

Determinación del efecto del receptor TLR4 sobre la pérdida ósea periarticular en el modelo mürido de artritis reumatoide de K/BxN STA

Mariana E. Candanedo-Quiroz^{a*}, Enriqueta Muñoz-Islas^a, Rosa I. Acosta-González^b, Juan M. Jiménez-Andrade^c, Martha B. Ramírez-Rosas^a.

^a Laboratorio de Farmacología Vasculat Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa-Aztlán U.A.T., Calle 16 y Lago de Chapala S/N Col. Aztlán, Reynosa, México.

^b Departamento de Análisis Clínicos Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa-Aztlán U.A.T., Calle 16 y Lago de Chapala S/N Col. Aztlán, Reynosa, México.

^c Laboratorio de Farmacología Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa-Aztlán U.A.T., Calle 16 y Lago de Chapala S/N Col. Aztlán, Reynosa, México.

*elizacandanedo@hotmail.com

Palabras clave: Artritis reumatoide, TLR4, microarquitectura ósea, K/BxN.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune y crónica inflamatoria que afecta principalmente a las articulaciones.¹ En la AR, los factores sistémicos y locales interrumpen el proceso de remodelación ósea.² Los receptores tipo Toll (TLR) desempeñan un papel fundamental en la AR, contribuyen al desarrollo y mantenimiento del ambiente inflamatorio y están altamente expresados en pacientes artríticos.^{3,4} Además, se ha descrito que el receptor TLR4 participa en la fase destructiva y contribuye al daño del cartilago.⁵ Por lo que el objetivo del presente trabajo consistió en determinar en un modelo experimental de AR (ratón knockout TLR4^{-/-}), la participación del receptor TLR4 en la pérdida ósea inducida por la AR.

Metodología

Se procesaron muestras de fémur y tibia (n=44; 23 hembras y 21 machos) de ratones de la cepa C57BL/6 y transgénicos K/BxN, divididos en 4 grupos: i. Naive; ii. TLR4 Naive; iii. K/BxN; y iv. TLR4 K/BxN. Se determinaron los cambios en el hueso trabecular y cortical en el fémur distal, y tibia proximal mediante técnicas de microtomografía computarizada. Para el análisis de los grupos se empleó ANOVA de una vía seguida de una prueba *post hoc* de Tukey.

Resultados y discusión

Se analizó el efecto de la AR sobre los parámetros óseos trabeculares y corticales en el fémur distal y tibia proximal en ausencia y presencia del receptor TLR4. La ausencia del receptor TLR4 en el modelo K/BxN STA, presenta una tendencia a proteger el deterioro de la pérdida ósea trabecular a nivel del fémur en ambos géneros (Tabla 1) y a nivel de la tibia en hembras (Tabla 2).

Se ha demostrado que la expresión de los receptores TLR2 y TLR4 incrementan en las regiones perivasculares de la articulación, en los sitios de unión e invasión dentro del cartilago/hueso y en los macrófagos sinoviales bajo condiciones de AR⁶, por lo que se ha propuesto que la estimulación de TLR en los sinoviocitos induce la expresión de RANKL, lo que favorece

la osteoclastogénesis, desencadenando la erosión del hueso cortical periarticular.⁷

Tabla 1. Parámetros trabeculares y corticales del fémur distal.

MACHOS	TRABECULAR					CORTICAL		
	iBMD	BV/TV	Tb.Th	Tb.N	Tb.Sp	cBMD	Cl.Th	Cl.Ar
NAIVE	0.1731	5.893	0.04507	1.276	0.2867	1.505	0.1816	0.7443
TLR4 NAIVE	0.2005	7.975	0.04592	1.717	0.2328*	1.496	0.1946	0.8005
K/BxN	0.1605	4.473	0.04278	1.045#	0.2833#	1.542	0.1789	0.6925
TLR4 K/BxN	0.1886	6.422	0.04401	1.414	0.2459	1.510	0.1866	0.7556
HEMBRAS	TRABECULAR					CORTICAL		
	iBMD	BV/TV	Tb.Th	Tb.N	Tb.Sp	cBMD	Cl.Th	Cl.Ar
NAIVE	0.1137	1.190	0.03975	0.2928	0.3823	1.592	0.1953	0.6658
TLR4 NAIVE	0.1251	2.243*	0.03596	0.6206*	0.3018*	1.514	0.1760	0.6202
K/BxN	0.1065	1.193#	0.04064	0.2858#	0.4130#	1.557	0.1860	0.6733
TLR4 K/BxN	0.1290	1.779	0.03597	0.4986#	0.3072#	1.550	0.1741*	0.6125

*p<0.05 vs NAIVE; #p<0.05 vs TLR4 NAIVE; \$p<0.05 vs K/BxN

Tabla 2. Parámetros trabeculares y corticales de la tibia proximal.

MACHOS	TRABECULAR					CORTICAL		
	iBMD	BV/TV	Tb.Th	Tb.N	Tb.Sp	cBMD	Cl.Th	Cl.Ar
NAIVE	0.1537	4.796	0.04487	1.039	0.3191	1.330	0.1848	0.8102
TLR4 NAIVE	0.1704	5.839	0.04515	1.285	0.2547	1.332	0.1942	0.7970
K/BxN	0.1429	4.656	0.04539	1.024	0.3117	1.322	0.1753	0.7479
TLR4 K/BxN	0.1781	5.265	0.04638	1.109	0.2650	1.373	0.1822	0.7387
HEMBRAS	TRABECULAR					CORTICAL		
	iBMD	BV/TV	Tb.Th	Tb.N	Tb.Sp	cBMD	Cl.Th	Cl.Ar
NAIVE	0.1093	1.519	0.04308	0.3486	0.4553	1.384	0.1797	0.6845
TLR4 NAIVE	0.1192	1.833	0.04050	0.4468	0.3665#	1.356	0.1693	0.6216
K/BxN	0.09884	1.361	0.04626	0.2942	0.5159#	1.371	0.1725	0.6845
TLR4 K/BxN	0.1165	1.339	0.04342	0.3140	0.4089#	1.397	0.1648	0.6092#

*p<0.05 vs NAIVE; #p<0.05 vs TLR4 NAIVE; \$p<0.05 vs K/BxN

Conclusiones

La ausencia del receptor TLR4 en el modelo de AR K/BxN STA, previene de forma parcial el deterioro de la microarquitectura ósea trabecular en los huesos largos como son el fémur y la tibia.

Referencias

- Smolen, J.S.; Aletaha, D.; McInnes I.B. *Lancet*. **2016**, 388(10055), 2023-2038.
- Baum, R.; Gravalles E.M. *Clin Rev Allergy Immunol*. **2016**, 51(1), 1-15.
- Radstake, T.R.; Roelofs, M.F.; Jenniskens, Y.M. *Arthritis Rheum*. **2004**, 50(12), 3856-3865.
- Roelofs, M.F.; Joosten, L.A.B.; Abdollahi-Roodsaz, S. *Arthritis Rheum*. **2005**, 52(8), 2313-2322.
- Alonso-Pérez, A.; Franco-Trepas, E.; Guillán-Fresco, M. *Front Physiol*. **2018**, 9, 1-12.
- Eames, H.L.; Corbin, A.L.; Udalova, I.A. *Transl Res*. **2016**, 167(1), 167-182.
- Shim, J.H.; Stavre, Z.; Gravalles E.M. *Calcif Tissue Int*. **2018**, 102(5), 533-546.