

Recomendaciones de Ciencia Básica

La Carga Excéntrica Muscular Promueve Cambios Transcriptómicos Beneficiosos para la Curación de la Tendinopatía Aquilea – Estudio en Animals

<https://www.ors.org/wp-content/uploads/AM25/2458.pdf>

La tendinopatía aquilea causa dolor y disminuye la movilidad, afectando frecuentemente la calidad de vida. Durante la rehabilitación, la carga excéntrica —alargamiento del músculo bajo tensión— mejora las propiedades biomecánicas del tendón y los síntomas del paciente. Sin embargo, se conoce poco sobre los cambios transcriptómicos que ocurren en el tendón cuando se aplica carga excéntrica.

Se investigaron las modificaciones transcriptómicas del tendón de Aquiles en respuesta a la carga utilizando un modelo murino de tendinopatía inducida por TGFβ-1. Tras inducirse la tendinopatía, ratones machos C57Bl/6J de 12 semanas fueron sometidos a un protocolo de carga muscular excéntrica. Los ratones se asignaron a uno de 4 grupos (12 por grupo): control naïve, lesionado/no tratado, y carga muscular al 50 Hz o 100 Hz (para simular el 50% o 100% del peso corporal (PC), respectivamente). Se realizaron tres series de repeticiones dos veces por semana durante 1, 2 o 4 semanas. Bajo anestesia, la extremidad posterior derecha se colocó en un equipo de estimulación muscular con un pedal controlado que movía la articulación del tobillo a través de su rango de movimiento mientras se estimulaba el músculo flexor plantar para recrear la carga excéntrica. El grupo lesionado/no tratado fue sometido a los mismos procedimientos, sin estimulación muscular. Se realizaron análisis de componentes principales (PCA), análisis de redes de coexpresión génica ponderada (WGCNA) y análisis de vías con Ingenuity Pathway Analysis (IPA).

La respuesta transcriptómica al ejercicio fue dinámica, especialmente entre las semanas 2 y 4, con un efecto claro del ejercicio, así como patrones diferenciales de activación e inactivación de vías para las cargas del 50% y 100% del PC. La respuesta inicial a la lesión se caracterizó por estrés oxidativo en todos los grupos a la semana 1. La carga al 100% del PC resultó en una regulación positiva de procesos relacionados con la apoptosis y el metabolismo mitocondrial en las semanas 1 y 2 en comparación con la carga del 50% del PC. La remodelación de la matriz extracelular se reguló positivamente a las 4 semanas. La carga al 50% del PC mostró una activación temprana de vías asociadas con la remodelación de la matriz extracelular a las 2 semanas y evidencia de resolución inflamatoria a las 4 semanas. La remodelación de la matriz extracelular se incrementó en ambos grupos con ejercicio en comparación con el grupo lesionado/no tratado. El estrés oxidativo persistió en el grupo lesionado/no tratado a las 4 semanas. Estos hallazgos, junto con las mejoras previamente reportadas en propiedades biomecánicas y arquitectura histoquímica, respaldan los

beneficios de un régimen de carga controlado en el tratamiento de la tendinopatía aquilea.

Con base en estos hallazgos, implementar una carga excéntrica al 50% durante las primeras semanas del tratamiento y luego avanzar hacia una carga del 100% podría ser el método más ventajoso para promover una curación robusta del tendón. La investigación continua de los procesos biológicos clave y las vías identificadas en este estudio profundizará nuestra comprensión del proceso de curación y permitirá perfeccionar aún más los protocolos de fisioterapia.

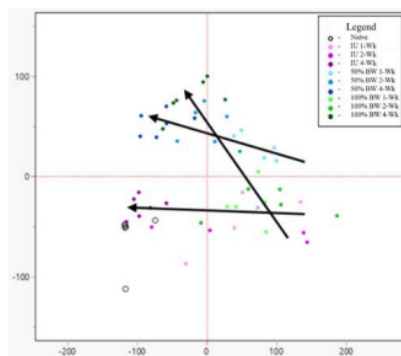


Fig. 1: Principal Component Analysis from entire transcriptome showing diverging patterns of expression in response to muscle loading over 4 weeks compared to controls. Each dot represents an individual sample.

YELLOW MODULE			RED MODULE		
Biological Process	Genes	Fold Enrichment	Biological Process	Genes	Fold Enrichment
Response to prostaglandin E	TGFB3, CCL19-PS3, CCL21A	16	Response to prostaglandin F	EDN1, HMGS2	137
Positive regulation of neutrophil chemotaxis	CCL19-PS3, DNM1L, CCL21A	8	Central nervous system myelination	MAG, PLP1, MAL, SOX10, ASPA	45
Neutrophil chemotaxis	CCL24, CXCL9, CXADR, DPEP1, CCL21A	6	Cell-cell signaling	EDN1, GJC3, GJB1, DHH	10
Osteoblast differentiation	SOX2, TGFB3, BMP4, WNT11, BGLAP, GLI1	5	Cytoskeleton organization	STRIP2, CCL11, UGT8A, SYNE2	7
Cell fate commitment	SOX2, BMP4, WNT11, HEY2	5	Cellular response to hypoxia	EDN1, KCNMB1, BCL2, FMN2	6
Extracellular matrix organization	MMP12, ADAMTS5, MMP27, SPOCK2, COL4A4, KAZALD1	3	Homophilic cell adhesion via plasma membrane adhesion molecules	CADM2, AMIGO2, PLXNB3, L1CAM, CDH19	6
Inflammatory response	GBP5, CCL24, TPSB2, CXCL9, CFH, RARRES2, PRKCZ, C4B, IL2RA, DPEP1, CCL21A, IL18R1, LAT	3	Positive regulation of cell migration	EDN1, CCL11, PLP1, CLDN1, SYNE2	4

Fig. 2: WGCNA identified the yellow and red modules to be positively associated with 100% BW loading at 2 weeks with 29 and 82 biological processes significantly overrepresented, respectively. The top ranked overrepresented biological processes and their corresponding fold enrichment are shown above.

Thank you to Laia Brunet for providing this translation and Maria Alvarado for providing proofreading.

If you would like to help translate Basic Science Tips to other languages, please contact Gabriel Pagnotti at gmpagnotti@mdanderson.org.

Please let us know what you think of Basic Science Tips at: <https://www.surveymonkey.com/r/basicsciencetips>.