

PATOGENESIS DE LA OSTEOARTRITIS(OA): PROCESOS CELULARES Y MOLECULARES

Juan B. Kouri

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN. Av IPN #258, Col. San Pedro Zacatenco, 07360,
México, D. F.
bkouri@cinvestav.mx

La osteoartritis (OA) es la enfermedad articular más común de todos los tipos de artritis (artritis reumatoide, gota, etc.) y por tanto la que causa mayor número de personas con discapacidad [1]. Es considerada una enfermedad crónica degenerativa multifactorial debido a que puede ser el resultado de la combinación de factores como edad, predisposición genética, ejercicios de alto impacto y algunos otros factores de riesgo como la obesidad, traumatismos y desalineación articular, entre otros. El efecto constante de estos factores, desencadena una serie de eventos moleculares que conllevan al desequilibrio fisiológico (aumento en el catabolismo y disminución del anabolismo) y que resultan en inflamación y degradación del cartílago. En este proceso, todos los elementos de la articulación (membrana sinovial, hueso y cartílago) se encuentran involucrados en los mecanismos fisiopatológicos que determinan la degeneración progresiva de la articulación [2].

El empleo de un modelo de OA inducido en ratas Wistar por menisectomía parcial en la articulación de la rodilla [3] nos ha permitido hacer un estudio de la cinética de los cambios morfo-funcionales y de la participación de moléculas que intervienen en el proceso degenerativo del cartílago articular.

En el cartílago normal existe un equilibrio entre los procesos anabólicos y catabólicos que mantiene la integridad (homeostasis) del cartílago articular. En la OA, este equilibrio se altera, incrementándose los procesos catabólicos, lo cual conlleva a la degradación del cartílago.

Durante la patogénesis de la OA los condrocitos (único tipo celular presente en el cartílago) responden a estímulos adversos promoviendo la degradación de la matriz y regulando negativamente los procesos para la reparación. Como consecuencia los condrocitos sufren cambios fenotípicos dramáticos, cambios a los que se les ha denominado como “transdiferenciación” [4]. Este fenómeno está relacionado con los cambios que sufre las estructuras celulares como son la disrupción del citoesqueleto [5], el incremento del retículo endoplásmico rugoso y el Complejo de Golgi [6], entre otros; así como en actividades bioquímicas y moleculares de los condrocitos.

Se ha observado que la inflamación juega un papel importante en el catabolismo del cartílago dado que estímulos como estrés mecánico y citocinas inflamatorias (presentes en la articulación) favorecen la síntesis de óxido nítrico (NO), citocinas y enzimas degradativas por los condrocitos [3, 4], lo que promueve la degradación de la matriz extracelular (MEC) y la muerte celular programada (condroptosis) [5, 6]. Se ha descrito que la síntesis de dichas moléculas podría estar mediada por vía la estimulación de receptores tipo Toll (TLRs) [7,8].

Se piensa que entre las moléculas que pueden provocar este cambio en la regulación, se encuentran las citocinas y los factores de crecimiento [9]. Numerosos estudios revelan que la IL-1 β es el principal mediador de la destrucción del cartílago articular. Esta citocina proinflamatoria, disminuye la producción de matriz extracelular y estimula la síntesis y activación de las metaloproteasas (MMP) [10]. La producción de estas

metaloproteasas se asocia con la degradación de la matriz extracelular y por tanto con la pérdida de la relación matriz células, lo que conlleva a la muerte celular por condroptosis debido a la pérdida de mecanismos de supervivencia y la activación de moléculas pro-apoptóticas.

Los condrocitos pueden producir también citocinas antiinflamatorias como IL-10 la cual tiene un papel de inhibición de la IL-1, y además de sintetizar factores de crecimiento como TGF- β el cual está asociado con la síntesis de proteoglicanos. Cambios en la expresión de estas moléculas podría estar asociado con los cambios fenotípicos observados en la progresión de la OA en el modelo experimental [4].

Significativamente hemos encontrado un incremento en los condrocitos OA de las balsas lipídicas (BL). Estas son microdominios de membrana ricos en colesterol, esfingomielina y proteínas ancladas por glucosilfosfatidilinositol (GPI). Se ha mostrado que las BL se agrupan en respuesta a diferentes estímulos extracelulares para formar plataformas que reclutan o agrupan una gran variedad de moléculas que participan en la transducción de señales (receptores, proteínas G, cinasas de tirosina, fosfatasas etc.) [11]. Aunque el agrupamiento dinámico de las BL se ha documentado ampliamente en la transducción de señales en diferentes células de mamíferos (normales y patológicas), no se conoce su papel durante la progresión de la OA. Sin embargo presumimos que los condrocitos deben de desplazar toda una maquinaria de transducción capaz de inducir sus propios cambios morfofuncionales; esto pudiera explicar el incremento de las balsas lipídicas en los condrocitos OA, lo que se encuentra aun bajo estudio en nuestro laboratorio.

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 [12,13,14,15,16,17,18,19], pero también hay evidencias que apoyan la presencia de una muerte celular diferente a la apoptosis [20,21], con base a estas evidencias, en el 2004 Roach y colaboradores sugirieron el término “Condroptosis” para referirse al tipo de muerte de cartilago articular *in vivo*. Este término refleja una muerte celular diferente a la apoptosis clásica.

La Condroptosis comparte con la apoptosis clásica 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 [22].

Por otra parte, trabajos recientes, relacionados con las hidrolasas lisosomales, demuestran la actuación de la catepsina D como una enzima identificada como disparador de apoptosis, donde se encuentra sobreexpresada, siendo mediadora esencial de este proceso de muerte celular cuando es inducido por interferón, FAS/ APO-1 Y TNF alfa, entre otros, Su transcripción se activa directamente por p53 la cual se une a la catepsina D promotora durante la apoptosis [23]. El grupo de las catepsinas son proteinasas con la capacidad de degradar colágeno y proteoglicanos, quienes son los componentes mayoritarios de la matriz extracelular en hueso/cartilago. Nuestro grupo estudia la el incremento de la actividad lisosomal en los condrocitos OA y su rol durante la condroptosis.

Podemos concluir que la OA es un proceso mucho más complejo lo que se ha pensado, pues además de existir un proceso inicial mecánico en el cartilago articular, en este proceso degenerativo, participan todos los componentes de la articulación así como múltiples y diversas moléculas.

REFERENCIAS

- [1] Heike A Wieland, *Nature Reviews Drug Discovery* 4 (2005) 331–344
- [2] Svetlana Krasnokutsky, *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 65 (2007) 222-8
- [3] Lozoya K; Kouri JB, *Pathology Research and Practice*, 196 (2000) 729-745
- [4] Kouri JB y Lavalle C. *Histol Histopathol*; 2006. 21:793-802.
- [5] Norma Capín Gutiérrez, Patricia Talamás Rohana, Arturo González Robles, Carlos Lavalle Montalvo, Juan B. Kourí. *Histol.Histopathol.* (2004)19:1125-1132.
- [6] Juan B. Kourí PhD, Lourdes Rojas Biol, Elizabeth Pérez MD, Karin A. Abbud PhD
J Histochem. Cytochem;50(2002) 1333-39.
- [7] Su, *Osteoarthritis and Cartilage* 13 (2005) 879-86
- [8] Liu-Bryan, *Journal of Immunol* 74 (2005) 5016-23
- [9] Martel-Pelletier J. *Osteoarthritis and Cartilage* (2004) 12, S31
- [10] Baugé C, et al. *Arthritis & Rheumatism* (2008) 58:221–226.
- [11] Simons K y Toomre D. *Nat Rev Mol Cell Biol*; 2000. 1:31-41.
- [12] Blanco FJ, Guitian R, Vazquez-Martul E, De Toro FJ and Galdo F, *Arthritis & Rheumatism* 41 (1998) 284- 289.
- [13] Chen CT, Burton-Wurster N, Borden C, Hueffer K, Bloom SE and Lust G, *J Orthop Res* 19 (2001) 703-11
- [14] D’Lima D., Hermida J., Hashimoto S., Colwell C., and Lotz M., 54 (2006) 1814-1821.
- [15] Kim HA and Blanco FJ, *Current Drug Targets* 8 (2007) 333-345.
- [16] Kouri JB, Rosales-Encina JL, Chandhuri PP, Luna J and Mena R, *Med. Sci Resc* 25 (1997) 245-8
- [17] Lucchinetti E, Adams C, Horton W and Torzilli P, *Osteoarthritis and cartilage* 10 (2002) 71–81.
- [18] Notoya K, Jovanovic D, Reboul P, Martel-Pelletier J, Mineau F and Pelletier JP, *Journal of Immunology* 165(2000)3402–3410.
- [19] Thomas CM, Fuller CF, Whittles CE, and Sharif M, *Osteoarthritis and cartilage* 15 (2007) 27-34.
- [20] Kapitonova MY and Mansor O, *Malays J Pathol* 25 (2003)15-27.
- [21] Mistry D, Oue Y, Chambers MG, Kayser MV and Mason RM, *Osteoarthritis Cartilage* 12 (2004) 131-41.
- [22] Roach HI, Aigner T and Kouri JB, *Apoptosis* 9 (2004) 265–277.
- [23] R, Nixon et al, *Journal of Alzheimer’s Disease* 3(2001), 97.