

## مروری بر کاربردهای مهندسی بافت در شاخه‌های مختلف دندانپزشکی

دکتر فهیمه سادات طباطبایی<sup>۱+</sup>

۱- استادیار گروه آموزشی مواد دندان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید بهشتی

### A review on implications of tissue engineering in different fields of dentistry

Fahime Tabatabaei<sup>1</sup>

1- Assistant Professor, Department of Dental Materials, School of Dentistry, Shahid Beheshti University of Medical Sciences

Dentistry has been a field dominated by a constant improvement of synthetic biomaterials. Tissue engineering of tooth is coming to change the panel of the dental materials such as restorative materials and implants. Certainly, it is the largest transition in history of dental materials science in terms of accepting this new and exciting technology. The objective of this article is to present various implications of tissue engineering in different fields of dentistry. To achieve this goal, a review of the literature was carried out by using Medline database to search topics including “dental stem cells”, “teeth tissue engineering”, “regenerative dentistry”, “oral surgery”, “periodontal regeneration” and “regenerative endodontics”. These searches were limited to articles published after the year 2000. On the basis of our literature review, we have found that although there are significant challenges in oral tissues engineering, engineered tissues will find many applications in dentistry within the next few years.

**Key Words:** Dental stem cells; Oral surgery; Periodontal regeneration; Regenerative dentistry; Regenerative endodontics; Teeth tissue engineering

Journal of Dental Medicine-Tehran University of Medical Sciences 2012;25(1):6-13

### چکیده

علم دندانپزشکی تاکنون بر اصلاح و بهبود خصوصیات مواد مصنوعی استوار بوده است. اما ظهور مهندسی بافت دندان، منجر به تغییر چارچوب محصولات اصلی، مانند مواد ترمیمی و ایمپلنت‌ها خواهد شد. بدون شک، علم زیست مواد با پذیرش این تکنولوژی جدید، در مرحله‌ای بزرگ از گذار تاریخی خود قرار دارد. هدف از این مقاله بررسی کاربردهای مهندسی بافت در شاخه‌های مختلف دندانپزشکی می‌باشد. برای رسیدن به این هدف، با استفاده از کلید واژه‌های regenerative endodontics و periodontal regeneration، oral surgery، regenerative dentistry، teeth tissue engineering، dental stem cells، مرور بر مقالات موجود در پایگاه مدلاین انجام شد. محدوده جستجوی مقالات، عمدتاً از سال ۲۰۰۰ به بعد بود. براساس این مطالعه مروری می‌توان پیش‌بینی نمود که هرچند مشکلات عمده‌ای بر سر راه مهندسی بافت‌های دندان وجود دارد، اما به زودی این تکنیک، کاربردهای فراوانی در دندانپزشکی خواهد یافت.

**کلید واژه‌ها:** سلول‌های بنیادی دندان؛ مهندسی بافت دندان؛ دندانپزشکی رژنراتیو؛ جراحی دهان؛ بازسازی پرپودونشیموم؛ اندودنتیکس رژنراتیو

وصول: ۹۰/۰۱/۱۸ اصلاح نهایی: ۹۰/۰۷/۳۰ تأیید چاپ: ۹۰/۰۹/۰۱

+ مولف مسوول: نشانی: تهران- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید بهشتی- دانشکده دندانپزشکی- گروه آموزشی مواد دندان  
تلفن: ۸۸۰۲۱۶۶۹ نشانی الکترونیک: f.s.tabatabaei@gmail.com

## مقدمه

الگوی اصلی در درمان مشکلات دندانی، خارج ساختن بافت‌های تخریب شده و جایگزین ساختن آن با مواد مصنوعی می‌باشد. اما تعداد بسیار کمی از این مواد، خصوصیات فیزیکی و شیمیایی نسبتاً مشابه با دندان طبیعی را داشته و غالباً از نظر مکانیکی دچار شکست می‌شوند. علاوه بر این زیست سازگاری بسیاری از این مواد مورد بحث می‌باشد. امروزه علم مهندسی بافت (Tissue engineering) مشخص ساخته است که به جای استفاده از مواد مصنوعی، می‌توان اقدام به رژنراسیون (Regeneration) دندان‌ها نمود (۱). در واقع می‌توان با استفاده از این علم، علاوه بر درمانی آتروماتیک و با طول عمر بیشتر، اقدام به جایگزینی بافت‌هایی نمود که در اثر بیماری‌هایی مانند سرطان و بیماری‌های پریدونتال تخریب شده و یا به طور مادرزادی وجود نداشته‌اند (۲). در دندانپزشکی این امید وجود دارد که بتوان بافت‌هایی مانند استخوان آلوئولار، لیگامان پریدونتال، مینا، عاج و حتی دندان کامل را بازسازی نمود. بدون شک اولین قدم در این مسیر آشنایی کامل با بیولوژی و نحوه تکامل جنینی بافت‌های مورد نظر می‌باشد (۳).

Langer و همکاران مهندسی بافت را به عنوان یک شاخه بین رشته‌ای تعریف نمودند که اصول مهندسی و علم حیات را در کنار هم برای تکامل اجزاء بیولوژیکی که باید ترمیم شده یا بهبود یابند، به کار می‌برد (۴). مهندسی بافت، بر سه جزء اصلی بافت‌های بیولوژیک، یعنی سلول‌های بنیادی بالغ، فاکتورهای رشد و داربست ماتریکس خارج سلولی استوار است (۵).

به طور کلی، سلول‌های بنیادی، سلول‌های کلونوژنیکی (Clonogenic Cells) هستند که قادر به تقسیم خود به خودی و تمایز به سلول‌های رده‌های مختلف می‌باشند. سلول‌های بنیادی به دو دسته سلول‌های جنینی و بالغ قابل تقسیم هستند. سلول‌های بنیادی بالغ، در بافت‌های مختلف وظیفه نوسازی و بازسازی این بافت‌ها را برعهده دارند (۶). در دندان، علاوه بر جداسازی سلول‌های بنیادی پالپ از دندان عقل (DPSCs (Dental Pulp Stem Cells)) منابع دیگری از سلول‌های بنیادی نیز ذکر شده‌اند که عمدتاً عبارتند از: سلول‌های بنیادی جدا شده از دندان‌های شیری افتاده (SHEDs)، سلول‌های بنیادی پایلای آپیکال (SCAP) و سلول‌های بنیادی جرم

دندان (۷-۱۰). تحقیقات اخیر نشان داده است که سلول‌های بنیادی بافت‌های دیگری مانند مغز استخوان، بافت چربی و اندومترיום نیز توانایی تمایز به ادنتوبلاست‌ها یا سلول‌های سازنده دندان را دارا می‌باشند (۱۱-۱۳). این سلول‌ها، امیدهای فراوانی را برای پزشکی رژنراتیو در آینده و به خصوص دندانپزشکی رژنراتیو ایجاد نموده‌اند (۱۴). علاوه بر سلول‌های بنیادی، دو جزء کلیدی دیگر مهندسی بافت داربست‌ها و مولکول‌های پیام‌رسان می‌باشند. داربست‌ها، که امروزه به دو دسته اصلی داربست‌های طبیعی و مصنوعی تقسیم می‌شوند، در واقع نقشی مانند ماتریکس خارج سلولی ایفا کرده و به عنوان حاملی برای فاکتورهای رشد عمل می‌کنند که بسته به نوع بافتی که باید بازسازی شود، تنوع فراوانی در این فاکتورها وجود دارد (۱۵،۱۶).

در این مقاله با توجه به شاخه‌های تخصصی مختلف دندانپزشکی، کاربرد مهندسی بافت در این شاخه‌ها مورد مرور و بازبینی قرار می‌گیرد.

## ۱- پریدونتولوژی

پریدونتیت، بیماری التهابی است که از نظر بالینی با از دست رفتن بافت‌هایی مانند لیگامان پریدونتال و استخوان آلوئولار همراه است (۱۷). درمان این بیماری تاکنون با شیوه‌های مختلفی مانند جراحی، گرافت‌ها، فاکتورهای رشد و مامبران‌های مختلف انجام شده است. اخیراً جمعیتی از سلول‌های بنیادی در لیگامان پریدونتال شناسایی شده‌اند (۱۸،۱۹). این سلول‌ها، که سلول‌های بنیادی لیگامان پریدونتال نامیده شده‌اند (PDLSCs)، در محیط آزمایشگاهی توانایی تمایز به استئوبلاست‌ها و سمیتوبلاست‌ها را از خود نشان داده و در مطالعات *in vivo* نیز توانسته‌اند به بافت‌های سمتموم و لیگامان پریدونتال تبدیل شوند (۱۴،۲۰). این سلول‌ها در لیگامان پریدونتال موش و گوسفند نیز شناسایی شده و توانایی تمایز آنها به سلول‌های عصبی نیز مورد بررسی قرار گرفته است (۲۰،۲۱). علاوه بر این مطالعات نشان داده‌اند که فریز نمودن این سلول‌ها بر توانایی و خصوصیات آنها تاثیر نگذاشته و بنابراین بانک نمودن این سلول‌ها یک ضرورت بالینی به شمار می‌آید (۲۲). یکی از کاربردهای مهندسی بافت در بازسازی پریدونشیوم، داخل نمودن سلول‌های بنیادی و سیگنال‌ها بر روی داربست و ایمپلنت نمودن آن در ناحیه آسیب است. مطالعات نشان داده است که ایمپلنت نمودن داربست سرامیکی حاوی سلول‌های لیگامان پریدونتال در موش، منجر به تشکیل سمتموم و لیگامان پریدونتال شده

حرکت سلول‌ها به سمت بافت‌های دیگر، استفاده از داربست ضروری به نظر می‌رسد. در سال ۲۰۰۸، Cordeiro و همکاران با تزریق مستقیم داربست‌های حاوی سلول‌های بنیادی پالپ دندان‌های شیری (SHED) و سلول‌های اندوتلیالی به داخل کانال ریشه دندان، موفق به تشکیل ساختاری مشابه پالپ دندان شدند (۳۱).

شیوه دیگر به صورت خارج بدنی (ex vivo) می‌باشد. در این روش سلول‌های بنیادی در حضور سیگنال‌های لازم بر روی داربست رشد و تمایز یافته و سپس در داخل کانال ریشه ایمپلنت می‌شوند. هر یک از این تکنیک‌ها، دارای مزایا و محدودیت‌هایی است که می‌بایست از طریق تحقیقات بالینی و علوم پایه تعریف شوند.

در مهندسی بافت پالپ دندان، می‌توان به جای استفاده از داربست‌های پلیمری طبیعی و مصنوعی ذکر شده، از داربست‌های نرمی مانند هیدروژل‌ها نیز استفاده نمود. این داربست‌ها، به صورت سرنگی بوده و قابلیت تزریق در داخل کانال دندان را دارند (۳۲). یکی دیگر از کاربردهای احتمالی سلول‌های بنیادی در اندودنتیکس، در آپکسوژنیز و آپکسیفیکاسیون می‌باشد. دندان‌های دایمی نابالغ، معمولاً دارای منابعی غنی از سلول‌های بنیادی و عروق خونی هستند که می‌توان از این سلول‌ها برای آپکسوژنیز استفاده نمود (۳۳).

از مشکلات اساسی در مهندسی بافت پالپ دندان، بازسازی عروق و اعصاب پالپ است. پالپ، بافتی غنی از اعصاب است که همراه با عروق خونی از طریق سوراخ آپیکال وارد پالپ می‌شوند. این اعصاب نقش‌های متعددی در پالپ داشته و رژنراسیون آنها در پالپ ضروری به نظر می‌رسد. امروزه مشخص شده است که اعضای از خانواده BMP در ایجاد عصب (Neurogenesis) نقش دارند (۳۴). همچنین اهمیت حضور سلول‌های اندوتلیالی و فاکتور VEGF نیز برای رگ‌زایی نشان داده شده است (۳۵).

لازم به ذکر است که موفقیت درمان‌های اندودنتیکس رژنراتیو، وابسته به توانایی محققین در ایجاد تکنیکی است که به کمک آن دندانپزشک بتواند در کلینیک یا مطب خود، بافت پالپ فانکشنالی را در کانال تمیز شده و شکل یافته ایجاد نماید.

### ۳- جراحی فک و دهان و صورت

کاربرد مهندسی بافت در جراحی دهان شامل شاخه‌های متعددی است که در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته است (۳۶، ۳۷).

است (۲۲). همچنین، ترانس‌پلنت نمودن سلول‌های بنیادی مغز استخوان در ناحیه آسیب کلاس III در سگ، منجر به بازسازی لیگامان، سمتموم و استخوان آلوئولار شده است (۲۳). اخیراً گزارش شده است که سلول‌های بنیادی ناحیه پایلای آپیکال ریشه، در ترکیب با سلول‌های بنیادی لیگامان، می‌توانند منجر به تشکیل ساختارهای پرپودنشیوم شوند (۱۰). مطالعات مختلف، امکان کاربرد مهندسی بافت را در درمان بیماری‌های پرپودنتال مورد توجه قرار داده‌اند (۲۴). یکی دیگر از شیوه‌های کاربرد مهندسی بافت در پرپودنتولوژی، استفاده از ژن درمانی است (۲۵). در این شیوه سلول‌های بنیادی به وسیله آدنووایروس‌های حاوی فاکتور رشد، ترانسفکت شده و در ناحیه آسیب قرار می‌گیرند (۲۶). مطالعات متعددی، استفاده از ژن درمانی را جهت بازسازی پرپودنشیوم گزارش نموده‌اند (۲۷-۲۹).

بدون شک جهت بازسازی موفق پرپودنشیوم با استفاده از مهندسی بافت، اطلاعات کاملی از روند سلولی و مولکولی تشکیل هر یک از بافت‌های پرپودنشیوم ضروری است. همچنین مکانیسم مطلوب تکثیر سلول‌ها و انتقال آنها به داربست، شرایط القا تمایز و احتمال موتاسیون ژنی در درازمدت باید مورد بررسی قرار گیرند.

### ۲- اندودنتیکس

هرساله میلیون‌ها دندان توسط درمان‌های کانال ریشه نجات می‌یابند. هرچند روش‌های درمانی جدید میزان بالایی از موفقیت را در بسیاری از شرایط ایجاد می‌کند، درمان ایده‌آل براساس رویکرد رژنراتیو خواهد بود که می‌تواند پس از خارج نمودن پالپ نکروز، دندان را با یک پالپ سالم جایگزین نموده و حیاتی دوباره در آن ایجاد نماید. اندودنتیکس رژنراتیو، به معنای ایجاد بافت برای جایگزینی بافت پالپ صدمه دیده یا نکروز شده می‌باشد. بافت پالپ دندان، حاوی سلول‌های بنیادی است که در پاسخ به فاکتورهای رشد مختلف، قابلیت تمایز به ادنتوبلاست‌ها را دارا می‌باشند. شیوه‌های مختلفی برای بازسازی پالپ وجود دارد (۳۰). یکی از این شیوه‌ها، استفاده از تزریق مستقیم سلول‌های بنیادی به داخل کانال ضدعفونی شده، پس از باز نمودن آپکس است (داخل بدنی in vivo). یکی از مشکلات بزرگ در این مسیر، یافتن منبعی از سلول‌های بنیادی است که قابلیت تمایز به انواع مختلف سلول‌های موجود در پالپ (فیبروبلاست، ادنتوبلاست، سلول‌های اندوتلیالی) را داشته باشد. همچنین به منظور جلوگیری از

### ۱-۳- مهندسی مفصل تمپورومانندیولار

مفصل تمپورومانندیولار، سیستم پیچیده‌ای است که می‌تواند در اثر تروما یا التهاب دچار اختلال شود. درمان‌های رایج موجود، غالباً باعث تشکیل بافت اسکار فیبروکارتیلاژی می‌شود که خصوصیات مکانیکی بافت غضروفی طبیعی را دارا نیست. مهندسی بافت این مفصل، نیازمند بازسازی دو جزء استخوان و غضروف می‌باشد. البته بازسازی غضروف، نسبت به استخوان مشکل‌تر است چراکه در اغلب مطالعات هر چند تمایز سلول‌های بنیادی به کندروسیت صورت می‌گیرد، اما بافت بازسازی شده، ساختار و فانکشن بافت طبیعی را دارا نمی‌باشد. فاکتورهای رشد متعددی در این مسیر شناسایی شده‌اند که می‌تواند در بازسازی مفصل نقش اساسی داشته باشند (۳۸).

در مطالعاتی در سال‌های ۲۰۰۴ و ۲۰۰۵ براساس تصاویر دقیق کامپیوتری انجام شد، داربستی از جنس پلی‌لاکتیک اسید و هیدروکسی آپاتیت (PLLAHA) طراحی شد که سلول‌های کندروسیت تمایز یافته و نیز سلول‌های فیبروبلاست لته که تحت تاثیر Ad.BMP7 قرار گرفته بودند، به این داربست منتقل شدند و سپس داربست به صورت زیر پوستی در بدن موش فاقد سیستم ایمنی ایمپلنت شد. ۴ هفته بعد، ساختارهای غضروف و استخوان با اینترفیس مشخص، قابل مشاهده بودند (۳۹). این مطالعه نشان داد که امکان مهندسی بافت مفصل تمپورومانندیولار وجود دارد، هرچند که در این مسیر، چالش‌های جدی نیز دیده می‌شود.

### ۲-۳- مهندسی بافت پوست و مخاط دهان

بازسازی پوست و مخاط دهان در بیمارانی که در اثر سوختگی، جراحی‌های بزرگ یا تروما قسمتی از بافت خود را از دست داده‌اند، دارای اهمیت فراوانی است. درمان‌های اولیه شامل گرافت‌های پوستی بود، اما به تدریج استفاده از لایه‌های اپی‌تلیالی کشت یافته از بیوپسی‌های کوچک نیز رایج گشت. پوست، اولین بافت مهندسی شده‌ای است که توسط FDA جهت استفاده‌های کلینیکی مورد پذیرش قرار گرفته است. تمامی محصولات پوستی بازسازی شده که از FDA اجازه تولید دارند، از سلول‌های مشتق از Foreskin نئوناتال تشکیل شده‌اند. این سلول‌ها توانایی پرولیفراسیونی دارند که می‌توانند سازنده ۸۰۰۰۰ متر محصول پوست نهایی باشند (۴۰).

مخاط دهان نیز مانند پوست از یک اپی‌تلیوم سنگفرشی مطبق

تشکیل شده است که لامینا پروپریا را می‌پوشاند. امروزه کشت چند لایه کراتینوسیت‌های لته با موفقیت‌هایی همراه بوده و می‌تواند برای آزمایشات زیست سازگاری و تحقیقات بیولوژی دهان مورد استفاده قرار گیرد (۴۱). محصولات تجاری مانند Keratinized stratified و SkinEthic's gingival epithelium و squamous epithelial products EpiOral<sup>TM</sup> در حال حاضر در دسترس می‌باشند.

### ۳-۳- مهندسی بافت غدد بزاقی

از دست رفتن فانکشن غدد بزاقی به دنبال اثرات نامطلوب دارویی، رادیوتراپی و بیماری‌های اتوایمیون مانند سندرم شوگرن گزارش شده است. کاهش جریان بزاق که با عنوان گزروستوما شناخته می‌شود، غالباً با پوسیدگی‌ها، عفونت‌های مخاطی و دیسفاژی همراه است. غدد بزاقی از چهار نوع سلول اپی‌تلیالی مشخص (آسینی، مجاری، بازال و میو اپی‌تلیال) تشکیل شده‌اند و شناسایی سلولی که بتواند به این سلول‌ها تمایز یابد، چالش بزرگی در مهندسی بافت به شمار می‌آید. در اولین مطالعات از سلول‌های اپی‌تلیالی مجاری غدد بزاقی که بر روی داربست PLLA کشت داده شدند، استفاده شد (۴۲). اما به تدریج مشخص گردید که این سلول‌ها توانایی Tight junctions نداشته و بنابراین نمی‌توانند باعث حرکت یک طرفه مایع بزاقی شوند (۴۳). امروزه سلول‌های پروژنیاتور اپی‌تلیالی غدد بزاقی شناسایی شده و امکان استفاده از آنها در مهندسی بافت مورد بررسی قرار گرفته است. سلول‌های بنیادی مغز استخوان موش نیز توانسته‌اند به سلول‌های آسینی تمایز یافته و آلفا آمیلاز را بیان کنند (۴۴).

در حال حاضر، استفاده از ژن درمانی برای بازسازی و تحریک بافت‌های بزاقی باقیمانده در بیماران سرطان سر و گردن که تحت رادیوتراپی قرار گرفته‌اند، به صورت Clinical trial در حال انجام است (۴۵).

### ۴-۳- ایمپلنت درمانی

امروزه استفاده از ایمپلنت به عنوان روشی استاندارد در دندانپزشکی مورد قبول است. موفقیت ایمپلنت‌های دندانی وابسته به قرار دادن آنها در استخوانی با دانسیته و حجم کافی است. یکی از مشکلات عمده در جراحی ایمپلنت آن است که در اغلب موارد، جراحان ایمپلنت با تحلیل زیاد استخوان آلوژولار مواجه هستند که در این شرایط نیاز به افزایش

رشد مختلفی شناسایی شده‌اند که یکی از مهم‌ترین آنها مسیر پیام‌رسانی Wnt است (۵۳).

با توجه به اینکه شکاف کام و لب نقضی مادرزادی است، کودکان اغلب بیماران ما را تشکیل می‌دهند. بنابراین نحوه استفاده از مهندسی بافت و کنترل آن در کودکان باید مورد مطالعات جدی‌تری قرار بگیرد.

#### ۴- ترمیمی

هدف از دندانپزشکی ترمیمی، بازسازی ساختارهای دندانی است که در اثر پوسیدگی‌ها از بین رفته‌اند. این ساختارها، شامل مینا و عاج دندان است که در حال حاضر توسط کامپوزیت، آمالگام یا پرسنل جایگزین می‌شوند. امروزه در مهندسی بافت بحث جایگزینی این بافت‌های آسیب دیده بوسیله بافت‌های طبیعی مطرح شده است (۵۴). تا به حال مطالعات حیوانی زیادی برای بازسازی عاج دندان انجام شده و با موفقیت همراه بوده است. در مطالعه انجام شده توسط Iohara و همکاران در سال ۲۰۰۴، ترانس پلنت نمودن پالپ اکسپوز شده با سلول‌های بنیادی پالپ دندان منجر به بازسازی عاج و تشکیل پل عاجی مناسبی گردید (۵۵). استفاده از انواع سلول‌های بنیادی جوانه دندانی، دندان‌های شیری، پالپ دندان دائمی و مغز استخوان نیز توانسته است منجر به ایجاد عاج دندان گردد (۱۴).

بازسازی مینای دندان به شیوه مهندسی بافت بسیار مشکل‌تر از بازسازی عاج دندان است، چراکه سلول‌های آمولوبلاست تشکیل دهنده مینا، پس از رویش دندان از بین می‌روند. به همین دلیل، برخلاف عاج، مینای آسیب دیده امکان ترمیم خود را ندارد. امروزه مشخص شده است که بعضی از سلول‌های اپی‌تلیال دهانی در شرایط مناسب، قابلیت تمایز به سلول‌های آمولوبلاست را دارند. Harada و همکاران در مطالعه‌ای که بر روی دندان‌های قدامی موش انجام دادند، با مشاهده رویش دائمی این دندان‌ها و تولید مداوم مینا در تمام طول زندگی این حیوان، موفق به شناسایی سلول‌های بنیادی اپی‌تلیالی در ناحیه سرویکال این دندان‌ها شدند (۵۶). همچنین مسیر پیام‌رسانی مولکولی که باعث تمایز سلول‌های بنیادی به آمولوبلاست می‌شود، شناسایی شده است که Notch pathway نامیده می‌شود. شناسایی این مسیر می‌تواند در القاء سلول‌های بنیادی مختلف به آمولوبلاست کمک‌کننده باشد. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۷ توسط Honda و همکاران (۵۷) انجام شد، سلول‌های ارگان مینایی

طول استخوان احساس می‌شود. تکنیک‌هایی که در حال حاضر در تحقیقات مختلف مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند شامل استفاده از انواع ممبران‌ها، اتوگرافت‌ها، گزینوگرافت‌ها و هیدروکسی آپاتیت می‌باشد (۴۶).

یکی از شیوه‌های جایگزین برای گرافت‌ها، استفاده از مهندسی بافت استخوان در نقایص استخوانی است (۴۷). در مطالعات مختلف از داربست‌های سرامیکی و فیبرینی برای تشکیل استخوان استفاده شده است. سرامیک‌های متخلخل به علت سرعت ناچیز تحلیل و نیز پلاستیسیته پایین، نتایج مطلوبی نشان ندادند (۴۸). اما فیبرین به علت خاصیت هموستاتیک، توانایی رگ‌زایی و بهبود سریع‌تر ناحیه و تشکیل استخوان و نیز خاصیت استئوکاندکتیو، ماده مناسبی به شمار می‌آید. این ماده، ترکیبی از فیبرینوژن و ترومبین بوده و از جهت زیست سازگاری، زیست تخریب‌پذیری و باند مناسب سلول‌ها به آن مورد تایید است (۴۹). همچنین پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) به عنوان یک فاکتور رشد موثر در مهندسی بافت استخوان شناخته شده است (۵۰). استفاده از هیدروژل‌ها برای پوشش دادن ایمپلنت‌ها، امکان کشت استئوبلاست‌ها بر روی ایمپلنت و استئواینترگریشن بهتر آن را فراهم می‌کند.

یکی از روش‌های موفقیت‌آمیز دیگر به منظور آزادسازی کنترل شده فاکتورهای رشد، سیستم‌های Drug delivery با استفاده از میکروسفرهای مختلف است (۵۱). میکروسفرهای پلی‌لاکتیکی که دارای فاکتورهای رشدی مانند TGF- $\beta$  یا IGF-1 هستند، با پوشش سطوح ایمپلنت‌ها توانسته‌اند نتایج موفقیت‌آمیزی را در افزایش استئواینترگریشن نشان دهند.

#### ۳-۵- شکاف کام

شکاف کام و لب، بیماری مادرزادی غالبی است که تقریباً در یک تا دو نفر از هر هزار تولد دیده می‌شود. رویکرد کنونی در درمان شکاف کام و لب، شامل جراحی و گرافت‌های استخوانی است که محدودیت‌هایی را در بر دارد (۵۲). مهندسی بافت می‌تواند به وسیله بازسازی استخوان و نیز بافت‌های نرم با استفاده از سلول‌های بنیادی، داربست‌ها و فاکتورهای رشد، به عنوان درمان جایگزین پذیرفته شود. امروزه مطالعات بر روی شناسایی سیستم پیام‌رسان مولکولی که منجر به این بیماری می‌شود، متمرکز شده است و در این مسیر، فاکتورهای

است. یکی از این مشکلات، شناسایی منبع مناسبی از سلول‌های بنیادی اپی‌تلیالی و مزانشیمی است که قادر به تمایز به کلیه ساختارهای دندان باشند. ابهام دیگر در چگونگی رویش دندان ایمپلنت شده است، چرا که فولیکول‌دندانی که نقش مهمی در رویش دندان‌ها دارد، در این شرایط غایب خواهد بود. یکی از ابهامات دیگر در نحوه ارتباط دندان ایمپلنت شده با عروق و اعصاب ناحیه آپیکال است. در نهایت، پاسخ‌های ایمنی به دندان ایمپلنت شده نیز تاکنون مورد بررسی جدی قرار نگرفته و مورد سوال است (۶۱).

### موانع پیش روی کاربرد مهندسی بافت در دندانپزشکی

سؤالات زیادی در زمینه تعیین بهترین منبع سلولی مهندسی بافت دندان ایجاد شده است که باید قبل از استفاده بالینی از این سلول‌ها، به این سوالات پاسخ داده شود (۶۲). تعیین بهترین نوع داربست از بین انواع مختلف داربست‌های طبیعی و مصنوعی و نیز نوع فاکتور رشد نیز چالش برانگیز است. علاوه بر این، احتمال رد ایمپلنت‌های سلولی و داربست‌ها توسط سیستم ایمنی و تومورزایی سلول‌ها نیز عنوان شده است. بررسی تطابق خصوصیات بیولوژیک (مانند aging) بافت ایمپلنت شده با بافت‌های اطراف نیز از مشکلات پیش رو می‌باشد.

### نتیجه‌گیری

هرچند که همانند مهندسی بافت در سایر اندام‌های بدن، چالش‌های بسیاری در مهندسی بافت‌های دهانی، پیش رو می‌باشد، اما با پیشرفت تحقیقات سلول‌های بنیادی، به نظر می‌رسد در آینده‌ای نه چندان دور، بافت‌های بازسازی شده توسط مهندسی بافت، جایگزین مواد مصنوعی امروزی خواهند شد. آنچه که در این عرصه حایز اهمیت است، لزوم به روزرسانی اطلاعات در جامعه دندانپزشکی در این زمینه و نیز اضافه نمودن این مبحث به مباحث آموزش دندانپزشکی است. امید است که با توجه به موقع به علوم جدیدی مانند مهندسی بافت، بتوانیم در آینده در این زمینه خودکفا باشیم.

(Enamel Organ Epithelial (EOE) cells) از دندان مولر سوم کوچک‌تر جدا شده و در ترکیب با سلول‌های پالپ دندان بر روی اسفنج کلاژنی قرار گرفتند. بعد از ۴ هفته، ساختارهای عاج و مینا تشکیل شده بودند. همچنین در مطالعه‌ای دیگر در سال ۲۰۰۶، Hu و همکاران موفق به تمایز سلول‌های بنیادی مغز استخوان به آمولوبلاست‌ها شدند (۵۸). در این مطالعه از ترکیب سلول‌های بنیادی مغز استخوان و سلول‌های اپی‌تلیالی‌دندانی جنینی و نیز مزانشیم‌دندانی استفاده شد.

### ۵- پروستودنتیکس

امروزه جایگزینی دندان‌های از دست رفته با استفاده از دنچر و یا در بهترین حالت به کمک ایمپلنت انجام می‌شود که هر چند درمان موفق‌تری به شمار می‌آید، اما با مشکلات فراوانی همراه است. یکی از اهداف دراز مدت محققین، بازسازی کامل دندان و فک است. این امر نیازمند تمایز بافت‌های مختلفی مانند مینا، عاج، پالپ، سمتموم و تشکیل لیگامان پریودنتال با استفاده از مولکول‌های پیام‌رسان مختلف می‌باشد.

در سال ۲۰۰۲، در تحقیقاتی که توسط Young و همکاران انجام شد، ایمپلنت سوسپانسیون سلولی جدا شده از فولیکول دندان مولر سوم کوچک‌تر هندی، در داخل اومنوم موش فاقد سیستم ایمنی، منجر به تشکیل بافتی مشابه دندان، با کلیه ساختارهای دندان‌گردید (۵۹). اما متأسفانه این بافت، به دندان بالغ کاملاً تکامل یافته شباهتی نداشت. تحقیق مشابهی نیز با استفاده از سلول‌های بنیادی مغز استخوان و سلول‌های اپی‌تلیوم دهان جنین موش، منجر به نتایج مشابهی گردید (۱۱).

امروزه بازسازی دندان کامل بر دو رویکرد استوار است: یکی از این رویکردها، شامل تشکیل دندان نابالغ در آزمایشگاه و ایمپلنت نمودن آن در بدن موجود زنده است. درحالی‌که براساس رویکرد دوم، سلول‌های بنیادی کاشته شده بر روی داربست می‌توانند از همان ابتدا در بدن ترانسپلنت شده و به ساختارهای دندان‌دانی تبدیل شوند (۶۰). در حال حاضر مشکلات متعددی در راه بازسازی کامل ساختار دندان موجود

### منابع:

- 1- Earthman JC, Sheets CG, Paquette JM, Kaminishi RM, Nordland WP, Keim RG, et al. Tissue engineering in dentistry. Clin Plast Surg. 2003;30(4):621-39.
- 2- Baum BJ, Mooney DJ. The impact of tissue engineering on dentistry. J Am Dent Assoc. 2000;131(3):309-18.
- 3- Kaigler D, Mooney D. Tissue engineering's impact on dentistry. J Dent Educ. 2001;65(5):456-62.
- 4- Langer R, Vacanti JP, Vacanti CA, Atala A, Freed LE, Vunjak-Novakovic G. Tissue engineering: biomedical applications. Tissue Eng. 1995;1(2):151-61.

- 5- Zhang YD, Chen Z, Song YQ, Liu C, Chen YP. Making a tooth: growth factors, transcription factors, and stem cells. *Cell Res.* 2005;15(5):301-16.
- 6- Minguell JJ, Erices A, Conget P. Mesenchymal stem cells. *Exp Biol Med.* 2001;226(6):507-20.
- 7- Balic A, Aguila HL, Caimano MJ, Francone VP, Mina M. Characterization of stem and progenitor cells in dental pulps of erupted and unerupted murine molars. *Bone.* 2010;46(6):1639-51.
- 8- Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey P, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(25):13625-30.
- 9- Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher L, Robey P, et al. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(10):5807-12.
- 10- Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo B, Zhang C, et al. Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. *PLoS One.* 2006;1:e79.
- 11- Li ZY, Chen L, Liu L, Lin YF, Li SW, Tian WP. Odontogenic potential of bone marrow mesenchymal stem cells. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(3):494-500.
- 12- Wu L, Zhu F, Wu Y, Lin Y, Nie X, Jing W, et al. Dentin sialophosphoprotein-promoted mineralization and expression of odontogenic genes in adipose-derived stromal cells. *Cells Tissues Organs.* 2008;187(2):103-112.
- 13- Ai J, Tabatabaei FS, Jafarzadeh Kashi TS. Human endometrial adult stem cells may differentiate into odontoblast cells. *Hypothesis.* 2009;7(1):e6.
- 14- Shi S, Bartold PM, Miura M, Seo BM, Robey PG, Gronthos S. The efficacy of mesenchymal stem cells to regenerate and repair dental structures. *Orthod Craniofac Res.* 2005;8(3):191-9.
- 15- Kaigler D, Cirelli JA, Giannobile WV. Growth factor delivery for oral and periodontal tissue engineering. *Expert Opin Drug Deliv.* 2006;3(5):647-62.
- 16- Boccaccini AR, Blaker JJ. Bioactive composite materials for tissue engineering scaffolds. *Expert Rev Med Devices.* 2005;2(3):303-17.
- 17- Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet.* 2005;366(9499):1809-20.
- 18- Seo BM, Miura M, Gronthos S, Mark Bartold PM, Batouli S, Brahim J, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet.* 2004;364(9429):149-155.
- 19- Lin NH, Gronthos S, Bartold PM. Stem cells and periodontal regeneration. *Aust Dent J.* 2008;53(2):108-21.
- 20- Gronthos S, Mrozik K, Shi S, Bartold PM. Ovine periodontal ligament stem cells isolation, characterization, and differentiation potential. *Calcif Tissue Int.* 2006;79(5):310-7.
- 21- Techawattanawisal W, Nakahama K, Komaki M, Abe M, Takagi Y, Morita I. Isolation of multipotent stem cells from adult rat periodontal ligament by neurosphere-forming culture system. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;357(4):917-23.
- 22- Seo BM, Miura M, Sonoyama W, Coppe C, Stanyon R, Shi S. Recovery of stem cells from cryopreserved periodontal ligament. *J Dent Res.* 2005;84(10):907-12.
- 23- Kawaguchi H, Hirachi A, Hasegawa N, Iwata T, Hamaguchi H, Shiba H, et al. Enhancement of periodontal tissue regeneration by transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells. *J Periodontol.* 2004;75(9):1281-7.
- 24- Tabatabaei FS, Jafarzadeh Kashi TS, Ai J. Stem cells therapy: Innovative treatment of periodontal diseases. Presented at 9<sup>th</sup> annual congress of Iranian Academy of Periodontology. Tehran, Iran;2009.
- 25- Tabatabaei F. Gene therapy for tissue engineering in regenerative dentistry. Presented at 11<sup>th</sup> Iranian genetics congress. Tehran, Iran;2010.
- 26- Ramseier CA, Abramson ZR, Jin Q, Giannobile WV. Gene therapeutics for periodontal regenerative medicine. *Dent Clin North Am.* 2006;50(2):245-63.
- 27- Jin QM, Anusaksathien O, Webb SA, Rutherford RB, Giannobile WV. Gene therapy of bone morphogenetic protein for periodontal tissue engineering. *J Periodontol.* 2003;74(2):202-13.
- 28- 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(6):815-23.
- 29- Zhang Y, Cheng X, Wang J, Wang Y, Shi B, Huang C, et al. Novel chitosan/collagen scaffold containing transforming growth factor-[beta] 1 DNA for periodontal tissue engineering. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;344(1):362-9.
- 30- Tabatabaei F, Jafarzadeh Kashi T. Revolution in the future endodontic treatment procedures with stem cells. Presented at 13<sup>th</sup> Annual congress of Iranian association of endodontists. Mashhad, Iran;2010.
- 31- Cordeiro MM, Dong Z, Kaneko T, Zhang Z, Miyazawa M, Shi S, et al. Dental pulp tissue engineering with stem cells from exfoliated deciduous teeth. *J Endod.* 2008;34(8):962-9.
- 32- Dobie K, Smith G, Sloan AJ, Smith AJ. Effects of alginate hydrogels and TGF-beta 1 on human dental pulp repair in vitro. *Connect Tissue Res.* 2002;43(2-3):387-90.
- 33- Friedlander LT, Cullinan MP, Love RM. Dental stem cells and their potential role in apexogenesis and apexification. *Int Endod J.* 2009;42(11):955-62.
- 34- Mabie PC, Mehler MF, Kessler JA. Multiple roles of bone morphogenetic protein signaling in the regulation of cortical cell number and phenotype. *J Neurosci.* 1999;19(16):7077-88.
- 35- Roberts-Clark DJ, Smith AJ. Angiogenic growth factors in human dentine matrix. *Arch Oral Biol.* 2000;45(11):1013-6.
- 36- Risbud MV, Shapiro IM. Stem cells in craniofacial and dental tissue engineering. *Orthod Craniofac Res.* 2005 ;8(2):54-9.
- 37- Mao JJ, Giannobile WV, Helms JA, Hollister SJ, Krebsbach PH, Longaker MT, et al. Craniofacial tissue engineering by stem cells. *J Dent Res.* 2006;85(11):966-79.
- 38- Alhadlaq A, Mao JJ. Tissue-engineered neogenesis of human-shaped mandibular condyle from rat mesenchymal stem cells. *J Dent Res.* 2003;82(12):951-6.
- 39- Schek RM, Taboas JM, Segvich SJ, Hollister SJ, Krebsbach

- PH. Engineered osteochondral grafts using biphasic composite solid free-form fabricated scaffolds. *Tissue eng.* 2004; 10(9-10):1376-85.
- 40- Naughton GK. From lab bench to market: critical issues in tissue engineering. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;961:372-85.
- 41- Izumi K, Terashi H, Marcelo CL, Feinberg SE. Development and characterization of a tissue-engineered human oral mucosa equivalent produced in a serum-free culture system. *J Dent Res.* 2000;79(3):798-805.
- 42- Vag J, Byrne EM, Hughes DH, Hoffman M, Ambudkar I, Maguire P, et al. Morphological and functional differentiation of HSG cells: role of extracellular matrix and trpc 1. *J Cell Physiol.* 2007;212(2):416-23.
- 43- Aframian DJ, Tran SD, Cukierman E, Yamada KM, Baum BJ. Absence of tight junction formation in an allogeneic graft cell line used for developing an engineered artificial salivary gland. *Tissue eng.* 2002;8(5):871-8.
- 44- Lin CY, Lee BS, Liao CC, Cheng WJ, Chang FM, Chen MH. Transdifferentiation of bone marrow stem cells into acinar cells using a double chamber system. *J Formos Med Assoc.* 2007;106(1):1-7.
- 45- Baum BJ, Zheng C, Cotrim AP, Goldsmith CM, Atkinson JJ, Brahim JS, et al. Transfer of the AQP1 cDNA for the correction of radiation-induced salivary hypofunction. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1758(8):1071-7.
- 46- Pinasco MR, Natali A, Loria P, Bolla M, Hagege FJ. *Integrated biomaterials science.* 1<sup>st</sup> ed. New York: Springer; 2002:601-54.
- 47- Tabatabaei F. *Tissue Engineering Applications in Oral Implant Surgery.* Presented at the VI<sup>th</sup> international congress Iranian Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. Tehran, Iran;2010.
- 48- Boo JS, Yamada Y, Okazaki Y, Hobino Y, Okada K, Hata K, et al. Tissue-engineered bone using mesenchymal stem cells and a biodegradable scaffold. *J Craniofac Surg.* 2002; 13(2):231-9.
- 49- Isogai N, Landis WJ, Mori R, Gotoh Y, Gerstenfeld LC, Upton J, et al. Experimental use of fibrin glue to induce site-directed osteogenesis from cultured periosteal cells. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105(3):953-63.
- 50- Hibi H, Yamada Y, Kagami H, Ueda M. Distraction osteogenesis assisted by tissue engineering in an irradiated mandible: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2006;21(1):141-7.
- 51- Tabatabaei FS, Jafarzadeh Kashi TS, Ai J. Biomaterials for drug delivery in dental tissue engineering. Presented at 4<sup>th</sup> Iranian controlled release conference. Zanjan, Iran;2009.
- 52- Robin NH, Baty H, Franklin J, Guyton FC, Mann J, Woolley AL, et al. The multidisciplinary evaluation and management of cleft lip and palate. *South Med J.* 2006;99(10):1111-20.
- 53- Juriloff DM, Harris MJ, McMahon AP, Carroll TJ, Lidral AC. Wnt9b is the mutated gene involved in multifactorial nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in A/WySn mice, as confirmed by a genetic complementation test. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006;76(8):574-9.
- 54- Tabatabaei FS, Jafarzadeh Kashi TS, Ai J. Teeth tissue engineering as a new field of science: impact on restorative dentistry. Presented at 9<sup>th</sup> international congress of Iranian association of restorative dentistry. Tehran, Iran; 2009.
- 55- Iohara K, Nakashima M, Ito M, Ishikawa M, Nakasima A, Akamine A. Dentin regeneration by dental pulp stem cell therapy with recombinant human bone morphogenetic protein 2. *J Dent Res.* 2004;83(8):590-5.
- 56- Harada H, Kettunen P, Jung H, Mustonen T, Wang Y, Thesleff I. Localization of putative stem cells in dental epithelium and their association with Notch and FGF signaling. *J Cell Biol.* 1999;147(1):105-20.
- 57- Honda M, Tsuchiya S, Sumita Y, Sagara H, Ueda M. The sequential seeding of epithelial and mesenchymal cells for tissue-engineered tooth regeneration. *Biomaterials.* 2007;28(4):680-9.
- 58- Hu B, Unda F, Bopp-Kuchler S, Jimenez L, Wang XJ, Haikel Y, et al. Bone marrow cells can give rise to ameloblast-like cells. *J Dent Res.* 2006;85(5):416-21.
- 59- Young C, Abukawa H, Asrican R, Ravens M, Troulis M, Kaban L, et al. Tissue-engineered hybrid tooth and bone. *Tissue Eng.* 2005;11(9-10):1599-610.
- 60- Murray PE, García-Godoy F. The outlook for implants and endodontics: a review of the tissue engineering strategies to create replacement teeth for patients. *Dent Clin North Am.* 2006;50(2):299-315.
- 61- Tabatabaei FS. Teeth tissue engineering: A prospect alternative to dentures. Presented at 10<sup>th</sup> international congress of Iranian association of prosthodontists. Tehran, Iran;2011.
- 62- Yu J, Shi J, Jin Y. Current approaches and challenges in making a bio-tooth. *Tissue Eng.* 2008;14(3):307-19.