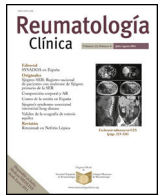




Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

[www.reumatologiaclinica.org](http://www.reumatologiaclinica.org)



## Carta al Editor

### Estudio de apoptosis y adhesión intercelular en mucosa oral de pacientes con osteonecrosis inducida por bifosfonatos

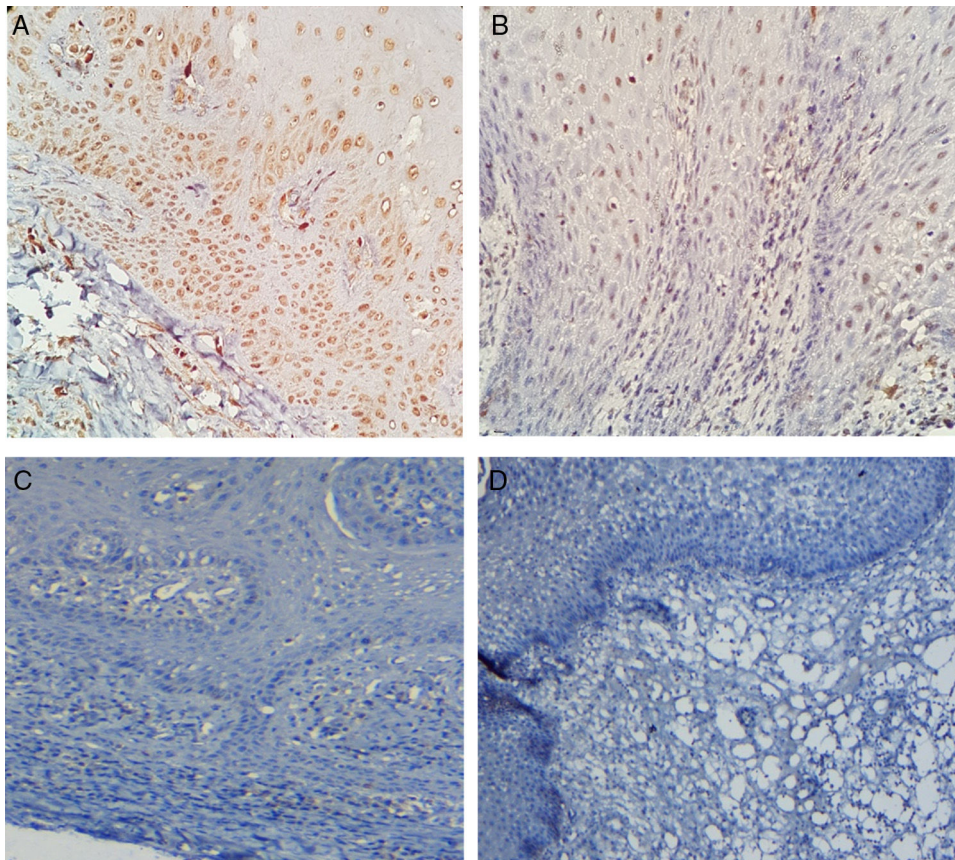


#### *Study of Apoptosis and Intercellular Adhesion in Oral Mucosa of Patients With Osteonecrosis Induced by Bisphosphonates*

Sr. Editor:

Como los bifosfonatos (BF) son potentes inhibidores de los osteoclastos, produciendo una marcada disminución de la reabsorción ósea, se les atribuye propiedades antitumorales como contención de la invasión de las células tumorales, inhibición de la adhesión de las células tumorales al tejido óseo, inducción de la apoptosis en varias líneas celulares malignas e inhibición de la actividad proteolítica de las metaloproteinasas de la matriz.

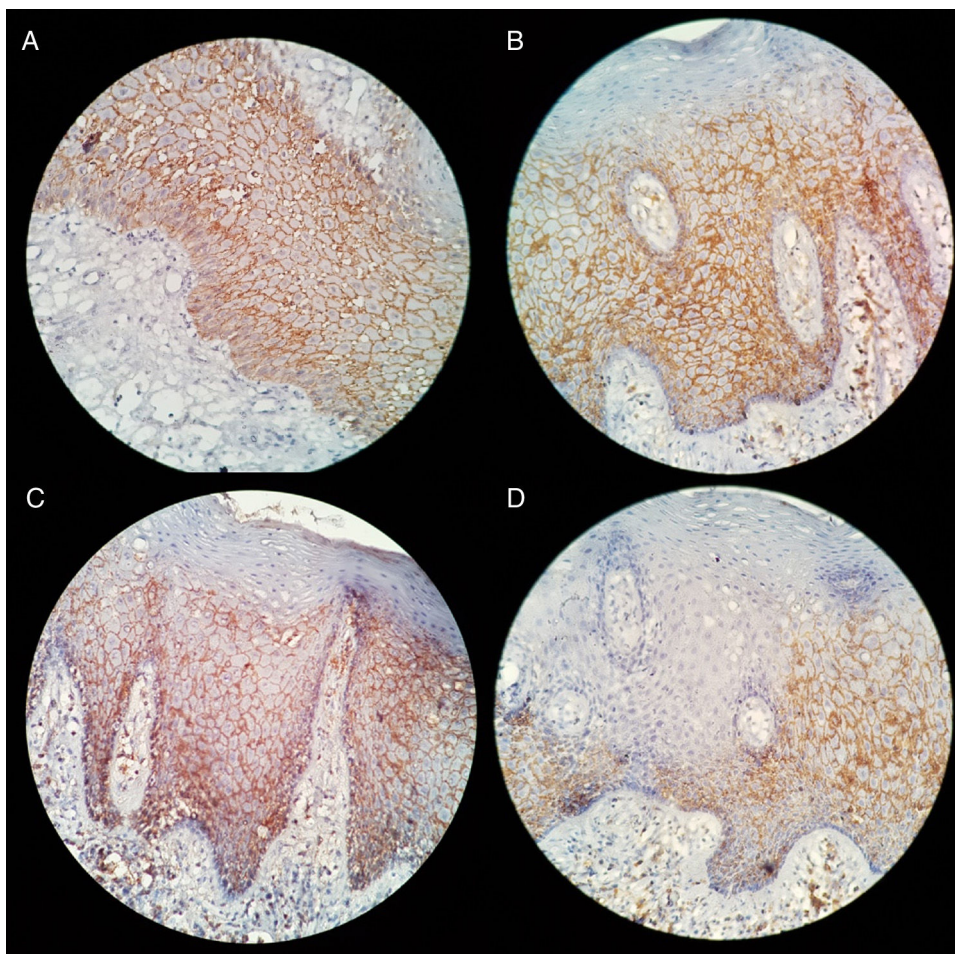
Nuestro grupo realizó un estudio enfocado a evaluar apoptosis y adhesión intercelular en queratinocitos de mucosa oral asociada a osteonecrosis inducida por BF. Para ello, la expresión de las proteínas Bax, Bcl-2, survivina y syndecan-1(CD138) fue estudiada mediante técnica de inmunohistoquímica indirecta por capilaridad en 10 muestras de mucosa oral contigua a osteonecrosis asociada a BF. La expresión de cada marcador se evaluó mediante porcentaje de células positivas. Los datos obtenidos fueron analizados mediante estadística descriptiva. Los resultados mostraron expresión epitelial del marcador proapoptótico Bax en el 100% de las muestras, mientras que los marcadores antiapoptóticos Bcl-2 y survivina fueron negativos en todos los epitelios estudiados (fig. 1). Interesantemente, la expresión de syndecan-1 se observó disminuida en los estratos basales y superficiales del epitelio de revestimiento (fig. 2).



**Figura 1.** Perfil inmunohistoquímico apoptótico de mucosa oral en pacientes con osteonecrosis inducida por BF. A) Microfotografía 40x que muestra expresión nuclear Bax en epitelio, principalmente en capa basal y parabasal. B) Microfotografía 40x que muestra expresión nuclear Bax en estrato espinoso del epitelio. C y D) Ausencia de expresión de Bcl-2 C) y survivina D) en epitelio de mucosa oral.

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.10.002>

1699-258X/© 2017 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.



**Figura 2.** Expresión de syndecan-1 en epitelio de mucosa oral contigua a osteonecrosis inducida por BF. A) Expresión en membrana citoplasmática. B y C) Se observa pérdida de la expresión en la zona superficial del epitelio. D) Pérdida de expresión de syndecan-1 en áreas completas del epitelio.

Investigaciones recientes han enfocado la búsqueda en la posible relación existente entre las alteraciones producidas por el uso de BF en el tejido blando de la cavidad oral y su relevancia en la etiopatogenia de la osteonecrosis de los maxilares<sup>1-4</sup>. En base a ello, el estudio que realizamos demuestra alteraciones en las funciones de los queratinocitos orales de la mucosa que reviste el proceso de osteonecrosis asociada a BF, como apoptosis y adhesión celular.

La apoptosis juega un papel importante en la regeneración de células sanas y eliminación de células dañadas. Una apoptosis desregulada induce el daño tisular, lo que conduce a la disfunción orgánica. Los resultados del presente estudio demuestran una indudable activación de apoptosis de queratinocitos de la mucosa oral contigua al hueso necrótico por acción de los BF. El incremento de apoptosis también ha sido descrito en fibroblastos orales afectados por BF<sup>1-4</sup>. Se sugiere que las alteraciones de la apoptosis en los fibroblastos y la inducción de senescencia en los queratinocitos, impiden la proliferación y migración celular, dos procesos que son importantes para la reepitelización de la mucosa oral<sup>1</sup>.

Saracino et al.<sup>5</sup> mostraron el efecto *in vitro* de queratinocitos sobre los osteoblastos cuando estos eran expuestos conjuntamente a BF. La formación de citoquinas proinflamatorias de los queratinocitos podría disminuir la proliferación y propiedades osteogénicas del osteoblasto, estimulando una mayor capacidad para inducir diferenciación osteoclástica<sup>6</sup>. Esta afirmación sugiere que la alteración en la proliferación y migración celular ocasionada en el tejido blando por el uso de BF interviene como paso activador de la osteonecrosis de los maxilares<sup>5-9</sup>.

Con respecto a la adhesión celular, existen escasos estudios sobre la acción de los BF en el proceso de adhesión célula-célula. Es interesante la pérdida de expresión de syndecan-1 en la zona epitelial observada en este estudio, la cual pudiese atribuirse a una consecuencia directa del efecto de los mediadores químicos de la inflamación.

Donetti et al.<sup>10</sup> observaron, mediante microscopía electrónica, adelgazamiento de los desmosomas en las capas superiores del epitelio oral demostrando que la adhesión epitelial es afectada por las dosis terapéuticas del alendronato en la mucosa oral humana. La razón por la cual se afecta la adhesión entre los queratinocitos es meramente especulativa por lo que es necesario profundizar en el estudio de este complejo proceso.

Los resultados del presente estudio demuestran la inducción de un proceso de apoptosis en los queratinocitos orales producto de la acción de los BF, lo cual podría constituir el punto de inicio del proceso de exposición ósea en la osteonecrosis de los maxilares asociado a antirresortivos óseos. Asimismo, se describe por primera vez una alteración de la adhesión intercelular en el epitelio que recubre al hueso afectado por BF, lo cual podría constituir la vía de exposición ósea producto de la disrupción epitelial.

## Bibliografía

1. Kim RH, Lee RS, William D, Bae S, Woo J, Lieberman M, et al. Bisphosphonates Induce Senescence in normal Human Oral Keratinocytes. *J Dent Res.* 2011;90:810-6.

2. Scheper MA, Badros A, Chaisuparat R, Cullen KJ, Meiller TF. Effect of zoledronic acid on oral fibroblasts and epithelial cells: a potential mechanism of bisphosphonate-associated osteonecrosis. *Br J Haematol*. 2009;144:667–76.
3. Agis H, Blei J, Watzek G, Gruber R. Is zoledronate toxic to human periodontal fibroblasts? *J Dent Res*. 2010;89:40–5.
4. Soydan SS, Araz K, Senel FV, Yurtcu E, Helvacioğlu F, Dagdeviren A, et al. Effects of alendronate and pamidronate on apoptosis and cell proliferation in cultured primary human gingival fibroblasts. *Hum Exp Toxicol*. 2015;34:1073–82.
5. Saracino S, Canuto RA, Maggiora M, Oraldi M, Scoletta M, Ciuffreda L, et al. Exposing human epithelial cells to zoledronic acid can mediate osteonecrosis of jaw: an in vitro model. *J Oral Pathol Med*. 2012;41:788–92.
6. Pabst AM, Ziebart T, Koch FP, Taylor KY, Al-Nawas B, Walter C. The influence of bisphosphonates on viability, migration, and apoptosis of human oral keratinocytes—in vitro study. *Clin Oral Investig*. 2012;16:87–93.
7. Ravosa MJ, Ning J, Liu Y, Stack MS. Bisphosphonate effects on the behaviour of oral epithelial cells and oral fibroblasts. *Arch Oral Biol*. 2011;56:491–8.
8. Allam E, Allen M, Chu TM, Ghoneima A, Jack Windsor L. In vivo effects of zoledronic acid on oral mucosal epithelial cells. *Oral Dis*. 2011;17:291–7.
9. Kobayashi Y, Hiraga T, Ueda A, Wang L, Matsumoto-Nakano M, Hata K, et al. Zoledronic acid delays wound healing of the tooth extraction socket, inhibits oral epithelial cell migration, and promotes proliferation and adhesion to hydroxyapatite of oral bacteria, without causing osteonecrosis of the jaw, in mice. *J Bone Miner Metab*. 2010;28:165–75.
10. Donetti E, Gualerzi A, Sardella A, Lodi G, Carrassi A, Sforza C. Alendronate impairs epithelial adhesion, differentiation and proliferation in human oral mucosa. *Oral Dis*. 2014;20:466–72.

Mariana Villarroel-Dorrego<sup>a,\*</sup>, María Elena Romero<sup>b</sup>,  
Orlando Reyes<sup>a</sup>, vanesa Pereira-Prado<sup>c</sup> y Ronell Bologna-Molina<sup>c</sup>

<sup>a</sup> *Medicina Estomatológica, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela*

<sup>b</sup> *Cirugía Bucal y Maxilofacial, Hospital General del Oeste «Dr. José Gregorio Hernández», Caracas, Venezuela*

<sup>c</sup> *Área de Patología Molecular, Facultad de Odontología, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mariana.villarroel@ucv.ve](mailto:mariana.villarroel@ucv.ve)

(M. Villarroel-Dorrego).