

**PABLO LUIZ CARVALHO DOS SANTOS**

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

**GABRIEL MARQUES DE BARROS**

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

**MAURÍCIO PEREIRA GOUVINHAS**

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

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

## HISTOFISIOLOGIA DO TECIDO ÓSSEO: UMA REVISÃO DA LITERATURA

### RESUMO

---

O tecido ósseo é comumente renovado em um processo denominado remodelação, que ocorre por intermédio das células ósseas, sendo a reabsorção função dos osteoclastos e formação da matriz óssea pelos osteoblastos, já os osteócitos terão a função de coordenar essas funções e a função de mecanossensibilidade. O processo de remodelação ocorre por estímulos que são desencadeados por fatores como citocinas, interleucinas, fatores de crescimento. Alguns fatores agem sistemicamente, como os hormônios que podem agir sobre a homeosese óssea (estrogênio, paratormônio, calcitonina). Nessa revisão será elucidado dados recentes sobre as funções que o tecido e suas células desempenham e a homeosese óssea.

**Palavras-Chave:** osso. remodelação óssea. homeosese óssea.

## BONE TISSUE HISTOPHYSIOLOGY: A REVIEW OF THE LITERATURE

### ABSTRACT

---

The bone tissue is commonly renewed in a process called remodeling, which occurs through bone cells, with resorption being the function of osteoclasts and bone matrix formation by osteoblasts, while osteocytes have the function of coordinating these functions and the mechanosensitivity function. The remodeling process occurs by stimuli that are triggered by factors such as cytokines, interleukins, and growth factors. Some factors act systemically, such as hormones that can act on bone homeostasis (estrogen, parathormone, calcitonin). This review will elucidate recent data about the functions that the tissue and its cells perform and bone homeostasis.

**Keywords:** bone. bone remodeling. bone homeostasis.

## INTRODUÇÃO

O osso é tecido conjuntivo mineralizado que possui diversas células em suas constituição sendo elas: Osteoblastos, osteoclastos, osteócitos e a células do revestimento ósseo. O tecido tem inúmeras funções fundamentais para o organismo como suporte, locomoção, proteção de órgãos nobres, funciona como armazenamento de alguns íons, e dentro do osso ele ainda armazena a medula óssea, que por sua vez é responsável pela formação das células do tecido sanguíneo (LUO et al., 2017; LOPES et al., 2018; HART et al., 2020). O osso é um tecido altamente dinâmico, passando por diversas mudanças ao longo de um dia, processo esse denominado remodelação, que será desempenhado pelos osteoblastos, osteoclastos principalmente, mas os osteócitos possuem a função de coordenação de todo o processo (FLORENCIO-SILVA et al., 2015). A remodelação óssea é necessária para a reparo da matriz, ou cicatrização tecidual, assim como serve para renovação da matriz como de células. Nesta revisão identificaremos as funções das células e como elas se interconectam com o metabolismo ósseo (DALLAS; PRIDEAUX; BONEWALD, 2013).

## 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

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 oferecer uma proteção física para a medula óssea, predecesora das células sanguíneas. Ademais, o tecido ósseo especializado tem a função de regulação metabólicas dos íons cálcio, magnésio e fosfatos, ambos fazem parte de sua matriz (LUO et al., 2017; LOPES et al., 2018; HART et al., 2020).

Os ossos no organismo humano são classificados anatomicamente como: longos, curtos, planos e irregulares, e sua forma está intimamente relacionada com a sua função (SONG, 2022).] O osso é uma estrutura complexa e diversificada, sendo subdividido em macroscópico e microscópico, assim possuindo uma organização hierárquica, que vai desde sua estrutura macroscópica, onde é visível a olho nu, até as suas menores repartições (Sub-nanoestruturas) (LIU; LUO; WANG, 2016; BURR, 2019).

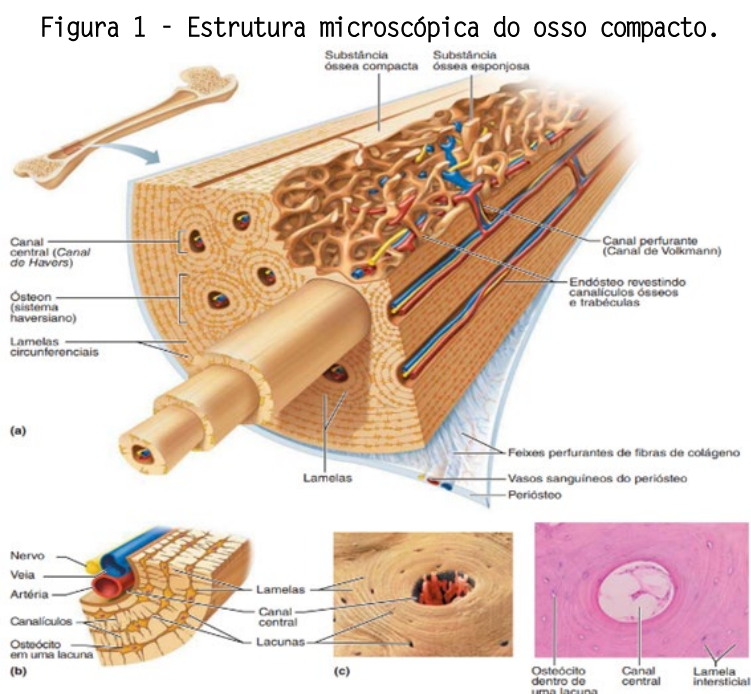
A formação óssea (osteogênese) pode ocorrer através da ossificação dentro de uma membrana de tecido conjuntivo (ossificação intramembranosa) ou através da ossificação de precursores de cartilagem (ossificação endocondral) (BERENDSEN; OLSEN, 2015; HAISHENG YANG, 2019). A ossificação intramembranosa dá origem à abóbada craniana e à face, bem como à clavícula e à escápula (NIKITA, 2017; SHIRLEY; TERSIGNI-TARRANT, 2017). Em contraste, epífises de ossos longos, ossos curtos, corpos vertebrais, e outros elementos em grande parte, constituídos por osso trabecular que crescem por ossificação endocondral (RUNYAN; GABRICK, 2017).

A maioria dos ossos são formados a partir de pelo menos dois centros de ossificação. O primeiro centro que aparece chama-se centro primário ou centro de

ossificação, a sua ossificação começa geralmente no centro, e em ossos longos corresponde à diáfise. A maioria dos centros de ossificação secundários aparecem após o nascimento, e em ossos longos correspondem às epífises (PAZZAGLIA et al., 2011; GILSANZ; RATIB, 2012; KINI; NANDEESH, 2012). Como mencionado na secção entre a diáfise e as epífises, encontra-se uma camada cartilaginosa (placa de crescimento) que permite o crescimento dos ossos em comprimento (OUSSOREN et al., 2011). Durante a adolescência e no início da idade adulta, os centros de ossificação primários e secundários se fundem, dando origem aos ossos completos. (GILSANZ; RATIB, 2012). À medida que um osso se desenvolve, a sua forma é gradualmente para assumir a forma madura final. Este processo é conhecido como modelagem. Em contraste, a remodelação é a substituição do osso maduro durante a reparação de micro danos ósseos ou a adaptação frente a carga mecânica (RUNYAN; GABRICK, 2017).

## MICROARQUITETURA DO TECIDO ÓSSEO

Histologicamente, o tecido ósseo pode ser dividido em trabecular (imaturo) ou lamelar (maduro) (BLUMER, 2021). Ao longo da fase do crescimento ósseo ou quando certas condições patológicas acometem o esqueleto, tais como durante a cicatrização da fratura, o tecido ósseo produzido consiste em feixes de colágeno de forma irregular com uma orientação aleatória. Este tipo de osso é chamado de tecido ósseo primário (BLACK; TADROS, 2020). O tecido ósseo fornece uma resposta imediata quando se trata do crescimento, doença ou carga mecânica, contudo, a sua estrutura desorganizada a torna ineficaz na oferta de apoio estrutural a longo prazo. Em contraste, o osso maduro ou lamelar é construído ainda na infância e seu desenvolvimento acompanha até a fase adulta, e consiste em cristais minerais (hidroxiapatita) e fibras de colágeno que formam camadas, chamadas de lamelas. O osso lamelar substitui gradualmente o osso imaturo (RUNYAN; GABRICK, 2017).



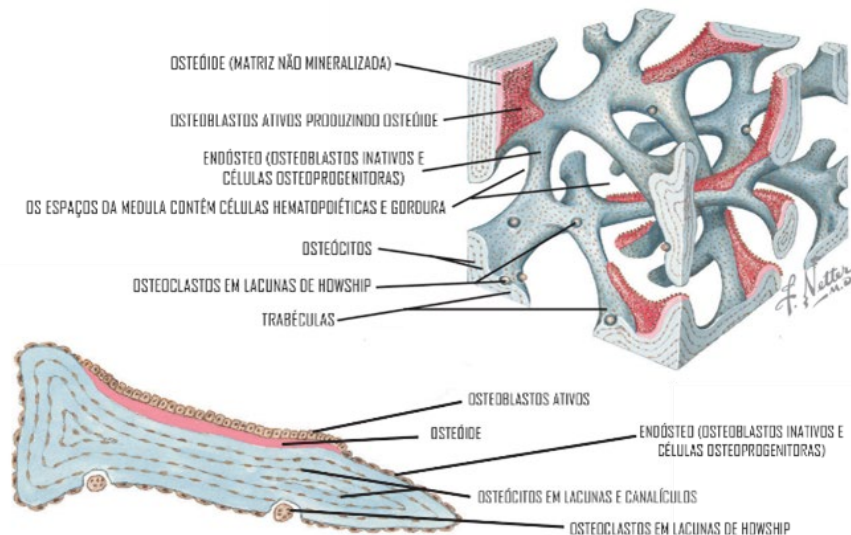
Fonte: Marieb (2014).

## TECIDO ÓSSEO COMPACTO E TECIDO ÓSSEO TRABECULAR

O osso lamelar tem dois tipos estruturais, o osso cortical (ou compacto) e o osso trabecular (ou esponjoso). O osso cortical é denso e situado por baixo do perióstio.

Observa-se que o osso cortical encontrado nas articulações é coberto por cartilagem durante a vida e é chamado osso de subcondral. As suas unidades estruturais são os osteons, que consistem em camadas concêntricas de osso compacto, lamelas, organizadas em torno de um canal central, (canal Haversiano), contendo vasos sanguíneos e fibras nervosas. Osso trabecular é encontrado nas epífises dos ossos longos e no interior de todos os outros ossos. É constituído por espículas ósseas finas, trabéculas, onde cada uma das quais é composta por algumas camadas de lamelas. As trabéculas estão dispostas de forma irregular, formando um favo de mel (MARTIN et al., 2015).

Figura 2 - Osteoblastos, osteócitos e osteoclastos.

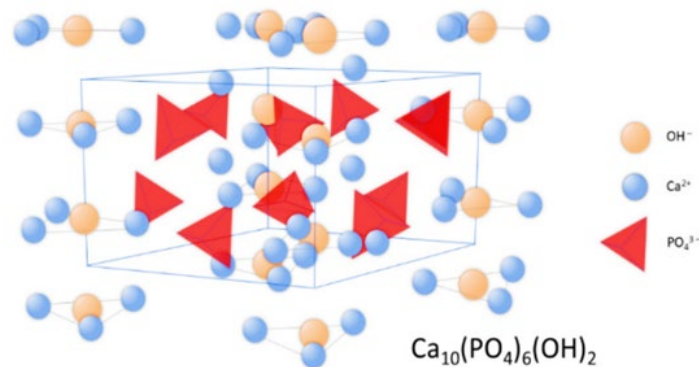


Fonte: Adaptado e traduzido de Ovalle & Nahirney (2020).

Devido a esta estrutura, o osso trabecular tem um peso mínimo, mas, ao mesmo tempo, proporciona uma grande força ao esqueleto. Durante a vida, os espaços dentro da rede trabecular contêm medula vermelha hematopoiética (MARTIN et al., 2015).

O tecido ósseo é composto por componentes inorgânicos (60%) e orgânicos (40%) (MANSOUR et al., 2017). O principal componente inorgânico é a hidroxiapatita,  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ , um mineral composto por fosfato de cálcio. (SAKAE; NAKADA; JOHN P. LEGEROS, 2015). As fibras de colágeno são o principal componente orgânico juntamente com proteínas não colágenas. O componente inorgânico torna o esqueleto forte, enquanto o colágeno oferece elasticidade (MARTIN et al., 2015).

Figura 3 - Representação esquemática da estrutura do cristal de hidroxiapatita.

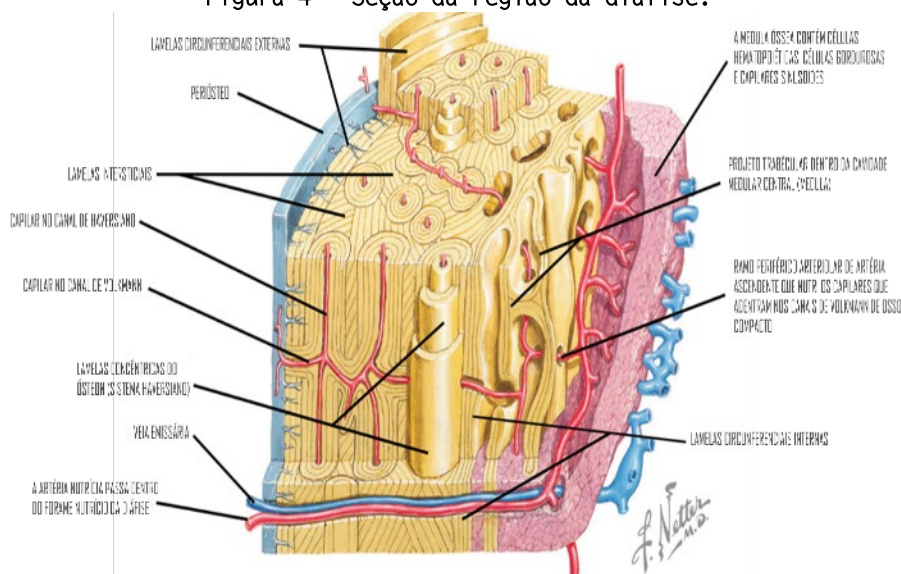


Fonte: Sobczak-Kupiec et al (2021).



Como um tecido vivo, o esqueleto humano passa por um processo constante de reabsorção óssea (liberação de cálcio e fosfato do osso mineralizado) e deposição (utilização de cálcio e fosfato para formar novos ossos) (ABOU NEEL et al., 2016).

Figura 4 - Seção da região da diáfise.



Fonte: Adaptado e traduzido de Ovalle & Nahirney (2020).

## MATRIZ EXTRACELULAR ÓSSEA

A matriz extracelular (MEC) é um componente não celular que é sintetizado e secretado no espaço extracelular. Sua composição é de proteínas e polissacarídeos específicos. A MEC de cada tecido tem uma composição e topografia únicas. A MEC tem como função fornecer sustentação, integralidade e elasticidade, e está frequentemente em remodelação, devido a mudanças de receptores, fatores de crescimento e pH do ambiente para que assim consiga coordenar o desenvolvimento, função e homeostase do tecido concomitantemente do órgão (LIN et al., 2020).

Quando observamos a matriz óssea, é identificado que a sua composição difere de outros tecidos, pois a matriz óssea é composta por compostos inorgânicos (40%) e orgânicos (60%). Sua composição difere com base no sexo, idade, e saúde do indivíduo. Os principais componentes são os cristais de hidroxiapatita e elementos traços. Em contrapartida a MEC orgânica é consideravelmente complexa, composta por proteínas, que são divididas em duas famílias as proteínas não colágenas e as proteínas colágenas tipo I, sendo as colágenas tipo I 90% da MEC orgânica e 10% são as proteínas não colágenas. As proteínas sintetizadas e secretadas quase que em sua totalidade pelos osteoblastos (MANSOUR et al., 2017). Dentro da família das proteínas não colágenas, podem ser divididas em 4 grupos respectivamente: Proteínas que possuem  $\gamma$ -carboxiglutamato, proteoglicanos, glicoproteínas e proteínas SIBRINS. A MEC interage com as células residentes do tecido ósseo, como o osteoblasto e osteoclasto para regular a formação de nova MEC durante o crescimento ou regeneração (PAIVA; GRANJEIRO, 2017).

A matriz extracelular orgânica é composta de proteínas colágenas e não colágenas. As proteínas colágenas são divididas em colágeno I, III, V, são constituintes mais abundantes da MEC orgânica (SAITO; MARUMO, 2015). A principal função que essas proteínas exercem são o suporte mecânico e também possuem a função de suporte para as células ósseas, funcionando como assoalho para as células. O colágeno tipo I é o principal colágeno no tecido ósseo, possui a forma de hélice tripla composta por polipeptídeos que formam as fibrilas de colágeno. Essas fibrilas se agregam com outras proteínas sendo elas colágenas e não colágenas aumentando assim a sua ordem (VARMA;

ORGEL; SCHIEBER, 2016). Os colágenos do tipo III e V estão presentes em pouca quantidade possuem a função de regulação do diâmetro da fibra e a fibrilogênese do colágeno tipo I. A ausência do colágeno tipo ou uma mutação pontual do colágeno, irá resultar em uma alteração direta da MEC óssea, pois com a ausência do colágeno, perde-se o suporte mecânico, o que leva ao aumento significativo do risco de fraturas.

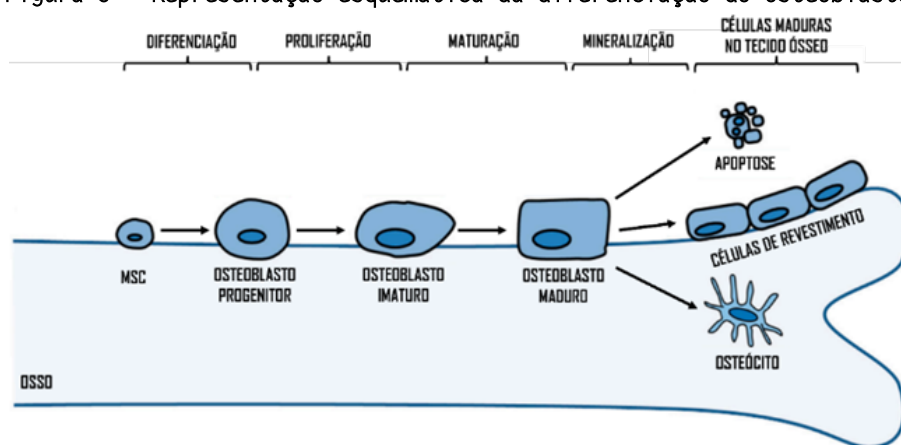
Os proteoglicanos são representados pela presença de resíduos de glicosaminoglicanos (GAG) encontrados ligados covalentemente ao seu eixo proteico central. São 6 tipos de GAG's encontrados em proteoglicanos, são eles sulfato de queratano, sulfato de condroitina, heparan sulfato, ácido hialurônico e desmatam sulfato.

O principal componente inorgânico dos tecidos mineralizados, como os ossos e os dentes. A deposição do cristal ocorre pelo processo que chamamos de biomineralização. A interação entre os minerais e matriz dos dentes e osso, ocorre pela proteínas não colágenas, que coordenam a formação do cristal. O colágeno é sintetizado durante o processo de mineralização do tecido e servirá como molde para a deposição dos cristais.

## CÉLULAS DA LINHAGEM OSTEABLÁSTICA

Os osteoblastos (OB) são células formadoras de tecido ósseo, são pequenas células mononucleares que tem sua origem, a partir de células-tronco mesenquimais (MSC). Os OBs possuem a forma de cubo (cubóide), mas morfológicamente, podem aparecer de outras formas como forma pavimentosa, cilíndrica ou arredondada. Com a ação das citocinas associadas a fatores de transcrição, irá resultar na diferenciação das MSCs em osteoblastos (AMARASEKARA; KIM; RHO, 2021)

Figura 5 - Representação esquemática da diferenciação do osteoblasto.



Fonte: Adaptado e traduzido de Amarasekara; Kim; Rho (2021).

As células progenitoras da linhagem OBs passam por três estágios de desenvolvimento: (1) proliferação celular, (2) secreção e maturação da MEC e (3) mineralização da matriz (AMARASEKARA; KIM; RHO, 2021). Em sequência os pré-osteoblastos irão proliferar-se, expressando colágeno, fibronectina, osteopontina (OPN) e fator de crescimento transformador beta ( $TGF-\beta$ ) (RUTKOVSKIY; STENSLØKKEN; VAAGE, 2016). No segundo estágio, a proliferação celular que é incerta, os OBs imaturos se diferenciam em OBs maduros que secretam uma cadeia alfa 1 do colágeno (COL1A1) como principal constituinte do MEC e fosfatases alcalinas (FAL) para que assim ocorra a maturação da MEC (DAVIES et al., 2019; AMARASEKARA; KIM; RHO, 2021). Após a maturação matriz, a mineralização é a próxima etapa, é um processo altamente regulado através da expressão de vários marcadores osteoblastogênicos, como OPN, osteocalcina (OCN) e sialoproteína óssea (BSP), com expressão contínua de FAL e COL1A1 (AMARASEKARA; KIM; RHO, 2021). A OCN regula o metabolismo do cálcio e promove a deposição de minerais no MEC, a OPN

promove a formação óssea e a mineralização, e a BSP promove a mineralização da formação de cristais hidróxiapatitas (BOULEFTOUR et al., 2016; SI et al., 2020; KOMORI, 2020). Ao final de seu ciclo os osteoblastos podem sofrer apoptose ou completar seu ciclo de vida convertendo-se em dois tipos celulares diferenciados: osteócitos ou células de revestimento ósseo (DONSANTE et al., 2021).

Os OBs orquestram o processo de remodelação óssea regulando a diferenciação e função de reabsorção óssea do osteoclasto (OC) através da produção de duas citocinas essenciais: receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANK) ligante (RANKL) e fator estimulante de colônias de macrófago (M-CSF) (YANG; YANG, 2019). RANK é uma proteína transmembranar tipo I, membro da superfamília de receptores do fator de necrose tumoral (TNF) (YASUDA, 2021). Já o RANKL é também conhecido como membro 11 da superfamília de ligantes do fator de necrose tumoral (TNFSF-11), citocina indutora de ativação relacionada com o TNF (TRANCE), fator de diferenciação de osteoclastos (ODF) e ligante osteoprotegerina (OPGL), é uma proteína transmembranar tipo II, que pertence à superfamília dos ligantes do fator de necrose tumoral (UDAGAWA et al., 2021).

A vinculação de RANKL e M-CSF aos receptores RANK e c-fms, respectivamente, na superfície dos progenitores de OC, induzem uma série de cascatas de sinalização celular, ativando assim, o fator nuclear das células T ativadas, um fator mestre de transcrição da osteoclastogênese, levando a uma maior diferenciação de OC, proliferação e sobrevivência (MA et al., 2020). Além disso, os OBs secretam a osteoprotegerina (OPG), um importante regulador negativo da osteoclastogênese que se liga ao RANKL, dificultando assim a interação RANKL-RANK. Portanto, os OBs são vitais para manter o equilíbrio na homeostase óssea, regulando o eixo RANK/RANKL/OPG (AL-BARI; AL MAMUN, 2020; KIM et al., 2020);

A osteoblastogênese é regulada por múltiplas vias de sinalização, incluindo Wnt, paratormônio (PTH), proteína morfogênica de osso (BMP), TGF- $\beta$ , fator de crescimento do fibroblasto (FGF) e hedgehog (Hh). A via de sinalização Wnt desempenha um papel primordial no desenvolvimento da diferenciação, proliferação e maturação da OB (AMARASEKARA; KIM; RHO, 2021). A sinalização Wnt pode ser dividida em duas vias: a via canônica Wnt e a via não canônica. A via canônica Wnt, também chamada de via dependente de Wnt/ $\beta$ -catenina, é mais bem entendida por seu papel na regeneração e reparação óssea (DUAN; BONEWALD, 2016). Na osteoblastogênese, a ligação de ligante Wnt aos seus receptores ativa cascatas de sinalização celular, resultando em translocação de  $\beta$ -catenin para o núcleo, aumentando assim a expressão genética na osteoblastogênese (RAHMAN et al., 2015). Na ausência de ligação de ligante Wnt (ou estado inativo),  $\beta$ -catenina é fosforilada por proteínas complexas de destruição de  $\beta$ -catenin, incluindo axina, adenomatous polyposis coli (APC), glicogênio sintase quinase 3- beta (GSK-3B) e caseína quinase-1 (Ck1) (AMARASEKARA; KIM; RHO, 2021). A  $\beta$ -catenin fosforilada é ubiquitinada por ligase E3  $\beta$ -TrCP e degradada pelo sistema proteossomo dependente da ubiquitina (GREENBLATT et al., 2016). A sinalização não canônica Wnt induzida por Wnt5a ou Wnt11 vinculando-se a um complexo receptor composto por frizzled e o receptor órfão relacionado ao receptor de ácido retinóico (RAR)  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  pertencem à superfamília de receptores nucleares (NR), traduz sinais através da ativação c-jun N-terminal kinase (JNK) para induzir (runx2) (LOJK; MARC, 2021).

## OSTEOBLASTO

Os osteoblastos são células que sintetizam a matriz extracelular enriquecida com colágeno tipo I, III e V que são os colágenos comumente encontrados no esqueleto (LIN et al., 2020). Suas funções são primordiais para a arquitetura e morfogênese do tecido ósseo e nos processos que ocorrem em segmentos ósseos individuais, a fim de atingir o tamanho e a forma adequados para aquele osso, manter massa e estrutura



adequadas, e restaurar a composição e arquitetura normal do tecido após lesão (regeneração) (LOPES et al., 2018; HART et al., 2020).

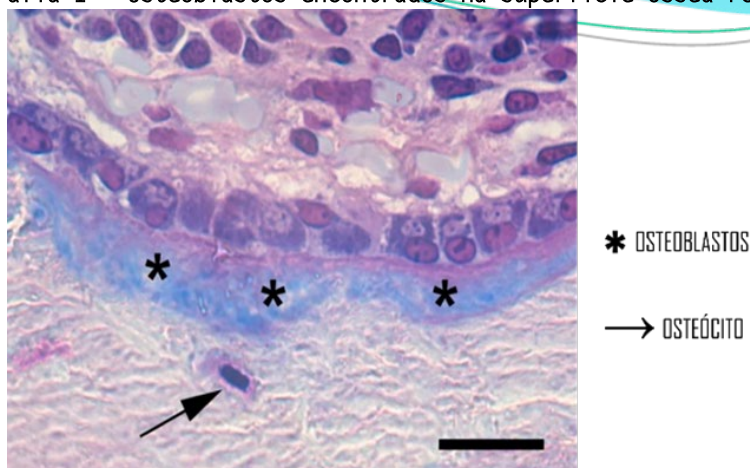
A função dominante dos osteoblastos é a síntese e a organização a MEC, através da expressão de diversos genes que estruturalmente codificam para proteínas enzimáticas e regulatórias (colágeno tipo I (COL1A1, COL1A2), fosfatase alcalina (ALP/FAP), sialoproteína óssea (BSP/IBSP), osteopontina (OPN/SPP1), osteonectina (ON/SPARC), osteocalcina (OCN/BGLAP) e outros, que são comumente utilizados como marcadores osteogênicos (DONSANTE et al., 2021). Sua atividade oculta é mediada por inúmeras vias de sinalização, que são induzidas por fatores de crescimento, hormônios, prostaglandinas, citocinas e vitaminas (OKAMOTO; TAKAYANAGI, 2019). Porém, os próprios osteoblastos possuem a capacidade de secretar uma gama de moléculas sinalizadoras que vão atuar como fatores autócrinos, parácrinos e hormonais e que estão envolvidos intimamente na regulação da hematopoiese, osteoclastogênese, homeostase mineral e metabolismo energético (HAN et al., 2018; DONSANTE et al., 2021; ZHOU et al., 2021). Ou seja, além de participar ativamente da formação da arquitetura óssea, o osteoblasto tem a função de regular a sua própria função, como também age como célula reguladora de células e tecidos vizinhos, assim apresentando-se como uma célula fundamental para organismo (ZHOU et al., 2021).

Os osteoblastos são encontrados na superfície dos ossos recém-formados, onde são facilmente identificados como células cuboidais, os osteoblastos estão presentes durante a formação do tecido ósseo, crescimento e reparo (HAN et al. 2018; ANSARI, 2019). Ao final de seu ciclo de vida útil de aproximadamente 3 meses, os osteoblastos podem sofrer apoptose ou completar seu ciclo de vida convertendo-se em dois tipos celulares diferenciados: osteócitos ou células de revestimento ósseo (DONSANTE et al., 2021). Os osteoblastos que estão presos pela matriz extracelular (osteóide) vão desenvolver projeções citoplasmáticas longas e se tornam osteócitos, que representam o estágio final da diferenciação osteogênica, podendo viver até 50 anos (DONSANTE et al., 2021; FANG et al., 2022). Segundo Donsante (2021) as células que se mantém na superfície óssea assumem uma morfologia plana, convertendo-se assim em células de revestimento ósseo, que em muitas espécies (por exemplo, aves e camundongos) podem reverter em osteoblastos durante a remodelação óssea normal e em resposta a estímulos anabólicos, ou seja, a célula pode voltar a ser um osteoblasto funcional como um dia ela foi.

Devido às suas múltiplas funções e à sobrevivência limitada, os osteoblastos devem ser continuamente reabastecidos por células progenitoras para manter atividades esqueléticas ao longo da vida (MIZOGUCHI; ONO, 2021). Além disso, evidências experimentais sugerem que os osteoblastos também podem derivar de condrócitos hipertróficos (LONG et al. 2022). A razão para a existência de múltiplas fontes de osteoblastos ainda não é bem descrita. Não parece depender de requisitos especiais e/ou específicos do tempo de formação óssea como osteoblastos totalmente diferenciados em diferentes locais anatômicos e em diferentes fases da vida compartilham características e atividades biológicas básicas. Em vez disso, parece estar relacionado ao complexo padrão de desenvolvimento microambiente, e adaptações funcionais que o esqueleto sofre antes e depois do nascimento que requerem a cooperação de diferentes coortes de células progenitoras com propriedades e tarefas específicas (DONSANTE et al. 2021).



Fotomicrografia 1 - Osteoblastos encontrados na superfície óssea recém-formada.



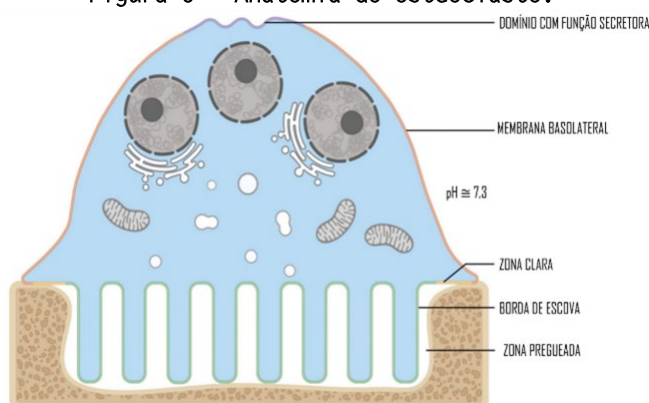
Legenda: Os osteoblastos envolvendo uma trabécula óssea (ASTERISCO) e ao seu redor é possível identificar o osteóide (matriz não mineralizada), logo abaixo é possível identificar o osteócito (SETA) embutido na MEC óssea.

Fonte: Adaptado de Donsante et al., (2021).

## OSTEOCLASTO

Os osteoclastos são células reabsortivas da matriz óssea, agem como células migratórias e são células extremamente especializadas nas funções que exercem, derivadas de células-tronco hematopoiéticas (MADEL et al., 2019; TOOSI; BEHAVAN, 2020; LEE-THEDIECK; SCHERTL; KLEIN, 2022). Essas células têm como função principal a degradação da matriz óssea mineralizada, assim sendo células essenciais para o crescimento e desenvolvimento do tecido esquelético normal, manutenção da integridade óssea ao longo da vida, metabolismo de cálcio através de remodelagem, e homeostase e reparo (HIENZ; PALIWAL; IVANOVSKI, 2015; HART et al., 2020; SCHLESINGER et al., 2020). Como os osteoclastos são as principais células reabsortivas ósseas, a estimulação local de sua atividade é um requisito essencial para a sua ativação. Em resposta a fatores-chave, como M-CSF/CSF-1, fator de diferenciação osteoclástica (ODF/RANKL), interleucinas (IL), fator de necrose tumoral (TNF) e contato com partículas ósseas mineralizadas contendo osteocalcina, precursores hematopoiéticos que podem sofrer diferenciação em células formadoras de colônias que vão originar monócitos, conseqüentemente os macrófagos, os monócitos que estarão circulando no sangue periférico e macrófagos residentes, localizados nos tecidos finalmente se fundir em osteoclastos multicelulares maduros.

Figura 6 - Anatomia do osteoclasto.



Fonte: Adaptado de Ribet; Ng; Pavlos, (2021).

Os osteoclastos ao se apegarem à superfície da matriz óssea por estruturas altamente dinâmicas chamadas podossomos, que são núcleos ricos em actina cercadas por proteínas de adesão e de suporte, localizados na membrana plasmática das células, os osteoclastos polarizam a membrana e formam uma zona de vedação. Este é o domínio voltado para o osso caracterizado por dobras profundas e irregulares da membrana. Através da zona de vedação, os osteoclastos irão libertar, a partir das vesículas intracelulares ácidas presentes no osteoclasto hidrogênio (H<sup>+</sup>) e proteases, como a: catepsina K, a metaloproteinase da matriz 9 (MMP-9) e a fosfatase ácida tartarato-resistente (TRAP). Os íons H<sup>+</sup> são importantes para a acidificação da lacuna reduz o pH na lacuna para cerca de 4,5, o que leva à desmineralização da matriz óssea e desmascarando os componentes orgânicos compostos principalmente de colágeno tipo 1, sem a qual a reabsorção não seria possível. Estes são gerados por enzimas como a anidrase carbônica II (CA2) e transportados para os vacúolos através da ATPase vacuolar (V-ATPase) e de canais de cloro (ClC-7).

A reabsorção da matriz óssea leva à liberação de moléculas que estão aderidas na matriz óssea como TGF- $\beta$  (fator de crescimento transformador  $\beta$ ), que sinalizam para pré-osteoblastos, os convocando para o tecido ósseo. Além disso, os osteoclastos liberam HGF (fator de crescimento de hepatócitos), S1P (sphingosine-1-fosfato) e TRAP (para promover a proliferação e a motilidade dos osteoblastos). Os osteoblastos expressam altos níveis de ALP (fosfatase alcalina) e formam osteóide não mineralizado e flexível, assim distribuindo proteínas pela matriz, que inclui o colágeno tipo I (90%) e uma pequena porcentagem de proteoglicanas, fibronectina e proteínas ósseas específicas, como osteopontina e osteocalcina. Os osteoblastos liberam vesículas na matriz ou vesículas calcificantes, o que leva à formação de cristais de hidroxiapatita feitos de cálcio e fosfato [Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub>].

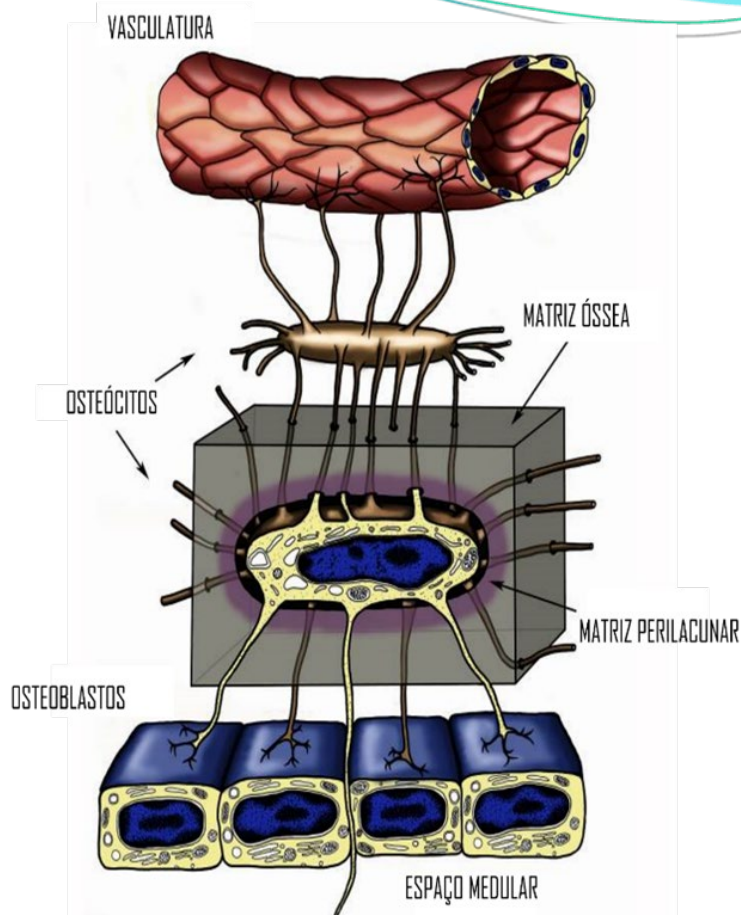
Ao final da fase de formação óssea, os osteoblastos podem ser submetidos à apoptose, tornar-se células de revestimento ósseo, ou ficam presos na matriz óssea como osteócitos, que são células diferenciadas não proliferativas (BELLIDO; PLOTKIN; BRUZZANITI, 2019). Os osteócitos são células fusiformes, de forma plana, com processos dendríticos, que na sua composição são encontrados filamentos de actina, que aceleram e integram a comunicação entre a rede de osteócitos e com a superfície óssea (WEBSTER et al., 2013; HEMMATIAN et al., 2017; MOHARRER; BOERCKEL, 2021).

## OSTEÓCITOS

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 (DALLAS; PRIDEAUX; BONEWALD, 2013).

Os osteócitos se localizam em lacunas, que nada mais são que fendas, onde os osteócitos se fixam, e por lá emitem seus prolongamentos. Segundo Dallas (2013), o número de prolongamentos pode variar de 40 a 100 prolongamentos. Esses prolongamentos formam um sistema de tubos, que chamamos 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, como o osteoblasto e o osteoclasto, como 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 7 - Rede lacunocanalicular.



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

Por muito tempo os osteócitos foram ofuscados por outras células, e só existiam teorias do que ele poderia desempenhar, mas hoje, com a tecnologia remodelando a pesquisa, o osteócito recebeu o seu destaque, e hoje já se tem inúmeras funções relacionadas com o osteócito. Hoje o osteócito deixa de ser uma célula passiva e sem função e se torna o orquestrador absoluto da homeostase óssea. Ou seja, o osteócito regula 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).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Conhecimento sobre os mecanismos e o metabolismo ósseo são primordiais para a compreensão desse tecido, desde sua unidade celular até o seu comportamento da estrutura altamente dinâmica, sendo um tecido de sustentação, mas comportando-se ao mesmo tempo como um tecido endócrino, função esse que está sendo amplamente pesquisada. A interação que ocorre entre célula-matriz, é de extrema importância para o metabolismo. Assim como o sistema de canaliculos que envolvem os osteócitos são fundamentais tanto para a distribuição dos nutrientes para células, como tem sido demonstrado que também serve como via de comunicação entre as células ósseas e não ósseas. Assim a compreensão mais profunda sobre o tecido ósseo certamente será o caminho para o desenvolvimento de novas terapêuticas para doenças ósseas, assim como doenças não ósseas.



## 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.
- AL-BARI, A. A.; AL MAMUN, A. Current advances in regulation of bone homeostasis. *FASEB BioAdvances*, v. 2, n. 11, p. 668-679, nov. 2020.
- AMARASEKARA, D. S.; KIM, S.; RHO, J. Regulation of Osteoblast Differentiation by Cytokine Networks. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 6, p. 2851, 11 mar. 2021.
- ANSARI, M. Bone tissue regeneration: biology, strategies and interface studies. *Progress in Biomaterials*, v. 8, n. 4, p. 223-237, dez. 2019.
- BELLIDO, T.; PLOTKIN, L. I.; BRUZZANITI, A. Bone Cells. In: *Basic and Applied Bone Biology*. [s.l.] Elsevier, 2019. p. 37-55.
- BERENDSEN, A. D.; OLSEN, B. R. Bone development. *Bone*, v. 80, p. 14-18, nov. 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.
- 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.
- BOULEFTOUR, W. et al. The role of the SIBLING, Bone Sialoprotein in skeletal biology – Contribution of mouse experimental genetics. *Matrix Biology*, v. 52-54, p. 60-77, maio 2016.
- 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.
- 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.
- 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.
- DAVIES, O. G. et al. Osteoblast-Derived Vesicle Protein Content Is Temporally Regulated During Osteogenesis: Implications for Regenerative Therapies. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, v. 7, p. 92, 1 maio 2019.
- 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.
- DUAN, P.; BONEWALD, L. F. The role of the wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in formation and maintenance of bone and teeth. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, v. 77, p. 23-29, ago. 2016.
- ELAINE N. MARIEB, Patricia Brady Wilhelm e Jon Mallatt. *Anatomia humana*, 7ed. Pearson 916 ISBN 9788543001098. EBOOK
- FANG, H. et al. The Mechanism of Bone Remodeling After Bone Aging. *Clinical Interventions in Aging*, v. Volume 17, p. 405-415, abr. 2022.
- 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.
- 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.



- GILSANZ, V.; RATIB, O. Bone Development. In: GILSANZ, V.; RATIB, O. (Eds.). *Hand Bone Age*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2012. p. 3-9.
- GREEN, D. R. The Coming Decade of Cell Death Research: Five Riddles. *Cell*, v. 177, n. 5, p. 1094-1107, maio 2019.
- GREENBLATT, M. B. et al. MEKK2 mediates an alternative  $\beta$ -catenin pathway that promotes bone formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 113, n. 9, mar. 2016.
- HAISHENG YANG. *Osteogenesis and Bone Regeneration*. [s.l.] InTech, 2019.
- 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.
- HIENZ, S. A.; PALIWAL, S.; IVANOVSKI, S. Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis. *Journal of Immunology Research*, v. 2015, p. 1-10, 2015.
- KIM, J. et al. Sclerostin inhibits Wnt signaling through tandem interaction with two LRP6 ectodomains. *Nature Communications*, v. 11, p. 5357, 23 out. 2020.
- KINI, U.; NANDEESH, B. N. Physiology of Bone Formation, Remodeling, and Metabolism. In: FOGELMAN, I.; GNANASEGARAN, G.; VAN DER WALL, H. (Eds.). *Radionuclide and Hybrid Bone Imaging*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2012. p. 29-57.
- KOMORI, T. Functions of Osteocalcin in Bone, Pancreas, Testis, and Muscle. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 20, p. 7513, 12 out. 2020.
- LEE-THE DIECK, C.; SCHERTL, P.; KLEIN, G. The extracellular matrix of hematopoietic stem cell niches. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 181, p. 114069, fev. 2022.
- LIU, Y.; LUO, D.; WANG, T. Hierarchical Structures of Bone and Bioinspired Bone Tissue Engineering. *Small*, v. 12, n. 34, p. 4611-4632, set. 2016.
- LOJK, J.; MARC, J. Roles of Non-Canonical Wnt Signalling Pathways in Bone Biology. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 19, p. 10840, 7 out. 2021.
- 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.
- MA, X. et al. The Roles of FoxO Transcription Factors in Regulation of Bone Cells Function. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 3, p. 692, 21 jan. 2020.
- 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.

- 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.
- 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.
- MOHARRER, Y.; BOERCKEL, J. D. Tunnels in the rock: Dynamics of osteocyte morphogenesis. Bone, v. 153, p. 116104, dez. 2021.
- NIKITA, E. Osteoarchaeology: a guide to the macroscopic study of human skeletal remains. London: Academic Press, 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.
- OVALLE, W. K.; NAHIRNEY, P. C. (EDS.). Netter's essential histology: with correlated histopathology. 3rd. ed. Philadelphia: Elsevier, 2020.
- PAIVA, K. B. S.; GRANJEIRO, J. M. Matrix Metalloproteinases in Bone Resorption, Remodeling, and Repair. In: Progress in Molecular Biology and Translational Science. [s.l.] Elsevier, 2017. v. 148p. 203-303.
- PAZZAGLIA, U. E. et al. A Review of the Actual Knowledge of the Processes Governing Growth and Development of Long Bones. Fetal and Pediatric Pathology, v. 30, n. 3, p. 199-208, mar. 2011.
- 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.
- RAHMAN, M. S. et al. TGF- $\beta$ /BMP signaling and other molecular events: regulation of osteoblastogenesis and bone formation. Bone Research, v. 3, n. 1, p. 15005, 22 dez. 2015.
- RIBET, A. B. P.; NG, P. Y.; PAVLOS, N. J. Membrane Transport Proteins in Osteoclasts: The Ins and Outs. Frontiers in Cell and Developmental Biology, v. 9, p. 644986, 26 fev. 2021.
- 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.
- RUTKOVSKIY, A.; STENSLØKKEN, K.-O.; VAAGE, I. J. Osteoblast Differentiation at a Glance. Medical Science Monitor Basic Research, v. 22, p. 95-106, 26 set. 2016.
- SAITO, M.; MARUMO, K. Effects of Collagen Crosslinking on Bone Material Properties in Health and Disease. Calcified Tissue International, v. 97, n. 3, p. 242-261, set. 2015.
- 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.
- 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.

- SHIRLEY, N. R.; TERSIGNI-TARRANT, M. A. (EDS.). *Forensic anthropology: a comprehensive introduction*. 2nd edition ed. New York: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2017
- SI, J. et al. Osteopontin in Bone Metabolism and Bone Diseases. *Medical Science Monitor*, v. 26, 17 jan. 2020.
- SOBCZAK-KUPIEC, A. et al. Review of the Applications of Biomedical Compositions Containing Hydroxyapatite and Collagen Modified by Bioactive Components. *Materials*, v. 14, n. 9, p. 2096, 21 abr. 2021.
- 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.
- 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.
- UDAGAWA, N. et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, v. 39, n. 1, p. 19-26, jan. 2021.
- 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.
- WEBSTER, D. J. et al. Studying osteocytes within their environment. *Bone*, v. 54, n. 2, p. 285-295, jun. 2013.
- 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.
- YASUDA, H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, v. 39, n. 1, p. 2-11, jan. 2021.
- ZHOU, R. et al. Endocrine role of bone in the regulation of energy metabolism. *Bone Research*, v. 9, n. 1, p. 25, dez. 2021.