

El papel de la autofagia basal en células madre musculares: mantener la quiescencia y evitar la senescencia

Publicado el: 05-03-2018

El músculo esquelético adulto requiere un sistema de regeneración celular que garantice la reparación y el reemplazamiento del tejido muscular cuando éste ha sido dañado. Las células madre musculares o células satélites (SC) que están presentes en el músculo esquelético adulto son las responsables de este proceso de formación de nuevo tejido.

En condiciones normales las SC permanecen en quiescencia, un estado reversible de parada en G0 del ciclo celular y sólo en respuesta a un daño en el músculo, las SC se activan rápidamente y proliferan para poder generar nuevos mioblastos, los cuales se acabarán diferenciando a células musculares maduras. Una pequeña proporción de estos mioblastos vuelven al estado de senescencia en un mecanismo de autoregeneración que garantiza una población estable de SC permanentemente. Por tanto, la quiescencia permite a las células madre musculares mantener su capacidad regenerativa y proliferativa ("stemness") en modo de espera, aguardando a que las necesidades del músculo requieran su activación.

Sin embargo, durante edades avanzadas, con el envejecimiento, la función regenerativa de las células madre musculares decae debido a que sufren una transición del estado de quiescencia al estado de senescencia. Resultados previos del grupo (Sousa-Victor et al, 2014) demostraron que el número, la capacidad regenerativa y la capacidad de autorenovación de las SC disminuye dramáticamente con la edad, de forma que en edades avanzadas la capacidad regenerativa muscular está significativamente reducida.

El objetivo de nuestro trabajo publicado recientemente (García-Prat et al, 2016) es entender cómo y mediante qué mecanismos las SC son capaces de mantener la quiescencia y evitar entrar en senescencia a lo largo de la mayor parte de su vida hasta llegar a edades muy avanzadas.

Las células, incluyendo las musculares, poseen un mecanismo de limpieza interno llamado **autofagia**. Mediante este proceso, la célula puede eliminar todos aquellos desechos celulares que se generan durante la vida de la célula y evita que se acumulen y puedan llegar a ser tóxicos. La autofagia permite mantener los niveles correctos de los componentes internos de la célula (incluyendo proteínas pero también orgánulos) y por tanto funciona como un mecanismo de control de calidad interno y es clave para mantenimiento del equilibrio celular (Yang y Klionsky, 2010).

En este trabajo hemos demostrado por primera vez que las SC quiescentes tienen una actividad autofágica constitutiva que permite mantener el correcto equilibrio intracelular entre síntesis y degradación de proteínas y orgánulos. Esta autofagia basal es esencial para mantener la homeóstasis celular y mantener la capacidad proliferativa de las SC para generar nuevas células musculares cuando el músculo esquelético lo demanda. Adicionalmente a este papel de la autofagia constitutiva para conservar la quiescencia, recientemente se ha demostrado que la autofagia también se requiere durante la activación de las SC; la activación de las células madre implica una demanda energética importante que requiere de la inducción de la autofagia para aportar los nutrientes y energía necesarios (Tang y Rando, 2014).

Pero la autofagia es un proceso celular que tiende a disminuir su eficacia con la edad. Aunque las razones que explican esta bajada de la actividad autofágica en la mayoría de tejidos y órganos todavía no están claras, sí es evidente que la pérdida de la actividad autofágica es uno de los principales mecanismos que contribuyen al envejecimiento en todos los organismos vivos (Kaushik y Cuervo, 2014).

Observando las SC de ratones extremadamente viejos (geriátricos), hemos observado que la autofagia está disminuida en este tipo concreto de células, afectando su proceso de limpieza interna. Como resultado se puede observar la acumulación dentro de las células madre musculares de proteínas dañadas y de orgánulos como las mitocondrias que no han podido ser eliminados correctamente. Esta disminución de la actividad autofágica en las SC quiescentes viejas es el mecanismo que desencadena el cambio de quiescencia a senescencia en las células madre musculares.

Por lo tanto, si la bajada de la actividad autofágica asociada a la edad es la responsable de la pérdida de la capacidad regenerativa de las SC, el primer objetivo es restaurar la actividad autofágica en SC viejas y estudiar si es posible prevenir o revertir la senescencia.

De esta forma, hemos encontrado que un tratamiento farmacológico (con rapamicina o espermidina) así como también mediante un tratamiento genético con un lentivirus-Atg7 (el gen *Atg7* es uno de los principales inductores del proceso autofágico, su sobreexpresión activa autofagia y su inhibición la bloquea), son capaces de restaurar la actividad autofágica en SC geriátricas permitiendo que estas células madre recuperen su capacidad regenerativa y escapen de la senescencia. En otro modelo similar, hemos podido observar que las SC aisladas de ratones geriátricos, al ser reimplantadas en un músculo dañado de un ratón receptor joven, sólo son capaces de expandirse y formar nuevas fibras musculares cuando han sido tratadas previamente con rapamicina para revertir su estado de senescencia y recuperar la quiescencia. También hemos observado en células geriátricas humanas en cultivo que la activación de la autofagia mediante tratamiento farmacológico con rapamicina es capaz de restaurar la homeóstasis de los orgánulos y revertir la senescencia.

En esta misma línea, la inhibición genética de la autofagia en SC quiescentes jóvenes causa la entrada en senescencia. El bloqueo de la autofagia en SC mediante técnicas genéticas (ratón knock-down del gen *Atg7* específicamente en SC) resulta en una bajada del número de SC en fibras adultas. Además, las SC remanentes presentan signos de envejecimiento prematuro, dan positivo para marcadores de senescencia y presentan una bajada en la capacidad de regeneración del músculo dañado.

Por último, nuestro trabajo ha permitido demostrar el mecanismo molecular por el cual la bajada en la actividad autofágica desencadena la entrada en senescencia. Hemos observado que en SC geriátricas la eliminación de mitocondrias mediante autofagia (proceso llamado mitofagia) es ineficaz en comparación con SC adultas. Puesto que las mitocondrias viejas o dañadas son una de las principales fuentes de especies reactivas de oxígeno (ROS), la bajada de la actividad mitofágica asociada a la edad conlleva un aumento del estrés oxidativo.

Resultados previos del grupo (Sousa-Victor et al, 2014) demostraron que la transición de quiescencia a senescencia en las SC estaba dirigida por la inducción de p16INK4a. Hemos visto ahora que niveles elevados de ROS como los que se generan en las SC geriátricas, son suficientes para desencadenar la desrepresión del locus *INK4a* lo que induce la expresión de p16INK4a y dispara la transición a senescencia.

En este sentido, el uso de antioxidantes como el trolox, un análogo de la vitamina E que neutraliza el exceso de ROS, puede recuperar la autofagia/mitofagia *in vivo*. Este tratamiento evita la acumulación intracelular de componentes dañados y es capaz de prevenir la entrada en senescencia y restaurar la capacidad proliferativa y regenerativa de las SC provenientes de ratones geriátricos.

En conclusión, hemos demostrado que la autofagia es esencial para mantener el estado de quiescencia en las SC y garantizar su “*stemness*”. Estos hallazgos destacan la posibilidad de restaurar la quiescencia en SC mediante la activación farmacológica de la autofagia y mediante el uso de antioxidantes, lo que abre la posibilidad a futuras terapias regenerativas en personas afectadas por problemas de regeneración muscular asociados al envejecimiento como la sarcopenia.

Fuente: <https://netsaluti.com>