

22 DE JULIO DE 2004

Investigadores revolotean sobre un nuevo modelo de cicatrización de heridas

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han realizado avances hacia la comprensión del programa genético que se utiliza para hacer que las heridas cicatricen. Llegaron a sus descubrimientos de una forma un tanto sorprendente -se pasaron horas haciendo perforaciones minúsculas en larvas de moscas de la fruta, y luego observando y analizando la forma en la que las células se recuperaban-

El análisis cuidadoso revela que dos vías bioquímicas están involucradas en la cicatrización de heridas. Y como el trabajo se realizó en moscas de la fruta, con las que se puede utilizar una amplia gama de herramientas genéticas, se espera que el nuevo modelo ayude a que los investigadores descubran procesos involucrados en la cicatrización de heridas que, en última instancia, puedan controlar los médicos clínicos. Con tiempo y una mejor comprensión de la forma en la que se reparan las heridas, los doctores podrían intervenir con más éxito en los casos en los que las heridas no se cicatrizan correctamente.

"Esperamos que la comprensión de las vías moleculares en la mosca que se encuentren conservadas en los seres humanos pueda permitir el diseño de metodologías mecánísticas y farmacológicas para promover o alterar la cicatrización de heridas para mejorar enormemente los resultados."

— Mark A. Krasnow

Los investigadores, el estudiante postdoctoral Michael J. Galko y el investigador del Instituto Médico Howard Hughes Mark A. Krasnow, ambos en la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford, publicaron sus resultados en el número de agosto de 2004 de *Public Library of Science Biology*.

Krasnow, cuyo laboratorio es conocido por estudios de control genético del desarrollo de pulmón, se está ramificando porque se da cuenta de que un modelo simplificado de cicatrización de heridas es sumamente necesario. “Debido a su importancia clínica, ha habido una gran cantidad de trabajos sobre la cicatrización de heridas en mamíferos. El desafío ha sido que el proceso es muy complicado en mamíferos”, dijo Krasnow. “Y no se pueden realizar los experimentos intervencionales necesarios en seres humanos y en un marco clínico”.

“Se ha intentado estudiar un proceso simplificado en cultivos de células, pero esa metodología quita al proceso de su contexto natural”, dijo. “Lo que ha hecho Michael es desarrollar un modelo de cicatrización de heridas manejable de forma genética que permite la disección genética de este complejo proceso”.

La mosca de la fruta *Drosophila* tiene una larga historia de estudios genéticos, de modo que tenía sentido para Galko y Krasnow el considerar su utilización como base de un sistema modelo simplificado. La cicatrización de heridas es probablemente bastante similar en moscas y en seres humanos, dijo Krasnow, dado que el proceso básico es probablemente ancestral desde el punto de vista evolutivo y sus componentes principales se originaron antes de que los insectos y los mamíferos divergieran.

Para crear una herida, Galko hizo minúsculas perforaciones a través de la cutícula externa, o exoesqueleto, que se extendían hacia la epidermis de las larvas de la mosca utilizando una aguja con un diámetro semejante al de una pestaña humana. Galko también perfeccionó una técnica para crear heridas más grandes que no forman costra. Sin una costra opaca que obstruya la visual, los investigadores pueden ver cambios en las células epidérmicas directamente. Para producir estas heridas sin costra, Galko pellizcó la cutícula larval transparente para dañar las células epidérmicas que se encuentra debajo de la superficie de la cutícula.

Una vez que los investigadores crearon las heridas, pudieron analizar los cambios genéticos en las células circundantes durante la cicatrización. Cualquier cambio celular se pudo observar utilizando un microscopio. Los investigadores observaron que a pesar de que la perforación de las células epidérmicas causaba sangrado inmediato, un tapón que se convertía en la base de la formación de las costras sellaba rápidamente la herida.

“Vimos que las células epidérmicas alrededor de la herida comenzaban rápidamente a fusionarse unas con otras y a orientarse hacia la herida, extendiendo protuberancias largas y finas a lo largo del tapón”, dijo Galko. “Y a las ocho horas luego de que la herida fuera producida, las protuberancias de los extremos opuestos de la herida tomaron contacto y restablecieron la continuidad de la epidermis”.

Para estudiar el control genético del proceso, los investigadores analizaron la activación de una vía de señalización que involucraba la enzima quinasa N terminal Jun (JNK, por sus siglas en inglés), que se activa mediante estrés celular y que ha sido asociada al proceso de cicatrización de heridas. Los

investigadores encontraron que la vía se activaba dramáticamente alrededor de las heridas de la mosca durante la cicatrización. La inactivación de la vía inhibía la diseminación epidérmica y la restauración epitelial, pero no afectaba la formación de la costra, indicando que los dos procesos están controlados por separado.

En cambio, cuando los investigadores inactivaron otro gen, llamado *lozenge*, bloquearon la formación de la costra pero las células epidérmicas aún intentaban diseminarse y cerrar el agujero de la epidermis. A los investigadores les sorprendió el encontrar que sin una costra, la vía de JNK se volvía hiperactiva. Esto demostró que la formación de costras y el reestablecimiento epitelial, aunque se encuentran bajo un control genético separado, pueden influirse entre sí.

“La cicatrización de heridas no funciona como una cadena de baldes para apagar un incendio”, dijo Krasnow. “Es más bien como un departamento de incendios moderno con distintos bomberos que responden y contienen distintas partes del daño, al mismo tiempo que cada uno le avisa a los demás cómo va su tarea y si necesita ayuda”.

Según Krasnow, las respuestas genéticas distintas pero interdependientes son evidencia de coordinación mediante señales múltiples que emanan del sitio de la herida. Sus resultados allanan el camino para la identificación y la caracterización de esas señales y de los procesos celulares que las controlan. Otros estudios, dijo Krasnow, involucrarán la búsqueda de mutaciones en genes de la mosca que afecten la cicatrización de heridas y el rastreo de los genes implicados.

Krasnow dijo que los nuevos descubrimientos sobre la cicatrización de las heridas podrían tener importantes implicaciones clínicas. “Muchos diabéticos sufren de problemas tales como úlceras en los pies, en las cuales las heridas no se cicatrizan. Y en algunos casos de trauma, las respuestas de cicatrización de heridas exageradas pueden crear cicatrices deformantes. Por lo tanto, es extremadamente importante aprender a acelerar la cicatrización de heridas o hacer que el proceso no deje cicatriz. Sin embargo, intentar desarrollar tales tratamientos en ausencia de una comprensión celular y mecánica básica del proceso es un riesgo enorme y es difícil imaginarse que se pueda tener éxito.

“Esperamos que la comprensión de las vías moleculares en la mosca que se encuentren conservadas en los seres humanos pueda permitir el diseño de metodologías mecánicas y farmacológicas para promover o alterar la cicatrización de heridas para mejorar enormemente los resultados”, dijo Krasnow.