

J. Giebel

## Mecanotransducción y transducción de señales a través del tejido conjuntivo

Mecanismos que explicarían el efecto terapéutico de la acupuntura

### Resumen

**Introducción y objetivos:** Los mecanismos biocelulares y fisiológicos elementales de la acupuntura siguen comprendiéndose hasta hoy apenas en poca medida, a pesar de haberse formulado numerosos modelos explicativos. Dichos modelos comprenden los efectos locales, la estimulación del sistema nervioso vegetativo, la activación del sistema endocannabinoide y muchos otros aspectos. Además, se sabe relativamente poco sobre la mecanotransducción producida por la acupuntura y el estiramiento tisular.

La presente revisión expone los resultados de los estudios realizados sobre el efecto de la acupuntura con manipulación posterior de la aguja, y sobre el estiramiento mecánico de los tejidos.

**Métodos:** La resistencia que ofrece la aguja al extraerla se definió como una medida de su interacción con el tejido conjuntivo subcutáneo. Además, mediante microscopía confocal e inmunohistoquímica se analizaron los cambios producidos en el tejido conjuntivo (sobre todo en las fibras de colágeno), así como en la morfología y el citoesqueleto de las células de tejido conjuntivo (fibrocitos) en relación con los movimientos realizados con la aguja.

**Resultados:** Se ha demostrado que la resistencia que opone la aguja al extraerla depende del lugar de la puntura (punto de acupuntura o punto colindante) y que aumenta con la frecuencia de las manipulaciones de la aguja. Después de la puntura y rotación de la aguja,

el tejido conjuntivo se engrosa, las fibras de colágeno se disponen formalmente alrededor de la aguja y tanto la forma como el citoesqueleto de los fibrocitos cambian significativamente. Además, los fibrocitos se comunican entre sí mediante contactos celulares específicos y la puntura induce en ellos diferentes cascadas de transducción de señal.

**Conclusiones:** En conjunto, los trabajos de investigación demuestran que la puntura influye sobre la matriz extracelular y también sobre las células que la producen, esto es, los fibrocitos.

### Palabras clave

Acupuntura, estiramiento tisular, fibrocitos, mecanotransducción

## Mechanotransduction and signal-transduction mediated by the extracellular matrix

Explanation of the therapeutic effects of acupuncture

### Summary

**Background and objective:** The underlying mechanisms of acupuncture still remain unclear although previous studies showed that acupuncture has numerous effects, such as the release of neurochemicals (e. g. endorphins, enkephalins), interference with nociceptive pain signals at the spinal level, activation of the autonomic nervous system, regulation of brain function and many others. Unfortunately, there is not much data on the mechanical effects of acupuncture. This review gives an over-view of recent inves-

tigations showing the effects of needling (with or without movement such as rotation and pistoning) and stretching of connective tissue fibres and cells.

**Methods:** Morphology and cytoskeleton of fibrocytes were investigated by immunohistochemistry and confocal laser scanning microscopy.

**Results:** It was shown that pull out force depended on acupuncture needle movement and site of needling. Connective tissue volume increased in vicinity of the needle. Tissue stretch resulted in morpho-

logical changes of fibrocytes and reorganization of their act in cytoskeleton. Needle manipulation induced signal transduction cascades in fibrocytes. Moreover, fibrocytes were shown to be connected by special cell contacts.

**Conclusion:** Taken together, recent studies showed that needle manipulation has a high impact on the extracellular matrix as well as fibrocytes.

### Key words

Acupuncture, tissue stretch, fibrocytes, mechanotransduction

## Introducción

Existen muchos modelos explicativos, en algunos casos controvertidos, sobre los mecanismos de acción de la acupuntura, aunque hasta ahora el mecanismo fundamental (celular y biocelular) propiamente dicho sólo se comprende de forma insuficiente. Se han descrito como posibles mecanismos de acción los mecanismos neuroquímicos, los efectos en segmento, la regulación del sistema nervioso vegetativo, la estimulación de la autorregulación, los efectos locales, así como las influencias sobre la función cerebral<sup>10,20,22</sup>. A modo de ejemplo, una de las hipótesis parte de la base de que la acupuntura actúa estimulando el sistema nervioso, puesto que los puntos de acupuntura están localizados mayoritariamente en los puntos de salida de las estructuras neurovasculares a través de las fascias. De esta forma, a la estimulación de las fibras aferentes del nociceptor denominado polimodal (PMR) se le atribuye un papel capital.

Por otra parte, también se ha descrito que la puntura desencadena una reacción local inflamatoria y que se da igualmente una estimulación local del sistema endocannabinoide, lo que entre otras, ejerce una acción analgésica<sup>7,10,24</sup>. Otros estudios se inclinan más por la activación del sistema parasimpático y la participación de estructuras centrales (sistema límbico e hipotálamo-hipofisario)<sup>6,7</sup>. Además, otros enfoques —analizados con más detalle en el presente artículo de revisión— parten de la base de que la puntura desencadena una extensión y una reorganización local del tejido conjuntivo. A continuación se describe sucintamente la compleja estructura de la piel, con el fin de adquirir una visión de conjunto. Al insertar la aguja, ésta atraviesa el epitelio poliestratificado de la piel

(epidermis) y alcanza la dermis y el tejido conjuntivo subcutáneo. La dermis consta de un estrato papilar y de un estrato reticular (Fig. 1). Ambas capas poseen extensas redes vasculares que se encuentran entrelazadas en una red de fibras de tejido conjuntivo (fibras de colágeno y fibras elásticas), sustancia fundamental amorfa, células musculares lisas, fibrocitos y adipocitos<sup>21</sup>. Debajo de la dermis se encuentra el tejido subcutáneo que establece la unión entre la dermis y las estructuras más profundas (fascias o periostio) y actúa como estrato de desplazamiento y amortiguador de la presión. Además de vasos sanguíneos, tejido adiposo y fibras nerviosas, la piel también posee glándulas sudoríparas, folículos pilosos y corpúsculos táctiles (corpúsculos de Vater-Pacini). Hay que resaltar que en todos los estratos de la piel hay fibrocitos, fibras de colágeno, sustancia fundamental amorfa, vasos y fibras nerviosas (Fig. 1). Las fibras nerviosas vegetativas acompañan, entre otros, a las grandes arterias y arteriolas, e inervan las glándulas sudoríparas y los folículos pilosos. Huelga decir que existen numerosas fibras nerviosas aferentes (sensibles) y múltiples tipos de receptores<sup>21</sup>.

Los fibrocitos son el tipo principal de células del tejido conjuntivo (en alemán, los fibrocitos, como células más bien inactivas, se diferencian de los fibroblastos activos, mientras que en inglés se habla casi exclusivamente de fibrocitos). Se encuentran en todos los tejidos conjuntivos y sintetizan componentes de la matriz extracelular. Entre estos componentes se encuentran las partes fibrosas, como el colágeno (sobre todo de tipo I, II, III y VII), las fibras elásticas, la fibronectina y las sustancias que carecen de forma (amorfas), entre las que se encuentran los glucosaminoglucanos y los proteoglucanos hidrófilos con

fuerte carga negativa<sup>4,7,21</sup>. Los fibrocitos se pueden dividir, y participan en el mantenimiento y recambio metabólico (*turnover*) de la matriz liberando determinadas enzimas (las denominadas metaloproteinasas de la matriz). Durante la cicatrización pueden transformarse en miofibroblastos contráctiles<sup>21</sup>. Los fibrocitos, la matriz extracelular (fibras y sustancia fundamental amorfa), los vasos y las fibras nerviosas contenidas en la misma, así como las células libres del tejido conjuntivo (como los mastocitos, linfocitos, macrófagos y granulocitos) forman el sistema de regulación básica<sup>4-6</sup>. En la presente revisión se describen los estudios recientes que se ocupan del efecto de la puntura y del estiramiento del tejido conjuntivo<sup>12-19</sup>. En el centro de mira se encuentran los fibrocitos como células de soporte del tejido conjuntivo. Aparte, se estudió si la resistencia del tejido conjuntivo aumentaba con el número de rotaciones de la aguja, si se observaba algún efecto sobre dicha resistencia al extraer la aguja, y si influía también la resistencia propia del tejido en el lugar de la puntura (punto de acupuntura o zona adyacente).

## Método

Los efectos de la puntura y las subsiguientes rotaciones se estudiaron utilizando injertos de pared abdominal de ratas. Para ello, se marcó con tinta el lugar de la puntura. Un minuto después de la inserción de la aguja y del estiramiento, se fijó el tejido y se incluyó en parafina. A continuación se obtuvieron cortes del mismo y se realizó una tinción con tricómico de Masson<sup>12</sup>. También se estudió en probandos (con un dispositivo asistido por ordenador que llevaba a cabo la puntura y las manipulaciones) en qué medida la

fuerza aplicada aumentaba con el número de rotaciones y si la fuerza necesaria para la extracción de la aguja se incrementaba también con el número de rotaciones<sup>13,15</sup>. Además, se realizaron estudios complementarios en tejido conjuntivo subcutáneo que servía como control o que era estirado tanto in vivo como ex vivo<sup>17,19</sup>. El estiramiento del tejido se llevó a cabo en un equipo estandarizado, empleando fuerzas de tracción constantes. El *stretching* o estiramiento in vivo se realizó en ratones anestesiados. Para ello se unieron entre sí las extremidades del lado izquierdo y se separaron las del lado derecho (estiramiento de los músculos abdominales y de la piel del lado derecho). Así, la distancia entre el hombro y la cadera izquierda era tan sólo la mitad de la distancia entre el hombro y la cadera derecha<sup>17</sup>. Además se utilizaron líneas celulares humanas estables de fibroblastos. Se llevó a cabo un estudio inmunohistoquímico (anticuerpos contra conexina 43,  $\alpha$ -actina y  $\beta$ -actina), así como la valoración del citoesqueleto de actina (actina filamentosa) con faloidina, microscopio electrónico y microscopio confocal de barrido láser<sup>12,16-19</sup>.

## Resultados

Los experimentos estandarizados demostraron que la fuerza necesaria para la rotación de la aguja aumentaba con el número de rotaciones de ésta. Por otra parte, también aumentaba consecuentemente la fuerza necesaria para extraer la aguja con el número de rotaciones aplicadas tras la puntura<sup>13</sup>. Los estudios histológicos realizados en piel de ratas mostraron las fibras de colágeno junto con los fibrocitos rodeando formalmente la aguja<sup>12</sup>. Estos resultados fueron también corroborados in vivo (en probandos)

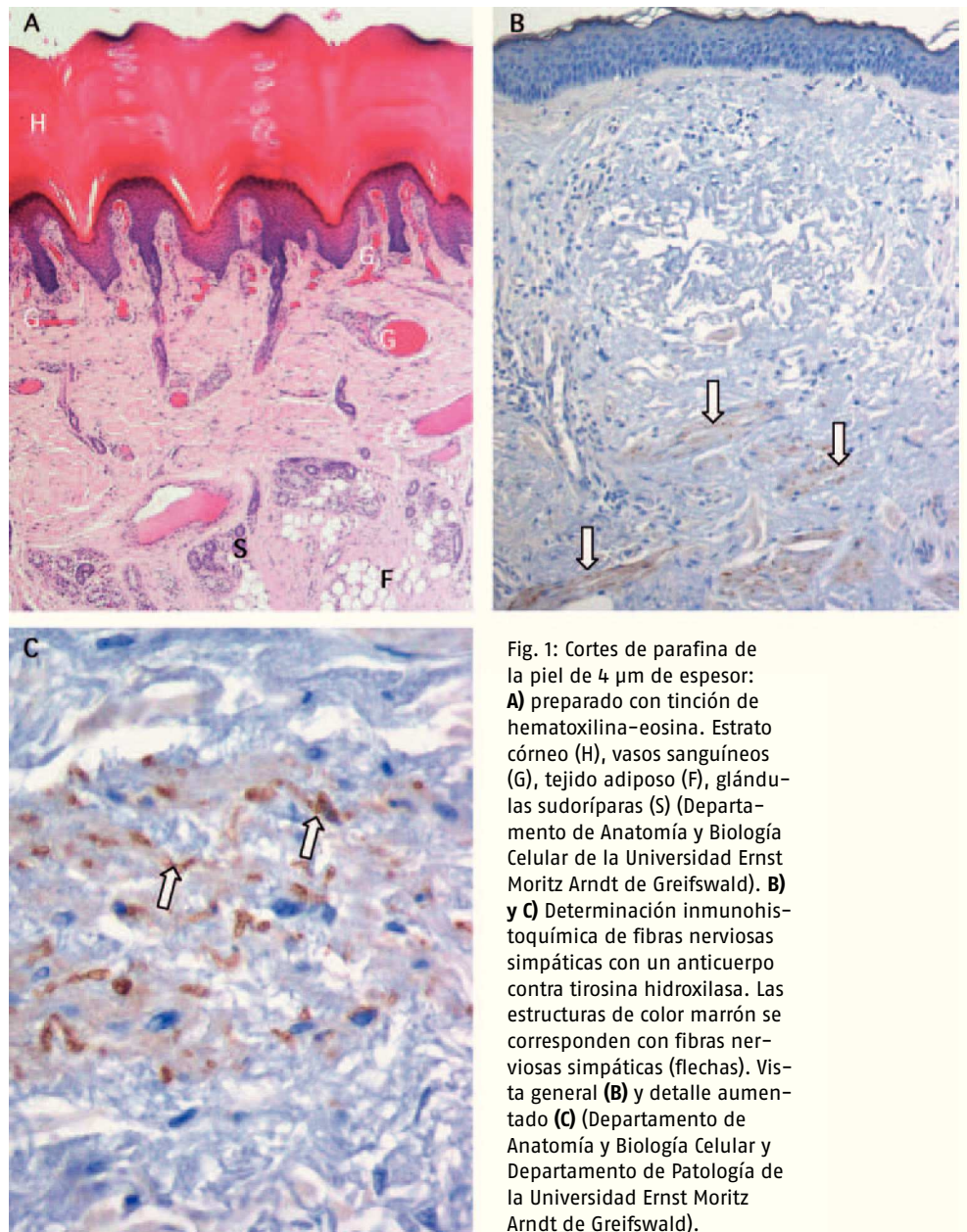


Fig. 1: Cortes de parafina de la piel de 4  $\mu$ m de espesor: **A)** preparado con tinción de hematoxilina-eosina. Estrato córneo (H), vasos sanguíneos (G), tejido adiposo (F), glándulas sudoríparas (S) (Departamento de Anatomía y Biología Celular de la Universidad Ernst Moritz Arndt de Greifswald). **B)** y **C)** Determinación inmunohistoquímica de fibras nerviosas simpáticas con un anticuerpo contra tirosina hidroxilasa. Las estructuras de color marrón se corresponden con fibras nerviosas simpáticas (flechas). Vista general (**B**) y detalle aumentado (**C**) (Departamento de Anatomía y Biología Celular y Departamento de Patología de la Universidad Ernst Moritz Arndt de Greifswald).

mediante exámenes ecográficos tras la acupuntura<sup>13</sup>. Como reacción a la puntura, el tejido conjuntivo se engrosó en la zona visible microscópicamente, aunque su composición cualitativa no varió<sup>12</sup>. Mediante el microscopio confocal de barrido láser se demostró que los fibrocitos forman una red amplia y ricamente ramificada en el tejido conjuntivo subcutáneo. Las protrusiones celulares pueden alcanzar una longitud de 200  $\mu$ m y se encuentran parcialmente en contacto, tanto entre ellas como también con los citosomas de las células adyacentes. En

los contactos celulares está presente la conexina 43, si bien no se encontraron uniones específicas como las *gap junctions* o uniones comunicantes, como es típico cuando existen conexinas. Los fibrocitos en cultivo mostraron las mismas propiedades que los fibrocitos del tejido conjuntivo subcutáneo<sup>16</sup>. Además, los fibroblastos contienen tanto  $\alpha$ -actina como  $\beta$ -actina. Estos 2 componentes del citoesqueleto se reorganizan tras el estiramiento tisular<sup>18</sup>. También se demostró (in vivo y ex vivo) que los fibrocitos modificaban

significativamente su morfología tras el estiramiento (el 25% de extensión tisular mantenida entre 10 y 120 min). Mientras que los fibrocitos no sometidos a extensión poseen una morfología dendrítica (pequeños citosomas, proyecciones finas y largas), los fibrocitos estirados son más grandes, planos y en forma de hoja, y forman finas prolongaciones que tan sólo se distinguen bien con la técnica láser confocal (lamelipodios)<sup>17-19</sup>. Asimismo, se ha desarrollado una tinción más intensa para la actina filamentosa (un componente del citoesqueleto)<sup>17</sup>. Hay que resaltar que las células vuelven a adoptar su morfología original unas horas después del estiramiento<sup>17</sup>. Los cambios en el citoesqueleto inducen distintos procesos biológicos celulares simultáneos (transducción de señales, expresión génica y adhesión a la matriz).

### Discusión

Se ha demostrado en distintos estudios que tanto la acupuntura como el estiramiento provocan múltiples efectos en los fibrocitos y el tejido conjuntivo circundante. Además, en la zona del canal de la puntura se produce un cambio en la orientación de las fibras de colágeno. Se supone que la interacción mecánica observada (que se refleja también por la resistencia creciente al aumentar el número de rotaciones de la aguja) es consecuencia de las fuerzas iniciales establecidas entre la aguja y el tejido. Entre ellas está la tensión superficial y probablemente las fuerzas eléctricas (p. ej., de atracción electrostática) que actúan sobre la aguja<sup>12,13</sup>. Esta hipótesis es muy verosímil, puesto que las fibras de colágeno y las fibras elásticas están asociadas a proteoglicanos cargados negativamente<sup>4</sup>.

### De Qi

Mediante la puntura, y sobre todo por la rotación de la aguja, se produce una interacción con las fibras de colágeno de la piel (colágeno de tipo I). La interacción estrecha con el tejido conjuntivo se manifiesta de forma no menos importante a través de la tensión que ofrece la piel cuando se extrae la aguja. La disposición alrededor de la aguja equivale a la "sujeción" de la misma, y no ocurre casi nunca por puntura sin rotación, sino tan sólo tras rotaciones repetidas. Está ampliamente aceptado que el efecto terapéutico reside en la "sujeción" de la aguja descrita en la acupuntura tradicional desde hace más de 2000 años<sup>8</sup>. El paciente describe el "De Qi" como una sensación dolorosa o de pesadez en el entorno de la aguja<sup>24</sup>. Otros estudios demuestran que el aumento de la circula-

ción sanguínea en el entorno del punto de acupuntura está estrechamente relacionado con la provocación de la sensación "De Qi" al insertar la aguja. A este respecto, la rotación de la aguja es irrelevante, sólo importa la provocación del "De Qi"<sup>11</sup>. Otro estudio demuestra que el aumento de la circulación sanguínea está asociado con valores de NO (monóxido de nitrógeno) más elevados, tanto en el entorno del punto de acupuntura, como en el plasma sanguíneo. Este efecto no se ha observado en la "acupuntura simulada"<sup>26</sup>. El material de la aguja también desempeña un papel importante en la interacción de la misma con el tejido conjuntivo. Como demuestran las imágenes de microscopio electrónico de barrido, las agujas de acero poseen una superficie muy lisa, mientras que las de oro presentan una superficie

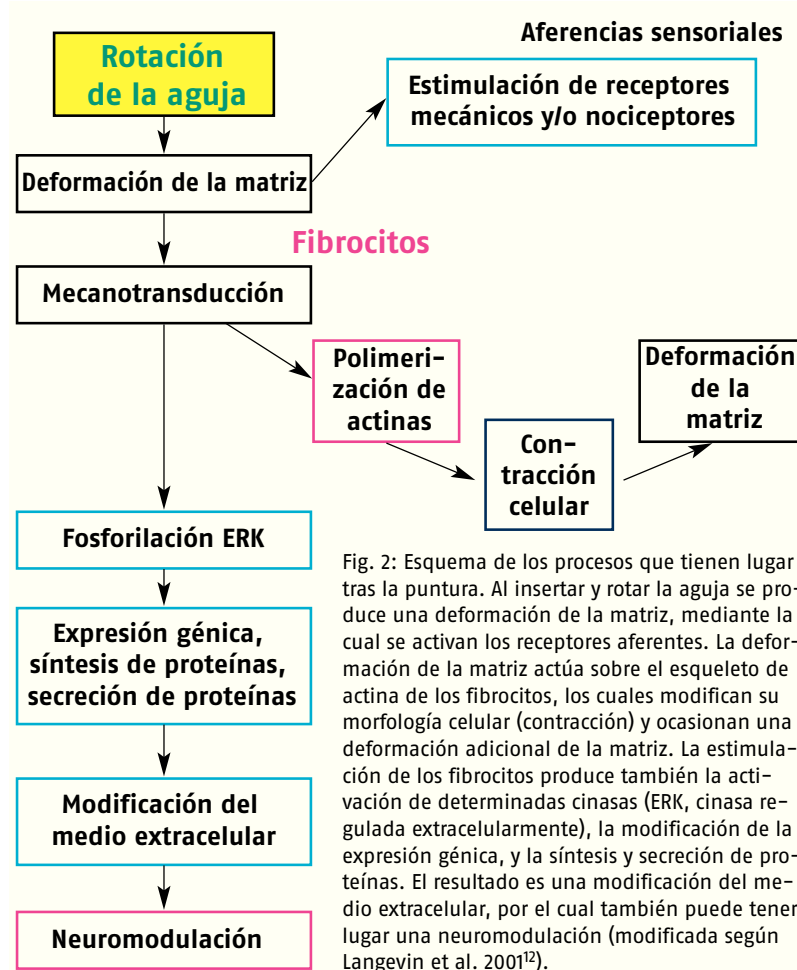


Fig. 2: Esquema de los procesos que tienen lugar tras la puntura. Al insertar y rotar la aguja se produce una deformación de la matriz, mediante la cual se activan los receptores aferentes. La deformación de la matriz actúa sobre el esqueleto de actina de los fibrocitos, los cuales modifican su morfología celular (contracción) y ocasionan una deformación adicional de la matriz. La estimulación de los fibrocitos produce también la activación de determinadas cinasas (ERK, cinasa regulada extracelularmente), la modificación de la expresión génica, y la síntesis y secreción de proteínas. El resultado es una modificación del medio extracelular, por el cual también puede tener lugar una neuromodulación (modificada según Langevin et al. 2001<sup>12</sup>).

bastante irregular. Aparentemente este es el motivo por el cual interactúan más con el tejido conjuntivo que las agujas de acero<sup>15</sup>.

### Los fibrocitos forman una red

Hay que destacar también que tras la manipulación los fibrocitos no sólo modifican su morfología, sino que establece contactos celulares específicos, tanto in vivo (en una agrupación celular normal) como en cultivos celulares, a través de los cuales se mantienen en contacto con las protrusiones de las células adyacentes. Mediante estos contactos se hallan unidos entre sí también de forma indirecta los citoesqueletos de las células adyacentes. Esta observación sugiere que los fibrocitos pueden formar "rutas celulares" in vivo o incluso una red que recorre todo el organismo. Se debate si este fenómeno podría constituir la base científica de la existencia de los meridianos<sup>16</sup>. Curiosamente, en los meridianos la conductividad eléctrica puede ser distinta. Se ha demostrado que la conductividad en el meridiano del corazón es más elevada en comparación con un control, sin embargo, en el meridiano del bazo no se aprecian diferencias. La distinta composición del tejido conjuntivo asociado al meridiano podría explicar este fenómeno<sup>1</sup>.

### Los estímulos mecánicos provocan la transducción de señales

La manipulación mecánica del tejido conjuntivo por estiramiento o puntura puede desencadenar la activación de distintas vías de señalización. Varios estudios del año 2006<sup>23</sup> han demostrado que la aplicación de fuerzas mecánicas a las células favorece la fosforilación en tirosina de una proteína (p130 CAS), por la cual se activa una cinasa (Rap1) asociada al citoesque-

### Sinopsis

Los efectos ampliamente conocidos de la acupuntura, como la modulación del sistema nervioso vegetativo, la estimulación del sistema endocannabinoide o la activación de la circulación sanguínea parecen basarse en el fenómeno de orden superior de la mecanotransducción, por el cual las manipulaciones mecánicas producen un cambio transitorio en las fibras de colágeno y fibrocitos principalmente. En consecuencia, las cascadas de transducción de señales y las expresiones génicas inducidas en los fibrocitos podrían representar la base fundamental de todos los procesos subsiguientes.

leto. Por ello, la p130 CAS está considerada como el mecanosensor primario responsable de la activación de cascadas subsiguientes de transducción de señal<sup>23</sup>. Además, hay que apuntar que la puntura con la aguja produce una pequeña herida, y la contracción del tejido conjuntivo observada tras la puntura es comparable a la situación que se presenta durante la cicatrización. En ella, los fibrocitos modifican su fenotipo y pasan a ser miofibroblastos contráctiles<sup>3</sup>. Además, las metaloproteinasas producen la destrucción, formación y transformación de la matriz extracelular.

La interacción de las fibras de tejido conjuntivo con los fibrocitos tiene lugar a través de moléculas de adhesión celular. Estas moléculas de adhesión (integrinas) atraviesan la membrana celular conectando así la matriz extracelular (membrana basal) con el citoesqueleto de las células<sup>9</sup>. La activación de los fibrocitos se refleja, entre otras, en la inducción de cascadas de transducción de señal, la modificación de la expresión génica y la liberación de distintas sustancias que actúan sobre las células presentes en el tejido conjuntivo<sup>12,13,16,18,19</sup>. Por lo tanto, el estímulo mecánico se comunica con otras células, con lo que éstas también realizan la remodelación de la matriz extracelular<sup>25</sup>. Los experi-

mentos in vitro demuestran que especialmente se induce la síntesis y secreción de factores locales de crecimiento, citocinas, sustancias vasoactivas, enzimas destructoras de la matriz y componentes de la matriz<sup>19</sup>. Esto tiene lugar, entre otras causas, por la activación de las vías de señalización intracelulares mediante las denominadas cinasas reguladas extracelularmente (ERK) y la modificación de la expresión de diferentes protooncogenes (como el c-fos y el c-jun), o por la regulación de genes que codifican componentes de la matriz extracelular, como la tenascina C o el colágeno de tipo XII<sup>2,27</sup>. Con ello, el fibrocito se halla aparentemente al comienzo de una cascada de procesos diversos inducidos por la inserción de la aguja (Fig. 2).

### Conclusiones

Los estudios aquí presentados demuestran que la puntura y el estiramiento tisular ejercen efectos diversos sobre las fibras y las células del tejido conjuntivo (Fig. 2). Dichos estudios permiten suponer también que la mecanotransducción podría constituir posiblemente un mecanismo de acción de nivel superior no sólo de la acupuntura, sino también de otros tratamientos como la medicina manual, la osteopatía y la fisioterapia.

## Referencias bibliográficas

1. Ahn AC, Wu J, Badger GJ et al. Electrical impedance along connective tissue planes associated with acupuncture meridians. *BMC Complement. Altern. Med.* 2005;5:10-19
2. Chiquet-Ehrismann R, Tannheimer M, Koch M et al. Tenascin-C expression by fibroblasts is elevated in stressed collagen gels. *J. Cell. Biol.* 1994;127:2093-2101
3. Desmouliere A, Gabbiani G. Modulation of fibroblastic cytoskeletal features during pathological situations: the role of extracellular matrix and cytokines. *Cell. Motil. Cytoskel.* 1994;229:195-203
4. Heine H. Lehrbuch der biologischen Medizin. Stuttgart: Hippokrates, 2007.
5. Heine H. Grundregulation – Eine Synthesemedizinischen Denkens. *Dt. Ztschr. f. Akup.* 2004;47:6-19
6. Heine H. Periphere Schmerzverarbeitung an Gelenken durch Akupunktur – Bedeutung des Parasympathicus. *Dt. Ztschr. f. Akup.* 2004;47:15-23
7. Heine H. Stress und Grundregulation. Wirkungsweise von Akupunktur und Neuraltherapie. *Dt. Ztschr. f. Akup.* 2006;49:26-31.
8. Helms JM. Acupuncture energetics – a clinical approach for physicians. USA, Berkeley: Medical Acupuncture Publishers, 1995.
9. Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell.* 1992;69:11-25
10. Kawakita K, Shinbara H, Imai K et al. How do acupuncture and moxibustion act? – Focusing on the progress in Japanese acupuncture research. *J. Pharmacol. Sci.* 2006;100:443-459
11. Kuo TC, Lin CW, Ho FM. The soreness and numbness of acupuncture on skin blood flow. *Am. J. Chin. Med.* 2004;32:117-129
12. Langevin HM, Churchill DL, Cipolla MJ. Mechanical signaling through connective tissue: a mechanism for the therapeutic effect of acupuncture. *FASEB J.* 2001;15:2275-2282.
13. Langevin HM, Churchill DL, Fox JR et al. Biomechanical response to acupuncture needling in humans. *J. Appl. Physiol.* 2001;91:2471-2478
14. Langevin HM, Churchill DL, Wu J et al. Evidence of connective tissue involvement in acupuncture. *FASEB J.* 2002;16:872-874
15. Langevin HM, Yandow JA. Relationship of acupuncture points and meridians to connective tissue planes. *Anat. Rec.* 2002;269:257-265
16. Langevin HM, Cornbrooks CJ, Taatjes DJ. Fibroblasts form a body wide network. *Histochem. Cell. Biol.* 2004;122:7-15
17. Langevin HM, Bouffard NA, Badger GJ et al. Dynamic fibroblast cytoskeletal response to subcutaneous tissue stretch *in vivo* and *in vitro*. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2005;288:C747-C756
18. Langevin HM, Storch KN, Cipolla MJ et al. Fibroblast spreading induced by connective tissue stretch involves intracellular redistribution of alpha- and beta actin. *Histochem. Cell. Biol.* 2006;125:487-495
19. Langevin HM, Bouffard NA, Badger GJ et al. Subcutaneous tissue fibroblast cytoskeletal remodeling induced by acupuncture: evidence for a mechanotransduction-based mechanism. *J. Cell. Physiol.* 2006;207:767-774
20. Lewith GT, White PJ, Kaptchuk TJ. Developing a research strategy for acupuncture. *Clin. J. Pain* 2006;22:632-638
21. Lüllmann-Rauch R (Hrsg). Histologie 2. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2006
22. Moffet HH. How might acupuncture work? A systematic review of physiologic ratios from clinical trials. *BMC Complement. Altern. Med.* 2006;6:25
23. Sawada Y, Tamada M, Dubin-Thaler BJ et al. Force sensing by mechanical extension of the Src family kinase substrate p130 Cas. *Cell.* 2006;127:1015-1026
24. Stux G, Pomeranz B. Basis of acupuncture. Berlin: Springer, 1995
25. Swartz MA, Tschumperlin DJ, Kamm RD et al. Mechanical stress is communicated between different cell types to elicit matrix remodeling. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2001;98:6180-6185
26. Tsuchiya M, Sato EF, Inoue M, Asada A. Acupuncture enhances generation of nitric oxide and increases circulation. *Anesth. Analg.* 2007;104:301-307
27. Van Wamel AJ, Ruwhof C, van der Valk-Kokshoorn LJ et al. Rapid effects of stretched myocardial and vascular cells on gene expression of neonatal rat cardiomyocytes with emphasis on autocrine and paracrine mechanisms. *Arch. Biochem. Biophys.* 2000;381:67-73.

### Información sobre los autores (requisitos STRICTA)

El Prof. Dr. rer. med. habil. Jürgen Giebel es profesor numerario y colaborador científico del Departamento de Anatomía y Biología Celular de la Universidad Ernst Moritz Arndt de Greifswald. Entre sus materias de enseñanza se encuentran la anatomía macroscópica, la histología y la biología celular que imparte a estudiantes de medicina, odontología y biología humana. Sus campos científicos de trabajo son los estudios sobre los procesos de envejecimiento en las tunicas externas de los ojos, los tumores del sistema urogenital en cuanto a sus marcadores de pronóstico, así como los mecanismos de adherencia de los podocitos.

### Dirección de correspondencia

Prof. Dr. rer. med. habil. Jürgen Giebel  
 Departamento de Anatomía y Biología Celular  
 Universidad Ernst Moritz Arndt de Greifswald  
 Friedrich-Loeffler-Straße 23c  
 D-17487 Greifswald, Alemania  
 Tel.: +49 (0) 38 34 / 86 53 11  
 Fax: +49 (0) 38 34 / 86 53 02  
 giebel@uni-greifswald.de