

Conexina 43 y senescencia celular: nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de la artrosis

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2020000400008>

Carpintero-Fernández P¹, Sánchez Temprano A¹, Varela Eírin M^{1,2}, García-Yuste A¹, Yáñez Cabanas J³, Díez-Ulloa A³, Caeiro JR³, Mayan MD¹

1 Grupo de Investigación CellCOM. Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña. A Coruña (España)

2 Instituto Europeo de Investigación para la Biología del Envejecimiento (ERIBA). Centro Médico Universitario de Groningen (UMCG). Universidad de Groningen (RUG). Groningen (Holanda)

3 Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Universidad de Santiago de Compostela (USC). Santiago de Compostela (España)

Fecha de recepción: 04/12/2020 - Fecha de aceptación: 10/01/2021

La artrosis (OA) es una de las enfermedades reumáticas más prevalentes hoy en día, y está caracterizada por la progresiva degeneración del cartílago articular acompañada por alteraciones en otros tejidos, como son en el hueso subcondral, el tejido sinovial o el músculo. En la actualidad, la OA es una de las causas más frecuentes de incapacidad en la población envejecida a nivel mundial, siendo una de las principales causas de dolor crónico. Desde el punto de vista biomecánico, la artrosis está implicada en el mantenimiento del soporte mecánico estabilizando el movimiento y la flexión. Las consecuencias mecánicas de la degeneración articular incluyen la pérdida de estabilidad o el aumento de la tensión de carga en las articulaciones, asociadas a cambios en la estructura y composición del cartílago articular. Dado que todavía no se conocen los mecanismos moleculares por los cuales se produce la degradación del tejido articular y la pérdida de homeostasis de este, los tratamientos actuales disponibles se basan en el uso de antiinflamatorios y fármacos para paliar el dolor.

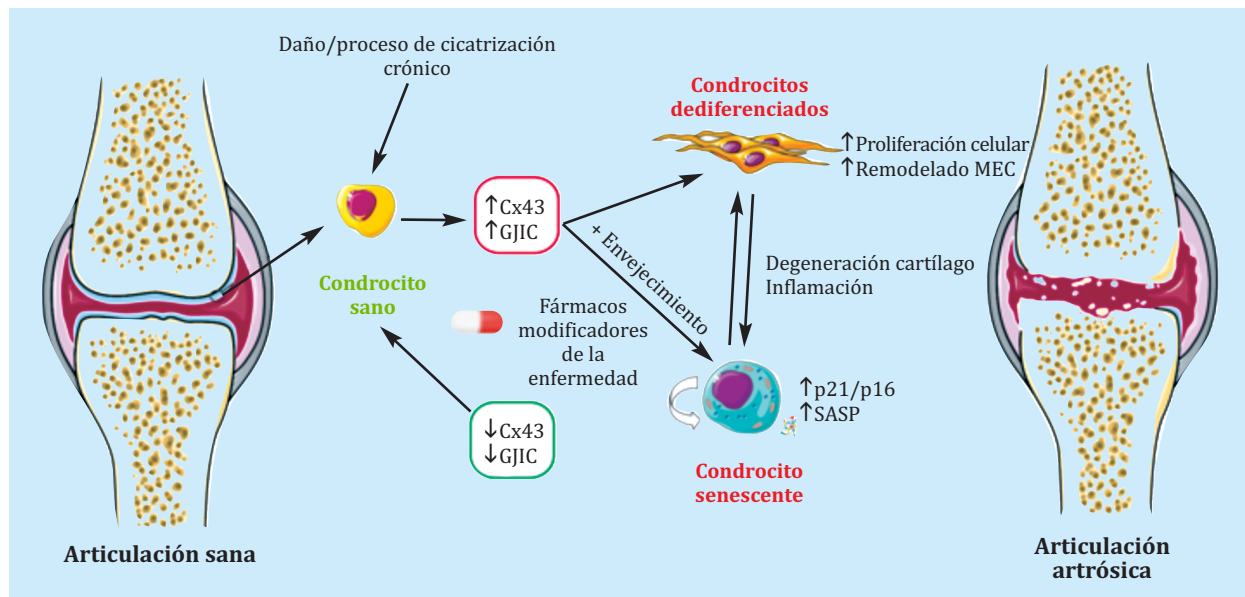
El cartílago articular es un tejido con propiedades mecánicas únicas formado por una densa matriz extracelular (MEC) que recubre la superficie del hueso en las articulaciones móviles, compuesta principalmente por distintos tipos de colágeno, proteoglicanos y glicoproteínas. Los condrocitos, único tipo celular descrito en el cartílago articular, son las células encargadas de sintetizar los componentes de la MEC, así como del mantenimiento de la homeostasis del tejido. Teniendo en cuenta la distribución de los condrocitos dentro del cartílago, hasta hace unos pocos años se creía que los condrocitos se encontraban de forma aislada en lagunas insertadas en la MEC sin ningún tipo de interacción o comunicación celular entre ellos. Sin embargo, resultados recientes han demostrado que los condrocitos presentan proyecciones citoplasmáticas que son capaces de atravesar la MEC y conectar células distantes¹. En línea con estos resultados, se ha demostrado que los condrocitos expresan varias proteínas de la familia de las conexinas, implicadas en la comunicación celular a tra-

vés de uniones comunicantes (*gap junctions, GJs*). En el caso del cartílago, los condrocitos son capaces de comunicarse a través de canales de conexinas formados fundamentalmente por conexina 43 (Cx43)². Además, a través de estas proyecciones citoplasmáticas y uniones comunicantes, los condrocitos son capaces de intercambiar diferentes metabolitos y pequeñas moléculas como ATP o ARN además de aminoácidos y proteínas^{1,3}. Por otro lado, varios estudios indican que la sobreactividad de la Cx43 desencadena en un proceso inflamatorio y degenerativo relacionado con la degradación de la articulación en pacientes con OA². En nuestro grupo de investigación hemos demostrado que alteraciones en la actividad de la Cx43 desencadenan en cambios en el fenotipo de los condrocitos acompañados de un aumento en los niveles de expresión de interleuquina-1 β (IL-1 β), ciclooxigenasa-2 (COX-2) y metaloproteasa-3 (MMP-3)⁴ asociados al progreso de la enfermedad. La sobreexpresión de la Cx43 en una línea de condrocito aumenta los marcadores tipo CD105 y CD166 asociados a células des-diferenciadas tipo *stem*, así como la translocación al núcleo del factor de transcripción Twist-1, lo que indica que podrían estar sufriendo un proceso de transición epitelio-mesénquima (TEM)⁴. Por último, la sobreactividad de la Cx43 se asocia con un aumento de los niveles marcadores de senescencia tales como p53, p16 y β -galactosidasa, así como de activación de NF- κ B acompañado de un fenotipo senescente y aumento en la secreción de citoquinas inflamatorias, conocido como fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP)⁴. Estos resultados ponen en evidencia que alteraciones en la expresión y actividad de la Cx43 podrían estar jugando un papel esencial en el desarrollo y en el progreso de la enfermedad al modular el fenotipo del condrocito adulto. De hecho, la disminución de la actividad de la Cx43 utilizando diferentes compuestos mejora la capacidad de regeneración de diferentes tejidos y en diferentes modelos de patologías asociadas a la edad^{5,6}, reforzando el papel de esta proteína transmembrana en la degeneración tisular y senescencia.



Correspondencia: María D. Mayán (MA.Dolores.Mayan.Santos@sergas.es)
José Ramón Caeiro (Jose.Ramon.Caeiro.Rey@sergas.es)

Figura 1. La Cx43 está involucrada en los procesos de des-diferenciación y senescencia en condrocitos asociados a procesos inflamatorios y degenerativos en pacientes con OA. La disminución de los niveles de la Cx43 con fármacos modificadores de la artrosis (DMARDs) podría revertir este proceso y favorecer un ambiente regenerativo que evitaría el progreso de la enfermedad



Sin duda son necesarios más estudios al respecto, pero, hoy en día con los resultados que tenemos, podríamos concluir que la Cx43 es una diana terapéutica de interés para mantener el fenotipo de condrocito adulto, y evitar procesos de dediferenciación y senescencia celular asociada a un fenotipo inflamatorio y degenerativo cuando se mantiene en el tiempo (de forma crónica). De hecho, modelos *in vitro* ya han demostrado su utilidad al reducir marcadores de senescencia celular y favorecer la re-diferenciación del condrocito restaurando la capacidad de regeneración del tejido⁷⁻⁹. A mayores, cabe destacar que resultados obtenidos recientemente por nuestro grupo de investigación indican que el aumento de Cx43 podría estar también involucrado en la degeneración tisular y acumulación de células senescentes en casos de degeneración de disco intervertebral, sugiriendo que terapias dirigidas a modificar a la Cx43 podrían ser de utilidad en el tratamiento de patologías degenerativas en el disco intervertebral.

En los últimos años, diferentes fármacos modificadores de la OA han sido propuestos como nuevas estrategias terapéuticas debido a su capacidad para favorecer la condrogénesis, promoviendo así la re-diferenciación de los condrocitos y mejorando la regeneración tisular.

Por otro lado, moléculas capaces de reducir los niveles de Cx43, como la oleuropeína¹⁰, mejoran la formación de MEC en modelos 3D al aumentar los niveles de colágeno tipo II y proteoglicanos, y también mejoran el fenotipo del condrocito artrósico reduciendo los niveles de expresión génica de interleuquinas inflamatorias y metaloproteasas^{10,11}.

Estos y otros trabajos ponen en evidencia que niveles elevados de Cx43 en el cartílago observados desde primeros estadios de la enfermedad podrían estar relacionados con la activación de procesos de degradación del cartílago articular al activar la transición epitelio-mesénquima (des-dediferenciación celular) y aumentar senescencia celular de forma sinérgica (Figura 1). Sin duda, el uso de moléculas y compuestos que disminuyan los niveles o la actividad de esta proteína resultará de interés para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de enfermedades degenerativas musculoesqueléticas asociadas a la edad como la artrosis.

Agradecimientos: Las figuras se han realizado utilizando el material disponible en "Servier Medical Art" (smart.servier.com), y Creative Commons Attribution 3.0. Unported License.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Mayan MD, Gago-Fuentes R, Carpintero-Fernández P, Fernández-Puente P, Filgueira-Fernández P, Goyanes N, et al. Articular chondrocyte network mediated by gap junctions: role in metabolic cartilage homeostasis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):275-84.
2. Mayan MD, Carpintero-Fernández P, Gago-Fuentes R, Martínez-de-Illar-duya O, Wang HZ, Valiunas V, et al. Human articular chondrocytes express multiple gap junction proteins: differential expression of connexins in normal and osteoarthritic cartilage. *Am J Pathol*. 2013;182(4):1337-46.
3. Carpintero-Fernández P, Gago-Fuentes R, Wang HZ, Fonseca E, Caeiro JR, Valiunas V, et al. Intercellular communication via gap junction channels between chondrocytes and bone cells. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2018;1860(12):2499-505.
4. Varela-Eirín M, Varela-Vázquez A, Gutiérrez-Caamaño A, Paño CL, Mato V, Largo R, et al. Targeting of chondrocyte plasticity via connexin43 modulation attenuates cellular senescence and fosters a pro-regenerative environment in osteoarthritis. *Cell Death Dis*. 2018;9(12):1166.
5. Ghatnekar GS, O'Quinn MP, Jourdan LJ, Gurjarpadhye AA, Draughn RL, Gourdie RG. Connexin43 carboxyl-terminal peptides reduce scar progenitor and promote regenerative healing following skin wounding. *Regen Med*. 2009;4(2):205-23.
6. Ghatnekar GS, Grek CL, Armstrong DG, Desai SC, Gourdie RG. The effect of a connexin43-based Peptide on the healing of chronic venous leg ulcers: a multicenter, randomized trial. *J Invest Dermatol*. 2015;135(1):289-98.
7. Mendoza-Naranjo A, Cormie P, Serrano AE, Wang CM, Thrasivoulou C, Sutcliffe JE, et al. Overexpression of the gap junction protein Cx43 as found in diabetic foot ulcers can retard fibroblast migration. *Cell Biol Int*. 2012;36(7):661-7.
8. Grogan SP, Miyaki S, Asahara H, D'Lima DD, Lotz MK. Mesenchymal progenitor cell markers in human articular cartilage: normal distribution and changes in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):R85.
9. Rai MF, Sandell LJ. Regeneration of articular cartilage in healer and non-healer mice. *Matrix Biol*. 2014;39:50-5.
10. Varela-Eirín M, Carpintero-Fernández P, Sánchez-Temparno A, Varela-Vázquez A, Paño CL, Casado-Díaz A, et al. Senolytic activity of small molecular polyphenols from olive restores chondrocyte redifferentiation and promotes a pro-regenerative environment in osteoarthritis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(16):15882-905.
11. Varela-Eirín M V-VA, Blanco A, Caeiro JR, Mayán MD. A novel therapeutic target for osteoarthritis: control of cellular plasticity and senescence using connexin43. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*. 2019;11(2):46-54.