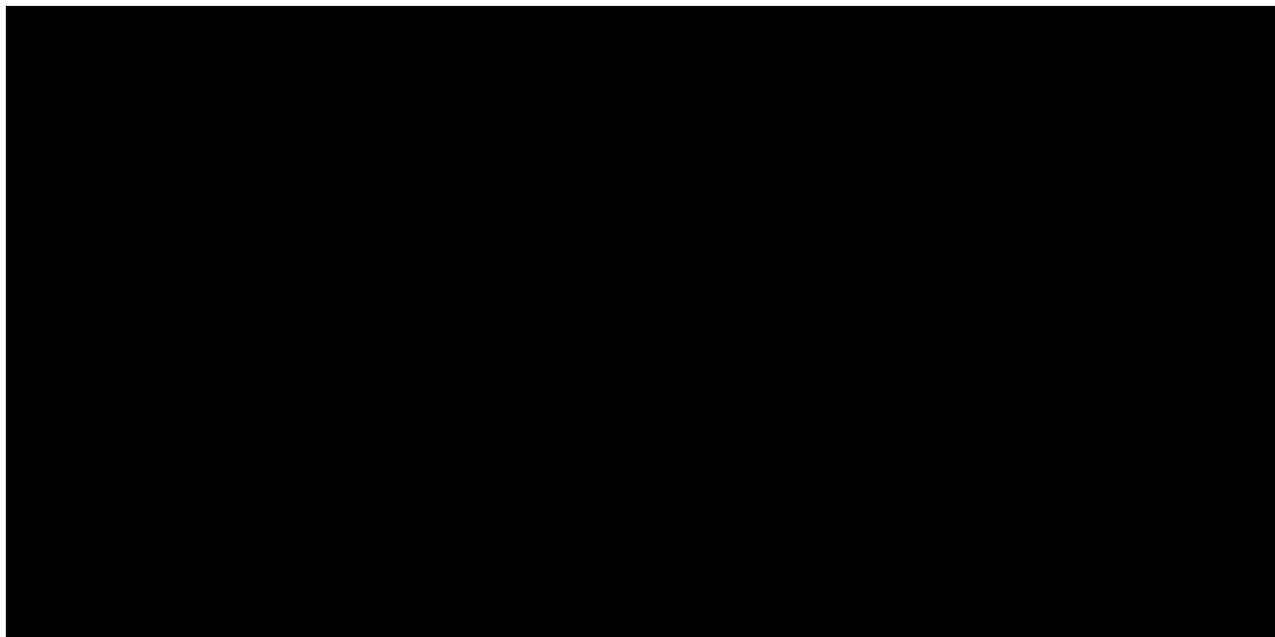


# Guarigione delle ferite in sede orale

<https://youtu.be/pFxyxSJbVg>



**Maurizio Romano, PhD**  
Dipartimento di Scienze della Vita  
Edificio R – Stanza 219  
<http://tinyurl.com/edificior>  
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

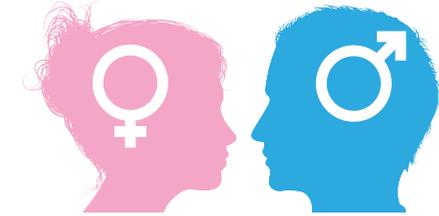
Università di Trieste  
Via A. Valerio, 28  
Tel: 040-3757316  
e-mail: [mromano@units.it](mailto:mromano@units.it)

# Guarigione attraverso l'evoluzione

- ❖ Guarigione delle ferite è processo conservato tra le specie e comprende processi che si sovrappongono spazialmente e temporalmente (coagulazione del sangue, infiammazione, proliferazione cellulare e rimodellamento della matrice extracellulare).
- ❖ Esito della guarigione delle ferite nella pelle differisce da specie a specie.
- ❖ Vertebrati inferiori (pesci = Zebrafish; anfibi = Xenopus) hanno la capacità di rigenerare perfettamente la pelle.
- ❖ Rane: intera pelle, comprese le appendici secretorie, si rigenerano
- ❖ Durante questo processo, anche il modello di pigmentazione della pelle può essere completamente ristabilito
- ❖ Zebrafish: può anche recuperare il suo modello di pigmentazione a strisce dopo una ferita, così come rigenerare adipociti sottocutanei e squame durante il processo di guarigione, rendendo la pelle rigenerata quasi indistinguibile da quella originale



# Guarigione nei Mammiferi



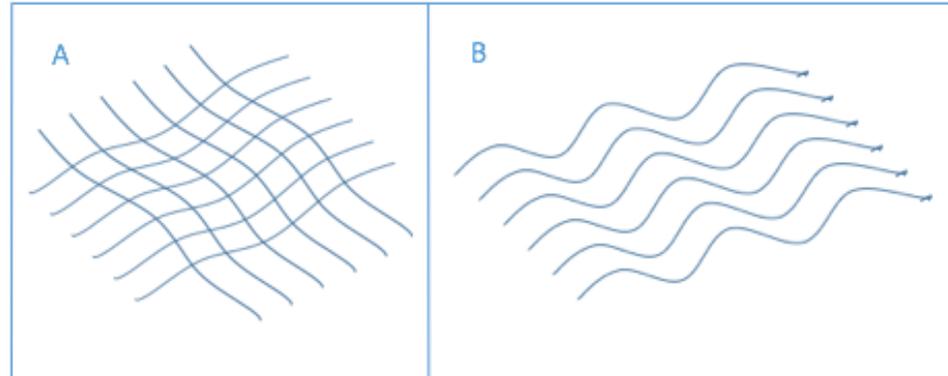
- ❖ Mammiferi adulti: rigenerazione complicata.
- ❖ La formazione di cicatrici nella pelle è un risultato comune del processo di guarigione delle ferite.
- ❖ Clinicamente, le cicatrici variano molto e tipicamente vanno da linee sottili a tessuto ipertrofico o cheloide espansivo e deturpante.
- ❖ Differiscono anche a seconda di fattori quali l'entità del trauma, localizzazione nel corpo, fattori genetici, sesso ed età.

Factors Affecting Wound Healing

Local Factors	Systemic Factors
Oxygenation	Age and gender
Infection	Sex hormones
Foreign body	Stress
Venous sufficiency	Ischemia
	Diseases: diabetes, keloids, fibrosis, hereditary healing disorders, jaundice, uremia
	Obesity
	Medications: glucocorticoid steroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, chemotherapy
	Alcoholism and smoking
	Immunocompromised conditions: cancer, radiation therapy, AIDS
	Nutrition

# Guarigione: aspetti caratteristici

- ❖ Segni distintivi delle cicatrici:
  - Accumulo ECM ricca di collagene e fibronectina in risposta all'aumento dell'attività del fattore di crescita trasformante- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)
  - Ridotto ricambio dell'ECM da parte dei fibroblasti.
- ❖ Nelle cicatrici, i fasci di fibre di collagene sono densamente imballati, anormalmente sottili e orientati parallelamente gli uni agli altri piuttosto che disposti secondo il modello a cesto che si vede nei tessuti normali.



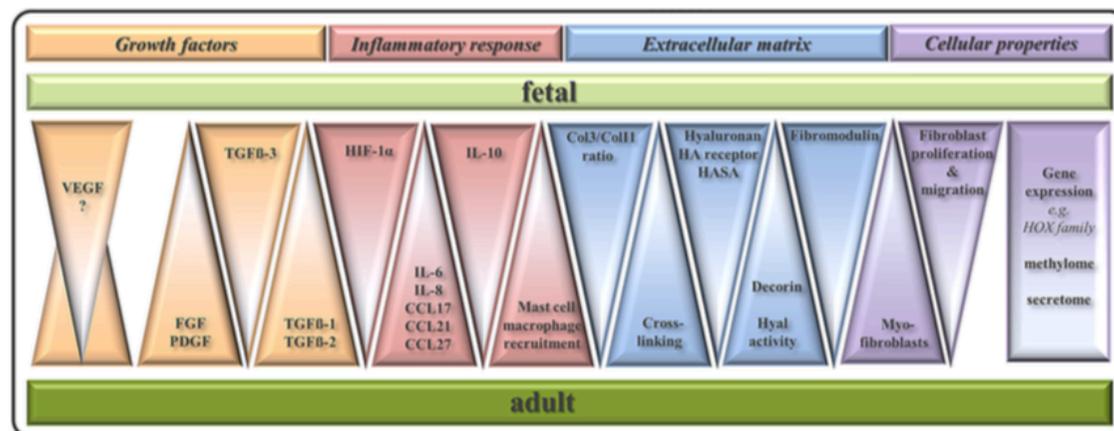
- ❖ Fibre elastiche sono frammentate e organizzate in modo anomalo e gli annessi cutanei spesso mancano.
- ❖ Cicatrici meno elastiche + meno resistenti (~70% della resistenza alla trazione della pelle intatta)
- ❖ Formazione di cicatrici impedisce il recupero completo della funzione della pelle.

# Guarigione nei tessuti fetali

## ❖ Ferite fetali guariscono senza infiammazione e cicatrici

- ❖ Nei mammiferi, la cicatrizzazione della pelle è regolata dallo sviluppo. La pelle fetale guarisce senza cicatrici fino alla fine del terzo trimestre di gestazione.
- ❖ Una delle differenze più evidenti tra la guarigione fetale e quella adulta: mancanza di infiammazione nelle ferite embrionali che guariscono senza cicatrici.
- ❖ Importanza della reazione infiammatoria nella cicatrizzazione: se la pelle embrionale è ferita più gravemente, l'infiammazione è seguita dalla formazione di cicatrici.
- ❖ Guarigione nella pelle embrionale:
  - Espressione di molecole associate alla guarigione senza cicatrici (a. ialuronico, tenascina-C, una grande varietà di collageni)
  - Elevata attività proteolitica
  - Bassi livelli TGF- $\beta$ 1 (promuove le cicatrici)

Advanced Drug Delivery Reviews · March 2018 · DOI: 10.1016/j.addr.2018.02.010



Differenze molecolari e cellulari tra la guarigione delle ferite fetali e adulte.

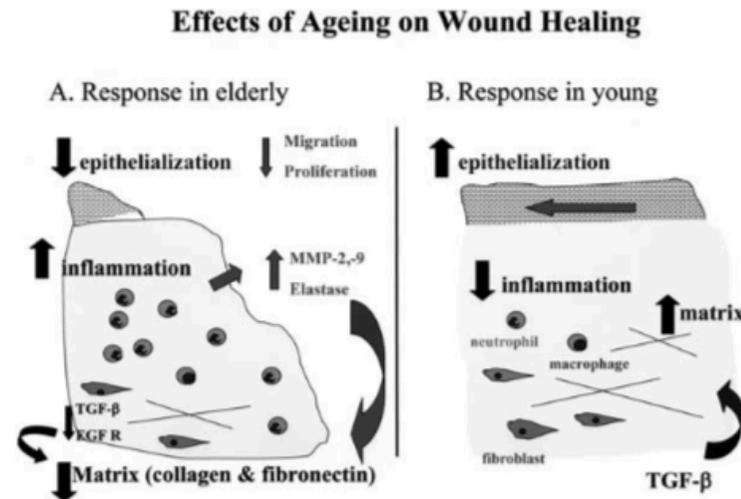
- Schema che illustra i fattori e le proprietà cellulari regolate in modo diverso durante la transizione dalla guarigione delle ferite fetali senza cicatrici alla formazione di cicatrici ("tipo adulto").
- Mentre la maggior parte dei fattori legati alla proliferazione, all'infiammazione o alla composizione della matrice mostrano un marcato aumento o una diminuzione (simboleggiati dai triangoli), durante il periodo di transizione si verifica uno spostamento nell'espressione genica complessiva/metilazione genica e nel secretoma che coinvolge un ampio insieme di geni e proteine.
- Il loro impatto sulla guarigione senza cicatrici deve ancora essere pienamente compreso.

# Guarigione nei tessuti fetali: importanza dell'INFIAMMAZIONE

- ❖ Quantificazione e confronto delle cellule immunitarie e delle loro chemochine tra la pelle fetale umana non ferita (18-22 settimane) e la pelle adulta (16-56 anni): **riduzione significativa dei macrofagi e dei mastociti nella pelle fetale**
- ❖ Iniezione di lisati di mastociti nelle ferite nei topi E15 ha interrotto la guarigione senza cicatrici
- ❖ Ferite prodotte periodi di embriogenesi che normalmente guariscono con una cicatrice, guariscono con cicatrici significativamente più piccole nei topi carenti di mastociti
- ❖ Pelle fetale contiene livelli significativamente più bassi di chemochine-ligandi **CCL17, CCL21 e CCL27** (chemioattrattori per linfociti)
- ❖ **Minor numero di PMN, macrofagi e linfociti** migrano nelle ferite della pelle fetale, sebbene queste cellule siano in grado di rispondere ai segnali infiammatori nello stesso modo delle ferite degli adulti
- ❖ Il ridotto reclutamento cellulare e l'infiammazione osservati nella guarigione delle ferite fetali possono in parte essere attribuiti alla diminuita produzione di IL-8 da parte di fibroblasti fetali umani
- ❖ IL-8: target possibile opzione di trattamento per modulare la risposta immunitaria, migliorando così la guarigione delle ferite.
- ❖ Ferite fetali, durante la guarigione senza cicatrici:
  - **Bassi livelli di IL-6 (coinvolta nell'attivazione e nell'infiltrazione dei monociti)**
  - **Alti livelli IL-10 (citochina antinfiammatoria)**
- ❖ Sovraespressione di IL-10 in un modello "adulto" di formazione delle cicatrici => diminuisce i mediatori infiammatori e promuove la guarigione rigenerativa, mentre le ferite in innesti cutanei knock-out di IL-10 hanno mostrato infiammazione e cicatrizzazione significative.

# Guarigione nei tessuti fetali

- ❖ Mammiferi adulti: rigenerazione complicata.
- ❖ La formazione di cicatrici nella pelle è un risultato comune del processo di guarigione delle ferite.
- ❖ Clinicamente, le cicatrici variano molto e tipicamente vanno da linee sottili a tessuto ipertrofico o cheloide espansivo e deturpante.
- ❖ Differiscono anche a seconda di fattori quali l'entità del trauma, localizzazione nel corpo, fattori genetici, sesso ed età.



*Figure 1.* Ageing is associated with delayed epithelialization resulting from impaired migration and proliferation, excessive inflammation leading to increased levels of proteases (MMPs, elastase) and matrix degradation. Reduced fibroblast production of, and responses to, specific cytokines (e.g., TGF- $\beta$ 1, EGF) results in reduced matrix production, compounding the excessive degradation at the wound site.

# Le ferite in bocca guariscono "presto"

- ❖ Due ferite delle stesse dimensioni sono messe a confronto, la prima è localizzata su un braccio, la seconda all'interno della bocca. Dopo 6 giorni la lesione del braccio è ancora evidente mentre dell'altra non vi è traccia. Perché le ferite all'interno del cavo orale guariscono prima senza provocare cicatrici?
- ❖ I ricercatori si sono serviti per la loro indagine di 30 volontari disposti a subire piccole ferite in bocca e nella parte interna del braccio. Le lesioni della bocca si sono rimarginate tre volte più in fretta di quelle del braccio.
- ❖ **Cavo orale** => processo di guarigione procede al ritmo di 0.3 mm/giorno
- ❖ **Braccio** => processo di guarigione procede al ritmo di 0.1 mm/giorno
- ❖ Ruolo chiave delle proteine Pitx1 e Sox2 nei cheratinociti della bocca di topi cresciuti in laboratorio. Aumentando i livelli di Sox2 il tempo di guarigione passava da 9 a 3 giorni.
- ❖ Nella bocca agiscono alcuni fattori trascrizionali (TF) che regolano l'espressione dei geni coinvolti nel processo di cicatrizzazione. Si tratta delle proteine Sox2, Pitx1, Pitx2 e Pax9, una squadra di "riparatori" esperti che lavora nelle cellule dell'epidermide (cheratinociti) della bocca e non di altre parti del corpo.
- ❖ Questi TF bloccano l'infiammazione responsabile della cicatrizzazione e attivano processi molecolari che favoriscono il movimento cellulare e la chiusura della ferita. Ecco perché le lesioni della bocca impiegano un terzo del tempo a guarire rispetto a quelle che avvengono altrove e non lasciano segni.
- ❖ La sovraespressione di Pitx1 e Sox2 in un modello murino di ferita cutanea ne migliorava la guarigione (conferiscono un'identità unica ai cheratinociti orali).
- ❖ La funzione trascrizionale di Pitx1 e Sox2 ha il potenziale di riprogrammare i cheratinociti cutanei per migliorare la risoluzione delle ferite.

# MECCANISMI

- ❖ Ridotta differenziazione e migliorata migrazione dei cheratinociti
- ❖ Limitata risposta infiammatoria e fibrosi
- ❖ Ruolo di **SOX2** e **PITX1** nella guarigione delle ferite orali
  - SOX2: espansione del compartimento staminale basale
  - PITX1: regolazione di proteine strutturali

# MECCANISMI - 1

**Ridotta differenziazione + migliorata migrazione dei cheratinociti orali dovute principalmente a due fattori:**

- L'espressione di specifici fattori di trascrizione (come SOX2 e PITX1) che conferiscono ai cheratinociti orali un'identità unica e li mantengono in uno stato meno differenziato.
- La presenza di reti trascrizionali pre-attivate nella mucosa orale che promuovono processi come proliferazione, migrazione e limitano la differenziazione terminale.

In particolare:

- **SOX2 mantiene le cellule basali in uno stato staminale/progenitore, permettendo una maggiore proliferazione in risposta al danno.**
- **PITX1 regola l'espressione di proteine strutturali come cheratine e SPRRs, consentendo una migliore migrazione cellulare.**
- **Le reti "primed" nella mucosa orale permettono di evitare una eccessiva differenziazione terminale dei cheratinociti, mantenendoli in uno stato attivato ideale per una rapida riparazione tissutale.**

Quindi l'equilibrio tra proliferazione, migrazione limitata differenziazione mediato da questi fattori trascrizionali e pathway pre-attivati promuove la rapida ri-epitelizzazione e chiusura delle ferite orali

# MECCANISMI - 2

## Limitata risposta infiammatoria e fibrosi

### Motivi principali per cui le ferite orali mostrano una limitata risposta infiammatoria e fibrosi rispetto alle ferite cutanee:

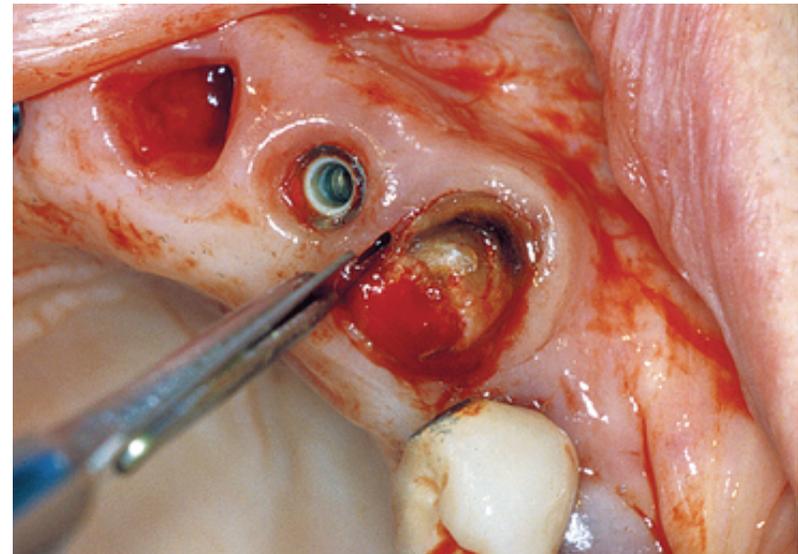
- Espressione ridotta di citochine infiammatorie ed aumento di mediatori anti-flogosi e anti-fibrosi (annexina 1 e SLPI\*) nei cheratinociti orali. Questo **limita il reclutamento di cellule infiammatorie e l'attivazione di fibroblasti**.
- Rapida risoluzione della fase infiammatoria grazie ai meccanismi di "priming" della mucosa orale, che portano ad un preciso controllo temporale del processo infiammatorio.
- Minore esposizione ad agenti microbici e meccanica limitata del cavo orale, che riducono i segnali pro-infiammatori.
- - Differenze nella matrice extracellulare e nelle interazioni cellula-matrice tra mucosa orale e cute. La ECM orale è meno propensa a sviluppare una cicatrice fibrotica.
- - Maggiore apporto vascolare della mucosa orale, che consente una migliore e più rapida risoluzione dell'infiammazione.
- In sintesi, fattori genetici e microambientali specifici della mucosa orale limitano lo sviluppo di una risposta infiammatoria e fibrotica eccessiva e prolungata, permettendo una guarigione più rapida e con minore formazione di cicatrici.

- Annexina A1/ lipocortina I:
- **Proteina anti-infiammatoria:** L'annexina 1 è una proteina che possiede proprietà anti-infiammatorie. È coinvolta nella regolazione della risposta infiammatoria dell'organismo in seguito a danni o infezioni.
- **Guarigione delle ferite orali:** Nel contesto della guarigione delle ferite orali, l'annexina 1 è stata studiata per il suo ruolo nel promuovere la risoluzione dell'infiammazione e il successivo processo riparativo dei tessuti. Quando la mucosa orale viene danneggiata, ad esempio da traumi o interventi chirurgici, l'organismo innesca una risposta infiammatoria per proteggersi dalle infezioni e avviare il processo di guarigione.
- L'annexina 1 contribuisce a modulare questa risposta infiammatoria per assicurarsi che non diventi eccessiva o prolungata.

- SLPI è l'acronimo di "Secretory Leukocyte Peptidase Inhibitor", conosciuto anche come antileucoproteasi.
- Si tratta di una proteina inibitrice delle serin-proteasi secreta da diverse tipologie cellulari, tra cui cellule epiteliali e macrofagi.
- Nelle ferite orali i livelli di SLPI aumentano precocemente e in modo controllato, consentendo una rapida inibizione dell'attività elastasica e delle proteasi rilasciate dai neutrofili. Questo previene un eccessivo danneggiamento della matrice e promuove la deposizione della stessa.
- L'azione anti-infiammatoria di SLPI, tramite il controllo dell'attivazione dei leucociti e la riduzione dell'attivazione di TGF- $\beta$ , permette una rapida risoluzione della fase infiammatoria nelle ferite orali.
- I livelli controllati di SLPI inibiscono l'eccessiva attivazione di TGF- $\beta$  e quindi prevengono un afflusso aberrante e prolungato di cellule infiammatorie che ritarderebbe la guarigione.
- Grazie a queste attività modulate di SLPI, nelle ferite orali si evita l'instaurarsi di un ambiente pro-infiammatorio e protetico protratto che ostacolerebbe la riparazione tissutale.
- SLPI risulta quindi un mediatore fondamentale per promuovere una guarigione orale ottimale, prevenendo sia un eccesso di infiammazione che di degradazione della matrice.

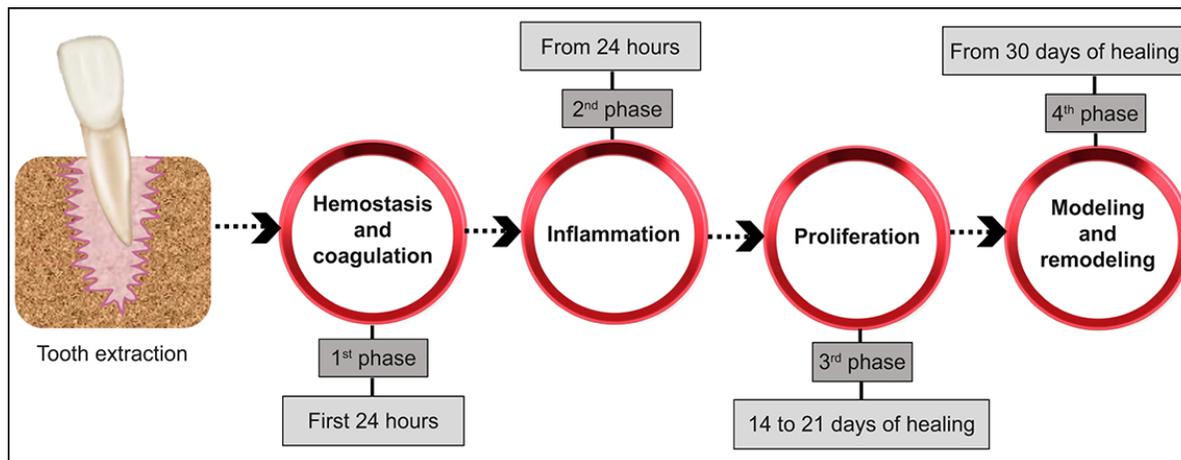
## Guarigione dopo Estrazione

- ❖ Dopo l'estrazione: il sangue che riempie l'alveolo si coagula.
- ❖ Globuli rossi vengono intrappolati nel reticolo di fibrina.
- ❖ Reticolo di fibrina risultante che contiene i globuli rossi intrappolati sigilla i vasi sanguigni lacerati e riduce la dimensione dell'estrazione
- ❖ Nelle prime 24-48 ore dopo l'estrazione: vasodilatazione e ingorgo dei vasi sanguigni nei resti del legamento parodontale e la mobilitazione di leucociti nell'area immediatamente circostante la ferita.



# Guarigione dopo Estrazione

- ❖ **Coagulazione ed emostasi:** immediatamente l'estrazione del dente;
- ❖ **Infiemmazione:** 1~24h post-estrazione (PE);
- ❖ **Proliferazione:** ~14-21 gg PE. Incorpora la maggior parte del processo di guarigione;
- ❖ **Modellazione + rimodellamento:** ~14-21 gg PE. Obiettivo: ripristinare l'architettura e la funzionalità perduta, e della durata di diversi mesi

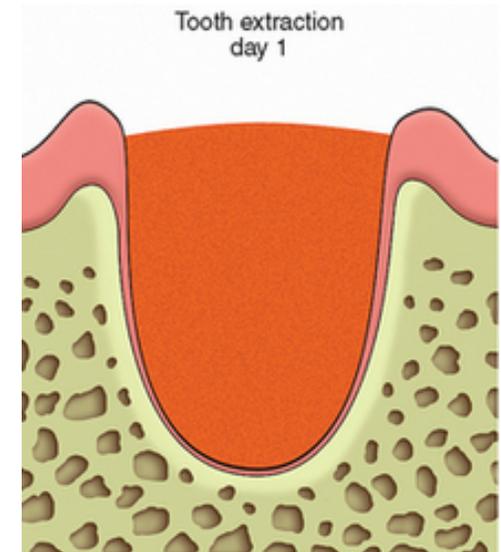


**Table 2.** The cells involved in the inflammatory phase of wound healing along with their functions.

Phase	Cellular/Physiological Actions
<b>Haemostasis</b>	1. Vasoconstriction 2. Aggregation of platelets and formation of a thrombus
<b>Inflammation</b>	1. Infiltration of neutrophils 2. Infiltration of monocytes and differentiation into macrophages 3. Infiltration of lymphocytes
<b>Proliferation</b>	1. Re-epithelialization 2. Angiogenesis 3. Collagen production
<b>Remodelling</b>	1. Collagen remodelling 2. Maturation of blood supply

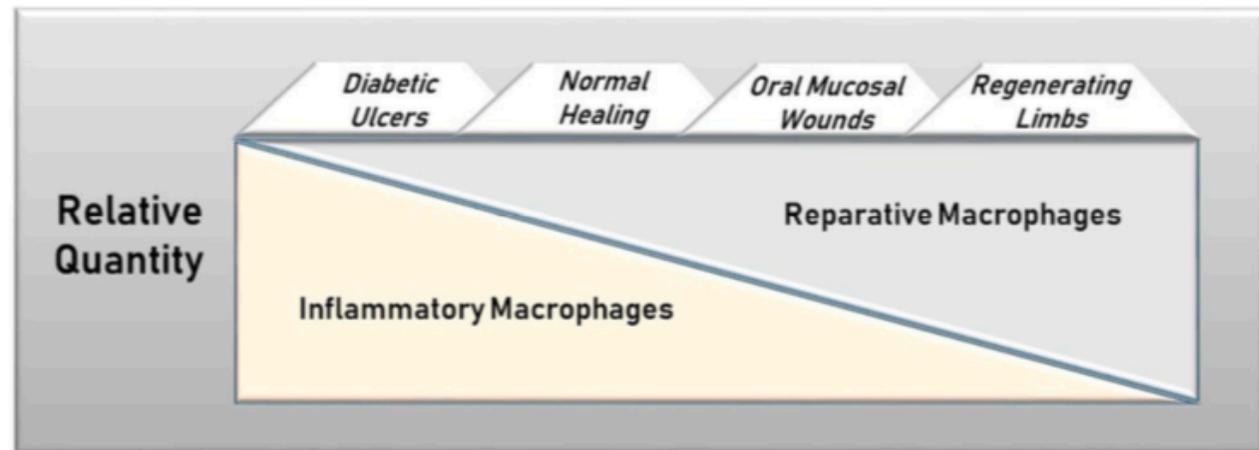
# Coagulazione

- ❖ Immediatamente dopo l'estrazione del dente, l'alveolo si riempie di sangue (coagulo stabile incorporato in una rete di fibrina)
- ❖ Triplice scopo del coagulo:
  - 1) Prevenire la perdita di sangue
  - 2) Impedire ingresso agenti estranei
  - 3) Fornire impalcatura strutturata per l'adesione delle cellule reclutate per la guarigione
- ❖ **Emostasi** (alveolo): risulta dall'interazione dinamica delle piastrine e delle cellule endoteliali, nonché dall'equilibrio tra coagulazione e fibrinolisi, dando luogo alla formazione di un coagulo stabile.
- ❖ Estrazione dei denti => danno microvascolare + stravasamento di sangue => Processi sono controllati dalla vasocostrizione riflessa, responsabile dell'arretramento delle cellule muscolari lisce vascolari (in grado di controllare il sanguinamento nelle arteriole fino a 0,5 cm di diametro).
- ❖ **IMPORTANTE:** rete di fibrina insolubile. **Coagulo di sangue + piastrine:** Funzioni emostatiche + ruolo fondamentale per la corretta guarigione dei tessuti
- ❖ Citochine (chemochine e interleuchine) e fattori di crescita (TNF-alfa, TGF-beta, FGF, EGF, PDGF, VEGF), modulano processi cellulari (migrazione, proliferazione e differenziazione cellulare)
- ❖ **Organizzazione**, mantenimento e retrazione del coagulo sono fattori determinanti delle successive fasi di formazione del tessuto connettivo, (dimostrato sperimentalmente che se il coagulo di sangue rimosso 6 - 8 minuti dopo l'intervento, compromissione dell'esito della guarigione).
- ❖ **Piastrine** (amine vasoattive + prodotti del metabolismo derivati dall'acido arachidonico): inizio + modulazione della successiva fase infiammatoria



- ❖ Al momento della formazione del coagulo di sangue => reclutamento + migrazione delle cellule infiammatorie
- ❖ Attivazione del Sistema del complemento (C3a e C5a) + neutrofilii colonizzano precocemente il tessuto del coagulo
- ❖ **Neutrofilii** => fagocitosi per rimuovere coagulo, batteri ed eventuale materiale estraneo
- ❖ **Macrofagi** vengono reclutati in seguito: responsabili della continuazione della fagocitosi + rilascio di fattori di crescita (TGF-alfa, TGF-beta, FGF e EGF) => reclutamento + attivazione fibroblasti + osteoblasti
- ❖ Reclutati anche linfociti (via IL-1+ prodotti di degradazione delle molecole locali)

Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 950  
<https://doi.org/10.3390/ijms22020950>



**Figure 2.** Relative levels of inflammatory versus reparative macrophages in differentially healing wounds. The healing outcome may depend upon the proportion of inflammatory versus reparative macrophages in the wound. In non-healing diabetic ulcers, inflammatory macrophages are predominant, while only reparative macrophages are found in regenerative limbs of salamanders. Oral mucosal wounds have both types of macrophages, but the reparative phenotype dominates.

# Infiammazione

## ❖ Ferite cutanee vs Ferite Mucosali:

- 1) **Infiammazione ridotta**
- 2) **Riepitelizzazione accelerata**
- 3) **Angiogenesi** (con riduzione della necessità di rimodellamento capillare).

## ❖ Rispetto all'epitelio cutaneo, **cellule della mucosa orale ferita hanno livelli ridotti di citochine => riduzione dell'infiammazione => può influenzare l'infiltrazione e il fenotipo dei macrofagi.**

## ❖ Ferite della mucosa: ~ 50% degli elementi genetici che sono espressi nelle ferite della pelle

## ❖ Ferite orali: **miRNA regolatori specifici.**

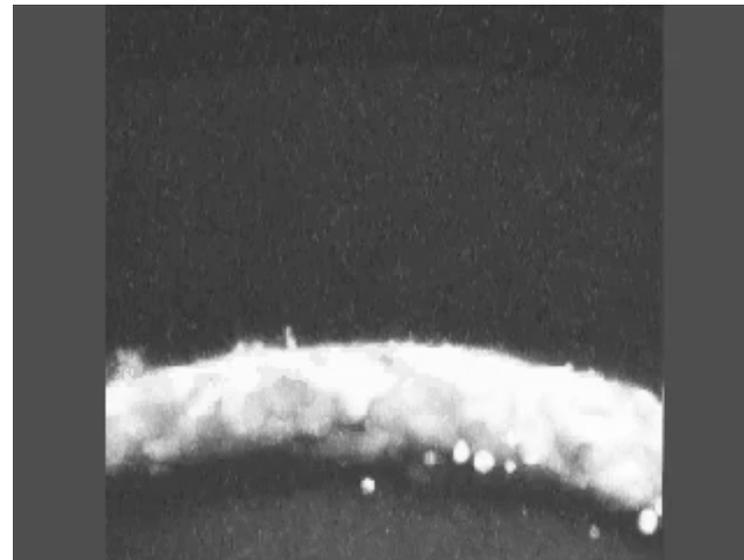
## ❖ **Cellule staminali: mucosa > pelle** => situazione può smorzare la risposta infiammatoria e sostenere il rapido ripristino dei tessuti

Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 950  
<https://doi.org/10.3390/ijms22020950>

	PU.1 -/- Mouse	Spiny Mouse	Fetal Skin	Oral Mucosa	Adult Skin
Macrophages	 None	None	Few	Primarily Inflammatory & Reparative	Inflammatory & Reparative
Wound Closure	 Normal	Rapid	Rapid	Rapid	Normal
Scar Formation	 None	None	None	Low	Moderate to Severe
Potential Substituting Cells	 Fibroblasts Epithelial Cells	Fibroblasts Epithelial Cells	Stem Cells	Stem Cells	Not needed

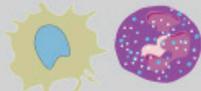
**Figure 1.** Comparison of healing phenotypes, macrophage content, and possible cells that might substitute for macrophages. Several model systems show that wounds can heal well in the absence of or with a reduction in the macrophage population. In many cases, the absence of macrophages might be compensated for by other cell types that can adopt new functions. Artwork is courtesy of Smart Servier Medical Art, freely available at <https://smart.servier.com/>.

<https://youtu.be/hj3OrhAiOJA>



# Proliferazione

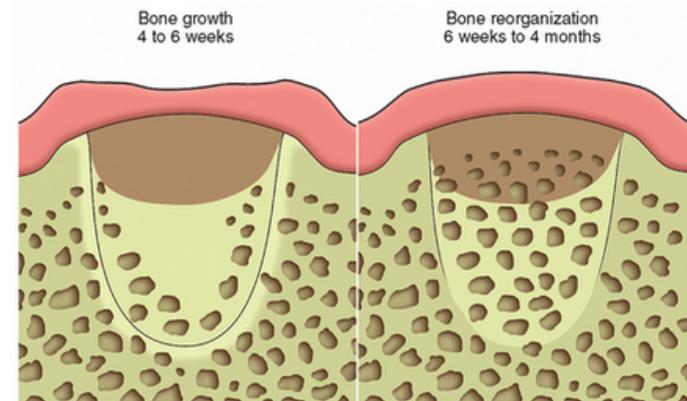
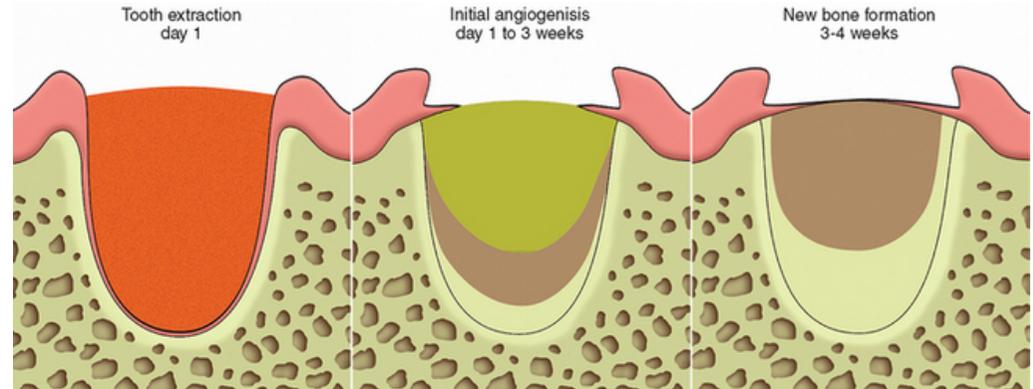
- ❖ Fase proliferativa inizia con la "**fibroplasia**"<sup>1</sup>.
- ❖ Migrazione + proliferazione dei fibroblasti: aumento della sintesi del collagene e di altre proteine della matrice extracellulare.
- ❖ Matrice extracellulare neoformata => migrazione cellulare
- ❖ **1 settimana di guarigione: tessuto di granulazione.**
- ❖ L'attivazione precoce di **TGF-β1** e **FGF-2** sembra modulare l'attivazione e la proliferazione delle popolazioni fibroblastiche, controllando la sintesi e la maturazione della matrice extracellulare e l'organizzazione del tessuto di granulazione
- ❖ Principali componenti della matrice extracellulare:
  - ✓ **AUMENTO ESPRESSIONE COL1A1 e COL1A2** (collagene di tipo I, marcatori ossei precoci) nelle prime fasi di guarigione
  - ✓ **AUMENTO ESPRESSIONE MMP** (metalloproteinasi di matrice), in particolare MMP-2 e MMP-9 - note per modulare ulteriormente il movimento delle popolazioni di cellule infiammatorie, così come il processo angiogenico

 <p><b>Macrophages and neutrophils</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mainly involved in the inflammatory phase of wound healing.</li><li>• Gene expression associated with the presence of neutrophils: neutrophil elastase and G-CSF receptor.</li><li>• Gene expression associated with the presence of macrophages: iNOS, CD86, arginase I, and CD168.</li></ul>	 <p><b>Keratinocytes</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mainly involved in the re-epithelialization during the proliferative phase.</li><li>• Gene expression associated with basal keratinocytes: K10, K1, and K2.</li><li>• Gene expression associated with differentiating keratinocytes: loricrine, involucrine, and transglutaminase.</li></ul>
 <p><b>Myofibroblasts</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mainly involved in the granulation tissue formation during the proliferative phase.</li><li>• Gene expression associated with the presence of myofibroblast: α-SMA and periostin.</li></ul>	 <p><b>Endothelial cells</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mainly involved in the neo-vascularization during the proliferative phase.</li><li>• Gene expression associated endothelial cells: CD31, CD146, and tie-2 receptor.</li><li>• Gene expression associated with mature capillaries: NG2, desmin, and α-SMA.</li></ul>

<sup>1</sup> **formazione di tessuto fibroso, che si verifica normalmente nel processo cicatriziale.**

# Maturazione

- ❖ Fase di **formazione di nuovo osso** inizia già nella **terza settimana dopo l'estrazione**
- ❖ Le trabecole in formazione dell'osso intrecciato partono dal fondo dell'alveolo seguendo il reticolo di capillari sinusoidali anastomizzati di nuova formazione.
- ❖ La formazione dell'osso è più rapida a questo punto, creando un reticolo tridimensionale di osso intrecciato. È stato osservato che, durante questo periodo, l'osso corticale della cresta marginale dell'alveolo continua a riassorbirsi, soprattutto nelle regioni intersettali e nella placca facciale più sottile.
- ❖ **Fase di crescita ossea inizia da 4 a 5 settimane dopo l'estrazione.**
- ❖ Le nuove trabecole ossee che si formano sulle pareti e sulla regione apicale si sono ispessite e riempiono i due terzi apicali dell'alveolo.
- ❖ Il centro dell'alveolo è ancora osso intrecciato perché l'ossificazione avviene su fibre di collagene formate in modo casuale (da qui il suo aspetto reticolare). L'osso lamellare più organizzato inizia a formarsi dal rivestimento dell'alveolo verso il centro dell'alveolo.
- ❖ **Fase di riorganizzazione dell'osso si verifica almeno 6 settimane dopo l'estrazione.**
- ❖ Le trabecole dell'osso primario si rimodellano per formare una spongiosa secondaria più spessa. Questo processo inizia sempre all'apice dell'alveolo di estrazione. Il rivestimento corticale completo dell'osso intorno all'alveolo non è completamente riassorbito e **il rimodellamento continua per 4-6 mesi dopo l'estrazione iniziale**



# Settimana 1

- ❖ Coagulo forma l'impalcatura su cui possono migrare le cellule associate al processo di guarigione.
- ❖ Epitelio alla periferia della ferita cresce sulla superficie del coagulo organizzatore.
- ❖ **Proliferazione di fibroblasti** delle cellule del tessuto connettivo nei resti del legamento parodontale (fibroblasti hanno iniziato a crescere nel coagulo intorno all'intera periferia).
- ❖ Osteoclasti si accumulano lungo la cresta dell'osso alveolare, preparando il terreno per la riapertura attiva della cresta.
- ❖ Angiogenesi procede nei resti dei legamenti parodontali.

## Settimana 2

- ❖ Nuovi capillari penetrano al centro del coagulo
- ❖ La parete dell'alveolo appare sfilacciata a causa della degenerazione del legamento parodontale (PDL)
- ❖ Si possono vedere trabecole ossee neoformate
- ❖ Iperproliferazione epiteliale sulla superficie della ferita o completata se è presente un piccolo alveolo
- ❖ L'origine dell'alveolo mostra un prominente riassorbimento osteoclastico

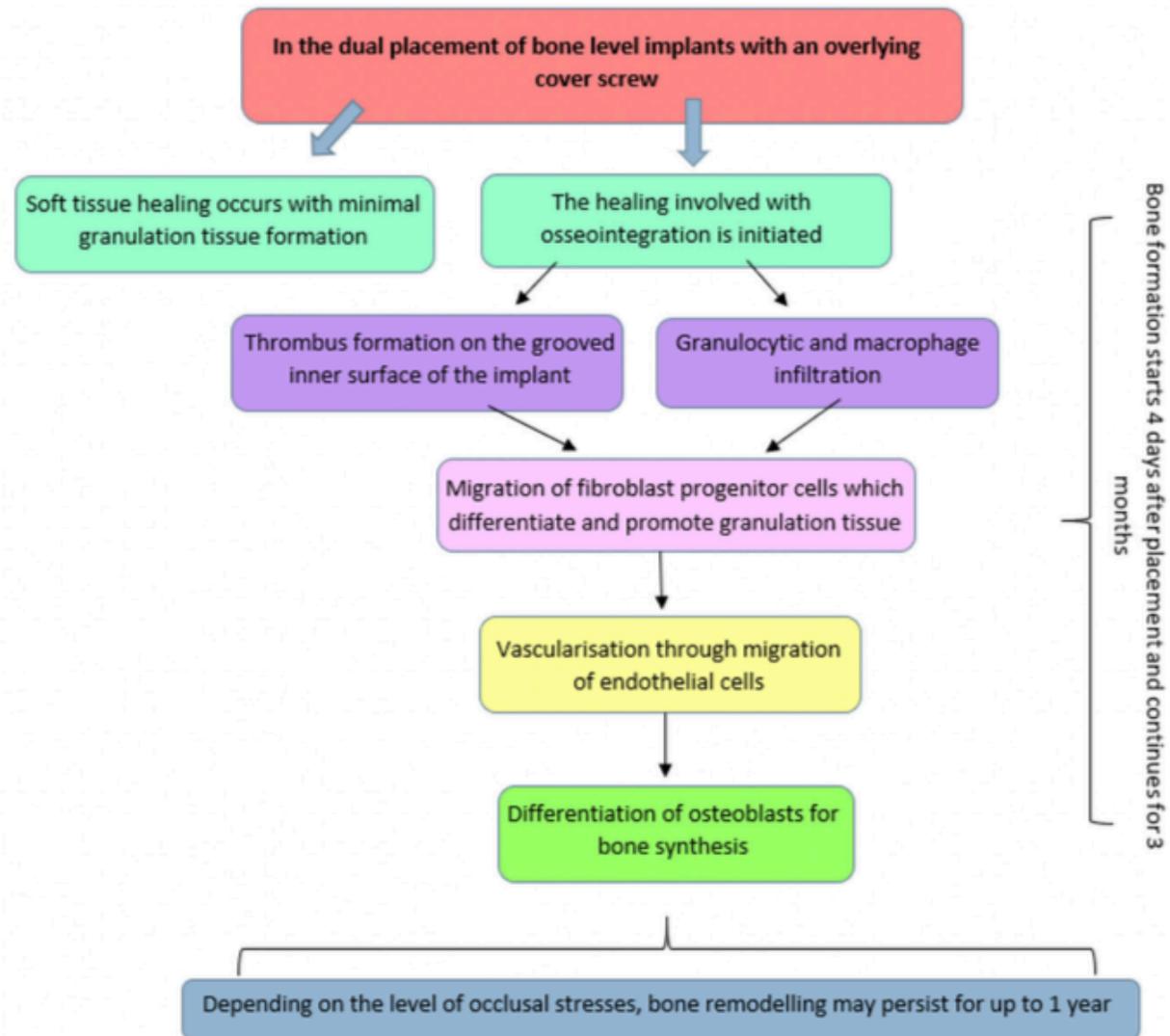
## Settimana 3

- ❖ Il coagulo originale appare completamente organizzato da **tessuto di granulazione maturo e da osso scarsamente calcificato sul perimetro della ferita.**
- ❖ La superficie della ferita è riepitelizzata con una formazione minima o nulla di cicatrici.
- ❖ Neo-trabecole ossee si formano intorno all'intera periferia della ferita dalla parete dell'alveolo.
- ❖ L'osso corticale originale dell'alveolo subisce rimodellamento in modo che non sia più costituito da uno strato così denso.
- ❖ Cresta ossea alveolare viene arrotondata dagli osteoclasti.

## Settimana 4

- ❖ Continua deposizione e riassorbimento (rimodellamento) dell'osso che riempie l'alveolo.
- ❖ Gran parte di questo osso iniziale è scarsamente calcificato (evidente dalla sua generale radiolucenza sulla radiografia).
- ❖ L'evidenza radiografica della formazione ossea non diventa prominente fino alla sesta o ottava settimana dopo l'estrazione del dente.

# Fasi della Guarigione dopo posizionamento di impianto



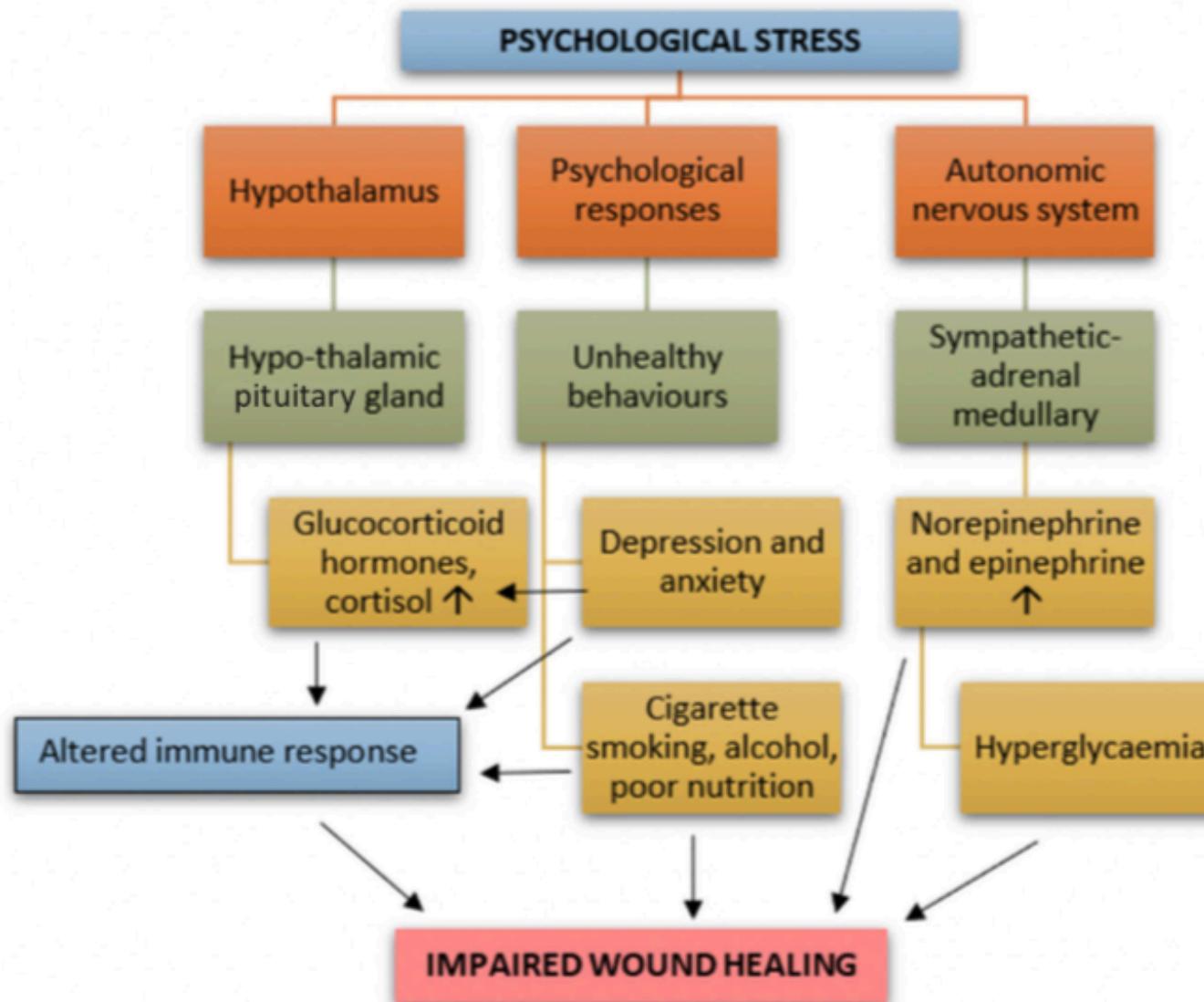
**Figure 1.** Schematic diagram illustrating the stages of healing in dental implant placement.<sup>1</sup>

## Fattori associati con procedure chirurgiche che possono alterare la guarigione delle ferite

Feature	Rationale
<b>Flap design</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ An ill-designed flap can prevent wound healing, become necrotic or even result in failure of a graft. Consequently, prior to surgery, clinicians should have a clear plan regarding their flap design. This should follow well known principles, such as having a wider base than apex. This helps to maintain the blood supply. Failure to do so results in poor perfusion, hypoxia and subsequent poor wound healing.<sup>1</sup></li> <li>■ The wound incisions should be on sound bone to ensure that there is a scaffold for healing.</li> <li>■ Ensuring that there is no excess tension on the wound edge as this can result in strangulation and subsequent flap necrosis.</li> </ul>
<b>Local anaesthesia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>In vitro</i> and animal studies have demonstrated that wound healing can be inhibited by local anaesthesia, particularly the inflammatory and proliferative tiers of wound repair.<sup>1,18</sup> In addition, adrenaline found in local anaesthetic emphasizes this effect. Again, this research should be acknowledged with caution since limited human studies have failed to show any significant clinical effects. Clinically, to err on the side of caution, large amounts of local anaesthesia should not be injected at the gingival incision site.<sup>1</sup></li> </ul>
<b>Suture selection</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Primary wound closure following dental surgery is achieved by closing a flap with sutures. A multitude of sutures are available, differing in their origin and durability. These various sutures cause differing levels of tissue inflammation and in turn wound healing. Javed <i>et al</i> published a systematic review which concluded that silk should not be a material of choice owing to its greater bacterial adherence, thereby posing a threat to rapid wound healing. Conversely, nylon and polyglyconate sutures are shown to be the least reactive.<sup>19</sup></li> </ul>
<b>Post-operative bleeding</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Failure to stabilize a blood clot after surgery impairs formation of granulation tissue and impairs healing. It is therefore imperative to identify patients who are at risk of heavy post-operative bleeding because of bleeding disorders or those on anticoagulant or anti-platelet therapy through a detailed medical history. Furthermore, local haemostatic measures should be employed post-operatively, such as oxidized cellulose, bone wax, tranexamic acid and sutures.</li> </ul>
<b>Thermal trauma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Extensive electrocautery of bone or drilling without a cooling irrigant can cause necrosis or sequestration of bone. Surgeons should therefore minimize thermal trauma of bone and soft tissue.</li> </ul>

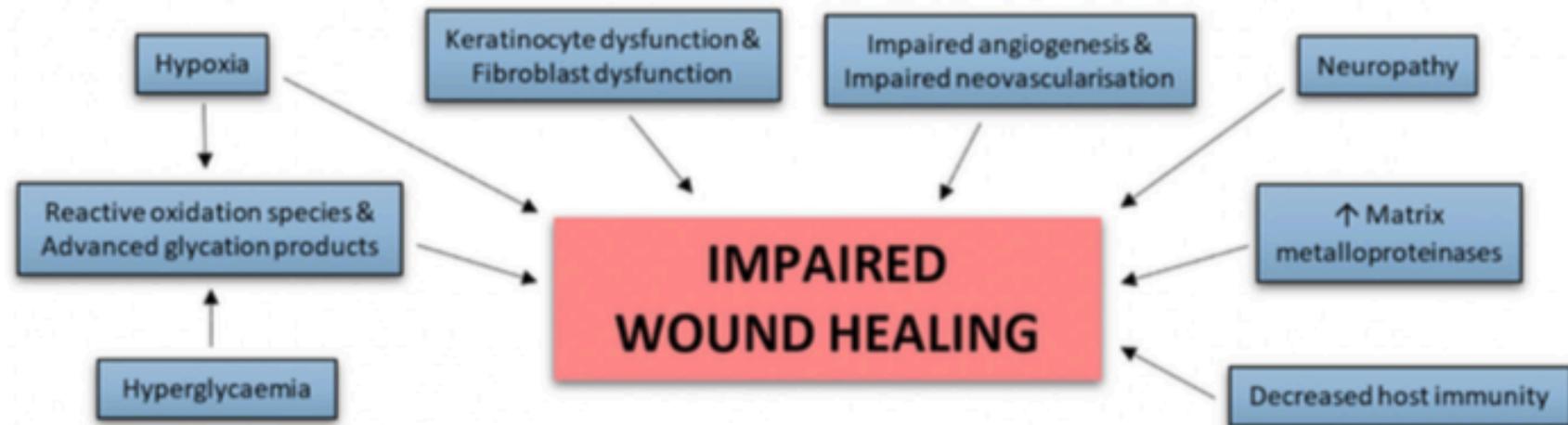
**Table 6.** Factors associated with the surgical procedure that can impair wound healing.

## Stress & guarigione delle ferite



**Figure 2.** Stress and wound healing (modified from Guo and DiPietro, 2010).<sup>3</sup>

## Malattie concomitanti & guarigione delle ferite



**Figure 3.** Diabetes and wound healing (modified from Guo and DiPietro, 2010).<sup>3</sup>