

EDITORIAL / Editorial

DESTRUIR PARA CONSTRUIR UN NUEVO ESQUELETO: PARTICIPACIÓN DE LA AUTOFAGIA COMO MECANISMO CLAVE EN ESTE RECICLAJE

María Isabel Colombo*

*Laboratorio de Biología Celular y Molecular. Instituto de Histología y Embriología (IHEM).
Universidad Nacional de Cuyo. CONICET. Facultad de Ciencias Médicas, Mendoza, Argentina*

La autofagia es un proceso degradativo que permite el reciclaje de numerosos componentes en las células.¹ Moléculas presentes en el citoplasma celular así como organelas envejecidas (por ejemplo mitocondrias) o superfluas (exceso de retículo endoplasmático) son secuestradas por membranas especializadas (fagoforo) dando origen a vesículas de doble membrana, llamadas autofagosomas, que transportan el material para ser degradado hasta los lisosomas. Este proceso degradativo permite que las moléculas provenientes de la digestión de compuestos más complejos o incluso de organelas sean reutilizadas por la célula para producir nuevos compuestos, de allí su papel clave en este proceso de reciclaje y renovación celular.²

Dado su importante papel no solo en procesos fisiológicos sino en muchos procesos patológicos en los cuales está involucrada, esta vía se encuentra finamente regulada; en los últimos años se han identificado numerosos factores regulatorios,³ así como componentes moleculares que forman parte de la maquinaria necesaria para su correcto funcionamiento.⁴ Más de 30 factores conocidos como ATG (por "autophagy-related proteins") constituyen el "core" de la maquinaria autofágica. Muchos de dichos factores fueron descubiertos por el Dr. Yoshinori Oshumi, quien recibió recientemente el mayor galardón internacional, el Premio Nobel en Medicina o Fisiología 2016, por sus relevantes contribuciones que permitieron entender en gran medida el funcionamiento de la autofagia. La autofagia es hoy en día reconocida como un importante proceso de antienvjecimiento y renovación celular y tisular, clave para la supervivencia celular.

La autorrenovación del esqueleto en los individuos adultos es un proceso que se lleva a cabo de forma continua durante la vida de una persona. La remodelación ósea, que ocurre principalmente en la superficie de los huesos, depende de la acción coordinada de los osteoblastos, las células responsables de la formación de los huesos, participando en la mineralización, y de los osteoclastos, las células involucradas en la resorción ósea. También cumplen un papel fundamental los osteocitos que se encuentran inmersos en la matriz ósea, están involucrados en funciones mecanosensitivas y, además, regulados por señales endocrinas.⁵ Tal remodelación es importante no solo para mantener una masa ósea normal y resistente sino también para la homeostasis mineral; por lo tanto, la

**Dirección postal: Laboratorio de Biología Celular y Molecular, Instituto de Histología y Embriología (IHEM)-CONICET, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Casilla de Correo 56, Centro Universitario, Parque General San Martín, (5500) Mendoza, Argentina.
E-mail: mcolombo@fcm.uncu.edu.ar*



comunicación entre osteoclastos y osteoblastos es clave para la homeostasis ósea.⁶ Dicha comunicación se lleva a cabo mediante interacciones directas entre ambos tipos celulares y también a través de la secreción de distintas moléculas regulatorias así como por la participación de pequeñas vesículas conocidas como exosomas.⁷

Debido al papel clave de la autofagia en el reciclaje celular, numerosos trabajos recientes destacan la participación de este proceso en la remodelación ósea y describen cómo reguladores y moduladores de la autofagia intervienen en la fisiología del tejido óseo (para una revisión véase Ref. 8). A modo de ejemplo, en una publicación relativamente reciente se ha demostrado que la autofagia es necesaria para el proceso de mineralización llevado a cabo por los osteoblastos,⁹ ya que osteoblastos provenientes de ratones deficientes en autofagia presentan una capacidad de mineralización reducida debido en parte a que se requerirían vacuolas autofágicas para la secreción de cristales de apatita. Además, la deficiencia de autofagia en ratones genéticamente modificados favorece la generación de osteoclastos con la consiguiente reducción en la masa ósea.⁹ Asimismo se ha demostrado que la delección específica en los osteoblastos de una de las proteínas clave de la autofagia, el gen *Atg7*, produce una masa ósea reducida con un aumento de fracturas.¹⁰ También se ha encontrado una mayor acumulación de mitocondrias y retículo endoplasmático en los osteocitos, así como cambios morfológicos en este tipo celular caracterizados por una disminución de sus prolongaciones.

En conjunto, estos resultados resaltan la importancia de la vía autofágica como blanco para el desarrollo de nuevos compuestos terapéuticos para el tratamiento de patologías relacionadas con alteraciones en los procesos de remodelación y calcificación ósea.

Conflicto de intereses: la autora declara no tener conflictos de intereses.

Recibido: marzo 2017.

Aceptado: abril 2017.

Referencias

1. Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: Renovation of cells and tissues. *Cell* 2011; 147:728-41.
2. Amaya C, Fader CM, Colombo MI. Autophagy and proteins involved in vesicular trafficking. *FEBS Lett* 2015; 589:3343-53.
3. Boya P, Reggiori F, Codogno P. Emerging regulation and functions of autophagy. *Nat Cell Biol* 2013; 15:713-20.
4. Yin Z, Pascual C, Klionsky DJ. Autophagy: machinery and regulation. *Microb Cell (Graz, Austria)* 2016; 3:588-96.
5. Sims NA, Vrahnas C. Regulation of cortical and trabecular bone mass by communication between osteoblasts, osteocytes and osteoclasts. *Arch Biochem Biophys* 2014; 561:22-8.
6. Chen K, Lv X, Li W, et al. Autophagy is a protective response to the oxidative damage to endplate chondrocytes in intervertebral disc: implications for the treatment of degenerative lumbar disc. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017:4041768.
7. Xie Y, Chen Y, Zhang L, Ge W, Tang P. The roles of bone-derived exosomes and exosomal microRNAs in regulating bone remodelling. *J Cell Mol Med* 2017; 21:1033-41.
8. Pierrefite-Carle V, Santucci-Darmanin S, Breuil V, et al. Autophagy in bone: Self-eating to stay in balance. *Ageing Res Rev* 2015; 24:206-17.
9. Nollet M, Santucci-Darmanin S, Breuil V, et al. Autophagy in osteoblasts is involved in mineralization and bone homeostasis. *Autophagy* 2014; 11:1965-77.
10. Piemontese M, Onal M, Xiong J, et al. Low bone mass and changes in the osteocyte network in mice lacking autophagy in the osteoblast lineage. *Sci Rep* 2016; 6:24262.