica. La homeostasis del hueso esquelético es influenciada por componentes del órgano medular óseo, el sistema neuroendocrino y el sistema hematoimmune. La propuesta de esta revisión es describir la biodinámica del órgano óseo, la terapéutica actual con el plasma rico en plaquetas en regeneración ósea guiada, un método coquirúrgico empleado para incrementar la cantidad y la calidad del hueso. [García A, García GA, Mejía OR, Clavijo D, Casadiego CA. *Osteobiología: aspectos novedosos del tejido óseo y la terapéutica con el plasma rico en plaquetas. MedUNAB 2007; 10:212-224*].

**Palabras clave:** Citoquinas, Factores de crecimiento, Fosfatóninas, Gen maestro, Hueso, Regeneración ósea guiada, Osteoblasto, osteocito, Osteoclasto, Osteogénesis, Piezoelectricidad, Plasma rico en plaquetas, Plaquetas.

## Summary

The bone is a dynamic tissue that provides mechanical support, physical protection, storage site for minerals, and enables genesis movement. The bone biology (osteobiology) is regulated by the balance between osteoblastic formation and osteoclastic resorption. The skeletal bone homeostasis is influenced by components of the bone marrow organ, neuroendocrine system and hemato-immune system. The purpose of this review is to describe the biodynamic of the bone organ, and actual therapeutics with platelet-rich plasma in guided bone regeneration, a co-surgical method employed to increase the quantity and quality of the bone. [García A, García GA, Mejía OR, Clavijo D, Casadiego CA. *Osteobiology: newest bone organ topics and the platelet-rich plasma treatment. MedUNAB 2007; 10:212-224*].

**Key words:** Bone, Cytokines, Guided bone regeneration, Phosphatonins, Growth factor, Osteoblast, Osteoclast, Osteocyte, Osteogenesis, Master gene, Piezoelectricity, Platelets, Platelet-rich plasma.

\* Docente, Facultades de Medicina y de Rehabilitación, Terapia y Desarrollo Humano, Instituto de Ciencias Básicas, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

<sup>†</sup> Docente, Facultad de Medicina, Unidad de Educación, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, Colombia.

<sup>§</sup> Docente, Postgrado en Inmunología, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

\*\* Docente, Facultad de Odontología, Escuela Colombiana de Odontología, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

<sup>†\*</sup> Docente, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Dr. Grégory García, Fundación Universitaria Sanitas, Facultad de Medicina. E-mail: gagarcia@unisanitas.edu.co

Artículo recibido: 14 de diciembre de 2006; aceptado: 12 de junio de 2007.

*“La importancia evolutiva del hecho de que los genes controlan el desarrollo embrionario es la siguiente: significa que los genes son, por lo menos en parte, responsables de su propia supervivencia en el futuro, ya que ella depende de la eficiencia de los cuerpos en que habitan y los cuales ellos ayudaron a construir”.*

*Richard Dawkins, El gen egoísta*

## Introducción

El ser humano es una “unidad biológica”, tal como lo ha demostrado la ciencia en sus últimos descubrimientos, especialmente a través de la biología celular y molecular, la inmunología, la genética y otras ciencias; esto nos facilita comprender las manifestaciones de respuesta del organismo ante cualquier situación y el por qué cada respuesta ante un mismo tipo de injuria puede ser diferente entre uno y otro individuo, es decir “idiosincrática”. El hueso, a pesar de su rigidez, no es un tejido permanente e inmutable, es un “tejido vivo”, lo cual ya de por sí, es un error decir, porque es un pleonismo; es dinámico, mantiene su estructura gracias a un equilibrio entre actividades opuestas, por lo tanto, las células que forman el hueso están implicadas en un proceso de renovación (recambio óseo) constante tanto modelativo como remodelativo, presente en fenómenos como el crecimiento pondoestatural y en la reparación regenerativa o cicatricial.<sup>1</sup>

## Histofisiología y osteogénesis celular y tisular

Las células que le dan la estructura y le proporcionan la función del hueso son: célula osteoprogenitoras, osteoblastos, osteocitos y osteoclastos. Las células osteoprogenitoras, dan origen a los osteoblastos y estos a los osteocitos. Los osteoclastos no se originan en este linaje, se derivan del linaje hemato-inmune. La regulación de la dinámica osteocelular depende de factores intrínsecos autocrinos, paracrinos y sistémicos endocrinos. En el caso particular, el paracrino, es fundamental la unidad existente para la comunicación bidireccional entre las células del órgano medular óseo tanto mieloide como linfoide B y las células óseas.

Todas las rutas que regulan la dinámica ósea, van encaminadas a una coordinación fina entre los procesos de proliferación y apoptosis de los osteoblastos y osteoclastos, como también los procesos de formación y resorción del osteoide. Dando razón a esto, están los hallazgos, que las células osteoblásticas después de su diferenciación posee tres destinos: un 5% se convierten en células inactivas (o de revestimiento óseo), 30% llegan a ser osteocitos y un 65% mueren. De tal forma, que una gran cantidad de osteoblastos mueren normalmente. En conclusión, los osteoblastos

trabajan coordinadamente con los osteoclastos formando la “unidad remodeladora o de remodelamiento óseo” (URO). Existen datos interesantes respecto a lo que se podría denominar la “demografía ósea”, como los siguientes datos respecto del esqueleto de una persona promedio de 70 kg y 1.70 m de estatura:

- La vida media de una URO es en promedio de 6-9 meses.
- La vida media de un osteoclasto es de 3 semanas.
- La vida media de un osteoblasto activo es de 3 meses.
- En promedio existen 35 millones de URO en el esqueleto.
- Cada año aparecen de 3-4 millones de nuevas URO.
- Un millón de URO están actuando en un momento dado.
- Se estima que 0.027% del esqueleto es renovado cada 7 segundos/día, de tal forma que se promedia que hay una renovación esquelética total cada 10 años.<sup>2,3</sup>

**Osteoblasto.** Los osteoblastos son las células biosintéticas óseas porque fabrican la mayoría de los componentes orgánicos estructurales, es decir las proteínas. La gran mayoría de las proteínas celulares, incluyendo las óseas, están modificadas con carbohidratos, por lo cual, podemos definir las como “glicoconjugados”.

Los glicoconjugados dependiendo del tipo de glicosilación, se clasifican en:

- Glicoproteínas
- Proteinglicanos

Estos últimos se caracterizan por su modificación covalente con carbohidratos del tipo ácido siálico, aminoazúcares sulfatados o ambos, denominados como GAGs (glicosamino-glicanos). Los glicoconjugados conforman el “osteoide”, que es una clase muy especial de matriz extracelular, normalmente exclusiva del hueso, la cual posee capacidad osteogénica y calcificante.

Son componentes biomoleculares óseos:

- Componentes formas fibrilares, que corresponden a los colágenos (principalmente los tipo I, y asociados como los tipos V y XIII).
- Componentes amorfos no fibrilares, están diversas glicoproteínas y proteinglicanos. Los proteinglicanos de alta expresión y especificidad ósea, denominados en conjunto “osteocanes”, incluyen a:
  - La osteoadherina (osteomodulina)
  - La osteoglicina (mimécán o factor inductor óseo)
  - Las sialoglicoproteínas óseas (BSP) tipo BSP I (también denominada osteopontina) y BSP II.
  - Las osteonectinas (SPARC o BM40), de las cuales en nuestra especie se han detectado seis subtipos a partir de seis genes distintos.

Los colágenos tipo I son las estructuras donde se depositan las sales minerales de calcio y fósforo (cristales de hidroxiapatita). El depósito de las sales minerales se hace en

medio básico (pH alto), y este proceso es dependiente de la enzima fosfatasa alcalina (isoenzima ósea), la cual es expresada por los osteoblastos. El osteoide posee así mismo otros componentes comunes a la matriz extracelular del total de los tejidos conjuntivos a los que pertenece el hueso, glicoproteínas como las fibronectinas y trombospondinas, y proteoglicanos como decorin, el biglycan y la fibromodulina. Los osteoblastos se encuentran recubriendo todas las cavidades óseas, constituyendo el endostio. Estos osteoblastos, son muy especiales, porque están inactivos y forman morfológicamente un pseudoepitelio que se denominan células de recubrimiento óseo.<sup>1,4,5</sup>

**Osteoclasto.** El otro componente clave en la dinámica ósea son los osteoclastos, la antítesis funcional a los osteoblastos, por que ellos degradan el osteoide calcificado o no. Los osteoclastos son células que llevan a cabo la “resorción o reabsorción ósea”, fenómeno que consiste en la digestión proteolítica, que es el fundamento del recambio óseo, tanto en procesos de recambio fisiológico (modelamiento y remodelamiento), reparativo (ej.: fracturas) y patológico (ej.: osteoporosis y osteopenia primaria o secundaria). La acción del osteoclasto sobre el hueso se ejerce al crear un ambiente ácido, al sintetizar y excretar enzimas proteolíticas de la clase de las metalo-proteinasas (MMPs), dependientes de zinc. La acidificación es necesaria para el depósito de sales minerales y se logra, por tres mecanismos:

- La fosfatasa ácida isoenzima ósea, caracterizada por ser resistente a la inhibición por el ácido tártrico.
- La anhidrasa-carbónica isoenzima ósea.
- La bomba de hidrogeniones-ATPasa vacuolar osteoclasto-específica.

El osteoclasto adicionalmente es la célula de defensa primaria del hueso, esto se debe a su actividad fagocítica. El osteoclasto, es la única célula del hueso que no se deriva a partir del linaje de la célula osteoprogenitora, que da origen al osteoblasto y este último al osteocito. El osteoclasto deriva a partir del linaje de leucocitos agranulocíticos mieloides, es decir, del linaje celular que compromete los macrófagos y las células dendríticas. Tanto los macrófagos y las células dendríticas, son un grupo bastante diversificado de células, es así que dentro de los macrófagos, existen subtipos especializados de localización específica tisular (ej.: el osteoclasto) y algo similar sucede con las células dendríticas (ej.: célula de Langerhans).

Las células del linaje macrófago-célula dendrítica, se diferencian a partir de un precursor sanguíneo que corresponde al monocito, pero es importante aclarar que si bien su morfología al microscopio óptico es siempre igual; a nivel inmunohistoquímico y de perfil de expresión génica hay poblaciones y subpoblaciones que evidencian su comprometimiento hacia la línea macrófago-células dendrítica, sus diversos subtipos, siendo esto resultado, de una fina regulación que sucede en el órgano mieloide, localizado en la médula ósea.

La célula madre que da origen a los osteoclastos se denomina unidad formadora de colonias (UFC) del linaje monocito-macrófago-célula dendrítica (CM-MMCD), a partir de la cual por división y diferenciación se generan las diversas células madres, para los diversos tipos de macrófagos-células dendríticas, entre ellas, se origina la célula madre osteoclástica. La proliferación y diferenciación de las células madre del linaje CM-MMCD es dependiente de la citoquina denominada factor estimulante de colonias de monocito-macrófagos (MCSF).

Fuera de ello, otras citoquinas están involucradas en los procesos de proliferación o de diferenciación, o ambos, como el factor estimulante de las células madre (SCF), la interleukina 3 (IL3) y el factor estimulante de colonias granulocito-monocito (GM-CSF); ello se debe a un efecto indirecto dependiente de la estimulación, proliferación y diferenciación de las células madre que originan a las CM-MMCD, y también a un efecto directo. La proliferación, diferenciación e, incluso, la activación de las células madres osteoclásticas es estimulada por citoquinas incluyendo IL6, IL11), el factor inhibidor de la leucemia (LIF) y la oncostatina M (OSM).<sup>1,6</sup>

**Unidad remodeladora ósea: el dúo dinámico osteoblasto-osteoclasto.** La actividad formadora de osteoide osteoblástica y la actividad resortiva osteoclástica, está coordinada funcionalmente en las URO en el proceso de recambio óseo, ya sea reparativo o remodelativo. El osteocito también participa activamente en este dúo, dado que por medio del óxido nítrico (NO) puede inhibir la actividad osteoclástica por medio de prostaglandinas (ej.: prostaglandina E2, PGE2), estimulando la actividad osteoblástica. El remodelamiento en el adulto sucede en el hueso medular esponjoso trabecular principalmente, mientras el remodelamiento durante el crecimiento se efectúa en el hueso cortical subperióstico, lo que se relaciona con el crecimiento radial (grosor) del hueso.

Las citoquinas y factores de crecimiento (FC) que inducen actividad resortiva generalmente no poseen receptores (o poseen expresión muy baja, o basal) en los osteoclastos, ellos se sitúan en los osteoblastos, excepto el receptor para calcitonina. De esta manera, se garantiza un estrecho control de la potencialmente destructiva actividad resortiva osteoclástica. La actividad resortiva es dependiente de la expresión de metaloproteinasas (MMP) y catépsina K. El osteoblasto es en verdad el que expresa receptores tanto para citoquinas y FC proosteogénicos, antiosteogénicos, como antiosteogénicos y proresortivos. Si en un momento dado, hay preponderancia de los mediadores celulares antiosteogénicos y proresortivos, el osteoblasto paracrinamente, activa al osteoclasto. Esta activación es dependiente de mediadores solubles como IL1, IL6, IL11 y PGE2. La PGE2 puede ser sintetizada por los osteoblastos y por el osteoclasto para acción autocrina.

El osteoclasto cuando es activado por los mediadores solubles mencionados, produce PGE2. A nivel biológico,

existen mecanismos moduladores como el que efectúa la interleukina 1-receptor antagonista (IL1ra), el cual es la citoquina antagonista a todo nivel de la IL1 por bloqueo competitivo de los receptores. Es importante así mismo mencionar que la producción de PGE2 se lleva a cabo en el hueso por la activación de la isoenzima 2 de la ciclooxigenasa (COX2), es decir la inducible. El osteoblasto paracrinamente puede activar osteoclastos por medio del sistema receptor activador del complejo transcripcional KB/RANK ligando (RANK/RANKL), donde el primero es expresado como receptor por los osteoclastos y el segundo es una proteína membranal osteoblástica.

Existe un familiar de RANK que es codificado por un gen independiente que codifica una proteína soluble, funcionando como un receptor soluble para RANKL, se denomina osteoprotegerina (OPG), el cual se libera a partir de los osteoblastos cuando hay necesidad de hacer un retrocontrol negativo para la formación de osteoclastos, de ahí que se denomine también factor inhibidor de la osteoclastogénesis (OCIF). El sistema RANK-RANKL-OPG no es exclusivo del hueso, se expresa en diversas células del sistema hemato-inmune y en el epitelio glandular mamario. Los miembros del sistema pertenecen a la superfamilia del factor de necrosis tumoral/TNF Receptor (TNF/TNFR), se clasifican como los miembros “11”, de tal forma que RANKL corresponde a TNFSF11, RANK a TNFRSF11A y OPG a TNFRSF11B.<sup>1,7,8</sup>

Estudios recientes muestran que glicoesfingolípidos, en especial la lactosil-ceramida (LacCer) son importantes para la acción de RANKL, puesto que ellos se ubican en las balsas esfingolípídicas donde se ubican los receptores RANK.<sup>9</sup> El osteoblasto paracrinamente también puede inactivar osteoclastos por medio de la expresión de una proteína de membrana que funciona como ligando para un receptor presente en la membrana de los osteoclastos, ellos son, respectivamente, el ligando del receptor asociado al osteoclasto (OSCARL) y OSCAR.<sup>10</sup>

**Bases moleculares de la osteoinmunología.** Se ha aceptado en general, que sólo bajo condiciones inflamatorias, las citoquinas de actividad primordialmente hemato-inmune poseen actividad ósea osteoclastogénica, pero los diversos hallazgos actuales propenden por un rol normal de células del sistema hematoinmune y sus citoquinas, regulan diversos aspectos de la biología tisular ósea. Fisiológicamente el TNF $\alpha$  por vías dependientes o independientes de RANK, estimula la osteoclastogénesis, mientras que los interferones alfa y beta (INF $\alpha$  e INF $\beta$ ), la inhiben. Estos descubrimientos han abierto el campo de acción de una nueva disciplina denominada “osteoinmunología”.

Hoy hay suficiente evidencia y se acepta por lo tanto, que el linfocito T, al igual que la célula dendrítica ósea son componentes normales de la biología ósea, así por ejemplo se ha determinado la existencia de las células DDOC (del inglés *DC-derived OC*). En el concepto osteoinmunológico la

comunicación es bidireccional; un ejemplo es la osteopontina, la que fuera de los roles óseos tiene actividad inmunológica, actuando como una citoquina que actúa sobre los macrófagos en una forma tal que si se une su versión fosforilada al dímero integrínico  $\alpha V/\beta 3$  favorece la producción de IL12 y si su versión no fosforilada interactúa con el preteoglicano de superficie CD44, favorece la inhibición de la producción de IL10.

Inmunofisiológicamente lo mencionado es importante y se puede sintetizar en que la osteopontina, es un agente activador clave de la respuesta inmune frente a agentes intracelulares. También se ha encontrado el potencial efecto de la IL4 en biología ósea. Obviamente, en diversas entidades inflamatorias e incluso neoplásicas (donde también hay componente inflamatorio) hay sobreexpresión de TNF $\alpha$ , lo que conlleva a una elevada osteoclastogénesis y trastorno osteopénico, y a osteoporosis secundaria, o ambas.<sup>11-16</sup>

**El osteocito y el hueso como un órgano piezoeléctrico (efecto de Wolf).** El anatomista alemán Julius Wolf en 1892 describió y teorizó inicialmente sobre esta propiedad. El osteocito es una célula madura con ausencia de capacidad proliferativa y biosintética franca; se puede considerar un estadio de metadiferenciación del osteoblasto, puesto que a partir de éste se diferencia. El diseño arquitectónico que va adoptando el hueso a través del tiempo, depende de las cargas mecánicas, tanto dinámicas como estáticas que se le imponen. Esto quizás es la mayor explicación al efecto positivo que tiene la actividad física sobre la masa ósea. También esto nos habla del papel “geocéntrico” en nuestro desarrollo, por cuanto nosotros no sólo somos genes.

El sensor de estas cargas es una red retículo o “sincitio” formado por osteocitos, los cuales están interconectados por cientos a miles de prolongaciones citoplasmáticas que hacen sinapsis punta a punta, permitiendo la interacción poli-celular de estas células entre sí. Estas prolongaciones expresan proteínas denominadas “conexinas” que forman uniones abiertas (del inglés *gap junction*). Estas prolongaciones se encuentran dentro de los canalículos calcóforos, donde hay accesoriamente un fluido periosteocítico que guarda similitud iónica con el plasma, de tal forma que las variaciones iónicas sistémicas afectan la concentración iónica de este fluido. Este órgano osteocítico reticular se denomina “órgano piezoeléctrico”.

Los osteocitos son las células más abundantes del hueso embebidas en la matriz ósea mineralizada, fuera de estar interconectadas entre sí, están comunicadas directamente con los osteoblastos de superficie mediante las mismas prolongaciones celulares ya mencionadas. Los osteocitos se encuentran localizados tisularmente en microcavidades dentro del osteoide mineralizado, denominadas “lagunas osteocíticas u osteoplasmas”, donde también hay el fluido periosteocítico en los canalículos calcóforos, todo este complejo se llama “complejo lagunado canalicular”.

En la membrana celular de los osteocitos existen canales iónicos muy especiales que son activados por “estrés tensional”, el cual puede ser disparado constantemente por la influencia de las cargas mecánicas sobre el hueso, consecuentemente se generan cambios iónicos en el fluido periosteocítico que pueden producir una actividad piezo-eléctrica. Esta temática en biológica no es nada extraña, puesto que parte de nuestra audición ósteo-conductiva se generaría por medio de tales mecanismos y quizás el máximo escalón evolutivo conocido sucede en los delfines, donde la osteoconducción del maxilar inferior compensa sobradamente la sordera neurosensorial fisiológica que poseen normalmente estos mamíferos.

Existen teorías que plantean que el fluido periosteocítico sólo es él que cumple el papel receptor, generándose impulsos eléctricos por salto de electrones en la periferia. También se postula que los movimientos de la albúmina, podrían ser claves y estar implicados. Finalmente, se generan cambios en el potencial membranar osteoblástico, con un consecuente gradiente de flujo iónico, especialmente mediante canales de calcio. Este “mecanostato periférico” está inervado por fibras autónomas con vías aferentes como eferentes. Las vías eferentes parten del hueso y llegan al sistema nervioso central, probablemente al hipotálamo, donde se sugiere la existencia de un “mecanostato central”, que podría estar en íntimo contacto con un “ponderostato” que regularía la homeostasis del peso y la talla.

Recordemos que el hipotálamo es el maestro de la “homeostasis”, donde se efectúa un control e integración exquisita de diversas funciones neurovegetativas, de ahí que se puede deducir que la masa ósea depende de funciones metabólicas, endocrinas, neurobiológicas y hemato-inmunes. La forma en que el hipotálamo hace llegar sus ajustes homeostáticos, es a través de los nervios aferentes, endocrinamente al modular la biosíntesis y secreción de hormonas por la adenohipófisis, tales como las hormonas del crecimiento (GH), tiroideas y gonadotrofinas. Se induce y deduce, que hay una integración “ósteo-neural”, y esto va de la mano de la presencia de diversos neuropéptidos y neurotransmisores que funcionan en esta escena. Curiosamente, el glutamato parece funcionar como un neurotransmisor de memoria, no sólo en las redes neurales del sistema nervioso, sino también en las redes osteocíticas, permitiendo que haya en el caso del hueso memoria estructural (figura 1).<sup>17</sup>

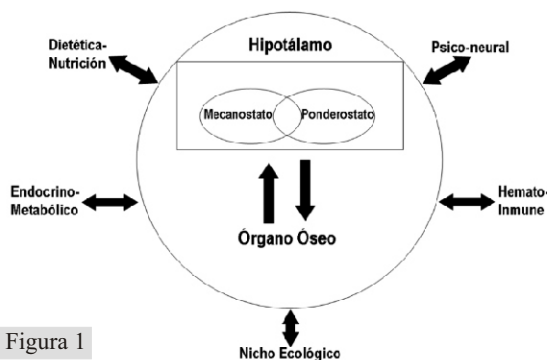


Figura 1

**Mineralización: metabolismo óseo del calcio y el fósforo.** Clásicamente se ha descrito el papel homeostático de hormonas como la hormona paratiroidea (PTH), la calcitonina y el complejo vitamínico D (CVD). Recientemente en el metabolismo del calcio se ha descubierto que de la mano coordinada de estas hormonas está el péptido relacionado con PTH (PrPTH); un complejo proteico de alto peso molecular el cual es regulador de la mineralización, se denomina “complejo fetuina-mineral” (CFM) y unos reguladores de la homeostasis del fósforo denominados “fosfatonasas”.

*PTH y su familiar PrPTH: nuevos roles.* La PrPTH y péptidos derivados de la PTH (fragmento1-34) son osteogénicos y su actividad disímil a la clásicamente descrita PTH, ya que es dependiente al parecer de su acción diferencial sobre sus receptores. El PTH junto con PrPTH y péptido infundibulo-tubular (TIP39), pertenecen a una misma familia génica y utilizan receptores comunes con distinta afinidad; ellos son PTHR1, PTHR2 y PTHR3. PTHR1 es de expresión principalmente osteoblástica. Es esta la razón para considerar un error seguir postulando a PTH como un agente primariamente resortivo. Una infinidad de funciones biológicas han sido asignadas a esta familia de hormonas, por ejemplo la PTH fuera de regular la reabsorción de calcio a nivel renal, la actividad de las 1 $\alpha$  y 24-hidroxilasa del metabolismo del CVD, y el transporte renal de fosfato (agente fosfatúrico). También actúa como un modificador de la mecánica tubular renal iónica (magnesio, sodio, potasio, bicarbonato y agua) y estimula la gluconeogénesis renal.

Por su lado el PrPTH está involucrado en el transporte de calcio fetal. El PrPTH es producido en las paratiroides fetales, es una proteína que directamente une y transporta el calcio. El PrPTH también está involucrado en la lactación humana posiblemente como un transportador de calcio hacia las células glandulares, en el desarrollo de la glándula mamaria fetal, como un regulador de la biología de piel y de los folículos pilosos, posee actividad vasodilatadora, se expresa en núcleo supra-óptico hipotalámico donde regula la liberación de la hormona antidiurética/arginina vasopresina (ADH/AVP), y se interroga su actividad como neuroprotector.<sup>18-20</sup>

*Complejo fetuina-mineral (CFM).* Este complejo está compuesto por:

- Sales de calcio y fósforo.
- Proteína vitamina K dependiente de la proteína Gla de la matriz osteoide (MGP).
- Fosfoproteína secretada 24 (ssp24).
- Proteínas fetuinas, tanto tipo A como B.

Este complejo es inhibidor de la mineralización porque capta el calcio y el fósforo, se encuentra tanto en el osteoide no calcificado como en el plasma, donde su concentración plasmática es una información directa en paralelo, de lo que está sucediendo en el hueso. El CFM también se expresa

activamente en tejidos extraesqueléticos para evitar la calcificación, al desfavorecer el crecimiento, agregación y precipitación de componentes minerales.

Las fetuinas son proteínas de 59 KD, de producción predominantemente hepática, que recibieron su nombre porque son las proteínas más abundantes en la sangre fetal y corresponden a las previamente descritas hemonectinas, proteínas encontradas en la matriz extracelular del tejido mieloide del órgano medular óseo. La síntesis de las fetuinas durante fases de estrés inflamatorio agudo y crónico se disminuye, por lo cual es un contra-reactante hepático de fase aguda inflamatoria, esto sería clave porque explicaría la génesis de las calcificaciones anormales metastásicas en trastornos inflamatorios autoinmunes como el complejo dermatopolimiositis. De por sí, como el órgano medular óseo está integrado al órgano óseo, se considera que las fetuinas son de las proteínas no colágenas más abundantes del hueso.

Las fetuinas (o hemonectinas) son importantes también en la formación de la matriz extracelular del órgano medular óseo hematopoyético. Si bien la actividad de las fetuinas es en parte por el quelamiento de calcio y fósforo dentro del CFM, otra parte de su actividad deriva, de que ellas pueden unir e inhibir la actividad de los factores transformantes de crecimiento  $\beta$  (FC TGF $\beta$ ) tipo 1, 2 y 3 y las proteínas morfogénicas óseas (BMP). Una conclusión gigante al respecto, el nuevo rol del hígado en la regulación del metabolismo mineral del calcio y el fósforo.<sup>21-23</sup>

*Fosfatoinas.* En la regulación exclusivamente del metabolismo del fósforo, ha habido grandes avances científicos. Se han identificado fuera de la PTH y CVD, factores circulantes en la sangre que inducen eliminación de fósforo a nivel renal, es decir son fosfatúricos. Dentro del grupo de estos agentes fosfatúricos, denominados “fosfatónicos” están:

- Una proteína denominada frizzled-proteína 4 (FRP4).
- Fosfoglicoproteína extracelular de la matriz (MEPE).
- Factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23).

El FGF23 regula directamente la eliminación de fosfatos renal al inhibir su reabsorción, actuando negativamente sobre las bombas antiportadoras sodio/fosfato (NPT) e inhibe la actividad de la 1- $\alpha$ -hidroxilasa renal para CVD. Se ha encontrado tres grandes tipos de NPT:

- Tipo I: está el NPT1, de expresión renal y hepática
- Tipo II: están NPT2a, de expresión renal y pulmonar; NPT2b, de expresión pulmonar y en intestino delgado; y NPT2c, de expresión renal
- Tipo III: está la NPT3, de expresión renal, cerebral, pulmonar, cardíaca, hepática, muscular y osteoblástica.

La expresión de ellas a nivel renal es dependiente de las concentraciones de fosfato y también de hormonas como la GH, factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF1),

insulina, hormonas tiroideas, CVD, factor de crecimiento epitelial (EGF), PTH, PrPTH, calcitonina, péptidos natriuréticos atriales (PNA), factor transformante de crecimiento  $\alpha$  (TGF $\alpha$ ), factores transformantes de crecimiento  $\beta$  (TGF $\beta$ ) y glucocorticoides. Otras potenciales hormonas reguladoras del metabolismo del fósforo son las stanniocalcinas (STC1 y STC2), denominadas así porque se aislaron inicialmente a partir de los corpúsculos de Stanius (glándulas de los peces óseos); STC1 estimula y STC2 inhibe la reabsorción tubular de fosfato.

En nuestra especie las STC tienen muy amplia expresión tisular, pero STC1 se expresa de forma importante en el ovario, e incrementa aún más durante la gestación y la lactancia. STC1 también se expresa en el epitelio ductal mamario. La hipofosfatemia, al igual que la hipocalcemia, activa la biosíntesis de calcitriol mediante la estimulación de la enzima 1- $\alpha$ -hidroxilasa renal para CVD, lo que conlleva el incremento de la absorción de calcio y fósforo en el intestino y el tejido óseo. Por medio de un mecanismo colateral se garantiza adicionalmente la elevación de los niveles de fósforo, pero con la pérdida de todo el calcio ganado, ya que se debe recordar, que si las concentraciones de ambos iones son elevadas hay propensión a la formación y depósito de cristales. Tal mecanismo, consiste en que el calcio incrementado bajo el mecanismo descrito, inhibe la secreción de PTH, con un subsecuente incremento en la calciuria y un incremento de la reabsorción tubular de fosfato.

La FGF23 es degradada por una metaloendopeptidasa de membrana denominada PHEX (del inglés *phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome*). PHEX también degrada PrPTH, de la cual ya mencionamos su papel anabólico óseo. La actividad de PHEX es regulada negativamente por la osteocalcina y el fosfato. El MEPE denominado osteoclasto/osteocito factor 45 (OF45) es una glicoproteína, que es familiar de la los sialoproteinglicanos, incluyendo diversas proteínas de la matriz osteoide dentinal, tales como sialoproteína fosfodentaria (DSPP) y la proteína 1 de la matriz dentinal (DMP1).<sup>24-32</sup>

## Osteogénesis molecular

**Generalidades.** El tejido óseo y su variedad que corresponde al tejido dental, son tejidos conjuntivos (conectivos) especializados esqueléticos calcificados, por ende se derivan del tejido primordial “tejido mesenquimal”. El mesénquima cefálico se origina a partir de la cresta neural y del mesodermo cefálico, da origen a los tejidos conjuntivos tanto especializados como no especializados de la cabeza, la parte alta del cuello. El mesénquima caudal se deriva del mesodermo (exceptuando el mesodermo cefálico) dando origen a todos los tejidos conjuntivos del resto del cuerpo. El mesénquima cefálico se transforma a través de la proliferación y diferenciación de las células

madre, hacia células madre óseas osteoprogenitoras por medio de un proceso denominado “osteogénesis endomembranal”. La gran mayoría de los órganos óseos restantes, se derivan indirectamente a partir del mesénquima caudal por medio de la generación de un intermediario, que corresponde a un tejido conjuntivo especializado esquelético cartilaginoso hialino (cartílago de crecimiento).

El cartílago de crecimiento se considera que está articulando los dos fragmentos óseos el diafisario y el epifisario, formando una articulación cartilaginosa tipo sincondrosis. A medida que avanza el crecimiento pondo-estatural, estos cartílagos de crecimiento quedan relegados exclusivamente a los discos epifisarios, los cuales son los encargados de los frentes de osificación que permiten el crecimiento en longitud y grosor de los huesos tubulares largos. Sin importar el origen del tejido óseo, y su proceso de osificación se diferencian cuatro estadios consuetudinarios:

- El hueso primario espectral
- La esponja primaria espectral reticular
- La esponja secundaria trabecular reticular
- El hueso secundario definitivo, o cortical con osteonas maduras de Havers

Estos estadios son diferenciables en el desarrollo ontogénico, durante el crecimiento pondo-estatural y se manifiestan nuevamente, siempre que hay que hacer reparación (figura 2).

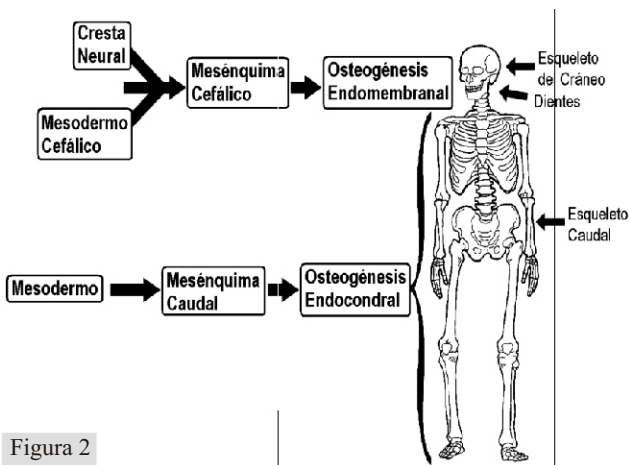


Figura 2

**Genes maestros.** Los avances en la embriología molecular y la biología tisular molecular, han mostrado que existen “genes maestros”, que se encargan de orquestar la expresión de los genes involucrados en la génesis de los tejidos. Se debe aclarar que la vida como fenómeno no es “genocéntrico”, sino que también depende de factores biofísicos, que suceden tanto en la gestación *in utero*, como en la interacción del ser frente al medio (ej.: la gravedad, el estrés mecánico). Estos genes maestros codifican, factores de transcripción génica que específicamente se unen a los promotores de los genes, para estimular o reprimir la

expresión génica tisular específica. Una gran infinidad de genes maestros están implicados en la osteogénesis y es importante aclarar que ellos se vuelven a expresar durante los procesos de recambio tisular óseo, así como en las neoplasias sarcomatosas esqueléticas de sostén, es decir osteomas, condromas, osteosarcomas y condrosarcomas.

Todos los tejidos conjuntivos tienen un “patrón morfológico” es decir, una localización anatómica específica que es dependiente del complejo de genes HOX, estos genes son los que a su vez inducen a los genes maestros scleraxis, parascleraxis, Twist1 y Twist 2 (denominado Dermo1), claves en la generación de las células madre mesenquimales, y genes maestros como Osf2 (denominado CBFA1, RUNX2 o AML3) y osterix (denominado como Sp7) que se encargan de la generación de células osteoprogenitoras. Las proteínas TWIST trabajan cooperativamente con la proteína HAND2, la cual es codificada por otro gen maestro.

En la osteogénesis del cráneo, al igual que para la generación del órgano dental, es fundamental la acción de los genes maestros MSX1 y MSX2. En la osteogénesis endocondral (de los miembros esqueléticos) cobra importancia los genes RAR y RXR, que codifican factores de transcripción como lo habíamos ya mencionado, tal actividad se dispara por la unión de componentes del complejo vitamínico A. El gen maestro para la génesis de osteoclastos se considera que es c-Fos junto con otros genes recientemente relacionados al desarrollo óseo (en particular osteoclastico) como los miembros de la familia TFE (MIFT, TFE3, TFEB y TFEC), que tienen en común el reconocimiento de la secuencia “E box” en el promotor de los genes blanco.

La caja E se encuentra en el promotor de diversos genes que se relacionan al metabolismo energético, en el promotor de genes de expresión ósea. MIFT es también un gen maestro para el desarrollo del linaje leucocitario mielóide basófilo-mastocito y para el desarrollo de los melanocitos. Estos genes maestros se encargan de inducir génicamente la expresión de receptores para FC, en particular los receptores para los FC fibroblásticos (FGF; figura 3). Por otro lado, en todos los tejidos conjuntivos, la matriz extracelular es dependiente del gen maestro hcKROX (denominado ZPF67), el cual regula positivamente la expresión génica de las proteínas de la matriz extracelular, obviamente incluyendo el osteoide.

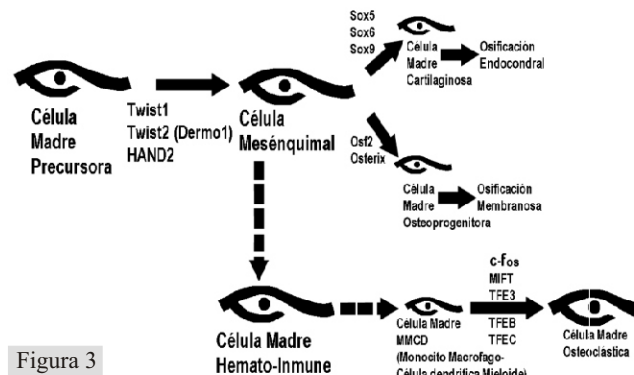


Figura 3

Otros genes maestros que regulan la producción de la matriz extracelular son los genes SOX, de los cuales, en el osteoide condrogénico es vital SOX5, SOX6 y SOX9. ZNF384 (zinc finger protein 384) también llamado NMP4 (nuclear matrix protein 4) o CIZ. Es un gen maestro que regula la expresión de MMPs en todos los tejidos conjuntivos induciendo la degradación de la matriz extracelular para convertirla en una matriz promorfogénica. Fuera de ello, ZNF384 puede al parecer inhibir directamente los fibroblastos y la producción de matriz en los osteoblastos (figura 4).<sup>24,33,35-42</sup>



Figura 4

**Factores de crecimiento.** Los FC son un tipo de mediadores de comunicación celular, que regulan diversos procesos celulares fundamentales como la histogénesis celular, la proliferación y división celular, la diferenciación, la maduración, el mantenimiento, trofismo celular y por ende tisular. Su efecto está dirigido al fenotipo celular, como a la inducción de los diversos componentes de la matriz extracelular. Los FC actúan por medio de receptores específicos de membrana y su expresión no está restringida a una sola línea, por lo que se encuentra un efecto pleiotrópico de estos factores. Ellos se encuentran en una fracción soluble y se pueden almacenar asociados al osteoide calcificado, de tal forma que cuando hay resorción se liberan.

Los FC implicados más tempranamente en la histogénesis normal de recambio son los FGF (23 tipos distintos de miembros conocidos en la actualidad), para los cuales hay cuatro tipos distintos de receptores (FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4); la expresión de estos es regulada por los genes maestros Twist. Los FC que siguen en importancia son los miembros de la familia de factores transformantes de crecimiento  $\beta$ /proteínas morfogénicas óseas (TGF $\beta$ /BMP), conformada por tres miembros TGF $\beta$  y miembros BMP, entre otros. Las BMP son FC de las que se conocen 15 distintos genes en nuestra especie. Los productos proteicos (BMP2, BMP4, BMP5, BMP6 y BMP7) son dímeros de importancia en el sistema esquelético. Las BMP regulan la expresión del gen maestro *Osf2* y, por ende, son vitales para la generación de células osteoprogenitoras y, secundariamente, de osteoblastos. Los miembros de la familia TGF $\beta$ /BMP utilizan la misma familia de receptores membranales sobre las células blanco, como los osteoblastos.

La concentración libre activa de los TGF $\beta$  y los BMP es dependiente de proteínas que específicamente unen y regulan la concentración de los TGF $\beta$  y BMP, ellas son la follistatina, noggina y coordinina; estas proteínas ejercen un retrocontrol negativo cuando se ha logrado ya un desarrollo programado. La concentración libre también depende del CFM y parte de su actividad consiste en unir e inhibir la actividad de los FC TGF $\beta$  1, 2 y 3, y de BMP. También se observa actividad de unión e inhibición indirecta de la acción de los TGF $\beta$  y las BMP con la  $\alpha$ -2-macroglobulina y proteinglicanos como el betaglycán soluble y proteinglicanos del osteoide, entre ellos el decorin, el biglycán y la fibromodulina. El endoglycan (CD103) es un proteinglicano de superficie que es la excepción, porque funciona como el receptor tipo III para estos FC.

Otros FC implicados son los IGF tipos 1 y 2, y los factores derivados de las plaquetas (PDGF), los cuales son dímeros formados a partir de cuatro cadenas proteicas generadas a partir de cuatro genes distintos (PDGFA, PDGFB, PDGFC y PDGFD). Los IGF son los FC más abundantes en el hueso, predominando el IGF2, que es producido por los osteoblastos, y el IGF1, sintetizado por los osteoclastos. Los IGF pertenecen a un eje endocrino regulado por GH producida en las células somatotropas de la adenohipófisis, la cual actúa en la economía sistémica directamente o a través de la regulación positiva de la producción de IGF1 (denominada somatomedina C), en particular por parte del hígado.

En el tejido óseo, la GH actúa principalmente por medio de IGF1. La producción ósea de IGF1, de sus proteínas de unión (IGFBP, del inglés *IGF1 binding proteins*) y de las proteasas degradadoras de las IGFBP (IGFBPP) es regulada por GH y por otros factores tisulares, que estructuran el ambiente citoquímico. De las IGFBP clásicas (IGFBP1 a IGFBP6), IGFBP3 e IGFBP5 estimulan la actividad de las células óseas, mientras que las otras muestran actividad inhibitoria. Todas las evidencias sugieren que el eje GH-IGF-IGFBP-IGFBPP es un eje involucrado en la generación de osteoclastos, coordinando la génesis de URO funcionales normales.<sup>43-49</sup>

**La lactoferrina como un FC óseo.** La lactoferrina es una glicoproteína secretoria presente en la leche materna, en las secreciones exocrinas epiteliales glandulares y en los gránulos secundarios de los neutrófilos. Ella pertenece a la familia de la transferrina y muestra ser un factor altamente pleiotrópico, donde sobresalen sus actividades antimicrobiales e hematoinmuno-modulatorias. Las últimas observaciones han corroborado un papel adicional porque a concentraciones fisiológicas estimula la proliferación, diferenciación y supervivencia del linaje osteoblástico y posee los efectos contrarios sobre el linaje celular osteoclasto. Uno de los receptores identificados que parece ser clave para el efecto osteotrófico es LRP1 (receptor para lipoproteínas de baja densidad isotipo 1).<sup>50</sup>



**Nuevas vías señalizadoras y reguladoras: los morfógenos Wnt.** En la actualidad el papel de otros mediadores de comunicación celular llamados Wnt ha aparecido en la trama de la osteogénesis osteoblástica. Las Wnt poseen receptores formados por unas proteínas (frizzled) y un coreceptor que es la proteína LRP5, también denominada LR3 o LRP7 (receptor para lipoproteínas de baja densidad isotipo 5/7). Existen inhibidores naturales de la ruta Wnt, los cuales se expresan con una regulación finísima, no sólo durante el desarrollo embrionario, sino también durante la osteogénesis normal. Las versiones solubles de los receptores frizzled, la familia Dickkopf (DKK1, DKK2, DKK3, DKK4 y Soggy1) bloquean el coreceptor LRP5/7, o de unión a las Wnt como Wnt inhibitory factor 1 (WIF1), evitando así que puedan unirse a los receptores. Actores de reparto a esta trama son los miembros de una familia formada por la sclerostina, dan, cerberus, gremlin y caronte, quienes también son proteínas secretorias que inhiben esta vía, también al unir y bloquear el LRP5/7.<sup>51-58</sup>

**Las endotelinas.** Las endotelinas (ET) tipos 1, 2 y 3, inicialmente se descubrieron por su actividad vasoconstrictora; posteriormente se encontró su papel fundamental en la embriogénesis de la cresta neural. Muestran una gran infinidad de funciones adicionales, pero en relación al hueso se ha encontrado la expresión de ET1 en osteocitos, osteoblastos, osteoclastos y células vasculares endoteliales óseas. Muchos de sus efectos óseos se efectúan por la acción sobre el receptor tipo A (ET-RA). La principal acción de ET1 sobre el hueso, es la promoción de osteoblastogénesis. El ET-RA se expresa incluso en condrocitos.<sup>59</sup>

**Las hormonas esteroideas sexuales.** Se encuentran receptores tanto para estrógenos como para andrógenos y progestágenos en todos los tipos tisulares óseos con distinciones tanto en expresión como en función entre el hueso cortical y el medular esponjoso trabecular, que explican el dimorfismo sexual óseo. Blancos hormonales también son los linfocitos T, los cuales, como ya aclaramos en el aparte de osteoinmunología, son componentes claves del hueso. El efecto común es la estimulación de la osteoblastogénesis y su actividad biosintética e inhibición de la osteoclastogénesis y su actividad resortiva.

Tanto los andrógenos como los estrógenos regulan el desarrollo embriológico y el estatus pondoestatural; ambos están involucrados así mismo en el cierre de los cartílagos de crecimiento epifisiarios. Su mecanismo de acción depende de receptores membranales de acción metabotrópica e ionotrópica temprana y genotrópica tardía, como de los receptores nucleares, clásicamente descritos. La actividad de estas hormonas puede ser compleja teniendo varios tipos de receptores e inclusive variantes de cada tipo de receptor, todos ellos con distinta expresión tisular y celular dependiente del estado de desarrollo (embriogénesis o edad de desarrollo post-útero, incluyendo sexo), activación celular, microambientes citoquímicos y circadianidad. Todos estos receptores funcionan como

factores de transcripción génica, es decir reguladores de la expresión de genes. Si a la trama contada se suma que hay proteínas asociadas tejido-específicas que regulan la actividad de estos receptores -coactivadores y corepresores-, se deduce lo amplio de esta temática.

Los andrógenos elevan aún un escalón más la complejidad, puesto que ellos pueden actuar directamente a través de receptores membranales o de su activación hacia dehidrotestosterona, por medio de la enzima 5- $\alpha$ -reductasa isoenzima 1. Dependiendo de las variables como edad, sexo, etapa del desarrollo, activación celular, pueden mediante un mecanismo descrito como "intracrino", ser convertidos hacia estrógenos, fenómeno dependiente de las enzimas denominada aromatasas. En efecto, la conversión hacia estrógenos, es clave para la estimulación osteogénica endocondral y en especial para el crecimiento radial. Un tema clave ligado a esto es el de la prohormona dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAs), secretada principalmente por la capa reticular de la glándula cortical suprarrenal en humanos y primates.

La secreción de DHEAs es mucho mayor a la del cortisol suprarrenal y sus niveles séricos sólo son superados por los del colesterol. DHEAs es desulfatada por la enzima esteroide-sulfatasa y utilizada como sustrato para la síntesis de andrógenos o estrógenos por diversos tipos celulares periféricos por medio de un mecanismo "intracrino". En la mujer post-menopáusica casi el total de los estrógenos y los andrógenos son sintetizados a partir de DHEAs, a diferencia del hombre, en quién la síntesis de andrógenos se garantiza de por vida por la actividad testicular aunque puede tener variaciones tisulares, por cuanto en la glándula prostática se ha estimado que hasta el 50% de los andrógenos que utiliza provienen de la DHEAs.

A manera de conclusión, se puede recalcar que hay una dependencia del trofismo óseo por estrógenos y que el hueso es un tejido con alto metabolismo esteroideogénico.<sup>60-64</sup>

*Implicaciones patobiológicas y bioclínicas.* Diversos tipos de entidades monogénicas esporádicas y/o familiares, del tipo displasia, distrofia, osteoporosis primaria (5% de los casos) y osteopetrosis están causadas por daño en los genes maestros, codificantes de los componentes del osteoide al igual que en las enzimas degradantes de éste (MMP), de los FC, citoquinas y de sus receptores. Así mismo, en entidades multifactoriales como la osteoporosis secundaria (el 95% de los casos) o las neoplasias óseas se han identificado variantes génicas en distintos genes de los mencionados, los cuales se correlacionan con protección, o susceptibilidad y riesgo al desarrollo de estas entidades.

Fenómenos fenotípicos complejos y multifactoriales como la densidad ósea y la estatura también han sido relacionados a variantes génicas. Por otro lado, la disregulación en el micro-ambiente tisular óseo con la consecuente afección tisular ósea se produce en la osteomielitis infecciosa, en las

metástasis de neoplasias malignas y en los linfomas B crónicos, que conocemos como mieloma múltiple, gammapatía monoclonal de significancia indefinida y los plasmocitomas solitarios. Este conocimiento eleva hacia una aproximación más inteligente a la terapéutica, la promoción y prevención de salud, e igualmente abre un campo de acción más dentro de la farmacogenética, puesto que se puede utilizar con mayor éxito un medicamento.<sup>65</sup>

## Recambio tisular óseo: modelamiento, remodelamiento y reparación (regenerativa y cicatricial)

El recambio tisular óseo son todos los procesos encaminados a la formación de novo del tejido, comprometiendo la sustitución de componentes que han cumplido su vida media normal o que están dañados o muerto por otros nuevos con la misma función. Este recambio es dependiente de dos grandes fenómenos coexistentes en el órgano óseo: “modelado de superficies” y “remodelado”, donde en el primero hay acción independiente del osteoblasto y el osteoclasto, y en el segundo hay una acción coordinada y orquestada. El recambio puede ser de dos tipos:

- Remodelamiento fisiológico: se caracteriza porque se presenta a todo lo largo de la vida y está relacionado al cambio de componentes que han cumplido su vida media.
- Reparación ósea: se relaciona al cambio de componentes dañados o muertos. La reparación tisular puede ser de tipo regeneración, en la medida en que el tejido nuevo es idéntico estructuralmente al original, o de tipo tipo cicatricial (cirrótica, desmoplásica, fibrosante o colagenosa), que se caracteriza por el depósito importante de colágeno con una organización poco mineralizante y con debilidad estructural secundaria.

En la presencia de grandes traumas, senectud o ambas hay mayor tendencia a reparación cicatricial que regenerativa. En estos procesos existe una sustitución de células especializadas y estromales (de soporte y vascularización) a partir de la proliferación de células nativas.<sup>66</sup>

## Plasma rico en factores de crecimiento: un ejemplo de osteobiología aplicada

El plasma rico en plaquetas (PRP) es una modificación autóloga del coágulo fibrínico sintetizado a partir del fluido sanguíneo. El PRP es usado para liberar FC en concentraciones altas a sitios que requieren implantes óseos por medio de lo que se denomina como regeneración ósea guiada (ROG). Estos FC liberados a partir de las plaquetas inducen a las células mesenquimales y epiteliales locales a migrar, dividirse, diferenciarse, e incrementa la biosíntesis de la matriz extracelular ósea. Las plaquetas son sitios de

producción y reservorio de todos los FC que hemos mencionado en este artículo, adicionalmente a un FC angiogénico que es el factor de crecimiento endotelial derivado de las plaquetas (PD-ECGF) conocido como gliostatina, el cual es una versión extracelular de una enzima que corresponde a la timidina-fosforilasa.

Otro producto plaquetario importante es el factor plaquetario 4 (PF4), miembro de la familia de las quemokinas; este recluta neutrófilos, los cuales son también reservorios de FC. El PRP se ha usado para aumentar la rata de deposición ósea y la calidad ósea en autotransplantes, xenotransplantes y transplantes aloplásticos óseos con finalidades reparativas postrauma, en defectos embriológicos e incluso con potencial uso estético. En general existen tres mecanismos relacionados con el éxito de esta biotécnica:

- La osteogénesis que se presenta en el sitio primario donde se va a lograr una reparación.
- La osteoinducción dependiente de FC y osteoide promorfogénico presentes en el sitio primario.
- La osteoconducción, donde “materiales osteoconducitivos” como la hidroxiapatita reabsorbible o el hueso autólogo en sí mismo, funcionan como andamio estructural para el proceso.

El PRP es un plasma que se obtiene de la sangre de pacientes con gran concentración de FC y bajo nivel de citoquinas. La concentración de FC del plasma activa la función biológica de quimiotaxis, angiogénesis, proliferación, diferenciación y maduración celular, demostrando así una capacidad terapéutica efectiva. Para el protocolo de obtención de FC y plaquetas existen varias técnicas, pero la mayoría se enfocan a la ultracentrifugación de sangre del paciente (es decir una técnica autóloga) con sedimentación diferencial y coagulación controlada para obtener un plasma gel rico en FC y plaquetas, que han sido atrapados por una red fibrínica. Otras variantes hacen adicionalmente centrifugación con diferencial preferencial de leucocitos, puesto que ellos y en particular el neutrófilo y el mastocito, son reservorios de FC.

Lo realmente bueno de estas biotécnicas es el uso de FC obtenidos del propio individuo, que son obviamente autólogos, no tóxicos, no inmunogénicos (no generadores de respuestas de rechazo) y poseen gran capacidad regenerativa.

El PRP presenta ventajas a nivel de la aplicación terapéutica en distintos procesos que se realizan en los pacientes como:

- Posibilita la acción conjunta de múltiples FC al mismo tiempo.
- Es un producto autólogo que evita el riesgo de transmisión de enfermedades.
- Incrementa la vascularización de tejidos a través de la promoción de angiogénesis.
- Proporciona un inmediato agente hemostático biocompatible, efectivo y seguro.

- Es absorbido por el cuerpo iniciando una regeneración local.
- Es quimiotáctico para múltiples linajes de células.
- Compacta injertos o biomateriales que facilitan la manipulación y las reconstrucciones estructurales.
- Se reabsorbe y se sustituye una vez iniciado el proceso de regeneración tisular.
- Acelera la regeneración de los tejidos blandos e inicia la cascada de la osteogénesis en un implante de hueso.
- Acelera los procesos de reparación de tejidos promoviendo la epitelización.

El PRP es utilizado en el manejo de áreas luego de exodoncias, en tratamientos de cavidades óseas, posterior al tratamiento de quistes, en combinación con injertos en bloque (tanto para zona receptora como donante), en injertos de tejidos blandos, y cuando se realizan implantes intraóseos para mejorar osteoregeneración. Su uso incluso se está abriendo en cirugía en general puesto que mejora el pronóstico en manejo de abordajes incisionales. Finalmente es importante tener claro que el objetivo de los tratamientos que utilizan FC es estimular la capacidad del cuerpo para mejorar las herramientas de recuperación. El uso de PRP tiene como beneficio accesorio que crea un biosellado hemostático y linfático, eliminando el drenaje postoperatorio y reduciendo el edema y las complicaciones colaterales.<sup>67-75</sup>

## Conclusiones

El tejido y los órganos óseos son componentes fundamentales en la dinámica de los animales superiores. La investigación actual arroja una gran cantidad de información que confirma la fina regulación del hueso en procesos como su embriogénesis, mantenimiento y reparación. Múltiples genes han sido descubiertos, codificantes de proteínas implicadas en los distintos ámbitos fisiológicos y patológicos. El conocimiento y entendimiento de esta información abre campos de terapéutica como sucede con el PRP. El uso de PRP es una novedosa biotécnica cuya aplicación mejora la reparación de tejidos blandos y la regeneración ósea.

## Referencias

1. Maricic MJ, Gluck OS. Bone disease in rheumatology. Boston: Lippincot-Williams & Wilkins, 1 ed, 2004.
2. Weinstein RS, Manolagas SC. Apoptosis and osteoporosis. *Am J Med* 2000; 108:153-64.
3. Composton JE. Bone marrow and bone: a functional unit. *J Endocrinol* 2002; 173:387-94.
4. Canalis E, Deregowski V, Pereira RC, Gazzero E. Signals that determine the fate of osteoblastic cells. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(8 Suppl):3-7.
5. Alford AI, Hankenson KD. Matricellular proteins: extracellular modulators of bone development, remodeling, and regeneration. *Bone* 2006; 38:749-57.
6. Zhang L, McKenna MA, Said-AI-Naief N, Wu X, Feng X, McDonald JM. Osteoclastogenesis: the role of calcium and calmodulin. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2005; 15:1-13.
7. Chow JW, Fox SW, Lean JM, Chambers TJ. Role of nitric oxide and prostaglandins in mechanically induced bone formation. *J Bone Miner Res* 1998; 13:1039-44.
8. Blair JM, Zhou H, Seibel MJ, Dunstan CR. Mechanisms of disease: roles of OPG, RANKL and RANK in the pathophysiology of skeletal metastasis. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3:41-9.
9. Fukumoto S, Iwamoto T, Sakai E, Yuasa K, Fukamoto E, Yamada A, et al. Current topics in pharmacological research on bone metabolism: osteoclast differentiation regulated by glycosphingolipids. *J Pharmacol Sci* 2006; 100:195-200.
10. Kim N, Takami M, Rho J, Josien R, Choi Y. A novel member of the leukocyte receptor complex regulates osteoclast differentiation. *J Exp Med* 2002; 195:201-9.
11. Alnaeeli M, Park J, Mahamed D, Penninger JM, Teng YT. Dendritic cells at the osteo-immune interface: implications for inflammation-induced bone loss. *J Bone Miner Res* 2007; 22:775-80.
12. Ashkar S, Weber GF, Panoutsakopoulou V, Sanchirico ME, Jansson M, Zawaideh S, et al. Eta-1 (Osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity. *Science* 2000; 287:860-4.
13. Takaoka A, Taniguchi T. New aspects of IFN- $\alpha/\beta$  signaling in immunity, oncogenesis and bone metabolism. *Cancer Sci* 2003; 94:405-11.
14. Rauner M, Sipos W, Pietschmann P. Osteoimmunology. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007; 143:31-48.
15. Boyce BF, Li P, Yao Z, Zhang Q, Badell IR, Schwarz EM, et al. TNF $\alpha$  and pathologic bone resorption. *Keio J Med* 2005; 54:127-31.
16. Weitzmann MN, Pacifici R. The role of T lymphocytes in bone metabolism. *Immunol Rev* 2005; 208:154-68.
17. Knothe-Tate ML, Adamson JR, Tami AE, Bauer TW. The osteocyte. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36:1-8.
18. Potts JT. Parathyroid hormone: past and present. *J Endocrinol* 2005; 187:311-25.
19. Miao D, He B, Karaplis AC, Goltzman D. Parathyroid hormone is essential for normal fetal bone formation. *J Clin Invest* 2002; 109:1173-82.
20. Bisello A, Horwitz Mj, Stewart AF. Parathyroid Hormone-Related Protein: an essential physiological regulator of adult bone mass. *Endocrinology* 2004; 145:3551-3.
21. Price PA, Caputo JM, Williamson MK. Bone origin of the serum complex of calcium, phosphate, fetuin, and matrix Gla protein: biochemical evidence for the cancellous bone-remodeling compartment. *J Bone Miner Res* 2002; 17:1171-9.
22. Szweras M, Liu D, Partridge EA, Pawling J, Sukhu B, Clokie C, et al. alpha 2-HS glycoprotein/fetuin, a transforming growth factor-beta/bone morphogenetic protein antagonist, regulates postnatal bone growth and remodeling. *J Biol Chem* 2002; 277:19991-7.
23. Price PA, Nguyen TM, Williamson MK. Biochemical characterization of the serum fetuin-mineral complex. *J Biol Chem* 2003; 278:22153-60.
24. Rowe PS, de Zoysa PA, Dong R, Wang HR, White KE, Econs MJ, et al. MEPE, a new gene expressed in bone marrow and causing osteomalacia. *Genomics* 2000; 67:54-68.

25. Bowe AE, Finnegan R, Jan de Beur SM, Cho J, Levine MA, Kumar R, et al. FGF23 inhibits renal tubular phosphate transport and is a PHEX substrate. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 284:977-81.
26. Nelson AE, Bligh RC, Mirams M, Gill A, Au A, Clarkson A, et al. Fibroblast growth factor 23: a new clinical marker for oncogenic osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003; 88:4088-94.
27. Chang ACM, Jellinek DA, Reddel RR. Mammalian stanniocalcins and cancer. *Endocr Rel Cancer* 2003; 10:359-73.
28. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004; 113:561-8.
29. Takeda E, Yamamoto H, Nashiki K, Sato T, Arai H, Takeuchi Y. Inorganic phosphate homeostasis and the role of dietary phosphorus. *J Cell Mol Med* 2004; 8:191-200.
30. Yu X, White KE. Fibroblast growth factor 23 and its receptors. *Ther Apher Dial* 2005; 9:308-12.
31. Berndt TJ, Schiavi S, Kumar R. "Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289:F1170-82.
32. White KE, Larsson TM, Econs MJ. The roles of specific genes implicated as circulating factors involved in normal and disordered phosphate homeostasis: Frp-4, MEPE, and FGF23. *Endocr Rev* 2006; 27:221-41.
33. Widom RL, Culic I, Lee JY, Korn JH. Cloning and characterization of hKrox, a transcriptional regulator of extracellular matrix gene expression. *Gene* 1997; 198:407-20.
34. Nakamoto T, Yamagata T, Sakai R, Ogawa S, Honda H, Ueno H. CIZ, a zinc finger protein that interacts with p130(cas) and activates the expression of matrix metalloproteinases. *Molec Cell Biol* 2000; 20:1649-58.
35. Thunyakitpisal P, Alvarez M, Tokunaga K, Onyia JE, Hock J, Ohashi N, et al. Cloning and functional analysis of a family of nuclear matrix transcription factors (NP/NMP4) that regulate type I collagen expression in osteoblasts. *J Bone Min Res* 2001; 6:10-23.
36. Gowen, LC, Petersen DN, Mansolf AL et al. Targeted disruption of the osteoblast/osteocyte factor 45 gene (OF45) results in increased bone formation and bone mass. *J Biol Chem* 2003; 278:1998-2007.
37. Gao Y, Jheon A, Nourkeyhani H, Kobayashi H, Ganss B. Molecular cloning, structure, expression, and chromosomal localization of the human Osterix (SP7) gene. *Gene* 2004; 341:101-10.
38. Bialek P, Kern B, Yang X, Schrock M, Sosic D, Hong N, et al. A Twist code determines the onset of osteoblast differentiation. *Dev Cell* 2004; 6:423-35.
39. Stein GS, Lian JB, van Wijnen AJ, Stein JL, Montecino M, Javed A, et al. Runx2 control of organization, assembly and activity of the regulatory machinery for skeletal gene expression. *Oncogene* 2004; 23:4315-29.
40. Yoshida CA, Yamamoto H, Fujita T, Furuichi T, Ito K, Inoue K, et al. Runx2 and Runx3 are essential for chondrocyte maturation, and Runx2 regulates limb growth through induction of Indian hedgehog. *Genes Dev* 2004; 18:952-63.
41. Ikeda T, Kawaguchi H, Kamekura S, Ogata N, Mori Y, Nakamura K, et al. Distinct roles of Sox5, Sox6, and Sox9 in different stages of chondrogenic differentiation. *J Bone Miner Metab* 2005; 23:337-40.
42. Koga T, Matsui Y, Asagiri M, Kodama T, de Crombrugge B, Nakashima K, et al. NFAT and Osterix cooperatively regulate bone formation. *Nature Med* 2005; 11:880-5.
43. Minuto F, Palermo C, Arvigo M, Barreca AM. The IGF system and bone. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(8 Suppl):8-10.
44. Fox SW, Lovibond AC. Current insights into the role of transforming growth factor-beta in bone resorption. *Mol Cell Endocrinol* 2005; 243:19-26.
45. Feng XH, Derynck R. Specificity and versatility in tgf-beta signaling through Smads. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2005; 21:659-93.
46. Matthews SJ. Biological activity of bone morphogenetic proteins (BMP's). *Injury* 2005; 36 Suppl 3:S34-7.
47. Cao X, Chen D. The BMP signaling and in vivo bone formation. *Gene* 2005; 357:1-8.
48. Janssens K, ten Dijke P, Janssens S, Van Hul W. Transforming growth factor-beta1 to the bone. *Endocr Rev* 2005; 26:743-74.
49. Boumah CE, Selvamurugan N, Partridge NC. Transcription in the osteoblast: regulatory mechanisms utilized by parathyroid hormone and transforming growth factor-beta. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 2005; 80:287-321.
50. Naot D, Grey A, Reid IR, Cornish J. Lactoferrin--a novel bone growth factor. *Clin Med Res* 2005; 3:93-101.
51. Hsieh JC, Kodjabachian L, Rebbert ML, Rattner A, Smallwood PM, Samos CH, et al. A new secreted protein that binds to Wnt proteins and inhibits their activities. *Nature* 1999; 398:431-6.
52. Mao J, Wang J, Liu B, Pan W, Farr GH 3rd, Flynn C, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein-5 binds to axin and regulates the canonical Wnt signaling pathway. *Molec Cell* 2001; 7:801-9.
53. Mao B, Wu W, Li Y, Hoppe D, Stanek P, Glinka A, et al. LDL-receptor-related protein 6 is a receptor for Dickkopf proteins. *Nature* 2001; 411:321-5.
54. Fujino T, Asaba H, Kang MJ, Ikeda Y, Sone H, Takada S, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) is essential for normal cholesterol metabolism and glucose-induced insulin secretion. *Proc Nat Acad Sci USA* 2003; 100:229-34.
55. Mizuguchi T, Furuta I, Watanabe Y, Tsukamoto K, Tomita H, Tsujihata M, et al. LRP5, low-density-lipoprotein-receptor-related protein 5, is a determinant for bone mineral density. *J Hum Genet* 2004; 49:80-6.
56. Semenov M, Tamai K, He X. SOST is a ligand for LRP5/LRP6 and a Wnt signaling inhibitor. *J Biol Chem* 2005; 280:26770-5.
57. Ishikawa Y. Wnt signaling and orthopedic diseases. *Am J Pathol* 2005; 167:1-3.
58. Ott SM. Sclerostin and Wnt signaling--the pathway to bone strength. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6741-3.
59. Guise TA, Yin JJ, Mohammad KS. Tole of Endothelin-1 in osteoblastic bone metastases. *Cancer* 2003; 97(3 Suppl):779-84.
60. Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest* 2006; 116:561-70.
61. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005; 115:3318-25.
62. Eastell R. Role of oestrogen in the regulation of bone turnover at the menarche. *J Endocrinol* 2005; 185:223-34.
63. Labrie F, Luu-The V, Belanger A, Lin SX, Simard J, Pelletier G, et al. Is dehydroepiandrosterone a hormone? *J Endocrinol* 2005; 187:169-96.
64. Lindberg MK, Vandenput L, Moverare Skrtic S, Vanderschueren D, Boonen S, Bouillon R, et al. Androgens and the skeleton. *Minerva Endocrinol* 2005; 30:15-25.

65. Cohen MM Jr. The new bone biology: pathologic, molecular, and clinical correlates. *Am J Med Genet A* 2006; 140:2646-706.
66. Dimitriou R, Tsiridis E, Giannoudis PV. Current concepts of molecular aspects of bone healing. *Injury* 2005; 36:1392-404.
67. Sánchez AR, Sheridan PJ, Kupp KI. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. *Inter J Oral Maxillofac Implants* 2003; 18:93-103.
68. Tozum TF, Demiralp B. Platelet-rich plasma: a promising innovation in dentistry. *J Can Dent Assoc* 2003; 69:664-712.
69. Soffer E, Ouhayoun JP, Anagnostou F. Fibrin sealants and platelet preparations in bone and periodontal healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 95:521-8.
70. Grageda E. Platelet-rich plasma and bone graft materials: a review and a standardized research protocol. *Implant Dent* 2004; 13:301-9.
71. Floryan KM, Berghoff WJ. Intraoperative use of autologous platelet-rich and platelet-poor plasma for orthopedic surgery patients. *AORN J* 2004; 80:668-74.
72. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62:489-96.
73. Freymiller EG, Aghaloo TL. Platelet-rich plasma: ready or not? *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62:484-8.
74. Trowbridge CC, Stammers AH, Woods E, Yen BR, Klayman M, Gilbert C. Use of platelet gel and its effects on infection in cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol* 2005; 37:381-6.
75. Grant WP, Jerlin EA, Pietrzak WS, Tam HS. The utilization of autologous growth factors for the facilitation of fusion in complex neuropathic fractures in the diabetic population. *Clin Podiatr Med Surg North Am* 2005; 22: 561-84.