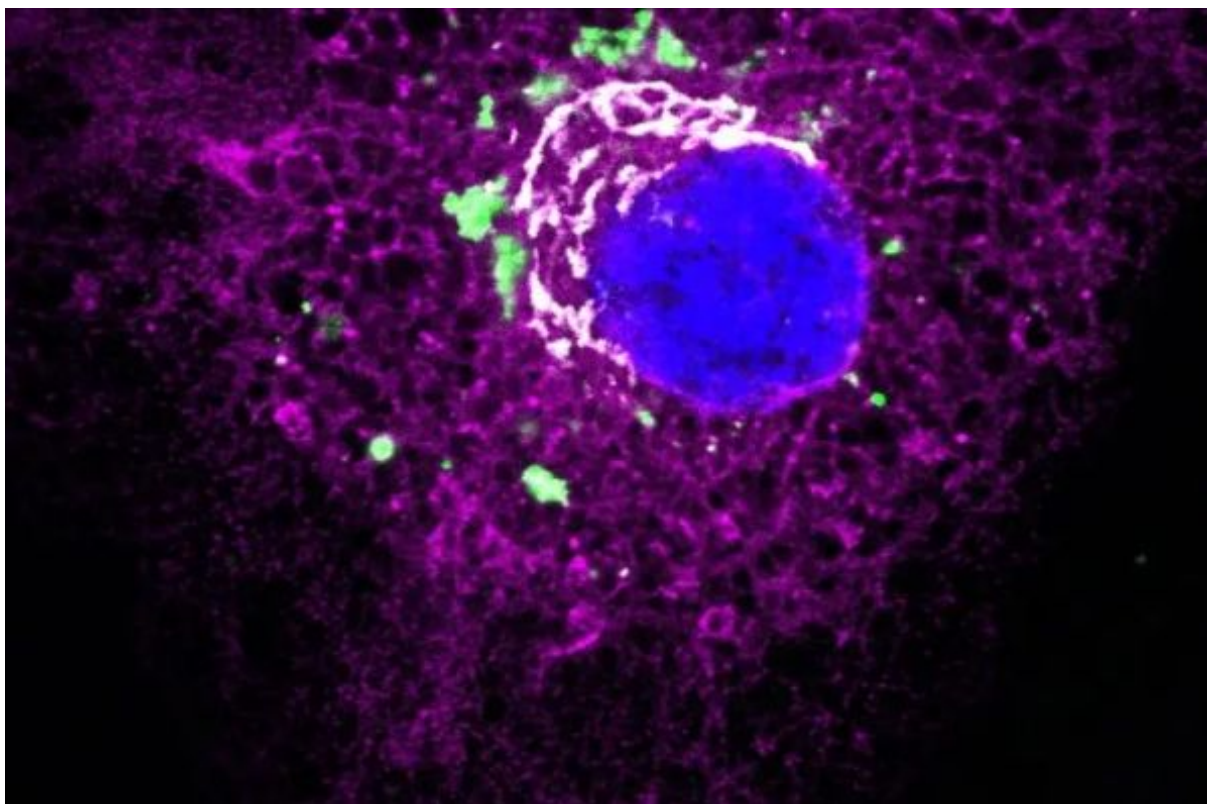




El bloqueo del colágeno: una nueva estrategia para abordar la fibrosis y las cicatrices

La hipersecreción de colágeno puede provocar la cicatrización y, en algunos casos, fibrosis, pero existen pocas estrategias para controlar esta reacción. Una nueva estrategia experimental aborda el problema a nivel celular.

Abril 24, 2024

Un equipo científico liderado por el [Centro de Regulación Genómica de Barcelona](#) y la [Universidad de Colonia](#) (Alemania), en colaboración con científicos del [ICFO](#), el [Institut Jacques Monod](#) de Francia, el [EMBL](#) de Barcelona, el [Institute for Stem Cell Science and Regenerative Medicine](#) (inStem) de India y el [Instituto Max Planck de Biología del Envejecimiento](#) de Alemania, ha desarrollado una nueva estrategia experimental para abordar la cicatrización y la fibrosis. Los experimentos con células humanas derivadas de pacientes y modelos animales muestran que la estrategia es efectiva, no tóxica y sus efectos reversibles. Los hallazgos se publican hoy en la revista [Nature Communications](#). La cicatrización se produce a partir de la secreción y acumulación de varios componentes,

principalmente las proteínas conocidas como colágenos, en el espacio entre las células individuales. Esta reacción ocurre como respuesta a una lesión o daño. La secreción excesiva de colágeno también puede causar la acumulación de tejido fibrotico, una condición grave en la que se forma un exceso de tejido conectivo hasta el punto de comprometer la función de los tejidos y, a veces, de órganos enteros. Alrededor del 45% de las muertes en el mundo industrializado se atribuyen a alguna forma de fibrosis tisular.

En la parte exterior del cuerpo, las cicatrices suelen estar debajo de la capa externa de la piel. Dado que la mayoría de las cremas tópicas no pueden penetrar lo suficientemente profundo como para llegar a las áreas afectadas de manera efectiva, hay pocas maneras de remodelar o curar el tejido. Dentro del cuerpo, las cicatrices y la fibrosis pueden afectar a muchos tejidos y órganos diferentes, cada uno con su entorno y desafíos únicos. Por estos motivos, la cirugía es la principal opción de tratamiento tanto para la cicatrización como para la fibrosis.

"Los tratamientos actuales suelen ser ineficaces porque no logran eliminar el exceso de colágeno. Aquí intentamos una idea completamente diferente: reducir la exportación del colágeno a nivel celular, liberando suficientes proteínas para que los tejidos no se desmoronen y evitar la acumulación de cantidades excesivas que perjudiquen su función", explica el profesor de investigación ICREA **Vivek Malhotra**, coautor principal del estudio e investigador del Centro de Regulación Genómica (CRG).

La nueva estrategia consiste en utilizar moléculas pequeñas (peptidos) para interrumpir la interacción entre las proteínas TANGO1 y cTAGE5. Ambas proteínas trabajan juntas para exportar colágenos hacia el exterior de la célula. Las dos proteínas "se asientan" en el punto de salida del retículo endoplásmico, un lugar donde los materiales como las proteínas se empaquetan y se transportan fuera de la célula.

El punto de salida del retículo endoplásmico se ha considerado siempre una diana terapéutica inabordable porque un tercio de todas las proteínas humanas lo atraviesan. Por este motivo, inhibir su actividad probablemente tendría muchos efectos secundarios. Pero se ha demostrado recientemente de que existe cierta especificidad para los materiales secretados, y el objetivo de este estudio ha sido conseguir una precisión dirigida para lograr esta especificidad inhibiendo la unión entre TANGO1 y cTAGE5", explica el **Dr. Ishier Raote**, primer autor del estudio que llevó a cabo el trabajo en el Centro de Regulación Genómica. Las proteínas son como piezas de un rompecabezas. Para saber cómo encajan dos piezas, es necesario ver claramente su estructura. Tanto TANGO1 como cTAGE5 son proteínas grandes y complejas que cambian de forma constantemente. Hasta la fecha, la estructura exacta de cada proteína sigue siendo desconocida, dificultando los esfuerzos para diseñar fármacos que puedan bloquear la interacción.

El equipo científico superó este desafío mediante el uso de AlphaFold2, un programa de inteligencia artificial que puede adivinar las estructuras de ambas proteínas. Las predicciones realizadas por la IA permitieron a los autores del estudio diseñar peptidos que

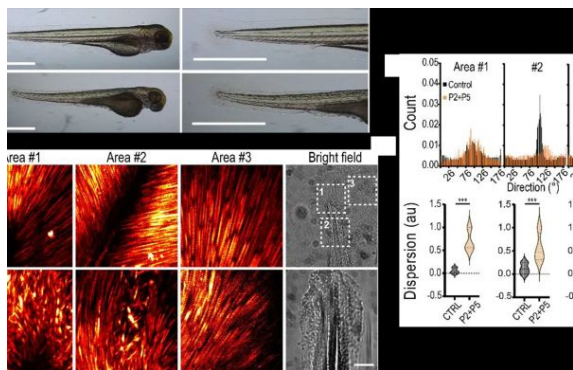
pueden atravesar una membrana celular e interrumpir la interacción entre TANGO1 y cTAGE5.

Los péptidos se probaron en fibroblastos humanos normales, un tipo de célula común del tejido conectivo. Los péptidos inhibieron con éxito la exportación de colágeno, haciendo que se acumulara dentro de las células. El efecto también fue reversible, y los niveles de colágeno volvieron a aumentar tras eliminarse los péptidos en un periodo de 48 horas.

Los autores del estudio observaron efectos similares en experimentos con fibroblastos de pacientes con esclerodermia, una enfermedad autoinmune compleja caracterizada por fibrosis de la piel y los órganos internos. A continuación, los péptidos se probaron utilizando el pez cebra, un modelo animal común para estudiar el desarrollo de tejidos y la cicatrización de heridas. Los investigadores del [laboratorio de Microscopia de Super resolución y nanoscopia \(SNL\)](#) del ICFO **Marina Cunqueiro, Gustavo Castro y Jordi Andilla**, dirigidos por el **Dr. Pablo Loza**, y el investigador **Felix Campelo** del grupo [Single Molecule Biophotonics](#) diseñaron un experimento para saber qué eficacia tenía la estrategia elegida para reducir la deposición de colágeno, un paso clave en la lucha contra la fibrosis y las cicatrices.

Arrojando luz sobre las diferencias en las fibras de colágeno dentro de las aletas del pez cebra, el equipo estudió la señal de generación del segundo armónico (SHG), y vieron que la estrategia utilizada reducía visiblemente la deposición de colágeno en las áreas de las heridas, proporcionando información crucial sobre los cambios estructurales que se dan en las fibras de colágeno. Este experimento subraya el potencial que la investigación interdisciplinaria ofrece para abordar desafíos médicos complejos, facilitando tratamientos más específicos y efectivos y allanando el camino para múltiples aplicaciones de esta tecnología, como el tratamiento cosmético de cicatrices o el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

El siguiente paso del equipo científico es evaluar la eficacia de los péptidos en la piel de cerdo porque se parece mucho a la piel humana. También afinarán las propiedades de los péptidos para aumentar su potencia. "Creemos que esto representa una nueva estrategia para controlar los efectos de la hipersecreción de colágeno. Esto podría ir desde aliviar los efectos cosméticos de las cicatrices de la piel hasta el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la esclerodermia, así como la manipulación de los eventos relacionados con la cirugía asociados con la cicatrización de heridas para prevenir la fibrosis", concluye el Dr. Malhotra.



Larvas de pez cebra 3 días después de la fertilización, tratadas versus no tratadas, y una vista ampliada de sus colas. A la derecha, la señal SHG de las fibras de colágeno de la aleta del pez de tres regiones diferentes y gráficos de cuantificación