

MIOFIBROBLASTO

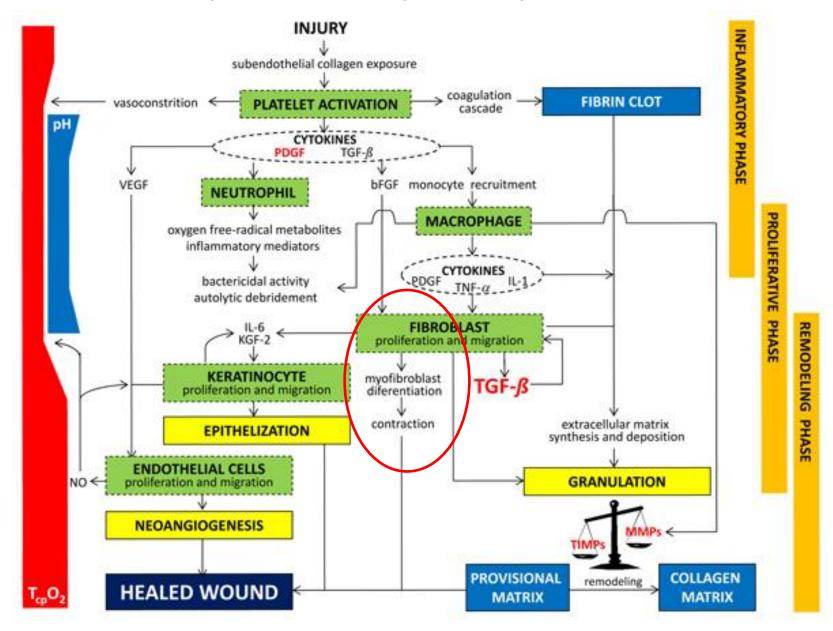
Paxilina – verde
(adesão focal)
Actina de músculo liso
– vermelho
B-catenina – Azul
(contato célula-célula)

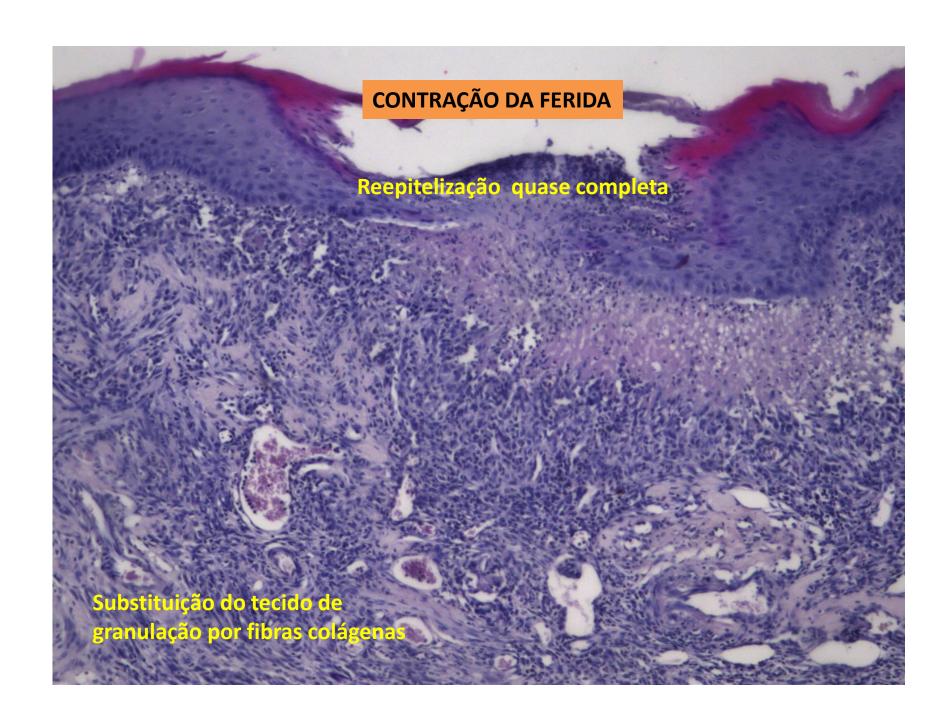
Fase de remodelamento no reparo tecidual

Luciana Corrêa

Disciplina de Patologia Geral da FOUSP

Principais eventos do processo de reparo em pele e mucosa

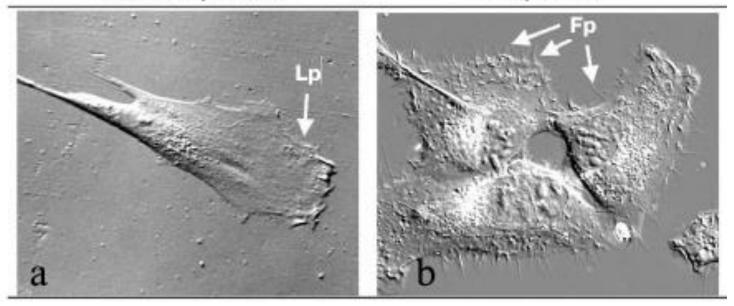


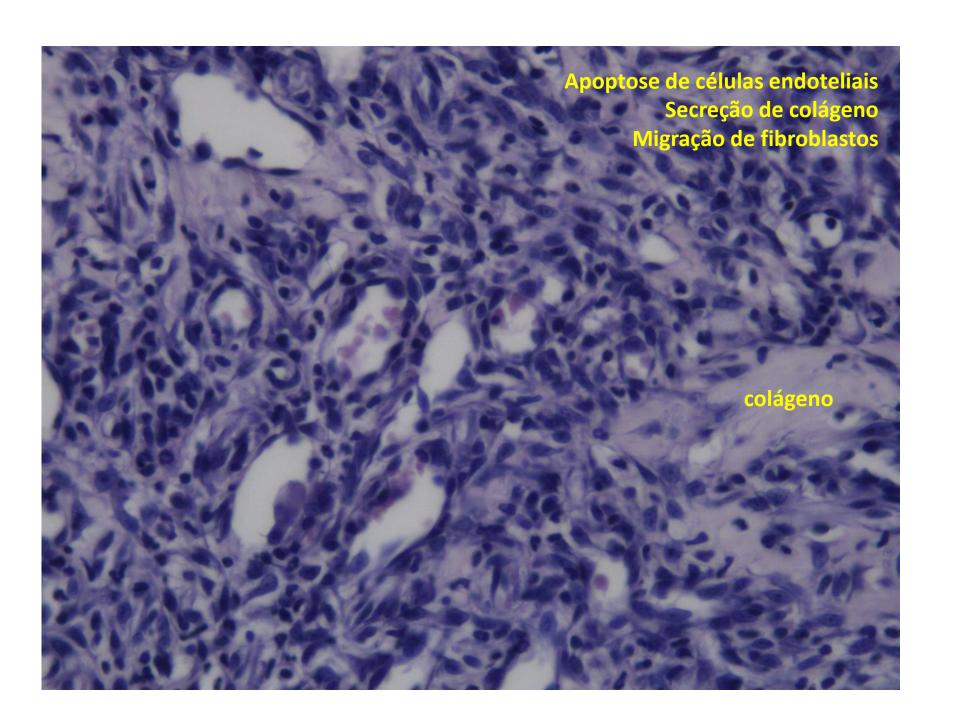


Migração celular a partir da modificação do citoesqueleto

Lamellipodia

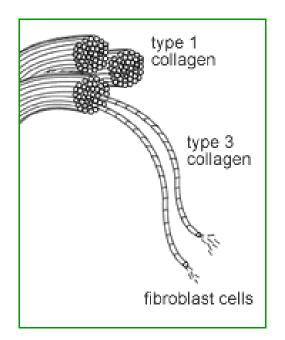
Filopodia

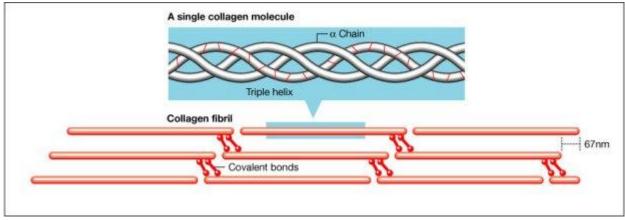




FASE DE REMODELAMENTO

- Rápida síntese e degradação da matriz extracelular
- •Inicialmente há grande quantidade de colágeno do tipo III, que é substituído por colágeno do tipo I
- •Há formação de ligações entre as fibras colágenas originando feixes colágenos
- Há contração da ferida

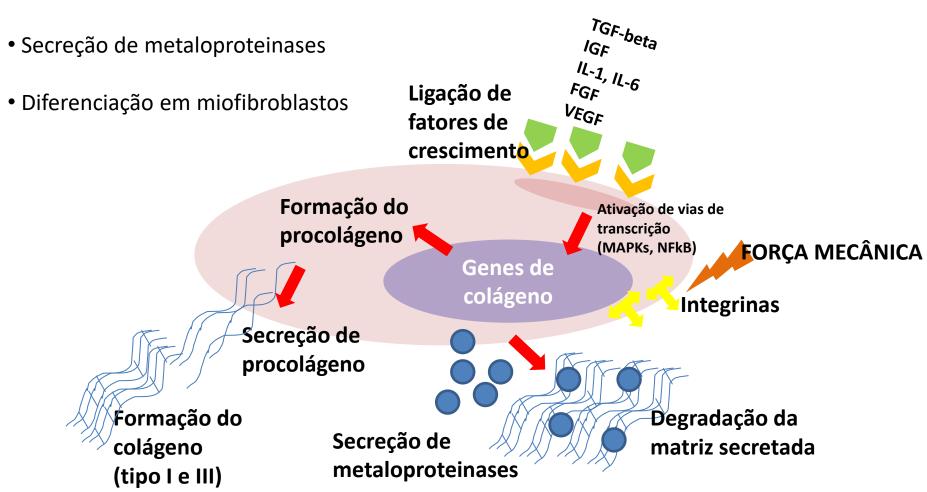




COLLAGEN FIBRE MAKE-UP

FIBROBLASTOS

• Síntese de colágeno



METALOPROTEINASES

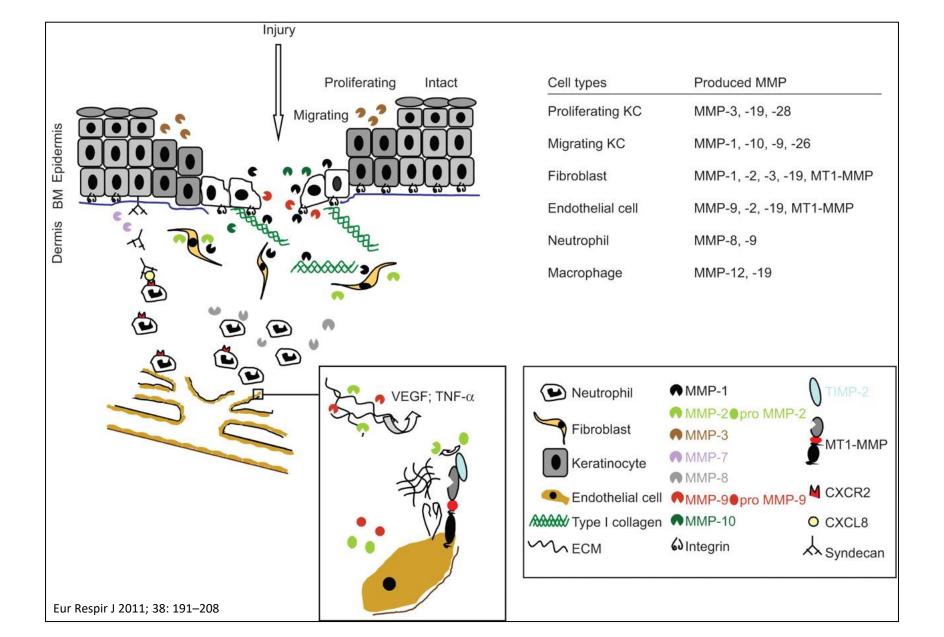


Table 1. Classification of Matrix Metalloproteinases

MMP	Metalloproteinase	kDa	EC classification	Locus	Substrates
MMP-1	Collagenase (type I, inter- stitial)	43	EC3.4.24.7	11q22-q23	Collagens (I,II,III,VIII and X); gelatin; aggrecan; L-selectin; IL-1β proteoglycanes; entactin; ovostatin; MMP-2; MMP-9
MMP-2	Gelatinase A 72 kDa	66	EC3.4.24.24	16q13	Collagens (I,IV,V,VII,X,XI and XIV); gelatin; elastin; fibronectin;aggrecan; MBP; osteonectin; laminin-1; MMP-1; MMP-9; MMP-13
	Gelatinase type IV				
	collagenase				
MMP-3	Stromelysin-1	46		11q23	Collagens (III,IV,V, and IX); gelatin; aggrecan; perlecan; decorin; laminin; elastin; casein; os- teonectin; ovostatin; antactin; plasminogen; MBP; IL-1β; MMP-2/TIMP-2; MMP-7; MMP-8; MMP-9; MMP-13
	Proteoglykanase		EC3.4.24.17		
MMP-7	Matrilysin	20	EC3.4.24.23	11q21-q22	Collagens (IV and X); gelatin; aggrecan; decorin; fibronectin; laminin; entactin; elastin; casein; trans- ferrin; plasminogen; MBP, β4-integrin; MMP-1; MMP-2; MMP-9; MMP-9/TIMP-1
MMP-8	Neutrophil collagenase	58	EC3.4.24.34	11q21-q22	Collagens (I,II,III,V,VII,VIII and X); gelatin; aggre- can; fibronectin
MMP-9	Gelatinase B	92	EC3.4.24.35	20q11.2-q13.1	Collagens (IV,V,VII,X and XIV); gelatin; entactin; aggrecan; elastin; fibronectin; osteonectin; plasmi- nogen; MBP; IL-1b
MMP-10	Stromelysin-2	46	EC3.4.2.22	11q22.3-q23	Collagens (III-V); gelatin; casein; aggrecan; elastin; MMP-1; MMP-8
MMP-11	Stromelysin-3	44	no match	22q11.2	Unknown (the most likely casein)
MMP-12	Macrophage metaloelastase	45	EC3.4.24.65	11q22.2-q22.3	Collagen IV; gelatin; elastin; casein; fibronectin; vitronectin; laminin; entactin; MBP; fibrinogen; fibrin; plasminogen
MMP-13	Collagenase-3	55	no match	11q22.3	Collagens (I,II,III,IV,IX,X and XIV); gelatin; plas- minogen; aggrecan; perlecan; fibronectin; os- teonectin; MMP-9

Table 1. Classification of Matrix Metalloproteinases

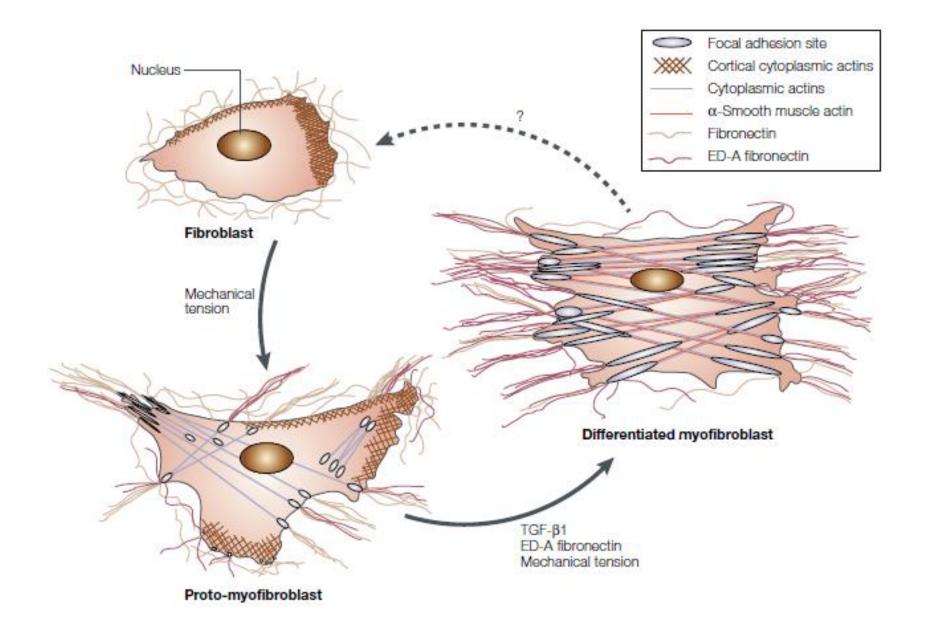
MMP-14	MT1-MMP	54	no match	14q11-q12	Collagens (I-III); gelatin; casein; fibronectin; laminin; vitronectin; entactin; proteoglycans; MMP- 2; MMP-13
MMP-15	MT2-MMP	61	no match	16q12,2-q21	Fibronectin; entactin; laminin; perlekan; MMP-2
MMP-16	MT3-MMP	55	no match	8q21	Collagen III; gelatin; casein; fibronectin; MMP-2
MMP-17	MT4-MMP	54	no match	12q24	Unknown
MMP-18	Collagenase-4		no match	unknown	Collagens (I,II,III,VIII a X); gelatin; aggrecan
MMP-19	RASI-1		no match	12q14	Gelatin; aggrecan; fibronectin
MMP-20	Enamelysin		no match	unknown	Amelogrenein; aggrecan
MMP-21*			no match	1p36.3	Unknown
MMP-22*			no match	1p36.3	Unknown
MMP-23*			no match	unknown	Unknown
MMP-24	MT5-MMP		no match	20q11.2	Unknown
MMP-25	Leukolysin/MT6-MMP		no match	16p/3.3	Pro-gelatinase A; fibrin; fibronectin; collagen IV; gelatin
MMP-26	Endometase, matrilysin-2		no match	unknown	Gelatin Iα; P1; fibrinogen; fibronectin; vitronectin
MMP-28	Epilysin		no match	17q11,2	Casein

^{*...} MMP genes were found on chromosomes, but their function and structure have not been identified yet.

INTERAÇÕES CÉLULA-MATRIZ Adesão à matriz extracelular Junção intercelular Proteínas matriz extracelular Cytoskeleton Thrombospondin **Nucleus** Cytoplasm **Extracellular Matrix** second messages phosphorylation Receptor Collagen fibre Growth factor Integrins -Proteoglycans Cadherins - Fibronectin Growth factors **Nucleus** Cytoplasm

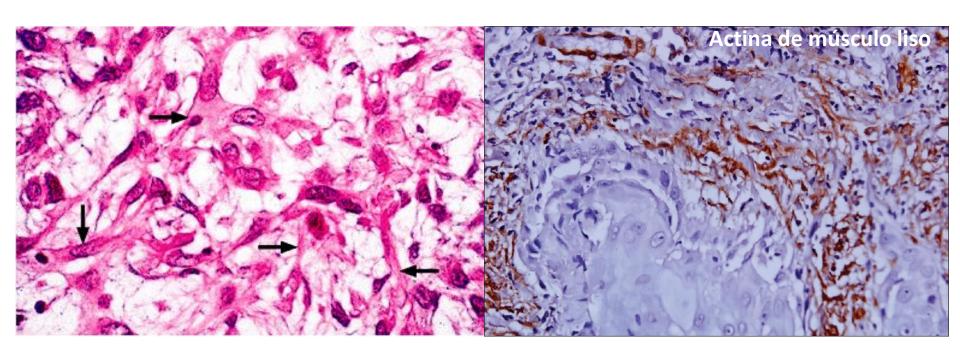
Mutsaers et al. 1997

FORMAÇÃO DE MIOFIBROBLASTOS



FATORES ESSENCIAIS PARA A DIFERENCIAÇÃO EM MIOFIBROBLASTOS

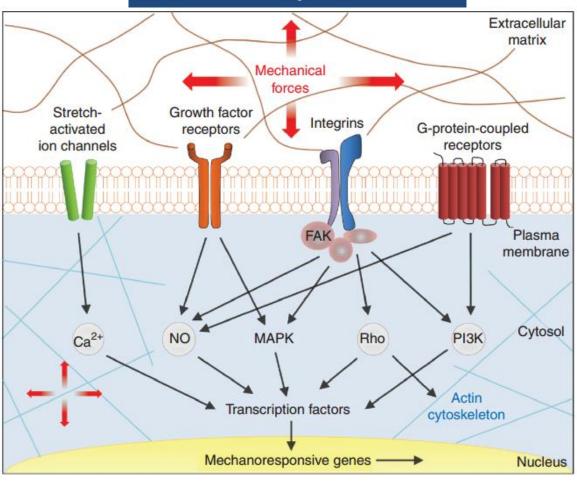
- Presença de grande quantidade de fibronectina na matriz extracelular, formando conexões com proteínas de adesão focal celular do fibroblasto (fibronexos)
- Tensão mecânica sobre a matriz extracelular, criando novos pontos de adesão focal
- Presença do fator de crescimento TGF-beta (mecanismo ainda não conhecido)
- Expressão de actina de músculo liso por todo citoesqueleto, adquirindo capacidade contrátil



MECANOTRANSDUÇÃO

Mecanotransdução – reações bioquímicas produzidas a partir de um estímulo mecânico (físico)

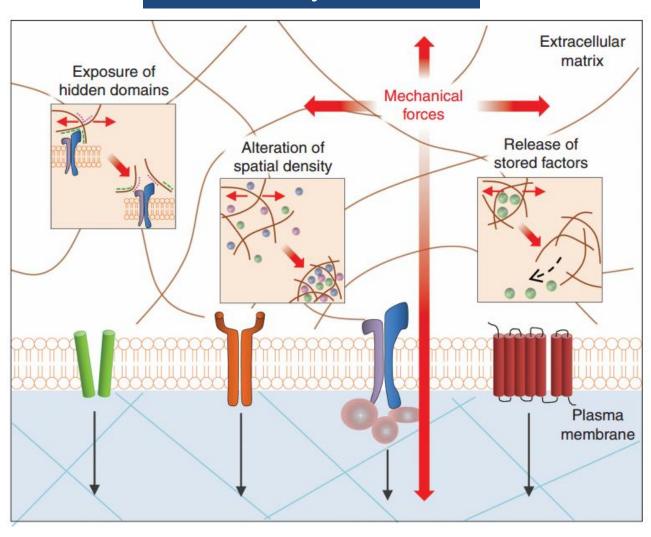
Mecanotransdução intracelular



- Ativação de vias de transcrição relacionadas a proliferação, migração e sobrevivência celular (MAPKs, NFkB, PI3K)
- Ativação do óxido nítrico (proliferação celular)
- Influxo de cálcio (modificação do citoesqueleto)

MECANOTRANSDUÇÃO

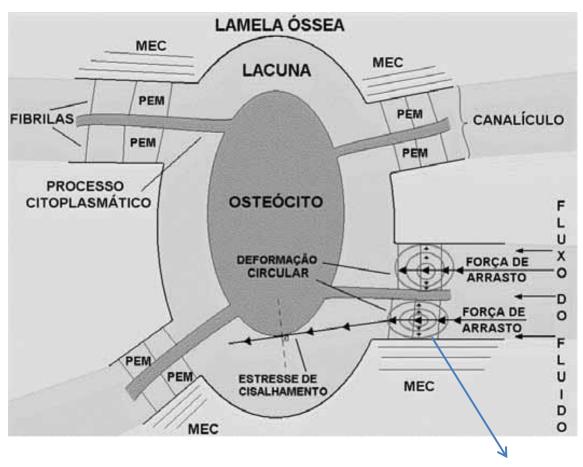
Mecanotransdução extracelular



- Exposição de sítios de domínio celulares para ligação protéica
- Alteração da densidade de concentração de citocinas, fluidos, íons
- Modificação da membrana plasmática, provocando a secreção de proteínas armazenadas

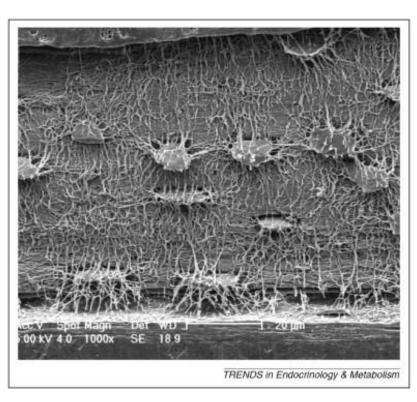
MECANOTRANSDUÇÃO

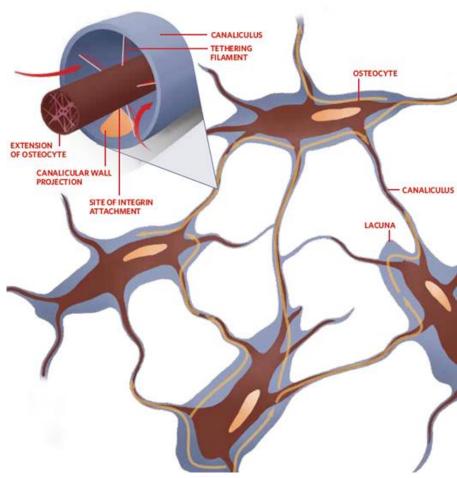
Estímulo mecânico e tecido ósseo



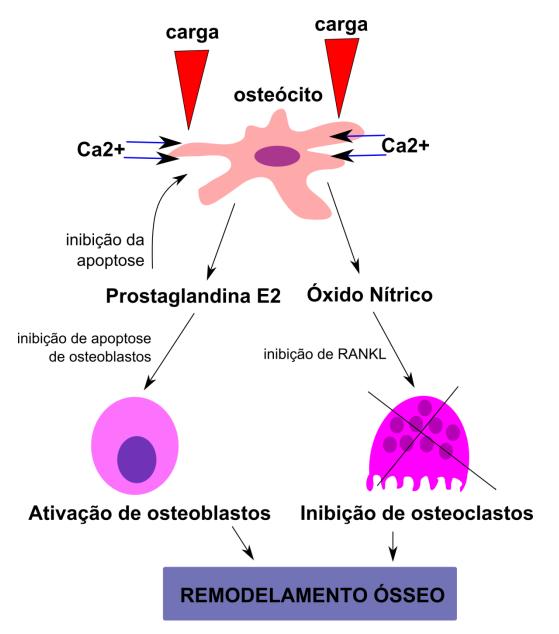
Deformações circulares sobre a membrana plasmática (tração e compressão)

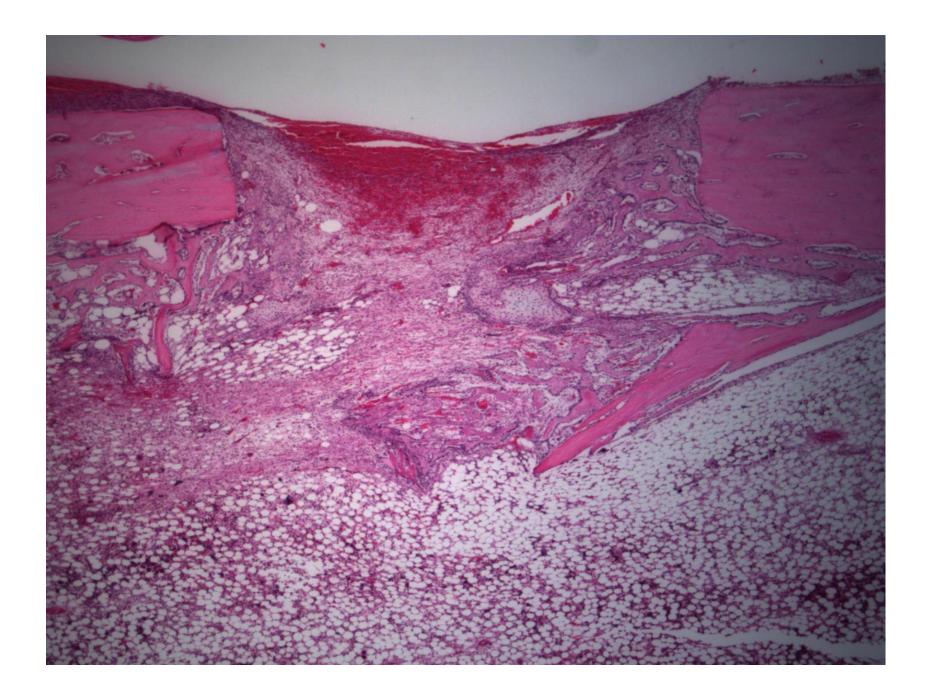
Rede de conexões entre osteócitos – amplificação da mecanotransdução

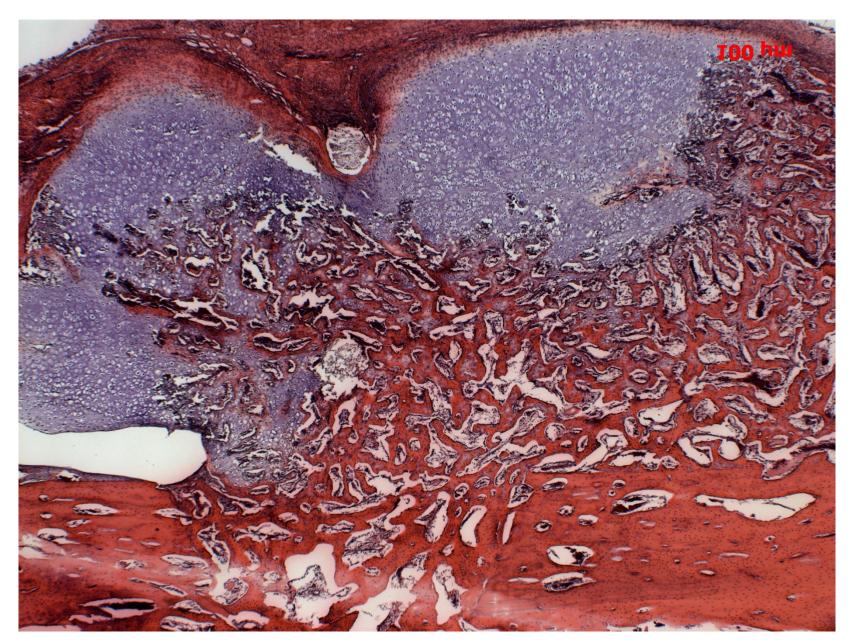




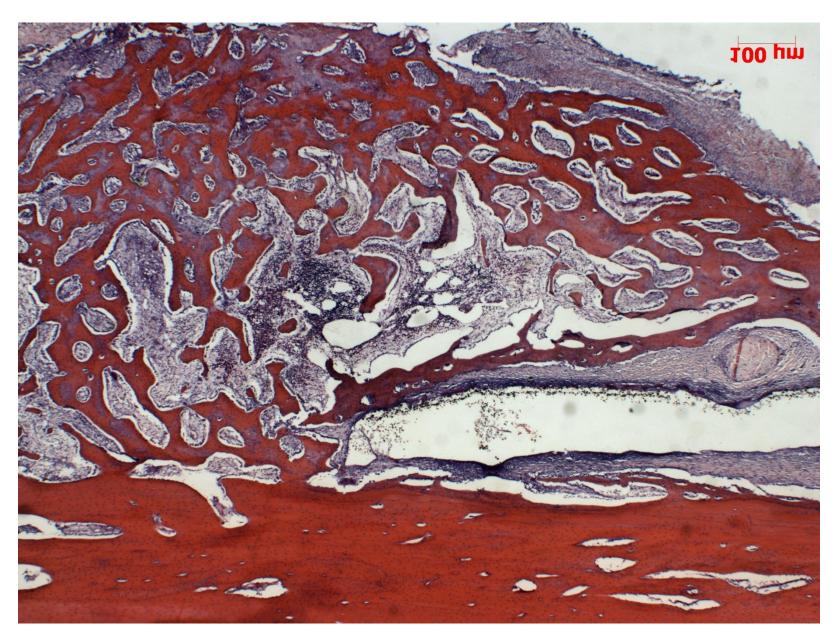
Interação osteócito/osteoblasto/osteoclasto



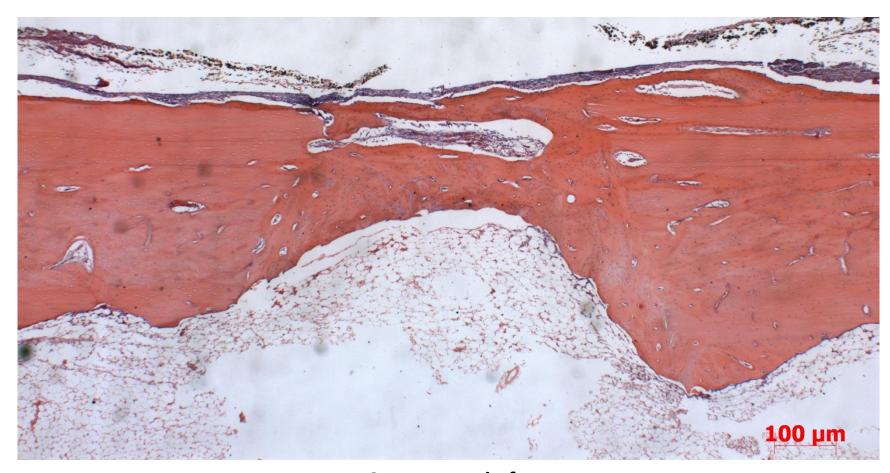




4 semanas da fratura



6 semanas da fratura



8 semanas da fratura

