

Osso e infiammazione

**Emanuela A. Greco, Rachele Fornari,
Andrea Lenzi & Silvia Migliaccio**

L'Endocrinologo

ISSN 1590-170X

L'Endocrinologo

DOI 10.1007/s40619-015-0101-x



**ONLINE
FIRST**

L'Endocrinologo

Rivista fondata da Aldo Pinchera

Organo ufficiale della
Società Italiana di Endocrinologia (SIE)

Società Affiliate:
Società Italiana di Andrologia e Medicina della
Sessualità (SIAMS)
Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia
Pediatria (SIEDP)
Società Italiana dell'Obesità (SIO)
Associazione Italiana della Tiroide (AIT)
Associazione Medici Endocrinologi (AME)
Associazione delle Unità di Endocrinochirurgia Italiane
(Club delle UEC)
Società Italiana di Farmacologia (SIF)



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer International Publishing AG. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Osso e infiammazione

Emanuela A. Greco^{1,2} · Rachele Fornari¹ ·
Andrea Lenzi¹ · Silvia Migliaccio³

© Springer International Publishing AG 2015

Sommario Negli ultimi due decenni molti studiosi hanno messo in evidenza le complesse interazioni tra tessuto osseo e sistema immunitario, le quali hanno portato allo sviluppo di una branca di ricerca classificata come Osteoimmunologia. La ricerca in questo campo ha un grande potenziale, quello di poter fornire una migliore comprensione della patogenesi di numerose malattie che colpiscono entrambi i sistemi, osseo e immunitario, chiarendo così le basi molecolari per sviluppare nuove strategie terapeutiche.

Parole chiave Citochine · Rimodellamento osseo · Osteoporosi

Introduzione

Nell'ultimo secolo nei paesi occidentali si è assistito a un significativo incremento della durata della vita media, con un progressivo invecchiamento della popolazione. L'allungamento della vita media e lo stile di vita, interferendo spesso con l'espressione genica, hanno contribuito all'aumen-

to di malattie metaboliche croniche quali obesità, patologie cardiovascolari, osteoporosi, malattie autoimmunitarie, che alterano significativamente la qualità della vita dei soggetti affetti e incidono negativamente sulla spesa sanitaria e sui costi sociali [1]. Gli studi epidemiologici indicano che queste diverse problematiche sono strettamente legate [1].

L'osteoporosi è una di queste patologie croniche e viene definita come un disordine metabolico del tessuto scheletrico caratterizzato da una diminuzione della resistenza dell'osso con aumento del rischio di sviluppare fratture traumatiche e/o spontanee, sia per alterazioni della quantità, cioè diminuzione della densità ossea, che della qualità del tessuto, quali alterazioni dell'architettura, del *turnover* e cambiamenti della proprietà del materiale ultrastrutturale. La diminuzione della resistenza del tessuto scheletrico rende il soggetto più suscettibile a fratture vertebrali, non vertebrali e, soprattutto nelle decadi più avanzate, a fratture di femore che sono associate a elevata mortalità [2, 3].

L'integrità e la resistenza del tessuto scheletrico è mantenuta da un sofisticato processo, altamente dinamico, denominato rimodellamento, caratterizzato dall'equilibrata attività degli osteoclasti, cellule di origine monocito-macrofagica, deputati al riassorbimento osseo e degli osteoblasti, cellule di origine mesenchimale, responsabili della neoformazione [3].

Diversi fattori, genetici, ormonali, ambientali e legati allo stile di vita, possono agire sulle cellule ossee modulando la loro attività nel corso delle varie fasi della vita oppure in condizioni patologiche [3].

Rimodellamento osseo e sua regolazione

Il tessuto osseo è un tessuto connettivo altamente specializzato che deve la sua peculiarità al fatto di essere mineralizzato, in cui cristalli minerali (in prevalenza fosfato di

Proposto da Prof. Salvatore Minisola.

Materiale elettronico supplementare La versione elettronica di questo articolo (DOI: [10.1007/s40619-015-0101-x](https://doi.org/10.1007/s40619-015-0101-x)) contiene materiale supplementare, disponibile per gli utenti autorizzati.

✉ S. Migliaccio
silvia.migliaccio@uniroma4.it

- ¹ Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica, Endocrinologia e Scienza dell'Alimentazione, Sapienza Università, Roma, Italia
- ² LiSa Laboratory, Policlinico di Catania, Università di Catania, Catania, Italia
- ³ Dipartimento di Scienze del Movimento, Umane e della Salute, Sezione di Scienze della Salute, Università Foro Italico, Piazza Lauro De Bosis 15, 00195 Roma, Italia

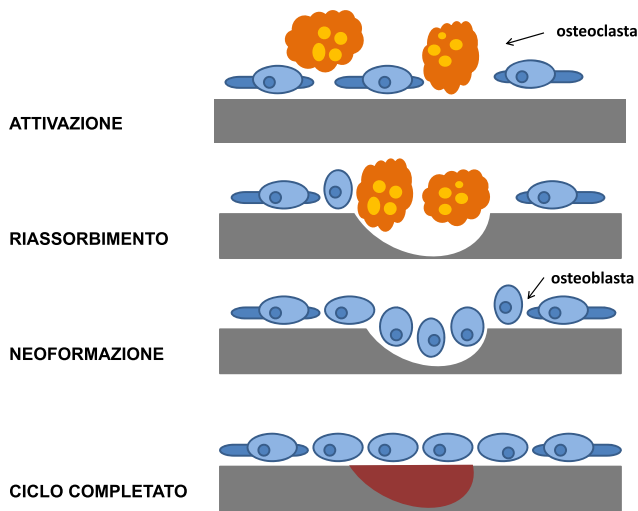


Fig. 1 Le fasi del rimodellamento osseo. Attivazione: i precursori degli osteoclasti iniziano la loro attività. Riassorbimento: gli osteoclasti rimuovono l'osso vecchio. Neoformazione: gli osteoblasti iniziano la loro attività ricostruendo nuovo osso. Il ciclo è completato, inizia la mineralizzazione della matrice e il ciclo ricomincia

calcio) si dispongono attorno alle fibre collagene, le quali costituiscono un'impalcatura organica per la formazione dei cristalli stessi. Questa particolare combinazione di proteine e cristalli conferisce all'osso eccezionali proprietà meccaniche: durezza e contemporaneamente flessibilità, leggerezza e resistenza alla trazione e alla torsione.

Il tessuto osseo è uno dei tessuti metabolicamente più attivi del nostro organismo, si rinnova costantemente e rapidamente per l'intero ciclo vitale dell'uomo. In esso coesistono continui processi di riassorbimento e di neoformazione di tessuto, volti sia ad adeguare la struttura dell'osso alle diverse e variabili sollecitazioni meccaniche a cui lo scheletro è sottoposto, che a regolare l'omeostasi del calcio. Questo processo metabolico, estremamente integrato, caratteristico e altamente specializzato, prende il nome di "rimodellamento osseo" (Fig. 1) e le sedi in cui si realizza sono note come *Bone Modeling Units* (BMUs).

Nei processi di rimodellamento, l'attività osteo-formativa viene svolta dagli osteoblasti, mentre l'attività di riassorbimento viene svolta dagli osteoclasti. Per operare in modo coordinato, le due linee cellulari comunicano tra loro direttamente, tramite contatti cellula-cellula, e indirettamente grazie alla presenza di molecole solubili quali citochine, ormoni e fattori di crescita, che agiscono sia a livello sistemico che locale (Tabelle 1, 2) [4].

Tra i fattori sistemici, il più importante è il paratormone (PTH), ormone peptidico costituito da 84 aminoacidi, secreto dalle cellule principali delle paratiroidi, principale regolatore della calcemia. Viene secreto in risposta a bassi livelli di calcemia e agisce determinando ipercalcemia, ipofosforemia, ipercalcemia e iperfosfaturia. Il PTH esplica la sua azione agendo su recettori localizzati sugli osteoblasti

e sui pre-osteoblasti, mentre gli osteoclasti ne sono privi. Negli ultimi anni è stata dimostrata la capacità del PTH di far aumentare la produzione di RANK-L (ligando per il recettore RANK presente sulla membrana dei pre-osteoclasti) da parte di osteoblasti e cellule stromali. L'attivazione di RANK è richiesta affinché i pre-osteoclasti si differenzino in osteoclasti maturi [4].

Altri fattori sistemici che regolano il rimodellamento osseo sono: l'osteocalcina, il cui effetto principale è quello di inibire il riassorbimento osseo; la vitamina D, che determina un aumento della percentuale di matrice ossea calcificata attraverso l'attivazione degli osteoblasti a produrre collagene e osteocalcina; gli ormoni tiroidei, fondamentali soprattutto durante l'accrescimento, i quali svolgono un ruolo importante per stimolare la deposizione e la maturazione dell'osso, favorendo uno sviluppo armonico dello scheletro; l'ormone della crescita (GH), fondamentale nell'accrescimento scheletrico; gli steroidi surrenalici, che inibiscono la deposizione di matrice ossea, la produzione di prostaglandine e aumentano i recettori per IGF-1, PTH e vitamina D; gli steroidi sessuali, che hanno un ruolo fondamentale nel raggiungimento e mantenimento di un'adeguata massa ossea; l'insulina, implicata nel rimodellamento osseo, come suggerisce l'associazione recentemente descritta tra diabete mellito e osteoporosi.

Tra i fattori locali che regolano il rimodellamento osseo vanno ricordate alcune citochine e fattori di crescita come: l'interleuchina 1 (IL-1), che stimola i processi riassorbitivi; l'interleuchina 6 (IL-6), che promuove il differenziamento degli osteoclasti; il Fattore di Necrosi Tumorale α (TNF- α), che stimola il riassorbimento osseo favorendo la proliferazione degli osteoclasti; l'IGF-1, mediatore periferico del GH, che stimola la replicazione dei pre-osteoblasti. Inoltre, negli ultimi anni sono stati identificati potenti stimolatori locali e inibitori dell'attività osteoclastica come il *Receptor Activator of NF- κ B Ligand*, ligando dell'attivatore recettoriale di NF- κ B (RANK-L) e l'osteoprotegerina (OPG). Il RANK-L, membro della famiglia del TNF, è il principale fattore di stimolazione per la formazione degli osteoclasti maturi ed è essenziale per la loro sopravvivenza; viene prodotto sia dagli osteoblasti che dai linfociti T attivati. Il RANK-L attiva il proprio recettore specifico RANK, presente sulla membrana dei pre-osteoclasti, degli osteoclasti maturi e delle cellule dendritiche. La sua azione è contrastata dall'osteoprotegerina. RANK-L induce, inoltre, la produzione di citochine pro-infiammatorie come l'IL-1 che stimolano i linfociti T e ne modulano il differenziamento [4, 5].

L'OPG, membro della superfamiglia dei recettori del TNF, è una proteina di origine osteoblastica, che inibisce il riassorbimento osseo osteoclasto-mediato ed è un potente inibitore del RANK (Fig. 2). Sulla base di queste caratteristiche sono state anche sviluppate molecole farmacologiche utilizzate per la terapia dell'osteoporosi grave.

Tabella 1 Fattori sistemici che regolano il rimodellamento osseo

Fattore	Azione principale
PTH	Principale regolatore della calcemia; esplica la sua azione agendo su recettori localizzati sugli osteoblasti e sui preosteoblasti
Vitamina D	Stimola gli osteoblasti a produrre collagene e osteocalcina, determina un aumento della percentuale di matrice ossea calcificata
Insulina	Favorisce la maturazione e ricostruzione ossea
Ormoni tiroidei	Stimolano la deposizione e la maturazione dell'osso, favorendo uno sviluppo armonico dello scheletro
GH	Agisce attraverso il suo mediatore periferico IGF-1, determinando l'accrescimento a livello delle epifisi, promuove il riassorbimento di calcio a livello renale, contribuisce all'omeostasi plasmatica di calcio
Steroidi surrenalici	Inibiscono la deposizione di matrice ossea, la produzione di prostaglandine e aumentano i recettori per IGF-1, PTH e vitamina D
Steroidi sessuali	Gli estrogeni agiscono a livello osseo modulando importanti attività enzimatiche o la sintesi di proteine cellulari, attraverso il legame con specifici recettori, citosolici e nucleari

Tabella 2 Fattori locali che regolano il rimodellamento osseo

Fattore	Azione principale
IL-1	Stimola i processi riassorbitivi
IL-6	Promuove il reclutamento degli osteoclasti e la loro differenziazione, aumentandone il tempo di sopravvivenza
IL-7	Inibisce l'attività degli osteoblasti, aumentandone i processi di apoptosi
TNF- α	Effetto osteoclastogenico mediante la produzione di RANK-L e mediante l'incremento della produzione di sclerostina, potente antagonista del <i>pathway</i> di Wnt (inibitore dell'attività osteoblastica)
TGF- β	Favorisce l'attività osteoblastica (strettamente legato alla produzione ovarica di estrogeni)
IGF-1	Stimola la replicazione dei pre-osteoblasti
RANK-L	Stimola la formazione degli osteoclasti maturi e la produzione di citochine pro-infiammatorie, che stimolano i linfociti T e ne modulano il differenziamento
OPG	Inibisce il riassorbimento osseo osteoclasto-mediato ed è un potente inibitore del RANK

Rimodellamento osseo e mediatori dell'inflammatione

L'enigma centrale nella storia della fisiologia del rimodellamento osseo è stato sempre rappresentato dal differenziamento e dall'attività degli osteoclasti. È ormai noto da tempo che gli osteoclasti derivano da precursori circolanti del sistema monocito-macrofagico che differenziano in preosteoclasti e successivamente in osteoclasti maturi. È altrettanto noto come patologie basate su un processo infiammatorio cronico, quali artrite reumatoide e paradontite, predispongano a perdita di massa ossea dovuta a un aumento dei fenomeni riassorbitivi, dando adito a numerose speculazioni sul possibile ruolo svolto dai mediatori dell'inflammatione, come IL-1, IL-6 e TNF- α , sul differenziamento e sulla funzione degli osteoclasti. Tuttavia, quando questi mediatori venivano aggiunti a colture di monociti, questi ultimi non differenziavano in osteoclasti maturi, presupponendo l'esistenza di una vivace modulazione "locale" all'interno della stessa unità di rimodellamento e suggerendo il possibile coinvolgimento degli stessi osteoblasti [5].

Alla fine degli anni '90 sono stati identificati i protagonisti di questo fine meccanismo regolatorio nell'osteoprotegerina e nel RANK-L, proteine di origine osteoblastica che modulano l'attività degli osteoclasti in senso inibitorio e stimolatorio, rispettivamente [5]. In condizioni fisiologiche, quindi, i principali attori del rimodellamento osseo sono rappresentati da RANK-L e OPG, quali elementi di un fine meccanismo di autoregolazione da parte degli stessi osteoblasti, sistema che inevitabilmente incorre in malfunzionamento in presenza di patologia.

Alla luce di queste osservazioni, è stato rivalutato il ruolo dei mediatori dell'inflammatione sul rimodellamento osseo che, ad oggi, sembrerebbe essere prevalentemente di tipo RANK-dipendente: stimolazione dell'osteoblasta a produrre RANK-L, inibizione della produzione di OPG e incremento dell'espressione di RANK da parte degli osteoclasti maturi. In particolare, il mediatore infiammatorio maggiormente coinvolto nella modulazione dell'osteoclastogenesi, e quindi nei fenomeni riassorbitivi, sembra essere il TNF- α , che stimola in modo sinergico la produzione di RANK-L e l'espressione di RANK, come osservato nell'osteoprotegerina

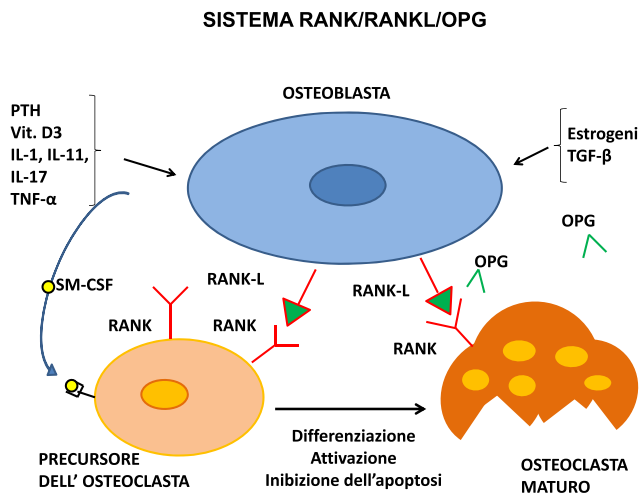


Fig. 2 Sistema RANK/RANK-L/OPG e relazione con le citochine proinfiammatorie. I linfociti T attivati producono sostanze che stimolano la maturazione degli osteoclasti, come il ligando dell'attivatore recettoriale di $\text{NF}\kappa\text{B}$ (RANK-L), il fattore di necrosi tumorale (TNF) e altre interleuchine. Gli osteoclasti maturi esprimono RANK sulla loro superficie, e quando RANK si lega a RANK-L, gli osteoclasti diventano attivati. L'osteoprotegerina agisce come un concorrente per il legame a RANK

rosi post-menopausale, e in modelli sperimentali murini ovariectomizzati e nel modello dell'artrite reumatoide [6].

Sempre in condizioni fisiologiche, seppur più debolmente rispetto al sistema RANK-OPG, i comuni mediatori dell'infiammazione sono in grado di modulare l'osteoclastogenesi anche in modo RANK-indipendente e, in corso di patologia, possono rivestire un ruolo a volte preponderante nell'alterare la fisiologica omeostasi scheletrica. Infatti, sempre il $\text{TNF-}\alpha$ sembrerebbe esercitare il suo effetto pro-riassorbitivo anche mediante un'azione diretta sulle proteine morfogenetiche dell'osso (BMPs), fondamentali per il differenziamento degli osteoblasti e per la loro attività di neoformazione. Nei modelli di osteoporosi poc'anzi citati, in correlazione all'aumento del $\text{TNF-}\alpha$, è stato osservato un aumento della degradazione delle BMPs, così come alterazioni dei segnali intracellulari ad esse associati, implicati nel differenziamento osteoblastico [6].

Sulla base di queste considerazioni e di questi risultati, per contrastare le lesioni osteolitiche focali che si osservano nei casi avanzati di artrite reumatoide, sono stati sviluppati farmaci in grado di bloccare il recettore del $\text{TNF-}\alpha$.

Nonostante gli osteoblasti rappresentino la principale fonte, anche altre linee cellulari sono in grado di sintetizzare RANK-L, seppure con effetto ininfluenza sul rimodellamento osseo in condizioni fisiologiche, basali. Tra queste cellule vanno menzionati i linfociti T, sia $\text{CD4}+$ che $\text{CD8}+$, i quali, se stimolati come avviene comunemente in corso di processi infiammatori, producono RANK-L in quantità tali da influire sul rimodellamento, favorendo i processi riassorbitivi e quindi la perdita di massa ossea che spesso si osserva

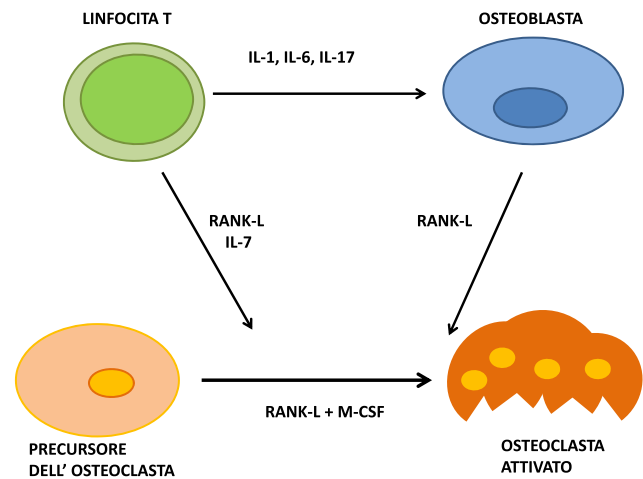


Fig. 3 Cellule della linea mielomonocitica (progenitore degli osteoclasti) sotto l'influenza del fattore stimolante le colonie macrofagiche (*M-CSF*) e del ligando dell'attivatore recettoriale di $\text{NF}\kappa\text{B}$ (*RANK-L*) si differenziano in osteoclasti. I linfociti T, sia $\text{CD4}+$ che $\text{CD8}+$, sono in grado di promuovere la formazione degli osteoclasti direttamente attraverso la produzione di IL-7 e RANK-L e producono anche numerose citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-6, IL-17), che promuovono la produzione di RANK-L da parte degli osteoblasti

in corso di patologie infiammatorie croniche (Fig. 3). Studi di biologia molecolare hanno evidenziato che i linfociti T attivati possono arrivare a rappresentare il 30% della produzione di RANK-L e che sono in grado di favorire il processo di osteoclastogenesi sia in modo RANK-dipendente che RANK-indipendente. Sembrerebbe, infatti, che i linfociti T attivati siano in grado di promuovere l'osteoclastogenesi RANK-indipendente modulando il differenziamento degli osteoclasti mediante due fattori specifici, il *Secreted Osteoclastogenic Factor of Activated T cells* (SOFAT) e LIGHT, una citochina appartenente alla superfamiglia del TNF, i cui livelli sierici risultano essere significativamente aumentati in soggetti affetti da artrite reumatoide [7].

Contrariamente a quanto detto per RANK-L, gli osteoblasti, in condizioni basali, non costituiscono l'unica fonte di OPG: quest'ultima viene prodotta in quantità significative (circa il 45% della quota totale) anche dai linfociti B e dagli stessi linfociti T. Nelle varie forme di immunodeficienze, infatti, è di comune riscontro la riduzione della densità ossea fino a forme di osteoporosi grave, come si osserva spesso nella sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS). È importante ricordare, tuttavia, che nei soggetti affetti da AIDS, l'osteoporosi che spesso è presente è di solito conseguenza di numerosi fattori che agiscono contemporaneamente sul rimodellamento osseo. Sicuramente è preponderante il ruolo attribuito al deficit di OPG, a cui si associa uno squilibrio dei fattori ormonali che regolano l'omeostasi scheletrica, la coesistenza di infezioni che favoriscono e mantengono uno stato di infiammazione cronica, attivando quei mediatori di cui si è discusso in precedenza, uno scadimento delle condizioni generali dovuto soprattutto a uno

stato di malnutrizione e, infine, un effetto pro-riassorbitivo esercitato dalla stessa terapia antivirale [7].

Sicuramente più controverso è il ruolo del TGF- β nel rimodellamento osseo: sembrerebbe, infatti, che ad alte concentrazioni favorisca il differenziamento degli osteoblasti e la produzione di OPG e che sia in grado di promuovere l'apoptosi degli osteoclasti, mentre a basse concentrazioni pare favorisca il differenziamento degli osteoclasti e la produzione di RANK-L. Inoltre, la riduzione di TGF- β sembrerebbe costituire un fattore permissivo per l'attivazione dei linfociti T e di tutti i fenomeni favorevoli al riassorbimento osseo ad essi associati. Inoltre, è interessante sottolineare come dopo la menopausa, presumibilmente per la riduzione dei livelli circolanti di estrogeni, sia spesso presente una riduzione dei livelli di TGF- β [7].

Osteoporosi post-menopausale e infiammazione

È noto come il deficit di estrogeni nella donna, caratteristico del periodo post-menopausale, sia associato a una riduzione della densità minerale ossea, più precocemente a livello del comparto trabecolare e, in un periodo più tardivo, del comparto corticale. È sorprendente come negli ultimi 15 anni gli studi mirati a caratterizzare le possibili interazioni tra il deficit estrogenico e sistema immunitario abbiano portato a numerose nuove conoscenze in questo particolare contesto.

Il ruolo svolto dai linfociti B nella patogenesi dell'osteoporosi post-menopausale è ancora oggi controverso, mentre più chiaro è quello attribuito ai linfociti T.

Studi *in vitro* e *in vivo*, condotti sia su modelli sperimentali animali che in donne in menopausa, suggeriscono che uno dei principali fattori infiammatori favorevoli la perdita di massa ossea associata al deficit estrogenico possa essere rappresentato dall'interleuchina 7 (IL-7). Quest'ultima eserciterebbe la sua attività osteoclastogena modulando il differenziamento e l'attivazione dei linfociti T con conseguente produzione di RANK-L.

A conferma di queste osservazioni vi sono studi che evidenziano come, in modelli animali, anticorpi neutralizzanti l'IL-7 risultino protettivi nei confronti della perdita di massa ossea [8]. Inoltre, studi condotti su modelli murini *knockout* per l'IL-7 evidenziano come questi animali, in assenza di estrogeni, siano protetti dalla perdita di osso corticale. Infine, dati clinici mostrerebbero una correlazione abbastanza importante tra i livelli di IL-7, artrite reumatoide, mieloma multiplo e deficit estrogenico [8].

Altro mediatore citochinico presumibilmente coinvolto nella patogenesi dell'osteoporosi post-menopausale è il TNF- α , prodotto dai linfociti T attivati, in grado di esercitare il proprio effetto osteoclastogenico non soltanto mediante la produzione di RANK-L, ma anche mediante l'incremento

della produzione di sclerostina, potente antagonista del *pathway* di Wnt, quindi potente inibitore del differenziamento e dell'attività osteoblastica [7].

Sempre attraverso il coinvolgimento dei linfociti T, un altro mediatore infiammatorio verosimilmente coinvolto nella genesi di alterazioni del metabolismo scheletrico sembrerebbe essere l'INF-gamma, però con effetti apparentemente contraddittori, in relazione alle concentrazioni e ai tempi di esposizione. Infatti, esposizioni acute ad alte concentrazioni di INF-gamma risulterebbero favorire i processi riassorbitivi, a differenza dell'esposizione cronica, in cui non sembrerebbe osservarsi tale effetto [9].

Ulteriore elemento di associazione tra deficit estrogenico e sistema immunitario è rappresentato dal TGF- β , fattore di crescita favorevole l'attività osteoblastica, strettamente legato alla produzione ovarica di estrogeni. In condizioni fisiologiche, il TGF- β sopprime l'attivazione dei linfociti T, bilanciando la produzione di IL-7 e TNF- α . Con il declino della funzionalità ovarica si assiste a una riduzione di TGF- β con conseguente perdita del controllo sull'attività osteoclastogena linfociti T-mediata [10].

Infine, a conferma della stretta interazione tra rimodellamento osseo e sistema immunitario, un breve cenno merita la vivace modulazione da parte dei linfociti T sul controllo del *turnover* osseo PTH-dipendente. È nota, infatti, l'importante correlazione tra l'attività dei linfociti T e il riassorbimento osseo osservato nell'iperparatiroidismo secondario, correlazione ancora più significativa se associata anche a un deficit estrogenico [7].

Osteoporosi, obesità e infiammazione

Negli ultimi anni numerose evidenze cliniche e di laboratorio hanno mostrato come il tessuto adiposo, in particolar modo il suo eccesso, non eserciti affatto un ruolo protettivo nei confronti del metabolismo scheletrico, ma piuttosto un effetto dannoso, mettendo in discussione le evidenze che fino a quel momento attribuivano all'obesità un ruolo protettivo sul tessuto osseo.

Le ipotesi di lavoro e le speculazioni nate da queste evidenze sono basate sulla nota associazione tra obesità e infiammazione cronica e il possibile effetto dei mediatori dell'infiammazione nelle diverse fasi del rimodellamento osseo.

In merito alle possibili interazioni tra tessuto scheletrico, tessuto adiposo e stato infiammatorio, negli ultimi anni anche il nostro gruppo di ricerca ha dato un importante contributo mediante studi clinici condotti su un ampio campione di soggetti adulti affetti da obesità e studi *in vitro* condotti su osteoblasti in coltura condizionati con il siero dei soggetti obesi.

I nostri dati clinici mostrano come l'eccesso di massa grassa, soprattutto quella localizzata a livello addominale,

si associ a una perdita significativa di massa ossea, sia a livello lombare che femorale e a un incremento dei parametri dell'infiammazione. Analisi di correlazione dei dati evidenziano come questa associazione sia significativamente più evidente per classi più alte di obesità [11].

Inoltre, analogamente a quanto osservato *in vivo*, i nostri dati di laboratorio mostrano come osteoblasti in coltura, condizionati con i sieri di soggetti reclutati durante lo studio clinico, presentino significative alterazioni, rispetto a quelli condizionati con sieri di soggetti di controllo. Abbiamo osservato, infatti, una riduzione significativa dell'espressione di Runx2, fattore di crescita coinvolto nei processi di differenziazione osteoblastica e una riduzione significativa dei livelli di espressione dell'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina (BALP), di osteocalcina e osteopontina, indicatori di una riduzione dell'attività cellulare [12].

Infine, ulteriori risultati del nostro gruppo ottenuti con tecniche di biologia molecolare evidenziano un'inibizione del *pathway* Wnt/beta-catenina negli osteoblasti condizionati con i sieri ottenuti da pazienti obesi, ulteriore indicatore di inibizione del differenziamento osteoblastico [12].

Conclusioni

Negli ultimi vent'anni la ricerca ha evidenziato come il sistema immunitario svolga un ruolo importante sull'omeostasi scheletrica, sia in condizioni fisiologiche che in corso di patologie, suggerendo come esso debba essere considerato un fattore importante nella patogenesi dell'osteoporosi.

In considerazione del fatto che l'allungamento della vita media e lo stile di vita si associano a un'aumentata incidenza di malattie dismetaboliche e degenerative, spesso caratterizzate da uno stato infiammatorio cronico, diventa sempre più importante lo sviluppo di nuove strategie basate su un progetto ampio e organico che, mediante un approccio multidisciplinare e traslazionale, miri all'identificazione e, quindi, alla correzione dei meccanismi patogenetici responsabili di patologie croniche che comportano uno scadimento della qualità di vita.

Conflitto di interesse Gli autori Emanuela A. Greco, Rachele Fornari, Andrea Lenzi e Silvia Migliaccio dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Bibliografia

- Besdine RW, Wetle TF (2010) Improving health for elderly people: an international health promotion and disease prevention agenda. *Aging Clin Exp Res* 22:219–230
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy (2001) Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 285:785–795
- Seeman E (2003) Bone quality. *Osteoporos Int* 14(S5):3–7
- Manolagas SC (2000) Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 21:115–137
- Manolagas SC, Jilka RL (1995) Mechanism of disease: bone marrow, cytokines, and bone remodeling—emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 332(5):305–311
- Kimble RB, Matayoshi AB, Vannice JL et al (1995) Simultaneous block of interleukin 1 and tumor necrosis factor is required to completely prevent bone loss in the early post-ovariectomy period. *Endocrinology* 136(7):3054–3061
- Weitzmann MN (2013) The role of inflammatory cytokines, the RANKL/OPG axis, and the immunoskeletal interface in the physiological bone turnover and osteoporosis. *Scientifica* 2013:1–29
- Lee SK, Kalinowski JF, Jastrzebski SL et al (2003) Interleukin 7 is a direct inhibitor of *in vitro* osteoclastogenesis. *Endocrinology* 144(8):3524–3531
- Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S et al (2000) T-cell mediated regulation of osteoclastogenesis by signaling cross-talk between RANKL and INF- γ . *Nature* 408(6812):600–605
- Weitzmann MN, Cenci S, Haug J et al (2001) B lymphocytes inhibit human osteoclastogenesis by secretion of TGF- β . *J Bone Miner Res* 273(42):27091–27096
- Greco EA, Francomano D, Fornari R et al (2013) Negative association between trunk fat, insulin resistance and skeleton in obese women. *World J Diabetes* 4(2):31–39
- Wannenes F, Papa V, Greco EA et al (2014) Abdominal fat and sarcopenia in women significantly alter osteoblast homeostasis *in vitro* by a WNT/ β -catenin dependent mechanism. *Internet J Endocrinol*. doi:10.1155/2014/278316