

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

EWA ROJCZYK¹ | MATEUSZ KLIMEK² | KATARZYNA WILEMSKA-KUCHARZEWSKA³ | MAREK KUCHARZEWSKI¹

ROLA KOLAGENU W PROCESIE GOJENIA RAN

THE ROLE OF COLLAGEN IN WOUND HEALING

STRESZCZENIE: Kolagen stanowi ważny składnik macierzy pozakomórkowej, odgrywający kluczową rolę w procesie gojenia ran. Głównymi typami komórek, zdolnymi do odkładania kolagenu w miejscu zranienia, są keratynocyty i fibroblasty. Proces ten rozpoczyna się podczas fazy proliferacyjnej gojenia i jest ściśle regulowany. Zaburzenia syntezy i struktury tego białka są charakterystyczne dla wielu schorzeń o charakterze chronicznym, dlatego też konieczne jest opracowanie terapii bazujących na kolagenie.

SŁOWA KLUCZOWE: gojenie, kolagen, macierz pozakomórkowa, rana

ABSTRACT: Collagen constitutes an important element of extracellular matrix that plays a key role in wound healing process. Keratinocytes and fibroblasts are main cell types able to deposit collagen at the wound bed. This process begins in proliferative phase of healing and is strictly regulated. Disruptions of collagen synthesis and structure are characteristic for many chronic diseases, which implicates the necessity to work out collagen-based therapies.

KEY WORDS: collagen, extracellular matrix, healing, wound

1 Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Katedra i Zakład Anatomii Opisowej i Topograficznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

2 Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Anatomii Opisowej i Topograficznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

3 Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

✉ MAREK KUCHARZEWSKI
Katedra i Zakład Anatomii Opisowej i Topograficznej,
Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,
ul. Jordana 19, 41-808 Zabrze,
Tel.: (32) 272 22 01,
e-mail: kucharzewskimarek@poczta.onet.pl

Wpłynęło: 12.01.2016

Zaakceptowano: 11.03.2016

DOI: dx.doi.org/10.15374/LR2016002

WSTĘP

Kolagen jest kwasochłonnym białkiem tworzącym włókna kolagenowe, zwane inaczej włóknami klejodajnymi. Białko to stanowi około 25–30% wszystkich białek organizmu człowieka [1]. Każda makrocząsteczka kolagenu składa się z trzech spiralnie i lewoskrętnie zwiniętych dookoła siebie łańcuchów polipeptydowych, tworzących razem strukturę α -helisy (Ryc. 1) [2–4]. Struktura pierwszorzędowa α -łańcuchów oraz struktura trzeciorzędowa, stabilizowana przez wiązania disiarczkowe, pozwalają na wyszczególnienie 29 typów kolagenu, które zostały wyizolowane i opisane [4].

W tkankach najczęściej występuje kolagen typu I (stanowi około 90% wszystkich kolagenów w organizmie człowieka), a kolejno typu: II, III, IV, V, VI, VII, XI oraz XII.

Włókna kolagenowe są białkami niezwykle stabilnymi, a ich regeneracja jest stosunkowo wolnym procesem – najdłużej trwa w strukturach takich jak ścięgna, zaś nieco szybciej zachodzi w tkance łącznej [5]. Kolagen jest odpowiedzialny za utrzymanie integralności, wytrzymałości i struktury macierzy zewnątrzkomórkowej (ang. extracellular matrix – ECM). Odnowę kolagenu można podzielić na etapy trawienia i produkcji [6]. Liza jest mediowana przez kolagenazy (metaloproteinazy ECM), wydzielane przez fibroblasty

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

i histiocyty. Na miejsce strawionego kolagenu pojawia się tropokolagen wydzielany przez fibroblasty. Powyższe procesy są skomplikowane, a ich regulacja odbywa się na poziomie: ekspresji genów, modyfikacji postranslacyjnej (tj. hydroksylacja, glikozylacja), sygnałów wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych (cytokiny, interleukiny, interferony).

Poznanie budowy i typów kolagenu, jego syntezy oraz regulatorów tych procesów wydaje się bardzo istotnym aspektem z punktu widzenia patomechanizmu wielu chorób (marskość wątroby, gojenie trudnych ran i oparzeń, dermatozy, wrodzone zespoły, tj. zespół Ehlersa-Danlosa) oraz procesu starzenia.

Kolagen stanowi istotne zagadnienie nie tylko z punktu teoretycznego, lecz także praktycznego, ponieważ bierze udział w wielu procesach, między innymi w: gojeniu ran, skaleczeń, a także w tworzeniu blizny pozawałowej serca. Blizna pozawałowa składa się przede wszystkim z fibrylarnych kolagenów typu I i III. Badania dowodzą, że w procesie remodelingu myocarium biorą udział kolageny niefibrylarne (typ IV i VI), co może mieć wpływ na patomechanizm powikłań pozawałowych [7, 8]. Kolageny niefibrylarne mają antagonistyczne działanie w stosunku do fibrylarnych: powodują wzrost proliferacji mioblastów oraz różnicowanie i migrację sercowych miofibroblastów. Należy także pamiętać, że dalekim powikłaniem zawału niedokrwiennego serca jest tętniak serca.

UDZIAŁ KOLAGENÓW W POSZCZEGÓLNYCH FAZACH GOJENIA RAN

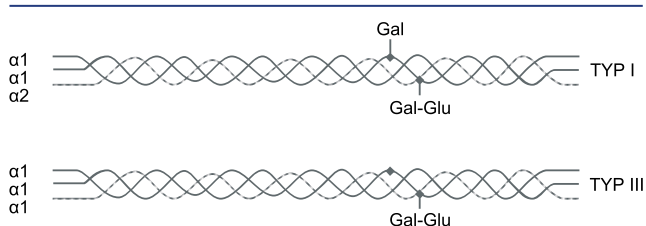
Gojenie ran jest złożonym, dynamicznym, ściśle regulowanym procesem, który rozpoczyna się bezpośrednio po zranieniu i może trwać wiele lat. Wymaga harmonijnej interakcji pomiędzy komórkami skóry i układu odpornościowego a trójwymiarową strukturą macierzy pozakomórkowej [9, 10]. W skład ECM wchodzi między innymi: różne glikoproteiny, proteoglikany i kwas hialuronowy [11]. Jednym z głównych składników macierzy pozakomórkowej jest także kolagen, zwłaszcza typu I i III – tworzy on swiste rusztowanie ECM i odpowiada (wraz z keratyną) za elastyczność skóry [12, 13]. Wspecjalizowaną formą macierzy zewnątrzkomórkowej są błony podstawne złożone przede wszystkim z: kolagenu IV, lamininy, elastyny, fibryny i fibronektyny [11].

Wyróżnia się trzy zachodzące na siebie fazy gojenia ran: zapalną, proliferacyjną oraz remodelingu (Ryc. 2). Podczas etapu zapalnego dochodzi do utworzenia skrzepu zawierającego 95% fibryny, napływu czynników wzrostu i cytokin do miejsca zranienia, a także do rekrutacji komórek układu odpornościowego (Ryc. 2A) [9, 10]. Jest to faza stosunkowo krótka (trwa do 72 godzin od momentu zranienia) i nie zaobserwowano w niej kluczowych procesów związanych

z kolagenami. Kolageny odgrywają natomiast znaczącą rolę w dwóch kolejnych etapach gojenia ran: w fazie proliferacyjnej (mającej na celu zamknięcie rany i wytworzenie nowej, odpornej na zakażenie tkanki) oraz w remodelingu (stanowiącym próbę odbudowy normalnej struktury tkankowej) (Ryc. 2B–D) [9].

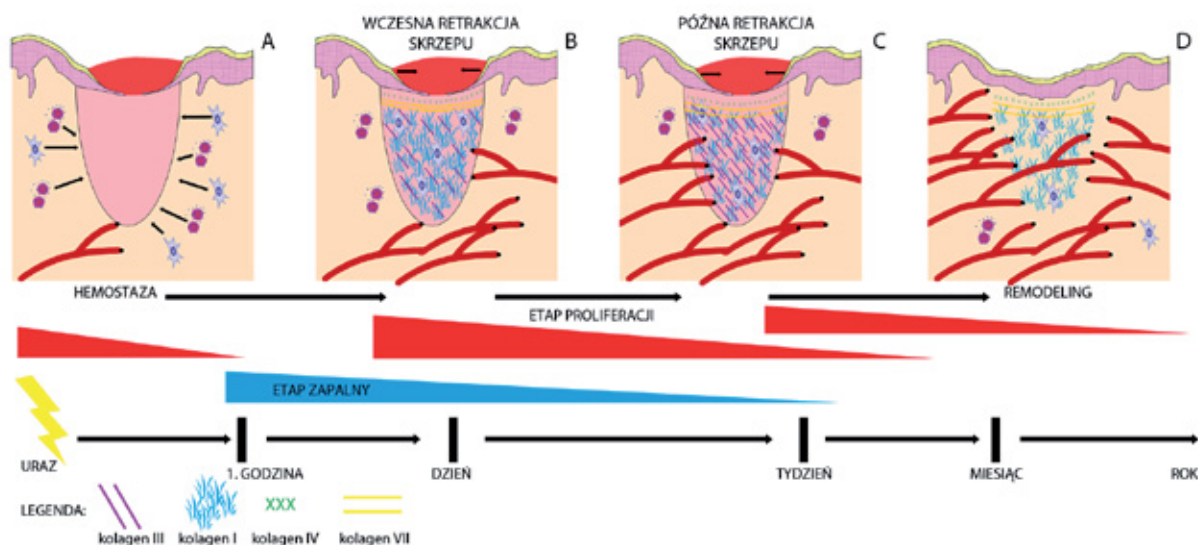
Faza proliferacyjna rozpoczyna się 3–4 dni po zranieniu i trwa 2–4 tygodni [14]. Komórki i czynniki wzrostu napływające do miejsca zranienia stymulują keratynocyty do proliferacji i migracji w celu pokrycia rany [15]. Aktywowane naciekające keratynocyty przyczyniają się do odkładania kolagenu IV, laminin i fibronektyny w okolicy błony podstawnej, co prowadzi nie tylko do odtworzenia jej prawidłowej struktury, lecz także dodatkowo umożliwia zakotwiczenie keratynocytów poprzez hemidesmosomy oraz dalsze ich dojrzewanie na powierzchni rany [16]. Syntezowany kolagen typu IV wpływa również na proliferację keratynocytów i na angiogenezę oraz pełni funkcję liganda dla receptorów powierzchniowych [11]. Ponadto keratynocyty syntezują kolagen typu VII, pełniący ważną rolę w następujących procesach: odtwarzaniu naskórka, wzmacnianiu połączenia naskórka ze skórą właściwą oraz w dojrzewaniu tkanki ziarninowej [15, 17]. Wykazano również, że podczas migracji komórki te są zdolne do syntezy kolagenu typu V, który jest niezbędnym składnikiem podtrzymującym ich zdolność do migracji [17].

Podczas fazy proliferacyjnej – oprócz keratynocytów – migrują również fibroblasty, które rozpoczynają syntezę ECM bogatej w kolageny I i III, stopniowo zastępującej prowizoryczną macierz fibrynową. Fibryna ulega degradacji, a kolageny I i III odkładają się zazwyczaj prostopadle do powierzchni skóry na rusztowaniu z fibronektyny i wraz z nią wpływają na uzupełnianie ubytków tkanki, zwiększanie jej rozciągliwości oraz tworzenie zrębu dla powstających nowych naczyń krwionośnych [14, 16, 18–22]. Utworzona ECM przez około 21 dni od zranienia przechodzi proces ciągłej przebudowy, za który odpowiedzialne są przede wszystkim fibroblasty [18]. Aktywność migracyjna i sekrecyjna fibroblastów zależy w dużej mierze od struktury macierzy, natomiast przebudowa ECM jest regulowana przez specyficzne metaloproteazy macierzy pozakomórkowej (ang. matrix metalloproteases – MMPs), interleukiny oraz czynniki wzrostu, takie jak między innymi: transformujący czynnik wzrostu β (ang. transforming growth factor β

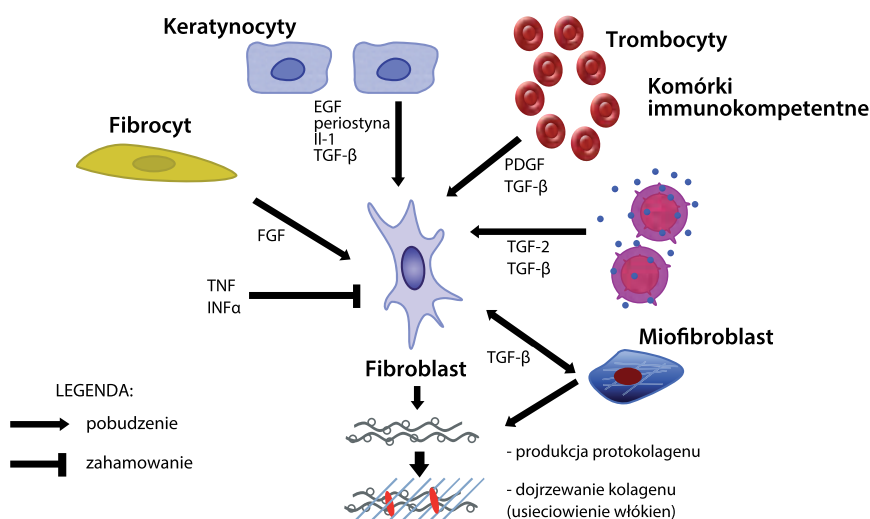


Ryc. 1. Helikalna budowa cząsteczek kolagenu typu I i III.

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.



Ryc. 2. Udział różnych typów kolagenu w kolejnych fazach gojenia ran.



Ryc. 3. Główne czynniki regulujące biosyntezę i strukturę kolagenu.

– TGF-β), płytkopochodny czynnik wzrostu (ang. platelet-derived growth factor – PDGF) i czynnik wzrostu naskórka (ang. epidermal growth factor – EGF) [14, 21]. Ponadto podczas przebudowy macierzy pozakomórkowej keratocyty działają w sposób parakrynnny na fibroblasty, pobudzając je do aktywności zapobiegającej nadmiernemu odkładaniu kolagenów. Spada wówczas ekspresja kolagenów I i III, inhibitorów MMPs i fibronektyny; natomiast wzrasta ekspresja MMPs i aktywatora plazminogenu [23].

Ważnym podetapem fazy proliferacyjnej jest tworzenie bogato unaczynionej tkanki ziarninowej, zbudowanej z gęstych populacji fibroblastów i makrofagów, zanurzonych w luźnej macierzy z kolagenu, fibronektyny i kwasu hialuronowego (Ryc. 3) [14]. W ziarninie kolagen I jest zastępowany w dużej mierze przez kolagen III, charakterystyczny dla tkanek przebudowujących się (np. w czasie rozwoju) oraz poddanych stresowi mechanicznemu [24]. Udowodniono,

że ten typ kolagenu posiada właściwości podtrzymujące angiogenezę i migrację fibroblastów; w przeciwieństwie do kolagenu typu I, który ma zdolność hamowania napływu składników komórkowych do rany i dodatkowo stymuluje przekształcanie się fibroblastów w miofibroblasty w kolejnych etapach gojenia [16].

Proces ziarninowania jest ściśle związany z powstawaniem nowych naczyń krwionośnych na drodze angiogenezy (tworzenia naczyń z już istniejących), do której dochodzi w odpowiedzi na czynniki proangiogenne wydzielane przez napływające makrofagi i keratocyty. Należą do nich przede wszystkim: czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor – VEGF), czynnik wzrostu fibroblastów (ang. fibroblast growth factor – FGF), angiogenina i angiopoetyna-1 [14]. Proces ten wymaga proliferacji, migracji i przeorganizowania komórek śródbłonna, które syntezują kolagen niezbędny do stabilizacji

- ! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

nowo powstałych naczyń, w tym również kolagenu typu VIII, charakterystycznego dla małych naczyń oraz dla ECM otaczającej mieszki włosowe [17].

Podczas ostatniej (najdłuższej) fazy gojenia – remodelingu – dochodzi do przekształcenia fibroblastów w miofibroblasty, które wykazują ekspresję α -aktyny mięśni gładkich (ang. α -smooth muscle actin – α -SMA) [14]. Umożliwia to kurczenie się rany, która jest następnie dodatkowo stabilizowana poprzez odkładanie składników ECM (w tym kolagenów), produkowanych przez miofibroblasty [24]. Z czasem macierz zewnątrzkomórkowa ulega dalszemu przekształceniu – z formy bogatej w tenascynę-C i kolagen typu III – w formę charakteryzującą się dominacją kolagenu typu I oraz małych proteoglikanów bogatych w leucynę (ang. small leucyn-rich proteoglycans – SLRPs) [16, 25]. Ponadto podczas etapu remodelingu spada szybkość syntezy kolagenu, a większość naczyń, fibroblastów i komórek biorących udział w reakcji zapalnej migruje poza ranę albo ulega apoptozie, co prowadzi do powstania blizny zawierającej niewiele komórek [9, 14, 15].

ROLA MATRYKIN I KOLAGENAZY-1 W REGULACJI GOJENIA RAN

W proces gojenia ran jest zaangażowanych wiele białek regulatorowych, których aktywność jest ściśle związana z kolagenem i jego przemianami. Są to głównie enzymy proteolityczne oraz makrocząsteczki tworzące ECM. Na szczególną uwagę zasługują matrykiny (niskocząsteczkowe peptydy o wysokiej aktywności biologicznej) oraz kolagenaza-1 (enzym należący do MMPs) [10, 26].

Matrykiny to specyficzne domeny makrocząsteczek tworzących ECM, zdolne do modulacji aktywności komórek biorących udział w procesie gojenia ran [27]. Powstają w procesie częściowej proteolitycznej degradacji makrocząsteczek, takich jak na przykład: kolageny, elastyna, glikozaminoglikany, proteoglikany i glikoproteiny. Specyficzna struktura przestrzenna matrykin umożliwia im połączenie z odpowiednimi receptorami, co uruchamia kaskady reakcji, prowadzące do zmian w przebiegu procesu gojenia [10]. Jedną z najlepiej scharakteryzowanych matrykin zaangażowanych w gojenie ran jest tripeptyd GHK (glicyna-histydyna-lizyna), obecny między innymi w strukturze łańcuchów kolagenu $\alpha 2(I)$, $\alpha 2(V)$ i $\alpha 2(IX)$ oraz łańcucha α -fibryny [28]. Wiele danych wskazuje na to, że GHK stymuluje syntezę kolagenu, glikozaminoglikanów i proteoglikanów ECM oraz przyspiesza gojenie ran i odnowę komórek macierzystych [29–31]. Peptyd ten znalazł szerokie zastosowanie w kosmetykach poprawiających własności biomechaniczne skóry. Innymi znanymi matrykinami pochodzenia kolagenowego są pentapeptyd KTTKS (lizyna-treonina-treonina-lizyna-seryna), tworzący C-koniec propeptydu

kolagenu I, oraz tetrapeptyd GEKG (glicyna-kwas glutaminowy-lizyna-glicyna), będący fragmentem kolagenu I. Udowodniono, że stymulują one produkcję makrocząsteczek ECM, co częściowo może być związane ze zwiększeniem ekspresji TGF- β [10, 32].

Kolagenaza-1 jest enzymem proteolitycznym tnącym włókna kolagenowe, którego ekspresję wykazują migrujące keratynocyty podczas procesu gojenia ran [26]. Głównym czynnikiem inicjującym syntezę tego enzymu jest odejście keratynocytów od błony podstawnej i ich kontakt z kolagenem I. Kolagenaza-1 degraduje wówczas kolagen I, ułatwiając tym samym migrację keratynocytom – aż do całkowitego pokrycia przez nie miejsca zranienia. Dodatkowo syntezę kolagenazy-1 stymuluje kontakt keratynocytów z witronektyną oraz z kolagenem typu IV, natomiast zdenaturowana forma kolagenu (żelatyna) nie posiada własności pobudzających ekspresję tego białka. W istocie niemigrujące keratynocyty (po zakończeniu procesu reepitelializacji) przestają wydzielać kolagenazę-1 [33–35].

REGULACJA EKSPRESJI I STRUKTURY KOLAGENU

Kolagen jest syntezowany w formie prekursora (prokolagenu), który następnie przekształca się w kolagen w wyniku usunięcia C- i N-końcowych propeptydów przez odpowiednie proteiny. Umożliwia to utworzenie helikalnych struktur białka, zdolnych do agregacji w większe skupiska, zwane włóknami kolagenowymi [1].

Istnieje wiele czynników wpływających stymulująco bądź hamująco na biosyntezę kolagenu na różnych etapach ekspresji genu (Ryc. 3). Jednym z ważniejszych jest TGF- β , który wpływa na produkcję kolagenu typu I w fibroblastach poprzez indukcję aktywności promotora genu kodującego ten kolagen. Ponadto aktywność transformującego czynnika wzrostu β ulega wzmocnieniu dzięki jego zdolności do autoindukcji swojej własnej syntezy [36]. Udowodniono, że z jednej strony dożylne podanie TGF- β przyspiesza proces gojenia rany ciętej, natomiast z drugiej strony nadmierna jego ekspresja może prowadzić do tworzenia nieprawidłowych blizn [37]. W takim przypadku ważną rolę odgrywa białko powierzchniowe CD109, będące koreceptorem TGF- β , hamującym jego aktywność. W doświadczeniach przeprowadzonych na myszach transgenicznym ze zwiększoną skórą ekspresją CD109 wykazano, że podczas gojenia białko to redukuje reakcję zapalną, zmniejsza powierzchnię tkanki ziarninowej i poprawia architekturę kolagenu, nie upośledzając jednocześnie procesu zamykania rany ani rozciągliwości skóry [38].

Oprócz TGF- β , stymulujący wpływ na syntezę kolagenu posiadają: EGF, FGF oraz różne izoformy PDGF (Ryc. 3). Natomiast odwrotny efekt (hamowanie biosyntezy

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

kolagenu) wykazują np. interferon α i czynnik martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor – TNF) [39–41]. W badaniach przeprowadzonych na szczurach wykazano, że izoforma PDGF-AB zwiększa ekspresję mRNA dla prokolagenu I i III, natomiast izoforma PDGF-BB ma działanie mitogenne i znacząco nasila proces tworzenia tkanki ziarninowej w sposób zależny od dawki [40].

Wśród białek ECM wpływających na strukturę kolagenu, na szczególną uwagę zasługuje periostyna. Wzrost ekspresji tego białka w skórze zaobserwowano w proliferacyjnej fazie procesu gojenia ran. Periostyna działa na keratynocyty i fibroblasty, indukując ich proliferację i migrację, co ułatwia proces reepitelializacji. Ponadto w analizie ECM, przeprowadzonej na grupie myszy pozbawionych genu dla periostyny, wykazano, że białko to wiąże się bezpośrednio z kolagenem typu I, wpływa na grubość włókien kolagenowych, ich prawidłowe tworzenie i dojrzewanie, nie mając równocześnie znaczącego wpływu na ekspresję genów kodujących kolageny [42]. Istnieją również doniesienia sugerujące, że periostyna (poprzez modulację struktury kolagenu) jest zaangażowana w procesy starzenia się skóry oraz w patogenezę zapalnych chorób skóry [42–44].

Do innych istotnych czynników regulujących syntezę i strukturę kolagenu należą między innymi [1]:

- kwas askorbinowy – utrzymuje stabilność helikalnej struktury kolagenu (będąc kofaktorem dla hydroksylazy proliny i lizyny) i zwiększa jego produkcję [45, 46];
- kwas retinowy – zwiększa produkcję kolagenu poprzez redukcję aktywności MMPs (degradujących kolagen) [47];
- glukoza – jej wysokie stężenie zwiększa ekspresję mRNA dla kolagenu III, nie mając natomiast wpływu na mRNA dla kolagenu I [48];
- wapń – pobudza syntezę kolagenu I, co może mieć związek z modulacją sygnalizacji zależnej od cAMP [49];
- estrogeny – zwiększają stężenie kolagenu, mukopolisacharydów i kwasu hialuronowego w ranie, pobudzają adhezję komórek oraz stymulują proliferację keratynocytów i fibroblastów [50];
- bazylija (*Ocimum sanctum*) – stabilizuje włókna kolagenowe, pobudza proliferację komórek w środowisku rany oraz syntezę kolagenu [51].

ZABURZENIA KOLAGENU W SCHORZENIACH

Zaburzenia syntezy i metabolizmu kolagenów mogą prowadzić do rozwoju bądź nasilenia wielu schorzeń, które można podzielić na dwie podstawowe grupy: choroby związane z nadmierną produkcją włókien kolagenowych oraz schorzenia wynikające z niedostatecznego odkładania się kolagenu.

Nadmierna produkcja kolagenu poprzedzona jest często chronicznym stanem zapalnym, w którego wyniku następuje naciek komórek odpornościowych i cytokin prozapalnych, stymulujących fibroblasty do odkładania dużych ilości ECM. Prowadzi to do patologicznej przebudowy macierzy pozakomórkowej i nasilenia procesu angiogenezy, co skutkuje: postępującym usztywnieniem tkanek, zwłóknieniem narządów i zaburzeniem ich funkcjonowania [36, 42]. Podobny mechanizm doprowadza do powstawania patologicznych, przerosniętych blizn (zwanych keloidami).

W przebiegu schorzeń z towarzyszącym niedostatecznym odkładaniem się kolagenu obserwuje się utrudnione lub spowolnione gojenie ran. Należy wspomnieć o cukrzycy, której poważnym powikłaniem są właśnie trudno gojące się owrzodzenia. Udowodniono, że rany cukrzycowe charakteryzują się zwiększoną ekspresją MMPs typu 2 i 9, wolniejszą syntezą kolagenu oraz mniejszym udziałem włókien zbudowanych z kolagenu typu III [52]. Dodatkowo skóra pacjentów cierpiących na cukrzycę cechuje się opóźnioną odpowiedzią na zranienie i zaburzonym procesem angiogenezy, co prowadzi do okluzji naczyń w obrębie rany [52, 53].

Biorąc pod uwagę chroniczny charakter i coraz powszechniejsze występowanie wymienionych schorzeń, istotnym kierunkiem badań jest opracowywanie i udoskonalanie strategii terapeutycznych opartych między innymi na wykorzystaniu kolagenów.

WYKORZYSTANIE KOLAGENU W MEDYCYNIE

Kolagen należy do biomateriałów często wykorzystywanych w medycynie (zwłaszcza regeneracyjnej i estetycznej), stomatologii oraz w innych dziedzinach, takich jak: kosmologia, nanotechnologia oraz biomedycyna [54]. Na rynku farmaceutycznym dostępnych jest obecnie wiele produktów (kremy, membrany, gąbki i inne) o składzie kolagenowym lub pochodnym. Większość z tych produktów zawiera białko pochodzenia wieprzowego lub bydłęcego (potencjalne ryzyko przeniesienia chorób prionowych) [13, 55]. Niektóre koncerny farmaceutyczne oferują produkcję autologicznego kolagenu danego pacjenta – zmniejsza to reakcje nadwrażliwości, które występują w niektórych przypadkach po zastosowaniu kolagenów odzwierzęcych.

Minimalna toksyczność, niska antygenowość, wysoki stopień biogodności oraz biodegradowalności są głównymi zaletami kolagenu, odpowiadającymi za częste wykorzystywanie tych produktów w terapiach [56]. Biologia molekularna pozwoliła poznać etapy powstawania kolagenu, a dzięki inżynierii biomedycznej możliwe było opracowanie metody syntetycznej produkcji kolagenu rekombinowanego. Przed postępowaniem w dziedzinie inżynierii biomedycznej częściej wykorzystywano substytuty skórno-naskórkowe w postaci allogenicznej skóry, które były wykonywane

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

z hydrożeli kolagenu I. Ta metoda terapii przynosiła pożądane skutki, aczkolwiek odsetek komplikacji był większy, niż w przypadku produktów rekombinowanych [54].

Użycie biologicznie aktywnego kolagenu w gojeniu trudnych ran przyczynia się do przyspieszenia procesu naprawczego [57].

Kolagenowe preparaty żelowe znalazły praktyczne zastosowanie w leczeniu i regeneracji ran, jako technika przedłużonego miejscowego uwalniania leków. W technologii wykorzystano biofilmy kolagenowe z opłaszczonymi liposomami jako nośniki substancji aktywnych wobec bakterii, grzybów i wirusów. Dodatkowo system ten wykorzystuje się w leczeniu oparzeń, gdzie uwalniany jest kwas usninowy o działaniu aseptycznym [58, 59].

Oprócz preparatów żelowych stosuje się także gąbki i membrany kolagenowe, które są używane w monoterapii oraz w terapii skojarzonej głębokich ran z martwicą (odleżyny, owrzodzenia) [58]. Wykorzystuje się je również do przysłaniania delikatnych struktur anatomicznych, takich jak: nerwy, więzadła i ścięgna w trakcie operacji rekonstrukcyjnych.

Owrzodzenie podudzi jest poważnym powikłaniem choroby niedokrwiennej kończyny dolnej. Towarzyszące mu atroficzne ubytki skóry stanowią duże wyzwanie dla współczesnej medycyny i lekarzy. Leczenie jest zależne od stopnia zaawansowania oraz odpowiedzi na zastosowaną poprzednio terapię. Jedną z metod polega na wykorzystaniu nieadhezyjnych opatrunków z dodatkiem wieprzowego kolagenu pozyskanego z jelita cienkiego. 12-tygodniowa terapia skutkuje 55% wskaźnikiem wyleczonych przypadków. Porównując ten wynik z 34% skutecznością poliuretanowych opatrunków, można stwierdzić, że zastosowanie kolagenu zwiększa efektywność terapii [60]. Kolejną metodą leczenia opiera się na wykorzystaniu dwuwarstwowego modelu sztucznej skóry, zawierającego powłokę kolagenową z fibroblastami pokrytymi warstwą naskórkową. Produkt ten jest przeznaczony do leczenia owrzodzeń kończyny dolnej i stopy cukrzycowej. Zapewnia on odpowiednie środowisko dla angiogenezy, chroni tkanki przed wniknięciem drobnoustrojów oraz uniemożliwia ucieczkę płynów ustrojowych [54]. W prospektywnych badaniach wykazano, że produkty kolagenowe są skuteczniejsze od membran z tworzyw sztucznych (np. poliuretan), ponieważ przyczyniają się do szybszego i pełnowartościowego gojenia rany [54, 61, 62].

Produkty kolagenowe – oprócz zastosowania leczniczego, które zostało opisane powyżej – odgrywają również istotną rolę w profilaktyce. Implanty kolagenowe są wykorzystywane w chirurgii w celu zachowania prawidłowej hemostazy tkanek oraz zabezpieczenia rany pooperacyjnej (szybsze gojenie przez rychłozrost oraz mniejszy odsetek infekcji) [63–67]. Najczęstszymi powikłaniami wewnątrzszpitalnymi chirurgii przewodu pokarmowego są infekcje endogenną florą bakteryjną oraz szpitalnymi drobnoustrojami.

Takie komplikacje wydłużają czas hospitalizacji pacjenta, zmuszają do zaordynowania antybiotyków ogólnoustrojowych (co *per se* ma kolejne konsekwencje) oraz wpływają na zwiększenie wydatków [68]. Zainfekowana rana pooperacyjna przyczynia się do wydłużenia biochemicznych i fizjologicznych procesów gojenia się tkanek miękkich. W celu uniknięcia zakażenia oraz stworzenia dogodnych warunków gojenia, stosuje się miejscową aplikację kolagenowych implantów wraz z gentamycyną [69]. Chirurgiczne doniesienia dowodzą, że taka profilaktyka redukuje zakażenia ran o ponad 70%, a długość hospitalizacji skraca o 40% (względem grupy kontrolnej, u której nie zastosowano profilaktyki) [70].

Również w stomatologii oraz w chirurgii twarzowo-szczękowej ma miejsce powszechne stosowanie kolagenów. Preparaty te są głównie wykorzystywane w celu: leczenia kieszonek kostnych i regeneracji przyzębia, przedimplantacyjnej regeneracji kości, zamykania połączeń ustno-zatokowych (powikłanie ekstrakcji zębów z kości szczęki) [71]. W badaniach obserwacyjnych i kontrolnych wykazano, że wykorzystanie biomateriałów (kolagen tkankowy i żelowy typu I i III) przyczynia się do poprawy parametrów klinicznych pacjenta, dlatego jest to najczęstsza strategia leczenia regeneracyjnego przyzębia [18].

Mimo że historia kolagenu w medycynie sięga przełomu lat 70. i 80. XX wieku, na całym świecie nadal są prowadzone badania nad innymi możliwościami jego wykorzystania w terapiach. Wśród nich szczególnie obrabły prace dotyczące opracowywania terapii trudno gojących się ran. Grupa badawcza z Korei Południowej i Stanów Zjednoczonych prowadzi doświadczenia z zastosowaniem wysokowoltazowych impulsów elektrycznych w celu pobudzenia produkcji kolagenu w skaleczeniach [53]. Badania są obecnie na etapie doświadczeń na zwierzętach, ale pokładane są w nich wielkie nadzieje.

Innym przykładem są badania prowadzone nad potencjalnym wykorzystaniem atelokolagenu (cząsteczka pozbawiona telopeptydów, która jest odpowiedzialna za immunogenność), pozwalające żywić nadzieje na jeszcze powszechniejsze zastosowanie tego białka w terapii. Najprawdopodobniej w przyszłości produkty kolagenowe zostaną wyparte przez preparaty zawierające cząsteczki atelokolagenu [56].

PODSUMOWANIE

Kolageny to rodzina białek odpowiedzialnych nie tylko za utrzymanie integralności struktury tkanek, lecz także za szereg procesów biochemicznych zachodzących w organizmie, między innymi podczas gojenia ran. W przebiegu fazy proliferacyjnej gojenia (w ramach przebudowy ECM) dochodzi do odkładania kolagenów (głównie typu I i III) w miejscu zranienia. Proces ten jest dynamiczny i ściśle

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

regulowany przez czynniki wzrostu, periostynę, matrykiny i enzymy proteolityczne, a jego zaburzenie może prowadzić do wielu schorzeń. Dlatego też istotne jest opracowywanie nowych terapii wykorzystujących biomateriały na bazie kolagenu.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

PIŚMIENNICTWO

- Kavitha O, Thampan RV. Factors influencing collagen biosynthesis. *J Cell Biochem* 2008;104(4):1150–1160.
- Exposito JY, Valcourt U, Cluzel C, Lethias C. The fibrillar collagen family. *Int J Mol Sci* 2010;11(2):407–426.
- Ramshaw JA, Peng YY, Glattauer V, Werkmeister JA. Collagens as biomaterials. *J Mater Sci Mater Med* 2009;20(Suppl. 1):S3–S8.
- Shoulders MD, Raines RT. Collagen structure and stability. *Annu Rev Biochem* 2009;78:929–958.
- Miller E. Wpływ leczenia rehabilitacyjnego na procesy biologiczno-molekularne gojenia się uszkodzeń tkanek miękkich. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego* 2008;2:188–192.
- Nowak L, Olejek A. Biologiczno-molekularne aspekty gojenia się ran pooperacyjnych. *Gin Prakt* 2004;12:26–30.
- Daskalopoulos EP, Janssen BJ, Blankesteijn WM. Myofibroblasts in the infarct area: concepts and challenges. *Microsc Microanal* 2012;18(1):35–49.
- Shamhart PE, Meszaros JG. Non-fibrillar collagens: key mediators of post-infarction cardiac remodeling? *J Mol Cell Cardiol* 2010;48(3):530–537.
- Buganza Tepole A, Kuhl E. Systems-based approaches toward wound healing. *Pediatr Res* 2013;73(2):553–563.
- Maquart FX, Monboisse JC. Extracellular matrix and wound healing. *Pathol Biol (Paris)* 2014;62(2):91–95.
- Mundel TM, Kalluri R. Type IV collagen-derived angiogenesis inhibitors. *Microvasc Res* 2007;74(2–3):85–89.
- Jiang Y, Lu S. Three-dimensional insights into dermal tissue as a cue for cellular behavior. *Burns* 2014;40(2):191–199.
- Wysocki T, Sacewicz I, Wiktorska M, Niewiarowska J. Atelokolagen jako potencjalny nośnik terapeutyków. *Postepy Hig Med Dośw* 2007;61:646–654.
- Greaves NS, Ashcroft KJ, Baguneid M, Bayat A. Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing. *J Dermatol Sci* 2013;72(3):206–217.
- Nyström A, Velati D, Mittapalli VR, Fritsch A, Kern JS, Bruckner-Tuderman L. Collagen VII plays a dual role in wound healing. *J Clin Invest* 2013;123(8):3498–3509.
- Wells A, Nuschke A, Yates CC. Skin tissue repair: matrix microenvironmental influences. *Matrix Biol* 2016;49:25–36.
- Lindblad WJ. Perspective article: collagen expression by novel cell populations in the dermal wound environment. *Wound Repair Regen* 1998;6(3):186–193.
- Glim JE, van Egmond M, Niessen FB, Everts V, Beelen RH. Detrimental dermal wound healing: what can we learn from the oral mucosa? *Wound Repair Regen* 2013;21(5):648–660.
- Ignatz RA, Massagué J. Transforming growth factor-beta stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix. *J Biol Chem* 1986;261(9):4337–4345.
- Kadler KE, Hill A, Canty-Laird EG. Collagen fibrillogenesis: fibronectin, integrins, and minor collagens as organizers and nucleators. *Curr Opin Cell Biol* 2008;20(5):495–501.
- McDougall S, Dallon J, Sherratt J, Maini P. Fibroblast migration and collagen deposition during dermal wound healing: mathematical modelling and clinical implications. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2006;364(1843):1385–1405.
- Oberringer M, Meins C, Bubel M, Pohlemann T. *In vitro* wounding: effects of hypoxia and transforming growth factor beta1 on proliferation, migration and myofibroblastic differentiation in an endothelial cell-fibroblast co-culture model. *J Mol Histol* 2008;39(1):37–47.
- Koskela A, Engström K, Hakelius M, Nowinski D, Ivarsson M. Regulation of fibroblast gene expression by keratinocytes in organotypic skin culture provides possible mechanisms for the antifibrotic effect of reepithelialization. *Wound Repair Regen* 2010;18(5):452–459.
- Gabbiani G. The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases. *J Pathol* 2003;200(4):500–503.
- Georges PC, Hui JJ, Gombos Z et al. Increased stiffness of the rat liver precedes matrix deposition: implications for fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;293(6):G1147–G1154.
- Pilcher BK, Sudbeck BD, Dumin JA, Welgus HG, Parks WC. Collagenase-1 and collagen in epidermal repair. *Arch Dermatol Res* 1998;290(Suppl.):S37–S46.
- Maquart FX, Siméon A, Pasco S, Monboisse JC. Regulation of cell activity by the extracellular matrix: the concept of matrikines. *J Soc Biol* 1999;193(4–5):423–428.
- Maquart FX, Pickart L, Laurent M, Gillery P, Monboisse JC, Borel JP. Stimulation of collagen synthesis in fibroblast cultures by the tripeptide-copper complex glycyl-L-histidyl-L-lysine-Cu²⁺. *FEBS Lett* 1988;238(2):343–346.
- Choi HR, Kang YA, Ryou SJ et al. Stem cell recovering effect of copper-free GHK in skin. *J Pept Sci* 2012;18(11):685–690.
- Maquart FX, Bellon G, Chaqour B et al. *In vivo* stimulation of connective tissue accumulation by the tripeptide-copper complex glycyl-L-histidyl-L-lysine-Cu²⁺ in rat experimental wounds. *J Clin Invest* 1993;92(5):2368–2376.
- Siméon A, Wegrowski Y, Bontemps Y, Maquart FX. Expression of glycosaminoglycans and small proteoglycans in wounds: modulation by the tripeptide-copper complex glycyl-L-histidyl-L-lysine-Cu²⁺. *J Invest Dermatol* 2000;115(6):962–968.
- Tsai WC, Hsu CC, Chung CY, Lin MS, Li SL, Pang JH. The pentapeptide KTTKS promoting the expressions of type I collagen and transforming growth factor-beta of tendon cells. *J Orthop Res* 2007;25(12):1629–1634.
- Petersen MJ, Woodley DT, Stricklin GP, O'Keefe EJ. Enhanced synthesis of collagenase by human keratinocytes cultured on type I or type IV collagen. *J Invest Dermatol* 1990;94(3):341–346.
- Sudbeck BD, Pilcher BK, Welgus HG, Parks WC. Induction and repression of collagenase-1 by keratinocytes is controlled by distinct components of different extracellular matrix compartments. *J Biol Chem* 1997;272(35):22103–22110.
- Inoue M, Kratz G, Haegerstrand A, Stähle-Bäckdahl M. Collagenase expression is rapidly induced in wound-edge keratinocytes after acute injury in human skin, persists during healing, and stops at re-epithelialization. *J Invest Dermatol* 1995;104(4):479–483.
- Varga J, Jimenez SA. Modulation of collagen gene expression: its relation to fibrosis in systemic sclerosis and other disorders. *Ann Intern Med* 1995;122(1):60–62.
- Beck LS, DeGuzman L, Lee WP, Xu Y, Siegel MW, Amento EP. One systemic administration of transforming growth factor-beta 1 reverses age- or glucocorticoid-impaired wound healing. *J Clin Invest* 1993;92(6):2841–2849.
- Vorstenbosch J, Gallant-Behm C, Trzeciak A, Roy S, Mustoe T, Philip A. Transgenic mice overexpressing CD109 in the epidermis display decreased inflammation and granulation tissue and improved collagen architecture during wound healing. *Wound Repair Regen* 2013;21(2):235–246.
- Gharaee-Kermani M, Phan SH. Role of cytokines and cytokine therapy in wound healing and fibrotic diseases. *Curr Pharm Des* 2001;7(11):1083–1103.
- Lepistö J, Peltonen J, Vähä-Kreula M, Söderström K, Niinikoski J, Laato M. Selective modulation of collagen gene expression by different isoforms of platelet-derived growth factor in experimental wound healing. *Cell Tissue Res* 1996;286(3):449–455.
- Monaco JL, Lawrence WT. Acute wound healing an overview. *Clin Plast Surg* 2003;30(1):1–12.
- Yamaguchi Y. Periostin in skin tissue and skin-related diseases. *Allergol Int* 2014;63(2):161–170.
- Egbert M, Ruetze M, Sattler M et al. The matricellular protein periostin contributes to proper collagen function and is downregulated during skin aging. *J Dermatol Sci* 2014;73(1):40–48.
- Masuoka M, Shiraishi H, Ohta S et al. Periostin promotes chronic allergic inflammation in response to Th2 cytokines. *J Clin Invest* 2012;122(7):2590–2600.
- Murad S, Grove D, Lindberg KA, Reynolds G, Sivarajah A, Pinnell SR. Regulation of collagen synthesis by ascorbic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78(5):2879–2882.
- Peterkofsky B, Udenfriend S. Enzymatic hydroxylation of proline in microsomal polypeptide leading to formation of collagen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1965;53:335–342.
- Lateef H, Stevens MJ, Varani J. All-trans-retinoic acid suppresses matrix metalloproteinase activity and increases collagen synthesis in diabetic human skin in organ culture. *Am J Pathol* 2004;165(1):167–174.
- Benazzoug Y, Borchiellini C, Labat-Robert J, Robert L, Kern P. Effect of high-glucose concentrations on the expression of collagens and fibronectin by fibroblasts in culture. *Exp Gerontol* 1998;33(5):445–455.
- Deshmukh K, Kline WH. Characterization of collagen and its precursors synthesized by rabbit-articular-cartilage cells in various culture systems. *Eur J Biochem* 1976;69(1):117–123.
- Kuś E, Karowicz-Bilińska A. The influence of steroid sex hormones on collagen composition in post-operative wounds after long-term treatment with anti-coagulants. *Ginekol Pol* 2009;80(11):814–818.

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

51. Shetty S, Udupa S, Udupa L. Evaluation of antioxidant and wound healing effects of alcoholic and aqueous extract of *Ocimum sanctum* linn in Rrts. Evid Based Complement Alternat Med 2008;5(1):95–101.
52. Aparecida Da Silva A, Leal-Junior EC, Alves AC et al. Wound-healing effects of low-level laser therapy in diabetic rats involve the modulation of MMP-2 and MMP-9 and the redistribution of collagen types I and III. J Cosmet Laser Ther 2013;15(4):210–216.
53. Kim TH, Cho HY, Lee SM. High-voltage pulsed current stimulation enhances wound healing in diabetic rats by restoring the expression of collagen, alpha-smooth muscle actin, and TGF-beta1. Tohoku J Exp Med 2014;234(1):1–6.
54. Ruszczak Z, Schwartz RA. Collagen uses in dermatology – an update. Dermatology 1999;199(4):285–289.
55. Bunyaratavej P, Wang HL. Collagen membranes: a review. J Periodontol 2001;72(2):215–229.
56. Czubak KA, Żbikowska HM. Struktura, funkcja i znaczenie biomedyczne kolagenów. Ann Acad Med Siles 2014;68(4):245–254.
57. Ruszczak Z. Effect of collagen matrices on dermal wound healing. Adv Drug Deliv Rev 2003;55(12):1595–1611.
58. Lee CH, Singla A, Lee Y. Biomedical applications of collagen. Int J Pharm 2001;221(1–2):1–22.
59. Nunes PS, Albuquerque RL Jr, Cavalcante DR et al. Collagen-based films containing liposome-loaded usnic acid as dressing for dermal burn healing. J Biomed Biotechnol 2011;2011:761593.
60. O'Donnell TF Jr, Lau J. A systematic review of randomized controlled trials of wound dressings for chronic venous ulcer. J Vasc Surg 2006;44(5):1118–1125.
61. Horch R, Stark GB. Kollagen-Fascie versus Polyurethanfolie bei der Heilung von Spalthautwunden. Ellipse 1996;12:69–76.
62. Horch RE, Stark GB. Comparison of the effect of a collagen dressing and a polyurethane dressing on the healing of split thickness skin graft (STSG) donor sites. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 1998;32(4):407–413.
63. Compton CC, Butler CE, Yannas IV, Warland G, Orgill DP. Organized skin structure is regenerated *in vivo* from collagen-GAG matrices seeded with autologous keratinocytes. J Invest Dermatol 1998;110(6):908–916.
64. Eaglstein WH, Iriondo M, Laszlo K. A composite skin substitute (graftskin) for surgical wounds. A clinical experience. Dermatol Surg 1995;21(10):839–843.
65. Melton JL, Hanke CW. Soft tissue augmentation. In: Roenigk RK, Roenigk HH Jr (eds). Roenigk and Roenigk's Dermatologic Surgery: Principles and Practice. 2nd edn. Dekker, New York, 1996, pp. 1077–1087.
66. Phillips TJ. New skin for old: developments in biological skin substitutes. Arch Dermatol 1998;134(3):344–349.
67. West TB, Alster TS. Autologous human collagen and dermal fibroblasts for soft tissue augmentation. Dermatol Surg 1998;24(5):510–512.
68. Ruckley CV. Socioeconomic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcers. Angiology 1997;48(1):67–69.
69. Friberg O, Svedjeholm R, Källman J, Söderquist B. Incidence, microbiological findings, and clinical presentation of sternal wound infections after cardiac surgery with and without local gentamicin prophylaxis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26(2):91–97.
70. de Bruin AF, Gosselink MP, van der Harst E, Rutten HJ. Local application of gentamicin collagen implants in the prophylaxis of surgical site infections following gastrointestinal surgery: a review of clinical experience. Tech Coloproctol 2010;14(4):301–310.
71. Wang HL, Modarresi M, Fu JH. Utilizing collagen membranes for guided tissue regeneration-based root coverage. Periodontol 2000 2012;59(1):140–157.

PYTANIA DO TEKSTU

1. Które stwierdzenie dotyczące kolagenów jest błędne?	Odpowiedź	6. W którym zestawie wymieniono wyłącznie czynniki pobudzające biosyntezę kolagenu?	Odpowiedź
a) kolageny IV i VI biorą udział w remodelingu myocardium b) kolagen jest białkiem niestabilnym, podlegającym szybkiej regeneracji c) głównym kolagenem występującym w tkankach jest kolagen typu I d) łańcuchy kolagenu tworzą strukturę α -helisy		a) glukoza, TNF, TGF- β b) TNF, TGF- β , EGF c) TGF- β , PDGF, FGF d) PDGF, interferon α , EGF	
2. Głównymi składnikami błon podstawnych są...:	Odpowiedź	7. Periostyna...:	Odpowiedź
a) kolagen IV, laminina, fibronektyna b) kolagen IV, kolagen I, kwas hialuronowy c) kolagen VI, proteoglikany, fibryna d) kolagen VI, glikolipidy, elastyna		a) jest fragmentem kolagenu I b) wykazuje zmniejszoną ekspresję w fazie proliferacyjnej gojenia ran c) indukuje proliferację keratynocytów i fibroblastów d) hamuje tworzenie tkanki ziarninowej	
3. Kolagen typu V...:	Odpowiedź	8. Rany cukrzycowe charakteryzują się...:	Odpowiedź
a) dominuje w tkance ziarninowej b) wzmacnia połączenie naskórka ze skórą właściwą c) podtrzymuje zdolność keratynocytów do migracji d) zastępuje kolagen typu III w fazie remodelingu		a) większym udziałem włókien kolagenowych typu III oraz wolniejszą syntezą kolagenu b) zwiększoną ekspresją MMPs typu 2 i 9 oraz szybszą syntezą kolagenu c) mniejszym udziałem włókien kolagenowych typu III oraz szybszą syntezą kolagenu d) zwiększoną ekspresją MMPs typu 2 i 9 oraz wolniejszą syntezą kolagenu	
4. Który z wymienionych procesów ma miejsce w fazie remodelingu?	Odpowiedź	9. Autologiczny kolagen charakteryzuje się...:	Odpowiedź
a) zastępowanie kolagenu III przez kolagen I b) tworzenie tkanki ziarninowej c) przekształcenie miofibroblastów w fibroblasty d) prawidłowe są odpowiedzi a i c		a) minimalną toksycznością i wysoką antygenowością b) wysokim stopniem biodegradowalności i niską antygenowością c) wysoką toksycznością i wysokim stopniem biodegradowalności d) minimalną toksycznością i niskim stopniem biodegradowalności	
5. Które stwierdzenie dotyczące matryk jest błędne?	Odpowiedź	10. Implanty kolagenowe...:	Odpowiedź
a) niektóre stanowią składnik kosmetyków b) powstają w procesie degradacji proteolitycznej makrocząstek c) modulują proces gojenia ran, łącząc się ze swoimi receptorami d) zbudowane są z trzech lub czterech aminokwasów		a) są obecnie we wstępnej fazie badań klinicznych b) bywają stosowane razem z gentamycyną c) są stosowane w celu zabezpieczenia rany pooperacyjnej d) prawidłowe są odpowiedzi b i c	

ODPOWIEDZI

1. b; 2. a; 3. c; 4. a; 5. d; 6. c; 7. c; 8. d; 9. b; 10. d