

© 2025 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 28: 1-14, 2025.

<https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2025.768>

## Papel de la respuesta inflamatoria en el proceso de cicatrización

Francisco González-García<sup>1</sup>, Yazmín Campechano-Hernández<sup>1,2</sup>,  
Yoselin Alejandra González-Muñiz<sup>1</sup> y Alejandro Cabrera-Wrooman<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Tejido Conjuntivo, Centro Nacional de Investigación y Atención de Quemados, Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra”, Calzada México-Xochimilco # 289, Colonia Arenal de Guadalupe, 14389, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México, México. <sup>2</sup>Departamento de Ingeniería Química, Industrial y de Alimentos. Universidad Iberoamericana, Prolongación Paseo de Reforma # 880, Lomas de Santa Fe, C.P. 01219, Ciudad de México, México. E-mails: \*cabrerawrooman@gmail.com ; acabrera@inr.gob.mx

### RESUMEN

El proceso de cicatrización es un proceso complejo que involucra varios tipos celulares y eventos moleculares con el objetivo de restaurar la integridad del tejido. La cicatrización se lleva a cabo en 4 etapas secuenciales conocidas como: hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación. Entre ellas la inflamación es una fase que debe aumentar, para cerrar la herida y asegurar una correcta cicatrización, que es regulada por las células del sistema inmunológico que liberan citocinas como: IL-6, IL1 $\beta$  y factores de crecimiento como: factor de necrosis tumoral- $\alpha$ . Una desregulación en las citocinas y factores de crecimiento provocan una inflamación crónica, lo que va a desarrollar una fibrosis. Existen diferentes causas por las que esta última aparece, las quemaduras son uno de los principales accidentes que originan esta patología en un 80%. Esta alteración es consecuencia del desequilibrio en la interacción de diferentes células del tejido cutáneo y del sistema inmunológico durante la curación. En esta revisión se discute el papel de las citocinas y los factores de crecimiento presentes en la inflamación y cómo las quemaduras causan cicatrices hipertróficas.

**Palabras clave:** inflamación, cicatrización hipertrófica, fibrosis, quemaduras, diabetes.

### Role of the inflammation response in the healing process

### ABSTRACT

The wound healing process is a complex process that involves various cell types and molecular events with the goal of restoring tissue integrity. Healing occurs in four sequential stages known as: hemostasis, inflammation, proliferation, and remodeling. Among these, inflammation is a phase that must be upregulated to close the wound and ensure proper healing. This phase is regulated by immune system cells that release cytokines such as IL-6, IL-1 $\beta$ , and growth factors such as tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ). Dysregulation of cytokines and growth factors leads to chronic inflammation, which in turn promotes fibrosis and results in hypertrophic scar formation. There are several causes of chronic scarring, with burns being one of the main injuries associated with this condition. Around 80% of burn injuries result in hypertrophic scarring, as a consequence of the imbalance in the interaction between various skin tissue cells and the immune system during healing. This review discusses the role of cytokines and growth factors involved in inflammation and how burns lead to hypertrophic scarring.

**Keywords:** inflammation, hypertrophic scar, fibrosis, burns, diabetes.

## INTRODUCCIÓN

**L**a piel es el órgano más grande del cuerpo humano. Actúa como barrera entre el organismo y el entorno para protegerlo de la radiación ultravioleta (UV), los agentes patógenos, los químicos y de las agresiones físicas. Además de ser sensorial, regula la temperatura, controla la pérdida de agua, produce vitamina D y funciona como un sistema inmunológico al detectar a los patógenos. Está formada por tres capas, 1) la epidermis es la más superficial y está compuesta por los estratos: basal que es el más profundo espinoso, granuloso, lúcido y el córneo que lo cubre; 2) la intermedia es la dermis, que se subdivide en dos: la papilar y la reticular, por último; 3) la más profunda la hipodermis, que contiene: los lóbulos adiposos con folículos pilosos, las neuronas sensoriales y los vasos sanguíneos (Abdo, Sopko & Milner, 2020).

Cada subcapa presenta características funcionales que contribuyen a proteger la piel. El estrato basal es parte de la epidermis, contiene principalmente células troncales que se diferencian en queratinocitos y al estratificarse forman niveles más externos hasta culminar en el estrato córneo donde se encuentran los melanocitos, (células especializadas) que secretan melanina, sustancia encargada de la pigmentación, el color de la piel y proteger de los rayos UV.

En el estrato espinoso están las células de Langerhans, que exploran el medio en la búsqueda de patógenos que lograron penetrar para eliminarlos y alertar al resto de los componentes del sistema inmunológico. La dermis papilar es el segmento con mayor cúmulo celular de la capa. Los diferentes tipos celulares que forman esta subcapa son: los fibroblastos, los macrófagos residentes, los monocitos y los mastocitos. En la parte más externa las papilas dérmicas dan soporte a la epidermis a través de la lámina y el estrato basal; contiene terminaciones nerviosas y vasos sanguíneos que transportan nutrientes a estos últimos estratos.

Por otro lado, en la dermis reticular existe una reducida presencia de células, pero es abundante en fibras de colágena, folículos pilosos, vasos sanguíneos y capilares linfáticos, así como de terminales nerviosas (Baroni, Buommino, De Gregorio, Ruocco, Ruocco & Wolf, 2012). Finalmente, la hipodermis es la capa más profunda, une a la dermis con el tejido muscular y está compuesta por células adiposas que atraviesan a los vasos sanguíneos y contiene terminaciones nerviosas sensibles a la presión y a las vibraciones.

## FASES DEL PROCESO DE REPARACIÓN DE HERIDAS

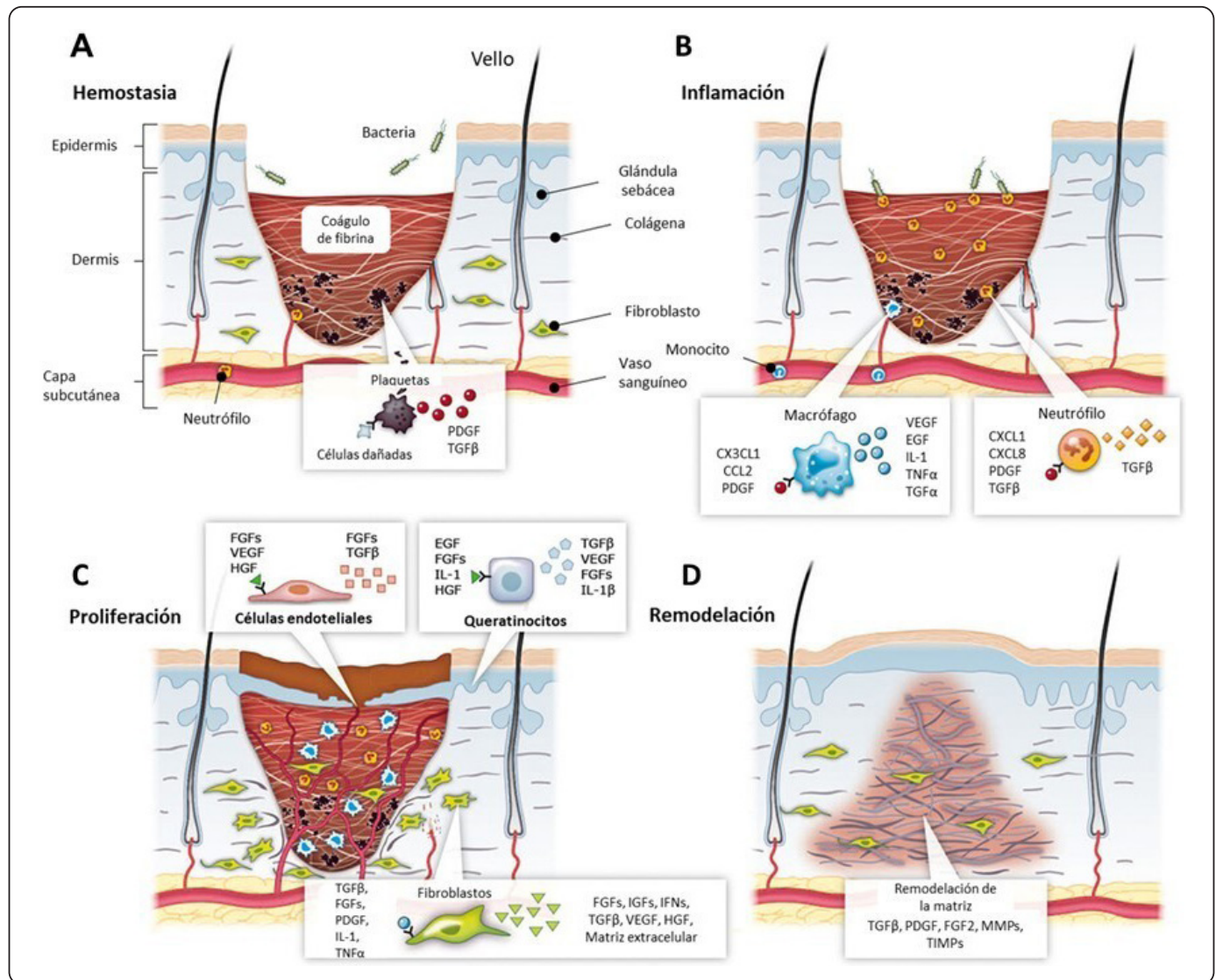
En conjunto las capas y sus componentes otorgan a la piel de habilidades protectoras, y la capacidad de repararse. Cuando este órgano sufre algún daño, ya sea ocasionado por objetos

punzocortantes o abrasivos, secreta señales de alerta al sistema inmunológico para detener posibles infecciones bacterianas e iniciar el proceso de cicatrización, que consta de 4 etapas (Figura1).

En la primera etapa, la hemostasia se reconoce por la agregación plaquetaria que sella el flujo de sangre en la zona, provocada por la interacción de las plaquetas con la pared vascular interrumpida a consecuencia del daño endotelial y las fibras de colágena de la matriz extracelular. En esta fase las proteínas plasmáticas y los factores de coagulación participan entre sí para integrar una red de fibrina que da soporte al cúmulo plaquetario, que cubre temporalmente la herida y forma un coágulo (González-Villalva *et al.*, 2020). Las plaquetas presentes en la red liberan a los siguientes factores de crecimiento: el derivado de las plaquetas (PDGF) y el vascular endotelial (VEFG) para la formación de nuevos vasos sanguíneos desde los primeros instantes del daño.

A partir de lo anterior cobran especial relevancia en la activación del sistema inmunológico los queratinocitos, los monocitos, los macrófagos residentes, las células de Langerhans (las células dendríticas con antígenos) y las células endoteliales (Figura1). Las células endoteliales son las primeras en secretar moléculas que alertan al organismo de un daño, estas son conocidas por señalar el peligro (DAMPs) al indicar a otras células que se inicie la reparación. Las células de Langerhans y los macrófagos residentes sintetizan IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  (Cumberbatch, Dearman & Kimber, 1996; Parameswaran & Patial, 2010) para atraer a los neutrófilos y a los macrófagos, al activar a su vez a los linfocitos y contribuir al inicio del proceso inflamatorio (Monteleone, Stow & Schroder, 2015).

En la segunda etapa, la inflamación elimina a los patógenos que intentan colonizar el lecho de la herida e inicia el proceso de curación. Tras la pérdida tisular se observa la inflamación, calor, dolor y enrojecimiento, causados por los cambios celulares y vasculares promovidos por las citocinas como la histamina que incrementa la permeabilidad vascular, la presencia de las células inflamatorias, las inmunoglobulinas, las citocinas y las quimiocinas (Figura1). En las primeras 48 horas después de la lesión, los neutrófilos son los primeros en migrar atraídos por las quimiocinas, secretan IL-8 que, a su vez, atrae a los monocitos al sitio del daño y los diferencia a macrófagos proinflamatorios (M1). Juntos son de los primeros en secretar IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-7 e IL-8 y al Factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), así como al interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), (Qing, 2017). Esto genera un microambiente que retroalimenta su función y lo hace propicio para limpiar el tejido de partículas extrañas, patógenos y células necróticas. Al mismo tiempo son reclutados los linfocitos en el espacio en reparación y son orientados a un perfil proinflamatorio con características de linfocitos del tipo Th1.



**Figura 1. Etapas de la cicatrización A) Hemostasia; B) Inflamación; C) Proliferación y D) Remodelación. Elementos celulares, factores y citocinas que participan en cada una de las fases durante el cierre de la herida. Modificado de (Sun, Siprashvili & Khavari, 2014).**

Una vez alcanzado el objetivo, se reduce el infiltrado de neutrófilos por apoptosis y los macrófagos cambian el fenotipo de una activación clásica M1 a una alternativa M2 (antiinflamatorios) e inicia la síntesis de IL-10. Por otro lado, también los queratinocitos intervienen en la secreción de la IL-10 de manera temprana (Werner & Grose, 2003). Al mismo tiempo se da la diferenciación de los linfocitos T a células T reguladores (Treg) que sintetizan IL-10.

Las células Treg regulan la actividad de los linfocitos Th1 y a los macrófagos proinflamatorios a la baja (Kazmi *et al.*, 2022). La IL-10 con su función antiinflamatoria promueve el cambio de fenotipo de los linfocitos Th1 al perfil Th2 que secretan al medio extracelular las citocinas antiinflamatorias IL-4 e IL-13 (Chen *et al.*, 2018). Al disminuir la inflamación inicia la fase

proliferativa o de granulación, en la que se observa un incremento en los niveles de VEGF, del factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF-β1) e IL-10 lo que favorece la neoformación de los vasos capilares y estimula la proliferación de las células endoteliales (angiogénesis), (Jiang *et al.*, 2015).

En la tercera etapa, la proliferación permite el paso de nutrientes a la herida, facilita la migración de los fibroblastos de los bordes del tejido sano hacia el interior del coágulo de fibrina donde se desarrollan por efecto del PDGF y el Factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF). Inicia la producción de la colágena tipo III por estimulación de los factores de crecimiento y de tejido conectivo (CTGF), el de crecimiento epidermal (EGF) y el TGF-β1 (Jia *et al.*, 2018), (Shieh, Tsai, Chi & Wu, 2019). Estos factores estimulan la síntesis de la matriz

extracelular (ECM) provisional que más tarde será remodelada. También en esta etapa, los fibroblastos se activan y cambian su fenotipo hacia miofibroblastos por inducción del TGF- $\beta$ 1, y por el aumento de las adhesiones focales. En este proceso de transdiferenciación participan los protomiofibroblastos, que expresan  $\beta$ - y  $\gamma$ - actina (Watterson, Lanning, Diegelmann & Spiegel, 2007). Los miofibroblastos presentan propiedades contráctiles que permiten acercar los bordes de la herida para acelerar el cierre del daño, esta habilidad es mediada por la expresión de la proteína  $\alpha$ -actina del músculo liso ( $\alpha$ -SMA) presente en su citoesqueleto y organizada a manera de fibras de estrés intracelulares que están ausentes en el fibroblasto (Watterson *et al.*, 2007).

El aumento en el número de fibroblastos, macrófagos, fibras de colágena y vasos sanguíneos en la nueva matriz constituyen el tejido de granulación. Con la integración de este tejido, al poco tiempo del daño se estimula la migración y proliferación de los queratinocitos basales y de las células troncales epidérmicas regenerativas que se encuentran en la epidermis interfolicular, en los folículos pilosos y en las glándulas sebáceas (Prieto-Torres, Hernández-Ostiz, Pelegrina-Fernández & Conejero del Mazo, 2016). La reepitelización se da desde los bordes de la herida tras el estímulo de los siguientes Factores de crecimiento: el epidérmico (EGF), el de los queratinocitos (KGF), el semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1) y el nervioso (NGF). Este proceso de reepitelización se presenta cuando es cubierta la superficie de la nueva matriz aislándola del medio externo, momento en que los queratinocitos secretan proteínas para reconstruir la membrana basal que anclará a la nueva dermis con la epidermis (Landén & Stähle, 2016).

Por último, en la cuarta etapa de remodelación, la estructura del tejido atraviesa por una serie de cambios, en especial los fibroblastos sustituyen a la colágena tipo III para producir colagenasas y gelatinasas que pertenecen a las metaloproteinasas (MMP) y a la serina proteasa. Ambas proteínas están encargadas de desarticular a las fibras de colágena de la matriz extracelular provisional para ser sustituidas por fibras de colágena tipo I y reducir la proporción de la colágena tipo III (Figura 1). Al mismo tiempo que se deposita la elastina en conjunto aportan elasticidad al nuevo tejido (Gao *et al.*, 2023), para ejercer control en el proceso de recambio y la nueva colágena no sea degradada, se sintetizan los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP) y el de la proteasa  $\alpha$ 1 (PI  $\alpha$ 1) y la macroglobulina  $\alpha$ 2 específicos para la serina proteasa.

En lo que respecta a la actividad de las células del tejido, esta disminuye, así como el número de vasos sanguíneos a consecuencia de la apoptosis celular. Por último, la cicatriz presenta una disminución en la pigmentación por ausencia de los melanocitos, encargados de la producción de melanina. Otro parámetro disminuido en la cicatriz, es la fuerza de resistencia, la inicial es de aproximadamente un 25% en relación con la

piel sana, la cual aumentará hasta en un 80% con el paso del tiempo, pero nunca recuperará las condiciones iniciales (Schultz, Chin, Moldaver & Diegelmann, 2011).

## LA RESPUESTA INFLAMATORIA Y SUS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN

La respuesta inflamatoria tiene dos diferentes etiologías, ya sea por daño en la piel a través de golpes y heridas o quemaduras que provocan la liberación de DAMPs (Brusselle & Bracke, 2014; Gudkov & Komarova, 2016) o la presencia de patrones moleculares asociados a los patógenos (PAMPs) derivados de las bacterias que son reconocidos por las células fagocíticas y las células presentadoras de antígenos. Estas células mantienen activa la inflamación no infecciosa o infecciosa respectivamente, estos componentes celulares sirven como señales de alarma y son reconocidos por las proteínas transmembranales tipo 1 en las células inmunológicas Toll Like Receptors (TLR) y forman parte de Pattern Recognition Receptors, por sus siglas en inglés (PRR). Estos receptores actúan como sensores primarios al activar las vías de señalización que conducen a la inducción de los genes inmunes y los inflamatorios (Takeda, Kaisho & Akira, 2003).

Los TLR intervienen junto con los receptores de la superfamilia de las inmunoglobulinas los IL-1R, IL-6R, IL18R y el TNFR (Kaminska, 2005), en el inicio del proceso de inflamación, a través del dominio del receptor Toll-IL-1 (TIR) que activa la vía de señalización del factor de transcripción NF- $\kappa$ B, y por consecuencia el estrés (Brint *et al.*, 2002). Estas vías de señalización desencadenan importantes señales a nivel intracelular y se les conoce como vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK). Estas cinasas dirigen las respuestas celulares en una variedad de estímulos que incluyen a los mitógenos, a un choque térmico y a las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ . Que regulan la proliferación celular, la diferenciación, la supervivencia celular y la apoptosis (Kaminska, 2005). La gran familia de las MAPKs incluye a las ERK, que van a iniciar los estímulos inflamatorios y al estrés al activar a JNK y p38 (Sabio & Davis, 2014). También encontramos al factor nuclear kappa-beta (NF- $\kappa$ B), este factor de transcripción es esencial en los procesos inflamatorios, en la respuesta inmune, en la supervivencia y en la apoptosis.

La actividad de NF- $\kappa$ B se debe a estímulos que incluyen sustancias derivadas de los patógenos, las citocinas inflamatorias intercelulares y las diferentes enzimas (Moynagh, 2005). Esta vía regula la producción de las citocinas proinflamatorias y el reclutamiento de las células inflamatorias que contribuyen a la respuesta inflamatoria. Otra vía de señalización que interviene en la inflamación es la vía de señalización de las citocinas Janus cinasa/ transductor de señal y activador de la transcripción (vía JAK-STAT), (Zhang & An, 2007). La señalización JAK/

STAT permite la traducción directa de una señal extracelular en una respuesta transcripcional, por ejemplo, la unión de los miembros de la familia IL-6 a los receptores de la membrana plasmática activa a las proteínas JAK-STAT. Las proteínas STAT se unen a regiones promotoras de genes diana para regular la transcripción de los genes inflamatorios (Boengler, Hilfiger-Kleiner, Drexler, Heusch & Schulz, 2008). La inflamación es un elemento clave en la progresión patológica de algunas enfermedades. Alteraciones en la activación de las vías de MAPK, NF- $\kappa$ B o JAK-STAT se asocia con enfermedades inflamatorias, autoinmunes y con cáncer (Oeckinghaus, Hayden & Ghosh, 2011). Múltiples factores de transcripción regulan a una variedad de genes inflamatorios IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  (Rahman, 2006). Sin duda, una mejor comprensión de las vías de respuesta inflamatoria y los mecanismos moleculares contribuirá a mejorar la prevención y el tratamiento de las enfermedades inflamatorias.

### CICATRICES HIPERTRÓFICAS

La reparación anormal de una herida tiene alteraciones dentro de las fases que la componen, desde un desbalance que prolonga la inflamación, hasta una disminución en la remodelación del tejido de granulación, esto provoca un alto grado de contracción y da lugar a las cicatrices hipertróficas (Sarrazy, Billet, Micallef, Coulomb & Desmoulière, 2011); resultado de un aumento en la actividad de los miofibroblastos (Wang, Chen, Li, Ma & Tang, 2015), seguido de una producción excesiva de matriz extracelular o una matriz anormal, que ocasiona la fibrosis en el tejido reparado. Este tipo de cicatrices son el producto de cirugías, inflamación, quemaduras o algún otro evento traumático. Las cicatrices hipertróficas tienen repercusiones fuertes a través de un crecimiento anormal del tejido afectado, una apariencia antiestética, reducción de la funcionalidad de la zona afectada y límite en el rango de movimiento, más acentuado, si está situada en alguna articulación. La incidencia de estas cicatrices está entre el 40% y el 70% cuando son a causa de una cirugía y asciende hasta un 91% en el caso de las quemaduras (Hinz, 2010).

Las células que participan en la formación de las cicatrices hipertróficas son los fibroblastos y miofibroblastos. Ambas líneas celulares sintetizan Colágeno I, y el incremento en la concentración de esta proteína fibrosa ocasiona la contracción de la herida (Wang *et al.*, 2015). Acorde a su localización en la dermis, hay dos tipos de fibroblastos: los reticulares y los papilares, pero sólo los reticulares participan en la diferenciación de los miofibroblastos hiperactivos, por el aumento en los niveles de TGF- $\beta$ 1 (Gauglitz, Korting, Pavicic, Ruzicka & Jeschke, 2011). Los miofibroblastos expresan  $\alpha$ -SMA y promueven la producción de ECM. Otros factores involucrados en la formación de la cicatriz hipertrófica son la maduración de la colágena y el sistema de regulación MMP/TIMP (Sarrazy *et al.*, 2011).

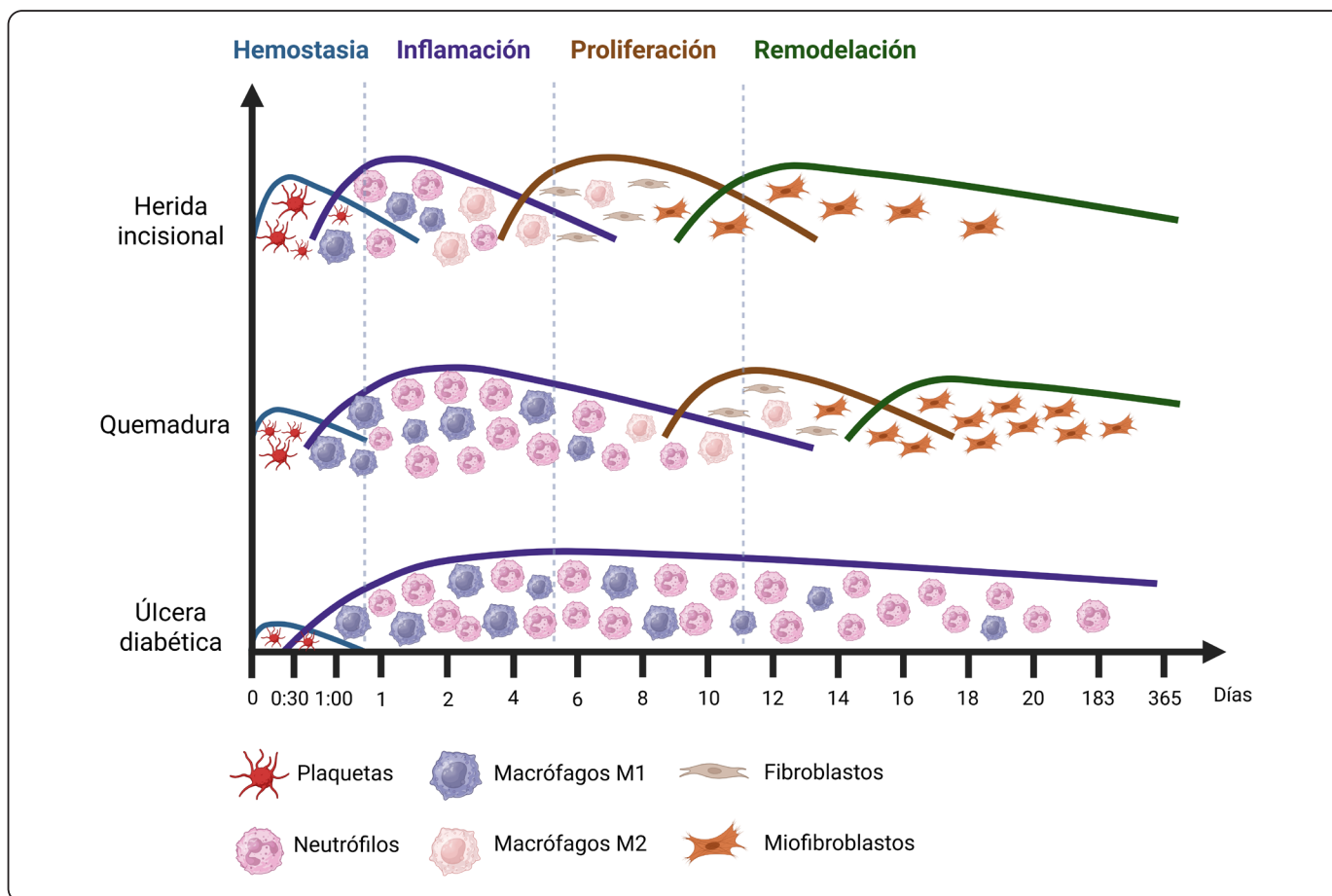
Estudios recientes indican que la respuesta inflamatoria crónica es la responsable de la reparación del tejido con desarrollo de fibrosis en la piel lesionada (Zhang & An, 2007). Esto sucede porque, las células endoteliales expresan moléculas de adhesión, es decir, los neutrófilos se unen y emigran desde la sangre hacia el lugar donde está la reacción. Cuando están unidos los mediadores locales liberan agentes quimiotácticos que atraen a los macrófagos y estos activan a las citocinas IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  para la coagulación y la permeabilidad vascular (Sun *et al.*, 2020). Así, la inflamación crónica desencadena mediadores inflamatorios para que se presente o no la fibrosis a causa de la activación de los miofibroblastos como células efectoras de las cicatrices hipertróficas (Figura 2). Se sabe que el TGF- $\beta$  es el elemento central promotor de la fibrosis en los órganos, incluida la piel, por un efecto más profundo en la cicatrización de las heridas.

### CITOCINAS Y FACTORES QUE PARTICIPAN EN LA HIPERTROFIA DE LAS CICATRICES

Otras moléculas que participan en la formación de la cicatriz hipertrófica son las citocinas, que activan señales sobre las mismas células que las secretan (autocrina) o en células cercanas (paracrina) y distantes (endocrina), tienen su origen en distintas células como los linfocitos T cooperadores, los mastocitos, los macrófagos, las células endoteliales y las células de Schwann (Figura 2). Las citocinas proinflamatorias descritas son: IL-1, IL-2, IL-6, IL-7 y TNF- $\alpha$  y entre las antiinflamatorias están las IL-4, IL-10, IL-13 y TGF- $\beta$  (Tabla I). En el inicio del daño, la IL-1 $\alpha$  es sintetizada por los queratinocitos, los fibroblastos y las células endoteliales sometidas al estrés durante la lesión celular, infección e inflamación, también es liberada a partir de la membrana de las células que mueren durante el daño (Ogawa, 2017).

La IL-1 $\alpha$  tiene la capacidad de modular a los factores que promueven la adhesión celular para la agregación del infiltrado celular de los neutrófilos al sitio efector. Por otro lado, los monocitos y los macrófagos activados tanto residentes como reclutados son las principales células en sintetizar a la IL-1 $\beta$ . La IL-1 $\alpha$  también presenta potencial proinflamatorio (Gauglitz *et al.*, 2011), que incrementa la activación y proliferación de los fibroblastos para la producción de la colágena, en la activación a linfocitos T cooperadores y a células B (Kaneko, Kurata, Yamamoto, Morikawa & Masumoto, 2019). Se conoce que colabora con la IL-2 en la expansión de las células Natural Killer y en la diferenciación del perfil linfocítico Th1 que se caracteriza por secretar citocinas proinflamatorias.

En condiciones normales la IL-1 $\alpha$  participa en el inicio de la respuesta inmune celular, aumenta la expresión del receptor para la IL-4 en las células T cooperadoras indiferenciadas. Este receptor da la señal para la polarización del perfil linfocítico Th2 (Bent, Moll, Grabbe & Bros, 2018), (Cote-Sierra *et al.*,



**Figura 2.** Fases del proceso de cicatrización en tres tipos de heridas. Se muestran las 4 fases de cicatrización acordes al tipo de herida y los diferentes tipos celulares presentes en cada fase. **Herida Incisional:** Se observa el tiempo necesario para concluir en una cicatrización normal, se muestra que las fases se solapan entre sí en un periodo de tiempo adecuado, y cómo van participando los diferentes tipos celulares en el cierre de la lesión normotrófica. **Quemadura:** la hemostasia se lleva a cabo en un periodo adecuado, pero la inflamación se prolonga hasta el día 14, lo que provoca un desfase en el tiempo de la proliferación y la remodelación, alterando la cicatrización. **Úlcera diabética:** Muestra una disminución de la hemostasia y una inflamación indefinida de por lo menos un año, dificulta la sucesión de las últimas fases y el cierre de la lesión (Mulder *et al.*, 2022; Perez-Favila *et al.*, 2019; Przekora, 2020).

**Tabla I.** Clasificación pro y antiinflamatoria de las principales citocinas involucradas en la reparación de heridas.

| Citocina | Fuente principal                               | Función          |
|----------|------------------------------------------------|------------------|
| IL-1     | Macrófagos, monocitos                          | Proinflamatoria  |
| IL-4     | Células Th2                                    | Antiinflamatoria |
| IL-6     | Macrófagos, células T, adipocitos              | Proinflamatoria  |
| IL-8     | Macrófagos, células epiteliales y endoteliales | Proinflamatoria  |
| IL-10    | Monocitos, células T                           | Antiinflamatoria |
| IL-12    | Células dendríticas, macrófagos, neutrófilos   | Proinflamatoria  |
| IL-6     | Fibroblastos, neuronas, células epiteliales    | Antiinflamatoria |
| TNF      | Macrófagos, linfocitos, adipocitos             | Proinflamatoria  |
| INF      | Células Th1                                    | Proinflamatoria  |
| IL-4     | Macrófagos, fibroblastos, células T            | Proinflamatoria  |
| TGF      | Macrófagos, células T                          | Antiinflamatoria |

2004) que en orden de intervención en el proceso de reparación de la herida tendrá una función antiinflamatoria para curación de la herida. Se ha reportado que altos niveles de una citocina cambian los efectos de otras células y posibilitan a los IL-1 $\beta$  al no permitir la activación de los linfocitos Th2 prolongando la fibrosis.

Una más de las primeras citocinas en intervenir es la interleucina-6 (IL-6) sintetizada por macrófagos y está presente en infecciones y quemaduras, también participa en la maduración y activación de monocitos y linfocitos; es reguladora de la inflamación aguda, y de la cicatrización oportuna, interviene en la diferenciación, la activación y la proliferación de los leucocitos, de las células endoteliales, los queratinocitos y los fibroblastos. Además de un papel central en la inflamación aguda y en la cicatrización oportuna (Weissenbach *et al.*, 2004).

Con base en lo anterior, favorece la quimiotaxis de los leucocitos en una herida (Wright *et al.*, 2014), la migración de los fibroblastos al lugar de la lesión, la interacción profibrótica entre los fibroblastos y los queratinocitos; la producción de las citocinas proinflamatorias en los macrófagos y los monocitos a través de las vías de señalización de MAPK y de NF- $\kappa$ B la secreción de las IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  (Parameswaran & Patial, 2010). A su vez, la IL-6 afecta a los queratinocitos estimulando la síntesis del KGF y de la oncostatina M (miembro de la familia de la IL-6) que incentiva la señalización profibrótica de STAT3 en los fibroblastos dérmicos (Canady, Arndt, Karrer & Bosserhoff, 2013).

Por otro lado, la IL-6 regula la transdiferenciación de los fibroblastos a miofibroblastos por medio de la expresión de la TGF- $\beta$ 1 en la herida (Dufour, Alvarez, Russo & Chizzolini, 2018) y directamente en los fibroblastos a través de la vía de señalización JAK/ERK. La sobreexpresión de la IL-6 afecta la secreción de MMP1 y MMP3, al utilizar la interleucina sobre los fibroblastos y en no modular la cantidad de colágena depositada en la matriz extracelular de las cicatrices hipertróficas (Zhu, Ding & Tredget, 2016).

Estos estudios previos evidencian que la sobreexpresión del PDGF está relacionado con el crecimiento y sobrevivencia de los miofibroblastos y a su alta capacidad de sintetizar colágena III. Así como el estímulo para expresar los receptores de TGF- $\beta$ 1 y TGF- $\beta$ 2. Este efecto está relacionado con los altos niveles del factor encontrados en la dermis y epidermis de las cicatrices hipertróficas. Por otro lado, la isoforma del TGF- $\beta$ 1 afecta la curación en heridas de espesor total al reducir su velocidad de reepitelización y al aumentar su nivel.

En los pacientes con quemaduras se observó su alta presencia y en suma con la IL-4 se vio favorecido el desarrollo de la cicatriz hipertrófica. Sin embargo, con la isoforma TGF- $\beta$ 3 se logró

una cicatrización normotrófica, probado en un modelo murino al bloquear con anticuerpos hubo un aumento en la fibrosis del tejido cicatrizal (Sun *et al.*, 2020), (Zhu *et al.*, 2016). Es importante mencionar que la vía que interviene en la activación sostenida de los fibroblastos y los miofibroblastos es la de la señalización TGF- $\beta$ /Smad presente en la cicatriz hipertrófica, demostrado al inhibir la fosforilación de Smad3 en presencia de TGF- $\beta$ 1. El resultado fue una disminución de la fibrosis en el hígado de las ratas en experimentación (Liu *et al.*, 2006).

Se conoce que algunas interleucinas son antiinflamatorias y otras proinflamatorias. Dentro de este grupo de citocinas la IL-4 y la IL-13 en conjunto contribuyen a la fibrosis en la piel y en diferentes órganos. Ambas pertenecen al perfil linfocítico Th2, pero cuando son independientes se les considera antiinflamatorias debido a su desempeño secuencial en el control de la inflamación durante la curación de las heridas a causa de cirugías, punzocortantes, pequeñas abrasiones, etc. Pero cuando se salen de control, estimulan la fibrosis a través de la vía de señalización IL-4R $\alpha$ /STAT6, IL-13R $\alpha$ 1 e IL-13R $\alpha$ 2/STAT6 y la expresión de genes para la secreción de IL-4 e IL-13, además de una excesiva síntesis de colágena y una elevada producción de TGF- $\beta$  igual da lugar a una fibrosis.

Por sí misma, la IL-4 al lograr que en los fibroblastos se produzcan colágena tipo I y III de manera exacerbada hay presencia de fibrosis. También la IL-13 participa en el efecto profibrótico, el gen de la colágena 2 $\alpha$ (I) pero su producción evita la degradación de las fibras de la proteína al impedir la función de las MMPs a través de las TIMPs en los fibroblastos (Nguyen, Austin, Huang, Mamalis & Jagdeo, 2020). Si bien no se ha determinado con exactitud la participación de las citocinas proinflamatorias y de los factores en la pérdida del control de la fase aguda en la inflamación crónica, sí está reconocido el aumento de la actividad contráctil y profibrótica de los fibroblastos con una mayor presencia del marcador  $\alpha$ -SMA, la desproporción en las cantidades de colágena tipo III y I, y las dificultades en la remodelación de las fibras de estas proteínas.

### CICATRIZACIÓN EN QUEMADURAS

El proceso de cicatrización de una quemadura no es la adecuada. La inflamación es una de las principales etapas que se alteran, sobreponiéndose con la de la proliferación, lo que origina una cicatriz hipertrófica. Por lo tanto, en las lesiones térmicas los vasos sanguíneos están colapsados en el tejido aledaño, en personas con una quemadura mayor al 20% corporal, en quemaduras de segundo grado profundo y de tercer grado, se dificulta una formación adecuada del coágulo en la etapa de la hemostasia. Otra alteración, es la disminución de las plaquetas durante las primeras 48 horas; sin embargo, pasado este tiempo aumentan, lo que parece tener relación con el porcentaje del área quemada (Cato, Wearn, Bishop, Stone, Harrison & Moiemien, 2018).

Esto repercute en una limitada formación de coágulos en etapas tempranas, debido a la reducción del flujo sanguíneo por la vasoconstricción entre la zona dañada y la zona de estasis, lo que retrasa la secreción de los factores que estimulan la proliferación y migración de los queratinocitos y los fibroblastos. Por otro lado, al pasar las primeras horas del daño térmico aumenta el número de plaquetas, se forman coágulos a nivel sistémico y al afectar a los órganos se presenta una falla multiorgánica, este fenómeno es conocido como coagulopatías (Strudwick & Cowin, 2018). Las coagulopatías son producto de la inflamación causada por las citocinas proinflamatorias IL-6, IL-8, IL-1 y TNF- $\alpha$ , que intensifican el Factor Tisular (TF), a diferencia de las IL-6 y TNF- $\alpha$  que inhiben la fibrinólisis (Ball *et al.*, 2020).

Todos estos procesos forman el coágulo y elevan la respuesta inflamatoria a nivel sistémico. También en las primeras horas del daño, tras el reclutamiento de los neutrófilos y los macrófagos, se producen enzimas, mediadores químicos (principalmente histamina y leucotrienos) y especies reactivas de oxígeno como O<sub>2</sub> y OH<sup>-</sup> que destruyen el tejido aledaño ocasionando la liberación de patrones moleculares asociados al daño (DAMPs) que prolongan el tiempo de la fase inflamatoria (Lisset *et al.*, 2015), (Figura 2).

El aumento de citocinas proinflamatorias conduce al organismo a secretar las antiinflamatorias (IL-10, IL-13, IL-4 e IL-5) para lograr la homeostasis. A menudo, de este fenómeno biológico resulta: la inmunosupresión de la inmunidad innata (Th1), se reduce la actividad celular de esta vía inmunológica incrementando la colonización de patógenos en la herida, evitando su cierre (Septin Mauludiyana *et al.*, 2021). Cuando el organismo logra el equilibrio, la cicatrización es conducida por la vía Th2, a niveles donde las citocinas del perfil se encuentran aumentados y aparece la cicatriz hipertrófica, propician la acumulación descontrolada de MEC y una disminuida fase de remodelación (Korkmaz *et al.*, 2023).

### CITOCINAS EN LAS CICATRICES HIPERTRÓFICAS

Así como la presencia elevada y prolongada de algunas citocinas conduce a una fase crónica de la inflamación y lleva al tejido en reparación a la fibrosis, existen interleucinas que ayudan a controlar la inflamación y en consecuencia a controlar la fibrosis. Un ejemplo es la interleucina 10 (IL-10), secretada por los macrófagos, los linfocitos T reguladores (Treg) y las células T cooperadoras (Th2; la sintetizan los neutrófilos, las células dendríticas y las células B (Sziksz *et al.*, 2015), inhibe a las citocinas proinflamatorias estimulando la producción de las citocinas antiinflamatorias.

En estudios clínicos se observó que la IL-10 previene el rechazo de un trasplante, controla la inflamación en diferentes enfermedades, y por esto se utiliza en el tratamiento de algunas que son autoinmunes, ejemplos: la esclerosis múltiple y diabetes. La IL-10 al ser considerada un tipo de citocina antiinflamatoria

juega un papel importante en el control de cicatrices y de patologías asociadas con la fibrosis (Shi *et al.*, 2014). La presencia equilibrada de la IL-10 en el microambiente, regula la función de los fagocitos y los neutrófilos, que propician la presencia de las especies reactivas de oxígeno y las de nitrógeno para eliminar a las bacterias que intentan colonizar la herida. Esta respuesta celular es sostenida por los linfocitos Th1 durante la fase inflamatoria, y en las siguientes etapas de la reparación.

La IL-10 influye en la respuesta de Th2 y a su vez lo hace con los linfocitos B para producir anticuerpos específicos a fin de eliminar a los patógenos invasores y su eliminación. Sin embargo, se ha visto que al subir de forma desproporcionada los niveles de IL-10 disminuye la eficacia antibacterial de la respuesta Th1 (Peñaloza, Noguera, Riedel & Bueno, 2018) y activa la respuesta Th2 que no funciona de inmediato, ya que requiere de mayor tiempo para influir en los linfocitos B y su diferenciación a células plasmáticas para producir anticuerpos que eliminen a los patógenos, lo que da oportunidad al crecimiento de bacterias y eleva la inflamación a un grado crónico (Duell, Tan, Carey, Wu, Cripps & Ulett, 2012).

La IL-10 en las primeras etapas de la inflamación activa a los linfocitos Treg, células que producen IL-10 e intensifica sus niveles en el microambiente (Kazmi *et al.*, 2022). Esto ocasiona una reducción de la actividad de los linfocitos Th1, bajan los niveles de citocinas proinflamatorias y aparece la inmunidad humoral a través de la respuesta Th2 que también aumenta los niveles de esta citocina por secreción (Ng, Britton, Hill, Verhagen, Burton & Wraith, 2013). Al mismo tiempo se ha visto que la IL-10 influye en la polarización de los macrófagos antiinflamatorios (M2) que conducen a una remodelación ordenada de la herida (Makita, Hizukuri, Yamashiro, Murakawa & Hayashi, 2015).

A nivel intracelular después de que la IL-10 se une a su receptor (IL-10R) en la membrana de la célula diana, se sabe que impulsa la fosforilación de PI3K y AKT, a través de la vía de señalización y a su vez al factor de transcripción STAT3 asociando el mecanismo de esta vía a la inhibición de la reducción en la hipertrofia de la dermis. Esto en un estudio donde se bloqueó al receptor de la IL-10R en un cultivo de fibroblastos obtenidos de cicatrices hipertróficas y normotróficas. Al inhibir a la PI3K se vio un incremento en la formación de fibras de colágena desproporcionada y correlacionada con el perfil profibrótico de la cicatriz hipertrófica. Con esto, comprobaron que la IL-10 inhibe significativamente la fibrosis cutánea, reduce la inflamación y evita los depósitos excesivos de fibras de colágena en la matriz extracelular (Shi *et al.*, 2014), (Sapudom, Wu, Chkolnikov, Ansorge, Anderegg & Pompe, 2017). De forma similar inhibe la regulación, migración, transformación y apoptosis de los fibroblastos (Kieran *et al.*, 2014). Con esta variedad de funciones, la IL-10 se perfila como un componente indispensable en el proceso de la formación de una cicatriz normotrófica.

Los tratamientos comunes para las heridas en la piel tienen como objetivo otorgar a partir de una barrera física provisional un entorno adecuado para la cicatrización. A menudo estos dependen en mayor medida del tipo y grado de la lesión, pero también de la presencia de alguna patología que retrase la curación. En heridas crónicas y quemaduras se ha tratado de alcanzar este objetivo a través de la debridación del tejido necrótico, aplicación de cubiertas cutáneas y técnicas como la presión negativa entre otras; incluso a través del campo de la administración de citocinas y de los factores de crecimiento por aplicación tópica; sin embargo, los avances son poco significativos, aunque dan pauta para la búsqueda de una combinación que conduzca a acelerar y mejorar la curación de las lesiones (Han & Ceilley, 2017).

### IL-10

Una de las interleucinas más estudiada para el tratamiento de las heridas es la IL-10. Por ejemplo cuando se realizan heridas en animales, el tratamiento con esta interleucina aumenta la síntesis de vasos sanguíneos ayudando a la reinervación del tejido en reparación en el inicio de cierre de la herida (Henderson, Ferguson & Terenghi, 2011). Por otro lado, se demostró que al bloquear el gen de la IL-10, la inflamación se ve incrementada en etapas tempranas, afecta la remodelación y modifica la cicatrización a un aspecto más pronunciado que en heridas normales. Asimismo al aplicar concentraciones bajas de IL-10 en heridas realizadas en ratas y humanos, la calidad de la cicatrización mejoró.

En otro estudio en donde se generó una proteína híbrida de la IL-10 con el péptido RGD (ácido arginilglicilaspártico), se demostró que los fibroblastos fibróticos bajan los niveles de expresión de Col1 y  $\alpha$ -SMA. Por lo que se concluye que sus efectos son antifibróticos, por una mejoría en la neovascularización, crucial para la cicatrización y una reducción en la deposición de la matriz extracelular (Henderson *et al.*, 2011). Con el fin de obtener un máximo rendimiento del potencial que presenta la IL-10, se utilizó junto con el TGF- $\beta_3$  y el resultado fue una mayor proliferación de fibroblastos, migración de queratinocitos, con formación temprana de ECM y cierre de la herida sin cicatriz por una modulación en la remodelación de la colágena (Park *et al.*, 2019). A pesar de que IL-10 reduce la cicatrización en la piel al intervenir en los procesos celulares que inciden en

la secreción de las citocinas proinflamatorias, diferenciar a los miofibroblastos de los fibroblastos y controlar la producción de MEC; a la fecha no ha sido descrito un método eficaz para su uso en el tratamiento de las cicatrices hipertróficas en la piel.

### IL-6

Aunque la IL-6 no es en sí un agente para modular la cicatriz normotrófica, se le describe como un importante blanco a regular. Se sabe que participa como citocina proinflamatoria, y que la variación en la concentración ocasiona la formación de una cicatriz hipertrófica (Ray, Ju, Sun, Finnerty, Herdon & Brasier, 2013). Aunque se ha tratado de contener su actividad, hasta ahora no se ha logrado alcanzar un tratamiento efectivo, pero sí se han desarrollado fármacos que buscan bajar los niveles de esta citocina, al reducir su efecto en la estructura cutánea de la piel reparada (Medina, Sebastian, Fourcaudot, Dorati & Leung, 2019), (Hao, Li, Chen & Ye, 2018). En la Tabla II, se describen algunos fármacos que regulan a la IL-6 y su efecto sobre las vías de señalización.

### INFLAMACIÓN EN LA OBESIDAD, LA DIABETES Y LA CICATRIZACIÓN CRÓNICA

La inflamación se presenta en un tejido dañado y durante el estrés celular deriva en diversas patologías que afectan a distintos órganos. Es el caso de la diabetes, un padecimiento crónico-degenerativo con fallas en la producción o resistencia a la insulina, que origina alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas. De este desequilibrio resulta la hiperglucemia que es causa de la presencia del estrés oxidativo y una inflamación crónica. Existen dos tipos de diabetes: la diabetes tipo 1 conocida también como juvenil o insulín dependiente y la diabetes tipo 2 o no insulín dependiente. Esta última está más relacionada a la inflamación crónica (obesidad e inflamación) por la activación de las células residentes en el tejido adiposo del sistema inmune (Galicia-García *et al.*, 2020).

La diabetes está ligada a la obesidad en la que el tejido adiposo actúa como una glándula endocrina, produce sustancias con efectos en los distintos niveles del organismo, altera o estimula el incremento del metabolismo en el hígado, en el músculo esquelético, en el páncreas y en el cerebro, incluso en el propio tejido adiposo. Por lo descrito, los adipocitos sometidos a

**Tabla II. Tratamientos que modulan a la IL-6 en la fibrosis dérmica (Gurtner, Werner, Barrandon & Longaker, 2008), (Denton *et al.*, 2018).**

| Tratamiento       | Efecto                             | Afección                         | Consecuencia                                                                       |
|-------------------|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Corticoesteroides | ↓IL-6, ↓VEGF, ↓STAT3               | Cicatriz hipertrófica y queloide | Mejora la apariencia de la cicatriz                                                |
| Verapamilo        | ↓IL-6, ↓VEGF, ↑Apoptosis           | Cicatriz hipertrófica y queloide | Reduce el crecimiento de la costra                                                 |
| Pirfenidona       | ↓TGF- $\beta$ -señalización, ↓IL-6 | Enfermedad de Dupuytren's        | Mejora la apariencia de la cicatriz                                                |
| Tocilizumab       | Evita la unión del receptor IL-6   | Escleroderma/esclerosis          | Inhibe la señalización de TGF- $\beta$ en los fibroblastos y disminuye la fibrosis |

estrés al aumentar el volumen del tejido, secretan citocinas proinflamatorias como la IL-6 y TNF- $\alpha$ . Al mismo tiempo producen adipocinas (leptina y adiponectina) y quimiocinas que desarrollan una respuesta inflamatoria crónica que terminará por sentar las condiciones para el desarrollo de la diabetes tipo 2 (Kern, Mittenbühler, Vesting, Ostermann, Wunderlich & Wunderlich, 2018), (Burhans, Hagman, Kuzma, Schmidt & Kratz, 2018).

El estrés que se genera incrementa los niveles de IL-6, y está relacionado con el aumento del índice de masa corporal. Se conoce que las células adiposas sintetizan IL-6 con efectos autocrinos y paracrinos. Una vez liberada a nivel sistémico viaja hacia el hígado para intervenir en la secreción de triglicéridos que da lugar a la hipertrigliceridemia, al hígado graso, a la cirrosis hepática y la resistencia hepática a la insulina (Manna & Jain, 2015).

Las complicaciones que se presentan en la obesidad y la diabetes son varias, una de ellas es la producción de cicatrices hipertróficas, en donde la IL-6 juega un papel muy importante. Esto explica el impacto de la citocina en la curación de las heridas de los pacientes diabéticos. En el año 2017, un estudio reveló lo necesario de contar con niveles altos de IL-6 en las primeras etapas de la inflamación y niveles bajos en las últimas de la curación. Sin embargo, lo opuesto es, si se baja el nivel de esta citocina en la inflamación y se eleva en las últimas etapas de reparación, se retrasa la curación de las heridas de los animales en experimentación, inducidos a diabetes. También se observó que en las primeras etapas se presenta una polarización aumentada de macrófagos proinflamatorios (M1) y una activación tardía de los macrófagos antiinflamatorios (M2).

La citocina que se sintetiza en los adipocitos maduros es el TNF- $\alpha$ ; relacionada con la obesidad y la hiperinsulinemia, por elevar el contenido de los ácidos grasos y los triglicéridos. Por otro lado, en el músculo el TNF- $\alpha$  al presentar resistencia a la insulina es un indicativo del desarrollo de la diabetes tipo 2 (Sethi & Hotamisligil, 2021). Un factor más a considerar en el TNF- $\alpha$  es que afecta la expresión del transportador de glucosa tipo 4, regulado por la insulina (GLUT4), a los adipocitos, y a los músculos esquelético y cardíaco. También actúa como inhibidor de la acción de la insulina periférica al fosforilar a la serina del sustrato 1 del receptor de insulina. Además, con el incremento de los niveles de TNF- $\alpha$  se influye en la expresión de la IL-6, se perpetúa el ciclo inflamatorio, y se incide en el mecanismo que conduce al desarrollo de la diabetes tipo 2 (Alzamil, 2020).

A nivel de las vías de señalización, se evaluó la capacidad de activación de la vía de las proteínas quinasas P13K/AKT y la p38 MAPK involucradas en la migración de los fibroblastos en animales de experimentación, inducidos a diabetes. Se encontró que IL-6 no es capaz de activar correctamente estas vías en las

células de los animales enfermos, pero sí presentan un correcto funcionamiento en las de los animales sanos con una adecuada migración (Nishikai-Yan Shen *et al.*, 2017). El incremento de la IL-6 en diabéticos activa la señalización de STAT3, regulada negativamente por el supresor de citocinas 3 (SOCS3) pero, aunque disminuye en la hiperglucemia, se acompaña de una expresión aumentada del IL-6R $\alpha$  (Lee, Luckett-Chastain, Calhoun, Frempah, Bastian & Gallucci, 2019).

Una función más de SOCS3 es aumentar la glucoproteína 130 (gp-130) y el STAT3 fosforilado en los queratinocitos y estos pierdan el control de la proliferación y disminuya su capacidad de migrar, esto último observado *in vitro* y relacionado a lo que se ha visto en las heridas crónicas (Zhu *et al.*, 2008), (Lee *et al.*, 2019). Lo que da lugar a una inflamación prolongada y a una cicatrización tardía de la herida. Además, se ha asociado la presencia de heridas crónicas en pacientes diabéticos con el riesgo de tener una enfermedad fibrótica visceral como las fibrosis: cardiovascular, hepática y renal (Twigg, 2008). Se conoce que la inflamación crónica impulsada por la IL-6 implica la progresión de estas morbilidades (Akchurin *et al.*, 2019), esto demuestra la complejidad de esta citocina en la regulación de los procesos proinflamatorio y profibrótico en diversos tejidos del cuerpo.

En los pacientes obesos se comparó el aumento, del ligando y del receptor de IL-6, con los de pacientes delgados (Sindhu, Thomas, Shihab, Sriraman, Behbehani & Ahmad, 2015). Esto vincula a la estimulación de las células T con IL-6 en la cicatrización patológica de heridas en la obesidad y diabetes. Sin embargo, existe la posibilidad de evitar la inflamación crónica en este tipo de pacientes, debido a los estudios de Lee y colaboradores en los que la inhibición de la IL-17 e IL-23 mejora el tiempo de cierre de una herida de los ratones en experimentación inducidos a diabetes y obesidad al mejorar la cicatrización y reducirse la fibrosis (Lee, Rodero, Patel, Moi, Mazzieri & Khosrotehrani, 2018). El resultado se asocia a que la inhibición de IL-17 polariza a los macrófagos proinflamatorios y a los preperadores.

## FACTORES DE CRECIMIENTO

Uno de los factores de crecimiento que participan en la cicatrización, es el de los fibroblastos (bFGF) identificado por acelerar el cierre de las heridas en ratas, de experimentación, al regular la respuesta inflamatoria; también reduce la elevación de las cicatrices en los conejos, de experimentación al bajar los depósitos de colágena I y III, al mismo tiempo que aumentan las MMP-1 y la apoptosis celular. De igual forma la aplicación de este factor bajó los niveles de expresión de dos marcadores de fibrosis  $\alpha$ -SMA y de TGF- $\beta$ 1. El uso del bFGF en estos modelos animales brinda una opción terapéutica para el tratamiento de las cicatrices hipertróficas (Shi *et al.*, 2013). La aplicación tópica de bFGF impidió el desarrollo de bacterias, formó el tejido de granulación, reguló el depósito de colágena, la

neovascularización, la reepitelización y controló la inflamación al polarizar a los macrófagos M2 (Shi *et al.*, 2013).

Un segundo factor de crecimiento es el VEGF, incrementa la neoformación de los vasos sanguíneos en el área de reparación, aumenta el tejido de granulación, reduce la inflamación en un modelo de herida excisional en ratas de experimentación (Shi *et al.*, 2013). Se han investigado las reacciones del VEGF y del PDGF en las heridas de ratones inducidos a diabetes tipo 2; el resultado fue un rápido cierre de la herida con una creciente cantidad de células endoteliales y de macrófagos con características proinflamatorias y la disminución de los neutrófilos en la zona de daño. (Ishihara *et al.*, 2018). Sin embargo, los tratamientos disponibles son insuficientes y aún se requiere investigar nuevas posibilidades terapéuticas en la búsqueda de una cicatrización de calidad.

## CONCLUSIONES

La respuesta inflamatoria es decisiva durante la cicatrización. Cualquier alteración en esta fase intensifica el daño tisular, prolonga la inflamación y el desarrollo de diversas patologías. En particular, las quemaduras de segundo y tercer grado exacerbaban la inflamación y propician la acción de las citocinas proinflamatorias que dificultan la restauración del equilibrio homeostático. Por otro lado, la obesidad predispone al organismo a un estado de inflamación crónica con el aumento de las IL-6 y TNF- $\alpha$  asociado a la resistencia a la insulina. Por ello, resulta fundamental estudiar la obesidad en el contexto de la cicatrización, con la finalidad de identificar nuevos blancos terapéuticos para reducir la fibrosis en la cicatrización.

## REFERENCIAS

- Abdo, J. M., Sopko, N. A. & Milner, S. M. (2020). The applied anatomy of human skin: A model for regeneration. *Wound Medicine*, **28**, 100179. DOI: 10.1016/j.wndm.2020.100179
- Akchurin, O., Patino, E., Dalal, V., Meza, K., Bhatia, D., Brovender, S., Zhu, Y.-S., Cunningham-Rundles, S., Perelstein, E., Kumar, J., Rivella, S. & Choi, M. E. (2019). Interleukin-6 Contributes to the Development of Anemia in Juvenile CKD. *Kidney International Reports*, **4**(3), 470–483. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.12.006
- Alzamil, H. (2020). Elevated Serum TNF-  $\alpha$  Is Related to Obesity in Type 2 diabetes mellitus and Is Associated with Glycemic Control and Insulin Resistance. *Journal of Obesity*, 1–5. DOI: 10.1155/2020/5076858
- Ball, R. L., Keyloun, J. W., Brummel-Ziedins, K., Orfeo, T., Palmieri, T. L., Johnson, L. S., Moffatt, L. T., Pusateri, A. E. & Shupp, J. W. (2020). Burn-Induced Coagulopathies: a Comprehensive Review. *Shock*, **54**(2), 154–167. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001484
- Baroni, A., Buommino, E., De Gregorio, V., Ruocco, E., Ruocco, V. & Wolf, R. (2012). Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clinics in Dermatology*, **30**(3), 257–262. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2011.08.007
- Bent, R., Moll, L., Grabbe, S. & Bros, M. (2018). Interleukin-1 Beta—A Friend or Foe in Malignancies? *International Journal of Molecular Sciences*, **19**(8), 2155. DOI: 10.3390/ijms19082155
- Boengler K., Hilfikerkleiner, D., Drexler, H., Heusch, G. & Schulz, R. (2008). The myocardial JAK/STAT pathway: From protection to failure. *Pharmacology & Therapeutics*, **120**(2), 172–185. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2008.08.002
- Brint, E. K., Fitzgerald, K. A., Smith, P., Coyle, A. J., Gutierrez-Ramos, J.-C., Fallon, P. G. & O'Neill, L. A. J. (2002). Characterization of Signaling Pathways Activated by the Interleukin 1 (IL-1) Receptor Homologue T1/ST2. *Journal of Biological Chemistry*, **277**(51), 49205–49211. DOI: 10.1074/jbc.M209685200
- Brusselle, G. & Bracke, K. (2014). Targeting Immune Pathways for Therapy in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annals of the American Thoracic Society*, **11**(Supplement 5), S322–S328. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201403-118AW
- Burhans, M. S., Hagman, D. K., Kuzma, J. N., Schmidt, K. A. & Kratz, M. (2018). Contribution of Adipose Tissue Inflammation to the Development of Type 2 diabetes mellitus. In *Comprehensive Physiology* (pp. 1–58). Wiley, United States. DOI: 10.1002/cphy.c170040
- Canady, J., Arndt, S., Karrer, S. & Bosserhoff, A. K. (2013). Increased KGF Expression Promotes Fibroblast Activation in a Double Paracrine Manner Resulting in Cutaneous Fibrosis. *Journal of Investigative Dermatology*, **133**(3), 647–657. DOI: 10.1038/jid.2012.389
- Cato, L. D., Wearn, C. M., Bishop, J. R. B., Stone, M. J., Harrison, P. & Moiemmen, N. (2018). Platelet count: A predictor of sepsis and mortality in severe burns. *Burns*, **44**(2), 288–297. DOI: 10.1016/j.burns.2017.08.015
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X. & Zhao, L. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, **9**(6), 7204–7218. DOI: 10.18632/oncotarget.23208
- Cote-Sierra, J., Foucras, G., Guo, L., Chiodetti, L., Young, H. A., Hu-Li, J., Zhu, J. & Paul, W. E. (2004). Interleukin 2 plays a central role in Th2 differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **101**(11), 3880–3885. DOI: 10.1073/pnas.0400339101
- Cumberbatch, M., Dearman, R. J. & Kimber, I. (1996). Constitutive and inducible expression of interleukin-6 by Langerhans cells and lymph node dendritic cells. *Immunology*, **87**(4), 513–518. DOI: 10.1046/j.1365-2567.1996.504577.x
- Denton, C. P., Ong, V. H., Xu, S., Chen-Harris, H., Modrusan, Z., Lafyatis, R., Khanna, D., Jahreis, A., Siegel, J. & Sornasse, T. (2018). Therapeutic interleukin-6 blockade reverses transforming growth factor-beta pathway activation in dermal fibroblasts: insights from the faSScinate clinical trial in systemic sclerosis. *Annals of*

- the Rheumatic Diseases*, **77(9)**, 1362–1371. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213031
- Duell, B. L., Tan, C. K., Carey, A. J., Wu, F., Cripps, A. W. & Ulett, G. C. (2012). Recent insights into microbial triggers of interleukin-10 production in the host and the impact on infectious disease pathogenesis: Table I. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, **64(3)**, 295–313. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2012.00931.x
- Dufour, A. M., Alvarez, M., Russo, B. & Chizzolini, C. (2018). Interleukin-6 and Type-I Collagen Production by Systemic Sclerosis Fibroblasts Are Differentially Regulated by Interleukin-17A in the Presence of Transforming Growth Factor-Beta 1. *Frontiers in Immunology*, **9**, 1-13. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01865
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H. & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, **21(17)**, 6275. DOI: 10.3390/ijms21176275
- Gao, J., Guo, Z., Zhang, Y., Liu, Y., Xing, F., Wang, J., Luo, X., Kong, Y. & Zhang, G. (2023). Age-related changes in the ratio of Type I/III collagen and fibril diameter in mouse skin. *Regenerative Biomaterials*, **10**, 1-9. DOI: 10.1093/rb/rbac110
- Gauglitz, G. G., Korting, H. C., Pavicic, T., Ruzicka, T. & Jeschke, M. G. (2011). Hypertrophic Scarring and Keloids: Pathomechanisms and Current and Emerging Treatment Strategies. *Molecular Medicine*, **17(1–2)**, 113–125. DOI: 10.2119/molmed.2009.00153
- González-Villalva, A., de la Peña-Díaz, A., Rojas-Lemus, M., López-Valdez, N., Ustarroz-Cano, M., García-Peláez, I., Bizarro-Neves, P. & Fortoul, T. I. (2020). Fisiología de la hemostasia y su alteración por la coagulopatía en COVID-19. *Revista de La Facultad de Medicina*, **63(5)**, 45–57. DOI: 10.22201/fm.24484865e.2020.63.5.08
- Gudkov, A. V. & Komarova, E. A. (2016). p53 and the Carcinogenicity of Chronic Inflammation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **6(11)**, a026161. 1-23. DOI: 10.1101/cshperspect.a026161
- Gurtner, G. C., Werner, S., Barrandon, Y. & Longaker, M. T. (2008). Wound repair and regeneration. *Nature*, **453(7193)**, 314–321. DOI: 10.1038/nature07039
- Han, G. & Ceilley, R. (2017). Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Advances in Therapy*, **34(3)**, 599–610. DOI: 10.1007/s12325-017-0478-y
- Hao, R., Li, Z., Chen, X. & Ye, W. (2018). Efficacy and possible mechanisms of Botulinum Toxin type A on hypertrophic scarring. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **17(3)**, 340–346. DOI: 10.1111/jocd.12534
- Henderson, J., Ferguson, M. W. J. & Terenghi, G. (2011). The reinnervation and revascularization of wounds is temporarily altered after treatment with interleukin 10. *Wound Repair and Regeneration*, **19(2)**, 268–273. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2011.00667.x
- Hinz, B. (2010). The myofibroblast: Paradigm for a mechanically active cell. *Journal of Biomechanics*, **43(1)**, 146–155. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2009.09.020
- Ishihara, J., Ishihara, A., Fukunaga, K., Sasaki, K., White, M. J. V., Briquez, P. S. & Hubbell, J. A. (2018). Laminin heparin-binding peptides bind to several growth factors and enhance diabetic wound healing. *Nature Communications*, **9(1)**, 2163. DOI: 10.1038/s41467-018-04525-w
- Jia, Y.-Y., Zhou, J.-Y., Chang, Y., An, F., Li, X.-W., Xu, X.-Y., Sun, X.-L., Xiong, C.-Y. & Wang, J.-L. (2018). Effect of Optimized Concentrations of Basic Fibroblast Growth Factor and Epidermal Growth Factor on Proliferation of Fibroblasts and Expression of Collagen. *Chinese Medical Journal*, **131(17)**, 2089–2096. DOI: 10.4103/0366-6999.239301
- Jiang, L., Dai, Y., Cui, F., Pan, Y., Zhang, H., Xiao, J. & Xiaobing, F. U. (2015). Corrigendum: Expression of cytokines, growth factors and apoptosis-related signal molecules in chronic pressure ulcer wounds healing. *Spinal Cord*, **53(4)**, 332–332. DOI: 10.1038/sc.2015.25
- Kaminska, B. (2005). MAPK signalling pathways as molecular targets for anti-inflammatory therapy—from molecular mechanisms to therapeutic benefits. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, **1754(1–2)**, 253–262. DOI: 10.1016/j.bbapap.2005.08.017
- Kaneko, N., Kurata, M., Yamamoto, T., Morikawa, S. & Masumoto, J. (2019). The role of interleukin-1 in general pathology. *Inflammation and Regeneration*, **39(1)**, 12. DOI: 10.1186/s41232-019-0101-5
- Kazmi, S., Khan, M. A., Shamma, T., Altuhami, A., Ahmed, H. A., Mohammed Assiri, A. & Broering, D. C. (2022). Targeting Interleukin-10 Restores Graft Microvascular Supply and Airway Epithelium in Rejecting Allografts. *International Journal of Molecular Sciences*, **23(3)**, 1269. DOI: 10.3390/ijms23031269
- Kern, L., Mittenbühler, M., Vesting, A., Ostermann, A., Wunderlich, C. & Wunderlich, F. (2018). Obesity-Induced TNF $\alpha$  and IL-6 Signaling: The Missing Link between Obesity and Inflammation—Driven Liver and Colorectal Cancers. *Cancers*, **11(1)**, 24. DOI: 10.3390/cancers11010024
- Kieran, I., Taylor, C., Bush, J., Rance, M., So, K., Boanas, A., Metcalfe, A., Hobson, R., Goldspink, N., Hutchison, J. & Ferguson, M. (2014). Effects of interleukin-10 on cutaneous wounds and scars in humans of African continental ancestral origin. *Wound Repair and Regeneration*, **22(3)**, 326–333. DOI: 10.1111/wrr.12178
- Korkmaz, H. I., Flokstra, G., Waasdorp, M., Pijpe, A., Papendorp, S. G., de Jong, E., Rustemeyer, T., Gibbs, S. & van Zuijlen, P. P. M. (2023). The Complexity of the Post-Burn Immune Response: An Overview of the Associated Local and Systemic Complications. *Cells*, **12(3)**, 345. DOI: 10.3390/cells12030345
- Landén, N. X., Li, D. & Stähle, M. (2016). Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound

- p healing.
- Cellular and Molecular Life Sciences*
- ,
- 73**
- (20), 3861–3885. DOI: 10.1007/s00018-016-2268-0
- Lee, E. G., Luckett-Chastain, L. R., Calhoun, K. N., Frempah, B., Bastian, A. & Gallucci, R. M. (2019). Interleukin 6 Function in the Skin and Isolated Keratinocytes Is Modulated by Hyperglycemia. *Journal of Immunology Research*, 1–9. DOI: 10.1155/2019/5087847
- Lee, J., Rodero, M. P., Patel, J., Moi, D., Mazzieri, R. & Khosrotehrani, K. (2018). Interleukin-23 regulates interleukin-17 expression in wounds, and its inhibition accelerates diabetic wound healing through the alteration of macrophage polarization. *The FASEB Journal*, **32**(4), 2086–2094. DOI: 10.1096/fj.201700773R
- Lisset, M., Regal, L., Borges, A. A., Omar De Armas García, J., Alvarado, L. M., Antonio, J., Cedeño, V., Cuesta, J. Á. & Sol, D. (2015). Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares. *Revista Finlay*, **5**(1), 47–62. ISSN 2221-2434
- Liu, X., Wang, W., Hu, H., Tang, N., Zhang, C., Liang, W. & Wang, M. (2006). Smad3 Specific Inhibitor, Naringenin, Decreases the Expression of Extracellular Matrix Induced by TGF- $\beta$ 1 in Cultured Rat Hepatic Stellate Cells. *Pharmaceutical Research*, **23**(1), 82–89. DOI: 10.1007/s11095-005-9043-5
- Makita, N., Hizukuri, Y., Yamashiro, K., Murakawa, M. & Hayashi, Y. (2015). IL-10 enhances the phenotype of M2 macrophages induced by IL-4 and confers the ability to increase eosinophil migration. *International Immunology*, **27**(3), 131–141. DOI: 10.1093/intimm/dxu090
- Manna, P. & Jain, S. K. (2015). Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, **13**(10), 423–444. DOI: 10.1089/met.2015.0095
- Medina, J. L., Sebastian, E. A., Fourcaudot, A. B., Dorati, R. & Leung, K. P. (2019). Pirfenidone Ointment Modulates the Burn Wound Bed in C57BL/6 Mice by Suppressing Inflammatory Responses. *Inflammation*, **42**(1), 45–53. DOI: 10.1007/s10753-018-0871-y
- Monteleone, M., Stow, J. L. & Schroder, K. (2015). Mechanisms of unconventional secretion of IL-1 family cytokines. *Cytokine*, **74**(2), 213–218. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.03.022
- Moynagh, P. N. (2005). The NF- $\kappa$ B pathway. *Journal of Cell Science*, **118**(20), 4589–4592. DOI: 10.1242/jcs.02579
- Mulder, P. P. G., Vlig, M., Fasse, E., Stoop, M. M., Pijpe, A., van Zuijlen, P. P. M., Joosten, I., Boekema, B. K. H. L. & Koenen, H. J. P. M. (2022). Burn-injured skin is marked by a prolonged local acute inflammatory response of innate immune cells and pro-inflammatory cytokines. *Frontiers in Immunology*, **13**, 1–14. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1034420
- Ng, T. H. S., Britton, G. J., Hill, E. V., Verhagen, J., Burton, B. R. & Wraith, D. C. (2013). Regulation of Adaptive Immunity; The Role of Interleukin-10. *Frontiers in Immunology*, **4**, 1–13. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00129
- Nguyen, J. K., Austin, E., Huang, A., Mamalis, A. & Jagdeo, J. (2020). The IL-4/IL-13 axis in skin fibrosis and scarring: mechanistic concepts and therapeutic targets. *Archives of Dermatological Research*, **312**(2), 81–92. DOI: 10.1007/s00403-019-01972-3
- Nishikai-Yan Shen, T., Kanazawa, S., Kado, M., Okada, K., Luo, L., Hayashi, A., Mizuno, H. & Tanaka, R. (2017). Interleukin-6 stimulates Akt and p38 MAPK phosphorylation and fibroblast migration in non-diabetic but not diabetic mice. *PLOS ONE*, **12**(5), e0178232. DOI: 10.1371/journal.pone.0178232
- Oeckinghaus, A., Hayden, M. S. & Ghosh, S. (2011). Crosstalk in NF- $\kappa$ B signaling pathways. *Nature Immunology*, **12**(8), 695–708. DOI: 10.1038/ni.2065
- Ogawa, R. (2017). Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**(3), 606. DOI: 10.3390/ijms18030606
- Parameswaran, N. & Patial, S. (2010). Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Signaling in Macrophages. *Critical Reviews<sup>TM</sup> in Eukaryotic Gene Expression*, **20**(2), 87–103. DOI: 10.1615/CritRevEukarGeneExpr.v20.i2.10
- Park, U., Lee, M. S., Jeon, J., Lee, S., Hwang, M. P., Wang, Y., Yang, H. S. & Kim, K. (2019). Coacervate-mediated exogenous growth factor delivery for scarless skin regeneration. *Acta Biomaterialia*, **90**, 179–191. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.03.052
- Peñaloza, H. F., Noguera, L. P., Riedel, C. A. & Bueno, S. M. (2018). Expanding the Current Knowledge About the Role of Interleukin-10 to Major Concerning Bacteria. *Frontiers in Microbiology*, **9**, 1–8. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02047
- Perez-Favila, A., Martinez-Fierro, M. L., Rodriguez-Lazalde, J. G., Cid-Baez, M. A., Zamudio-Osuna, M. de J., Martinez-Blanco, Ma. del R., Mollinedo-Montaño, F. E., Rodriguez-Sanchez, I. P., Castañeda-Miranda, R. & Garza-Veloz, I. (2019). Current Therapeutic Strategies in Diabetic Foot Ulcers. *Medicina*, **55**(11), 714. DOI: 10.3390/medicina55110714
- Prieto-Torres, L., Hernández-Ostiz, S., Pelegrina-Fernández, E. & Conejero del Mazo, C. (2016). FR - El papel de las células madre epidérmicas en el desarrollo del carcinoma basocelular. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, **107**(4), 341–342. DOI: 10.1016/j.ad.2015.07.015
- Przekora, A. (2020). A Concise Review on Tissue Engineered Artificial Skin Grafts for Chronic Wound Treatment: Can We Reconstruct Functional Skin Tissue *in vitro*? *Cells*, **9**(7), 1622. DOI: 10.3390/cells9071622
- Qing, C. (2017). The molecular biology in wound healing & non-healing wound. *Chinese Journal of Traumatology*, **20**(4), 189–193. DOI: 10.1016/j.cjtee.2017.06.001
- Rahman, I. (2006). Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *European Respiratory Journal*, **28**(1), 219–242. DOI: 10.1183/09031936.06.00053805
- Ray, S., Ju, X., Sun, H., Finnerty, C. C., Herndon, D. N. & Brasier, A. R. (2013). The IL-6 Trans-Signaling-STAT3 Pathway Mediates ECM and Cellular Proliferation in Fibroblasts from

- Hypertrophic Scar. *Journal of Investigative Dermatology*, **133**(5), 1212–1220. DOI: 10.1038/jid.2012.499
- Sabio, G. & Davis, R. J. (2014). TNF and MAPkinase signalling pathways. *Seminars in Immunology*, **26**(3), 237–245. DOI: 10.1016/j.smim.2014.02.009
- Sapudom, J., Wu, X., Chkolnikov, M., Ansorge, M., Anderegg, U. & Pompe, T. (2017). Fibroblast fate regulation by time dependent TGF- $\beta$ 1 and IL-10 stimulation in biomimetic 3D matrices. *Biomaterials Science*, **5**(9), 1858–1867. DOI: 10.1039/C7BM00286F
- Sarrazy, V., Billet, F., Micallef, L., Coulomb, B. & Desmoulière, A. (2011). Mechanisms of pathological scarring: Role of myofibroblasts and current developments. *Wound Repair and Regeneration*, **19**(s1), 10-15. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2011.00708.x
- Schultz, G. S., Chin, G. A., Moldawer, L. & Diegelmann, R. F. (2011). Mechanisms of Vascular Disease: A Reference Book for Vascular Specialists. *Principles of Wound Healing*. Fitridge & Thomson 423-450. Australia: University of Adelaide Press. ISBN: 978-0-9871718-2-5
- Septin Mauludiyana, Aryati, A., Yoes Prijatna Dachlan, Y., Iswinarno Doso Saputro, I. & Muhaimin Rifa'i, M. (2021). Immune Response to Burn Injury: Hyperinflammation and Immunosuppression. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, **15**(3), 4095-4098. DOI: 10.37506/ijfmt.v15i3.15936
- Sethi, J. K. & Hotamisligil, G. S. (2021). Metabolic Messengers: tumour necrosis factor. *Nature Metabolism*, **3**(10), 1302–1312. DOI: 10.1038/s42255-021-00470-z
- Shi, H.-X., Lin, C., Lin, B.-B., Wang, Z.-G., Zhang, H.-Y., Wu, F.-Z., Cheng, Y., Xiang, L.-J., Guo, D.-J., Luo, X., Zhang, G.-Y., Fu, X.-B., Bellusci, S., Li, X.-K. & Xiao, J. (2013). The Anti-Scar Effects of Basic Fibroblast Growth Factor on the Wound Repair *in vitro* and *in vivo*. *PLoS ONE*, **8**(4), e59966. DOI: 10.1371/journal.pone.0059966
- Shieh, J., Tsai, Y., Chi, J. C. & Wu, W. (2019). TGF $\beta$  mediates collagen production in human CRSsNP nasal mucosa-derived fibroblasts through Smad2/3-dependent pathway and CTGF induction and secretion. *Journal of Cellular Physiology*, **234**(7), 10489–10499. DOI: 10.1002/jcp.27718
- Sindhu, S., Thomas, R., Shihab, P., Sriraman, D., Behbehani, K. & Ahmad, R. (2015). Obesity Is a Positive Modulator of IL-6R and IL-6 Expression in the Subcutaneous Adipose Tissue: Significance for Metabolic Inflammation. *PLOS ONE*, **10**(7), e0133494. DOI: 10.1371/journal.pone.0133494
- Strudwick, X. L. & Cowin, A. J. (2018). The Role of the Inflammatory Response in Burn Injury. In *Hot Topics in Burn Injuries*. *InTech*, **234**(7), 37-57. DOI: 10.5772/intechopen.71330
- Sun, B. K., Siprashvili, Z. & Khavari, P. A. (2014). Advances in skin grafting and treatment of cutaneous wounds. *Science*, **346**(6212), 941–945. DOI: 10.1126/science.1253836
- Sun, Z.-L., Feng, Y., Zou, M.-L., Zhao, B.-H., Liu, S.-Y., Du, Y., Yu, S., Yang, M.-L., Wu, J.-J., Yuan, Z.-D., Lv, G.-Z., Zhang, J.-R. & Yuan, F.-L. (2020). Emerging Role of IL-10 in Hypertrophic Scars. *Frontiers in Medicine*, **7**, 1-8. DOI: 10.3389/fmed.2020.00438
- Sziksz, E., Pap, D., Lippai, R., Béres, N. J., Fekete, A., Szabó, A. J. & Vannay, Á. (2015). Fibrosis Related Inflammatory Mediators: Role of the IL-10 Cytokine Family. *Mediators of Inflammation*, 1–15. DOI: 10.1155/2015/764641
- Takeda, K., Kaisho, T. & Akira, S. (2003). Toll-Like Receptors. *Annual Review of Immunology*, **21**(1), 335–376. DOI: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141126
- Twigg, S. (2008). Fibrosis in diabetes complications: Pathogenic mechanisms and circulating and urinary markers. *Vascular Health and Risk Management*, **Volume 4**, 575–596. DOI: 10.2147/VHRM.S1991
- Wang, H., Chen, Z., Li, X.-J., Ma, L. & Tang, Y.-L. (2015). Anti-inflammatory cytokine TSG-6 inhibits hypertrophic scar formation in a rabbit ear model. *European Journal of Pharmacology*, **751**, 42–49. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.01.040
- Watterson, K. R., Lanning, D. A., Diegelmann, R. F. & Spiegel, S. (2007). Regulation of fibroblast functions by lysophospholipid mediators: Potential roles in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, **15**(5), 607–616. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2007.00292.x
- Weissenbach, M., Clahsen, T., Weber, C., Spitzer, D., Wirth, D., Vestweber, D., Heinrich, P. C. & Schaper, F. (2004). Interleukin-6 is a direct mediator of T cell migration. *European Journal of Immunology*, **34**(10), 2895–2906. DOI: 10.1002/eji.200425237
- Werner, S. & Grose, R. (2003). Regulation of Wound Healing by Growth Factors and Cytokines. *Physiological Reviews*, **83**(3), 835–870. DOI: 10.1152/physrev.2003.83.3.835
- Wright, H. L., Cross, A. L., Edwards, S. W. & Moots, R. J. (2014). Effects of IL-6 and IL-6 blockade on neutrophil function *in vitro* and *in vivo*. *Rheumatology*, **53**(7), 1321–1331. DOI: 10.1093/rheumatology/keu035
- Zhang, J.-M. & An, J. (2007). Cytokines, Inflammation, and Pain. *International Anesthesiology Clinics*, **45**(2), 27–37. DOI: 10.1097/AIA.0b013e318034194e
- Zhu, B.-M., Ishida, Y., Robinson, G. W., Pachter-Zavisin, M., Yoshimura, A., Murphy, P. M. & Hennighausen, L. (2008). SOCS3 Negatively Regulates the gp130–STAT3 Pathway in Mouse Skin Wound Healing. *Journal of Investigative Dermatology*, **128**(7), 1821–1829. DOI: 10.1038/sj.jid.5701224
- Zhu, Z., Ding, J. & Tredget, E. E. (2016). The molecular basis of hypertrophic scars. *Burns & Trauma*, **4**, 1-12. DOI: 10.1186/s41038-015-0026-4