

La matriz extracelular y su papel en enfermedades inflamatorias

The extracellular matrix and its role in inflammatory diseases

TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN BIOLOGÍA

AUTOR

Héctor Luis Armas

TUTORAS

Dra. Aixa Celina Rodríguez Bello

Dra. Ana María Lancha Bernal

San Cristóbal de La Laguna, Julio, 2024

Agradecimientos

A mi tutora Aixa, por haberme permitido desde un principio conocer la Biología Celular desde cerca y ayudarme con sus consejos, conocimientos y paciencia a elaborar este Trabajo de Fin de Grado.

A mi tutora Ana, por su disposición a colaborar y ayudar con su tiempo en la elaboración de este trabajo.

A mis amigos y amigas de carrera, por esas llamadas de ánimo y opiniones que hicieron de mí mejor estudiante y fueron pilares fundamentales para seguir adelante.

A mi familia, en especial a mi madre Sandra, mi padre Fran, mi hermana Alba y mi tía Migdalia por su apoyo incondicional en todos los momentos decisivos y su fe ciega hacia mí, fueron pildoras de energía.

Y a mi abuela, Nérida Hernández González, quien fue y será mi ejemplo de superación y empoderamiento para alcanzar aquello que queremos.

Índice

Resumen/Abstract

1. Introducción	1
2. Objetivos	3
3. Macromoléculas de la matriz	4
3.1. Colágeno.....	4
3.2. Fibras elásticas.....	5
3.3. Proteoglicanos.....	6
3.3.1. Ácido hialurónico.....	7
3.4. Glicoproteínas.....	8
3.4.1. Fibronectina.....	8
3.4.2. Laminina.....	9
4. Proceso inflamatorio (Concepto, causas y consecuencias)	9
5. Enfermedades inflamatorias: Interacción entre la matriz extracelular y el sistema inmune	11
5.1. Neutrófilos.....	11
5.2. Macrófagos.....	13
6. Metaloproteinasas. Papel en la remodelación de la matriz extracelular durante los procesos inflamatorios	14
6.1. Tipos de MMP.....	14
6.2. Regulación de MMP.....	15
6.3. MMP en Enfermedades Inflamatorias.....	15
7. Enfermedades inflamatorias crónicas	17
7.1. Fibrosis.....	17
7.2. Cáncer.....	20
8. Conclusión/Conclusion	24
9. Bibliografía	25

Resumen

La matriz extracelular (MEC) es una estructura reticular presente en todos los tejidos animales y ejerce una función estructural y de mantenimiento de la homeostasis del organismo. Si bien es conocido su papel en numerosas funciones fisiológicas, su importancia en patologías como las que implican un proceso inflamatorio, está siendo explorado en los últimos años. Desde el inicio de la respuesta inflamatoria, la MEC está implicada en la liberación de citoquinas y proteínas, como las metaloproteinasas (MMP), cuyo objetivo es restablecer la homeostasis. El primer paso de un proceso inflamatorio afecta a los vasos sanguíneos facilitando la salida de proteínas y células plasmáticas hacia el foco inflamatorio. Un mal funcionamiento de la renovación de la matriz conduce a una inflamación crónica y fibrosis características de muchas patologías como el cáncer. El gran número de moléculas y células presentes en la matriz, junto con su variedad en distintos tejidos, hace difícil el estudio de las interacciones que pueden estar afectadas en estados patológicos. Comprender los mecanismos de regulación de la MEC puede abrir nuevas vías para el desarrollo de terapias dirigidas a su modulación y al control de la inflamación.

Palabras Clave: Metaloproteinasas; Cáncer; Fibrosis; Colágeno; Neutrófilos.

Abstract

The extracellular matrix (ECM) is a reticular structure present in all animal tissues and performs a structural function as well as maintaining the organism's homeostasis. While its role in numerous physiological functions is well known, its importance in pathologies such as those involving an inflammatory process are currently being investigated. From the onset of the inflammatory response, the ECM is involved in the release of cytokines and proteins, such as metalloproteinases (MMPs), aimed at restoring homeostasis. The first step of an inflammatory process affects the blood vessels, facilitating the outflow of proteins and plasma cells into the inflammatory site. Malfunctioning matrix renewal leads to chronic inflammation and fibrosis characteristic of many pathologies such as cancer. The large number of molecules and cells present in the matrix, together with their variety in different tissues, makes it difficult to study the interactions that may be affected in pathological states. Understanding the mechanisms of ECM regulation may open new avenues for the development of therapies aimed at its modulation and the control of inflammation.

Keywords: Metalloproteinases; Cancer; Fibrosis; Collagen; Neutrophils.

1. Introducción

La matriz extracelular (MEC) es una estructura en forma de red, componente fundamental de todos los tejidos y con un papel relevante en el buen funcionamiento del organismo por su acción en el mantenimiento de la homeostasis de órganos y tejidos (Bonnans *et al.*, 2014; Iozzo *et al.*, 2018; Diller *et al.*, 2022; Dzobo *et al.*, 2023). A pesar de tener unos componentes comunes, la matriz extracelular de cada tejido es específica en el tipo de estos componentes y la disposición de los mismos. Se pueden diferenciar dos tipos de MEC, que varían en composición y estructura, por un lado encontramos la matriz que está en estrecho contacto con las células, denominada lámina basal y por otro lado la matriz intersticial que se encuentra adyacente a la anterior y cuya composición varía dependiente del tejido donde se encuentre (Hynes, 2009; Theocharis *et al.*, 2016; Chermnykh *et al.*, 2018). La lámina basal, capa especializada de la matriz extracelular de unos 50 a 100 nm de espesor, se encuentra basolateralmente unida a las células proporcionándoles soporte estructural. Esta lámina se encarga de satisfacer las necesidades metabólicas de las células, unir las membranas celulares a la matriz restante que la rodea y proteger a las células del daño originado por las deformaciones, modificando el comportamiento celular a través de la señalización externa (LeBleu *et al.*, 2007; Hynes, 2009). Por otro lado, la matriz extracelular intersticial define las propiedades mecánicas del tejido (Forriol Campos, 2002).

La matriz extracelular está formada por un conjunto de macromoléculas, que se localizan entre las células (Fig. 1). Estos componentes son producidos por lo general por las propias células a las que rodean y constituyen una serie de moléculas de diferente tamaño y forma y organización espacial (Arenas *et al.*, 2002). Las principales macromoléculas que componen la matriz extracelular de los animales son: proteínas estructurales, fundamentalmente fibrosas, como el colágeno y la elastina, y componentes no fibrilares como los glicosaminoglicanos, proteoglicanos y glicoproteínas. Todos estos componentes interactúan entre sí y con la membrana plasmática de las células (Iozzo *et al.*, 2018; Diller *et al.*, 2022).

Los principales receptores de adhesión celular para los componentes de la matriz extracelular son las integrinas, una familia de 24 heterodímeros transmembrana generados a partir de una combinación de subunidades de integrina 18α y 18β . La interacción del mismo ligando con diferentes heterodímeros de integrina puede desencadenar una señalización distinta en la célula por lo que su patrón de expresión en la superficie celular es clave para determinar el

comportamiento celular en respuesta a las influencias microambientales (Hamidi *et al.*, 2018).

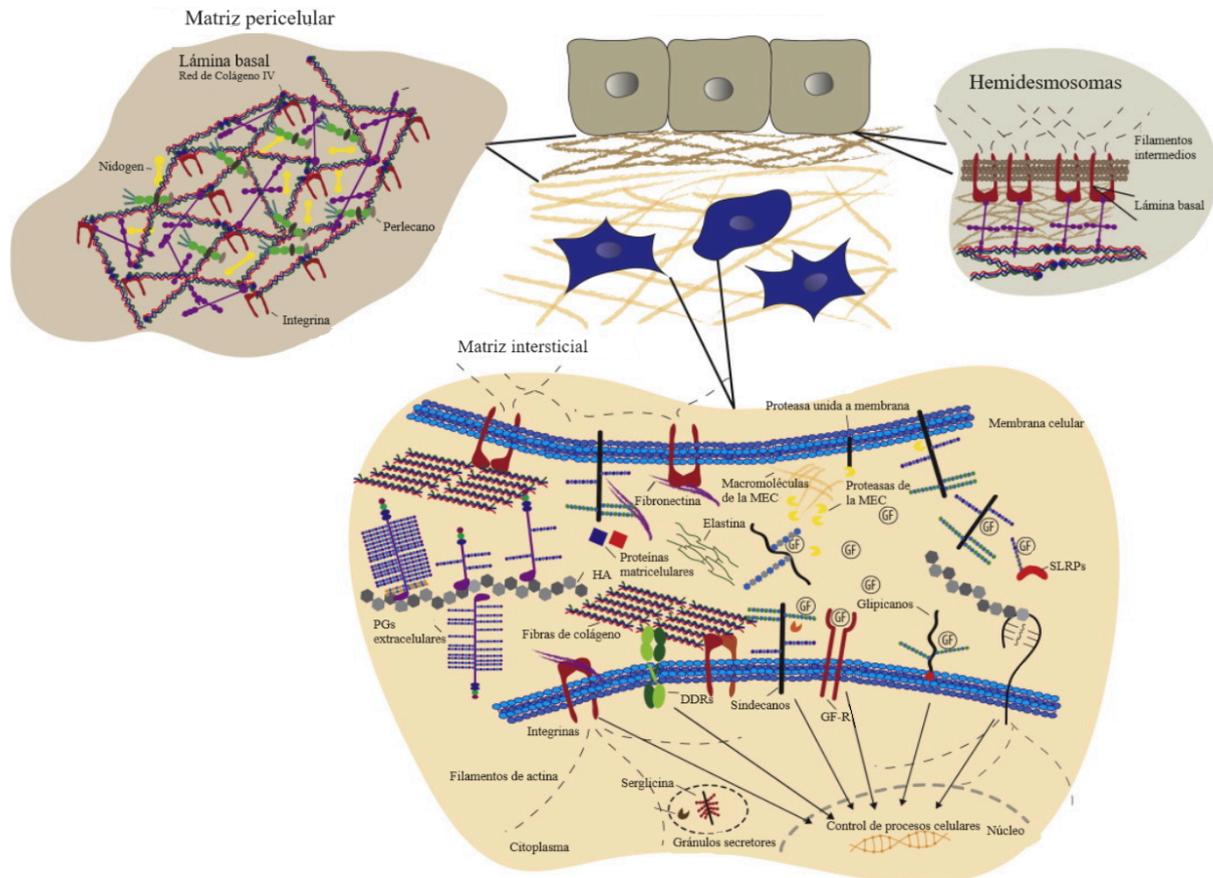


Figura 1. Esquema de la composición molecular de la matriz extracelular. Modificado de Theocharis *et al.* 2016.

La MEC es responsable de funciones fundamentales, tanto en el desarrollo proporcionando soporte a las células durante su crecimiento, migración y diferenciación, como en el estado adulto donde se encarga de la supervivencia de las células y homeostasis de tejidos y órganos (Naranjo *et al.*, 2009; Theocharis *et al.*, 2016). Sus funciones son específicas en los diferentes tejidos del organismo.

Para mantener la homeostasis del organismo en condiciones fisiológicas, La MEC está en continua remodelación. Esta remodelación es un proceso complejo y estrictamente controlado, en el que muchas proteínas desempeñan diferentes funciones siendo las metaloproteinasas (MMP) proteínas fundamentales en el mismo. Las MMP son endopeptidasas dependientes de zinc y calcio que remodelan la MEC degradando casi todos sus componentes. Existen 28 miembros en esta familia, lo que permite al organismo realizar

funciones cruciales como el desarrollo embrionario, la angiogénesis, la reparación de tejidos, la proliferación celular, la migración y la cicatrización de heridas. (Cabral-Pacheco *et al.*, 2020; Laronha *et al.*, 2020; Raeeszadeh-Sarmazdeh *et al.*, 2020; De Almeida *et al.*, 2022).

En condiciones patológicas, se produce una remodelación anormal lo que constituye el factor de inicio o de progresión de varias enfermedades (Theocharis *et al.*, 2016). Así, el depósito anormal de matriz extracelular conduce a la inflamación crónica y fibrosis (Moretti *et al.*, 2022) presentes en numerosas patologías como el cáncer.

2. Objetivos

El objetivo general de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica sobre el papel de la matriz extracelular animal, atendiendo a su interacción con las células de tejidos circundantes en condiciones normales y en patológicas que implican procesos inflamatorios.

Objetivos específicos:

1. Analizar los componentes de la matriz extracelular y su relación con las células que la rodean.
2. Hacer una revisión sobre la interacción entre las principales células del sistema inmune y la matriz.
3. Revisar el papel de la matriz en el proceso inflamatorio.
4. Analizar la acción de las metaloproteinasas en relación con su papel en el proceso inflamatorio.
5. Hacer una revisión sobre la relación de la matriz con patologías que suponen una inflamación crónica, fibrosis y cáncer.

3. Macromoléculas de la matriz

3.1. Colágeno

La proteína más abundante en la matriz extracelular pertenece a la familia de los colágenos, su abundancia es tal que supone el 30% de la masa proteica total. El término “colágeno” se usa de forma genérica para designar a aquellas proteínas con una característica triple hélice de tres cadenas polipeptídicas, también denominadas cadenas α , que puede variar en tamaño, función y distribución tisular varían (Gelse *et al.*, 2003; Ricard-Blum, 2011). Su síntesis requiere modificaciones postraduccionales como la adición de enlaces disulfuros (Dzobo *et al.*, 2023). Actualmente, se conocen 28 tipos de colágenos genéticamente diferentes. Esta triple hélice puede variar desde el 96% en el colágeno tipo I hasta menos del 10% en el colágeno XII. Las cadenas α que las constituyen están formadas por un número variable de aminoácidos (662-3152). Las secuencias de triple hélice están compuestas por repeticiones Gly-X-Y siendo X e Y frecuentemente prolina y 4-hidroxiprolina, respectivamente. “Gly” corresponde al aminoácido glicina que es el responsable de estabilizar la cadena y que se encuentra una vez cada tres aminoácidos (Fig. 2) (Gelse *et al.*, 2003; Myllyharju *et al.*, 2004; Ricard-Blum, 2011; Dzobo *et al.*, 2023).

El colágeno constituye casi el 90% de la MEC en humanos y su principal función es proporcionar resistencia mecánica a la misma en tejidos donde se localiza, como la resistencia a la tracción en la piel y en los ligamentos (Ricard-Blum, 2011; Dzobo *et al.*, 2023). El colágeno también presenta una función estructural que ayuda a organizar y formar tejidos además de participar en el proceso de señalización celular. Gracias a la fragmentación proteolítica de varios tipos de colágeno por la que se liberan fragmentos bioactivos denominados matricriptinas, el colágeno presenta una diversidad funcional, pudiendo ser regulados, por estos fragmentos, procesos como la angiogénesis, el crecimiento tumoral, la metástasis y la reparación de tejidos. La mayor parte de las matricriptinas de colágeno derivan del colágeno IV, constituyente de la lámina basal, siendo algunos ejemplos la endostatina, tumstatina o el dominio carboxiterminal de la cadena α_3 del colágeno IV (Ricard-Blum, 2011). El colágeno sufre constantes cambios y remodelaciones a lo largo del crecimiento y desarrollo de un animal así como en situaciones patológicas, como por ejemplo en el desarrollo de fibrosis o del cáncer. La deposición del colágeno en la matriz requiere de la participación de otras moléculas como la glicoproteína fibronectina cuyo papel es unir colágenos, por tanto, la organización y la estructura de la MEC es el resultado de la

interacción de sus propios componentes. Las cantidades de diferentes colágenos en la MEC influyen en diversas propiedades, como la elasticidad o la disponibilidad de biomoléculas (Dzobo *et al.*, 2023).

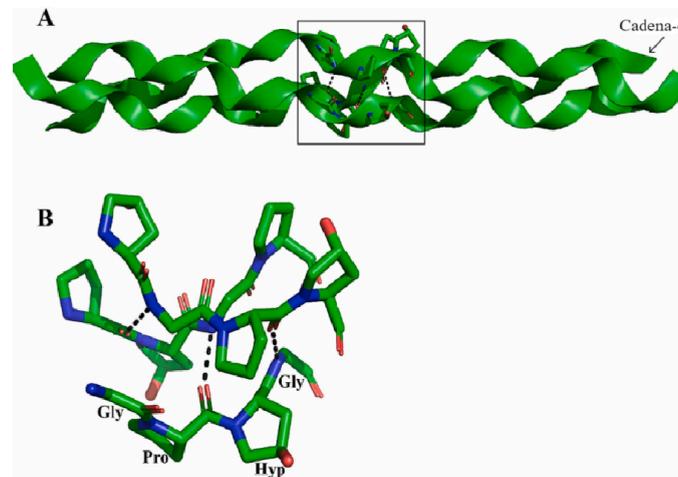


Figura 2. Representación de la estructura molecular del colágeno. A) Se aprecia las tres cadenas α entrelazadas helicoidalmente. B) Se representa la región repetitiva Gly-X-Y. Las líneas discontinuas representan las uniones entre las cadenas α por puentes de hidrógeno. Modificado de Ahmad *et al.*, 2023.

3.2. Fibras elásticas

Otros de los componentes de la matriz extracelular es la proteína elastina, responsable de la elasticidad de tejidos como la piel y estructuras como arterias y pulmones. La elastina es una proteína insoluble, hidrofóbica y ampliamente reticulada que forma fibras que están presentes en cantidades variables según el tejido (Debelle *et al.*, 1999; Mecham, 2018). Las fibras elásticas proporcionan un soporte estructural, aunque lo más significativo y relevante de ellas es la capacidad de recuperación elástica, fundamental para el estiramiento mecánico continuo y la recuperación pasiva de tejidos blandos que han sido sometidos a fuerzas. Las fibras elásticas se componen fundamentalmente de elastinas y fibrilina, necesitándose para su ensamblaje y funcionamiento numerosas proteínas de la MEC. La síntesis de la elastina comienza con la transcripción de su gen (*ELN*) en el núcleo, posteriormente el ARNm resultante se traduce en tropoelastina, precursor monomérico soluble de la elastina. La tropoelastina se caracteriza por dominios ricos en lisina, intercalados con dominios hidrofóbicos que consisten principalmente en aminoácidos alifáticos no polares. Luego la tropoelastina interactúa con la proteína de unión a la elastina (EBP) que protege a la elastina de la degradación y una vez se forma el complejo este se secreta a la superficie celular para ser autoensamblado. Los monómeros de tropoelastina se agregan mediante sus dominios

hidrofóbicos y se depositan en la estructura de microfibrillas de fibrilina, necesaria para la formación de la fibra elástica (Godwin *et al.*, 2019). Por último, por la acción de la enzima LOX (lisina oxidasa) ocurre la reticulación de la tropoelastina formando así las fibras elásticas maduras que se secretan por diversos tipos celulares tales como fibroblastos, células endoteliales, células musculares lisas, células endoteliales de las vías respiratorias, condrocitos y queratinocitos (Fig. 3) (Vindin *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2021). Las microfibrillas de fibrilina se encuentran en toda la MEC y además de facilitar la polimerización de tropoelastina sirven como puentes moleculares que conectan las fibras elásticas con las células adyacentes (Kielty *et al.*, 2002; Wagenseil *et al.*, 2009).

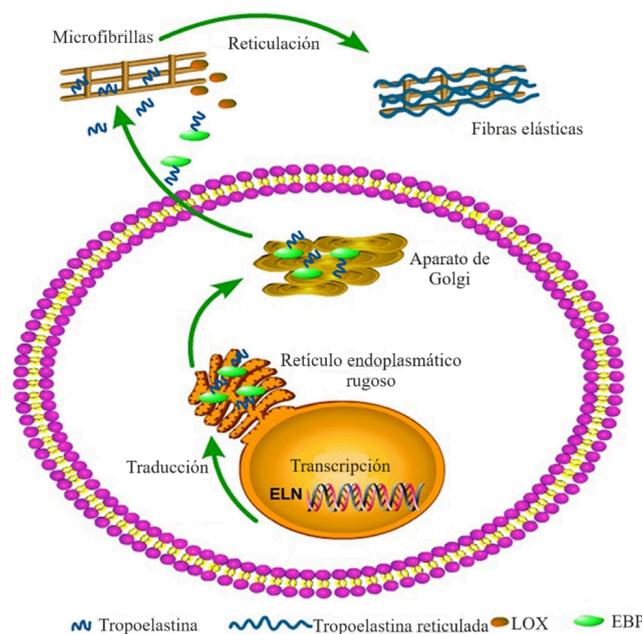


Figura 3. Esquema de la síntesis de fibras elásticas. *ELN* hace referencia al gen de síntesis, *LOX* a la lisina oxidasa y *EBP* a la proteína fijadora de elastina. Modificado de Wang *et al* 2021.

3.3. Proteoglicanos

Los proteoglicanos están constituidos por una proteína central a la que están unidas covalentemente una o más cadenas de glicosaminoglicanos. El núcleo proteico de los proteoglicanos va a variar en su peso molecular desde 19 a 500 Kd, al igual que el número de cadenas de glicosaminoglicanos (GAG) de 1 a 100. Los glicosaminoglicanos a su vez, son polisacáridos no ramificados, a menudo largos, con una estructura de disacárido repetitiva y la mayoría sulfatados. La función de los proteoglicanos es diversa, pueden contribuir a la adhesión celular mediante su interacción con la superficie celular y otros componentes matriciales, otros como el agregano tienen una función estructural y algunos como el heparán

sulfato pueden controlar la actividad enzimática. Son responsables de la resistencia mecánica a la compresión y de la hidratación de los tejidos. En algunos casos, los proteoglicanos presentes en la superficie celular como el sindecano, tienen función de transmitir señales a otras proteínas transmembrana, como las integrinas, que a su vez interactúan con el citoesqueleto de actina. Por otra parte, tienen una función clave en el control de los gradientes y la disponibilidad de potentes factores de crecimiento como quimiocinas, citocinas y morfógenos (Silvera *et al.*, 2002; Kirkpatrick *et al.*, 2007; Couchman *et al.*, 2012; Karamanos *et al.*, 2021).

3.3.1. Ácido hialurónico

El ácido hialurónico o hialuronano (AH) es un glucosaminoglicano (GAG) lineal y no sulfatado. Es el único glicosaminoglicano que no se une a una cadena peptídica para formar proteoglicanos. El AH, participa en una serie de procesos esenciales en el desarrollo embrionario, así como en la cicatrización de heridas, la progresión del cáncer, la angiogénesis, la inflamación y la regeneración ósea. El AH se sintetiza en la superficie celular de los fibroblastos gracias a la enzima hialuronano sintasa, liberándose al entorno extracelular sin pasar por el aparato de Golgi o por el retículo endoplasmático rugoso. El AH consta de unidades repetidas de ácido β -(1,4)-glucurónico (AG) y β -(1,3)-N-acetilglucosamina (NAG) que se unen repetidamente entre sí alternando β -1,3 y β -1,4 enlaces glicosídicos. Dependiendo del número de unidades repetidas, podemos distinguir según peso molecular tres tipos de AH, de bajo peso molecular (BPM), de medio peso molecular (MPM) y de alto peso molecular (APM). La principal función por la que se conoce al AH es por la capacidad de retener agua, lo que ayuda a mantener la hidratación (Fig. 4) y resistencia de los tejidos. Además, al poseer una estructura en malla este le permite actuar como barrera contra diversas sustancias exógenas, tales como bacterias o agentes infecciosos. También regula la homeostasis tisular y participa en el crecimiento de células epiteliales, eosinófilos y macrófagos (Silvera *et al.*, 2002; Couchman *et al.*, 2012; Karamanos *et al.*, 2021).

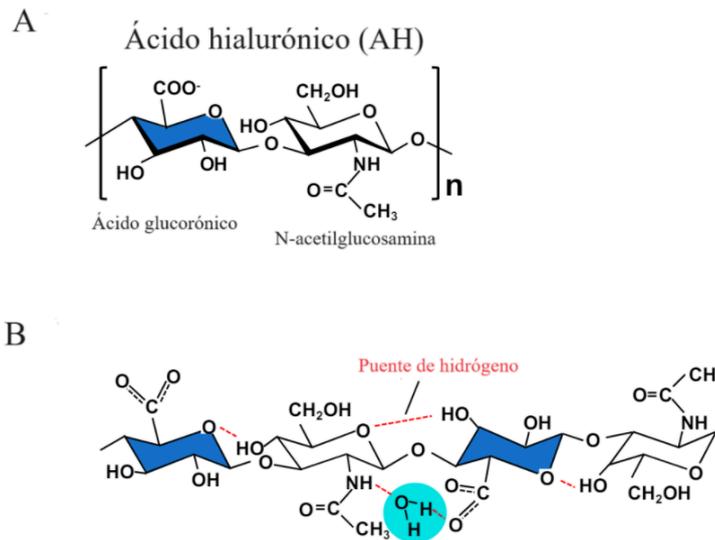


Figura 4. Estructura molecular del ácido hialurónico (AH). A. Unidad de disacárido repetitiva. B. Estructura secundaria del AH donde se observa la retención del agua y la unión entre las unidades repetitivas por puentes de hidrógeno. Modificado de Kobayashi *et al.*, 2020.

3.4. Glicoproteínas

Las glicoproteínas de adhesión son las encargadas de adherir las membranas de las células de los tejidos a la matriz extracelular, además de permitir la cohesión entre las propias moléculas que encontramos en la matriz. Entre las glicoproteínas se encuentran la fibronectina y la laminina en función del tipo de matriz (Silvera *et al.*, 2002).

3.4.1. Fibronectina

La fibronectina es una glicoproteína de adhesión celular, constituida por un dímero de unidades idénticas que se entrelazan por medio de puentes disulfuros (Fig. 5). Presenta diferentes dominios en su estructura que le permiten unirse al colágeno, proteoglicanos, glicosaminoglicanos y a proteínas de la membrana plasmática de las células como las integrinas. También es capaz de interactuar consigo misma para formar fibras alrededor de la célula, estas fibras pueden ser insolubles como las encontradas en el tejido conectivo o soluble como las presentes en el plasma de fluidos corporales, tales como la sangre. Por otro lado, la fibronectina tiene un papel clave en el desarrollo embrionario puesto que es la responsable de que las células puedan migrar de un lado a otro del embrión y también en tejidos que se encuentran en remodelación. (Silvera *et al.*, 2002; Mouw *et al.*, 2014).

3.4.2. Laminina

La laminina es uno de los componentes principales de la lámina basal. En cuanto a su estructura, está compuesta de tres cadenas de aminoácidos altamente glicosiladas y que se unen por puentes disulfuros (Fig. 5). A esas cadenas se les conoce como cadena α , β y γ y hay diferentes tipos de cada una. Actualmente se han podido aislar 16 formas de laminina en humanos. La síntesis de la laminina es llevada a cabo por células epiteliales, musculares, neuronas y células de la médula ósea. Su función es principalmente estructural, conformando gran parte de la lámina basal. También se sabe que permite la diferenciación celular. (Silvera *et al.*, 2002; Mouw *et al.*, 2014).

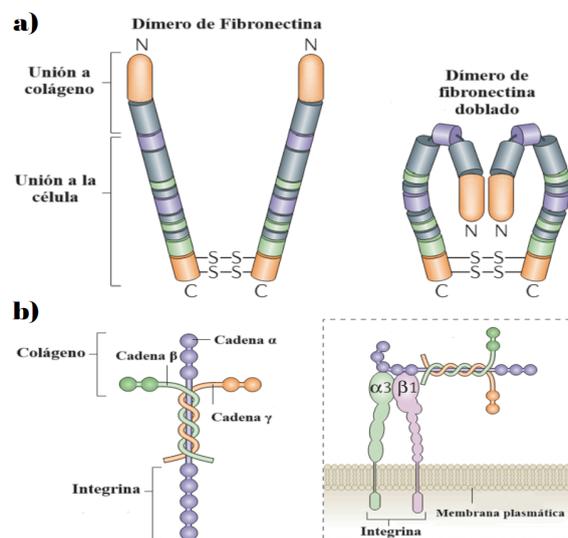


Figura 5. Esquema estructural de la fibronectina y de la laminina. a) Se observan las unidades idénticas que conforman el dímero, así como los puentes disulfuros por los que están unidos, también se observan los dominios de unión de la molécula, al colágeno y a la célula. b) Estructura de la laminina donde se observan las tres cadenas de aminoácidos y los dominios de unión de la molécula, al colágeno y a la integrina. Modificado de Mouw *et al.*, 2014.

4. Proceso inflamatorio (Concepto, causas y consecuencias).

El proceso inflamatorio o inflamación, es una respuesta defensiva del organismo que se manifiesta ante cualquier agresión, actuando como un mecanismo homeostático. El proceso inflamatorio puede generarse en respuesta a infecciones u otros tipos de estímulos que generan una lesión tisular (traumáticos, tóxicos, isquémicos, autoinmunes, etcétera). Entre los signos más destacados del proceso inflamatorio destacan el dolor, calor, rubor, edema y en algunos casos, pérdida de la funcionalidad. La inflamación puede ser una respuesta aguda, es

decir, hay una respuesta inmediata del organismo al agente agresor y se restaura rápidamente la normalidad del tejido, o en cambio puede desarrollarse una inflamación crónica si el agente lesivo persiste en el tiempo y la normalidad no se recupera rápidamente. La finalidad de la inflamación es mantener la homeostasis y el buen funcionamiento del organismo (Wendie, 2004; Robledo, 2008).

El proceso inflamatorio es un mecanismo de gran complejidad en el que se pueden observar diferentes etapas. El primer paso afecta a los vasos sanguíneos los cuales experimentan cambios importantes tanto a nivel de flujo sanguíneo como a nivel de su calibre con el fin de facilitar y maximizar la salida de proteínas y células plasmáticas desde la circulación hacia el foco inflamatorio. Uno de los primeros cambios vasculares es la vasodilatación, inducida por la histamina, bradicinina, eicosanoides, tripsinas, moléculas que son secretadas por los mastocitos locales, los basófilos y células endoteliales activadas. Una de las moléculas que también ayuda a la vasodilatación es el óxido nítrico, que actúa sobre el músculo liso vascular, de esta manera, hay un aumento de la permeabilidad, lo que produce un aumento de la presión hidrostática y disminución de la presión osmótica, que lleva a la salida de líquidos y proteínas desde el espacio intravascular al extravascular, es decir, hacia la MEC, formando así el edema. (Wendie, 2004; Robledo, 2008). Posteriormente, se produce la adherencia y rodamiento celular, donde diferentes células inmunes circulantes en el plasma sanguíneo se unen a células endoteliales a través de las selectinas, reduciendo su velocidad de circulación. A continuación, sucede la transmigración o diapédesis celular, donde las células inmunitarias que circulan por la sangre traspasan el endotelio vascular para dirigirse al foco a través de la MEC. Por último, ocurre la quimiotaxis o desplazamiento de estas células hacia el sitio dañado guiado por gradientes de concentración de moléculas atrayentes (Robledo, 2008). La MEC no solo puede regular la homeostasis del microambiente tisular mediante síntesis, degradación y modificación química, sino que sus componentes proteicos y moléculas inmunológicamente activas también pueden ejercer un papel indispensable en la regulación inmune cuando el cuerpo responde a estímulos externos (Zhu *et al.*, 2021). Así, su papel en lesiones o enfermedades de tipo inflamatorio es fundamental para el desarrollo de la enfermedad. Por otro lado, hay pruebas de que la inflamación está estrechamente relacionada con la fibrosis y tiene un papel en la aparición y progresión de numerosas enfermedades como la diabetes o el cáncer.

5. Enfermedades inflamatorias: Interacción entre la matriz extracelular y el sistema inmune.

Las primeras células en responder a un evento extraño en nuestro organismo son las del sistema inmunitario. El reclutamiento de estas células al sitio de la lesión o daño depende principalmente de la presencia de dos factores de crecimiento: el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento transformante β (FCT- β) en la matriz extracelular. Ambos factores inician la quimiotaxis de neutrófilos, macrófagos, fibroblastos y células de músculo liso (Diller *et al.*, 2022).

5.1. Neutrófilos

Los neutrófilos, son los leucocitos más abundantes en la sangre, constituyen la primera línea de defensa ante amenazas externas (Jenkins *et al.*, 2011; Shafqat *et al.*, 2023). Son las células más abundantes del sistema inmune y tienen un papel clave organizando la compleja serie de sucesos durante la inflamación. Su función principal es eliminar partículas extrañas, células dañadas, bacterias y células huésped no funcionales en la herida, mediante fagocitosis, desgranulación y trampas de proteasas (Zhu *et al.*, 2021; Shafqat *et al.*, 2023).

Los gránulos presentes en los neutrófilos, liberan diversas enzimas tóxicas, incluyendo lactoferrina, proteasas, elastasas de neutrófilos y catepsina. Las elastasas de neutrófilos (EN) tienen un gran impacto sobre la matriz extracelular (MEC). En condiciones fisiológicas estables, los neutrófilos liberan pequeñas cantidades de EN, pero en presencia de patógenos, las citoquinas inflamatorias estimulan la liberación de grandes cantidades de EN para destruirlos. Además, niveles altos de EN pueden digerir elastina, colágeno, laminina y muchas proteínas transmembrana debido a su alta actividad proteasa. También se encuentran en los neutrófilos las metaloproteinasas (MMP) MMP-8 y MMP-9, capaces de degradar el colágeno de la MEC para producir péptidos bioactivos que permiten la quimiotaxis de más neutrófilos activando los receptores CXCR1 y CXCR2, conocidos como receptores de interleucina-8 (IL-8RA y IL-8RB), presentes en granulocitos, monocitos, mastocitos y algunas células natural killer (Liu *et al.*, 2016; Zhu *et al.*, 2021).

Otro mecanismo por el cual los neutrófilos modifican la MEC es mediante las catepsinas (Cat), proteasas lisosomales que mantienen la homeostasis intracelular hidrolizando cadenas peptídicas para degradar proteínas. Dependiendo del mecanismo de hidrólisis, las catepsinas

pueden ser cisteína proteasas, aspartato proteasas o serina proteasas. En condiciones patológicas, aumentan las catepsinas tanto intra como extracelularmente. La catepsina G (Cat-G) es una serina proteasa secretada por neutrófilos activados, que desempeña un papel en la respuesta inflamatoria. En la aterosclerosis, se ha demostrado que Cat-G degrada la elastina de la pared arterial. El exceso de Cat-G puede escindir la cadherina endotelial y la fibronectina, resultando en la destrucción de la MEC y la estructura de la lámina basal (Zhu *et al.*, 2021).

Los neutrófilos activados también pueden formar trampas extracelulares de neutrófilos (TEN), cuyo propósito es destruir microorganismos patógenos. Las TEN se componen de cromatina y proteínas granulares, y sus principales componentes microbicidas son las histonas nucleares (H1, H2A, H2B, H3, H4) y proteínas granulares como elastasas, mieloperoxidasas (MPO), catepsina-G, lactoferrina, proteínas bactericidas de aumento de la permeabilidad (BPI), gelatinasa, defensina, catelicidina, pentraxina 3 y lisozima C. La liberación de TEN, conocida como netosis, puede ser lítica (a través de la ruptura de la membrana plasmática del neutrófilo) o vital (liberación de vesículas extracelulares que explotan para liberar su contenido). La liberación de TEN no solo ejerce una función bactericida, sino que también modifica la matriz extracelular (Vélez Tobón *et al.*, 2016; Zhu *et al.*, 2021).

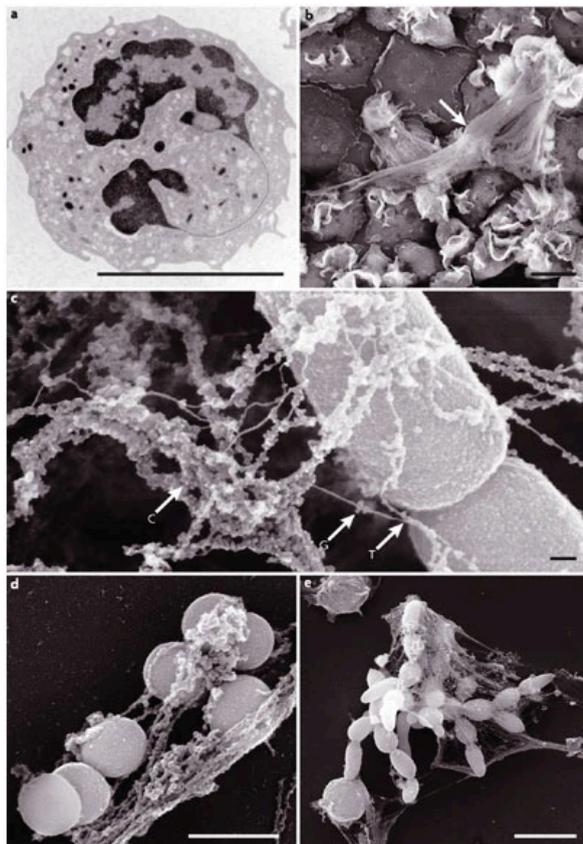


Figura 6. Microfotografías de TEN realizando su función microbicida. **a.** Micrografía electrónica de transmisión (MET) de un neutrófilo humano no estimulado. **b.** Micrografía electrónica de barrido (MEB) donde se observa la formación de TEN por parte de neutrófilos estimulados. **c.** Una MEB detallada de TEN atrapando a *Shigella flexneri*. **d.** Una MEB que muestra a TEN atrapando a *Staphylococcus aureus*. **e.** Una MEB que muestra a TEN atrapando a *Candida albicans*. Modificado de Brinkmann *et al.*, 2007.

5.2. Macrófagos

Los macrófagos juegan un papel crucial en todas las etapas de la reparación tisular (Wynn *et al.*, 2010; Davies *et al.*, 2013). Existen diferentes poblaciones de macrófagos en los distintos tejidos del organismo, principalmente derivadas del saco vitelino durante la embriogénesis, con aportes posteriores de células madre hematopoyéticas. Estos macrófagos tisulares son esenciales tanto para el desarrollo como para la homeostasis tisular (Davies *et al.*, 2013; Wynn *et al.*, 2013).

Tras una lesión tisular, los macrófagos presentan una amplia gama de receptores para el reconocimiento de patrones moleculares asociados a microorganismos (PMAM) y al daño (PMAD), como los receptores tipo Toll, tipo NOD, la familia RIG-I y lectinas, dependiendo del fenotipo del macrófago. Una vez activados estos receptores, mediante quimiocinas se aumenta el reclutamiento de células inflamatorias como neutrófilos y monocitos desde la médula ósea, que en un determinado momento superarán en número a los macrófagos residentes (Wynn *et al.*, 2010; Galli *et al.*, 2011; Davies *et al.*, 2013). Los macrófagos reclutados y residentes proliferan y sufren cambios fenotípicos y funcionales en respuesta a factores de crecimiento y citoquinas liberadas en el microambiente local (Wynn *et al.*, 2016).

Inicialmente, los macrófagos en la MEC actúan como células fagocitarias, eliminando desechos celulares, organismos invasores y células apoptóticas (Wynn *et al.*, 2010; Jenkins *et al.*, 2011; O'Rourke *et al.*, 2019). Sin embargo, otras investigaciones han revelado roles más complejos de los macrófagos en la reparación de tejidos (Wynn *et al.*, 2013; Gensel *et al.*, 2015). Los macrófagos son una fuente importante de quimiocinas, MMP y otros mediadores inflamatorios que impulsan la respuesta inicial tras la lesión (Wynn *et al.*, 2010). La eliminación temprana de macrófagos, como se logra con liposomas de clodronato, puede reducir significativamente la respuesta inflamatoria y llevar a una reparación menos eficiente (Duffield *et al.*, 2005; Duffield *et al.*, 2010).

Después de la fase inflamatoria inicial, se producen factores de crecimiento como PDGF, citoquinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6 por parte de los macrófagos, que activan a fibroblastos residentes, aumentando la producción de MMP como MMP-2 y MMP-9. Estos fibroblastos secretan citocinas proinflamatorias, incluyendo IL-1 β e IL-6, aumentando así la respuesta proinflamatoria. El FCT- β 1, producido también por macrófagos, impulsa la transcripción de actina alfa del músculo liso (α -SMA) en los fibroblastos residentes,

resultando en su transformación fenotípica a miofibroblastos. Otros factores como, el factor de crecimiento similar a la insulina IGF-1 y el factor de crecimiento endotelial vascular alfa VEGF- α promueven la proliferación celular y el desarrollo de vasos sanguíneos (angiogénesis). Los macrófagos también producen quimiocinas, como CCL7 y CCL8, que facilitan el reclutamiento de miofibroblastos al sitio de la lesión, estimulando la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos, lo que implica una producción aumentada de los componentes de la MEC además de facilitar la contracción y cierre de la herida (O'Rourke *et al.*, 2019).

Posteriormente, los macrófagos adoptan un fenotipo antiinflamatorio, respondiendo a IL-10 y otros mediadores inhibidores, y produciendo mediadores antiinflamatorios como IL-10 y FCT- β 1. También expresan receptores de superficie celular como PD-L1 y PD-L2, que juegan roles críticos en la supresión del sistema inmunológico y la resolución de la inflamación (Wynn *et al.*, 2016).

6. Metaloproteinasas. Papel en la remodelación de la matriz extracelular durante los procesos inflamatorios

Las células inflamatorias juegan un papel fundamental en la modificación de la matriz extracelular, como se ha mencionado anteriormente. Una familia clave de proteínas involucradas en este proceso son las MMP.

6.1. Tipos de MMP

Dependiendo de su distribución, especificidad por componentes de la MEC, similitud secuencial y organización del dominio, las MMP se dividen en diferentes tipos (Fig. 7):

1. Colagenasas (MMP-1, MMP-8, MMP-13 y MMP-18): Degradan la triple hélice del colágeno, principalmente en huesos y ligamentos.
2. Gelatinasas (MMP-2 y MMP-9): Involucradas en la angiogénesis, neurogénesis, osteogénesis y cicatrización de heridas. Degradan gelatina, colágeno, elastina, proteoglicanos, fibronectina y laminina, y son importantes en la formación de células metastásicas.
3. Estromelisininas (MMP-3, MMP-10 y MMP-11): Degradan varios componentes de la MEC y pueden activar otras MMP, amplificando la señal de degradación.

4. Matrilisinas (MMP-7 y MMP-26): Procesan moléculas de la superficie celular y degradan diversos componentes de la MEC.
5. MT-MMP (metaloproteinasas de matriz de tipo membrana): Localizadas en la membrana plasmática, tienen actividad colagenolítica y pueden activar otras proteasas y componentes de la superficie celular (Cabral-Pacheco *et al.*, 2020; Laronha *et al.*, 2020).

6.2. Regulación de MMP

La actividad de las MMP está regulada para evitar la degradación excesiva de la MEC. La regulación ocurre a diferentes niveles, incluyendo la transcripción, donde la producción de MMP depende del tipo de célula y del estímulo recibido (quimiocinas, citocinas, factores de crecimiento). Por otro lado, encontramos a los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP) que también juegan un papel crucial en esta regulación. Los TIMP pueden encontrarse solubles en la matriz (TIMP-1, TIMP-2 y TIMP-4), en la superficie celular (TIMP-2 y TIMP-3) o unidos a moléculas de la MEC, principalmente proteoglicanos y GAG (TIMP-3) (Cabral-Pacheco *et al.*, 2020; Laronha *et al.*, 2020; De Almeida *et al.*, 2022).

6.3. MMP en Enfermedades Inflamatorias

Las MMP son metaloendopeptidasas proteolíticas con la capacidad de alterar la respuesta inmune y se ha demostrado que están reguladas positivamente en pacientes con enfermedades relacionadas con la inflamación (Zhu *et al.*, 2021). Durante el proceso inflamatorio que se genera por ejemplo en una herida, los neutrófilos que han llegado al lugar de la lesión liberan MMP-8 necesaria para escindir el colágeno tipo I dañado. Si la herida es producida en la piel, los queratinocitos sintetizan MMP-1 que se une al colágeno tipo I en la dermis a través de las integrinas α -2 y β -1. El correcto funcionamiento de MMP-1 es necesario para permitir la migración de queratinocitos sanos al lugar de la herida. También MMP-2 desempeña funciones importantes en la migración celular implicada en la cicatrización de heridas, participa en la proteólisis de la laminina-5 durante la fase de remodelación prolongada, que modula la migración de los queratinocitos a la etapa final de la cicatrización de la herida. (Cabral-Pacheco *et al.*, 2020).

Otra enfermedad inflamatoria es la osteoartritis (OA) es una de las enfermedades articulares más comunes, caracterizada por dolor crónico en las articulaciones, inflamación y daño al cartílago articular. El cartílago articular está compuesto principalmente por colágeno tipo II y

agregados de proteoglicanos, que son esenciales para la integridad estructural de las articulaciones. En la OA, los condrocitos (células del cartílago) expresan la enzima MMP-13, que degrada el colágeno tipo II en huesos y cartílagos, contribuyendo significativamente al deterioro del cartílago. Estudios han mostrado que en pacientes con OA, la expresión de MMP-13 y MMP-1 en el cartílago es significativamente inducida tanto a nivel de ARNm como de proteína por la interleucina-1 α (IL-1 α). Además, en la OA, se observa la infiltración de células inflamatorias como macrófagos y células T en la membrana sinovial. Estas células elevan los niveles de citoquinas proinflamatorias en el líquido sinovial y la sangre periférica. Este incremento de citoquinas, como IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-15 y TNF- α , induce la expresión de enzimas proteolíticas, como las MMP, lo que resulta en la degradación del cartílago y agrava la condición (Cabral-Pacheco *et al.*, 2020).

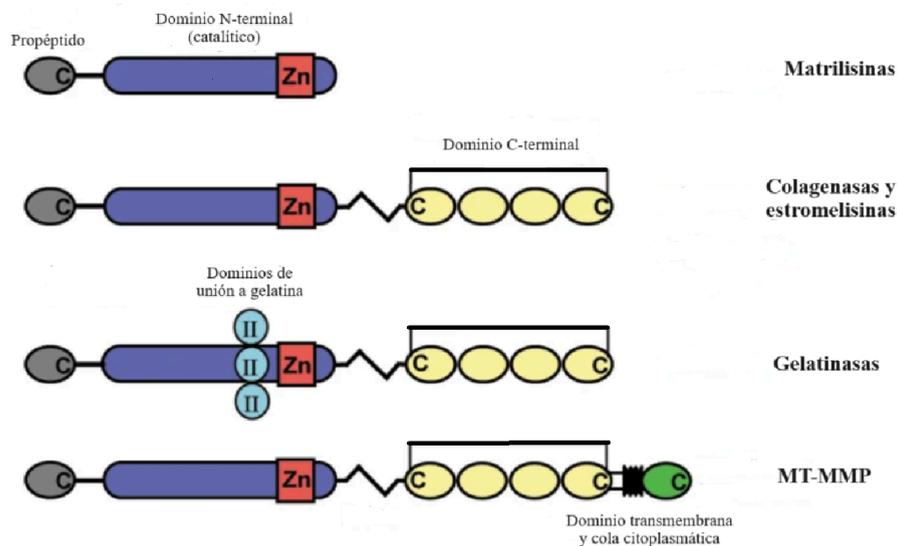


Figura 7. Estructura de dominios básicos de los diferentes tipos de MMP. Todas constan de un propéptido (gris) que mantiene a la enzima inactiva, un dominio catalítico con el sitio activo y el zinc catalítico (rojo) y con la excepción de las matrilisinas, un dominio COOH terminal (amarillo) que facilita la unión de las MMP a sus substratos e inhibidores TIMP (mayor especificidad), también participa en la activación de la enzima a la hora de separar el propéptido del sitio activo de la enzima y permite la correcta orientación de la enzima para la degradación de las fibras de colágeno. Las gelatinasas, además, poseen tres dominios de unión a gelatina (azul turquesa) en el dominio catalítico que les permite reconocer el sustrato de manera más específica. Las MMP de tipo membrana contienen un dominio transmembrana (negro) y una cola citoplasmática (verde) en el extremo COOH, que permite anclar estas enzimas a la membrana celular. Tomado de Murphy *et al.*, 2002.

7. Enfermedades inflamatorias crónicas

7.1. Fibrosis

La fibrosis es una característica patológica de diversas enfermedades inflamatorias crónicas que pueden afectar a casi todos los órganos, estando asociada con una tasa de mortalidad de aproximadamente el 45% en países desarrollados (Rockey *et al.*, 2015; Somanader *et al.*, 2024).

Esta condición se caracteriza por una acumulación excesiva de componentes de la MEC, principalmente colágeno y fibronectina, debido a un desequilibrio entre la producción y degradación de la MEC. La fibrosis es el resultado de una cicatrización defectuosa de heridas tisulares en un contexto inflamatorio crónico, donde la acumulación excesiva de matriz en el tejido dañado afecta a la función fisiológica del mismo y, con el tiempo, puede producir su muerte anulándose completamente la función del órgano afectado (Henderson *et al.*, 2020; Kokubo *et al.*, 2022; Zhao *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2023; Yoshimura, 2024). En la fibrosis hay un aumento de la respuesta inflamatoria, destrucción de tejido y liberación de numerosas citoquinas inflamatorias (Antar *et al.*, 2023) siendo la vía de señalización Wnt/ β -catenina una de las principales inductoras del proceso fibrótico (Fig. 8).

Wnt1 es una proteína que se une a receptores de la familia Frizzled y al correceptor LRP, activando la vía de señalización Wnt/ β -catenina e induciendo genes diana, incluido el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF, por sus siglas en inglés) (Mack, 2018; Bamias *et al.*, 2022; Liu *et al.*, 2023). De forma general se ha descubierto que la activación prolongada de Wnt/ β -catenina puede conducir a la estimulación de varios factores profibróticos, la diferenciación de miofibroblastos inducida por FCT- β , y la producción de MEC (colágeno y fibronectina), la apoptosis celular y la disfunción orgánica (Somanader *et al.*, 2024).

Entre los factores que inducen la fibrosis, las citoquinas de las células T auxiliares tipo 2 (Th2) fueron las primeras en descubrirse con propiedades profibróticas. Dos de las citoquinas más estudiadas de estas células son IL-4 e IL-13, que comparten receptores y tienen receptores específicos. La activación del receptor IL-4 aumenta la síntesis de colágeno en fibroblastos. El bloqueo del receptor IL-4 ha demostrado reducir la fibrosis en modelos de fibrosis pulmonar, rechazo crónico de injertos de piel, esclerodermia, fibrosis miocárdica y fibrosis crónica de aloinjertos cardíacos. Además, IL-4 activa las células B que intensifican la

respuesta inmunitaria con la producción de la inmunoglobulina E (IgE), induce la diferenciación de células T CD4⁺ hacia un fenotipo Th-2 y promueve el desarrollo de macrófagos que secretan factores de crecimiento y citoquinas como FCT- β que estimula la actividad de los fibroblastos (Mack, 2018; Kokubo *et al.*, 2022; Long *et al.*, 2023).

La IL-13 activa indirectamente a los fibroblastos. En presencia del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), producido por macrófagos, IL-13 o IL-4 induce un aumento en la expresión del receptor IL-13 en macrófagos. Esta unión de IL-13 al receptor provoca la liberación de FCT- β , una citoquina profibrótica que promueve la producción de colágeno y estimula a los fibroblastos, contribuyendo así a la fibrosis (Mack, 2018; Kokubo *et al.*, 2022; Long *et al.*, 2023).

Las células Th-17 y Th-1 también producen citoquinas que favorecen la fibrosis. La IL-17, producida por las células Th-17, tiene propiedades profibróticas directas e indirectas. Directamente, IL-17 activa las células estrelladas hepáticas, induciendo su transformación fenotípica hacia miofibroblastos, lo que aumenta la síntesis de colágeno. Indirectamente, IL-17 regula positivamente FCT- β y recluta neutrófilos, promoviendo un ambiente fibrótico. Por otro lado, las citoquinas Th-1 pueden ser tanto antifibróticas como profibróticas. Por ejemplo, el IFN- γ atenúa la fibrosis en modelos de fibrosis pulmonar, hepática y renal, posiblemente al antagonizar la actividad de FCT- β . Además, IFN- γ regula positivamente la expresión de MMP, como MMP-2, MMP-7, MMP-9 y MMP-13. Por el contrario, el TNF- α tiene propiedades profibróticas, contribuyendo a la progresión de la fibrosis en diversos tejidos (Mack, 2018; Kokubo *et al.*, 2022).

Los macrófagos por sí mismos también contribuyen a la fibrosis. El factor FCT- β 1 (Fig. 8) derivado de macrófagos, el factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF2), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y galectina 3 induce la migración y activación de fibroblastos, lo que resulta en una mayor síntesis de colágeno y progresión de la fibrosis. Otro factor, RELM- α , se libera cuando se activa el receptor de IL-4 y este regula positivamente la lisil hidroxilasa 2 en fibroblastos lo que favorece la reticulación de las fibrillas de colágeno. También, los macrófagos liberan la MMP-12 la cual suprime la expresión de las proteínas MMP-2, MMP-9 y MMP-13 que degradan el colágeno provocando una mayor respuesta fibrótica (Mack, 2018; Kokubo *et al.*, 2022; Liu *et al.*, 2023). Además, los macrófagos producen citocinas como IL-1, angiotensina (Ang-II) e IGF-1 que desencadena procesos como la transición epitelial-mesenquimal (TEM) y la transición endotelial-mesenquimal

(TEndoM), en varios tipos celulares como las células epiteliales tubulares, las células endoteliales, los pericitos, los fibroblastos locales y las células mesangiales. Esto implica cambios fenotípicos de células epiteliales y endoteliales para adquirir fenotipos mesenquimales que deriva en la diferenciación de miofibroblastos que contribuyen a agravar la fibrosis. Además, investigaciones como la hecha por Valerie Sandra LeBleu *et al.* en 2013 dan indicios de que macrófagos pueden diferenciarse en fibroblastos productores de colágeno (Long *et al.*, 2023).

Otras células que contribuyen a la fibrogénesis en un ambiente inflamatorio son las células linfoides innatas del grupo dos (ILC-2), que presentan una actividad similar a las células Th2. Las células ILC-2 se activan en respuesta a citocinas derivadas de células epiteliales como IL-33, IL-25 y TSLP (linfopoyetina tímica estromal). Entre los mediadores profibróticos que liberan se encuentra IL-13, que, como se explicó en las células Th2, activa indirectamente a los fibroblastos, promoviendo la fibrosis (Mack, 2018; Jiao *et al.*, 2023).

Algunos basófilos, como FcεRI+ y CD49b+, liberan IL-4, una citoquina que activa a los fibroblastos. Esta citoquina contribuye significativamente a la fibrogénesis, promoviendo la activación y proliferación de fibroblastos en los sitios de inflamación (Mack, 2018). Los eosinófilos también secretan IL-4 y Fcγ2-β, citoquinas que promueven tanto la inflamación como la fibrosis. La liberación de estas citoquinas por eosinófilos no solo aumenta la producción de colágeno, sino que también contribuye a la rigidez del tejido afectado (Mack, 2018; Kokubo *et al.*, 2022).

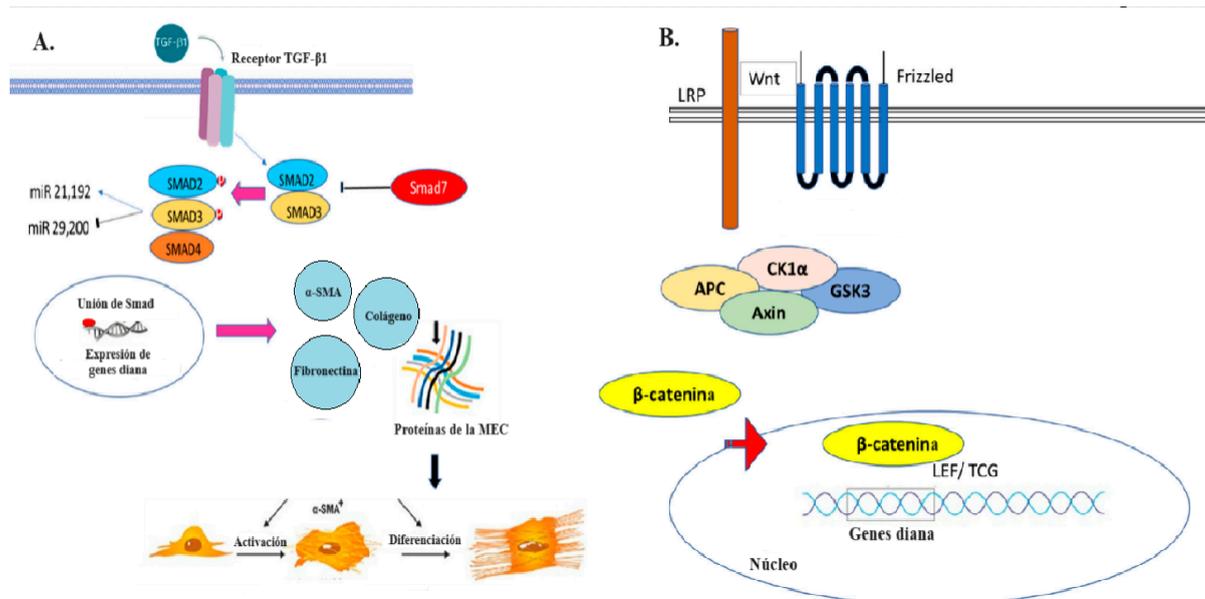


Figura 8. A. Vía de señalización de FCT-β (factor de crecimiento transformante beta). Juega un papel clave en la fibrosis a través de la activación de Smad, mejorando la deposición de MEC y la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos. **B.** Vía de señalización Wnt. La proteína Wnt interactúa con un receptor de la familia Frizzled para iniciar la señalización, la axina se retira del complejo receptor y activa la β-catenina la cual se une a un factor de transcripción en el núcleo para la transcripción de genes profibróticos. Modificado de Antar. *et al.*, 2023.

7.2. Cáncer

El cáncer es una enfermedad caracterizada por la división descontrolada de células que invaden tejidos locales y, a través del proceso conocido como metástasis, también pueden afectar tejidos distantes. Este crecimiento celular descontrolado resulta en la formación de masas tumorales que comprometen la integridad y función del tejido circundante (Méndez *et al.*, 2004; De la Garza Salazar *et al.*, 2013). Además, ese crecimiento descontrolado es precedido por una serie de alteraciones en la fisiología celular, que incluyen tanto cambios intrínsecos en la célula como modificaciones en su entorno, particularmente en la matriz extracelular. Entre estas alteraciones se encuentran la autosuficiencia en señales de crecimiento, la evasión de la muerte celular programada (apoptosis), el potencial replicativo ilimitado, la evasión del sistema inmunológico, la angiogénesis sostenida y la capacidad de invasión y metástasis tisular (Keibel *et al.*, 2009; Yuan *et al.*, 2023). La rigidez de la MEC y la contractilidad de las células tumorales, fibrosis tumoral, pueden potenciar el crecimiento y la supervivencia de las células tumorales para impulsar la transformación maligna, promover la invasión y facilitar la metástasis (Piersma *et al.*, 2020). La fibrosis tumoral, se caracteriza

por inflamación crónica, un número elevado de miofibroblastos contráctiles que secretan abundantes proteína de la MEC y enzimas remodeladoras que reorganizan, entrecruzan y endurecen la matriz, y citocinas y factores de crecimiento que estimulan la proliferación e invasión de las células tumorales.

Uno de los factores que afecta la matriz extracelular y permite la progresión tumoral es la hipoxia. La hipoxia resulta de la expansión del tejido tumoral y su alta demanda de oxígeno y nutrientes que no puede ser satisfecha. Esta condición debilita la función inmunológica de los linfocitos T citotóxicos en la eliminación de células tumorales y atrae a las células T reguladoras (Treg) que suprimen la respuesta inmune, permitiendo que las células tumorales escapen del sistema inmunológico. En condiciones de hipoxia, las prolil-hidroxilasas se inhiben y llevan a la activación del factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1), que facilita la adaptación de células tumorales y estromales a la falta de oxígeno, por ejemplo a nivel metabólico aumentando la glucólisis y la producción de lactato para obtener energía, apoyando así la progresión tumoral. Además, HIF-1 induce la expresión de enzimas como la lisil oxidasa (LOX) y la colágeno prolil 4-hidroxilasa (C-P4H), que modifican los colágenos de la MEC y promueven la progresión tumoral. Los fibroblastos circundantes al tejido tumoral, denominados fibroblastos asociados al cáncer (CAF), sobreexpresan HIF-1 α , lo que promueve el crecimiento tumoral al depositar matriz y, al mismo tiempo, bloquea algunas funciones cancerígenas como la metástasis. (Brassart-Pasco *et al.*, 2020; Popova *et al.*, 2022; Aldecoa Bedoya, 2023).

Además de HIF-1, otras enzimas como las MMP están sobreexpresadas en el ambiente tumoral. Durante la progresión tumoral, MMP-2 y MMP-9 pueden mediar la invasión de células tumorales a través de la lámina basal mediante la degradación del colágeno IV, lo que resulta en metástasis y difusión del tumor. Por otro lado, una actividad reducida de las MMP también puede favorecer el progreso tumoral, ya que, por ejemplo, en el pulmón, puede inhibir la permeabilidad vascular y limitar la infiltración de células inmunes. La MMP-14, producida por células tumorales localizadas en los bordes invasivos, degrada colágenos de la matriz intersticial como los tipos I, II y III, creando vías o "locus" que facilitan el movimiento y la diseminación de las células tumorales a tejidos adyacentes, lo cual es crucial para la invasión y metástasis tumoral. El papel de las metaloproteinasas no se restringe únicamente a la remodelación estructural de la matriz; por ejemplo, la MMP-9 puede unirse a la integrina $\alpha 4\beta 1$ en la superficie de las células cancerosas e inducir señales intracelulares que activan

vías antiapoptóticas, ayudando a las células cancerosas a evadir la muerte celular programada y sobrevivir en condiciones adversas. (Niland *et al.*, 2021; Popova *et al.*, 2022; Du *et al.*, 2024).

Otra enzima importante es la heparinasa, cuya expresión en tumores está notablemente aumentada. La heparinasa degrada el heparán sulfato, un componente de la MEC que se une y libera diversas moléculas de señalización importantes para el crecimiento y migración celular, como la IL-8, los FGF y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La degradación del heparán sulfato aumenta la disponibilidad de estos factores, promoviendo la angiogénesis tumoral y facilitando la invasión y migración de células tumorales. Las células Natural Killer activadas regulan positivamente la transcripción y los niveles de proteína de heparanasa. La actividad enzimática de la heparanasa permite la degradación de la MEC, esencial para la invasión celular y migración a través de las láminas basales (Yuan *et al.*, 2023; Du *et al.*, 2024).

Los macrófagos asociados a tumores (MAT) desempeñan un papel crucial en la remodelación de la MEC y en la estimulación de fibroblastos para la síntesis de sus componentes. Las células cancerosas secretan el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), junto con diversas quimiocinas y proteínas extracelulares, modulando las funciones de los MAT. Por ejemplo, en el cáncer de mama, los MAT secretan MMP-11, facilitando la migración de células cancerosas. Además, los MAT con alta expresión de B7-H3, una proteína transmembrana, contribuyen a la remodelación de la MEC y la angiogénesis mediante la secreción de MMP-2, VEGF-A y FCT- β . Por otro lado, MAT que expresan podoplanina favorecen la formación de vasos linfáticos cercanos al tumor, facilitando la diseminación cancerosa (Chen *et al.*, 2019; Du *et al.*, 2024).

Los neutrófilos también influyen en el proceso tumoral. A través de TEN, liberan EN y MMP-9, remodelando la laminina y activando integrinas en células cancerosas, como $\alpha 3\beta 1$ y $\beta 1$, que desencadenan cascadas de señalización intracelular, reactivando células cancerosas inactivas y promoviendo el crecimiento tumoral y metástasis. La catepsina G, otra proteasa liberada por los neutrófilos, debilita la adherencia de células cancerosas al sustrato y promueve la agregación dependiente de E-cadherina, favoreciendo la supervivencia y resistencia de células tumorales a condiciones adversas, y facilitando la migración e invasión celular, clave en la metástasis. Por otro lado, las células T CD8⁺ influyen directamente en la estructura del colágeno dentro de la MEC mediante la secreción de LOX, destacando su papel

en la remodelación de la MEC y en el contexto general del avance tumoral y la metástasis (De Meo *et al.*, 2021; Du *et al.*, 2024).

Por tanto, la progresión de un tumor se caracteriza por una reestructuración extensa de la MEC adyacente, lo que resulta en el desarrollo de una MEC específica del tumor que frecuentemente está enriquecida en colágeno y exhibe una mayor rigidez. Esta remodelación afecta significativamente a la migración, maduración y activación de células inmunes. (Di Martino *et al.*, 2021; Du *et al.*, 2024). A raíz de esto se han propuesto diversas vías terapéuticas para disminuir esa rigidez provocada por la sobreexpresión de colágeno:

Una de las estrategias trata de inhibir la síntesis de colágeno inhibiendo la señalización de FCT- β , que regula la síntesis de colágeno. La halofuginona, un inhibidor de la síntesis de colágeno tipo I, ha demostrado ser eficaz en modelos murinos de cáncer de páncreas y de hígado, así como en melanoma. Sin embargo, la inhibición de FCT- β presenta desafíos debido a su papel multifacético en la regulación celular y la inflamación. El FCT- β puede tener efectos tanto pro como antitumorales, lo que complica las estrategias terapéuticas dirigidas a esta vía (Abyaneh *et al.*, 2020; Baldari *et al.*, 2022).

Otra de las vías consiste en degradar el colágeno estromal y para ello se han utilizado colagenasas lo cual ha sido eficaz permitiendo una mayor penetración del fármaco. También se ha usado relaxina, una hormona, que estimula la síntesis de colagenasa y regula negativamente la producción de colágeno. Aunque puede llegar a ser eficaz, la disminución del colágeno puede liberar moléculas bioactivas como citocinas y factores de crecimiento y mejorar la invasión tumoral al facilitar el acceso de células tumorales al torrente sanguíneo. (Abyaneh *et al.*, 2020; Baldari *et al.*, 2022).

Otro enfoque es la prevención de la reticulación del colágeno mediante la inhibición de LOX. La inhibición de LOX a través de anticuerpos ha demostrado reducir la rigidez del tejido, prevenir la fibrosis y frenar la progresión tumoral en modelos de cáncer de páncreas y de mama aunque su eficacia solo ha sido relevante en estadios temprano del tumor donde la matriz no es tan densa (Abyaneh *et al.*, 2020; Baldari *et al.*, 2022).

Bloquear la señalización del colágeno es una estrategia terapéutica antifibrótica eficaz. Este enfoque se basa en interrumpir las interacciones entre el colágeno y sus receptores asociados, principalmente las integrinas. Las integrinas son receptores a los que se une el colágeno para activar diversas vías de señalización que contribuyen a la fibrosis. Así, inhibir las integrinas

ha demostrado prevenir la progresión de enfermedades fibróticas (Abyaneh *et al.*, 2020; Baldari *et al.*, 2022).

Es fundamental comprender mejor las interacciones moleculares entre las moléculas de la matriz, así como las interacciones células-matriz modificadas y su efecto sobre la señalización celular. Esto ayudaría a diseñar estrategias novedosas basadas en MEC para el tratamiento de enfermedades.

8. Conclusión

En conclusión, la MEC es fundamental para la regulación de la homeostasis tisular y la respuesta inmune durante procesos inflamatorios y patológicos. La interacción que se da entre los componentes de la MEC y las células del sistema inmune, a través de factores de crecimiento como PDGF y FCT- β son cruciales para el reclutamiento celular en el sitio de la lesión. Además, se ha demostrado que las MMP, son esenciales para la remodelación de la MEC y están implicadas tanto en condiciones fisiológicas normales como en patologías inflamatorias crónicas, incluyendo la fibrosis y el cáncer. Estos hallazgos subrayan la importancia de una regulación precisa de la MEC y las MMP para evitar una degradación excesiva o un depósito anormal que podrían llevar a enfermedades graves. La comprensión profunda de estos mecanismos puede abrir nuevas vías para el desarrollo de terapias dirigidas a la modulación de la MEC y el control de la inflamación, mejorando así el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias y neoplásicas.

8. Conclusion

In conclusion, the ECM is essential for the regulation of tissue homeostasis and the immune response during inflammatory and pathological processes. The interaction between ECM components and immune system cells through growth factors such as PDGF and TGF- β are crucial for cell recruitment to the site of injury. Furthermore, MMPs have been shown to be essential for ECM remodelling and are involved in both normal physiological conditions and chronic inflammatory pathologies, including fibrosis and cancer. These findings underline the importance of precise regulation of ECM and MMPs to avoid excessive degradation or abnormal deposition that could lead to serious diseases. A thorough understanding of these mechanisms may open new avenues for the development of therapies aimed at modulating ECM and controlling inflammation, thereby improving the treatment of various inflammatory and neoplastic diseases.

9. Bibliografía

1. Ahmad, M. I., Li, Y., Pan, J., Liu, F., Dai, H., Fu, Y., ... & Zhang, H. (2023). Collagen and gelatin: Structure, properties, and applications in food industry. *International Journal of Biological Macromolecules*, 128037.
2. Abyaneh, H. S., Regenold, M., McKee, T. D., Allen, C., & Gauthier, M. A. (2020). Towards extracellular matrix normalization for improved treatment of solid tumors. *Theranostics*, 10(4), 1960.
3. Aldecoa Bedoya, F. (2023). Factor inducible por hipoxia en cáncer. *Horizonte Médico (Lima)*, 23(4).
4. Antar, S. A., Ashour, N. A., Marawan, M. E., & Al-Karmalawy, A. A. (2023). Fibrosis: types, effects, markers, mechanisms for disease progression, and its relation with oxidative stress, immunity, and inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 4004.
5. Arenas, L. A. S., & de Zurbarán, C. B. (2002). La matriz extracelular: El ecosistema de la célula. *Salud Uninorte*, (16), 9-18.
6. Baldari, S., Di Modugno, F., Nisticò, P., & Toietta, G. (2022). Strategies for efficient targeting of tumor collagen for cancer therapy. *Cancers*, 14(19), 4706.
7. Bamias, G., Pizarro, T. T., & Cominelli, F. (2022). Immunological regulation of intestinal fibrosis in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 28(3), 337-349.
8. Bonnans, C., Chou, J., & Werb, Z. (2014). Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nature reviews Molecular cell biology*, 15(12), 786-801.
9. Brassart-Pasco, S., Brézillon, S., Brassart, B., Ramont, L., Oudart, J. B., & Monboisse, J. C. (2020). Tumor microenvironment: extracellular matrix alterations influence tumor progression. *Frontiers in oncology*, 10, 397.
10. Brinkmann, V., & Zychlinsky, A. (2007). Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs. *Nature Reviews Microbiology*, 5(8), 577-582.
11. Cabral-Pacheco, G. A., Garza-Veloz, I., Castruita-De la Rosa, C., Ramirez-Acuña, J. M., Perez-Romero, B. A., Guerrero-Rodriguez, J. F., ... & Martinez-Fierro, M. L. (2020). The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *International journal of molecular sciences*, 21(24), 9739.
12. Chen, Y., Song, Y., Du, W., Gong, L., Chang, H., & Zou, Z. (2019). Tumor-associated macrophages: an accomplice in solid tumor progression. *Journal of biomedical science*, 26, 1-13.
13. Chermnykh, E., Kalabusheva, E., & Vorotelyak, E. (2018). Extracellular matrix as a regulator of epidermal stem cell fate. *International journal of molecular sciences*, 19(4), 1003.
14. Couchman, J. R., & Pataki, C. A. (2012). An introduction to proteoglycans and their localization. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 60(12), 885-897.
15. Davies, L. C., Jenkins, S. J., Allen, J. E., & Taylor, P. R. (2013). Tissue-resident macrophages. *Nature immunology*, 14(10), 986-995.
16. De Almeida, L. G., Thode, H., Eslambolchi, Y., Chopra, S., Young, D., Gill, S., ... & Dufour, A. (2022). Matrix metalloproteinases: from molecular mechanisms to physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacological Reviews*, 74(3), 714-770.
17. Debelle, L., & Alix, A. J. (1999). The structures of elastins and their function. *Biochimie*, 81(10), 981-994.
18. De la Garza Salazar, J. G., & Juárez Sánchez, P. (2013). *El cáncer* (No. 8). Universidad Autónoma de Nuevo León.
19. De Meo, M. L., & Spicer, J. D. (2021, October). The role of neutrophil extracellular traps in cancer progression and metastasis. In *Seminars in immunology* (Vol. 57, p. 101595). Academic Press
20. Diller, R. B., & Tabor, A. J. (2022). The role of the extracellular matrix (ECM) in wound healing: a review. *Biomimetics*, 7(3), 87.
21. Di Martino, J. S., Akhter, T., & Bravo-Cordero, J. J. (2021). Remodeling the ECM: implications for metastasis and tumor dormancy. *Cancers*, 13(19), 4916.
22. Du, W., Xia, X., Hu, F., & Yu, J. (2024). Extracellular matrix remodeling in the tumor immunity. *Frontiers in Immunology*, 14, 1340634.
23. Duffield, J. S. (2010, May). Macrophages and immunologic inflammation of the kidney. In *Seminars in nephrology* (Vol. 30, No. 3, pp. 234-254). WB Saunders.
24. Duffield, J. S., Forbes, S. J., Constandinou, C. M., Clay, S., Partolina, M., Vuthoori, S., ... & Iredale, J. P. (2005). Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair. *The Journal of clinical investigation*, 115(1), 56-65.
25. Dzobo, K., & Dandara, C. (2023). The extracellular matrix: its composition, function, remodeling, and role in tumorigenesis. *Biomimetics*, 8(2), 146.
26. Forriol Campos, F. (2002). Articular cartilage: mechanical factors and their effects on tissue repair. *Rev Ortp Traumatol*, 46, 380-390.

27. Galli, S. J., Borregaard, N., & Wynn, T. A. (2011). Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: macrophages, mast cells and neutrophils. *Nature immunology*, *12*(11), 1035-1044.
28. Gelse, K., Pöschl, E., & Aigner, T. (2003). Collagens—structure, function, and biosynthesis. *Advanced drug delivery reviews*, *55*(12), 1531-1546.
29. Gensel, J. C., & Zhang, B. (2015). Macrophage activation and its role in repair and pathology after spinal cord injury. *Brain research*, *1619*, 1-11.
30. Godwin, A. R., Singh, M., Lockhart-Cairns, M. P., Alanazi, Y. F., Cain, S. A., & Baldock, C. (2019). The role of fibrillin and microfibril binding proteins in elastin and elastic fibre assembly. *Matrix Biology*, *84*, 17-30.
31. Hamidi, H., & Ivaska, J. (2018). Every step of the way: integrins in cancer progression and metastasis. *Nature Reviews Cancer*, *18*(9), 533-548.
32. Henderson, N. C., Rieder, F. y Wynn, TA (2020). Fibrosis: de los mecanismos a los medicamentos. *Naturaleza* , *587* (7835), 555-566.
33. Hynes, R. O. (2009). The extracellular matrix: not just pretty fibrils. *Science*, *326*(5957), 1216-1219.
34. Izzo, R. V., & Gubbiotti, M. A. (2018). Extracellular matrix: the driving force of mammalian diseases. *Matrix Biology*, *71*, 1-9.
35. Jenkins, S. J., Ruckerl, D., Cook, P. C., Jones, L. H., Finkelman, F. D., Van Rooijen, N., ... & Allen, J. E. (2011). Local macrophage proliferation, rather than recruitment from the blood, is a signature of TH2 inflammation. *science*, *332*(6035), 1284-1288.
36. Jiao, Y., Yan, Z., & Yang, A. (2023). The Roles of Innate Lymphoid Cells in the Gastric Mucosal Immunology and Oncogenesis of Gastric Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(7), 6652.
37. Karamanos, N. K., Theocharis, A. D., Piperigkou, Z., Manou, D., Passi, A., Skandalis, S. S., ... & Onisto, M. (2021). A guide to the composition and functions of the extracellular matrix. *The FEBS journal*, *288*(24), 6850-6912.
38. Keibel, A., Singh, V., & Sharma, M. C. (2009). Inflammation, microenvironment, and the immune system in cancer progression. *Current pharmaceutical design*, *15*(17), 1949-1955.
39. Kielty, C. M., Sherratt, M. J., & Shuttleworth, C. A. (2002). Elastic fibres. *Journal of cell science*, *115*(14), 2817-2828.
40. Kirkpatrick, C. A., & Selleck, S. B. (2007). Heparan sulfate proteoglycans at a glance. *Journal of cell science*, *120*(11), 1829-1832.
41. Kobayashi, T., Chanmee, T., & Itano, N. (2020). Hyaluronan: metabolism and function. *Biomolecules*, *10*(11), 152
42. Kokubo, K., Onodera, A., Kiuchi, M., Tsuji, K., Hirahara, K. y Nakayama, T. (2022). Células Th2 convencionales y patógenas en inflamación, reparación de tejidos y fibrosis. *Fronteras en inmunología* , *13* , 945063.
43. Laronha, H. y Caldeira, J. (2020). Estructura y función de las metaloproteinasas de matriz humana. *Celdas*, *9* (5), 1076.
44. LeBleu, V. S., MacDonald, B., & Kalluri, R. (2007). Structure and function of basement membranes. *Experimental biology and medicine*, *232*(9), 1121-1129.
45. LeBleu, V. S., Taduri, G., O'connell, J., Teng, Y., Cooke, V. G., Woda, C., ... & Kalluri, R. (2013). Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Nature medicine*, *19*(8), 1047-1053.
46. Liu, Q., Li, A., Tian, Y., Wu, J. D., Liu, Y., Li, T., ... & Wu, K. (2016). The CXCL8-CXCR1/2 pathways in cancer. *Cytokine & growth factor reviews*, *31*, 61-71.
47. Liu, Y., Lei, H., Zhang, W., Xing, Q., Liu, R., Wu, S., ... & Hu, Y. (2023). Pyroptosis in renal inflammation and fibrosis: current knowledge and clinical significance. *Cell Death & Disease*, *14*(7), 472.
48. Long, H., Lichtnekert, J., Andrassy, J., Schraml, B. U., Romagnani, P., & Anders, H. J. (2023). Macrophages and fibrosis: how resident and infiltrating mononuclear phagocytes account for organ injury, regeneration or atrophy. *Frontiers in Immunology*, *14*, 1194988.
49. Mack, M. (2018). Inflammation and fibrosis. *Matrix Biology*, *68*, 106-121.
50. Mecham, R. P. (2018). Elastin in lung development and disease pathogenesis. *Matrix biology*, *73*, 6-20.
51. Méndez, X., Orgilés, M., López-Roig, S., & Espada, J. P. (2004). Atención psicológica en el cáncer infantil. *Psicooncología*, *1*(1), 139-154.
52. Moretti, L., Stalfort, J., Barker, T. H., & Abeyayehu, D. (2022). The interplay of fibroblasts, the extracellular matrix, and inflammation in scar formation. *Journal of Biological Chemistry*, *298*(2).
53. Mouw, J. K., Ou, G., & Weaver, V. M. (2014). Extracellular matrix assembly: a multiscale deconstruction. *Nature reviews Molecular cell biology*, *15*(12), 771-785.
54. Murphy, G., Knäuper, V., Atkinson, S., Butler, G., English, W., Hutton, M., ... & Clark, I. (2002). Matrix metalloproteinases in arthritic disease. *Arthritis research & therapy*, *4*, 1-11.

55. Myllyharju, J., & Kivirikko, K. I. (2004). Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms. *TRENDS in Genetics*, 20(1), 33-43.
56. Naranjo, T. Á., Noguera-Salvá, R., & Guerrero, F. F. (2009). La matriz extracelular: morfología, función y biotensegridad (parte I). *Revista española de patología*, 42(4), 249-261.
57. Niland, S., Riscanevo, A. X., & Eble, J. A. (2021). Matrix metalloproteinases shape the tumor microenvironment in cancer progression. *International journal of molecular sciences*, 23(1), 146.
58. O'Rourke, S. A., Dunne, A., & Monaghan, M. G. (2019). The role of macrophages in the infarcted myocardium: orchestrators of ECM remodeling. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 6, 101.
59. Piersma, B., Hayward, M. K., & Weaver, V. M. (2020). Fibrosis and cancer: A strained relationship. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1873(2), 188356.
60. Popova, N. V., & Jücker, M. (2022). The functional role of extracellular matrix proteins in cancer. *Cancers*, 14(1), 238.
61. Raezadeh-Sarmazdeh, M., Do, LD y Hritz, BG (2020). Metaloproteinasas y sus inhibidores: potencial para el desarrollo de nuevas terapéuticas. *Celdas*, 9 (5), 1313.
62. Ricard-Blum, S. (2011). The collagen family. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 3(1), a004978.
63. Robledo, G. B. V. (2008). Inflamación. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 51(5), 220-222.
64. Rockey, D. C., Bell, P. D., & Pathway, J. H. F. A. C. to Organ Injury and Failure., 2015, 372. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1300575>, 1138-1149.
65. Shafqat, A., Khan, J. A., Alkachem, A. Y., Sabur, H., Alkattan, K., Yaqinuddin, A., & Sing, G. K. (2023). How Neutrophils Shape the Immune Response: Reassessing Their Multifaceted Role in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(24), 17583.
66. Silvera, L., & Barrios, C. (2002). La matriz extracelular. *Salud Uninorte*, 16.
67. Somanader, D. V., Zhao, P., Widdop, R. E., & Samuel, C. S. (2024). The involvement of the Wnt/ β -catenin signaling cascade in fibrosis progression and its therapeutic targeting by relaxin. *Biochemical Pharmacology*, 116130.
68. Theocharis, A. D., Skandalis, S. S., Gialeli, C., & Karamanos, N. K. (2016). Extracellular matrix structure. *Advanced drug delivery reviews*, 97, 4-27.
69. Vélez Tobón, G. J., Rocha Arrieta, Y. C., Arias Sierra, A. A., & López Quintero, J. Á. (2016). Función del sistema NADPH oxidasa en la formación de trampas extracelulares de los neutrófilos (NETs). *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 32(1), 43-56.
70. Vindin, H., Mithieux, S. M., & Weiss, A. S. (2019). Elastin architecture. *Matrix biology*, 84, 4-16.
71. Wagenseil, J. E., & Mecham, R. P. (2009). Vascular extracellular matrix and arterial mechanics. *Physiological reviews*, 89(3), 957-989.
72. Wang, K., Meng, X., & Guo, Z. (2021). Elastin structure, synthesis, regulatory mechanism and relationship with cardiovascular diseases. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 596702.
73. Wang, K., Wen, D., Xu, X., Zhao, R., Jiang, F., Yuan, S., ... & Li, Q. (2023). Extracellular matrix stiffness—The central cue for skin fibrosis. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 10, 1132353.
74. Wendie, V. H. E. (2004). Inflamación I. *Revista de actualización clínica*, 43(1), 2261-2264.
75. Wynn, T. A., & Barron, L. (2010, August). Macrophages: master regulators of inflammation and fibrosis. In *Seminars in liver disease* (Vol. 30, No. 03, pp. 245-257). © Thieme Medical Publishers.
76. Wynn, T. A., Chawla, A., & Pollard, J. W. (2013). Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*, 496(7446), 445-455.
77. Wynn, T. A., & Vannella, K. M. (2016). Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity*, 44(3), 450-462.
78. Yoshimura, A. (2024). Fibrosis: from mechanisms to novel treatments. *Inflammation and Regeneration*, 44(1), 1.
79. Yuan, Z., Li, Y., Zhang, S., Wang, X., Dou, H., Yu, X., ... & Xiao, M. (2023). Extracellular matrix remodeling in tumor progression and immune escape: from mechanisms to treatments. *Molecular Cancer*, 22(1), 48.
80. Zhao, X., Chen, J., Sun, H., Zhang, Y., & Zou, D. (2022). New insights into fibrosis from the ECM degradation perspective: the macrophage-MMP-ECM interaction. *Cell & bioscience*, 12(1), 117.
81. Zhu, Y., Huang, Y., Ji, Q., Fu, S., Gu, J., Tai, N., & Wang, X. (2021). Interplay between extracellular matrix and neutrophils in diseases. *Journal of immunology research*, 2021, 1-11.