



Editorial

¿Osteoimmunología, osteo-reumatología o reumatología sin más?

Osteoimmunology, osteorheumatology or rheumatology alone?

Silvia Pérez Esteban^a y Gabriel Herrero-Beaumont^{b,*}

^a Servicio de Reumatología, Universidad Autónoma de Madrid, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^b Servicio de Reumatología, Laboratorio de Patología Osteoarticular, Universidad Autónoma de Madrid, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

Osteoimmunología

En el año 2000 Joseph Lorenzo, Yongwon Choi, Mark Horowitz y Hiroshi Takayanagi propusieron individualizar un nuevo campo de conocimiento científico multidisciplinario, al que denominaron osteoimmunología, cuyo contenido giraría en torno de la idea de que los sistemas inmunitario y esquelético podrían interactuar, y de esta manera participar en la fisiopatología de las enfermedades óseas¹. El primero de una larga lista de experimentos que respaldaban esta relación fue mostrar que el sobrenadante del cultivo de monocitos de sangre periférica de personas sanas estimulados con fitohemaglutinina contenía un mediador que se denominó factor de activación osteoclástica², posteriormente identificado como interleucina-1 (IL-1)³. Más tarde, se observó que tanto el factor de necrosis tumoral (TNF) como la IL-6 también inducían la resorción ósea^{4,5}. Finalmente, se describió el proceso de diferenciación de los osteoclastos, las células responsables de la resorción ósea, a partir de precursores hematopoyéticos estimulados con factor estimulador de colonias de macrófago y RANKL, así como la aceleración de la osteoclastogénesis por citocinas proinflamatorias como IL-1, TNF e IL-6 en presencia de RANK-L. Posteriormente, nuevos avances, magníficamente descritos por Santos Castañeda y Luis Arboleya en este número de REUMATOLOGÍA CLÍNICA, se han ido incorporando al acervo científico de esta línea de investigación; numerosos y apasionantes descubrimientos que abarcan desde la señalización intracelular, pasando por la comunicación intercelular, hasta la comprensión de los mecanismos de lesiones concretas, como la erosión ósea en la artritis reumatoide o las metástasis óseas en las tumorales⁶. De hecho, muchos de los procesos involucrados en la relación inmuno-esquelética constituyen dianas terapéuticas en el desarrollo de nuevas intervenciones farmacológicas.

Desde una perspectiva más global y no estrictamente científica, el concepto de osteoimmunología se ajusta bien a una doble necesidad, por un lado estimula el desarrollo de un campo de conocimiento científico y, por el otro, tiene un cierto carácter divulgativo

y de individuación. De hecho, estos mismos científicos pusieron en marcha desde el 2006 la International Conference on Osteoimmunology. La idea se expandió con rapidez, aunque en la actualidad, podríamos decir, que con aceptación probablemente dispar, ya que para algunos estudiosos tiene perfecta cabida dentro de los límites actuales de nuestra especialidad. Si bien es cierto que el libro editado por estos 4 autores, *Osteoimmunology: Interactions of the Immune and Skeletal Systems. A promising bridge between immune and skeletal systems*, está repleto de contenido científico, también lo es que en seguida, en torno a este tipo de iniciativas, se generan grupos de presión¹.

En las enfermedades autoinmunes se lesionan las articulaciones y el hueso

A continuación, hablaremos de las razones que pudieron favorecer la expansión y consolidación de esta propuesta. Algunas de difícil comprensión en el momento actual, sobre todo para los lectores más jóvenes. Partiremos de un ejemplo concreto: la artritis reumatoide, que nos proporciona una excelente oportunidad para entender qué es y por qué se ha desarrollado el concepto de osteoimmunología. Durante la primera mitad del siglo xx, la enfermedad se caracterizaba por el deterioro progresivo e irremisible de las articulaciones, mientras que el tratamiento dependía en gran medida de terapias rehabilitadoras y físicas, porque no había alternativas farmacológicas realmente eficaces. Es decir, era una enfermedad crónica del aparato locomotor que condenaba a los enfermos al balneario y a la invalidez.

En 1951, Jiménez Díaz et al. publicaron una serie de artículos en los que mostraron los resultados del tratamiento con mostaza nitrogenada en enfermos con artritis reumatoide, además de una estrategia investigadora muy moderna para su tiempo⁷⁻¹⁰. Esta aportación supuso un cambio radical de la visión que se tenía de la enfermedad⁷. La utilización, por primera vez, de terapia inmunosupresora encuadraba a esta enfermedad en el campo de las enfermedades «inmuno-alérgicas» y, desde esta perspectiva, pasó a ser una enfermedad tratable. Entre paréntesis, nos gustaría hacer hincapié en un hecho curioso, que nos debería hacer reflexionar, y es que nunca los reumatólogos españoles hemos sido realmente conscientes de la enorme trascendencia de esta aportación al

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: gherrero@fjd.es, gherrero Beaumont@infonegocio.coms (G. Herrero-Beaumont).

conocimiento de la enfermedad. Tanto es así, que fue una línea de investigación que murió sin llegar a despegar en España, pero como todos sabemos, sí triunfó en la reumatología.

Otra consecuencia de este cambio conceptual es que se empezó a concebir la artritis reumatoide como una enfermedad de la sinovial y no de la articulación, constituyendo el resto de la patogenia, especialmente lo que acontecía en el hueso, una complicación poco interesante desde el punto de vista académico e innecesaria desde el terapéutico. En todos los sentidos, un fracaso del reumatólogo. Así, nos fuimos alejando del hueso y del cartílago, y nos pasamos a las enfermedades autoinmunes sin hueso. La lesión en estos tejidos era como una condena sin interés académico.

A pesar de lo cual, cualquier articulación diartrodial está compuesta de membrana sinovial, cartílago y hueso subcondral, estructuras anatómicas involucradas en la patogenia de todas las enfermedades articulares crónicas. Además, en las de carácter inflamatorio autoinmune no solo se afecta el hueso subcondral, sino todo el esqueleto óseo del paciente. Actualmente, está aceptado que el sistema inmunitario interviene en el funcionamiento del metabolismo óseo. La homeostasis ósea, en gran parte dependiente de los sitios de remodelado, está regulada por mecanismos inmunitarios, sobre todo en situaciones de activación patológica del mismo. Lo contrario no tendría sentido biológico: ¿cómo es que un sistema que interviene en el funcionamiento de todos los tejidos del organismo no lo iba a hacer en el hueso? Pero en este planteamiento subyace un concepto fundamental, que es comprender que tanto el hueso como el cartílago son tejidos vivos, biológicamente activos, aunque con peculiaridades de funcionamiento derivadas de sus singulares características estructurales.

Los 2 componentes de un término: hueso por un lado. ¿Inmunología, inflamación o reumatología por el otro?

Probablemente, antes de poder contestar con rigurosidad a esa pregunta tendríamos que intentar responder a las que vienen a continuación.

- ¿Qué es la respuesta inmunitaria y cómo se integra en la inflamación crónica? ¿Cómo se integra la inmunidad innata en este sistema?
- ¿Cómo definiríamos la respuesta inflamatoria a nivel celular, por ejemplo, en condrocitos u osteoblastos?
- ¿Tienen las células efectoras de daño tisular del cartílago no calcificado, como las células sinoviales B, un perfil de activación y respuesta similar al de los osteoclastos?
- ¿Podemos decir que se puede inflamar el hueso porque haya un incremento del remodelado?

La articulación tiene una sutil interfaz biológica que separa 2 clases de tejidos con características estructurales completamente diferentes: el hueso y el cartílago, por un lado, y la membrana sinovial, por el otro. Cuando hablamos desde la vertiente sinovial,

hablamos de artritis autoinmune, y cuando lo hacemos desde el hueso, hablamos de osteoimmunología. Obviamente, en la realidad, estas son interpretaciones de un mismo fenómeno patológico que nos llevan a un único desenlace. Sin esta visión, es comprensible la ausencia de estudios sobre el efecto de la carga mecánica en la modulación de la relación ósea-inmunológica.

Para englobar mejor este campo de conocimiento con una denominación más concordante con la realidad, podríamos haber recurrido quizá al término osteo-reumatología, que refleja la participación biológica del hueso, el cartílago y otros tejidos periarticulares en la fisiopatología de todas las artropatías crónicas, incluidas, por supuesto, las de origen degenerativo. Obviamente, este campo estaría inmerso dentro de nuestra especialidad.

En conclusión, la osteoimmunología o la osteo-reumatología son propuestas que nos facilitan la integración de conocimientos que probablemente por motivos históricos se encontraban innecesariamente alejados. No solo explican la relación entre la inmunidad y el hueso, sino, más importante aún, posibilitan una comprensión holística de la enfermedad. De esta manera, nos permiten explicar mejor la patogenia a nuestros enfermos y aplicar tratamientos más eficaces. A pesar de lo cual, en ningún caso la osteoimmunología supone realmente un campo de conocimiento independiente. Por el contrario, cierra un ciclo del conocimiento, que al final concluiría con la afirmación que las enfermedades reumáticas son enfermedades esencialmente biológico-mecánicas.

Agradecimientos

Agradecemos a Raquel Largo y Jorge Román-Blas por su colaboración. Agradecemos al Dr. Santos Castañeda por sus sugerencias.

Bibliografía

1. Lorenzo J, Choi Y, Horowitz M, Takayanagi H, editores. Osteoimmunology. London: Academic Press, Elsevier Inc; 2011.
2. Horton JE, Raisz LG, Simmons HA, Oppenheim JJ, Mergenhagen SE. Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes. *Science*. 1972;177:793-5.
3. Dewhirst FE, Stashenko PP, Mole JE, Tsurumachi T. Purification and partial sequence of human osteoclast-activating factor: identity with interleukin 1 beta. *J Immunol*. 1985;135:2562-8.
4. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy GR. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors. *Nature*. 1986;319:516-8.
5. Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, Akatsu T, Abe E, Nakamura Y, et al. IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. *J Immunol*. 1990;145:3297-303.
6. Arboleña L, Castañeda S. Osteoimmunología: el estudio de la relación entre el sistema inmune y el tejido óseo. *Reumatol Clin*. 2013;303-14.
7. Jimenez Díaz C. Treatment of dysreaction diseases with nitrogen mustards. *Ann Rheum Dis*. 1951;2:144-52.
8. Jimenez Díaz C, López E, Merchante A, Perianes J. Treatment of rheumatoid arthritis with nitrogen mustard; preliminary report. *J Am Med Assoc*. 1951;147:1418-9.
9. Ales JM, Arjona E, Jimenez Díaz C, López García E, Martínez J, Segovia JM. Investigations on specific antibodies in the plasma in cardio-articular rheumatism or rheumatoid arthritis. *Rev Clin Esp*. 1951;40:83-6.
10. Jimenez Díaz C, Arjona E, Ales JM, Segovia JM, Perianes J. Effect of nitrogen mustard on antibody formation. *Rev Clin Esp*. 1951;43:203-4.