

## Záněť II Regenerace a hojení ran

10. 10. 2007

### Lokální zánětlivé reakce

- Zvýšený průtok krve oblastí poškození
- Zvýšení permeability cév
- Řízený a přímý influx a selektivní akumulace různých efektorových buněk z periferní krve v místech poškození
- a/rychlá, nespecifická (antigenně) fagocytární odpověď - neutrofily
- b/pozdní odpověď - monocyty-makrofágy, specifické T a B lymfocyty + exsudace plasmy

### Mediátory celulárního influxu

Původ:

- Z degranulujících buněk
- Z aktivovaných zánětlivých buněk
- Z aktivovaných endoteliálních buněk

### Mediátory celulárního influxu

- Anafylatoxiny komplementové kaskády
- Kininy koagulační kaskády
- Prostaglandiny (PG)
- Leukotrieny (LT)
- Lipidové mediátory
- Tachykininy
- VPF (vaskulární permeabilitní faktor)
- Prozánětlivé cytokiny (chemokiny, interleukiny,  $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IFN}\gamma$ )

## Mediátory celulárního influxu

Funkce:

- *Chemotaxiny*
- *Celulární aktivátory* a inducery všech typů efektorových buněk
- *Zvýšení permeability cév*
- *Vasodilatační a bronchokonstrikční aktivita*
- *Zvýšená produkce hlenu*
- Kaskády zánětlivých reakcí indukované mediátory jsou striktně řízeny. Pokud tato regulace selže, dochází až k mnohonásobnému orgánovému selhání (DIC, septický šok).

## Chemotaxe

- Je řízený pohyb buněk v koncentračním gradientu solubilních extracelulárních látek.
- Chemotaktické faktory, **chemotaxiny** nebo **chemoatraktanty**.
- **Pozitivní chemotaxe**=buňky směřují do míst s vyšší koncentrací chemotaktických faktory (CHF).
- **Negativní chemotaxe**=buňky se pohybují od míst s vyšší koncentrací CHF.
- **Chemokineze**=buňky se pohybují neřízeně
- **Chemoinvaze**=buňky se pohybují přes bazální membránu

## Chemotakticky aktivní faktory

- C5A
- Oligopeptidy bakteriálního původu
- Intermediální produkty lipidových metabolismů (AA a LTB4)
- Cytokiny, růstové faktory

## Chemotakticky aktivní faktory

Funkce:

- Účast v imunitní odpovědi
- Zánět
- Hojení ran
- Celkové systémové reakce po tkáňovém nebo orgánovém poškození



## Chemotakticky aktivní faktory

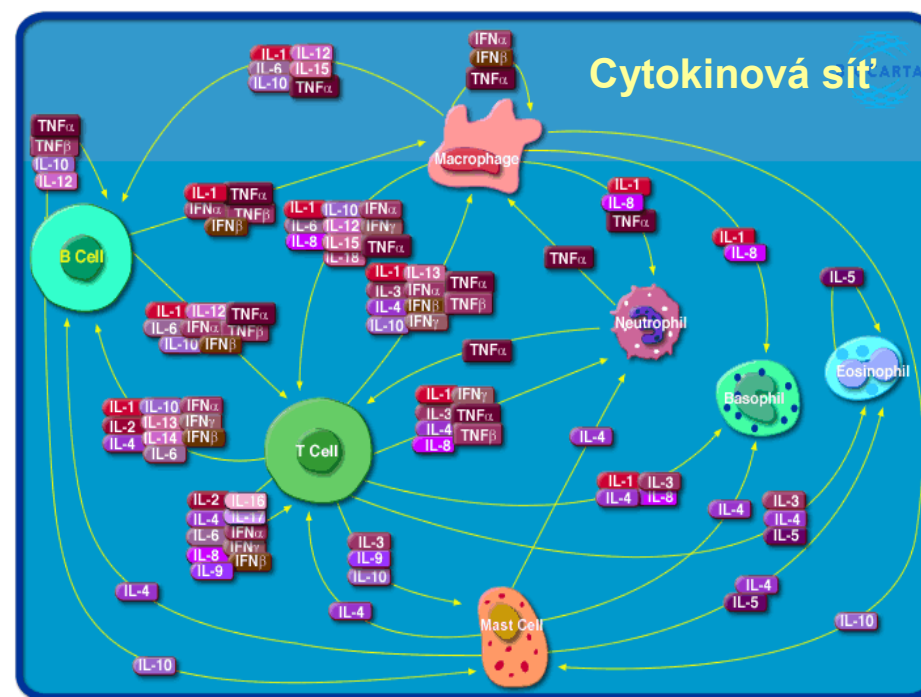
- Biologická aktivita těchto faktorů je řízena pomocí specifických receptorů na buněčném povrchu, jejich exprese je pozitivně nebo negativně modulována téměř všemi cytokiny.
- V chemotaktické odpovědi buněk se aktivně účastní také extracelulární matrix, celulární adhesivní molekuly, cytoskelet a některé nízkomolekulární substance.

## Cytokiny

- Definice je problematická. Podle dnešních kritérií se považuje za generické jméno velmi variabilní skupiny solubilních proteinů a peptidů, které fungují jako humorální působky v piko- až nM koncentracích a které modulují funkční aktivity jednotlivých buněk a tkání za fyziologických a patofyziologických podmínek. Tyto procesy také modifikují interakci mezi buňkami přímo a ovlivňují procesy v extracelulární matrix.

## Cytokiny

- Působí také jako růstové faktory (mitogenně nebo antimitogenně), jako celulární „survival“ faktory (zabraňující apoptóze) a jako faktory transformační.
- Glykoproteiny sekretované buňkami klasickými sekrečními cestami. Mnohé ve formě vázané na membrány. Rovnováha mezi solubilními a membránovými formami zřejmě sama o sobě regulujícím faktorem. Většina se neskládá v buňkách (kromě TGFβ a PDGF v destičkách).

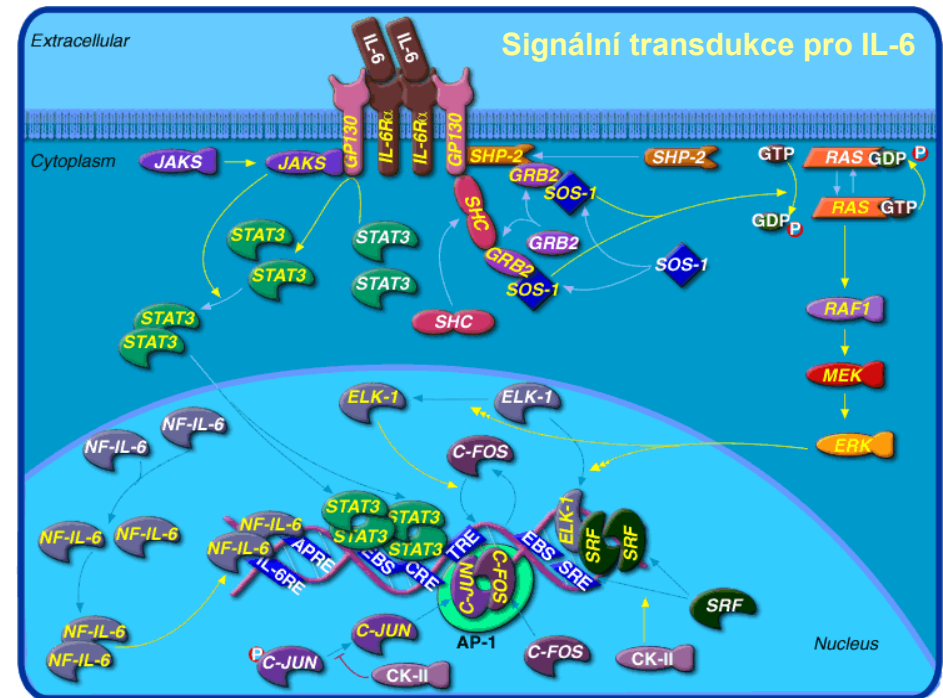
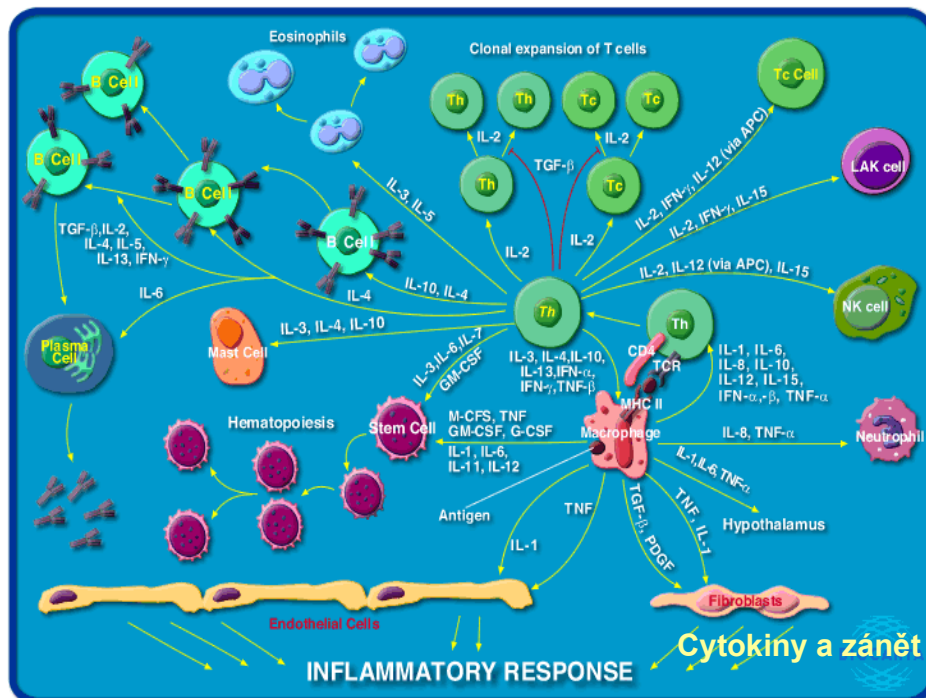


## Rozdíly mezi cytokiny a peptidovými hormony

- Cytokiny působí na širší spektrum buněk než hormony
- Cytokiny nejsou produkovány specializovanými buňkami organizovanými do specializovaných žláz
- Místa jejich sekrece primárně neurčují místo jejich cílového působení (některé cytokiny jsou totožné s enzymy-PD-ECGF)

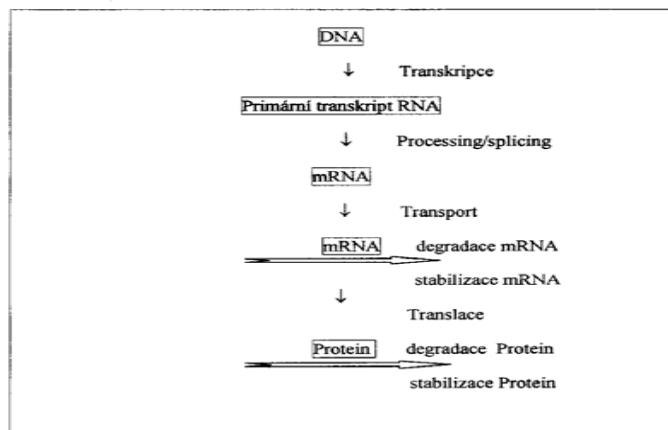
## Cytokiny

- Nenavozují odpověď přímo. Stimulují nebo inhibují produkci specifických DNA vazných proteinů, které kontrolují expresi dalších genů. Cytokin ve vazbě na receptor vyvolává (hod) expresi *immediate early response genes* (IEG, několik set). Genové produkty těchto genů se pak vážou na promotorové elementy tzv. *delayed early response genes* (DEG).



## Genová exprese

Procesy transkripce a translace, tj. tvorba mRNA RNA polymerázami a tvorba proteinu, vedené mRNA sekvencemi na ribosomech. mRNA transkribovaná z podle genu a protein vznikající po translaci této mRNA se označují jako genové produkty:



Některé cytokiny mají biologické aktivity i jako prekursory. Biologická aktivita těchto látek je tedy řízena na různých úrovních.

## Cytokiny

- Téměř všechny jsou *pleiotropní*, tj. vykazují několikeré biologické aktivity. Cytokiny s mnohonásobnými účinky se čato ve svých aktivitách přesahují a jednotlivé buňky vstupují do interakce s nimi zdánlivě identickým způsobem. Jsou tedy *funkčně nahraditelné, nebo alespoň částečně funkčně kompenzovatelné*.

## Cytokiny

- Účinné modulátory během embryogeneze a organogeneze. Jejich aktivity v pozdějším životě se mohou od působení v tomto období výrazně lišit.
- Typy cytokinů (nazvy často podle buněčného původu nebo první objevené funkce:
- Interleukiny, lymfokiny, monokiny, interferony, CSF aj.

## Th1/Th2 cytokiny

- Th-1 (=cytokiny typu 1) a Th-2 (cytokiny typu 2) se sekretují různými subpopulacemi CD<sup>+</sup>T-lymocyty, monocyty, NK, monocyty, B-buňkami, eozinofily, bazofily, mastocyty aj.
- Th-1-podpora buněčné imunitní odpovědi [IL-2, IFN $\gamma$  (IL-18), TNF $\beta$ ]
- Th-2-podpora vývoje B-buněk a sekrece protilátek (IgE) (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13)

## Chemokiny

→ Tvoří rodinu cytokinů, indukovatelných prozánětlivou aktivací. 8-10kDa, 20-50% sekvenční homologie, podobná genetická a terciární struktura. Všechny tyto proteiny poskytují množství konzervovaných **cysteinových** zbytků, které se účastní v tvorbě intramolekulárních disulfidových vazeb.

## Funkce chemokinů

- 1. esenciální mediátory normálního pohybu leukocytů
- 2. podpora zánětu
- 3. indukce chemotaxe
- 4. aktivace zánětlivých buněk
  - ⇒ a/ aktivace granulocytů a makrofágů s následným oxidativním vzplanutím, degranulací a releasem lysosomálních enzymů
  - ⇒ b/ ovlivnění imunitních buněk k odpovědi na suboptimální množství zánětlivých mediátorů
  - ⇒ c/ mocné uvolňovací faktory pro histamin z bazofilů

## Funkce chemokinů

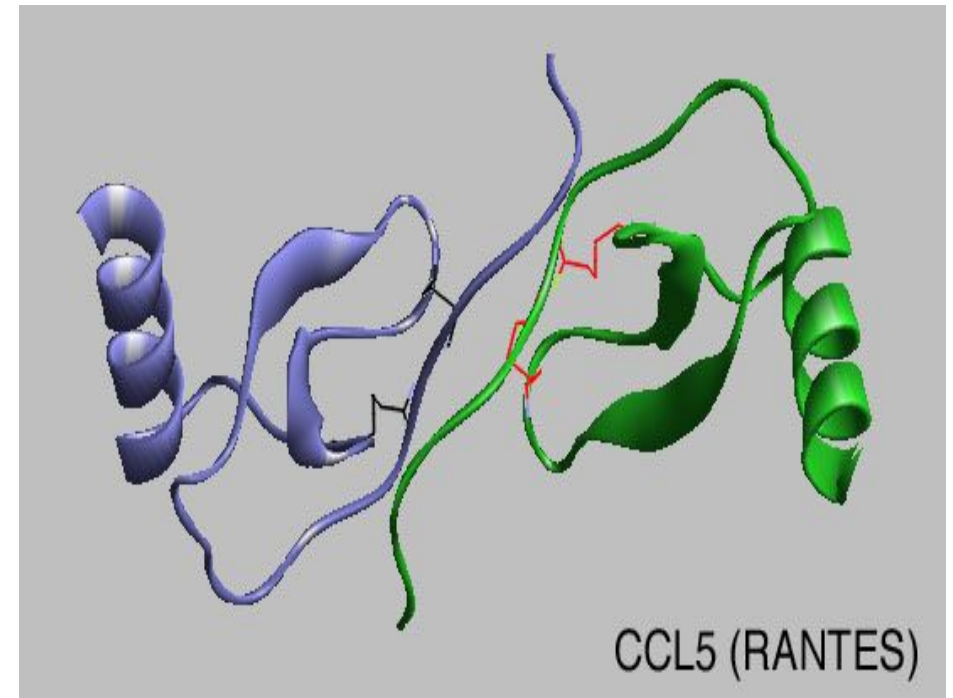
- 5. indukce proliferace a aktivace NK (CHAK-chemokine-activated killer)
- 6. modulace hemopoézy (BFU-E, CFU-GH, CFU-GEMM)
- 7. modulace angiogenezy
- 8. modulace nádorového růstu
- 9. účast v patogeneze infekcí viry HIV (chemokiny mohou suprimovat infekci HIV-1, chemokinové receptory slouží prostřednictvím CDč jako obligátní koreceptory pro vstup HIV-1)

## Chemokinové rodiny

- $\alpha$ - Chemokinová rodina (4q12-21, CXC-chemokiny- CXCL 1-16)
- Někteří její členové obsahují ELR sekvenční motiv (kys.glutamová-leucin-arginin), umístěný před prvním cysteinem blízko N-terminálnímu konci)
- 1. Chemokiny s ELR motivem-chemoatrakce a aktivace neutrofilů
- 2. Chemokiny bez ELR motivu-chemoatrakce a aktivace monocytů, APC, T, NK, B-buněk, basofilů a eosinofilů

## Chemokinové rodiny

- $\beta$ -chemokinová rodina 17q (17q11-32, CC-chemokiny- CCL 1-28)
- Biologické aktivity chemokinů jsou řízeny specifickými receptory a receptory s překrývajícími se ligandovými specifitami, které vážou některé z těchto proteinů, které vždy náleží buď k CC nebo k CXC. Chemokinové receptory jsou G-coupled, 7 hydrofobních  $\alpha$ -helixových segmentů (domén), které směřují přes membránu.



## Chemokinové rodiny

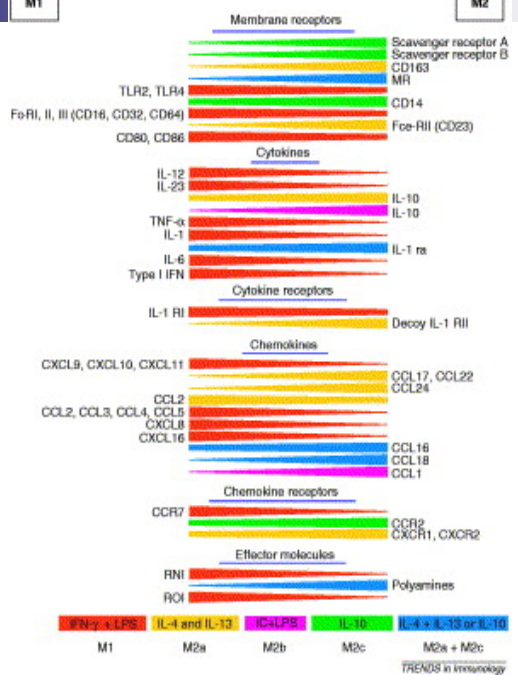
- chemokinová rodina 16q (CXXXC-chemokiny)
- Fraktalkin- má silnou chemoatrakční aktivitu pro T-lymfocyty a monocyty a zvyšuje adhesivitu leukocytů na aktivované endoteliální buňky indukci povrchového vazného proteinu
- CX3CR1 receptor pro fraktalkin

## Chemokinové receptory

- CXCR 1-7
- CCR 1-12
- CXXPCR 1
- Kombinatorické efekty mnoha chemokinů a jiných mediátorů jsou odpovědné za buněčné složení v místech zánětu. Mnohé geny kódující chemokiny se silně exprimují v průběhu mnohých patofyziologických procesů včetně autoimunních, nádorů, aterosklerózy a chronických zánětlivých onemocnění.

M1

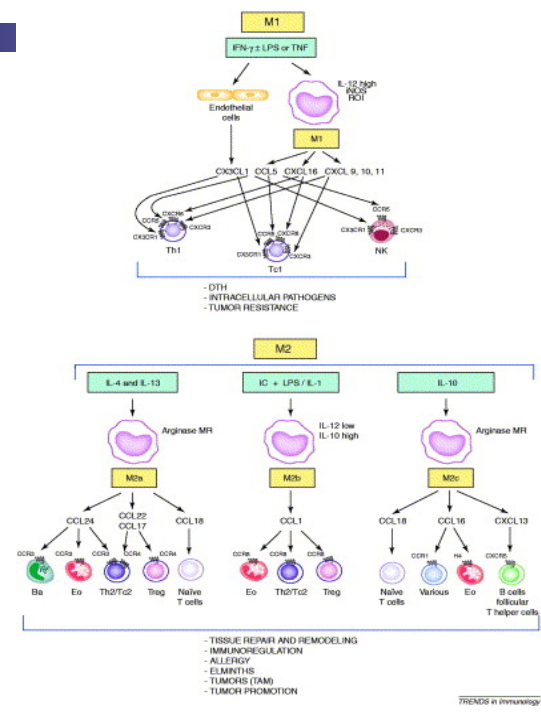
M2



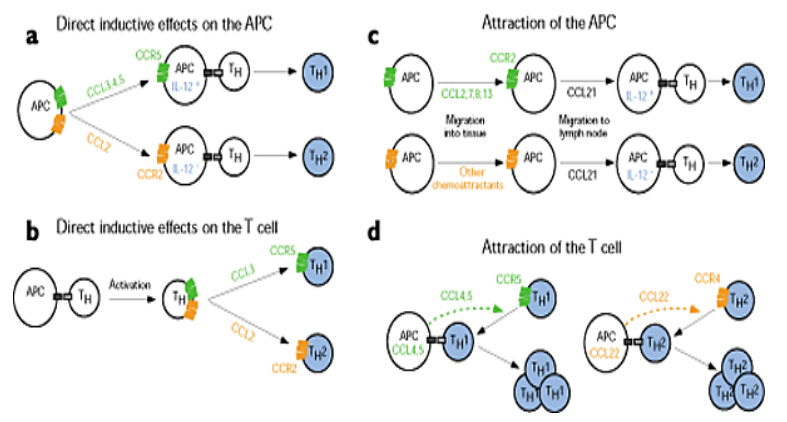
TRENDS in immunology

## K předchozímu obrázku: Makrofágy M1 a M2

- Extrémy kontinua.
- Aktivace makrofágů je asociována z hlubokými změnami v genových expresních profilech.
- Expozice rozdílným tkáňovým stimulům vede k odlišným polarizačním profilům, což je spojeno s expresí vybraných molekul.
- Klasická aktivace makrofágů (makrofág M1) je indukována expozicí IFN- $\gamma$  a LPS a je asociována s expresí určitých molekul (červeně).
- Různé formy alternativní aktivace makrofágů (M2) jsou dány různými stimuly, opět s různými expresními profily.
- IL-4 a IL-13 indukují M2a (žlutě),
- Imunitní komplexy a lipopolysacharidy indukují M2b
- IL-10 indukuje M2c.
- Zkratky: IFN- $\gamma$ , interferon- $\gamma$ ; IL-1 ra, antagonist IL-1 receptoru; LPS, lipopolysacharidy; MR, mannózový receptor; RNI, meziprodukty reaktivního dusíku; ROI, meziprodukty reaktivního kyslíku; TLR, Toll-like receptor.



TRENDS in immunology





K předchozímu obrázku: Mechanismy, kterými chemokiny ovlivňují diferenciaci T-buněk

- (a) Chemokiny působí přímo na antigen prezentující buňky a indukují nebo reprimují expresi cytokinů jako IL-12, což vede k diferenciaci do TH1 nebo TH2 buněk.
- (b) Chemokiny přímo regulují polarizaci recentně aktivovaných T-buněk.
- (c) Chemokiny ovlivňují diferenciaci buněk nepřímo ovlivněním typu nebo počtu antigen-prezentujících buněk (APCs). Po zachycení antigenu část APCs migruje do nejbližších lymfatických uzlin a podílí se na indukcii polarizované odpovědi.
- (d) Diferencovaná exprese chemokinů APC buňkami spolu s diferencovanou expresí receptorů pro chemokiny na již polarizovaných TH buňkách umožňuje selektivní rozvoj a amplifikaci polarizované odpovědi efektorových T-buněk.

## Tachykininy

- Generické jméno rodiny úzce příbuzných krátkých neuropeptidů, identifikovaných původně podle jejich funkce jako neurotransmitery.
- Vznikají alternativním splicingem tRNA z preprotachykininového genu (PTT) a různým posttranslačním "processing" preproproteinu. Alternativním sestřihem  $\beta$  a  $\chi$  forem preprotachykininů vznikají substance P a neurokinin A, z  $\alpha$  forem vzniká pouze substance P. Neuropeptid  $\chi$  je rozšířená forma neurokininu A v N-terminálním směru.

## Typy tachykininů

- Substance P
- Neurokinin A, Substance K
- Neuropeptid K
- Neuropeptid  $\gamma$
- Neurokinin B

## Typy tachykininových receptorů

- Tři typy NK1-NK3 -G-coupled.
- Mají vysoce konzervovanou transmembranozní doména, která sedmkrát přes membránu přestupuje. Vážou také bombesin a gastrin-releasing peptide.

## Funkce tachykininů

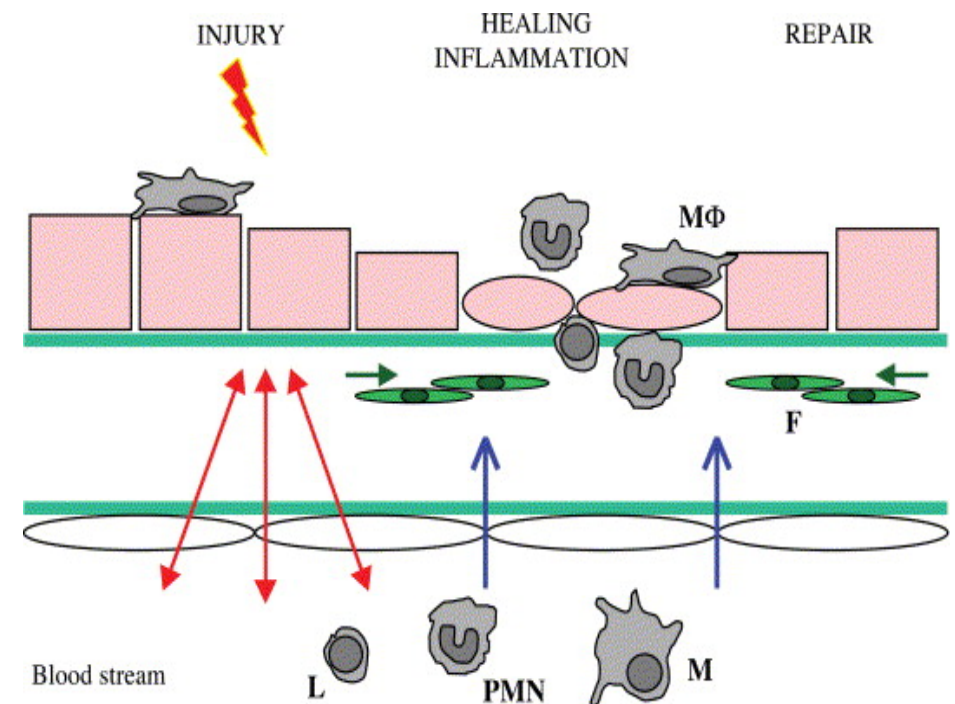
- 1. neuromodulátory
- 2. regulace stresové odpovědi
- 3. modulace bolesti
- 4. kontrola vaskulárního tonusu
- 5. funkce podobné cytokinům
  - ⇒ a/ proliferace T-buněk
  - ⇒ b/ podpora uvolňování cytokinů indukovaného mitogeny
  - ⇒ c/ podpora sekrece Ig
  - ⇒ d/ modulace chemotaxe a fagocytózy

## Hojení ran

- Je opravný proces, který navazuje na poškození kůže a měkkých tkání.
- Hojení je interakce komplexní kaskády buněčných reakcí, které vedou k obnovení povrchu, rekonstrukci a obnovení napětí poškozené tkáně.
- Hojení je systémový proces, tradičně popisovaný třemi fázemi: **zánět, proliferace, remodelace**

## Hojení ran

- **Zánětlivá fáze:** vytváří se trombus a zánětlivé buňky odstraní debris poškozené tkáně.
- **Proliferační fáze:** **epitelizace, fibroplazie a angiogeneze;** vytváří se granulační tkáň a rána se začíná stahovat.
- **Remodelační fáze:** Kolagenní vlákna vytváření pevné vazby s jinými kolagenními vlákny a molekulami bílkovin: tak se zvyšuje napětí v jizvě.



## I. Zánětlivá fáze

- Trvání: od poškození 2-5 dní

### Hemostáza

- Vazokonstrikce
- Agregace destiček
- Koagulace

### Zánět

- Vazodilatace
- Fagocytóza

## II. Proliferační fáze

- Trvání: 2 dny až 3 týdny

### Granulace

- Fibroblasty vytvářejí kolagen
- Tkáň vyplňuje defekt a vede k neovaskularizaci

### Kontrakce

- Konce ran se slepují a redukují defekt

### Epitelizace

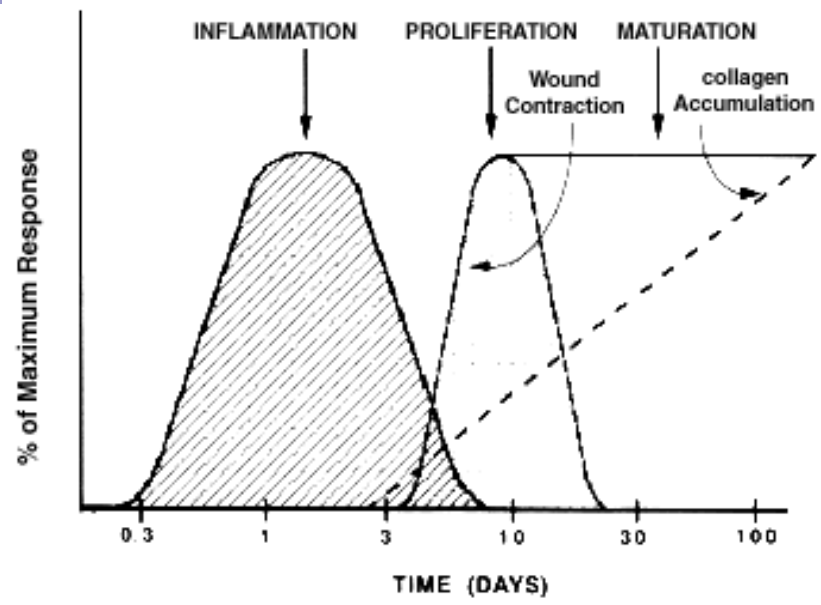
- se uskutečňuje ve vlhkém prostředí
- Buňky cestují až 3 cm ve všech směrech

## III. Remodelující fáze

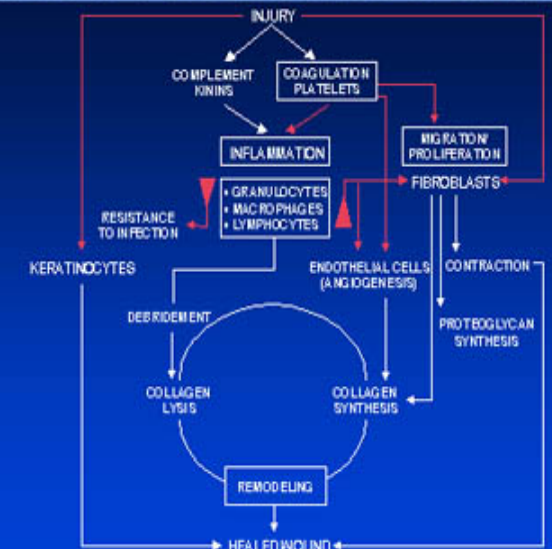
- tři týdny až 2 roky
- Vytváří se nový kolagen, který zvyšuje tenzní napětí v jizvě.
- Jizevnatá tkáň je přesto nanejvýš z 80% stejně silná jako tkáň původní.

## Tvorba jizvy

- Proces hojení je velmi podobný ve všech tkáních a je relativně nezávislý na typu poškození, malá variabilita je v relativním podílu různých elementů, které se na výsledku hojení podílejí.
- Konečným produktem hojení je **jizva**. Jedná se o relativně avaskulární a acelulární masu kolagenu, která slouží k obnovení tkáňové integrity, síly a funkce.
- **Zpoždění** v procesu hojení vede k dlouhodobému nezhojenému defektu, zatímco
- **abnormální proces hojení** vede k tvorbě abnormálních jizev.

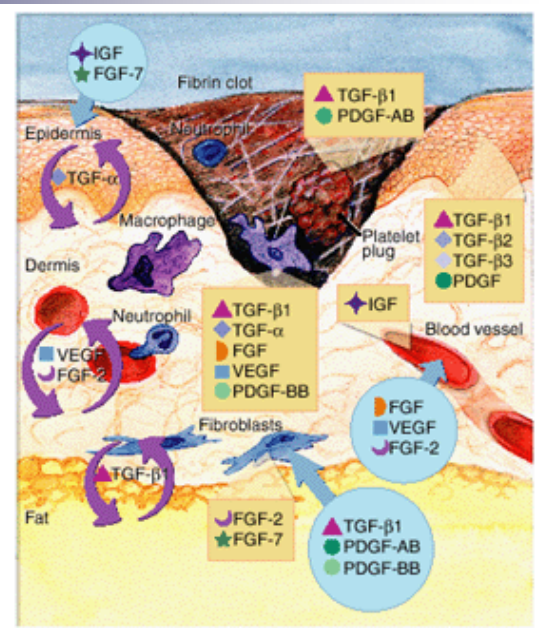


## SCHEMATIC REPRESENTATION OF WOUND HEALING

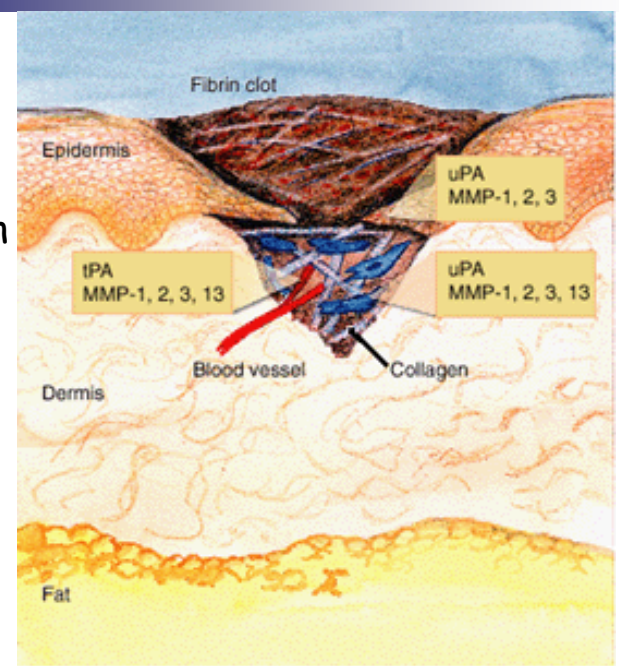


Adapted with permission from Zabel DD and Hunt TK. *Perspect Colon Rectal Surg.* 1993;6:192. Thieme - Medical Publishers, New York.

Hojení ran



Hojení ran



## Zánětlivá fáze

- Tělo rychle odpovídá na jakékoliv narušení kožního povrchu.
- Na začátku procesu hojení se rozvíjí vaskulární a celulární odpověď na poškození.
- Hlubší poranění kůže vede k poškození mikrocirkulace a následnému krvácení.
- Během sekund se dochází k vazokonstrikci v místě poškození, která má za cíl omezit místně krvácení.
- V průběhu minut se krvácení zastavuje pomocí aktivace primární hemostázy (aktivace a agregace destiček) a koagulace (tvorba trombu).

## Zánětlivá fáze

- ✓ **Vazokonstrikce** rozvíjející se v důsledku incize kůže se rozvíjí pod vlivem adrenalinu, noradrenalinu, prostaglandinů, serotoninu a tromboxanů. Vazokonstrikce způsobí dočasné vyblednutí rány a slouží k redukci krvácení po tkáňovém poškození.
- ✓ Endoteliální buňky se **retrahují** a tím odkrývají subendoteliální kolagen, na němž jsou schopny se **uchytit krevní destičky**.
- ✓ **Adheze destiček** na exponovaný kolagen a **adhezivita destiček** vůči ostatním destičkám se uskutečňuje prostřednictvím **adhezivních glykoproteinů**: fibrinogenu, fibronektinu, trombospondinu a von Willebrandova factoru.

## Zánětlivá fáze

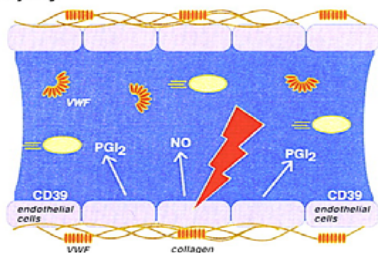
- **Destičky** také uvolňují *chemoatrakční faktory* pro:
  - **Neutrofilly**
- ✓ omezují infekci
- ✓ povolávají makrofágy.
- **Makrofágy**
- ✓ štěpí a odstraňují tkáňovou debris
- ✓ aktivují odpověď fibroblastů
- Zánětlivá fáze trvá asi 24 hod. Navazuje na ni proliferativní fáze hojivého procesu

## Zánětlivá fáze

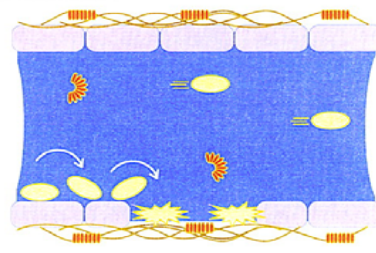
- **Adheze, aktivace a agregace** destiček vede k tvorbě bílého trombu (destičky+fibrin).
- ✓ Adheze destiček na exponovaný kolagen vede k jejich aktivaci, jejímž důsledkem je **degranulace**. V průběhu degranulace se uvolňují **chemotaktické a růstové faktory**.
- ✓ *platelet-derived growth factor (PDGF)*
- ✓ *proteázy*
- ✓ *vazoaktivní látky (ADP, serotonin, histamin).*

## Stádia tvorby krevní sraženiny

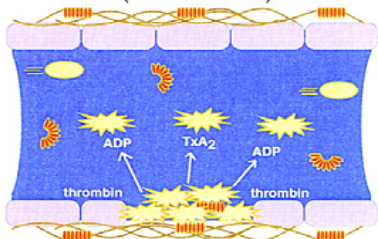
A. Injury



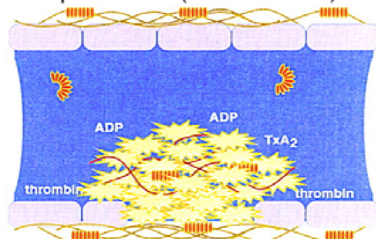
B. Initiation



C. Extension (recruitment)



D. Perpetuation (stabilization)



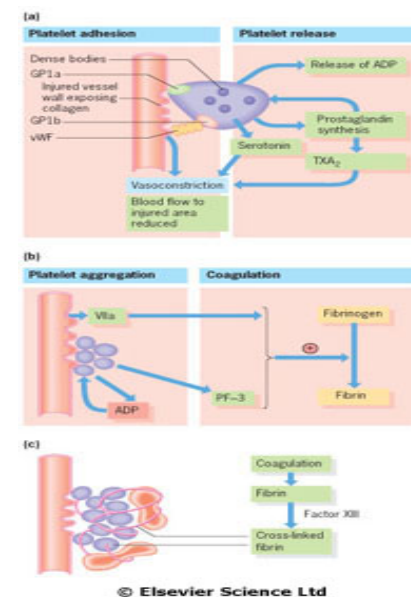
## Zánětlivá fáze

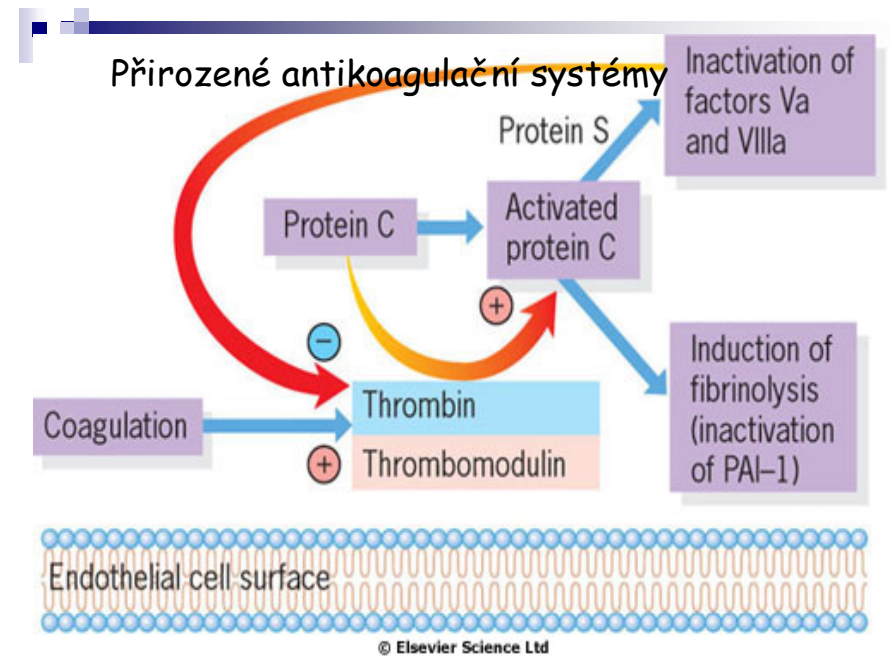
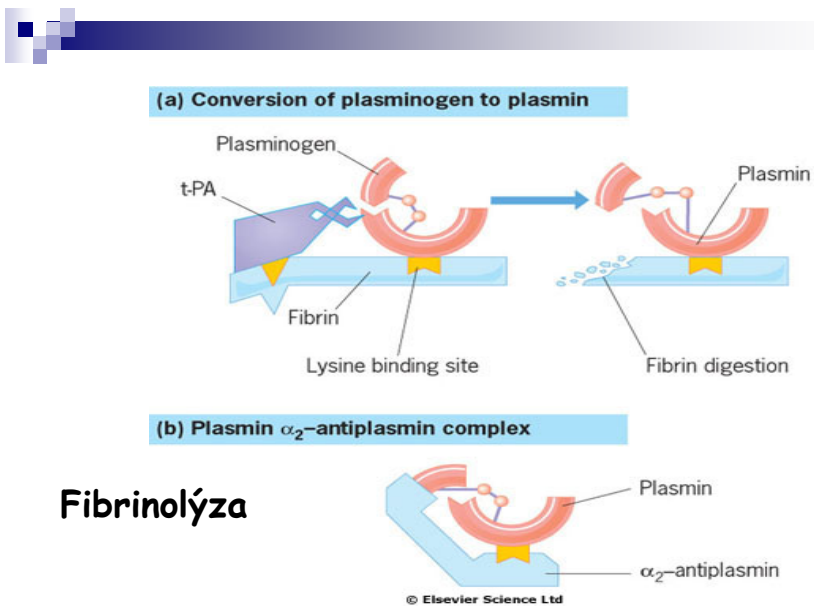
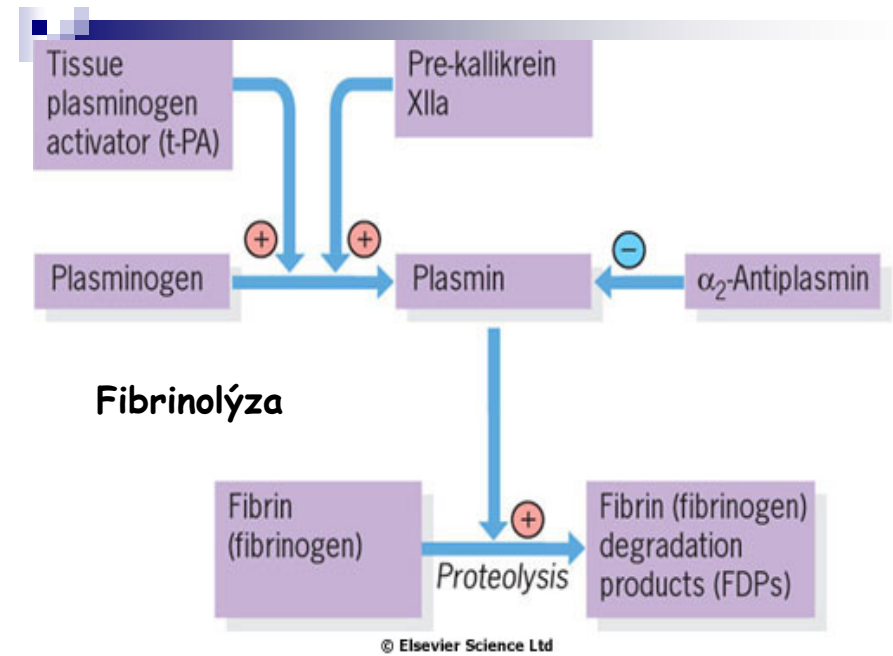
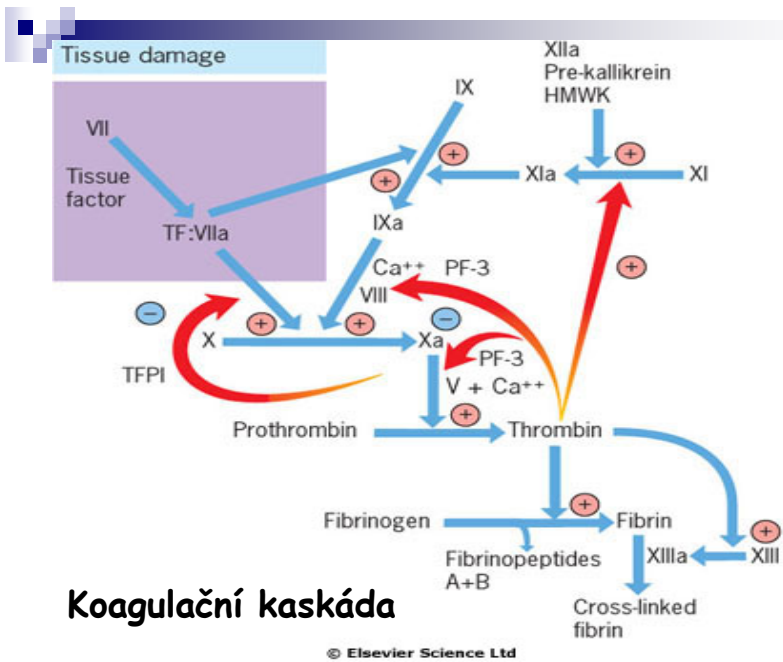
- Následuje *aktivace koagulační kaskády*. Vnější i vnitřní cesta koagulační kaskády vedou k aktivaci trombinu, který aktivuje fibrinogen na fibrin.
- Trombin podporuje také *migraci zánětlivých buněk* do místa poškození prostřednictvím *zvýšené cévní permeability*.
- **Produkce fibrinu** je pro proces hojení ran zcela zásadní a je **primární složkou ranné matrix**, do které migrují zánětlivé buňky, destičky a plasmatické proteiny. Odstranění fibrinu komplikuje hojení ran.

## Zánětlivá fáze

- Výsledkem aktivace *primární* (destičky) a *sekundární hemostázy* (aktivace koagulačních kaskád) v průběhu procesu hojení ran je tvorba sraženiny v místě poškození.
- Tvorba sraženiny se omezuje na trvání a místo tkáňového poškození.
- Tvorba sraženiny ustává, jak ustává aktivace hemostázy. Následně je plasminogen aktivován na plasmin, který **stimuluje fibrinolýzu** a dále pomáhá v lýze buněk v místě poškození.
- Tvorba sraženiny je místně omezoována prostřednictvím endoteliálních buněk, které produkují *prostacyklin PGI2* (antiagregační a vazodilatační účinky). V místě poškození se uplatňují také *faktory přirozené antikoagulace* (**antitrombin III** vyvazuje aktivované vitamin-K dependentní koagulační faktory, **protein C a protein S** vážou aktivované faktory V a VIII).

## Primární a sekundární hemostáza





## Hemostáza fyziologicky

- Tělo se udržuje v podmínkách **rovnováhy mezi koagulací a fibrinolýzou**.
- **Aktivace koagulační kaskády** vede k tvorbě trombinu, který konvertuje fibrinogen na fibrin; stabilní fibrinová zátka je konečným produktem hemostázy.
- **Fibrinolytický systém** štěpí fibrinogen a fibrin. Při aktivaci tohoto systému vzniká plasmin, který rozkládá fibrinové zátky.
- Při štěpení fibrinogenu a fibrinu vznikají **FDP** (produkty degradace fibrinu).
- Pro celou homeostázu je kritická přítomnost **trombinu**.

## Proliferační fáze

- Na povrchu rány se během 24-72 hodin **epidermální buňky** dostávají do mitotické aktivity. Tyto buňky pak migrují přes povrch rány.
- **Fibroblasty** proliferují v hlubších vrstvách rány. Tyto fibroblasty začínají syntetizovat malé množství kolagenu, který představuje jakési "lešení" usnadňující migraci a další proliferaci fibroblastů.

## Proliferační fáze

**Granulační tkáň** se skládá

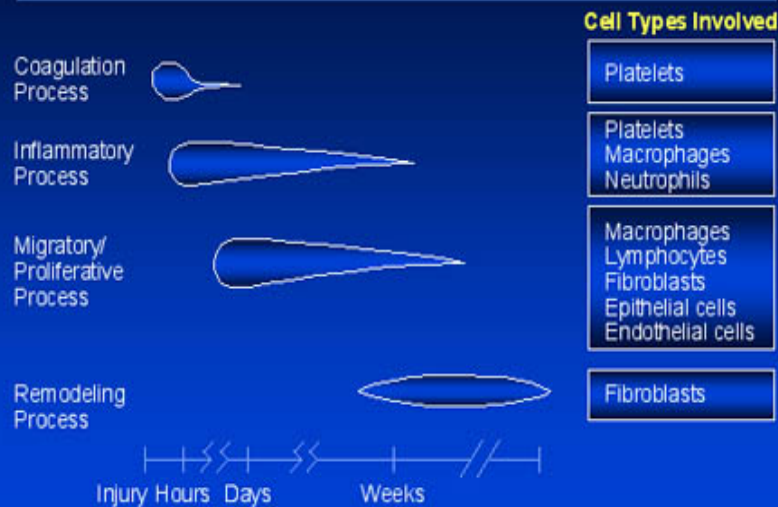
- z kapilárních klíčků nově vznikajících ve vyvíjející se kolagenní matrix
- objevuje se v hlubších vrstvách rány.
- Proliferační fáze trvá od 24 do 72 hodin a přechází do remodelační fáze procesu hojení

## Proliferační fáze

- Za 4 až 5 dní od poškození začínají **fibroblasty** produkovat velké množství **kolagenu a proteoglykanů**.
- **Kolagenní vlákna** leží původně náhodně, později jsou organizována do pevných svazků.
- **Proteoglykany** podporují tvorbu kolagenních vláken, ale přesně není jejich role dosud známa. Za 2-3 týdny zhojená rána odolává normální zátěži, ale odolnost rány se buduje ještě několik dalších měsíců. Fibroblastická fáze trvá 15-20 dní a potom se rána dostává do remodelační fáze hojení.

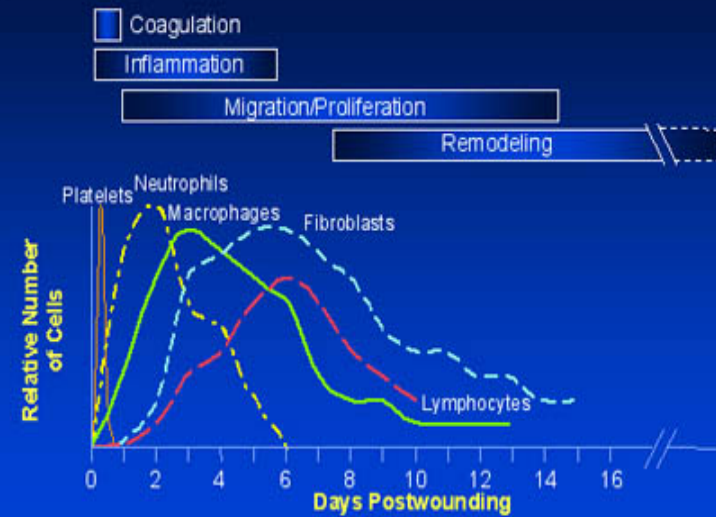


## COMPONENTS OF WOUND HEALING



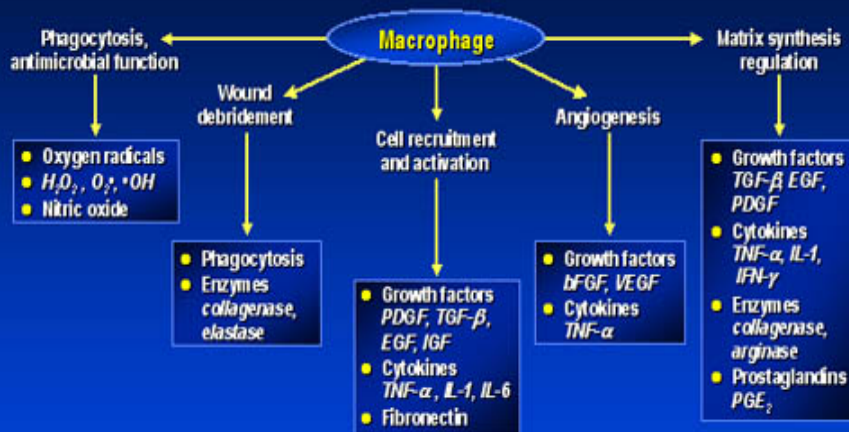
Kane DP, Krasner D. In: *Chronic Wound Care*. 2nd ed. Health Management Publications Inc; 1997:14.

## CELL RECRUITMENT IN THE WOUND



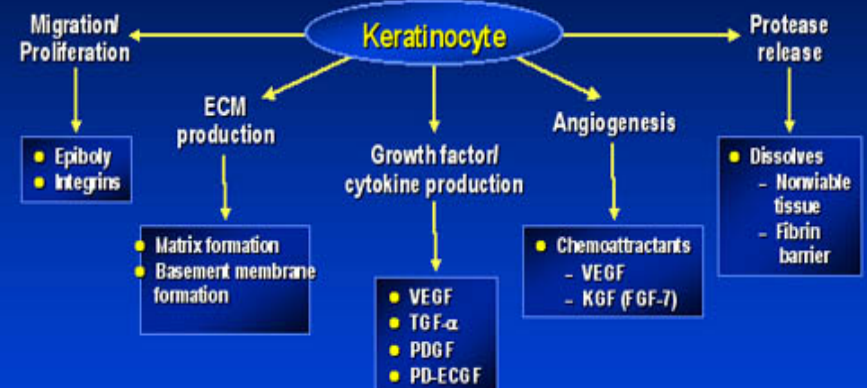
Adapted with permission from Witte MB and Barbul A. *Surg Clin North Am*. 1997;77:512.

## ROLE OF MACROPHAGES IN WOUND HEALING



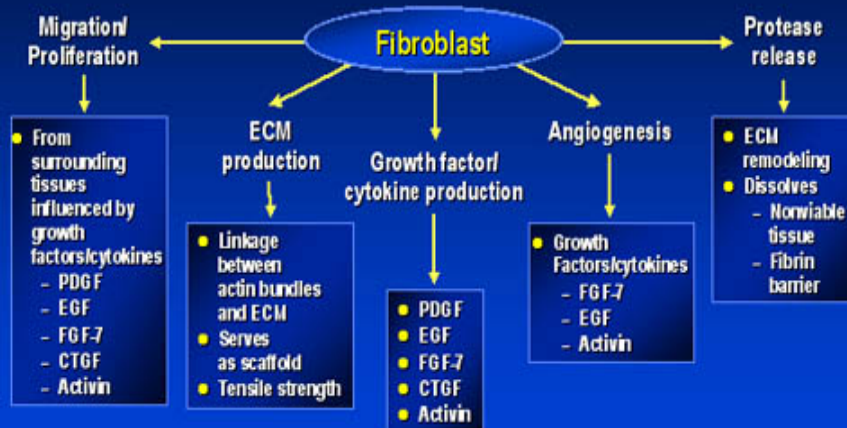
Adapted with permission from Witte MB and Barbul A. *Surg Clin North Am*. 1997;77:513.

## ROLE OF KERATINOCYTES IN WOUND HEALING



ECM = extracellular matrix.

## ROLE OF FIBROBLASTS IN WOUND HEALING



ECM = extracellular matrix.

## Proliferační fáze Migrace. Angiogeneze

### Tvorba cév

- Začíná jako pupeny endoteliálních buněk
- Proces progreduje směrem k ráně podél kyslíkového gradientu
- Nezralé cévy se diferencují do kapilár, arteriol a venul
- Makrofágy a keratinocyty poskytují angiogenetické stimuly

## Proliferační fáze Epitelizace

- Epidermis se rekonstruuje z okrajů ran a zbytků vlasových folikulů (z keratinocytů)
- Keratinocyty putují přes místo rány
- Během migrace a po ní se neodermis diferencuje a stratifikuje
- Epitelizaci pomáhá vlhké prostředí

## Proliferační fáze Fibroplazie

### Fibroblasty

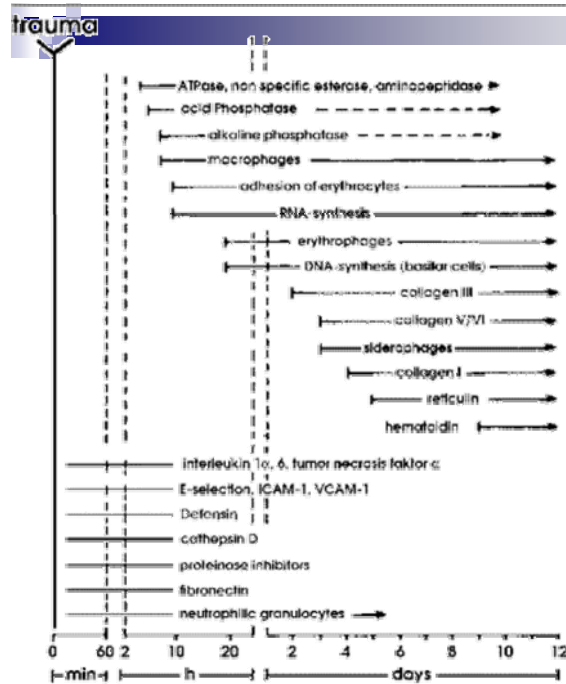
- migrují do místa rány a replikují se
  - jsou dominantním typem buněk v okrajích rány
  - syntetizují a ukládají kolagen a proteoglykany
- Depozice matrix závisí na
- dostupnosti kyslíku
  - substrátů
  - růstových faktorů

## Remodelační fáze

- Během remodelační fáze fibroblasty opustí místo rány a kolagen je remodelován do organizovanější matrix.
- **Tenzní napětí zhojené rány se zvyšuje až do jednoho roku po poškození.** Kožní defekty mají výsledně 70-80% původní „síly“.

## Tvorba jizvy a časově závislá syntéza a uvolnění různých typů kolagenu

Subtype	Observation period		
	First appearance	Regular appearance	Last appearance
Collagen III	>2-3 days	6 days	Months
Collagens V, VI	>3 days	6-7 days	Months
Collagen I (fibroblast-assoc.)	>4 days	7 days	Months
Collagen I (fibers assoc.)	>5-6 days	7 days	Months
Muscle actin expr. fibroblasts	>5 days	7 days	Months



## Hojení se může zpozdít několika faktory:

- Ischémie
- Suché okolí rány
- Infekce
- Cizí tělesa
- Protizánětlivá terapie
- Nutriční deficity

## Faktory ovlivňující hojení ran

- 1. Místní
- 2. Regionální
- 3. Systémové

## 1. Místní faktory ovlivňující hojení ran

- Mechanické poškození
- Infekce
- Edém
- Místní podmínky (vlhkost, pH ...)
- Ischémie/nekróza
- Ionizující záření
- Nízká pO<sub>2</sub>
- Cizí tělesa

## 2. Regionální faktory ovlivňující hojení ran

- Arteriální insuficience
- Venózní insuficience
- Neuropatie

## 3. Systémové faktory ovlivňující hojení ran

- Neadekvátní hemodynamické poměry vedoucí k hypoperfúzi tkání
- Záněť
- Výživa
- Metabolické nemoci
- Imunosuprese
- Nemoci pojivové tkáně
- Kouření

## Hojení: akutní rány

- Akutní rána se obvykle hojí kontinuálně a v odhadnutelném časovém horizontu
- Obvykle se hojí *per primam*
- Zvýšená reaktivita během hojení akutních ran:
  - Keloidy
  - Hypertrofické jizvy

## Keloidní jizvy

- Abnormální jizvy, přesahující místně původní rozsah poškození kůže.
- U některých etnických skupin častější jejich tvorba (Afroameričané, Hispánci mají o 16% častější výskyt).
- 15x častější u populací s vysoce pigmentovanou kůží.

## Keloidní jizvení



## Hojení: chronické defekty

- V případě selhání nebo opoždění hojivého procesu
- Neodpovídavost na normální růstové signály
- Opakované trauma, špatná perfúze /oxygenace tkání, excesivní zánět
- Systémová onemocnění
- Genetické faktory



## Budoucnost hojení ran

- Výzkum:
- osvětlení signálů a růstových faktorů účastnících se v
  - epitelizaci
  - kontrakci ran a jizvení
  - angiogeneze

Tkáňové inženýrství

Genová terapie