

Visión celular y molecular de la ortopedia funcional de los maxilares

Cellular and molecular view of the maxillary functional orthopedics

Elías Ernesto Aguirre Siancas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú, elias.aguirre@unmsm.edu.pe
Silvia Granados Martínez, Universidad Nacional Federico Villarreal, Perú, silv_gm@yahoo.es

RESUMEN

Actualmente, los mecanismos biológicos que subyacen a la estimulación ortopédica funcional están en proceso de entendimiento; sin embargo, se sabe que el osteocito juega un rol esencial, al recibir y transformar dicho estímulo funcional hacia una señal bioquímica, lo que da como consecuencia la secreción de diversas moléculas. Estas se movilizan entre los osteocitos, gracias a su extensa red de uniones comunicantes, y llegan en última instancia a activar a las células efectoras del tejido óseo: osteoblastos y osteoclastos. El objetivo de la revisión es actualizar y compendiar algunos de los más importantes mecanismos celulares y moleculares subyacentes a la terapia ortopédica funcional de los maxilares.

PALABRAS CLAVE

Estimulación ortopédica funcional, osteocitos, mecanotransducción, uniones comunicantes.

ABSTRACT

Currently, the biological mechanisms underlying functional orthopedic stimulation are in process of understanding. However, it is known that osteocyte plays an essential role, to receive and process the functional stimulus to biochemical signals giving as result the secretion of various molecules. Such molecules are mobilized between the osteocytes, thanks to its extensive network of gap junctions, ultimately coming to activate effector cells of bone tissue: osteoblasts and osteoclasts. The aim of the review is to update some of the cellular and molecular mechanisms underlying functional orthopedic therapy of the maxillary.

KEYWORDS

Orthopedic functional stimulation, osteocytes, mechanotransduction, gap junctions.

Recibido: 1 setiembre, 2016
Aceptado para publicar: 23 noviembre, 2016

INTRODUCCIÓN

Hans Peter Bimler propuso que los aparatos ortopédicos funcionales trabajan con control de acción intrínseco, lo que significa que el paciente alimenta inconscientemente, con ayuda del sistema de reflejos neuromusculares, la fuerza de acción de dichos aparatos sobre los dientes, periodonto y maxilares (Bimler y Bimler, 1985). A pesar del tiempo transcurrido dicha propuesta se mantiene estable; sin embargo, son los procesos celulares y moleculares subyacentes a la estimulación ortopédica funcional (EOF) los que se han ido profundizando (Haugh et ál., 2015; Hu et ál., 2015; Rosa et ál., 2015).

Muchos procesos fisiológicos están basados en procesos moleculares. En el caso de la EOF se ha sugerido una serie de segundos mensajeros (o señales intracelulares) que explicarían su mecanismo de acción. Entre estas señales se describirán aquellas que juegan un rol más prominente con respecto a otras: óxido nítrico (NO), la prostaglandina E2 (PGE2), el Ca²⁺ y las conexinas (Loiselle et ál., 2013; Nguyen y Jacobs, 2013; Thompson et ál., 2012).

La revisión procura actualizar puntualmente algunos de los más importantes mecanismos celulares y moleculares originados por la EOF, incidiendo en el rol central que cumplen los osteocitos en respuesta a dicha estimulación (Prideaux et ál., 2016; Rosa et ál., 2015). Se buscaron artículos del 2000 al 2016 en las bases de datos *PubMed*, *ScienceDirect* y *Google Scholar* empleando los términos: estimulación mecánica, tejido óseo, osteocitos, mecanotransducción, uniones comunicantes, conexinas, ortopedia funcional y ortopedia funcional de los maxilares, tanto en español como en inglés. Se seleccionaron 28 artículos, además se incluyen en

la bibliografía 5 libros de la especialidad y 1 artículo histórico.

EL ESTÍMULO ORTOPÉDICO FUNCIONAL

Uno de los efectos más importantes de la EOF sobre el sistema estomatognático es la activación neural (Simões et ál., 2013). La EOF activa terminaciones nerviosas sensitivas llamadas propioceptores: en el periodonto, en la articulación temporomandibular, en la lengua, en mucosa bucal y en los músculos del sistema estomatognático (Simões et ál., 2013). De todos estos componentes, que principalmente reciben la inervación del nervio trigémino, parten las vías aferentes que llevan la información al sistema nervioso central (Simões, 2004). Esta información aferente es interpretada en áreas sensibles del neocórtex y del tronco encefálico, de donde parten las vías eferentes, que generan cambios en los tonos musculares produciendo así la activación mecánica necesaria para modular el crecimiento y desarrollo del tejido óseo como se gráfica en la figura 1 (Simões, 2004; Planas, 2008; Queiroz et ál., 2012; Sakai et ál., 2012).

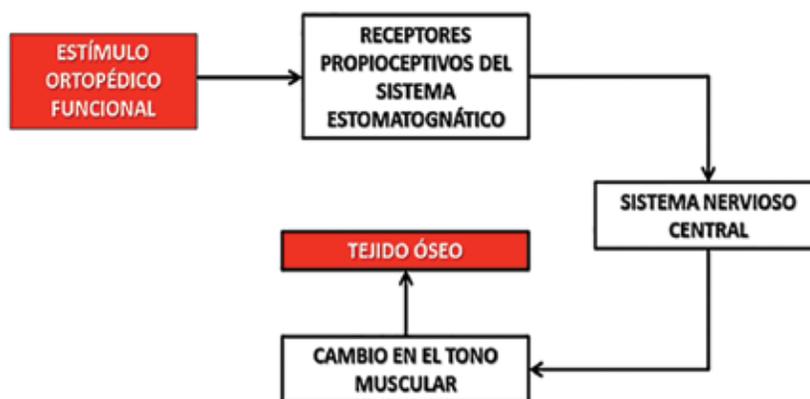
EL CONCEPTO DE ENTHESIS Y LA MECANOTRANSDUCCIÓN DEL ESTÍMULO ORTOPÉDICO FUNCIONAL

La interfase entre los tendones y el hueso recibe el nombre de entesis (Liu et ál., 2012). Las entesis varían en grosor desde unos pocos micrómetros hasta unos cuantos milímetros y pueden ser de naturaleza fibrosa o fibrocartilaginosa, lo que contribuye a una eficiente transferencia de la carga muscular hacia el tejido óseo (Liu et ál., 2012; Schwartz et ál., 2012). En otras palabras, la entesis es la zona donde la información mecánica, en el presente trabajo la estimulación ortopédica funcional, es transmitida hacia el tejido óseo.

EL TEJIDO ÓSEO Y LOS OSTEOCITOS

El tejido óseo es particularmente dependiente de la estimulación mecánica, la cual guía a su población de células residentes hacia la adaptación, mantenimiento y reparación (Buo y Stains, 2014; Thompson et ál., 2012). El hueso presenta tres poblaciones celulares que regulan su metabolismo: osteoblastos, os-

Figura 1. Transformación del estímulo ortopédico funcional



teoclastos y osteocitos, y son estos últimos los que forman redes interconectadas con otros similares, gracias a sus prolongaciones celulares que se extienden mediante canaliculos; además, dichas células se conectan con los osteoblastos y osteoclastos de la superficie ósea (Prideaux *et ál.*, 2016; Jing *et ál.*, 2013; Mullen *et ál.*, 2013).

Los osteocitos son la población celular predominante en el tejido óseo, aproximadamente entre el 90 a 95% del total de células de dicho tejido; y están distribuidas a través de toda la matriz calcificada, lo cual les confiere una ubicación estratégica y un rol central en el metabolismo óseo (Prideaux *et ál.*, 2016; Mullen *et ál.*, 2013; Tatsumi *et ál.*, 2007). Actualmente, es ampliamente aceptado que las cargas mecánicas impuestas a los huesos activan al flujo de líquido intersticial que se encuentra a través de la matriz circundante no mineralizada que rodea a los osteocitos y a sus prolongaciones celulares. Se piensa que de alguna manera este flujo activa los osteocitos, produciendo moléculas de señalización que regularían la actividad del resto de células óseas (Rosa *et ál.*, 2015; Spyropoulou *et ál.*, 2015; Klein-Nulend *et ál.*, 2013). Justamente, el proceso por el cual estas cargas mecánicas son transformadas en señales bioquímicas es denominado mecanotransducción, lo cual permite la adaptación del tejido óseo y su homeostasis. La mecanotransducción ha sido descrita como un proceso compuesto por una serie de pasos: (1) La carga mecánica induce una señal física a nivel celular que es detectada por el osteocito; (2) la señal física es transformada por el osteocito en una señal bioquímica y (3) la señal bioquímica es movilizada dentro del osteocito y transmitida a las células efectoras, los osteoblastos y osteoclastos (Haugh *et ál.*, 2015; Rosa *et ál.*, 2015; Temiyasathit y Jacobs, 2010).

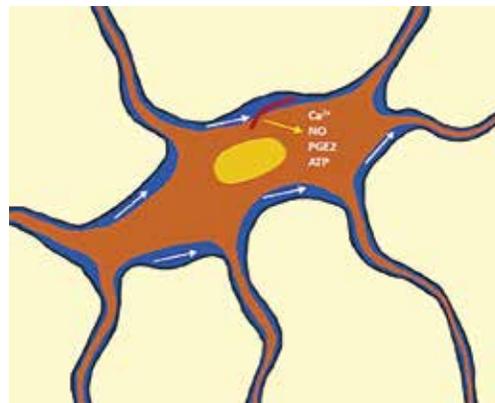
LOS MECANOSENSORES Y EL ROL DE LAS UNIONES COMUNICANTES

El paradigma actual es que la tensión de cizallamiento inducida por el flujo del líquido intersticial que fluye a lo largo del cuerpo y de los procesos celulares del osteocito es el modo por el cual la carga mecánica afecta el metabolismo de dichas células, y en cuestión de segundos a minutos, activa múltiples vías de señalización intracelular y extracelular (Rosa *et ál.*, 2015; Temiyasathit & Jacobs, 2010). Se han propuesto varias estructuras por medio de las cuales los osteocitos detectarían las cargas mecánicas e iniciarían la cascada de señalización, todas ellas están dentro del concepto de mecanosensor que se puede definir como una molécula, complejo molecular o estructura biológica capaz de detectar cambios en el medio circundante relacionado con alteraciones físicas en el entorno (Takano-Yamamoto, 2014; Vaughan *et ál.*, 2013; Fujita *et ál.*, 2012; Thompson *et ál.*, 2012). Dentro de los mecanosensores que se han sugerido para el osteocito figuran: las integrinas, las conexinas hemicanales y los canales iónicos; sin embargo, es el cilio primario, una estructura

microtubular que protruye desde la membrana celular como una antena, el óptimo candidato para ser el principal mecanosensor (Takano-Yamamoto, 2014; Klein-Nulend *et ál.*, 2013; Kaiser *et ál.*, 2012; Malone *et ál.*, 2007).

Se ha encontrado que el flujo de cizallamiento del líquido intersticial que rodea al osteocito produce movilización (activación) de los cilios primarios de dicha célula como se observa en la figura 2. Consecuencia de dicha activación se incrementa intracelularmente la expresión génica de la enzima ciclooxigenasa tipo 2 (Cox-2), PGE₂, NO, adenosin trifosfato (ATP) y Ca²⁺, y este ion es un importante regulador de diversos procesos celulares, como la transcripción génica, la respuesta inmune y la proliferación celular (Nguyen y Jacobs, 2013; Klein-Nulend *et ál.*, 2013; Ishihara *et ál.*, 2013; Lu *et ál.*, 2012). Además, la movilización del Ca²⁺, tanto intracelular como extracelularmente, es uno de los eventos iniciales en el proceso de mecanotransducción (Nguyen y Jacobs, 2013; Rosa *et ál.*, 2015; Ishihara *et ál.*, 2013; Kaiser *et ál.*, 2012; Lu *et ál.*, 2012).

Figura 2. Movilización del cilio primario y la mecanotransducción en el osteocito



La movilización del cilio primario (línea roja curva) por el flujo del líquido intersticial (banda azul que rodea al cuerpo y prolongaciones del osteocito) es transformado intracelularmente en señales bioquímicas como son el Ca²⁺, el óxido nítrico (NO), la prostaglandina E₂ (PGE) y el ATP, adaptado de Nguyen y Jacobs, 2013.

Las moléculas mencionadas en el párrafo anterior, circulan entre los osteocitos y llegan hasta los osteoblastos y osteoclastos mediante uniones comunicantes (Loiselle *et ál.*, 2013). Las uniones comunicantes son estructuras conformadas por la unión de dos hemicanales o conexonas que se acoplan en las membranas de dos células adyacentes; cada conexona está formada por 6 moléculas llamada cada una conexina (Loiselle *et ál.*, 2013.; Batra *et ál.*, 2012). Se han descrito 21 isoformas de conexinas en humanos, los cuales muestran una alta homología, y son conservados evolutivamente entre las diferentes especies. Cada conexina recibe su nombre de acuerdo con su peso molecular y son altamente reguladas debido a su corta vida media de sólo unas pocas horas (Buo y Stains, 2014; Temiyasathit y Jacobs, 2014; Loiselle *et ál.*, 2013; Batra *et ál.*, 2012). Se ha encontrado que las conexinas se incrementan en respuesta a necesidades biológicas, como por ejemplo el originado por un estímulo mecánico; lo cual sugiere que los osteocitos generan una mejor conexión entre sí en respuesta a la función (Merrifield *et ál.*, 2016; Thomson *et ál.*,

2012; Turner *et ál.*, 2002;). La interconexión entre los osteocitos y de ellas con los osteoblastos y osteoclastos hace que el hueso se comporte como un sincitio, similar en funcionamiento al músculo liso o al músculo cardiaco como se observa en la figura 3 (Prideaux *et ál.*, 2016; Merrifield *et ál.*, 2016; Klein-Nulend *et ál.*, 2013; Mason, 2004).

Se ha demostrado que las conexinas que se encuentra en los osteocitos regulan la liberación y el transporte de ATP, Ca²⁺, adenosin monofostato cíclico (AMPC), PGE2 y NO, y esta última molécula promueve la formación ósea e inhibiendo la reabsorción, en respuesta al estímulo mecánico (Stains & Civitelli, 2016; Batra *et ál.*, 2012; Ishihara *et ál.*, 2013; Klein-Nulend *et ál.*, 2013). Las conexinas son esenciales para las comunicaciones intercelulares en las células óseas, encontrándose en los mamíferos principalmente las isoformas Cx45, Cx26 y Cx43 (Klein-Nulend *et ál.*, 2013; Loiselle *et ál.*, 2013; Batra *et ál.*, 2012). La Cx43 es la conexina predominante en el hueso, y se demuestra en roedores que la supresión de dicha molécula exhibe un incremento en la apoptosis de

los osteocitos, lo que lleva a una pérdida neta de tejido óseo con incremento de la reabsorción y la osteoclastogénesis; emergiendo dicha conexina como un modulador clave en el crecimiento y en la homeostasis ósea (Stains y Civitelli, 2016; Loiselle *et ál.*, 2013; Batra *et ál.*, 2012).

CONCLUSIÓN

Lo encontrado en la presente revisión nos permite entender algunas de las vías celulares y moleculares que se activan ante la terapia ortopédica funcional, lo cual es muy importante, debido a que dichos mecanismos biológicos podrían explicar las respuestas clínicas que se observan en los pacientes sometidos a dicha terapia; aunque, claro está, que dichos hallazgos se han obtenido de investigaciones in vitro y, principalmente, en animales de experimentación; faltaría realizar diversos estudios clínicos que confirmen lo expuesto en el presente trabajo. ■■■

Elías Ernesto Aguirre Siancas,
Filiación institucional: Docente e investigador. Departamento de Ciencias Básicas. Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos

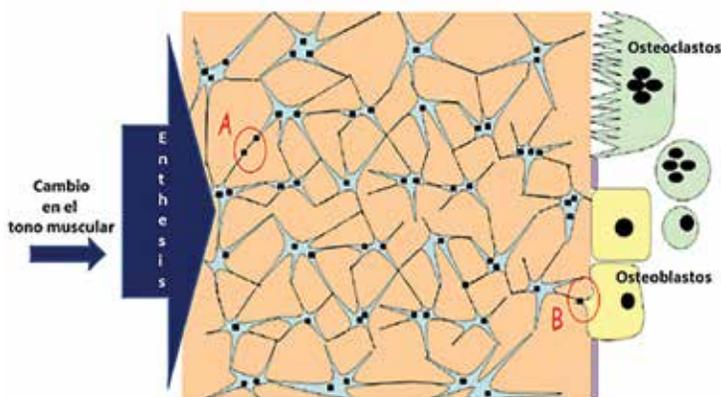
Silvia Granados Martínez,
Filiación institucional: Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Federico Villarreal

País: Perú
Correo: elias_aguirre@yahoo.com / elias.aguirre@unmsm.edu.pe

Agradecimientos:

Al Dr. Róger López Bellido, por sus importantes sugerencias en la mejora del presente trabajo

Figura 3. Funcionamiento del tejido óseo como un sincitio



Se observa que las entesis transmiten el cambio en el tono muscular, lo cual produce la formación de señales bioquímicas (cuadrados negros) en los osteocitos y la movilización de dichas señales mediante las uniones comunicantes (A). Además, dichas moléculas son transportadas hasta las células efectoras (B), adaptado de Mason, 2004.

BIBLIOGRAFÍA

- Batra, N, Kar, R, Jiang, J. (2012). *Gap junctions and hemichannels in signal transmission, function and development of bone. Biochim Biophys Acta*; 1818(8):1909–18.
- Bimler, H., Bilmer, A., (1985). *Bases fisiológicas de la ortopedia funcional de los maxilares. Revista Asoc. Argentina Ortop. Func. Maxilares*; 18: 64-73.
- Buo AM, Stains JP. (2014). *Gap junctional regulation of signal transduction in bone cells. FEBS Lett*; 588(8): 1315-21.
- Fujita, H., Hinoi E., Nakatani, E., Yamamoto T, Takarada T, Yoneda Y. (2012). *Possible modulation of process extension by N-Methyl-D-aspartate receptor expressed in osteocytic MLO-Y4 cells. J Pharmacol Sci*; 119(1): 112 – 6.
- Haugh, M., Vaughan, T, McNamara, L., *The role of integrin V3 in osteocyte mechanotransduction. (2015). J Mech Behav Biomed Mater*; 42: 67–75.
- Hu, M., Tian, G., Gibbons, D., Jiao, J., Qin, Y.. (2015). *Dynamic fluid flow induced mechanobiological modulation of in situ osteocyte calcium oscillations. Arch Biochem Biophys*; 579: 55–61.
- Ishihara, Y., Sugawara, Y., Kamioka, H., Kawanabe, N., Hayano, S., Balam, T.. (2013). *Ex vivo real-time observation of Ca²⁺ signaling in living bone in response to shear stress applied on the bone surface. Bone*; 53(1): 204–15.
- Jing, D., Lu, L., Luo, E., Sajda, P, Leong, P, Guo, X.. (2013). *Spatiotemporal properties of intracellular calcium signaling in osteocytic and osteoblastic cell networks under fluid flow. Bone*; 53(2): 531–40.
- Kaiser, J., Lemaire, T, Naili, S., Sansalone, V, Komarova, SV.. (2012). *Do calcium fluxes within cortical bone affect osteocyte mechanosensitivity? J Theor Biol*; 303: 75–86.
- Klein-Nulend, J., Bakker, A., Bacabac, R., Vatsa, A, Weinbaum, S.. (2013). *Mechanosensation and transduction in osteocytes. Bone*; 54(2): 182–190.
- Liu, Y., Thomopoulos, S., Birman, V, Li, J., Genin, G., (2012). *Bi-material attachment through a compliant interfacial system at the tendon-to-bone insertion site. Mech Mater*; 44: 83–92.
- Loiselle, A., Jiang, J., Donahue, H.. (2013). *Gap junction and hemichannel functions in osteocytes. Bone*; 54(2): 205–12.
- Lu, X., Huo, B., Park, M., Guo, X.. (2012). *Calcium response in osteocytic networks under steady and oscillatory fluid flow. Bone*; 51(3): 466–73.
- Mason, D., (2004). *Glutamate signalling and its potential application to tissue engineering of bone. Eur Cell Mater*; 7:12-26.
- Malone, A., Anderson, C., Tummala, P, Kwon, R., Johnston, T, Stearns, T.. (2007). *Primary cilia mediate mechanosensing in bone cells by a calcium-independent pathway. Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 104(33): 13325–330.
- Merrifield, P, Laird, D.. (2016). *Connexins in skeletal muscle development and disease. Semin Cell Dev Biol*; 50: 67–73.
- Mullen, C., Haugh, M., Schaffler, M., Majeska, R., McNamara, L.. (2013). *Osteocyte differentiation is regulated by extracellular matrix stiffness and intercellular separation. J Mech Behav Biomed Mater*; 28: 183 – 94.
- Nguyen, A., Jacobs, C., (2013). *Emerging role of primary cilia as mechanosensors in osteocytes. Bone*; 54(2): 196–204.
- Planas, P. (2008). *Rehabilitación neuro – oclusal. 2da ed. Madrid: Amolca.*
- Prideaux, M., Findlay, D., Atkins, G.. (2016). *Osteocytes: The master cells in bone remodeling. Curr Opin Pharmacol*; 28: 24–30.

- Queiroz, I., Justino, H., Berretin-Feliz, G.. (2012). *Terapia fonoaudiológica em motricidade orofacial*. 1ra ed. São Paulo: Pulso Ed.
- Rosa, N., Simoes, R., Magalhães, F., Torres, Marques, A.. (2015). *From mechanical stimulus to bone formation: A review*. *Med Eng Phys*; 37(8): 719–28.
- Sakai, E., Cotirm-Ferreira, F, Santos, N.. (2012). *Nova visao em O ortodontia e ortopedia funcional dos maxilares*. 1era ed. São Paulo: Santos Ed.
- Schwartz, AG., Pasteris, JD., Genin, GM., Daulton, TL., Thomopoulos, S.. (2012). *Mineral distributions at the developing tendon enthesis*. *PLoS One*; 7(11): e48630.
- Simões, W. Sakai, E., Morais, Macedo, F. (2013). *Ortopedia funcional dos maxilares DTM e dor orofacial*. 1era ed. São Paulo: Tota Ed.
- Simões, W.m (2004). *Ortopedia funcional de los maxilares*. 3era ed. Buenos Aires: Artes Médicas Latinoamericanas.
- Spyropoulou, A., Karamesinis, K., Basdra, E.. (2015). *Mechanotransduction pathways in bone pathobiology*. *Biochim Biophys Acta*; 1852(9): 1700–08.
- Stains, J., Civitelli, R.. (2016). *Connexins in the skeleton*. *Semin Cell Dev Biol*; 50: 31–39.
- Takano-Yamamoto, T., (2014). *Osteocyte function under compressive mechanical force*. *Japanese Dental Science Review*; 50(2): 29-39.
- Tatsumi, S., Ishii, K., Amizuka, N., Li, M., Kobayashi, T., Kohno, K.. (2007). *Targeted ablation of osteocytes induces osteoporosis with defective mechanotransduction*. *Cell Metab*; 5(6): 464–475.
- Temiyasathit, S., Jacobs, C., (2010). *Osteocyte primary cilium and its role in bone Mechanotransduction*. *Ann. N.Y. Acad. Sci*; 1192: 422–28.
- Thompson, W., Rubin, C., Rubin, J.. (2012). *Mechanical regulation of signaling pathways in bone*. *Gene*; 503(2):179-93.
- Turner, C., Robling, A., Duncan, R., Burr, D.. (2002). *Do bone cells behave like a neuronal network?* *Calcif Tissue Int*; 70(6): 435–42.
- Vaughan, T., Verbruggen S, McNamara, L. (2013). *Are all osteocytes equal? Multiscale modelling of cortical bone to characterise the mechanical stimulation of osteocytes*. *Int J. Numer Method Biomed Eng*; 29(12): 1361–72.