

## Señalización celular asociada a especies reactivas de oxígeno y su rol en cicatrización de heridas

Cellular signaling associated with reactive oxygen species and their role in wound healing

Nataly Ortega T.<sup>1</sup> & Carlos Rosas C.<sup>1,2</sup>

**ORTEGA, N. & ROSAS, C.** Señalización celular asociada a especies reactivas de oxígeno y su rol en cicatrización de heridas. *J. health med. sci.*, 6(3):199-205, 2020.

**RESUMEN:** La señalización celular es un complejo mecanismo molecular que consiste en la transferencia de información proveniente de un ambiente externo celular, que es recibida, traducida y convertida en una respuesta interna, permitiendo comunicar a la célula con su entorno y con otras células. A nivel intracelular se generan una cascada de señales que involucra la formación de mensajeros que tienen por objetivo modificar la expresión génica. Sin embargo, existen muchos factores que regulan la actividad de estos mensajeros, entre ellos la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Se ha observado que la producción de ROS está asociada a muchas patologías y por lo tanto pueden afectar una vía de señalización celular que en condiciones normales está regulada. No obstante, se ha observado en los últimos años que ROS es fisiológicamente necesario para que la célula cumpla mucha de sus funciones y que en el ambiente intracelular está totalmente regulado existiendo un balance entre oxidantes y antioxidantes, pero que el balance se pierde cuando existe una depleción de los sistemas antioxidantes y/o una producción de radicales libres que conlleva a un ambiente oxidante. En la presente revisión narrativa se hizo un análisis de las principales vías de señalización celular que son regulados por ROS y como esto podría estar asociado al proceso de cicatrización de heridas.

**PALABRAS CLAVE:** ROS, antioxidantes, cisteína, cicatrización

### INTRODUCCIÓN

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) son parte de un complejo grupo de compuestos denominado radicales libres. Dentro de las ROS hallamos al anión superóxido, radical hidroxil y al peróxido de hidrógeno.

Dentro de los procesos fisiológicos celulares existen fuentes de ROS como es la fuga de electrones, desde la cadena de transporte de electrones a nivel de la mitocondria, ciertos procesos metabólicos que faciliten la formación de estos compuestos, ya sea para activar una determinada vía de señalización celular o como parte de los mecanismos de defensa celular. Si bien vemos que existe formación de ROS, existen también componentes que contrarrestan el efecto deletéreo de ROS y mantienen un cierto equilibrio a nivel celular y corresponden a los sistemas antioxidantes. Existen diversos elementos que forman parte de los antioxidantes como es el caso de ciertas

enzimas como superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión-s-transferasa y sistemas no enzimáticos como el glutatión, la tiorredoxina, la glutarredoxina, entre otras. Todos estos elementos facilitan el balance del estado redox y evitan que la célula sea dañada y finalmente sea encaminada a una necrosis. No obstante ROS es formado como parte de los procesos celulares para activar ciertas vías de señalización celular y conllevar a mecanismos de autorregulación del mismo ROS o activar ciertas vías independientes. Para comprender como ROS puede regular la función de ciertas proteínas asociadas a vías de señalización celular es necesario tener en consideración, algunas propiedades redox que existen en algunos aminoácidos.

Según Ghezzi (2005) y Guttman (2010), la oxidoreducción es una modificación postraduccional que ocurre en proteínas que contienen

<sup>1</sup> Departamento de Ciencias Morfológicas, Facultad de Medicina y Ciencia, Universidad San Sebastián, Santiago – Chile.

<sup>2</sup> Núcleo de Ciencias Biológicas, Facultad de Estudios Interdisciplinarios, Universidad Mayor, Santiago – Chile.

principalmente cisteína como parte de los aminoácidos estructurales. Las cisteínas son 1 de los 2 aminoácidos que son incorporados naturalmente, que contienen azufre. Este aminoácido es uno de las mayores fuentes de balance redox en sistemas biológicos. Así por todo lo anterior, el objetivo del presente artículo de revisión narrativa fue describir las principales vías de señalización, sus efectores y los mecanismos de regulación que están asociados a la presencia de ROS intracelular y como esta se asocia a procesos fisiológicos como la cicatrización de heridas.

## DESARROLLO

### Principales efectores de vías de señalización celular regulados por especies reactivas de oxígeno

#### 1. Fosfatasa

Las fosfatasa son kinasas que tienen por función desfosforilar a proteínas en ciertos aminoácidos, ya sea tirosina o serina/treonina, de acuerdo a las características que posea la enzima. Evidencia reciente propone a las especies reactivas de oxígeno como un “mensajero” que permite regular la fosforilación de residuos de tirosina.

Según Chiarugi & Cirri (2003) y Kamata *et al.*, (2005), todo comienza cuando un determinado ligando se une a un receptor tirosina kinasa e incrementa su actividad tirosina kinasa intrínseca. Este incremento es regulado por las fosfatasa manteniendo un equilibrio de la actividad. Sin embargo, existen mecanismos que permiten una actividad tirosina kinasa persistente, modificando ciertas acciones como es la proliferación, la apoptosis, entre otras. Este mecanismo consiste en inactivar a las fosfatasa usando ROS. Se ha observado que al sobreexpresar catalasa, existe un bloqueo del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Es así como la inhibición de las tirosina fosfatasa por medio de ROS, tiene un rol muy importante en la señalización celular de Receptores Tirosina Kinasa (RTK) y que estas fosfatasa pueden ser rescatadas, utilizando agentes reductores, permitiendo una mayor desfosforilación del receptor activado. Estos hallazgos confirman que la regulación redox de las tirosina fosfatasa puede ser de importancia fisiopatológica, ya que existe inhibición del crecimiento

celular en condiciones basales celulares, pero en células tumorales existen altos niveles de  $H_2O_2$ , que favorecerían una señalización celular de los receptores tirosina kinasa, más potente. (Figura 1) Últimamente se ha observado que además de este ROS intracelular, existen oxidantes extracelulares que pueden afectar la señalización de RTK. Es así como la radiación, la exposición a metales, agentes alquilantes y particularmente los agentes oxidantes, han sido encontrado como responsables de la activación de RTK aun cuando el ligando no está presente.

Un caso particular sobre la inactivación reversible de fosfatasa es el que ocurre con fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa (PTEN). Lee *et al.*, (2002) describieron el rol de ROS con esta proteína. Esta fosfatasa tiene por función, revertir la acción de fosfoinositol 3-quinasa (PI3K) por la remoción del fosfato unido al grupo hidroxil del extremo 3'. Esta función le confiere propiedades supresoras de tumores. Sin embargo, al aplicar,  $H_2O_2$  existe inactivación reversible de PTEN a través de la oxidación del aminoácido Cisteína presente en la posición 124 y la formación de un puente disulfuro con la cisteína 71. Este efecto es revertido por Tiorredoxina.

De acuerdo a lo indicado por Zhang *et al.*, (2015), la Proteína Tirosina Fosfatasa 1B (PTP1B)

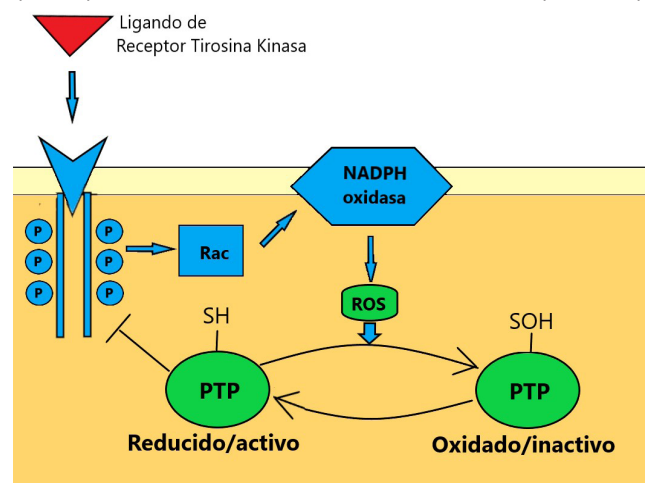


Fig. 1. Mecanismo de Regulación de los receptores tirosina kinasa (RTK), a través de ROS. La activación de NADPH Oxidasa estimula la producción de ROS, oxidando e inactivando de esta forma a las fosfatasa y permitiendo a la vía de RTK activar a sus efectores. (Modificado de Chiarugi, P. & Cirri, P. Redox regulation of protein tyrosine phosphatases during receptor tyrosine kinase signal transduction). *TRENDS in Biochemical Sciences*, 28(9): 509 – 514, 2003.

regula negativamente el proceso cicatrización bajo la presencia de enfermedades crónicas como diabetes. Esto se lleva a cabo a través de la desfosforilación por parte de PTP1B del receptor de tipo 2 del factor de crecimiento vascular endotelial, lo que significa que el proceso de angiogénesis, necesario para el proceso de cicatrización, se ve afectado considerablemente.

## 2. Src

Src es una proteína tirosina kinasa no receptora, presente de manera ubicua en diversos tejidos y preferentemente en neuronas, plaquetas y osteoclastos. Su función es contribuir a la mantención de la homeostasis celular y regular ciertos procesos como la proliferación celular y sobrevida, regulación del citoesqueleto, control de la forma celular y mantención de contactos intercelulares. Está compuesto por dominios SH3, SH2 además del dominio catalítico que le confiere su función. En el extremo carboxilo encontramos un dominio regulatorio negativo, en donde al estar fosforilado, inactiva a Src. Si bien existen mecanismos canónicos de regulación de Src, no es la única manera que existe actualmente, ya que se ha observado que esta también puede ser regulada por el estado redox.

Kemble & Sun (2009) demostraron que existe una manera de inactivar a Src a través de oxidación reversible de cisteínas. Particularmente se trata de la cisteína 277, que es sensible a oxidación, promueve la formación de dímeros a través de puentes disulfuro y que este proceso es conservado en ciertas proteínas tirosina kinasa como es el receptor tipo 1 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR1). Este proceso no solo es limitado a las especies reactivas de oxígeno sino también a las de nitrógeno.

Según Chiarugi & Cirri, se ha observado que Src es capaz de incrementar su actividad luego de ser tratada con agentes que liberan NO. Además de incrementar su actividad se ha comprobado que la oxidación de Src kinasa induce polimerización a través de puentes disulfuro. Esto sería clave para que Src kinasa alcance un estado totalmente activado y pueda conferir un fenotipo invasor a las células por una reorganización del citoesqueleto. Además, Según Giannoni *et al.*, (2010) el estado redox de Src es capaz de mediar el “cross talk” entre factores de crecimiento e integrinas. Un ejemplo es lo que ocurre particularmente entre el Receptor

del Factor de Crecimiento Epidermal (EGFR) y la integrina  $\alpha v \beta 2$ , en donde Src es activado vía ligación de integrinas por componentes de la matriz extracelular y esto llevando a la fosforilación por parte de Src, de la tirosina 485 de EGFR. En este sentido, la activación de Src, también puede estar mediada por oxidación en respuesta a la generación de ROS. Según Giannoni *et al.*, (2008), otro rol de Src está estrechamente ligado a la sobrevida celular y anoikis. Se ha descrito a Src como un actor principal en la resistencia a apoptosis inducida por desanclaje a la matriz extracelular y su sensibilidad redox ejerce un rol esencial. Finalmente, según Krasnowska *et al.*, (2008), existe una asociación de la regulación redox de Src en la progresión tumoral. Ya se ha observado que varias células tumorales en donde la activación de Src, ha sido detectada, existen grandes cantidades de ROS. Diversos ensayos en donde mutan las cisteínas presentes en el v-Src (Src viral) logran demostrar que la oxidación de v-Src mediada por ROS es requerida para formación de tumores in-vivo. Más aun, células tratadas con N-acetil-cisteína (NAC) promueven una reducción de la actividad de Src. El resumen de las principales funciones de Src que son reguladas por ROS se encuentra en la Figura 2.

Se ha observado que Src promueve la migración de queratinocitos y la cicatrización a través

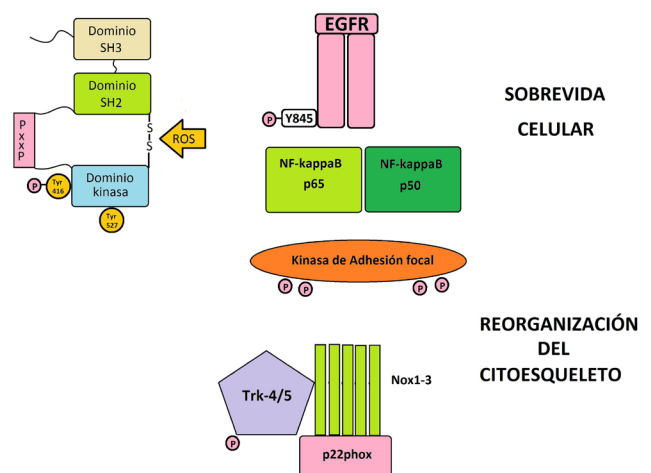


Fig. 2. Src es activado completamente por ROS y media diversas funciones intracelulares. La producción de ROS promueve la formación de puentes disulfuro entre los dominios SH2 de Src para activarla completamente y promover la sobrevida celular, la reorganización del citoesqueleto y la localización de la generación de ROS en invadopodios. (Modificado de Giannoni, E.; Taddei, M.; Chiarugi, P. Src redox regulation: Again in the front line. *Free Radic Biol Med*, 49: 516 – 527, 2010.

de la vía ERK, la que a su vez regula la expresión de MMP-2 (Wu *et al.*, 2016). Esto se traduciría en una disminución de la reepitelialización, la cual es fundamental para el cierre de la herida.

### 3. NF- $\kappa$ B

Son un grupo de factores de transcripción que poseen un rol esencial en procesos de inflamación e inmunidad. Además, regula procesos como crecimiento celular, diferenciación, desarrollo y apoptosis. La proteína en si consiste en homodímeros o heterodímeros que se forman entre al menos 5 diferentes miembros de estas familias. Esto permite que NF- $\kappa$ B sea muy diversa y pueda promover la expresión de muchos genes. Es regulada por Inhibidores de  $\kappa$ B (I $\kappa$ B) que impide su unión al DNA y evitando que cumpla su función. Por otra parte, la actividad I $\kappa$ B es regulada por I $\kappa$ B quinasa (IKK), que fosforila a I $\kappa$ B y libera a NF- $\kappa$ B para que viaje al núcleo y puede ejercer su función. No obstante, la regulación de la actividad de NF- $\kappa$ B, no solo depende de IKK y I $\kappa$ B sino que además de la producción de ROS en la célula. No es sorpresa que ROS module una respuesta de NF- $\kappa$ B y que los genes blanco de NF- $\kappa$ B puedan atenuar o promover el ROS intracelular y así definir el destino de la célula. Es así que encontramos genes blanco de NF- $\kappa$ B que poseen actividad antioxidante y otros que promueven la producción de ROS, especialmente en los procesos de inflamación. Pero además de promover transcripción génica que afecta a ROS, NF- $\kappa$ B puede ser influenciado directamente por ROS y así modificar su actividad. Se sabe que ROS estimula a NF- $\kappa$ B cuando este se encuentra en el citoplasma, pero lo inhibe cuando está en el núcleo, por lo tanto existe un comportamiento bifásico de ROS ante NF- $\kappa$ B. Sin embargo, el antecedente común en ambos casos es que la vía más caracterizada en que ROS afecta la señalización es a través de su reacción con las cisteínas.

La oxidación directa de NF- $\kappa$ B por ROS es capaz de inhibir su habilidad de unirse al DNA. Particularmente, la Cisteína 62 de la subunidad p50 de NF- $\kappa$ B es sensible a oxidación. Pero no sólo es afectada por ROS sino que también puede ser S-nitrosilada por NO a través de i-NOS, la cual es estimulada por NF- $\kappa$ B y estaría actuando como un mecanismo autorregulatorio. Este proceso puede ser inhibido por Redox factor-1 (Ref-1), que a su vez es estimulado por su interacción directa con

TRX1. Otros antecedentes sostienen que ROS y NAC es capaz de activar a la subunidad catalítica de la proteína Kinasa dependiente de AMP-cíclico (PKAc) y PI3K así mediar la fosforilación de la serina 276 y 536 respectivamente, del homólogo A del oncogén viral de reticuloendoteliosis (RelA), una subunidad de NF- $\kappa$ B que permitiría finalmente conllevar a la expresión de genes. Pero ROS no solo actúa de de manera directa, sino que también "rio arriba" de la vía de señalización y es así que existen diversos blancos de ROS que influyen en la actividad de NF- $\kappa$ B. Es así que tenemos a IKK que es activada por ROS cuando promueve la formación de puentes disulfuro entre la cisteína 54 y la 347. Pero la oxidación de la cisteína 179 conlleva a inactivación de la misma. Además se ha descrito que la adición de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, induce la fosforilación alternativa de I $\kappa$ B que liberaría NF- $\kappa$ B y así poder iniciar la transcripción génica.

En el caso de la cicatrización de heridas, Ambrozova *et al.*, (2017) menciona que NF- $\kappa$ B regula la proliferación y migración de queratinocitos, la expresión de metaloproteinasas además de la secreción y estabilidad de citoquinas y factores de crecimiento.

### 4. AMPK

La kinasa dependiente de AMP (AMPK) es una proteína heterotrimérica compuesta por subunidad alfa catalítica y subunidades beta y gamma que son regulatorias. Es conocida por ser regulada por los cambios en la disponibilidad energética de la célula, siendo inducida por aumentos en la razón AMP/ATP, en los requerimientos de ATP y por depleción de glucógeno, principalmente. Esta es activada por su fosforilación en T172, mediada por AMPKK (LKB1, CaMKKbeta). Esta kinasa atípica se encuentra asociada a muchas funciones celulares y posee efectos protectores para el sistema cardiovascular y últimamente se ha observado que AMPK es sensible a las concentraciones de ROS. Choi *et al.*, (2001) demostraron que el ratio AMP/ATP es el mayor parámetro por el cual AMPK responde bajo una condición de stress oxidativo como es el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, pero que AMPK puede ser regulado en parte por una vía dependiente de tirosina kinasa, el cual es independiente de los niveles de nucleótidos y que en resumen AMPK por sí mismo no parece ser un blanco directo de ROS sino que la cascadas de señalización celular mediadas por AMPK son altamente sensibles al stress oxidativo.



Park *et al.*, (2006) demostraron que bajas concentraciones de  $H_2O_2$  son capaces de inducir proliferación celular en células tumorales a través de la activación de AMPK. Hou *et al.*, (2010) observaron que esta activación es importante para activar la vía de señalización AMPK-FOXO3 y así permitir una mayor producción de Tiorredoxina, un potente antioxidante que podría jugar un importante rol en evitar daño endotelial en paciente con diabetes y síndrome metabólico. Emerling *et al.*, (2009) consideran que AMPK como figura central del metabolismo, también está afecto a ROS intracelular y en algunos casos, particularmente del ROS proveniente de la Mitocondria, como parte de su procesamiento metabólico, siendo un mecanismo de activación independiente de concentraciones de AMP/ATP, que son habitualmente activadores canónicos de AMPK. Por lo que considerar a ROS como un activador de AMPK no estaría tan alejado, más aun cuando posee cisteínas cercanas en su loop de activación, que podría jugar algún rol en la regulación.

Específicamente en cicatrización de heridas, Zhao *et al.*, (2017) concluyeron que la inhibición de AMPK por medio del uso de Metformina acelera el proceso de cicatrización con una epidermis mejorada y depósito de colágeno en dermis. Por su parte Qing *et al.*, (2019) demostraron que Metformina induce polarización de los macrófagos M2 para acelerar la cicatrización de heridas.

### 5. Akt

La serina/treonina kinasa Akt es un componente crítico de una vía de señalización intracelular que ejerce efectos sobre la supervivencia y la apoptosis. La forma de Akt no fosforiladas es prácticamente inactiva, y la fosforilación de Thr-308 y Ser 473 estimula su actividad. La inactivación de Akt también ocurre a través de desfosforilación de los dos sitios de fosforilación de proteínas fosfatasa 2A (PP2A). La activación de Akt contribuye a la supervivencia de las células tratadas con peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ). A pesar de que  $H_2O_2$  induce la activación transitoria de Akt seguido de una desfosforilación y su degradación, el mecanismo preciso de desfosforilación de Akt inducido por  $H_2O_2$  no es bien entendido. Recientemente se ha observado que Akt inactivo desarrolla en su loop de activación, puentes disulfuro sensibles a redox, lo que sugiere que Akt es una proteína regulada por redox. Mura *et al.*, (2003) demostraron que la sobreexpresión

de Glutaredoxina (GRX) protegió a la kinasa Akt de la oxidación inducida por  $H_2O_2$  y suprimió el reclutamiento de la proteína fosfatasa 2A a Akt, lo que resultó en una fosforilación sostenida de Akt y la inhibición de la apoptosis. Este efecto fue revocado por el cadmio, un inhibidor de la GRX. Además un ensayo in vitro reveló que GRX redujo el Akt oxidado en concierto con el glutatión, Nicotinamida-Adenina-Dinucleótido-Fosfato (NADPH), y el glutatión disulfuro reductasa.

Según Dan *et al.*, (2008) GRX juega un papel importante en la protección de las células de la apoptosis mediante la regulación el estado redox de Akt, además de existir una asociación entre diversos componentes sensibles a redox como es NF- $\kappa$ B, en donde además influyen algunos efectores asociados a metabolismo como RAPTOR o mTor.

En la situación particular de cicatrización de heridas, Xiao *et al.*, (2017) demostraron que el aceite de ozono promueve la cicatrización de heridas, por incremento de la migración de los fibroblastos a través de la vía de señalización PI3K/Akt/mTOR.

### 6. NRF2

Hemos visto que existen muchos componentes celulares que son regulados por el estado redox y además existen enzimas expresadas a niveles muy bajos que aumentan ante la presencia de agentes oxidantes. Sin embargo, existen factores de transcripción sensibles al estrés químico y uno de ellos es NF-E2-related factor 2 (Nrf2) que actúa a través de elementos de respuesta antioxidantes (ARE) para activar la transcripción génica. Además para ejercer su función la proteína debe estabilizada por muchos genes dependientes de ARE y además debe ser fosforilada, proceso que puede ser regulado por diversas proteínas kinasas que derivan de diversas vías de señalización celular, aunque hasta la fecha no se ha podido identificar a los efectores de este proceso, a excepción de PKC que fosforila a Nrf2 en la serina 40. No obstante, Keap1, una proteína asociada al citoesqueleto, induce degradación proteosomal de Nrf2 evitando de esta manera su acción. Se sabe que Keap1 es una proteína sensible al estado redox ya que posee 3 cisteínas (C151, C273, C288) que son importantes para su actividad.

Según Ambrozova *et al.*, Nrf2 juega un rol clave en la resolución de la etapa inflamatoria pero

no en la reepitelialización. Sumado a ello, Long *et al.*, (2016) indican que en paciente diabéticos Nrf2 mejora la cicatrización, disminuyendo el estrés oxidativo, promoviendo la proliferación y migración, disminuyendo la apoptosis y potenciando la expresión de TGF- $\beta$ 1.

## CONCLUSIÓN

La cicatrización de heridas es un complejo proceso que permite restaurar la continuidad de la piel. Para que esto se lleve a cabo correctamente, depende de una serie de factores locales y generales. En este último punto, se menciona que la nutrición es un factor general relevante en el éxito de la cicatrización, pero poco analizado en un contexto celular y molecular. Mas aun, se sabe que la nutrición a través del consumo de antioxidantes puede interferir en ciertas vías de señalización celular, pero hasta ahora pocas revisiones se han centrado en el rol de las especies reactivas de oxígeno en el proceso de cicatrización, mediada a través de vías de señalización. En la presente revisión, se analizaron los principales efectores de las vías de señalización asociadas a especies reactivas de oxígeno, siendo NRF2 uno de los más mencionados en la literatura. Otro efector de relevancia clínica es AMPK. Esto debido a que pacientes diabéticos tienen heridas crónicas a recurrencia y por lo tanto el consumo regular de Metformina, un inhibidor de AMPK, podría apoyar en este proceso de cicatrización, no obstante, esto al parecer no es suficiente y por lo tanto se deben analizar otros efectores asociados.

Sin duda, esta revisión sienta las bases para potenciar la investigación multidisciplinaria básico-clínica, en donde se pueda regular el estado redox de un paciente a través de la dieta y de esta manera optimizar la cicatrización, en especial en pacientes con heridas crónicas.

---

**ORTEGA, N. & ROSAS, C.** Cellular signaling associated with reactive oxygen species and their role in wound healing. *J. health med. sci.*, 6(3):199-205, 2020.

**ABSTRACT:** Cellular signaling is a complex molecular mechanism that consists of the transference of data from an external cellular environment that is received, translated and converted into an internal response, allowing the cell to communicate with the environment and

other cells. At the intra-cellular level, a torrent of signals is generated that involves the formation of messengers which aim to modify the gene expression. However, many factors regulate the activity of these messengers, such as the formation of oxygen reactive species (ROS). It has been noted that the production of ROS is linked to many pathologies and therefore can affect a cellular signaling pathway that in normal conditions would be regulated. However, it has been noted in the past years that ROS is physiologically needed for the cell to fulfill many of its functions and that is normalized in the intra-cellular environment existing a balance between oxidants and antioxidants, but the balance is lost whenever there is a depletion of the anti-oxidant systems and /or production of free radicals leading to an oxidant environment. In the present narrative review, an analysis of the main cellular signaling pathways regulated by ROS was made, and how this could be linked to the wound healing process.

**KEY WORDS:** ROS, antioxidants, cysteine, wound healing.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ambrozova, N; Ulrichova, J & Galandakova, A. Models for the study of skin Wound healing. The role of Nrf2 and NF- $\kappa$ B. *Biomed. Pap. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech. Repup.* 161(1):1–13, 2017.
- Chiarugi, P. & Cirri, P. Redox regulation of protein tyrosine phosphatases during receptor tyrosine kinase signal transduction. *Trends Biochem. Sci.*, 28(9):509–14, 2003.
- Choi, S.; Kim, S; Lee, K.; Kim, J.; Mu, J.; Birnbaum, M.; Kim, S. & Ha, J. The Regulation of AMP-Activated Protein Kinase by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Biochem. Bioph. Res. Co.*, 287(1):92–7, 2001.
- Dan, H.; Cooper, M.; Cogswell, P.; Duncan, J.; Ting, J. & Baldwin, A. Akt-dependent regulation of NF- $\kappa$ B is controlled by mTOR and Raptor in association with IKK. *Genes Dev.* 22:1490–500, 2008.
- Emerling, B.; Weinberg, F.; Snyder, C.; Burgess, Z.; Mutlu, G.; Violet, B.; Budinger, S. & Chandel, N. Hypoxic activation of AMPK is dependent on mitochondrial ROS but independent of an increase in AMP/ATP ratio. *Free Radic. Biol. Med.*, 46(10):1386–91, 2009.
- Ghezzi, P. Oxidoreduction of proteins thiols in redox regulation. *Biochem. Soc. Trans.*, 33(6): 1378–81, 2005.
- Giannoni, E.; Buricchi, F.; Grimaldi, G.; Parri, M.; Cialdai, F.; Taddei, M.; Raugei, G.; Ramponi, G. & Chiarugi, P. Redox regulation of anoikis: reactive oxygen species as essential mediators of cell survival. *Cell Death Differ.* 15(5):867–78, 2008.
- Giannoni, E.; Taddei, M. & Chiarugi, P. Src redox regulation: Again in the front line. *Free Radic. Biol. Med.*, 49(4):516–27, 2010.
- Guttmann, R. Redox regulation of cysteine-dependent enzymes. *J. Anim. Sci.*, 88(4):1297-306, 2010.
- Hou, X.; Song, J.; Li, X.; Zhang, L.; Wang, X.; Chen, L. & Shen, Y. Metformin reduces intracellular reactive oxygen species levels by upregulating expression of the

- antioxidant thioredoxin via the AMPK-FOXO3 pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 396(2):199–205, 2010.
- Kamata, H.; Honda, S.; Maeda, S.; Chang, L.; Hirata, H. & Karin, M. Reactive oxygen species promote TNF $\alpha$ -induced death and sustained JNK activation by inhibiting MAP kinase phosphatases. *Cell*. 120(5):649–61, 2005.
- Kemble, D. & Sun, G. Direct and specific inactivation of protein tyrosine kinases in the Src and FGFR families by reversible cysteine oxidation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 106(13):5070–5, 2009
- Krasnowska, E.; Pittaluga, E.; Brunati, A.; Brunelli, R.; Costa, G.; De, Spirito, M.; Serafino, A.; Ursini, F. & Parasassi, T. N-acetyl-L-cysteine fosters inactivation and transfer to endolysosomes of c-Src. *Free Radic. Biol. Med.* 45(11):1566–72, 2008.
- Murata, H.; Ihara, Y.; Nakamura, H.; Yodoi, J.; Sumikawa, K. & Kondo, T. Glutaredoxin exerts an antiapoptotic effect by regulating the redox state of Akt. *J. Biol. Chem.* 278(50):50226–33, 2003.
- Park, I.; Hwang, J.; Kim, Y.; Ha, J. & Park, O. Differential Modulation of AMPK Signaling Pathways by Low or High Levels of Exogenous Reactive Oxygen Species in Colon Cancer Cells. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1091:102–9, 2006.
- Lee, S.; Yang, K.; Kwon, J.; Lee, C.; Jeong, W. & Rhee, S. Reversible Inactivation of the Tumor Suppressor PTEN by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *J. Biol. Chem.*, 277(23):20336–42, 2002.
- Zhang, J.; Li, L.; Liu, Y.; Zhang, C.; Zhang, Y. & Zen, K. Protein Tyrosine Phosphatase 1B Impairs Diabetic Wound Healing Through Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 Dephosphorylation. *Arterioscler Thromb Vasc. Biol.* 35(1):163–74, 2015
- Wu, X.; Yang, L.; Zheng, Z.; Li, Z.; Shi, J.; Li, Y.; Han, S.; Gao, J.; Tang, C.; Su, L. & Hu, D. Src promotes cutaneous Wound healing by regulating MMP-2 through the ERK pathway. *Int. J. Mol. Med.* 37(3):639–48, 2016
- Zhao, P.; Sui, B.; Liu, N.; Lv, Y.; Zheng, C.; Lu, Y.; Huang, W.; Zhou, C.; Chen, J.; Pang, D.; Fei, D.; Xuan, K.; Hu, C. & Jin, Y. Anti-aging pharmacology in cutaneous wound healing; effects of metformin, resveratrol, and rapamycin by local application. *Aging Cell* 16(5):1083–93, 2017
- Qing, L.; Fu, J.; Wu, P.; Zhou, Z.; Yu, F. & Tang, J. Metformin induces the M2 macrophage polarization to accelerate the wound healing via regulating AMPK/mTOR7/NLRP3 inflammasome signaling pathway. *Am. J. Transl. Res.*, 11(2):655–68, 2019.
- Xiao, W.; Tang, H.; Wu, M.; Liao, Y.; Li, K.; Li, L. & Xu, X. Ozone oil promotes wound healing by increasing the migration of fibroblasts via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Biosci. Rep.*, 37(6): pii: BSR20170658, 2017.
- Long, M.; Rojo de la Vega, M.; Wen, Q.; Bharara, M.; Jiang, T.; Zhang, R.; Zhou, S.; Wong, P.; Wondrak, G.; Zheng, H. & Zhang, D. An Essential Role of NRF2 in Diabetic Wound Healing. *Diabetes*, 65(3):780–93, 2016.

Dirección para correspondencia:

Carlos Rosas C.

Departamento de Ciencias Morfológicas

Facultad de Medicina y Ciencia

Universidad San Sebastián

Email: carlos.rosas@uss.cl

Recibido: 05-01-20

Aceptado: 12-04-20