

Μάθημα 3^ο

Επούλωση τραυμάτων

Γιατί μελετούμε την επούλωση τραυμάτων;

- 50 εκατομμύρια χειρουργικές επεμβάσεις κάθε χρόνο στις ΗΠΑ.
- Η ανάρρωση απαιτεί δισεκατομμύρια δολάρια.
- Παρά τις τεχνολογικές προόδους, οι επιπλοκές συνεχίζουν να υπάρχουν κατά τη διάρκεια επεμβάσεων και δεν έχουν μειωθεί τα τελευταία 50 χρόνια.
- Η ανταπόκριση στην επούλωση του τραύματος επηρεάζει την απόδοση του εμφυτεύματος:
 - ✓ Εμποδίζει τη ροή στους καθετήρες, κάνουλες και αντλίες εκχύλισης,
 - ✓ Δημιουργεί φραγμούς αντίστασης γύρω από τους ηλεκτρολύτες, συστήματα λήψης φαρμάκου,
 - ✓ Αποδομεί πολυμερή υλικά και,
 - ✓ Η δημιουργία θρόμβων εμποδίζει τις μεμβράνες διάλυσης και τα αγγειακά μοσχεύματα.

Επούλωση τραυμάτων

- Η διαδικασία επούλωσης αποτελείται από πολλαπλά γεγονότα που συμπεριλαμβάνουν αλληλεπιδράσεις διαφόρων κυτταρικών και μοριακών συνιστωσών οι οποίες δρουν ταυτόχρονα με το κλείσιμο του τραύματος δημιουργώντας καινούριο ιστό.
- Η διαδικασία μπορεί να γίνει κατανοητή σαν μία σειρά βημάτων αλλά στην πραγματικότητα είναι συνεχής.

Φυσιολογικός Ιστός

- Πολύ – κυτταρική.
- Τρισδιάστατες δομές.
- Εξωκυτταρικό δίκτυο.
- Πολύ – λειτουργικό.
- Προτρέπεται από το περιβάλλον.
- Αλληλεπιδρά με το περιβάλλον.

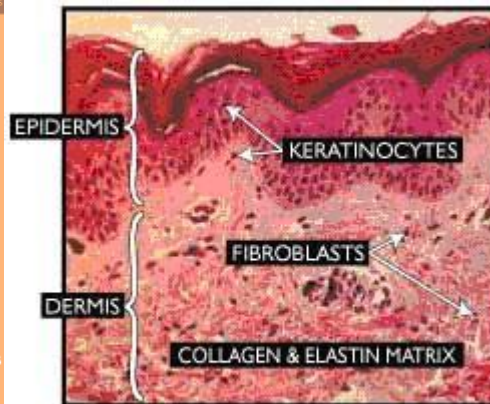
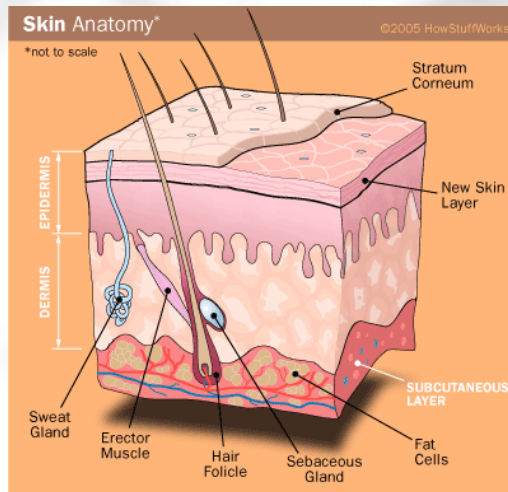
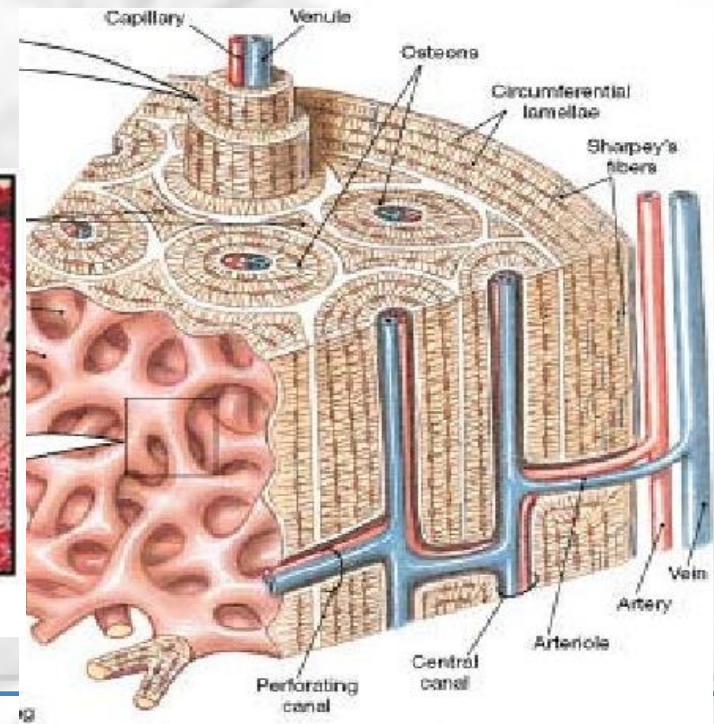
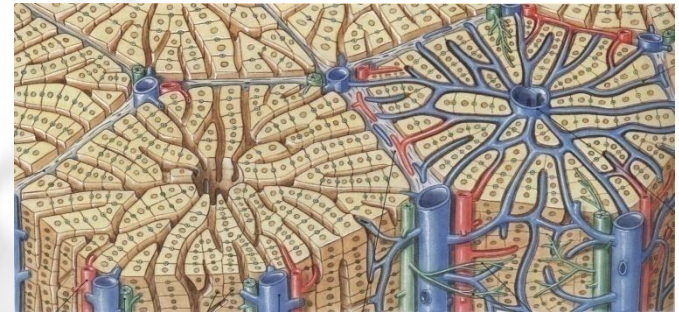


FIGURE 3. Skin Anatomy.



Τραυματισμός Ιστών

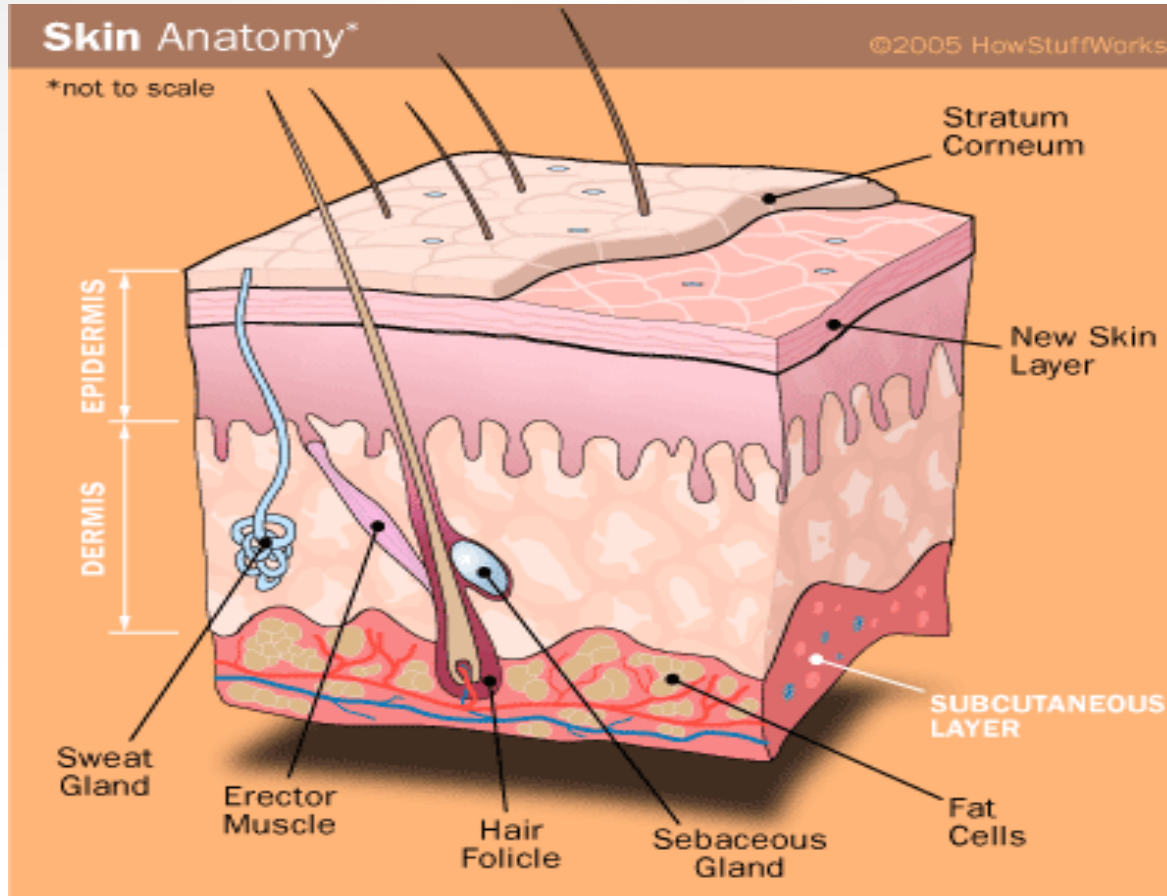
Έχει σαν επακόλουθο μία ποικιλία κυτταρικών αποκρίσεων συμπεριλαμβανομένων:

- Νέκρωση από εξωτερικούς παράγοντες.
- Απόπτωση (κυτταρικός θάνατος).
- Ατροφία (μείωση στο μέγεθος/ λειτουργία).
- Υπερτροφία (αύξηση κυτταρικού μεγέθους).
- Υπερπλασία (αύξηση κυτταρικού αριθμού).
- Μεταπλασία (αλλαγή κυτταρικού τύπου).
- Αλλαγή στον φαινότυπο (αλλαγή στον τύπο και/ή στα πρωτεϊνικά χαρακτηριστικά ενός συγκεκριμένου κυτταρικού τύπου).

Διαφορετικοί ιστοί έχουν διαφορετικές δυνατότητες για επούλωση

- Η δυνατότητα αναγέννησης ποικίλει.
- Υψηλή δυνατότητα επούλωσης:
 - ✓ επιθηλιακοί, λεμφοειδείς, αιμοποιητικοί, μεσεγχυματικοί ιστοί (κυτταρικοί τύποι όπως fibroblasts, οστεοβλάστες, χονδροκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα).
 - ✓ Με υψηλή αγγειοποίηση.
- Χαμηλή δυνατότητα
 - ✓ Νεύρα, μύες (σκελετικοί και καρδιακοί), χόνδροι.

Η βιολογία της επούλωσης πληγών



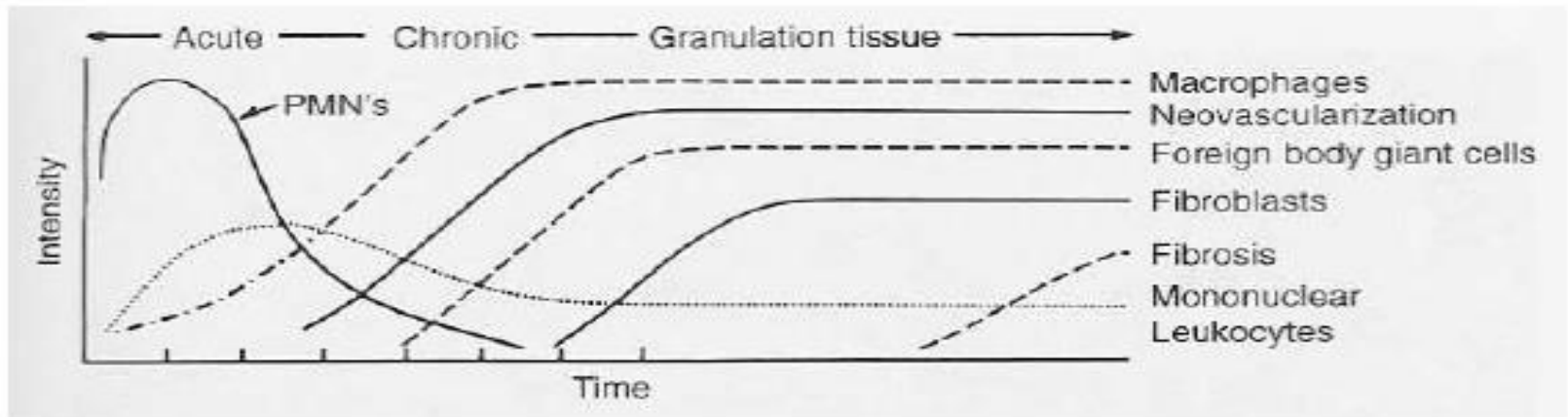
- Τα περισσότερα από αυτά που γνωρίζουμε προέρχονται από μελέτες σε δέρμα ζωικών ειδών.
- Γενικά, η επούλωση των τραυμάτων προχωρεί πιο αργά και με μεγαλύτερη πιθανότητα δημιουργίας ουλής σε προχωρημένες ηλικίες.

Με την οπτική ενός bioengineer

- Μια σειρά από χρονικά εξαρτώμενες αντιδράσεις που καταλήγουν στη δημιουργία μιας ουλής.
- Κάθε γεγονός ακολουθεί ένα προβλεπόμενο χρονολογικά μοτίβο.
- Επιπλοκές σε οποιοδήποτε γεγονός της αλυσίδας επιμηκύνουν το χρόνο που απαιτείται για φυσιολογική επούλωση.
- Τέτοιες επιπλοκές συμπεριλαμβάνουν το μέγεθος του τραύματος, το βαθμό της μόλυνσης, το βαθμό αγγειοποίησης του ιστού, την ύπαρξη ξένου σώματος, την γενική υγεία και ηλικία του ασθενή.
- Η διαδικασία μπορεί να γίνει αντιληπτή με ένα σύνολο διαδικασιών των οποίων το μαθηματικό βεληνεκές μπορεί να μετρηθεί και να μοντελοποιηθεί με βάση το χρόνο.

Αλληλουχία γεγονότων μετά από μια εμφύτευση συσκευής

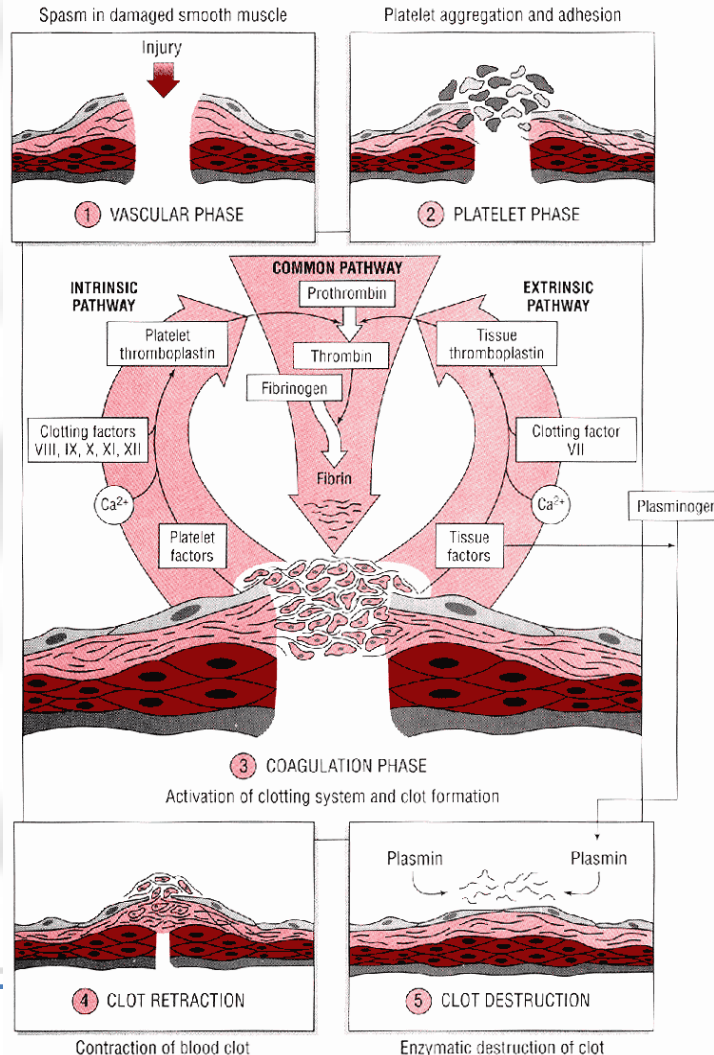
- Τραύμα
- Οξεία φλεγμονή
- Χρόνια φλεγμονή
- Κοκκοποιημένος Ιστός
- Αντίδραση ξένου σώματος
- Ινώδης συμπύκνωση



Αλληλουχία τοπικών γεγονότων μετά από εμφύτευση συσκευής

- Τραύμα
 - Έγχυση, εμφύτευση, ζημιά αιμοφόρων αγγείων.
- Οξεία φλεγμονή
 - Πολυμορφοπύρρηνα λευκά αιμοσφαίρια.
- Χρόνια φλεγμονή
 - Μονοκύτταρα και μακροφάγα.
- Ιστός κοκκοποίησης
 - Κύτταρα συνεκτικού ιστού (fibroblasts) και καινούρια αιμοφόρα τριχοειδή.
- Αντίδραση σε ξένο σώμα
 - Μακροφάγα και FBGCs στην αλληλεπίδραση υλικού – ιστού.
- Αύξηση ινώδους ιστού
 - Ινώδης κύστη.

Αιμόσταση: αγγειοσυστολή και δημιουργία καλύμματος



Αιμόσταση

Η διαδικασία της πήξης του αίματος και η επακόλουθη διάλυση του θρόμβου η οποία συμβαίνει κατά την επιδιόρθωση του τραυματισμένου ιστού.

Αποτελείται από 4 κύρια στάδια τα οποία λαμβάνουν χώρα σε μια καθορισμένη σειρά και γίνονται όταν δεν υπάρχει αγγειακή ακεραιότητα:

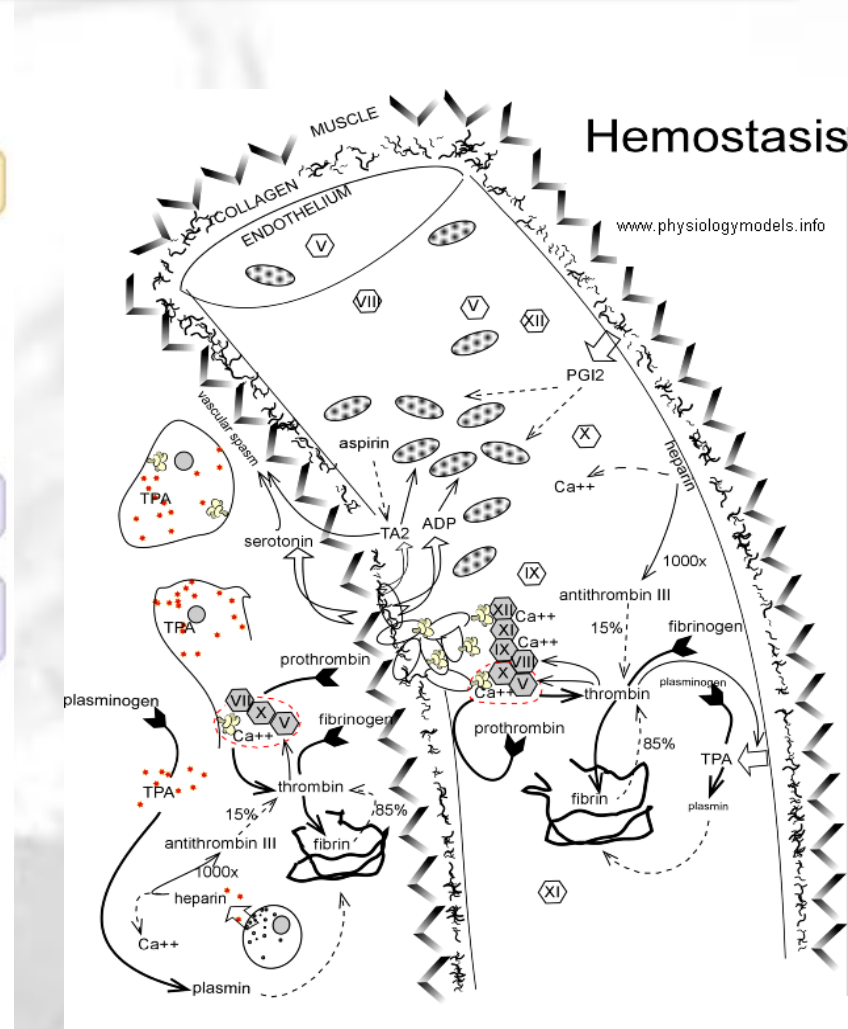
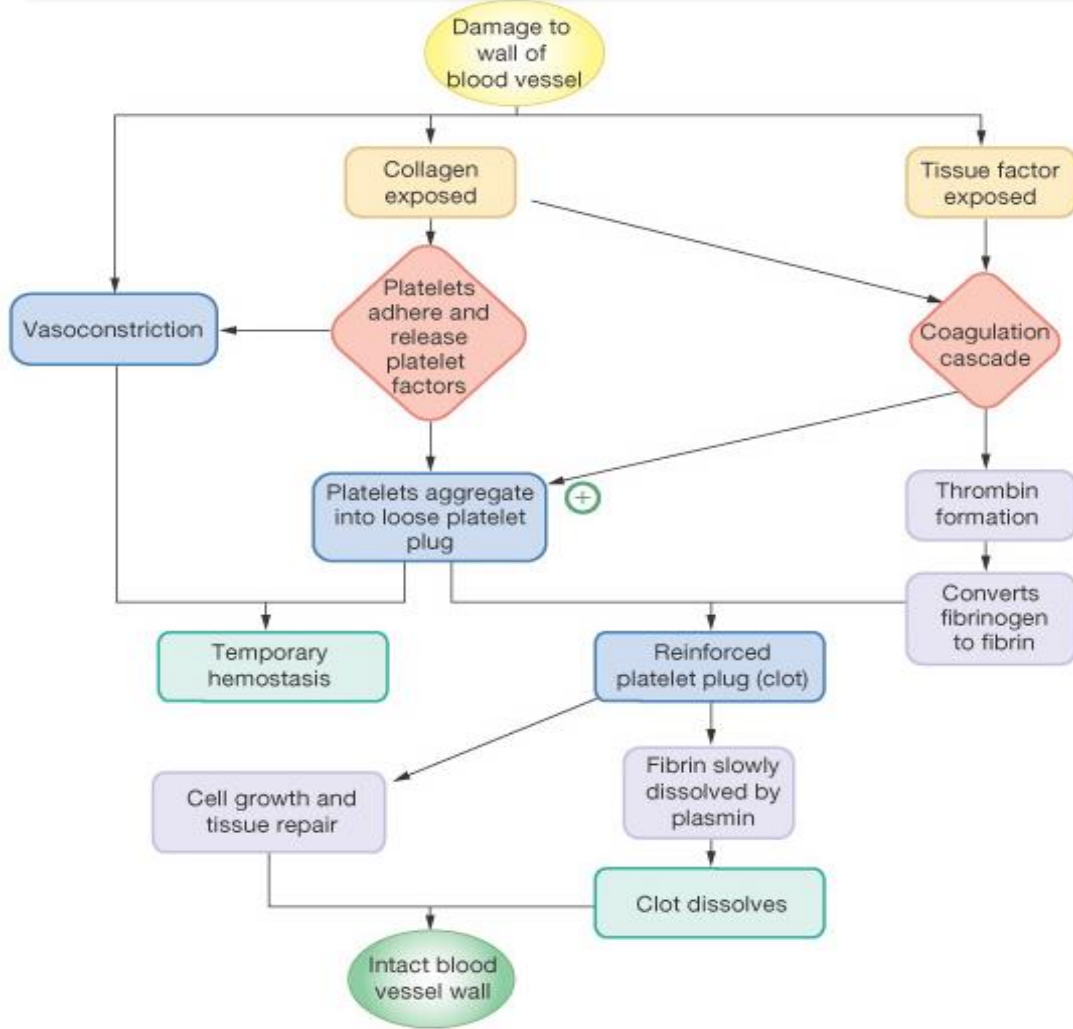
1. **Αγγειοσυστολή.** Περιορίζει τη ροή του αίματος στην περιοχή του τραύματος.
2. Τα **αιμοπετάλια** ενεργοποιούνται από τη θρομβίνη και συναθροίζονται στο σημείο του τραύματος, σχηματίζοντας μια χαλαρή πλάκα από αιμοπετάλια. Η πρωτεΐνη γκλομπουλίνη είναι κυρίως υπεύθυνη για τη διέγερση του σχηματισμού μιας συμπαγής μάζας από αιμοπετάλια. Τα αιμοπετάλια συσσωματώνονται όταν προσδεθούν στο κολλαγόνο που εκτίθεται από τη ρήξη του ενδοθηλιακού τοιχώματος των αγγείων.

Αιμόσταση

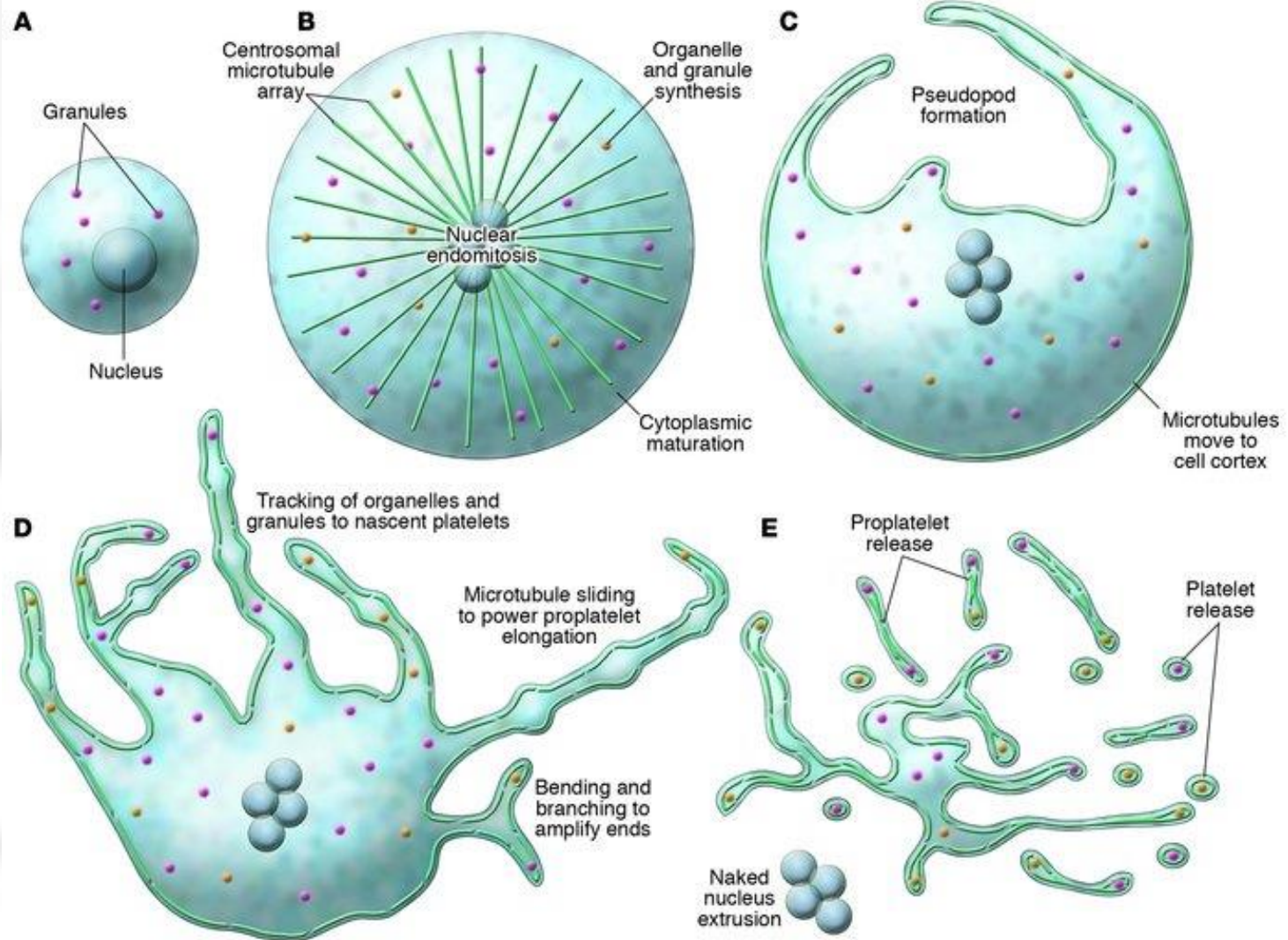
Κατά την ενεργοποίηση τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν **ADP** και **TXA2** (ενεργοποιούν επιπλέον αιμοπετάλια), σεροτονίνη, φωσφολιπίδια, λιποπρωτεΐνες και άλλες πρωτεΐνες σημαντικές για τον καταρράκτη της πήξης. Επιπρόσθετα, με την προκαλούμενη έκκρισή τους, τα αιμοπετάλια αλλάζουν το σχήμα τους ώστε να σχηματίσουν το κάλυμμα.

3. Για να διασφαλιστεί η σταθερότητα του αρχικά χαλαρού καλύμματος, ένα δίκτυο **γκλομπουλίνης** (ονομάζεται και **θρόμβος**) σχηματίζει και ακινητοποιεί το κάλυμμα.
4. Τέλος, ο θρόμβος, πρέπει να διαλυθεί ώστε να ξαναρχίσει η πραγματική ροή αίματος για να εξακολουθήσει η επιδιόρθωση του ιστού. Η διάλυση του θρόμβου γίνεται με τη δράση της **πλασμίνης**.

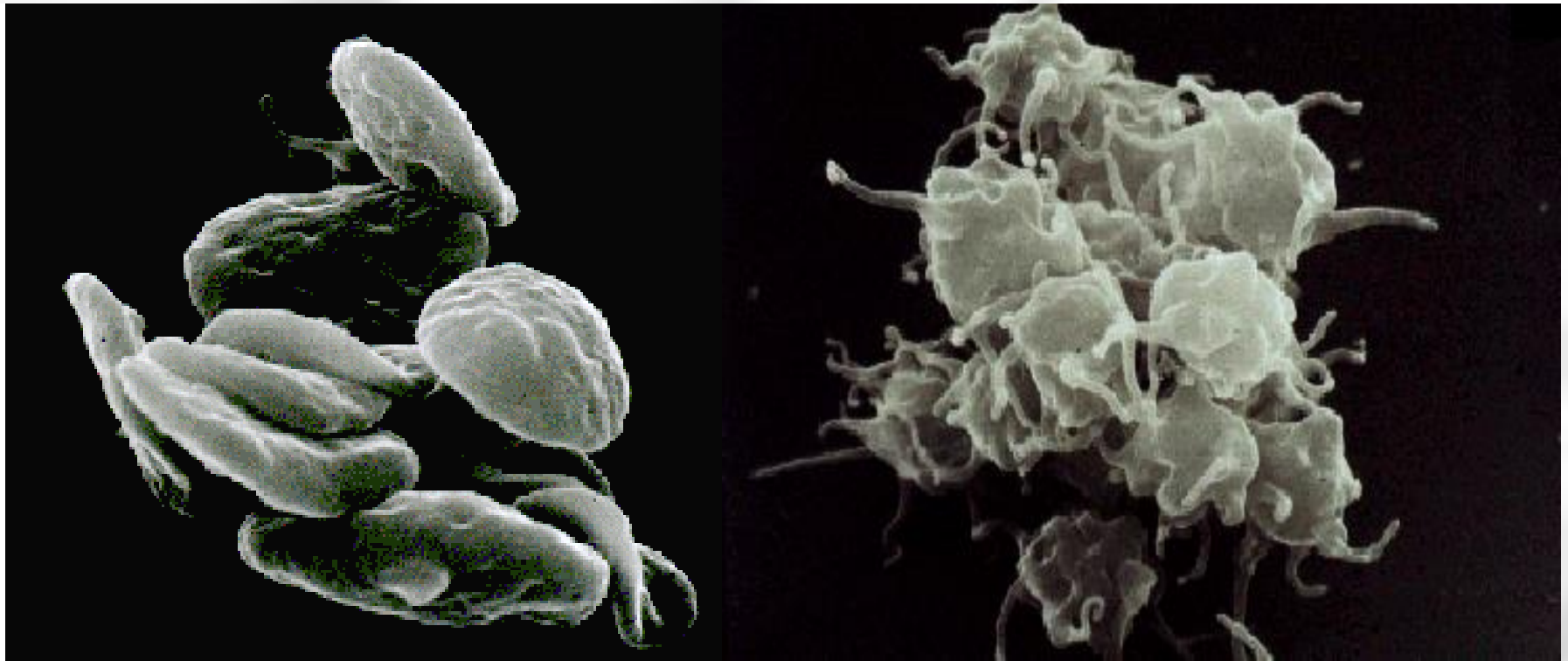
Σχηματικά το μονοπάτι της αιμόστασης



Ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων



SEM αιμοπεταλίων

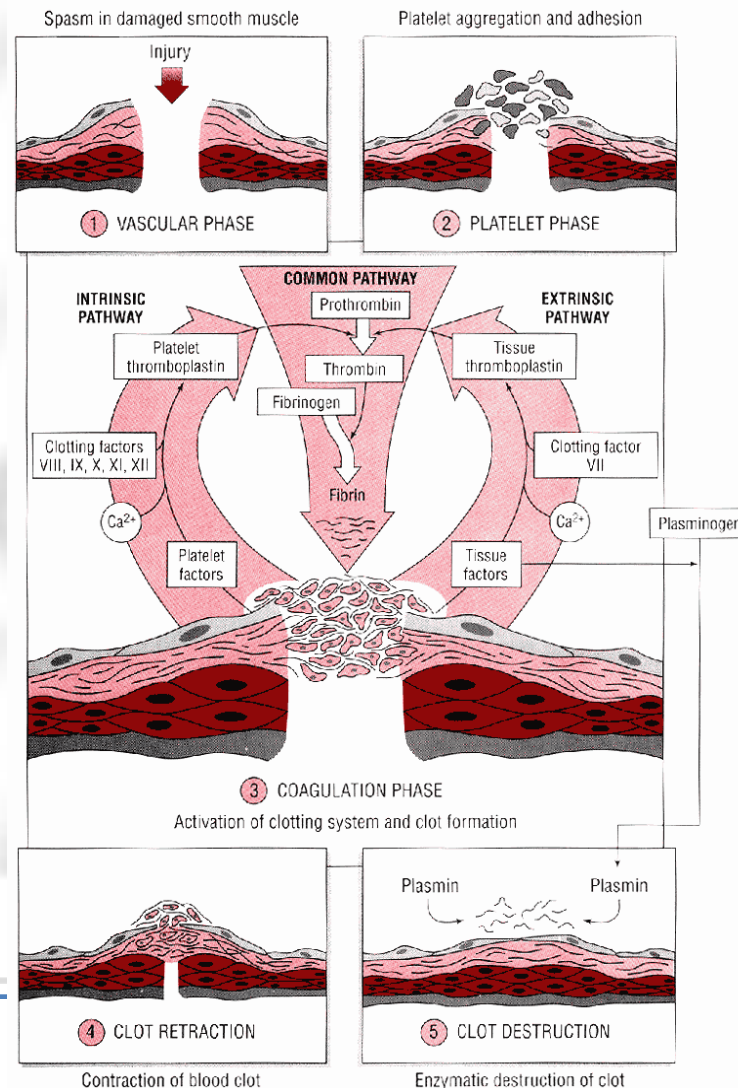


Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων

Τα αιμοπετάλια προσάπτονται στον ιστό για να καλύψουν την επιφάνεια που έχει πάθει ζημιά και αθροίζονται για να σχηματίσουν το προσωρινό κάλυμμα.

- Ξεκινάει η διαδικασία επούλωσης του τραύματος μέσω έκκρισης μικρών ευδιάλυτων μορίων από μικρούς, κυτταροπλασματικούς κόκκους. Τα μόρια αυτά είναι αυξητικοί παράγοντες και κιτοκίνες (Platelet derived growth factor), φμπρονεκτίνες, παράγοντες von Willebron, και μεταμορφωτικοί αυξητικοί παράγοντες βήτα (TGf-b).
- Αυτές οι ουσίες είναι κολλώδεις και προσαρτώνται στον ιστό χημειοτακτικά (προσελκύοντας κύτταρα με τη βοήθεια της συγκέντρωσης που αυξομειώνεται) και/ή με μιτογενετικούς παράγοντες για λευκοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα και ινοβλάστες.

Αιμόσταση: αγγειοσύσπαση και δημιουργία επικαλύμματος



Δημιουργία θρόμβου ινώδους ιστού - Θρομβογένεση

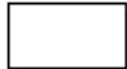
- Δύο βασικά μονοπάτια: το ίδιο τελικό προϊόν – ινογένεση → θρόμβος αίματος.
- Εσωτερικό μονοπάτι: **δημιουργία θρόμβου για αφύσικο τραύμα στο τοίχωμα του αγγείου αν δεν υπάρχει τραύμα στον ιστό.**
- Εξωτερικό μονοπάτι: **δημιουργία θρόμβου από τραυματισμό ιστού, πραγματική ρήξη αιμοφόρων αγγείων.**
- Και τα δύο μονοπάτια είναι πολύπλοκα και περιλαμβάνουν προτεολυτικά ένζυμα που ονομάζονται **παράγοντες θρόμβωσης.**

INTRINSIC PATHWAY

Damaged Surface

Kininogen

Kallikrein

 = Serine Protease

EXTRINSIC PATHWAY

Trauma

Tissue Factor ← Trauma

Final
Common
Pathway

Prothrombin

Thrombin

Fibrinogen

Fibrin

XIII_a

Cross-Linked Fibrin Clot

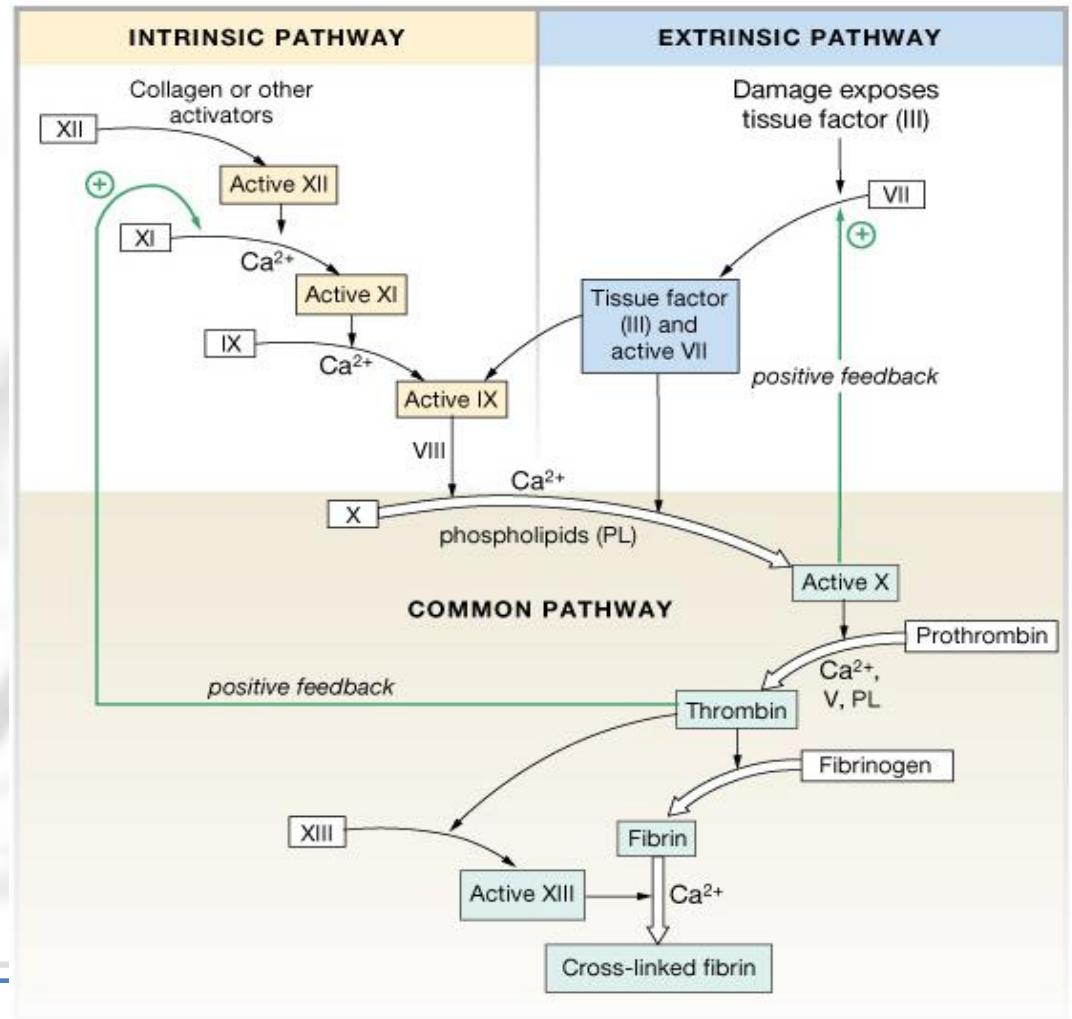
zymogens

Αιμόσταση

- Το εσωτερικό μονοπάτι είναι μεγαλύτερο και πιο αργό σε σύγκριση με το εξωτερικό. Το εσωτερικό μονοπάτι χρειάζεται μερικά δευτερόλεπτα ή ακόμα και λεπτά για να παράγει τον παράγοντα Χ.
- Το εξωτερικό μονοπάτι αντιδρά σχεδόν στιγμιαία παράγοντας τον παράγοντα Χ.
- Το πλεονέκτημα του εσωτερικού μονοπατιού είναι ότι παράγεται περισσότερος παράγοντας Χ.
- Η κυριότερη λειτουργία του εξωτερικού μονοπατιού είναι να ενισχύει το εσωτερικό μονοπάτι επιβραδύνοντας την κυκλοφορία του αίματος έξω από το αγγείο παράγοντας σε μικρή ποσότητα και γρήγορα παράγοντα Χ.
- Το εξωτερικό μονοπάτι ολοκληρώνει τον θρόμβο και επιτρέπει την επισκευή του αγγείου.

Αιμόσταση: Δημιουργία και διατήρηση του θρόμβου

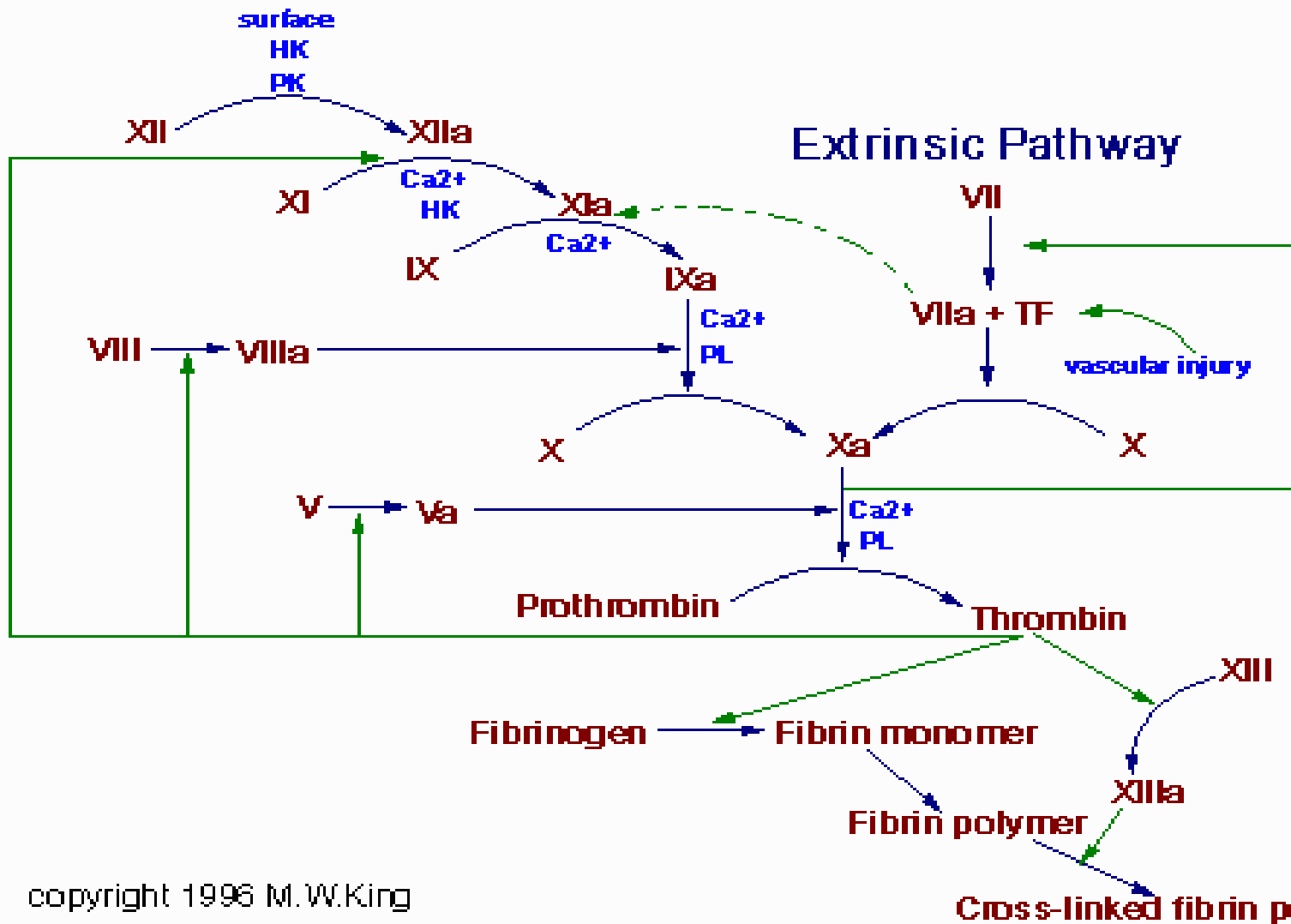
- Προθρομβίνη.
- Ca^{++} .
- Θρομβογένεση.
- Θρόμβος.
- Πολυμερισμός.



Πρωταρχικοί παράγοντες

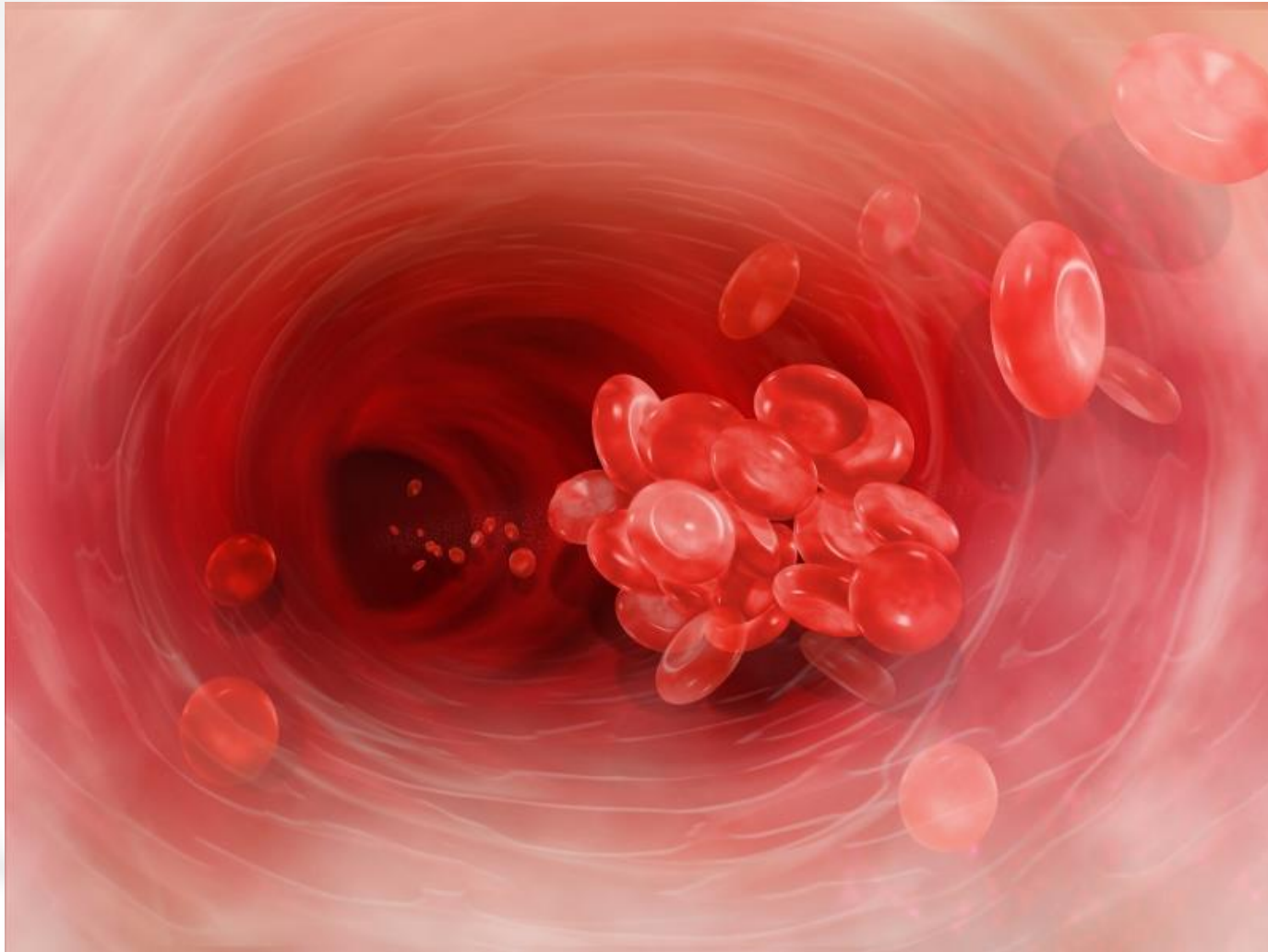
Παράγοντας	Εμπειρικά ονόματα	Μονοπάτι	Χαρακτηριστικά
I	Γκλομπουλίνη	Και στα δύο	Περιέχει N-term. <i>gla</i> segment
II	Προθρομβίνη	Και στα δύο	
III	Παράγοντες Ιστού	Εξωτερι κό	
IV	Ασβέστιο	Και στα δύο	Πρωτεϊνικό συνένζυμο This is Va, redundant to Factor V
V	Προαξελερίνη, ευμετάβλητοι παράγοντες, επιταχυντής (Ac-), γκλομπουλίνη	Και στα δύο	
VI (Va)	Αξελερίνη	Εξωτερι κό	
VII	Προκονβερίνη, προθρομβίνη ορού, επιταχυντής μετατροπής (SPCA), κοθρομποπλάσίνη	Εσωτερι κό	Ενδοπεπτιδάση με <i>gla</i> residues
VIII	Αντ αιμοφυλικός παράγοντας A, αντ αιμοφυλική γκλομπουλίνη (AHG)	Εσωτερι κό	Πρωτεϊνικά συνένζυμα
IX	Παράγοντας Christmas, αντ αιμοφυλικός παράγοντας A, αντ αιμοφυλική γκλομπουλίνη (AHG)	Εσωτερι κό	Ενδοπεπτιδάση με <i>gla</i> residues
X	Παράγοντας Stuart-Prower	Και στα δύο	Ενδοπεπτιδάση με <i>gla</i> residues
XI	Θρομποπλάσίνη Πλάσματος (PTA)	Εσωτερι κό	Ενδοπεπτιδάση
XII	Παράγοντας Hagenman	Εσωτερι κό	Ενδοπεπτιδάση
XIII	Πρωτρανσγλουταμιδάση, σταθεροποιητικός παράγοντας θρόμβων (FSF), φιβρινολυσίνη	Και στα δύο	Τρασνπεπτιδάση

Intrinsic Pathway

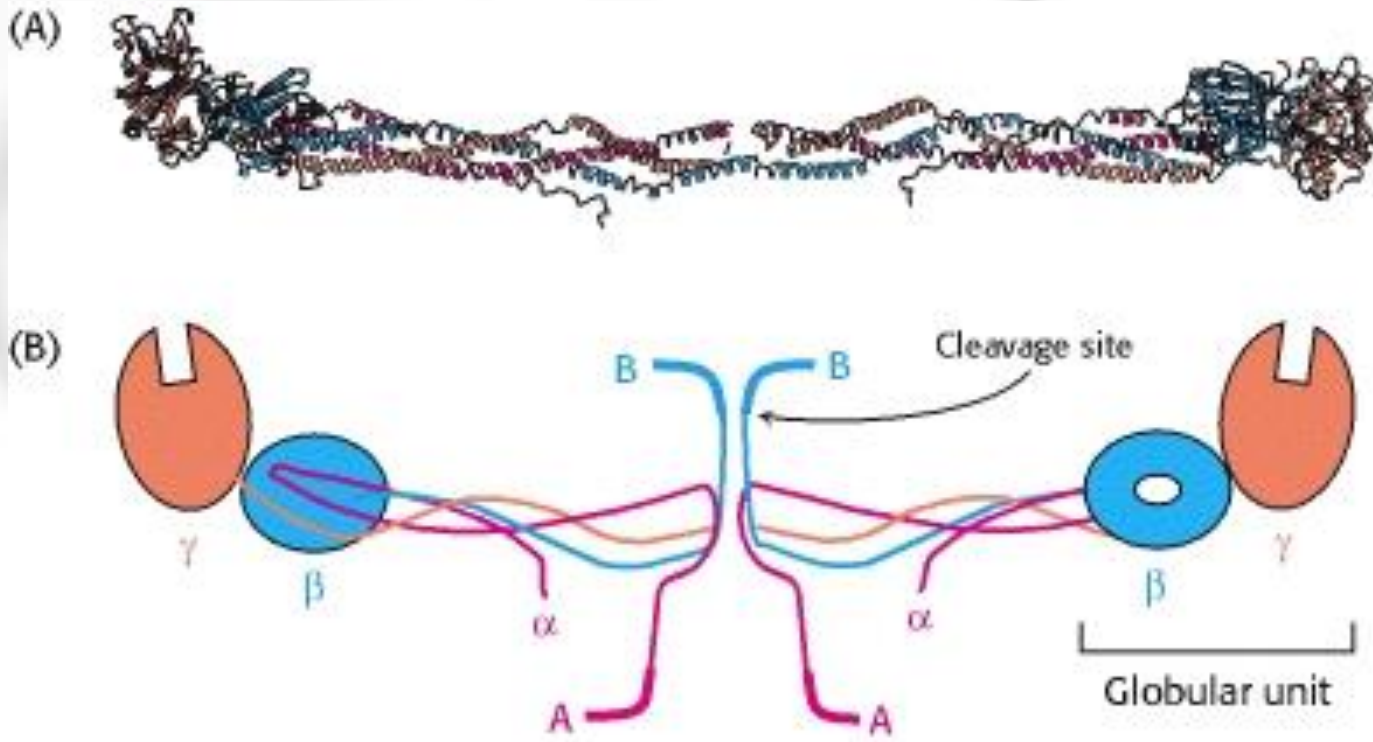


copyright 1996 M.W.King

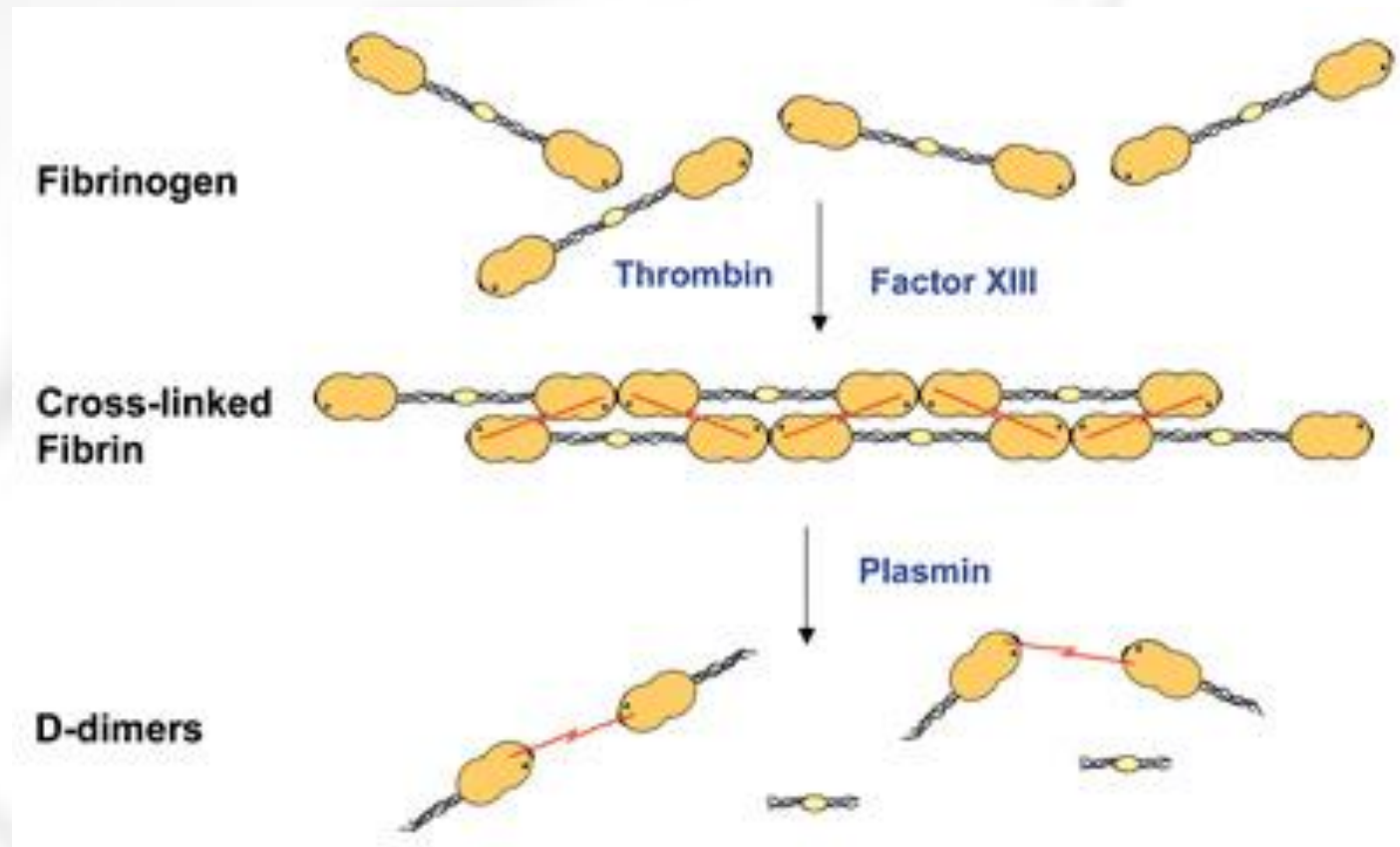
Δημιουργία Θρόμβου



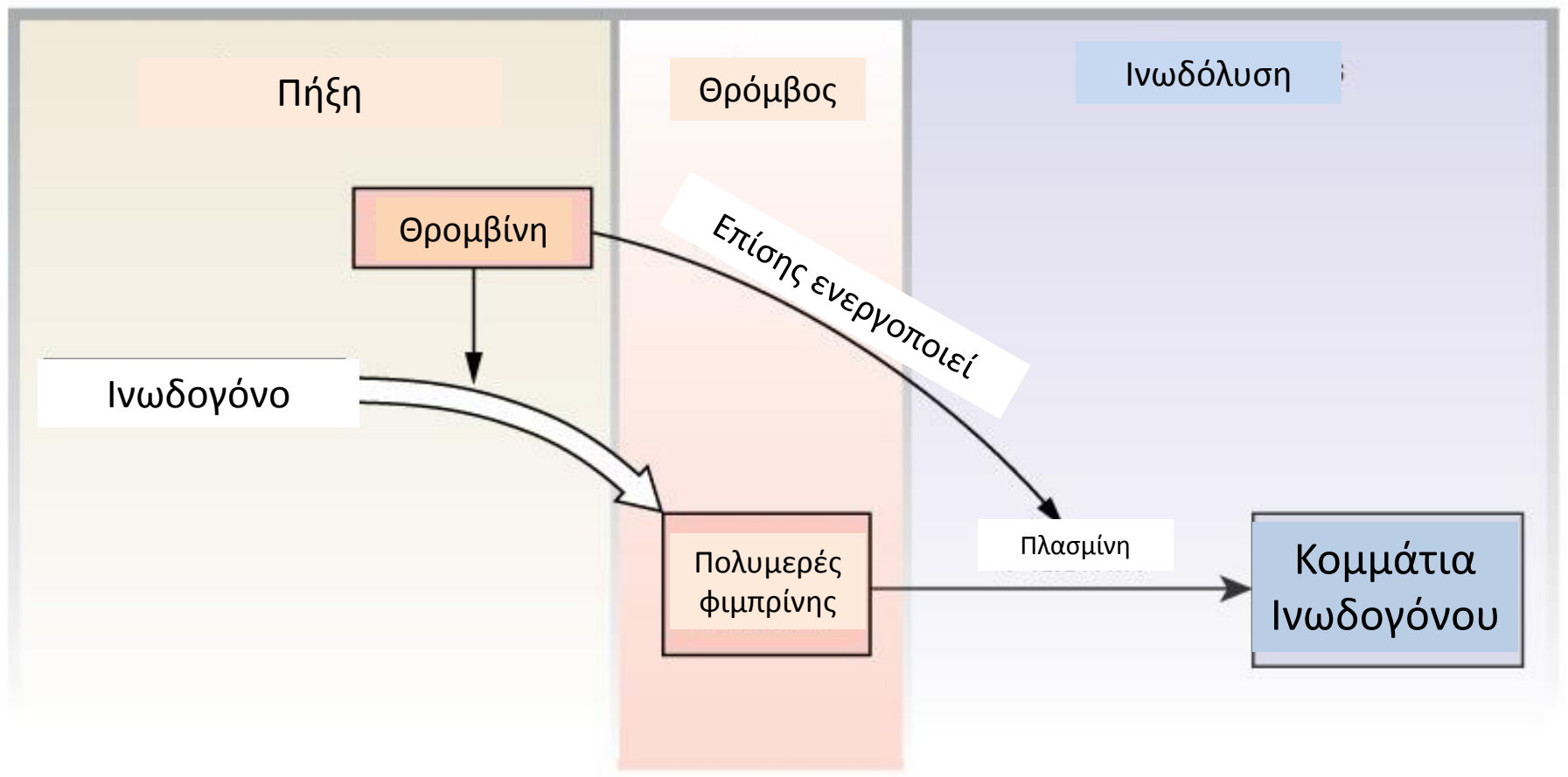
Δομή Ινωδογόνου



Δομή Ινωδογώνου



Διάλυση του θρόμβου και αντιπηκτικά



Ενεργοποίηση Συμπληρώματος

- Αίμα – αλληλεπιδράσεις υλικών – απορρόφηση πρωτεϊνών.
- Τα σύστημα του Συμπληρώματος είναι ένας πολύπλοκος καταρράκτης που συμπεριλαμβάνει 30 γλυκοπρωτεΐνες που βρίσκονται στον ορό και υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων.
- Ενεργοποίηση της φλεγμονής και δράση σχετική με ανοσοποίηση.

Κυτοκίνες και Αυξητικοί παράγοντες

- Αυτοκρινείς (επηρεάζουν το κύτταρο από το οποίο απελευθερώνονται).
- Παρακρινείς (επηρεάζουν τη λειτουργία παρακείμενων κυττάρων του ίδιου ή διαφορετικού φαινότυπου).

TGF- β

Χημειοτακτικά για μονοκύτταρα και κύτταρα ινοβλάστες

- Προ – ινογεννητικές
 - Ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών.
 - Ρυθμίζει την εκκρίσεις των ινοβλαστών (κολλαγόνο, fibronectin, γλυκοσαμινογλυκάνες) και επομένως βοηθάει στην επούλωση.
 - Ρυθμίζει την αγγειογένεση (ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων).

Κυτταρική ορολογία

- Κοκκώδες κύτταρο: κάθε κύτταρο αίματος που έχει εμφανείς κόκκους (π.χ. φαγοκύτταρα, ηωσινόφιλα, βασόφιλα).
- Λευκό αιμοσφαίριο: ένα άχρωμο κύτταρο αίματος που κινείται με αμοιβαδοειδή τρόπο (π.χ. λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, κοκκώδη κύτταρα).
- Μακροφάγα: μεγάλα φαγοκυτταρικά μονοπύρρηνα κύτταρα.

Κλινικά σημάδια φλεγμονής

- Κοκκίνισμα , πρήξιμο, πόνος, αύξηση θερμοκρασίας.
- Γιατί κοκκίνισμα; Ερυθροκύτταρα.
- Γιατί πρήξιμο; Διαπερατότητα:
 - ✓ διαφορά πίεσης μεταξύ τριχοειδών αγγείων και εξωτερικού ιστού,
 - ✓ το ενδοθήλιο είναι πολύ πυκνό και επιτρέπει την πολύ αργή κυκλοφορία νερού και μικρών μορίων στον παρακείμενο ιστό.
- Φυσιολογικά: τα λεμφαγγεία απορροφούν υγρό διατηρώντας σταθερό τον όγκο του ιστού.
- Φλεγμονή: η διαπερατότητα αυξάνεται και περνούν στον ιστό και μεγαλύτερα μόρια
 - ✓ αυξημένη ροή υγρού που δεν μπορεί να εξισορροπηθεί από το λεμφατικό σύστημα,
 - ✓ πρήξιμο.

Οξεία φλεγμονή

- Διαρκεί από λεπτά μέχρι μέρες ανάλογα με το τραύμα.
- Αρχικά στάδια:
 - ✓ ταχεία διεύρυνση τοπικών τριχοειδών αγγείων,
 - ✓ αύξηση στην διαπερατότητα του τοιχώματος του ενδοθηλίου.
- Διεύρυνση;
 - ✓ παράγοντας θρόμβωσης (XII) ξένων πρωτεϊνών και υλικών, διαστολή με κινίνες και ενδοθηλιακή διείσδυση.
- Η διαστολή οδηγεί σε αύξηση της εισροής αίματος μέσω των τοιχωμάτων των τριχοειδών αγγείων:
 - ✓ διαρροή πλάσματος μέσω των τοιχωμάτων των τριχοειδών αγγείων,
 - ✓ τα αιμοπετάλια και τα ερυθροκύτταρα γίνονται κολλώδη,
 - ✓ η ροή του αίματος γίνεται πιο αργή και πηκτή.

Φαγοκύτταρα (κοκκώδη κύτταρα), τα πρώτα κύτταρα που εμφανίζονται στο σημείο του τραύματος

- Κολλάνε στο ενδοθήλιο των τριχοειδών αγγείων, διαχέονται ανάμεσα στα ενδοθηλιακά κύτταρα και κινούνται στον γύρω κατεστραμμένο ιστό.
- Η μετανάστευση των φαγοκυττάρων (διαπίδυση) ξεκινάει μερικά λεπτά μέχρι μερικές ώρες μετά το τραύμα και μπορεί να συνεχιστεί μέχρι και 24 ώρες μετά.
- Τα φαγοκύτταρα ενεργοποιούνται όταν έρχονται σε επαφή με ένα κύτταρο που έχει υποστεί ζημιά, ένα αντιγόνο, μια κατεστραμμένη κυτταρική μεμβράνη ή ένα βιοϋλικό.
- Κατόπιν, εκκρίνουν ιντερλευκίνη 1 και τον παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF – alpha) που ονομάζονται και προφλεγμονώδεις κυττοκίνες επειδή προσελκύουν μονοκύτταρα στο σημείο του τραύματος.

Τα βήματα επούλωσης ενός τραυματισμού

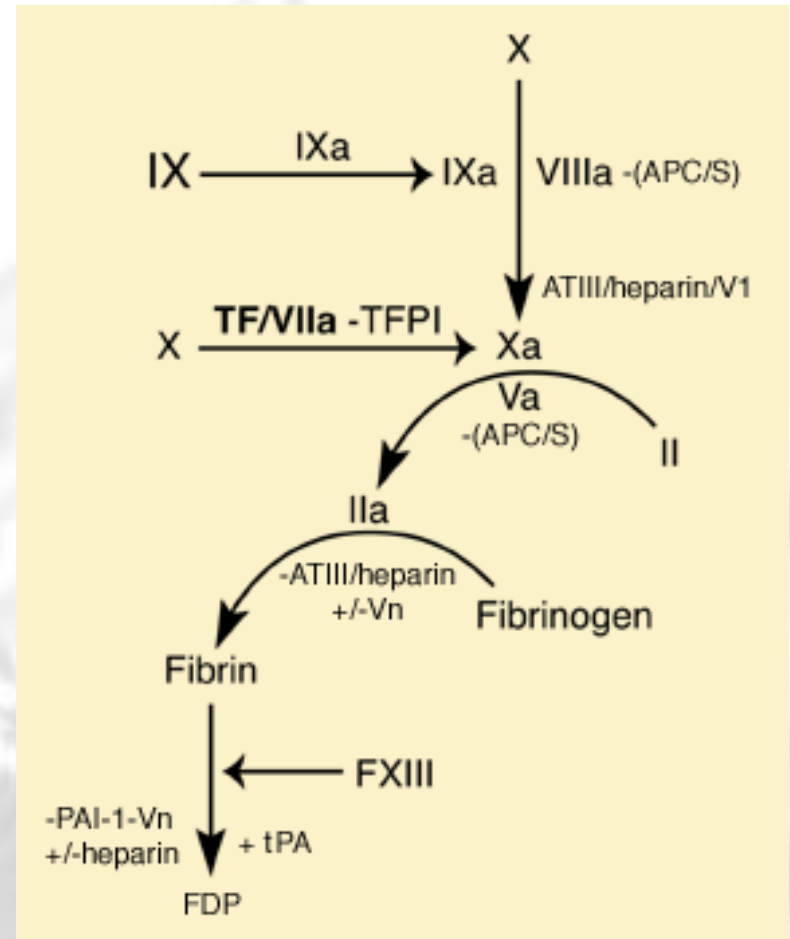
- Έναρξη με μηχανική ζημιά/τραύμα σε αγγειώσεις οργάνων.
- Δημιουργία θρόμβου – θρόμβωση αίματος.
- Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και αποκκοκοποίηση.
- Φλεγμονή – Οίδημα.
- Αφαίρεση κατεστραμμένου ιστού και απενεργοποιημένων κυτταρικών στοιχείων.
- Πολλαπλασιασμός κυττάρων και στρατολόγηση ενδοθηλιακών, επιθηλιακών και κυττάρων φλεγμονής.
- Συνεχιζόμενη αφαίρεση κυτταρικής μεμβράνης.
- Αγγειογένεση.
- Σύνθεση κυτταρικής μεμβράνης και απόθεσή της.
- Επιθηλιασμός και σύσφιξη τραύματος.
- Μονοπάτι απόπτωσης.
- Ανακατασκευή ιστών – σύνθεση ελαστίνης.

Παράγοντας Von Willebrand

- Μεγάλη κολλώδης γλυκοπρωτεΐνη.
- Παράγεται από ενδοθηλιακά κύτταρα.
- Πολυπεπτιδική αλυσίδα: 220.000 MB.
- Βασική δομή: διμερής, μπορεί να έχει μέχρι και 20 συνδεδεμένα διμερή.
- Πολυμερή που συνδέονται με γέφυρες δισουλφιδικών δεσμών.
- Συνθέτονται σε ενδοθηλιακά κύτταρα και μεγακαρυοκύτταρα.
- Δομική και διεγερτική έκκριση.
- Μεγάλα πολυμερή που αποθηκεύονται στα σώματα Weibel – Palade.
- Λειτουργίες:
 - ✓ Σταθεροποιεί τον Παράγοντα VII,
 - ✓ Θεμελιώδη για την προσκόλληση των αιμοπεταλίων.

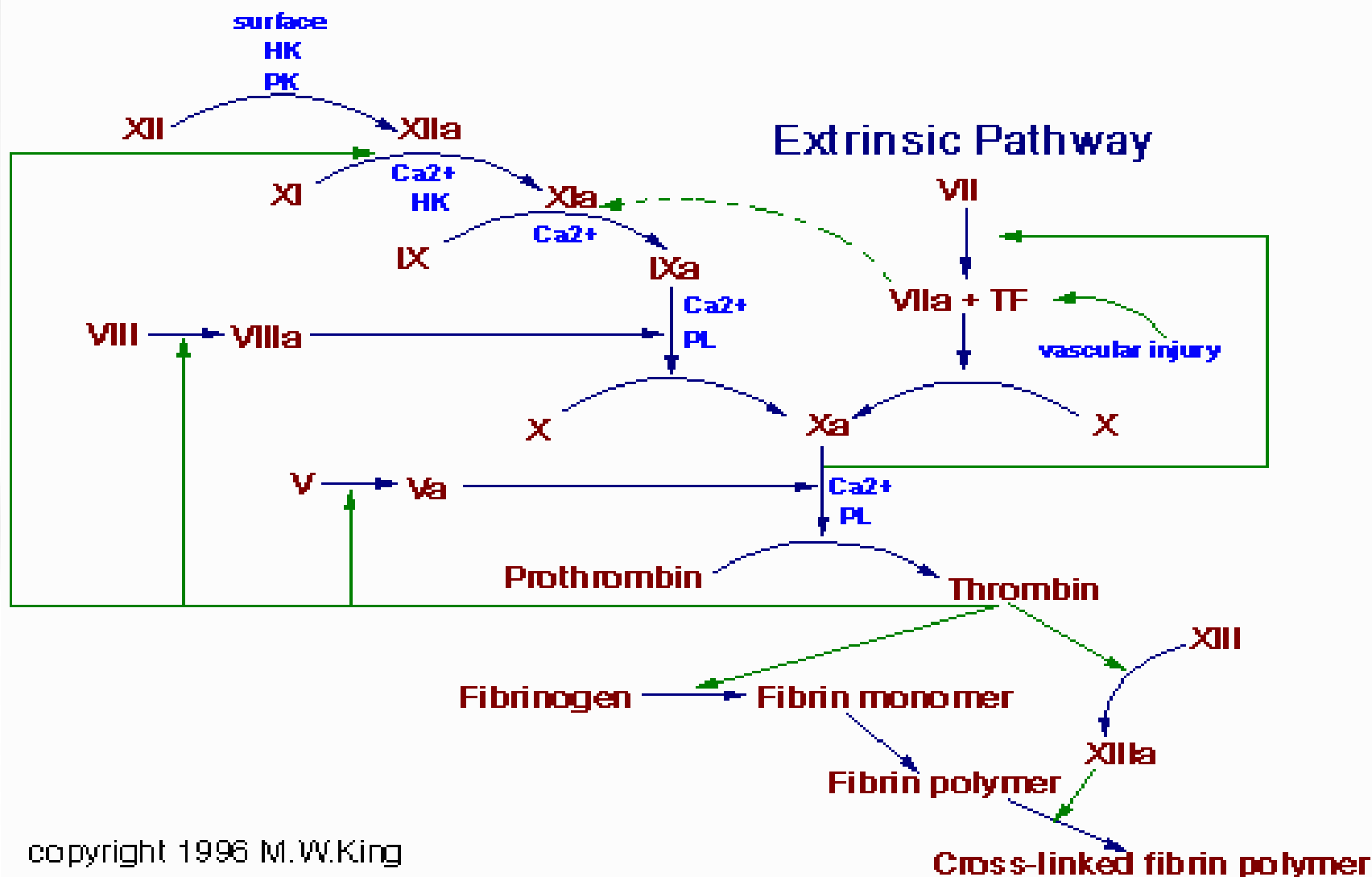
Παράγοντας Ιστών

- Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες ο Παράγοντας Ιστών (ΠΙ) εκφράζεται από κύτταρα που δεν είναι σε άμεση επαφή με το δέρμα όπως λεία μυϊκά κύτταρα, μεσεγχυματικά κύτταρα και επιθηλιακά κύτταρα συμπεριλαμβανομένων κυττάρων πλακών.



Intrinsic Pathway

Extrinsic Pathway



copyright 1996 M.W.King

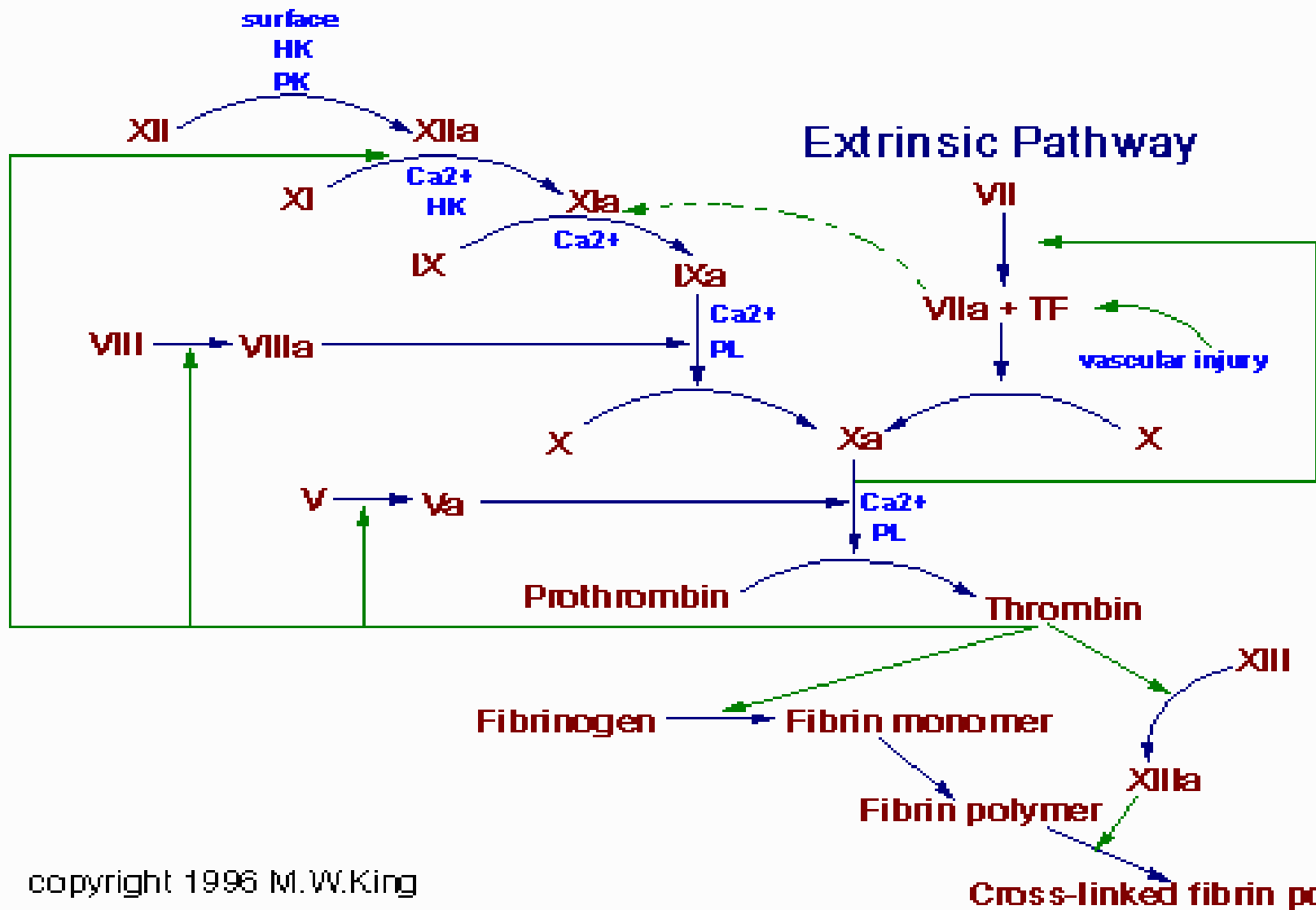
Ρύθμιση του καταρράκτη πήξεως

- Για κάθε σχεδόν πρωτεάση (ή πρωτεϊνάση) στο σώμα υπάρχει ένας αντίστοιχος πρωτεϊνικός αναστολέας.
- Σερπίνες (πρωτεϊνικοί αναστολείς σερίνης).
- Για τη θρομβίνη είναι το ένζυμο αντιθρομβίνη III. Κατά τη διάρκεια της καταστροφής του ιστού, τα κύτταρα του συνδετικού ιστού απελευθερώνουν ηπαρίνη, έναν πολυσακχαρίτη που ενισχύει τη δράση της αντιθρομβίνης III. Όμως, δεν είναι αποτελεσματική απέναντι στη θρομβίνη, επομένως ο ρόλος της είναι να περιορίζει τη δράση της θρομβίνης σε περιοχές μακριά από το τραύμα.

Ρύθμιση

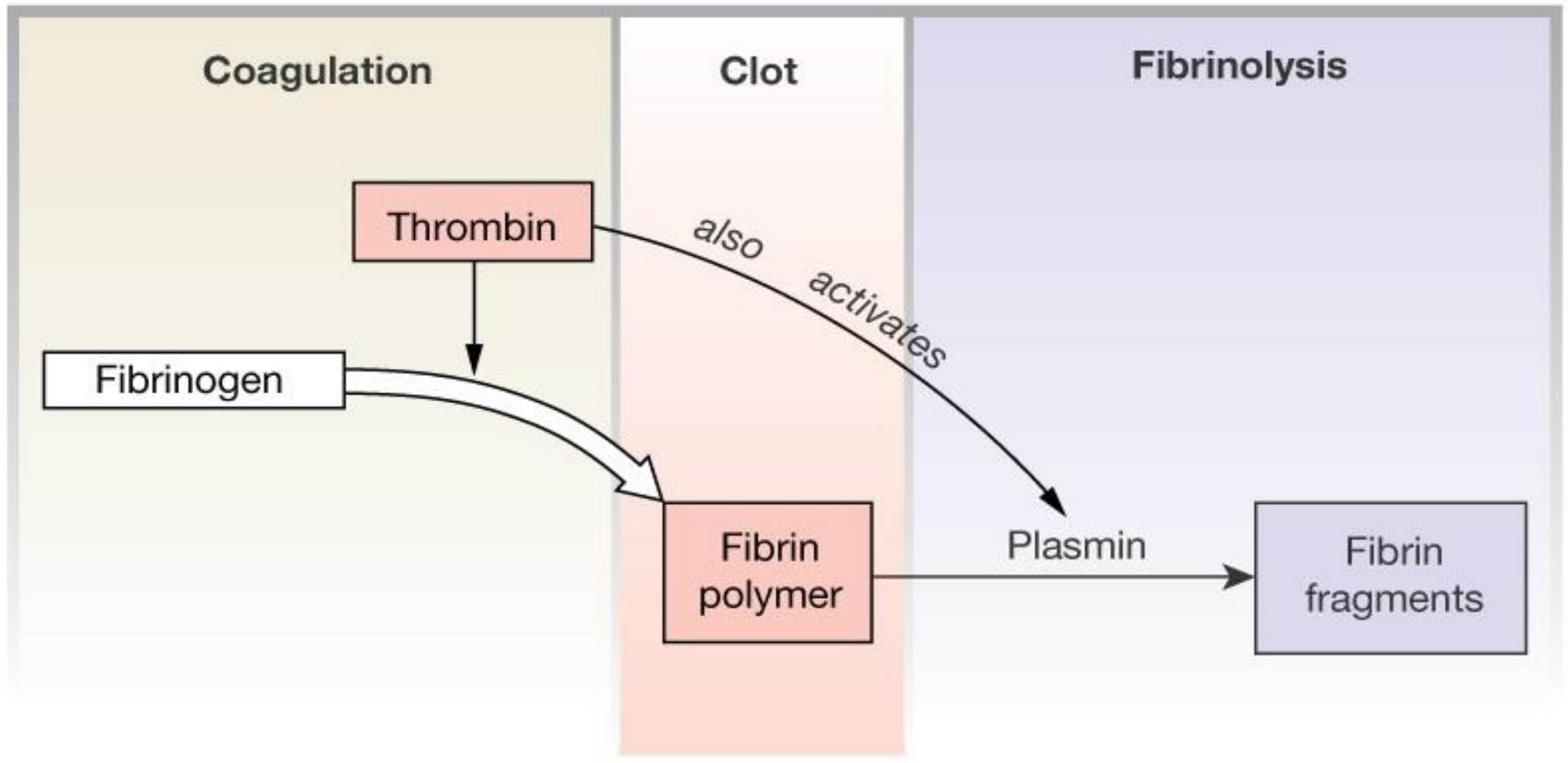
- Η θρομβίνη ξεκινάει τη δημιουργία του θρόμβου όμως επίσης ενεργοποιεί την **πρωτεΐνη C**.
- Αυτό είναι το αρχικό βήμα που ξεδιπλώνει τον καταρράκτη της δημιουργίας θρόμβου.
- Η πρωτεΐνη C είναι επίσης μια σερινική πρωτεάση. Στοχεύει τα μη ενζυμικά συνένζυμα του καταρράκτη δημιουργίας θρόμβου, παράγοντες V και VIII.
- Απενεργοποιώντας τα συνένζυμα επιβραδύνεται η ανάπτυξη ενός νέου θρόμβου και σταδιακά σταματάει. Γενετικές ανωμαλίες στη δράση της Βιταμίνης C έχουν σαν αποτέλεσμα τη θρόμβωση. Μία βαριά μορφή αυτής της ασθένειας καταλήγει σε νεογνικό θάνατο.

Intrinsic Pathway



copyright 1996 M.W.King

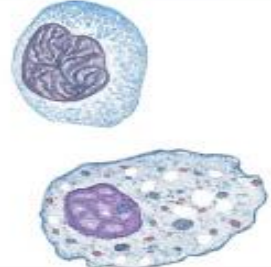
Διάλυση θρόμβου και αντιθρομβωτικά



Ενεργοποίηση συμπληρώματος

- Το σύστημα του Συμπληρώματος είναι ένας πολύπλοκος καταρράκτης 30 γλυκοπρωτεϊνών και βρίσκεται στον ορό του αίματος ενώ υπάρχουν και επιφανειακοί κυτταρικοί υποδοχείς για το συμπλήρωμα.
- Ενεργοποίηση φλεγμονής και λειτουργία σχετική με δημιουργία αντισωμάτων.
- Αλληλεπιδράσεις συστατικών αίματος – προσρόφηση πρωτεϊνών.

Σημαντικότερα κύτταρα και ο ρόλος τους στην άμυνα του οργανισμού

	<i>Basophils and Mast Cells</i>	<i>Neutrophils</i>	<i>Eosinophils</i>	<i>Monocytes and Macrophages</i>	<i>Lymphocytes and Plasma Cells</i>	<i>Dendritic Cells</i>
						
% of WBCs in blood	<i>Rare</i>	50–70%	1–3%	1–6%	20–35%	NA
Subtypes and nicknames		Called “polys” or “segs” Immature forms called “bands” or “stabs”		Called the mononuclear phagocyte system	B lymphocytes, Plasma cells T lymphocytes Cytotoxic T cells Helper T cells Natural killer cells Memory cells	Also called Langerhans cells, veiled cells
Primary function(s)	Release chemicals that mediate inflammation and allergic responses	Ingest and destroy invaders	Destroy invaders, particularly antibody-coated parasites	Ingest and destroy invaders Antigen presentation	Specific responses to invaders, including antibody production	Recognize pathogens and activate other immune cells by antigen presentation in lymph nodes
Classifications		<i>Phagocytes</i>				
		<i>Granulocytes</i>				
			<i>Cytotoxic cells</i>		<i>Cytotoxic cells (some types)</i>	
				<i>Antigen-presenting cells</i>		

Χρόνια φλεγμονή

- Τα μακροφάγα παράγουν έναν μεγάλο αριθμό βιολογικά ενεργών προϊόντων:
 - πρωτεάσες,
 - χημειοτακτικοί παράγοντες,
 - παράγοντες πήξεως,
 - αυξητικοί παράγοντες
 - κυτοκίνες
 - αυξητικοί παράγοντες (π.χ. PDGF, FGF, TGF- β , IL-1, TNF, VEGF) είναι απαραίτητοι για: την ανάπτυξη των ινοβλαστών και αιμοφόρων αγγείων και την αναγέννηση επιθηλιακών κυττάρων:
 - ✓ διέγερση της παραγωγής μιας μεγάλης γκάμας κυττάρων,
 - ✓ έναρξη κυτταρικής μετανάστευσης και διαφοροποίησης,
 - ✓ ανασχηματισμός ιστού και θεραπεία τραυμάτων.

Οι ινοβλάστες παίζουν σημαντικό ρόλο στην επούλωση των τραυμάτων

- Μετανάστευση κυττάρων στην περιοχή του τραύματος.
- Προσκόλληση στην κυτταρική μεμβράνη μέσω ιντεγκρινών.
- Ενεργοποιούνται από τους παράγοντες PDGF, FGF και TGF-beta
- Παράγει εξωκυτταρικό υλικό.
- Προάγει την αγγειογένεση που ρυθμίζεται από τον παράγοντα VEGF.
- Ο συνδυασμός των ECM, ινοβλαστών των νεοσχηματιζόμενων αιμοφόρων αγγείων συχνά χαρακτηρίζεται ως πορώδης ιστός.
- Διαφοροποίηση σε Μυοινοβλάστες – λείες μυϊκές ίνες που ενισχύουν τη συστολική κίνηση.
- Συστολή του τραύματος.
- Εξαφανίζεται με απόπτωση μετά την επούλωση του τραύματος.

Κοκκώδης Ιστός

- Το ξεχωριστό χαρακτηριστικό στα αρχικά στάδια της επούλωσης (φλεγμονή).
- Παίρνει το όνομά του από τη μαλακή κοκκώδη και σε ροζ απόχρωση εμφάνιση της επιφάνειας του τραύματος.
- Μπορεί να παρατηρηθεί 3–5 ημέρες μετά την εμφύτευση ενός βιοϋλικού.
- Νέα αιμοφόρα αγγεία σχηματίζονται από την αρχή ή από προϋπάρχοντα αγγεία σε μια διαδικασία που ονομάζεται ‘αγγειογέννεση’ ή ‘νεοαγγείωση’.
 - ✓ Η αγγειογέννεση περιλαμβάνει πολλαπλασιασμό, ωρίμανση και οργάνωση ενδοθηλιακών κυττάρων σε τριχοειδή αγγεία.

Αγγειογέννεση- σχηματισμός νέων αιμοφόρων αγγείων

- Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, η αγγειογέννεση παραμένει αδρανής στον ενήλικο και η ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων θεωρείται ότι προέρχεται από μια αλλοίωση στην τοπική ισορροπία των αγγειογεννετικών και αντι-αγγειογεννετικών αυξητικών παραγόντων.

Αγγειογέννεση- σχηματισμός νέων αιμοφόρων αγγείων

- Προκαλείται από χαμηλά επίπεδα οξυγόνου.
- Προκαλείται από χαμηλό pH.
- Προκαλείται από αύξηση σε κυτοκίνες.
- Τα καινούρια αιμοφόρα αγγεία μεταφέρουν οξυγόνο, θρεπτικά συστατικά και κύτταρα φλεγμονής στο σημείο του τραυματισμού και ρυθμίζουν την απαγωγή άχρηστων συστατικών.
- Αύξηση στο οξυγόνο προάγει τη σύνθεση κολλαγόνου και έτσι θεωρούμε ότι η αγγειογέννεση προηγείται της ωρίμασης του εξωκυτταρικού υλικού.

Αγγειογεννητικοί παράγοντες

- VEGF-vascular endothelial growth factor αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας.
- Εκκρίνεται από μακροφάγα και ινοβλάστες.
- bFGF-basic fibroblastic growth factor βασικός ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας.
- bFGF - αρχικά αυξάνεται και μετά από 48 ώρες μειώνεται σε baseline ενώ ο παράγοντας VEGF βρίσκεται στη μεγαλύτερη συγκέντρωσή του αρκετές μέρες μετά από τον τραυματισμό.

Μυοϊνοβλάστες

- Βασικός κυτταρικός τύπος σε κοκκώδη ιστό.
- Ελέγχουν την υπερβολική ένταση των λείων μυϊκών ινών σαν μηχανές συστολής.
- Συνδέονται μεταξύ τους με διασταυρώσεις κενών.
- Ο κυριότερος κυτταρικός τύπος που εμπλέκεται στην εναπόθεση εξωκυτταρικού υλικού.

Συστολή τραύματος και σχηματισμός ουλών

- Διαδικασία στα τελευταία στάδια του τραύματος.
- Τα κύτταρα στο σημείο τραυματισμού σχηματίζουν δυνάμεις έλξης και συστολής σε μόρια που εκκρίνονται από το κύτταρο για να βοηθήσουν στην επούλωση της πληγής.
- Ο αριθμός των κυττάρων, η ποσότητα του κυτταροπλάσματος που εναποτίθεται και οι δυνάμεις που ασκούνται καθορίζουν αν το τραύμα θα κλείσει όπως πρέπει καθώς και αν εμφανιστεί ουλή ή όχι.

Μηχανική επισύναψη κυττάρων

- Σημαντικό βήμα της όλης διαδικασίας.
- Μπορεί να ρυθμίσει το αν η διαδικασία θα προχωρήσει ομαλά ή με παθολογικό τρόπο.
- Συμπεριλαμβάνει μια ποικιλία συστατικών του κυτταροπλάσματος και μπορεί να θεωρηθεί σαν να περιλαμβάνει μια σειρά από αλληλένδετα βήματα:
 - ✓ Αρχική επαφή με την κυτταρική μεμβράνη.
 - ✓ Στρατολόγηση σημείων πρόσδεσης ώστε να εστιάσει τις πληροφορίες που παρέχονται από την επαφή.
 - ✓ Κυτταροσκελετική οργάνωση και ανάπτυξη.
 - ✓ Δημιουργία δυνάμεων συστολής στην κυτταρική μεμβράνη και τελικά συστολή του κυττάρου.
 - ✓ Παραμόρφωση κυτταρικής μεμβράνης (μικρότερο μήκος).

Αποτελέσματα οξείας φλεγμονής

- Ολοκληρωτική μορφή
 - ✓ Περιορισμένη καταστροφή ιστού ή φλεγμονή ήπιας μορφής.
 - ✓ Σε ιστό με μεγάλη ικανότητα αναγέννησης:
 - Αφαίρεση χημικών μεσολαβητών
 - Κανονικοποίηση της αγγειακής διαπερατότητας
 - Σταμάτημα της μετανάστευσης των λευκοκυττάρων
 - Διοχέτευση λέμφου (καθαρίζει το οίδημα, τα κύτταρα και τον κατεστραμμένο ιστό)
- Ουλή ή ίνωση.
- Δημιουργία οιδήματος.
- Σταδιακή εμφάνιση χρόνιας φλεγμονής.

Χρόνια φλεγμονή

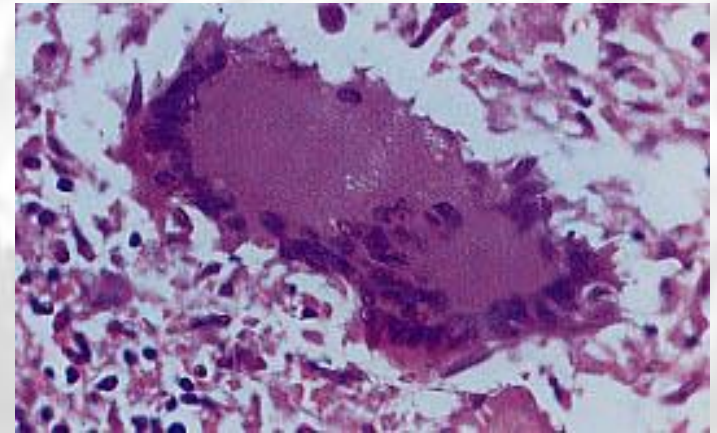
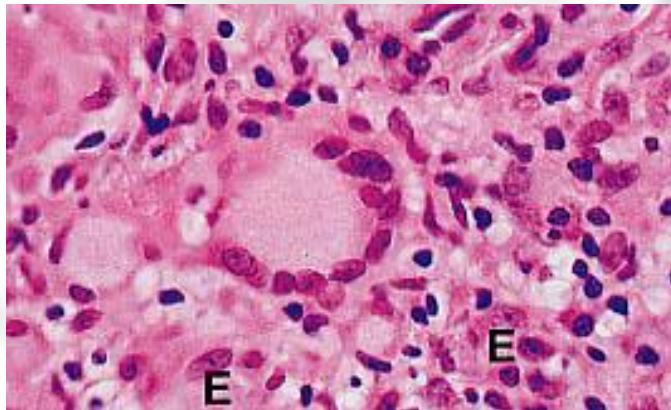
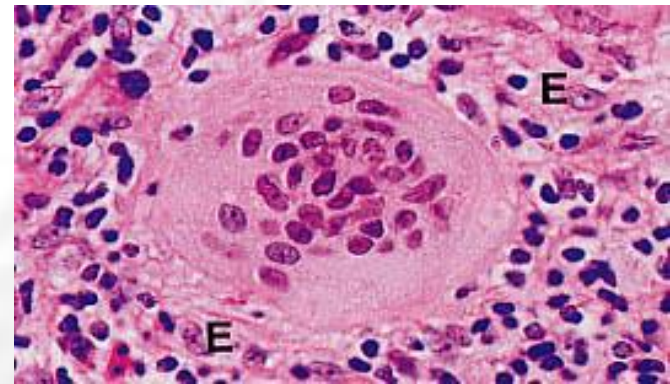
- Ανθεκτικά σώματα που προκαλούν φλεγμονή όπως ξένα υλικά ή βιοϋλικά οδηγούν σε χρόνια φλεγμονή:
 - ✓ χημικές και φυσικές ιδιότητες των βιολικών
 - ✓ κίνηση στο σημείο του εμφυτεύματος
 - ✓ περιορισμός στο σημείο του εμφυτεύματος

Αντίδραση σε ξένο σώμα

- Αποτελείται από:
 - ✓ Πολυπύρρηνα ξένα σώματα με γιγαντιαία κύτταρα,
 - ✓ Μακροφάγα,
 - ✓ Ινοβλάστες,
 - ✓ Τριχοειδή αγγεία,
 - ✓ Τα πολυπύρρηνα γιγαντιαία κύτταρα των ξένων σωμάτων δημιουργούνται πάνω σε συνονθυλεύματα μακροφάγων.

Γιγάντια Κύτταρα ξένων σωμάτων

- Ένωση εκατοντάδων
μακροφάγων και μονοκυττάρων



Η αντίδραση στο ξένο σώμα(ΑΞΣ) εξαρτάται από τη γεωμετρία και τη μορφή του εμφυτεύματος

- **Επίπεδες και λείες επιφάνειες** όπως τα προσθετικά μέλη στις επεμβάσεις στήθους. Η ΑΞΣ αποτελείται από ένα επίπεδο μακροφάγων με πάχος ένα ή δυο κύτταρα.
- **Σχετικά ανώμαλες επιφάνειες** όπως αυτές που βρίσκονται στις εξωτερικές επιφάνειες των τεχνητών αγγείων. Η ΑΞΣ αποτελείται από πολλαπλά επίπεδα από μακροφάγα και γιγάντια κύτταρα ξένου σώματος στην επιφάνεια.
- **Ανώμαλες επιφάνειες** όπως υλικά τύπου υφάσματος. Η ΑΞΣ αποτελείται από μακροφάγα και γιγάντια κύτταρα ξένων σωμάτων με διαφορετικούς τύπους κοκκώδους ιστού.

Αντίδραση ξένου σώματος

- Η ΑΞΣ που αποτελείται κυρίως από μακροφάγα και γιγάντια κύτταρα ξένου σώματος μπορεί να παραμείνει στο σημείο αλληλεπίδρασης του ιστού με το εμφύτευμα για όλη τη διάρκεια ζωής του εμφυτεύματος.
- Η ΑΞΣ περικλείεται από ινώδη ιστό που απομονώνει το εμφύτευμα από το περιβάλλον του τοπικού ιστού.
- Δεν είναι γνωστό αν παραμένουν ενεργοποιημένα όταν απελευθερώσουν το λυσοσωμικό περιεχόμενό τους ή απενεργοποιούνται.

Δημιουργία ινώδους σάκου

- Τελικό στάδιο της θεραπείας.
- Συμβαίνει συνήθως τέσσερις ή περισσότερες εβδομάδες μετά την εμφύτευση.
- Ένα σχετικά α-κύτταρο περίβλημα ινώδους ιστού:
 - ✓ πλεγμένοι ινοβλάστες,
 - ✓ μικρός αριθμός από μακροφάγα.
- Η παρουσία φαγοκυττάρων αίματος προϋποθέτει την ύπαρξη φλεγμονής.
- Η παρουσία μακροφάγων προϋποθέτει την παραγωγή μικρών σωματιδίων που προέρχονται από διάβρωση, αποπολυμερισμό, διάλυση ή φθορά.

Δημιουργία ινώδους σάκου

- Η παρουσία λεμφοκυττάρων υποδηλώνει εξειδικευμένη ανοσολογική απάντηση.
- Το πάχος του σάκου εξαρτάται από το ρυθμό έγχυσης του υλικού:
 - ✓ μέταλλα τα οποία διαβρώνονται ελεύθερα,
 - ✓ πολυμερή με διηθητά μέρη.
- Το πάχος του σάκου θα αυξάνεται με τη σχετική κίνηση μεταξύ του εμφυτεύματος και του ιστού.
- Σχήμα του εμφυτεύματος: ο σάκος θα είναι παχύτερος πάνω από αιχμηρές επιφάνειες.

Πιθανές εκβάσεις για ένα εμφύτευμα

- Αναρρόφηση: αν το εμφύτευμα είναι αναρροφούμενο, σταδιακά παίρνει τη μορφή μιας ουλής ή σε περίπτωση που είναι προσαρτημένο σε οστό μπορεί να εξαφανιστεί τελείως.
- Ενσωμάτωση: εμφανίζεται σπάνια, πολύ καλή προσέγγιση του περιβάλλοντος ιστού από το εμφύτευμα χωρίς να παρεμβάλλεται σάκος ινώδους ιστού.
- Δημιουργία σάκου ινώδους ιστού: η συχνότερη αντίδραση.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. J. Park and R.S. Lakes, Biomaterials an Introduction, 3rd Edition, Springer, New York, 2007.
2. B.D. Ratner, A.S. Hoffman, Biomaterials Science, 2nd Edition: An Introduction to Materials in Medicine, Elsevier Academic Press, San Diego, 2004.
3. Biomaterials, Edited by J.Y. Wang and J.D. Bronzino, CRC Press, Boca Raton, 2007.
4. Patric Tresco, Biomaterials course, University of Utah
5. Materials Science and Engineering - An Introduction, 4th Ed, WD Callister, Jr.
6. www.natural-health-information-centre.com.
7. www.physiologymodels.info.
8. www.jci.org.
9. www.asiancraftic.com/bloodclots.
10. www.aacc.org.