لیزر در پزشکی؛ ۱۳۹۵، دورهٔ ۱۳، شمارهٔ ۲و۳، صفحات: ۶۳-۵۰.

مقاله مروری

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

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*

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

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 ناهنجاری های رفتاری دیگری ازجمله 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 هریک از آن‌ها می‌تواند منجربه 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 برروی بیان ژن های درگیر در فرآیند ترمیم زخم نیز مؤثر می‌باشند. در این مقالهٔ مروری سعی شده‌است 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

مقدمه

ناهنجاری‌های پوستی ناشی‌از عوامل مختلف مانند سوختگی‌ها، زخم های حاصل‌از بیماری‌های مختلف مانند دیابت، بیماری‌های پوستی و غیره مشکلات زیادی را در زندگی فردی و اجتماعی افراد ایجاد می کند[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[۱و۲]. این فرآیند در برخی از بیماری‌ها دچار اختلال می‌شود و مشکلات پاتولوژیکی متعددی را برای فرد ایجاد می نماید. 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 منجربه آسیب ساختار و لایه‌های سلولی متعددی می‌شود که به‌ترتیب از بیرون به درون عبارت‌انداز: لایهٔ 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 لایهٔ اپیدرم قرار گرفته است و لایهٔ درم با ساختار پیچیده شامل سلول‌های فیبروبلاست، ماتریکس خارج سلولی Extra Cellular Matrix (ECM)، سلول‌های عصبی، عروق لنفاوی و خونی می‌باشد[۴]. واژهٔ 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 مطالعهٔ بیان ژن‌ها به‌صورت انبوه مانند روش میکروآری(Microarray) منجربه افزایش قابل توجهی در دانش ما در حوزهٔ ژنتیک فرآیند ترمیم زخم شده است. در این مقاله به معرفی ژن‌های درگیر در فرآیند ترمیم زخم و روش‌های جدید درمانی به‌کمک فناوری نانو برای القای این ژن‌ها می‌پردازیم.

روش مطالعه

این مطالعه یک مطالعهٔ مروری است و داده‌ها با جستجو در بانک های اطلاعاتی و مطالعهٔ مقالات متعددی که در ارتباط با مکانیسم های سلولی و مولکولی ترمیم زخم و روش‌های درمان و ترمیم زخم بود، جمع‌آوری شد. در مبحث ترمیم زخم روش‌های نوینی که متکی‌بر استفاده از فناوری نانو بود جستجو و جمع‌آوری شد.

مکانیسم ترمیم زخم

اولین مرحله در فرآیند ترمیم زخم، پاسخ اولیهٔ عروقی به بافت آسیب‌دیده می‌باشد. زمان این پاسخ از لحظهٔ شروع آسیب، به‌مدت ۱۰ دقیقه و به‌منظور توقف خونریزی می‌باشد[۱و۲]. در این مرحله سلول‌های آسیب‌دیده در محل زخم موادی را ترشح می‌کنند که این مواد منجربه تنگی عروق و درنتیجه جلوگیری از خونریزی می‌شود. درواقع، آسیب بافتی و زخم پوستی منجر به پارگی عروق و خونریزی در محل می‌گردد که با فعال‌شدن پاسخ انعقادی و تشکیل رشته‌های فیبرین ادامه می‌یابد و درنهایت لختهٔ تشکیل‌شده از پیشروی خونریزی جلوگیری می‌کند[۵-۱]. دومین مرحله از فرآیند ترمیم، پاسخ التهابی (Inflammation) می‌باشد. این پاسخ تا یک هفته نیز ادامه می‌یابد [۱و ۵]. درواقع، ایجاد لخته یک سیگنال ترمیمی می‌باشد که منجربه فراخوانده‌شدن 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 ازجمله اینترلوکین ۱ و ۲ در ترمیم زخم مؤثرند. بعداز پایان روز سوم و پایان پاسخ التهابی، لکوسیت‌ها از محل زخم مهاجرت می‌کنند. درصورت رخ دادن عفونت، دوباره لکوسیت‌ها به محل فراخوانده می‌شوند و پاکسازی را ازسر می گیرند. این امر موجب طولانی‌ترشدن مرحلهٔ 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 منجربه گشاد شدن رگ‌های خونی کوچک و درنتیجه جریان بیشتر خون در محل آسیب‌دیده و درنهایت تورم و قرمزی می‌شود[۹-۶]. مرحلهٔ 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 پس‌از پاکسازی محل آسیب توسط ماکروفاژها به داخل زخم از لایهٔ درم مهاجرت می‌کنند و شروع به تکثیر در محل آسیب می‌نمایند. فیبروبلاست‌ها بیشتر نزدیک لبه‌های زخم دیده می‌شوند و درمعرض محیط مناسب رشد و فشار اکسیژنی حدود ۴۰ میلی‌متر جیوه می‌باشند. در کشت سلولی، این فشار اکسیژن برای تکثیر فیبروبلاست‌ها مناسب است. فیبروپلازی (تکثیر فیبروبلاست‌ها) توسط مکانیسم‌های متعددی تحریک می‌شود که با ترشح فاکتور رشد شبه‌انسولینی (Insulin-like Growth Factor1; IGF-1)، TGFβ و PDGF از پلاکت‌ها آغاز می‌شود و توسط سایتوکین‌های ترشح‌شده از ماکروفاژها ادامه می‌یابد. همچنین گفته می‌شود که فیبروبلاست‌ها IGF-1 را ترشح می‌کنند.

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 به‌عنوان 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. به‌تدریج آب و رگ‌های خونی، قدرت و استحکام و کشش زخم بیشتر می‌شود و اسکار تشکیل می‌شود و تشکیل سلول‌های اپیدرمال جدید ازطریق تقسیم سلولی و مهاجرت سلولی از اطراف زخم شروع می‌شود که درنهایت منجر به بهبود زخم می‌گردد[۱۱].

تغییرات بیانی ژن‌ها در فرآیندترمیم زخم

صرف‌نظر 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 ماکروفاژگرانولوسیت 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 بیمارانی که از انواع اختلالات در ترمیم زخم رنج می‌برند، اثبات کرده است[۱۲و۱۳]. بااین‌وجود نقش فاکتورهای رشد داخلی در فرآیند ترمیم تنها تاحدودی 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 ترانس‌ژنیک و knock out، چشم‌انداز جدیدی را برای مطالعهٔ عملکرد ژن‌های مختلف درطول تکوین فراهم نمود. این تکنولوژی ها امکان مطالعهٔ عملکرد ژن‌ها را از طریق ۱- آزمایش به‌دست‌آوردن عملکرد (افزایش بیان ژن) و ۲- آزمایش ازدست‌دادن عملکرد (خاموش کردن ژن) فراهم نمود. درحال حاضر تعداد زیادی موش‌های ترانس‌ژنیک دردسترس هستند که مطالعهٔ عملکرد ژن‌های حذف شده، جهش‌یافته یا افزایش‌یافته را در انواع فرآیندهای ترمیم ازجمله فرآیند ترمیم زخم امکان‌پذیر ساخته است.

الف- خانوادهٔ فاکتورهای رشد مشتق از پلاکت

این خانواده فاکتورهای رشد هومو یا هترودایمری هستند که عملکرد خود را ازطریق اتصال به سه گیرنده تایروزین کینازی مختلف عرض غشایی انجام می‌دهند[۱۴و ۱۵]. این فاکتورها اولین موادی بودند که نقش آن‌ها در ترمیم و مهاجرت نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و فیبروبلاست ها شناخته شد. همچنین این خانواده موجب افزایش تکثیر فیبروبلاست ها و تولید ماتریکس خارج سلولی توسط این سلول‌ها می‌شوند. درنهایت، موجب القای فنوتیپ میوفیبروبلاستی در سلول‌های فیبروبلاست می شود[۱۶و ۱۷]. به‌دنبال 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 داده‌شده‌است[۱۴، ۲۱-۱۸]. الگوی بیان ژن و رسپتور آن حاکی‌از مکانیسم عملکرد پاراکرینی برای این فاکتور رشد است به‌گونه‌ای‌که بیان لیگاند به‌طور غالب در اپیدرمیس است درحالی‌که رسپتور آن در لایهٔ درم و بافت‌های گرانوله‌شده بیان می‌شود. همچنین نشان‌داده‌شده است که بیان ژن و رسپتور آن در زخم‌هایی که در ترمیم دچار مشکل هستند مانند زخم‌های دیابتی کاهش می‌یابد[۱۴و۲۲] 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]. ازطرفی بیان بیش‌ازحد ژن PDGF منجربه ایجاد هایپرتروفیک اسکار به‌علت تأثیر PDGF بر تکثیر فیبروبلاست‌ها و تولید ماتریکس خارج سلولی می گردد [۲۴و۲۵]. باتوجه به موارد گفته‌شده، 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 کشت‌شده در آزمایشگاه می‌شود[۲۶]. استفاده از آنتی بادی یا موش‌های ترانس‌ژنیک برای PDGF و یا گیرندهٔ آن می‌تواند در آینده به روشن‌شدن 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 ازطریق ۴ گیرندهٔ تایروزین‌کینازی عرض غشایی (FGFR1-4) اعمال می کنند[۲۷]. تمایل این ۴ گیرنده برای اعضای مختلف این خانواده متفاوت است. گیرندهٔ شمارهٔ ۱ تا ۳ ازطریق ویرایش‌های متناوب در دومین خارج سلولی پیچیدگی بیشتری کسب کرده‌است که برروی 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 می شود و FGF7 تنها به نوع خاص واریانت FGFR2 یعنی FGFR2IIIb متصل می‌شود[۲۸]. مولکول FGF با میانکنش با پروتئوگلیکان هپارین سولفات درمقابل پروتئولیز یا دناتوره‌شدن گرمایی مقاوم می‌شود و این اتصال برای فعال‌شدن مسیر سیگنالی این مولکول ازطریق گیرندهٔ آن ضروری است[۲۹]. اغلب اعضای این خانواده نقش میتوژنیکی دارند و موجب تحریک تکثیر اکثر سلول‌ها از هر سه لایهٔ جنینی مزودرمی، اکتودرمی و آندودرمی می‌شوند. تنها استثناء برای FGF7 است که به

نظر می‌رسد تنها برروی سلول‌های اپی‌تلیالی حداقل در افراد بالغ مؤثر است[۳۰]. علاوه بر نقش میتوژنی، 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 میتوژنی برروی برخی سلول‌های موجود در محل زخم مثل فیبروبلاست‌ها و کراتینوسیت‌ها است[۳۲]. مطالعات نشان داده‌است که FGF1، FGF2، FGF4، FGF7 و FGF10 در ترمیم بافت‌ها مؤثرند[۳۰و۳۲]. مطالعات با روش ایمونوهیستوشیمی نشان داده‌است که FGF2 در مایع زخم انسان، موش و خوک وجود دارد. بیان FGF ها 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 و FGF7 به‌هنگام آسیب و زخمی شدن در پوست موش افزایش می‌یابد[۳۴] به‌طوری‌که بیان FGF7 تا ۱۰۰ مرتبه در طول ۲۴ ساعت افزایش می‌یابد. این افزایش غیرمترقبه FGF7 در زخم‌های انسانی نیز[۳۵] گزارش شد که ناشی‌از بیان آن در فیبروبلاست‌های لایهٔ درم در مجاورت زخم می‌باشد. علاوه براین، بیان تمام گیرنده‌های این خانواده در پوست موش سالم و در محل زخم گزارش شده است[۳۴]. گیرندهٔ FGFR2IIIb در محل زخم در اپیدرم موش، خوک و انسان بیان آن دیده شده است و بیان FGFR1 در لایهٔ اپیدرم و عروق خونی در محل زخم در موش صحرایی گزارش شده است[۳۵و۳۶]. مطالعات حاکی‌از این‌است‌که کاهش بیان FGF در محل زخم با اختلال در ترمیم زخم همراه است به‌طوری‌که 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 می یابد. با استفاده از آنتی‌بادی پلی‌کلونال برعلیه FGF2 مشخص شد که رگزایی و تولید کلاژن در محل زخم کاهش می‌یابد[۳۸]. همچنین در 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 گیرندهٔ آن درکراتینوسیت ها در محل زخم بیانگر این نکته است که این دو ژن موجب تحریک اپیتالیزاسیون در محل آسیب به‌روش پاراکرینی می‌شوند[۴۰].

ج- خانوادهٔ فاکتورهای رشد اپیدرمی

خانوادهٔ فاکتورهای رشد اپیدرمی (EGF) شامل EGF، فاکتور رشد مبدل آلفا (TGF-α [Transforming Growth Factor-α، فاکتور رشد اپیدرمی متصل‌شونده به هپارین (Heparin-Binding EGF [HB-EGF)، آمفی رگولین (Amphiregulin)، اپی رگولین (Epiregulin)، بتاسلولین (Betacellulin)، نورگولین (Neuregulin)، اپی‌ژن (Epigen) و پروتئین‌های کدشونده توسط واکسینا ویروس و سایر پاکس ویروس‌ها می‌باشد [۴۱و۴۲]. همچنین بسیاری از پروتئین‌هایی که به‌عنوان نورگلین 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 ازطریق اتصال به ۴ گیرنده شامل EGFR/ErbB1، HER2/ErbB2، HER3/ErbB3 و HER4/ErbB4 اعمال می‌کنند. اتصال لیگاند موجب هومو یا هترودایمر 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 حاکی‌از سطح بالایی از بیان HB-EGF در مایع حاصل‌از زخم‌های سوختگی در انسان می‌باشد [۴۸]. ازآنجاکه این فاکتور دارای اثر میتوژنی بر فیبروبلاست و کراتینوسیت است، بنابراین پیشنهاد می شود 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 لایهٔ اپیدرمی در لبهٔ زخم و سلول‌های اپی تلیالی فولیکول مو نیز مشخص شد که TGF-α را بیان می‌کنند [۵۰].

لیگاند TGF-α، EGF و HB-EGF عملکرد خود را ازطریق اتصال به گیرندهٔ تایروزین 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 حاشیهٔ زخم، کراتینوسیت‌های

لایهٔ 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. مشخص‌شده 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 مشخص‌شده است که این دو فاکتور القاءکننده‌های بیان NDF می‌باشد[۵۳]. بیان این ژن در فیبروبلاست‌های لایهٔ درمال با تکنیک هیبریداسیون در محل نشان داده شده است. عملکرد این ژن به واسطهٔ گیرنده‌های HER2 و HER3 تحت‌تأثیر قرار می‌گیرد[۵۴]. همچنین مشخص‌شده است که NDF مهاجرت کراتینوسیت‌ها را در طی فرآیند ترمیم زخم به‌روش پاراکرینی القا می‌کند[۵۵].

د- خانوادهٔ فاکتورهای رشد اندوتلیال عروق

خانوادهٔ 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 ازطریق اتصال به سه گیرندهٔ تایروزین کینازی عرض غشایی VEGFR-1، VEGFR-2 و VEGFR-3 اعمال می‌کنند. ازآنجاکه 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 گیرندهٔ آن نیز در عروق خونی بافت‌های گرانوله‌شده نشان‌داده‌شده است. این امر حاکی از این است که VEGF-A موجب تحریک رگزایی در محل زخم ازطریق مکانیسم پاراکرینی می‌شود. نقش VEGF-A در ترمیم زخم با مطالعاتی که نشان داد کاهش آن یا تجزیهٔ آن باعث اختلال در ترمیم زخم می‌شود، تأیید شد[۵۶و۵۷]. 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 ازطریق مطالعاتی که در آن از آنتی‌بادی برعلیه 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].

علاوه‌بر PLGF، VEGF-A نیز اخیراً به‌عنوان تنظیم‌کنندهٔ رگزایی در فرآیند ترمیم زخم شناخته‌شد به‌گونه‌ای که بیان ژن و پروتئین آن در کراتینوسیت‌های مهاجرت‌کننده در محل زخم به‌طور قابل‌توجهی 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 PLGF و VEGF-A در این مطالعات نشان داده شد و بیانگر این است که حضور هر دو فاکتور برای رگزایی به‌طور نرمال در محل زخم ضروری است. مطالعات توسط دیگران بیان VEGF-C، VEGF-D و گیرندهٔ آن‌ها VEGFR-3 را نیز در فرآیند ترمیم زخم نشان داده‌اند[۶۲].

ر- بیان ژن آنژیوپویتین و فرآیند ترمیم زخم

علاوه‌بر خانوادهٔ فاکتورهای رشد اندوتلیال عروق، آنژیوپویتین نیز بر اندوتلیال عروق تأثیرگذار است. تابه‌امروز ۴ نوع متفاوت آنژیوپویتین شناخته شده است که نقش خود را ازطریق گیرندهٔ تایروزین کینازی عرض غشایی Tie2 اعمال می‌کنند که به مقدار زیاد در سلول‌های اندوتلیالی موجود می‌باشد. ازطرف‌دیگر نشان داده‌شده است که آنژیوپویتین ۱ و ۴ موجب فعال شدن این گیرنده و آنژیوپویتین ۲ و ۳ موجب مهار شدن این گیرنده می‌شوند. برخلاف خانوادهٔ فاکتورهای رشد اندوتلیال عروق، آنژیوپویتین تأثیری بر تکثیر سلول‌های اندوتلیال ندارد بلکه آنژیوپویتین۱ موجب پایداری عروق و آنژیوپویتین۲ موجب ناپایداری و تغییر شکل عروق می‌شود[۵۵]. اولین شواهد برای نقش آنژیوپویتین در فرآیند ترمیم از مطالعات Wong و همکاران او [۶۳] به‌دست آمد. آن‌ها نشان دادند که بیان گیرندهٔ آنژیوپویتین در مدل زخم موش و موش صحرایی افزایش می‌یابد. همچنین بیان آنژیوپویتین۱و ۲ در محل زخم در موش دیده شد با این تفاوت که بیان آنژیوپویتین۱ با آسیب تغییری نمی‌کرد درحالی‌که بیان آنژیوپویتین۲ با آسیب افزایش می‌یافت[۶۴]. در موش‌های دیابتی بیان آنژیوپویتین۲ 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 شبه‌انسولینی

فاکتور رشد شبه انسولینی (Insulin-Like Growth Factor=IGF) ۱و۲ از محرک‌های میتوژنی و حفظ بقاء در انواع مختلف سلول‌ها می‌باشند و فعالیت خود را به‌روش اتوکرین، پاراکرین یا آندوکرین و به‌واسطهٔ گیرندهٔ IGF نوع۱ اعمال می‌کنند. برخی مطالعات بیانگر نقش IGF1 در فرآیند ترمیم زخم و به‌همراه سایر فاکتورهای رشد است. بیان IGF های۱و۲در محل زخم گزارش شده است[۶۶و۶۷] و مشخص شده است که به‌دنبال ایجاد زخم بیان این ژن‌ها توسط تمام سلول‌های لایهٔ 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. ازطرفی افزایش بیش از اندازهٔ IGF نوع۱در محل زخم منجربه 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

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 دوعضو فاکتور رشد هپاتوسیتی (Hepatocyte Growth Factor=HGF) و پروتئین محرک فاکروفاژی MSP(Macrophage-Stimulating Protein) است که به‌صورت غیرفعال ترشح می‌شوند و سپس با برش پروتئولیتیکی به فرم فعال هترودیمر تبدیل می‌شوند[۶۹]. فاکتور HGF نقش میتوژنی برروی سلول‌های کبدی دارد و به‌طور غالب توسط سلول‌هایی با منشأ مزودرمی تولید می‌شود. ازآنجاکه HGF موجب القای مهاجرت، تکثیر و تولید ماتریکس متالوپروتئینازها توسط کراتینوسیت‌ها می‌شود و تشکیل عروق خونی جدید را القاء می‌کند، پیشنهاد شده است که در فرآیند ترمیم زخم مهم است[۷۰و۷۱]. افزایش بیان این ژن و رسپتور آن در کراتینوسیت‌های لایهٔ اپیدرم محل زخم و بافت‌های گرانوله گزارش شده است[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 شده است[۷۴].

فاکتور رشد عصبی (Nerve Growth Factor-NGF): فاکتور NGF از خانوادهٔ نوروتروفین‌ها می‌باشد که تنظیم‌کنندهٔ رشد، بقاء، تمایز و مرگ سلول‌های عصبی است[۷۵]. نقش NGF در ایجاد و حفظ واکنش‌های التهابی در برخی ارگان‌ها گزارش شده است و به‌همین علت پیشنهاد شده است 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 ابرخانوادهٔ بزرگ پروتئینی است که دارای نقش مهمی در مراحل مختلف تکوین، هموستازی، بیماری و ترمیم است و نقش خود را ازطریق کمپلکسی از گیرنده‌های هترودایمر اعمال می کنند که آبشار سیگنالی درون سلولی را فعال می‌کنند[۷۸]. افزایش بیان انواع مختلفی از اعضای این خانواده در محل زخم در مطالعات مختلف دیده شده است که همگی بیانگر نقش اعضای این خانواده در فرآیند ترمیم زخم می‌باشد که از آن میان می‌توان به TGF-β1 و TGF-β2، Activins و Bone Morphogenetic Proteins [BMPs] اشاره نمود. این ژن ها نقش‌های خود را در ترمیم زخم به روش‌های مختلف و با تأثیر بر سلول‌های مختلف در محل زخم اعمال می‌کنند[۷۹و۸۰].

فاکتورهای رشد بافت پیوندی (Connective Tissue Growth Factor=CTGF): شامل اعضای مختلف چون cyr61، WISP-1، WISP-2 و 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 القاءکنندهٔ پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی مثل کلاژن نوع۱و فیبرونکتین می‌باشد که برای ترمیم زخم ضروری هستند[۸۲] و به‌عنوان میانجی‌گرهای TGF-β نیز دیده شده اند[۸۳].

کموکین‌ها (Chemokines): علاوه‌بر فاکتورهای رشد ذکرشده، 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[۸۶-۸۴]. 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 بوده است که باز تأکیدی دیگر بر نقش و اهمیت این فاکتورها در فرآیند ترمیم زخم می باشد.

سایر ژن‌های درگیر در فرآیند ترمیم زخم عبارت‌انداز: فاکتور تحریکی کلنی ماکروفاژ گرانولوسیت (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor=GM-CSF) با تأثیر میتوژنی برروی کراتینوسیت‌ها[۸۷]، ژن لپتین (Leptin)[۸۸] و اینترلوکین ۱۰ با محدودکردن 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 توسعهٔ ساختارها، وسایل و سیستم‌هایی در دامنهٔ اتمی، مولکولی و یا ماکرومولکولی می‌شود. در این علم ساختارها در محدوده و اندازهٔ ۱۰۰-۱ نانومتر مطالعه می‌شود. مطالعه در این محدوده به ما توانایی‌های زیادی می‌دهد ازجمله: امکان ورود به فضای سیتوپلاسم به طوری‌که نانوذرات می‌توانند از سد غشای سلولی عبور کنند و منجربه فعال‌سازی مکانیسم‌های انتقالی اندوسیتیک و ترانسیتیک می‌شود. بسته بندی داروهای مولکولی کوچک در داخل نانوذرات می‌تواند ویژگی‌هایی ازقبیل دردسترس‌بودن و سازگاری زیستی و همچنین ایمنی را بهبود بخشد. ازطرف‌دیگر کینتیک و دینامیک دارویی ارتباط نزدیکی با سایز ذرات دارد که نانومواد در این زمینه نیز می‌توانند کمک‌کننده باشند. به طورکلی 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 به‌همین‌دلیل بسیار مورد توجه قرار گرفته است.

ازجمله کاربردهای نانوذرات در زمینهٔ ترمیم زخم می‌باشد. در این بخش به توصیف درمان با نانوذرات رایج در ترمیم زخم می‌پردازیم[۹۰و۹۱].

زمینهٔ ترمیم زخم به‌عنوان یکی از کاربردهای بالینی مطرح می‌شود به‌طوری‌که 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 منجربه ازدست‌دادن توان فعالیت، افزایش درد و کاهش کیفیت زندگی می‌شود. روش های درمانی پیشرفته شامل استفاده از پوشش‌های بیولوژیکی، جایگذاری پوست و درمان براساس فاکتورهای رشد ازطریق تداخل در مسیرهای سلولی و متابولیکی به‌ویژه در زخم‌های مزمن می‌باشد[۹۲].

یکی‌از موارد مربوط به آسیب‌دیدگی در پوست امکان آلودگی‌های باکتریایی به‌ویژه استافیلوکوک‌ها هستند. بیش‌از 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 حلقهٔ B-لاکتام از مولکول پنی‌سیلین را می‌شکند. آنتی‌بیوتیک ونکومایسین نیز به‌طور گسترده برای این عفونت ها استفاده می‌شود. البته گونه‌هایی از اورئوس هستند که در سطوحی مقاومت‌هایی نشان می‌دهند. دراین‌خصوص، حمل و انتقال آنتی‌بادی توسط نانوذرات به‌ویژه برای رهایش کنترل‌شدهٔ داروها میزان دوز مورد نیاز برای اثر کلینیکی را کاهش می‌دهد. همچنین گونه‌هایی از نانوذرات ونکومایسین تغییریافته 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 کربوکسی‌متیل‌کیتوسان که توسط اتصالات کوالانسی به فولیک‌اسید اتصال یافته است، گزارش شد. ونکومایسین بارگیری‌شده به داخل این نانوذرات که به‌صورت جذب فیزیکی می‌باشد، در مقابل مقاومت دارویی استافیلوکوکوس اورئوس بسیار مؤثر عمل می کند به‌طورکلی کیتوسان مشتقی از گلوکان با واحدهای تکرارشوندهٔ کیتین دارای ساختاری طبیعی شبیه سلولز است که زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر است. باتوجه به یافته‌های این تحقیق می‌توان گفت نانوذرهٔ کیتوسان برروی رگ‌زایی اثر مثبت دارد و با مطالعهٔ بیشتر برروی این نانوماده شاید بتوان برای درمان زخم پیشرفت‌های بیشتری حاصل کرد[۹۷]. موارد ذکر شده در بالا در مورد نانوذرات برپایهٔ غیرنقره می‌باشد و درادامه درمورد نانوذرات برپایهٔ نقره می‌پردازیم.

نانوذرات بر پایهٔ نقره

اگرچه آنتی‌بیوتیک‌ها بسیار بااهمیت هستند ولی به‌علت مقاومت های دارویی در بسیاری مواقع کارآیی 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، باکمک علم نانوتکنولوژی نانوذرات نقرهٔ خالص ساخته می‌شود که سرعت آزادسازی یون نقره را افزایش می‌دهد. ساخت نانوذرات نقره ازطریق کاهش یون نقره به نانوذرات فلزی پایدار صورت می گیرد که علاه‌بر اثرات ضد باکتریایی و ضد قارچی، ویژگی‌های ضدالتهابی نیز دارند[۹۸].

نقره کاهش‌دهندهٔ فعالیت ژن‌های متالوپروتئیناز و القاءکنندهٔ مرگ سلولی آپوپتوز است که باعث کاهش پاسخ‌های التهابی می‌شود و بدین ترتیب سرعت ترمیم زخم را افزایش می‌دهد[۹۹]. علاوه‌براین‌ها، در درمان زخم توسط نانوذرات نقره سطوح بالای بیان ژن TGF-B در اسکارهای هایپرتروفیک و کلوئید کاهش می‌یابد که درمقابل همراه با افزایش سطوح بالای بیان ژن IFN-Y می‌باشد. این امر درمقایسه با زخم‌های درمان‌نشده قبل‌از بسته‌شدن زخم و محل آسیب می‌باشد. پروتئین IFN-Y آنتاگونیست فیبرینوژنز و دارای توانایی در مهارکردن رشد فیبروبلاست و تولید ماتریکس است و در تولید TGF-B نقش کنترلی برعهده دارد[۹۹].

ازآنجاکه 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 ناحیهٔ زخم تیمارشده با نانوذرات نقره درطی روند ترمیم کاهش پیدا کرده است درحالی‌که سطوح TGF-B1 درطی روند ترمیم افزایش می‌یابد. روند مشابهی برای VEGF، IL-6 و IFN-Y نیز وجود دارد. به‌طوری که بیان TGF-B1 درفرآیند ترمیم زخم در اسکار های هایپرتروفیک و کلوئید افزایش می‌یابد.

مطالعات نشان داده است که TGF-B1 نقش مهمی در فیبروز بافتی و اسکارهای ناشی از جراحت دارد. قبل از بسته شدن زخم درمورد زخم های تیمارشده 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 نه‌تنها به‌عنوان آنتی باکتری عمل می‌کند، بلکه فرآیند التهاب را نیز متوقف می‌نماید و این منجربه 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 پروتئین های زیست‌فعال را برای دورهٔ گسترده‌ای از زمان و ازطریق مکانیسم‌های

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

درمورد حامل‌های تخریب‌شـونده، رهایش فاکتورهای رشـدی توسـط سرعت تخریب ماتریکس پلیمری کنترل می‌شود که این امر منجربه تغییر در ویژگی‌های مورفولوژیکی مواد ازقبیل نفوذپذیری می‌شـود. استفاده از مواد دارای منفذ می‌تواند در سیسـتم‌های رهایش دارو سـودمند باشـد. این حامل‌ها با داشـتن سطح ویژۀ بیشـتر برای جذب و رهایش ترکیبات فعال، تشـدید سـرعت رهایش دارو را فراهم می‌کنـد[۱۰۳و۱۰۴]. یکی از بیوپلی‌مرهای شناخته‌شـده در مهندسـی بافت برای بازسازی پوست، غضـروف و اسـتخوان [Benzyl Ester of Hyaluronic acid] HYAFF اسـت[۱۰۵و۱۰۶]. مولکـولPDGF جایگذاری‌شـده در نانوذراتHYAFF به‌عنوان سیسـتم 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، آنزیم ها منجربه ترمیم و بازسازی بهتر زخم‌های عمیق می‌شود.

مولکولPDGF به‌علت توانایی فعال‌سـازی سلول‌های مزانشیمی اولیه و تحریـک کموتاکسـی، تحریک و بیـان ژن‌های جدید در منوسـیت‌ها، ماکروفاژها و فیبروبلاسـت‌ها انتخاب می‌شود[۱۰۷]و پروتئین اولیه برای ترمیم زخم پای دیابتی محسـوب می‌شـود. امروزه، زمان و محل رهایش PDGF برای ترمیم و بازسازی زخم‌های عمیق بهینه شده است.

فاکتور رشـد FGF تنظیم‌کنندۀ تکثیر، تمایز، مهاجرت و رگ‌زایی می باشد[۱۰۸]. نانوکره‌های ژلاتینی اشباع از bFGF در درمان زخم پوستی دیابتـی مؤثر می‌باشـد. فاکتورEGF جایگذاری‌شـده در میکروکره‌های PLGA[poly D,L-Lactic-co-glycolic] acid فاکتـور رشـد میتوژنی دیگری اسـت که در درمان زخم‌های مزمن سیسـتم گوارشـی موفقیت‌آمیز بوده است [۱۰۹].

نتیجه‌گیری

اختلالات و ناهنجاری‌های پوسـتی ناشـی از عوامل ژنتیکی و محیطی بازتاب‌های روانی و اجتماعی ناخوشـایندی را در زندگی افراد مبتلا ایجاد می‌کند کـه صرفنظر از هزینه‌های درمانی و بهداشـتی ممکن اسـت به ناهنجاری‌های رفتاری دیگر ازجمله گوشه‌گیری و افسردگی در افراد مبتلا منتهی گردد. امروزه، مطالعات زیادی در سرتاسـر جهان برای درک بهتر فرآیند ترمیم آسیب‌های پوستی و زخم‌ها به‌منظور کمک به اینگونه افراد صورت می‌گیرد و تا به امروز پیشـرفت‌های بسیار قابل توجهی در درمان اختلالات پوستی حاصل شـده است. مطالعۀ روند ترمیم زخم نشان داده است که در فرآیند ترمیم زخم ژن‌های زیادی بیان شده است و یا بیان آن ها دسـتخوش تغییر می‌گردد. درک چگونگی روند ترمیم زخم و پروفایل بیانی ژن‌های مختلف می‌تواند کمک مؤثری به دانشمندان در ایجاد روش های درمانی جدید و کارآمد برای افراد مبتلا نماید. پیشـرفت و توسـعۀ روزافزون و چشـمگیر فناوری نانو در سال‌های اخیر موجب پیشرفت‌های زیادی در درمان اختلالات و ازجمله ناهنجاری‌های پوسـتی و ترمیم زخم شده اسـت. باکمک نانوذرات و آزادسازی کنترل‌شـدۀ دارو و فاکتورهای رشـد در محل آسـیب و زخم می‌توان به ترمیم بهتر زخم‌های پوسـتی پرداخت.

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, Bandyopahdhay 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. Reuterdahl 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. WhitbyDJFergusonMWJ.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. Antoniades 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, Larochelli 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, Longarker 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-_ and vaccinia growth factor. Science, 1987; 235: 350–2.

46. Grotendorst GR, Soma Y, Takehara K, Charette M. EGF and TGF-alpha 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/heregulin 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, Luttun A, Vincenti V, Compernolle 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, Coffer 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, Konto 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 promoteswound 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.