

# Sérkenni langvinnra sára

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

Ráðstefna samtaka um sárameðferð  
 26. október 2012

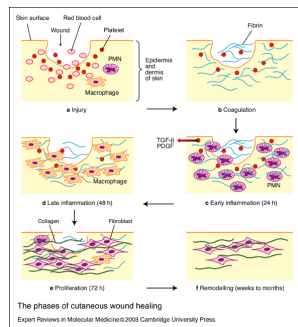


## Ferill sáragróningar

- 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)
- Frumufjölgunarfasinn (proliferation)
- Uppbyggingarfasinn (remodelling)



Expert Reviews in Molecular Medicine, 2003

## Bólgufasinn

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

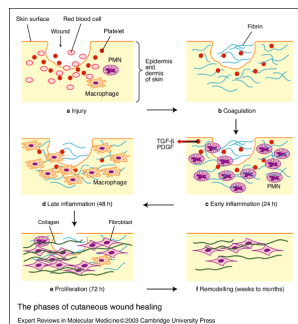


- ↑ Platelet activation
- ↑ Clotting
- ↑ T<sub>H</sub>1 gene and release of T<sub>H</sub>1
- ↑ cytokines
  - TGF-β
  - PDGF
  - VEGF
- ↑ Prostaglandins
- ↑ Kinins
- ↑ Other inflammatory mediators
- ↑ Influx of PMNs and MØs
- ↑ Proteases
- ↑ Laminin-5

TRENDS in Molecular Medicine,

## Þrjár fasar sáragróningar

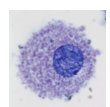
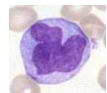
- Bólgufasinn (inflammation)
- Frumufjölgunarfasinn (proliferation)
- Uppbyggingarfasinn (remodelling)



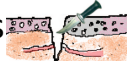
Expert Reviews in Molecular Medicine, 2003

## Hvaða frumur koma bólgunni af stað? Staðbundnar frumur

- Makrófagar
  - Búa í öllum vefjum og sjá um að hreinsa til
  - Ruslakarlar
  - Við ræingu seyta þeir ýmsum bólguboðefnum, efnatogum, ofl.
- Mastfrumur
  - Búa undir húð og slímhúð og í kringum æðar
  - Seyta histamíni, fituboðefni, ofl.



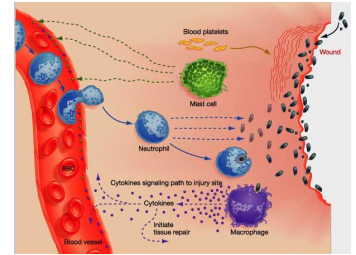
# Upphaf bólgusvarins



- Staðbundnar frumur skynja hættu (danger signal)
  - Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)
  - Damage-associated molecular patterns (DAMPs)
  - Makrófagar hafa viðtaka fyrir DAMP og PAMP sameindir
  - Toll-líkir viðtakar
  - NOD viðtakar
  - RAGE viðtakinn
- 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 vefnum
  - Seyta efnum sem beint eða óbeint **draga bólgufrumur út úr æðunum** og í átt að skemmda vefnum
  - Fyrst kom neutrófilar
  - Svo mónócýtar sem verða að makrófögum
  - Eosínófilar



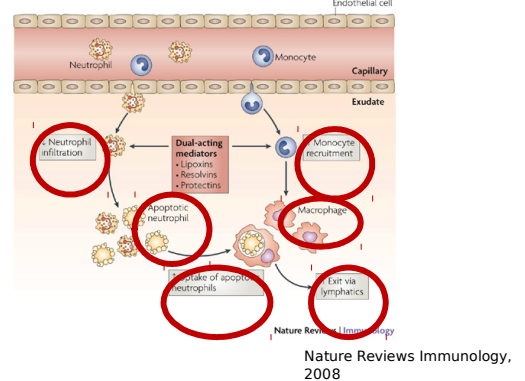
## Frumur sem koma á staðinn (ífarandi frumur)

- Neutrófilar
  - Aðal átfrumummar, fara bara út úr æðum þar sem er bólgá
  - Þessar frumur eru "einkennisfrumur" bólgusvarsins
- Mónócýtar
  - Mónócýtar verða að makrófögum
  - Leysa þá þreyttu af hólm
- Eosínófilar
  - Sérstakar átfrumur sem taka m.a. þátt í ofnæmi
  - Hlutverk í hjöðnun bólgú
- Eitilfrumur
  - Aðal frumur sérhæfða ónæmiskerfisins



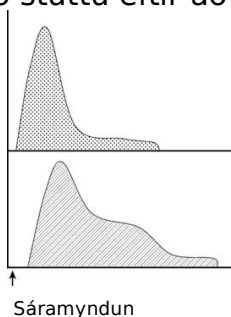
Að lokum hættir bólgan = bólguhjöðnun

- Bólguhjöðnun er virkt ferli



## Bólguhjöðnun

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

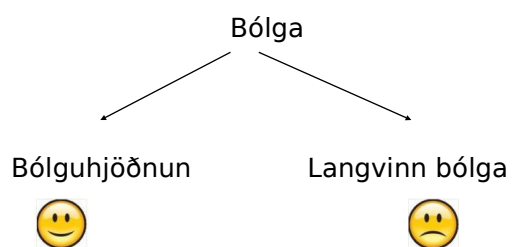


Bólguferillinn

Bólguhjöðnunin

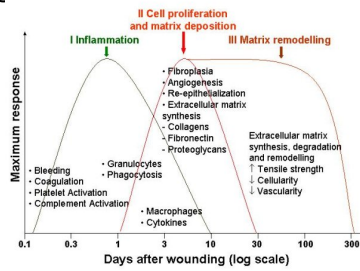
Journal of Investigative Dermatology, 2007

## Bólguhjöðnun verður ekki alltaf



## Seinni þættir í sáragróningu

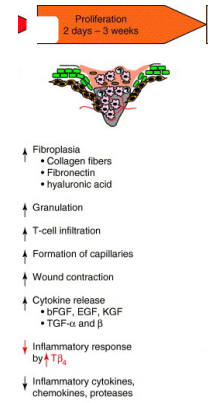
- Bólguferinn (inflammation)
- Frumfjölgunarferinn
- Uppbyggingarferinn



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

## Frumfjölgunarferinn

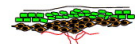
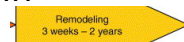
- Dregur úr bólgu
- Nýmyndun þekjufrumna
- Fibróblastar og mesenkýmal frumur sérhæfast og geta flust úr stað, fjölgað sér
- Nýmyndun æða
- Samdráttur í sárinu



TRENDS in Molecular Medicine, 2005

## Uppbyggingarferinn

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

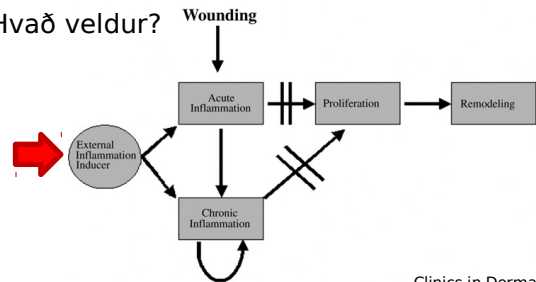


- ↑ Clot lysis
- ↑ Cross-linking of collagen, increase in tensile strength
- ↑ Matrix production, wound filling and contraction
- ↑ Scar tissue maturation and thinning
- ↑ Maturation of capillaries and blood vessels
- ↓  $T\beta_4$
- ↓ TIMPs, inhibitors of elastase and serine proteases

TRENDS in Molecular Medicine,

## 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, doktorsnemi
- Ingibjörg Harðardóttir, prófessor í lífefna- og sameindalíffræði, læknadeild HÍ
- Arnór Víkingsson, sérfræðingur í gigtlækningum, Landspítali og Praut

## Vinnutilgáta

Breytt mataræði



Meira neytt af ómega-6 og minna af ómega-3 fjölmettuðum fitusýrum



Ónóg bólguhjöðnun

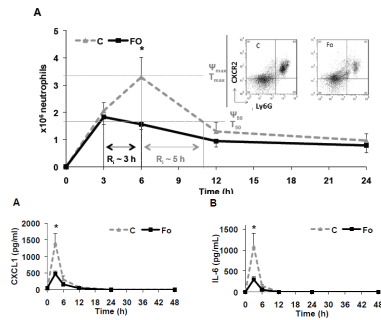


Aukning á bólgu- og hörnunarjúkdómum

## 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 tímapiunktum eftir bólgu myndun
- Kviðarholtsvöskvar er safnað og í honum mældar ýmsar frumur og sameindir

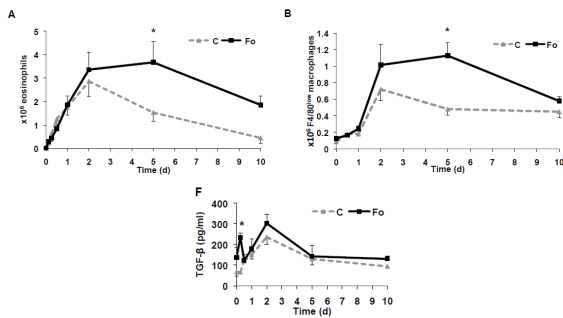
## Fiskolía í fæði



### Dregur úr fjölda neutrófíla og magni flakkbodans CXCL1 og bólgubodæfnisins IL-6

Tomasdottir et al, handrit í vinnslu

## Fiskolía í fæði



### Eykur fjölda eosínófila, fjölda makrófaga sem tengjast bólguhjöðnun og magn boðefnisins TGF-β

Tomasdottir et al, handrit í vinnslu

## 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

