

Guarigione delle ferite

Possono essere riconosciute **diverse componenti** in parte funzionalmente e temporaneamente distinte, ma intimamente interconnesse:

- **Emostasi**
- **Infiammazione**
- **Fase proliferativa**
- **Fase di rimodellamento**

<https://www.youtube.com/watch?v=RiKu9sgFizY>

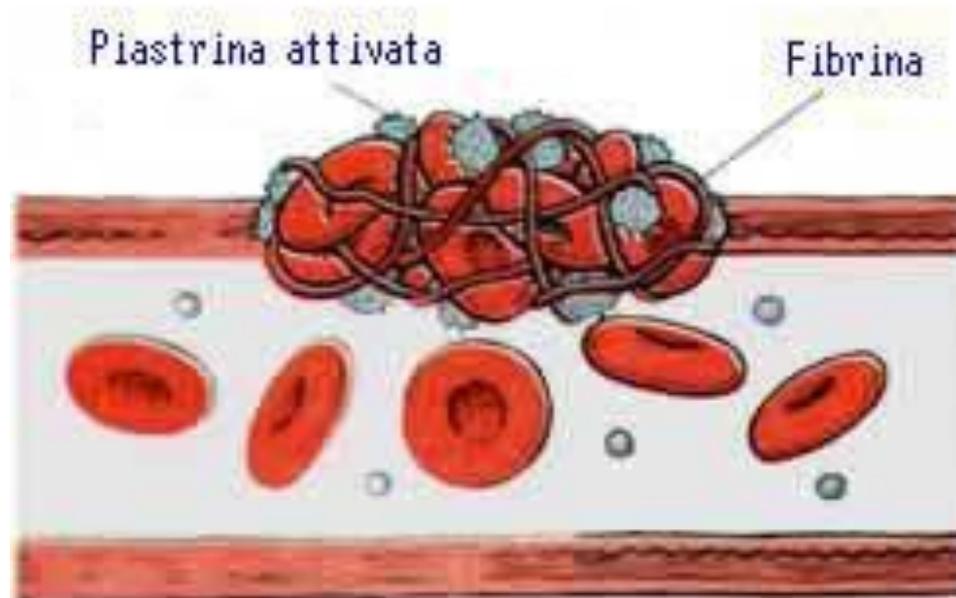
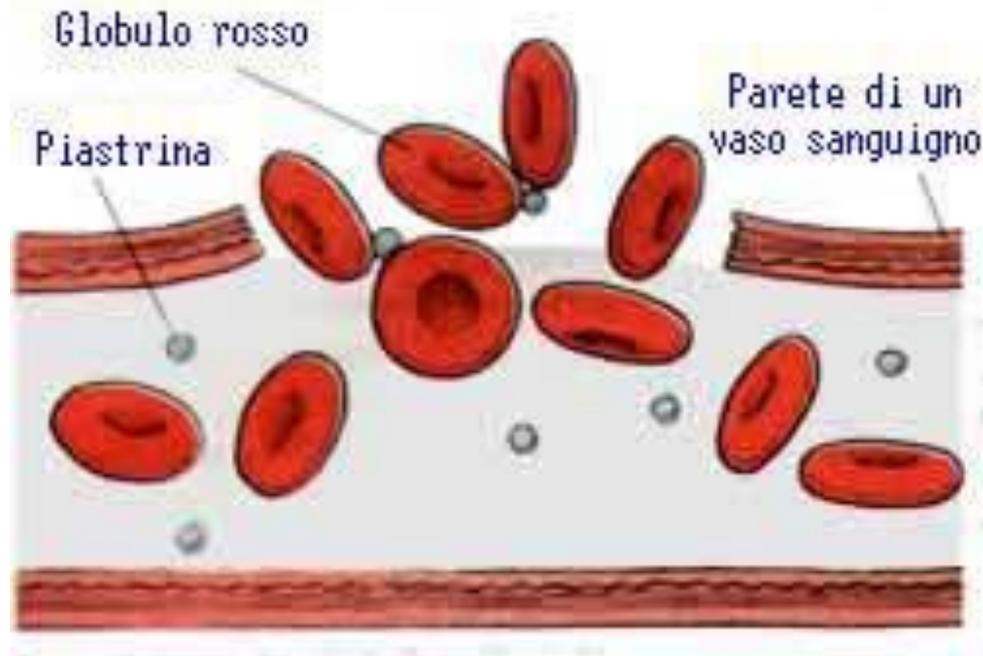
<https://www.youtube.com/watch?v=Wlo8Yeupdfg>

Emostasi

1. Vasocostrizione arteriosa per ridurre la perdita di sangue

2. Attivazione delle piastrine con formazione del tappo piastrinico (emostasi primaria)

3. Attivazione del sistema della coagulazione e formazione del coagulo di fibrina (emostasi secondaria)



Inflammation

Response to tissue damage with formation of **exudate**

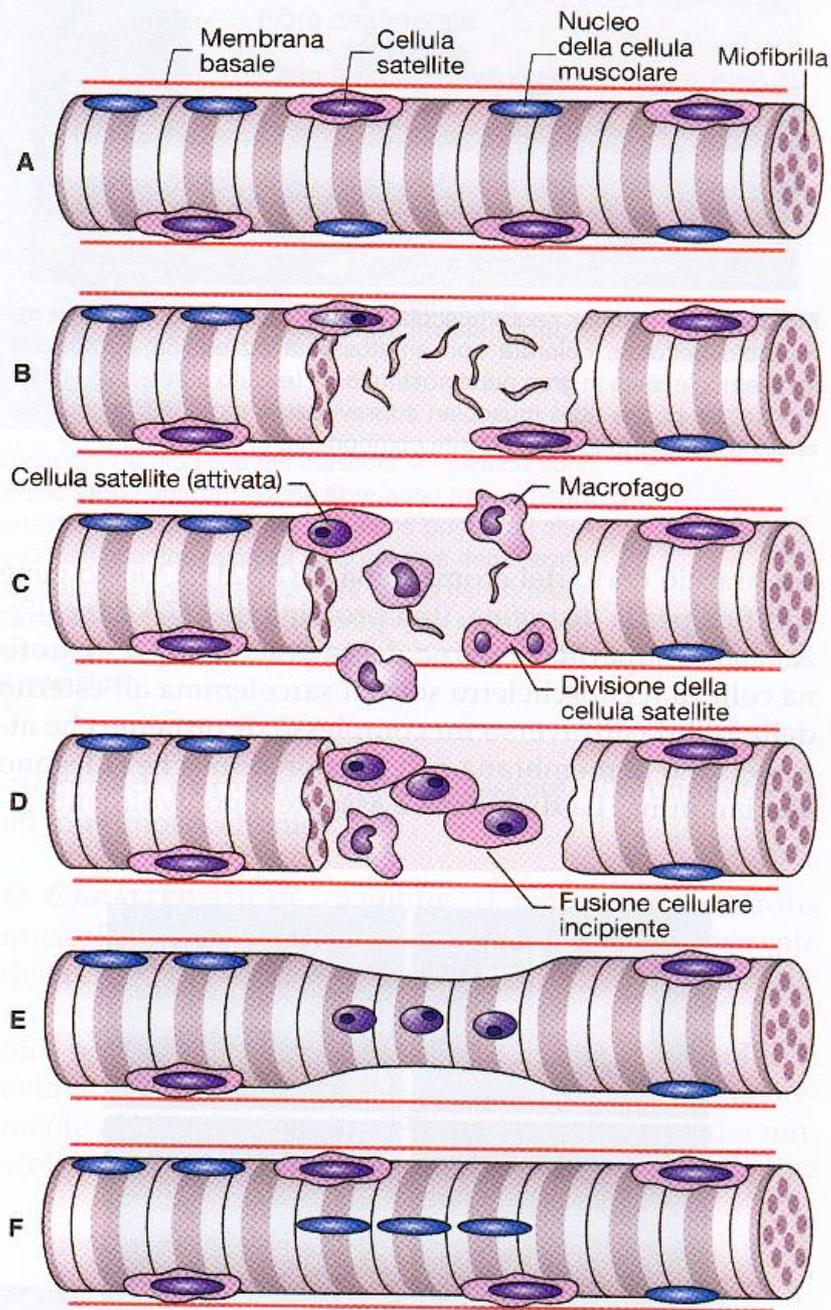
Proliferative phase

Serve to **re-establish, first temporarily, then stably, tissue integrity through two possible mechanisms:**

1. Replacement of damaged cells with cells of the same type (**regeneration**) and absence of scar
2. Replacement of damaged cells with connective tissue (**fibrosis**) and formation of a scar

La rigenerazione dipende dalle caratteristiche delle cellule costituenti un tessuto

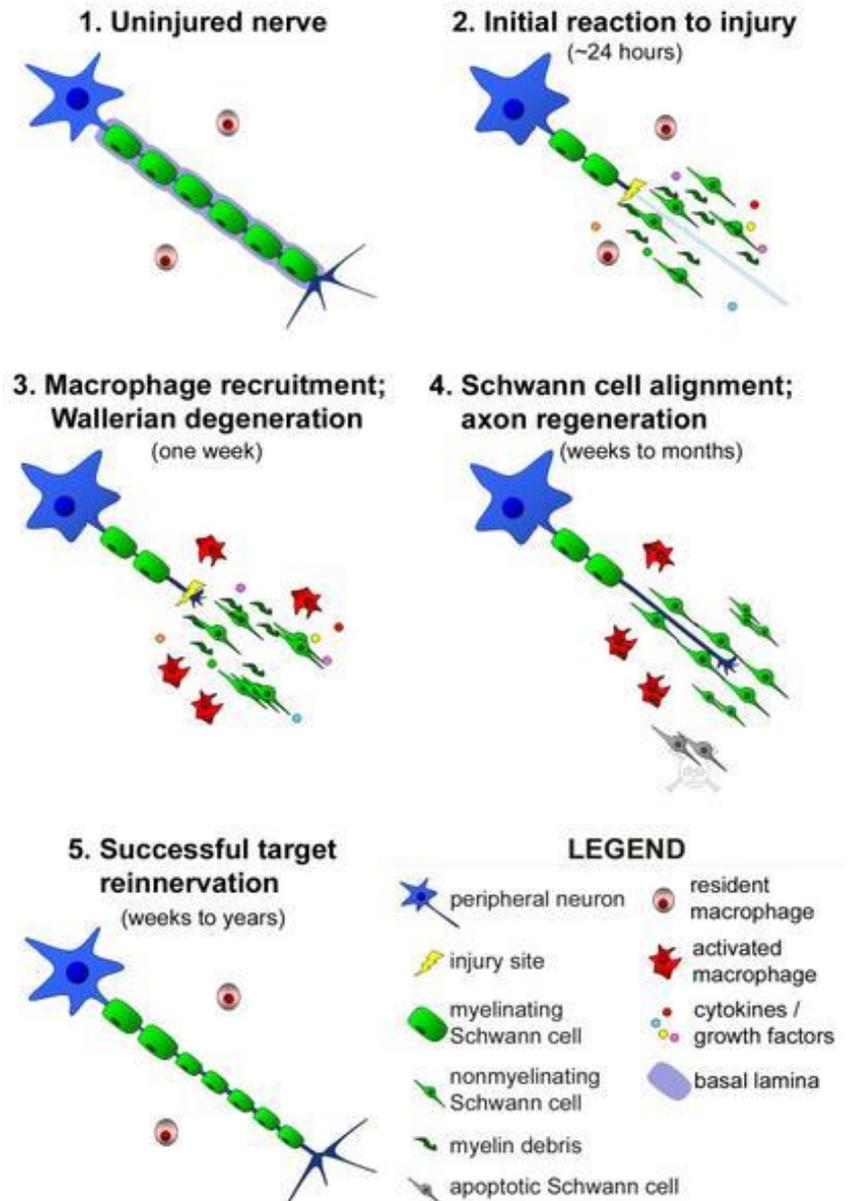
- **Tessuti a cellule labili**, in attiva proliferazione
- **Tessuti a cellule stabili**, normalmente quiescenti ma in grado di riprendere a proliferare
- **Tessuti a cellule perenni**, uscite dal ciclo cellulare ed incapaci di proliferare
- **cellule staminali adulte**: presenti in diversi tessuti, in piccolo numero anche nel sangue. Dopo divisione originano una cellula staminale ed una cellula che può differenziarsi in cellula specializzata di quel tessuto



Il muscolo striato mostra una modesta attività proliferativa ad opera di cellule satelliti di tipo staminale (cellule satelliti), anche se raramente la rigenerazione è efficiente

Rigenerazione in caso di danno assonale

I **neuroni** danneggiati vengono generalmente sostituiti da cellule della glia proliferanti anche se un certo grado di attività proliferante è stata evidenziata a carico di cellule staminali neuronali, prevalentemente di tipo embrionale





ncbi.nlm.nih.gov/pubmed



Resources ▾ How To ▾



US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed ▾

regeneration stem cells, muscle |

[Create RSS](#)

[Create alert](#)

[Advanced](#)

[Physiol Rev.](#) 2013 Jan;93(1):23-67. doi: 10.1152/physrev.00043.2011.

Satellite cells and the muscle stem cell niche.

[Yin H](#)¹, [Price F](#), [Rudnicki MA](#).

Abstract

Adult skeletal muscle in mammals is a stable tissue under normal circumstances but has remarkable ability to repair after injury. Skeletal muscle regeneration is a highly orchestrated process involving the activation of various cellular and molecular responses. **As skeletal muscle stem cells, satellite cells play an indispensable role in this process.** The self-renewing proliferation of satellite cells not only maintains the stem cell population but also provides numerous myogenic cells, which proliferate, differentiate, fuse, and lead to new myofiber formation and reconstitution of a functional contractile apparatus. The complex behavior of satellite cells during skeletal muscle regeneration is tightly regulated through the dynamic interplay between intrinsic factors within satellite cells and extrinsic factors constituting the muscle stem cell niche/microenvironment. For the last half century, the advance of molecular biology, cell biology, and genetics has greatly improved our understanding of skeletal muscle biology.

Skeletal Muscle Regeneration, Repair and Remodelling in Aging: The Importance of Muscle Stem Cells and Vascularization.

[Joanisse S](#)¹, [Nederveen JP](#), [Snijders T](#), [McKay BR](#), [Parise G](#).

Sarcopenia is the age-related loss of skeletal muscle mass and strength. Ultimately, sarcopenia results in the loss of independence, which imposes a large financial burden on healthcare systems worldwide. A critical facet of sarcopenia is the diminished ability for aged muscle to regenerate, repair and remodel. Over the years, research has focused on elucidating underlying mechanisms of sarcopenia and the impaired ability of muscle to respond to stimuli with aging. Muscle-specific stem cells, termed **satellite cells (SC)**, play an important role in maintaining muscle health throughout the lifespan. It is well established that SC are **essential in skeletal muscle regeneration**, and it has been hypothesized that a reduction and/or dysregulation of the SC pool, may contribute to accelerated loss of skeletal muscle mass that is observed with advancing age. The preservation of skeletal muscle tissue and its ability to respond to stimuli may be impacted by reduced SC content and impaired function observed with aging. Aging is also associated with a reduction in capillarization of skeletal muscle. We have recently demonstrated that the distance between type II fibre-associated SC and capillaries is greater in older compared to younger adults. The greater distance between SC and capillaries in older adults may contribute to the dysregulation in SC activation ultimately impairing muscle's ability to remodel and, in extreme circumstances, regenerate. This viewpoint will highlight the importance of optimal SC activation in addition to skeletal muscle capillarization to maximize the regenerative potential of skeletal muscle in older adults.

[Nature](#). 2018 Oct;562(7725):133-139. doi: 10.1038/s41586-018-0554-8.

Discovery of a periosteal stem cell mediating intramembranous bone formation. [Debnath S](#)¹, et al

Bone consists of separate inner endosteal and outer periosteal compartments, each with distinct contributions to bone physiology and each maintaining separate pools of cells owing to physical separation by the bone cortex. The skeletal stem cell that gives rise to endosteal osteoblasts has been extensively studied; however, the identity of periosteal stem cells remains unclear. Here we identify a **periosteal stem cell (PSC)** that is present in the long bones and calvarium of mice, displays **clonal multipotency and self-renewal**, and sits at the apex of a differentiation hierarchy. Single-cell and bulk transcriptional profiling show that PSCs display transcriptional signatures that are distinct from those of other skeletal stem cells and mature mesenchymal cells. Whereas other skeletal stem cells form bone via an initial cartilage template using the endochondral pathway⁴, PSCs form bone via a direct intramembranous route, providing a cellular basis for the divergence between intramembranous versus endochondral developmental pathways. However, there is plasticity in this division, as PSCs acquire endochondral bone formation capacity in response to injury. Genetic blockade of the ability of PSCs to give rise to bone-forming osteoblasts results in selective impairments in cortical bone architecture and defects in fracture healing. **A cell analogous to mouse PSCs is present in the human periosteum, raising the possibility that PSCs are attractive targets for drug and cellular therapy for skeletal disorders. The identification of PSCs provides evidence that bone contains multiple pools of stem cells, each with distinct physiologic functions.**

[Expert Opin Biol Ther.](#) 2018 Sep;18(9):997-1003.

doi: 10.1080/14712598.2018.1508443. Epub 2018 Aug 9.

Corneal epithelial stem cells for corneal injury.

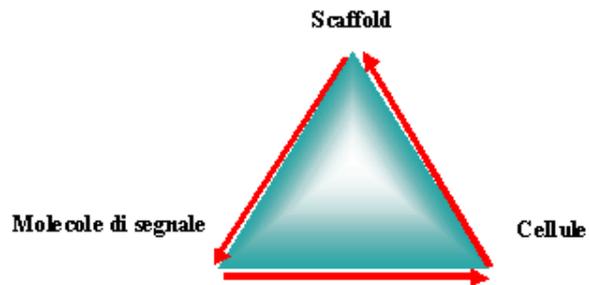
[Bremond-Gignac D](#)^{1,2}, [Copin H](#)³, [Benkhalifa M](#)³.

INTRODUCTION: Ocular surface diseases with limbal insufficiency represent a therapeutic challenge for restoring vision. This corneal deficiency includes both classical ocular diseases (as chemical burns) and rare ocular diseases (as congenital aniridia and ocular cicatricial pemphigoid).

AREAS COVERED: Our understanding of **limbal epithelial stem cells (LESCs)** has increased the potential for treatment options. Pharmacological treatment strategies (as regenerating agent ophthalmic solutions) and especially surgical treatment strategies are available. Isolated LESCs can be produced by limbal primary cultures obtained from explants or cell suspensions.

EXPERT OPINION: The **adjunction of human limbal mesenchymal cells as a support for limbal stem cell primary cultures** appears to be of great interest. Recently, human-induced pluripotent stem cells have allowed the generation of minicorneal organoids. **This potential means of creating a three-dimensional cornea with in vitro maturation opens up important research areas for corneal regeneration therapy.**

Triade dell'ingegneria Tissutale



Multifunctionalized hydrogels foster hNSC maturation in 3D cultures and neural regeneration in spinal cord injuries

Amanda Marchini, Andrea Raspa, Raffaele Pugliese, Marina Abd El Malek, Valentina Pastori, Marzia Lecchi, Angelo L. Vescovi, and Fabrizio Gelain

PNAS April 9, 2019 116 (15) 7483-7492



I costrutti ottenuti sono delle vere e proprie “protesi nervose”, che sono testate in animali con lesioni al midollo spinale.

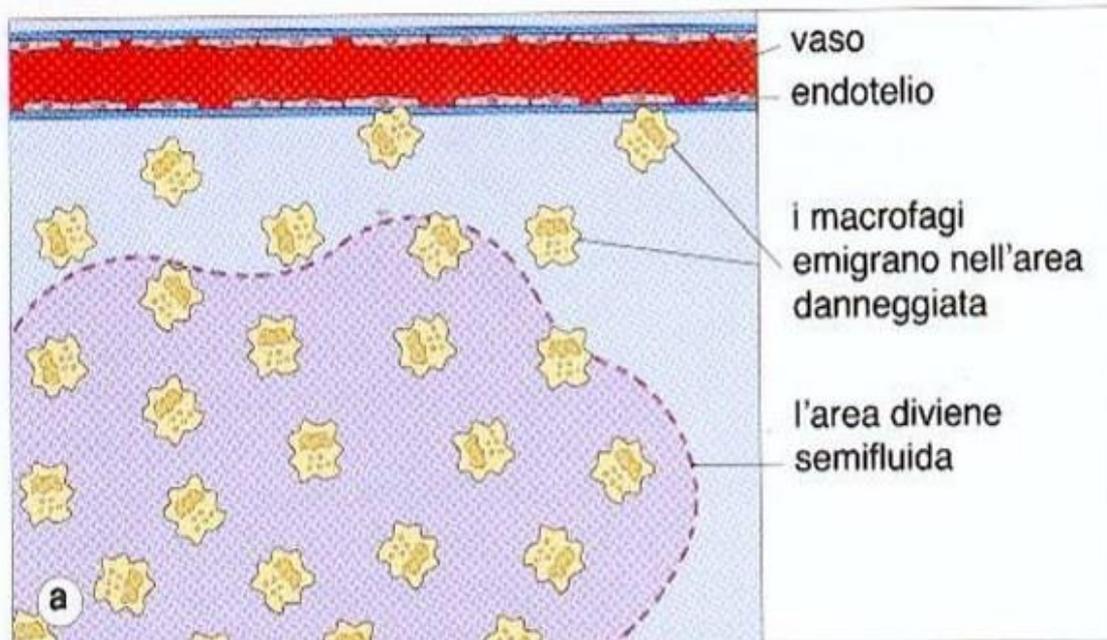
Poiché le cellule utilizzate in questi studi sono le stesse staminali cerebrali di grado clinico in uso sui pazienti delle sperimentazioni in pazienti SLA e sclerosi multipla dal prof. Angelo Vescovi, l’applicabilità sul paziente è molto vicina.

La fibrosi consiste nella sostituzione del tessuto danneggiato con tessuto connettivo quando la rigenerazione non è possibile o è limitata

- Il tessuto fibroso cicatriziale presenta sempre **un'organizzazione più disordinata** del tessuto originario
- Questo può dare luogo a **danni funzionali o estetici**
- In caso di lesioni profonde può alterare la funzionalità viscerale (**fibrosi polmonare, cirrosi epatica, ostruzione intestinale**)

Fasi della guarigione delle ferite (1)

- Il coagulo occlude la lesione
- Entro le prime ore i margini della ferita sono infiltrati da granulociti neutrofili (**infiammazione acuta**)
- Entro 24-48 ore i neutrofili vengono sostituiti dai macrofagi (**infiltrato infiammatorio di tipo cronico**) che rimuovono i detriti del tessuto danneggiato



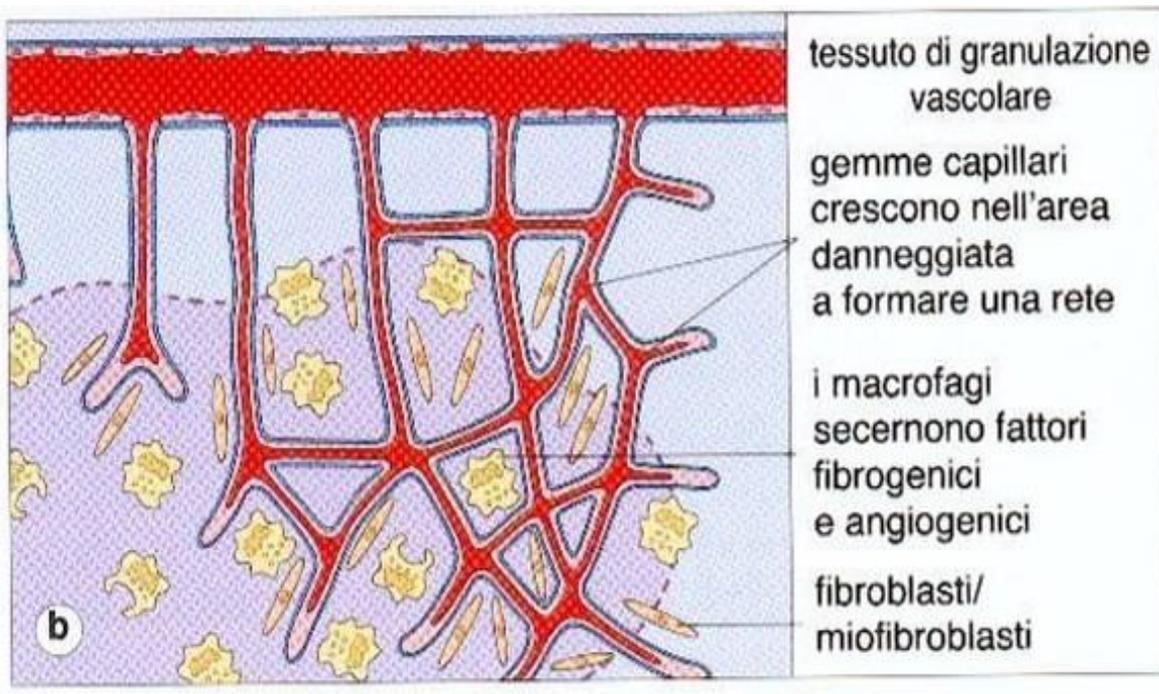
I macrofagi

- rimuovono i detriti
- **Producono mediatori infiammatori**
- **Producono fattori di crescita**

Fasi della guarigione delle ferite (2)

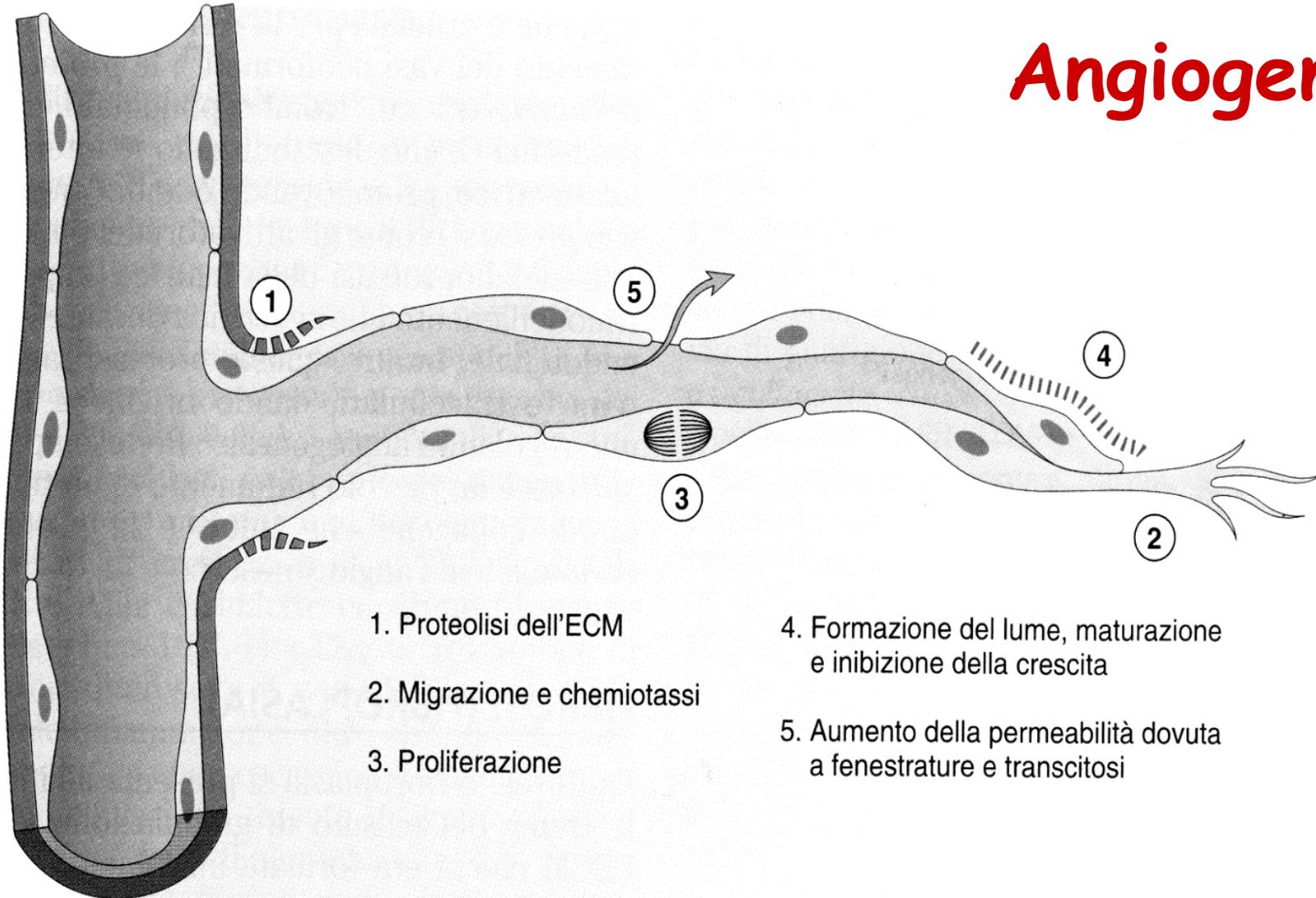
I fattori di crescita prodotti dai macrofagi servono per:

- **Angiogenesi:** formazione di nuovi vasi da vasi pre-esistenti in risposta al **VEGF (vascular endothelial growth factor)**
- **Richiamo, proliferazione e attivazione dei fibroblasti** in risposta al **TGF- β (trasforming growth factor)**



Si forma così il **tessuto di granulazione** (dal 3° giorno fino a 5-6 giorni successivi al trauma)

Angiogenesi



1. Proteolisi dell'ECM

2. Migrazione e chemiotassi

3. Proliferazione

4. Formazione del lume, maturazione
e inibizione della crescita

5. Aumento della permeabilità dovuta
a fenestrature e transcosi

Il tessuto di granulazione è costituito da:

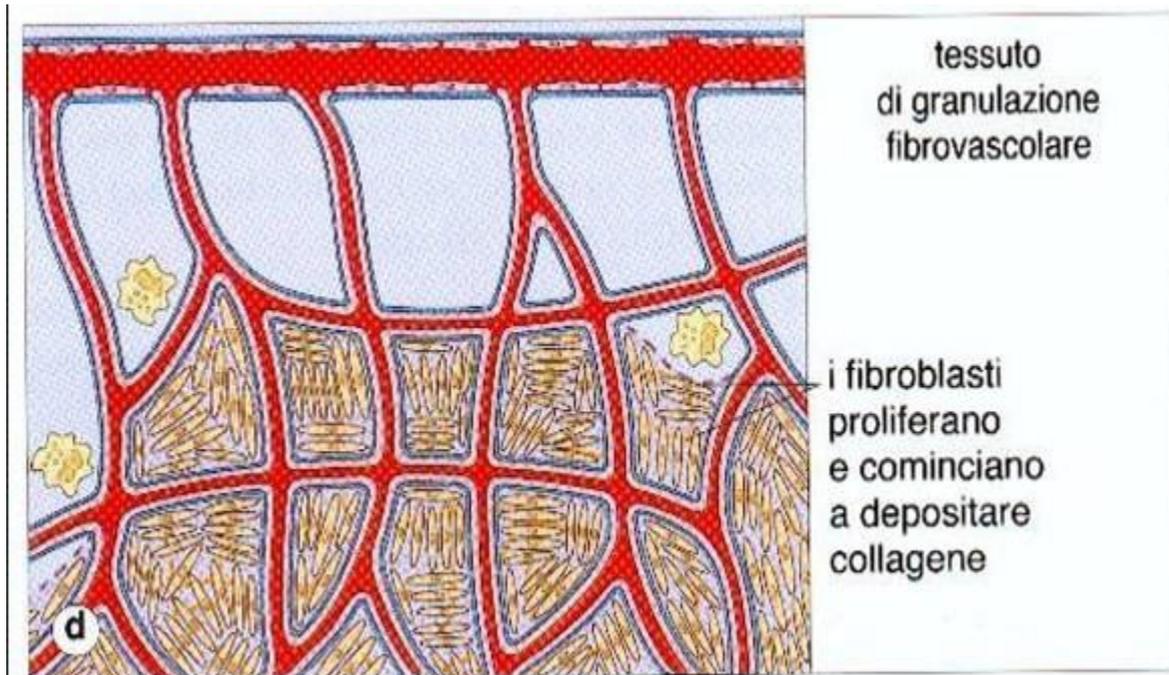
- cellule infiammatorie
- vasi neoformati (**angiogenesi**)
- fibroblasti attivati ed **in parte differenziati a mio-fibroblasti**
- matrice extracellulare (ECM)

La componente vascolare, le alte concentrazioni di mediatori vasoattivi e l'elevata permeabilità dei vasi neoformati rendono il tessuto di granulazione fortemente edematoso



Fasi della guarigione delle ferite (3)

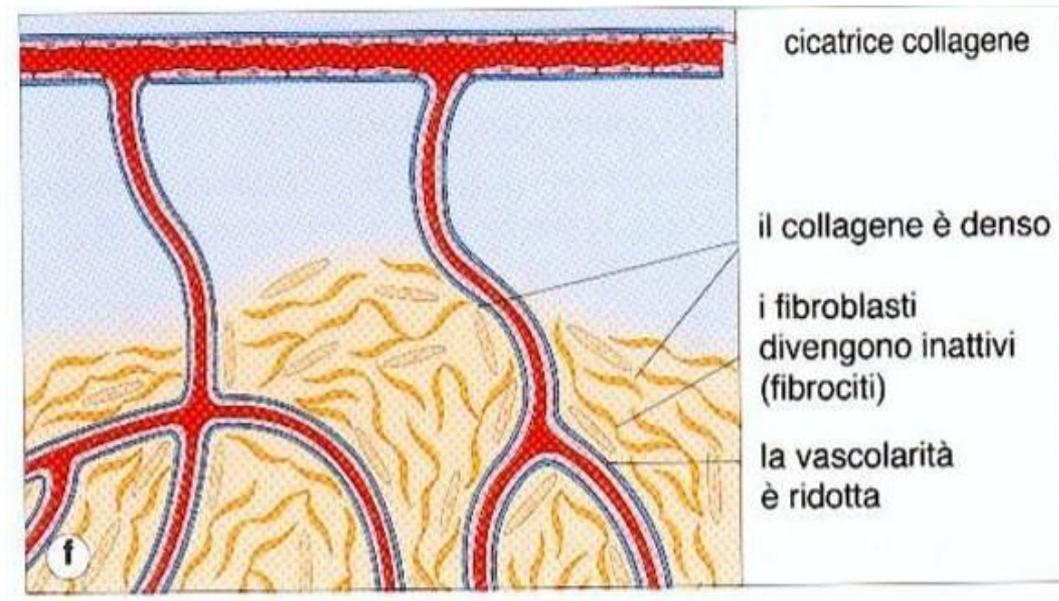
- In risposta al **TGF- β** i fibroblasti depongono collagene e fibre elastiche
- così il tessuto di granulazione diventa fibrovascolare e si ricostituisce l'integrità tissutale



Alcuni fibroblasti assumono le caratteristiche di **miofibroblasto** (cellule muscolari lisce), contribuendo alla **contrazione della ferita**

Fasi della guarigione delle ferite (4)

- Entro 4-5 settimane si verifica la guarigione completa con scomparsa dell'infiltrato infiammatorio, regressione del tessuto di granulazione e organizzazione delle fibre collagene
- Si forma la cicatrice pallida e fibrosa
- Grazie all'azione delle **MMPs (matrix metallo-proteases)** avviene il rimodellamento del tessuto neoformato



il processo di
“**maturazione/
rimodellamento**”
del tessuto
cicatrizziale prosegue
fino a 2-3 mesi

Maturazione/rimodellamento delle ferite

- riorganizzazione del tessuto connettivo inizialmente depresso
- Il collagene di tipo II viene degradato dalle **MMPs** e sostituito con collagene di tipo I
- IL-1 e TNF- α stimolano, mentre TGF- β inibisce la sintesi delle MMPs
- **La deposizione del nuovo collagene avviene seguendo le linee di trazione alle quali è sottoposto il tessuto**
- la resistenza meccanica della ferita, che nel corso della prima settimana è circa del 10%, dopo 3 mesi raggiunge il 70-80%.

Guarigione per prima intenzione

Guarigione per seconda intenzione

I margini della ferita sono vicini
Si può verificare un **grado
modesto di contrazione della
ferita**

I margini della ferita sono lontani

Guarigione per seconda intenzione

- Nel caso di ferite con estesa perdita di tessuto o infette, complicate da una importante risposta infiammatoria, è necessaria la produzione di una **grande quantità di tessuto di granulazione** per riempire la vasta area compresa tra i due margini non adiacenti della ferita.
- La **riepitelizzazione è prolungata** e meno efficiente,
- la **deposizione di fibre collagene è maggiore**
- Maggiore è inoltre la **contrazione della ferita** (presente in misura limitata nella guarigione per prima intenzione) per l'azione dei **miofibroblasti**

Anche la guarigione delle ferite dei tessuti, incluse quelle chirurgiche, avviene per mezzo dei processi di organizzazione e formazioni dei tessuti di granulazione e di cicatrizzazione.

La situazione ideale per il processo di guarigione è la ferita chirurgica, in cui le superfici adiacenti sono strettamente accostate e congiunte da materiale di sutura. Il classico esempio di una ferita cutanea suturata è dato in *figura 4.16*. L'aspetto fondamentale di questo tipo di guarigione è il fatto che tra i tessuti adiacenti c'è solo uno stretto spazio, con una quantità minima di tessuto morto, confinato ai bordi della ferita.

Se c'è stata una perdita di tessuto assai estesa, rimane un ampio difetto di tessuto che deve essere colmato da tessuto di granulazione. Esempi sono le ulcere di ampia superficie o le ferite aperte che non possono essere suturate. Dato che il danno è esteso, la reazione infiammatoria ai bordi della ferita di regola è assai intensa e la necessità di formazione di grandi quantità di tessuto di granulazione implica, naturalmente, che i tempi di guarigione siano assai lunghi. Tuttavia, le dimensioni finali della cicatrice collagene sono ridotte dalla contrazione del tessuto di guarigione. I miofibroblasti si contraggono nello stadio di formazione del tessuto di granulazione e questo processo, detto **contrazione della ferita**, può ridurre la superficie di una ferita aperta al 10% della grandezza originale.

La guarigione di superfici strettamente giustapposte è stata definita guarigione per **prima intenzione**; talvolta, la guarigione delle ferite aperte è detta guarigione per **seconda intenzione**. Le differenze tra i due tipi riguardano la quantità del riempimento richiesto per gettare un ponte sul tessuto mancante più che differenze dei meccanismi riparativi in gioco.

Stadi della guarigione di una ferita cutanea suturata

Fig. 4.16 Stadi della guarigione di una ferita cutanea suturata

- | | |
|------------------|---|
| Giorno 1 | Neutrofili appaiono sui bordi dell'incisione e c'è una risposta infiammatoria acuta da entrambi i lati dello stretto spazio tra i lembi della ferita, con edema, rossore e dolore nel luogo ferito. Le cellule epiteliali del margine della ferita vanno in mitosi e cominciano a migrare attraverso la ferita. |
| Giorno 2 | I macrofagi cominciano a infiltrare lo spazio tra i due lembi e a demolire la fibrina. È ristabilita la continuità dell'epitelio in forma di un sottile strato superficiale. |
| Giorno 3 | Il tessuto di granulazione comincia a invadere lo spazio tessutale. La continuità superficiale dell'epitelio è rinforzata dall'ispessimento dello strato epiteliale. |
| Giorno 5 | Lo spazio dell'incisione è riempito di tessuto di granulazione vascolare: il collagene è depositato progressivamente. L'epitelio di rivestimento raggiunge uno spessore normale. La risposta infiammatoria acuta ai margini della ferita comincia a svanire e l'edema e il rossore dei tessuti adiacenti si riducono. |
| Giorno 7 | Di solito i punti possono essere rimossi. La ferita ha circa il 10% della resistenza alla trazione della cute normale. |
| Giorno 10 | Continua la proliferazione dei fibroblasti e la deposizione di collagene nel tessuto di granulazione nello spazio dell'incisione e aumenta la forza della ferita. |
| Giorno 15 | La deposizione del collagene segue le linee di stress del tessuto. Il tessuto di granulazione perde parte della vascolarità, ma appare ancora più rosa dei tessuti adiacenti. |
| Giorno 30 | Ora la ferita ha il 50% della forza tensile della cute normale. |
| 3 mesi | La ferita raggiunge circa l'80% della forza tensile della cute normale e appare solo poco più vascolarizzata della cute normale vicina. L'impallidimento completo della cicatrice richiederà ancora parecchi mesi. |

Fattori che influenzano la guarigione delle ferite

- Stato nutrizionale: es. carenza di vit. C o di apporto proteico
- Dismetabolismi: es. diabete mellito
- Deficit circolatori: aterosclerosi o stasi venosa
- Disendocrinie: es. i glucocorticoidi inibiscono infiammazione e sintesi del collagene
- Vascolarizzazione: ferite in aree riccamente vascolarizzate guariscono più rapidamente di quelle in aree poco vascolarizzate
- Presenza di corpi estranei
- **Infezione della ferita: principale causa di ritardo nella guarigione**

Ulcere

Ferite che mostrano scarsa tendenza alla cicatrizzazione spontanea.

Si possono verificare in caso di:

- **scarsa risposta infiammatoria, ridotta formazione del tessuto di granulazione e ridotta riepitelizzazione**
- **contaminazione batterica persistente** che può mantenere una infiammazione acuta ed **impedisce la deposizione di tessuto connettivo**



Cheloidi

- In alcuni casi il processo riparativo può assumere aspetti **esuberanti** e produrre **cicatrici ipertrofiche e cheloidi**
- Si parla di cheloidi quando le cicatrici si estendono al di là dei margini della lesione