

Identificación de marcadores de muerte celular programada en condrocitos OA con el uso de un modelo experimental en rata.

Almonte-Becerril M^{1,2} and Kouri JB¹

¹ Departamento de Infectómica y Patogénesis molecular; Centro de investigación y estudios avanzados del IPN (CINVESTAV-IPN). Av. Instituto Politécnico Nacional 2508 Col. San Pedro Zacatenco, C.P. 07360 México, D.F.

² maylin_ab@hotmail.com

La Osteoartritis (OA) es una enfermedad crónico-degenerativa, tiene un origen multifactorial, es sistémica, incurable y es la forma más común en que se presenta la artritis [7,9, 14]. Se caracteriza por la degradación del cartílago articular, donde afecta no solo al cartílago hialino, sino también a las estructuras que dan sostén al hueso de la articulación [9].

En los últimos años, se ha propuesto que la severidad de la OA está relacionada con la muerte celular de los condrocitos (únicas células presentes en el cartílago) y la pérdida de la matriz extracelular (MEC); esto es debido a que tanto degradación de la matriz resulta en la pérdida de mecanismos de supervivencia, como la muerte celular puede contribuir en la degradación de la MEC y calcificación [9]. Como inductores potenciales de muerte de los condrocitos durante la OA puede incluirse radicales de oxígeno, activación de receptores de muerte, disfunción mitocondrial y estrés mecánico, entre otros [4].

El tipo de muerte celular que llevan a cabo los condrocitos aún no ha sido definido en su totalidad, debido a que hay evidencias que apoyan la muerte por apoptosis [2, 3, 4, 6, 8, 10, 12,13], pero también hay evidencias que apoyan la presencia de una muerte celular diferente a la apoptosis [5, 11], con base a estas evidencias, en el 2004 Roach y colaboradores sugirieron el término “Condroptosis” para referirse al tipo de muerte de cartílago articular *in vivo*. Este término refleja una muerte celular diferente a la apoptosis clásica. La Condroptosis comparte con la apoptosis algunas características como la condensación de la cromatina y la contracción celular. Los cambios principales que diferencian a la Condroptosis de la apoptosis clásica son, cambios en el citoplasma asociados con el proceso de muerte: como incremento o expansión de retículo endoplásmico (RE) junto con un incremento del aparato de Golgi, frecuentes vacuolas autofágicas y desintegración final de los remanentes celulares [15].

Con estos antecedentes se decidió identificar el tipo de muerte celular llevada a cabo por los condrocitos durante la progresión de la OA. Se realizaron pruebas de inmunohistoquímica en cartílago normal, de 5, 10, 20 y 45 días después de la inducción de OA en un modelo

experimental en rata [1] para la detección de marcadores específicos de muerte celular programada apoptótica (TUNEL y caspasa 3) y autofágica (LC3II).

Se encontró la presencia de TUNEL positivo desde los 5 días de inducción en la zona superficial y media principalmente, encontrándose después de 45 días en la zona profunda en prácticamente el 95% de las células. LC3II se expresó principalmente en la zona superficial y media del cartílago a los 20 y 45 días de inducción, teniendo la mayor expresión a los 20 días. Posteriormente se encontraron células que presentaban ambas marcas positivas, lo que sugiere que durante la OA, las células pueden morir por una combinación de ambos procesos celulares (Fig. 1).

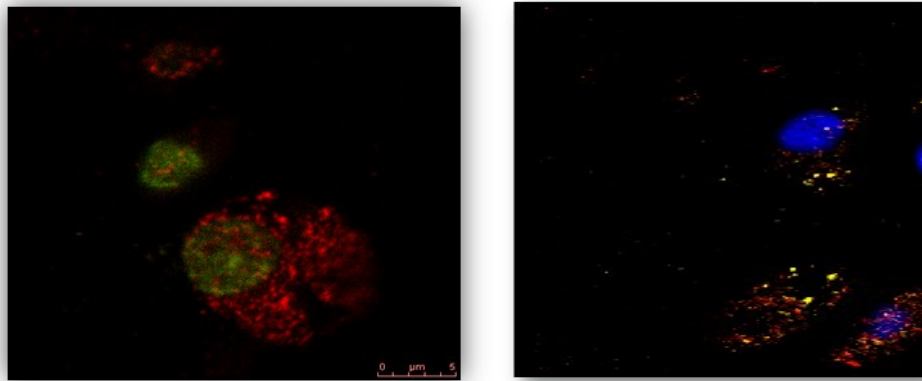


Figura 1. Del lado izquierdo se muestra un condrocito de cartílago OA de 45 días con la marca de TUNEL (verde) y vacuolas autofágicas (rojo) y la figura del lado derecho muestra condrocitos OA de 20 días con la marca de caspasa 3 (amarillo), LC3II (Rojo) y los núcleos (DAPI).

Bibliografía.

- [1] Abbud lozoya K and Kouri Flores JB, Pathology research and practice 196 (2000)729-745
- [2] Blanco FJ, Guitian R, Vazquez-Martul E, De Toro FJ and Galdo F, Arthritis & Rheumatism 41 (1998) 284-289.
- [3] Chen CT, Burton-Wurster N, Borden C, Hueffer K, Bloom SE and Lust G, J Orthop Res 19 (2001) 703-11
- [4] D’Lima D., Hermida J., Hashimoto S., Colwell C., and Lotz M., 54 (2006) 1814-1821.
- [5] Kapitonova MY and Mansor O, Malays J Pathol 25 (2003)15-27.
- [6] Kim HA and. Blanco FJ, Current Drug Targets 8 (2007) 333-345.
- [7] Kouri JB, Aguit-BNE JM, Nsyet T, Abbud K, and Gonzalez S, J Rheumatol 27 (2000)1 005-19
- [8] Kouri JB, Rosales-Encina JL, Chandhuri PP, Luna J and Mena R, Med. Sci Resc 25 (1997) 245-8
- [9] Kühn K, D’Lima D, Hashimoto S. and Lotz M, Osteoarthritis and cartilage 12 (2004) 1–16.
- [10] Lucchinetti E, Adams C, Horton W and Torzilli P, Osteoarthritis and cartilage 10 (2002) 71–81.
- [11] Mistry D, Oue Y, Chambers MG, Kayser MV and Mason RM, Osteoarthritis Cartilage 12 (2004) 131-41.
- [12] Notoya K, Jovanovic D, Reboul P, Martel-Pelletier J, Mineau F and Pelletier JP, Journal of Immunology 165 (2000) 3402–3410.
- [13] Thomas CM, Fuller CF, Whittles CE, and Sharif M, Osteoarthritis and cartilage 15 (2007) 27-34.
- [14] Pavia-Mota E, Larios-Gonzalez MG, Briceño-Cortes G, Archivos en medicina familiar, 7 (2005) 93-98.
- [15] Roach HI, Aigner T and Kouri JB, Apoptosis 9 (2004) 265–277.

Agradecimientos:

Los agradecimientos son dirigidos a la institución Cinvestav, por el material e instalaciones aportadas, a la unidad de laboratorios centrales por la facilitación para el uso del microscopio confocal, al M en C. Iván J. Galván Mendoza por su asesoría en el uso del microscopio confocal y a la Biol. Magdalena Miranda sanchez y al M. en C. Raymundo Cruz, por la asesoría para llevar a cabo la metodología usada en este proyecto.