



## Revisión

## Factor de crecimiento epidérmico, innovación y seguridad

Jordi Esquirol Causa<sup>a,b,\*</sup> y Elisabeth Herrero Vila<sup>a,c</sup><sup>a</sup> Hospital Quirón Teknon, Barcelona, España<sup>b</sup> Servei Universitari de Recerca en Fisioteràpia (SURF), Escoles Universitàries Gimbernat, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España<sup>c</sup> Servei de Medicina Preventiva, Àptima, Terrassa, Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 15 de mayo de 2014

Aceptado el 18 de septiembre de 2014

On-line el 27 de noviembre de 2014

## Palabras clave:

Factor de crecimiento epidérmico

Enfermedades de la piel

Envejecimiento de la piel

Cuidados de la piel

Crema para la piel

Apósitos biológicos

Química farmacéutica

## RESUMEN

El recombinant human epidermal growth factor (rhEGF, «factor de crecimiento epidérmico recombinante humano bioidéntico»), disponible en concentraciones y pureza aptas para uso terapéutico, dispone de formulaciones estables en el tiempo. Hay evidencias de efectos terapéuticos beneficiosos en diversas enfermedades y lesiones de la piel (heridas, cicatrices, queloides, dermatitis o alopecia por radiación o por quimioterápicos, hiperpigmentaciones posinflamación o daño causado por la edad), e igualmente puede ser considerado para el tratamiento de algunas afecciones de la mucosa orofaríngea y digestiva alta (aftosis, fistulas faríngeas, mucosas esofágica y gástrica) o para lesiones corneales y conjuntivales.

El rhEGF no muestra efectos secundarios o colaterales en humanos ni en animales de experimentación, evidenciando una óptima tolerabilidad y seguridad.

La formulación magistral otorga versatilidad, individualización, personalización, estabilidad molecular, seguridad y efectividad en condiciones idóneas, evidenciando una buena capacidad de penetración en el tejido, tanto en piel intacta como sobre lesiones cutáneas que exponen los planos inferiores a la superficie.

Se pueden considerar los compuestos con rhEGF para la prevención o tratamiento de diversas afecciones y enfermedades cutáneas o mucosas a través de preparados de formulación magistral.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Epidermal growth factor, innovation and safety

## ABSTRACT

Bioidentical recombinant human epidermal growth factor (rhEGF) is available in concentrations and purity suitable for therapeutic use in long time stable formulations. Beneficial effects in several skin pathologies and lesions have been reported (traumatic and surgical wound healing, laser induced wounds, abnormal scars, keloids, radiation or chemotherapy induced dermatitis, post inflammatory hyperpigmentation or for skin aging damage repairing) and also may be considered for the treatment of several oropharyngeal and high gastroesophageal tract mucosa diseases (mouth sores, pharyngeal fistulas, ulcers), and several corneal or conjunctive mucosa lesions.

rhEGF has not shown any important side or collateral effects in humans or in laboratory experimentation animals, showing optimal tolerability and safety with continuous use for months.

Compounding gives advantages of versatility, individualization, personalization, molecular stability, safety and effectiveness in ideal conditions, showing good tissue penetration, both on intact skin and skin lesions that expose the lower planes to the surface.

rhEGF compounds can be considered for prevention or as a treatment of diverse skin and mucosa diseases and conditions through compounding preparations.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Keywords:

Epidermal growth factor

Skin diseases

Skin aging

Skin care

Skin cream

Biological dressings

Pharmaceutical chemistry

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [esquirol@dr.teknon.es](mailto:esquirol@dr.teknon.es) (J. Esquirol Causa).

## Introducción

La investigación traslacional en biotecnología y la recombinación genética con *Escherichia coli* permiten disponer de *recombinant human epidermal growth factor* (rhEGF, «factor de crecimiento epidérmico recombinante humano bio idéntico») heterólogo purificado y en concentraciones precisas y estables, permitiendo su uso experimental y clínico; el conocimiento preciso de sus mecanismos de acción define sus indicaciones clínicas.

El *epidermal growth factor* (EGF, «factor de crecimiento epidérmico») es sintetizado naturalmente por los mamíferos; antes de obtener el rhEGF, el uso de EGF exigía la centrifugación de sangre del paciente para extraer la fracción llamada *platelet rich plasma* (PRP, «plasma rico en plaquetas»), que contiene numerosas citocinas, entre ellas EGF (EGF autógeno), utilizado a pesar de su composición imprecisa.

La evidencia experimental y las disciplinas «-ómicas» deben integrarse con el conocimiento anterior para reinterpretar el saber preexistente<sup>1</sup>. El enfoque traslacional de la biomedicina exige la aplicación clínica de las investigaciones (*from bench to bed*: del laboratorio a la cabecera del enfermo), requiriendo predecir al inicio de la investigación la utilidad clínica de las conclusiones, precisando una estrecha relación entre investigadores y clínicos, configurando equipos multidisciplinares para el desarrollo de investigaciones con finalidades clínicas directas.

## Factor de crecimiento epidérmico, estructura y bioquímica

Stanley Cohen y Rita Levi-Montalcini recibieron el Premio Nobel de Medicina en 1986 por el descubrimiento de la estructura peptídica del EGF, cuya existencia era conocida anteriormente. El EGF promueve el crecimiento, la proliferación, la diferenciación y la supervivencia celulares<sup>2</sup> mediante el ligando con su receptor de membrana (EGFR, del inglés *epidermal growth factor receptor*).<sup>3</sup>

El EGF, presente en plaquetas, macrófagos y fluidos como orina, saliva, leche y plasma<sup>4</sup>, es un polipéptido (6.045 Da) con 53 aminoácidos y 6 residuos de cisteína que confieren 3 puentes disulfuro intramoleculares («dominio EGF») a su estructura tridimensional<sup>5</sup>, fundamentales para la afinidad con el receptor.

Se conocen al menos 7 familias importantes de factores de crecimiento: EGF, *transforming growth factor-β* (TGF-β, «transformante β»), *insulin-like growth factor* (IGF, «insulínico»), *platelet-derived growth factor* (PDGF, «derivado de las plaquetas»), *fibroblast growth factor* (FGF, «fibroblástico»), *interleukins* (IL, «interleucinas») y *colony-stimulating factor* (CSF, «estimulante de colonias») <sup>6</sup>, importantes para formar, mantener y reparar muchos tejidos, pero capaces de producir enfermedades si actúan anormalmente o por la disregulación de sus receptores<sup>7</sup>.

En la familia del EGF hay otros factores de estructura parecida (con «dominio EGF»): *heparin-binding EGF-like growth factor* (HB-EGF, «factor de crecimiento epidérmico de unión a la heparina»), *transforming growth factor-α* (TGF-α, «factor de crecimiento transformante α»), anfirregulina, epirregulina, epigén, betacelulina y neuroregulinas 1, 2, 3 y 4, entre otros<sup>8</sup>. Se sintetizan mayoritariamente como promotores asociados a la membrana celular, antes de ser liberados a la matriz intercelular mediante escisión proteolítica.

El EGF fue purificado inicialmente de glándulas submandibulares y parótidas (de roedores y humanos), relacionándose con el mantenimiento y la integridad del epitelio orofaríngeo, esofágico y gástrico, con la curación de úlceras y heridas en la boca y el epitelio gastroesofágico, inhibición de la producción de ácido gástrico, estimulación de la síntesis de ADN y protección de la mucosa de lesiones producidas por factores intraluminales (ácido gástrico, ácidos biliares, pepsina, tripsina, agentes físicos, químicos y bacterianos)<sup>9</sup>. El EGF también regula el mantenimiento, la

integridad y la regeneración de la piel y de otros epitelios y mucosas, como el epitelio corneal, la conjuntiva ocular y el desarrollo embrionario del árbol bronquial<sup>7</sup>.

El EGF tiene afinidad por el EGFR de la membrana celular; el complejo ligando-receptor activado activa la tirosina cinasa, iniciando cambios bioquímicos celulares sucesivos: aumenta el calcio intracelular, la glucólisis, la síntesis de proteínas y la expresión de algunos genes (como el propio gen del EGFR), llevando a la síntesis de ADN, al crecimiento y a la proliferación celular<sup>10</sup> (fig. 1), derivando en la proliferación de los queratinocitos, aumentando su adhesividad y motilidad, mientras induce la acción de fosfatasaes duales específicas que atenúan su propia señal, inhibiendo la propia actividad del EGF.

En queratinocitos y otras células cutáneas, el EGF suprime la expresión de genes responsables de la diferenciación celular epidérmica, pero produciendo efectos distintos sobre la transcripción de los genes en células endoteliales y sobre líneas de células epiteliales transformadas y oncogénicas<sup>1</sup>.

En animales de laboratorio, aplicar combinaciones de factores de crecimiento recombinantes produce mayor proliferación, migración celular y síntesis de fibras de colágeno de tipo I en los fibroblastos cutáneos, acelerando la curación de las heridas, aumentando la velocidad de reepitelización y reduciendo el infiltrado inflamatorio<sup>11</sup>. La respuesta mitogénica al EGF de las células *in vitro* requiere la presencia continuada del factor durante 3-4 días (inicio del efecto terapéutico), y su ausencia disminuye la actividad del receptor en unas 4 h<sup>12</sup>.

El EGFR regula factores clave de la inflamación cutánea, la función de barrera cutánea y la defensa ante la infección, siendo importante en la expresión y activación del sistema del complemento en la epidermis humana y en los queratinocitos<sup>13</sup>, que en respuesta a una lesión tisular aguda constituye un proceso beneficioso, pero parece impedir la curación en las heridas crónicas. En queratinocitos de heridas (*in vivo* e *in vitro*), algunos componentes del complemento únicamente se activan en presencia de mononucleares estimulados, pero no en su ausencia: las células inflamatorias activadas serían fundamentales para la curación de las heridas. En cultivos celulares de queratinocitos el TGF-α inhibe el EGFR, disminuyendo la expresión del sistema del complemento y mejorando su inducción en los queratinocitos y en la epidermis, siguiendo la estimulación de citocinas proinflamatorias.

Las *human epidermal growth factor gene-transfected mesenchymal stem cells* (EGF-MSC, «células madre epidérmicas humanas con el gen del EGF transferido») influyen positivamente en la migración y proliferación fibroblástica, evidenciando una estrategia útil para la curación de heridas<sup>14</sup>. La proliferación de las células de injertos cutáneos de células progenitoras de queratinocitos NIKS (línea celular de queratinocitos espontáneamente inmortalizados) en presencia de EGF es óptima, probablemente al estimular la ruta de señalización Notch-1<sup>15</sup>.

La estratificación y diferenciación celular cutánea se inicia en los queratinocitos por una señalización molecular de membrana, incluyendo señales del EGFR, aunque los procesos responsables aún no son completamente conocidos<sup>16</sup>. Las células madre queratinocíticas regulan la homeostasis epidérmica y de los folículos pilosos, en renovación constante; su comportamiento se modifica por moléculas que modulan la señal del sistema receptor/ligando EGF-EGFR, alterando la homeostasis epidérmica y el desarrollo del folículo piloso; el control de esta modulación podría ofrecer oportunidades para la medicina regenerativa cutánea<sup>17</sup>.

El EGFR es importante en la homeostasis tisular, pero también en la progresión de algunos tumores cutáneos<sup>18</sup>, observándose una actividad anormalmente alta relacionada con mutaciones del receptor, más que con aumentos en la actividad o la concentración

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3799572>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3799572>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)