

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / *Bibliographical Comments*

Adriana del Valle Pérez *

Increased circulating heat shock protein 60 induced by menopause, stimulates apoptosis of osteoblast-lineage cells via up-regulation of toll-like receptors **(Rol de las proteínas hsp60 y de los receptores TLRs en la menopausia)**

Kim YS, Koh JM, Lee YS, Kim BJ, Lee SH, Lee KU, Kim GS. *Bone* 2009, 45(1):68-76.

La osteoporosis es un desorden heterogéneo, caracterizado por aceleración de la pérdida ósea y aumento del riesgo de fractura después de la menopausia natural o quirúrgica. Durante la deficiencia estrogénica se produce una alteración del remodelado óseo con aumento de la resorción y disminución de la formación ósea. Los receptores de estrógenos regulan la función de los osteoblastos a través de mecanismos que promueven la proliferación y desarrollo celular. También actúan, indirectamente, a través de mediadores locales como citoquinas y factores de crecimiento. Sin embargo, poco se conoce sobre las vías e intermediarios que se ponen en juego en la actividad osteoblástica en condiciones de deficiencia de estrógenos.

Numerosos estudios han demostrado que las proteínas HSPs (proteínas de “choque térmico”), tradicionalmente vinculadas al proceso de síntesis proteica, actúan también en mecanismos de señales intracelulares. Algunos trabajos han señalado que el subtipo HSP60 es abundante en la circulación y estimula la resorción ósea y la formación de los osteo-

clastos.¹ Además, estudios llevados a cabo en otros tipos celulares, demostraron que el tratamiento con estrógenos modula la expresión de las HSPs.² En este trabajo, los autores encontraron que los niveles plasmáticos de HSP60 fueron significativamente más altos en las mujeres coreanas posmenopáusicas (mediana: 1152,4 ng/mL) que en la premenopáusicas (316,3 ng/mL), sugiriendo una posible vinculación entre HSP60 y el desarrollo de osteoporosis posmenopáusica.

En experimentos realizados en cultivos primarios de células de estroma de médula ósea humana (hBMSC) y en la línea celular HS-5 HBMSC, HSP60 redujo significativamente la viabilidad celular e incrementó la apoptosis dependiente de caspasas. Consistente con esas observaciones, HSP60 activó las caspasa 3 y caspasa 9, pero no la caspasa 8, en las células HS-5 e incrementó la liberación de citocromo C al citosol. También activó p38 MAPK y NFκB pero no ERK o JNK. Como dato importante, los inhibidores de p38 (SB203580) y NFκB (PDTC) abolieron la apoptosis inducida por HSP60.

* Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D “Dr. Cañas”. Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.



Por otro lado, estudios previos demostraron *in vitro*, que HSP60 exógeno se une a receptores de membrana, entre ellos los TLRs (receptores tipo “toll” vinculados con la inmunidad innata), causando cambios en diversos procesos celulares.^{3,4} La expresión proteica de TLR-2 y TLR-4 fue incrementada por HSP60. El tratamiento previo con anticuerpos bloqueantes para TLR-2 y 4 eliminó completamente los efectos apoptóticos provocados por HSP60 tales como activación de caspasa 3, caspasa 9 y activación de NF κ B y p38 MAPK. Otra observación importante fue que ratones *KO* para TLR-2 ovariectomizados, tenían una DMO más alta que los ratones ovariectomizados controles, sugiriendo que TLR-2 *KO* atenúa, al menos en parte, la pérdida ósea como consecuencia de la ausencia de estrógenos.

En conclusión, los resultados de este trabajo sugieren que la estimulación de los TLRs por HSP60 juega un rol central en el metabolismo óseo, pudiendo tener un papel importante en la pérdida ósea durante el estado de deficiencia estrogénica.

Referencias

1. Meghji S, Lillicrap M, Maguire M, Tabona P, Gaston JS, Poole S, et al. Human chaperonin 60 (Hsp60) stimulates bone resorption: structure/function relationships. *Bone* 2003; 33:419-25.
2. Voss MR, Stallone JN, Li M, Cornelussen RN, Knuefermann P, Knowlton AA. Gender differences in the expression of heat shock proteins: the effect of estrogen. *Am J Physiol, Heart Circ Physiol* 2003; 285:H687-92.
3. Vabulas RM, Ahmad-Nejad P, da Costa C, Miethke T, Kirschning CJ, Hacker H, et al. Endocytosed HSP60s use toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4 to activate the toll/interleukin-1 receptor signaling pathway in innate immune cells. *J Biol Chem* 2001; 276:31332-9.
4. Chen W, Wang J, An H, Zhou J, Zhang L, Cao X. Heat shock up-regulates TLR9 expression in human B cells through activation of ERK and NF-kappaB signal pathways. *Immunol Lett* 2005; 98:153-9.