

Recenzent

dr hab. inż. Zuzanna Goluch

Redakcja i korekta

dr Klaudia Pujer

PROBLEMY NAUK MEDYCZNYCH I NAUK O ZDROWIU. TOM 11

Wrocław 2020

Treść książki jest dostępna na licencji Creative Commons (CC BY-NC-ND 4.0)
Uznanie autorstwa – Użycie niekomercyjne – Bez utworów zależnych 4.0 Międzynarodowe.
Pewne prawa zastrzeżone na rzecz autorów. Zezwala się na wykorzystanie treści książki
zgodnie z licencją – pod warunkiem zachowania niniejszej informacji licencyjnej
oraz wskazania autorów jako właścicieli praw do tekstów.

Treść licencji jest dostępna pod adresem:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/pl/legalcode>

Wersja elektroniczna publikacji jest wersją pierwotną

Wydawca nie ponosi odpowiedzialności za treść, formę i styl rozdziałów

Exante Wydawnictwo Naukowe

WWW: exante.com.pl, korekta.pro

ISBN 978-83-66187-69-6 (PDF)

ISBN 978-83-66187-68-9 (oprawa miękka)

Spis treści

Elżbieta Cecerska-Heryć, Natalia Serwin, Rafał Heryć

1. Właściwości regeneracyjne płytek krwi i ich zastosowanie w medycynie
– praca przeglądowa 7

Joanna Chorbińska, Wojciech Krajewski, Romuald Zdrojowy

2. Splenoza – nie taka rzadka, jak się wydaje..... 22

Martyna Kluszczyńska, Sabina Dyszy

3. Czynniki wpływające na jakość życia pacjentów po przeszczepach
narządów..... 32

Aleksandra Dagmara Michalska

4. Łuszczyca – etiopatogeneza i leczenie..... 44

Kamil Redziak

5. Starzenie się społeczeństwa polskiego – wyzwanie dla systemu ochrony
zdrowia..... 54

Elżbieta Cecerska-Heryć^I, Natalia Serwin^I, Rafał Heryć^{II}

1. WŁAŚCIWOŚCI REGENERACYJNE PŁYTEK KRWI I ICH ZASTOSOWANIE W MEDYCYNIE – PRACA PRZEGLĄDOWA

Streszczenie

Płytki krwi dzięki swoim zdolnościom jako pierwsze docierają do miejsca uszkodzenia tkanek. Biorą też udział w początkowych etapach procesu zapalnego oraz gojenia. Jest to możliwe między innymi dzięki produkcji płytkowych czynników wzrostu (GF). Czynniki te są głównymi składnikami osocza bogatopłytkowego (PRP) i odgrywają istotną rolę w takich procesach, jak: zwiększenie rekrutacji, proliferacji i różnicowania komórek zaangażowanych w regenerację tkanek i przebudowę kości, przebudowę naczyń, angiogenezę, procesy zapalne oraz koagulację. Autologiczne PRP, zawierające co najmniej 1 000 000 płytek krwi/ μ L w 5 ml osocza, skutecznie leczy rany, między innymi, takie jak przewlekłe owrzodzenia stóp u chorych na cukrzycę. Jest również bezpieczne ze względu na autologiczny charakter i wytwarzane w miarę potrzeb z krwi pacjenta. Osocze bogatopłytkowe poprawia gojenie przez dostarczanie różnych GF i cytokin z płytkowych ziarnistości alfa. W ostatnich latach wykorzystanie osocza bogatopłytkowego, w celu poprawy regeneracji kości i dojrzewania tkanek miękkich, znacznie wzrosło w ortopedii, chirurgii szczękowo-twarzowej, urologii i chirurgii plastycznej. Nie jest jednak jednoznaczne, czy stosowanie PRP ma zawsze dobroczynne znaczenie dla pacjenta. PRP może bowiem różnić się pod względem zawartości wybranych GF nawet kilkaset razy. Ostatnie prace naukowe podkreślają potrzebę dodatkowych badań zmierzających do scharakteryzowania PRP pod kątem zawartości GF i ich fizjologicznych ról w gojeniu się ran.

Słowa kluczowe: płytki krwi, płytkowe czynniki wzrostu, osocze bogatopłytkowe.

^I dr n. med., Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Katedra Mikrobiologii, Immunologii i Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Medycyny Laboratoryjnej.

^{II} lekarz i doktorant, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych.

Wprowadzenie

Płytki krwi to pierwsze cząsteczki, które docierają do miejsca uszkodzenia tkanek i aktywnie uczestniczą w początkowych etapach procesu zapalnego oraz gojenia. Dostarczają one do miejsca uszkodzenia szerokie spektrum płytkowych czynników wzrostu – (GF) i innych cząsteczek, takich jak: chemokiny, metabolity kwasu arachidonowego, białka macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM) nukleotydy czy kwas askorbinowy [1, 2].

Płytkowe czynniki wzrostu uwalniane są z ziarnistości zawartych w płytkach po ich adhezji, a następnie aktywacji przez agonistów. Ziarnistości alfa zawierają wiele GF odpowiedzialnych za inicjację i utrzymanie odpowiedzi leczniczej [1, 2]. Wykazano, że płytkowe czynniki wzrostu odgrywają ważną rolę we wszystkich fazach gojenia. Aktywne wydzielanie tych białek przez płytki krwi zaczyna się w ciągu 10 minut po powstaniu skrzepu, przy czym więcej niż 95% wstępnie zsyntetyzowanych GF wydzielanych jest w ciągu godziny. Następnie w czasie 5–10 dni, w celu zachowania równowagi i swojego przeżycia, płytki wytwarzają i wydzielają dodatkowe GF [1, 3].

Matryca fibrynowa utworzona po aktywacji płytek stymuluje również gojenie ran. Tworzy się ona przez polimeryzację fibrynogenu w osoczu po zewnętrznej aktywacji wapniem, trombiną lub wewnętrznej aktywacji endoplazmy tromboplastyny [4]. Matryca ta wychwytuje płytki krwi, umożliwiając powolne uwalnianie naturalnej kombinacji GF, zapewniając tymczasową ramę dla komórek macierzystych i stymulując migrację fibroblastów oraz prezentację innych mediatorów biologicznych, takich jak adhezyjne glikoproteiny [1, 5, 6].

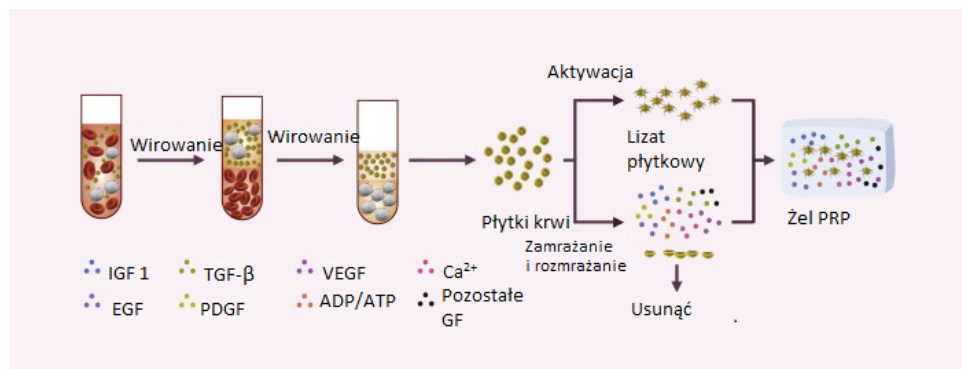
GF wydzielane przez płytki krwi obejmują płytkowe czynniki wzrostu, takie jak: PDGF (płytkowopochodny czynnik wzrostu), EGF (czynnik wzrostu naskórka), IGF-1 (insulinopodobny czynnik wzrostu), TGF β (transformujący czynnik wzrostu β), VEGF (śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń), HGF (czynnik wzrostu hepatocytów) i bFGF (podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów) [6].

Te czynniki wzrostu są głównymi składnikami osocza bogatopłytkowego (PRP) i odgrywają istotną rolę w takich procesach, jak: zwiększenie rekrutacji, proliferacji i różnicowania komórek zaangażowanych w regenerację tkanek i przebudowę kości, przebudowę naczyń, angiogenezę, procesy zapalne oraz koagulację.

Proces gojenia ran jest złożonym mechanizmem charakteryzującym się czterema odrębnymi, ale zachodzącymi na siebie fazami: hemostazą, zapaleniem, proliferacją i przebudową [1, 7]. Faza proliferacyjna obejmuje tworzenie naczyń krwionośnych przez komórki śródbłonna i syntezę kości przez osteoblasty. Wszystkie te zdarzenia są koordynowane przez oddziaływania komórkowe i przez czynniki wzrostu uwalniane przez różne typy komórek. Ostatnie prace podkreślają potrzebę dodatkowych badań zmierzających do scharakteryzowania PRP pod kątem zawartości GF i ich fizjologicznych ról w gojeniu się ran [1, 8, 9].

Sposoby uzyskiwania oraz znaczenie osocza bogatopłytkowego (PRP)

Osocze bogatopłytkowe (PRP) pozyskuje się z krwi pobranej na antykoagulant – cytrynian sodu [10]. Następnie krew jest wirowana w jednym lub w dwóch etapach. Pierwszy etap wirowania pozwala na oddzielenie krwinek białych i czerwonych od osocza z płytkami krwi. Drugi etap wirowania pozwala na uzyskanie osocza bogatopłytkowego i osocza ubogopłytkowego (PPP, *platelet-poor plasma*) [11].



Rycina 1. Wytwarzanie PRP [12, 14]

Kolejnym istotnym etapem jest aktywacja PRP w celu uzyskania jak największej ilości GF. PRP mogą być aktywowane przez chlorek wapnia, trombinę, chitozan i batroksobinę. Najczęściej wykorzystuje się chlorek wapnia i trombinę. 5-procentowy roztwór chlorku wapnia w ciągu 19 minut wytwarza najbardziej efektywne PRP, które wykazuje zdolność do adhezji do tkanek miękkich [12, 13]. Chitozan może być stosowany zamiast trombiny, ponieważ

zwiększa agregację, adhezję i ekspresję glikoproteiny błonowej ziarnistości alfa. Ponadto liofilizacja PRP z żelem chitozanu może powodować przedłużone uwalnianie GF, co jest bardzo istotne, biorąc pod uwagę, że 70% GF jest wytwarzanych w ciągu pierwszych 10 minut po utworzeniu skrzepu, a 100% w ciągu godziny [12, 14].

W zależności od stosowanego urządzenia i techniki, PRP może zawierać różne ilości osocza, erytrocytów, białych krwinek i płytek krwi. Stężenie płytek krwi powinno się zwiększać powyżej wartości początkowej lub stężenia całkowitego. Przyjmuje się, że PRP powinno zawierać co najmniej 5-krotność liczby płytek krwi w porównaniu z wartościami wyjściowymi we krwi. Wniosek ten jest poparty badaniami *in vitro*, wykazującymi dodatnią korelację pomiędzy stężeniem płytek krwi a proliferacją ludzkich mezenchymalnych komórek macierzystych, proliferacją fibroblastów i produkcją kolagenu typu I [4]. To sugeruje, jak wykazano w kontrolowanych badaniach na zwierzętach, że zastosowanie autologicznego PRP może poprawić gojenie się ran zarówno tkanek miękkich, jak i twardych [1, 15, 16]. Wykazano, że autologiczne PRP zawierające co najmniej 1 000 000 płytek krwi/ μL w 5 ml osocza skutecznie leczy rany, między innymi, takie jak przewlekłe owrzodzenia stóp u chorych na cukrzycę. Jest również bezpieczne ze względu na autologiczny charakter i wytwarzane w miarę potrzeb z krwi pacjenta [1, 17]. Osocze bogatopłytkowe poprawia gojenie przez dostarczanie różnych GF i cytokin z płytkowych ziarnistości alfa [1, 18].

Wykorzystanie osocza bogatopłytkowego w celu poprawy regeneracji kości i dojrzwania tkanek miękkich w ostatnich latach znacznie wzrosło w ortopedii, chirurgii szczękowo-twarzowej, urologii i chirurgii plastycznej. Jednak, podczas gdy niektórzy autorzy zauważyli poprawę regeneracji kości i znaczny wzrost stężenia czynników wzrostu [1, 19], inni nie zaobserwowali poprawy [1, 20].

Płytkowe czynniki wzrostu

Płytkowy czynnik wzrostu – EGF – odkryto w 1962 r. [1, 21]. Jednak dopiero w 1989 r. wykonano pierwsze badanie kliniczne, w którym dążono do wykazania wpływu EGF na gojenie się ran. Z ówczesnych badań wynikało, że EGF może przyspieszyć regenerację naskórka i poprawić gojenie ran przewlekłych [1, 22].

PDGF został odkryty w 1974 r. Czynnikiem ten jest uwalniany w wyniku degranulacji ziarnistości w płytkach krwi podczas gojenia się ran. Stymuluje proliferację wielu komórek, w tym komórek tkanki łącznej. Po uwolnieniu PDGF jest chemotaktyczny wobec monocytów, neutrofilów i fibroblastów. Komórki te uwalniają swój własny PDGF, tworząc pozytywną pętlę autokrynnej sprzężenia zwrotnego [23]. PDGF wpływa także na wzrost komórek, migrację komórkową, efekty metaboliczne i moduluje receptory błon komórkowych [24]. Występuje w czterech izoformach A, B, C i D i zawiera dwa łańcuchy receptorowe (PDGFR-alfa i PDGFR-beta). Wszystkie izoformy zwiększają proliferację komórek kostnych [25]. Odgrywa ważną rolę w gojeniu ran, miażdżycy tętnic, zwłóknieniu i nowotworzeniu.

Do ekspresji PDGF zachodzi konstytutywnie, chociaż w większości komórek nerkowych synteza tego czynnika jest indukowana [24]. Poszczególne izoformy PDGF regulują procesy patofizjologiczne – proliferację komórek, migrację do macierzy zewnątrzkomórkowej, wytwarzanie mediatorów pro- i przeciwzapalnych, przepuszczalność tkanek i regulację hemodynamiczną [26].

Inaktywacja genów receptora PDGF-B i PDGF-Beta (PDGFRb) przez rekombinację homologiczną w zarodkowych komórkach macierzystych powoduje defekty sercowo-naczyniowe, hematologiczne i nerkowe. Te ostatnie są szczególnie interesujące. Dotyczą całkowitej utraty komórek mezangium w kłębuszkach nerkowych oraz braku gromadzenia moczu w pęcherzu moczowym [26].

Liczne wyniki badań dotyczące genów kodujących PDGF wykazują, że ich ekspresja jest zmieniona w większości chorób nerek. Dowiedziono, że PDGF-C jest mediatorem zwłóknienia śródmiąższowego nerek a PDGF-B i D są kluczowymi czynnikami związanymi z chorobą mezangioproliferacyjną i zwłóknieniem śródmiąższowym nerek [26, 27, 28].

Chociaż wiele GF uczestniczy w procesie gojenia ran, PDGF i TGF- β 1 wydają się być najbardziej zaangażowanymi modulatorami [29]. W badaniach *in vitro* wykazano, że PDGF odgrywa ważną rolę we wczesnym gojeniu się ran w kwaśnym pH. W niższym pH ilość PDGF w osoczu zwiększa się, co stymuluje proliferację fibroblastów [7]. TGF- β zwiększa produkcję kolagenu przez fibroblasty [30]. Jego uwalnianie *in vitro* jest zwiększane przez neutralne lub alkaliczne pH, co odpowiada późniejszym etapom gojenia [4].

TGF- β należy do rodziny niedawno odkrytych białek sekrecyjnych. Posiada trzy izoformy (TGF- β 1, TGF- β 2 oraz TGF- β 3). Jest produkowany głównie

w płytkach krwi i w makrofagach. TGF- β powoduje chemotaksję i aktywację monocytów, makrofagów i fibroblastów. Aktywowane fibroblasty zwiększają powstawanie macierzy zewnątrzkomórkowej i kolagenu, a także stymulują komórki do utworzenia tymczasowej matrycy na ranie [31].

W piśmiennictwie można znaleźć doniesienia na temat zależności pomiędzy stężeniem TGF- β w osoczu a progresją choroby nerek. Nerki reagują na urazy poprzez uwalnianie cytokin prozapalnych i czynników wzrostu, takich jak transformujący czynnik wzrostu. Długotrwała nadekspresja TGF- β , jaka ma miejsce u pacjentów poddawanych dializie w wyniku konieczności utrzymania dostępu naczyniowego, powoduje gromadzenie się macierzy zewnątrzkomórkowej w uszkodzonej nerce [32, 33], a ostatecznie prowadzi do zwłóknienia kłębuszków nerkowych i zwłóknienia śródmiąższowego [32, 34, 35, 36, 37]. Dzieje się to w wyniku apoptozy oraz przejścia nabłonkowo mezenchymalnego (EMT – *epithelial mesenchymal transition*). Konsekwencją apoptozy jest utrata zróżnicowanych komórek nerkowych (podocytów, komórek mezangialnych i śródbłonka) oraz zanik naczyń włosowatych kłębuszków i kanalików nerkowych. EMT powoduje atrofię rdzeniową i wytwarzanie śródmiąższowych miofibroblastów, które z kolei wywołują zwłóknienie śródmiąższowe [38, 39, 40].

Rolę TGF- β w postępującej niewydolności nerek potwierdzają wyniki badań, w których celem było podawanie przeciwciał anti-TGF- β w różnych modelach zwierzęcych. Pod ich wpływem zwłóknienie nerek ulega zmniejszeniu. Ponadto w kilku badaniach klinicznych wykazano zwiększoną ekspresję TGF- β w nerkach pacjentów z chorobą kłębuszków nerkowych, w tym z nefropatią cukrzycową [41, 42, 43] i innymi glomerulopatiami o podłożu zapalnym [41, 44, 45]. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że PChN występuje najczęściej u osób starszych i sam proces starzenia się może powodować zwłóknienie nerek [40, 46]. Pomimo istotnej roli TGF- β w progresji chorób nerek stwierdzonej na modelach zwierzęcych, nie wszystkie wyniki badań klinicznych potwierdzają tę tezę. Niektórzy badacze sugerują, że zwiększone stężenie TGF- β może świadczyć o progresji choroby nerek [40, 47, 48]. Z kolei w innych badaniach nie wykazano związku między stężeniami TGF- β i progresją PChN [40, 49].

Insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1) po raz pierwszy został wyizolowany z osocza w 1978 r. Jego cechą charakterystyczną jest podobieństwo strukturalne do insuliny, co tłumaczy jego zdolność do wiązania się z jej receptorami i działanie insulinopochodne. IGF-1 jest zbudowany z dwóch łańcuchów A

i B połączonych mostkiem dwusiarczkowym. Promuje proliferację osteoblastów i pobudza syntezę osteokalcyny. Ponadto, stymuluje proliferację i różnicowanie mezenchymalnych komórek macierzystych w procesach chondrogenyzy, adipogenyzy, miogenyzy, sprzyja różnicowaniu neuronalnemu, wywołuje chemotaksję komórek śródbłonna naczyń, a także jest ważnym modulatorem apoptozy komórki [25].

Wytwarzanie IGF-1 jest zależna od czynników, takich jak: wiek, płeć, rytm dobowy, czynniki genetyczne oraz choroby przewlekłe [50, 51, 52]. Produkcja IGF-1 jest obniżona u osób cierpiących na przewlekłe choroby wątroby. PChN prowadzi zaś do zmniejszenia biodostępności IGF-1, mimo prawidłowego lub nawet podwyższonego stężenia tego białka we krwi [50, 53, 54]. IGF-1 charakteryzuje plejotropowość działania. Wykazuje on bowiem cechy charakterystyczne nie tylko dla klasycznego hormonu, ale także jako czynnik wzrostu odznacza się w wielu tkankach działaniem parakrynnym i autokrynnym [50, 51, 55]. Stymuluje układy enzymatyczne komórek, pobudzając do ich podziałów kariokinetycznych warunkujących rozrost tkanek miękkich i kości. IGF-1 stanowi kluczowy czynnik pośredniczący w działaniu hormonu wzrostu (*GH – growth factor*) na komórki docelowe, a przede wszystkim chondrocyty, osteoblasty i komórki gruczołów dokrewnych. Odgrywa ważną rolę w zwiększeniu masy kostnej. Produkowany w osteoblastach ma znaczenie w utrzymaniu odpowiedniej gęstości tkanki kostnej. W kilku badaniach wykazano korzystny wpływ IGF-1 na ośrodkowy układ nerwowy, obejmujący między innymi działanie neurotroficzne, neuroprotektcyjne i metaboliczne [50, 52, 56]. IGF-1 ma również istotne znaczenie dla prawidłowego rozwoju nerek zarówno w okresie prenatalnym, jak i po urodzeniu. Jest to spowodowane zależnością pomiędzy stężeniem IGF-1 i działaniem hormonu wzrostu. Zarówno nadmiar, jak i niedobór hormonu wzrostu są związane z zaburzoną czynnością nerek. Insulino-podobne czynniki wzrostu wpływają także na hemodynamikę nerkową zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio poprzez interakcję z układem renina-angiotensyna.

W piśmiennictwie można znaleźć doniesienia na temat zależności pomiędzy stężeniem IGF-1 i zwiększoną śmiertelnością pacjentów cierpiących na PChN. Może to być spowodowane opornością na działanie hormonu wzrostu (GH) i IGF-1 w tej grupie pacjentów, co w konsekwencji prowadzi do licznych zaburzeń metabolicznych. Udowodniono, że w populacji ogólnej niskie stężenia

IGF-1 są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zastoinowej niewydolności serca [57, 58] i niedokrwiennej choroby serca [57, 59], a wysokie związane są z rozwojem nowotworu [57, 60] i większą śmiertelnością wśród chorych na nowotwór [57, 61, 62]. Niskie stężenie IGF-1 jest niezależnie związane ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności z powodu niedokrwiennej choroby serca u osób w podeszłym wieku [57, 63].

Jin i wsp. wykazali, że niskie stężenie IGF-1 stwierdza się u osób ze zmniejszoną gęstością kości oraz wyniszczeniem mięśni, u pacjentów w piątym stadium PChN rozpoczynających dializę – może być markerem przeżycia w tej grupie chorych [57]. W innym badaniu wykazano, że krótkotrwałe podanie rekombinowanego ludzkiego IGF-1 (Rh-IGF-1) może wpłynąć na poprawę GFR i promować odpowiedź anaboliczną u pacjentów dializowanych. U szczerów z ostrym zapaleniem moczowodów wykazano, że Rh-IGF-1 przyspiesza powrót do zdrowia i zmniejsza katabolizm [57, 64]. Jednakże skuteczność i długoterminowa przydatność kliniczna terapii GH lub Rh-IGF-1 u pacjentów z PChN pozostają niejasne. Możliwość pozytywnego wpływu IGF-1 na przeżycie pacjenta ze schyłkową niewydolnością nerek może być spowodowana tym, że IGF-1 zmniejsza stężenie glukozy w surowicy, promuje wewnątrzkomórkowy transport glukozy, hamuje lipolizę, poprawia syntezę białka oraz wzrost kości [57, 65, 66].

Stężenie IGF-1 może odgrywać istotną rolę w ocenie przeżycia pacjentów po przeszczepieniu narządu. Udowodniono, że duże stężenie tego czynnika może być markerem wskazującym na odzyskiwanie przez wątrobę funkcji syntetycznych [67]. Wykazano również, że im szybciej po przeszczepieniu wątroby dojdzie do zmniejszenia stężenia IGF-1, tym pacjent ma większą szansę na 3-letnie przeżycie [68].

Podsumowanie

Osocze bogatopłytkowe znalazło zastosowanie w wielu dziedzinach medycyny, między innymi w: chirurgii, stomatologii, medycynie estetycznej czy sportowej. Coraz więcej wiemy również o znaczeniu płytkowych czynników wzrostu jako czynników prognostycznych u pacjentów cierpiących na przewlekłą chorobę nerek (zarówno dializowanych, jak i po przeszczepieniu narządu). Dużą zaletą PRP są rzadko występujące efekty niepożądane po infuzji oraz au-

tologiczny charakter podawanego materiału. Konieczne są jednak kolejne badania, które sprecyzowałyby zależność pomiędzy zawartością GF w osoczu bogatopłytkowym a efektem terapeutycznym w przypadku wybranych chorób.

Bibliografia

- [1] Sánchez-González D.L., Méndez-Bolaina E., Trejo-Bahena N.I., *Platelet-Rich Plasma Peptides: Key for Regeneration*, „Int. J. Pept.” 2012(3), s. 532519.
- [2] Rendu F., Brohard-Bohn B., *The Platelet Release Reaction: Granules' Constituents, Secretion and Functions*, „Platelets.” 2001, 12(5), s. 261–273.
- [3] Cole B., Seroyer S., *Platelet-Rich Plasma: Where Are We Now and Where Are We Going?*, „Sports Health.” 2010, 2, s. 203–210.
- [4] Liu Y., Kalen A., Risto O., Wahlström O., *Fibroblast Proliferation Due to Exposure to a Platelet Concentrate In Vitro Is Ph Dependent*, „Wound Repair and Regeneration” 2002, 10, s. 336–340.
- [5] Foster T.E., Puskas B.L., Mandelbaum B.R., Gerhardt M.B., Rodeo S.A., *Platelet-Rich Plasma: From Basic Science to Clinical Applications*, „American Journal of Sports Medicine” 2009, 37, s. 2259–2272.
- [6] Werner S., Grose R., *Regulation of Wound Healing by Growth Factors and Cytokines*, „Physiological Reviews.” 2003, 83, s. 835–870.
- [7] Mishra A., Velotta J., Brinton T.J. et al., *RevaTen Platelet-Rich Plasma Improves Cardiac Function After Myocardial Injury*, „Cardiovascular Revascularization Medicine” 2011, 12, s. 158–163.
- [8] Tözüm T.F., Demiralp B., *Platelet-Rich Plasma: A Promising Innovation in Dentistry*, „Journal Canadian Dental Association” 2003, 69, s. 664.
- [9] Freymiller E.G., Aghaloo T.L., *Platelet-Rich Plasma: Ready or Not?*, „Journal of Oral and Maxillofacial Surgery” 2004, 62, s. 484–488.
- [10] Anitua E., Andia I., Ardanza B., Nurden P., Nurden A.T., *Autologous Platelets as a Source of Proteins for Healing and Tissue Regeneration*, „Thrombosis and Haemostasis” 2004, 91, s. 4–15.
- [11] Mei-Dan O., Laver L., Nyska M., Mann G., *Platelet Rich Plasma: A New Biotechnology for Treatment of Sports Injuries*, „Harefuah” 2011, 150, s. 453–457.

- [12] Zhu Y., Yuan M., Meng HY., Wang AY., Guo QY. et.al., *Basic Science and Clinical Application of Platelet-Rich Plasma for Cartilage Defects and Osteoarthritis: A Review*, „Osteoarthritis Cartilage.” 2013, 21, s. 1627–37.
- [13] Luengo Gimeno F., Gatto S., Ferro J., Croxatto J.O., Gallo J.E., *Preparation of Platelet-Rich Plasma as a Tissue Adhesive for Experimental Transplantation in Rabbits*, „Thromb J” 2006, 4, s. 18.
- [14] Kutlu B., Tigli Aydin R.S., Akman A.C., Gumusderelioglu M., Nohutcu R.M., *Platelet-Rich Plasma-Loaded Chitosan Scaffolds: Preparation and Growth Factor Release Kinetics*, „J Biomed Mater Res B Appl Biomater.” 2012, 101B.
- [15] Carter C.A., Jolly D.G., Worden C.E., Hendren D.G., Kane C.J.M., *Platelet-Rich Plasma Gel Promotes Differentiation and Regeneration During Equine Wound Healing*, „Experimental and Molecular Pathology” 2003, 74, s. 244–255.
- [16] Eppley B.L., Pietrzak W.S., Blanton M., *Platelet-Rich Plasma: A Review of Biology and Applications in Plastic Surgery*, „Plastic and Reconstructive Surgery” 2006, 118, s. 147e–159e.
- [17] Marx R.E., *Platelet-Rich Plasma (PRP): What is PRP and What is Not PRP?*, „Implant Dentistry” 2001, 10, s. 225–228.
- [18] Eppley B.L., Woodell J.E., Higgins J., *Platelet Quantification and Growth Factor Analysis from Platelet-Rich Plasma: Implications for Wound Healing*, „Plastic and Reconstructive Surgery” 2004, 114, s. 1502–1508.
- [19] Marx R.E., Carlson E.R., Eichstaedt R.M., Schimmele S.R., Strauss J.E. et al., *Platelet-Rich Plasma: Growth Factor Enhancement for Bone Grafts*, „Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics” 1998, 85(6), s. 638–646.
- [20] Froum S.J., Wallace S.S., Tarnow D.P., Cho S.C., *Effect of Platelet-Rich Plasma on Bone Growth and Osseointegration in Human Maxillary Sinus Grafts: Three Bilateral Case Reports*, „International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry” 2002, 22, s. 45–53.
- [21] Cohen S., *Isolation of a Mouse Submaxillary Gland Protein Accelerating Incisor Eruption and Eyelid Opening in the New Born Animal*, „Journal of Biological Chemistry” 1962, 237, s. 1555–1562.
- [22] Brown G.L., Nancy L.B., Griffen J., *Enhancement of Wound Healing by Topical Treatment with Epidermal Growth Factor*, „The New England Journal of Medicine” 1989, 321, s. 76–79.

- [23] Hosgood G., *Wound Healing: The Role of Platelet-Derived Growth Factor and Transforming Growth Factor Beta*, „Veterinary Surgery” 1993, 22, s. 490–495.
- [24] Antoniadou H.N., Williams L.T., *Human Platelet-Derived Growth Factor: Structure and Function*, „Federation Proceedings” 1983, 42, s. 2630–2634.
- [25] Ece A., Gürkan F., Kervancioglu M., Kocamaz H., Gunes A. et al., *Oxidative Stress, Inflammation and Early Cardiovascular Damage in Children with Chronic Renal Failure*, „Pediatr Nephrol” 2006, 21, s. 545–552.
- [26] Floege J., Eitner F., Alpers C.E., *A New Look at Platelet-Derived Growth Factor in Renal Disease*, „Journal of the American Society of Nephrology” 2008, 19, s. 12–23.
- [27] Wahlström O., Linder C., Kalén A, Magnusson P., *Acidic Preparations of Platelet Concentrates Release Bone Morphogenetic Protein-2*, „Acta Orthopaedica” 2008, 79, s. 433–437.
- [28] Betsholtz C., *Role of Platelet-Derived Growth Factors in Mouse Development*, „International Journal of Development Biology” 1995, 39, s. 817–825.
- [29] Bir S.C., Esaki J., Marui A., *Therapeutic Treatment with Sustained-Release Platelet-Rich Plasma Restores Blood Perfusion by Augmenting Ischemia-Induced Angiogenesis and Arteriogenesis in Diabetic Mice*, „Journal of Vascular Research” 2011, 48, s. 195–205.
- [30] Bir S.C., Esaki J, Marui A., *Angiogenic Properties of Sustained Release Platelet-Rich Plasma: Characterization In-Vitro and in the Ischemic Hind Limb of the Mouse*, „Journal of Vascular Surgery” 2009, 50, s. 870–879.
- [31] Pierce G.F., Mustoe T.A, Lingelbach J., Masakowski V.R, Gramates P. et al., *Transforming Growth Factor β Reverses the Glucocorticoid-Induced Wound Healing Deficit in Rats. Possible Regulation in Macrophages by Platelet-Derived Growth Factor*, „Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America” 1989, 86, s. 2229–2233.
- [32] Böttinger E.P., Bitzer M., *TGF-Beta Signaling in Renal Disease*, „J Am Soc Nephrol” 2002, 13, s. 2600–10.
- [33] Border W.A., Okuda S., Languino L.R., Sporn M.B., Ruoslahti E., *Suppression of Experimental Glomerulonephritis by Antiserum Against Transforming Growth Factor Beta 1*, „Nature” 1990, 346, s. 371–374.

- [34] Border W.A., Okuda S., Nakamura T., Languino L.R., Ruoslahti E., *Role of TGF-beta 1 in Experimental Glomerulonephritis*, „Ciba Found Symp” 1991, 157, s. 178–89.
- [35] Sharma K., Ziyadeh F.N., Alzahabi B., McGowan T.A., Kapoor S. et al., *Increased Renal Production of Transforming Growth Factor-B1 in Patients with Type II Diabetes Mellitus*, „Diabetes” 1997, 46, s. 854–859.
- [36] Ziyadeh F.N., *Role of Transforming Growth Factor Beta in Diabetic Nephropathy*, „Exp Nephrol” 1994, 2, s. 137.
- [37] Roberts A.B., *Molecular and Cell Biology of TGF-beta*, „Miner Electrolyte Metab” 1998, 24, s. 111–119.
- [38] Zavadil J., Bitzer M., Liang D., Yang YC., Massimi A. et al., *Genetic Programs of Epithelial Cell Plasticity Directed by Transforming Growth Factor-Beta*, „Proc Natl Acad Sci U.S.A” 1991, 98, s. 6686–6691.
- [39] Roberts A.B., *The Ever-Increasing Complexity of TGF-beta Signaling*, „Cytokine Growth Factor Rev.” 2002, 13, s. 3–5.
- [40] Dijke P., Goumans M.J., Itoh F., Itoh S., *Regulation of Cell Proliferation by Smad Proteins*, “J Cell Physiol.” 2002, 191, s. 1–16.
- [41] Tapan M., Buzkova P., Kizer J.R., Djousse L., Chonchol M. et al., *Higher Plasma Transforming Growth Factor (TGF)-B is Associated with Kidney Disease in Older Community Dwelling Adults*, „BMC Nephrol” 2017, 18, s. 98.
- [42] Iwano M., Kubo A., Nishino T., Sato H., Nishioka H. et al., *Quantification of Glomerular TGF-Beta 1 Mrna in Patients with Diabetes Mellitus*, „Kidney Int.” 1996, 49, s. 1120–1126.
- [43] Yamamoto T., Nakamura T., Noble N.A., Ruoslahti E., Border W.A., *Expression of Transforming Growth Factor Beta is Elevated in Human and Experimental Diabetic Nephropathy*, „Proc Natl Acad Sci U S A.” 1993, 90, s. 1814–1818.
- [44] Bodi I., Kimmel P.L., Abraham A.A., Svetkey L.P., Klotman P.E. et al., *Renal TGF-Beta in HIV-Associated Kidney Diseases*, „Kidney Int.” 1997, 51, s. 1568–1577.
- [45] Yamamoto T., Noble N.A., Cohen A.H., Nast C.C., Hishida A. et al., *Expression of Transforming Growth Factor-Beta Isoforms in Human Glomerular Diseases*, „Kidney Int.” 1996, 49, s. 461–469.

- [46] Rule A.D., Amer H., Cornell L.D., Taler S.J., Cosio F.G. et al., *The Association Between Age and Nephrosclerosis on Renal Biopsy Among Healthy Adults*, „Ann Intern Med.” 2010, 152, s. 561–567.
- [47] Wong M.G., Perkovic V., Woodward M., Chalmers J., Li Q. et al., *Circulating Bone Morphogenetic Protein-7 and Transforming Growth Factor-Beta1 are Better Predictors of Renal End Points in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*, „Kidney Int.” 2013, 83, s. 278–284.
- [48] Sharma K., Eltayeb B.O., McGowan T.A., Dunn S.R., Alzahabi B. et al., *Captopril-induced Reduction of Serum Levels of Transforming Growth Factor-Beta1 Correlates with Long-Term Renoprotection In Insulin-Dependent Diabetic Patients*, „Am J Kidney Dis.” 1999, 34, s. 818–823.
- [49] Gupta J., Mitra N., Kanetsky P.A., Devaney J., Wing M.R. et al., *Association Between Albuminuria, Kidney Function, and Inflammatory Biomarker Profile in CKD in CRIC*, „Clin J Am Soc Nephrol.” 2012, 7, s. 1938–1946.
- [50] Filus A., Zdrojewicz Z., *Insulinopodobny czynnik wzrostu-1 (IGF-1) – budowa i rola w organizmie człowieka*, „Pediater Endocrinol Diabetes Metab.” 2014, 22(4), s. 161–169.
- [51] Niedźwiedzka A., *Insulinopodobny czynnik wzrostowy 1 (somatomedyna C) i jego białka wiążące 1 i 3 u dzieci, ze szczególnym uwzględnieniem cukrzycy*, „Endokrynologia Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego” 2000, 6, s. 51–58.
- [52] Suwała A., Ziara K., Landowska D., *Budowa i funkcja insulinopodobnych czynników wzrostowych oraz objawy kliniczne niedoboru IGF-1*, „Endokrynol Ped.” 2010, 3, s. 47–62.
- [53] Kratzsch J., Blum W.F., Schenker E. et al., *Regulation of Growth Hormone (GH), Insulin-Like Growth Factor IGF-1, IGF Binding Proteins-1, -2, -3 and GH Binding Protein During Progression of Liver Cirrhosis*, „Exp Clin Endocrinol Diabetes” 1995, 103, s. 285–291.
- [54] Iglesias P., Diez J.J., Fernandez-Reyes M.J. et al., *Growth Hormone, IGF-1 and its Binding Proteins (IGFBP-1, And-3) in Adult Uraemic Patients Undergoing Peritoneal Dialysis and Haemodialysis*, „Clin Endocrinol (Oxf).” 2004, 60, s. 741–749.
- [55] Józefiak A., Pacholska J., Kędzia W., *Rola IGF-1 i IGFBP w procesie neogenezy*, „Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia” 2008, 1, s. 175–183.

- [56] Kozakowski J., *Funkcje poznawcze w zależności od wieku. Wpływ hormonu wzrostu oraz insulinopodobnego czynnika wzrostowego pieruszego*, „Geriatrics” 2007, 1, s. 37–44.
- [57] Jia T., Gama Axelsson T., Heimbürger O., Bárány P., Lindholm B. et al., *IGF-1 and survival in ESRD*, „Clin J Am Soc Nephrol.” 2014, 9, s. 120–7.
- [58] Vasani R.S., Sullivan L.M., D’Agostino R.B., Roubenoff R., Harris T. et al., *Serum Insulin-Like Growth Factor I and Risk for Heart Failure in Elderly Individuals Without a Previous Myocardial Infarction: The Framingham Heart Study*, „Ann Intern Med.” 2003, 139, s. 642–648.
- [59] Boger R.H., Frystyk J., Ledet T., Moller N., Flyvbjerg A. et al., *Low Serum Insulin-Like Growth Factor I is Associated with Increased Risk of Ischemic Heart Disease*, „Circulation.” 2003, 107, s. e193.
- [60] Lin Y., Tamakoshi A., Kikuchi S., Yagyu K., Obata Y. et al., *Serum Insulin-Like Growth Factor-I, Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3, and the Risk of Pancreatic Cancer Death*, „Int J Cancer.” 2004, 110, s. 584–588.
- [61] Samani A.A., Yakar S., LeRoith D., Brodt P., *The Role of the IGF System in Cancer Growth and Metastasis: Overview and Recent Insights*, „Endocr Rev.” 2007, 28, s. 20–47.
- [62] Wakai K, Ito Y, Suzuki K, Tamakoshi A, Seki N. et al., *Serum Insulin-Like Growth Factors, Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-3, and Risk of Lung Cancer Death: A Case-Control Study Nested in the Japan Collaborative Cohort (JACC)*, „Study. Jpn J Cancer Res.” 2002, 93, s. 1279–1286.
- [63] Laughlin G.A., Barrett-Connor E., Criqui M.H, Kritz-Silverstein D., *The Prospective Association of Serum Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) and IGF-Binding Protein-1 Levels with All Cause and Cardiovascular Disease Mortality in Older Adults: The Rancho Bernardo Study*, „J Clin Endocrinol Metab.” 2004, 89, s. 114–120.
- [64] Chan W., Valerie K.C, Chan J.C., *Expression of Insulin-Like Growth Factor-1 in Uremic Rats: Growth Hormone Resistance and Nutritional Intake*, „Kidney Int.” 1993, 43, s. 790–795.
- [65] Dardevet D., Sornet C., Attaix D., Baracos V.E., Grizard J., *Insulin-Like Growth Factor-1 and Insulin Resistance in Skeletal Muscles of Adult and Old Rats*, „Endocrinology” 1994, 134, s. 1475–1484.

- [66] LeRoith D., Yakar S., *Mechanisms of Disease: Metabolic Effects of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor 1*, „Nat Clin Pract Endocrinol Metab.” 2007, 3, s. 302–310.
- [67] Nicolini D., Mocchegiani F1., Palmonella G., Coletta M., Brugia M. et al., *Postoperative Insulin-Like Growth Factor 1 Levels Reflect the Graft's Function and Predict Survival after Liver Transplantation*, „PLoS One” 2015 Jul 17, s. 10.
- [68] Salso A., Tisone G., Tariciotti L., Lenci I., Manzia TM. et al., *Relationship Between GH/IGF-1 Axis, Graft Recovery, and Early Survival in Patients Undergoing Liver Transplantation*, „BioMed Research International” 2014, 6.

REGENERATIVE PROPERTIES OF PLATELETS AND THEIR USE IN MEDICINE – A REVIEW

Summary

Platelets, thanks to their abilities, are the first to reach the place of tissue damage. They also take part in the initial stages of the inflammatory process and healing. This is possible due to the production of platelet growth factors (GF), among others. These factors are the main components of platelet rich plasma (PRP) and play an important role in processes such as increasing recruitment, proliferation and differentiation of cells involved in tissue regeneration and bone remodeling, vascular remodeling, angiogenesis, inflammatory processes and coagulation. Autologous PRP, containing at least 1,000,000 platelets / μ L in 5 ml plasma, effectively heals wounds, including chronic foot ulcers in diabetics. It is also safe due to its autologous nature and produced as needed from the patient's blood. Platelet rich plasma improves healing by providing various GFs and cytokines from platelet alpha granules. In recent years, the use of platelet-rich plasma to improve bone regeneration and soft tissue maturation has increased significantly in orthopedics, maxillofacial surgery, urology and plastic surgery. However, it is not clear whether the use of PRP is always beneficial to the patient. PRP may differ in terms of the content of selected GFs up to several hundred times. Recent scientific work highlights the need for additional research to characterize PRP in terms of GF content and their physiological roles in wound healing.

Key words: platelets, platelets growth factors, platelet-rich plasma.