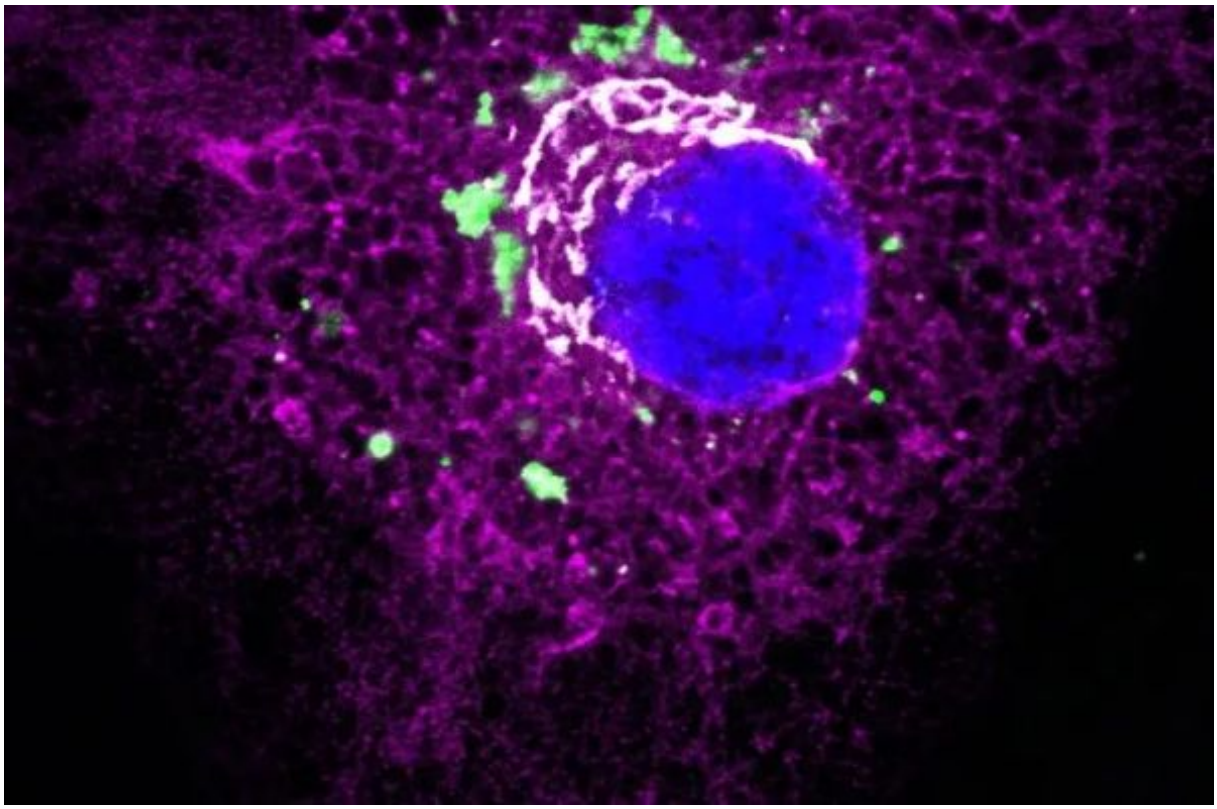


El bloqueo del colageno: una nueva estrategia para abordar la fibrosis y las cicatrices

La hipersecrecion de colageno puede provocar la cicatrizacion y, en algunos casos, fibrosis, pero existen pocas estrategias para controlar esta reaccion. Una nueva estrategia experimental aborda el problema a nivel celular.

April 24, 2024

Un equipo cientifico liderado por el Centro de Regulacion Genomica de Barcelona y la Universidad de Colonia (Alemania), en colaboracion con cientificos 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 Biologia del Envejecimiento de Alemania, ha desarrollado una nueva estrategia experimental para abordar la cicatrizacion y la fibrosis. Los experimentos con celulas humanas derivadas de pacientes y modelos animales muestran que la estrategia es efectiva, no toxica y sus efectos reversibles. Los hallazgos se publican hoy en la revista Nature Communications.

La cicatrizacion se produce a partir de la secrecion y acumulacion de varios componentes,

principalmente las proteinas conocidas como colagenos, en el espacio entre las celulas individuales. Esta reaccion ocurre como respuesta a una lesion o dano. La secrecion excesiva de colageno tambien puede causar la acumulacion de tejido fibrotico, una condicion grave en la que se forma un exceso de tejido conectivo hasta el punto de comprometer la funcion de los tejidos y, a veces, de organos 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 mayoria de las cremas topicas no pueden penetrar lo suficientemente profundo como para llegar a las areas 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 organos diferentes, cada uno con su entorno y desafios unicos. Por estos motivos, la cirugia es la principal opcion de tratamiento tanto para la cicatrizacion como para la fibrosis.

"Los tratamientos actuales suelen ser ineficaces porque no logran eliminar el exceso de colageno. Aqui intentamos una idea completamente diferente: reducir la exportacion del colageno a nivel celular, liberando suficientes proteinas para que los tejidos no se desmoronen y evitar la acumulacion de cantidades excesivas que perjudiquen su funcion", explica el profesor de investigacion ICREA **Vivek Malhotra**, coautor principal del estudio e investigador del Centro de Regulacion Genomica (CRG).

La nueva estrategia consiste en utilizar moleculas pequenas (peptidos) para interrumpir la interaccion entre las proteinas TANGO1 y cTAGE5. Ambas proteinas trabajan juntas para exportar colagenos hacia el exterior de la celula. Las dos proteinas "se asientani¿½ en l punto de salida del reticulo endoplasmico, un lugar donde los materiales como las protein s se empaquetan y se transportan fuera de la celul .El punto de salida del reticulo endoplasmico se ha considerado siempre una diana terapeutica inabordable porque un tercio de todas las proteinas humanas lo atraviesan. Por este motivo, inhibir su actividad probablemente tendria muchos efectos secundarios. Pero se ha demostrado recientemente de que existe cierta especificidad para los materiales secretores, y el objetivo de este estudio ha sido conseguir una precision dirigida para lograr esta especificad inhibiendo la union entre TANGO1 y cTAGE5", explica **el Dr. Ishier Raote**, primer autor del estudio que llevo a cabo el trabajo en el Centro de Regulacion Genomica.

Las proteinas son como piezas de un rompecabezas. Para saber como encajan dos piezas, es necesario ver claramente su estructura. Tanto TANGO1 como cTAGE5 son proteinas grandes y complejas que cambian de forma constantemente. Hasta la fecha, la estructura exacta de cada proteina sigue siendo desconocida, dificultando los esfuerzos para disenar farmacos que puedan bloquear la interaccion.

El equipo cientifico supero este desafio mediante el uso de AlphaFold2, un programa de inteligencia artificial que puede adivinar las estructuras de ambas proteinas. Las predicciones realizadas por la IA permitieron a los autores del estudio disenar peptidos que

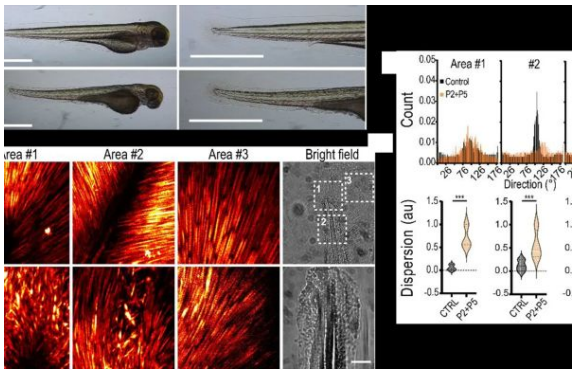
pueden atravesar una membrana celular e interrumpir la interaccion entre TANGO1 y cTAGE5.

Los peptidos se probaron en fibroblastos humanos normales, un tipo de celula comun del tejido conectivo. Los peptidos inhibieron con exito la exportacion de colageno, haciendo que se acumulara dentro de las celulas. El efecto tambien fue reversible, y los niveles de colageno volvieron a aumentar tras eliminarse los peptidos 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 organos internos. A continuacion, los peptidos se probaron utilizando el pez cebra, un modelo animal comun para estudiar el desarrollo de tejidos y la cicatrizacion de heridas. Los investigadores del laboratorio de Microscopia de Super resolucion y nanoscopia (SNL) del ICFO **Marina Cunquero**, **Gustavo Castro** y **Jordi Andilla**, dirigidos por el **Dr. Pablo Loza**, y el investigador **Felix Campelo** del grupo Single Molecule Biophotonics disenaron un experimento para saber que eficacia tenia la estrategia elegida para reducir la deposicion de colageno, un paso clave en la lucha contra la fibrosis y las cicatrices.

Arrojando luz sobre las diferencias en las fibras de colageno dentro de las aletas del pez cebra, el equipo estudio la senal de generacion del segundo armonico (SHG), y vieron que la estrategia utilizada reducia visiblemente la deposicion de colageno en las areas de las heridas, proporcionando informacion crucial sobre los cambios estructurales que se dan en las fibras de colageno. Este experimento subraya el potencial que la investigacion interdisciplinaria ofrece para abordar desafios medicos complejos, facilitando tratamientos mas especificos y efectivos y allanando el camino para multiples aplicaciones de esta tecnologia, como el tratamiento cosmetico de cicatrices o el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

El siguiente paso del equipo cientifico es evaluar la eficacia de los peptidos en la piel de cerdo porque se parece mucho a la piel humana. Tambien afinaran las propiedades de los peptidos para aumentar su potencia. "Creemos que esto representa una nueva estrategia para controlar los efectos de la hipersecrecion de colageno. Esto podria ir desde aliviar los efectos cosmeticos de las cicatrices de la piel hasta el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la esclerodermia, asi como la manipulacion de los eventos relacionados con la cirugia asociados con la cicatrizacion de heridas para prevenir la fibrosis", concluye el Dr. Malhotra.



Larvas de pez cebra 3 dias despues de la fertilizacion, tratadas versus no tratadas, y una vista ampliada de sus colas. A la derecha, la senal SHG de las fibras de colageno de la aleta del pez de tres regiones diferentes y graficos de cuantificacion