

## COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / *Bibliographical Comments*

# THE *p38α* MAPK FUNCTION IN OSTEOPRECURSORS IS REQUIRED FOR BONE FORMATION AND BONE HOMEOSTASIS IN ADULT MICE

Rodríguez-Carballo E, Gámez B, Sedó-Cabezón L, et al. PLOS One 2014; 9:e102032

**Valeria Andrea Rodríguez\***

Laboratorio "Dr. Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, INICSA (CONICET-Universidad Nacional de Córdoba).

Durante el desarrollo, la osificación depende de la actividad de osteoblastos que derivan de las células madre mesenquimales. A lo largo de este proceso de diferenciación osteoblástica, los osteocondroprogenitores proliferan y pasan por una serie de etapas antes de convertirse en osteoblastos maduros.<sup>1</sup> Los osteocitos son derivados de los osteoblastos diferenciados que permanecen embebidos en la matriz ósea mineralizada. Muchos estímulos extracelulares tales como tensión mecánica, citoquinas inflamatorias y factores de crecimiento, han sido descritos como reguladores de la diferenciación de osteoblastos mediados por p38 MAP quinasas (MAPK).<sup>2</sup> En células de mamíferos, se han descrito cuatro isoformas de p38 MAPK: p38α (MAPK14), β (MAPK11), γ (MAPK12) y δ (MAPK13).<sup>3</sup>

La señalización de p38 en el desarrollo óseo temprano también se ha estudiado en modelos de ratón. Un estudio del desarrollo de los huesos largos de los ratones con la supresión específica de p38α en los osteoblastos mostró una progresiva disminución de la densidad mineral ósea en el hueso cortical y trabecular.<sup>4</sup> Aunque los trabajos existentes indican la participación de la señalización de p38 en la formación ósea temprana y esquelotogénesis, su contribución específica para la remodelación ósea de adultos aún es desconocida. En el presente trabajo se evaluó la delección del p38α específico de osteoblastos para determinar si participa en la esquelotogénesis temprana, así como en la homeostasis ósea en el esqueleto adulto. La eliminación temprana de p38α reve-

ló una defectuosa osificación endocondral en calvarie y huesos largos. Los ratones *knockout* mostraron una reducción del volumen de hueso trabecular en el fémur distal, asociado con bajo espesor trabecular. Además, presentaron disminución del volumen de hueso cortical femoral y del espesor. La supresión de p38α deteriora la osteoblastogénesis, la maduración de los osteoblastos y la actividad a través de la disminución de la expresión de los factores de transcripción específicos de osteoblastos, pero no afecta la función de los osteoclastos.

La pérdida ósea en los ratones *knockout* se detectó a las 30 semanas de edad. Sin embargo, a las 60 semanas, el volumen del hueso cortical y el espesor fueron menores, mientras que no se observaron diferencias en volumen de hueso trabecular y el número de trabéculas con respecto al de los ratones controles. Este efecto refleja rasgos morfológicos de osteoporosis en seres humanos.<sup>5</sup> En este modelo, p38α tiene un efecto significativo en la remodelación ósea después de 30 semanas de edad. Se puede especular que, más adelante, esos efectos podrían ser atenuados por la reducción dependiente de la edad en el hueso trabecular, para mantener algunas de las competencias biomecánicas (p. ej., disminuir la fuerza cortical). Algunos mecanismos similares de compensación en función de la edad en ratones han sugerido la pérdida ósea en roedores.<sup>6</sup> Por lo tanto, además de su papel en la esquelotogénesis temprana y la mineralización, p38α también es esencial para la diferenciación de los osteoblastos y/o para mantener

\* Correo electrónico: [valerod2003@yahoo.com.ar](mailto:valerod2003@yahoo.com.ar)



la función osteoblástica en el hueso adulto mineralizado. Como resultado de esto, los datos muestran también que la eficacia de la remodelación ósea durante toda la vida requiere la función de p38 y que la inhibición de esta vía de señalización se traduciría en un mal funcionamiento de los osteoblastos durante tratamientos crónicos. Varios inhibidores de p38 MAPK se han considerado como potenciales fármacos autoinmunes o antiinflamatorios, así como inhibidores de dolor neuropático.<sup>7</sup> Por lo tanto se deben tomar en cuenta los inhibidores de p38 quinasa altamente selectivos en los efectos secundarios en la osteoporosis.

Del mismo modo, los efectos de señalización de p38 en la actividad de resorción ósea de los osteoclastos también deben ser analizados. La inhibición de la señalización de p38 en los osteoclastos reduce su actividad de resorción y previene la pérdida de hueso trabecular inducida por deficiencia de estrógenos.<sup>8</sup>

El remodelado óseo depende de un equilibrio altamente acoplado entre osteoblastos y osteoclastos. A pesar de que la función de los osteoblastos era defectuosa, no hay diferencias significativas en la relación Rankl/OPG. Estos resultados indican que la alteración de la función osteoblástica debido a la falta de p38 $\alpha$  no modificó severamente la función osteoclástica. Por otra parte, los efectos de la supresión

de p38 $\alpha$  también fueron marcados durante la diferenciación de cultivos de osteoblastos *in vitro* u osteoblastogénesis a partir de células madre mesenquimales, lo cual confirma que los osteoblastos son células autónomas. La activación de p38 $\alpha$  se asocia normalmente con funciones anti-proliferativas, ya que la regulación negativa de la proliferación se ha convertido en una función altamente conservada de p38 $\alpha$  en diversos tipos celulares.<sup>9</sup>

En resumen, este trabajo demuestra que p38 $\alpha$  es necesario tanto en la esquelotogénesis temprana, así como en el mantenimiento de osteoblastos, la diferenciación y la función durante la remodelación ósea en la vida adulta. La pérdida de p38 $\alpha$  en los osteoblastos afecta la expresión y la fosforilación de factores de transcripción específicos de osteoblastos, bloqueando aún más la maduración de los osteoblastos y la función. Estos datos también ponen en evidencia que el desarrollo clínico de los inhibidores de p38 debería tenerse en cuenta por sus posibles efectos sobre el hueso.

**Conflicto de intereses:** La autora no presenta conflicto de intereses.

(Recibido: noviembre 2014.

Aceptado: enero 2015).

## Referencias

1. Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *J Biol Chem* 2010; 285:25103-8.
2. Greenblatt MB, Shim JH, Glimcher LH. Mitogen-Activated protein Kinase pathways in osteoblasts. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2013; 29:63-79.
3. Cuadrado A, Nebreda AR. Mechanisms and functions of p38 MAPK signalling. *Biochem J* 2010; 429:403-17.
4. Thouverey C, Caverzasio J. The p38 alpha MAPK positively regulates osteoblast function and postnatal bone acquisition. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69:3115-25.
5. Seeman E. Unresolved issues in osteoporosis in men. *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 2:45-64.
6. Hamrick MW, Ding KH, Ponnala S, et al. Caloric restriction decreases cortical bone mass but spares trabecular bone in the mouse skeleton: implications for the regulation of bone mass by body weight. *J Bone Miner Res* 2008; 23:870-8.
7. Anand P, Shenoy R, Palmer JE, et al. Clinical trial of the p38 MAP kinase inhibitor diltapimod in neuropathic pain following nerve injury. *Eur J Pain* 2011; 15:1040-8.
8. Caverzasio J, Higgins L, Ammann P. Prevention of trabecular bone loss induced by estrogen deficiency by a selective p38alpha inhibitor. *J Bone Miner Res* 2008; 23:1389-97.
9. Wagner EF, Nebreda AR. Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development. *Nat Rev Cancer* 2009; 9:537-49.