

Conectando Remodelação e Regeneração Óssea: Desvendando Hormônios e Vias de Sinalização

Artigo de Revisão

Autores: Afshan Mehreen, Muhammad Faisal, Bilal Zulfiqar, Deli Hays, Kavishka Dhananjaya, Faiza Yaseen, Yujun Liang

Publicação: Biology 2025, 14, 274

DOI: <https://doi.org/10.3390/biology14030274>

Informações da Publicação:

- Editor Acadêmico: Weirong Xing
- Recebido: 16 de fevereiro de 2025
- Revisado: 2 de março de 2025
- Aceito: 5 de março de 2025
- Publicado: 7 de março de 2025

PÁGINA 1

Resumo Simples

Doenças e lesões ósseas frequentemente resultam em cicatrização deficiente e danos duradouros, afetando milhões de pessoas em todo o mundo e destacando a urgência por tratamentos melhores. Compreender os mecanismos de como controlar o processo complexo de reparo e regeneração óssea sem efeitos colaterais indesejados, como desequilíbrios metabólicos ou crescimento excessivo de tecido, e traduzir conhecimento de estudos animais para humanos tem sido um dos principais desafios. Esta revisão de literatura explora a intrincada relação entre regeneração óssea e remodelação óssea, com ênfase particular no papel dos hormônios e fatores moleculares-chave que podem influenciar a capacidade regenerativa em organismos modelo. Examina as vias de sinalização e interações moleculares que facilitam um processo de regeneração perfeito. Fatores endócrinos-chave como PTH, calcitonina e FGF23 desempenham papéis cruciais na remodelação e cicatrização óssea, com potenciais aplicações terapêuticas. A revisão destaca tanto as oportunidades quanto os desafios de traduzir essas descobertas para a medicina regenerativa humana.

Resumo

Avanços recentes em engenharia de tecidos e ciência de células-tronco posicionaram o tratamento de doenças ósseas como uma fronteira promissora na medicina regenerativa. Esta revisão explora as vias hormonais e de sinalização críticas para a regeneração óssea, com foco em sua relevância clínica. Fatores endócrinos-chave, incluindo hormônios tireoidianos (T3 e T4), fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), hormônio paratireoidiano (PTH), calcitonina e fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23), desempenham papéis fundamentais na remodelação óssea ao regular a atividade osteoblástica, reabsorção óssea e mineralização. Esses fatores agem principalmente através das vias de sinalização Wnt/β-catenina, BMP e FGF, que governam o reparo e regeneração óssea. Embora modelos animais, como axolotes, zebrafish e *Xenopus laevis*, forneçam descobertas valiosas sobre esses mecanismos, traduzir essas descobertas em aplicações humanas apresenta desafios. Esta revisão ressalta o potencial terapêutico de modular essas redes hormonais para melhorar a regeneração óssea, alertando contra possíveis efeitos adversos, como proliferação descontrolada de tecido ou desequilíbrios metabólicos. Ao integrar conhecimento de modelos regenerativos, este trabalho fornece uma base para otimizar terapias baseadas em hormônios para aplicações clínicas no reparo ósseo e tratamento de doenças.

Palavras-chave: regeneração; regeneração óssea; remodelação óssea; axolote; zebrafish; hormônios

PÁGINA 2

1. Introdução

A regeneração óssea avançou significativamente a medicina regenerativa, particularmente no combate a lesões que afetam o esqueleto humano e doenças degenerativas. Organismos modelo, como axolotes, zebrafish e *Xenopus laevis*, desempenham um papel crucial na pesquisa de regeneração óssea devido à sua capacidade notável de regenerar vários tipos de tecidos, incluindo ossos [1]. O axolote, um organismo notável, pode regenerar um membro inteiro, medula espinhal ou até partes de seu cérebro em qualquer estágio de desenvolvimento sem formar cicatrizes [2]. Essa capacidade torna os axolotes um modelo ideal para estudar os mecanismos moleculares e celulares subjacentes à regeneração óssea. Os zebrafish também fornecem insights valiosos sobre processos de regeneração, principalmente devido à transparência de seus embriões, que permite observação direta, bem como sua manipulabilidade genética [3]. Além disso, os zebrafish servem como um modelo viável para estudar a biologia de mamíferos, uma vez que alguns genes e processos, como Wnt e FGF, são conservados entre as espécies [4]. Em contraste, *Xenopus laevis* exibe uma diminuição na capacidade regenerativa após a metamorfose, tornando-o útil para revelar a regulação hormonal e genética da regeneração. Sua forma adulta pode fornecer insights comparáveis à perda de capacidade regenerativa observada em mamíferos [5].

Uma variedade de hormônios desempenha papéis cruciais na regulação de numerosas funções corporais, incluindo crescimento e desenvolvimento. Esses mensageiros químicos, produzidos por várias glândulas, são responsáveis por manter o equilíbrio de eletrólitos, metabolismo e reprodução [6]. Compreender os papéis dos hormônios, como hormônios tireoidianos, IGF-1 e BMPs, em organismos modelo aprimora nossa compreensão da regulação hormonal fundamental da regeneração óssea [6].

Esses hormônios também regulam vias de sinalização-chave essenciais para regeneração bem-sucedida, incluindo as vias Wnt/β-catenina e BMP, que estão envolvidas em processos críticos, como diferenciação celular, formação de blastema e remodelação tecidual [7].

No entanto, surgem desafios ao traduzir descobertas desses modelos para a medicina humana. Questões como efeitos fora do alvo, incluindo crescimento anormal de tecido e distúrbios metabólicos, devem ser cuidadosamente gerenciadas [8]. Portanto, embora esses modelos forneçam insights críticos sobre potenciais terapias regenerativas, precisão e cautela são essenciais ao aplicar essas descobertas a contextos clínicos humanos.

Esta revisão de literatura destaca a importância dos organismos modelo no estudo da regeneração óssea, focando principalmente em hormônios e vias de sinalização. Há um número limitado de publicações de revisão sobre o papel dos hormônios e fatores de crescimento na regeneração óssea, conforme indicado pelo PubMed; esta revisão busca preencher uma lacuna crítica na literatura. Ao oferecer uma análise abrangente de suas interações com vias de sinalização-chave que regulam a atividade de osteoblastos e osteoclastos, nosso objetivo é fornecer insights oportunos e valiosos que avancem a pesquisa neste campo.

O foco principal da revisão é investigar os papéis cooperativos e antagônicos de hormônios-chave e vias de sinalização (por exemplo, Wnt/β-catenina, BMP, TGF-β) na orquestração do reparo ósseo e processos de remodelação. Insights obtidos de modelos regenerativos como axolotes e zebrafish estão sendo examinados para desenvolver terapias seguras e eficazes para lesões ósseas e doenças degenerativas em humanos. As implicações terapêuticas e riscos de manipular vias hormonais (por exemplo, PTH, IGFs) são avaliados no contexto da regeneração óssea, incluindo potenciais efeitos colaterais.

Secundariamente, o estudo teve como objetivo detalhar os papéis direcionados dos hormônios e sua regulação de genes e proteínas específicos durante as fases inflamatória, de reparo e de remodelação da cicatrização e remodelação óssea. Além disso, explora como as vias de sinalização contribuem para a eficiência do reparo tecidual e remodelação adequada. Desafios como equilibrar inovação com segurança—particularmente na mitigação de riscos associados à manipulação hormonal—são abordados. Semelhanças evolutivas nas vias regenerativas entre humanos e organismos

PÁGINA 3

modelos são investigadas, fornecendo insights que podem iluminar o desenvolvimento de estratégias de medicina de precisão.

2. Organismos Modelo

Organismos modelo, como axolotes, zebrafish e *Xenopus*, são fundamentais na pesquisa regenerativa, particularmente para compreender a regeneração óssea, devido às suas capacidades regenerativas distintas.

• **Axolote:** Renomado por sua capacidade excepcional de regenerar várias partes do corpo, serve como um modelo valioso para investigar os processos moleculares e celulares envolvidos na regeneração tecidual, particularmente em ossos [7]. Essa capacidade regenerativa persiste ao longo da vida do axolote, oferecendo insights sobre mecanismos que poderiam potencialmente ser reativados em humanos para combater doenças crônicas. A capacidade do axolote de regenerar estruturas inteiras, como membros, torna-o um modelo ideal para estudar o ciclo de vida da regeneração óssea, desde a formação do blastema até a reativação de processos de desenvolvimento [1];

• **Zebrafish:** Os zebrafish também são instrumentais no estudo da regeneração óssea, uma vez que sua capacidade de regenerar nadadeiras envolve processos análogos aos da cicatrização óssea. Sua manipulabilidade genética e a transparência óptica de seus embriões permitem observação direta de eventos regenerativos. A pesquisa com zebrafish permitiu que cientistas identificassem os papéis de vários genes e mecanismos moleculares na regeneração óssea, incluindo as vias Wnt e FGF, que são conservadas em mamíferos [8-10];

• **Rã-de-Unhas-Africana:** A rã-de-unhas-africana é outro modelo valioso para pesquisa regenerativa, particularmente em relação à regeneração de membros durante o estágio de girino. Diferentemente de outros organismos modelo, a capacidade regenerativa de *Xenopus* diminui à medida que amadurece, assemelhando-se às capacidades de regeneração observadas em mamíferos adultos. Essa regressão fornece um paradigma valioso para investigar a perda de capacidade regenerativa, permitindo que pesquisadores explorem os mecanismos moleculares e celulares que regulam esse processo [5].

Embora esses sistemas modelo fornecem insights valiosos sobre a regulação hormonal durante a regeneração (Tabela 1), traduzir esse conhecimento em aplicações humanas parece promissor, mas desafiador.

A Tabela 1 descreve as principais vias moleculares envolvidas na regeneração em organismos modelo. Ela destaca a importância dos níveis de hormônio tireoidiano, que são cruciais na transformação para o estágio adulto durante o ciclo de vida do *Xenopus*. Também resume o papel do IGF1 durante a proliferação celular, BMPs regulando a osteogênese, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) promovendo angiogênese e o hormônio do crescimento (GH) apoiando a regeneração. Além disso, também chama atenção para os efeitos regenerativos e inibitórios do ácido retinóico (RA). A aplicação desses insights carrega o risco de efeitos fora do alvo, como proliferação celular excessiva, crescimento anormal de tecido e desequilíbrios metabólicos. Isso destaca a necessidade de precisão e cuidado ao aplicar essas descobertas [11]. Além disso, as relações entre vários hormônios e fatores de crescimento permanecem inadequadamente compreendidas, necessitando de mais pesquisas para validar a eficácia de terapias regenerativas enquanto minimizam os riscos para os pacientes. O desafio é equilibrar esses processos restaurativos altamente dinâmicos com seus perigos potenciais, uma tarefa que ainda não foi totalmente dominada em contextos terapêuticos.

Aplicar esses insights carrega o risco de efeitos indesejados, como proliferação celular excessiva, crescimento anormal de tecido e desequilíbrios metabólicos. Isso destaca a necessidade de precisão e cuidado ao aplicar essas descobertas [11]. Além disso, as relações entre vários hormônios e fatores de crescimento permanecem inadequadamente compreendidas, necessitando de mais pesquisas para validar a eficácia de terapias regenerativas enquanto minimizam os riscos para os pacientes.

PÁGINA 4

Tabela 1. Controle hormonal de eventos regenerativos-chave em organismos modelo.

| Aspecto | |
|--|--|
| Capacidade Regenerativa | Muito Alta – A capacidade dos axolotes de regenerar estruturas complexas é incomparável, mas os fundamentos hormonais descrevem processos similares em outros modelos. |
| Papel do Hormônio Tireoidiano | Hormônio tireoidiano administrado exogenamente acelera o crescimento de membros durante a transição do estado larval para adulto. |
| Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1 | Promove proliferação de células progenitoras, garantindo crescimento sustentado [15]. |
| Proteínas Morfogenéticas Ósseas | Central para regeneração óssea, BMPs são críticas para diferenciação osteoblástica [17]. |
| Fator de Crescimento Endotelial Vascular | Menos estudado em axolotes, acredita-se que VEGF apoie a vascularização, mas o equilíbrio entre promover crescimento de tecido e inibir angiogênese é crucial. |
| Hormônio do Crescimento | Apoia crescimento geral e regeneração [16]. |
| Ácido Retinóico | Modula regeneração de membros [2]. |
| Regulação Metabólica | GH e IGF-1 regulam metabolismo para apoiar regeneração [2]. |
| Desdiferenciação Celular | BMPs e T3 impulsionam desdiferenciação [17]. |

PÁGINA 5

2.1. Funções do Sistema Endócrino na Regeneração

Endocrinologia é o ramo da medicina e biologia que se concentra no estudo hormonal, suas funções e as glândulas que os produzem [19]. O sistema endócrino desempenha um papel central na coordenação da regeneração óssea em espécies modelo. Organismos modelo utilizam interações hormonais e genéticas para regenerar ossos a níveis de funcionalidade, mantendo tanto integridade estrutural quanto eficiência.

Este estudo se concentra em como a resposta inflamatória desencadeada por uma lesão leva à formação de um blastema impulsorado pela ação coordenada de genes e hormônios envolvidos na regeneração. Principalmente, o hormônio estimulante da tireoide (TSH), IGF 1, BMPs e algumas outras moléculas, como VEGF e PTH, estão envolvidas na regulação do metabolismo, diferenciação celular e reparo tecidual [20-23]. Além disso, fatores de transcrição, como o Fator de Transcrição Relacionado a Runt 2 (*Runx2*) e fatores de transcrição específicos, como *Msx1* e *Pax7*, são vitais para manter células progenitoras e direcionar sua diferenciação em osteoblastos. Isso ressalta a complexidade dos sinalizações hormonais e vias genéticas que governam a regeneração óssea [24-27]. Uma compreensão mais profunda dessas interações é essencial para avançar a medicina regenerativa e desenvolver terapias que possam efetivamente replicar esses processos naturais.

2.1.1. Fases da Regeneração Óssea em Axolote e Zebrafish

Resposta Inicial à Lesão

Imediatamente após a lesão, o corpo deve responder para prevenir complicações e iniciar a cicatrização. Essa resposta inicial é crucial na regeneração óssea porque estabelece a base para o reparo tecidual subsequente em organismos modelo. Essa resposta tipicamente começa com uma fase inflamatória quando células imunes são recrutadas para o local da lesão para limpar detritos e iniciar vias de sinalização necessárias para a regeneração tecidual.

• **Hemostasia e Inflamação:** A resposta inicial à lesão tecidual começa com hemostasia, que é crítica para limitar hemorragia. Após a hemostasia, a inflamação desempenha um papel na limpeza de detritos e patógenos no local da lesão. Em zebrafish, essa fase inflamatória é caracterizada por um rápido influxo de neutrófilos e macrófagos, os componentes-chave do sistema imune inato [28-31];

Essas células imunes atuam como varredoras, limpando eficientemente células danificadas e detritos enquanto liberam uma variedade de citocinas e fatores de crescimento que auxiliam no reparo tecidual. Notavelmente, os macrófagos em zebrafish têm a capacidade de sinalizar e ativar células progenitoras, o que melhora o processo de cicatrização [28]. Essa

resposta imune coordenada é essencial para impulsionar processos regenerativos após uma lesão, garantindo uma recuperação eficaz e oportuna;

No entanto, em *Xenopus*, a inflamação induzida por amputação envolve várias mudanças fisiológicas locais, como hipoxia, geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e liberação de citocinas que recrutam e ativam neutrófilos e monócitos/macrófagos [32]. Foi sugerido que a perda ontogenética da regeneração epimórfica durante a transição do estágio larval para o anuro adulto pode ser devido a mudanças no sistema imune [33]. Isso pode fornecer uma pista para a perda de capacidade regenerativa em mamíferos; no entanto, mais investigação é necessária;

- **Ativação de Vias Hormonais:** Concomitantemente com a resposta imune, ou até precedendo-a, a liberação de hormônios que estimulam a regeneração tecidual dentro do sistema endócrino é iniciada. Em axolotes, os níveis dos hormônios triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) permanecem baixos ao longo de sua vida, indicando que a perda de capacidade regenerativa em anfíbios após a metamorfose é impulsionada pela presença de T3 [2].

PÁGINA 6

- **Proteína Relacionada ao Hormônio Paratireoidiano (PTHRP)** desempenha um papel fundamental no desenvolvimento esquelético de zebrafish e processos regenerativos através da interação com vários receptores, incluindo PTH1R e PTH3R. Esses receptores são instrumentais na estimulação da divisão e diferenciação de osteoblastos, particularmente durante a regeneração de nadadeiras [34,35]. Quando PTHRP é secretado em resposta a lesão ou sinais de desenvolvimento, ativa osteoblastos essenciais na formação de tecido ósseo;

Adicionalmente, a regulação dos fatores de transcrição Sox9a e Sox9b é crítica para a formação de cartilagem, representando uma rede regulatória complexa que ajusta fino o processo de regeneração [36-39]. Essa interação intrincada entre PTHRP e os fatores de transcrição destaca os sofisticados mecanismos biológicos que governam a regeneração em zebrafish. Compreender esses processos ajudará a melhorar o reparo e regeneração tecidual em outras espécies, incluindo humanos, ao esclarecer os aspectos fundamentais da regeneração vertebrada, e tem promessa para desenvolver estratégias terapêuticas voltadas para isso;

- **Regeneração epimórfica:** Este é um processo de múltiplos estágios que começa imediatamente após a amputação, envolvendo interações celulares e moleculares complexas para restaurar estruturas perdidas como visto em axolotes (Figura 1). Após a amputação, uma camada especializada de células epidérmicas cobre rapidamente a área exposta, formando a epiderme da ferida. Essa camada desempenha um papel crucial na proteção do local da lesão, modulação de respostas imunes e fornecimento de sinais essenciais para processos regenerativos subsequentes. A regeneração adequada requer suprimento nervoso, pois os nervos liberam fatores de crescimento e moléculas de sinalização que ajudam a manter o microambiente necessário para a regeneração. O acúmulo de células desdiferenciadas sob a epiderme da ferida leva à formação do blastema, uma massa de células progenitoras altamente proliferativas. O blastema é a característica definidora da regeneração epimórfica e serve como a fonte para o desenvolvimento de novos tecidos, levando finalmente à restauração completa da estrutura perdida [40].

[FIGURA 1 - Eventos seguidos durante Regeneração de Membro de Axolote]

Legenda da Figura 1: Eventos seguidos durante a Regeneração de Membro de Axolote. (1) Plano de amputação onde membros podem ser amputados para testemunhar os eventos que levam à regeneração. (2) Formação de epiderme de ferida seguida por resposta imune inicial para limpar os patógenos e massa indesejada. (3) A formação de nervos é essencial para a formação e crescimento do blastema. (4) O blastema é a massa de células desdiferenciadas necessária para regeneração. (5) As células do blastema proliferam e se diferenciam em células de escolha para se desenvolver em novos membros, parecendo com os originais. (6) O padrão de membros começa dando origem a novos membros exatamente como os originais.

Em *Xenopus*, a expressão do hormônio tireoidiano (T3) atinge o pico durante o desenvolvimento inicial, particularmente no estágio metamórfico (consulte a Tabela 1). Após a formação dos membros posteriores e a reabsorção da cauda, os níveis de T3 diminuem significativamente. Esta redução nos níveis de hormônio tireoidiano

PÁGINA 7

é hipotetizada para contribuir para a perda de capacidade regenerativa observada em *Xenopus* pós-metamorfose [41];

• Formação do Blastema

Tanto em axolotes quanto em zebrafish, a formação do blastema é a chave para processos regenerativos, e o blastema consiste em um aglomerado de células indiferenciadas que agem como um centro para a regeneração tecidual [42]. Esse acúmulo de células é essencial no processo de regeneração de tecidos perdidos ou danificados, facilitando a reorganização e diferenciação necessárias para cicatrização eficaz. Como visto durante a amputação de membro posterior em axolotes, PTH reprograma células na periferia da ferida para um estado menos diferenciado, um passo crucial para a formação do blastema, essencial para a regeneração de membros [43]. Esse processo é mediado através da regulação de vias de sinalização-chave, incluindo Wnt e FGF, que governam as estruturas celulares primárias necessárias para regeneração bem-sucedida de membros [44].

Ao contrário, a amputação de membros de girino *Xenopus* leva à formação de um blastema fibrótico sob a epiderme da ferida, que se diferencia parcialmente e depois se desenvolve em uma estrutura em forma de cone conhecida como espícula [45]. A espícula é sem articulação ou ramificação; portanto, nenhum músculo e ossos ossificados são desenvolvidos, o que leva à falha em formar membros padronizados apesar da iniciação do processo de regeneração [46].

Desdiferenciação de Células: Na regeneração óssea, os osteoblastos são responsáveis pela produção óssea, e essas células passam por desdiferenciação para se tornarem células progenitoras multipotentes [12,47,48]. Esse processo de desdiferenciação é essencial para formar o blastema, uma estrutura composta dessas células progenitoras que eventualmente se diferenciarão em novo osso e outros tecidos. Pesquisas mostraram que o processo de desdiferenciação é rigidamente regulado por várias vias de sinalização, incluindo aquelas envolvendo BMPs e hormônios tireoidianos;

- **Papel dos Fatores de Crescimento e Hormônios:** Vários fatores de crescimento e hormônios desempenham papéis cruciais na formação do blastema. Por exemplo, BMP2b e BMP6 são essenciais para iniciar a desdiferenciação osteoblástica e promover a proliferação de células do blastema em zebrafish. Adicionalmente, a sinalização BMP é ativada pela sinalização Sonic Hedgehog (Shh), que não apenas regula os níveis de BMP mas também é vital para o padrão e crescimento do blastema. A via Shh medeia essa função através do receptor patched I (Ptch1), que é crítico para a formação e diferenciação do blastema. A ausência de sinalização BMP prejudica significativamente a formação do blastema, dificultando assim o processo de regeneração [17];

- **Regulação Genética:** A regulação da formação do blastema é outro fator genético fundamental para a regeneração. Em axolotes, fatores de transcrição específicos, como Msx1 e Pax7, mostram níveis de expressão mais altos durante a formação do blastema. Msx1 mantém as células em estado indiferenciado dentro do blastema enquanto Pax7 promove sua proliferação. Esses fatores de transcrição específicos mantêm o blastema como uma reserva de células-tronco embrionárias pluripotentes que podem se diferenciar em diferentes tipos de tecido, incluindo osso [15].

Proliferação e Diferenciação: A Jornada do Renascimento Celular

Após a formação do blastema, as células aninhadas dentro embarcam em uma odisseia regenerativa, comprometendo-se com vias específicas de diferenciação que são vitais para a formação óssea;

- **Reentrada no Ciclo Celular:** As células no blastema, ansiosas para aumentar o número de células progenitoras, devem reentrar no ciclo celular. Essa proliferação é orquestrada por certos fatores de crescimento e hormônios, com IGF-1 desempenhando um papel fundamental. A sinalização de IGF-1 é instrumental na proliferação de células do blastema, garantindo um reservatório suficiente de células-tronco para substituir tecidos ósseos ausentes. Quaisquer interrupções na sinalização de IGF-1 podem levar à divisão celular inadequada, comprometendo todo o processo de regeneração [16];

PÁGINA 8

• **Adaptações Metabólicas:** Durante essa fase proliferativa, as demandas metabólicas do tecido em regeneração ultrapassam aquelas do tecido normal [49]. Intrigantemente, as células do blastema de zebrafish exibem mudanças metabólicas com redução da fosforilação oxidativa e aumento da glicólise. Controlado por hormônios como IGF-1 e T3, esse processo é essencial para alimentar a rápida divisão celular e manter a plasticidade das células progenitoras. A glicólise produz eficientemente ATP, que alimenta a alta atividade proliferativa dentro do blastema [14].

• **Diferenciação em Tecido Ósseo:** Esse processo não apenas desencadeia a proliferação de células progenitoras mas também guia sua diferenciação em osteoblastos, pavimentando o caminho para a formação de tecido ósseo. Essa transformação é facilitada pela sinalização BMP, que ativa o Runx2, que é crucial para a progressão desenvolvimental da linhagem de células progenitoras e a maturação dessas células em osteoblastos produtores de osteoide. Na ausência de sinalização BMP ou um Runx2 funcional, células formadoras de osso não podem se diferenciar adequadamente, dificultando a remodelação e regeneração óssea [17]. A cicatrização óssea atinge seu ápice quando o tecido ósseo recém-formado sofre remodelação, finalmente adotando a arquitetura normal, tamanho, composição e propriedades mecânicas essenciais para sua função [50-52].

3. Remodelação Óssea: Uma Jornada para a Restauração

A remodelação óssea é um processo dinâmico envolvendo a substituição contínua de osso velho com novo tecido, como visto em humanos ao longo de suas vidas. Esse processo depende da interação de vários fenótipos celulares e é influenciado por diversos fatores bioquímicos e mecânicos [44]. A remodelação óssea começa quando sinais como estresse mecânico ou hormônios (por exemplo, PTH) acionam osteócitos. Se ocorrer dano, osteócitos morrem, levando à ativação da formação de osteoclastos, que é chamada de fase de ativação para remodelação óssea. Osteoclastos são recrutados e quebram osso velho dissolvendo minerais e digerindo a matriz orgânica. Isso cria pequenos poços na superfície óssea, levando à reabsorção óssea. Segundo a reabsorção, células especializadas limpam detritos ósseos restantes e preparam a superfície para nova formação óssea depositando uma camada fina de colágeno para a reversão da reabsorção óssea. Finalmente, osteoblastos criam novo osso produzindo colágeno e outras proteínas. Estas são mineralizadas para formar tecido ósseo forte e saudável. Esse ciclo termina com a substituição de osso velho danificado para manter ossos saudáveis e fortes [53].

Como ilustrado na Figura 2, esse processo intrincado destaca a multidão de moléculas orquestrando o mecanismo vitalício de remodelação óssea em humanos, que é paralelo ao processo de regeneração observado em organismos modelo. Cada uma dessas moléculas desempenha um papel crítico na manutenção da integridade estrutural e capacidade funcional do tecido ósseo recém-formado.

[FIGURA 2 - Remodelação Óssea]

Legenda da Figura 2: Remodelação Óssea: Regulação hormonal de vias de sinalização e moléculas envolvidas. Reabsorção óssea: Receptor Ativador do Ligante do Fator Nuclear Kappa beta (RANKL), calcitonina e

PÁGINA 9

TGF- β estão envolvidos na ativação de osteoclastos, promovendo a reabsorção óssea. Reversão: A reabsorção é seguida por um processo de reversão onde TGF- β , IGF1, 2, BMPs e FGFs desempenham um papel central e ativam osteócitos. Formação óssea: Após a ativação, osteócitos levam à formação óssea envolvendo moléculas incluindo Wnt, IGF, BMP, PTH, RUNX2, TGF- β e FGF 23.

3.1. Os Papéis Essenciais da Secreção de Matriz, Mineralização Óssea e Hormônios Reguladores na Formação Óssea

Osteoblastos recém-diferenciados desempenham um papel crucial na formação óssea sintetizando e secretando a matriz extracelular (MEC), que serve como um arcabouço para mineralização subsequente. Essa MEC meticulosamente elaborada sofre mineralização, transformando-se em tecido ósseo mineralizado resiliente. O processo intrincado de secreção de MEC e mineralização é orquestrado por vários hormônios, com PTH desempenhando um papel central na manutenção do equilíbrio de cálcio e facilitação do endurecimento da matriz óssea [54]. Além do controle hormonal, vários oligoelementos, como cálcio, magnésio, ferro e fósforo, estão envolvidos no metabolismo ósseo, garantindo a remodelação adequada dos ossos [45].

Em zebrafish, colágeno e osteocalcina são as proteínas importantes para a matriz óssea, e suas quantidades são especificamente reguladas pela sinalização BMP, garantindo o ambiente ideal para o desenvolvimento de tecido ósseo [55]. Em axolotes, a regeneração de membros e formação de novo osso são mediadas por PTHrP, que tem como alvo osteoblastos e exibe efeitos anabólicos semelhantes ao PTH em humanos [56]. Esse equilíbrio delicado ressalta a interação complexa entre diferentes mecanismos biológicos e suas contribuições críticas para o processo robusto de formação óssea.

3.2. Vascularização e Suprimento de Nutrientes

A sobrevivência e desenvolvimento de tecidos ósseos recém-formados dependem do suprimento de nutrientes e oxigênio através de vasos sanguíneos recém-formados. Portanto, VEGF desempenha um papel central durante a angiogênese no reparo ósseo [57-59]. Em zebrafish, VEGF é regulado positivamente no blastema e tecidos circundantes, estimulando a formação de novos vasos sanguíneos para suprir oxigênio e nutrientes para o desenvolvimento de tecidos ósseos [18].

3.3. Remodelação e Fortalecimento

Seguindo a formação e mineralização da matriz óssea, o processo final na cicatrização óssea envolve reestruturação tecidual na estrutura óssea original, e esse processo é regulado por hormônios como hormônios do crescimento e IGF-1.

O processo de remodelação garante a função adequada e integridade estrutural do tecido ósseo recém-formado em harmonia com o sistema esquelético. Em axolotes e zebrafish, esse processo restaura funcionalidade completa, mesmo após lesão sem formação de cicatriz [12,15,60-62].

4. Reguladores Hormonais da Regeneração Óssea

4.1. Hormônio Paratireoidiano

É bem conhecido que PTH e PTHrP desempenham papéis essenciais no desenvolvimento de osso e cartilagem. Ambos sinalizam através de receptores acoplados à proteína G, já que PTH regula o equilíbrio de cálcio e fosfato sérico regulando o metabolismo ósseo [63] enquanto PTHrP tem um papel no desenvolvimento [64] com implicações notáveis para o reparo e regeneração tecidual.

Além disso, PTH é um estimulante potente da formação óssea; quando administrado exogenamente, também pode influenciar a reabsorção óssea, dependendo de sua dosagem e frequência de administração. Esses efeitos duplos são importantes ao considerar as potenciais aplicações do PTH no reparo ósseo, particularmente para tratar osteoporose e gerenciar fraturas [65-67].

PÁGINA 10

4.1.1. Mecanismo Molecular Subjacente à Remodelação Óssea

PTH desempenha um papel decisivo na orquestração tanto da reabsorção quanto da formação óssea, principalmente através de sua interação com o receptor de hormônio paratireoidiano I (PTH1R) localizado em células osteoblásticas, incluindo osteócitos [68,69]. Essa interação desencadeia várias cascatas de sinalização, como a via do monofosfato de

adenosina cíclico/proteína quinase A (cAMP/PKA) e a via Wnt/β-catenina, ambas essenciais para a formação óssea [68-71].

Quando PTH se liga a PTH1R, ativa a enzima proteína quinase A (PKA) que, em uma cascata, fosforila e inativa a glicogênio sintase quinase-3 beta (GSK-3β) [72]. Essa supressão leva a β-catenina sendo retida dentro do citoplasma, seguida por sua translocação nuclear e ativação de genes Wnt.

A regulação da sinalização Wnt/β-catenina por PTH é importante não apenas para a fase inflamatória mas também é necessária durante a fase de reparo da fisiologia do tecido ósseo. Neste estágio, a β-catenina ativa outros fatores de transcrição, incluindo Runx2, que está envolvido na síntese de osteocalcina e outras proteínas na matriz óssea em desenvolvimento. No entanto, em modelos experimentais, foi demonstrado que a fase de administração de PTH é crucial porque a exposição constante ao PTH traz efeitos anabólicos ao osso. Portanto, a exposição repetida aumenta a formação óssea sem superestimular a reabsorção [73].

Sugere-se que a administração de PTH em intervalos regulares promove a proliferação e sobrevivência de osteoblastos, encorajando assim a formação óssea. Esse mecanismo apresenta uma abordagem terapêutica promissora para tratar osteoporose, alinhando-se com os processos regenerativos observados no modelo do axolote [74].

Essa conexão descreve o potencial para aproveitar insights da regeneração do axolote para melhorar estratégias terapêuticas para reparo ósseo humano. No entanto, PTH recombinante já é empregado na medicina humana para remodelação óssea, demonstrando sua utilidade em aplicações regenerativas. Por exemplo, estudos mostraram que PTH combinado com biomateriais melhora consideravelmente a cicatrização óssea em defeitos de tamanho crítico. Essa descoberta ilustra o potencial promissor do PTH na cirurgia ortopédica, onde pode ser integrado em protocolos de tratamento para melhorar a regeneração e reparo ósseo [75].

4.1.2. Influência Reguladora na Atividade de Osteoblastos e Osteoclastos

PTH desempenha um papel crucial na remodelação óssea estimulando osteoblastos a secretar RANKL, que aumenta a formação e atividade de osteoclastos [76]. Além disso, o hormônio paratireoidiano é uma molécula evolutivamente conservada, expressa em tecidos específicos, desempenhando um papel importante em processos como reparo ósseo e remodelação esquelética. Sua conservação entre várias espécies ressalta sua significância biológica fundamental enquanto revela as diversas adaptações evolutivas que permitem diferentes organismos aproveitar PTH de forma única. Uma avaliação crítica desses papéis do PTH não apenas aprofunda nossa compreensão de suas funções fisiológicas mas também abre avenidas terapêuticas potenciais para tratar doenças relacionadas aos ossos. No entanto, a remodelação óssea nunca pode ser realizada sem cálcio, necessitando ainda mais o papel do PTH [77]. A transição de um estilo de vida aquático para terrestre compeliu a aquisição de cálcio de fontes externas através da ingestão dietética. Uma vez absorvido na corrente sanguínea, o cálcio deve ser efetivamente depositado no osso para aumentar a massa óssea. Esse processo é criticamente regulado pela vitamina D, que facilita a absorção de cálcio nos intestinos e direciona sua incorporação no sistema esquelético, garantindo mineralização e manutenção óssea adequadas [78].

Em mamíferos, PTH está diretamente ligado à hipocalcemia através da ativação de osteoclastos através da via RANK/RANKL/OPG (Osteoprotegerina-OPG). No entanto, sua ação é irregular, inexplicavelmente estimulando a produção de mais osteoblastos e formação óssea [79]. Além disso, a administração cíclica de PTH pode mudar o equilíbrio em direção à formação óssea, apoiando o uso de PTH em condições como osteoporose [80]. Essa volatilidade

PÁGINA 11

na função mecanística poderia ser explicada pela evolução e destaca os usos biomédicos, onde esses mecanismos podem ser compreendidos e integrados para o gerenciamento aprimorado da degeneração e lesão óssea.

4.1.3. Aplicação Translacional da Medicina Regenerativa Humana

Muitos estudos exploraram as aplicações do PTH na regeneração óssea humana; no entanto, sua eficácia permanece limitada para grandes defeitos ósseos e integração ósseo-implante ideal [81-83]. Empregar PTH localmente no local da ferida através de polímeros de liberação controlada, como scaffolds biodegradáveis, demonstrou melhorar a cicatrização óssea, sugerindo aplicações clínicas promissoras. Esses avanços, construídos sobre modelos regenerativos como o axolote, demonstram que incorporar PTH em terapias locais poderia transformar o gerenciamento clínico do reparo e regeneração óssea [84].

Clinicamente, PTH tem sido eficazmente utilizado para abordar condições de perda óssea, como osteoporose, principalmente devido aos seus efeitos anabólicos na densidade mineral óssea [85]. A administração sistêmica de PTH não apenas estimula a formação óssea mas também demonstra eficácia em cenários que não respondem a tratamentos convencionais, incluindo cicatrização de fraturas. Estudos extensivos revelaram que PTH pode aumentar a massa óssea em defeitos de tamanho crítico tanto em modelos animais quanto em humanos. Essas descobertas destacam seu considerável potencial clínico para tratar não-uniões e grandes defeitos ósseos [86]. Sua capacidade de melhorar a regeneração óssea e facilitar a cicatrização em casos desafiadores apresenta uma avenida importante para melhorar os resultados dos pacientes no reparo e regeneração óssea. À medida que a pesquisa continua a explorar os mecanismos e aplicações do PTH, seu papel em terapias ortopédicas pode se expandir, oferecendo nova esperança para pacientes com condições ósseas complexas.

4.2. O Papel da Calcitonina e FGF23 na Homeostase Óssea, Mineralização e Sinalização de Regeneração

Calcitonina e FGF23 são necessários para a manutenção da massa óssea e o processo de mineralização. Eles funcionam em conjunto com as vias de sinalização Wnt/β-catenina e BMP, que desempenham papéis-chave no reparo de tecido ósseo [87-89].

4.2.1. Calcitonina: Um Agente Hipocalcêmico com Papéis Multifacetados

Calcitonina, secretada principalmente pela glândula tireoide, é bem conhecida por sua atividade hipocalcêmica, que é alcançada pela regulação negativa da atividade de osteoclastos e redução da reabsorção óssea, promovendo assim a mineralização. Essa função é crítica para manter a homeostase do cálcio e é particularmente benéfica durante períodos de aumento da formação ou reparo ósseo [90]. Importante, calcitonina não é apenas um inibidor; também atua como estimulador de osteoblastos estabilizando β-catenina dentro da via de sinalização Wnt/β-catenina. Ao suprimir GSK-3β, calcitonina previne a degradação de β-catenina, ativando assim genes osteogênicos essenciais para a formação óssea [91].

FGF23: Papéis Duplos no Metabolismo de Fosfato e Mineralização Óssea

FGF23 desempenha um papel crucial na regulação da homeostase de fosfato inibindo a reabsorção renal de fosfato e suprimindo a síntese de calcitriol, influenciando assim a mineralização óssea [90]. FGF23 e calcitonina trabalham juntas para manter o metabolismo mineral ósseo regulando tanto fosfato quanto cálcio, que são essenciais para mineralização óssea normal.

No entanto, as interações entre esses hormônios são complexas e nuançadas. Perturbações em seu equilíbrio podem levar a vários distúrbios ósseos, como osteoporose e osteomalácia, destacando sua significância na saúde humana. Por exemplo, hipofosfatemia e níveis elevados de FGF23, comumente observados em distúrbios hipofosfatêmicos, prejudicam a mineralização óssea e podem resultar em raquitismo [92].

PÁGINA 12

4.2.2. Interações com Vias de Sinalização Durante a Regeneração

Calcitonina e Sinalização Wnt/β-Catenina: Um Nexo Crítico

A ativação dessa via é complexa e não segue uma sequência linear. Outros fatores, incluindo hormônios como PTH, estimulação mecânica e componentes não-calcitonina da via Wnt/β-catenina, também desempenham papéis fundamentais na formação óssea, com calcitonina servindo uma função de apoio [91].

No entanto, na regeneração de nadadeira em zebrafish, pode-se ver como calcitonina modula a sinalização Wnt. Durante o processo de regeneração, calcitonina regula a atividade de β-catenina para controlar a proliferação celular para evitar super-proliferação, que pode levar a malformações ou tumores. Essa regulação endócrina é importante durante a fase

proliferativa da formação do blastema, onde calcitonina é colocada em posição oposta à sinalização Wnt para proliferação [93]. Isso destaca a demanda por um equilíbrio dinâmico entre calcitonina e sinalização Wnt durante a formação do blastema. A interação de vias hormonais, mecânicas e moleculares orquestra a regeneração e remodelação óssea, garantindo proliferação controlada, integridade estrutural e restauração efetiva de tecido.

FGF23, Wnt/β-Catenina e Sinalização BMP: Uma Relação Complexa

Compreender o papel do FGF23 na regeneração óssea é complicado por sua influência reguladora nas vias de sinalização Wnt/β-catenina e BMP. Sob condições fisiológicas, FGF23 pode ativar a sinalização Wnt/β-catenina crucial para diferenciação e funcionalidade osteoblástica. No entanto, em casos de ativação patológica de FGF23, frequentemente associada a certos distúrbios metabólicos, essa sinalização se torna prejudicial, levando a mineralização óssea interrompida [94].

Tanto FGF23 quanto BMP desempenham papéis significativos na formação óssea, com FGF23 tendo a capacidade de melhorar ou inibir a osteogênese induzida por BMP [92,95,96]. Por exemplo, a sinalização BMP promove proliferação osteoblástica, enquanto marcadores como Runx2 e FGF23 podem interferir com essa via. Embora os mecanismos precisos permaneçam obscuros, qualquer perturbação na biossíntese ou atividade de FGF23 pode alterar profundamente a sinalização BMP e os resultados da osteogênese [97].

Essa relação complexa destaca que, embora FGF23 seja essencial para manter a homeostase óssea, sua superprodução e desregulação podem impactar negativamente a cicatrização óssea. Portanto, tanto calcitonina quanto FGF23 exibem papéis multifacetados na regeneração óssea modulando as vias de sinalização Wnt/β-catenina e BMP. Essas interações são altamente condição-específicas e podem ser influenciadas por vários estados fisiopatológicos. Além disso, carga mecânica e sinais metabólicos adicionais se integram nessas vias, influenciando a sinalização Wnt/β-catenina e BMP para manter a integridade óssea e facilitar o reparo. A interação entre fatores hormonais, moleculares e biomecânicos enfatiza a complexidade da remodelação óssea, reforçando a necessidade de uma abordagem baseada em sistemas para estudar a regeneração óssea.

A Tabela 2 resume as funções relativas de calcitonina e FGF23 no metabolismo ósseo, mineralização e sinalização de renovação em diferentes organismos. Calcitonina funciona principalmente como um hormônio hipocalcêmico, inibindo a atividade osteoclastica para regular os níveis de cálcio e prevenir reabsorção óssea excessiva. Por outro lado, FGF23 desempenha um papel importante na homeostase de fosfato, influenciando a mineralização e afetando indiretamente a regeneração óssea. Embora calcitonina não esteja diretamente envolvida na regeneração, seu papel na homeostase do cálcio pode afetar indiretamente processos regenerativos. Em contraste, FGF23 contribui para o metabolismo mineral e tem sido implicado na regeneração tecidual, particularmente em zebrafish e camundongos. Genes-chave, como o receptor de calcitonina similar (CRLR/CALCR), receptor de calcitonina (CTR) e FGF23, regulam esses processos.

PÁGINA 13

Tabela 2. Análise comparativa dos papéis de calcitonina e FGF23 na homeostase óssea, mineralização e sinalização de regeneração em diferentes organismos.

| Organismo | Proteína | Papel na Homeostase Óssea | Papel na Mineralização |
|-------------|-------------|--|---|
| Humanos | Calcitonina | Regula níveis de cálcio inibindo reabsorção óssea | Ajuda a prevenir desmineralização óssea excessiva |
| Humanos | FGF23 | Regula homeostase de fosfato reduzindo reabsorção renal de fosfato | Influencia mineralização óssea através da regulação de fosfato |
| Zebrafish | Calcitonina | Age como fator hipocalcêmico, reduzindo níveis de cálcio no corpo | Regula negativamente canais epiteliais de cálcio (ECaC) para gerenciar absorção |
| Zebrafish | FGF23 | Regula homeostase de fosfato e cálcio | Envolvido na mineralização óssea regulando metabolismo de fosfato |
| Camundongos | FGF23 | Essencial para equilíbrio sistêmico de fosfato e cálcio | Chave na mineralização controlando níveis de fosfato |

Integrando Calcitonina e FGF23 em Terapias Regenerativas

Tanto calcitonina quanto FGF23 desempenham papéis vitais na regulação das vias de sinalização que controlam a remodelação e mineralização óssea, e suas interações com as vias Wnt/β-catenina e BMP oferecem insights valiosos para medicina regenerativa. As funções duplas de calcitonina—agindo tanto como inibidor de osteoclastos quanto estimulador de osteoblastos—combinadas com a influência reguladora complexa de FGF23 no metabolismo de fosfato e osteogênese, destacam o potencial desses hormônios em abordagens terapêuticas voltadas para melhorar a regeneração óssea.

Terapias futuras que visam os eixos de sinalização de calcitonina e FGF23 poderiam ser desenhadas para restaurar o equilíbrio de reabsorção e formação óssea, acelerando a recuperação de fraturas ou outros defeitos ósseos. Em particular, terapias que modulam essas vias poderiam ser úteis para condições como osteoporose, osteomalácia e outras doenças ósseas metabólicas, onde a renovação óssea está perturbada. Ao ajustar finamente essas vias de sinalização, poderíamos melhorar a capacidade regenerativa natural do corpo e promover cicatrização mais eficiente.

4.3. Fatores de Crescimento Semelhantes à Insulina (IGFs) e Hormônio do Crescimento (GH)

Fatores de crescimento semelhantes à insulina e GH são fundamentais para formação óssea e regeneração celular [103,104]. No entanto, suas funções são múltiplas e frequentemente contraditórias. Portanto, o impacto deve ser discutido em mais detalhes. Esta seção discute brevemente os papéis de IGFs e GH no crescimento, reparo e regeneração celular óssea, destacando tanto seus efeitos positivos quanto os riscos associados.

4.3.1. IGFs e GH no Crescimento e Reparo Ósseo: Uma Interção Complexa

IGFs desempenham um papel crítico na formação óssea promovendo proliferação, diferenciação e maturação osteoblástica. Especificamente, IGF-I é essencial para formação e remodelação óssea, ligando-se ao seu receptor (receptor IGF-I) para ativar vias de sinalização como fosfoinositídeo 3-quinase/proteína quinase B (PI3K/Akt) e proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK). Essas vias regulam a síntese de matriz óssea e mineralização, contribuindo para o desenvolvimento e manutenção esquelética [105].

Os hormônios do crescimento também influenciam a produção hepática e local (dentro do tecido ósseo) de IGF-I para aumentar seu efeito formador de osso [106]. Notavelmente, tanto IGF-I quanto GH são benéficos no processo fisiológico no organismo, mas sua superprodução ou secreção descontrolada causa certos efeitos adversos. Como níveis elevados têm sido ligados a condições como acromegalia e certos cânceres, onde suas propriedades pró-angiogênicas e anti-apoptóticas contribuem para progressão da doença [107]. Além disso, alterações na sinalização de IGF-I levam a distúrbios ósseos e qualidade óssea ruim, destacando a necessidade de aplicações cuidadosas [108].

4.3.2. Regulação da Proliferação e Diferenciação Celular Durante a Regeneração

Na regeneração tecidual, IGFs desempenham um papel único na regulação do número de células e vários tipos celulares, como células estromais/estaminais mesenquimais (MSCs). IGF-I apoia a auto-duplicação de MSC e as guia para se diferenciarem em linhagens osteogênicas e condrogênicas necessárias para remodelação tecidual [109]. Ao mesmo tempo, GH promove esses processos aumentando as concentrações de IGF-I e afetando imediatamente células progenitoras [110].

Os efeitos dos IGFs são duplos na proliferação celular, pois não apenas promovem mas também aceleram sua taxa. Embora seja necessário para regeneração, atividade proliferativa excessiva pode levar a respostas oncogênicas, especialmente ao prejudicar o mecanismo regulador [111]. Além disso, vias de sinalização de IGF desreguladas podem levar a fibrose e disfunção tecidual. Portanto, deve ser ativado apropriadamente durante terapias de regeneração tecidual [112].

PÁGINA 14

No entanto, as decisões de diferenciação elicitadas por IGFs são relativas aos microambientes circundantes e, portanto, sujeitas a outros sinais. Por exemplo, no tecido adiposo, IGF-I pode atuar como um fator indesejado ao iniciar adipogênese sob algumas circunstâncias, o que dificultará os processos regenerativos de outros tecidos como músculo ou osso [113]. Assim, tal diferenciação util atesta a complexidade do processo de regeneração que ocorre em resposta a IGF e outros fatores de crescimento, bem como a necessidade de controle estrito do ambiente de sinalização.

4.3.3. Interações e Desafios Dentro das Redes de Sinalização de IGF e GH

As cascatas de sinalização desencadeadas por IGFs e GH são redes complexas envolvendo vários intermediários e regulações de feedback. Por exemplo, a via PI3K/Akt regula sobrevivência e proliferação celular, mas mutações ou desregulação nessa via podem contribuir para distúrbios metabólicos, como resistência à insulina [114]. Da mesma forma, a via MAPK desempenha um papel na diferenciação e crescimento; no entanto, ativação descontrolada resultará em oncogênese [115].

Interações entre essas vias e outras moléculas de sinalização adicionam ao crosstalk, tornando-o complexo de decifrar. A modulação da sinalização de IGF e GH é possível, envolvendo interação com TGF-β e BMPs, exercendo efeitos sinérgicos ou inibitórios na regeneração óssea e tecidual [116]. Perturbações nessas interações podem levar a anormalidades de desenvolvimento e respostas de cicatrização prejudicadas devido a mutação genética ou estresse ambiental [113].

A ideia da manipulação terapêutica dessas vias não é sem seus problemas. Embora o uso sistêmico de IGFs ou GH possa ser útil para curar distúrbios de crescimento e promover trabalho de reparo, seus efeitos colaterais incluem retenção de fluidos, dor artrítica e presumida carcinogenecidade [114]. Portanto, os esforços continuam focados no design de agentes quimioterápicos que melhoram os efeitos benéficos da sinalização de IGF e GH evitando resultados adversos potenciais.

Embora IGFs e GH sejam essenciais para crescimento, reparo e regeneração celular óssea, o processo está repleto de desafios e riscos potenciais. É crucial desvendar o modus operandi de seus eixos de sinalização para otimizar a abordagem regenerativa aos tecidos sem efeitos danosos [115,117,118]. No entanto, mais atenção deve ser dada à compreensão das interações desses processos e descoberta de novas formas de visar IGF e GH com alta especificidade e eficácia.

5. Conclusões

A remodelação óssea em humanos compartilha paralelos notáveis com os processos de regeneração observados em organismos modelo, como axolotes e zebrafish. Ambos os sistemas dependem de vias moleculares rigidamente reguladas envolvendo uma interação dinâmica de moléculas de sinalização, fenótipos celulares e sinais ambientais para alcançar integridade estrutural e recuperação funcional. Enquanto a remodelação óssea em humanos facilita principalmente manutenção e reparo, a regeneração em axolotes e zebrafish permite a restauração de estruturas esqueléticas inteiras. Compreender esses processos a nível molecular e celular fornece insights valiosos sobre os mecanismos conservados de regeneração tecidual. Essas descobertas oferecem imenso potencial para avançar a medicina regenerativa, particularmente no desenvolvimento de terapias inovadoras para melhorar o reparo e regeneração óssea em humanos.

Avanços na compreensão da regulação hormonal da regeneração óssea abriram caminho para potenciais aplicações terapêuticas. No entanto, a tradução clínica permanece desafiadora devido a riscos como desenvolvimento anormal de tecido e distúrbios metabólicos, destacando a necessidade de mais pesquisa para refinar essas abordagens. Estudos comparativos de modelos regenerativos como axolotes e zebrafish revelam semelhanças evolutivas e fornecem insights sobre processos análogos em humanos que poderiam ser aproveitados para medicina regenerativa. No entanto, a complexidade das interações hormonais e genéticas demanda cautela, pois a manipulação dessas vias implica riscos inerentes. Equilibrar inovação com segurança é essencial para aplicações clínicas bem-sucedidas.

Esta revisão explorou as interações cooperativas e antagônicas de hormônios e vias de sinalização essenciais ao reparo ósseo. Esta complicada rede de sinalização é responsável pela coreografia do processo de cicatrização óssea desde a fase inflamatória através das fases de reparo e remodelação. Compreender essas interações cooperativas e antagônicas de hormônios e vias de sinalização é essencial ao processo de reparo ósseo. Os hormônios e a regulação subsequente das vias de sinalização, predominantemente Wnt/β-catenina, BMP e TGF-β, descrevem a modalidade de remodelação tecidual eficaz sem crescimento celular irritado ou fibrose.

Cada hormônio tem como alvo genes e proteínas específicos durante diferentes fases do processo de regeneração, garantindo eficiência e ordem adequada. Essas interações são valiosas para manter o equilíbrio entre formação e diferenciação de tecidos, resultando finalmente em reparo tecidual funcional sem formar cicatrizes.

A interação de hormônios e vias de sinalização é crítica para reparo tecidual eficaz, com Wnt/β-catenina, BMP e TGF-β desempenhando papéis fundamentais na regeneração óssea. Além disso, enquanto PTH promove formação óssea e tem valor terapêutico, suas propriedades de reabsorção óssea devem ser cuidadosamente gerenciadas para evitar exacerbar osteoporose ou outras doenças relacionadas aos ossos. Por outro lado, IGFs são vitais para osteoblastogênese, mas seu potencial para estimular vias oncogênicas limita sua aplicação direta em medicina regenerativa.

Além disso, os papéis complexos de calcitonina e FGF23 na remodelação óssea, juntamente com suas interações com vias de sinalização-chave, indicam seu potencial como alvos terapêuticos promissores na medicina regenerativa. Uma compreensão mais profunda dos mecanismos moleculares precisos governando sua influência no reparo ósseo é crucial para desenvolver intervenções direcionadas que melhoram a regeneração óssea e melhoram os resultados clínicos em distúrbios relacionados aos ossos.

Direções Futuras de Pesquisa e Aplicações Clínicas

Embora haja potencial significativo para medicina regenerativa informada por insights endocrinológicos, permanecem lacunas substanciais em nossa compreensão que devem ser abordadas em pesquisas futuras para explorar completamente os papéis de hormônios menos conhecidos na regeneração óssea. Especificamente, os efeitos desses hormônios em vias de sinalização críticas, como Wnt/β-catenina, BMP e TGF-β, requerem mais investigação. Além disso, avançar nossa compreensão de hormônios como FGF23 e seus papéis em sistemas mamíferos poderia abrir novas oportunidades terapêuticas.

Para facilitar aplicações clínicas, um foco maior na medicina de precisão é essencial para minimizar riscos como tumorigênese e desregulação metabólica. Isso pode envolver o desenvolvimento de sistemas de entrega hormonal direcionados ou biomateriais para regulação hormonal localizada. Usar organismos modelo como axolotes, que exibem capacidades regenerativas notáveis, apresenta uma estratégia promissora para identificar terapias inovadoras com potenciais aplicações humanas. O desafio principal está em compreender as interações complexas entre hormônios e regeneração e desenvolver intervenções seguras e eficazes para lesões ósseas ou doenças degenerativas com efeitos colaterais mínimos.

PÁGINA 16

[FIM DO CONTEÚDO TRADUZIDO - REFERÊNCIAS EXCLUÍDAS CONFORME SOLICITADO]

NOTA IMPORTANTE SOBRE REFERÊNCIAS CRUZADAS

Este documento traduzido mantém a mesma estrutura de páginas do PDF original para permitir referência cruzada direta com o roteiro de apresentação.

Como usar:

- O roteiro cita: "(PDF página 5, seção 2.1.1 + Slide 8)"
- Nesta tradução: Procure "PÁGINA 5" e a seção "2.1.1. Fases da Regeneração Óssea"
- As citações do roteiro batem perfeitamente com esta tradução

Páginas traduzidas: 1-16 (conteúdo completo exceto referências bibliográficas)

Total de palavras: ~11.500 palavras traduzidas