

Embriologia e histofisiologia do tecido ósseo: revisão de literatura e bases histofisiológicas das principais doenças ósseas metabólicas

Embriology and histophysiology of bone: literature review and histophysiological basis of the metabolic bone diseases

Adão Felipe de Castro Junior*

Bruno Koplewski de Castro*

Limiro Luiz da Silveira Neto*

Natanael Lourenço Mota*

Beatriz Julião V. Aarestrup**

MOTA, N. L.; CASTRO JÚNIOR, A. F.; CASTRO, B. K.; SILVEIRA NETO, L. L.; AARESTRUP, B. J. V. Embriologia e histofisiologia do tecido ósseo: revisão de literatura e bases histofisiológicas das principais doenças ósseas metabólicas. **Boletim do Centro de Biologia da Reprodução**, Juiz de Fora, v. 27, n. 1/2, p. 27-32, 2008.

Resumo: É apresentada revisão de literatura envolvendo origem embrionária e histofisiologia do tecido ósseo, bem como as principais modificações fisiopatológicas sofridas por este tecido nas principais doenças metabólicas.

Palavras-chave: Tecido ósseo. Histofisiologia óssea. Embriologia óssea. Doenças ósseas metabólicas.

EMBRIOLOGIA E HISTOFISIOLOGIA DO TECIDO ÓSSEO

Os ossos constituem aproximadamente 20% do peso corporal, formando estruturalmente o esqueleto. Funcionalmente, estão associados ao suporte de tecidos moles, à proteção anatômica do sistema nervoso central e caixa torácica, contêm o tecido mielóide, armazena íons e, associados aos músculos estriados compõem o sistema músculo-esquelético, participando da coordenação de movimentos voluntários e ampliação da força muscular.

As células do tecido ósseo provêm da célula indiferenciada do mesênquima embrionário capaz de originar também os demais tecidos mesenquimais – conjuntivo propriamente dito, cartilaginoso, adiposo, muscular, mucoso e hematopoiético.

As células de origem mesenquimal, já comprometidas geneticamente com suas linhagens, são chamadas de células-fonte ou auto-regenerativas e permanecem no organismo após o nascimento como “nichos celulares”. No tecido ósseo, estas células são denominadas células osteoprogenitoras e são estimuladas à proliferação e à diferenciação quando as células maduras chegam ao término de sua vida-útil ou quando estimuladas bioquimicamente

* Acadêmicos. Faculdade de Medicina – FAME-UNIPAC/Juiz de Fora/MG.

** Doutora em Patologia UFF-RJ. Faculdade de Odontologia – UFJF; Centro de Biologia da Reprodução.

na consolidação de fissuras ou fraturas ou em condições patológicas como neoplasias ou hiperplasias ósseas reacionais (WU, 2007).

Como os demais conjuntivos, o tecido ósseo é de maneira mais fácil e didática, estudado histologicamente segundo a morfologia de suas células e particularidades do material extracelular.

Os componentes celulares provêm de duas linhagens, ambas mesenquimais – a célula osteoprogenitora, que origina osteoblastos e osteoclastos. Diretamente a partir das células mesenquimais indiferenciadas se originam as células osteoprogenitoras, chamadas células tronco do adulto ou “células-fonte”, como citadas acima, que persistem como células ósseas de revestimento no periósteo e, segundo alguns autores no endósteo. As células osteoprogenitoras surgem, morfologicamente, a partir da contração dos prolongamentos citoplasmáticos da célula mesenquimal e diminuição de volume total celular; geneticamente, nesta fase, ocorre a transcrição de genes específicos, como o *CBFA1* (expressão induzida fisiologicamente e sinteticamente pela proteína morfogenética osteoindutora-7) e *RUNx-2*, sendo este o primeiro passo para que a célula mesenquimal indiferenciada seja, futuramente, uma célula osteoprogenitora e não qualquer outra da linhagem mesenquimal, como fibroblastos, condroblastos ou lipoblastos. Ainda, fatores de crescimento como a leptina, o IGF (Fator Semelhante à Insulina), o TGF- β (Fator de Transformação - β) e o PDGF (Fator Derivado de Plaquetas) participam, isolados ou combinados, do estímulo para diferenciação das células mesenquimais em células osteoprogenitoras e destas para osteoblastos ativos ou em repouso (células ósseas de revestimento) (DATTA, 2008; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

Também a partir das células indiferenciadas do mesênquima, surgem os hemocitoblastos. Estas células se originam a partir da formação de aglomerados celulares no saco vitelino chamados Ilhotas de Wolf, onde as células situadas na porção mais externa dão origem às células epiteliais de revestimento pavimentosas simples formadoras do endotélio vascular, enquanto que aquelas situadas na área central dão origem aos hemocitoblastos, formadores de todos os elementos celulares do sangue, dentre os quais destacamos neste contexto os monócitos, responsáveis pelo sistema fagocitário mononuclear (SFM).

Á partir do surgimento dos primeiros osteoblastos, tem início a atividade de síntese proteica, a saber: osteóide – composto principalmente por feixes de colágeno Tipo I (formando a base estrutural do tecido),

e um conjunto de proteínas “não-colagenosas” – osteonectina (possibilita a junção dos osteoblastos à interface óssea), osteocalcina (quimiotática para íons cálcio e fósforo séricos, com expressão controlada pela forma ativa da vitamina D), sialoproteína e osteopontina (ativam a mineralização e inibem o metabolismo proteico), GM-CSF (induz a diferenciação das células indiferenciadas na medula óssea em células comprometidas geneticamente com a linhagem granulocítica ou mielocítica, originando o SFM), *RANK* e *RANKr* (possibilitam a ativação da osteoclastogênese a partir das células monocíticas e estimulam o amadurecimento osteoclástico, bem como inibem a apoptose deste tipo celular), osteoprotegerina (controle antagônico de *RANK*), além das proteínas morfogenéticas osteoindutoras (BMP's) (TAKAHASHI, 1999).

Percebemos, a partir da observação da produção osteoblástica, que esta célula exerce controle metabólico no tecido como um todo, controlando a mineralização da matriz, assim como a diferenciação, amadurecimento e atividade osteoclástica – o que é de grande valia na renovação tecidual fisiológica e na osteogênese embrionária ou associada a consolidação de fraturas.

A interação destas duas células parenquimatosas – osteoblastos e osteoclastos, depende também dos osteócitos – osteoblastos em estágio final de amadurecimento, sem atividade sintética, mas fundamental para a captação iônica sérica e remoção de catabólitos teciduais.

O aspecto microscópico, as funções e a localização na matriz das células ósseas encontram-se esquematizadas no Quadro 1.

A interação morfofuncional entre as células ósseas possibilita a renovação tecidual e a manutenção da normocalcemia. Tal interação origina as atividades de modelamento e remodelamento, controladas por fatores intracelulares (desencadeados por osteoblastos), por hormônios e por estímulos locais extrínsecos, como aplicação de força mecânica fisiológica (KATAGIRI; TAKAHASHI, 2002).

O modelamento é a atividade de deposição e reabsorção inicial que desencadeia bioquimicamente uma reação contínua, ou seja, ocorre primariamente no desenvolvimento do esqueleto. A ativação neste momento biológico é independente da formação / reabsorção prévia. Por outro lado, o remodelamento é a modificação e/ou reestruturação de osso já existente em um fenômeno combinado, possibilitando a renovação do osso já formado. A duração dos ciclos de renovação é chamada de sigma e em humanos tem

Quadro I

TIPO CELULAR	MORFOLOGIA	FUNÇÃO	LOCALIZAÇÃO
OSTEOBLASTO	Em atividade apresentam núcleos intensamente basofílicos, arredondados e tendência ao formato cúbico ou cilíndrico; em repouso assumem morfologia achatada.	Célula jovem, proveniente da linhagem osteoprogenitora, responsável pela síntese proteica que determina a estrutura da matriz, a ativação da captação iônica e a renovação tecidual via controle do osteoclasto.	Formam monocamada na superfície da matriz, onde podemos observar nas áreas de células ativas pequena faixa de deposição de osteóide ligeiramente menos eosinofílica do que a matriz extracelular madura.
OSTEÓCITO	Núcleos basofílicos com formato oval e finíssimos prolongamentos celulares que tornam o aspecto da célula estrelada.	Célula madura, proveniente da linhagem osteoprogenitora, captação e manutenção iônica através de seus numerosos prolongamentos citoplásticos	Localizam-se dentro de lacunas no interior da matriz extracelular mineralizada, por onde seus prolongamentos percorrem inúmeros canalículos que permitem a intercomunicação entre estas células, bem como com o sangue.
OSTEOCLASTO	Célula gigante multinucleada (sin-sício), com citoplasma volumoso intensamente eosinofílico e formato irregular.	Realiza reabsorção da matriz orgânica via produção de collagenases e catepsinas e da porção mineral, via produção de ácidos (pH próximo a 3,5), com reaproveitamento das unidades “quebradas”. Através do reaproveitamento iônico, controla a normocalcemia.	Localizam-se na superfície da matriz extracelular mineralizada, geralmente próximos às áreas de osteoblastos inativos, em depressões correspondentes à área de reabsorção, denominadas lacunas de Howship.

Quadro I: Caracterização das células do parênquima óseo.
Fonte: Autores.

a duração de 17 semanas e envolve as seguintes fases (MISCH, 2007).

Ativação – período associado à reabsorção osteoclástica com formação de um cone cortante de 30µm/dia – 2h a dias;

Repouso – mecanismos de síntese e reabsorção quase ausentes; – 120 a 180 µm/dia

Quiescência – período de maior atividade osteocítica para manutenção e troca iônica – 1 a 2 semanas

Formação – intensa atividade osteoblástica – 13 semanas

A interação celular possibilitando o metabolismo ósseo normal, e contra-se esquematizado na Figura 2:

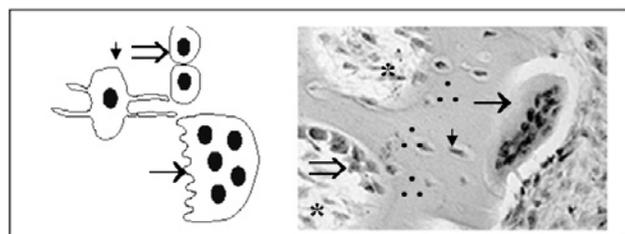


Figura 2: Interação morfofisiológica entre as células do tecido ósseo. Osteoblastos (seta dupla), osteócitos (seta), osteoclastos (seta longa), canais vasculares (asterisco e matriz mineralizada (pontilhado). Coloração HE. Aumento original da micrografia 40X.

Fonte: dos autores.

As propriedades do tecido ósseo também dependem das características da matriz extracelular, composta por porção orgânica (35% composta por proteínas colágenas – das quais 90% são representadas por colágeno Tipo I e aproximadamente 10% por proteoglicanas, e proteínas não colágenas osteoblásticas típicas, como especificado anteriormente). O componente proteico da matriz é responsável pela resistência a fratura, compressão e tensão, conferindo certa maleabilidade ao tecido sem que o mesmo perca clinicamente sua dureza.

Os componentes inorgânicos, responsáveis pela resistência a deformação, constituem 65% da matriz extracelular e apresentam fosfato de cálcio organizados em cristais de hidroxiapatita, além de magnésio, bicarbonato, sódio e potássio, em menor quantidade. Estes se associam a proteínas estruturais e se encontram distribuídos entre as fibras de colágeno formando, assim, feixes impregnados por partículas iônicas.

Tais conhecimentos se tornam importantes dada as possibilidades de manipulação *in vitro* e *in vivo* do tecido ósseo, a partir dos princípios da engenharia de tecidos.

A engenharia de tecidos ou bioengenharia, foi definida oficialmente no 4º. Congresso de Osseointegração – APCD/2004 como sendo uma conjunto de “atitudes terapêuticas que visam a reparação de tecidos/órgãos uti-

lizando componentes teciduais, mediadores químicos e biológicos, matrizes biodegradáveis e células em cultura”.

As primeiras publicações sobre possíveis estratégias de regeneração óssea foram publicadas em 1970 e em meados dos anos 90 surgiram os primeiros enxertos ósseos clinicamente viáveis (autógenos, alógenos e xenógenos).

Atualmente, são manipuladas amostras de origem celular (parenquimatosas autólogas do osso ou da medula óssea, bem como elementos de reconstituição da matriz extracelular (ácido poliglicólico, colágenos, fibrina, osso inorgânico, politetrafluoroetileno, fosfato de cálcio) e agentes mitógenos (fatores de crescimento artificiais ou isolados, como a BMP-7) (BAUM; MOONEY, 2000).

Tal disponibilidade abre um leque de opções – atuais e futuras – na reposição ou aumento do volume ósseo local bem como ganho de massa óssea total através de controle endócrino e da manipulação genética (BAUM; MOONEY, 2000).

BASES HISTOFISIOLOGICAS DAS PRINCIPAIS ALTERAÇÕES ÓSSEAS METABÓLICAS

A obesidade, a osteoporose e a diabetes são doenças, dentre várias, que recebem grande destaque como sérios problemas de saúde pública devido à sua alta incidência e grande morbidade e mortalidade. Autores têm estabelecido interação entre estas condições e o metabolismo ósseo.

A manutenção da massa óssea através do processo de remodelamento via controle endócrino tem sido alvo de diversos estudos.

A osteoporose é uma “doença esquelética sistêmica caracterizada por baixa densidade de massa óssea total com deterioração da microarquitetura do tecido levando a um aumento da fragilidade óssea e risco de fraturas” (*CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE*, 1991).

De acordo com sua fisiopatologia a osteoporose pode ser:

Primária Tipo I – considerada de alto “turn over”, onde há aumento do recrutamento de osteoclastos na medula óssea, como observado no período pós-menopausa, por exemplo, onde citocinas como IL-1, IL-6, TNF, GSF-M, associadas à osteoclastogênese, encontram-se aumentadas;

Primária Tipo 2 – de baixo “turn over”, onde osteoblastos apresentam sua atividade de síntese proteica diminuída, embora osteoclastos mantenham atividade

reabsortiva normal, ocorrendo associada ao sedentarismo e idade avançada;

Secundária: ocorre em consequência de condição patológica anterior, primária, como por exemplo: hiper-cortisolismo (endógeno ou exógeno); hiperparatireoidismo, hipertireoidismo, hipotireoidismo, neoplasias do sistema hematopoético, cirrose hepática e biliar, doenças inflamatórias intestinais, pós-gastrectomia, doenças reumáticas inflamatórias (IKEO, 2007; INAGAKI, 2007).

Quanto à associação do metabolismo do tecido ósseo e a obesidade, destacam-se atualmente estudos envolvendo a leptina e enolase-2.

A leptina é associada por diversos autores ao “gene da obesidade que controla a densidade dos ossos”. Sua produção ocorre nos adipócitos uniloculares e a maior concentração de seus receptores encontra-se no hipotálamo e o mediador de ação periférica foi identificado como pertencente ao sistema nervoso autônomo simpático, dados estes que possibilitam conexão entre leptina-cérebro-osso e interação entre o sistema nervoso central e o periférico na ação remodeladora óssea (TAKEDA, 2005; TSENG, 2008; LEE et al, 2008).

Conforme trabalho de Lee e colaboradores (2008), os efeitos da leptina sobre o controle da massa óssea e a influência dos tecidos adiposo e nervoso no remodelamento é indiscutível. Porém, seus mecanismos de ação merecem mais pesquisas, incluindo sua ação diversa no osso trabeculado e no cortical, influencia de outros fatores endócrinos e neuroendócrinos e polimorfismos genéticos individuais no receptor para leptina

A enolase 2 (ENO2) é uma isoenzima associada principalmente a neurônios e, em menor expressão, em células endócrinas difusas (APUD) localizadas no trato digestivo e respiratório. Segundo Ishiora e colaboradores (1984), o papel da ENO2 não está perfeitamente esclarecido, mas funcionalmente vem sendo apontada como uma das possíveis vias de interação entre sistema nervoso central – tecido adiposo – tecido ósseo, assim como a leptina. Segundo Rowe (2008), camundongos transgênicos apresentando super expressão do gene *DeltaFosB* e do fator de transcrição *AP-1*, controlados pela ENO2 apresentaram aumento na densidade óssea e diminuição do índice de gordura. Devido a seu possível potencial anorexígeno via controle do apetite e aumento da lipólise, associado a aumento da densidade óssea, como demonstrado em diversos estudos experimentais *in vivo*, o controle de *DeltaFosB* é um alvo potencial na terapia genética contra osteoporose, obesidade e controle da diabetes.

A diabetes *mellitus* (DM), desordem metabólica no metabolismo dos carboidratos, causada principalmente por produção diminuída de insulina ou resistência periférica à insulina, tem como consequência direta a hiperglicemia. Segundo sua etiopatogenia temos a DM insulino-dependente, Tipo I ou juvenil (7 a 10% dos pacientes) apresentando hiperglicemia intensa e constante, e a DM não insulino-dependente, Tipo II ou do adulto, com produção relativa de insulina endógena e necessidade de uso de insulina ocasional, acomete em sua maioria pacientes adultos, idosos e obesos. Ambas as variedades possuem em comum a caráter hereditário e clinicamente estão associadas à poliúria levando à polidipsia, devido à inibição do hormônio anti-diurético (ADH), polifagia e perda de peso, assim como microangiopatia e acúmulos intracelulares de glicogênio, que levam à deficiência cicatricial, maior risco de infecções e áreas focais e periféricas de isquemia (Real et al., 2008).

Especificamente em relação ao metabolismo ósseo, vêm sendo relatadas na literatura efeitos associados à terapia “anti-diabetes”.

A tiazolidinediona (TZD) promove diferenciação de lipoblastos a partir de células tronco da medula óssea – mesma origem de osteoclastos via células do SFM e de osteoblastos. *In vitro* foi observada inibição da diferenciação de osteoclastos sob influência da TZD, porém não de osteoblastos. Os mecanismos pelos quais ocorre menor osteoclastogênese sem associação a metabolismo osteoblástico proporcional ainda permanem desconhecidos (OKAZAKI, 2000)

Mais recentemente, Gray (2008), relatou evidências demonstrando potencialização do risco de fraturas em pacientes com diabetes Tipo 2 devido ao uso da TZD, que pareceu diminuir a expressão de marcadores de formação óssea no remodelamento, mas não afetar a atividade de reabsorção.

Ainda, ressaltamos a importante influência da vitamina D sobre a manutenção e renovação da massa óssea.

Esta interação é dependente de diversos fatores como a influência dos hormônios da tireóide – devido à calcitonina, e da paratireóide – visto que o PTH estimula aumento da osteoclastogênese e da ativação da reabsorção da matriz óssea em situações de hipocalcemia secundária.

Ainda, o metabolismo geral do remodelamento e da mineralização ósseas é afetado por distúrbios gastro-intestinais e por nefropatias – sistemas diretamente associados à absorção de cálcio, fosfato e magnésio adquiridos através da dieta e ao metabolismo de precursores séricos da vitamina D e formação de sua forma ativa que

possibilita a captação iônica sérica para mineralização da matriz orgânica do osso. De acordo com Roberts (1991), a mineralização normal do osteóide produzido pelos osteoblastos ocorre quando há, no mínimo, 800mg/dia de cálcio disponíveis para adultos jovens e pelo menos 1000mg / dia para idosos – devido à menor absorção intestinal. Porém, tal absorção, mesmo que as quantidades de íons séricos disponíveis estejam normais, só ocorre se associada a níveis normais da forma ativa da vitamina D (1,25 dihidroxilase) (KLEIN, 2008).

Ressaltamos neste trabalho, de forma sucinta, as principais correlações entre a histofisiologia do tecido ósseo e as principais doenças ósseas metabólicas ou condições metabólicas que podem alterar o metabolismo deste tecido – exemplificando como a fisiopatologia e a patogênese modificam os parâmetros de normalidade. Acreditamos que somente a partir destes conhecimentos, estratégias preventivas possam ser estabelecidas ou aperfeiçoadas, assim como novos tratamentos possam ser desenvolvidos.

MOTA, N. L.; CASTRO JÚNIOR, A. F.; CASTRO, B. K.; SILVEIRA NETO, L. L.; AARESTRUP, B. J. V. Embriology and histophysiology of bone: literature review and histophysiological basis of the metabolic bone diseases. **Boletim do Centro de Biologia da Reprodução**. Universidade Federal de Juiz de Fora, v. 27, p. 27-32, 2008.

Abstract: The authors presented a literature review of embryology and histophysiology of the bone tissue and basis of metabolic bone diseases.

Keywords: Bone tissue. Histology. Embriology. Metabolic bone diseases.

AGRADECIMENTO

Rede mineira de bioterismo. 2824/05 – FAPEMIG.

Rede mineira “TOXIFAR”. 2827/05 – FAPEMIG.

REFERÊNCIAS

BAUM, B. J.; MOONEY, D. J. The impact of tissue engineering on dentistry. **Journal of the American Dental Association**, Chicago, v. 131, n. 3, p. 309-18, 2000.

CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE. **Am. J. Med.**, v. 90, p. 107, 1991.

- DATTA, H. K. The cell biology of bone metabolism. **Journal of Clinical Pathology**, London, v. 61, n. 5, p. 577-87, 2008.
- GREY, A. Skeletal consequences of thiazolidinedione therapy. **Osteoporosis International**, London, v. 19, n. 2, p. 129-37, 2008.
- IKEO, T. Osteoporosis and oral biology. **Clinical Calcium**, Tokyo, v. 17, n. 2, p. 150, 2007.
- INAGAKI, K. Oral osteoporosis: a review and its dental implications. **Clinical Calcium**, Tokyo, v. 17, n. 2, p. 157-63, 2007.
- ISHIORA, N. Large scale preparation and cristallization of neuron-specific enolase. **Journal of Biochemistry**, Tokyo, v. 95, p. 611-7, 1984.
- JUNQUEIRA, L. C., CARNEIRO, J. **Histologia básica** – 11ed. Rio de Janeiro. 2008. Guanabara Koogan.
- KATAGIRI, T.; TAKAHASHI, N. Regulatory mechanisms of osteoblast and osteoclast differentiation. **Oral Diseases**, Houndmills, v. 8, n. 3, p. 147-59, 2002.
- KLEIN, G. L. The interaction between burn injury and vitamin D metabolism and consequences for the patient. **Current Clinical Pharmacology**, Chicago, v. 3, n. 3, p. 204-10, 2008.
- LEE, N. J. Leptin as an endocrine signal in bone. **Curr. Osteoporos. Rep.**, v. 6, n. 2, p. 62-6, 2008.
- MISCH, C. E. **Contemporary implant dentistry**. 13 ed. New York. 2007. Mosby-Elsevier.
- OKAZAKI, R. Skeletal effects of thiazolidinediones. **Nippon Rinsho.**, v. 58, n. 2, p. 456-60, 2000.
- REAL, C. et al. Endothelial progenitors in vascular repair and angiogenesis: how many are needed and what to do? **Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets.**, v. 8, n. 3, p. 185-93, 2008.
- ROBERTS, W. E. What are the risk factors of osteoporosis? Assessing bone health. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 122, n. 2, p. 59-61, 1991.
- ROWE, G. C. Increased energy expenditure and insulin sensitivity in the high bone mass *DeltaFosB* transgenic mice. **Endocrinology**. v. 3, n. 3, p. 204-10, 2008.
- TAKAHASHI, N. A new member of tumor necrosis factor ligand family, *ODF/OPGL/TRANCE/RANKL*, regulates osteoclast differentiation and function. **Biochem. Biophys. Res Commun.**, v. 24, n. 3, p. 449-55, 1999.
- TAKEDA, S. Central control of bone remodeling. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 18, n. 3, p. 697-9, 2005.
- TSENG, Y. H. New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. **Nature**, v. 21, n. 7207, p. 947-8, 2008.
- WU, Y. et al. Bone marrow-derived stem cells in wound healing: a review. **Wound Repair Regen.**, v. 1, n. 15, p. 18-26, 2007.