

تغییرات بیانی ژن‌ها در فرآیند ترمیم زخم و نقش فناوری نانو در ترمیم آسیب‌های پوستی

خلاصه

اختلالات و ناهنجاری‌های پوستی ناشی از عوامل ژنتیکی و ارثی، بیماری‌ها، تصادفات، سوختگی‌ها و سایر حوادث بازتاب‌های روانی و اجتماعی ناخوشایندی را در زندگی افراد مبتلا ایجاد می‌کند که صرف‌نظر از هزینه‌های درمانی و بهداشتی ممکن است به ناهنجاری‌های رفتاری دیگری از جمله گوشه‌گیری و افسردگی در افراد مبتلا منتهی گردد. امروزه، مطالعات زیادی در سرتاسر جهان برای درک بهتر فرآیند ترمیم آسیب‌های پوستی و زخم‌ها به منظور کمک به اینگونه افراد صورت می‌گیرد. تا به امروز پیشرفت‌های قابل توجهی در درمان اختلالات پوستی حاصل شده است. شناخت فرآیند ترمیم زخم و ژن‌ها و مولکول‌های درگیر در این مسیر چه در محیط *In vivo* و چه در محیط *In vitro* می‌تواند به طراحی روش‌های درمانی مؤثر و کارآمد کمک نماید. ژن‌ها و فاکتورهای متعددی بدین منظور شناسایی شده‌اند و مشخص شده است که نقص یا بیان نامناسب در هر یک از آن‌ها می‌تواند منجر به اختلال در فرآیند ترمیم زخم گردد. یکی از فناوری‌های نوین که کمک شایان توجهی به فرآیند ترمیم زخم می‌کند، فناوری نانوذرات می‌باشد. مطالعات نشان داده است که این ذرات بر روی بیان ژن‌های درگیر در فرآیند ترمیم زخم نیز مؤثر می‌باشند. در این مقاله مروری سعی شده است که ژن‌های مؤثر در فرآیند ترمیم زخم بیان شوند و نقش فناوری نانو در این زمینه توصیف گردد.

واژه‌های کلیدی: بیان ژن، ترمیم زخم، فناوری نانو

زهرا حاج ابراهیمی^۱
مینا سادات نادری^۲
سید مهدی طبایی^۳

۱. استادیار، پژوهشگاه هوافضا، وزارت علوم،
تحقیقات و فناوری، تهران، ایران

۲. پژوهشگر مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی جهاد
دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳. استادیار پوست و مو، مرکز تحقیقات لیزر در
پزشکی جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران،
تهران، ایران

نویسنده مسئول: سیدمهدی طبایی تلفن: ۰۲۱۶۶۴۰۴۷۲۰
پست الکترونیک: mtaba@jdtums.ir

مقدمه

ناهنجاری‌های پوستی ناشی از عوامل مختلف مانند سوختگی‌ها، زخم‌های حاصل از بیماری‌های مختلف مانند دیابت، بیماری‌های پوستی و غیره مشکلات زیادی را در زندگی فردی و اجتماعی افراد ایجاد می‌کند [۱]. امروزه، معرفی روش‌های درمانی جدید، مؤثر و کارآمد برای این گونه اختلالات از اهمیت به‌سزایی برخوردار است.

ترمیم زخم یک فرآیند فیزیولوژیکی ضروری است که در هموستازی بافتی بسیار اهمیت دارد [۲ و ۱]. این فرآیند در برخی از بیماری‌ها دچار اختلال می‌شود و مشکلات پاتولوژیکی متعددی را برای فرد ایجاد می‌نماید. تعداد زیادی از مردم در سرتاسر جهان از زخم‌های ناشی از سوختگی‌ها، زخم بستر و زخم‌های دیابتی رنج می‌برند. مطالعات آماری نشان داده است که ۵۰ درصد افراد دارای دیابت در طول حیات خود به زخم پای دیابتی مبتلا می‌شوند [۳]. مطالعات زیادی که در طول بیش از ۱۰۰ سال انجام شده است منجر به روشن شدن فرآیند ترمیم زخم به ویژه از دیدگاه ژنتیکی در سطح پوستی شده است.

پوست یک بافت پیچیده است که زخم‌های عمیق در آن منجر به آسیب ساختار و لایه‌های سلولی متعددی می‌شود که به ترتیب از بیرون به درون عبارت‌انداز: لایه کراتینوسیت اپیدرمی (اولین سد دفاعی بدن که محیط داخلی بدن را از محیط خارج جدا می‌سازد) که دارای فولیکول‌های مو و غدد عرق می‌باشد، غشاء پایه [Basement Membrane (BM)] که در پایین‌ترین سطح لایه اپیدرم قرار گرفته است و لایه درم با ساختار پیچیده شامل سلول‌های فیبروبلاست، ماتریکس خارج سلولی Extra Cellular Matrix (ECM)، سلول‌های عصبی، عروق لنفاوی و خونی می‌باشد [۴]. واژه زخم، آسیب در سطح سلولی را نیز شامل می‌شود [۱]. در طول مراحل مختلف فرآیند ترمیم زخم (پاسخ اولیه، پاسخ التهابی، تکثیر، فاز مهاجرت و فاز نهایی ترمیم)، رده‌های سلولی مختلفی نقش دارند. در سال‌های اخیر، معرفی روش‌های جدید در مطالعه بیان ژن‌ها به صورت انبوه مانند روش میکروآرای (Microarray) منجر به افزایش قابل توجهی در دانش ما در حوزه ژنتیک فرآیند ترمیم زخم شده است. در این مقاله به معرفی ژن‌های درگیر در فرآیند ترمیم زخم و روش‌های جدید درمانی به کمک فناوری نانو برای القای این ژن‌ها می‌پردازیم.

روش مطالعه

این مطالعه یک مطالعه مروری است و داده‌ها با جستجو در بانک‌های اطلاعاتی و مطالعه مقالات متعددی که در ارتباط با مکانیسم‌های سلولی و مولکولی ترمیم زخم و روش‌های درمان و ترمیم زخم بود، جمع‌آوری شد. در مبحث ترمیم زخم روش‌های نوینی که متکی بر استفاده از فناوری نانو بود جستجو و جمع‌آوری شد.

مکانیسم ترمیم زخم

اولین مرحله در فرآیند ترمیم زخم، پاسخ اولیه عروقی به بافت آسیب‌دیده می‌باشد. زمان این پاسخ از لحظه شروع آسیب، به مدت ۱۰ دقیقه و به منظور توقف خونریزی می‌باشد [۲ و ۱]. در این مرحله سلول‌های آسیب‌دیده در محل زخم موادی را ترشح می‌کنند که این مواد منجر به تنگی عروق و در نتیجه جلوگیری از خونریزی می‌شود. در واقع، آسیب بافتی و زخم پوستی منجر به پارگی عروق و خونریزی در محل می‌گردد که با فعال شدن پاسخ انعقادی و تشکیل رشته‌های فیبرین ادامه می‌یابد و در نهایت لخته تشکیل شده از پیشروی خونریزی جلوگیری می‌کند [۵-۱]. دومین مرحله از فرآیند ترمیم، پاسخ التهابی (Inflammation) می‌باشد. این پاسخ تا یک هفته نیز ادامه می‌یابد [۱ و ۵]. در واقع، ایجاد لخته یک سیگنال ترمیمی می‌باشد که منجر به فراخوانده شدن مونوسیت‌ها به محل زخم یک‌روز پس از شروع آسیب می‌شود و سپس به ماکروفاژها تبدیل می‌شوند. پلاکت‌ها در محل شروع به ترشح فاکتور رشد مبدل (TGFs)، فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGFs) و فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGFs) می‌کنند که سلول‌ها را برای رشد و تکثیر تحریک می‌کند همچنین نقش ماکروفاژها پاکسازی محل آسیب از طریق ریزه‌خواری و ترشح سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد می‌باشد. مطالعات نشان داده است که ماکروفاژها با ترشح اینترلوکین‌ها از جمله اینترلوکین ۱ و ۲ در ترمیم زخم مؤثرند. بعد از پایان روز سوم و پایان پاسخ التهابی، لکوسیت‌ها از محل زخم مهاجرت می‌کنند. در صورت رخ دادن عفونت، دوباره لکوسیت‌ها به محل فراخوانده می‌شوند و پاکسازی را از سر می‌گیرند. این امر موجب طولانی‌تر شدن مرحله پاسخ التهابی و فرآیند ترمیم زخم می‌شود. یکی از نمودهای این مرحله تورم و قرمزی می‌باشد. این امر ناشی از ترشح هیستامین، سروتونین و برادی‌کینین در محل است. این فاکتورها منجر به گشاد شدن رگ‌های خونی کوچک و در نتیجه جریان بیشتر خون در محل آسیب‌دیده و در نهایت تورم و قرمزی می‌شود [۹-۱]. مرحله تکثیر (Proliferation) از روز چهارم آسیب شروع می‌شود. در این مرحله رگ‌های خونی در محل آسیب تشکیل می‌شود و تکثیر سلولی و تولید کلاژن برای ترمیم بافت پوست صورت می‌گیرد. سلول‌های فیبروبلاست پس از پاکسازی محل آسیب توسط ماکروفاژها به داخل زخم از لایه درم مهاجرت می‌کنند و شروع به تکثیر در محل آسیب می‌نمایند. فیبروبلاست‌ها بیشتر نزدیک لبه‌های زخم دیده می‌شوند و در معرض محیط مناسب رشد و فشار اکسیژنی حدود ۴۰ میلی‌متر جیوه می‌باشند. در کشت سلولی، این فشار اکسیژن برای تکثیر فیبروبلاست‌ها مناسب است. فیروپلازی (تکثیر فیبروبلاست‌ها) توسط مکانیسم‌های متعددی تحریک می‌شود که با ترشح فاکتور رشد شبه‌انسولینی (Insulin-like Growth Factor 1; IGF-1) و TGF β و PDGF از پلاکت‌ها آغاز می‌شود و توسط سایتوکین‌های ترشح‌شده از ماکروفاژها ادامه می‌یابد. همچنین گفته می‌شود که فیبروبلاست‌ها IGF-1 را ترشح می‌کنند.

ها و تولید ماتریکس خارج سلولی توسط این سلول‌ها می‌شوند. در نهایت، موجب القای فنوتیپ میوفیبروبلاستی در سلول‌های فیبروبلاست می‌شود [۱۶ و ۱۷]. به دنبال آسیب، PDGF به مقدار زیاد از پلاکت‌ها ترشح می‌شود و در مایع زخم یافت می‌شود. بیان ژن PDGF و رسپتور آن در محل زخم در سلول‌های موش، خوک و انسان توسط روش هیبریداسیون درمحل و ایمونوهیستوشیمی نشان داده شده است [۱۴، ۲۱-۱۸]. الگوی بیان ژن و رسپتور آن حاکی از مکانیسم عملکرد پاراکرینی برای این فاکتور رشد است به گونه‌ای که بیان لیگاند به‌طور غالب در اپیدرمیس است در حالی که رسپتور آن در لایهٔ درم و بافت‌های گرانوله شده بیان می‌شود. همچنین نشان داده شده است که بیان ژن و رسپتور آن در زخم‌هایی که در ترمیم دچار مشکل هستند مانند زخم‌های دیابتی کاهش می‌یابد [۱۴ و ۲۲] که بیان‌کنندهٔ این واقعیت است که بیان این ژن و رسپتور آن در یک سطح معین برای ترمیم زخم ضروری است. اختلال در ترمیم زخم به‌موجب تأخیر در بیان ژن PDGF و رسپتور آن در موش‌های سالخورده تأییدکنندهٔ این امر است [۲۳]. از طرفی بیان بیش از حد ژن PDGF منجر به ایجاد هایپر تروفیک اسکار به علت تأثیر PDGF بر تکثیر فیبروبلاست‌ها و تولید ماتریکس خارج سلولی می‌گردد [۲۴ و ۲۵]. با توجه به موارد گفته شده، PDGF دارای دو نقش در ترمیم زخم می‌باشد: نقش فوری آن تحریک تکثیر فیبروبلاست می‌باشد و نقش بعدی آن القای فنوتیپ میوفیبروبلاستی می‌باشد. خنثی کردن PDGF با آنتی‌بادی موجب کاهش ۵۰ درصد اثر میتوژنیک مایع زخم بر فیبروبلاست‌های کشت شده در آزمایشگاه می‌شود [۲۶]. استفاده از آنتی‌بادی یا موش‌های ترانس ژنیک برای PDGF و یا گیرندهٔ آن می‌تواند در آینده به روشن شدن بیشتر نقش مولکول‌های این خانواده در ترمیم زخم کمک کند.

ب- خانوادهٔ فاکتور رشد فیبروبلاستی

این خانواده (FGFs) دارای ۲۲ عضو است که عملکرد خود را از طریق ۴ گیرندهٔ تایروزین کینازی عرض غشایی (FGFR1-4) اعمال می‌کنند [۲۷]. تمایل این ۴ گیرنده برای اعضای مختلف این خانواده متفاوت است. گیرندهٔ شماره ۱ تا ۳ از طریق ویرایش‌های متناوب در دومین خارج سلولی پیچیدگی بیشتری کسب کرده است که بر روی خصوصیات اتصال آن‌ها به لیگاند تأثیرگذار است. معمولاً هر عضوی از این خانواده به گیرندهٔ خاصی متصل می‌شود. مولکول FGF1 به تمام انواع گیرنده‌ها متصل می‌شود و FGF7 تنها به نوع خاص واریانت FGFR2 یعنی FGFR2IIIb متصل می‌شود [۲۸]. مولکول FGF با میانکنش با پروتئوگلیکان هپارین سولفات در مقابل پروتئولیز یا دناتوره شدن گرمایی مقاوم می‌شود و این اتصال برای فعال شدن مسیر سیگنالی این مولکول از طریق گیرندهٔ آن ضروری است [۲۹]. اغلب اعضای این خانواده نقش میتوژنیک دارند و موجب تحریک تکثیر اکثر سلول‌ها از هر سه لایهٔ جنینی مزودرمی، اکتودرمی و آندودرمی می‌شوند. تنها استثناء برای FGF7 است که به

فاکتور رشد اپیدرمی (Epidermal Growth Factor; EGF) نیز از راه خون به محل آسیب انتقال می‌یابد. در محل زخم ابتدا کلاژن نوع III ساخته می‌شود و سپس این کلاژن جای خود را به کلاژن نوع I می‌دهد. برای اتصال مولکول‌های کلاژن به یکدیگر مولکول آهن به عنوان کوفاکتور، اکسیژن و ویتامین C لازم است. حضور کلاژن در ماتریکس خارج سلولی منجر به استحکام بافت می‌شود [۱۰]. در مرحلهٔ پایانی ترمیم، تکامل رشته‌های کلاژن ادامه می‌یابد. به تدریج آب و رگ‌های خونی، قدرت و استحکام و کشش زخم بیشتر می‌شود و اسکار تشکیل می‌شود و تشکیل سلول‌های اپیدرمال جدید از طریق تقسیم سلولی و مهاجرت سلولی از اطراف زخم شروع می‌شود که در نهایت منجر به بهبود زخم می‌گردد [۱۱].

تغییرات بیانی ژن‌ها در فرآیند ترمیم زخم

صرف نظر از اهمیت میانکنش‌های سلولی و ماتریکس سلولی در فرآیند ترمیم زخم، تمامی مراحل ترمیم زخم توسط طیف وسیعی از فاکتورهای رشدی و سیتوکین‌ها کنترل می‌شود. مطالعات زیادی اثر سودبخش بسیاری از فاکتورهای رشد را مانند فاکتور رشد فیبروبلاستی (Fibroblast Growth Factors) FGFs، فاکتور ماکروفاژ گرانولوسیت تحریک کنندهٔ کلنی GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor) و فاکتور رشد مشتق از پلاکت در فرآیند ترمیم زخم هم در مدل‌های حیوانی و هم در بیماران که از انواع اختلالات در ترمیم زخم رنج می‌برند، اثبات کرده است [۱۲ و ۱۳]. با این وجود نقش فاکتورهای رشد داخلی در فرآیند ترمیم تنها تا حدودی مشخص شده است و در اغلب موارد عملکردی که برای هر یک از این فاکتورها پیشنهاد شده است حاصل از مطالعات آزمایشگاهی و داده‌های کشت سلول بوده است و عملکرد آن‌ها در محیط داخل بدن هنوز تأیید نشده است. تکنولوژی موش ترانس ژنیک و knock out، چشم‌انداز جدیدی را برای مطالعهٔ عملکرد ژن‌های مختلف در طول تکوین فراهم نمود. این تکنولوژی‌ها امکان مطالعهٔ عملکرد ژن‌ها را از طریق ۱- آزمایش به دست آوردن عملکرد (افزایش بیان ژن) و ۲- آزمایش از دست دادن عملکرد (خاموش کردن ژن) فراهم نمود. در حال حاضر تعداد زیادی موش‌های ترانس ژنیک در دسترس هستند که مطالعهٔ عملکرد ژن‌های حذف شده، جهش یافته یا افزایش یافته را در انواع فرآیندهای ترمیم از جمله فرآیند ترمیم زخم امکان‌پذیر ساخته است.

الف- خانوادهٔ فاکتورهای رشد مشتق از پلاکت

این خانواده فاکتورهای رشد هومو یا هترودایمی هستند که عملکرد خود را از طریق اتصال به سه گیرنده تایروزین کینازی مختلف عرض غشایی انجام می‌دهند [۱۴ و ۱۵]. این فاکتورها اولین موادی بودند که نقش آن‌ها در ترمیم و مهاجرت نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها شناخته شد. همچنین این خانواده موجب افزایش تکثیر فیبروبلاست

فاکتور رشد اپیدرمی متصل‌شونده به هپارین (Heparin-Binding EGF [HB-EGF])، آمفی رگولین (Amphiregulin)، اپی رگولین (Epiregulin)، بتاسلولین (Betacellulin)، نورگولین (Neuregulin)، اپی ژن (Epigen) و پروتئین‌های کدشونده توسط واکسینا ویروس و سایر پاکس ویروس‌ها می‌باشد [۴۱ و ۴۲]. همچنین بسیاری از پروتئین‌هایی که به‌عنوان نورگولین شناخته می‌شوند و از مولکول‌های ذکرشده مجزا هستند مانند هرگولین (Heregulins) و فاکتورهای تمایز Neu ۱ تا ۴ [Neu Differentiation Factors, NDF 1-4]، می‌توانند به گیرنده‌های فاکتورهای رشد اپیدرمی متصل شوند [۴۳]. تمامی این فاکتورها عملکرد خود را از طریق اتصال به ۴ گیرنده شامل EGFR/ErbB1، HER2/ErbB2، HER3/ErbB3 و HER4/ErbB4 اعمال می‌کنند. اتصال لیگاند موجب هومو یا هتروداپرم شدن این گیرنده‌ها می‌شود [۴۳]. افزایش بیان این گیرنده‌ها به‌ویژه HER2 معمولاً در سرطان‌های انسانی گزارش شده است بنابراین در تومورزایی نقش دارد. به‌علاوه برخی آزمایشات نقش مثبت EGF، TGF- α و HB-EGF را در ترمیم زخم نشان داده است که حاکی از این امر است که این فاکتورهای رشد در فرآیند ترمیم زخم در داخل بدن دخیل هستند [۴۴ و ۴۵].

اولین شواهد نقش این فاکتورهای رشد در ترمیم زخم از آنالیز مایع زخم می‌آید و مشخص شد که فاکتورهای شبیه فاکتورهای رشد اپیدرمی در مایع جمع‌شده از زخم موش صحرایی دیده می‌شود [۱۴]. همچنین سطوح مختلفی از EGF و TGF- α در مایع جمع‌شده در محل زخم افرادی با سوختگی‌های کم تا متوسط دیده شد [۴۷]. همچنین برخی گزارشات حاکی از سطح بالایی از بیان HB-EGF در مایع حاصل از زخم‌های سوختگی در انسان می‌باشد [۴۸]. از آنجاکه این فاکتور دارای اثر میتوزنی بر فیبروبلاست و کراتینوسیت است، بنابراین پیشنهاد می‌شود که دارای نقش مهمی در اپیتالیزاسیون و تشکیل بافت‌های گرانوله باشد. همچنین واکنش آن با فاکتور رشد شبه‌انسولینی در القای تکثیر کراتینوسیت‌ها در مایع زخم اثبات شد [۴۹]. برای تعیین منبع سلولی این فاکتورهای رشد اپیدرمی با تکنیک‌های بررسی بیان ژن و هیبریداسیون، بیان TGF- α در ماکروفاژها و ائوزینوفیل‌ها در محل زخم گزارش شد. همچنین کراتینوسیت‌های لایه اپیدرمی در لبه زخم و سلول‌های اپی تلیالی فولیکول مو نیز مشخص شد که TGF- α را بیان می‌کنند [۵۰].

لیگاند EGF، TGF- α و HB-EGF عملکرد خود را از طریق اتصال به گیرنده تائوروزین کینازی عرض غشایی EGFR اعمال می‌کنند. بیان این ژن در سطح mRNA و پروتئین در محل زخم گزارش شده است که در مراحل شروع افزایش می‌یابد و بعد از آن دچار کاهش می‌شود. این افزایش و کاهش با افزایش و کاهش ضخامت اپیدرم همراه است [۵۱] که بیانگر نقش EGFR در اپیتالیزاسیون زخم‌های پوستی می‌باشد. بیان این گیرنده در کراتینوسیت‌های حاشیه زخم، کراتینوسیت‌های

نظر می‌رسد تنها بر روی سلول‌های اپی تلیالی حداقل در افراد بالغ مؤثر است [۳۰]. علاوه بر نقش میتوزنی، FGFها مهاجرت و تمایز سلول‌های هدف را نیز تنظیم می‌کنند و برخی از آن‌ها دارای نقش محافظتی نیز می‌باشند و بقاء سلول را در شرایط استرس‌زا تضمین می‌کنند [۳۰]. برخی مطالعات در *in vivo* بیانگر نقش FGF در ترمیم زخم می‌باشد به‌ویژه FGF1 و FGF2 که مشخص شده‌است در رگزایی مؤثرند [۳۱]. همچنین FGF دارای نقش میتوزنی بر روی برخی سلول‌های موجود در محل زخم مثل فیبروبلاست‌ها و کراتینوسیت‌ها است [۳۲]. مطالعات نشان داده‌است که FGF1، FGF2، FGF4، FGF7، FGF10 و FGF10 در ترمیم بافت‌ها مؤثرند [۳۰ و ۳۲]. مطالعات با روش ایمونوهیستوشیمی نشان داده‌است که FGF2 در مایع زخم انسان، موش و خوک وجود دارد. بیان FGFها با روش RT-PCR نیز در محل زخم بررسی شد. با استفاده از تکنیک هیبریداسیون مشخص شد که FGF7 و FGF7 در کراتینوسیت خوک در محل اپیدرم بیان می‌شود [۳۳]. همچنین بیان mRNA برای FGF1، FGF2، FGF5، FGF7 و FGF7 به‌هنگام آسیب و زخمی شدن در پوست موش افزایش می‌یابد [۳۴] به‌طوری که بیان FGF7 تا ۱۰۰ مرتبه در طول ۲۴ ساعت افزایش می‌یابد. این افزایش غیرمترقبه FGF7 در زخم‌های انسانی نیز [۳۵] گزارش شد که ناشی از بیان آن در فیبروبلاست‌های لایه درم در مجاورت زخم می‌باشد. علاوه بر این، بیان تمام گیرنده‌های این خانواده در پوست موش سالم و در محل زخم گزارش شده است [۳۴]. گیرنده FGFR2IIIb در محل زخم در اپیدرم موش، خوک و انسان بیان آن دیده شده است و بیان FGFR1 در لایه اپیدرم و عروق خونی در محل زخم در موش صحرایی گزارش شده است [۳۵ و ۳۶]. مطالعات حاکی از این‌است که کاهش بیان FGF در محل زخم با اختلال در ترمیم زخم همراه است به‌طوری که در موش‌های دیابتی که ترمیم زخم مختل می‌شود بیان FGF1، FGF2 و FGF7 کاهش می‌یابد [۳۷]. همچنین در موش‌های پیر که ترمیم زخم با مشکل مواجه می‌شود، بیان FGF2 و پاسخ‌های رگزایی کاهش می‌یابد و بیان این ژن به‌دنبال زخمی شدن در موش‌های نرمال و نه دیابتی افزایش می‌یابد. با استفاده از آنتی‌بادی پلی‌کلونال بر علیه FGF2 مشخص شد که رگزایی و تولید کلاژن در محل زخم کاهش می‌یابد [۳۸]. همچنین موش‌های ناکاوت برای این ژن، مشخص شد که ترمیم زخم‌های عمیق این موش‌ها با مشکل همراه هستند [۳۹] و تولید کلاژن در محل زخم در این موش‌ها کاهش می‌یابد. همچنین مطالعات حاکی از این است که افزایش بیان FGF7 در فیبروبلاست و گیرنده آن در کراتینوسیت‌ها در محل زخم بیانگر این نکته است که این دو ژن موجب تحریک اپیتالیزاسیون در محل آسیب به‌روش پاراکرینی می‌شوند [۴۰].

ج- خانواده فاکتورهای رشد اپیدرمی

خانواده فاکتورهای رشد اپیدرمی (EGF) شامل EGF، فاکتور رشد مدول آلفا [Transforming Growth Factor- α (TGF- α)،

که حضور هر دو فاکتور برای رگزایی به‌طور نرمال در محل زخم ضروری است. مطالعات توسط دیگران بیان VEGF-C، VEGF-D و گیرنده آن‌ها VEGFR-3 را نیز در فرآیند ترمیم زخم نشان داده‌اند [۶۲].

ر- بیان ژن آنژیوپوئیتین و فرآیند ترمیم زخم

علاوه بر خانواده فاکتورهای رشد اندوتلیال عروق، آنژیوپوئیتین نیز بر اندوتلیال عروق تأثیرگذار است. تا به امروز ۴ نوع متفاوت آنژیوپوئیتین شناخته شده است که نقش خود را از طریق گیرنده تائروزین کینازی عرض غشایی Tie2 اعمال می‌کنند که به مقدار زیاد در سلول‌های اندوتلیالی موجود می‌باشد. از طرف دیگر نشان داده شده است که آنژیوپوئیتین ۱ و ۲ موجب فعال شدن این گیرنده می‌شوند. برخلاف خانواده فاکتورهای رشد اندوتلیال عروق، آنژیوپوئیتین تأثیری بر تکثیر سلول‌های اندوتلیال ندارد بلکه آنژیوپوئیتین ۱ موجب پایداری عروق و آنژیوپوئیتین ۲ موجب ناپایداری و تغییر شکل عروق می‌شود [۵۵]. اولین شواهد برای نقش آنژیوپوئیتین در فرآیند ترمیم از مطالعات Wong و همکاران او [۶۳] به دست آمد. آن‌ها نشان دادند که بیان گیرنده آنژیوپوئیتین در مدل زخم موش و موش صحرایی افزایش می‌یابد. همچنین بیان آنژیوپوئیتین ۱ و ۲ در محل زخم در موش دیده شد با این تفاوت که بیان آنژیوپوئیتین ۱ با آسیب تغییری نمی‌کرد در حالی که بیان آنژیوپوئیتین ۲ با آسیب افزایش می‌یافت [۶۴]. در موش‌های دیابتی بیان آنژیوپوئیتین ۲ افزایش و بیان VEGF-A کاهش می‌یافت که حاکی از این است که اختلال در رگزایی در موش‌های دیابتی ممکن است ناشی از عدم تعادل در بیان این دو ژن باشد [۶۵].

و- فاکتور رشد شبه انسولینی

فاکتور رشد شبه انسولینی (Insulin-Like Growth Factor=IGF) از ۱ و ۲ از محرک‌های میتوژنی و حفظ بقاء در انواع مختلف سلول‌ها می‌باشند و فعالیت خود را به‌روش اتوکراین، پاراکراین یا آندوکراین و به‌واسطه گیرنده IGF نوع ۱ اعمال می‌کنند. برخی مطالعات بیانگر نقش IGF1 در فرآیند ترمیم زخم و به‌همراه سایر فاکتورهای رشد است. بیان IGF های ۱ و ۲ در محل زخم گزارش شده است [۶۶ و ۶۷] و مشخص شده است که به‌دنبال ایجاد زخم بیان این ژن‌ها توسط تمام سلول‌های لایه اپیدرم و ماکروفاژها القاء می‌شود. همچنین مشخص شده است که عدم بیان طبیعی این فاکتورها در محل زخم به‌عنوان نمونه در نمونه‌های دیابتی با اختلال در فرآیند ترمیم زخم همراه است. از طرفی افزایش بیش از اندازه IGF نوع ۱ در محل زخم منجر به تشکیل اسکار به میزان زیاد می‌گردد بنابراین برای ترمیم صحیح زخم، بیان مناسب این فاکتور در محل زخم ضروری است [۶۸].

ی- سایر ژن‌های مؤثر در فرآیند ترمیم زخم

علاوه بر ژن‌های ذکر شده در بالا، ژن‌های بسیار دیگری وجود دارند که

لایه اپیدرم، فولیکول مو و غدد عرق گزارش شده است [۵۲]. علاوه بر گیرنده‌های فاکتورهای رشد اپیدرمی، فاکتور تمایز Neu (NDF) نیز ممکن است در تنظیم ترمیم زخم مؤثر باشد. مشخص شده است که در طی فرآیند ترمیم، بیان این ژن افزایش می‌یابد که این افزایش بیان در پاسخ به افزایش FGF7 و HGF می‌باشد و در کراتینوسیت‌های کشت شده مشخص شده است که این دو فاکتور القاء کننده‌های بیان NDF می‌باشند [۵۳]. بیان این ژن در فیبروبلاست‌های لایه درمال با تکنیک هیبریداسیون در محل نشان داده شده است. عملکرد این ژن به واسطه گیرنده‌های HER2 و HER3 تحت تأثیر قرار می‌گیرد [۵۴]. همچنین مشخص شده است که NDF مهاجرت کراتینوسیت‌ها را در طی فرآیند ترمیم زخم به‌روش پاراکرینی القا می‌کند [۵۵].

د- خانواده فاکتورهای رشد اندوتلیال عروق

خانواده فاکتورهای رشد اندوتلیال عروق (Vascular Endothelial Growth Factor=VEGF) شامل نوع A تا D و فاکتور رشد جفت (Placenta Growth Factor=PLGF) می‌باشند که عملکرد خود را از طریق اتصال به سه گیرنده تائروزین کینازی عرض غشایی VEGFR-1، VEGFR-2، و VEGFR-3 اعمال می‌کنند. از آنجاکه این فاکتورها در طی فرآیند رگزایی در حین تکوین نقش دارند پیشنهاد می‌شود که در رگزایی در طی فرآیند ترمیم زخم نیز مؤثرند [۵۵]. بیان ژن VEGF-A به‌دنبال آسیب در محل زخم توسط کراتینوسیت‌ها و ماکروفاژها افزایش می‌یابد [۵۶] و بیان گیرنده آن نیز در عروق خونی بافت‌های گرانوله‌شده نشان داده شده است. این امر حاکی از این است که VEGF-A موجب تحریک رگزایی در محل زخم از طریق مکانیسم پاراکرینی می‌شود. نقش VEGF-A در ترمیم زخم با مطالعاتی که نشان داد کاهش آن یا تجزیه آن باعث اختلال در ترمیم زخم می‌شود، تأیید شد [۵۶ و ۵۷]. همچنین تیمار زخم‌های ایسکمی با VEGF-A یا فیبروبلاست‌هایی که بیان VEGF-A در آن‌ها افزایش یافته است فرآیند ترمیم زخم را سرعت می‌بخشد [۵۸]. نقش VEGF-A در ترمیم زخم از طریق مطالعاتی که در آن از آنتی‌بادی بر علیه این فاکتور استفاده کرده بودند، تأیید شد و مشاهده می‌شود که خنثی کردن VEGF-A با استفاده از آنتی‌بادی موجب کاهش رگزایی در محل زخم، انباشته شدن مایع زخم و تشکیل بافت‌های گرانوله می‌شود [۵۹].

علاوه بر VEGF-A، PLGF نیز اخیراً به‌عنوان تنظیم‌کننده رگزایی در فرآیند ترمیم زخم شناخته شد به‌گونه‌ای که بیان ژن و پروتئین آن در کراتینوسیت‌های مهاجرت‌کننده در محل زخم به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. همچنین سلول‌های اندوتلیال مویرگ‌های مجاور زخم نیز آن را بیان می‌کنند [۶۰]. همچنین موش‌های ترانسژنیک که این ژن را بیان نمی‌کنند، در فرآیند رگزایی ترمیم زخم اختلال دارند [۶۱] و ارتباط بین VEGF-A و PLGF در این مطالعات نشان داده شد و بیانگر این است

Growth Factor=CTGF): شامل اعضای مختلف چون WISP-1، WISP-2، WISP-3 می‌باشد و در مراحل مختلف تکوین، تمایز و فرآیندهای پاتولوژیکی نقش دارند [۸۱]. مشخص شده‌است که CTGF و Cyr61 در فرآیند ترمیم نیز مؤثرند و در تکثیر و کموتاکسی فیبروبلاست‌ها نقش دارند و القاء‌کننده پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی مثل کلاژن نوع ۱ و فیبرونکتین می‌باشد که برای ترمیم زخم ضروری هستند [۸۲] و به‌عنوان میانجی‌گرهای TGF- β نیز دیده شده اند [۸۳].

کموکین‌ها (Chemokines): علاوه بر فاکتورهای رشد ذکر شده، سیتوکین‌های دیگری نیز هستند که مشخص شده‌است در فرآیند ترمیم زخم مؤثرند که می‌توان به اینترلوکین‌ها (Interleukins)، لنفوکین‌ها (Lymphokines)، اینترفرون‌ها (Interferons) و فاکتور تومور نکروز آلفا (Tumor Necrosis Factor- α [TNF- α]) اشاره نمود [۸۴-۸۶]. مطالعات افزایش بیان این ژن‌ها در محل زخم و نقش آن‌ها در تکثیر و مهاجرت سلول‌ها به محل زخم را نشان داده‌اند. همچنین آزمایش‌ها با استفاده از موش‌های ترانس‌ژنیک و مدل‌هایی که دارای نقص در بیان این ژن‌ها بوده‌اند، حاکی از اختلال در فرآیند ترمیم زخم بوده‌است که باز تأکیدی دیگر بر نقش و اهمیت این فاکتورها در فرآیند ترمیم زخم می‌باشد.

سایر ژن‌های درگیر در فرآیند ترمیم زخم عبارت‌اند از: فاکتور تحریکی کلنی ماکروفاژ گرانولوسیت (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor=GM-CSF) با تأثیر میتوژنی بر روی کراتینوسیت‌ها [۸۷]، ژن لپتین (Leptin) [۸۸] و اینترلوکین ۱۰ با محدود کردن و پایان دادن به پاسخ‌های التهابی [۸۹].

استفاده از ذرات در سطوح نانو برای درمان زخم

علم و فناوری نانو همگرایی علوم مهندسی و زیست‌شناسی مولکولی است که منجر به توسعه ساختارها، وسایل و سیستم‌هایی در دامنه اتمی، مولکولی و یا ماکرومولکولی می‌شود. در این علم ساختارها در محدوده و اندازه ۱-۱۰۰ نانومتر مطالعه می‌شود. مطالعه در این محدوده به ما توانایی‌های زیادی می‌دهد از جمله: امکان ورود به فضای سیتوپلاسم به طوری که نانوذرات می‌توانند از سد غشای سلولی عبور کنند و منجر به فعال‌سازی مکانیسم‌های انتقالی اندوسیتیک و ترانسیتیک می‌شود. بسته بندی داروهای مولکولی کوچک در داخل نانوذرات می‌تواند ویژگی‌هایی از قبیل در دسترس بودن و سازگاری زیستی و همچنین ایمنی را بهبود بخشد. از طرف دیگر کینتیک و دینامیک دارویی ارتباط نزدیکی با سایز ذرات دارد که نانومواد در این زمینه نیز می‌توانند کمک‌کننده باشند. به طور کلی کار کردن با ذرات کوچک‌تر از ۱۰۰ نانومتر طیف وسیعی از مواد و رویکردهای جدیدی را فراهم می‌کند که می‌تواند در زمینه‌های درمانی مؤثر باشد و به‌همین دلیل بسیار مورد توجه قرار گرفته‌است.

در فرآیند ترمیم زخم مؤثرند که در ادامه به برخی از آن‌ها اشاره می‌شود.

فاکتورهای رشد وابسته به پلاسمینوژن Plasminogen-related Growth Factors (PRGF): که دارای دو عضو فاکتور رشد هپاتوسیتی (Hepatocyte Growth Factor=HGF) و پروتئین محرک ماکروفاژی (Macrophage-Stimulating Protein) MSP است که به‌صورت غیرفعال ترشح می‌شوند و سپس با برش پروتئولیتیکی به فرم فعال هترودایمر تبدیل می‌شوند [۶۹]. فاکتور HGF نقش میتوژنی بر روی سلول‌های کبدی دارد و به‌طور غالب توسط سلول‌هایی با منشأ مزودرمی تولید می‌شود. از آنجا که HGF موجب القای مهاجرت، تکثیر و تولید ماتریکس متالوپروتئینازها توسط کراتینوسیت‌ها می‌شود و تشکیل عروق خونی جدید را القاء می‌کند، پیشنهاد شده‌است که در فرآیند ترمیم زخم مهم است [۷۰ و ۷۱]. افزایش بیان این ژن و رسپتور آن در کراتینوسیت‌های لایه اپیدرم محل زخم و بافت‌های گرانوله گزارش شده‌است [۷۲]. پروتئین MSP، پروتئین سرمی مشتق از کبد است که تکثیر و تمایز شماری از سلول‌ها را تنظیم می‌کند. بیان آن در کراتینوسیت‌ها و ماکروفاژها بیانگر نقش احتمالی آن در فرآیند ترمیم زخم است [۷۳] و افزایش بیان آن در محل زخم دیده شده‌است [۷۴].

فاکتور رشد عصبی (Nerve Growth Factor-NGF): فاکتور NGF از خانواده نوروتروفین‌ها می‌باشد که تنظیم‌کننده رشد، بقاء، تمایز و مرگ سلول‌های عصبی است [۷۵]. نقش NGF در ایجاد و حفظ واکنش‌های التهابی در برخی ارگان‌ها گزارش شده‌است و به‌همین علت پیشنهاد شده‌است که احتمالاً در فرآیند ترمیم زخم نیز مؤثر است. در یک مطالعه افزایش بیان این ژن در محل زخم نوزادهای موش صحرایی گزارش شد. همچنین افزایش سطح سرمی این فاکتور در موش‌های زخمی توسط غدد بزاقی دیده شد [۷۶]. همچنین افزایش بیان NGF در میوفیبروبلاست‌ها و بافت‌های گرانوله در محل آسیب نیز تأکیدی دیگر بر نقش این فاکتور در فرآیند ترمیم زخم می‌باشد [۷۷].

فاکتور رشد مبدل بتا (Transforming Growth Factor- β =TGF- β): این فاکتور متعلق به یک ابرخانواده بزرگ پروتئینی است که دارای نقش مهمی در مراحل مختلف تکوین، هموستازی، بیماری و ترمیم است و نقش خود را از طریق کمپلکسی از گیرنده‌های هتروداایمر اعمال می‌کنند که آبشار سیگنالی درون سلولی را فعال می‌کنند [۷۸]. افزایش بیان انواع مختلفی از اعضای این خانواده در محل زخم در مطالعات مختلف دیده شده‌است که همگی بیانگر نقش اعضای این خانواده در فرآیند ترمیم زخم می‌باشد که از آن میان می‌توان به TGF- β 1 و TGF- β 2، و Activins و Bone Morphogenetic Proteins [BMPs] اشاره نمود. این ژن‌ها نقش‌های خود را در ترمیم زخم به روش‌های مختلف و با تأثیر بر سلول‌های مختلف در محل زخم اعمال می‌کنند [۷۹ و ۸۰].

فاکتورهای رشد بافت پیوندی (Connective Tissue

از جمله کاربردهای نانوذرات در زمینه ترمیم زخم می‌باشد. در این بخش به توصیف درمان با نانوذرات رایج در ترمیم زخم می‌پردازیم [۹۰ و ۹۱].

زمینه ترمیم زخم به‌عنوان یکی از کاربردهای بالینی مطرح می‌شود به طوری که ترمیم زخم و بافت موفق یکی از چالش‌های زیست‌پزشکی و سلامت در قرن ۲۱ می‌باشد. این امر، به‌ویژه در زخم‌های مزمن قابل توجه می‌باشد زیرا اغلب منجر به ازدست‌دادن توان فعالیت، افزایش درد و کاهش کیفیت زندگی می‌شود. روش‌های درمانی پیشرفته شامل استفاده از پوشش‌های بیولوژیکی، جایگذاری پوست و درمان براساس فاکتورهای رشد از طریق تداخل در مسیرهای سلولی و متابولیکی به‌ویژه در زخم‌های مزمن می‌باشد [۹۲].

یکی از موارد مربوط به آسیب‌دیدگی در پوست امکان آلودگی‌های باکتریایی به‌ویژه استافیلوکوک‌ها هستند. بیش از ۹۰ درصد گونه‌های استافیلوکوک به پنی‌سیلین، متاسیلین، آمینوگلیکوزیدها و لینکوزامیدها مقاومت نشان می‌دهند [۹۵-۹۳]. استافیلوکوک‌های مقاوم به پنی‌سیلین توسط محصول پنی‌سیلیناز (اشکالی از B لاکتاماز) میانجی‌گری می‌شود. پنی‌سیلیناز آنزیمی است که حلقه B-لاکتام از مولکول پنی‌سیلین را می‌شکند. آنتی‌بیوتیک ونکومايسين نیز به‌طور گسترده برای این عفونت‌ها استفاده می‌شود. البته گونه‌هایی از اورئوس هستند که در سطوحی مقاومت‌هایی نشان می‌دهند. در این خصوص، حمل و انتقال آنتی‌بادی توسط نانوذرات به‌ویژه برای رهایش کنترل‌شده داروها میزان دوز مورد نیاز برای اثر کلینیکی را کاهش می‌دهد. همچنین گونه‌هایی از نانوذرات ونکومايسين تغییر یافته توسعه پیدا کرده است که یک بستر مغناطیسی برای ارزیابی باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی در محلول‌های آبی فراهم آورده است [۹۶]. روش جدیدی توسط Chakraborty و همکاران برای آماده‌سازی نانوذرات براساس کربوکسی‌متیل کیتوسان که توسط اتصالات کوالانسی به فولیک‌اسید اتصال یافته است، گزارش شد. ونکومايسين با رگیری شده به داخل این نانوذرات که به‌صورت جذب فیزیکی می‌باشد، در مقابل مقاومت دارویی استافیلوکوکوس اورئوس بسیار مؤثر عمل می‌کند به‌طور کلی کیتوسان مشتقی از گلوکان با واحدهای تکرار شونده کیتین دارای ساختاری طبیعی شبیه سلولز است که زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر است. با توجه به یافته‌های این تحقیق می‌توان گفت نانوذرة کیتوسان بر روی رگ‌زایی اثر مثبت دارد و با مطالعه بیشتر بر روی این نانوماده شاید بتوان برای درمان زخم پیشرفت‌های بیشتری حاصل کرد [۹۷]. موارد ذکر شده در بالا در مورد نانوذرات برپایه غیرنقره می‌باشد و در ادامه در مورد نانوذرات برپایه نقره می‌پردازیم.

نانوذرات بر پایه نقره

اگرچه آنتی‌بیوتیک‌ها بسیار با اهمیت هستند ولی به‌علت مقاومت‌های دارویی در بسیاری مواقع کارایی خود را ازدست می‌دهند. بنابراین درمان‌های آنتی‌میکروبی که در آن تکثیر و کلنی میکروب‌های پاتوژن

کنترل شده باشد، در ترمیم زخم پوستی بسیار اهمیت پیدا می‌کند. آنتی‌میکروب‌های شامل نقره در درمان زخم‌های سوختگی توسعه یافته است. البته از گذشته‌های دور، ویژگی‌های میکروب‌کشی نقره و یون نقره شناخته شده بود. امروزه، با کمک علم نانو تکنولوژی نانوذرات نقره خاص ساخته می‌شود که سرعت آزادسازی یون نقره را افزایش می‌دهد. ساخت نانوذرات نقره از طریق کاهش یون نقره به نانوذرات فلزی پایدار صورت می‌گیرد که علاوه بر اثرات ضد باکتریایی و ضد قارچی، ویژگی‌های ضد التهابی نیز دارند [۹۸].

نقره کاهش‌دهنده فعالیت ژن‌های متالوپروتئیناز و القاء‌کننده مرگ سلولی آپوپتوز است که باعث کاهش پاسخ‌های التهابی می‌شود و بدین ترتیب سرعت ترمیم زخم را افزایش می‌دهد [۹۹]. علاوه بر این‌ها، در درمان زخم توسط نانوذرات نقره سطوح بالای بیان ژن TGF-B در اسکارهای هایپر تروفیک و کلونید کاهش می‌یابد که در مقابل همراه با افزایش سطوح بالای بیان ژن IFN-Y می‌باشد. این امر در مقایسه با زخم‌های درمان‌نشده قبل از بسته‌شدن زخم و محل آسیب می‌باشد. پروتئین IFN-Y آنتاگونیست فیبرینوژن و دارای توانایی در مهار کردن رشد فیبروبلاست و تولید ماتریکس است و در تولید TGF-B نقش کنترلی برعهده دارد [۹۹].

از آنجا که سیتوکین‌ها نقش مهمی در ترمیم زخم دارند، الگوی بیانی VEGF، IL-10، TGF-B1، IL-6 و IFN-Y توسط واکنش Real Time PCR کمی‌سازی شده است. سطوح IL-6 در ناحیه زخم بیمار شده با نانوذرات نقره در طی روند ترمیم کاهش پیدا کرده است در حالی که سطوح TGF-B1 در طی روند ترمیم افزایش می‌یابد. روند مشابهی برای VEGF، IL-6 و IFN-Y نیز وجود دارد. به طوری که بیان TGF-B1 در فرآیند ترمیم زخم در اسکارهای هایپر تروفیک و کلونید افزایش می‌یابد.

مطالعات نشان داده است که TGF-B1 نقش مهمی در فیبروز بافتی و اسکارهای ناشی از جراحی دارد. قبل از بسته شدن زخم در مورد زخم‌های بیمار شده با نانوذرات نقره بیان کمتر TGF-B1 با افزایش بیان IFN-Y همراه است [۱۰۰].

در ارتباط با رگ‌زایی، بیان VEGF در محل آسیب فرآیند ترمیم زخم را سرعت می‌بخشد. این فاکتور برای سلول‌های اندوتلیال بسیار تخصصی عمل می‌کند و نشان داده شده است که درمان با نقره نه تنها به‌عنوان آنتی‌باکتری عمل می‌کند، بلکه فرآیند التهاب را نیز متوقف می‌نماید و این منجر به ترمیم زخم بدون اسکار می‌شود [۹۹].

سیستم‌های انتقال دارویی که با اشکال مختلف و انواع مختلف طبیعی و پلیمرهای سنتزی طراحی می‌شوند، توانایی رهایش کنترل‌شده از پروتئین‌های زیست‌فعال را برای دوره گسترده‌ای از زمان و از طریق مکانیسم‌های

است که در فرآیند ترمیم زخم ژن‌های زیادی بیان شده است و یا بیان آن‌ها دستخوش تغییر می‌گردد. درک چگونگی روند ترمیم زخم و پروفایل بیانی ژن‌های مختلف می‌تواند کمک مؤثری به دانشمندان در ایجاد روش‌های درمانی جدید و کارآمد برای افراد مبتلا نماید. پیشرفت و توسعه روزافزون و چشمگیر فناوری نانو در سال‌های اخیر موجب پیشرفت‌های زیادی در درمان اختلالات و از جمله ناهنجاری‌های پوستی و ترمیم زخم شده است. با کمک نانوذرات و آزادسازی کنترل‌شده دارو و فاکتورهای رشد در محل آسیب و زخم می‌توان به ترمیم بهتر زخم‌های پوستی پرداخت.

مختلف دارند. ترکیب شدن پروتئین یا دارو با سیستم‌های پلیمری، موجب پایدار شدن ساختار پروتئین و فعالیت آن‌ها می‌شود و همچنین موجب می‌شود که دارو در بازه زمانی طولانی‌تری در محل رهایش پیدا کند. این امر موجب می‌شود که بارگذاری دارویی تنظیم شده باشد [۱۰۳-۱۰۱].

در مورد حامل‌های تخریب‌شونده، رهایش فاکتورهای رشدی توسط سرعت تخریب ماتریکس پلیمری کنترل می‌شود که این امر منجر به تغییر در ویژگی‌های مورفولوژیکی مواد از قبیل نفوذپذیری می‌شود. استفاده از مواد دارای منفذ می‌تواند در سیستم‌های رهایش دارو سودمند باشد. این حامل‌ها با داشتن سطح ویژه بیشتر برای جذب و رهایش ترکیبات فعال، تشدید سرعت رهایش دارو را فراهم می‌کنند [۱۰۳ و ۱۰۴]. یکی از بیوپلی‌مرهای شناخته‌شده در مهندسی بافت برای بازسازی پوست، غضروف و استخوان [Benzyl Ester of Hyaluronic acid] HYAFF است [۱۰۵ و ۱۰۶]. مولکول PDGF جایگذاری شده در نانوذرات HYAFF به عنوان سیستم انتقالی برای بهبود ترمیم زخم‌های عمقی استفاده می‌گردد. ذرات HYAFF توانایی جذب فاکتورهای رشد گوناگون، سیتوکین‌ها، قطعات پپتیدی زیست‌فعال و رهایش تدریجی و یا وابسته به یک رفتار خاص را دارد. زمان و محل رهایش سیتوکین‌ها، آنزیم‌ها منجر به ترمیم و بازسازی بهتر زخم‌های عمیق می‌شود.

مولکول PDGF به علت توانایی فعال‌سازی سلول‌های مزانشیمی اولیه و تحریک کموتاکسی، تحریک و بیان ژن‌های جدید در منوسیت‌ها، ماکروفاژها و فیبروبلاست‌ها انتخاب می‌شود [۱۰۷] و پروتئین اولیه برای ترمیم زخم پای دیابتی محسوب می‌شود. امروزه، زمان و محل رهایش PDGF برای ترمیم و بازسازی زخم‌های عمیق بهینه شده است.

فاکتور رشد FGF تنظیم‌کننده تکثیر، تمایز، مهاجرت و رگ‌زایی می‌باشد [۱۰۸]. نانوکوره‌های ژلاتینی اشباع از bFGF در درمان زخم پوستی دیابتی مؤثر می‌باشد. فاکتور EGF جایگذاری شده در میکروکوره‌های PLGA [poly D,L-Lactic-co-glycolic acid] فاکتور رشد میتوژنی دیگری است که در درمان زخم‌های مزمن سیستم گوارشی موفقیت‌آمیز بوده است [۱۰۹].

نتیجه‌گیری

اختلالات و ناهنجاری‌های پوستی ناشی از عوامل ژنتیکی و محیطی بازتاب‌های روانی و اجتماعی ناخوشایندی را در زندگی افراد مبتلا ایجاد می‌کند که صرف‌نظر از هزینه‌های درمانی و بهداشتی ممکن است به ناهنجاری‌های رفتاری دیگر از جمله گوشه‌گیری و افسردگی در افراد مبتلا منتهی گردد. امروزه، مطالعات زیادی در سرتاسر جهان برای درک بهتر فرآیند ترمیم آسیب‌های پوستی و زخم‌ها به منظور کمک به اینگونه افراد صورت می‌گیرد و تا به امروز پیشرفت‌های بسیار قابل توجهی در درمان اختلالات پوستی حاصل شده است. مطالعه روند ترمیم زخم نشان داده

References:

1. Martin P. Wound healing—aiming for perfect skin regeneration. *Science*, 1997; 276: 75–81.
2. Clark RAF. Wound repair. Overview and general considerations. In: *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*, 2nd ed., New York: Plenum, 1996; 3–50.
3. Albert S. Cost-effective management of recalcitrant diabetic foot ulcers. *Clin Podiatr Med Surg* 2002; 19: 483–91.
4. Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur. J. Dermatol*, 2002; 12: 390-9.
5. Clark RA. Regulation of fibroplasia in cutaneous wound repair. *Am J Med Sci*, 1993; 306: 42–8.
6. McNeil PL, Kirchhausen T. An emergency response team for membrane repair. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*, 2005; 6: 499-505.
7. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J. Leukoc. Biol*, 2007; 81: 1-5.
8. Roy S, Khanna S, Rink C, Biswas S, Sen CK. Characterization of the acute temporal changes in excisional murine cutaneous wound inflammation by screening of the wound-edge transcriptome. *Physiol. Genomics*, 2008; 34: 162-84.
9. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J. Invest. Dermatol*. 2007; 127: 514-25.
10. Cheng CF, Fan J, Bandyopadhyay B, Mock D, Guan S, Chen M, Woodley DT, Li W. Profiling motility signal-specific genes in primary human keratinocytes. *J. Invest. Dermatol*. 2008; 128, 1981-90.
11. Ito M, Yang Z, Andl T, Cui C, Kim N, Millar SE, Cotsarelis G. Wnt-dependent de novo hair follicle regeneration in adult mouse skin after wounding. *Nature*, 2007; 447: 316-20.
12. Harding KG, Morris HL, Patel GK. Science, medicine and the future: healing chronic wounds. *Br Med J*, 2002; 324: 160–3.
13. Edmonds M, Bates M, Doxford M, Gough A, Foster A. New treatments in ulcer healing and wound infection. *Diabetes Metab Res Rev*, 2000; 16 Suppl 1: S51–S54.
14. Beer HD, Longaker MT, Werner S. Reduced expression of PDGF and PDGF receptors during impaired wound healing. *J Invest Dermatol*, 1997; 109: 132–8.
15. Heldin CH, Eriksson U, Stman A. New members of the platelet derived growth factor family of mitogens. *Arch Biochem Biophys* , 2002; 398: 284–90.
16. Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev* , 1999; 79: 1283–316.
17. Clark RA. Regulation of fibroplasia in cutaneous wound repair. *Am J Med Sci*, 1993; 306: 42–8.
18. Ansel JC, Tiesman JP, Olerud JE, Krueger JG, Krane JF, Tara DC, Shipley GD, Gilbertson D, Usui ML, Hart CE. Human keratinocytes are a major source of cutaneous platelet-derived growth factor. *J Clin Invest*, 1993; 92: 671–8.
19. Antoniades HN, Galanopoulos T, Neville-Golden J, Kiritsy CP, Lynch SE. Injury induces in vivo expression of platelet-derived growth factor [PDGF] and PDGF receptor mRNAs in skin epithelial cells and PDGF mRNA in connective tissue fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991; 88: 565–9.
20. Reuter Dahl C, Sundberg C, Rubin K, Funa K, Gerdin B. Tissue localization of beta receptors for platelet-derived growth factor and platelet-derived growth factor B chain during wound repair in humans. *J Clin Invest*, 1993; 91: 2065–75.

21. Whitby DJ, Ferguson MWJ. Immunohistochemical localization of growth factors in fetal wound healing. *Dev Biol*, 1991; 147: 207–15.
22. Beer HD, Ssler R, Werner S. Glucocorticoid-regulated gene expression during cutaneous wound repair. *Vitam Horm*, 2000; 59: 217–39.
23. Ashcroft GS, Horan MA, Ferguson MW. The effects of ageing on wound healing: immunolocalisation of growth factors and their receptors in a murine incisional model. *J Anat*, 1997; 190: 351–65.
24. Haisa M, Okochi H, Grotendorst GR. Elevated levels of PDGF alpha receptors in keloid fibroblasts contribute to an enhanced response to PDGF. *J Invest Dermatol*, 1994; 103: 560–3.
25. Niessen FB, Anderssen MP, Schalkwijk J, Visser L, Timens W. Keratinocyte-derived growth factors play a role in the formation of hypertrophic scars. *J Pathol*, 2001; 194: 207–16.
26. Katz MH, Alvarez AF, Kirsner RS, Eaglstein WH, Falanga V. Human wound fluid from acute wounds stimulates fibroblast and endothelial cell growth. *J Am Acad Dermatol*, 1991; 25: 1054–8.
27. Johnson DE, Williams LT. Structural and functional diversity in the FGF receptor multigene family. *Adv Cancer Res*, 1993; 60: 1–41.
28. Ornitz DM, Xu J, Colvin JS, Mcewen DG, Macarthur CA, Coulier F, Gao G, Goldfarb M. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. *J Biol Chem*, 1996; 271: 15292–7.
29. Ornitz DM. FGFs heparan sulfate and FGFRs: complex interactions essential for development. *Bioessays*, 2000; 22: 108–12.
30. Werner S. Keratinocyte growth factor: a unique player in epithelial repair processes. *Cytokine Growth Factor Rev*, 1998; 2: 153–65.
31. Risau W. Angiogenic growth factors. *Prog Growth Factor Res*, 1990; 2: 71–9.
32. Abraham JA, Klagsbrun M. Modulation of wound repair by members of the fibroblast growth factor family. In: *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair* [2nd ed.], edited by Clark RAF. New York: Plenum, 1996; 195–248.
33. Antoniadou HN, Galanopoulos T, Neville-Golden Kiritsy CP, Lynch SE. Expression of growth factor and receptor mRNAs in skin epithelial cells following acute cutaneous injury. *Am J Pathol*, 1993; 142: 1099–110.
34. Werner S, Peters KG, Longaker MT, Fuller-Pace F, Banda M, Williams LT. Large induction of keratinocyte growth factor expression in the dermis during wound healing. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992; 89: 6896–900.
35. Marchese C, Chedid M, Dirsch OR, Csaky KG, Santanelli F, Latini C, Laroche WJ, Torrist MR, Aaronson SA. Modulation of keratinocyte growth factor and its receptor in re-epithelialising human skin. *J Exp Med*, 1995; 182: 1369–76.
36. Takenaka H, Kishimoto S, Tooyama I, Kimura H, Yasuno H. Protein expression of fibroblast growth factor receptor-1 in keratinocytes during wound healing in rats. *J Invest Dermatol*, 1997; 109: 108–12.
37. Werner S, Breeden M, Hubner G, Greenhalgh DG, Longaker MT. Induction of keratinocyte growth factor expression is reduced and delayed during wound healing in the genetically diabetic mouse. *J Invest Dermatol*, 1994; 103: 469–73.
38. Broadley KN, Aquino AM, Woodward SC, Buckley-Sturrock, Satoa Y, Rifkin DB, Davidson JM. Monospecific antibodies implicate basic fibroblast growth factor in normal wound repair. *Lab Invest*, 1989; 61: 571–5.
39. Ortega S, Ittmann M, Tsang SH, Ehrlich M, Basilico C. Neuronal defects and delayed wound healing in mice lacking fibroblast growth factor 2. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998; 95: 5672–7.

40. Werner S, Smola H, Liao X, Longaker MT, Krieg T, Hofschneider PH, Williams LT. The function of KGF in epithelial morphogenesis and wound re-epithelialisation. *Science*, 1994; 266: 819–22.

41. Strachan L, Murison JG, Prestidge RL, Sleeman MA, Watson JD, Kumble KD. Cloning and biological activity of epigen, a novel member of the epidermal growth factor superfamily. *J Biol Chem*, 2001; 276: 18265–71.

42. Tokumaru S, Higashiyama S, Endo T, Nakagawa T, Miyagawa J, Yamamori K, Hanakawa Y, Ohmoto H, Yoshino K, Shirakata Y, Matsuzawa Y, Hashimoto K, Taniguchi N. Ectodomain shedding of epidermal growth factor receptor ligands is required for keratinocyte migration in cutaneous wound healing. *J Cell Biol*, 2000; 151: 209–19.

43. Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer: signaling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer* 37 Suppl, 2001; 4: 3–8.

44. Greenhalgh DG. The role of growth factors in wound healing. *J Trauma*, 1996; 41: 159–67.

45. Schultz GS, White M, Mitchell R, Brown G, Lynch J, Twardzik DR, Todaro GJ. Epithelial wound healing enhanced by transforming growth factor- β and vaccinia growth factor. *Science*, 1987; 235: 350–2.

46. Grotendorst GR, Soma Y, Takehara K, Charette M. EGF and TGF- α are potent chemoattractants for endothelial cells and EGF-like peptides are present at sites of tissue regeneration. *J Cell Physiol*, 1989; 139: 617–23.

47. Grayson LS, Hansbrough JF, Zapata-Sirvent RL, Dore CA, Morgan JL, Nicolson MA. Quantitation of cytokine levels in skin graft donor site wound fluid. *Burns*, 1993; 19: 401–5.

48. McCarthy DW, Downing MT, Brigstock DR, Luquette MH, Brown KD, Abad MS, Besner GE. Production of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF) at sites of thermal injury in pediatric patients. *J Invest Dermatol*, 1996; 106: 49–56.

49. Marikovsky M, Vogt P, Eriksson E, Rubin JS, Taylor WG, Joachim S, Klagsbrun M. Wound fluid-derived heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF) is synergistic with insulin-like growth factor-I for Balb/MK keratinocyte proliferation. *J Invest Dermatol*, 1996; 106: 616–21.

50. Cribbs RK, Harding PA, Luquette MH, Besner GE. Endogenous production of heparin-like EGF-like growth factor during murine partial-thickness burn wound healing. *J Burn Care Rehabil*, 2002; 23: 116–25.

51. Stoscheck CM, Nanney LB, King Le JR. Quantitative determination of EGF-R during epidermal wound healing. *J Invest Dermatol*, 1992; 99: 645–9.

52. Wenczak BA, Lynch JB, Nanney LB. Epidermal growth factor receptor distribution in burn wounds. Implications for growth factor-mediated repair. *J Clin Invest*, 1992; 90: 2392–401.

53. Castagnino P, Lorenzi MV, Yeh J, Breckenridge D, Sakata H, Munz B, Werner S, Bottaro DP. Neu differentiation factor/herregulin induction by hepatocyte and keratinocyte growth factors. *Oncogene*, 2000; 19: 640–8.

54. Danilenko DM, Ring BD, Lu JZ, Tarpley JE, Chang D, Liu N, Wen D, Pierce GF. Neu differentiation factor upregulates epidermal migration and integrin expression in excisional wounds. *J Clin Invest*, 1995; 95: 842–51.

55. Gale NW, Yancopoulos GD. Growth factors acting via endothelial cell-specific receptor tyrosine kinases: VEGFs, angiopoietins, and ephrins in vascular development. *Genes Dev*, 1999; 13: 1055–66.

56. Frank S, Hu Bner G, Breier G, Longaker MT, Greenhalgh DG, Werner S. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes: implications for normal and impaired wound healing. *J Biol Chem*, 1995; 270: 12607–13.

57. Ka Mpeer H, Pfeilschifter J, Frank S. Expressional regulation of angiopoietin-1 and -2 and the Tie-1 and

-2 receptor tyrosine kinases during cutaneous wound healing: a comparative study of normal and impaired repair. *Lab Invest*, 2001; 81: 361–73.

58. Romano Di Peppe S, Mangoni A, Zambruno G, Spinetti G, Melillo G, Napolitano M, Capogrossi MC. Adenovirus-mediated VEGF(165] gene transfer enhances wound healing by promoting angiogenesis in CD1 diabetic mice. *Gene Ther*, 2002; 9: 1271–7.

59. Howdieshelli TR, Callaway D, Webb WL, Gaines MD, Proster Cd JR, Sathanarayana POLLOCK JS, Brock TL, Mcneil PL. Antibody neutralization of vascular endothelial growth factor inhibits wound granulation tissue formation. *J Surg Res*, 2001; 96: 173–82.

60. Failia CM, Odorisio T, Cianfarani F, Schietroma C, Puddu P, Zambruno G. Placenta growth factor is induced in human keratinocytes during wound healing. *J Invest Dermatol*, 2000; 115: 388–95.

61. Carmeliet P, Moons L, Lutun A, Vincenti V, Comperolle V, De Mol M, Wu Y, Bono F, Devy L, Beck H, Scholz D, Acker T, Dipalma T, Dewerchin M, Noel A, Stalmans I, Barpa A, Blacher S, Vandendriessche T, Ponten A, Eriksson U, Plate KH, Foidart JM, Schaper W, Charnock-Jones S, Hicklin DJ, Herbert JM, Collen D, Persico MG. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nature Med*, 2001; 7: 575–83.

62. Paavonen K, Puolakkainen P, Jussila L, Jahkola T, Alitalo K. Vascular endothelial growth factor receptor-3 in lymphangiogenesis in wound healing. *Am J Pathol*, 2000; 156: 1499–504.

63. Wong AL, Haroon ZA, Werner S, Dewhirst MW, Greenberg CS, Peters KG. Tie2 expression and phosphorylation in angiogenic and quiescent adult tissues. *Circ Res*, 1997; 81: 567–74.

64. Bloch W, Huggel K, Sasaki T, Grose R, Bugnon P, Addicks K, Timpl R, Werner S. The angiogenesis inhibitor endostatin impairs blood vessel maturation during wound healing. *FASEB J*, 2000; 14: 2373–6.

65. Holash J, Wiegand SJ, Yancopoulos GD. New model of tumor angiogenesis: dynamic balance between vessel regression and growth mediated by angiopoietins and VEGF. *Oncogene*, 1999; 18: 5356–62.

66. Robertson JG, Belford DA, Ballard FJ. Clearance of IGFs and insulin from wounds: effect of IGF-binding protein interactions. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 1999; 276: E663–E671.

67. Robertson JG, Pickering KJ, Belford DA. Insulin-like growth factor I (IGF-I] and IGF-binding proteins in rat wound fluid. *Endocrinology*, 1996; 137: 2774–81.

68. Ghahary A, Shen YJ, Nedelec B, Scott PG, Tredget EE. Enhanced expression of mRNA for insulin-like growth factor-1 in post-burn hypertrophic scar tissue and its fibrogenic role by dermal fibroblasts. *Mol Cell Biochem*, 1995; 148: 25–32.

69. Comoglio PM, Boccaccio C. Scatter factors and invasive growth. *Semin Cancer Biol*, 2001; 11: 153–65.

70. Bussolino F, Di Renzo MF, Ziche M, Boccietto E, Olivero M, Naldini L, Gaudino G, Tnamagnone L, Coffe A, Comoglio PM. Hepatocyte growth factor is a potent angiogenic factor which stimulates endothelial cell motility and growth. *J Cell Biol*, 1992; 119: 629–41.

71. Dunsmore SE, Rubin JS, Kovacs SO, Chedid M, Parks WC, Welgus HG. Mechanisms of hepatocyte growth factor stimulation of keratinocyte metalloproteinase production. *J Biol Chem*, 1996; 271: 24576–82.

72. Cowin AJ, Kallincos N, Hatzirodos N, Robertson JG, Pickering KJ, Couper J, Belford DA. Hepatocyte growth factor and macrophage-stimulating protein are upregulated during excisional wound repair in rats. *Cell Tissue Res*, 2001; 306: 239–50.

73. Leonard EJ, Danikovitch A. Macrophage stimulating protein. *Adv Cancer Res*, 2000; 77: 139–67.

74.Nanney LB, Skeel A, Luan J, Polis S, Richmond A, Wang MH, Leonard EJ. Proteolytic cleavage and activation of pro-macrophage- stimulating protein and upregulation of its receptor in tissue injury. *J Invest Dermatol*, 1998; 111: 573–81.

75.Lewin GR, Mendelli LM. Nerve growth factor and nociception. *Trends Neurosci*, 1993; 16: 353–9.

76.Matsuda H, Koyama H, Sato H, Sawada J, Itakura A, Tanaka A, Matsumoto M, Konno K, Ushio H, Matsuda K. Role of nerve growth factor in cutaneous wound healing: accelerating effects in normal and healing-impaired diabetic mice. *J Exp Med*, 1998; 187: 297– 306.

77.Hasan W, Zhang R, Liu M, Warn JD, Smith PG. Coordinate expression of NGF and smooth muscle actin mRNA and protein in cutaneous wound tissue of developing and adult rats. *Cell Tissue Res* 2000; 300: 97–109.

78.Wakefield LM, Roberts AB. TGF-beta signaling: positive and negative effects on tumorigenesis. *Curr Opin Genet Dev*, 2002; 1: 22–9.

79.Massague J. The transforming growth factor-beta family. *Annu Rev Cell Biol*, 1990; 6: 597–641.

80.Stelnicki EJ, Longaker MT, Holmes D, Vanderwall K, Harrison MR, Largman C, Hoffman WY. Bone morphogenetic protein-2 induces scar formation and skin maturation in the second trimester fetus. *Plast Reconstr Surg*, 1998; 101: 12–9.

81.Brigstock DR. The connective tissue growth factor/cysteine-rich 61/nephroblastoma overexpressed (CCN) family. *Endocr Rev*, 1999; 20: 189–206.

82.Frazier K, Williams S, Kothapalli D, Klapper H, Grotendorst GR. Stimulation of fibroblast cell growth, matrix production, and granulation tissue formation by connective tissue growth factor. *J Invest Dermatol*, 1996; 107: 404–11.

83.Kothapalli D, Frazier KS, Welply A, Segarini PR, Grotendorst GR. Transforming growth factor_ induces anchorage-independent growth of NRK fibroblasts via

a connective tissue growth factordependent signaling pathway. *Cell Growth Differ*, 1997; 8: 61–8.

84.Bromberg J. Activation of STAT proteins and growth control. *Bioessays* 2001; 23: 161–9.

85.Grellner W, Georg T, Wilske J. Quantitative analysis of proinflammatory cytokines (IL-1beta, IL-6, TNF-alpha) in human skin wounds. *Forensic Sci Int*, 2000; 113: 251–64.

86.Mori R, Kondo T, Ohshima T, Ishida Y, Mukaida N. Accelerated wound healing in tumor necrosis-factor receptor p55-deficient mice with reduced leukocyte infiltration. *FASEB J*, 2002; 16: 963–74.

87.Mann A, Breuhahn K, Schirmacher P, Blessing M. Keratinocytederived granulocyte-macrophage colony stimulating factor accelerates wound healing: stimulation of keratinocyte proliferation, granulation tissue formation and vascularization. *J Invest Dermatol*, 2001; 117: 1382–90.

88.Wilding JP. Leptin and the control of obesity. *Curr Opin Pharmacol*, 2001; 1: 656–61.

89.Sato Y, Ohshima T, Kondo T. Regulatory role of endogenous interleukin-10 in cutaneous inflammatory response of murine wound healing. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999; 265: 194–9.

90.Freitas JRA, Nanotechnology, nanomedicine, and nanosurgery, *Biol. Med.*, 2005; 3(4): 243-6.

91.Seetharam RN. Nanomedicine – emerging area of nanobiotechnology research, *Curr. Sci.*, 2006 ; 91(3): 260-1.

92.Rizzi SC, Upton Z, Bott K, Dargaville TR. Recent advances in dermal wound healing: biomedical device approaches, *Expert Rev Med Devices*. 2010; 7(1): 143-54.

93.Liu PF, Lo CW, Chen CH, Hsieh MF, Huang CM. Use of nanoparticles as therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Curr Drug Metab*. 2009; 10(8): 875-84.

94.Levin TP, Suh B, Axelrod P, Truant AL, Fekete

T. Potential clindamycin resistance in clindamycin-susceptible, erythromycin-resistant *Staphylococcus aureus*: report of a clinical failure., *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(3): 1222-4.

95. Chang s, Chang s, Sievert DM, vancomycin resistant staphylococcus aureus investigative team: infection with vancomycin resistant staphylococcus aureus containing the vanA resistance gene, *N. Engl. J. Med.*, 2003; 348: 1342-7.

96. Kell AJ, Stewart G, Ryan S, Peytavi R, Boissinot M, Huletsky A, Bergeron MG, Simard B. Vancomycin-modified nanoparticles for efficient targeting and preconcentration of Gram-positive and Gram-negative bacteria. *ACS Nano*, 2008; 2(9): 1777-88.

97. Chakraborty SP, Sahu SK, Mahapatra SK, Santra S, Bal M, Roy S, Pramanik P. Nanoconjugated vancomycin: new opportunities for the development of anti-VRSA agents. *Nanotechnology*, 2010; 12;21(10): 105103.

98. Lo SF, Hayter M, Chang CJ, Hu WY, Lee LL. A systematic review of silver-releasing dressings in the management of infected chronic wounds. *J Clin Nurs.* 2008; 17(15): 1973-85.

99. Tian J, Wong KK, Ho CM, Lok CN, Yu WY, Che CM, Chiu JF, Tam PK., Topical delivery of silver nanoparticles promotes wound healing. *Chem Med Chem.* 2007 ; 2(1): 129-36.

100. Haag SM, Hauck EW, Eickelberg O, Szardening-Kirchner C, Diemer T, Weidner W. Investigation of the antifibrotic effect of IFN-gamma on fibroblasts in a cell culture model of Peyronie's disease. *Eur Urol.* 2008; 53(2): 425-30.

101. Maham A, Tang Z, Wu H, Wang J, Lin Y. Protein-based nanomedicine platforms for drug delivery. *Small*, 2009; 5(15): 1706-21.

102. Silva AK, Richard C, Bessodes M, Scherman D, Merten OW. Growth factor delivery approaches in hydrogels. *Biomacromolecules*, 2009; 12; 10(1): 9-18.

103. Singh R, Singh S, Lillard JW Jr. Past, present, and future technologies for oral delivery of therapeutic proteins. *J Pharm Sci.* , 2008; 97(7): 2497-523.

104. Corrigan OI, Li X. Quantifying drug release from PLGA nanoparticulates. *Eur J Pharm Sci.* 2009; 28; 37(3-4): 477-85.

105. Pandis L, Zavan B, Abatangelo G, Lepidi S, Cortivo R, Vindigni V. Hyaluronan-based scaffold for in vivo regeneration of the rat vena cava: Preliminary results in an animal model. *J Biomed Mater Res A.* 2010; 15; 93(4): 1289-96.

106. Lepidi S, Abatangelo G, Vindigni V, Deriu GP, Zavan B, Tonello C, Cortivo R. In vivo regeneration of small-diameter (2 mm] arteries using a polymer scaffold. *FASEB J.* 2006; 20(1): 103-5.

107. Schultz GS, Wysocki A. Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. *Wound Repair Regen.* 2009; 17(2): 153-62.

108. Krejci P, Prochazkova J, Bryja V, Kozubik A, Wilcox WR. Molecular pathology of the fibroblast growth factor family. *Hum Mutat.* 2009; 30(9): 1245-55.

109. Laplante AF, Germain L, Auger FA, Moulin V. Mechanisms of wound reepithelialization: hints from a tissue-engineered reconstructed skin to long-standing questions. *FASEB J.* 2001; 15(13): 2377-89.