



Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

ISSN: 1889-836X

msosah@hotmail.com

Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral
España

LI, Plotkin

Análisis de las modificaciones epigenéticas en células óseas: ¿son los osteoblastos aislados de hueso un buen modelo para estudiar cambios en la metilación del ADN?

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, vol. 6, núm. 2, abril-junio, 2014, pp. 33-34

Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral

Islas Canarias, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=360933661001>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Análisis de las modificaciones epigenéticas en células óseas: ¿son los osteoblastos aislados de hueso un buen modelo para estudiar cambios en la metilación del ADN?

Plotkin LI

Departamento de Anatomía y Biología Celular - Facultad de Medicina de la Universidad de Indiana - Centro Médico de la Administración de Veteranos Roudebush - Indianápolis (Indiana, EE.UU.)

Correspondencia: Lilian I. Plotkin, Ph.D. - Department of Anatomy and Cell Biology - Indiana University School of Medicine - 635 Barnhill Drive, MS-5035 - Indianapolis, IN, USA
Correo electrónico: lplotkin@iupui.edu

La epigenética es el estudio de los mecanismos que regulan la expresión génica de forma estable y hereditaria, pero sin alterar la secuencia de ADN¹. Este campo de investigación ha cobrado importancia en los últimos años y se postula que puede explicar el proceso de diferenciación de las células óseas, la aparición de enfermedades del metabolismo óseo, así como también la heredabilidad de ciertas patologías (para revisiones recientes, ver¹⁻³). Los mecanismos epigenéticos incluyen modificaciones post-transcripcionales en histonas, regulación de la síntesis de proteínas a través de microARNs y la metilación del ADN.

Recientemente se ha propuesto que cambios en los niveles de metilación de genes pueden alterar la diferenciación de osteoblastos y precursores de osteoclastos en el tejido óseo. Por ejemplo, los factores de transcripción *osterix* y *DLX5*, el receptor de estrógenos α , así como la *osteopontina*, son co-regulados a través de la metilación del ADN^{4,6}. Más aún, los niveles de metilación del ADN pueden ser regulados por estímulos mecánicos, como es el caso del promotor de la *osteopontina*⁶, sugiriendo que parte de los efectos de la estimulación mecánica ocurren debido a la regulación de la expresión génica mediante mecanismos epigenéticos. Es importante mencionar que la metilación de regiones promotoras del ADN de ciertos genes puede regular su expresión en distintas etapas de la diferenciación celular. Tal es el caso de la *fosfatasa alcalina* y la *esclerostina*⁷⁻⁹. Mientras el grado de metilación en la región promotora de la *fosfatasa alcalina* aumenta a medida que las células del

linaje osteoblástico se diferencian, llegando a silenciar su expresión en los osteocitos, lo opuesto ocurre con la *esclerostina*, cuyo promotor está metilado en los osteoblastos y se encuentra desmetilado en los osteocitos.

De forma similar a la diferenciación osteoblástica, los genes que codifican para *RANKL* y *OPG* son también regulados por sus niveles de metilación¹⁰, afectando de esta manera la generación de osteoclastos, proceso que depende de la expresión relativa de *RANKL* y *OPG*¹¹. Como ocurre en las células del linaje osteoblástico, cambios en los niveles de metilación del ADN también acompañan la diferenciación de los precursores de osteoclastos. Esto lleva a diferencias en los niveles de expresión de genes fundamentales para la función de los osteoclastos como la *catepsina K* y la *fosfatasa ácida resistente al tartrato*¹².

También se ha propuesto que patrones aberrantes de metilación de ADN pueden causar patologías en las que existen alteraciones en el metabolismo óseo. Por ejemplo, la reducción de los niveles de la metiltransferasa *DNMT1*, una enzima involucrada en el mantenimiento de la metilación genómica, lleva a la pérdida de la masa ósea¹³. De manera similar, cambios en la expresión génica en condrocitos están asociados con cambios en la metilación del ADN (por ejemplo, en el gen del colágeno tipo X o de diversas metaloproteinasas de la matriz^{14,15}) pudiendo contribuir a la generación de osteoartritis.

El presente trabajo es la continuación de estudios previos del mismo grupo en los que demostraron el papel de la metilación de ADN en la regulación de la expresión de la proteína de osteocitos escle-

rostina⁹, del marcador de formación ósea fosfatasa alcalina⁷, y de las citoquinas involucradas en la generación de osteoclastos RANKL/OPG¹⁰. En el manuscrito de Delgado-Calle y cols.¹⁶ exploran y comparan la presencia de *loci* CpG metilados en el ADN purificado de huesos humanos y de cultivos primarios de osteoblastos obtenidos también de pacientes con fracturas osteoporóticas u osteoartritis. Los autores analizaron los niveles de metilación del hueso y de los osteoblastos cultivados, y encontraron un patrón similar en cuanto al promedio de metilación, tanto si se analizaron todos los *loci* o sólo aquéllos relacionados con el hueso. De forma consistente, una fracción de los genes analizados se desvió de la relación general. En particular, el listado de genes relacionados con el metabolismo óseo y que se encuentran metilados en forma diferencial en preparaciones de hueso y células cultivadas incluye el receptor para la hormona paratiroidea, miembros de la cadena de estimulación de la vía Wnt y TGF β e interleuquinas y quimioquinas. Modificaciones en la expresión de estos genes pueden tener efectos profundos en la maduración, proliferación y supervivencia de las células óseas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta la composición de las células presentes en el hueso y el hecho de que las células hayan sido cultivadas por 1 ó 2 pases. En particular, la mayoría de las células en los huesos son osteocitos y no osteoblastos. Además, la presencia de células de médula ósea en los fragmentos de hueso puede también confundir los resultados. Otro factor que puede explicar las diferencias encontradas es el hecho de que las células osteoblásticas estuvieron expuestas a un medio artificial y en un incubador. Aunque prometedores, los resultados encontrados en este trabajo necesitan ser complementados por estudios más detallados, separando osteoblastos de osteocitos para evaluar la contribución de cada población celular en los *loci* metilados. En resumen, el trabajo de Delgado-Calle y cols. demuestra que la población de genes metilados en células óseas varía dependiendo de la fuente de material. Las conclusiones del estudio deben ser tomadas con precaución debido a la diferencia en el tipo de células presentes en los huesos, comparado con los cultivos primarios, y el bajo número de réplicas. Sin embargo, revela la importancia de corroborar los resultados obtenidos en cultivos celulares con estudios en animales o en muestras humanas.

Agradecimiento: Este trabajo fue financiado por el *National Institutes of Health* R01-AR053643.

Bibliografía

1. Vrtacnik P, Marc J, Ostanek B. Epigenetic mechanisms in bone. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:589-608.
2. Delgado-Calle J, Garmilla P, Riancho JA. Do epigenetic marks govern bone mass and homeostasis? *Curr Genomics* 2012;13:252-63.
3. Delgado-Calle J, Riancho JA. The role of DNA methylation in common skeletal disorders. *Biology (Basel)* 2012;1:698-713.
4. Lee JY, Lee YM, Kim MJ, Choi JY, Park EK, Kim SY, et al. Methylation of the mouse Dlx5 and Osx gene promoters regulates cell type-specific gene expression. *Mol Cells* 2006;22:182-8.
5. Penolazzi L, Lambertini E, Giordano S, Sollazzo V, Traina G, del Senno L, et al. Methylation analysis of the promoter F of estrogen receptor alpha gene: effects on the level of transcription on human osteoblastic cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;91:1-9.
6. Arnsdorf EJ, Tummala P, Castillo AB, Zhang F, Jacobs CR. The epigenetic mechanism of mechanically induced osteogenic differentiation. *J Biomech* 2010;43:2881-6.
7. Delgado-Calle J, Sanudo C, Sanchez-Verde L, Garcia-Renedo RJ, Arozamena J, Riancho JA. Epigenetic regulation of alkaline phosphatase in human cells of the osteoblastic lineage. *Bone* 2011;49:830-8.
8. Delgado-Calle J, Arozamena J, Pérez-López J, Bolado-Carrancio A, Sañudo C, Agudo G, et al. Role of BMPs in the regulation of sclerostin as revealed by an epigenetic modifier of human bone cells. *Mol Cell Endocrinol* 2013;369:27-34.
9. Delgado-Calle J, Sañudo C, Bolado A, Fernández AF, Arozamena J, Pascual-Carra MA, et al. DNA methylation contributes to the regulation of sclerostin expression in human osteocytes. *J Bone Miner Res* 2012;27:926-37.
10. Delgado-Calle J, Sañudo C, Fernández AF, García-Renedo R, Fraga MF, Riancho JA. Role of DNA methylation in the regulation of the RANKL-OPG system in human bone. *Epigenetics* 2012;7:83-91.
11. Bellido T, Plotkin LI, Bruzzaniti A. Bone cells. In: Burr D, Allen M, editors. *Basic and Applied Bone Biology*: Elsevier; 2014; p. 27-45.
12. De la Rica L, Rodríguez-Ubrea J, García M, Islam AB, Urquiza JM, Hernando H, et al. PU.1 target genes undergo Tet2-coupled demethylation and DNMT3b-mediated methylation in monocyte-to-osteoclast differentiation. *Genome Biol* 2013;14:R99.
13. Liu L, van GT, Kadish I, Li Y, Wang D, James SR, et al. Insufficient DNA methylation affects healthy aging and promotes age-related health problems. *Clin Epigenetics* 2011;2:349-60.
14. Zimmermann P, Boeuf S, Dickhut A, Boehmer S, Olek S, Richter W. Correlation of COL10A1 induction during chondrogenesis of mesenchymal stem cells with demethylation of two CpG sites in the COL10A1 promoter. *Arthritis Rheum* 2008;58:2743-53.
15. Barter MJ, Bui C, Young DA. Epigenetic mechanisms in cartilage and osteoarthritis: DNA methylation, histone modifications and microRNAs. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:339-49.
16. Delgado-Calle J, Alonso MA, Ortiz J, Montero A, Garcés C, Sañudo C, et al. Análisis comparativo del epigenoma del tejido óseo y de osteoblastos primarios. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2014;6:35-39.