

JERZY GOSK

Materiały zastępcze skóry – teraźniejszość i przyszłość

Skin substitutes – the present and the future

Katedra Chirurgii Urazowej, Klinika Chirurgii Urazowej i Chirurgii Ręki, Akademia Medyczna we Wrocławiu

Streszczenie

Ubytki skóry pełnej grubości są najczęściej wskazaniem do wykonania autologicznego przeszczepu skóry. W rozległych jej uszkodzeniach czasami konieczne jest zastosowanie materiałów zastępczych skóry. W pracy przedstawiono podział materiałów zastępczych skóry (stałe, czasowe, biologiczne, syntetyczne), oraz zaprezentowano różne rodzaje substytutów dopuszczonych do masowej produkcji (substytuty naskórka, substytuty skóry właściwej, substytuty złożone skórno-naskórkowe). Ponadto zaprezentowano przypadki zastosowań klinicznych materiałów zastępczych skóry oraz wyniki uzyskane przez wielu autorów po ich zastosowaniu. Wskazano również na istniejące nadal ograniczenia w możliwościach odtworzenia wszystkich funkcji skóry, oraz przedstawiono kierunki dalszego rozwoju badań (**Polim. Med. 2012, 42, 2, 109–114**).

Słowa kluczowe: skóra ludzka, materiały zastępcze skóry, syntetyczne substytuty skóry.

Summary

Full-thickness skin deficits are indications to autologic skin graft. In extensive skin injuries an employment of skin substitutes is sometimes necessary. In this study we presented the classification of skin substitutes (permanent, temporary, biological, synthetic). The different kinds of skin substitutes approved to commercial production were described (epidermal substitutes, dermal substitutes, composite dermo-epidermal substitutes). The possibilities of clinical applications of skin equivalents and results obtained by many authors after employment of artificial skin were also presented. Still existing limitations in possibilities of recovery of all skin functions were emphasized and the directions of future development of the studies were presented (**Polim. Med. 2012, 42, 2, 109–114**).

Key words: human skin, living skin replacements, synthetic skin substitutes.

Wstęp

Skóra dorosłego człowieka ma powierzchnię około 1,5–2,0 m² i stanowi 1/10 masy ciała [1]. Skóra zbudowana jest z naskórka i skóry właściwej, pod którą znajduje się tkanka podskórna składająca się z tłuszczu i luźnej tkanki łącznej [1]. Grubość skóry waha się od 0,5–5,0 mm. W skład skóry wchodzi ponadto przydatki: gruczoły potowe i łojowe, mieszki włosowe i paznokcie [2]. Naskórek stanowiący granicę pomiędzy środowiskiem zewnętrznym a ludzkim ciałem zbudowany jest z kilku rodzajów komórek, wśród których dominują keratynocyty (80% komórek naskórka). Ponadto znajdują się tu melanocyty, komórki Merkla oraz komórki Langerhansa. Naskórek i skóra właściwa są oddzielone błoną podstawną [1, 2].

Skóra właściwa zbudowana jest z włókien kolagenowych z dodatkiem elastyny, fibronektyny, proteoglikanów i glikozoaminoglikanów. Główną składową

komórkową stanowią fibroblasty, a poza nimi obecne są tu także: miofibroblasty, komórki endotelialne, komórki tłuszczowe, mastocyty i komórki mezenchymalne [1–3]. Skóra spełnia wiele ważnych funkcji [1, 2, 4]. Stanowi mechaniczną ochronę przed działaniem czynników urazowych i drobnoustrojów, oraz ochronę przed promieniowaniem ultrafioletowym. Odgrywa ważną rolę w procesie termoregulacji i gospodarce wodno-elektrolitowej. Uczestniczy w procesie percepcji i odczuwaniu dotyku, bólu, temperatury oraz w reakcjach odpornościowych organizmu [2, 4].

Uszkodzenie tak rozległego i spełniającego tak wiele funkcji narządu jakim jest skóra, może stanowić poważne zagrożenie dla zdrowia, a nawet życia pacjenta. Do uszkodzenia skóry może dochodzić w wyniku oparzeń, urazów mechanicznych, zabiegów chirurgicznych, schorzeń onkologicznych, dermatologicznych i genetycznych [4, 5].

Substytuty skóry

Według definicji podanej przez Shoresa, substytuty skóry to: „heterogeniczna grupa materiałów, które są wykorzystywane w zamknięciu rany i przejmują czasowo lub na stałe funkcję skóry” [6]. Materiały zastępcze skóry w zależności od swej budowy, według Kumara obejmują zasadniczo trzy klasy:

klasa I – jedno- lub dwuwarstwowe czasowe materiały opatrunkowe;

klasa II – jednowarstwowe substytuty skóry (epidermalne lub dermalne);

klasa III – złożone substytuty skóry [7].

Z praktycznego punktu widzenia materiały zastępcze skóry według Shevchenko i wsp. oraz Halim i wsp. dzielimy na: „czasowe lub stałe oraz syntetyczne lub biologiczne” [4, 8]. Rola czasowych substytutów skóry jak wskazał Halim i wsp. polega na: „prześciowym zamknięciu rany i zapewnieniu ochrony przed wtórnymi urazami mechanicznymi oraz kolonizacją bakterii” [8]. Czasowe substytuty skóry są wykorzystywane w praktyce klinicznej zarówno do pokrywania powierzchniowych ran (wówczas stosowane są do momentu uzyskania wtórnej epitelizacji), jak również w leczeniu głębokich ran (przed planowanym przeszczepem skóry). Mogą być one również zastosowane do ochrony miejsc, z których pobrano przeszczepy skóry, a ich rola polega wówczas na pobudzaniu naskórkowania oraz redukcji dolegliwości bólowych [8].

Stale materiały zastępcze skóry stosowane są w ostatecznym uzupełnieniu ubytku powłoki ciała [8]. Biologiczne substytuty skóry obejmują materiały pochodzące od osobników innego gatunku (xenografty) oraz tego samego gatunku (allografty). Te ostatnie mogą być pobierane od żywych dawców lub ze zwłok [8]. Zaletą substytutów biologicznych jest względnie nienaruszona struktura macierzy pozakomórkowej [8, 9]. Z kolei zaletą syntetycznych materiałów zastępczych skóry, jak wskazał van der Veen jest: „możliwość modyfikacji ich właściwości, między innymi poprzez uzupełnianie o czynniki wzrostu i elementy macierzy pozakomórkowej, natomiast niewątpliwą ich wadą jest brak błony podstawnej oraz struktura przestrzenna niepodobna do naturalnej skóry” [9].

Oprócz złożonych (skórno-naskórkowych) substytutów skóry pochodzenia biologicznego (np. świeża lub mrożona skóra pochodząca ze zwłok), w praktyce klinicznej stosuje się również materiały zastępcze skóry produkowane komercyjnie. Są to: Apligraf® (Organogenesis Inc., Canton, MA, USA and Novartis Pharmaceuticals Corp. East Hanover, NJ, USA), OrCel® (Forticell Bioscience Inc., NY, USA), PoliActive® (HC Implants BV, Leiden, Holandia) oraz Tissue Tech Autograft System (Fidia Advanced Biopolymers, Abano Terre, Włochy) [4, 8].

Podstawę dla preparatu Apligraf® i OrCel® stanowi kolagen bydlęcy typu I, wzbogacony hodowlanymi

allogennymi keratynocytami i fibroblastami pochodzenia niemowlęcego [4, 8]. Oba preparaty mają podobny czas wchłaniania wynoszący ok. 14 dni [4]. PoliActive® jest substytutem syntetycznym powstałym w wyniku połączenia miękkiego PEO (polyethylene oxide terephthalate) i twardego PBT (polybutylene terephthalate) w porowatą macierz, w której znajdują się hodowlane keratynocyty i fibroblasty [4].

Tissue Tech Autograft System nie jest typowym dwuwarstwowym materiałem zastępczym skóry, ponieważ składa się z dwóch odrębnych biomateriałów: Hyalograft 3D (substytut skóry właściwej) i Laserskin (substytut naskórka). Łącznie ma on charakter membrany z kwasu hialuronowego, wzbogaconej hodowlanymi autologicznymi fibroblastami i keratynocytami [4].

W sytuacjach powierzchniowych uszkodzeń skóry, wystarczające jest niejednokrotnie zastosowanie substytutów naskórka. Mogą to być hodowle autologicznych keratynocytów pod postacią preparatów: Epicel® (Genzyme Biosurgery Cambridge, MA, USA), EpiDex® (Modex Therapeutiques, Lausanne, Szwajcaria) czy EPIBASE (Laboratoires Genevrier, Nice, Francja) [4]. Stosowane są również hodowle keratynocytów na specjalnych membranach, które są później mechanicznie usuwane lub pozostawiane w ranie z komórkami w zależności od ich budowy. Membrany mogą być wykonane z materiałów syntetycznych np. silikon – preparat MySkin® (CellTran Ltd, Sheffield, UK), czy poliuretan lub biologicznych np. kwas hialuronowy – preparat Laserskin (Fidia Advanced Biopolymers, Abano Terre, Włochy), czy klej fibrynowy – preparat Bioseed-S® (Bio Tissue Technologies GmbH, Freiburg, Niemcy). Zastosowanie membran tego typu zapobiega konieczności enzymatycznego oddzielania komórek [4]. Możliwe jest również w praktyce klinicznej zastosowanie keratynocytów w formie sprayu – CellSpray® (Clinical Cell Culture, Perth, Australia).

Wykorzystywane w praktyce klinicznej substytuty skóry właściwej (dermalne), są wytwarzane między innymi z pozbawionej komórek ludzkiej skóry. Preparaty takie to: AlloDerm® (LifeCell Corp., Brandburg, NJ, USA), Karoderm® (Karocell Tissue Engineering AB, Stockholm, Szwecja), SureDerm® (Hans Biomed Corp., Seoul, Korea), Graft Jacket® (Wright Medical Technology Inc., Arlington, TN, USA). Podstawę tych materiałów stanowi macierz ludzkiej skóry z zachowaną błoną podstawną [4]. Istnieje również możliwość wykorzystania preparatów ksenogenicznych np. Matriderm® (Dr Suwelack Skin and Health Care AG, Billerback, Niemcy), składających się z bydlęcej liofilizowanej pozbawionej komórek skóry, pokrytej hydrolizatem α -elastyny, Permacol Surgical Implant (Tissue Science Laboratories pk., Aldershot, UK), zbudowany ze świńskiej skóry właściwej, OASIS Wound Matrix (Cook Biotech, Inc., West Lafayette, IN, USA), produkowany z warstwy podśluzowej jelita cienkiego świni [4, 9]. Część substytutów skóry właściwej uzyskiwana jest na drodze syntetycznej.

Integra Dermal Regeneration Template (Ethicon Inc., Sommerville, NJ, USA) stanowi połączenie kolagenu bydlęcego typu I z siarczanem chondroityny, które pokryte są silikonowym pseudonaskórkiem [4, 8, 10]. Terudermis® (Olympus Terumo Biomaterials Corp., Tokyo, Japonia) uzyskiwany jest z denaturowanego na gorąco kolagenu bydlęcego, który zostaje uformowany w gąbkę, a następnie pokryty błoną silikonową [4, 8]. Pelnac Standard Type (Medical Materials Center, Kyoto, Japonia) składa się z gąbki z kolagenu świńskiego pokrytej filmem silikonowym [4, 8]. W tych preparatach jak wskazali Shevchenko, Halim, Papa i wsp.: „silikonowy pseudonaskórek spełnia czasową funkcję ochronną, zapobiegając utracie płynów i zakażeniom bakteryjnym. Kolagen ulega biodegradacji, a migrujące z organizmu biorcy fibroblasty umożliwiają wytworzenie tzw. „neodermis” [4, 8, 11]. Zwykle dzieje się to po około 15–20 dniach od implantacji [11, 12].

Czasową warstwę silikonową posiada również Hyalomatrix PA® (Fidia Advanced Biopolymers, Abano Terme, Włochy), zbudowany z kwasu hialuronowego poddanego estryfikacji alkoholem benzyłowym [4]. Syntetycznym preparatem stanowiącym substytut skóry właściwej jest Biobrane® (Dow Hickam Pharmaceuticals Inc., Sugar Land, TX, USA), zbudowany z siatki nylonowej z dodatkiem świńskiego kolagenu. Zewnętrzną jego warstwę stanowi imitujący naskórek półprzepuszczalny silikon [13]. Preparat TransCyte® jest dodatkowo wzbogacony allogenicznymi fibroblastami [4]. Zawartość substancji nie ulegających biodegradacji, jak wskazał Shevchenko: „wyklucza możliwość zastosowania tych biomateriałów na stałe. Spełniają one rolę czasowych, biologicznie aktywnych opatrunków, które stosuje się zwykle przez okres dwóch tygodni” [4]. Podobne zastosowanie znalazł EZ Derm® (Brennen Medical Inc., MN, USA), preparat zbudowany ze świńskiego kolagenu połączonego wiązaniami krzyżowymi z aldehydem, który nie posiada zdolności wrastania w ranę oraz Suprathel® (Polymedics Innovations GmbH, Denkendorf, Niemcy) będący syntetycznym kopolimerem (D, L-lactidimetrimetylenecarbonate + ε-caprolactone) [4, 13]. Jako materiał stały nie może być również zastosowany skórno-naskórkowy sybstitut skóry – PolyActive®, z powodu zawartości składników nie ulegających biodegradacji [4]. Natomiast Dermagraft® (Advanced BioHealing, La Jolla, CA, USA) zbudowany z bioresorbowalnej siatki poliglaktynowej wzbogaconej allogenicznymi noworodkowymi fibroblastami, może być stosowany zarówno jako materiał czasowy lub stały [4].

Zastosowania kliniczne

W uszkodzeniach skóry pełnej grubości, „złotym standardem” postępowania w praktyce klinicznej pozostaje autologiczny przeszczep skóry [14–16]. W rozległych uszkodzeniach skóry możliwości jej pobrania

z zamiarem wykorzystania jako przeszczepu, mogą być ograniczone [1, 12, 17]. Jak wskazał Andreassi i wsp.: „miejsce pobrania goi się przez migrację keratynocytów, a proces ten trwa minimum tydzień” [15]. Szybkość gojenia uzależniona jest również od grubości pobranego przeszczepu [15]. Według Atiyeh: „przy przestrzeganiu reżimu czasowego niezbędnego dla wygojenia miejsca pobrania skóry, możliwe jest maksymalnie 3–4-krotne wykorzystanie tego samego źródła” [18]. Z powodów wspomnianych ograniczeń w wielu sytuacjach konieczne jest wykorzystanie materiałów zastępczych skóry [1, 4, 8–10]. Przyczyny uszkodzeń skóry mogą być różne, podobnie jak i stopień destrukcji jej warstw [5, 9]. Konieczne jest więc odpowiednie dopasowanie właściwości materiału zastępczego skóry do planowanego efektu terapeutycznego.

Preparaty takie jak Integra® i Apligraf® znalazły zastosowanie w leczeniu częściowych lub całkowitych (pełnej grubości) oparzeń skóry, przewlekłych ranach oraz owrzodzeniach cukrzycowych i żylnych [9, 11, 12, 19]. Jak wykazały badania Waymacka: „łączone zastosowanie Apligraf® z autologicznym przeszczepem skóry daje lepszy efekt terapeutyczny, niż zastosowanie samego przeszczepu” [19]. Wy tłumaczeniem tego zjawiska – jak podaje Shevchenko – może być fakt, że: „w przypadkach izolowanych przeszczepów skóry dla pokrycia większych ubytków zwykle dokonuje się nacięcia przeszczepu. Brak elementów skóry w miejscach nacięć powoduje, że goją się one wolniej poprzez epitelizację od brzegów. Powoduje to większe obkurczanie przeszczepów oraz większą tendencję do tworzenia się blizny” [4]. Zastosowanie podłoża z kolagenu bydlęcego wzbogaconego keratynocytami i fibroblastami, stwarza lepsze warunki dla wygajania przeszczepu [4]. Choć Apligraf® uważany jest za złożony substytut skóry (skórno-naskórkowy), to zastosowanie autologicznego przeszczepu dla jego pokrycia jest niezbędne. Związane jest to z krótką przeżywalnością dodanych elementów komórkowych, wynoszącą od 1 do 2 miesięcy [4].

Zastosowanie przeszczepu skóry pośredniej grubości konieczne jest również po użyciu preparatu Integra® [20, 21]. Ten znany od lat 80. XX w. pozbawiony komórek substytut skóry właściwej, znalazł powszechne zastosowanie w praktyce klinicznej [20–22]. Według Ryssela i wsp.: „przeszczep skóry po użyciu substytutu Integra® zwykle stosuje się po 2–3 tygodniach po aplikacji, kiedy materiał ulega waskularyzacji” [10]. Stosunkowo długi czas potrzebny na prawidłowe ukrwienie substytutu jest przez van der Veena tłumaczony: „właściwościami siarczanu chondroityny hamującego angiogenezę” [9]. Integra® była stosowana przez Cuadra i wsp. w leczeniu oparzeń rąk zarówno w fazie ostrej, jak i przewlekłej [12]. Po wygojeniu podłoża i wytworzeniu neodermis, autorzy zdejmowali silikonowy pseudonaskórek i pokrywali cały obszar cienkim przeszczepem skóry o grubości 0,13 mm. W okresie 6-letniego stosowania Cuadra i wsp. obserwowali: „pełne pokrycie

ubytków elastyczną skórą w 88% przypadków” [12]. Z obserwowanych powikłań autorzy wymieniali: „wytworzenie pasm bliznowatych oraz powstanie palczozrostu” [12].

Dobre wyniki po stosowaniu preparatu Integra® w leczeniu oparzeń rąk przedstawił również Dantzer z zespołem [23]. Papa sugerował, że: „możliwe jest zastosowanie preparatu Integra® bez warstwy silikonowej w jednoczasowej procedurze z cienkim przeszczepem skóry o grubości 0,2–0,3 mm” [11]. Pogląd ten nie został jednak potwierdzony przez innych autorów [4, 8, 12, 23].

Substytutem skóry, który może być stosowany z równoczesnym przeszczepem własnym jest Matriderm®. Jest to możliwe dzięki obecności w jego składzie elastyny, która pobudza angiogenezę [10]. Matriderm® był wykorzystywany przez Ryssela z zespołem w leczeniu oparzeń rąk: „u 18 pacjentów z oparzeniami grzbietu obu rąk stosowali oni na jednej ręce Matriderm® z przeszczepem własnej skóry, a na drugiej ręce izolowany przeszczep skóry. Porównanie wyników leczenia wykazało znacznie lepszy efekt funkcjonalno-kosmetyczny po zastosowaniu łącznym Matridermu® i przeszczepu skóry” [10]. W tej grupie chorych według Ryssela i wsp.: „elastyczność skóry była znacznie lepsza, obserwowano mniejszą tendencję do bliznowacenia oraz upośledzenia funkcji stawów” [10]. Przydatność preparatu Matriderm® została również wysoko oceniona przez Cervelli i wsp., którzy stosowali ten substytut skóry w leczeniu ran pourazowych [24]. Podobnie jak w preparacie Integra®, silikonowy pseudonaskórek wykorzystywany jest w materiałach zastępczych skóry takich jak: Terudermis® i Pelnac Standard Type. Jest on usuwany po wytworzeniu tzw. neodermis i zastępowany przeszczepem skóry.

Czas powstawania neodermis jest różny dla poszczególnych preparatów. Jak wykazały kliniczne badania doświadczalne, tworzenie neodermis dla preparatu Pelnac Standard Type wynosiło ok. $14 \pm 1,8$ dnia, preparatu Integra® $17,5 \pm 1,4$ dnia, a dla preparatu Terudermis® $18,5 \pm 2,2$ dnia [4]. Jak podaje Papa i wsp.: „struktura ta jest widoczna w obrazach histopatologicznych skrawków pobranych z miejsc wszczepienia nawet po 5 latach od implantacji” [11].

Niektóre z materiałów zastępczych skóry mogą być wykorzystane tylko czasowo, spełniając rolę aktywnych biologicznie opatrunków. Rahmanian-Schwarz i wsp. stosowali Biobrane® i Suprathel® w leczeniu powierzchownych oparzeń (stopień 1 i 2a): „u 17 pacjentów, u których stosowano Biobrane® i u 17 pacjentów, u których stosowano Suprathel® uzyskano pełne wygojenie rany odpowiednio po 23 i 24,8 dniach” [13]. Schwarze obserwował dobre efekty terapeutyczne po zastosowaniu Suprathel® u 22 pacjentów [25]. Uhlig stosował Suprathel® u 78 chorych z oparzeniami powierzchownymi i głębokimi rąk (stopień 2a i 2b). Według oceny tego autora: „wtórne przeszczepy skóry były konieczne tyl-

ko w 10,3% przypadków” [26]. Przydatność Suprathel® w leczeniu głębokich oparzeń (stopień 2b) została potwierdzona przez Kecka z zespołem [27]. Autorzy ci: „porównywali wyniki leczenia głębokich oparzeń stosując na części rany Suprathel®, a na pozostałej części rany przeszczep skóry. Po 30 i 90-dniowej obserwacji wyniki leczenia w obu grupach były podobne” [27]. Whitaker oceniał przydatność preparatu Biobrane®, porównując jego właściwości z klasycznymi materiałami opatrunkowymi i srebrzanem sulfadiazyny: „stosowanie Biobrane® powodowało u pacjentów wyraźne zmniejszenie dolegliwości bólowych” [28]. Z kolei Still wykazał w badaniach porównawczych pomiędzy preparatem Orcel® i Biobrane®, że: „po zastosowaniu tego pierwszego substytutu czas gojenia jest znacznie krótszy, a skłonność do tworzenia blizny mniejsza” [29].

Podsumowanie

Większość autorów jest zgodna, że obecnie nie ma idealnego substytutu skóry, który posiadałby wszystkie jej właściwości [1, 4, 8, 9]. Po zastosowaniu materiałów zastępczych skóry udaje się niejednokrotnie uzyskać wygojenie tkanek, a przez to zapewnić funkcję ochronną [4]. Jednak wiele funkcji skóry takich jak: czucie, wydzielanie, termoregulacja, czy ochrona przed promieniowaniem ultrafioletowym nie zostaje odtworzona [1, 30]. Podejmowane były eksperymentalne próby przeszczepiania gruczołów potowych i łojowych [31] oraz mieszków włosowych [32]. Standardowe substytuty skóry jak podaje Brohem: „nie zawierają w swym składzie melanocytów (komórek produkujących melaninę i odpowiedzialnych za pigmentację skóry) oraz komórek Langerhansa, odgrywających kluczową rolę w immunologicznym systemie obronnym skóry” [2].

Dążąc do stworzenia idealnego materiału zastępczego skóry, wykorzystuje się nowoczesne technologie jak np. electrospinning (ES). Zastosowanie ładunku elektrycznego pozwala na uzyskanie nano- i mikrowłókien [1, 9]. Substytuty zbudowane z takich włókien lepiej imitują strukturę macierzy pozakomórkowej ludzkiej skóry [17]. Kumbar i wsp. badali: „proliferację fibroblastów na matrycach powstałych z połączenia kwasu polimlekowego i kwasu poliglikolowego w wyniku electrospinningu. Matryce wykonane były z włókien o różnych rozmiarach od 150–225 nm do 3250–6000 nm” [17]. Najlepszą proliferację fibroblastów obserwowali: „przy rozmiarach włókien: 250–467 nm, 500–900 nm i 600–120 nm” [17].

Spore nadzieje wiąże się również z zastosowaniem w przyszłości techniki solid freeform fabrication (rapid prototyping). Technika ta, sterowana komputerowo, pozwala na stworzenie trójwymiarowego rusztowania, poprzez odkładanie kolejnych warstw w wyniku drukowania lub zastosowania sprayu [1, 9]. Jak podaje Parenteau-Bareil i wsp.: „poprzez łączenie różnych sub-

stancji ze sobą można wpływać na ich właściwości, np. wielkość porów (porowatość) czy stopień biodegradacji” [33]. Istotny staje się problem właściwego wyboru odpowiednich wiązań chemicznych. Według van der Veen i wsp.: „wiązania krzyżowe zwiększają stabilność i oporność macierzy na działanie kolagenaz. Jednocześnie ten rodzaj wiązań ma negatywny wpływ na proces gojenia. Obecność wiązań krzyżowych zwiększa antygenowość, zmniejsza przeżywalność i proliferację fibroblastów oraz zwiększa odpowiedź na ciało obce” [9]. Jak podkreśla van der Veen i wsp.: „zwiększona sztywność macierzy wpływa na proces różnicowania miofibroblastów, których nadmiar prowadzi do zwiększonego odkładania i obkurczania kolagenu” [9]. Powoduje to powstanie przerosłej tkanki bliznowatej [34, 35].

Alternatywą dla chemicznych wiązań krzyżowych mogą być wiązania jonowe [33]. Ten rodzaj wiązań stosowany był przez Parenteau-Bareil z zespołem, w łączeniu różnych rodzajów kolagenu (bydlęcy, świński, ptasi) z chitozanem [33]. Poprzez połączenie grupy aminowej chitozanu z grupą karboksylową kolagenu, uzyskiwano ustabilizowaną strukturę materiału o odpowiednich właściwościach mechanicznych [33]. Za ważne należy uznać spostrzeżenie przytaczane przez Yannasa i wsp. oraz Coolena i wsp., że: „dążąc do stworzenia idealnego substytutu skóry, należy naśladować właściwości skóry ludzkiej z okresu życia płodowego” [36, 37]. Skóra płodu we wczesnych okresach ciąży ma zdolność całkowitej regeneracji bez tworzenia blizny [1, 36–38]. Jak podkreślają Metcalfe i Ferguson: „po urodzeniu skóra człowieka traci te właściwości, a końcowym wynikiem

procesu naprawy tkanek jest wytworzenie blizny. Cechami odróżniającymi gojenie we wczesnym okresie płodowym są: brak skrzepu fibrynowego i degranulacji płytek, znacznie zmniejszona odpowiedź zapalna oraz zwiększony poziom molekuł uczestniczących we wzroście skóry np. TGF- β_3 (transforming growth factor – beta 3)” [1]. Ponadto autorzy ci wskazują, że: „w ranach embrionów wykazano zwiększony poziom TGF- β_3 , przy równoczesnym zmniejszeniu poziomu TGF- β_1 , TGF- β_2 i PDGF” [1]. Te trzy ostatnie czynniki są uwalniane u dorosłych z płytek krwi i komórek zapalnych [1].

Badania eksperymentalne – jak podaje Ferguson i O’Kane – przeprowadzone u dorosłych wykazały: „zmniejszenie procesu bliznowacenia poprzez zwiększenie poziomu TGF- β_3 i neutralizację pozostałych czynników” [38]. Według Enocha i wsp.: „działanie TGF- β_3 polega na redukcji odkładania kolagenu w fazie proliferacyjnej i remodelowania, a przez to zmniejszeniu tendencji do tworzenia blizny. Gojenie rany jest wielostopniowym, złożonym procesem polegającym na wzajemnym oddziaływaniu wielu komórek i molekuł” [39].

Różne typy ran wymagają odmiennego postępowania [1, 39]. Istotnym wyzwaniem na przyszłość jest zrozumienie charakteru dysfunkcji komórkowych i molekularnych w poszczególnych rodzajach ran [39]. Stworzenie materiału zastępczego skóry, który spełniałby wszystkie jej funkcje, a jednocześnie posiadał niezbędne cechy biomateriału jest zadaniem bardzo trudnym. Należy mieć nadzieję, że dalszy postęp technologii umożliwi realizację tego istotnego zamierzenia.

Literatura

- [1] Metcalfe A. D., Ferguson M. W. J.: Tissue engineering of replacement skin: the crossroads of biomaterials, wound healing, embryonic development, stem cells and regeneration. *J.R. Soc. Interface* (2007), 4, 413–437.
- [2] Brohem C. A., Cardeal L. B., Tiago M., et al.: Artificial skin in perspective: concepts and applications. *Pigment Cell Melanoma Res.* (2010), 24, 35–50.
- [3] Chioni A. M., Grose R.: Organotypic modelling as a means of investigating epithelial-stromal interactions during tumorigenesis. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2008, 1, 8, doi: 10.1186/1755-1536-1-8.
- [4] Shevchenko R. V., James S. L., James S. E.: A review of tissue-engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction. *J. R. Soc. Interface* (2010), 7, 229–258.
- [5] Burke J. F., Yannas I. V., Quinby W. C., et al.: Successful use of a physiologically acceptable artificial skin in the treatment of extensive burn injury. *Ann. Surg.* (1981), 194, 413–428.
- [6] Shores J. T., Gabriel A., Gupta S.: Skin Substitutes and Alternatives: A Review. *Adv. Skin Wound Care* (2007), 20, 493–508.
- [7] Kumar P.: Classification of skin substitutes. *Burns* (2008), 34, 148–149.
- [8] Halim A. S., Khoo T. L., Shah J. M.: Biologic and synthetic skin substitutes: An overview. *Indian J. Plast. Surg.* (2010), 43, 23–28.
- [9] van der Veen V. C., Boekema B. K. H. L., Ulrich M. M. W., et al.: New dermal substitutes. *Wound Rep. Reg.* (2011), 19, s59–s65.
- [10] Ryssel H., Germann G., Kloeters O., et al.: Dermal substitution with Matriderm® in burns on the dorsum of the hand. *Burns* (2010), 36, 1248–1253.
- [11] Papa G., Pangos M., Renzi N., et al.: Five Years of Experience Using a Dermal Substitute: Indications, Histologic Studies, and First Results Using a New Single-Layer Tool. *Dermatol. Surg.* (2011), 37, 1631–1637.
- [12] Cuadra A., Correa G., Roa R., et al.: Functional results of burned hands treated with Integra®. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* (2012), 65, 228–234.
- [13] Rahmanian-Schwarz A., Beiderwieden A., Willkomm L. M., et al.: A clinical evaluation of Biobrane® and Suprathel® in acute burns and reconstructive surgery. *Burns* (2011), 37, 1343–1348.

- [14] **Stanton R. A., Billmire D. A.:** Skin resurfacing for the burned patient. *Clin. Plast. Surg.* (2002), 29, 29–51.
- [15] **Andreassi A., Bilenchi R., Biagioli M., et al.:** Classification and pathophysiology of skin grafts. *Clin. Dermatol.* (2005), 23, 332–337.
- [16] **Supp D. M., Boyce S. T.:** Engineered skin substitutes: practices and potentials. *Clin. Dermatol.* (2005), 23, 403–412.
- [17] **Kumbar S. G., Nukavarapu S. P., James R., et al.:** Electrospun poly(lactic acid-co-glycolic acid) scaffolds for skin tissue engineering. *Biomaterials* (2008), 29, 4100–4107.
- [18] **Atiyeh B. S., Costagliola M.:** Cultured epithelial autograft (CEA) in burn treatment: three decades later. *Burns* (2007), 33, 405–413.
- [19] **Waymack P., Duff R. G., Sabolinski M.:** The effect of a tissue engineered bilayered living skin analog, over meshed split-thickness autografts on the healing of excised burn wounds. The Apligraf Burn Study Group. *Burns* (2000), 26, 609–619.
- [20] **Silverstein G.:** Dermal regeneration template in the surgical management of diabetic foot ulcers: a series of five cases. *J. Foot. Ankle Surg.* (2006), 45, 28–33.
- [21] **Violas P., Abid A., Darodes P., et al.:** Integra artificial skin in the management of severe tissue defects, including bone exposure, in injured children. *J. Pediatr. Orthop. B.* (2005), 14, 381–384.
- [22] **Heitland A., Piatkowski A., Noah E. M., et al.:** Update on the use of collagen/glycosaminoglycate skin substitute-six years of experiences with artificial skin in 15 German burn centers. *Burns* (2004), 30, 471–475.
- [23] **Dantzer E., Queruel P., Salinier L., et al.:** Dermal regeneration template for deep hand burns: clinical utility for both early grafting and reconstructive surgery. *Br. J. Plast. Surg.* (2003), 56, 764–774.
- [24] **Cervelli V., Brinco L., Spallone D., et al.:** The use of MatriDerm® and skin grafting in post-traumatic wounds. *Int. Wound J.* (2011), 8, 400–405.
- [25] **Schwarze H., Küntscher M., Uhlig C., et al.:** Suprathel®, a new skin substitute, in the management of donor sites of split-thickness skin grafts: Results of a clinical study. *Burns* (2007), 33, 850–854.
- [26] **Uhlig C., Rapp M., Dittel K. K.:** New strategies for the treatment of thermally injured hands with regard to the epithelial substitute Suprathel. *Handchir. Mikrochir. Plast. Chir.* (2007), 39, 314–319.
- [27] **Keck M., Selig H.F., Lumenta D. B., et al.:** The use of Suprathel® in deep dermal burns: First results of a prospective study. *Burns* (2012), 38, 388–395.
- [28] **Whitaker I. S., Prowse S., Potokar T. S.:** A critical evaluation of the use of Biobrane as a biologic skin substitute: a versatile tool for the plastic and reconstructive surgeon. *Ann. Plast. Surg.* (2008), 60, 333–337.
- [29] **Still J., Glat P., Silverstein P., et al.:** The use of a collagen sponge/living cell composite material to treat donor sites in burn patients. *Burns* (2003), 29, 837–841.
- [30] **Macneil S.:** Progress and opportunities for tissue-engineered skin. *Nature* (2007), 445, 874–880.
- [31] **Jahoda C. A., Oliver R. F., Reynolds A. J., et al.:** Human hair follicle regeneration following amputation and grafting into the nude mouse. *J. Invest. Dermatol.* (1996), 107, 804–807.
- [32] **Blanpain C., Lowry W. E., Geoghegan A., et al.:** Self-renewal, multipotency, and the existence of two cell populations within an epithelial stem cell niche. *Cell* (2004), 118, 635–648.
- [33] **Parenteau-Bareil R., Gauvin R., Cliche S., et al.:** Comparative study of bovine, porcine and avian collagens for the production of a tissue engineered dermis. *Acta Biomater.* (2011), 7, 3757–3765.
- [34] **Hinz B.:** Masters and servants of the force: the role of matrix adhesions in myofibroblast force perception and transmission. *Eur. J. Cell Biol.* (2006), 85, 175–181.
- [35] **Desmoulière A., Chaponnier C., Gabbiani G.:** Tissue repair, contraction, and the myofibroblast. *Wound Rep. Reg.* (2005), 13, 7–12.
- [36] **Yannas I. V., Kwan M. D., Longaker M. T.:** Early fetal healing as a model for adult organ regeneration. *Tissue Eng.* (2007), 13, 1789–1798.
- [37] **Coolen N. A., Schouten K. C., Middelkoop E., et al.:** Comparison between human fetal and adult skin. *Arch. Dermatol. Res.* (2010), 302, 47–55.
- [38] **Ferguson M. W., O’Kane S.:** Scar-free healing: from embryonic mechanisms to adult therapeutic intervention. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* (2004), 359, 839–850.
- [39] **Enoch S., Grey J. E., Harding K. G.:** Recent advances and emerging treatments in wound healing. *B. M. J.* (2006), 332, 962–965.

Adres do korespondencji:

Klinika Chirurgii Urazowej i Chirurgii Ręki
Akademia Medyczna
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
tel. 71 6684010, fax. 71 7343800
E-mail: chirurgaz@churaz.am.wroc.pl