

نگاهی به عملکرد ماکروفاژها؛ نقش التهاب در ترمیم زخم و اسکار پاتولوژیک

محمود عراقی^{۱،۲*}زهرا اوشیانی رودسری^۳ملیحه نقوی^۴

۱. گروه آسیب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

۲. مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک زنجان، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

۳. گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

۴. گروه پاتولوژی، بیمارستان آیت‌الله موسوی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

نویسنده مسئول:

محمود عراقی

زنجان، شهرک کارمندان، انتهای بلوار مهدوی، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی

پست الکترونیک:

mahmoodaraghi48@gmail.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

اختلال در پروسه ترمیم زخم به دنبال بروز یک آسیب بافتی قابل توجه مانند سوختگی شدید، ضربه و یا جراحی می‌تواند بروز اسکار و فیبروز پوستی را در پی داشته باشد. وجود اسکار پاتولوژیک منجر به تغییر شکل طبیعی زخم شده و علاوه بر مشکلات ظاهری ممکن است همراه با درد بوده و حتی حرکت طبیعی فرد را محدود کند. پاسخ ایمنی نقش بسیار مهمی در فرایند بهبود زخم دارد. فعال شدن سلول‌ها و فاکتورهای ایمنی باعث شروع فرآیند التهابی، تسهیل پاک‌سازی زخم و بهبود و بازسازی بافت می‌شود. با این حال، اختلال در سیستم ایمنی در طول فرآیند بهبود زخم، به التهاب مداوم و تاخیر در بهبودی و در نهایت ایجاد زخم مزمن می‌انجامد. ریزمحیط یک زخم مزمن شامل تعداد زیادی از سلول‌های ایمنی شامل ماکروفاژهای پیش‌التهابی بوده و بیان بالایی از واسطه‌های التهابی مانند TNF- α و IL-1 β در آن مشاهده می‌شود. در این میان ماکروفاژها به عنوان سلول‌های ایمنی ذاتی نقشی کلیدی در پیش‌برد پاسخ ایمنی و فعال شدن ایمنی اکتسابی دارند. این سلول‌ها همچنین عوامل کلیدی در تبدیل فاز التهابی به فاز بازسازی بافتی می‌باشند در نتیجه، اختلال در تنظیم عملکرد ماکروفاژها عواقبی مانند بروز اسکار را در پی خواهد داشت بنابراین، آگاهی از سازوکار دقیق پروسه التهاب در حین ترمیم زخم، واسطه‌های التهابی و ضدالتهابی تولیدشده و تأثیر ماکروفاژها بر این روند می‌تواند نویددهنده دست‌یابی به راهکارهای نوینی در ترمیم زخم بدون اسکار باشد از این رو، این مقاله به سازوکار سیستم ایمنی حین پروسه التهاب و نقش کلیدی ماکروفاژها در این پروسه و نیز تشکیل اسکار پرداخته است.

کلیدواژه‌ها: ترمیم زخم، التهاب، اسکار، سیستم ایمنی، ماکروفاژ

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۱۱/۰۱ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۱۱/۲۴

پوست و زیبایی؛ زمستان ۱۴۰۳، دوره ۱۵ (۴): ۳۰۸-۲۹۲

مقدمه

التهابی از گردش خون است. فراخوانی سیستم ایمنی به محل آسیب دارای یک الگوی خاص می‌باشد که مشابه سایر شرایط التهابی حاد است. در ابتدا نوتروفیل‌ها که فراوان‌ترین لکوسیت‌های موجود در گردش خون می‌باشند به محل زخم فراخوانده می‌شوند. در مراحل اولیه التهاب این سلول‌ها به فراوانی در محل زخم وجود دارند. همزمان با هجوم نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌های در گردش نیز به محل زخم جذب شده و به ماکروفاژهای بافتی بالغ تمایز می‌یابند. تعداد ماست‌سل‌ها در زخم نیز افزایش می‌یابد که البته بیشتر ماست‌سل‌های نفوذی از بافت مجاور منشأ

ایجاد التهاب به دنبال آسیب بافتی، نقش مهمی در بهبود طبیعی و پاتولوژیک زخم دارد. بلافاصله پس از آسیب، سیستم ایمنی ذاتی فعال می‌شود. درواقع سلول‌های آسیب‌دیده و نیز پلاکت‌ها با ترشح مدیاتورهای پیش‌التهابی و نیز مولکول‌های الگوی مولکولی مرتبط با آسیب (DAMPs) موجب جذب سلول‌های ایمنی ذاتی به محل آسیب می‌شوند^۱. علاوه بر این، شرایط هیپوکسی در محل زخم نیز موجب فراخوانی ماکروفاژها و سایر سلول‌های التهابی می‌گردد^۲. سیستم ایمنی ذاتی، سپس پاسخ التهابی موضعی را فعال می‌کند. این روند شامل فراخوانی سلول‌های

پروسه التهاب در ترمیم زخم

مرحله دو در پروسه ترمیم زخم پس از هموستاز، التهاب می‌باشد. پس بروز زخم پوستی، عواملی مانند دگرانوله شدن پلاکت‌ها، الگوهای مولکولی DAMP، رهائش Ca^{2+} سلولی، تولید ROS، واسطه‌های لیپیدی و کموکاین‌ها پاسخ التهابی حاد را فعال می‌کنند. سلول‌های نکروزه و آپوپتوزی با تولید DAMP‌هایی مثل HMGB1، پروتئین‌های S100، پروتئین‌های شوک حرارتی، $IL-1\alpha$ ، $IL-33$ و محصولات برش خارج سلولی (مانند هیالورونان و فیبرونکتین) در القا التهاب ایفای نقش می‌کنند. DAMP‌ها می‌توانند گیرنده‌های تشخیصی پاتوژن‌های مختلف، از جمله گیرنده‌های TLR را بر روی سطح مونسیت‌ها/ماکروفاژهای بافتی، نوتروفیل‌ها، سلول‌های دندریتیک (DCs)، سلول‌های T، ماست سل‌ها و کراتینوسیت‌ها فعال کنند.

طی این مرحله بسیاری از سلول‌های ایمنی به محل آسیب جذب می‌شوند. مشخصه فاز التهابی حضور نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهای پیش‌التهابی در محل آسیب است. در این مرحله، عملکرد این سلول‌ها عمدتاً پاکسازی زخم از عفونت‌ها و حذف بقایای سلولی است.^۴ افزایش نفوذپذیری عروق با ترشح ترکیباتی مانند هیستامین از ماست سل‌ها القاشده و به نفوذ سلول‌های ایمنی به محل آسیب کمک می‌کند.^{۱۰} پس از قطع خون‌ریزی، سلول‌های ایمنی جذب‌شده روی لخته فیبرینی، که به‌عنوان شبکه‌ای برای پرکردن ناحیه زخم عمل می‌کنند، مستقر شده و حرکت می‌کنند.^{۱۱} موج کوچک سلول‌های ایمنی جذب شده همراه با ماکروفاژهای ساکن بافت به‌عنوان سلول‌های ایمنی پیش‌گام در فرآیند ترمیم عمل می‌کنند، همچنین با ترشح فاکتورهای پیش‌التهابی موجب جذب سلول‌های ایمنی بیشتر به محل زخم می‌شوند.^{۱۲} مرحله التهابی بهبود زخم تا زمانی که نیاز به آن وجود داشته باشد ادامه خواهد داشت و به پاکسازی تمام باکتری‌ها و باقی مانده‌های سلولی از

می‌گیرند.^۳ در اواخر مرحله التهاب نیز، سلول‌های T در بستر زخم ظاهر می‌شوند و ممکن است بر بهبود و بازسازی زخم تأثیر بگذارند.^۴

با گذشتن از فاز التهابی و کاهش تعداد لکوسیت‌ها، روند بازسازی و بهبود زخم آغاز می‌شود.^۵ اگرچه التهاب در طول این مرحله بهبود ناچیز است، مطالعات نشان داده‌اند که رویدادهای مرحله التهابی تأثیرات چشمگیری بر نتیجه ترمیم زخم دارند. از جمله پیامدهای ناشی از طولانی‌شدن فاز التهابی، تشکیل اسکار و فیبروز است که از فعالیت سلول‌های التهابی ناشی می‌شوند.^۶ تشکیل اسکار نتیجه نهایی فرآیند ترمیم زخم است، با این حال باقی‌ماندن آن پیش از تکمیل فرایند امری نامطلوب بوده و می‌تواند ناشی از بروز اختلال در پروسه بازسازی بافتی باشد که با بروز اسکارهای هیپرتروفیک موضعی یا کلئوئید و نیز فیروز همراه است.

کلئوئیدها و اسکارهای هیپرتروفیک اختلالات فیبروپرولیفراتیو پوستی ناشی از اختلال در ترمیم زخم به‌دلیل التهاب مداوم هستند.^۷ فیروز که به‌عنوان اسکار فیبروتیک نیز شناخته می‌شود، نوعی بهبود پاتولوژیک زخم است که در آن بافت همبند جایگزین بافت پارانشیمی طبیعی می‌شود، تا جایی که می‌تواند منجر به بازسازی بیش از حد بافت و تشکیل اسکار دائمی شود.^۸ از میان سلول‌های ایمنی ماکروفاژها نقش خصوصی در ترمیم زخم ایفا کرده و فعال شدن آن‌ها تأثیر مهمی بر تمامی مراحل ترمیم زخم دارد. مطالعات مختلف نیز بر چندعملکردی بودن ماکروفاژهای زخم دلالت دارند بنابراین، تعدیل عملکرد ماکروفاژها به‌عنوان یک رویکرد جدید برای درمان زخم در نظر گرفته می‌شود.^۹ هدف این مقاله نیز توضیح مراحل التهاب در ترمیم زخم، بیان عملکرد سلول‌های ایمنی علی‌الخصوص ماکروفاژها در این مراحل و نیز تأثیر التهاب بر بروز اسکار و عدم ترمیم صحیح زخم می‌باشد که در ادامه به آن‌ها می‌پردازیم.

فاگوسیتز اولین خط دفاعی علیه پاتوژن‌های وارد شده به محل زخم بوده و در حذف باقی‌مانده‌های سلولی، ذرات خارجی و باکتری‌ها نقش دارند.^{۱۴} سیگنال‌های کموتاکتیک IL-1، CXCL8، TNF-alpha و IL-8 در فراخوانی نوتروفیل‌ها به محل آسیب نقش دارند. CXCL8 به گیرنده‌های سطح نوتروفیل CXCR1 و CXCR2 متصل شده و با فعال‌سازی آن‌ها منجر به فراخوانی نوتروفیل‌ها به محل آسیب بافت می‌شود. نوتروفیل‌های موجود در محل آسیب نیز خود با ترشح CXCL8 یک فیدبک پیش التهابی ایجاد می‌کنند. CXCL8 همچنین موجب افزایش نفوذپذیری اندوتلیال و هجوم سلول‌های التهابی به محل زخم می‌شود. سایر کموکاین‌های خانواده CXCL8، مانند CXCL1، CXCL2، CXCL3، CXCL5، CXCL6 و CXCL7 نیز در کموتاکسی نوتروفیل نقش دارند.

با اتصال گلیکوزامینوگلیکان‌ها به دیواره سلول‌های بافت و ماتریکس خارج سلولی، موجب ترشح این کموکاین‌ها می‌شود. علاوه بر این تجمع محصولات باکتریایی مانند لیپوپلی‌ساکاریدها و DAMP‌ها در زخم‌های آلوده به باکتری می‌تواند مهاجرت نوتروفیل‌ها را به محل زخم تسریع کند. دوره اوج نفوذ نوتروفیل به محل زخم بین ۲۴-۴۸ ساعت پس از ایجاد زخم رخ می‌دهد. در زخم، این سلول‌ها از طریق فاگوسیتوز، تولید رادیکال‌های اکسیژن پپتیدهای کاتیونی، ایکوزانوئیدها، پروتئازها و فعال‌سازی کمپلمان، سلول‌های مرده، ذرات خارجی و باکتری‌ها را حذف می‌کنند.^۱ نوتروفیل‌ها در طول مدت حضور خود در محل زخم، چندین سیتوکین پیش‌التهابی مانند IL-1-alpha، IL-6، TNF-alpha، TGF-beta و همچنین PGE2 را آزاد می‌کنند.^{۱۵} نوتروفیل‌ها همچنین ممکن است با به دام انداختن میکروب‌ها در شبکه‌های اکستروده شده از هیستون‌ها و DNA به نام تله خارج سلولی نوتروفیل (NET)، به آن‌ها حمله کنند.^{۱۶} نوتروفیل‌ها همچنین با بیان سیتوکین‌هایی

زخم می‌انجامد. التهاب طولانی‌مدت می‌تواند منجر به آسیب بافتی گسترده، بروز تأخیر در تکثیر سلول‌های پوستی و ایجاد زخم مزمن شود. عوامل متعددی از جمله لیپوکسین‌ها و محصولات متابولیسم اسید آراشیدونیک که خواص ضدالتهابی هستند، پاسخ ایمنی را تضعیف کرده و ورود به مرحله بعدی بهبود زخم یعنی فاز تکثیر را القا می‌کنند.^۵

سلول‌های ایمنی

انواع مختلفی از سلول‌های ایمنی ذاتی و ایمنی اکتسابی در پروسه ترمیم زخم دخالت دارند که اختلال در عملکرد هر یک از آن‌ها می‌تواند با بروز اسکار و فیبروز بیش از حد پوستی در ارتباط باشد.^{۱۳} انواع سلول‌ها و خلاصه‌ای از نقش آن‌ها در بروز اسکار در جدول ۱ ذکر شده است.

نوتروفیل

نوتروفیل‌ها اولین سلول‌های ایمنی می‌باشند که به محل آسیب فراخوانده می‌شوند. این سلول‌های

جدول ۱: سلول‌های ایمنی دخیل در ترمیم زخم و نقش آن‌ها در بروز اسکار.

سلول ایمنی	نقش در بروز اسکار
نوتروفیل	حضور طولانی‌مدت سلول پس از فاز اولیه التهابی در محل زخم و نتوزیس افزایش یافته
ماست سل	افزایش فعالیت و فراخوانی سلول‌های ایمنی و دگرانولاسیون
سلول‌های کشنده طبیعی	افزایش تولید واسطه‌های پیش التهابی
ماکروفاژ	اختلال در تغییر فنوتیپی از پیش التهابی به ترمیمی
T گاما - دلتا	افزایش تولید سیتوکین‌های IFN- γ و IL-17 و در نتیجه افزایش فعالیت نوتروفیل‌ها
T آلفا - بتا	افزایش پاسخ Th2 و Th17 / فعال شدن بیش از اندازه Treg‌ها با افزایش بیان کلاژن توسط فیبروسیت‌ها (سلول‌های پروفیبروتیک با منشأ میلوئیدی) در مسیری وابسته به TGF- β .

مانند فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، CXCL3، پیرووات کیناز M2 (PKM2) و MCP-1 رگ‌زایی را تقویت می‌کنند^{۱۴،۱۷}. از دیگر نقش‌های این سلول‌ها می‌توان به کمک به تکثیر فیبروبلاست‌ها و کراتینوسیت‌ها (IL-8، IL-1 β و MCP-1)، چسبندگی کراتینوسیت‌ها به لایه پوستی (لامینین ۵ - بتا ۳) و بازسازی بافت [فعال‌کننده پلاسمینوژن نوع اورو کیناز (uPA)] اشاره کرد.

طی مراحل بعدی پاسخ التهابی، نوتروفیل‌ها سیگنالی برای توقف پاکسازی ناحیه زخم دریافت می‌کنند، سپس تحت آپوپتوز قرار گرفته و توسط ماکروفاژها فاگوسیت می‌شوند^{۱۸}. شایان ذکر است که کاهش این سلول‌ها در محل آسیب در روند ترمیم زخم و رسوب کلاژن نقش مثبتی ایفا می‌کند. برای مثال مشخص شده است که اگرچه تشکیل NET موجب فعالیت باکتری‌کشی در محل زخم می‌شود، با این حال تشکیل بیش از حد موجب بروز یک حالت التهابی مزمن شده و با ایجاد مشکل در روند ترمیم زخم در برخی بیماری‌ها مانند دیابت در ارتباط است^{۱۹،۲۰}. در این موارد، درمان‌های ضد NET، از جمله تجویز DNase I، مهارکننده‌های PAD4، H2S و GnRH، در بهبود بهبود زخم مؤثر هستند^{۱۴}. همچنین وجود مقادیر بالای این سلول در محل زخم با بروز اسکار در ارتباط است^{۲۱،۲۲}.

ماست‌سل

ماست‌سل‌ها (MCs) اعضای سیستم ایمنی ذاتی هستند که در نقاط حد واسط بین بدن میزبان و محیط مانند پوست، ریه‌ها و روده استقرار یافته‌اند. این سلول‌های ایمنی نقش اساسی در شناسایی و دفاع در برابر انواع پاتوژن‌های مختلف داشته و همچنین اولین خط دفاعی در واکنش‌های آلرژیک هستند^{۲۳}. ماست‌سل‌ها، علاوه بر نقش کلاسیک خود در آلرژی، در سایر فرآیندهای بیولوژیکی از جمله ترمیم زخم نیز نقش دارند. این سلول‌ها در پوست، ۸٪ از کل

سلول‌های درم را نشان می‌دهند و در مجاورت اپیدرم و عروق زیرپوستی و اعصاب موضعی یافت می‌شوند. هنگام بروز آسیب پوستی، ماست‌سل‌ها در محل آسیب تجمع یافته و با ترشح واسطه‌های پیش‌التهابی و همچنین تعدیل‌کننده ایمنی در فرایند التهاب ایفای نقش می‌کنند^{۱۰}. ماست‌سل‌ها توانایی منحصربه‌فردی در آزادسازی سریع (در عرض چند ثانیه تا چند دقیقه پس از فعال شدن) مقادیر بالایی از واسطه‌های التهابی هستند که ناشی از ذخیره‌سازی واسطه‌های ازپیش ساخته‌شده، مانند هیستامین، در داخل گرانول‌های متاکروماتیک است. پس از فعال شدن ماست‌سل‌ها یا تخلیه این گرانول‌های درون سلولی به محیط اطراف، انواع واسطه‌های التهابی آزاد می‌شوند از این‌رو ماست‌سل‌ها به‌عنوان تحریک‌کننده‌های قوی و سریع التهاب شناخته می‌شوند^{۲۴}. پروتئین جذب‌کننده شیمیایی مونوسیت ۱ (MCP-1) آزادشده توسط کراتینوسیت‌ها و ماکروفاژها موجب فراخوانی MC‌ها به محل زخم می‌شود. تعداد این سلول‌ها در شرایط آسیب تا پنج برابر نسبت به شرایط عادی افزایش می‌یابد که البته این افزایش تعداد بیشتر ناشی از فراخوانی آن‌ها به محل آسیب بوده تا تکثیر MC‌های جذب‌شده به محل آسیب با تولید IL-4 موجب تکثیر فیبروبلاست‌ها می‌شوند^{۲۵}.

هیستامین و تریپتاز آزادشده از مونوسیت قادر به تحریک فیبروبلاست‌های پوستی برای آزادسازی فاکتورهای رشد FGF-2 و FGF-7 هستند. تریپتاز مشتق‌شده از MC‌ها به‌دلیل توانایی آن در جداکردن فیبرونکتین و فعال کردن PAR-2 (یک گیرنده جفت‌شده با پروتئین G روی کراتینوسیت‌ها) نقش کلیدی در تعامل بین MC‌ها و کراتینوسیت‌ها ایفا می‌کند^{۲۶}. علاوه‌براین محصولات متابولیک اسید آراشیدونیک تولیدشده توسط MC‌ها، از جمله LTb4، LTC4 و LTD4، تکثیر کراتینوسیت‌ها را تحریک می‌کنند^{۲۷}. مونوسیت‌ها هم‌چنین در فراخوانی سایر

ارتباط برقرار می‌کنند. این برقراری ارتباط می‌تواند موجب فعال شدن مسیرهای التهابی مشخصی شود.^{۳۴} برای مثال $\text{IFN-}\gamma$ و GM-CSF مترشح از NK موجب فعال شدن ماکروفاژها می‌شوند و همچنین در القا پولاریزاسیون ماکروفاژها به سمت فنوتیپ پیش‌التهابی M1 نسبت به فنوتیپ M2 نقش دارند.^{۱۱} در این راستا، مشخص شده است که فعال شدن بیش از حد یا اختلال در عملکرد سلول‌های NK با پاتوژن بیماری‌های متعددی از جمله لوپوس، دیابت نوع ۱ و بیماری خودایمی کبدی مرتبط است.^{۳۵،۳۶} سیتوکین‌ها و کموکاین‌های مشتق از سلول NK پاسخ التهابی به آسیب بافتی نیز نقش دارند و از این رو پتانسیل تأثیرگذاری بر روند بهبود زخم را نیز دارند.^{۳۷} سلول‌های کشنده طبیعی شروع اولیه و حتی رفع فاز التهابی در ترمیم زخم را تنظیم می‌کنند و همچنین ممکن است در سایر رویدادهای مهم روند بهبود طبیعی زخم، مانند بازسازی لایه اپیتلیال، رگ‌زایی، تشکیل بافت گرانوله و بازسازی ECM، نقش داشته باشند.^{۳۸} البته سلول‌های NK ممکن است به‌علت تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی، روند فیزیولوژیکی ترمیم زخم را مختل کنند.^{۳۴}

در شرایط هایپوکسی زخم، سلول‌های کشنده طبیعی با کمک فاکتورهای رونویسی القایی با هایپوکسی (HIFs) که واسطه سازگاری با شرایط کمبود اکسیژن هستند، به ضایعات پوستی نفوذ می‌کنند. مطالعات نشان داده‌اند که فقدان ایزوفریم $\text{HIF-1}\alpha$ در سلول‌های NK موجب اختلال در رهایش سیتوکین‌های $\text{IFN-}\gamma$ و GM-CSF و در نتیجه ایجاد یک پاسخ ایمنی ضعیف می‌شود. این امر ارتقای میزان رگ‌زایی در بافت پوست ترمیم شده و نیز تسریع بهبود زخم را به دنبال دارد. البته شایان ذکر است که با وجود بسته شدن سریع زخم، فعالیت باکتری‌کشی و توانایی محدود کردن عفونت باکتریایی سیستمیک نیز در این حالت مختل می‌شود.^{۳۹}

سلول‌های ایمنی به محل زخم نقش دارند.^{۲۸} MCP-1 آزادشده از MCها باعث تبدیل مونوسیت‌ها به سلول‌های فاگوسیتیک کارآمد، یعنی ماکروفاژهای فعال می‌شود. این ماکروفاژها قادر به ترشح PDGF ، فاکتور رشد فیبروبلاست، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، $\text{TGF-}\beta$ و $\text{TGF-}\alpha$ هستند.^{۲۹} واسطه‌های مشتق‌شده از MC از جمله $\text{TNF-}\alpha$ ، CCL2 ، MIP-2 و IL-8 جذب‌کننده قوی نوتروفیل‌ها در طول بهبود زخم هستند. این عمل MCها تأثیر بسزایی در پاکسازی پاتوژن‌ها و جلوگیری از بروز عفونت در محل آسیب دارد.^{۳۰،۳۱} دگرانوله شدن ماست سل‌ها علاوه بر فراخوانی سلول‌های ایمنی در سایر فرایندهای ترمیم زخم مانند رسوب ماتریکس خارج سلولی، رگ‌زایی و اسکولوز و حتی بروز فیبروز، تأثیر می‌گذارد.^{۲۸} مطالعات اخیر حاکی از اهمیت ماست سل‌ها در تعیین نتیجه فرآیند ترمیم و تشکیل اسکار می‌باشد، چراکه تعداد زیاد ماست سل‌های فعال شده با بروز اسکار و فیبروز همراه است. علاوه بر این، مطالعات فاز حیوانی نشان داده‌اند که درمان‌های مبتنی بر مهارکننده‌های دگرانولاسیون یا داروهایی که فعالیت پروتئازهای ماست سل را مهار می‌کنند، موجب کاهش بافت اسکار در فرآیند بهبود می‌شوند.^{۳۲}

سلول‌های کشنده طبیعی (NK)

سلول‌های NK با عملکرد «کشتن طبیعی» آن‌ها از طریق ترشح فاکتورهای سیتوتوکسیک شناخته می‌شوند. این سلول‌ها خط دفاعی سیستم ایمنی ذاتی در برابر سلول‌های آلوده به ویروس و توموری بوده و با آزادسازی گرانول‌های پرفورین و گرانزیم و تولید سیتوکین‌هایی مانند $\text{IFN-}\gamma$ و $\text{TNF-}\alpha$ ، موجب القای آپوپتوز در سلول‌های هدف می‌شوند.^{۳۳} علاوه بر سیتوکین‌های پیش‌التهابی، سلول‌های NK فاکتورهای رشد مانند GM-CSF و $\text{TGF-}\beta$ را نیز تولید کرده و از این طریق با سایر سلول‌های ایمنی همچون مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های T و سلول‌های B

مونوسیت/ماکروفاژ

پس از ایجاد زخم، خونریزی ناشی از آسیب به رگ‌های خونی موجب فراخوانی مونوسیت‌ها به محل آسیب می‌شود. محیط زخم و عوامل آزاد شده از پلاکت‌ها موجب القا تمایز آن‌ها به ماکروفاژها می‌شود.^{۴۰} البته مونوسیت‌ها/ماکروفاژهای مشاهده شده در زخم‌ها از منابع متعددی مشتق شده‌اند. در ابتدا، ماکروفاژهای موجود در محل آسیب تنها شامل ماکروفاژهای ساکن بافت هستند که قبل از آسیب در پوست قرار دارند. این ماکروفاژها خود شامل ماکروفاژهای اپیدرمی به نام سلول‌های لانگرهانس و ماکروفاژهای پوستی هستند.^{۴۱} ماکروفاژهای بالغ موجود در محل زخم قادر به تکثیر بوده و در مراحل میانی بهبود، این سلول‌ها حدود ۲۵ درصد از جمعیت ماکروفاژها را تشکیل می‌دهند.^{۴۲}

در افراد مبتلا به دیابت، تعداد این سلول‌ها ممکن است بیشتر از حد نرمال در زخم‌ها دیده شود؛ چرا که حتی در پوست سالم این بیماران نیز تعداد ماکروفاژهای ساکن بافتی بیشتر از حد نرمال است.^{۴۳} همچنین مونوسیت‌های فراخوانده شده یا موجود در محل زخم در معرض آلارمین‌هایی شامل DAMP مانند HMGB-1 یا ATP آزاد شده از سلول‌ها پس از آسیب بافتی قرار می‌گیرند که موجب تبدیل آن‌ها به ماکروفاژهای M1 فعال می‌شود.^{۴۴} پس از فعال شدن، ماکروفاژها در فاز پیش‌التهابی اولیه شرکت کرده و موجب القای جذب مونوسیت‌های مشتق شده از مغز استخوان با کمک کموکاین CX3CR1 از گردش خون طی ۲۴ ساعت بعد از ایجاد آسیب می‌شوند.^{۴۵} بدین منظور، افزایشی در دودمان میلوئیدی پیش‌ساز و مونوسیت‌ها در مغز استخوان صورت می‌گیرد که منجر به افزایش مونوسیت‌ها در گردش خون در روز دوم می‌شود و تعداد آن‌ها را پس از گذشت ۴ روز به حالت پایه در گردش خون باز می‌گرداند.^{۴۵} این مونوسیت‌ها به عنوان مونوسیت‌های کلاسیک/پیش‌التهابی

طبقه‌بندی می‌شوند که نوع CD14+/CD16- قادر به تمایز به ماکروفاژهای پیش‌التهابی M1 بوده و مونوسیت‌های ضدالتهابی CD14low/CD16+ عمدتاً ماکروفاژهای M2 را ایجاد می‌کنند.^{۴۶} همان‌طور که پیش‌تر گفته شد، فاکتورهای موجود در محیط زخم، تمایز این مونوسیت‌های مشتق از مغز استخوان را تحریک و می‌توانند علاوه بر فنوتیپ اصلی آن‌ها، روی تعیین فنوتیپ ماکروفاژ تأثیر بگذارند.^{۴۶} ماکروفاژها در محل زخم می‌توانند فنوتیپ‌های مختلفی را اتخاذ کنند.^{۴۷} به‌طور کلی، این فنوتیپ‌ها روی عملکرد سلول نیز تأثیر می‌گذارند؛ برای مثال، ماکروفاژهای با عملکرد پیش‌التهابی اغلب به عنوان ماکروفاژهای M1 رده‌بندی می‌شوند و ماکروفاژهای ضدالتهابی و ترمیمی اغلب ماکروفاژهای M2 نامیده می‌شوند.^{۴۸}

در مراحل اولیه ترمیم، حدود ۸۵٪ از ماکروفاژها در زخم دارای فنوتیپ پیش‌التهابی M1 هستند که در روزهای ۷-۵ پروسه ترمیم زخم، این مقدار به حدود ۸۰٪-۸۵٪ ماکروفاژهای ضدالتهابی M2 تغییر می‌کند.^{۴۹} ماکروفاژهای پیش‌التهابی M1 در مقایسه با ماکروفاژهای فعال نشده (M0) ظرفیت فاگوسیتی بالایی دارند. آن‌ها معمولاً با ترشح سیتوکین‌هایی مانند IL-1β, IL-6, IL-12, IL-23 و TNF-α و همچنین کموکاین‌هایی که باعث افزایش پاسخ سلول‌های کشنده طبیعی، ماکروفاژها و سلول‌های T کمکی می‌شوند و فاکتورهای آنتی‌باکتریالی مثل اکسید نیتریک سنتاز (iNos) در مراحل اولیه ترمیم فعالیت دارند.^{۵۰، ۴۷} ماکروفاژهای M1 ظرفیت بالایی برای از بین بردن و فاگوسیتوز میکروب‌ها و بقایای سلولی داشته و موجب تمیزنگه داشتن محل آسیب می‌شوند.^{۵۱} ماکروفاژها در محل زخم مسئول فاگوسیتوز نوتروفیل‌های آپوپتوتیک هستند، فرآیندی که افروسیتوز نامیده می‌شود.^{۵۲} این عمل، ماکروفاژها را برای تبدیل از فنوتیپ M1 به M2 تحریک می‌کند.^۱ ماکروفاژهای M2 نیز از روز اول پروسه ترمیم در محل

اپیدرمی سلول‌های T گاما - دلتا پوستی را با کمک اتصال CCR6 افزایش می‌دهد. سلول‌های T گاما - دلتا اپیدرم و درم از طریق شناسایی آنتی‌ژن‌ها توسط TCR و گیرنده‌های تحریک‌کننده فعال می‌شوند. سلول‌های فعال T گاما - دلتا اپیدرمی، دندریت‌های خود را جمع کرده و در عرض ۲۴ ساعت پس از بروز زخم مورفولوژی گرد پیدا می‌کنند.

پس از گذشت ۴۸ ساعت از بروز آسیب، سلول‌های T گاما - دلتا اپیدرمی سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد؛ مانند KGF-1، KGF-2، IL-13، IFN-g، TNF-a، IGF-1، IL-2 و IL-17 را برای تنظیم التهاب و تکثیر، ترشح می‌کنند.^{۵۴} علاوه بر این دو سیتوکین IL-22 و FGF-9 ترشح شده از T گاما - دلتا به ترتیب موجب القا بازسازی مجدد لایه اپیتلیال و تشکیل فولیکول‌های مو می‌شوند. از سوی دیگر، به دنبال ایجاد زخم، ایمنی اکتسابی برای ارائه پاسخ‌های اختصاصی به آنتی‌ژن‌ها فعال می‌شود. سلول‌های دندریتیک سلول‌های تخصصی هستند که آنتی‌ژن‌ها را جذب، پردازش و به لنفوسیت‌ها عرضه می‌کنند. لنفوسیت‌های T سپس به دو زیرمجموعه لنفوسیت CD4+Th برای ایجاد پاسخ‌های سایتوکاینی و CD8+T سیتوتوکسیک برای پاکسازی سلول‌های آسیب‌دیده یا آلوده تمایز می‌یابند. هر دو زیرمجموعه CD4+ و CD8+ تحت کنترل سلول‌های T تنظیمی (T-reg) هستند که تمامی پاسخ‌های ایمنی را تعدیل می‌کنند.

مطالعات نشان داده‌اند که در موش‌های دارای کمبود سلول‌های CD8+ T، مهاجرت سلول‌های التهابی مانند سلول‌های CD4+، ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها به محل آسیب کاهش می‌یابد و البته این امر تأثیر معنی‌داری در میزان بسته شدن زخم و رسوب کلاژن در زخم‌ها بین موش‌های دارای کمبود CD8+ T و موش‌های سالم نداشت.^{۵۷} سلول‌های T کمکی نوع یک (Th1) نقش اصلی را در فراخوانی سیستم ایمنی و التهاب بازی می‌کنند. این سلول‌ها با

زخم وجود دارند؛ اگرچه در این مرحله فنوتیپ M1 در زخم غالب است.^{۴۷} تغییر به فنوتیپ M2 پس از تحریک با IL-4/IL-13 نیز رخ می‌دهد. جالب توجه است که ماکروفاژهای M2 قادر به تغییر فنوتیپی خود بوده، به طوری که در مواجهه با LPS به فنوتیپ M1 سوق داده می‌شوند. این امر حاکی از تأثیر عفونت بر فنوتیپ ماکروفاژها می‌باشد.^{۴۲}

لنفوسیت T

این سلول‌ها یکی از مهم‌ترین سلول‌های ایمنی بوده که می‌توانند هم در ایمنی ذاتی و هم در ایمنی اکتسابی ایفای نقش کنند. برخی زیرگونه‌های این سلول بنام لنفوسیت‌های T گاما - دلتا ($\gamma\delta$) از اعضای ایمنی ذاتی محسوب می‌شوند؛ در حالی که سلول‌های T آلفا - بتا ($\alpha\beta$) جزئی از ایمنی اکتسابی هستند. سلول‌های T آلفا - بتا خود شامل سلول‌های CD4+، می‌باشند که تظاهر آنتی‌ژن را با کمپلکس سازگاری نسجی (MHC) کلاس II تشخیص می‌دهند و CD8+ که بر سیگنال دهی MHC کلاس I متکی هستند.^{۵۳} مهم‌ترین تفاوت بین این دو زیرگونه در مکانیسم‌های فعال سازی و قابلیت ارائه آنتی‌ژن نهفته است. فعال سازی سلول‌های T $\alpha\beta$ نیاز به فعال شدن همزمان سیگنال‌های ورودی و شناسایی آنتی‌ژن برای هماهنگ سازی پاسخ‌های ایمنی دارد، در حالی که سلول‌های $\gamma\delta$ می‌توانند توسط یک سیگنال منفرد نیز فعال شوند.^{۵۴}

سلول‌های T از اهمیت خاصی در پروسه ترمیم زخم دارند؛ زیرا پتانسیل این را دارند که به عنوان هدایتگر پاسخ سلولی به آسیب عمل کرده و بالانس عوامل التهابی و فیبروتیک را در زخم به سمت یکی از مسیرهای ترمیم‌کننده یا حتی فیبروتیک هدایت کنند.^{۵۵} مدت کوتاهی پس از ایجاد زخم و بروز التهاب، کراتینوسیت‌های آسیب‌دیده به طور موقت آنتی‌ژن استرس مربوطه را تولید می‌کنند. این سلول‌ها همچنین تولید CCL20 را افزایش می‌دهند که نفوذ

ترشح IL-2 و IFN- γ روی بقا سلول‌های Treg، T کمکی و T سیتوتوکسیک فعال و ایجاد شرایط التهابی تأثیر می‌گذارند.^{۵۸} IFN- γ همچنین اثرات بالقوه ضد فیبروتیک دارد.^{۵۹} یکی از راه‌های اصلی دخالت Th1s بر روند بهبودی زخم، تأثیرگذاری بر پلاریزاسیون ماکروفاژها به فنوتیپ M1 است. از طرف دیگر، سلول‌های M1 نیز تجمع Th1 را در محل آسیب تحریک می‌کنند. نتیجه این امر ایجاد یک لوپ است که در آن Th1 با ترشح IFN- γ موجب شکل‌گیری M1 شده و بالعکس که البته ادامه بیش از اندازه این مسیر منجر به اختلال در ترمیم زخم خواهد شد.

تایپ ۲ سلول‌های کمکی (Th2) سیتوکین‌های ضد التهابی مانند IL-4، IL-5 و IL-13 را ترشح می‌کنند. IL-13 و IL-4 محرک‌های اصلی سنتز کلاژن و مسیر فیبروتیک TGF- β 1 هستند و منجر به تکثیر فیبروبلاست‌ها و بازسازی ECM می‌شوند.^{۶۰} اتصال IL-4 و IL-13 منجر به فعال شدن مسیر درون سلولی JAK می‌شود که فسفوریلاسیون را در STAT6 پی دارد. STAT6 سپس بیان ژن‌های القا کننده سنتز کلاژن و بیان TGF- β 1 را فعال می‌کند.^{۶۱} افزایش پاسخ Th2 موجب بروز فیبروز در زخم می‌شود که با تولید بیش از حد IL-13 در ارتباط است.^{۶۲} سیتوکین‌های مترشحه از Th2 همچنین در القای قطبی شدن ماکروفاژها به سمت فنوتیپ M2 ایفای نقش می‌کنند. حذف گیرنده IL-4Ra در ماکروفاژهای M2، تأخیر در بسته شدن زخم و تجمع غیرعادی فیبریل‌های کلاژنی را در پی دارد.^{۶۳} سلول‌های Th17 و سیتوکین‌های مترشحه از آنها می‌توانند با پاکسازی پاتوژن‌ها و تعدیل سطوح مخاطی و سلول‌های اپیتلیال بر بهبود زخم تأثیر مثبت بگذارند.^{۶۴} سلول‌های Th17 همانند سلول‌های T گاما - دلتا در تولید IL-22 نقش دارند. تولید IL-22 برای افزایش تکثیر و مهاجرت کراتینوسیت‌ها، تحریک تولید کلاژن توسط فیبروبلاست‌های پوستی و القای تمایز

میوفیبروبلاست‌ها در ترمیم زخم ضرورت دارد.^{۶۵} Th17 همچنین در بروز اسکار فیبروتیک نیز نقش دارد؛ چرا که فیبروز توسط پاسخ‌های Th2 و Th17 و برهمکنش‌های دینامیکی بین فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژها تنظیم می‌شود. این سلول‌ها با همکاری ماکروفاژها در تنظیم بالانس بازسازی ECM توسط فیبروبلاست‌ها نقش دارند.^{۶۶}

سلول‌های Treg دسته‌ای از سلول‌های CD4+ هستند که با بیان فاکتور رونویسی Foxp3 از سایر سلول‌های T متمایز می‌شوند. Treg ۲۰٪ از سلول‌های CD4+ ساکن در پوست انسان بالغ را تشکیل داده و نقش مهمی در کاهش التهاب در طول بهبودی طبیعی زخم دارد. در پوست انسان، Treg دارای فنوتیپ حافظه‌ای بوده و در مناطقی از اپیدرم و درم که فولیکول‌های مو را احاطه کرده‌اند، تجمع می‌یابد.^{۶۷} این سلول‌ها از طرفی، سیتوکین تنظیم‌کننده و ضد فیبروتیک IL-10 را ترشح می‌کنند و از طرف دیگر، با ترشح TGF- β 1 نقش دوگانه به عنوان یک عامل ضد التهابی و یک فاکتور فیبروتیک ایفا می‌کنند. مقادیر Treg، مشابه سایر لنفوسیت‌ها، در حدود روز ۷ پس از بروز زخم به اوج خود می‌رسد.^{۶۸} مطالعات نشان داده‌اند که کمبود Treg در مدل‌های زخم موشی منجر به افزایش سطح IFN- γ و ماکروفاژهای پیش التهابی می‌شود که طولانی شدن پاسخ التهابی و تأخیر در بسته شدن زخم را در پی دارد.^{۶۹} همچنین مشخص شده است که فقدان Treg منجر به افزایش فعال شدن میوفیبروبلاست و متعاقباً بروز فیبروز می‌شود.^{۷۰} البته فعال شدن بیش از اندازه Treg‌ها در بروز فیبروز پاتولوژیک کلونیدها دخیل هستند؛ زیرا بیان کلاژن توسط فیبروسیت‌ها (سلول‌های پرو فیبروتیک با منشأ میلوئیدی) را در مسیری وابسته به TGF- β افزایش می‌دهند.^{۷۱} نتایج حاصل از مطالعات فاز حیوانی نشان داده‌اند که فقدان Treg در پوست سالم بدون زخم منجر به افزایش قابل توجهی در محتوای سیتوکین

Th2 و در نتیجه بروز فیروز پاتولوژیک می‌شود. درواقع، سلول‌های Treg پوستی پاسخ Th1/Th2 را تعدیل کرده و از این طریق نقش مهمی در جلوگیری از بروز فیروز ایفا می‌کنند.^{۶۹} باقی‌ماندن Treg‌ها در محل زخم وابسته به فاکتور رشد اپیتلیال (EGFR) است. این فاکتور به آمفی رگولین، لیگاند مشتق از ماست سل متصل شده و امکان نفوذ به بافت زخمی را برای لنفوسیت‌های T محافظ سلولی فراهم می‌کند.^{۷۲} در این حالت، Treg‌ها تکثیر می‌شوند و در نتیجه تکثیر و تمایز، واسطه‌های سلولی ترمیم‌کننده بافت، از جمله سلول‌های بنیادی پیش‌ساز را القا می‌کنند.^{۷۳}

رفع التهاب

رفع التهاب مرحله نهایی و ضروری آبشار التهابی ترمیم زخم است. این فرآیند توسط چندین عامل محرک آپوپتوزی یا کموتاکتیکی برای سلول‌های التهابی تنظیم می‌شود که در نهایت پیشرفت ترمیم را به سمت فاز تکثیر سوق می‌دهند. فاکتورهای متعددی در این پروسه دخالت دارند که از آن میان می‌توان به لیپوکسین و رزولوین (Rv) اشاره کرد. در طول التهاب، پروستاگلاندین‌های E2 و D2 از اسید آراشیدونیک توسط سیکلواکسیژناز (COX) سنتز می‌شوند. هنگامی که مرحله رفع التهاب فعال می‌شود، سنتز این پروستاگلاندین‌ها متوقف می‌شود و تولید لیپوکسین‌ها (LXs) و آنالوگ‌های تحریک‌شده با آسپرین آن‌ها (AT-L) فعال می‌شود. LXها به عنوان ایکوزانوئیدهای ضدالتهابی شناخته می‌شوند که توانایی به تأخیر انداختن نفوذ نوتروفیل‌های جدید به محل التهابی و کاهش نفوذپذیری عروقی را دارند. پس از لیپوکسین، رزولوین‌های سری D (RvD1-6) و پروتکتین‌ها (PD و NPD1) با عمل لیپوکسیژناز (LOX) از اسید دوکوزاهگزانوئیک (DHA) در PMN‌ها و ماکروفاژها سنتز می‌شوند.^{۷۴}

Rv‌ها ترکیبات لیپیدی حاصل از متابولیسم اسید آراشیدونیک هستند و همان‌طور که از نام‌شان

پیداست، در طول فرایند رفع التهاب تولید می‌شوند. ماکروفاژهای ضدالتهابی M2 منابع اصلی تولید RV هستند. رزولوین کموتاکسی نوتروفیل را مهار و با برهم زدن اسکلت سلولی از ورود آن‌ها به محل زخم جلوگیری می‌کند.^{۷۵} همچنین مشخص شده است که اختلال در عملکرد Rv‌ها باعث طولانی شدن فاز التهابی بروز فیروز می‌شود.^{۷۶} رزولوین D1، D2 و D5 در بین سایر رزولوین‌ها زودتر سنتز می‌شوند. RvD2 نسبت به RvD1 تأثیر بیشتری بر فراخوانی نوتروفیل‌ها و بهبود زخم دارد. RvD2 آگونیست قوی و اختصاصی گیرنده ۱۸ با پروتئین (GPR18) G در نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال است که منجر به فعال شدن مسیر سیگنالینگ cAMP/PKA/STAT3 و مسیری غیرفعال شدن التهاب و کاهش واسطه‌های پیش‌التهابی، چسبندگی PMN به سلول‌های اندوتلیال و فاگوسیتوز ماکروفاژ می‌شود. این ترکیب هم‌چنین اثرات ضد مهاجرت و ضد تکثیری روی سلول‌های ایمنی داشته و منجر به بهبود تشکیل عروق خونی می‌شود.

پروتکتین‌ها اخیراً به عنوان لیگاند گیرنده ۳۷ همراه با پروتئین G (GPR37) در سلول‌های میکروگلیال و T شناسایی شده‌اند و تولید TNF α و INF γ را تنظیم می‌کنند. رزولوین‌های سری E شامل RvE1، RvE2 و RvE3 از اسید ایکوزاپنتانوئیک (EPA) با عمل لیپوکسیژناز - ۵ در PMN‌ها و سلول‌های اندوتلیال سنتز می‌شوند. RvE1 در ۷۲-۴۸ ساعت پس از آسیب بافتی تولید شده و مؤثرترین RvE در مهار مهاجرت نوتروفیل‌ها بهبود زخم است.^{۷۷} RvE1 به گیرنده Chemerin R23 جفت شده با Gi/0 متصل و منجر به غیرفعال شدن آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP)، کاهش غلظت سیتوزولی Ca²⁺ و مهار جابه‌جایی p65-NF κ B می‌شود.^{۷۸} مارسین‌ها در ماکروفاژها از DHA با فعالیت لیپوکسیژناز - ۱۲ بیوسنتز می‌شوند.^{۷۹} سطح بیان لیپوکسیژناز - ۱۲ با توجه به فنوتیپ ماکروفاژها (M0، M1، M2) تغییر می‌کند. ترشح مارسین‌ها خود

نیز فنوتیپ آن‌ها را از M1 به M2 تغییر می‌دهد تا عمل بیولوژیکی خود را در پروسه رفع التهاب و فعال-سازی مرحله بازسازی بافت اعمال کنند.^{۸۰} مارسین - ۱ (MaR1) یک لیگاند انتخابی برای گیرنده ۶ جفت‌شده با پروتئین G غنی از لوسین (LGR6) در ماکروفاژها است که باعث افزایش cAMP، تغییر ماکروفاژ از M1 به M2 و بازسازی بافت می‌شود.^{۸۱}

تنظیم شرایط پیش‌التهابی و ضدالتهابی در بهبود زخم بسیار مهم است و اختلال در مکانیسم‌های متعادل‌سازی این مسیرها ممکن است منجر به حالت التهابی مزمن و درنهایت پاتولوژی فیبروتیک شود. با این حال، التهاب یک فرآیند ضروری برای بهبود بافت آسیب‌دیده است از این‌رو تمرکز بر محدود کردن اثرات مضر آن و رفع التهاب برای شروع مرحله تکثیر زخم، می‌تواند شانس قابل‌توجهی برای دستیابی به شیوه‌های درمانی مؤثر برای بهبود انواع زخم در اختیار محققان بگذارد.^{۷۵}

بروز اسکار

باقی‌ماندن اسکار از بروز اختلال در ترمیم فیزیولوژیک زخم ایجاد منشأ می‌گیرد و ممکن است به دنبال هرگونه آسیب عمیق به درم ایجاد شود. تشکیل اسکار با ایجاد درد، خارش و انقباض همراه بوده و به‌طور قابل‌توجهی بر کیفیت زندگی بیمار چه از نظر جسمی و چه از نظر روانی تأثیر می‌گذارد. شواهد زیادی حاکی از نقش التهاب در بروز اسکار می‌باشد. به‌عنوان مثال، پروسه ترمیم در زخم‌های جنینی بدون باقی‌ماندن اسکار رخ می‌دهد؛ این در حالی است که وجود التهاب حتی در زخم جنینی نیز موجب بروز اسکار می‌شود. علاوه‌براین مطالعات نشان داده‌اند که زخم در موش سویه PU.1 null که به‌طور ژنتیکی قادر به ایجاد پاسخ التهابی نمی‌باشد یا زخم‌های دهانی که پاسخ ایمنی محدودی ایجاد می‌کنند به‌سرعت و بدون ایجاد اسکار ترمیم می‌شوند.^{۷۴} انواع مختلفی از اسکار و فیبروز بیش از حد در پوست وجود دارد و البته چندین

تفاوت بالینی کلیدی در بین انواع اسکار وجود دارد. اسکارهای هیپرتروفیک در عرض ۲-۱ ماه پس از آسیب و معمولاً در مناطقی با تنش بالا ایجاد می‌شوند؛ درحالی که اسکارهای کلونیدی ممکن است هر زمانی پس از آسیب ایجاد شوند، تمایلی به بروز در نواحی با تنش بالا ندارند و ممکن است حتی فراتر از مرزهای اسکار اولیه رشد کنند.^{۸۲} فیبروز، اسکارهای هیپرتروفیک و کلونیدی، متأسفانه تاکنون درمان کارآمدی نداشته و در مواردی مانند جراحی، ضربه یا حتی به‌طور خودبه‌خود در بیماران مستعد ایجاد می‌شوند. مشخص شده است که التهاب مداوم منجر به افزایش سیتوکین‌ها و کموکاین‌های مختلف پیش‌التهابی می‌شود و این امر نیز به افزایش بیان فاکتورهای رشد (مانند PDGF، TGFβ1، اکتیوین)، تحریک تکثیر فیبروبلاست، تمایز آن‌ها به میوفیبروبلاست‌ها و افزایش تولید ECM می‌انجامد از این‌رو، در بیماری‌های فیبروتیک از جمله اسکارهای هیپرتروفیک و کلونیدی، کنترل انتقال فاز التهابی - پرولیفراتیو می‌تواند یک عنصر کلیدی برای به حداقل رساندن تشکیل اسکار یا جلوگیری از بروز آن باشد.^{۷۴}

نقش ماکروفاژها در بروز التهاب مزمن، اختلال در ترمیم زخم و ایجاد اسکار

ماکروفاژها از جمله سلول‌های بسیار مهم سیستم ایمنی در طول بهبودی زخم محسوب می‌شوند؛ با این حال، حضور طولانی مدت آن‌ها در محیط زخم یا عدم تنظیم عملکرد آن‌ها در طول ترمیم منجر به اختلال در بهبود زخم و بروز فیبروز می‌شود.^{۸۳} درواقع عدم تبدیل ماکروفاژهای پیش‌التهابی M1 به سمت فنوتیپ ترمیمی M2 با بروز اختلال در ترمیم همراه است.^{۸۴} این عدم تغییر فتوتیپی می‌تواند ناشی از بیان بیش از حد سیتوکین‌های پیش‌التهابی در ریز محیط زخم و همچنین اختلال در پاکسازی نوتروفیل‌های آپوپتوزی توسط ماکروفاژها باشد.^{۸۵} مطالعات نشان داده‌اند که اختلال در برهم‌کنش بین آنزیم متیل ترانسفراز

می‌کنند.^{۸۹} همچنین ماکروفاژهای M2 با اثرگذاری بر مسیر Wnt/ β -catenin، بروز اسکار فیبروتیک را القا می‌کنند. این ماکروفاژها با فاگوسیت گردن SFRP4، که یک مهارکننده Wnt است، موجب فعالیت مداوم Wnt در محیط آسیب و در نتیجه فیبروز به جای بازسازی می‌شوند.^{۹۰} در مجموع می‌توان گفت که تنظیم پلاریزاسیون M1-M2 امری حیاتی در بهبود مناسب زخم بوده و هرگونه تغییر در این تعادل منجر به بروز عواقبی مانند زخم‌های مزمن یا بروز فیبروز و اسکارهای بافتی می‌شود.^۴

فیبروز و اسکار پوست ناشی از بروز اختلال در تنظیم و عدم تعادل فاکتورهای مختلفی در پروسه بهبود زخم می‌باشد از این رو، راهکارهای درمانی مؤثر باید شامل یک رویکرد چندبعدی باشد که همه مراحل بهبود زخم را هدف قرار دهد و در وهله اول به تعدیل پاسخ التهابی بپردازد. همچنین، درک بهتر نحوه عملکرد ماکروفاژها در پروسه ترمیم زخم می‌تواند به دستیابی به رویکردهای درمانی مؤثرتر برای بهبود زخم‌های پوستی بینجامد؛ زیرا این سلول‌های ایمنی نقش مهمی در تمامی مراحل بهبود زخم ایفا می‌کنند. ماکروفاژها ویژگی‌های بیولوژیکی متنوعی دارند که هم به شکل‌گیری و پیشرفت التهاب و هم رفع التهاب در ترمیم زخم کمک می‌کند. زیرگروه‌های مختلف ماکروفاژها ویژگی‌های فیزیولوژیکی متفاوتی داشته و می‌توانند فعالیت‌های بیولوژیکی مختلف از جمله التهاب، رگ‌زایی و تشکیل مجدد لایه اپیتلیال پوست را القا یا از آن جلوگیری کنند. علاوه بر این، متابولیسم و پلاستیسیته ماکروفاژها تحت تأثیر ریزمحیط زخم قرار گرفته و تغییر می‌کند. برای مثال فعالیت سایر سلول‌های ایمنی می‌تواند بر عملکرد ماکروفاژها در بهبود زخم تأثیر بگذارد. در مجموع، ماکروفاژها بازیگران کلیدی در ترمیم زخم‌های پوستی هستند و مطالعات بیشتر در راستای تنظیم عملکرد ماکروفاژها می‌تواند به دستیابی به متدهای درمانی مؤثر در

Setdb2 با IFN- β در عدم تغییر فنوتیپ M1 به M2 و در نتیجه تجمع ماکروفاژهای پیش‌التهابی در محل زخم نقش دارد.^{۸۶} تفاوت بین این دو فنوتیپ در جدول ۲ ذکر شده است.

علاوه بر این، نتایج حاصل از پژوهش‌های صورت گرفته روی زخم‌های مزمن نشان داده‌اند که بیان miRNA-21 توسط ماکروفاژهای M1 در ریزمحیط زخم مزمن افزایش می‌یابد که این امر نیز منجر به افزایش ترشح واسطه‌های التهابی مانند IL-1 α ، TNF- α ، iNOS، IL-6 و IL-8 و در نتیجه پلاریزاسیون بیشتر ماکروفاژها به سمت فنوتیپ M1 می‌شود.^{۸۷} با این حال، تغییر شدید از فنوتیپ پیش‌التهابی به فنوتیپ ضدالتهابی و عدم تعادل M1-M2 نیز خود عامل برهم‌زننده ترمیم صحیح زخم در نظر گرفته می‌شود. فعالیت بیش از حد ماکروفاژهای M2 در طول بهبود زخم، تشکیل اسکارهای هیپرتروفیک را در پی خواهد داشت^{۸۸} زیرا ماکروفاژهای M2 با افزایش سنتز پروتئین‌های ECM و همچنین ترشح MMP-10 و TGF- β 1 به تشکیل اسکار کمک

جدول ۲: ویژگی‌ها و تفاوت‌های ماکروفاژهای پیش‌التهابی و ترمیمی.

ویژگی‌ها	M1	M2
نوع عمل کرد	پیش‌التهابی	ترمیمی
سیتوکین‌های فعال کننده	GM- γ ، LPS و CSF	IL-4، IL-10، TGF- β و IL-13
زمان فعالیت	تا اواسط فرایند ترمیم زخم	از اواسط تا اواخر ترمیم زخم
مدیاتورهای مترشحه	IL-1 β ، IL-12، IL-18، TNF- α و iNOS	High IL-10 و Arginase
عملکرد	فاگوسیت سلول‌های فعال کردن سیستم ایمنی،	فعالیت در راستای تعدیل
در ترمیم زخم	آپوپتوزی و پاکسازی زخم از باکتری‌ها	سیستم ایمنی
عدم تنظیم فعالیت	التهاب مزمن، اختلال در بازسازی بافت و بروز زخم مزمن	اختلال در پروسه بازسازی بافت به صورت تجمع بیش از حد کلاژن در محل زخم

ترمیم زخم بدون اسکار در شرایط پاتوفیزیولوژیکی مختلف کمک کند.

References

1. Ellis S, Lin EJ, Tartar D. Immunology of wound healing. *Curr Dermatol Rep* 2018; 7: 350-58.
2. Pham K, Parikh K, Heinrich EC. Hypoxia and inflammation: insights from high-altitude physiology. *Front Physiol* 2021; 12: 676782.
3. Mercandetti M, Cohen A. Wound healing and repair. *Emedicine* 2017; 14: 12-20.
4. Raziyeve K, Kim Y, Zharkinbekov Z, et al. Immunology of acute and chronic wound healing. *Biomolecules* 2021; 11: 700.
5. Singh S, Young A, McNaught C-E. The physiology of wound healing. *Surgery (Oxford)* 2017; 35: 473-77.
6. Hong Y-K, Chang Y-H, Lin Y-C, et al. Inflammation in wound healing and pathological scarring. *Adv Wound Care* 2023; 12: 288-300.
7. Limandjaja GC, Niessen FB, Scheper RJ, et al. Hypertrophic scars and keloids :Overview of the evidence and practical guide for differentiating between these abnormal scars. *Exp Dermatol* 2021; 30: 146-61.
8. Almadori A, Butler PE. Scarring and Skin Fibrosis Reversal with Regenerative Surgery and Stem Cell Therapy. *Cells* 2024; 13: 443.
9. Krzyszczyk P, Schloss R, Palmer A, et al. The role of macrophages in acute and chronic wound healing and interventions to promote pro-wound healing phenotypes. *Front Physiol* 2018; 9: 419.
10. Komi DEA, Khomtchouk K, Santa Maria PL. A review of the contribution of mast cells in wound healing: involved molecular and cellular mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol* 2020; 58: 298-312.
11. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, et al. Wound healing: a cellular perspective. *Physiol Rev* 2019; 99: 665-706.
12. Rodero MP, Hodgson SS, Hollier B, et al. Reduced Il17a expression distinguishes a Ly6cloMHCIIhi macrophage population promoting wound healing. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 783-92.
13. Čoma M, Fröhlichová L, Urban L, et al. Molecular changes underlying hypertrophic scarring following burns involve specific deregulations at all wound healing stages (inflammation, proliferation and maturation). *Int J Mol Sci* 2021 ;22 :897.
14. Phillipson M, Kubes P. The healing power of neutrophils. *Trends Immunol* 2019; 40: 635-47.
15. Oberyshyn TM. Inflammation and wound healing. *Front Biosci* 2007; 12: 2993-999.
16. Zhu S, Yu Y, Ren Y, et al. The emerging roles of neutrophil extracellular traps in wound healing. *Cell Death Dis* 2021; 12: 984.
17. Zhang Y, Li L, Liu Y, et al. PKM2 released by neutrophils at wound site facilitates early wound healing by promoting angiogenesis. *Wound Repair Regen* 2016; 24: 328-36.

18. Turabelidze A, Dipietro LA. Inflammation and wound healing. *Endod Topics* 2011; 24: 26-38.
19. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol* 2018; 18: 134-47.
20. Kaur T, Dumoga S, Koul V, et al. Modulating neutrophil extracellular traps for wound healing. *Biomater Sci* 2020; 8: 3212-223.
21. Larouche J, Sheoran S, Maruyama K, et al. Immune regulation of skin wound healing: mechanisms and novel therapeutic targets. *Adv Wound Care* 2018; 7: 209-31.
22. Karppinen S-M, Heljasvaara R, Gullberg D, et al. Toward understanding scarless skin wound healing and pathological scarring. *F1000Res* 2019; 8.
23. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nat* 2015; 519: 237-41.
24. Guth C, Limjunyawong N, Pundir P. The evolving role of mast cells in wound healing: insights from recent research and diverse models. *Immunol Cell Biol* 2024.
25. Trautmann A, Toksoy A, Engelhardt E, et al. Mast cell involvement in normal human skin wound healing: expression of monocyte chemoattractant protein-1 is correlated with recruitment of mast cells which synthesize interleukin-4 in vivo. *J Pathol* 2000; 190: 100-06.
26. Huttunen M, Aalto ML, Harvima R, et al. Alterations in mast cells showing tryptase and chymase activity in epithelializing and chronic wounds. *Exp Dermatol* 2000; 9: 258-65.
27. Schultz GS, Davidson JM, Kirsner RS, et al. Dynamic reciprocity in the wound microenvironment. *Wound Repair Regen* 2011; 19: 134-48.
28. Ozpinar EW, Frey AL, Cruse G, et al. Mast cell–biomaterial interactions and tissue repair. *Tissue Eng Part B Rev* 2021; 27: 590-603.
29. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin dermatol* 2007; 25: 9-18.
30. Pundir P, Liu R, Vasavda C, et al. A connective tissue mast-cell-specific receptor detects bacterial quorum-sensing molecules and mediates antibacterial immunity. *Cell Host Microbe* 2019; 26: 114-22.
31. Arifuzzaman M, Mobley YR, Choi HW, et al. MRGPR-mediated activation of local mast cells clears cutaneous bacterial infection and protects against reinfection. *Sci Adv* 2019; 5: e0216.
32. Wilgus TA, Wulff BC. The importance of mast cells in dermal scarring. *Adv Wound Care* 2014; 3: 356-65.
33. Yoon SR, Kim T-D, Choi I. Understanding of molecular mechanisms in natural killer cell therapy. *Exp Mol Med* 2015 ;47 :e141.
34. Cavalcante-Silva J, Koh TJ. Role of NK cells in skin wound healing of mice. *J Immunol* 2023; 210: 981-90.
35. Liu M, Liang S, Zhang C. NK cells in autoimmune diseases: protective or pathogenic? *Front Immunol* 2021; 12: 624687.
36. Zitti B, Bryceson YT. Natural killer cells in inflammation and autoimmunity. *Cytokine Growth Factor Rev* 2018; 42: 37-46.
37. Klose CS, Artis D. Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. *Nat Immunol* 2016; 17: 765-74.

38. Liippo J, Toriseva M, Kähäri V-M. Natural killer cells in wound healing. *Natural Killer Cells: Elsevier*; 2010. p. 519-25.
39. Sobecki M, Krzywinska E, Nagarajan S, et al. NK cells in hypoxic skin mediate a trade-off between wound healing and antibacterial defence. *Nat Commun* 2021; 12: 4700.
40. Kral JB, Schrottmaier WC, Salzmann M, et al. Platelet interaction with innate immune cells. *Transfus Med Hemother* 2016; 43: 78-88.
41. Minutti CM, Knipper JA, Allen JE, et al., editors. Tissue-specific contribution of macrophages to wound healing. *Semin Cell Dev Biol* 2017; 61: 3-11.
42. Aitcheson SM, Frentiu FD, Hurn SE, et al. Skin wound healing: normal macrophage function and macrophage dysfunction in diabetic wounds. *Molecules* 2021; 26: 4917.
43. Tellechea A, Kafanas A, Leal EC, et al. Increased skin inflammation and blood vessel density in human and experimental diabetes. *Int J Low Extrem Wounds* 2013; 12: 1-4.
44. Vénéreau E, Ceriotti C, Bianchi ME. DAMPs from cell death to new life. *Front Immunol* 2015; 6: 422.
45. Barman PK, Pang J, Urao N, et al. Skin wounding-induced monocyte expansion in mice is not abrogated by IL-1 receptor 1 deficiency. *J Immunol* 2019; 202: 2720-2727.
46. Pang J, Urao N, Koh TJ. Proliferation of Ly6C⁺ monocytes/macrophages contributes to their accumulation in mouse skin wounds. *J Leukoc Biol* 2020; 107: 551-60.
47. Hesketh M, Sahin KB, West ZE, et al. Macrophage phenotypes regulate scar formation and chronic wound healing. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1545.
48. Orecchioni M, Ghosheh Y, Pramod AB, et al. Macrophage polarization: different gene signatures in M1 (LPS⁺) vs. classically and M2 (LPS⁻) vs. alternatively activated macrophages. *Front Immunol* 2019; 10: 1084.
49. Novak ML, Koh TJ. Macrophage phenotypes during tissue repair. *J Leukoc Biol* 2013; 93: 875-81.
50. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest* 2012; 122: 787-95.
51. Brown BN, Sicari BM, Badylak SF. Rethinking regenerative medicine: a macrophage-centered approach. *Front Immunol* 2014; 5: 510.
52. Elliott MR, Koster KM, Murphy PS. Efferocytosis signaling in the regulation of macrophage inflammatory responses. *J Immunol* 2017; 198: 1387-394.
53. Hu Y, Hu Q, Li Y, et al. $\gamma\delta$ T cells: origin and fate, subsets, diseases and immunotherapy. *Signal Transduct Target Ther* 2023; 8: 434.
54. Deseke M, Prinz I. Ligand recognition by the $\gamma\delta$ TCR and discrimination between homeostasis and stress conditions. *Cell Mol Immunol* 2020; 17: 914-24.
55. Short WD, Wang X, Keswani SG. The role of T lymphocytes in cutaneous scarring. *Adv Wound Care* 2022; 11: 121-31.
56. Hu W, Shang R, Yang J, et al. Skin $\gamma\delta$ T cells and their function in wound healing. *Front Immunol* 2022; 13: 875076.

57. Chen L, Mehta ND, Zhao Y ,et al. Absence of CD 4 or CD 8 lymphocytes changes infiltration of inflammatory cells and profiles of cytokine expression in skin wounds, but does not impair healing. *Exp Dermatol* 2014; 23: 189-94.
58. Arenas-Ramirez N, Woytschak J, Boyman O .Interleukin-2: biology, design and application. *Trends Immunol* 2015; 36: 763-77.
59. Das M, Mondal S, Ghosh R, et al. A study of scarless wound healing through programmed inflammation, proliferation and maturation using a redox balancing nanogel. *J Biomed Mater Res A* 2024 ;112(9):1594-611.
60. Nguyen JK, Austin E, Huang A, et al. The IL-4/IL-13 axis in skin fibrosis and scarring: mechanistic concepts and therapeutic targets. *Arch Dermatol Res* 2020; 312: 81-92.
61. McCormick SM, Heller NM. Commentary: IL-4 and IL-13 receptors and signaling. *Cytokine* 2015; 75: 38-50.
62. Borthwick LA, Wynn TA. IL-13 and TGF- β 1: core mediators of fibrosis. *Curr Pathobiol Rep* 2015; 3: 273-82.
63. Knipper JA, Willenborg S, Brinckmann J, et al. Interleukin-4 receptor α signaling in myeloid cells controls collagen fibril assembly in skin repair. *Immunity* 2015; 43: 803-16.
64. Brockmann L, Giannou AD, Gagliani N, et al. Regulation of TH17 cells and associated cytokines in wound healing, tissue regeneration, and carcinogenesis. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1033.
65. McGee HM, Schmidt BA, Booth CJ, et al. IL-22 promotes fibroblast-mediated wound repair in the skin. *J Invest Dermatol* 2013; 133 :1321–329.
66. Barron L, Wynn TA. Fibrosis is regulated by Th2 and Th17 responses and by dynamic interactions between fibroblasts and macrophages. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: 723-28.
67. Rodriguez RS, Pauli ML, Neuhaus IM, et al. Memory regulatory T cells reside in human skin. *J Clin Invest* 2014; 124: 1027-36.
68. Nosbaum A, Prevel N, Truong H-A, et al. Cutting edge: regulatory T cells facilitate cutaneous wound healing. *J Immunol* 2016; 196: 2010-014.
69. Haertel E, Joshi N, Hiebert P, et al. Regulatory T cells are required for normal and activin-promoted wound repair in mice. *Eur J Immunol* 2018; 48: 1001-013.
70. Kalekar LA, Cohen JN, Prevel N, et al. Regulatory T cells in skin are uniquely poised to suppress profibrotic immune responses. *Sci Immunol* 2019; 4: e2910.
71. Chen Y, Jin Q, Fu X, et al. Connection between T regulatory cell enrichment and collagen deposition in keloid. *Exp Cell Res* 2019; 383: 111549.
72. Mariani E, Lisignoli G, Borzì RM, et al. Biomaterials: foreign bodies or tuners for the immune response? *Int J Mol Sci* 2019; 20: 636.
73. Lei H, Schmidt-Bleek K, Dienelt A, et al. Regulatory T cell-mediated anti-inflammatory effects promote successful tissue repair in both indirect and direct manners. *Front Pharmacol* 2015; 6: 184.
74. Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73: 3861-885.

75. El Ayadi A, Jay JW, Prasai A. Current approaches targeting the wound healing phases to attenuate fibrosis and scarring. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 1105.
76. Yang Y, Hu L, Xia H, et al. Resolvin D1 attenuates mechanical stretch-induced pulmonary fibrosis via epithelial-mesenchymal transition. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2019; 316: 1013-024.
77. Alfaro S, Acuña V, Ceriani R, et al. Involvement of inflammation and its resolution in disease and therapeutics. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 10719.
78. Menon R, Krzyszczyk P, Berthiaume F. Pro-resolution potency of resolvins D1, D2 and E1 on neutrophil migration and in dermal wound healing. *Nano Life* 2017; 7: 1750002.
79. Artiach G, Carracedo M, Claria J, et al. Opposing effects on vascular smooth muscle cell proliferation and macrophage-induced inflammation reveal a protective role for the proresolving lipid mediator receptor ChemR23 in intimal hyperplasia. *Front Pharmacol* 2018; 9: 1327.
80. Krasilnikova O, Baranovskii D, Lyundup A, et al. Stem and somatic cell monotherapy for the treatment of diabetic foot ulcers: review of clinical studies and mechanisms of action. *Stem Cell Rev Rep* 2022; 18: 1974-985.
81. Chiang N, Libreros S, Norris PC, et al. Maresin 1 activates LGR6 receptor promoting phagocyte immunoresolvent functions. *J Clin Invest* 2023; 129 :5294-311.
82. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, et al. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med* 2011; 17: 113-25.
83. Zomer HD, da Silva Jeremias T, Ratner B, et al. Mesenchymal stromal cells from dermal and adipose tissues induce macrophage polarization to a pro-repair phenotype and improve skin wound healing. *Cytother* 2020; 22: 247-60.
84. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol* 2020; 10: 200223.
85. Kohno K, Koya-Miyata S, Harashima A, et al. Inflammatory M1-like macrophages polarized by NK-4 undergo enhanced phenotypic switching to an anti-inflammatory M2-like phenotype upon co-culture with apoptotic cells. *J Inflamm* 2021; 18: 1-14.
86. Kimball AS, Davis FM, Joshi AD, et al. The histone methyltransferase Setdb2 modulates macrophage phenotype and uric acid production in diabetic wound repair. *Immunity* 2019; 51: 258-71. e5.
87. Liechty C, Hu J, Zhang L, et al. Role of microRNA-21 and its underlying mechanisms in inflammatory responses in diabetic wounds. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 3328.
88. DiPietro LA, Wilgus TA, Koh TJ. Macrophages in healing wounds: paradoxes and paradigms. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 950.
89. Feng Y, Sun Z-L, Liu S-Y, et al. Direct and indirect roles of macrophages in hypertrophic scar formation. *Front Physiol* 2019; 10: 1101.
90. Gay D, Ghinatti G, Guerrero-Juarez CF, et al. Phagocytosis of Wnt inhibitor SFRP4 by late wound macrophages drives chronic Wnt activity for fibrotic skin healing. *Sci Adv* 2020; 6: e3704.

The role of inflammation in wound healing and pathological scarring; a glance to the function of macrophages

Mahmood Araghi, MD^{1,2*}
Zahra Oushyani Roudsari, PhD³
Malihe Naghavi, MD⁴

1. Department of Pathology, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran
2. Zanjan Metabolic Diseases Research Center, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran
3. Department of Medical Biotechnology, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran
4. Department of Pathology, Ayatollah Mousavi Hospital, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

Received: Jan 20, 2024
Accepted: Feb 17, 2024
Pages: 292-308

Corresponding Author:
Mahmood Araghi, MD

Karmandan Town, Mahdavi Blvd, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran
Email: mahmoodaraghi48@gmail.com

Conflict of interest: None to declare

Impaired wound healing following significant tissue damage such as severe burns, trauma, or surgery can result in scarring and skin fibrosis. Pathological scarring leads to changes in the natural shape of the wound and, in addition to cosmetic problems, may be accompanied by pain and even limit the person's normal movement. The immune response plays a very important role in the wound healing process. Activation of immune cells and factors initiates the inflammatory process, facilitates wound cleansing, and tissue repair and regeneration. However, disruption of the immune system during the wound healing process leads to persistent inflammation and delayed healing, ultimately leading to the development of chronic wounds. The microenvironment of a chronic wound contains a large number of immune cells, including proinflammatory macrophages, and high expression of inflammatory mediators such as $\text{TNF-}\alpha$ and $\text{IL-1}\beta$ is observed in it. Among them, macrophages, as innate immune cells, play a key role in promoting the immune response and activating adaptive immunity. These cells are also key factors in the transition from the inflammatory phase to the tissue repair phase. As a result, dysregulation of macrophage function will have consequences such as scarring. Therefore, knowledge of the exact mechanism of the inflammatory process during wound healing, the inflammatory and anti-inflammatory mediators produced, and the effect of macrophages on this process can promise the achievement of new strategies in scarless wound healing. Therefore, this article discusses the mechanism of the immune system during the inflammatory process, and the key role of macrophages in this process, as well as scar formation.

Keywords: wound healing, inflammation, scar, immune system, macrophage