

**PABLO LUIZ CARVALHO DOS SANTOS**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**MAURÍCIO PEREIRA GOUVINHAS**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

*Recebido em outubro de 2022.  
Aprovado em dezembro de 2022.*

## A MORTE DO OSTEÓCITO

### RESUMO

O tecido ósseo é um tecido conjuntivo especializado, sendo o principal constituinte do esqueleto animal, possui a capacidade de suportar forças físicas, adequa os tecidos moles e auxilia na proteção dos órgãos vitais (costelas e o crânio), colabora no movimento realizado pelo sistema musculoesquelético. Armazena e oferece uma proteção física para a medula óssea, predecessora das células sanguíneas. Ademais, o tecido ósseo especializado tem a função de regulação metabólica dos íons cálcio, magnésio e fosfatos, ambos fazem parte de sua matriz. Na pesquisa de tecido ósseo, as células que possuem destaque e são amplamente estudadas e descritas são os osteoblastos e os osteoclastos, devido a suas funções de síntese de MEC e a reabsorção da mesma, respectivamente. Já os osteócitos têm ganhado destaque nas últimas décadas devido às suas funções fundamentais para o funcionamento do organismo como um todo. Hoje o osteócito deixa de ser uma célula passiva e sem função e se torna o orquestrador absoluto da homeostase óssea. Essa pesquisa tem como objetivo apresentar através da revisão bibliográfica a funções do osteócito e a sua importância desde o homeostase do metabolismo ósseo até a sua morte. Os osteócitos são células que por muitos anos, foram esquecidas, pois acreditava-se que ele tinha apenas função de síntese matriz extracelular, mas hoje através das pesquisas mais recentes é evidenciado o seu papel de o grande orquestrador do metabolismo ósseo. Revisão bibliográfica sobre o osteócito e sua morte celular, a pesquisa se baseou essencialmente nas bases de dados científicos, PUBMED, EMBASE, MEDLINE.

**Palavras-Chave:** osteócito. apoptose. regulação óssea.

## THE OSTEOCYTE DEATH

### ABSTRACT

Bone tissue is a specialized connective tissue, the main constituent of the animal skeleton, with the ability to withstand physical forces, adapt the soft tissues and help protect vital organs (ribs and skull), and collaborate in the movement performed by the musculoskeletal system. It stores and provides physical protection for the bone marrow, the predecessor of blood cells. Furthermore, the specialized bone tissue has the function of metabolic regulation of the ions calcium, magnesium, and phosphates, both of which are part of its matrix. In bone tissue research, the cells that stand out and are widely studied and described are osteoblasts and osteoclasts, due to their functions of ECM synthesis and resorption, respectively. Osteocytes, on the other hand, have gained prominence in recent decades due to their fundamental functions for the functioning of the organism as a whole. Today, the osteocyte is no longer a passive, functionless cell, but the absolute orchestrator of bone homeostasis. This research aims to present through literature review the functions of the osteocyte and its importance from the homeostasis of bone metabolism to its death. Osteocytes are cells that for many years were forgotten, because it was believed that they only had the function of synthesizing the extracellular matrix, but today, through the most recent researches, their role as the great orchestrator of bone metabolism is evidenced. Literature review on the osteocyte and its cell death, the research was based essentially on the scientific databases, PUBMED, EMBASE, MEDLINE.

**Keywords:** osteocyte. apoptosis. bone regulation.

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa

Rua Dr. Armando de Salles Oliveira, 150  
Boqueirão - Santos - São Paulo  
11050-071

<http://revista.lusiada.br/index.php/ruep>  
[revista.unilus@lusiada.br](mailto:revista.unilus@lusiada.br)

Fone: +55 (13) 3202-4100

## INTRODUÇÃO

Antes dos osteócitos serem descritos como células primordiais para a homeorrese óssea, foi declarado que a ação que ocorria no tecido ósseo, somente era ativa externamente ao osso, ou seja, na sua superfície, e que no seu interior não havia dinamismo (LOPES et al., 2018). Os osteoblastos e osteoclastos sempre foram as principais células a serem estudadas, os osteoblastos construindo matriz óssea, e o osteoclasto reabsorvendo a matriz óssea (BELLIDO; PLOTKIN; BRUZZANITI, 2019). Por muito tempo foi conjecturado que essas células eram reguladas por fatores estimulantes externos como o hormônio da paratireoide (PTH) ou vitamina D e outros fatores regulatórios externos (BONEWALD, 2017).

Estudos recentes relatam que os fatores produzidos pelos osteoblastos possuem ação sobre a função dos osteoclastos e, inversamente, que os osteoclastos sintetizavam fatores que agiam sobre a atividade dos osteoblastos, e assim foram construídas terapêuticas baseadas nos osteoblastos e osteoclastos, sendo os osteócitos negligenciados (MORGAN; GERSTENFELD, 2021).

Com o avanço das novas tecnologias e novas ferramentas, tornou-se possível a compreensão da função do osteócito (DALLAS; PRIDEAUX; BONEWALD, 2013; UDA et al., 2017; DIVIETI PAJEVIC, 2020). As funções atreladas aos osteócitos expandiram-se abruptamente, e foram descobertas funções como: regulação dos osteoblastos e osteoclastos para coordenar a remodelação óssea, regulação direta da homeostase do cálcio e fosfato, são células mecanosensoriais, função endócrina que agem sobre outros tecidos, como o rim (DALLAS; PRIDEAUX; BONEWALD, 2013; FENG et al., 2013; KITAURA et al., 2020; QIN et al., 2020; TRESGUERRES et al., 2020) Os osteócitos são as células que conseguem viver por mais tempo do nosso corpo, vivendo por décadas (DONSANTE et al., 2021; FANG et al., 2022). Há descrito uma série de condições patológicas que podem estar atribuídas a funções anormais ou ausentes dos osteócitos, como esclerosteose, raquitismo hipofosfatêmico, osteoporose, regiões necróticas no tecido ósseo e envelhecimento (BONEWALD, 2017).

Os estímulos mecânicos induzem e regulam as funções celulares, como a expressão genética, a síntese de novas proteínas, proliferação e diferenciação celular (QIN et al. 2020). Durante a estimulação mecânica das atividades diárias, esse estímulo mecânico de corpo inteiro é absorvido e traduzido, ao nível do órgão, que traduzirá para os tecidos, que por fim traduzirá para as células (WOLFENSON; YANG; SHEETZ, 2019). No tecido ósseo, os osteócitos são as células que são sugeridas como sendo o principal componente celular, que possui atividade responsiva frente à estimulação mecânica (UDA et al. 2017).

As primeiras funções descritas em relação aos osteócitos é a capacidade remover de sua matriz perilacunar, processo esse chamado de osteólise osteocítica (PRIDEAUX; FINDLAY; ATKINS, 2016; TSOURDI et al., 2018; ROBLING; BONEWALD, 2020). A osteólise osteocítica foi retratada como uma condição patológica, pois, ela ocorria devido aos níveis elevados de PTH contínuos. Fora descoberto que esse processo não acontecia somente em condições patológicas, mas em condições fisiológicas também ocorriam (TSOURDI et al., 2018). De acordo com Bonewald, (2017), os osteócitos tinham a capacidade de remodelar e de substituir a matriz que se encontrava ao seu redor, processo chamado de modelagem perilacunar. Foi descrito ainda que houve aumento da área das lacunas no processo da lactação, correlacionando esse processo com o receptor de PTH como o possível responsável e com o desmame houve retorno ao tamanho da área das lacunas (QING et al., 2012).

A reparação de microdanos e fadiga óssea é um processo fisiológico. O osso está em constante sustentação, assim absorvendo impactos, que geram microdanos na arquitetura óssea, que são reparados pelas células ósseas (LI; GONG, 2021). Os osteócitos enviam sinais para os osteoclastos fornecendo assim informações sobre onde a lesão se

localiza, e se for necessário reabsorver minerais naquela região, ou seja, o osteócito age regulando a homeorrese óssea (SCHAFFLER et al., 2014).

Os osteócitos são a principal fonte de fatores ósseos circulantes, se comparados com as outras células residentes do tecido ósseo. O osso é altamente vascularizado e secreta diversos fatores, como FGF23 que chega na corrente sanguínea, alcançando seus alvos, por isso hoje o osso tem sido descrito como um órgão endócrino, ao mesmo tempo que desempenha outras funções (DALLAS; PRIDEAUX; BONEWALD, 2013). O fator FGF23 age sobre a glândula paratireóide para diminuir a secreção de PTH, além disso, os osteócitos possuem a capacidade de produzir fatores que são liberados nos seus diversos prolongamentos, agindo sistematicamente, majoritariamente nos músculos, rins, tecido hematopoético e tecido adiposo, estimulando a miogênese, equilíbrio hidroeletrólítico, proliferação mielóide e homeostase lipídica. (BLAU; COLLINS, 2015; RICHTER; FAUL, 2018).

## METODOLOGIA

A metodologia do atual trabalho consiste em uma pesquisa bibliográfica, a qual se realiza a partir de registros disponíveis, decorrentes de pesquisas anteriores em documentos impressos, como artigos, teses e dissertações etc. São utilizados dados ou categorias teóricas que já foram trabalhados por outros pesquisadores e devidamente registrados. Os textos tornam-se fontes a serem pesquisados. Os artigos científicos utilizados na realização do trabalho foram pesquisados nas bases de dados PubMed, EMBASE, MEDLINE, Scielo, com as seguintes palavras-chaves: osteócitos, apoptose, remodelação, tecido ósseo

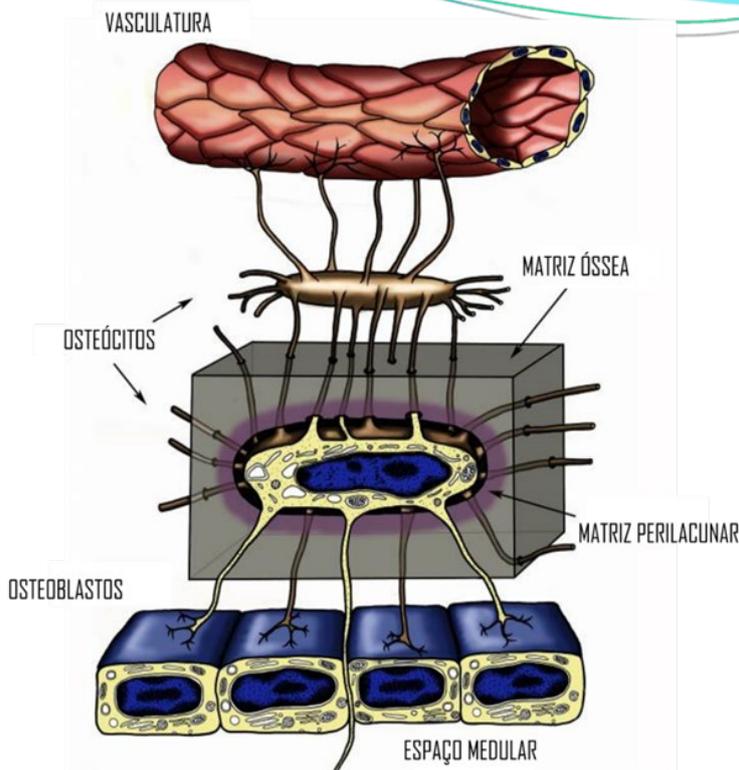
## REVISÃO DA LITERATURA

### OSTEÓCITOS

Recentemente os osteócitos têm ganhado destaque nas últimas décadas devido às suas funções fundamentais para o funcionamento do organismo como um todo (DALLAS; PRIDEAUX; BONEWALD, 2013).

Os osteócitos se localizam em lacunas emitindo seus prolongamentos. Segundo Dallas (2013), o número de prolongamentos pode variar de 40 a 100 prolongamentos. Esses prolongamentos formam um sistema de tubos, chamados de canalículos, esse sistema de canalículos recebe o nome de rede lacunocanicular, e é por essa rede de comunicação que os osteócitos se comunicam com as células residentes do osso, e também se comunica com outros tipos de células como as células que formam os vasos (células endoteliais) (SCHAFFLER et al., 2014; CREECY; DAMRATH; WALLACE, 2021). Dentro dessa rede canicular, existe um fluido que percorre o sistema lacunocanicular e nele é adsorvido oxigênio e os nutrientes necessários para o funcionamento e viabilidade da célula (DALLAS; PRIDEAUX; BONEWALD, 2013).

Figura 1 - Rede lacunocanalicular.



Fonte: Adaptado de Dallas; Prideaux e Bonewald (2013).

Devido ao recente destaque do osteócito se tem inúmeras funções relacionadas com o osteócito, adquirindo a descrição de orquestrador absoluto da homeostase óssea, regulando a remodelagem óssea, desempenhando a função de coordenação dos osteoblastos e osteoclastos. Os osteócitos também têm a capacidade de atuar como uma célula mecanosensora, assim controlando as respostas adaptativas do esqueleto frente a impactos mecânicos (DALLAS; PRIDEAUX; BONEWALD, 2013).

#### DIFERENCIAÇÃO DO OSTEÓBLASTO EM OSTEÓCITO E DESCRIÇÃO DA SUA MORFOLOGIA

Os osteócitos são as células mais abundantes encontradas no tecido ósseo (90-95%) (CHEN et al., 2018; CREECY; DAMRATH; WALLACE, 2021). Os osteócitos são células diferenciadas não proliferativas, sendo derivadas do OB, que por sua vez tem origem mesenquimal (CHEN et al., 2018).

O osteócito deixa de ser uma célula poligonal e torna-se uma célula com diversos prolongamentos, sendo essa característica principal do osteócito (MOHARRER; BOERCKEL, 2021). O corpo celular do osteócito se encontra em espaços chamados lacunas, que está envolta de uma matriz óssea mineralizada, onde os osteócitos possuem uma rede de comunicação entre os seus iguais e outras células, principalmente com os OBs e OCs (HEMMATIAN et al., 2017) Essa comunicação se dá pelos seus prolongamentos que formam os canaliculos (CHEN et al., 2018; CREECY; DAMRATH; WALLACE, 2021). Ainda segundo Chen (2018) a distância entre os osteócitos é de 20-30  $\mu\text{m}$ , para que ocorra a distribuição ideal dos nutrientes. Durante o processo de diferenciação osteocítica, eles deixam de expressar determinados marcadores moleculares fundamentais de osteoblastos, como Col-1, ALP e OCN e passam a expressar novos marcadores como connexin43 (CX43), podoplanina (PDPN), proteína de matriz dentinária 1 (DMP1), e PHEX que é uma metalo-peptidase codificada pelo gene PHEX, fosfoglicoproteína extracelular da matriz (MEPE), fator de crescimento do fibroblasto 23 (FGF23) e esclerotina (SO).

A osteocitogênese pode ser desencadeada por diversos fatores físico-químicos, como a mineralização acentuada da matriz óssea que desencadeia alterações na composição da matriz, gerando assim mudanças na tensão do oxigênio, estresse mecânico que são peças fundamentais para a osteocitogênese.

## REDE DE COMUNICAÇÃO DOS OSTEÓCITOS

Os osteócitos têm como característica o estabelecimento de um extenso sistema ramificado de comunicação intracelular e extracelular, que se comunicam com outros osteócitos através dos canalículos, assim formando o sistema lacunocanalicular (KOLLMANNBERGER et al., 2017). Esses canalículos possuem sua origem no corpo celular do osteócito, e se comunicam com canalículos de osteócitos adjacentes, por isso recebe o nome de sistema. É relatado que o osteócito é primordial para a homeostase óssea, pois é atribuído a essa célula função mecanosensora e mecanotransdutora. No entanto, a função geral permanece a ser esclarecida (KOMORI, 2013).

Os osteócitos estão aprisionados na matriz em que ele mesmo construiu, esses compartimentos onde se encontram, existe um fluido ósseo (BF). Já as células estromais se encontram desde a vasculatura até as células que compõem a superfície óssea, e as mesmas são banhadas pelo fluido intersticial perivascular (PIF) (PALUMBO; FERRETTI, 2021). Os osteoblastos se encontram na matriz mineralizada, o que separa os dois compartimentos de fluidos. Assim, as células formam uma rede protoplasmática contínua que se estende desde a vasculatura até o corpo celular dos osteócitos. A presença de junções comunicantes que interligam os canalículos, sugere que além de servir de transporte de fluidos, pode ser também um sistema de troca de informações entre as células, que são transmitidas através das extensões celulares.

É demonstrado por Palumbo e Ferretti (2021), os osteócitos são capazes de aumentar continuamente os fluxos iônicos que ocorrem dentro da rede lacunocanalicular em resposta a um estímulo mecânico.

## MECANOSENSIBILIDADE E MECANOTRANSDUÇÃO

Os estímulos mecânicos induzem e regulam as funções celulares, como a expressão genética, a síntese de novas proteínas, proliferação e diferenciação celular (QIN et al. 2020). Durante a estimulação mecânica das atividades diárias, esse estímulo mecânico de corpo inteiro é absorvido e traduzido, ao nível do órgão, que traduzirá para os tecidos, que por fim traduzirá para as células (WOLFENSON; YANG; SHEETZ, 2019). No tecido ósseo, os osteócitos são as células que são sugeridas como sendo o principal componente celular, que possui atividade responsiva frente à estimulação mecânica (UDA et al. 2017).

O ambiente onde os osteócitos estão inseridos, apresentam uma combinação de vários estímulos físicos, como tensão, estresse, cisalhamento, pressão osmótica, fluxo de fluidos, potencial de transmissão e a capacidade de acelerar o potencial (THOMPSON; RUBIN; RUBIN, 2012). Os estímulos de cisalhamento e de fluxos de fluidos são os principais estímulos de força aplicada ao osteócito (QIN et al., 2020). O osteócito com o seu sistema lacunocanalicular (LCS), é por eles que o osteócito detecta o estresse do cisalhamento a partir da estimulação mecânica.

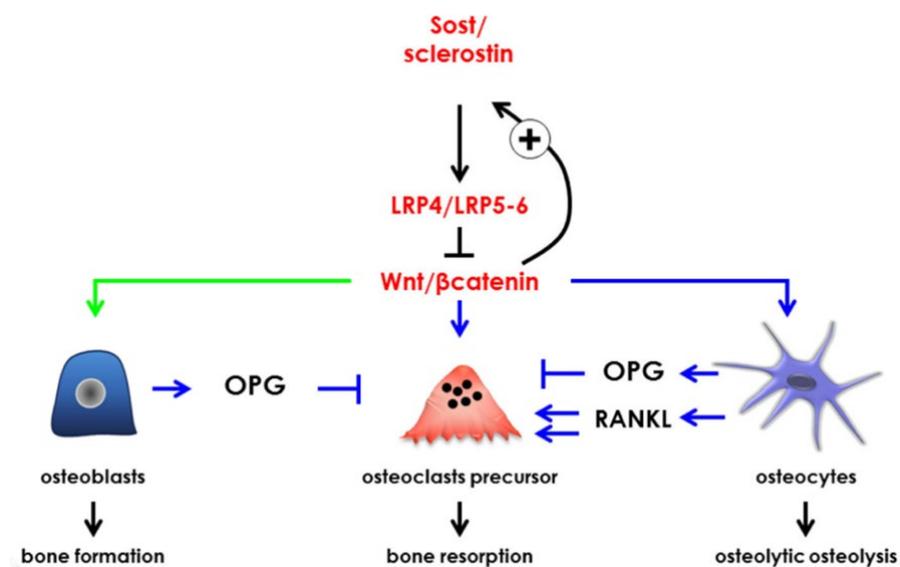
Como os osteócitos interpretam sinais mecânicos externos e convertem em sinais bioquímicos internos e eventualmente traduzem esses sinais em funções biológicas, ainda permanece sem explicação (HART et al., 2020). Os componentes especiais que auxiliam na realização dessa transdução de sinais, são chamados de mecanosensores (QIN et al., 2020). Uma melhor compreensão dos detalhes da mecanobiologia do tecido ósseo, poderá ser base para tratamentos promissores no futuro para perdas ósseas relacionadas a doenças, desuso (pacientes acamados), e alterações relacionadas a idade, principalmente se tratando de mulheres (QIN et al., 2020).

## REMODELAÇÃO ÓSSEA E A DESCRIÇÃO SOBRE A ESCLEROSTINA

Houve um salto na compreensão da fisiologia óssea devido a descoberta do papel da sinalização Wnt/ $\beta$ catenina no osso, esta sinalização é ativada por Wnt proteínas aos complexos receptores de Frizzled e correceptores da família de lipoproteínas de baixa densidade (LRP5 e LRP6) (DAVIDSON, 2021). Esse processo irá estabilizar  $\beta$ catenina, induzindo assim a sua translocação ao núcleo e tendo a sua transcrição genética, sendo responsável pelo controle da diferenciação das células troncos mesenquimais, restringindo a diferenciação de outras linhagens, como adipogênica e condrogênica, e favorecendo a diferenciação osteoblástica (BARON; KNEISSEL, 2013). Ao permitir a sinalização concomitantemente na maturação de osteoblastos, a maior sobrevivência de osteoblastos e osteócitos, e a ação inibitória sobre geração de novos osteoclastos, tende-se uma maior expressão OPG e RANKL, sendo esse processo primordial para manutenção óssea, favorecendo a formação óssea e diminuindo a reabsorção (DELGADO-CALLE; SATO; BELLIDO, 2017).

A sinalização de Wnt/ $\beta$ catenina inibe a formação osteoclástica diretamente, tendo como ação os precursores dos osteoclastos, pois a inibição da  $\beta$ catenina nessas células aumenta o número de osteoclastos, conseqüentemente aumenta a reabsorção óssea (RUIZ et al., 2016). Segundo Delgado-Calle, Sato e Bellido (2017), a esclerostina pode ter o papel direto na diferenciação osteoclástica que é independente de OPG e RANKL. Além disso, a esclerostina tem papel sobre o osteócito regulando a expressão de Catepsina K, TRAP e anidrase carbônica, que são moléculas envolvidas na remodelação da matriz ao redor dos osteócitos influenciando sobre a liberação dos minérios presentes na matriz, processo chamado de osteólise osteocítica (TRESGUERRES et al., 2020).

Figura 2 - Papel e mecanismo de ação de SOST/Esclerostina no tecido ósseo.



Fonte: Adaptado de Delgado-Calle, Sato e Bellido (2017).

Os osteócitos são as peças-chaves para o processo ocorrer de forma inequívoca, pois o osteócito maduro é uma célula com potencial de produção dos fatores que modulam a ação do Wnt (BARON; KNEISSEL, 2013; DELGADO-CALLE; SATO; BELLIDO, 2017). Mas há produção de moléculas que antagonizam a ação, como a esclerostina, que é uma proteína codificada pelo gene SOST, que é comumente expresso em osteócitos maduros, osteócitos jovens e osteoblastos. A esclerostina se liga aos correceptores LRP 5 e 6 antagonizando a sinalização entre Wnt (KIM et al., 2020; REN; CHEN; LIU, 2021).

A ausência de expressão e secreção de esclerostina em humanos causa condições herdadas de uma alta massa óssea que tem como característica formação exagerada de osso, segundo Delgado-Calle, Sato e Bellido (2017) esclerosteorose, doença de Van Buchem e displasia craniodiáfísica, são doenças causadas por essa deficiência.

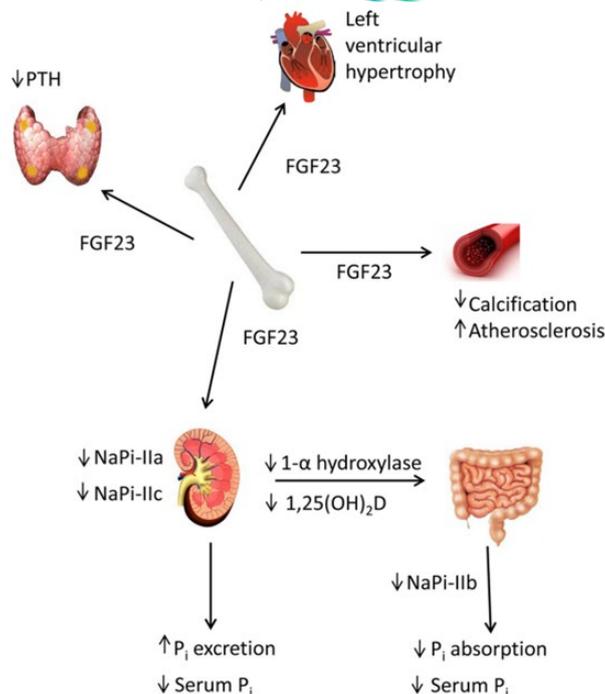
## REGULAÇÃO DE ÓRGÃOS DISTANTES

À primeira vista é contraintuitivo descrever que o osteócito é uma célula endócrina, considerando a sua localização profunda e que ele se encontra aprisionado dentro da matriz óssea (DALLAS; PRIDEAUX; BONEWALD, 2013). No entanto o LCS permite que o PIF que tem na sua composição os mesmos componentes encontrados na circulação (SCHAFFLER et al., 2014; CREECY; DAMRATH; WALLACE, 2021). Essa proximidade entre o fluido que percorre o LCS e a vasculatura, permite que o osteócito seja exposto a hormônios circulantes de tecidos adjacentes ou até mesmo tecidos mais distantes, mas também funciona como uma via de mão dupla, funcionando também como um canal onde passariam hormônios e mediadores secretados pelos osteócitos, com esses fatores e hormônios podendo alcançar seus órgãos alvos ((DALLAS; PRIDEAUX; BONEWALD, 2013; AGORO et al., 2020). Pesquisas recentes demonstraram a presença de tais fatores endócrinos sintetizados pelos osteócitos, com o resultado de que a rede osteocítica deve agora ser visualizado como um tecido endócrino, deixando de lado a característica de um tecido somente de sustentação, passando a ter um papel fundamental na regulação da homeostase do fósforo (AGORO et al., 2020; ROBLING; BONEWALD, 2020).

Desde sua descoberta, o FGF23 surgiu como um dos fatores endócrinos primordiais sintetizados pelos osteócitos. Inicialmente foi identificado em uma região do cérebro chamada de núcleo talâmico ventrolateral do cérebro (YAMASHITA; YOSHIOKA; ITOH, 2000). O FGF23 é encontrado em grande quantidade no tecido ósseo, pois a célula que o produz é uma célula residente do osso. Esse fator tem sido descrito por ter ação no sistema musculoesquelético, e o aumento desregulado de FGF23 tem como consequência distúrbios hipofosfatêmicos (BONEWALD; WACKER, 2013; DALLAS; PRIDEAUX; BONEWALD, 2013).

Um dos alvos de ação do FGF23 são os rins. A sinalização entre o osso e o rim desempenha uma função fundamental na manutenção dos níveis de eletrólitos, principalmente o fósforo sérico que é dependente dos níveis de FGF23. O FGF23 tem a capacidade de diminuir a expressão dos cotransportadores de sódio e fósforo (NaPi-IIa e NaPi-IIc) no rim, que são responsáveis pela reabsorção de fósforo renal, o que leva ao aumento da excreção renal de fósforo (JACQUILLET; UNWIN, 2019; AGORO et al., 2020). Além dessa ação, os níveis de FGF23 em excesso são responsáveis por reduzir a expressão de 1-alfa-hidroxilase, que é a enzima responsável pela conversão de 25-hidroxivitamina-D em metabólito ativo da vitamina D conhecida como 1,25-dihidroxicolecalciferol [1,25 (OH)<sub>2</sub>D] ou calcitriol (DALLAS; PRIDEAUX; BONEWALD, 2013). Essa redução de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D resulta por consequência da redução dos cotransportadores de sódio e fósforo no intestino, reduzindo assim a absorção desses íons, acarretando uma hipofosfatemia por déficit de cotransportadores. A relação entre osso e rim, é bidirecional, pois o 1,25 (OH)<sub>2</sub>D induz o osteócito a sintetizar FGF23, que por sua vez age sobre o rim, sugerindo assim que esse mecanismo se de pôr feedback negativo (HAN et al., 2018; RODELO-HAAD et al., 2019).

Figura 3 - Sinalização endócrina do osteócito.



Fonte: Dallas; Prideaux e Bonewald (2013).

Além de estar relacionado com o rim, o FGF23 pode agir sobre outros órgãos, como a glândula paratireóide onde é sintetizado o hormônio PTH, que tem como uma de suas funções o aumento da expressão de FGF23, mas o que chama atenção é que o FGF23 age também sobre a paratireóide diminuindo a secreção de PTH (BLAU; COLLINS, 2015; RICHTER; FAUL, 2018).

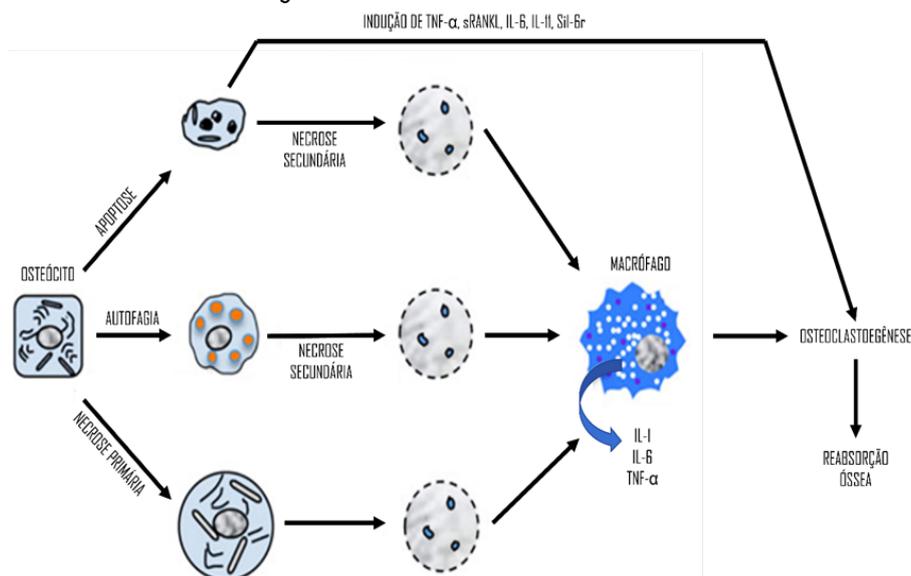
O FGF23 tem sido associado com o risco de desenvolvimento de doenças cardíacas. Níveis elevados de FGF23 foram identificados e associados a hipertrofia ventricular esquerda em alguns estudos populacionais (STÖHR et al., 2018). O FGF23 além de estar relacionado com o coração, o mesmo pode estar agindo sob as funções vasculares, estando presentes em processos de calcificação é o que indica, mas também sobre o aumento da massa gordurosa, indicando assim a importância da compreensão sobre o osteócito (ROCHETTE et al., 2018). Embora se saiba muito sobre a regulação e as ações do FGF23, existem lacunas no conhecimento acerca da molécula que ainda não foram preenchidas.

## A MORTE DO OSTEÓCITO

A morte do osteócito ocorre durante o envelhecimento, após a menopausa, no momento de descarga e em circunstâncias patológicas, como microdanos sendo a morte dos osteócitos intimamente relacionada com a remodelação óssea (GASSER; KNEISSEL, 2017). As células morrem por 3 vias, ou seja, apoptose, necrose e autofagia, sendo as possíveis condições patológicas ou fisiológicas, apesar de que algumas células possam compartilhar as características tanto da autofagia como da apoptose. Se as células morrem através da autofagia e/ou apoptose, a morte é complementada pela remoção das células através dos fagócitos, ou até mesmo por células vizinhas (SEKERDAG; SOLAROGLU; GURSOY-OZDEMIR, 2018; IZADI; ALI; POURKARIMI, 2021). Nesses casos as células são removidas do local sem inflamação, pois a integridade das membranas citoplasmáticas é mantida quando ocorre a fagocitose. Em alguns casos os danos são tão expressivos que causam falhas na bioenergéticas e lesões na membrana citoplasmática, ambos os eventos, são os pilares da via da necrose (BONEWALD, 2011), que libera moléculas imunomoduladoras no meio

extracelular recruta ativamente uma resposta imunológica ou reparativa para a região onde houve a lesão celular. Se as células que estão na fase final da apoptose, não forem fagocitadas, ocorre uma transição para a necrose e as células são eliminadas por ruptura celular (fagocitose). Essa transição recebe o nome de necrose secundária (KOMORI, 2013; SACHET; LIANG; OEHLER, 2017; D'ARCY, 2019). Como os fagócitos não atingem o osteócito, qualquer que seja a morte do osteócito, a membrana citoplasmática será rompida (KOMORI, 2013). Após a ruptura celular, onde as moléculas imunoestimuladoras são liberadas nas lacunas, e através dos canalículos alcançam a superfície óssea e os canais vasculares, onde facilita o recrutamento e ativação de macrófagos, possibilitando assim a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 (BONEWALD, 2011). Além de participarem ativamente da ativação de osteoclastos, as IL-6 e IL-1, induzem a expressão de RANKL, que é um fator essencial para a osteoclastogênese (KITAURA et al., 2020).

Figura 4 - A morte do osteócito.



Fonte: Adaptado e traduzido de Komori (2013).

A morte do osteócito se pode dar, por diversas associações com condições patológicas como a osteoporose e a osteoartrite, levando ao aumento da fragilidade do esqueleto (BONEWALD, 2011; RU; WANG, 2020). Essa fragilidade é considerada devido a perda de percepção de microdanos, e ou reparo do local lesionado, visto que a célula responsável por tais ações, é o próprio osteócito. A privação de oxigênio tem sido descrita como um dos fatores promotores da apoptose em osteócitos, assim como o tratamento com o uso de glicocorticóides e também a suspensão do hormônio estrogênio (DALLAS; PRIDEAUX; BONEWALD, 2013; JILKA; NOBLE; WEINSTEIN, 2013). Os inibidores de morte de osteócitos incluem os modulares de receptor de estrogênio e estrogênio seletivo, bifosfonatos, calcitonina, proteínas quimioatraentes de monocitos 1 e 3 (MCP-1 e 3) (PLOTKIN, 2014).

Além de sofrer apoptose, os osteócitos podem ter outro caminho de autopreservação, conhecido como autofagia, que comumente ocorre em resposta ao uso de glicocorticoide (BONEWALD, 2011; AKBARZADEH; GODOY, 2021). A autofagia nada mais é do que um processo de degradação lisossomal necessário para a reutilização dos componentes celulares. Durante a autofagia, parte do citoplasma e organelas são englobados em vacúolos e são direcionados aos lisossomos para que sejam degradados (LI et al., 2021). A autofagia pode preservar a viabilidade da célula, mesmo que minimamente, mas podendo ser um processo autodestrutivo, caminhando assim até a morte celular propriamente dita (BONEWALD, 2011). Portanto, além de responder a agentes externos ou estímulos que levam

à morte, os osteócitos podem escolher o caminho da autofagia para preservar a si, até que as condições retornem à normalidade (TOSCANI et al., 2018).

O osteócito desempenha um papel fundamental na manutenção da homeorrese óssea e da integridade da arquitetura óssea como um todo (BONEWALD, 2021). No entanto, devemos considerar que a bloqueio da morte celular do osteócito pode ir de encontro com a o tratamento de doenças relacionadas com a perda óssea, seja a causa, por envelhecimento ou a até mesmo a terapia com glicocorticóides (RU; WANG, 2020). A apoptose do osteócito torna-se um mecanismo primordial para a reparação de danos e remodelação óssea. Qualquer agente que tenha como mecanismo o bloqueio desse processo, pode auxiliar nas situações em que o reparo é necessário (DITTMER; FIRTH, 2017).

#### DOENÇAS ÓSSEAS RELACIONADAS A APOPTOSE DO OSTEÓCITO

As neoplasias que estão em seu estágio avançado, comumente sofrem metástase para o tecido ósseo, onde muitas vezes interferem com o processo de remodelação óssea (FORNETTI; WELM; STEWART, 2018; COLEMAN; BROWN; HOLEN, 2020). Com a formação da neoplasia na região óssea, é comum que o processo de remodelação seja encerrado. À medida que a remodelação ocorre ciclicamente, a rede lacunocanicular pode ser danificada, trazendo consigo algumas malformações morfológicas, um exemplo de doenças que podem alterar a rede lacunocanicular, é mieloma e o osteoma, ambos alteram a forma do osteócito, assim como alteram os seus prolongamentos, o tornando-os mais curtos, distorcidos e o seu número acaba sendo afetado negativamente (STOUT; COLE; AGNEW, 2019; XU; LAI; HUA, 2019).

Perturbações na organização da rede lacunocanicular podem ter impacto tanto no fluxo de fluidos que percorre a rede lacunocanicular, quanto a difusão de metabólitos e, assim podendo afetar a função de mecanotransdução e mecanossensibilidade (QIN et al., 2020).

A deficiência de hormônio estrogênio produzido pelas gônadas femininas, o tratamento com glicocorticóides, estresse oxidativo que é o resultado da falta de uso de um determinado membro, e o envelhecimento, podem estar relacionados com a morte do osteócito, que por sua vez leva a fraqueza óssea, assim dando-se o primeiro passo para a osteoporose (BONEWALD, 2017). Como já foi descrito, o osteócito é fundamental para detecção de microlesões ao longo do tecido ósseo, então qualquer que seja a condição que comprometa a saúde e sua função, compromete o esqueleto como um todo (MURATOVIC et al., 2018).

Devido a longevidade do osteócito que, segundo Donsante et al. (2021) & Fang et al. (2022) chega a manter-se viável por, aproximadamente 50 anos, nota-se que este envelhecimento está intimamente relacionado com o comprometimento da LCS, portanto com a morte do osteócito a rede acaba prejudicada, e assim a afetando a distribuição do PIF entre os osteócitos, despertando o efeito em cadeia. Além de transportar nutrientes, o PIF carrega consigo fatores sintetizados pelo osteócito (RU; WANG, 2020; SCHURMAN; VERBRUGGEN; ALLISTON, 2021; CUI et al., 2022). Caso a LCS seja prejudicada, o osso se torna propenso a lesões e a sua capacidade de responder a cargas mecânicas deficitárias.

Diversos hormônios e fatores estão relacionados com a regulação do fosfato como PHEX, DMP1, MEPE, FGF23 e esses fatores regulatórios são produzidos por células ósseas, sendo o osteócito a célula majoritariamente responsável por tal ação (DALLAS; PRIDEAUX; BONEWALD; BONEWALD, 2017). O PHEX é um dos principais reguladores da homeorrese do fosfato, comumente expresso em osteoblastos maduros e osteócitos imaturos, porém alterações que diminuam a expressão de PHEX e DMP1, tem como resposta aumento de FGF2, essas duas moléculas funcionam como reguladores negativos do FGF23 (BONEWALD, 2017), fisiologicamente FGF23 é expresso em pequenas quantidades quando os osteócitos se encontram em situações saudáveis, portanto essas alterações nos seus contrarreguladores (PHEX e DMP1) levam a efeitos sistêmicos, visto as múltiplas funções do FGF23 (RATSMA; ZILLIKENS; VAN DER EERDEN, 2021).

O aumento de FGF23 está também relacionado a insuficiência renal crônica e acidentes cardiovasculares. Distúrbios associados aos níveis elevados de FGF23 levam ao

raquitismo hipofosfatêmico ou osteomalácia relacionados ao FGF23, esse distúrbio tem como característica a perda elevada de fosfato pela via renal, concomitantemente identificamos o déficit de vitamina D que corrobora para a fisiopatologia (KINOSHITA; FUKUMOTO, 2018). Várias condições como a osteomalácia induzida por neoplasia são causadas pela superprodução de FGF23 (DAY et al., 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

É evidente que a viabilidade do osteócito é de extrema importância para a manutenção da função do tecido. No entanto, ao mesmo tempo que em vida o osteócito desempenha funções primordiais, a sua morte também é um processo necessário, para que assim algumas funções sejam mantidas. A apoptose pode ser essencial para o reparo de danos e reposição de massa óssea. Qualquer que seja o agente que interfira na proporção de equilíbrio entre a vida e a morte do osteócito, haverá consequências para o metabolismo, afetando diretamente a sua saúde.

Em conclusão, os osteócitos são os grandes orquestradores do metabolismo ósseo. Coordenam a atividade dos osteoblastos e osteoclastos. Além de possuir a responsabilidade de regulação óssea, eles também detêm a função de modulação das funções celulares, podendo se estender a órgãos distantes. Os osteócitos desempenham funções que antes só eram identificadas nas células mais especializadas, estudos futuros podem revelar muitas informações sobre a dinâmica do osteócito-osso, como também a sua relação com outros tecidos. Até mesmo a sua morte tem um papel fundamental no equilíbrio do tecido.

Nos próximos anos este será um dos pilares de investigação, devido ao conhecimento intensificado acerca das funções dos osteócitos e a relação concomitante de sua morte. Pesquisas que estudam os processos que os osteócitos estão atrelados como a remodelação óssea até terapêuticas dirigidas ao osso, com foco no papel do osteócito, já estão sendo resolvidas, é só uma questão de tempo para que os avanços sejam palpáveis.

## REFERÊNCIAS

- AGORO, R. et al. Osteocytic FGF23 and Its Kidney Function. *Frontiers in Endocrinology*, v. 11, p. 592, 28 ago. 2020.
- AKBARZADEH, J.; GODOY, C. Osteocyte. In: STEVENS, M. R.; GHASEMI, S.; TABRIZI, R. (Eds.). *Innovative Perspectives in Oral and Maxillofacial Surgery*. Cham: Springer International Publishing, 2021. p. 1-5.
- BARON, R.; KNEISSEL, M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nature Medicine*, v. 19, n. 2, p. 179-192, fev. 2013.
- BELLIDO, T.; PLOTKIN, L. I.; BRUZZANITI, A. Bone Cells. In: *Basic and Applied Bone Biology*. [s.l.] Elsevier, 2019. p. 37-55.
- BLAU, J. E.; COLLINS, M. T. The PTH-Vitamin D-FGF23 axis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, v. 16, n. 2, p. 165-174, jun. 2015.
- BONEWALD, L. F. Osteocytes. In: *Marcus and Feldman's Osteoporosis*. [s.l.] Elsevier, 2021. p. 135-163.
- BONEWALD, L. F. The amazing osteocyte. *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 26, n. 2, p. 229-238, fev. 2011.
- BONEWALD, L. F. The Role of the Osteocyte in Bone and Nonbone Disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, v. 46, n. 1, p. 1-18, mar. 2017.
- BONEWALD, L. F.; WACKER, M. J. FGF23 production by osteocytes. *Pediatric Nephrology*, v. 28, n. 4, p. 563-568, abr. 2013.

- CHEN, X. et al. Osteocytogenesis: Roles of Physicochemical Factors, Collagen Cleavage, and Exogenous Molecules. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, v. 24, n. 3, p. 215-225, jun. 2018.
- COLEMAN, R. E.; BROWN, J.; HOLEN, I. Bone Metastases. In: *Abeloff's Clinical Oncology*. [s.l.] Elsevier, 2020. p. 809-830.e3.
- CREECY, A.; DAMRATH, J. G.; WALLACE, J. M. Control of Bone Matrix Properties by Osteocytes. *Frontiers in Endocrinology*, v. 11, p. 578477, 18 jan. 2021.
- CUI, J. et al. Osteocytes in bone aging: Advances, challenges, and future perspectives. *Ageing Research Reviews*, v. 77, p. 101608, maio 2022.
- D'ARCY, M. S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biology International*, v. 43, n. 6, p. 582-592, jun. 2019.
- DALLAS, S. L.; PRIDEAUX, M.; BONEWALD, L. F. The Osteocyte: An Endocrine Cell ... and More. *Endocrine Reviews*, v. 34, n. 5, p. 658-690, 1 out. 2013.
- DAVIDSON, G. LRP6 in WNT Signalling. In: SCHULTE, G.; KOZIELEWICZ, P. (Eds.). *Pharmacology of the WNT Signaling System. Handbook of Experimental Pharmacology*. Cham: Springer International Publishing, 2021. p. 45-73.
- DAY, A. L. et al. Burosumab in tumor-induced osteomalacia: A case report. *Joint Bone Spine*, v. 87, n. 1, p. 81-83, jan. 2020.
- DELGADO-CALLE, J.; SATO, A. Y.; BELLIDO, T. Role and mechanism of action of Sclerostin in bone. *Bone*, v. 96, p. 29-37, mar. 2017.
- DITTMER, K. E.; FIRTH, E. C. Mechanisms of bone response to injury. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v. 29, n. 4, p. 385-395, jul. 2017.
- DIVIETI PAJEVIC, P. New and Old Osteocytic Cell Lines and 3D Models. *Current Osteoporosis Reports*, v. 18, n. 5, p. 551-558, out. 2020.
- FANG, H. et al. The Mechanism of Bone Remodeling After Bone Aging. *Clinical Interventions in Aging*, v. Volume 17, p. 405-415, abr. 2022.
- FENG, J. Q. et al. Osteocyte regulation of phosphate homeostasis and bone mineralization underlies the pathophysiology of the heritable disorders of rickets and osteomalacia. *Bone*, v. 54, n. 2, p. 213-221, jun. 2013.
- FORNETTI, J.; WELM, A. L.; STEWART, S. A. Understanding the Bone in Cancer Metastasis. *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 33, n. 12, p. 2099-2113, dez. 2018.
- GASSER, J. A.; KNEISSEL, M. Bone Physiology and Biology. In: SMITH, S. Y.; VARELA, A.; SAMADFAM, R. (Eds.). *Bone Toxicology*. Cham: Springer International Publishing, 2017. p. 27-94.
- HÄCKER, G. Apoptosis in infection. *Microbes and Infection*, v. 20, n. 9-10, p. 552-559, out. 2018.
- HAN, Y. et al. Paracrine and endocrine actions of bone—the functions of secretory proteins from osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts. *Bone Research*, v. 6, n. 1, p. 16, dez. 2018.
- HART, N. H. et al. Biological basis of bone strength: anatomy, physiology and measurement. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, v. 20, n. 3, p. 347-371, 2020.
- HEMMATIAN, H. et al. Aging, Osteocytes, and Mechanotransduction. *Current Osteoporosis Reports*, v. 15, n. 5, p. 401-411, out. 2017.

- IZADI, M.; ALI, T. A.; POURKARIMI, E. Over Fifty Years of Life, Death, and Cannibalism: A Historical Recollection of Apoptosis and Autophagy. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 22, p. 12466, 18 nov. 2021.
- JACQUILLET, G.; UNWIN, R. J. Physiological regulation of phosphate by vitamin D, parathyroid hormone (PTH) and phosphate (Pi). *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, v. 471, n. 1, p. 83-98, jan. 2019.
- JILKA, R. L.; NOBLE, B.; WEINSTEIN, R. S. Osteocyte apoptosis. *Bone*, v. 54, n. 2, p. 264-271, jun. 2013.
- KIM, J. et al. Sclerostin inhibits Wnt signaling through tandem interaction with two LRP6 ectodomains. *Nature Communications*, v. 11, p. 5357, 23 out. 2020.
- KINOSHITA, Y.; FUKUMOTO, S. X-Linked Hypophosphatemia and FGF23-Related Hypophosphatemic Diseases: Prospect for New Treatment. *Endocrine Reviews*, v. 39, n. 3, p. 274-291, 1 jun. 2018.
- KITAURA, H. et al. Osteocyte-Related Cytokines Regulate Osteoclast Formation and Bone Resorption. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 14, p. 5169, 21 jul. 2020.
- KOLLMANNBERGER, P. et al. The small world of osteocytes: connectomics of the lacuno-canalicular network in bone. *New Journal of Physics*, v. 19, n. 7, p. 073019, 19 jul. 2017.
- KOMORI, T. Functions of the osteocyte network in the regulation of bone mass. *Cell and Tissue Research*, v. 352, n. 2, p. 191-198, 2013.
- LI, J.; GONG, H. Fatigue behavior of cortical bone: a review. *Acta Mechanica Sinica*, v. 37, n. 3, p. 516-526, mar. 2021.
- LI, L. et al. The molecular mechanisms of MLKL-dependent and MLKL-independent necrosis. *Journal of Molecular Cell Biology*, v. 13, n. 1, p. 3-14, 10 abr. 2021.
- LI, W. et al. Selective autophagy of intracellular organelles: Recent research advances. *Theranostics*, v. 11, n. 1, p. 222-256, 2021.
- LOPES, D. et al. Bone physiology as inspiration for tissue regenerative therapies. *Biomaterials*, v. 185, p. 240-275, dez. 2018.
- MOHARRER, Y.; BOERCKEL, J. D. Tunnels in the rock: Dynamics of osteocyte morphogenesis. *Bone*, v. 153, p. 116104, dez. 2021.
- MORGAN, E. F.; GERSTENFELD, L. C. The bone organ system: form and function. In: Marcus and Feldman's Osteoporosis. [s.l.] Elsevier, 2021. p. 15-35.
- MURATOVIC, D. et al. Bone matrix microdamage and vascular changes characterize bone marrow lesions in the subchondral bone of knee osteoarthritis. *Bone*, v. 108, p. 193-201, mar. 2018.
- PALUMBO, C.; FERRETTI, M. The Osteocyte: From "Prisoner" to "Orchestrator". *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*, v. 6, n. 1, p. 28, 17 mar. 2021.
- PLOTKIN, L. I. Apoptotic Osteocytes and the Control of Targeted Bone Resorption. *Current Osteoporosis Reports*, v. 12, n. 1, p. 121-126, mar. 2014.
- PRIDEAUX, M.; FINDLAY, D. M.; ATKINS, G. J. Osteocytes: The master cells in bone remodelling. *Current Opinion in Pharmacology*, v. 28, p. 24-30, jun. 2016.
- QIN, L. et al. Molecular mechanosensors in osteocytes. *Bone Research*, v. 8, n. 1, p. 23, dez. 2020.

- QING, H. et al. Demonstration of osteocytic perilacunar/canalicular remodeling in mice during lactation. *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 27, n. 5, p. 1018-1029, maio 2012.
- REN, Q.; CHEN, J.; LIU, Y. LRP5 and LRP6 in Wnt Signaling: Similarity and Divergence. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 9, p. 670960, 6 maio 2021.
- RICHTER, B.; FAUL, C. FGF23 Actions on Target Tissues—With and Without Klotho. *Frontiers in Endocrinology*, v. 9, p. 189, 2 maio 2018.
- ROBLING, A. G.; BONEWALD, L. F. The Osteocyte: New Insights. *Annual Review of Physiology*, v. 82, n. 1, p. 485-506, 10 fev. 2020.
- ROCHETTE, L. et al. The role of osteoprotegerin in the crosstalk between vessels and bone: Its potential utility as a marker of cardiometabolic diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 182, p. 115-132, fev. 2018.
- RODELO-HAAD, C. et al. FGF23, Biomarker or Target? *Toxins*, v. 11, n. 3, p. 175, 22 mar. 2019.
- RU, J.; WANG, Y. Osteocyte apoptosis: the roles and key molecular mechanisms in resorption-related bone diseases. *Cell Death & Disease*, v. 11, n. 10, p. 846, out. 2020.
- RUIZ, P. et al. CathepsinKCre mediated deletion of  $\beta$ catenin results in dramatic loss of bone mass by targeting both osteoclasts and osteoblastic cells. *Scientific Reports*, v. 6, n. 1, p. 36201, dez. 2016.
- SACHET, M.; LIANG, Y. Y.; OEHLER, R. The immune response to secondary necrotic cells. *Apoptosis*, v. 22, n. 10, p. 1189-1204, out. 2017
- SCHAFFLER, M. B. et al. Osteocytes: Master Orchestrators of Bone. *Calcified Tissue International*, v. 94, n. 1, p. 5-24, jan. 2014.
- SCHURMAN, C. A.; VERBRUGGEN, S. W.; ALLISTON, T. Disrupted osteocyte connectivity and pericellular fluid flow in bone with aging and defective TGF- $\beta$  signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 118, n. 25, p. e2023999118, 22 jun. 2021
- SEKERDAG, E.; SOLAROGLU, I.; GURSOY-OZDEMIR, Y. Cell Death Mechanisms in Stroke and Novel Molecular and Cellular Treatment Options. *Current Neuropharmacology*, v. 16, n. 9, p. 1396-1415, 5 out. 2018.
- STÖHR, R. et al. FGF23 in Cardiovascular Disease: Innocent Bystander or Active Mediator? *Frontiers in Endocrinology*, v. 9, p. 351, 27 jun. 2018.
- STOUT, S. D.; COLE, M. E.; AGNEW, A. M. Histomorphology. In: Ortner's Identification of Pathological Conditions in Human Skeletal Remains. [s.l.] Elsevier, 2019. p. 91-167.
- THOMPSON, W. R.; RUBIN, C. T.; RUBIN, J. Mechanical regulation of signaling pathways in bone. *Gene*, v. 503, n. 2, p. 179-193, jul. 2012.
- TOSCANI, D. et al. Role of Osteocytes in Myeloma Bone Disease: Anti-sclerostin Antibody as New Therapeutic Strategy. *Frontiers in Immunology*, v. 9, p. 2467, 24 out. 2018.
- TRESGUERRES, F. G. F. et al. The osteocyte: A multifunctional cell within the bone. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, v. 227, p. 151422, jan. 2020.
- TSOURDI, E. et al. Physiological and pathological osteocytic osteolysis. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, v. 18, n. 3, p. 292-303, set. 2018.

UDA, Y. et al. Osteocyte Mechanobiology. *Current Osteoporosis Reports*, v. 15, n. 4, p. 318-325, ago. 2017.

WOLFENSON, H.; YANG, B.; SHEETZ, M. P. Steps in Mechanotransduction Pathways that Control Cell Morphology. *Annual Review of Physiology*, v. 81, n. 1, p. 585-605, 10 fev. 2019.

XU, X.; LAI, Y.; HUA, Z.-C. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials. *Bioscience Reports*, v. 39, n. 1, p. BSR20180992, 31 jan. 2019.

YAMASHITA, T.; YOSHIOKA, M.; ITOH, N. Identification of a Novel Fibroblast Growth Factor, FGF-23, Preferentially Expressed in the Ventrolateral Thalamic Nucleus of the Brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 277, n. 2, p. 494-498, out. 2000.

YANG, D.-H.; YANG, M.-Y. The Role of Macrophage in the Pathogenesis of Osteoporosis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 9, p. 2093, 28 abr. 2019.