

# OPGL/RANKL Y REMODELADO ÓSEO

Hace cinco años se revisaban en estas páginas los primeros datos sobre la participación de la apoptosis en la patogenia de la patología ósea<sup>1</sup>. En aquel momento la información sobre la regulación de la apoptosis en células óseas era escasa, pero ya se apuntaba la participación de citoquinas pertenecientes a la superfamilia de factor de necrosis tumoral (TNF) y de sus receptores<sup>1</sup>. Posteriormente se ha demostrado que nuevos miembros de esta familia de citoquinas regulan la osteoclastogénesis a través de varios mecanismos, incluyendo la apoptosis. La descripción en 1997 de la osteoprotegerina (OPG/OCF/TR-1/FDC-1)<sup>2</sup> y posteriormente de su ligando OPGL/RANKL/TRANCE/ODF<sup>\*</sup> supondría una revolución en la comprensión de los mecanismos moleculares de la relación entre osteoblastos y osteoclastos.

## OPGL/RANKL, RANK Y OPG

OPGL/RANKL es una proteína de membrana de tipo II perteneciente a la superfamilia del TNF, que se une a RANK/ODAR<sup>\*</sup>, un receptor transmembrana de tipo I<sup>3</sup>. La acción de una metaloproteasa origina una forma soluble de OPGL/RANKL, que también tiene actividad osteoclastogénica. La unión de OPGL/RANKL a RANK activa vías de transducción intracelular de señales como TRAF6 y NFκB. OPG es una proteína soluble que actúa como receptor señuelo de OPGL/RANKL y es un antagonista competitivo de RANK. La unión de OPGL/RANKL a OPG bloquea la acción de OPGL/RANKL. Tanto OPG como

\* Diferentes autores identificaron de forma independiente estas citoquinas y receptores. Sinónimos:

OPGL: *osteoprotegerin ligand*; RANKL: *receptor activator of NF κB ligand*; TRANCE: *TNF-related activation-induced cytokine* y ODF: *osteoclast differentiation factor*. OPG: *osteoprotegerina*; OCF: *osteoclastogenesis inhibitory factor*; TR1: *TNF receptor related molecule-1*; FDCR-1: *follicular dendritic cell receptor-1*. RANK: *receptor activator of NF κB*; ODAR: *osteoclast differentiation and activation receptor*.

RANK pertenecen a la superfamilia de receptores del TNF. OPGL/RANKL, RANK y OPG se expresan en alta concentración en el hueso, pero también están presentes en otros órganos, y no se descarta que existan otros ligandos y receptores promiscuos<sup>3</sup>. De hecho, OPG es un receptor antagonista de la citoquina letal TRAIL.

El conocimiento de las acciones de OPGL/RANKL ha progresado a través de estudios *in vitro* pero, sobre todo, a través de estudios de ratones con defectos genéticos o tras la administración o sobreexpresión de OPGL/RANKL u OPG (tabla 1)<sup>3</sup>. Las acciones de OPGL/RANKL son especialmente importantes en el hueso, el sistema linfoide, la vasculatura y el desarrollo mamario (fig. 1).

## ACCIONES DE OPGL/RANKL EN EL HUESO

Diversas citoquinas regulan la reabsorción ósea<sup>4</sup>, pero, a diferencia de la mayor parte de las citoquinas, OPGL/RANKL influye sobre el remodelado óseo a través de un efecto directo sobre los osteoclastos y sus precursores<sup>3,5</sup>.

CSF-1 y OPGL/RANKL son dos moléculas esenciales y suficientes para promover la osteoclastogénesis<sup>5</sup>. La acción de CSF-1 está mediada, al menos en parte, por un incremento en el número de receptores RANK de los precursores de los osteoclastos, lo que los sensibiliza a la acción de OPGL/RANKL. OPGL/RANKL estimula la diferenciación y actividad de los osteoclastos y evita su muerte por apoptosis<sup>5,6</sup>. El resultado final es un mayor número de osteoclastos más activos. OPGL/RANKL es el mediador final común de los efectos sobre la reabsorción ósea de diferentes agentes. Así, la vitamina D<sub>3</sub>, la parathormona (PTH), la prostaglandina E<sub>2</sub> y la interleucina (IL)-11 estimulan la osteoclastogénesis a través de la inhibición de la sín-

**Tabla 1**  
Fenotipo y acciones de OPGL/RANKL, RANK y OPG en modelos experimentales

Proteína	Carencia	Sobreexpresión o administración
OPGL/RANKL	Osteopetrosis, ausencia de osteoclastos No erupción de dientes Ausencia de ganglios linfáticos y de mamas Disminución del timo	Hipercalcemia (en < 24 h) Osteoporosis
RANK	Osteopetrosis, no respuesta a calcitropicos, hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperparatiroidismo secundario No erupción de dientes Ausencia de ganglios linfáticos y de mamas	
OPG	Osteoporosis con aumento del recambio óseo y fracturas Calcificaciones vasculares	Hipocalcemia. Previene hipercalcemia tumoral Previene osteoporosis por ooforectomía o artritis Evita destrucción ósea y dolor de metástasis Apoptosis de osteoclastos

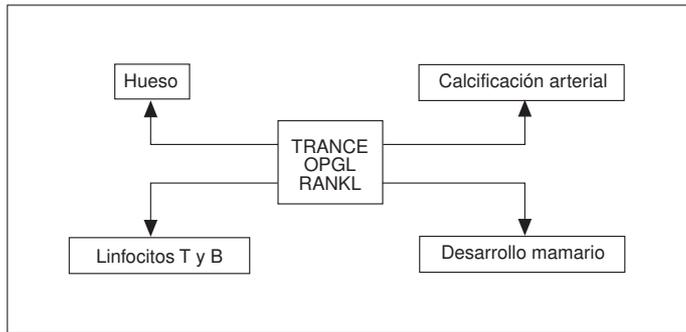


Figura 1. Acciones biológicas de OPGL/RANKL.

tesis de OPG y del estímulo de la síntesis de OPGL/RANKL. Los estrógenos, por el contrario, inhiben la producción de OPGL/RANKL.

En condiciones fisiológicas la osteoclastogénesis depende del equilibrio entre la producción local de OPGL/RANKL de membrana por los osteoblastos y células del estroma y la presencia de su antagonista, OPG soluble<sup>3,5</sup> (fig. 2). Sin embargo, en condiciones patológicas el OPGL/RANKL procedente de linfocitos T activados induce también osteoclastogénesis y pérdida de masa ósea de forma local y sistémica<sup>3,4</sup>. Este mecanismo puede participar

en la osteoporosis de enfermedades inflamatorias y en la hipercalcemia de linfomas T, ya que se ha demostrado expresión de OPGL/RANKL en linfomas T murinos. También se ha detectado expresión de OPGL/RANKL por tumores causantes de hipercalcemia. La administración de OPG produce hipercalcemia severa en 24 h y pérdida de masa ósea en tres días, con un aumento de la reabsorción ósea sin variación del número de osteoclastos en este período.

OPGL/RANKL ha sido implicado en la patogenia de la osteoporosis asociada a déficit estrogénico o exceso de glucocorticoides, de la enfermedad de Paget y de las metástasis óseas<sup>3,5,7</sup>. Además se han descrito asociaciones entre polimorfismos de OPG y OPGL/RANKL y parámetros como incidencia de fracturas, densidad ósea y metabolismo del calcio en el ser humano.

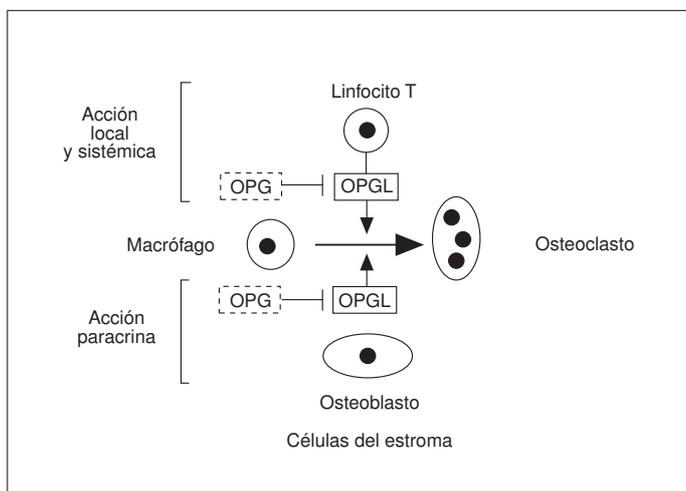


Figura 2. Acciones paracrinas y a distancia de OPGL/RANKL sobre los osteoclastos<sup>3,6</sup>.

## OPGL/RANKL Y SISTEMA LINFOIDE

Los ratones carentes de OPGL/RANKL o RANK tienen alteraciones del desarrollo del sistema inmune<sup>3</sup>. Los defectos inmunológicos de los ratones carentes de OPGL/RANKL incluyen la ausencia de ganglios linfáticos, un defecto en la maduración de los linfocitos B y T y disminución del tamaño del timo. Los ratones con déficit de RANK tienen un fenotipo parecido, pero el timo es normal.

## OPGL/RANKL Y CALCIFICACIONES ARTERIALES

OPG se expresa en la pared arterial, donde es un inhibidor local de la calcificación y un factor de supervivencia para células endoteliales<sup>8</sup>. Los ratones que carecen de OPG desarrollan calcificaciones de aorta y de arterias renales<sup>9</sup>, junto con expresión *de novo* en la pared arterial de OPGL/RANKL y RANK y aparición de células osteoclasticas<sup>8</sup>. Estos datos pueden tener relevancia para el estudio de la asociación entre osteoporosis y calcificaciones vasculares en humanos.

## PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS

La eficacia terapéutica de la administración de OPG ha sido demostrada en modelos experimentales de hipercalcemia y pérdida de masa ósea (tabla 1). Además, los primeros ensayos clínicos terapéuticos con OPG han sido publicados en forma de resumen<sup>10</sup>. En un ensayo a corto plazo en mujeres postmenopáusicas el tratamiento con OPG subcutáneo disminuyó un 80% el marcador de recambio óseo N-telopéptido/creatinina urinaria<sup>10</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ortiz A. Apoptosis y fisiopatología ósea. Rev Esp Enf Metab Óseas 1995; 4: 167-168.
2. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell 1997; 89: 309-319.
3. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. J Bone Miner Res 2000; 15: 2-12.
4. Lorenzo J. Interactions between immune and bone cells: new insights with many remaining questions. J Clin Invest 2000; 106: 749-752.
5. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. Science 2000; 289: 1.504-1.508.
6. Lacey DL, Tan HL, Lu J, Kaufman S, Van G, Qiu W, et al. Osteoprotegerin ligand modulates murine osteoclast survival in vitro and in vivo. Am J Pathol 2000; 157: 435-448.
7. Honore P, Luger NM, Sabino MA, Schwei MJ, Rogers SD, Mach DB, et al. Osteoprotegerin blocks bone cancer-induced skeletal destruction, skeletal pain and pain-related neurochemical reorganization of the spinal cord. Nat Med 2000; 6: 521-528.

8. Min H, Morony S, Sarosi I, Dunstan CR, Capparelli C, Scully S, et al. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med* 2000; 192: 463-474.
9. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12: 1.260-1.268.
10. Bekker PJ, Holloway D, Nalanishi A, Arrighi HM, Dunstan CR. Osteoprotegerin (OPG) has potent and sustained anti-resorptive activity in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999; 14 (Supp 1): S180.

A. ORTIZ ARDUÁN Y B. MARRÓN OCHOA  
*Unidad de Diálisis. Fundación Jiménez Díaz y Universidad  
Autónoma. Madrid.*

## PROPUESTA DE NOMENCLATURA ESTÁNDAR PARA LOS MIEMBROS DE LA FAMILIA DE LOS FACTORES DE NECROSIS TUMORAL QUE INTERVIENEN EN LA REGULACIÓN DE LA RESORCIÓN ÓSEA

*Comité de Nomenclatura de la American Society for Bone and Mineral Research*

Con objeto de obtener un consenso en la descripción de las nuevas moléculas de los miembros de la familia de los factores de necrosis tumoral (TNF) se recomiendan los siguientes nombres:

RANK (receptor activator of NF- $\kappa$ B) para el receptor de membrana.

RANKL (*RANK ligand*) para el ligando de este activador y OPG (osteoprotegerina) para el falso receptor.

Para más información consultar *J. Bone Mineral Res* 2000; 15: 2293-2296.

## PREMIOS AL MEJOR TRABAJO EN REEMO 2001

EDICIONES DOYMA, S.L.

CONVOCA

LOS PREMIOS AL MEJOR TRABAJO ORIGINAL Y AL MEJOR TRABAJO CLÍNICO  
PUBLICADOS EN LA REVISTA ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES METABÓLICAS ÓSEAS  
DURANTE EL AÑO 2001

1. Concurrerán a él todos los trabajos originales y clínicos publicados en la REVISTA ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES METABÓLICAS ÓSEAS, durante el año 2001.
2. El Consejo Editorial realizará para cada grupo una selección de los tres mejores trabajos.
3. El Comité Editorial posteriormente otorgará un premio de 100.000 ptas, acompañado de un diploma, al mejor trabajo de cada grupo. El premio será entregado al primer firmante del trabajo.
4. Las decisiones de los Jurados responderán a criterios de independencia y de objetividad.
5. El resultado será hecho público en el Congreso SEIOMM de 2002.