# مهندسی بافت استخوانی فک و صورت و جمجمه: مروری بر داربست ها

سعیدرضا معتمدیان[1*]، کیخسرو خسرویانی[2]، فرشاد قلی پور[3]، پریسان غلامین[4]، فهیمه فیلی[5]

1) دانشجوی دندان پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران
2) مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران
3) دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران
4) دفتر استعدادهای درخشان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
5) گروه دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام

**تاریخ پذیرش:** **تاریخ دریافت:**

**چکیده**

برای بازسازی بافت استخوانی در ناحیه فک و صورت و جمجمه، به صورت معمول از پیوندهای استخوانی اتوگرافت استفاده می شود. اما این نوع پیوندها محدویت هایی دارند. مهندسی بافت با تکیه بر سه جزء اصلی سلول های بنیادی، فاکتورهای رشدی و داربست های استخوانی، برای غلبه بر این محدودیت ها معرفی شده است. داربست، محیط موقتی برای رشد استخوان فراهم می کند و باعث تسهیل چسپندگی، رشد و تمایز سلول ها می شود. داربست ها به سه دسته اصلی طبیعی، صناعی و ترکیبی تقسیم می شوند که کاربرد انواع مختلف داربست های به کارگرفته شده در مطالعات انسانی و حیوانی در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفته اند. بر اساس این مطالعه مروری می توان چنین نتیجه گرفت که هر چند، هنوز هم گرافت استخوان اتوژن، درمان مطلوب برای نقایص استخوانی به شمار می آید، اما با پیشرفت های صورت گرفته در زمینه طراحی داربست ها امیدها برای طراحی داربست های مناسب مهندسی بافت استخوان فک، در آینده ای نه چندان دور، افزایش یافته است.

**واژه های کلیدی:** مهندسی بافت، بازسازی استخوان، داربست، سلول بنیادی، فک و صورت

***نویسنده مسئول:** دانشجوی دندان پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران
*Email:* SR.Motamedian@yahoo.com

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-07-18 ]

**مقدمه:**

ضایعات فک و صورت و جمجمه به دلیل تروما، بیماری پریودونتال، نقایص مادرزادی واکتسابی وجراحی رزکتیو استخوان باعث از دست رفتن استخوان شده که به صورت طبیعی ترمیم نمی شود و برای ترمیم نیاز به پیوند استخوان جایگزین دارند،(1،2). با وجود این که پیوند استخوان اتوژن هم چنان به عنوان استاندارد طلایی ترمیم این ضایعات استخوانی محسوب می شود، معایب آن مانند محدود بودن، دردناک بودن جراحی، ریسک عفونت، خونریزی، آسیب به اعصاب واز دست دادن فانکشن، موجب شده تا محققان تا به دنبال روشی برای جایگزینی آن باشند.(3)

بر این اساس، مهندسی بافت با عنوان دانش طراحی و ساخت بافت جدید برای بازیابی عملکرد ارگان های معیوب یا بافت های از دست رفته، از اوایل دهه نود برای جبران این محدودیت ها پدیدار شد. مهندسی بافت، بر اساس گسترش بیولوژیک سلولی و مولکولی و شکل گیری بافت در چارچوب مهندسی زیستی است،(4)، و مفاهیم کلیدی آن عبارتند از درک نحوه عملکرد سلول ها، ساختار ماتریکس خارج سلولی، دانش کافی در مورد ساخت داربست ها برای ایجاد محیطی مناسب برای چسبندگی و نگهداری سلول ها،(5). به طور اختصاصی مهندسی بافت استخوانی برای تقلید بازسازی طبیعی، نیاز به سه جزء دارد: سلول های پیش ساز استخوانی، فاکتور رشد استخوانی و داربستی برای چسبندگی و حفظ عملکرد سلول ها،(7-5). یکی از مهم ترین برتری های مهندسی بافت نسبت به پیوند استخوان اتوژن این است که بافت پیوندی در مهندسی بافت در خارج از بدن تولید می شود و محدودیتی ندارد و آسیبی هم به بدن موجود زنده وارد نمی کند.(7)

سلول های بنیادی به دلیل خاصیت تقسیم و قدرت تمایز به سلول های مختلفی از جمله استئوبلاست تحت تاثیر بافت میزبان یا محیط کشت، توان و کارایی بالایی برای درمان به واسطه سلول در مهندسی بافت دارند،(10-8). با این وجود برخی از محققان نیاز مهندسی بافت به سلول را به عنوان معایب این روش درمانی ذکر کرده اند،(11). برای فعال شدن سلول ها ضرورتاً نیاز به فاکتور رشدی وجود دارد،(5). فاکتورهای رشدی می توانند به روش های مختلف در اختیار سلول قرار بگیرند. استفاده از فاکتورهای موجود در محل ضایعه، انتقال ژن کدکننده فاکتور رشد به سلول میزبان،(14-12)، اتصال فاکتور به داربست و رهایش کنترل شده آن در حین تجزیه داربست،(16،15)، استفاده از داربست هایی که در ترکیب ذاتی شان فاکتور رشدی وجود دارد،(18،17)، و کشت سلول ها در حضور فاکتور رشد،(19)، از انواع این روش هاست.

داربست ها برای انتقال سلول ها به محل ضایعه به کار می روند. به علاوه داربست نقشی کلیدی در برابر سلول های پیش ساز در مهندسی بافت دارد،(20)، و به صورت اولیه باید ماتریکس خارج سلولی مناسبی برای رشد و تمایز سلول ها به وجود بیاورد. همین طور داربست باید بتواند عملکرد مناسب بافت را بازسازی کند.(1)

تا امروز نزدیک به 4000 مطالعه کلینیکی توسط سلول های بنیادی بر روی انسان صورت گرفته است،(21). گسترش روز افزون دانش مهندسی بافت در جهان، و کاربردهای گسترده آن در زمینه دندان پزشکی و جراحی فک و صورت ایجاب می کند که مقالات مروری بر مهندسی بافت نوشته شود تا مورد استفاده جراحان و دندان پزشکان ایرانی قرار بگیرد. لذا این مطالعه، با هدف معرفی انواع داربست و روش های ساخت آن ها و مرور داربست هایی که در بازسازی بافت استخوانی فک و صوروت و جمجمه به واسطه سلول های بنیادی مورد استفاده قرار گرفته اند انجام شده است.

جستجو در بانک اطلاعاتی PubMed و با استفاده از ترکیب لغات tissue engineering، bone regeneration، stem cell+ scaffold، mesenchymal stem cell، cell+ scaffold، allograft، xenograft در بازه زمانی از سال 1980 تا 2012 انجام شده است. در این میان، مقالاتی که به نحوی مربوط به بازسازی استخوان های ناحیه فک و صورت و جمجمه به واسطه سلول های بنیادی بودند، انتخاب و وارد مطالعه شدند.

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-07-18 ]

*سلول های بنیادی:* سلول های بنیادی مزانشیمی برای مهندسی بافت استخوانی ایده آل هستند،(1). خوشبختانه این سلول ها از بافت های مختلفی مثل مغز استخوان(BMSCs)، خون بند ناف (UCBMSCs)، چربی(ADSCs)، عضلات (MDSCs) ، جداسازی می شوند و در مقایسه با سلول های بنیادی جنینی(ESCs) که به دلیل مسائل اخلاقی و سیاسی کاربرد آن ها محدود شده است، به مراتب بیشتر در مهندسی بافت استخوان به کار می روند،(23،22،9). هم چنین در ترمیم ضایعات استخوانی فک و صورت، می توان از سلول های بنیادی پالپ دندان(DPSCs)، سلول های بنیادی آلوئولار پریوست(APSCs)، سلول های بنیادی لیگامان پریودونتال(PLSCs) و حتی سلول های بنیادی دندان شیری(DTSCs) استفاده کرد. مطالعات بسیاری که روی قدرت تمایزی این سلول ها به استئوبلاست و بازسازی استخوان، صورت گرفته است، نشان داده که این سلول ها توانایی بالایی در ترمیم استخوان دارند،(27-24). به علاوه دسترسی ساده به این سلول ها، می تواند جایگاه این منابع را به عنوان جانشین سلول های بنیادی مغز استخوان در ترمیم ضایعات استخوانی مطرح کند.(28)

*فاکتورهای رشدی:* فاکتورهای رشدی سایتوکاین هایی هستند که توسط سلول های مختلفی ترشح می شوند و به عنوان مولکول های سیگنال دهنده عمل می کنند. افزودن Bone Morphogenetic Proteins2 (BMP2) به محیط کشت ADSCs باعث افزایش قابل توجه وابسته به دوز تمایز این سلول ها به سلول های استخوانی می شود،(29). عمده ترین فاکتور های به کار رفته از سوپرفامیلی TGFs و مخصوصاً Bone Morphogenetic Proteins (BMP) بوده است.(5،1)

ساخت استخوان جدید توسط مقداری از بافت که تحت آنژیوژنز قرار می گیرد، محدود می شود. وجود فاکتور های vascular endothelial growth factor (VEGF) و basic fibroblast growth factor (FGF2) در محیط کشت سلول های ADSCs می توانند باعث افزایش آنژیوژنز شود،(30). لذا انتقال فاکتورهای استخوانی و فاکتورهای آنژیوژنیک می تواند باعث بهبود بازسازی استخوان شود،(31،1). هر چند تا به حال هیچ بررسی کلینیکی روی استفاده از ترکیب این دو فاکتور در مهندسی بافت صورت نگرفته است.

*داربست ها:* اگر چه اهمیت استراتژی های بازسازی استخوان مبتنی بر سلول و مبتنی بر فاکتورهای رشد، مورد تاکید می باشد، در این مطالعه، بر روی استراتژی های مبتنی بر داربست تمرکز شده است.

*انواع داربست ها برای مهندسی بافت استخوان:* با توجه به نتایج به دست آمده از مطالعات داربست های استفاده شده در مهندسی بافت استخوان به سه دسته کلی طبیعی، صناعی و ترکیبی تقسیم شدند.(32،14) (جدول شماره 1)

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-07-18 ]

**جدول شماره 1. انواع داربست های به کار رفته در مهندسی بافت استخوانی فک و صورت و جمجمه**

| داربست های طبیعی | | داربست های صناعی | | داربست های ترکیبی |
|---|---|---|---|---|
| طبیعی آلی | طبیعی غیر آلی | صناعی پلیمری | صناعی سرامیکی | |
| Collagen Sponge | نقره | PLGA | Calcium Magnesium Phosphate Cement (CMPC) | nono-hydroxyapatite/collagen/PLLA |
| PRP | مرجان | PLG | βTCP | Octacalcium phosphate/collagen |
| Gelatin Sponge | silk fibroin protein | PLLA | HA/TCP | Nano-hydroxyapatite/polyamide 6 |
| Gelatin Hydrogel | Premineralized silk fibroin protein | PGA | Flurohyhroxyapatite | nono-hydroxyapatite/polyamide66 |
| PuraMatrix | ABB | PLA | Ca-deficient hydroxyapatite (CDHA) | hydroxyapatite-coated PLGA |
| Alginate | شاخ آهو | PLA-PEG | | HA/PLGA |
| partially demineralized bone matrix | | fibronectin-coated PLA | | βTCP/Collagen |
| Bio-Oss | | PEG-DA | | DBM/PLA |
| آلوگرفت | | PEG-MMP | | nano-hydroxyapatite/polyamide |
| Fibrin Sealant | | PVDC | | OsteoSet |
| gelatin foam | | polycaprolactone | | octacalcium phosphate precipitated (OCP) alginate |
| Collagen gel | | | | demineralized bone powders/PLA |
| hyaluronic acid-based hydrogel | | | | apatite-coated PLGA |

TCP: Tricalcium phosphate-HA: hydroxyapatite–DBM: Demineralized bone matrix–PLGA: poly (lactic-co-glycolic acid)–PLA: poly (D, L-lactic acid)–PGA: poly (glycolic acid)– PLLA: poly (L-lactic acid)– PVDC: Polyvinylidene chloride–PEG: polyethylene glycol– DA: diacrylate– MMP: matrix metalloproteinases– ABB: anorganic bovine bone–Puramatrix: a self-assembling peptide nanomaterial

*داربست های طبیعی:* عبارتند از داربست هایی که از مواد موجود در طبیعت، بدن انسان و یا حیوانات به دست می آید این داربست ها یا سرامیکی بوده و در داشتن ساختار هیدروکسی آپاتیت و یا شبیه به آن با استخوان طبیعی مشترک می باشند و یا دارای ساختار مشابه با پروتئین های ماتریکس آلی استخوان همانند کلاژن، استئوپونتین و استئونکتین می باشند.

*داربست های طبیعی آلی:* داربست های آلی شامل Platelet-rich Plasma (PRP)، کلاژن، ژلاتین، فیبرین، آلژینات، Chitosan و استخوان طبیعی دمینرالیزه(آلوگرفت) می باشند. این مواد اغلب سوبسترای طبیعی برای چسبندگی، تمایز و تکثیر سلول ها فراهم می کنند. اما این گروه از داربست ها خصوصیات مکانیکی ضعیف و غیر قابل کنترلی دارند. (جدول شماره 2)

ترمیم ضایعات پنج میلی متری کالواریای موش توسط سلول های بنیادی مغز استخوان(BMSCs) حاوی ژن آنژیوژن HIF-1α به همراه داربست Gelatin Sponge (GS) نشان داد که این فاکتور موجب تشکیل بهتر عروق می شود. هم چنین در آزمایشگاه نشان داده شد که فاکتورهای آنژیوژنیک کلیدی مثل VEGF، SDF1، bFGF، PLGF، ANGPT1 تحت تأثیر فاکتور HIF-1α به میزان بسیار بیشتری بیان می شود،(33). اثر استفاده از

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-07-18 ]

استخوان مهندسی بافت شـــده، شامل سلـــول های مزانشیمی مغز استخوان (BMSCs) به همـراه داربست platelet-rich plasma (PRP) روی تکنیک osteotome و جای گذاری هم زمان ایمپلنت در 23 مورد ماگزیلای به شدت تحلیل یافته نشان داد که ارتفاع استخوان، به میزان 8/2±1/6 (میلی متر) افزایش پیدا کرده است. هم چنین بعد از یک سال تمامی ایمپلنت ها موفق بوده اند.(34)

کاربرد سه نوع سلول بنیادی مغز استخوان سگ (cBMSCs)، پالپ دندان سگ(cDPSCs) و پالپ دندان شیری توله سگ(pDTSCs) به همراه داربست PRP برای درمان ضایعات در دو طرف مندیبل سگ با قطر و عمق 10 میلی متر بعد از هشت هفته ساخت استخوان جدید در هر سه گروه مورد را نشان داد. نتایج این مطالعه علاوه بر نشـــان دادن کارای انواع این سلول ها، نشان داد که DTSCs پتانسیل پیوند از فرزند به والدین را دارد،(24). بررسی میزان اسئواینتگریشن اطراف ایمـــپلنت با کمـــک داربســـت نانـــوفیـــبری PuraMatrix (PM) به همراه سلول های بنیادی مغز استخوان(BMSCs) و PRP نشان داد که این داربست می تواند به طور موثری اتصال بین ایمپلنت و استخوان را بهبود بخشد،(35). ترمیم ضایعه جمجمه موش توسط سلول های بنیادی مغز استخوان(BMSCs) که در محیط استخوانی تمایز یافته اند با داربست هیدروژلی با بیس ژلاتین، تشکیل 65 درصد استخوان جدید را نشان داد،(36). مقایسه ای که بین دو نوع هیدروژل آلژینات و کلاژن نوع یک به عـــنوان داربست برای انتقال سلول های بنیادی مغز استخوان(BMSCs) آلوده شده به ژن BMP2 برای ترمیم ضایعات جمجمه خوک مینیاتوری صورت گرفت نشان داد که کلاژن باعث ترمیم تقریباً کامل ضایعه با استخوانی با سختی کمی کمتر از استخوان طبیعی می شود. در حالی که آلژینات نه تنها باعث ترمیم نمی شود، بلکه اثر منفی روی انتقال ژن و اتصال سلول ها دارد.(37)

مقایسه سلول هـــای بنیـــادی مـــغز اســـتخوان (ADSCs) با stromal vascular fraction (SVF) در ترمیم ضایعه کالواریای موش به همراه داربست Collagen Sponge نشان داد که هر دو به یک میزان می توانند باعث ساخت استخوان جدید شوند. ولی ADSCs بافت عروقی بیشتری تولید کردند،(38). سلول های بنیادی خون بند ناف(UCBMSCs) منبع مناسبی برای به دست آوردن سلول های بنیادی است و می تواند به سلول های استخوان ساز تمایز یابد. کاربرد این سلول ها که در محیط استخوانی کشت داده شده اند به همراه partially demineralized bone matrix (pDBM) برای ترمیم ضایعات جمجمه موش صحرایی نشان داد که این ترکیب درمانی می تواند ترمیم کامل این ضایعات را موجب شود،(39). ترمیم ضایعه استخوانی مـــوش صـــحرایی با داربست طبیعی small intestine submucosa (SIS) sponge به همراه سلول های بنیادی مغز استخوان (BMSCs) در مقایسه با داربست PGA به همراه BMSCs نشان داد که SIS می تواند به خوبی محیطی برای چسبندگی سلول ها فراهم کند و استخوان سازی بیشتری را در مقایسه با گروه دیگر، باعث شود.(40)

در مطالعه ای کلیـــنیکی در ســـال 2009 از سلول های بنیادی پالپ دندان(DPSCs) و داربست Collagen Sponge برای ترمیم ضایعه عمودی یک و نیم سانتی متری بدون دیواره ریج آلوئول بعد از خارج کردن دندان مولر سوم استفاده کردند. سلول های بنیادی پالپ دندان(DPSCs) مولر سوم را بعد از خارج کردن دندان، تکـــثیر کـــردند و به هـــمراه داربست Collagen Sponge در محل دندان خارج شده قرار دادند. بعد از یک سال بررسی رادیوگرافی و پروبینگ کلینیکی نشان داد که استخوان آلوئول بیماران به طور کامل بازسازی شده و بافت پریودونتال دیواره دیستال مولر دوم نیز به طور کامل ترمیم شده اســـت،(26). سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از سلول های بنیادی جنینی(ESC-MSCs) می توانند به سلول های استئوبلاست تمایز یابند. آلوده کردن این سلول ها با ویروس حامل ژن پروتئـــین فلـــوروسانس ســـبزرنگ، و کاربرد آن ها در ترمیم ضایعه کالواریای موش به همراه داربســـت متخـــلخل کـــلاژن، نشـــان داد که پروتئین های فلوروسانس سبز در استخوان ساخته شده قابل مشاهده اند. این مسئله نقش سلول های بنیادی را

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-07-18 ]

در ترمیم ضایعات استخوانی به واسطه سلول های بنیادی نشان می دهد،(41). مقایسه ترمیم ضایعات استخوانی 5 میلی متری کالواریای موش توسط سلول های بنیادی مشتق شده از عضلات(MDSCs) تغییریافته با ژن BMP4 به همراه سه نوع داربست Collagen gel (CG)، Fibrin Sealant (FS) و Gelatin Sponge (Gelfoam) -که یک داربست طبیعی مشتق شده از پوست خوک است- نشان داد که ترمیم ضایعات در این سه نوع داربست از نظر حجم، شکل و مورفولوژی متفاوت است. ضایعات ترمیم شده با MDSCs با ژن BMP4 به همراه داربست GS، استخوان هایپرترفیک تولید کردند، در حالی که داربست های CG و FS، منجر به تولید استخوان بسیار مشابه با استخوان طبیعی کالواریوم شدند.(14)

ترمیم ضایعات مندیبل سگ توسط سلول های بنیادی مغز استخوان(BMSCs) به همراه PRP و داربست(PruaMatrix(PM که یک نانومتریال پپتیدی است نشان داد که این داربست ضمن چسبندگی بالای سلول به آن و القاء تولید استخوان، بدون سلول هم می تواند مقدار قابل قابل قبولی استخوان سازی را باعث شود،(42). مقایسه ای که بین کاربرد آلوگرفت به تنهایی و یا به همراه سلول های بنیادی مشتق شده از چربی(ADSCs) در ترمیم ضایعات استخوانی جمجمه موش صورت گرفت، نشان داد که استفاده از سلول های بنیادی تاثیری در ترمیم این ضایعات ندارد و دانسیته استخوان بعد از ترمیم در هر دو گروه مشابه بود،(43). داربست هیدروژلی با پایه Acrylated hyaluronic acid می تواند باعث افزایش زنده ماندن سلول ها به میزان 55 درصد شود. کاربرد این داربست به همراه سلول های بنیادی مغز استخوان(BMSCs) و فاکتور رشدی BMP2 برای ترمیم ضایعات کالواریای موش صحرایی، تشکیل استخوان بالغ و افزایش بیان فاکتورهای عروقی مثل CD31 و VEGF را به همراه داشته است،(44). در مطالعه ای کلینیکی مقایسه ای بین داربست های آلوپلاست βTCP و زنوگرفت PepGen Patty و ماده خزه قابل جذب C-Graft به همراه سلول های بنیادی مغز استخوان(BMSCs) در آگمانتاسیون های سینوس، پیوند onley ریج ماگزیلا با روش تونل و پیوند onley ریج ماگزیلا با مش تیتانیومی صورت گرفت. بعد از چهار و هفت ماه از محل پیوند برای ارزیابی هیستولوژی و هیستومورفوژنیک، نمونه برداری شد. بررسی هیستومرفوژنیک نشان داد که در آگمانتاسیون سینوس با C-Graft، درصد استخوان 100درصد زنده، درصد ماتریک جذب نشده و درصد بافت بینابینی باقی مانده بعد از چهار ماه ترمیم به ترتیب 43 درصد، 26 درصد و 43درصد و در آگمانتاسیون سینوس با βTCP بعد از چهار ماه ترمیم به ترتیب، 40 درصد، 3 درصد و 57 درصد است. در آگمانتاسیون دو طرفه سینوس با βTCP بعد از چهار و نیم ماه ترمیم، 23 درصد استخوان(با 89 درصد استخوان زنده) در سمت راست و 16 درصد استخوان (با 86 درصد استخوان زنده) در سمت چپ و در آگمانتاسیون سینوس با PepGen، 14 درصد استخوان کاملاً زنده بود. هم چنین ترمیم ریج ماگزیلا با PepGen بعد از چهار ماه ترمیم دارای 32 درصد استخوان کاملاً زنده بود و ترمیم ریج با C-Graft بعد از هفت ماه ترمیم دارای 45 درصد استخوان کاملاً زنده بدون باقی ماندن ماده پیوندی بود.(45)

استفاده از سلول های بنیادی مشتق شده از بافت چربی(ADSCs) در مدیوم حاوی BMP2 به همراه داربست gelatin foam برای ترمیم ضایعات هشت میلی متری کالواریای خرگوش نشان داد که تفاوت معناداری بین ترمیم ضایعه با ASCs به همراه BMP2 و داربست gelatin foam با ترمیم بدون ماده پیوندی وجود ندارد که احتمالاً به دلیل کوچک بودن سایز ضایعات بوده است،(19). مقایسه ای مکانیکی که سختی استخوان تشکیل یافته حاصل از ترمیم ضایعه مندیبل توسط سلول های بنیادی مغز استخوان (BMSCs) به همراه PRP را با پیوند استخوان اتوژن و BioOss سنجید، نشان داد که ترکیب BMSCs/PRP می تواند در مدت کوتاهی استخوانی با سختی بالا(حتی بالاتر از استخوان اتوژن)، تولید کند،(46). ترمیم ضایعات جمجمه موش با سلول های بنیادی مشتق شده از عضلات(MDSCs) که حامل ژن BMP2 هستند با داربست collagen

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-07-18 ]

sponge نشان داد که بسته شدن 100-95 درصد ضایعه می تواند بعد از چهار هفته رخ دهد (47).

**جدول شماره 2. داربست های طبیعی آلی**

| نویسندگان | سال انتشار مقاله | محل و شکل ضایعه | نوع سلول بنیادی | نوع داربست | فاکتور رشدی | نتیجه |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Zou et al. (33) | 2012 | 5 میلی متری کالواریا | BMSCs تغییریافته | Gelatin Sponge | ژن HIF-1α | بعد از هشت هفته، بررسی هیستولوژی 57/43±0/21% ساخت استخوان و 9/6±0/27% تشکیل عروق رانشان داد. |
| Yamada et al. (34) | 2011 | خلف ماگزیلا | BMSCs | PRP | | بعد از سه ماه، رادیوگرافی نشان داد که ارتفاع استخوان، به میزان 1/6 ± 8/2 (میلی متر) افزایش پیدا کرده است |
| Yamada et al. (24) | 2011 | 10 * 10 میلی متری مندیبل | BMSCs DPSCs DTSCs | PRP | | بعد از هشت هفته، بررسی هیستومتریک ساخت استخوان جدید را 54/7±2/2% در pDTSCs/PRP، 16/6±1/3% در cDPSCs/PRP، 52/8±3/5% در cMSCs/PRP نشان داد. |
| Kohgo et al. (35) | 2011 | 5 میلی متری مندیبل | BMSCs | PuraMatrix | PRP | بعد از هشت هفته بررسی هیستومتریک ساخت 55/64% استخوان در اطراف ایمپلنت را نشان داد. |
| Ben-David et al. (36) | 2011 | 5 میلی متری جمجمه | BMSCs | Gelatin Hydrogel | | بعد از هشت هفته، µCT تشکیل 65% استخوان را نشان داد. |
| Chang et al. (37) | 2010 | 2*5 سانتی متری جمجمه | BMSCs تغییر یافته | Alginate و Collagen type 1 | ژن BMP2 | بعد از سه ماه، بررسی هیستولوژی و CT ترمیم تقریبا کامل ضایعه با استخوان اسفنجی با 81/112 MPa در گروه کلاژن و شکل گیری تقریبا هیچ استخوان جدیدی در گروه آلژینات نشان داد. |
| Cheung et al. (38) | 2010 | 3/5 میلی متری کالواریا | ADSCs | Collagen Sponge | | بعد از سه هفته، بررسی هیستولوژی تولید متوسط 34/7 عروق در mm2 و استخوان سازی در حاشیه ضایعه را نشان داد. |
| Liu et al. (39) | 2010 | 5 میلی متری کالواریا | UCBMSCs | partially demineralized bone matrix | | بعد از 12 هفته، µCT ترمیم تقریبا کامل ضایعه و ساخت استخوانی با دانسیته تقریبا مشابه استخوان طبیعی را نشان داد. |
| Kim et al. (40) | 2010 | 5*5 میلی متری جمجمه | BMSCs | small intestine submucosa (SIS) sponge | | بعد از چهار هفته، بررسی هیستولوژی ساخت تقریبا 46% استخوان جدید را نشان داد. |
| d'Aquino et al. (26) | 2009 | 15 میلی متری مندیبل | DPSCs | Collagen Sponge | | بعد از سه ماه، بررسی کلینیکی ورادیوگرافی بازسازی استخوان را بیش از 70% نشان داد. |
| Arpornmaeklong et al. (41) | 2009 | 5 میلی متری کالواریا | ESCMSCs | Bio-Oss | | بعد از شش هفته، هیستولوژی ساخت استخوان در حاشیه ضایعه وبافت فیبروز وگرانولاسیون را در مرکز ضایعه نشان داد. |
| Usas et al. (14) | 2009 | 5 میلی متری کالواریا | MDSCs تغییر یافته | Collagen gel (CG) ، Fibrin Sealant (FS) و Gelatin Sponge (GS) | ژنBMP4 | بعد از شش هفته، µCT نشان داد که حجم استخوان ساخته شده در ترمیم با GS (102.85±51.4mm3), CG (11.57±0.6mm3), FS (12.02±6.2mm3) بوده است. |
| Yoshimi et al. (42) | 2009 | 10 میلی متری مندیبل | BMSCs | PuraMatrix | PRP | بعد از هشت هفته، هیستومتری ساخت 58/43±5/06% استخوان جدید را نشان داد. |
| Bohnenblust et al. (43) | 2009 | 8 میلی متری کالواریا | ADSCs | آلوگرفت | | بعد از شش هفته دانسیته مواد معدنی در استخوان جدید، 1365±160/4 بود. |
| Kim et al. (44) | 2007 | 8 میلی متری کالواریا | BMSCs | hyaluronic acid-based hydrogel | BMP2 | بعد از چهار هفته، ساخت استخوان بالغ در هیستولوژی مشاهده شد و فاکتورهای عروقی هم ردیابی شدند. |
| Smiler et al. (45) | 2007 | کف سینوس ماگزیلا و ریج ماگزیلا | BMSCs | βTCP ،زنوگرفت و resorbable algae | | بعد از چهار تا هفت ماه، هیستومتری نشان داد که درصد استخوان جدید ساخته شده 43% و 45% در resorbable algae، 40% و 23% و16% در βTCP، 14% و 32% در زنوگرفت بوده است. |
| Dudas et al. (19) | 2006 | 8 میلی متری کالواریا | ADSCs | gelatin foam | BMP2 | بعد از شش هفته، بررسی کمی رادیوگرفی ترمیم تقریبا 65% ضایعه را نشان داد. |
| Ito et al. (46) | 2005 | 10 میلی متری مندیبل | BMSCs | PRP | | هیستولوژی ساخت استخوانی بالغ را نشان داد و بعد از دو هفته، آزمون سختی Vickers مقدار 17 شد. |
| Lee et al. (47) | 2001 | 5 میلی متری | MDSCs تغییر یافته | Collagen sponge | ژن BMP2 | ترمیم 100-95% ضایعات بعد از چهار هفته |

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-07-18 ]

BMSCs: Bone marrow mesenchymal stem cells–ADSCs: Adipose derived mesenchymal stem cells–MDSCs: Muscle derived mesenchymal stem cells–DPSCs: Dental pulp stem cells–DTSCs: Deciduous tooth stem cells–UCBMSCs: Umbilical cord blood mesenchymal stem cells–ESCMSCs: Embryonic stem cell derived mesenchymal stem cells–PRP: Platelet rich plasma–BMP: Bone morphogenetic protein–TCP: Tricalcium phosphate–Puramatrix: a self-assembling peptide nanomaterial

*داربست های طبیعی غیر آلی:* داربست ها طبیعی غیر آلی به دلیل شباهت ساختاری این داربست ها به بافت های معدنی بدن، خصوصیات هدایت استخوان سازی و سازگاری زیستی مناسبی دارند.(جدول شماره 3)

ترمیم ضایعات کالواریای موش با داربست نقره به همراه سلول های بنیادی چند توان القا شده(iPSCs) که بیان کننده فاکتور SATB2 بود، نشان داد که SATB2 می تواند باعث تسهیل تمایز iPSCs به استئوبلاست شود،(48). استفاده از Enamel Matrix Derivatives (EMD) که حاوی بیش از 95 درصد آملوژنین است به همراه سلول های بنیادی چندتوان القاء شده(iPSCs) و داربست نقره برای ترمیم ضایعات پریودونتال موش، نشان داد که حضور EMD می تواند ضمن القاء بیان بیشتر ژن های OC، Osx و Runx2، حجم بسیار بیشتری استخوان و سمان و الیاف پریودونتال را در ضایعه تولید کند،(49). ضایعه استخوانی 12 میلی متری دیواره اربیت بدون ترمیم درمان نمی شود. در مطالعه برای درمان این ضایعه در سگ، از سلول های بنیادی مغز استخوان(BMSCs) حاوی ژن BMP2 با داربست مرجان استفاده کردند و نشان دادند که این ترکیب درمانی می تواند ترمیم ضایعات بحرانی اربیت را بهبود ببخشد.(50)

وضعیت تخلخل های داربست نقش مهمی در ایفای نقش سلول ها دارد. در مطالعه ای نشان داده شد که تخلخل های 100 تا 300 میکرومتری داربست silk fibroin protein می توانند موجب بهبودی تکثیر سلول ها و تولید ماتریکس خارج سلولی توسط سلول های بنیادی مغز استخوان(BMSCs) حاوی ژن BMP7 شوند. هم چنین این داربست به همراه سلول های بنیادی موجب القا استخوان سازی در ضایعه استخوانی کالواریای موش شد،(51). ترمیم ضایعه عمودی کالواریا توسط سلول های بنیادی مشتق شده از بافت چربی(ADSCs) به همراه داربست استخوان غیر آلی گاو(ABB) و قرار دادن ایمپلنت در محل بعد از یک ماه نشان داد که حضور ADSCs باعث افزایش تولید استخوان، افزایش تماس ایمپلنت واستخوان و افزایش میزان استخوان در بین تیغه های ایمپلنت می شود. و میزان این استخوان افزایش یافته وابسته به دوز سلول های بنیادی است که در محل ضایعه قرار گرفته اند.(52)

استفاده از شاخ آهو به عنوان داربست به همراه سلول های بنیادی مغز استخوان(BMSCs) در مقایسه با بیومتریال تجاری OsteoSet برای ترمیم ضایعات استخوان پریتال موش نشان داد که ترکیب MSCs و شاخ آهو که در محیط کشت استخوانی قرار گرفته باشند، قدرت استخوان زایی بالاتری دارد. به نظر می رسد شاخ آهو به دلیل تخلخل های فراوان آن، سطح بالای فاکتورهای رشدی IGF1-IGF2-BMP2-BMP4 و شباهت ساختاری آن با استخوان آلوئول یک داربست طبیعی مناسب باشد،(17). Fibroin نقره یک داربست ارگانیک است که در مهندسی بافت استخوانی به کار می رود و مزایایی مثل سرعت تجزیه قابل پیش بینی، پلاستیسیته مناسب برای این که به شکل ضایعه در آورده شود، پاسخ التهابی اندک و اندازه تخلخل های قابل تغییر دارد. این داربست در ترکیب با HA می تواند یک محیط osteoconductive ایجاد کند. ترمیم ضایعات استخوانی پنج میلی متری در شاخ صعودی راموس مندیبل موش توسط سلول های بنیادی مغز استخوان(BMSCs) تغییر یافته با ژن BMP2 به همراه داربست کامپوزیتی نقره از پیش معدنی شده نشان داد که استخوان جدید با بیشترین غلظت مواد معدنی استخوانی، ساخته شده است.(13)

ترمیم ضایعات تمام قطری استخوان آهیانه سگ توسط سلول های بنیادی مشتق شده از بافت چربی (ADSCs) به همراه داربست مرجانی نشان داد که بعد از 24 هفته، 84/19±6/45 درصد حجم ضایعات ترمیم شده است و بعد از شش ماه بررسی هیستولوژیک نشان داد که ضایعه با استخوان تیپیک ترمیم شده است،(53). مقایسه ای که بین پیوند استخوان اتوژن با کاربرد ترکیب سلول های بنیادی مغز

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-07-18 ]

استخوان(BMSCs) به همراه فاکتور رشدی BMP2 و داربست مرجانی در ترمیم ضایعات 15 میلی متری جمجمه خرگوش صورت گرفت، نشان داد که این ترکیب هم می تواند به خوبی استخوان اتوژن باعث ترمیم این ضایعات بشود،(54). پیوند استخوان مهندسی شده توسط سلول های بنیادی مغز استخوان(BMSCs) به همراه داربست مرجانی به شکل مندیبل موش صحرایی، برای جایگزینی کل مندیبل نشان داد که به صورت ماکروسکوپیک بافت شبیه استخوانی پرعروق و به صورت هیستولوژیک استخوان بالغ و تعداد زیادی عروق خونی تشکیل شده است. استخوان سازی به این روش مشابه استخوان سازی داخل غشایی است.(55)

**جدول شماره 3. داربست های طبیعی غیر آلی**

| نویسندگان | سال انتشار مقاله | محل و شکل ضایعه | نوع سلول بنیادی | نوع داربست | فاکتور رشدی | نتیجه |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ye et al. (48) | 2011 | 4 میلی متری کالواریا | iPSCs تغییر یافته | نقره | ژن SATB2 | بعد از پنج هفته، هیستومتری ساخت 59/58±7/00% استخوان جدید را نشان داد. |
| Duan et al. (49) | 2011 | 1/5*2 میلی متری پریودونتال | iPSCs | نقره | Enamel Matrix Derivatives | بعد از 24 روز، بررسی هیستومتریک ساخت 58/53±2/67% استخوان جدید را نشان داد. |
| Xiao et al. (50) | 2010 | 12 میلی متری دیواره اربیت | BMSCs تغییر یافته | مرجان | ژن BMP2 | بعد از 24 هفته، هیستومتری تشکیل بریج استخوانی را به میزان 74/63±7/94% نشان داد. |
| Zhang et al. (51) | 2010 | 3 میلی متری کالواریا | BMSCs تغییر یافته | silk fibroin protein | ژن BMP7 | بعد از چهار هفته، هیستولوژی ساخت استخوان جدید را در حاشیه و جزایری در مرکز ضایعه نشان داد. |
| Pieri et al. (52) | 2010 | 8 میلی متری عمودی کالواریا | ADSCs | ABB | | بعد از یک ماه، µCT ساخت 33/18±3/92% استخوان و افزایش ارتفاع 3/11±0/56 میلی متر و هیستومتری 47/96±8/53% ساخت استخون جدید را نشان داد. |
| Lucaciu et al. (17) | 2010 | 3 میلی متری پریتال | BMSCs | شاخ آهو | | بعد از دو وچهار ماه، بررسی هیستولوژی ساخت استخوان با کیفیتی را نشان داد. |
| Jiang et al. (13) | 2009 | 5 میلی متری راموس | BMSCs تغییر یافته | Premineralized silk fibroin protein | ژنBMP2 | بعد از هشت هفته، بررسی هیستومتری ساخت 57/79±7/96% استخوان جدید را نشان داد. |
| Cui et al. (53) | 2007 | 20*20 میلی متری پریتال | ADSCs | مرجان | | بعد از 24 هفته، رادیوگرافی ترمیم 84/19±6/45% حجم ضایعه را نشان داد. |
| Hou et al. (54) | 2007 | 15 میلی متری جمجمه | BMSCs | مرجان | BMP2 | بعد از 16 هفته، رادیوگرافی ساخت استخوان با اپسیته 77/45% را نشان داد. |
| Al-Salihi (55) | 2004 | مندیبل | BMSCs | مرجان | | بعد از سه ماه، هیستولوژی ساخت استخوان بالغ با عروق خونی فراوان را نشان داد. |

BMSCs: Bone marrow mesenchymal stem cells–ADSCs: Adipose derived mesenchymal stem cells–iPSCs: induced pluripotent stem cells–BMP: Bone morphogenetic protein–ABB: anorganic bovine bone

*داربست های صناعی:* داربست های صناعی نیز به 2 دسته پلیمری و سرامیکی تقسیم می شوند.

*داربست های صناعی پلیمری:* داربست های پلیمری صناعی مورد استفاده در مقالات شامل پلی لاکتیک اسیدها، پلی گلیکولیک اسیدها تشکیل شده اند. مزیت عمده این داربست ها امکان تولید چند داربست مشابه و تعیین خواص مکانیکی و شیمیایی آن هاست. هم چنین می توان فاکتورهای رشدی را به داربست های تجزیه پذیر در این گروه مثل poly (D, L-lactic acid) (PLA)، poly (glycolic acid) (PGA)، ply (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) متصل کرد تا در حین تجزیه، این فاکتورها را به آرامی آزاد کنند.(جدول شماره 4)

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-07-18 ]

ترمیم ضایعات استئوکوندرال کندیل بز توسط سلول های بنیادی مغز استخوان(BMSCs) تغییر یافته با ژن NELL-1 درون داربست PLGA، نشان داد که این ضایعات در حضور فاکتور NELL-1 با سرعت و سازماندهی بیشتر ترمیم می شوند،(56). فیلم Polyvinylidene chloride (PVDC) که زیست سازگار و منعطف است، برای حمل سلول های بنیادی مغز استخوان(BMSCs) به ضایعه کالواریای موش به کار گرفته شد و نشان داد که این فیلم می تواند حامل مناسبی برای سلول های بنیاد باشد،(57). فاکتور alendronate به عنوان یک فاکتور کمک کننده در تمایز سلول های بنیادی به استئوبلاست، به صورت موضعی در محل ضایعه کالواریایی که با سلول های بنیادی مغز استخوان(BMSCs) و داربست PLGA ترمیم می شد، تزریق گشت. بررسی ها نشان داد که این فاکتور می تواند به طور موثری تمایز سلول ها و استخوان سازی را افزایش دهد.(58)

مقایسه قدرت سلول های بنیادی مغز استخوان (BMSCs) به همراه داربست PLGA در ترمیم ضایعات 5 میلی متری کالواریای موش صحرایی با قدرت سلول های تمایز یافته استئوبلاست به همراه داربست PLGA، نشان داد که هر دو نوع سلول توانایی ترمیم ضایعات را دارند، اما BMSCs مناسب ترند،(59). ترمیم ضایعه استخوانی کالواریای موش با سلول های بنیادی مغز استخوان(BMSCs) و فاکتور رشدی BMP2 به همراه دو نوع داربست polyethylene glycol (PEG) نشان داد که داربست حساس به پروتئاز PEG matrix metalloproteinases (PEG-MMP) به همراه سلول بنیادی و فاکتور رشد، می تواند موجب استخوان سازی شود. اما درابست PEG- diacrylate (PEG-DA) حتی با وجود سلول بنیادی و فاکتور رشدی هم مانع رشد استخوان درون خود می شود،(60). بررسی اثر پوشش سطحی داربست PLA توسط فیبرونکتین به همراه سلول های بنیادی مشتق شده از چربی(ADSCs) برای کاربرد در ترمیم ضایعات جمجمه خرگوش نشان داد که پوشش سطحی این نوع داربست می تواند به طور موثری باعث افزایش اثر آن در ترمیم این ضایعات بشود. هم چنین نشان داده شد که زمانی که سلول های بنیادی قبل از جایگذاری، در محیط استئوژنیک قرار می گیرند، به مقدار بیشتری استخوان سازی صورت می گیرد.(61)

استفاده از poly(ethylene glycol) (PEG) برای اتصال فاکتور BMP2 به داربست PLG و کاربرد آن به همراه سلول های بنیادی مغز استخوان (BMSCs) برای ترمیم ضایعات جمجمه خرگوش، نشان داد که این روش می تواند باعث رهایش تدریجی فاکتور موثر BMP2 با توجه به پاسخ سلول های میزبان در حین ترمیم شود و استخوان سازی بیشتری صورت بگیرد،(62). ساخت داربست های PLGA، PLLA و PLA-PEG با تخلخل های با سایز 100 تا 250 میکرون و بیش از 85 درصد حجمی و به کارگیری آن ها به همراه سلول های بنیادی مغز استخوان(BMSCs) برای ترمیم ضایعات مندیبل خرگوش، نشان داد که این داربست ها بخصوص PLGA به خوبی می توانند باعث چسبندگی و تکثیر و تمایز سلول ها بر روی خود و ترمیم ضایعه استخوانی شوند،(63). ترمیم ضایعه استخوانی مندیبل خرگوش توسط سلول های بنیادی مغز استخوان به همراه داربست PLGA با خصوصیات مشابه، نشان داد که این ضایعات که به تنهایی ترمیم نمی شدند، بعد از سه ماه تقریباً به طور کامل توسط این ترکیب ترمیم می شوند.(64)

استفاده از داربست PLA/PGA با تخلخل های به هم مرتبط 83/71 درصد حجمی به همراه سلول های بنیادی مغز استخوان(BMSCs) برای حفظ استخوان ساکت دندان کشیده شده سانترال پایین خرگوش، نشان داد که این ترکیب می تواند در مقایسه با گروه شاهد، به خوبی دیواره های حفره را حفظ کند،(65). ترمیم ضایعه 15 میلی متری کالواریای خرگوش به واسطه سلول های بنیادی مغز استخوان و داربست polycaprolactone که متناسب با ابعاد ضایعه توسط تکنیک Rapid prototyping ساخته شده است، نشان داد که استخوان خوبی

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-07-18 ]

تولید می شود که اتصال نسبتاً خوبی با بافت های اطراف دارد و استحکام شکستی معادل 90-85 درصد استخوان طبیعی دارد.(66)

**جدول شماره 4. داربست های صناعی پلیمری**

| نویسندگان | سال انتشار مقاله | محل و شکل ضایعه | نوع سلول بنیادی | نوع داربست | فاکتور رشدی | نتیجه |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Songsong et al. (56) | 2011 | 3*5 میلی متری کندیل | BMSCs تغییر یافته | PLGA | NELL-1 | بعد از 24 هفته، µCT نشان داد که 60/7±9/4% استخوان معدنی در ناحیه تشکیل شده است. |
| Hamajima et al. (57) | 2011 | 5 میلی متری کالواریا | BMSCs | PVDC | | بعد از شش هفته، CT ترمیم تقریبا کامل ضایعه را نشان داد. |
| Wang et al. (58) | 2010 | 7 میلی متری کالواریا | BMSCs | PLGA | alendronate | بعد از 12 هفته، رادیوگرافی، رادیواپسیته در حدود 65% را نشان داد. |
| Zong et al. (59) | 2010 | 5 میلی متری کالواریا | BMSCs | PLGA | | بعد از 20 هفته، هیستومتری ساخت استخوان جدید را به میزان 53/9±6/2% نشان داد. |
| Terella et al. (60) | 2010 | 8 میلی متری کالواریا | BMSCs | PEG-DA, PEG-MMP | BMP2 | بعد از هشت هفته، µCT نشان داد که کاهش حجم ضایعه در گروه حاوی PEG-DA 42% ودر گروه حاوی PEG-MMP 77% بوده است. |
| Di Bella et al. (61) | 2008 | 15 میلی متری جمجمه | ADSCs | fibronectin-coated PLA | | بعد از شش هفته، بررسی هیستومتری ساخت 12/09% استخوان جدید و رادیوگرافی 30/60% رادیودانسیته نشان داد. |
| Liu et al. (62) | 2007 | 6/5 میلی متری جمجمه | BMSCs | PLG | BMP2 | بعد از 12 هفته، بررسی هیستومتری ساخت 78/8% استخوان جدید را نشان داد. |
| Ren et al. (63) | 2007 | 5*12 میلی متری مندیبل | BMSCs | PLGA، PLLA و PLA-PEG | | بعد از 12 هفته، هیستومتری ساخت 81/9% استخوان جدید در گروه حاوی PLGA و 72/7% در گروه حاوی PLA-PEG نشان داد. |
| Ren et al. (64) | 2005 | 5*12 میلی متری مندیبل | BMSCs | PLGA | | بعد از سه ماه، هیستولوژی ترمیم تقریبا کامل ضایعه استخوانی را نشان داد. |
| Marei et al. (65) | 2005 | ساکت دندان سانترال پایین | BMSCs | PLA/PGA | | بعد از چهار هفته، هیستولوژی ساخت استخوان با دانسیته 74/94% در ناحیه نشان داد. |
| Schantz et al. (66) | 2003 | 15 میلی متری کالواریا | BMSCs | polycaprolactone | | بعد از سه ماه، هیستولوژی جزایر استخوانی جدید و عروق خونی فراوانی را نشان داد ولی ضایعه به طور کامل ترمیم نشد. |

BMSCs: Bone marrow mesenchymal stem cells–ADSCs: Adipose derived mesenchymal stem cells–PRP: Platelet rich plasma–BMP: Bone morphogenetic protein–PLGA: poly (lactic-co-glycolic acid)– PLA: poly (D, L-lactic acid)– PGA: poly (glycolic acid) –PLLA: poly (L-lactic acid)–PVDC: Polyvinylidene chloride–PEG: polyethylene glycol–DA: diacrylate–MMP: matrix metalloproteinases

*داربست های صناعی سرامیکی:* این داربست ها شامل Synthetic Hydroxyapatite(HA) ، Nano HA، Bioglass، Beta Tricalcium Phosphate(βTCP)، Calcium Posphate(CaP) می باشند.(جدول شماره 5)

ترمیم ضایعات 5 میلی متری کالواریای موش توسط سلول های بنیادی مغز استخوان(BMSCs) که ژن فاکتور HIF-1α را دریافت کرده بودند، با داربست سمان کلسیم منیزیم فسفات(CMPC) نشان داد که بیان این فاکتور می تواند باعث ساخت استخوانی با میزان مواد معدنی بیشتر شود،(67). ترمیم ضایعات

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-07-18 ]

استخوانی پنج میلی متری مندیبل موش توسط سلول های بنیادی مغز استخوان(BMSCs) تغییریافته با ژن BMP2 به همراه داربست βTCP با اندازه متوسط تخلخل 450 میکرومتری، نشان داد که ضایعات به تا حدودی توسط این ترکیب ترمیم یافته اند. میزان استخوان جدید تشکیل یافته 31/83±5/35 درصد در گروه مورد در مقایسه با 4/72±1/74 درصد در گروه شاهد داربست به تنهایی بوده است،(12). استفاده از سلول های بنیادی مغز استخوان(BMSCs) در مقایسه با سلول های بنیادی لیگامان پریودونتال(PLSCs)، به همراه داربست HA/TCP برای ترمیم ضایعات استخوانی اطراف ایمپلنت در سگ، نشان داد که BMSCs توانایی بالاتری در القاء بازسازی استخوان در مقایسه با PLSCs دارند. هم چنین در این بررسی با نشان دار کردن سلول های بنیادی نشان دادند که این سلول ها بعد از ترمیم در محل استخوان جدید و بافت هم بند و حتی در اطراف ایمپلنت هم قابل شناسایی بودند.(68)

ترمیم ضایعات استخوانی کوچک در ناحیه سمفیزمندیبل خوک توسط سلول های بنیادی دندان شیری خوک مینیاتوری(mpDTSCs) به همراه داربست βTCP نشان داد که بعد از 6 ماه 83/1 درصد استخوان مینرالیزه در گروه مورد نسبت به 28/4 درصد در گروه بدون درمان تشکیل شده است،(27). کاربرد سلول های بنیادی مغز استخوان(BMSCs) به همراه PRP و Flurohyhroxyapatite(FHA) در ترمیم ضایعات سیلیندری در ریج بی دندانی مندیبل خوک نشان داد که بعد از سه ماه هیچ واکنش ایمونولوژیکی در هیچ کدام از گروه ها رخ نداده و ساخت استخوان جدید در محل هایی که ترکیب FHA+PRP+MSCs (45/28 درصد) و پیوند استخوان اتوژن(46/97 درصد) داشته اند، نسبت به محل هایی که PRP+FHA (37/95 درصد) و FHA به تنهایی (36/03 درصد) دریافت کرده اند، بیشتر بوده است،(69). داربست Ca-deficient hydroxyapatite (CDHA) با 81 درصد تخلخل که از سمان کلسیم فسفات درست شده است به همراه سلول های بنیادی مغز استخوان در ترمیم ضایعات مندیبل خرگوش به کار رفت. این داربست نشان داد که بعد از هشت هفته که اثر استخوان سازی سلول های بنیادی کاهش میابد، هم چنان اثر استخوان سازی و زیست سازگاری خود را دارد،(70). مقایسه بازسازی ضایعه استخوان آلوئول مندیبل سگ توسط BMSCs در دو اسکافولد HA/TCP و Bio-Oss بعد از شش هفته نشان داد که HA/TCP به همراه BMSCs منجر به تولید 65/78 درصد استخوان در ضایعه استخوانی شده است که در مقایسه با Bio-Oss (36/84 درصد) مقدار بیشتری بود. داربست HA/TCP دارای تخلخل های با اندازه متوسط300 تا 500 میکرومتر وBio-Oss یک داربست طبیعی NBM با تخلخل های متوسط 300 تا 1500 میکرومتر بود،(71). در مطالعه ای کلینیکی، آگمانتاسیون سینوس ماگزیلا توسط داربست HA/TCP به همراه BMSCs صورت گرفت. در این مطالعه سه ماه بعد از بالا بردن سینوس، ایمپلنت ها در محل خود قرار داده شدند که 93 درصد آن ها به صورت اولیه موفق بودند. بررسی ها نشان داد که به طور متوسط 41/34 درصد استخوان سازی صورت گرفته و هیچ گونه التهابی در ناحیه وجود ندارد. هم چنین رادیوگرافی افزایش ارتفاع استخوان از کمتر از سه میلی متر در خلف ماگزیلا به متوسط 12/08 میلی متر بعد از سه ماه و 10/08 میلی متر بعد از 9 ماه را نشان داد. و این طور نتیجه گرفتند که این ترکیب می تواند برای آگمانتاسیون سینوس مناسب باشد، اما مطالعات بیشتری به همراه گروه شاهد برای کاربرد کلینیکی آن نیاز است.(72)

کاربرد داربست Flurohyfroxyapatite به همراه سلول های بنیادی مغز استخوان (BMSCs) و PRP برای آگمانتاسیون سینوس ماگزیلا در خوک نشان داد که ترکیب می تواند 42/51 درصد استخوان جدید ظرف مدت سه ماه در محل شود و هم چنین باعث افزایش اتصال ایمپلنت به استخوان می شود،(73). HA و TCP هر دو موادی با سازگاری زیستی،

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-07-18 ]

osteoconductive و osteoinductive هستند. HA تقریباً غیرقابل جذب است ولی TCP می تواند جذب شود. تأثیر عامل پلیمری ترموپلاستیک بر روی ترمیم ضایعات ریج بی دندانی ناحیه پره مولر سگ توسط سلول های بنیادی مغز استخوان به همراه دو نوع داربست HA/TCP و یا bioglass بعد از هفت هفته نشان داد که ساخت استخوان جدید در گروه های با سلول های بنیادی مغز استخوان(BMSCs)، 62/73±19/10 درصد و در گروه های بدون سلول بنیادی مغز استخوان(BMSCs)، 60/39±21/32 درصد بوده است و تفاوتی بین استفاده از دو نوع داربست وجود نداشت.(74)

**جدول شماره 5. داربست های صناعی سرامیکی**

| نویسندگان | سال انتشار مقاله | محل و شکل ضایعه | نوع سلول بنیادی | نوع داربست | فاکتور رشدی | نتیجه |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Zou et al. (67) | 2011 | 5 میلی متری کالواریا | BMSCs تغییریافته | Calcium Magnesium Phosphate Cement (CMPC) | HIF-1α | بعد از هشت هفته، بررسی هیستومتری ساخت 25/31±5/16% استخوان جدید را نشان داد. |
| Zhao et al. (12) | 2010 | 5 میلی متری مندیبل | BMSCs تغییر یافته | βTCP | BMP2ژن | بعد از هشت هفته، هیستومتری 31/83±5/35% ساخت استخوان جدید نشان داد. |
| Kim et al. (68) | 2009 | 10*5 میلی متری مندیبل | BMSCs و PLSCs | HA/TCP | | بررسی هیستومتری بعد از 16 هفته ساخت 40/17% استخوان جدید در گروه BMSCs و 36/51% در گروه PLSCs در اطراف ایمپلنت را نشان داد. |
| Zheng et al. (27) | 2009 | 1/5*2/5*2/5 میلی متری سمفیز مندیبل | DTSCs | βTCP | | بعد از شش ماه، هیستومتری ساخت 83/1% استخوان جدید را نشان داد. |
| Pieri et al. (69) | 2009 | 3/5 در 8 میلی متری ریج بی دندانی | BMSCs | Flurohyhroxyapatite | | بعد از سه ماه، هیستومتری ساخت 45/28% استخوان جدید را نشان داد. |
| Guo et al. (70) | 2009 | 3*6*10 میلی متری مندیبل | BMSCs | Ca-deficient hydroxyapatite (CDHA) | | بعد از هشت هفته، هیستولوژی ترمیم کامل ضایعه را نشان داد. |
| Jafarian et al. (71) | 2008 | 10 میلی متری آلوئول مندیبل | BMSCs | HA/TCP و Bio-Oss | | بعد از شش هفته، بررسی هیستومتری ساخت 65/78% استخوان در HA/TCP ، 36/84% در Bio-Oss را نشان داد. |
| Shayesteh et al. (72) | 2008 | کف سینوس ماگزیلا | BMSCs | HA/TCP | | بعد از سه ماه، بررسی هیستومتریک ساخت متوسط 41/34% استخوان را نشان داد. |
| Pieri et al. (73) | 2008 | آگمانتاسیون سینوس ماگزیلا | BMSCs | Flurohydroxyapatite | | بعد از سه ماه، بررسی هیستومتریک ساخت 42/51% استخوان جدید را نشان داد. |
| Mylonas et al. (74) | 2007 | 5 میلی متری ریج بی دندانی | BMSCs | HA/TCP | | بعد از چهار هفته، هیستومتری نشان داد 58/25±18/43% استخوان جدید ساخته شده است. |

BMSCs: Bone marrow mesenchymal stem cells– PLSCs: Periodontal ligament stem cells – DTSCs: Deciduous tooth stem cells – PRP: Platelet rich plasma – BMP: Bone morphogenetic protein – TCP: Tricalcium phosphate – HA: hydroxyapatite

*داربست های ترکیبی(کامپوزیتی):* داربست های ترکیبی معمولاً شامل ترکیب داربست های پلیمری و سرامیکی است که برای کاهش معایب هر یک از آن ها، تولید می شوند. هم چنین این داربست ها خصوصیت مرکب بودن استخوان طبیعی را شبیه سازی می کنند. مثلاً هنگامی که ترکیب یک پلیمر تجزیه پذیر مثل PLGA با یک ماده bioactive مثل CaP صورت می گیرد، محصولات بازی حاصل از تجزیه CaP می تواند باعث خنثی سازی محصولات اسیدی حاصل از تجزیه PLGA شود. ترکیبات مختلفی مثل hydroxyapatite/ polyamide، hydroxyapatite /PLGA،

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-07-18 ]

TCP/ ،Octacalcium Phosphate/ Alginate Collagen و demineralized bone /PLA در مطالعات به کار رفته است.(جدول شماره 6)

ترمیم ضایعات آلوئول خرگوش توسط BMP2 نوترکیب انسانی(rhBMP2) و سلول های بنیاری پالپ (DPSCs) بـــه هـــمـــراه داربـــســـت nono-hydroxyapatite/ collagen/ ploy (L-lactide) (nHAC/PLA) نشان داد که بعد 12 هفته در گروه nHAC/PLA+DPSCs+rhBMP2 از تمام گروه ها، حتی پیوند استخوان اتوژن، استخوان سازی زودتر و بیشتری درون ضایعه صورت گرفته است. هم چنین بررسی آزمایشـگـاهـی نشـان داد که داربـسـت nHAC/PLA می تواند به تکثیر، تمایز و چسبندگی DPSCs کمک کند،(75). بررسـی تـرمیم ضـایعات کالـواریا تـوسـط سلول های بنیادی مغز استخوان (BMSCs) به همراه داربـسـت کـلاژن حـاوی کریستال های octacalcium phosphate نشان داد که این ذرات می توانند باعث آغـاز استخـوان سـازی

توسط سلول های پیش ساز استخوانی شوند.(76)

تـــوانـــایـی داربـــســـت Nano-hydroxyapatite/polyamide 6 در ترمیم ضایعات کالواریای موش به همراه سلول های بنیادی مغز استخوان(BMSCs) نشان داد که این نوع داربست خواص سازگاری زیستی و القاء استخوان خوبی دارد و کاربرد آن به همراه سلول های بنیادی می تواند به خوبی موجب ترمیم ضایعات استخوانی شود،(77). ترمیم استخوان در ضـایعه کالواریای مـوش توسط سلول های بنیادی مـغز اسـتخوان(BMSCs) آلوده شده به ژن bFGF به همـراه داربـســت nono-hydroxyapatite/ polyamide 66 (nHA/PA66) نشان داد که BMSCs حاوی ژن bFGF به همراه اسکافولد nHA/PA66 می تـواند ضـمن تـحریک ساخت استخوان جدید، موجب عروق زایی بیشتر نیز شود،(78). افزودن DNA فاکتور رشدی فیبروبلاست دو (FGF2) به سلول های بنیادی مشتق شده از چربی (ADSCs) و کاربرد این سلول ها به همراه داربست PLGA با پوشش هیدروکسی آپاتایت برای ترمیم ضایعات کالواریای موش نشان داد که این سلول ها به میزان بسیار بالاتری FGF2 تولید می کنند و باعث ساخـت استخـوان بیـشتـری در این ضـایعـات می شوند.(79)

استفاده از سلول های بنیادی مشتق شده از چربی (ADSCs) با داربسـت 92 درصـد متـخلـخل HA/PLGA منـجـر به ترمـیم 80 درصد ضایعات کالواریای موش بعد از چهار هفته شد. در این مطالعه نشان داده شد که فریز کردن سلول ها می تواند به شکل معناداری از قدرت تمایزی سلول ها بکاهد، هر چند افزودن فاکتورهای IGF-1 و BMP-4 می تواند به تمایز سلول های فریز شده کمک کند،(80). مقایسه توانایی سه نوع سلـول بنـیادی از مـغز استخوان (BMSCs)، لیگامان پریودونتال(PLSCs) و آلوئـولار پریـوسـت(APSCs) بـه هـمـراه داربـسـت βTCP/ Collagen در ترمـیم ضایعه پنج میلی متری یک دیواره پریودونتال سگ، نشان داد که در گروهی که PLSCs به همراه داربست βTCP/ Collagen برای ترمیم استفاده شده بود، سمان جدید و الیاف پریودونتال جدید و استخوان آلوئولار بیشتری بازسازی شده بود. هم چنین تنها در این گروه، فیلامان های عصبی در PDL بازسازی شده، مشاهده شد،(25). ترمیم ضایعات کالواریای موش توسـط سـلول های stromal vascular fraction (SVF) به عنوان مجموعه ای از سلول های تازه استخراج شده که حاوی سلول بنیادی مشتق شده از چربی(ADSCs) هستند، به همراه داربست ترکیبی DBM/PLA نشان داد که این سلول ها می توانند به سلول های استخوانی تمایز یابند و ضایعات استخوانی کالواریای موش را ترمیم کنند.(81)

اسـتـفـاده از داربـســت nano-hydroxyapatite/polyamide به همراه سلول های بنیادی مغز استخوان(BMSCs) که به ژن BMP7 آلوده شده بودند برای ترمیم ضایعات مندیبل خرگوش نشان داد که در کـوتاه مـدت این سلـول ها استخوان سازی بیشتری نشان می دهند؛ اما بعد از 16 هفته، استخوان سازی در گروه حاوی این سلول ها با گروه های شاهد بدون سلول و با سلول BMSCs

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-07-18 ]

آلوده نشده، استخوان سازی مشابه بوده است،(82). در مطالعه ای کلینیکی در سال 2009 ترمیم شکاف آلوئول یک طرفه را در دو بیمار توسط سلول های بنیادی مغز استخوان(BMSCs) به همراه داربست OsteoSet بررسی کردند. داربست OsteoSet یک داربست کامپوزیتی شامل demineralized bone mineral(DBM) و Calcium Sulphate است. DBM می تواند فاکتور رشدی BMP را فراهم کند و کلسیم سولفات، خواص مکانیکی داربست را بهبود می بخشد و زمان تجزیه داربست را افزایش می دهد. نتایج CT بعد از چهار ماه در یک بیمار 34/5 درصد استخوان سازی جدید از دیواره های شکاف به سمت تشکیل یک پل و 25/6 درصد استخوان سازی جدید را در بیمار دیگر نشان داد که این طور می توان نتیجه گرفت که این ماده، ماده مناسبی برای بازسازی استخوان به واسطه BMSCs نیست،(18). ترمیم استخوان در ضایعه کالواریای موش توسط سلول های بنیادی مغز استخوان(BMSCs) به همراه داربست آلژینات بعد از سه روز در آزمایشگاه و بعد از 21 روز در ضایعه نشان داد که هر چه تخلخل داربست بیشتر باشد، محیط مناسب تری برای اتصال و تکثیر استئوبلاست ها به وجود آورده و بازسازی استخوان بهتری پدید می آورد. داربست آلژیناتی که به کار گرفته شد، توسط Octacalcium Phosphate(OCP) برای اتصال بهتر سلول ها متخلخل شده بود و به دو دسته دارای تخلخل بسیار ظریف با سایز 100 نانومتر و تخلخل نسبتاً بزرگ با سایز 6 تا 51/7 میکرومتر تقسیم شده بود.(83)

ساخت داربست polylactic acid (PLA)/demineralized bone powder (DBP) با روش electrospinning و کاربرد آن به همراه سلول های بنیادی مزانشیمی مندیبل انسان (hMSCs) برای ترمیم ضایعات کالواریای موش صحرایی نشان داد که این داربست ترکیبی می تواند به طور موثری این ضایعات را ترمیم کند،(84). کاربرد داربست nano-hydroxyapatite/polyamide (n-HA/PA) با 70 درصد تخلخل در ترکیب با سلول های بنیادی برای ترمیم ضایعات مندیبل خرگوش، نشان داد که سلول های بنیادی در هفته های اول باعث افزایش چشمگیر استخوان سازی می شوند. ولی در دراز مدت(12 هفته) این خواص استخوان سازی و زیست سازگاری داربست است که باعث ادامه ترمیم ضایعه می شود،(85). سلول های ADSCs ، BMSCs و استئوبلاست بر روی داربست apatite-coated PLGA که به مدت چهار هفته در معرض فاکتور های BMP2 و Retinoic acid در محیط کشت قرار گرفتند، برای ترمیم ضایعات کالواریای موش به کار گرفته شدند. نتایج نشان داد که استفاده از این دو فاکتور در محیط کشت به میزان قابل توجهی می تواند سرعت ترمیم ضایعات را بهبود بخشد و موجب القا تولید میزان زیادی استخوان توسط این سلول ها شود.(86)

**جدول شماره 6. داربست های ترکیبی**

| نویسندگان | سال انتشار مقاله | محل و شکل ضایعه | نوع سلول بنیادی | نوع داربست | فاکتور رشدی | نتیجه |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Liu et al. (75) | 2011 | 10 میلیمتری آلوئول | DPSCs | nono-hydroxyapatite/collagen/PLLA | BMP2 | بعد از 12 هفته، بررسی هیستومتری ساخت 61/16±2/18% استخوان جدید را نشان داد. |
| Kawai et al. (76) | 2011 | 9 میلی متری کالواریا | BMSCs | Octacalcium phosphate/collagen | | بعد از هشت هفته، هیستومتری ساخت 44/1±1/7% استخوان جدید را نشان داد. |
| Khadka et al. (77) | 2011 | 8 میلی متری کالواریا | BMSCs | Nano-hydroxyapatite/polyamide 6 | | بعد از هشت هفته، بررسی هیستومتری ساخت بیش از 70% استخوان جدید را نشان داد. |
| Qu et al. (78) | 2011 | 8 میلی متری کالواریا | BMSCs تغییر یافته | nono-hydroxyapatite/polyamide66 | ژن bFGF | بعد از چهار هفته، دانسیته میکرووسل ها نزدیک به 70% وبعد از 12 هفته بیش از 80% استخوان جدید ساخته شد. |
| Kwan et al. (79) | 2011 | 4 میلی متری پریتال | ADSCs تغییر یافته | hydroxyapatite-coated PLGA | ژن FGF2 | بعد از 20 هفته، µCT ترمیم تقریبا کامل ضایعه و ساخت استخوانی با بیش از 180 mg/cc مواد معدنی را نشان داد. |
| James et al. (80) | 2011 | 4 میلی متری کالواریا | ADSCs | HA/PLGA | | بعد از چهار هفته، µCT نشان داد که تقریبا 80% استخوان سازی صورت گرفته است. |
| Tsumanuma et al. (25) | 2011 | 5*5 میلی متری پریودونتال | BMSCs PLSCs APSCs | βTCP/Collagen | | بعد از هشت هفته، در تمامی گروه ها استخوان جدید تقریبا 70% ساخته شد ولی با PLSCs میزان بیشتری سمان شکل گرفت. |
| Rhee et al. | 2011 | 8 میلی متری | ADSCs | DBM and/or PLA | | بعد از هشت هفته، بررسی رادیولیزومتری نشان داد که استخوانی شدن |

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-07-18 ]

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (81) | | کالواریا | | | | | در گـــــروه DBM/PLA+ADSCs 42/75% و در گـــــروه DBM+ADSCs 57/69% بوده است. |
| Li et al. (82) | 2010 | 8*12 میلی متری مندیبل | BMSCs تغییر یافته | nano-hydroxyapatite/polyamide | ژن BMP7 | | بعد از هشـت هفتـه، بررسـی هیسـتومتری سـاخت 85/54±2/07% استخوان جدید را نشان داد. |
| Behnia et al. (18) | 2009 | شکاف آلوئول | BMSCs | OsteoSet | | | بعد از چهار ماه، CT 34/5% و 25/6% ساخت استخوان را نشان داد. |
| Fuji et al. (83) | 2009 | 4/2 میلیمتری کالواریا | BMSCs | octacalcium phosphate precipitated (OCP) alginate | | | نتایج نشان داد که OCP می تواند موجب چسبندگی بهتر سلول ها بـه داربست شود. |
| Ko et al. (84) | 2008 | | hMSCs | demineralized bone powders/PLA | | | بعد از 12 هفتـه، هیسـتولوژی و µCT تـرمیم تقریبـا کامـل ضـایعه وساخت استخوان با دانسیته 0/30 g/cm2 را نشان داد. |
| Wang et al. (85) | 2007 | 8*12 میلی متری مندیبل | BMSCs | nano-hydroxyapatite/polyamide | | | بعد از 12 هفته، هیستولوژی ساخت بـیش از 80% اسـتخوان جدیـد را نشان داد. |
| Cowan et al. (86) | 2005 | 4 میلی متری کالواریا | BMSCs، ADSCs | apatite-coated PLGA | BMP2 و Retinoic acid | | µCT نشان داد که استخوان جدید با دانسیته 70-60% بعـد از دو تـا چهار هفته تشکیل شده است. |

BMSCs: Bone marrow mesenchymal stem cells – ADSCs: Adipose derived mesenchymal stem cells – DPSCs: Dental pulp stem cells – APSCs: alveolar periosteal stem cells–PLSCs: Periodontal ligament stem cells– hMSCs: human mandibular mesenchymal stem cells–FGF: Fibroblast growth factor– BMP: Bone morphogenetic protein – TCP: Tricalcium phosphate– HA: hydroxyapatite– DBM: Demineralized bone matrix – PLGA: poly (lactic-co-glycolic acid) – PLA: poly (D, L-lactic acid)

## بحث و نتیجه گیری

امروزه مهندسی بافت دو جنبه دارد. از یکسو ایده مهندسی بافت به تنهایی کاربردهای وسیعی را در زمینه دندان پزشکی در ذهن به تصویر می کشد؛ و از سوی دیگر محدودیت هایی دارد که موجب همه گیر نشدن آن می شود. با این وجود، هم چنان چشم اندازهای آینده مهندسی بافت، دندان پزشکان و محققین را به خود جذب می کند.

در این مطالعه مروری بر روی داربست های استفاده شده در بازسازی ضایعات استخوانی فک و صورت و جمجمه، مشخص شد که هنوز تا رسیدن به درمان ایده آل، راه زیادی باقی مانده است. با وجود این که داربست به عنوان فاکتور کلیدی در موفقیت مهندسی بافت مطرح است، هنوز بعد از گذشت بیش از بیست سال از مهندسی بافت، داربست ایده آلی طراحی نشده است و در بسیاری از مطالعات سه جزء اصلی مهندسی بافت در کنار یکدیگر به کار نرفته اند. هم چنین مطالعات در این زمینه اکثراً روی بازسازی ضایعات کوچک انجام شده است و خصوصیاتی مثل آنژیوژنز و فیزیولوژی استخوان کمتر در نظر گرفته شده است.

به نظر می رسد که چشم انداز آینده مهندسی بافت استخوانی، به کارگیری روش پیشرفته برای ساخت داربستی ترکیبی و مختص بیمار بر اساس تصاویر سی تی اسکن، به همراه سلول های بنیادی تغییر ژنتیکی داده شده باشد.

## سپاسگزاری

این مقاله، حاصـــل بخش مروری بر مقالات پروپوزال پایان نامه دکترای عمومی پریسان غلامین، به راهنمایی دکتر آرش خجسته و دکتر فهیمه سادات طباطبایی، مربـوط به دانشکده دندان پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می باشد.

*References*

1-Runyan CM, Taylor JA. Clinical applications of stem cells in craniofacial surgery. Facial Plast Surg 2010;26:385-95.

2-Nevins M, Jovanovic S. Localized bone reconstruction as an adjunct to dental implant placement. Curr Opin Periodontol 1997; 4:109.

3-Damien CJ, Parsons JR. Bone graft and bone graft substitutes: a review of current technology and applications. J Appl Biomater 1991;2:187-208.

4-Alsberg E, Anderson KW, Albeiruti A, Rowley JA, Mooney DJ. Engineering growing tissues. Proce Nat Acad Sci 2002; 99:12025.

5-Rose FRAJ, Oreffo ROC. Bone tissue engineering: hope vs hype. Biochem Biophys Rese Communicat 2002;292:1-7.

6-Reddi AH. Morphogenesis and tissue engineering of bone and cartilage: inductive signals, stem cells, and biomimetic biomaterials. Tissue Eng 2000;6:351-9.

7-Torroni A. Engineered bone grafts and bone flaps for maxillofacial defects: state of the art. J Oral Maxillofac Surg 2009;67: 1121-7.

8-Baksh D, Song L, Tuan R. Adult mesenchymal stem cells: characterization, differentiation, and application in cell and gene therapy. J Cell Mol Med 2004;8:301-16.

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-07-18 ]

9-Seong JM, Kim BC, Park JH, Kwon IK, Mantalaris A, Hwang YS. Stem cells in bone tissue engineering. Biomed Mater 2010;5:062001.
10-Otaki S, Ueshima S, Shiraishi K, Sugiyama K, Hamada S, Yorimoto M, et al. Mesenchymal progenitor cells in adult human dental pulp and their ability to form bone when transplanted into immunocompromised mice. Cell Biol Int 2007;31: 1191-7.
11-Khojasteh A, Behnia H, Dashti SG, Stevens M. Current trends in mesenchymal stem cell application in bone augmentation: a review of the literature. J Oral Maxillofac Surg 2012;70:972-82.
12-Zhao J, Hu J, Wang S, Sun X, Xia L, Zhang X, et al. Combination of beta-TCP and BMP-2 gene-modified bMSCs to heal critical size mandibular defects in rats. Oral Dis 2010;16:46-54.
13-Jiang X, Zhao J, Wang S, Sun X, Zhang X, Chen J, et al. Mandibular repair in rats with premineralized silk scaffolds and BMP -2-modified bMSCs. Biomaterials 2009;30: 4522-32.
14-Usas A, Ho AM, Cooper GM. Olshanski A, Peng H, Huard J. Bone regeneration mediated by BMP4-expressing muscle-derived stem cells is affected by delivery system. Tissue Eng Part A. 2009;15:285-93.
15-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 engineeering. Biotechnol Lett 2009;31:1825-35.
16-Cartmell S. Controlled release scaffolds for bone tissue engineering. J Pharmaceut Sci 2009;98:430-41.
17-Lucaciu O, Baciut M, Baciut G, Campian R, Soritau O, Bran S, et al. Tissue engineered bone versus alloplastic commercial biomaterials in craniofacial reconstruction. Rom J Morphol Embryol 2010;51:129-36.
18-Behnia H, Khojasteh A, Soleimani M, Tehranchi A, Khoshzaban A, Keshel SH, et al. Secondary repair of alveolar clefts using human mesenchymal stem cells. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009;108:e1-6.
19-Dudas JR, Marra KG, Cooper GM, Penascino VM, Mooney MP, Jiang S, et al. The osteogenic potential of adipose-derived stem cells for the repair of rabbit calvarial defects. Ann Plast Surg 2006;56:543-8.
20-Malik M, Puleo D, Bizios R, Doremus R. Osteoblasts on hydroxyapatite, alumina and bone surfaces in vitro; morphology during the first 2 h of attachment. Biomaterials 1992;13:123-8.
21-Registered clinical trials by stem cell on clinicaltrials.gov at 2. 2012/ 27 Available from:http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=stem+cell.
22-Slater BJ, Kwan MD, Gupta DM, Panetta NJ, Longaker MT. Mesenchymal cells for skeletal tissue engineering. Expert Opin Biol Ther 2008;8:885-93.
23-El Tamer M, Reis R. Progenitor and stem cells for bone and cartilage regeneration. J Tissue Eng Reg Med 2009;3:327-37.
24-Yamada Y, Ito K, Nakamura S, Ueda M, Nagasaka T. Promising cell-based therapy for bone regeneration using stem cells from deciduous teeth, dental pulp, and bone marrow. Cell Transplant 2011;20:1003-13.
25-Tsumanuma Y, Iwata T, Washio K, Yoshida T, Yamada A, Takagi R, et al. Comparison of different tissue-derived stem cell sheets for periodontal regeneration in a canine 1-wall defect model. Biomaterials 2011;32:5819-25.
26-d'Aquino R, De Rosa A, Lanza V, Tirino V, Laino L, Graziano A, et al. Human mandible bone defect repair by the grafting of dental pulp stem/progenitor cells and collagen sponge biocomplexes. Eur Cell Mater 2009;18:75-83.
27-Zheng Y, Liu Y, Zhang CM, Zhang HY, Li WH, Shi S, et al. Stem cells from deciduous tooth repair mandibular defect in swine. J Dent Res 2009;88:49-54.
28-Riccio M, Resca E, Maraldi T, Pisciotta A, Ferrari A, Bruzzesi G, et al. Human dental pulp stem cells produce mineralized matrix in 2D and 3D cultures. Eur J Histochem 2010;54:
29-Panetta NJ, Gupta DM, Lee JK, Wan DC, Commons GW, Longaker MT. Human adipose-derived stromal cells respond to and elaborate bone morphogenetic protein-2 during in vitro osteogenic differentiation. Plastic Reconstruct Surg 2010;125:483.
30-Scherberich A, Galli R, Jaquiery C, Farhadi J, Martin I. Three□Dimensional Perfusion Culture of Human Adipose Tissue□Derived Endothelial and Osteoblastic

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-07-18 ]

Progenitors Generates Osteogenic Constructs with Intrinsic Vascularization Capacity. Stem Cells 2007;25:1823-9.
31-Huang YC, Kaigler D, Rice KG, Krebsbach PH, Mooney DJ. Combined Angiogenic and Osteogenic Factor Delivery Enhances Bone Marrow Stromal Cell□Driven Bone Regeneration. J Bone Miner Res 2005;20:848-57.
32-Zuk PA. Tissue engineering craniofacial defects with adult stem cells? Are we ready yet? Pediatric Res 2008;63:478.
33-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.
34-Yamada Y, Nakamura S, Ueda M, Ito K. Osteotome technique with injectable tissue-engineered bone and simultaneous implant placement by cell therapy. Clin Oral Implants Res 2011.
35-Kohgo T, Yamada Y, Ito K, Yajima A, Yoshimi R, Okabe K, et al. Bone regeneration with self-assembling Peptide nanofiber scaffolds in tissue engineering for osseointegration of dental implants. Int J Periodont Restorat Dent 2011;31:e9.
36-Ben-David D, Kizhner TA, Kohler T, Müller R, Livne E, Srouji S. Cell-scaffold transplant of hydrogel seeded with rat bone marrow progenitors for bone regeneration. J Cranio-Maxillofac Surg 2011;39:364-71.
37-Chang SCN, Chung HY, Tai CL, Chen PKT, Lin TM, Jeng LB. Repair of large cranial defects by hBMP□2 expressing bone marrow stromal cells: Comparison between alginate and collagen type I systems. J Biomed Mater Res Part A 2010;94:433-41.
38-Cheung WK, Working DM, Galuppo LD, Leach JK. Osteogenic comparison of expanded and uncultured adipose stromal cells. Cytotherapy 2010;12:554-62.
39-Liu G, Li Y, Sun J, Zhou H, Zhang W, Cui L, et al. In vitro and in vivo evaluation of osteogenesis of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells on partially demineralized bone matrix. Tissue Eng Part A 2010;16:971-82.
40-Kim KS, Lee JY, Kang YM, Kim E, Kim GH, Rhee SD, et al. Small intestine submucosa sponge for in vivo support of tissue-engineered bone formation in the presence of rat bone marrow stem cells. Biomaterials 2010;31:1104-13.
41-Arpornmaeklong P, Brown SE, Wang Z, Krebsbach PH. Phenotypic characterization, osteoblastic differentiation. and bone regeneration capacity of human embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells. Stem Cell Develop 2009;18:955-68.
42-Yoshimi R, Yamada Y, Ito K, Nakamura S, Abe A, Nagasaka T, et al. Self-assembling peptide nanofiber scaffolds, platelet-rich plasma, and mesenchymal stem cells for injectable bone regeneration with tissue engineering. J Craniofac Surg 2009; 20:1523-30.
43-Bohnenblust ME, Steigelman MB, Wang Q, Walker JA, Wang HT. An experimental design to study adipocyte stem cells for reconstruction of calvarial defects. J Craniofac Surg 2009;20:340-9.
44-Kim J, Kim IS, Cho TH, Lee KB, Hwang SJ, Tae G, et al. Bone regeneration using hyaluronic acid-based hydrogel with bone morphogenic protein-2 and human mesenchymal stem cells. Biomaterials 2007;28:1830-7.
45-Smiler D, Soltan M, Lee JW. A histomorphogenic analysis of bone grafts augmented with adult stem cells. Implant Dent 2007;16:42-53.
46-Ito K, Yamada Y, Nagasaka T, Baba S, Ueda M. Osteogenic potential of injectable tissue□engineered bone: A comparison among autogenous bone, bone substitute (Bio□Oss®), platelet□rich plasma, and tissue□engineered bone with respect to their mechanical properties and histological findings. J Biomed Mater Res Part A 2005;73:63-72.
47-Joon Yung L, Douglas M, Dalip P, Kazumasa F, James C, Arvydas U, et al. Effect of bone morphogenetic protein-2-expressing muscle-derived cells on healing of critical-sized bone defects in mice. J Bone Joint Surg (American) 2001;83:1032-9.
48-Ye JH, Xu YJ, Gao J, Yan SG, Zhao J, Tu Q, et al. Critical-size calvarial bone defects healing in a mouse model with silk scaffolds and SATB2-modified iPSCs. Biomaterials 2011.
49-Duan X, Tu Q, Zhang J, Ye J, Sommer C, Mostoslavsky G, et al. Application of induced pluripotent stem (iPS) cells in

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-07-18 ]

periodontal tissue regeneration. J Cell Physiol 2011;226:150-7.
50-Xiao C, Zhou H, Ge S, Tang T, Hou H, Luo M, et al. Repair of orbital wall defects using biocoral scaffolds combined with bone marrow stem cells enhanced by human bone morphogenetic protein-2 in a canine model. Int J Mol Med 2010;26:517-25.
51-Zhang Y, Fan W, Ma Z, Wu C, Fang W, Liu G, et al. The effects of pore architecture in silk fibroin scaffolds on the growth and differentiation of mesenchymal stem cells expressing BMP7. Acta biomaterialia 2010; 6:3021-8.
52-Pieri F, Lucarelli E, Corinaldesi G, Aldini NÚN, Fini M, Parrilli A, et al. Dose-dependent effect of adipose-derived adult stem cells on vertical bone regeneration in rabbit calvarium. Biomaterials 2010;31: 3527-35.
53-Cui L, Liu B, Liu G, Zhang W, Cen L, Sun J, et al. Repair of cranial bone defects with adipose derived stem cells and coral scaffold in a canine model. Biomaterials 2007;28:5477-86.
54-Hou R, Chen F, Yang Y, Cheng X, Gao Z, Yang HO, et al. Comparative study between coral□mesenchymal stem cells□rhBMP□2 composite and auto□bone□graft in rabbit critical□sized cranial defect model. J Biomedical Mater Res Part A 2007;80:85-93.
55-Al-Salihi KA. Tissue-engineered bone via seeding bone marrow stem cell derived osteoblasts into coral: a rat model. Med J Malaysia 2004;59 Suppl B:200-1.
56-Zhu S, Zhang B, Man C, Ma Y, Hu J. NEL-like molecule-1-modified bone marrow mesenchymal stem cells/poly lactic-co-glycolic acid composite improves repair of large osteochondral defects in mandibular condyle. Osteoarth Cartilage 2011;19: 743-50.
57-Hamajima S, Hayashi T, Sato Y, Sasaki K, Kawai T. Osteoanagenesis after transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells using polyvinylidene chloride film as a scaffold. Dent Mater J 2011:10183-11092.
58-Wang CZ, Chen SM, Chen CH, Wang CK, Wang GJ, Chang JK, et al. The effect of the local delivery of alendronate on human adipose-derived stem cell-based bone regeneration. Biomaterials 2010;31: 8674-83.
59-Zong C, Xue D, Yuan W, Wang W, Shen D, Tong X. et al. Reconstruction of rat calvarial defects with human mesenchymal stem cells and osteoblast-like cells in poly-lactic-co-glycolic acid scaffolds. Eur Cell Mater 2010;20:109-20.
60-Terella A, Mariner P, Brown N, Anseth K, Streubel SO. Repair of a Calvarial Defect With Biofactor and Stem Cell–Embedded Polyethylene Glycol Scaffold. Arch Fac Plastic Surg 2010;12:166.
61-Di Bella C, Farlie P, Penington AJ. Bone regeneration in a rabbit critical-sized skull defect using autologous adipose-derived cells. Tissue Eng Part A 2008;14: 483-90.
62-Liu HW, Chen CH, Tsai CL, Lin IH, Hsiue GH. Heterobifunctional poly (ethylene glycol)-tethered bone morphogenetic protein-2-stimulated bone marrow mesenchymal stromal cell differentiation and osteogenesis. Tissue Eng 2007;13:1113-24.
63-Ren J, Ren T, Zhao P, Huang Y, Pan K. Repair of mandibular defects using MSCs-seeded biodegradable polyester porous scaffolds. J Biomater Sci Polym Ed 2007;18: 505-17.
64-Ren T, Ren J, Jia X, Pan K. The bone formation in vitro and mandibular defect repair using PLGA porous scaffolds. J Biomed Mater Res Part A 2005;74:562-9.
65-Marei MK, Nouh SR, Saad MM, Ismail NS. Preservation and regeneration of alveolar bone by tissue-engineered implants. Tissue Eng 2005;11:751-67.
66-Schantz JT, Hutmacher DW, Lam CXF, Brinkmann M, Wong KM, Lim TC, et al. Repair of calvarial defects with customised tissue-engineered bone grafts II. Evaluation of cellular efficiency and efficacy in vivo. Tissue Eng 2003;9:127-39.
67-Zou D, Zhang Z, He J, Zhu S, Wang S, Zhang W, et al. Repairing critical-sized calvarial defects with BMSCs modified by a constitutively active form of hypoxia-inducible factor-1alpha and a phosphate cement scaffold. Biomaterials 2011;32: 9707-18.
68-Kim SH, Kim KH, Seo BM, Koo KT, Kim TI, Seol YJ, et al. Alveolar bone regeneration by transplantation of periodontal ligament stem cells and bone marrow stem cells in a canine peri-implant defect

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-07-18 ]

model: a pilot study. J Periodontol 2009; 80:1815-23.
69-Pieri F, Lucarelli E, Corinaldesi G, Fini M, Aldini NN, Giardino R, et al. Effect of mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma on the healing of standardized bone defects in the alveolar ridge: a comparative histomorphometric study in minipigs. J Oral Maxillofac Surg 2009;67:265-72.
70-Guo H, Su J, Wei J, Kong H, Liu C. Biocompatibility and osteogenicity of degradable Ca-deficient hydroxyapatite scaffolds from calcium phosphate cement for bone tissue engineering. Acta biomaterialia 2009;5:268-78.
71-Jafarian M, Eslaminejad MB, Khojasteh A, Mashhadi Abbas F, Dehghan MM, Hassanizadeh R, et al. Marrow-derived mesenchymal stem cells-directed bone regeneration in the dog mandible: a comparison between biphasic calcium phosphate and natural bone mineral. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008;105: e14-24.
72-Shayesteh YS, Khojasteh A, Soleimani M, Alikhasi M, Khoshzaban A, Ahmadbeigi N. Sinus augmentation using human mesenchymal stem cells loaded into a beta-tricalcium phosphate/ hydroxyapatite scaffold. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008;106:203-9.
73-Pieri F, Lucarelli E, Corinaldesi G, Iezzi G, Piattelli A, Giardino R, et al. Mesenchymal stem cells and platelet□rich plasma enhance bone formation in sinus grafting: a histomorphometric study in minipigs. J Clin Periodontol 2008;35:539-46.
74-Mylonas D, Vidal MD, De Kok IJ, Moriarity JD, Cooper LF. Investigation of a thermoplastic polymeric carrier for bone tissue engineering using allogeneic mesenchymal stem cells in granular scaffolds. J Prosthodont 2007;16:421-30.
75-Liu HC, E LL, Wang DS, Su F, Wu X, Shi ZP, et al. Reconstruction of alveolar bone defects using bone morphogenetic protein 2 mediated rabbit dental pulp stem cells seeded on nano-hydroxyapatite/ collagen/poly(L-lactide). Tissue Eng Part A 2011;17:2417-33.
76-Kawai T, Anada T, Masuda T, Honda Y, Sakai Y, Kato Y, et al. The effect of synthetic octacalcium phosphate in a collagen scaffold on the osteogenicity of mesenchymal stem cells. Eur Cell Mater 2011;22:124-36.
77-Khadka A, Li J, Li Y, Gao Y, Zuo Y, Ma Y. Evaluation of Hybrid Porous Biomimetic Nano-Hydroxyapatite/Polyamide 6 and Bone Marrow-Derived Stem Cell Construct in Repair of Calvarial Critical Size Defect. J Craniofac Surg 2011;22:1852.
78-Qu D, Li J, Li Y, Gao Y, Zuo Y, Hsu Y, et al. Angiogenesis and osteogenesis enhanced by bFGF ex vivo gene therapy for bone tissue engineering in reconstruction of calvarial defects. J Biomed Mater Res A 2011;96:543-51.
79-Kwan MD, Sellmyer MA, Quarto N, Ho AM, Wandless TJ, Longaker MT. Chemical control of FGF-2 release for promoting calvarial healing with adipose stem cells. J Biol Chem 2011;286:11307.
80-James AW, Levi B, Nelson ER, Peng M, Commons GW, Lee M, et al. Deleterious effects of freezing on osteogenic differentiation of human adipose-derived stromal cells in vitro and in vivo. Stem Cell Develop 2010;20:427-39.
81-Rhee SC, Ji Y, Gharibjanian NA, Dhong ES, Park SH, Yoon ES. In Vivo Evaluation of Mixtures of Uncultured Freshly Isolated Adipose-Derived Stem Cells and Demineralized Bone Matrix for Bone Regeneration in a Rat Critically Sized Calvarial Defect Model. Stem Cell Develop 2010;20:233-42.
82-Li J, Li Y, Ma S, Gao Y, Zuo Y, Hu J. Enhancement of bone formation by BMP□7 transduced MSCs on biomimetic nano□hydroxyapatite/polyamide composite scaffolds in repair of mandibular defects. J Biomed Mater Res Part A 2010;95:973-81.
83-Fuji T, Anada T, Honda Y, Shiwaku Y, Koike H, Kamakura S, et al. Octacalcium phosphate-precipitated alginate scaffold for bone regeneration. Tissue Eng Part A 2009; 15:3525-35.
84-Ko EK, Jeong SI, Rim NG, Lee YM, Shin H, Lee BK. In vitro osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells and in vivo bone formation in composite nanofiber meshes. Tissue Eng Part A 2008; 14:2105-19.
85-Wang H, Li Y, Zuo Y, Li J, Ma S, Cheng L. Biocompatibility and osteogenesis of biomimetic nano-hydroxyapatite/polyamide composite scaffolds for bone tissue engineering. Biomaterials 2007;28: 3338-48.

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-07-18 ]

86-Cowan CM, Aalami OO, Shi YY, Chou YF, Mari C, Thomas R, et al. Bone morphogenetic protein 2 and retinoic acid accelerate in vivo bone formation, osteoclast recruitment, and bone turnover. Tissue Eng 2005;11:645-58.

# Craniomaxillofacial Bone Tissue Engineering: A Review on Scaffolds

*Motamedian S.R*[*1], *Khosraviani K* [2], *Gholipour F* [3], *Gholamin P*[4] , *Faili F*[5]

**(Received: Accepted: )**

## Abstract

Currently autografts are gold standards for craniomaxillofacial bone regeneration. But autografts have some limitations. Bone tissue engineering has been introduced to overcome these limitations. It consist three components: stem cells, growth factor, and scaffold. Scaffold provides an environment for bone growth and simplifies cell adhesion, differentiation and proliferation. In this review, application of natural, synthetic and composite scaffolds in animal and human studies were described. Based on this review, autografts are still gold standards for bone regeneration. However, it seems that recent advances in technology of designing scaffolds would help designing more appropriate scaffolds for bone tissue engineering in near future.

*Keywords:* Tissue engineering, Bone regeneration, Scaffold, Stem cells, Craniomaxillofacial

*1. Students Research Committee, School of Dentistry Medicine, 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.Gifted and Talented Dental Students Division, School of Dentistry Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
*5. Dept of Dentistry Medicine, Faculty of Dentistry Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran*



[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-07-18 ]

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-07-18 ]