

Recomendaciones de Ciencia Básica

Señalización de MRTF/SRF: Un Regulador Clave de la Diferenciación de Tendón y Fibrocondrocitos

<https://www.ors.org/wp-content/uploads/AM24/317.pdf>

Entender la biología y fisiología básica de los tendones es crucial para tratar efectivamente sus patologías. Sin embargo, las vías de mecano-transducción que regulan la respuesta del tendón a cargas musculares durante su desarrollo y homeostasis aun no son completamente entendidas. La vía MRTF/SRF (Factor de Transcripción Relacionado a la Miocardina/Factor de Respuesta al Suero), estudiada principalmente en musculo cardiaco y esquelético, es modulada por las mecánicas del microambiente que promueven la polimerización de F-actina, conduciendo a la translocación nuclear de MRTF y a la interacción con SRF para mediar la transcripción. Por el contrario, el papel de MRTF/SRF en la mecano-biología del tendón, de existir, es desconocido. Para esclarecerlo, los investigadores inhibieron la señalización global de MRTF durante la tenogénesis de células madre embrionarias de ratón (mESC) como un modelo de desarrollo de tejido fibroso embrionario.

mECS aisladas de blastocistos de ratones transgénicos ScxGFP fueron cultivadas para obtener tenocitos ScxGFP+ (TGFβ1, SAG, y FGF2). CCG-222740 (inhibidor de MRTF) o DMSO (control) fueron agregados en el sexto día, durante la etapa de diferenciación del tendón. En el día 10 de diferenciación, la inhibición de MRTF/SRF resultó en la inhibición estable de genes diana de MRTF/SRF como Acta2 y la inducción reducida de tenocitos ScxGFP+. La tinción de faloidina para F-actina reveló una reducción drástica de fibras de estrés con la inhibición de MRTF. El análisis de citotoxicidad del inhibidor (Cell counting Kit-8/CCK-8) mostró una reducción significativa en el número de células en el grupo tratado con el inhibidor comparado con el grupo de control DMSO en el día 10, pero no con los valores iniciales del día 7, sugiriendo que la inhibición de MRTF bloqueó la proliferación, pero no causó citotoxicidad. Aunque el marcador progenitor de tendón Scx no fue afectado en el día 10, los marcadores de diferenciación de tendón (Tnmd, Mlx, Col1, Lox) fueron reducidos de forma significativa, consistente con una tenogénesis deficiente. Como TGFβ1+SAG induce tanto células de tendón como de fibrocartílago, el marcador de expresión del cartílago fue evaluado, mostrando una reducción de marcadores de diferenciación de cartílago (Acan, Col2), sugiriendo que la fibrocondrogénesis se vio afectada de forma similar.

Este estudio nos deja varias aportaciones: 1) La vía de señalización de MRTF/SRF es un regulador de la diferenciación de tenocitos y fibrocondrocitos, y su inhibición reduce los marcadores de diferenciación de tendón y cartílago, pero no los marcadores de inducción progenitora temprana; 2) la vía de señalización de MRTF/SRF podría regular las respuestas a las cargas estáticas musculares tempranas como una señal de diferenciación en el tendón; y 3) la vía de mecano-

transducción MRTF/SRF es un mediador importante de diferenciación mediada por fuerzas en tejidos fibrosos durante el desarrollo embrionario. Los estudios en curso deben de evaluar el papel de la señalización de MRTF/SRF *in vivo* mediante la supresión específica de tejido de Mrtfa y Mrtfb.

Image

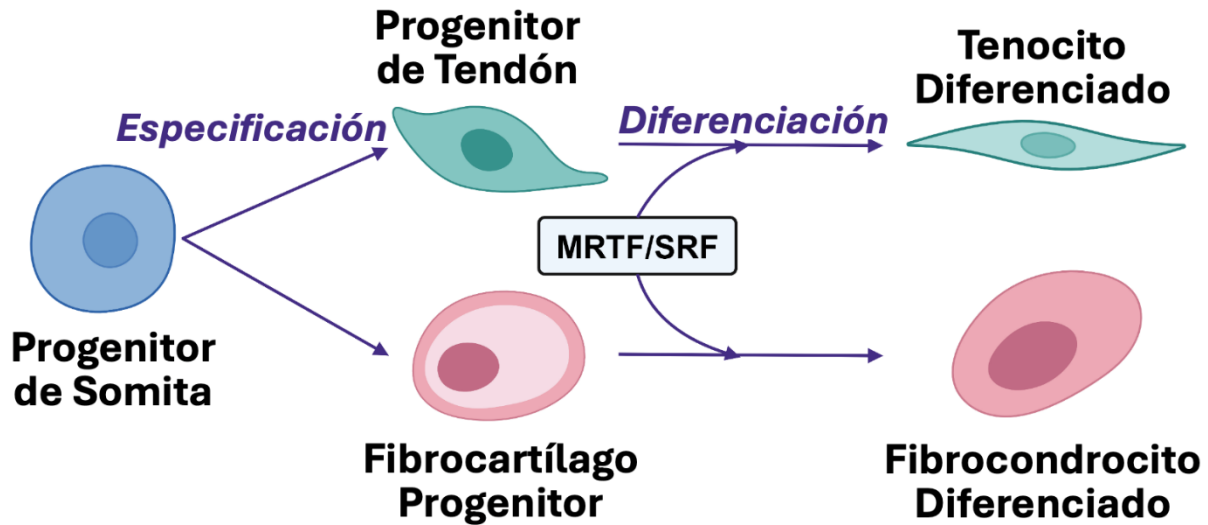


Image Caption – Propuesta de la función de MRTF/SRF en la diferenciación de tendón y fibrocartílago. La señalización MRTF/SRF es importante para la diferenciación de los progenitores de tendón y fibrocartílago, pero no para la especificación inicial.

Thanks to Roberto A. Pineda Guzmán and Clara Ruiz Fernández for providing this translation.

If you would like to help translate Basic Science Tips to other languages, please contact Mia Huang at mh2467@cornell.edu.