Recomendaciones de Ciencia Básica

La Señalización PTH-PTHrP/PTH1R en los Adipocitos de la Médula Ósea Regula la Adaptación Esquelética Materna Durante la Lactancia

https://www.ors.org/wp-content/uploads/AM25/731.pdf

Introducción: El tejido óseo y el tejido adiposo de la médula ósea (BMAT) muestran comportamientos opuestos, aunque cohabitan en el mismo microambiente. A pesar de este fenómeno bien documentado, ambos tejidos disminuyen de volumen durante la lactancia, probablemente debido a la deficiencia de estrógenos y al aumento del péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP). Este período provoca un alto nivel de estrés esquelético debido a la alteración del metabolismo de energía y calcio. Este estudio investigó si el aumento de PTHrP contribuye a la reducción del BMAT y telido óseo y exploró el rol de la señalización de la hormona paratiroidea/receptor de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PPR) en los adipocitos de la médula ósea (BMAds) en estos cambios.

Métodos: Se utilizaron múltiples modelos de ratón para examinar los cambios en el tejido óseo y el BMAT. Grupos de ratonas C57BL/6 vírgenes, lactantes de 12 días y destetadas de 14 días fueron analizados mediante microtomografía computarizada e histología, para determinar la microarquitectura ósea trabecular y cortical y los parámetros del BMAT, respectivamente. En ratonas CD1, se administró una infusión continua de PTHrP o vehículo mediante bombas osmóticas durante 2 semanas, y se evaluó el tejido óseo y el BMAT antes y después del tratamiento. Se utilizaron ratonas CD1 ovariectomizadas (OVX) y ratonas controles de la misma edad para estudiar los efectos de la deficiencia de estrógenos. Por último, ratonas knockout condicionales (cKO) (Adipoq-CreERT2;PTH1R^floxed) y ratonas de tipo salvaje (WT) de la misma camada recibieron tamoxifeno y se analizaron durante la lactancia para evaluar el papel de la señalización PPR en los BMAd.

Resultados: La lactancia por 12 días presentó reducciones significativas en el grosor trabecular y cortical, junto con una disminución del tamaño y el número de BMAT, mientras que 14 días después del destete restauraron las medidas óseas y de BMAT. La infusión continua de PTHrP con bomba osmótica causó una pérdida ósea sustancial y redujo la fracción, el tamaño y el perímetro del BMAT, mientras que la infusión del vehículo solo provocó pérdida ósea relacionada con la edad. Por el contrario, las ratonas OVX presentaron pérdida ósea moderada, pero un aumento considerable de la fracción de BMAT. Las ratonas PPR cKO experimentaron pérdida del volumen óseo similar durante la lactancia que las ratonas WT, pero conservaron el grosor trabecular y cortical, lo que sugiere mantención de la integridad ósea. Tanto las ratonas cKO como las WT mostraron reducciones pronunciadas en la fracción de BMAT durante la lactancia, sin cambios significativos en el tamaño o el perímetro de los adipocitos.

Conclusiones clave de este estudio: 1) La lactancia induce una pérdida simultánea de tejido óseo y BMAT, un patrón único y no recíproco probablemente impulsado por el aumento de PTHrP. 2) La señalización de PPR en las BMAd contribuye a la pérdida ósea sin alterar significativamente la reducción de BMAT, lo que sugiere una modulación de PPR del hueso, en vez de la grasa, durante la lactancia. Estos hallazgos enfatizan la complejidad de la regulación hormonal que resultan en adaptaciones maternas de esqueleto y BMAT, resaltando la PTHrP como mediador clave, y la señalización PPR en las BMAd como posible modulador de la integridad ósea. La importancia de este trabajo avanza nuestra comprensión de las interacciones BMAT-hueso y revela un nuevo papel de la señalización PPR en la salud esquelética materna.

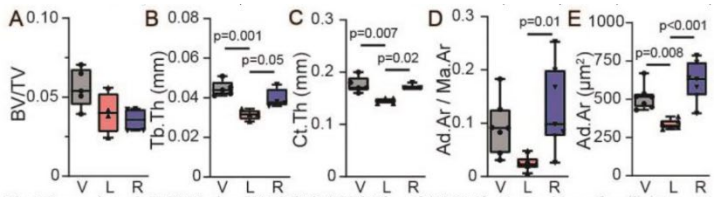

Fig.1 Comparisons in B6 WT mice: (A) BV/TV, (B) Tb.Th, and (C) Ct.Th. Comparisons of perilipin⁺ BMAds: (D) Ad.Ar/Ma.Ar and (E) Ad.Ar. V: Virgin, L: 12-day Lactation, R: 14-day Recovery

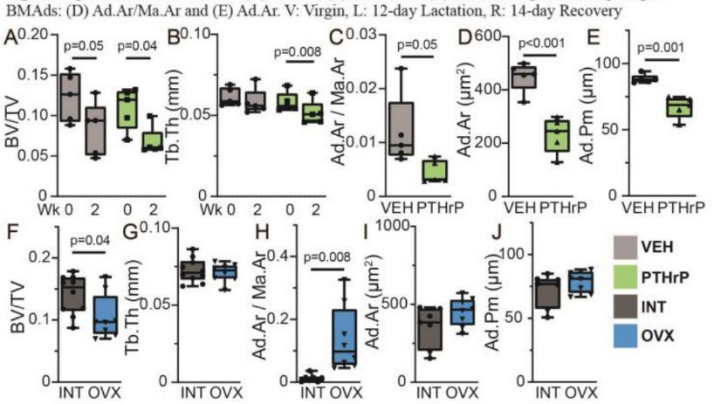

Fig.2 Comparisons of BV/TV, Tb.Th, Ad.Ar/Ma.Ar, Ad.Ar, and Ad.Pm in (A-E) Vehicle and PTHrP infusion and (F-J) Intact and OVX mice

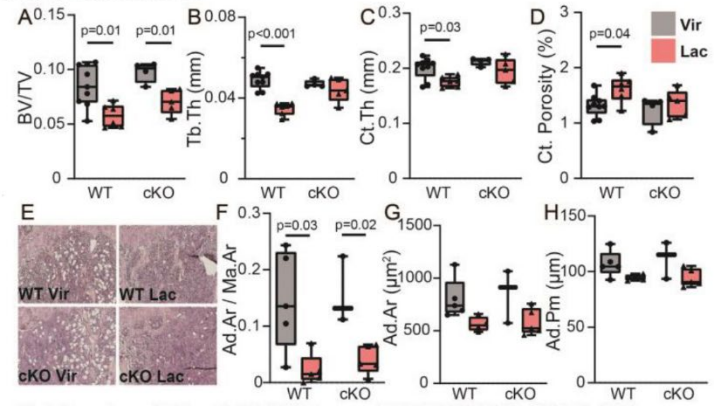

Fig.3 Comparisons of Adipoq-CreER;PPR^{floxed} groups: (A) BV/TV, (B) Tb.Th, (C) Ct.Th, (D) Ct. Porosity, (E) Representative images of BMAT, (F) Ad.Ar/Ma.Ar, (G) Ad.Ar, and (H) Ad.Pm

Thanks to Maria Fernando Alvarado and Rodolfo de la Vega, MD, PhD for translating and proofreading this abstract.