

doc. MUDr. Julie Bienertová Vašků, Ph.D.
Ústav patologické fyziologie LF MU

Maligní transformace, hojení ran, regenerace



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

CZ.1.07/2.2.00/28.0041

Centrum interaktivních a multimediálních studijních opor
pro inovaci výuky a efektivní učení

Vznik nádorů

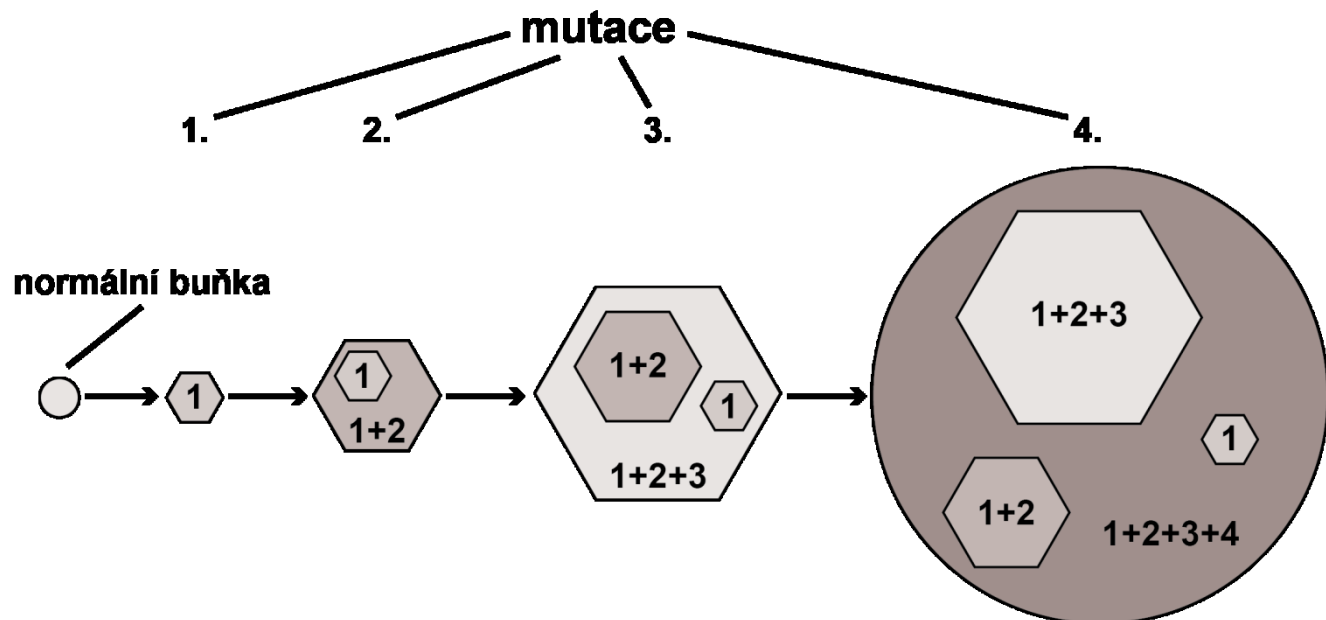
- Zatím se předpokládá, že ačkoli některé formy nádorů jsou dědičné, většina vzniká na podkladě **mutace somatických buněk** a je způsobena **endogenními chybami v replikaci DNA** nebo jsou změny vedoucí k maligní transformaci navozeny **účinkem kancerogenů**.
- UV-záření příslušné vlnové délky může být absorbováno bazemi DNA, která je tak poškozena za vzniku dimerů dvou sousedících pyrimidinů. Tato změna překáží normální transkripci i replikaci DNA. Účinek X-paprsků (ionizující záření) je odlišný: dochází k rozštěpení (přerušení) DNA-řetězce; vznikají tak volné řetězce DNA, které musí být beze zbytku opět navázány opravným mechanismem. Nestane-li se tak, může dojít k translokaci určitých úseků chromosomů, což bývá příčinou aktivace proto-onkogenů.
- Jedna genetická změna však nestačí navodit maligní transformaci buňky; ta obvykle vzniká až po několika (5 až 10) genových mutacích v průběhu řady let.
- Genová alterace navodí vznik nádorového fenotypu, např.:
 - proliferace epitelové buňky – hyperplazie – adenom – dysplazie – karcinom „in situ“ – karcinom invazivní.
- Přeměna normální tkáně organismu do stavu invazivní nádorové choroby trvá v průměru 5–10 let. Ovlivňují to hereditární genetické faktory a somatické faktory epigenetické.

Změny při maligní transformaci buňky

- ➔ Maligní transformace buněk je nejčastější v tkáních, které mají rychlý obrat, zvláště těch, které jsou vystaveny působení kancerogenů a účinku hormonů.
- ➔ Faktory okolního prostředí mají mohutný vliv na genovou expresi cílové buňky. Velké množství signálů, které přijme určitá buňka, vede k aktivaci specifické sady transkripčních faktorů, které tak určují, zda buňka se bude dělit anebo **diferencovat** nebo zda **zahyne**.

Klonální vývoj nádorových buněk

- Mutace znamená „proces vykopnutí“.
- Buňky s 1. a 2. mutací postupně v nádorové tkáni přerůstají nebo nahrazují buňky s 1. mutací.
- Další mutace podněcují buněčnou populaci k větší agresivitě.
- Subklonální genetická heterogenita nádoru je odrazem postupujícího vývoje nádorové tkáně.



Maligně transformované buňky

- Vyznačují se především pokračujícím dělením.
- Snižují se u nich požadavky na přítomnost hormonů a růstových faktorů.
- Některé transformované buňky produkují vlastní specifické růstové faktory (**autokrinní stimulace**).
- Dochází ke ztrátě schopnosti zastavit růst. U normálních buněk totiž snížení hladiny isoleucinu, fosfátu, epidermálního růstového faktoru a dalších látek, které regulují růst, pod určitou prahovou koncentrací, navodí přesun do klidového stavu (G0-fáze). Normální buňky začínají růst (dělit se) pouze, když jejich nutriční požadavky jsou řádně zajištěny. Nádorovým buňkám tato schopnost zastavit růst jako reakce na nedostatek živin a růstových faktorů schází; dokonce pokračují v proliferaci, i když přitom mohou zahynout.
- Předpokládá se, že **většina nádorů vzniká z jediné buňky** a nádorová progresse je výsledkem získané genetické variability původního klonu, která umožňuje sekvenční selekci agresivních subklonů

Průběh kancerogeneze

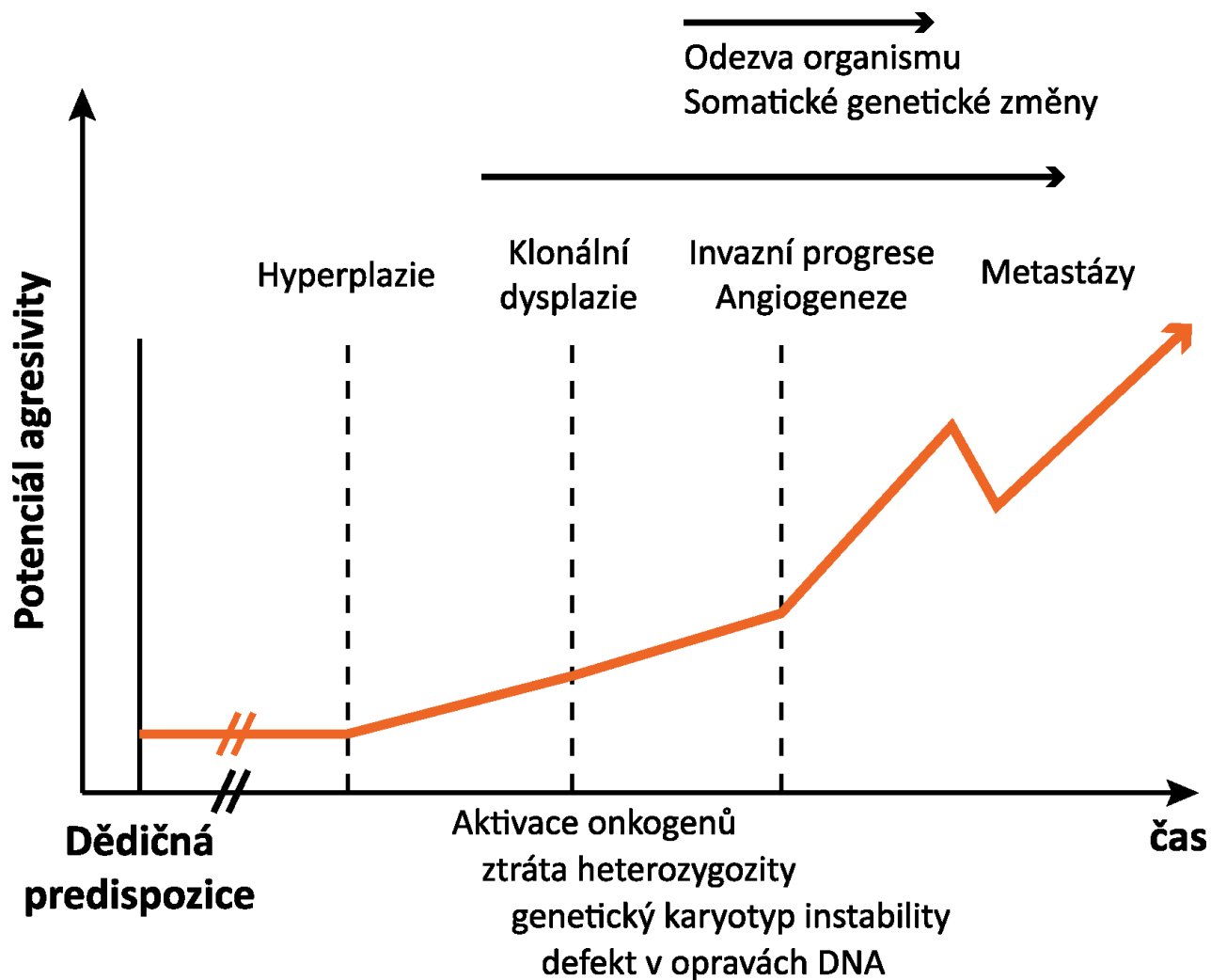
➔ Tři stádia:

- 1. Iniciační stádium**, které představuje prvotní genetickou událost, tj. mutaci určitého kritického genu. Jde o období časově krátké, ale nevratné; iniciovaným buňkám přináší růstovou selekční výhodu. Buňka tak získává potenciál maligní transformace; v tomto stádiu se může proces zastavit.
- 2. Promoční stádium**, které trvá léta, až desetiletí; postižené buňky (klon) jsou stimulovány ještě k intenzivnější proliferaci. Promoční faktory samy o sobě nejsou však schopny vyvolat maligní nádorovou transformaci, jen ji podpořit. Intenzita promočních mechanismů musí dosáhnout určitého stupně, aby byl iniciovaný klon stimulován, a naopak odstranění podpůrných faktorů může proces kancerogeneze zpomalit nebo i zastavit.

Průběh kancerogeneze

3. **Stádium progresu** je charakterizováno dalším postupným nahromaděním genetických změn jako je:
 - a. nekontrolovaný růst
 - b. alterace kritických bodů buněčného cyklu,
 - c. deregulace DNA- transkripčních faktorů.
- Nádor zůstává nejprve v místě svého vzniku, ale aktivací dalších faktorů se začne šířit do nejbližšího okolí (**invaze**) a cestou krevního oběhu na místa vzdálená (**metastázy**). Velmi důležitou podmínkou pro růst nádoru je dostatečný přísun živin a kyslíku, který musí být zajištěn vytvořením cévního zásobení (**nádorová neoangiogeneze**).

Schéma tumorigeneze

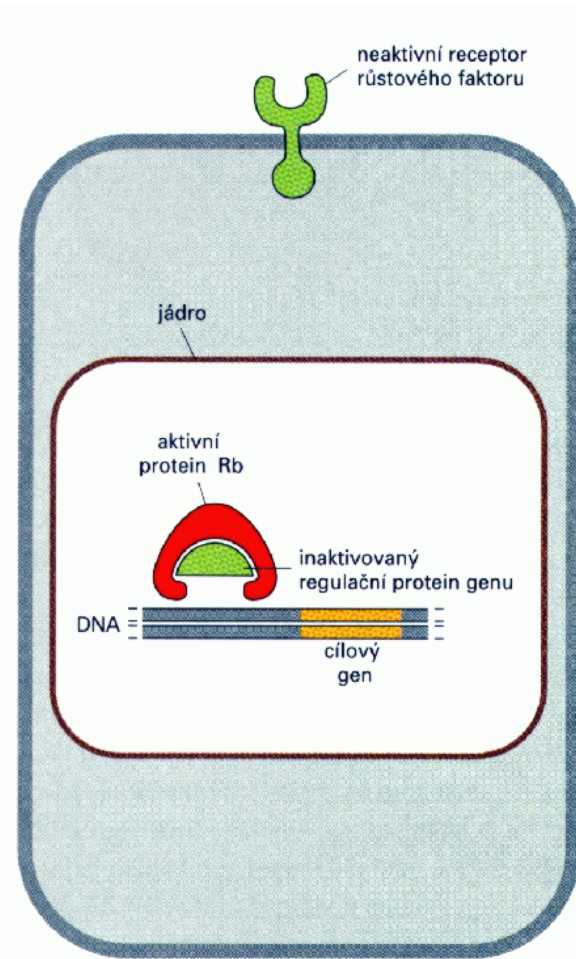


Fenomén tumorové podpory

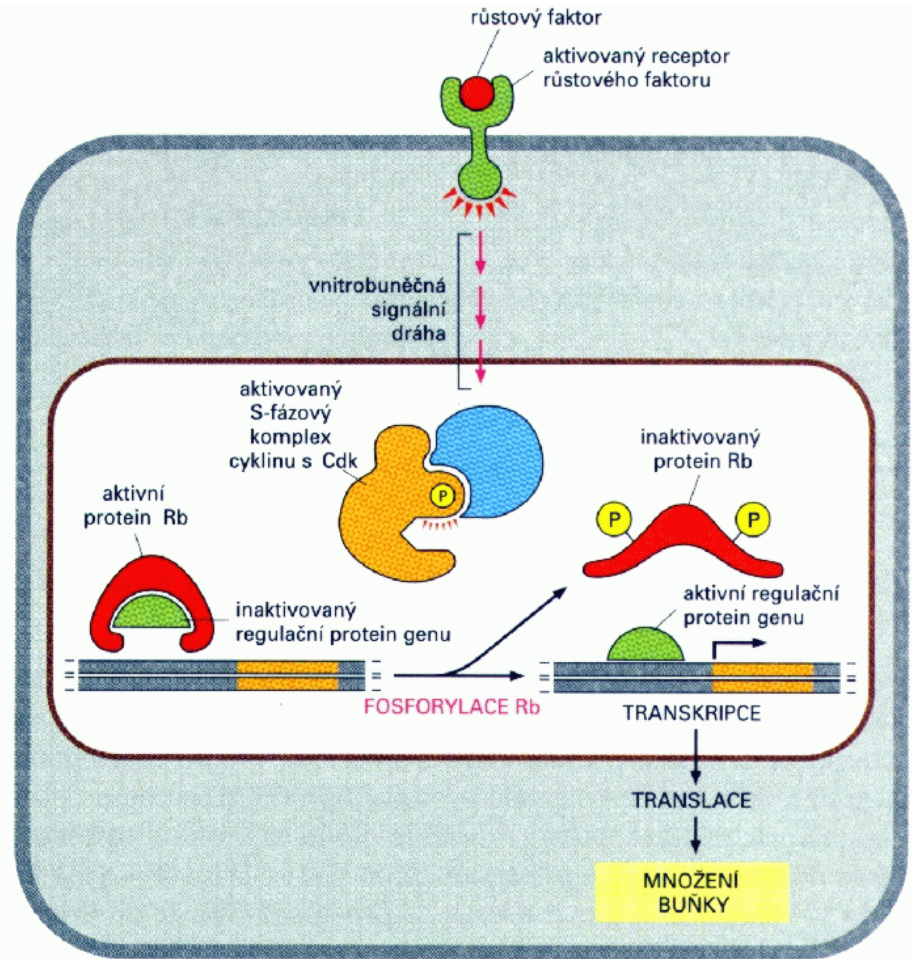
- **Chemické kancerogeny** lze rozdělit na dvě skupiny:
 - **iniciátoři**
 - Jde o látky, které mají kancerogenní účinek až po metabolizaci.
 - **promotoři**
 - Sami o sobě nejsou kancerogenní, ale maligní transformaci navozují až po předchozím působení iniciátorů.
- Model iniciátor–promotor je relativně častým mechanismem kancerogeneze.

Buněčný cyklus a nádorové bujení

- **U nádorového bujení je postižena především regulace přechodu G1-fáze do S-fáze.** Mechanismus regulace je velmi složitý. Tři komplexy cyklindependentních kinas, cyklin D/cdk4, cyklin D/cdk6 a cyklin E/cdk2 fosforylují produkt retinoblastomového genu – *Rb*, a to na 10 různých místech, a mění tak schopnost *Rb* asociovat s buněčnými proteiny. Jeden takový protein, E2F, je transkripční faktor, který tvoří heterodimer s jiným transkripčním faktorem DP1, čímž se aktivuje několik genů nutných pro rozvoj S-fáze. Znamená to indukci aktivace dihydrofolátreduktasy, thymidinkinasy, DNA-polymerasy a, *c-myc*, *c-myb* a *cdc2*. Kromě této podpory růstových faktorů podporuje *Rb* také diferenciaci prostřednictvím své asociace s transkripčními faktory jako je MyoD (myogenní regulační faktor) a aktivovaný transkripční faktor (ATF). *Rb* je také místem zásahu pro transformující viry jako SV40 large T-antigen, adenovirový E1A a antigen E7 lidského papillomaviru (human papilloma virus E7).



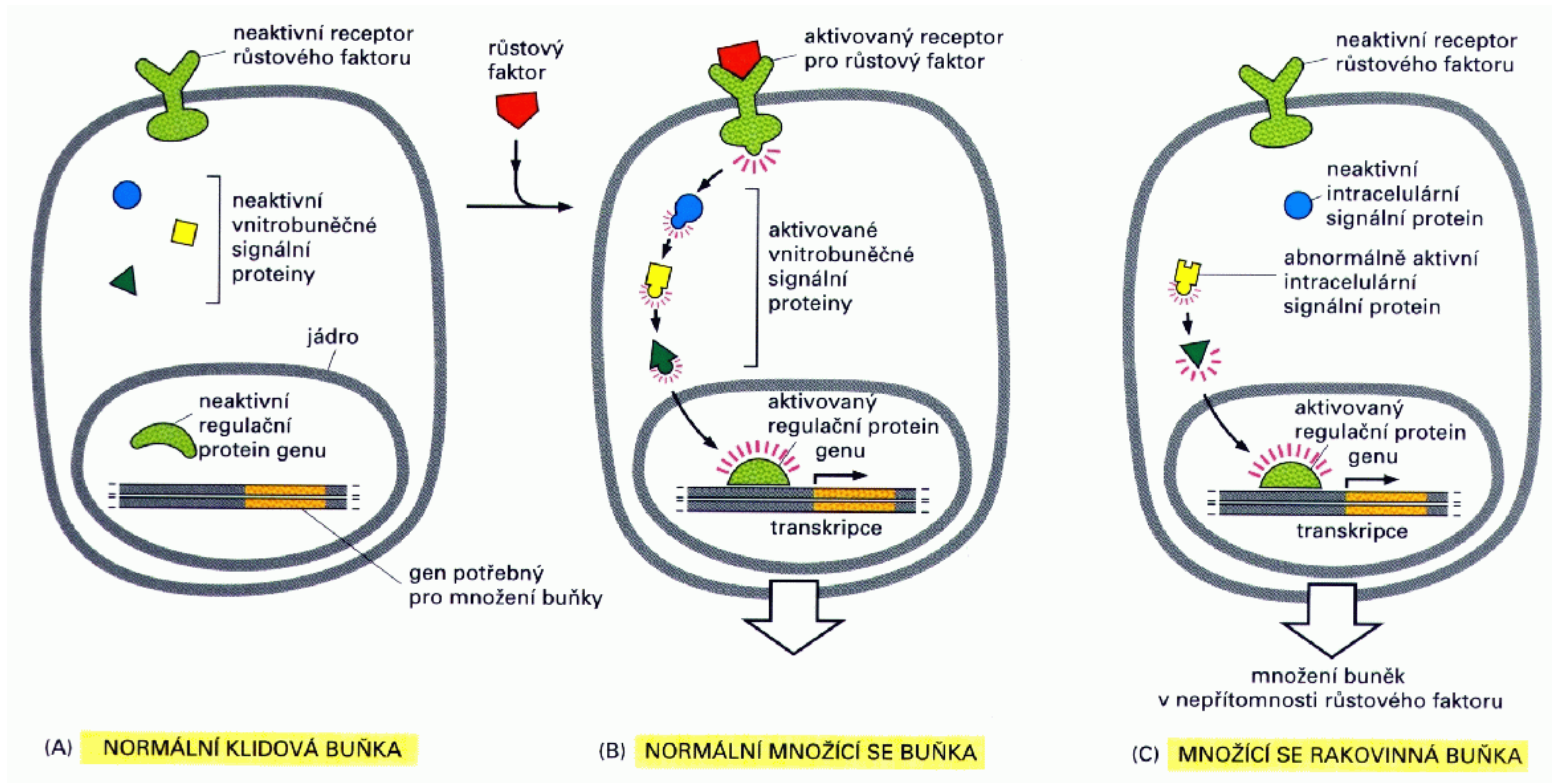
(A) KLIDOVÁ BUŇKA



(B) MNOŽÍCÍ SE BUŇKA

Buněčný cyklus a nádorové bujení

- ▶ **Aktivita cdk je také regulována inhibitory cdk (cdki)**, což jsou nízkomolekulové proteiny s obecným inhibičním účinkem na řadu cyklin-dependentních kinas. První člen této rodiny byl identifikován jako **p21**, který inhibuje jak cdk, tak proliferační antigen buněčného jádra (PCNA), což je podjednotka DNA-polymerasy d.
- ▶ Indukce tvorby p21, vzniklá aktivací jeho transkripce prostřednictvím p53 při poškození DNA, zastaví rozvoj cyklu buněčného dělení na několika místech, včetně G1 a S-fáze, což umožní nástup opravného mechanismu DNA. Je-li poškození DNA příliš rozsáhlé a tedy neopravitelné, buňka se stává nenormální a je eliminována apoptózou. Nedojde-li však k apoptóze, vzniklá mutace přetrvává a může být při dělení takto mutované buňky přenesena na buňky dceřiné. Vzniká tak fenomén **genové nestability**, který podporuje maligní transformaci. Stává se to častěji kupř. u nosičů genu HNPCC (hereditární nepolypózní kolorektální karcinom). Je zde defekt v „opravném čtení“, takže chyba v replikaci DNA není zjištěna a opravný mechanismus není nastartován.



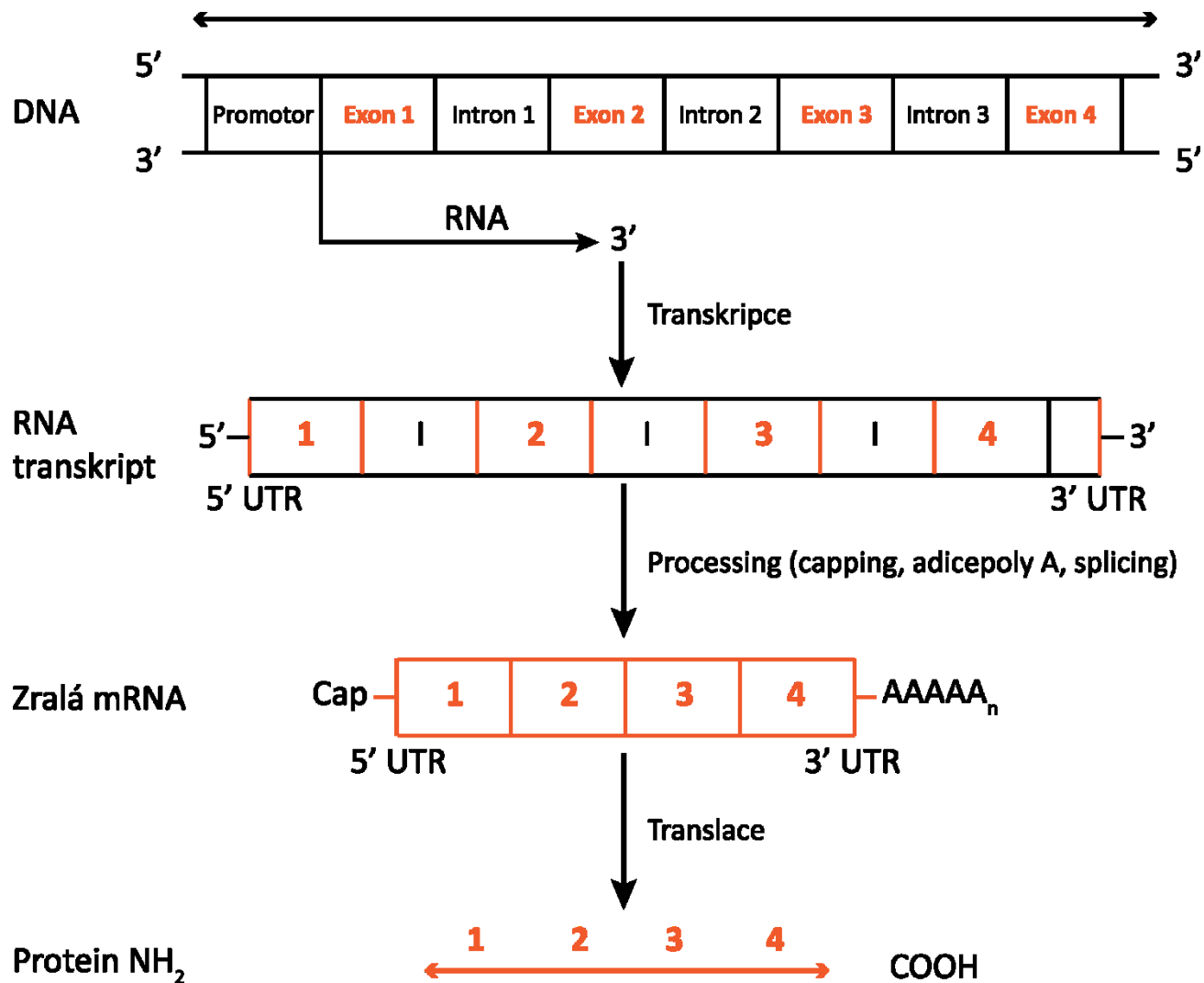
Tumor supresorový gen p53

- ➔ Je klíčovým regulačním faktorem, který monitoruje poškození DNA.
- ➔ Inaktivace *p53* bývá jedním z prvních kroků, který vede k maligní transformaci při vývoji řady nádorových onemocnění.

Genové mutace

- Z hlediska patogeneze nemocí je důležité, zda se jedná o **mutace v somatických buňkách**, které vznikají v průběhu života, většinou jsou buněčně nebo tkáňově specifické a nepřenášejí se na potomstvo, nebo zda jde o tzv. **zárodečné mutace**, které vznikají v zárodečných buňkách (vajíčko nebo spermie), stávají se součástí vrozené genetické predispozice, jsou obsaženy ve všech buňkách a přenášejí se na potomstvo.
- Mutací vzniklé alely jsou v populaci z různých důvodů **vzácné** (např. jsou výrazně patologické a tudíž jsou z populace odstraňovány selekcí, nebo vznikly nedávno a nestačily se v populaci rozšířit) a **časté (polymorfismy)**.

Lidský gen

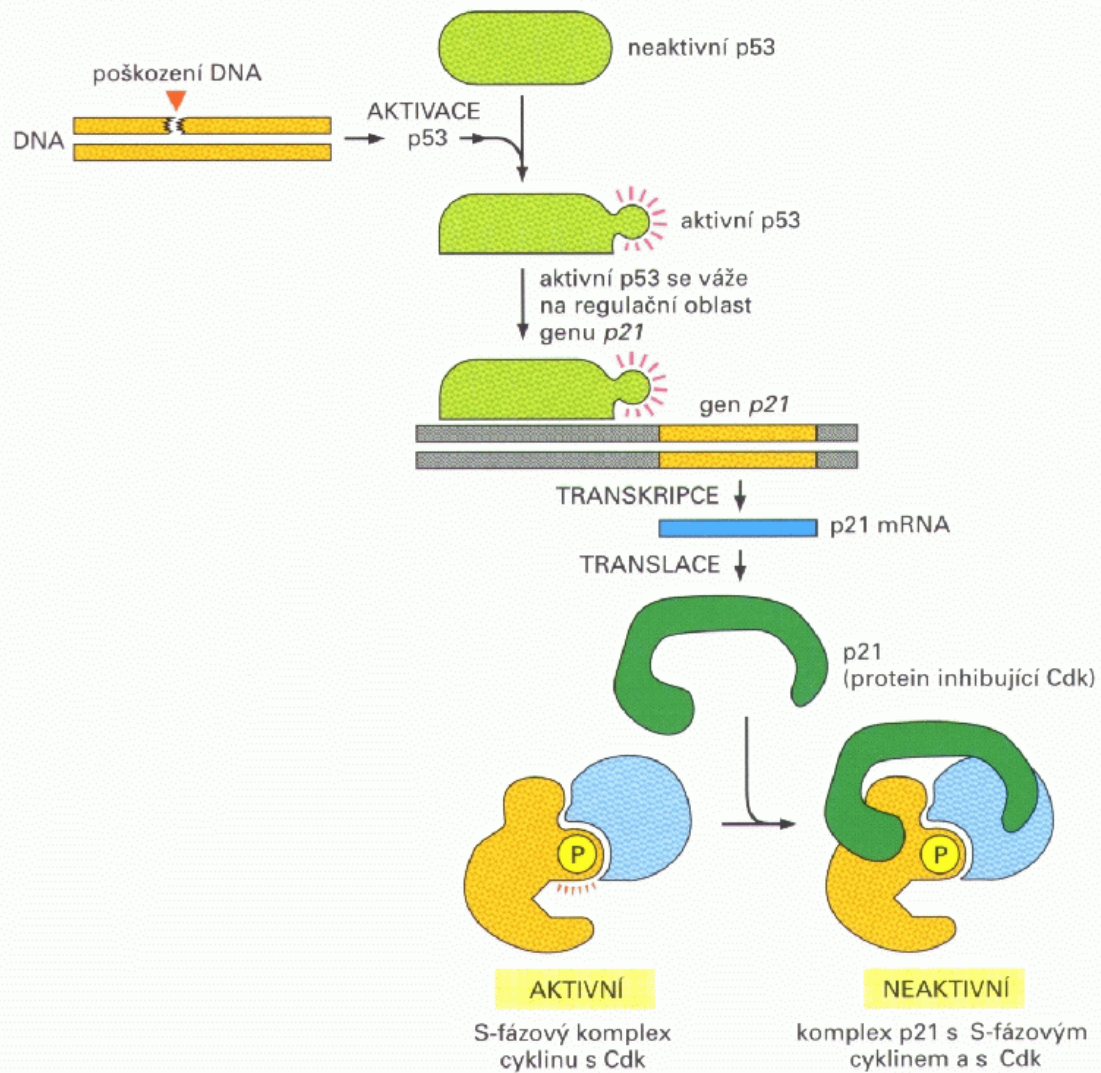


Germinativní vs. somatické mutace

- ➔ Germinativní mutace přítomny ve všech buňkách. V průběhu života se nemění (**genetická predispozice?**)
- ➔ Somatické mutace vznikají v somatických buňkách v průběhu života (**maligní transformace**).

Tumor-supresorový protein p53 (TP53)

- ➔ Je jeden z nukleárních proteinů, který má klíčovou úlohu v regulaci cyklu buněčného dělení při přechodu z G0 do G1-fáze.
- ➔ **Mutanty genu p53** byly prokázány u řady maligních tumorů. Pozměněný TP53 ztrácí schopnost vazby na příslušný lokus DNA, což vede k nedostatečné produkci faktorů potlačujících nádorový růst.



Pozdní nenádorová onemocnění

- ➔ Po létech po ozáření, charakter reparačních procesů
 - Plíce, ledviny, gonády, endokrinní a smyslové orgány
 - Fibróza vnitřních orgánů (se strikturami v plicích a GI)
 - Demyelinizace
 - Konstriktivní perikarditis

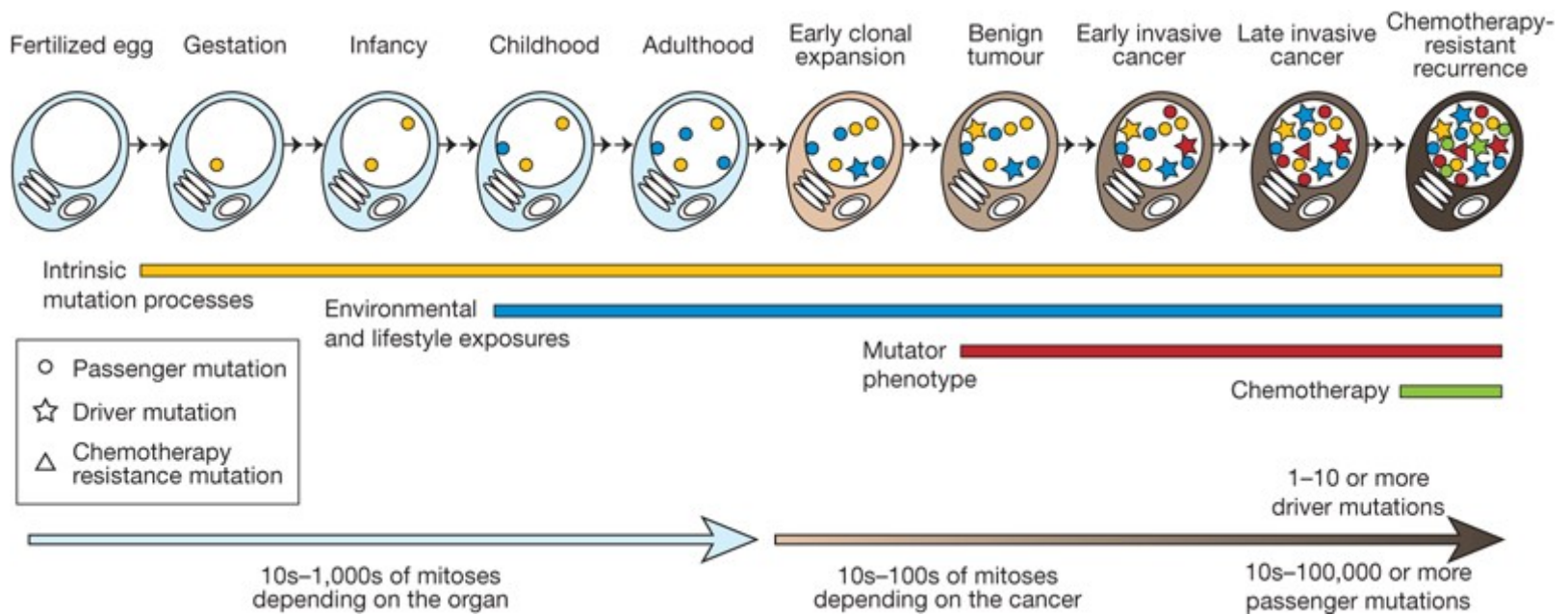
Ztráta kontroly nad syntézou DNA u rakoviny

- Během G1 fáze buněčného cyklu vnímá buňka signály z prostředí (hormony, vitaminy, látky poškozující DNA), které jí „sdělují“, zda vstoupit či nevstoupit do fáze syntézy DNA, replikace DNA a rozdělení buňky na dvě dceřinné. Jakmile se jednou buňka rozhodne replikovat DNA, následuje vždy její rozdělení.
- Pro buněčný růst a dělení je tedy rozhodujícím mechanismem **začátek replikace DNA**.

Ztráta kontroly nad syntézou DNA u rakoviny

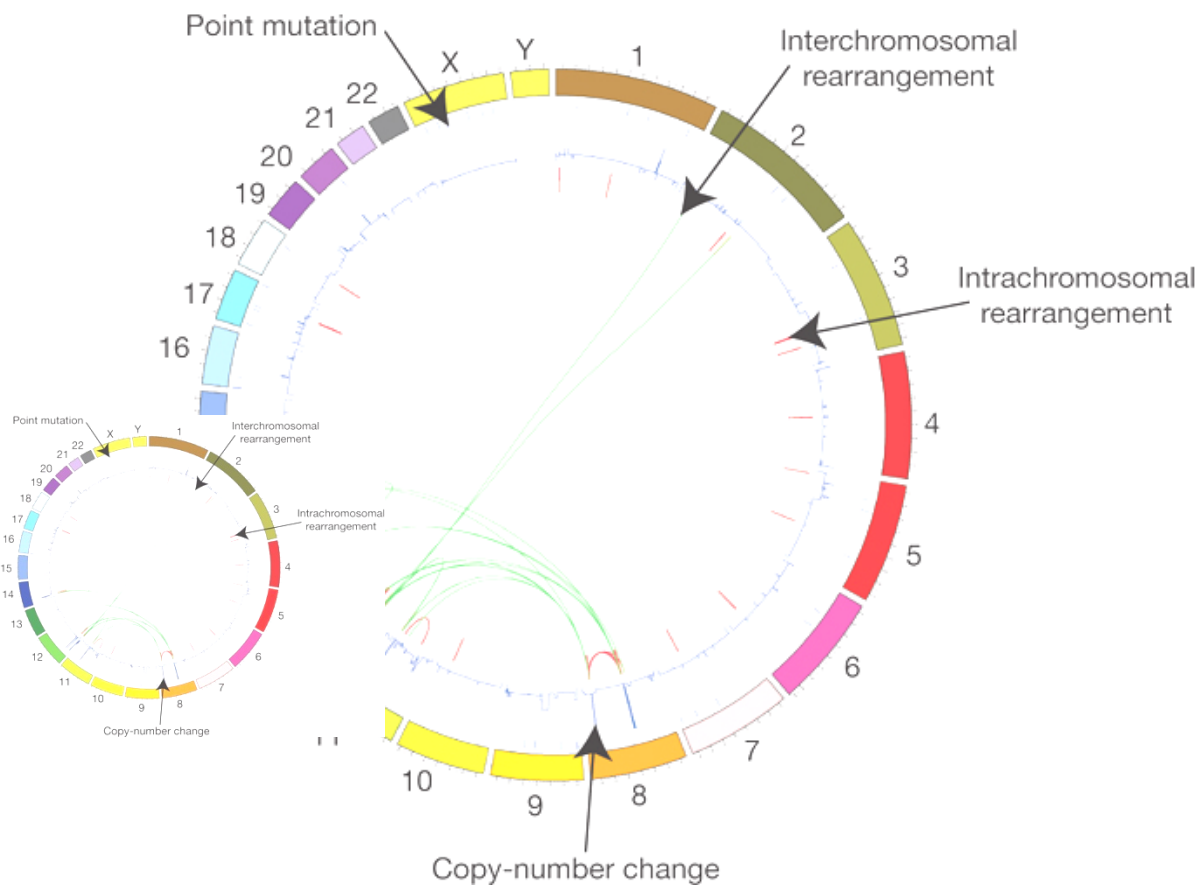
- ➔ Buněčný cyklus je u zdravého jedince regulován tak, že každý buněčný typ v daném orgánu „ví“, kdy přestat s růstem. U dospělého jedince jsou téměř všechny tkáně kontinuálně regenerovány a buňky opět „vědí“, kdy přestat s dělením.
- ➔ **U rakoviny buňka selhává ve schopnosti přijmout nebo interpretovat signály prostředí.**

➔ Linie mitotických buněčných dělení od fertilizovaného vajíčka k jednotlivé nádorové buňce. Počet a časový průběh mutací v průběhu života



nature

Somatické mutace v individuálním genomu pacienta s kolorektálním karcinomem



nature

doc. MUDr. Julie Bienertová Vašků, Ph.D.
Ústav patologické fyziologie LF MU

Regenerace. Hojení ran



CZ.1.07/2.2.00/28.0041

Centrum interaktivních a multimediálních studijních opor
pro inovaci výuky a efektivní učení

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

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

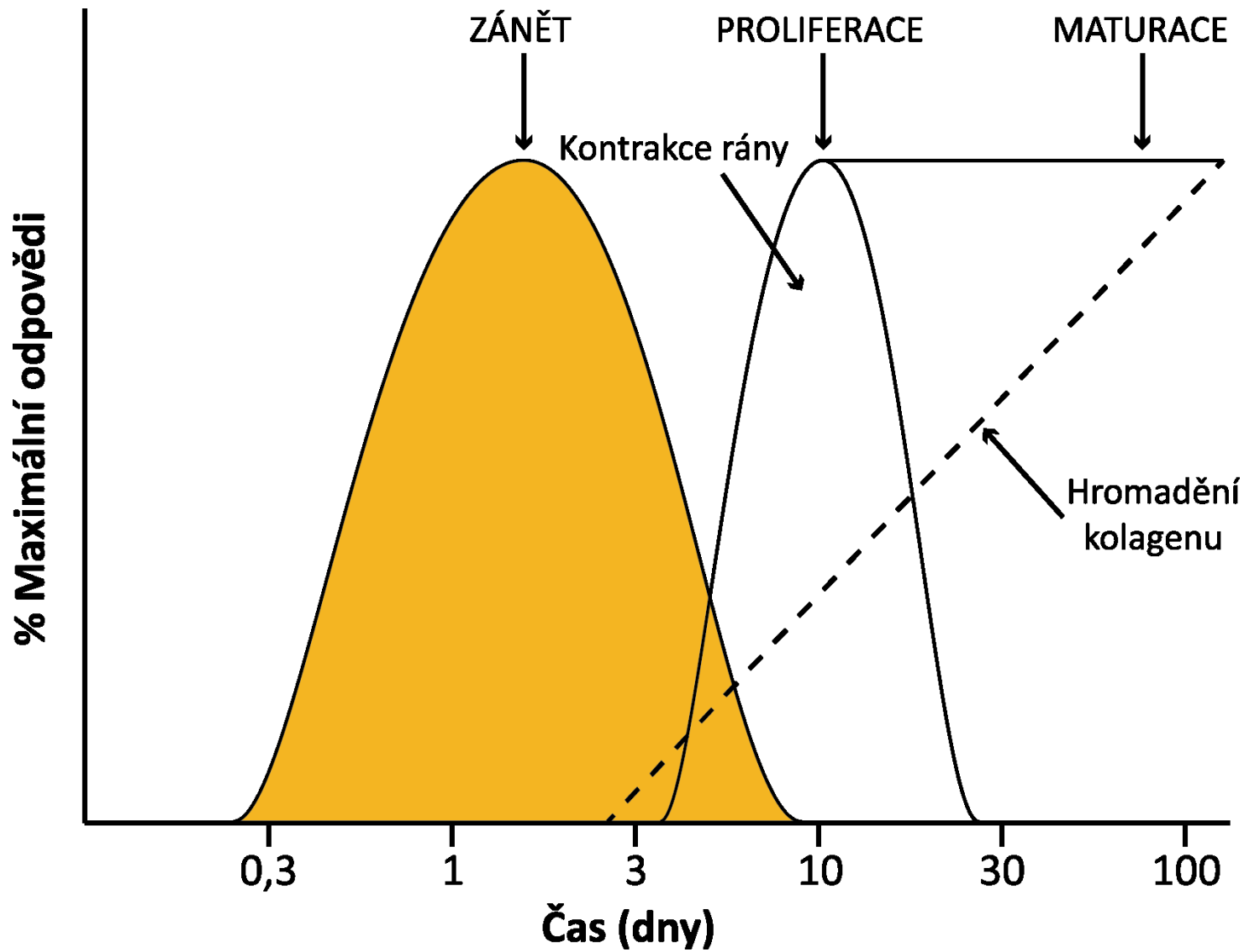
- ➔ Trvání: 2 dny až 3 týdny
- ➔ Granulace
 - Fibroblasty vytvářejí kolagen
 - Tkáň vyplňuje defekt a vede k neovaskularizaci
- ➔ Kontrakce
 - Konce ran se slepují a redukují defekt
- ➔ Epitelizace
 - uskutečňuje se ve vlhkém prostředí
 - Buňky cestují až 3 cm ve všech směrech

III. Remodelující fáze

- ➡ Trvání: 3 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.



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
 - von Willebrandova factoru.

Zánětlivá fáze

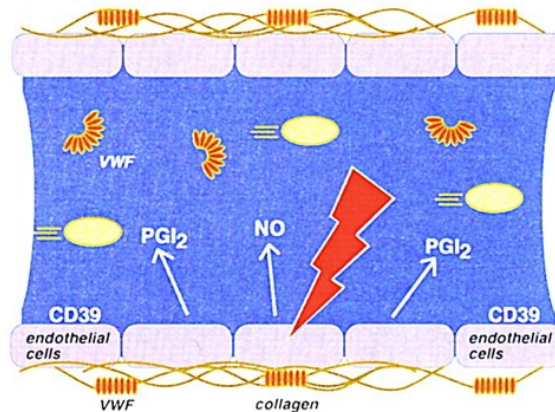
- ➔ **Destičky** také uvolňují chemoatrakční faktory pro:
 - **Neutrofily**
 - omezují infekci
 - povolávají makrofágy.
 - **Makrofágy**
 - štěpí a odstraňují tkáňovou debris
 - aktivují odpověď fibroblastů
- ➔ Zánětlivá fáze trvá asi 24 hod. Navazuje na ni proliferativní fáze hojivého procesu

Zánětlivá fáze

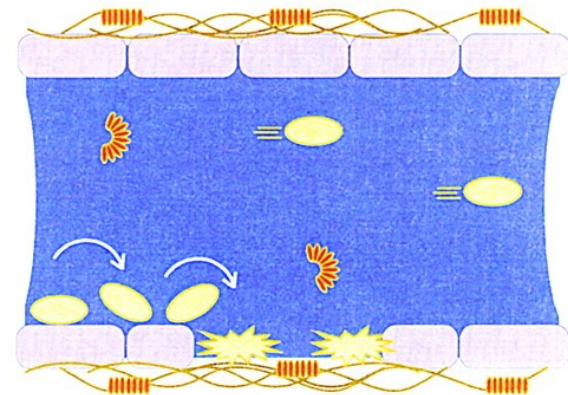
- ➔ **Adhese, aktivace a agregace** destiček vede k tvorbě bílého trombu (destičky+fibrin).
- ➔ Adhese destiček na exponovaný kolagen vede k jejich aktivaci, jejímž důsledkem je **degranulace**. V průběhu degranulace se uvolňují **chemotaktické a růstové faktory**:
 - platelet-derived growth factor (PDGF)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

Stádia tvorby krevní sraženiny

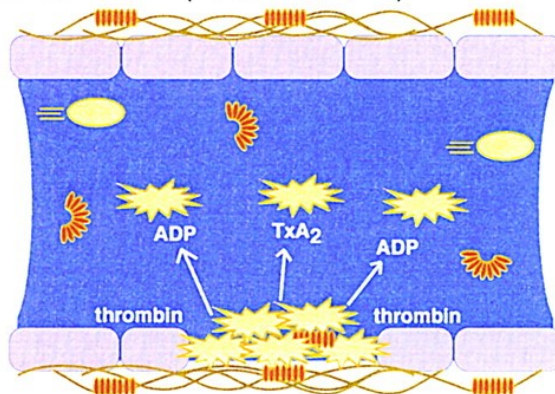
A. Injury



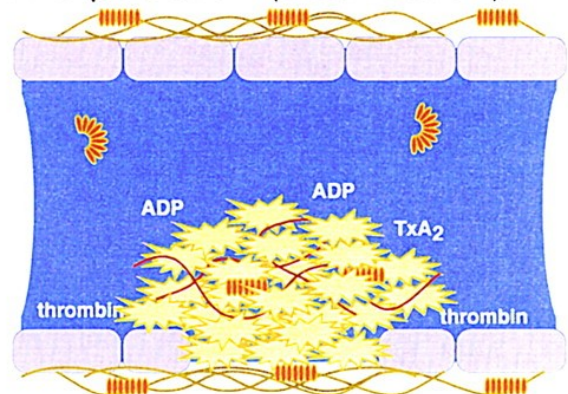
B. Initiation



C. Extension (recruitment)



D. Perpetuation (stabilization)



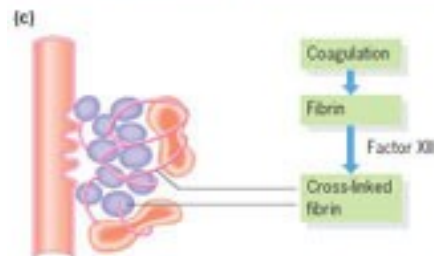
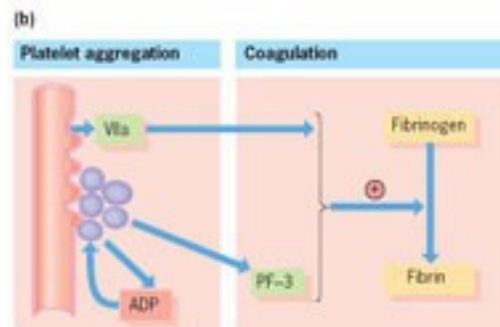
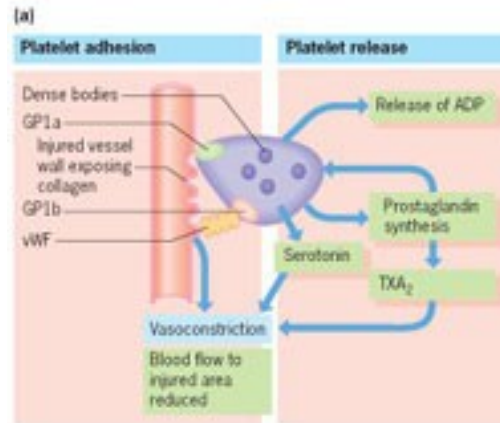
Zánětlivá fáze

- 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.

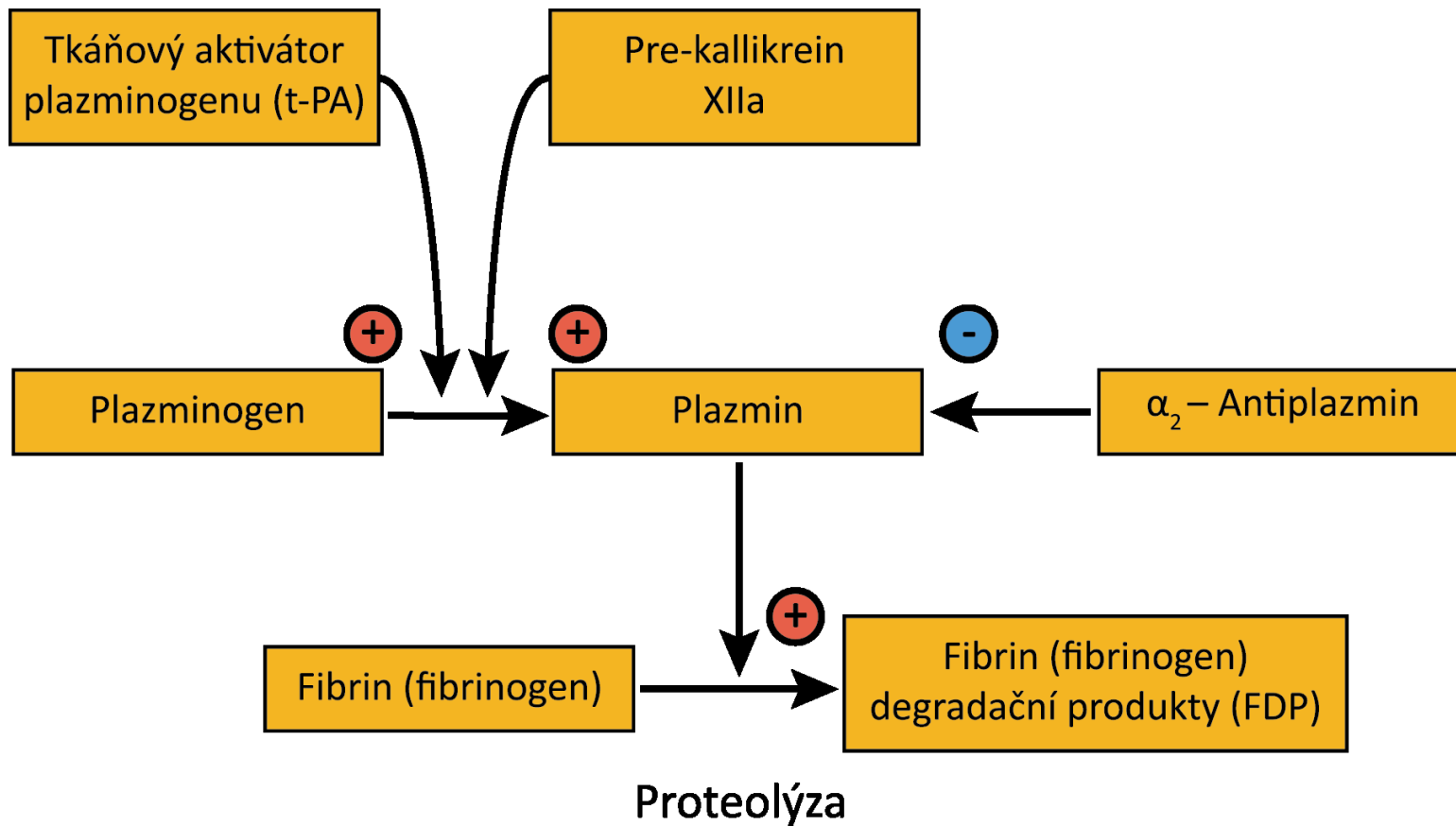
Zánětlivá fáze

- 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 omezována 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

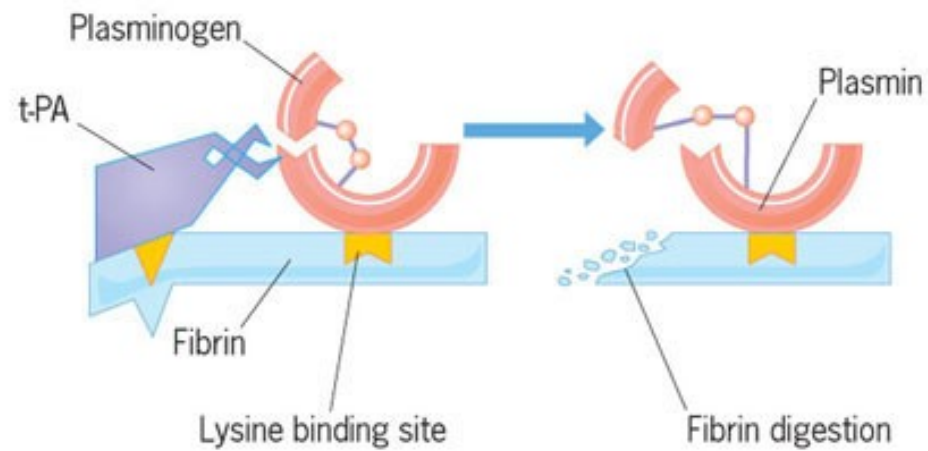


Fibrinolýza

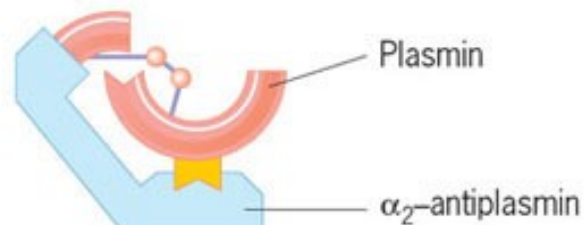


Fibrinolýza

(a) Conversion of plasminogen to plasmin

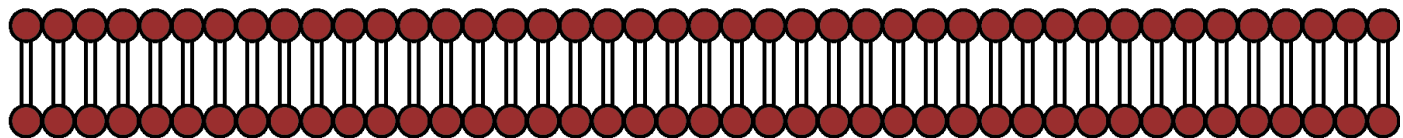
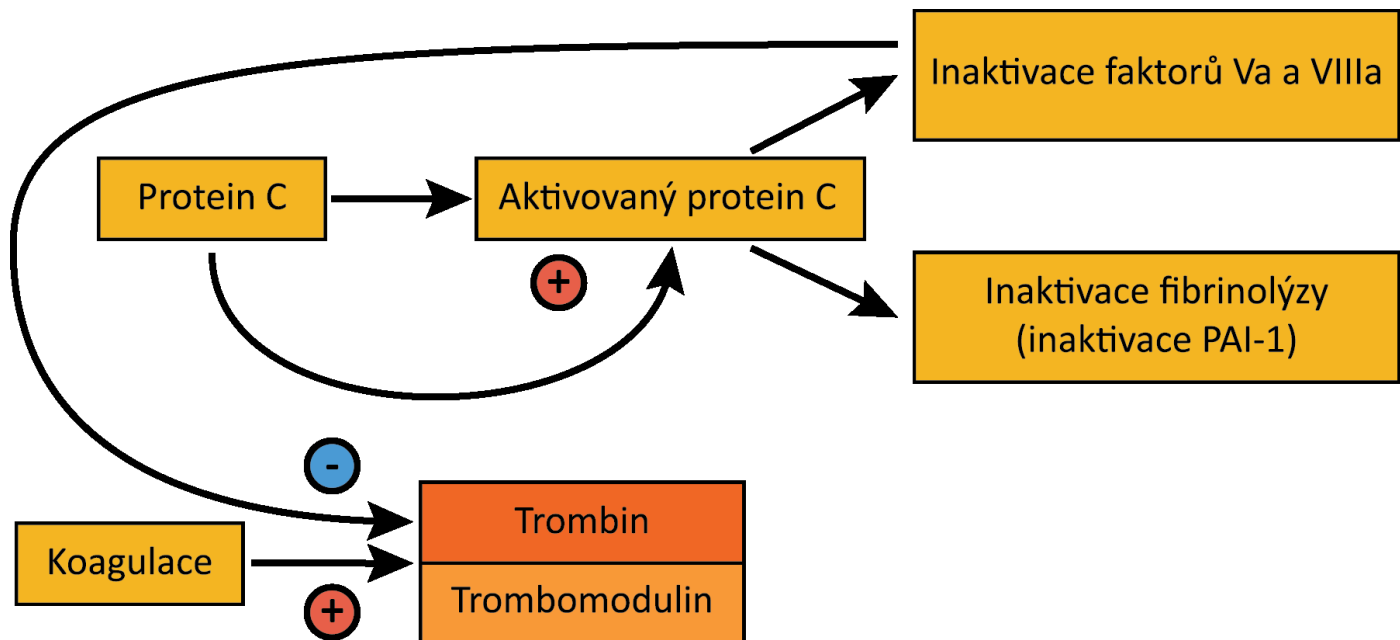


(b) Plasmin α_2 -antiplasmin complex



Přirozené antikoagulační systémy

- Antitrombin III (AT III)-vyvazuje aktivované vitamin K-dependentní koagulační faktory-všechny kromě Va a VIIIa.



Povrch endoteliální buňky

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 kliček 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

Coagulation
Process



Inflammatory
Process



Migratory/
Proliferative
Process



Remodeling
Process



Cell Types Involved

Platelets

Platelets
Macrophages
Neutrophils

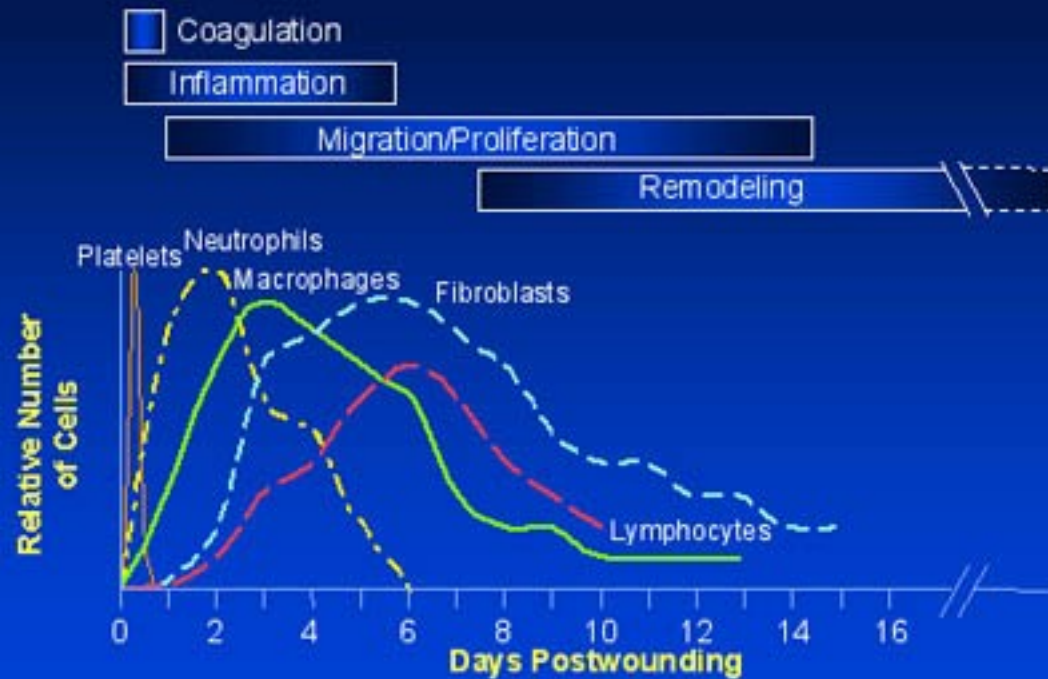
Macrophages
Lymphocytes
Fibroblasts
Epithelial cells
Endothelial cells

Fibroblasts



Kane DP, Krasner D. In *Chronic Wound Care*. 2nd ed. Health Management Publications Inc; 1997:1-4.

CELL RECRUITMENT IN THE WOUND



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

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: Fibroplasie

➔ Fibroblasty

- Migrují do místa rány a replikují se
- Jsou dominantním typem buněk v okrajích rány
- Syntetizují a ukládají kolagen a proteoglykany

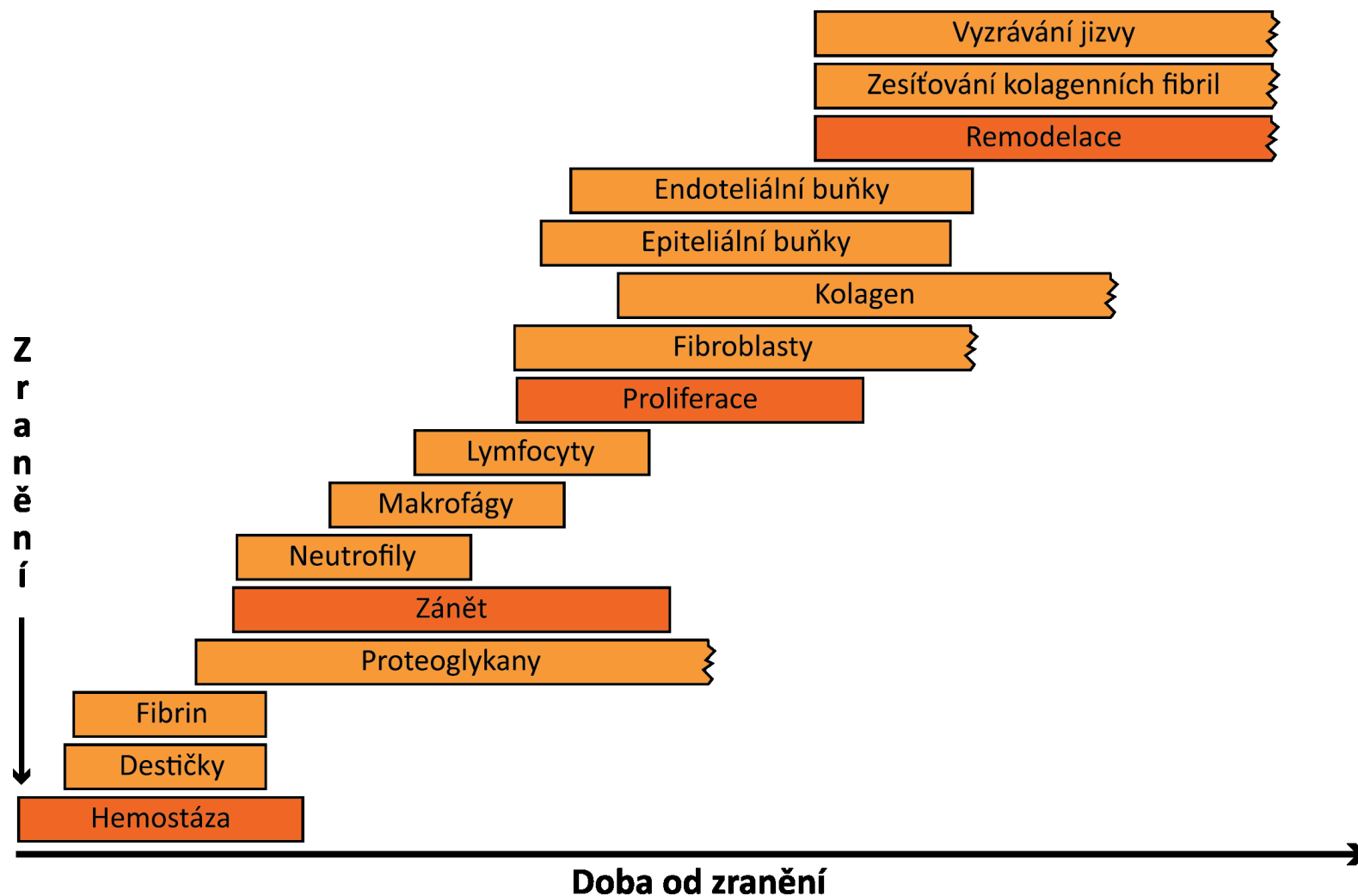
➔ Depozice matrix závisí na

- 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“.

Normální hojení tkání



Hojení se může zpozdít několika faktory:

- ➔ Ischémie
- ➔ Suché okolí rány
- ➔ Infekce
- ➔ Cizí tělesa
- ➔ Protizánětlivá terapie
- ➔ Nutriční deficity
 - vitamin A, C, E, Zn, bílkoviny

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_2
- ➔ 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
- ➔ Zánět
- ➔ Výživa
- ➔ Metabolické nemoci
- ➔ Imunosuprese
- ➔ Nemoci pojivové tkáně
- ➔ Kouření
- ➔ Léky

Hojení: akutní rány

- ➔ Akutní rána se obvykle hojí kontinuálně a v odhadnutelném časovém horizontu
- ➔ Obyčejně se hojí *per primam*
- ➔ Zvýšená reaktivita během hojení akutních ran:
 - Keloidy
 - Hypetrofické 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

Regenerace
Přesná náhrada tkáně

Normální reparace
Nová rovnováha ve tkáni



Nedostatečné hojení
Chronické vředy

Excesivní hojení
Fibróza a kontraktury

Dle Diegelmann a Evansové, 2004

Budoucnost hojení ran

➔ Výzkum:

- osvětlení signálů a růstových faktorů účastnících se v
 - epitelizaci
 - kontrakci ran a jizvení
 - angiogeneze
- Tkáňové inženýrství
- Genová terapie

Děkuji vám za pozornost

