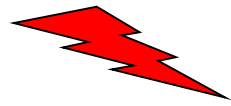


Szöveti Regeneráció, Gyógyulás Fibrózissal

Krenács Tibor

FOK – 2016/17

Szövetek integritása – alapvető életfeltétel



KÁROSODÁS → GYÓGYULÁS

GYULLADÁS

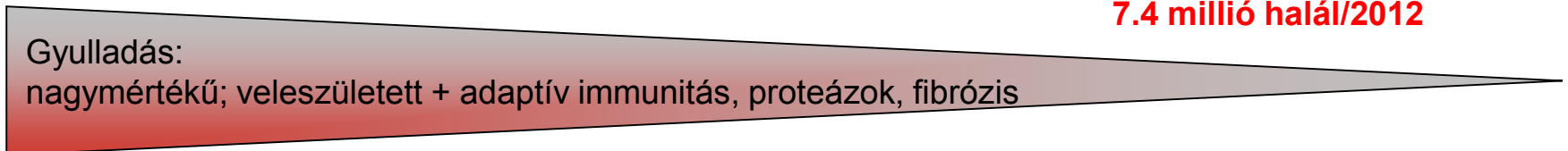
- A károsító okok közönbösítése,
- Eliminálása
- + sérült szöveteké

REGENERÁCIÓ

- Az eredeti szerkezet és funkciók helyreállítása
- (Károsodás: eredeti + gyulladás)

FIBRÓZIS

- Szövetpótlás, ha a vázszerkezet (EMC, bazális membránok sérülnek)
- (Ok: súlyos károsodás krónikus gyulladás)



Hegesedés

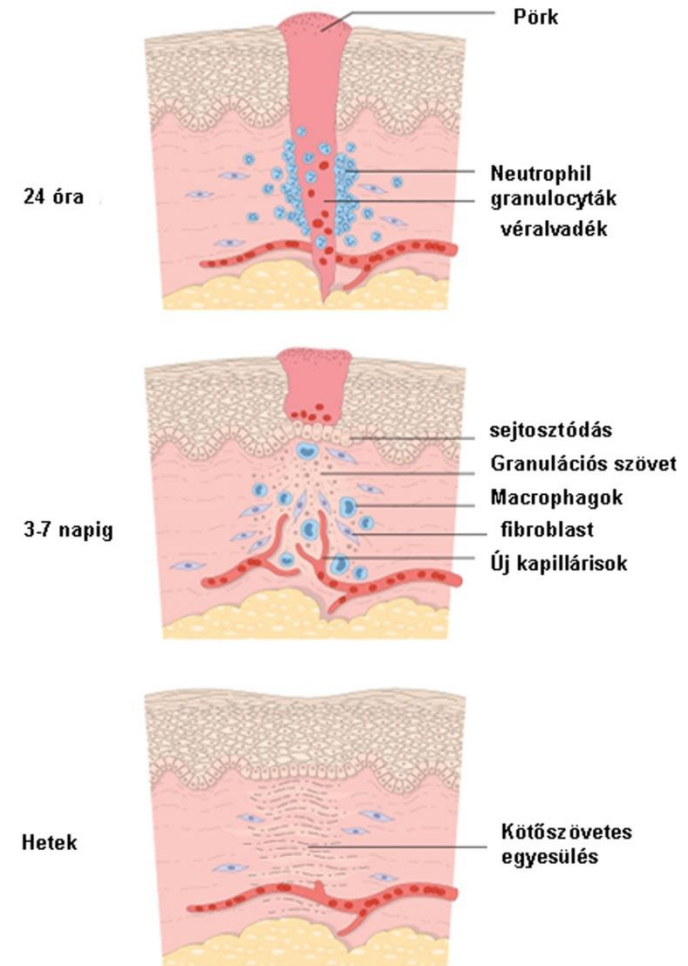
myocardiális infarktus
„ischemiás szívbetegség”
Közegészségügyi probléma
7.4 millió halál/2012

Szövetsérülés gyógyulása

- Átfedő kaszkád-szerű események
- Összehangolt sejt-sejt és sejt-matrix interakciók

Bőr seb mint modell

- **Vérzés - Koaguláció:** Izolálás a környezettől
- **Gyulladás:** A károsító ágens eliminálása
- **„Debridement”:** Elhalt szövet/sejt eltávolítása
- **Proliferáció, migráció:** Szövet pótlása
- **Epithelializáció:** Parenchyma regeneráció
- **Angiogenezis:** Granulációs szövet ellátása
- **Fibroplázia:** Fibroblast invázió, matrix termelés
- **„Remodelling”:** ECM termelés és lebontás
- **Kontrakció:** A sebszélek összekapcsolása
- **Felszívódás:** A felesleges sejtek eliminálása



Sebgyógyulás: Cél az eredeti struktúra és funkciók helyreállítása

REGENERÁCIÓ

GYÓGYULÁS HEGKÉPZŐDÉSSEL

A sejtosztódás szabályozása

- A sejtciklus
- A szövetek proliferációs képessége
- Az őssejtek

Extracelluláris mátrix (ECM)

- Az ECM alkotórészei
- Az ECM szerepe
- Az ECM kölcsönhatásai

A növekedési faktorok

- Természete
- Hatásmechanizmusa
- **Receptoraik**
- Aktivált jelátviteli utak

Regeneráció: *Restitutio ad integrum*

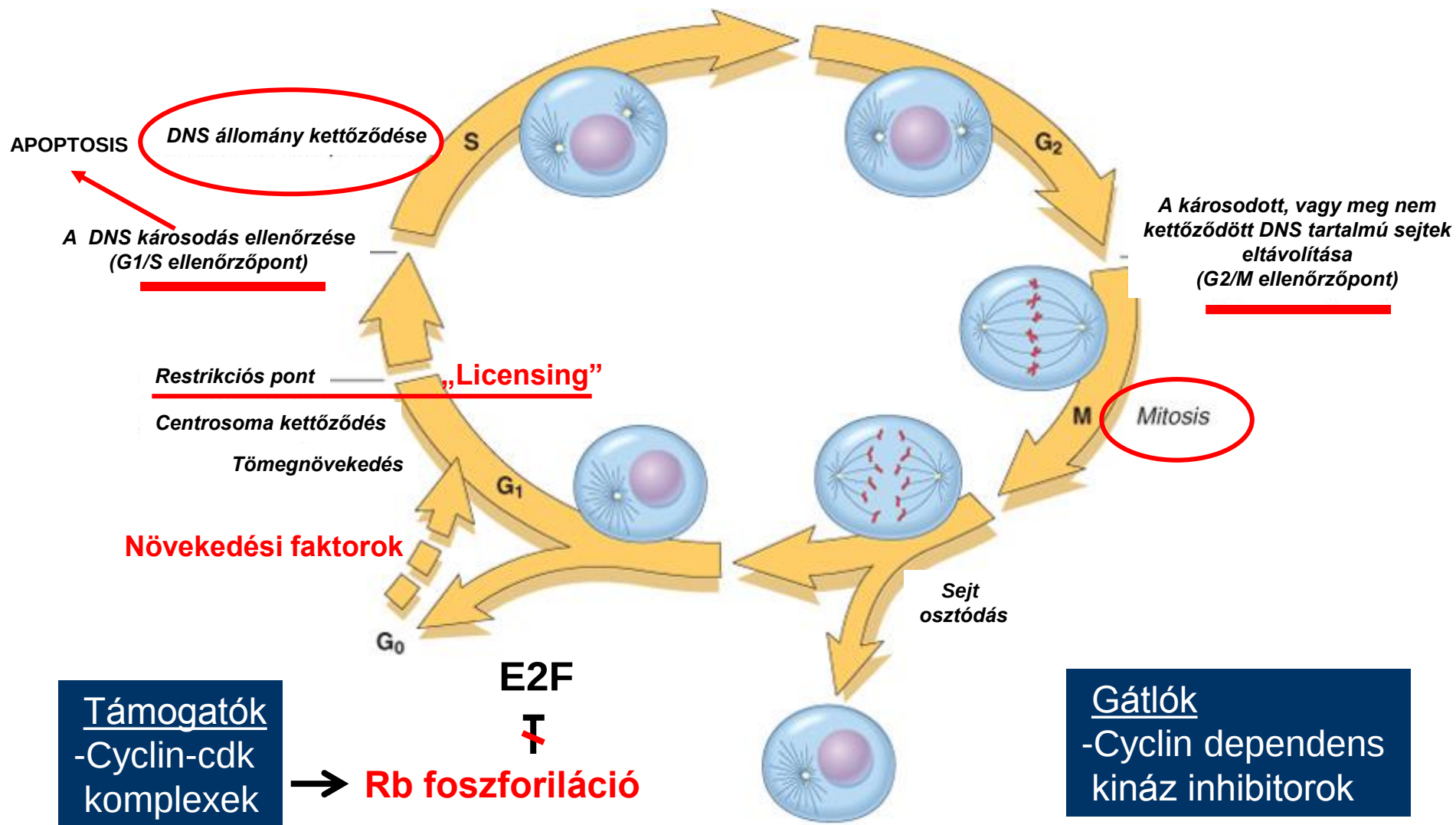
Kötőszövetes gyógyulás

- Angiogenezis
- Fibroblaszt vándorlás
- ECM termelés és „remodelling”

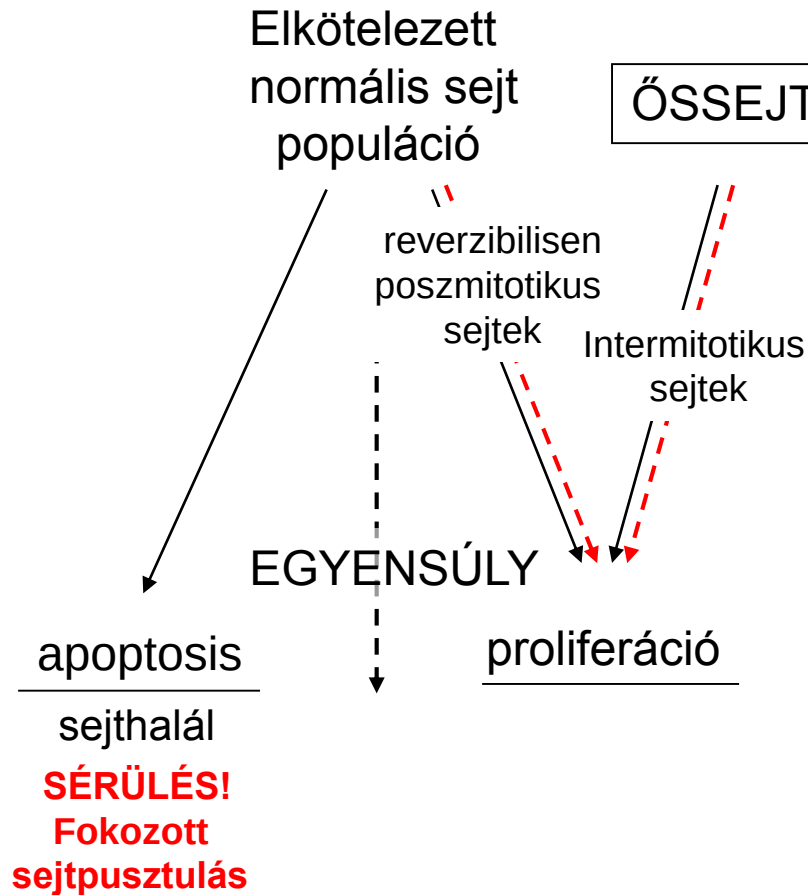
Specifikus szövetek gyógyulása

Patológiai vonatkozások

Sejt proliferáció - Sejtciklus

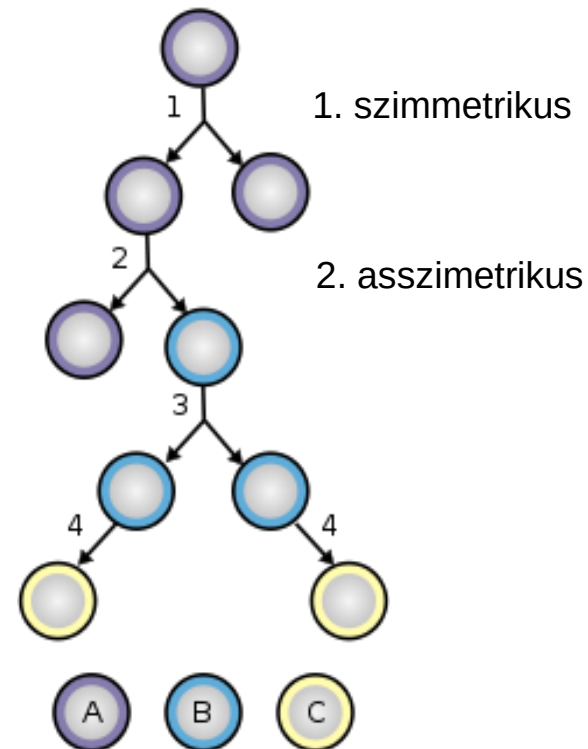


Az alap sejtpopuláció szabályozása



Az egész élet során regenerálódnak

- *önmegújítás*
- *asszimmetrikus osztódás*



Őssejtek

Embrionális őssejt *Eltérő sejtípusok, szövetek*

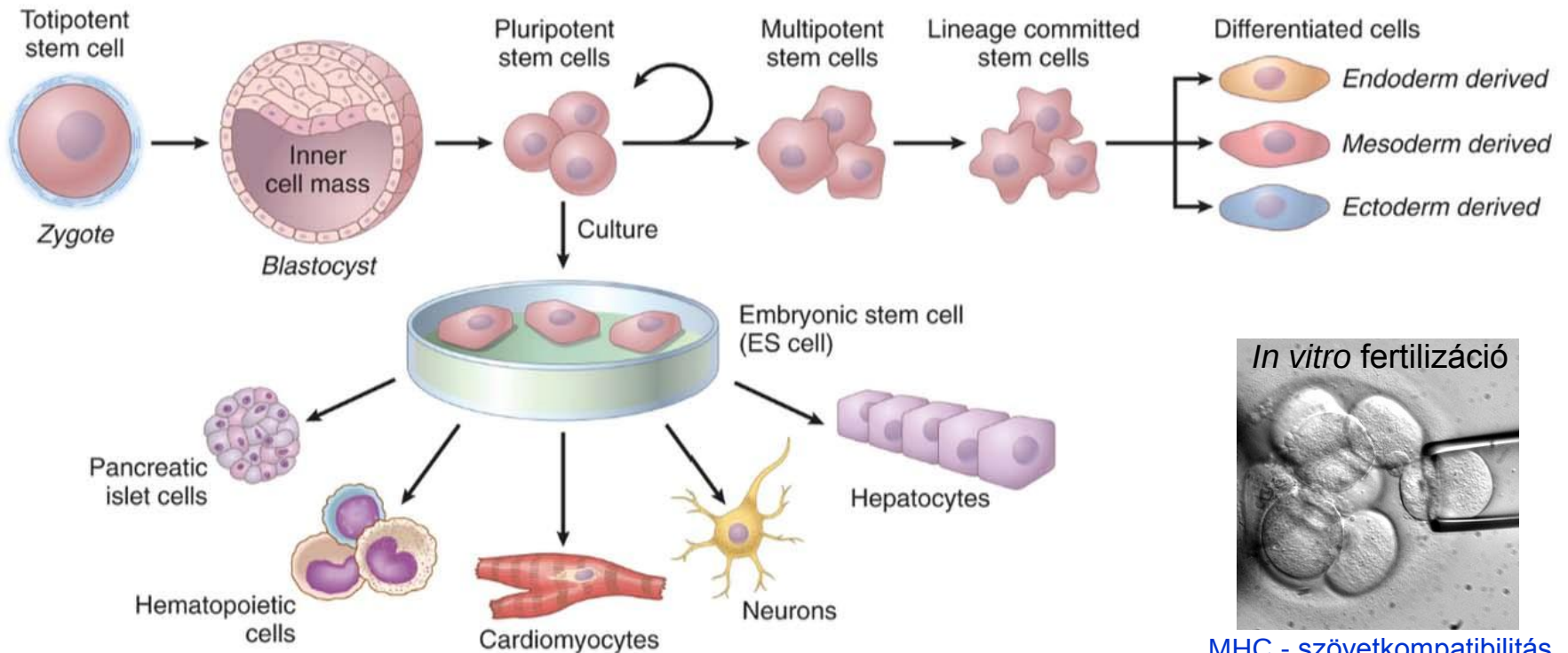
Pluripotens: a morula belső felszínén található (ecto-, meso-, entoderma)

Felnőtt őssejt (pl. csontvelői, mesenchymalis)

Multipotens: néhány sejtfeleség pl. csontvelői prekursor

Unipotens: bőr, gastrointestinális hám

*Kompartment fenntartása
regeneráció*



MHC - szövetkompatibilitás
Transzplantátum rejekció

Indukált pluripotens őssejtek (iPS)

„Reprogramozás”

2012 Élettani-Orvosi Nobel díj:

Sir John B. Gurdon & Shinya Yamanaka
"for the discovery that mature cells can be reprogrammed to become pluripotent"

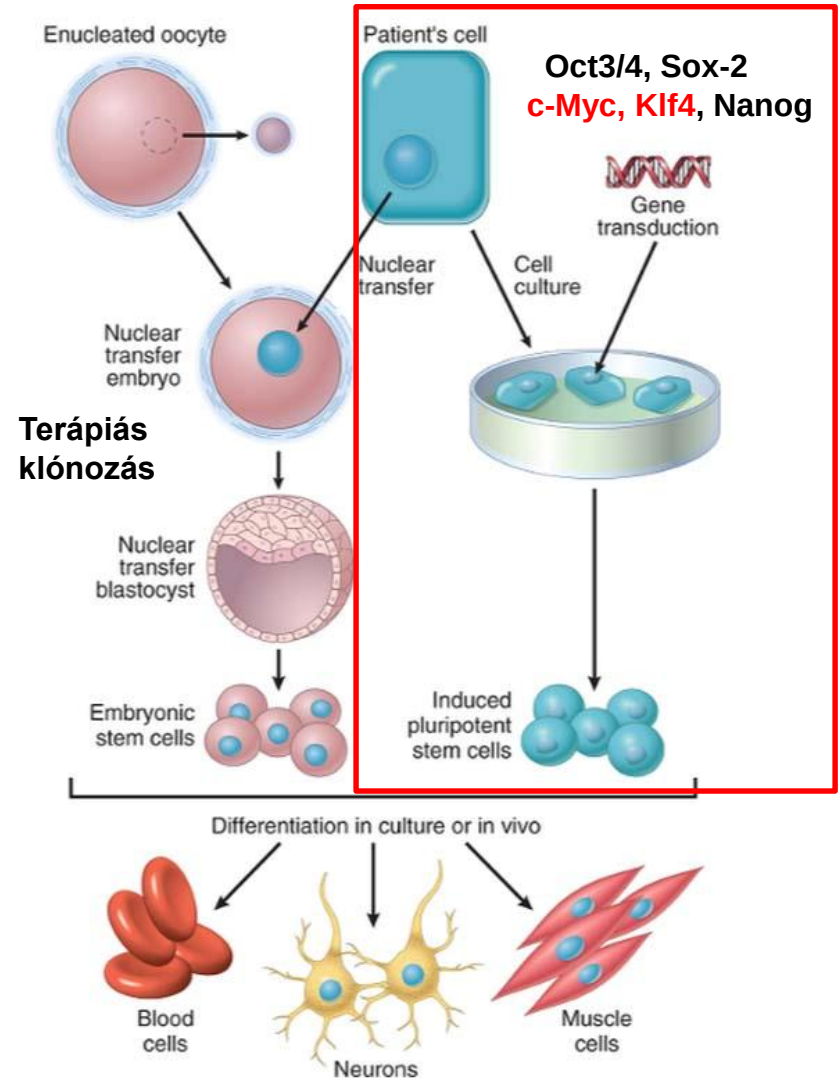
Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors

Kazutoshi Takahashi¹ and Shinya Yamanaka^{1,2,*}

¹Department of Stem Cell Biology, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan

²CREST, Japan Science and Technology Agency, Kawaguchi 332-0012, Japan

Cell 126, 663–676, August 25, 2006



The Developmental Capacity of Nuclei taken from Intestinal Epithelium Cells of Feeding Tadpoles

by J. B. GURDON¹

From the Embryology Laboratory, Department of Zoology, Oxford

J. Embryol. Exp. Morphol. 10, 622-640, 1962

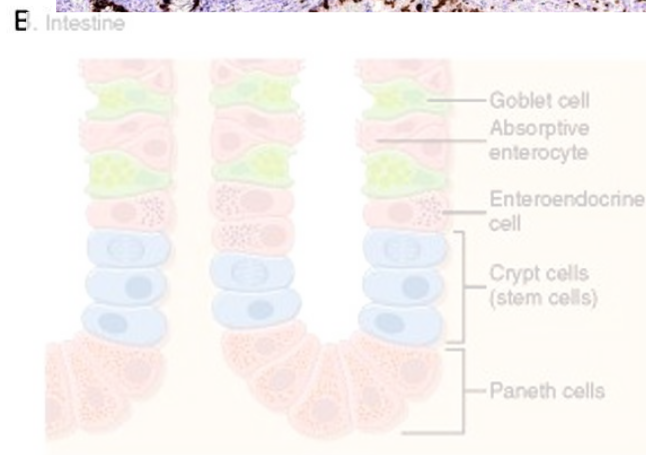
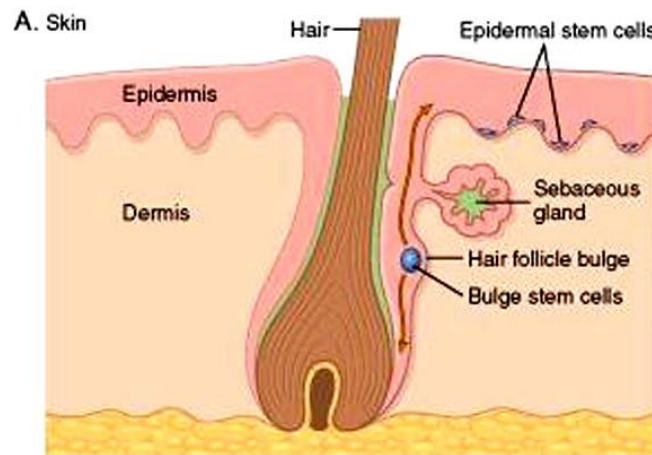
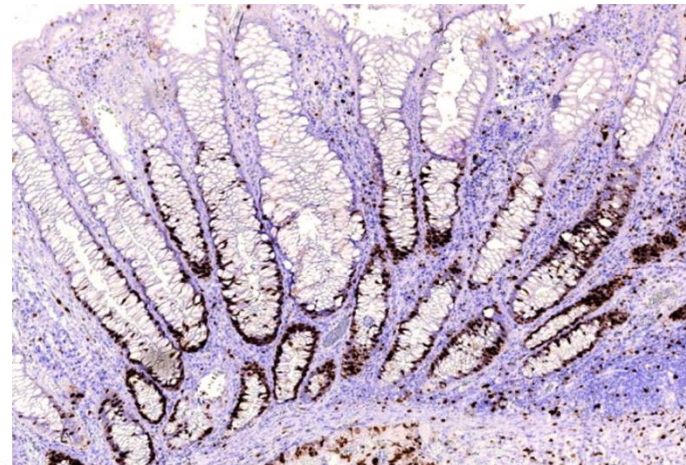
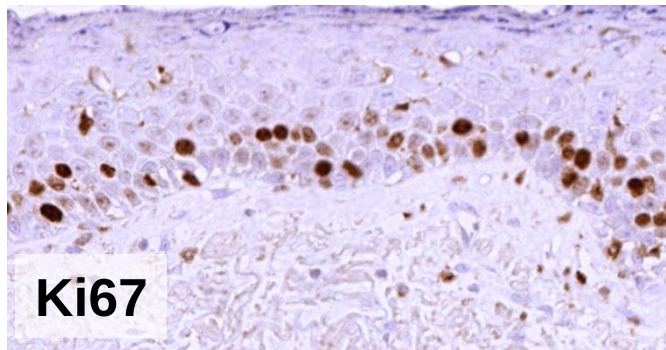
Regenerációs medicina: az őssejtek potenciális alkalmazása



Szövetek regenerációs képessége

labilis sejtek/szövetek: folyamatosan osztódnak – *Intermitotikus sejtek*
>1.5% mitotikus sejt frakció, már subletális károsodásra elpusztulhatnak
hemopoiesis, bőr, orális mucosa, gastrointestinális-, respirációs hám
őssejtek – multipotens, unipotens - **kiváló regeneráció**

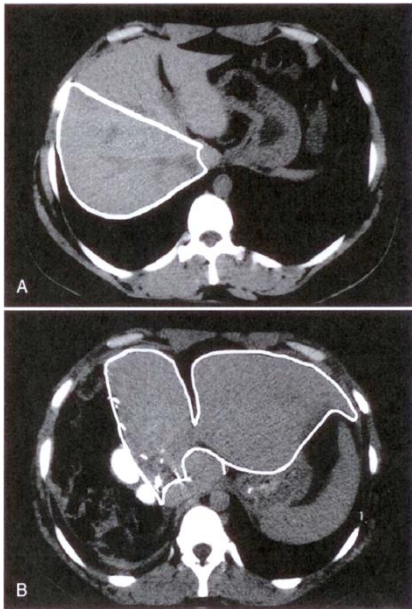
Őssejt „niche” (mikrokörnyezet)



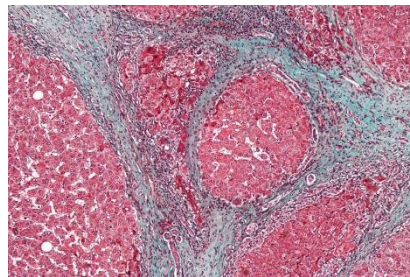
Stabil sejtek/szövetek: terminálisan differenciált G0 fázis sejtek
(reverzibilisen posztmitotikus) - jól adaptálódnak, magas metabolikus aktivitás, **hosszú életűek**
máj, vese, pancreas, endocrin mirigyek, endometrium
endothel, fibroblast, simaizom;
Őssejt (kivéve máj) **nincs, G0 sejtek újra osztódhatnak**

Máj

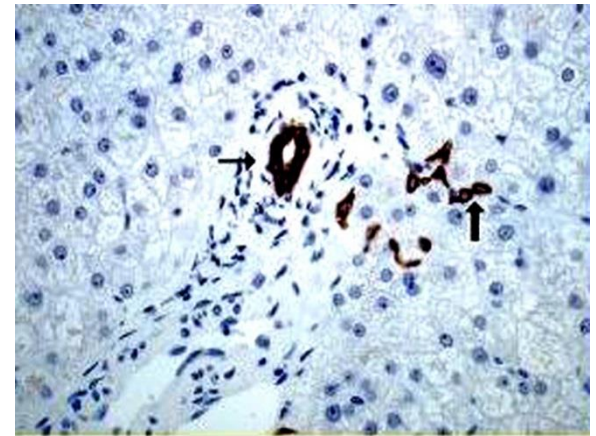
- **regeneráció**
(fokális, zonális necrosis)
- ECM, BM károsodás
(abscessus, cirrhosis
gyógyulás fibrózissal)



Élő-donor transzplantáció



Hepatocyták + ovális sejtek

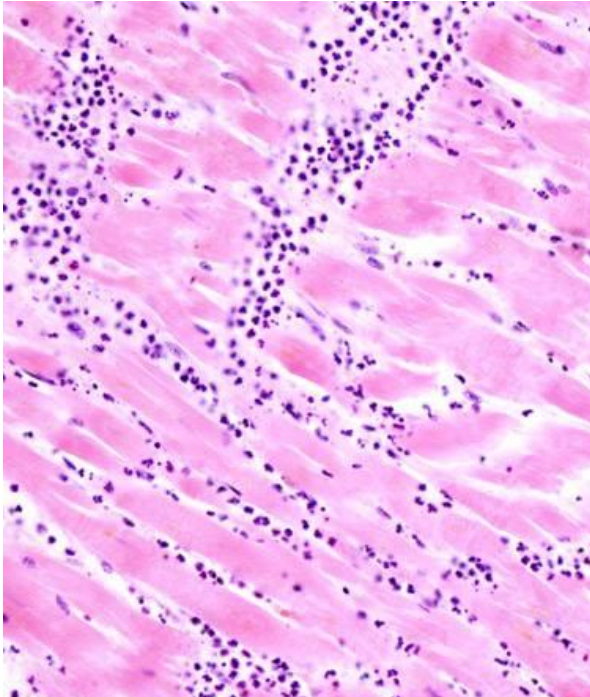


CK7+ Hering csatornák
(ovális sejtek = őssejt)

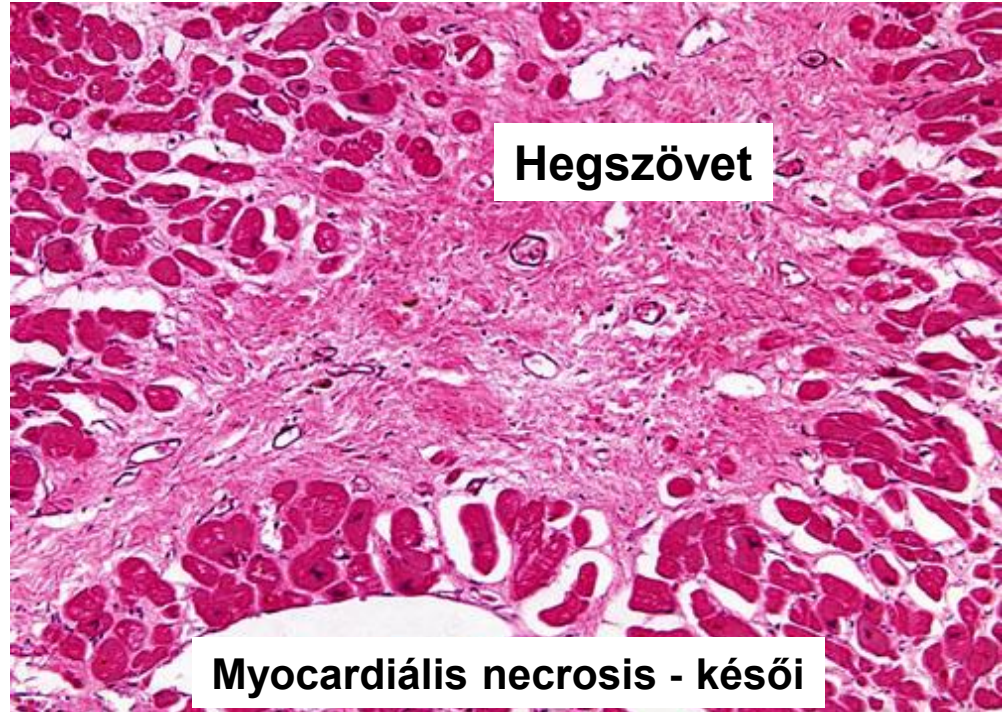
Permanens sejtek/szövetek: terminálisan differenciált sejtek, nem képesek osztódni
(posztmitotikus sejtek) **őssejt nincs** (vagy minimális), de rezisztens sejtek
központi idegrendszer, idegsejtek, szívizom
(harántcsíkt izom? – szatellita sejtek)
Sérülés – **Mindig hegesevéssal gyógyul**

Permanens szövetek gyógyulása - heggedéssel

Myocardium: összetett funkció, hosszú élet, regenerációs képesség - összejt nincs; heggedés (endocardium is); korlátozott pumpa funkció - **aritmia**



Acut myocardialis necrosis



Myocardialis necrosis - késői

Idegrendszer: a neuronok sem tudnak osztódni (kivéve pl. hippocampus dentate gyrus)

Központi

Nincs axon regeneráció

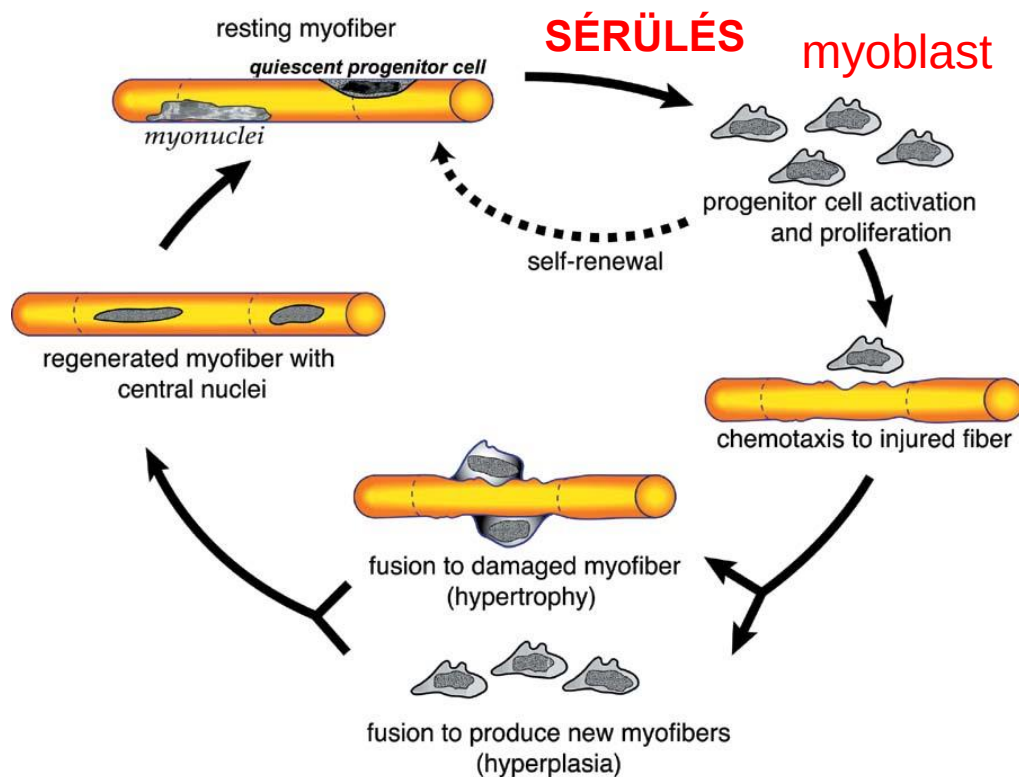
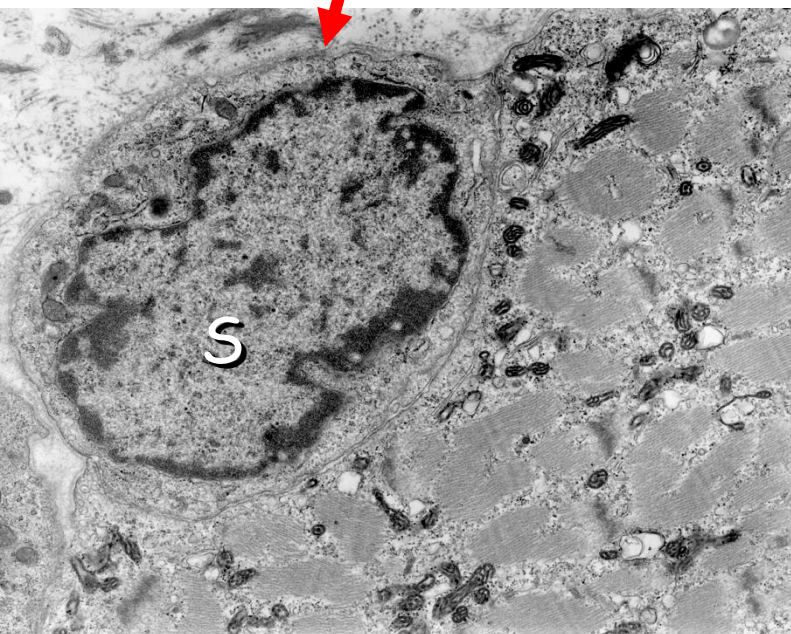
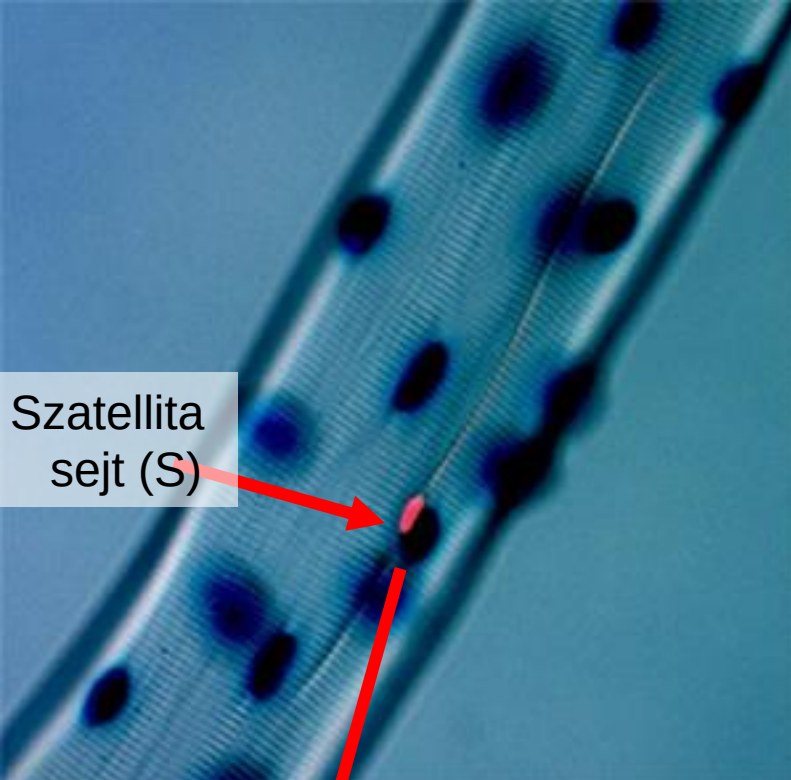
Gyógyulás: microglia, astrocyta proliferáció (gyulladás)

Perifériás

Axonok regenerálódnak, ha az elvágott végeket tökéletes összeillesztik.

Egyéb esetben granulációs szövet
traumás neuroma

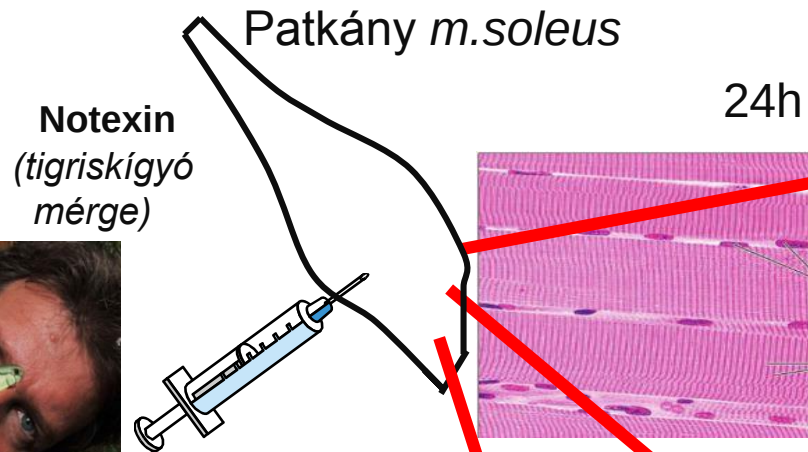
Harántcsíkolt izom-regeneráció



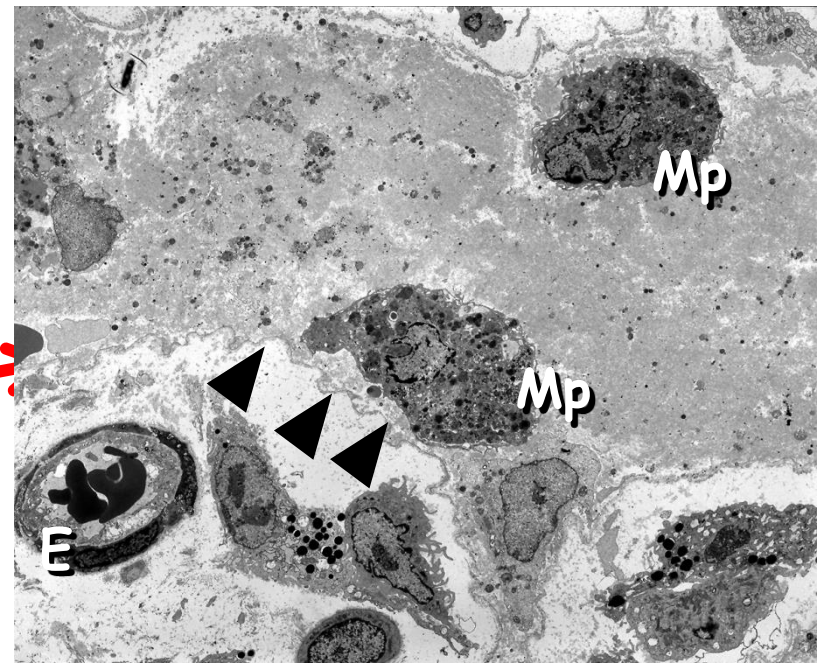
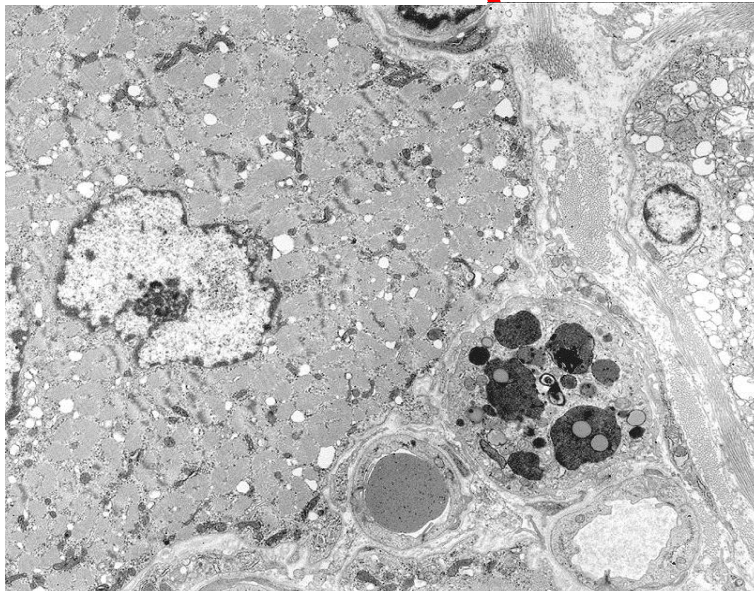
Permanens szövet?, összejt tulajdonságú szatellita sejtek → myoblast

- Ha a kötőszövet (endo-, perimysium) ép, az izomrostok képesek regenerációra;
- A valóságban ez ritka - óriás syncytium sejtek traumás sérülés – **Hegyesedés**, mindig

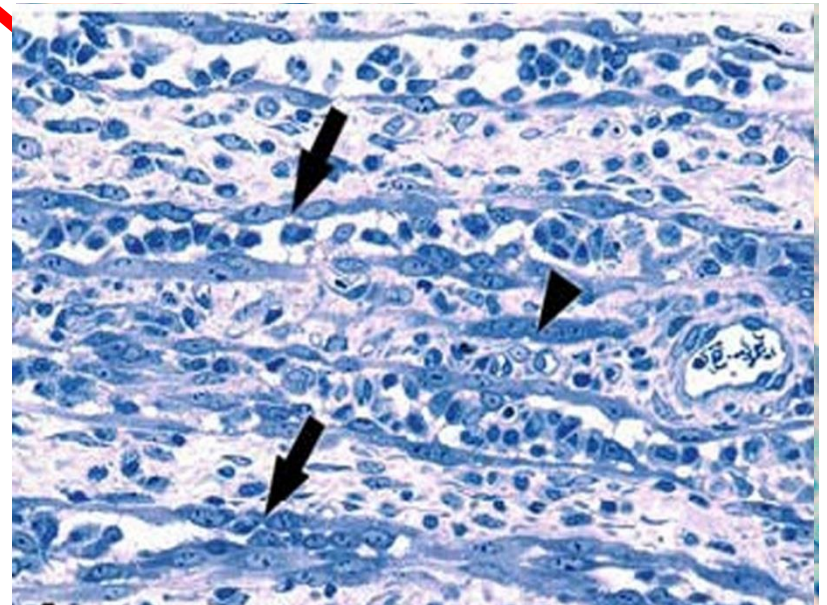
Harántcsíkolt izom regeneráció



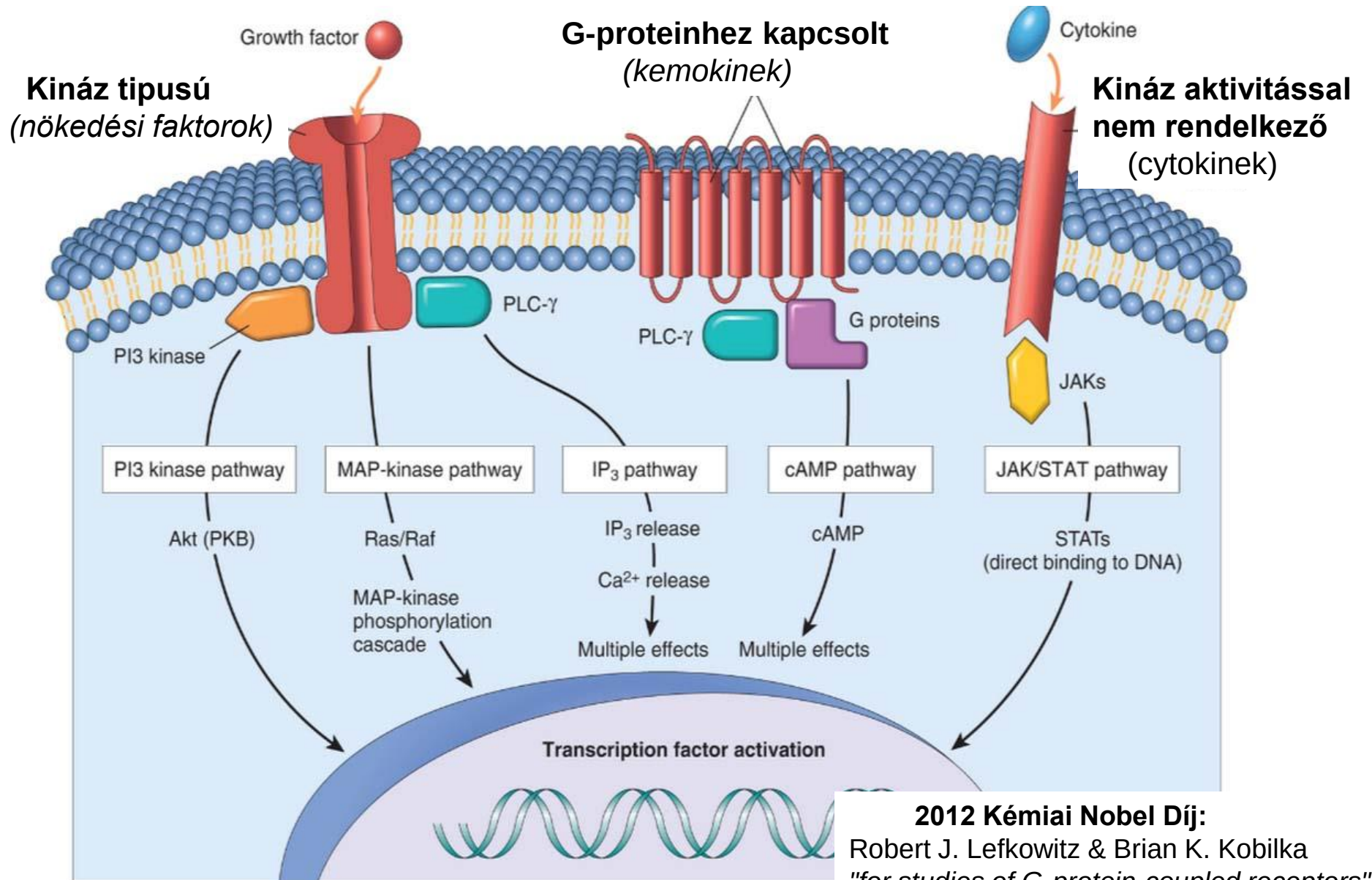
7. nap Centrális mag



72h

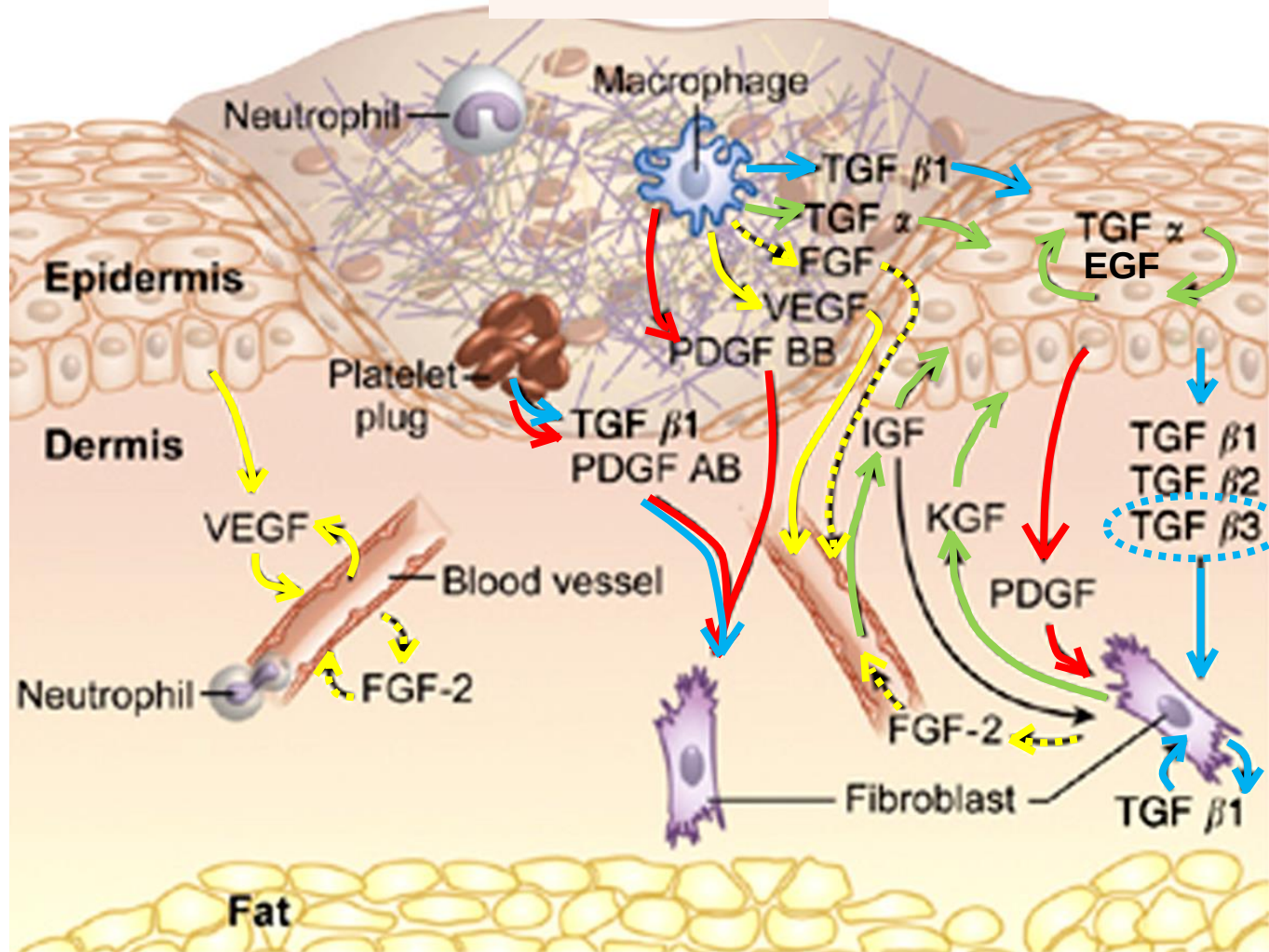


Növekedési faktor receptorok



Sebgyógyulás – növekedési faktorok

Fibrin alvadék



Fibroblast
proliferáció
migráció
ECM szintézis

Keratinocytá
proliferáció
differentiáció

inhibitor

Angiogenezis

Extracelluláris mátrix (ECM), sejt-mátrix kölcsönhatások

Az ECM egy dinamikus, folyamatosan átszerveződő makromolekula komplexum

Az ECM nem inert „térkitöltő” anyag!!!

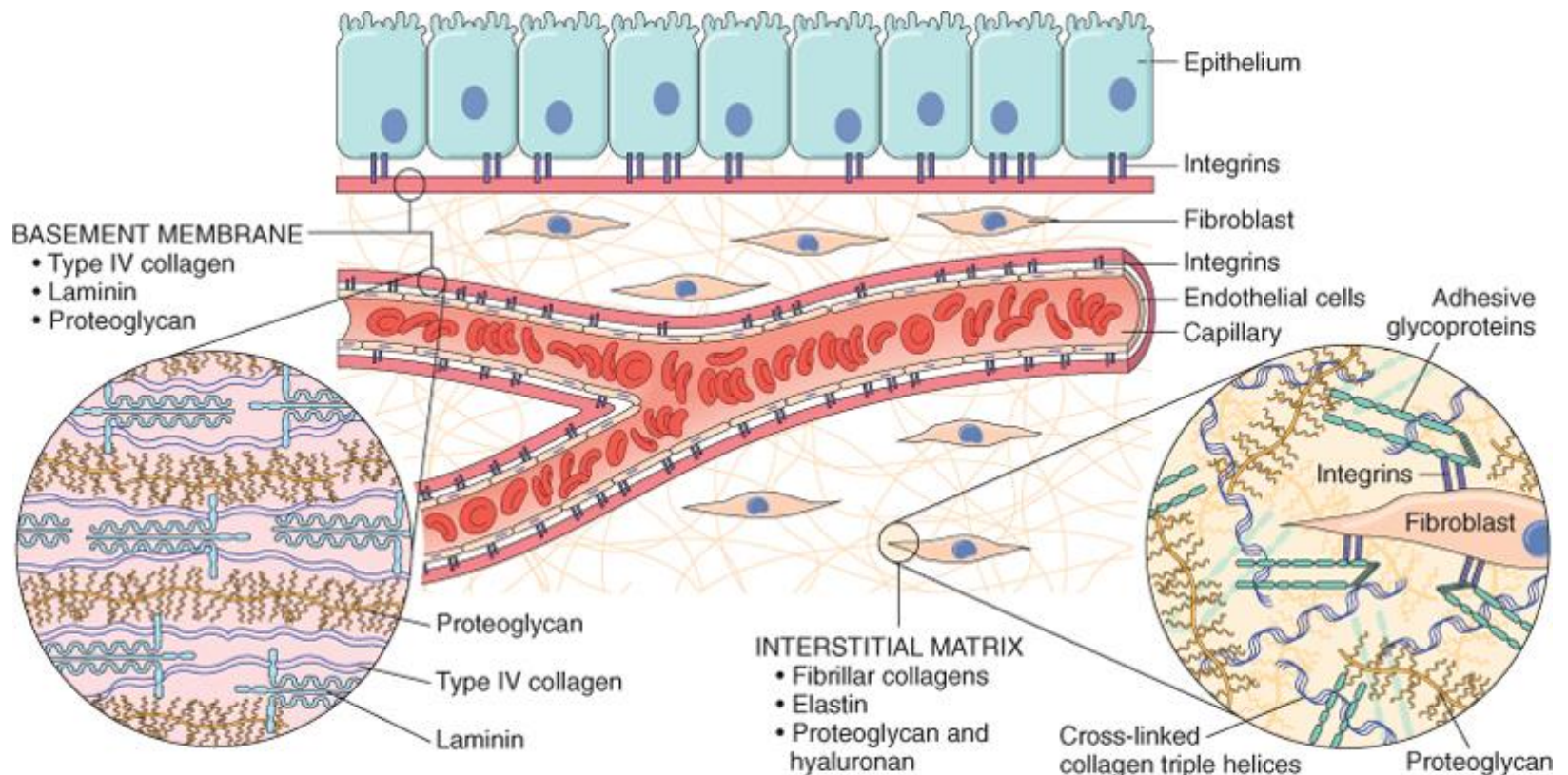
Funkciók:

- Raktározás: víz a **szövetek turgorát** biztosítja
kálcium ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ hidroxil-apatit, a **csont szilárdsága**
- A parenchyma **sejtek támasza, lehorgonyzója (BM)**, migrációját segíti
- Vese bazális membrán (BM)– **glomeruláris filtráció**
- **Regulátoros molekulákat** köt és kínál magas lokális koncentrációban:
- Részt vesz a sejt proliferáció, migráció, differenciálódás szabályozásában
- Szignálokat kelt **integrineken keresztül**: fibronectin, laminin, kollagén
- Lehetnek transzmembrán molekulák is (syndecan, kollagén XVII)
- **A sebgyógyulás aktív részese**

Típusai: Intersticiális matrix
Bazális membrán

Extracelluláris matrix (ECM)

1. Fibrilláris fehérjék: kollagének, elasztin (elasztáz – Banga Ilona)
2. Hidrált gélek: proteoglikánok, hyaluronsav
3. Multiadhezív fehérjék: fibronectin, laminin

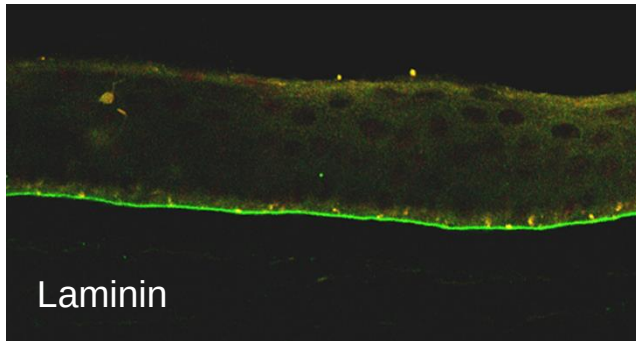


© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

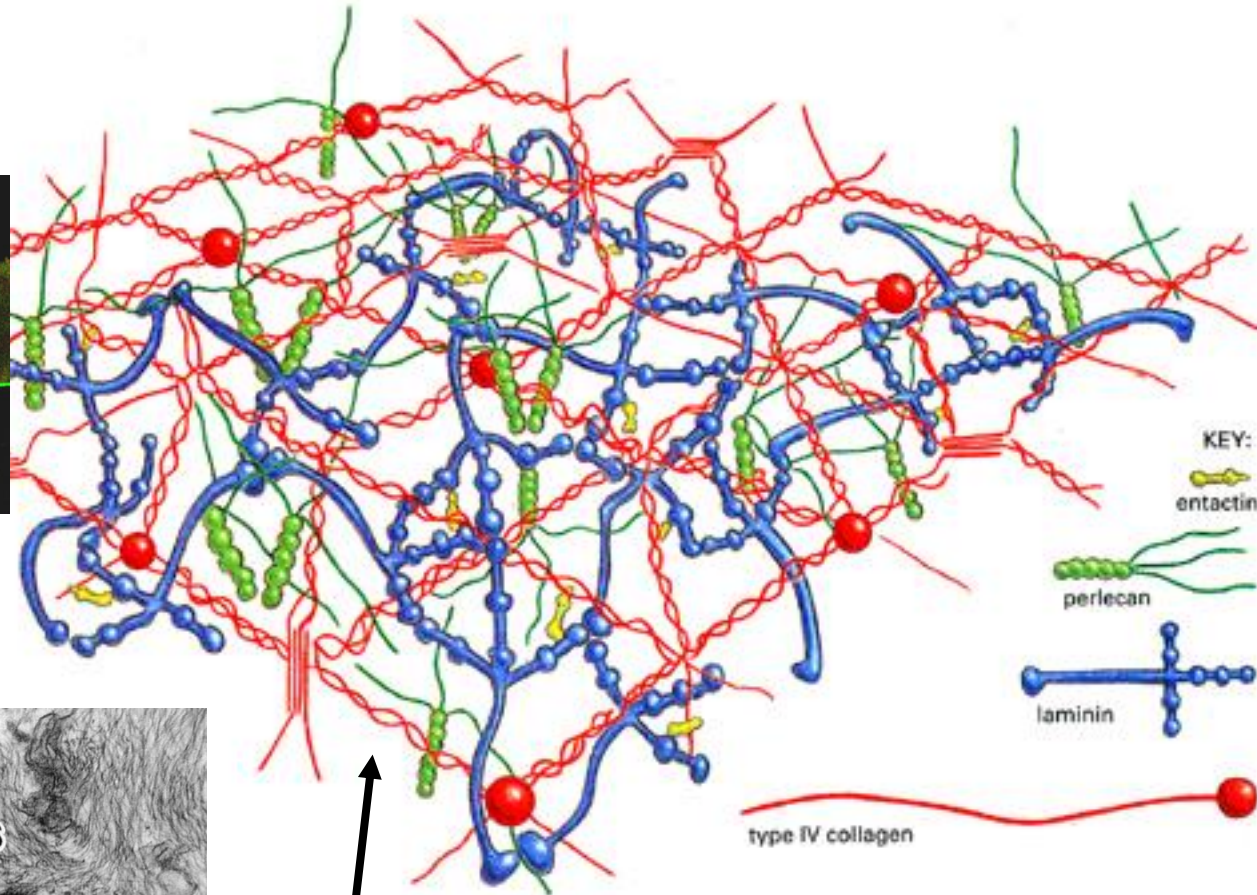
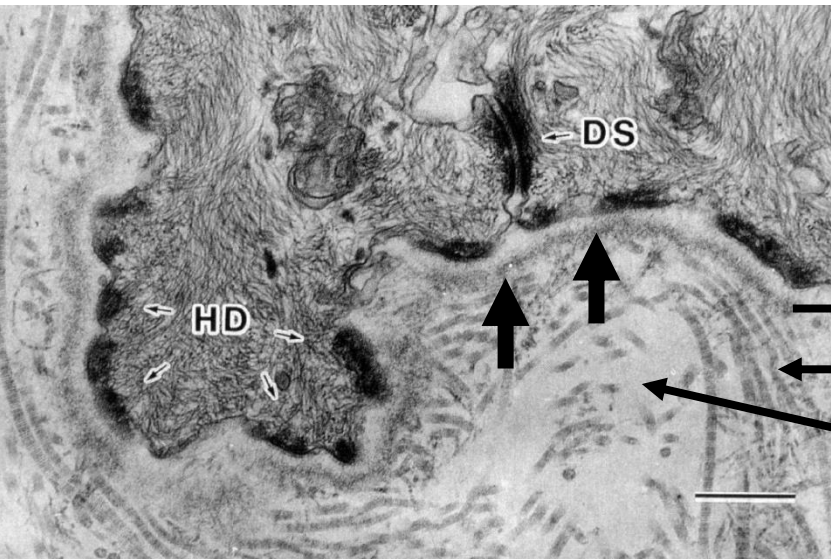
Matrix szignálok: laminin, fibronectin, kollagének - integrinen keresztül
Heparán szulfát proteoglycanok: TK receptorok koreceptorai

Bazális membrán

Cornea



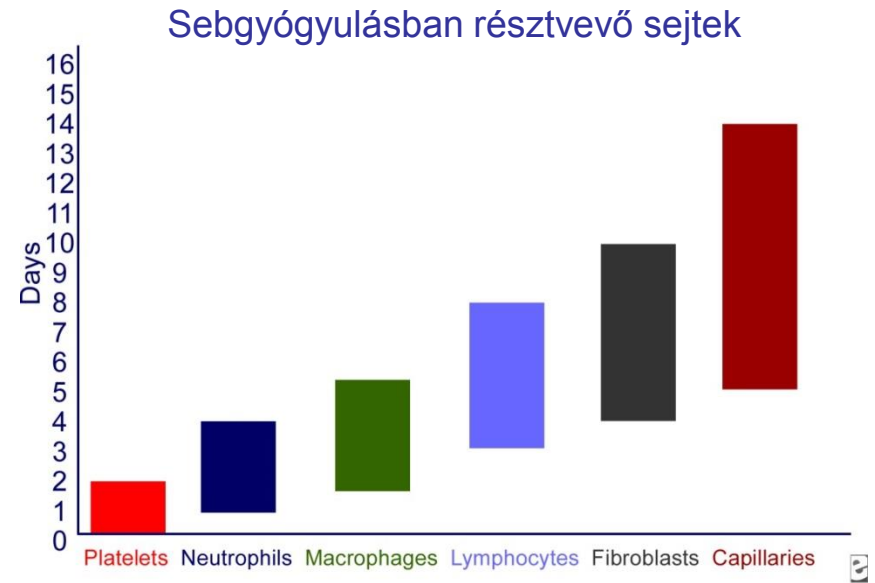
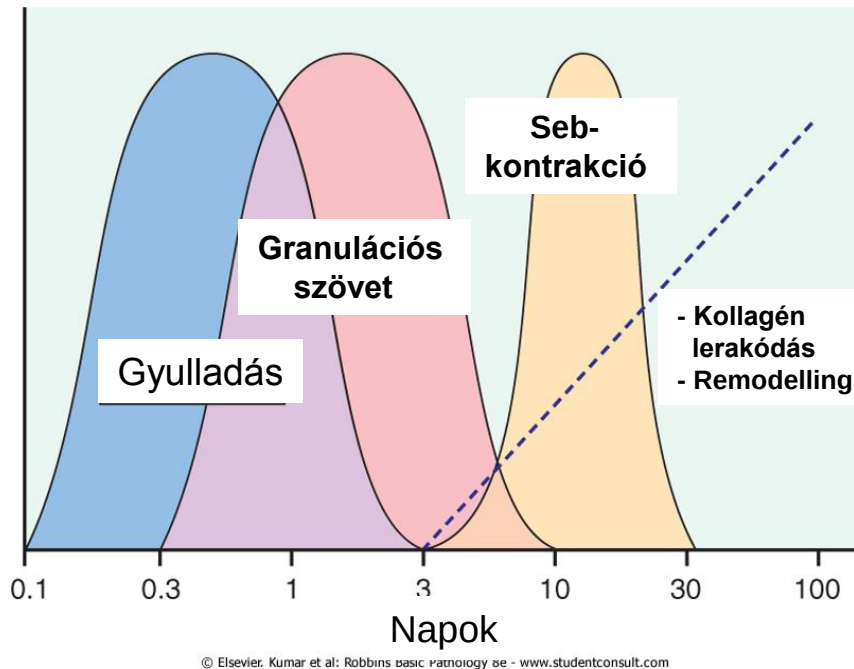
Bőr



Kollagén I-es III-as rostok

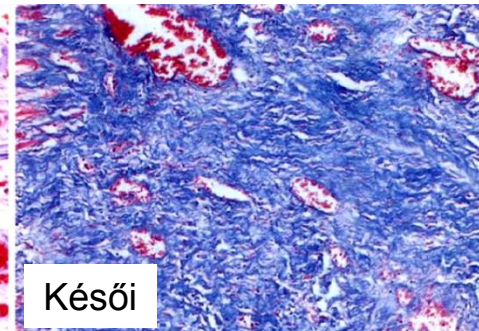
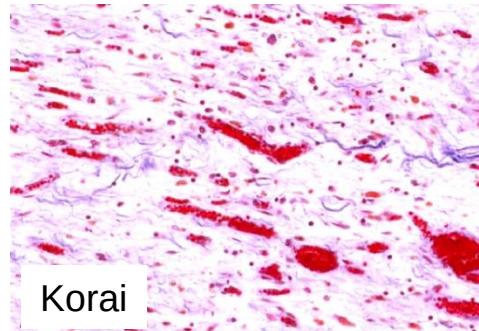
Proteoglycan-ok

A sebgyógyulás: sejtek és események időrendje



Granulációs szövet

- Korai fibroblasztok,
- Laza matrix, ödéma
- Új erek hálózata
- Gyulladásos sejtek (macrophágok)



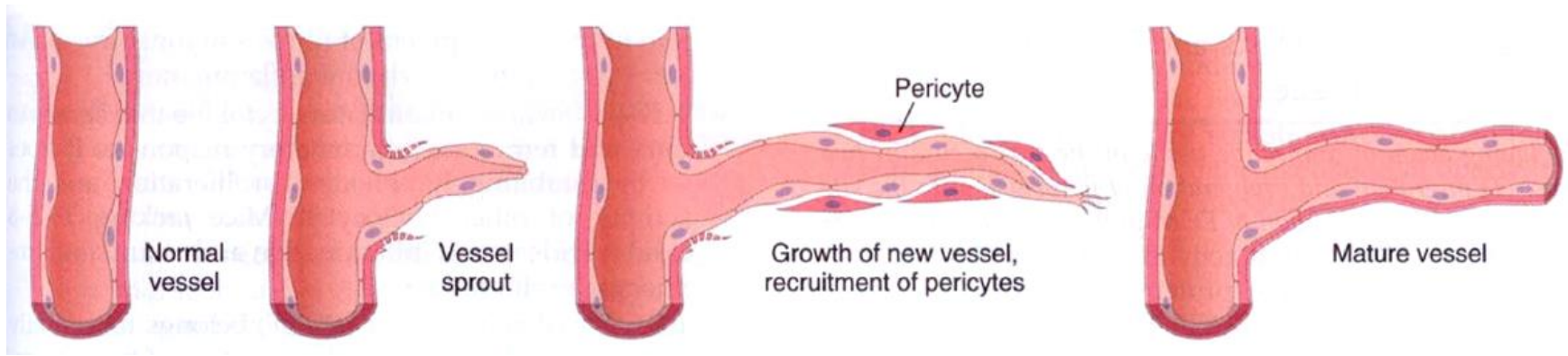
*Trikróm festés
Kollagén - kék*

Angiogenezis

Ér-újraaképződés

- Kezdeté endotheliális sejt bimbózás („sprouting”), proliferáció
- Előrehalad a sebzés (hypoxia gradies) irányába, pericyta leválás
- Az éretlen erek kapillárisokká, arteriolákká, venulákká differenciálódnak (pericyta támogatás helyreáll)

Macrophagok (VEGF - NO, FGF) és keratinocyták (VEGF) angiogenikus stimulusaira; PDGF, Angiogenin (érés)

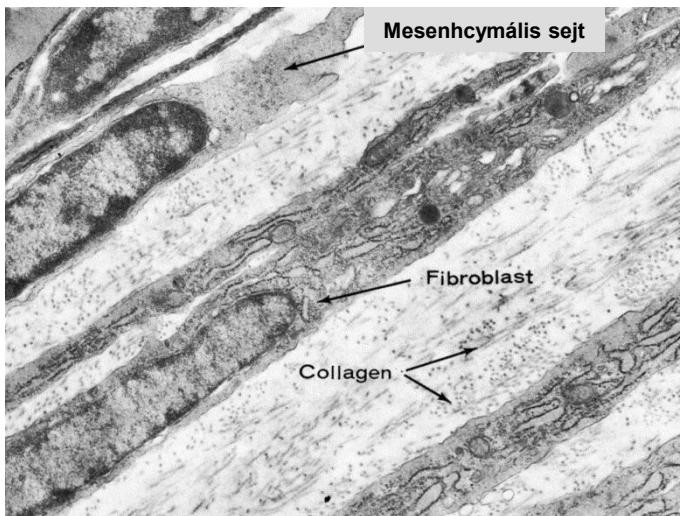


Hegképződés - Fibrózis

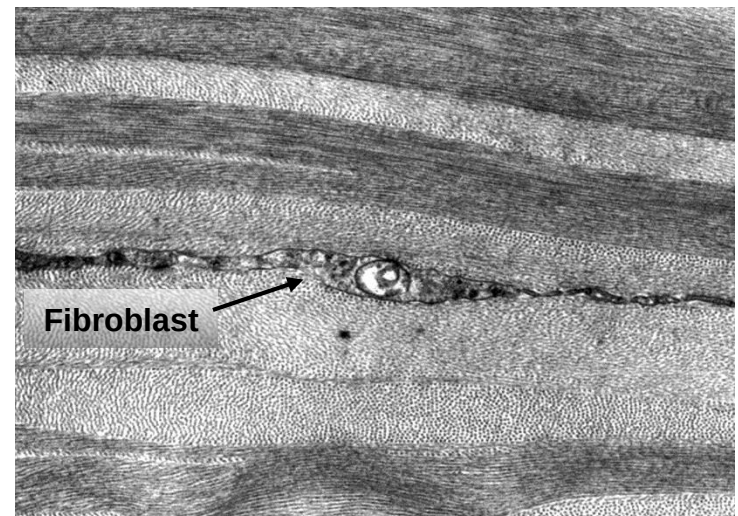
Fibroblasztok (PDGF, FGF-2, TGF- β 1, TGF- β 3, EGF, TNF)

- A sebbe vándorolnak és proliferálnak (*stabil sejtek*)
 - A sebszél domináns sejtjei
 - Kollagént és proteoglycanokat termelnek
- A matrix termelés függ az oxigén ellátástól, szubsztrát jelenlététől, növekedési faktoroktól
 - A kollagén fibrillumok **keresztkötéséhez C-Vitamin kell** – megfelelő húzóerő
 - C-vitaminhiány: csont deformitások, erek csökkent rezisztenciája (bevérzések); retardált sebgyógyulás

Laza rostos kötőszövet

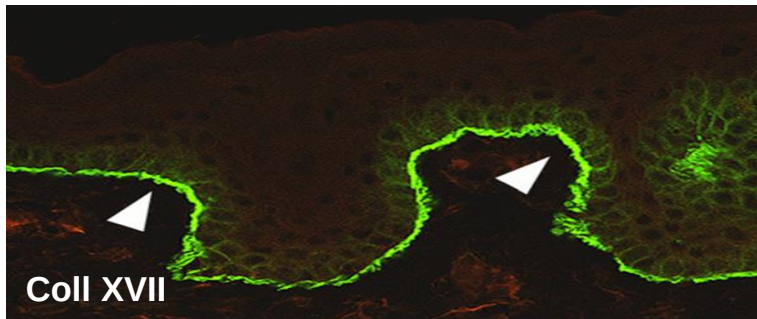
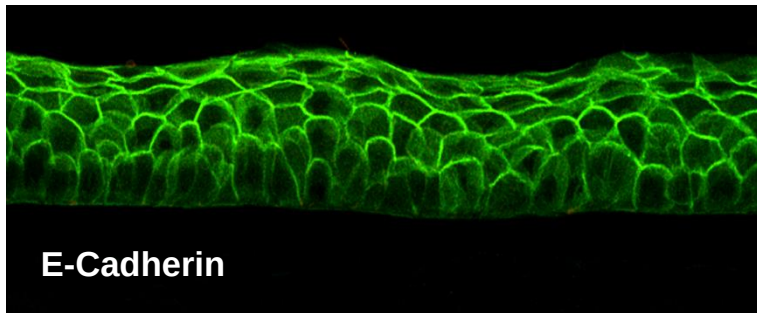
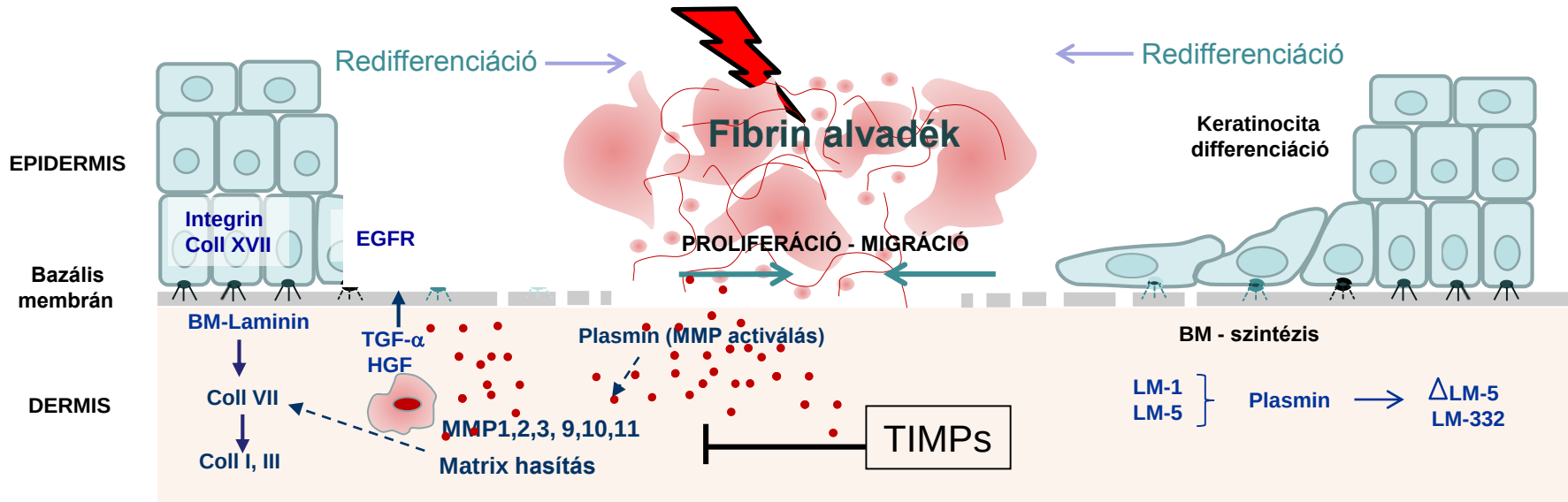


Tömött rostos kötőszövet – Cornea stroma



Re-epitelializáció - Matrix „remodelling”

MMP-k (Zn^{2+}): Kollagenázok, Zselatinázok, Stromelizinek



MMP: Matrix metalloproteinázok
TIMP: „Tissue inhibitor of MMPs”

„Matricryptic”-kus helyek

Prekurzor molekulák hasításával új biológiai aktivitás
(controllált proteolízis – bioaktív molekuláris fragmentek)

Collagen XVIII - endostatin
Perlecan - endorepellin } angiogenezis gátlók

Gyógyulás típusai

Azonos lépések, de

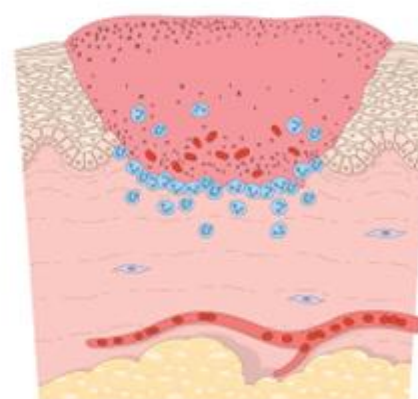
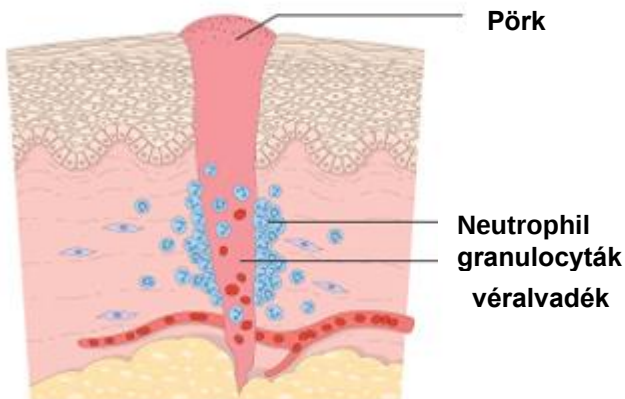
A MÁSODLAGOSnál:

- a sérülés nagyobb
- sebszélek távolabban
- gyulladás kiterjedtebb
- gyógyulás lassabb
- a heg nagyobb
- jelentős kontrakció (deformitás)

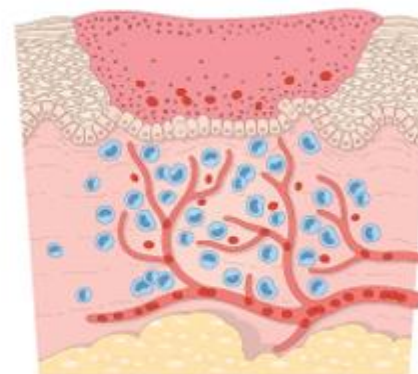
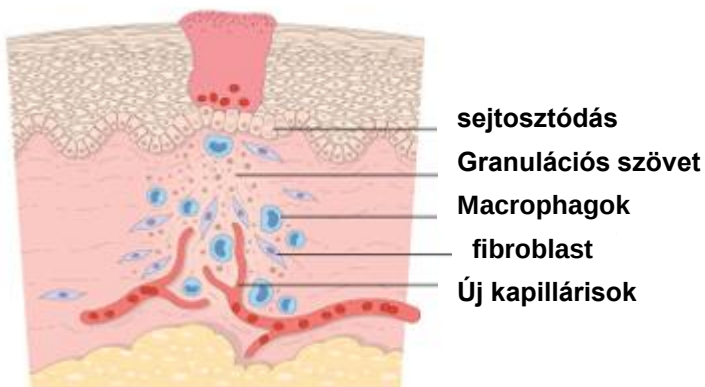
ELSŐDLEGES SEBGYÓGYULÁS

MÁSODLAGOS SEBGYÓGYULÁS

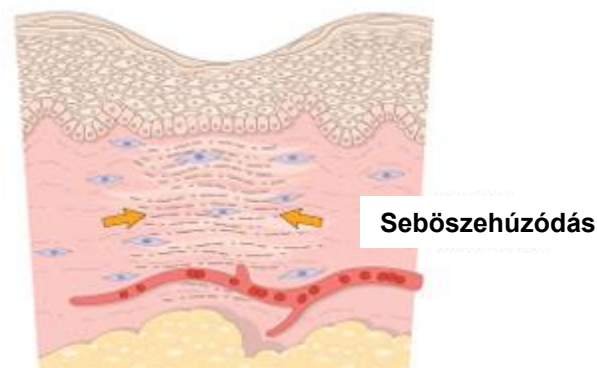
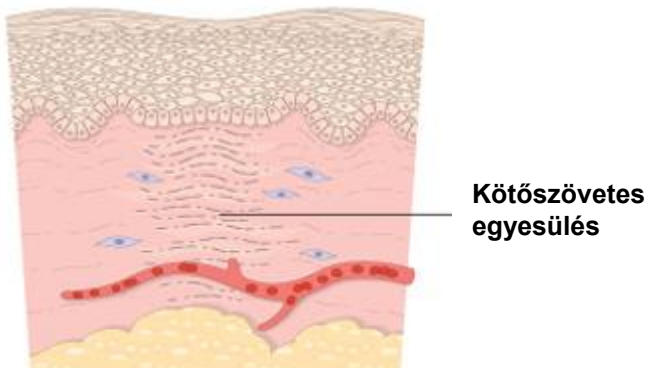
24 óra



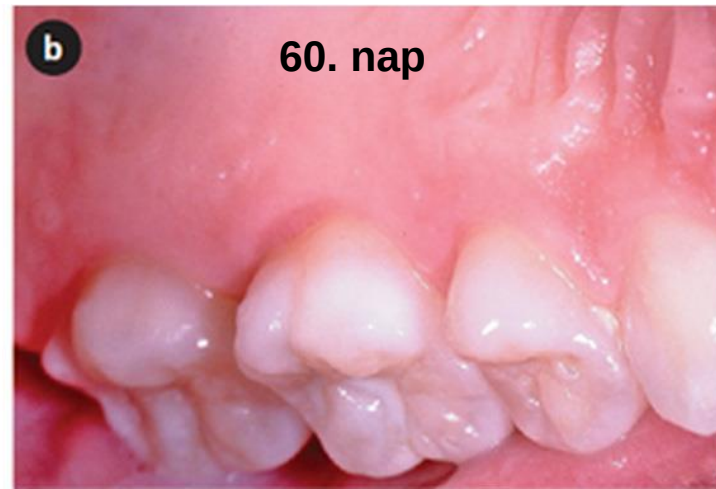
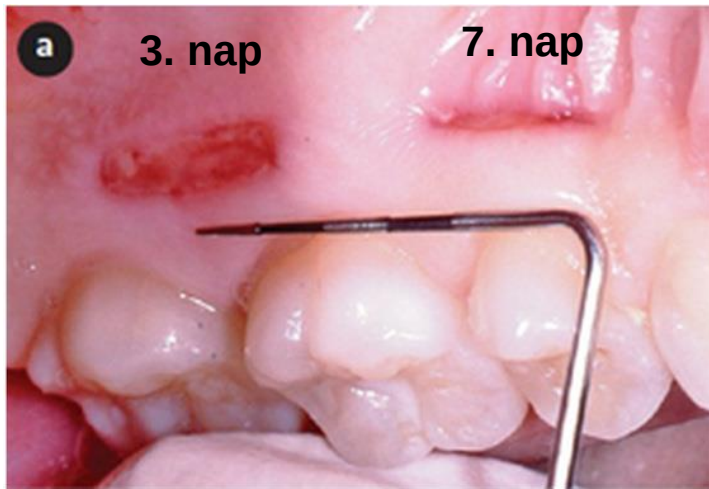
3-7 napig



Hetek



Orális mucosa – Gyógyulás heggedés nélkül



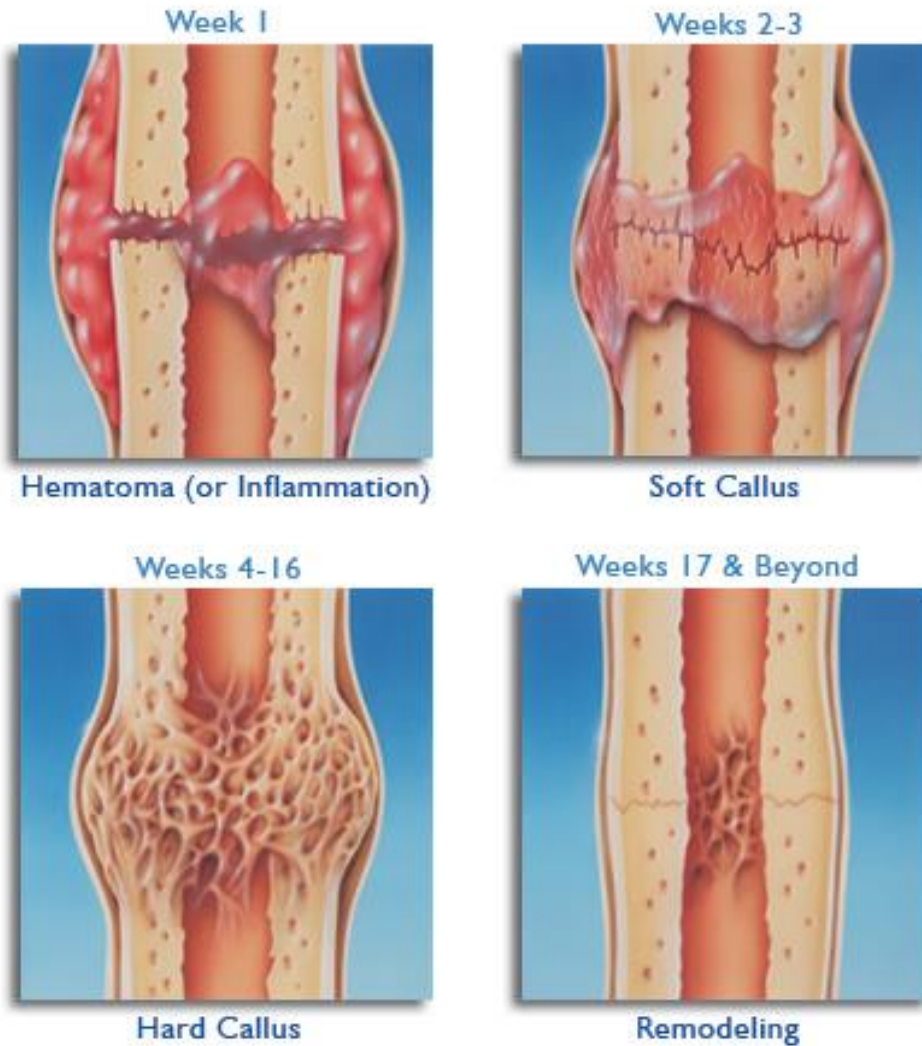
Larjava H: *J Can Dent Assoc* 2011;77:b18

A gyógyulás menete megegyezik a bőr seb gyógyulásával

Bőr transzplantáció a szájüregbe – seb – heggedéssel gyógyul

- Különbségek:**
- **kevesebb gyulladáscsökkentő sejt**, granulocyták, makrofág (szöveti szintű) - a **nyál**: antibakteriális protektív, gyors alvadás (exosomák) és proliferáció (EGF), leukocyták proteáz inhibitorok, histatinok
 - **kevesebb prokollagén I és fibronectin**, több tenascin
 - fibroblastok fenotípusa **kevesebb TGFβ1** és decorin
 - mérsékelt fibrillogenezis, **kevesebb myofibroblast** (kontrakció)

Csonttörés regenerációja



Trauma

Vérzés, koaguláció (fibrin)

Gyulladás, fibroblastok

PDGF



Csont és porc progenitorok
(chondrocyták, osteoblastok)
periosteumból és csontvelőből



Új matrix (kollagén)
szintézis - Lágy callus
(porcszerű)



Endochondriális ossificatio
(epiphyseális) osteoblastok
kálcium lerakódás - csontosodás



Fonatos, -lamelláris, trabe-
culási csont: Remodelling

Sebgyógyulást befolyásoló tényezők

Lokális: szövet típus, vérellátás (tápanyag, oxigén), mechanikus nyomás, seb típusa, mérete, lokalizációja, rögzíthetőség, mozgatás
károsító tényező (szűrő-vágó, sav, lúg, égés, ionizáló sugárzás, UV stb.)

Szisztémás: keringési státusz, infekciók, tápláltsági állapot (alultápláltság), diabetes (szisztémás betegség), thrombocytopenia, C-vitamin hiány, corticosteroidok

Komplikációk

Nagy, szövethiányos roncsolt seb

Jelentős hegesedés és deformitás



Kifekélyesedés (decubitus)

Elégtelen vérellátás, perfúzió hiánya,
a mechanikai nyomás > artériás ellenállás



Elégtelen hegképződés, sebszétválás

Mechanikus stress köhögés, hányás: fokozott intra-abdominális nyomás

Rizikó: diabetes, elhízás, rossz minőségű varrat



Krónikus sebgyógyulás (diabeteses lábszárfekény)

Arteriopathia, csökkent vér-, tápanyagellátás és immunválasz; infekció, neuropathia

Initial



Area: 111.00 cm²

Intermediate



Area: 25.90 cm²

Most Recent



Area: 7.87 cm²

Keloid

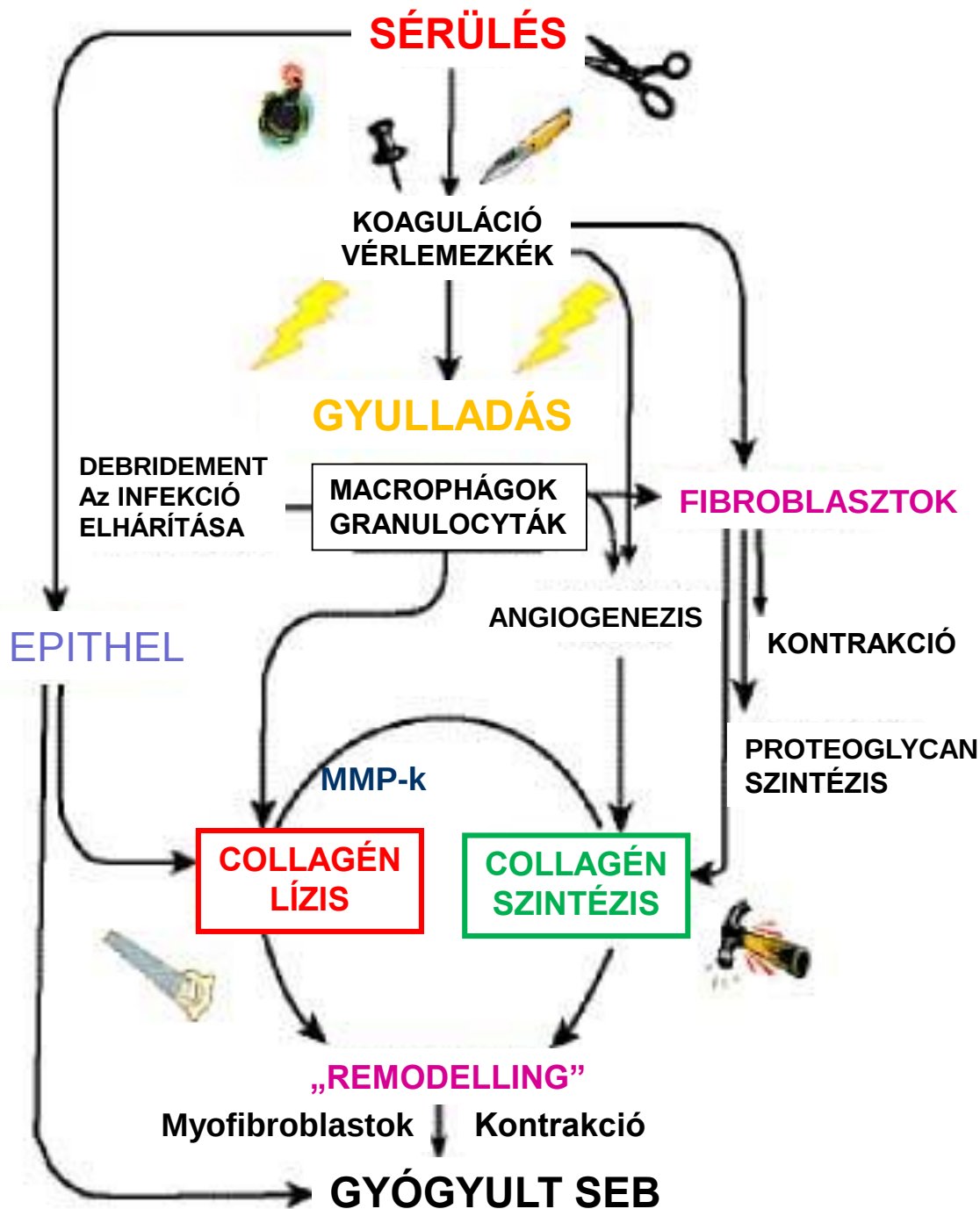
Fokozott kollagénszintézis, ill. kontrolljának elvesztése
Öröklődő, afro-amerikaiakban gyakoribb



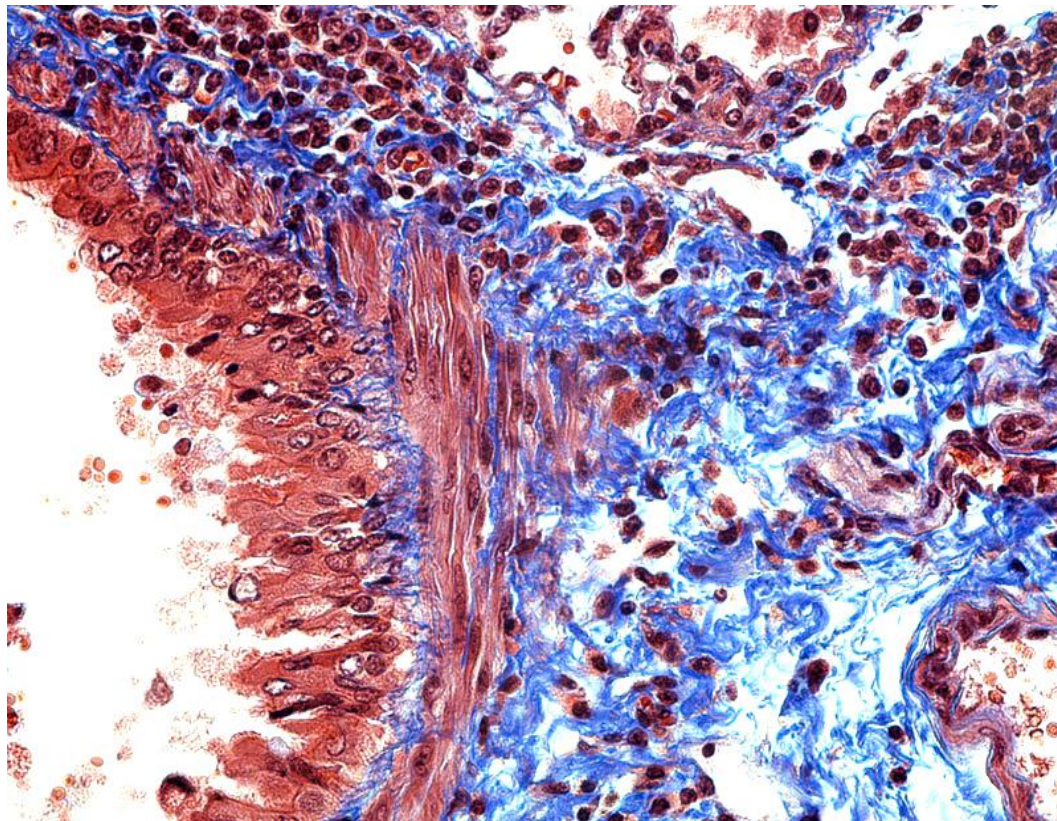
ÖSSZEFOGLALÁS

REGENERÁCIÓ - SEBGYÓGYULÁS

Sejtek, ECM, növekedési faktorok
enzimek (proteázok, protein kinázok)
összehangolt kaszkádszerű működése



Köszönöm a figyelmet!



Tüdő fibrosis – Trikróm-festés (kollagén – kék)