

# PROCESUL DE VINDECARE FĂRĂ CICATRIZARE – REVIEW DE LITERATURĂ

**Dr. Ancuța Muntean<sup>1</sup>, Dr. Ionica Stoica<sup>2</sup>, Prof. Dr. Dan Mircea Enescu<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> *Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România*

<sup>2</sup> *Children's Health, Ireland*

<sup>3</sup> *Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, București, România*

## REZUMAT

Vindecarea leziunilor tegumentare rezultate secundar traumatismelor sau arsurilor se soldează cu apariția țesutului cicatricial, ce poate determina dizabilități semnificative. Studiarea particularităților pielii fetale aduce în discuție abilitatea acesteia de a se vindeca printr-un proces de regenerare, fără formarea cicatricilor. Înțelegerea mecanismelor celulare și moleculare ale fenotipului fetal capabil să se vindece fără cicatrizare este de o importanță deosebită, întrucât poate genera noi ținte terapeutice cu potențial de a reduce formarea țesutului fibrotic secundar vindecării plăgilor postnatale. Scopul acestui articol este prezentarea concisă a caracteristicilor unice ale procesului de vindecare fetală regenerativă ce ar putea facilita vindecarea fără cicatrizare.

**Cuvinte cheie:** piele fetală, traumatisme, arsuri, vindecare, cicatrizare

## INTRODUCERE

Vindecarea unei leziuni se poate realiza prin două procese: regenerare sau reparare/cicatrizare, înțelegerea diferențelor dintre acestea fiind de o reală importanță. Procesul de regenerare reprezintă înlocuirea țesutului afectat cu același tip de țesut, rezultând păstrarea intactă a structurii și funcției. Procesul de reparare sau cicatrizare constă în înlocuirea unei pierderi de substanță tisulară cu un alt tip de țesut, de regulă fibros. Secundar acestui proces, aria afectată se vindecă cu modificări ale structurii și funcției (1).

Efectele rezultate secundar vindecării cu apariția țesutului cicatricial pot fi analizate ca o entitate patologică separată evenimentului acut inițial. Descoperirea unor tratamente ce promovează vindecarea fără cicatrizare sau cu cicatrizare minimă a leziunilor prin promovarea regenerării tisulare ar avea un impact major. Acesta s-ar reflecta atât la nivel individual, din punctul de vedere al calității vieții pacientului, cât și la nivelul sistemului de sănătate prin îmbunătățirea calității îngrijirilor și scăderea costurilor aferente tratamentului sechelelor (2).

Actualități cu privire la procesul de vindecare fără cicatrizare a pielii fetale

Fiziopatologia vindecării plăgilor fetale este un subiect de mare interes, întrucât înțelegerea acestui fenomen poate avea implicații clinice majore prin posibilitatea influențării procesului fibroproliferativ ce are ca rezultat apariția contracturilor și a cicatricilor cheloide (3). În ciuda cercetărilor avansate în acest domeniu, mecanismele procesului de vindecare fără cicatrici nu sunt încă complet elucidate. Un pas important în studiul procesului de vindecare a avut loc când, în urmă cu patru decenii, s-a observat că o leziune la nivelul pielii fetale, apărută timpuriu în perioada de gestație, are proprietatea de a se vindeca fără cicatrizare (4). Pornind de la această ipoteză, s-a demonstrat că feteșii mamiferelor prezintă un pattern de vindecare asemănător procesului de regenerare (5-7). Fraser și colab. au studiat comparativ pe model animal răspunsul țesutului fetal și al celui postnatal la apariția unei leziuni ce afectează dermul profund, secundar unei injurii de tip termic. Analiza macroscopică, histopatologică și imunohistochimică a demonstrat că țesutul fetal se vindecă într-o manieră de tip regenerare, în timp ce la nivelul țesutului postnatal va apărea țesut cicatricial (8).

În prezent, se consideră că procesul diferit de vindecare al țesutului fetal în comparație cu cel postnatal

Autor de corespondență:

Dr. Ancuța Muntean, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

E-mail: ancuta\_muntean@yahoo.com

se datorează diferențelor semnificative dintre intensitatea răspunsului inflamator, matrixul extracelular, mediatorii celulari, expresia factorilor de creștere, expresia genică și funcția celulelor stem (9,10). Răspunsul inflamator în cadrul plăgilor fetale este atenuat, caracterizat prin participarea unui număr redus de celule slab diferențiate (11). De asemenea, țesutul fetal conține niveluri crescute de factori implicați în morfogeneză. Aceste două mecanisme determină un profil de creștere cantitativ, calitativ și temporal diferit al pielii fetale, în comparație cu cea postnatală (5,12).

Capacitatea țesutului cutanat fetal de a se vindeca fără cicatrici este dependentă de vârsta gestațională. În studiile pe animale s-a demonstrat că capacitatea de vindecare este maximă pe parcursul trimestrului II și primei părți a trimestrului III de sarcină, însă pe măsură ce sarcina evoluează, procesul de vindecare prin regenerare suferă o fază de tranziție când se păstrează vindecarea fără cicatrizare, însă fără formarea anexelor tegumentare (13). La rasa umană, capacitatea de vindecare fără cicatrizare se pierde după vârsta gestațională de 24 de săptămâni, perioada de tranziție fiind graduală, momentul exact fiind determinat de dimensiunile plăgii (5). Inițial s-a crezut că prezența lichidului amniotic, ca mediu steril ce înconjoară fătul, bogat în factori de creștere și molecule de adeziune, are un rol important în promovarea procesului de regenerare. Ulterior, s-a demonstrat printr-o serie de experimente că prezența mediului intrauterin nu este nici esențială și nici suficientă în vindecarea fără cicatrizare, capacitatea de regenerare fiind o proprietate intrinsecă țesutului fetal (14-16).

**TABELUL 1.** Principalele diferențe dintre caracteristicile procesului de vindecare a leziunilor fetale și cele adulte (modificat după Lorenz și colab.) (3)

Caracteristica procesului de vindecare	Făt	Adult
Cicatrizare	Absentă	Prezentă
Dezvoltarea și creșterea celulară	Prezentă	Absentă
Viteza de vindecare	Crescută	Scăzută
Formarea de escară	Absentă	Prezentă
Presiunea parțială a oxigenului	Scăzută	Crescută
Mediu fluid	Prezent	Absent
Mediu steril	Prezent	Absent
Temperatura	Crescută	Scăzută
Reacția inflamatorie acută	Atenuată	Prezentă
Sinteza matrixului extracelular	Rapidă	Lentă
Angiogeneza	Redusă	Crescută
Epitelizarea	Rapidă	Lentă
Keratinizarea	Imatură, periderm	Prezentă

### Matrixul extracelular fetal

Matrixul extracelular este o structură dinamică de susținere ce facilitează migrarea și proliferarea celula-

ră creând premisele unei vindecări cu cicatrizare minimă (9).

Colagenul este cea mai importantă proteină structurală din organism, în prezent cunoscându-se 28 de subtipuri (17). Există diferențe fenotipice cu privire la distribuția tipurilor de colagen, între țesutul fetal și cel postnatal, cele mai frecvent întâlnite tipuri fiind I și III (9). În cursul vindecării leziunilor țesutului cutanat fetal, colagenul de tip III se organizează într-un pattern reticular fin, ce nu poate fi diferențiat de pielea integră (3). În schimb, în cazul leziunilor postnatale, predomină colagenul de tip I ce formează o rețea cu fibre groase, aranjate paralel între ele și perpendicular pe suprafața leziunii, generând un grad crescut de tensiune și rigiditate (9,10). De asemenea, s-a observat că viteza de depunere a colagenului în timpul procesului de vindecare este invers proporțională cu vârsta (fetus > nou-născut > adult) (18). Se consideră că reglarea sintezei colagenului este unul dintre cele mai importante mecanisme în cadrul procesului de vindecare fără cicatrizare (3).

Acidul hialuronic este un glicozaminoglican ce se acumulează rapid atât la nivelul plăgilor fetale, cât și al celor adulte, generând rezistența la deformare (10). Pielea fetală se caracterizează printr-un nivel crescut de acid hialuronic ce persistă până în ziua 21 postinjurie, iar fibroblaști fetalii prezintă un număr crescut de receptori pentru acesta (14). La nivelul plăgilor pielii mature, acidul hialuronic se găsește în cantitate scăzută, mixat cu fibrină și agregat plachetar, fiind rapid îndepărtat prin acțiunea hialuronidazei. Acesta atinge nivelul bazal la 3 zile postinjurie (3,14). Modulatorii matricei extracelulare sunt responsabili de sinteza, organizarea și degradarea colagenului. Principalii modulatori sunt decorina, fibromodulina, condroitin sulfat, lizil oxidaza, metaloproteinazele și inhibitorii tisulari.

Niveluri crescute de decorină și lizil oxidază se găsesc în timpul procesului de reparare a plăgilor pielii adulte. În schimb, condroitinsulfatul și fibrinomodulina, proteoglican responsabil de inactivarea citokinei  $\beta$ -TGF, prezintă niveluri crescute la nivelul plăgilor fetale (9,10). Metaloproteinazele și inhibitorii tisulari sunt responsabili de turnover-ul matrixului extracelular. În vindecarea fără cicatrizare se înregistrează un raport crescut metaloproteinaze / inhibitori tisulari, ceea ce favorizează remodelarea în detrimentul depunerilor de colagen (10).

### Mediatorii vindecării fără cicatrizare

Inflamația este un proces patologic complex ce prezintă un răspuns de tip defensiv al organismului la o agresiune. Reacția inflamatorie este atenuată în cadrul vindecării leziunilor fetale, ceea ce generează un

micromediu favorabil procesului de regenerare. Astfel, s-a observat că reducerea procesului inflamator în cadrul vindecării plăgilor postnatale se soldează cu diminuarea apariției țesutului cicatricial. Pornind de la această observație s-a studiat rolul celulelor inflamatorii, citokinelor și factorilor de creștere în procesul de vindecare și regenerare (10,19).

### Principalele celule inflamatorii

Fibroblaștii au ca rol sinteza și remodelarea matricei extracelulare, proces esențial în cadrul vindecării. Se consideră că fibroblaștii fetali sunt principalul tip celular responsabil de vindecarea fără cicatrizare, întrucât acest proces depinde de capacitatea lor de a produce și organiza colagenul și celelalte componente ale matricei extracelulare în cantități și raporturi similare tegumentului integru (20). Există diferențe intrinseci între fibroblaștii fetali și cei adulți, ce se reflectă în capacitatea de sinteză a componentelor matrixului extracelular (9,10). Fibroblaștii fetali au capacitatea simultană de a prolifera și sintetiza colagen, în special tipul III și IV. În cazul fibroblaștilor adulți, aceștia proliferază inițial, iar ulterior încep să sintetizeze colagen (10).

Miofibroblaștii sunt fibroblaști ce au caracteristici comune cu celulele musculare netede, prezentând miofilamente de actină ( $\alpha$ -SMA) și posedând proprietăți contractile ce participă la formarea țesutului cicatricial. Aceștia sunt absenți sau în număr foarte scăzut la nivelul plăgilor fetale, însă se găsesc într-un număr mare la nivelul plăgilor postnatale (10).

Trombocitele au proprietatea de a elibera semnalele de inducere a procesului inflamator în faza precoce de vindecare. Cu toate că nu există nici o diferență microscopică între plachetele fetale și cele adulte, s-a observat că plachetele fetale prezintă o tendință redusă de agregare în prezența colagenului și, de asemenea, produc niveluri mai scăzute de factori derivați din plachete,  $\beta$ 1-TGF și  $\beta$ 2-TGF, comparativ cu cele adulte (10,21,22). Capacitatea scăzută de agregare a plachetelor fetale și de secreție a citokinelor contribuie la diminuarea sau absența reacției inflamatorii în vindecarea fără cicatrizare (14,21).

Neutrofilele au ca funcție principală fagocitoza bacteriilor și îndepărtarea țesutului necrotic. În cursul procesului de vindecare, neutrofilele sunt activate de citokina  $\beta$ 1-TGF,  $\alpha$ -TNF, IL-1 și de factorii de creștere derivați din plachete (9). Odată activate, neutrofilele eliberează citokine autostimulante și induc chemotracția fibroblaștilor și a macrofagelor (20). Întrucât plachetele fetale secretă o cantitate redusă de factori activatori, la nivelul plăgilor fetale se vor găsi un număr scăzut de neutrofile (9,10).

La nivelul plăgii, monocitele sunt recrutate de către PDGF și ulterior convertite de către  $\beta$ -TGF în macrofage. Acestea vor fagocita debrisul tisular și vor elibera numeroase citokine și factori de creștere (20).

Keratinocitele sunt componenta celulară majoritară a epidermului, având rol în menținerea și restaurarea funcției de barieră a pielii. În cazul pierderii integrității tegumentului, acestea contribuie la realizarea procesului de reepitelizare ca parte integrată a procesului de vindecare (23). Reepitelizarea se realizează într-o manieră accelerată în cadrul vindecării plăgilor fetale, de obicei în primele 24 de ore (18,24).

Mastocitele sunt ultima clasă celulară ce migrează la nivelul patului lezional. Ele sunt atrase de către IL-33, citokina eliberată de către celulele necrotice (25). Odată ajunse la nivelul plăgii, acestea secretă  $\alpha$ -TNF, ce participă la recrutarea neutrofilelor. Astfel, prezența unei populații scăzute de celule mastocitare se asociază cu o migrare redusă a neutrofilelor și cu un răspuns inflamator atenuat (26).

### Citokinele

$\beta$ -TGF (transforming growth factor beta) este un factor de creștere ce controlează proliferarea și diferențierea celulară. Izoformele  $\beta$ 1-TGF,  $\beta$ 2-TGF și  $\beta$ 3-TGF sunt implicate în toate etapele procesului de vindecare, însă au efecte divergente. Expresia  $\beta$ 1-TGF și  $\beta$ 2-TGF (secretate de către trombocite și celule inflamatorii) este crescută în procesul de reparare a plăgilor adulte, în schimb este scăzută la nivelul plăgilor fetale, unde predomină  $\beta$ 3-TGF (secretat de către keratinocite și fibroblaști) (5,27,28).

Interleukinele sunt citokine responsabile de chemotaxisul și activarea celulelor inflamatorii. Cele mai importante subtipuri sunt interleukinele pro-inflamatorii 6 (IL-6) și 8 (IL-8) și interleukina antiinflamatorie 10 (IL-10). Inițierea procesului de vindecare determină creșterea rapidă a IL-6 și IL-8. Acestea dispar după 12 ore de la începerea vindecării plăgilor fetale, însă persistă la nivelul plăgilor adulte la 72 de ore (10,20). IL-10 are rol protectiv împotriva depunerilor de colagen în exces, menține niveluri crescute de acid hialuronic, împiedică diferențierea fibroblaștilor în miofibroblaști și prelungeste procesul de angiogeneză (29). Reacția inflamatorie atenuată din cadrul plăgilor fetale se datorează parțial producției crescute de IL-10 și scăzute de IL-6 și IL-8 (30,31).

### Factori de creștere

VEGF (factorul de creștere endotelială) are un rol esențial în procesul de neoangiogeneză, având o expresie crescută la nivelul plăgilor adulte comparativ cu cele fetale (20,32). De asemenea, acest factor po-

tențează răspunsul inflamator prin creșterea permeabilității vasculare și favorizarea infiltrării celulelor inflamatorii la nivelul patului lezional (32).

PDGF (factorul de creștere derivat din plachete) reprezintă un agent chemotactic pentru celulele inflamatorii și fibroblaști, determinând migrarea acestora la nivelul patului lezional. În faza inițială, atât la nivelul plăgilor fetale, cât și postnatale, PDGF este prezent, însă acesta dispare mai rapid de la nivelul plăgilor fetale (33). Familia FGF (factorul de creștere a fibroblaștilor) este formată din 21 de izoforme ce, împreună cu receptorii lor, au distribuție diferită la nivelul tegumentului fetal atât în timpul procesului de vindecare, cât și în funcție de vârsta gestațională. În cazul tegumentului integru, expresia izoformelor FGF 5, 7, 10 crește odată cu vârsta gestațională, comparativ cu izoformele FGF 2 și 9 ce nu se modifică. Însă, în cazul tegumentului lezat, s-a observat că izoformele FGF 7 și 10 au o expresie scăzută, în timp ce izoformele 5 și 9 nu suferă modificări (34).

## Expresia genică

Analiza genomului a demonstrat că plăgile fetale vindecate fără cicatrizare și cele postnatale vindecate cu cicatrizare au profile de expresie genică diferite (35). În momentele inițiale ale vindecării plăgilor fetale, există o creștere rapidă a expresiei unor gene implicate în creștere și proliferare celulară, ceea ce probabil contribuie la vindecarea rapidă. Însă, după 24 de ore, expresia genică va fi superioară la nivelul plăgilor postnatale (35). În urma studiilor, s-au identificat un grup de factori transcripționali, denumit genele homeobox, ce au rol crucial în morfogeneza și dezvoltarea embrionară, reglarea migrării și proliferării celulare cu formarea țesuturilor. Genele homeobox sunt divizate în două mari familii: un set de 39 gene HOX și un set mai divers, non-HOX, ce includ genele MSX și PRX (36). La nivelul dermului fetal, pe parcursul dezvoltării, sunt exprimate gene homeobox specifice: HOXA4, HOXA5, HOXA7, HOXB13, HOXD8, MSX-1, MSX-2, MOX-1 și PRX-2 (37,38).

**TABELUL 2.** Mecanismul de vindecare a leziunilor țesutului fetal comparativ cu cel matur (modificat după Larson și colab., Lo și colab., Satish și colab.) (9,10,20)

		Procesul de vindecare la făt	Procesul de vindecare la adult
Colagenul	Viteza de depozitare	Rapidă	Lentă
	Tipul de colagen	Predomină tipul III – optim pentru migrarea și proliferarea celulară	Predomină tipul I – generează rigiditate – împiedică migrarea celulară și regenerarea
	Pattern-ul histologic	Mănunchiuri de fibre fine cu dispunere reticulară	Mănunchiuri dense de fibre cu dispunere paralelă
Modulatorii matricei extracelulare		Raport crescut metaloproteinaze / inhibitori tisulari, favorizând turnover-ul modulatorilor și remodelarea	Raport scăzut metaloproteinaze / inhibitori tisulari, favorizând acumularea de colagen
Glicozaminoglicani	Acid hialuronic	Niveluri crescute ce facilitează mobilitatea celulară și absorbția apei	Niveluri scăzute ce inhibă mobilitatea celulară
	Heparin sulfat	Absentă / Scăzută	Prezentă / Crescută
	Condroitin sulfat	Prezentă / Crescută	Absentă / Scăzută
Proteoglicanii	Fibromodulina	Crescută	Scăzută
	Decorina	Absentă / Scăzută	Prezentă / Crescută
Proteinele de adeziune		Expresie crescută, determinând migrarea și atașarea celulară	Expresie scăzută determinând migrarea redusă a fibroblaștilor
Trombocite		Degranulare și agregare scăzută	Eliberarea PDGF, $\beta$ 1-TGF și $\beta$ 2-TGF
Celule inflamatorii		Număr scăzut	Număr crescut
Răspuns inflamator		Atenuat	Intens
Miofibroblaștii		Absenți	Prezenți
Interleukine	IL-6, IL-8	Expresie scăzută	Expresie crescută
	IL-10	Expresie crescută	Expresie scăzută
$\beta$ -TGF	$\beta$ 1-TGF și $\beta$ 2-TGF	Niveluri scăzute	Niveluri crescute
	$\beta$ 3-TGF	Nivel crescut	Nivel scăzut
Factori de creștere	VEGF	Nivel crescut	Nivel scăzut
	PDGF	Tranzitor	Susținut
	FGF	Nivel scăzut	Nivel crescut
Expresie genelor responsabile de creșterea și proliferarea celulară		Activare rapidă	Activare întârziată
Progenitori celulari		Număr crescut	Număr scăzut

Genele HOXB13 și PRX-2 sunt prezente doar la nivelul plăgilor fetale, fiind absente la nivelul celor adulte. Expresia HOXB13 descrește, în timp ce expresia PRX-2 crește, ceea ce sugerează că activarea sau inactivarea acestor gene joacă un rol esențial în procesul de regenerare (38).

### Celulele stem

Multiple studii au subliniat posibilul rol al celulelor stem în cadrul procesului de vindecare, în special al celulelor stem epidermale și mezenchimale. Rezervorul de celule stem al pielii se găsește la nivelul stratului superior al dermului, fiind reprezentat de o populație de celule mezenchimale responsabile de creșterea foliculilor piloși, dar cu potențial de diferențiere într-o gamă largă de celule. Stratul dermal inferior este populat de fibroblaști reticulari ce sintetizează matricea extracelulară, fiind primele celule ce infiltrază patul lezional la începutul procesului de vindecare (39,40).

Scopul suprem al studiului celulelor stem este dezvoltarea unor terapii ce vor acționa la nivel celular în vederea vindecării prin regenerare a leziunilor apărute în populația pediatrică și adultă.

### Progrese și teorii noi în cercetarea procesului de vindecare fără cicatrizare

Una dintre direcțiile de viitor este modularea procesului de vindecare prin încetinirea răspunsului fibrotic și alocarea timpului necesar celulelor stem multipotente pentru a se diferenția, astfel înlocuindu-se procesul de cicatrizare cu unul de regenerare (6). În prezent, se studiază diferite strategii terapeutice ce ar putea avea acest potențial. O astfel de strategie propune plasarea celulelor progenitoare de tip epidermal la nivelul unei matrix biomimetic, ce reprezintă un mediu manipulat prin optimizarea stresului mecanic și a presiunii parțiale a oxigenului astfel încât să reproducă condiții asemănătoare celor prezente în procesul de vindecare a leziunilor fetale (6).

Având în vedere că, în cadrul procesului de vindecare a țesutului fetal, reacția inflamatorie este atenuată, s-a încercat modularea procesului inflamator prin utilizarea moleculelor cu proprietăți antiinflamatorii.

De Souza și colab. au demonstrat că administrarea sistemică de hormon stimulant al alfa-melanocitelor, ce posedă proprietăți antiinflamatorii și imunomodulatorii, participă la o vindecare cutanată cu cicatrizare minimă prin organizarea fibrelor de colagen într-o rețea asemănătoare tegumentului integru (41). Gay și colab. au demonstrat că factorul IX de creștere al fibroblaștilor (FGF 9) facilitează neogeneza foliculilor piloși. Această observație poate avea un impact semnificativ în cadrul cercetării procesului de regenerare, întrucât pielea matură se vindecă cu apariția țesutului cicatricial caracterizat prin lipsa anexelor pielii (42).

Câteva dintre metodele de manipulare a procesului de vindecare a plăgilor pielii mature sunt: inhibiția răspunsului inflamator prin blocarea citokinelor  $\beta$ 1-TGF,  $\beta$ -FGF și PDGF, adăugarea de fibronectină sau tenascină exogenă și transplantul fibroblaștilor fetali la nivelul plăgii adulte sau adăugarea de acid hialuronic exogen ce ar stimula migrarea fibroblaștilor și regenerarea țesuturilor (14).

Țesutul fetal prelucrat prin bioinginerie poate substitui pielea utilizată tradițional pentru grefarea pacienților ce au suferit leziuni de arsură gradul II și III. Hohlfeld și colab. au dezvoltat un schelet celular fetal utilizând piele recoltată de la feteși avortați la cerere. Aceștia au tratat o serie de pacienți pediatrici și au obținut o vindecare rapidă, cu un rezultat excelent din punct de vedere funcțional și cosmetic (43).

## CONCLUZII

Vindecare plăgilor este un proces complex, ce implică o strânsă colaborare între celulele inflamatorii, factorii de creștere, citokinele, componentele matricei extracelulare și celulele stem. Fenotipul fetal ce are capacitatea de regenerare posedă un profil diferit al factorilor de creștere și matrixului celular și un răspuns inflamator atenuat. Procesul exact de vindecare a plăgilor fetale rămâne în prezent neelucidat, acest domeniu fiind deschis cercetării, întrucât înțelegerea mecanismelor celulare și moleculare ale procesului de regenerare poate pune bazele dezvoltării unor terapii ce ar contribui la minimizarea dezvoltării țesutului cicatricial secundar arsurilor sau altor traumatisme.

### BIBLIOGRAFIE

- Eichenfield LF, Frieden IJ, Zaenglein A, Erin M. Neonatal and Infant Dermatology. Elsevier Health Sciences; 2014.
- Leavitt T, Hu MS, Marshall CD, Barnes LA, Lorenz HP, Longaker MT. Scarless wound healing: finding the right cells and signals. *Cell Tissue Res* [Internet]. 2016;365(3):483-93.
- Lorenz HP, Adzick NS. Scarless skin wound repair in the fetus. *West J Med* [Internet]. 1993;159(3):350-5.
- Rowlatt U. Intrauterine wound healing in a 20 week human fetus. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1979;381(3):353-61.
- Ferguson MWJ, O'Kane S. Scar-free healing: From embryonic mechanism to adult therapeutic intervention. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2004;359(1445):839-50.
- Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature* [Internet]. 2008 May 15;453(7193):314-21.

7. Colwell AS, Longaker MT, Lorenz HP. *Mammalian Fetal Organ Regeneration*. 2013;83-100.
8. Fraser JF, Cuttle L, Kempf M, Phillips GE, O'Rourke PK, Choo K, et al. Deep dermal burn injury results in scarless wound healing in the ovine fetus. *Wound Repair Regen*. 2005;13(2):189-97.
9. Lo DD, Zimmermann AS, Nauta A, Longaker MT, Lorenz HP. Scarless fetal skin wound healing update. *Birth Defects Res Part C – Embryo Today Rev*. 2012;96(3):237-47.
10. Larson BJ, Longaker MT, Lorenz HP. Scarless Fetal Wound Healing: A Basic Science Review. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2010 Oct; 126(4):1172-80.
11. Cowin AJ, Brosnan MP, Holmes TM, Ferguson MWJ. Endogenous inflammatory response to dermal wound healing in the fetal and adult mouse. *Dev Dyn*. 1998;212(3):385-93.
12. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res*. 2012; 49(1):35-43.
13. Longaker MT, Whitby DJ, Adzick NS, Crombleholme TM, Langer JC, Duncan BW, et al. Studies in fetal wound healing VI. Second and early third trimester fetal wounds demonstrate rapid collagen deposition without scar formation. *J Pediatr Surg*. 1990;25(1):63-9.
14. Cass DL, Meuli M, Adzick NS. Scar wars: Implications of fetal wound healing for the pediatric burn patient. *Pediatr Surg Int*. 1997; 12(7):484-9.
15. Longaker MT, Whitby DJ, Ferguson MWJ, Lorenz HP, Harrison MR, Adzick NS. Adult skin wounds in the fetal environment heal with scar formation. *Ann Surg*. 1994;219(1):65-72.
16. Lorenz HP, Longaker MT, Perkocho LA, Jennings RW, Harrison MR, Adzick NS. Scarless wound repair: A human fetal skin model. *Development* [Internet]. 1992;114:253-9.
17. Mienaltowski MJ, Birk DE. Structure, physiology, and biochemistry of collagens. *Adv Exp Med Biol*; 2014. 5-29 p.
18. Whitby DJ, Ferguson MWJ. The extracellular matrix of lip wounds in fetal, neonatal and adult mice. *Development* [Internet]. 1991; 112:651-68.
19. Wilgus TA. Regenerative healing in fetal skin: A review of the literature. *Ostomy Wound Manage* [Internet]. 2007 Jun;53(6):16-31.
20. Satish L, Kathju S. Cellular and Molecular Characteristics of Scarless versus Fibrotic Wound Healing. *Dermatol Res Pract*. 2010;2010:1-11.
21. Olutoye O., Yager D., Cohen I., Diegelmann R. Lower cytokine release by fetal porcine platelets: A possible explanation for reduced inflammation after fetal wounding. *J Pediatr Surg* [Internet]. 1996 Jan; 31(1):91-5.
22. Olutoye OO, Alaish SM, Carr ME, Paik M, Yager DR, Cohen IK, et al. Aggregatory characteristics and expression of the collagen adhesion receptor in fetal porcine platelets. *J Pediatr Surg* [Internet]. 1995 Dec; 30(12):1649-53.
23. Pastar I, Stojadinovic O, Yin NC, Ramirez H, Nusbaum AG, Sawaya A, et al. Epithelialization in Wound Healing: A Comprehensive Review. *Adv Wound Care*. 2014;3(7):445-64.
24. Stern M, Dodson TB, Longaker MT, Lorenz HP, Harrison MR, Kaban LB. Fetal cleft lip repair in lambs: histologic characteristics of the healing wound. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 1993 Dec; 22(6):371-4.
25. Lunderius-Andersson C, Enoksson M, Nilsson G. Mast cells respond to cell injury through the recognition of IL-33. *Front Immunol*. 2012; 3(APR):1-9.
26. Weller K, Foitzik K, Paus R, Syska W, Maurer M. Mast cells are required for normal healing of skin wounds in mice. *FASEB J*. 2006; 20(13):2366-8.
27. Penn JW, Grobelaar AO, Rolfe KJ. The role of the TGF- $\beta$  family in wound healing, burns and scarring: A review. *Int J Burns Trauma* [Internet]. 2012;2(1):18-28.
28. Thiruvoth F, Mohapatra D, Sivakumar D, Chittoria R, Nandhagopal V. Current concepts in the physiology of adult wound healing. *Plast Aesthetic Res*. 2015; 2(5):250.
29. King A, Balaji S, Le LD, Crombleholme TM, Keswani SG. Regenerative Wound Healing: The Role of Interleukin-10. *Adv Wound Care*. 2013;3(4):315-23.
30. Liechty KW, Adzick NS, Crombleholme TM. Diminished interleukin 6 (IL-6) production during scarless human fetal wound repair. *Cytokine*. 2000;12(6):671-6.
31. Liechty KW, Crombleholme TM, Cass DL, Martin B, Adzick NS. Diminished interleukin-8 (IL-8) production in the fetal wound healing response. *J Surg Res*. 1998;77(1):80-4.
32. Wilgus TA, Ferreira AM, Oberyszyn TM, Bergdall VK, DiPietro LA. Regulation of scar formation by vascular endothelial growth factor. *Lab Invest*. 2008;88(6):579-90.
33. Whitby DJ, Ferguson MWJ. Immunohistochemical localization of growth factors in fetal wound healing. *Dev Biol*. 1991;147(1):207-15.
34. Dang CM, Beanes SR, Soo C, Ting K, Benhaim P, Hedrick MH, et al. Decreased Expression of Fibroblast and Keratinocyte Growth Factor Isoforms and Receptors during Scarless Repair. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2003 May;111(6):1969-79.
35. Colwell AS, Longaker MT, Lorenz HP. Identification of differentially regulated genes in fetal wounds during regenerative repair. *Wound Repair Regen*. 2008;16(3):450-9.
36. Kathju S, Gallo PH, Satish L. Scarless integumentary wound healing in the mammalian fetus: Molecular basis and therapeutic implications. *Birth Defects Res Part C - Embryo Today Rev*. 2012;96(3):223-36.
37. Stelnicki EJ, Kömüves LG, Holmes D, Clavin W, Harrison MR, Adzick NS, et al. The human homeobox genes MSX-1, MSX-2, and MOX-1 are differentially expressed in the dermis and epidermis in fetal and adult skin. *Differentiation* [Internet]. 1997 Oct;62(1):33-41.
38. Stelnicki EJ, Arbeit J, Cass DL, Saner C, Harrison M, Largman C. Modulation of the human homeobox genes PRX-2 and HOXB13 in scarless fetal wounds. *J Invest Dermatol* [Internet]. 1998 Jul; 111(1):57-63.
39. Driskell RR, Lichtenberger BM, Hoste E, Kretzschmar K, Simons BD, Charalambous M, et al. Distinct fibroblast lineages determine dermal architecture in skin development and repair. *Nature* [Internet]. 2013; 504(7479):277-81.
40. Driskell RR, Clavel C, Rendl M, Watt FM. Hair follicle dermal papilla cells at a glance. *J Cell Sci*. 2011; 124(8):1179-82.
41. de Souza KS, Cantaruti TA, Azevedo GM, Galdino DA de A, Rodrigues CM, Costa RA et al. Improved cutaneous wound healing after intraperitoneal injection of alpha-melanocyte-stimulating hormone. *Exp Dermatol*. 2015;24(3):198-203.
42. Gay D, Kwon O, Zhang Z, Spata M, Plikus M V., Holler PD et al. Fgf9 from dermal  $\gamma\delta$  T cells induces hair follicle neogenesis after wounding. *Nat Med*. 2013;19(7):916-23.
43. Hohlfield J, Roessingh ADB, Hirt-burri N, Chaubert P, Gerber S, Scaletta C et al. Tissue engineered fetal skin constructs for paediatric burns. *Lancet*. 2005 Sep 3-9;366(9488):840-2.