مهندسی بافت استخوانی فک و صورت و جمجمه: مروری بر فاکتورهای رشد

سعیدرضا معتمدیان[*1]، کیخسرو خسرویانی[2]، فرشاد قلی پور[3]، هدی جهانی[4]، نصرت شهمیر[5]

1) کمیته تحقیقات دانشجویان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
2) مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
3) دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
4) گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام
5) گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی ، دانشگاه علوم پزشکی ایلام

تاریخ دریافت: 91/8/9 **تاریخ پذیرش: 91/11/14**

چکیده

مهندسی بافت، دانش طراحی و ساخت بافت هایی مانند استخوان فک و صورت است. سه فاکتور کلیدی مهندسی بافت، عبارتند از: سیگنال های مورفوژنز، سلول های بنیادی پاسخ دهنده، و داربست ها. در این میان، سیگنال های خارج سلولی که هدایت کننده مورفوژنز سلول ها هستند، نقش مهمی را در مهندسی بافت ایفا می کنند. در این مقاله، سعی بر این بود که مطالعات انجام شده بر روی مهندسی بافت استخوان فک و صورت، با تمرکز بر فاکتورهای رشد مورد استفاده، مورد بازبینی قرار گیرند. مرور مقالات ایندکس شده در مدلاین نشان داد که تنوع زیادی در مورد فاکتورهای رشد مورد استفاده در بازسازی استخوان فک وجود دارد و لزوم استانداردسازی این شیوه، برای رسیدن به آینده ای متکی بر مهندسی بافت در درمان ضایعات استخوانی ضروری به نظر می رسد.

واژه های کلیدی: فک و صورت، مهندسی بافت، بازسازی استخوان، فاکتور رشد

* **نویسنده مسئول:** کمیته تحقیقات دانشجویان، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

E-mail: SR.Motamedian@yahoo.com

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

مقدمه

یکی از مهم ترین چالش های دانشمـــندان، دندان پزشکان، پزشکان و حتی بیماران یافتن راهی مناسب برای بازسازی استخوان و ترمیم ضایعات استخوانی می باشد،(1). امروزه مهندسی بافت تلاش دارد راه حل جدید و کارآمدی برای درمان دیفکت های استخوانی ارائه دهد. مهندسی بافت به صورت کلاسیک نیاز به سه جزء سلول های استئوژن، داربست و فاکتور رشدی دارد،(2). اما اگر ضایعه نسبتاً کوچک باشد، داربست به تنـــهایی یا به همراه فاکتور رشـــدی به کار می رود و سلـــــول های محـــل برای تـــــرمیم ضایعه کفـــایت می کنـــــند. این روش که Guided Tissue Regeneration (GTR) نام دارد،(3)، در بازسازی ضایعات استخوان آلوئولار وریج آلوئولار بی دندانی به کار می رود،(۴،۵). در این روش، داروها و فاکتورهای رشدی پروتئینی موثر بر رشد استخوان به داربست های پلیمری تجزیه پذیر بـــاند می شوند و با تجزیه داربست، این فاکتورها تدریجاً آزاد می شوند و یا در بین زنجیره های پلـــیمری به دام می افتند و به عنوان فاکتورهای اولیه استئوژنیک در محل ضایعه عمل می کنند.(1)

راه های متفاوتی برای انتقال دارو ها و فاکتورهای رشدی در درمان ضایعات وجود دارد اما به طور کلی می توان آن ها را به دو دسته سسیستمیک و موضعی تقسیم بندی کرد. در روش سیستمیک دارو وارد خون می شود و به محل ضایعه انتقال داده می شود که در این روش احتمال overdose و ایجاد توکسیسیتی در کبد و کلیه بیشتر است، هم چنین میزان نفوذ و اثرگذاری بر روی ترمیم پائین تراست،(6)، اما در انتقال داروها به روش موضعی میزان اثر دارو بیشتر است هم چنین آزاد سازی تدریجی دارو کمک بسیار زیادی به اثرگذاری دارو می کند زیرا در این روش دارو در زمان خاص و به مقدار خاصی آزاد می شود و باعث تحریک تکثیر سلول ها می شوند،(1). به همین دلیل می توان گفت انتـقال موضـــعی داروها روش درمـــانی مناسب تری ست. زنده ماندن بافت استخوانی وابسته به عروق خونی است. کاربرد فاکتورهای رشد عروقی به همراه داربست، می تواند به این مسئله کمـــک کند،(7). GTR در دندان پزشکی رژنراتیو استفاده زیادی دارد. هر چند استفاده های آن در تحقیقات، بسیار فراتر از کاربردهای کلینیکی آن است. در مرور نظام مندی که توسط تیم ما قبلاً صورت گرفت، انواع داربست های به کار گرفته شده در مهندسی بافت استخوان با کاربرد سلول های بنیادی، مرور شد،(2). لذا این مطالعه با هدف مرور مطالعاتی که از فاکتورهای رشـــد استـــخوانی برای درمـــان ضـــایعـــات کرانیوماگزیلوفاشیال استفاده کرده اند صورت گرفته است و مطالعاتی که در آن ها فاکتورهای رشدی به همراه سلول های بنیادی به کار گرفته شده بود، از مطالعه خارج شدند. جستجو در بانک اطلاعاتی PubMed و بـا استفـــاده از تـــرکیـــب لغـــات bone regeneration ، tissue engineering، growth factor + scaffold، allograft، xenograft، Controlled release، Guided Guided Bone ،Tissue Regeneration Regeneration، در بازه زمانی از سال 2002 تا 2012 انجام شده است.

فاکتورهای رشد

فاکتور های رشد، پروتئین هایی هستند که باعث افزایش تکثیر و تمایز سلولی می شـــوند،(1). این مولکول ها می توانند هورمون ها یا سایتوکاین ها باشند که به گیرنده های خود در سطح سلول متصل می شوند. راموشبی، روز و وارکی در مطالعه ای مروری، پتانسیل فاکتورهای رشـــدی در بازســـازی استخوان و هم چنیـــن بعضی از سیستم های انتقال دهنده این فاکتورهای رشدی را توصیف کرده اند.(10-8)

این فاکتور های رشدی بر روی داربست ها قرار می گیرند و با تجزیه شدن تدریجی داربست ها این فاکتورها آزاد شده و با قـــرارگیری بر روی گـــیرنده اختصاصی خود باعث تحریک استخـــوان ســـازی می شوند. از جمله این فاکتورهای رشدی می توان به Bone Morphogenetic Proteins (BMPs)، Platelet Derived Growth Factor (PDGF)، basic fibroblast growth factor (FGF2) و Tumor Growth Factor-beta (TGFβ) اشاره کرد که در مطالعات مختلفی مـــورد استـــفاده قرار داده

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

شده اند،(15-11). فاکتورهای رشد دخیل در مهندسی بافت استخوان، به سه دسته osteoinducers و osteopromotors و bioactive peptides تقسیم می شوند. در دو دسته اول، معمولاً فاکتورهای رشد قرار می گیرند که پروتئین هایی با وزن مولکولی 6 تا 45 کیلودالتون بوده و در تنظیم فعالیت های بیولوژیکی مانند پیام رسانی گیرنده ها، سنتز DNA و تکثیر سلول ها نقش دارند.

کنترل محل قرارگیری فیزیکی فاکتور رشد، غلظت آن و تداوم ترشح آن، از چالش های جدی در مهندسی بافت است. در طراحی سیستم آزادسازی فاکتور رشد برای مهندسی بافت استخوان، شناخت خصوصیات بیولوژیک هر یک از این فاکتورها، حائز اهمیت می باشد.(جدول شماره 1)

جدول شماره 1. فاکتورهای رشد موثر در مهندسی بافت استخوان

فاکتور رشد	منبع	نقش
فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGFs)	ماکروفاژ، سلول های مزانشیمال، استئوبلاست ها	تکثیر سلول های مزانشیمی، کندروسیت ها و استئوبلاست ها
فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت (PDGFs)	پلاکت، ماکروفاژ، سلول های اندوتلیال	تکثیر سلول های مزانشیمی، کندروسیت ها و استئوبلاست ها کموتاکسی ماکروفاژها
فاکتور رشد شبه انسولینی (IGFs)	کبد، ماتریکس استخوان، استئوبلاست ها، کندروسیت ها، میوسیت ها	تکثیر و تمایز سلول های پیشساز استخوان
فاکتور رشد تغییر شکل دهنده (TGF-β)	پلاکت ها، استخوان، ماتریکس خارج سلولی	تکثیر سلول های مزانشیمال تمایز نیافته را تحریک می کند
پروتئین های مورفوژنتیک استخوان(BMPs)	ماتریکس خارج سلولی استخوان، استئوبلاست ها، سلول های پیشساز استخوان	تمایز سلول های مزانشیمال به کندروسیت ها و استئوبلاست ها تمایز سلول های پیشساز استخوان به استئوبلاست ها تاثیر بر نمو جنینی

Bone Morphogenetic Proteins

از زمان کشف خصوصیات استئواینداکتیو ماتریکس دمینرالیزه استخوان(DBM)، نقش BMPs در تشکیل و تمایز استخوان بسیار مورد توجه قرار گرفته است،(۱۶،۱۷). این پروتئین، از دسته گلیکوپروتئین های غیرکلاژنی بوده و تاکنون، 15 نوع مختلف از آن ها شناسایی شده است.(18)

این فاکتور های رشدی به خانواده بزرگ TGF ها تعلق دارند که در تشکیل اسکلت حائز اهمیت هستند. BMP2 بر روی استئوژنزیس تأثیر دارد و برای درمان شکستگی های nonunion کاربرد دارد. این کاربرد کلینیکی BMP2 باعث شده است تا محققان زیادی راه های مختلفی را برای انتقال این فاکتور به محل زخم و آزادسازی تدریجی آن آزمایش کنند. به همین دلیل داربست های گوناگونی برای این کار مورد استفاده قرار گرفته است.(۱،۱۱)

BMP4 نیز مانند سایر BMP ها به خانواده بزرگ TGF ها تعلق دارد و در تشکیل استخوان و غضروف نقش دارد. عمل این فاکتور رشدی می تواند با chordin، noggin و follistatin سرکوب شود،(1). BMP7 نیز در این خانواده قرار دارد که بر روی استئوبلاست ها و سلول های پالپ دندانی و فیبروبلاست ها تأثیر می گذارند و باعث مینرالیزاسیون می شوند.(19)

اهمیت BMPs در ترمیم استخوان در مطالعات مختلفی مورد توجه قرار گرفته است. Han و همکاران، در مطاله ای که بر نقص استخوانی ماندیبل خرگوش که تحت distraction قرار گرفته بود، انجام دادند، مشاهده کردند که میزان بیان BMP-2 وBMP-4 در سلول ها، در طول دوره distraction به شدت افزایش یافته و به این نتیجه رسیدند که BMPs در تبدیل

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

تحریکات مکانیکی به پاسخ های بیولوژیکی نقش دارند.(20)

Transforming Growth Factor β

TGFβ سه نوع مختلف دارد که هرکدام وزن مولکولی و تأثیر خاصی بر سلول ها دارند. TGFβ نوع اول مولکولی با وزن مولکولی پائین است و بر روی ترمیم زخم ها موثر است. این پروتئین بر روی فعالیت سلول ها از جمله رشد، تکثیر، تمایز سلول ها و آپاپتوز سلول ها موثر است.(8)

فاکتور رشد TGF β، فانکشن های متعددی در رشد و تمایز سلول ها و ترشح ماتریکس خارج سلولی دارد،(21). Lind و همکاران، اثر مثبت این فاکتور را ترمیم نقص استخوانی تیبیای خرگوش گزارش کردند.(22)

Ripamonti و همکاران نیز گزارش کردند که اثر BMP-7 بر تمایز سلول های بنیادی به استئوبلاست ها، در حضور دوز پایینی از TGF β-1 افزایش می یابد.(23)

Fibroblast Growth Factors

FGF پروتئین اتصال یابنده به هپارین است که بر روی سلول های اندوتلیال و فیبروبلاست تأثیر می گذارد،(1). این فاکتور با کمک Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) به میزان بسیار بیشتری باعث عروق سازی می شود،(24)، که این در ترمیم زخم ها بسیار حائز اهمیت است. این فاکتور به علت وزن کم مولکولی به عنوان فاکتور اتوکراین شناخته می شود. پاور و همکاران نشان دادند که FGF به طور چشمگیری میزان حجم استوئید و سطح استئوبلاست و استوئید را افزایش می دهد و سطح استئوکلاست را بسیار کاهش می دهد.(25)

فاکتور رشد فیبروبلاستی(FGF) در آنژیوژنز و مورفوژنز استئوبلاست ها نقش دارد،(26). Nakamura و همکاران، اثر این فاکتور را بر روی تیبیای شکسته سگ آزمایش کردند و نقش موثر آن را در سرعت بازسازی استخوان، تحمل استرس های وارد شده و جذب انرژی گزارش کردند.(27)

مطالعه Lisignoli و همکاران نیز اثر داربست هیالورونیکی را در محیط فاقد یا دارای bFGF را بر تمایز سلول های بنیادی مزانشیمال انسانی بررسی کرده و گزارش کردند که سلول ها در حضور این فاکتور، تمایز بهتری را از خود نشان می دهند.(28)

Insulin-like Growth Factor

فاکتور رشد مشابه انسولین(IGF)، اثر آنابولیکی بر متابولیسم استخوان دارد. تحقیقات نشان داده است که دو نوع فاکتور IGF-1 و IGF-2 ، در تکثیر سلول های استئوبلاست و استئوکلاست و سنتز ماتریکس نقش دارند،(21). مطالعه Jehle و همکاران، بر روی رابطه سطح این فاکتور و استئوپروز در پیری نشان داد که کاهش IGF باعث اختلالاتی در متابولیسم استخوان و افزایش استعداد شکستگی در بیماران می شود.(29)

Thaller و همکاران، در مطالعه اثر IGF-1 بر نقایص کالواریای خرگوش، مشاهده نمودند که در گروه آزمایش، ترمیم استخوان یک هفته پس از درمان، شروع شده و در عرض 6 هفته استخوان کامل تشکیل شد. در حالی که در گروه کنترل، تشکیل استخوان با تاخیر 8 هفته ای مشاهده گردید.(30)

Platelet-Derived Growth Factor

فاکتور رشد مشتق از پلاکت ها(PDGF)، به وسیله سلول های مختلفی مانند پلاکت ها، ماکروفاژها و سلول های اندوتلیالی سنتز می شود،(31). مطالعات نشان داده است که این فاکتور در تکثیر استئوبلاست ها، نقش دارد. این فاکتور به خصوص در بهبود شکستگی ها، نقش مهمی را ایفا می کند،(32). Nash و همکاران، اثر این فاکتور را در تشکیل استخوان، با استفاده از استئوتومی تیبیای خرگوش بررسی کردند،(33). پس از 28 روز، مقایسه گروه های دارای فاکتور و گروه کنترل نشان داد که تمایز استئوژنیک بیشتری در گروه آزمایش رخ داده است.

در یک مطالعه بالینی،(34)، بیماران دارای نقایص استخوانی پریودنتال، تحت درمان PDGF-BB و IGF-1 قرار گرفتند. نتایج نشان داد که در بیمارانی که دوز بالایی از PDGF را دریافت کرده بودند، تشکیل استخوان آلوئولار به میزان قابل توجهی افزایش یافته است.

Giannobile و همکاران نیز در مطالعه بر روی اثر ترانسفکت سلول های سطح ریشه دندان، با ژن، نشان دادند که تکثیر این سلول ها تحریک شده و

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

می تواند در مهندسی بافت استخوان آلوئولار مؤثر باشد.(35)

کاربرد فاکتورهای رشد به همراه داربست های استخوانی:

خلاصه کاربرد فاکتورهای رشدی به همراه داربست های استخوانی در جدول شماره 2 آورده شده است.

در مطالعه ای در سال 2011 از PDGF-BB به همراه داربست آلوگرفت particulate bone برای آماده سازی موفقیت آمیز محل آگمانتاسیون سینوس و آگمانتاسیون ریج استفاده کردند،(12). مطالعه ای که برای بررسی میزان ترمیم استخوان در استخوان جمجه موش های صحرایی با استفاده از BMP2 و داربست calcium-deficient hydroxyapatite(CDHA) که توسط چیتوزان سولفات پوشیده شده بود(CDHA/BMP2/SCS)، انجام شد، نشان داد که بررسی میزان ترمیم ضایعات هشت هفته بعد از قرار دادن داربست و فاکتور رشدی، می توان نتیجه گرفت که پوشش چیتوزان سولفات میزان آزاد سازی فاکتور رشدی BMP2 را بیشتر می کند که این باعث تشکیل بیشتر استخون در محل ضایعه می شود.(11)

مطالعه ای با عنوان بررسی اثر سینرژیک تشکیل استخوان با استفاد از ترکیب فاکتور رشدی بیان شده توسط آدنوویروس و داربست چیتوزان/کلاژن توسط Zhang و همکارانش در سال 2009 انجام شد. ژانگ و همکارانش برای این مطالعه در داربست چیتوزان/کلاژن دو فاکتور رشدیBMP7 و PDGF-B را با استفاده از ناقل آدنوویروس بیان کردند. آن ها ضایعات استخوانی را در دو طرف مندیبل سگ ایجاد کردند و سپس داربست ها را در محل defect قرار دادند. مطالعات هیستولوژیکی در هفته های چهار و هشت و بعد از کشتن سگ ها در هفته 12 انحام شد و نشان داد که تشکیل استخوان در داربستی که ترکیبی از از دو فاکتور رشدی را دارد بیشتر از زمانی است که هر یک از فاکتورها به تنهایی به کار می روند.(14)

Cardaropoli درمانی را گزارش کرد که در آن با استفاده از بلوک های deproteinized bovine bone و فاکتور رشدی recombinant PDGF-BB human (rh)، افزایش ارتفاع ریج صورت گرفته بود. در این مطالعه 55 روز بعد از خارج کردن دندان های اینسیزوز فک پائین، در محل دندان های خارج شده ایمپلنت های استخوانی NT قرار داده شد و در defect استخوانی نه میلی متری موجود، بلوک های استخوانی زنوگرفت و فاکتور رشدی rhPDGF-BB قرار داده شد. بعد از دو هفته ترمیم کامل بافت نرم دیده شد. بعد از شش ماه جراحی مجدد صورت گرفت و در آن ترمیم کامل استخوانی مشاهده شد. هم چنین ارزیابی های رادیوگرافی، اتصال کامل استخوان پیوندی با استخوان های باقی مانده و حداکثر اتصال استخوان با ایمپلنت قرار داده شده را نشان داد. این مطالعه نشان داد که می توان از ترکیب rhPDGF-BB و بلوک های استخوانی برای افزایش ارتفاع ریج استفاده کرد.(36)

در سال 2009 مطالعه ای ترمیم پریودنتالی ضایعات داخل استخوانی سگ ها با استفاده از داربست βTCP و فاکتور رشدی FGF صورت گرفت. بررسی های هیستولوژیکی بعد از دو، چهار و هشت هفته انجام شد که نشان داد میزان تشکیل استخوان و سمنتوم به میزان چشمگیری از گروه شاهد بیشتر بود،(13). بررسی میزان تشکیل استخوان در آگمانتاسیون ریج با استفاده از rhPDGF-BB و داربست deproteinized bovine bone توسط میکروسکوپ های الکترونی نشان داد که ترکیب، ساختار و خواص فیزیکی استخوان بازسازی شده با استخوان خود فرد تفاوت چندانی ندارد،(37). Caratens و همکاران برای بررسی بازسازی ضایعه ای به اندازه ی 10 سانتی متر در مندیبل خوکی با استفاده از BMP2 و absorbable collagen sponge (ACS)، ابتدا BMP2 را به داربست باند کردند و سپس داربست و فاکتور رشدی را در محل ضایعه قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که با این روش ساده می توان ضایعات را با نتایج خوبی بازسازی کرد.(38)

در سال 2006، مطالعه ای تأثیر فاکتور رشدی فیبروبلاست ها(FGF) و داربست های PLA را بر روی ترمیم ضایعه شش میلی متری کالواریای موش

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

صحرایی بررسی کرد. بررسی های هیستولوژی نشان داد که به مقدار کم تا متوسطی استخوان تشکیل شده است. این مطالعه نشان داد که استفاده از PLA در ترکیب با FGF تأثیر چندانی در ترمیم ضایعات وسیع جمجمه موش ندارد،(39). در همان سال مطالعه ای تأثیر فاکتور رشدی rhPDGF-BB به همراه داربست βTCP بر روی turnover استخوان در هنگام ترمیم های پریودنتال بررسی کرد. در این مطالعه 47 بیمار که دارای بیماری های پریودنتال شدید مزمن بودند به مدت 2 هفته به صورت طولی تحت بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه با استفاده از بیومارکرهای استخوانی، turnover استخوان را سنجیدند. و نشان دادند که PDGF-BB می تواند وضعیت پریودنتال دندان های دارای دیفکت های استخوانی را بهبود بخشد.(40)

Srouji در مطالعه ای برای ترمیم ضایعات استخوانی مندیبل موش با استفاده از TGFβ1 و insulin-like growth factor-1 (IGF-1) به همراه یک هیدروژل، ترمیم ضایعات بعد از سه وشش هفته بررسی کردند و نشان دادند که شکل سه بعدی استخوان بازسازی شده است. و به این نتیجه رسیدند که داربست هیدروژل و فاکتور رشدی روشی جدیدی برای ترمیم غیر جراحی استخوانی است.(15)

جدول شماره 2 . کاربرد فاکتورهای رشد

نویسندگان	سال انتشار مقاله	محل وشکل ضایعه	نوع داربست	فاکتور رشد
Nevins et al. (12)	2011	کف سینوس و ریج بی دندانی	Particulate bone	PDGF-BB
Zhao et al. (11)	2011	کالواریا	CDHA /SCS	BMP2
Zhang et al. (14)	2009	6*5*4 میلی متر مندیبل	Chitosan/Collagen	BMP7 و PDGF-B
Cardaropoli (36)	2009	9 میلی متری مندیبل	deproteinized bovine bone	PDGF-BB
Oi et al. (13)	2009	5×5×5 میلی متر مندیبل پریودونتال	βTCP	FGF
Rocchietta et al. (37)	2007	ریج بی دندانی	deproteinized bovine bone	PDGF-BB
Carstens et al. (16)	2005	10 سانتی متری مندیبل	absorbable collagen sponge	BMP2
Gómez et al. (14)	2006	6 میلی متری کالواریا	PLA	FGF
Sarment et al. (40)	2006	پریودونتال	βTCP	PDGF-BB
Srouji et al. (15)	2005	مندیبل	Hydrogel	IGF-1 و TGFβ1

بحث و نتیجه گیری

مهندسی بافت اگرچه بالقوه به عنوان راه حلی مناسب برای جایگزینی روش های درمانی رایج مطرح می شود، اما تاکنون نتوانسته است به طور کلینیکی درمان قطعی برای ضایعات استخوانی ارائه کند. در حال حاضر کاربرد کلینیکی GBR محدود به درمان ضایعات چند دیواره پریودونتال است و نتایج مطالعات از استفاده از ترکیب داربست و فاکتور رشدی برای درمان ضایعات وسیع تر حمایت نمی کند. مزیت عمده GBR نسبت به روش های به کارگیری سلول های بنیادی در درمان ضایعات، سادگی و هزینه و زمان کمتر آن است که در صورت رسیدن به مواد و ترکیبات ایده آل برای ساخت داربست، احتمال فراگیر شدن آن را در کلینیک افزایش

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

می دهد. فاکتورهای رشدی می توانند باعث تسریع و تحریک استخوان سازی شوند اما آزادسازی کنترل شده و به موقع آن از اهمیت ویژه ای برخوردار است که این نیاز باید از طریق به کارگیری داربست مناسب تامین شود. امکان اتصال فاکتور رشدی به داربست به طوری که داربست در طی تجزیه در بافت، این فاکتورها را به آهستگی آزاد کند وجود دارد. اما باز هم تا رسیدن به داربست ایده آل که بتواند سایر نیاز های ترمیم استخوان را هم تامین کند، راه زیادی باقی است.

علاوه بر این، مطالعات بیشتری باید بر روی رابطه انواع فاکتورها با هم، و رابطه فاکتورها با ماتریکس خارج سلولی، انجام شود.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از راهنمایی ها و کمک های خانم دکتر فهیمه سادات طباطبایی و آقای دکتر آرش خجسته تشکر می کنند.

References

1-Cartmell S. Controlled release scaffolds for bone tissue engineering. J Pharm Sci 2009;98:430-41.
2-Tabatabaei FS, Motamedian SR, Gholipour F, Khosraviani K, Khojasteh A. Craniomaxillofacial Bone Engineering by Scaffolds Loaded with Stem Cells: A Systematic Review. J Dent Sch 2012;30:113-30.
3-Bianco P, Robey PG. Stem cells in tissue engineering. Nature 2001;414:118-21.
4-Nyman S, Lindhe J, Karring T, Rylander H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. J Clin Periodontol 1982;9:290-6.
5-Nyman S, Lang NP, Buser D, Bragger U. Bone regeneration adjacent to titanium dental implants using guided tissue regeneration: a report of two cases. Int J Oral Maxillofac Implants 1990;5:9-14.
6-Haidar ZS, Hamdy RC, Tabrizian M. Delivery of recombinant bone morphogenetic proteins for bone regeneration and repair. Part B: Delivery systems for BMPs in orthopaedic and craniofacial tissue engineering. Biotechnol lett 2009;31:1825-35.
7-Zou D, Zhang Z, He J, Zhang K, Ye D, Han W, et al. Blood vessel formation in the tissue-engineered bone with the constitutively active form of HIF-1alpha mediated BMSCs. Biomaterials 2012;33:2097-108.
8-Ramoshebi LN, Matsaba TN, Teare J, Renton L, Patton J, Ripamonti U. Tissue engineering: TGF-beta superfamily members and delivery systems in bone regeneration. Expert Rev Mol Med 2002;4:1-11.
9-Rose FRAJ, Hou Q, Oreffo ROC. Delivery systems for bone growth factors-the new players in skeletal regeneration. J Pharm Pharmacol 2004;56:415-27.
10-Varkey M, Gittens SA, Uludag H. Growth factor delivery for bone tissue repair: an update. Expert Opin Drug Deliv 2004; 1:19-36.
11-Zhao J, Shen G, Liu C, Wang S, Zhang W, Zhang X, et al. Enhanced healing of rat calvarial defects with sulfated chitosan-coated calcium-deficient hydroxyapatite/ bone morphogenetic protein 2 scaffolds. Tissue Eng Part A 2012;18:185-97.
12-Nevins ML, Reynolds MA. Tissue engineering with recombinant human platelet-derived growth factor BB for implant site development. Compend Contin Educ Dent 2011;32:18-20.
13-Oi Y, Ota M, Yamamoto S, Shibukawa Y, Yamada S. BETA.-tricalcium phosphate and basic fibroblast growth factor combination enhances periodontal regeneration in intrabony defects in dogs. Dent Mater J 2009;28:162-9.
14-Zhang Y, Shi B, Li C, Wang Y, Chen Y, Zhang W, et al. The synergetic bone-forming effects of combinations of growth factors expressed by adenovirus vectors on chitosan/collagen scaffolds. J Control Release 2009;136:172-8.
15-Srouji S, Rachmiel A, Blumenfeld I, Livne E. Mandibular defect repair by TGF- β and IGF-1 released from a biodegradable osteoconductive hydrogel. J Craniomaxillofac Surg 2005;33:79-84.
16-Groeneveld EH, Burger EH. Bone morphogenetic proteins in human bone regeneration. Eur J Endocrinol 2000;142:9-21.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

17-Ripamonti U, Duneas N. Tissue morphogenesis and regeneration by bone morphogenetic proteins. Plast Reconstr Surg 1998;101:227-39.
18-Croteau S, Rauch F, Silvestri A, Hamdy RC. Bone morphogenetic proteins in orthopedics: from basic science to clinical practice. Orthopedics 1999;22:686.
19-Kim K, Lee CH, Kim BK, Mao JJ. Anatomically shaped tooth and periodontal regeneration by cell homing. J Dent Res 2010;89:842-7.
20-Han B, Perelman N, Tang B, Hall F, Shors EC, Nimni ME. Collagen, targeted BMP3 fusion proteins arrayed on collagen matrices or porous ceramics impregnated with Type I collagen enhance osteogenesis in a rat cranial defect model. J Orthop Res 2006;20:747-55.
21-Khan SN, Bostrom M, Lane JM. Bone growth factors. Orthop Clin North Am 2000;31:375.
22-Lind M, Schumacker B, Søballe K, Keller J, Melsen F, Bünger C. Transforming growth factor-β enhances fracture healing in rabbit tibiae. Acta Orthop 1993;64:553-6.
23-Ripamonti U, Duneas N, Van Den Heever B, Bosch C, Crooks J. Recombinant Transforming Growth Factor,β1 Induces Endochondral Bone in the Baboon and Synergizes with Recombinant Osteogenic Protein,1 (Bone Morphogenetic Protein,7) to Initiate Rapid Bone Formation. J Bone Miner Res 1997;12:1584-95.
24-Mason JC, Lidington EA, Ahmad SR, Haskard DO. bFGF and VEGF synergistically enhance endothelial cytoprotection via decay-accelerating factor induction. Am J Physiol Cell Physiol 2002;282:C578-87.
25-Power R, Iwaniec U, Wronski T. Changes in gene expression associated with the bone anabolic effects of basic fibroblast growth factor in aged ovariectomized rats. Bone 2002;31:143-8.
26-Ingber DE, Folkman J. Mechanochemical switching between growth and differentiation during fibroblast growth factor-stimulated angiogenesis in vitro: role of extracellular matrix. J Cell Biol 1989;109: 317-30.
27-Nakamura T, Hara Y, Tagawa M, Tamura M, Yuge T, Fukuda H, et al. Recombinant human basic fibroblast growth factor accelerates fracture healing by enhancing callus remodeling in experimental dog tibial fracture. J Bone Miner Res 1998;13:942-9.
28-Lisignoli G, Fini M, Giavaresi G, Nicoli Aldini N, Toneguzzi S, Facchini A. Osteogenesis of large segmental radius defects enhanced by basic fibroblast growth factor activated bone marrow stromal cells grown on non-woven hyaluronic acid-based polymer scaffold. Biomaterials 2002;23:1043-51.
29-Jehle PM, Schulten K, Schulz W ,Jehle DR, Stracke S, Manfras B, et al. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein (IGFBP)-1 to-6 and their relationship to bone metabolism in osteoporosis patients. Eur J Intern Med 2003;14:32-8.
30-Thaller SR, Dart A, Tesluk H. The effects of insulin-like growth factor-1 on critical-size calvarial defects in Sprague-Dawley rats. Ann Plast Surg 1993;31:429.
31-Canalis E. Effect of platelet-derived growth factor on DNA and protein synthesis in cultured rat calvaria. Metabolism 1981;30: 970-5.
32-Andrew J, Hoyland J, Freemont A, Marsh D. Platelet-derived growth factor expression in normally healing human fractures. Bone 1995;16:455-60.
33-Nash T, Howlett C, Martin C, Steele J, Johnson K, Hicklin D. Effect of platelet-derived growth factor on tibial osteotomies in rabbits. Bone 1994;15:203-8.
34-Howell TH, Fiorellini JP, Paquette DW, Offenbacher S, Giannobile WV, Lynch SE. A phase I/II clinical trial to evaluate a combination of recombinant human platelet-derived growth factor-BB and recombinant human insulin-like growth factor-I in patients with periodontal disease. J Periodontol 1997;68:1186-93.
35-Giannobile WV, Lee CS, Tomala MP, Tejeda KM, Zhu Z. Platelet-derived growth factor (PDGF) gene delivery for application in periodontal tissue engineering. J Periodontol 2001;72:815-23.
36-Cardaropoli D. Vertical ridge augmenttation with the use of recombinant human platelet-derived growth factor-BB and bovine bone mineral :a case report. Int J Periodontics Restorative Dent 2009;29:289-95.
37-Rocchietta I, Dellavia C, Nevins M, Simion M. Bone regenerated via rhPDGF-bB and a deproteinized bovine bone matrix:

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

backscattered electron microscopic element analysis. Int J Periodontics Restorative Dent 2007;27:539.
38-Carstens MH, Chin M, Li XJ. In situ osteogenesis: regeneration of 10-cm mandibular defect in porcine model using recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) and Helistat absorbable collagen sponge. J Craniofac Surg 2005;16: 1033-42.
39-Gómez G, Korkiakoski S, González MM, Länsman S, Ellä V, Salo T, et al. Effect of FGF and polylactide scaffolds on calvarial bone healing with growth factor on biodegradable polymer scaffolds. J Craniofac Surg 2006;17:935-42.
40-Sarment DP, Cooke JW, Miller SE, Jin Q, McGuire MK, Kao RT, et al. Effect of rhPDGF,BB on bone turnover during periodontal repair. J Clin Periodontol 2006; 33:135-40.

Craniomaxillofacial Bone Tissue Engineering: A review on Growth Factors

Motamedian S.R[1], Khosraviani K[2], Gholipour F[3], Jahani H[4], Shahmir N[5]*

(Received: 30 Oct. 2012 Accepted: 2 Feb. 2013)

Abstract

Tissue engineering is knowledge of designing tissues such as maxillofacial bone. Three key factors of tissue engineering comprise of morphogenesis factors, responding stem cells and scaffolds. Growth factors have an important role in differentiation and cell morphogenesis. In this review, literature was searched for bone engineering in craniomaxillofacial tissues and the use of growth factors was reviewed. Reviewing MEDLINE indexed articles shows various growth factors applied in jaw bone regeneration. Application of growth factors should be standardized in order to improve their use in future bone tissue engineering.

Keywords: tissue engineering, bone regeneration, growth factor, craniomaxillofacial

1. Students research committee, School of Dentstary, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Proteomics research center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Dept of Physiology, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
5. Dept of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
**(corresponding author)*

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]