

The logo for the journal RUEP, featuring the lowercase letters 'ruep' in a white, sans-serif font on a black rectangular background.

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa
v. 21, n. 62, jan./mar. 2024
ISSN 2318-2083 (eletrônico)

PABLO LUIZ CARVALHO DOS SANTOS

*Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP,
São Paulo, SP, Brasil.*

DANIEL VICENTINI DE OLIVEIRA

*Universidade Cesumar, UNICESUMAR, Maringá,
PR, Brasil.*

*Recebido em janeiro de 2024.
Aprovado em março de 2024.*

ALÉM DA MATRIZ: OSTEÓCITOS COMO REGULADORES ENDÓCRINOS DO AMBIENTE ÓSSEO

RESUMO

Osteócitos, são células predominantes no tecido ósseo, e desempenham um papel multifuncional crucial na homeostase óssea. Atuando como mecanosensores e mecanotransdutores, essas células formam uma intrincada rede de comunicação e modulam fluxos iônicos em resposta a estímulos mecânicos. Sua função na reparação óssea após fraturas é vital. O sistema de sinalização Wnt/ β -catenina e a produção de esclerostina pelos osteócitos são fundamentais para a regulação óssea. Além disso, essas células exibem funções endócrinas, influenciando a regulação do fósforo e desempenhando um papel significativo na modulação do metabolismo periférico de gordura e glicose. A relação entre osteócitos e tecido muscular também é destacada, revelando uma interação dinâmica com potenciais implicações em doenças metabólicas.

Palavras-Chave: osteócito. homeostase óssea. metabolismo ósseo.

BEYOND THE MATRIX: OSTEOCYTES AS ENDOCRINE REGULATORS OF THE BONE ENVIRONMENT

ABSTRACT

Osteocytes, the predominant cells in bone tissue, play a crucial multifunctional role in bone homeostasis. Acting as mechanosensors and mechanotransducers, these cells form an intricate communication network and modulate ionic flows in response to mechanical stimuli. Their role in bone repair after fractures is vital. The Wnt/ β -catenin signaling system and the production of sclerostin by osteocytes are fundamental to bone regulation. In addition, these cells exhibit endocrine functions, influencing phosphate regulation and playing a significant role in modulating peripheral fat and glucose metabolism. The relationship between osteocytes and muscle tissue is also highlighted, revealing a dynamic interaction with potential implications in metabolic diseases.

Keywords: osteocyte. bone homeostasis. bone metabolism.

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

Fone: +55 (13) 3202-4100

INTRODUÇÃO

O desequilíbrio nas funções fisiológicas desencadeia distúrbios e doenças, uma realidade que se manifesta em todos os níveis, inclusive no microcosmo das células com restrições físicas, como os osteócitos. Essas células, apesar de sua notável longevidade e especialização na regulação da homeostase óssea, também estão sujeitas a disfunções que podem afetar significativamente a saúde óssea e, por extensão, a saúde geral do organismo. (BONEWALD, 2017).

Previamente a identificação dos osteócitos como atores primordiais na homeostase óssea, sustentava-se a noção de que as atividades no tecido ósseo eram confinadas a superfície do osso, com ausência de dinâmica interna (LOPES et al., 2018). O enfoque tradicional estava direcionado predominantemente aos osteoblastos e osteoclastos como entidades celulares centrais para investigação, como os osteoblastos incumbidos da biossíntese da matriz óssea e os osteoclastos da sua reabsorção (BELLIDO; PLOTKIN; BRUZZANITI, 2019).

Para compreender completamente a importância das interações complexas que ocorrem entre as células ósseas, com foco nos osteócitos, e as outras populações celulares no microambiente ósseo, é crucial considerar o contexto da regulação da saúde óssea. (METZGER, NARAYANAN, 2019; CHOI et al., 2022). Os osteócitos desempenham um papel central nesse cenário, pois são células altamente especializadas que monitoram e orquestram respostas a estímulos mecânicos, bem como o equilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea (KLEIN-NULEND; BAKKER, 2007; CARINA et al., 2020; LI; KORDSMEIER; XIONG, 2021). A comunicação entre essas células é mediada por complexas redes de canais intracelulares e junções celulares, transmitindo informações sobre o estado local do tecido ósseo. Essa comunicação é fundamental para permitir que o osso se adapte a diferentes níveis de estresse mecânico e coordene os processos de remodelação óssea (CHEN et al., 2020; ZAPPALÀ et al., 2023). Assim, a interação multifacetada entre as células ósseas desempenha um papel essencial na manutenção da homeostase óssea, respondendo aos fatores regulatórios e mecânicos para garantir a saúde óssea contínua (BAKKER; EVERTS, 2014; KIM et al., 2020; GABET et al., 2021).

Recentes investigações reportam que os fatores secretados pelos osteoblastos exercem influência sobre as funções dos osteoclastos e, reciprocamente, os osteoclastos produzem fatores que afetam as atividades dos osteoblastos. Essa complexa interação entre essas duas linhagens celulares desempenha um papel crucial na homeostase óssea e tem implicações significativas na compreensão e tratamento de doenças relacionadas ao esqueleto (MORGAN, GERSTENFELD, 2021).

Por meio dos avanços tecnológicos e novas metodologias, a compreensão do papel desempenhado pelos osteócitos evoluir consideravelmente (DALLAS; PRIDEAUX; BONEWALD, 2013; UDA et al., 2017; DIVIETI PAJEVIC, 2020). As funções atribuídas aos osteócitos têm experimentado uma expansão notável, revelando-se regulação coordenada da remodelação óssea, governança direta na homeostase de cálcio e fósforo, sensibilidade mecânica, funções endócrinas com impacto em 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). Uma característica singular dos osteócitos é sua longevidade podendo persistir por décadas no organismo humano (DONSANTE et al., 2021; FANG et al., 2022). Os estímulos mecânicos desencadeiam e orquestram respostas celulares abrangentes, como a modulação da expressão genética, síntese de proteínas, proliferação e diferenciação celular (QIN et al., 2020). Ao serem submetidas as solicitações mecânicas inerentes as atividades diárias, esses estímulos mecânicos de escala corporal são absorvidos e transmitidos em níveis organizacionais, passando do nível do órgão para os tecidos, culminando finalmente nas respostas celulares (WOLFENSON; YANG, SHEETZ, 2019). No contexto do tecido ósseo, os osteócitos se destacam como as células principais dotadas de responsividade frente a estímulos mecânicos (UDA et al., 2017).

Um das primeiras funções atribuídas aos osteócitos é a habilidade de remodelar sua matriz perilacunar, fenômeno denominado osteólise osteocítica (PRIDEUX; FINDLAY; ATKINS, 2016; TSOURDI et al., 2018; ROBLING; BONEWALD, 2020). De acordo com Bonewald (2017), os osteócitos demonstram a capacidade de remodelar e substituir a matriz circundante, um processo denominado modelagem perilacunar. Observou-se um aumento na área das lacunas durante a lactação, com essa mudança correlacionada ao receptor de PTH como possível mediador; após o desmame, a área das lacunas retorna ao tamanho original (QING et al., 2012).

Comparados com outras células residentes no tecido ósseo, os osteócitos constituem a principal fonte de fatores bioativos com impacto sistêmico. O osso, altamente vascularizado, secreta uma gama diversificada de fatores, incluindo o FGF23, que é liberado na corrente sanguínea e exerce efeitos distantes. Isso fundamenta a caracterização contemporânea do osso como um órgão endócrino, apesar de suas outras funções notáveis (DALLAS; PRIDEAUX; BONEWALD, 2013). O FGF23, por exemplo, atua na glândula paratireoide para modular a secreção de PTH. Além disso, os osteócitos têm a capacidade de produzir fatores liberados por seus prolongamentos, impactando diversos órgãos, predominantemente músculos, rins, tecido hematopoético e tecido adiposo. Essa influência estimula a miogênese, a homeostase hidroeletrólítica, a proliferação mielóide e a regulação lipídica (BLAU; COLLINS, 2015; RICHTER; FAUL, 2018).

Os osteócitos são as células mais abundantes do tecido ósseo e desempenham um papel fundamental na regulação do seu metabolismo. Além de sua função estrutural, os osteócitos também secretam uma variedade de hormônios e fatores de crescimento que influenciam a formação, reabsorção e remodelação óssea (YAN et al., 2020; MICHIGAMI, 2022). Nos últimos anos, o papel dos osteócitos como reguladores endócrinos tem recebido crescente atenção. Novas descobertas têm demonstrado que os osteócitos secretam uma ampla gama de moléculas que podem afetar a homeostase óssea de forma direta e indireta.

METODOLOGIA

A metodologia do atual trabalho consiste em uma pesquisa bibliográfica que se baseia em registros disponíveis, decorrentes de pesquisas anteriores em documentos impressos e disponíveis em bibliotecas virtuais como artigos, teses e dissertações, entre outros. Nesse processo, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão para a seleção de artigos científicos que atendessem aos objetivos da pesquisa.

Os critérios de inclusão envolveram a escolha de artigos relacionados aos temas de osteócitos, remodelação e tecido ósseo, disponíveis nas bases de dados PubMed, EMBASE, MEDLINE e Scielo. Além disso, os artigos selecionados deveriam conter as palavras-chave "osteócitos," "remodelação" e "tecido ósseo." A busca abrangiu artigos publicados no período de 2010 a 2023.

Para criar a consulta de pesquisa, foram utilizados operadores booleanos, como "AND" (E lógico), para combinar essas palavras-chave de maneira eficaz. Além disso, foi estabelecido que a busca abrangeria artigos publicados no período de 2010 a 2023. Para criar a consulta de pesquisa, foram utilizados operadores booleanos, como "AND" (E lógico), para combinar essas palavras-chave de maneira eficaz.

REVISÃO DA LITERATURA

TECIDO ÓSSEO

O tecido ósseo é um tecido conjuntivo altamente especializado, desempenha um papel central na constituição do arcabouço esquelético do organismo humano. Este tecido exibe notável capacidade de sustentar cargas físicas, proporcionando suporte estrutural aos tecidos moles e contribuindo substancialmente para a proteção de órgãos vitais, notadamente as costelas e o crânio, ao mesmo tempo em que participa ativamente nos

movimentos executados pelo sistema musculoesquelético (FLORENCIO-SILVA et al., 2015; REHFELD; NYLANDER; KARNOV, 2017; BATTAFARANO et al., 2021).

O tecido ósseo é dividido em tecido trabecular (imaturo) e tecido lamelar (maduro) do ponto de vista histológico (BLUMER, 2021). Durante o crescimento ósseo e em condições patológicas como a cicatrização de fraturas, o tecido ósseo em formação é composto por feixes irregulares de colágeno com orientação aleatória, chamado tecido ósseo primário (BLACK; TADROS, 2020). O osso maduro, ou tecido ósseo lamelar, por outro lado, se desenvolve durante a infância e continua a se formar até a fase adulta. Ele é caracterizado pela presença de cristais minerais de hidroxiapatita e fibras de colágeno organizadas em lamelas. O osso lamelar gradualmente substitui o osso imaturo ao longo do tempo (RUNYAN; GABRICK, 2017).

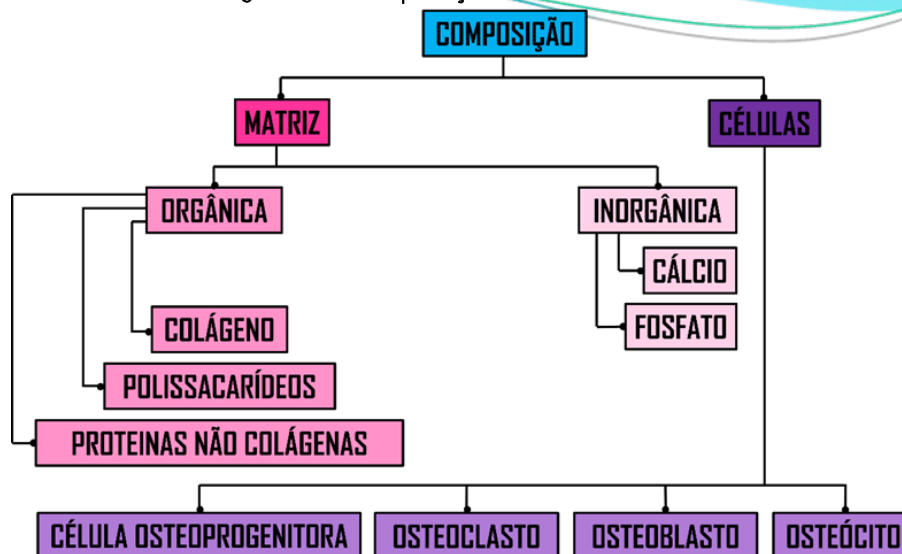
Com relação à composição, o tecido ósseo é composto por componentes inorgânicos (60%) e orgânicos (40%) (MANSOUR et al., 2017). O componente inorgânico predominante é a hidroxiapatita, um mineral que consiste principalmente em fosfato de cálcio (SAKAE; NAKADA; JOHN P. LEGEROS, 2015). As fibras de colágeno são o principal componente orgânico, juntamente com proteínas não colágenas (Figura 1). Enquanto o componente inorgânico confere resistência ao esqueleto, o colágeno proporciona elasticidade (MARTIN et al., 2015).

Os processos de reabsorção óssea e remodelação da matriz extracelular (MEC) do tecido ósseo estão intimamente interligados. O tecido ósseo é um tecido vivo sujeito a um processo constante de reabsorção, no qual cálcio e fosfato são liberados do osso mineralizado, seguido pela deposição, que utiliza esses minerais para formar novos ossos (ABOU NEEL et al., 2016). A MEC, por outro lado, é uma parte não celular do tecido ósseo composta por proteínas e polissacarídeos específicos, desempenhando um papel fundamental na sustentação, integridade e elasticidade do tecido. Além disso, a MEC está em constante remodelação em resposta a mudanças nos receptores, fatores de crescimento e pH do ambiente, contribuindo para a coordenação do desenvolvimento, função e homeostase do tecido e órgão concomitantemente (LIN et al., 2020).

A matriz óssea apresenta uma composição distinta em relação a outros tecidos, pois é composta por compostos inorgânicos (40%) e orgânicos (60%). A composição varia de acordo com fatores como sexo, idade e estado de saúde do indivíduo. Os principais componentes inorgânicos são os cristais de hidroxiapatita e elementos traços. Por outro lado, a MEC orgânica é notavelmente complexa e composta por proteínas, principalmente colágeno tipo I, que representa 90% da MEC orgânica, e proteínas não colágenas. A quase totalidade dessas proteínas é sintetizada e secretada por osteoblastos (MANSOUR et al., 2017).

A matriz extracelular orgânica é composta principalmente por proteínas colágenas e não colágenas. As proteínas colágenas incluem colágeno tipo I, III e V, sendo as mais abundantes na MEC orgânica (SAITO; MARUMO, 2015). Essas proteínas desempenham um papel fundamental no suporte mecânico e também fornecem suporte às células ósseas, funcionando como uma espécie de andaime celular. O colágeno tipo I, em particular, é o principal colágeno no tecido ósseo e é composto por hélices triplas formadas por polipeptídeos que constituem as fibrilas de colágeno. Essas fibrilas se agregam a outras proteínas, colágenas e não colágenas, aumentando sua organização (VARMA; ORGEL; SCHIEBER, 2016).

Figura 1 - Composição do tecido ósseo.



Fonte: Autoria própria.

OSTEOCITOS

A saúde óssea é intrinsecamente vinculada a um equilíbrio dinâmico entre os processos de formação e reabsorção óssea, os quais são mediados por diferentes tipos de células (HOU et al., 2022; KIM et al., 2020). Tradicionalmente, a pesquisa em doenças ósseas concentrou-se predominantemente nos osteoblastos e osteoclastos, reconhecidos como protagonistas nesses processos. Os osteoblastos são os principais agentes responsáveis pela formação de tecido ósseo, enquanto os osteoclastos desempenham um papel central na reabsorção óssea (CHOI et al., 2022; HOU et al., 2022).

No entanto, nos últimos anos, uma nova perspectiva tem emergido com relação aos osteócitos, que são as células mais abundantes e mecanossensíveis presentes no osso, atraindo crescente interesse e estudos adicionais (PATHAK; BRAVENBOER; KLEIN-NULEND, 2020; CHOI et al., 2022). Pesquisas recentes têm revelado funções adicionais dessas células no que diz respeito à regulação da matriz circundante e uma notável influência em níveis endócrinos, estabelecendo comunicação com órgãos distantes, incluindo o rim (DALLAS; PRIDEAUX; BONEWALD, 2013; CHOI et al., 2022).

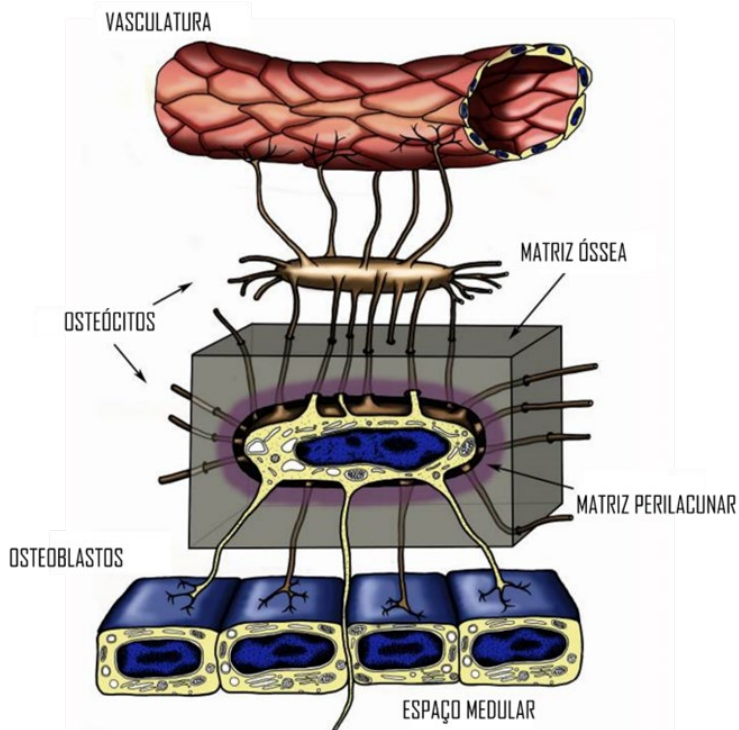
A função dos osteócitos é fortemente governada tanto por sinalização bioquímica intrínseca quanto por estímulos mecânicos aplicados ao tecido ósseo. É imperativo destacar que a estimulação mecânica desempenha um papel crucial na manutenção da saúde óssea, enquanto o processo de envelhecimento e a redução da carga mecânica imposta ao osso são fatores reconhecidamente associados à perda óssea significativa (CHOI et al., 2022).

Os osteócitos, as células mais abundantemente distribuídas e altamente sensíveis à mecânica do osso, ocupam espaços individuais localizados na matriz óssea, conhecidos como lacunas. Essas lacunas se encontram interligadas por meio de canais estreitos denominados canaliculos, formando uma intrincada rede denominada sistema lacunocanalicular (HEVERAN; BOERCKEL, 2023; SANG; URAL, 2023). Cada osteócito estende-se através dessa rede por meio de 40 a 100 prolongamentos, possibilitando assim a comunicação entre osteócitos, bem como com outras células residentes do osso, incluindo osteoblastos e osteoclastos, e com células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos (Figura 2) (DALLAS; PRIDEAUX; BONEWALD, 2013; CHOI et al., 2022; SANG; URAL, 2023).

Dentro desse complexo sistema de canaliculos, circula um fluido que desempenha um papel fundamental na manutenção da viabilidade celular, visto que contém nutrientes essenciais e oxigênio necessários para as funções celulares. Alterações na morfologia

da rede lacunocanalicular podem resultar em modificações consideráveis nas forças mecânicas percebidas pelos osteócitos, e, conseqüentemente, podem afetar a resposta do osso à estimulação mecânica, uma vez que os osteócitos representam as principais células responsáveis pela sensação de forças mecânicas no osso (SANG; URAL, 2023).

Figura 2 - Rede lacunocanalicular.



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

OSTEÓCITOS COMO CÉLULAS MULTIFUNCIONAIS

Os osteócitos, células predominantemente distribuídas no tecido ósseo e notáveis por sua sensibilidade ao estímulo mecânico, residem individualmente em lacunas dentro da matriz óssea composta por cristais de hidroxiapatita (WANG; WEIN, 2022). Desempenham um papel multifuncional essencial na manutenção da homeostase óssea.

Os osteócitos, se destacam por estabelecerem uma complexa rede de comunicação intracelular e extracelular, formando o sistema lacunocanalicular. Essa intrincada rede, originada no corpo celular do osteócito e conectando-se a células adjacentes, confere ao osteócito um papel central na homeostase óssea, atuando como mecanosensor e mecanotransdutor. No entanto, apesar do avanço nas pesquisas, a função global dos osteócitos permanece em parte esclarecida (KOMORI, 2013; KOLLMANNBERGER et al., 2017).

Investigações revelaram a interação sofisticada das células ósseas, como osteócitos, osteoblastos e estromais, desde o interior ósseo até as superfícies vasculares (METZGER; NARAYANAN, 2019; CHOI et al., 2022; SRIVASTAVA; SAPRA; MISHRA, 2022). Cada tipo celular desempenha funções específicas, participando de uma rede complexa que se estende por todo o tecido ósseo. Essa interconexão celular, associada à capacidade dos osteócitos de modular fluxos iônicos em resposta a estímulos mecânicos, destaca sua importância na fisiologia óssea (PALUMBO; FERRETTI, 2021).

Uma função que os osteócitos desempenham no tecido ósseo, é o papel crucial como células mecanosensoriais primárias, destacando-se na complexa mecanotransdução que converte estímulos mecânicos externos em sinais bioquímicos internos (CHOI et al., 2022; VERBRUGGEN; SITTICHOKECHAIWUT; REILLY, 2023). Este processo intrincado regula funções celulares fundamentais, como a expressão genética, síntese de proteínas e diferenciação celular, sendo essencial para a homeostase óssea (QIN et al., 2020). No ambiente onde

os osteócitos residem, estão expostos a diversos estímulos físicos, com ênfase em forças de cisalhamento e fluxos de fluidos, sendo o sistema lacunocanalicular vital para perceber o estresse do cisalhamento gerado pela estimulação mecânica (WEINKAMER, KOLLMANNBERGER; FRATZL, 2019).

Apesar dos avanços, a transdução precisa de sinais mecânicos pelos osteócitos e sua conversão em respostas biológicas permanecem desafios em aberto (HART et al., 2020). O entendimento aprofundado desses processos, incluindo a identificação de mecanosensores, é crucial para desvendar a mecanobiologia do tecido ósseo. O crescente interesse nesse campo impulsiona pesquisas e descobertas de novos mecanismos, sinalizando promissoras aplicações terapêuticas no futuro, especialmente para condições relacionadas a perdas ósseas, desuso e alterações associadas ao envelhecimento, como na menopausa em mulheres (UDA et al., 2017; QIN et al., 2020). Uma outra função que essas células realizam é a de reparar o osso em caso de fraturas ou microfraturas, que podem ocorrer por diversos motivos, como trauma, estresse, doenças ou procedimentos ortopédicos. Os osteoclastos reabsorvem o osso velho, enquanto os osteoblastos criam novo osso que substitui a cartilagem nos calos (VI et al., 2015; DITTMER; FIRTH, 2017). Os calos eventualmente se unem, e a remodelação óssea ocorre para completar o processo de cicatrização.

Nos últimos anos, avanços na compreensão da fisiologia óssea destacaram o papel central da sinalização Wnt/ β -catenina. Ativada pela interação entre proteínas Wnt e seus receptores, esse processo influencia a diferenciação das células-tronco mesenquimais, restringindo outras linhagens e promovendo a osteogênese (AHMADZADEH et al., 2016; (HOUSCHYAR et al., 2019; ZHANG et al., 2013). Essa sinalização, essencial para a homeostase óssea, atua simultaneamente na maturação de osteoblastos, prolongando a sobrevivência de osteoblastos e osteócitos, e inibindo a formação de osteoclastos, favorecendo a formação e reduzindo a reabsorção óssea. A esclerostina, regulando a matriz extracelular e participando do processo de osteólise osteocítica, é produzida por osteócitos maduros e representa um elo crítico na modulação da sinalização Wnt (DE MARÉ; D'HAESE; VERHULST, 2020; HUYBRECHTS et al., 2020; YE; LIU, 2022).

Os osteócitos, fundamentais nesse contexto, desempenham um papel crucial como células maduras capazes de modular a sinalização Wnt (CHOI et al., 2022) Além de produzir fatores que influenciam essa via, eles secretam moléculas antagônicas, como a esclerostina, que, ao se ligar a correceptores específicos, antagoniza a sinalização Wnt. A ausência de expressão de esclerostina em condições genéticas específicas está associada a distúrbios ósseos hereditários, como esclerosteose, doença de Van Buchem e displasia craniodiáfisica, evidenciando o papel crucial dessas moléculas na regulação do ambiente ósseo e na prevenção de anomalias associadas a perturbações na sinalização Wnt/ β -catenina (IWAMOTO et al., 2022; KIM et al., 2022; MARINI et al., 2023)

FUNÇÕES ENDÓCRINAS DOS OSTEÓCITOS

Numa perspectiva inicial, a caracterização do osteócito como uma célula endócrina pode parecer contraditória, dada sua localização interna e a inclusão na matriz óssea, afastado de outras células (DALLAS; PRIDEAUX; BONEWALD, 2013). Entretanto, a rede lacunocanalicular (LCN) facilita a exposição do osteócito ao Fluido Intersticial Perivascular (PIF), compartilhando componentes semelhantes à circulação sanguínea (SCHAFFLER et al., 2014; CREECY; DAMRATH; WALLACE, 2021). Essa proximidade permite que o osteócito seja influenciado por hormônios circulantes de tecidos próximos ou distantes, enquanto também serve como via de comunicação bidirecional, onde os hormônios e mediadores secretados pelos osteócitos podem alcançar seus órgãos-alvo (DALLAS; PRIDEAUX; BONEWALD, 2013; AGORO et al., 2020).

Investigações recentes têm desvelado a síntese de fatores endócrinos pelos osteócitos, redefinindo a concepção do tecido ósseo de uma função puramente estrutural

para uma essencial contribuição como tecido endócrino, desempenhando papel crucial na regulação da homeostase do fosfato (AGORO et al., 2020; ROBLING; BONEWALD, 2020).

MODULAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E DO METABOLISMO

No contexto da regulação metabólica, é cada vez mais evidente que os fatores derivados dos osteócitos desempenham um papel multifacetado como sinais endócrinos essenciais no intrincado diálogo entre os tecidos ósseos e órgãos distantes (DELGADO-CALLE; BELLIDO, 2022). Esses sinais não apenas influenciam a homeostase do cálcio e a remodelação óssea, mas também exercem um impacto notável na modulação do metabolismo periférico de gordura e glicose, representando uma área de pesquisa em constante expansão (KARSENTY; OLSON; 2016).

Recentes experimentos em modelos murinos, nos quais ocorreu a indução genética da morte dos osteócitos, destacam a extensão de sua influência, revelando não apenas uma acentuada linfocitopenia, mas também uma notável perda de massa no tecido adiposo branco periférico (SATO et al., 2013). Adicionalmente, pesquisas indicam que a esclerostina é, um fator secretado pelos osteócitos, que surgiu como uma peça-chave na interação entre os ossos e o tecido adiposo periférico. Estudos *in vivo* apontam que camundongos com superprodução genética de esclerostina exibem não apenas um aumento significativo na massa de gordura periférica, mas também um comprometimento substancial no metabolismo da glicose. Por outro lado, aqueles com a deleção global do gene *SOST*, responsável pela síntese de esclerostina, apresentam uma notável redução na massa de gordura periférica em comparação com os camundongos controle (KIM et al., 2017; KIM et al., 2019).

Além disso, evidências mais recentes sugerem que além do esclerostina, outras moléculas provenientes dos osteócitos, como o *Dkk1* e o *FGF23*, também desempenham papéis cruciais na regulação do metabolismo sistêmico, contribuindo para a complexidade dessa rede de sinalização endócrina entre os ossos e órgãos periféricos (CHAPURLAT; CONFAVREUX, 2016; DELGADO-CALLE; BELLIDO, 2022).

De maneira análoga, a elevação de esclerostina, resultante da deleção genética de *LRP4* nos osteócitos ou da ativação osteocítica de β -catenina, emerge como um elo crítico nas complexas interações que regem o metabolismo sistêmico (BARON; KNEISSEL, 2013). Pesquisas recentes indicam que essa elevação está associada não apenas ao aumento da gordura corporal, mas também a alterações substanciais no tecido adiposo branco periférico, evidenciando a influência profunda dos osteócitos na homeostase metabólica (DELGADO-CALLE; BELLIDO, 2022).

Além disso, intervenções farmacológicas dirigidas ao esclerostina, como a utilização de anticorpos neutralizantes, demonstraram eficácia na atenuação da acumulação de gordura corporal induzida por uma dieta rica em gordura, bem como na mitigação dos efeitos adversos sobre o metabolismo da glicose (KIM et al., 2017). Este achado sugere a possibilidade promissora de estratégias terapêuticas que visam o esclerostina para mitigar complicações metabólicas associadas à obesidade e resistência à insulina.

Apesar de a fundamentação clínica nesse campo ainda se encontrar em estágio inicial, as evidências acumuladas indicam um incremento notável nos níveis circulantes de esclerostina em pacientes diagnosticados com diabetes tipo 2 (NAPOLI et al., 2017). A associação positiva entre os níveis séricos de esclerostina e a massa corporal, bem como a massa de gordura, não apenas em indivíduos diabéticos, mas também em adultos saudáveis, destaca a potencial utilidade do esclerostina como um marcador relevante para avaliação do risco metabólico e obesidade (AMREIN et al., 2012; GARCÍA-MARTÍN et al., 2012).

A revisão exaustiva conduzida por Delgado-Calle e Bellido (2022) valida a suposição de que o esclerostina desempenha uma função essencial como um fator de sinalização endócrina que media a interação entre os ossos e os depósitos de gordura

periférica, bem como o pâncreas. No entanto, enfatizam que são necessárias pesquisas adicionais para avaliar a relevância clínica desses achados, além de elucidar os mecanismos celulares e moleculares subjacentes às ações do esclerostina na biologia dos adipócitos.

INFLUÊNCIA DOS OSTEÓCITOS NA REGULAÇÃO DO METABOLISMO DO FOSFATO

A regulação do metabolismo do fosfato é uma interação complexa que envolve diversos atores, sendo o FGF23 um exemplo notável. Descoberto em 2000, esse fator desempenha um papel crucial na manutenção dos níveis de fosfato eletrolítico e exerce influência não apenas no tecido ósseo, mas também no sistema musculoesquelético. Disfunções em seu aumento desregulado têm sido associadas a distúrbios hipofosfatêmicos (BONEWALD; WACKER, 2013; DALLAS; PRIDEAUX; BONEWALD, 2013).

O rim, por sua vez, é um alvo primordial das ações do FGF23, participando ativamente de um sistema de sinalização entre ossos e rins essencial para a homeostase eletrolítica. Este sistema é particularmente relevante na regulação do fosfato sérico, dependente dos níveis de FGF23. O FGF23, como um fator endócrino, reduz a expressão de cotransportadores renais de sódio e fosfato, promovendo uma excreção renal aumentada de fosfato (JACQUILLET; UNWIN, 2019; AGORO et al., 2020). A relação entre osso e rim não é unilateral, estabelecendo-se como um mecanismo de feedback negativo. Por exemplo, o 1,25 (OH)2D, metabólito ativo da vitamina D, induz a síntese de FGF23 pelos osteócitos. Essa produção, por sua vez, influencia a função renal, evidenciando uma complexa interação bidirecional entre esses dois órgãos (HAN et al., 2018; RODELO-HAAD et al., 2019).

Além disso, os osteócitos, células especializadas no tecido ósseo, desempenham um papel significativo nessa regulação metabólica (DELGADO-CALLE; BELLIDO, 2022). Expressam níveis mais elevados de genes relacionados à mineralização e ao metabolismo de fosfato, como PHEX, DMP1 e MEPE, em comparação aos osteoblastos (PLOTKIN; BELLIDO, 2016). Adicionalmente, produzem FGF23, cuja secreção é estimulada por altos níveis dietéticos de fosfato e pela forma ativa da vitamina D3, 1,25-dihidroxitamina D3 (ITO et al., 2005; KOLEK et al., 2005; PERWAD et al., 2005). A regulação complexa de FGF23 pelos osteócitos é evidenciada em condições patológicas, como na condrodisplasia metafisária do tipo Jansen, onde mutações resultam em sinalização constitutivamente ativa do receptor PTHr1 e elevação nos níveis de FGF23, mesmo em condições normais de 1,25-D3 e baixos níveis de Pi (BROWN et al., 2009; DELGADO-CALLE; BELLIDO, 2022).

RELAÇÃO ENTRE OSTEÓCITOS E O TECIDO MUSCULAR

Um conjunto crescente de evidências destaca a presença de uma intrincada rede de comunicação entre ossos e músculos, sendo os osteócitos reconhecidos como mediadores cruciais nessa interação dinâmica. Apesar da pesquisa ainda restrita nesse campo, estudos empregando meios condicionados de células semelhantes a osteócitos revelaram uma influência notável na miogênese, evidenciando a capacidade dessas células de acelerar a diferenciação dos mioblastos C2C12 (GORSKI et al., 2016; HUANG et al., 2017). Mecanismos detalhados identificaram a prostaglandina E2 e o Wnt3a, liberados pelos osteócitos, como elementos-chave responsáveis pela melhoria da diferenciação miogênica das células C2C12 in vitro. (MO et al., 2015; HUANG et al., 2017)

Resultados intrigantes surgiram da deleção condicional da peptidase do fator de transcrição ligado à membrana, sítio 1 (MBTPS1) nos osteócitos, revelando um aumento relacionado à idade na força contrátil observada nos músculos sóleos dominantes de contração lenta em adultos (GORSKI et al., 2016). Além disso, além de sua influência positiva, os osteócitos também expressam uma variedade significativa de citocinas com potencial inibitório na miogênese (WOOD; PAJEVIC; GOOI, 2017). Em um cenário mais amplo, o ácido β -aminoisobutírico, um fator induzido pelo exercício muscular, destaca-se como

um agente protetor dos ossos, prevenindo a morte celular dos osteócitos induzida por espécies reativas de oxigênio (ROS) *in vitro* (KITASE et al., 2018).

Apesar dos avanços, uma compreensão holística do intrincado papel desempenhado pelos osteócitos na comunicação entre ossos e músculos permanece fugaz, necessitando de investigações adicionais. Além disso, dados emergentes sugerem que os osteócitos estendem sua influência reguladora para além do tecido muscular, impactando a distribuição de gordura em todo o corpo, a função pancreática e, potencialmente, desempenhando um papel em doenças metabólicas (ROBLING; BONEWALD, 2020). Vale ressaltar que o papel endócrino já estabelecido do FGF23 derivado dos osteócitos nos rins adiciona uma complexidade adicional às multifacetadas funções dessas células (DELGADO-CALLE; BELLIDO, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tradicionalmente eclipsados pelos osteoblastos e osteoclastos, os osteócitos emergem como células multifuncionais e mecanosensoriais fundamentais, desempenhando um papel crucial na resposta do osso à estimulação mecânica. A complexa rede lacunocanalicular, permite uma comunicação intracelular e extracelular sofisticada entre osteócitos, osteoblastos, osteoclastos e células endoteliais.

As funções endócrinas dos osteócitos adicionam uma camada intrigante à sua versatilidade biológica. O sistema lacunocanalicular, ao facilitar a exposição dos osteócitos ao fluido intersticial perivascular, permite a síntese e liberação de fatores endócrinos, redefinindo o tecido ósseo como um contribuinte ativo para a regulação sistêmica. A modulação da composição corporal, do metabolismo periférico de gordura e glicose, bem como a regulação do metabolismo do fosfato, são exemplos claros das influências endócrinas dos osteócitos. Esse papel que os osteócitos desempenham é significativo na interação entre os ossos e músculos, evidenciando sua capacidade de modular a miogênese e influenciar a força contrátil muscular. Além disso, dados recentes indicam que os osteócitos podem impactar a distribuição de gordura corporal, função pancreática e potencialmente desempenhar um papel em doenças metabólicas.

Os avanços na compreensão da sinalização Wnt/ β -catenina e na identificação de moléculas como a esclerostina fornecem novos dados valiosos sobre os mecanismos subjacentes às funções endócrinas dos osteócitos. A pesquisa contínua nessa área promete abrir portas para aplicações terapêuticas inovadoras, particularmente em condições relacionadas a perdas ósseas, desuso e envelhecimento.

REFERÊNCIAS

ABOU NEEL, E. A. et al. Demineralization-rem mineralization dynamics in teeth and bone. *International Journal of Nanomedicine*, v. 11, p. 4743-4763, 19 set. 2016.

AHMADZADEH, A. et al. Wnt/ β -catenin signaling in bone marrow niche. *Cell and Tissue Research*, v. 363, n. 2, p. 321-335, fev. 2016.

AMREIN, K. et al. Sclerostin and Its Association with Physical Activity, Age, Gender, Body Composition, and Bone Mineral Content in Healthy Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 97, n. 1, p. 148-154, jan. 2012.

ANSARI, M. Bone tissue regeneration: biology, strategies and interface studies. *Progress in Biomaterials*, v. 8, n. 4, p. 223-237, dez. 2019.

ATKINS, G. J.; PRIDEAUX, M.; FINDLAY, D. M. Osteocytes and Bone Regeneration. Em: ZREIQAT, H.; DUNSTAN, C. R.; ROSEN, V. (Eds.). *A Tissue Regeneration Approach to Bone and Cartilage Repair*. Mechanical Engineering Series. Cham: Springer International Publishing, 2015. p. 39-52.

- BAKKER, A. D.; EVERTS, V. Osteocytes and Osteoclasts, a Relationship Under Strain. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*, v. 12, n. 1, p. 14-26, mar. 2014.
- 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.
- BATTAFARANO, G. et al. Strategies for Bone Regeneration: From Graft to Tissue Engineering. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 3, p. 1128, 23 jan. 2021
- BELLIDO, T.; PLOTKIN, L. I.; BRUZZANITI, A. Bone Cells. In: *Basic and Applied Bone Biology*. [s.l.] Elsevier, 2019. p. 37-55.
- BHARTIYA, D. Adult tissue-resident stem cells—fact or fiction? *Stem Cell Research & Therapy*, v. 12, n. 1, p. 73, 21 jan. 2021.
- BIGHAM-SADEGH, A.; ORYAN, A. Basic concepts regarding fracture healing and the current options and future directions in managing bone fractures. *International Wound Journal*, v. 12, n. 3, p. 238-247, jun. 2015.
- BLACK, J. DJ.; TADROS, B. J. Bone structure: from cortical to calcium. *Orthopaedics and Trauma*, v. 34, n. 3, p. 113-119, jun. 2020.
- 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.
- BLUMER, M. J. F. Bone tissue and histological and molecular events during development of the long bones. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, v. 235, p. 151704, maio 2021.
- BONEWALD, L. F. Osteocytes. Em: *Marcus and Feldman's Osteoporosis*. [s.l.] Elsevier, 2021. p. 135-163.
- 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. 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.
- BROWN, W. W. et al. Hypophosphatemia with elevations in serum fibroblast growth factor 23 in a child with Jansen's metaphyseal chondrodysplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 94, n. 1, p. 17-20, jan. 2009.
- CARINA, V. et al. Bone's Response to Mechanical Loading in Aging and Osteoporosis: Molecular Mechanisms. *Calcified Tissue International*, v. 107, n. 4, p. 301-318, out. 2020.
- CHAPURLAT, R. D.; CONFAVREUX, C. B. Novel biological markers of bone: from bone metabolism to bone physiology. *Rheumatology*, v. 55, n. 10, p. 1714-1725, out. 2016.
- CHEN, K. et al. Communications Between Bone Marrow Macrophages and Bone Cells in Bone Remodeling. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 8, p. 598263, 22 dez. 2020.
- CHOI, J. U. A. et al. The Mechanosensory Role of Osteocytes and Implications for Bone Health and Disease States. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 9, p. 770143, 21 fev. 2022.
- 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.

- DE MARÉ, A.; D'HAESE, P. C.; VERHULST, A. The Role of Sclerostin in Bone and Ectopic Calcification. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 9, p. 3199, 30 abr. 2020.
- DELGADO-CALLE, J.; BELLIDO, T. The osteocyte as a signaling cell. *Physiological Reviews*, v. 102, n. 1, p. 379-410, 1 jan. 2022.
- 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.
- DONSANTE, S. et al. From Stem Cells to Bone-Forming Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 8, p. 3989, 13 abr. 2021.
- DVORAKOVA, J. et al. Human cells with osteogenic potential in bone tissue research. *BioMedical Engineering OnLine*, v. 22, n. 1, p. 33, 3 abr. 2023.
- 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.
- FLORENCIO-SILVA, R. et al. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *BioMed Research International*, v. 2015, p. 1-17, 2015.
- GABET, Y. et al. Editorial: Developmental Biology and Regulation of Osteoclasts. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 9, p. 769320, 22 out. 2021.
- GARCÍA-MARTÍN, A. et al. Circulating Levels of Sclerostin Are Increased in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 97, n. 1, p. 234-241, jan. 2012.
- GORSKI, J. P. Biomineralization of bone: a fresh view of the roles of non-collagenous proteins. *Frontiers in Bioscience*, v. 16, n. 1, p. 2598, 2011.
- GORSKI, J. P. et al. Deletion of *Mbtps1* (*Pcsk8*, *Slp*, *Ski-1*) Gene in Osteocytes Stimulates Soleus Muscle Regeneration and Increased Size and Contractile Force with Age. *Journal of Biological Chemistry*, v. 291, n. 9, p. 4308-4322, fev. 2016.
- 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.
- HEVERAN, C. M.; BOERCKEL, J. D. Osteocyte Remodeling of the Lacunar-Canalicular System: What's in a Name? *Current Osteoporosis Reports*, v. 21, n. 1, p. 11-20, fev. 2023.
- HIENZ, S. A.; PALIWAL, S.; IVANOVSKI, S. Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis. *Journal of Immunology Research*, v. 2015, p. 1-10, 2015.
- HOU, J. et al. Knowledge Domains and Emerging Trends of Osteoblasts-Osteoclasts in Bone Disease From 2002 to 2021: A Bibliometrics Analysis and Visualization Study. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, p. 922070, 22 jul. 2022.
- HOUSCHYAR, K. S. et al. Wnt Pathway in Bone Repair and Regeneration - What Do We Know So Far. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 6, p. 170, 7 jan. 2019.

- HUANG, J. et al. Crosstalk Between MLO-Y4 Osteocytes and C2C12 Muscle Cells Is Mediated by the Wnt/ β -Catenin Pathway. *JBMR Plus*, v. 1, n. 2, p. 86-100, out. 2017.
- HUYBRECHTS, Y. et al. WNT Signaling and Bone: Lessons From Skeletal Dysplasias and Disorders. *Frontiers in Endocrinology*, v. 11, p. 165, 9 abr. 2020.
- ITO, M. et al. Vitamin D and phosphate regulate fibroblast growth factor-23 in K-562 cells. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, v. 288, n. 6, p. E1101-E1109, jun. 2005.
- IWAMOTO, R. et al. Positive and Negative Regulators of Sclerostin Expression. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 9, p. 4895, 28 abr. 2022.
- KARSENTY, G.; OLSON, E. N. Bone and Muscle Endocrine Functions: Unexpected Paradigms of Inter-organ Communication. *Cell*, v. 164, n. 6, p. 1248-1256, mar. 2016.
- KIM, J.-M. et al. Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. *Cells*, v. 9, n. 9, p. 2073, 10 set. 2020.
- KIM, J.-M. et al. Regulation of sclerostin by the SIRT1 stabilization pathway in osteocytes. *Cell Death & Differentiation*, v. 29, n. 8, p. 1625-1638, ago. 2022.
- KIM, S. P. et al. Lrp4 expression by adipocytes and osteoblasts differentially impacts sclerostin's endocrine effects on body composition and glucose metabolism. *Journal of Biological Chemistry*, v. 294, n. 17, p. 6899-6911, abr. 2019.
- KIM, S. P. et al. Sclerostin influences body composition by regulating catabolic and anabolic metabolism in adipocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 114, n. 52, 26 dez. 2017.
- KITASE, Y. et al. β -aminoisobutyric Acid, l-BAIBA, Is a Muscle-Derived Osteocyte Survival Factor. *Cell Reports*, v. 22, n. 6, p. 1531-1544, fev. 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.
- KLEIN-NULEND, J.; BAKKER, A. D. Osteocytes: Mechanosensors of Bone and Orchestrators of Mechanical Adaptation. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*, v. 5, n. 4, p. 195-209, dez. 2007.
- KOLEK, O. I. et al. $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D₃ upregulates FGF23 gene expression in bone: the final link in a renal-gastrointestinal-skeletal axis that controls phosphate transport. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, v. 289, n. 6, p. G1036-G1042, dez. 2005.
- LEE-THEDieck, C.; SCHERTL, P.; KLEIN, G. The extracellular matrix of hematopoietic stem cell niches. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 181, p. 114069, fev. 2022.
- LI, X.; KORDSMEIER, J.; XIONG, J. New Advances in Osteocyte Mechanotransduction. *Current Osteoporosis Reports*, v. 19, n. 1, p. 101-106, fev. 2021.
- LIN, X. et al. The Bone Extracellular Matrix in Bone Formation and Regeneration. *Frontiers in Pharmacology*, v. 11, p. 757, 26 maio 2020.
- LONG, J. T. et al. Hypertrophic chondrocytes serve as a reservoir for marrow-associated skeletal stem and progenitor cells, osteoblasts, and adipocytes during skeletal development. *eLife*, v. 11, p. e76932, 18 fev. 2022.
- LOPES, D. et al. Bone physiology as inspiration for tissue regenerative therapies. *Biomaterials*, v. 185, p. 240-275, dez. 2018.

- LUO, Y. et al. The minor collagens in articular cartilage. *Protein & Cell*, v. 8, n. 8, p. 560-572, ago. 2017.
- MADEL, M.-B. et al. Immune Function and Diversity of Osteoclasts in Normal and Pathological Conditions. *Frontiers in Immunology*, v. 10, p. 1408, 19 jun. 2019.
- MANSOUR, A. et al. Extracellular Matrices for Bone Regeneration: A Literature Review. *Tissue Engineering Part A*, v. 23, n. 23-24, p. 1436-1451, dez. 2017.
- MARINI, F. et al. Role of Wnt signaling and sclerostin in bone and as therapeutic targets in skeletal disorders. *Osteoporosis International*, v. 34, n. 2, p. 213-238, fev. 2023.
- MARTIN, R. B. et al. Skeletal Biology. In: MARTIN, R. B. et al. (Eds.). *Skeletal Tissue Mechanics*. New York, NY: Springer New York, 2015. p. 35-93.
- METZGER, C. E.; NARAYANAN, S. A. The Role of Osteocytes in Inflammatory Bone Loss. *Frontiers in Endocrinology*, v. 10, p. 285, 14 maio 2019.
- MICHIGAMI, T. Roles of osteocytes in phosphate metabolism. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, p. 967774, 15 jul. 2022.
- MIZOGUCHI, T.; ONO, N. The diverse origin of bone-forming osteoblasts. *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 36, n. 8, p. 1432-1447, ago. 2021.
- MO, C. et al. Prostaglandin E₂ promotes proliferation of skeletal muscle myoblasts via EP4 receptor activation. *Cell Cycle*, v. 14, n. 10, p. 1507-1516, 19 maio 2015.
- 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.
- NAPOLI, N. et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 13, n. 4, p. 208-219, abr. 2017.
- OKAMOTO, K.; TAKAYANAGI, H. Osteoimmunology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 9, n. 1, p. a031245, jan. 2019.
- OUSSOREN, E. et al. Bone, joint and tooth development in mucopolysaccharidoses: Relevance to therapeutic options. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, v. 1812, n. 11, p. 1542-1556, nov. 2011.
- PATHAK, J. L.; BRAVENBOER, N.; KLEIN-NULEND, J. The Osteocyte as the New Discovery of Therapeutic Options in Rare Bone Diseases. *Frontiers in Endocrinology*, v. 11, 2020.
- PERWAD, F. et al. Dietary and Serum Phosphorus Regulate Fibroblast Growth Factor 23 Expression and 1,25-Dihydroxyvitamin D Metabolism in Mice. *Endocrinology*, v. 146, n. 12, p. 5358-5364, 1 dez. 2005.
- PLOTKIN, L. I.; BELLIDO, T. Osteocytic signalling pathways as therapeutic targets for bone fragility. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 12, n. 10, p. 593-605, out. 2016.
- 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.
- REHFELD, A.; NYLANDER, M.; KARNOV, K. Bone Tissue. Em: REHFELD, A.; NYLANDER, M.; KARNOV, K. (Eds.). *Compendium of Histology*. Cham: Springer International Publishing, 2017. p. 157-185.

- 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.
- RUNYAN, C. M.; GABRICK, K. S. Biology of Bone Formation, Fracture Healing, and Distraction Osteogenesis: *Journal of Craniofacial Surgery*, v. 28, n. 5, p. 1380-1389, jul. 2017.
- SAKAE, T.; NAKADA, H.; JOHN P. LEGEROS. Historical Review of Biological Apatite Crystallography. *Journal of Hard Tissue Biology*, v. 24, n. 2, p. 111-122, 2015.
- SANG, W.; URAL, A. Influence of Osteocyte Lacunar-Canalicular Morphology and Network Architecture on Osteocyte Mechanosensitivity. *Current Osteoporosis Reports*, v. 21, n. 4, p. 401-413, ago. 2023.
- SATO, M. et al. Osteocytes Regulate Primary Lymphoid Organs and Fat Metabolism. *Cell Metabolism*, v. 18, n. 5, p. 749-758, nov. 2013.
- SCHAFFLER, M. B. et al. Osteocytes: Master Orchestrators of Bone. *Calcified Tissue International*, v. 94, n. 1, p. 5-24, jan. 2014.
- SCHLESINGER, P. H. et al. Cellular and extracellular matrix of bone, with principles of synthesis and dependency of mineral deposition on cell membrane transport. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, v. 318, n. 1, p. C111-C124, 1 jan. 2020.
- SONG, L. Effects of Exercise or Mechanical Stimulation on Bone Development and Bone Repair. *Stem Cells International*, v. 2022, p. 1-10, 28 set. 2022.
- SRIVASTAVA, R. K.; SAPRA, L.; MISHRA, P. K. Osteometabolism: Metabolic Alterations in Bone Pathologies. *Cells*, v. 11, n. 23, p. 3943, 6 dez. 2022.
- TOOSI, S.; BEHRAVAN, J. Osteogenesis and bone remodeling: A focus on growth factors and bioactive peptides. *BioFactors*, v. 46, n. 3, p. 326-340, maio 2020.
- 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.
- VARMA, S.; ORGEL, J. P. R. O.; SCHIEBER, J. D. Nanomechanics of Type I Collagen. *Biophysical Journal*, v. 111, n. 1, p. 50-56, jul. 2016.
- VERBRUGGEN, S. W.; SITTICHOKECHAIWUT, A.; REILLY, G. C. Osteocytes and Primary Cilia. *Current Osteoporosis Reports*, 8 set. 2023.
- WEINKAMER, R.; KOLLMANNBERGER, P.; FRATZL, P. Towards a Connectomic Description of the Osteocyte Lacunocanalicular Network in Bone. *Current Osteoporosis Reports*, v. 17, n. 4, p. 186-194, ago. 2019.
- 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.
- WOOD, C. L.; PAJEVIC, P. D.; GOOI, J. H. Osteocyte secreted factors inhibit skeletal muscle differentiation. *Bone Reports*, v. 6, p. 74-80, jun. 2017.
- WUELLING, M.; VORTKAMP, A. A newly discovered stem cell that keeps bones growing. *Nature*, v. 567, n. 7747, p. 178-179, mar. 2019.

YAN, Y. et al. Osteocyte-Mediated Translation of Mechanical Stimuli to Cellular Signaling and Its Role in Bone and Non-bone-Related Clinical Complications. *Current Osteoporosis Reports*, v. 18, n. 1, p. 67-80, fev. 2020.

YE, X.; LIU, X. Wnt16 signaling in bone homeostasis and osteoarthritis. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, p. 1095711, 22 dez. 2022.

ZAPPALÀ, A. et al. Functional Roles of Connexins and Gap Junctions in Osteo-Chondral Cellular Components. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 4, p. 4156, 19 fev. 2023.

ZHANG, D. et al. Wnt/ β -catenin signaling induces the aging of mesenchymal stem cells through promoting the ROS production. *Molecular and Cellular Biochemistry*, v. 374, n. 1-2, p. 13-20, fev. 2013.