

Ságræðsluferlið

Jóna Freydsóttir
 Prófessor í ónæmisfræði
 Rannsóknstofa í gigtsjúkdómum og
 Ónæmisfræðideild LSH og Læknadeild HÍ

Ráðstefna samtaka um sárameðferð
 17. október 2014

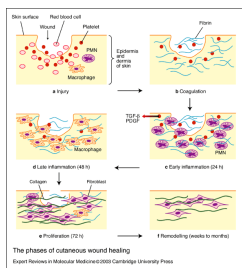


Ferill sáragróningar

- Gróning sára er flókin ferill sem felur í sér samskipti
 - staðbundinna frumna
 - ífarandi frumna
 - millifrumuefnis
 - ýmissa boðefna
- Gróningu sára hefur verið skipt upp í þrjá megin fasa sem skarast í tíma og rúmi

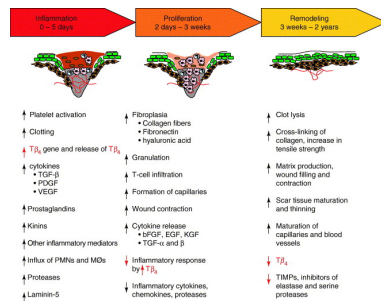
Þrjár fasar sáragróningar

- Bólgufasinn (inflammation)
- Frumfjölgunarfásinn (proliferation)
- Uppbyggingarfásinn (maturation and remodelling)



Expert Reviews in Molecular Medicine, 2003

Þrjár fasar sáragróningar



TRENDS in Molecular Medicine, 2005

Bólgufasinn

- Blóðstorknun (hemostasis)
 - Samdráttur í æðum
 - Storknun blóðs
 - Ræsing á blóðflögum og losun bólguumíðla
- Bólga (inflammation)
 - Ræsing á makrófögum og mast frumum
 - Bólguboðefni og efnatogar
 - Útvíkkun æða og aukid gegndræpi
 - Íferð neutrófila (PMN) og makrófaga (MØ)



- ↑ Platelet activation
- ↑ Clotting
- ↑ $T\beta_1$ gene and release of $T\beta_1$
- ↑ cytokines: $TGF-\beta$, PDGF, VEGF
- ↑ Prostaglandins
- ↑ Kinins
- ↑ Other inflammatory mediators
- ↑ Influx of PMNs and MØs
- ↑ Proteases
- ↓ Laminin-5

TRENDS in Molecular Medicine, 2005

Hvaða frumur koma bólgunni af stað?

Staðbundnar frumur

- Makrófagar
 - Búa í öllum vefjum og sjá um að hrei
 - Ruslakarlar (pollrólegir)
 - Við ræsingu seyta þeir ýmsum bólguboðefnum, efnatögum, ofl.
- Mastfrumur
 - Búa undir húð og slímhúð og í kringum
 - Seyta histamíni, fituþoðefnum, ofl.

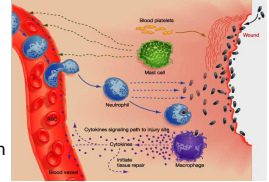


Upphaf bólgusvarins





- Staðbundnar frumur skynja hættu (danger signal)
 - Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)
 - Damage-associated molecular patterns (DAMPs)
 - Makrófagar hafa viðtaka fyrir DAMP og PAMP sameindir
 - Tölli-líkir viðtakar (utan á og innan í frumum)
 - NOD viðtakar (innan í frumum)
 - RAGE viðtakinn (utan á frumum)
- Skynjun á hættu ræsir bólgusvarið
 - Makrófakar og mastfrumur seyta ýmsum efnum út í umhverfi sitt

Bólgusvarið

- Staðbundnar frumur ræsa bólguviðbragðið með því að
 - Seyta efnum sem hafa áhrif á **æðar sem verða lekar** => vökví, sameindir og frumur eiga auðveldara að komast í gegnum æðina og inn í vefnin
 - Seyta efnum sem beint eða óbeint **draga bólgufrumur út úr æðunum** og í átt að skemmda vefnum
 - Fyrst kom neutrófílar
 - Svo mónócýtar sem verða að makrófögum
 - Eosínófílar

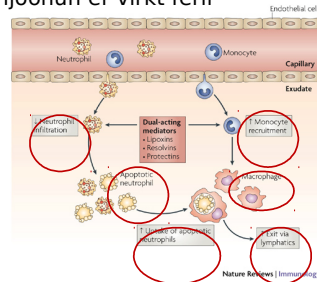


Frumur sem koma á staðinn (ífarandi frumur)

- Neutrófílar 
 - Aðal átfrumur, fara bara út úr æðum þar sem er bólgá
 - Þessar frumur eru “einkennisfrumur” bólgusvarsins
- Mónócýtar 
 - Mónócýtar verða að makrófögum
 - Leysa þá breyttu af hólmí
- Eosínófílar 
 - Sérstakar átfrumur sem taka m.a. þátt í ofnæmi
 - Hlutverk í hjöðnun bólgu
- Eitilfrumur 
 - Aðal frumur sérhæfða ónæmiskerfisins

Að lokum hættir bólgan = bólguhjöðnun

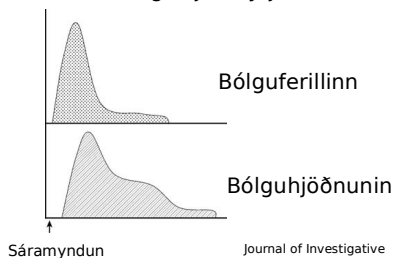
- Bólguhjöðnun er virkt ferli



Nature Reviews Immunology, 2008

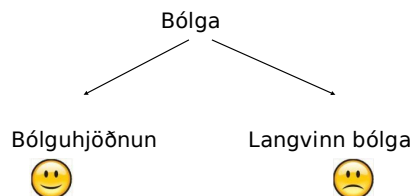
Bólguhjöðnun

- Bólguhjöðnun er virkt ferli sem fer af stað stuttu eftir að bólgá sjálf byrjar



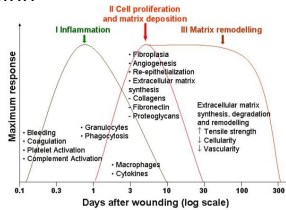
Journal of Investigative Dermatology, 2007

Bólguhjöðnun verður ekki alltaf



Seinni þættir í sáragróningu

- Bólguafasinn (inflammation)
- Frumufjölgunarfásinn
- Uppbyggingarfásinn



<http://www.worldwidewounds.com/2004/august/Enoch/Pathophysiology-Of-Healing.html>

Frumufjölgunarfásinn

- Dregur úr bólgu
- Nýmyndun þekjufrumna
- Fibróblastar og mesenkýmál frumur sérhæfast og geta flust úr stað, fjölgað sér
- Nýmyndun æða
- Samdráttur í sárinu

Proliferation
2 days - 3 weeks



- ↑ Fibroplasia
- Fibronectin
- Hyaluronic acid
- ↑ Granulation
- ↑ T-cell infiltration
- ↑ Formation of capillaries
- ↑ Wound contraction
- ↑ Cytokine release
- bFGF, EGF, KGF
- TGF- α and β
- ↓ Inflammatory response by T_H_1
- ↓ Inflammatory cytokines, chemokines, proteases

TRENDS in Molecular Medicine, 2005

Uppbyggingarfásinn

- Blóðstorkan eyðist
- Uppbygging kollagens og millifrumuefnis
- Þroskun æðanna og þeim fækkar
- Örvefur minnkar

Remodelling
3 weeks - 2 years

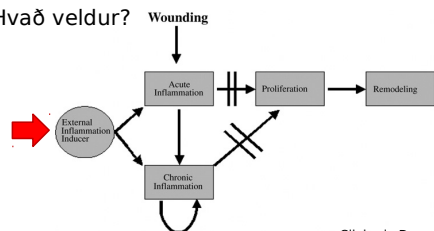


- ↑ Clot lysis
- ↑ Cross-linking of collagen, increase in tensile strength
- ↑ Matrix production, wound filling and contraction
- ↑ Scar tissue maturation and thinning
- ↑ Maturation of capillaries and blood vessels
- ↓ T_H_1
- ↓ TIMPs, inhibitors of elastase and serine proteases

TRENDS in Molecular Medicine, 2005

Bólguhjöðnun verður ekki alltaf

- Ef bólga hjaðnar ekki getur hún orðið langvinn
- Hvað veldur?

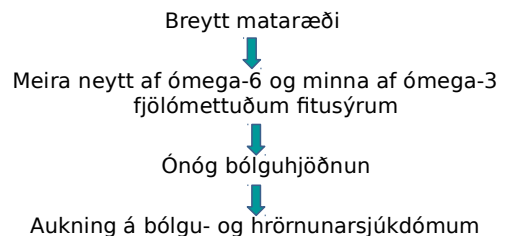


Clinics in Dermatology, 2007

Áhrif fiskolíu í fæði á myndun og hjöðnun bólgu í músum

- Valgerður Tómasdóttir, doktorsverkefni, lauk í september 2014
- Ingibjörg Harðardóttir, prófessor úr lífefna- og sameindalíffræði, læknaeild HÍ
- Arnór Víkingsson, sérfræðingur í gigtlækningum, Landspítali og Þraut

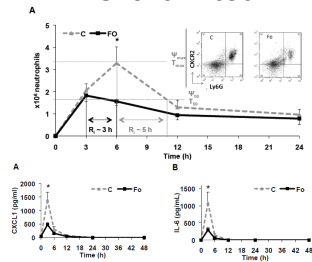
Vinnutilgáta



Myndun kviðarholtsbólgu í músum

- Mýs fá “vestrænt fæði” án (viðmið) eða með fiskolíu
- Mýsnar eru bólusettar með BSA og kviðarholtsbólga mynduð með því að sprauta BSA í kviðarholið
- Mýsnar eru aflífaðar fyrir (0h) og á ýmsum tímarpunktum eftir bólugmyndun
- Kviðarholtsvökvar er safnað og í honum mældar ýmsar frumur og sameindir

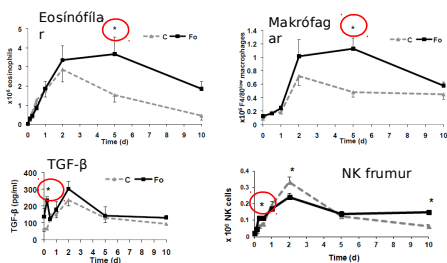
Fiskolía í fæði



Dregur úr fjölda neutrófila og magni flakkbodans CXCL1 og bólgubodennisins IL-6

Tomasdóttir et al, J Nutr Biochem, 2013

Fiskolía í fæði



Eykur fjölda NK frumna, eosínófila, fjölda makrófaga sem tengjast bólguhjöðnun og magn boðennisins TGF-β

Tomasdóttir et al, J Nutr Biochem, 2013

Samantekt og ályktun

- Fiskolía í fæði dregur úr frumum og sameindum sem eru tengdar bólgusvari
- Fiskolía í fæði eykur frumur og sameindir sem eru tengdar bólguhjöðnun
- Fiskolía í fæði getur hugsanlega dregið úr bólgum með því að draga úr upphafsbólgu og flýta fyrir og auka bólguhjöðnun

Thank You!