

Evaluación *in vitro* de la capacidad de un apósito de silicona con polímero de poliacrilato para modular las citocinas proinflamatorias

Antecedentes: Reducir la concentración de citocinas proinflamatorias en una herida es fundamental para permitir el avance adecuado del proceso de cicatrización.

Objetivos: En este estudio se investigó la capacidad de un apósito autoadhesivo de silicona con polímero de poliacrilato para modular la proteinasa, en comparación con otros seis apósitos de silicona. **Métodos:** Para cuantificar la modulación de la proteinasa, los apósitos se cortaron en trozos de 1 × 1 cm y se colocaron en pocillos individuales. Se les añadió 5 ng/ml de metaloproteínasa (MMP), 10 000 pg/ml de elastasa de neutrófilos humanos (HNE) o 7000 pg/ml de calprotectina humana (HCP), y se incubaron durante 24 horas. Después, se retiraron los apósitos, se recuperó la proteína restante en los pocillos y se cuantificó mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). **Resultados:** En los pocillos que contenían el apósito autoadhesivo de silicona con poliacrilato, se detectaron niveles significativamente más bajos de HNE y HCP, y no se detectó MMP, lo que demuestra una mayor capacidad para modular todas las proteínas objetivo en comparación con los seis apósitos de espuma de silicona.

Conclusión: El apósito autoadhesivo de silicona con poliacrilato evaluado en este estudio mostró una mayor capacidad de modulación de proteínas en comparación con una gama de apósitos alternativos disponibles actualmente.

Christopher Ball

NAMSA, Daresbury,
Reino Unido

Colby Taylor

NAMSA, Daresbury,
Reino Unido

Breno Salgado

NAMSA, Daresbury,
Reino Unido

Erzsébet Szabóné Révész

Departamento de Cirugía,
Hospital St. George,
Székesfehérvár, Hungría

Clemens Heller

Paul Hartmann AG,
Heidenheim, Alemania

La cicatrización es un proceso fisiológico complejo cuyo objetivo es restablecer la homeostasis tras un daño de la superficie epidérmica. Las fases del proceso de cicatrización incluyen la inflamación, la reepitelización y la formación de la cicatriz (Shaw y Martin, 2009). Tras una lesión tisular, se desencadena un proceso inflamatorio y los polimorfonucleocitos y monocitos migran al tejido cutáneo afectado.

La función principal de estas células inmunitarias en la cicatrización de las heridas consiste en eliminar los restos celulares, el tejido desvitalizado y las bacterias, con la ayuda de las metaloproteinasas liberadas (MMP; Krejner y Grzela, 2015). Mientras que las heridas agudas cicatrizan en días o semanas, las heridas crónicas requieren más tiempo o no llegan a curarse por completo. La causa principal suele ser la degradación excesiva de la matriz extracelular (ECM), situación asociada a niveles desequilibrados de MMP, elastasa de neutrófilos humanos (HNE) y calprotectina humana (HCP), junto con sus inhibidores (Krejner y Grzela, 2015).

Las MMP son una familia de proteinasas dependientes del zinc y, junto con sus inhibidores, desempeñan un papel esencial y beneficioso en todas las fases normales de la cicatrización (Power et al, 2017). Estas proteinasas ayudan a la eliminación de la ECM y a la migración de las células inmunitarias al tejido dañado, además

de actuar como mediadoras de la reepitelización (Cabral-Pacheco et al, 2020). En condiciones normales, los niveles de MMP aumentan rápidamente durante los primeros días tras la lesión y comienzan a disminuir a partir del quinto día. Se han observado concentraciones elevadas de MMP en heridas crónicas (Krishnaswamy et al, 2017). Se ha demostrado que el aumento de los niveles en el exudado de la herida se correlaciona con una mala cicatrización (Sabino et al, 2015).

La elastasa de neutrófilos humanos (HNE), una serina elastasa, puede alcanzar concentraciones elevadas durante la cicatrización (Ferreira et al, 2017). La inflamación mediada por neutrófilos, como se observa en las heridas agudas, da lugar a la liberación local de HNE (Fujishima et al, 1995). Normalmente, los inhibidores de proteinasas protegen a las células epiteliales de la proteólisis por la HNE (Henriksen y Sallenave 2008). Sin embargo, las altas concentraciones de HNE pueden contribuir a la degradación de la matriz extracelular.

De manera similar a la HNE, la calprotectina humana (HCP) es una proteína citosólica que se expresa en los neutrófilos y se induce durante la inflamación (Hu et al, 1996). Participa en la expresión de citocinas proinflamatorias como IL-1β, TNF-α e IL-6 (Jukic et al, 2021). Si no se mantiene la homeostasis durante la inflamación, la HCP puede contribuir a una mayor inflamación (Schonthaler et al, 2013).

Términos clave

- Calprotectina humana
- Metaloproteínasa de la matriz
- Elastasa de neutrófilos
- Apósito de silicona con poliacrilato
- Inhibidores de la cicatrización de heridas

Declaraciones

Este estudio ha sido financiado por Paul Hartmann AG.

Entre las estrategias para reducir la actividad excesiva de las proteasas en las heridas crónicas se incluyen el tratamiento de la causa subyacente, la preparación del lecho de la herida y el estado general del paciente (Kolahreze et al, 2024). Existen productos diseñados para modular o absorber el exceso de biomoléculas como las MMP, la HNE y la HCP (Krejner y Grzela, 2015; Veličković et al, 2020). También se han desarrollado apósitos para heridas a base de espuma que absorben los niveles elevados de producción de exudado y tienen mayores niveles de absorción que los apósitos tradicionales a base de algodón y gasa (Gefen et al, 2023). Si bien algunos apósitos de espuma tienen niveles relativamente altos de absorción de líquidos, su mecanismo de acción limitado restringe las opciones de aplicación.

Los apósitos desarrollados recientemente con polímero de poliacrilato han demostrado una mayor capacidad de absorción que los de espuma convencionales (Veličković et al, 2022; Cutting y Westgate, 2023). Las versiones más recientes incluyen una capa de silicona para proteger la piel circundante y reducir el dolor del paciente durante los cambios de apósito (Barrett et al, 2020). La eliminación del exudado proteico y la protección de la herida del paciente favorecen una cicatrización más eficaz (Power et al, 2017).

En este estudio, se evaluó la capacidad del apósito autoadhesivo de silicona con poliacrilato, RespoSorb® Silicone Border (Paul Hartmann AG), para modular las MMP, la HNE y la HCP. Los resultados se compararon con los de seis apósitos de espuma de silicona, algunos de ellos con una capa de retención de poliacrilato y uno compuesto solo por la capa de contacto con la herida.

Aprobación ética

Este estudio no requirió aprobación ética.

Métodos

Apósitos evaluados

Se analizaron ocho apósitos:

- RespoSorb® Silicone Border (Paul Hartmann AG; apósito autoadhesivo de silicona con poliacrilato).
- ALLEVYN® Life (Smith+Nephew; apósito de espuma de silicona 1).
- Mepilex® Border Flex (Molnlycke; apósito de espuma de silicona 2).
- Biatain® Silicone (Coloplast; apósito de espuma de silicona 3).
- ALLEVYN® Gentle Border (Smith+Nephew; apósito de espuma de silicona 4).
- Aquacel® Foam (Convatec; apósito de espuma de silicona 5).
- Aquacel® Foam Pro (Convatec; apósito de espuma de silicona 6).
- N A™ Knitted Viscose (solo capa de contacto con la herida sin silicona).

Modulación de la actividad de las MMP

Los ocho apósitos (apósito autoadhesivo de silicona con poliacrilato, apósitos de espuma de silicona 1-6 y apósito compuesto solo por la capa de contacto con la herida) se cortaron de forma aséptica en trozos de 1,0 × 1,0 cm (por triplicado) y se colocaron en placas de 24 pocillos (Falcon; Corning, Reino Unido). Se activaron con 1 ml de agua desionizada. Los pocillos de control se prepararon solo con agua desionizada. Se prepararon soluciones de MMP-2 y MMP-9 humana recombinante (Abcam, Reino Unido) a 5 ng/ml según las instrucciones del fabricante y se añadió una alícuota de 250 µl de cada proteinasa a sus respectivos apósitos y pocillos de control. Las placas se incubaron a 37 ± 2 °C y 50 ± 5 rpm durante 24 horas. Tras la incubación, se retiraron los apósitos y se añadió 1 ml de solución salina tamponada con fosfato estéril (Scientific Laboratory Supplies) a cada pocillo. Las placas se incubaron de nuevo en una plataforma de agitación (50 ± 5 rpm) durante 1 hora a 37 ± 2 °C, y a continuación se recogieron los sobrenadantes y se agitaron en un vórtex. La cantidad de MMP-2 y MMP-9 recuperada de cada apósito se analizó utilizando los kits Human MMP2 SimpleStep ELISA® y Human MMP9 SimpleStep ELISA® (Abcam, Cambridge, Reino Unido), respectivamente, siguiendo las instrucciones del fabricante.

Las densidades ópticas se midieron a 450 nm y 550 nm para MMP-2 y a 450 nm y 570 nm para MMP-9. También se realizaron curvas de concentración estándar de cada MMP-2 y MMP-9 a las longitudes de onda correspondientes y los datos se representaron según las instrucciones del fabricante. Las densidades ópticas se normalizaron con respecto a la detección de fondo y se compararon con la curva estándar respectiva para obtener la concentración final de proteína.

Modulación de la actividad de la elastasa de neutrófilos humanos y de la calprotectina humana

Se prepararon ocho apósitos (apósito autoadhesivo de silicona con poliacrilato, apósitos de espuma de silicona 1-6 y apósito compuesto solo por la capa de contacto con la herida) de la misma manera que en el ensayo de MMP. Se prepararon soluciones de trabajo de elastasa de neutrófilos humanos (HNE) (10 000 pg/ml) y calprotectina humana (7000 pg/ml) recombinantes y se añadió una alícuota de 250 µl de cada proteína a los respectivos apósitos y pocillos de control. Las placas se incubaron y procesaron como se describió para el ensayo de MMP.

Para cada muestra individual, se analizaron 100 µl por duplicado utilizando el kit Human Neutrophil Elastase ELISA (Abcam, Reino Unido) o el kit Human Calprotectin ELISA (Abcam, Reino Unido). Las densidades ópticas se midieron a 450 nm y 550 nm, y se procesaron como se describió para el ensayo de MMP.

Análisis estadístico

Se evaluó la normalidad de los datos antes de realizar comparaciones individuales utilizando el análisis de Shapiro-Wilk. Las comparaciones de la media entre los tipos de apósitos se realizaron mediante la prueba t de Student con dos muestras. Los datos se consideraron significativos con $p < 0,05$, $p < 0,01$ o $p < 0,001$.

Resultados

Modulación de la captura de proteínas

Captura de MMP

Tras 24 horas de incubación con el apósito autoadhesivo de silicona con poliacrilato, se observó una reducción del 100 % en MMP-2 y MMP-9 ($p < 0,001$) en comparación con la capa de contacto con la herida. Todos los demás apósitos evaluados mostraron una reducción $< 48,1$ % en MMP-2. Cuando se analizaron para MMP-9, tres apósitos de espuma de silicona mostraron una reducción > 90 % en MMP-9 (apósito 2 = 92,00 %, apósito 3 = 93,25 % y apósito 5 = 92,78 %) en comparación con el apósito con solo capa de contacto con la herida, mientras que los demás apósitos de espuma de silicona (apósitos 1, 4 y 6) mostraron reducciones de entre el 38,5 % y el 47,8 % [Tabla 1 y Figura 1].

Captura de elastasa de neutrófilos humanos

Tras 24 horas de incubación con el apósito autoadhesivo de silicona con poliacrilato, se observó una reducción significativa $> 99,99$ % en la HNE ($p < 0,001$) en comparación con la capa de contacto con la herida [Tabla 1 y Figura 2]. En lo que respecta a los apósitos de espuma de silicona, los apósitos 3, 5 y 6 mostraron una reducción significativa > 98 %,

mientras que los apósitos 2 y 4 presentaron una reducción > 64 %. No se identificó ninguna reducción en la concentración de HNE en el apósito de espuma de silicona 1.

Captura de calprotectina humana

Tras 24 horas de incubación con el apósito autoadhesivo de silicona con poliacrilato, se observó una reducción significativa del 85,43 % en la calprotectina humana ($p < 0,001$) en comparación con la capa de contacto con la herida [Tabla 1 y Figura 3]. Los apósitos de espuma de silicona 1 y 3 mostraron una reducción < 74 % en la calprotectina humana. No se identificó ninguna reducción en la concentración de calprotectina humana en los apósitos de espuma de silicona 2, 4, 5 o 6.

Análisis

La cicatrización de heridas es un proceso complejo que se inicia tras una lesión cutánea. Se han desarrollado varios tipos de apósitos con composiciones distintas para el tratamiento de heridas. Un apósito óptimo mantiene la humedad de la herida, controla el exceso de exudado y proteinasas, y previene o controla las infecciones (Lin et al, 2016). La producción de exudado favorece la cicatrización al mantener la humedad del lecho de la herida, movilizar las células reparadoras de tejidos y eliminar el tejido desvitalizado. Un exceso de exudado puede retrasar el proceso de cicatrización, en parte debido al desequilibrio en los niveles de MMP y sus inhibidores (Brown, 2017; Kandhwal et al, 2022). La maceración, las fugas, el mal olor, el dolor, las molestias y el mayor riesgo de infección de la piel perilesional son problemas asociados a niveles elevados de exudado, típicos de las heridas

Tabla 1. Resumen de las concentraciones recuperadas de MMP-2, MMP-9, HNE y HCP en los pocillos de ensayo para todos los apósitos evaluados tras 24 horas de incubación.

Apósito	Concentración ± DE			
	MMP-2 (ng/ml)	MMP-9 (ng/ml)	HNE (pg/ml)	Calprotectina humana (pg/ml)
Solo capa de contacto con la herida	0,97 ± 0,06†	0,89 ± 0,19†	7.044,31 ± 812,75†	289,59 ± 22,87†
Apósito autoadhesivo de silicona con poliacrilato	0,00 ± 0,00*	0,00 ± 0,00*†	0,07 ± 8,37*	42,22 ± 8,62*
Apósito de espuma de silicona 1	0,74 ± 0,06*†	0,48 ± 0,10*†	7.688,79 ± 899,11†	166,47 ± 11,83*†
Apósito de espuma de silicona 2	0,52 ± 0,18*†	0,07 ± 0,02*†	2.601,93 ± 115,04*†	380,85 ± 65,48†
Apósito de espuma de silicona 3	0,66 ± 0,22†	0,06 ± 0,01*†	139,50 ± 953,25*	78,07 ± 24,08*
Apósito de espuma de silicona 4	1,76 ± 0,07*†	0,46 ± 0,05*†	3.340,23 ± 431,86*†	527,33 ± 502,89
Apósito de espuma de silicona 5	0,79 ± 0,12*†	0,06 ± 0,01*†	14,38 ± 2,49*†	485,59 ± 801,77
Apósito de espuma de silicona 6	0,75 ± 0,15*†	0,54 ± 0,13*†	0,00 ± 16,09*	2.046,02 ± 10,47*†

* = diferencia significativa en comparación con el apósito compuesto solo por la capa de contacto con la herida; † = diferencia significativa en comparación con el apósito autoadhesivo de silicona con poliacrilato. DE = desviación estándar.

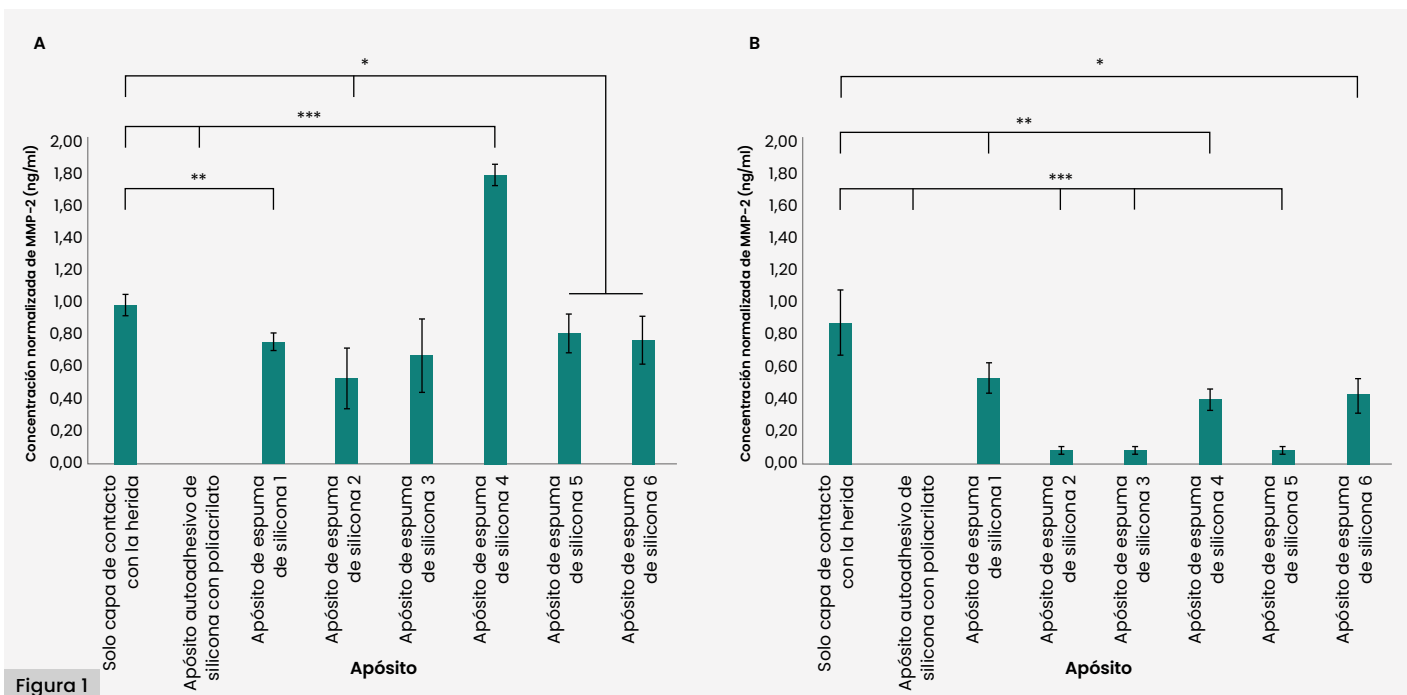


Figura 1. Concentraciones de (A) MMP-2 y (B) MMP-9 recuperadas de los pocillos de ensayo tras 24 horas de incubación con cada apósito para heridas. Los datos de concentración media de cada apósito se normalizaron con respecto a un valor de control medio «sin apósito». Prueba t de Student de dos muestras: * = $P < 0,05$; ** = $P < 0,01$; *** = $P < 0,001$.

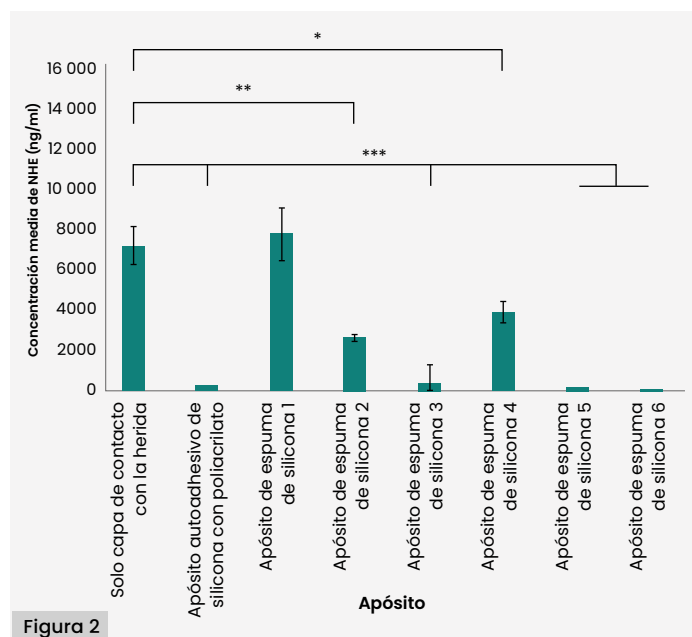


Figura 2. Concentraciones de HNE recuperadas de los pocillos de ensayo tras 24 horas de incubación con cada apósito para heridas. Los datos de concentración media de cada apósito se normalizaron con respecto a un valor de control medio «sin apósito». Prueba t de Student de dos muestras: * = $P < 0,05$; ** = $P < 0,01$; *** = $P < 0,001$.

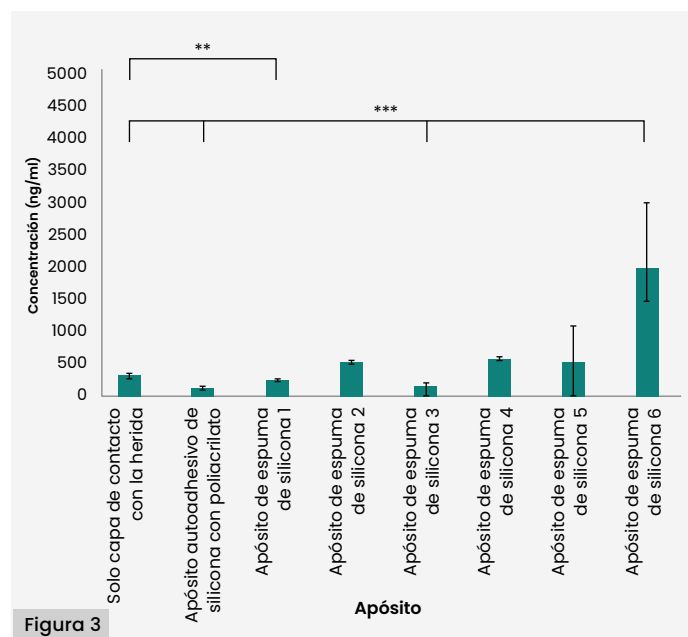


Figura 3. Concentraciones de calprotectina humana recuperadas de los pocillos de ensayo tras 24 horas de incubación con cada apósito para heridas. Los datos de concentración media de cada apósito se normalizaron con respecto a un valor de control medio «sin apósito». ** = $P < 0,01$, *** = $P < 0,001$.

crónicas (Brown, 2017). Por lo tanto, el control del exceso de exudado es un proceso crítico en el tratamiento de las heridas y representa un importante desafío en la práctica clínica. Este estudio presenta una comparación de las capacidades de los distintos apósitos para modular varias proteínas clave en el proceso de cicatrización.

Las MMP son responsables de iniciar la degradación del tejido cutáneo dañado durante

la cicatrización. Si bien la presencia de estas proteinasas producidas por las células inmunitarias es esencial para activar el proceso de cicatrización, su actividad tiende a disminuir en fases posteriores debido a la acción de inhibidores tisulares. En las heridas de difícil cicatrización suelen detectarse proporciones anómalas de MMP/inhibidores, lo que indica un posible efecto negativo de las MMP en las fases finales de la cicatrización (Barrett et al, 2020).

Esto incluye heridas crónicas como las úlceras del pie diabético (Liu et al, 2009; Muller et al, 2008).

En el presente estudio, de los ocho apósitos evaluados por su capacidad para modular MMP-2 y MMP-9, solo el apósito autoadhesivo de silicona con poliacrilato fue capaz de lograr una reducción total de ambas proteinasas. Este resultado sugiere que dicho apósito constituye una opción mejorada para el tratamiento de heridas crónicas difíciles de curar en comparación con los apósitos de espuma.

La HNE actúa tanto como proteasa enzimática como agente antimicrobiano; se almacena en los gránulos azurófilos y se libera en fases más tardías que otras proteasas como las MMP (Wilgus et al, 2013). La degradación de la matriz extracelular favorece la extravasación de neutrófilos durante la inflamación (Watanabe et al, 1990). Sin embargo, se han detectado concentraciones elevadas en heridas crónicas (Vogl et al, 2004), y el aumento de la actividad de las proteasas puede incrementar el daño epitelial (Wilgus et al, 2013). El apósito con poliacrilato mostró una capacidad de captura de HNE significativamente superior a la mayoría (4/6) de los apósitos a base de espuma, con una concentración promedio de 0,07 pg/ml en la placa después del período de absorción.

La HCP desempeña un papel importante en la modulación del proceso inflamatorio y en el reclutamiento de biomoléculas (como los leucocitos) hacia el foco de inflamación durante la fase inicial de cicatrización (Vogl et al, 2004). Su presencia también contribuye a la quimiotaxis de los neutrófilos (Jukic et al, 2021). Sin embargo, si no se controla, un exceso de HCP puede causar un efecto perjudicial en los tejidos inflamados (Yui et al, 2003).

En el presente estudio, los apósitos con poliacrilato mostraron una mayor capacidad de captura de HCP que los apósitos de espuma, con una concentración significativamente mayor a la de 3 de esos 6 apósitos. Favorecer la eliminación del exudado en la zona de la herida previene los efectos negativos de la HCP si la inflamación se prolonga, contribuyendo así al curso normal de la cicatrización.

Las heridas con niveles moderados o elevados de exudado se tratan principalmente con apósitos con poliacrilato, mientras que los apósitos de espuma, alginato, hidrofibra e hidropolímero se recomiendan como opciones de segunda línea (Velickovic et al, 2023), en consonancia con la mayor eficacia de absorción de los apósitos con poliacrilato observada en comparación con los apósitos a base de espuma (Cutting y Westgate, 2012; Veličković et al, 2022). Los apósitos con alta capacidad de absorción minimizan la frecuencia de los cambios de apósito durante el tratamiento de la herida, lo que tiene un impacto directo en el tiempo, los costes y la calidad de vida del paciente (Barrett et al, 2020). Los apósitos con poliacrilato han demostrado que mejoran los procesos de cicatrización de heridas con niveles

de exudado moderados o elevados, reduciendo el daño en la piel perilesional y, en consecuencia, el dolor del paciente (Barrett et al, 2020).

Las diferencias estructurales entre los distintos tipos de apósitos pueden contribuir a las variaciones observadas en los niveles de proteínas en el exudado. En el caso de los apósitos con poliacrilato, las capas están diseñadas para retener los fluidos en la capa de absorción, lejos de la herida, lo que podría explicar su mayor capacidad de retención frente a los apósitos de espuma.

Conclusión

El apósito autoadhesivo de silicona con poliacrilato demostró ser una opción más eficaz para afecciones que simulan heridas con problemas de cicatrización o niveles elevados de inhibidores de la cicatrización. Este apósito modula con éxito el exceso de proteinasas en comparación con los apósitos similares a base de espuma, reduciendo las posibilidades de contaminación y la necesidad de cambios frecuentes de apósito. Teniendo en cuenta los múltiples aspectos a evaluar en los apósitos para heridas, este estudio *in vitro* sugiere que el apósito autoadhesivo de silicona con poliacrilato puede aportar una serie de beneficios clínicos relevantes para los pacientes durante el tratamiento de las heridas. No obstante, es necesario seguir investigando los beneficios reales del apósito autoadhesivo de silicona con poliacrilato en situaciones clínicas reales. ●

Agradecimientos: Los autores agradecen al Dr. Fabien Merkel su contribución en la fase inicial del estudio.

Bibliografía

- Barrett S, Rippon M, Rogers AA (2020) Treatment of 52 patients with a self-adhesive siliconised superabsorbent dressing: a multicentre observational study. *J Wound Care* 29(6):340–9
- Brown A (2017) Managing exudate and maceration in venous leg ulceration within the acute health setting. *Br J Nurs* 26(Suppl 20): S18–24
- Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C et al (2020) The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *Int J Mol Sci* 21(24): 9739
- Cutting K, Westgate SJ (2012) Super-absorbent dressings: how do they perform in vitro? *Br J Nurs* 21(20): 14
- Ferreira AV, Perelshtein I, Perkas N et al (2017) Detection of human neutrophil elastase (HNE) on wound dressings as marker of inflammation. *Appl Microbiol Biotechnol* 101(4): 1443–54
- Fujishima S, Aikawa N (1995) Neutrophil-mediated tissue injury and its modulation. *Intensive Care Med* 21(3): 277–85
- Gefen A, Alves P, Beekman D (2023) Mechanical and contact characteristics of foam materials within wound dressings: theoretical and practical considerations in treatment. *Int Wound J* 20(6): 1960–78
- Henriksen PA, Sallénave JM (2008) Human neutrophil elastase: mediator and therapeutic target in atherosclerosis. *Int J Biochem Cell Biol* 40(6–7): 1095–100
- Hu SP, Harrison C, Xu K et al (1996) Induction of the chemotactic S100 protein, CP-10, in monocyte/macrophages by lipopolysaccharide. *Blood* 87(9): 3919–28

- Jukic A, Bakiri L, Wagner EF et al (2021) Calprotectin: from biomarker to biological function. *Gut* 70(10): 1978–88
- Kandhwal M, Behl T, Singh S et al (2022) Role of matrix metalloproteinase in wound healing. *Am J Transl Res* 14(7): 4391–405
- Kolahreaz D, Ghasemi-Mobarakeh L, Liebner F et al (2024) Approaches to control and monitor protease levels in chronic wounds. *Adv Therap* 7(5): 2300396
- Krejner A, Grzela T (2015) Modulation of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 activity by hydrofiber-foam hybrid dressing - relevant support in the treatment of chronic wounds. *Cent Eur J Immunol* 40(3): 391–4
- Krishnaswamy VR, Mintz D, Sagi I (2017) Matrix metalloproteinases: The sculptors of chronic cutaneous wounds. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 1864(11 Pt B): 2220–7
- Lin YH, Hsu WS, Chung WY et al (2016) Silver-based wound dressings reduce bacterial burden and promote wound healing. *Int Wound J* 13(4): 505–11
- Liu Y, Min D, Bolton T et al (2009) Increased matrix metalloproteinase-9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 32(1): 117–9
- Muller M, Trocme C, Lardy B et al (2008) Matrix metalloproteinases and diabetic foot ulcers: the ratio of MMP-1 to TIMP-1 is a predictor of wound healing. *Diabetic Med* 25(4): 419–26
- Power G, Moore Z, O'Connor T (2017) Measurement of pH, exudate composition and temperature in wound healing: a systematic review. *J Wound Care* 26(7): 381–97
- Sabino F, auf dem Keller U (2015) Matrix metalloproteinases in impaired wound healing. *Metalloproteinase Med* 2015(2): 1–8
- Schonthaler HB, Guinea-Viniegra J, Wculek SK et al (2013) S100A8-S100A9 protein complex mediates psoriasis by regulating the expression of complement factor C3. *Immunity* 39(6): 1171–81
- Shaw TJ, Martin P (2009) Wound repair at a glance. *J Cell Sci* 15(122): 3209–13
- Veličković VM, Chadwick P, Rippon MG et al (2020) Cost-effectiveness of superabsorbent wound dressing versus standard of care in patients with moderate-to-highly exuding leg ulcers. *J Wound Care* 29(4): 235–46
- Velickovic VM, Lembelembe JP, Cegri F et al (2023) Superabsorbent wound dressing for management of patients with moderate-to-highly exuding chronic leg ulcers: an early stage model-based benefit-harm assessment. *Int J Low Extrem Wounds* 22(2): 345–52
- Veličković VM, Prieto PA, Krga M, Jorge AM (2022) Superabsorbent wound dressings versus foams dressings for the management of moderate-to-highly exuding venous leg ulcers in French settings: an early stage model-based economic evaluation. *J Tissue Viability* 31(3): 523–30
- Vogl T, Ludwig S, Goebeler M et al (2004) MRP8 and MRP14 control microtubule reorganization during transendothelial migration of phagocytes. *Blood* 104(13): 4260–8
- Watanabe H, Hattori S, Katsuda S et al (1990) Human neutrophil elastase: degradation of basement membrane components and immunolocalization in the tissue. *J Biochem* 108(5): 753–9
- Wilgus TA, Roy S, McDaniel JC (2013) Neutrophils and wound repair: positive actions and negative reactions. *Adv Wound Care* 2(7): 379–88
- Yui S, Nakatani Y, Mikami M (2003) Calprotectin (S100A8/S100A9), an inflammatory protein complex from neutrophils with a broad apoptosis-inducing activity. *Biol Pharm Bull* 26(6): 753–60