

Proteínas dérmicas: Colágeno & fibras elásticas

MARÍA GABRIELA UZCÁTEGUI DÍAZ¹, LUCÍA GALLARDO².

Resumen:

La piel se compone de 3 capas: la epidermis (rica en células de regeneración continua), la dermis (pobre en células, rica en proteínas de matriz extracelular y fibras elásticas) y el tejido celular subcutáneo; la dermis a su vez está compuesta por 2 capas: la dermis papilar (constituida por una malla delgada de colágeno tipo III) y la dermis reticular (rica en haces gruesos de colágeno tipo I), que corresponden al 80% de la dermis en peso seco y las fibras elásticas (elastina) entre el 0,7-2,5%, estas realizan un papel complementario en el mantenimiento de la forma de la piel, formando una red tridimensional adaptable según la zona anatómica, permitiendo la retracción y resistencia a la tensión. El colágeno y las fibras elásticas en la matriz extracelular (MEC) son responsables del soporte estructural, funcionalidad y resistencia del tejido, actúan durante la cicatrización de tejidos y regulan diversos mecanismos celulares. Estas capacidades biomecánicas disminuyen a medida que aumenta la edad. La fisiología de estas proteínas dérmicas es compleja, su conocimiento es importante para el dermatólogo, ya que existen múltiples enfermedades asociadas a alteraciones de las mismas y para su comprensión es necesario entender su funcionamiento, además actualmente se cuenta con un arsenal terapéutico y nuevas moléculas capaces de inducir la neoformación y/o sustitución de las mismas.

Palabras clave: Matriz extracelular, colágeno, elastina, fibras elásticas, proteínas dérmicas

Dermal proteins: Collagen & elastic fibers

Summary

The skin is composed by 3 layers: epidermis (rich in cells of continuous regeneration), dermis (poor in cells, rich in proteins of extracellular matrix and elastic fibers) and subcutaneous cellular tissue. Dermis in turn is composed by 2 layers: papillary dermis (constituted by a thin mesh of type III collagen) and reticular dermis (rich in thick beams of type I collagen), corresponding to 80% of the dermis by dry weight and elastic fibers (elastin) between 0.7-2.5%, these perform a complementary role in maintaining the shape of the skin, forming a three-dimensional network adaptable according to anatomical area, allowing retraction and resistance to the tension. Collagen and elastic fibers in the extracellular matrix (ECM) are responsible for the structural support, functionality and resistance of the tissue, act during tissue healing and regulate various cellular mechanisms. These biomechanical capabilities decrease as age increases. Physiology of these dermal proteins is complex, their knowledge is important for the dermatologist, since there are

1. Residente de postgrado de dermatología y sifilografía Hospital Universitario de Caracas. Servicio y cátedra de dermatología y sifilografía.

2. Dermatólogo adjunto del servicio y cátedra de dermatología y sifilografía del Hospital Universitario de Caracas Universidad Central de Venezuela.

Autor para correspondencia:
Dra. María Gabriela Uzcátegui:
gabyuzdi@gmail.com

multiple diseases associated and it comprises the knowledge to new therapeutics to induce neof ormation and/or replacement of the skin.

Key words: Extracellular matrix, collagen, elastin, elastic fibers, dermal proteins

Introducción

La piel se compone de 3 capas: la epidermis (rica en células de regeneración continua), la dermis (pobre en células, rica en proteínas de matriz extracelular y fibras elásticas)^{1,2} y el tejido celular subcutáneo¹. La dermis está compuesta por 2 capas: la dermis papilar (malla delgada de colágeno tipo III) y la reticular (haces gruesos de colágeno tipo I)³, que corresponden al 80% de la dermis en peso seco y las fibras elásticas (elastina) entre el 0,7-2,5%⁴. Todos estos realizan un papel complementario en el mantenimiento de la forma de la piel, formando una red tridimensional adaptable según la zona anatómica⁵, permitiendo la resistencia a la tensión y retracción⁶. Estas capacidades biomecánicas disminuyen a medida que aumenta la edad⁷.

Matriz extracelular

La matriz extracelular (MEC) es un componente importante de la dermis³, está formada por una red compleja y dinámica de macromoléculas^{2,8} responsables de mantener la rigidez, funcionalidad y resistencia del tejido, así como regular diversos mecanismos celulares^{8,10}.

Los fibroblastos son las principales células funcionales de la dermis, generan colágeno tipo I, elastina y proteoglicanos¹⁰⁻¹⁵, que se adhieren a la MEC mediante integrinas, se adaptan a las situaciones de estrés tisular, generan las fuerzas mecánicas necesarias para el soporte estructural y actúan durante la cicatrización de tejidos.

Vías de señalización

En La MEC se controla por diferentes vías de señalización que guían los procesos de biosíntesis y degradación celular: la diferenciación, polaridad, migración, adhesión, quimiotaxis y

supervivencia celular, así como la expresión y regulación de genes específicos⁹. Entre los cuales se encuentran:

- Vía de las MAPK quinasas que promueve la función de los fibroblastos acelerando la reconstrucción de la matriz extracelular mediante la expresión de colágeno I, III, y elastina, promoviendo el tejido de granulación¹¹.

- Vía de NF- κ B que aumenta la expresión del gen de metaloproteinasas de la matriz (MMP) e induce la descomposición del colágeno¹².

- Vía de Nrf2 con funciones de defensa adaptativa celular al estrés oxidativo condicionando desequilibrio entre las moléculas oxidantes y antioxidantes generando la fibrosis¹³.

- Vía del PI3 K-Rac1-JNK que promueve la migración de fibroblastos, y regula la dinámica del citoesqueleto¹⁴.

- Vía del TGF- β que induce la producción de colágeno en los fibroblastos dérmicos a través de la expresión de otros factores de crecimiento⁹.

- Vía de los PPAR que promueven la degradación de MEC¹⁵⁻¹⁷.

Colágeno

El término colágeno engloba una familia completa de glicoproteínas, sintetizadas por los fibroblastos, que junto a otras proteínas se adhieren a la MEC^{10,11}. Se han descrito 28 tipos de colágeno hasta ahora y se denominan en números romanos, los más comunes en la piel son I, II, III y V, que pertenecen al grupo fibrilar, y tipo IV, que pertenece al grupo no fibrilar. En la dermis, se encuentra principalmente el de tipo I (80%), tipo III (10%) y tipo V (2-4%)¹⁸⁻²⁰.

Existen alrededor de 42 genes diferentes dispersos en todo el genoma humano que codifican cada tipo de colágeno específicamente^{12,18,19}.

Estructura y organización del colágeno

El colágeno se caracteriza por 3 rasgos distintivos:

1. Secuencia de repetición de aminoácidos (aas) (Gly-X-Y). (ver figura 1)
2. Ocupación de las posiciones X e Y por prolina y su forma hidroxilada (hidroxiprolina) respectivamente.
3. Triple hélice, a partir de 3 cadenas α de la misma longitud¹⁸.

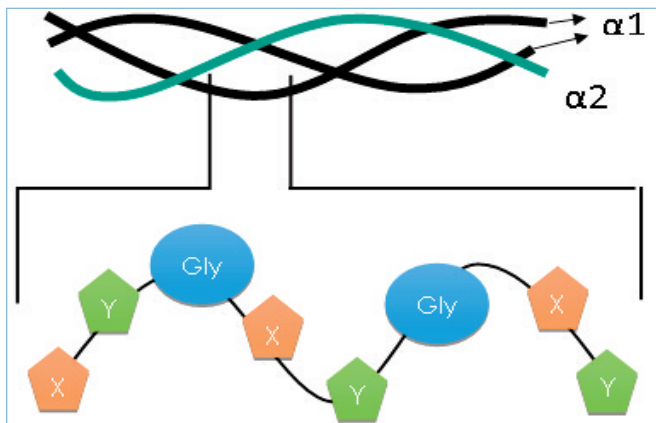


Figura 1.- Estructura de microfibrilla y fibrilla de colágeno I: Gly (Glicina), X (prolina), Y (hidroxiprolina).

Triple hélice: es una estructura terciaria dispuesta como una bobina enrollada formada por 3 cadenas polipeptídicas α paralelas (estructura secundaria) similar a una cuerda. Los grupos hidroxilo de los residuos de hidroxiprolina y los enlaces de hidrógeno intramoleculares entre glicinas (cada 3er residuo) en cadenas adyacentes estabilizan la triple hélice^{12,18,19}. (ver figura 2)

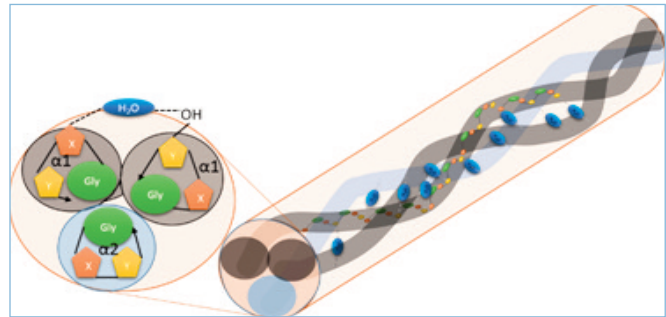


Figura 2.- Triple hélice, enlaces de hidrógeno

Síntesis, control y degradación de las fibras de colágeno

La biosíntesis del colágeno, desde la transcripción génica hasta la formación de fibrillas funcionales, es un proceso complejo de múltiples etapas, que requiere la combinación de numerosos eventos bioquímicos intra y extracelulares coordinados temporal y espacialmente¹⁸. (ver figura 3)

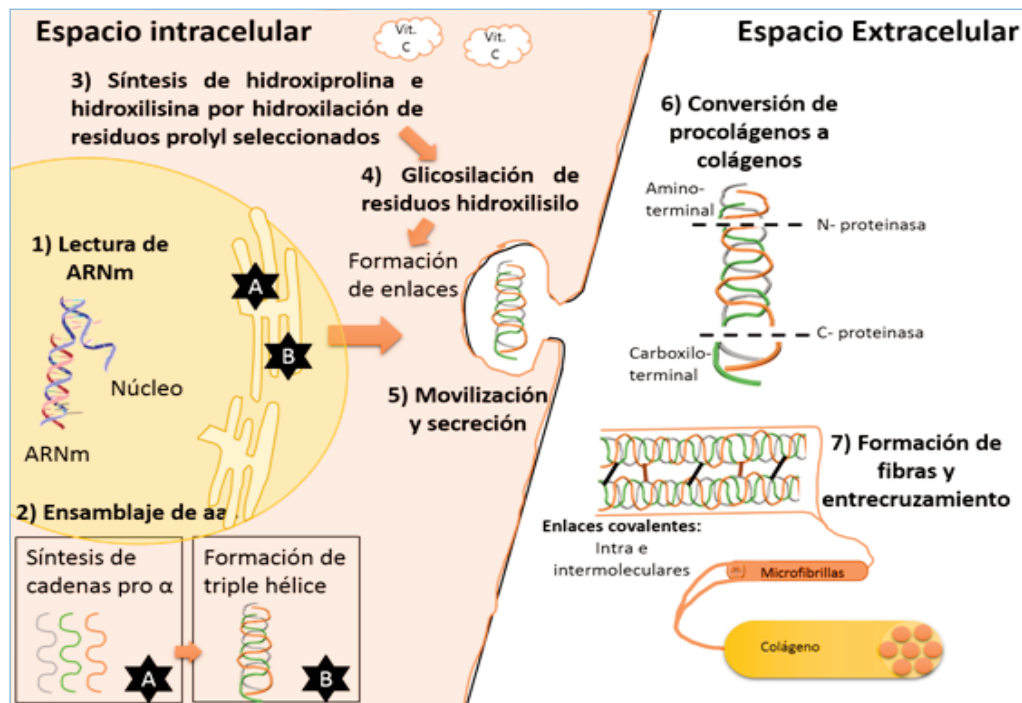


Figura 3.- Síntesis de colágeno

Inicia en el retículo endoplasmático de los fibroblastos con la formación de las cadenas α mediante la transcripción de moléculas de ARNm; estas cadenas se alinean en pares con precisión en el extremo C. Simultáneamente, la prolil hidroxilasa es reducida en presencia de ascorbato y oxígeno (hidroxilación), generando sitios de unión para los residuos de galactosilo y glucosilgalactosilo para permitir la formación de enlaces cruzados estabilizadores. Se unen las 3 cadenas α y luego se pliegan en una triple hélice en configuración 2:1 formando el procolágeno que transita por las vesículas de Golgi que se empaqueta y es secretado al espacio extracelular^{12,18}.

Una vez allí, se produce la conversión de procolágeno a colágeno, catalizado por las enzimas N-proteinasa y proteinasa de procolágenos C, que eliminan las extensiones amino-terminal y carboxilo-terminal respectivamente, formando fibras funcionales. Los propéptidos eliminados se reciclan, en un circuito de retroalimentación negativa, siendo un paso de regulación en la velocidad para la fibrillogénesis. El colágeno funcional se alinea espontáneamente formando fibras, resistentes a la tracción mediante la unión por enlaces covalentes intramoleculares (entre 2 cadenas α adyacentes en la misma molécula de colágeno), o intermoleculares, (estabilizan la alineación de las moléculas colágenas vecinas a lo largo de estructuras de microfibrillas)¹⁸.

Degradación y desenrollado

La MEC se mantienen en remodelación continua y esta puede modificarse durante la curación de heridas o ciertos procesos patológicos gracias a las metaloproteinasas de la matriz (MMP): colagenasas, gelatinasas, estromelisin, matrilisinas, metaloelastasa, enamelisina y metaloproteinasas de la matriz tipo membrana¹².

La colagenasa intersticial (MMP-1) descompone los colágenos de triple hélice (resistentes a la mayoría de las proteasas), a temperatura fisiológica, haciéndolo solubles, e inestable térmicamente permitiendo su desnaturalización espontánea, formando gelatina (colágenos desnaturalizados), que es susceptibles a otras proteinasas, permitiendo el recambio general de la MEC¹².

Tipos de colágeno

El colágeno se ha clasificado en 4 grandes grupos según su función, estructura primaria y las interrupciones de la hélice triple. Los colágenos formadores de fibrillas son el tipo I, II, III, V, XI, XXIV, XXVII, son los más abundantes, responsables de la resistencia estructural de la piel. Los colágenos formadores de redes son los tipos IV, VII y X, que se encargan de otorgar flexibilidad y los Colágenos asociados a las fibrillas con hélices interrumpidas son IX, XII, XIV, XVI, XIX, XX, XXI, XXII, XXVI están asociados a las grandes fibrillas de colágeno en la dermis y la membrana basal. Otros colágenos son VI y VII y se encargan del anclaje de la UDE^{12,18}.

Enfermedades de los colágenos

Los trastornos asociados al colágeno, son tan numerosos como variedad de colágenos existen, y pueden producirse por diversos mecanismos: alteración en la síntesis o degradación del colágeno, mutaciones que afectan la formación de la triple hélice, déficit de cofactores, entre otras. Algunas de las enfermedades asociadas a la alteración de la síntesis de cadenas α son: osteogénesis imperfecta, síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV, y epidermolisis ampollar distrófica, estas son producidas por mutaciones en los genes de colágeno alterándose su estructura, disminuyendo su funcionalidad. Las alteraciones asociadas al déficit de cofactores, dañan los puentes de hidrógeno, disminuyendo la resistencia a la tracción de las fibras de colágeno y son: escorbuto, (déficit de ascorbato, que actúa como un agente reductor en la síntesis de cadenas de procolágeno), y la cutis laxa o (Ehlers Danlos tipo IX), ligado al cromosoma X, que cursa con metabolismo anormal del cobre. Cuando se altera la conversión de procolágeno a colágeno, se produce el síndrome de Ehlers Danlos tipo VII (dermatospraxis), por deficiencia de la enzima N-terminal, y cursa con tejidos frágiles y piel hiperextensible. Si la alteración se produce en la formación de las fibras de triple hélice, se presenta el Síndrome de Ehlers Danlos tipo VI, con escoliosis, hipotonía muscular, hiperextensibilidad articular y globos oculares frágiles. Cuando existen autoanticuerpos contra la cadena $\alpha 3$ del colágeno IV, se produce el síndrome de Goodpasture, y si son contra el colágeno VII, la epidermolisis ampollar adquirida^{12,18,21}.

Otras alteraciones son la acumulación de colágeno, como en el caso de la esclerodermia; o las colagenosis hipertróficas, en el caso de las estrías o queloides.

Fibras elásticas

Las fibras elásticas son el componente elástico más importante del tejido conjuntivo y constituyen menos del 4% del peso seco de la piel, estas fibras se pueden estirar en un 100% o más y volver a su forma original; se encargan de regular la actividad del factor de crecimiento de transformante beta (TGF β) a través de la asociación con microfibrillas (fibrilina), así como de la adhesión, migración y señalización celular^{12,22}.

Están presentes en la dermis papilar, como paquetes de microfibrillas que corren perpendicularmente a la UDE y conectan la lámina basal al tejido elástico subyacente o como pequeñas cantidades de elastina reticulada con disposición horizontal; y en la dermis reticular, consisten en elastina orientada horizontalmente en una red con extensiones verticales a la dermis papilar en forma de fibras de oxitano^{7,12,22}.

ELASTINA Y PROTEÍNAS MICROFIBRILARES ASOCIADAS

La elastina es un componente de proteína fibrosa que constituye el 90% de las fibras elásticas, tiene un peso molecular de 72000 KDa, y se encuentra agrupada en un núcleo o matriz amorfa de fibras insolubles, rodeada por microfibrillas^{11,22}. (ver figura 4).

La configuración reticular de la elastina se debe a la presencia de enlaces complejos cruzados conocidos como desmosinas formados por residuos de lisilo (lisina y alisina), en presencia de cobre, que unen las cadenas polipeptídicas de elastina en forma covalente¹². (Ver figura 4).

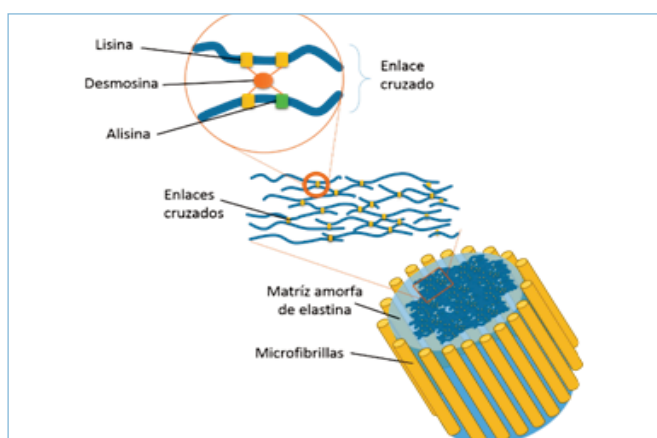


Figura 4.- Estructura de la elastina y las desmosinas

La unidad molecular básica de la elastina es un polipéptido lineal, conocido como tropoelastina constituido por aproximadamente 800 aas con masa molecular de 70KDa, la composición de aminoácidos de la elastina es similar a la del colágeno tipo I, las diferencias entre la elastina y el colágeno radican en que en la elastina; la glicina no está distribuida de forma uniforme, esta se encuentra agrupada en regiones ricas en prolina y valina intercaladas con secuencias ricas de alanina; contiene menor cantidad de hidroxiprolina y no contiene hidroxilisina o fragmentos de carbohidratos unidos por enlaces covalentes^{11,12}.

Microfibrillas

En la dermis aparecen como una capa externa electrodensa que rodea un núcleo lúcido interno que a medida que atraviesan la dermis, se asocian con elastina amorfa. Estas proteínas estructurales se pueden dividir en varios grupos¹².

- **Fibrilinas:** glicoproteínas de 350KDa que forman parte integral de la estructura de las microfibrillas, son las proteínas microfibrilares más grandes e importantes, regulan los eventos de señalización y controlan las actividades celulares^{12,22}.

- **Fibulinas:** son una familia de glicoproteínas de MEC, que contienen repeticiones similares a las fibrilinas, se distribuyen ampliamente en los tejidos conectivos, dentro de las fibras elásticas, están estrechamente conectadas con membranas basales, y otros componentes de la MEC. Se han caracterizado las fibulinas 1, 2, 4 y 5, siendo la 5 esencial para el ensamblaje de fibras elásticas. Alteraciones en los genes encargados de su codificación resultan en trastornos elastolíticos como cutis laxa^{12,22}.

- **Proteínas de unión a factores de crecimiento latente:** intervienen en el control del TGF β , modulando su biodisponibilidad, esta familia de proteínas se altera en patologías como en la elastosis solar¹².

Biosíntesis de elastina y ensamblaje de las fibras elásticas

La biosíntesis de la elastina involucra varios pasos específicos para el ensamblaje de las fibras elásticas. (Ver figura 5).

1) Síntesis de tropoelastina, fibrilina 1 y fibulinas 4 y 5 por el fibroblasto: la molécula precursora de elastina es la tropoelastina, que está codificada por el gen ELN (7q11.2.4, 9); cuyo proceso de

biosíntesis inicia en el fibroblasto, dentro del retículo endoplásmico rugoso y luego se transfiere al espacio extracelular. Otras microfibrillas sintetizadas por el fibroblasto, ya preexistentes, son las fibrilinas y las fibulinas^{12,22}.

2) Síntesis de los enlaces cruzados (desmosinas): la formación de desmosinas se produce en el espacio extracelular, e inicia con la desaminación oxidativa de los residuos de lisilo a los aldehídos conocidos como alisinas, esta conversión es catalizada por enzimas que requieren cobre (lisil oxidasa). Las desmosinas se forman por la fusión de 3 alisinas y 1 residuo de lisilo en 2 cadenas de tropoelastina adyacentes. Confiriendo un aspecto de malla reticulada insoluble^{22,11}.

3) Ensamblaje de fibras elásticas: las desmosinas enlazan los polipéptidos de elastina individuales en una red insoluble, junto con la fibrilina 1, y fibulinas 4 y 5, formando fibras elásticas funcionales^{12,22}. (ver figura 4).

Degradación de las fibras elásticas:

La elastina se metaboliza por enzimas proteolíticas (elastasas), provenientes de los neutrófilos, macrófagos, plaquetas y fibroblastos¹².

Otras enzimas involucradas son catepsina G, proteinasa 3, MMP 2 y 9 y metaloelastasa²².

Los tejidos que contienen elastina deben contener enzimas proteolíticas que sean capaces de degradar las fibras elásticas, para mantener el equilibrio. Las elastasas clásicas son serinas proteasas que degradan las fibras elásticas insolubles a pH neutro o ligeramente alcalino y requieren calcio¹².

Regulación de las fibras elásticas

Existen inhibidores de la elastasa, que incluyen alfa 1-antritipsina, alfa 2 macroglobulina y lisozima. La fibronectina por su parte previene el daño a las fibras elásticas mediado por complemento¹².

La vitamina D3 modula la expresión génica de elastina produciendo disminución del 80 – 90% de acumulación de tropoelastina, acompañada por una disminución paralela en los niveles del ARNm correspondiente. El factor de crecimiento similar a insulina 1, aumenta la expresión del gen de la elastina¹².

Los mediadores liberados por las células inflamatorias pueden modular la expresión del gen de elastina. El factor de necrosis tumoral α disminuye el ARNm de elastina, y el TGF- β lo regula al alza hasta 30 veces, de forma postranscripcional¹².

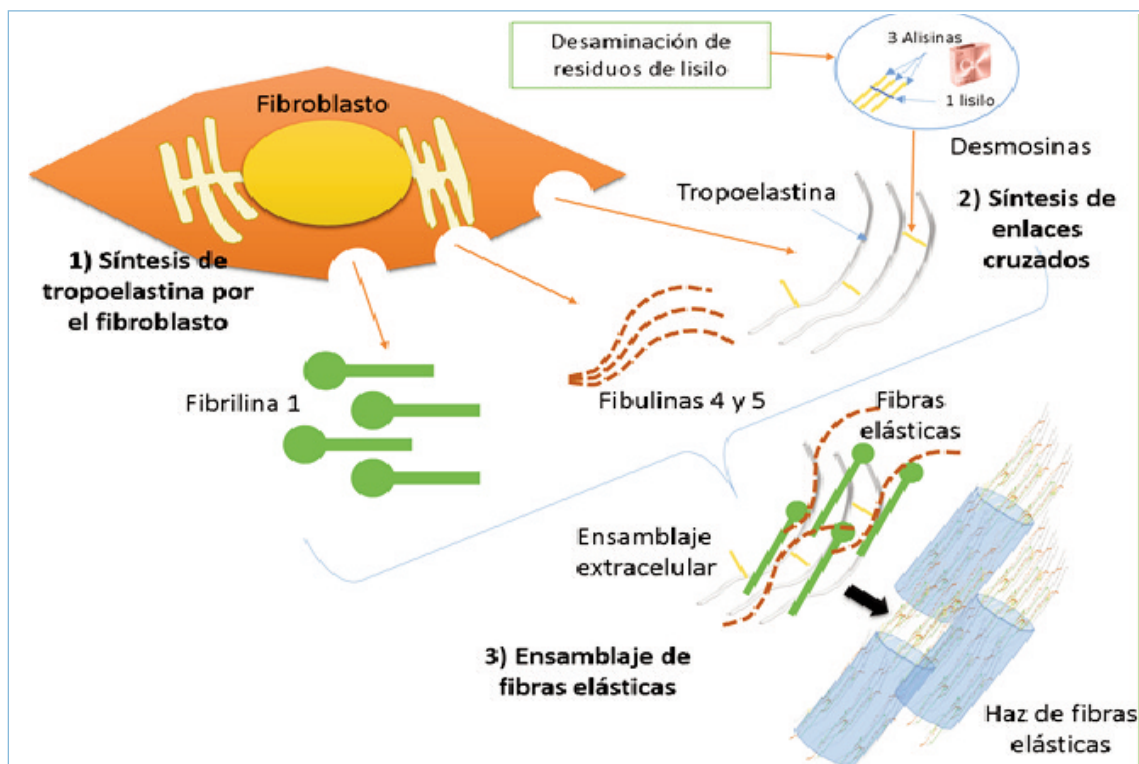


Figura 5.- Síntesis de elastina y ensamblaje de fibras elásticas

Patología de las fibras elásticas en enfermedades cutáneas.

Hay enfermedades hereditarias y adquiridas que cursan con alteraciones en las fibras elásticas, y las más importantes se mencionan a continuación: asociadas a trastornos estructurales o síntesis reducida como pseudoxantoma elástico, donde se evidencia pérdida casi completa de las fibras elásticas, y el síndrome de Marfán, que cursa con remodelación tisular improductiva y pérdida de la integridad de la MEC. Y otras alteraciones asociadas al metabolismo de la MEC, como el envejecimiento cutáneo (ver tabla 1)^{2-4,11,12,20,23-26}.

PERSPECTIVAS TERAPEUTICAS

La investigación genómica y molecular ha permitido avances en las opciones disponibles para el tratamiento de los trastornos de las proteínas dérmicas, los cuales se mencionan a continuación.

Fuentes de colágeno: Existen numerosas preparaciones de colágeno, extraídas de tejidos animales, células humanas, cultivadas in vitro o se han producido por expresión recombinante o síntesis directa de péptidos, con el fin de reemplazar o inducir el colágeno (ver tabla 2)¹⁸.

Terapia fotodinámica, láser y luz intensa pulsada que estimulan los fibroblastos²⁵. Como el láser Nd YAG de 1064 nm que induce la generación de colágeno, a través de la activación de la vía de señalización TGF-β1 / Smad3 / MAPK, aumento de hidroxiprolina, estímulo de las vías ERK1, p38 y JNK y disminución de las MMP-2²⁷. El láser de diodo de 800 nm promueve la síntesis de colágeno I y III, desencadenando la vía de señal NF-κβ a través de los receptores (receptor específico de producto final de glicosilación avanzada, RAGE y receptor 4 similar a peaje, TRL4), junto con elevación de P-p65 aumentando las citoquinas (TNF-α e IL-6) y MMP (MMP1a, MMP9)²⁸. Los sistemas de luz pulsada intensa (IPL) emiten luz policromática en un espectro de longitud de onda amplia de 515 – 1200nm; se postula que al calentar las fibras de colágeno dérmico con energía lumínica conduce a su contracción, e induce su desnaturalización térmica con posterior neosíntesis de colágeno organizado, también disminuye las MMP, e induce cambios en las fibras elásticas, con aumento de su grosor, longitud reorganizando la MEC²⁰.

Enzimas recombinantes: son proteínas sintetizadas en microorganismos por sobreexpresión heteróloga, se pueden obtener rápidamente en grandes cantidades y con alta pureza, a través de clonación de ADN insertado en un huésped por plásmidos. Entre ellas se encuentra la hialuronidasa quien se encarga de hidrolizar al ácido hialurónico, aumentando la permeabilidad de la membrana y del tejido conectivo (efecto de propagación); la colagenasa una de las MMP, rompe enlaces peptídicos de colágeno I degradándolo y modulando el recambio de tejido conjuntivo, ambas actúan en el proceso de cicatrización de heridas y angiogénesis, incrementan la proliferación y migración de fibroblastos; con la consiguiente neoformación de colágeno^{29,8}.

Tabla 1. Enfermedades asociadas con alteraciones del metabolismo de la MEC

Nombre	Alteración	Características
Envejecimiento cutáneo (intrínseco)	- Es fisiológico, degenerativo, dependiente de la edad, e irreversible. - Por descomposición y disminución de las proteínas de MEC, por disminución de la expresión de genes en los fibroblastos dérmicos. - La actividad de Erk se reduce, y la quinasa JNK y p38 aumentan.	Pérdida de la capacidad de hidratación y elasticidad de la piel por degeneración de proteínas de la MEC como son los proteoglicanos y glicosaminoglicanos, acompañado de desorganización de la red de colágeno.
Fotoenvejecimiento o envejecimiento cutáneo (extrínseco)	Resultado de la Radiación Ultra Violeta (RUV). Hay reducción de los niveles de elastina y fibrilina, por inducción de enzimas como son la MMP. 21 % de los aas de la fibrilina-1 pueden absorber directamente los RUV, generando fotodegradación	Presenta arrugas y pérdida de la elasticidad de la piel, transformándola en áspera, con arrugas profundas y con áreas de hiperpigmentación moteada.

Tabla 2. Fuentes de colágeno

- Colágeno extraído
- Colágeno producido por células
- Colágeno recombinante
- Injertos de tejidos
- Hidrogeles auto-ensamblados
- Esponjas liofilizadas
- Películas y tubos de colágeno
- Esferas huecas producidas por plantillas

Rellenos dérmicos: son una amplia gama de productos que se colocan en la dermis reticular y tejido subcutáneo con capacidad para estimular la síntesis de colágeno mediante diversas vías, entre ellos Hidroxiapatita de calcio, Ácido Poliláctico, Policaprolactona y Ácido Hialurónico^{30, 31}.

Fármacos: entre los fármacos que intervienen en la expresión del colágeno, se encuentran los retinoides que modulan la expresión génica del colágeno I, a través de los receptores de retinoides estimulando la expresión del gen de colágeno en las células no proliferativas quiescentes y la dermis fotodañada¹². El ácido γ -aminobutírico (GABA) que es capaz de aumentar la elasticidad de la piel, mediante la regulación positiva de la expresión de colágeno I e induciendo down-regulation de MMP-1 en fibroblastos, aumenta la expresión del ARNm de fibrilina-1 y 2, así como fibulina 5 en los fibroblastos, regulando al alza la producción de componentes de fibras elásticas, controlando el equilibrio entre la síntesis y degradación del colágeno, mejorando la elasticidad de la piel^{32,33}.

Otros posibles blancos terapéuticos:

- Sobreexpresión del gen para versican variante V3: Eficaz para aumentar la elastina en la dermis³⁴.

- TRPV4: Modula las acciones profibróticas del TGF β 1 aumentando la diferenciación de fibroblastos útil en esclerodermia^{35,36}.

- Briostatina: Induce las vías activadas por PKC, reduce la apoptosis de fibroblastos dérmicos. Activa la vía Erk en los fibroblastos humanos, aumentando la MMP-3 y el ARNm y proteína del colágeno I, aumentando la síntesis de MEC²⁵.

- Reversina: Derivado purínico que inhibe la expresión de MMP en células cancerosas, y suprime de la generación de ROS inducida por UVB y la activación de MAPK / AP-1²⁶.

Conclusiones

La matriz extracelular (MEC) es una compleja red tridimensional, formada por colágeno, fibras elásticas, fibroblastos y otras proteínas responsables del soporte estructural, funcionalidad, regulación y resistencia del tejido, se encuentra en constante regeneración y cuenta con gran capacidad de adaptación según los requerimientos cutáneos. El colágeno tipo I es el más abundante en la dermis, se sintetiza en un proceso complejo de múltiples etapas, que requiere la combinación de numerosos eventos bioquímicos intra y

extracelulares coordinados para formar fibras insolubles. Las fibras elásticas son el componente elástico más importante del tejido conjuntivo estas se pueden estirar en un 100% o más y volver a su forma original formadas principalmente por elastina y están involucradas en la regulación de la actividad de TGF β a través de la asociación con microfibrillas (fibrilina), en la adhesión, migración y señalización celular.

Las proteínas de MEC, se pueden ver alteradas en una gran variedad de patologías tanto hereditarias como adquiridas que cursan con alteraciones en las fibras elásticas y/o fibras de colágeno. La investigación médica, recientemente ha facilitado la comprensión de las características fisiológicas de las proteínas dérmicas, permitiendo grandes avances en la producción de moléculas que facilitan la síntesis o degradación de estas, con fines tanto terapéuticos como estéticos ●

Referencias

1. Arakawa N, Utsmi D, Takahashi K, et al. Expression change of structural protein genes may be related to adaptative skin characteristics specific to humans. 2019. Genome biology and evolution. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/gbe/evz007>.
2. Charoenchon N, Rhodes L, Pilkington S, et al. Differential reorganization of cutaneous elastic fibers: a comparison of the in vivo effects of broadband ultraviolet B versus solar simulated radiation. Photochem. Photobiol. Sci. 2018;17: 889-895.
3. Ahmed T, Nash A, Clark K, et al. Combining nano-physical and computational investigations to understand the nature of "Aging" in dermal collagen. Int J nanomedicine. 2017;12: 3303-3314.
4. Ogura Y, Tanaka Y, Hase E, et al. Texture analysis of second-harmonic-generation images for quantitative analysis of reticular dermal collagen fiber in vivo in human facial cheek skin. Exp. Dermatol. 2018. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/exd.13560>
5. Kumar N, Kumnar P, Badagabettu S, et al. Determination of Spearman correlation coefficient ρ to Evaluate the lineal association of dermal collagen and elastic fibers in the perspectives of skin injury. Dermatology research and practice. 2018;1:1-6
6. Langton A, Graham H, McConnell J, et al. Organization of the dermal matrix impacts the biomechanical properties of skin. Br J Dermatol. 2017;177(3):818-827.
7. Tronnier M. Cutaneous disorders characterized by elastolysis or loss of elastic tissue. JDDG. 2018;16(2):183-191
8. Buhren B, Schrumopf H, Hoff N, et al. Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. Eur J Med Res.2016;21:5
9. Pillet F, Gibot L, Madi M, et al. Importance of endogenous extracellular matrix in biomechanical properties of human skin model. Biofabrication. 2017;9(2)
10. Qin Z, Fisher G, Voorhees J, et al. Actin cytoskeleton assembly regulates collagen production via TGF- β type II receptor in human skin fibroblasts. J cell Mol med. 2018;22(9): 4085-4096.
11. Uehara E, Hokazono H, Hida M, et al. GABA promotes elastin synthesis and elastin fiber formation in normal human dermal fibroblasts (HDFs). Bioscience, Biotechnology and biochemistry. 2017;81(6):1198-1205.

12. Krieg T, Aumailley M, Koch M, et al. Chapter 63: Collagens, elastic fibers, and other extracellular matrix proteins of the dermis. En *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. 8th. Mc Graw Hill Medical. 2012: 666-692.
13. Shen T, Gao K, Miao Y, et al. Exogenous growth factors enhance the expression of *cola 1*, *cola3*, and elastin in fibroblasts via activating MAPK signaling pathway. *Molecular and cellular biochemistry*. 2017;442(1-2):203-210
14. Kim Y. Anti-inflammatory and ECM gene expression modulations of budesmol via NF- κ b signaling pathway in normal human dermal fibroblasts. *Biomedical dermatology*. 2018; 2(1).
15. Kavian N, Mehrali S, Jeljeli M, et al. The nrf2-antioxidant response element signaling pathway controls fibrosis and autoimmunity in scleroderma. *Frontiers in immunology*. 2018;9: 1986.
16. Kanazawa s, Fujiwara T, Latsuzaki S, et al. β -FGF regulates PI3-Kinase-Rac1-JNK pathway and promotes fibroblast migration in wound healing. *PLoS ONE*. 2010;5(8):e12228.
17. Zhao X, Psarianos P, Ghorraie L, et al. Metabolic regulation of dermal fibroblasts contributes to skin extracellular matrix homeostasis and fibrosis. *Nature metabolism*. 2019;1: 147-157.
18. Sorushanova A, Delgado L, Wu Z, et al. The collagen suprafamily: from biosynthesis to advanced biomaterial development. *Advanced materials*. 2019;31(1):1-39
19. Santos S, Lopez O, Flores M, et al. Collagen anomalies as clues for diagnosis: Part 1. *Am J Dermatopathol*. 2017;39(8): 559-586.
20. Faucz L, Will S, Rodrigues C, et al. Quantitative evaluation of collagen and elastic fibers after intense pulsed light treatment of mouse skin. *Lasers in surgery and medicine*. 2018;50(6): 644-650.
21. Sambti P, Watson R. Cause or consequence? Identification of collagen remodeling in striae. *Br J Dermatol*. 2018;178(3): 590-591.
22. Ramos I, Alegría V, Gimeno I, et al. Cutaneous elastic tissue anomalies. *Am J Dermatopathol*. 2019;41(2): 85-117.
23. Satoshi A. Characterization and mechanisms of photoageing-related changes in skin. Damages of basement membrane and dermal structures. *Exp Dermatol*. 2016;25(3): 14-19
24. Haydont V, Neiveyans V, Zucchi H, et al. Genome-wide profiling of adult human papillary and reticular fibroblast identifies ACAN, Col XI α 1, and PSG1 as general biomarkers of dermis ageing, and KANK4 as an exemplary effector of papillary fibroblast ageing, related to contractility. *Mechanisms of ageing and development*. 2019;177: 157-181.
25. Khan T, Wender P, Alkon D. Bryostatin. Bryostatin and its synthetic analog, psicolog rescue dermal fibroblast from prolonged stress and contribute to survival and rejuvenation of human skin equivalents. *J cel Physiol*. 2018;233(2): 1523-1534.
26. Kim S, Kim H, Jung J, et al. Poly-L-Lactic Acid Increases Collagen Gene Expression and Synthesis in cultured Dermal Fibroblast (H) Through the p38 MAPK pathway. *Ann Dermatol*. 2019;31(1): 97-100
27. Yang Z, Xiang H, Duan X, et al. Q-switched 1064-nm dymium-doped yttrium aluminum garnet laser irradiation induces skin collagen synthesis by stimulating MAPKs pathway. *Lasers Med Sci (2018)*. <https://doi.org/10.1007/s10103-018-2683-6>
28. Ren X, Ge M, Qin X, al. S100a8/NF- κ B signal pathway is involved in the 800-nm diode laser-induced skin collagen remodeling. *Lasers in Medical Science*. 2016;31(4): 673-678.
29. Fierro L, Campos N, Contreras J, et al. Productos enzimáticos (hialuronidasa, colagenasa y lipasa) y su uso en dermatología. *Dermatol ev Mex*. 2017;61(3):206-219
30. De Albuquerque G. Fillers and Collagen stimulator for body rejuvenation and cellulitis. Botulinum toxins, fillers and related substances. 2018:373-379. Disponible en: [10.1007/978-3-319-16802-9_27](https://doi.org/10.1007/978-3-319-16802-9_27)
31. Franca F, Almeida M, Luiz R, et al. Skin remodeling using hyaluronic acid filler injections in photo-aged faces. *Dermatologic surgery*. 2016;42(3): 352-359
32. Hokazono H, Uehara E. Efectos dérmicos de la administración oral de GABA en humanos. *Jpn Soc Food Sci Technol*. 2016; 63: 306 - 311
33. Merrilees M, Falk B, Zuo N, et al. Use of versican variant V3 and versican antisense expression to engineer cultured human skin containing increased content of insoluble elastin. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2014;11(1): 295-305.
34. Uehara E, Hokazono H, Sasaki T, et al. Efectos de GABA en la expresión del gen de colágeno tipo I en fibroblastos dérmicos humanos normales. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2017; 81: 376 - 379
35. Sharma S, Goswami R, Merth M, et al. TRPV4 ion channel is a novel regulator of dermal myofibroblast differentiation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2017;312(5): 562-572
36. Sharma S, Goswami R, Zhang D, et al. TRPV4 regulates matrix stiffness and TGF β 1-induced epithelial-mesenchymal transition. *J cell Mol Med*. 2019;23(2): 761-774