

## مهندسی بافت استخوانی فک و صورت و مجسمه: مروری بر فاکتورهای رشد

سعیدرضا معتمدیان<sup>1\*</sup>، کیخسرو خسرویانی<sup>2</sup>، فرشاد قلی پور<sup>3</sup>، هدی جهانی<sup>4</sup>، نصرت شهیمیر<sup>5</sup>

- 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 پذیرش: 91/11/14

تاریخ دریافت: 91/8/9

## چکیده

مهندسی بافت، دانش طراحی و ساخت بافت هایی مانند استخوان فک و صورت است. سه فاکتور کلیدی مهندسی بافت، عبارتند از: سیگنال های مورفوژن، سلول های بنیادی پاسخ دهنده، و داربست ها. در این میان، سیگنال های خارج سلولی که هدایت کننده مورفوژن 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

## مقدمه

یکی از مهم ترین چالش های دانشمندان، 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 تنهایی یا به همراه فاکتور رشدی به کار می رود و سلول های محل برای ترمیم ضایعه کفایت می کنند. این روش که Guided Tissue Regeneration (GTR) نام دارد (3)، در بازسازی ضایعات استخوان آلوئولار و ریج آلوئولار بی دندانی به کار می رود (4،5). در این روش، داروها و فاکتورهای رشدی پروتئینی موثر بر رشد استخوان به داربست های پلیمری تجزیه پذیر باند می شوند و با تجزیه داربست، این فاکتورها تدریجاً آزاد می شوند و یا در بین زنجیره های پلیمری 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 توکسیسیته در کبد و کلیه بیشتر است، هم چنین میزان نفوذ و اثرگذاری بر روی ترمیم پائین تر است (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 انتقال موضعی داروها روش درمانی مناسب تری ست. زنده ماندن بافت استخوانی وابسته به عروق خونی است. کاربرد فاکتورهای رشد عروقی به همراه داربست، می تواند به این مسئله کمک

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 رشد استخوانی برای درمان ضایعات 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 با استفاده از ترکیب لغات bone regeneration، tissue engineering، allograft، growth factor + scaffold، Guided Controlled release، xenograft، 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 شوند (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 رشدی در بازسازی استخوان و هم چنین بعضی از سیستم های انتقال دهنده این فاکتورهای رشدی را توصیف کرده اند (8-10).

این فاکتور های رشدی بر روی داربست ها قرار می گیرند و با تجزیه شدن تدریجی داربست ها این فاکتورها آزاد شده و با قرارگیری بر روی گیرنده اختصاصی خود باعث تحریک استخوان سازی 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 مورد استفاده قرار داده

کنترل محل قرارگیری فیزیکی فاکتور رشد، غلظت آن و تداوم ترشح آن، از چالش‌های 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 می‌باشد. (جدول شماره 1)

شده‌اند، (11-15). فاکتورهای رشد دخیل در مهندسی بافت استخوان، به سه دسته osteoinducers و osteopromoters و bioactive peptides تقسیم می‌شوند. در دو دسته اول، معمولاً فاکتورهای رشد قرار می‌گیرند که پروتئین‌هایی با وزن مولکولی 6 تا 45 کیلودالتون بوده و در تنظیم فعالیت‌های بیولوژیکی مانند پیام‌رسانی گیرنده‌ها، سنتز DNA و تکثیر سلول‌ها نقش دارند.

جدول شماره 1. فاکتورهای رشد موثر در مهندسی بافت استخوان

فاکتور رشد	منبع	نقش
فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGFs)	ماکروفاژ، سلول‌های مزانشیمال، استئوبلاست‌ها	تکثیر سلول‌های مزانشیمی، کندروسیت‌ها و استئوبلاست‌ها
فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت (PDGFs)	پلاکت، ماکروفاژ، سلول‌های اندوتلیال	تکثیر سلول‌های مزانشیمی، کندروسیت‌ها و استئوبلاست‌ها کموتاکسی ماکروفاژها
فاکتور رشد شبه انسولینی (IGFs)	کبد، ماتریکس استخوان، استئوبلاست‌ها، کندروسیت‌ها، میوسیت‌ها	تکثیر و تمایز سلول‌های پیشساز استخوان
فاکتور رشد تغییر شکل دهنده (TGF- $\beta$ )	پلاکت‌ها، استخوان، ماتریکس خارج سلولی	تکثیر سلول‌های مزانشیمال تمایز نیافته را تحریک می‌کند
پروتئین‌های مورفوژنتیک استخوان (BMPs)	ماتریکس خارج سلولی استخوان، استئوبلاست‌ها، سلول‌های پیشساز استخوان	تمایز سلول‌های مزانشیمال به کندروسیت‌ها و استئوبلاست‌ها تمایز سلول‌های پیشساز استخوان به استئوبلاست‌ها تأثیر بر نمو جنینی

### Bone Morphogenetic Proteins

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

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

BMP4 نیز مانند سایر BMPها به خانواده بزرگ TGFها تعلق دارد و در تشکیل استخوان و غضروف نقش دارد. عمل این فاکتور رشدی می‌تواند با chordin، noggin و follistatin سرکوب شود، (1). BMP7 نیز در این خانواده قرار دارد که بر روی استئوبلاست‌ها و سلول‌های پالپ دندان‌ی و فیبروبلاست‌ها تأثیر می‌گذارند و باعث مینرالیزاسیون می‌شوند. (19)

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

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 تییبای 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 پرپودنتال، 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

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

#### *Transforming Growth Factor $\beta$*

TGF $\beta$  سه نوع مختلف دارد که هرکدام وزن مولکولی و تأثیر خاصی بر سلول ها دارند. 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 آپتوز سلول ها موثر است.(8)

فاکتور رشد TGF  $\beta$ ، 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 تییبای 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  $\beta$ -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 تییبای 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

bone و فاکتور رشدی PDGF-BB recombinant (rh) human، افزایش ارتفاع ریح 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 زنگرفت 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 ریح استفاده کرد. (36)

در سال 2009 مطالعه ای ترمیم پریدنتالی ضایعات داخل استخوانی سگ ها با استفاده از داربست  $\beta$ TCP 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 سمتموم به میزان چشمگیری از گروه شاهد بیشتر بود، (13). بررسی میزان تشکیل استخوان در آگمانتاسیون ریح 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 مندیل خوک 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

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 ریح استفاده کردند، (12). مطالعه ای که برای بررسی میزان ترمیم استخوان در استخوان جمجمه 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 استخوان در محل ضایعه می شود. (11)

مطالعه ای با عنوان بررسی اثر سینرژیک تشکیل استخوان با استفاد از ترکیب فاکتور رشدی بیان شده توسط آدنووایروس 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 رشدی BMP7 و PDGF-B را با استفاده از ناقل آدنووایروس بیان کردند. آن ها ضایعات استخوانی را در دو طرف مندیل 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 انجام شد و نشان داد که تشکیل استخوان در داربستی که ترکیبی 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

دادند که PDGF-BB می تواند وضعیت پریدونتال 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 IGF-1 (insulin-like growth factor-1) به همراه یک هیدروژل، ترمیم ضایعات بعد از سه و شش 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 روشنی جدیدی برای ترمیم غیر جراحی استخوانی است.(15)

صحرائی 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 پریدونتال بررسی کرد. در این مطالعه 47 بیمار که دارای بیماری های پریدونتال 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

#### جدول شماره 2. کاربرد فاکتورهای رشد

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

#### بحث و نتیجه گیری

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

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 پریدونتال است و نتایج مطالعات از استفاده

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 راهنمایی‌ها و کمک‌های خانم دکتر فهیمه سادات طباطبایی و آقای دکتر آرش خجسته تشکر می‌کنند.

می‌دهد. فاکتورهای رشدی می‌توانند باعث تسریع و تحریک استخوان‌سازی شوند اما آزادسازی کنترل شده و به موقع آن از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است که این نیاز باید از طریق به‌کارگیری 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 نیازهای ترمیم استخوان را هم تامین کند، راه زیادی باقی است.

### 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. Cranio-maxillofacial 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-1 $\alpha$  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- $\beta$  and IGF-1 released from a biodegradable osteoconductive hydrogel. *J Cranio-maxillofac Surg* 2005;33:79-84.
- 16-Groeneveld EH, Burger EH. Bone morphogenetic proteins in human bone regeneration. *Eur J Endocrinol* 2000;142:9-21.

- 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- $\beta$  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, $\beta$ 1 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, Tejada 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 augmentation 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:



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, Korhikoski 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<sup>1\*</sup>, Khosraviani K<sup>2</sup>, Gholipour F<sup>3</sup>, Jahani H<sup>4</sup>, Shahmir N<sup>5</sup>

(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 Dentistry, 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)