

REPORTES CORTOS SHORT REPORTS

EFFECT OF DIFFERENT CONCENTRATIONS OF hr-EGF ON THE HEALING OF A FULL THICKNESS-SKIN WOUND IN RATS

Jorge Berlanga¹, Luis C. Pérez¹, E. Moreira², A. Orrego², E. Boix², Tania González¹ and Pedro López-Saura¹.

¹Center for Genetic Engineering and Biotechnology. P.O. Box 6162, La Habana 6, Cuba. ²Pediatrics Hospital "Juan Manuel Márquez", Havana, Cuba.

INTRODUCTION

Recent evidence suggest that wound healing is regulated by peptide growth factors through autocrine and paracrine mechanisms. Indeed the important effect of the Epidermal Growth Factor in this complex process has been reported (1), but more information is required regarding concentrations of EGF to be used in topical formulations in order to promote a significant clinical effect (2).

MATERIALS AND METHODS

Ninety female Sprague Dawley rats with 250 g average BW were randomly distributed among 5 experimental groups of 18 animals each. Nine millimeters-diameter, full-thickness skin wounds were practiced on the external side of the right upper hind limb using a cutaneous biotome in aseptic conditions under ether anesthesia. hr-EGF was produced by the Center of Genetic Engineering and Biotechnology with more than 95% of purity. It was formulated at 10, 5 and 0.5 g of hydrophilic cream.

Experimental Groups

A: free of treatment; **B:** treated with Hydrophilic vehicle; **C:** treated with a cream containing hr-EGF at 0.5 g/g; **D:** treated with a cream containing hr-EGF at 5 g/g; **E:** treated with a cream containing hr-EGF at 10 g/g. Treatment was initiated immediately creating the ulcer, and continued daily up to the 7th day, when the experiment was stopped.

Sample Processing

Ulcer area and the surrounding tissue were excised and fixed in 10% buffered formalin, paraffin-embedded, and sectioned at 5 μ m. Specimens were stained using h/e,

van Giesson and PAS/Alcian Blue. A blind microscopic study was conducted by two independent and experienced pathologists.

Wound Healing Criteria

It was the morphometric assessment of Re-epithelization (ReE), Non-epithelized Area Between Edges (ABE), Percent of Epithelized Area (PEA) and Wound Contraction Level (WCL). Non-morphometric criteria were the inflammatory infiltrate and the Fibro-vascular reaction, which were classified as mild or intense.

Data were processed by the non-parametric test Mann-Whitney U, and chis quare test. Significant level was established to ($p < 0.05$).

RESULTS

The epithelial resurfacing was significantly stimulated in groups D and E, treated with the highest dose levels. The net values of largest epithelial outgrowth, and the largest number of animals with re-epithelized wounds to more than a 90% were registered for both experimental groups. The calculated values of Wound Contraction, were significantly higher in groups D and E.

The conclusions drawn from the histological study on the fibrovascular and inflammatory reactions showed that, groups D and E exhibited well-organized collagen meshwork with only mild inflammation. The lowest EGF dose level assessed did not improve wound healing in any respect.

By the results presented here, improvement of the healing process whether in Epidermis or in Dermis, might be elicited by the presence of a limited range of EGF concentrations (3), what seems to depend upon specific cell sensitivity to EGF.

REFERENCES

- KOVACS, J. E. (1991) Fibrogenic Cytokines: The role of immune mediators in the development of scar tissue. *Immun. Today*. **12**: 17-23.
- JIJON, A. J.; D. G. GALLUP; M. A. BEZHADIAN; W. P. METHENY (1989) Assessment of EGF in the healing process of clean full-thickness skin wounds. *Am. J. Obst. Gynecol.* **161**:1658-1662.

- BROWN, G. L.; L. CURSTINGER; J. R. BRIGHTWELL; D. M. ACKERMAN; G. R. TOBIN; H. C. POLK; C. GEORGE-NASCIMENTO; P. VALENZUELA; G. S. SCHULTZ (1986). Enhancement of epidermal regeneration by biosynthetic EGF. *J. Exp. Med.* **163**: 1319-1324.

EFFECTO DEL INTERFERON ALFA (LEUCOCITARIO O RECOMBINANTE) O FACTOR, DE TRANSFERENCIA EN LA SUPERVIVENCIA DE INDIVIDUOS ASINTOMATICOS INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

J. Rivero¹, A. Miró², M. del Rosario² y Pedro López-Saura².

¹Sanatorio de Santiago de las Vegas. ²Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), Apartado 6162, La Habana 6, Cuba.

INTRODUCCION

En 1986 comenzó un estudio de uso de IFN alfa leucocitario (IFLEU) o Factor de Transferencia (FT) en individuos infectados por VIH y en un estadio clínico correspondiente a los grupos CDC II (asintomático) o III (linfadenopatía generalizada). En 1987 comenzó un estudio aleatorizado de uso de IFN alfa recombinante (IFREC) o no tratamiento (CTROL) en individuos con las mismas características.

El objetivo de estos estudios fue obtener retraso en la progresión de la enfermedad (paso a grupo CDC IV). Anteriormente se ha reportado que en los grupos tratados hubo menos pacientes que hicieron progresión a SIDA y hubo menos infecciones oportunistas menores o mayores, menos complicaciones no infecciosas y en menos individuos se detectó el antígeno viral p24. Estos estudios terminaron en febrero de 1992 pero los pacientes continúan bajo seguimiento clínico. En este trabajo se reporta que los tratamientos también tuvieron un efecto beneficioso sobre la supervivencia de los individuos tratados.

METODOS

De mayo/1986 a septiembre/1987 se incluyeron 42 individuos seropositivos a VIH, confirmados por Western Blot, del grupo CDC III o CDC II con contactos positivos, para ser tratados con IFLEU (3x10⁶ UI 3 veces por semana). En el mismo tiempo se incluyeron 43 individuos con igual diagnóstico pero correspondientes al grupo CDC II y sin contactos positivos para ser tratados

con FT (2 UI 2 veces por semana). De octubre/1987 a enero/1991 se distribuyeron, de forma aleatoria, individuos para ser tratados con IFREC (3 x 10⁶ UI 3 veces por semana) o no tratados (CTROL). Se incluyeron 71 pacientes con IFREC y 79 en el grupo CTROL. Los pacientes no recibieron otros tratamientos mientras se mantuvieron asintomáticos. Después que desarrollaron síntomas de SIDA recibieron tratamientos de acuerdo con la complicación presente. Los individuos fueron examinados clínicamente cada mes.

En este reporte se considera como desenlace, el fallecimiento del paciente, a partir de la inclusión en el estudio y a partir de la fecha probable de infección, que pudo ser determinada en la mayoría de los casos. La fecha de cierre es agosto/1994. Las curvas de supervivencia se calcularon según Kaplan-Meier y se compararon por la prueba de Wilcoxon y con los intervalos de confianza al 95% de los valores de supervivencia.

RESULTADOS Y DISCUSION

En la tabla se observa que la supervivencia de los pacientes tratados con cualquiera de los dos IFN o con FT fue significativamente mayor que los del grupo

Grupo	Supervivencia media (I.C. al 95%) desde	
	Contagio	Inicio del tto.
CTROL	114 (106 - 122)	72 (67 - 76)
IFREC	160 (142 - 179)*	76 (72 - 80)
IFLEU	148 (132 - 160)*	86 (79 - 92)
FT	157 (144 - 169)*	96 (91 - 101)*