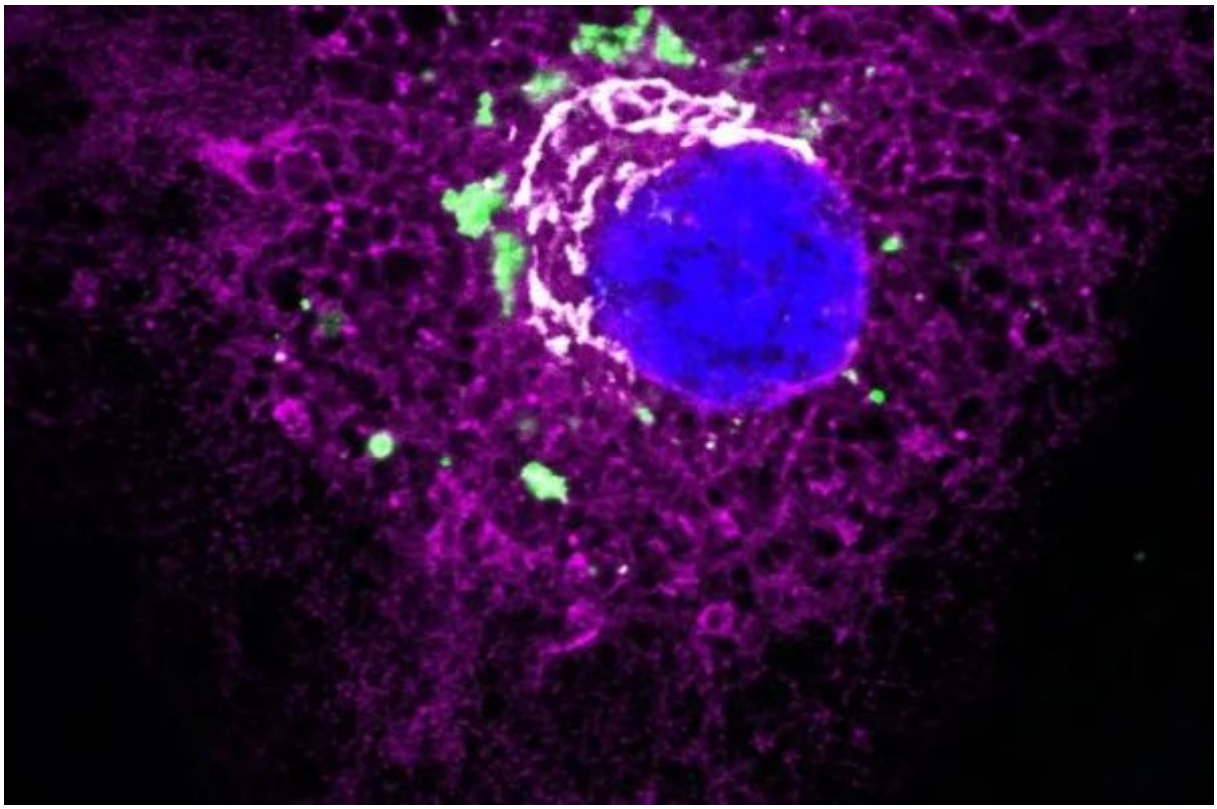


El bloqueig del col·lagen: una nova estrategia per abordar la fibrosi i les cicatrius

La hipersecrecio de col·lagen pot provocar la cicatritzacio i, e alguns casos, fibrosi, pero hi ha poques estrategies per controla aquesta reaccio. Una nova estrategia experimental aborda e problema a nivell cel·lular.

April 24, 2024

Un equip cientific del Centre de Regulacio Genomica de Barcelona i de la Universitat de Colonia (Alemanya), en col·laboracio amb cientifics de l'ICFO, l'Institut Jacques Monod de Franca, l'EMBL de Barcelona, l'Institute for Stem Cell Science and Regenerative Medicine (inStem) de l'India i l'Institut Max Planck de Biologia de l'Envelliment d'Alemanya, ha desenvolupat una nova estrategia experimental per abordar la cicatritzacio i la fibrosi. Els experiments amb cel·lules humanes derivades de pacients i models animals de peix de zebr mostren que l'estrategia es efectiva, no toxica i els seus efectes reversibles. Les troballes e publiquen avui a la revistaNature Communications.

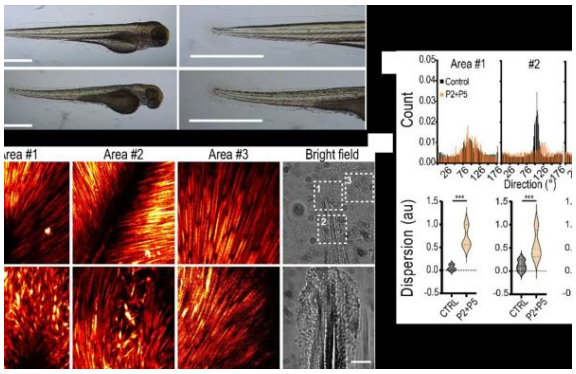
La cicatritzacio es produeix a partir de la secrecio i acumulacio de diversos components, principalment les proteines conegudes com a col·lagens, en l'espai entre les cel·lul
s individuals. Aquesta reaccio passa com a resposta a una lesio o dany. La secrecio excessi
a de col·lagen tambe pot causar l'acumulacio de teixit fibrotic, una condicio greu en la qual es forma un exces de teixit connectiu fins al punt de comprometre la funcio dels teixits i, de vegades, d'organs sencers. Al voltant del 45% de les morts en el mon industrialit
at s'atribueixen a alguna forma de fibrosi tissul
r. A la part exterior del cos, les cicatrius solen estar sota la capa externa de la pell. Ates que la majoria de les cremes topiques no poden penetrar prou profund com per arribar a les ar
es afectades de manera efectiva, hi ha poques maneres de remodelar o curar el teixit. Dins el cos, les cicatrius i la fibrosi poden afectar molts teixits i organs diferents, cadascun amb el seu entorn i desafiaments unics. Per aquests motius, la cirurgia es la principal opcio
de tractament tant per a la cicatritzacio com per a la fibro
i.Â Els tractaments actuals solen ser ineficacos perque no aconsegueixen eliminar l'exces de col·lagen. Aqui intentem una idea completament diferent: reduir l'exportacio del col·lagen a nivell cel·lular, alliberant prou proteines perque els teixits no s'esfondrin i evitar l'acumula
io de quantitats excessives que perjudiquin la seva funci,œexplica el **professor d'investigacio ICREA Vivek Malhotra**, coautor principal de l'estudi i investigador del Centre de Regulacio Genomica (CRG).

La nova estrategia consisteix a utilitzar molecules petites (peptids) per interrompre la interaccio entre les proteines TANGO1 i cTAGE5. Ambdues proteines treballen juntes per exportar col·lagens cap a l'exterior de la cel·lula. Les dues proteines "seuen" en el punt
e sortida del reticle endoplasmatic, un lloc on els materials com les proteines s'empaqueten i es transporten fora de la cel·lu
aÂ El 'punt de sortida del reticle endoplasmatic s'ha considerat sempre una diana terapeutica inabordable perque un terc de totes les proteines humanes el travessen. Per aquest motiu, inhibir la seva activitat probablement tindria molts efectes secundaris. Pero s'ha demostrat recentment que existeix certa especificitat per als materials secretors, i l'objectiu d'aquest estudi ha estat aconseguir una precisio dirigida per aconseguir aquesta especificitat inhibint la unio entre TANGO1 i cTAGE5", explica el **Dr. Ishier Raote**, primer autor de l'estudi que va dur a terme el treball al Centre de Regulacio Genomica.

Les proteines son com peces d'un trencaclosques. Per saber com encaixen dues peces, cal veure clarament la seva estructura. Tant TANGO1 com cTAGE5 son proteines grans i complexes que canvien de forma constantment. Fins ara, l'estructura exacta de cada proteina continua essent desconeguda, dificultant els esforcos per dissenyar farmacs que puguin bloquejar la interaccio.

L'equip cientific va superar aquest desafiament mitjancant l'us d'AlphaFold2, un programa d'intel·ligencia artificial que pot endevinar les estructures d'ambdues proteines. Le
 prediccions realitzades per la IA van permetre als autors de l'estudi dissenyar peptids qu

poden travessar una membrana cel·lular i interrompre la interaccio entre TANGO1 i cTAGE
. Els peptids es van provar en fibroblasts humans normals, un tipus de cel·lula comuna
el teixit connectiu. Els peptids van inhibir amb exit l'exportacio de col·lagen, fent
que s'acumules dins de les cel·lules. L'efecte tambe va ser reversible, i els nivells de col·lag
n van tornar a augmentar despres d'eliminar-se els peptids en un periode de 48
ores. Els autors de l'estudi van observar efectes similars en experiments amb fibrobla
ts de pacients amb esclerodermia, una malaltia autoimmune complexa caracteritzada per f
brosi de la pell i els organs interns. A continuacio, els peptids es van provar utilitzant el peix
ebra, un model animal comu per estudiar el desenvolupament de teixits i la cicatritzacio de fe
ides. Els investigadors del laboratori de Microscopia de Super resolucio i nanoscopia (SNL) de
l'ICFO **Marina Cunquero**, **Gustavo Castro** i **Jordi Andilla**, dirigits pel **Dr. Pablo Loza**, i
l'investigador **Felix Campelo** del grup Single Molecule Biophotonics van dissenyar un
experiment per saber quina eficacia tenia l'estrategia triada per reduir la deposicio de
col·lagen, un pas clau en la lluita contra la fibrosi i les cicatrius. L'equip va estudiar el senya
de generacio del segon harmonic (SHG) il·luminant les fibres de col·lagen dins de les ale
es del peix zebra, i van veure que l'estrategia utilitzada reduia visiblement la deposicio
de col·lagen a les arees de les ferides. Aquest experiment proporciona informacio crucial s
bre els canvis estructurals que es donen a les fibres de col·lagen, i alhora subratlla el pote
cial que la investigacio interdisciplinaria ofereix per abordar desafiaments medics compl
xos, facilitant tractaments mes especifics i efectius i aplanant el cami per a multiples aplica
ions d'aquesta tecnologia, com ara el tractament cosmetic de cicatrius o el tractame
t de malalties autoimm
nes. El següent pas de l'equip cientific es avaluar l'eficacia dels peptids en la pell de porc
erque s'assembla molt a la pell humana. Tambe afinaran les propietats dels peptids per aug
entar la seva potencia. "Creiem que aixo representa una nova estrategia per controlar els efectes
de la hipersecrecio de col·lagen. Aixo podria anar des d'alleujar els efectes cosmetics de le
cicatrius de la pell fins al tractament de malalties autoimmunes com l'esclerodermia, aixi co
la manipulacio dels esdeveniments relacionats amb la cirurgia associats amb la cicatritzaci
de ferides per prevenir la fibrosi", conclou el **Dr. Malhotra**.



Larves de peix zebra 3 dies despres de la fertilitzacio, tractades versus no tractades, i una vista ampliada de les cues. A la dreta, el senyal SHG de les fibres de col·lagen de l'aleta del peix de tres regions diferents i grafics de quantificacio