

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

La hipersecreció de col·lagen pot provocar la cicatrització i, en alguns casos, fibrosi, però hi ha poques estratègies per controlar aquesta reacció. Una nova estratègia experimental aborda el problema a nivell cel·lular.

April 24, 2024

Un equip científic del [Centre de Regulació Genòmica de Barcelona](#) i de la [Universitat de Colònia](#) (Alemanya), en col·laboració amb científics de l'[ICFO](#), l'[Institut Jacques Monod](#) de França, l'[EMBL](#) de Barcelona, l'[Institute for Stem Cell Science and Regenerative Medicine](#) (inStem) de l'Índia i l'[Institut Max Planck de Biologia de l'Envel·liment](#) d'Alemanya, ha desenvolupat una nova estratègia experimental per abordar la cicatrització i la fibrosi. Els experiments amb cel·lules humanes derivades de pacients i models animals de peix de zebra mostren que l'estratègia és efectiva, no tòxica i els seus efectes reversibles. Les troballes es publicaran a la revista [Nature Communications](#).

La cicatrització es produeix a partir de la secreció i acumulació de diversos components, principalment les proteïnes conegudes com a col·lagens, en l'espai entre les cèl·lules individuals. Aquesta reacció passa com a resposta a una lesió o dany. La secreció excessiva de col·lagen també pot causar l'acumulació de teixit fibrotic, una condició greu en la qual es forma un excés de teixit connectiu fins al punt de comprometre la funció dels teixits i, de vegades, d'òrgans sencers. Al voltant del 45% de les morts en el món industrialitzat s'atribueixen a alguna forma de fibrosi tissular.

A la part exterior del cos, les cicatrius solen estar sota la capa externa de la pell. Atès que la majoria de les cremes tòpiques no poden penetrar prou profundament com per arribar a les àrees 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 òrgans diferents, cadascun amb el seu entorn i desafiaments únics. Per aquests motius, la cirurgia és la principal opció de tractament tant per a la cicatrització com per a la fibrosi.

Els tractaments actuals solen ser ineficaces perquè no aconsegueixen eliminar l'excés de col·lagen. Aquí intentem una idea completament diferent: reduir l'exportació del col·lagen a nivell cel·lular, alliberant prou proteïnes perquè els teixits no s'esfondrin i evitar l'acumulació de quantitats excessives que perjudiquin la seva funció, explica el **professor d'investigació ICREA Vivek Malhotra**, coautor principal de l'estudi i investigador del Centre de Regulació Genòmica (CRG).

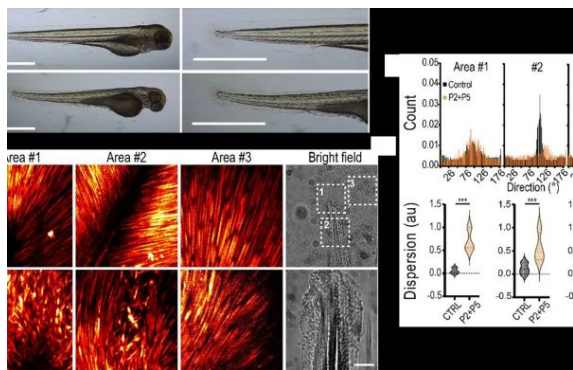
La nova estratègia consisteix a utilitzar molècules petites (peptids) per interrompre la interacció entre les proteïnes TANGO1 i cTAGE5. Ambdues proteïnes treballen juntes per exportar col·lagens cap a l'exterior de la cèl·lula. Les dues proteïnes "seuen" en el punt de sortida del reticle endoplasmàtic, un lloc on els materials com les proteïnes s'empaqueten i es transporten fora de la cèl·lula.

El punt de sortida del reticle endoplasmàtic s'ha considerat sempre una diana terapèutica inabordable perquè un terç de totes les proteïnes humanes el travessen. Per aquest motiu, inhibir la seva activitat probablement tindria molts efectes secundaris. Però s'ha demostrat recentment que existeix certa especificitat per als materials secretors, i l'objectiu d'aquest estudi ha estat aconseguir una precisió dirigida per aconseguir aquesta especificitat inhibint la unió entre TANGO1 i cTAGE5", explica el **Dr. Ishier Raote**, primer autor de l'estudi que va dur a terme el treball al Centre de Regulació Genòmica.

Les proteïnes són com peces d'un trencaclosques. Per saber com encaixen dues peces, cal veure clarament la seva estructura. Tant TANGO1 com cTAGE5 són proteïnes grans i complexes que canvien de forma constantment. Fins ara, l'estructura exacta de cada proteïna continua essent desconeguda, dificultant els esforços per dissenyar fàrmacs que puguin bloquejar la interacció.

L'equip científic va superar aquest desafiament mitjançant l'ús d'AlphaFold2, un programa d'intel·ligència artificial que pot endevinar les estructures d'ambdues proteïnes. Les prediccions realitzades per la IA van permetre als autors de l'estudi dissenyar peptids que

poden travessar una membrana cel·lular i interrompre la interacció 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 èxit l'exportació de col·lagen, fent que s'acumules dins de les cel·lules. L'efecte també va ser reversible, i els nivells de col·lagen van tornar a augmentar després d'eliminar-se els peptids en un període de 48 hores. Els autors de l'estudi van observar efectes similars en experiments amb fibroblasts de pacients amb esclerodermia, una malaltia autoimmunitària complexa caracteritzada per fibrosi de la pell i els òrgans interns. A continuació, els peptids es van provar utilitzant el peix zebra, un model animal comú per estudiar el desenvolupament de teixits i la cicatrització de ferides. Els investigadors del [Laboratori de Microscòpia de Super resolució i nanoscòpia \(SNL\)](#) 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 eficàcia tenia l'estratègia triada per reduir la deposició de col·lagen, un pas clau en la lluita contra la fibrosi i les cicatrius. L'equip va estudiar el senyal de generació del segon harmònic (SHG) il·luminant les fibres de col·lagen dins de les aletes del peix zebra, i van veure que l'estratègia utilitzada reduïa visiblement la deposició de col·lagen a les àrees de les ferides. Aquest experiment proporciona informació crucial sobre els canvis estructurals que es donen a les fibres de col·lagen, i alhora subratlla el potencial que la investigació interdisciplinària ofereix per abordar desafiaments mèdics complexos, facilitant tractaments més específics i efectius i aplanant el camí per a múltiples aplicacions d'aquesta tecnologia, com ara el tractament cosmètic de cicatrius o el tractament de malalties autoimmunitàries. El següent pas de l'equip científic es avaluar l'eficàcia dels peptids en la pell de porc perquè s'assembla molt a la pell humana. També afinaran les propietats dels peptids per augmentar la seva potència i veurem que això representa una nova estratègia per controlar els efectes de la hipersecreció de col·lagen. Això podria anar des d'alleujar els efectes cosmètics de les cicatrius de la pell fins al tractament de malalties autoimmunitàries com l'esclerodermia, així com la manipulació dels esdeveniments relacionats amb la cirurgia associats amb la cicatrització 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